



# Αλγοριθμική ασυμπτωτική ανάλυση φαρμακοκινητικού μοντέλου

Μιχαλάκη Λήδα Άννα

Επιβλέπων: Ανδρέας Μπουντουβής

Τομέας ΙΙ  
Σχολή Χημικών Μηχανικών  
Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Αθήνα, Φεβρουάριος 2016



# Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Ανδρέα Μπουντουβή, επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας, Καθηγητή και Κοσμήτορα της Σχολής Χημικών Μηχανικών, που μου έδωσε την ευκαιρία και τη δυνατότητα να εργαστώ στο θέμα αυτό, μέσω της συνεργασίας του με τον κύριο Δημήτρη Γκούση, Καθηγητή της σχολής Ε.Μ.Φ.Ε .

Στη συνέχεια οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Γκούση, με τον οποίο και εργάστηκα άμεσα στο διάστημα αυτό. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την αμέριστη συνεισφορά που παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Η καθοδήγηση και συμβολή του ήταν συνεχής και ανεκτίμητη, και με μύησε σε έναν πρωτόγνωρο τρόπο μελέτης και έρευνας. Χωρίς τη βοήθεια του η πραγμάτωση της παρούσας εργασίας θα ήταν αδύνατη.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους υποψήφιους διδάκτορες Δημητρη Μανιά και Δημήτρη Μαρή για το χρόνο που αφιέρωσαν ειδικά στα πρώτα και πολύ σημαντικά βήματα εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας μου, αλλά και την προθυμία τους να βοηθήσουν καθ' όλη τη διάρκεια αυτής.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους και την οικογένειά μου. Η συμβολή τους κατά τη διάρκεια των σπουδών μου αλλά ειδικότερα κατά το διάστημα εκπόνησης της διπλωματικής μου ήταν καίρια. Τους ευχαριστώ, λοιπόν, για την ενθάρρυνση, τη στήριξη και την κατανόηση που έδειξαν κατά την περίοδο αυτή.



# Περίληψη

Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας μελετάται η δυναμική ενός φαρμακοκινητικού μοντέλου. Στο μοντέλο αυτό περιλαμβάνεται (i) η αλληλεπίδραση ενός φαρμάκου με έναν βιολογικό στόχο-υποδοχέα, (ii) η σύνδεσή τους και (iii) το αποτέλεσμα που αυτή επιφέρει. Το σύστημα αυτό χαρακτηρίζεται από αργές και γρήγορες χρονοκλίμακες. Η ανάλυση βασίζεται στον αλγόριθμο *Computational Singular Perturbation (CSP)* η οποία δίνει τη δυνατότητα να μελετηθεί ξεχωριστά η γρήγορη και η αργή δυναμική του συστήματος, οπότε και να γίνει κατανοητή η επιρροή τους και η αλληλεπίδρασή τους. Μέσω της CSP κατασκευάζονται αλγοριθμικά απλοποιημένα μοντέλα και παρέχονται ενδείξεις για την ορθή χρήση των κλασικών παραδοχών προσέγγισης μερικής ισορροπίας (PEA) και οιοονεί στατικής κατάστασης (QSSA). Μέσω των εργαλείων του αλγορίθμου της CSP αναγνωρίζονται οι αντιδράσεις που (i) παράγουν τις γρήγορες χρονοκλίμακες, (ii) ωθούν το σύστημα σε διάφορες φάσεις της εξέλιξης του φαινομένου και (iii) είναι υπεύθυνες για τη διαμόρφωση της Αναλοιώτης Αργής Πολλαπλότητας (SIM), πάνω στην οποία κινείται το σύστημα. Τέλος γίνεται διερεύνηση της επίδρασης των παραμέτρων του συστήματος στην εξέλιξή του και αναζήτηση δυνατοτήτων να γίνει έλεγχος της διεργασίας.

**Λέξεις κλειδιά** Φαρμακοκινητική, TMDD, Απλοποιημένα Μονέλα, PEA, QSSA, Singular Perturbation Analysis, CSP



# Abstract

The dynamics of a multiscale pharmacokinetic model are studied. The model simulates the interaction of (i) the drug with a biological target, (ii) their binding and (iii) the results of such an interaction. The analysis is based on the *Computational Singular Perturbation (CSP)* algorithm, which allows for (i) the examination of the slow and fast dynamics, and (ii) the understanding of their interaction. CSP allows the algorithmic construction of simplified models and provides directions towards the proper use of the conventional approximations of Partial Equilibrium (*PEA*) and Quasi Steady State (*QSSA*). Through the CSP tools, it is possible to identify the reactions that (i) generate the fast time scales, (ii) drive the system at various phases and (iii) are responsible for the formation of the Slow Invariant Manifold (*SIM*), on which the system evolves according to the slow scales. Finally, the influence of selected parameters is studied and an attempt to control the evolution of the process is made.

**keywords** Pharmacokinetics, TMDD, Model Reduction, PEA, QSSA, Singular Perturbation Analysis, CSP





# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	i
Περίληψη	iii
Abstract	v
<b>1 Εισαγωγή</b>	<b>1</b>
<b>2 Μοντέλο του TMDD φαρμάκου</b>	<b>4</b>
<b>3 Η Γεωμετρική Θεωρία Ιδιαζουσών Διαταραχών (GSPT)</b>	<b>10</b>
3.1 Εισαγωγή	10
3.2 Αυτόνομα Συστήματα Διαφορικών Εξισώσεων και GSPT	10
<b>4 Η Υπολογιστική Μέθοδος Ιδιαζουσών Διαταραχών (CSP)</b>	<b>12</b>
4.1 Εισαγωγή	12
4.2 Μαθηματικό Υπόβαθρο	12
4.3 Αλγόριθμος της CSP (CSP refinements)	14
4.3.1 Πρώτη φάση των CSP βελτιώσεων	15
4.3.2 Δεύτερη φάση των CSP βελτιώσεων	16
4.3.3 Αριθμός των $\mathbf{b}^r$ και $\mathbf{a}_r$ -βελτιώσεων	17
4.4 Χρονικές Παράγωγοι της Ιακωβιανής	17
4.5 Κριτήριο αναγνώρισης των εξαντλημένων συνιστωσών	18
4.6 Διαγνωστικά εργαλεία του αλγορίθμου	18
4.6.1 CSP Pointer (PO)	19
4.6.2 CSP Amplitude Participation Index (API)	19
4.6.3 CSP Importance Index (II)	19
4.6.4 CSP Eigenvalue Participation Index (EPI)	20
<b>5 Μερική ισορροπία και οιονεί μόνιμη κατάσταση</b>	<b>21</b>
5.1 Κριτήρια αναγνώρισης της εγκυρότητας των PEA και QSSA	23
<b>6 CSP ανάλυση στο φαρμακοκινητικό TMDD μοντέλο</b>	<b>24</b>
6.1 Η περίπτωση της ενδομυϊκής ή υποδόριας χορήγησης του φαρμάκου	24
6.1.1 Η περίπτωση M=1	25
6.1.2 Η περίπτωση M=2	31
6.1.3 Η περίπτωση M=3	35
6.1.4 Η περίπτωση M=4	40
6.2 Η περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης του φαρμάκου	45
6.2.1 Η περίπτωση M=1	46

<b>7 Έλεγχος και επεμβάσεις στο TMDD μοντέλο</b>	<b>50</b>
7.1 Η επίδραση των ρυθμών $k_{pt}$ και $k_{tp}$ . . . . .	50
7.1.1 Γεωμετρική ερμηνεία . . . . .	53
<b>8 Συμπεράσματα</b>	<b>56</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>59</b>

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

Με τον όρο *drug disposition* περιγράφονται οι διεργασίες απορρόφησης, διανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης ενός φαρμάκου, μετά τη χορήγησή του. Τα περισσότερα βιολογικά φάρμακα, σε αντίθεση με τις φαρμακευτικές ουσίες μικρών μορίων, χαρακτηρίζονται από μη γραμμική φαρμακοκινητική, κυρίως λόγω κορεσμού στις οδούς δέσμευσης, διανομής και απομάκρυνσής τους. Η κινητική των φαρμάκων αυτών εξαρτάται από την πρόσδεσή τους σε έναν βιολογικό στόχο (υποδοχέα). Η αλληλεπίδραση του φαρμάκου με το βιολογικό αυτό στόχο ακολουθεί κινητική που ορίζεται ως *Target Mediated Drug Disposition*. Ένα φάρμακο που ακολουθεί TMDD δεσμεύεται επιλεκτικά και με υψηλή συνάφεια από το βιολογικό υποδοχέα, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο φαρμάκου-υποδοχέα. Η δημιουργία του συμπλόκου επηρεάζει έντονα τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο σύστημα.

Στην κατηγορία των φαρμάκων που ακολουθούν TMDD κινητική ανήκουν τα μονοκλωνικά αντισώματα (*mAbs*), οι κυτοκίνες και ορισμένοι αυξητικοί παράγοντες, πρωτεΐνες σύντηξης, ορμόνες και μεταβολικοί παράγοντες. Στα πλαίσια της TMDD φαρμακοκινητικής, έχουν μελετηθεί κυρίως τα μονοκλωνικά αντισώματα [1, 2]. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μακρομορια που χαρακτηρίζονται από την ικανότητα πρόσδεσης μόνο σε συγκεκριμένα μόρια. Η δράση τους είναι δηλαδή στοχευμένη και ακριβής, καθιστώντας τα αποτελεσματικότερα από τα συμβατικά μικρομοριακά φάρμακα. Πρόκειται για αντισώματα που παράγονται εργαστηριακά (*in vitro*) από έναν μόνο τύπο κυττάρων. Χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων μπορεί να γίνει για τη θεραπεία νόσων όπως οι αυτοάνοσες παθήσεις, ενώ έρευνα γίνεται για τη συμβολή τους στην εύρεση θεραπείας του καρκίνου.

Πρώτος ο *Levy* ασχολήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 90' με τη μελέτη φαρμάκων αυτής της κινητικής και διατύπωσε για πρώτη φορά τον όρο *Target Mediated Drug Disposition* [3]. Η μοντελοποίηση τέτοιων φαρμάκων αποτέλεσε πεδίο έρευνας, με τους *Bauer et al.* να είναι οι πρώτοι που επιχειρήσαν τη σύνταξη μαθηματικού μοντέλου που να περιλαμβάνει φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα [4]. Θεωρείται ότι το πιο πρόσφατο πλαίσιο μοντελοποίησης για τη φαρμακοκινητική περιγραφή των TMDD φαρμάκων εισήγαγαν οι *Mager* και *Jusko* [5]. Πρόκειται για μαθηματικά μοντέλα που περιλαμβάνουν την εξέλιξη του φαρμάκου, του βιολογικού υποδοχέα και του σχηματιζόμενου συμπλόκου.

Το ζήτημα της απλοποίησης των TMDD μοντέλων τέθηκε επειδή υπάρχουν ελάχιστα πειραματικά αποτελέσματα, τα οποία θα μπορούσαν να αποτελέσουν τη βάση για τον καθορισμό των φαρμακοκινητικών σταθερών. Για το λόγο αυτό, η δυναμική των TMDD μοντέλων και η απλοποίησή τους έχει τελευταία μελετηθεί εκτενώς [1, 5–11]. Κατ' αρχάς, θεωρήθηκε ότι η συγκέντρωση του βιολογικού υποδοχέα είναι σταθερή. Όμως, αποδείχθηκε ότι μια τέτοια θεώρηση δε δίνει την πλήρη εικόνα της κινητικής ενός TMDD φαρμάκου και οδηγεί σε εσφαλμένα αποτελέσματα [9, 10, 12]. Στη συνέχεια μελετήθηκε το απλοποιημένο μοντέλο που προκύπτει από την ισορροπία μεταξύ των ρυθμών δημιουργίας και

αποσύνθεσης του συμπλόκου φαρμάκου-υποδοχέα στο χώρο του πλάσματος. Σύμφωνα με τους Mager & Krzyzanski, η ισορροπία αυτή θωρήθηκε ότι αναπτύσσεται αμέσως μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, θεωρώντας τη δημιουργία και αποσύνθεση του συμπλόκου φαρμάκου-υποδοχέα πολύ πιο γρήγορη από την απομάκρυνση του υποδοχέα [6]. Σύμφωνα με μετέπειτα μελέτες, διατυπώθηκε η άποψη ότι η ισορροπία αυτή λαμβάνει χώρα στην τελική φάση της εξέλιξης του συστήματος και είναι το αποτέλεσμα της προσέγγισης μόνιμης κατάστασης (*Quasi Steady State*) για το φάρμακο [10, 11]. Τελευταία, μελετήθηκε και η περίπτωση της QSSA για τον υποδοχέα [8] και για το σύμπλοκο φαρμάκου-υποδοχέα [1]. Η συστηματικοποίηση όλων αυτών των θεωριών επιχειρήθηκε πρόσφατα με τη χρήση της CSP για ένα απλό TMDD μοντέλο [13].

Η δυσκολία στην ανάλυση του πλήρους TMDD μοντέλου έγκειται στο ότι οι βιολογικές διεργασίες που περιλαμβάνονται σε αυτό χαρακτηρίζονται από διαφορετικές χρονοκλίμακες. Για παράδειγμα, είναι πλέον δεκτό ότι στην αρχή της εξέλιξης του φαινομένου, η διεργασία πρόσδεσης του φαρμάκου με το βιολογικό του στόχο είναι συνήθως σημαντικά ταχύτερη από τις διεργασίες δημιουργίας και απομάκρυνσης του συμπλόκου. Αργότερα όμως, η δυναμική αυτή αλλάζει και άλλες διεργασίες χαρακτηρίζονται από τις πιο γρήγορες χρονοκλίμακες.

Για συστήματα τέτοιας φύσης, η Θεωρία Ιδιαζουσών Διαταραχών (*Singular Perturbation Theory, SPT*) αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο, παρέχοντας (i) μια έγκυρη προσέγγιση της λύσης και (ii) ικανοποιητική φυσική κατανόηση της διεργασίας που μελετάται [14–17]. Η ανάλυση με τη μέθοδο αυτή γίνεται για συστήματα που χαρακτηρίζονται από πολλαπλές χρονοκλίμακες, των οποίων οι ταχύτερες χαρακτηρίζουν συνιστώσες του μοντέλου που τείνουν να οδηγήσουν το σύστημα σε ισορροπία (αποσβετικές χρονοκλίμακες). Η ανάλυση τέτοιων συστημάτων με την SPT εμφανίζει βασικές δυσκολίες καθώς απαιτείται η εύρεση της κατάλληλης αδιάστατης μορφής των εξισώσεων που διέπουν το σύστημα. Κάτι τέτοιο, δεδομένου ότι η λύση δεν είναι γνωστή, είναι ιδιαίτερα δύσκολο σε πολύπλοκα συστήματα και σε συστήματα όπου ο αριθμός των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων δεν είναι σταθερός.

Η γεωμετρική προσέγγιση της SPT, που εισήχθη κατά τη δεκαετία του 70' την έκανε πιο ελκυστική. Η *Γεωμετρική Θεωρία Ιδιαζουσών Διαταραχών (Geometric Singular Perturbation Theory, GSPT)* επικεντρώνεται στην ανάλυση της δυναμικής του συστήματος που χαρακτηρίζει τη "ροή" σε δομές λίγων σχετικά διαστάσεων που αναπτύσσονται στο χώρο των φάσεων, οι οποίες έλκουν τις γειτονικές τροχιές. Χαρακτηριστικό αυτής της συμπεριφοράς είναι το γεγονός ότι η μετάβαση σε αυτές τις δομές χαρακτηρίζεται από τις γρηγορές χρονοκλίμακες, ενώ η κίνηση πάνω σε αυτές χαρακτηρίζεται από τις αργές [18, 19]. Όμως, οι ερευνητές που εισήγαγαν την GSPT δεν πρότειναν συγκεκριμένες μεθόδους για την εύρεση αυτών των δομών και των αργών μοντέλων που περιγράφουν τη "ροή" πάνω σε αυτές. Τα εργαλεία αυτά προτάθηκαν αργότερα, στα τέλη της δεκαετίας του 80' και είχαν αλγοριθμικό χαρακτήρα, δεδομένης της αυξημένης πολυπλοκότητας των συστημάτων που ενδιέφεραν την επιστημονική κοινότητα.

Οι πιο δημοφιλείς από τις αλγοριθμικές μεθόδους που αναπτύχθηκαν είναι οι:

- *Computational Singular Perturbation (CSP)* [20–22]
- *Invariant Low Dimensional Method (ILDm)* [23]
- *Zero Derivative Principle (ZDP)* [24]
- *Invariant Equation (IE)* [25]
- *Tangential Stretching Rate method (TSR)* [26]

Αυτές οι αλγοριθμικές μέθοδοι αναπαράγουν ικανοποιητικά τα αποτελέσματα που δίνει η κλασική ανάλυση SPT [17, 27–29]. Η πιο επιτυχής από τις μεθόδους αυτές θεωρείται ότι είναι η CSP των *Lam & Goussis* καθώς (i) αναγνωρίζει τις δομές που αναπτύσσονται στο χώρο των φάσεων, (ii) κατασκευάζει το σχετικό απλοποιημένο μοντέλο, (iii) δίνει πληροφορίες απαραίτητες για τη φυσική κατανόηση του προβλήματος, μέσω των διαγνωστικών εργαλείων που περιλαμβάνει, (iv) χρησιμοποιεί μόνο τις πληροφορίες που παρέχονται από το μαθηματικό μοντέλο και (v) επιτρέπει την ακρίβεια ανώτερης τάξης των αποτελεσμάτων που παρέχει. Συγκριτικά, αναφέρεται ότι ο αλγόριθμος της Invariant Low Dimensional Method των *Mass & Pope* επιτυγχάνει μόνο τα σημεία (i), (ii) και (iv) [27]. Επίσης, η μέθοδος του Zero Derivative Principle των *Gear & Kevekidis* παρέχει μόνο τα σημεία (i) και (v) [28] και η μέθοδος Invariant Equation των *Fraser & Russel* μόνο τα (i) και (v) [29].

Ένας τομέας που αφομοίωσε έντονα αυτή τη μέθοδο ανάλυσης είναι αυτός της Βιολογίας. Τα περισσότερα συστήματα που περιγράφουν βιολογικές διεργασίες χαρακτηρίζονται από πολλαπλές χρονοκλίμακες και η ανάλυσή τους είναι αρκετά απαιτητική [30–34]. Η μέθοδος αυτή της ανάλυσης, ειδικά μετά την ανάπτυξη της GSPT, έδωσε νέες προοπτικές στη μελέτη τέτοιων συστημάτων [35–37]. Ιδιαίτερα, η υπολογιστική προσέγγιση που παρέχει ο αλγόριθμος της CSP έδωσε τη δυνατότητα να συλλεχθούν δεδομένα που δε θα μπορούσαν να γίνουν γνωστά πειραματικά, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες για τον τρόπο εξέλιξης και δράσης τους [38–40]. Πρόσφατα, η CSP συμπεριελήφθη στο πακέτο COPASI, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως από τους βιολόγους και περιλαμβάνει αλγορίθμους για την ανάλυση βιολογικών δυναμικών συστημάτων [41].

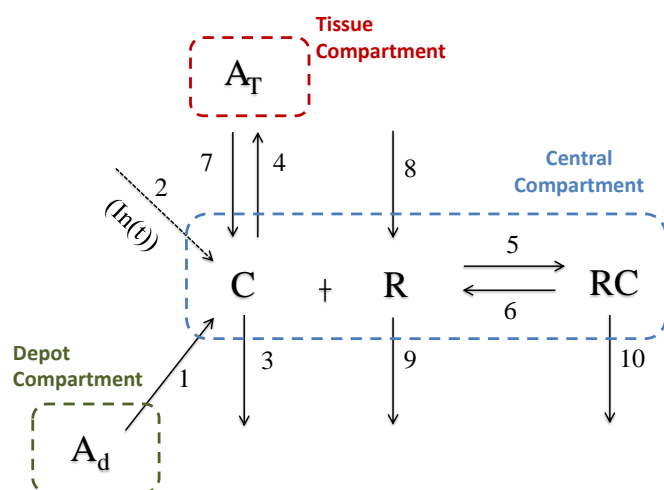
Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα μελετηθεί το πληρέστερο TMDD μοντέλο που υπάρχει στη βιβλιογραφία σήμερα, μέσω της Υπολογιστικής Μεθόδου Ιδιαζουσών Διαταραχών (CSP). Βασικός σκοπός αυτής της εργασίας είναι η αναγνώριση των συνιστωσών του μοντέλου που επηρεάζουν σημαντικά την εξέλιξη του συστήματος. Η σημασία της αναγνώρισης αυτών των συνιστωσών έγκειται στο γεγονός ότι με αυτό τον τρόπο χρησιμοποιούνται με τον πιο επωφελή τρόπο τα λιγιστά πειραματικά δεδομένα για τον καθορισμό της τιμής των παραμέτρων του μαθηματικού μοντέλου. Συγκεκριμένα, τα κεφάλαια που ακολουθούν περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- **Κεφάλαιο 2:** Παρουσιάζεται το μοντέλο του TMDD φαρμάκου, εξετάζεται η εξέλιξη των συγκεντρώσεων των μεταβλητών και γίνεται μία πρώτη αναγνώριση των δομών που αναπτύσσονται στο χώρο των φάσεων.
- **Κεφάλαιο 3:** Δίνεται μία συνοπτική παρουσίαση της Γεωμετρικής Θεωρίας Ιδιαζουσών Διαταραχών.
- **Κεφάλαιο 4:** Παρουσιάζεται η υπολογιστική μέθοδος CSP και τα αλγοριθμικά εργαλεία που απορρέουν από αυτήν.
- **Κεφάλαιο 5:** Δίνεται μία συνοπτική παρουσίαση των κριτηρίων για την εγκυρότητα των κλασικών προσεγγίσεων (Μερική Ισορροπία και Οιονεί Στατική Κατάσταση).
- **Κεφάλαιο 6:** Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης του φαρμακοκινητικού μοντέλου με τον αλγόριθμο CSP.
- **Κεφάλαιο 7:** Αναλύεται μια ιδιόμορφη συμπεριφορά που χαρακτηρίζει μια χρονική περίοδο της λύσης του συστήματος.
- **Κεφάλαιο 8:** Παρουσιάζονται τα γενικά συμπεράσματα.

## Κεφάλαιο 2

# Μοντέλο του TMDD φαρμάκου

Το πλαίσιο για τη μοντελοποίηση της δυναμικής των TMDD φαρμάκων που διατύπωσαν οι *Manger* και *Jusko* [5] περιλαμβάνει έναν αριθμό συνήθων διαφορικών εξισώσεων, οι οποίες περιγράφουν την εξέλιξη των συγκεντρώσεων του φαρμάκου, του βιολογικού υποδοχέα και του σύμπλοκου που σχηματίζεται από το φάρμακο και τον υποδοχέα. Πρόκειται για μοντέλα τριών “χώρων”: (i) του κεντρικού χώρου (*central compartment*), (ii) ενός χώρου “αποθήκευσης” (*depot compartment*) και (iii) του περιφερικού χώρου των ιστών (*tissue compartment*). Το μοντέλο αυτό δίνεται στο Σχήμα 2.1.



Σχήμα 2.1: Κινητική του TMDD φαρμάκου [6]

Το μαθηματικό μοντέλο αποτελείται από πέντε μη γραμμικές συνήθεις διαφορικές εξισώσεις:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} C_d \\ C \\ C_T \\ R \\ RC \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -r^1 \\ r^1 + r^2 - r^3 - r^4 - r^5 + r^6 + r^7 \\ r^4 - r^7 \\ -r^5 + r^6 + r^8 - r^9 \\ r^5 - r^6 - r^{10} \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

όπου  $C_d = A_d/V$ ,  $C_T = A_T/V$  και η σταθερά  $V$  δηλώνει το όγκο του κεντρικού χώρου. Οι μεταβλητές  $A_d$  και  $A_T$  (nmol) δηλώνουν την ποσότητα του φαρμάκου στο χώρο αποθήκευσης (depot) και στον ιστικό χώρο (tissue). Οι μεταβλητές  $C$  και  $R$  (nmol/L) δηλώνουν τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου και του υποδοχέα, αντίστοιχα, στον κεντρικό χώρο (πλάσμα του αίματος) και η μεταβλητή  $RC$  (nmol/L) δηλώνει τη συγκέντρωση του συμπλόκου

στον ίδιο χώρο. Σημειωτέον ότι πριν τη χορήγηση του φαρμάκου ο υποδοχέας αυτός δημιουργείται και απομακρύνεται μέσω της 8ης αντίδρασης (μηδενικής τάξης) και της 9ης αντίδρασης (πρώτης τάξης), με ρυθμό  $r^8 = k_{syn}$  και  $r^9 = k_{deg}R$  αντίστοιχα. Συνεπώς, στη μόνιμη κατάσταση η μεταβλητή  $R$  παίρνει την τιμή  $k_{syn}/k_{deg}$  ( $r^8 = r^9$ ). Το σύμβολο  $In(t)$  στο Σχ. 2.1 δηλώνει το ρυθμό χορήγησης φαρμάκου στον κεντρικό χώρο και εκφράζεται στην Εξ. 2.1 με τον ρυθμό  $r^2$ . Σύμφωνα με το Σχήμα 2.1, το μοντέλο περιλαμβάνει πέντε μεταβλητές και δέκα αντιδράσεις, των οποίων οι ρυθμοί παρατίθενται στον Πίνακα 2.1.

$r^1$	$r^2$	$r^3$	$r^4$	$r^5$	$r^6$	$r^7$	$r^8$	$r^9$	$r^{10}$
$k_a C_d$	$In(t)/V$	$k_{el}C$	$k_{pt}C$	$k_{on}C \cdot R$	$k_{off}RC$	$k_{tp}C_T$	$k_{syn}$	$k_{deg}R$	$k_{int}RC$

Πίνακας 2.1: Οι εκφράσεις των ρυθμών αντίδρασης του συστήματος.

Θα εξεταστούν 2 περιπτώσεις αρχικών συνθηκών που επιτρέπουν την εξέλιξη του συστήματος:

1. Ενδομυϊκή/υποδόρια χορήγηση φαρμάκου, δηλαδή  $A_d(0) = D_1$ ,  $C(0) = 0$ ,  $A_T(0) = 0$ ,  $R(0) = k_{syn}/k_{deg}$ ,  $RC(0) = 0$  και  $In(t) = 0$  για  $t \geq 0$ .
2. Ενδοφλέβια χορήγηση και απευθείας έγχυση για ορισμένο διάστημα του φαρμάκου στον κεντρικό χώρο, δηλαδή  $A_d(0) = 0$ ,  $C(0) = D_2$ ,  $A_T(0) = 0$ ,  $R(0) = k_{syn}/k_{deg}$ ,  $RC(0) = 0$  και  $In(t) = I_o$ , όπου  $I_o$  είναι μία μη μηδενική σταθερά για  $t \leq t_o$  και μηδέν για  $t_o < t$ . Δεδομένου του μονόδρομου χαρακτήρα της 1ης αντίδρασης, σε αυτή την περίπτωση η ποσότητα του φαρμάκου στο χώρο αποθήκευσης  $A_d$  είναι πάντα μηδενική.

Στη συνέχεια αυτές οι δύο περιπτώσεις θα αναφέρονται ως *Περίπτωση 1* και *Περίπτωση 2*, αντίστοιχα. Στην *Περίπτωση 1* το σύστημα ισορροπεί για  $t = 0$  όταν  $D_1 = 0$ , ενώ στην *Περίπτωση 2* το σύστημα ισορροπεί για  $t = 0$  όταν  $D_2 = 0$  και  $I_o = 0$ .

Στην *Περίπτωση 1* το φάρμακο βρίσκεται αρχικά στη μορφή  $A_d$  και εν συνεχεία μεταφέρεται στο πλάσμα του αίματος, μέσω της 1ης αντίδρασης με ρυθμό  $r^1 = k_a C_d$  ( $C_d = A_d/V$ ). Στην *Περίπτωση 2*  $A_d = 0$  σε όλη τη διάρκεια του φαινομένου.

Στην *Περίπτωση 2* το φάρμακο βρίσκεται αρχικά στη μορφή  $C$  και για ένα αρχικό διάστημα παρέχεται με ρυθμό  $In(t)$  στο πλάσμα του αίματος.

Από τον κεντρικό χώρο (πλάσμα), το φάρμακο  $C$  μπορεί να μεταφερθεί αμφίδρομα στον περιφερικό ιστικό χώρο μέσω της 4ης και 7ης αντίδρασης, με ρυθμούς  $r^4 = k_{pt}C$  και  $r^7 = k_{tp}C_T$  από και προς το χώρο των ιστών αντίστοιχα. Το φάρμακο στον κεντρικό χώρο (πλάσμα) απομακρύνεται επίσης και μέσω της 3ης αντίδρασης, με ρυθμό  $r^3 = k_{el}C$ . Όλοι οι ρυθμοί που αναφέρθηκαν μέχρι στιγμής είναι ρυθμοί κινητικής πρώτης τάξης.

Στον κεντρικό χώρο (πλάσμα), το φάρμακο  $C$  αντιδρά με τον υποδοχέα  $R$  και δημιουργείται το σύμπλοκο φαρμάκου-υποδοχέα  $RC$ , μέσω της 5ης αντίδρασης με ρυθμό  $r^5 = k_{on}C \cdot R$ . Η δράση αυτή εξελίσσεται και αμφίδρομα, μέσω της 6ης αντίδρασης, με ρυθμό  $r^6 = k_{off}RC$ . Το σύμπλοκο απομακρύνεται, με κινητική πρώτης τάξης, μέσω της μονόδρομης 10ης αντίδρασης με ρυθμό  $r^{10} = k_{int}RC$  [1, 9]. Σημειωτέον ότι η 5η αντίδραση είναι δεύτερης τάξης και είναι η μόνη που εισάγει μη-γραμμικότητα στο μαθηματικό μοντέλο στην Εξ. (2.1).

Στα πλαίσια του παρόντος φαρμακοκινητικού TMDD μοντέλου γίνονται οι εξής παραδοχές [2, 9]:

- Η πρόσδεση του φαρμάκου (C) με το στόχο του (R) στον κεντρικό χώρο (πλάσμα) είναι μια ένα προς ένα απλή διεργασία πρόσδεσης, απο την οποία δημιουργείται ένα μόνο είδος συμπλόκου (RC).
- Το φάρμακο (C) χαρακτηρίζεται απο υψηλή εκλεκτικότητα και δε συνδέεται με άλλα βιολογικά προϊόντα, εκτός απο το στόχο-υποδοχέα του (R).
- Η πρόσδεση του φαρμάκου (C) στο στόχο του (R) εξελίσσεται μόνο στον κεντρικό χώρο του συστήματος (πλάσμα του αίματος) και όχι στον περιφερικό χώρο.
- Η αμφίδρομη αντίδραση μεταξύ του φαρμάκου στον κεντρικό χώρο του πλάσματος (C) και του φαρμάκου στους ιστούς ( $C_T$ ), μέσω της 4ης και 7ης αντίδρασης, είναι 1ης τάξης.
- Ο υποδοχέας-στόχος (R) και το σύμπλοκο φαρμάκου-στόχου (RC) δε διαχέονται στον χώρο αποθήκευσης και ιστού.
- Κατά την αποβολή του συμπλόκου (RC) απο το χώρο του πλάσματος, μέσω της 10ης αντίδρασης, δεν πραγματοποιείται διάσπασή του σε φάρμακο (C) και υποδοχέα (R), δεν γίνεται δηλαδή αναγέννηση των ουσιών αυτών.
- Οι αντιδράσεις που συνδέονται με τη δημιουργία (8η) και την απομάκρυνση (9η) του στόχου (R), είναι 0ης και 1ης τάξης αντίστοιχα, δηλαδή δεν εξαρτώνται απο τη συγκέντρωση του φαρμάκου (C).

