



PARAMETERIDENTIFIKATION IM DELTA-NOTCH SIGNALWEG DURCH OPTIMALE STEUERUNG

BACHELORARBEIT
zur Erlangung des akademischen Grades
BACHELOR OF SCIENCE

Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Fachbereich Mathematik und Informatik
Institut für Numerische und Angewandte Mathematik

Betreuung:
Prof. Dr. Benedikt Wirth

Eingereicht von:
Tamara Gunhild Großmann

Münster, 15. September 2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Biologische Grundlagen	3
2.1. Angiogenese	3
2.2. Der Delta-Notch-Signalweg	4
3. Mathematische Grundlagen	6
3.1. Modellierung von Reaktionen	6
3.2. Theorie zur Optimalen Steuerung	8
3.2.1. Optimierungsproblem	8
3.2.2. Optimalitätsbedingung	9
3.2.3. Optimierungsmethoden	12
4. Die Anwendung auf den Delta-Notch Signalweg	18
4.1. Mathematische Modellierung des Delta-Notch Signalwegs	18
4.2. Optimierung des Modells	21
4.2.1. Optimierungsproblem	21
4.2.2. Optimalitätsbedingung	22
4.2.3. Optimierungsmethode	26
5. Fazit	30
A. MATLAB Code	32
Literatur	39

1. Einleitung

Tumore sind Gewebewucherungen. Genauso wie in anderem Gewebe des Körper brauchen die Zellen Sauerstoff zum Wachsen. Dementsprechend entstehen bei Tumoren ab einem Durchmesser von etwa 1 mm neue Blutgefäße [11]. Eine krankhafte Entstehung neuer Blutbahnen wie bei diesen Gewebewucherungen führt jedoch zu verschlungenen und undichten Blutgefäßen. Das fördert ein erhöhtes Metastasenpotential [3].

Ein Netzwerk an Blutbahnen, welches die Sauerstoffzufuhr zu den Organen und Zellen sichert, formt sich während der Embryogenese, einem Teil der frühen körperlichen Entwicklung. Dafür werden sogenannte Endzellen ausgewählt, die von alten Blutgefäßen aussprossen um neue zu formen, auch Angiogenese genannt. Die Auswahl dieser Zellen findet über den Delta-Notch Signalweg, eine Zell-Zell Interaktion, statt. Er ist von dem Zusammenspiel bestimmter Proteine und Rezeptoren in benachbarten Zellen abhängig. Diese Mechanismen laufen auch bei der Wundheilung sowie der Neubildung von Blutgefäßen für Tumore ab [11]. Die Erkenntnisse der Forschung zum Delta-Notch Signalweg können somit bei der Behandlung helfen.

Eine Minderung der Sauerstoffzufuhr durch die Hemmung der Angiogenese kann das Wachstum der Gewebewucherungen verlangsamen [11]. Auch für andere Erkrankungen, die auf der Neubildung von Blutgefäßen beruhen, wie beispielsweise die diabetische Retinopathie, eine Schädigung der Netzhaut [8], kann die Erforschung des Delta-Notch Signalwegs neue Erkenntnisse liefern [3]. Der Prozess der Endzellen, die in der Angiogenese eine Sprossung beginnen, wurde in den ersten Ansätzen 1996 von Kurz u.a. entdeckt [12]. Zusätzlich zu biologischen Studien wurden mathematische Modelle genutzt, um mit Hilfe von numerischer Simulation das Verhalten von Blutgefäßen zu erforschen. Somit stellten beispielsweise J.R. Collier u.a. [4] ein generelles mathematisches Modell der lateralen Inhibition im Delta-Notch Signalweg auf. Sie untersuchten die Muster der Zellen und stellten fest, dass für eine große Vielfalt von Rand- und Anfangsbedingungen ein feinkörniges Muster, ähnlich dem in Lebewesen, entsteht. Auch K. Bentley, H. Gerhardt und P.A. Bates [3] modellierten den Delta-Notch Signalweg. Sie erhielten dadurch Aufschluss über den Effekt eines bestimmten Proteins auf die Angiogenese.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Delta-Notch Signalweg in ein mathematische Modell zu übersetzen und mit Hilfe numerischer Simulation Einblick in die Zusammenhänge der Proteine und Rezeptoren zu erhalten. Dabei wollen wir den Ansatz der optimalen Steuerung nutzen. Wir werden eine Reihe von fünf Zellen betrachten und durch numerische Verfahren, wie der projizierten Gradientenmethode, die Level an aktiven Proteinen und Rezeptoren und ihr Verhältnis zueinander

erhalten, sodass die dritte Zelle eine Endzelle wird.

In Kapitel 2 führen wir zunächst die biologischen Grundlagen ein und erläutern die genauen Vorgänge im Delta-Notch Signalweg. Darauffolgend behandelt Kapitel 3 die Theorie der optimalen Steuerung nach M.Hinze u.a. [6]. Darüber hinaus wird in diesem Kapitel auf die Modellierung von Reaktionsgleichungen eingegangen. Im letzten Teil wenden wir diese Theorie auf den Delta-Notch Signalweg für eine Reihe von fünf Zellen an. Mit Hilfe der Implementierung des numerischen Verfahrens zur optimalen Steuerung ziehen wir abschließend Rückschlüsse auf die Zusammenhänge der Proteine und Rezeptoren.

2. Biologische Grundlagen

Der Delta-Notch Signalweg ist ein Teil des Prozesses, der zur Entstehung von Blutgefäßen aus bereits vorhandenen führt. Dieser ist essentiell in der Embryogenese, einem Teil der Entwicklung von Lebewesen, um eine ordnungsgemäße Sauerstoffzufuhr für die Zellen zu garantieren [11]. Für ein besseres Verständnis des Signalweges, den wir später mathematisch modellieren werden, erläutert dieses Kapitel zunächst einige Grundlagen der molekularen Biologie, insbesondere der Entstehung von Blutgefäßen.

2.1. Angiogenese

In der Embryogenese bilden sich erste Ansätze von Blutgefäßen durch das Wachstum und die Vermehrung sogenannter Endothelzellen. Diese kleiden die innere Wand von Blutgefäßen aus, die aus mehreren Schichten besteht. Unter dem Begriff Angiogenese versteht man das Wachsen von neuen Blutgefäßen durch Aussprossung aus bereits vorhandenen [1]. Diese Sprossen werden von je einer Endzelle angeführt. Die Endzellen bilden lange, dünne, fadenförmige Vorsprünge, sogenannte Filopodia, die ausfahren und sich zurückziehen können. Folglich wird der Verlauf der Aussprossung durch die Filopodia bestimmt, indem sie in Richtung der höchsten Konzentration des vaskulären Endothel-Wachstumsfaktors ausfahren und wachsen [3].

Der vaskuläre Endothel-Wachstumsfaktor oder VEGF besteht aus sechs Proteinen und drei Rezeptoren. Dabei haben das Protein VEGF-A und der Rezeptor VEGFR-2 von diesen die wichtigste Funktion in der Angiogenese [12][7]. Ferner können Endothelzellen, an die sich VEGF-A anbindet, Sprossung selbstständig organisieren [12]. Auf die Endzelle folgen ein bis zwei Stielzellen. Im Gegensatz zu Endzellen können diese sich teilen [1]. Die Auswahl einer Endothelzelle als End- oder Stielzelle findet über den Delta-Notch Signalweg, einer lateralen Inhibition von benachbarten Zellen, statt. Nach der Fusion von Endzellen teilen sich die Stielzellen und verlängern den Spross [3]. Treffen zwei Sprosse aufeinander, so können diese sich verbinden unter der Voraussetzung, dass sie die gleichen Gene und Oberflächeneigenschaften besitzen, die sie als arterielle und venöse Blutgefäße unterscheiden [1]. Es entsteht ein System an Blutbahnen.

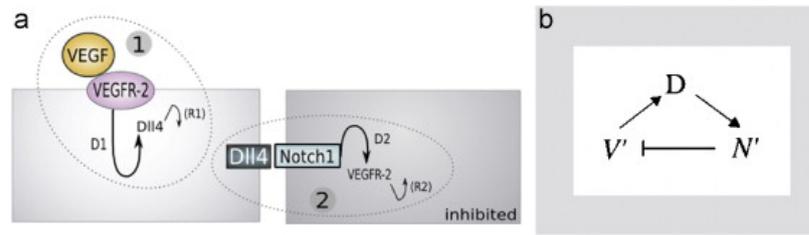


Abbildung 2.1.: (a) Der Signalweg in der Auswahl der Endzellen. D1, D2, R1 und R2 sind Verzögerungen. (b) Der Delta-Notch Signalweg als Rückkopplungsschleife. Aktives VEGFR-2 (V') induziert Dll4 (D), welches das aktive Notch (N') in der Nachbarzelle erhöht und damit zu einer VEGFR-2 Inhibition führt. (entnommen [3])

2.2. Der Delta-Notch-Signalweg

Der Delta-Notch Signalweg ist eine Zell-Zell Interaktion. Das heißt es besteht ausschließlich zwischen benachbarten Zellen eine Wechselwirkung. Diese ist eine laterale Inhibition, in der eine Endothelzelle ihre Nachbarzelle hemmt. Dabei spielt der Rezeptor für laterale Inhibition, Notch, eine wichtige Rolle [4]. Im Delta-Notch Signalweg (vgl. Abbildung 2.1) aktiviert die Anbindung des Proteins VEGF-A an eine Endothelzelle den Rezeptor VEGFR-2. Dieser wiederum bewirkt eine Hochregulierung des transmembranen Bindungsproteins Delta-like 4 (Dll4). Dadurch findet eine Aktivierung des Rezeptors Notch in den Nachbarzellen statt. Infolge des verstärkten aktiven Notch in den Nachbarzellen entsteht dort eine Verringerung der Rezeptoren VEGFR-2. Es kann somit weniger VEGF-A anbinden und die Nachbarzelle wird inhibiert [3]. Es werden demnach kleine Unterschiede in Proteinleveln durch den Delta-Notch Signalweg verstärkt, denn je mehr eine Zelle inhibiert wird, desto weniger kann sie andere Zellen inhibieren [4]. Hohe Level an Dll4 und gleichzeitig niedrige Level an aktivem Notch in einer Zelle sind charakteristisch für Endzellen. Hingegen sind Endothelzellen mit geringem Dll4 und einem hohen Level an aktivem Notch zumeist Stielzellen [7].

Der Einfluss von Dll4 und Notch auf die Auswahl zu End- oder Stielzellen wurde durch Beobachtungen an Mausretina und Zebrafischen deutlich. Durch ihre transparenten Strukturen sind sie besonders dafür geeignet. So wurde festgestellt, dass der Verlust oder ein Mangel an Notch zu wesentlich mehr Endzellen führt [3]. Außerdem sind Hyperangiogenese mit erhöhter Vermehrung und Wanderung der Endothelzellen sowie nicht funktionsfähigen Blutgefäßen zu beobachten. Der Rezeptor Notch inhibiert und koordiniert also Angiogenese [10]. Damit ist der Delta-Notch Signalweg unverzichtbar für eine ausbalancierte und gleichmäßige Aussprossung [12].

Angesichts dieser Rückkopplungsschleife entsteht ein alternierendes Muster der Zellschicksale, das sogenannte Salz-Pfeffer Muster (vgl. Abbildung 2.2). Auf Grund der lateralen Inhibition können keine zwei Endzellen nebeneinander sein, da selbst der kleinste Unterschied in Proteinleveln verstärkt wird. Auch zeigt das Salz-Pfeffer Muster, dass höchstens zwei Stielzellen die Endzellen voneinander trennen [3].

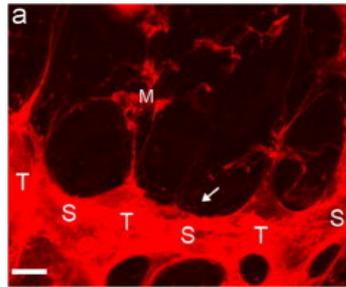


Abbildung 2.2.: Bild eines wachsenden Blutgefäßes in einer Mausretina. Alternierendes Muster von Endzellen (T) und Stielzellen (S). (entnommen [3])

In der Angiogenese konkurrieren die Endothelzellen durchgehend miteinander, um eine Endzelle zu werden. Es kann also eine Endzelle wieder eine Stielzelle werden [12] und eine ehemalige Stielzelle kann eine Endzelle ersetzen. Die Zellschicksale werden erneut evaluiert, sobald eine Nachbarzelle hinzu kommt und die laterale Inhibition beginnt wieder von neuem.

Angesichts des Delta-Notch Signalwegs und der Umstellung der End- und Stielzellenanordnung wird ein robustes Netzwerk an Gefäßen während der Angiogenese aufgebaut [7].

3. Mathematische Grundlagen

Aus Kapitel 2 geht der grundlegende Prozesse des Delta-Notch Signalweges hervor. Um diesen später mathematisch modellieren und Zellschicksale mit Hilfe von Optimierung bestimmen zu können, gibt dieses Kapitel eine Einführung in die mathematische Modellierung von chemischen Reaktionen sowie in die optimale Steuerung.

