



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

---

Ασυμπτωτική ανάλυση μοντέλου HIV

---

Διπλωματική εργασία της: *Τατιάνα Φιλάτοβα*

Επιβλέπων καθηγητής: *Δημήτρης Α. Γκούσης*

Αθήνα, Ελλάδα  
Ιούλιος 2017





ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

---

Ασυμπτωτική ανάλυση μοντέλου HIV

---

Διπλωματική εργασία της : *Τατιάνα Φιλάτοβα*

Επιβλέπων καθηγητής: *Δημήτρης Α. Γκούσης*

Αθήνα, Ελλάδα  
Ιούλιος 2017



# Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο Δημήτρη Γκούση, Καθηγητή της Σχολής Ε.Μ.Φ.Ε για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την διπλωματική μου εργασία, πάνω σε ένα τόσο ενδιαφέρον και πρωτόγνωρο για μένα θέμα. Τον ευχαριστώ πολύ για τον χρόνο που μου αφιέρωσε και την σημαντική του καθοδήγηση, τόσο κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας, όσο και για την διδασκαλία προπτυχιακών μαθημάτων, τα οποία μου προσέφεραν τις βάσεις και τις γνώσεις για την συνέχεια των σπουδών μου.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω βαθιά και τον κύριο Κώστα Σιέττο για τις γνώσεις που με βοήθησε να λάβω κατά τα προπτυχιακά μαθήματά του, οι οποίες μου ήταν ιδιαίτερα χρήσιμες στην εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να καταθέσω τις ευχαριστίες μου στους Δημήτρη Πατσατζή, Δημήτρη Μαρή και Δημήτρη Μανιά, διδακτορικούς φοιτητές του κυρίου Γκούση, για την σημαντική τους βοήθεια σε κάθε βήμα της πορείας μου. Τους χρωστώ ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ γιατί ήταν πάντα πρόθυμοι να με βοηθήσουν με τις πολύτιμες ιδέες και συμβουλές τους.

Τέλος, ευχαριστώ πολύ την μητέρα μου, Φιλάτοβα Ελένη για την συναισθηματική και υλική υποστήριξη που μου προσέφερε καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου και κυρίως της ζωής μου!

Η διπλωματική μου εργασία είναι αφιερωμένη στους:

γιαγιά μου  
προγιαγιά μου  
προπαππού μου

Με εκτίμηση,  
Φιλάτοβα Τατιάνα.

# Περίληψη

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετάται η αλληλεπίδραση της ιντερφερόνης-άλφα με τον ιό  $HIV_1$  στα  $CD4 T$  ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Η αλληλεπίδραση αυτή περιγράφεται από ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο αποτελούμενο από ένα δίκτυο κινητικών παραμέτρων, οι οποίες εκφράζουν συγκεκριμένες φυσικές διεργασίες, όπως ρυθμούς μεταβολής και μετατροπής των υγιών και μολυσμένων  $CD4 T$  κυττάρων σε άλλες μορφές κυττάρων. Οι βασικοί στόχοι της συγκεκριμένης εργασίας είναι (i) ο προσδιορισμός των κινητικών παραμέτρων που επηρεάζουν άμεσα και ενεργά την μεταβολή της συγκέντρωσης των μολυσμένων κυττάρων και του ιού και (ii) η μελέτη της επιρροής της τιμής των παραμέτρων στη μέγιστη καταστολή του ιού.

Το μοντέλο περιγράφεται από ένα σύστημα μη γραμμικών συνήθων διαφορικών εξισώσεων (ΣΔΕ), το οποίο είναι δύσκαμπτο, δηλαδή χαρακτηρίζεται από γρήγορες και αργές χρονοκλίμακες. Η ανάλυση θα γίνει με την αλγοριθμική μέθοδο ασυμπτωτικής ανάλυσης *Computational Singular Perturbation method* (Υπολογιστική μέθοδος Ιδιαζουσών Διαταραχών), η οποία παρέχει τις αλγεβρικές σχέσεις που περιγράφουν την αργή αναλλοίωτη πολλαπλότητα (SIM) και το αργό σύστημα, που μαζί αποτελούν το απλοποιημένο μοντέλο του προβλήματος. Για την μελέτη εφαρμόζονται τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP μεθόδου τα οποία αναγνωρίζουν : α) τις γρήγορες μεταβλητές του συστήματος, β) τις γρήγορες αντιδράσεις του συστήματος που σχετίζονται με τις γρήγορες χρονοκλίμακες, γ) τις αντιδράσεις που σχετίζονται με τα γρήγορα εύρη και τέλος, δ) τις αντιδράσεις που είναι σημαντικές για την εξέλιξη της λύσης όταν το σύστημα χαρακτηρίζεται από την αργή δυναμική.

Κατά την διάρκεια της ανάλυσης του μοντέλου βρέθηκαν χρήσιμες μαθηματικές σχέσεις που μπορούν να βοηθήσουν στην δημιουργία νέων βελτιωμένων φαρμακοκινητικών μοντέλων. Επίσης προσδιορίστηκαν οι παράμετροι, η αλλαγή της τιμής των οποίων έχει σημαντική επίπτωση στην συμπεριφορά της λύσης. Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν κλειδί για τη βέλτιστη καταπολέμηση του ιού  $HIV$  με χρήση ιντερφερόνης.

**Λέξεις Κλειδιά :** ιντερφερόνη,  $HIV$ ,  $CD4 T$  λεμφοκύτταρα, ΣΔΕ, CSP, ασυμπτωτική ανάλυση, δύσκαμπτο σύστημα, πρόβλημα πολλαπλών χρονοκλιμάκων.

# Abstract

The subject of this thesis is the study of the interaction of the Interferon-alpha ( $IFN_\alpha$ ) with the virus  $HIV_1$  and  $CD4 T$  human leukocytes. This interaction is described by a pharmacokinetic model in which the inhibition of  $HIV_1$  by  $IFN_\alpha$  is dependent on specific network variables and rate constants (kinetic parameters). Some parameters of the model are rates of reversion of infected and uninfected  $CD4 T$  cells to  $HIV_1$  blocked or susceptible state. This model will be analysed in order to identify the parameters of the system that affect the most the concentration value of  $CD4 T$  infected cells and virus  $HIV_1$ . It is also desirable to understand the way that the change of parameters' value affects the potency of inhibition by  $IFN_\alpha$ .

The dynamical model consists of a mathematical system of nonlinear Ordinary Differential Equations ( $ODEs$ ). Fast dissipative time scales and slow time scales are developed in the dynamics of this stiff system. The analysis of this multiscale model is based on the use of the Computational Singular Perturbation ( $CSP$ ) method, which produces (i) the linearly independent algebraic relations that determine the Slow Invariant Manifold ( $SIM$ ) and (ii) the slow system that governs the flow on the  $SIM$  and its dynamics involve only the slow time scales. Both the  $SIM$  and the slow system constitute the reduced model of the full system. The  $CSP$  diagnostic tools allow for the acquisition of the physical understanding of the model. These tools identify : a) the fast variables of the system, b) the fast reactions that are most related to the fast time scales, c) the reactions that contribute to the algebraic relations that define the  $SIM$  and d) the reactions that influence the most the flow on the  $SIM$ .

The  $CSP$  analysis of the  $HIV_1-IFN_\alpha$  model with  $CSP$  produced specific algebraic relations between variables of the system and identified the parameters that affect the most the flow on the  $SIM$ . These results are most useful for designing new pharmacokinetic models of inhibition of  $HIV$  by Interferon.

**Keywords** : Interferon,  $HIV$ ,  $CD4 T$  leukocytes,  $ODEs$ ,  $CSP$ , asymptotic analysis, stiffness, multiscale systems.





# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	i
Περίληψη	ii
Abstract	iii
<b>1 Εισαγωγή</b>	<b>1</b>
<b>2 Το μοντέλο καταστολής του ιού HIV<sub>1</sub> από την IFN<sub>a</sub></b>	<b>6</b>
2.1 Δημιουργία του μοντέλου HIV <sub>1</sub> -IFN <sub>a</sub>	7
2.2 Το μαθηματικό μοντέλο HIV <sub>1</sub> -IFN <sub>a</sub>	9
<b>3 Υπολογιστική Μέθοδος Ιδιαζουσών Διαταραχών (CSP)</b>	<b>13</b>
3.1 Περιγραφή μεθόδου CSP	13
3.2 Γενική μορφή συστήματος	14
3.3 Ανάλυση του διανυσματικού πεδίου	15
3.4 CSP βελτιώσεις	16
3.4.1 Το σύστημα μετά από τις CSP βελτιώσεις	18
3.5 Διαγνωστικά εργαλεία της CSP μεθόδου	19
3.5.1 CSP Pointer (PO)	20
3.5.2 Time scale Participation Index (TPI)	21
3.5.3 Amplitude Participation Index (API)	23
3.5.4 Importance Index για το απλοποιημένο μοντέλο ( $II_{rm}$ )	23
3.5.5 Importance Index για το πλήρες μοντέλο ( $II_{fm}$ )	25
<b>4 Η ανάλυση μοντέλου HIV<sub>1</sub>-IFN<sub>a</sub></b>	<b>27</b>
4.1 Η συγκέντρωση της IFN <sub>a</sub>	27
4.2 Δυναμική του μοντέλου HIV <sub>1</sub> -IFN <sub>a</sub>	30
4.3 Δύο γρήγορες χρονοκλίμακες (M=2)	33
4.3.1 CSP διαγνωστικά για την γρήγορη χρονοκλίμακα $\tau_1$	35
4.3.2 CSP διαγνωστικά για την γρήγορη χρονοκλίμακα $\tau_2$	38
4.3.3 Χρήσιμα συμπεράσματα για την γρήγορη δυναμική	41
4.3.4 CSP διαγνωστικά για την αργή δυναμική	42
4.3.5 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των CSP διαγνωστικών	47
4.3.6 Σημαντικές αντιδράσεις αρχικού και απλοποιημένου μοντέλου	49
4.3.7 Η επίδραση των κινητικών παραμέτρων $k_i$	52
4.4 Τρεις γρήγορες χρονοκλίμακες (M=3)	57
<b>5 Συμπεράσματα</b>	<b>62</b>

Γλωσσάριο	64
Βιβλιογραφία	67

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

<sup>1</sup> Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας ή *HIV* (*Human Immunodeficiency Virus*) προκαλεί τη νόσο του *AIDS* (*Acquired ImmunoDeficiency Syndrome* - Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας). Η εξάπλωση του *HIV* θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και ως πανδημία, καθώς οι καταγεγραμμένοι θάνατοι εξαιτίας της νόσου [7] υπολογίζονται περίπου στα 30 εκατομμύρια, ενώ άλλα 34 εκατομμύρια άνθρωποι υπολογίζεται ότι είναι φορείς [1, 44]. Η περιοχή με τα περισσότερα κρούσματα του ιού είναι η υποσαχάρια Αφρική, όπου σε ορισμένες χώρες της το προσδόκιμο ζωής έχει μειωθεί σημαντικά σε σχέση με την προ-*HIV* εποχή [44].

Η επιδημία του *HIV* στην Ελλάδα έχει παρουσιάσει αυξητικές τάσεις τα τελευταία έτη και σύμφωνα με τις πρόσφατες καταγραφές του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.), ο συνολικός αριθμός των *HIV* οροθετικών ατόμων (συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων *AIDS*) που έχουν δηλωθεί στην Ελλάδα μέχρι την 31η Δεκεμβρίου του 2014 ανέρχεται σε 14.434 άτομα. Από τα περιστατικά αυτά, τα 11.896 ήταν άνδρες και τα 2.494 ήταν γυναίκες, ενώ για ένα μικρό ποσοστό το φύλο δεν δηλώθηκε [1].

Ο ιός *HIV* δρα καταστρέφοντας κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και συγκεκριμένα τα *CD4 T* λεμφοκύτταρα, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία του οργανισμού από λοιμώξεις και άλλα νοσήματα. Στο τελευταίο στάδιο της *HIV* ασθαινίας το ανοσοποιητικό σύστημα έχει αποδυναμωθεί σε τέτοιο βαθμό, που το *HIV* οροθετικό άτομο είναι επιρρεπές σε διάφορα άλλα νοσήματα, μεταξύ αυτών και συγκεκριμένων τύπων καρκίνου [1, 4].

Ο *HIV* μπορεί να μεταδοθεί μέσω της σεξουαλικής επαφής χωρίς προφυλακτικό (πρωκτική, κολπική, στοματική) ή μέσω της από κοινού χρήσης αιχμηρών αντικειμένων με ένα *HIV* οροθετικό άτομο (ξυραφάκια, βελόνες, σύριγγες, ιατρικά εργαλεία που έρχονται σε επαφή με αίμα κλπ) όπως και από μία *HIV* οροθετική μητέρα στο νεογνό της κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού ή του θηλασμού. Επίσης έχουν καταγραφεί αρκετά περιστατικά μετάδοσης του ιού από μετάγγιση μολυσμένου αίματος. Ο ιός δεν μεταδίδεται μέσω της καθημερινής κοινωνικής επαφής (χειραψία, αγκαλιά, φιλί στο μάγουλο) ούτε μέσω των κουνουπιών ή άλλων εντόμων ή της από κοινού χρήσης οικιακών σκευών, του σάλιου, των δακρύων, του ιδρώτα, του αέρα ή του νερού [1].

---

<sup>1</sup>Για την καλύτερη κατανόηση της διπλωματικής αυτής εργασίας, προτείνεται στον αναγνώστη να ανατρέξει το Γλωσσάριο (σελ. 66), το οποίο συμπεριλαμβάνει χρήσιμες βιολογικές ορολογίες.

Η ασθένεια που προκαλείται από τον ιό *HIV* περνάει από διάφορα στάδια μέχρι να φτάσει στο τελικό, στο οποίο πλέον ο φορέας θεωρείται ότι πάσχει από την νόσο του *AIDS*. Κάθε στάδιο προσδιορίζεται από τον αριθμό των *CD4 T* λεμφοκυττάρων που υπάρχουν στον ανθρώπινο οργανισμό και χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο συγκεκριμένων συμπτωμάτων (Πίν. 1.1). Ο χρόνος μεταξύ μόλυνσης από τον ιό και εκδήλωσης του *AIDS* ποικίλει από άτομο σε άτομο, ενώ η έγκαιρη χορήγηση συνδυασμού αντιρετροϊκών φαρμάκων υψηλής δραστηριότητας (*Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART*), επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη του νοσήματος και μειώνει σε μεγάλο βαθμό τη θνητότητα. Σήμερα, η *HIV* ασθένεια θεωρείται χρόνια νόσος, υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής λαμβάνει συστηματικά τη θεραπεία του [1, 4].

Στάδια Ασθένειας	Συμπτώματα	CD4-T κύτταρα
Πρώιμη <i>HIV</i> λοίμωξη	Ασυμπτωματική ή σχετιζόμενη με οξύ ρετροϊκό σύνδρομο.	>500 cells/ml
Στάδιο I	Ασυμπτωματική ή περιλαμβάνει γενικευμένη διόγκωση λεμφαδένων.	>500 cells/ml
Στάδιο II	Περιλαμβάνει χαμηλής βαρύτητας βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού.	<500 cells/ml
Στάδιο III	Ανεξήγητη χρόνια διάρροια για περισσότερο από ένα μήνα, σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής φυματίωσης.	<350 cells/ml
Στάδιο IV ή <i>AIDS</i>	Τοξοπλάσμωση εγκεφάλου, καντιντίαση (ευκαιριακή μυκητίαση) οισοφάγου, τραχείας, βρόγχων ή πνευμόνων και σάρκωμα Kaposi.	<200 cells/ml

Πίνακας 1.1: Ταξινόμηση στα στάδια ασθένειας σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (*World Health Organization*) (2007).

Η δημιουργία και η μελέτη μαθηματικών μοντέλων που περιγράφουν την αλληλεπίδραση *HIV<sub>1</sub>-CD4* έχει βοηθήσει αρκετά στην κατανόηση του τρόπου πραγματοποίησης της μόλυνσης των οργανισμών σε κλινικό επίπεδο [8]. Η μαθηματική μοντελοποίηση προσέφερε θεμελιώδεις γνώσεις για αντιϊκές θεραπείες και για ύπαρξη παραγόντων που έχουν την ιδιότητα να καταστέλλουν τον ιό [3, 18, 33, 34]. Στα πρώτα δυναμικά μοντέλα του *HIV<sub>1</sub>*, η μόλυνση εξαπλωνόταν γενικά σε πολλών ειδών κύτταρα, ενώ στα πιο σύγχρονα μοντέλα, ο ιός στοχεύει ειδικά-ευαίσθητα για μόλυνση λεμφοκύτταρα *CD8* [20, 38]. Παρόλο που τα μαθηματικά αυτά μοντέλα έχουν προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες και ενδιαφέροντα αποτελέσματα, δεν έχουν λάβει υπόψη τους το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού.

Ένας από του βιολογικούς παράγοντες που έχει την ιδιότητα να καταστέλλει την μόλυνση από τον *HIV<sub>1</sub>* είναι η ιντερφερόνη (*Interferon*). Οι ιντερφερόνες [2, 37] είναι γλυκοπρωτεΐνες των οργανισμών, γνωστές ως κυτοκίνες και αποτελούν βασικό μέρος του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος. Έχει βρεθεί από βιολογικές έρευνες ότι οι ιντερφερόνες

αντιδρούν στην παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών-ιών, μικροβίων, παρασίτων, κυτταρικών όγκων [43], καθώς και στην παρουσία του ιού  $HIV_1$  [8, 17, 36]. Οι ιντερφερόνες-άλφα ( $IFN_\alpha$ ) που είναι ένα είδος των ιντερφερονών, έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν την αναπαραγωγή του ιού  $HIV_1$ , ρυθμίζοντας την έκφραση των γονιδίων που παρεμβαίνουν στον ιογενή κύκλο ζωής. Οι ιντερφερόνες γενικά, δημιουργούν ένα αντιϊκό περιβάλλον που μπορεί είτε να αποτρέψει ξανά τις μολύνσεις, είτε να αναστείλει τα μεταγενέστερα στάδια της αντιγραφής του ιού στα κύτταρα. Αυτός ο τρόπος λειτουργίας των ιντερφερονών αποτελεί έναν πιθανό κλειδί για τη δημιουργία θεραπειών βασισμένων στο ανοσοποιητικό σύστημα, που μπορούν να μεταβάλλουν τη δυναμική των αλληλοεπιδράσεων ξενιστή-ιού προς όφελος του ξενιστή. Για τους παραπάνω λόγους έχουν μελετηθεί μαθηματικά μοντέλα που περιγράφουν την αλληλεπίδραση των ιντερφερονών με τον ιό  $HIV_1$  [8, 32]. Μία τέτοια μοντελοποίηση είναι χρήσιμη για τον σχεδιασμό νέων θεραπειών για οροθετικά άτομα, οι οποίες μπορεί να βασίζονται στην ιντερφερόνη και πιθανόν να αποτελεί ένα βήμα προς την κατανόηση της αλληλεπίδρασης της ιντερφερόνης με άλλους υπαρκτούς ιούς, θανατηφόρους και μη για τον ανθρώπινο οργανισμό [8, 27]. Ωστόσο η θεραπεία των  $HIV_1$  οροθετικών ατόμων με ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη, δηλαδή ιντερφερόνη που έχει παρασκευαστεί σε εργαστηριακές συνθήκες, έχει δώσει απογοητευτικά αποτελέσματα αφού έχει παρατηρηθεί μόνο μέτρια επίδρασή της στον ιό [5, 6, 29].

Σε αυτήν την διπλωματική εργασία, θα μελετηθεί η επίδραση της ιντερφερόνης-άλφα στην εξάπλωση της μόλυνσης από τον ιό  $HIV_1$  στα  $CD4$  κύτταρα. Η μελέτη αυτή πραγματοποιείται με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο αλληλεπίδρασης του ιού  $HIV_1$  με τα  $CD4$  T λεμφοκύτταρα και την  $IFN_\alpha$ , το οποίο εισήχθη στο άρθρο “A Computation Model of Inhibition of HIV-1 by Intreferon-Alpha” [8]. Η επιλογή του συγκεκριμένου μαθηματικού μοντέλου έγινε γιατί είναι ένα από τα πιο σύγχρονα μοντέλα που περιγράφουν την καταστολή του ιού από γλυκοπρωτεΐνες του ανοσοποιητικού συστήματος και επειδή το μοντέλο αυτό αντιπροσωπεύει με επιτυχία τα πειραματικά δεδομένα τα οποία αντλήθηκαν από βιολογικό πείραμα σε μέσο ιστοκαλλιέργειας [8]. Στο εξής το μοντέλο αυτό θα αναφέρεται ως “ μαθηματικό μοντέλο  $HIV_1-IFN_\alpha$ ”.

Το μοντέλο  $HIV_1-IFN_\alpha$  περιγράφει την ιδιότητα της ιντερφερόνης-άλφα να μπλοκάρει τον ιό σε πρώιμο και προχωρημένο στάδιο. Η παρουσία της  $IFN_\alpha$  προσδίδει στα  $CD4$  T λεμφοκύτταρα μία ανθεκτικότητα έναντι του ιού, παρεμποδίζοντας έτσι την αντιγραφή του στα συγκεκριμένα κύτταρα. Στον οργανισμό που υπάρχουν μολυσμένα κύτταρα από τον  $HIV_1$ , η  $IFN_\alpha$  δρα σε αυτά μετατρέποντάς τα σε μπλοκαρισμένα  $CD4$  T κύτταρα, δηλαδή κύτταρα που είναι φορείς του ιού αλλά δεν έχουν την ικανότητα να τον εκκρίνουν, επομένως σταματά η περαιτέρω εξάπλωση.

Μαθηματικά το μοντέλο  $HIV_1-IFN_\alpha$  αποτελείται από ένα σύστημα μη γραμμικών Συνήθων Διαφορικών Εξισώσεων (ΣΔΕ) και περιγράφει την εξέλιξη της συγκέντρωσης των υγιών και των μολυσμένων κυττάρων ( $cells/uL$ ) στον οργανισμό καθώς και την εξέλιξη της συγκέντρωσης του  $HIV_1$  ιού ( $FFU/uL$ ). Επομένως, το  $HIV_1-IFN_\alpha$  προσομοιώνει έναν βιολογικό μηχανισμό. Επειδή οι βιολογικοί μηχανισμοί συνήθως παρουσιάζουν πολυπλοκότητα, η μελέτη τους απαιτεί χρήση αλγοριθμικών εργαλείων και υπολογιστικών μεθόδων, ώστε να αναγνωριστούν οι φυσικές διεργασίες που χαρακτηρίζουν αυτούς τους μηχανισμούς.

Στην παρούσα εργασία, η ανάλυση του συστήματος των εξισώσεων που περιγράφει το μοντέλο  $HIV_1-IFN_\alpha$ , γίνεται με την Υπολογιστική Μέθοδο Ιδιαζουσών Διαταραχών (Computational Singular Perturbation method - CSP) των D. A. Goussis και S. H. Lam [15, 24, 25]

που είναι αλγοριθμική μέθοδος ασυμπτωτικής ανάλυσης.

Τα βιολογικά μοντέλα επειδή συνήθως περιγράφουν διεργασίες που εξελίσσονται σε διαφορετικές χρονοκλίμακες, είναι αρκετά πολύπλοκα και δύσκολα να αναλυθούν. Οι γρήγορες χρονοκλίμακες σχετίζονται με την ύπαρξη μεγάλων (κατά απόλυτη τιμή) ιδιοτιμών, ενώ οι υπόλοιπες χαρακτηρίζονται ως αργές χρονοκλίμακες. Οι χρονοκλίμακες, των οποίων οι αντίστοιχες ιδιοτιμές έχουν αρνητικό πραγματικό, ονομάζονται αποσβετικές. Το χάσμα που δημιουργείται στις χρονοκλίμακες (*time scale gap*) μεταξύ της πιο αργής από τις γρήγορες και της γρηγορότερης από τις αργές χρονοκλίμακες, είναι η παράμετρος που αποτελεί μέτρο της δυσκαμψίας (*stiffness*) ενός συστήματος. Όταν αυτή η παράμετρος παίρνει σχετικά μικρές τιμές τότε το σύστημα ονομάζεται δύσκαμπτο (*stiff*).

Μοντέλα πολλαπλών χρονοκλιμάκων (*multi-scale*) άρχισε να μελετά η Θεωρία Ιδιόμορφων Διαταραχών (*Singular Perturbation Analysis (SPA)*), η οποία έχει στόχο να διαμερίσει το διανυσματικό πεδίο σε δύο συνιστώσες: την αργή και την γρήγορη και έτσι προσφέρει την δυνατότητα να μπορεί να μελετηθεί η αργή δυναμική του συστήματος ξεχωριστά από την γρήγορη [19, 22, 28, 31, 41]. Συνήθως τα *multi-scale* μαθηματικά μοντέλα είναι μη-γραμμικά και περίπλοκα, πράγμα που κάνει δύσκολη την ερμηνεία της δυναμικής τους και τότε η Θεωρία Ιδιόμορφων Διαταραχών παρουσιάζει δυσκολία στο να χειριστεί τέτοια μοντέλα. Η Γεωμετρική Θεωρία Ιδιόμορφων Διαταραχών (*Geometric Singular Perturbation Analysis*) [10] μπορεί να αντιμετωπίσει τα δύσκολα και περίπλοκα προβλήματα. Σύμφωνα με την *GSPA*, η ύπαρξη των γρήγορων, αποσβετικών χρονοκλιμάκων σχετίζεται με την ανάπτυξη μίας γεωμετρικής επιφάνειας στον χώρο φάσεων, που ορίζεται ως Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα (*exponentially attractive normally hyperbolic Slow Invariant Manifold - SIM*), πάνω στην οποία όλες οι γειτονικές τροχιές έλκονται υπό την επίδραση των γρήγορων αποσβετικών χρονοκλιμάκων και στην συνέχεια η λύση του συστήματος εξελίσσεται πάνω σε αυτήν σύμφωνα με τις αργές χρονοκλίμακες. Το *SIM* ορίζεται από γραμμικά ανεξάρτητες αλγεβρικές σχέσεις μεταξύ των στοιχείων του διανυσματικού πεδίου. Η διάσταση του *SIM* είναι μικρότερη από την διάσταση του χώρου φάσεων, έχει την δυνατότητα να διαφέρει από περιοχή σε περιοχή του και εξαρτάται από (i) τον αριθμό των γρήγορων χρονοκλιμάκων που υπάρχουν στο σύστημα, (ii) την τιμή του χάσματος μεταξύ γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων και τέλος, (iii) από την ακρίβεια της λύσης που επιθυμούμε να επιτύχουμε [12]. Επίσης, ορίζονται ως γρήγορες κατευθύνσεις ( $\mathbf{a}_f$ ), εκείνες που είναι εφαιπόμενες στις γρήγορες τροχιές που έλκονται στο *SIM* και ως αργές κατευθύνσεις ( $\mathbf{a}_s$ ), εκείνες που εφάπτονται στο *SIM*.

Η αλγοριθμική μέθοδος *CSP*, λαμβάνοντας κατάλληλα αρχικά διανύσματα βάσης, εφαρμόζει μία επαναληπτική διαδικασία βελτιώσεων αυτών των διανυσμάτων βάσης ώστε να προσεγγίσει υπολογιστικά τα διανύσματα βάσης  $\mathbf{a}_f$ ,  $\mathbf{a}_s$  [12]. Η *CSP* έχει στόχο να επιτευχθούν: (1) η επιθυμητή ακρίβεια τις αλγεβρικές εξισώσεων που περιγράφουν το *SIM* και των ΣΔΕ που περιγράφουν το αργό σύστημα και (2) η επιθυμητή ευστάθεια του αργού συστήματος που εξελίσσεται πάνω στο *SIM*. Χαρακτηριστικά αυτής της μεθόδου ανάλυσης είναι: (i) ο αυτοματοποιημένος της χαρακτήρας, (ii) η επαναληπτική αύξηση της ακρίβειας, (iii) η παροχή της ευστάθειας του απλοποιημένου μοντέλου [25, 39] αλλά και (iv) οι πληροφορίες που παρέχει μέσω των διαγνωστικών εργαλείων της για την επιρροή των διαφόρων συνιστωσών του μοντέλου στην εξέλιξη του συστήματος. Ο αλγόριθμος της *CSP* βρίσκει εφαρμογή και σε βιολογικά μοντέλα, λόγω των πολλαπλών χρονοκλιμάκων που αναπτύσσονται στη δυναμική τους [16, 21].

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι :

(i) να γίνει η ανάλυση του μαθηματικού μοντέλου  $HIV_1-IFN_a$  με την υπολογιστική μέθοδο  $CSP$  ώστε να προσδιοριστεί το απλοποιημένο μοντέλο,

(ii) να αναγνωριστούν οι αντιδράσεις του μοντέλου που παρουσιάζουν σημαντική επιρροή στην εξέλιξη του συστήματος, καθώς και

(iii) να αναγνωριστούν οι παράμετροι του μοντέλου οι οποίες ευθύνονται σε μεγαλύτερο βαθμό από τις υπόλοιπες για την διαδικασία της καταστολής του ιού.

Ο στόχος είναι, μέσω της μαθηματικής ανάλυσης του μοντέλου  $HIV_1-IFN_a$ , να αντληθούν χρήσιμα συμπεράσματα για την φυσική κατανόηση της αλληλεπίδρασης της ιντερφερόνης με τον ιό  $HIV$ . Σε αυτήν τη κατεύθυνση είναι δυνατό, να γίνει βελτίωση του μοντέλου  $HIV_1-IFN_a$  ή και να δημιουργηθούν νέα μοντέλα τα οποία θα είναι πιο αποτελεσματικά στην προσομοίωση της διαδικασίας καταπολέμησης του ιού.

Στα κεφάλαια που θα ακολουθήσουν θα εξεταστούν αναλυτικά:

- Κεφάλαιο 2 : Το μοντέλο  $HIV_1-IFN_a$  καθώς και η πειραματική διαδικασία που προηγήθηκε για να δώσει αποτελέσματα στα οποία βασίστηκε η δημιουργία του.
- Κεφάλαιο 3 : Η υπολογιστική μέθοδος  $CSP$  και τα διαγνωστικά εργαλεία της.
- Κεφάλαιο 4 : Η δυναμική του μαθηματικού μοντέλου  $HIV_1-IFN_a$  καθώς και τα αποτελέσματα από τα  $CSP$ -διαγνωστικά εργαλεία.
- Κεφάλαιο 5 : Θα σχολιαστούν τα συμπεράσματα της μελέτης, τα οποία αφορούν τους αρχικούς στόχους της εργασίας.

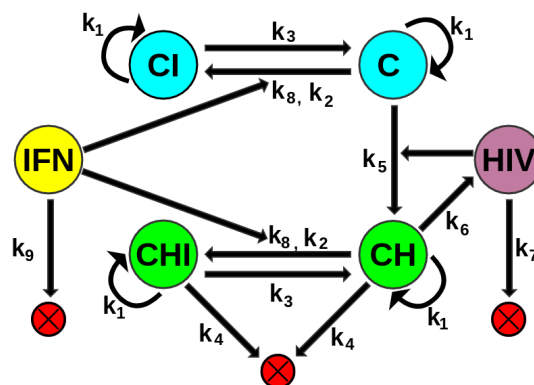
## Κεφάλαιο 2

# Το μοντέλο καταστολής του ιού $HIV_1$ από την $IFN_\alpha$

Η κατανόηση του τρόπου επιρροής της ιντερφερόνης-άλφα στην εξάπλωση της μόλυνσης από τον ιό  $HIV_1$  αποτελεί σημαντικό κλειδί για δημιουργία θεραπειών του νόσου  $AIDS$  βασιζομένων στην ιντερφερόνη. Επομένως η μοντελοποίηση της αλληλεπίδρασης του ιού  $HIV_1$  με τα  $CD4 T$  λεμφοκύτταρα και την ιντερφερόνη-άλφα ως ένα δυναμικό μοντέλο [8] αποτελεί πολύ σημαντικό βήμα για την φυσική κατανόηση αυτής της επιρροής. Στο μοντέλο αυτό η ιντερφερόνη-άλφα αλληλοεπιδρά τόσο με υγιή  $CD4 T$  κύτταρα για να επιφέρει μία προσωρινή ανθεκτικότητα στα εκάστοτε κύτταρα όσο και με μολυσμένα  $CD4 T$  κύτταρα από τον ιό  $HIV_1$  για να τους προσφέρει μία προσωρινή ανικανότητα έκκρισης του ιού.

Για να γίνει πλήρως κατανοητό το μοντέλο  $HIV_1-IFN_\alpha$ , πρώτα γίνεται η περιγραφή της εργαστηριακής πειραματικής διαδικασίας μέσω της οποίας λαμβάνονται οι τιμές των κινητικών παραμέτρων (οι παράμετροι αποτελούν ένα δίκτυο στο μοντέλο) και στην συνέχεια γίνεται μαθηματική περιγραφή του μοντέλου με βοήθεια συστήματος Συνήθων Διαφορικών Εξισώσεων.

### Το μοντέλο $HIV_1-IFN_\alpha$



Σχήμα 2.1: Το δίκτυο των παραμέτρων  $k_i$  στο μοντέλο  $HIV_1-IFN_\alpha$

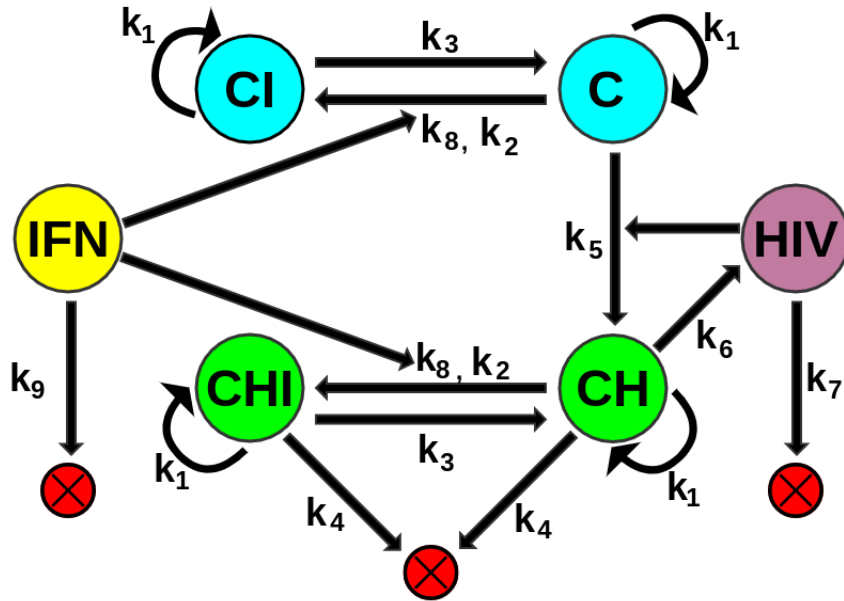


## 2.1 Δημιουργία του μοντέλου $HIV_1-IFN_a$

Οι αρχικές συγκεντρώσεις των υγιών και των μολυσμένων  $CD4 T$  κυττάρων, καθώς και οι σταθερές των κινητικών παραμέτρων  $k_i$  (Πίν. 2.2) εξείχθησαν με πειράματα σε θρεπτικό μέσο ιστοκαλλιέργειας (*tissue culture media*) - ένα τεχνητό υγρό το οποίο περιέχει ανθράκινα  $CD4$  κύτταρα προερχόμενα από ζωντανούς ιστούς, ευαίσθητα στην μόλυνση από τον ιό  $HIV_1$ . Η επίδραση της ιντερφερόνης-άλφα στην εξάπλωση του  $HIV_1$  μελετήθηκε με την χορήγηση συγκεκριμένης συγκέντρωσης της  $IFN_a$  στο μέσο της ιστοκαλλιέργειας η οποία διατηρήθηκε σταθερή καθ' όλη την διάρκεια του πειράματος. Ο ιός  $HIV_1$  εισήχθη στο θρεπτικό μέσο έξι ώρες μετά από εισαγωγή της  $IFN_a$ . Το απόθεμα του  $HIV_1$  είχε παραχθεί εξαρχής σε εργαστηριακές συνθήκες, με τη βοήθεια πλασμιδίων στα οποία ήταν τοποθετημένη γενετική του αλληλουχία. Η μόλυνση διήρκησε για μία ώρα, ώστε να δημιουργηθεί ένας αριθμός μολυσμένων  $CD4 T$  κυττάρων και στην συνέχεια ο ιός αφαιρέθηκε από το μέσο. Μετά τη μόλυνση, το μέσο καλλιέργειας ιστού με τα κύτταρα απομονώθηκε για 72 ώρες (3 ημέρες). Τα μολυσμένα κύτταρα παρουσίασαν σχηματισμό από πράσινες φθορίζουσες πρωτεΐνες (*green fluorescent protein*), οι οποίες εμφανίζουν φωτεινό πράσινο φθορισμό κατά την έκθεσή τους σε φως [11]. Η εμφάνιση των πρωτεϊνών αυτών επέτρεψε τον διαχωρισμό των υγιών από τα μολυσμένα κύτταρα κατά την διαδικασία του πειράματος. Το δείγμα κυττάρων αναλύθηκε με κυτταρομετρία ροής (*flow cytometry*) για να καθοριστεί ο συνολικός αριθμός των κυττάρων καθώς και το ποσοστό των μολυσμένων κυττάρων. Επίσης ποσοτικοποιήθηκε και ο ιός στο μέσο ιστοκαλλιέργειας, ο οποίος είχε εκκριθεί από τα μολυσμένα κύτταρα [9].

