



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Ασυμπτωτική ανάλυση του μοντέλου Michaelis-Menten

Διπλωματική Εργασία
του
Δημήτρη Γ. Πατσατζή

Επιβλέπων: Δημήτρης Α. Γκούσης
Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα
Οκτώβρης 2015

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Ασυμπτωτική ανάλυση του μοντέλου Michaelis-Menten

Διπλωματική Εργασία

Δημήτρης Γ. Πατσατζής

Επιβλέπων: Δημήτρης Α. Γκούσης
Καθηγητής ΕΜΠ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Δημήτρης Α. Γκούσης
Καθηγητής ΕΜΠ

Κωσταντίνος Ι. Σιέτος
Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΜΠ

Αντώνης Καραντώνης
Επίκουρος Καθηγητής ΕΜΠ

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη συνδρομή όλων των παρακάτω ανθρώπων, τους οποίους και ευχαριστώ για την ξεχωριστή βοήθεια που μου προσέφεραν.

Καταρχάς, θέλω να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου κ. Κώστα Σιέττο, ο οποίος με καθοδήγησε για το επιστημονικό αντικείμενο σπουδών της ΣΕΜΦΕ. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα, για το ότι με κατατόπισε και μου έδειξε τις δυνατότητες που ανοίγονται στο αντικείμενο αυτό. Ως φοιτητής του σε προπτυχιακά μαθήματα, τον ευγνωμονώ για την μετάδοση των γνώσεων του και ως άνθρωπος τον σέβομαι και τον εκτιμώ ιδιαίτερα για πολλούς λόγους.

Επίσης, οφείλω τις ευχαριστίες μου στον καθηγητή και επιβλέποντα μου κ. Δημήτρη Γκούση. Η επιστημονική καθοδήγηση, η υλική υποστήριξη και η συνεχής ενασχόληση του μαζί μου, έκαναν πράξη αυτή την εργασία. Προτείνοντας μου αυτό το θέμα και εισάγοντας με στο ερευνητικό του αντικείμενο, με έκανε να κατασταλάξω προς το παρόν, σε αυτό. Ως φοιτητής του σε προπτυχιακά μαθήματα έμαθα πολλά χρήσιμα πράγματα. Ως άνθρωπος τρέφω στον κ. Δημήτρη αμέριστη εκτίμηση και σεβασμό. Τον ευχαριστώ για την άψογη συνεργασία μας και προσβλέπω σε μία μακροβιότερη στο μέλλον.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους διδακτορικούς του κ. Γκούση, Δημήτρη Μαρή και Δημήτρη Μανιά που με βοήθησαν σε αυτή την εργασία από το μικρότερο ως το μεγαλύτερο πρόβλημα μου. Η ηθική ικανοποίηση και η συμπαράσταση που μου παρείχαν καθημερινά σχεδόν το τελευταίο οκτάμηνο, έπαιξαν καταλυτικό ρόλο στην εκπόνηση της διπλωματικής μου.

Τελευταίους θα ήθελα να αφήσω τους συγγενείς και τους φίλους μου. Κυρίως η ψυχική και ηθική υποστήριξη τους, ήταν το έρεισμα μου όλα αυτά τα χρόνια. Ευχαριστώ βαθύτατα τους γονείς για την υλική υποστήριξη και την υπομονή τους.

Η διπλωματική εργασία και η δουλειά μου επιθυμώ να είναι υποταγμένη στην εξυπηρέτηση των λαϊκών αναγκών και είναι αφιερωμένη με αμέριστη αγάπη στους γονείς μου, Γιώργο και Εμμανουέλλα και στην αδερφή μου, Ελένη

Με εκτίμηση,
Δημήτρης Πατσατζής

Περίληψη

Ο ενδοκυτταρικός μηχανισμός Michaelis-Menten (MM) είναι ένας από τους πιο απλούς αλλά και πιο διαδεδομένους βιολογικούς μηχανισμούς. Η κινητική του έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως, κυρίως σε βιολογικά προβλήματα. Υπάρχει πλούσια βιβλιογραφία, λόγω της σημαντικότητας του αλλά και της - παραπάνω από έναν αιώνα - ανακάλυψης της ύπαρξής του. Η μελέτη του βασίζεται σε εργαλεία της ασυμπτωτικής ανάλυσης και ειδικότερα στην Θεωρία Ιδιόμορφων Διαταραχών (Singular Perturbation Theory SPT). Τα τελευταία χρόνια μελετάται εκτός από την κλασική θεωρία SPT, με μεθόδους της Γεωμετρικής Θεωρίας Ιδιόμορφων Διαταραχών (Geometric Singular Perturbation Theory GSPT). Στόχος αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη του μηχανισμού με τη μέθοδο της Υπολογιστικών Ιδιόμορφων Διαταραχών (Computational Singular Perturbation CSP), δεδομένου ότι το σύστημα συνήθων διαφορικών εξισώσεων που περιγράφει το μοντέλο MM είναι δύσκαμπτο. Θα επαληθευτούν οι παραδοχές της SPT και της GSPT με τη μέθοδο CSP και θα βρεθούν απλοποιημένα μοντέλα μεγαλύτερης ακρίβειας, βελτιώνοντας έτσι τον τρόπο που μέχρι στιγμής μελετάται το MM μοντέλο. Επίσης, θα οριστούν κριτήρια ευστάθειας και ακρίβειας των απλοποιημένων μοντέλων για τις περιοχές που ισχύει η κάθε παραδοχή, και θα γίνει έτσι η χαρτογράφηση του μηχανισμού. Θα παρατεθεί η ανάλυση ενδεικτικών παραδειγμάτων, ώστε να φανεί η συλλογιστική πορεία επαλήθευσης της υπάρχουσας θεωρίας, αλλά και να τεκμηριωθεί η ορθή εφαρμογή των απλοποιημένων μοντέλων της CSP. Ο ερευνητής θα είναι σε θέση να επιλέξει το κατάλληλο απλοποιημένο μοντέλο που θα τον εξυπηρετεί στην καλύτερη δυνατή προσέγγιση της δυναμικής του προβλήματος του. Έτσι δεν θα χρειάζεται να εξετάζει το πλήρες μοντέλο, αλλά μόνο με τη γνώση των πειραματικών σταθερών του μηχανισμού θα χρησιμοποιεί τα κριτήρια που παρέχονται για την επιλογή του πιο κατάλληλου απλοποιημένου μοντέλου.

Abstract

The biological intercellular Michaelis-Menten mechanism is one of the most simple but also most popular mechanisms in the field of biology. It's kinetics is used in many biological problems and many other scientific fields. A very large of bibliography is available for the mechanism and its study is based mostly at the basic principles of asymptotic analysis. The purpose of this work is to analyse the MM mechanism with the algorithmic tool of geometric asymptotic analysis, CSP. Such a study is possible since the ODE system that governs the MM mechanism is characterised by two disparate time scales. The CSP iterative algorithm will be employed for the validation of the existing MM reduced models, which were derived on the basis of the Quasi Steady State and Partial Equilibrium Approximations (QSSA and PEA). This process will be based on CSP-generated criteria, which account for the stability and accuracy of the QSSA/PEA reduced models. These criteria will allow the investigator to choose which reduced model fits better to the operating conditions (values of the rate constants and initial conditions) of the problem to his interest.

Περιεχόμενα

1	Εισαγωγή	4
2	Ο Μηχανισμός	9
3	Παραδοχές και υπάρχοντα απλοποιημένα μοντέλα	12
3.1	Οιονεί-Μόνιμη κατάσταση (Quasi-Steady State Approx., QSSA)	12
3.2	Μερική Ισορροπία (Partial Equilibrium Approx., PEA)	13
3.3	Ολική Οιονεί-Μόνιμη κατάσταση (Total Quasi-Steady State Approx., tQSSA) .	14
3.4	Αντίστροφη Οιονεί-Μόνιμη κατάσταση (Reverse Quasi-Steady State Approx., rQSSA)	15
4	CSP	17
4.1	Μαθηματική παρουσίαση	17
4.2	Αλγοριθμικές βελτιώσεις	18
4.3	CSP διαγνωστικά	20
5	Εύρεση απλοποιημένων μοντέλων	21
5.1	CSP _s	21
5.2	CSP _c	23
5.3	PEA και QSSA με CSP φορμαλισμό	25
5.4	PEA με CSP φορμαλισμό	26
5.5	QSSA _s με CSP φορμαλισμό	28
5.6	QSSA _c με CSP φορμαλισμό	29
5.7	Περίληψη Μοντέλων	30
6	Κριτήρια ευστάθειας και ακρίβειας των απλοποιημένων μοντέλων	32
6.1	Κριτήριο ευστάθειας	32
6.2	Κριτήριο ακρίβειας του μοντέλου της PEA	33
6.3	Κριτήρια ακρίβειας του μοντέλου της QSSA	33
7	Εφαρμογή των κριτηρίων στο Michaelis-Menten με CSP	34
7.1	Περίπτωση πρώτη (s, r1)	34
7.2	Περίπτωση δεύτερη (c, r1)	35
7.3	Περίπτωση τρίτη (c, r2)	36
7.4	Περίληψη κριτηρίων	38
8	Παραδείγματα	39
8.1	Παράδειγμα πρώτο ($k_{1f} = k_{1b} = 1/\delta$ και $k_2 = 1$)	39
8.2	Παράδειγμα δεύτερο ($k_{1f} = 1/\delta$ και $k_{1b} = k_2 = 1$)	44
8.3	Παράδειγμα τρίτο ($k_{1f} = k_2 = 1$ και $k_{1b} = 1/\delta$)	52
8.4	Παράδειγμα τέταρτο ($k_{1f} = k_{1b} = 1$ και $k_2 = 1/\delta$)	56
9	Συμπεράσματα	60

1 Εισαγωγή

Στις διεργασίες που απαντώνται σε βιολογικό επίπεδο και ειδικότερα σε ενδοκυτταρικές λειτουργίες, ο υπολογισμός των συγκεντρώσεων των χημικών ενώσεων που συμμετέχουν είναι πολύ σημαντικός. Οι χημικές ενώσεις αυτές λαμβάνουν μέρος σε χημικές αντιδράσεις και μέσω της χημικής κινητικής υπολογίζεται η μεταβολή της συγκέντρωσης της κάθε ουσίας ως συνάρτηση των σταθερών ρυθμού αντίδρασης (reaction rate constants) και των συγκεντρώσεων των αντιδρώντων και των προϊόντων της αντίδρασης. Έτσι, όταν εξετάζουμε τη λύση ενός ομογενούς προβλήματος δημιουργείται ένα σύστημα Συνήθων Διαφορικών Εξισώσεων (ΣΔΕ), το οποίο μαζί με τις αρχικές συνθήκες περιγράφει το μηχανισμό. Όταν ο χώρος στον οποίον εξελίσσεται η βιολογική διεργασία είναι πεπερασμένος, τότε υπάρχουν συνοριακές συνθήκες και έτσι δημιουργείται ένα σύστημα Μερικών Διαφορικών Εξισώσεων (ΜΔΕ), όπου λαμβάνονται υπόψη και οι αρχικές συνθήκες. Η επίλυση του συστήματος αυτού δεν είναι πάντα εύκολη. Η δυσκολία έγκειται σε τρεις παράγοντες: (i) τον αριθμό των μεταβλητών που υπάρχουν στο πρόβλημα, (ii) τον αριθμό των εξισώσεων που σχηματίζουν οι μεταβλητές και (iii) τη δυσκαμψία (stiffness) του προβλήματος, ιδιότητα που αναφέρεται στην ύπαρξη διαφορετικών χρονοκλιμάκων που χαρακτηρίζουν τη δυναμική του μηχανισμού. Αυτές οι δυσκολίες έχουν ξεπεραστεί σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της ανάπτυξης της τεχνολογίας των υπολογιστών και των υπολογιστικών αλγορίθμων.

Στην παρούσα εργασία θα μελετηθεί ο ενδοκυτταρικός βιολογικός μηχανισμός Michaelis-Menten (MM) διότι παρουσιάζει τρία ενδιαφέροντα στοιχεία. Πρώτον, είναι ένας από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς σε ενδοκυτταρικό επίπεδο και η μελέτη της δυναμικής του συνεχίζεται μέχρι σήμερα, όχι μόνο στη βιολογία. Δεύτερον, είναι ένα δύσκαμπτο (stiff) πρόβλημα πολλαπλών χρονοκλιμάκων (multiscale). Τέλος, μπορεί να βρεθεί εύκολα η λύση μέσω ολοκλήρωσης, οπότε μπορεί να εκτιμηθεί η ακρίβεια της λύσης των ασυμπτωτικών μεθόδων.

Συγκεκριμένα, ο μηχανισμός περιγράφει την αντίδραση ενός ενζύμου με ένα αντιδρών για την αμφίδρομη δημιουργία ενός συμπλόκου, το οποίο με τη σειρά, παράγει μονόδρομα το ίδιο ένζυμο και ένα προϊόν. Η αντίδραση περιγράφεται σχηματικά:



Είναι ένας από τους πιο συνήθεις μηχανισμούς που περιγράφουν την συμπεριφορά των ενζύμων στις ενδοκυτταρικές τους λειτουργίες. Η σημαντικότητα του είναι τέτοια, που σε όλες τις βιοχημικές αντιδράσεις όπου ένα αντιδρών A αντιδρά με ένα ένζυμο E , συχνά ακολουθείται η κινητική του Michaelis-Menten (MM) μοντέλου. Το μοντέλο προσπαθεί να εξηγήσει πως αυξάνεται η ταχύτητα της αντίδρασης σε σχέση με την συγκέντρωση του ενζύμου E αλλά και πως εξαρτώνται οι ρυθμοί των αντιδράσεων από την συγκέντρωση του ενζύμου E και του αντιδρώντος A . Σε αρκετούς κινητικούς μηχανισμούς, όπως και στον MM, περιλαμβάνονται συγκεντρώσεις ουσιών διαφορετικής τάξης. Το σύμπλοκο $A:E$ είναι δυσκολότερο να μελετηθεί διότι αποτελεί μεταβατική κατάσταση του ενζύμου σε μία διαδικασία που γίνεται πολύ γρήγορα. Επομένως, αυτά τα συστήματα εξελίσσονται σε διαφορετικές χρονοκλίμακες, με αποτέλεσμα η κάθε μία από τις συγκεντρώσεις να έχουν διαφορετική συμπεριφορά στο χρόνο. Τέλος η MM κινητική έχει εφαρμοστεί σε πολλά επιστημονικά πεδία, έχοντας βρει εφαρμογή σε τομείς όπως η κάθαρση του αλκοόλ στο αίμα, η σχέση φωτοσύνθεσης και

ακτινοβολίας, η βακτηριακή μόλυνση των βακτηριοφάγων (βακτηριακός ιός) κ.α.

Υπάρχει μία πολύ μεγάλη βιβλιογραφία γύρω από το MM μηχανισμό, λόγω της σημαντικότητας του, αλλά και της εμφάνισης των πρώτων σχετικών ερευνών έναν αιώνα πριν. Πιο συγκεκριμένα, οι πρώτοι που μελέτησαν το μηχανισμό και εισήγαγαν το μοντέλο ήταν οι ομώνυμοι L. Michaelis και M.L. Menten το 1913 [34]. Περίπου μία δεκαετία αργότερα οι G.E. Briggs και J.B.S. Haldane [4] μαζί με τους MM εισήγαγαν για τη μελέτη της συμπεριφοράς του συστήματος, την παραδοχή της Οιονεί-Μόνιμης Κατάστασης (Quasi Steady-State Approximation QSSA), η οποία παρέχει απλοποιημένο μοντέλο στο μηχανισμό. Στην παραπάνω παραδοχή θεωρείται ότι το φαινόμενο χωρίζεται σε δύο φάσεις. Την αρχική περίοδο προσαρμογής (transient phase), όπου το σύμπλοκο A:E αυξάνει την συγκέντρωση του ραγδαία και την επόμενη περίοδο, όπου ο ρυθμός παραγωγής του συμπλόκου, αλλά και ο ρυθμός κατανάλωσης του είναι πολύ μεγάλοι. Επειδή η διαφορά τους ισούται με τον ρυθμό μεταβολής της συγκέντρωσης του συμπλόκου, ο ρυθμός αυτός είναι πολύ μικρότερος από τους ρυθμούς παραγωγής και κατανάλωσης. Η υπόθεση αυτή οδήγησε σε παρανοήσεις που έβγαζαν το συμπέρασμα ότι, η συγκέντρωση του συμπλόκου είναι σταθερή στο χρόνο, πράγμα που δεν ισχύει πειραματικά. Από το 1955 και μετά πολλοί επιστήμονες προσπάθησαν να ορίσουν τις συνθήκες, εντός των οποίων ισχύει η παραδοχή QSSA οι οποίες όμως δεν κάλυπταν ευρύ φάσμα περιπτώσεων. Αργότερα, οι συνθήκες αυτές βελτιώθηκαν κυρίως με χρήση ασυμπτωτικής ανάλυσης και έδωσαν το έναυσμα για περαιτέρω μελέτη της QSSA παραδοχής. Μερικές από τις έρευνες που πραγματοποιήθηκαν είναι αυτές των F. Heineken [20], K.J. Laidler [30] και L.A. Segel [45].

Παράλληλα, εισήχθη μία νέα παραδοχή για την ανάλυση του MM μηχανισμού και την κατασκευή απλοποιημένου μοντέλου, η οποία ονομάζεται Παραδοχή της Μερικής Ισοροπίας (Partial Equilibrium Approximation PEA). Η παραδοχή PEA βασίζεται στο ότι σε μία αμφίδρομη αντίδραση ο ρυθμός παραγωγής είναι περίπου ίσος με τον ρυθμό κατανάλωσης όταν η αντίδραση βρίσκεται σε ισοροπία [34]. Αρκετές έρευνες έχουν μελετήσει την παραδοχή PEA [24, 41] αλλά μέχρι και σήμερα δεν παρέχονται συνθήκες εντός των οποίων ισχύει η παραδοχή, ούτε και απλοποιημένο μοντέλο.

Κατά τη δεκαετία του '80 υπήρξε μία έντονη ενασχόληση με τις δύο παραδοχές QSSA και PEA λόγω του ότι ξεκίνησε πιο εντατικά η μελέτη του MM μηχανισμού, ως ένα πρόβλημα πολλαπλών χρονοκλίμακων (multi-scale). Τα πρώτα βήματα σε αυτή την κατεύθυνση έγιναν από τον S. Fraser [9, 40] και τον D. Siegel [47]. Ο Siegel βάσισε τη δουλειά του στην Γεωμετρική Θεωρία Ιδιόμορφων Διαταραχών (Geometrical Singular Perturbation Theory GSPT), η οποία ήταν τότε ραγδαία αναπτυσσόμενη. Ο L.A. Segel [44, 45] εισήγαγε μεγαλύτερο εύρος συνθηκών που καθορίζουν την ισχύ της QSSA παραδοχής. Χρησιμοποίησε γι' αυτό το σκοπό κινητικές παραμέτρους και σταθερές του συστήματος με τιμές από πειραματικά δεδομένα. Παρ' όλ' αυτά υπήρξαν έρευνες που αποδείκνυαν τη μη συμβατότητα των ερευνών του L.A. Segel με τα πρακτικά αποτελέσματα [1, 49, 51, 52].

Μια νέα παραδοχή βασισμένη στην Θεωρία Ιδιόμορφων Διαταραχών (Singular Perturbation Theory SPT) εισήχθη και ονομάζεται ολική Οιονεί-Μόνιμη Κατάσταση Παραδοχή (total Quasi Steady State Approximation tQSSA), η οποία χρησιμοποιεί τη ίδια υπόθεση με την QSSA, κάνοντας αρχικά μία αλλαγή μεταβλητών. Πιο συγκεκριμένα, εισάγει μια νέα μεταβλητή ως άθροισμα των συγκεντρώσεων του συμπλόκου A:E και του αντιδρώντος A με αποτέλεσμα το νέο μοντέλο που προκύπτει να έχει τις ίδιες πληροφορίες με το αρχικό. Αυτό

συνεπάγεται ότι η λύση του είναι πολύ κοντά με αυτήν της QSSA με τη διαφορά ότι οι συνθήκες που εντός αυτών ισχύει η tQSSA είναι πιο ευρείες από αυτές της QSSA, όπως ισχυρίστηκε ο A.R. Tzafiriri [49]. Η tQSSA και το απλοποιημένο μοντέλο που παράγεται από αυτήν ερευνηθήκε εκτεταμένα από τον J.A. Borghans [3], ο οποίος ήταν και ο εισηγητής της. Ακόμη μελετήθηκε η tQSSA, από τον A.R. Tzafiriri [50, 51] και τους A.M. Bersani και M.G. Pedersen [2, 36–38]. Οι τελευταίοι μελέτησαν τον MM μηχανισμό και όρισαν συνθήκες εντός των οποίων ικανοποιείται η παραδοχή. Επίσης, σύγκριναν την tQSSA με τις προηγούμενες παραδοχές, χρησιμοποιώντας και άλλες τεχνικές της ασυμπτωτικής ανάλυσης και εφάρμοσαν την tQSSA και σε άλλα μοντέλα, εκτός από το MM. Για τις ευρύτερες συνθήκες που ισχύει η tQSSA, αλλά και για την εφαρμογή της και σε άλλους μηχανισμούς, διατυπώθηκε ο ισχυρισμός ότι είναι μια βελτιωμένη έκδοση της QSSA [3]. Ειδικά για περιπτώσεις όπου η συγκέντρωση του αντιδρώντος A δεν είναι μεγάλη σε σχέση με την συγκέντρωση του ενζύμου E η QSSA αποδείχτηκε ότι αποτυγχάνει ενώ η tQSSA χρησιμοποιώντας την αλλαγή μεταβλητών αποδείχτηκε ότι δεν επηρεάζεται, επειδή η συγκέντρωση του αθροίσματος A και A:E είναι μεγάλη [50]. Στην ίδια έρευνα δείχτηκε ότι καμία προσέγγιση δεν είναι απλά καλύτερη από την άλλη και αυτό γιατί ανάλογα με το πρόβλημα προς εξέταση και ο ερευνητής πρέπει να επιλέξει αυτή που ταιριάζει καλύτερα. Η tQSSA εξελίχθηκε γρήγορα και ευρέως, πράγμα που συντέλεσε στην περαιτέρω μελέτη του MM μηχανισμού, αλλά και άλλων (καθαρά) αμφίδρομων μηχανισμών [50] καθώς και πλήρως ανταγωνιστικών συστημάτων σε ενδοκυτταρικό επίπεδο [36].

Η πιο πρόσφατη παραδοχή για το MM μηχανισμό ονομάζεται αντίστροφη Οιονεί-Μόνιμης Κατάστασης Παραδοχή (reverse Quasi Steady State Approximation rQSSA) και κατασκευάστηκε από τον S.Schnell [43], με σκοπό να ανταγωνιστεί την QSSA για τις περιπτώσεις που η τελευταία αποτυγχάνει. Η rQSSA παρέχει απλοποιημένο μοντέλο, θεωρώντας ότι η αρχική συγκέντρωση του ενζύμου E είναι πολύ μικρότερη από αυτήν του αντιδρώντος A, προκαλώντας έτσι μικρή ποσότητα του αντιδρώντος να καταναλώνεται σε σχέση με την αρχική του συγκέντρωση. Επομένως με ασφάλεια θεωρούμε τη μεταβολή της συγκέντρωσης του αντιδρώντος πολύ μικρή σε σχέση με τους ρυθμούς παραγωγής και καταστροφής του. Ο S. Schnell [42] παρουσίασε τις συνθήκες εντός των οποίων ικανοποιείται η rQSSA. Οι συνθήκες αυτές λειτουργούν σε περιοχές που δεν ισχύει η QSSA και γι' αυτό η rQSSA χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα, θεωρούμενη ως χρήσιμη παραδοχή για προβλήματα που δεν μπορούμε να πάρουμε απλοποιημένο μοντέλο από την QSSA.

Στην ανάπτυξη των παραπάνω παραδοχών, αρχικά χρησιμοποιούνταν γνώσεις ασυμπτωτικής ανάλυσης και διαφορικών εξισώσεων. Με την εξέλιξη των μαθηματικών εγαλείων εισήχθη η Θεωρία Ιδιόμορφων Διαταραχών (Singular Perturbation Theory, SPT). Η εφαρμογή της έχει ως προϋπόθεση την ύπαρξη μίας μικρής παραμέτρου ϵ στο σύστημα, η οποία δηλώνει την απόσταση των γρήγορων από τις αργές χρονοκλίμακες. Η διαδικασία που ακολουθεί η SPT περιλαμβάνει: (i) αναγνώριση κατάλληλου αδιάστατου συστήματος μεταβλητών, (ii) κανονικοποίηση των όλων των μεταβλητών και ορισμός του ϵ , (iii) κατάλληλη ανάπτυξη όλων των μεταβλητών (συνήθως δυναμοσειρές του ϵ) (iv) εύρεση της λύσης στο διάστημα που το αδιάστατο σύστημα ισχύει (v) συσχετισμό της λύσης που αποκτήθηκε στη βάση ενός αδιάστατου συστήματος με αυτήν στη γειτονικό διάστημα που αποκτήθηκε στη βάση ενός άλλου αδιάστατου συστήματος. Προφανώς, η διαδικασία SPT είναι ιδιαίτερα σύνθετη, γεγονός που έκρινε απαγορευτική τη χρήση της σε περιπτώσεις όπου το μαθηματικό

μοντέλο ήταν κάπως πολύπλοκο.

Ο μηχανισμός MM μελετήθηκε με την SPT, σε συνδυασμό με τις παραδοχές που αναφέρθηκαν προηγουμένως (QSSA, tQSSA, rQSSA, PEA), και επιβεβαιώθηκε ότι τα απλοποιημένα μοντέλα παρέχουν πρώτης τάξης ακρίβεια σε σχέση με το πλήρες μοντέλο. Για την βελτίωση των συνθηκών εντός των οποίων ικανοποιείται η κάθε παραδοχή, χαρακτηριστικές είναι οι προσπάθειες από τον A.Ciliberto [6] για την tQSSA και τους A.Bersani [1, 2], J.W.Dingee [7] και S.Schnell [42] για την rQSSA. Πολύτιμα συμπεράσματα για τον MM μηχανισμό έχουν παρουσιαστεί στα [5, 10, 11, 21, 25, 27, 46, 48] με χρήση της SPT.

Οι σημαντικοί περιορισμοί στη χρήση της SPT προκάλεσαν την ανάπτυξη της Γεωμετρικής Θεωρίας Ιδιόμορφων Διαταραχών (Geometric Singular Perturbation Theory, GSPT), με την καθοριστική συμβολή του N. Fenichel [8]. Ο N. Fenichel υπέδειξε τις γεωμετρικές δομές που αναπτύσσονται στο χώρο των φάσεων, πάνω στις οποίες έλκονται και στη συνέχεια εξελίσσονται οι τροχιές συστημάτων, των οποίων η δυναμική χαρακτηρίζεται από χρονοκλίμακες πολύ διαφορετικών μεγεθών. Η εξέλιξη της λύσης ενός τέτοιου συστήματος συνήθως ακολουθεί μία μικρή αρχική περίοδο προσαρμογής (transient phase), στη διάρκεια της οποίας οι μεταβλητές που σχετίζονται με τις γρήγορες χρονοκλίμακες παρουσιάζουν μεγάλη μεταβολή. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από τις γρήγορες χρονοκλίμακες και τελειώνει όταν σταματήσουν οι γρήγορες μεταβολές. Οι χρονοκλίμακες αυτές δημιουργούνται από συνιστώσες του συστήματος που τείνουν να το οδηγήσουν σε κατάσταση ισορροπίας (steady state). Γι' αυτό λέμε ότι οι γρήγορες χρονοκλίμακες είναι αποσβεστικές. Αφού εξασθενήσει η επίδραση των γρήγορων χρονοκλιμάκων, η εξέλιξη της λύσης χαρακτηρίζεται από τις αργές χρονοκλίμακες και διαρκεί για ένα μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από την αρχική περίοδο προσαρμογής. Ο γεωμετρικός τόπος των σημείων που εξελίσσεται η λύση με βάση τις αργές χρονοκλίμακες ονομάζεται Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα (normally hyperbolic Slow Invariant Manifold SIM). Σε περίπτωση που μία διαταραχή δοθεί στο σύστημα τότε φεύγει από το SIM η λύση και ενεργοποιούνται οι γρήγορες χρονοκλίμακες ώστε να οδηγήσουν το σύστημα γρήγορα ξανά στο SIM. Πάνω στο SIM όπου δρουν οι αργές χρονοκλίμακες η λύση ορίζεται από το απλοποιημένο μοντέλο.