3.1. Modellierung von Reaktionen

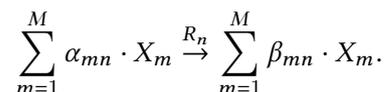
Viele biologische Prozesse basieren auf chemischen Reaktionen. Der Mathematiker J. D. Murray beschäftigte sich in seinem Buch „Mathematical Biology“ [9], welches wir als Grundlage für dieses Kapitel nehmen, näher mit der mathematischen Modellierung von biologischen Prozessen. Für das qualitative Verständnis solcher Prozesse sind häufig vereinfachte Modelle notwendig. Diese lassen sich in Reaktionsgleichungen darstellen.

Bindet sich beispielsweise ein Molekül von A an ein Molekül von B und löst eine biochemische Reaktion aus, die ein Molekül von C produziert, so hat die Reaktionsgleichung die folgende Form:



Dabei ist k_1 ein konstanter Parameter und die Richtung der Reaktion wird durch den Pfeil angezeigt. Die mathematische Modellierung untersucht im Wesentlichen mit welcher Rate die Reaktionen ablaufen. Dafür wird das Prinzip des Massenwirkungsgesetzes abgeleitet. Dieses besagt, dass die Reaktionsrate proportional zum Produkt der Reaktionskonzentrationen ist. Zur praktischen Anwendung lässt sich das Massenwirkungsgesetz nach der Vorlesung „Mathematische Modellierung“ gelesen von dem Mathematiker M. Herrmann zu folgendem Prinzip formulieren:

Prinzip 3.1 *In Anlehnung an das Massenwirkungsgesetz folgen den anschließenden Gesetzen die Reaktionsprozesse der Form*



1. Die Reaktionsrate R_n der n -ten Reaktion ist durch das Produkt der Konzentrationsraten X_1, \dots, X_M gegeben:

$$R_n(t) = k_n \cdot X_1(t)^{\alpha_{1n}} \cdot \dots \cdot X_M(t)^{\alpha_{Mn}}.$$

2. Die zeitliche Gesamtänderung von X_m wird für alle $m = 1, \dots, M$ bestimmt durch die Summe

$$\dot{X}_m(t) = \sum_{n=1}^N (\beta_{mn} - \alpha_{mn}) \cdot R_n(t).$$

Die Konstanten $\alpha_{1n}, \dots, \alpha_{Mn}$ und $\beta_{1n}, \dots, \beta_{Mn}$ bilden mit $S_{mn} = \beta_{mn} - \alpha_{mn}$ die Einträge der stöchiometrischen Matrix $S \in \mathbb{Q}^{M \times N}$.

Wenden wir dieses Prinzip auf unser Beispiel (3.1) an, so erhalten wir die zeitliche Änderung der Konzentrationen von A, B und C:

$$\dot{X}_A(t) = -k_1 \cdot X_A(t) \cdot X_B(t) \quad (3.2)$$

$$\dot{X}_B(t) = -k_1 \cdot X_A(t) \cdot X_B(t) \quad (3.3)$$

$$\dot{X}_C(t) = k_1 \cdot X_A(t) \cdot X_B(t) \quad (3.4)$$

Da es sich bei den Reaktionen um reale Prozesse handelt, sind die Änderungsraten $\dot{X}_A(t)$, $\dot{X}_B(t)$ und $\dot{X}_C(t)$ dimensionsbehaftet. Das kann jedoch vor allem in der Gleitkomma-Arithmetik in numerischen Simulationen zu Problemen führen, da hierbei jede Zahl im reellen Zahlenraum individuell skaliert wird. Für eine reibungslose Verwendung führen wir demnach dimensionslose Größen τ und $x_a(\tau)$ ein. Die Parameter T und X_a sind dimensionsbehaftete Referenzgrößen.

$$t = T \cdot \tau \quad X_A(t) = x_a\left(\frac{t}{T}\right) \cdot X_a$$

Substituieren wir diese in die Änderungsrate (3.2), so erhalten wir eine reskalierte Differentialgleichung.

$$\dot{X}_A(t) = \frac{X_a}{T} \cdot \dot{x}_a\left(\frac{t}{T}\right)$$

Analog können wir auch $\dot{X}_B(t)$ und $\dot{X}_C(t)$ entdimensionalisieren. Damit erlangen wir ein dimensionsloses System an gewöhnlichen Differentialgleichungen. Anhand von Reaktionsgleichungen lassen sich also biologische und chemische Prozesse verdeutlichen. Mit dem Massenwirkungsgesetz können wir diese zu Differentialgleichungen über die Änderungsraten formulieren. Mittels der Entdimensionalisierung haben wir schlussendlich ein System, welches die Reaktion unabhängig von den Dimensionen beschreibt und möglichen Problemen in der numerischen Simulation vorbeugt.

3.2. Theorie zur Optimalen Steuerung

Nachdem wir die Modellierung von biochemischen Reaktionen eingeführt haben, wollen wir uns in diesem Kaptiel mit der Theorie zur optimalen Steuerung beschäftigen. Diese wenden wir später auf den Delta-Notch Signalweg zur Parameterbestimmung an. Das Kapitel ist in Anlehnung an „Optimization with PDE Constraints“ von M.Hinze u.a. [6] entstanden.

3.2.1. Optimierungsproblem

Optimierungsprobleme mit allgemeinen Nebenbedingungen beinhalten eine Funktion, die zu minimieren ist. Die Nebenbedingungen bestehen zu meist aus Zustandsbedingungen und Steuerungsbedingungen. Für die zu minimierende Funktion definieren wir zunächst eine spezielle Art der Differenzierbarkeit, die Fréchet Differenzierbarkeit. Diese geht über die übliche Richtungsableitung hinaus. Wir definieren dazu zunächst die Gâteaux Differenzierbarkeit, die besagt, dass die Richtungsableitung beschränkt und linear ist. Darauf aufbauend führen wir im nächsten Schritt die Fréchet Differenzierbarkeit ein.

Definition 3.2 (Gâteaux Differenzierbarkeit, vgl. [6, Def. 1.29]) Sei $F : U \rightarrow Y$ ein Operator, wobei U eine offene nichtleere Teilmenge von X , und X, Y Banachräume seien. F heißt Gâteaux differenzierbar in $x \in U$, falls in x eine beschränkte und lineare Richtungsableitung $F'(x) : X \rightarrow Y$ mit $F'(x)(h) = dF(x, h)$ existiert, d.h. $F'(x) \in \mathcal{L}(X, Y)$.

Definition 3.3 (Fréchet Differenzierbarkeit, vgl. [6, Def. 1.29]) Sei $F : U \rightarrow Y$ ein Operator, wobei U eine offene nichtleere Teilmenge von X , und X, Y Banachräume seien. F heißt Fréchet differenzierbar in $x \in U$, falls F Gâteaux differenzierbar in x ist und für alle $\|h\|_X \rightarrow 0$ gilt:

$$\|F(x+h) - F(x) - F'(x)h\|_Y = o(\|h\|_X)$$

Somit ist die Fréchet-Ableitung eine Richtungsableitung mit den zusätzlichen Eigenschaften der Fréchet Differenzierbarkeit.

Die allgemeinen Nebenbedingungen des Optimierungsproblems werden als Funktion $G(w) \in K_G$ definiert. Dabei ist K_G ein Kegel.

Definition 3.4 (Kegel, vgl. [6, S.81]) Eine Menge K heißt Kegel, falls für alle $\lambda < 0$ gilt, dass aus $v \in K$ folgt $\lambda v \in K$.

Mit diesen Definitionen lässt sich nun das Problem für die optimale Steuerung mit allgemeinen Nebenbedingungen aufstellen:

$$\min_{w \in W} J(w) \quad \text{sodass} \quad G(w) \in K_G, \quad w \in C. \quad (3.5)$$

Es seien dabei $J : W \rightarrow \mathbb{R}$ und $G : W \rightarrow V$ stetig Fréchet differenzierbar mit den Banachräumen W und V . Es sei $C \subset V$ nichtleer, abgeschlossen und konvex sowie $K_G \subset V$ ein abgeschlossener konvexer Kegel. Das Funktional $G(w)$ kann dabei beispielsweise von der Form

$$G(w) := \begin{pmatrix} e(w) \\ c(w) \end{pmatrix} \in \{0\} \times K =: K_G$$

sein. Es setzt sich hierbei aus einer Differentialgleichung $e(w) = 0$ und einer Ungleichungsnebenbedingung $c(w) \in K$ zusammensetzt.

3.2.2. Optimalitätsbedingung

Wir gehen von dem Optimierungsproblem (3.5) aus und stellen nun Bedingungen auf, für die das Funktional unter den Nebenbedingungen minimal ist. Dazu führen wir zunächst die Menge

$$F_{ad} := \{w \in W \mid G(w) \in K_G, w \in C\}.$$

ein, in der genau die Elemente enthalten sind, die die Nebenbedingungen erfüllen. Diese heißt die zulässige Menge.

Für ein Minimierungsproblem ohne Nebenbedingungen

$$\min_{w \in W} J(w)$$

ist allgemein bekannt, dass \bar{w} das Funktional minimiert, wenn die notwendige Bedingung $J'(\bar{w}) = 0$ gilt. Es werden somit Anforderungen an die Ableitung gestellt.

Für das Optimierungsproblem mit Nebenbedingungen wird die Fréchet-Ableitung, eine spezielle Form der Richtungsableitung, genutzt. Es sind dementsprechend zulässige Richtungen gesucht, die die Nebenbedingungen erfüllen, um eine erste Optimalitätsbedingung mit Hilfe der Fréchet-Ableitung aufstellen zu können. Der Raum dieser Richtungen ist der Tangentialkegel.

Definition 3.5 (Tangentialkegel, vgl. [6, Def. 1.31]) Sei $F_{ad} \subset W$ nichtleer. Dann ist der Tangentialkegel:

$$T(F_{ad}; w) = \{s \in W \mid \exists \gamma_k > 0, w_k \in F_{ad} : \lim_{k \rightarrow \infty} w_k = w, \lim_{k \rightarrow \infty} \gamma_k (w_k - w) = s\}$$

Theorem 3.6 (vgl. [6, Thm. 1.52]) Sei $J : W \rightarrow \mathbb{R}$ stetig Fréchet differenzierbar. Dann gilt für jede lokale Lösung \bar{w} von (3.5) die folgende Optimalitätsbedingung:

$$\bar{w} \in F_{ad} \quad \text{und} \quad \langle J'(\bar{w}), s \rangle_{W^*, W} \geq 0 \quad \forall s \in T(F_{ad}; \bar{w}).$$

BEWEIS: Es ist offensichtlich, dass die lokale Lösung \bar{w} von (3.5) in der Menge der zulässigen Parameter F_{ad} enthalten ist. Sei nun $s \in T(F_{ad}; \bar{w})$ beliebig. Dann existiert nach Definition eine Folge $(w_k) \subset F_{ad}$ und ein $\gamma_k > 0$, für die w_k gegen \bar{w} und $\gamma_k(w_k - \bar{w})$ gegen s konvergiert. Sei $s_k := \gamma_k(w_k - \bar{w})$ und $\|s_k\| = \gamma_k\|w_k - \bar{w}\|$. Dann erhalten wir

$$\gamma_k o(\|w_k - \bar{w}\|_W) = \|s_k\| \frac{o(\|w_k - \bar{w}\|_W)}{\|w_k - \bar{w}\|} \xrightarrow{k \rightarrow \infty} 0.$$

Da $J(\bar{w}) \leq J(w_k)$ ist, folgt für k groß genug unter anderem mit der qualitativen Taylorformel:

$$0 \leq \gamma_k(J(w_k) - J(\bar{w})) = \langle J'(\bar{w}), \gamma_k(w_k - \bar{w}) \rangle_{W^*, W} + \gamma_k o(\|w_k - \bar{w}\|_W) \\ \xrightarrow{k \rightarrow \infty} \langle J'(\bar{w}), s \rangle_{W^*, W}.$$

□

Linearisieren wir nun die Nebenbedingungen $G(w)$ unter der Annahme, dass G stetig differenzierbar ist, so erhalten wir eine weniger komplizierte Darstellung eines Kegels von zulässigen Richtungen, als den Tangentialkegel.

Definition 3.7 (Linearisierter Kegel, vgl. [6, S.82]) Sei F_{ad} nichtleer. Dann ist der linearisierte Kegel:

$$L(F_{ad}, G, K_G, C; w) := \{\eta d \mid \eta > 0, d \in W, G(w) + G'(w)d \in K_G, w + d \in C\}$$

Diesen wollen wir nun benutzen, um eine vereinfachte Optimalitätsbedingung formulieren zu können. Dazu sei der Linearisierte Kegel in dem Tangentialkegel enthalten.

Definition 3.8 (Allgemeine Regularitätsbedingung, vgl. [6, S.82]) Die allgemeine Regularitätsbedingung für ein Optimierungsproblem mit allgemeinen Nebenbedingungen ist:

$$L(F_{ad}, G, K_G, C; \bar{w}) \subset T(F_{ad}; \bar{w}) \tag{3.6}$$

Mit dieser Bedingung können wir den linearisierten Kegel in der Optimalitätsbedingung benutzen und formulieren diese folgendermaßen um:

Theorem 3.9 (vgl. [6, Thm. 1.53]) Sei $J : W \rightarrow \mathbb{R}$, $G : W \rightarrow V$ stetig Fréchet differenzierbar, wobei W, V Banachräume seien und $C \subset W$ nichtleer, abgeschlossen und konvex, sowie $K_G \subset V$ ein abgeschlossener konvexer Kegel. Dann gilt für jede lokale Lösung \bar{w} von (3.5), die die allgemeine Regularitätsbedingung erfüllt, die folgende Optimalitätsbedingung:

$$\bar{w} \in F_{ad} \quad \text{und} \quad \langle J'(\bar{w}), s \rangle_{W^*, W} \geq 0 \quad \forall s \in L(F_{ad}, G, K_G, C; \bar{w}).$$

Diese Optimalitätsbedingung ist noch sehr abstrakt. Karush, Kuhn und Tucker haben eine explizitere Darstellung unter Verwendung einer Regularitätsbedingung hergeleitet. Da wir im späteren Verlauf für $G(w)$ nur Gleichungsnebenbedingungen verwenden werden, führen wir hier die Karush-Kuhn-Tucker Bedingung nur unter Verwendung der allgemeinen Regularitätsbedingung ein.

