

## Inleiding

Het gebruik om verschijnselen te beschrijven met behulp van differentiaalvergelijkingen is de laatste tientallen jaren in verschillende takken van biologisch en biochemisch onderzoek ingeburgerd. Als enkele van de belangrijkste gebieden van onderzoek waar dit gebeurt kunnen we noemen de populatie-dynamica, de tracer-kinetica, de enzymkinetica, de eiwitsynthese en de morphogenese. Deze opsomming is verre van volledig en telkens worden nieuwe, waaronder zeer ingenieuze, fysiologische en biologische modellen beschreven in termen van differentiaalvergelijkingen (zie bijv. het tijdschrift *Mathematical Biosciences*).

Deze zullen hier op deze onderwerpen zelf niet verder ingaan; we zullen ons echter, aan de hand van enkele eenvoudige praktijkvoorbeelden, voornamelijk concentreren op het numeriek oplossen van de differentiaalvergelijkingen en wel in het bijzonder op die gevallen waar klassieke oplossingsmethoden geen bevredigende resultaten leveren.

Aangezien de differentiaalvergelijkingen die in de biologische disciplines (de tracer-kinetica uitgezonderd) verschijnen, bijna allen niet-lineair en van een zodanige vorm zijn dat een analytische oplossing niet beschikbaar is, doet de noodzaak van numerieke methoden zich direct gelden. We willen er hier al de nadruk op leggen dat het bestaan van goede numerieke methoden niet een analytisch onderzoek overbodig maakt. Enig analytisch onderzoek zal altijd nodig zijn om de juiste numerieke methode te kunnen vinden en om de betrouwbare van het numeriek verkregen resultaat in te zien.

We zullen ons hier beperken tot beginwaardeproblemen voor gewone differentiaalvergelijkingen - de belangrijkste klasse van differentiaalvergelijkingen in biomathematisch onderzoek - en wel in het bijzonder tot vijf differentiaalvergelijkingen.

### Vijf differentiaalvergelijkingen

Vele stelsels gewone differentiaalvergelijkingen, welke in de praktijk opgesteld worden, hebben de eigenschap dat de oplossing zowel snel variërende als langzaam variërende componenten bevat. Men kan zich een

stelsel differentiaalvergelijkingen voorstellen dat een electronische schakeling beschrijft waarbij het inschakelverschijnsel aanzienlijk sneller verloopt dan de uiteindelijke werking van de schakeling. Of men stelt zich een stelsel differentiaalvergelijkingen voor dat een aantal gekoppelde chemische reacties beschrijft waarbij sommige reacties vele malen sneller verlopen dan andere. We noemen, naar Curtiss en Hirschfelder [1952], een stelsel differentiaalvergelijkingen met deze eigenschap stijf ("stiff") omdat ook een vergelijking, die de werking beschrijft van een eenvoudig mechanisch model met een stijve veer, tot deze categorie behoort.

We kunnen voor biologen het begrip "stijve vergelijking" ook verklaren aan de hand van het begrip "epigenetisch landschap" van Waddington [1957]. Laat de toestand van het biologische systeem dat we beschrijven vastgelegd worden door twee toestandsvariabelen  $X$  en  $Y$ . We denken ons het "epigenetisch landschap" als een reële functie van  $X$  en  $Y$ . Een biologisch systeem dat zich in een bepaalde toestand  $(X_0, Y_0)$  bevindt, zal zich bewegen naar die toestanden  $(X, Y)$  die bereikt worden door langs het pad met de snelste afdaling te lopen. De differentiaalvergelijkingen vertonen een stijf karakter op die plaatsen waar de dalen in het epigenetisch landschap smal zijn.