Στα πλαίσια της GSPT, αναπτύχθηκε το 1988 η Υπολογιστική Θεωρία Ιδιόμορφων Διαταραχών (Computational Singular Perturbation, CSP) από τον S.H. Lam και τον D.A. Goussis [31]. Η CSP είναι μία αλγοριθμική επαναληπτική μέθοδος η οποία υπολογίζει αλγοριθμικά τα διανύσματα βάσης που ορίζουν τον αργό (αργά διανύσματα βάσης) και τον γρήγορο υπόχωρο (γρήγορα διανύσματα βάσης) του εφαπτομενικού χώρου (tangent space). Ο χώρος αυτός είναι ένας χώρος των φάσεων, ο οποίος ακολουθεί τη λύση, όπως αυτή εξελίσσεται. Μαζί με τη λύση, μεταβάλλονται και οι δύο υπόχωροι του. Κατά την πρώτη επανάληψη, η CSP αποδίδει απλοποιημένα μοντέλα που είναι ακριβή στον μεγαλύτερης τάξης όρο σε σχέση με αυτά που παίρνουμε από την SPT. Στα επόμενα επίπεδα υπολογισμών η CSP επιτυγχάνει μεγαλύτερης τάξης ακρίβεια [12, 18, 57, 58]. Με την CSP, το αργό μοντέλο παράγεται προβάλλοντας το διανυσματικό πεδίο πάνω στον αργό υπόχωρο, ο οποίος παράγεται από τα “αργά” διανύσματα βάσης. Η εξίσωση του SIM παράγεται από την προβολή του διανυσματικού πεδίου στα “γρήγορα” διανύσματα βάσης, που παράγουν τον γρήγορο υπόχωρο, η οποία θεωρείται αμελητέα, δεδομένου ότι η λύση κινείται στο SIM και το διανυσματικό πεδίο δεν έχει συνιστώσα στα “γρήγορα” διανύσματα. Όπως δείχτηκε από τον D.A. Goussis [14] η CSP είναι ακριβέστερη σε κάθε επανάληψη. Σε σχέση με τις παραδο-

χές και τις μεθόδους που έχουν παρουσιαστεί μέχρι στιγμής (QSSA, rQSSA, tQSSA, PEA, SPT), η CSP δεν έχει τα μειονεκτήματα της SPT, όπως την ανάγκη να τεθεί το σύστημα σε αδιάστατη μορφή ή την εύρεση του ϵ . Εκτός από τις προσπάθειες επέκτασης του φορμαλισμού της CSP [16–18, 22, 26], έχουν μελετηθεί με αυτή προβλήματα καύσης και βιολογίας [15, 23, 28, 31, 39, 55, 56], προβλήματα κατασκευής επιλυτών δυσκαμφίας (stiff solvers) [52, 53], προβλήματα διαχείρισης μοντέλων που περιλαμβάνουν εξισώσεις διάχυσης [19] κ.α.

Στην παρούσα εργασία θα μελετηθεί ο MM μηχανισμός με την CSP και θα οριστούν συνθήκες εντός των οποίων ικανοποιούνται τα απλοποιημένα μοντέλα, για όλες τις δυνατές περιπτώσεις παραδοχών, χαρτογραφώντας έτσι πλήρως το μοντέλο. Η δομή που θα ακολουθηθεί είναι η εξής: Στο Κεφάλαιο 2, θα δοθεί μία ακριβέστερη περιγραφή του μηχανισμού και θα εξηγηθούν κάποιες έννοιες της SPT με εφαρμογή στο MM μηχανισμό. Στο Κεφάλαιο 3 θα περιγραφούν αναλυτικά οι παραδοχές QSSA, tQSSA, rQSSA και PEA και θα δοθούν τα απλοποιημένα μοντέλα που αυτές παράγουν. Στο Κεφάλαιο 4, θα περιγραφεί η αλγοριθμική διαδικασία της CSP, θα εφαρμοστεί στον MM μηχανισμό, και θα καταστρωθούν τα μοντέλα του Κεφαλαίου 3 υπό τον φορμαλισμό της CSP. Στο Κεφάλαιο 6 θα δοθούν τα κριτήρια ικανοποίησης των διάφορων μοντέλων που παρέχει η CSP και στο Κεφάλαιο 7 θα εφαρμοστούν τα κριτήρια αυτά στον MM μηχανισμό για όλες τις δυνατές περιπτώσεις. Στο Κεφάλαιο 8 θα μελετηθούν ενδεικτικά παραδείγματα, εξετάζοντας τη δυναμική του μηχανισμού και την ικανοποίηση των κριτηρίων. Τέλος, στο Κεφάλαιο 9 θα δοθεί μία περίληψη της εργασίας και θα γίνουν προτάσεις για περαιτέρω μελέτη.

2 Ο Μηχανισμός

Ο Michaelis-Menten μηχανισμός περιγράφει ένα σύστημα δύο απλών αντιδράσεων σε ενδοκυτταρικό επίπεδο. Σύμφωνα με την πρώτη αντίδραση, ένα αντιδρών (υπόστρωμα, substrate) S αντιδρά με ένα ένζυμο E και παράγει αμφίδρομα μία διαφορετική δομή του ενζύμου που ονομάζεται σύμπλοκο και συμβολίζεται C. Το σύμπλοκο είναι μια μεταβατική μορφή του ενζύμου και γι' αυτό στη συνέχεια, παράγει μονόδρομα το ίδιο ένζυμο ξανά και ένα προϊόν P. Περιγράφουμε την παραπάνω διαδικασία με την χημική εξίσωση:



όπου το k_{1f} είναι η σταθερά ρυθμού αντίδρασης σχηματισμού του συμπλόκου C, το k_{1b} είναι η σταθερά ρυθμού αντίδρασης αποσύνθεσης του συμπλόκου C και k_2 είναι η σταθερά της κατάλυσης. Θα συμβολίζουμε στο εξής τις συγκεντρώσεις $s = [S]$, $e = [E]$, $c = [C]$ και $p = [P]$. Στη συνέχεια χρησιμοποιώντας τους νόμους της χημικής κινητικής γράφουμε το μοντέλο εκφράζοντας το ως ένα σύστημα ΣΔΕ της μορφής:

$$\begin{aligned} \frac{dc}{dt} &= k_{1f}es - k_{1b}c - k_2c & \frac{ds}{dt} &= -k_{1f}es + k_{1b}c \\ \frac{de}{dt} &= -k_{1f}es + k_{1b}c + k_2c & \frac{dp}{dt} &= k_2c \end{aligned} \quad (3)$$

Οι αρχικές συνθήκες οι οποίες χρειάζονται για τη λύση του συστήματος (3) εξάγονται από τους νόμους διατήρησης της μάζας:

$$[E] + [C] = [E_0] \Rightarrow e + c = e_0 \quad [S] + [C] + [P] = [S_0] \Rightarrow s + c + p = s_0 \quad (4)$$

όπου e_0 και s_0 είναι οι αρχικές συγκεντρώσεις του ενζύμου και του αντιδρώντος (υποστρώματος), αντίστοιχα. Οι αρχικές συγκεντρώσεις του συμπλόκου και του προϊόντος θεωρούνται μηδενικές, δηλαδή $c_0 = 0$ και $p_0 = 0$. Με χρήση των Εξ. (4) για την απαλοιφή του e, το σύστημα (3) γίνεται:

$$\frac{dc}{dt} = k_{1f}(e_0 - c)s - (k_{1b} + k_2)c \quad (5)$$

$$\frac{ds}{dt} = -k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c \quad (6)$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2c \quad (7)$$

Από τη λύση για το σύμπλοκο C και για το αντιδρών S προκύπτει, μέσω του δεύτερου νόμου των Εξ. (4), η λύση για το προϊόν P. Επομένως, το σύστημα που θα εξεταστεί στη συνέχεια είναι:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 \\ +1 \end{bmatrix} R^1 + \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} R^2 \quad (8)$$

όπου

$$R^1 = R^{1f} - R^{1b} \quad R^{1f} = k_{1f}(e_0 - c)s \quad R^{1b} = k_{1b}c \quad R^2 = k_2c \quad (9)$$

Οι χρονοκλίμακες του συστήματος της Εξ. 8 ορίζονται από το αντίστροφο του μέτρου της ιδιοτιμής:

$$\tau_i = \frac{1}{|\lambda_i|} \quad (10)$$

όπου $i=1,2$. Οι ιδιοτιμές αυτές προκύπτουν από την Ιακωβιανή του συστήματος (8):

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} -k_{1f}(e_0 - c) & k_{1f}s + k_{1b} \\ k_{1f}(e_0 - c) & -k_{1f}s - k_{1b} - k_2 \end{bmatrix} \quad (11)$$

και δίνονται από την έκφραση:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{a}{2} \left(1 \pm \sqrt{1 - \frac{b}{a^2}} \right) \quad (12)$$

όπου

$$a = k_{1f}(e_0 - c + s) + k_{1b} + k_2 \quad b = 4k_{1f}k_2(e_0 - c) \quad (13)$$

Το σύστημα της Εξ. (8) είναι δύσκαμπτο όταν τα μεγέθη των δύο ιδιοτιμών είναι πάρα πολύ διαφορετικά, δηλαδή $|\lambda_2|/|\lambda_1| \ll 1$. Από την Εξ. (12) προκύπτει ότι τέτοια μεγέθη υπάρχουν μόνον όταν:

$$\left| \frac{b}{2a^2} \right| \ll 1 \quad (14)$$

Στη περίπτωση αυτή, οι ιδιοτιμές προσεγγίζονται από τις εκφράσεις:

$$\lambda_1 \approx -a + \frac{b}{4a} \quad \lambda_2 \approx -\frac{b}{4a} \quad (15)$$

Η απόσταση που χωρίζει τις δύο χρονοκλίμακες όταν ισχύει η Εξ. (14) μετράται από το ποιλίκο ϵ :

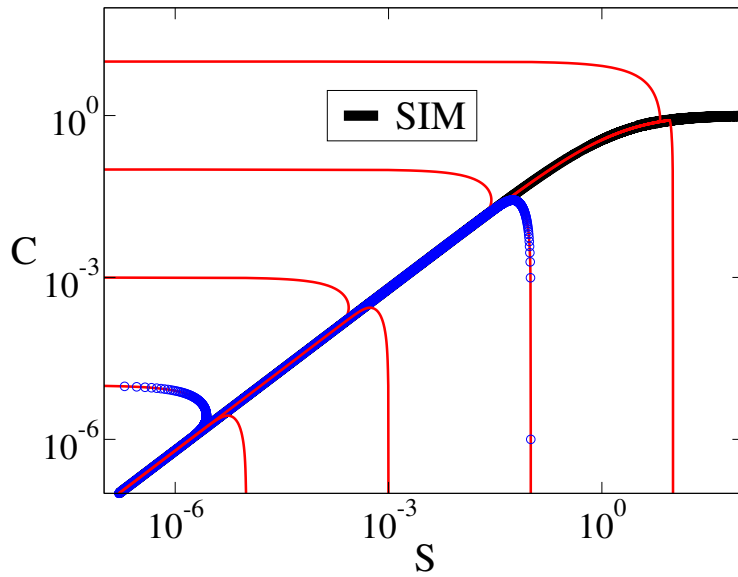
$$\epsilon = \frac{\tau_1}{\tau_2} = \frac{\lambda_1^{-1}}{\lambda_2^{-1}} = \frac{-\frac{b}{4a}}{-a + \frac{b}{4a}} = \frac{-\frac{b}{4a}}{-a(1 - \frac{b}{4a^2})} \approx \frac{b}{4a^2} \quad (16)$$

Συνεπώς, για να υπάρχει μεγάλη απόσταση μεταξύ των δύο χρονοκλιμάκων θα πρέπει να ισχύει η συνθήκη:

$$\epsilon = O\left(\frac{b}{4a^2}\right) = O\left(\frac{k_2(e_0 - c)}{k_{1f}(K_M + (e_0 - c + s))^2}\right) \ll 1 \quad (17)$$

όπου $K_M = (k_{1b} + k_2)/k_{1f}$ ονομάζεται σταθερά Michaelis-Menten.

Η γρήγορη χρονοκλίμακα τ_1 χαρακτηρίζει τον ρυθμό με τον οποίον η τροχιά έλκεται πάνω στο SIM. Καθώς πλησιάζει η τροχιά τον SIM, η επιρροή της τ_1 εξασθενεί, έτσι ώστε πάνω στον SIM ο ρυθμός κίνησης της τροχιάς χαρακτηρίζεται από την τ_2 . Αυτό φαίνεται και στο Σχ. 1 όπου παρουσιάζονται διάφορες τροχιές να έλκονται πάνω στον SIM και μετά να κινούνται όλες επί του SIM. Η κάθε τροχιά αντιστοιχεί σε διάφορες αρχικές τιμές των συγκεντρώσεων c και s , c_0 και s_0 . Οι κύκλοι σε επιλεγμένες τροχιές δηλώνουν την απόσταση που διανύει η τροχιά σε καθορισμένο χρονικό διάστημα. Από την πυκνότητα των κύκλων φαίνεται ότι η λύση οδηγείται γρήγορα στο SIM και μετά ακολουθεί την αργή εξέλιξη πάνω σε αυτό. Το ϵ σε όλες τις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στο Σχ. 1 είναι ικανοποιητικά μικρό για την εφαρμογή της SPT και αυτό είναι το πρώτο κριτήριο, το οποίο πάντα θα εξετάζεται στις περιπτώσεις που θα αναλυθούν στη συνέχεια.



Σχήμα 1. Χώρος Φάσης για $k_{1f} = k_{1b} = k_2 = e_0 = 1$. Με μαύρο το SIM και με κόκκινο οι τροχιές για αρχικές τιμές: $(c_0, s_0) = (10^{-5}, 0)$, $(10^{-3}, 0)$, $(10^{-1}, 0)$, $(10^1, 0)$ $(c_0, s_0) = (0, 10^{-5})$, $(0, 10^{-3})$, $(0, 10^{-1})$, $(0, 10^1)$

3 Παραδοχές και υπάρχοντα απλοποιημένα μοντέλα

3.1 Οιονεί-Μόνιμη κατάσταση (Quasi-Steady State Approx., QSSA)

Ξεκινώντας από τυχαίες αρχικές συνθήκες, το MM σύστημα διέρχεται από μία αρχική φάση προσαρμογής, στη διάρκεια της οποίας η συγκέντρωση του συμπλόκου C αυξάνει ακαριαία (από μηδενική) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της μονόδρομης αντίδρασης παραγωγής του ενζύμου E. Σύμφωνα με την παραδοχή της Οιονεί-Μόνιμης κατάστασης (Quasi-Steady State Approximation QSSA), θεωρείται ότι ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του συμπλόκου είναι πολύ μικρός, σε σχέση με το ρυθμό παραγωγής και κατανάλωσης του. Δεν είναι μαθηματικά ορθό να τον θεωρήσουμε μηδενικό γιατί έτσι θα λέγαμε ότι η μεταβλητή c παραμένει σταθερή με το χρόνο, πράγμα το οποίο δεν συμβαίνει στην πραγματικότητα. Συγκεκριμένα, ο λόγος που θεωρείται ότι ο ρυθμός μεταβολής της μεταβλητής c είναι αμελητέος είναι γιατί οι όροι στο δεξί μέλος της Εξ. (5), $k_{1f}(e_0 - c)s$ και $(k_{1b} + k_2)c$, δηλαδή οι ρυθμοί παραγωγής και κατανάλωσης του συμπλόκου, έχουν μεγαλύτερη τάξη μεγέθους από την παράγωγο του c . Για να ισχύουν αυτές οι διαφορές στις τάξεις μεγέθους πρέπει να επαληθεύονται κάποιες συνθήκες. Αυτές είναι και οι συνθήκες εντός των οποίων ισχύει η QSSA που αναφέραμε εισαγωγικά. Στη συνέχεια θα εστιάσουμε στις συνθήκες για τις οποίες ισχύουν οι παραπάνω παραδοχές.

Θεωρώντας ότι ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του συμπλόκου είναι πολύ μικρός, σε σχέση με το ρυθμό παραγωγής και κατανάλωσης του, παίρνουμε:

$$k_{1f}s(e_0 - c)s - (k_{1b} + k_2)c \approx 0 \Rightarrow c \approx \frac{e_0s}{K_M + s} \quad (18)$$

Αντικαθιστώντας το c από την Εξ. (18) στην Εξ. (6) παίρνουμε:

$$\frac{ds}{dt} \approx -k_{1f}\left(e_0 - \frac{e_0s}{K_M + s}\right)s + k_{1b}\frac{e_0s}{K_M + s} = -\frac{k_2e_0s}{K_M + s} \quad (19)$$

όπου $K_M = (k_{1b} + k_2/k_{1f})$. Η αλγεβρική εξίσωση (18) περιγράφει το SIM και δίνει τη σχέση μεταξύ των μεταβλητών c και s στο χώρο φάσης απαλλαγμένο από τον παράγοντα του χρόνου. Η διαφορική εξίσωση (19) περιγράφει τη ροή πάνω στο SIM. Οι συνθήκες για τις οποίες οι Εξ. (18) και (19) παρέχουν ικανοποιητική ακρίβεια μελετήθηκαν διεξοδικά από το 1955 και μετά. Αρχικά, ο K.J. Laidler [30] πρότεινε ότι η QSSA ισχύει όταν:

$$\frac{e_0}{s_0} \ll 1 \quad (20)$$

Αργότερα, άλλοι επιστήμονες προσπάθησαν να καθορίσουν καλύτερα κριτήρια για την ισχύ της QSSA, με πιο χαρακτηριστικές προσπάθειες αυτές των B. Li [32] και L. Noethen [35]. Πιο πρόσφατα ο L.A. Segel [45] ισχυρίστηκε ότι η συνθήκη:

$$\frac{e_0}{K_M + s_0} \ll 1 \quad (21)$$

είναι πιο αποτελεσματική από την Εξ. (20) και ότι η ακρίβεια με την οποία το απλοποιημένο μοντέλο προσεγγίζει τη λύση αυξάνει όσο μικραίνει το κλάσμα αυτό. Η Εξ. (21) είναι αυτή

που θεωρείται σήμερα η πιο αξιόπιστη. Ωστόσο, λόγω της μεγάλης ενασχόλησης με την QSSA παραδοχή, ερευνητές ανακαλύπτουν συνεχώς βελτιωμένες συνθήκες που δεν έχουν ακόμα ευρεία εφαρμογή, όπως αυτή του R. Kollar [26].

$$\frac{\max\{e_0, s_0\}}{K_M} \ll 1 \quad (22)$$

3.2 Μερική Ισορροπία (Partial Equilibrium Approx., PEA)

Η παραδοχή της μερικής ισορροπίας βρίσκει εφαρμογή στο MM μηχανισμό όταν θεωρηθεί ότι η πρώτη αμφίδρομη αντίδραση βρίσκεται σε χημική ισορροπία. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι ο ρυθμός παραγωγής του συμπλόκου C είναι περίπου ίσος με τον ρυθμό κατανάλωσης του, λόγω της πρώτης αντίδρασης, και μαθηματικά σημαίνει ότι $R^1 = R^{1f} - R^{1b} \approx 0$. Έτσι:

$$R^1 = R^{1f} - R^{1b} \approx 0 \Rightarrow k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c \approx 0 \Rightarrow c \approx \frac{e_0 s}{K_R + s} \quad (23)$$

όπου $K_R = k_{1b}/k_{1f}$. Η αλγεβρική εξίσωση (23) δίνει το SIM για την περίπτωση της PEA παραδοχής. Για την παραδοχή αυτή δεν υπήρξε μεγάλη ενασχόληση από μελετητές και γι' αυτό δεν παρέχεται SIM με την υπάρχουσα θεωρία, ούτε διαφορική εξίσωση που να περιγράφει τη ροή στο SIM, ούτε συνθήκες εντός των οποίων ισχύει η PEA. Για να είναι όμως ολοκληρωμένη η υπόθεση της χημικής ισορροπίας, πρέπει ο ρυθμός της αντίδρασης να μην μεταβάλλεται στο χρόνο. Δηλαδή, θα πρέπει να ισχύει:

$$\frac{dR^1}{dt} = 0 \quad (24)$$

Χρησιμοποιώντας τον κανόνα τις αλυσίδας έχουμε:

$$\begin{aligned} \frac{\partial R^1}{\partial c} \frac{dc}{dt} + \frac{\partial R^1}{\partial s} \frac{ds}{dt} &= 0 \Rightarrow (-k_{1f}s - k_{1b})(R^1 - k_2c) + k_{1f}(e_0 - c)(-R^1) \Rightarrow \\ \Rightarrow R^1(k_{1f}s + k_{1b} + k_{1f}(e_0 - c)) &= (k_{1f}s + k_{1b})k_2c \Rightarrow R^1 = \frac{s + K_R}{K_R + s + e_0 - c} k_2c \end{aligned} \quad (25)$$

Η έκφραση αυτή της R^1 δίνει καλύτερη προσέγγιση της τιμής του ρυθμού αντίδρασης σε συνθήκες PEA, από αυτήν της $R^1 = 0$. Έτσι, η βελτιωμένη (ασυμπτωτική) έκφραση της R^1 αντικαθίσταται στις Εξ. (5,6), και καταλήγουμε με το απλοποιημένο μοντέλο:

$$\begin{aligned} \frac{dc}{dt} &= \frac{s + K_R}{K_R + s + e_0 - c} k_2c - k_2c = -\frac{e_0 - c}{K_R + s + e_0 - c} k_2c \\ \frac{ds}{dt} &= -\frac{s + K_R}{K_R + s + e_0 - c} k_2c \end{aligned} \quad (26)$$

Υπάρχουν λίγες έρευνες πάνω στην PEA παραδοχή από τους εισηγητές του μηχανισμού MM [34], αλλά και από τους M.R. Russel [41] και J. Keener [24]. Επειδή δεν παρέχεται απλοποιημένο μοντέλο ώστε να συγκριθεί η επίλυση του με την ακριβή λύση του συστήματος των Εξ. (5, 6), η παραδοχή δεν έχει ερευνηθεί τόσο όσο οι υπόλοιπες.

3.3 Ολική Οιονεί-Μόνιμη κατάσταση (Total Quasi-Steady State Approx., tQSSA)

Η tQSSA δημιουργήθηκε για να διορθώσει την QSSA και να καλύψει περιπτώσεις που αυτή αποτύγγανε. Οι περιπτώσεις που η tQSSA προσπαθεί να καλύψει είναι αυτές που το αντιδρών S είναι σε χαμηλή συγκέντρωση σε σχέση με το ένζυμο E . Σύμφωνα με την tQSSA αρχικά γίνεται μία αλλαγή μεταβλητής στο σύστημα των Εξ. (5, 6). Η νέα μεταβλητή είναι η \tilde{s} αντί της s , η οποία ορίζεται ως $\tilde{s} = s + c$. Το νέο σύστημα που προκύπτει είναι:

$$\frac{dc}{dt} = k_{1f}(e_0 - c)(\tilde{s} - c) - (k_{1b} + k_2)c \quad (27)$$

$$\frac{d\tilde{s}}{dt} = -k_2c \quad (28)$$

Στο σύστημα αυτό εφαρμόζεται η παραδοχή για την μεταβλητή c :

$$k_{1f}(e_0 - c)(\tilde{s} - c) - (k_{1b} + k_2)c \approx 0 \Rightarrow c^2 - c(K_M + e_0 + \tilde{s}) + e_0\tilde{s} \approx 0 \quad (29)$$

για την επίλυση της παραπέμπουμε στο [49]:

$$c \approx \frac{e_0\tilde{s}}{K_M + e_0 + \tilde{s}} \quad (30)$$

Αντικαθιστώντας στην Εξ. (28) παίρνουμε το απλοποιημένο σύστημα:

$$\frac{d\tilde{s}}{dt} \approx -\frac{k_2e_0\tilde{s}}{K_M + e_0 + \tilde{s}} \quad (31)$$

Η Εξ. (30) είναι η αλγεβρική εξίσωση του SIM και η Εξ. (31) η διαφορική εξίσωση που καθορίζει την εξέλιξη της λύσης πάνω στο SIM. Οι πρώτες συνθήκες για την ισχύ της tQSSA δόθηκαν από τον J.A. Borghans [3]. Στο πέρασμα των χρόνων εξελίχθηκε η tQSSA, ειδικά με την βοήθεια του A.R. Tzafiriri [49, 51], ο οποίος την μελέτησε διεξοδικά και συνδυάζοντας την με την SPT, όρισε βελτιωμένες συνθήκες εντός των οποίων ικανοποιείται η tQSSA. Έτσι η συνθήκη για την ισχύ της tQSSA που χρησιμοποιείται και σήμερα είναι:

$$\frac{k_2e_0}{k_{1f}(K_M + e_0 + s_0)^2} \ll 1 \quad (32)$$

Άλλες πιο λεπτομερείς έρευνες για την tQSSA, συγκρινόμενη και με την QSSA, έγιναν από τον M.G. Pedersen [36]. Ιδιαίτερη αναφορά οφείλεται στον A. Kumar [29], ο οποίος έδειξε ότι το απλοποιημένο μοντέλο της tQSSA μπορεί να εξαχθεί με χρήση της GSPT (Γεωμετρική Θεωρία Ιδιόμορφων Διαταραχών), μετά βέβαια από ειδική αδιαστατοποίηση.

Η σχέση της tQSSA με την PEA μπορεί να μελετηθεί ως εξής. Η Εξ. (25) που περιγράφει το SIM σύμφωνα με την PEA μπορεί να τεθεί στη μορφή:

$$k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c = \frac{k_{1b} + k_{1f}s}{K_R + s + e_0 - c} \frac{k_2c}{k_{1f}} \quad (33)$$

και η Εξ. (29) που περιγράφει το SIM σύμφωνα με την tQSSA μπορεί να τεθεί στη μορφή:

$$k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c = \frac{k_2c}{k_{1f}} \quad (34)$$

Θεωρώντας ότι $k_{1b}/k_{1f} = (1)$, παρατηρείται ότι στο όριο $k_{2c}/k_{1f} \ll 1$ οι δύο αυτές σχέσεις ταυτίζονται. Επίσης, πρόσθεση των δύο συνιστωσών του απλοποιημένου μοντέλου PEA δίνει την εξίσωση:

$$\frac{d}{dt}(s + c) = -k_2c \quad (35)$$

η οποία είναι ίδια με την Εξ. (28) της tQSSA. Δεδομένου ότι οι συνθήκες αυτές (i) συνάδουν με την PEA και (ii) ικανοποιούν το συνθήκη ισχύος της tQSSA στην Εξ. (32), συνεπάγεται ότι οι δύο παραδοχές ταυτίζονται σε ένα μεγάλο εύρος του παραμετρικού χώρου.