Οι τιμές των παραμέτρων στις εκφράσεις των ρυθμών αντίδρασης του μοντέλου στην Εξ. (2.1) παρατίθενται στον Πίνακα 2.2.

	$k_a$	$k_{pt}$	$k_{tp}$	$k_{el}$	$k_{deg}$	$k_{sym}$	$k_{on}$	$k_{off}$	$k_{int}$	$V$	$In(t)$	$D_1$	$D_2$
1	0.2	0.1	0.1	0.05	0.4166	0.04166	0.5	0.1	1	1	0	100	0
2	0.2	0.1	0.1	0.05	0.4166	0.04166	0.5	0.1	1	1	$1 (t \leq 1hr)$ $0 (t > 1hr)$	0	100
Μονάδες	$hr^{-1}$	$hr^{-1}$	$hr^{-1}$	$hr^{-1}$	$hr^{-1}$	$\frac{nmol}{L \cdot hr}$	$\frac{L}{nmol \cdot hr}$	$hr^{-1}$	$hr^{-1}$	$L$	$\frac{nmol}{hr}$	$nmol$	$nmol$

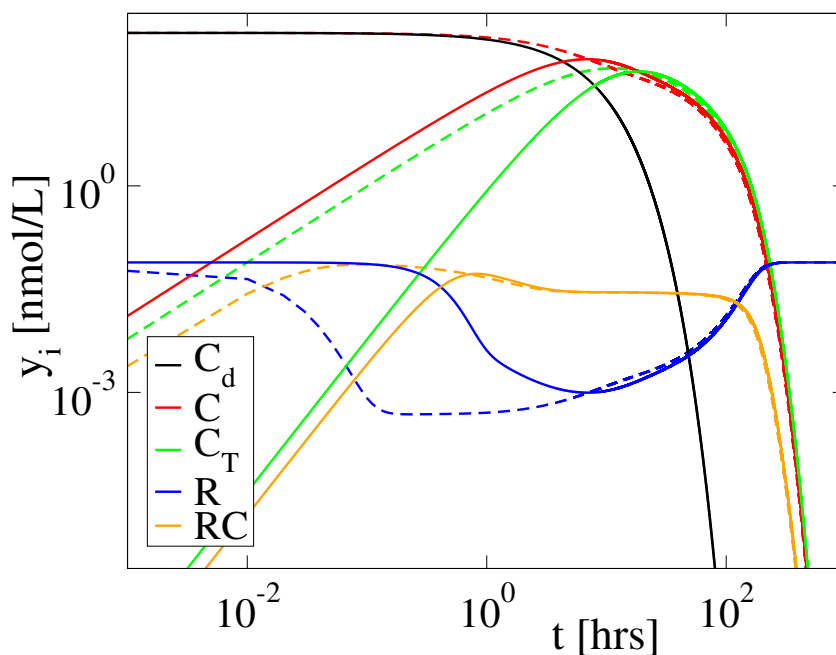
Πίνακας 2.2: Τιμές παραμέτρων για τις Περιπτώσεις 1 και 2 [1].

Η χρονική μεταβολή των συγκεντρώσεων  $C_d$ ,  $C$ ,  $C_T$ ,  $R$  και  $RC$  παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.2 για τις Περιπτώσεις 1 και 2. Με συνεχόμενη καμπύλη δηλώνονται οι μεταβλητές για την Περίπτωση 1 και με διακεκομμένη καμπύλη δηλώνονται οι μεταβλητές για την Περίπτωση 2.

Σύμφωνα με το Σχήμα 2.2, η περίοδος εξέλιξης του συστήματος μπορεί να διαιρεθεί σε δύο φάσεις:

1. Στη πρώτη φάση η εξέλιξη των συγκεντρώσεων εξαρτάται από τις αρχικές συνθήκες. Και στις δύο περιπτώσεις παράγονται με σταθερό εκθετικό ρυθμό φάρμακο στον ιστό ( $C_T$ ) και σύμπλοκο στο πλάσμα (RC). Αντίθετα, στην Περίπτωση 1 (όπου  $C(0) = 0$ ) παράγεται το φάρμακο στο πλάσμα (C), ενώ στην Περίπτωση 2 (όπου  $C(0) > 0$ ) καταναλώνεται. Συνεπώς, στην Περίπτωση 1 ο ρυθμός με τον οποίον καταναλώνεται ο υποδοχέας (R) είναι αρχικά αμελητέος και αυξάνει με το χρόνο, λόγω αύξησης του C, ενώ στην Περίπτωση 2 η κατανάλωση του R αρχίζει πολύ πιο γρήγορα λόγω της παρουσίας του φαρμάκου (C) στο πλάσμα από την αρχή του φαινομένου.



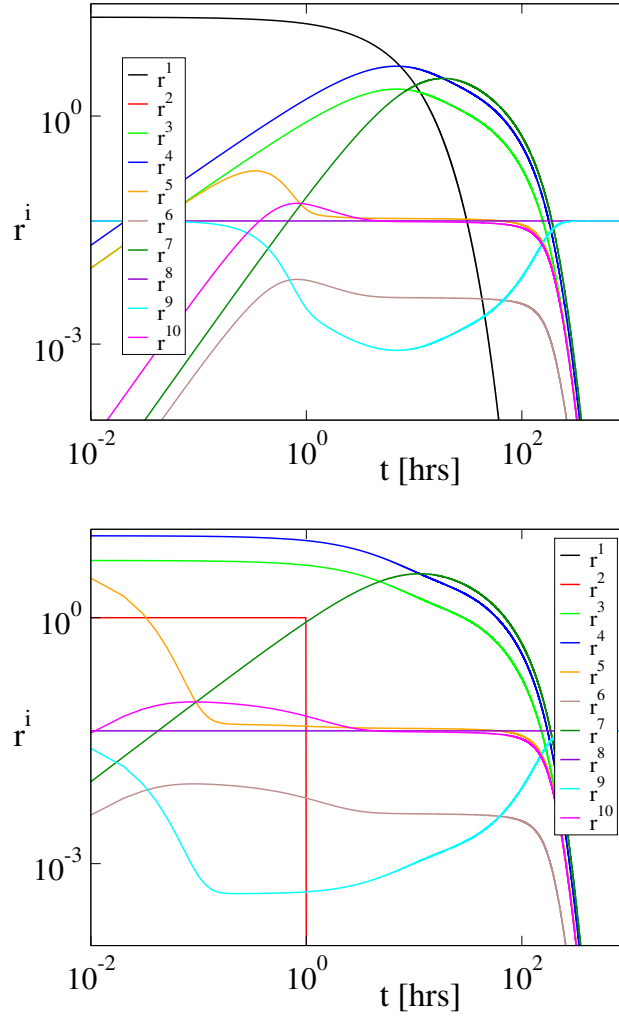


Σχήμα 2.2: Εξέλιξη της συγκέντρωσης των μεταβλητών του συστήματος συναρτήσει του χρόνου. Με συνεχόμενη γραμμή δίνεται η εξέλιξη των συγκεντρώσεων μετά απο ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγηση του φαρμάκου (Περίπτωση 1) και με διακεκομμένη οι συγκεντρώσεις μετά απο ενδοφλέβια χορήγηση (Περίπτωση 2).

2. Στη δεύτερη φάση η εξέλιξη των συγκεντρώσεων είναι ανεξάρτητη των αρχικών συνθηκών. Συγκεκριμένα, οι τέσσερις μεταβλητές  $C$ ,  $C_T$ ,  $R$  και  $RC$  στις δύο περιπτώσεις συγκλίνουν, ενώ η πέμπτη μεταβλητή  $C_d$  λαμβάνει εκθετικά μικρές τιμές στην Περίπτωση 1 (όπου  $C_d(0) > 0$ ) και μηδενικές στη Περίπτωση 2 (όπου  $C_d(0) = C_d(t) = 0$ ). Στο τέλος της φάσης αυτής, οι τιμές των  $C$ ,  $C_T$  και  $RC$  τείνουν στο μηδέν, ενώ η  $R$  επανέρχεται στην αρχική τιμή της.

Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί ότι στο τέλος της πρώτης φάσης και στην αρχή της δεύτερης φάσης η τιμή της συγκέντρωσης του συμπλόκου  $RC$  σταθεροποιείται σε ένα συγκεκριμένο εύρος τιμών και στις δύο περιπτώσεις. Αυτή η συμπεριφορά είναι ιδιαίτερα σημαντική, δεδομένου ότι στην περίοδο αυτή εκδηλώνεται η δράση του φαρμάκου. Λόγω των διαφορετικών αρχικών συνθηκών (κυρίως λόγω της τιμής  $C(0)$ ), η περίοδος αυτή εμφανίζεται αρκετά νωρίτερα στην Περίπτωση 2, ενώ τελειώνει την ίδια χρονική στιγμή και στις δύο περιπτώσεις.

Στο Σχήμα 2.3 παρουσιάζεται η χρονική εξέλιξη των ρυθμών των δέκα αντιδράσεων ( $r^1, \dots, r^{10}$ ) για τις δύο περιπτώσεις. Στην Περίπτωση 1 η μεγαλύτερη δραστηριότητα εκδηλώνεται αρχικά από την 1η αντίδραση, δηλαδή την εισαγωγή του φαρμάκου στον κεντρικό χώρο (πλάσμα). Ακολουθεί η 4η αντίδραση, η οποία δηλώνει τη μεταφορά του φαρμάκου στο χώρο των ιστών, και αμέσως μετά ακολουθούν οι αντιδράσεις 3 και 5, οι οποίες δηλώνουν την απομάκρυνση του φαρμάκου και τη δημιουργία του συμπλόκου. Οι ρυθμοί των τριών αυτών αντιδράσεων είναι ανάλογοι της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα ( $C$ ), συνεπώς η δράση τους αρχικά αυξάνεται με το χρόνο. Λόγω των συγκεκριμένων αρχικών συνθηκών ( $R(0) = k_{syn}/k_{deg}$ ), οι ρυθμοί των αντιδράσεων 8 και 9, οι οποίες δηλώνουν την παραγωγή και απομάκρυνση του υποδοχέα από το πλάσμα, είναι αρχικά ίσοι. Στη συνέχεια, το διάστημα που η συγκέντρωση του συμπλόκου  $RC$  παραμένει περίπου σταθερή, ο ρυθμός απομάκρυνσης  $r^9$  υποχωρεί. Τελικά, όταν η λύση πλησιάζει το σταθερό σημείο



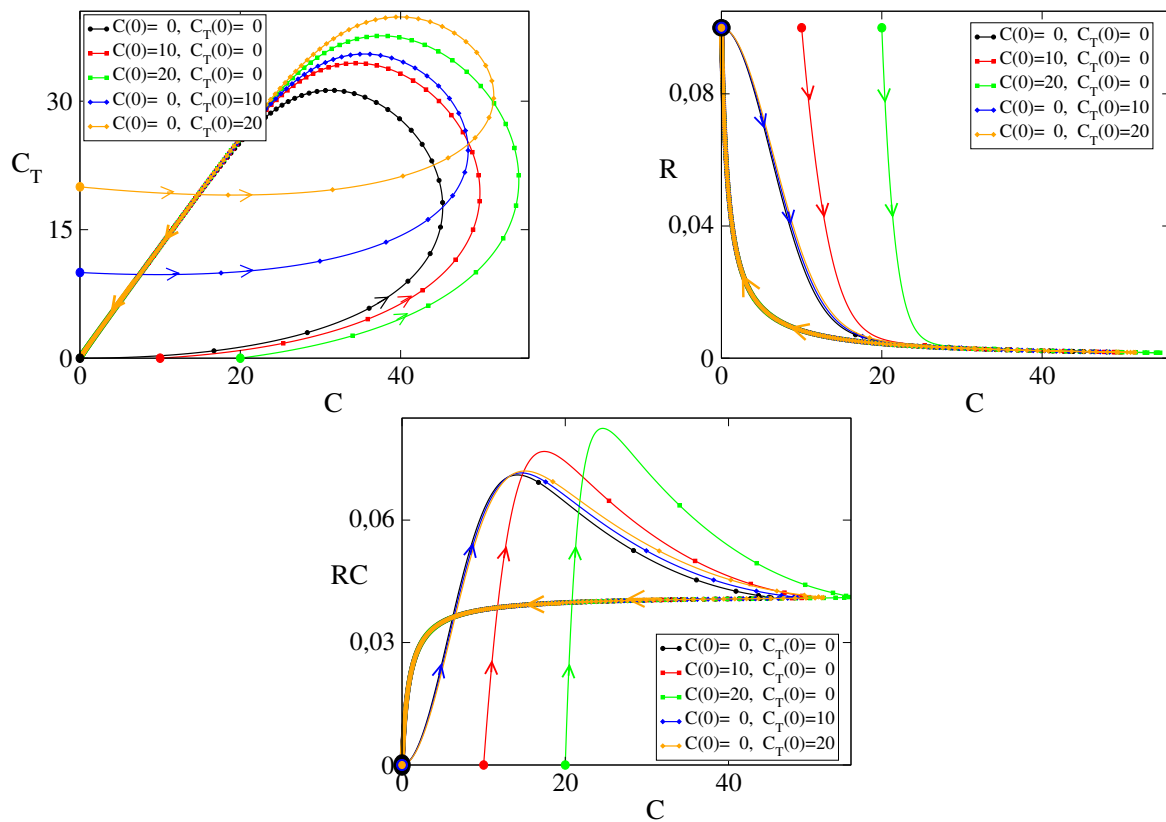
Σχήμα 2.3: Η χρονική εξέλιξη των ρυθμών των δέκα αντιδράσεων,  $r^1, \dots, r^{10}$ , για την Περίπτωση 1 (πάνω) και την Περίπτωση 2 (κάτω).

(fixed point), ο ρυθμός απομάκρυνσης  $r^9$  γίνεται ίσος με το ρυθμό παραγωγής  $r^8$ . Το ίδιο διάστημα, το Σχήμα 2.3 δείχνει ότι οι ρυθμοί παραγωγής του συμπλόκου στο πλάσμα και απομάκρυνσης του από αυτό είναι ίσοι ( $r^5 \approx r^{10}$ ).

Η παρουσία του φαρμάκου στο πλάσμα στην αρχή του φαινομένου ( $C(0) > 0$ ) στην Περίπτωση 2, επιτρέπει την αρχική εκδήλωση έντονης δραστηριότητας από όλες τις αντιδράσεις που έχουν το φάρμακο ως αντιδρών (3η, 4η και 5η). Επίσης, έντονη δραστηριότητα παρουσιάζει αρχικά και η 2η αντίδραση, η οποία δηλώνει την παροχή φαρμάκου στον πλάσμα ( $I_o > 0$ ) για περιορισμένη διάρκεια ( $0 < t < t_o$ ). Οι συμπεριφορές της 8ης και 9ης αντίδρασης (που αφορούν την παρουσία του υποδοχέα στο πλάσμα) και της 5ης και 10ης αντίδρασης (που αφορούν τη σταθερή σχετικά συγκέντρωση του συμπλόκου) που εμφανίστηκαν στην Περίπτωση 1, εμφανίζονται και στην Περίπτωση 2.

Στα διαγράμματα του Σχήματος 2.4 αποτυπώνεται η προβολή πέντε τροχιών στα επίπεδα του χώρου των φάσεων  $C_T - C$ ,  $R - C$  και  $RC - C$ . Η κάθε μία από τις πέντε τροχιές αντιστοιχεί σε διαφορετικές τιμές των  $C_T(0)$  και  $C(0)$ . Η αρχή κάθε τροχιάς δηλώνεται με ένα μεγάλο σχετικά κύκλο ενώ η κατεύθυνσή τους δηλώνεται με βέλος. Η απόσταση μεταξύ των μικρών κύκλων πάνω στις τροχιές υποδηλώνει ίδια χρονικά διαστήματα. Συνεπώς, στις περιοχές όπου οι κύκλοι αυτοί είναι αραιοί υπάρχουν μεγάλες μεταβολές στις

τιμές των μεταβλητών (άρα, η δυναμική χαρακτηρίζεται από γρήγορες χρονοκλίμακες), ενώ στις περιοχές που οι κύκλοι είναι πυκνοί υπάρχουν μικρές μεταβολές (άρα, η δυναμική χαρακτηρίζεται από αργές χρονοκλίμακες).



Σχήμα 2.4: Η εξέλιξη των μεταβλητών  $C_T$ ,  $R$ ,  $RC$  ως συνάρτηση της μεταβλητής  $C$ , για διαφορετικές αρχικές τιμές των  $C$  και  $C_T$ .

Και στις τρεις προβολές του Σχήματος 2.4 παρατηρείται ότι στην αρχή υπάρχουν μεγάλες μεταβολές στις τιμές των μεταβλητών. Η μεγαλύτερη μεταβολή παρατηρείται στην τιμή της  $R$ , ενώ μικρότερες μεταβολές παρατηρούνται διαδοχικά στις τιμές της  $RC$ , της  $C$  και τέλος της  $C_T$ . Με τη πάροδο του χρόνου, οι μεταβολές αυτές μειώνονται και ελαχιστοποιούνται όταν και οι πέντε τροχιές συγκλίνουν. Ακριβώς ίδια συμπεριφορά παρατηρείται και στις προβολές των τροχιών αυτών στα υπόλοιπα επίπεδα του 5-διάστατου χώρου των φάσεων.

Η συμπεριφορά που αποτυπώνεται στο Σχήμα 2.4 δηλώνει ότι (i) στο χώρο των φάσεων αναπτύσσονται επιφάνειες λίγων σχετικά διαστάσεων, (ii) οι γειτονικές τροχιές κατευθύνονται προς αυτές με μεγάλη ταχύτητα και (iii) όταν πλησιάσουν αρκετά οι τροχιές παραμένουν κοντά σε αυτές και κινούνται με σχετικά μικρή ταχύτητα. Η συμπεριφορά αυτή δηλώνει την ύπαρξη γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων στην δυναμική του συστήματος της Εξ. (2.1). Η δυναμική αυτή θα αναλυθεί στη συνέχεια με την αλγοριθμική μέθοδο CSP.

## Κεφάλαιο 3

# Η Γεωμετρική Θεωρία Ιδιαζουσών Διαταραχών (GSPT)

### 3.1 Εισαγωγή

Η Γεωμετρική Θεωρία Ιδιαζουσών Διαταραχών (GSPT) αποτελεί τη γεωμετρική προέκταση της Θεωρίας Ιδιαζουσών Διαταραχών (SPT) και επικεντρώνεται στις δομές που αναπτύσσονται στο χώρο των φάσεων (π.χ., μια αναλοιώτη πολλαπλότητα) και στη δυναμική που χαρακτηρίζει την κίνηση πάνω στις επιφάνειες αυτές (π.χ., ο γρήγορος και ο αργός υπόχωρος στον εφαπτόμενο χώρο (tangent space)) [19]. Η γεωμετρική προσέγγιση θεμελιώθηκε κατά τη δεκαετία του 1970, μέσω του έργου κυρίως των *Takens, Hirsch et al.* [42] και του *Fenichel* [18].

Όπως και με την SPT, τα συστήματα που μελετώνται με την GSPT χαρακτηρίζονται από (i) γρήγορες χρονοκλίμακες των οποίων ο χαρακτήρας είναι αποσβετικός (δηλαδή οι συνιστώσες του μαθηματικού μοντέλου που χαρακτηρίζονται από αυτές τείνουν να οδηγήσουν το σύστημα σε ισοροπία) και (ii) αργές χρονοκλίμακες των οποίων ο χαρακτήρας μπορεί να είναι αποσβετικός ή εκρηκτικός. Σύμφωνα με τη GSPT, οι γρήγορες χρονοκλίμακες χαρακτηρίζουν τη μετάπτωση της λύσης σε μία επιφάνεια λίγων σχετικά διαστάσεων, που αναπτύσσεται στο χώρο των φάσεων. Καθώς η λύση πλησιάζει αρκετά κοντά στην επιφάνεια αυτή, οι γρήγορες χρονοκλίμακες εξαντλούνται (*exhausted timescale*). Έτσι, η “ροή” της λύσης επί αυτής της επιφάνειας χαρακτηρίζεται πλέον από τις γρηγορότερες από τις αργές χρονοκλίμακες του συστήματος.

### 3.2 Αυτόνομα Συστήματα Διαφορικών Εξισώσεων και GSPT

Έστω ένα αυτόνομο σύστημα συνήθων διαφορικών εξισώσεων της μορφής:

$$\dot{\mathbf{z}} = \mathbf{h}(\mathbf{z}, \epsilon) \quad (3.1)$$

με  $0 < \epsilon \ll 1$ ,  $\mathbf{z} \in \mathbb{R}^N$  και  $\mathbf{h} : \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^N$  ένα μη γραμμικό διανυσματικό πεδίο. Για ορισμένα συστήματα αυτής της μορφής, το σύστημα της Εξ. (3.1) μπορεί να γραφεί στην κανονική μορφή *Tikhonov*, δηλαδή:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \epsilon) \quad \dot{\mathbf{y}} = \epsilon \mathbf{g}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \epsilon) \quad (3.2)$$

όπου  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^M$  δηλώνει τις γρήγορες μεταβλητές,  $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{N-M}$  δηλώνει τις αργές μεταβλητές και  $\mathbf{f}$  και  $\mathbf{g}$  είναι λεία διανυσματικά πεδία. Οι μεταβλητές  $\dot{\mathbf{z}}$ ,  $\dot{\mathbf{x}}$  και  $\dot{\mathbf{y}}$  εκφράζουν την παράγωγο των μεγεθών  $\mathbf{z}$ ,  $\mathbf{x}$  και  $\mathbf{y}$  ως προς το χρόνο  $t$ . Το σύστημα της Εξ. (3.2) ονομάζεται

γρήγορο γιατί στην οριακή περίπτωση όπου  $\epsilon \rightarrow 0$  το σύστημα απλοποιείται στη μορφή:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, 0) \quad \dot{\mathbf{y}} = \mathbf{0} \quad (3.3)$$

Σε αυτή τη μορφή, το σύστημα επιτρέπει την εξέλιξη των γρήγορων μεταβλητών, ενώ διατηρεί τις αργές μεταβλητές στις αρχικές τιμές τους.

Το σύστημα της Εξ. (3.2) μπορεί να εκφραστεί στην αργή μορφή του, με την εισαγωγή της ανεξάρτητης μεταβλητής  $\tau = \epsilon t$ :

$$\epsilon \mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \epsilon) \quad \mathbf{y}' = \mathbf{g}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \epsilon) \quad (3.4)$$

Τώρα οι μεταβλητές  $\mathbf{x}'$  και  $\mathbf{y}'$  εκφράζουν τις παραγώγους ως προς τη νέα ανεξάρτητη μεταβλητή  $\tau$ , που μπορεί να χαρακτηριστεί και ως αργός χρόνος. Εξετάζοντας πάλι την οριακή περίπτωση όπου  $\epsilon \rightarrow 0$  το σύστημα απλοποιείται στη μορφή:

$$\mathbf{0} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, 0) \quad \mathbf{y}' = \mathbf{g}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, 0) \quad (3.5)$$

Σε αυτή τη μορφή, το σύστημα επιτρέπει την εξέλιξη των αργών μεταβλητών, ενώ παράλληλα επιτρέπει και την εξέλιξη των γρήγορων μεταβλητών στα πλαίσια της παραδοχής ότι η επιροή του όρου  $\mathbf{x}'$  είναι αμελητέα.

Όπως φαίνεται από τις οριακές περιπτώσεις στα συστήματα των Εξ. (3.3) και (3.5), η παράμετρος μικρής τιμής  $\epsilon$  είναι αυτή που προσδίδει τον ιδιάζοντα χαρακτήρα (*singular character*), καθώς όταν  $\epsilon = 0$  καταλήγουμε σε ένα σύστημα με λιγότερους βαθμούς ελευθερίας, σε σχέση με το αρχικό σύστημα της Εξ. (3.1).

Ειδικότερα, η οριακή περίπτωση του αργού συστήματος της Εξ. (3.5), καταλήγει σε ένα νέο σύστημα που αποτελείται από  $M$  αλγεβρικές εξισώσεις και  $N-M$  διαφορικές. Δηλαδή, το σύστημα έχει μικρότερο αριθμό διαφορικών εξισώσεων κατά  $M$ , οπότε και καλείται *μειωμένο αργό σύστημα*. Οι  $M$  αλγεβρικές εξισώσεις ορίζουν την επιφάνεια  $M_0 \subseteq \mathbb{R}^N$ , στην οποία δεσμεύεται να εξελιχθεί το δυναμικό σύστημα σύμφωνα με την εξίσωση  $\mathbf{y}' = \mathbf{g}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, 0)$ . Μέσω της GSPT αποδεικνύεται ότι για  $\epsilon \neq 0$  αλλά πολύ μικρό, υπάρχει πολλαπλότητα  $M_\epsilon$  επί της οποίας εξελίσσεται το σύστημα. Η πολλαπλότητα αυτή είναι κατά  $\mathcal{O}(\epsilon)$  κοντά στη  $M_0$ . Αυτό ισχύει για πολλαπλότητες  $M_0$  για τις οποίες οι ιδιοτιμές του πίνακα  $\partial \mathbf{f} / \partial \mathbf{x}$  είναι ομοιόμορφα φραγμένες, μακριά από τον άξονα των φανταστικών αριθμών και με αρνητικό πραγματικό μέρος [18]. Αν ικανοποιείται η απαίτηση αυτή, τότε υπάρχει πολλαπλότητα  $M_\epsilon$  που είναι γνωστή με τον όρο *Αργή Αναλοιώγη Πολλαπλότητα* (Slow Invariant Manifold-SIM).

## Κεφάλαιο 4

# Η Υπολογιστική Μέθοδος Ιδιαζουσών Διαταραχών (CSP)

### 4.1 Εισαγωγή

Τα αυξανόμενης πολυπλοκότητας μαθηματικά μοντέλα πολλαπλών κλιμάκων που έχουν αναπτυχθεί για συστήματα διαφόρων επιστημονικών κλάδων, όπως είναι η βιολογία και η φαρμακευτική, απαιτούν αλγοριθμικές μεθόδους ανάλυσης προκειμένου να μελετηθούν οι διεργασίες που διέπουν την λειτουργία τους. Οι μέθοδοι αυτοί στοχεύουν κυρίως στην απλοποίηση ή ακόμα και τη μείωση των διαστάσεων αυτών των μοντέλων. Μέσω της αλγοριθμικής επεξεργασίας και απλοποίησης τους γίνεται δυνατή η αναγνώριση των διεργασιών που επηρεάζουν σημαντικά τον τρόπο που μεταβάλλεται το σύστημα, για μεγάλα χρονικά διαστήματα της εξέλιξής τους. Πρόκειται για διεργασίες του μοντέλου που επιδρούν σημαντικά είτε στη δημιουργία της SIM, είτε στην κίνηση του συστήματος πάνω στη SIM, είτε και στα δύο.

Η ανάλυση θα βασιστεί στην αλγοριθμική μέθοδο *Computational Singular Perturbation (CSP)*, η οποία αναπτύχθηκε από τους *Lam & Goussis* για τη μελέτη αντιδρώντων ροών [20, 22, 43].

Ο αλγόριθμος της CSP βρίσκει εφαρμογή και σε βιολογικά μοντέλα, λόγω των πολλαπλών χρονικλιμάκων που αναπτύσσονται στη δυναμική τους [39, 44]. Η αλγοριθμική μέθοδος της CSP επιτυγχάνει την κατασκευή των αλγεβρικών εξισώσεων που περιγράφουν την SIM και του αργού μοντέλου που περιγράφει τη κίνηση πάνω στη SIM. Χαρακτηριστικά αυτής της μεθόδου ανάλυσης είναι (i) ο αυτοματοποιημένος της χαρακτήρας, (ii) η επαναληπτική αύξηση της ακρίβειας, (iii) η βελτίωση της ευστάθειας του απλοποιημένου συστήματος [45], [21] αλλά και (iv) οι πληροφορίες που παρέχει μέσω των διαγνωστικών εργαλείων της για την επιρροή στην εξέλιξη του συστήματος των διαφόρων συνιστωσών του μοντέλου.

### 4.2 Μαθηματικό Υπόβαθρο

Έστω ένα μαθηματικό μοντέλο διαστάσεων  $N$ , σαν αυτό που περιλαμβάνει την κινητική ενός TMDD φαρμάκου στην Εξ. 2.1. Στο μοντέλο αυτό περιλαμβάνονται  $2K$  αντιδράσεις, από τις οποίες οι πρώτες  $K$  είναι οι προς τα εμπρός αντιδράσεις, ενώ οι αντιδράσεις από  $K+1$  έως  $2K$  είναι οι αμφίδρομες τους. Το μοντέλο αυτό μπορεί να γραφεί στην γενική

μορφή:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) = \mathbf{s}_1 r^1(\mathbf{y}) + \mathbf{s}_2 r^2(\mathbf{y}) + \dots + \mathbf{s}_{2K} r^{2K}(\mathbf{y}) \quad (4.1)$$

όπου  $\mathbf{y}$  το διάνυσμα  $N$ -διαστάσεων των μεταβλητών,  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  το μη γραμμικό διανυσματικό πεδίο,  $\mathbf{s}_k$  το σταθερό στοιχειομετρικό διάνυσμα διαστάσεων  $N$  της  $k$  αντίδρασης του συστήματος και  $r^k(\mathbf{y})$  ο ρυθμός αυτής (για  $k = 1, \dots, 2K$ ). Η Ιακωβιανή  $\mathbf{J}(\mathbf{y})$  του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$\mathbf{J}(\mathbf{y}) = \frac{\partial \mathbf{g}(\mathbf{y})}{\partial \mathbf{y}} = \mathbf{J}_1(\mathbf{y}) + \dots + \mathbf{J}_{2K}(\mathbf{y}) \quad (4.2)$$

όπου  $\mathbf{J}_k(\mathbf{y})$  είναι ο δυαδικός που ορίζεται από τη σχέση  $\mathbf{J}_k(\mathbf{y}) = \mathbf{s}_k \nabla r^k(\mathbf{y})$ .

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η CSP ανάλυση εφαρμόζεται σε συστήματα που χαρακτηρίζονται από πολλαπλές χρονοκλίμακες. Οι χρονοκλίμακες σε ένα σύστημα σαν το (4.1) προσεγγίζονται από τη σχέση  $\tau_n = |\lambda_n|^{-1}$  ( $n = 1, \dots, N$ ), με  $\lambda_n$  την  $n$ -στή ιδιοτιμή της Ιακωβιανής του συστήματος. Η ιδιοτιμή αυτή ορίζεται ως  $\lambda_n = \mathbf{q}^n \cdot \mathbf{J} \cdot \mathbf{p}_n$ , όπου  $\mathbf{p}_n$  και  $\mathbf{q}^n$  είναι το δεξί (στήλη) και αριστερό (γραμμή), αντίστοιχα, ιδιοδιάνυσμα της Ιακωβιανής.