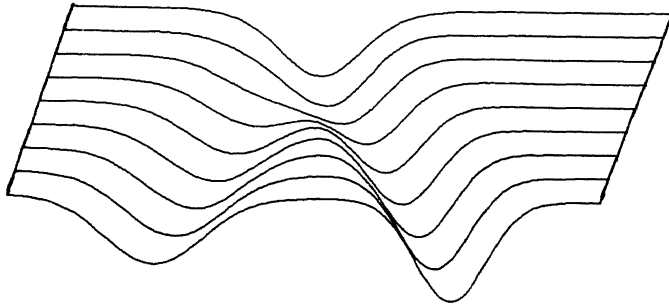


fig. 1.1 Epigenetisch landschap.

We kunnen hetzelfde illustreren met behulp van een richtingsveld

$$\frac{dy}{dx} = f(x,y).$$

Als voorbeeld nemen we in figuur 1.2 de differentiaalvergelijking

$$\frac{dy}{dx} = -2.5 y + \frac{(5x+3)}{(x+1)^2}.$$

Het oplossen van de differentiaalvergelijking komt overeen met het vinden van een baan­kromme in het richtingsveld. Een differentiaalvergelijking vertoont een stijf karakter wanneer alle oplossingen snel convergeren naar een bepaalde verzameling langzaam variërende oplossingen (de asymptotische oplossingen). Een aantal van deze baan­krommen van het richtingsveld in figuur 1.2 is getekend in figuur 1.3 waarop ook de asymptotische oplossing duidelijk te zien is.

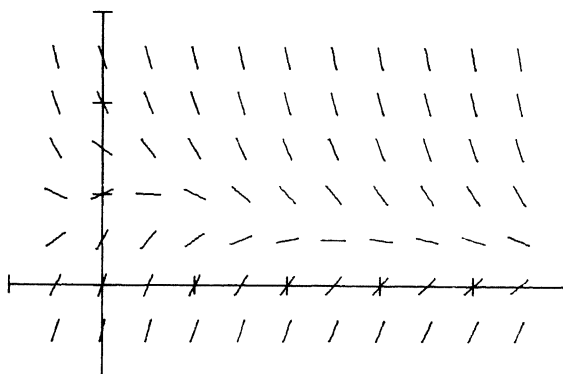


fig. 1.2 Het richtingsveld voor de differentiaalvergelijking  $\frac{dy}{dx} = -2.5 y + \frac{5x+3}{(x+1)^2}$ .

Dergelijke vergelijkingen, die verschijnselen beschrijven met ver uiteenliggende tijdconstanten, leveren bij numerieke integratie volgens standaardmethoden moeilijkheden op. Dit vindt zijn oorzaak in het feit dat voor het verkrijgen van een numeriek stabiel proces tijdstappen worden vereist met een zodanige orde van grootte dat de snelst variërende compo-

nent gevolgd kan worden, zodat het volgen van de langzame component een bijzonder grote hoeveelheid rekenwerk vergt. We mogen opmerken dat zeer veel verschillende begrippen de naam 'stabiliteit' dragen; het hier ter sprake gekomen begrip numerieke stabiliteit zullen we hierna toelichten.

Omdat de stijve vergelijkingen - mits stabiel - een hyperstabiel gedrag vertonen - dit houdt in dat het verschijnsel zich na verloop van tijd in belangrijke mate onafhankelijk van het inschakelverschijnsel zal gedragen - ligt het voor de hand te veronderstellen dat er algoritmen te vinden zijn die de genoemde moeilijkheid grotendeels ondervangen. Daar het bovendien duidelijk zal zijn dat er geen scherpe grens getrokken kan worden tussen stijve en niet-stijve differentiaalvergelijkingen, blijft de moeilijkheid bestaan methoden te construeren die de gunstige eigenschappen van standaardmethoden combineren met eigenschappen van methoden die geschikt zijn voor stijve differentiaalvergelijkingen.