Ένα σημαντικό συμπέρασμα από το πείραμα είναι ότι η παρουσία της  $IFN_a$  στον ιστό παρουσιάζει σημαντική επίδραση στην μείωση των μολυσμένων κυττάρων και του ίδιου του ιού στο δείγμα καθώς και στην γενική αύξηση των κυττάρων με την πάροδο του χρόνου. Επίσης, από το πείραμα αυτό διαπιστώθηκε ότι η δραστηριότητα της καταστολής του ιού από την ιντερφερόνη βασίζεται κυρίως σε συγκεκριμένο τύπο δικτυώματος μεταξύ κάποιων παραμέτρων (Πίν. 2.2), που είναι σταθερές του συστήματος και εκφράζουν ρυθμούς μετατροπής των  $CD4 T$  κυττάρων.

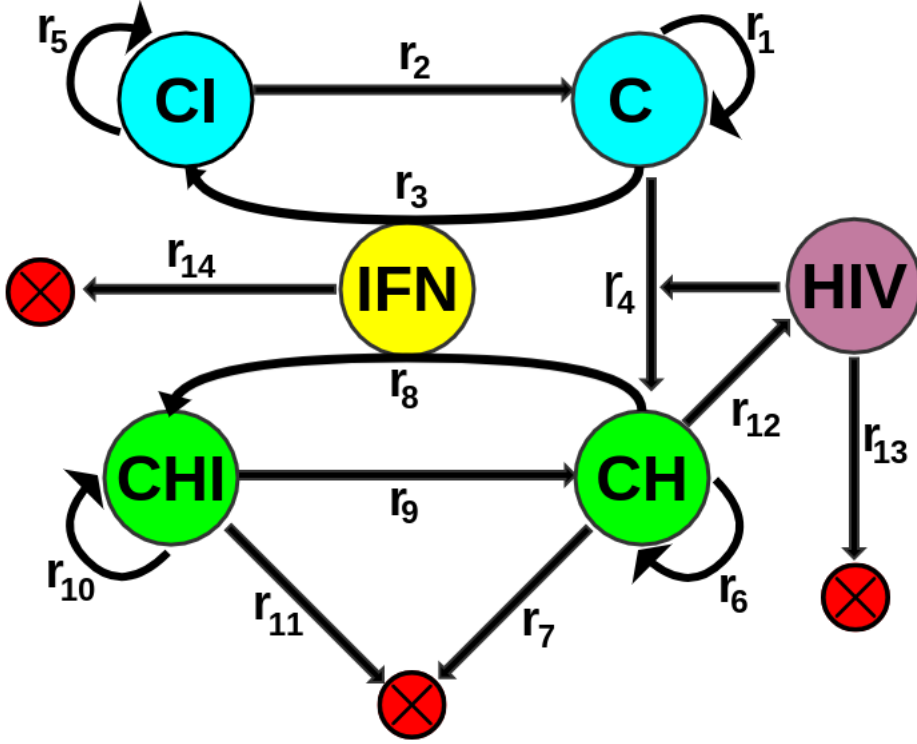
Βάση των πειραματικών αποτελεσμάτων (συγκέντρωση υγιών και μολυσμένων κυττάρων, δίκτυο παραμέτρων, τιμή των παραμέτρων), δημιουργήθηκε το μαθηματικό μοντέλο  $HIV_1-IFN_a$  [8], το οποίο έχει αρκετά κοινά χαρακτηριστικά με μοντέλα που είχαν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για να μελετηθεί η αλληλεπίδραση της ιντερφερόνης με τον ιό της γρίπης [34, 35]. Το μοντέλο  $HIV_1-IFN_a$  επαληθεύει τα πειραματικά δεδομένα και περιγράφει σε ικανοποιητικό βαθμό την αλληλεπίδραση της ιντερφερόνης με τον ιό. Στο  $HIV_1-IFN_a$  η ιντερφερόνη παρέχει προσωρινή μετατροπή των υγιών κυττάρων σε ανθεκτική για τον ιό κατάσταση (ιός δεν μπορεί να προσβάλλει τα ανθεκτικά κύτταρα) και των μολυσμένων κυττάρων σε μπλοκαρισμένη για τον ιό κατάσταση (ο ιός δεν έχει την δυνατότητα να εκκριθεί από τα μπλοκαρισμένα κύτταρα). Η ικανότητα της ιντερφερόνης να μετατρέπει τα κύτταρα είτε σε ανθεκτική είτε σε μπλοκαρισμένη για τον ιό κατάσταση παρουσιάζει κορεσμό, δηλαδή η ιντερφερόνη δεν έχει την δυνατότητα να μετατρέψει όλα τα  $CD4$  κύτταρα στην μη ευάλωτη κατάσταση για τον ιό.



Σχήμα 2.2: Δυναμικό μοντέλο  $HIV_1-IFN_\alpha$ , αποτελούμενο από δίκτυο 9 παραμέτρων [8].

Το Σχήμα 2.2 παρουσιάζει με γραφικό τρόπο το μοντέλο αλληλεπίδρασης των  $CD4$   $T$  λεμφοκυττάρων ( $C, CI, CH, CHI$  Πίν. 2.1) με τον ιό  $HIV_1$  ( $HIV$ ) και την ιντερφερόνη-άλφα ( $IFN$ ). Το μοντέλο περιέχει εννιά παραμέτρους  $k_i$  (Πίν. 2.2), η τιμή των οποίων προσδιορίστηκε μέσω του πειράματος. Στην αρχή, στο θεραπευτικό μέσο υπάρχουν μόνο τα υγιή κύτταρα  $C$ . Μετά την εισαγωγή της ιντερφερόνης στον καλλιιεργητικό ιστό τα  $C$  κύτταρα μετατρέπονται μέσω του ρυθμού  $k_2$  σε ανθεκτικά για τον ιό κύτταρα, δηλαδή σε  $CI$ . Η μετατροπή των  $C$  κυττάρων σε ανθεκτικά κύτταρα  $CI$  δεν είναι ανεξέλεγκτη, αλλά έχει κάποιο άνω όριο - "κορεσμένη μετατροπή", λόγω της ύπαρξης της παραμέτρου  $k_8$ . Τη στιγμή που παρουσιάζεται ο ιός  $HIV$  στο σύστημα, παράγονται τα μολυσμένα κύτταρα  $CH$  μέσω του ρυθμού μόλυνσης  $k_5$  και αυτά με την σειρά τους παράγουν τα κύτταρα  $CHI$  μέσω του ρυθμού  $k_2$ . Όπως σημειώθηκε και πριν, λόγω συνύπαρξης της παραμέτρου  $k_8$  με την παράμετρο  $k_2$ , η μετατροπή των  $CH$  κυττάρων σε  $CHI$  κύτταρα είναι "κορεσμένη". Τα κύτταρα  $CHI$  είναι μολυσμένα αλλά λόγω ιντερφερόνης δεν μπορούν να απελευθερώσουν τον ιό, αντιθέτως με τα κύτταρα  $CH$  που εκκρίνουν τον ιό μέσω του ρυθμού  $k_6$ . Η επίδραση της ιντερφερόνης πάνω στα κύτταρα είναι αντιστρέψιμη, επομένως τα κύτταρα  $CI$  και  $CHI$  μπορούν να μετατραπούν μέσω του εγγενούς ρυθμού  $k_3$  σε  $C$  και  $CH$  αντίστοιχα. Όλα τα  $CD4$  κύτταρα έχουν τον ίδιο εγγενή ρυθμό διαίρεσης  $k_1$  (δηλαδή από κάθε είδος δημιουργούνται τα ίδια κύτταρα με σταθερό ρυθμό διαίρεσης  $k_1$ ), ενώ μόνο τα μολυσμένα κύτταρα  $CH$  και  $CHI$  έχουν και ρυθμό θανάτου  $k_4$ . Τα  $H$  και  $I$  έχουν επίσης τον δικό τους ρυθμό θανάτου,  $k_7$  και  $k_9$  αντίστοιχα.

## 2.2 Το μαθηματικό μοντέλο $HIV_1-IFN_a$



Σχήμα 2.3: Δυναμικό μοντέλο  $HIV_1-IFN_a$  περιγράφεται από δίκτυο 14 αντιδράσεων.

Το μοντέλο  $HIV_1-IFN_a$  αποτελείται από έξι μεταβλητές - (*species*),  $y_i$  ( $i = 1, \dots, 6$ ) και εννέα κινητικές παραμέτρους  $k_i$  ( $i = 1, \dots, 9$ ). Μαθηματικά, περιγράφεται από έξι μη-γραμμικές συνήθειες διαφορικές εξισώσεις (Εξ.(2.1)) με δεκατέσσερις αντιδράσεις  $r_k$  ( $k = 1, \dots, 14$ ) (Πίν. 2.3), που είναι συναρτήσεις των μεταβλητών και των παραμέτρων του συστήματος.

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} C \\ CI \\ CH \\ CHI \\ H \\ I \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_1 + r_2 - r_3 - r_4 \\ -r_2 + r_3 + r_5 \\ r_4 + r_6 - r_7 - r_8 + r_9 \\ r_8 - r_9 + r_{10} - r_{11} \\ r_{12} - r_{13} \\ -r_{14} \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

Οι αναλυτικές εκφράσεις των μεταβλητών, των παραμέτρων και των αντιδράσεων του συστήματος παρουσιάζονται στους τρεις παρακάτω πίνακες (2.1), (2.2) και (2.3).

Πίνακας 2.1: Στον πίνακα αυτόν παρουσιάζονται οι έξι μεταβλητές  $y_n$  ( $n = 1, 2, \dots, 6$ ) που συμμετέχουν στο μαθηματικό μοντέλο  $HIV_1-IFN_a$  και περιγράφεται αναλυτικά η σημασία τους. Η μονάδα μέτρησης της συγκέντρωσης των  $CD4 T$  κυττάρων είναι  $cells/uL$  (αριθμός κυττάρων ανά μονάδα λίτρου). Η μονάδα μέτρησης της συγκέντρωσης του ιού  $HIV_1$  είναι  $FFU/uL$ =focus forming units per litre units. Η μονάδα μέτρησης της συγκέντρωσης της ιντερφερόνης είναι  $ng/mL$  (νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο).

$y_n$	Σημασία	Μονάδες μέτρησης
$C$	$CD4 T$ κύτταρα που δεν έχουν προσβληθεί από τον ιό $HIV_1$	$cells/uL$
$CI$	$CD4 T$ κύτταρα που δεν έχουν προσβληθεί από τον ιό $HIV_1$ επειδή έγιναν ανθεκτικά στην μόλυνση λόγω της ιντερφερόνης $IFN_a$	$cells/uL$
$CH$	$CD4 T$ κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον ιό $HIV_1$ και έχουν την δυνατότητα να εκκρίνουν τον ιό $HIV_1$	$cells/uL$
$CHI$	$CD4 T$ κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον ιό $HIV_1$ , στα οποία έχει μπλοκαριστεί η έκκριση του ιού λόγω της ιντερφερόνης $IFN_a$	$cells/uL$
$H$	ιός $HIV_1$	$FFU/uL$
$I$	ιντερφερόνη-άλφα ( $IFN_a$ )	$ng/mL$

Πίνακας 2.2: Στον πίνακα αυτόν παρουσιάζονται οι εννιά κινητικές παράμετροι  $k_i$  ( $i = 1, 2, \dots, 9$ ) και δίνονται οι μονάδες μέτρησής τους, όπου  $ng$  είναι ένα νανογραμμάριο,  $uL$  είναι μίας μονάδα λίτρου,  $cell$  είναι ένα κύτταρο,  $day$  είναι η μία μέρα και  $FFU$  είναι focus forming units.

$k_i$	Σημασία	Τιμές	Μονάδες μέτρησης
$k_1$	Εγγενής ρυθμός πολλαπλασιασμού των $CD4 T$ κυττάρων	0.886	$\frac{1}{day}$
$k_2$	Ρυθμός μετατροπής των $C$ κυττάρων στην ανθεκτική $CI$ κατάσταση ή των $CH$ κυττάρων στην μπλοκαρισμένη $CHI$ κατάσταση	45.2	$\frac{1}{ng \cdot day}$
$k_3$	Εγγενής ρυθμός μετατροπής των $CI$ , $CHI$ κυττάρων στην ευάλωτη από τον ιό κατάσταση $C$ , $CH$ αντίστοιχα	261	$\frac{1}{day}$
$k_4$	Ρυθμός θανάτου των μολυσμένων κυττάρων $CH$ και $CHI$	5.92	$\frac{1}{day}$
$k_5$	Ρυθμός μόλυνσης των $C$ κυττάρων από τον ιό $HIV_1$	0.00991	$\frac{uL}{day \cdot FFU}$
$k_6$	Ρυθμός έκκρισης του ιού $HIV_1$ από τα μολυσμένα κύτταρα $CH$	19	$\frac{FFU}{cell \cdot day}$
$k_7$	Ρυθμός θανάτου του ιού $HIV_1$	2.23	$\frac{1}{day}$
$k_8$	Ρυθμός που εκφράζει τον κορεσμό της μετατροπής των $C$ κυττάρων στην ανθεκτική $CI$ κατάσταση ή των $CH$ κυττάρων στην μπλοκαρισμένη $CHI$ κατάσταση	0.191	$\frac{ng}{mL}$
$k_9$	Ρυθμός θανάτου της $IFN_a$	0	$\frac{1}{day}$

Πίνακας 2.3: Στον πίνακα αυτόν παρουσιάζονται οι δεκατέσσερις αντιδράσεις  $r_k$  ( $k = 1, 2, \dots, 14$ ) του μαθηματικού μοντέλου  $HIV_1-IFN_a$  και περιγράφεται αναλυτικά η σημασία τους.

$r_k$	Τύπος	Σημασία
$r_1$	$k_1 \cdot C$	Εγγενής ρυθμός πολλαπλασιασμού των μη μολυσμένων κυττάρων $C$
$r_2$	$k_3 \cdot CI$	Εγγενής ρυθμός μετατροπής των $CI$ κυττάρων στην ευάλωτη κατάσταση $C$
$r_3$	$\frac{k_2 \cdot C \cdot I}{k_8 + I}$	Ρυθμός που εκφράζει τον κορεσμό της μετατροπής των $C$ κυττάρων στην ανθεκτική $CI$ κατάσταση
$r_4$	$k_5 \cdot C \cdot H$	Ρυθμός μόλυνσης των $C$ κυττάρων από τον ιό $HIV_1$
$r_5$	$k_1 \cdot CI$	Εγγενής ρυθμός πολλαπλασιασμού των $CI$ κυττάρων
$r_6$	$k_1 \cdot CH$	Εγγενής ρυθμός πολλαπλασιασμού των $CH$ κυττάρων
$r_7$	$k_4 \cdot CH$	Ρυθμός θανάτου των $CH$ κυττάρων
$r_8$	$\frac{k_2 \cdot CH \cdot I}{k_8 + I}$	Ρυθμός που εκφράζει τον κορεσμό της μετατροπής των $CH$ κυττάρων στην μπλοκαρισμένη $CHI$ κατάσταση
$r_9$	$k_3 \cdot CHI$	Εγγενής ρυθμός μετατροπής των $CHI$ κυττάρων στην ευάλωτη κατάσταση $CH$
$r_{10}$	$k_1 \cdot CHI$	Εγγενής ρυθμός πολλαπλασιασμού των $CHI$ κυττάρων
$r_{11}$	$k_4 \cdot CHI$	Ρυθμός θανάτου των $CHI$ κυττάρων
$r_{12}$	$k_6 \cdot CH$	Ρυθμός έκκρισης του ιού $HIV_1$ από τα μολυσμένα κύτταρα $CH$
$r_{13}$	$k_7 \cdot H$	Ρυθμός θανάτου του ιού $HIV_1$
$r_{14}$	$k_9 \cdot I$	Ρυθμός θανάτου της $IFN_a$

## Κεφάλαιο 3

# Υπολογιστική Μέθοδος Ιδιαζουσών Διαταραχών (CSP)

### 3.1 Περιγραφή μεθόδου CSP

Η υπολογιστική μέθοδος ιδιαζουσών διαταραχών (*Computational Singular Perturbation method*) [15, 24, 25] είναι μία αλγοριθμική μέθοδος ασυμπτωτικής ανάλυσης που έχει στόχο την απλοποίηση μαθηματικών μοντέλων πολλαπλών χρονοκλιμάκων καθώς και να προσφέρει την κατανόηση της φυσικής πλευράς του προβλήματος.

Θεωρούμε ένα φυσικό πρόβλημα που περιγράφεται από την εξίσωση :

$$\frac{dy}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) \quad (3.1)$$

όπου, το  $\mathbf{y}$  είναι το  $N$ -διάστατο διάνυσμα μεταβλητών ή λεγόμενων ειδών του προβλήματος (species) και  $\mathbf{g}$  είναι το  $N$ -διάστατο μη γραμμικό διανυσματικό πεδίο των μεταβλητών  $y_n$  ( $n = 1, 2, \dots, N$ ) [12].

Έστω,  $\lambda_n$  ( $n = 1, 2, \dots, N$ ) είναι οι ιδιοτιμές του Ιακωβιανού πίνακα  $\mathbf{J}$  του συστήματος της Εξ.(3.1), τότε οι  $\tau_n$  είναι οι  $N$  χρονοκλίμακες του συστήματος και είναι αντίστροφες του μέτρου των ιδιοτιμών, δηλαδή  $\tau_n = 1/|\lambda_n|$ . Θεωρούμε ότι υπάρχουν  $M$  γρήγορες, αποσβετικές (*dissipative*) χρονοκλιμάκων και ότι υπάρχει το χάσμα χρονοκλιμάκων, (*time scale gap*)  $\epsilon$ , η οποία είναι η παράμετρος που προκύπτει από το κλάσμα :

$$\epsilon = \frac{\tau_M}{\tau_{M+1}} \quad (3.2)$$

Οι μικρές τιμές της παραμέτρου σηματοδοτούν ένα δύσκαμπτο σύστημα [12].

Η *CSP* μέθοδος περιλαμβάνει δύο επαναληπτικές διαδικασίες που προσεγγίζουν τα διανύσματα βάσης  $\mathbf{a}$  και τα δυϊκά τους διανύσματα βάσης  $\mathbf{b}$  σε κάθε επανάληψη. Αυτές οι δύο επαναληπτικές διαδικασίες ονομάζονται *CSP* βελτιώσεις (Παρ. 3.4).

Η μαθηματική εξίσωση που περιγράφει την διαμέριση του πλήρους συστήματος (Εξ.(3.1)) σε γρήγορη (*rapid-fast*) και αργή (*slow*) δυναμική είναι:

$$\frac{dy}{dt} = \mathbf{a}_r \cdot \mathbf{f}^r + \mathbf{a}_s \cdot \mathbf{f}^s = \mathbf{g}_{fast} + \mathbf{g}_{slow} \quad (3.3)$$

Όπου τα γρήγορα εύρη (*fast amplitudes*),  $\mathbf{f}^r$  δηλώνουν την προβολή του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{g}$  πάνω στις γρήγορες κατευθύνσεις  $\mathbf{a}_r$  και τα αργά εύρη (*slow amplitudes*),  $\mathbf{f}^s$  δηλώνουν την προβολή του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{g}$  πάνω στις αργές κατευθύνσεις  $\mathbf{a}_s$ .

Τελικά, οι γραμμικά ανεξάρτητες αλγεβρικές σχέσεις που περιγράφουν το *SIM* προκύπτουν εάν θεωρήσουμε στον χώρο των φάσεων αμελητέα τα γρήγορα εύρη, δηλαδή αμελητέα την προβολή του διανυσματικού πεδίου στις γρήγορες κατευθύνσεις (Εξ.(3.4)).

$$\mathbf{f}^r \approx O(\epsilon) \quad \Rightarrow \quad \text{SIM} \quad (3.4)$$

Η αργή εξέλιξη πάνω στο *SIM*, θα περιγράφεται από το νέο, αργό σύστημα ( $\mathbf{g}_{slow}$ ) που είναι ελεύθερο από τις γρήγορες χρονοκλίμακες και δίνεται από την απλοποιημένη σχέση :

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} \approx \mathbf{a}_s \cdot \mathbf{f}^s \quad (3.5)$$

Με αυτήν την διαδικασία, η μέθοδος *CSP* προσφέρει το απλοποιημένο μοντέλο (Εξ.(3.4), Εξ.(3.5)) του περίπλοκου αρχικού συστήματος της Εξ.(3.1).

## 3.2 Γενική μορφή συστήματος

Το σύστημα της Εξ.(3.1) μπορεί να γραφτεί στην μορφή:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) = \begin{bmatrix} g_1(y_1, \dots, y_N) \\ \vdots \\ g_N(y_1, \dots, y_N) \end{bmatrix} = \mathbf{S} \cdot \mathbf{R}(\mathbf{y}) \quad (3.6)$$

όπου το  $\mathbf{y}$  είναι το  $N$ -διάστατο διάνυσμα στήλη το οποίο περιέχει τις μεταβλητές του συστήματος  $y_n$  και  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  το διανυσματικό πεδίο, που είναι επίσης  $N$ -διάστατο διάνυσμα στήλη συναρτήσει αυτών των μεταβλητών. Ο στοιχειομετρικός πίνακας  $\mathbf{S}$  είναι ένας  $N \times K$  πίνακας από  $N$ -διάστατα στοιχειομετρικά διανύσματα στήλης των  $K$  αντιδράσεων ( $r_k$  με  $k = 1, 2, \dots, K$ ) του κινητικού μηχανισμού και το διάνυσμα  $\mathbf{R}(\mathbf{y})$  είναι ένα  $K$ -διάστατο διάνυσμα στήλη με τις αντίστοιχες  $K$  αντιδράσεις (φυσικές διεργασίες) του συστήματος. Επίσης υποθέτουμε ότι ο αριθμός των αντιδράσεων ( $K$ ) είναι μεγαλύτερος από τον αριθμό των μεταβλητών ( $K > N$ ).

$$\mathbf{S} = [\mathbf{S}_1 \quad \mathbf{S}_2 \quad \dots \quad \mathbf{S}_K] \quad \mathbf{R} = \begin{bmatrix} r_1 \\ r_2 \\ \vdots \\ r_K \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

Στην Εξ.(3.7), το  $\mathbf{S}_k$  είναι  $N$ -διάστατο στοιχειομετρικό διάνυσμα στήλη της  $k$  αντίδρασης και  $r_k$  είναι η αντίστοιχη αντίδραση.

Έστω,  $\lambda_n$  ( $n = 1, 2, \dots, N$ ) οι  $N$  ιδιοτιμές του Ιακωβιανού πίνακα  $\mathbf{J} = \nabla \mathbf{g}(\mathbf{y})$  του συστήματος, ο οποίος δίνεται από τον τύπο :

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g_1(\mathbf{y})}{\partial y_1} & \dots & \frac{\partial g_1(\mathbf{y})}{\partial y_N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_N(\mathbf{y})}{\partial y_1} & \dots & \frac{\partial g_N(\mathbf{y})}{\partial y_N} \end{bmatrix} \quad (3.8)$$



τότε οι χρονοκλίμακες του συστήματος ορίζονται από την σχέση  $\tau_n = 1/|\lambda_n|$ . Επειδή  $M$  ( $M < N$ ) είναι ο αριθμός των γρήγορων χρονοκλιμάκων, οι γρήγορες και αποσβετικές χρονοκλίμακες του συστήματος θα είναι  $\tau_1, \dots, \tau_M$  ενώ οι υπόλοιπες αργές θα είναι  $\tau_{M+1}, \dots, \tau_N$ .

### 3.3 Ανάλυση του διανυσματικού πεδίου

Το διανυσματικό πεδίο  $\mathbf{g}$  μπορεί να χωριστεί σε δύο συνιστώσες, την γρήγορη και την αργή. Η κάθε συνιστώσα περιλαμβάνει και τα αντίστοιχα διανύσματα βάσης (γρήγορα και αργά διανύσματα βάσης). Στην συνέχεια θα γίνει μία εισαγωγή στα διανύσματα βάσης που ο αλγόριθμος της *CSP* μεθόδου παράγει με επαναληπτικό τρόπο.

Έστω ότι το σύνολο των γραμμικά ανεξάρτητων  $N$ -διάστατων διανυσμάτων βάσης  $\alpha_n$  είναι οι στήλες του  $(N \times N)$ -διάστατου πίνακα  $\mathbf{a}$ .

$$\mathbf{a} = [\alpha_1 \ \dots \ \alpha_M \mid \alpha_{M+1} \ \dots \ \alpha_N] = [\mathbf{a}_M \mid \mathbf{a}_{N-M}] \quad (3.9)$$

Όπου  $\mathbf{a}_M$  είναι ο  $(N \times M)$ -διάστατος πίνακας, ο οποίος περιέχει τα  $M$  διανύσματα βάσης και ο  $\mathbf{a}_{N-M}$  είναι  $(N \times (N - M))$ -διάστατος πίνακας ο οποίος περιέχει τα υπόλοιπα  $N - M$  διανύσματα. Επίσης, το σύνολο των  $N$  γραμμικά ανεξάρτητων  $N$ -διάστατων δυϊκών διανυσμάτων βάσης  $\beta^n$  είναι οι γραμμές του  $N \times N$ -διάστατου πίνακα  $\mathbf{b}$ .

$$\mathbf{b} = \begin{bmatrix} \beta^1 \\ \vdots \\ \beta^M \\ - \\ \beta^{M+1} \\ \vdots \\ \beta^N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{b}^M \\ - \\ \mathbf{b}^{N-M} \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

Όπου  $\mathbf{b}^M$  είναι ο  $(M \times N)$ -διάστατος πίνακας που περιέχει τα  $M$  δυϊκά διανύσματα βάσης και ο  $\mathbf{b}^{N-M}$  είναι  $((N - M) \times N)$ -διάστατος πίνακας, ο οποίος περιέχει τα υπόλοιπα  $N - M$  δυϊκά διανύσματα.

Τα διανύσματα βάσης  $\alpha_n$  και τα δυϊκά διανύσματα βάσης  $\beta^n$  ικανοποιούν τις ακόλουθες σχέσεις ορθογωνιότητας [12] :

$$\begin{aligned} \mathbf{b}^M \cdot \mathbf{a}_M &= \mathbf{I}_M^M & \mathbf{b}^M \cdot \mathbf{a}_{N-M} &= \mathbf{0}_{N-M}^M \\ \mathbf{b}^{N-M} \cdot \mathbf{a}_M &= \mathbf{0}_M^{N-M} & \mathbf{b}^{N-M} \cdot \mathbf{a}_{N-M} &= \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \\ \mathbf{a}_M \cdot \mathbf{b}^M + \mathbf{a}_{N-M} \cdot \mathbf{b}^{N-M} &= \mathbf{I}_N^N \end{aligned}$$

Όπου ο  $\mathbf{I}_i^i$  είναι ο  $i$ -διάστατος μοναδιαίος πίνακας και ο  $\mathbf{0}_j^i$  είναι  $i \times j$ -διάστατος μηδενικός πίνακας.

Με βάση τα διανύσματα βάσης των εξισώσεων (3.9), (3.10) και των σχέσεων ορθογωνιότητας που ικανοποιούν, η αρχική εξίσωση του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  (Εξ.(3.6)), μπορεί να αναλυθεί ως εξής :

$$\begin{aligned}\frac{d\mathbf{y}}{dt} &= \mathbf{S} \cdot \mathbf{R} = (\mathbf{a}_M \mathbf{b}^M + \mathbf{a}_{N-M} \mathbf{b}^{N-M}) \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{R} \\ &= \mathbf{a}_M (\mathbf{b}^M \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{R}) + \mathbf{a}_{N-M} (\mathbf{b}^{N-M} \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{R}) \\ &= \mathbf{a}_M \mathbf{f}^M + \mathbf{a}_{N-M} \mathbf{f}^{N-M}\end{aligned}\quad (3.11)$$

Τα εύρη στο διάνυσμα  $\mathbf{f}^M = \mathbf{b}^M \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{R} = \mathbf{b}^M \mathbf{g}$ , το οποίο είναι  $M$ -διάστατο διάνυσμα στήλη, αντιπροσωπεύουν την προβολή του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{g}$ , πάνω στις κατευθύνσεις  $\mathbf{a}_M$  και τα εύρη στο διάνυσμα  $\mathbf{f}^{N-M} = \mathbf{b}^{N-M} \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{R} = \mathbf{b}^{N-M} \mathbf{g}$ , το οποίο είναι  $(N - M)$ -διάστατο διάνυσμα στήλη, αντιπροσωπεύουν την προβολή του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{g}$ , πάνω στις κατευθύνσεις  $\mathbf{a}_{N-M}$ .

### 3.4 CSP βελτιώσεις

Ο  $CSP$  αλγόριθμος παρέχει τις εκφράσεις που ορίζουν το  $SIM$  και το αργό σύστημα  $\mathbf{g}_{slow}$ , μέσω μίας επαναληπτικής διαδικασίας των δύο  $CSP$  βελτιώσεων ( $\mathbf{A}_r$ -βελτίωση,  $\mathbf{B}^r$ -βελτίωση), η οποία προσεγγίζει τα διανύσματα βάσης  $\mathbf{a}_r$  και  $\mathbf{a}_s$ . Η  $B^r$ -βελτίωση αυξάνει την ακρίβεια των εκφράσεων που ορίζουν το απλοποιημένο μοντέλο σε τάξη  $O(\epsilon)$ . Η  $A_r$ -βελτίωση βελτιώνει την ευστάθεια του αργού συστήματος  $\mathbf{g}_{slow}$  [39]. Οι δύο υπάρχουσες  $CSP$  βελτιώσεις επιτρέπουν στις γρήγορες χρονοκλίμακες να οδηγήσουν τα γρήγορα εύρη  $\mathbf{f}^r$  σε πιο μικρές τιμές (Εξ.(3.4)) και να ενισχύσουν τον έλεγχο των αργών χρονοκλιμάκων πάνω στην εξέλιξη των αργών ευρών  $\mathbf{f}^s$ , κάνοντας το απλοποιημένο πρόβλημα πιο ακριβές και μη-δύσκαμπτο (*non-stiff*) [12, 23, 25, 26, 42].

Έστω ότι το  $i$  δηλώνει τον αριθμό των  $B^r$ -βελτιώσεων και το  $j$  δηλώνει τον αριθμό των  $A_r$ -βελτιώσεων τότε το σύνολο των αρχικών  $CSP$  διανυσμάτων βάσης, ώστε να ξεκινήσει η επαναληπτική διαδικασία του αλγορίθμου, ορίζεται από τις σχέσεις [12, 39] :

$$\begin{aligned}\mathbf{a}_M &= \mathbf{a}_r(i=0, j=0) & \mathbf{a}_{N-M} &= \mathbf{a}_s(i=0, j=0) \\ \mathbf{b}^M &= \mathbf{b}^r(i=0, j=0) & \mathbf{b}^{N-M} &= \mathbf{b}^s(i=0, j=0)\end{aligned}\quad (3.12)$$

Το σύνολο των αρχικών διανυσμάτων βάσης για τον  $CSP$  αλγόριθμο δίνεται από τους πίνακες :

$$\begin{aligned}\mathbf{a}_M &= \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M \\ \mathbf{0}_M^{N-M} \end{bmatrix} & \mathbf{a}_{N-M} &= \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \\ \mathbf{b}^M &= [\mathbf{I}_M^M \quad \mathbf{0}_{N-M}^M] & \mathbf{b}^{N-M} &= [\mathbf{0}_M^{N-M} \quad \mathbf{I}_{N-M}^{N-M}]\end{aligned}\quad (3.13)$$

#### $B^r$ - βελτίωση

Η  $B^r$ -βελτίωση που σχετίζεται με την ακρίβεια με την οποία προσεγγίζεται το απλοποιημένο μοντέλο, παράγει μία νέα βάση από τις ακόλουθες μαθηματικές σχέσεις [39] :

- $\mathbf{a}_r(i+1, j) = \mathbf{a}_r(i, j)$
- $\mathbf{b}^r(i+1, j) = \tau_r^r(i, j) \cdot \lambda_r^r(i, j)$
- $\mathbf{a}_s(i+1, j) = \mu_r^r(i+1, j) \cdot \mathbf{a}_s(i, j)$
- $\mathbf{b}^s(i+1, j) = \mathbf{b}^s(i, j)$

Όπου

- $\lambda_r^r(i, j) = \frac{d\mathbf{b}^r(i, j)}{dt} + \mathbf{b}^r(i, j) \cdot \mathbf{J}$
- $\tau_r^r(i, j) = [\lambda_r^r(i, j) \cdot \mathbf{a}_r(i, j)]^{-1}$
- $\mu_r^r(i+1, j) = \mathbf{I}_N^N - \mathbf{a}_r(i+1, j) \cdot \mathbf{b}^r(i+1, j)$

Όπου  $\mathbf{J}$  είναι ο Ιακωβιανός πίνακας του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{g}$  και εκφράζεται από μία σχέση που περιέχει τους πίνακες  $\mathbf{S}$  και  $\mathbf{R}$ .

$$\mathbf{J} = \nabla(\mathbf{S} \cdot \mathbf{R}(\mathbf{y})) = \mathbf{S} \cdot \nabla \mathbf{R}(\mathbf{y}) = \begin{bmatrix} \mathbf{S}_M^M & \mathbf{S}_M^{K-M} \\ \mathbf{S}_{N-M}^M & \mathbf{S}_{N-M}^{K-M} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}_M} & \frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}_{N-M}} \\ \frac{\partial \mathbf{R}^{K-M}}{\partial \mathbf{y}_M} & \frac{\partial \mathbf{R}^{K-M}}{\partial \mathbf{y}_{N-M}} \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

Η  $B^r$ -βελτίωση αλλάζει τα διανύσματα  $\mathbf{b}^r$  και  $\mathbf{a}_s$ , αφήνοντας τα διανύσματα  $\mathbf{a}_r$  και  $\mathbf{b}^s$  αναλλοίωτα. Κάθε επιπλέον  $B^r$ -βελτίωση παρέχει μία υψηλότερης τάξης βελτίωση των  $\mathbf{a}_s$  και  $\mathbf{b}^r$  διανυσμάτων. Επίσης αυτή η  $CSP$  βελτίωση μειώνει την επιρροή των αργών χρονοκλιμάκων πάνω στην υπολογισμένη προσέγγιση του γρήγορου υποχώρου στο  $(i, j)$ -επίπεδο των  $CSP$  βελτιώσεων, επομένως μειώνεται η "μόλυνση" των γρήγορων ευρών  $\mathbf{f}^r$  από τις αργές χρονοκλίμακες.