Theorem 3.10 (Karush-Kuhn-Tucker Bedingung, vgl. [6, Thm. 1.56]) Seien $J : W \rightarrow \mathbb{R}$, $G : W \rightarrow V$ stetig Fréchet differenzierbar, wobei W, V Banachräume seien und $C \subset W$ nichtleer, abgeschlossen und konvex, sowie $K_G \subset V$ ein abgeschlossener konvexer Kegel. Dann gilt für jede lokale Lösung \bar{w} von (3.5), die die allgemeine Regularitätsbedingung erfüllt, die folgende Optimalitätsbedingung:

Es existiert ein Lagrangemultiplikator $\bar{q} \in V^*$ mit

$$G(\bar{w}) \in K_G, \tag{3.7}$$

$$\bar{q} \in K_G^\circ := \{q \in V^* \mid \langle q, v \rangle_{V^*, V} \leq 0 \quad \forall v \in K_G\} \tag{3.8}$$

$$\langle \bar{q}, G(\bar{w}) \rangle_{V^*, V} = 0, \tag{3.9}$$

$$\bar{w} \in C, \quad \langle J'(\bar{w}) + G'(\bar{w})^* \bar{q}, w - \bar{w} \rangle_{W^*, W} \geq 0 \quad \forall w \in W. \tag{3.10}$$

Nutzt man die Lagrangefunktion $L(w, q) := J(w) + \langle q, G(w) \rangle_{V^*, V}$, so kann man (3.10) auch schreiben als:

$$\bar{w} \in C, \quad \langle L_w(\bar{w}, \bar{q}), w - \bar{w} \rangle_{W^*, W} \geq 0 \quad \forall w \in C.$$

BEWEIS: Siehe [14]. □

Wir wollen nun den Spezialfall betrachten, in dem die Nebenbedingung eine partielle Differentialgleichung ist, und dafür die Karush-Kuhn-Tucker Bedingung konkreter formulieren. Zunächst sieht das Problem wie folgt aus:

$$\min_{(y,u) \in Y \times U} J(y, u) \quad \text{sodass} \quad e(y, u) = 0, \quad c(y) \in K, \quad u \in U_{ad}. \tag{3.11}$$

Dabei sei die Zustandsgleichung $e : Y \times U \rightarrow Z$ und die Zustandsnebenbedingung $c : Y \rightarrow R$ stetig Fréchet differenzierbar und K ein abgeschlossener konvexer Kegel in R . Zusätzlich sei U_{ad} eine abgeschlossene konvexe Teilmenge von U . Um nun die Form von (3.5) zu erhalten, setzen wir $G : Y \times U \rightarrow Z \times R$ und

$$G(y, u) = \begin{pmatrix} e(y, u) \\ c(y) \end{pmatrix}.$$

Außerdem sei der Kegel definiert als $K_G := \{0\} \times K$ und $C := Y \times U_{ad}$. So erhalten wir nun die Form eines Problems mit allgemeinen Nebenbedingungen. Damit können wir den Lagrangemultiplikator

als $q := (p, \lambda) \in Z^* \times R^*$ definieren. Die Lagrangefunktion hat die Form

$$\begin{aligned} L(y, u, p, \lambda) &= J(y, u) + \langle p, e(y, u) \rangle_{Z^*, Z} + \langle \lambda, c(y) \rangle_{R^*, R} \\ &= L(y, u, p) + \langle \lambda, c(y) \rangle_{R^*, R}. \end{aligned}$$

Um die Karush-Kuhn-Tucker Bedingungen aufstellen zu können muss nun auch der duale Kegel zu K_G bestimmt werden. Dieser ist $K_G^\circ = Z^* \times K^\circ$.

Es sei (\bar{y}, \bar{u}) eine lokale Lösung von (3.11). Dann sind die Karush-Kuhn-Tucker Optimalitätsbedingungen:

$$e(\bar{y}, \bar{u}) = 0, \quad c(\bar{y}) \in K, \quad (3.12)$$

$$\bar{\lambda} \in K^\circ, \quad \langle \bar{\lambda}, c(\bar{y}) \rangle_{R^*, R} = 0 \quad (3.13)$$

$$\langle L_y(\bar{y}, \bar{u}, \bar{p}) + c'(\bar{y})^* \bar{\lambda}, y - \bar{y} \rangle_{Y^*, Y} \geq 0 \quad \forall y \in Y, \quad (3.14)$$

$$\bar{u} \in U_{ad}, \quad \langle L_u(\bar{y}, \bar{u}, \bar{p}), u - \bar{u} \rangle_{U^*, U} \geq 0 \quad \forall u \in U_{ad}. \quad (3.15)$$

Da die Bedingung (3.14) für alle $y \in Y$ gilt, können wir insbesondere

$$L_y(\bar{y}, \bar{u}, \bar{p}) + c'(\bar{y})^* \bar{\lambda} = 0$$

folgern. Damit haben wir Bedingungen hergeleitet für die das Problem (3.11) optimal ist. Mit diesen Bedingungen können wir nun Verfahren zur numerischen Optimierung herleiten.

3.2.3. Optimierungsmethoden

Optimierungsmethoden sind iterative Algorithmen zur Findung globaler oder lokaler Lösungen von Minimerungsproblemen. Diese sollen gegen einen stationären Punkt konvergieren, und demnach die notwendige Optimalitätsbedingung erster Ordnung erfüllen. Somit sind für ein Verfahren globale Konvergenz oder schnelle lokale Konvergenz wünschenswerte Eigenschaften. Wir betrachten hier nur global konvergente Verfahren. Dafür definieren wir Funktionen, die an stationären Punkten null und sonst positiv sind, die stationären Maße.

Definition 3.11 (Stationäres Maß, vgl. [6, S.98]) Ein stationäres Maß ist eine Funktion

$\Sigma : W \rightarrow \mathbb{R}_+$, für die $\Sigma(w) = 0$ gilt, falls w stationär ist und sonst $\Sigma(w) > 0$.

Es gibt mehrere Definitionen für globale Konvergenz. Wir führen zwei ein, die wir im Folgenden benutzen werden.

Definition 3.12 (Globale Konvergenz, vgl. [6, S.98]) Ein Verfahren heißt global konvergent, falls einer der folgende Punkte gilt:

- (a) Für stetige stationäre Maße $\Sigma(w)$ gilt: $\lim_{k \rightarrow \infty} \Sigma(w_k) = 0$.
 (b) Jeder Häufungspunkt einer Folge (w_k) ist ein stationärer Punkt.

Um zu verstehen, wie man globale Konvergenz erreichen kann, betrachten wir zunächst Minimierungsprobleme ohne Nebenbedingungen:

$$\min_{w \in W} f(w) \quad (3.16)$$

Es sei W ein reeller Banachraum und $f : W \rightarrow \mathbb{R}$ stetig Fréchet differenzierbar. Die notwendige Optimalitätsbedingung erster Ordnung ist erfüllt, falls $f'(\bar{w}) = 0$ für ein $\bar{w} \in W$ ist. Um ein Verfahren zu entwickeln, welches an einem Anfangspunkt $w^0 \in W$ beginnt und sich immer weiter dem Minimum annähert, suchen wir eine Abstiegsrichtung s^k . Aus diesem Grund werden Methoden solcher Art auch Abstiegsverfahren genannt. Des Weiteren wird eine Schrittweite benötigt, so dass f im nächsten Iterationsschritt kleiner ist, als zuvor. Diese Idee fassen wir in dem folgenden Verfahren zusammen.

Algorithmus 3.13 (Allgemeines Abstiegsverfahren, vgl. [6, Alg. 2.1])

0. Wähle einen Anfangspunkt $w^0 \in W$.

Für $k = 0, 1, 2, \dots$:

1. Falls $f'(w^k) = 0$ STOP.
2. Wähle eine Abstiegsrichtung $s^k \in W$: $\langle f'(w^k), s^k \rangle_{W^*, W} < 0$
3. Wähle eine Schrittweite $\sigma_k > 0$ für die gilt: $f(w^k + \sigma_k s^k) < f(w^k)$.
4. Setze $w^{k+1} = w^k + \sigma_k s^k$.

In dieser Allgemeinheit ist es noch nicht möglich globale Konvergenz für das Verfahren zu zeigen, dazu brauchen wir zusätzliche Anforderungen an die Abstiegsrichtung und Schrittweite.

1. Zulässigkeit der Suchrichtung:

$$\frac{\langle f'(w^k), s^k \rangle_{W^*, W}}{\|s^k\|_W} \xrightarrow{k \rightarrow \infty} 0 \quad \Rightarrow \quad \|f'(w^k)\|_{W^*} \xrightarrow{k \rightarrow \infty} 0$$

2. Zulässigkeit der Schrittweite:

$$f(w^k + \sigma_k s^k) < f(w^k) \quad \forall k \quad \text{und}$$

$$f(w^k + \sigma_k s^k) - f(w^k) \Rightarrow \frac{\langle f'(w^k), s^k \rangle_{W^*, W}}{\|s^k\|_W} \xrightarrow{k \rightarrow \infty} 0$$

Dabei sagt die Zulässigkeit der Suchrichtung aus, dass die steilste mögliche Steigung kleiner wird,

wenn dasselbe für die Steigung mit s^k gilt. Genauso ist eine Schrittweite zulässig, wenn aus der Annäherung der $f(w^k)$ aneinander in den fortschreitenden Iterationen folgt, dass die Steigung mit s^k kleiner wird. Mit diesen Zulässigkeiten können wir nun globale Konvergenz beweisen:

Theorem 3.14 (vgl. [6, Thm. 2.2]) Sei f stetig Fréchet differenzierbar, die Folgen $(w^k), (s^k), (\sigma_k)$ durch das allgemeine Abstiegsverfahren generiert und $(s^k), (\sigma_k)$ zulässig, sowie $(f(w^k))$ nach unten beschränkt. Dann ist

$$\lim_{k \rightarrow \infty} f'(w^k) = 0.$$

Insbesondere ist jeder Häufungspunkt von (w^k) ein stationärer Punkt.

BEWEIS: Setze $f^* = \inf_{k \geq 0} f(w^k) > -\infty$. Aus der Zulässigkeit der Schrittweite folgt:

$$f(w^k + \sigma_k s^k) - f(w^k) < 0.$$

Es ist somit $f(w^k)$ eine monoton fallende Folge. Auf Grund der unteren Beschränktheit konvergiert $f(w^k)$ gegen f^* .

$$f(w^0) - f^* = \sum_{k=0}^{\infty} \underbrace{(f(w^k) - f(w^{k+1}))}_{\geq 0} = \sum_{k=0}^{\infty} |f(w^k + \sigma_k s^k) - f(w^k)|$$

Da diese Summe beschränkt ist, ist $f(w^k + \sigma_k s^k) - f(w^k)$ eine Nullfolge und damit gilt, dass $f(w^k + \sigma_k s^k) - f(w^k)$ gegen null konvergiert. Aus der Zulässigkeit der Schrittweite folgt bereits:

$$\frac{\langle f'(w^k), s^k \rangle_{W^*, W}}{\|s^k\|_W} \xrightarrow{k \rightarrow \infty} 0.$$

Mit der Zulässigkeit der Suchrichtung erhalten wir:

$$\|f'(w^k)\|_{W^*} \xrightarrow{k \rightarrow \infty} 0.$$

Es sei nun \bar{w} ein Häufungspunkt von (w^k) . Dann existiert eine Teilfolge $(w^k)_K$, die gegen \bar{w} konvergiert. Auf Grund der Monotonie von $f(w^k)$ gilt $f(w^k) \geq f(\bar{w})$ für alle k . Somit erhalten wir mit der Stetigkeit:

$$f'(\bar{w}) = \lim_{k \rightarrow \infty} f'(w^k) = 0.$$

□

Wir brauchen nun eine Regel, mit der man in der Praxis die Zulässigkeit der Suchrichtung prüfen kann. Hierfür nutzen wir die Angle-Bedingung.

Lemma 3.15 (Angle-Bedingung, vgl. [6, Lemma 2.1]) *Es sei für (s^k) die Angle-Bedingung*

$$\langle f'(w^k), s^k \rangle_{W^*, W} \leq -\eta \|f'(w^k)\|_{W^*} \|s^k\|_W.$$

erfüllt. Dabei sei $\eta \in (0, 1)$ fest. Dann ist (s^k) zulässig.