#### Kwantitatieve beschrijving van stijfheid

We zullen nu een manier aangeven om de stijfheid van een stelsel differentiaalvergelijkingen kwantitatief te beschrijven. Zij gegeven een stelsel differentiaalvergelijkingen in vectorvorm:

$$(1.1) \quad \frac{d}{dx} \vec{y}(x) = \vec{f}(x, \vec{y}).$$

Wanneer de vectorfunctie  $\vec{f}$  differentieerbaar is naar  $\vec{y}$  kunnen we  $\vec{f}$  lokaal lineariseren ter plaatse  $\vec{y}_0$ ; we schrijven

$$(1.2) \quad \frac{d}{dx} \vec{y}(x) = \vec{H}(x) + \vec{J}(x, \vec{y}_0)(\vec{y} - \vec{y}_0) + \dots$$

waarin  $\vec{H}(x) = \vec{f}(x, \vec{y}_0)$  een vector is en  $\vec{J}(x, \vec{y}_0) = \left( \frac{\partial f_i}{\partial y_j} \right)_{\vec{y}=\vec{y}_0}$  de Jacobiaan ter plaatse  $\vec{y}_0$  voorstelt.

Hoewel het gedrag van de oplossing natuurlijk ook afhangt van de term  $\vec{H}(x)$ , wordt - mits  $\vec{H}(x)$  langzaam varieert met  $x$  - een goede kwantitatieve beschrijving van de stijfheid verkregen door de eigenwaarden van de Jacobiaan  $\vec{J}$  in het complexe vlak te localiseren. We kunnen ons dit als volgt

voorstellen. Ter plaatse  $(x_0, \vec{y}_0)$  is (1.1) te benaderen door

$$(1.3) \quad \frac{d}{dx} \vec{y}(x) = \vec{H}(x_0) + \vec{J}(x_0, \vec{y}_0)(\vec{y} - \vec{y}_0) .$$

Wanneer we aannemen dat de eigenwaarden van  $\vec{J}$  allen verschillend zijn zal de lokaal analytische oplossing zich derhalve laten schrijven als

$$\vec{y}(x) - \vec{y}(x_0) = \vec{b} + \sum_i c_i \vec{E}_i e^{\lambda_i(x-x_0)} ,$$

waarin  $\{\lambda_i\}$  en  $\{\vec{E}_i\}$  resp. de eigenwaarden en eigenvectoren van  $\vec{J}$  zijn en waarin  $\vec{b}$  en  $\{c_i\}$  bepaald worden door de lineaire stelsels

$$\vec{J} \vec{b} + \vec{H}(x_0) = 0 \text{ resp. } 0 = \vec{b} + \sum_i c_i \vec{E}_i .$$

Aan deze lokale beschouwing zien we dat het tijdsafhankelijke gedrag van de oplossing in eerste instantie bepaald wordt door de eigenwaarden (de tijdconstanten) en door het gedrag van  $\vec{H}(x)$ .

Bij een stabiel stelsel differentiaalvergelijkingen bevinden alle eigenwaarden zich in het halfvlak  $\text{Re } \lambda_i \leq 0$ , terwijl voor een stijf stelsel de eigenwaarden zowel in de omgeving van de oorsprong als verspreid over het halfvlak  $\text{Re } \lambda_i \leq 0$  liggen.

#### Numerieke stabiliteit

Zoals we in het voorafgaande opmerkten is het knelpunt bij het oplossen van stijve vergelijkingen de numerieke stabiliteit. Een rekenproces heet numeriek instabiel wanneer een door het proces geïntroduceerde fout (bijvoorbeeld een afrondingsfout) tijdens de berekening systematisch toeneemt en daardoor het resultaat van de berekening overvleugelt. Een proces heet numeriek stabiel als een eenmaal geïntroduceerde fout afneemt.

We zullen het begrip numerieke stabiliteit voor een methode om differentiaalvergelijkingen op te lossen toelichten aan de hand van een zeer eenvoudig - maar representatief - voorbeeld.

We lossen de differentiaalvergelijking

$$dy/dx = f(x,y) = \lambda y + g(x) \quad (\lambda < 0)$$

op met behulp van de methode van Euler.

Na keuze van een staplengte  $h > 0$  willen we, uitgaande van het punt  $y(x)$ , de waarde van  $y(x+h)$  berekenen.