## $A_r$ - βελτίωση

Η  $A_r$ -βελτίωση που σχετίζεται με την ευστάθεια του αργού συστήματος, παράγει την νέα βάση σύμφωνα με τις σχέσεις :

- $\mathbf{a}_r(i, j+1) = \gamma_r^r(i, j) \cdot \rho_r^r(i, j)$
- $\mathbf{b}^r(i, j+1) = \mathbf{b}^r(i, j)$
- $\mathbf{a}_s(i, j+1) = \mathbf{a}_s(i, j)$
- $\mathbf{b}^s(i, j+1) = \mathbf{b}^s(i, j) \cdot \kappa_r^r(i, j+1)$

Όπου

- $\gamma_r^r(i, j) = -\frac{d\mathbf{a}_r(i, j)}{dt} + \mathbf{J} \cdot \mathbf{a}_r(i, j)$
- $\rho_r^r(i, j) = [\mathbf{b}^r(i, j) \cdot \gamma_r^r(i, j)]^{-1}$
- $\kappa_r^r(i, j+1) = \mathbf{I}_N^N - \mathbf{a}_r(i, j+1) \cdot \mathbf{b}^r(i, j+1)$

Όπου  $\mathbf{J}$  είναι ο Ιακωβιανός πίνακας του συστήματος που δίνεται από την σχέση Εξ. (3.14) όπως και στην  $B^r$ -βελτίωση. Η  $A_r$ -βελτίωση αλλάζει τα διανύσματα  $\mathbf{a}_r$  και  $\mathbf{b}^s$ , αφήνοντας τα διανύσματα  $\mathbf{b}^r$  και  $\mathbf{a}_s$  αναλλοίωτα. Κάθε επιπλέον  $A_r$ -βελτίωση παρέχει μία υψηλότερης τάξης βελτίωση στα  $\mathbf{a}_r$  διανύσματα και βελτιώνει την ευστάθεια του συστήματος. Επίσης, αυτή η βελτίωση μειώνει την επιρροή του αργού υποχώρου από τις γρήγορες χρονοκλίμακες, επομένως μειώνεται η "μόλυνση" των αργών ευρών  $\mathbf{f}^s$  από τις γρήγορες χρονοκλίμακες.

## Αριθμός των CSP βελτιώσεων

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δύο βελτιώσεις μπορούν να γίνουν ανεξάρτητα η μία από την άλλη. Όπως διατυπώθηκε προηγουμένως, η  $B^r$ -βελτίωση σχετίζεται με την ακρίβεια στην προσέγγιση του απλοποιημένου μοντέλου και συνεπώς την ακρίβεια που παρέχει το *SIM* και το αργό σύστημα, ενώ η  $A_r$ -βελτίωση σχετίζεται με τη μείωση της δυσκαμψίας του αργού συστήματος. Έχειδειχθεί ότι μία μόνο  $A_r$ -βελτίωση αρκεί για να εξαφανίσει τις γρήγορες χρονοκλίμακες από τη δυναμική του αργού μοντέλου και να παρέχει την επιθυμητή ευστάθεια [14, 30]. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ένα όριο στον αριθμό των  $B^r$ -βελτιώσεων που παρέχουν καλύτερη ακρίβεια.

### 3.4.1 Το σύστημα μετά από τις CSP βελτιώσεις

Μετά από  $i$   $B^r$ -βελτιώσεις και  $j$   $A_r$ -βελτιώσεις η βάση του διανυσματικού πεδίου περιγράφεται από τα διανύσματα :

$$\begin{aligned} \mathbf{a}_r &= \mathbf{a}_r(i, j) & \mathbf{a}_s &= \mathbf{a}_s(i, j) \\ \mathbf{b}^r &= \mathbf{b}^r(i, j) & \mathbf{b}^s &= \mathbf{b}^s(i, j) \end{aligned}$$

Με βάση τα νέα αυτά διανύσματα, η αρχική Εξ.(3.11) του συστήματος γίνεται :

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{a}_r \mathbf{f}^r + \mathbf{a}_s \mathbf{f}^s \quad (3.15)$$

Στην Εξ.(3.15) τα γρήγορα εύρη είναι :  $\mathbf{f}^r = \mathbf{b}^r(\mathbf{S} \cdot \mathbf{R}) = \mathbf{b}^r \mathbf{g}$  και τα αργά εύρη είναι :  $\mathbf{f}^s = \mathbf{b}^s(\mathbf{S} \cdot \mathbf{R}) = \mathbf{b}^s \mathbf{g}$ . Μετά από τις *CSP* βελτιώσεις οι γρήγορες χρονοκλίμακες είναι εξαντλημένες (*exhausted*) και επομένως η λύση του προβλήματος εξελίσσεται πάνω στο *SIM*. Εκεί τα γρήγορα εύρη στο διάνυσμα  $\mathbf{f}^r$  θεωρούνται αμελητέα, δηλαδή :

$$\mathbf{f}^r = \mathbf{b}^r(\mathbf{S} \cdot \mathbf{R}) \approx O(\epsilon) \quad (3.16)$$

Όπου

$$\mathbf{f}^r = \begin{bmatrix} \beta^1 \\ \vdots \\ \beta^M \end{bmatrix} [\mathbf{S}_1 \quad \dots \quad \mathbf{S}_K] \begin{bmatrix} r_1 \\ \vdots \\ r_K \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta^1 \mathbf{S}_1 & \dots & \beta^1 \mathbf{S}_K \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta^M \mathbf{S}_1 & \dots & \beta^M \mathbf{S}_K \end{bmatrix} \begin{bmatrix} r_1 \\ \vdots \\ r_K \end{bmatrix} \Leftrightarrow$$

$$\mathbf{f}^r = \begin{bmatrix} f^1 \\ \vdots \\ f^M \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta^1 \mathbf{S}_1 \cdot r_1 + \dots + \beta^1 \mathbf{S}_K \cdot r_K \\ \vdots \\ \beta^M \mathbf{S}_1 \cdot r_1 + \dots + \beta^M \mathbf{S}_K \cdot r_K \end{bmatrix}$$

Επομένως, η Εξ.(3.16) είναι ισοδύναμη με τις  $M$  αλγεβρικές σχέσεις που δίνονται από την Εξ.(3.17) και περιγράφουν το  $M$ -διάστατο  $SIM$ .

$$f^m = \sum_{k=1}^K (\beta^m \mathbf{S}_k \cdot r_k) = \beta^m \mathbf{S}_1 \cdot r_1 + \dots + \beta^m \mathbf{S}_K \cdot r_K \approx 0 \quad m = 1, 2, \dots, M \quad (3.17)$$

Το αργό σύστημα, που περιγράφει την αργή εξέλιξη πάνω στο  $SIM$ , είναι πλέον “ελεύθερο” από τις γρήγορες χρονοκλίμακες και χαρακτηρίζεται μόνο από τις αργές χρονοκλίμακες και εκφράζεται από το νέο σύστημα :

$$\frac{dy}{dt} = \mathbf{a}_s \mathbf{f}^s + O(\epsilon) \approx [\alpha_{M+1} \quad \dots \quad \alpha_N] \begin{bmatrix} f^{M+1} \\ \vdots \\ f^N \end{bmatrix} \quad (3.18)$$

$$\frac{dy}{dt} \approx \alpha_{M+1} \cdot f^{M+1} + \dots + \alpha_N \cdot f^N$$

Στο αργό σύστημα της Εξ.(3.18), τα  $(N - M)$  διανύσματα του πίνακα  $\mathbf{a}_s$  παρέχουν την στοιχειομετρία του απλοποιημένου μηχανισμού και τα  $(N - M)$  στοιχεία του διανύσματος  $\mathbf{f}^s$  παρέχουν τις αντίστοιχες αντιδράσεις.

Το νέο απλοποιημένο μοντέλο που κατασκευάστηκε με βοήθεια του  $CSP$  αλγορίθμου, περιγράφεται από τις  $M$  αλγεβρικές εξισώσεις της σχέσης (3.17) και από το αργό σύστημα της εξίσωσης (3.18). Αξίζει να σημειωθεί ότι η διάσταση του νέου απλοποιημένου μοντέλου είναι  $N$ , δηλαδή ίδια με την διάσταση του πλήρους συστήματος της Εξ.(3.6). Το γεγονός ότι το πρόβλημα απλοποιείται, δεν σημαίνει ότι γίνεται μικρότερη η διάστασή του, αλλά ότι το απλοποιημένο μοντέλο είναι απαλλαγμένο από τις γρήγορες χρονοκλίμακες.

### 3.5 Διαγνωστικά εργαλεία της $CSP$ μεθόδου

Τα διαγνωστικά εργαλεία της  $CSP$  μεθόδου που θα περιγραφούν και θα χρησιμοποιηθούν στην παρούσα εργασία είναι τα  $CSP$  Pointer, *Time scale Participation Index*, *Amplitude Participation Index* και *Importance Index* [13, 26, 40].

Τα εργαλεία αυτά μπορούν να αναγνωρίσουν α) τις μεταβλητές και τις φυσικές διεργασίες (πχ. αντιδράσεις) που σχετίζονται περισσότερο με την δημιουργία του  $SIM$  και β) τις μεταβλητές και τις διεργασίες που είναι σημαντικές για την εξέλιξη του αργού συστήματος πάνω στο  $SIM$ .

### 3.5.1 CSP Pointer (PO)

Το *CSP Pointer* ορίζεται από την Εξ.(3.19) και αναγνωρίζει τις μεταβλητές που συνδέονται περισσότερο με την γρήγορη δυναμική του συστήματος. Συγκεκριμένα το *PO* ανιχνεύει τις μεταβλητές  $y_n$  του συστήματος που:

- (i) σχετίζονται περισσότερο με τις γρήγορες χρονολίμακες και
- (ii) συμμετέχουν στις αλγεβρικές σχέσεις που ορίζουν το *SIM*.

Γεωμετρικά το *CSP Pointer* αναγνωρίζει τους άξονες των μεταβλητών, οι οποίοι ευθυγραμμίζονται περισσότερο με τον γρήγορο υπόχωρο του εφαπτόμενου χώρου.

$$\mathbf{PO} = \text{diag}[\mathbf{a}_r \mathbf{b}^r] \quad (3.19)$$

Το  $\mathbf{PO}$  είναι ένα  $N$ -διάστατο διάνυσμα στήλη που περιέχει τα διαγώνια στοιχεία του  $(N \times N)$ -διάστατου πίνακα  $\mathbf{a}_r \mathbf{b}^r$ . Ο πίνακας  $\mathbf{a}_r \mathbf{b}^r$  μπορεί να αναλυθεί σε άθροισμα  $M$  άλλων πινάκων ως εξής :

$$\alpha_r \mathbf{b}^r = [\alpha_1 \quad \alpha_2 \quad \dots \quad \alpha_M] \begin{bmatrix} \beta^1 \\ \beta^2 \\ \vdots \\ \beta^M \end{bmatrix} = \alpha_1 \beta^1 + \dots + \alpha_M \beta^M = \sum_{m=1}^M \alpha_m \beta^m$$

Επομένως η Εξ.(3.19) του *CSP Pointer* είναι ισοδύναμη με την Εξ.(3.20).

$$\mathbf{PO} = \text{diag} \left[ \sum_{m=1}^M \alpha_m \beta^m \right] = \text{diag}[\alpha_1 \beta^1] + \dots + \text{diag}[\alpha_M \beta^M] \quad (3.20)$$

Για  $m = 1, 2, \dots, M$  ορίζεται το *CSP Pointer* του κάθε πίνακα  $\alpha_m \beta^m$  και είναι το  $\mathbf{PO}^m$ .

$$\mathbf{PO}^m = \text{diag}[\alpha_m \beta^m] \quad (3.21)$$

Όπου

$$\alpha_m \beta^m = \begin{bmatrix} a_m^1 \\ \vdots \\ a_m^N \end{bmatrix} [b_1^m \quad \dots \quad b_N^m] = \begin{bmatrix} a_m^1 b_1^m & \dots & a_m^1 b_N^m \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_m^N b_1^m & \dots & a_m^N b_N^m \end{bmatrix}$$

Άρα το διάνυσμα της Εξ.(3.21) αποτελείται από τα στοιχεία :

$$\mathbf{PO}^m = [a_m^1 b_1^m \quad \dots \quad a_m^N b_N^m]^T \quad (3.22)$$

Εάν  $PO_n^m = a_m^n b_n^m$  είναι το  $n$ -οστό στοιχείο του διανύσματος  $\mathbf{PO}^m$ , η τιμή του  $PO_n^m$  εκτιμάει την σχέση της  $n$ -στής μεταβλητής  $y_n$  με τον όρο  $\alpha_m f^m = \alpha_m (\beta^m \mathbf{g})$ .

Οι μεταβλητές  $y_n$ , τις οποίες υποδεικνύει το κάθε στοιχείο του  $\mathbf{PO}^m$  είναι λειτουργικές στις αντιδράσεις που συνεισφέρουν στο εύρος  $f^m$ .

Το άθροισμα των  $N$  στοιχείων ( $PO_n^m$ ) του διανύσματος  $\mathbf{PO}^m$  ισούται με μονάδα.

$$\sum_{n=1}^N PO_n^m = \sum_{n=1}^N a_m^n b_n^m = 1$$

Η απόδειξη βασίζεται στις σχέσεις ορθογωνιότητας των *CSP* διανυσμάτων βάσης (Παρ. 3.3).

$$\mathbf{b}^r \mathbf{a}_r = \begin{bmatrix} \beta^1 \\ \beta^2 \\ \vdots \\ \beta^M \end{bmatrix} [\alpha_1 \quad \alpha_2 \quad \dots \quad \alpha_M] = \begin{bmatrix} \beta^1 \alpha_1 & \dots & \beta^1 \alpha_M \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta^M \alpha_1 & \dots & \beta^M \alpha_M \end{bmatrix} = \mathbf{I}_M^M$$

Οπότε

$$\beta^m \alpha_m = \sum_{n=1}^N b_n^m a_n^m = \sum_{n=1}^N a_n^m b_n^m = 1 \quad m = 1, 2, \dots, M$$

Επίσης, η Εξ.(3.20) που παριστάνει το διάνυσμα του *CSP* Pointer, με την βοήθεια των εξισώσεων (3.21) και (3.22) γίνεται:

$$\mathbf{PO} = \sum_{m=1}^M \mathbf{PO}^m = \left[ \sum_{m=1}^M a_m^1 b_1^m \quad \dots \quad \sum_{m=1}^M a_m^N b_N^m \right] \quad (3.23)$$

Το άθροισμα των  $N$  στοιχείων  $PO_n = \sum_{m=1}^M a_n^m b_n^m$  του διανύσματος  $\mathbf{PO}$  ισούται με  $M$ .

$$\sum_{n=1}^N PO_n = \sum_{n=1}^N \left( \sum_{m=1}^M PO_n^m \right) = \sum_{m=1}^M \left( \sum_{n=1}^N PO_n^m \right) = \sum_{m=1}^M 1 = M$$

Οι μεταβλητές που αναγνωρίζονται από το  $\mathbf{PO}$  είναι αυτές που προσαρμόζονται πιο γρήγορα όταν μία διαταραχή εκτοπίζει την τροχιά από το *SIM*.

### *CSP* Pointer και τα ιδιοδιανύσματα

Επιπλέον αξίζει να αναφερθεί ότι το *CSP* Pointer  $\mathbf{PO}$  μπορεί να ορισθεί όχι από τα *CSP* διανύσματα βάσης, αλλά από τα ιδιοδιανύσματα των ιδιοτιμών του Ιακωβιανού πίνακα του συστήματος.

Έστω ότι  $\mathbf{P} = [\mathbf{p}_1 \dots \mathbf{p}_N]$  είναι ένας  $(N \times N)$ -διάστατος πίνακας που αποτελείται από  $N$ -διάστατα διανύσματα στήλες, τα δεξιά ιδιοδιανύσματα του Ιακωβιανού πίνακα  $\mathbf{J}$  και  $\mathbf{Q} = [\mathbf{q}^1 \dots \mathbf{q}^N]^T$  είναι  $(N \times N)$ -διάστατος πίνακας που αποτελείται από γραμμές, τα αριστερά ιδιοδιανύσματα του  $\mathbf{J}$ . Οι πίνακες  $\mathbf{P}$  και  $\mathbf{Q}$  ικανοποιούν την σχέση ορθογωνιότητας:  $\mathbf{Q} \cdot \mathbf{P} = \mathbf{I}_N^N$ .

Τα ιδιοδιανύσματα  $\mathbf{p}_n$  και  $\mathbf{q}^n$  είναι  $O(\epsilon)$  τάξης προσεγγίσεις των *CSP* διανυσμάτων βάσης  $\alpha_n$  και  $\beta^n$ . Επομένως, το *CSP* Pointer της εξίσωσης (3.21) μπορεί να οριστεί για  $n = 1, 2, \dots, N$  ως:

$$\mathbf{PO}^n = \text{diag}[\mathbf{p}_n \cdot \mathbf{q}^n] \quad (3.24)$$

### 3.5.2 Time scale Participation Index (TPI)

Το γινόμενο  $\mathbf{S} \cdot \mathbf{R}$  της Εξ.(3.6) μπορεί να γραφτεί ως:

$$\mathbf{S} \cdot \mathbf{R} = \mathbf{S}_1 \cdot r_1 + \dots + \mathbf{S}_K \cdot r_K \quad (3.25)$$

Το *Time scale Participation Index* (ή αλλιώς *Eigenvalue Participation Index*) αναγνωρίζει τις αντιδράσεις που σχετίζονται με τις γρήγορες χρονοκλίμακες του συστήματος και επίσης υποδεικνύει ποιές από τις αντιδράσεις αυτές συνεισφέρουν στον αποσβετικό (αρνητικό

πρόσημο) και ποιές στον εκρηκτικό χαρακτήρα (θετικό πρόσημο) των χρονοκλιμάκων. Για να οριστεί το  $TPI$  ακολουθεί ένα σχετικό μαθηματικό υπόβαθρο.

Έστω ότι το διανυσματικό πεδίο  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  περιγράφεται από την Εξ.(3.25), τότε ο Ιακωβιανός πίνακας  $\mathbf{J}$  του συστήματος μπορεί να γραφτεί ως εξής :

$$\mathbf{J} = \mathbf{S}_1 \nabla(r_1) + \dots + \mathbf{S}_K \nabla(r_K) = \sum_{k=1}^K [\mathbf{S}_k \cdot \nabla(r_k)] \quad (3.26)$$

Όπου  $\mathbf{S}_k$  για  $k = 1, 2, \dots, K$  είναι τα  $N$ -διάστατα στοιχειομετρικά διανύσματα στήλες με σταθερά στοιχεία, ανεξάρτητα των μεταβλητών  $y_n$  και τα  $\nabla(r_k) = \text{grad}[r_k(\mathbf{y})]$  για  $k = 1, 2, \dots, K$  είναι τα  $N$ -διάστατα διανύσματα γραμμές.

$$\nabla(r_k) = \left[ \frac{\partial r_k(\mathbf{y})}{\partial y_1} \dots \frac{\partial r_k(\mathbf{y})}{\partial y_N} \right]$$

Με  $\lambda_n$  για  $n = 1, 2, \dots, N$  οι ιδιοτιμές του Ιακωβιανού πίνακα  $\mathbf{J}$  και  $\mathbf{p}_n$  τα δεξιά ιδιοδιανύσματα και  $\mathbf{q}^n$  τα αριστερά ιδιοδιανύσματα, οι ιδιοτιμές μπορούν να γραφούν ως άθροισμα  $K$  τιμών  $d_k^n$  ( $k = 1, 2, \dots, K$ ) :

$$\begin{aligned} \lambda_n &= \mathbf{q}^n \cdot \mathbf{J} \cdot \mathbf{p}_n = \mathbf{q}^n \cdot \left( \sum_{k=1}^K \mathbf{s}_k \nabla r_k \right) \cdot \mathbf{p}_n \\ &= \sum_{k=1}^K \mathbf{q}^n (\mathbf{s}_k \nabla r_k) \mathbf{p}_n = \sum_{k=1}^K d_k^n \end{aligned} \quad (3.27)$$

Έστω το άθροισμα των απολύτων τιμών :  $D^n = \sum_{k=1}^K |d_k^n|$

Τότε ορίζονται οι  $K$  τιμές για κάθε ιδιοτιμή  $\lambda_n$  :  $J_k^n = \frac{d_k^n}{D^n}$

Από τον παραπάνω ορισμό, το άθροισμα των  $K$  απολύτων τιμών  $J_k^n$  πρέπει να ισούται με μονάδα.

$$\sum_{k=1}^K |J_k^n| = 1$$

Το  $K$ -διάστατο διάνυσμα του  $TPI$  για κάθε ιδιοτιμή  $\lambda_n$ , ορίζεται ως :

$$\mathbf{TPI}_n = [J_1^n \quad \dots \quad J_K^n] \quad (3.28)$$

Οι τιμές  $J_k^n$  υπολογίζουν την συνεισφορά της  $r_k$  αντίδρασης στην  $n$ -οστή ιδιοτιμή  $\lambda_n$  και επομένως την συνεισφορά της στην  $n$ -οστή χρονοκλίμακα  $\tau_n$ . = Μία Τιμή του  $J_k^n$  κοντά στην μονάδα, δηλώνει ενεργή συμβολή της  $r_k$  αντίδρασης στην  $n$ -οστή χρονοκλίμακα  $\tau_n$ . Μία αρνητική τιμή της  $J_k^n$  υποδηλώνει ότι η  $r_k$  αντίδραση συμβάλλει στον αποσβεστικό χαρακτήρα της  $\tau_n$  χρονοκλίμακα ενώ μία θετική τιμή της, υποδηλώνει ότι η  $r_k$  αντίδραση συμβάλλει στον εκρηκτικό χαρακτήρα της  $\tau_n$  χρονοκλίμακας.



### 3.5.3 Amplitude Participation Index (API)

Το *Amplitude Participation Index* υπολογίζει την συνεισφορά των αντιδράσεων στις αλληλοαναιρέσεις που γίνονται στα γρήγορα εύρη  $\mathbf{f}^r$ , επομένως υπολογίζει την συνεισφορά των αντιδράσεων (και με την συνέχεια τις παραμέτρους) αυτών στον σχηματισμό του SIM.

Όπως αναφέραμε πάνω στο SIM τα  $\mathbf{f}^r$  θεωρούνται αμελητέα (Εξ.(3.16)), οπότε:

$$\begin{bmatrix} f^1 \\ \vdots \\ f^M \end{bmatrix} \approx O(\epsilon)$$

Κάθε συνιστώσα του διανύσματος των γρήγορων ευρών (Εξ.(3.17)) μπορεί να γραφτεί ως :

$$\begin{aligned} f^m &= \beta^m \mathbf{S}_1 \cdot r_1 + \dots + \beta^m \mathbf{S}_K \cdot r_K \quad m = 1, 2, \dots, M \\ &= f_1^m + \dots + f_K^m \approx 0 \end{aligned}$$

Δηλαδή, κάθε συνιστώσα  $f^m$  του διανύσματος γρήγορων ευρών  $\mathbf{f}^r$ , μπορεί να γραφεί με βοήθεια  $K$  όρων  $f_k^m$  ( $k = 1, 2, \dots, K$ ).

Έστω το άθροισμα απόλυτων τιμών των αριθμών  $f_k^m$  :  $F^m = \sum_{k=1}^K |f_k^m|$

Επίσης ορίζονται οι τιμές :  $A_k^m = \frac{f_k^m}{F^m}$

Από τον ορισμό, το άθροισμα απολύτων τιμών των αριθμών  $A_k^m$  ισούται με μονάδα.

$$\sum_{k=1}^K |A_k^m| = 1$$

Ορίζεται *Amplitude Participation Index* ως το  $K$ -διάστατο διάνυσμα για κάθε  $m$  συνιστώσα του εύρους  $f^m$  :

$$\mathbf{API}_m = [A_1^m \quad \dots \quad A_K^m] \quad (3.29)$$

Οι τιμές  $A_k^m$  καταδεικνύουν την συμβολή της  $r_k$  αντίδρασης στην ισορροπία των αντιδράσεων που συμμετέχουν στην εξίσωση  $f^m \approx 0$ . Οι απόλυτες τιμές τους κοντά στην μονάδα, δηλώνουν μεγάλη συμβολή και οι σχεδόν μηδενικές τιμές υποδηλώνουν αμελητέα συμβολή αντίστοιχα. Η θετική τιμή του  $A_k^m$  υποδηλώνει πως η αντίδραση  $r_k$  τείνει να ενδυναμώσει την επίδραση της  $m$  συνιστώσας, ενώ η αρνητική τιμή  $A_k^m$  υποδηλώνει πως η αντίδραση  $r_k$  τείνει να την αποδυναμώσει.

### 3.5.4 Importance Index για το απλοποιημένο μοντέλο ( $II_{rm}$ )

Το *Importance Index* του απλοποιημένου μοντέλου (*of reduced model*) ανιχνεύει τις αντιδράσεις που είναι σημαντικές για την εξέλιξη της λύσης πάνω στο SIM, επομένως υποδεικνύει αντιδράσεις (και στην συνέχεια τις παραμέτρους) που σχετίζονται με την αργή δυναμική του συστήματος.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το αργό σύστημα σε γενική μορφή (Εξ.(3.18)), μετά την απλοποίηση των γρήγορων ευρών ( $\mathbf{f}^r \approx O(\epsilon)$ ) είναι :

$$\begin{aligned}
\mathbf{g}_{slow} &\approx \mathbf{a}_s \mathbf{f}^s = \mathbf{a}_s (\mathbf{b}^s \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{R}) \\
&\approx [\alpha_{M+1} \ \dots \ \alpha_N] \begin{bmatrix} \beta^{M+1} \\ \vdots \\ \beta^N \end{bmatrix} [\mathbf{S}_1 \ \dots \ \mathbf{S}_K] \begin{bmatrix} r_1 \\ \vdots \\ r_K \end{bmatrix} \\
&\approx [\alpha_{M+1} \beta^{M+1} + \dots + \alpha_N \beta^N] \cdot [\mathbf{S}_1 \cdot r_1 + \dots + \mathbf{S}_K \cdot r_K] \\
&\approx \left( \sum_{n=(M+1)}^N \alpha_n \beta^n \right) \cdot [\mathbf{S}_1 \cdot r_1 + \dots + \mathbf{S}_K \cdot r_K] \\
&\approx \left( \sum_{n=(M+1)}^N \alpha_n \beta^n \right) \cdot \mathbf{S}_1 \cdot r_1 + \dots + \left( \sum_{n=(M+1)}^N \alpha_n \beta^n \right) \cdot \mathbf{S}_K \cdot r_K
\end{aligned}$$

Επομένως

$$\mathbf{g}_{slow} = \sum_{k=1}^K \left[ \left( \sum_{n=(M+1)}^N \alpha_n \beta^n \right) \cdot \mathbf{S}_k \cdot r_k \right] = \sum_{k=1}^K \mathbf{g}_s^k \quad (3.30)$$

Όπου,  $\alpha_n \beta^n$  (για  $n = M+1, M+2, \dots, N$ ) είναι  $(N \times N)$ -διάστατος πίνακας και  $\mathbf{S}_k$  είναι  $N$ -διάστατο διάνυσμα στήλη (για  $k = 1, 2, \dots, K$ ), επομένως  $\mathbf{g}_s^k$  είναι  $N$ -διάστατο διάνυσμα στήλη. Οπότε το  $\mathbf{g}_{slow}$  είναι άθροισμα  $K$   $N$ -διάστατων διανυσμάτων.

Έτσι, θα έχουμε :

$$\begin{aligned}
\mathbf{g}_{slow} &= \mathbf{g}_s^1 + \dots + \mathbf{g}_s^K \quad \Leftrightarrow \\
\begin{bmatrix} g_s^1 \\ \vdots \\ g_s^N \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} g_s^{1,1} + \dots + g_s^{1,K} \\ \vdots \\ g_s^{N,1} + \dots + g_s^{N,K} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{k=1}^K g_s^{1,k} \\ \vdots \\ \sum_{k=1}^K g_s^{N,k} \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

Με αυτόν τον τρόπο καταφέραμε να αναλύσουμε κάθε μία από τις  $N$  συνιστώσες του διανυσματικού πεδίου  $g_s^n$ , σε άθροισμα  $K$  τιμών.

Εάν ορίσουμε το  $G^n$ , ( $n = 1, 2, \dots, N$ ) να είναι το άθροισμα των απολύτων τιμών  $|g_s^{n,k}|$ ,

$$G^n = \sum_{k=1}^K |g_s^{n,k}|$$

τότε για κάθε συνιστώσα  $g_s^n$  ορίζονται οι εξής  $K$  τιμές :  $I_{k(rm)}^n = \frac{g_s^{n,k}}{G^n}$

Εξ' ορισμού το άθροισμα των  $K$  απολύτων τιμών  $|I_{k(rm)}^n|$  ισούται με μονάδα.

$$\sum_{k=1}^K |I_{k(rm)}^n| = 1$$

Για κάθε μία από τις  $N$  μεταβλητές  $y_n$  ορίζεται το  $K$ -διάστατο διάνυσμα του *Importance Index* του αργού συστήματος ως :

$$\mathbf{II}_n^{(rm)} = \left[ I_{1(rm)}^n \quad \dots \quad I_{K(rm)}^n \right] \quad (3.31)$$

Μεγάλες τιμές του όρου  $|I_{k(rm)}^n|$  (δηλαδή κοντά στην μονάδα), δείχνουν πως η  $r_k$  αντίδραση έχει σημαντική συμβολή στην εξέλιξη της  $y_n$  μεταβλητής πάνω στο *SIM* ενώ σχετικά μικρές τιμές του  $|I_{k(rm)}^n|$  υποδηλώνει αμελητέα συμβολή της αντίδρασης αυτής. Επίσης η θετική/αρνητική τιμή του όρου  $I_{k(rm)}^n$  δηλώνει την τάση της σχετικής αντίδρασης  $r_k$  να αυξήσει/μειώσει την συγκέντρωση της  $y_n$  μεταβλητής.

### 3.5.5 Importance Index για το πλήρες μοντέλο ( $II_{fm}$ )

Σε αντίθεση με το *Importance Index* για το απλοποιημένο μοντέλο ( $II_{rm}$ ), το *Importance Index* για το αρχικό μοντέλο (*full model*), ανιχνεύει τις αντιδράσεις που είναι σημαντικές για την εξέλιξη των μεταβλητών στο αρχικό σύστημα και όχι στο απλοποιημένο. Επομένως σε αυτήν την περίπτωση, το διανυσματικό πεδίο δεν λαμβάνεται μόνο ως αργή συνιστώσα του διανυσματικού πεδίου, αλλά ως αρχικό σύστημα στην γενική του μορφή που έχει δοθεί από την Εξ.(3.6). Σημειώνουμε εδώ ότι δεν συμμετέχουν καθόλου τα διανύσματα βάσης της *CSP* μεθόδου  $\alpha_n$  και  $\beta^n$ .

Εδώ το  $N$ -διάστατο διάνυσμα του διανυσματικού πεδίου  $\mathbf{g}(\mathbf{y})$  θα αναλυθεί πάλι, ώστε να μπορεί να γραφτεί ως άθροισμα  $K$  άλλων  $N$ -διάστατων διανυσμάτων.

$$\mathbf{g} = \mathbf{S} \cdot \mathbf{R} = \mathbf{S}_1 \cdot r_1 + \dots + \mathbf{S}_K \cdot r_K = \sum_{k=1}^K (\mathbf{S}_k \cdot r_k) = \sum_{k=1}^K \mathbf{g}^k$$

Όπου,  $\mathbf{g}^k$  ( $k = 1, 2, \dots, K$ ) είναι τα  $N$ -διάστατα διανύσματα στήλες που επιθυμούσαμε να δημιουργήσουμε. Επομένως το διανυσματικό πεδίο αναλύεται ως εξής :

$$\mathbf{g} = \mathbf{g}^1 + \dots + \mathbf{g}^K \quad \Leftrightarrow$$

$$\begin{bmatrix} g^1 \\ \vdots \\ g^N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} s_1^1 \cdot r_1 + \dots + s_K^1 \cdot r_K \\ \vdots \\ s_1^N \cdot r_1 + \dots + s_K^N \cdot r_K \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{k=1}^K g^{1,k} \\ \vdots \\ \sum_{k=1}^K g^{N,k} \end{bmatrix}$$

Ορίζουμε τον αριθμό :  $G_{(fm)}^n = \sum_{k=1}^K |g^{n,k}|$ , ( $n = 1, 2, \dots, N$ )

Και για κάθε συνιστώσα  $g^n$  του διανυσματικού πεδίου ορίζονται οι  $K$  τιμές :

$$I_{k(fm)}^n = \frac{g^{n,k}}{G_{(fm)}^n}$$

Από τον ορισμό, το άθροισμα των  $K$  απολύτων τιμών  $|I_{k(fm)}^n|$  πρέπει να ισούται με μονάδα για κάθε  $n$ .

$$\sum_{k=1}^K |I_{k(fm)}^n| = 1$$

Για κάθε  $y_n$  μεταβλητή ορίζεται το  $K$ -διάστατο διάνυσμα *Importance Index* του αρχικού συστήματος :

$$\mathbf{II}_n^{(fm)} = \left[ I_{1(fm)}^n \quad \dots \quad I_{K(fm)}^n \right] \quad (3.32)$$

Μεγάλες τιμές του  $|I_{k(fm)}^n|$  (κοντά στην μονάδα), δείχνουν πως η  $r_k$  αντίδραση έχει σημαντική συμβολή στην εξέλιξη της  $y_n$  μεταβλητής στο πλήρες σύστημα, ενώ σχετικά μικρές τιμές του  $|I_{k(fm)}^n|$  υποδηλώνουν αμελητέα συμβολή της συγκεκριμένης αντίδρασης. Η θετική / αρνητική τιμή του όρου  $I_{k(fm)}^n$  δηλώνει την τάση της σχετικής αντίδρασης  $r_k$  να αυξήσει / μειώσει την συγκέντρωση της  $y_n$  μεταβλητής.

## Κεφάλαιο 4

# Η ανάλυση μοντέλου $HIV_1$ - $IFN_a$

Στο κεφάλαιο αυτό, το μαθηματικό μοντέλο καταστολής του ιού  $HIV_1$  από ιντερφερόνη-άλφα αναλύεται με την αλγοριθμική μέθοδο  $CSP$ . Στην πρώτη παράγραφο (Παρ. 4.1) γίνεται μία αναφορά στην τιμή της συγκέντρωσης που είναι βέλτιστη για την μεγαλύτερη δυνατή καταστολή του ιού. Στην Παρ. 4.3 το σύστημα μελετάται για δύο γρήγορες χρονοκλίμακες, ενώ στην Παρ. 4.4 θα γίνει μία μελέτη για περίπτωση τριών γρήγορων χρονοκλιμάκων, σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Επίσης, για να γίνει πλήρως κατανοητή η φυσική της αλληλεπίδρασης ιού και ιντερφερόνης, θα εφαρμοστούν όλα τα διαγνωστικά εργαλεία της  $CSP$  μεθόδου.