3.4 Αντίστροφη Οιονεί-Μόνιμη κατάσταση (Reverse Quasi-Steady State Approx., rQSSA)

Η QSSA υποθέτει ότι η αρχική συγκέντρωση του ενζύμου E είναι χαμηλή σε σχέση με αυτή του αντιδρώντος S. Αυτό φαίνεται και στη συνθήκη εντός της οποίας ισχύει η QSSA, Εξ. (21). Εάν όμως η συγκέντρωση του ενζύμου E είναι συγκριτικά με το αντιδρών S αρκετά μεγαλύτερη δεν ισχύει η QSSA. Αυτή ήταν και η ανάγκη δημιουργίας τη rQSSA. Στην παραδοχή αυτή υποθέτουμε ότι όλο το αντιδρών S καταναλώνεται αμέσως λόγω της πληθώρας του ενζύμου E και σχηματίζει το σύμπλοκο C. Έτσι ακόμα κι αν παραχθεί S από την αντίστροφη διαδικασία αντιδρά άμεσα με το ένζυμο E αφού αυτό βρίσκεται ακόμα σε πληθώρα. Γι' αυτό το λόγο, θεωρούμε ότι ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του αντιδρώντος είναι πολύ μικρός σε σχέση με τους όρους $k_{1f}(e_0 - c)s$ καταστροφής και $k_{1b}c$ παραγωγής του αντιδρώντος στην Εξ. (6), οι οποίοι είναι αρκετά μεγάλοι και η αφαίρεση τους δίνει ένα πολυ μικρότερης τάξης μεγέθους αποτέλεσμα. Αντικαθιστώντας στην Εξ. (6) έχουμε:

$$-k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c \approx 0 \Rightarrow k_{1f}(e_0 - c)s \approx k_{1b}c \Rightarrow s \approx \frac{K_R c}{e_0 - c} \quad (36)$$

όπου $K_R = k_{1b}/k_{1f}$. Αντικαθιστώντας την Εξ. (36) στην Εξ. (5) παίρνουμε:

$$\frac{dc}{dt} \approx k_{1f}(e_0 - c) \frac{K_R c}{e_0 - c} - (k_{1b} + k_2)c \Rightarrow \frac{dc}{dt} \approx -k_2c \quad (37)$$

Η αλγεβρική εξίσωση (36) περιγράφει το SIM στο οποίο οδηγείται η λύση από την γρήγορη χρονοκλίμακα μετά την αρχική περίοδο προσαρμογής και είναι ίδια με την Εξ. (23) του SIM της PEA παραδοχής. Η διαφορική εξίσωση (37) περιγράφει τη ροή της λύσης πάνω στο SIM. Σε αυτό το απλοποιημένο μοντέλο κατέληξαν οι L.A. Segel [45], J.A. Borghans [3] και S. Schnell [42]. Οι συνθήκες εντός των οποίων ισχύει η rQSSA είναι:

$$\frac{k_2}{k_{1f}e_0} \ll 1 \quad \frac{s_0}{e_0} \ll 1 \quad (38)$$

Κατά συνέπεια επιβεβαιώνεται η διαφορά QSSA και rQSSA που αναφέρθηκε παραπάνω, αναφορικά με το μέγεθος των e_0 και s_0 . Η δεύτερη συνθήκη της Εξ. (38) είναι αντίστροφη από αυτή της QSSA στην Εξ. (21). Αυτό δηλώνει την παρατήρηση ότι η rQSSA ικανοποιείται

σε περιοχές που δεν ικανοποιείται η QSSA [42]. Τα κριτήρια στην Εξ. 38 δηλώνουν ότι όταν η συγκέντρωση του ενζύμου E είναι αρκετά μεγάλη σε σχέση με το αντιδρών S αλλά και όταν η σταθερά αναλογίας k_2 είναι πολύ μικρή σε σχέση με την $k_1 f e_0$ η rQSSA προσεγγίζει τη λύση πολύ καλύτερα από την QSSA.

4 CSP

4.1 Μαθηματική παρουσίαση

Υποθέτουμε ότι το πρόβλημα μας περιγράφεται από ένα N-διάστατο σύστημα Συνήθων Διαφορικών Εξισώσεων (ΣΔΕ) το οποίο έχει τη γενική μορφή:

$$\frac{dy}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) \quad (39)$$

όπου το \mathbf{y} είναι το N-διάστατο διάνυσμα των μεταβλητών και \mathbf{g} είναι ένα μη γραμμικό διανυσματικό πεδίο των μεταβλητών. Θεωρούμε ότι οι χρονοκλίμακες που υπάρχουν στο σύστημα έχουν μεγάλο εύρος και γι' αυτό το σύστημα στην Εξ. (39) παρουσιάζει δυσκαμψία. Επίσης θεωρούμε ότι M είναι ο αριθμός των χρονοκλιμάκων στο σύστημα που παρουσιάζουν τα εξής δύο χαρακτηριστικά: (i) είναι πολύ γρήγορες σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες και (ii) είναι αποσβεστικού χαρακτήρα, δηλαδή οι συνιστώσες του \mathbf{g} που συσχετίζονται με αυτές τις χρονοκλίμακες, τείνουν να οδηγήσουν το σύστημα σε μόνιμη κατάσταση. Με την αλγοριθμική επαναληπτική διαδικασία της CSP, κατασκευάζονται διανύσματα βάσης για να διαμερίσουν τον N-διάστατο χώρο των φάσεων σε δύο υπόχωρους. Τον γρήγορο M-διάστατο υπόχωρο ($M < N$) και τον αργό υπόχωρο διάστασης N-M: στον πρώτο δρουν οι γρήγορες χρονοκλίμακες και στον δεύτερο οι αργές. Η διάσταση των δύο υποχώρων καθορίζεται από τον αριθμό των γρήγορων χρονοκλιμάκων M. Οι γρήγορες χρονοκλίμακες προσεγγίζονται από το αντίστροφο του μέτρου των ιδιοτιμών της Ιακωβιανής του \mathbf{g} με βάση την Εξ. (10), όπου λ_i είναι οι ιδιοτιμές της Ιακωβιανής της Εξ. (39). Ο M-διάστατος γρήγορος υπόχωρος παράγεται από τα N-διάστατα διανύσματα βάσης της CSP: \mathbf{a}_i όπου $i=1, \dots, M$. Τα διανύσματα αυτά είναι οι στήλες του $(N \times M)$ πίνακα:

$$\mathbf{A}_r(k, m) = [\mathbf{a}_1(k, m), \mathbf{a}_2(k, m), \dots, \mathbf{a}_M(k, m)], \quad (40)$$

Ο (N-M)-διάστατος αργός υπόχωρος παράγεται από τα N-διάστατα διανύσματα βάσης της CSP: \mathbf{a}_j όπου $j=M+1, \dots, N$. Τα διανύσματα αυτά είναι οι στήλες του $N \times (N-M)$ πίνακα:

$$\mathbf{A}_s(k, m) = [\mathbf{a}_{M+1}(k, m), \mathbf{a}_{M+2}(k, m), \dots, \mathbf{a}_N(k, m)], \quad (41)$$

Οι δείκτες k, m είναι ο αριθμός των επαναλήψεων της CSP που θα εξηγηθούν στη συνέχεια.

Το δυϊκό σύνολο διανυσμάτων βάσης CSP αποτελείται από τα N-διάστατα διανύσματα γραμμές: \mathbf{b}_i όπου $i=1, \dots, M$ και τα \mathbf{b}_j όπου $j=M+1, \dots, N$. Αντίστοιχα με προηγουμένως και λόγω δυϊκότητας ισχύει:

$$\mathbf{B}^r(k, m) = [\mathbf{b}^1(k, m), \mathbf{b}^2(k, m), \dots, \mathbf{b}^M(k, m)]^T \quad (42)$$

$$\mathbf{B}^s(k, m) = [\mathbf{b}^{M+1}(k, m), \mathbf{b}^{M+2}(k, m), \dots, \mathbf{b}^N(k, m)]^T \quad (43)$$

όπου λόγω ορθογωνιότητας ισχύουν οι σχέσεις:

$$\mathbf{B}^r(k, m)\mathbf{A}_r(k, m) = \mathbf{I}_M^M, \quad \mathbf{B}^r(k, m)\mathbf{A}_s(k, m) = \mathbf{0}_{N-M}^M \quad (44)$$

$$\mathbf{B}^s(k, m)\mathbf{A}_r(k, m) = \mathbf{0}_M^{N-M}, \quad \mathbf{B}^s(k, m)\mathbf{A}_s(k, m) = \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \quad (45)$$

$$\mathbf{A}_r(k, m)\mathbf{B}^r(k, m) + \mathbf{A}_s(k, m)\mathbf{B}^s(k, m) = \mathbf{I}_N^N \quad (46)$$

όπου \mathbf{I}_i^i είναι ο μοναδιαίος πίνακας διαστάσεων $(i \times i)$ και $\mathbf{0}_j^i$ είναι ο μηδενικός πίνακας διαστάσεων $(i \times j)$. Ορίζοντας τώρα τις προβολές του διανυσματικού πεδίου \mathbf{g} στην κατεύθυνση των \mathbf{a}_i παίρνουμε τα εύρη:

$$\mathbf{f}^i(k, m) = \mathbf{b}^i(k, m) * \mathbf{g} \quad (47)$$

με $i=1, \dots, N$. Δημιουργούμε έτσι το γρήγορο M -διάστατο \mathbf{f}^r και το αργό $(N-M)$ -διάστατο \mathbf{f}^s , τα οποία αντίστοιχα είναι:

$$\mathbf{f}^r(k, m) = [\mathbf{f}^1(k, m), \mathbf{f}^2(k, m), \dots, \mathbf{f}^M(k, m)]^T \quad (48)$$

$$\mathbf{f}^s(k, m) = [\mathbf{f}^{M+1}(k, m), \mathbf{f}^{M+2}(k, m), \dots, \mathbf{f}^N(k, m)]^T \quad (49)$$

Έτσι, το ανυσματικό πεδίο \mathbf{g} στο σύστημα ΣΔΕ (39) μπορεί να αναλυθεί στην γρήγορη και την αργή του συνιστώσα:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{A}_r(k, m)\mathbf{f}^r(k, m) + \mathbf{A}_s(k, m)\mathbf{f}^s(k, m) = \mathbf{g}(\mathbf{y}) \quad (50)$$

με την $\mathbf{A}_r(k, m)\mathbf{f}^r(k, m)$ να αποτελεί την γρήγορη συνιστώσα του \mathbf{g} , και την $\mathbf{A}_s(k, m)\mathbf{f}^s(k, m)$ την αργή. Όπως εξηγήσαμε και παραπάνω στον αργό υπόχωρο, υπάρχει το SIM το οποίο είναι ο γεωμετρικός τόπος των σημείων του χώρου φάσης, που κινείται η λύση του απλοποιημένου μοντέλου. Τα διανύσματα \mathbf{A}_s είναι εφαπτομενικά στην τροχιά του SIM ενώ τα \mathbf{A}_r σχηματίζουν οποιαδήποτε γωνία με τα \mathbf{A}_s . Προβάλλοντας το διανυσματικό πεδίο πάνω στον γρήγορο υπόχωρο, η προβολή πάνω στο \mathbf{A}_r έχει αμελητέα τιμή:

$$\mathbf{f}^r(k, m) = \mathbf{B}^r(k, m) * \mathbf{g} \approx \mathbf{0}_1^M \quad (51)$$

Η αλγεβρική εξίσωση (51) περιγράφει το $(N-M)$ -διάστατο normally hyperbolic Slow Invariant Manifold (SIM). Έτσι αντικαθιστώντας στην Εξ.(50) παίρνουμε:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} \approx \mathbf{A}_s(k, m)\mathbf{f}^r(k, m) \quad (52)$$

Χρησιμοποιώντας την σχέση ορθογωνιότητας, Εξ. (46), η εξίσωση αυτή μπορεί να γραφτεί στη μορφή:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} \approx [\mathbf{I} - \mathbf{A}_r(k, m)\mathbf{B}^r(k, m)] * \mathbf{g} \quad (53)$$

Η διαφορική εξίσωση (53) είναι το απλοποιημένο μοντέλο που κατασκευάζει η CSP και δεν είναι δύσκαμπτο (non-stiff) επειδή δεν περιλαμβάνει γρήγορες χρονοκλίμακες παρά μόνο αργές. Παρατηρούμε ότι για τον υπολογισμό του SIM Εξ. (51) και του απλοποιημένου μοντέλου, Εξ. (53), χρειάστηκε η κατασκευή μόνο των \mathbf{A}_r και των \mathbf{B}^r .

4.2 Αλγοριθμικές βελτιώσεις

Τα διανύσματα βάσης \mathbf{A}_r και \mathbf{B}^r είναι αυτά που καθορίζουν το SIM και το απλοποιημένο μοντέλο. Κατασκευάζονται με την CSP μέσω δύο είδη βελτιώσεων, αφού πρώτα τους

δώσουμε μία αρχική εκτίμηση. Όπως θα δούμε αργότερα, κάθε απλοποιημένο μοντέλο που θέλουμε να κατασκευάσουμε, προκύπτει ανάλογα με την αρχική εκτίμηση. Το πρώτο είδος βελτίωσης, βελτιώνει το \mathbf{B}^r και το \mathbf{A}_s (\mathbf{B}^r -βελτίωση), αφήνοντας το \mathbf{B}^s και το \mathbf{A}_r απείραχτα. Η δεύτερη (\mathbf{A}_r -βελτίωση) επηρεάζει το \mathbf{A}_r και το \mathbf{B}^s αφήνοντας ανεπηρέαστα τα \mathbf{B}^r και \mathbf{A}_s . Η \mathbf{A}_r -βελτίωση χρησιμοποιείται για να πετύχει την ευστάθεια (non-stiffness) του απλοποιημένου μοντέλου και καθορίζει τον γρήγορο υπόχωρο, ενώ η \mathbf{B}^r -βελτίωση χρησιμοποιείται για να αυξήσει την ακρίβεια του απλοποιημένου μοντέλου και καθορίζει τον αργό υπόχωρο. Σε κάθε επανάληψη η ακρίβεια των διανυσμάτων βάσης αυξάνεται κατά $O(\epsilon)$ όπου:

$$\epsilon = \frac{\tau_M}{\tau_{M+1}} \quad (54)$$

τ_M είναι η πιό αργή από τις γρήγορες χρονοκλίμακες και τ_{M+1} είναι η γρηγορότερη από τις αργές χρονοκλίμακες. Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την κάθε βελτίωση όσες φορές επιθυμούμε, μιά και είναι ανεξάρτητες. Η πολλαπλή χρήση της \mathbf{B}^r -βελτίωσης πετυχαίνει αυξανόμενη ακρίβεια κάθε φορά. Την πρώτη φορά παίρνουμε βελτίωση της ακρίβειας κατά $O(\epsilon)$ ενώ σε κάθε επόμενη επανάληψη κατά $O(\epsilon)$ ή και λιγότερο [12, 33]. Σε ότι αφορά την \mathbf{A}_r -βελτίωση αρκεί μία μόνο χρήση για να επιτευχθεί η ευστάθεια του απλοποιημένου μοντέλου.

Η αλγοριθμική διαδικασία, που ακολουθείται, για την κάθε βελτίωση είναι :

\mathbf{B}^r -βελτίωση

$$\mathbf{B}^r(k_1 + 1, m_1) = \mathbf{T}_r^r(k_1, m_1) \left[\frac{d\mathbf{B}^r(k_1, m_1)}{dt} + \mathbf{B}^r(k_1, m_1) \mathbf{J} \right],$$

$$\mathbf{A}_r(k_1 + 1, m_1) = \mathbf{A}_r(k_1, m_1),$$

$$\mathbf{B}^s(k_1 + 1, m_1) = \mathbf{B}^s(k_1, m_1),$$

$$\mathbf{A}_s(k_1 + 1, m_1) = [\mathbf{I} - \mathbf{A}_r(k_1 + 1, m_1) \mathbf{B}^r(k_1 + 1, m_1)] \mathbf{A}_s(k_1, m_1), \quad (55)$$

όπου

$$\mathbf{T}_r^r(k_1, m_1) = [\boldsymbol{\lambda}_r^r(k_1, m_1)]^{-1} = \left[\left(\frac{d\mathbf{B}^r(k_1, m_1)}{dt} + \mathbf{B}^r(k_1, m_1) \mathbf{J} \right) \mathbf{A}_r(k_1 + 1, m_1) \right]^{-1} \quad (56)$$

και

\mathbf{A}_r -βελτίωση

$$\mathbf{A}_r(k_2, m_2 + 1) = \left[-\frac{d\mathbf{A}_r(k_2, m_2)}{dt} + \mathbf{J} \mathbf{A}_r(k_2, m_2) \right] \mathbf{T}_r^r(k_2, m_2),$$

$$\mathbf{B}^r(k_2, m_2 + 1) = \mathbf{B}^r(k_2, m_2),$$

$$\mathbf{A}_s(k_2, m_2 + 1) = \mathbf{A}_s(k_2, m_2),$$

$$\mathbf{B}^s(k_2, m_2 + 1) = \mathbf{B}^s(k_2, m_2)[\mathbf{I} - \mathbf{A}_r(k_2, m_2 + 1)\mathbf{B}^r(k_2, m_2 + 1)], \quad (57)$$

όπου

$$\mathbf{T}_r^r(k_2, m_2) = [\boldsymbol{\lambda}_r^r(k_2, m_2)]^{-1} = [(\frac{d\mathbf{B}^r(k_2, m_2)}{dt} + \mathbf{B}^r(k_2, m_2)\mathbf{J})\mathbf{A}_r(k_2, m_2 + 1)]^{-1} \quad (58)$$

με τα k_i και m_i δείχνουν τον αριθμό των \mathbf{B}^r και \mathbf{A}_r βελτιώσεων αντίστοιχα [31]. Στην πρώτη επανάληψη τα αρχικά διανύσματα βάσης είναι σταθερά με αποτέλεσμα να μην λαμβάνουμε υπόψη τις παραγώγους τους για τη βελτίωση τους. Σε αυτή την εργασία, θα κάνουμε μία \mathbf{B}^r και μία \mathbf{A}_r βελτίωση για την εξαγωγή του κάθε μοντέλου, επειδή ενδιαφερόμαστε για μία πρώτη τάξης (leading order) ακρίβεια.

4.3 CSP διαγνωστικά

Η CSP παρέχει πολύτιμα υπολογιστικά εργαλεία, τα οποία χρησιμεύουν για την πλήρη ανάλυση και κατανόηση του υπό εξέταση φαινομένου. Τα εργαλεία αυτά είναι το CSP Pointer, το CSP Participation Index και το CSP Importance Index. Τα δύο τελευταία δεν θα χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια αυτής της εργασίας. Θεωρώντας ότι το N-διάστατο διανυσματικό πεδίο $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ περιλαμβάνει K φυσικές διεργασίες (π.χ. αντιδράσεις) η Εξ. (39) μπορεί να γραφεί στη μορφή:

$$\mathbf{g}(\mathbf{y}) = \mathbf{S}_1\mathbf{R}^1 + \mathbf{S}_2\mathbf{R}^2 + \dots + \mathbf{S}_k\mathbf{R}^k \quad (59)$$

όπου \mathbf{S}_k είναι το N-διάστατο στοιχειομετρικό διάνυσμα στήλη της k αντίδρασης με $k=1, \dots, K$.

CSP Pointer: Χρησιμοποιώντας την Εξ. (59) στην Εξ. (51) παίρνουμε την εξής έκφραση για τα γρήγορα εύρη:

$$\mathbf{f}^m = \mathbf{q}_1^m\mathbf{R}^1 + \mathbf{q}_2^m\mathbf{R}^2 + \dots + \mathbf{q}_k^m\mathbf{R}^k \approx \mathbf{0}_1^m \quad (60)$$

η οποία περιγράφει το SIM. Όπου $\mathbf{q}_k^m = \mathbf{b}^m\mathbf{S}_k^T$ με $m=1, \dots, M$ και $k=1, \dots, K$. Με το CSP Pointer θέλουμε να βρούμε ποιες μεταβλητές σχετίζονται πιο πολύ με τις γρήγορες χρονοκλίμακες που χαρακτηρίζουν την ανάπτυξη των Εξ. (60). Το Pointer δείχνει τις μεταβλητές που σχετίζονται περισσότερο με τις γρήγορες χρονοκλίμακες [55], δείχνοντας μας στην ουσία ποιές είναι οι γρήγορες μεταβλητές και ποιές οι αργές. Αυτό φαίνεται από τα μεγαλύτερα στοιχεία του διαγώνιου πίνακα:

$$\mathbf{D} = \frac{1}{M}\mathbf{diag}[\sum_{m=1}^M \mathbf{a}_m\mathbf{b}^m] = \frac{1}{M}\mathbf{diag}[\sum_{m=1}^M a_m^1 b_1^m, \dots, \sum_{m=1}^M a_m^N b_N^m] \quad (61)$$

όπου $\mathbf{a}_m = [a_m^1, a_m^2, \dots, a_m^N]^T$ and $\mathbf{b}^m = [b_1^m, b_2^m, \dots, b_N^m]$ είναι τα M-διάστασης διανύσματα βάσης της CSP με $m=1, \dots, M$ και έτσι έπεται ότι:

$$a_m^1 b_1^m + a_m^2 b_2^m + \dots + a_m^N b_N^m = 1 \quad (62)$$

Η σχέση των N μεταβλητών με τις M γρήγορες χρονοκλίμακες δηλώνεται με τις τιμές στην διαγώνιο του πίνακα \mathbf{D} . Μεγάλα σχετικά D^i δηλώνουν μεγάλη σχέση, ενώ μικρά D^i δηλώνουν μικρή σχέση.

5 Εύρεση απλοποιημένων μοντέλων

Σε αυτό το κεφάλαιο θα παρουσιαστούν τα απλοποιημένα μοντέλα του MM μηχανισμού που θα αναλυθούν στη συνέχεια. Αρχικά, θα παρουσιαστούν τα μοντέλα που κατασκευάζει η CSP. Για τη κατασκευή αυτών των μοντέλων θα θεωρηθεί ότι οποιαδήποτε από τις δύο μεταβλητές c ή s μπορεί να είναι γρήγορη, στα πλαίσια της πρώτης ή της δεύτερης αντίδρασης. Στο υποκεφάλαιο 5.1 θα παρουσιαστεί το μοντέλο με γρήγορη την μεταβλητή s , ενώ στο 5.2 θα παρουσιαστεί το μοντέλο με γρήγορη τη c μεταβλητή. Στη συνέχεια, για την περαιτέρω σύγκριση της CSP με τα υπάρχοντα μοντέλα, θα παρουσιαστούν τα απλοποιημένα μοντέλα των PEA και QSSA, τα οποία καταστρώθηκαν σύμφωνα με τη μεθοδολογία της [14]. Σε αυτά θα θεωρηθούν όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί γρήγορων μεταβλητών (c και s) και αντιδράσεων (r1 και r2).

5.1 CSP_s

Σε αυτή την περίπτωση θεωρούμε γρήγορη την s μεταβλητή και αργή τη c μεταβλητή. Το σύστημα των Εξ. (5,6) παίρνει τη μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) = \begin{bmatrix} -1 \\ +1 \end{bmatrix} R^1 + \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} R^2 \quad (63)$$

όπου

$$R^1 = R^{1f} - R^{1b} \quad R^{1f} = k_{1f}(e_0 - c)s \quad R^{1b} = k_{1b}c \quad R^2 = k_2c$$

Για την εφαρμογή της CSP χρειάζεται μια αρχική υπόθεση για τα CSP διανύσματα βάσης. Έχοντας υποθέσει γρήγορη την s μεταβλητή, ορίζουμε τα παρακάτω διανύσματα βάσης και τα δυϊκά τους:

$$\mathbf{A}_r(0,0) = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \mathbf{A}_s(0,0) = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{B}^r(0,0) = [1 \quad 0] \quad \mathbf{B}^s(0,0) = [0 \quad 1] \quad (64)$$

Υπολογίζουμε τώρα την Ιακωβιανή του \mathbf{g} , η οποία θα χρειαστεί στις βελτιώσεις των CSP διανυσμάτων:

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g^1}{\partial s} & \frac{\partial g^1}{\partial c} \\ \frac{\partial g^2}{\partial s} & \frac{\partial g^2}{\partial c} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_{1f}(e_0 - c) & k_{1f}s + k_{1b} \\ k_{1f}(e_0 - c) & -k_{1f}s - k_{1b} - k_2 \end{bmatrix} \quad (65)$$

Κάνουμε αρχικά μία \mathbf{A}_r -βελτίωση. Χρησιμοποιούμε τις Εξ. (57,58) και παίρνουμε:

$$\lambda_r^r(0,1) = \mathbf{B}^r(0,0)\mathbf{J}\mathbf{A}_r(0,0) = -k_{1f}(e_0 - c) \quad \tau_r^r(0,1) = (\lambda_r^r(0,1))^{-1} = -\frac{1}{k_{1f}(e_0 - c)}$$

$$\mathbf{B}^r(0,1) = \mathbf{B}^r(0,0) = [1 \quad 0] \quad \mathbf{A}_s(0,1) = \mathbf{A}_s(0,0) = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{A}_r(1,0) = \mathbf{J}\mathbf{A}_r(0,0)\tau_r^r(0,1) = \begin{bmatrix} 1 \\ -1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{B}^s(0,1) = \mathbf{B}^s(0,0)(\mathbf{I} - \mathbf{A}_r(0,1)\mathbf{B}^r(0,1)) = [1 \quad 1] \quad (66)$$

Στη συνέχεια κάνουμε μία \mathbf{B}^r -βελτίωση, χρησιμοποιώντας τις Εξ. (55, 56):

$$\begin{aligned} \lambda_r^r(1,1) &= \mathbf{B}^r(0,1)\mathbf{J}\mathbf{A}_r(0,1) = -k_{1b} - k_{1f}(s + e_0 - c) \\ \tau_r^r(1,1) &= (\lambda_r^r(1,1))^{-1} = -\frac{1}{k_{1b} + k_{1f}(s + e_0 - c)} \\ \mathbf{B}^s(1,1) &= \mathbf{B}^s(0,1) = [1 \quad 1] \quad \mathbf{A}_r(1,1) = \mathbf{A}_r(0,1) = \begin{bmatrix} 1 \\ -1 \end{bmatrix} \\ \mathbf{B}^r(1,1) &= \tau_r^r(1,1)\mathbf{B}^r(0,1)\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1b} + k_{1f}(s + e_0 - c)} & -\frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1b} + k_{1f}(s + e_0 - c)} \end{bmatrix} \\ \mathbf{A}_s(1,1) &= (\mathbf{I} - \mathbf{A}_r(1,1)\mathbf{B}^r(1,1))\mathbf{A}_s(0,1) = \begin{bmatrix} \frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1b} + k_{1f}(s + e_0 - c)} \\ \frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1b} + k_{1f}(s + e_0 - c)} \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (67)$$

Κάνοντας αυτές τις βελτιώσεις, μπορούμε να επαληθεύσουμε εύκολα ότι οι σχέσεις ορθογωνιότητας των Εξ. (45,46) συνεχίζουν να ισχύουν. Με τα νέα CSP διανύσματα βάσης, μπορούμε να κατασκευάσουμε το απλοποιημένο μοντέλο. Θα υπολογίσουμε πρώτα τα δύο εύρη από τις Εξ. (49):

$$\begin{aligned} f^r(1,1) &= \mathbf{B}^r(1,1) \bullet \mathbf{g} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1b} + k_{1f}(s + e_0 - c)} & \frac{-(k_{1f}s + k_{1b})}{k_{1b} + k_{1f}(s + e_0 - c)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c \\ k_{1f}(e_0 - c)s - (k_{1b} + k_2)c \end{bmatrix} \\ &= -k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c + \frac{K_R + s}{K_R + s + e_0 - c}k_2c \end{aligned} \quad (68)$$

και

$$f^s(1,1) = \mathbf{B}^s(1,1) \bullet \mathbf{g} = [1 \quad 1] \begin{bmatrix} -k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c \\ k_{1f}(e_0 - c)s - (k_{1b} + k_2)c \end{bmatrix} = -k_2c \quad (69)$$

Από την Εξ. (51) παίρνουμε το SIM:

$$k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c - \frac{K_R + s}{K_R + s + e_0 - c}k_2c = O(\epsilon) \quad (70)$$

και από την Εξ. (53) παίρνουμε το απλοποιημένο μοντέλο:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = \mathbf{A}_s(1,1) \bullet f^s(1,1) = \begin{bmatrix} \frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1b} + k_{1f}(s + e_0 - c)} \\ \frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1b} + k_{1f}(s + e_0 - c)} \end{bmatrix} (-k_2c) + O(\epsilon) \quad (71)$$

$$= - \begin{bmatrix} K_R + s \\ e_0 - c \end{bmatrix} \frac{k_2c}{K_R + s + e_0 - c} + O(\epsilon) \quad (72)$$

Η σχέση, που συνδέει τους δύο ρυθμούς μεταβολής των c και s μεταβλητών είναι:

$$\frac{ds}{dt} = \left(\frac{K_R + s}{e_0 - c} \right) \frac{dc}{dt} + O(\epsilon) \quad (73)$$

5.2 CSP_c

Θεωρώντας αυτή τη φορά ότι η μεταβλητή c είναι γρήγορη και η s αργή, το σύστημα (39) δεν θα αλλάξει:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) = \begin{bmatrix} -1 \\ +1 \end{bmatrix} R^1 + \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} R^2 \quad (74)$$

Λόγω της αλλαγής της γρήγορης μεταβλητής, θα γίνει διαφορετική αρχική υπόθεση για τα CSP διανύσματα βάσης, τα οποία διαμορφώνονται ως εξής:

$$\mathbf{A}_r(0,0) = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{A}_s(0,0) = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \mathbf{B}^r(0,0) = [0 \quad 1] \quad \mathbf{B}^s(0,0) = [1 \quad 0] \quad (75)$$