Volgens de methode van Euler:

$$\begin{aligned} y(x+h) &= y(x) + h * f(x,y(x)) \\ &= y(x) + h\lambda y(x) + h g(x) \\ &= (1+h\lambda) y(x) + h g(x). \end{aligned}$$

Wanneer de reeds berekende waarde  $y(x)$  bestaat uit een juiste waarde  $\tilde{y}(x)$  en fout  $\epsilon$ :

$$y(x) = \tilde{y}(x) + \epsilon$$

dan geeft deze fout  $\epsilon$  aanleiding tot een fout in de berekende waarde  $y(x+h)$  ter grootte van  $(1+h\lambda)\epsilon$ . Immers

$$\begin{aligned} y(x+h) &= (1+h\lambda)(\tilde{y}(x)+\epsilon) + h g(x) \\ &= (1+h\lambda) \tilde{y}(x) + h g(x) + (1+h\lambda)\epsilon \\ &= \tilde{y}(x+h) + (1+h\lambda)\epsilon . \end{aligned}$$

De eis dat een eenmaal geïntroduceerde fout kleiner moet worden, komt overeen met de eis

$$(1.4) \quad |(1+\lambda h) \epsilon| < |\epsilon| \quad \text{ofwel} \quad h < \left| \frac{2}{\lambda} \right| .$$

We zien dat de eis van numerieke stabiliteit ons een bovengrens voor de staplengte geeft. In figuur 1.3 hebben we enige integratie-stappen getekend voor het geval  $\lambda = -2.5$  en  $h = 1$ .

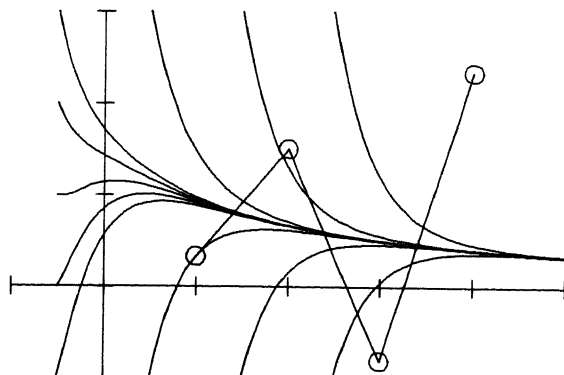


fig. 1.3 De Eulermethode,  $\lambda = -2.5$  en  $h = 1$ .

We kunnen ook laten zien dat er eenvoudige methoden bestaan waarbij numerieke stabiliteit geen grens aan de staplengte stelt. Deze methoden hebben daarentegen het nadeel dat bij elke stap een (in het algemeen niet-lineaire) vergelijking of stelsel vergelijkingen moet worden opgelost. Als voorbeeld lossen we dezelfde differentiaalvergelijking

$$dy/dx = f(x,y) = \lambda y + g(x) \quad (\lambda < 0)$$

nu op met de backward-Euler methode:

$$\begin{aligned} y(x+h) &= y(x) + h \cdot f(x+h, y(x+h)) \\ &= y(x) + h\lambda y(x+h) + h \cdot g(x+h) \end{aligned}$$

$$y(x+h) = \frac{y(x) + h \cdot g(x+h)}{1 - \lambda h} \quad .$$

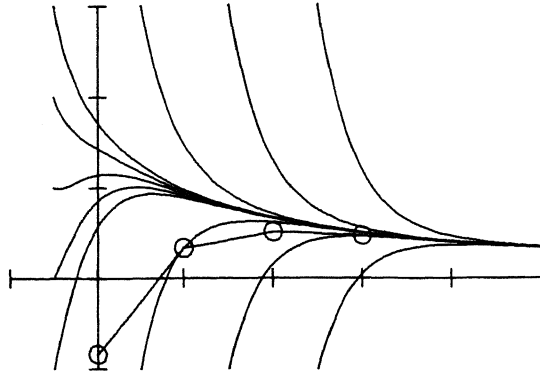


fig. 1.4 De backward-Euler methode,  $\lambda = -2.5$  en  $h = 1$ .