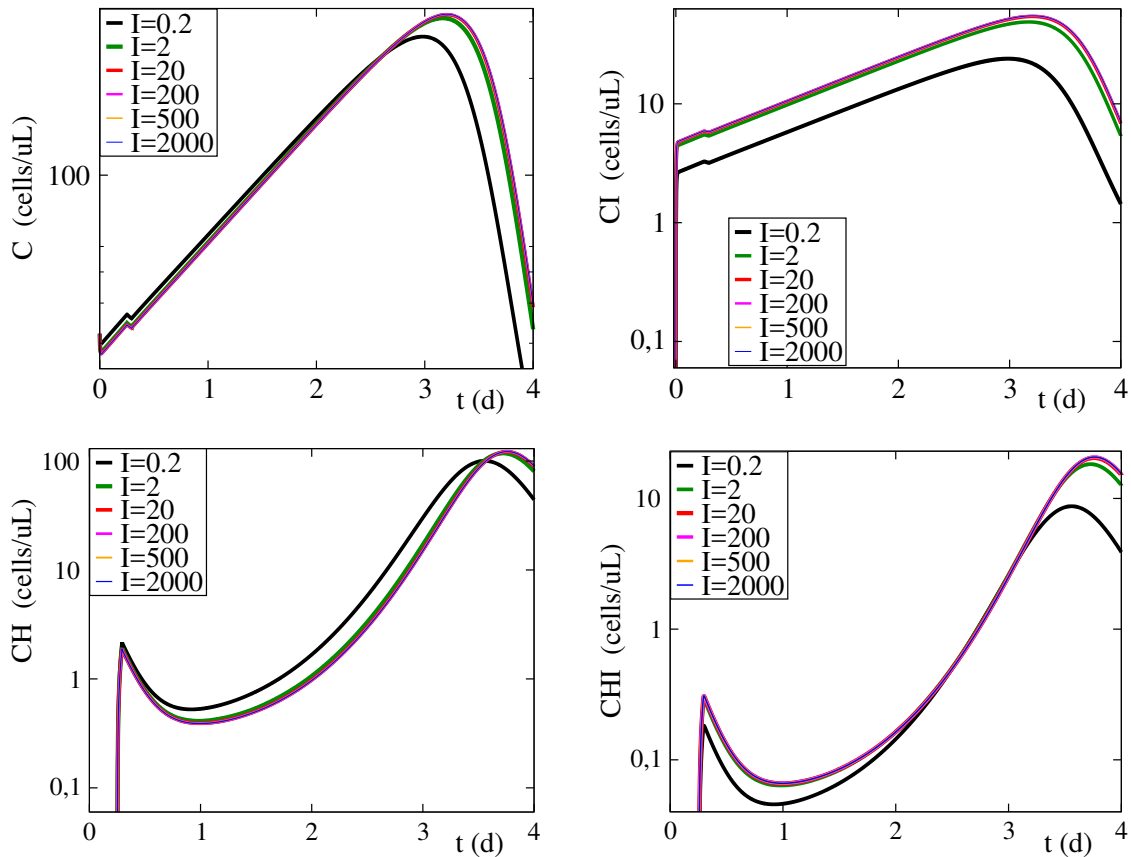
Στην Παρ. 2.1 έχει περιγραφεί συνοπτικά το πείραμα ιστοκαλλιέργειας που έγινε ώστε να δημιουργηθεί το μοντέλο που ταιριάζει κατάλληλα στα πειραματικά δεδομένα. Σημειώνεται ότι ενώ το πείραμα έγινε σε χρονικό διάστημα των 3 ημερών (72 ώρες), τα υπολογιστικά αποτελέσματα στην εργασία αυτήν δίνονται για 4 ημέρες. Τα αποτελέσματα στο χρονικό διάστημα [3-4] ημερών παρουσιάζουν κυρίως ένα μαθηματικό ενδιαφέρον και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καλύτερη κατανόηση της δυναμικής του μοντέλου με σκοπό τον σχεδιασμό νέων.

### 4.1 Η συγκέντρωση της $IFN_a$

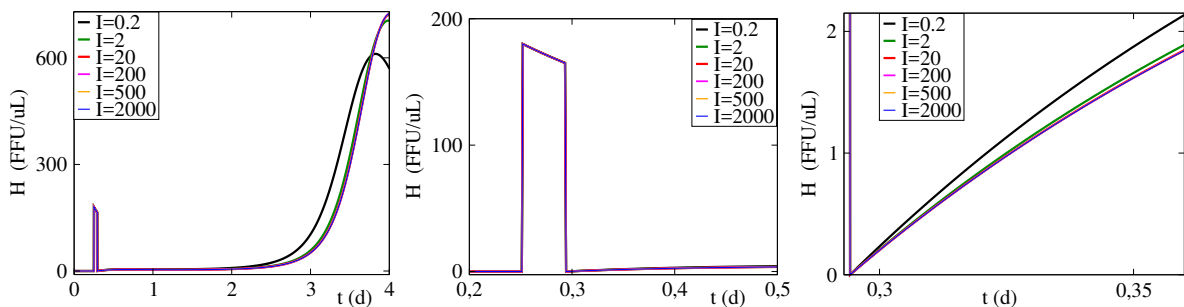
Για να εξεταστεί πως η  $IFN_a$  καταστέλλει την εξάπλωση της μόλυνσης του ιού  $HIV_1$  στο σύστημα, γίνεται μελέτη της λύσης για διαφορετικές τιμές της συγκέντρωσης της  $IFN_a$ . Στις γραφικές παραστάσεις του Σχ. 4.1 και του Σχ. 4.2 παριστάνεται η λύση του συστήματος για τιμές της ιντερφερόνης,  $I = [0.2, 2, 20, 200, 500, 2000]$  (ng/mL).

Η καταστολή του  $HIV_1$  από την  $IFN_a$  παρουσιάζει δύο ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά.

1. Η καταστολή του ιού στο σύστημα είναι διαφορετική για διαφορετικές τιμές της συγκέντρωσης της  $IFN_a$ .
2. Η καταστολή γίνεται κορεσμένη για υψηλές τιμές της  $IFN_a$  και για το λόγο αυτό το συγκεκριμένο μοντέλο λέγεται "μοντέλο κορεσμένης καταστολής του ιού  $HIV_1$  από την  $IFN_a$ ".



Σχήμα 4.1: Απεικονίζεται η εξέλιξη της συγκέντρωσης των  $CD4$   $T$  κυττάρων στον ιστό καλλιέργειας για διάφορες τιμές της συγκέντρωσης της  $IFN_a$  ( $ng/mL$ ) ( $I$ ) στο χρονικό διάστημα των τεσσάρων ημερών, όπου  $C$  είναι τα υγιή κύτταρα,  $CI$  τα ανθεκτικά κύτταρα,  $CH$  τα μολυσμένα κύτταρα,  $CHI$  τα μπλοκαρισμένα κύτταρα (Πίν. 2.1). Στις γραφικές παραστάσεις ο άξονας της συγκέντρωσης είναι σε λογαριθμική κλίμακα.



Σχήμα 4.2: Απεικονίζεται η εξέλιξη της συγκέντρωσης του ιού  $HIV_1$  ( $FFU/uL$ ) στον ιστό καλλιέργειας για διάφορες τιμές της  $IFN_a$  ( $ng/mL$ ) ( $I$ ). Στην πρώτη γραφική παράσταση (αριστερά) φαίνεται η εξέλιξη στο χρονικό διάστημα των τεσσάρων ημερών, στην δεύτερη γραφική παράσταση (κέντρο) φαίνεται η εστίαση στο χρονικό διάστημα στο οποίο πραγματοποιείται η μόλυνση και στην τρίτη γραφική παράσταση (δεξιά) φαίνεται η εστίαση στο αρχικό χρονικό διάστημα μετά την αφαίρεση του ιού από από το θρεπτικό μέσο.

Από τις γραφικές παραστάσεις του Σχ. 4.1 παρατηρείται ότι όταν η συγκέντρωση της  $IFN_a$  λαμβάνει μεγαλύτερες τιμές, η συγκέντρωση των υγιών κυττάρων  $C$  λαμβάνει μικρότερες τιμές ενώ η συγκέντρωση των κυττάρων  $CI$  μεγαλύτερες. Επομένως, η μεγαλύτερη συγκέντρωση της  $IFN_a$  έχει ως συνέπεια την μετατροπή περισσότερων  $C$  κυττάρων σε ανθεκτική κατάσταση ( $CI$ ), άρα καλύτερη άμυνα του οργανισμού στην μόλυνση. Επίσης, όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της συγκέντρωσης  $IFN_a$ , τόσο πιο μικρή είναι συγκέντρωση των μολυσμένων κυττάρων  $CH$  γιατί η ιντερφερόνη τα μετατρέπει σε μπλοκαρισμένα κύτταρα  $CHI$ , με συνέπεια να αυξάνεται η συγκέντρωση των  $CHI$  κυττάρων. Γίνεται κατανοητό ότι, η "δουλειά" της  $IFN_a$  είναι να φέρνει τα  $CD4$  κύτταρα σε μία κατάσταση, στην οποία δεν έχουν την δυνατότητα να αντιγράψουν και να εκκρίνουν τον ιό, επομένως έτσι γίνεται η καταστολή της εξάπλωσης της μόλυνσης σε όλα τα κύτταρα.

Από το Σχ. 4.2 (δεξιά), μπορούμε να συμπεράνουμε για την εξέλιξη της συγκέντρωσης του ιού ( $H$ ) ότι καθώς δίνεται μεγαλύτερη τιμή στην συγκέντρωση της  $IFN_a$ , η συγκέντρωση ( $H$ ) λαμβάνει μικρότερες τιμές καθώς εξελίσσεται ο χρόνος, άρα γίνεται μεγαλύτερη καταστολή του ιού.

Παρόλο που, αυξάνοντας την τιμή της συγκέντρωσης της  $IFN_a$ , παρατηρείται να γίνεται πιο αποτελεσματική η καταστολή της μόλυνσης, για τιμές μεγαλύτερες του  $I = 2(\text{ng/mL})$  οι καμπύλες των λύσεων στις γραφικές παραστάσεις των σχημάτων (4.1), (4.2) σχεδόν ταυτίζονται, γεγονός που σημαίνει ότι η ικανότητα της ιντερφερόνης να καταστέλλει την εξάπλωση του ιού στο σύστημα είναι κορεσμένη ιδιότητα.

Ένας από τους στόχους της μελέτης του μοντέλου  $HIV_1-IFN_a$  είναι να γίνει κατανοητή η αλληλεπίδραση της ιντερφερόνης με τον ιό. Αφού έγινε κατανοητό ότι η ικανότητα της ιντερφερόνης να καταστέλλει τον ιό παρουσιάζει κορεσμό, μένει να βρεθεί η βέλτιστη τιμή της συγκέντρωσης της, έστω  $I_{max}$ , για την οποία ο κορεσμός γίνεται μέγιστος (δηλαδή, αν αυξηθεί η τιμή  $I_{max}$ , η μεταβολή στην συγκέντρωση του ιού να είναι αμελητέα).

Πίνακας 4.1: Καταγράφονται οι τιμές της συγκέντρωσης του  $HIV_1$  για τέσσερις τυχαίες χρονικές στιγμές ( $t_i$  ( $i = 1, \dots, 4$ )), για έξι διαφορετικές τιμές της συγκέντρωσης της  $IFN_a$ . (I)

$IFN_a$ (ng/uL)	$t_1 = 0.5$ (days)	$t_2 = 1$ (days)	$t_3 = 2.5$ (days)	$t_4 = 3$ (days)
$I = 0.2$	4.245	4.722	23.396	103.406
$I = 2$	3.737	3.937	13.989	58.117
$I = 20$	3.650	3.808	12.734	51.920
$I = 200$	3.640	3.794	12.605	51.283
$I = 500$	3.640	3.793	12.596	51.241
$I = 2000$	3.640	3.793	12.592	51.220

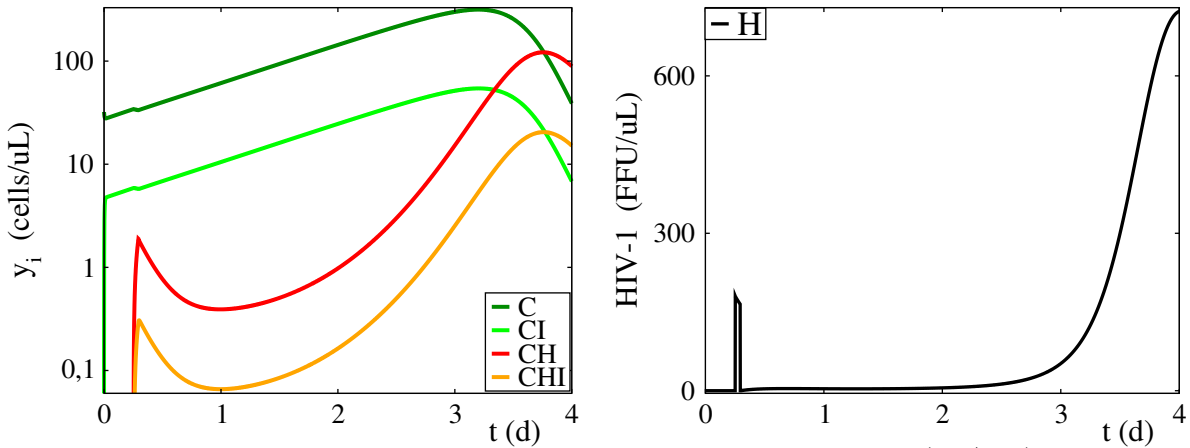
Παρατηρώντας την συμπεριφορά της συγκέντρωσης του  $HIV_1$ , καθώς αυξάνεται η τιμή της συγκέντρωσης της  $IFN_a$  (Πίν. 4.1), φαίνεται ότι για τιμές μεγαλύτερες από  $I = 20(\text{ng/mL})$ , η συγκέντρωση του ιού φθίνει με σχεδόν αμελητέο ρυθμό. Σε αυτήν την εργασία, η τιμή  $I_{max} = 20(\text{ng/mL})$  είναι κατάλληλη για να θεωρήσουμε ότι για αυτήν γίνεται μέγιστη καταστολή του ιού.

## 4.2 Δυναμική του μοντέλου $HIV_1-IFN_a$

Το σύστημα των ΣΔΕ που περιγράφει το μοντέλο είναι :

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} C \\ CI \\ CH \\ CHI \\ H \\ I \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_1 + r_2 - r_3 - r_4 \\ -r_2 + r_3 + r_5 \\ r_4 + r_6 - r_7 - r_8 + r_9 \\ r_8 - r_9 + r_{10} - r_{11} \\ r_{12} - r_{13} \\ -r_{14} \end{bmatrix} \quad (4.1)$$

Η αντίδραση  $r_{14} = k_9 \cdot I$  στην Εξ.(4.1) ισούται με μηδέν καθ' όλη την διάρκεια του χρόνου, επειδή η παράμετρος  $k_9 = 0$  ( $k_9$  εκφράζει μηδενικό ρυθμό θανάτου της  $IFN_a$ ). Επομένως ο ρυθμός μεταβολής της μεταβλητής που εκφράζει την ιντερφερόνη ( $I$ ) είναι επίσης μηδενικός, Εξ.(4.1), δηλαδή η συγκέντρωση της ιντερφερόνης εκφράζεται πάντα από μία σταθερή τιμή ( $I = I_0$ , όπου  $I_0 = 20$  είναι η αρχική τιμή της ιντερφερόνης που δόθηκε).



Σχήμα 4.3: Λύση του συστήματος για συγκέντρωση της  $IFN_a$   $I = 20(ng/mL)$  στο χρονικό διάστημα τεσσάρων ημερών ( $t = 4$  days). Στο πρώτο σχήμα (αριστερά) παριστάνεται η λύση για τα  $CD4$  T κύτταρα ( $C, CI, CH, CHI$ ), ενώ στο δεύτερο σχήμα παριστάνεται η εξέλιξη της μεταβλητής  $H$  (Πίν. 2.1).

Πίνακας 4.2: Τιμές των συγκεντρώσεων των μεταβλητών ( $C, CI, CH, CHI$ ), για συγκεκριμένες τιμές του χρόνου ( $t_1$ : χρονική στιγμή που αρχίζει το πείραμα ιστοκαλλιέργειας,  $t_2$ : χρονική στιγμή που αρχίζει η μόλυνση των κυττάρων,  $t_3$ : χρονική στιγμή που τελειώνει η μόλυνση των κυττάρων,  $t_4$ : μία τυχαία χρονική στιγμή λίγο μετά την περίοδο της μόλυνσης).

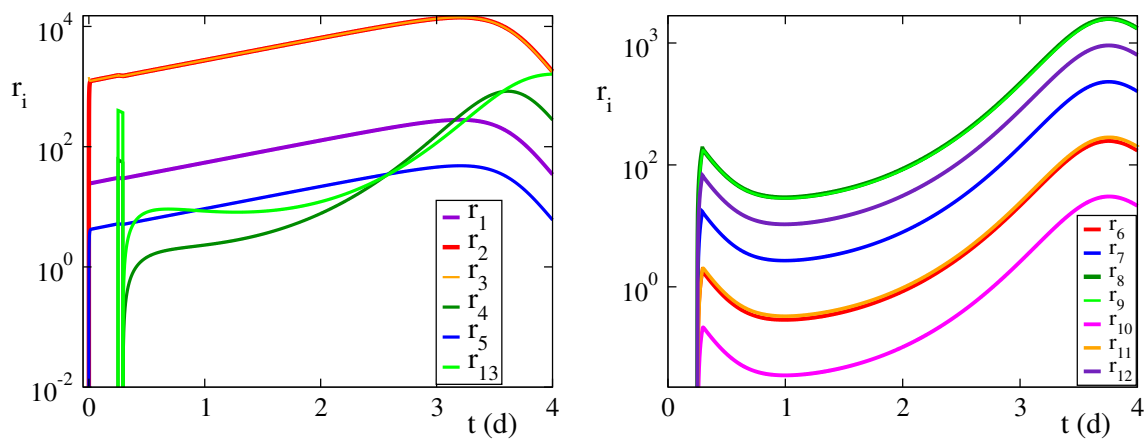
Μεταβλητές	$t_1 = 0$ (days)	$t_2 = 0.2521$ (days)	$t_3 = 0.2942$ (days)	$t_4 = 0.4$ (days)	Μονάδες μέτρησης
$C$	32.10	34.25	33.42	36.69	cells/uL
$CI$	0	5.876	5.764	6.295	cells/uL
$CH$	0	0	1.889	1.132	cells/uL
$CHI$	0	0	0.294	0.193	cells/uL
$H$	0	180	0	2.594	FFU/uL
$I$	20	20	20	20	ng/mL



Την αρχική χρονική στιγμή  $t_1 = 0(days)$  στο μέσο ιστοκαλλιέργειας υπάρχουν μόνο τα υγιή  $CD4^+ T$  λεμφοκύτταρα ( $C$ ), με αρχική συγκέντρωση  $C_0 = 32.1(cells/uL)$  και η ιντερφερόνη (Πίν. 4.2). Λόγω παρουσίας της  $IFN_\alpha$ , εκείνη την χρονική στιγμή αρχίζουν να δημιουργούνται τα  $CI$  κύτταρα, ενώ η συγκέντρωση των  $CH, CHI, H$  είναι μηδενική λόγω απουσίας του ιού από τον ιστό. Μετά από έξι ώρες, την χρονική στιγμή  $t_2 = 0.2521(days)$  αρχίζει η μόλυνση των κυττάρων με τιμή ιού  $H_0 = 180(FFU/uL)$ . Έτσι, την στιγμή  $t_2$  δημιουργούνται τα μολυσμένα κύτταρα  $CH$  και αυτά στην συνέχεια λόγω παρουσίας της ιντερφερόνης μετατρέπονται σε μπλοκαρισμένα κύτταρα  $CHI$ . Επειδή η μόλυνση του ιστού λεμφοκυττάρων διαρκεί για μία ώρα, την χρονική στιγμή  $t_3 = 0.2942(days)$  ο ιός  $HIV_1$  απομακρύνεται από τον ιστό, άρα η τιμή της μεταβλητής  $H$  ξαναγίνεται μηδενική. Η περίοδος μόλυνσης  $[t_2 - t_3]$  παρουσιάζεται σαν μία μικρή "διαταραχή" στην καμπύλη της λύσης της μεταβλητής  $H$  (Σχ.4.3). Επειδή τα μολυσμένα κύτταρα  $CH$  έχουν την δυνατότητα έκκρισης του ιού, την χρονική στιγμή  $t_3$  η τιμή του  $H$  αυξάνεται ξανά από το μηδέν.

### Οι αντιδράσεις του συστήματος

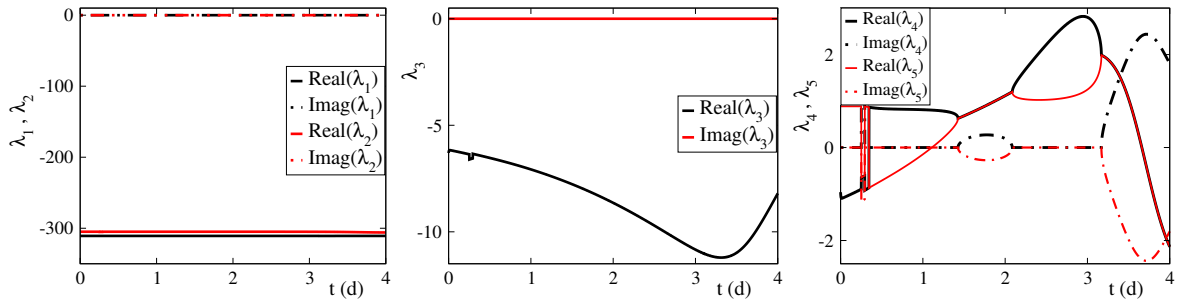
Οι αναλυτικές εκφράσεις των αντιδράσεων του συστήματος παρουσιάστηκαν στον Πίν. 2.3 και η χρονική εξέλιξη των 13 αντιδράσεων του συστήματος παρουσιάζεται στο Σχ. 4.4. Η αντίδραση  $r_{14}$  ως μηδενική δεν παρουσιάζεται στο σχήμα.



Σχήμα 4.4: Απεικονίζονται οι αντιδράσεις του συστήματος για συγκέντρωση ιντερφερόνης  $I = 20(ng/mL)$  (ο άξονας των αντιδράσεων είναι σε λογαριθμική κλίμακα).

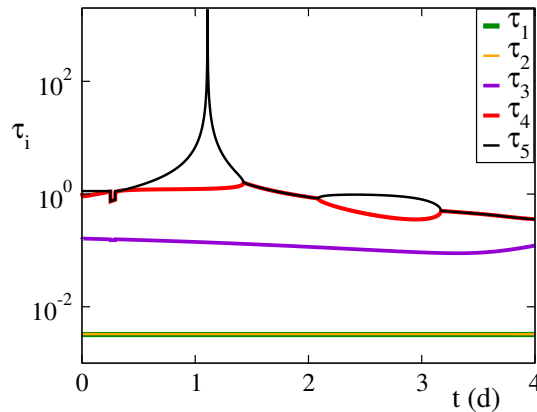
### Οι ιδιοτιμές του συστήματος

Στο Σχ. 4.5 παρουσιάζονται οι 6 ιδιοτιμές του συστήματος (η  $\lambda_6 = 0$ ) και οι ιδιοτιμές  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  του συστήματος είναι πραγματικές, Σχ. 4.5 (αριστερά-κέντρο). Οι  $\lambda_{1,2}$  είναι αρκετά μεγαλύτερες κατά απόλυτη τιμή σε σχέση με την  $\lambda_3$  και αυτό σημαίνει ότι, το σύστημα που μελετάται χαρακτηρίζεται από δύο γρήγορες χρονοκλίμακες. Οι ιδιοτιμές  $\lambda_4, \lambda_5$  του συστήματος είναι μιγαδικές και συζυγείς μεταξύ τους Σχ. 4.5 (δεξιά).



Σχήμα 4.5: Απεικονίζονται οι ιδιοτιμές  $\lambda_i$  ( $i = 1, \dots, 5$ ) του συστήματος (το πραγματικό (Real) και το φανταστικό (Imag) τους μέρος, ενώ η  $\lambda_6$  δεν απεικονίζεται γιατί είναι μηδενική σε όλη την διάρκεια του χρόνου ( $t = 4$  days).

### Οι χρονοκλίμακες του συστήματος



Σχήμα 4.6: Οι χρονοκλίμακες  $\tau_i$  ( $i = 1, \dots, 5$ ) του συστήματος στο χρονικό διάστημα των τεσσάρων ημερών ( $t = 4$  days).

Στο Σχ. 4.6 παριστάνονται οι πέντε πρώτες χρονοκλίμακες  $\tau_i$  ( $i = 1, \dots, 5$ ) του συστήματος, ενώ η  $\tau_6$  χρονοκλίμακα δεν παρουσιάζεται διότι απειρίζεται η τιμή της γιατί η έκκτη ιδιοτιμή του συστήματος είναι μηδενική  $\lambda_6 = 0$ . Οι πρώτες δύο χρονοκλίμακες  $\tau_1, \tau_2$  έχουν αρκετά μικρότερη τιμή από τις υπόλοιπες καθ' όλη την διάρκεια του χρόνου. Οπότε σύμφωνα με το Σχ. 4.6 οι χρονοκλίμακες του συστήματος παρουσιάζουν ικανό διαχωρισμό και άρα μπορούμε να προχωρήσουμε στην ανάλυση του μοντέλου με την χρήση της ασυμπτωτικής μεθόδου *CSP*.

Ο αριθμός των γρήγορων χρονοκλιμάκων για το συγκεκριμένο μαθηματικό μοντέλο θα είναι  $M = 2$  καθ' όλη την διάρκεια του χρόνου ( $t = 0, \dots, 4$  days), και η παράμετρος  $\epsilon$  που χρησιμοποιείται είναι  $\epsilon_2 = \tau_2/\tau_3$ .

Στην παράγραφο (4.4) θα γίνει μία μελέτη στην χρονική στιγμή  $t = 1.427$ (days) για περίπτωση των τριών γρήγορων χρονοκλιμάκων  $M = 3$ . Τότε, η παράμετρος  $\epsilon$  που θα έχει σημασία για την ανάλυση, θα είναι  $\epsilon_3 = \tau_3/\tau_4$ .

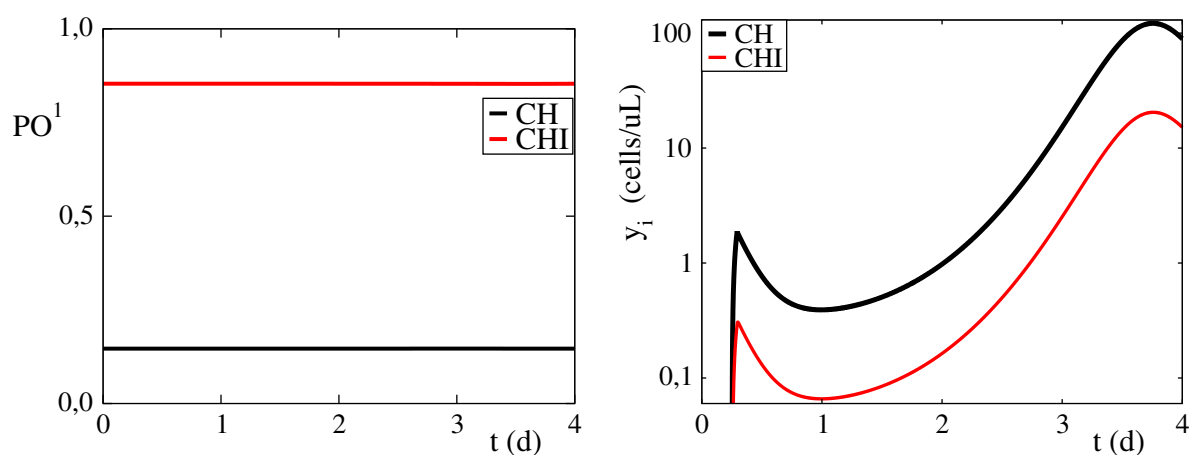
Στις επόμενες παραγράφους, θα γίνει ανάλυση του μαθηματικού μοντέλου καταστολής ιού *HIV*<sub>1</sub> από ιντερφερόνη-άλφα με την υπολογιστική μέθοδο ιδιάζουσών διαταραχών (*CSP*), για τιμή της συγκέντρωσης της ιντερφερόνης  $I = 20$ (ng/mL).

### 4.3 Δύο γρήγορες χρονοκλίμακες (M=2)

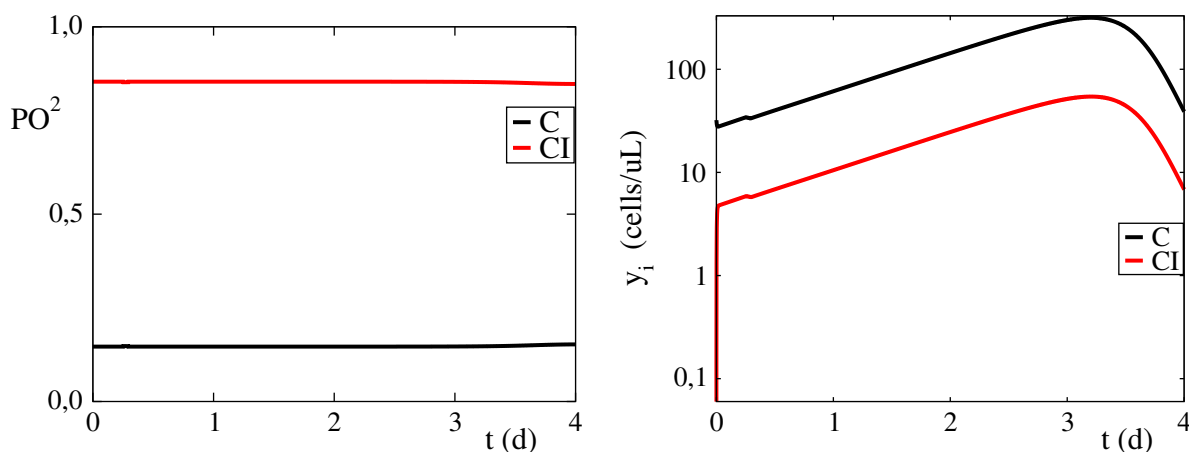
Στην παράγραφο αυτήν θα γίνει μελέτη του μοντέλου  $HIV_1-IFN_a$  με την χρήση της CSP για την περίπτωση δύο γρήγορων χρονοκλιμάκων,  $\tau_1$  και  $\tau_2$ . Οι υπόλοιπες τέσσερις χρονοκλίμακες θεωρούνται αργές. Στην συνέχεια θα εφαρμοστούν τα CSP διαγνωστικά για την περίπτωση όπου  $M=2$ .

#### CSP Pointer (PO)

Το CSP Pointer (Εξ.(3.19)) ανιχνεύει τις γρήγορες μεταβλητές του συστήματος. Όταν αναφερόμαστε ( $PO^1$ ) αναφερόμαστε στις γρήγορες μεταβλητές που σχετίζονται με την γρήγορη χρονοκλίμακα  $\tau_1$  ενώ το ( $PO^2$ ) αναφέρεται στις γρήγορες μεταβλητές που σχετίζονται με την  $\tau_2$ .



Σχήμα 4.7: CSP Pointer-1 ( $PO^1$ ) με pointed μεταβλητές τις  $y_3 = CH$  και  $y_4 = CHI$ .



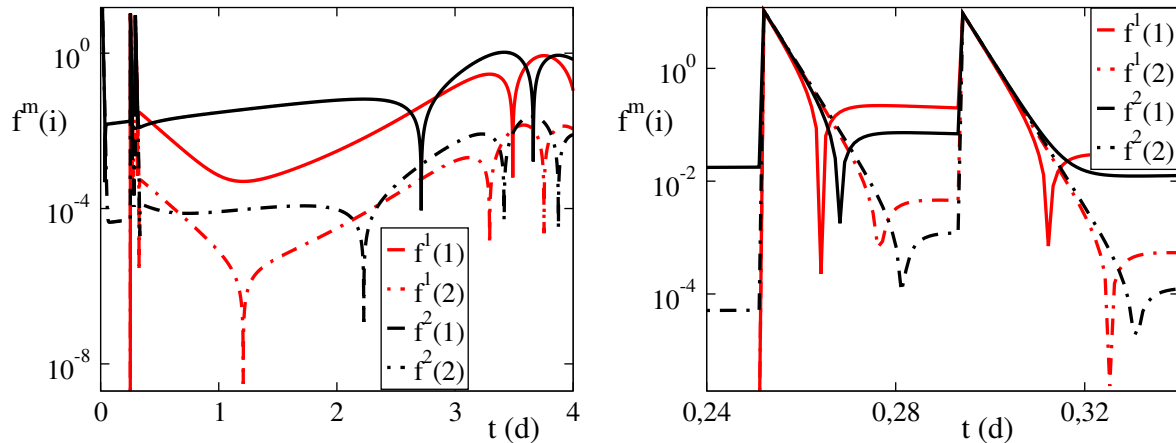
Σχήμα 4.8: CSP Pointer-2 ( $PO^2$ ) με pointed μεταβλητές τις  $y_1 = C$  και  $y_2 = CI$ .

Το  $PO^1$  δείχνει ότι, τα μολυσμένα κύτταρα ( $CHI$ ,  $CH$ ) είναι αυτά που σχετίζονται περισσότερο με την πιο γρήγορη χρονοκλίμακα  $\tau_1$  και ότι αυτές είναι οι μεταβλητές που παίζουν σημαντικό ρόλο στην αλγεβρική έκφραση που ορίζει το SIM. Οι μεταβλητές αυτές θεωρούνται γρήγορες με την  $CHI$  να είναι η κυρίαρχη.

Το  $PO^2$  δείχνει ότι, τα κύτταρα που δεν έχουν προσβληθεί από τον ιό ( $C, CI$ ) είναι αυτά που σχετίζονται περισσότερο με την δεύτερη γρήγορη χρονοκλίμακα  $\tau_2$  και είναι επίσης μεταβλητές που παίζουν σημαντικό ρόλο στην αλγεβρική έκφραση που ορίζει το  $SIM$ . Εδώ η μεταβλητή  $CI$  έχει τον κυρίαρχο ρόλο και θεωρείται η γρηγορότερη από τις δύο.

### Τα γρήγορα εύρη του συστήματος

Στο Σχ. 4.9 παρουσιάζονται τα CSP εύρη  $f^m(i)$ , ( $i = 1, 2$ ) του μοντέλου της Εξ.(4.1), με μία (συνεχής γραμμή) και δύο (διακοπτόμενη γραμμή)  $B^r$ -βελτιώσεις αντίστοιχα.