Η Ιακωβιανή του \mathbf{g} , δεν θα αλλάξει, αφού δεν άλλαξε το μοντέλο και θα είναι ίδια με αυτήν στην Εξ. (65). Σύμφωνα με τις Εξ. (57,58) κάνουμε μία \mathbf{A}_r -βελτίωση:

$$\lambda_r^r(0,1) = \mathbf{B}^r(0,0)\mathbf{J}\mathbf{A}_r(0,0) = -k_{1f}s - k_{1b} - k_2 = \frac{-k_2}{X}$$

$$\tau_r^r(0,1) = (\lambda_r^r(0,1))^{-1} = -\frac{1}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} = -\frac{X}{k_2}$$

$$\mathbf{B}^r(0,1) = \mathbf{B}^r(0,0) = [0 \quad 1] \quad \mathbf{A}_s(0,1) = \mathbf{A}_s(0,0) = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{A}_r(1,0) = \mathbf{J}\mathbf{A}_r(0,0)\tau_r^r(0,1) = \begin{bmatrix} -\frac{s + K_R}{s + K_M} \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X - 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{B}^s(0,1) = \mathbf{B}^s(0,0)(\mathbf{I} - \mathbf{A}_r(0,1)\mathbf{B}^r(0,1)) = \begin{bmatrix} 1 & \frac{s + K_R}{s + K_M} \end{bmatrix} = [1 \quad 1 - X] \quad (76)$$

όπου $X = k_2/(k_{1f}s + k_{1b} + k_2)$ και

$$X - 1 = \frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} - 1 = \frac{-k_{1f}s - k_{1b}}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} = -\frac{s + K_R}{s + K_M}$$

Συνεχίζοντας, όπως και στο προηγούμενο μοντέλο, με την αλγοριθμική διαδικασία της \mathbf{B}^r -βελτίωσης, από τις Εξ. (55, 56):

$$\begin{aligned} \lambda_r^r(1, 1) &= \mathbf{B}^r(0, 1)\mathbf{J}\mathbf{A}_r(0, 1) = -k_{1f}(e_0 - c)(1 - X) - \frac{k_2}{X} \\ \tau_r^r(1, 1) &= (\lambda_r^r(1, 1))^{-1} = -\frac{1}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X) + \frac{k_2}{X}} = -\frac{X}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2} \\ \mathbf{B}^s(1, 1) &= \mathbf{B}^s(0, 1) = [1 \quad 1 - X] \quad \mathbf{A}_r(1, 1) = \mathbf{A}_r(0, 1) = \begin{bmatrix} X - 1 \\ 1 \end{bmatrix} \\ \mathbf{B}^r(1, 1) &= \tau_r^r(1, 1)\mathbf{B}^r(0, 1)\mathbf{J} = -\frac{X}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2} \begin{bmatrix} k_{1f}(e_0 - c) & -\frac{k_2}{X} \end{bmatrix} \\ \mathbf{A}_s(1, 1) &= (\mathbf{I} - \mathbf{A}_r(1, 1)\mathbf{B}^r(1, 1))\mathbf{A}_s(0, 1) = \begin{bmatrix} k_2 \\ k_{1f}(e_0 - c)X \end{bmatrix} \frac{1}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2} \end{aligned} \quad (77)$$

Οι σχέσεις ορθογωνιότητας των Εξ. (45,46) μεταξύ των νέων CSP διανυσμάτων βάσης επιβεβαιώνονται. Τα δύο εύρη υπολογίζονται σύμφωνα με την Εξ. (49):

$$\begin{aligned} f^r(1, 1) &= \mathbf{B}^r(1, 1) \bullet \mathbf{g} \\ &= \frac{X}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2} \begin{bmatrix} k_{1f}(e_0 - c) & -\frac{k_2}{X} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c \\ k_{1f}(e_0 - c)s - (k_{1b} + k_2)c \end{bmatrix} \\ &= -\frac{-k_{1f}^2(e_0 - c)^2sX + k_{1b}k_{1f}(e_0 - c)cX - k_2k_{1f}(e_0 - c)s + Xk_{1f}cs}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2} \end{aligned} \quad (78)$$

και

$$f^s(1, 1) = \mathbf{B}^s(1, 1) \bullet \mathbf{g} = \mathbf{B}^s(0, 1) = [1 \quad 1 - X] \begin{bmatrix} -k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c \\ k_{1f}(e_0 - c)s - (k_{1b} + k_2)c \end{bmatrix} \quad (79)$$

$$= -k_2c - X(k_{1f}(e_0 - c)s - (k_{1b} + k_2)c) \quad (80)$$

Σύμφωνα με την Εξ. (51), η αλγεβρική εξίσωση του SIM είναι:

$$-\frac{-k_{1f}^2(e_0 - c)^2sX + k_{1b}k_{1f}(e_0 - c)cX - k_2k_{1f}(e_0 - c)s + Xk_{1f}cs}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2} = O(\epsilon) \Rightarrow \quad (81)$$

$$k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c + \frac{k_{1f}(e_0 - c)X^2(k_{1f}(e_0 - c) - k_{1b}c) + k_2k_{1b}c - Xk_{1f}cs}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2} = O(\epsilon) \quad (82)$$

Από την Εξ. (53) παράγεται το απλοποιημένο μοντέλο:

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} &= \mathbf{A}_s(1, 1) \bullet f^s(1, 1) \\
&= \begin{bmatrix} k_2 \\ k_{1f}(e_0 - c)X \end{bmatrix} \frac{(-k_2c - X(k_{1f}(e_0 - c)s - (k_{1b} + k_2)c))}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2} + O(\epsilon) \\
&= - \begin{bmatrix} k_2 \\ k_{1f}(e_0 - c)X \end{bmatrix} \frac{k_{1f}e_0Xs}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2} + O(\epsilon) \\
&= - \begin{bmatrix} s + K_M \\ e_0 - c \end{bmatrix} \frac{k_2k_{1f}e_0Xs}{(s + K_M)(k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2)} + O(\epsilon)
\end{aligned} \tag{83}$$

Η σχέση που συνδέει τους δύο ρυθμούς μεταβολής των μεταβλητών c και s είναι:

$$\frac{ds}{dt} = \left(\frac{K_M + s}{e_0 - c} \right) \frac{dc}{dt} + O(\epsilon) \tag{84}$$

Η σχέση αυτή είναι παρόμοια με την αντίστοιχη της Εξ. (73) και γίνονται ίδιες όταν $K_M \approx K_R \Rightarrow k_2 \ll k_{1b}$.

5.3 PEA και QSSA με CSP φορμαλισμό

Πριν προχωρήσουμε στην κατασκευή των PEA και QSSA μοντέλων, θα αναφέρουμε εδώ πως θα βρούμε τα μοντέλα χρησιμοποιώντας γενικές σχέσεις από το [14]. Αρχικά κατασκευάζουμε το σύστημα στη μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mathbf{y}^M \\ \mathbf{y}^{N-M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{S}_M^M \\ \mathbf{S}_M^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{R}^M + \begin{bmatrix} \mathbf{S}_{K-M}^M \\ \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{R}^{K-M} \tag{85}$$

όπου \mathbf{y}^M και \mathbf{y}^{N-M} οι γρήγορες και οι αργές μεταβλητές αντίστοιχα, \mathbf{S}_M^M και \mathbf{S}_M^{N-M} η στοιχειομετρία της γρήγορης αντίδρασης ανάλογα με το ποιές μεταβλητές επηρεάζει (γρήγορες, αργές), \mathbf{S}_{K-M}^M και \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} η στοιχειομετρία της αργής αντίδρασης ανάλογα με το ποιές μεταβλητές επηρεάζει και \mathbf{R}^M , \mathbf{R}^{K-M} οι ρυθμοί των γρήγορων και των αργών αντιδράσεων αντίστοιχα. Τότε, η γενική αλγεβρική εξίσωση του SIM, η οποία προκύπτει από κατάλληλη επιλογή διανυσματων βάσης, είναι:

$$\mathbf{S}_M^M \mathbf{R}^M + \mathbf{K}_{K-M}^M \mathbf{R}^{K-M} = \mathbf{0}^M \tag{86}$$

Για την PEA περίπτωση ισχύει:

$$\mathbf{K}_{K-M}^M = (\mathbf{I} + \mathbf{V}_{N-M}^M \mathbf{a}_M^{N-M})^{-1} (\mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{V}_{N-M}^M \mathbf{S}_{K-M}^{N-M}) \tag{87}$$

ενώ για την QSSA περίπτωση:

$$\mathbf{K}_{K-M}^M = \mathbf{S}_{K-M}^M \tag{88}$$

όπου

$$\mathbf{V}_{N-M}^M = \left(\frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}^M} \right)^{-1} \left(\frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}^{N-M}} \right) \quad (89)$$

Από το [14] παίρνουμε και τη γενική διαφορική εξίσωση για τα απλοποιημένα μοντέλα:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{a}_{N-M} \mathbf{L}_{N-M}^{N-M} (\mathbf{M}_M^{N-M} \mathbf{R}^M + \mathbf{N}_{K-M}^{N-M} \mathbf{R}^{K-M}) \quad (90)$$

Για την PEA περίπτωση έχουμε:

$$\begin{aligned} \mathbf{a}_{N-M} &= \begin{bmatrix} -\mathbf{V}_{N-M}^M \\ 1 \end{bmatrix} & \mathbf{L}_{N-M}^{N-M} &= (\mathbf{I} + \mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{V}_{N-M}^M)^{-1} \\ \mathbf{M}_M^{N-M} &= \mathbf{0}_M^{N-M} & \mathbf{N}_{K-M}^{N-M} &= -\mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \end{aligned} \quad (91)$$

και για την QSSA περίπτωση:

$$\begin{aligned} \mathbf{a}_{N-M} &= \begin{bmatrix} \mathbf{0}_M^{N-M} \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} & \mathbf{L}_{N-M}^{N-M} &= \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \\ \mathbf{M}_M^{N-M} &= \mathbf{0}_M^{N-M} & \mathbf{N}_{K-M}^{N-M} &= -\mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \end{aligned} \quad (92)$$

όπου $\mathbf{a}_M^{N-M} = \mathbf{S}_M^{N-M} (\mathbf{S}_M^M)^{-1}$

5.4 PEA με CSP φορμαλισμό

Προφανώς σε μερική ισορροπία μπορεί να είναι μόνο η πρώτη αντίδραση. Υποθέτουμε, ότι η γρήγορη μεταβλητή είναι η s . Θεωρούμε το σύστημα ΣΔΕ του MM μοντέλου στη μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_M^M \\ S_M^{N-M} \end{bmatrix} R^M + \begin{bmatrix} S_{K-M}^M \\ S_{K-M}^{N-M} \end{bmatrix} R^{K-M} \quad (93)$$

όπου

$$S_M^M = -1 \quad S_M^{N-M} = +1 \quad S_{K-M}^M = 0 \quad S_{K-M}^{N-M} = -1 \quad R^M = R^1 \quad R^{K-M} = R^2 \quad (94)$$

Υιοθετούμε αυτόν τον συμβολισμό εδώ ώστε να ταιριάζει με τη θεωρία [14]. Ο γενικός αλγεβρικός τύπος που περιγράφει το SIM δίνεται στην Εξ. (86) και χρησιμοποιώντας την Εξ. (87) όπου:

$$\mathbf{V}_{N-M}^M = \left(\frac{\partial R^M}{\partial s} \right)^{-1} \left(\frac{\partial R^M}{\partial c} \right) = (k_{1f}(e_0 - c))^{-1} (k_{1f}s - k_{1b}) = -\frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}(e_0 - c)} \quad (95)$$

και $a_M^{N-M} = 1(-1)^{-1} = -1$ παίρνουμε:

$$(-1)R^1 + \left(1 - \frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}(e_0 - c)}\right)(-1)^{-1} \left(0 - \frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}(e_0 - c)}(-1)\right)R^2 = O(\epsilon) \Rightarrow$$

$$\begin{aligned} &\Rightarrow k_{1f}(e_0 - c) - k_{1b}c - \frac{k_{1f}(e_0 - d)}{k_{1f}(e_0 - d) - k_{1f}s - k_{1b}} \frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}(e_0 - d)} = O(\epsilon) \Rightarrow \\ &\Rightarrow k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c - \frac{s + K_R}{K_R + (e_0 - c + s)} k_2c = O(\epsilon) \end{aligned} \quad (96)$$

Αυτή η εξίσωση είναι ίδια με την Εξ. (70), η οποία είναι η εξίσωση του SIM για την CSP θεωρώντας την s γρήγορη. Χρησιμοποιώντας την Εξ. (90), η οποία είναι η διαφορική εξίσωση υπολογισμού του απλοποιημένου μοντέλου, για την περίπτωση της PEA, από τις Εξ. (91) παίρνουμε:

$$\mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} s + K_R \\ e_0 - c \\ 1 \end{bmatrix} \quad L_{N-M}^{N-M} = \frac{e_0 - c}{K_R + s + e_0 - c} \quad N_{K-M}^{N-M} = -1 \quad (97)$$

Επομένως, η εξίσωση του απλοποιημένου μοντέλου της PEA, γίνεται:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K_R + s \\ e_0 - c \\ 1 \end{bmatrix} \frac{e_0 - c}{K_R + s + e_0 - c} (0R^1 - 1R^2) + O(\epsilon) = - \begin{bmatrix} K_R + s \\ e_0 - c \end{bmatrix} \frac{k_2c}{K_R + s + e_0 - c} + O(\epsilon) \quad (98)$$

η οποία συμπίπτει με την Εξ. (72).

Για να περιγράψουμε σωστά την παραδοχή της PEA οφείλουμε να εξετάσουμε και την περίπτωση όπου η c είναι η γρήγορη μεταβλητή. Τότε το σύστημα (39) θα πάρει την μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_M^{N-M} \\ S_M^M \end{bmatrix} R^M + \begin{bmatrix} S_{K-M}^{N-M} \\ S_{K-M}^M \end{bmatrix} R^{K-M}$$

όπου

$$S_M^M = +1 \quad S_M^{N-M} = -1 \quad S_{K-M}^M = -1 \quad S_{K-M}^{N-M} = 0 \quad R^M = R^1 \quad R^{K-M} = R^2 \quad (99)$$

διότι θεωρούμε την πρώτη μεταβλητή γρήγορη c και την πρώτη αντίδραση γρήγορη (r_1). Χρησιμοποιώντας την Εξ. (86), όπου εδώ ισχύει ότι:

$$V_{N-M}^M = \left(\frac{\partial R^M}{\partial c} \right)^{-1} \left(\frac{\partial R^M}{\partial s} \right) = - \frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1f}s + k_{1b}} \quad (100)$$

και $a_M^{N-M} = -1(1)^{-1} = -1$, παίρνουμε την αλγεβρική εξίσωση του SIM:

$$\begin{aligned} &1R^1 + \left(1 - \frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1f}s + k_{1b}}(-1)\right)^{-1} \left(-1 - \frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1f}s + k_{1b}}0\right)R^2 = O(\epsilon) \Rightarrow \\ &\Rightarrow k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c - \frac{s + K_R}{K_R + (e_0 - c + s)} k_2c = O(\epsilon) \end{aligned} \quad (101)$$

Η εξίσωση αυτή είναι ίδια με την Εξ. (96) όπου υποτέθηκε ότι η s είναι γρήγορη. Σε ότι αφορά τη διαφορική εξίσωση του απλοποιημένου μοντέλου χρησιμοποιούμε την Εξ.(90) αφού πρώτα πάρουμε από τις Εξ. (91) ότι:

$$\mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} \frac{e_0 - c}{s + K_R} \\ 1 \end{bmatrix} \quad L_{N-M}^{N-M} = \frac{K_R + s}{K_R + s + e_0 - c} \quad N_{K-M}^{N-M} = -1 \quad (102)$$

Οπότε:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{e_0 - c}{K_R + s} \\ 1 \end{bmatrix} \frac{s + K_R}{K_R + s + e_0 - c} (0R^1 - 1R^2) + O(\epsilon) = - \begin{bmatrix} \frac{e_0 - c}{K_R + s} \\ 1 \end{bmatrix} \frac{k_2 c}{K_R + s + e_0 - c} + O(\epsilon) \quad (103)$$

το οποίο είναι το ίδιο απλοποιημένο μοντέλο με αυτό όπου γρήγορη είναι η s μεταβλητή, δηλαδή της Εξ. (98). Όπως είδαμε τα δύο μοντέλα της PEA με φορμαλισμό CSP είναι ίδια μεταξύ τους αλλά και με το μοντέλο της CSP_s , τόσο στην εξίσωση του SIM όσο και σε αυτήν του απλοποιημένου μοντέλου. Αυτό δεν είναι γενικό φαινόμενο, μια και σε άλλους μηχανισμούς είναι διαφορετικά [14]. Επίσης τα μοντέλα αυτά συμπίπτουν στο απλοποιημένο μοντέλο με το μοντέλο που παρουσιάστηκε στο υποκεφάλαιο 3.2.

5.5 QSSA_s με CSP φορμαλισμό

Σε αυτό και στο επόμενο το Υποκεφάλαιο θα μελετήσουμε την QSSA χρησιμοποιώντας τη CSP με τα κατάλληλα διανύσματα βάσης όπως περιγράφεται [14]. Αρχικά θα υποθέσουμε εδώ ότι η s μεταβλητή είναι γρήγορη και η (r1) αντίδραση γρήγορη. Το αρχικό σύστημα ΣΔΕ που θα χρησιμοποιήσουμε σύμφωνα με την Εξ. (39) είναι το εξής:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_M^M \\ S_M^{N-M} \end{bmatrix} R^M + \begin{bmatrix} S_{K-M}^M \\ S_{K-M}^{N-M} \end{bmatrix} R^{K-M}$$

όπου

$$S_M^M = -1 \quad S_M^{N-M} = +1 \quad S_{K-M}^M = 0 \quad S_{K-M}^{N-M} = -1 \quad R^M = R^1 \quad R^{K-M} = R^2 \quad (104)$$

Σύμφωνα με την γενική αλγεβρική Εξ. (86), όπου για την QSSA ισχύει η Εξ. (88), καταλήγουμε ότι η εξίσωση του SIM είναι:

$$(-1)R^1 + 0R^2 = O(\epsilon) \Rightarrow k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c = O(\epsilon) \quad (105)$$

Χρησιμοποιώντας την γενική διαφορική Εξ. (90) για τον υπολογισμό της εξίσωσης του απλοποιημένου μοντέλου, όπου για την QSSA ισχύει από την Εξ. (92):

$$\mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad L_{N-M}^{N-M} = 1 \quad M_M^{N-M} = 0 \quad N_{K-M}^{N-M} = -1 \quad (106)$$

επειδή $a_M^{N-M} = 0$ εξάγουμε το απλοποιημένο μοντέλο που καθορίζει την ροή στο SIM:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} 1(0R^1 - 1R^2) + O(\epsilon) = - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} k_2c + O(\epsilon) \quad (107)$$

Παρατηρούμε ότι υπό τον CSP φορμαλισμό οι παρεχόμενες Εξ. (105,107) συμπίπτουν με αυτές του Κεφαλαίου 3 για την rQSSA Εξ. (36,37). Ο λόγος που συμπίπτει με την rQSSA είναι ότι γρήγορη θεωρείται η s μεταβλητή με συνέπεια να θεωρούμε τον ρυθμό μεταβολής της αμεληταίο μετά από την αρχική φάση προσαρμογής. Δεν μπορούμε να πάρουμε για γρήγορη την (r2) αντίδραση διότι έτσι δεν μπορεί να είναι γρήγορη η s μεταβλητή εξ' αιτίας του ότι δεν συμμετέχει σε αυτή την αντίδραση.

5.6 QSSA_c με CSP φορμαλισμό

Ας δούμε τα μοντέλα που εξάγουμε, θεωρώντας την μεταβλητή c γρήγορη. Αρχικά θα υποθέσουμε ότι η (r1) αντίδραση είναι γρήγορη και άρα το σύστημα μας παίρνει τη μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_M^M \\ S_M^{N-M} \end{bmatrix} R^M + \begin{bmatrix} S_{K-M}^M \\ S_{K-M}^{N-M} \end{bmatrix} R^{K-M} \quad (108)$$

όπου

$$S_M^M = +1 \quad S_M^{N-M} = -1 \quad S_{K-M}^M = -1 \quad S_{K-M}^{N-M} = 0 \quad R^M = R^1 \quad R^{K-M} = R^2 \quad (109)$$

Σύμφωνα με τη γενική αλγεβρική Εξ. (86) του SIM, όπου $K_{K-M}^M = -1$ στην περίπτωση της QSSA, παίρνουμε ότι:

$$1R^1 + (-1)R^2 = O(\epsilon) \Rightarrow k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c - k_2c = O(\epsilon) \quad (110)$$

Χρησιμοποιούμε τη γενική διαφορική Εξ. (90) του απλοποιημένου μοντέλου, η οποία περιγράφει τη ροή της λύσης στο SIM. Γνωρίζοντας για την QSSA από την Εξ. (92) ότι:

$$\mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad L_{N-M}^{N-M} = 1 \quad M_M^{N-M} = 0 \quad N_{K-M}^{N-M} = -1 \quad (111)$$

και αφού $a_M^{N-M} = -1$, εξάγουμε την διαφορική εξίσωση του απλοποιημένου μοντέλου:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} 1(0R^1 - 1R^2) = - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} k_2c + O(\epsilon) \quad (112)$$

Για την περίπτωση που η c παραμένει γρήγορη και γρήγορη αντίδραση γίνεται η (r2), το νέο σύστημα ΣΔΕ διαμορφώνεται ως εξής:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_M^M \\ S_M^{N-M} \end{bmatrix} R^M + \begin{bmatrix} S_{K-M}^M \\ S_{K-M}^{N-M} \end{bmatrix} R^{K-M}$$

όπου

$$S_M^M = -1 \quad S_M^{N-M} = 0 \quad S_{K-M}^M = +1 \quad S_{K-M}^{N-M} = -1 \quad R^M = R^2 \quad R^{K-M} = R^1 \quad (113)$$

Χρησιμοποιώντας την γενική αλγεβρική Εξ. (86) για το SIM με το γνωστό K_{K-M}^M έχουμε ότι το SIM σε αυτή την περίπτωση γίνεται:

$$(-1)R^2 + 1R^1 = O(\epsilon) \Rightarrow -k_2c + k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c = O(\epsilon) \quad (114)$$

η οποία είναι ίδια με την Εξ. (110). Απο την γενική διαφορική Εξ. (90) για την QSSA τις Εξ. (92) παίρνουμε ότι:

$$\mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad L_{N-M}^{N-M} = 1 \quad M_M^{N-M} = 0 \quad N_{K-M}^{N-M} = -1 \quad (115)$$

αφού $a_M^{N-M} = 0$ και άρα η διαφορική εξίσωση του απλοποιημένου μοντέλου είναι:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} 1(0R^1 - 1R^2) = - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} (k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c) + O(\epsilon) \quad (116)$$

Η Εξ. (116) είναι ίδια με την Εξ. (112) αφού πρώτα αντικαταστήσουμε το SIM που βρήκαμε (Εξ. (114)) χάνοντας όμως έτσι σε ακρίβεια και γι'αυτό δεν θα το κάνουμε. Βλέπουμε ότι οι εξισώσεις του SIM (110) και του απλοποιημένου μοντέλου (Εξ. 112) του μοντέλου $QSSA_{c1}$ είναι ίδιες με αυτές των παραδοχών στο κεφάλαιο 3 για την QSSA Εξ. (18,19). Αυτό το περιμέναμε διότι αφού η c είναι η γρήγορη μεταβλητή, ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του μετά από την αρχική περίοδο είναι αμειληταίος όπως φαίνεται και στην Εξ. (112), δηλαδή ικανοποιείται η υπόθεση της QSSA.

5.7 Περίληψη Μοντέλων

Τα μοντέλα που κατασκευάσαμε με τον CSP φορμαλισμό είναι:

CSP_s SIM:

$$k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c - \frac{K_R + s}{K_R + s + e_0 - c} k_2c = O(\epsilon)$$

Απλοποιημένο μοντέλο:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} K_R + s \\ e_0 - c \end{bmatrix} \frac{k_2c}{K_R + s + e_0 - c} + O(\epsilon)$$

CSP_c SIM:

$$k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c + \frac{k_{1f}(e_0 - c)X^2(k_{1f}(e_0 - c) - k_{1b}c) + k_2k_{1b}c - Xk_{1f}cs}{k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2} = O(\epsilon)$$

Απλοποιημένο μοντέλο:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} K_M + s \\ e_0 - c \end{bmatrix} \frac{k_2k_{1f}e_0Xs}{(s + K_M)(k_{1f}(e_0 - c)(1 - X)X + k_2)} + O(\epsilon)$$

PEA SIM:

$$k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c - \frac{s + K_R}{K_R + (e_0 - c + s)}k_2c = O(\epsilon)$$

Απλοποιημένο μοντέλο:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} K_R + s \\ e_0 - c \end{bmatrix} \frac{k_2c}{K_R + s + e_0 - c} + O(\epsilon)$$

QSSA_{s1} SIM:

$$k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c = O(\epsilon)$$

Απλοποιημένο μοντέλο:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} k_2c + O(\epsilon)$$

QSSA_{c1} SIM:

$$k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c - k_2c = O(\epsilon)$$

Απλοποιημένο μοντέλο:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} k_2c + O(\epsilon)$$

QSSA_{c2} SIM:

$$k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c - k_2c = O(\epsilon)$$

Απλοποιημένο μοντέλο:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} (k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c) + O(\epsilon)$$

6 Κριτήρια ευστάθειας και ακρίβειας των απλοποιημένων μοντέλων

Το βασικό κριτήριο για την εφαρμογή των παραπάνω απλοποιημένων μοντέλων είναι αυτό της Εξ. (16), το οποίο εξασφαλίζει ότι υπάρχει μεγάλη απόσταση μεταξύ της γρήγορης και της αργής χρονοκλίμακας. Αν το ϵ δεν είναι αρκετά μικρό τότε δεν μπορούμε να εμπιστευτούμε τα απλοποιημένα μοντέλα είτε σε θέματα ευστάθειας είτε σε ακρίβειας. Αυτό συμβαίνει γιατί, όπως αναφέρθηκε και εισαγωγικά, το κενό των χρονοκλιμάκων πρέπει να είναι μεγάλο για να εφαρμόσουμε την GSPT, συνεπώς και τις CSP, PEA και QSSA. Θεωρώντας ότι το ϵ είναι αρκετά μικρό, τα κριτήρια για την εφαρμογή των PEA και QSSA προϋποθέτουν τον υπολογισμό των πινάκων:

$$\mathbf{G}_M^{N-M} = \mathbf{J}_M^{N-M} (\mathbf{J}_M^M)^{-1} \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = \mathbf{J}_{N-M}^M (\mathbf{J}_M^M)^{-1} \quad (117)$$

$$\mathbf{V}_{N-M}^M = \frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}^{N-M}} \left(\frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}^M} \right)^{-1} \quad \mathbf{a}_M^{N-M} = \mathbf{S}_M^{N-M} (\mathbf{S}_M^M)^{-1}$$

όπου τα \mathbf{J}_j^i είναι τα στοιχεία του πίνακα της Ιακωβιανής:

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \mathbf{J}_M^M & \mathbf{J}_{N-M}^M \\ \mathbf{J}_M^{N-M} & \mathbf{J}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \quad (118)$$

6.1 Κριτήριο ευστάθειας

Αποδεικνύεται ότι για να είναι ευσταθές οποιοδήποτε από τα μοντέλα: PEA, QSSA_s, QSSA_{c1} και QSSA_{c2} πρέπει να ισχύει η σχέση [14]:

$$|\mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M}| = O(\epsilon) \quad (119)$$

Η συνθήκη αυτή δηλώνει ότι τα μοντέλα είναι ευσταθή όταν δεν υπάρχουν γρήγορες χρονοκλίμακες στο απλοποιημένο μοντέλο, έτσι ώστε μετά από μία τυχαία διαταραχή η λύση του απλοποιημένου μοντέλου δεν αποκλίνει από το SIM. Το κριτήριο πρέπει να εξετάζεται στο χρόνο για να διαπιστωθεί η περίοδος στην οποία το απλοποιημένο μοντέλο είναι ευσταθές. Η γεωμετρική ερμηνεία του κριτηρίου ερευνήθηκε από τον D.A. Goussis [13, 14]. Η ικανοποίηση του κριτηρίου της Εξ. (119) απαιτεί η “ευαισθησία” του ρυθμού μεταβολής των M γρήγορων μεταβλητών ως προς τις γρήγορες μεταβλητές (όπως αυτός ο ρυθμός καθορίζεται από το πλήρες μοντέλο) να είναι κατά $O(\epsilon^{-1})$ μεγαλύτερη από την “ευαισθησία” της προβολής του ρυθμού μεταβολής όλων των μεταβλητών στον αργό υπόχωρο ως προς τις γρήγορες μεταβλητές. Με άλλα λόγια, εξασφαλίζεται ότι μόνο οι M γρήγορες αντιδράσεις συμμετέχουν στη γρήγορη δυναμική, όπως η λύση εξελίσσεται πάνω στο SIM.