BEWEIS: Aus der Angle-Bedingung folgt:

$$\|f'(w^k)\|_{W^*} \leq -\frac{1}{\eta} \frac{\langle f'(w^k), s^k \rangle_{W^*, W}}{\|s^k\|_W}$$

Falls nun $\frac{\langle f'(w^k), s^k \rangle_{W^*, W}}{\|s^k\|_W} \xrightarrow{k \rightarrow \infty} 0$, so gilt auch $\|f'(w^k)\|_{W^*} \xrightarrow{k \rightarrow \infty} 0$. Und damit ist (s^k) zulässig. \square

In Banachräumen ist $-f'(w^k)$ nicht als Abstiegsrichtung geeignet, da $f'(w^k)$ nicht in W enthalten ist. Hier ist die steilste Abstiegsrichtung definiert durch $s = td_{sd}$, wobei $t > 0$ ist und d_{sd} das Problem

$$\min_{\|d\|_W=1} \langle f'(w), d \rangle_{W^*, W}$$

löst. In Hilberträumen kann man hingegen $W^* = W$ wählen und hat mit dem Riezischen Darstellungssatz [2, S. 163] $\langle \cdot, \cdot \rangle_{W^*, W} = (\cdot, \cdot)_W$. Somit ist $f'(w) = \nabla f(w) \in W$. Dann ist die Abstiegsrichtung

$$d_{sd} = -\frac{\nabla f(w)}{\|\nabla f(w)\|_W},$$

denn mit der Cauchy-Schwartz-Ungleichung gilt:

$$\begin{aligned} \min_{\|d\|_W=1} \langle f'(w), d \rangle_{W^*, W} &= \min_{\|d\|_W=1} (\nabla f(w), d) \\ &\geq -\min_{\|d\|_W=1} (\nabla f(w), d) \\ &\geq -\|\nabla f(w)\|_W \|d\|_W \\ &= \left(\nabla f(w), -\frac{\nabla f(w)}{\|\nabla f(w)\|_W} \right)_W. \end{aligned}$$

Somit ist $-\nabla f(w)$, ein Vielfaches von d_{sd} , der steilste Abstiegsvektor. Setzt man im allgemeinen Abstiegsverfahren $s^k = -\nabla f(w)$, so wird es Gradientenverfahren genannt.

Als nächstes betrachten wir die Schrittweite genauer. Auch hier brauchen wir eine Regel, die eine zulässige Schrittweite berechnet. Dabei ist die Idee, eine Gerade, wie in Abbildung 3.1, von dem aktuellen Punkt $f(w_k)$ aus in Abstiegsrichtung zu ziehen und die Schrittweite so zu wählen, dass $f(w^k + \sigma_k s^k)$ unterhalb dieser liegt.

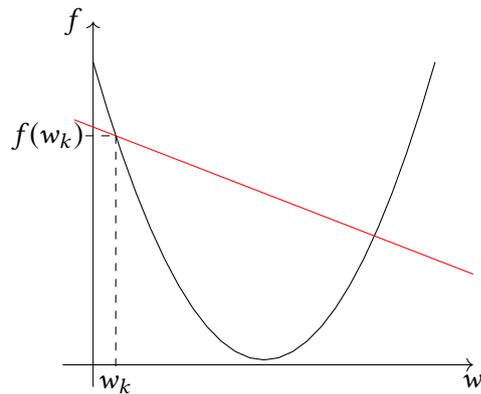


Abbildung 3.1.: Für die Armijo Schrittweite muss $f(w^{k+1})$ unterhalb der roten Gerade liegen.

Definition 3.16 (Armijo-Regel, vgl. [6, S.101]) Wähle das Maximum $\sigma_k \in \{1, \frac{1}{2}, \frac{1}{4}, \dots\}$, für das gilt:

$$f(w^k + \sigma_k s^k) \leq f(w^k) + \gamma \sigma_k \langle f'(w^k), s^k \rangle_{W^*, W}.$$

Es sei $\gamma \in (0, 1)$ konstant.

Wir haben ein Verfahren erhalten, mit dem wir für ein Minimierungsproblem ohne Nebenbedingungen eine numerische Optimierung durchführen können. Dieses weiten wir nun auf Probleme auf abgeschlossenen, konvexen Mengen aus:

$$\min_{w \in W} f(w), \quad \text{sodass } w \in S. \quad (3.17)$$

Es sei W ein Hilbertraum, $f : W \rightarrow \mathbb{R}$ stetig Fréchet differenzierbar und $S \subset W$ abgeschlossen und konvex. Die notwendige Optimalitätsbedingung erster Ordnung ist erfüllt, falls

$$w \in S, \quad (\nabla f(w), v - w)_W \geq 0 \quad \forall v \in S$$

gilt. Bei allgemeinen Abstiegsverfahren kann es vorkommen, dass ein w^k nicht mehr in S enthalten ist. Um dem vorzubeugen, nutzen wir eine Projektion $P_S(w)$, die w auf die Menge S projiziert. Zusätzlich muss auf die Suchrichtung geachtet werden, damit diese auch im projizierten noch absteigend ist.

Algorithmus 3.17 (Projizierte Gradientenmethode, vgl.[6, Alg. 2.3])

0. Wähle $w^0 \in S$.

Für $k = 0, 1, 2, \dots$:

1. Setze $s^k = -\nabla f(w^k)$

2. Wähle σ_k mit Hilfe einer projizierten Schrittweite, sodass $f(P_S(w^k + \sigma_k s^k)) < f(w^k)$.

3. Setze $w^{k+1} = P_S(w^k + \sigma_k s^k)$.

Auch hier benutzen wir eine Form der Armijo-Regel zur Berechnung der Schrittweite, mit einer kleinen Änderung aufgrund der Projektion.

Definition 3.18 (Projizierte Armijo-Regel, vgl.[6, S.107]) Wähle das Maximum $\sigma_k \in \{1, \frac{1}{2}, \frac{1}{4}, \dots\}$, für das gilt:

$$f(P_S(w^k + \sigma_k s^k)) \leq f(w^k) - \frac{\gamma}{\sigma_k} \|P_S(w^k + \sigma_k s^k) - w^k\|_W^2$$

Dabei sei $\gamma \in (0, 1)$ konstant.

In Hinführung zu der globalen Konvergenz definieren wir hier ein stationäres Maß $\Sigma(w) := \|p(w)\|_W$, wobei wir $p(w) := w - P_S(w - \nabla f(w))$ definieren. Nach M. Hinze u.a. [6, Lemma 1.10] sind die notwendigen Optimalitätsbedingungen erster Ordnung

$$w \in S, \quad (\nabla f(w), v - w)_W \geq 0 \quad \forall v \in S$$

äquivalent zu:

$$w - P_S(w - \nabla f(w)) = 0.$$

Theorem 3.19 (vgl. [6, Thm. 2.4]) Sei W ein Hilbertraum, $f : W \rightarrow \mathbb{R}$ stetig Fréchet differenzierbar und $S \subset W$ nichtleer, abgeschlossen und konvex. Betrachte die projizierte Gradientenmethode in Algorithmus 3.17 und nehme an $f(w^k)$ ist nach unten beschränkt. Weiter sei ∇f Hölderstetig zum Exponenten α auf $N_0^\rho = \{w + s \mid f(w) \leq f(w^0), \|s\|_W \leq \rho\}$ für $\rho > 0$. Dann gilt:

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \|p(w^k)\|_W = 0.$$

BEWEIS: Siehe [6, Thm. 2.4]. □

Aus diesem Theorem folgt die globale Konvergenz des projizierten Gradientenverfahrens. Nun haben wir ein global konvergentes Verfahren hergeleitet, mit dem wir später das Problem des Delta-Notch Signalwegs optimieren können.

4. Die Anwendung auf den Delta-Notch Signalweg

Wir modellieren den Delta-Notch Signalweg im Bezug auf fünf Endothelzellen, die in einer Reihe angeordnet seien. Diese nummerieren wir von links nach rechts durch. Dabei soll Zelle 3 zu einer Endzelle werden. Die Zellen werden durch drei Parameter charakterisiert: Das Level an Aktivierung des Rezeptors VEGFR-2 in Zelle i , $x_{i,1}(\tau)$, das Level an aktivem Delta-like 4 (Dll4) in Zelle i , $x_{i,2}(\tau)$, und das Level an Aktivierung des Rezeptors Notch in Zelle i , $x_{i,3}(\tau)$. Die Variablen bezeichnen die Zustände zum Zeitpunkt τ . Da das Proteine VEGF-A von außen an die Zelle anbindet und den Delta-Notch Signalweg aktiviert, nehmen wir VEGF-A als gegeben an. Wir bezeichnen also das Level an aktivem VEGF-A, das an Zelle i anbindet, als v_i mit $v_i \approx v_j$ und $v_3 > v_i$ für alle $i \neq 3$. Damit erhalten wir einen Vektor v für VEGF-A und eine Matrix $x(\tau)$ über die Zustände:

$$v = \begin{pmatrix} v_1 \\ \vdots \\ v_5 \end{pmatrix}, x(\tau) = \begin{pmatrix} x_{1,1}(\tau) & x_{1,2}(\tau) & x_{1,3}(\tau) \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ x_{5,1}(\tau) & x_{5,2}(\tau) & x_{5,3}(\tau) \end{pmatrix}$$

4.1. Mathematische Modellierung des Delta-Notch Signalwegs

In Kapitel 2.2 wurde der Delta-Notch Signalweg biologisch erläutert. Nun wollen wir diesen mathematisch beschreiben und stellen ihn zunächst durch die folgenden Reaktionsgleichungen dar:



Reaktionsgleichung (4.1) beschreibt den Prozess, indem sich VEGF-A an den Rezeptor VEGFR-2 anbindet und dadurch Dll4 aktiviert. Weiter veranschaulichen (4.2) und (4.3) den Prozess, indem

Dll4 aus den Nachbarzellen sich an den Rezeptor Notch anbindet und dadurch das Level an aktivem VEGFR-2 verändert. Zuletzt sind (4.4)-(4.6) die natürlichen Zerfallsprozesse der Proteine. Das Prinzip 3.1 zum Massenwirkungsgesetz liefert nun ein mathematisches Modell, das die Änderung der drei Protein- bzw. Rezeptorlevel auf Grund der Reaktionen (4.1)-(4.6) beschreibt. Mit der stöchiometrischen Matrix

$$S = \begin{pmatrix} -d_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -d_2 & d_6 & d_6 & -d_7 & 0 & 0 \\ d_3 & 0 & 0 & 0 & -d_8 & 0 \\ 0 & -d_4 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -d_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -d_5 & -d_5 & 0 & 0 & -d_9 \end{pmatrix}$$

und den Ratenformeln

$$R_1 = k_1 v_i^{d_1} x_{i,1}^{d_2}, \quad R_2 = k_2 x_{i-1,2}^{d_4} x_{i,3}^{d_5}, \quad R_3 = k_3 x_{i+1,2}^{d_4} x_{i,3}^{d_5}$$

$$R_4 = k_4 x_{i,1}^{d_7}, \quad R_5 = k_5 x_{i,2}^{d_8}, \quad R_6 = k_6 x_{3,1}^{d_9}$$

erhält man folgende Gleichungen:

$$\frac{dx_{i,1}}{d\tau} = -d_2 k_1 v_i^{d_1} x_{i,1}^{d_2} + d_6 x_{i,3}^{d_5} (k_2 x_{i-1,2}^{d_4} + k_3 x_{i+1,2}^{d_4}) - d_7 k_4 x_{i,1}^{d_7} \quad (4.7)$$

$$\frac{dx_{i,2}}{d\tau} = d_3 k_1 v_i^{d_1} x_{i,1}^{d_2} - d_8 k_5 x_{i,2}^{d_8} \quad (4.8)$$

$$\frac{dx_{i,3}}{d\tau} = -d_5 x_{i,3}^{d_5} (k_2 x_{i-1,2}^{d_4} + k_3 x_{i+1,2}^{d_4}) - d_9 k_6 x_{i,3}^{d_9}. \quad (4.9)$$

Bereits die Reaktionsgleichungen (4.1) - (4.6) sind vereinfachte Darstellungen von sehr komplexen Prozessen. Um später numerisch gut minimieren zu können, vereinfachen wir noch weiter und wählen $d_j = 1$. Die Änderungsraten sind also durch die folgenden gewöhnlichen Differentialgleichungen mit den Koeffizienten $k = (k_1, \dots, k_6)$ gegeben:

$$\dot{x}(\tau) = \begin{cases} \dot{x}_{i,1} = -x_{i,1}(k_4 + k_1 v_i) + x_{i,3}(k_2 x_{i-1,2} + k_3 x_{i+1,2}) \\ \dot{x}_{i,2} = k_1 v_i x_{i,1} - k_5 x_{i,2} \\ \dot{x}_{i,3} = -x_{i,3}(k_2 x_{i-1,2} + k_3 x_{i+1,2} - k_6) \end{cases} \quad (4.10)$$

Die Anfangsbedingungen seien definiert als $x(0) = x_0$ konstant.

Betrachtet man nun die Differentialgleichungen (4.10), so ist zu erkennen, dass diese die Änderungsraten der Protein- bzw. Rezeptorlevel auf Grund des Delta-Notch Signalwegs darstellen. Wie in dem beschriebenen biologischen Prozess, entsteht die Änderung des Proteinlevels von Dll4

durch die Anbindung von VEGF-A an VEGFR-2 zuzüglich eines natürlichen Zerfalls. Das Level an aktiviertem Notch hingegen ändert sich, abgesehen von dem Zerfall, durch die Anbindung von Dll4 in den Nachbarzellen an Notch der aktuellen Zelle. Auch das entspricht dem biologischen Modell. Auf Grund dessen, dass eine Rückkopplungsschleife betrachtet wird, ist es einleuchtend, dass die Änderung von VEGFR-2, hier durch $\dot{x}_{i,1}$ beschrieben, aus der Änderung von Dll4 und Notch besteht. Es wird also durch (4.7) erklärt, dass sich das Level an aktiviertem VEGFR-2 durch die zusätzliche Aktivierung der Rezeptoren bei der Anbindung von Dll4 der Nachbarzellen an Notch ändert. Diejenigen Rezeptoren an die bereits VEGF-A angebinden ist, sind nicht mehr aktiv. Auch hier veranschaulicht ein Term den natürlichen Zerfall.