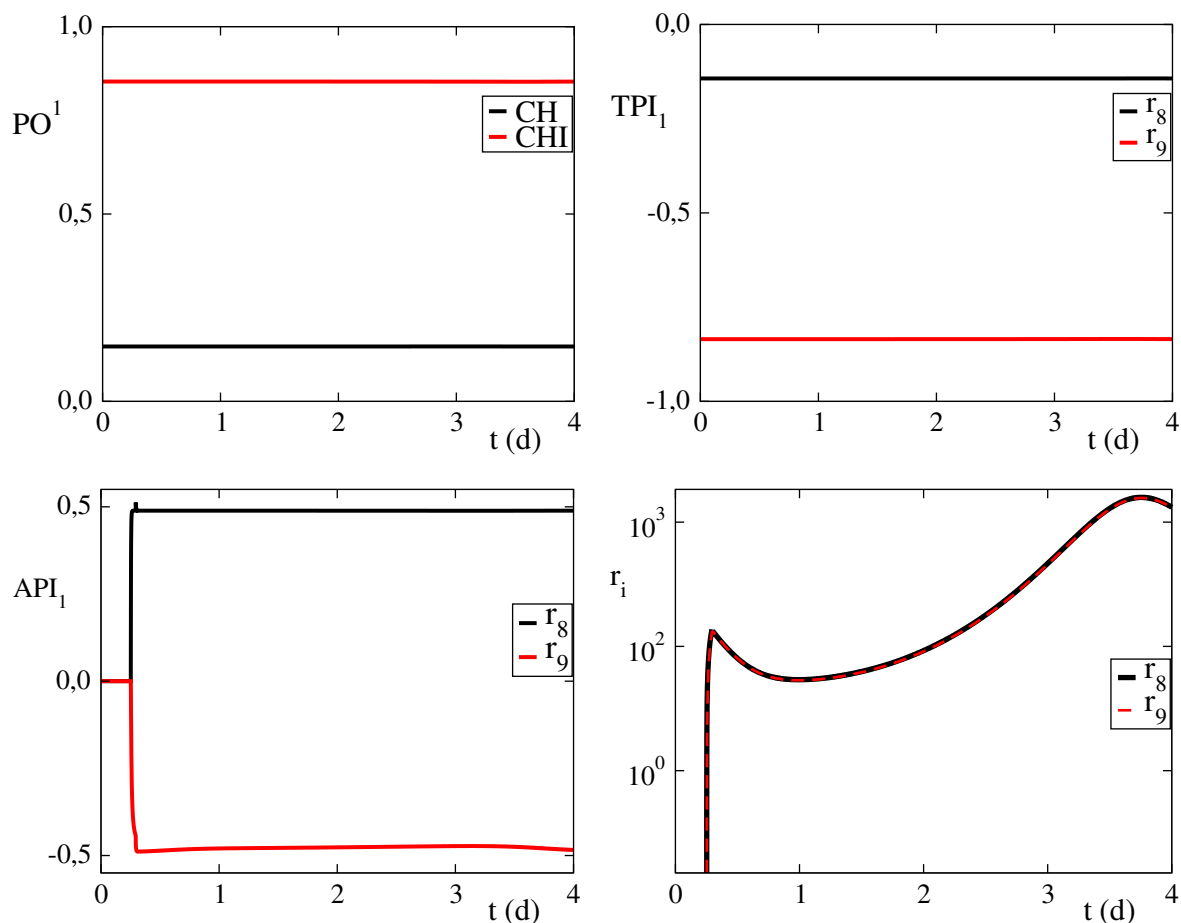


Σχήμα 4.9: Γρήγορα εύρη  $f^1(i)$ ,  $f^2(i)$  του μοντέλου, με συνεχόμενες γραμμές για μία  $B^r$ -βελτίωση ( $i = 1$ ) και με διακοπτόμενες γραμμές για δύο  $B^r$ -βελτιώσεις ( $i = 2$ ). Στην δεύτερη εικόνα (δεξιά), παρουσιάζεται εστιασμένα η περιοχή που χαρακτηρίζεται από το χρονικό διάστημα της μόλυνσης του θρεπτικού μέσου ( $t = [0.25 - 0.29]$  (days)).

Παρατηρείται ότι μία επιπλέον  $B^r$ -βελτίωση κάνει τα γρήγορα εύρη να προσεγγίσουν μικρότερες τιμές. Αυτό καταδεικνύει ότι η μέθοδος  $CSP$  με κάθε επανάληψη προσεγγίζει με καλύτερη ακρίβεια το  $SIM$ .

#### 4.3.1 CSP διαγνωστικά για την γρήγορη χρονοκλίμακα $\tau_1$

Στό Σχ. 4.10 τα αποτελέσματα από τα CSP διαγνωστικά *CSP Pointer* ( $PO^1$ ), *Time scale Participation Index* ( $TPI_1$ ) και *Amplitude Participation Index* ( $API_1$ ) αυτά δίνονται σε μορφή γραφικών παραστάσεων.



Σχήμα 4.10: *CSP Pointer* ( $PO^1$ ), *Time scale Participation Index* ( $TPI_1$ ) και *Amplitude Participation Index* ( $API_1$ ) για την πρώτη γρήγορη χρονοκλίμακα  $\tau_1$ . Στο τελευταίο γράφημα (κάτω δεξιά) απεικονίζεται η χρονική εξέλιξη των δύο γρήγορων αντιδράσεων ( $r_8, r_9$ ).

Πίνακας 4.3: Πίνακας τιμών των αποτελεσμάτων από  $PO^1$ ,  $TPI_1$  και  $API_1$  την χρονική στιγμή  $t = 2(days)$ .

$t = 2(days)$			
$PO^1$	$r_k$	$TPI_1$	$API_1$
$CH(0.146)$	$r_8 = \frac{k_2 \cdot CH \cdot I}{k_8 + I}$	$r_8(-0.143)$	$r_8(+0.489)$
$CHI(0.853)$	$r_9 = k_3 \cdot CHI$	$r_9(-0.835)$	$r_9(-0.477)$

Οι μεταβλητές που έδειξε το  $PO$ ,  $y_3 = CH$  και  $y_4 = CHI$  είναι αυτές που σχετίζονται περισσότερο με την γρήγορη χρονοκλίμακα  $\tau_1$ , άρα χαρακτηρίζονται ως γρήγορες, με την

$CHI$  να είναι η κυρίαρχη γιατί στο  $PO^1$  τιμή της ( $\approx 0.853$ ) είναι μεγαλύτερη από την τιμή της  $CH$  ( $\approx 0.146$ ), Σχ. 4.10 (πάνω αριστερά).

Από το διάγραμμα  $TPI_1$ , Σχ. 4.10 (πάνω δεξιά), το συμπέρασμα είναι ότι οι γρήγορες αντιδράσεις που συνεισφέρουν στον αποσβεστικό χαρακτήρα της πιο γρήγορης χρονοκλίμακας  $\tau_1$  είναι η  $r_8$  και η  $r_9$  (γιατί έχουν αρνητικές τιμές), με την  $r_9$  να εκτελεί πιο ενεργά αυτόν τον ρόλο, μίας και είναι συνάρτηση της πιο γρήγορης μεταβλητής  $CHI$ . Επίσης, δεν υπάρχουν αντιδράσεις που συνεισφέρουν στον εκρηκτικό χαρακτήρα της  $\tau_1$  (ή υπάρχουν αλλά το κάνουν σε αμελητέο βαθμό).

Στο διάγραμμα  $API_1$ , Σχ. 4.10 (κάτω αριστερά), ο κλάδος που αντιπροσωπεύει την αντίδραση  $r_8$  είναι θετικός, επομένως η αντίδραση  $r_8$  τείνει να ενδυναμώσει την συνιστώσα του γρήγορου εύρους  $f^1$ , ενώ ο κλάδος που αντιπροσωπεύει την αντίδραση  $r_9$  είναι αρνητικός, άρα η αντίδραση  $r_9$  τείνει να αποδυναμώσει την συνιστώσα του εύρους  $f^1$ .

Στο Σχ. 4.10 (κάτω δεξιά) παρατηρείται ότι οι αντιδράσεις αυτές ταυτίζονται ( $r_8 \approx r_9$ ) στην εξέλιξη του χρόνου.

Το γρήγορο εύρος  $f^1$  δίνεται από την σχέση της Εξ.(4.2), όπου  $\beta^1$  είναι το δυϊκό διάνυσμα βάσης μετά από δύο  $B^r$ -βελτιώσεις και τα  $S_k$  είναι τα σταθερά στοιχειομετρικά διανύσματα.

$$f^1 = (\beta^1 \cdot S_1)r_1 + \dots + (\beta^1 \cdot S_K)r_K \quad (4.2)$$

Πίνακας 4.4: Τιμές των μεγαλύτερων όρων  $\beta^1 \cdot S_k$  ( $> 1$ ), καθώς και μεγαλύτερων προσθετέων όρων  $(\beta^1 \cdot S_k)r_k$  ( $> 2$ ) της Εξ.(4.2) για την χρονική στιγμή  $t = 2(\text{days})$ .

t = 2(days)		
$r_k$ :	$r_8$	$r_9$
Τιμή	43.787	42.678
$\beta^1 \cdot S_k$	1.168	-1.168
$(\beta^1 \cdot S_k)r_k$	<b>51.158</b>	<b>-49.863</b>
$API_1$	<b>0.489</b>	<b>-0.477</b>

Το γρήγορο εύρος  $f^1$  θεωρείται αμελητέο και λαμβάνοντας μόνο τις τιμές των μεγαλύτερων προσθετέων όρων  $(\beta^1 \cdot S_k)r_k$  της Εξ.(4.2), η εξίσωση ισορροπίας  $f^1 \approx 0$  θα πάρει την μορφή :

$$f^1 \approx (\beta^1 \cdot S_8)r_8 + (\beta^1 \cdot S_9)r_9 \approx 0 \quad \Leftrightarrow$$

$$f^1 \approx 1.168(r_8 - r_9) \approx 0$$

Επομένως,

$$f^1 \approx r_8 - r_9 \approx 0 \Leftrightarrow \frac{k_2 \cdot CH \cdot I}{k_8 + I} = k_3 \cdot CHI \quad \Leftrightarrow$$

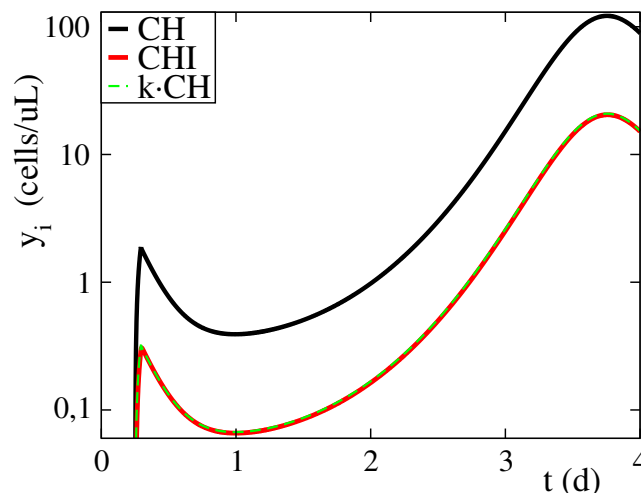
$$CHI = \frac{k_2 \cdot I}{k_3 \cdot (k_8 + I)} \cdot CH$$

Ορίζεται η σταθερά  $k$ , με

$$k = \frac{k_2 \cdot I}{k_3 \cdot (k_8 + I)} = 0,171541852 \quad (4.3)$$

Επομένως, η αλγεβρική σχέση που συνδέει τις δύο γρήγορες μεταβλητές και επίσης είναι και μία από τις σχέσεις που ορίζουν το *SIM* είναι :

$$CHI = k \cdot CH \quad (4.4)$$



Σχήμα 4.11: Η εξέλιξη των συγκεντρώσεων ( $y_i$ ) των κυττάρων  $CH$  και  $CHI$  καθώς και της συγκέντρωσης  $k \cdot CH$  στο χρονικό διάστημα των τεσσάρων ημερών ( $t = 1, \dots, 4 \text{ days}$ ) ( $y$  σε λογαριθμική κλίμακα).

Στο Σχ. 4.11 αποδεικνύεται ότι ισχύει η σχέση της Εξ.(4.4) γιατί ο κόκκινος κλάδος που αντιπροσωπεύει την μεταβλητή  $CHI$  ταυτίζεται με τον πράσινο διακεκομμένο κλάδο, ο οποίος αντιπροσωπεύει την συγκέντρωση  $k \cdot CH$ . Επομένως στο μοντέλο που μελετάται, οι συγκεντρώσεις των κυττάρων  $CHI$  και  $CH$  είναι ανάλογες και η Εξ.(4.4) είναι ένα πολύ χρήσιμο αποτέλεσμα για την συνέχεια της μαθηματικής ανάλυσης.

Από την Εξ.(4.4), έχουμε :

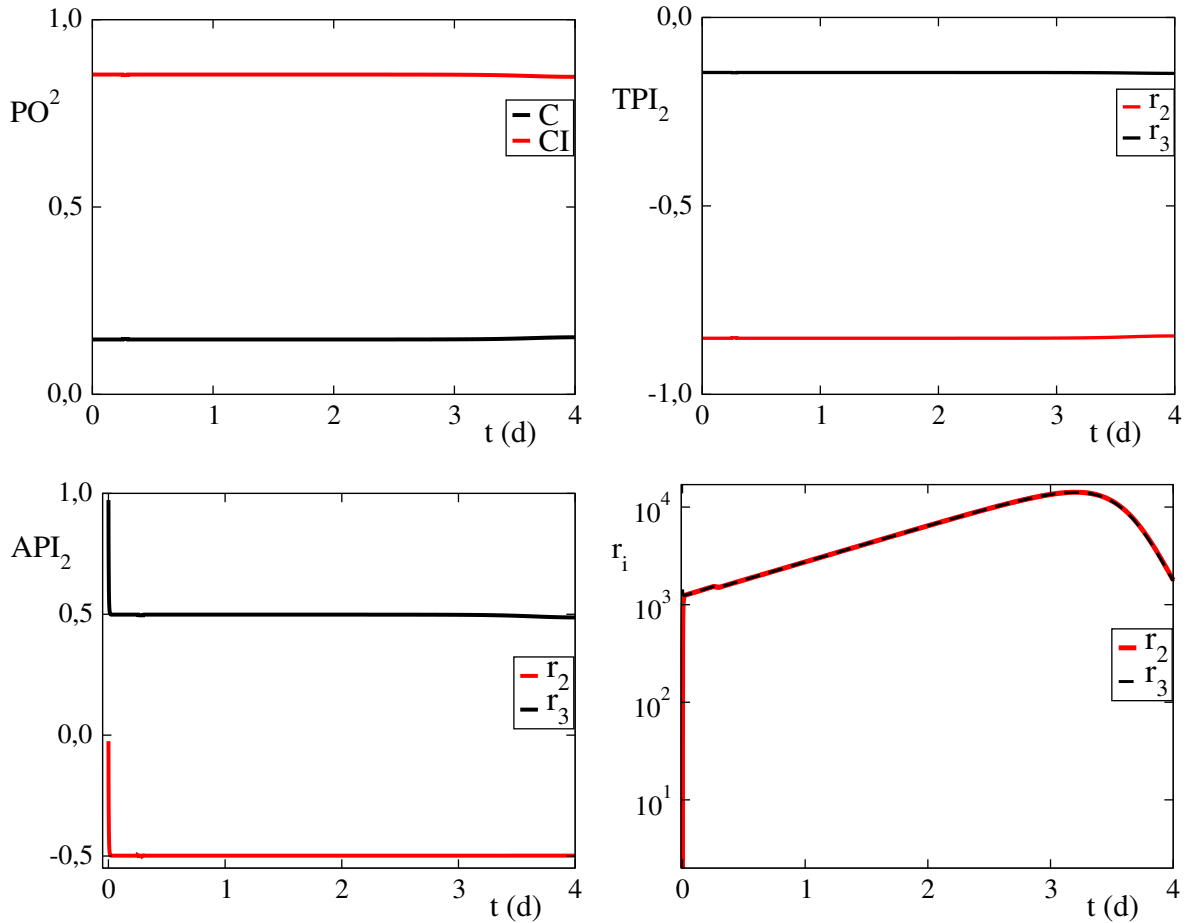
$$CHI = \frac{k_2 \cdot I}{k_3 \cdot (k_8 + I)} \cdot CH$$

- \* Η αύξηση της παραμέτρου  $k_2$  αναμένεται να έχει ως συνέπεια την μείωση της συγκέντρωσης των  $CH$  κυττάρων και την αύξηση της συγκέντρωσης των  $CHI$  κυττάρων.
- \* Η αύξηση της παραμέτρου  $k_3$  αναμένεται να έχει ως συνέπεια την αύξηση της συγκέντρωσης των  $CH$  κυττάρων και την μείωση της συγκέντρωσης των  $CHI$  κυττάρων.

Στην Παρ. 4.3.7 παρουσιάζεται η συμπεριφορά της λύσης όταν γίνεται αύξηση των παραμέτρων αυτών κατά 20%.

### 4.3.2 CSP διαγνωστικά για την γρήγορη χρονοκλίμακα $\tau_2$

Στό Σχ. 4.12 τα αποτελέσματα από τα CSP διαγνωστικά *CSP Pointer* ( $PO$ ), *Time scale Participation Index* ( $TPI$ ) και *Amplitude Participation Index* ( $API$ ) αυτά δίνονται σε μορφή γραφικών παραστάσεων.



Σχήμα 4.12: *CSP Pointer* ( $PO^2$ ), *Time scale Participation Index* ( $TPI_2$ ) και *Amplitude Participation Index* ( $API_2$ ) για την δεύτερη γρήγορη χρονοκλίμακα  $\tau_2$ . Στο τελευταίο γράφημα (κάτω δεξιά) απεικονίζεται η χρονική εξέλιξη των δύο γρήγορων αντιδράσεων ( $r_2$ ,  $r_3$ ).

Πίνακας 4.5: Πίνακας τιμών των αποτελεσμάτων από  $PO^2$ ,  $TPI_2$  και  $API_2$  την χρονική στιγμή  $t = 2(\text{days})$ .

$t = 2(\text{days})$			
$PO^2$	$r_k$	$TPI_2$	$API_2$
$C(0.146)$	$r_3 = \frac{k_2 \cdot C \cdot I}{k_8 + I}$	$r_3(-0.146)$	$r_3(+0.499)$
$CI(0.854)$	$r_2 = k_3 \cdot CI$	$r_2(-0.851)$	$r_2(-0.499)$

Οι γρήγορες μεταβλητές σε αυτήν την περίπτωση, είναι η  $C$  και η  $CI$ , με την πιο pointed από αυτές να είναι η  $CI$  (Πίν. 4.5).



Στο διάγραμμα  $TPI_2$ , Σχ. 4.12 (πάνω δεξιά), φαίνεται ότι οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν στον αποσβεστικό χαρακτήρα της δεύτερης γρήγορης χρονοκλίμακας  $\tau_2$  είναι η  $r_2$  και η  $r_3$ , ενώ δεν υπάρχουν αντιδράσεις που συνεισφέρουν στον εκρηκτικό χαρακτήρα της χρονοκλίμακας αυτής. Η  $r_2$  είναι η γρηγορότερη από τις δύο αντιδράσεις, μίας και είναι συνάρτηση της πιο γρήγορης μεταβλητής  $CI$  (Πίν. 4.5).

Από το διάγραμμα  $API_2$ , Σχ. 4.12 (κάτω αριστερά), το συμπέρασμα που ακολουθεί είναι ότι η αντίδραση  $r_3$  τείνει να ενδυναμώσει τον όρο του γρήγορου εύρους  $f^2$ , ενώ η αντίδραση  $r_2$  τείνει να αποδυναμώσει τον όρο του γρήγορου εύρους  $f^2$ . Επίσης στην γραφική παράσταση με την χρονική εξέλιξη των αντιδράσεων  $r_2, r_3$ , Σχ. 4.12 (κάτω δεξιά), φαίνεται πως οι αντιδράσεις αυτές έχουν ακριβώς την ίδια εξέλιξη σε όλο το χρονικό διάστημα ( $r_2 \approx r_3$ ).

Το γρήγορο εύρος  $f^2$  δίνεται από την σχέση της Εξ.(4.5), όπου  $\beta^2$  είναι το δεύτερο δυϊκό διάνυσμα βάσης μετά από δύο  $B^r$ -βελτιώσεις και τα  $S_k$  είναι τα σταθερά στοιχειομετρικά διανύσματα.

$$f^2 = (\beta^2 \cdot S_1)r_1 + \dots + (\beta^2 \cdot S_K)r_K \quad (4.5)$$

Πίνακας 4.6: Τιμές των μεγαλύτερων (κατά απόλυτη τιμή) όρων  $\beta^2 \cdot S_k$ , καθώς και μεγαλύτερων προσθετών όρων  $(\beta^2 \cdot S_k)r_k$  της Εξ.(4.5) για την χρονική στιγμή  $t = 2(\text{days})$ .

t = 2(days)		
$r_k$ :	$r_2$	$r_3$
Τιμή	6426.64	6425.51
$\beta^2 \cdot S_k$	-1.172	1.172
$(\beta^2 \cdot S_k)r_k$	-7532.85	7531.52
$API_2$	-0.499	0.499

Το γρήγορο εύρος  $f^2$  θεωρείται αμελητέο και λαμβάνοντας υπόψη μόνο τους σημαντικούς (τιμή μεγαλύτερη από 30) προσθετέους όρους  $(\beta^2 \cdot S_k)r_k$  της Εξ.(4.5), η δεύτερη εξίσωση ισορροπίας  $f^2 \approx 0$  θα δώσει τα εξής αποτελέσματα :

$$f^2 \approx (\beta^2 \cdot S_2)r_2 + (\beta^2 \cdot S_3)r_3 \approx 0 \quad \Leftrightarrow$$

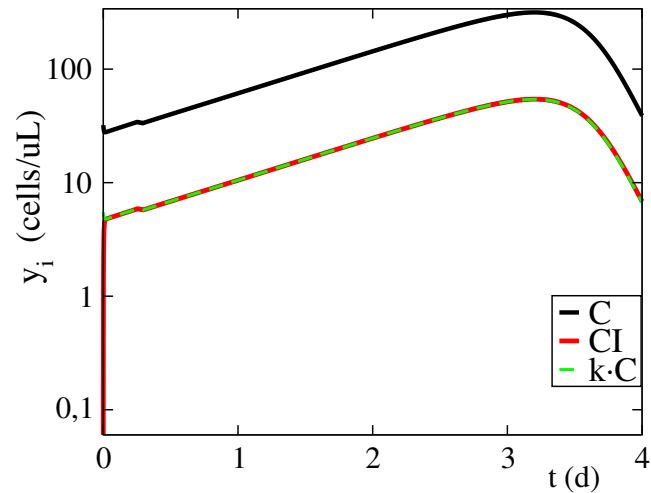
$$f^2 \approx 1.172(r_3 - r_2) \approx 0$$

Επομένως η εξίσωση ισορροπίας γίνεται,

$$f^2 \approx r_3 - r_2 \approx 0 \Leftrightarrow \frac{k_2 \cdot C \cdot I}{k_8 + I} = k_3 \cdot CI \quad \Leftrightarrow$$

$$CI = \frac{k_2 \cdot I}{k_3 \cdot (k_8 + I)} \cdot C \Leftrightarrow CI = k \cdot C \quad (4.6)$$

Η Εξ.(4.6) είναι μία σχέση αναλογίας των γρήγορων μεταβλητών  $C$  και  $CI$ , αλλά επίσης είναι και μία από τις αλγεβρικές σχέσεις που περιγράφουν το  $SIM$ .



Σχήμα 4.13: Η εξέλιξη των συγκεντρώσεων ( $y_i$ ) των κυττάρων  $C$  και  $CI$  καθώς και της συγκέντρωσης  $k \cdot C$  στο χρονικό διάστημα των τεσσάρων ημερών ( $t = 1, \dots, 4$  days) (η συγκέντρωση  $y_i$  δίνεται σε λογαριθμική κλίμακα).

Στο Σχ. 4.13 επιβεβαιώνεται η αλγεβρική σχέση της Εξ.(4.6) γιατί η κόκκινη καμπύλη, που είναι η συγκέντρωση των  $CI$  κυττάρων ταυτίζεται με την πράσινη διακεκομμένη γραμμή, που είναι η συγκέντρωση  $k \cdot C$ . Αυτή η σχέση παρουσιάζει το ίδιο ενδιαφέρον όπως και η σχέση της Εξ.(4.4) και θα βοηθήσει στην μαθηματική μελέτη που ακολουθεί.

Από την Εξ.(4.6), έχουμε :

$$CI = \frac{k_2 \cdot I}{k_3 \cdot (k_8 + I)} \cdot C$$

- \* Η αύξηση της παραμέτρου  $k_2$  αναμένεται να επιφέρει μείωση στην συγκέντρωση της μεταβλητής  $C$  και αύξηση στην συγκέντρωση της  $CI$ .
- \* Η αύξηση της παραμέτρου  $k_3$  αναμένεται να επιφέρει αύξηση στην συγκέντρωση της μεταβλητής  $C$  και μείωση στην συγκέντρωση της  $CI$ .

Στην Παρ. 4.3.7 παρουσιάζεται η συμπεριφορά της λύσης όταν γίνεται αύξηση των παραμέτρων αυτών κατά 20%.

### 4.3.3 Χρήσιμα συμπεράσματα για την γρήγορη δυναμική

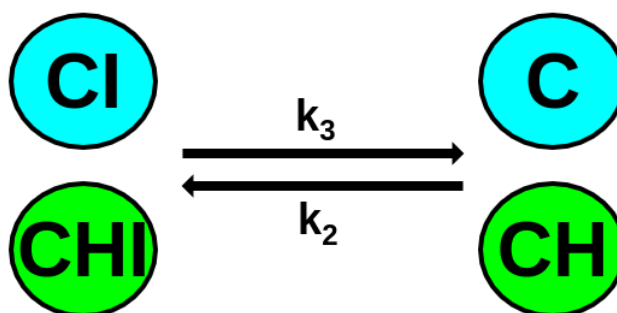
Στις δύο προηγούμενες παραγράφους, τα διαγνωστικά εργαλεία της *CSP* εξήγαγαν χρήσιμα συμπεράσματα για την γρήγορη δυναμική του συστήματος. Από το *CSP PO* βρέθηκαν οι μεταβλητές που συσχετίζονται με την γρήγορη δυναμική του προβλήματος και από το *CSP TPI* έγινε κατανοητό ποιές αντιδράσεις του συστήματος συσχετίζονται με την δυναμική αυτή. Επειδή οι αντιδράσεις είναι συναρτήσεις των μεταβλητών  $y_n$  και των κινητικών παραμέτρων  $k_i$ , μπορούμε να εξάγουμε χρήσιμα αποτελέσματα για την συμμετοχή συγκεκριμένων παραμέτρων στην γρήγορη δυναμική του προβλήματος.

Πίνακας 4.7: Αποτελέσματα από το *CSP Pointer*, το *Time scale Participation Index* για τις δύο γρήγορες χρονοκλίμακες του συστήματος, καθώς και αλγεβρικές σχέσεις που βρέθηκαν να περιγράφουν το *SIM*.

$PO^1$	$PO^2$	$TPI_1$	$TPI_2$	$SIM$
$CHI$	$CI$	$r_9 = k_3 \cdot CHI$	$r_2 = k_3 \cdot CI$	$CHI = \frac{k_2 \cdot I}{k_3 \cdot (k_8 + I)} \cdot CH$
$CH$	$C$	$r_8 = \frac{k_2 \cdot CH \cdot I}{k_8 + I}$	$r_3 = \frac{k_2 \cdot C \cdot I}{k_8 + I}$	$CI = \frac{k_2 \cdot I}{k_3 \cdot (k_8 + I)} \cdot C$

Οι αντιδράσεις  $r_9$  και  $r_2$  που αναγνωρίστηκαν ως γρήγορες από τα  $TPI_1$  και  $TPI_2$  αντίστοιχα είναι συναρτήσεις των pointed μεταβλητών ( $CHI$ ,  $CI$ ) αλλά είναι και οι μόνες αντιδράσεις που είναι συναρτήσεις της παραμέτρου  $k_3$  (ρυθμός μετατροπής των  $CHI$ ,  $CI$  κυττάρων σε  $CH$ ,  $C$  αντίστοιχα). Έτσι βγαίνει το συμπέρασμα ότι, η παράμετρος  $k_3$  σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τις γρήγορες χρονοκλίμακες, επομένως με την γρήγορη δυναμική του συστήματος.

Παρομοίως, οι αντιδράσεις  $r_8$  και  $r_3$  οι οποίες ανιχνεύτηκαν από τα  $TPI_1$ ,  $TPI_2$  αλλά με μικρότερη ισχύ από τις αντιδράσεις  $r_9$  και  $r_2$ , είναι συναρτήσεις των γρήγορων μεταβλητών ( $CH$ ,  $C$ ) και είναι οι μόνες αντιδράσεις που είναι συναρτήσεις της παραμέτρου  $k_2$  (ρυθμός μετατροπής των  $CH$ ,  $C$  κυττάρων σε  $CHI$ ,  $CI$  αντίστοιχα), που σημαίνει ότι η παράμετρος αυτή σχετίζεται με την γρήγορη δυναμική, αλλά σε μικρότερο βαθμό από την παράμετρο  $k_3$ .



Σχήμα 4.14: Ρόλος των κινητικών παραμέτρων  $k_2$  και  $k_3$  στο μοντέλο  $HIV_1-IFN_a$ . Η παράμετρος  $k_2$  εκφράζει τον ρυθμό μετατροπής των  $C$ ,  $CH$  κυττάρων στα  $CI$ ,  $CHI$  κύτταρα αντίστοιχα, ενώ η παράμετρος  $k_3$  εκφράζει ακριβώς την αντίστροφη διαδικασία.

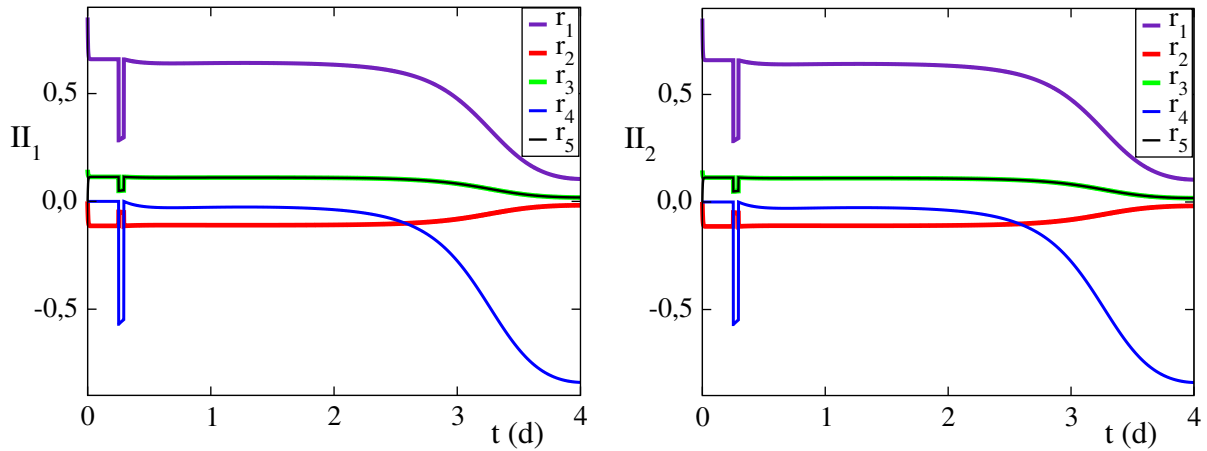
#### 4.3.4 CSP διαγνωστικά για την αργή δυναμική

Υπενθυμίζεται ότι το *Importance Index* ( $II$ ) για το απλοποιημένο μοντέλο, περιγράφεται στην Παρ. 3.5.4 και ορίζεται για κάθε μία από τις  $N$  μεταβλητές  $y_n$  το  $K$ -διάστατο διάνυσμα από την Εξ.(3.31).

$$\mathbf{\Pi}_n^{(rm)} = \left[ I_{1(rm)}^n \quad \dots \quad I_{K(rm)}^n \right]$$

Στα παρακάτω διαγράμματα, η εξέλιξη κάθε μεταβλητής  $I_k^n(rm)$  παριστάνεται με διαφορετική γραμμή για κάθε αντίδραση  $r_k$ . Επειδή στην παράγραφο αυτήν η μελέτη θα γίνει μόνο για το απλοποιημένο μοντέλο, ο δείκτης ( $rm$ ) που το δηλώνει, θα παραλείπεται.

$II$  για τις μεταβλητές  $C$  και  $CI$



Σχήμα 4.15: *CSP Importance Index* ( $II$ ) για τις μεταβλητές  $y_1 = C$ ,  $\Pi_1$  (αριστερά) και  $y_2 = CI$ ,  $\Pi_2$  (δεξιά).

Επειδή οι δύο γραφικές παραστάσεις στο Σχ. 4.15 είναι ακριβώς ίδιες ( $\Pi_1 \equiv \Pi_2$ ), σύμφωνα με την θεωρία, οι δύο αντιδράσεις συνεισφέρουν στον ίδιο βαθμό στην εξέλιξη των μεταβλητών  $y_1 = C$  και  $y_2 = CI$  πάνω στο *SIM*. Αυτό συμβαίνει γιατί οι μεταβλητές  $C$  και  $CI$  είναι οι δύο μεταβλητές που συνδέονται με την αλγεβρική σχέση αναλογίας:  $CI = k \cdot C$  (Εξ.(4.6)). Όπου αν διαφορίσουμε αυτήν την σχέση, θα λάβουμε την διαφορική εξίσωση:

$$\frac{d[CI]}{dt} = k \cdot \frac{d[C]}{dt} \quad (4.7)$$

Συνεπώς, οι ρυθμοί μεταβολής των μεταβλητών  $C$  και  $CI$  συνδέονται με ίδια σχέση αναλογίας. Αντικαθιστώντας με αντιδράσεις από τις διαφορικές εξισώσεις του πλήρους συστήματος Εξ.(4.1), θα λάβουμε το σύστημα:

$$\begin{aligned} \frac{d[C]}{dt} &= r_1 + r_2 - r_3 - r_4 \\ \frac{d[CI]}{dt} &= -r_2 + r_3 + r_5 \end{aligned} \quad (4.8)$$

Με σκοπό να απαλείψουμε τις γρήγορες αντιδράσεις από το σύστημα της Εξ.(4.8), γίνεται αντικατάσταση των σχέσεων της Εξ.(4.8) στην Εξ.(4.7). Έτσι, προκύπτει η νέα έκφραση για τον όρο  $r_2 - r_3$  (είναι οι δύο γρήγορες αντιδράσεις που υπέδειξε το  $TPI_2$ ).

$$\begin{aligned}
(-r_2 + r_3 + r_5) &= k \cdot (r_1 + r_2 - r_3 - r_4) \quad \Leftrightarrow \\
r_2 - r_3 &= -\frac{k}{1+k} \cdot (r_1 - r_4) + \frac{1}{1+k} \cdot r_5 \quad (4.9)
\end{aligned}$$

Αντικαθιστώντας τώρα την Εξ.(4.9) στην Εξ.(4.8), θα λάβουμε τις σχέσεις :

$$\begin{aligned}
\frac{d[C]}{dt} &= r_1 - \frac{k}{1+k} \cdot (r_1 - r_4) + \frac{1}{1+k} \cdot r_5 - r_4 \\
\frac{d[CI]}{dt} &= -\left[-\frac{k}{1+k} \cdot (r_1 - r_4) + \frac{1}{1+k} \cdot r_5\right] + r_5 \\
&\Leftrightarrow \\
\frac{d[C]}{dt} &= \left(1 - \frac{k}{1+k}\right) \cdot (r_1 - r_4) + \frac{1}{1+k} \cdot r_5 \\
\frac{d[CI]}{dt} &= \frac{k}{1+k} \cdot (r_1 - r_4) + \left(1 - \frac{1}{1+k}\right) \cdot r_5
\end{aligned}$$

Έτσι, προκύπτει το νέο σύστημα ΣΔΕ (Εξ.(4.10)), ελεύθερο από τις γρήγορες αντιδράσεις  $r_2$  και  $r_3$ , σχετιζόμενο με την αργή δυναμική του συστήματος.

$$\begin{aligned}
\frac{d[C]}{dt} &= \frac{1}{1+k} \cdot (r_1 - r_4 + r_5) \\
\frac{d[CI]}{dt} &= \frac{k}{1+k} \cdot (r_1 - r_4 + r_5) \quad (4.10)
\end{aligned}$$

Παρατηρούμε ότι οι αντιδράσεις :  $r_1$ ,  $r_4$  και  $r_5$  που παρουσιάζονται στις εξισώσεις ρυθμών μεταβολής των μεταβλητών  $C$ ,  $CI$  (Εξ.(4.10)), είναι αυτές που υποδεικνύει ως σημαντικές το  $II$  (Πίν. 4.8).

Πίνακας 4.8: Τιμές των  $\Pi_1$  και  $\Pi_2$  για την χρονική στιγμή  $t = 2 \text{ days}$ . Οι τιμές στον με πρόσημο  $+/-$ , δηλώνουν την τάση των σχετικών αντιδράσεων να αυξήσουν / μειώσουν την συγκέντρωση των αντίστοιχων μεταβλητών.