6.2 Κριτήριο ακρίβειας του μοντέλου της PEA

Η ακρίβεια του απλοποιημένου μοντέλου που παρέχει η PEA είναι $O(\epsilon)$ όταν ικανοποιείται η σχέση [14]:

$$|\mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{V}_{N-M}^M| = O(\epsilon) \quad (120)$$

Και αυτό το κριτήριο της ακρίβειας του PEA μοντέλου, πρέπει να ελεγχθεί στο χρόνο, ώστε να καθοριστεί η περίοδος στην οποία η υπόθεση της PEA ισχύει. Η Εξ. (120) απαιτεί η “ευαισθησία” του ρυθμού μεταβολής των γρήγορων μεταβλητών ως προς τις γρήγορες μεταβλητές να είναι κατά $O(\epsilon^{-1})$ μεγαλύτερη από “ευαισθησία” του ρυθμού μεταβολής των αργών μεταβλητών που προκαλείται από τη δράση των αργών αντιδράσεων ως προς τις όλες μεταβλητές όταν αυτές μεταβάλλονται στη διεύθυνση των αργών ανυσμμάτων.

6.3 Κριτήρια ακρίβειας του μοντέλου της QSSA

Η ακρίβεια του απλοποιημένου μοντέλου που παρέχει η QSSA είναι $O(\epsilon)$ όταν ικανοποιείται η σχέση 120 και η σχέση [14]:

$$|\mathbf{V}_{N-M}^M| = O(\epsilon) \quad (121)$$

Και αυτό το κριτήριο πρέπει να εξετάζεται στο χρόνο. Η Εξ. (121) απαιτεί η “ευαισθησία” του ρυθμού της γρήγορης αντίδρασης ως προς τις γρήγορες μεταβλητές να είναι κατά $O(\epsilon^{-1})$ μεγαλύτερη από αυτήν του ίδιου ρυθμού ως προς τις αργές μεταβλητές.

7 Εφαρμογή των κριτηρίων στο Michaelis-Menten με CSP

Σε αυτό το κεφάλαιο τα κριτήρια που περιγράφηκαν παραπάνω θα εφαρμοστούν στον MM μηχανισμό. Είναι εδώ απαραίτητο να διαχωρίσουμε το πρόβλημα σε τέσσερις διαφορετικές περιπτώσεις ανάλογα με ποιά επιλέγεται ως γρήγορη μεταβλητή (c , s) και ποια ως γρήγορη αντίδραση ($r1$, $r2$).

- Αρχικά, δεχόμαστε ως γρήγορη την μεταβλητή s και την πρώτη αντίδραση ($r1$),
- στη συνέχεια, ως γρήγορη μεταβλητή την c και την πρώτη αντίδραση ($r1$),
- καταλήγοντας, θεωρούμε ως γρήγορη μεταβλητή την c και την δεύτερη αντίδραση ($r2$).

Δεν επιλέγουμε καθόλου την περίπτωση στην οποία γρήγορη μεταβλητή είναι η s και γρήγορη αντίδραση η $r2$ διότι η s δεν συμμετέχει στην δεύτερη αντίδραση, Εξ. (6). Στην συνέχεια θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι τρεις παραπάνω περιπτώσεις.

7.1 Περίπτωση πρώτη (s , $r1$)

Θεωρώντας την s μεταβλητή γρήγορη και την πρώτη αντίδραση $r1$ γρήγορη το σύστημα Εξ. (5,6) παίρνει τη μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_M^M & S_{K-M}^M \\ S_M^{N-M} & S_{K-M}^{N-M} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R^M \\ R^{K-M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g^1 \\ g^2 \end{bmatrix}$$

όπου

$$g^1 = -k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c, \quad g^2 = k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c - k_2c \quad (122)$$

$$S_M^M = -1, \quad S_M^{N-M} = +1, \quad S_{K-M}^M = 0, \quad S_{K-M}^{N-M} = -1 \quad (123)$$

και

$$R^M = R^1 = k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c, \quad R^{K-M} = R^2 = k_2c \quad (124)$$

Σε αυτό το σημείο υπολογίζουμε την Ιακωβιανή:

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} J_M^M & J_{N-M}^M \\ J_M^{N-M} & J_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g^1}{\partial s} & \frac{\partial g^1}{\partial c} \\ \frac{\partial g^2}{\partial s} & \frac{\partial g^2}{\partial c} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_{1f}(e_0 - c) & k_{1f}s + k_{1b} \\ k_{1f}(e_0 - c) & -k_{1f}s - k_{1b} - k_2 \end{bmatrix}$$

Χρησιμοποιώντας τις Εξ. (117) και θεωρώντας ότι $y^M = s$ και $y^{N-M} = c$ εξάγουμε ότι:

$$G_M^{N-M} = -1 \quad G_{N-M}^M = -\frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}(e_0 - c)} \quad V_{N-M}^M = -\frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}(e_0 - c)} \quad a_M^{N-M} = -1 \quad (125)$$

Επομένως, εφαρμόζοντας τις Εξ. (119,120,121) καταλήγουμε ότι:

$$1. |G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = |-1 - (-1)| = 0$$

Η ευστάθεια των απλοποιημένων μοντέλων για αυτή την περίπτωση εξασφαλίζεται εξ' ορισμού, για οποιεσδήποτε τιμές παραμέτρων, αφού το κριτήριο είναι $O(\epsilon)$.

$$2. |G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = \left| -\frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}(e_0 - c)} - \left(-\frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}(e_0 - c)}\right) \right| = 0$$

Η ακρίβεια του απλοποιημένου μοντέλου της PEA εξασφαλίζεται εξ' ορισμού για οποιεσδήποτε τιμές παραμέτρων σε αυτή τη περίπτωση, αφού το κριτήριο είναι $O(\epsilon)$

$$3. |V_{N-M}^M| = \left| -\frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}(e_0 - c)} \right| = \frac{s + K_R}{e_0 - c}$$

Για την εξασφάλιση της ακρίβειας του απλοποιημένου μοντέλου της QSSA για αυτή την περίπτωση πρέπει το κριτήριο να είναι $O(\epsilon)$. Δηλαδή πρέπει:

$$\frac{s + K_R}{e_0 - c} \ll 1 \quad (126)$$

ώστε το μοντέλο της QSSA_s να προσεγγίζει με ακρίβεια την ακριβή λύση του συστήματος Εξ. (5,6).

7.2 Περίπτωση δεύτερη (c, r1)

Ας θεωρήσουμε τώρα ότι η γρήγορη είναι η c μεταβλητή συνεχίζοντας να θεωρούμε την r1 αντίδραση γρήγορη. Τότε ο πίνακας των ρυθμων αντίδρασης δεν θα αλλάξει, αλλά ο πίνακας στοιχειομετρίας θα αλλάξει με το σύστημα να παίρνει τη μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_M^M & S_{K-M}^M \\ S_M^{N-M} & S_{K-M}^{N-M} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R^M \\ R^{K-M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g^1 \\ g^2 \end{bmatrix}$$

όπου αυτή τη φορά

$$g^1 = k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c - k_2c, \quad g^2 = -k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c \quad (127)$$

$$S_M^M = +1, \quad S_M^{N-M} = -1, \quad S_{K-M}^M = -1, \quad S_{K-M}^{N-M} = 0 \quad (128)$$

και

$$R^M = R^1 = k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c, \quad R^{K-M} = R^2 = k_2c \quad (129)$$

αφού η ίδια αντίδραση είναι γρήγορη. Αλλάζει όμως η Ιακωβιανή, η οποία γίνεται:

$$J = \begin{bmatrix} J_M^M & J_{N-M}^M \\ J_M^{N-M} & J_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g^1}{\partial c} & \frac{\partial g^1}{\partial s} \\ \frac{\partial g^2}{\partial c} & \frac{\partial g^2}{\partial s} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_{1f}s - k_{1b} - k_2 & k_{1f}(e_0 - c) \\ k_{1f}s + k_{1b} & -k_{1f}(e_0 - c) \end{bmatrix}$$

Επομένως, οι πίνακες για τον καθορισμό των κριτηρίων σύμφωνα με την Εξ. (117) και ότι $y^M = c$ και $y^{N-M} = s$ γίνονται:

$$G_M^{N-M} = -1 + \frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} \quad G_{N-M}^M = -\frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2}$$

$$V_{N-M}^M = -\frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1f}s + k_{1b}} \quad a_M^{N-M} = -1 \quad (130)$$

Επομένως χρησιμοποιώντας τις Εξ. (119, 120,121) καταλήγουμε ότι:

1. $|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = |-1 + \frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} - (-1)| = \frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2}$
Για να εξασφαλιστεί η ευστάθεια των απλοποιημένων μοντέλων, πρέπει το κριτήριο να είναι $O(\epsilon)$. Δηλαδή:

$$\frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} \ll 1 \Rightarrow \frac{K_M - K_R}{s + K_R} \ll 1$$

2. $|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = |-\frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} - (-\frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1f}s + k_{1b}})| = \frac{(e_0 - c)(K_M - K_R)}{(s + K_R)(s + K_M)}$ Συνεπώς, για τη διασφάλιση της ακρίβειας του απλοποιημένου μοντέλου της ΡΕΑ πρέπει το κριτήριο να είναι $O(\epsilon)$, δηλαδή:

$$\frac{(e_0 - c)(K_M - K_R)}{(s + K_R)(s + K_M)} \ll 1 \quad (131)$$

3. $|V_{N-M}^M| = |-\frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1f}s + k_{1b}}| = \frac{e_0 - c}{s + K_R}$

Για την εξασφάλιση της ακρίβειας του απλοποιημένου μοντέλου της QSSA πρέπει το κριτήριο να είναι $O(\epsilon)$. Δηλαδή πρέπει:

$$\frac{e_0 - c}{s + K_R} \ll 1 \quad (132)$$

7.3 Περίπτωση τρίτη (c, r2)

Θα κλείσουμε αυτό το κεφάλαιο με την τρίτη περίπτωση, υποθέτοντας ότι γρήγορη είναι η c μεταβλητή και η $r2$ αντίδραση. Σε αυτήν την περίπτωση αλλάζουν τα R^1 και R^2 με το δεύτερο να έρχεται πρώτο, για να εξυπηρετήσει στην αντιστοιχία με τις εξισώσεις που λαμβάνουμε από το [14]. Επομένως, παίρνουμε την εξής μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_M^M & S_{K-M}^M \\ S_M^{N-M} & S_{K-M}^{N-M} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R^M \\ R^{K-M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g^1 \\ g^2 \end{bmatrix}$$

όπου αυτή τη φορά

$$g^1 = -k_2c + k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c, \quad g^2 = -k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c \quad (133)$$

$$S_M^M = -1, \quad S_M^{N-M} = 0, \quad S_{K-M}^M = +1, \quad S_{K-M}^{N-M} = -1 \quad (134)$$

και

$$R^M = R^1 = k_2c, \quad R^{K-M} = R^2 = k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c \quad (135)$$

αφού η r2 αντίδραση είναι η γρήγορη. Η Ιακωβιανή παραμένει ίδια με την δεύτερη περίπτωση, αφού η γρήγορη μεταβλητή είναι ίδια:

$$J = \begin{bmatrix} J_M^M & J_{N-M}^M \\ J_M^{N-M} & J_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g^1}{\partial c} & \frac{\partial g^1}{\partial s} \\ \frac{\partial g^2}{\partial c} & \frac{\partial g^2}{\partial s} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_{1f}s - k_{1b} - k_2 & k_{1f}(e_0 - c) \\ k_{1f}s + k_{1b} & -k_{1f}(e_0 - c) \end{bmatrix}$$

Αντικαθιστώντας από τις Εξ. (117), λαμβάνοντας υπόψη ότι $y^M = c$ και $y^{N-M} = s$, έχουμε:

$$G_M^{N-M} = -1 + \frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} \quad G_{N-M}^M = -\frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} \quad V_{N-M}^M = 0 \quad a_M^{N-M} = 0 \quad (136)$$

Επομένως χρησιμοποιώντας τις Εξ. (119, 120, 121) και αντικαθιστώντας από την Εξ. (136) παίρνουμε:

$$1. |G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = \left| -1 + \frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} - 0 \right| = \frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2}$$

Για να έχουμε ευσταθή απλοποιημένα μοντέλα, πρέπει το κριτήριο να είναι $O(\epsilon)$. Δηλαδή:

$$\frac{k_{1f}s + k_{1b}}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} \ll 1 \Rightarrow \frac{s + K_R}{K_M - K_R} \ll 1$$

$$2. |G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = \left| -\frac{k_{1f}(e_0 - c)}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} - 0 \right| = \frac{e_0 - c}{s + K_M}$$

Ομοιοτρόπως, για τη διασφάλιση της ακρίβειας του απλοποιημένου μοντέλου της PEA πρέπει το κριτήριο να είναι $O(\epsilon)$, δηλαδή:

$$\frac{e_0 - c}{s + K_M} \ll 1 \Rightarrow e_0 - c \ll s + K_M \quad (137)$$

$$3. |V_{N-M}^M| = 0$$

Εδώ βλέπουμε ότι το κριτήριο ικανοποιείται ταυτοτικά για οποιεσδήποτε αρχικές συνθήκες. Εξασφαλίζεται, δηλαδή, εξ' ορισμού η ακρίβεια για το απλοποιημένο μοντέλο της $QSSA_c$ στην περίπτωση της γρήγορης r2 αντίδρασης.

7.4 Περίληψη κριτηρίων

Οι εξισώσεις που παράχθηκαν για τα κριτήρια εμφανίζονται συγκεντρωτικά παρακάτω:

Περίπτωση	Ευστάθεια	Ακρίβεια PEA	Ακρίβεια QSSA
	$ \mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M} $	$ \mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{V}_{N-M}^M $	$ \mathbf{V}_{N-M}^M $
(s, r1)	0	0	$\frac{s + K_R}{e_0 - c}$
(c, r1)	$\frac{K_M - K_R}{s + K_M}$	$\frac{(e_0 - c)(K_M - K_R)}{(s + K_R)(s + K_M)}$	$\frac{e_0 - c}{s + K_R}$
(c, r2)	$\frac{s + K_R}{s + K_M}$	$\frac{e_0 - c}{s + K_M}$	0

Παρατηρείται ότι κανένα από αυτά τα κριτήρια δεν είναι ίδια με αυτά που υπάρχουν σήμερα στη βιβλιογραφία, όπως παρατέθηκαν στο Κεφάλαιο 3.

8 Παραδείγματα

Σε αυτό το κεφάλαιο θα θεωρήσουμε ενδεικτικές περιπτώσεις για τις τιμές των παραμέτρων για να ελέγξουμε το κατά πόσο πληρούνται οι παραδοχές για την εφαρμογή των QSSA και PEA. Αρχικά θα εξετάσουμε την λύση της διαφορικής εξίσωσης του συστήματος ΣΔΕ που κατασκευάζεται σε κάθε περίπτωση. Στη συνέχεια για να δώσουμε σφαιρική εικόνα της κάθε περίπτωσης θα παρουσιάσουμε την εξέλιξη των χρονοκλιμάκων στο χρόνο και την εξέλιξη της μικρής παραμέτρου $\epsilon = \tau_M/\tau_{M+1}$, ώστε να αναγνωριστούν τα χρονικά διαστήματα όπου μπορεί να εφαρμοστεί SPA. Μετά θα εξεταστεί η ισχύς των κριτηρίων στη διάρκεια εξέλιξης του φαινομένου της κάθε περίπτωσης και θα παρουσιαστεί το διάγραμμα του CSP Pointer που συσχετίζει τις μεταβλητές με την γρήγορη χρονοκλίμακα. Τέλος θα εξετάσουμε την εξέλιξη των f^r στο χρόνο που θα μας δείξουν την ακρίβεια της προσέγγισης στο SIM.

8.1 Παράδειγμα πρώτο ($k_{1f} = k_{1b} = 1/\delta$ και $k_2 = 1$)

Το σύστημα Εξ. (5,6) παίρνει την μορφή:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{1}{\delta}(e_0 - c)s - \frac{1}{\delta}c + c$$

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{\delta}(e_0 - c)s + \frac{1}{\delta}c \quad (138)$$

όπου στην περίπτωση αυτή θεωρούμε $\delta \ll 1$, με $R^1 = R^{1f} - R^{1b} = \frac{1}{\delta}(e_0 - c)s - \frac{1}{\delta}c$ και $R^2 = c$ ορίζονται οι ρυθμοί των αντιδράσεων. Παρατηρούμε ότι αρκετά μακριά από την αρχική περίοδο όπου οι συγκεντρώσεις των $e_0 - c$ και s δεν έχουν μεγάλες μεταβολές και είναι το πολύ $O(1)$ και οι όροι R^{1f} και R^{1b} είναι αρκετά μεγάλοι, οπότε αφαιρούμενοι δίνουν κάτι που σε σύγκριση με αυτούς είναι πολύ μικρό $R^{1f} - R^{1b} = O(1)$. Οπότε $R^1 = O(1)$ και $R^2 = O(1)$. Αυτή θα μπορούσε να είναι περίπτωση PEA, πρέπει όμως να αποφανθούμε μελετώντας τα κριτήρια. Οι τιμές που μπορεί να πάρει το ϵ έτσι ώστε να είναι ικανό για την εφαρμογή της CSP, από την Εξ. (16) είναι:

$$\epsilon = O\left(\frac{k_2(e_0 - c)}{k_{1f}(K_M + (e_0 - c + s))^2}\right) = O\left(\frac{\delta(e_0 - c)}{(\delta + 1 + e_0 - c + s)^2}\right) = O(\delta) \quad (139)$$

Αυτό είναι ϵ είναι ικανοποιητικό και επομένως μπορούμε να προχωρήσουμε στην εφαρμογή των κριτηρίων. Για τα κριτήρια λαμβάνοντας τις πιθανές περιπτώσεις από το προηγούμενο κεφάλαιο έχουμε:

(I) s γρήγορη, πρώτη αντίδραση γρήγορη (s,r1)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| \equiv 0$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| \equiv 0$$

$$|V_{N-M}^M| = \left| -\frac{s + K_R}{e_0 - c} \right| = \frac{s + 1}{e_0 - c} \quad (140)$$

(II) c γρήγορη, πρώτη αντίδραση γρήγορη (c,r1)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = \frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} = \frac{1}{1/\delta(s+1) + 1} = \frac{\delta}{s+1+\delta} \quad (141)$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = \frac{(e_0 - c)(K_M - K_R)}{(s + K_R)(s + K_M)} = \frac{(e_0 - c)\delta}{(1 + s + \delta)(1 + s)} \quad (142)$$

$$|V_{N-M}^M| = \frac{e_0 - c}{s + K_R} = \frac{e_0 - c}{s + 1} \quad (143)$$

(III) c γρήγορη, δεύτερη αντίδραση γρήγορη (c,r2)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = \frac{s + K_R}{s + K_M} = \frac{s + 1}{s + 1 + \delta} \quad (144)$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = \frac{e_0 - c}{s + K_M} = \frac{e_0 - c}{s + 1 + \delta} \quad (145)$$

$$|V_{N-M}^M| \equiv 0$$

$$\text{όπου } K_R = \frac{k_{1b}}{k_{1f}} = \frac{1/\delta}{1/\delta} = 1 \text{ και } K_M = \frac{k_{1b} + k_2}{k_{1f}} = \frac{1/\delta + 1}{1/\delta} = 1 + \delta.$$

Ευστάθεια Στην περίπτωση (I) το κριτήριο επαληθεύεται εξ' ορισμού. Στην περίπτωση (II) το κριτήριο της Εξ. (141) είναι $O(\delta)$ γιατί μετά την αρχική περίοδο προσαρμογής μειώνεται δραστικά η συγκέντρωση της μεταβλητής s και έτσι επειδή $\epsilon = O(\delta)$ το κριτήριο επαληθεύεται. Στην (III) περίπτωση βλέπουμε ότι το κριτήριο της Εξ. (144) γίνεται $O(1)$ μετά την αρχική περίοδο προσαρμογής και άρα ότι το κριτήριο αποτυγχάνει.

Ακρίβεια PEA μοντέλων Στην (I) περίπτωση το κριτήριο επαληθεύεται εξ' ορισμού. Στη (II) περίπτωση, εκτελώντας πράξεις Εξ. (142) το κριτήριο είναι $O(\delta)$ θεωρώντας ότι το $e_0 - c$ είναι $O(1)$. Το ϵ υπό την παραπάνω προϋπόθεση είναι $O(\delta)$ και άρα το κριτήριο επαληθεύεται. Για την (III) περίπτωση το κριτήριο στην Εξ. (145) παίρνει τιμές ανάλογα με την τάξη του e_0 η οποία μπορεί να διαφέρει και άρα με ασφάλεια συμπεραίνουμε ότι το κριτήριο αποτυγχάνει.

Ακρίβεια QSSA μοντέλων Τα απλοποιημένα μοντέλα που κατασκευάζονται με τις υποθέσεις της QSSA παραδοχής, χρησιμοποιώντας CSP φορμαλισμό δεν είναι ακριβή στην (I) και στη (II) περίπτωση αφού στις Εξ. (140,143) τα κριτήρια είναι $O(1)$. Στην (III) περίπτωση το κριτήριο επαληθεύεται εξ' ορισμού.

Συνοπτικά τα παραπάνω εμφανίζονται στον πίνακα:

	PEA	QSSA
(s, r1)	✓	X
(c, r1)	✓	X
(c, r2)	X	X

Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν αναλυτικά παραπάνω, διασφαλίζουν ευστάθεια και ακρίβεια των PEA απλοποιημένων μοντέλων που κατασκευάστηκαν από τη CSP μεθοδολογία και για τις δύο μεταβλητές (s,c) γρήγορες και θεωρώντας την πρώτη αντίδραση γρήγορη (r1). Παρ' ότι το μοντέλο $QSSA_{c2}$ που θεωρεί την δεύτερη αντίδραση γρήγορη προσεγγίζει την ακριβή λύση του μηχανισμού με ακρίβεια, δεν θεωρούμε ότι μπορούμε να το χρησιμοποιήσουμε διότι δεν είναι ευσταθές.

Γραφική Αναπαράσταση Τα παραπάνω συμπεράσματα αναπαρίστανται γραφικά στο Σχήμα 2. Σε όλα τα διαγράμματα θεωρούμε ότι $\delta = 10^{-2}$ και παίρνουμε ως αρχικές τιμές $e_0 = s_0 = 1$ και $c_0 = 0$.

Εξετάζοντας το Σχήμα 2(i) της ακριβούς λύσης παρατηρούμε ότι η λύση μπορεί να χωριστεί σε δύο φάσεις. Η πρώτη φάση (0 ως 0,05 δευτερόλεπτα) είναι η αρχική περίοδος προσαρμογής (transcient phase) στην οποία οι συγκεντρώσεις των μεταβλητών c και s μεταβάλλονται γρήγορα ώστε η λύση να οδηγηθεί στο SIM, στην περιοχή αυτή δρα η γρήγορη χρονοκλίμακα. Η δεύτερη φάση (0,05 ως 400 δευτερόλεπτα) είναι αυτή όπου η λύση κινείται πάνω στο SIM και πλέον χαρακτηρίζεται μόνο από την αργή χρονοκλίμακα. Παρατηρούμε ότι οι συγκεντρώσεις των c και s στην δεύτερη φάση είναι ίσες, αυτό αποτελεί ένδειξη για το ότι σε αυτήν την περιοχή ισχύει η παραδοχή της PEA. Θεωρώντας ότι η παραδοχή για την PEA ισχύει η εξίσωση του SIM, Εξ. (138) γίνεται: $\frac{1}{\delta}(e_0-c)s - \frac{1}{\delta}c \approx 0 \Rightarrow s \approx \frac{c}{e_0-c}$ και δεδομένου ότι $e_0 = 1$ συμπεραίνουμε ότι στην δεύτερη φάση ισχύει $c \approx s$.

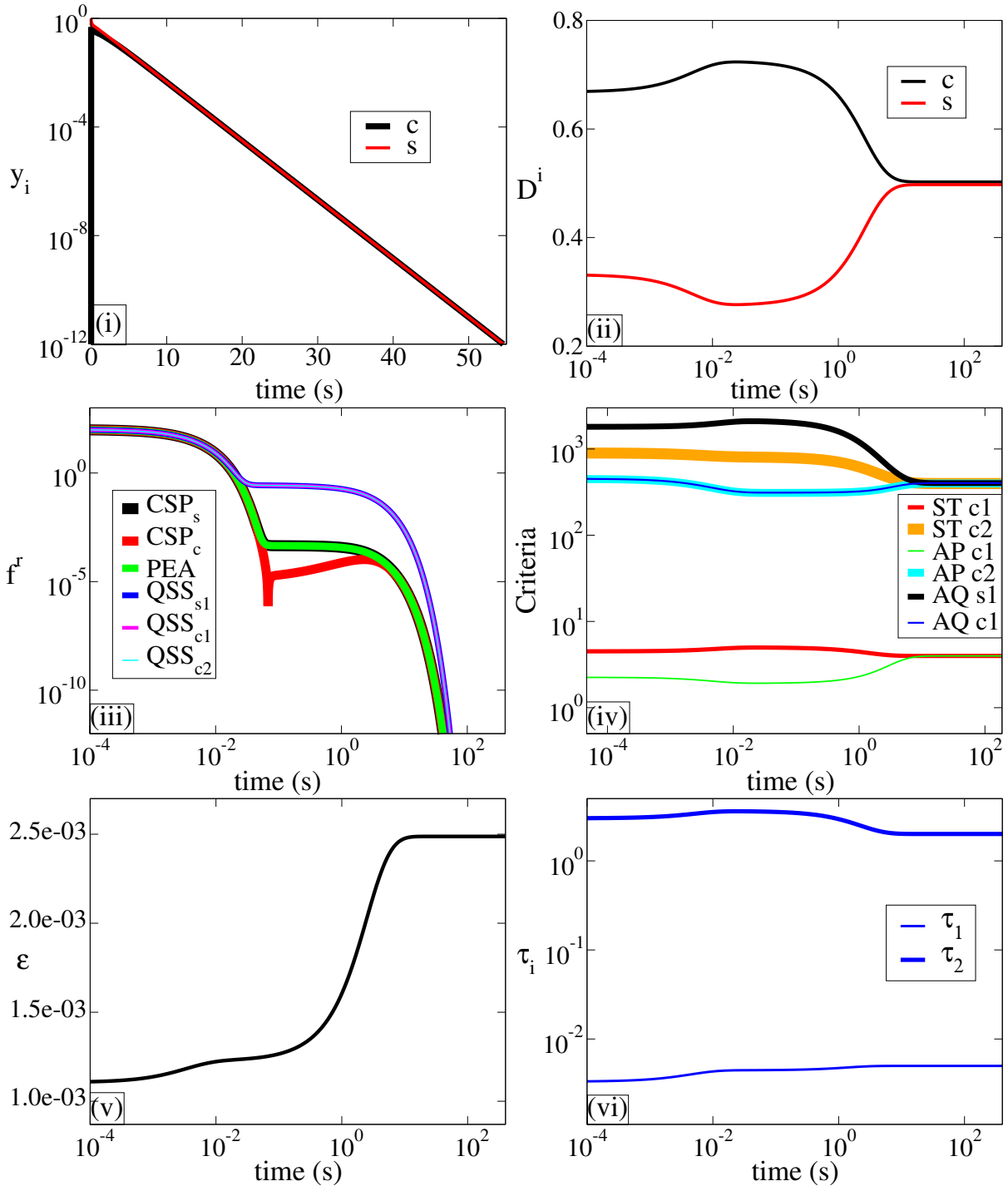
Για να εφαρμόσουμε τα μοντέλα που βρήκαμε στο Κεφάλαιο 5 πρέπει να υπάρχει ικανό ϵ ώστε να εφαρμόζεται η CSP. Η εξέλιξη της παραμέτρου ϵ σε συναρτηση με το χρόνο παρουσιάζεται στο Σχήμα 2(v). Στην πρώτη φάση το ϵ μεταβάλλεται και στην δεύτερη φάση τελικά σταθεροποιείται σε $O(\delta)$. Το Σχήμα 2(vi) παρουσιάζεται η εξέλιξη των χρονοκλιμάκων στο χρόνο, και επιβεβαιώνουν την αρχική αναλυτική εκτίμηση για το ϵ , που είναι $\epsilon = O(\delta)$. Οι μεταβλητές που συνδέονται με τη γρήγορη χρονοκλίμακα τ_1 υποδεικνύονται με τη βοήθεια του CSP Pointer (PO), Σχήμα 2(ii). Στην πρώτη φάση η μεταβλητή c σχετίζεται με την γρήγορη χρονοκλίμακα περισσότερο από την s και για όλη τη δεύτερη φάση παρατηρούμε ότι και οι δύο μεταβλητές σχετίζονται με την τ_1 . Αυτό συνβαίνει είτε με υπεροχή της c είτε με απόλυτη ισότητα μεταξύ των μεταβλητών. Αυτό αποτελεί άλλη μία ένδειξη που ενισχύει την υπόθεση της PEA για αυτήν την φάση, αφού επιδεικνύονται μαρκρυά από την αρχική περίοδο και οι δύο μεταβλητές ως σχετιζόμενες με τη γρήγορη χρονοκλίμακα τ_1 .