Um nun die gewöhnlichen Differentialgleichungen nutzen zu können, ohne Probleme mit den physikalischen Dimensionen in der späteren numerischen Simulation zu bekommen, wird (4.10) im nächsten Schritt entdimensionalisiert.

Lemma 4.1 *Es seien $y_{i,j} := \frac{x_{i,j}}{Y_{i,j}}$, $w_i := \frac{k_1 v_i}{k_5}$, $t := k_5 \tau$ dimensionslos. Dann kann man die Änderungsraten zu*

$$\dot{y}(t) = \begin{cases} \dot{y}_{i,1} = -y_{i,1}(c_1 + w_i) + c_2 y_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2}) \\ \dot{y}_{i,2} = c_3 w_i y_{i,1} - y_{i,2} \\ \dot{y}_{i,3} = -y_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2} - c_4) \end{cases} \quad (4.11)$$

reskalieren. Dabei sind $c_1 := \frac{k_4}{k_5}$, $c_2 := \frac{Y_{i,3}}{Y_{i,1}}$, $c_3 := \frac{Y_{i,1}}{Y_{i,2}}$, $c_4 := \frac{k_6}{k_5}$.

BEWEIS: Es gilt für die Ableitung von $x_{i,j}(\tau)$:

$$\frac{dx_{i,j}}{d\tau} = \frac{dy_{i,j}}{dt} k_5 Y_{i,j}$$

Wähle $Y_{i-1,2} = \frac{k_5}{k_2}$ und $Y_{i+1,2} = \frac{k_5}{k_3}$. Durch Einsetzen dieser und der dimensionslosen Größen in (4.10) erhalten wir die entdimensionalisierten Änderungsraten:

$$\begin{aligned} \frac{dy_{i,1}}{dt} &= \frac{1}{k_5 Y_{i,1}} (-y_{i,1} Y_{i,1} (k_4 + k_1 w_i \frac{k_5}{k_1}) + y_{i,3} Y_{i,3} (k_2 y_{i-1,2} Y_{i-1,2} + k_3 y_{i+1,2} Y_{i+1,2})) \\ &= -y_{i,1} (\frac{k_4}{k_5} + w_i) + y_{i,3} \frac{Y_{i,3}}{Y_{i,1} k_5} (k_2 y_{i-1,2} \frac{k_5}{k_2} + k_3 y_{i+1,2} \frac{k_5}{k_3}) \\ &= -y_{i,1} (c_1 + w_i) + c_2 y_{i,3} (y_{i-1,2} + y_{i+1,2}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dy_{i,2}}{dt} &= \frac{1}{k_5 Y_{i,2}} (k_1 w_i \frac{k_5}{k_1} y_{i,1} Y_{i,1} - k_5 y_{i,2} Y_{i,2}) \\ &= c_3 w_i y_{i,1} - y_{i,2} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dy_{i,3}}{dt} &= \frac{1}{k_5 Y_{i,3}} (-y_{i,3} Y_{i,3} (k_2 y_{i-1,2} Y_{i-1,2} + k_3 y_{i+1,2} Y_{i+1,2} - k_6)) \\
&= -y_{i,3} \left(\frac{k_2}{k_5} y_{i-1,2} \frac{k_5}{k_2} + \frac{k_3}{k_5} y_{i+1,2} \frac{k_5}{k_3} - \frac{k_6}{k_5} \right) \\
&= -y_{i,3} (y_{i-1,2} + y_{i+1,2} - c_4)
\end{aligned}$$

□

Damit haben wir nun eine mathematische Darstellung der Änderung der Protein- und Rezeptorlevel im Delta-Notch Signalweg. Diese gewöhnlichen Differentialgleichungen (4.11) werden später als Nebenbedingung für die optimale Steuerung genutzt, um den biologischen Prozess in die Optimierung einzubeziehen.

4.2. Optimierung des Modells

4.2.1. Optimierungsproblem

Betrachten wir nun die Reihe der fünf Endothelzellen. Die dritte Zelle soll zu einem festen Zeitpunkt T zu einer Endzelle werden. Weil zwei Endzellen, im Gegensatz zu Stielzellen, nicht nebeneinander bestehen können, sollen die anderen vier Zellen zu Stielzellen werden. In Bezug auf den Rezeptor Notch bedarf es somit einem niedrigen Level in Zelle 3. Gleichzeitig müssen die Nachbarzellen als Stielzellen ein hohes Level an aktivem Notch aufweisen. Daraus leiten wir das folgende zu minimierende Funktional ab:

$$f(y, c) = y_{3,3}(T) - y_{1,3}(T) - y_{2,3}(T) - y_{4,3}(T) - y_{5,3}(T). \quad (4.12)$$

Wir sind daran interessiert, welchen Einfluss das Level der einzelnen Proteine und Rezeptoren aufeinander, bzw. auf die Änderung der Level hat. Somit minimieren wir über die Protein- und Rezeptorlevel y und die Konstanten c . Dabei ist y der Zustand, der durch die Differentialgleichung (4.11) beschrieben und die Steuerung c ein Parameter, der optimal angepasst wird, sodass die Zelle 3 zu einer Endzelle wird. Bevor das Optimierungsproblem nun in Gänze aufgestellt werden kann, müssen wir noch ein paar Bezeichnungen einführen. Wir stellen $\dot{y}(t)$ aus (4.11) so um, dass man die folgende Zustandsgleichung erhält:

$$e(y, c) = \dot{y} - g(y, c) = 0 \quad (4.13)$$

Dabei ist

$$g(y, c) = \begin{cases} -y_{i,1}(c_1 + w_i) + c_2 y_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2}) \\ c_3 w_i y_{i,1} - y_{i,2} \\ -y_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2} - c_4) \end{cases}$$

eine 5×3 -Matrix und $y_{i,j}$ ist für alle $j = 1, 2, 3$ ein 5-dimensionaler Vektor. Des Weiteren gelte $a_i \leq c_i \leq b_i$ mit a_i, b_i fest. Wir definieren $C := \{c \in \mathbb{R}^4 \mid a_i \leq c_i \leq b_i\}$. Zusammengefasst haben wir nun folgendes Optimierungsproblem:

$$\min_{(y,c) \in Y \times U} f(y, c) \quad \text{sodass} \quad e(y, c) = 0, \quad c \in C. \quad (4.14)$$

Wir wählen $Y := C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})$, $U := \mathbb{R}^4$ und $Z := C^0([0, T]; \mathbb{R}^{5 \times 3})$.

4.2.2. Optimalitätsbedingung

Wir wollen nun Bedingungen aufstellen für die das Optimierungsproblem (4.14) erfüllt ist. Diesbezüglich zeigen wir zunächst die Voraussetzungen für die Karush-Kuhn-Tucker Bedingung in Theorem 3.10.

Lemma 4.2 *Es sind $f: Y \times U \rightarrow \mathbb{R}$ und $e: Y \times U \rightarrow Z$ stetig Fréchet differenzierbar.*

BEWEIS: Für beliebiges $(y, c) \in Y \times U$ und $h := (k, l) \in Y \times U$ gilt:

$$\begin{aligned} f'(y, c)(h) &= \lim_{s \rightarrow 0^+} \begin{pmatrix} \frac{f(y+sk, c) - f(y, c)}{s} \\ \frac{f(y, c+sl) - f(y, c)}{s} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} k_{3,3}(T) - k_{1,3}(T) - k_{2,3}(T) - k_{4,3}(T) - k_{5,3}(T) \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Damit ist die Richtungsableitung des Funktionals gegeben. Des Weiteren ist $f'(y, c)$ offensichtlich linear im Argument h . Es seien $h_1 := (k_1, l_1) \in Y \times U$ und $h_2 := (k_2, l_2) \in Y \times U$ beliebig gewählt und es gelte $\|k_1 - k_2\|_{C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})} < \delta_1$ und $\|l_1 - l_2\|_2 < \delta_2$.

$$\begin{aligned} \|f_y(y, c)(k_1) - f_y(y, c)(k_2)\|_2 &= \underbrace{\|f_y(y, c)\|_2}_{=: d} \|k_1 - k_2\|_2 \leq d \sup_{t \in [0, T]} \|k_1(t) - k_2(t)\|_2 \\ &\leq d \|k_1 - k_2\|_{C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})} < d\delta_1 =: \epsilon_1 \end{aligned}$$

$$\|f_c(y, c)(l_1) - f_c(y, c)(l_2)\|_2 = \underbrace{\|f_c(y, c)\|_2}_{=: 0} \|l_1 - l_2\|_2 = 0 < \epsilon_2$$

Somit ist die Richtungsableitung stetig. Angesichts dessen, dass für lineare Operatoren die Stetig-

keit und Beschränktheit äquivalent sind [2], folgt hier direkt die Gâteaux Differenzierbarkeit. Wir wählen nun $h = (k, l) \in Y \times U$ wie oben und es gelte $\|k\|_{C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})} \rightarrow 0$ und $\|l\|_2 \rightarrow 0$. Dann geht aus

$$\begin{aligned} \|f(y+k, c) - f(y, c) - f_y(y, c)k\|_2 &= \|f(y, c) + f(k, c) - f(y, c) - k_{3,3} + k_{1,3} + k_{2,3} + k_{4,3} + k_{5,3}\|_2 \\ &= 0 = o(\|k\|_{C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})}) \\ \|f(y, c+l) - f(y, c) - f_c(y, c)l\|_2 &= \|f(y, c) - f(y, c) - f_c(y, c)l\|_2 = 0 = o(\|l\|_2) \end{aligned}$$

hervor, dass das Funktional $f : Y \times U \rightarrow \mathbb{R}$ stetig Fréchet differenzierbar in y und c ist.

Genauso können wir die Fréchet Differenzierbarkeit für $e : Y \times U \rightarrow Z$ beweisen. Sei $(y, c) \in Y \times U$ und $\zeta := (\vartheta, \omega) \in Y \times U$ beliebig. Dann gilt:

$$\begin{aligned} e_y(y, c)(\vartheta) &= \dot{\vartheta} - g_y(y, c)\vartheta \\ &= \begin{cases} (e_y(y, c)(\vartheta))_{i,1} = \dot{\vartheta}_{i,1} + \vartheta_{i,1}(c_1 + w_i) - c_2 y_{i,3}(\vartheta_{i-1,2} + \vartheta_{i+1,2}) - c_2 \vartheta_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2}) \\ (e_y(y, c)(\vartheta))_{i,2} = \dot{\vartheta}_{i,2} + \vartheta_{i,2} - c_3 w_i \vartheta_{i,1} \\ (e_y(y, c)(\vartheta))_{i,3} = \dot{\vartheta}_{i,3} + y_{i,3}(\vartheta_{i-1,2} + \vartheta_{i+1,2}) + \vartheta_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2} - c_4) \end{cases} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} e_c(y, c)(\omega) &= -g_c(y, c)(\omega) \\ &= \begin{cases} (e_c(y, c))_{i,1}(\omega) = -\omega_1 y_{i,1} + \omega_2 y_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2}) \\ (e_c(y, c))_{i,2}(\omega) = \omega_3 w_i y_{i,1} \\ (e_c(y, c))_{i,3}(\omega) = \omega_4 y_{i,3} \end{cases} \end{aligned}$$

Die Richtungsableitung $e'(y, c)$ ist offensichtlich linear im Argument ζ . Weiter seien $\zeta_1 := (\vartheta_1, \omega_1)$ und $\zeta_2 := (\vartheta_2, \omega_2) \in Y \times U$ beliebig und es gelte $\|\vartheta_1 - \vartheta_2\|_{C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})} < \delta_1$ und $\|\omega_1 - \omega_2\|_2 < \delta_2$. Mit

$$\begin{aligned} \|e_y(y, c)(\vartheta_1) - e_y(y, c)(\vartheta_2)\|_{C^0([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})} &= \sup_{t \in [0, T]} \|e_y(y(t), c)\|_2 \|\vartheta_1(t) - \vartheta_2(t)\|_2 \\ &\leq \sup_{t \in [0, T]} \|e_y(y(t), c)\|_2 \underbrace{\|\vartheta_1(t) - \vartheta_2(t)\|_{C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})}}_{< \delta_1} \\ &< d_1 \delta_1 =: \epsilon_1 \\ \|e_c(y, c)(\omega^1) - e_c(y, c)(\omega^2)\|_{C^0([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})} &= \sup_{t \in [0, T]} \|e_c(y, c)(\omega^1 - \omega^2)\|_2 \\ &= \sup_{t \in [0, T]} \|e_c(y, c)\|_2 \underbrace{\|\omega^1 - \omega^2\|_2}_{< \delta_2} \\ &< d_2 \delta_2 =: \epsilon_2 \end{aligned}$$

erhalten wir die Stetigkeit der Richtungsableitung. Auch hier folgt aus der Stetigkeit des linearen Funktionals bereits die Gâteaux Differenzierbarkeit. Sei $\zeta = (\vartheta, \omega) \in Y \times U$ mit den Räumen $Y = C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})$, $U = \mathbb{R}^4$ und $Z = C^0([0, T]; \mathbb{R}^{5 \times 3})$. Es gelte $\|\vartheta\|_{C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})} \rightarrow 0$, sowie $\|\omega\|_2 \rightarrow 0$. Ferner bezeichne $\vartheta_{i,3}$, $\vartheta_{i-1,2}$ und $\vartheta_{i+1,2}$ je einen 5-dimensionalen Vektor.