Een fout  $\epsilon$  in de grootheid  $y(x)$  veroorzaakt nu een fout  $\epsilon/(1-\lambda h)$  in  $y(x+h)$ . De eis voor numerieke stabiliteit luidt nu

$$(1.5) \quad |1-\lambda h| > 1 .$$

Voor een stabiel probleem ( $\lambda < 0$ ) wordt hier geen grens aan de staplengte gesteld.

De vorm van de stabiliteitsvoorwaarden (1.4) en (1.5) geeft ook enige rechtvaardiging voor het feit dat we bij de kwantitatieve beschrijving van stijfheid de inhomogene term  $H(x)$  buiten beschouwing gelaten hebben.

Een laatste opmerking die hier wellicht over de foutenopbouw gemaakt moet worden is de volgende. De beschreven methoden om beginwaardeproblemen op te lossen geven een voorschrift om stap voor stap  $y(x)$  te bepalen. Laat  $\epsilon_{n-1}^*$  de totale fout zijn welke in de berekening van  $y(t_{n-1})$  is opgetreden en laat de bijdrage van  $\epsilon_{n-1}^*$  tot  $\epsilon_n^*$  gegeven worden door  $\alpha_n \epsilon_{n-1}^*$  ( $\alpha_n$  is de amplificatie factor). Aangezien bij elke stap bovendien telkens een nieuwe fout  $\epsilon_n$  geïntroduceerd wordt zal gelden

$$\epsilon_n^* = \alpha_n \epsilon_{n-1}^* + \epsilon_n .$$



Voor de amplificatiefactor hebben we geeist  $|\alpha_n| \leq A < 1$ . Wanneer we aannemen dat  $|\epsilon_n|$  begrensd is met een bovengrens E kunnen we nu aantonen dat de totale fout in de berekening begrensd blijft met de bovengrens  $\frac{E}{1-A}$ . Voor iedere n geldt namelijk

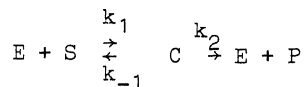
$$\begin{aligned} |\epsilon_n^*| &\leq |\epsilon_n| + |\alpha_n| |\epsilon_{n-1}^*| \leq |\epsilon_n| + |\alpha_n| (|\epsilon_{n-1}| + |\alpha_{n-1}| |\epsilon_{n-2}^*|) \\ &\leq |\epsilon_n| + |\alpha_n| |\epsilon_{n-1}| + |\alpha_n| |\alpha_{n-1}| |\epsilon_{n-2}| + \dots \\ &\leq E + A \cdot E + A^2 \cdot E + \dots \\ &= E (1+A+A^2+\dots) = \frac{E}{1-A} \end{aligned}$$

Analoge berekeningen laten zien dat  $A = 1$  tot een lineaire foutenopbouw en dat  $A > 1$  tot een exponentiële foutenopbouw aanleiding kan geven.

#### Een voorbeeld uit de enzymkinetica

We kunnen nu een probleem uit de praktijk kiezen en een voorbeeld geven van een wiskundige analyse. Uit de ruime keus van wiskundige problemen die de biomathematica ons biedt, hebben we een enkel biochemisch probleem gelicht (1) omdat het een systeem beschrijft dat telkens, bij het simuleren van biochemische systemen, als deelsysteem voorkomt en (2) omdat het enige eigenschappen heeft die een nadere analyse waard zijn, zoals niet-lineariteit en stijf gedrag.