Εξετάζοντας την εξέλιξη των κριτηρίων στο χρόνο, Σχήμα 2(iv) στην πρώτη φάση παρατηρούμε ότι οι τιμές των κριτηρίων μεταβάλλονται έως την δεύτερη φάση στην οποία και σταθεροποιούνται. Τα κριτήρια παρουσιάζονται έχοντας διαιρεθεί με ϵ ώστε να είναι πιο ευδιάκριτη η απεικόνιση τους και ανεξάρτητη του ϵ . Τα κριτήρια ευστάθειας (ST) ονοματίζονται ανάλογα με την γρήγορη μεταβλητή (c,s) που χρησιμοποιήθηκε και την γρήγορη αντίδραση (r1,r2) ως (ST c1, ST c2). Αντίστοιχα τα κριτήρια για την ακρίβεια του PEA

απλοποιημένου μοντέλου είναι (AP c1, AP c2) και αυτά για την ακρίβεια των QSSA απλοποιημένων μοντέλων είναι (AQ s1, AQ c1). Δεν εμφανίζονται τα κριτήρια που εξ' ορισμού είναι μηδενικά δηλαδή τα (ST s1, AP s1, AQ c2).

Τα κριτήρια (ST c1) και (AP c1) είναι τα μοναδικά που είναι $O(1)$. Τα κριτήρια (ST c2), (AP c2), (AQ s1) και (AQ c1) είναι $O(10^3)$ και γι' αυτό αποτυγχάνουν. Δεδομένου ότι τα κριτήρια ευστάθειας και ακρίβειας του PEA μοντέλου, με γρήγορη την s μεταβλητή και την πρώτη αντίδραση, επαληθεύονται εξ' ορισμού, σιγουρευόμαστε ότι έχουμε PEA περίπτωση. Η παραπάνω εξέταση των κριτηρίων επαληθεύει την αναλυτική προσέγγιση τους που δόθηκε και σχηματικά παραπάνω. Τέλος στο Σχήμα 2(iii) των f^r παρατηρούμε ότι στην πρώτη φάση και μέχρι τα 50 s περίπου της δεύτερης, τα μοντέλα που προσεγγίζουν με μεγάλη ακρίβεια το SIM είναι αυτά των CSP_c, CSP_s και PEA, ενώ αυτά οποιασδήποτε QSSA δεν είναι ακριβή. Μετά τα 50 s της δεύτερης φάσης, όλα τα μοντέλα προσεγγίζουν με ακρίβεια το SIM, αφού το f^r είναι κάτω από $O(\epsilon)$. Τα πρώτα τρία μοντέλα όμως προσεγγίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια το SIM σε αντίθεση με αυτά των QSSA.

$$\mathbf{k}_{1f} = \mathbf{k}_{1b} = \mathbf{1}/\delta, \quad \mathbf{k}_2 = \mathbf{1}, \quad \mathbf{e}_0 = \mathbf{s}_0 = \mathbf{1}, \quad \mathbf{c}_0 = \mathbf{0}$$



Σχήμα 2. (i) Ακριβής λύση του συστήματος στο χρόνο, (ii) Γρήγορες μεταβλητές στο χρόνο με βάση το PO, (iii) f^r για κάθε μοντέλο (CSP,PEA,QSSA) στο χρόνο, (iv) Κριτήρια ευστάθειας (ST) και ακρίβειας (AP,AQ) για τις τρεις περιπτώσεις, στο χρόνο, (v) ϵ στο χρόνο, (vi) Χρονοκλίμακες στο χρόνο

8.2 Παράδειγμα δεύτερο ($k_{1f} = 1/\delta$ και $k_{1b} = k_2 = 1$)

Υποθέτουμε ότι $k_{1f} = 1/\delta$ και $k_{1b} = k_2 = 1$ και το σύστημα Εξ. (5,6) γίνεται:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{1}{\delta}(e_0 - c)s - c + c = \frac{1}{\delta}(e_0 - c)s$$

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{\delta}(e_0 - c)s + c \quad (146)$$

Θεωρώντας ότι $\delta \ll 1$ παρατηρούμε ότι ο ρυθμός μεταβολής $\frac{dc}{dt}$ είναι μεγάλος, εκτός από τις περιπτώσεις όπου $e_0 \approx c$ που παίρνει μικρές τιμές. Επίσης, όταν η s μεταβλητή είναι (δ) μεγαλύτερη της c μπορούμε να υποθέσουμε QSSA για την s λόγω του ότι οι ρυθμοί $\frac{1}{\delta}(e_0 - c)s$ και c είναι πολύ μεγαλύτεροι από τη διαφορά τους που είναι $\frac{ds}{dt} = O(1)$. Θα λάβουμε υπόψη μας παρακάτω και τις δύο αυτές περιπτώσεις. Εξετάζουμε τις τιμές που μπορεί να πάρει το ϵ , ώστε να είναι ικανό για την εφαρμογή της CSP. Από την Εξ. (16) έχουμε:

$$\epsilon = O\left(\frac{k_2(e_0 - c)}{k_{1f}(K_M + (e_0 - c + s))^2}\right) = O\left(\frac{\delta(e_0 - c)}{(2\delta + e_0 - c + s)^2}\right) \quad (147)$$

Αν θεωρήσουμε ότι $e_0 = O(1)$ και ότι μελετούμε την δυναμική του φαινομένου μακριά από την αρχική περίοδο προσαρμογής όπου $s, c \ll O(1)$, καταλήγουμε ότι $\epsilon = O(\delta)$. Αυτό το ϵ είναι ικανοποιητικό ώστε να εφαρμόσουμε την CSP. Αν θεωρήσουμε ότι $e_0 = O(10^{-1})$ και το $s = O(10)$, τότε $\epsilon = O(\delta * 10^{-3})$ και πάλι δεν έχουμε πρόβλημα στην εφαρμογή της CSP. Όταν όμως η s μεταβλητή είναι μικρότερη, $O(10^{-1})$ για παράδειγμα, τότε $\epsilon = O(\delta * 10)$. Σ' αυτή την περίπτωση το κενό των χρονοκλιμάκων δεν είναι μεγάλο. Το συγκεκριμένο παράδειγμα δεν είναι τυχαίο διότι μια τέτοια περίπτωση θα συναντήσουμε παρακάτω, όπου θα εξεταστεί πιο συγκεκριμένα το ϵ σε σχέση με τις χρονοκλίμακες. Σύμφωνα λοιπόν με τις πιθανές περιπτώσεις του προηγούμενου Κεφαλαίου έχουμε:

(I) s γρήγορη, πρώτη αντίδραση γρήγορη (s,r1)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| \equiv 0$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| \equiv 0$$

$$|V_{N-M}^M| = \left| -\frac{s + K_R}{e_0 - c} \right| = \frac{s + \delta}{e_0 - c} \quad (148)$$

(II) c γρήγορη, πρώτη αντίδραση γρήγορη (c,r1)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = \frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} = \frac{\delta}{s + 2\delta} \quad (149)$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = \frac{(e_0 - c)(K_M - K_R)}{(s + K_R)(s + K_M)} = \frac{(e_0 - c)\delta}{(s + \delta)(s + 2\delta)} \quad (150)$$

$$|V_{N-M}^M| = \frac{e_0 - c}{s + K_R} = \frac{e_0 - c}{s + \delta} \quad (151)$$

(III) c γρήγορη, δεύτερη αντίδραση γρήγορη (c,r2)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = \frac{s + K_R}{s + K_M} = \frac{s + \delta}{s + 2\delta} \quad (152)$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = \frac{e_0 - c}{s + K_M} = \frac{e_0 - c}{s + 2\delta} \quad (153)$$

$$|V_{N-M}^M| \equiv 0$$

$$\text{όπου } K_R = \frac{k_{1b}}{k_{1f}} = \frac{1}{1/\delta} = \delta \text{ και } K_M = \frac{k_{1b} + k_2}{k_{1f}} = \frac{1 + 1}{1/\delta} = 2\delta.$$

Ευστάθεια Στην περίπτωση (I) το κριτήριο επαληθεύεται εξ' ορισμού. Στη περίπτωση (II) όταν $s = O(1)$ το κριτήριο της Εξ. (149) είναι $O(\delta)$ και επαληθεύεται. Όταν όμως, η s είναι $O(10)$ ή $O(10^{-1})$ το κριτήριο παίρνει άλλες τιμές και δεν μπορούμε να ελέγξουμε αν επαληθεύεται ή όχι χωρίς να ελέγξουμε την συμπεριφορά του ϵ . Σε ότι αφορά την περίπτωση (III), για οποιοσδήποτε τιμές της s στην Εξ. (152), το κριτήριο παίρνει τιμές από 1/3 μέχρι 1 και άρα αποτυγχάνει.

Ακρίβεια PEA μοντέλων Στην (I) περίπτωση το κριτήριο ικανοποιείται εξ' ορισμού. Στην (II) περίπτωση, θεωρώντας ότι $e_0 = O(1)$, το κριτήριο της Εξ. (150) αποτυγχάνει αφού είναι $O(\delta^{-1})$, για χαμηλές τιμές της s . Αν θεωρήσουμε ότι η s παίρνει διαφορετικές τιμές και γίνεται $O(10)$ ή $O(10^{-1})$ τότε δεν μπορούμε να εκτιμήσουμε αν ικανοποιείται ή όχι, διότι το ϵ παίρνει διαφορετικές τιμές. Στην περίπτωση (III), το κριτήριο της Εξ. (153) όταν $e_0 = s = O(1)$ είναι $O(\delta^{-1})$ και άρα αποτυγχάνει. Για διαφορετικές τιμές της s δεν μπορούμε να εκτιμήσουμε λόγω των διαφορών στην εκτίμηση του ϵ .

Ακρίβεια QSSA μοντέλων Στην (I) περίπτωση το κριτήριο της Εξ. (148) είναι $O(\delta)$ σε συνθήκες όπου $\epsilon = O(\delta)$, δηλαδή ικανοποιείται για $e_0 = O(1)$ και s το πολύ $O(\delta)$. Για την (II) περίπτωση, θεωρώντας $e_0 = O(1)$, λόγω της Εξ. (151) το κριτήριο αποτυγχάνει, γιατί

γίνεται $O(1)$. Σε άλλες περιπτώσεις μικρότερου e_0 , δεν μπορούμε να προβλέψουμε την τιμή του κριτηρίου σε σχέση με το ϵ . Στην (III) περίπτωση το κριτήριο επαληθεύεται εξ' ορισμού. Συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν παραπάνω, για την περίπτωση όπου το $e_0 = 1$ και μακριά από την αρχική περίοδο προσαρμογής, είναι:

	PEA	QSSA
(s, r1)	✓	✓
(c, r1)	X	X
(c, r2)	X	X

Συμπερασματικά, θα λέγαμε ότι δεδομένου $e_0 = 1$, διασφαλίζεται η ευστάθεια και ακρίβεια του PEA μοντέλου εξ' ορισμού, και η ακρίβεια του QSSA μοντέλου μέσω του κριτηρίου για την περίπτωση (s,r1) και γι' αυτό περιμένουμε $QSSA_{s1}$. Όλα τα άλλα κριτήρια αποτυγχάνουν. Υπο διαφορετικές συνθήκες e_0 και s_0 παρουσιάζεται διαφορετική δυναμική που δεν θα εξετάσουμε αναλυτικά παρά μόνο γραφικά για να δείξουμε και την εξέλιξη του ϵ . Για τις διάφορες συνθήκες που μελετήσαμε βρήκαμε δύο, που δεν παρουσιάζουν ίδια δυναμική. Οι υπόλοιπες περιγράφονται επαρκώς με βάση την συμπεριφορά των εξής δύο: (i) $e_0 = 1 = s_0$ και (ii) $e_0 = 0, 1$ με $s_0 = 10$.

Γραφική Αναπαράσταση (i) $e_0 = s_0 = 1$ Σε αυτή την περίπτωση εφαρμόζουμε τα παραπάνω συμπεράσματα, δεδομένου ότι $\delta = 10^{-2}$ και $c_0 = 0$, αναπαριστώντας τα γραφικά στο Σχήμα 3.

Στο Σχήμα 3(i) βλέπουμε την εξέλιξη της ακριβούς λύσης στο χρόνο. Παρατηρούμε ότι χωρίζεται σε δύο φάσεις: Την αρχική περίοδο προσαρμογής (0 ως 0,2 δευτερόλεπτα), όπου οι συγκεντρώσεις των μεταβλητών c και s οδηγούνται από την γρήγορη χρονοκλίμακα με ταχύτητα στο SIM και τη δεύτερη φάση (0,2 ως 400 δευτερόλεπτα) κατά την οποία η λύση χαρακτηρίζεται από την αργή χρονοκλίμακα. Παρατηρούμε ότι στη δεύτερη φάση, η συγκέντρωση της s μεταβλητής είναι περίπου $O(\delta)$ μεγαλύτερη από την c και αυτό αποτελεί ένδειξη για rQSSA περίπτωση. Υποθέτοντας rQSSA περίπτωση, από την Εξ. (146) παίρνουμε ότι: $\frac{1}{\delta}(e_0 - c)s + c \approx 0 \Rightarrow s \approx \frac{\delta c}{e_0 - c}$ που επαληθεύει την παρατήρηση για $e_0 = O(1)$.

Μελετώντας το διάγραμμα 3(v), όπου φαίνεται η εξέλιξη του ϵ στο χρόνο παρατηρούμε ότι με βάση τις τιμές του, μπορούμε να εφαρμόσουμε την CSP. Στην πρώτη φάση, το ϵ αυξάνεται και σταθεροποιείται για την δεύτερη φάση, στο $O(\delta)$, κάτι που προβλέψαμε και αναλυτικά. Αυτό το ϵ είναι ικανό για την εφαρμογή της CSP και με βάση το Σχήμα (3)(vi) επαληθεύουμε τη δημιουργία ικανού κενού μεταξύ των χρονοκλιμάκων. Παρατηρούμε στο Σχήμα 3(ii) τις συσχετιζόμενες με την γρήγορη χρονοκλίμακα τ_1 , μεταβλητές από το CSP Pointer (PO), και την εξέλιξη τους στο χρόνο. Αρχικά παρατηρούμε ότι και οι δύο σχετίζονται κατά όμοιο τρόπο με την γρήγορη χρονοκλίμακα. Αυτό ισχύει μόνο για την πρώτη φάση, διότι στη δεύτερη, η μεταβλητή s σχετίζεται με την γρήγορη σε ποσοστό 97%. Αυτό είναι μία ένδειξη για $QSSA_{s1}$ αφού η s μεταβλητή όντας γρήγορη, ο ρυθμός μεταβολής της είναι μικρός μετά την πρώτη φάση. Μένει να αποδείξουμε την $QSSA_{s1}$ περίπτωση από τα κριτήρια.

Τα κριτήρια εμφανίζονται σε συνάρτηση με το χρόνο στο Σχήμα 3(iv), διαιρούμενα με

ϵ όπως και προηγουμένως. Στην πρώτη φάση, οι τιμές των κριτηρίων μεταβάλλονται και σταθεροποιούνται στη δεύτερη φάση. Παρ' όλ' αυτά οι τιμές των κριτηρίων στην πρώτη φάση δεν είναι τυχαίες. Βλέπουμε ότι το κριτήριο (ST c1) και το (AP c1) ικανοποιούνται, αφού είναι $O(1)$. Δεδομένης της ικανοποίησης εξ' ορισμού των κριτηρίων ευστάθειας και ακρίβειας του PEA μοντέλου στην περίπτωση (s,r1), στην πρώτη φάση έχουμε PEA περίπτωση, όπως φαίνεται και στο (PO). Στη δεύτερη φάση το μοναδικό κριτήριο που είναι $O(1)$ είναι το (AQ s1), το οποίο επαληθεύεται. Όλα τα υπόλοιπα (ST c1, ST c2, AP c1, AP c2, AQ c1) αποτυγχάνουν διότι διαφέρουν κατά τουλάχιστον $O(\epsilon)$ από το ένα. Η ευστάθεια και η ακρίβεια του PEA μοντέλου επαληθεύεται εξ' ορισμού για την περίπτωση (s,r1). Με το κριτήριο (AQ s1) συμπεραίνουμε ότι επαληθεύεται και η ακρίβεια του QSSA απλοποιημένου μοντέλου. Επομένως το $QSSA_{s1}$ μοντέλο προσεγγίζει καλά την ακριβή λύση του συστήματος γεγονός που είχε παρατηρηθεί και αναλυτικά. Τέλος εξετάζοντας το Σχήμα 3(iii) των f^r βλέπουμε ότι κατά την πρώτη φάση κανένα μοντέλο δεν προσεγγίζει το SIM με ακρίβεια αφού όλα τα f^r είναι μεγαλύτερα από $O(\epsilon)$. Στη δεύτερη φάση, πιο ακριβές είναι το μοντέλο της CSP_s και της PEA, ακολουθώντας σε ακρίβεια αυτά των QSSA μοντέλων, με τελευταίο αυτό της CSP_c . Τα αποτελέσματα αυτά, ταιριάζουν με τις προβλέψεις μας, αφού όντας η s μεταβλητή γρήγορη περιμένουμε τα μοντέλα που το θεωρούν αυτό, να είναι πιο ακριβή από τα άλλα.

Γραφική Αναπαράσταση (ii) $e_0 = 0.1$ και $s_0 = 10$ Σε αυτή την περίπτωση, αλλάζουμε τις αρχικές συνθήκες και με δεδομένα το $\delta = 10^{-2}$ και το $c_0 = 0$ μία διαφορετική δυναμική αποτυπώνεται στο Σχήμα (4). Περιμένουμε βάση αρχικών συνθηκών να είναι sQSSA περίπτωση αφού ικανοποιούνται οι συνθήκες της εξίσωσης (21).

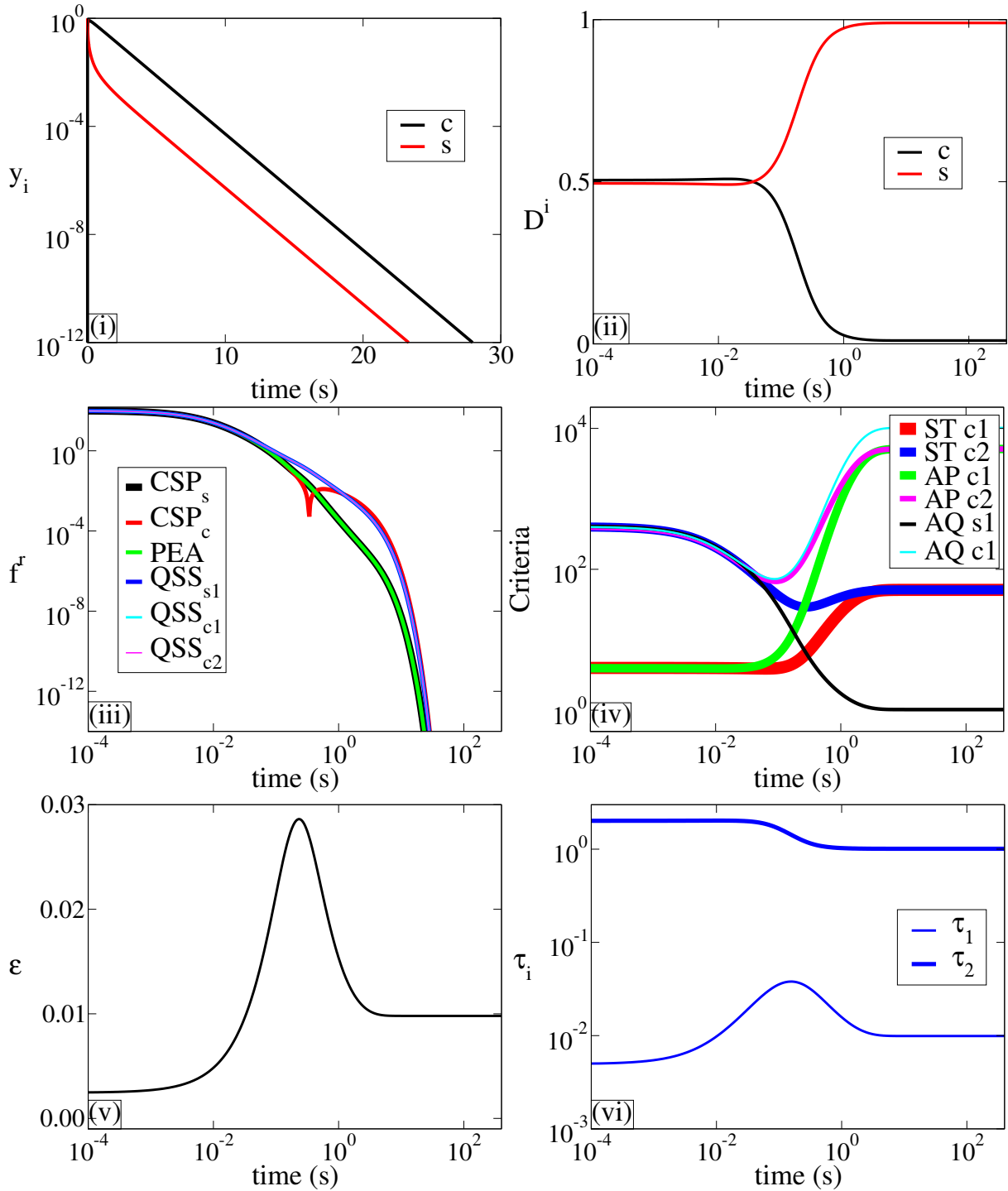
Στο Σχήμα 4(i) παρατηρούμε ότι η λύση μπορεί να χωριστεί σε τρεις φάσεις. Η πρώτη φάση (0 ως 0,01 δευτερόλεπτα) είναι η αρχική περίοδος προσαρμογής, όπου η συγκέντρωση της c μεταβλητής αυξάνει ραγδαία φτάνοντας στο 10^{-1} . Αφού η λύση έχει οδηγηθεί στο SIM από την γρήγορη χρονοκλίμακα περνάμε στη δεύτερη φάση (0,02 ως 100 δευτερόλεπτα) όπου η λύση χαρακτηρίζεται από την αργή χρονοκλίμακα. Παρατηρούμε ότι η c μεταβλητή είναι σταθερή και ίση με $e_0 = 0.1$. Αυτό παράγεται από την υπόθεση της sQSSA, για την οποία στην Εξ. (146) ισχύει $\frac{1}{\delta}(e_0 - c)s \approx 0 \Rightarrow e_0 \approx c$. Σε αυτή τη φάση η s μεταβλητή πέφτει με αργό ρυθμό και στα 100 περίπου δευτερόλεπτα φτάνει την συγκέντρωση του c . Ξεκινάει εκεί η τρίτη φάση (100 ως 400 δευτερόλεπτα), όπου η εξέλιξη της ακριβούς λύσης μοιάζει με αυτήν της προηγούμενης παραγράφου στο Σχήμα 3(i). Υποθέτοντας rQSSA περίπτωση, για την τρίτη φάση συμπεραίνουμε από την Εξ. (146) ότι η λύση οδηγείται από την εξίσωση $s \approx \frac{\delta c}{e_0 - c}$. Αυτό γίνεται δεδομένου ότι $e_0 = 0.1$ και $\delta = 10^{-2}$, με αποτέλεσμα να ισχύει $s \approx 10^{-1}c$ το οποίο, φαίνεται και στο σχήμα μετά τα 100 δευτερόλεπτα.

Για να εφαρμόσουμε τα μοντέλα που βρήκαμε στο Κεφάλαιο 5 πρέπει να υπάρχει ικανό ϵ για την εφαρμογή της CSP. Η εξέλιξη του ϵ στο χρόνο φαίνεται στο Σχήμα 4(v) στο οποίο κατά την πρώτη φάση το ϵ πέφτει πολύ χαμηλά και σταθεροποιείται για σχεδόν όλη τη δεύτερη φάση, όντας ικανό για την ύπαρξη διαφορετικής τάξης χρονοκλιμάκων, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 4(vi). Στην τρίτη φάση, βλέπουμε το ϵ να αυξάνεται κατακόρυφα στο 10^{-1} όπου και σταθεροποιείται μέχρι το τέλος της φάσης αυτής. Θα λέγαμε ότι δεν είναι ικανό ϵ αυτό, παρατηρώντας όμως τις χρονοκλίμακες για την τρίτη φάση, βλέπουμε ότι αυτές είναι πολύ κοντά στην τάξη του ϵ όντας $\tau_1 = 10^{-1}$ και $\tau_2 = 10^0$ περίπου. Αυτό κάνει το ϵ να είναι επιτρεπτό. Μη ύπαρξη δυσκαμψίας θα υπήρχε αν για παράδειγμα οι χρονοκλίμακες ήταν $O(10^8)$ και $O(10^7)$. Στο Σχήμα 4(ii) το CSP Pointer υποδεικνύει σε ποσοστό 99% ότι στην δεύτερη φάση η σχετιζόμενη με την γρήγορη χρονοκλίμακα, μεταβλητή είναι η c ενώ στην τρίτη φάση η s σε ποσοστό 87%.