$$\begin{aligned} \lim_{\vartheta \rightarrow 0} \frac{\|e(y + \vartheta, c) - e(y, c) - e_y(y, c)\vartheta\|_Z}{\|\vartheta\|_Y} &= \lim_{\vartheta \rightarrow 0} \frac{\sqrt{5c_1^2 + 5}\|\vartheta_{i,3}(\vartheta_{i-1,2} + \vartheta_{i+1,2})\|_Z}{\|\vartheta\|_Y} \\ &\leq d \lim_{\vartheta \rightarrow 0} \frac{\|\vartheta_{i,3}\|_Z(\|\vartheta_{i-1,2}\|_Z + \|\vartheta_{i+1,2}\|_Z)}{\|\vartheta\|_Y} \\ &\leq d \lim_{\vartheta \rightarrow 0} \frac{\|\vartheta\|_Y(\|\vartheta\|_Y + \|\vartheta\|_Y)}{\|\vartheta\|_Y} \\ &= 2d \lim_{\vartheta \rightarrow 0} \|\vartheta\|_Y = 0 \end{aligned}$$

$$\Leftrightarrow \|e(y + \vartheta, c) - e(y, c) - e_y(y, c)\vartheta\|_Z = o(\|\vartheta\|_Y)$$

$$\begin{aligned} \|e(y, c + \omega) - e(y, c) - e_c(y, c)\omega\|_Z &= 0 \\ &= o(\|\omega\|_2) \end{aligned}$$

Es ist also $e(y, c)$ Fréchet differenzierbar in y und c . Damit folgt die Behauptung. \square

Neben der Fréchet Differenzierbarkeit wissen wir, dass $C := \{c \in \mathbb{R}^9 \mid a_i \leq c_i \leq b_i\}$ nicht-leer, abgeschlossen und konvex ist, da der Raum einen 4-dimensionalen Quader definiert. Auch ist $\{0\} \in \mathbb{R}^{5 \times 3}$ ein abgeschlossener, konvexer Kegel. Um schließlich die Karush-Kuhn-Tucker Bedingung aufstellen zu können, ist zuletzt noch die allgemeine Regularitätsbedingung zu zeigen.

Lemma 4.3 *Für jede lokale Lösung (\bar{y}, \bar{c}) des Optimierungsproblems (4.14) ist die allgemeine Regularitätsbedingung (3.6) erfüllt.*

BEWEIS: Der Tangentialkegel $T_{\bar{y}, \bar{c}}$ und der linearisierten Kegel $L_{\bar{y}, \bar{c}}$ zu $e(y, c) = 0$ sehen für die lokale Lösung (\bar{y}, \bar{c}) wie folgt aus:

$$\begin{aligned} T_{\bar{y}, \bar{c}} &= \{(d_y, d_c) \mid \exists \gamma_k > 0, e(y_k, c_k) = 0 : \lim_{k \rightarrow \infty} (y_k, c_k) = (\bar{y}, \bar{c}), \lim_{k \rightarrow \infty} \gamma_k((y_k, c_k) - (\bar{y}, \bar{c})) = (d_y, d_c)\} \\ L_{\bar{y}, \bar{c}} &= \{(d_y, d_c) \mid e_y(\bar{y}, \bar{c})d_y + e_c(\bar{y}, \bar{c})d_c = 0, (\bar{y}, \bar{c}) + (d_y, d_c) \in C, \forall t\} \end{aligned}$$

Es ist $e_y(\bar{y}, \bar{c}) \in \mathcal{L}(Y, Z)$ ein linearer Operator. Wir zeigen zunächst, dass dieser invertierbar ist und das Inverse stetig von einer Funktion $h(t)$ abhängt. Es sei $\vartheta \in C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})$.

$$\begin{aligned} e_y(\bar{y}, \bar{c})\vartheta(t) &= \dot{\vartheta}(t) - g_y(\bar{y}, \bar{c})\vartheta(t) = f(t) \\ \Leftrightarrow \dot{\vartheta}(t) &= g_y(\bar{y}, \bar{c})\vartheta(t) + f(t) \end{aligned} \tag{4.15}$$

Da die rechte Seite von (4.15) Lipschitz stetig ist, existiert nach dem Satz von Picard-Lindelöf [5] eine eindeutige Lösung $\vartheta(t)$. Nun wähle $\vartheta_1, \vartheta_2 \in C^1([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})$ und setze $\theta := \vartheta_1 - \vartheta_2$. Dann ist nach (4.15) die zeitliche Ableitung von $\theta(t)$ gegeben durch

$$\dot{\theta}(t) = g_y(\bar{y}, \bar{c})\theta(t) + (h_1 - h_2)(t). \quad (4.16)$$

Mit Hilfe der Gronwallschen Ungleichung [13] finden wir eine Abschätzung für das Funktional $\theta(t)$ und betrachten den Fall der Konvergenz von h_1 gegen h_2 .

$$\begin{aligned} \theta(t) &\leq \int_0^T (h_1 - h_2)(s) \exp(g_y(\bar{y}, \bar{c})(T - s)) ds \\ &\leq \|h_1 - h_2\|_{C^0([0, T], \mathbb{R})} \left| \int_0^T \exp(g_y(\bar{y}, \bar{c})(T - s)) ds \right| \\ &\xrightarrow{h_1 \rightarrow h_2} 0 \end{aligned}$$

Dasselbe können wir analog für $\hat{\theta}(t) := \vartheta_2 - \vartheta_1$ zeigen. Infolgedessen konvergiert $\|\theta\|$ gegen null. Mit dieser Erkenntnis betrachten wir nun (4.16). Es gilt demnach, dass für $h_1 \rightarrow h_2$ auch $\|\dot{\theta}\|$ gegen null konvergiert. Damit ist θ gleichmäßig stetig differenzierbar, denn für lineare Operatoren sind Stetigkeit und Beschränktheit äquivalent [2]. Auf Grund der Definition von θ können wir folgern, dass (4.15) einen beschränkten und stetig von h abhängenden Lösungsoperator ϑ hat.

Sei $(d_y, d_c) \in L_{\bar{y}, \bar{c}}$ beliebig. Damit gilt:

$$e_y(\bar{y}, \bar{c})d_y + e_c(\bar{y}, \bar{c})d_c = 0$$

Angesichts der Invertierbarkeit von $e_y(\bar{y}, \bar{c})$ können wir diese Gleichung nach d_y auflösen.

$$d_y = -(e_y(\bar{y}, \bar{c}))^{-1} e_c(\bar{y}, \bar{c})d_c \quad (4.17)$$

Mit dem impliziten Funktionentheorem [6] folgt, dass in einer Umgebung von \bar{c} eine eindeutige stetige Funktion $y(c)$ existiert, die $e(y, c) = 0$ löst. Durch Taylorentwicklung von $e(y, c)$ erhalten wir eine Differenzialgleichung zu $y(c)$.

$$y'(\bar{c}) = -(e_y(\bar{y}, \bar{c}))^{-1} e_c(\bar{y}, \bar{c}) \quad (4.18)$$

Im nächsten Schritt wählen wir $t_k \in (0, \infty)$, wobei t_k gegen null strebt. Weiter seien $c_k = \bar{c} + t_k d_c$ und $y_k = y(c_k)$ die Lösung von $e(y, c_k) = 0$. Daraus folgt bereits, dass c_k gegen \bar{c} und y_k gegen \bar{y}

konvergiert. Außerdem ist $e(y_k, c_k) = 0$. Sei nun $\gamma_k = \frac{1}{t_k}$.

$$\begin{aligned} \gamma_k((y_k, c_k) - (\bar{y}, \bar{c})) &= \frac{1}{t_k}(y_k - \bar{y}, c_k - \bar{c}) = \left(\frac{y(\bar{c} + t_k d_c) - y(\bar{c})}{t_k}, d_c \right) \\ &\xrightarrow{k \rightarrow \infty} (y'(\bar{c})d_c, d_c) \end{aligned}$$

Setzen wir nun die Kombination von (4.17) und (4.18) ein, so erhalten wir:

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \gamma_k((y_k, c_k) - (\bar{y}, \bar{c})) = (d_y, d_c).$$

Damit ist $(d_y, d_c) \in T_{\bar{y}, \bar{c}}$. Da wir $(d_y, d_c) \in L_{\bar{y}, \bar{c}}$ beliebig gewählt hatten ist der linearisierte Kegel im Tangentialkegel enthalten, und die allgemeine Regularitätsbedingung erfüllt. \square

Nach H.W. Alt [2] ist bekannt, dass der Dualraum zu $C^0([0, T]; \mathbb{R}^{5 \times 3})$ der Raum der regulären abzählbaren additiven Maße $rca([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})$ ist. Mit diesem Wissen definieren wir den Lagrange-multiplikator $p \in rca([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3})$ und die Lagrangefunktion

$$L(y, c, p) = f(y, c) + \langle p, e(y, c) \rangle.$$

Nachdem nun alle Voraussetzungen für Theorem 3.10 erfüllt sind, können wir die Karush-Kuhn-Tucker Bedingung aufstellen. Das Problem (4.14) erreicht sein lokales Optimum im Punkt (\bar{y}, \bar{c}) , wenn gilt:

$$L_p(\bar{y}, \bar{c}, \bar{p}) = e(\bar{y}, \bar{c}) = 0, \tag{4.19}$$

$$L_y(\bar{y}, \bar{c}, \bar{p}) = f_y(\bar{y}, \bar{c}) + \langle p, e_y(\bar{y}, \bar{c}) \rangle = 0, \tag{4.20}$$

$$\bar{c} \in C, \langle L_c(\bar{y}, \bar{c}, \bar{p}), c - \bar{c} \rangle \geq 0 \quad \forall c \in C. \tag{4.21}$$

Nachdem wir das biologische Problem zu einem mathematischen modelliert haben, kennen wir nun die Bedingungen, für die das Minimum des Funktionals, unter Berücksichtigung der Nebenbedingungen, erreicht wird und können dieses numerisch berechnen.

4.2.3. Optimierungsmethode

Wir wollen die projizierte Gradientenmethode aus Algorithmus 3.17 zur numerischen Optimierung benutzen. Dieser Algorithmus minimiert Probleme auf abgeschlossenen, konvexen Mengen. Es ist die Nebenbedingung $e(y, c) = 0$ nicht berücksichtigt. Um dies jedoch einzubeziehen, formulieren wir das reduzierte Optimierungsproblem

$$\min_{c \in \mathbb{R}^4} \hat{f}(c) \quad \text{sodass} \quad c \in C$$

mit dem reduzierten Funktional

$$\hat{f}(c) := f(y(c), c), \quad (4.22)$$

wobei $y(c)$ die Lösung der Zustandsgleichung $e(y, c) = 0$ ist. Dadurch ist die Nebenbedingung in dem Funktional enthalten. In Anlehnung an „Optimization with PDE Constraints“ von M.Hinze u.a. [6], berechnen wir den Gradienten des Funktionals. Es sei $p \in rca([0, T], \mathbb{R}^{5 \times 3}) = Z^*$ beliebig. Dann ist das reduzierte Funktional

$$\hat{f}(c) = f(y(c), c) = f(y(c), c) + \langle p, e(y(c), c) \rangle_{Z^*, Z} = L(y(c), c, p).$$

Differenzieren wir in Richtung $s \in U$, so erhalten wir:

$$\langle \nabla \hat{f}(c), s \rangle_{U^*, U} = \langle L_y(y(c), c, p), y'(c) \cdot s \rangle_{Y^*, Y} + \langle L_c(y(c), c, p), s \rangle_{U^*, U}. \quad (4.23)$$

Damit $\hat{f}(c)$ minimal wird, muss die Karush-Kuhn-Tucker Bedingung und insbesondere (4.20), das heißt $L_y(y, c, p) = 0$, gelten. Folglich ist der Gradient des reduzierten Funktionals die Ableitung der Lagrangefunktion in Richtung c :

$$\nabla \hat{f}(c) = L_c(y(c), c, p).$$

Zur Bestimmung des Lagrangemultiplikators p lösen wir $L_y(y, c, p)(\vartheta) = 0$ für alle $\vartheta \in Y$. Es sei $\vartheta(t)$ eine Perturbation von y . Somit muss auch $y + t\vartheta$ die Anfangsbedingung $y(0) = y_0$ erfüllen, und damit gilt $\vartheta(0) = 0$. Durch partielle Integration erhalten wir:

$$\begin{aligned} 0 &= L_y(y, c, p)(\vartheta) \\ &= f_y(y, c)(\vartheta) + \langle p, e_y(y, c) \cdot \vartheta \rangle \\ &= f_y(y, c)(\vartheta) + \int_0^T p \cdot \dot{\vartheta} - p \cdot g_y(y(c), c) \cdot \vartheta(t) dt \\ &= \vartheta_{3,3}(T) - \vartheta_{1,3}(T) - \vartheta_{2,3}(T) - \vartheta_{4,3}(T) - \vartheta_{5,3}(T) \\ &\quad + p(T) \cdot \vartheta(T) - \underbrace{p(0) \cdot \vartheta(0)}_{=0} - \int_0^T \dot{p}(t) \cdot \vartheta(t) + p(t) \cdot g_y(y(c), c) \cdot \vartheta(t) dt \\ &= \left\langle \begin{pmatrix} 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} + p(T), \vartheta(T) \right\rangle - \langle \dot{p}(t) + p(t) \cdot g_y(y(c), c), \vartheta(t) \rangle_{L^2([0, T])} \end{aligned} \quad (4.24)$$

Insbesondere gilt (4.24) auch für $\vartheta(T) = 0$. Nach Einsetzen erhalten wir:

$$\langle \dot{p}(t) + p(t) \cdot g_y(y(c), c), \vartheta(t) \rangle_{L^2([0, T])} = 0 \quad \forall \vartheta \in Y$$

Wenden wir das Fundamentallemma der Variationsrechnung [2] an, so muss bereits das Folgende gelten, wobei $p_{i,j}$ und $y_{i,j}$ für $j = 1, 2, 3$ je 5-dimensionale Vektoren darstellen:

$$\begin{aligned} \dot{p}(t) &= -p(t) \cdot g_y(y(c), c) & (4.25) \\ &= \begin{cases} -p_{i,1}(c_1 + w_i) + p_{i,2}c_3w_i \\ y_{i-1,3}(p_{i-1,1}c_2 - p_{i-1,3}) + y_{i+1,3}(p_{i+1,1}c_2 - p_{i+1,3}) - p_{i,2} \\ p_{i,1}c_2(y_{i-1,2} + y_{i+1,2}) - p_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2} - c_4) \end{cases} \end{aligned}$$

Betrachten wir nun (4.24) für ein beliebiges $\vartheta(t) \in Y$ mit dem Wissen von (4.25), so folgt mit dem Fundamentallemma der Variationsrechnung [2] die Randbedingung für $p(c)$:

$$p(T) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (4.26)$$

Diese gewöhnliche Differentialgleichung (4.25) mit (4.26) als Randbedingung lässt sich nun für $p(c)$ lösen. Wir erhalten $p \in C^1([0, T]; \mathbb{R}^{5 \times 3})$. Damit ist der Gradient des reduzierten Funktionals eindeutig bestimmt:

$$\begin{aligned} L_c(y, c, p) &= \langle p, e_c(y, c) \rangle \\ &= \int_0^T p(t) \cdot e_c(y, c)(t) dt \\ &= \int_0^T \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^5 p_{i,1}y_{i,1} \\ - \sum_{i=1}^5 p_{i,1}y_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2}) \\ - \sum_{i=1}^5 p_{i,2}w_i y_{i,1} \\ - \sum_{i=1}^5 p_{i,3}y_{i,3} \end{pmatrix} dt. & (4.27) \end{aligned}$$

Zuletzt definieren wir die Projektion auf den Raum C als:

$$P_C(c_i) = \max(a_i, \min(c_i, b_i)), P : \mathbb{R}^4 \rightarrow \mathbb{R}^4.$$

Wir wollen nun die Optimierung des Delta-Notch Signalwegs mit Hilfe der projizierten Gradientenmethode aus Algorithmus 3.17 in MATLAB implementieren:

1. Wählen eines Anfangspunktes (y^0, c^0) mit $y^0 = y(0)$, $c^0 \in C$.
2. Um den Gradienten des reduzierten Funktionals zu erhalten, sind die folgenden Schritte auszuführen:
 - Lösen der Zustandsgleichung $e(y, c) = 0$ nach $y(c)$.
 - Lösen der gewöhnlichen Differentialgleichung (4.25) mit der Randbedingung (4.26) nach $p(c)$.
 - Einsetzen von $y(c)$ und $p(c)$ in $L_c(y, c, p)$ aus (4.27) zur Berechnung des Gradienten.

Für $k = 0, 1, 2, \dots$:

3. Falls $\|\nabla \hat{f}(c^k)\| \leq 10^{-j}$ so ist das Optimum erreicht, und das Verfahren stoppt. Dabei wähle j geeignet, beispielsweise $j = 6$, sodass 10^{-j} nahe null.
4. Setzen der Suchrichtung $s^k = -\nabla \hat{f}(c^k)$.
5. Wählen der Schrittweite σ_k mit Hilfe der projizierten Armijo Regel, sodass

$$\hat{f}(P_C(c^k + \sigma_k s^k)) < \hat{f}(c^k).$$

6. Setzen des nächsten Iterators $c^{k+1} = P_C(c^k + \sigma_k s^k)$.

Die Implementierung dieses Verfahrens in MATLAB findet sich als Code in Anhang A.

5. Fazit

Wir haben den Delta-Notch Signalweg für eine Reihe von fünf Endothelzellen mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes modelliert. Nach der Theorie der optimalen Steuerung haben wir ein Verfahren gefunden, welches die Parameter des Modells bestimmt, sodass die dritte Zelle zu einer Endzelle wird und damit eine geringe Aktivität an Notch aufweist. Aus der Implementierung in MATLAB können wir Rückschlüsse auf die Zusammenhänge der Proteine und Rezeptoren im Delta-Notch Signalweg ziehen.

Die projizierte Gradientenmethode liefert unabhängig von der Wahl des Anfangspunktes (y_0, c_0) , den Vektor $c = (-5, 5, -5, 5)$, für den das Funktional (4.22) minimal wird. Dabei ist $C = \{c \in \mathbb{R}^4 \mid -5 \leq c_i \leq 5\}$ und wir erhalten die Änderungsraten

$$\dot{y}(t) = \begin{cases} \dot{y}_{i,1} = 5y_{i,1} - y_{i,1}w_i + 5y_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2}) \\ \dot{y}_{i,2} = -5w_i y_{i,1} - y_{i,2} \\ \dot{y}_{i,3} = 5y_{i,3} - y_{i,3}(y_{i-1,2} + y_{i+1,2}). \end{cases} \quad (5.1)$$

Die Werte von c können nur Auskunft über die Richtung und damit über einen Zerfall oder eine Produktion, anhand der Vorzeichen, liefern. Da die c_i Randwerte von C , -5 oder 5 , annehmen, können wir keine Rückschlüsse auf die Gewichtung der einzelnen Proteine und Rezeptoren ziehen. Die Änderungsraten (5.1) bestätigen nicht die Theorie einer lateralen Inhibition, die in Kapitel 2 erläutert wurde. Vielmehr ist eine laterale Induktion durch Notch zu erkennen (vgl. Abbildung 5.1). Hier wird VEGFR-2 von aktivem Notch induziert, wohingegen Dll4 durch aktives VEGFR-2 und Notch durch Dll4 der Nachbarzelle inhibiert wird. Dieser Widerspruch zur lateralen Inhibition ist

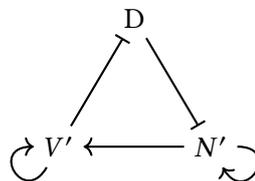


Abbildung 5.1.: Der Delta-Notch Signalweg nach den Ergebnissen der Implementierung. Aktives Notch(N') induziert VEGFR-2(V'), welches Dll4 (D) inhibiert und damit zu einer Notch Inhibition in der Nachbarzelle führt. Zusätzlich verstärken sich VEGFR-2 und Notch jeweils selbst.

zum Teil auch in Studien zu beobachten. Beispielsweise führt ein Verlust an Notch in Zebrafischen nicht wie erwartet zu einer Zunahme, sondern zu einem Verlust an Dll4 [12]. Nach A.F. Siekmann, M. Affolter, und H.-G. Belting [12] weist der Hauptteil der Literatur eher auf eine laterale Induktion durch Notch als auf eine laterale Inhibition hin.

Da wir ein vereinfachtes Modell des Delta-Notch Signalwegs betrachten, können wir keine Aussagen über den Einfluss anderer Faktoren treffen. Dementsprechend fehlen kleinere Prozesse in der Modellierung des Mechanismus, die das Ergebnis der projizierten Gradientenmethode verändern könnten. Unter anderem wurde der Einfluss des Bindungsproteins Jagged1 auf den Delta-Notch Signalweg in der bisherigen Darstellung vernachlässigt. An dieser Stelle können weitere Studien und mathematische Modellierungen ansetzen.

Betrachten wir für $T = 0.1$ und ein fest gewähltes VEGF Level $w = (1, 1, 20, 1, 1)$ die Werte der Protein- und Rezeptorlevel

$$y(T) = \begin{pmatrix} 2 & 0.2 & 1.54 \\ -0.85 & 0.56 & 2.13 \\ 0.63 & -6.62 & 1.43 \\ -0.85 & 0.56 & 2.13 \\ 2 & 0.2 & 1.54 \end{pmatrix},$$

so ist zu erkennen, dass VEGFR-2 in der Endzelle (Zelle 3) im Vergleich zu den Nachbarzellen relativ hoch ist. Hingegen sind die Level an aktivem Notch sowie Dll4 relativ niedrig im Verhältnis zu den Leveln in den Nachbarzellen. Auch das entspricht der Idee der lateralen Induktion. Zudem ist der Ansatz eines Salz-Pfeffer Musters (vgl. Abbildung 2.2) erkennbar.

Ändert man das mathematische Modell des Delta-Notch Signalweges, sodass die numerische Simulation den Vektor $c = (5, -5, 5, -5)$ wie erwartet liefert, bestätigt auch das die Theorie der lateralen Inhibition nicht. Während das Level an aktivem Notch in der Endzelle klein ist, so gilt das auch für das Level an Dll4. Nach der eingeführten Theorie in Kapitel 2 müsste das Level an Dll4 in dieser Zelle jedoch hoch sein. Eine Erklärung dafür könnte die Begrenzung von c durch den Raum C sein. Um das feststellen zu können, sind weitere Betrachtungen notwendig, in denen der Rand von C nach außen verschoben wird.

Wir erhalten demnach durch die numerische Simulation des Delta-Notch Signalweges einen Widerspruch zu der Theorie der lateralen Inhibition durch Notch. Wir haben Ansätze gegeben, um das Verständnis der Prozesse durch mathematische Modellierung sowie biologische Studien zu verbessern.

Die Erkenntnisse der bisherigen Forschung zum Delta-Notch Signalweg können bereits bei der Behandlung von Angiogenese basierten Krankheiten helfen. Es wurde beispielsweise beobachtet, dass die Hemmung des Delta-Notch Signalweges zu weniger abnormalen Strukturen der Blutgefäße in Tumoren führt [3]. Damit ist das wachsende Verständnis der Prozesse während der Angiogenese aktuell und unverzichtbar für die weitere Behandlung von Gewebewucherungen.

A. MATLAB Code

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Implementierung der projizierten Gradientenmethode
% zur Parameteridentifikation im Delta-Notch Signalweg.
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

%Feststehende Werte:

% VEGF-A in Zelle i, wobei  $w(i) \sim w(j)$ , aber  $w_3 > w(i)$ ,  $i \neq 3$ :
w = [1, 1, 20, 1, 1];
%Nebenbedingung  $a \leq c \leq b$ :
a = [-5, -5, -5, -5];
b = [5, 5, 5, 5];
%Wir betrachten die Optimierung zum Zeitpunkt T:
T = 0.1;
s = zeros(4, 1);
%Für die Armijo-Regel der größt mögliche Wert von sigma (si):
si0 = 1;
k = ones(4, 1);

%Wähle Anfangsbedingungen (y0, c0):
%Anfangsbedingungen für die Proteinlevel:
y0 = [1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1];
%Anfangsbedingung für c:
c = [1, 1, 1, 1];
n = 100; %Anzahl der Schritte in der Zeit

%Für  $k = 0, 1, 2 \dots$ 
while norm(gradm(y0, T, c, w, n)) >= 10^(-6)

%Abstiegsrichtung
s = -gradm(y0, T, c, w, n);
```

```

%Schrittweite
d = ArmijoSchrittweite(y0,T,c,w,s,a,b,si0,n);
c = Projektion(c+(s*d),a,b);
%Abbruchbedingung. Programm bricht ab, wenn der
%Rand erreicht wird oder der Gradient klein genug ist.
for i=1:4
if c(i)==a(i)
if (-s(i)) >= -(10^(-6))
k(i)=0;
end
elseif c(i)==b(i)
if (-s(i)) <= 10^(-6)
k(i)=0;
end
else
if norm(-s(i)) <= 10^(-6)
k(i)=0;
end
end
end
if norm(k)==0
break
end

end
%Berechnung des reduzierten Funktionals
[Tau,Y] = ode45(@(t,y)gDgl(t,y,c,w), linspace(0,T,n),y0);
y = @(t)interp1(Tau,Y,t);
y_neu = y(T);
f = Minimierungsfunktion(y_neu);

%Ergebnisausgabe
disp(['c = ' num2str(c) ' und y = ' num2str(y_neu) ...
'minimiert das Problem. Es ist dann nämlich f(y,c) = ' num2str(f)])

```

```

function si = ArmijoSchrittweite(y0,T,c,w,s,a,b,si0,m)
% Schrittweite mit Hilfe der Armijo Regel

gamma=0.9;
n=0;
si=si0;

while (FunktionalHut(y0,T,Projektion(c+(si*s),a,b),w,m)...
-FunktionalHut(y0,T,c,w,m) ...
> (-1)*gamma*(1/si)*(norm(Projektion(c+(si*s),a,b)-c,2))^2);
si=(1/2)^n;
n=n+1;
end
end

```

```

function [ res ] = FunktionalHut(y0,T,c,w,n)
% Wir formen  $\mathcal{J}(y,c)$  zu dem reduzierten Funktional  $\hat{\mathcal{J}}(y(c),c)$  um,
% indem wir  $e(y,c)=0$  nach  $y(c)$  auflösen für spezifische  $c$ .