We behandelen een eenvoudige enzymreactie van het Michaelis-Menten type. Deze chemische reactie is van de vorm



Dit schema beschrijft de reacties van een enzymmolecuul E dat zich reversibel met een substraatmolecuul S tot een enzym-substraat complex C bindt, terwijl het gevormde complex irreversibel omgezet kan worden in het oorspronkelijke enzym E en een produkt P. De reactieconstanten van de ver-

schillende deelreacties worden aangegeven met  $k_1$ ,  $k_{-1}$  en  $k_2$ . Als regel geldt in dit soort reacties dat de concentratie van het enzym klein is ten opzichte van de concentratie van het substraat terwijl bovendien in vele gevallen geldt  $k_{-1} \gg k_2$ . De wet van de massawerking stelt ons in staat om het gedrag van de reactie in de loop van de tijd te beschrijven\*:

$$(1.6) \quad \left. \begin{aligned} \frac{d}{dt} S &= -k_1(E_0 - C)S + k_{-1}C \\ \frac{d}{dt} C &= k_1(E_0 - C)S - (k_2 + k_{-1})C \end{aligned} \right\}$$

Als beginvoorwaarden nemen we  $S_{t=0} = S_0$ ,  $E_{t=0} = E_0$  en  $C_{t=0} = 0$ . Om de notatie zo eenvoudig mogelijk te houden, zullen we met de volgende substituties het probleem in een dimensieloze vorm schrijven.

$$\begin{aligned} s(t) &= S/S_0 & c(t) &= C/E_0 \\ \varepsilon &= E_0/S_0 & \tau &= t k_1 E_0 \\ p &= (k_2 + k_{-1})/(k_1 S_0) & q &= k_{-1}/(k_1 S_0) \end{aligned}$$

$p$  is de dimensieloze Michaelis-constante.

Als resultaat krijgen we

$$(1.7) \quad \left. \begin{aligned} \frac{ds}{d\tau} &= -(1-c)s + qc \\ \varepsilon \frac{dc}{d\tau} &= (1-c)s - pc \end{aligned} \right\}$$

$$s(0) = 1; \quad c(0) = 0$$

We merken op dat van de verschillende grootheden nu het volgende bekend is.

$$\varepsilon, \tau, q > 0, \quad p > q$$

$$0 \leq s, c \leq 1$$

Als regel geldt  $\varepsilon \ll 1$  (een kleine parameter) en

dikwijls  $0 < p - q \ll q$ .

\*) N.B. De letters E, S, C en P worden hier zowel gebruikt om de chemische verbindingen als om de concentraties van de betreffende verbindingen aan te geven.

De numerieke waarden van  $p$ ,  $q$  en  $\epsilon$  kunnen overigens van geval tot geval sterk uiteenlopen [o.a. Briggs en Haldane (1925)].

Om aan te tonen dat het stelsel (1.7) een typisch stijf karakter heeft berekenen we de Jacobiaan van het stelsel.

$$J = \begin{pmatrix} -(1-c) & q+s \\ (1-c)/\epsilon & -(p+s)/\epsilon \end{pmatrix}.$$

Voor het onderzoek naar de eigenwaarden  $\lambda_M$  en  $\lambda_m$  van deze Jacobiaan berekenen we het spoor en de determinant:

$$\begin{aligned} \text{sp}(J) &= -\left[(1-c) + \frac{p+s}{\epsilon}\right] \\ \det(J) &= \frac{(p-q)(1-c)}{\epsilon}. \end{aligned}$$

Hieruit volgt direkt  $\lambda_M < \lambda_m < 0$  en

$$2\left(1 + \frac{\lambda_M}{\lambda_m}\right) \geq \frac{(\lambda_m + \lambda_M)^2}{\lambda_m \cdot \lambda_M} = \frac{(\text{sp}(J))^2}{\det(J)} > \left(\frac{p+s}{\epsilon}\right)^2 / \left(\frac{p-q}{\epsilon}\right) = \frac{(p+s)^2}{\epsilon(p-q)}.$$

Hieruit blijkt dat beide eigenwaarden negatief zijn terwijl de verhouding van de absolute waarden groot is, hetgeen karakteristiek is voor stijve vergelijkingen.