Η εξέλιξη των κριτηρίων στο χρόνο διαιρούμενη με ϵ φαίνεται στο Σχήμα 4(iv). Παρατηρούμε ότι στην δεύτερη φάση, το κριτήριο (AP c1) είναι $O(1)$ και άρα επαληθεύεται πλήρως. Τα κριτήρια ευστάθειας (ST c2) και ακρίβειας του QSSA μοντέλου (AQ s1) αποτυγχάνουν πλήρως αφού έχουν $O(\epsilon)$ τουλάχιστον διαφορά από τη μονάδα. Τα υπόλοιπα κριτήρια, δηλαδή αυτό της ευστάθειας (ST c1), αυτό της ακρίβειας του PEA μοντέλου (AP c2) και αυτό της ακρίβειας του QSSA μοντέλου (AQ c1), δεν αποτυγχάνουν αλλά ούτε και ικανοποιούνται. Το συμπεραίνουμε αυτό διότι έχουν διαφορά $\epsilon^{-1/2}$ και λιγότερο από τη μονάδα. Άρα για την δεύτερη φάση, ευστάθεια υπάρχει στην περίπτωση (s,r1) εξ' ορισμού και στην περίπτωση (c,r1). Στις ίδιες περιπτώσεις παρατηρείται για την ακρίβεια του PEA μοντέλου ότι: στην (s,r1) ικανοποιείται εξ' ορισμού το κριτήριο και στην (c,r1) υπάρχει πλήρης ικανοποίηση. Η ακρίβεια των QSSA απλοποιημένων μοντέλων ισχύει μερικώς στην περίπτωση (c,r1). Βάση αυτού αλλά και από τις προηγούμενες ενδείξεις, έχουμε περίπτωση QSSA για την δεύτερη φάση. Στην τρίτη φάση η δυναμική είναι ίδια με την περίπτωση που

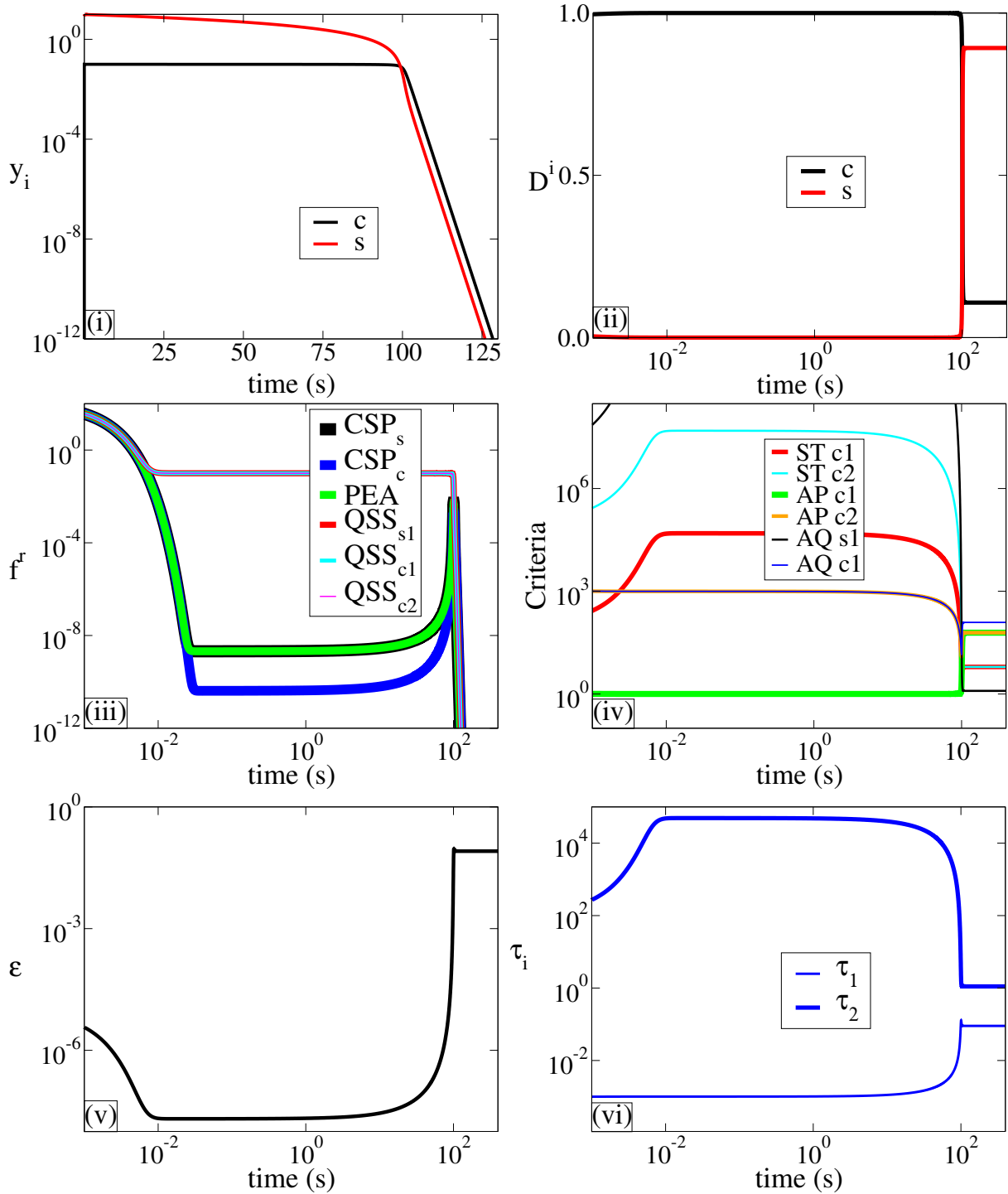
φαίνεται στο Σχήμα (3)(i) και γι' αυτό τα κριτήρια είναι ίδια με αυτά των 3(iv). Συνοπτικά αναφέρουμε ότι, ικανοποιείται μόνο το κριτήριο (AQ r1) και επειδή τα αντίστοιχα ακρίβειας PEA και ευστάθειας ισχύουν εξ' ορισμού, έχουμε όπως και πριν rQSSA για την τρίτη φάση. Εξετάζοντας το Σχήμα 4(iii) των f^r βλέπουμε ότι για τη δεύτερη φάση, κάτω από $O(\epsilon)$ είναι τα μοντέλα των CSP_c , CSP_s και PEA με αυτά των QSSA να μην προσεγγίζουν με ακρίβεια την εξίσωση του SIM. Το CSP_c είναι ακριβέστερο και δικαιολογημένα, αφού η c μεταβλητή είναι γρήγορη για αυτή τη φάση. Στην τρίτη φάση, το Σχήμα (4)(iii) δεν δίνει πληροφορίες για την ακρίβεια προσέγγισης του SIM από τα μοντέλα, αλλά θα βλέπαμε την ίδια δυναμική με αυτό της προηγούμενης περίπτωσης 3(iii). Ο λόγος που δεν φαίνεται είναι γιατί εδώ θέλουμε να δώσουμε έμφαση στη δεύτερη φάση.

$$\mathbf{k}_{1f} = \mathbf{1}/\delta, \quad \mathbf{k}_{1b} = \mathbf{k}_2 = \mathbf{1}, \quad \mathbf{e}_0 = \mathbf{s}_0 = \mathbf{1}, \quad \mathbf{c}_0 = \mathbf{0}$$



Σχήμα 3. (i) Ακριβής λύση του συστήματος στο χρόνο, (ii) Γρήγορες μεταβλητές στο χρόνο με βάση το PO, (iii) F^r για κάθε μοντέλο (CSP,PEA,QSSA) στο χρόνο, (iv) Κριτήρια ευστάθειας (ST) και ακρίβειας (AP,AQ) για τις τρεις περιπτώσεις, στο χρόνο, (v) ε στο χρόνο, (vi) Χρονοκλίμακες στο χρόνο

$$\mathbf{k}_{1f} = 1/\delta, \quad \mathbf{k}_2 = \mathbf{k}_{1b} = 1, \quad \mathbf{e}_0 = 0.1, \quad s_0 = 10, \quad c_0 = 0$$



Σχήμα 4. (i) Ακριβής λύση του συστήματος στο χρόνο, (ii) Γρήγορες μεταβλητές στο χρόνο με βάση το PO, (iii) f^r για κάθε μοντέλο (CSP,PEA,QSSA) στο χρόνο, (iv) Κριτήρια ευστάθειας (ST) και ακρίβειας (AP,AQ) για τις τρεις περιπτώσεις, στο χρόνο, (v) ϵ στο χρόνο, (vi) Χρονοκλίμακες στο χρόνο

8.3 Παράδειγμα τρίτο ($k_{1f} = k_2 = 1$ και $k_{1b} = 1/\delta$)

Αντικαθιστώντας τα δεδομένα στο σύστημα Εξ. (5,6) σχηματίζεται το ΣΔΕ σύστημα:

$$\frac{dc}{dt} = (e_0 - c)s - \frac{1}{\delta}c + c$$

$$\frac{ds}{dt} = -(e_0 - c)s + \frac{1}{\delta}c \quad (154)$$

Θεωρώντας ότι $\delta \ll 1$ βλέπουμε ότι στην (r1) αντίδραση ο ρυθμός παραγωγής είναι πολύ μικρότερος από το ρυθμό κατανάλωσης ($k_{1f} \ll k_{1b}$) και ότι η (r2) αντίδραση έχει μικρό ρυθμό. Γι' αυτό πιθανότατα η (r2) αντίδραση δεν θα είναι γρήγορη. Βλέποντας τις συνθήκες ικανοποίησης, μπορούμε να διακρίνουμε ότι πρόκειται για περίπτωση sQSSA αφού ικανοποιείται η Εξ. (21) των συνθηκών της. Το ϵ παίρνει τιμές σε αυτή την περίπτωση σύμφωνα με την Εξ. (16):

$$\epsilon = O\left(\frac{k_2(e_0 - c)}{k_{1f}(K_M + (e_0 - c + s))^2}\right) = O\left(\frac{\delta^2(e_0 - c)}{(1 + \delta(e_0 - c + s + 1))^2}\right) = O(\delta^2) \quad (155)$$

Όταν το $e_0 - c$ και η s είναι μικρότερα του $O(1)$, τότε $\epsilon = O(\delta^2)$. Είναι ικανοποιητικό σε αυτές τις συνθήκες το ϵ και μπορούμε να εφαρμόσουμε τη CSP, αλλά πρέπει να εξετάσουμε και την εξέλιξη του στο χρόνο. Για να καταλάβουμε την συμπεριφορά του συστήματος, υπό αυτές τις συνθήκες θα εξετάσουμε τα κριτήρια της CSP που αναλύθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο:

(I) s γρήγορη, πρώτη αντίδραση γρήγορη (s,r1)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| \equiv 0$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| \equiv 0$$

$$|V_{N-M}^M| = \left| -\frac{s + K_R}{e_0 - c} \right| = \frac{\delta s + 1}{\delta(e_0 - c)} \quad (156)$$

$$(157)$$

(II) c γρήγορη, πρώτη αντίδραση γρήγορη (c,r1)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = \frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} = \frac{\delta}{\delta(s + 1) + 1} \quad (158)$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = \frac{(e_0 - c)(K_M - K_R)}{(s + K_R)(s + K_M)} = \frac{\delta^2(e_0 - c)}{(\delta s + 1)(\delta s + 1 + \delta)} \quad (159)$$

$$|V_{N-M}^M| = \frac{e_0 - c}{s + K_R} = \frac{\delta(e_0 - c)}{\delta s + 1} \quad (160)$$

(III) c γρήγορη, δεύτερη αντίδραση γρήγορη (c,r2)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = \frac{s + K_R}{s + K_M} = \frac{\delta s + 1}{\delta s + 1 + \delta} \quad (161)$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = \frac{e_0 - c}{s + K_M} = \frac{\delta(e_0 - c)}{\delta s + 1 + \delta} \quad (162)$$

$$|V_{N-M}^M| \equiv 0$$

$$\text{όπου } K_R = \frac{k_{1b}}{k_{1f}} = \frac{1}{\delta} \text{ και } K_M = \frac{k_{1b} + k_2}{k_{1f}} = \frac{1}{\delta} + 1.$$

Ευστάθεια Στην περίπτωση (I) το κριτήριο επαληθεύεται εξ' ορισμού. Στην (II) περίπτωση, το κριτήριο της Εξ. (158) είναι $O(\delta)$ μακριά από την αρχική περίοδο όπου η s σταθεροποιείται σε μικρές τιμές. Αυτό σημαίνει ότι δεν ικανοποιείται το κριτήριο αλλά ούτε και αποτυγχάνει διότι έχει διαφορά $O(\epsilon^{-1/2})$ από το ϵ . Στην (III) περίπτωση το κριτήριο της Εξ. (161) είναι $O(1)$ οπότε αποτυγχάνει πλήρως.

Ακρίβεια PEA μοντέλων Στην (I) περίπτωση το κριτήριο επαληθεύεται εξ' ορισμού. Στην (II) περίπτωση όταν $e_0 = O(1)$ το κριτήριο της Εξ. (159), γίνεται $O(\delta^2)$ και αφού $\epsilon = O(\delta^2)$ επαληθεύεται. Στην (III) περίπτωση, το κριτήριο της Εξ. (162) είναι $O(\delta)$ για $e_0 = O(1)$ και δεν επιτυγχάνει αλλά ούτε και αποτυγχάνει διότι έχει διαφορά $O(\epsilon^{-1/2})$ από το ϵ .

Ακρίβεια QSSA μοντέλων Στην (I) περίπτωση το κριτήριο της Εξ. (156) είναι $O(\delta^{-1})$ και αποτυγχάνει πλήρως αφού $\epsilon = O(\delta^2)$. Στην (II) περίπτωση, που το κριτήριο της Εξ. (160) είναι αντίστροφο αυτού της (I) περίπτωσης, παίρνει τιμές $O(\delta)$ και όμοια δεν αποτυγχάνει ούτε και επιτυγχάνει. Οι ίδιοι λόγοι που περιγράφηκαν στην ευστάθεια της (II) περίπτωσης ισχύουν και εδώ με $\epsilon = O(\delta^2)$. Στην (III) περίπτωση το κριτήριο ικανοποιείται εξ' ορισμού. Συνοπτικά για τα κριτήρια του παραδείγματος αυτού έχουμε:

	PEA	QSSA
(s, r1)	✓	X
(c, r1)	≈	≈
(c, r2)	X	X

όπου με σύμβολο περίπου εννοούμε ότι ένα από τα κριτήρια ευστάθειας, ακρίβειας PEA ή ακρίβειας QSSA δεν αποτυγχάνει, ούτε και επιτυγχάνει, διότι έχει διαφορά $O(\epsilon^{-1/2})$ από το ϵ .

Συμπερασματικά, παρατηρούμε ότι αναλυτικά ισχύουν τα κριτήρια ευστάθειας και ακρίβειας του PEA μοντέλου για την περίπτωση (s,r1) εξ' ορισμού ενώ για την περίπτωση (c,r1) δεν ικανοποιείται πλήρως η ευστάθεια με την ακρίβεια της PEA να ικανοποιείται. Επίσης δεν ικανοποιείται πλήρως το κριτήριο ακρίβειας της QSSA για την (c,r1) περίπτωση. Δεν

μπορούμε αναλυτικά να καταλήξουμε αν είναι PEA ή QSSA για την c μεταβλητή και γι' αυτό θα δούμε την γραφική εξέλιξη των κριτηρίων καθώς και το CSP Pointer.

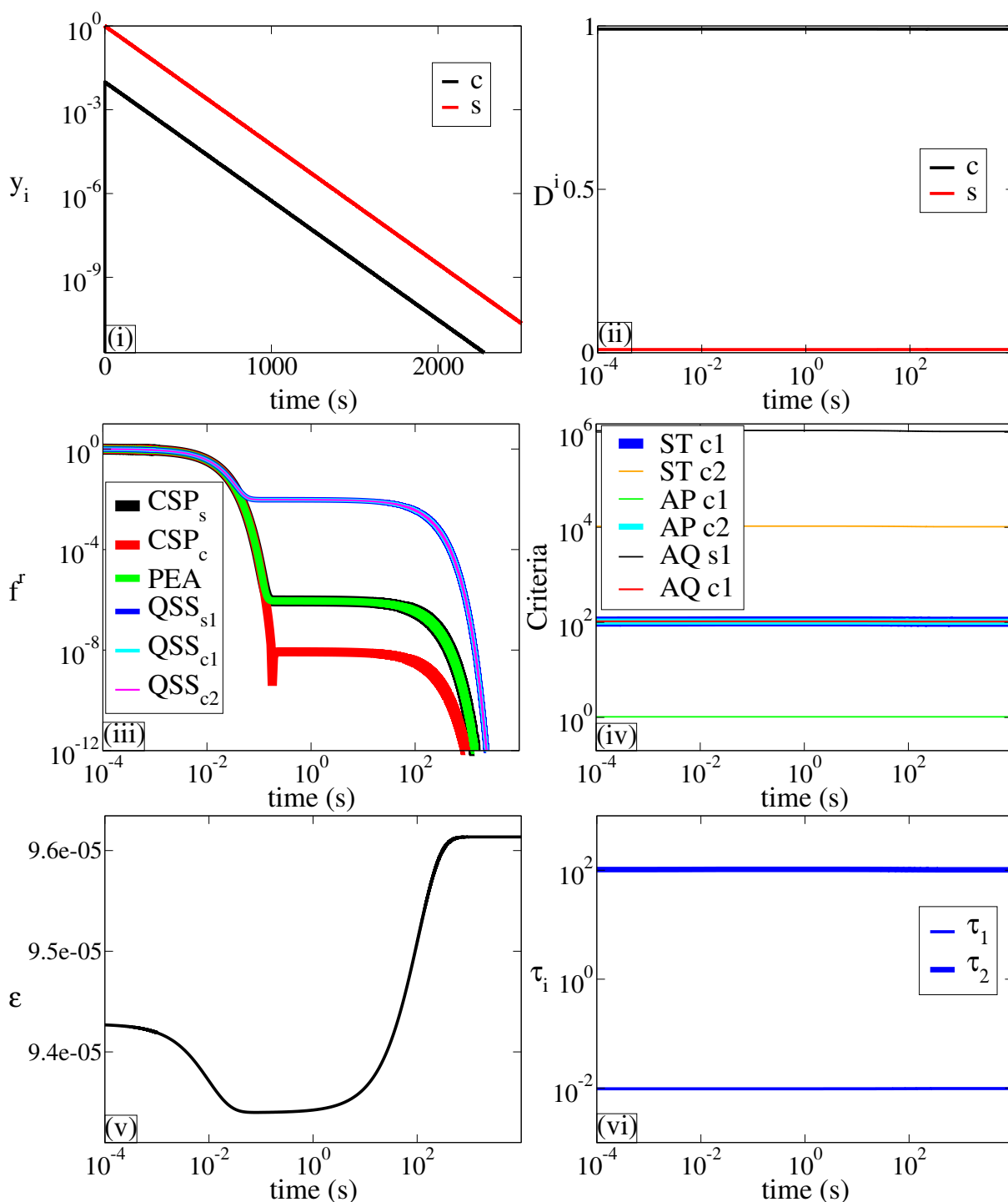
Γραφική Αναπαράσταση Τα παραπάνω αποτελέσματα αναπαρίστανται στο Σχήμα (5) σε γραφική μορφή θεωρώντας $\delta = 10^{-2}$ και ως αρχικές συνθήκες $e_0 = s_0 = 1$.

Στο Σχήμα 5(i) φαίνεται γραφικά η εξέλιξη της ακριβούς λύσης στο χρόνο, με τις παραπάνω παραδοχές. Χωρίζεται σε δύο φάσεις. Την πρώτη φάση (0 ως 0,03 δευτερόλεπτα)-περίοδος προσαρμογής-, που η γρήγορη χρονοκλίμακα οδηγεί τη λύση στο SIM. Σ' αυτήν, παρατηρούμε απότομη αύξηση της συγκέντρωσης της c μεταβλητής. Στην επόμενη δεύτερη φάση (0,03 ως 6000 δευτερόλεπτα), η λύση χαρακτηρίζεται από τις αργές χρονοκλίμακες. Παρατηρούμε ότι η Εξ. (21) επαληθεύεται και υποθέτοντας περίπτωση QSSA από την δεύτερη εξίσωση, του συστήματος Εξ. (154) παίρνουμε ότι $(e_0 - c)s - \frac{1}{\delta}c + c \approx 0 \Rightarrow s \approx \frac{(1/\delta - 1)c}{e_0 - c}$. Πράγματι η συγκέντρωση της c είναι $O(\delta)$ μικρότερη από αυτήν της s μεταβλητής για όλη τη δεύτερη φάση. Θα επαληθεύσουμε αυτή την υπόθεση, με τα κριτήρια, αφού εξετάσουμε πρώτα το ϵ και το CSP Pointer.

Στο Σχήμα 5(v) βλέπουμε την εξέλιξη του ϵ στο χρόνο, και θα χρειαστούμε την ικανοποίηση του για την εφαρμογή της CSP. Στην πρώτη φάση διακρίνουμε μία μεταβολή του ϵ και στην δεύτερη φάση, σταθεροποιείται στο (δ^2) , όπως προβλέψαμε και αναλυτικά. Η σταθεροποίηση αυτή δεν φαίνεται τόσο καλά στο Σχήμα 5(vi) της εξέλιξης των χρονοκλιμάκων στο χρόνο. Παρατηρούμε όμως και στα δύο σχήματα ότι το κενό των χρονοκλιμάκων είναι ικανοποιητικό. Στο Σχήμα 5(ii) βλέπουμε ότι το CSP Pointer (PO) επιδεικνύει την c μεταβλητή ως συσχετιζόμενη με την γρήγορη χρονοκλίμακα από την πρώτη φάση ακόμα, σε ποσοστό περίπου 97%. Αυτή η παρατήρηση, είναι ένα ενισχυτικό στοιχείο για την υπόθεση της QSSA.

Καταλήγουμε με τα σχήματα των κριτηρίων (Σχ. 5(iv)) και των f^r (Σχ. 5(iii)). Στο πρώτο παρουσιάζονται τα κριτήρια της CSP, διαιρούμενα με ϵ στο χρόνο, για να είναι πιο εύκολη η σύγκριση τους με αυτό. Παρατηρούμε την ικανοποίηση του κριτηρίου της ακρίβειας του απλοποιημένου μοντέλου της PEA (AP c1) αφού είναι $O(1)$. Επίσης βλέπουμε την πλήρη αποτυχία των κριτηρίων της ευστάθειας (ST c2) και ακρίβειας του απλοποιημένου μοντέλου της QSSA (AQ s1). Τα κριτήρια ευστάθειας (ST c1), ακρίβειας του PEA απλοποιημένου μοντέλου (AP c2), και ακρίβειας του απλοποιημένου QSSA μοντέλου (AQ c1) δεν αποτυγχάνουν αλλά ούτε και επιτυγχάνουν πλήρως, όπως εξηγήσαμε και παραπάνω. Αυτή η εκτίμηση είναι αποτέλεσμα της τιμής που παίρνουν τα κριτήρια, η οποία είναι $O(\epsilon^{-1/2})$ διαφοράς από την τιμή ικανοποίησης. Έτσι θεωρούμε ότι επαληθεύεται η υπόθεση της QSSA και μάλιστα ότι αυτό ισχύει για την πρώτη αντίδραση απορρίπτοντας την PEA υπόθεση, λόγω του CSP Pointer. Η ευστάθεια δεν αποτυγχάνει, η ακρίβεια του PEA μοντέλου ισχύει 100% και η ακρίβεια δεν αποτυγχάνει. Σε ότι αφορά τα f^r στο Σχήμα 5(iii) παρατηρούμε ότι για την προσέγγιση του SIM ακριβέστερο είναι το μοντέλο της CSP με γρήγορη την c μεταβλητή (CSP_c) και ακολουθούν τα μοντέλα CSP_s και PEA. Τα υπόλοιπα μοντέλα αποτυγχάνουν γιατί δεν πετυχαίνουν ακρίβεια μικρότερη του $O(\epsilon) = O(10^{-4})$ για το SIM μέχρι τα 1000 περίπου δευτερόλεπτα.

$$\mathbf{k}_{1b} = \mathbf{1}/\delta, \quad \mathbf{k}_2 = \mathbf{k}_{1f} = \mathbf{1}, \quad \mathbf{e}_0 = \mathbf{1}, \quad \mathbf{s}_0 = \mathbf{1}, \quad \mathbf{c}_0 = \mathbf{0}$$



Σχήμα 5. (i) Ακριβής λύση του συστήματος στο χρόνο, (ii) Γρήγορες μεταβλητές στο χρόνο με βάση το PO, (iii) F^r για κάθε μοντέλο (CSP,PEA,QSSA) στο χρόνο, (iv) Κριτήρια ευστάθειας (ST) και ακρίβειας (AP,AQ) για τις τρεις περιπτώσεις, στο χρόνο, (v) ϵ στο χρόνο, (vi) Χρονοκλίμακες στο χρόνο

8.4 Παράδειγμα τέταρτο ($k_{1f} = k_{1b} = 1$ και $k_2 = 1/\delta$)

Υποθέτοντας ότι $k_{1f} = k_{1b} = 1$ και $k_2 = 1/\delta$ το σύστημα Εξ (5,6) παίρνει τη μορφή:

$$\frac{dc}{dt} = (e_0 - c)s - c - \frac{1}{\delta}c$$

$$\frac{ds}{dt} = -(e_0 - c)s + c \quad (163)$$

Θεωρούμε $\delta \ll 1$, και παρατηρούμε ότι όπως στο πρώτο παράδειγμα θα μπορούσαμε να έχουμε μια περίπτωση PEA αφού $R^{1f} = O(1) = R^{1b}$ με αποτέλεσμα να επέλθει ισορροπία στην πρώτη αντίδραση μετά από λίγο χρόνο. Όμως δεν συμβαίνει αυτό επειδή ο ρυθμός $R^2 = O(\delta^{-1})$ της δεύτερης αντίδρασης είναι πολύ μεγαλύτερος με αποτέλεσμα η δεύτερη αντίδραση να είναι πιο γρήγορη από την πρώτη μην αφήνοντας την να ισορροπήσει. Για την ακρίβεια, αφού μόνο η c μεταβλητή συμμετέχει στην δεύτερη αντίδραση είναι λογικό να είναι αυτή γρήγορη και να περιμένουμε ότι έχουμε περίπτωση $QSSA_{c2}$, δηλαδή QSSA. Για να σιγουρευτούμε θα εφαρμόσουμε την CSP και για να γίνει αυτό θα μελετήσουμε τη συμπεριφορά του ϵ . Έτσι από την Εξ. (16) έχουμε:

$$\epsilon = O\left(\frac{k_2(e_0 - c)}{k_{1f}(K_M + (e_0 - c + s))^2}\right) = O\left(\frac{\delta(e_0 - c)}{(1 + \delta(e_0 - c + s + 1))^2}\right) = O(\delta) \quad (164)$$

Αν θεωρήσουμε $e_0 = O(1)$ και ότι μακριά από την αρχική περίοδο προσαρμογής οι τιμές των c και s μεταβλητών είναι μικρές, βλέπουμε ότι $\epsilon = O(\delta)$. Όντας ικανοποιητικό το ϵ για την εφαρμογή της CSP, προχωρούμε στις παραστάσεις των κριτηρίων:

(I) s γρήγορη, πρώτη αντίδραση γρήγορη (s,r1)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| \equiv 0$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| \equiv 0$$

$$|V_{N-M}^M| = \left| -\frac{s + K_R}{e_0 - c} \right| = \frac{s + 1}{e_0 - c} \quad (165)$$

(II) c γρήγορη, πρώτη αντίδραση γρήγορη (c,r1)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = \frac{k_2}{k_{1f}s + k_{1b} + k_2} = \frac{1}{\delta(s + 1) + 1} \quad (166)$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = \frac{(e_0 - c)(K_M - K_R)}{(s + K_R)(s + K_M)} = \frac{e_0 - c}{(s + 1)(\delta(s + 1) + 1)} \quad (167)$$

$$|V_{N-M}^M| = \left| -\frac{e_0 - c}{s + K_R} \right| = \frac{e_0 - c}{s + 1} \quad (168)$$

(III) c γρήγορη, δεύτερη αντίδραση γρήγορη (c,r2)

$$|G_M^{N-M} - a_M^{N-M}| = \frac{s + K_R}{s + K_M} = \frac{\delta(s+1)}{\delta(s+1) + 1} \quad (169)$$

$$|G_{N-M}^M - V_{N-M}^M| = \left| -\frac{e_0 - c}{s + K_M} \right| = \frac{\delta(e_0 - c)}{\delta(s+1) + 1} \quad (170)$$

$$|V_{N-M}^M| \equiv 0 \quad (171)$$

όπου $K_R = \frac{k_{1b}}{k_{1f}} = 1$ και $K_M = \frac{k_{1b} + k_2}{k_{1f}} = 1 + 1/\delta$.

Ευστάθεια Στην περίπτωση (I) το κριτήριο επαληθεύεται εξ' ορισμού. Στην περίπτωση (II) το κριτήριο της Εξ. (166) αποτυγχάνει, αφού όταν η συγκέντρωση της s μεταβλητής είναι μικρότερη του $O(10)$, το κριτήριο είναι $O(1)$. Παρ' όλ' αυτά στην (III) περίπτωση, το κριτήριο της Εξ. (169) επαληθεύεται. Όταν η s παίρνει τιμές μέχρι και $O(1)$ το κριτήριο είναι $O(\delta)$, δηλαδή όσο και το ϵ . Επομένως το κριτήριο επαληθεύεται εξασφαλίζοντας ευστάθεια για τα απλοποιημένα μοντέλα στις περιπτώσεις (s,r1).

Ακρίβεια PEA μοντέλων Στην περίπτωση (I) το κριτήριο ικανοποιείται εξ' ορισμού εξασφαλίζοντας ακρίβεια για το PEA μοντέλο. Στην περίπτωση (II) το κριτήριο της Εξ. (167), σε συνθήκες χαμηλών συγκεντρώσεων της s μεταβλητής είναι $O(1)$ με $\epsilon = O(\delta)$, και άρα αποτυγχάνει. Για την περίπτωση (III), μακριά από την αρχική περίοδο προσαρμογής όπου οι συγκεντρώσεις c και s είναι μικρές, το κριτήριο της Εξ. (170) είναι $O(\delta)$ και άρα επαληθεύεται αφού και το ϵ υπό αυτές τις συνθήκες είναι ίδιας τάξης.