Όταν οι  $M$  γρήγορες χρονοκλίμακες παράγονται από διεργασίες που τείνουν να οδηγήσουν το σύστημα σε ισορροπία (χρονοκλίμακες αποσβετικής φύσεως), τότε αυτές εξαντλούνται γρήγορα (δηλαδή, παύουν να χαρακτηρίζουν τη δυναμική του συστήματος). Στη περίπτωση αυτή, η γρηγορότερη από τις αργές χρονοκλίμακες αποτελεί την χαρακτηριστική χρονοκλίμακα για την εξέλιξη του συστήματος. Το χάσμα μεταξύ της πιο αργής από τις γρήγορες χρονοκλίμακες ( $\tau_M$ ) και της γρηγορότερης από τις αργές ( $\tau_{M+1}$ ) είναι ενδεικτικό για το διαχωρισμό της γρήγορης και αργής δυναμικής του συστήματος. Η επιτυχία του αλγορίθμου της CSP οφείλεται στην ύπαρξη χάσματος μεταξύ της γρήγορης και της χαρακτηριστικής χρονοκλίμακας του συστήματος. Το χάσμα χρονοκλιμάκων (*timescale gap*) προσεγγίζεται από το κλάσμα:

$$\epsilon = \frac{\tau_M}{\tau_{M+1}} \quad (4.3)$$

όπου εξ ορισμού  $\epsilon < 1$ . Η παράμετρος  $\epsilon$  αποτελεί μέτρο της δυσκαμψίας του συστήματος, με μικρές τιμές της να σηματοδοτούν ένα δύσκαμπτο σύστημα.

Έστω ότι για τη δυναμική του συστήματος (4.1), οι  $M$  γρηγορότερες χρονοκλίμακες είναι αποσβετικής φύσεως και πολύ πιο γρήγορες από αυτήν που είναι χαρακτηριστική για την εξέλιξή του. Σύμφωνα με την GSPT στην περίπτωση αυτή οι  $M$  χρονοκλίμακες χαρακτηρίζουν τη γρήγορη μετάβαση της λύσης στην SIM, οι διαστάσεις της οποίας είναι  $N-M$  [18, 19]. Η λύση πλησιάζει ασυμπτωτικά την SIM και κινείται σε αυτήν σύμφωνα με τις αργές χρονοκλίμακες. Το μοντέλο που περιγράφει την κίνηση πάνω στην SIM είναι απλοποιημένο, καθώς είναι πλήρως απαλλαγμένο από την επίδραση των γρηγορών χρονοκλιμάκων. Το αργό αυτό μοντέλο μπορεί να κατασκευαστεί αναλύοντας το διανυσματικό πεδίο  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  σε μία γρήγορη και μία αργή συνιστώσα:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{a}_r \mathbf{f}^r + \mathbf{a}_s \mathbf{f}^s \quad (4.4)$$

όπου ο πίνακας  $\mathbf{a}_r$  διαστάσεων  $N \times M$  αποτελείται από  $M$  διανύσματα-στήλες  $\mathbf{a}_m$  ( $m = 1, \dots, M$ ) διαστάσεων  $N \times 1$  τα οποία αποτελούν τη βάση του γρήγορου υπόχωρου του εφαπτόμενου πεδίου (tangent space), στον οποίο ενεργούν μόνο οι γρήγορες χρονοκλίμακες  $\tau_m$  ( $m = 1, \dots, M$ ):

$$\mathbf{a}_r = [\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_M] \quad (4.5)$$

Αντίστοιχα, ο πίνακας  $\mathbf{a}_s$  διαστάσεων  $N \times (N-M)$  αποτελείται από  $N-M$  διανύσματα-στήλες  $\mathbf{a}_m$  ( $m = M+1, \dots, N$ ) διαστάσεων  $N \times 1$  που αποτελούν τη βάση του αργού υπόχωρου του εφαπτόμενου πεδίου (tangent space), στον οποίο ενεργούν μόνο οι αργές χρονοκλίμακες  $\tau_m$  ( $m = M+1, \dots, N$ ):

$$\mathbf{a}_s = [\mathbf{a}_{M+1}, \dots, \mathbf{a}_N] \quad (4.6)$$

Τα  $\mathbf{f}^r$  και  $\mathbf{f}^s$  είναι τα εύρη (amplitudes) της CSP και αποτελούν προβολές του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  στις  $M$  γρήγορες και  $N-M$  αργές διευθύνσεις:

$$\mathbf{f}^r = \begin{bmatrix} f^1 \\ \vdots \\ f^M \end{bmatrix} \quad \mathbf{f}^s = \begin{bmatrix} f^{M+1} \\ \vdots \\ f^N \end{bmatrix} \quad (4.7)$$

όπου:

$$\mathbf{f}^r = \mathbf{b}^r \mathbf{g} \quad \mathbf{f}^s = \mathbf{b}^s \mathbf{g} \quad (4.8)$$

και  $\mathbf{b}^r$  και  $\mathbf{b}^s$  είναι πίνακες διαστάσεων  $N \times M$  και  $N \times (N-M)$ , αντίστοιχα, αποτελούμενοι από διανύσματα-γραμμές διαστάσεων  $1 \times N$ :

$$\mathbf{b}^r = \begin{bmatrix} \mathbf{b}^1 \\ \vdots \\ \mathbf{b}^M \end{bmatrix} \quad \mathbf{b}^s = \begin{bmatrix} \mathbf{b}^{M+1} \\ \vdots \\ \mathbf{b}^N \end{bmatrix} \quad (4.9)$$

Λόγω της ορθογωνιότητας, ικανοποιούνται οι εξής σχέσεις:

$$\mathbf{a}_r \mathbf{b}^r + \mathbf{a}_s \mathbf{b}^s = \mathbf{I}_N^N \quad \mathbf{a}_s \mathbf{b}^s = \mathbf{I}_s^s \quad \mathbf{a}_r \mathbf{b}^r = \mathbf{I}_r^r \quad (4.10)$$

όπου  $\mathbf{I}_N^N$ ,  $\mathbf{I}_r^r$ ,  $\mathbf{I}_s^s$  είναι μοναδιαίοι πίνακες διαστάσεων  $N \times N$ ,  $M \times M$  και  $(N-M) \times (N-M)$  αντίστοιχα.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, κατά την εξέλιξη της διεργασίας πάνω στην SIM η συνεισφορά της γρήγορης συνιστώσας του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  είναι αμελητέα:

$$\mathbf{f}^r \approx \mathbf{0} \quad (4.11)$$

δεδομένου ότι τα ανύσματα στον  $\mathbf{a}_s$  και το ανυσματικό πεδίο  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  εφάπτονται της SIM. Κατά συνέπεια, η "ροή" πάνω στην SIM περιγράφεται από το αργό σύστημα:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} \approx \mathbf{a}_s \mathbf{f}^s = \mathbf{g}_{slow} \quad (4.12)$$

Αξίζει να σημειωθεί ότι καθώς  $\mathbf{a}_s \mathbf{b}^s = \mathbf{I}_N^N - \mathbf{a}_r \mathbf{b}^r$ , για την κατασκευή του αλγεβρικού συστήματος που προσεγγίζει την πολλαπλότητα και του αργού μοντέλου απαιτούνται τελικά μόνο τα γρήγορα διανύσματα  $\mathbf{a}_r$  και  $\mathbf{b}^r$ .

### 4.3 Αλγόριθμος της CSP (CSP refinements)

Τα διανύσματα-βάσεις της CSP,  $\mathbf{a}_r$  και  $\mathbf{a}_s$ , και τα δυϊκά  $\mathbf{b}^r$  και  $\mathbf{b}^s$ , προσεγγίζονται από τον αλγόριθμο της CSP μέσα από δύο επαναληπτικές διαδικασίες, τις  $\mathbf{b}^r$  και  $\mathbf{a}_r$  CSP βελτιώσεις (CSP refinements). Η  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση αφήνει τα διανύσματα  $\mathbf{b}^s$  και  $\mathbf{a}_r$  αναλλοίωτα, ενώ τροποποιεί τα διανύσματα  $\mathbf{b}^r$  και  $\mathbf{a}_s$ . Αυτή η βελτίωση σχετίζεται με την ακριβεία στην προσέγγιση της πολλαπλότητας και του αργού συστήματος [21, 28, 43, 46]. Η  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωση τροποποιεί τα διανύσματα  $\mathbf{a}_r$  και  $\mathbf{b}^s$ , αφήνοντας αναλλοίωτα τα  $\mathbf{b}^r$  και  $\mathbf{a}_s$ , και σχετίζεται



με τη μείωση της δυσκαμψίας του απλοποιημένου μοντέλου (βελτίωση της **ευστάθειας** στο αργό σύστημα) [21, 28, 43, 46].

Οι δύο αυτές βελτιώσεις εκκινούν από τις εξισώσεις που περιγράφουν τη χρονική εξέλιξη των ευρών  $\mathbf{f}^r$  και  $\mathbf{f}^s$ :

$$\frac{d\mathbf{f}^r}{dt} = \boldsymbol{\lambda}_r^r \mathbf{f}^r + \boldsymbol{\lambda}_s^r \mathbf{f}^s \quad \frac{d\mathbf{f}^s}{dt} = \boldsymbol{\lambda}_r^s \mathbf{f}^r + \boldsymbol{\lambda}_s^s \mathbf{f}^s \quad (4.13)$$

όπου

$$\boldsymbol{\lambda}_k^m = \left( \frac{d\mathbf{b}^m}{dt} + \mathbf{b}^m \mathbf{J} \right) \mathbf{a}_k \quad (4.14)$$

Με κάθε εφαρμογή του, ο αλγόριθμος της  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωσης μειώνει την τάξη της  $\boldsymbol{\lambda}_s^r$  κατά  $\mathcal{O}(\epsilon)$ , ενώ ο αλγόριθμος της  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωσης μειώνει την τάξη της  $\boldsymbol{\lambda}_r^s$  κατά  $\mathcal{O}(\epsilon)$ , όπου το  $\epsilon$  ορίστηκε στην Εξ. (4.3). Συνεπώς ο αλγόριθμος της  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωσης αποσυνδέει τα γρήγορα εύρη  $\mathbf{f}^r$  από τα αργά  $\mathbf{f}^s$ . Με αυτόν τον τρόπο, στην SIM η τάξη του  $\mathbf{f}^r$  μειώνεται, δεδομένου ότι οι γρήγορες χρονοκλίμακες εμπεριέχονται στην  $\boldsymbol{\lambda}_r^r$  [21, 28, 43, 46]. Αντίθετα, ο αλγόριθμος της  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωσης αποσυνδέει τα αργά  $\mathbf{f}^s$  εύρη από τα γρήγορα  $\mathbf{f}^r$ . Έτσι, στην SIM η μεταβολή του  $\mathbf{f}^s$  χαρακτηρίζεται μόνο από τις αργές χρονοκλίμακες, δεδομένου ότι αυτές εμπεριέχονται στην  $\boldsymbol{\lambda}_s^s$  [21, 28, 43, 46].

### 4.3.1 Πρώτη φάση των CSP βελτιώσεων

Η αρχική εκτίμηση των διανυσμάτων-βάσεις  $\mathbf{b}^r(0, 0)$  και  $\mathbf{a}_r(0, 0)$  είναι τα σταθερά διανύσματα, για τα οποία ισχύει:

$$\frac{d\mathbf{b}^r(0, 0)}{dt} = 0 \quad \frac{d\mathbf{a}_r(0, 0)}{dt} = 0$$

Ο αλγόριθμος CSP για την πρώτη  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση δίνει [45]:

$$\mathbf{b}^r(1, 0) = \boldsymbol{\tau}_r^r(0, 0) \mathbf{b}^r(0, 0) \mathbf{J}$$

$$\mathbf{a}_r(1, 0) = \mathbf{a}_r(0, 0)$$

$$\mathbf{b}^s(1, 0) = \mathbf{b}^s(0, 0)$$

$$\mathbf{a}_s(1, 0) = [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(1, 0) \mathbf{b}^r(1, 0)] \mathbf{a}_s(0, 0) = [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(0, 0) \mathbf{b}^r(1, 0)] \mathbf{a}_s(0, 0)$$

$$\text{όπου } \boldsymbol{\tau}_r^r(0, 0) = [\boldsymbol{\lambda}_r^r(0, 0)]^{-1} \text{ και } \boldsymbol{\lambda}_r^r(0, 0) = \mathbf{b}^r(0, 0) \mathbf{J} \mathbf{a}_r(0, 0).$$

Το αποτέλεσμα από αυτήν την πρώτη  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση, είναι να μειωθεί η τάξη του  $\boldsymbol{\lambda}_s^r$  κατά  $\mathcal{O}(\epsilon)$ . Με τον τρόπο αυτό, τα γρήγορα εύρη γίνονται πιο "καθαρά", καθώς αποσυνδέονται από τα αργά εύρη:

$$\boldsymbol{\lambda}_s^r(1, 0) = \left[ \frac{d\mathbf{b}^r(1, 0)}{dt} + \mathbf{b}^r(1, 0) \mathbf{J} \right] \mathbf{a}_s(1, 0) = \mathcal{O}(\epsilon \boldsymbol{\lambda}_s^r(0, 0))$$

Όμως, στο στάδιο αυτό το επίπεδο αποδέσμευσης των αργών χρονοκλιμάκων από τις γρήγορες μένει αμετάβλητο:

$$\boldsymbol{\lambda}_r^s(1, 0) = \left[ \frac{d\mathbf{b}^s(1, 0)}{dt} + \mathbf{b}^s(1, 0) \mathbf{J} \right] \mathbf{a}_r(1, 0) = \mathbf{b}^s(0, 0) \mathbf{J} \mathbf{a}_r(0, 0) = \boldsymbol{\lambda}_r^s(0, 0)$$

Ακολουθως, ο αλγόριθμος CSP για την πρώτη  $\mathbf{a}^r$ -βελτίωση δίνει [45]:

$$\begin{aligned}\mathbf{a}_r(1, 1) &= \mathbf{J}\mathbf{a}_r(0, 0)\boldsymbol{\tau}_r^T(1, 0) \\ \mathbf{b}^r(1, 1) &= \mathbf{b}^r(1, 0) \\ \mathbf{a}_s(1, 1) &= \mathbf{a}_s(1, 0) \\ \mathbf{b}^s(1, 1) &= \mathbf{b}^s(1, 0) [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(1, 1)\mathbf{b}^r(1, 1)] = \mathbf{b}^s(0, 0) [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(1, 1)\mathbf{b}^r(1, 1)]\end{aligned}$$

όπου  $\boldsymbol{\tau}_r^T(1, 0) = [\boldsymbol{\lambda}_r^r(1, 0)]^{-1}$  και  $\boldsymbol{\lambda}_r^r(1, 0) = \mathbf{b}^r(1, 0)\mathbf{J}\mathbf{a}_r(0, 0)$ . Το αποτέλεσμα αυτής της βελτίωσης είναι μια μείωση της τάξης του  $\boldsymbol{\lambda}_r^s$  κατά  $\mathcal{O}(\epsilon)$ :

$$\boldsymbol{\lambda}_r^s(1, 1) = \left[ \frac{d\mathbf{b}^s(1, 1)}{dt} + \mathbf{b}^s(1, 1)\mathbf{J} \right] \mathbf{a}_r(1, 1) = \mathcal{O}(\epsilon\boldsymbol{\lambda}_r^s(1, 0)) = \mathcal{O}(\epsilon\boldsymbol{\lambda}_r^s(0, 0))$$

Τωρα, το επίπεδο της αποδέσμευσης των γρήγορων χρονοκλιμάκων απο τις αργές μένει αμετάβλητο:

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\lambda}_s^r(1, 1) &= \left[ \frac{d\mathbf{b}^r(1, 1)}{dt} + \mathbf{b}^r(1, 1)\mathbf{J} \right] \mathbf{a}_s(1, 1) = \left[ \frac{d\mathbf{b}^r(1, 0)}{dt} + \mathbf{b}^r(1, 0)\mathbf{J} \right] \mathbf{a}_s(1, 0) \\ &= \boldsymbol{\lambda}_s^r(1, 0) = \mathcal{O}(\epsilon\boldsymbol{\lambda}_s^r(0, 0))\end{aligned}$$

### 4.3.2 Δεύτερη φάση των CSP βελτιώσεων

Κατά τη δεύτερη φάση, τα διανύσματα-βάσεις του αλγορίθμου θεωρούνται συναρτησεις των μεταβλητών του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{y}$ , οπότε και είναι χρονικά εξαρτώμενα. Συνεπώς, υπολογίζεται η χρονική τους παράγωγος, η οποία και υπεισέρχεται στην επαναληπτική διαδικασία βελτίωσης, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της αποσύνδεσης των γρήγορων απο τα αργά εύρη. Οι αρχικές εκτιμήσεις των διανυσμάτων στη φάση αυτή λαμβάνονται απο το τέλος της πρώτης φάσης της διαδικασίας.

Η δεύτερη  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση δίνει [45]:

$$\begin{aligned}\mathbf{b}^r(2, 1) &= \boldsymbol{\tau}_r^T(1, 1) \left[ \frac{d\mathbf{b}^r(1, 1)}{dt} + \mathbf{b}^r(1, 1)\mathbf{J} \right] = \boldsymbol{\tau}_r^T(1, 1) \left[ \frac{d\mathbf{b}^r(1, 0)}{dt} + \mathbf{b}^r(1, 0)\mathbf{J} \right] \\ \mathbf{a}_r(2, 1) &= \mathbf{a}_r(1, 1) \\ \mathbf{b}^s(2, 1) &= \mathbf{b}^s(1, 1) \\ \mathbf{a}_s(2, 1) &= [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(2, 1)\mathbf{b}^r(2, 1)] \mathbf{a}_s(1, 1) = [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(1, 1)\mathbf{b}^r(2, 1)] \mathbf{a}_s(1, 0)\end{aligned}$$

όπου  $\boldsymbol{\tau}_r^T(1, 1) = [\boldsymbol{\lambda}_r^r(1, 1)]^{-1}$  και  $\boldsymbol{\lambda}_r^r(1, 1) = [d\mathbf{b}^r(1, 1)/dt + \mathbf{b}^r(1, 1)\mathbf{J}] \mathbf{a}_r(1, 1)$ . Το αποτέλεσμα είναι η επιπλέον μείωση της τάξης της  $\boldsymbol{\lambda}_r^s$  κατά  $\mathcal{O}(\epsilon)$ :

$$\boldsymbol{\lambda}_s^r(2, 1) = \left[ \frac{d\mathbf{b}^r(2, 1)}{dt} + \mathbf{b}^r(2, 1)\mathbf{J} \right] \mathbf{a}_s(2, 1) = \mathcal{O}(\epsilon\boldsymbol{\lambda}_s^r(1, 1)) = \mathcal{O}(\epsilon\boldsymbol{\lambda}_s^r(1, 0)) = \mathcal{O}(\epsilon^2\boldsymbol{\lambda}_s^r(0, 0))$$

ενώ πάλι δεν επηρεάζεται το επίπεδο αποδέσμευσης των αργών χρονοκλιμάκων απο τις γρήγορες:

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\lambda}_r^s(2, 1) &= \left[ \frac{d\mathbf{b}^s(2, 1)}{dt} + \mathbf{b}^s(2, 1)\mathbf{J} \right] \mathbf{a}_r(2, 1) = \left[ \frac{d\mathbf{b}^s(1, 1)}{dt} + \mathbf{b}^s(1, 1)\mathbf{J} \right] \mathbf{a}_r(1, 1) = \boldsymbol{\lambda}_r^s(1, 1) \\ &= \mathcal{O}(\epsilon\boldsymbol{\lambda}_r^s(1, 0)) = \mathcal{O}(\epsilon\boldsymbol{\lambda}_r^s(0, 0))\end{aligned}$$

Η δεύτερη  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωση δίνει [45]:

$$\mathbf{a}_r(2, 2) = \left[ -\frac{d\mathbf{a}_r(2, 1)}{dt} + \mathbf{J}\mathbf{a}_r(2, 1) \right] \boldsymbol{\tau}_r^r(2, 1) = \left[ -\frac{d\mathbf{a}_r(1, 1)}{dt} + \mathbf{J}\mathbf{a}_r(1, 1) \right] \boldsymbol{\tau}_r^r(2, 1)$$

$$\mathbf{b}^r(2, 2) = \mathbf{b}^r(2, 1)$$

$$\mathbf{a}_s(2, 2) = \mathbf{a}_s(2, 1)$$

$$\mathbf{b}^s(2, 2) = \mathbf{b}^s(2, 1) [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(2, 2)\mathbf{b}^r(2, 2)] = \mathbf{b}^s(1, 1) [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(2, 2)\mathbf{b}^r(2, 1)]$$

όπου  $\boldsymbol{\tau}_r^r(2, 1) = [\boldsymbol{\lambda}_r^r(2, 1)]^{-1}$  και  $\boldsymbol{\lambda}_r^r(2, 1) = [d\mathbf{b}^r(2, 1)/dt + \mathbf{b}^r(2, 1)\mathbf{J}] \mathbf{a}_r(2, 1)$ . Αποτέλεσμα της δεύτερης  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωσης είναι η επιπλέον μείωση της τάξης της  $\boldsymbol{\lambda}_r^s$  κατά  $\mathcal{O}(\epsilon)$ :

$$\boldsymbol{\lambda}_r^s(2, 2) = \left[ \frac{d\mathbf{b}^s(2, 2)}{dt} + \mathbf{b}^s(2, 2)\mathbf{J} \right] \mathbf{a}_r(2, 2) = \mathcal{O}(\epsilon\boldsymbol{\lambda}_r^s(2, 1)) = \mathcal{O}(\epsilon^2\boldsymbol{\lambda}_r^s(1, 0)) = \mathcal{O}(\epsilon^2\boldsymbol{\lambda}_r^s(0, 0))$$

ενώ το επίπεδο αποδέσμευσης των γρήγορων απο τα αργά modes διατηρείται αμετάβλητο:

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\lambda}_s^r(2, 2) &= \left[ \frac{d\mathbf{b}^r(2, 2)}{dt} + \mathbf{b}^r(2, 2)\mathbf{J} \right] \mathbf{a}_s(2, 2) = \left[ \frac{d\mathbf{b}^r(2, 1)}{dt} + \mathbf{b}^r(2, 1)\mathbf{J} \right] \mathbf{a}_s(2, 1) = \boldsymbol{\lambda}_s^r(2, 1) \\ &= \mathcal{O}(\epsilon\boldsymbol{\lambda}_s^r(1, 1)) = \mathcal{O}(\epsilon\boldsymbol{\lambda}_s^r(1, 0)) = \mathcal{O}(\epsilon^2\boldsymbol{\lambda}_s^r(0, 0)) \end{aligned}$$

### 4.3.3 Αριθμός των $\mathbf{b}^r$ και $\mathbf{a}_r$ -βελτιώσεων

Όπως διατυπώθηκε προηγουμένως, η  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση σχετίζεται με την ακρίβεια στην προσέγγιση της πολλαπλότητας και συνεπώς την ακρίβεια που παρέχει το αργό σύστημα ενώ η  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωση σχετίζεται με τη μείωση της δυσκαμψίας του αργού συστήματος. Έχει δειχθεί ότι μία μόνο  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωση αρκεί για να εξαφανίσει τις γρήγορες χρονοκλίμακες από τη δυναμική του αργού μοντέλου, αρκεί η λύση να βρίσκεται αρκετά μακριά από τα όρια του SIM [47, 48]. Στις εργασίες αυτές, έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ένα όριο στον αριθμό των  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεων που παρέχουν καλύτερη ακρίβεια. Δεδομένου ότι οι δύο τύποι βελτιώσεων μπορούν να γίνουν ανεξάρτητα η μία από την άλλη, στην παρούσα εργασία θα παρουσιαστούν αποτελέσματα που προέκυψαν από μία ή δύο  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεις και μία  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωση.

## 4.4 Χρονικές Παράγωγοι της Ιακωβιανής

Προκειμένου να υπολογιστούν τα διανύσματα-βάσεις του αλγορίθμου κατά τη δεύτερη φάση, απαιτείται ο προσδιορισμός ορισμένων χρονικών παραγώγων [45]. Οι βασικές εκφράσεις που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό δίνονται ακολούθως:

$$\frac{d\mathbf{b}^r(1, 1)}{dt} = \frac{d\mathbf{b}^r(1, 0)}{dt} = \boldsymbol{\tau}_r^r(0, 0)\mathbf{b}^r(0, 0)\frac{d\mathbf{J}}{dt}[\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(0, 0)\mathbf{b}^r(1, 0)]$$

$$\frac{d\mathbf{a}_r(2, 1)}{dt} = \frac{d\mathbf{a}_r(1, 1)}{dt} = [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(1, 1)\mathbf{b}^r(1, 0)]\frac{d\mathbf{J}}{dt}\mathbf{a}_r(0, 0)\boldsymbol{\tau}_r^r(1, 0)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{b}^r(2, 1)}{dt} &= \boldsymbol{\tau}_r^r(1, 1) \left[ \frac{d\mathbf{b}^r(1, 0)}{dt}\mathbf{J} + \mathbf{b}^r(1, 0)\frac{d\mathbf{J}}{dt} + \frac{d^2\mathbf{b}^r(1, 0)}{dt^2} \right] [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(1, 1)\mathbf{b}^r(2, 1)] \\ &\quad - \mathbf{b}^r(2, 1)\frac{d\mathbf{a}_r(1, 1)}{dt}\mathbf{b}^r(2, 1) \end{aligned}$$

, όπου

$$\begin{aligned} \frac{d^2 \mathbf{b}^r(1, 0)}{dt^2} = & \left[ \frac{d\boldsymbol{\tau}_r^r(0, 0)}{dt} \mathbf{b}^r(0, 0) \frac{d\mathbf{J}}{dt} + \boldsymbol{\tau}_r^r(0, 0) \mathbf{b}^r(0, 0) \frac{d^2 \mathbf{J}}{dt^2} \right] [\mathbf{I} - \mathbf{a}_r(0, 0) \mathbf{b}^r(0, 0)] \\ & - \boldsymbol{\tau}_r^r(0, 0) \mathbf{b}^r(0, 0) \frac{d\mathbf{J}}{dt} \mathbf{a}_r(0, 0) \frac{d\mathbf{b}^r(1, 0)}{dt} \end{aligned}$$

Οι εκφράσεις αυτές περιλαμβάνουν τη χρονική μεταβολή της Ιακωβιανής,  $d\mathbf{J}/dt$ , καθώς και τον υψηλότερης τάξης ρυθμό  $d^2\mathbf{J}/dt^2$ . Συγκεκριμένα, κατά την δεύτερη φάση η  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση απαιτεί τη χρονική παράγωγο  $d\mathbf{J}/dt$  ενώ η  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωση στη φάση αυτή απαιτεί τον υπολογισμό της  $d\mathbf{J}/dt$  και της  $d^2\mathbf{J}/dt^2$ . Οι εκφράσεις που δίνουν τις απαιτούμενες αυτές τιμές είναι οι εξής:

$$\frac{d\mathbf{J}}{dt} = \sum_{i=1, \dots, N} \frac{\partial \mathbf{J}}{\partial y^i} \frac{dy^i}{dt} = \sum_{i=1, \dots, N} \frac{\partial \mathbf{J}}{\partial y^i} \mathbf{g}^i$$

$$\frac{d^2 \mathbf{J}}{dt^2} = \sum_{i, j=1, \dots, N} \left[ \frac{\partial^2 \mathbf{J}}{\partial y^i \partial y^j} \mathbf{g}^i + \frac{\partial \mathbf{J}}{\partial y^i} \mathbf{J} \right] \mathbf{g}^j$$

## 4.5 Κριτήριο αναγνώρισης των εξαντλημένων συνιστωσών

Καθώς εξελίσσεται με το χρόνο η λύση του συστήματος, ο αριθμός  $M$  των γρήγορων εξαντλημένων χρονοκλιμάκων και η διάσταση  $N - M$  της SIM είναι πιθανό να μεταβληθεί. Το μέγεθος που καθορίζει τη σωστή επιλογή της διάστασης  $M$ , είναι η παράμετρος  $\epsilon$  που δίνεται στην Εξ. (4.3). Συγκεκριμένα, το κριτήριο για την ορθή επιλογή της διάστασης  $M$  είναι:

$$\tau_{M+1} |\mathbf{a}_r(m, 1) \mathbf{f}^r(m, 1)| < \epsilon^m |\mathbf{y}| + \mathbf{AbsErr} \quad (4.15)$$

όπου  $\mathbf{a}_r(m, 1)$  ο  $N \times M$  πίνακας με τα  $M$  γρήγορα διανύσματα-βάσεις της CSP και  $\mathbf{f}^r(m, 1)$  το διάνυσμα  $M$  διαστάσεων με τα  $M$  γρήγορα εύρη, υπολογισμένα μετά από  $m$   $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεις και μία  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωση. Στο δεξί σκέλος της ανισότητας διατυπώνεται το επιτρεπτό σχετικό σφάλμα ( $\epsilon^m |\mathbf{y}|$ ) και το απόλυτο σφάλμα ( $\mathbf{AbsErr}$ ), το οποίο στην παρούσα εργασία τίθεται  $\mathbf{AbsErr}^i = 10^{-16}$  για  $i = 1, \dots, N$ . Με το κριτήριο αυτό εξασφαλίζεται ότι η τροχιά παραμένει κοντά στην SIM, δεδομένου ότι ο όρος  $\mathbf{a}_r \mathbf{f}^r$  που αφαιρείται από το ανυσματικό πεδίο  $\mathbf{g}$  για τον υπολογισμό του  $\mathbf{g}_{slow} = \mathbf{a}_s \mathbf{f}^s$  είναι  $\mathcal{O}(\epsilon^m)$ .

Το κριτήριο στην Εξ. (4.15) βασίζεται στο γεγονός ότι το  $\mathbf{f}^r$  μειώνεται κατά  $\mathcal{O}(\epsilon)$  κάθε φορά που εφαρμόζεται μία  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση, υπό τη προϋπόθεση ότι η λύση είναι αρκετά μακριά από το σύνορο του SIM [47, 48]:

$$\mathbf{f}^r(m+1, n) = \mathcal{O}(\epsilon \mathbf{f}^r(m, n)) \quad (4.16)$$

## 4.6 Διαγνωστικά εργαλεία του αλγορίθμου

Η αλγοριθμική ανάλυση CSP, χάρη στα διαγνωστικά εργαλεία που παρέχει, δίνει πληροφορίες σχετικά με τη συμμετοχή και συμπεριφορά των αντιδράσεων που περιλαμβάνονται στο σύστημα που μελετάται, τόσο στην αργή όσο και στη γρήγορη δυναμική. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να μελετηθεί και να γίνει κατανοητή η συμπεριφορά και ο ρόλος των συστατικών και των αντιδράσεων που συμμετέχουν ενεργά στην εξέλιξη του συστήματος.

#### 4.6.1 CSP Pointer (PO)

Οι  $M$  γρήγορες χρονοκλίμακες χαρακτηρίζουν τη μεταβολή ορισμένων από τις  $N$  μεταβλητές του συστήματος. Παράλληλα, στις συνιστώσες του συστήματος που εισάγουν στη δυναμική τις γρήγορες χρονοκλίμακες συμμετέχουν ορισμένες από τις  $N$  μεταβλητές. Οι μεταβλητές που ανήκουν και στα δύο αυτά σύνολα αναγνωρίζονται από το αλγοριθμικό εργαλείο *CSP Pointer* (PO) [43, 49, 50]:

$$\mathbf{PO}^m = \text{diag} [ \mathbf{a}_m \cdot \mathbf{b}^m ] = [ a_m^1 b_1^m, \dots, a_m^N b_N^m ]^T \quad (4.17)$$

για  $m = 1, \dots, M$ , όπου λόγω της σχέσης ορθογωνιότητας μεταξύ των διανυσμάτων  $\mathbf{a}_r$  και  $\mathbf{b}^r$  (Εξ. (4.10)), ισχύει

$$a_m^1 b_1^m + \dots + a_m^N b_N^m = 1$$

Τιμές του  $a_m^n b_n^m$  ( $n = 1, \dots, N$ ) κοντά στη μονάδα υποδεικνύουν έντονη συσχέτιση της  $n$ -στής μεταβλητής  $y^n$  με τη  $m$ -στο CSP συνιστώσα (mode) και την αντίστοιχη χρονοκλίμακα  $\tau_m$  [22, 43, 46]. Ουσιαστικά, ο CSP Pointer αναγνωρίζει τους άξονες των μεταβλητών οι οποίοι ευθυγραμμίζονται περισσότερο με τον γρήγορο υπόχωρο του εφαπτόμενου πεδίου.

#### 4.6.2 CSP Amplitude Participation Index (API)

Η αμελητέα συνεισφορά των γρήγορων ευρών  $f^M(\mathbf{y})$  στο αργό μοντέλο, οφείλεται στις σημαντικές αλληλοακυρώσεις (cancellations) που λαμβάνουν χώρα μεταξύ των όρων που το παράγουν. Συγκεκριμένα, το  $m$ -στο εύρος μπορεί να εκφραστεί ως:

$$\begin{aligned} f^m(\mathbf{y}) = \mathbf{b}^m \cdot \mathbf{g} &= (\mathbf{b}^m \cdot \mathbf{s}^1) r^1 + \dots + (\mathbf{b}^m \cdot \mathbf{s}^{2K}) r^{2K} \\ &= f_1^m(\mathbf{y}) + \dots + f_k^m(\mathbf{y}) \approx 0 \end{aligned} \quad (4.18)$$

Στην δεξιά σκέλος της Εξ. (4.18), ο κάθε όρος του αθροίσματος ( $f_k^m(\mathbf{y})$ ) δηλώνει τη συμμετοχή που έχει η  $k$  αντίδραση στο γρήγορο εύρος  $f^m(\mathbf{y})$ . Οι αντιδράσεις εκείνες που συμμετέχουν σημαντικά στις αλληλοεξουδετερώσεις που οδηγούν στο αποτέλεσμα  $f^m(\mathbf{y}) \approx 0$  αναγνωρίζονται με τη βοήθεια του *CSP Amplitude Participation Index* (API):

$$P_k^m = \frac{f_k^m(\mathbf{y})}{\sum_{j=1}^{2K} |f_j^m(\mathbf{y})|} \quad (4.19)$$

Εξ ορισμού,  $\sum_{k=1}^{2K} |P_k^m| = 1$ , οπότε λόγω της Εξ. (4.18)  $\sum_{k=1}^{2K} P_k^m \approx 0$  [22, 43, 46]. Μικρή τιμή του  $|P_k^m|$  υποδεικνύει αμελητέα συνεισφορά της  $k$  δράσης στην ισορροπία που εκφράζεται στην Εξ. ((4.18)), ενώ όσο η τιμή πλησιάζει στην μονάδα τόσο πιο έντονη γίνεται η συμμετοχή τους στην ισορροπία.

#### 4.6.3 CSP Importance Index (II)

Η κίνηση πάνω στη *SIM* διέπεται απο το αργό σύστημα της Εξ. (4.12). Δεδομένων των  $2K$  αντιδράσεων στο εξεταζόμενο σύστημα, για κάθε στοιχείο του ανυσματικού πεδίου του αργού συστήματος  $g_{slow}^n(\mathbf{y})$  ισχύει:

$$g_{slow}^n(y) = g_{slow}^{n,1}(\mathbf{y}) + \dots + g_{slow}^{n,2K}(\mathbf{y}) \quad (4.20)$$

$n = 1, \dots, N$ , όπου  $g_{slow}^{n,k}(\mathbf{y})$  δηλώνει τη συνεισφορά της  $k$ -στης αντίδρασης στο  $n$ -στο στοιχείο του  $\mathbf{g}_{slow}(\mathbf{y})$ :

$$g_{slow}^{n,k}(\mathbf{y}) = \sum_{j=M+1}^N a_j^n (\mathbf{b}^j \cdot \mathbf{S}_k) r_{\mathbf{y}}^k$$

όπου το  $a_j^n$  αποτελεί το  $n$ -οστό στοιχείο του διανύσματος-στήλης  $\mathbf{a}_j$  (με  $j = M + 1, \dots, N$ ) του  $\mathbf{a}_s$ .

Μέσω του *CSP Importance Index* (II) μπορεί να προσδιορισθεί η συνεισφορά της  $k$  αντίδρασης στην εξέλιξη της  $n$ -στής μεταβλητής  $y^n$  [22, 43, 46]:

$$I_k^n = \frac{g_{slow}^{n,k}(\mathbf{y})}{\sum_{j=1}^{2K} |g_{slow}^{n,j}(\mathbf{y})|} \quad (4.21)$$

Εξ ορισμού  $\sum_{k=1}^{2K} |I_k^n| = 1$ . Μεγάλη τιμή του  $|I_k^n|$  υποδεικνύει ποιά αντίδραση  $k$  συνεισφέρει έντονα κατά την κίνηση της μεταβλητής  $n$  στο SIM.

#### 4.6.4 CSP Eigenvalue Participation Index (EPI)

Γενικά, όλες οι αντιδράσεις του συστήματος που περιλαμβάνονται στο διανυσματικό πεδίο  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  συνεισφέρουν στη δημιουργία των  $M$  γρήγορων χρονοκλιμάκων  $\tau_m$ . Μέσω του *CSP Eigenvalue Participation Index* (EPI) μπορεί να προσδιορισθεί η ακριβής συνεισφορά της κάθε αντίδρασης στην ανάπτυξη της  $n$ -στης ιδιοτιμής  $\lambda_n$ .

Χρησιμοποιώντας τις Εξ. (4.1) και (4.2), προκύπτει η ακόλουθη σχέση για τη συμμετοχή των  $2K$  αντιδράσεων στην ιδιοτιμή  $\lambda_n$ :

$$\lambda_n = \lambda_n^1 + \dots + \lambda_n^{2K} \quad (4.22)$$

όπου  $\lambda_n^k = \mathbf{q}^n \mathbf{s}_k \nabla r^k \mathbf{p}_m$  για  $n = (1, \dots, N)$ . Ο *CSP Eigenvalue Participation Index* ορίζεται ως εξής:

$$\Lambda_k^n = \frac{\lambda_n^k}{\sum_{j=1}^{2K} |\lambda_n^j|} \quad (4.23)$$

Εξ ορισμού ισχύει  $\sum_{k=1}^{2K} |\Lambda_k^n| = 1$  [40, 44, 51, 52]. Η τιμή του  $\Lambda_k^n$  είναι ένα μέτρο της συνεισφοράς που έχει η  $k$  αντίδραση στη διαμόρφωση της ιδιοτιμής  $\lambda_n$ . Προφανώς, οι αντιδράσεις που έχουν σταθερό ρυθμό έχουν μηδενική συνεισφορά στην διαμόρφωση της ιδιοτιμής  $\lambda_n$ . Αρνητική τιμή του  $\Lambda_k^n$  υποδεικνύει την τάση της  $k$  αντίδρασης να ωθήσει το  $n$ -στό CSP mode προς την ισορροπία ( $f^n(\mathbf{y}) \rightarrow 0$ ). Οι αντιδράσεις αυτές ονομάζονται αποσβετικές (dissipative). Αντίθετα, θετική τιμή του  $\Lambda_k^n$  υποδεικνύει την τάση της  $k$  αντίδρασης να απωθήσει το  $n$ -στό CSP mode από την ισορροπία. Οι αντιδράσεις αυτές ονομάζονται εκρηκτικές (explosive) [21].

## Κεφάλαιο 5

# Μερική ισορροπία και οιονεί μόνιμη κατάσταση

Οι κλασικές παραδοχές για την κατασκευή του αργού συστήματος είναι η προσέγγιση μερικής ισορροπίας (*Partial Equilibrium Approximation*, PEA) και η οιονεί σταθερή κατάσταση (*Quasi Steady State Approximation*, QSSA) [49]. Η προσέγγιση QSSA υποδεικνύει ότι το μέγεθος του ρυθμού παραγωγής και κατανάλωσης ενός από τα στοιχεία του διανύσματος των μεταβλητών  $\mathbf{y}$  είναι πολύ μεγαλύτερο από τον αντίστοιχο ρυθμό μεταβολής τους. Η PEA υποδεικνύει ότι το μέγεθος της συνεισφοράς που έχει η ευθεία οδός μιας αντίδρασης και η αμφίδρομή της στο ρυθμό μεταβολής διαφόρων στοιχείων του διανύσματος  $\mathbf{y}$  που περιγράφει το αρχικό σύστημα είναι πολύ μεγαλύτερο από οποιαδήποτε άλλη συνεισφορά αλλά και από το ρυθμό μεταβολής των στοιχείων αυτών. Η σημασία των δύο αυτών παραδοχών έγκειται στο ότι αποτελούν τις κλασικές μεθόδους για την κατασκευή απλοποιημένων μοντέλων. Ακολουθώς παρουσιάζεται η μαθηματική διατύπωση των προσεγγίσεων αυτών [49].

Έστω οι πρώτες  $M$  μεταβλητές στο άνυσμα  $\mathbf{y}$  και οι πρώτες  $M$  αντιδράσεις σχετίζονται εντονότερα με τις  $M$  γρήγορες χρονοκλίμακες. Για την περίπτωση αυτή, το σύστημα της Εξ. (4.1) παίρνει τη μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mathbf{y}^M \\ \mathbf{y}^{N-M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{s}_M^M \\ \mathbf{s}_M^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{r}^M + \begin{bmatrix} \mathbf{s}_{2K-M}^M \\ \mathbf{s}_{2K-M}^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{r}^{2K-M} \quad (5.1)$$

Συνεπώς, η Ιακωβιανή του συστήματος παίρνει τη μορφή:

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

όπου

$$\mathbf{r}^M = \begin{bmatrix} r^1 \\ \vdots \\ r^M \end{bmatrix} \quad \mathbf{r}^{2K-M} = \begin{bmatrix} r^{M+1} \\ \vdots \\ r^{2K} \end{bmatrix} \quad \begin{bmatrix} \mathbf{s}_M^M \\ \mathbf{s}_M^{N-M} \end{bmatrix} = [\mathbf{s}_1, \dots, \mathbf{s}_M] \quad \begin{bmatrix} \mathbf{s}_{2K-M}^M \\ \mathbf{s}_{2K-M}^{N-M} \end{bmatrix} = [\mathbf{s}_{M+1}, \dots, \mathbf{s}_{2K}]$$

και οι  $M$  μεταβλητές στο  $\mathbf{y}^M = [y^1, \dots, y^M]^T$  θεωρούνται οι “γρήγορες” μεταβλητές και οι  $M$  αντιδράσεις  $[\mathbf{s}_1, \dots, \mathbf{s}_M]$  θεωρούνται οι “γρήγορες” αντιδράσεις.

Οι εξισώσεις (4.11) και (4.12) που παράγουν την SIM και το αργό μοντέλο που περιγράφει την αργή “ροή” επί της SIM μπορούν να γραφούν ως εξής:

$$\mathbf{b}^M \mathbf{g} \approx \mathbf{0}^M \quad \frac{d\mathbf{y}}{dt} \approx \mathbf{a}_{N-M} \mathbf{b}^{N-M} \mathbf{g}$$

Οι γραμμικά ανεξάρτητες αλγεβρικές εξισώσεις που προσεγγίζουν τη SIM παίρνουν τώρα τη μορφή:

$$\mathbf{f}^M = \mathbf{s}_M^M \mathbf{r}^M + \mathbf{K}_{2K-M}^M \mathbf{r}^{2K-M} = \mathbf{0}^M$$

όπου για την περίπτωση της PEA

$$\mathbf{K}_{2K-M}^M = (\mathbf{I}_M^M + \mathbf{V}_{N-M}^M \mathbf{a}_M^{N-M})^{-1} (\mathbf{s}_{2K-M}^M + \mathbf{V}_{N-M}^M \mathbf{s}_{2K-M}^{N-M})$$

και για την περίπτωση της QSSA

$$\mathbf{K}_{2K-M}^M = \mathbf{s}_{2K-M}^M$$

όπου

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

Αντίστοιχα, το αργό μοντέλο που καθορίζει την εξέλιξη επί της SIM παίρνει τη μορφή:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{a}_{N-M} \mathbf{\Lambda}_{N-M}^{N-M} \mathbf{r}^{2K-M}$$

όπου για την περίπτωση της PEA:

$$\mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} -\mathbf{V}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{\Lambda}_{N-M}^{N-M} = (\mathbf{I}_{N-M}^{N-M} + \mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{V}_{N-M}^M)^{-1} (-\mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{s}_{2K-M}^M + \mathbf{s}_{2K-M}^{N-M})$$

και για την περίπτωση της QSSA:

$$\mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{\Lambda}_{N-M}^{N-M} = -\mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{s}_{2K-M}^M + \mathbf{s}_{2K-M}^{N-M}$$

Οι δυο προσεγγίσεις PEA και QSSA μπορούν να εφαρμοστούν μόνο όταν:

$$\mathbf{f}^M = \mathcal{O}(\epsilon_M), \quad \mu\epsilon \quad \epsilon_M = \tau_M / \tau_{M+1}$$

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα συστήματα που προκύπτουν από τις δύο προσεγγίσεις είναι απαλλαγμένα από τις  $M$  γρήγορες αντιδράσεις που διέπουν το σύστημα. Επίσης προκύπτει ότι για το όριο  $\mathbf{V}_{N-M}^M \rightarrow \mathbf{0}$ , η SIM και το αργό σύστημα που παράγονται από την PEA ταυτίζονται με αυτά που προκύπτουν από την QSSA. Δηλαδή, η QSSA αποτελεί μια περίπτωση της PEA [49].



## 5.1 Κριτήρια αναγνώρισης της εγκυρότητας των PEA και QSSA

Από την ανάλυση των δυο προσεγγίσεων εξάγονται τρία κριτήρια που παρέχουν πληροφορίες για εγκυρότητά τους [49, 53].

$$\mathbf{C}_s = \mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M} = \mathcal{O}(\epsilon_M) \quad (5.2)$$

$$\mathbf{C}_{\alpha 1} = \mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{V}_{N-M}^M = \mathcal{O}(\epsilon_M) \quad (5.3)$$

$$\mathbf{C}_{\alpha 2} = \mathbf{V}_{N-M}^M = \mathcal{O}(\epsilon_M) \quad (5.4)$$

όπου

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

Το κριτήριο στην Εξ. (5.2) εξασφαλίζει ότι τα διανύσματα  $\mathbf{a}_M$  που παράγονται από την PEA ή την QSSA παρέχουν πρώτου βαθμού ακρίβειας (leading order) προσεγγίσεις των αντίστοιχων  $\mathbf{a}_r$  που παράγονται από τη CSP. Ικανοποίηση του κριτηρίου αυτού εξασφαλίζει την ευστάθεια του αργού συστήματος για τις δύο προσεγγίσεις.

Όταν ικανοποιούνται τα δύο κριτήρια στις Εξ. (5.2) και (5.3), τα διανύσματα  $\mathbf{a}_M$  και  $\mathbf{a}_{N-M}$  που παράγονται από την PEA παρέχουν πρώτου βαθμού ακρίβειας (leading order) προσεγγίσεις των αντίστοιχων  $\mathbf{a}_r$  και  $\mathbf{a}_s$  που παράγονται από τη CSP. Συνεπώς, ικανοποίηση των δύο πρώτων κριτηρίων εξασφαλίζει πρώτου βαθμού ακρίβεια για την SIM και το απλοποιημένο σύστημα που παράγονται από την PEA και ευστάθεια του αργού συστήματος.

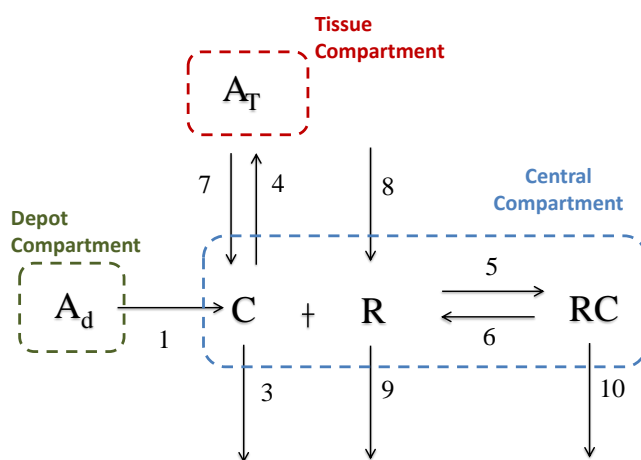
Τέλος, όταν ικανοποιούνται και τα τρία κριτήρια στις Εξ. (5.2), (5.3) και (5.4), τα διανύσματα  $\mathbf{a}_M$  και  $\mathbf{a}_{N-M}$  που παράγονται από την QSSA παρέχουν πρώτου βαθμού ακρίβειας (leading order) προσεγγίσεις των αντίστοιχων  $\mathbf{a}_r$  και  $\mathbf{a}_s$  που παράγονται από τη CSP. Ικανοποίηση και των τριών κριτηρίων εξασφαλίζει πρώτου βαθμού ακρίβεια για την SIM και το αργό σύστημα που παράγονται από την QSSA και ευστάθεια για το αργό σύστημα.

## Κεφάλαιο 6

# CSP ανάλυση στο φαρμακοκινητικό TMDD μοντέλο

### 6.1 Η περίπτωση της ενδομυϊκής ή υποδόριας χορήγησης του φαρμάκου

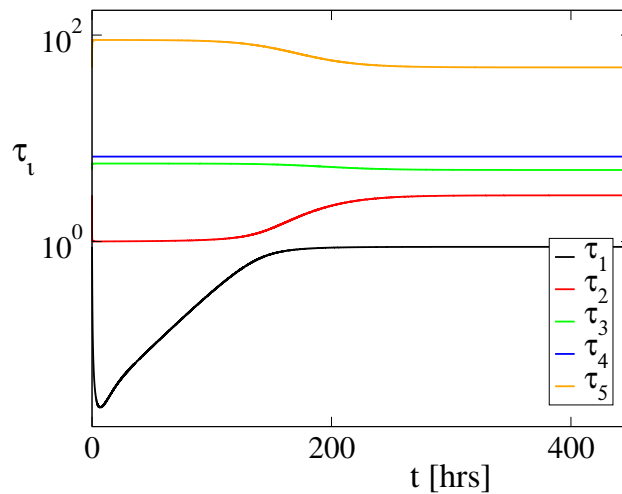
Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης ιδίομορφων διαταραχών για την Περίπτωσης 1, όπου η χορήγηση του φαρμάκου γίνεται ενδομυϊκά ή υποδόρια και το φάρμακο χορηγείται αρχικά στο χώρο αποθήκευσης και απο εκεί μεταφέρεται στον κεντρικό χώρο ( $A_d(0) = D_1$  και  $C(0) = 0$ ).



Σχήμα 6.1: Κινητική του TMDD φαρμάκου, για την περίπτωση υποδόριας ή ενδομυϊκής χορήγησης

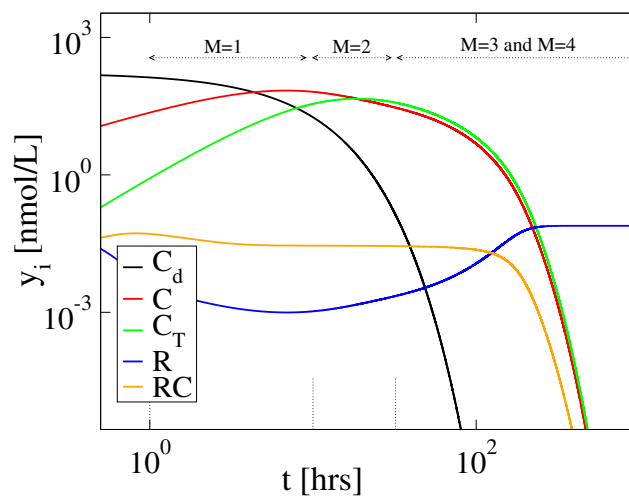
Οι πέντε χρονοκλίμακες που χαρακτηρίζουν τη δυναμική του συστήματος είναι αποσβετικές σε όλη τη διάρκεια της διεργασίας. Στο Σχήμα 6.2 φαίνεται η χρονική εξέλιξη των χρονοκλιμάκων αυτών. Αρχικά, μόνο η πρώτη χρονοκλίμακα  $\tau_1$  μεταβάλλεται. Συγκεκριμένα, για χρόνους πολύ κοντά στο μηδέν η  $\tau_1$  μειώνεται απότομα, οπότε και δημιουργείται ένα μεγάλο χάσμα μεταξύ της  $\tau_1$  και  $\tau_2$ . Στη συνέχεια η  $\tau_1$  αυξάνεται οπότε και το χάσμα μικραίνει. Λίγο πριν τις 200 hrs αρχίζουν να μεταβάλλονται και οι υπόλοιπες χρονοκλίμακες του συστήματος, με εξαίρεση την  $\tau_4$  που είναι σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια. Για χρόνους μεγαλύτερους των 200 hrs πλέον και οι πέντε χρονοκλίμακες έχουν σταθεροποι-

ηθεί, με τα χάσματα χρονοκλιμάκων να είναι  $\epsilon_1 = 0.377$ ,  $\epsilon_2 = 0.618$ ,  $\epsilon_3 = 0.777$  και  $\epsilon_4 = 0.184$  (όπου  $\epsilon = \tau_i/\tau_{i+1}$ ).



Σχήμα 6.2: Εξέλιξη των χρονοκλιμάκων  $\tau_i$  με το χρόνο.

Σύμφωνα με τα κριτήρια που παρατέθηκαν στην Ενότητα 4.5, προκύπτει ότι ο αριθμός των εξαντλημένων συνιστωσών είναι  $M = 1$  για  $t > 1 \text{ hr}$ ,  $M = 2$  για  $t > 10 \text{ hrs}$ ,  $M = 3$  και  $M = 4$  για  $t > 30 \text{ hrs}$ . Οι χρονικές αυτές περιόδους απεικονίζονται σχηματικά στο Σχήμα 6.3. Ο λόγος για τον οποίο η 3η και 4η γρήγορη χρονοκλίμακα εξαντλούνται την ίδια στιγμή είναι γιατί, όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.2 είναι της ίδιας τάξης μεγέθους.



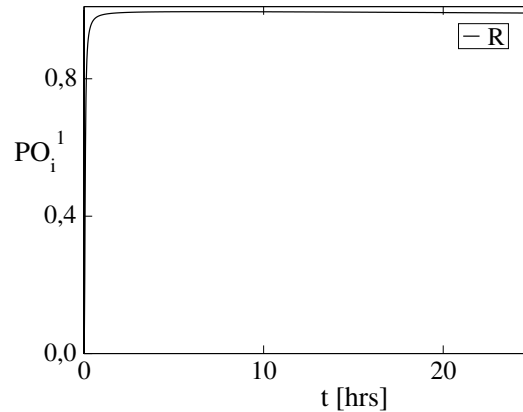
Σχήμα 6.3: Ο αριθμός των εξαντλημένων συνιστωσών (exhausted modes) ανα χρονικές περιόδους.

Στην ανάλυση που θα ακολουθήσει θα μελετηθεί η περίπτωση  $M=1$  για το χρονικό διάστημα  $t \in [1, 10] \text{ hrs}$ ,  $M=2$  για το χρονικό διάστημα  $t \in [10, 30] \text{ hrs}$ ,  $M=3$  στην αρχή του χρονικού διαστήματος  $t \in [t > 30] \text{ hrs}$  και  $M=4$  για μία αργότερη χρονική περίοδο.

### 6.1.1 Η περίπτωση $M=1$

Στην περίπτωση αυτή μόνο η γρηγορότερη απο τις χρονοκλίμακες είναι εξαντλημένη, οπότε το χάσμα μεταξύ των χρονοκλιμάκων που ενδιαφέρει είναι το  $\epsilon_1 = \tau_1/\tau_2$ .

Η χρονική εξέλιξη του CSP pointer στην περιοχή που ισχύει  $M = 1$  φαίνεται στο Σχήμα 6.4. Παρατηρείται ότι σε όλο το μήκος της περιοχής που μελετάται, η pointed μεταβλητή είναι το  $R$ .



Σχήμα 6.4: Η εξέλιξη του μεγαλύτερου στοιχείου του  $\mathbf{PO}^1$ , το οποίο συνδέεται με τη μεταβλητή  $R$ .

Για  $M=1$ , το σύστημα που περιγράφεται στην Εξ. (4.4) παίρνει την εξής μορφή:

$$\frac{dy}{dt} = \mathbf{a}_1 f^1 + [\mathbf{a}_2 \ \mathbf{a}_3 \ \mathbf{a}_4 \ \mathbf{a}_5] \begin{bmatrix} f^2 \\ f^3 \\ f^4 \\ f^5 \end{bmatrix} \quad (6.1)$$

Σύμφωνα με τις Εξ. (4.11) και (4.12), η SIM και το αργό μοντέλο προσεγγίζονται από τις εξισώσεις:

$$f^1 \approx 0 \quad \frac{dy}{dt} \approx [\mathbf{a}_2 \ \mathbf{a}_3 \ \mathbf{a}_4 \ \mathbf{a}_5] \begin{bmatrix} f^2 \\ f^3 \\ f^4 \\ f^5 \end{bmatrix} \quad (6.2)$$

Για την εύρεση των διανυσμάτων-βασεις  $\mathbf{a}_i$  σύμφωνα με τον αλγόριθμο της CSP, θεωρούνται τα εξής αρχικά διανύσματα:

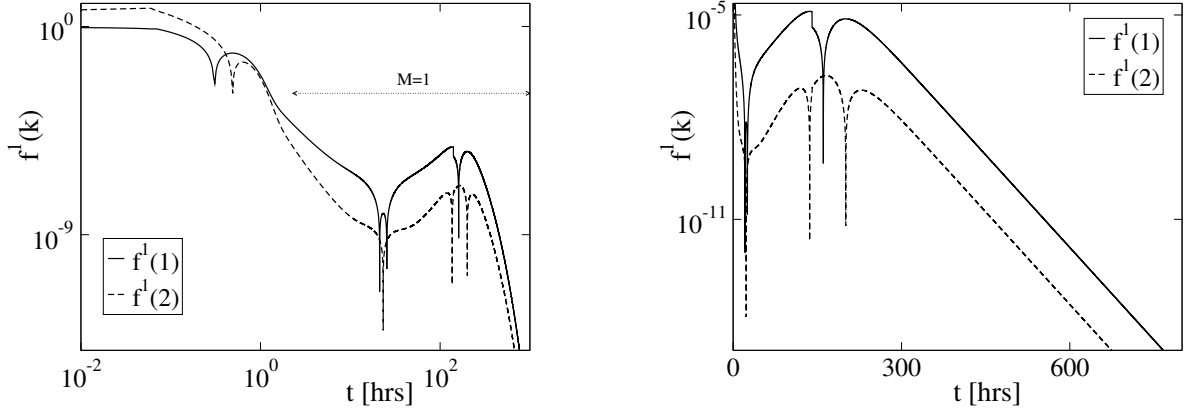
$$\mathbf{a}_r = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_s = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Οι αρχικές αυτές εκτιμήσεις γίνονται με βάση τα στοιχεία του CSP pointer, τα οποία υποδεικνύουν την  $R$  ως τη γρήγορη μεταβλητή. Με αυτό το τρόπο εξασφαλίζεται ότι το αρχικό διάνυσμα  $\mathbf{a}_r$  έχει μια συνιστώσα στο γρήγορο υπόχωρο του εφαπτόμενου χώρου. Μετά από μία  $\mathbf{a}_r$  και μία  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση, προκύπτει:

$$\mathbf{a}_r = \mathbf{a}_1 = X_1^{-1} \begin{bmatrix} 0 \\ \delta \cdot X_2 \\ 0 \\ X_2^2 \\ -\delta \cdot X_2 \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_s = [\mathbf{a}_2 \ \mathbf{a}_3 \ \mathbf{a}_4 \ \mathbf{a}_5] = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ \kappa/X_2 & -\beta/X_2 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

όπου  $\delta = k_{on}C$ ,  $\gamma = k_{deg}$ ,  $\kappa = k_{off}$ ,  $\beta = k_{on}R$  και  $X_1 = (\kappa + \beta) \cdot \delta + (\gamma + \delta)^2$ ,  $X_2 = \gamma + \delta$ .

Η χρονική εξέλιξη του εύρους  $f^1$ , που σχετίζεται με το πρώτο CSP mode, αποτυπώνεται στο Σχήμα 6.5. Στο Σχήμα αυτό φαίνεται το εύρος  $f^1$  μετά από μία και μετά από δύο  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεις, δηλ.  $f^1(1)$  και  $f^1(2)$  αντίστοιχα (όπου η πρώτη  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση ακολουθείται πάντα από μια  $\mathbf{a}_r$ -βελτίωση). Μετά από μία σύντομη αρχική περίοδο, τα δύο εύρη λαμβάνουν πολύ μικρές τιμές. Όπως ήταν αναμενόμενο, στην περίοδο αυτή το εύρος  $f^1(2)$  είναι κατά  $\mathcal{O}(\epsilon_1)$  μικρότερο του  $f^1(1)$ , γεγονός που δείχνει ότι η λύση κινείται πάνω σε μια SIM 4 διαστάσεων ( $N-1=4$ ).



Σχήμα 6.5: Η χρονική εξέλιξη των γρήγορων ευρών. Με συνεχόμενη γραμμή αποτυπώνεται το γρήγορο εύρος μετά από μία  $\mathbf{b}^r$  βελτίωση,  $f^1(1)$ , και με διακεκομμένη το γρήγορο εύρος μετά από δύο βελτιώσεις,  $f^1(2)$ .

Πίνακας 6.1: Οι pointed μεταβλητές από το PO και οι αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα APIs και EPIs σε τρεις χρονικές στιγμές ( $t=1, 2, 5$  hrs), όταν  $M=1$ .