Daar de biochemische onderzoeker bij het simuleren van deze soort enzymreacties in het algemeen slechts Euler en standaard Runge-Kutta methoden tot zijn beschikking had, is het op grond van het bovenstaande niet verwonderlijk dat deze stijve differentiaalvergelijkingen hem dikwijls voor grote moeilijkheden hebben gesteld. Deze moeilijkheden die zich manifesteerden in extreem lange rekentijden, werden in voorkomende gevallen niet opgelost door gebruik te maken van betere integratiemethoden maar omzeild door het model van de beschouwde reacties te wijzigen [D. Garfinkel and B. Hess (1964), J.G. Reich (1968). D. Garfinkel e.a. (1970)]

Een verband met singuliere storingsrekening

In de enzymkinetica [o.a. M. Dixon and E. Webb] zijn enkele benaderende oplossingen bekend voor het stelsel (1.6) namelijk de Briggs-Haldane formule [Briggs en Haldane (1925)] en de formule van Gutfreund [Gutfreund (1965)]. Een gebruikelijke wijze om benaderingen te vinden voor stelsels differentiaalvergelijkingen in gevallen waar een hoogste afgeleide wordt vermenigvuldigd met een kleine parameter, zoals in (1.7), wordt gevonden in de theorie van de singuliere storingsproblemen [o.a. J.D. Cole (1968), Heineken et al. (1967)].

We zullen in het volgende laten zien hoe deze theorie de reeds bij biochemici bekende formules als een bijzonder geval van een eerste benadering doet uitkomen.

We beschouwen het stelsel (1.7) en proberen een oplossing te vinden welke asymptotisch juist is voor  $\epsilon \rightarrow 0$ . Hiertoe stellen we in eerste instantie  $\epsilon = 0$  zodat we krijgen

$$\left. \begin{aligned} \frac{ds}{d\tau} &= -(1-c)s + qc \\ 0 &= (1-c)s - pc \end{aligned} \right\}$$

$$s(0) = 1 \quad ; \quad c(0) = 0$$

Wanneer we dit stelsel oplossen krijgen we

$$c = \frac{s}{s+p}$$

(d.i. de dimensieloze Briggs-Haldane formule) en

$$\frac{ds}{d\tau} = -(p-q) \frac{s}{s+p} .$$

Deze laatste differentiaalvergelijking laat een impliciete oplossing voor  $s(\tau)$  toe:

$$(1.8) \quad s(\tau) + p \ln(s(\tau)) + (p-q)\tau = 1.$$

Het is duidelijk dat op deze wijze niet voldaan kan worden aan de randvoorwaarde  $c(0) = 0$ ; daartoe voeren we bij  $\tau = 0$  een locale coördinaat in  $\zeta = \tau/\epsilon$ . Wanneer we (1.7) in deze variabele uitdrukken krijgen we de beschrijving van het inschakelverschijnsel:

$$(1.9) \quad \left. \begin{aligned} \frac{ds}{d\zeta} &= -\epsilon(1-c)s + \epsilon qc \\ \frac{dc}{d\zeta} &= (1-c) - pc \\ s(0) &= 1; c(0) = 0 \end{aligned} \right\} .$$

Nemen we weer  $\epsilon = 0$  dan krijgen we

$$\left. \begin{aligned} \frac{ds}{d\zeta} &= 0 \\ \frac{dc}{d\zeta} &= (1-c)s - pc \end{aligned} \right\}$$

waarvan de oplossing luidt:

$$\begin{aligned} s(\zeta) &= 1 \\ c(\zeta) &= \frac{1}{1+p} [1 - e^{-(1+p)\zeta}] \end{aligned}$$

(d.i. de dimensieloze vorm van de formule van Gutfreund).