Ακρίβεια QSSA μοντέλων Στην περίπτωση (I), το κριτήριο της Εξ. (165) υπό συνθήκες χαμηλών συγκεντρώσεων των c και s μεταβλητών είναι $O(1)$ ή μεγαλύτερο και γι' αυτό αποτυγχάνει. Στην περίπτωση (II) το κριτήριο της Εξ. (168) είναι αντίστροφο της (I) περίπτωσης και σε συνθήκες χαμηλών συγκεντρώσεων των c και s μεταβλητών είναι $O(1)$ και αποτυγχάνει. Στην (III) περίπτωση το κριτήριο ικανοποιείται εξ' ορισμού.

Συνοπτικά, τα παραπάνω αναλυτικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο πίνακα:

	PEA	QSSA
(s, r1)	✓	X
(c, r1)	X	X
(c, r2)	✓	✓

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι, τα απλοποιημένα μοντέλα στην περίπτωση (s,r1) είναι ευσταθή, με αυτό της PEA να είναι ακριβές σε αντίθεση με αυτό της QSSA. Δεν μπορούμε να υποθέσουμε PEA περίπτωση διότι θα έπρεπε το ίδιο να ισχύει και στην (c,r1) περίπτωση όπου, τα μοντέλα δεν είναι ευσταθή ούτε και ακριβή. Στην (c,r2) περίπτωση ικανοποιούνται

τα κριτήρια ευστάθειας και ακρίβειας και αφού ως μονόδρομη αντίδραση η (r2) δεν μπορεί να είναι σε μερική ισορροπία καταλαβαίνουμε ότι είναι $QSSA_{c2}$ περίπτωση.

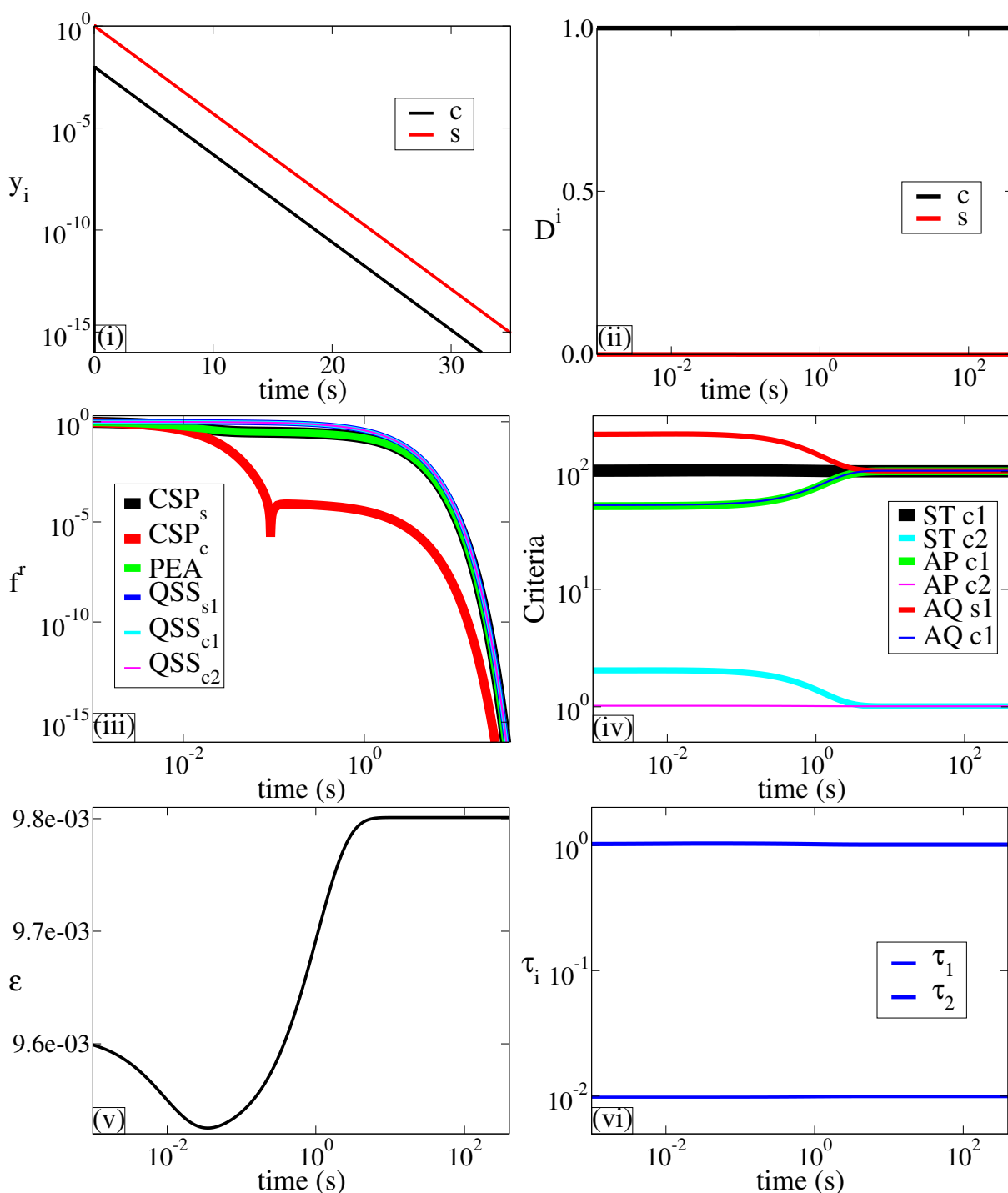
Γραφική Αναπαράσταση Στο Σχήμα 6 εξετάζουμε γραφικά τα παραπάνω συμπεράσματα θεωρώντας $e_0 = s_0 = 1$ και $\delta = O(10^{-2})$.

Παρατηρώντας πρώτα, την ακριβή λύση, η εξέλιξη της στο χρόνο φαίνεται στο Σχήμα 6(i). Χωρίζουμε τη δυναμική σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση (0 ως 0,1 δευτερόλεπτα) η γρήγορη χρονοκλίμακα οδηγεί τη λύση στο SIM και γι' αυτό η συγκέντρωση της c μεταβλητής αυξάνεται. Στη συνέχεια πάνω στο SIM, η λύση συσχετίζεται με την αργή χρονοκλίμακα και εξελίσσεται η δεύτερη φάση (0,1 ως 400 δευτερόλεπτα). Η εξίσωση που συσχετίζει τις δύο συγκεντρώσεις (SIM) εκλαμβάνεται από την υπόθεση της QSSA η οποία στο συγκεκριμένο μοντέλο (163) είναι $(e_0 - c)s - c - \frac{1}{\delta}c \approx 0 \Rightarrow s \approx \frac{(1 + 1/\delta)c}{e_0 - c}$. Αυτό επαληθεύεται γραφικά, αφού η συγκέντρωση της c μεταβλητής είναι για όλη τη δεύτερη φάση περίπου $O(\delta)$ μικρότερη από την s μεταβλητή. Η υπόθεση της sQSSA δεν έχει επαληθευτεί ακόμα.

Εξετάζοντας την ύπαρξη ικανοποιητικού ϵ , για την εφαρμογή της θεωρίας της CSP, βλέπουμε στο Σχήμα 6(v) την εξέλιξη του, στο χρόνο. Γίνεται φανερό ότι στη δεύτερη φάση, το ϵ σταθεροποιείται στο $O(\delta)$ όπως προβλέψαμε και στην αναλυτική εξέταση του ϵ . Η παραπάνω παρατήρηση αλλά και το κενό στο Σχήμα 6(vi) που δημιουργείται μεταξύ των χρονοκλιμάκων στη δεύτερη φάση, μας επιτρέπουν να προχωρήσουμε στην εφαρμογή της CSP και την εξέταση του διαγνωστικού της, CSP Pointer. Αυτό απεικονίζεται γραφικά στο Σχήμα 6(ii), όπου βλέπουμε την σχετιζόμενη με την γρήγορη χρονοκλίμακα μεταβλητή να είναι η c , σε ποσοστό 99% και αυτό αποτελεί άλλη μία ένδειξη για QSSA περίπτωση.

Σιγουρευόμαστε εξετάζοντας τα κριτήρια διαιρούμενα με ϵ στο Σχήμα 6(iv). Μετά την πρώτη φάση όπου τα κριτήρια μεταβάλλονται, παρατηρούμε ότι στη δεύτερη φάση όπου και σταθεροποιούνται, επαληθεύονται πλήρως τα κριτήρια: ευστάθειας των απλοποιημένων μοντέλων στην (c,r2) περίπτωση (ST c2) και ακρίβειας του PEA απλοποιημένου μοντέλου για την ίδια περίπτωση (AP c2). Όλα τα υπόλοιπα κριτήρια αποτυγχάνουν αφού είναι $O(\epsilon)$ μακριά από το $O(1)$, κάτι που προβλέψαμε και αναλυτικά. Γίνεται φανερό πλέον ότι το μοντέλο της QSSA ($QSSA_{c2}$) είναι ευσταθές και ακριβές αφού ισχύουν τα κριτήρια ευστάθειας και ακρίβειας PEA και QSSA, και έτσι επιβεβαιώνουμε την αρχική υπόθεση. Τέλος στο Σχήμα 6(iii) εξετάζουμε την εξέλιξη των f^r στο χρόνο. Μέχρι τα 100 περίπου δευτερόλεπτα, όλα τα μοντέλα εκτός από αυτό της CSP_c δεν προσεγγίζουν με ακρίβεια το SIM αφού το f^r τους είναι μεγαλύτερο από $O(\epsilon)$. Μετά όμως από αυτή τη φάση όλα πέφτουν κάτω από αυτό το όριο αυτό με αποτέλεσμα να είναι ικανοποιητικά για την προσέγγιση του SIM. Αυτό είναι φυσιολογικό αφού το μοντέλο CSP_c θεωρεί γρήγορη τη c μεταβλητή.

$$\mathbf{k}_2 = 1/\delta, \quad \mathbf{k}_{1b} = \mathbf{k}_{1f} = \mathbf{1}, \quad \mathbf{e}_0 = \mathbf{1}, \quad \mathbf{s}_0 = \mathbf{1}, \quad \mathbf{c}_0 = \mathbf{0}$$



Σχήμα 6. (i) Ακριβής λύση του συστήματος στο χρόνο, (ii) Γρήγορες μεταβλητές στο χρόνο με βάση το PO, (iii) F^r για κάθε μοντέλο (CSP,PEA,QSSA) στο χρόνο, (iv) Κριτήρια ευστάθειας (ST) και ακρίβειας (AP,AQ) για τις τρεις περιπτώσεις, στο χρόνο, (v) ϵ στο χρόνο, (vi) Χρονοκλίμακες στο χρόνο

9 Συμπεράσματα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκε ο MM μηχανισμός, με την μέθοδο CSP. Εκτός του θεωρωτικού υπόβαθρου που περιγράφηκε για το μηχανισμό στα Κεφάλαια 2 και 3 και για την CSP στα Κεφάλαια 4 και 6, κατασκευάστηκαν απλοποιημένα μοντέλα στο Κεφάλαιο 5 και κριτήρια ευστάθειας και ακρίβειας για αυτά στο Κεφάλαιο 7. Στο Κεφάλαιο 8 έγινε επαλήθευση με σχηματικά και αριθμητικά δεδομένα τα κριτήρια για τις περιπτώσεις:

- $k_{1f} = k_{1b} = 10^{-2}$ $k_2 = 1$ $e_0 = 1$ $s_0 = 1$
- $k_{1f} = 10^{-2}$ $k_2 = k_{1b} = 1$ $e_0 = 1$ $s_0 = 1$ και $e_0 = 0.1$ $s_0 = 10$
- $k_{1b} = 10^{-2}$ $k_2 = k_{1f} = 1$ $e_0 = 1$ $s_0 = 1$
- $k_2 = 10^{-2}$ $k_{1b} = k_{1f} = 1$ $e_0 = 1$ $s_0 = 1$

Η μελέτη των απλοποιημένων μοντέλων και των κριτηρίων έγινε θεωρώντας ως πιθανές περιπτώσεις γρήγορης μεταβλητής την c ή την s με την πρώτη $r1$ αντίδραση γρήγορη (περιπτώσεις $(s, r1)$ και $(c, r1)$) ή θεωρώντας την c γρήγορη μεταβλητή με την δεύτερη $r2$ αντίδραση γρήγορη (περίπτωση $(c, r2)$).

Για την κατασκευή των απλοποιημένων μοντέλων της CSP, CSP_c και CSP_s , χρησιμοποιήσαμε μία A_r -βελτίωση και μία B_r -βελτίωση διότι για το σκοπό της παρούσης εργασίας αρκούσε τα απλοποιημένα μοντέλα που κατασκευάζει η CSP να είναι ευσταθή και πρώτης τάξης ακρίβειας (leading order accuracy), δεδομένου ότι οι QSSA και PEA παρέχουν μοντέλα ευσταθή και πρώτης τάξεως ακρίβειας.

Μέσω των κριτηρίων για την ισχύ των QSSA και PEA βρέθηκαν βελτιωμένες συνθήκες σε σχέση με αυτές που παρεχόταν από την κλασική θεωρία. Με την προϋπόθεση ότι η δυναμική του MM συστήματος χαρακτηρίζεται από δύο διαφορετικής τάξης χρονοκλίμακες (δηλ. η Εξ. (16) ικανοποιείται), έγινε η παρακάτω χαρτογράφηση:

1 Για την $QSSA_{c1}$ η υπάρχουσα βιβλιογραφία προτείνει τη συνθήκη [30]:

$$\frac{e_0}{K_M + s_0} \ll 1 \quad (172)$$

και τη συνθήκη που εισήχθη πρόσφατα [26]:

$$\frac{\max(e_0, s_0)}{K_M} \ll 1 \quad (173)$$

Σύμφωνα με τα κριτήρια της CSP, αποδείχθηκε στην παρούσα εργασία ότι η $QSSA_{c1}$ ισχύει όταν ισχύουν οι σχέσεις:

$$\frac{K_M - K_R}{s + K_M} \ll 1 \quad \frac{e_0 - c}{s + K_R} \ll 1 \quad (174)$$

2 Για την rQSSA (δηλαδή την $QSSA_{s1}$) η υπάρχουσα βιβλιογραφία προτείνει τις συνθήκες [45]:

$$\frac{k_2}{k_{1f}e_0} \ll 1 \quad \frac{s_0}{e_0} \ll 1 \quad (175)$$

ενώ με τον CSP φορμαλισμό αποδείχθηκε στην παρούσα εργασία ότι η $QSSA_{s1}$ ισχύει όταν ισχύει η σχέση:

$$\frac{s + K_R}{e_0 - c} \ll 1 \quad (176)$$

3 Για την περίπτωση $QSSA_{c2}$ η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν προτείνει κάποια συνθήκη για την ισχύ της. Στην παρούσα εργασία καταλήξαμε ότι για να ισχύει πρέπει να ισχύουν οι σχέσεις:

$$\frac{s + K_R}{s + K_M} \ll 1 \quad \frac{e_0 - c}{s + K_M} \ll 1 \quad (177)$$

4 Η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν δίνει συνθήκες για την ισχύ του μοντέλου της PEA. Στην παρούσα εργασία βρέθηκε ότι για να ισχύει η PEA πρέπει να ισχύουν οι σχέσεις:

$$\frac{K_M - K_R}{s + K_M} \ll 1 \quad \frac{(e_0 - c)(K_M - K_R)}{(s + K_R)(s + K_M)} \ll 1 \quad (178)$$

5 Η συνθήκη για την ισχύ της tQSSA παραδοχής είναι [49]:

$$\frac{k_2e_0}{k_{1f}(K_M + e_0 + s_0)^2} \ll 1 \quad (179)$$

Η περίπτωση αυτή δεν εξετάστηκε στη παρούσα εργασία διότι αποδείχθηκε στο Κεφάλαιο 3 ότι ταυτίζεται με την PEA.

Όπως παρατηρούμε από τα παραπάνω, οι συνθήκες ικανοποίησης που βρέθηκαν με την διαδικασία των κριτηρίων της CSP, δεν χρησιμοποιούν μόνο αρχικές συνθήκες όπως γίνεται με τις παραδοχές που υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Αντίθετα, εκτός από το e_0 , χρησιμοποιεί τις τοπικές τιμές των μεταβλητών s και c , που είναι οι συγκεντρώσεις του αντιδρώντος S και του συμπλόκου C σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Αυτό είναι σημαντικό πλεονέκτημα για την εκτίμηση της περιόδου στην οποία ισχύουν τα απλοποιημένα μοντέλα των QSSA και PEA. Χαρακτηριστικά αναφέρεται το παράδειγμα 2 του Κεφαλαίου 8, όπου στην δεύτερη περίπτωση αρχικών συνθηκών, η θεωρία των παραδοχών θα ισχυριζόταν ότι η QSSA ($QSSA_{c1}$) θα ίσχυε σε όλη τη διάρκεια εξέλιξης του συστήματος. Σε αντίθεση με αυτό, βλέπουμε ότι μετά από κάποιο χρόνο η QSSA ($QSSA_{c1}$) εξελίσσεται σε rQSSA ($QSSA_{s1}$).

Η σύγκριση των CSP_c και CSP_s απλοποιημένων μοντέλων έδειξε μικρή διαφορά στα SIM και τις ροές πάνω σε αυτά. Σαφής απόδειξη αυτού δόθηκε σε όλα τα γραφικά αποτελέσματα των f^r όπου η διαφορά των μοντέλων ήταν μικρή σε ακρίβεια, ανεξάρτητα από το ποιά

ηταν η γρήγορη μεταβλητή σε κάθε παράδειγμα. Υπερίσχυε σχετικά το μοντέλο της CSP που θεωρούσε γρήγορη τη μεταβλητή που υποδεικνυόταν ως γρήγορη από το CSP Pointer.

Στο σημείο αυτό, θα ήταν χρήσιμο να αναφερθεί η μελλοντική έρευνα που θα μπορούσε να γίνει, δεδομένων των συμπερασμάτων αυτής της εργασίας. Μέχρι τώρα έχουν καθοριστεί οι συνθήκες που καθορίζουν το πότε τα απλοποιημένα μοντέλα των QSSA και PEA έχουν ισχύ. Απομένει να γίνει και η αριθμητική επαλήθευση αυτών των κριτηρίων για την ακρίβεια και την ευστάθεια των απλοποιημένων μοντέλων.

Αναφορές

1. A. M. Bersani, E. Bersani, G. Dell'Acqua, and M. G. Pedersen. New trends and perspectives in nonlinear intracellular dynamics: one century from michaelis–menten paper. *Continuum Mechanics and Thermodynamics*, pages 1–26, 2014.
2. A. M. Bersani and C. Dell'Acqua. Is there anything left to say on enzyme kinetic constants and quasi-steady-state approximation? *J. Math. Chemistry*, DOI 10.1007/s10910-010-9770-7, 2010.
3. J. A. Borghans, R. J. De Boer, and L. A. Segel. Extending the quasi-steady state approximation by changing variables. *Bulleting of Mathematical Biology*, 58:43–63, 1996.
4. G. E. Briggs and J. B. S. Haldane. A note on the kinetics of enzyme action. *Biochem. J.*, 19:338–339, 1925.
5. W. W. Chen, M. Niepel, and P. K. Sorger. Classic and contemporary approaches to modeling biochemical reactions. *Genes and Developments*, 24:1861–1875, 2010.
6. A. Ciliberto, F. Capuani, and J. J. Tyson. Modeling networks of coupled enzymatic reactions using the total quasi-steady state approximation. *PLOS Comput. Biology*, 3:463–472, 2007.
7. J. W. Dungee and A. B. Anton. A new perturbation solution to the michaelis-menten problem. *AIChE journal*, 54(5):1344–1357, 2008.
8. N. Fenichel. Geometric singular perturbation theory for ordinary differential equations. *J. Diff. Eqs.*, 31:53–98, 1979.
9. S. Fraser. The steady state and equilibrium approximations: a geometrical picture. *J. Chem. Phys.*, 88:4732–4738, 1988.
10. A. Goldbeter and D. E. Koshland. An amplified sensitivity arising from covalent modification in biological systems. *Proc. Nati Acad. Sci. USA*, 78:6840–6844, 1981.
11. C. Gomez-Uribe, G. C. Verghese, and L. A. Mirny. Operating regimes of signaling cycles: statics, dynamics and noise filtering. *PLOS Computational Biology*, 3:2487–2497, 2007.
12. D. A. Goussis. The role of slow system dynamics in predicting the degeneracy of slow invariant manifolds: The case of vdp relaxation–oscillations. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 248:16–32, 2013.
13. D. A. Goussis. Model reduction: When singular perturbation analysis simplifies to partial equilibrium approximation. *Combustion and Flame*, 162(4):1009–1018, 2015.
14. D. A. Goussis. Quasi steady-state and partial equilibrium approximations: their relation and their validity. *Combustion Theory and Modelling*, 1:1–2, in press.

15. D. A. Goussis and S. H. Lam. A study of homogeneous methanol oxidation kinetic using CSP. *Proc. Comb. Inst.*, 24:113–120, 1992.
16. D. A. Goussis and H. N. Najm. Model reduction and physical understanding of slowly oscillating processes: the circadian cycle. *SIAM Multiscale Model. Simul.*, 5:1297–1332, 2006.
17. D. A. Goussis and M. Valorani. An efficient iterative algorithm for the approximation of the fast and slow dynamics of stiff systems. *J. Comp. Phys.*, 214:316–346, 2006.
18. D. A. Goussis, M. Valorani, F. Creta, and H. N. Najm. Reactive and reactive-diffusive time scales in stiff reaction-diffusion systems. *Prog. Comp. Fluid Dyn.*, 5:316–326, 2005.
19. M. Hadjinicolaou and D. A. Goussis. Asymptotic solution of stiff PDEs with the CSP method: the reaction diffusion equation. *SIAM J. Sci. Comp.*, 20:781–810, 1998.
20. F. Heineken, H. Tsuchiya, and R. Aris. On the mathematical status of the pseudo-steady state hypothesis of biochemical kinetics. *Mathematical Biosciences*, 1:95–113, 1967.
21. S. B. Hsu, T. W. Hwang, and Y. Kuang. Global analysis of the Michaelis-Menten type ratio-dependent predator-prey system. *J. Mathematical Biology*, 42:489–506, 2001.
22. H. G. Kaper and T. J. Kaper. Asymptotic analysis of two reduction methods for systems of chemical reactions. *Physica D*, 165:66–93, 2002.
23. A. Kazakov, M. Chaos, Z. Zhao, and F. Dryer. CSP analysis of two-stage ignition of large hydrocarbons. *J. Phys. Chem.*, 110:7003–7009, 2006.
24. J. Keener and J. Sneyd. *Mathematical Physiology*. Springer-Verlag, New York, 1998.
25. W. Klonowski. Simplifying principles for chemical and enzyme reaction kinetics. *Biophysical Chem.*, 18:73–87, 1983.
26. R. Kollár and K. Šišková. Extension and justification of quasi-steady-state approximation for reversible bimolecular binding. *Bulletin of mathematical biology*, 77(7):1401–1436, 2015.
27. A. Kolomeisky. Michaelis-Menten relations for complex enzymatic networks. *The J. Chem. Physics*, 134:155–101, 2011.
28. P. D. Kourdis, R. Steuer, and D. A. Goussis. Physical understanding of complex multiscale biochemical models via algorithmic simplification: Glycolysis in *saccharomyces cerevisiae*. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 239:1798–1817, 2010.
29. A. Kumar and J. Kresimir. Reduced models of networks of coupled enzymatic reactions. *J. Theoretical Biology*, 278:87–106, 2011.
30. K. J. Laidler. Theory of the transient phase in kinetics, with special reference to enzyme kinetics. *Can. J. Chem.*, 33:1614–1624, 1955.

31. S. H. Lam and D. A. Goussis. Understanding complex chemical kinetics with computational singular perturbation. *Proc. Comb. Inst.*, 22:931–941, 1988.
32. B. Li, Y. Shen, and B. Li. Quasi-steady-state laws in enzyme kinetics. *J. Phys. Chem. A*, 112:2311–2321, 2008.
33. D. T. Maris and D. A. Goussis. The “hidden” dynamics of the rössler attractor. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 295:66–90, 2015.
34. L. Michaelis and M. L. Menten. Die kinetik der invertinwirkung. *Biochem Z.*, 49:333–369, 1913.
35. L. Noethen and S. Welcher. Quasi-steady state and nearly invariant sets. *SIAM J. Appl. Math.*, 70:1341–1363, 2009.
36. M. G. Pedersen, A. M. Bersani, and E. Bersani. The total quasi-steady-state approximation for fully competitive enzyme reactions. *Bulletin of Mathematical Biology*, 69:433–457, 2007.
37. M. G. Pedersen, A. M. Bersani, and E. Bersani. Quasi steady-state approximations in complex intracellular signal transduction networks - a word of caution. *J. Math. Chemistry*, 43:1318–1344, 2008.
38. M. G. Pedersen, A. M. Bersani, E. Bersani, and G. Cortese. The total quasi-steady-state approximation for complex enzyme reactions. *Mathematics and computers in simulation*, 79:1010–1019, 2008.
39. J. Prager, H. N. Najm, M. Valorani, and D. A. Goussis. Skeletal mechanism generation with CSP and validation for premixed n-heptane flames. *Proc. Comb. Inst.*, 32:509–517, 2009.
40. M. R. Roussel and S. J. Fraser. Geometry of the steady-state approximation: perturbation and accelerated convergence methods. *J. Chem. Phys.*, 93:1072–1081, 1990.
41. M. R. Roussel and S. J. Fraser. Accurate steady-state approximations: Implications for kinetics experiments and mechanism. *J. Phys. Chem.*, 95:8762–8770, 1991.
42. S. Schnell and P. K. Maini. Enzyme kinetics at high enzyme concentration. *Bulleting of Mathematical Biology*, 62:483–499, 2000.
43. S. Schnell and C. Mendoza. Close form solution for time dependent enzyme kinetics. *J. Theor. Biology*, 187:207–212, 1997.
44. L. A. Segel. On the validity of steady state assumption of enzyme kinetics. *Bulletin of Mathematical Biology*, 50:579–593, 1988.
45. L. A. Segel and M. Slemrod. The quasi-steady-state assumption: a case study in perturbation. *SIAM Review*, 31:446–477, 1989.

46. M. S. Seshadri and G. Fritzsche. Analytical solutions of a simple enzyme kinetic problem by a perturbative procedure. *Biophysical Struct. Mech.*, 6:111–123, 1980.
47. D. Siegel and D. W. Lozinski. Monotonicity properties of the Michaelis-Menten reactions of enzyme kinetics. *Rocky Mountain J. Mathematics*, 20:1157–1172, 1990.
48. M. M. Stayton and H. J. Fromm. A computer aided analysis of the validity of the integrated Michaelis-Menten equation. *J. Theor. Biology*, 78:303–323, 1979.
49. A. R. Tzafiriri. Michaelis-Menten kinetics at high enzyme concentrations. *J. Mathematical Biology*, 65:1111–1129, 2003.
50. A. R. Tzafiriri and E. R. Edelma. The total quasi-steady-state approximation is valid for reversible enzyme kinetics. *J. Theoretical Biology*, 226:303–313, 2005.
51. A. R. Tzafiriri and E. R. Edelman. On the validity of the quasi-steady state approximation of bimolecular reactions in solution. *J. Theoretical Biology*, 233:343–350, 2005.
52. M. Valorani, F. Creta, F. Donato, H. N. Najm, and D. A. Goussis. Skeletal mechanism generation and analysis for n-heptane with CSP. *Proc. Comb. Inst.*, 31:483–490, 2007.
53. M. Valorani and D. A. Goussis. Explicit time-scale splitting algorithms for stiff problems: auto-ignition of gaseous mixtures behind a steady shock. *J. Comp. Physics*, 169:44–79, 2001.
54. M. Valorani, D. A. Goussis, F. Creta, and H. N. Najm. Higher order corrections in the approximation of low dimensional manifolds and the construction of simplified problems with the CSP method. *J. Comp. Phys.*, 209:754–786, 2005.
55. M. Valorani, H. N. Najm, and D. A. Goussis. CSP analysis of a transient flame-vortex interaction: time scales and manifolds. *Comb. Flame*, 134:35–53, 2003.
56. M. Valorani and S. Paolucci. The G-Scheme: A framework for multi-scale adaptive model reduction. *J. Comp. Phys.*, 228:4665–4701, 2009.
57. A. Zagaris, H. G. Kaper, and T. J. Kaper. Fast and slow dynamics for the computational singular perturbation method. *Multiscale Model. Simul.*, 2:613–638, 2004.
58. A. Zagaris, H. G. Kaper, and T. J. Kaper. Two perspectives on reduction of ordinary differential equations. *Mathematische Nachrichten*, 278:1629–1642, 2005.