Points	PO	API	EPI
1 (t=1 hrs)	$R(0.986)$	1 (0.072), 5 (-0.488), 6 (0.057), 8 (0.339)	5 (-0.940)
2 (t=2 hrs)	$R(0.992)$	5 (-0.481), 6 (0.054) 8 (0.425)	5 (-0.964)
3 (t=5 hrs)	$R(0.995)$	5 (-0.487), 8 (0.448)	5 (-0.977)

Στον Πίνακα 6.1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που παρέχουν τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP για τρία χρονικά σημεία,  $t=1, 2, 5$  hrs, όπου  $M=1$ . Από τα αποτελέσματα αυτά προκύπτει ότι η SIM είναι βασικά αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ των αντιδράσεων 5 και 8 (λαμβάνοντας υπόψη τις αντιδράσεις με τη μεγαλύτερη συνεισφορά στην ισορροπία, δηλαδή τα μεγαλύτερα APIs). Δηλαδή, σύμφωνα με τα αποτελέσματα του API και τη σχέση (4.8), ισχύει:

$$f^1 \approx (\mathbf{b}^1 \cdot \mathbf{s}_5)r^5 + (\mathbf{b}^1 \cdot \mathbf{s}_8)r^8 \approx 0 \quad (6.3)$$

όπου  $\mathbf{b}^1 \cdot \mathbf{s}_5 \approx -1$  και  $\mathbf{b}^1 \cdot \mathbf{s}_8 \approx 1$  (π.χ., για  $t=2hr$  και μία  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση  $\mathbf{b}^1 \cdot \mathbf{s}_5 = -1.0069$  και

$\mathbf{b}^1 \cdot \mathbf{s}_8 = 1.0000$ ). Άρα τελικά προκύπτει:

$$-r^5 + r^8 \approx 0 \quad (6.4)$$

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του EPI που δίνονται επίσης στον Πίνακα 6.1, η γρήγορη αποσβετική χρονοκλίμακα δημιουργείται σχεδόν εξ ολοκλήρου από την αντίδραση 5 ( $EPI \approx -0.9$ ), που καταναλώνει την pointed μεταβλητή  $R$  ( $r^5 = k_{on}C.R$ ).

Δεδομένου ότι η μεταβλητή  $R$  είναι η μόνη μεταβλητή που αναγνωρίζεται από τον CSP Pointer, εξετάζεται η εγκυρότητα της προσέγγισης QSSA για αυτή τη μεταβλητή. Συγκεκριμένα, με βάση τα όσο παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 5, γίνεται στην περίπτωση αυτή κατάλληλη ανακατανομή των στοιχείων του διανυσματικού πεδίου, θεωρώντας ως πρώτη μεταβλητή τη γρηγορότερη ( $y^1$ ) και τη γρηγορότερη αντίδραση πρώτη ( $\mathbf{s}_1$ ). Τα μεγέθη που ενδιαφέρουν για να ελεγχθεί η εγκυρότητα της QSSA για το  $R$  είναι τα  $\mathbf{a}_M^{N-M}$ ,  $\mathbf{V}_{N-M}^M$ ,  $\mathbf{G}_M^{N-M}$  και  $\mathbf{G}_{N-M}^M$ . Για  $M=1$  και δεδομένου ότι η pointed μεταβλητή για την οποία γίνεται ο έλεγχος είναι η 4η μεταβλητή του διανυσματικού πεδίου, προκύπτουν οι εξής γενικές μορφές:

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ -1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 & R & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{G}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 & \frac{k_{on}R}{k_{deg} + k_{on}C} & 0 & \frac{-k_{off}}{k_{deg} + k_{on}C} \end{bmatrix} \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{k_{on}C}{k_{deg} + k_{on}C} \\ 0 \\ \frac{-k_{on}C}{k_{deg} + k_{on}C} \end{bmatrix}$$

Ελέγχοντας τα κριτήρια που δίνονται από τις Εξ. (5.2), (5.3) και (5.4) προκύπτει ότι για την περιοχή που εξετάζεται, με μια εξαντλημένη συνιστώσα, η προσέγγιση για την οιοειδή μόνιμη κατάσταση του  $R$  είναι έγκυρη.

Ενδεικτικά παρατίθενται τα αποτελέσματα για μια χρονική στιγμή που ανήκει στην περιοχή  $M=1$ . Για  $t = 1 \text{ hr}$  το χάσμα χρονοκλιμάκων που ενδιαφέρει και καθορίζει την επιθυμητή ακρίβεια (ως τάξη μεγέθους) είναι  $\epsilon_1 = 0.118$ . Το πρώτο κριτήριο που σχετίζεται με την ευστάθεια δίνει:

$$\mathbf{C}_s = \mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M} = \begin{bmatrix} 0 \\ -0.047 \\ 0 \\ 0.047 \end{bmatrix} = \mathcal{O}(\epsilon_1)$$

Το δεύτερο κριτήριο που σχετίζεται με την ακρίβεια της προσέγγισης PEA δίνει:

$$\mathbf{C}_{\alpha 1} = \mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{V}_{N-M}^M = [0 \quad -2.012 \cdot 10^{-5} \quad 0 \quad -0.011] = \mathcal{O}(\epsilon_1)$$

Τέλος, το τρίτο κριτήριο που σχετίζεται με την ακρίβεια της προσέγγισης QSSA δίνει:

$$\mathbf{C}_{\alpha 2} = \mathbf{V}_{N-M}^M = [0 \quad 4.237 \cdot 10^{-4} \quad 0 \quad 0] = \mathcal{O}(\epsilon_1)$$

Καθώς τα τρία κριτήρια επιτυγχάνονται, θεωρείται έγκυρη η QSSA για το  $R$ , οπότε και ισχύει  $r^5 \approx r^6 + r^8 - r^9$ . Δεδομένου ότι σύμφωνα με το Σχήμα 2.3 οι τιμές των  $r^6$  και  $r^9$  είναι πολύ μικρότερες αυτών των  $r^5$  και  $r^8$ , προκύπτει η σχέση  $r^5 \approx r^8$ , όπως αναγνωρίστηκε από τα διαγνωστικά της CSP στον Πίνακα 6.1. Ετσι σύμφωνα με την προσέγγιση για την

ιονεί μόνιμη κατάσταση, προκύπτει το αργό σύστημα που είναι απαλλαγμένο απο (i) τη διαφορική εξίσωση που περιγράφει την εξέλιξη της γρήγορης μεταβλητής  $R$  και (ii) τον ρυθμό της 5ης αντίδρασης ( $r^5$ ), η οποία βρέθηκε να είναι αυτή στην οποία οφείλεται η γρήγορη χρονοκλίμακα  $\tau_1$ :

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} C_d \\ C \\ C_T \\ RC \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -r^1 \\ r^1 + r^2 - r^3 - r^4 + r^7 - r^8 - r^9 \\ r^4 - r^7 \\ r^8 - r^9 - r^{10} \end{bmatrix} \quad (6.5)$$

Αντίθετα, το αργό σύστημα που κατασκευάζεται απο τη CSP σύμφωνα με την εξίσωση (4.12) περιλαμβάνει διαφορικές εξισώσεις για όλες τις μεταβλητές του συστήματος. Συγκεκριμένα, όπως προκύπτει απο τα αποτελέσματα του CSP Importance Index που παρατίθενται στον Πίνακα 6.2, η εξέλιξη της  $R$  επί του SIM οφείλεται αρχικά κυρίως στην αντίδραση 1 και σε μικρότερο βαθμό στις αντιδράσεις 4 και 10 (βλ. αποτελέσματα για  $t = 1$  hr). Αργότερα συμμετέχουν και οι αντιδράσεις 3 και 8 (βλ. αποτελέσματα για  $t = 2$  hr) και στη συνέχεια συμμετέχει και η αντίδραση 7, ενώ η επιρροή των αντιδράσεων 4, 8 και 10 γίνεται εξίσου σημαντική με αυτήν της αντίδρασης 1 (βλ. αποτελέσματα για  $t = 5$  hr). Το συμπέρασμα αυτό που παρέχεται απο τα διαγνωστικά εργαλεία του CSP αλγορίθμου μπορεί να επιβεβαιωθεί ως ακολούθως. Παραγωγίζοντας τη σχέση της QSSA για το  $R$  ( $-r^5 + r^6 + r^8 - r^9 \approx 0$ ) ως προς το χρόνο, προκύπτει η εξίσωση:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{c_1} [(c_2 + c_3)(r^8 - r^9) + c_3(-r^1 - r^2 + r^3 + r^4 - r^7) - c_2 r^{10}]$$

με  $c_1 = k_{deg} + k_{on}C$ ,  $c_2 = k_{off}$ ,  $c_3 = k_{on}R$ . Δεδομένου ότι στο υπό εξέταση διαστημα όπου  $M = 1$ , οι τιμές των ρυθμών  $r^2$  και  $r^9$  είναι πολύ πίο μικρές από τις τιμές των ρυθμών  $r^1$ ,  $r^3$ ,  $r^4$ ,  $r^7$ ,  $r^8$  και  $r^{10}$ , η ανωτέρω εξίσωση απλοποιείται στην σχέση:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{c_1} [(c_2 + c_3)r^8 + c_3(-r^1 + r^3 + r^4 - r^7) - c_2 r^{10}] \quad (6.6)$$

η οποία επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα που έδωσαν τα διαγνωστικά εργαλεία του CSP αλγορίθμου. Ειδικότερα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα στον Πίνακα 6.2 για την εξίσωση της  $R$ , η ανωτέρω εξίσωση δείχνει ότι οι αντιδράσεις 3, 4 και 8 τείνουν να αυξήσουν την  $R$ , ενώ οι αντιδράσεις 1, 7 και 10 τείνουν να την μειώσουν. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι από αυτές τις έξι αντιδράσεις μόνον η 8η συμπεριλαμβάνει στη στοιχειομετρία της την  $R$ . Η επιρροή των υπόλοιπων πέντε αντιδράσεων στην εξέλιξη της  $R$  είναι δυνατή λόγω της σχέσης  $k_{on}C.R \approx k_{syn}$  ( $r^5 \approx r^8$ ) που αναπτύσσεται όταν η  $\tau_1$  αποσβένεται ( $f^1 \approx 0$ ). Παραδείγματος χάριν, η αντίδραση 3 ( $C \rightarrow$ ) τείνει να μειώσει το  $C$ , οπότε μέσω της σχέσης  $k_{on}C.R \approx k_{syn}$  επιτυγχάνεται η αύξηση της  $R$ .

Πίνακας 6.2: Αντιδράσεις μη αμελητέας συνεισφοράς στο διανυσματικό χώρο  $\mathbf{g}_{slow}$ , όταν  $M=1$ , όπως αυτές προσδιορίζονται απο το *Importance index* (*II*). Μόνο οι αντιδράσεις με τιμή του  $II$  μεγαλύτερη του 5% έχουν συμπεριληφθεί, ενώ οι αντιδράσεις με  $II$  μεγαλύτερο του 15% σημειώνονται με έντονη γραμματοσειρά. Το θετικό (αρνητικό) πρόσημο της συμμετοχής των αντιδράσεων στο αργό σύστημα υποδηλώνει την τάση τους να αυξήσει (μειώσει) τη συγκέντρωση της αντίστοιχης μεταβλητής.

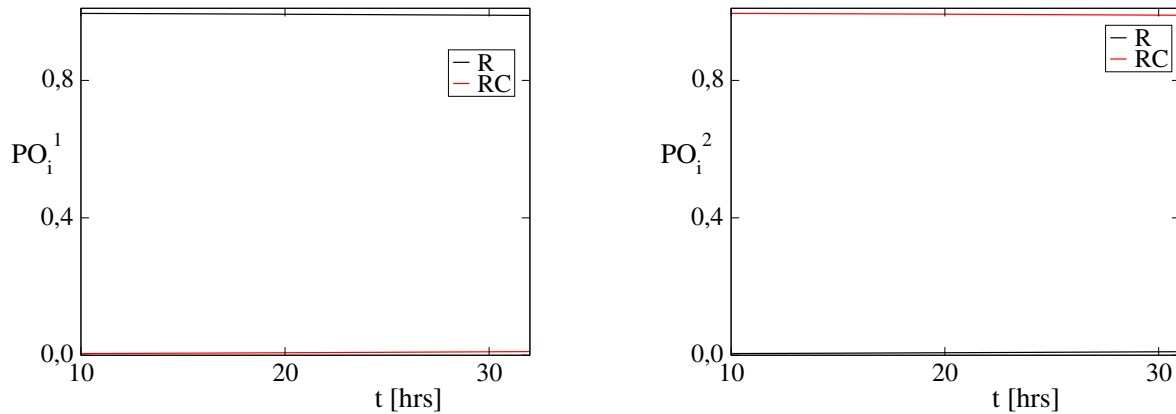
Μεταβλητή	Σημαντικές Αντιδράσεις	Αργό Σύστημα
<i>t=1 hr</i>		
$C_d$	<b>1</b>	$\frac{d[C_d]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^1)$
$C$	<b>1, 4</b>	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^1, -r^4)$
$C_T$	<b>4</b>	$\frac{d[C_T]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^4)$
$R$	<b>1, 4, 10</b>	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^1, +r^4, -r^{10})$
$RC$	<b>1, 8, 10</b>	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(+r^1, +\mathbf{r}^8, -\mathbf{r}^{10})$
<i>t=2 hrs</i>		
$C_d$	<b>1</b>	$\frac{d[C_d]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^1)$
$C$	<b>1, 3, 4</b>	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^1, -r^3, -\mathbf{r}^4)$
$C_T$	<b>4, 7</b>	$\frac{d[C_T]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^4, -r^7)$
$R$	<b>1, 3, 4, 8, 10</b>	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^1, +r^3, +r^4, +r^8, -r^{10})$
$RC$	<b>8, 10</b>	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^8, -\mathbf{r}^{10})$
<i>t=5 hrs</i>		
$C_d$	<b>1</b>	$\frac{d[C_d]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^1)$
$C$	<b>1, 3, 4,</b> <b>7</b>	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^1, -r^3, -\mathbf{r}^4, +r^7)$
$C_T$	<b>4, 7</b>	$\frac{d[C_T]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
$R$	<b>1, 3, 4, 7,</b> <b>8, 10</b>	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^1, +r^3, +\mathbf{r}^4, -r^7, +\mathbf{r}^8, -\mathbf{r}^{10})$
$RC$	<b>8, 10</b>	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^8, -\mathbf{r}^{10})$



### 6.1.2 Η περίπτωση M=2

Για την περίπτωση M=2, οι δύο γρηγορότερες χρονοκλίμακες είναι εξαντλημένες και το χάσμα μεταξύ των χρονοκλιμάκων που ενδιαφέρει είναι το  $\epsilon_2 = \tau_2/\tau_3$ .

Η εξέλιξη των δύο πρώτων pointers φαίνεται στα δυο διαγράμματα του Σχήματος 6.6. Παρατηρείται ότι σε όλο το μήκος της περιοχής που μελετάται, η πρώτη pointed μεταβλητή είναι το R και η δεύτερη το RC.



Σχήμα 6.6: Η εξέλιξη των μεγαλύτερων στοιχείων των  $\mathbf{PO}^1$  και  $\mathbf{PO}^2$  για τις μεταβλητές του συστήματος.

Για M=2, το σύστημα που περιγράφεται στην Εξ. (4.4) παίρνει τη μορφή:

$$\frac{dy}{dt} = [\mathbf{a}_1 \ \mathbf{a}_2] \begin{bmatrix} f^1 \\ f^2 \end{bmatrix} + [\mathbf{a}_3 \ \mathbf{a}_4 \ \mathbf{a}_5] \begin{bmatrix} f^3 \\ f^4 \\ f^5 \end{bmatrix} \quad (6.7)$$

Σύμφωνα με τις Εξ. (4.11) και Εξ. (4.12) προσεγγίζονται από τις εξισώσεις:

$$\begin{bmatrix} f^1 \\ f^2 \end{bmatrix} \approx 0 \quad \frac{dy}{dt} \approx [\mathbf{a}_3 \ \mathbf{a}_4 \ \mathbf{a}_5] \begin{bmatrix} f^3 \\ f^4 \\ f^5 \end{bmatrix} \quad (6.8)$$

Για την εύρεση των διανυσμάτων-βάσεις  $\mathbf{a}_i$  σύμφωνα με τον αλγόριθμο της CSP, δίνονται τα εξής αρχικά διανύσματα:

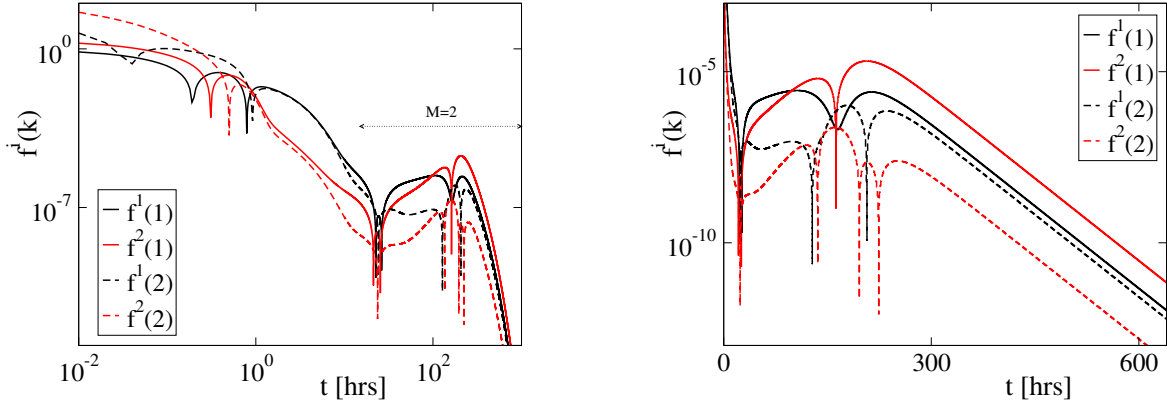
$$\mathbf{a}_r = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_s = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Οι αρχικές εκτιμήσεις αυτές γίνονται με βάση τα στοιχεία του CSP pointer, που υποδεικνύουν την R και την RC ως τις γρήγορες μεταβλητές. Έτσι εξασφαλίζεται ότι τα δύο διανύσματα στην  $\mathbf{a}_r$  έχουν συνιστώσες στον γρήγορο υπόχωρο του επαπτόμενου χώρου, οι οποίες μπορούν να παράγουν τον επαπτόμενο χώρο. Μετά από μία  $\mathbf{a}_r$  και μία  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση, προκύπτουν τα διανύσματα που απαρτίζουν το πεδίο  $\mathbf{a}_s$ :

$$\mathbf{a}_s = [\mathbf{a}_3 \ \mathbf{a}_4 \ \mathbf{a}_5] = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ -K_2 \cdot \beta / K_1 & 0 & 1 \\ \gamma \cdot \beta / K_1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (6.9)$$

όπου  $K_1 = \gamma \cdot \eta + \delta \cdot K_2$ , με  $K_2 = \eta - \kappa$  και  $\eta = k_{int} + k_{off}$ ,  $\delta = k_{on}C$ ,  $\gamma = k_{deg}$ ,  $\kappa = k_{off}$  και  $\beta = k_{on}R$ . Η παράθεση των ανυσμμάτων στην  $\mathbf{a}_r$  παραλείπεται επειδή η έκφρασή τους είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη.

Γραφικά τα δύο γρήγορα εύρη  $f^1$  και  $f^2$ , μετά απο (i) μία  $\mathbf{a}_r$  και μία  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση και (ii) μία  $\mathbf{a}_r$  και δύο  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεις, δίνονται στο Σχήμα 6.7. Όπως φαίνεται, η βελτίωση κατά  $\mathcal{O}(\epsilon_2)$  του εύρους  $f^2$  σε σχέση με το εύρος  $f^1$  μετά τη δεύτερη  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση, ισχύει για χρόνους μεγαλύτερους των 10 hrs. Η περίοδος αυτή οριοθετεί και την περίοδο όπου η SIM είναι τρισδιάστατη ( $N-2=3$ ).



Σχήμα 6.7: Η χρονική εξέλιξη των γρήγορων ευρών. Με συνεχόμενη γραμμή αποτυπώνονται τα γρήγορα εύρη μετά απο μία  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώση,  $f^i(1)$ , και με διακεκομμένη μετά απο δύο  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεις,  $f^i(2)$ .

Σύμφωνα με τα στοιχεία του Πίνακα 6.3, όπου δίνονται οι τιμές για διάφορα διαγνωστικά εργαλεία του αλγορίθμου της CSP, προκύπτει οτι η πρώτη (πιό γρήγορη) CSP συνιστώσα, που όπως έδειξε το Σχήμα 6.6 συνδέεται με τη μεταβλητή  $R$ , δημιουργεί μια ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 5 και 8 (όπως υποδεικνύει το API), ενώ η χρονοκλίμακα  $\tau_1$  που την χαρακτηρίζει δημιουργείται αποκλειστικά απο την αντίδραση 5 (σύμφωνα με το EPI). Η δεύτερη CSP συνιστώσα, για την οποία το Σχήμα 6.6 έδειξε οτι συνδέεται με τη μεταβλητή  $RC$ , δημιουργεί μια ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 5 και 10, ενώ η χρονοκλίμακα  $\tau_2$  που την χαρακτηρίζει δημιουργείται αποκλειστικά απο την αντίδραση 10 (σύμφωνα με το EPI).

Πίνακας 6.3: Οι pointed μεταβλητές απο το PO και οι αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα APIs και EPIs σε τρεις χρονικές στιγμές ( $t=10, 20$  και  $30$  hrs), όταν  $M=2$ .

Points	PO	API	EPI
2 (t=15 hrs)	$R$ (0.994)	5 (-0.485), 8 (0.453),	5 (-0.971)
	$RC$ (0.994)	5 (0.499), 10 (-0.454),	10 (-0.991)
2 (t=20 hrs)	$R$ (0.993)	5 (-0.482), 8 (0.452),	5 (-0.966)
	$RC$ (0.993)	5 (0.498), 10 (-0.453),	10 (-0.989)

Δεδομένου ότι οι δύο μεταβλητές  $R$  και  $RC$  είναι οι μόνες που αναγνωρίζονται από τον CSP Pointer, εξετάζεται η εγκυρότητα της προσέγγισης QSSA. Για τον υπολογισμό των μεγεθών  $\mathbf{a}_M^{N-M}$ ,  $\mathbf{V}_{N-M}^M$ ,  $\mathbf{G}_M^{N-M}$  και  $\mathbf{G}_{N-M}^M$  (βλ. Κεφάλαιο 5), θεωρείται οτι οι δύο μεταβλητές  $R$  και  $RC$  είναι οι γρήγορες ( $y^1$  και  $y^2$ ) και οι αντιδράσεις 5 και 10 θεωρούνται οι πιο γρή-

γορες ( $\mathbf{s}_1$  και  $\mathbf{s}_2$ ). Με αυτή την ανακατανομή των στοιχείων του  $\mathbf{y}$  και των αντιδράσεων, ισχύει:

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 & \frac{R}{C} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Η παράθεση της γενικής μορφής των ανυσμάτων  $\mathbf{G}_M^{N-M}$  και  $\mathbf{G}_{N-M}^M$  παραλείπεται καθώς είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη.

Ελέγχοντας τα κριτήρια που δίνονται απο τις Εξ. (5.2), (5.3) και (5.4) στην περιοχή όπου  $M = 2$ , προκύπτει οτι η προσέγγιση για την οιονεί μόνιμη κατάσταση του R και του RC είναι έγκυρη. Ενδεικτικά παρατίθενται τα αποτελέσματα για μια χρονική στιγμή που ανήκει στην περιοχή  $M=2$ . Συγκεκριμένα, για  $t = 20 \text{ hrs}$  το χάσμα χρονοκλιμάκων που ενδιαφέρει και καθορίζει την επιθυμητή ακρίβεια (ως τάξη μεγέθους) είναι το  $\epsilon_2 = 0.229$ .

Το πρώτο κριτήριο που σχετίζεται με την ευστάθεια δίνει:

$$\mathbf{C}_s = \mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ -0.030 & -0.003 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} = \mathcal{O}(\epsilon_2)$$

Το δεύτερο κριτήριο που σχετίζεται με την ακρίβεια της προσέγγισης PEA δίνει:

$$\mathbf{C}_{\alpha 1} = \mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{V}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 & -2.992 \cdot 10^{-6} & 0 \\ 0 & -4.047 \cdot 10^{-5} & 0 \end{bmatrix} = \mathcal{O}(\epsilon_2)$$

Τέλος, το τρίτο κριτήριο που σχετίζεται με την ακρίβεια της προσέγγισης QSSA δίνει:

$$\mathbf{C}_{\alpha 2} = \mathbf{V}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 & 1.001 \cdot 10^{-4} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} = \mathcal{O}(\epsilon_2)$$

Κατά συνέπεια τα κριτήρια που δίνονται απο τις Εξ.(5.2), (5.3) και (5.4) επιβεβαιώνουν την εγκυρότητα της QSSA για τις μεταβλητές R και RC, οπότε και ισχύει:

$$r^5 \approx r^6 + r^8 - r^9$$

$$r^{10} \approx r^5 - r^6$$

Το αργό σύστημα που κατασκευάζεται με βάση την προσέγγιση για την οιονεί μόνιμη κατάσταση των δύο μεταβλητών είναι απαλλαγμένο απο τις διαφορικές εξισώσεις που τις περιγράφουν καθώς και από τους ρυθμούς των δύο αντιδράσεων 5 και 10 που θεωρήθηκαν οι πιο γρήγορες, και έχει την εξής μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} C_d \\ C \\ C_T \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -r^1 & & \\ r^1 + r^2 - r^3 - r^4 + r^7 - r^8 - r^9 & & \\ & r^4 - r^7 & \end{bmatrix} \quad (6.10)$$

Το αργό μοντέλο που κατασκευάζεται απο τον αλγόριθμο της CSP παρέχει επιπλέον πληροφορίες σε σχέση με το σύστημα που περιγράφεται απο την Εξ. (6.10), καθώς περιλαμβάνει τις διαφορικές εξισώσεις και για τις δυο μεταβλητές R και RC. Συγκεκριμένα, απο τα αποτελέσματα του Importance Index, που δίνονται στον Πίνακα 6.4 για  $t = 15$  και  $20 \text{ hr}$ , φαίνεται ότι οι δύο αυτές μεταβλητές μεταβάλλονται αρχικά κυρίως λόγω των αντιδράσεων 3, 4 και 7 και δευτερευόντως λόγω της 1 και στη συνέχεια αποκλειστικά λόγω των αντιδράσεων 3, 4, 7.

Πίνακας 6.4: Αντιδράσεις μη αμελητέας συνεισφοράς στο διανυσματικό χώρο  $\mathbf{g}_{slow}$ , όταν  $M=2$ , όπως αυτές προσδιορίζονται απο το *Importance index* (*II*). Μόνο οι αντιδράσεις με τιμή του *II* μεγαλύτερη του 5% έχουν συμπεριληφθεί, ενώ οι αντιδράσεις με *II* μεγαλύτερο του 15% σημειώνονται με έντονη γραμματοσειρά. Το θετικό (αρνητικό) πρόσημο της συμμετοχής των αντιδράσεων στο αργό σύστημα υποδηλώνει την τάση τους να αυξήσει (μειώσει) τη συγκέντρωση της αντίστοιχης μεταβλητής.

Μεταβλητή	Σημαντικές αντιδράσεις	Αργό σύστημα
<i>t=15 hrs</i>		
<i>C<sub>d</sub></i>	<b>1</b>	$\frac{d[C_d]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^1)$
<i>C</i>	<b>1, 3, 4, 7</b>	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(+r^1, -\mathbf{r}^3, -\mathbf{r}^4, +\mathbf{r}^7)$
<i>C<sub>T</sub></i>	<b>4, 7</b>	$\frac{d[C_T]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
<i>R</i>	<b>1, 3, 4, 7</b>	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(-r^1, +\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
<i>RC</i>	<b>1, 3, 4, 7</b>	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(+r^1, -\mathbf{r}^3, -\mathbf{r}^4, +\mathbf{r}^7)$
<i>t=20 hrs</i>		
<i>C<sub>d</sub></i>	<b>1</b>	$\frac{d[C_d]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^1)$
<i>C</i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, -\mathbf{r}^4, +\mathbf{r}^7)$
<i>C<sub>T</sub></i>	<b>4, 7</b>	$\frac{d[C_T]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
<i>R</i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
<i>RC</i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, -\mathbf{r}^4, +\mathbf{r}^7)$

### 6.1.3 Η περίπτωση M=3

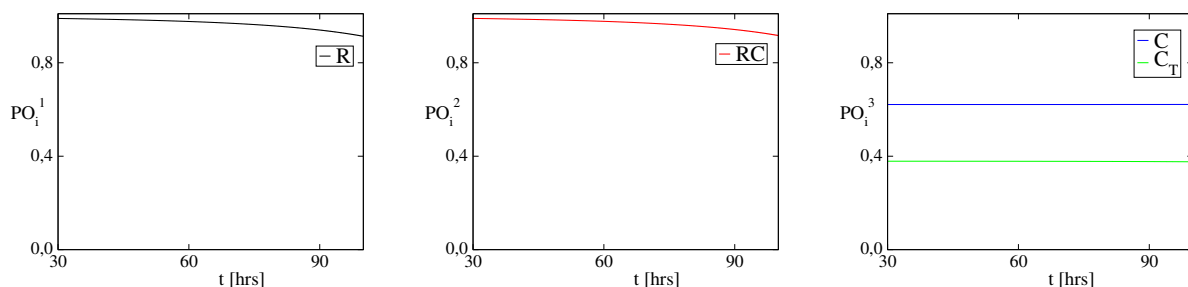
Για την περίπτωση αυτή οι τρεις πρώτες χρονοκλίμακες είναι εξαντλημένες, οπότε το χάσμα χρονοκλιμάκων που ενδιαφέρει είναι το  $\epsilon_3 = \tau_3/\tau_4$ . Το σύστημα στην Εξ. (4.4) παίρνει τη μορφή:

$$\frac{dy}{dt} = [\mathbf{a}_1 \ \mathbf{a}_2 \ \mathbf{a}_3] \begin{bmatrix} f^1 \\ f^2 \\ f^3 \end{bmatrix} + [\mathbf{a}_4 \ \mathbf{a}_5] \begin{bmatrix} f^4 \\ f^5 \end{bmatrix} \quad (6.11)$$

Σύμφωνα λοιπόν με τις Εξ. (4.12) και (4.12), η SIM και το αργό μοντέλο προσεγγίζονται απο τις εξισώσεις:

$$\begin{bmatrix} f^1 \\ f^2 \\ f^3 \end{bmatrix} \approx 0 \quad \frac{dy}{dt} \approx [\mathbf{a}_4 \ \mathbf{a}_5] \begin{bmatrix} f^4 \\ f^5 \end{bmatrix} \quad (6.12)$$

Σύμφωνα με το Σχήμα 6.8, ο CSP Pointer υποδεικνύει ότι οι τρεις εξαντλημένες (exhausted) CSP συνιστώσες συνδέονται με τις μεταβλητές R (η πρώτη), RC (η δεύτερη), C και  $C_T$  (η τρίτη).



Σχήμα 6.8: Η εξέλιξη των μεγαλύτερων στοιχείων των  $\mathbf{PO}^1$ ,  $\mathbf{PO}^2$  και  $\mathbf{PO}^3$  για τις μεταβλητές του συστήματος.