[Tau,Y] = ode45(@(t,y)gDgl(t,y,c,w), linspace(0,T,n),y0);
y = @(t)interp1(Tau,Y,t);
y_neu = y(T);
res = Minimierungsfunktion(y_neu);
end

```

```

function [ dy ] = gDgl(t,y,c,w)
% Differentialgleichung für y
dy = zeros(15,1);

dy(1) = -y(1)*(c(1)+w(1))+c(2)*y(11)*y(7);
dy(2) = -y(2)*(c(1)+w(2))+c(2)*y(12)*(y(6)+y(8));
dy(3) = -y(3)*(c(1)+w(3))+c(2)*y(13)*(y(7)+y(9));
dy(4) = -y(4)*(c(1)+w(4))+c(2)*y(14)*(y(8)+y(10));
dy(5) = -y(5)*(c(1)+w(5))+c(2)*y(15)*y(9);
dy(6) = c(3)*w(1)*y(1)-y(6);
dy(7) = c(3)*w(2)*y(2)-y(7);
dy(8) = c(3)*w(3)*y(3)-y(8);

```

```

dy(9) = c(3)*w(4)*y(4)-y(9);
dy(10) = c(3)*w(5)*y(5)-y(10);
dy(11) = -y(11)*(y(7)-c(4));
dy(12) = -y(12)*(y(6)+y(8)-c(4));
dy(13) = -y(13)*(y(7)+y(9)-c(4));
dy(14) = -y(14)*(y(8)+y(10)-c(4));
dy(15) = -y(15)*(y(9)-c(4));
end

```

```

function [m_y] = gradm(y0,T,c,w,n)
% Der Gradient des reduzierten Funktionals  $\text{grad}^{\mathcal{J}}(c)$ .
%  $\text{grad}^{\mathcal{J}}(c)$  berechnen:
%  $L(y,c,p) = \mathcal{J}(y,c) + \langle p, e(y,c) \rangle$ 

%a)  $L_p(y,c,p) = e(y,c) = 0$  Damit erhalten wir ein  $y(c)(t)$ .
[Tau,Y] = ode45(@(t,y)gDgl(t,y,c,w), linspace(0,T,n),y0);
y = @(t)interp1(Tau,Y,t);

%b)  $L_y(y(c),c,p) = \mathcal{J}_y(y(c)(t),c) + \langle p, e_y(y(c)(t),c) \rangle$ 
%Daraus ergibt sich für  $p$  eine gDgl, die zu lösen ist.
%Da das Problem als Randwert ein  $p(T)$  liefert, ode solver aber
%mit Anfangswerten arbeiten, definieren wir eine neue Funktion,
%die wir von  $-T$  bis  $0$  lösen und die transponiert  $p$  liefert.
p0 = [0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,1,1,-1,1,1];
rhs = @(t,p)pGDgl(t,p,y,c,w);
[~,Q] = ode45(rhs,linspace(-T,0,n),p0);
P = flipud(Q);

%c)  $\text{grad}^{\mathcal{J}}(c) = L_c(y,c,p) = m_y$ 
%Integration durch die Monte-Carlo Integration:
m_y = [0;0;0;0];
for i = 0:(n-1)
t = (T/(n-1))*i;
m_y = m_y + pMalec(t,P,y,w,i);
end
m_y = (T/(n))*m_y;
m_y = m_y';

```

```

function f = Minimierungsfunktion(y)
% Die Funktion , die mit Nebenbedingungen zu Minimieren ist .
f = y(13)-y(11)-y(12)-y(14)-y(15);
end

```

```

function [ dp ] = pGDgl( t,p,y,c,w )
%Dies ist die gewöhnliche Differentialgleichung für q,
%wobei  $q(t):=p(-t)$ . Also lösen wir diese für  $[-T,0]$ .
dp = zeros(15,1);
y = y(-t);

dp(1) = -p(1)*(c(1)+w(1))+p(6)*c(3)*w(1);
dp(2) = -p(2)*(c(1)+w(2))+p(7)*c(3)*w(2);
dp(3) = -p(3)*(c(1)+w(3))+p(8)*c(3)*w(3);
dp(4) = -p(4)*(c(1)+w(4))+p(9)*c(3)*w(4);
dp(5) = -p(5)*(c(1)+w(5))+p(10)*c(3)*w(5);
dp(6) = p(2)*c(2)*y(12)-p(6)-p(12)*y(12);
dp(7) = p(1)*c(2)*y(11)+p(3)*c(2)*y(13)-p(7)-p(11)*y(11)...
-p(13)*y(13);
dp(8) = p(2)*c(2)*y(12)+p(4)*c(2)*y(14)-p(8)-p(12)*y(12)...
-p(14)*y(14);
dp(9) = p(3)*c(2)*y(13)+p(5)*c(2)*y(15)-p(9)-p(13)*y(13)...
-p(15)*y(15);
dp(10) = p(4)*c(2)*y(14)-p(10)-p(14)*y(14);
dp(11) = p(1)*c(2)*y(7)-p(11)*(y(7)-c(4));
dp(12) = p(2)*c(2)*(y(6)+p(8))-p(12)*(y(6)+y(8)-c(4));
dp(13) = p(3)*c(2)*(y(7)+p(9))-p(13)*(y(7)+y(9)-c(4));
dp(14) = p(4)*c(2)*(y(8)+p(10))-p(14)*(y(8)+y(10)-c(4));
dp(15) = p(5)*c(2)*y(9)-p(15)*(y(9)-c(4));
end

```

```

function [ res ] = pMalec( t,p,y,w,i )
%  $p(t) * e_c(t)$  im Skalarprodukt
y = y(t);
p = p(i+1,:);

a = y(1)*p(1)+y(2)*p(2)+y(3)*p(3)+y(4)*p(4)+y(5)*p(5);
b = -p(1)*y(11)*y(7)-p(2)*y(12)*(y(6)+y(8))...
-p(3)*y(13)*(y(7)+y(9))-p(4)*y(14)*(y(8)+y(10))...
-p(5)*y(15)*y(9);
c = -p(6)*w(1)*y(1)-p(7)*w(2)*y(2)-p(8)*w(3)*y(3)...
-p(9)*w(4)*y(4)-p(10)*w(5)*y(5);
d = -y(11)*p(11)-y(12)*p(12)-y(13)*p(13)-y(14)*p(14)-y(15)*p(15);

res = [a;b;c;d];
end

```

```

function [ P ] = Projektion(c,a,b)
%Projektion von c auf das Intervall (a,b)

P = zeros(1,4);
for i=1:4
if a(i)<=c(i) && c(i)<=b(i);
P(i)=c(i);
else
P(i) = max(a(i),min(c(i),b(i)));
end
end
end

```

Abbildungsverzeichnis

2.1.	Schematische Darstellung des Delta-Notch Signalweges (entnommen [3])	4
2.2.	Salz-Pfeffer Muster der Endothelzellen in einer Mausretina (entnommen [3]) . . .	5
3.1.	Darstellung der Idee der Armijo Schrittweite	16
5.1.	Schematische Darstellung des Delta-Notch Signalweges als laterale Induktion . .	30

Literatur

- [1] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts und J. D. Watson. *Molekularbiologie der Zelle*. Übers. von Ulrich Schäfer. 5.Auflage. Weinheim: Wiley-VCH, 2011, S. LXI+1928. ISBN: 978-3-527-32384-5 (siehe S. 3).
- [2] H. W. Alt. *Lineare Funktionalanalysis. Eine anwendungsorientierte Einführung*. 5., überarbeitete Auflage. Berlin: Springer, 2006, S. xiv + 431. ISBN: 3-540-34186-2/pbk. DOI: 10.1007/3-540-34187-0 (siehe S. 15, 23, 25, 26, 28).
- [3] K. Bentley, H. Gerhardt und P. A. Bates. „Agent-based simulation of notch-mediated tip cell selection in angiogenic sprout initialisation“. In: *Journal of Theoretical Biology* 250.1 (2008), S. 25–36. ISSN: 0022-5193. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.09.015>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519307004432> (siehe S. 1, 3–5, 31).
- [4] J.R. Collier, N.A.M. Monk, P.K. Maini und J.H. Lewis. „Pattern Formation by Lateral Inhibition with Feedback: a Mathematical Model of Delta-Notch Intercellular Signalling“. In: *Journal of Theoretical Biology* 183.4 (1996), S. 429–446. ISSN: 0022-5193. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/jtbi.1996.0233>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519396902337> (siehe S. 1, 4).
- [5] O. Forster. *Analysis 2. Differentialrechnung im \mathbb{R}^n , gewöhnliche Differentialgleichungen*. 9., überarbeitete Auflage. Wiesbaden: Vieweg+Teubner, 2011, S. viii + 225. ISBN: 978-3-8348-8103-8. DOI: 10.1007/978-3-8348-8103-8 (siehe S. 25).
- [6] M. Hinze, R. Pinnau, M. Ulbrich und S. Ulbrich. *Optimization with PDE constraints*. Bd. 23. Mathematical Modelling: Theory and Applications. New York: Springer, 2009, S. xii+270. ISBN: 978-1-4020-8838-4 (siehe S. 2, 8–17, 25, 27).
- [7] L. Jakobsson, C. A. Franco, K. Bentley, R. T. Collins, B. Ponsioen, I. M. Aspalter, I. Rosewell, M. Busse, G. Thurston, A. Medvinsky, S. Schulte-Merker und H. Gerhardt. „Endothelial cells dynamically compete for the tip cell position during angiogenic sprouting.“ In: *Nature Cell Biology* 12.5 (2010), S. 943–53. ISSN: 1476-4679. DOI: 10.1038/ncb2103. URL: <http://www.nature.com/ncb/journal/v12/n10/full/ncb2103.html> (siehe S. 3–5).

-
- [8] A. N. Kollias und M. W. Ulbig. „Diabetische Retinopathie: Frühzeitige Diagnostik und effiziente Therapie“. In: *Dtsch Arztebl Int.* 107(5) (2010), S. 75–84. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0075. URL: <https://www.aerzteblatt.de/pdf/107/5/m75.pdf> (siehe S. 1).
- [9] J. D. Murray. *Mathematical biology. I.* 3. Auflage. Bd. 17. Interdisciplinary Applied Mathematics. An introduction. New York: Springer, 2002, S. xxiv+551. ISBN: 0-387-95223-3 (siehe S. 6).
- [10] A. Quillien, J. C. Moore, M. Shin, A. F. Siekmann, T. Smith, L. Pan, C. B. Moens, M. J. Parsons und N. D. Lawson. „Distinct Notch signaling outputs pattern the developing arterial system“. In: *Development (Cambridge, England)* 141.7 (2014), S. 1544–1552. DOI: 10.1242/dev.099986. URL: <http://dev.biologists.org/content/141/7/1544.abstract> (siehe S. 4).
- [11] M. Schartl, M. Gessler und A. von Eckardstein. *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen*. Elsevier: Urban & Fischer, 2009, S. XXII + 1034. ISBN: 978-3-437-43690-1 (siehe S. 1, 3).
- [12] A. F. Siekmann, M. Affolter und H.-G. Belting. „The tip cell concept 10 years after: New players tune in for a common theme“. In: *Experimental Cell Research* 319.9 (2013). Special Issue: Endothelial Biology, S. 1255–1263. ISSN: 0014-4827. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.01.019>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014482713000372> (siehe S. 1, 3–5, 31).
- [13] G. Teschl. *Ordinary differential equations and dynamical systems*. Bd. 140. Graduate Studies in Mathematics. Providence, RI: American Mathematical Society, 2012, S. xii + 356. ISBN: 978-0-8218-8328-0 (siehe S. 25).
- [14] J. Zowe und S. Kurcyusz. „Regularity and stability for the mathematical programming problem in Banach spaces“. In: *Applied Mathematics and Optimization. An International Journal* 5.1 (1979), S. 49–62. ISSN: 0095-4616. DOI: 10.1007/BF01442543. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01442543> (siehe S. 11).

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Arbeit über „Parameteridentifikation im Delta-Notch Signalweg durch optimale Steuerung“ selbstständig verfasst worden ist, dass keine anderen Quellen und Hilfsmittel als die angegebenen benutzt worden sind und dass die Stellen der Arbeit, die anderen Werken – auch elektronischen Medien – dem Wortlaut oder Sinn nach entnommen wurden, auf jeden Fall unter Angabe der Quelle als Entlehnung kenntlich gemacht worden sind. Dies gilt in gleicher Weise für Bilder, Zeichnungen und Skizzen, die nicht von mir selbst erstellt wurden.

Alle auf der CD beigefügten Programme sind von mir selbst programmiert worden.

Ich erkläre mich mit einem Abgleich der Arbeit mit anderen Texten zwecks Auffindung von Übereinstimmungen sowie mit einer zu diesem Zweck vorzunehmenden Speicherung der Arbeit in eine Datenbank einverstanden.

Münster, 15. September 2015

Tamara Gunhild Großmann