		<b>t = 2(days)</b>
<b>Αντιδράσεις</b>	<b>Σημασία</b>	<b><math>\Pi_1 \equiv \Pi_2</math></b>
$r_1 = k_1 \cdot C$	$C \rightarrow C$	<b>+0.634</b>
$r_2 = k_3 \cdot CI$	$CI \rightarrow C$	-0.109
$r_3 = \frac{k_2 \cdot C \cdot I}{k_8 + I}$	$C \rightarrow CI$	+0.109
$r_4 = k_5 \cdot C \cdot H$	$C \rightarrow CH$	-0.039
$r_5 = k_1 \cdot CI$	$CI \rightarrow CI$	+0.109

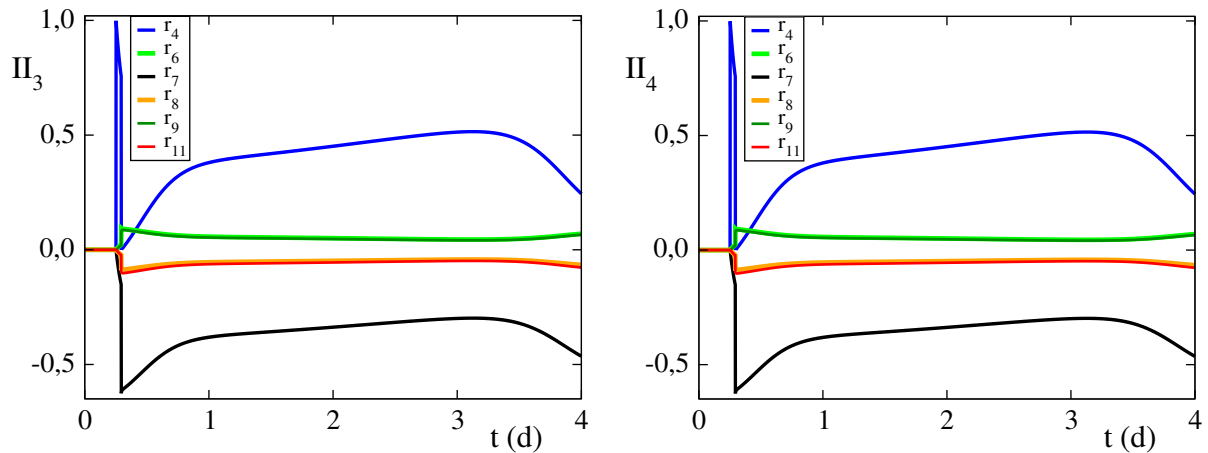
Στον Πίν(4.8) έχουν σημειωθεί οι τιμές των  $\Pi_1$  και  $\Pi_2$  από το Σχ. 4.15, για την χρονική στιγμή  $t = 2 \text{ days}$ . Παρατηρείται ότι η τιμή του  $II$  που αντιπροσωπεύει την αντίδραση  $r_1$ , είναι  $II_1^1 = II_1^2 \approx 0.634$  περίπου σε όλο το χρονικό διάστημα των τριών ημερών και είναι μεγαλύτερη από όλες τις υπόλοιπες. Αυτό σημαίνει πώς η αντίδραση  $r_1$  είναι αυτή που επηρεάζει τελικά σε μεγαλύτερο βαθμό την εξέλιξη των  $C$  και  $CI$  πάνω στο  $SIM$ , ενώ σε μικρό βαθμό το ίδιο ρόλο παίζουν οι αντιδράσεις  $r_5$  ( $II_5^1 = II_5^2 \approx 0.109$ ) και η  $r_4$

( $II_4^1 = II_4^2 \approx -0.039$ ). Οι αντιδράσεις  $r_2$  και  $r_3$  παρόλο που έχουν χαρακτηριστεί ως γρήγορες, παρουσιάζουν αισθητή συμμετοχή στην εξέλιξη του αργού συστήματος πάνω στο *SIM*.

Με την χρήση του  $\Pi$  παρατηρούμε ότι ο ρυθμός μεταβολής των μεταβλητών  $C$  και  $CI$  πάνω στο *SIM* θα είναι συνάρτηση των αντιδράσεων που το  $\Pi$  έδειξε ως σημαντικές.

$$\begin{aligned} \frac{[dC]}{dt} &\approx f_1(+r_1, -r_2 + r_3, -r_4, +r_5) \\ \frac{[dCI]}{dt} &\approx f_2(+r_1, -r_2 + r_3, -r_4, +r_5) \end{aligned} \quad (4.11)$$

## II για τις μεταβλητές $CH$ και $CHI$



Σχήμα 4.16: CSP Importance Index ( $II$ ) για τις μεταβλητές  $y_3 = CH$ ,  $\Pi_3$  (αριστερά) και  $y_4 = CHI$ ,  $\Pi_4$  (δεξιά).

Οι δύο γραφικές παραστάσεις στο Σχ. 4.16 είναι ακριβώς ίδιες ( $\Pi_3 \equiv \Pi_4$ ), άρα η εξέλιξη των μεταβλητών  $y_3 = CH$  και  $y_4 = CHI$  πάνω στο *SIM* γίνεται λόγω ίδιων αντιδράσεων. Αυτό οφείλεται στην αλγεβρική σχέση αναλογίας μεταξύ των γρήγορων μεταβλητών:  $CHI = k \cdot CH$  (Εξ.(4.4)) και διαφορίζοντας αυτήν την σχέση, θα λάβουμε την σχέση :

$$\frac{d[CHI]}{dt} = k \cdot \frac{d[CH]}{dt} \quad (4.12)$$

Αντικαθιστώντας τις αντιδράσεις από τις διαφορικές εξισώσεις του πλήρους συστήματος (Εξ.(4.1)), θα προκύψουν οι διαφορικές σχέσεις :

$$\begin{aligned} \frac{d[CH]}{dt} &= r_4 + r_6 - r_7 - r_8 + r_9 \\ \frac{d[CHI]}{dt} &= r_8 - r_9 + r_{10} - r_{11} \end{aligned} \quad (4.13)$$

Με στόχο την απαλοιφή των γρήγορων αντιδράσεων  $r_8, r_9$  από την Εξ.(4.13), γίνεται αντικατάσταση της Εξ.(4.13) στην Εξ.(4.12) και ύστερα γίνεται επίλυση ως προς τον όρο  $r_8 - r_9$ .

$$(r_8 - r_9 + r_{10} - r_{11}) = k \cdot (r_4 + r_6 - r_7 - r_8 + r_9) \quad \Leftrightarrow$$

$$r_8 - r_9 = \frac{k}{1+k} \cdot (r_4 + r_6 - r_7) - \frac{1}{1+k} \cdot (r_{10} - r_{11})$$

Αντικαθιστώντας την τελευταία σχέση στην Εξ.(4.13), θα πάρουμε τις διαφορικές εξισώσεις:

$$\begin{aligned} \frac{d[CH]}{dt} &= r_4 + r_6 - r_7 - \left[ \frac{k}{1+k} \cdot (r_4 + r_6 - r_7) - \frac{1}{1+k} \cdot (r_{10} - r_{11}) \right] \\ \frac{d[CHI]}{dt} &= \frac{k}{1+k} \cdot (r_4 + r_6 - r_7) - \frac{1}{1+k} \cdot (r_{10} - r_{11}) + r_{10} - r_{11} \\ &\Leftrightarrow \\ \frac{d[CH]}{dt} &= \left(1 - \frac{k}{1+k}\right) \cdot (r_4 + r_6 - r_7) + \frac{1}{1+k} \cdot (r_{10} - r_{11}) \\ \frac{d[CHI]}{dt} &= \frac{k}{1+k} \cdot (r_4 + r_6 - r_7) + \left(1 - \frac{1}{1+k}\right) \cdot (r_{10} - r_{11}) \end{aligned}$$

Μετά από πράξεις, λαμβάνουμε αργό σύστημα ΣΔΕ (Εξ.(4.14)), ελεύθερο από τις γρήγορες αντιδράσεις  $r_8$  και  $r_9$ .

$$\begin{aligned} \frac{d[CH]}{dt} &= \frac{1}{1+k} \cdot (r_4 + r_6 - r_7 + r_{10} - r_{11}) \\ \frac{d[CHI]}{dt} &= \frac{k}{1+k} \cdot (r_4 + r_6 - r_7 + r_{10} - r_{11}) \end{aligned} \tag{4.14}$$

Στην Εξ.(4.14) φαίνονται οι αντιδράσεις που συμμετέχουν στην μεταβολή των  $CH$ ,  $CHI$  πάνω στο  $SIM$ . Από τις τιμές του  $II$  (Σχ. 4.16), Πίν. 4.9), γίνεται κατανοητό ποιές από αυτές τις αντιδράσεις είναι οι πιο σημαντικές για την εξέλιξη αυτών των μεταβλητών.

Πίνακας 4.9: Τιμές των  $\Pi_3$  και  $\Pi_4$  για την χρονική στιγμή  $t = 2 \text{ days}$ . Οι τιμές στον με πρόσημο  $+/-$ , δηλώνουν την τάση των σχετικών αντιδράσεων να αυξήσουν/μειώσουν την συγκέντρωση των αντίστοιχων μεταβλητών.

		<b>t = 2(days)</b>
<b>Αντιδράσεις</b>	<b>Σημασία</b>	<b><math>\Pi_3 \equiv \Pi_4</math></b>
$r_4 = k_5 \cdot C \cdot H$	$C \rightarrow CH$	<b>+0.451</b>
$r_6 = k_1 \cdot CH$	$CH \rightarrow CH$	+0.051
$r_7 = k_4 \cdot CH$	$CH \rightarrow death$	<b>-0.337</b>
$r_8 = \frac{k_2 \cdot CH \cdot I}{k_8 + I}$	$CH \rightarrow CHI$	-0.048
$r_9 = k_3 \cdot CHI$	$CHI \rightarrow CH$	+0.047
$r_{11} = k_4 \cdot CHI$	$CHI \rightarrow death$	-0.055

Στον Πιν. 4.9 οι μεγαλύτερες κατά απόλυτο τιμές είναι :

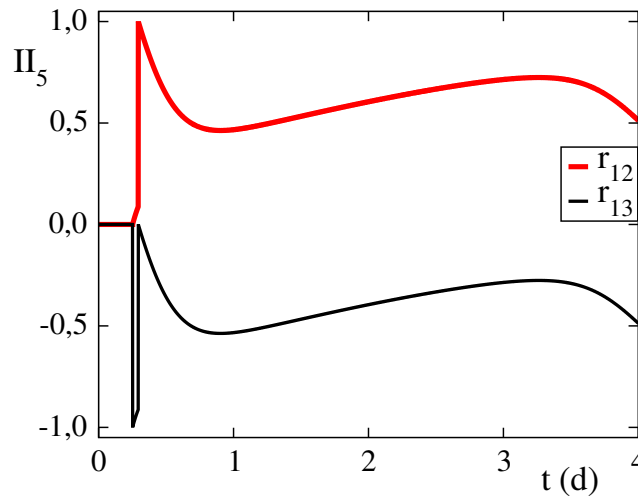
\*  $II_4^3 = II_4^4 \approx +0.451$ , η οποία δηλώνει ότι η αντίδραση  $r_4$  είναι η σημαντικότερη, με το θετικό πρόσημο να σηματοδοτεί την τάση της αντίδρασης να αυξήσει την συγκέντρωση των μεταβλητών  $CH$ ,  $CHI$ .

\*  $II_7^3 = II_7^4 \approx -0.337$ , η οποία δηλώνει ότι η αντίδραση  $r_7$  έχει επίσης μεγάλο βαθμό σημαντικότητας για τη εξέλιξη των μεταβλητών  $CH$ ,  $CHI$ . Αρνητικό πρόσημο σηματοδοτεί την τάση της αντίδρασης να μειώσει την συγκέντρωση των  $CH$ ,  $CHI$ .

Οι αντιδράσεις  $r_6$  και  $r_{11}$  συμμετέχουν σε μικρότερο βαθμό, ενώ η αντίδραση  $r_{10}$  παρόλο που εμφανίζεται στην Εξ.(4.14), φαίνεται να έχει αμελητέα τιμή στο  $II$ . Οι αντιδράσεις  $r_8$  και  $r_9$  ως γρήγορες παίζουν ένα μικρό ρόλο στην αργή εξέλιξη της λύσης του αργού συστήματος (Πιν. 4.9). Ο ρυθμός μεταβολής των μεταβλητών  $CH$  και  $CHI$  πάνω στο  $SIM$ , θα δίνεται ως συνάρτηση των σημαντικών αντιδράσεων σύμφωνα με το  $II$ :

$$\begin{aligned} \frac{[dCH]}{dt} &\approx f_3(+r_4, +r_6, -r_7, -r_8 + r_9, -r_{11}) \\ \frac{[dCHI]}{dt} &\approx f_4(+r_4, +r_6, -r_7, -r_8 + r_9, -r_{11}) \end{aligned} \quad (4.15)$$

$II$  για την μεταβλητή  $H$



Σχήμα 4.17: CSP Importance Index για την μεταβλητή  $y_5 = H$ ,  $II_5$ .

Στο Σχ. 4.17 παρουσιάζεται η χρονική εξέλιξη των αντιδράσεων  $r_{12}$ ,  $r_{13}$ . Αυτές είναι οι αντιδράσεις με την μεγαλύτερη συμβολή στην εξέλιξη της μεταβλητής  $y_5 = H$  πάνω στο  $SIM$ . Εδώ μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι, η αντίδραση  $r_{12}$  που είναι ο ρυθμός έκκρισης του ιού  $HIV_1$  από τα μολυσμένα κύτταρα  $CH$ , είναι αυτή που επηρεάζει περισσότερο την εξέλιξη της  $H$  απ'ότι η αντίδραση  $r_{13}$  που είναι ο ρυθμός θανάτου του ιού. Αυτό συμβαίνει διότι η τιμή  $II_{12}^5$  είναι μεγαλύτερη κατά απόλυτη τιμή από την  $II_{13}^5$  (Πίν. 4.14). Επομένως εδώ υπερτερεί η δημιουργία του ιού από τον θάνατό του. Αυτός είναι ένας πιθανός λόγος που δεν εξαλείφεται ο ιός από τον μολυσμένο ιστό.



Πίνακας 4.10: Τιμές του  $\Pi_5$  για την χρονική στιγμή  $t = 2 \text{ days}$ .

		$t = 2(\text{days})$
Αντιδράσεις	Σημασία	$\Pi_5$
$r_{12} = k_6 \cdot CH$	$CH \rightarrow H$	+0.605
$r_{13} = k_7 \cdot H$	$H \rightarrow death$	-0.395

Ο ρυθμός μεταβολής της μεταβλητής  $H$  πάνω στο  $SIM$  θα δίνεται από μία συνάρτηση των σημαντικών αντιδράσεων. Η συνάρτηση θα παραμείνει η ίδια με αυτήν που περιγράφει τον ρυθμό μεταβολής της μεταβλητής  $H$  στο αρχικό-πλήρες μοντέλο γιατί οι δύο αντιδράσεις  $r_{12}$ ,  $r_{13}$  δεν σχετίζονται με την γρήγορη δυναμική του συστήματος, δηλαδή :

$$\frac{[dH]}{dt} = \mathbf{r}_{12} - \mathbf{r}_{13} \quad (4.16)$$

Δεν έγινε η μελέτη του *CSP Importance Index* για την μεταβλητή  $y_6 = I$  γιατί η ιντερφερόνη παραμένει σε σταθερή συγκέντρωση στον ιστό με τιμή  $I = 20(\text{ng/mL})$  και επομένως δεν μπορεί να υπάρχει κάποια αντίδραση που να επηρεάζει την μεταβολή της και για το λόγο αυτό το διάνυσμα  $\Pi_6^{(rm)}$  είναι μηδενικό διάνυσμα.

$$\Pi_6^{(rm)} = [II_{1(rm)}^6 = 0 \quad \dots \quad II_{14(rm)}^6 = 0]$$

#### 4.3.5 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των CSP διαγνωστικών

Μετά την ανάλυση με την μέθοδο *CSP*, βρέθηκαν οι δύο αλγεβρικές σχέσεις (Εξ.(4.6)), (Εξ.(4.4)) που ορίζουν το  $SIM$ . Παρόλο που η μελέτη έγινε για  $M = 2$ , δηλαδή δύο γρήγορες χρονοκλίμακες, στο συγκεκριμένο μοντέλο η μεταβλητή ( $I$ ) έχει μηδενικό ρυθμό μεταβολής, επομένως η σχέση  $I = I_0$  ( $I_0 = 20$ ) θα είναι η τρίτη αλγεβρική σχέση που ορίζει το  $SIM$ . Έτσι το  $SIM$  είναι τριών διαστάσεων, και δίνεται από την Εξ.(4.17).

$$SIM \left\{ \begin{array}{l} CI = k \cdot C \\ CHI = k \cdot CH \\ I = 20 \end{array} \right. \quad (4.17)$$

Με τη βοήθεια του  $\Pi$  για το απλοποιημένο μοντέλο, βρέθηκαν οι σημαντικές αντιδράσεις για όλες τις μεταβλητές πάνω στο  $SIM$ , έτσι το αργό σύστημα περιγράφεται από ένα σύστημα ΣΔΕ (Εξ.(4.11), Εξ.(4.15), Εξ.(4.16)).

Πίνακας 4.11: Αποτελέσματα που βρέθηκαν από την *CSP* ανάλυση.

<b>t = 2(days)</b>				
<b>PO<sup>1</sup></b>	<b>r<sub>k</sub></b>	<b>TPI<sub>1</sub></b>	<b>API<sub>1</sub></b>	<b>r<sub>8</sub> = r<sub>9</sub></b>
<i>CH</i> (0.146)	$r_8 = \frac{k_2 \cdot CH \cdot I}{k_8 + I}$	$r_8(-0.143)$	$r_8(+0.489)$	$CHI = \frac{k_2 \cdot I}{k_3 \cdot (k_8 + I)} \cdot CH$
<i>CHI</i> (0.853)	$r_9 = k_3 \cdot CHI$	$r_9(-0.835)$	$r_9(-0.477)$	
<b>PO<sup>2</sup></b>	<b>r<sub>k</sub></b>	<b>TPI<sub>2</sub></b>	<b>API<sub>2</sub></b>	<b>r<sub>2</sub> = r<sub>3</sub></b>
<i>C</i> (0.146)	$r_3 = \frac{k_2 \cdot C \cdot I}{k_8 + I}$	$r_3(-0.146)$	$r_3(+0.499)$	$CI = \frac{k_2 \cdot I}{k_3 \cdot (k_8 + I)} \cdot C$
<i>CI</i> (0.854)	$r_2 = k_3 \cdot CI$	$r_2(-0.851)$	$r_2(-0.499)$	

<b>Π<sub>1</sub> ≡ Π<sub>2</sub></b>	$r_1(+0.634)$	$r_2(-0.109)$	$r_3(+0.109)$
	$r_4(-0.039)$	$r_5(+0.109)$	
<b>Π<sub>3</sub> ≡ Π<sub>4</sub></b>	$r_4(+0.451)$	$r_6(+0.051)$	$r_7(-0.337)$
	$r_8(-0.048)$	$r_9(+0.047)$	$r_{11}(-0.055)$
<b>Π<sub>3</sub></b>	$r_{12}(+0.605)$	$r_{13}(-0.395)$	

$$\text{Slow system} \left\{ \begin{array}{l} \frac{[dC]}{dt} \approx f_1(+\mathbf{r}_1, -r_2 + r_3, -r_4, +r_5) \\ \frac{[dCI]}{dt} \approx f_2(+\mathbf{r}_1, -r_2 + r_3, -r_4, +r_5) \\ \frac{[dCH]}{dt} \approx f_3(+\mathbf{r}_4, +r_6, -\mathbf{r}_7, -r_8 + r_9, -r_{11}) \\ \frac{[dCHI]}{dt} \approx f_4(+\mathbf{r}_4, +r_6, -\mathbf{r}_7, -r_8 + r_9, -r_{11}) \\ \frac{[dH]}{dt} = \mathbf{r}_{12} - \mathbf{r}_{13} \end{array} \right. \quad (4.18)$$

Η Εξ.(4.17) που περιγράφει το τρισδιάστατο *SIM* και η Εξ.(4.18) που περιγράφει το αργό σύστημα, αποτελούν το απλοποιημένο μοντέλο του πλήρους συστήματος της Εξ(2.1).

#### 4.3.6 Σημαντικές αντιδράσεις αρχικού και απλοποιημένου μοντέλου

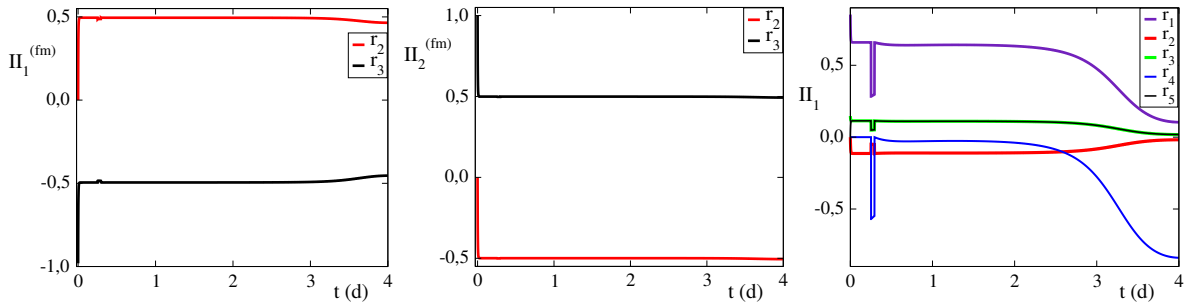
Στην παράγραφο αυτήν θα παραστούν τα αποτελέσματα από το *Importance Index* ( $II$ ) για το αρχικό-πλήρες μοντέλο ( $II_{fm}$ ) και θα συγκριθούν με αυτά του *Importance Index* ( $II$ ) απλοποιημένου μοντέλου ( $II_{rm}$ ), τα οποία βρέθηκαν στην Παρ. 4.3.4.

$II$  για τις μεταβλητές  $y_1 = C$  και  $y_2 = CI$

Οι μεταβλητές αυτές έχουν αρχικές διαφορικές εξισώσεις (Εξ.(4.1)):

$$\begin{aligned}\frac{d[C]}{dt} &= r_1 + r_2 - r_3 - r_4 \\ \frac{d[CI]}{dt} &= -r_2 + r_3 + r_5\end{aligned}$$

Από τις αρχικές αυτές εξισώσεις φαίνονται οι αντιδράσεις που επηρεάζουν την εξέλιξη της λύσης της  $C$  ( $r_1, r_2, r_3, r_4$ ) και αυτές που επηρεάζουν την εξέλιξη της λύσης της  $CI$  ( $r_2, r_3, r_5$ ). Με την εφαρμογή του  $II_{fm}$  μπορεί να γίνει κατανοητό ποιές από αυτές τις αντιδράσεις είναι περισσότερο σημαντικές για τον ρυθμό μεταβολής των  $C$  και  $CI$ , στην περίπτωση που μελετάμε το σύστημα ως πλήρες και όχι αναλυμένο σε γρήγορη και αργή συνιστώσα.



Σχήμα 4.18: Στο πρώτη γραφική παράσταση (αριστερά), παριστάνεται το  $II_{fm}$  για την μεταβλητή  $y_1 = C$  ( $\Pi_1^{(fm)}$ ). Στην δεύτερη γραφική παράσταση (κέντρο), παριστάνεται το  $II_{fm}$  για την μεταβλητή  $y_2 = CI$  ( $\Pi_2^{(fm)}$ ). Στην τρίτη γραφική παράσταση (δεξιά), παριστάνεται το  $II_{rm}$  για τις μεταβλητές  $y_1$  και  $y_2$  μαζί ( $\Pi_1 \equiv \Pi_2$ ).

Από τα αποτελέσματα των  $\Pi_1^{(fm)}$  και  $\Pi_2^{(fm)}$  γίνεται αντιληπτό ότι οι αντιδράσεις που επηρεάζουν κατά μεγαλύτερο βαθμό την εξέλιξη των μεταβλητών  $C$  και  $CI$  στο πλήρες σύστημα, είναι οι  $r_2, r_3$  ενώ οι αντιδράσεις  $r_1, r_4$  και  $r_5$  παρόλο που εμφανίζονται στις αρχικές διαφορικές εξισώσεις, φαίνεται να έχουν αμελητέα συμβολή. Στην ουσία εδώ, το  $II_{fm}$  υποδεικνύει τις γρήγορες αντιδράσεις που είχαν βρεθεί από το  $TPI_2$  (Σχ. 4.12). Επιπλέον, από τα πρόσημα στις τιμές των  $II_k^n$  ( $fm$ ), φαίνεται πως η αντίδραση  $r_2$  τείνει να αυξήσει την συγκέντρωση της  $C$  και να μειώσει την συγκέντρωση της  $CI$ , ενώ η αντίδραση  $r_3$  τείνει να κάνει ακριβώς το αντίθετο, δηλαδή να μειώσει την συγκέντρωση της  $C$  και να αυξήσει την συγκέντρωση της  $CI$  (Σχ. 4.14, Πίν. 4.12).

Όσον αφορά την αργή δυναμική του συστήματος, από τα αποτελέσματα των  $\Pi_1 \equiv \Pi_2$  βλέπουμε ποιές είναι οι αντιδράσεις που επηρεάζουν τις ίδιες μεταβλητές ( $C, CI$ ) πάνω στο  $SIM$  (Παρ. 3.5.4). Η αντίδραση  $r_1$  παρατηρείται να είναι η πιο σημαντική, ενώ τα αποτελέσματα για τις γρήγορες αντιδράσεις  $r_2, r_3$  είναι σχεδόν αμελητέα.

Πίνακας 4.12: Τιμές από τα αποτελέσματα των  $\Pi_1^{(fm)}$ ,  $\Pi_2^{(fm)}$  και  $\Pi_1 \equiv \Pi_2$  για τις μεταβλητές  $y_1$  και  $y_2$ , την χρονική στιγμή  $t = 2 \text{ days}$ .

Αντιδράσεις	Σημασία	$t = 2(\text{days})$		
		$\Pi_1^{(fm)}$	$\Pi_2^{(fm)}$	$\Pi_1 \equiv \Pi_2$
$r_1 = k_1 \cdot C$	$C \rightarrow C$	-	-	+0.634
$r_2 = k_3 \cdot CI$	$CI \rightarrow C$	+0.495	-0.499	-0.109
$r_3 = \frac{k_2 \cdot C \cdot I}{k_8 + I}$	$C \rightarrow CI$	-0.495	+0.499	+0.109
$r_4 = k_5 \cdot C \cdot H$	$C \rightarrow CH$	-	-	-0.039
$r_5 = k_1 \cdot CI$	$CI \rightarrow CI$	-	-	+0.109

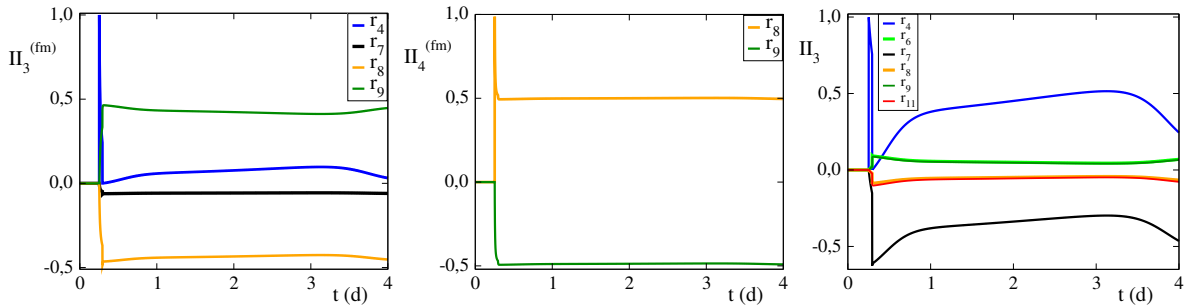
II για τις μεταβλητές  $y_3 = CH$  και  $y_4 = CHI$

Οι μεταβλητές αυτές έχουν αρχικές διαφορικές εξισώσεις (Εξ.(4.1)) :

$$\frac{d[CH]}{dt} = r_4 + r_6 - r_7 - r_8 + r_9$$

$$\frac{d[CHI]}{dt} = r_8 - r_9 + r_{10} - r_{11}$$

Σύμφωνα με το αρχικό σύστημα, οι αντιδράσεις που επηρεάζουν την εξέλιξη της λύσης της  $CH$  είναι οι :  $r_4, r_6, r_7, r_8$  και η  $r_9$  και αυτές που επηρεάζουν την εξέλιξη της λύσης της  $CHI$  είναι :  $r_8, r_9, r_{10}$  και η  $r_{11}$ . Θα γίνει εφαρμογή του διαγνωστικού εργαλείου  $II_{fm}$ , για να κατανοήσουμε ποιές από αυτές τις αντιδράσεις είναι πιο σημαντικές για τον ρυθμό μεταβολής των  $CH, CHI$  στο αρχικό σύστημα, το οποίο δεν έχει αναλυθεί σε γρήγορη και αργή συνιστώσα και ύστερα τα αποτελέσματα αυτά θα συγκριθούν με εκείνα του  $II_{rm}$  για τις ίδιες μεταβλητές.



Σχήμα 4.19: Στο πρώτη γραφική παράσταση (αριστερά), παριστάνεται το  $II_{fm}$  για την μεταβλητή  $y_3 = CH$  ( $\Pi_3^{(fm)}$ ). Στην δεύτερη γραφική παράσταση (κέντρο), παριστάνεται το  $II_{fm}$  για την μεταβλητή  $y_4 = CHI$  ( $\Pi_4^{(fm)}$ ). Στην τρίτη γραφική παράσταση (δεξιά), παριστάνεται το  $II_{rm}$  για τις μεταβλητές  $y_3$  και  $y_4$  μαζί ( $\Pi_3 \equiv \Pi_4$ ).

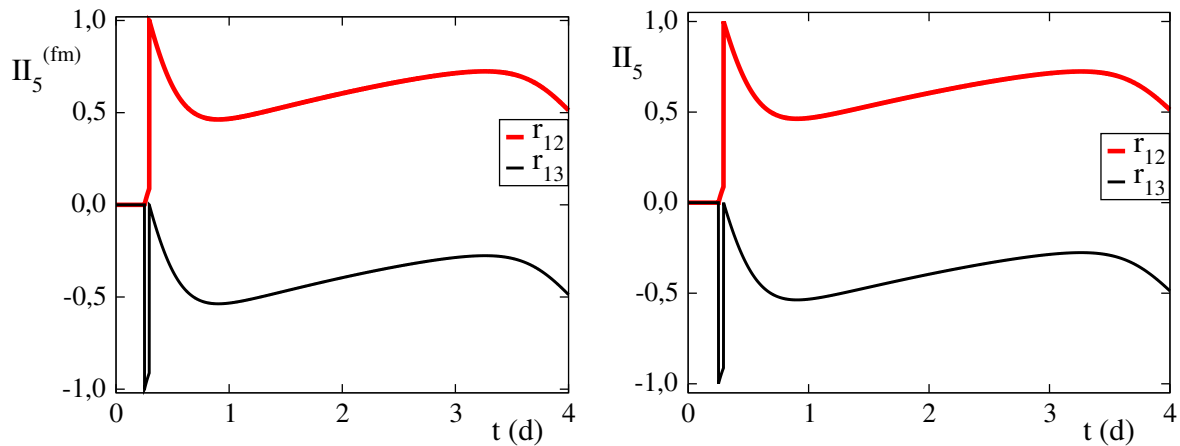
Πίνακας 4.13: Τιμές από τα αποτελέσματα των  $\Pi_3^{(fm)}$ ,  $\Pi_4^{(fm)}$  και  $\Pi_3 \equiv \Pi_4$  για τις μεταβλητές  $y_3$  και  $y_4$ , την χρονική στιγμή  $t = 2(days)$ .

Αντιδράσεις	Σημασία	t = 2(days)		
		$\Pi_3^{(fm)}$	$\Pi_4^{(fm)}$	$\Pi_3 \equiv \Pi_4$
$r_4 = k_5 \cdot C \cdot H$	$C \rightarrow CH$	+0.077	-	<b>+0.451</b>
$r_6 = k_1 \cdot CH$	$CH \rightarrow CH$	-	-	+0.051
$r_7 = k_4 \cdot CH$	$CH \rightarrow death$	-0.057	-	<b>-0.337</b>
$r_8 = \frac{k_2 \cdot CH \cdot I}{k_8 + I}$	$CH \rightarrow CHI$	<b>-0.434</b>	<b>+0.500</b>	-0.048
$r_9 = k_3 \cdot CHI$	$CHI \rightarrow CH$	<b>+0.423</b>	<b>-0.487</b>	+0.047
$r_{11} = k_4 \cdot CHI$	$CHI \rightarrow death$	-	-	-0.055

Από τα αποτελέσματα των  $\Pi_3^{(fm)}$  και  $\Pi_4^{(fm)}$  για το αρχικό σύστημα, φαίνεται πως οι πιο σημαντικές αντιδράσεις για την εξέλιξη των μεταβλητών  $CH$  και  $CHI$  είναι η  $r_8$  και η  $r_9$ , οι οποίες βρέθηκαν να είναι οι γρήγορες αντιδράσεις από το  $TPI_1$ . Επίσης, οι αντιδράσεις  $r_4$  και  $r_7$  φαίνεται να έχουν ένα μικρό ρόλο σημαντικότητας για την εξέλιξη της μεταβλητής  $CH$ . Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με εκείνα του  $II_{rm}$ , το οποίο υποδεικνύει τις αντιδράσεις  $r_4$  και  $r_7$  να είναι οι πιο σημαντικές για την εξέλιξη των μεταβλητών πάνω στο  $SIM$  (Πίν. 4.13).

## II για την μεταβλητή $y_5 = H$

Η μεταβλητή αυτή έχει διαφορική εξίσωση στο αρχικό πλήρες σύστημα:  $\frac{d[H]}{dt} = r_{12} - r_{13}$



Σχήμα 4.20: Αριστερά παριστάνεται το  $II$  του πλήρους μοντέλου για την μεταβλητή  $y_5$  και δεξιά παριστάνεται το  $II$  του απλοποιημένου μοντέλου για την μεταβλητή  $y_5$ .

Πίνακας 4.14: Τιμές των  $\Pi_5^{(fm)}$ ,  $\Pi_5$  για την μεταβλητή  $y_5$ , την χρονική στιγμή  $t = 2 \text{ days}$ .

		$t = 2(\text{days})$	
Αντιδράσεις	Σημασία	$\Pi_5^{(fm)}$	$\Pi_5$
$r_{12} = k_6 \cdot CH$	$CH \rightarrow H$	+0.605	+0.605
$r_{13} = k_7 \cdot H$	$H \rightarrow \text{death}$	-0.395	-0.395

Από τον Πίν. 4.14 συμπεραίνεται ότι, στο αρχικό σύστημα, οι αντιδράσεις που συμβάλλουν σημαντικά στην εξέλιξη της μεταβλητής  $y_5 = H$  είναι η  $r_{12}$  και η  $r_{13}$ , με την  $r_{12}$  να τείνει να αυξήσει την συγκέντρωση της  $H$  ενώ η  $r_{13}$  να τείνει να την μειώσει. Ακριβώς την ίδια συμπεριφορά των αντιδράσεων προμηνύει το  $II_{rm}$  (Σχ. 4.20, Πίν. 4.14). Δεν υπάρχει διαφορά στα αποτελέσματα των  $II_{fm}$  και  $II_{rm}$ . Όσο στο αρχικό μοντέλο, τόσο και στο απλοποιημένο μοντέλο οι μόνες αντιδράσεις που είναι σημαντικές για την μεταβλητή  $H$  είναι η  $r_{12}$  και  $r_{13}$ . Είναι δύο αντιδράσεις που δεν έχουν να κάνουν με την γρήγορη δυναμική του συστήματος, αλλά με την αργή.