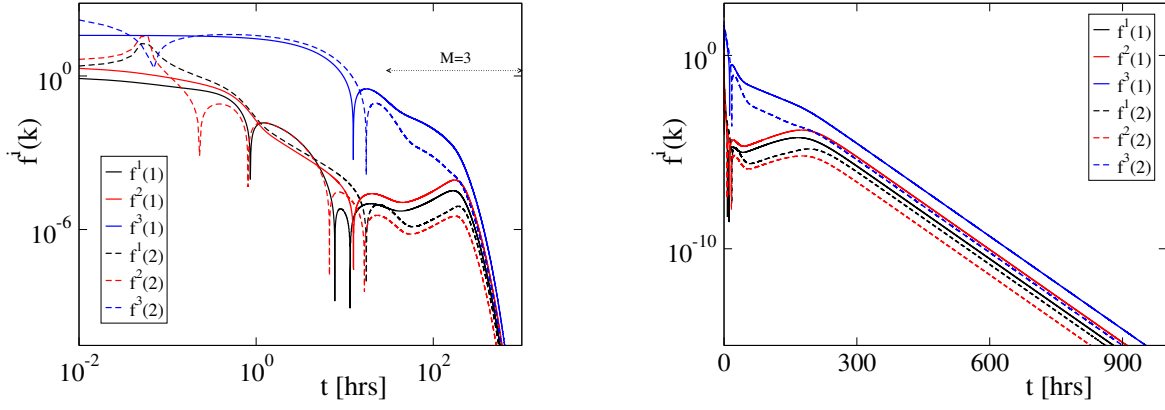
Με βάση τα στοιχεία αυτά του CSP pointer, δίνονται οι εξής αρχικές εκτιμήσεις για τα διανύσματα  $\mathbf{a}_r$ :

$$\mathbf{a}_r = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{a}_s = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Οι αρχικές αυτές εκτιμήσεις εξασφαλίζουν οτι τα τρία διανύσματα στην  $\mathbf{a}_r$  έχουν συνιστώσες στο γρήγορο υπόχωρο του εφαπτόμενου χώρου, οι οποίες μπορούν να παράγουν τον εφαπτόμενο χώρο. Η παράθεση των ανυσμάτων στην  $\mathbf{a}_r$  και την  $\mathbf{a}_s$ , όπως αυτά προκύπτουν μετά απο μια  $\mathbf{a}_r$  και μια  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση, παραλείπεται επειδή η έκφρασή τους είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη.

Η χρονική εξέλιξη των γρήγορων ευρών φαίνεται στο Σχήμα 6.9. Μετά το πέρας των 30 hrs τα γρήγορα εύρη  $f^1$ ,  $f^2$  και  $f^3$  μετά απο δύο  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεις ( $f^1(2)$ ,  $f^2(2)$  και  $f^3(2)$ ) είναι μειωμένα κατά  $\mathcal{O}(\epsilon_3)$  σε σχέση με αυτά που προκύπτουν μετά απο μία  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση ( $f^1(1)$ ,  $f^2(1)$  και  $f^3(1)$ ). Συνεπώς, στο διάστημα αυτό αναπτύσσεται SIM η οποία είναι διδιάστατη ( $N-3=2$ ).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εργαλείων του αλγορίθμου για  $t = 60$  και  $100$  hr, τα οποία δίνονται στον Πίνακα 6.5, τα χαρακτηριστικά των δύο πρώτων CSP συνιστωσών είναι ίδια με αυτά που παρουσιάστηκαν προηγουμένως για την περιοχή όπου



Σχήμα 6.9: Η χρονική εξέλιξη των γρήγορων ευρών. Με συνεχόμενη γραμμή αποτυπώνονται τα γρήγορα εύρη μετά από μία  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση,  $f^i(1)$ , και με διακεκομμένη μετά από δύο  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεις,  $f^i(2)$ .

ίσχυε  $M = 2$ . Δηλαδή, (i) η πρώτη συνιστώσα συνδέεται με την μεταβλητή  $R$ , την ισορροπία  $r^5 \approx r^8$  και τη χρονοκλίμακα  $\tau_1$  που δημιουργείται από την 5η αντίδραση και (ii) η δεύτερη συνιστώσα συνδέεται με την μεταβλητή  $RC$ , την ισορροπία  $r^5 \approx r^{10}$  και τη χρονοκλίμακα  $\tau_2$  που δημιουργείται από την 10η αντίδραση. Για τη τρίτη CSP συνιστώσα, τα διαγνωστικά στον Πίνακα 6.5 δείχνουν ότι αυτή συνδέεται με τη μεταβλητή  $C$  και δευτερευόντως με τη μεταβλητή  $C_T$ . Τα αποτελέσματα του API υποδεικνύουν ότι η συνιστώσα αυτή εισάγει την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 3, 4 και 7 ( $r^3 + r^4 \approx r^7$ ) και ότι το EPI συνδέει και τις τρεις αυτές τις αντιδράσεις με την τρίτη γρήγορη αποσβετική χρονοκλίμακα  $\tau_3$ .

Πίνακας 6.5: Οι pointed μεταβλητές από το PO και οι αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα APIs και EPIs σε δύο χρονικές στιγμές ( $t=60$  και  $100$  hrs), όταν  $M=3$ .

Points	PO	API	EPI
1 ( $t=60$ hrs)	$R$ (0.977)	5 (-0.458), 8 (0.453)	5 (-0.909)
	$RC$ (0.977)	5 (0.497), 10 (-0.452)	10 (-0.966)
	$C$ (0.621), $C_T$ (0.378)	3 (-0.108), 4 (-0.383), 7 (0.498)	3 (-0.136), 4 (-0.485), 7 (-0.378)
2 ( $t=100$ hrs)	$R$ (0.913)	5 (-0.403), 8 (0.452)	5 (-0.770), 9 (-0.146)
	$RC$ (0.917)	5 (0.492), 10 (-0.449)	10 (-0.890)
	$C$ (0.622), $C_T$ (0.376)	3 (-0.106), 4 (-0.374), 7 (0.497)	3 (-0.136), 4 (-0.484), 7 (-0.376)

Για την εξέταση της εγκυρότητας της QSSA για τις μεταβλητές  $R$ ,  $RC$  και  $C$  στη περιοχή που ισχύει  $M=3$ , μέσω των κριτηρίων που δίνονται στις Εξ. (5.2), (5.3) και (5.4), θεωρείται ότι αυτές είναι οι πρώτες στο διανυσματικό πεδίο  $\mathbf{y}$  και ότι οι τρεις πρώτες αντιδράσεις είναι οι 5, 10 και 4 (βλ. Κεφάλαιο 5). Με βάση την ανακατανομή αυτή προκύπτει η γενική μορφή των πινάκων:

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Και πάλι η παράθεση της γενικής μορφής των πινάκων  $\mathbf{G}_M^{N-M}$  και  $\mathbf{G}_{N-M}^M$  παραλείπεται καθώς είναι πολύπλοκη. Ενδεικτικά, παρατίθενται τα αποτελέσματα των κριτηρίων για τη χρονική στιγμή  $t = 100 \text{ hrs}$  της περιοχής  $M=3$ , όπου  $\epsilon_3 = 0.875$ :

$$\mathbf{C}_s = \mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ -0.461 & -0.011 & 0.340 \end{bmatrix} = \mathcal{O}(\epsilon_3)$$

$$\mathbf{C}_{\alpha 1} = \mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{V}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0.005 & 0.002 \\ -0.002 & -0.001 \\ -1.320 & -0.660 \end{bmatrix} = \mathcal{O}(\epsilon_3)$$

$$\mathbf{C}_{\alpha 2} = \mathbf{V}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} = \mathcal{O}(\epsilon_3)$$

Από τα αποτελέσματα αυτά μπορούμε να αποφανθούμε ότι το κριτήριο για την ευστάθεια του απλοποιημένου μοντέλου ( $\mathbf{C}_s = \mathcal{O}(\epsilon_3)$ ) ικανοποιείται, ενώ το κριτήριο για την ακρίβεια της PEA ( $\mathbf{C}_{\alpha 1} = \mathcal{O}(\epsilon_3)$ ) ικανοποιείται μόνο οριακά. Στη περίπτωση που δεχτούμε τις τρεις αυτές QSSA ισχύουν οι σχέσεις:

- $-r^5 + r^6 + r^8 - r^9 \approx 0$                       λόγω της QSSA για το R
- $r^5 - r^6 - r^{10} \approx 0$                               λόγω της QSSA για το RC
- $r^1 + r^2 - r^3 - r^4 - r^5 + r^6 + r^7 \approx 0$       λόγω της QSSA για το C

Σύμφωνα με αυτές τις σχέσεις, κατασκευάζεται το εξής αργό σύστημα:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} C_d \\ C_T \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -r^1 & \\ r^1 + r^2 - r^3 - r^8 + r^9 & \end{bmatrix} \quad (6.13)$$

το οποίο είναι απαλλαγμένο από τις μεταβλητές που είναι σε QSSA και από τις γρήγορες αντιδράσεις. Σύμφωνα με αυτό, η μεταβολή της  $C_d$  εξαρτάται από τη πρώτη αντίδραση, ενώ η μεταβολή της  $C_T$  εξαρτάται από τις αντιδράσεις 1, 2, 3, 8 και 9.

Αντίθετα, το αργό μοντέλο που παρέχει η CSP περιλαμβάνει εξισώσεις για όλες τις μεταβλητές. Μέσω του Importance Index αναγνωρίζονται οι σημαντικές αντιδράσεις που επηρεάζουν - μέσω του αργού μοντέλου - την εξέλιξη όλων των μεταβλητών. Τα αποτελέσματα που παρατίθενται στον Πίνακα 6.6 για τις χρονικές στιγμές  $t = 60$  και  $100 \text{ hrs}$  όπου  $M = 3$ , δείχνουν ότι η εξέλιξη όλων των μεταβλητών εξαρτάται από τις αντιδράσεις 3, 4 και 7, εκτός της μεταβλητής  $C_d$  η οποία εξελίσσεται σύμφωνα με την αντίδραση 1. Μια διαφορά που διακρίνεται στα αποτελέσματα της Εξ. (6.13) και του Πίνακα 6.6 αφορά την μεταβλητή  $C_T$ . Συγκεκριμένα, ο Πίνακας 6.6 δηλώνει ότι οι αντιδράσεις 4 και 7 επηρεάζουν την εξέλιξη της  $C_T$ , ενώ η Εξ. (6.13) δηλώνει ότι δεν την επηρεάζουν.

Μεταξύ άλλων, τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η αντίδραση 4 δρά προς την κατεύθυνση της αύξησης της C και ότι η αντίδραση 7 δρά προς την κατεύθυνση της μείωσης αυτής της μεταβλητής. Δεδομένου ότι οι αντιδράσεις 4 ( $C \rightarrow C_T$ ) και 7 ( $C \leftarrow C_T$ ) δείχνουν προς την αντίθετη κατεύθυνση (μείωση της C η αντίδραση 4 και αύξηση της C η αντίδραση 7), τα αποτελέσματα αυτά του Πίνακα 6.6 μπορεί να χαρακτηριστούν παράδοξα. Η δράση αυτών των αντιδράσεων στη μεταβολή της συγκέντρωσης του C θα μελετηθεί αργότερα στο Κεφάλαιο 7.

Πίνακας 6.6: Αντιδράσεις μη αμελητέας συνεισφοράς στο διανυσματικό χώρο  $\mathbf{g}_{slow}$ , όταν  $M=3$ , όπως αυτές προσδιορίζονται απο το *Importance index* (*II*). Μόνο οι αντιδράσεις με τιμή του  $\Pi$  μεγαλύτερη του 5% έχουν συμπεριληφθεί, ενώ οι αντιδράσεις με *II* μεγαλύτερο του 15% σημειώνονται με έντονη γραμματοσειρά. Το θετικό (αρνητικό) πρόσημο της συμμετοχής των αντιδράσεων στο αργό σύστημα υποδηλώνει την τάση τους να αυξήσει (μειώσει) τη συγκέντρωση της αντίστοιχης μεταβλητής.

Μεταβλητή	Σημαντικές αντιδράσεις	Αργό σύστημα
<i>t=60 hrs</i>		
<i>C<sub>d</sub></i>	<b>1</b>	$\frac{d[C_d]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^1)$
<i>C</i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
<i>C<sub>T</sub></i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[C_T]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
<i>R</i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^3, -\mathbf{r}^4, +\mathbf{r}^7)$
<i>RC</i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
<i>t=100 hrs</i>		
<i>C<sub>d</sub></i>	<b>1</b>	$\frac{d[C_d]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^1)$
<i>C</i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
<i>C<sub>T</sub></i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[C_T]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
<i>R</i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^3, -\mathbf{r}^4, +\mathbf{r}^7)$
<i>RC</i>	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$



Στο σημείο αυτό μπορεί να εξεταστεί με περισσότερες λεπτομέρειες η διαφορά μεταξύ του απλοποιημένου μοντέλου που παρέχουν οι QSSA και PEA με αυτά που παρέχει η CSP. Ειδικότερα, στον Πίνακα 6.7 παρουσιάζονται οι τιμές των στοιχείων του ανυσματικού πεδίου που αντιστοιχούν στις μεταβλητές που αναγνωρίζονται από τον CSP Pointer των τριών γρήγορων CSP συνιστωσών (modes) για τη χρονική στιγμή  $t = 100$  hrs, όπου  $M = 3$ . Δεδομένων των ρυθμών αντίδρασης  $r^3$  έως  $r^{10}$  που παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.8 και δεδομένου ότι  $r^2 = 0$  για την Περίπτωση 1 και ότι  $r^1 \ll 1$  για αυτή τη χρονική στιγμή, τα αποτελέσματα του Πίνακα 6.7 δείχνουν ότι υπάρχουν μεγάλες αλληλοακυρώσεις (cancellations) στο RHS των εξισώσεων για τις μεταβλητές  $R$  και  $RC$ , ενώ δεν σημειώνεται παρόμοια συμπεριφορά στις εξισώσεις για τις  $C$  και  $C_T$ . Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά προκύπτει ότι η QSSA για τις μεταβλητές  $R$  και  $RC$  θα μπορούσε να είναι έγκυρη, ενώ δε θα ήταν έγκυρη για τις μεταβλητές  $C$  και  $C_T$ .

Πίνακας 6.7: Δεδομένα για τις μεταβλητές που αναγνωρίζονται από τον CSP Pointer των τριών πρώτων CSP συνιστωσών για  $t = 100$  hrs, όπου  $M = 3$ .

CSP συνιστώσα		
1	$R = 0.0181 \frac{nmol}{L}$	$\frac{dR}{dt} = -r^5 + r^6 + r^8 - r^9 = 3.748 \cdot 10^{-4} \frac{nmol}{L \cdot hr}$
2	$RC = 0.0338 \frac{nmol}{L}$	$\frac{dRC}{dt} = r^5 - r^6 - r^{10} = -1.602 \cdot 10^{-4} \frac{nmol}{L \cdot hr}$
3	$C = 4.082 \frac{nmol}{L}$	$\frac{dC}{dt} = r^1 + r^2 - r^3 - r^4 - r^5 + r^6 + r^7 = -0.104 \frac{nmol}{L \cdot hr}$
	$C_T = 5.421 \frac{nmol}{L}$	$\frac{dC_T}{dt} = r^4 - r^7 = -0.134 \frac{nmol}{L \cdot hr}$

Πίνακας 6.8: Δεδομένα για τα εύρη των τριών πρώτων CSP συνιστωσών για  $t = 100$  hrs,  $f^1$ ,  $f^2$  and  $f^3$ ; όπου  $f^i = (\mathbf{b}^i \bullet \mathbf{s}_1)r^1 + \dots + (\mathbf{b}^i \bullet \mathbf{s}_{2K})r^{2K}$ .

Reactions	3	4	5	6	7	8	9	10
$r^i$	0.2041	0.4082	0.0371	0.0034	0.5421	0.0416	0.0076	0.0339
$\mathbf{b}^1 \bullet \mathbf{s}_i$	0	0.0024	-1	1	-0.0024	1	-1	0
$\mathbf{b}^2 \bullet \mathbf{s}_i$	0	-0.0010	1	-1	0.0010	0	0	-1
$\mathbf{b}^3 \bullet \mathbf{s}_i$	-1	-1.6600	-1	1	1.6600	0	0	0
$(\mathbf{b}^1 \bullet \mathbf{s}_i)r^i$	0	0.0010	-0.0371	0.0034	-0.0013	0.0416	-0.0075	0
$(\mathbf{b}^2 \bullet \mathbf{s}_i)r^i$	0	-0.0004	0.0371	-0.0034	0.0005	0	0	-0.0340
$(\mathbf{b}^3 \bullet \mathbf{s}_i)r^i$	-0.2041	-0.6776	-0.0371	0.0034	0.8999	0	0	0
$P_i^1$	0	0.0110	-0.4028	0.0368	-0.0146	0.4522	-0.0822	0
$P_i^2$	0	-0.0056	0.4922	-0.0449	0.0074	0	0	-0.4494
$P_i^3$	-0.1060	-0.3741	-0.0200	0.0018	0.4969	0	0	0

Μιά καλύτερη εικόνα για την εγκυρότητα των QSSA ή PEA προκύπτει από τα διαγνωστικά που παρέχει η CSP και παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.8, σχετικά με τα εύρη των τριών γρήγορων CSP συνιστωσών για  $t = 100$  hrs, όπου έχουν τις τιμές  $f^1(1) = 5.34 \times 10^{-5} hr^{-1}$ ,  $f^2(1) = 2.63 \times 10^{-5} hr^{-1}$ ,  $f^3(1) = 1.55 \times 10^{-2} hr^{-1}$ . Τα στοιχεία του Πίνακα 6.8 δείχνουν ότι οι πολύ μικρές τιμές αυτές προέκυψαν μετά από σημαντικές αλληλοακυρώσεις (cancellations) μεταξύ των όρων που συναποτελούν τα  $f^i$ .

Η έκφραση που προκύπτει από το πρώτο εύρος  $f^1$  όταν λάβουμε υπόψιν τους μεγαλύτερους όρους:

$$-r^5 + r^6 + r^8 - r^9 \approx 0 \quad (6.14)$$

αναπαράγει την QSSA για τη μεταβλητή  $R$ . Ομοίως, η έκφραση που προκύπτει από το δεύτερο εύρος  $f^2$  όταν λάβουμε υπ όψιν τους μεγαλύτερους όρους:

$$r^5 - r^6 - r^{10} \approx 0 \quad (6.15)$$

αναπαράγει την QSSA για τη μεταβλητή  $RC$ . Όμως, η έκφραση που προκύπτει από το τρίτο εύρος  $f^3$  όταν λάβουμε υπ όψιν τους μεγαλύτερους όρους:

$$-r^3 - 1.66r^4 - r^5 + r^6 + 1.66r^7 \approx 0 \quad (6.16)$$

δεν αναπαράγει την QSSA για τη μεταβλητές  $C$  ή  $C_T$ , οι οποίες αναγνωρίζονται από το CSP Pointer της τρίτης CSP συνιστώσας. Αποδεικνύεται ότι η έκφραση για το τρίτο εύρος είναι:

$$r^3 + [1 + X_1](r^4 - r^7) + [1 + X_2](r^5 - r^6) \approx 0 \quad (6.17)$$

όπου

$$X_1 = \frac{k_{tp}}{k_{el} + k_{pt}} = 0.66 \quad X_2 = \frac{k_{off}}{k_{el} + k_{pt}} = 0.66 \quad (6.18)$$

Προφανώς, η έκφραση αυτή δεν αναπαράγει την QSSA για τη μεταβλητές  $C$  ή  $C_T$ :

$$-r^3 - r^4 - r^5 + r^6 + r^7 \approx 0 \quad (6.19)$$

$$r^4 - r^7 \approx 0 \quad (6.20)$$

αντίστοιχα, όπου οι ρυθμοί  $r^1$  και  $r^2$  αγνοήθηκαν για το λόγο που προαναφέρθηκε.

#### 6.1.4 Η περίπτωση M=4

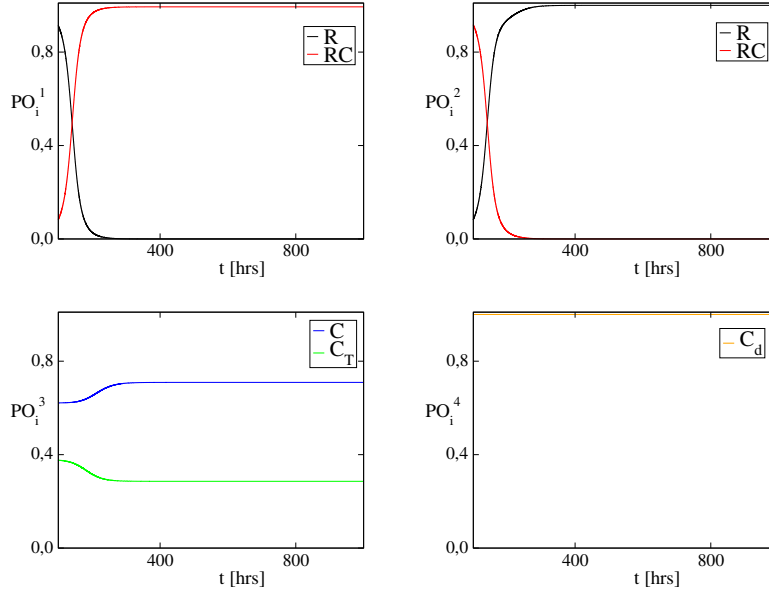
Για την περίπτωση αυτή οι τέσσερις γρηγορότερες χρονοκλίμακες είναι εξαντλημένες, οπότε και ενδιαφέρει το χάσμα χρονοκλιμάκων  $\epsilon_4 = \tau_4/\tau_5$ . Στη περίπτωση αυτή το σύστημα μπορεί να γραφεί, σύμφωνα με την Εξ.(4.4), στη μορφή:

$$\frac{dy}{dt} = [\mathbf{a}_1 \ \mathbf{a}_2 \ \mathbf{a}_3 \ \mathbf{a}_4] \begin{bmatrix} f^1 \\ f^2 \\ f^3 \\ f^4 \end{bmatrix} + \mathbf{a}_5 f^5 \quad (6.21)$$

Συνεπώς, η SIM και το αργό μοντέλο προσεγγίζονται απο τις εξισώσεις:

$$\begin{bmatrix} f^1 \\ f^2 \\ f^3 \\ f^4 \end{bmatrix} \approx 0 \quad \frac{dy}{dt} \approx \mathbf{a}_5 f^5 \quad (6.22)$$

Σύμφωνα με το Σχήμα 6.10, ο CSP Pointer υποδεικνύει ότι οι μεταβλητές που συνδέονται με τις τέσσερις εξαντλημένες CSP συνιστώσες είναι οι  $RC$  (πολύ αρχικά με τη δεύτερη συνιστώσα και μετά με την πρώτη),  $R$  (πολύ αρχικά με την πρώτη και μετά τη δεύτερη),  $C$  και  $C_T$  (την τρίτη) και  $C_d$  (την τέταρτη).



Σχήμα 6.10: Η εξέλιξη των μεγαλύτερων στοιχείων των  $PO^1$ ,  $PO^2$ ,  $PO^3$  και  $PO^4$  για τις μεταβλητές του συστήματος.

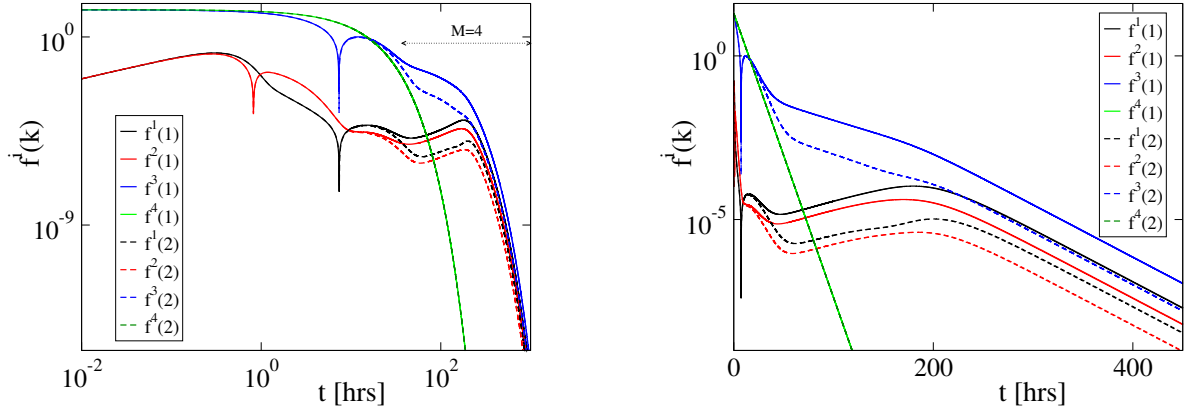
Συνεπώς, για τα αρχικά διανύσματα  $\mathbf{a}_i$  θεωρούνται τα ακόλουθα:

$$\mathbf{a}_r = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_s = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

ώστε τα τέσσερα διανύσματα στην  $\mathbf{a}_r$  έχουν συνιστώσες στο γρήγορο υπόχωρο του εφαπτόμενου χώρου, οι οποίες να μπορούν να παράγουν τον εφαπτόμενο χώρο. Μέσω των αρχικών αυτών εκτιμήσεων προσδιορίζονται τα διανύσματα-βάσεις του αλγορίθμου της CSP. Η παράθεση των ανυσμάτων στην  $\mathbf{a}_r$  και την  $\mathbf{a}_s$ , όπως αυτά προκύπτουν μετά από μια  $\mathbf{a}_r$  και μια  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση, παραλείπεται επειδή η έκφρασή τους είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη.

Η χρονική εξέλιξη των γρήγορων ευρών φαίνεται στο Σχήμα 6.11, όπου όπως φαίνεται μετά το πέρας των 30 hrs τα γρήγορα εύρη  $f^1$ ,  $f^2$  και  $f^3$  μετά από δύο  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεις ( $f^1(2)$ ,  $f^2(2)$  και  $f^3(2)$ ) είναι μειωμένα κατά  $\mathcal{O}(\epsilon_3)$  σε σχέση με αυτά που προκύπτουν μετά από μία  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση ( $f^1(1)$ ,  $f^2(1)$  και  $f^3(1)$ ). Το τέταρτο εύρος  $f(4)$  δεν παρουσιάζει βελτίωση καθώς συνδέεται με τη μεταβλητή  $C_d$ , η οποία εξαρτάται μόνο από τη μονόδρομη αντίδραση 1 και η εξίσωση που περιγράφει την εξέλιξή της είναι γραμμική και αποσυσζευγμένη από τις άλλες εξισώσεις. Συνεπώς, το εύρος  $f(4)$  μειώνεται εκθετικά, σύμφωνα με τη χρονοκλίμακα  $1/k_a$ . Στο διάστημα αυτό αναπτύσσεται SIM η οποία είναι μονοδιάστατη ( $N-4=1$ ).

Σύμφωνα με τον Πίνακα 6.9, στον οποίον παρουσιάζονται τα διαγνωστικά της CSP για  $t = 350$  και 1000 hrs, για το χρονικό διάστημα που ισχύει η περίπτωση  $M=4$  η πρώτη pointed μεταβλητή είναι το  $RC$  και η δεύτερη το  $R$ . Ως τρίτη pointed μεταβλητή υποδεικνύεται το  $C$  και δευτερευόντως το  $C_T$ . Η τέταρτη pointed μεταβλητή είναι το  $C_d$ , η οποία ακολουθεί μια ανεξάρτητη πτωτική γραμμική πορεία και δεν επηρεάζεται από τις άλλες αντιδράσεις που διέπουν το σύστημα, παρά μόνο από την αντίδραση 1, όπως επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εργαλείων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εργαλείων της CSP που παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.9, (i) η πρώτη συνιστώσα συνδέεται με τη μεταβλητή  $RC$ , την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 5 και 10



Σχήμα 6.11: Η χρονική εξέλιξη των γρήγορων ευρών. Με συνεχόμενη γραμμή αποτυπώνονται τα γρήγορα εύρη μετά απο μία  $\mathbf{b}^r$  βελτίωση,  $f^i(1)$ , και με διακεκομμένη μετά απο δύο βελτιώσεις,  $f^i(2)$ .

(σύμφωνα με τις τιμές του API) και τη χρονοκλίμακα  $\tau_1$  που δημιουργείται από την 10η αντίδραση (σύμφωνα με τις τιμές του EPI), (ii) η δεύτερη συνιστώσα συνδέεται με τη μεταβλητή  $R$ , την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 8 και 9 (σύμφωνα με τις τιμές του API) και τη χρονοκλίμακα  $\tau_2$  που δημιουργείται από την 9η αντίδραση (σύμφωνα με τις τιμές του EPI), (iii) η τρίτη συνιστώσα συνδέεται κυρίως με τη μεταβλητή  $C$  και δευτερευόντως με τη μεταβλητή  $C_T$ , την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 3, 4, 5 και 7 (σύμφωνα με τις τιμές του API) και τη χρονοκλίμακα  $\tau_3$  που δημιουργείται από την 3η, 4η, 5η και 7η αντίδραση (σύμφωνα με τις τιμές του EPI) και (iv) η τέταρτη συνιστώσα συνδέεται με τη μεταβλητή  $C_d$ , η οποία όπως αναφέρθηκε συνδέεται με την απενεργοποίηση της 1ης αντίδρασης και τη χρονοκλίμακα  $\tau_4$  που δημιουργείται από την 1η αντίδραση.

Πίνακας 6.9: Οι pointed μεταβλητές απο το PO και οι αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα APIs και EPIs σε δύο χρονικές στιγμές ( $t=350$  και  $1000$  hrs), όταν  $M=4$ .

Points	PO	API	EPI
1 ( $t=350$ hrs)	$RC$ (0.994)	5 (0.461), 10 (-0.433)	10 (-0.899)
	$R$ (0.999)	8 (0.500), 9 (-0.499)	9 (-0.998)
	$C$ (0.709), $C_T$ (0.286)	3 (-0.095), 4 (-0.307), 5 (-0.095), 7 (0.486)	3 (-0.134), 4 (-0.438), 5 (-0.117), 7 (-0.278)
	$C_d$ (1.00)	1 (-1)	1 (-1)
1 ( $t=1000$ hrs)	$RC$ (0.994)	5 (0.461), 10 (-0.433)	10 (-0.899)
	$R$ (1.00)	8 (0.500), 9 (-0.500)	9 (-1.00)
	$C$ (0.709), $C_T$ (0.286)	3 (-0.095), 4 (-0.307), 5 (-0.095), 7 (0.486)	3 (-0.134), 4 (-0.438), 5 (-0.118), 7 (-0.278)
	$C_d$ (1.00)	1 (-1)	1 (-1)

Σε σχέση με τη περίοδο όπου  $M = 3$ , τα συμπεράσματα που εξαγονται τώρα για τις τρεις πιο γρήγορες CSP συνιστώσες στη περίοδο όπου  $M = 4$  είναι λίγο διαφορετικά. Συγκεκριμένα,

1. για τη συνιστώσα που συνδέεται με τη μεταβλητή RC τα συμπεράσματα είναι ίδια, δηλαδή η ισορροπία αναπτύσσεται μεταξύ των αντιδράσεων 5 και 10 και η σχετική γρήγορη χρονική κλίμακα δημιουργείται από την αντίδραση 10,
2. για τη συνιστώσα που συνδέεται με τη μεταβλητή R, η ισορροπία αφορά τις αντιδράσεις 8 και 9 (σε αντίθεση με προηγουμένως που αφορούσε τις αντιδράσεις 8 και 5) και η σχετική γρήγορη χρονική κλίμακα δημιουργείται από την αντίδραση 9 (σε αντίθεση με προηγουμένως που αφορούσε την αντίδραση 5),
3. για τη συνιστώσα που συνδέεται με τις μεταβλητές C και  $C_T$ , στην ισορροπία που αναπτύσσονταν μεταξύ των αντιδράσεων 3, 4 και 7 εμπλέκεται τώρα και η αντίδραση 5 και στη δημιουργία της σχετικής γρήγορης χρονικής κλίμακας, όπου προηγουμένως συνεισέφεραν οι αντιδράσεις 3, 4 και 7, συνεισφέρει τώρα και η αντίδραση 5.