Nu geldt

$$\lim_{\zeta \rightarrow \infty} s(\zeta) = 1 = \lim_{\tau \rightarrow 0} s(\tau)$$

en

$$\lim_{\zeta \rightarrow \infty} c(\zeta) = \frac{1}{1+p} = \lim_{\tau \rightarrow 0} c(\tau)$$

zodat aan de "matching conditions" [zie bijv. J.D. Cole (1968)] is voldaan en we een asymptotische oplossing  $O(\epsilon)$  van (1.7) op een willekeurig traject  $[0, T]$  kunnen geven.

$$(1.10) \quad \left\{ \begin{aligned} s(\tau) &= s(\tau) \text{ gedefinieerd door (1.8)} \\ c(\tau) &= \frac{s(\tau)}{s(\tau)+p} - \frac{1}{1+p} e^{-(1+p)\tau/\epsilon} \end{aligned} \right.$$

De uniforme geldigheid van deze oplossing op  $[0, \infty)$  kan eenvoudig worden aangetoond. De theorie van de singuliere storingsproblemen stelt ons ook in staat hogere orde benaderingen te vinden. We zullen echter hierop niet verder ingaan.

Voor diegenen die de impliciete definitie voor  $s(\tau)$  (1.8) een onbevredigend resultaat vinden, mogen we opmerken dat juist met behulp van een computer op eenvoudige wijze voor elke waarde van  $\tau$  de bijbehorende waarde voor  $s(\tau)$  berekend kan worden.

Uit het voorafgaande is duidelijk geworden dat voor degenen die een concreet probleem numeriek wil oplossen dikwijls een groot aantal geheel verschillende methoden ter beschikking staat. Nu eens zal de ene methode beter zijn, dan weer een andere. Zoekt men voor een gecompliceerd probleem een optimale oplossingsmethode dan zal men niet moeten terugschrikken voor een grondige analyse.

Wanneer men soms in de literatuur [bijv. Garfinkel (1968)] aanbevelingen leest voor computerprogramma's waarbij van de gebruiker geen enkel wiskundig of numeriek inzicht geeist wordt, is enige scepsis gerechtvaardigd en zal men toch in de eerste plaats verbaasd moeten zijn over het feit dat dergelijke programma's soms blijken te voldoen.

Wij stellen ons voor in dit colloquium een beschrijving te geven van een aantal methoden voor het oplossen van beginwaardeproblemen zodat een gebruiker eventuele moeilijkheden zal kunnen onderkennen en een methode geschikt voor zijn concrete probleem zal kunnen uitkiezen.

Literatuur

Briggs, G.E. and Haldane, J.B.S

A note on the kinetics of enzyme action.

Biochem. J. 19(1925) 338.

Cole, J.D.

Perturbation methods in applied mathematics.

Blaisdell Publ. Comp. (1968).

Curtiss, C.F. and Hirschfelder, J.O.

Integration of stiff equations.

Proc. Nat. Acad. Sc. U.S. 38(1952) 235.

Dixon, M. and Webb, E.

Enzymes.

Longmans Green and Co. (1965).

Garfinkel, D. and Hess, B.

Metabolic control mechanisms.

A detailed computer model of the glycolytic pathway in ascites cells.

J. Biol. Chem. 239(1964) 971.

Garfinkel, D.

Construction of biochemical computer models.

in: Computing techniques in Biochemistry.

(J.H. Ottaway ed.) FEBS Letters Vol. 2(1968) supp. p.9

Garfinkel, D., Garfinkel, L., Pring, M., Green, S.B. and Change, B.

Computer applications to biochemical kinetics.

Ann. Rev. Biochem. 39(1970) 473.

Gutfreund, H.

An introduction to the study of enzymes.

Blackwell Scientific Publications (1965).

Heineken, F.G., Tsuchiya and Aris, R.

On the mathematical status of the pseudo-  
steady state hypothesis of biochemical kinetics.  
Math. Biosc. 1(1967) 95.

Reich, J.G.

Aims, applications and achievements.  
in: Computing techniques in Biochemistry  
(J.H. Ottaway ed.) FEBS Letters Vol.2(1968) Supp. p.3.

Rosen, R.

Dynamical system theory in biology.  
Wiley-Interscience (1970).

Waddington, C.H.

The strategy of the genes.  
Ruskinhouse & Unwin Ltd. (1957).