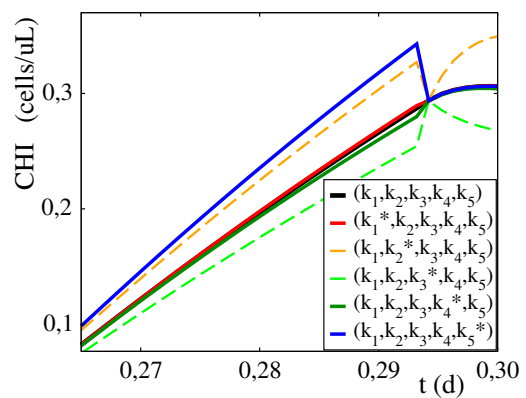
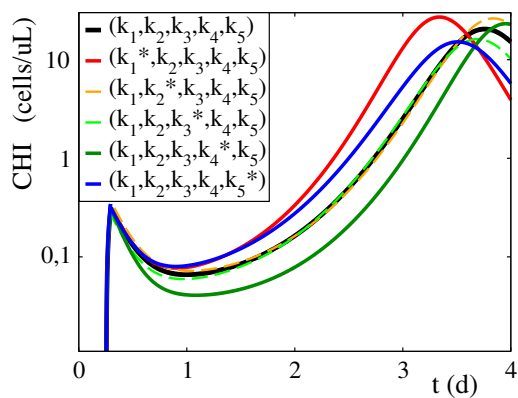
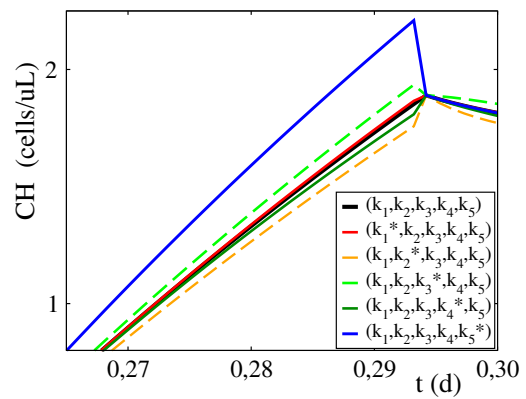
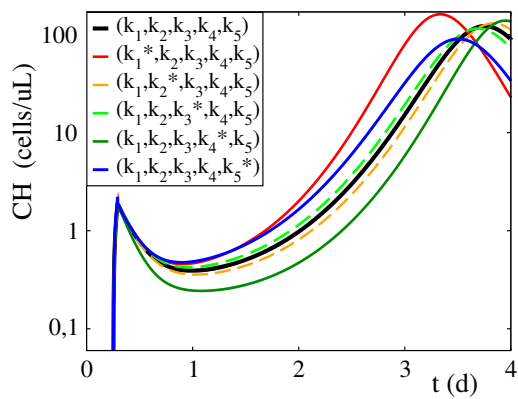
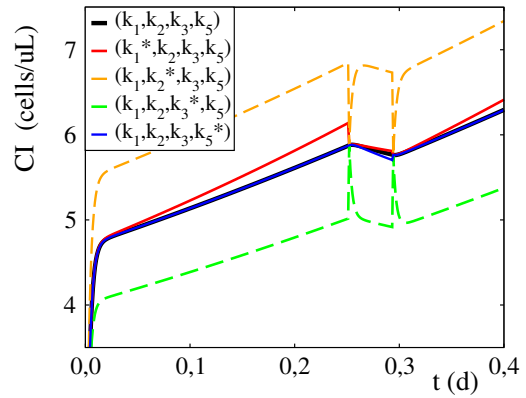
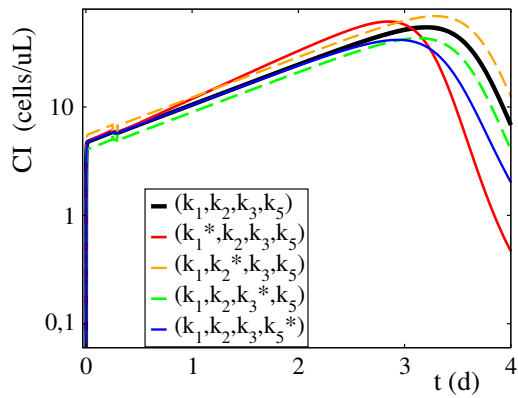
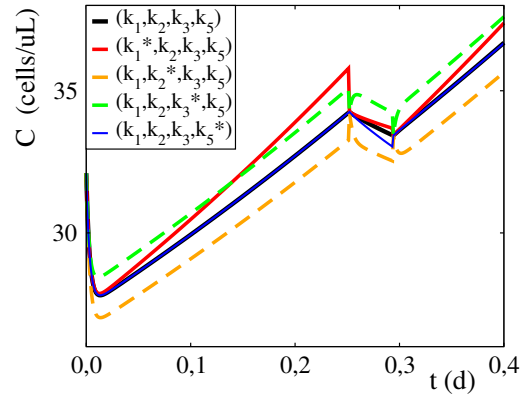
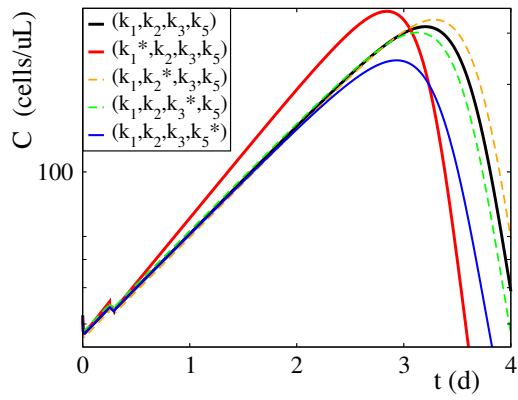
#### 4.3.7 Η επίδραση των κινητικών παραμέτρων $k_i$

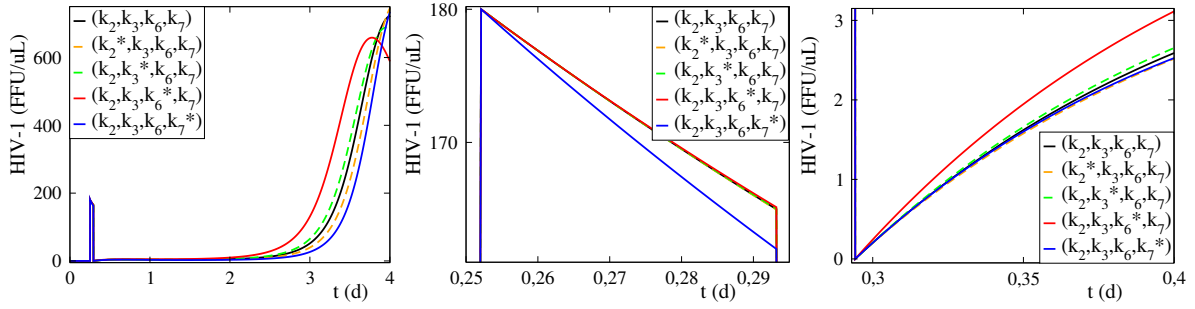
Η κάθε αντίδραση  $r_k$  ( $k = 1, 2, \dots, 14$ ) επηρεάζει σε ένα συγκεκριμένο βαθμό την εξέλιξη των μεταβλητών  $y_n$  ( $n = 1, 2, \dots, 6$ ) και μπορεί να μελετηθεί αλλάζοντας την τιμή της αντίστοιχης παραμέτρου  $k_i$  που υπάρχει στην συνάρτηση των αντιδράσεων.

- \* Για τις μεταβλητές  $C$  και  $CI$ , το  $II_{rm}$  έδειξε ότι οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν στην εξέλιξή τους είναι οι  $r_1(k_1)$ ,  $r_2(k_3)$ ,  $r_3(k_2)$ ,  $r_4(k_5)$ ,  $r_5(k_1)$  (Πίν. 4.12). Επομένως, οι παράμετροι που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για μελέτη, στην περίπτωση αυτή, είναι οι  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $k_5$ .
- \* Για τις μεταβλητές  $CH$  και  $CHI$ , το  $II_{rm}$  έδειξε ότι οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν στην εξέλιξή τους είναι οι  $r_4(k_5)$ ,  $r_6(k_1)$ ,  $r_7(k_4)$ ,  $r_8(k_2)$ ,  $r_9(k_3)$ ,  $r_{11}(k_4)$  (Πίν. 4.13). Επομένως, οι παράμετροι που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για μελέτη, στην περίπτωση αυτή, είναι οι  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $k_4$ ,  $k_5$ .
- \* Για την μεταβλητή  $H$ , το  $II_{rm}$  έδειξε ότι οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν στην εξέλιξή της είναι οι  $r_{12}$  και  $r_{13}$  (Πίν. 4.14). Επομένως, οι παράμετροι που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για μελέτη, στην περίπτωση αυτή, είναι οι  $k_6$  και  $k_7$ .

Στα παρακάτω σχήματα δίνεται η λύση του συστήματος για αυξημένη τιμή (κατά 20%) των παραμέτρων που μας ενδιαφέρουν σε κάθε περίπτωση. Στα σχήματα αυτά είναι εύκολο να παρατηρηθεί ποιές από τις παραμέτρους επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την μεταβολή κάθε μεταβλητής. Στον Πίν. 4.15 αναγράφονται οι επί τοις εκατό αύξηση ή μείωση της συγκέντρωσης κάθε μεταβλητής, όταν αυξάνεται κατά 20% η παράμετρος  $k_i$ . Έστω ότι  $k_i^*$  είναι η  $k_i$  παράμετρος αυξημένη κατά 20%, δηλαδή :

$$k_i^* = k_i + 0,2 \cdot k_i$$





Σχήμα 4.21: Στις γραφικές παραστάσεις αυτού του σχήματος απεικονίζεται η εξέλιξη της συγκέντρωσης κάθε μεταβλητής  $y_n$  ( $n = 1, 2, \dots, 5$ ), για αυξημένες τιμές των κινητικών παραμέτρων  $k_i$  ( $i = 1, 2, \dots, 9$ ), όπου  $k_i^* = 1, 2 \cdot k_i$ . Στα σχήματα που απεικονίζουν την λύση των μεταβλητών  $C$ ,  $CI$ ,  $CH$  και  $CHI$ , ο άξονας  $y$  είναι σε λογαριθμική κλίμακα. Επίσης τα σχήματα που βρίσκονται αριστερά απεικονίζουν την εξέλιξή τους στο χρονικό διάστημα  $t = [1 - 4]$  days και τα σχήματα που βρίσκονται δεξιά απεικονίζουν την εξέλιξή τους στο χρονικό διάστημα στο οποίο δημιουργείται το  $SIM$  (είναι το χρονικό διάστημα που τα γρήγορα εύρη  $f^1$ ,  $f^2$  αρχίζουν να λαμβάνουν μικρότερες τιμές μετά από δεύτερη  $B^r$ -βελτίωση, (βλ. Σχ. 4.9). Τα τρία τελευταία σχήματα απεικονίζουν την εξέλιξη της συγκέντρωσης του ιού ( $H$ ), όπου στο αριστερό σχήμα απεικονίζεται η εξέλιξη αυτή στο χρονικό διάστημα  $t = [1 - 4]$  days, στο κεντρικό σχήμα απεικονίζεται η εξέλιξη αυτή στο χρονικό διάστημα  $t = [0.25 - 0.29]$  days (μόλυνση) και δεξί σχήμα απεικονίζεται η εξέλιξη αυτή για μικρό χρονικό διάστημα που ακολουθεί μετά την αφαίρεση του ιού από το σύστημα ( $t > 0.29$  days).

Πίνακας 4.15: Παρουσιάζεται η επί τοις εκατό αύξηση ( $\uparrow$ ) / μείωση ( $\downarrow$ ) της συγκέντρωσης κάθε μεταβλητής, στην περίπτωση που αυξάνεται η παράμετρος  $k_i$  κατά 20%.

Χρονικό διάστημα (days)	$k_i$ $\uparrow$ (20%)	C	CI	CH	CHI	H
[0 - 0.25]	$k_2$ $k_3$	$\downarrow$ (3, 4%) $\uparrow$ (3, 1%)	$\uparrow$ (17.2%) $\downarrow$ (14.5%)			
[0.25 - 0.29]	$k_2$ $k_3$ $k_5$ $k_7$	$\downarrow$ (2.4%) $\uparrow$ (2.4%)	$\uparrow$ (17.2%) $\downarrow$ (15.5%)	$\downarrow$ (5.1%) $\uparrow$ (4.0%) $\uparrow$ (19.5%)	$\uparrow$ (13.9%) $\downarrow$ (10.8%) $\uparrow$ (19.3%)	$\downarrow$ (1.5%)
[0.29 - 0.5]	$k_2$ $k_3$ $k_4$ $k_6$ $k_7$	$\downarrow$ (2.8%) $\uparrow$ (2.8%)	$\uparrow$ (17.3%) $\downarrow$ (14.7%)	$\downarrow$ (3.2%) $\uparrow$ (3.0%) $\downarrow$ (16.0%)	$\uparrow$ (19.0%) $\downarrow$ (14.3%) $\downarrow$ (7.6%)	$\downarrow$ (2.9%) $\uparrow$ (2.9%) $\uparrow$ (20.9%) $\downarrow$ (4.1%)
[0.5 - 3]	$k_2$ $k_3$ $k_4$ $k_5$ $k_6$ $k_7$	$\downarrow$ (2.6%) $\uparrow$ (2.2%)	$\uparrow$ (17.4%) $\downarrow$ (15.1%) $\downarrow$ (2.9%)	$\downarrow$ (22.3%) $\uparrow$ (23.2%) $\downarrow$ (59.2%) $\uparrow$ (103%)	$\downarrow$ (58.8%) $\uparrow$ 100%	$\downarrow$ (20.2%) $\uparrow$ (19.4%) $\uparrow$ (120%) $\downarrow$ (44.9%)



Στον Πίν. 4.15, τα αποτελέσματα για την παράμετρο  $k_1$  παραλείπονται γιατί η παράμετρος αυτή εκφράζει τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των  $CD4 T$  κυττάρων και είναι ίδιος για όλες τις μεταβλητές ( $C, CI, CH, CHI$ ), επομένως η αλλαγή της τιμής της παραμέτρου αυτής έχει ως συνέπεια την ίδια μεταβολή για όλες τις μεταβλητές που αντιπροσωπεύουν τα  $CD4 T$  κύτταρα, έτσι δεν παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην μελέτη όταν στόχος είναι να βρεθεί το κλειδί για την μέγιστη καταστολή του ιού. Επίσης δεν έγινε μελέτη για την παράμετρο  $k_8$ . Ενώ η  $k_8$  παίζει σημαντικό ρόλο στο μοντέλο, η τιμή της είναι πολύ μικρή και η αύξησή της δεν επιφέρει καμία αλλαγή στην συμπεριφορά της λύσης. Επίσης επειδή η παράμετρος  $k_9$  βρέθηκε από πειραματικά δεδομένα μηδενική, δεν έχει γίνει μελέτη για διαφορετική τιμή της.

Επειδή ένας από τους σκοπούς της εργασίας είναι να βρεθεί τρόπος ώστε να γίνει μέγιστη η καταστολή του ιού  $HIV_1$  από την  $IFN_a$ , η ανάλυση που κάνουμε μας δείχνει ένα τρόπο να ελέγξουμε το πώς κάθε παράμετρος  $k_i$  επηρεάζει την μεταβολή της συγκέντρωσης των  $CD4 T$  κυττάρων σε στάδιο πριν την μόλυνση, κατά την μόλυνση, καθώς και στο χρονικό διάστημα που έπεται. Αυτό αποτελεί κλειδί στο να βρεθεί τρόπος να γίνει άμεση και βέλτιστη η καταστολή του ιού, σε ένα μολυσμένο οργανισμό.

Καθώς εξελίσσεται ο χρόνος, η επιρροή της παραμέτρου  $k_i$  (κατά συνέπεια και της αντίδρασης  $r_k(k_i)$ ) στην μεταβολή της  $y_n$  αλλάζει. Αυτό συμβαίνει γιατί σε κάποια χρονικά διαστήματα το σύστημα χαρακτηρίζεται από γρήγορη δυναμική, ενώ σε κάποια άλλα από την αργή. Από την ανάλυση του μοντέλου με την  $CSP$  μέθοδο παρατηρήσαμε ότι :

- \* Το χρονικό διάστημα, στο οποίο δημιουργείται το  $SIM$ , χαρακτηρίζεται από γρήγορη δυναμική, άρα οι γρήγορες αντιδράσεις είναι αυτές που παίζουν σημαντικό ρόλο για την εξέλιξη της λύσης. Οι παράμετροι που βρίσκονται στις εξισώσεις αυτών των αντιδράσεων χαρακτηρίζονται από την ίδια συμπεριφορά.
- \* Το χρονικό διάστημα, στο οποίο η λύση εξελίσσεται σύμφωνα με το αργό μοντέλο, οι αντιδράσεις που παίζουν σημαντικό ρόλο είναι πλέον οι αργές και άρα οι παράμετροι που βρίσκονται στις εξισώσεις αυτών των αντιδράσεων θα παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της λύσης πάνω στο  $SIM$ .

## Δράση της $IFN_a$ σε 4 χαρακτηριστικά διαστήματα

Στον Πίν. 4.15 φαίνεται, σε ποιά χρονικά διαστήματα υπάρχει μεγαλύτερη καταστολή του ιού από την αύξηση(↑) / μείωση(↓) της κάθε παραμέτρου ( $k_i$ ).

$t=[0-0.25]$  (days)

Είναι το χρονικό διάστημα 6 ωρών, στο οποίο εισάγεται η ιντερφερόνη-άλφα στον ιστό καλλιέργειας, ώστε να δημιουργηθούν ανθεκτικά κύτταρα  $CI$ . Στο διάστημα αυτό δημιουργείται το  $SIM$  από την εξίσωση ισορροπίας  $f^2 \approx r_2(k_3) - r_3(k_2) \approx 0$ , άρα για την εξέλιξη της λύσης (μόνο των μεταβλητών  $C, CI$ ) είναι σημαντικές οι παράμετροι  $k_2, k_3$  γιατί σχετίζονται με την γρήγορη δυναμική του συστήματος. Η επιρροή της  $CI$  από τις παραμέτρους αυτές είναι πιο αισθητή απ'ότι η επιρροή της  $C$  γιατί η  $CI$  είναι πιο pointed μεταβλητή. Το χρονικό διάστημα αυτό είναι προ-μόλυνσης, επομένως ο στόχος εδώ θα μπορούσε να είναι να βρεθεί η κατάλληλη τιμή των παραμέτρων, ώστε να δημιουργηθεί μεγαλύτερο απόθεμα από ανθεκτικά κύτταρα  $CI$ . Αυτό είναι δυνατόν να γίνει γιατί είναι γνωστή η συμπεριφορά της λύσης όταν δίνεται διαφορετική τιμή στις παραμέτρους αυτές (βλ. Πίν. 4.15). Ο στόχος

μπορεί να επιτευχθεί αυξάνοντας και μειώνοντας κατάλληλα τις δεδομένες τιμές των  $k_2$ ,  $k_3$  αντίστοιχα.

$t=[0.25-0.29]$  (days)

Είναι το χρονικό διάστημα μίας ώρας, στο οποίο γίνεται μόλυνση των  $CD4 T$  κυττάρων από τον ιό  $HIV_1$  και δημιουργούνται κύτταρα  $CH$ ,  $CHI$ . Σε αυτό το διάστημα δημιουργείται  $SIM$  από εξισώσεις ισορροπίας  $f^1 \approx r_8 - r_9 \approx 0$  και  $f^2 \approx r_2 - r_3 \approx 0$ . Φαίνεται ότι στον χρόνο αυτόν, η συνιστώσα του γρήγορου εύρους  $f_1$  μόλις έχει εξαντληθεί, άρα για τις μεταβλητές  $CH$ ,  $CHI$  οι σημαντικές παράμετροι είναι οι γρήγορες  $k_2$ ,  $k_3$  και μία αργή  $k_5$ , ενώ η συνιστώσα  $f_2$  τείνει να εξαντληθεί, άρα για τις μεταβλητές  $C$ ,  $CI$  οι σημαντικές παράμετροι είναι μόνο οι γρήγορες  $k_2$ ,  $k_3$ . Οι παράμετροι  $k_2$ ,  $k_3$  έχουν μεγαλύτερη επιρροή στις μεταβλητές  $CI$  και  $CHI$  γιατί αυτές είναι οι πιο pointed. Επίσης, όσο αφορά την αργή μεταβλητή  $H$ , η παράμετρος που έχει επιρροή στην μεταβολή της είναι η  $k_7$ . Στο χρονικό διάστημα αυτό, ο στόχος είναι να δημιουργηθεί μικρό απόθεμα των μολυσμένων κυττάρων  $CH$  και να γίνει μέγιστη καταστολή του ιού  $HIV_1$ . Γνωρίζοντας τι συμπεριφορά επιφέρει στην λύση η αλλαγή τιμής των παραμέτρων (Πίν. 4.15), αυτό μπορεί να επιτευχθεί αυξάνοντας και μειώνοντας κατάλληλα τις δεδομένες τιμές των  $k_2$ ,  $k_3$  αντίστοιχα. Επίσης, η κατάλληλη μείωση της παραμέτρου  $k_5$  και κατάλληλη αύξηση της παραμέτρου  $k_7$ , ίσως να βοηθήσει ακόμη περισσότερο.

$t=[0.29-0.5]$  (days)

Είναι το χρονικό διάστημα, στο οποίο δημιουργείται εκ νέου το  $SIM$  από τις εξισώσεις ισορροπίας  $f^1 \approx r_8 - r_9 \approx 0$  και  $f^2 \approx r_2 - r_3 \approx 0$ , μετά την διαταραχή του συστήματος (αφαίρεση ιού  $HIV_1$  από τον ιστό καλλιέργειας). Σε αυτό το διάστημα η συνιστώσα του γρήγορου εύρους  $f^1$  είναι ήδη εξαντλημένη, για αυτόν τον λόγο οι γρήγορες παράμετροι  $k_2$ ,  $k_3$  είναι σημαντικές για την μεταβολή των  $CH$ ,  $CHI$ , αλλά η αργή παράμετρος  $k_4$  έχει σημαντικότερη επιρροή πάνω στις μεταβλητές αυτές (μεγαλύτερη στην  $CH$  γιατί είναι πιο αργή). Η δεύτερη συνιστώσα του γρήγορου εύρους  $f^2$  μόλις τείνει να εξαντληθεί, για αυτό, μόνο οι γρήγορες παράμετροι έχουν σημαντική επιρροή πάνω στις μεταβλητές  $C$ ,  $CI$ . Παρατηρείται ότι στο χρονικό διάστημα αυτό η  $k_2$  και η  $k_3$  επηρεάζουν την μεταβολή και της αργής μεταβλητής  $H$ . Οι παράμετροι  $k_6$  και  $k_7$  είναι πιο σημαντικοί για την εξέλιξη της  $H$ . Για να γίνει μέγιστη καταστολή του ιού στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, πρέπει να βρεθούν κατάλληλες τιμές αύξησης της παραμέτρου  $k_2$ , μείωσης της παραμέτρου  $k_3$ , καθώς και κατάλληλες τιμές αύξησης των παραμέτρων  $k_4$ ,  $k_7$ , μείωσης της παραμέτρου  $k_6$ .

$t=[0.5-3]$  (days)

Στο χρονικό διάστημα αυτό, το σύστημα εξελίσσεται πάνω στο  $SIM$  σύμφωνα με την αργή δυναμική του, επομένως οι αργές παράμετροι ( $k_4$ ,  $k_5$ ,  $k_6$ ,  $k_7$ ) είναι πλέον αυτές που είναι πιο σημαντικές για την μεταβολή της λύσης. Από τα αποτελέσματα του  $II_{rm}$  έγινε γνωστό ότι, οι γρήγορες παράμετροι ( $k_2$ ,  $k_3$ ) επηρεάζουν την εξέλιξη των μεταβλητών και στην περίοδο που το σύστημα χαρακτηρίζεται από την αργή δυναμική. Εάν ο στόχος είναι, να γίνει μέγιστη η καταστολή του ιού, από τον Πίν. 4.15 συμπεραίνεται ότι και σε αυτήν την περίπτωση, αυξάνοντας και μειώνοντας κατάλληλα τις δεδομένες τιμές των  $k_2$ ,  $k_3$  αντίστοιχα, θα βοηθήσει την επίτευξη. Επειδή για την εξέλιξη των μολυσμένων κυττάρων  $CH$  (αυτά μας ενδιαφέρει να μειωθούν), είναι πιο σημαντικές οι παράμετροι  $k_4$ ,  $k_5$ , πιθανόν θετική επίπτωση στην καταστολή του ιού θα έχει η κατάλληλη αύξηση της πρώτης και κατάλληλη μείωση της δεύτερης. Όσο αφορά την μεταβλητή  $H$ , η μείωση της  $k_6$  και αύξηση της  $k_7$  θα επιφέρουν μείωση στην συγκέντρωσή της.

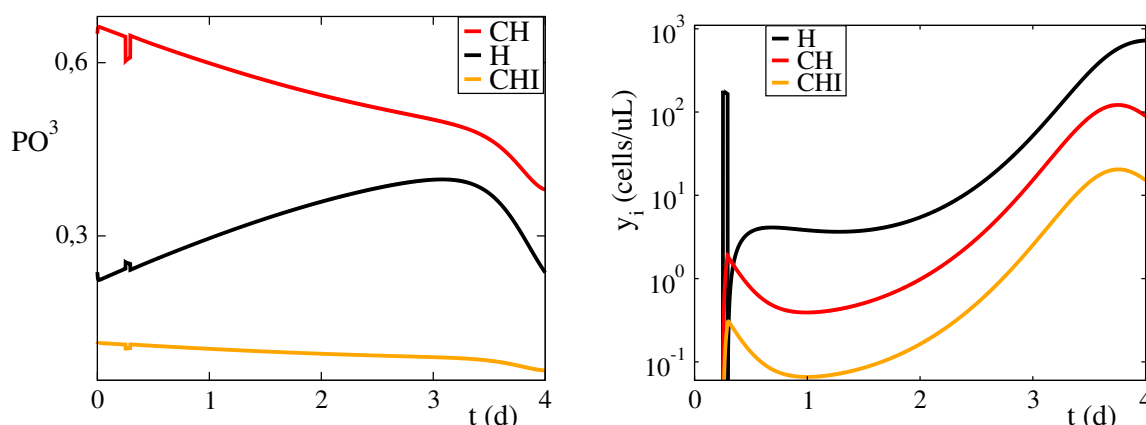
Πίνακας 4.16: Το σύμβολο  $\checkmark$  δηλώνει ότι η αύξηση( $\uparrow$ ) / μείωση( $\downarrow$ ) της παραμέτρου  $k_i$  ( $i = 2, 3, \dots, 7$ ) στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, θα επιφέρει μεγαλύτερη καταστολή, από αυτήν που επικρατεί για δεδομένες τιμές των παραμέτρων (Πίν. 2.2).

$k_i$	[0 – 0.25]	[0.25 – 0.29]	[0.29 – 0.5]	[0.5 – 3]
$\uparrow k_2$	$\checkmark$	$\checkmark$	$\checkmark$	$\checkmark$
$\downarrow k_3$	$\checkmark$	$\checkmark$	$\checkmark$	$\checkmark$
$\uparrow k_4$			$\checkmark$	$\checkmark$
$\downarrow k_5$		$\checkmark$		$\checkmark$
$\downarrow k_6$			$\checkmark$	$\checkmark$
$\uparrow k_7$		$\checkmark$	$\checkmark$	$\checkmark$

Ένα σημαντικό συμπέρασμα είναι ότι, ανεξάρτητα σε ποιο χρονικό διάστημα βρίσκεται η εξέλιξη του συστήματος, εάν αυξήσουμε την τιμή της παραμέτρου  $k_2$  και μειώσουμε την τιμή της παραμέτρου  $k_3$ , μπορούμε να επιφέρουμε μεγαλύτερη καταστολή του ιού. Προφανώς, η αυξομείωση των παραμέτρων αυτών δεν πρέπει να είναι αυθαίρετη, αλλά πρέπει να γίνει περαιτέρω μελέτη (μαθηματική και βιολογική) για εύρεση της κατάλληλης τιμής που μπορεί να τους δοθεί, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη καταστολή του  $HIV_1$ .

#### 4.4 Τρεις γρήγορες χρονοκλίμακες (M=3)

Στο Σχ. 4.6, στο οποίο απεικονίζονται οι χρονοκλίμακες του συστήματος, παρατηρείται ότι στο χρονικό διάστημα  $t \approx [1, 2 - 1, 6]$  (days) μπορεί να θεωρηθεί ότι υπάρχουν τρεις γρήγορες χρονοκλίμακες ( $M = 3$ ). Για αυτό το διάστημα το χάσμα των χρονοκλιμάκων είναι  $\epsilon_3 = \tau_3/\tau_4$ . θεωρούμε ότι τα CSP διαγνωστικά για τον χρόνο  $t = 1.4273$  days είναι αντιπροσωπευτικά για όλο αυτό το χρονικό διάστημα.



Σχήμα 4.22: Στο πρώτο σχήματα (αριστερά) απεικονίζεται το CSP Pointer ( $PO$ ) για τρεις γρήγορες χρονοκλίμακες του συστήματος,  $PO^3$ . Στο δεύτερο σχήμα (δεξιά) απεικονίζεται η εξέλιξη της συγκέντρωσης των μεταβλητών που υπέδειξε το  $PO^3$ .

Στην παράγραφο (4.3), όπου είχε γίνει μελέτη για περίπτωση  $M = 2$  γρήγορων χρονοκλιμάκων, είδαμε την σημασία των  $PO^1$  (Σχ. 4.7) και  $PO^2$  (Σχ. 4.8), και τώρα στο Σχ. 4.22

φαίνεται πως οι μεταβλητές που σχετίζονται περισσότερο με την τρίτη γρήγορη χρονοκλίμακα  $\tau_3$ , είναι οι  $y_3 = CH$ ,  $y_5 = H$  και  $y_4 = CHI$  με σειρά σημαντικότητας. Οι γρήγορες μεταβλητές του συστήματος σε αυτήν την περίπτωση είναι η  $y_4 = CHI$  (από το  $PO^1$ ), η  $y_2 = CI$  (από το  $PO^2$ ) και η  $y_3 = CH$  (από το  $PO^3$ ).

Πίνακας 4.17: Τιμές των αποτελεσμάτων από τα *Time scale Participation Index (TPI)* και *Amplitude Participation Index (API)* την χρονική στιγμή  $t = 1.4273 \text{ days}$ , την οποία το σύστημα χαρακτηρίζεται από τρεις γρήγορες χρονοκλίμακες ( $M=3$ ).

t = 1.4273(days)										
$r_k :$	$r_2$	$r_3$	$r_4$	$r_6$	$r_7$	$r_8$	$r_9$	$r_{11}$	$r_{12}$	$r_{13}$
$TPI_1$	-	-	-	-	-	-0.143	-0.835	-	-	-
$API_1$	-0.080	+0.080	-	-	-	+0.414	-0.404	-	-	-
$TPI_2$	-0.851	-0.146	-	-	-	-	-	-	-	-
$API_2$	+0.499	-0.499	-	-	-	-	-	-	-	-
$TPI_3$	-	-	-0.189	+0.054	-0.362	-	-	-0.063	-0.188	-0.077
$API_3$	-0.245	+0.244	+0.034	-	-0.030	-0.211	+0.206	-	-0.012	+0.010

Οι τιμές των  $TPI_1$  και  $TPI_2$  του TPI παραμένουν ίδιες με την περίπτωση  $M = 2$ , δηλώνοντας πως οι γρήγορες αντιδράσεις που σχετίζονται με τις πρώτες δύο χρονοκλίμακες  $\tau_1, \tau_2$  είναι οι  $r_8, r_9$  και οι  $r_2, r_3$  (Πίν. 4.17). Οι τιμές του  $TPI_3$  υποδεικνύουν πως οι αντιδράσεις  $r_7, r_4, r_{12}, r_{13}, r_{11}, r_6$  είναι αυτές που σχετίζονται με την τρίτη γρήγορη χρονοκλίμακα  $\tau_3$  και συνεισφέρουν στον αποσβεστικό χαρακτήρα της  $\tau_3$ , εκτός από την  $r_6$ , η οποία συνεισφέρει στον εκρηκτικό χαρακτήρα της χρονοκλίμακας αυτής.

Από το  $API_1$  (Πίν. 4.17), φαίνεται πως οι αντιδράσεις  $r_3, r_8$  είναι αυτές που τείνουν να ενδυναμώσουν την γρήγορη συνιστώσα εύρους  $f^1$ , ενώ οι αντιδράσεις  $r_2, r_9$  είναι αυτές που τείνουν να την αποδυναμώσουν. Η σχέση  $f^1 \approx 0$  υποδεικνύει τις ισορροπία των αντιδράσεων  $r_2, r_8$  με τις  $r_3, r_9$  αντίστοιχα. Η ισορροπία από το δεύτερο γρήγορο εύρος  $f^2 \approx 0$ , είναι μεταξύ των αντιδράσεων  $r_2$  και  $r_3$ , η οποία παράγει την αλγεβρική σχέση μεταξύ των pointed μεταβλητών :  $CI = k \cdot H$  (Εξ.(4.13)). Από τις τιμές του  $API_3$  στον Πίν. 4.17, γίνεται κατανοητό ότι η σχέση  $f^3 \approx 0$  υποδεικνύει την ισορροπία των αντιδράσεων  $r_2, r_8, r_4, r_{12}$  με τις  $r_3, r_9, r_7, r_{13}$  αντίστοιχα. Παρατηρείται ότι, παρόλο που αυτές οι αντιδράσεις συμμετέχουν στην εξίσωση  $f^3 \approx 0$ , κάποιες από αυτές ( $r_2, r_3, r_8, r_9$ ) φαίνεται να μην σχετίζονται με την τρίτη χρονοκλίμακα  $\tau_3$  (συμπέρασμα από τις τιμές του  $TPI_3$  στον Πίν. 4.17). Με λίγα λόγια, το  $API_3$  υποδεικνύει ότι, η κύρια συνεισφορά στον όρο  $f^3$  προέρχεται από τις αντιδράσεις  $r_2$  και  $r_3$ , οι οποίες έχει δειχθεί ότι είναι οι μόνες που συμμετέχουν στην σχέση  $f^2 \approx 0$  και από τις αντιδράσεις  $r_8$  και  $r_9$ , οι οποίες έχει δειχθεί ότι είναι οι κυρίαρχες που συμμετέχουν στην σχέση  $f^1 \approx 0$ . Οι ενδείξεις όμως από τα διαγνωστικά εργαλεία  $PO$ , ( $PO^1, PO^2, PO^3$ ) και TPI, ( $TPI_1, TPI_2, TPI_3$ ) είναι διαφορετικές για κάθε μία από τις γρήγορες χρονοκλίμακες  $\tau_1, \tau_2, \tau_3$ . Η συμπεριφορά αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι, την χρονική στιγμή  $t = 1.4277 \text{ days}$ , οι πρώτες δύο συνιστώσες του γρήγορου εύρους  $f^1, f^2$  είναι ήδη εξαντλημένες (*exhausted*), ενώ η τρίτη συνιστώσα  $f^3$  τείνει να εξαντληθεί, αφού την συγκεκριμένη χρονική στιγμή  $\tau_1(0.003217) \approx \tau_2(0.003279) \ll \tau_3(0.130658)$ .

Τα γρήγορα εύρη για  $m = 1, 2, 3$  δίνονται από την σχέση :

$$f^m = (\beta^m \cdot \mathbf{S}_1)r_1 + \dots + (\beta^m \cdot \mathbf{S}_K)r_K \quad (4.19)$$

Στον Πίν. 4.18 παριστάνονται οι μεγαλύτερες (κατά απόλυτο) τιμές των προσθετέων όρων της Εξ.(4.19) για κάθε μία από τις τρεις συνιστώσες του γρήγορου εύρους και τα αντίστοιχα  $API_s$  για την χρονική στιγμή  $t = 1.4273 \text{ days}$ , την οποία  $\mathbf{f}^r = O(\epsilon_3)$  και άρα παρουσιάζονται σημαντικές αλληλοαναιρέσεις μεταξύ των όρων που συνεισφέρουν στην ισορροπία των  $f^1 \approx 0$ ,  $f^2 \approx 0$  και  $f^3 \approx 0$ .