Όσον αφορά το αργό σύστημα που παρέχει η CSP, τα αποτελέσματα του CSP Importance Index που παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.10 για  $t = 350$  και 1000 hrs δείχνουν ότι η εξέλιξη όλων των μεταβλητών (εκτός της  $C_d$ , η οποία έχει πλέον εκθετικά μικρές τιμές) εξαρτάται κυρίως από τις αντιδράσεις 4 και 7 και δευτερευόντως από τις αντιδράσεις 3, 5, 8 και 9.

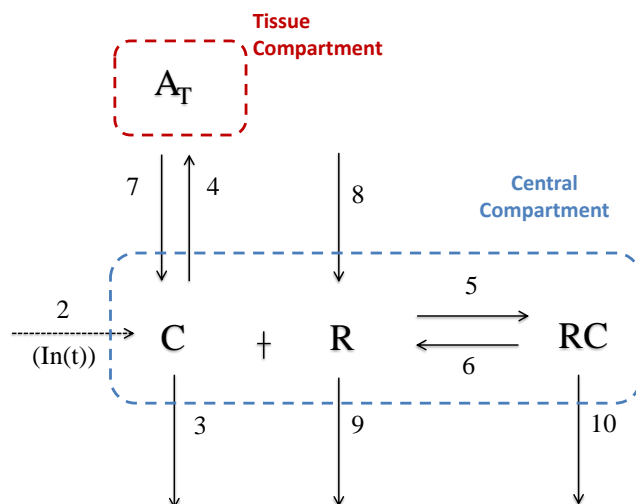
Όπως και προηγουμένως, τα αποτελέσματα του Πίνακα 6.10 δείχνουν ότι η αντίδραση 4 δρά προς την κατεύθυνση της αύξησης της C και ότι η αντίδραση 7 δρά προς την κατεύθυνση της μείωσης αυτής της μεταβλητής αντίθετα με τη δράση των δύο αυτών αντιδράσεων που δείχνουν προς την αντίθετη κατεύθυνση, δηλαδή (4:  $C \rightarrow C_T$ ) και (7:  $C \leftarrow C_T$ ).

Πίνακας 6.10: Αντιδράσεις μη αμελητέας συνεισφοράς στο διανυσματικό χώρο  $\mathbf{g}_{slow}$ , όταν  $M=4$ , όπως αυτές προσδιορίζονται απο το *Importance index* ( $II$ ). Μόνο οι αντιδράσεις με τιμή του  $II$  μεγαλύτερη του 5% έχουν συμπεριληφθεί, ενώ οι αντιδράσεις με  $II$  μεγαλύτερο του 15% σημειώνονται με έντονη γραμματοσειρά. Το θετικό (αρνητικό) πρόσημο της συμμετοχής των αντιδράσεων στο αργό σύστημα υποδηλώνει την τάση τους να αυξήσει (μειώσει) τη συγκέντρωση της αντίστοιχης μεταβλητής.

Μεταβλητή	Σημαντικές αντιδράσεις	Αργό σύστημα
<i>t=350 hrs</i>		
$C_d$	–	$\frac{d[C_d]}{dt} \approx 0$
$C$	3, 4, 5, 7, 8, 9	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(-r^3, +\mathbf{r}^4, -r^5, -\mathbf{r}^7, -r^8, +r^9)$
$C_T$	3, 4, 5, 7, 8, 9	$\frac{d[C_T]}{dt} \approx f(-r^3, +\mathbf{r}^4, -r^5, -\mathbf{r}^7, -r^8, +r^9)$
$R$	3, 4, 5, 7, 8, 9	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(+r^3, -\mathbf{r}^4, +r^5, +\mathbf{r}^7, +r^8, -r^9)$
$RC$	3, 4, 5, 7, 8, 9	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(-r^3, +\mathbf{r}^4, -r^5, -\mathbf{r}^7, -r^8, +r^9)$
<i>t=1000 hrs</i>		
$C_d$	–	$\frac{d[C_d]}{dt} \approx 0$
$C$	3, 4, 5, 7, 8, 9	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(-r^3, +\mathbf{r}^4, -r^5, -\mathbf{r}^7, -r^8, +r^9)$
$C_T$	3, 4, 5, 7, 8, 9	$\frac{d[C_T]}{dt} \approx f(-r^3, +\mathbf{r}^4, -r^5, -\mathbf{r}^7, -r^8, +r^9)$
$R$	3, 4, 5, 7, 8, 9	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(+r^3, -\mathbf{r}^4, +r^5, +\mathbf{r}^7, +r^8, -r^9)$
$RC$	3, 4, 5, 7, 8, 9	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(-r^3, +\mathbf{r}^4, -r^5, -\mathbf{r}^7, -r^8, +r^9)$

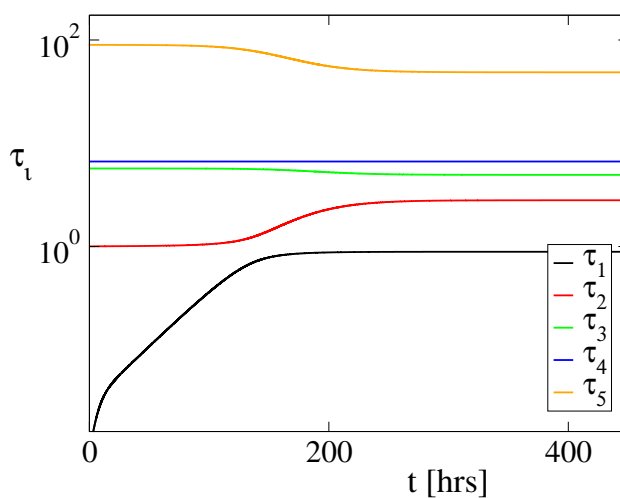
## 6.2 Η περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης του φαρμάκου

Κατά την περίπτωση αυτή, όπως έχει αναφερθεί στο Κεφάλαιο 2, η χορήγηση γίνεται με ενδοφλέβια έγχυση (μέσω του όρου  $In(t)$ ) και με ενδοφλέβια ένεση απευθείας στον κεντρικό χώρο (μέσω μη μηδενικής ποσότητας  $D_2$ ). Κατά συνέπεια η μεταβλητή  $C_d$ , που έχει σε αυτή την περίπτωση αρχική τιμή  $C_d(0) = A_d(0)/V = D_1/V = 0$ , παραμένει μηδενική καθ' όλη την εξέλιξη της διεργασίας. Σχηματικά, το μοντέλο που περιγράφει τη διεργασία είναι το εξής:



Σχήμα 6.12: Κινητική του TMDD φαρμάκου, για την περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης

Στο Σχήμα 2.2 αποτυπώνεται η εξέλιξη των συγκεντρώσεων για όλες τις μεταβλητές του συστήματος, και για τους δύο τρόπους χορήγησης του φαρμάκου. Οι διαφοροποιήσεις των συγκεντρώσεων για τους δύο τρόπους χορήγησης του φαρμάκου παρουσιάζονται στους αρχικούς χρόνους, δηλαδή στην περιοχή όπου  $M = 1$ . Συνεπώς, για την περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης θα μελετηθεί η εξέλιξη του συστήματος για αρχικούς χρόνους μόνο, θεωρώντας ότι για αργότερους χρόνους η συμπεριφορά του ταυτίζεται με αυτή της Περίπτωσης 1 που αναλύθηκε προηγουμένως.

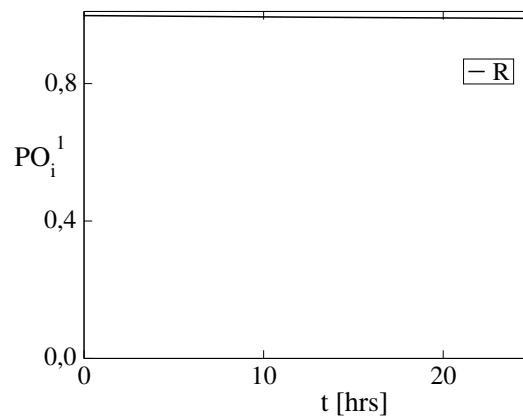


Σχήμα 6.13: Εξέλιξη των χρονοκλιμάκων  $\tau_i$  με το χρόνο.

Στο Σχήμα 6.13 φαίνεται η εξέλιξη των χρονοκλιμάκων για την περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης. Όπως φαίνεται στο σύστημα αναπτύσσονται πέντε χρονοκλίμακες παρόλο που η μεταβλητή  $C_d$  έχει για την περίπτωση αυτή μηδενική τιμή καθ' όλη τη διάρκεια, καθώς για την περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης ισχύει  $C_d(0) = 0$ , (βλ. Κεφάλαιο 2). Αυτό συμβαίνει διότι κατά την κατασκευή της Ιακωβιανής η παράγωγός του σχετικού με την  $C_d$  στοιχείου του διανυματικού πεδίου είναι σταθερή μη μηδενική τιμή, οπότε και υπάρχει η σταθερή ιδιοτιμή που παράγει την αντίστοιχη σταθερή χρονοκλίμακα.

### 6.2.1 Η περίπτωση $M=1$

Καθώς μόνο η γρηγορότερη από τις χρονοκλίμακες είναι εξαντλημένη, το χάσμα μεταξύ των χρονοκλιμάκων που ενδιαφέρει είναι το  $\epsilon_1 = \tau_1/\tau_2$ . Σύμφωνα με το Σχήμα 6.14, σε όλο το μήκος της περιοχής που μελετάται η pointed μεταβλητή είναι και πάλι η  $R$ , όπως και στην Περίπτωση 1 (βλ. Ενότητα 6.1.1).



Σχήμα 6.14: Η εξέλιξη του μεγαλύτερου στοιχείου του  $\mathbf{PO}^1$ , το οποίο συνδέεται με τη μεταβλητή  $R$ .

Για  $M=1$  το σύστημα που περιγράφεται στην εξίσωση (4.4) παίρνει την εξής μορφή:

$$\frac{dy}{dt} = \mathbf{a}_1 f^1 + [\mathbf{a}_2 \ \mathbf{a}_3 \ \mathbf{a}_4 \ \mathbf{a}_5] \begin{bmatrix} f^2 \\ f^3 \\ f^4 \\ f^5 \end{bmatrix} \quad (6.23)$$

Η SIM και το αργό μοντέλο (Εξ. (4.11) και (4.12)) προσεγγίζονται από τις εξισώσεις:

$$f^1 \approx 0 \quad \frac{dy}{dt} \approx [\mathbf{a}_2 \ \mathbf{a}_3 \ \mathbf{a}_4 \ \mathbf{a}_5] \begin{bmatrix} f^2 \\ f^3 \\ f^4 \\ f^5 \end{bmatrix} \quad (6.24)$$

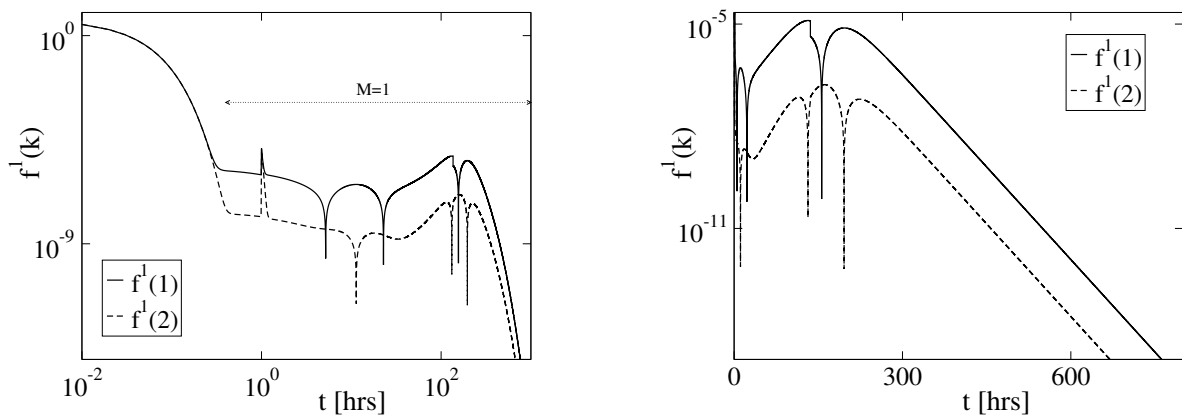
Η χρονική εξέλιξη του εύρους  $f^1$ , που σχετίζεται με τη πρώτη CSP συνιστώσα (mode), αποτυπώνεται στο Σχήμα 6.15. Συγκεκριμένα, στο Σχήμα αυτό παρουσιάζεται το εύρος  $f^1$  μετά από μία και μετά από δύο  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεις ( $f^1(1)$  και  $f^1(2)$  αντίστοιχα). Λίγο πριν την πρώτη ώρα, επέρχεται βελτίωση του γρηγορού εύρους που προκύπτει μετά από δύο  $\mathbf{b}^r$ -βελτιώσεις ( $f^1(2)$ ) σε σχέση με αυτό που προκύπτει μετά από μία  $\mathbf{b}^r$ -βελτίωση ( $f^1(1)$ ), κατά  $\mathcal{O}(\epsilon_1)$ . Συνεπώς, τη περίοδο αυτή αναπτύσσεται SIM τεσσάρων διαστάσεων ( $N-1=4$ ),



επί της οποίας εξελίσσεται η λύση. Σε σχέση με την Περίπτωση 1 το Σχήμα 6.15 δείχνει ότι το SIM αναπτύσσεται τώρα λίγο πιο γρήγορα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι:

$$\tau_1 \approx \frac{1}{k_{on}C + k_{deg}} = \frac{1}{\partial(r^5 + r^9)/\partial R} \quad (6.25)$$

όπως αποδεικνύεται από τα CSP διαγνωστικά. Στην Περίπτωση 1 όπου  $C(0) = 0$  η τιμή της  $\tau_1$  είναι μεγαλύτερη από αυτήν στην Περίπτωση 2 όπου  $C(0) = D_2 > 0$ . Συνεπώς, το χάσμα μεταξύ της 1ης και 2ης χρονοκλίμακας δημιουργείται νωρίτερα στην Περίπτωση 2 σε σύγκριση με την Περίπτωση 1. Έτσι, η SIM αναπτύσσεται νωρίτερα στην Περίπτωση 2, η οποία δημιουργείται πάλι κυρίως λόγω της ισορροπίας μεταξύ της 5ης και 8ης αντίδρασης. όπως δείχνουν τα CSP διαγνωστικά στον Πίνακα 6.11.



Σχήμα 6.15: Η χρονική εξέλιξη των γρήγορων ευρών. Με συνεχόμενη γραμμή αποτυπώνεται το γρήγορο εύρος μετά από μία  $\mathbf{b}^T$ -βελτίωση,  $f^1(1)$ , και με διακεκομμένη μετά από δύο βελτιώσεις,  $f^1(2)$ .

Πίνακας 6.11: Οι pointed μεταβλητές από το PO και οι αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα APIs και EPIs σε τρεις χρονικές στιγμές ( $t=1, 2, 5$  hrs), όταν  $M=1$ .

Points	PO	API	EPI
1 (t=1 hrs)	R (0.998)	5 (-0.494), 6 (0.065) 8 (0.433)	5 (-0.988)
2 (t=2 hrs)	R (0.997)	5 (-0.493), 6 (0.053) 8 (0.446)	5 (-0.987)
3 (t=5 hrs)	R (0.996)	5 (-0.490), 8 (0.452)	5 (-0.981)

Ειδικότερα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα από τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP που δίνονται στον Πίνακα 6.11, η πρώτη CSP συνιστώσα συνδέεται με τη μεταβλητή R και την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων  $r^5$  και  $r^8$  (σύμφωνα με τις τιμές του API), ενώ η εξαντλημένη χρονοκλίμακα  $\tau_1$  δημιουργείται εξ ολοκλήρου από την αντίδραση 5 ( $EPI \approx 0.98$ ).

Για τη μοναδική μεταβλητή που αναγνωρίζεται από τον CSP Pointer (R), εξετάζεται η εγκυρότητα της προσέγγισης QSSA. Μετά από κατάλληλη ανακατανομή των μεταβλη-

τών του διανυσματικού πεδίου, θεωρώντας ως πρώτη μεταβλητή τη γρηγορότερη ( $y^1$ ) και πρώτη τη γρηγορότερη αντίδραση ( $\mathbf{s}_1$ ), όπως περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 5, ελέγχονται τα κριτήρια που δίνονται απο τις Εξ. (5.2), (5.3) και (5.4). Όπως και κατά την ανάλυση στην Περίπτωση 1, για  $M=1$  η γενική μορφή των μεγεθών που ενδιαφέρουν είναι:

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ -1 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{v}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 & \frac{R}{C} & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{G}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 & \frac{k_{on}R}{k_{deg} + k_{on}C} & 0 & \frac{-k_{off}}{k_{deg} + k_{on}C} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{k_{on}C}{k_{deg} + k_{on}C} \\ 0 \\ \frac{-k_{on}C}{k_{deg} + k_{on}C} \end{bmatrix}$$

Με βάση τις εκφράσεις αυτές, για την περιοχή που υπάρχει μία εξαντλημένη συνιστώσα, η προσέγγιση για την οιονεί μόνιμη κατάσταση του  $R$  είναι έγκυρη. Ενδεικτικά παρατίθενται τα αποτελέσματα για  $t = 1 \text{ hr}$ , όπου  $\epsilon_1 = 0.023$ :

$$\mathbf{C}_s = \mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M} = \begin{bmatrix} 0 \\ -0.009 \\ 0 \\ 0.009 \end{bmatrix} = \mathcal{O}(\epsilon_1)$$

$$\mathbf{C}_{\alpha 1} = \mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{v}_{N-M}^M = \begin{bmatrix} 0 \\ -1.175 \cdot 10^{-7} \\ 0 \\ -0.002 \end{bmatrix} = \mathcal{O}(\epsilon_1)$$

$$\mathbf{C}_{\alpha 2} = \mathbf{v}_{N-M}^M = [0 \quad 1.243 \cdot 10^{-5} \quad 0 \quad 0] = \mathcal{O}(\epsilon_1)$$

Καθώς τα τρία κριτήρια επιτυγχάνονται, θεωρείται έγκυρη η QSSA για το  $R$ , οπότε και ισχύει  $r^5 \approx r^6 + r^8 - r^9$ . Μπορεί λοιπόν να κατασκευασθεί το αργό μοντέλο που θα είναι απαλλαγμένο απο τη μεταβλητή που είναι σε QSSA ( $R$ ) και απο τη γρήγορη αντίδραση (5η αντίδραση):

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} C_d \\ C \\ C_T \\ RC \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -r^1 \\ r^1 + r^2 - r^3 - r^4 + r^7 - r^8 - r^9 \\ r^4 - r^7 \\ r^8 - r^9 - r^{10} \end{bmatrix} \quad (6.26)$$

Αντίθετα με την QSSA, το αργό μοντέλο που παρέχει η CSP περιλαμβάνει εξισώσεις για όλες τις μεταβλητές. Μέσω του Importance Index αναγνωρίζονται στο αργό μοντέλο οι σημαντικές αντιδράσεις που επηρεάζουν την εξέλιξη των μεταβλητών. Στον Πίνακα 6.12 παρουσιάζονται οι αντιδράσεις αυτές, οι οποίες συνδέονται με μεγάλες τιμές του Importance Index, για τρεις χρονικές στιγμές  $t = 1, 2$  και  $5 \text{ hrs}$  όπου  $M = 1$ . Συγκριση της εξίσωσης για το αργό μοντέλο της QSSA 6.26 με τα αποτελέσματα των διαγνωστικών της CSP, δείχνει ότι υπάρχει συμφωνία. Προφανώς αυτό είναι αναμενόμενο αποτέλεσμα, δεδομένης της ικανοποίησης των κριτηρίων στις Εξ. (5.2), (5.3) και (5.4).

Πίνακας 6.12: Αντιδράσεις μη αμελητέας συνεισφοράς στο διανυσματικό χώρο  $\mathbf{g}_{slow}$ , όταν  $M=1$ , όπως αυτές προσδιορίζονται απο το *Importance index* (*II*). Μόνο οι αντιδράσεις με τιμή του  $\Pi$  μεγαλύτερη του 5% έχουν συμπεριληφθεί, ενώ οι αντιδράσεις με *II* μεγαλύτερο του 15% σημειώνονται με έντονη γραμματοσειρά. Το θετικό (αρνητικό) πρόσημο της συμμετοχής των αντιδράσεων στο αργό σύστημα υποδηλώνει την τάση τους να αυξήσει (μειώσει) τη συγκέντρωση της αντίστοιχης μεταβλητής.

Μεταβλητή	Σημαντικές Αντιδράσεις	Αργό Σύστημα
<i>t=1 hr</i>		
$C_d$	–	–
$C$	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, -\mathbf{r}^4, +\mathbf{r}^7)$
$C_T$	<b>4, 7</b>	$\frac{d[A_T]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
$R$	<b>3, 4, 8, 10</b>	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, +\mathbf{r}^8, -\mathbf{r}^{10})$
$RC$	<b>8, 10</b>	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^8, -\mathbf{r}^{10})$
<i>t=2 hrs</i>		
$C_d$	–	–
$C$	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, -\mathbf{r}^4, +\mathbf{r}^7)$
$C_T$	<b>4, 7</b>	$\frac{d[A_T]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
$R$	<b>3, 4, 7, 8, 10</b>	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7, +\mathbf{r}^8, -\mathbf{r}^{10})$
$RC$	<b>8, 10</b>	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^8, -\mathbf{r}^{10})$
<i>t=5 hrs</i>		
$C_d$	–	–
$C$	<b>3, 4, 7</b>	$\frac{d[C]}{dt} \approx f(-\mathbf{r}^3, -\mathbf{r}^4, +\mathbf{r}^7)$
$C_T$	<b>4, 7</b>	$\frac{d[A_T]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7)$
$R$	<b>3, 4, 7, 8, 10</b>	$\frac{d[R]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^3, +\mathbf{r}^4, -\mathbf{r}^7, +\mathbf{r}^8, -\mathbf{r}^{10})$
$RC$	<b>8, 10</b>	$\frac{d[RC]}{dt} \approx f(+\mathbf{r}^8, -\mathbf{r}^{10})$

## Κεφάλαιο 7

# Έλεγχος και επεμβάσεις στο TMDD μοντέλο

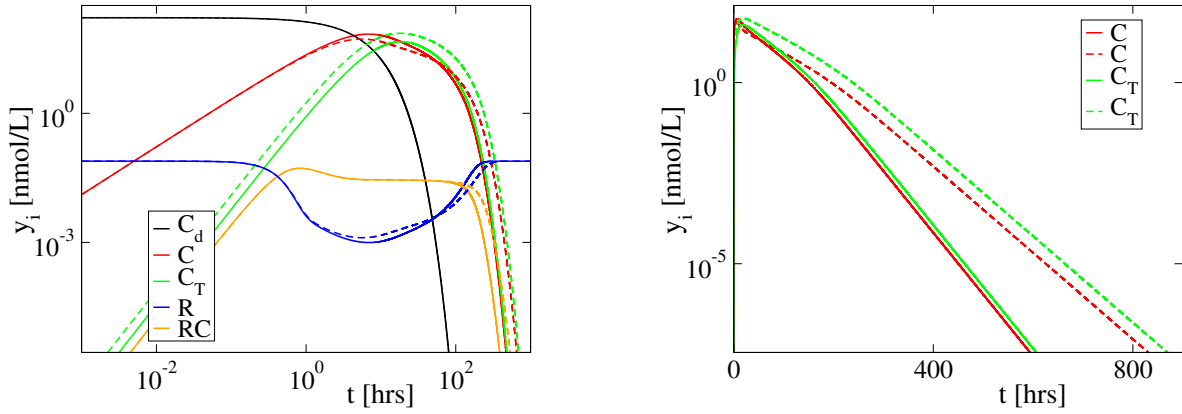
Η CSP ανάλυση του TMDD μοντέλου δίνει τη δυνατότητα αναγνώρισης (i) των ισορροπιών που αναπτύσσονται εντός χρονικού διαστήματος που χαρακτηρίζεται από τις γρήγορες χρονοκλίμακες και (ii) των αντιδράσεων που “κινούν” το σύστημα, το οποίο εξελίσσεται εντός των περιορισμών που επιβάλλουν οι ισορροπίες που έχουν αναπτυχθεί ( $f^m \approx 0$ ,  $m = 1, \dots, M$ ). Οι δυνατότητες αυτές που παρέχονται από την αλγοριθμική ανάλυση επιτρέπουν (i) τον εντοπισμό των παραμέτρων του συστήματος που επιδρούν σημαντικά στην εξέλιξη και (ii) την αναγνώριση τρόπων επέμβασης στο σύστημα με σκοπό τον έλεγχο της εξέλιξής του. Αξιοποιώντας τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP, μπορεί να γίνει στοχευμένα μια προσπάθεια ελέγχου και επέμβασης στην εξέλιξη του συστήματος.

Στο κεφάλαιο αυτό θα εξεταστεί η λύση για την Περίπτωση 1.

### 7.1 Η επίδραση των ρυθμών $k_{pt}$ και $k_{tp}$

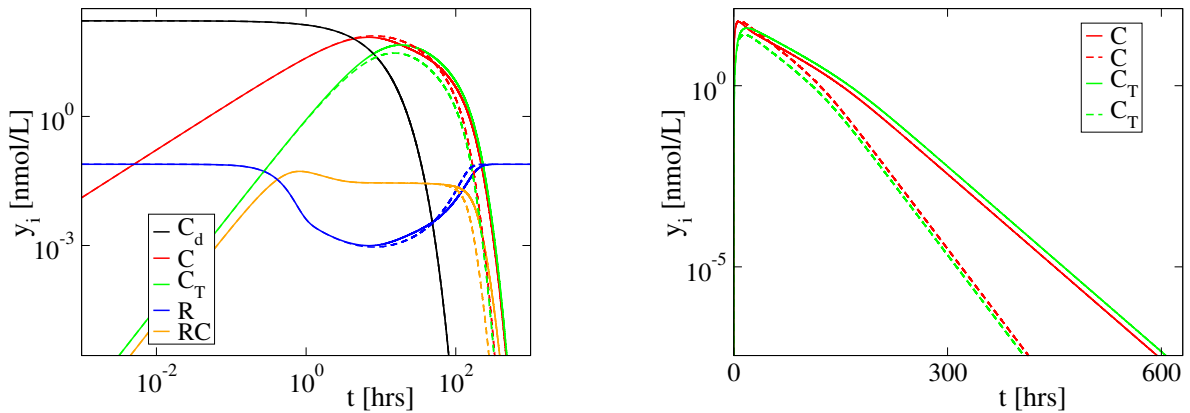
Στην περιοχή που ισχύει  $M=3$  και  $M=4$  η συγκέντρωση του φαρμάκου  $C$  είναι η μεταβλητή που αναγνωρίζεται από τον CSP Pointer της 3ης CSP συνιστώσας (βλ. Πίνακες 6.5 και 6.9). Σύμφωνα με το Importance Index προκύπτει επίσης ότι, για τη χρονική φάση όπου  $M=3$  και  $M=4$ , η αντίδραση 4 συμμετέχει με θετικό πρόσημο στο αργό μοντέλο για τη μεταβλητή  $C$  (βλ. Πίνακες 6.6 και 6.10). Το θετικό πρόσημο υποδηλώνει την τάση της αντίδρασης να αυξήσει τη συγκέντρωση της μεταβλητής αυτής, σύμφωνα με το αργό μοντέλο. Όμως η αντίδραση 4 είναι η αντίδραση που, με αντιδρών το  $C$  δημιουργεί το προϊόν  $C_T$ , συνεπώς καταναλώνει το  $C$  ( $C \rightarrow C_T$ ). Θα έπρεπε λοιπόν η εντατικοποίηση της αντίδρασης 4 να μειώνει το  $C$ . Όμως, το Σχήμα 7.1 δείχνει ότι διπλασιάζοντας τη σταθερά  $k_{pt}$  του ρυθμού της 4ης αντίδρασης  $r^4 = k_{pt}C$  (από  $0.1 \text{ hr}^{-1}$  σε  $0.2$ ), το  $C$  αρχικά μειώνεται αλλά από  $t > 58 \text{ hrs}$  αυξάνει, σε σύγκριση με το  $C$  που υπολογίστηκε με βάση την αρχική τιμή της  $k_{pt}$ . Η αρχική συμπεριφορά (μείωση της  $C$ ) είναι σύμφωνη με τη δράση της 4ης αντίδρασης, ενώ η μεταγενέστερη συμπεριφορά είναι αντίθετη. Είναι όμως σύμφωνη με τα αποτελέσματα του II στους Πίνακες 6.6 και 6.10 για  $t = 60, 100, 350$  και  $1000 \text{ hrs}$ .

Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει στην ίδια περιοχή και για με αντίδραση 7. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα του Importance Index (II) στους Πίνακες 6.6 και 6.10 υποδεικνύουν ότι η αντίδραση αυτή συμμετέχει στο αργό μοντέλο για τη μεταβλητή  $C$  με αρνητικό πρόσημο. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει την τάση της 7ης αντίδρασης να μειώσει τη μεταβλητή αυτή. Όμως η αντίδραση 7 είναι η αντίδραση που με αντιδρών το  $C_T$  δημιουργεί το προϊόν



Σχήμα 7.1: Επίδραση του ρυθμού  $r^4 = k_{pt}C$ , με τον οποίο εξελίσσεται η αντίδραση 4. Με συνεχόμενες γραμμές δίνονται οι συγκεντρώσεις στο αρχικό σύστημα για  $k_{pt} = 0.1$ , ενώ με διακεκομμένες για  $k_{pt} = 0.2$ .

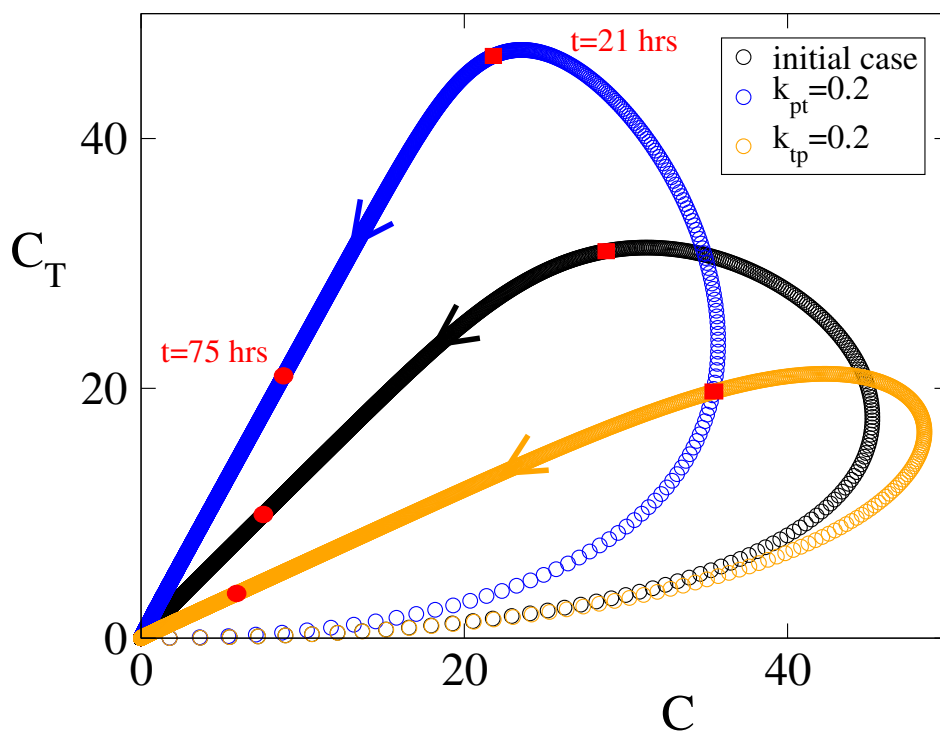
$C$ , οπότε τα αποτελέσματα απο τα διαγνωστικά της CSP μοιάζουν παράδοξα. Θα έπρεπε λοιπόν η εντατικοποίηση της αντίδρασης 7 να αύξανε το  $C$ . Όμως, το Σχήμα 7.2 δείχνει ότι διπλασιάζοντας τη σταθερά  $k_{tp}$  του ρυθμού της 7ης αντίδρασης  $r^7 = k_{tp}C_T$  (από 0.1  $hr^{-1}$  σε 0.2), το  $C$  αρχικά αυξάνεται αλλά από  $t > 54$  hrs μειώνεται, σε σύγκριση με το  $C$  που υπολογίστηκε με βάση την αρχική τιμή της  $k_{tp}$ . Η αρχική συμπεριφορά (αύξηση της  $C$ ) είναι σύμφωνη με τη δράση της 7ης αντίδρασης, ενώ η μεταγενέστερη συμπεριφορά είναι αντίθετη. Είναι όμως πάλι σύμφωνη με τα αποτελέσματα του II στους Πίνακες 6.6 και 6.10 για  $t = 60, 100, 350$  και 1000 hrs.



Σχήμα 7.2: Επίδραση του ρυθμού  $r^7 = k_{tp}C_T$ , με τον οποίο εξελίσσεται η αντίδραση 7. Με συνεχόμενες γραμμές δίνονται οι συγκεντρώσεις στο αρχικό σύστημα για  $k_{tp} = 0.1$ , ενώ με διακεκομμένες για  $k_{tp} = 0.2$ .

Στο Σχήμα 7.3, παρουσιάζονται οι προβολές των λύσεων στο επίπεδο  $C_T - C$ , οι οποίες υπολογίστηκαν για (i)  $k_{pt} = k_{tp} = 0.1$  (αρχική περίπτωση), (ii)  $k_{pt} = 0.2, k_{tp} = 0.1$  και (iii)  $k_{pt} = 0.1, k_{tp} = 0.2$ . Για όλες τις περιπτώσεις  $C(0) = C_T(0) = 0$ . Η απόσταση μεταξύ των κύκλων σε κάθε τροχιά δηλώνει την απόσταση που διανύθηκε στο χώρο των φάσεων σε ίσα χρονικά διαστήματα. Όπως φαίνεται, αρχικά η μεταβολή είναι πιο γρήγορη και στη συνέχεια επιβραδύνει. Το γεγονός αυτό δηλώνει ότι η χρονοκλίμακα που χαρακτηρίζει την εξέλιξη της λύσης μειώνεται αυξανόμενου του χρόνου.

Και για τις τρεις καμπύλες σημειώνονται τα σημεία που αντιστοιχούν στους χρόνους



Σχήμα 7.3: Η συγκέντρωση του  $C_T$  ως συνάρτηση της συγκέντρωσης του  $C$ , για (i)  $k_{pt} = k_{tp} = 0.1$  (αρχική περίπτωση), (ii)  $k_{pt} = 0.2, k_{tp} = 0.1$  και (iii)  $k_{pt} = 0.1, k_{tp} = 0.2$ . Κόκκινα τετράγωνα δηλώνουν τη χρονική στιγμή  $t = 21$  hrs, ενώ κόκκινοι κύκλοι δηλώνουν τη χρονική στιγμή  $t = 75$  hrs.

$t = 21$  hrs (όπου  $M=2$ ) και  $t = 75$  hrs (όπου  $M=4$ ). Στο σημείο  $t = 21$  hrs τα Σχήματα 7.1 και 7.2 έδειξαν ότι η αύξηση των  $k_{pt}$  και  $k_{tp}$  παρέχει τιμές της  $C$  που συμβαδίζουν με τη δράση των αντιδράσεων 4 και 7, αντίστοιχα. Αντίθετα, στο σημείο  $t = 75$  hrs τα Σχήματα 7.1 και 7.2 έδειξαν ότι η αύξηση των  $k_{pt}$  και  $k_{tp}$  καταλήγει σε τιμές της  $C$  που έρχονται σε αντίθεση με τη δράση των αντιδράσεων 4 και 7, αντίστοιχα.

Ειδικότερα, στο σημείο  $t = 21$  hrs λαμβάνονται τα αποτελέσματα:

$$C(k_{pt} = 0.1, k_{tp} = 0.2) = 35.489 \frac{\text{nmol}}{L}$$

$$C(k_{pt} = 0.1, k_{tp} = 0.1) = 28.772 \frac{\text{nmol}}{L}$$

$$C(k_{pt} = 0.2, k_{tp} = 0.1) = 21.780 \frac{\text{nmol}}{L}$$

δηλαδή το  $C$  μειώνεται με την μείωση του  $k_{tp}$  (αποδυνάμωση της αντίδρασης  $C \leftarrow C_T$ ) ή την αύξηση του  $k_{pt}$  (ενίσχυση της αντίδρασης  $C \rightarrow C_T$ ). Αντίθετα, στο σημείο  $t = 75$  hrs λαμβάνονται τα αποτελέσματα:

$$C(k_{pt} = 0.1, k_{tp} = 0.2) = 5.914 \frac{\text{nmol}}{L}$$

$$C(k_{pt} = 0.1, k_{tp} = 0.1) = 7.568 \frac{\text{nmol}}{L}$$

$$C(k_{pt} = 0.2, k_{tp} = 0.1) = 8.820 \frac{\text{nmol}}{L}$$

δηλαδή το  $C$  αυξάνεται με την μείωση του  $k_{tp}$  (αποδυνάμωση της αντίδρασης  $C \leftarrow C_T$ ) ή την αύξηση του  $k_{pt}$  (ενίσχυση της αντίδρασης  $C \rightarrow C_T$ ).

### 7.1.1 Γεωμετρική ερμηνεία

Η παράδοση αυτή επίδραση των δυο αντιδράσεων, που εκδηλώνεται σχεδόν αμέσως μετά την ανάπτυξη της τρίτης ισορροπίας ( $f^3 \approx 0$ ), μπορεί να ερμηνευθεί γεωμετρικά, ως ακολούθως. Επί της SIM η εξέλιξη του συστήματος περιγράφεται μόνο απο τη συνιστώσα του διανυσματικού πεδίου στον αργό υπόχωρο, δεδομένου ότι η συνιστώσα του στο γρήγορο υπόχωρο είναι αμελητέα. Για την περιοχή που ισχύει  $M=4$  (εντός της οποίας βρίσκεται η χρονική στιγμή  $t = 75$  hrs) η εξέλιξη επί της SIM περιγράφεται απο το αργό σύστημα:

$$\frac{dy}{dt} = \mathbf{g}_{\text{slow}} = \mathbf{a}_5 \mathbf{f}^5$$

σύμφωνα με τη Εξ. (6.22). Αναλύοντας τη συνεισφορά της αντίδρασης 4 στη γρήγορη και αργή συνιστώσα της προκύπτει:

$$\mathbf{s}_4 \cdot r^4 = \mathbf{a}_r \mathbf{b}^r \mathbf{s}_4 \cdot r^4 + \mathbf{a}_s \mathbf{b}^s \mathbf{s}_4 \cdot r^4$$

Πίνακας 7.1: Το στοιχειομετρικό άνυσμα της αντίδρασης 4 ( $\mathbf{s}_4$ ) και οι προβολές του στον αργό ( $\mathbf{a}_s \mathbf{b}^s \mathbf{s}_4$ ) και στον γρήγορο ( $\mathbf{a}_r \mathbf{b}^r \mathbf{s}_4$ ) υπόχωρο του εφαπτόμενου πεδίου, για  $t = 75$  hrs.

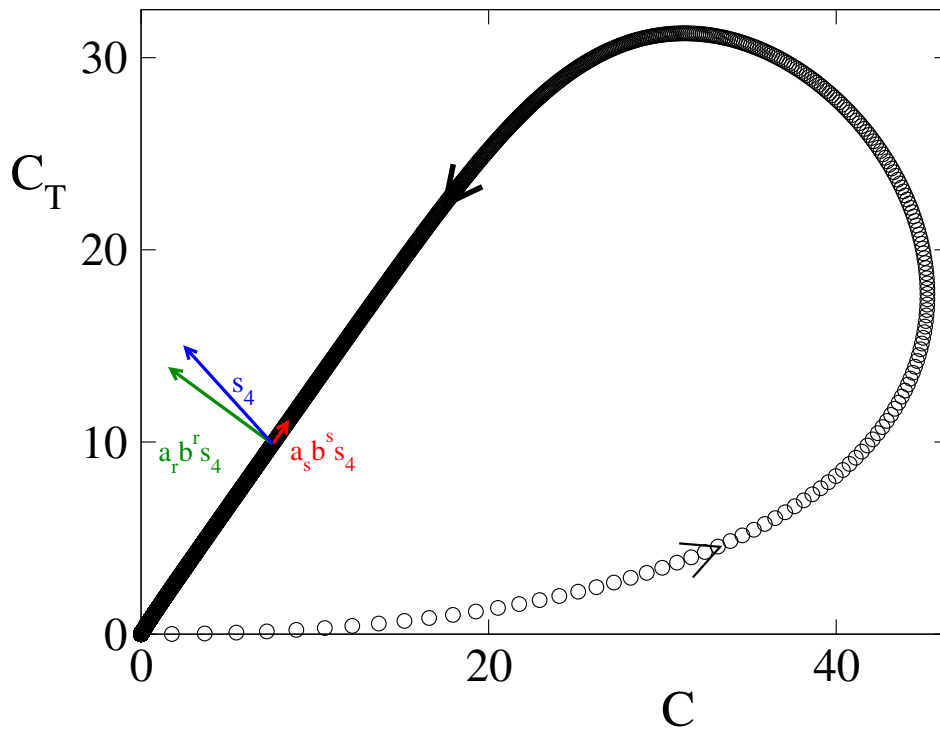
	$C_d$	$C$	$C_T$	$R$	$RC$
$\mathbf{s}_4$	0	-1	+1	0	0
$\mathbf{a}_s \mathbf{b}^s \mathbf{s}_4$	0	+0.171	+0.222	$-2.151 \cdot 10^{-4}$	$+0.917 \cdot 10^{-4}$
$\mathbf{a}_r \mathbf{b}^r \mathbf{s}_4$	0	-1.171	+0.778	$+2.151 \cdot 10^{-4}$	$-0.917 \cdot 10^{-4}$

Τα στοιχεία του στοιχειομετρικού ανύσματος της 4ης αντίδρασης  $\mathbf{s}_4$  και των προβολών του στον αργό και γρήγορο υπόχωρο του εφαπτόμενου πεδίου,  $\mathbf{a}_s \mathbf{b}^s \mathbf{s}_4$  και  $\mathbf{a}_r \mathbf{b}^r \mathbf{s}_4$  αντίστοιχα, παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.1. Για τα στοιχεία που αναφέρονται στη μεταβλητή  $C$ , φαίνεται πώς η τάση της αντίδρασης στον αργό υπόχωρο για το  $C$  είναι με θετικό πρόσημο (+0.171), γεγονός που υποδηλώνει την τάση της αντίδρασης να αυξήσει την τιμή του  $C$ , ενώ η συνολική τάση της αντίδρασης είναι με αρνητικό πρόσημο (-1), γεγονός που υποδηλώνει την τάση της αντίδρασης να μειώσει την τιμή του  $C$ . Η επιρροή αυτή της αργής συνιστώσας της αντίδρασης 4 επιβραδύνει την κατανάλωση της  $C$ , όπως φαίνεται στο Σχήμα 7.3. Η συμπεριφορά αυτή αποτυπώνεται γραφικά στο Σχήμα 7.4.

Ομοίως, αναλύοντας τη συνεισφορά της αντίδρασης 7 στον γρήγορο και αργό υπόχωρο του εφαπτόμενου πεδίου προκύπτει:

$$\mathbf{s}_7 \cdot r^7 = \mathbf{a}_r \mathbf{b}^r \mathbf{s}_7 \cdot r^7 + \mathbf{a}_s \mathbf{b}^s \mathbf{s}_7 \cdot r^7$$

Τα στοιχεία του στοιχειομετρικού ανύσματος της 7ης αντίδρασης  $\mathbf{s}_7$  και των προβολών του στον αργό και γρήγορο υπόχωρο του εφαπτόμενου πεδίου,  $\mathbf{a}_s \mathbf{b}^s \mathbf{s}_7$  και  $\mathbf{a}_r \mathbf{b}^r \mathbf{s}_7$  αντίστοιχα, παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.2. Για τα στοιχεία που αναφέρονται στη μεταβλητή  $C$ , φαίνεται πώς η τάση της αντίδρασης στον αργό υπόχωρο για το  $C$  είναι με αρνητικό πρόσημο (-0.171), γεγονός που υποδηλώνει την τάση της αντίδρασης να μειώσει την τιμή



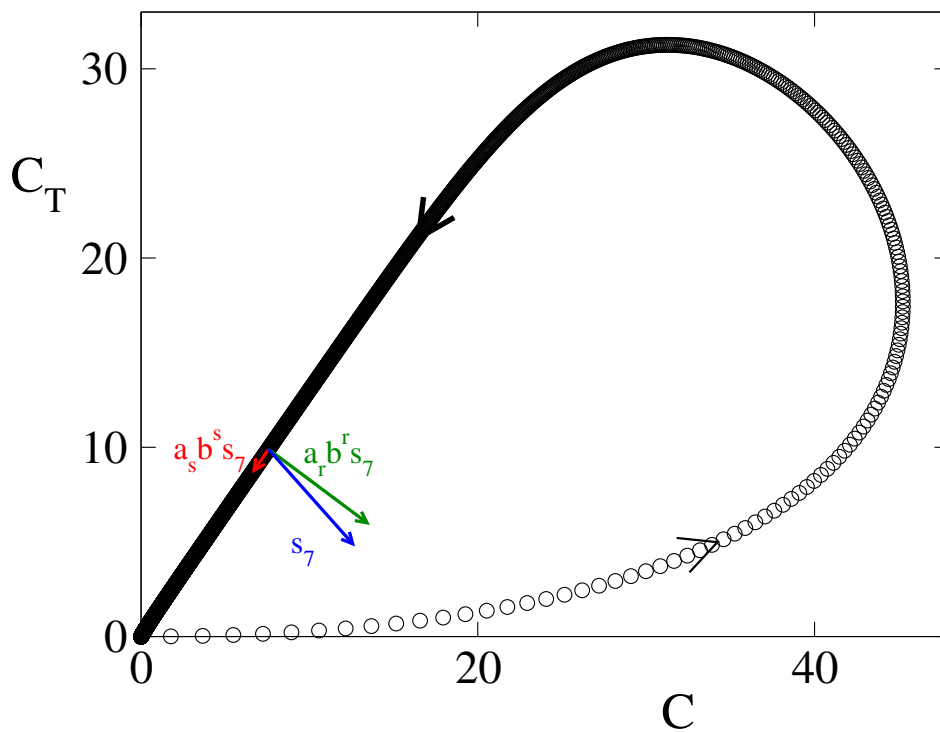
Σχήμα 7.4: Το στοιχειομετρικό άνυσμα της αντίδρασης 4 για χρόνο  $t = 75$  hrs και η ανάλυση του διανύσματος αυτού στο γρήγορο και αργό υπόχωρο;  $k_{pt} = k_{tp} = 0.1$ .

Πίνακας 7.2: Το στοιχειομετρικό άνυσμα της αντίδρασης 7 ( $s_7$ ) και οι προβολές του στον αργό ( $a_s b^s s_7$ ) και στον γρήγορο ( $a_r b^r s_7$ ) υπόχωρο του εφαιπτόμενου πεδίου, για  $t = 75$  hrs.

	$C_d$	$C$	$C_T$	$R$	$RC$
$s_7$	0	+1	-1	0	0
$a_s b^s s_7$	0	-0.171	-0.222	$+2.151 \cdot 10^{-4}$	$+0.917 \cdot 10^{-4}$
$a_r b^r s_7$	0	+1.171	-0.778	$-2.151 \cdot 10^{-4}$	$-0.917 \cdot 10^{-4}$

του  $C$ , ενώ η συνολική τάση της αντίδρασης είναι με θετικό πρόσημο (+1), γεγονός που υποδηλώνει την τάση της αντίδρασης να αυξήσει την τιμή του  $C$ . Η επιρροή αυτή της αργής συνιστώσας της αντίδρασης 7 επιβραδύνει την παραγωγή της  $C$ , όπως φαίνεται στο Σχήμα 7.3. Η συμπεριφορά αυτή αποτυπώνεται γραφικά στο Σχήμα 7.5.





Σχήμα 7.5: Το στοιχειομετρικό άνυσμα της αντίδρασης 7 για χρόνο  $t = 75$  hrs και η ανάλυση του διανύσματος αυτού στο γρήγορο και αργό υπόχωρο;  $k_{pt} = k_{tp} = 0.1$ .

## Κεφάλαιο 8

# Συμπεράσματα

Μελετήθηκε με την αλγοριθμική μέθοδο της CSP το μοντέλο ενός TMDD φαρμάκου. Αφού αναγνωρίστηκε ο αριθμός των εξαντλημένων συνιστωσών για τις διάφορες χρονικές περιόδους, μελετήθηκε η γρήγορη και αργή δυναμική του συστήματος. Συγκεκριμένα, μέσω της CSP ανάλυσης έγινε δυνατή αλγοριθμικά η κατασκευή της Αργής Αναλλοίωτης Πολλαπλότητας (SIM) και του αργού συστήματος για τις διάφορες χρονικές περιόδους. Τα εργαλεία της CSP παρείχαν σημαντικές πληροφορίες για τη μελέτη και κατανόηση της εξέλιξης του συστήματος και της δυναμικής του. Συγκεκριμένα, το *CSP Pointer* υπέδειξε τις μεταβλητές που σχετίζονται με τις γρήγορες συνιστώσες, στις διαφορές φάσεις της εξέλιξης. Μέσω του *CSP Amplitude Participation Index* αναγνωρίστηκαν οι ισορροπίες που αναπτύσσονται μεταξύ των αντιδράσεων, οι οποίες σχετίζονται με τις γρήγορες CSP συνιστώσες. Τα αποτελέσματα του *Eigenvalue Participation Index* υπέδειξαν τις αντιδράσεις που συνεισφέρουν στη δημιουργία των γρήγορων αποσβετικών χρονοκλιμάκων που χαρακτηρίζουν τη γρήγορη δυναμική του συστήματος. Τέλος, μέσω του *CSP Importance Index* αναγνωρίστηκαν οι αντιδράσεις που συμμετέχουν σημαντικά στην εξέλιξη της κάθε μεταβλητής του διανυσματικού πεδίου, κατά την “κίνηση” επί της SIM, όπως αυτή καθορίζεται από το αργό σύστημα.

Στα πλαίσια της GSPT, που αποτελεί τη βάση της υπολογιστικής μεθόδου CSP, γίνεται δυνατή επίσης η αναγνώριση της εγκυρότητας ή μη των κλασικών προσεγγίσεων PEA και QSSA στο αργό σύστημα, μέσω των κριτηρίων που ελέγχονται αλγοριθμικά. Για το TMDD μοντέλο που εξετάστηκε, εντοπίστηκε ότι για περιοχές όπου ικανοποιούνται τα κριτήρια που εξασφαλίζουν την εγκυρότητα της QSSA, τα αποτελέσματα του Importance Index αναπαράγουν ικανοποιητικά τις σχέσεις που περιγράφουν τις υπόλοιπες μεταβλητές του συστήματος στο αργό μοντέλο. Επιπλέον όμως, μέσω των αποτελεσμάτων του Important Index λαμβάνονται πληροφορίες που αφορούν και τις pointed μεταβλητές, η εξέλιξη των οποίων δε συμπεριλαμβάνονται στο αργό σύστημα που προκύπτει λόγω της εφαρμογής της QSSA. Για περιοχές που ο αριθμός των εξαντλημένων συνιστωσών είναι  $M = 3$  και  $M = 4$  (αργότεροι χρόνοι) η εγκυρότητα των PEA και QSSA μπορεί να θεωρηθεί μόνο οριακά αποδεκτή για κάποια από τις pointed μεταβλητές.

Ένα σημαντικό συμπέρασμα που εξάγεται από την ανάλυση που έγινε αφορά στους δύο διαφορετικούς τρόπους χορήγησης του φαρμάκου (*Περίπτωση 1* και *Περίπτωση 2*). Όπως προκύπτει, οι διαφοροποιήσεις που εμφανίζονται αφορούν αρχικούς χρόνους, ενώ για αργότερους χρόνους η εξέλιξη του συστήματος δεν επηρεάζεται από τις αρχικές συνθήκες και οι λύσεις από τις δυο περιπτώσεις συμπίπτουν. Η διαφορά που εντοπίζεται στην *Περίπτωση 2* σε σχέση με την *Περίπτωση 1* είναι η νωρίτερη δημιουργία του ενεργού συμπλόκου και άρα η αύξηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου για χρόνους πριν την πρώτη ώρα.

Τέλος, το μεγάλο ενδιαφέρον που εμφανίζει η υπολογιστική ανάλυση του μοντέλου του TMDD φαρμάκου είναι ότι οι πληροφορίες που συλλέγονται μπορούν να αξιοποιηθούν ώστε να γίνουν επεμβάσεις στην εξέλιξη του συστήματος, οπότε να γίνεται ελεγχόμενα η εξέλιξη. Κάτι τέτοιο καθιστάται δυνατό μεταβάλλοντας τις παραμέτρους των αντιδράσεων που συνδέονται με την εξέλιξη των μεταβλητών στο αργό σύστημα. Συγκεκριμένα, έχοντας τα αποτελέσματα που προκύπτουν αλγοριθμικά για το ποιές αντιδράσεις είναι σημαντικές και πώς επηρεάζουν τις μεταβλητές του συστήματος για τις διάφορες χρονικές στιγμές, μπορεί να μελετηθεί πλέον προσανατολισμένα η δυνατότητα επεμβάσεων στον τρόπο που δρα το φάρμακο *in vivo*, με στόχο να ενταθεί μια επιθυμητή επίδραση ή να περιορισθεί μια ανεπιθύμητη.

Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον αποτέλεσμα που προέκυψε από την παρούσα ανάλυση είναι η επίδραση των αντιδράσεων μεταξύ του κεντρικού χώρου και του χώρου των ιστών, κατά την περίπτωση των τεσσάρων γρήγορων αποσβετικών χρονοκλιμάκων. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν μια παράδοξη συμπεριφορά της συγκέντρωσης του αντιδρώντος (προϊόντος) μιας αντίδρασης, καθώς αυτή αυξάνεται (μειώνεται) κατά την εξέλιξη της αντίδρασης που το καταναλώνει (παράγει). Η συμπεριφορά αυτή είναι αποτέλεσμα του προσανατολισμού της SIM και της συμπεριφοράς της αντίδρασης κατά την κίνηση σε αυτή. Η αναγώριση μιας τέτοιας παράδοξης συμπεριφοράς είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς γίνεται γνωστό ότι κατά τη χρονική περίοδο αυτή όπου  $M = 4$  υπάρχουν αντιδράσεις των οποίων η επίδραση είναι η αντίθετη από αυτή που αναμένεται. Κατά συνέπεια, το σύστημα στην χρονική αυτή περίοδο παρουσιάζει μια ιδιομορφία που πειραματικά δε θα μπορούσε να γίνει γνωστή.



# Βιβλιογραφία

- [1] L. Gibiansky, E. Gibiansky, T. Kakkar, P. Ma, *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics* 35 (2008) 573–591.
- [2] L. Gibiansky, E. Gibiansky, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 5 (2009) 803–812.
- [3] G. Levy, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 56 (1994) 248–252.
- [4] R. J. Bauer, R. L. Dedrick, M. L. White, M. J. Murray, M. R. Garovoy, *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics* 27 (1999) 397–420.
- [5] D. E. Mager, W. J. Jusko, *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics* 28 (2001) 507–532.
- [6] D. E. Mager, W. Krzyzanski, *Pharmaceutical research* 22 (2005) 1589–1596.
- [7] L. A. Peletier, J. Gabrielsson, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 38 (2009) 445–464.
- [8] P. J. Aston, G. Derks, A. Raji, B. M. Agoram, P. H. van der Graaf, *Journal of Theoretical Biology* 281 (2011) 113 – 121.
- [9] P. Ma, *Pharmaceutical research* 29 (2012) 866–882.
- [10] L. A. Peletier, J. Gabrielsson, *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics* 39 (2012) 429–451.
- [11] P. H. van der Graaf, N. Benson, L. A. Peletier, *Journal of Dynamics and Differential Equations* (2015) 1–20.
- [12] H. R. Harish Shankaran, H. S. Wiley, *PloS Computational Biology* 3 (2007) 986–999.
- [13] D. Patsatzis, D. Maris, D. Goussis, *Bulletin of Mathematical Biology* submitted (2016).
- [14] R. E. O. Malley Jr., *Introduction to Asymptotics and Special Functions*, Academic Press, New York, 1974.
- [15] J. Kevorkian, J. D. Cole, *Perturbation Methods in Applied Mathematics*, Springer Verlag, New York, 1980.
- [16] F. Verhulst, *Methods and Applications of Singular Perturbations*, Springer Verlag, New York, 2000.
- [17] C. Kuehn, *Multiple Time Scale Dynamics*, Springer-Verlag, Berlin, 2015.
- [18] N. Fenichel, *Journal of Differential Equations* 31 (1979) 53–98.

- [19] T. J. Kaper, in: J. Cronin, J. Robert E. O'Malley (Eds.), *Analyzing Multiscale Phenomena Using Singular Perturbation Methods*, volume 56 of *Proceedings of Symposia in Applied Mathematics*, American Mathematical Society, Baltimore, Maryland, pp. 85–131.
- [20] S. H. Lam, D. A. Goussis, *Proceedings Combustion Institute*. 22 (1988) 931–941.
- [21] S. H. Lam, D. A. Goussis, in: M. O. Smooke (Ed.), *Reduced kinetic mechanisms and asymptotic approximations for methane-air flames*, number 384 in *Springer Lecture Notes*, Springer-Verlag, Berlin, 1991, pp. 227–242.
- [22] D. A. Goussis, S. H. Lam, *Proceedings of the Combustion Institute* 24 (1992) 113–120.
- [23] U. Maas, S. B. Pope, *Combustion and Flame* 88 (1992) 239–264.
- [24] C. W. Gear, I. G. Kevrekidis, *Journal of Scientific Computing* 25 (2005) 17–28.
- [25] M. R. Roussel, S. J. Fraser, *The Journal of Chemical Physics* 94 (1991) 7106–7113.
- [26] M. Valorani, S. Paolucci, E. Martelli, T. Grenga, P. P. Ciottoli, *Combustion and Flame* (2015) 2963–2990.
- [27] H. G. Kaper, T. J. Kaper, *Physica D* 165 (2002) 66–93.
- [28] A. Zagaris, H. G. Kaper, T. J. Kaper, *Journal of Nonlinear Science* 14 (2004) 59–91.
- [29] M. Valorani, F. Creta, D. Goussis, J. Lee, H. Najm, *Combustion and Flame* 146 (2006) 29–51.
- [30] J. Keener, J. Sneyd, *Mathematical Physiology*, Springer-Verlag, New York, 1998.
- [31] S. Schnell, R. Grima, P. K. Maini, *American Scientist* 95 (2007) 134–142.
- [32] J. Southern, J. Pitt-Francis, J. Whiteley, D. Stokeley, H. Kobashi, R. Nobes, Y. Kadooka, D. Gavaghan, *Progress in biophysics and molecular biology* 96 (2008) 60–89.
- [33] J. O. Dada, P. Mendes, *Integrative Biology* 3 (2011) 86–96.
- [34] M. L. Jacek Banasiak, *Methods of Small Parameter in Mathematical Biology*, Springer-Verlag, Berlin, 2014.
- [35] G. Hek, *Journal of Mathematical Biology* 60 (2010) 347–386.
- [36] I. Kosiuk, P. Szmolyan, *Journal of Mathematical Biology* in press (2015) 1–32.
- [37] N. Popovic, C. Marr, P. S. Swain, *Journal of Mathematical Biology* (2015) 1–36.
- [38] H. N. Najm, M. Valorani, D. A. Goussis, J. Prager, *Combustion Theory and Modelling* 14 (2010) 257–294.
- [39] P. D. Kourdis, R. Steuer, D. A. Goussis, *Physica D: Nonlinear Phenomena* 239 (2010) 1798–1817.
- [40] P. D. Kourdis, D. A. Goussis, *Mathematical Biosciences* 243 (2013) 190–214.
- [41] I. Surovtsova, N. Simus, K. Hübner, S. Sahle, U. Kummer, *BMC systems biology* 6 (2012) 14.
- [42] M. Hirsch, C. Pugh, M. Shub, *Invariant Manifolds*, number 583 in *Lecture Notes in Mathematics*, Springer-Verlag, New York, 1977.

- [43] S. H. Lam, D. A. Goussis, *International Journal of Chemical Kinetics* 26 (1994) 461–486.
- [44] D. A. Goussis, H. N. Najm, *SIAM Multiscale Modeling and Simulation* 5 (2006) 1297–1332.
- [45] M. Valorani, D. A. Goussis, F. Creta, H. N. Najm, *Journal of Computational Physics* 209 (2005) 754–786.
- [46] S. H. Lam, *Combustion Science and Technology* 89 (1993) 375–404.
- [47] D. A. Goussis, *Physica D: Nonlinear Phenomena* 248 (2013) 16 – 32.
- [48] D. T. Maris, D. A. Goussis, *Physica D: Nonlinear Phenomena* 295-296 (2015) 66–90.
- [49] D. A. Goussis, *Combustion Theory and Modelling* 16 (2012) 869–926.
- [50] M. Valorani, H. N. Najm, D. A. Goussis, *Combustion and Flame* 134 (2003) 35–53.
- [51] D. A. Goussis, G. Skevis, in: K. J. Bathe (Ed.), *Computational Fluid and Solid Mechanics*, Elsevier, Amsterdam, 2005, pp. 650–653.
- [52] P. D. Kourdis, A. G. Palasantza, D. A. Goussis, *Computers and Mathematics with Applications* 65 (2013) 1516–1534.
- [53] D. A. Goussis, *Combustion and Flame* 162 (2014) 1009–1018.