Πίνακας 4.18: Τιμές των μεγαλύτερων όρων  $\beta^m \cdot \mathbf{S}_k$  και των μεγαλύτερων προσθετέων όρων  $(\beta^m \cdot \mathbf{S}_k)r_k$  της έκφρασης  $f^m = (\beta^m \cdot \mathbf{S}_1)r_1 + \dots + (\beta^m \cdot \mathbf{S}_K)r_K$  για τρία γρήγορα εύρη  $f^1$ ,  $f^2$ ,  $f^3$  και τα αντίστοιχα  $API_s$ , την χρονική στιγμή  $t = 1.4273 \text{ days}$ . Οι τιμές των δεικτών στις παρενθέσεις, δηλώνουν δυνάμεις του 10.

$t = 1.4273(\text{days})$						
$\mathbf{r}_k :$	$\mathbf{r}_2$	$\mathbf{r}_3$	$\mathbf{r}_8$	$\mathbf{r}_9$	$\mathbf{r}_{10}$	$\mathbf{r}_{11}$
Τιμή	3.95 <sub>(+3)</sub>	3.95 <sub>(+3)</sub>	2.13 <sub>(+1)</sub>	2.08 <sub>(+1)</sub>	7.06 <sub>(-2)</sub>	4.72 <sub>(-1)</sub>
$\beta^1 \cdot \mathbf{S}_k$	-1.05 <sub>(-3)</sub>	1.05 <sub>(-3)</sub>	1	-1	1	-1
$(\beta^1 \cdot \mathbf{S}_k)r_k$	-4.16	4.16	2.13 <sub>(+1)</sub>	-2.08 <sub>(+1)</sub>	7.13 <sub>(-2)</sub>	-4.77 <sub>(-1)</sub>
$API_1$	-0.08	0.08	0.414	-0.404	1.39 <sub>(-3)</sub>	-9.27 <sub>(-3)</sub>

$t = 1.4273(\text{days})$			
$\mathbf{r}_k :$	$\mathbf{r}_2$	$\mathbf{r}_3$	$\mathbf{r}_5$
Τιμή	3.95 <sub>(+3)</sub>	3.95 <sub>(+3)</sub>	1.34 <sub>(+1)</sub>
$\beta^2 \cdot \mathbf{S}_k$	-1.17	1.17	1
$(\beta^2 \cdot \mathbf{S}_k)r_k$	-4.63 <sub>(+3)</sub>	4.63 <sub>(+3)</sub>	1.34 <sub>(+1)</sub>
$API_2$	0.499	-0.499	1.44 <sub>(-3)</sub>

$t = 1.4273(\text{days})$								
$\mathbf{r}_k :$	$\mathbf{r}_2$	$\mathbf{r}_3$	$\mathbf{r}_4$	$\mathbf{r}_7$	$\mathbf{r}_8$	$\mathbf{r}_9$	$\mathbf{r}_{12}$	$\mathbf{r}_{13}$
Τιμή	3.95 <sub>(+3)</sub>	3.95 <sub>(+3)</sub>	3.24	2.81	2.13 <sub>(+1)</sub>	2.08 <sub>(+1)</sub>	9.03	8.26
$\beta^3 \cdot \mathbf{S}_k$	-0.006	0.006	1.06	-1.06	-1	1	-1.3 <sub>(-1)</sub>	1.3 <sub>(-1)</sub>
$(\beta^3 \cdot \mathbf{S}_k)r_k$	-2.47 <sub>(+1)</sub>	2.47 <sub>(+1)</sub>	3.44	-2.98	-2.13 <sub>(+1)</sub>	2.08 <sub>(+1)</sub>	-1.18	1.08
$API_3$	-0.245	0.244	0.034	-0.030	-0.211	0.206	-0.012	0.010

Από τον Πίν. 4.18, λαμβάνοντας τους μεγαλύτερους όρους από την γραμμή  $(\beta_1 \cdot \mathbf{S}_k)r_k$ , η ισορροπία  $f^1 \approx 0$  της πρώτης εξαντλημένης συνιστώσας θα πάρει τελικά την μορφή :

$$\begin{aligned}
 f^1 &\approx (\beta_1 \cdot \mathbf{S}_2)r_2 + (\beta_1 \cdot \mathbf{S}_3)r_3 + (\beta_1 \cdot \mathbf{S}_8)r_8 + (\beta_1 \cdot \mathbf{S}_9)r_9 \\
 f^1 &\approx 0.00105(r_3 - r_2) + (r_8 - r_9) \approx 0 \\
 f^1 &\approx r_8 - r_9 \approx 0
 \end{aligned} \tag{4.20}$$

από την οποία προκύπτει η Εξ.(4.4). Με τον ίδιο τρόπο, λαμβάνοντας τους μεγαλύτερους όρους από την γραμμή  $(\beta_2 \cdot \mathbf{S}_k)r_k$  του Πίν. 4.18, η ισορροπία  $f^2 \approx 0$  της δεύτερης εξαντλημένης συνιστώσας θα πάρει τελικά την μορφή :

$$\begin{aligned}
 f^2 &\approx (\beta_2 \cdot \mathbf{S}_2)r_2 + (\beta_2 \cdot \mathbf{S}_3)r_3 \\
 f^2 &\approx r_2 - r_3 \approx 0
 \end{aligned} \tag{4.21}$$

από την οποία προκύπτει η Εξ.(4.6). Οι μεγαλύτεροι όροι της γραμμής  $(\beta_3 \cdot \mathbf{S}_k)r_k$  δίνουν την εξής μορφή στην τρίτη εξαντλημένη συνιστώσα ( $f^3 \approx 0$ ) :

$$f^3 \approx (\beta_3 \cdot \mathbf{S}_2)r_2 + (\beta_3 \cdot \mathbf{S}_3)r_3 + (\beta_3 \cdot \mathbf{S}_4)r_4 + (\beta_3 \cdot \mathbf{S}_7)r_7 + (\beta_3 \cdot \mathbf{S}_8)r_8 + (\beta_3 \cdot \mathbf{S}_9)r_9 + (\beta_3 \cdot \mathbf{S}_{12})r_{12} + (\beta_3 \cdot \mathbf{S}_{13})r_{13}$$

$$f^3 \approx 0.006(r_3 - r_2) + 1.06(r_4 - r_7) - (r_8 - r_9) - 0.13(r_{12} - r_{13}) \approx 0$$

Όπου λόγω των εξισώσεων (4.20) και (4.22), η πάνω σχέση γίνεται :

$$f^3 \approx (r_4 - r_7) - \frac{0.13}{1.06}(r_{12} - r_{13}) \approx 0 \quad (4.22)$$

Οι εξισώσεις (4.20), (4.21), (4.22) είναι οι αλγεβρικές σχέσεις που ορίζουν το *SIM*, στην περίπτωση που το σύστημα χαρακτηρίζεται από τρεις γρήγορες χρονοκλίμακες.

$$SIM \left\{ \begin{array}{l} r_8 = r_9 \\ r_2 = r_3 \\ r_4 - r_7 = \frac{0.13}{1.06}(r_{12} - r_{13}) \end{array} \right\} \quad (4.23)$$

Για να περιγραφεί το αργό σύστημα χρησιμοποιείται το *Importance Index* για το απλοποιημένο μοντέλο ( $II_{rm}$ ), ώστε να αναγνωριστούν οι σημαντικές αντιδράσεις για την εξέλιξη των μεταβλητών πάνω στο *SIM*.

Πίνακας 4.19: Τιμές από τα αποτελέσματα του *CSP* διαγνωστικού εργαλείου  $II_{rm}$ . Οι μεγάλες τιμές στην στήλη του  $\mathbf{\Pi}_n$  ( $n = 1, 2, \dots, 5$ ) υποδεικνύουν την μεγάλη συνεισφορά της αντίστοιχης αντίδρασης  $r_k$  ( $k = 1, 2, \dots, 13$ ) στην εξέλιξη της λύσης της  $y_n$  μεταβλητής πάνω στο *SIM*.

<b>t = 1.4273(days)</b>					
<b>r<sub>k</sub></b>	<b>Π<sub>1</sub></b>	<b>Π<sub>2</sub></b>	<b>Π<sub>3</sub></b>	<b>Π<sub>4</sub></b>	<b>Π<sub>5</sub></b>
$r_1$	<b>+0.642</b>	<b>+0.642</b>	-	-	-
$r_2$	<b>-0.110</b>	<b>-0.110</b>	-	-	-
$r_3$	<b>+0.110</b>	<b>+0.110</b>	-	-	-
$r_4$	-0.027	-0.027	<b>+0.415</b>	<b>+0.412</b>	-
$r_5$	<b>+0.110</b>	<b>+0.110</b>	-	-	-
$r_6$	-	-	+0.054	+0.054	-
$r_7$	-	-	<b>-0.360</b>	<b>-0.358</b>	-
$r_8$	-	-	-0.052	-0.051	-
$r_9$	-	-	+0.050	+0.050	-
$r_{11}$	-	-	-0.059	-0.059	-
$r_{12}$	-	-	-	-	<b>+0.522</b>
$r_{13}$	-	-	-	-	<b>-0.478</b>

Στον Πίν. 4.19 παριστάνονται τα αποτελέσματα από το  $II_{rm}$  για την κάθε μεταβλητή  $y_n$ . Οι σχετικά μεγάλες τιμές ( $II_k^n$ ), δηλώνουν τη μεγάλη συνεισφορά της αντίδρασης  $r_k$  στον ρυθμό μεταβολής της  $y_n$  μεταβλητής και για να τονιστεί η σημαντικότητά τους, οι μεγαλύτερες τιμές εμφανίζονται με πιο έντονο χαρακτήρα.

Το αργό σύστημα (*Slow system*) που περιγράφει την κίνηση της λύσης πάνω στο *SIM*, περιγράφεται από το παρακάτω νέο σύστημα ΣΔΕ. Η μεταβολή της συγκέντρωσης των μεταβλητών είναι πλέον συναρτήσει των πιο σημαντικών αντιδράσεων σύμφωνα με τον Πίν. 4.19, με πρόσημο  $+/-$  της κάθε αντίδρασης να δηλώνει ότι αυτή τείνει να αυξήσει/μειώσει την συγκέντρωση την αντίστοιχης μεταβλητής.

$$Slow\ system \left\{ \begin{array}{l} \frac{[dC]}{dt} \approx f_1(+\mathbf{r}_1, -r_2 + r_3, -r_4, +\mathbf{r}_5) \\ \frac{[dCI]}{dt} \approx f_2(+\mathbf{r}_1, -r_2 + r_3, -r_4, +\mathbf{r}_5) \\ \frac{[dCH]}{dt} \approx f_3(+\mathbf{r}_4, +r_6, -\mathbf{r}_7, -r_8 + r_9, -r_{11}) \\ \frac{[dCHI]}{dt} \approx f_4(+\mathbf{r}_4, +r_6, -\mathbf{r}_7, -r_8 + r_9, -r_{11}) \\ \frac{[dH]}{dt} = f_5(+\mathbf{r}_{12}, -\mathbf{r}_{13}) \end{array} \right. \quad (4.24)$$

Οι εξισώσεις (4.23), (4.24) αποτελούν το απλοποιημένο μοντέλο του αρχικού προβλήματος της Εξ.(2.1), στην περίπτωση που το σύστημα χαρακτηρίζεται από τρεις γρήγορες χρονοκλίμακες.

## Κεφάλαιο 5

# Συμπεράσματα

Στην εργασία αυτή, μελετήθηκε το μοντέλο καταστολής του ιού  $HIV_1$  μέσω χορήγησης ιντερφερόνης-άλφα ( $IFN_a$ ). Η ανάλυση του μοντέλου έγινε με την υπολογιστική μέθοδο  $CSP$ . Αρχικά, στο Κεφάλαιο 2 περιγράφηκε λεπτομερώς το δυναμικό μοντέλο  $HIV_1-IFN_a$ . Στην συνέχεια, στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάστηκαν πλήρως η θεωρία της  $CSP$  μεθόδου και τα σχετικά διαγνωστικά εργαλεία. Μετά, στο Κεφάλαιο 4 έγινε η ανάλυση του μοντέλου  $HIV_1-IFN_a$  για την περίπτωση όπου έχουμε δύο γρήγορες χρονοκλίμακες ( $M = 2$ ) και για την περίπτωση όπου έχουμε τρεις γρήγορες χρονοκλίμακες ( $M = 3$ ). Και στις δύο αυτές περιπτώσεις, για να γίνουν κατανοητές οι φυσικές διεργασίες του προβλήματος που ορίζουν την δυναμική του μοντέλου, χρησιμοποιήθηκαν τα διαγνωστικά εργαλεία της  $CSP$  μεθόδου.

Στην περίπτωση που το σύστημα χαρακτηρίζεται από δύο γρήγορες χρονοκλίμακες ( $M=2$ ), το  $CSP$  Pointer ( $PO$ ) υπέδειξε τις μεταβλητές που σχετίζονται με αυτές είναι οι :  $C$ ,  $CI$ ,  $CH$  και  $CHI$ . Συγκεκριμένα, οι μεταβλητές που συσχετίζονται με την γρηγορότερη χρονοκλίμακα  $\tau_1$  είναι η  $CHI$  κατά 85% και η  $CH$  κατά 15% ( $CH$ ,  $CHI$  αποτελούν τα μολυσμένα κύτταρα του μοντέλου). Οι μεταβλητές που συσχετίζονται με την δεύτερη γρήγορη χρονοκλίμακα  $\tau_2$  είναι η  $CI$  κατά 85% και η  $C$  κατά 15% ( $C$ ,  $CI$  αποτελούν τα υγιή κύτταρα του μοντέλου). Το διαγνωστικό εργαλείο *Timescale Participation Index* ( $TPI$ ) υπέδειξε ότι οι ρυθμοί των αντιδράσεων στους οποίους οφείλεται η εμφάνιση των δύο γρήγορων χρονοκλίμακων είναι οι:  $r_2$ ,  $r_3$ ,  $r_8$  και  $r_9$ . Συγκεκριμένα, οι ρυθμοί που συσχετίζονται με την εμφάνιση της γρηγορότερης χρονοκλίμακας  $\tau_1$  είναι οι  $r_9$  κατά 84% (ρυθμός μεταβολής των κυττάρων  $CHI$  σε ευάλωτη για τον ιό κατάσταση  $CH$ ) και  $r_8$  κατά 14% (ρυθμός μεταβολής των  $CH$  κυττάρων σε μπλοκαρισμένα κύτταρα  $CHI$ ). Οι ρυθμοί που συσχετίζονται με την εμφάνιση της δεύτερης χρονοκλίμακας  $\tau_2$  είναι οι  $r_2$  κατά 85% (ρυθμός μεταβολής των κυττάρων  $CI$  σε ευάλωτη για τον ιό κατάσταση  $C$ ) και  $r_3$  κατά 15% (ρυθμός μεταβολής των  $C$  κυττάρων σε ανθεκτικά κύτταρα  $CI$ ). Το *Amplitude Participation Index* ( $API$ ) υπέδειξε τις ισορροπίες  $r_8 \approx r_9$  και  $r_2 \approx r_3$ . Η πρώτη ισορροπία σημαίνει ότι, ρυθμός μεταβολής των  $CH$  κυττάρων σε μπλοκαρισμένα κύτταρα  $CHI$  ( $r_8$ ) είναι ίδιος με τον ρυθμό μεταβολής των κυττάρων  $CHI$  σε ευάλωτη για τον ιό κατάσταση  $CH$  ( $r_9$ ), ενώ σύμφωνα με το  $TPI$  η αντίδραση  $r_9$  συνεισφέρει περισσότερο στην χρονοκλίμακα που χαρακτηρίζει την ισορροπία αυτή από την αντίδραση  $r_8$ . Η δεύτερη ισορροπία σημαίνει ότι, ο ρυθμός μεταβολής των  $C$  κυττάρων σε ανθεκτικά κύτταρα  $CI$  ( $r_3$ ) είναι ίδιος με τον ρυθμό μεταβολής των κυττάρων  $CI$  σε ευάλωτη για τον ιό κατάσταση  $C$  ( $r_2$ ), ενώ σύμφωνα με το  $TPI$  η αντίδραση  $r_2$  συνεισφέρει περισσότερο στην χρονοκλίμακα που χαρακτηρίζει την ισορροπία αυτή από την αντίδραση  $r_3$ .



Όσο αφορά την αργή δυναμική του συστήματος, το *Importance Index (II)* ανίχνευσε τους ακόλουθους ρυθμούς αντιδράσεων ως τους πιο σημαντικούς για την εξέλιξη των μεταβλητών:

1. για τις μεταβλητές  $C$  και  $CI$  ανίχνευσε τους ρυθμούς  $r_1$  στο 63% και  $r_2, r_3, r_5$  στο 11%,
2. για τις μεταβλητές  $CH$  και  $CHI$  ανίχνευσε τους ρυθμούς  $r_4$  στο 45% και  $r_7$  στο 34%,
3. για την μεταβλητή  $H$  ανίχνευσε τους ρυθμούς  $r_{12}$  στο 60% και  $r_{13}$  στο 40%.

Οι αντιδράσεις αυτές οδήγησαν στην κατάστροψη του αργού συστήματος της Εξ. (4.18) που περιγράφει τη κίνηση στο  $SIM$  που έχει την αλγεβρική έκφραση της Εξ. (4.17) (βλ. Παρ. 4.3.5).

Τα  $CSP$  διαγνωστικά οδήγησαν σε σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με το δίκτυο των κινητικών παραμέτρων του μοντέλου (βλ. Πίνακα 2.2). Βρέθηκε ότι οι παράμετροι  $k_i$  ( $i = 2, 3, 4, 5, 6, 7$ ) παίζουν σημαντικό ρόλο στην χρονική εξέλιξη του συστήματος, επομένως η αλλαγή της τιμής τους επιφέρει αισθητή μεταβολή της λύσης (βλ. Κεφάλαιο 4.3.7). Επειδή μερικές από αυτές τις παραμέτρους αφορούν ρυθμούς αντιδράσεων που συμμετέχουν μόνο στις σχέσεις που προσεγγίζουν τον  $SIM$ , ενώ άλλες παράμετροι αφορούν ρυθμούς που συμμετέχουν μόνο στο διανυσματικό πεδίο του αργού συστήματος, η αύξηση/μείωση της τιμής των παραμέτρων έχει διαφορετική επίδραση στη σαταστολή του ιού (βλ. Πίνακες 4.16 και 4.15).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι παράμετροι  $k_2$  και  $k_3$ , διότι συμμετέχουν στις ισοροπίες  $r_8 \approx r_9$  και  $r_2 \approx r_3$  που προσεγγίζουν το  $SIM$ . Παρατηρήθηκε ότι η αύξηση της παραμέτρου  $k_2$  και η μείωση της παραμέτρου  $k_3$  συμβάλλουν στην καλύτερη καταπολέμηση του ιού γιατί μειώνεται η συγκέντρωση των μολυσμένων κυττάρων ( $CH$ ) και του ιού ( $H$ ) και αυξάνεται η συγκέντρωση των ανθεκτικών και μπλοκαρισμένων κυττάρων ( $CI$  και  $CHI$ , αντίστοιχα) (βλ. Πίνακες 4.15 και 4.16).

Οι παράμετροι  $k_4, k_5, k_6$  και  $k_7$  αφορούν ρυθμούς αντιδράσεων που επηρεάζουν την εξέλιξη του συστήματος στο  $SIM$ . Αποδείχθηκε ότι η αύξηση της τιμής των  $k_4$  και  $k_7$  και η μείωση των  $k_5$  και  $k_6$  τείνουν στη μείωση της συγκέντρωσης των μολυσμένων κυττάρων ( $CH$ ) και του ιού ( $H$ ) και στην αύξηση της συγκέντρωσης των ανθεκτικών και μπλοκαρισμένων κυττάρων ( $CI$  και  $CHI$ , αντίστοιχα) (βλ. Πίνακες 4.15 και 4.16).

Το κατά πόσο είναι δυνατόν να αλλάξουν οι τιμές των κινητικών παραμέτρων αυτού του μοντέλου και ποιές τιμές μπορούν να πάρουν, αποτελεί βιολογικό πρόβλημα και μπορεί να μελετηθεί μέσω εργαστηριακών πειραμάτων.

# Γλωσσάριο

- HIV-1 : είναι το πιο κοινό και παθογόνο στέλεχος του ιού. Ο HIV-1 χρησιμοποιεί το CD4 για να εισέλθει στα T-κύτταρα του ξενιστή και το επιτυγχάνει μέσω της ιϊκής πρωτεΐνης περιβλήματος γνωστής ως gp120. Η δέσμευση στο CD4 δημιουργεί μία μετατόπιση στη διαμόρφωση της gp120 επιτρέποντας στο HIV-1 να δεσμεύεται σε έναν συν-υποδοχέα που εκφράζεται στο κύτταρο ξενιστή. Μετά από μία δομική αλλαγή σε μία άλλη πρωτεΐνη του ιού , ο HIV εισάγει ένα πεπτίδιο σύντηξης στο κύτταρο ξενιστή που επιτρέπει στην εξωτερική μεμβράνη του ιού να συγχωνεύεται με την κυτταρική μεμβράνη.
- Ανοσοποιητικό σύστημα : [ανοσία <Ελληνιστική Κοινή άνοσία < αρχ. νόσος + ποιητικό < ποιέω, ποιῶ] είναι ένα σύστημα οργάνων και βιολογικών μηχανισμών υπεύθυνο για την άμυνα του οργανισμού. Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από πολλά διαφορετικά όργανα και ιστούς. Τα σημαντικότερα από αυτά είναι ο μυελός των οστών, και ο θύμος αδένας. Σε αυτά δημιουργούνται και αναπτύσσονται τα ειδικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Ιντερφερόνες : είναι ένα σύνολο φυσικών πρωτεϊνών (γλυκοπρωτεϊνών που είναι γνωστές ως κυτοκίνες) οι οποίες αποτελούν βασικό μέρος του ανοσοποιητικού μας συστήματος. Οι ιντερφερόνες δρουν με τους εξής δυο τρόπους (i) Καταρχάς επιβραδύνουν την διαδικασία αντιγραφής (άρα και πολλαπλασιασμού) του ιού. Η επιβράδυνση της διαδικασίας της αντιγραφής προκαλείται δεσμεύοντας όλους τους παρόντες κυτταρικούς υποδοχείς τους οποίους χρησιμοποιεί ο ιός για να συνδεθεί αρχικά με το κύτταρο, πριν μπει μέσα σε αυτό. Με αυτόν τον τρόπο οι ιντερφερόνες εμποδίζουν τον ιό στο να εισχωρήσει μέσα στο κύτταρο ώστε να αντιγραφεί μέσα σε αυτό. (ii) Κατά δεύτερον, βελτιώνουν την ανοσοποιητική αντίδραση του οργανισμού. Αυτό το κάνουν ενεργοποιώντας τα κύτταρα και καθιστώντας τα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από το ιό πιο ευαίσθητα στις φυσικές αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος.  
Οι τρεις τύποι ιντερφερόνης είναι η Άλφα, η Βήτα και η Γάμμα. Στο φυσικό της περιβάλλον η Ιντερφερόνη-Άλφα παράγεται από τον ανθρώπινο οργανισμό προκειμένου να αντιμετωπίσει ιώσεις όπως για παράδειγμα η γρίπη. Είναι επίσης συνδεδεμένη με πολλά από τα συμπτώματα της γρίπης όπως για παράδειγμα τους πονοκεφάλους, τον πυρετό και τη ρίγη.
- CD4 : στη μοριακή βιολογία, είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων όπως τα βοηθητικά κύτταρα T, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Ανακαλύφθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1970. Στον άνθρωπο, η πρωτεΐνη CD4 κωδικοποιείται από το γονίδιο-CD4. Τα CD4 T βοηθητικά κύτταρα (CD4 T helper cells) είναι λευκοκύτταρα τα οποία αποτελούν ουσιαστικό μέρος του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος. Συχνά αναφέρονται ως κύτταρα T4. Ονομάζονται βοηθητικά κύτταρα επειδή ένας από τους κύριους ρόλους τους είναι

να στείλουν σήματα σε άλλους τύπους κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία στη συνέχεια καταστρέφουν το μολυσματικό σωματίδιο. Εάν τα κύτταρα *CD4* εξαντληθούν, για παράδειγμα σε μη υποβληθείσα σε θεραπεία λοίμωξη *HIV* ή μετά από καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος πριν από τη μεταμόσχευση, το σώμα παραμένει ευάλωτο σε ένα ευρύ φάσμα λοιμώξεων που διαφορετικά θα μπορούσε να καταπολεμήσει.

- λευκοκύτταρα : (*Leukocytes*) ή λευκά αιμοσφαίρια (*White blood Cells*) είναι κύτταρα του αίματος επιφορτισμένα με το ρόλο της άμυνας του οργανισμού έναντι σε λοιμώξεις. Υπάρχουν πέντε κύριοι τύποι λευκών αιμοσφαιρίων αλλά όλα παράγονται στο μυελό των οστών. Ζουν για περίπου 3 έως 4 ημέρες στο ανθρώπινο σώμα. Λευκά αιμοσφαίρια βρίσκονται σε όλο το σώμα. Ανάμεσα στα λευκοκύτταρα είναι τα *B*-κύτταρα, *T*-κύτταρα και *NK*-κύτταρα (*Natural Killer*).
- κυτοκίνες : (< Ελληνική Κοινή : κύτταρο+κίνηση) είναι μία ευρεία κατηγορία πρωτεϊνών που είναι σημαντικές στην κυτταρική σηματοδότηση. Η απελευθέρωσή τους επηρεάζει τη συμπεριφορά των κυττάρων γύρω τους. Οι κυτοκίνες παράγονται από ένα ευρύ φάσμα κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκυττάρων όπως τα μακροφάγα, τα *B*-λεμφοκύτταρα, τα *T*-λεμφοκύτταρα και τα ιστιοκύτταρα, καθώς και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και διάφορα στρωματικά κύτταρα. Μία δεδομένη κυτοκίνη μπορεί να παραχθεί με περισσότερους από έναν τύπους κυττάρων.
- GFP :-πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη (*green fluorescent protein*) είναι μία πρωτεΐνη αποτελούμενη από 238 υπολείμματα αμινοξέων που εμφανίζουν φωτεινό πράσινο φθορισμό όταν εκτίθενται στο φως έως την υπεριώδη .



# Βιβλιογραφία

- [1] Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. hiv λοίμωξη/aids, επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα.
- [2] Π. Β. Γκινόπουλος, Κ. Α. Λέτσας. Κλινική Ογκολογία Τόμος Α' Γενικό μέρος. «Κεφάλαιο 62, Ιντερφερόνες, Μάρτιος 2007.
- [3] C. L. Althaus, B. Joos, A. S. Perelson, and H. F. Günthard. Quantifying the turnover of transcriptional subclasses of hiv-1-infected cells. *PLoS Comput Biol*, 10(10):e1003871, 2014.
- [4] N. M. Archin, J. M. Sung, C. Garrido, N. Soriano-Sarabia, and D. M. Margolis. Eradicating hiv-1 infection: seeking to clear a persistent pathogen. *Nature reviews. Microbiology*, 12(11):750, 2014.
- [5] D. M. Asmuth, R. L. Murphy, S. L. Rosenkranz, J. J. Lertora, S. Kottiril, Y. Cramer, E. S. Chan, R. T. Schooley, C. R. Rinaldo, N. Thielman, et al. Safety, tolerability, and mechanisms of antiretroviral activity of pegylated interferon alfa-2a in hiv-1-monoinfected participants: a phase ii clinical trial. *Journal of Infectious Diseases*, 201(11):1686–1696, 2010.
- [6] L. Azzoni, A. S. Foulkes, E. Papasavvas, A. M. Mexas, K. M. Lynn, K. Mounzer, P. Tebas, J. M. Jacobson, I. Frank, M. P. Busch, et al. Pegylated interferon alfa-2a monotherapy results in suppression of hiv type 1 replication and decreased cell-associated hiv dna integration. *Journal of Infectious Diseases*, 207(2):213–222, 2013.
- [7] Z. A. Bhutta, J. Sommerfeld, Z. S. Lassi, R. A. Salam, and J. K. Das. Global burden, distribution, and interventions for infectious diseases of poverty. *Infectious diseases of poverty*, 3(1):21, 2014.
- [8] E. P. Browne, B. Letham, and C. Rudin. A computational model of inhibition of hiv-1 by interferon-alpha. *PloS one*, 11(3):e0152316, 2016.
- [9] D. Cecilia, V. N. KewalRamani, J. O'Leary, B. Volsky, P. Nyambi, S. Burda, S. Xu, D. R. Littman, and S. Zolla-Pazner. Neutralization profiles of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates in the context of coreceptor usage. *Journal of virology*, 72(9):6988–6996, 1998.
- [10] N. Fenichel. Geometric singular perturbation theory for ordinary differential equations. *Journal of Differential Equations*, 31(1):53–98, 1979.
- [11] A. Gervaix, D. West, L. M. Leoni, D. D. Richman, F. Wong-Staal, and J. Corbeil. A new reporter cell line to monitor hiv infection and drug susceptibility in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(9):4653–4658, 1997.

- [12] D. A. Goussis. Quasi steady state and partial equilibrium approximations: their relation and their validity. *Combustion Theory and Modelling*, 16(5):869–926, 2012.
- [13] D. A. Goussis. Quasi steady state and partial equilibrium approximations: their relation and their validity. *Combustion Theory and Modelling*, 16(5):869–926, 2012.
- [14] D. A. Goussis. The role of slow system dynamics in predicting the degeneracy of slow invariant manifolds: the case of vdP relaxation-oscillations. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 248:16 – 32, 2013.
- [15] D. A. Goussis and S. H. Lam. A study of homogeneous methanol oxidation kinetics using CSP. *Proceedings of the Combustion Institute*, 24(1):113–120, 1992.
- [16] D. A. Goussis and H. N. Najm. Model reduction and physical understanding of slowly oscillating processes: The circadian cycle. *SIAM Multiscale Modeling and Simulation*, 5:1297–1332, 2006.
- [17] G. A. Hardy, S. Sieg, B. Rodriguez, D. Anthony, R. Asaad, W. Jiang, J. Mudd, T. Schacker, N. T. Funderburg, H. A. Pilch-Cooper, et al. Interferon- $\alpha$  is the primary plasma type-i ifn in hiv-1 infection and correlates with immune activation and disease markers. *PloS one*, 8(2):e56527, 2013.
- [18] D. D. Ho, A. U. Neumann, A. S. Perelson, W. Chen, et al. Rapid turnover of plasma virions and cd4 lymphocytes in hiv-1 infection. *Nature*, 373(6510):123, 1995.
- [19] J. Kevorkian and J. D. Cole. *Perturbation Methods in Applied Mathematics*. Springer Verlag, New York, 1980.
- [20] A. Košmrlj, E. L. Read, Y. Qi, T. M. Allen, M. Altfeld, S. G. Deeks, F. Pereyra, M. Carrington, B. D. Walker, and A. K. Chakraborty. Effects of thymic selection of the t cell repertoire on hla-class i associated control of hiv infection. *Nature*, 465(7296):350, 2010.
- [21] P. D. Kourdis, R. Steuer, and D. A. Goussis. Physical understanding of complex multiscale biochemical models via algorithmic simplification: Glycolysis in *saccharomyces cerevisiae*. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 239(18):1798 – 1817, 2010.
- [22] C. Kuehn. *Multiple Time Scale Dynamics*. Springer-Verlag, Berlin, 2015.
- [23] S. H. Lam. Using CSP to understand complex chemical kinetics. *Combustion Science and Technology*, 89(5-6):375–404, 1993.
- [24] S. H. Lam and D. A. Goussis. Understanding complex chemical kinetics with Computational Singular Perturbation. *Proceedings Combustion Institute.*, 22:931–941, 1988.
- [25] S. H. Lam and D. A. Goussis. Conventional asymptotics and Computational Singular Perturbation for simplified kinetics modelling. In M. O. Smooke, editor, *Reduced kinetic mechanisms and asymptotic approximations for methane-air flames*, number 384 in Springer Lecture Notes, pages 227–242. Springer-Verlag, Berlin, 1991.
- [26] S. H. Lam and D. A. Goussis. CSP method for simplifying kinetics. *International Journal of Chemical Kinetics*, 26(4):461–486, 1994.

- [27] B. Letham, P. A. Letham, C. Rudin, and E. P. Browne. Prediction uncertainty and optimal experimental design for learning dynamical systems. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 26(6):063110, 2016.
- [28] R. E. O. Malley Jr. *Introduction to Asymptotics and Special Functions*. Academic Press, New York, 1974.
- [29] M. Manion, B. Rodriguez, K. Medvik, G. Hardy, C. V. Harding, R. T. Schooley, R. Pollard, D. Asmuth, R. Murphy, E. Barker, et al. Interferon-alpha administration enhances cd8+ t cell activation in hiv infection. *PLoS One*, 7(1):e30306, 2012.
- [30] D. T. Maris and D. A. Goussis. The “hidden” dynamics of the Rössler attractor. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 295-296:66–90, 2015.
- [31] A. Meyer-Bäse, F. Ohl, and H. Scheich. Singular perturbation analysis of competitive neural networks with different time scales. *Neural Computation*, 8(8):1731–1742, 1996.
- [32] A. Neumann, M. Polis, L. Rozenberg, J. Jackson, K. Reitano, M. McLaughlin, C. Koratich, R. Dewar, H. Masur, B. Haagmans, et al. Differential antiviral effect of peg-interferon- $\alpha$ -2b on hiv and hcv in the treatment of hiv/hcv co-infected patients. *Aids*, 21(14):1855–1865, 2007.
- [33] A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz, J. M. Leonard, and D. D. Ho. Hiv-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 271(5255):1582, 1996.
- [34] A. S. Perelson and R. M. Ribeiro. Modeling the within-host dynamics of hiv infection. *BMC biology*, 11(1):96, 2013.
- [35] L. Rong, M. A. Gilchrist, Z. Feng, and A. S. Perelson. Modeling within-host hiv-1 dynamics and the evolution of drug resistance: trade-offs between viral enzyme function and drug susceptibility. *Journal of Theoretical biology*, 247(4):804–818, 2007.
- [36] N. G. Sandler, S. E. Bosinger, J. D. Estes, R. T. Zhu, G. K. Tharp, E. Boritz, D. Levin, S. Wijeyesinghe, K. N. Makamdop, G. Q. Del Prete, et al. Type i interferon responses in rhesus macaques prevent siv infection and slow disease progression. *Nature*, 511(7511):601, 2014.
- [37] F. P. Siegal, N. Kadowaki, M. Shodell, P. A. Fitzgerald-Bocarsly, K. Shah, S. Ho, S. Antonenko, and Y.-J. Liu. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science*, 284(5421):1835–1837, 1999.
- [38] M. A. Stafford, L. Corey, Y. Cao, E. S. Daar, D. D. Ho, and A. S. Perelson. Modeling plasma virus concentration during primary hiv infection. *Journal of theoretical biology*, 203(3):285–301, 2000.
- [39] M. Valorani, D. A. Goussis, F. Creta, and H. N. Najm. Higher order corrections in the approximation of low-dimensional manifolds and the construction of simplified problems with the CSP method . *Journal of Computational Physics*, 209(2):754–786, 2005.
- [40] M. Valorani, H. N. Najm, and D. A. Goussis. CSP analysis of a transient flame-vortex interaction: Time scales and manifolds. *Combustion and Flame*, 134(1-2):35–53, 2003.
- [41] F. Verhulst. *Methods and Applications of Singular Perturbations*. Springer Verlag, New York, 2000.

[42] A. Zagaris, H. G. Kaper, and T. J. Kaper. Analysis of the computational singular perturbation reduction method for chemical kinetics. *Journal of Nonlinear Science*, 14(1):59–91, 2004.

[43] Βικιπαίδεια. Ιντερφερόνη.

[44] Βικιπαίδεια. Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας.