



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

**Αλγοριθμική Ανάλυση Πολλαπλών Κλιμάκων σε
Δυναμικά Συστήματα: Συζεύξεις Αργής και
Γρήγορης Δυναμικής**

Διδακτορική Διατριβή του
Δημήτρη Μαρή

Επιβλέπων: Δημήτριος Α. Γκούσης, Καθ. ΕΜΠ

Αθήνα 2018

**Αλγοριθμική Ανάλυση Πολλαπλών Κλιμάκων σε
Δυναμικά Συστήματα: Συζεύξεις Αργής και Γρήγορης
Δυναμικής**

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Καραντώνης Α., Επ. Καθ. ΕΜΠ Σιέττος Κ., Αν. Καθ. ΕΜΠ Γκούσης Δ., Καθ. ΕΜΠ

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Υπογραφή

1. Μπουντουβής Α., Καθ. ΕΜΠ

2. Τσινιάς Ι., Καθ. ΕΜΠ

3. Θεοτόκογλου Ε., Καθ. ΕΜΠ

4. Αλεξόπουλος Λ., Αν. Καθ. ΕΜΠ

5. Καραντώνης Α., Επ. Καθ. ΕΜΠ

6. Σιέττος Κ., Αν. Καθ. ΕΜΠ

7. Γκούσης Δ., Καθ. ΕΜΠ (Επιβλέπων)

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, τον κ. Δημήτρη Γκούση, για τη συνεχή στήριξη και βοήθεια του κατά την διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής. Τον ευχαριστώ για τα κίνητρα που μου έδωσε να γνωρίσω το κόσμο της έρευνας και για όλες τις στιγμές που περάσαμε μαζί τα τελευταία χρόνια που τον γνωρίζω. Δεν θα μπορούσα να φανταστώ, έναν καλύτερο σύμβουλο και μέντορα στη διδακτορική μου διατριβή.

Εκτός από τον επιβλέποντα μου, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την υπόλοιπη ομάδα της CSP τον Δημήτρη Μανιά και τον Δημήτρη Πατσατζή, που συνέβαλαν ερευνητικά και συναισθηματικά στην καθημερινότητα μου σαν υποψήφιος διδάκτορας.

Ευχαριστώ τους γονείς μου και την αδερφή μου, την Δήμητρα, τον Θωμά και την Αθηνά, που χωρίς τα όνειρα τους, την καθοδήγηση τους αλλά και την υλική και ψυχολογική τους υποστήριξη, πραγματικά, δεν θα βρισκόμουν σε αυτή την θέση. Μαζί με την βιολογική μου οικογένεια θα ήθελα να ευχαριστήσω και την ευρύτερη μου οικογένεια τους φίλους/ες, Δημήτρη, Ορέστη, Βασίλη, Γιώργο, Γιάννη, Σωκράτη και πολλούς άλλους και άλλες, που η συντροφιά τους με έκανε τον άνθρωπο που είμαι σήμερα. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την σύντροφο μου, την Άννα, για τις στιγμές και για τα όνειρα που μοιραζόμαστε.

Ευχαριστώ, για ένα πολύ όμορφο ταξίδι που φτάνει στο τέλος του. Ανυπομονώ, για ένα καινούργιο που ξεκινά!

Περίληψη

Στην παρούσα διατριβή μελετώνται τρία συστήματα πολλαπλών χρονοκλιμάκων, με την μέθοδο *Computational Singular Perturbation (CSP)*. Η μέθοδος CSP αποτελεί μία υπολογιστική επαναληπτική διαδικασία η οποία βασίζεται στην θεωρία της *Geometrical Singular Perturbation*. Δεδομένου ενός δύσκαμπτου συστήματος (*Stiff system*), η CSP, μπορεί α) να αναγνωρίσει τις μεταβλητές που συνδέονται με τις “γρήγορες” χρονοκλίμακες, β) να προσεγγίσει τις αργές αναλλοίωτες επιφάνειες *Slow Invariant Manifolds* που δημιουργούνται στον χώρο φάσης όταν οι “γρήγορες” χρονοκλίμακες εξαντλούνται και γ) να υπολογίσει το απλοποιημένο σύστημα του οποίου η δυναμική περιλαμβάνει τις “αργές” χρονοκλίμακες και ορίζει την κίνηση πάνω στις αργές πολλαπλότητες.

Συγκεκριμένα, τα μοντέλα που θα μελετηθούν είναι α) ο χαοτικός ελκυστής Rössler, β) το βιολογικό μονοπάτι *Wnt*, που αφορά την μεταφορά μια βιολογικής πληροφορίας στην μορφή σήματος από την μεμβράνη ενός κυττάρου στον πυρήνα και γ) το βιολογικό μονοπάτι της *Αερόβιας γλυκόλυσης* που περιγράφει τον τρόπο που παράγεται λακτόζη σε αερόβιες συνθήκες στο μονοπάτι της γλυκόλυσης, με σκοπό να εκφραστεί το φαινόμενο Warburg.

Στο μοντέλο Rössler η δυναμική του απλοποιημένου μοντέλου θα συγκριθεί με την δυναμική του πλήρους μοντέλου με σκοπό να αναδειχθούν δυναμικές συμπεριφορές του πλήρους μοντέλου αλλά και να βρεθεί ένα εργαλείο αναγνώρισης για το πότε μία τροχιά ετοιμάζεται να μεταβεί από μία ευσταθή σε μία ασταθή πολλαπλότητα. Στο βιολογικό μοντέλο *Wnt* και στο μοντέλο *Αερόβιας γλυκόλυσης* θα αναγνωριστεί ο αριθμός των αργών αναλλοίωτων πολλαπλοτήτων που δημιουργούνται στον χώρο φάσης και οι ισορροπίες που δημιουργούνται μεταξύ των αντιδράσεων του μοντέλου με την χρήση των CSP διανυσμάτων. Θα μελετηθεί ο τρόπος με τον οποίο οι ισορροπίες αυτές τροποποιούνται στην τομή δύο η περισσότερων αργών πολλαπλοτήτων και πως μεταβάλλονται όταν υπολογιστούν με την χρήση των ιδιοδιανυσμάτων. Θα αναδειχθεί η βιολογική σημασία των ισορροπιών αυτών και πως η σωστή τους αναγνώριση μπορεί να παίξει ρόλο στον τρόπο μετάδοσης ενός βιολογικού σήματος αλλά και στον έλεγχο ενός φαινομένου μέσα σε ένα πολύπλοκο βιολογικό μονοπάτι.

Σκοπός της μελέτης είναι να ερευνήσει τη σχέση μεταξύ των αργών και γρήγορων δυναμικών των συνιστωσών ενός μοντέλου αλλά και την σχέση μεταξύ των επιμέρους γρήγορων συνιστωσών, όπως αυτές αναγνωρίζονται από τα CSP ανύσματα βάσης και τα ιδιοδιανύσματα.

Abstract

In this Thesis three multiscale models are analysed, with the use of the *Computational Singular Perturbation (CSP)* method. The CSP method is an iterative procedure which is based on the theory of *Geometrical Singular Perturbation*. Given a *Stiff system*, CSP can i) identify the variables which are related the most with the “fast” timescales, ii) approximate the *Slow Invariant Manifolds* that are created in the phase space when the “fast” timescales are considered exhausted and iii) give an approximation of the reduced system, a system that its dynamics are governed from the slow timescales, that governs the solution on the SIM.

The three specific multiscale models that will be analysed in this work are i) the chaotic Rössler attractor, ii) the *Wnt pathway*, that models the transfer of a signal from the cell membrane to the cell’s nucleus and iii) the *Aerobic glycolysis* model that models the production of Lactose in aerobic conditions in the glycolysis pathway.

In the Rössler model the reduced system of the Rössler attractor will be compared with the full model in order to compare the reduced system’s dynamics with the full system’s. It will be shown that the dynamics of the reduced system can be used as an indicator for a trajectory that is about to leave from a stable manifold into an unstable one. In both biological models, Wnt & Aerobic glycolysis, the number of the slow invariant manifolds that are forming, in each exhausted “fast” timescale, will be identified along with the equilibrations among each system’s reactions with the use of the CSP vectors. The way by which these equilibrations are modified in the crosssections of the manifolds will be analysed and compared to the ones that are formed with the use of the eigenvectors. It will be shown that, these equilibrations can play a role in the way a signal travels through a pathway and to identify ways to control a system’s desirable property.

The aim of this work is to investigate the relation between the slow and the fast modes of a model and the relation between the individual fast modes, as they are recognised from the CSP basis vectors and the eigenvectors.

Περιεχόμενα

1	Εισαγωγή	11
2	Η αλγοριθμική μέθοδος CSP	19
2.1	Η Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα και το απλοποιημένο σύστημα	20
2.2	Η τροποποιημένη μέθοδος CSP	23
2.2.1	Ο αλγόριθμος AE για την αναγνώριση του SIM	24
2.2.2	Ο αλγόριθμος κατασκευής του απλοποιημένου συστήματος	25
2.2.3	Η σχέση μεταξύ των δύο ειδών της CSP διανυσματικής βάσης	26
2.2.4	Υπολογισμός του G_s^r πίνακα	28
2.2.5	Υπολογισμός του R_r^s πίνακα	29
2.3	Το κριτήριο προσδιορισμού του αριθμού M	30
2.4	Τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP	30
3	Ο Ελκυστής Rössler	33
3.1	Εισαγωγή	33
3.2	Η δυναμική του συστήματος Rössler	35
3.3	Αναλυτικά ασυμπτωτικά μοντέλα δεδομένης ακρίβειας	40
3.4	Η Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα	43
3.5	Προσεγγίζοντας την Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα	46
3.6	Σύζευξη αργής και γρήγορης δυναμικής	50
3.6.1	Η προέλευση της “νέας” χρονοκλίμακας σ_1	59
3.6.2	Η επιρροή της “νέας” χρονοκλίμακας σ_1 στο ϵ_m	61
3.6.3	Η δράση της “νέας” χρονοκλίμακας σ_1	65
3.6.4	Η χρονοκλίμακα σ_1 κατα μήκος ακτινικών τομών πάνω στην ΑΑΠ	68

3.6.5	Η μείωση του γρήγορου εύρους f^r	71
3.7	Συμπεράσματα	78
4	Το βιολογικό μονοπάτι του Wnt	83
4.1	Εισαγωγή	83
4.2	Το Wnt/ β -catenin μονοπάτι σηματοδότησης	84
4.3	Ανάλυση του μοντέλου Wnt/ β	95
4.4	Η κατάσταση αναφοράς ($W = 0$)	97
4.4.1	Πρώτη περίοδος ($0.29 < t < 2.13$ min; $M = 1$)	98
4.4.2	Δεύτερη περίοδος ($2.14 < t < 111$ min; $M = 2$)	100
4.4.3	Τρίτη περίοδος (111 min $< t$; $M = 4$)	100
4.5	Σύζευξη γρήγορης δυναμικής f^2 και f^4	101
4.6	Η διεγερμένη κατάσταση ($W = 1$)	103
4.6.1	Πρώτη περίοδος ($0 < t < 2.37$ min; $M = 1$)	105
4.6.2	Δεύτερη περίοδος ($2.37 < t < 701$ min; $M = 2$)	106
4.6.3	Τρίτη περίοδος ($701 < t$ min; $M = 5$)	106
4.7	Σύζευξη γρήγορης δυναμικής f^2 και f^5	107
4.8	Η επίδραση του Wnt σήματος	109
4.9	Ο ρόλος των αντιδράσεων 13 και 14	112
4.10	Αναλυτικές προσεγγίσεις του ϵ	115
4.11	Συμπεράσματα	117
5	Το βιολογικό μονοπάτι της Αερόβιας γλυκόλυσης	121
5.1	Εισαγωγή	121
5.2	Το μονοπάτι της Αερόβιας Γλυκόλυσης	122
5.3	Το μοντέλο της αερόβιας γλυκόλυσης	124
5.4	Ανάλυση του μοντέλου της αερόβιας γλυκόλυσης	134
5.4.1	Χρονική περίοδος ($0.8 \cdot 10^{-5} < t < 0.14 \cdot 10^{-3}$ hours; $M = 4$)	135
5.4.2	Χρονική περίοδος ($0.12 \cdot 10^{-1} < t < 0.30 \cdot 10^{-1}$ hours; $M = 10$)	138
5.4.3	Χρονική περίοδος ($1.32 < t$ hours; $M = 15$)	144
5.5	Σύζευξη γρήγορης δυναμικής f^5 και f^6	151
5.6	Το φαινόμενο Warburg	153

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	9
5.6.1 Συσχετίσεις για την πρώτη χρονική περίοδο ($M = 4$)	154
5.6.2 Συσχετίσεις για την δεύτερη χρονική περίοδο ($M = 10$)	156
5.6.3 Συσχετίσεις για την τρίτη περίοδο ($M = 15$)	158
5.7 Ελάττωση του φαινομένου Warburg	160
5.8 Συμπεράσματα	162
6 Τα διανύσματα βάσης του γρήγορου υπόχωρου	165
7 Συμπεράσματα	171
8 Συνέδρια και Δημοσιεύσεις	175
8.1 Συνέδρια	175
8.2 Δημοσιεύσεις	176
Παράρτημα	177
A Η Ιακωβιανή του απλοποιημένου συστήματος	177
B Αναλυτικές λύσεις της σχέσης $f^r=0$	179
C Η προσέγγιση Οιονεί μόνιμης κατάστασης	181
D Εφαρμογή της προσέγγισης μερικής ισορροπίας (PEA)	183
E Τα γρήγορα εύρη	184
F Σύγκριση με το απλοποιημένο μοντέλο των <i>Mirams et al.</i>	185
G Τα διαγνωστικά όταν δύο πραγματικές ιδιοτιμές είναι πολύ κοντά	188
H Η εφαρμογή της CSP σε ένα απλό παράδειγμα	190

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Στην παρούσα διατριβή θα μελετηθούν συστήματα συνήθων διαφορικών εξισώσεων (ΣΔΕ), των οποίων η δυναμική χαρακτηρίζεται από ένα μεγάλο εύρος χρονοκλιμάκων. Στην περίπτωση αυτή η δυναμική του συστήματος εμφανίζει χρονοκλίμακες διαφορετικής τάξης μεγέθους και το σύστημα ονομάζεται πολλαπλών χρονοκλιμάκων (*multiscale system*). Τα συστήματα πολλαπλών χρονοκλιμάκων προκύπτουν από την μαθηματική μοντελοποίηση φυσικών φαινομένων στα οποία, συνήθως, σε ένα μικρό διάστημα της εξέλιξης τους εκδηλώνεται η δυναμική που ορίζεται από τις “γρήγορες” χρονοκλίμακες και σε ένα μεγαλύτερο διάστημα, εκδηλώνεται η δυναμική που ορίζεται από τις “αργές” χρονοκλίμακες. Στο διάστημα που εκδηλώνεται η δυναμική των αργών χρονοκλιμάκων η δυναμική που ορίζουν οι γρήγορες ενυπάρχει μέσω των περιορισμών που επιβάλλονται στην κίνηση. Μοντέλα πολλαπλών χρονοκλιμάκων προσομοιάζουν διάφορα φυσικά φαινόμενα, όπως φαινόμενα της Μηχανικής, της Βιολογίας, της Χημικής κινητικής, της Κβαντικής μηχανικής, των δικτύων, κ.α. [1].

Η μελέτη των ιδιόμορφων διαταραχών ξεκίνησε από τον Poincare τέλη του 19ου αιώνα. Γύρω στα 1950 οι Tikhonov και Levinson προσπαθώντας να συστηματοποιήσουν τις διάφορες τεχνικές που υπήρχαν μέχρι τότε, εισήγαγαν την κανονική μορφή (*normal form*) της θεωρίας των Ιδιόμορφων διαταραχών (*Singular Perturbation Theory (SPT)*), και η θεωρία αυτή αποτέλεσε μία ασυμπτωτική προσέγγιση για τα προβλήματα που εμφανίζουν διαχωρισμό στις χρονοκλίμακες τους (πολλαπλών χρονοκλιμάκων). Η αναλυτική διαδικασία εφαρμογής της *Singular Perturbation Analysis (SPA)*, δεδομένου ενός N -διάστατου συστήματος σε διαστατή μορφή, η θεώρηση της κανονικής μορφής περιλαμβάνει α) την αδιαστατοποίηση του μοντέλου και την αναγνώριση του σωστού σετ των αδιάστατων μεταβλητών, β) την εύρεση του αριθμού M των “γρήγορων” χρο-

νοκλιμάκων του συστήματος, γ) την αναγνώριση των M “γρήγορων” μεταβλητών (μεταβλητές που σχετίζονται με τις “γρήγορες” χρονοκλίμακες) και δ) την εύρεση της μικρής παραμέτρου ϵ , η οποία είναι ενδεικτική του χάσματος μεταξύ των “γρήγορων” και των “αργών” χρονοκλιμάκων. Η θεωρία της SPT σε αυτή τη μορφή, έχει έκτοτε χρησιμοποιηθεί αρκετά για την μελέτη πολλών φυσικών προβλημάτων από την επιστημονική κοινότητα [1–5]. Το μειονέκτημα της SPA είναι ότι η ικανοποίηση, σε κάθε μοντέλο, όλων των παραπάνω απαιτήσεων αποτελεί δύσκολο έργο για τον ερευνητή, το οποίο γίνεται ακόμη δυσκολότερο όταν το σύστημα προς μελέτη γίνεται πιο πολύπλοκο (περισσότερες διαστάσεις και μη γραμμικότητα) είτε όταν τα δυναμικά του χαρακτηριστικά αλλάζουν με το χρόνο [6–9].

Τα μειονεκτήματα της SPA οδήγησαν στην ανάπτυξη, από τον Fenichel τη 10ετία του 1970, της *Geometric Singular Perturbation Analysis (GSPA)* που αποτελεί την γεωμετρική θεώρηση της SPA [10–13]. Δεδομένου ενός ΣΔΕ διάστασης N , η επιτυχία της GSPA βασίζεται, όπως και της SPA, στην ύπαρξη M “γρήγορων” και $N-M$ “αργών” χρονοκλιμάκων στην δυναμική του μοντέλου. Η GSPA όμως, σε αντίθεση με την SPA, μελετάει το πρόβλημα γεωμετρικά. Η GSPA θεωρεί ότι οι “γρήγορες” χρονοκλίμακες είναι υπεύθυνες για την απώλεια M -βαθμών ελευθερίας στον N -διάστατο χώρο φάσης (*Phase space*), με $M < N$. Αυτή η απώλεια των βαθμών ελευθερίας εκδηλώνεται με την δημιουργία μίας $(N-M)$ -διάστατης επιφάνειας στον χώρο φάσης, στην οποία έλκονται οι γειτονικές λύσεις. Η μετάβαση των λύσεων στην επιφάνεια αυτή χαρακτηρίζεται από τις γρήγορες χρονοκλίμακες, ενώ η εξέλιξη των πάνω στην επιφάνεια αυτή χαρακτηρίζεται από τις αργές [10, 14]. Η επιφάνεια αυτή, ορίζεται ως *κανονικά υπερβολική αργή αναλλοίωτη πολλαπλότητα (ΑΑΠ)*, *normally hyperbolic slow invariant manifold (SIM)*. Οι M χρονοκλίμακες που χαρακτηρίζουν την μετάβαση πάνω στην ΑΑΠ ονομάζονται *αποσβετικές (dissipative)*, δεδομένου ότι σχετίζονται με τις διεργασίες που οδηγούν στην απώλεια των M -βαθμών ελευθερίας. Βασικό αντικείμενο μελέτης της GSPA είναι οι αναλλοίωτες πολλαπλότητες στον χώρο φάσης, με σκοπό την ανάλυση της δομής του χώρου φάσης αλλά και της δυναμικής που αναπτύσσεται πάνω σε αυτές [13],[15].

Η βασική ιδέα πίσω από την GSPT είναι ότι δεδομένου ενός συστήματος πολλαπλών χρονοκλιμάκων της κανονικής μορφής (normal form):

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{x}} &= f(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \epsilon) \\ \dot{\mathbf{y}} &= \epsilon g(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \epsilon)\end{aligned}\tag{1.1}$$

όπου με ανακλιμάκωση του χρόνου, $\tau = \epsilon * t$, παίρνει την μορφή:

$$\begin{aligned}\epsilon \mathbf{x}' &= f(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \epsilon) \\ \mathbf{y}' &= g(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \epsilon)\end{aligned}\tag{1.2}$$

προκύπτουν δύο συστήματα, Εξισώσεις (1.1) και (1.2). Θέτοντας $\epsilon = 0$ στο σύστημα της Εξ. (1.1) προκύπτει το “γρήγορο σύστημα” και θέτοντας $\epsilon = 0$ στο σύστημα της Εξ. (1.2) προκύπτει το “αργό σύστημα” [11]. Στο αργό σύστημα η επιφάνεια που δημιουργείται από την αλγεβρική εξίσωση $f(\mathbf{x}, \mathbf{y}, 0) = 0$ καλείται *Κρίσιμη Πολλαπλότητα (Critical Manifold, C_0)* και αποτελείται από τα σημεία ισορροπίας του γρήγορου συστήματος, $\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x}, \mathbf{y}, 0)$. Σε απόσταση $O(\epsilon)$ κοντά στην C_0 υπάρχει μία τοπικά αναλλοίωτη πολλαπλότητα S [11]. Η πολλαπλότητα S είναι η επιφάνεια ενδιαφέροντος της GSPA γιατί πάνω σε αυτήν έλκονται (*attracting manifold*) είτε απωθούνται (*repelling manifold*) οι λύσεις. Η επιφάνεια S καλείται *Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα (Slow Invariant Manifold)* [11]. Το δυναμικό χαρακτηριστικό του συστήματος που καθορίζει αν μία τροχιά, που δεν βρίσκεται στην επιφάνεια, θα κατευθυνθεί στην επιφάνεια S είτε θα απομακρυνθεί από αυτή είναι η χαρακτηριστική ιδιοτιμή (ιδιοτιμή που χαρακτηρίζει την γρήγορη δυναμική) της Ιακωβιανής του συστήματος, έστω λ . Αν το πραγματικό μέρος της χαρακτηριστικής ιδιοτιμής έχει αρνητικό πρόσημο ($Re(\lambda) < 0$), τότε οι λύσεις έλκονται πάνω στην ΑΑΠ και αυτή καλείται ευσταθής (*stable*) και αν το πραγματικό μέρος της χαρακτηριστικής ιδιοτιμής έχει θετικό πρόσημο ($Re(\lambda) > 0$), τότε οι λύσεις απωθούνται από την ΑΑΠ και αυτή καλείται ασταθής (*unstable*) [11], [12],[15].

Ο τρόπος που η GSPA διαχειρίζεται τα συστήματα πολλαπλών χρονοκλιμάκων είναι η εύρεση της κρίσιμης πολλαπλότητας και του αργού συστήματος που προσεγγίζει την κίνηση πάνω σε αυτή, δεδομένης της παραμέτρου ϵ . Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση ενός N-διάστατου μοντέλου όπου η εξέλιξη της λύσης του βρίσκεται στον N-διάστατο χώρο φάσης, με διαφορετικές ανακλιμακώσεις του συστήματος μπορεί να οριστούν περισσότερες από μία ανεξάρτητες μικρές παράμετροι, έστω $(\epsilon_i, i = 1, 2, \dots)$ με $(1 \gg \dots \gg \epsilon_2 > \epsilon_1)$ [15]. Στην συνέχεια θέτοντας μηδέν την παράμετρο που σχετίζεται με την γρηγορότερη χρονοκλίμακα του συστήματος, έστω $\epsilon_1 = 0$, η θεωρία της GSP αναγνωρίζει μία κρίσιμη πολλαπλότητα έστω C_1 , διάστασης N-1 στον N-διάστατο χώρο φάσης, και ένα αργό σύστημα που ορίζει την ροή πάνω στην C_1 . Ομοίως, θέτοντας ίση με το μηδέν και την δεύτερη παράμετρο $\epsilon_2 = 0$, προκύπτει μία νέα κρίσιμη πολλαπλότητα C_2 , από το συνδυασμό της με την C_1 , διάστασης N-2 στον N-διάστατο χώρο φάσης από, και ένα νέο αργό σύστημα που ορίζει την ροή πάνω στην C_2 , κτλ.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, πάνω σε μία ΑΑΠ μπορούν να ενυπάρχουν ευσταθείς (stable) και ασταθείς (unstable) περιοχές [11]. Όταν δύο ΑΑΠ τέμνονται τότε μία τροχιά που κινείται στην τομή τους μπορεί να μεταβεί από μία ευσταθή περιοχή σε μία ασταθή περιοχή (και το αντίθετο). Μία αναλυτική μέθοδος που μελετά την μετάβαση μίας τροχιάς από μία πλήρως ευσταθή σε μία πλήρως ασταθή πολλαπλότητα (και το αντίθετο) είναι η μέθοδος του Melnikov, που υπολογίζει τον διαχωρισμό μεταξύ των δύο πολλαπλοτήτων αν στην τομή τους ενυπάρχει μια ομοκλινική τροχιά [15]. Για την μελέτη της τομής διαφορετικών πολλαπλοτήτων μεταξύ τους υπάρχουν μέθοδοι όπως η *Lambda Lemma*, για τοπολογική μελέτη [16], [17] και η *Exchange Lemma* για την τομή ροών με την αργή πολλαπλότητα [18], [19].

Στα σημεία τομής μιας ευσταθούς και μιας ασταθούς περιοχής σε μία πολλαπλότητα είτε στα σημεία τομής δύο διαφορετικών πολλαπλοτήτων (ευσταθής και ασταθής), τα φυσικά φαινόμενα, που μοντελοποιούνται, παρουσιάζουν τις μεγαλύτερες αλλαγές στην δυναμική τους και είναι συνήθως τα σημεία με το μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον σε ένα φυσικό πρόβλημα [15]. Η μετάβαση από μία ευσταθή περιοχή της πολλαπλότητας σε μία ασταθή περιοχή σε ένα σύστημα μηχανικής μπορεί να σηματοδοτήσει την μετάβαση από τιμές συνεχούς πλαστικής παραμόρφωσης σε τιμές ασυνεχούς πλαστικής παραμόρφωσης, όπως στο μοντέλο των *Estrin–Kubin* και σε ένα βιολογικό σύστημα μπορεί να σηματοδοτήσει την ενεργοποίηση μίας κυτταρικής μεμβράνης και την μετάδοση ηλεκτρικού σήματος σε ένα νευρώνα, όπως στο μοντέλο των *Hodgkin–Huxley* [1]. Επίσης, οι αλλαγές στις διαστάσεις σε μία αργή πολλαπλότητα, π.χ μείωση διαστάσεων με την εξάντληση περισσότερων χρονοκλιμάκων, μπορούν να εξηγήσουν τα ενδιάμεσα στάδια σε μία χημική αντίδραση όπως την *Belousov–Zhabotinsky* μέσω του μοντέλου των *Field–Koros–Noyes* του οποίου η δυναμική εξαρτάται από πολλαπλές χρονοκλίμακες [1].

Η GSPA είναι μία θεώρηση που δεν διαθέτει εργαλεία, οπότε τα απαιτούμενα εργαλεία για την ανάλυση των μοντέλων πολλαπλών χρονοκλιμάκων προέρχονται από την SPA. Όμως, το μεγάλο μέγεθος των βιολογικών μαθηματικών μοντέλων που προτείνονται τα τελευταία χρόνια αλλά και η πολυπλοκότητα αρκετών μη γραμμικών ή χασοτικών συστημάτων κάνουν την μελέτη με την αναλυτική μέθοδο SPA δύσκολη και επίπονη διαδικασία [20–24]. Για να ξεπεραστούν αυτές οι δυσκολίες, έχουν αναπτυχθεί αλγοριθμικές διαδικασίες για την ανάλυση αυτών των συστημάτων [25–32], που όλες βασίζονται, άμεσα ή έμμεσα, στην γεωμετρική προσέγγιση της SPA την GSPA [1, 13, 15].

Μία αλγοριθμική μέθοδος που εξετάζει την αργή/γρήγορη δυναμική που ενυπάρχει στα συστήματα πολλαπλών κλιμάκων είναι η *Computational Singular Perturbation (CSP)*, η οποία βα-

σίζεται στην γεωμετρική θεώρηση, GSPA [33, 34]. Η CSP αναπαράγει τα αποτελέσματα της SPA με αλγοριθμικό τρόπο, έτσι ώστε το μέγεθος και η πολυπλοκότητα του μελετούμενου συστήματος να μην δημιουργεί εμπόδια. Η CSP δεν απαιτεί το σύστημα να βρίσκεται σε αδιάστατη μορφή και αναγνωρίζει αλγοριθμικά α) τις γρήγορες και τις αργές μεταβλητές, β) τις ισορροπίες που δημιουργούνται από την δράση των γρήγορων χρονοκλιμάκων, γ) το απλοποιημένο μοντέλο που ορίζει την αργή εξέλιξη υπό τους περιορισμούς που δημιουργούνται (ισορροπίες) και δ) τις συνιστώσες του συστήματος που συνεισφέρουν στις ισορροπίες και στην αργή εξέλιξη. Τα αποτελέσματα της CSP μεταβάλλονται με τον χρόνο, σύμφωνα με τις εναλλαγές στην δυναμική του συστήματος. Η CSP μπορεί να απλοποιηθεί στην προσέγγιση της μερικής ισορροπίας (*Partial Equilibrium Approximation (PEA)*) είτε στην προσέγγιση Οιονεί μόνιμης κατάστασης (*Quasi Steady State Approximation (QSSA)*), στις περιοχές που ισχύουν [35, 36]. Η μέθοδος της CSP έχει χρησιμοποιηθεί στην μελέτη βιολογικών συστημάτων [8, 37–39], σε δυναμικά συστήματα [40] σε μοντέλα φαρμακοκινητικής [41] και σε μοντέλα χημικής κινητικής [42–44].

Δεδομένου ενός N -διάστατου συστήματος ΣΔΕ της διαστατής μορφής $d\mathbf{y}/dt = \mathbf{g}(\mathbf{y})$, σε κάθε σημείο της τροχιάς στον χώρο φάσης ορίζεται ένας εφαπτόμενος χώρος (*tangent space*) ο οποίος παράγεται από τα “γρήγορα” και “αργά” διανύσματα βάσης. Τα γρήγορα διανύσματα βάσης είναι εφαπτομενικά στις κατευθύνσεις των γρήγορων ινών (*fast fibers*) που εκκινούν από την αργή πολλαπλότητα, ενώ τα αργά διανύσματα βάσης είναι εφαπτομενικά της πολλαπλότητας. Διάφορες αλγοριθμικές μεθοδολογίες αναπτύχθηκαν με σκοπό να προσεγγίσουν άμεσα [33, 45, 46] είτε έμμεσα [47–51], τα διανύσματα βάσης του εφαπτόμενου χώρου. Η μέθοδος CSP εκφράζει το διανυσματικό πεδίο $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ σε μία βάση του εφαπτόμενου χώρου στην οποία τα “γρήγορα” και “αργά” διανύσματα βάσης είναι διαχωρισμένα πλήρως και σκοπός της είναι να προσεγγίσει τα “γρήγορα” και τα “αργά” διανύσματα βάσης με μία επαναληπτική διαδικασία [52]. Τα CSP διανύσματα με κάθε επανάληψη της μεθόδου προσεγγίζουν τον εφαπτόμενο χώρο με καλύτερη ακρίβεια. Οι προβολές του διανυσματικού πεδίου $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ στις M -γρήγορες και στις $(N-M)$ -αργές κατευθύνσεις ονομάζονται CSP εύρη (*CSP amplitudes*). Οι προβολές του $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ στις M γρήγορες κατευθύνσεις ονομάζονται γρήγορα εύρη (*fast amplitudes, \mathbf{f}^r*) και στις $N-M$ αργές κατευθύνσεις ονομάζονται αργά εύρη (*slow amplitudes, \mathbf{f}^s*). Όταν οι M -γρήγορες χρονοκλίμακες εξαντληθούν, και δεν χαρακτηρίζουν πλέον την δυναμική του συστήματος, τότε το διανυσματικό πεδίο, $\mathbf{g}(\mathbf{y})$, δεν έχει συνιστώσα στον γρήγορο υπόχωρο και τα M -εύρη αποκτούν αμελητέες τιμές ($\mathbf{f}^r \approx 0$). Η αλγεβρική σχέση $\mathbf{f}^r \approx 0$ ονομάζεται CSP αργή αναλλοίωτη πολλαπλότητα (*CSP Slow Invariant Manifold*).

Η αλγοριθμική μέθοδος CSP σε κάθε επανάληψη υπολογίζει α) την CSP αργή πολλαπλότητα, η οποία είναι μία προσέγγιση της αργής πολλαπλότητας S [52], β) τα CSP γρήγορα και αργά διανύσματα βάσης του εφαπτόμενου χώρου αλλά και β) το απλοποιημένο σύστημα *reduced system*, το οποίο περιγράφει την αργή δυναμική πάνω στην CSP ΑΑΠ. Πιο συγκεκριμένα σε κάθε επανάληψη της μεθόδου, στις ευσταθείς περιοχές της αργής πολλαπλότητας S , βελτιώνεται η ακρίβεια με την οποία η CSP ΑΑΠ προσεγγίζει την αργή πολλαπλότητα S και η ακρίβεια που το απλοποιημένο σύστημα περιγράφει την αργή δυναμική. Όταν η τροχιά των λύσεων κινείται προς ασταθείς πολλαπλότητες της S , και ενώ ακόμη βρίσκεται σε ευσταθείς περιοχές, το απλοποιημένο σύστημα της CSP αρχίζει να εκδηλώνει δυναμικά χαρακτηριστικά τα οποία υποδεικνύουν την δημιουργία μίας ασταθούς πολλαπλότητας με αποτέλεσμα την απώθηση της λύσης από την ευσταθή περιοχή. Στην παρούσα μελέτη στο Κεφάλαιο 3, θα δειχθεί ο τρόπος που η CSP αναγνωρίζει μία επικείμενη μετάβαση σε μία ασταθή πολλαπλότητα στο χαοτικό μοντέλο του Rössler.

Η μέθοδος CSP μπορεί και αναγνωρίζει τις αλλαγές στις διαστάσεις των πολλαπλοτήτων καθώς το σύστημα εξελίσσεται στον χρόνο, δεδομένου ότι ο αριθμός των M -εξαντλημένων χρονοκλιμάκων μπορεί να αλλάζει καθώς εξελίσσεται ένα φαινόμενο. Ανάλογα με την ακρίβεια που απαιτείται, η μέθοδος CSP σε κάθε χρονικό σημείο μπορεί και προσδιορίζει τον αριθμό M με την χρήση ενός κριτηρίου προσδιορισμού του. Η επιθυμητή τάξη ακρίβειας στο κριτήριο μετράται σε δυνάμεις της μικρής παραμέτρου ϵ , η οποία για την μέθοδο CSP εξαρτάται αποκλειστικά από το χάσμα μεταξύ της αργότερης από τις γρήγορες χρονοκλίμακες προς της γρηγορότερης από τις αργές χρονοκλίμακες του μοντέλου ($\epsilon = \tau_M/\tau_{M+1}$). Στα Κεφάλαια 4 και 5 θα δειχθεί ο τρόπος που η διάσταση $N-M$ της ΑΑΠ μεταβάλλεται με την εξέλιξη του χρόνου σε δύο βιολογικά μοντέλα διαστάσεων $N=15$ (*Wnt pathway*) και $N=20$ (*Aerobic glycolysis pathway*), και πως η CSP αναγνωρίζει τις συνιστώσες των μοντέλων που συμβάλλουν σε κάθε χρονικό σημείο στην δημιουργία των $(N-M)$ -διάστατων ΑΑΠ.

Οι διαστάσεις των ΑΑΠ καθορίζονται από τον αριθμό M (ΑΑΠ $_M$) των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων και η αλγεβρική τους δομή καθορίζεται από τις ισορροπίες που δημιουργούνται μεταξύ των γρήγορων συνιστωσών του μοντέλου. Την στιγμή που μία ακόμη χρονοκλίμακα εξαντλείται οι επιπλέον περιορισμοί που επιβάλλονται από τις νέες γρήγορες συνιστώσες που συμμετέχουν στην ισορροπία επιβάλλουν στην τροχιά να κινηθεί σε μία νέα ΑΑΠ, έστω ΑΑΠ $_{(M+1)}$, η οποία είναι υπόχωρος της ΑΑΠ $_M$. Στην παρούσα μελέτη έγινε φανερό στα βιολογικά μοντέλα *Wnt* και *Aerobic glycolysis* ότι με την χρήση των CSP εργαλείων μπορούν να αναγνωριστούν οι νέοι περιορισμοί που επιβάλλονται στην τομή δύο η περισσότερων ΑΑΠ. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται

στα Κεφάλαια 4 και 5.

Όπως αναφέρθηκε, τα σημεία τομής δύο η περισσότερων ΑΑΠ παρουσιάζουν το μεγαλύτερο φυσικό ενδιαφέρον λόγω των μεγαλύτερων αλλαγών στην δυναμική των μοντέλων υπό μελέτη. Στο Κεφάλαιο 3, θα εξεταστεί το χαοτικό μοντέλο του Rössler και θα εξεταστεί προσεκτικά η δυναμική του. Έπειτα θα δοθεί μία εξήγηση του λόγου που η τροχιά του ελκυστή ενώ βρίσκεται σε μία ΑΑΠ χωρίς αλλαγή στα δυναμικά χαρακτηριστικά του πλήρους μοντέλου μεταβαίνει σε μία ασταθή πολλαπλότητα. Στο Κεφάλαιο 4, θα αναλυθεί το βιολογικό μονοπάτι μεταγωγής σήματος (*transduction pathway*) του *Wnt*, που περιγράφει την σηματοδότηση πληροφοριών από την επιφάνεια ενός κυττάρου στον πυρήνα του. Το *Wnt* μονοπάτι έχει μελετηθεί ευρέως από την βιολογική κοινότητα εξαιτίας του σημαντικού του ρόλου στην ανάπτυξη, στην ομοιόσταση και στις ασθένειες όπως ο καρκίνος [53–57]. Με την βοήθεια της μεθόδου CSP θα αναλυθεί, λεπτομερώς, ο τρόπος που το *Wnt* σήμα μεταδίδεται στις συνιστώσες του μονοπατιού και τελικά φτάνει στον πυρήνα. Θα παρουσιαστεί ο τρόπος που τα CSP εργαλεία μπορούν να αναγνωρίσουν τις ισορροπίες που εγκαθίστανται μεταξύ των αντιδράσεων του μοντέλου όταν η τροχιά βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ για κάθε *M*. Οι περιορισμοί που επιβάλλουν αυτές οι ισορροπίες θα συσχετιστούν μεταξύ τους για να ανιχνευθούν οι ισορροπίες που ισχύουν στις τομές των ΑΑΠ. Τέλος στο Κεφάλαιο 5, θα αναλυθεί η δυναμική του μονοπατιού της αερόβιας γλυκόλυσης που περιγράφει την μετατροπή της γλυκόζης σε λακτόζη και ενέργεια σε αερόβιες συνθήκες σε ένα κύτταρο. Η παρατήρηση ότι στα καρκινικά κύτταρα η γλυκόζη μετατρέπεται σε λακτόζη σε αερόβιες συνθήκες ονομάζεται *φαινόμενο Warburg (Warburg effect)* και πολλές έρευνες έχουν βασιστεί σε αυτό το μεταβολικό μονοπάτι, το οποίο έχει γίνει αντικείμενο μελέτης για την σχέση του με διάφορα είδη καρκίνου [58, 59]. Ο συσχετισμός μεταξύ των ισορροπιών που δημιουργούνται για κάθε νέα ΑΑΠ στο μοντέλο της αερόβιας γλυκόλυσης θα προσφέρει νέες εκφράσεις για το (*Warburg effect*) και θα δειχθεί ότι οι νέες αυτές εκφράσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία για τον έλεγχο του φαινομένου.

Στο δεύτερο μέρος της διατριβής θα παρουσιαστεί αναλυτικά η μέθοδος CSP, η λειτουργία της επαναληπτικής της διαδικασίας, ο ορισμός της ΑΑΠ κατά την εξέλιξη του φαινομένου, η εξαγωγή του απλοποιημένου μοντέλου που ορίζει την κίνηση πάνω στην ΑΑΠ και τα διαγνωστικά εργαλεία της μεθόδου που ανιχνεύουν σημαντικά χαρακτηριστικά στην δυναμική των μοντέλων, Κεφάλαιο 2. Στο τρίτο μέρος θα παρουσιαστεί η εφαρμογή της μεθόδου στον χαοτικό ελκυστή Rössler, Κεφάλαιο 3, στο τέταρτο μέρος θα γίνει εφαρμογή της μεθόδου στο βιολογικό μονοπάτι του *Wnt*, Κεφάλαιο 4, και στο πέμπτο στο βιολογικό μηχανισμό της Αερόβιας γλυκόλυσης, Κεφάλαιο

λαιο 5. Στο Κεφάλαιο 6, θα σχολιαστούν οι διαφορές στις προσεγγιστικές εκφράσεις των πολλαπλοτήτων που προκύπτουν με την επιλογή των CSP διανυσμάτων βάσης ή των ιδιοδιανυσμάτων και θα παρουσιαστούν τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της κάθε επιλογής. Στο τελευταίο μέρος θα δοθούν συνολικά τα συμπεράσματα και θα συζητηθεί η συμβολή της διατριβής στην επιστημονική κοινότητα, Κεφάλαιο 7.

Κεφάλαιο 2

Η αλγοριθμική μέθοδος CSP

Αν θεωρήσουμε ένα N-διάστατο σύστημα Συνήθων Διαφορικών Εξισώσεων (ΣΔΕ) της μορφής:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) \quad (2.1)$$

όπου \mathbf{y} είναι το N-διάστατο διάνυσμα θέσης των εξαρτημένων μεταβλητών και $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ το N-διάστατο διανυσματικό πεδίο. Υποθέτουμε ότι το φάσμα των ιδιοτιμών αυτού του συστήματος, περιλαμβάνει M-γρήγορες χρονοκλίμακες, $0 < \tau_1 < \tau_2 < \dots < \tau_M$, αποσβετικού χαρακτήρα (οι συνιστώσες του $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ που τις παράγουν τείνουν να οδηγήσουν το σύστημα σε ισορροπία) και (N-M)-αργές χρονοκλίμακες $\tau_{M+1}, \tau_{M+2}, \dots, \tau_N$. Η επιτυχία του αλγορίθμου της CSP βασίζεται στην ύπαρξη ενός *χάσματος χρονοκλιμάκων* (*timescale gap*) ανάμεσα στην πιο αργή χρονοκλίμακα από τις M-γρήγορες (τ_M) και στην πιο γρήγορη από τις αργές (N-M)-χρονοκλίμακες (τ_{M+1}). Το χάσμα αυτό ορίζεται ως ο λόγος των γρήγορων χρονοκλιμάκων προς τις αργές ως εξής:

$$\epsilon = \tau_M / \tau_{M+1} \ll 1 \quad (2.2)$$

Παρατηρούμε ότι εξ' ορισμού, ισχύει ότι $\epsilon < 1$. Το μέγεθος του ϵ καταδεικνύει την τάξη του λόγου των γρήγορων/αργών χρονοκλιμάκων.

2.1 Η Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα και το απλοποιημένο σύστημα

Μπορούμε να αναλύσουμε το διανυσματικό πεδίο $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ σε μία “γρήγορη” και σε μία “αργή” συνιστώσα ως εξής:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) = \mathbf{a}_r \mathbf{f}^r + \mathbf{a}_s \mathbf{f}^s \quad (2.3)$$

όπου $\mathbf{a}_r \mathbf{f}^r$ και $\mathbf{a}_s \mathbf{f}^s$ είναι οι συνιστώσες του διανυσματικού πεδίου $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ στον M -διάστατο γρήγορο υπόχωρο και $(N-M)$ -διάστατο αργό υπόχωρο του N -διάστατου εφαπτόμενου χώρου αντίστοιχα [33, 34, 52, 60]. Ο γρήγορος υπόχωρος, πάνω στον οποίο οι γρήγορες χρονοκλίμακες δρουν, παράγεται από τα M -διανύσματα στήλης \mathbf{a}_i ($i = 1, \dots, M$) τα οποία σχηματίζουν τον $N \times M$ πίνακα \mathbf{a}_r . Ο αργός υπόχωρος παράγεται από τα $(N-M)$ -διανύσματα στήλης, \mathbf{a}_j ($j = M + 1, \dots, N$), τα οποία σχηματίζουν τον $N \times (N - M)$ πίνακα, \mathbf{a}_s . Τα CSP εύρη \mathbf{f}^r και \mathbf{f}^s είναι οι προβολές του διανυσματικού πεδίου, $\mathbf{g}(\mathbf{y})$, στις M -γρήγορες και στις $(N-M)$ -αργές κατευθύνσεις και ορίζονται από τις παρακάτω σχέσεις:

$$\mathbf{f}^r = \mathbf{b}^r \mathbf{g} \quad \text{και} \quad \mathbf{f}^s = \mathbf{b}^s \mathbf{g} \quad (2.4)$$

όπου οι $(M \times N)$ και $(N - M) \times N$ πίνακες \mathbf{b}^r και \mathbf{b}^s , σχηματίζονται από τα N -διάστατα δυϊκά διανύσματα βάσης \mathbf{b}^i ($i = 1, \dots, N$). Τα διανύσματα βάσης \mathbf{a}_r και \mathbf{a}_s μαζί με τα δυϊκά \mathbf{b}^r και \mathbf{b}^s ικανοποιούν τις σχέσεις ορθογωνιότητας:

$$\mathbf{b}^r \mathbf{a}_r = \mathbf{I}_M^r, \quad \mathbf{b}^r \mathbf{a}_s = \mathbf{0}_M^r, \quad \mathbf{b}^s \mathbf{a}_r = \mathbf{0}_M^s, \quad \mathbf{b}^s \mathbf{a}_s = \mathbf{I}_s^s, \quad \mathbf{a}_r \mathbf{b}^r + \mathbf{a}_s \mathbf{b}^s = \mathbf{I}_N^N \quad (2.5)$$

όπου \mathbf{I}_J^J και $\mathbf{0}_J^J$ είναι ο μοναδιαίος και ο μηδενικός πίνακας αντίστοιχα, διαστάσεων $J \times J$.

Όταν οι M -γρήγορες χρονοκλίμακες εξαντληθούν, δηλαδή όταν δεν χαρακτηρίζουν πλέον την δυναμική του συστήματος, η χαρακτηριστική χρονοκλίμακα γίνεται η τ_{M+1} και η τροχιά εξελίσσεται πάνω σε μία $(N-M)$ -διάστατη Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα (ΑΑΠ). Πάνω στην ΑΑΠ το διανυσματικό πεδίο $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ έχει αμελητέα συνιστώσα στον γρήγορο υπόχωρο και τα M -εύρη κατά μήκος των γρήγορων κατευθύνσεων στην Εξ. (2.4) αποκτούν αμελητέες τιμές:

$$\mathbf{f}^r = \mathbf{b}^r \mathbf{g} \approx \mathbf{0}^r \quad (2.6)$$

Η λύση του συστήματος πάνω στην ΑΑΠ προσεγγίζεται, πλέον, από το απλοποιημένο σύστημα:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} \approx \mathbf{a}_s \mathbf{f}^s = \mathbf{g}_{slow}. \quad (2.7)$$

Η γρηγορότερη χρονοκλίμακα του απλοποιημένου συστήματος, Εξ. (2.7), επαρκώς μακριά από τα σύνορα της ΑΑΠ, είναι η τ_{M+1} , η γρηγορότερη από τις αργές χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος, Εξ. (2.1) [61, 62].

Το βασικό μέρος της μεθόδου CSP περιλαμβάνει μια επαναληπτική διαδικασία σχεδιασμένη να προσεγγίσει τα διανύσματα βάσης που παράγουν τους δύο υπόχωρους του εφαπτόμενου χώρου (*tangent space*), στους οποίους δρουν οι γρήγορες και οι αργές χρονοκλίμακες. Τα CSP διανύσματα βάσης \mathbf{a}_r και \mathbf{a}_s και τα δυϊκά τους \mathbf{b}^r και \mathbf{b}^s προσεγγίζονται από δύο επαναληπτικές διαδικασίες την " \mathbf{b}^r " και την " \mathbf{a}_r "-βελτίωση. Η \mathbf{b}^r -βελτίωση αλλάζει τα \mathbf{b}^r και \mathbf{a}_s , αφήνοντας τα \mathbf{b}^s και \mathbf{a}_r αναλλοίωτα, και σχετίζεται με την ακρίβεια της περιγραφής της ΑΑΠ και του απλοποιημένου συστήματος [34, 52, 63, 64]. Η \mathbf{a}_r -βελτίωση αλλάζει τα \mathbf{a}_r και \mathbf{b}^s , αφήνοντας τα \mathbf{a}_s και \mathbf{b}^r αναλλοίωτα, και σχετίζεται με την εξάλειψη της δυσκαμψίας του απλοποιημένου συστήματος. Μία \mathbf{a}_r -βελτίωση επαρκεί για να εξαλείψει την δυσκαμψία του συστήματος, ενώ με κάθε \mathbf{b}^r -βελτίωση αυξάνουμε την ακρίβεια στην προσέγγιση του αργού και του γρήγορου υπόχωρου κατά $O(\epsilon)$, όπου ϵ ορίζεται από τη σχέση, Εξ. (2.2) [6, 34, 52, 61–63]. Με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση τα γρήγορα εύρη \mathbf{f}^r μειώνονται σύμφωνα με την σχέση:

$$\mathbf{f}^r(m) = O(\epsilon_{m-1} \mathbf{f}^r(m-1)) \quad (2.8)$$

όσο ισχύει ότι, $\epsilon_m < 1$, με m και $m-1$ να δηλώνουν τον αριθμό των διαδοχικών \mathbf{b}^r -βελτιώσεων, [40]. Επίσης ισχύει ότι:

$$\epsilon_0 = \frac{\tau_M}{\tau_{M+1}}$$

$$\epsilon_m = \frac{\tau_M}{\min(\sigma_1(m), \dots, \sigma_N(m))} \quad m \geq 1 \quad (2.9)$$

όπου τ_M είναι η πιο αργή από τις M γρήγορες αποσβετικές χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος και τ_{M+1} είναι η πιο γρήγορη από τις $N-M$ αργές χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος, Εξ. (2.1). Με $\sigma_i(m)$ ($i = 1, N$), ορίζουμε την i -χρονοκλίμακα του απλοποιημένου συστήματος, Εξ. (2.7), η οποία υπολογίστηκε με m \mathbf{b}^r -βελτιώσεις.

Οι χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος τ_n ($n = 1, N$), προσεγγίζονται από το αντίστροφο modulo των ιδιοτιμών της Ιακωβιανής της \mathbf{J} :

$$\mathbf{J} = \nabla \mathbf{g} \quad (2.10)$$

με

$$\tau_n = \left(\sqrt{\lambda_{n,r}^2 + \lambda_{n,i}^2} \right)^{-1} \quad (2.11)$$

όπου η n -ιδιοτιμή της \mathbf{J} είναι $\lambda_n = \lambda_{n,r} + i\lambda_{n,i}$. Οι χρονοκλίμακες του απλοποιημένου συστήματος, σ_n ($n = 1, N$), προσεγγίζονται από το αντίστροφο modulo των ιδιοτιμών της Ιακωβιανής του απλοποιημένου συστήματος \mathbf{J}_s :

$$\mathbf{J}_s = \nabla (\mathbf{a}_s \mathbf{f}^s) \quad (2.12)$$

με

$$\sigma_n = \left(\sqrt{\mu_{n,r}^2 + \mu_{n,i}^2} \right)^{-1} \quad (2.13)$$

όπου η n -ιδιοτιμή της \mathbf{J}_s είναι $\mu_n = \mu_{n,r} + i\mu_{n,i}$. Οι χρονοκλίμακες τ_n και σ_n θα αναφέρονται ως *αποσβετικές* όταν $\lambda_{n,r} < 0$ και $\mu_{n,r} < 0$ και *εκρηκτικές* όταν $\lambda_{n,r} > 0$ και $\mu_{n,r} > 0$, αντίστοιχα.

Η προέλευση των χρονοκλιμάκων σ_n μπορεί να διερευνηθεί με το να φέρουμε την Εξ. (2.12) στη μορφή:

$$\mathbf{J}_s = \nabla (\mathbf{a}_s \mathbf{f}^s) = \nabla (\mathbf{P}\mathbf{g}) = \mathbf{P}\mathbf{J} + \sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n \quad (2.14)$$

όπου \mathbf{P} είναι ένας τελεστής προβολής και \mathbf{P}_n είναι η n -στήλη διάστασης N :

$$\mathbf{P} = \mathbf{a}_s \mathbf{b}^s = [\mathbf{P}_1, \dots, \mathbf{P}_N] = [\mathbf{a}_{M+1}, \dots, \mathbf{a}_N] \begin{bmatrix} \mathbf{b}^{M+1} \\ \vdots \\ \mathbf{b}^N \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

Ο πρώτος αθροιστικός όρος στο δεξί μέλος της Εξ. (2.14), $\mathbf{P}\mathbf{J}$ αναφέρεται στο σταθερό μέρος των διανυσμάτων βάσης, ενώ ο δεύτερος όρος $\sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n$ αναφέρεται στον ρυθμό περιστροφής τους.

Όταν η περιστροφή των διανυσμάτων βάσης αμεληθεί, οι ιδιοτιμές της \mathbf{J}_s είναι οι ιδιοτιμές του $\mathbf{P}\mathbf{J}$, δηλαδή η \mathbf{J}_s θα έχει το πολύ M μηδενικές ιδιοτιμές και $N-M$ μη μηδενικές, ίσες με τις $N-M$ πιο αργές ιδιοτιμές της \mathbf{J} .

Στο Παράρτημα Α παρουσιάζεται ότι ο δεύτερος αθροιστικός όρος της \mathbf{J}_s στην Εξ. (2.14) μπορεί να πάρει την μορφή:

$$\sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n = - \sum_{m=1}^M (\nabla \mathbf{a}_m) f^m - \sum_{m=1}^M (\mathbf{a}_m \mathbf{g}^T \nabla \mathbf{b}^{m,T}) \quad (2.16)$$

όπου \mathbf{g}^T είναι το ανάστροφο N -διάστατο διάνυσμα γραμμή του διανυσματικού πεδίου \mathbf{g} και $\mathbf{b}^{m,T}$ είναι το ανάστροφο N -διάστατο διάνυσμα στήλη του \mathbf{b}^m . Πάνω στην ΑΑΠ, όπου σύμφωνα με την Εξ. (2.6) τα M -γρήγορα εύρη f^m ($m=1, M$) είναι αμελητέα, η Εξ. (2.16) γίνεται:

$$\sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n \approx - \sum_{m=1}^M (\mathbf{a}_m \mathbf{g}^T \nabla \mathbf{b}^{m,T}) \quad (2.17)$$

Η σχέση της Εξ. (2.17), υποδεικνύει ότι πάνω στην ΑΑΠ ο δεύτερος προσθετικός όρος της \mathbf{J}_s στην Εξ. (2.14) παράγει μόνο M μη-αμελητέες ιδιοτιμές. Είναι ευθύ να δειχθεί ότι αυτές οι M -ιδιοτιμές είναι αυτές του $M \times M$ πίνακα:

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} -\mathbf{g}_T \nabla \mathbf{b}^{1,T} \\ \vdots \\ -\mathbf{g}_T \nabla \mathbf{b}^{M,T} \end{bmatrix} [\mathbf{a}_1 \dots \mathbf{a}_M] \quad (2.18)$$

Συνοψίζοντας, πάνω στην ΑΑΠ όπου $f^m \approx 0$, οι N ιδιοτιμές της \mathbf{J}_s είναι οι $N-M$ ιδιοτιμές του $\mathbf{P}\mathbf{J}$ (δηλαδή προσεγγίσεις των $N-M$ αργών ιδιοτιμών της \mathbf{J}) και οι M ιδιοτιμές του $M \times M$ πίνακα \mathbf{X} της Εξ. (2.18) (δηλαδή οι M “νέες” ιδιοτιμές που εισάγονται από την δυναμική του απλοποιημένου συστήματος). Επιπλέον πληροφορίες για τις ιδιοτιμές της \mathbf{J}_s παρέχονται στο Παράρτημα Α.

2.2 Η τροποποιημένη μέθοδος CSP

Η μέθοδος CSP επιδέχεται και έναν άλλο τρόπο παρουσίασης, που αρμόζει καλύτερα στη γεωμετρική θεώρηση του προβλήματος του μοντέλου του Rössler, που θα αναλυθεί στο Κεφάλαιο 2. Υποθέτουμε αρχικά ότι η ΑΑΠ είναι μια $(N-M)$ -διάστατη επιφάνεια στο N -διάστατο χώρο των φάσεων. Οι M -γρηγορότερες χρονοκλίμακες που σχετίζονται με όλα τα διανύσματα θέσεως (*state vectors*) που ανήκουν στην ΑΑΠ είναι εξαντλημένες. Έστω ότι υπάρχουν s^j ($j = 1, N - M$) ομαλές αργές συναρτήσεις του \mathbf{y} , έτσι ώστε:

$$s^j = s^j(\mathbf{y}) = s^j(y^1, \dots, y^N) \quad j = 1, \dots, N - M \quad (2.19)$$

και το διάνυσμα θέσεως στην ΑΑΠ να μπορεί να υπολογιστεί από

$$y^i = y^i(\mathbf{s}) = y^i(s^1, \dots, s^{N-M}), \quad i = 1, \dots, N \quad (2.20)$$

όπου $\mathbf{s} = (s^1, \dots, s^{N-M})^T$. Η διανυσματική συνάρτηση $\mathbf{s} = \mathbf{s}(\mathbf{y})$ είναι μια απεικόνιση του διανύσματος θέσεως από το N -διάστατο χώρο φάσεων στην $(N-M)$ -διάστατη ΑΑΠ. Παραγωγίζοντας την Εξ. (2.20) ως προς το χρόνο:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{Y}_s \frac{d\mathbf{s}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) \quad (2.21)$$

όπου

$$\frac{d\mathbf{s}}{dt} = \mathbf{S}_y \frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{S}_y \mathbf{g}(\mathbf{y}) \quad (2.22)$$

και οι \mathbf{Y}_s , \mathbf{S}_y είναι $N \times (N - M)$ και $(N - M) \times N$ πίνακες:

$$\mathbf{Y}_s = \begin{bmatrix} \frac{\partial y^1}{\partial s^1} & \cdots & \frac{\partial y^1}{\partial s^{N-M}} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial y^N}{\partial s^1} & \cdots & \frac{\partial y^N}{\partial s^{N-M}} \end{bmatrix} \quad \mathbf{S}_y = \begin{bmatrix} \frac{\partial s^1}{\partial y^1} & \cdots & \frac{\partial s^1}{\partial y^N} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial s^{N-M}}{\partial y^1} & \cdots & \frac{\partial s^{N-M}}{\partial y^N} \end{bmatrix} \quad (2.23)$$

έτσι ώστε:

$$\mathbf{S}_y \mathbf{Y}_s = \mathbf{I}_s^s \quad (2.24)$$

όπου ο \mathbf{I}_s^s είναι $(N - M) \times (N - M)$ μοναδιαίος πίνακας. Με αντικατάσταση της Εξ. (2.22) στην Εξ. (2.21) έχουμε το N -διάστατο σύστημα αλγεβρικών εξισώσεων:

$$[\mathbf{I}_N^N - \mathbf{Y}_s \mathbf{S}_y] \mathbf{g}(\mathbf{y}) = \mathbf{0}^N \quad (2.25)$$

Από αυτή την σχέση μόνο οι M συνιστώσες είναι γραμμικά ανεξάρτητες, ικανές για να περιγράψουν την ΑΑΠ. Συνεπώς, η λύση πάνω στην ΑΑΠ υπόκειται στο N -διάστατο σύστημα:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{Y}_s \mathbf{S}_y \mathbf{g}(\mathbf{y}) \quad (2.26)$$

στο οποίο μόνο οι $(N - M)$ συνιστώσες είναι γραμμικά ανεξάρτητες.

2.2.1 Ο αλγόριθμος ΑΕ για την αναγνώριση του SIM

Έστω ότι οι ομαλές συναρτήσεις s^j είναι οι $N - M$ τελευταίες συνιστώσες του \mathbf{y} :

$$\mathbf{s} = (y^{M+1}, \dots, y^N)^T \quad (2.27)$$

και ότι το M - διάστατο διάνυσμα \mathbf{z} ορίζεται από τις πρώτες M συνιστώσες του \mathbf{y} :

$$\mathbf{z} = (y^1(\mathbf{s}), \dots, y^M(\mathbf{s}))^T = \mathbf{z}(\mathbf{s}) \quad (2.28)$$

Τότε η Εξ. (2.25) παίρνει τη μορφή:

$$\mathbf{g}^r(\mathbf{z}, \mathbf{s}) - \mathbf{G}_s^r(\mathbf{z}, \mathbf{s}) \mathbf{g}^s(\mathbf{z}, \mathbf{s}) = 0 \quad (2.29)$$

όπου $\mathbf{g}^r = (g^1, \dots, g^M)^T$ και $\mathbf{g}^s = (g^{M+1}, \dots, g^N)^T$ είναι τα M και $(N - M)$ - διάστατα διανύσματα που αποτελούνται από τα πρώτα M και τα τελευταία $N - M$ στοιχεία, αντίστοιχα του διανυσματικού πεδίου \mathbf{g} . Ο $M \times (N - M)$ \mathbf{G}_s^r πίνακας περιλαμβάνει τις μερικές παραγώγους των M συνιστωσών

του \mathbf{y} στο \mathbf{z} ως προς τις υπόλοιπες $N - M$ συνιστώσες του \mathbf{y} στο \mathbf{s} :

$$\mathbf{G}_s^r(\mathbf{z}, \mathbf{s}) = \frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \mathbf{s}} = \begin{bmatrix} \frac{\partial z^1}{\partial s^1} & \cdots & \frac{\partial z^1}{\partial s^{N-M}} \\ \cdot & & \cdot \\ \cdot & & \cdot \\ \cdot & & \cdot \\ \frac{\partial z^M}{\partial s^1} & \cdots & \frac{\partial z^M}{\partial s^{N-M}} \end{bmatrix} \quad (2.30)$$

Η Εξ. (2.29) ονομάζεται "Αναλλοίωτη Εξίσωση" (*Invariance Equation*) και αποτελείται από M εξισώσεις με M αγνώστους (τις συνιστώσες του \mathbf{z}) [47]. Η $(n + 1)$ επανάληψη \mathbf{z}_{n+1} μπορεί να υπολογιστεί, για δοσμένο \mathbf{s} και αρχική εκτίμηση \mathbf{z}_0 , από την έμμεση μέθοδο:

$$\mathbf{g}^r(\mathbf{z}_{n+1}, \mathbf{s}) - \mathbf{G}_s^r(\mathbf{z}_n, \mathbf{s})\mathbf{g}^s(\mathbf{z}_{n+1}, \mathbf{s}) = 0 \quad (2.31)$$

2.2.2 Ο αλγόριθμος κατασκευής του απλοποιημένου συστήματος

Η Αναλλοίωτη Εξίσωση (2.29) μπορεί να τεθεί στη μορφή:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{I}_r^r & -\mathbf{G}_s^r \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{g}^r(\mathbf{z}, \mathbf{s}) \\ \mathbf{g}^s(\mathbf{z}, \mathbf{s}) \end{bmatrix} = 0 \quad (2.32)$$

γεγονός που μας συνιστά να ορίσουμε τους πίνακες:

$$\mathbf{A}_r = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_r^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{R}_r^s \\ -\mathbf{R}_r^s \end{bmatrix} \quad \mathbf{A}_s = \begin{bmatrix} \mathbf{G}_s^r \\ \mathbf{I}_s^s \end{bmatrix} \quad \mathbf{B}^r = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_r^r & -\mathbf{G}_s^r \end{bmatrix} \quad \mathbf{B}^s = \begin{bmatrix} \mathbf{R}_r^s & \mathbf{I}_s^s - \mathbf{R}_r^s \mathbf{G}_s^r \end{bmatrix} \quad (2.33)$$

όπου ο $M \times (N - M)$ πίνακας \mathbf{G}_s^r έχει οριστεί από την Εξ. (2.30) και ο $(N - M) \times M$ πίνακας \mathbf{R}_r^s θα οριστεί στην συνέχεια.

Οι διαστάσεις των πινάκων \mathbf{A}_r , \mathbf{A}_s , \mathbf{B}^r και \mathbf{B}^s είναι $N \times M$, $N \times (N - M)$, $M \times N$ και $(N - M) \times N$, αντιστοίχως, ενώ ικανοποιούν τις σχέσεις ορθογωνιότητας:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A}_r & \mathbf{A}_s \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{B}^r \\ \mathbf{B}^s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{B}^r \\ \mathbf{B}^s \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{A}_r & \mathbf{A}_s \end{bmatrix} = \mathbf{I}_N^N.$$

Σύμφωνα με τις Εξ. (2.33) η αρχική Εξ. (2.1) μπορεί να πάρει τη μορφή:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{A}_r \mathbf{F}^r + \mathbf{A}_s \mathbf{F}^s = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_r^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{R}_r^s \\ -\mathbf{R}_r^s \end{bmatrix} \mathbf{F}^r + \begin{bmatrix} \mathbf{G}_s^r \\ \mathbf{I}_s^s \end{bmatrix} \mathbf{F}^s \quad (2.34)$$

όπου τα εύρη \mathbf{F}^r και \mathbf{F}^s ορίζονται από τις σχέσεις:

$$\mathbf{F}^r = \mathbf{B}^r \mathbf{g} = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_r^r & -\mathbf{G}_s^r \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{g}^r \\ \mathbf{g}^s \end{bmatrix} = (\mathbf{g}^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{g}^s) \quad (2.35)$$

$$\mathbf{F}^s = \mathbf{B}^s \mathbf{g} = \begin{bmatrix} \mathbf{R}_r^s & \mathbf{I}_r^r - \mathbf{G}_s^r \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{g}^r \\ \mathbf{g}^s \end{bmatrix} = (\mathbf{R}_r^s \mathbf{g}^r + (\mathbf{I}_s^s + \mathbf{R}_r^s \mathbf{G}_s^r) \mathbf{g}^s) \quad (2.36)$$

Όταν η λύση βρίσκεται στην ΑΑΠ, η Αδιάστατη Εξίσωση (2.29) ικανοποιείται αυτόματα και διασφαλίζει ότι το \mathbf{F}^r είναι ταυτοτικά ίσο με το μηδέν:

$$\mathbf{F}^r = \mathbf{g}^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{g}^s = 0 \quad (2.37)$$

Συνεπώς, μόνο ο "αργός" όρος που περιλαμβάνει το \mathbf{F}^s διατηρείται στην Εξ. (2.34):

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \begin{bmatrix} \mathbf{G}_s^r \\ \mathbf{I}_s^s \end{bmatrix} (\mathbf{R}_r^s \mathbf{g}^r + (\mathbf{I}_s^s - \mathbf{R}_r^s \mathbf{G}_s^r) \mathbf{g}^s) \quad (2.38)$$

Οι Εξ. (2.37) και οι Εξ. (2.38) περιγράφουν την ΑΑΠ και την απλοποιημένη μη-δύσκαμπτη εξίσωση στην οποία υπόκειται η κίνηση της λύσης πάνω στην ΑΑΠ, αντίστοιχα.

2.2.3 Η σχέση μεταξύ των δύο ειδών της CSP διανυσματικής βάσης

Θεωρούμε ότι οι πίνακες που περιλαμβάνουν τα αρχικά CSP διανύσματα βάσης, που ορίστηκαν στην Ενότητα 2.1, μπορούν να γραφούν στη μορφή:

$$\mathbf{a}_r = \begin{bmatrix} \mathbf{a}_r^r \\ \mathbf{a}_r^s \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_s = \begin{bmatrix} \mathbf{a}_s^r \\ \mathbf{a}_s^s \end{bmatrix} \quad (2.39)$$

$$\mathbf{b}^r = \begin{bmatrix} \mathbf{b}_r^r & \mathbf{b}_r^s \end{bmatrix} \quad \mathbf{b}^s = \begin{bmatrix} \mathbf{b}_r^s & \mathbf{b}_s^s \end{bmatrix} \quad (2.40)$$

όπου \mathbf{a}_r^r και \mathbf{b}_r^r είναι $M \times M$ πίνακες, \mathbf{a}_r^s και \mathbf{b}_r^s είναι $(N - M) \times M$, \mathbf{a}_s^r και \mathbf{b}_s^r είναι $M \times (N - M)$ και \mathbf{a}_s^s , \mathbf{b}_s^s είναι $(N - M) \times (N - M)$ πίνακες. Τότε, η Εξ. (2.3) γράφεται:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \begin{bmatrix} \mathbf{a}_r^r \\ \mathbf{a}_r^s \end{bmatrix} \mathbf{f}^r + \begin{bmatrix} \mathbf{a}_s^r \\ \mathbf{a}_s^s \end{bmatrix} \mathbf{f}^s \quad (2.41)$$

όπου εδώ τα εύρη \mathbf{f}^r και \mathbf{f}^s παίρνουν τη μορφή:

$$\mathbf{f}^r = \mathbf{b}^r \mathbf{g} = \begin{bmatrix} \mathbf{b}_r^r & \mathbf{b}_r^s \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{g}^r \\ \mathbf{g}^s \end{bmatrix} = (\mathbf{b}_r^r \mathbf{g}^r + \mathbf{b}_r^s \mathbf{g}^s) \quad (2.42)$$

$$\mathbf{f}^s = \mathbf{b}^s \mathbf{g} = \begin{bmatrix} \mathbf{b}_r^s & \mathbf{b}_s^s \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{g}^r \\ \mathbf{g}^s \end{bmatrix} = (\mathbf{b}_r^s \mathbf{g}^r + \mathbf{b}_s^s \mathbf{g}^s) \quad (2.43)$$

Οι εξισώσεις που περιγράφουν την ΑΑΠ και το απλοποιημένο μη-δύσκαμπτο σύστημα είναι:

$$\mathbf{b}_r^r \mathbf{g}^r + \mathbf{b}_s^r \mathbf{g}^s = 0 \quad (2.44)$$

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \begin{bmatrix} \mathbf{a}_s^r \\ \mathbf{a}_s^s \end{bmatrix} (\mathbf{b}_r^s \mathbf{g}^r + \mathbf{b}_s^s \mathbf{g}^s) \quad (2.45)$$

Οι δύο μορφές τις αρχικής Εξ. (2.1), δηλαδή οι Εξ. (2.34) και (2.41) είναι πανομοιότυπες όταν ισχύουν οι σχέσεις:

$$\mathbf{G}_s^r = \mathbf{a}_s^r (\mathbf{a}_s^s)^{-1} = -(\mathbf{b}_r^r)^{-1} \mathbf{b}_s^r \quad (2.46)$$

$$\mathbf{R}_s^r = \mathbf{a}_s^s \mathbf{b}_r^s = -\mathbf{a}_r^s \mathbf{b}_r^r \quad (2.47)$$

υπό τη προϋπόθεση ότι τα $(\mathbf{a}_s^s)^{-1}$ και $(\mathbf{b}_r^r)^{-1}$ υπάρχουν. Δεδομένων των Εξ. (2.46) και (2.47), οι εξισώσεις που περιγράφουν την ΑΑΠ και το "αργό" μη-δύσκαμπτο πρόβλημα στη βάση των δύο διανυσματικών βάσεων της CSP είναι ταυτόσημες:

$$\mathbf{g}^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{g}^s = \mathbf{0}^r \quad \frac{d\mathbf{y}}{dt} = \begin{bmatrix} \mathbf{G}_s^r \\ \mathbf{I}_s^s \end{bmatrix} (\mathbf{R}_r^s \mathbf{g}^r + (\mathbf{I}_s^s - \mathbf{R}_r^s \mathbf{G}_s^r) \mathbf{g}^s) \quad (2.48)$$

$$\mathbf{b}_r^r \mathbf{g}^r + \mathbf{b}_s^r \mathbf{g}^s = \mathbf{0}^r \quad \frac{d\mathbf{y}}{dt} = \begin{bmatrix} \mathbf{a}_s^r \\ \mathbf{a}_s^s \end{bmatrix} (\mathbf{b}_r^s \mathbf{g}^r + \mathbf{b}_s^s \mathbf{g}^s) \quad (2.49)$$

Προκειμένου να εξετάσουμε την σημασία των Εξ. (2.46) και (2.47), εξετάζουμε τη σχέση μεταξύ των δύο συνόλων διανυσμάτων βάσης της CSP που αποτυπώνονται από τις σχέσεις:

$$\mathbf{B}^r = (\mathbf{b}_r^r)^{-1} \mathbf{b}^r \quad \mathbf{A}_r = \mathbf{a}_r \mathbf{b}_r^r + \mathbf{a}_s \mathbf{N}_r^s \quad \mathbf{B}^s = \mathbf{M}_r^s \mathbf{b}^r + \mathbf{a}_s^s \mathbf{b}^s \quad \mathbf{A}_s = \mathbf{a}_s (\mathbf{a}_s^s)^{-1}$$

όπου:

$$\mathbf{N}_r^s = -(\mathbf{a}_s^s)^{-1} [\mathbf{R}_r^s + \mathbf{a}_r^s \mathbf{b}_r^r] \quad \mathbf{M}_r^s = [\mathbf{R}_r^s + \mathbf{a}_r^s \mathbf{b}_r^r] (\mathbf{b}_r^r)^{-1}$$

όταν θεωρήσουμε δεδομένη την Εξ. (2.46) (αλλά όχι ακόμη την Εξ. (2.47)). Από τις σχέσεις αυτές διαπιστώνουμε ότι τα διανύσματα στα \mathbf{B}^r και \mathbf{A}_s παράγουν τους ίδιους υπόχωρους με εκείνα των \mathbf{b}^r και \mathbf{a}_s αντίστοιχα, τα οποία είναι αυτά που επηρεάζονται από την \mathbf{b}^r -βελτίωση. Αντίθετα, τα διανύσματα στα \mathbf{B}^s και \mathbf{A}_r δεν παράγουν τον ίδιο υπόχωρο με αυτά των \mathbf{b}^s και \mathbf{a}_r , τα οποία είναι αυτά που επηρεάζονται από την \mathbf{a}^r -βελτίωση.

Στη περίπτωση που θεωρήσουμε δεδομένη την Εξ. (2.47) (αλλά όχι ακόμη την Εξ. (2.46)), οι σχέσεις μεταξύ των δύο συνόλων διανυσμάτων βάσης της CSP αποτυπώνονται τώρα από τις σχέσεις:

$$\mathbf{B}^r = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_r^r & -\mathbf{G}_s^r \end{bmatrix}, \quad \mathbf{A}_r = \mathbf{a}_r \mathbf{b}_r^r + \begin{bmatrix} (\mathbf{a}_s^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{a}_s^s) \mathbf{b}_r^s \\ 0_r^s \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{B}^s = \begin{bmatrix} 0_r^s & \mathbf{a}_r^s (\mathbf{b}_r^r \mathbf{G}_s^r + \mathbf{b}_s^r) \end{bmatrix} + \mathbf{a}_s^s \mathbf{b}_s^s, \quad \mathbf{A}_s = \begin{bmatrix} \mathbf{G}_s^r \\ \mathbf{I}_s^s \end{bmatrix}$$

Διαπιστώνουμε τώρα ότι οι υπόχωροι που παράγουν τα σύνολα των διανυσμάτων στα $\mathbf{B}^r, \mathbf{B}^s, \mathbf{A}_s, \mathbf{A}_r$ δεν είναι ίδιοι με αυτούς που παράγουν τα σύνολα των διανυσμάτων στα $\mathbf{b}^r, \mathbf{a}_s, \mathbf{b}^s$ και \mathbf{a}_r αντίστοιχα. Οι υπόχωροι ταυτίζονται αν εφαρμοστεί και η Εξ. (2.46).

Για τον προσδιορισμό της ΑΑΠ και την κατασκευή του απλοποιημένου συστήματος, ο τροποποιημένος CSP αλγόριθμος απαιτεί τον υπολογισμό των πινάκων \mathbf{G}_s^r και \mathbf{R}_r^s .

2.2.4 Υπολογισμός του \mathbf{G}_s^r πίνακα

Ο πίνακας \mathbf{G}_s^r κατά κανόνα μπορεί να υπολογιστεί με διάφορους τρόπους, οι οποίοι μπορούν πάρα ταύτα να οδηγήσουν σε αριθμητικά "αδιέξοδα" [65, 66]. Ένας εναλλακτικός τρόπος υπολογισμού του \mathbf{G}_s^r που δεν αντιμετωπίζει προβλήματα προκύπτει παραγωγίζοντας την "Αναλλοίωτη Εξίσωση" $\mathbf{B}^r \mathbf{g} = 0$ ως προς τον χρόνο:

$$\Lambda_r^r \mathbf{F}^r + \Lambda_s^r \mathbf{F}^s = \mathbf{0} \quad (2.50)$$

όπου

$$\Lambda_r^r = \left(\frac{d\mathbf{B}^r}{dt} + \mathbf{B}^r \mathbf{J} \right) \mathbf{A}_r, \quad \Lambda_s^r = \left(\frac{d\mathbf{B}^r}{dt} + \mathbf{B}^r \mathbf{J} \right) \mathbf{A}_s \quad (2.51)$$

από το οποίο έπεται ότι:

$$\frac{d\mathbf{B}^r}{dt} + \mathbf{B}^r \mathbf{J} = \Lambda_r^r \mathbf{B}^r + \Lambda_s^r \mathbf{B}^s \quad (2.52)$$

Επειδή επί της ΑΑΠ ισχύουν $\mathbf{F}^r = \mathbf{B}^r \mathbf{g} = 0$ και $\mathbf{F}^s \neq 0$, η Εξ. (2.50) υποδεικνύει ότι $\Lambda_s^r = \mathbf{0}_s^r$, έτσι ώστε η Εξ. (2.52) να απλοποιείται στη μορφή:

$$\frac{d\mathbf{B}^r}{dt} + \mathbf{B}^r \mathbf{J} = \Lambda_r^r \mathbf{B}^r \quad (2.53)$$

Ας σημειωθεί ότι αυτή η εξίσωση είναι όμοια με εκείνη στην οποία υπόκειται η εξέλιξη των CSP διανυσμάτων \mathbf{b}_r^r , Εξ. (2.1.12). Χρησιμοποιώντας τον ορισμό του \mathbf{B}^r , Εξ. (2.33), και ξαναγράφοντας

την Ιακωβιανή ορίζουσα \mathbf{J} του διανυσματικού πεδίου \mathbf{g} στην μορφή:

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \mathbf{J}_r^r & \mathbf{J}_s^r \\ \mathbf{J}_r^s & \mathbf{J}_s^s \end{bmatrix} \quad (2.54)$$

η Εξ. (2.53) υποδεικνύει την διανυσματική εξίσωση:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{0}_s^r & -\frac{d\mathbf{G}_s^r}{dt} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \mathbf{J}_r^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{J}_r^s & \mathbf{J}_s^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{J}_s^s \end{bmatrix} = \mathbf{\Lambda}_r^r \begin{bmatrix} \mathbf{I}_r^r & -\mathbf{G}_s^r \end{bmatrix} \quad (2.55)$$

της οποίας οι δύο συνιστώσες δίνουν:

$$\mathbf{J}_r^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{J}_r^s = \mathbf{\Lambda}_r^r \quad (2.56)$$

$$\frac{d\mathbf{G}_s^r}{dt} + \mathbf{G}_s^r \mathbf{J}_s^s - \mathbf{J}_s^r = \mathbf{\Lambda}_r^r \mathbf{G}_s^r \quad (2.57)$$

Έτσι λαμβάνουμε την ακόλουθη εξίσωση εξέλιξης του πίνακα \mathbf{G}_s^r :

$$\frac{d\mathbf{G}_s^r}{dt} + \mathbf{G}_s^r \mathbf{J}_s^s - \mathbf{J}_s^r = \begin{bmatrix} \mathbf{J}_r^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{J}_r^s \end{bmatrix} \mathbf{G}_s^r \quad (2.58)$$

Η παραπάνω εξίσωση, όντας δύσκαμπτη, μπορεί να λυθεί επαναληπτικά ως εξής:

$$\mathbf{G}_s^r(n+1) = (\mathbf{J}_r^r - \mathbf{G}_s^r(n) \mathbf{J}_r^s)^{-1} \left[\mathbf{G}_s^r(n) \mathbf{J}_s^s - \mathbf{J}_s^r + \frac{d\mathbf{G}_s^r(n)}{dt} \right] \quad (2.59)$$

Παρατηρούμε ότι, αρχίζοντας με $\mathbf{G}_s^r(0) = \mathbf{0}_s^r$, η ανωτέρω εξίσωση δίνει σε πρώτη προσέγγιση:

$$\mathbf{G}_s^r(1) = -(\mathbf{J}_r^r)^{-1} \mathbf{J}_s^r \quad (2.60)$$

2.2.5 Υπολογισμός του \mathbf{R}_r^s πίνακα

Η εξέλιξη των "αργών" πλατών F^s ορίζεται από την εξίσωση:

$$\frac{d\mathbf{F}^s}{dt} = \mathbf{\Lambda}_r^s \mathbf{F}^r + \mathbf{\Lambda}_s^s \mathbf{F}^s \quad (2.61)$$

όπου

$$\mathbf{\Lambda}_r^s = \left[\frac{d\mathbf{B}^s}{dt} + \mathbf{B}^s \mathbf{J} \right] \mathbf{A}_r \quad \mathbf{\Lambda}_s^s = \left[\frac{d\mathbf{B}^s}{dt} + \mathbf{B}^s \mathbf{J} \right] \mathbf{A}_s \quad (2.62)$$

Για να μην έχουν επιρροή στη εξέλιξη του \mathbf{F}^s οι "γρήγορες" χρονοκλίμακες θέλουμε να ισχύει $\mathbf{\Lambda}_r^s = \mathbf{0}_r^s$. Σε αυτήν την περίπτωση, η χρονική εξέλιξη του \mathbf{A}_r ορίζεται από τη σχέση:

$$-\frac{d\mathbf{A}_r}{dt} + \mathbf{J} \mathbf{A}_r = \mathbf{A}_r \mathbf{\Lambda}_r^r \quad (2.63)$$

Αντικαθιστώντας από τον ορισμό του \mathbf{A}_r , Εξ. (2.33), προκύπτει η ακόλουθη σχέση εξέλιξης για τον πίνακα \mathbf{R}_r^s :

$$\frac{d\mathbf{R}_r^s}{dt} + \mathbf{J}_r^s(\mathbf{I}_r^r - \mathbf{G}_s^r \mathbf{R}_r^s) - \mathbf{J}_s^s \mathbf{R}_r^s = -\mathbf{R}_r^s \mathbf{\Lambda}_r^r \quad (2.64)$$

όπου το $\mathbf{\Lambda}_r^r$ ορίζεται από την Εξ. (2.51). Δεδομένου ότι η Εξ. (2.64) είναι δύσκαμπτη, το \mathbf{R}_r^s μπορεί να υπολογιστεί επαναληπτικά από την σχέση:

$$\mathbf{R}_r^s(j+1) = \left[\mathbf{J}_s^s \mathbf{R}_r^s(j) - \mathbf{J}_r^s(\mathbf{I}_r^r - \mathbf{G}_s^r(n) \mathbf{R}_r^s(j)) - \frac{d\mathbf{R}_r^s(j)}{dt} \right] [\mathbf{\Lambda}_r^r(n)]^{-1} \quad (2.65)$$

όπου το $\mathbf{\Lambda}_r^r(n) = \mathbf{J}_r^r - \mathbf{G}_s^r(n) \mathbf{J}_r^s$. Παρατηρούμε ότι, αρχίζοντας με $\mathbf{R}_r^s(0) = \mathbf{0}_r^s$, η Εξ. (2.65) δίνει:

$$\mathbf{R}_r^s(1) = -\mathbf{J}_r^s(\mathbf{J}_r^r - \mathbf{G}_s^r(n) \mathbf{J}_r^s)^{-1} \quad (2.66)$$

2.3 Το κριτήριο προσδιορισμού του αριθμού M

Ο αριθμός των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων M και οι διαστάσεις $N-M$ της ΑΑΠ μπορούν να αλλάζουν καθώς το σύστημα εξελίσσεται στον χρόνο. Ο προσδιορισμός του αριθμού M εξαρτάται από την ακρίβεια που επιζητούμε από την προσεγγιστική λύση. Η μέθοδος CSP μπορεί να αναπαράγει, για κάθε τάξη του ϵ , τα αποτελέσματα της SPA [60, 67], η επιθυμητή τάξη ακρίβειας μπορεί να μετρηθεί σε δυνάμεις του $\epsilon = \tau_M / \tau_{M+1}$. Ως αποτέλεσμα, το κριτήριο επιλογής των M -γρήγορων εξαντλημένων συνιστωσών ορίζεται να είναι:

$$\tau_{M+1} |\mathbf{a}_r(q, 1) \mathbf{f}^r(q, 1)| < \epsilon^q |\mathbf{y}| + \text{AbsErr} \quad \text{με } q = 1, 2, \dots \quad (2.67)$$

όπου $\mathbf{a}_r(q, 1)$ είναι ο $(N \times M)$ -διάστατος πίνακας με τα M -γρήγορα CSP διανύσματα βάσης και $\mathbf{f}^r(q, 1)$ είναι το M -διάστατο διάνυσμα με τα εύρη των M -γρήγορων CSP συνιστωσών υπολογισμένων με q βελτιώσεις \mathbf{b}^r και μία \mathbf{a}_r -βελτίωση [6, 34]. Ο πρώτος όρος του δεξιού μέλους της Εξ. (2.67) είναι το σχετικό σφάλμα που επιτρέπουμε όταν ολοκληρώσουμε το αργό σύστημα, ενώ ο δεύτερος όρος είναι το απόλυτο σφάλμα, το οποίο είναι ένας σταθερός πολύ μικρός αριθμός (π.χ. $\text{AbsErr}^i < 10^{-10}$ για κάθε $i = 1, \dots, N$).

2.4 Τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP

Υποθέτουμε ότι το διανυσματικό πεδίο $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ αναπαριστά K αντιστρέψιμες αντιδράσεις. Μεταχειριζόμαστε τους εμπρόσθιους και οπίσθιους ρυθμούς των αντιδράσεων ξεχωριστά και ανα-

παριστούμε κάθε αντίδραση από το γινόμενο $\mathbf{S}_k V^k(\mathbf{y})$ ($k = 1, \dots, 2K$), έτσι ώστε:

$$\mathbf{g}(\mathbf{y}) = \mathbf{S}_1 V^1(\mathbf{y}) + \mathbf{S}_2 V^2(\mathbf{y}) + \dots + \mathbf{S}_{2K} V^{2K}(\mathbf{y}) \quad (2.68)$$

όπου \mathbf{S}_k είναι το σταθερό στοιχειομετρικό διάνυσμα της k -αντίδρασης και $V^k(\mathbf{y})$ ο αντίστοιχος ρυθμός. Στην περίπτωση αυτή, το εύρος της i CSP συνιστώσας f^i ($i = 1, \dots, N$; Εξ. (2.4)), μπορεί να εκφραστεί ως:

$$f^i = f_1^i + \dots + f_{2K}^i \quad (2.69)$$

όπου $f_k^i(\mathbf{y}) = (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_k) V^k(\mathbf{y})$ είναι η συνεισφορά της k -αντίδρασης στο εύρος f^i . Η Εξ.(2.69), όσον αφορά τα M -εξαντλημένα modes, γίνεται $f^m = f_1^m + \dots + f_{2K}^m \approx 0$, ($m = 1, \dots, M$). Η Εξ.(2.69) υποδεικνύει ότι η εξασθένηση σε αμελητέες τιμές των γρήγορων ευρών, $f^m \approx 0$, είναι το αποτέλεσμα σημαντικών αλληλοαναιρέσεων που συμβαίνουν μεταξύ των διάφορων ρυθμών των αντιδράσεων. Οι ρυθμοί αυτοί μπορούν να αναγνωριστούν με την χρήση του *Amplitude Participation Index* (API):

$$P_k^m = \frac{f_k^m(\mathbf{y})}{\sum_{j=1}^{2K} |f_j^m(\mathbf{y})|} \quad (2.70)$$

όπου το k δηλώνει τον ρυθμό της k -αντίδρασης ($k = 1, \dots, 2K$) και εξ' ορισμού $|P_1^m| + \dots + |P_{2K}^m| = 1$ [34, 68]. Δεδομένου ότι $f^m \approx 0$, συνεπάγεται ότι $P_1^m + \dots + P_{2K}^m \approx 0$ και σαν αποτέλεσμα μια μεγάλη τιμή του P_k^m θα δείχνει μια μεγάλη συνεισφορά της k -αντίδρασης στον περιορισμό που επιβάλλεται κατά μήκος των m -th CSP διανυσμάτων βάσης \mathbf{a}_m , η εξέλιξη των οποίων χαρακτηρίζεται από τις m -γρήγορες χρονοκλίμακες, τ_m .

Οι μεταβλητές με την μεγαλύτερη συνεισφορά στις m -γρήγορες χρονοκλίμακες αναγνωρίζονται από το *CSP Pointer* (PO) για το m -mode:

$$\mathbf{D}^m = \text{diag}[\mathbf{a}_m \mathbf{b}^m] = [a_m^1 b_1^m, \dots, a_m^N b_N^m]^T \quad (2.71)$$

όπου εξ' ορισμού $a_m^1 b_1^m + \dots + a_m^N b_N^m = 1$, ($m = 1, \dots, M$) [34, 68, 69]. Μία τιμή του $a_m^j b_j^m$ ($j = 1, \dots, N$) κοντά στην μονάδα δηλώνει μια ισχυρή σχέση μεταξύ της j -μεταβλητής και του m CSP mode $\mathbf{a}_m f^m$ και της σχετιζόμενης γρήγορης χρονοκλίμακας τ_m . Αν οι M μεταβλητές με τα μεγαλύτερα D^i τοποθετηθούν στο \mathbf{y}^r και οι υπόλοιπες μεταβλητές στο \mathbf{y}^s τότε οι M σχέσεις της Εξ. (2.6) μπορούν να εκφραστούν ως προς τις μεταβλητές στο \mathbf{y}^r :

$$\mathbf{y}^r = \mathbf{h}^r(\mathbf{y}^s) \quad (2.72)$$

Η επιλογή των μεταβλητών στο \mathbf{y}^r μαζί με το *CSP Pointer* εγγυούνται ότι η Εξ. (2.72) δίνει την μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια [68, 70]. Εξαιτίας των περιορισμών που επιβάλλει η ΑΑΠ, ο χρονικός

ρυθμός αλλαγής του \mathbf{y}^r και του \mathbf{y}^s συνδέονται από την γραμμική συνάρτηση:

$$\frac{d\mathbf{y}^r}{dt} \approx \mathbf{G}_s^r \frac{d\mathbf{y}^s}{dt} \quad (2.73)$$

όπου \mathbf{G}_s^r είναι ο πίνακας, διάστασης $M \times (N - M)$, που μπορεί να υπολογιστεί επαναληπτικά. Κάθε επανάληψη προσδίδει και υψηλότερη ακρίβεια [71].

Η συνεισφορά της k -αντίδρασης στην εξέλιξη της λύσης y^n πάνω στην ΑΑΠ, σύμφωνα με το αργό σύστημα στην Εξ.(2.7), μπορεί να υπολογιστεί με την χρήση του *CSP Importance Index* (II):

$$I_k^n = \frac{g_{slow}^{n,k}(\mathbf{y})}{\sum_{j=1}^{2K} |g_{slow}^{n,j}(\mathbf{y})|} \quad (2.74)$$

όπου το $g_{slow}^{n,k}(\mathbf{y}) = \sum_{j=M+1}^N a_j^n (\mathbf{b}^j \cdot \mathbf{S}_k) V^k(\mathbf{y})$ και το a_j^n δηλώνει το n -στοιχείο του \mathbf{a}_j και εξ' ορισμού $|I_1^n| + |I_2^n| + \dots + |I_{2K}^n| = 1$ [34, 68]. Μια σχετικά μεγάλη τιμή του $|I_k^n|$ δείχνει ότι η k -αντίδραση έχει μεγάλη συνεισφορά στην εξέλιξη του y^n πάνω στην ΑΑΠ. Ενώ μία μικρή τιμή του $|I_k^n|$ δείχνει αμελητέα συνεισφορά.

Οι γρήγορες χρονοκλίμακες προσεγγίζονται από την σχέση $\tau_m = 1/|\lambda_m|$, ($m = 1, \dots, M$) όπου η λ_m είναι η m -ιδιοτιμή της Ιακωβιανής \mathbf{J} του $\mathbf{g}(\mathbf{y})$. Η $\lambda_m = \mathbf{q}^m \mathbf{J} \mathbf{p}_m$, όπου \mathbf{q}^m και \mathbf{p}_m είναι τα αντίστοιχα αριστερά (γραμμές) και δεξιά (στήλες) ιδιοδιανύσματα, έτσι ώστε $\mathbf{q}^i \cdot \mathbf{p}_j = \delta_j^i$. Όλες οι $2K$ αντιδράσεις συνεισφέρουν στην τιμή της λ_m :

$$\lambda_m = \lambda_m^1 + \dots + \lambda_m^{2K} \quad (2.75)$$

όπου $\lambda_m^k = \mathbf{q}^m \mathbf{S}_k \nabla V^k \mathbf{p}_m$ ($m = 1, \dots, M$). Υποθέτοντας ότι αυτές οι ιδιοτιμές είναι πραγματικές (για επέκταση σε μιγαδικές, δείτε Αναφορά [37]), η συνεισφορά της k -αντίδρασης στην δημιουργία των M -γρήγορων χρονοκλιμάκων τ_m ($m = 1, \dots, M$) μπορεί να ανιχνευθεί με το *Eigenvalue Participation Index* (EPI):

$$\Lambda_k^m = \frac{\lambda_m^k}{\sum_{j=1}^{2K} |\lambda_m^j|} \quad (2.76)$$

όπου $|\Lambda_1^m| + |\Lambda_2^m| + \dots + |\Lambda_{2K}^m| = 1$. Η τιμή της Λ_k^m παρέχει ένα μέτρο για την συνεισφορά της k -αντίδρασης στην m -χρονοκλίμακα τ_m [7, 41, 72]. Οι Αρνητικές τιμές της Λ_k^m δείχνουν την τάση της k -αντίδρασης να μετακινήσει την m -CSP συνιστώσα προς την ισορροπία, ενώ οι θετικές τιμές μακριά από την ισορροπία, αντίστοιχα.

Κεφάλαιο 3

Ο Ελκυστής Rössler

3.1 Εισαγωγή

Η λέξη "Χάος" αναφέρεται στην μυθολογία ως η άμορφη κατάσταση πριν από τη δημιουργία του σύμπαντος και συγκεκριμένα το κενό που δημιουργήθηκε από τον αρχικό διαχωρισμό του ουρανού και της γης. Η έννοια "Χάος" χρησιμοποιήθηκε από την αρχή της δημιουργίας της για να περιγράψει το απρόβλεπτο. Επιστημονικά η έννοια "Χάος" χαρακτηρίζει την συγκεκριμένη συμπεριφορά πολύπλοκων μη-γραμμικών δυναμικών συστημάτων, όπου με τη λέξη "πολύπλοκων" εννοούμε μη-σταθερών και μη-περιοδικών [73].

Οι διαστάσεις που πρέπει να έχει ένα δυναμικό σύστημα για να μπορεί να εμφανίσει χαοτική συμπεριφορά έχει αποδειχθεί πως πρέπει να είναι τουλάχιστον τρεις [51, 73]. Ο χαρακτηρισμός μιας κίνησης ως χαοτικής είναι ένα αρκετά δύσκολο πρόβλημα. Οι χαοτικές κινήσεις χαρακτηρίζονται από τα εξής:

- Ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες: ξεκινώντας από ελάχιστα διαφορετικά σημεία λαμβάνονται εντελώς διαφορετικές τροχιές.
- Τοπολογική ανάμειξη: το σύστημα θα εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου, έτσι ώστε οποιαδήποτε συγκεκριμένη περιοχή ή ανοικτό σύνολο του χώρου φάσεων τελικά να επικαλυφθεί με κάποια άλλη περιοχή του χώρου φάσεων.
- Πυκνότητα των περιοδικών τροχιών: κάθε σημείο στον χώρο φάσεων προσεγγίζεται από περιοδικές τροχιές [73, 74].

Τα Εκθετικά του A.M. Lyapunov (*Lyapunov Exponents*) είναι ποσότητες που χαρακτηρίζουν το βαθμό του διαχωρισμού των τροχιών μιας ροής που είναι απειροστά κοντά. Η μεγαλύτερη ποσότητα των εκθετικών Lyapunov ονομάζεται, (*Maximal Lyapunov Exponent*, MLE), και όταν αυτή εμφανίσει θετική τιμή θεωρείται ως ένδειξη ότι το σύστημα είναι χαοτικό. Το πιο σημαντικό κριτήριο για το αν μία κίνηση είναι χαοτική δόθηκε από τους J.L. Kaplan και J.A. Yorke (1979) και ονομάζεται *Kaplan-Yorke conjecture* [75]. Οι J.L. Kaplan και J.A. Yorke εισήγαγαν μια ποσότητα σε όρους Εκθετικών Lyapunov, η οποία ονομάζεται *Διάσταση Lyapunov* (D_L) και συνέδεσαν με την ποσότητα αυτή την δυναμική του συστήματος που εκφράζεται μέσω των εκθετικών Lyapunov με την γεωμετρία του ελκυστή.

Οι *χαοτικοί χάρτες* (*chaotic maps*) είναι δυναμικά συστήματα διακριτού χρόνου που παρουσιάζουν χαοτική συμπεριφορά. Ένας χαοτικός χάρτης είναι και ο *χάρτης-πέταλο* (*horseshoe map*) [74], ο οποίος είναι θεμελιώδης στην μελέτη δυναμικών συστημάτων. Η δημιουργία του χάρτη-πέταλο (*horseshoe-map*) περιγράφεται γεωμετρικά στο χώρο x - y - z ως εξής: "πιέζεις" (*squizing*) την επιφάνεια σου κατά τον y -άξονα, "τραβάς" (*stretching*) το αποτέλεσμα κατά τον x -άξονα και τέλος διπλώνεις (*folding*) την "λωρίδα" ώστε να πάρει την μορφή πετάλου. Οι τρεις αυτές φάσεις (*squizing, stretching, folding*) είναι χαρακτηριστικές στις χαοτικές κινήσεις. Μαθηματικά ο χάρτης-πέταλο είναι ένας *διαφορομορφισμός* (*diffeomorphism*), δηλαδή μια αντιστρέψιμη συνάρτηση που απεικονίζει μία διαφορίσιμη πολλαπλότητα σε μία άλλη έτσι ώστε η συνάρτηση και η αντιστροφή της να είναι λείες. Ο χάρτης-πέταλο είναι ένας διαφορομορφισμός που ορίζεται από μία περιοχή του επιπέδου στον εαυτό της.

Ένα σύστημα που καταλήγει να εκτελεί την ίδια κίνηση ανεξάρτητα από τις αρχικές συνθήκες σε μια περιοχή γύρω από την κίνηση σχεδόν σαν το ίδιο το σύστημα να προσελκύει την κίνηση ονομάζεται ελκυστής του συστήματος [74]. Ένας ελκυστής καλείται "περίεργος" *Strange attractor* όταν έχει μη-ακέραιη διάσταση. Συχνά αυτό σημαίνει ότι η δυναμική του είναι χαοτική αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις στις οποίες "περίεργοι" ελκυστές δεν είναι χαοτικοί. Πρώτη φορά ο όρος "περίεργος" χρησιμοποιήθηκε από τους D. Ruelle και F. Takens για να περιγράψουν ένα ελκυστή που προέκυψε από μία σειρά διακλαδώσεων στην κίνηση ροής ενός υγρού [76].

Ένα μοντέλο ονομάζεται *Ντετερμινιστικό* όταν με συγκεκριμένες αρχικές συνθήκες παράγει πάντα το ίδιο αποτέλεσμα. Τα χαοτικά συστήματα είναι και ντετερμινιστικά, γεγονός που καταδεικνύει ότι η ντετερμινιστική φύση αυτών των συστημάτων δεν τα κάνει και προβλέψιμα. Ο E.N. Lorentz, με το μοντέλο ροής που ονομάζεται μοντέλο Lorentz [77], μελέτησε μια ντετερμινιστική μη-περιοδική ροή (χαοτική). Ο Otto RöSSLer μελετώντας το μοντέλο του Lorentz και προσπαθώ-

ντας να εξηγήσει τη δυναμική της κίνησης του δημιούργησε μια πιο απλή εξίσωση, η οποία περιγράφει μια παρόμοια ροή με αυτή του Lorentz. Όμως το σύστημα του Rössler σχηματίζει μόνο μια σπείρα, έτσι ώστε να είναι πολύ πιο απλή η μελέτη της δυναμικής της χαοτικής κίνησης [74]. Το μοντέλο του Rössler είναι από τα πιο απλά μοντέλα που υπάρχουν αφού στις τρεις εξισώσεις του περιλαμβάνει μόνο ένα μη-γραμμικό όρο.

Τα χαοτικά συστήματα κεντρίζουν το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας λόγω της φύσης τους αλλά και λόγω των εφαρμογών τους σε πολλά επιστημονικά πεδία. Η παρουσία της αργής/γρήγορης δυναμικής στα συστήματα αυτά είναι γνωστή και η επιρροή της στην χαοτική κίνηση έχει μελετηθεί εκτενώς [66, 78–83]. Όμως η δυναμική του απλοποιημένου συστήματος σε συνδυασμό με την δυναμική του αρχικού συστήματος μελετήθηκε πρώτη φορά για χαοτικά συστήματα στην παρούσα εργασία.

Στην συνέχεια θα μελετηθεί ο *χαοτικός ελκυστής Rössler* [74] με σκοπό να διερευνηθεί η επιρροή της δυναμικής του απλοποιημένου συστήματος στην δυναμική του πλήρους μοντέλου. Η μελέτη της επιρροής αυτής θα γίνει με την βοήθεια της μεθόδου της CSP. Αρχικά θα παρουσιαστεί η δυναμική του συστήματος του Rössler και στην συνέχεια θα παραχθούν ακριβή απλοποιημένα συστήματα με σκοπό να μελετηθούν: α) η δυναμική του απλοποιημένου συστήματος β) η μέγιστη ακρίβεια που μπορεί να παρέχει η SPA και γ) ο τρόπος με τον οποίο η δυναμική του αργού συστήματος επηρεάζει την δυναμική του αρχικού συστήματος.

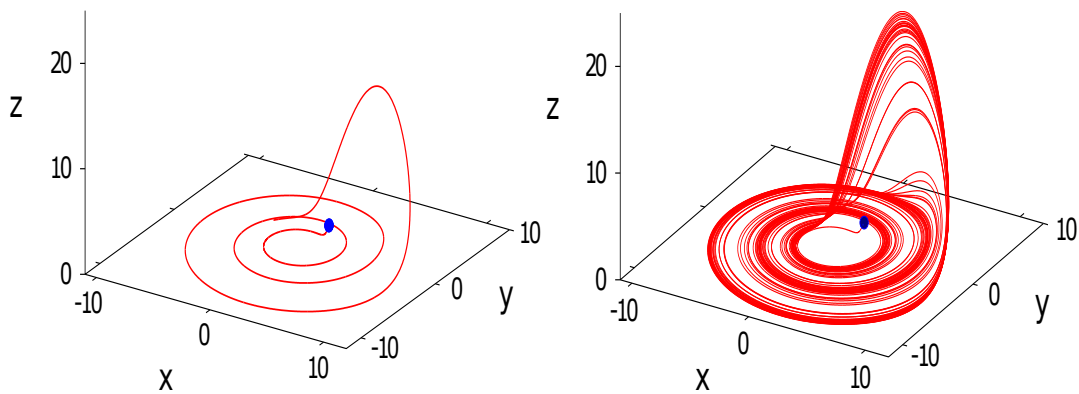
3.2 Η δυναμική του συστήματος Rössler

Το μοντέλο του Rössler ορίζεται από τις παρακάτω τρεις συνήθεις διαφορικές εξισώσεις:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -y - z \\ x + ay \\ b - z(c - x) \end{pmatrix} \quad a, b, c : \text{σταθερές} \quad (3.1)$$

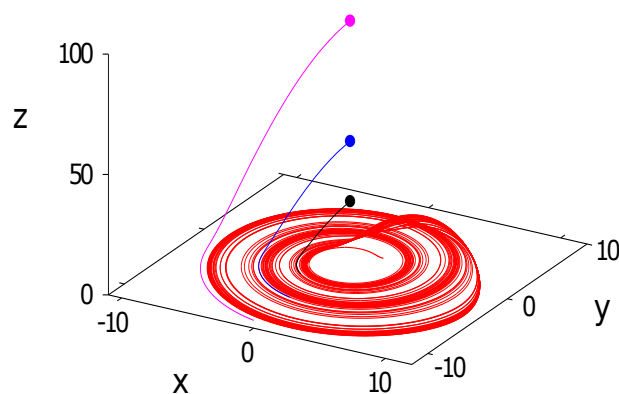
Οι Εξ.(3.1) περιλαμβάνουν μόνο ένα μη-γραμμικό όρο, τον zx στο δεξί μέλος της τρίτης εξίσωσης του συστήματος, Εξ. (3.1) [74, 84]. Στην ανάλυση που θα ακολουθήσει χρησιμοποιήσαμε τις παραμέτρους $a = 0.2$, $b = 0.2$ και $c = 5.7$, για τις οποίες το σύστημα παρουσιάζει χαοτική συμπεριφορά.

Στο Σχήμα 3.1 παρουσιάζονται δύο στιγμιότυπα της τροχιάς με αρχικές συνθήκες τις $(x = 2.0, y = 1.0, z = 2.0)$, που σχηματικά παρουσιάζονται με μία μπλε σφαίρα. Όπως παρατηρούμε στα



Σχήμα 3.1: Η τροχιά στον χώρο φάσεων για δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους. Η μπλε σφαίρα δηλώνει την αρχική συνθήκη $x(0) = 2$, $y(0) = 1$, $z(0) = 2$.

σχήματα, η λύση αρχικά έλκεται σε μία επιφάνεια κοντά στο $z = 0$, πάνω στην οποία ξεκινά μία σπειροειδή κίνηση αντίθετα από την φορά των δεικτών του ρολογιού. Πριν την ολοκλήρωση ενός “κύκλου”, η τροχιά απομακρύνεται από την επιφάνεια $z = 0$, έως ότου να επιστρέψει ξανά σε αυτήν και να εκτελέσει την ίδια κίνηση. Ανάλογα με το αν η τροχιά βρίσκεται στην εσωτερική *normal band* ή στην εξωτερική λωρίδα *möbius band*, θα κινηθεί σε μικρότερες ή σε μεγαλύτερες τιμές του z αντίστοιχα, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3.1. Σύμφωνα με την Αναφορά [84], “Οι γειτονικές τροχιές διαχωρίζονται με μία σπειροειδή κίνηση (“stretching”), μετά διασταυρώνονται χωρίς να τέμνονται πηγαίνοντας στην τρίτη διάσταση (“folding”) και τέλος επιστρέφουν κοντά στις αρχικές τους θέσεις (“re-injection”).



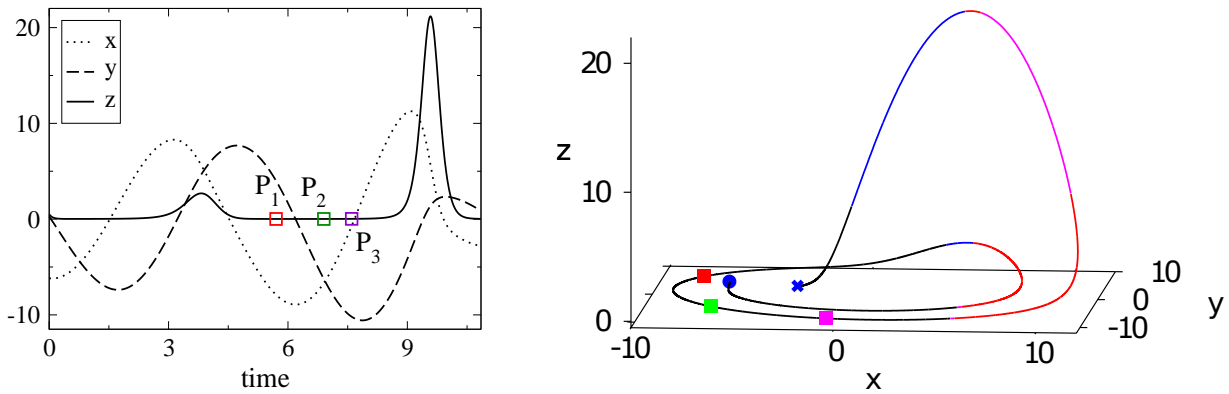
Σχήμα 3.2: Οι τροχιές στον χώρο των φάσεων, για τρεις διαφορετικές αρχικές τιμές του z , ($z(0) = 100$, 50 , 20) και για τις τιμές $x(0) = 2$ και $y(0) = 1$.

Η δομή στον χώρο των φάσεων που παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.1 είναι γνωστή και ως *χαοτικός ελκυστής* (*chaotic attractor*) [76, 84]. Ο χαοτικός αυτός ελκυστής δημιουργείται ξεκινώντας από κάθε σημείο στην γειτονιά των σημείων του ελκυστή, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3.2, όπου ξεκινώντας από τρία διαφορετικά σημεία και οι τρεις διαφορετικές τροχιές καταλήγουν όλες, να σχηματίσουν τον χαοτικό ελκυστή.

Για να εξετάσουμε την δυναμική του συστήματος του Rössler, εξετάζουμε τις χρονοκλίμακες του συστήματος. Οι χρονοκλίμακες του συστήματος, Εξ. (3.1), είναι τρεις τ_n ($n=1,3$) και υπολογίζονται αν πάρουμε το αντίστροφο του modulo των ιδιοτιμών της Ιακωβιανής, $\tau_n = 1/|\lambda_n|$ όπου $\lambda_n = \lambda_{n,r} + i\lambda_{n,i}$. Θα εξετάσουμε τις χρονοκλίμακες του συστήματος κατά μήκος ενός κομματιού της τροχιάς, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3.3. Αυτό το κομμάτι είναι ένα μέρος της τροχιάς που φαίνεται στο Σχήμα 3.1, για χρόνους όπου η χαοτική κίνηση έχει εδραιωθεί πλήρως. Το Σχήμα 3.3 υποδεικνύει ότι το σημείο από το οποίο ξεκινά το κομμάτι που επιλέξαμε (μπλε σφαίρα), βρίσκεται πολύ κοντά στο επίπεδο ($z = 0$). Το κομμάτι αυτό της τροχιάς περιλαμβάνει δύο “άλματα” μακριά από το επίπεδο ($z = 0$), ένα μικρό, όπου η τροχιά μετά κατευθύνεται στην εξωτερική λωρίδα του ελκυστή (*external möbius band*) και ένα μεγάλο άλμα όπου η τροχιά έπειτα κατευθύνεται στην εσωτερική λωρίδα (*interior normal band*). Το τέλος του κομματιού της τροχιάς (μπλε σταυρός) βρίσκεται ξανά κοντά στο ($z = 0$) επίπεδο, όπου η σπειροειδής κίνηση επανεμφανίζεται.

Η μελέτη της φύσης της γρηγορότερης χρονοκλίμακας τ_1 (αποσβετική όταν $\lambda_{1,r} < 0$ είτε εκρηκτική όταν $\lambda_{1,r} > 0$) κατά μήκος της τροχιάς παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την δυναμική του συστήματος. Ξεκινώντας από την μπλε σφαίρα, στο Σχήμα 3.3 φαίνεται ότι όσο η λύση κινείται κοντά στο επίπεδο $z = 0$ και εκτελεί σπειροειδή κίνηση η $\lambda_{1,r}$ είναι αρνητική. Λίγο πριν η λύση αποχωρήσει από το $z = 0$ επίπεδο, και όσο αρχίζει να κινείται προς τα πάνω η $\lambda_{1,r}$ γίνεται θετική. Όταν η λύση φτάνει τις μέγιστες τιμές του z η $\lambda_{1,r}$ παραμένει θετική και όταν αρχίσει να κινείται ξανά προς το $z = 0$ επίπεδο η $\lambda_{1,r}$ γίνεται αρνητική. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται όσο το φαινόμενο εξελίσσεται.

Η εξέλιξη των τριών χρονοκλιμάκων κατά μήκος της τροχιάς που απεικονίζεται στο Σχήμα 3.3, απεικονίζεται στο Σχήμα 3.4, συναρτήση του χρόνου (αριστερά) αλλά και στο χώρο των φάσεων (δεξιά). Όσο η λύση εκτελεί την σπειροειδή κίνηση κοντά στο $z = 0$ επίπεδο, δημιουργείται ένα χάσμα μεταξύ της γρηγορότερης χρονοκλίμακας τ_1 και των δύο αργών τ_2 και τ_3 . Στην περίοδο αυτή η $\lambda_1 = O(10^1)$ είναι πραγματική και αρνητική, δηλαδή η τ_1 είναι αποσβετική. Οι άλλες δύο ιδιοτιμές λ_2 και λ_3 σχηματίζουν ένα συζυγές μιγαδικό ζεύγος ($\lambda_2 = \lambda_3^*$), με $\lambda_{2,r} = \lambda_{3,r} =$



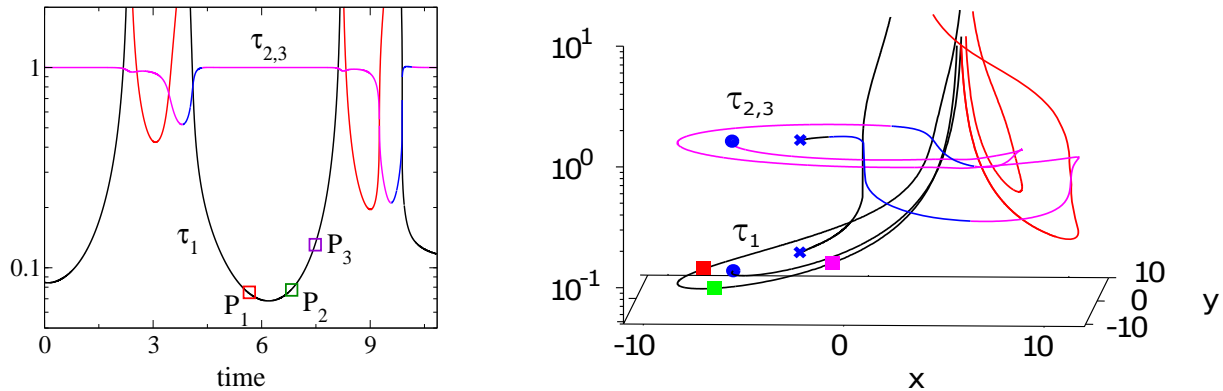
Σχήμα 3.3: Το κομμάτι της τροχιάς, συναρτήση του χρόνου (αριστερά) και στον χώρο των φάσεων (δεξιά). Η μπλε σφαίρα σηματοδοτεί την την αρχή και και ο μπλε σταυρός το τέλος. Στο δεξί σχήμα τα χρώματα συμβολίζουν το είδος της μεγαλύτερης σε μέγεθος ιδιοτιμής του συστήματος που σχετίζεται με την γρηγορότερη χρονοκλίμακα τ_1 . Τα χρώματα συμβολίζουν: α) πραγματική ιδιοτιμή με αρνητικό πραγματικό μέρος (μαύρο), β) πραγματική ιδιοτιμή με θετικό πραγματικό μέρος (κόκκινο), γ) μιγαδική ιδιοτιμή με αρνητικό πραγματικό μέρος (μπλε) και δ) μιγαδική ιδιοτιμή με θετικό πραγματικό μέρος (μοβ). Τα τετράγωνα P_1 (κόκκινο τετράγωνο), P_2 (πράσινο τετράγωνο) και P_3 (μοβ τετράγωνο) συμβολίζουν συγκεκριμένα σημεία κατά μήκος της τροχιάς στα οποία θα υπολογιστούν τα CSP διαγνωστικά.

$O(10^{-1}) > 0$ και $\lambda_{2,i} = -\lambda_{3,i} = O(10^0)$. Συνεπάγεται ότι $\tau_2 = \tau_3 = \tau_{2,3}$, όπου το πραγματικό τους μέρος τις κατηγοριοποιεί ως εκρηκτικές. Το πολύ μεγαλύτερο, σε πλάτος, φανταστικό τους μέρος υποδεικνύει ότι οι χρονοκλίμακες αυτές συνδέονται με την σπειροειδή κίνηση που εκτελείται όταν η τ_1 είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με τις $\tau_{2,3}$.

Η συμπεριφορά της λύσης που παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.3 και ο χαρακτήρας της σχετιζόμενης γρήγορης δυναμικής στην εξέλιξη του συστήματος του υποδεικνύουν τα εξής:

1. το πρώτο και μεγαλύτερο μέρος της σπειροειδούς κίνησης κοντά στο επίπεδο $z = 0$ χαρακτηρίζεται από ευσταθή και γρήγορη δυναμική, ενώ το τελευταίο κομμάτι που η λύση αρχίζει να απομακρύνεται από το επίπεδο $z = 0$ χαρακτηρίζεται από ασταθή και γρήγορη δυναμική,
2. το κομμάτι που η κίνηση γίνεται μακριά από το $z = 0$ επίπεδο προς μεγαλύτερα z χαρακτηρίζεται από γρήγορη και ασταθή δυναμική,
3. το κομμάτι που η λύση κατευθύνεται προς το επίπεδο $z = 0$ χαρακτηρίζεται από γρήγορη

και ευσταθή δυναμική.



Σχήμα 3.4: Η εξέλιξη των τριών χρονοκλιμάκων κατά μήκος της τροχιάς φαίνεται στο Σχήμα 3.3, συναρτήση του χρόνου (αριστερά) και στον χώρο των φάσεων (δεξιά). Η μπλε σφαίρα συμβολίζει την αρχή και ο μπλε σταυρός το τέλος. Τα χρώματα και τα τετράγωνα συμβολίζουν ότι και στο Σχήμα 3.3.

Τα Σχήματα 3.3 και 3.4 υποδεικνύουν ότι κατά την διάρκεια της ανοδικής και της καθοδικής κίνησης αλλά και στο μεγαλύτερο μέρος της σπειροειδούς κίνησης ένα χάσμα σχηματίζεται μεταξύ της γρήγορης χρονοκλίμακας τ_1 και των δύο αργών $\tau_{2,3}$. Όμως παρατηρούμε ότι το κενό αυτό αρχίζει να εξαφανίζεται προς το τέλος της σπειροειδούς κίνησης κοντά στο επίπεδο $z = 0$, και όπως τα Σχήματα 3.3 και 3.4 δείχνουν, το τελευταίο μέρος της σπειροειδούς κίνησης χαρακτηρίζεται από το πραγματικό μέρος του συζυγούς μιγαδικού ζεύγους λ_2 και λ_3 .

Το χάσμα που δημιουργείται μεταξύ της γρήγορης και αποσβετικής χρονοκλίμακας τ_1 και των αργών $\tau_{2,3}$, κατά την περίοδο όπου η λύση εκτελεί την σπειροειδή κοντά στο $z = 0$ επίπεδο, υποδεικνύει ότι η λύση του συστήματος του Rössler στην περιοχή αυτή κινείται πάνω σε μία ΑΑΠ και μπορεί να γίνει χρήση αλγοριθμικής ασυμπτωτικής ανάλυσης. Στην συνέχεια, θα γίνει χρήση του αλγόριθμου της CSP, με στόχο να αναγνωριστούν:

1. οι όροι του συστήματος Rössler που δημιουργούν την ΑΑΠ και αυτοί που οδηγούν το σύστημα πάνω της,
2. η συσχέτιση της δυναμικής του αρχικού συστήματος με την δυναμική του απλοποιημένου συστήματος και
3. οι συνιστώσες του συστήματος του Rössler που οδηγούν την τροχιά μακριά από την ΑΑΠ.

3.3 Αναλυτικά ασυμπτωτικά μοντέλα δεδομένης ακρίβειας

Θεωρούμε την περίοδο όπου δημιουργείται το χάσμα μεταξύ των χρονοκλιμάκων τ_1 και $\tau_{2,3}$ ($= \tau_2 = \tau_3$), Σχήμα 3.4. Στο διάστημα αυτό η γρήγορη χρονοκλίμακα τ_1 είναι εξαντλημένη ($M = 1$). Το σύστημα Rössler, Εξ. (3.1), μπορεί να γραφεί στην CSP μορφή της Εξ. (2.3), στην βάση των διανυσμάτων:

$$\mathbf{a}_r = \mathbf{a}_1 \quad \mathbf{a}_s = (\mathbf{a}_2, \mathbf{a}_3) \quad \mathbf{b}^r = \mathbf{b}^1 \quad \mathbf{b}^s = \begin{pmatrix} \mathbf{b}^2 \\ \mathbf{b}^3 \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

όπου \mathbf{a}_n ($n=1,3$) είναι 3-διάστατα διανύσματα στήλες και \mathbf{b}^n ($n=1,3$) είναι 3-διάστατα διανύσματα γραμμές. Αν υποθέσουμε ότι η μεταβλητή z είναι η γρήγορη, όπως υποδεικνύεται και απο τα Σχήματα 3.1 και 3.2 και στην συνέχεια επαληθεύεται και απο τα διαγνωστικά της CSP, τότε η αρχική εκτίμηση για τα CSP διανύσματα βάσης γίνεται:

$$\mathbf{a}_r(0) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \mathbf{a}_s(0) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

και για τα δυϊκά τους διανύσματα:

$$\mathbf{b}^r(0) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \mathbf{b}^s(0) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

Δεδομένων των παραπάνω αρχικών εκτιμήσεων για τα CSP διανύσματα βάσης, το απλοποιημένο σύστημα που παράγεται σύμφωνα με την Εξ. (2.6) και Εξ. (2.7) είναι αυτό που κατασκευάζεται με την προσέγγιση της Οιονεί μόνιμης κατάστασης *Quasi Steady-State Approximation* (QSSA) για την μεταβλητή z [35], και δίνει:

$$f^r(0) = b - z(c - x) \approx 0 \quad (3.5)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} -y - b(c - x)^{-1} \\ ay + x \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

Αποδεικνύεται στο Παράρτημα C, ότι η QSSA παρέχει 2ης τάξης ακρίβεια στην προσέγγιση της ΑΑΠ και πρώτης τάξης ακρίβεια και ευστάθεια στο απλοποιημένο σύστημα. Μετά απο μία \mathbf{b}^r -βελτίωση και μία \mathbf{a}_r -βελτίωση των διανυσμάτων βάσης των Εξ. (3.3) και (3.4), παράγονται τα

διανύσματα βάσης:

$$\mathbf{a}_r(1) = \begin{pmatrix} (c-x)^{-1} \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \mathbf{a}_s(1) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ z(c-x)^{-1} & 0 \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

μαζί με τα δυϊκά τους:

$$\mathbf{b}^r(1) = \begin{pmatrix} \frac{-z(c-x)^{-1}}{1-z(c-x)^{-2}} & 0 & \frac{1}{1-z(c-x)^{-2}} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{b}^s(1) = \begin{pmatrix} \frac{1}{1-z(c-x)^{-2}} & 0 & \frac{-(c-x)^{-1}}{1-z(c-x)^{-2}} \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.8)$$

Η \mathbf{b}^r -βελτίωση βελτιώνει κατά μία τάξη την ακρίβεια της ΑΑΠ και του απλοποιημένου συστήματος, όπως είδαμε στις Εξ. (3.5) και (3.6), ενώ μία \mathbf{a}_r -βελτίωση εγγυάται ευστάθεια του απλοποιημένου συστήματος που παράγεται [35]. Με τα νέα CSP διανύσματα στις Εξισώσεις (3.7) και (3.8), οι Εξ. (2.6), (2.7) και (2.71) δίνουν:

$$f^r(1) = \frac{b - z(c-x) + z(y+z)(c-x)^{-1}}{1 - z(c-x)^{-2}} \approx 0 \quad (3.9)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} -\frac{y + b(c-x)^{-1}}{1 - z(c-x)^{-2}} \\ ay + x \\ -z(c-x)^{-1} \frac{y + b(c-x)^{-1}}{1 - z(c-x)^{-2}} \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

$$\mathbf{D}(1) = \begin{bmatrix} \frac{-z(c-x)^{-2}}{1 - z(c-x)^{-2}} \\ 0 \\ \frac{1}{1 - z(c-x)^{-2}} \end{bmatrix} \quad (3.11)$$

Η Εξ. (3.9) παρέχει μία προσέγγιση της ΑΑΠ με ακρίβεια 3ης τάξης. Η Εξ. (3.10) παρέχει μια προσέγγιση του απλοποιημένου συστήματος με ακρίβεια 2ης τάξης και η Εξ. (3.11) αναγνωρίζει την μεταβλητή που σχετίζεται με την γρηγορότερη αποσβετική χρονοκλίμακα.

Στην συνέχεια θα αποδειχθεί ότι η ΑΑΠ αναπτύσσεται σε μία περιοχή του χώρου φάσης όπου ισχύει $(c-x)^{-1} \ll 1$ και $z \ll 1$. Στη περιοχή εκείνη το CSP pointer αναγνωρίζει ως γρήγορη την μεταβλητή z (είναι αυτή που συνδέεται περισσότερο με την γρήγορη χρονοκλίμακα). Στην

περίπτωση αυτή η Εξ. (2.73) που συνδέει τον ρυθμό μεταβολής του z με τους ρυθμούς μεταβολής των x και y δίνει:

$$\frac{dz}{dt} \approx [z(c-x)^{-1}, 0] \begin{pmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{pmatrix} \quad (3.12)$$

έτσι ώστε η ποσότητα \mathbf{G}_s^r στην Εξ. (2.73) να δίνεται από την έκφραση $\mathbf{G}_s^r(1) = [z(c-x)^{-1}, 0]$. Η έκφραση αυτή για το \mathbf{G}_s^r παράχθηκε με μία βελτίωση, ξεκινώντας από την αρχική εκτίμηση $\mathbf{G}_s^r(0) = [0, 0]$ [71], η οποία είναι ισοδύναμη με την αρχική εκτίμηση για τα CSP διανύσματα των Εξ. (3.3) και (3.4).

Η Εξ. (3.12) υποδεικνύει ότι, για ακρίβεια πρώτης τάξης, ο ρυθμός μεταβολής του z εξαρτάται μόνο από τον ρυθμό μεταβολής του x , όταν η λύση κινείται πάνω στην ΑΑΠ. Η εξάρτηση του ρυθμού μεταβολής του z από τον ρυθμό μεταβολής του y γίνεται μόνο για ακρίβεια υψηλότερης τάξης. Οπότε σύμφωνα με την Εξ. (3.12), για πρώτης τάξης ακρίβεια και πάνω στην ΑΑΠ ισχύει:

$$\frac{dz}{dx} \approx z(c-x)^{-1} \quad (3.13)$$

Η διαπίστωση αυτή συμφωνεί πλήρως με τα αργά CSP διανύσματα βάσης \mathbf{a}_s , Εξ. (3.7). Αυτό δείχνει ότι η ΑΑΠ είναι μία επιφάνεια που για ακρίβεια πρώτης τάξης έχει μηδενική κλίση κατά μήκος του y -άξονα και η κλίση κατά μήκος του x -άξονα δίνεται από την Εξ. (3.13). Στην συνέχεια θα δούμε ότι όταν η λύση εξελίσσεται στην ΑΑΠ ($c-x > 0$), που σύμφωνα με την Εξ. (3.13) πάνω στην ΑΑΠ ο ρυθμός μεταβολής του z είναι ανάλογος με αυτόν του x , ο ρυθμός αναλογίας είναι $z(c-x)^{-1}$, όπου $0 < z(c-x)^{-1} \ll 1$.

Πάνω στην ΑΑΠ, οι ιδιοτιμές λ_n ($n = 1, 3$) μπορούν να προσεγγιστούν από τις παρακάτω ασυμπτωτικές εκφράσεις:

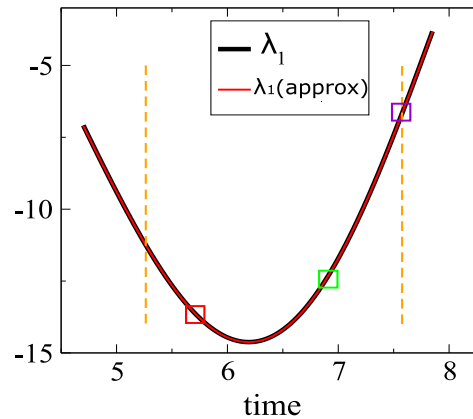
$$\lambda_1 = -(c-x) + \frac{b}{(c-x)^2} + \dots \quad (3.14)$$

$$\lambda_{2,3} = \frac{1}{2}(a \pm ip) - \frac{1}{2} \left(1 \pm i \frac{a}{p} \right) \frac{b}{(c-x)^2} \dots \quad (3.15)$$

όπου $p = \sqrt{4-a^2}$. Η ακρίβεια της προσέγγισης της λ_1 , Εξ. (3.14), παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.5. Σύμφωνα με την Εξ. (2.2), το χάσμα μεταξύ της γρηγορότερης χρονοκλίμακας και των αργών χρονοκλιμάκων του αρχικού συστήματος προσεγγίζεται από την έκφραση:

$$\tilde{\epsilon}_0 = \frac{\tau_1}{\tau_{2,3}} = (c-x)^{-1} + \dots \quad (3.16)$$

όπου $\tau_{2,3} = 1/|\lambda_{2,3}|$.



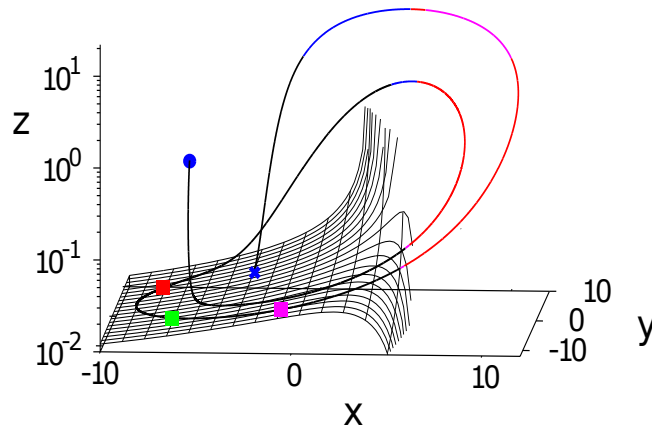
Σχήμα 3.5: Η εξέλιξη της λ_1 και η προσέγγιση της $\lambda_1(\text{approx})$ της Εξ. (3.14) κατά μήκος της ΑΑΠ. Οι δύο κάθετες διακεκομμένες γραμμές (πορτοκαλί) υποδεικνύουν προσεγγιστικά την περίοδο στην οποία η λύση βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ. Τα τετράγωνα όπως στο Σχήμα 3.3.

Οι εκφράσεις για την ΑΑΠ (Εξ. (3.5) και (3.9)), για το απλοποιημένο σύστημα (Εξ. (3.6) και (3.10)), για το CSP Pointer (Εξ.(3.11)) και για τον πίνακα \mathbf{G}_s^r έχουν νόημα μόνο όταν η γρηγορότερη αποσβετική χρονοκλίμακα είναι εξαντλημένη και η λύση κινείται πάνω στην ΑΑΠ. Περισσότερες \mathbf{b}^r -βελτιώσεις δίνουν πιο ακριβείς εκφράσεις για την ΑΑΠ και για το απλοποιημένο σύστημα από τις Εξ. (3.9) και (3.10). Για περισσότερες m -βελτιώσεις πρέπει να ισχύει $\epsilon_m < 1$, Εξ.(2.9).

3.4 Η Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα

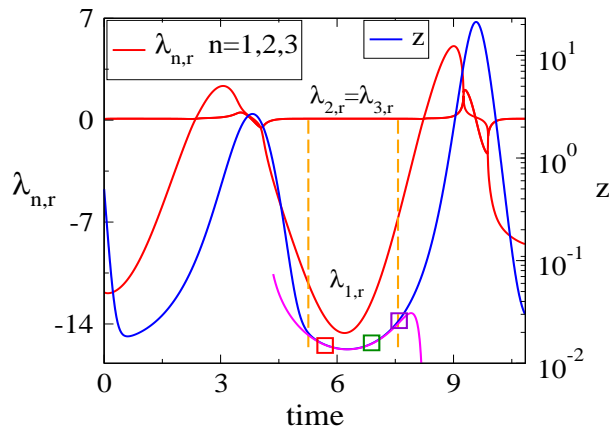
Αν θεωρήσουμε την τροχιά που φαίνεται στο Σχήμα 3.3, η ΑΑΠ που δημιουργείται όταν η γρήγορη αποσβετική χρονοκλίμακα τ_1 εξαντλείται, παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.6, όπου υπολογίστηκε με ακρίβεια 3ης τάξης, Εξ. (3.9). Η τροχιά κατευθύνεται στην ΑΑΠ όταν το πραγματικό μέρος της μεγαλύτερης σε πλάτος ιδιοτιμής $\lambda_{1,r}$, γίνει αρνητικό. Όσο η $\lambda_{1,r}$ παραμένει αρνητική η τροχιά βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ και αποχωρεί από αυτήν με την $\lambda_{1,r}$ να διατηρεί ακόμη το αρνητικό της πρόσημο.

Το Σχήμα 3.6 επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι η αργή σπειροειδής κίνηση της τροχιάς γίνεται σε μία επιφάνεια κοντά στο επίπεδο $z = 0$. Η πιο ενδιαφέρουσα παρατήρηση που μπορούμε να κάνουμε από το Σχήμα 3.6, είναι ότι, η τροχιά φεύγει από την ΑΑΠ όταν η $\lambda_{1,r}$ είναι ακόμη αρνητική, αρκετά πριν γίνει θετική. Επιπλέον, μία σύγκριση με τα αποτελέσματα του Σχήματος 3.4, καταδεικνύει ότι η τροχιά φεύγει από την ΑΑΠ όταν ένα μη-αμελητέο χάσμα υπάρχει ακόμη μεταξύ



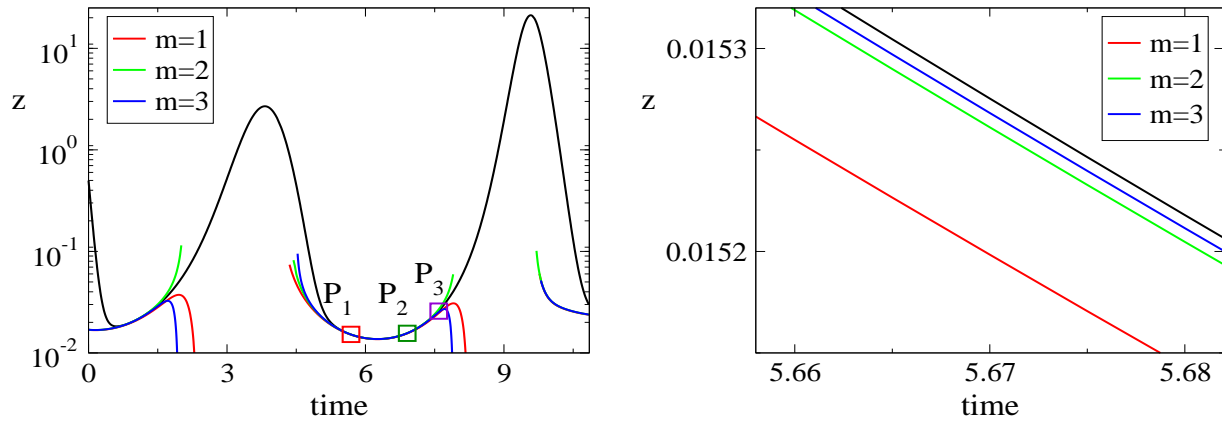
Σχήμα 3.6: Το κομμάτι της τροχιάς που παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.3, σε υπέρθεση με την προσέγγιση 3ης τάξης της ΑΑΠ, Εξ. (3.9). Τα χρώματα κατά μήκος της τροχιάς όπως και τα χρώματα των τετραγώνων είναι αντίστοιχα αυτών του Σχήματος 3.3. Η μπλε σφαίρα συμβολίζει την αρχή και ο μπλε σταυρός το τέλος.

της γρηγορότερης αποσβετικής χρονοκλίμακας τ_1 και των δύο αργών $\tau_{2,3}$. Ο αποσβετικός χαρακτήρας της τ_1 και το χάσμα μεταξύ των χρονοκλιμάκων δεν μπορεί να εξηγήσει της συμπεριφορά της τροχιάς στο σύνορο της ΑΑΠ.



Σχήμα 3.7: Η εξέλιξη της μεταβλητής z (μπλε) και των τριών ιδιοτιμών $\lambda_{i,r}$, ($i = 1, 3$) της Ιακωβιανής J του αρχικού συστήματος, Εξ. (2.21) (κόκκινο). Στο σχήμα υπερτίθεται και η προσέγγιση της ΑΑΠ με ακρίβεια 3 τάξης σύμφωνα με την Εξ. (3.9) (μοβ). Οι δύο κάθετες διακεκομμένες γραμμές (πορτοκαλί) δηλώνουν προσεγγιστικά την περίοδο κατά την οποία η λύση βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ. Τα τετράγωνα, όπως και στο Σχήμα 3.3.

Περισσότερες λεπτομέρειες για την συμπεριφορά αυτή φαίνονται στο Σχήμα 3.7, όπου πα-



Σχήμα 3.8: Η εξέλιξη της μεταβλητής z (μαύρο) και τρεις προσεγγίσεις της ΑΑΠ, με μία, δύο, και τρεις \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Τα τετράγωνα, όπως και στο Σχήμα 3.3.

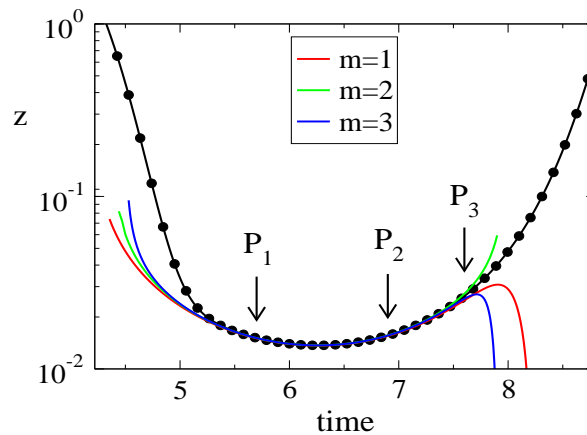
ρουσιάζονται η μεταβολή της z και του πραγματικού μέρους των τριών ιδιοτιμών $\lambda_{n,r}$, μαζί με την προσέγγιση της ΑΑΠ σύμφωνα με την Εξ. (3.9). Γίνεται εμφανές ότι:

- η λύση έλκεται πάνω στην ΑΑΠ όταν δημιουργηθεί ένα χάσμα μεταξύ της μεγαλύτερης ιδιοτιμής λ_1 και των άλλων δύο λ_2 και λ_3 και
- η λύση φεύγει από την ΑΑΠ ενώ το χάσμα αυτό παραμένει.

Για να ερευνήσουμε εάν η συμπεριφορά αυτή είναι λόγω των περιορισμών της προσέγγισης της ΑΑΠ με ακρίβεια 3ης τάξης, Εξ. (3.9), υπολογίσαμε προσεγγίσεις για το f^r μεγαλύτερης τάξης, εκτελώντας περισσότερες \mathbf{b}^r -βελτιώσεις για τα διανύσματα της CSP, Εξ. (3.7) και (3.8), με τις οποίες κατασκευάστηκε η νέα προσέγγιση της ΑΑΠ, Εξ. (3.9). Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο Σχήμα 3.8 υποδεικνύουν ότι η ΑΑΠ δεν επεκτείνεται περισσότερο στον χώρο φάσης αν πάρουμε προσέγγιση μεγαλύτερης ακρίβειας για την έκφραση της. Παρατηρούμε ότι οι βελτιώσεις απλά αυξάνουν την ακρίβεια στην προσέγγιση της ΑΑΠ.

Μια ακόμη ένδειξη στο γεγονός ότι οι προσεγγίσεις της ΑΑΠ μεγαλύτερης ακρίβειας δεν επεκτείνουν την περιοχή στην οποία η τροχιά εξελίσσεται παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.9. Στο σχήμα αυτό παρουσιάζεται ότι η λύση επιβραδύνει όσο προσεγγίζει την ΑΑΠ, κινείται αργά επί της ΑΑΠ, και επιταχύνει φεύγοντας από αυτήν.

Αν και η δυναμική του αρχικού συστήματος, Εξ. (3.1) μπορεί να παρέχει μια εξήγηση για τον λόγο που έλκονται οι τροχιές πάνω στην ΑΑΠ, δεν μπορεί να δώσει μία εξήγηση για το τι ωθεί την τροχιά να φύγει από την ΑΑΠ, δεδομένου ότι η τ_1 παραμένει αποσβετική και ένα σημαντικό χάσμα υπάρχει ανάμεσα στις τ_1 και $\tau_{2,3}$. Μία εξήγηση για το λόγο που η τροχιά φεύγει από την



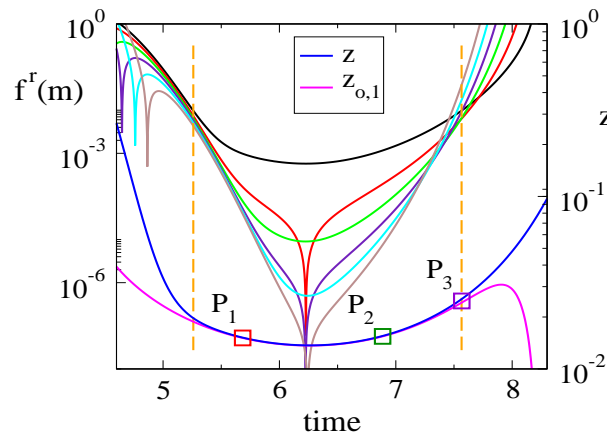
Σχήμα 3.9: Η τροχιά και η ΑΑΠ, κατασκευασμένη με μία ($m=1$), δύο ($m=2$) και τρεις ($m=3$), \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Οι σφαίρες απέχουν μεταξύ τους ίση απόσταση στον χρόνο.

ΑΑΠ θα αποπειραθούμε να δώσουμε σε επόμενη ενότητα, με το να εξετάσουμε την δυναμική του απλοποιημένου συστήματος, Εξ. (2.7). Στην συνέχεια θα εξετάσουμε, τον βαθμό με τον οποίο η ακρίβεια της ΑΑΠ βελτιώνεται όταν αυξάνουμε τον αριθμό των \mathbf{b}^r -βελτιώσεων.

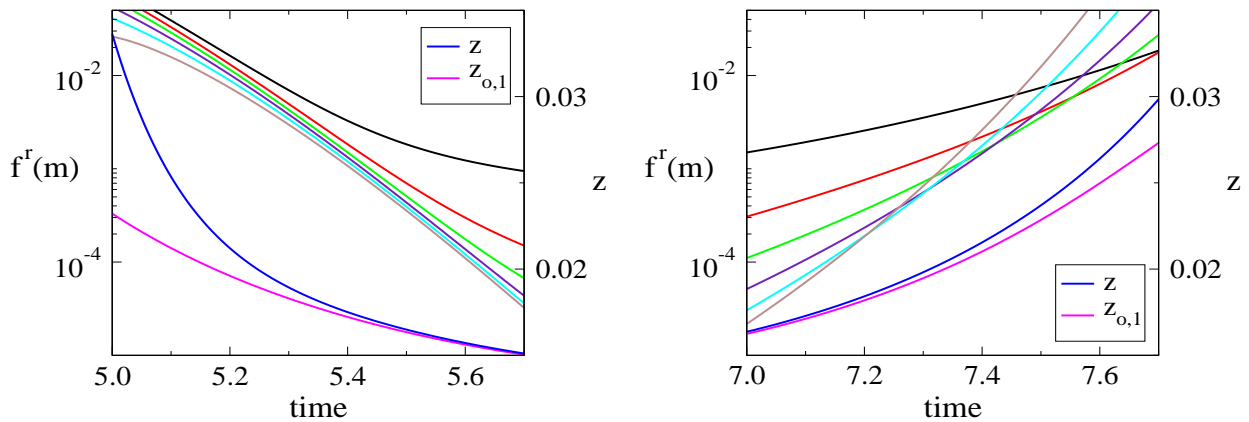
3.5 Προσεγγίζοντας την Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα

Το Σχήμα 3.10 παρουσιάζει την εξέλιξη του γρήγορου εύρους f^r , κατά την περίοδο όπου η τ_1 είναι αποσβετική και ένα σημαντικό χάσμα υπάρχει μεταξύ των χρονοκλιμάκων τ_1 και $\tau_{2,3}$. Η περίοδος αυτή περιλαμβάνει την φάση όπου η τροχιά κατευθύνεται στην ΑΑΠ, κινείται πάνω σε αυτήν και μετά αποχωρεί από αυτή, Σχήματα 3.7 και 3.8. Το εύρος f^r υπολογίστηκε με 1-6 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Μαζί με τα εύρη f^r , το Σχήμα 3.10, παρουσιάζει και την εξέλιξη της μεταβλητής z υπολογισμένη από το αρχικό σύστημα της Εξ. (3.1) και της προσέγγισης της, $z_{o,1}$, που υπολογίστηκε από την σχέση $f^r(1) = 0$, 3ης τάξης, Εξ. (3.9). Οι δύο περίοδοι όπου η τροχιά κατευθύνεται στην ΑΑΠ και μετά αποχωρεί από αυτήν, φαίνονται στο Σχήμα 3.11, αριστερά και δεξιά αντίστοιχα.

Αν θεωρήσουμε τη περίοδο όπου η λύση εξελίσσεται πάνω στην ΑΑΠ, Σχήμα 3.10, κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση μειώνει την απόλυτη τιμή του f^r , οπότε με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση παίρνουμε καλύτερη προσέγγιση της ΑΑΠ. Η καλύτερη προσέγγιση με κάθε \mathbf{b}^r -βελτίωση φαίνεται και στον Πίνακα 3.1, όπου η τιμή της μεταβλητής z του αρχικού συστήματος, Εξ. (3.1), υπερτίθεται με την τιμή του z , $z_{o,m}$ που υπολογίζεται από την προσέγγιση QSS μέσω της Εξ. (3.5)



Σχήμα 3.10: Το γρήγορο εύρος $f^r(m)$ υπολογισμένο με μία (μαύρο), δύο (κόκκινο), τρεις (πράσινο), τέσσερις (μοβ), πέντε (γαλάζιο) και έξι (καφέ) \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, μαζί με την μεταβλητή z (μπλε) και την προσέγγιση $z_{o,1}$ (πορφυρό) της μεταβλητής z , η οποία υπολογίστηκε από την σχέση $f^r(1) = 0$ με μία \mathbf{b}^r -βελτίωση. Οι δύο κάθετες διακεκομμένες γραμμές (πορτοκαλί) δηλώνουν προσεγγιστικά την περίοδο όπου η λύση εξελίσσεται πάνω στην ΑΑΠ. Τα τετράγωνα, δηλώνουν ότι και στο Σχήμα 3.3.



Σχήμα 3.11: Η αρχική και η τελική περίοδος του Σχήματος 3.10. Η περίοδος όπου η τροχιά κατευθύνεται στην ΑΑΠ (αριστερά) και απομακρύνεται από αυτήν (δεξιά).

και των αλγεβρικών σχέσεων $f^r(m) = 0$. Οι σχέσεις, $f^r(m) = 0$, υπολογίστηκαν με 1-8 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m = 1, 8$). Το $f^r(0)$ υποδεικνύει το εύρος υπολογισμένο στην βάση των διανυσμάτων των Εξ. (3.3) και (3.4) και δίνεται στην Εξ. (3.5). Τα δεδομένα στον Πίνακα 3.1 υπολογίστηκαν στα σημεία P_1, P_2 και P_3 , κατά μήκος της τροχιάς. Στα Σχήματα 3.7, 3.8, 3.9 και 3.10 φαίνονται τα σημεία P_1, P_2 και P_3 , τα οποία συμβολίζονται με τετράγωνα, κόκκινου, πράσινου και πορφυρού

χρώματος. Τα P_1 και P_2 αναφέρονται σε σημεία στον χρόνο όπου η λύση εξελίσσεται πάνω στην ΑΑΠ, ενώ το σημείο P_3 αναφέρεται σε σημείο όπου η λύση αρχίζει να απομακρύνεται από την ΑΑΠ.

Τα αποτελέσματα στον Πίνακα 3.1 δείχνουν ότι στα σημεία P_1 και P_2 η προσέγγιση της μεταβλητής z η $z_{o,m}$ γίνεται πιο ακριβής με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση. Ο ρυθμός σύγκλισης στο P_1 είναι μονοτονικός ενώ στο P_2 είναι ταλαντωτικός. Ωστόσο και στα δύο σημεία ο ρυθμός σύγκλισης μειώνεται με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση. Στο σημείο P_3 , όμως, ο ρυθμός σύγκλισης του $z_{o,m}$ αυξάνεται για τις πρώτες δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, αλλά μειώνεται με αυξανόμενο ρυθμό για τις υπόλοιπες τέσσερις βελτιώσεις.

Πίνακας 3.1: Η λύση της αλγεβρικής σχέσης $f^r = 0$ για την μεταβλητή z στα σημεία P_1 , P_2 και P_3 , για 1-8 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m=1,8$). Η μεταβλητή z υπολογίστηκε από το αρχικό σύστημα, Εξ. (3.1), και η $z_{o,m}$ από την σχέση $f^r(m) = 0$.

		P_1		P_2		P_3	
		$z = 0.0151071$		$z = 0.0156199$		$z = 0.0264019$	
m	$z_{o,m}$	% rel. error	$z_{o,m}$	% rel. error	$z_{o,m}$	% rel. error	
0	0.01470908	2.634	0.01615870	3.449	0.03113038	17.91	
1	0.01503603	0.471	0.01552710	0.594	0.02497711	5.397	
2	0.01509551	0.077	0.01563518	0.098	0.02729146	3.369	
3	0.01510176	0.035	0.01561507	0.031	0.02549058	3.452	
4	0.01510351	0.024	0.01562176	0.012	0.02773431	5.047	
5	0.01510399	0.021	0.01561892	0.006	0.02387377	9.575	
6	0.01510419	0.019	0.01562046	0.004	0.03247887	23.01	
7	0.01510428	0.018	0.01561945	0.003	3.40192472	12785	
8	0.01510433	0.018	0.01562023	0.002	6.91224086	26081	

Η τάση για βελτίωση της ακρίβειας με επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτιώσεις είναι ξεκάθαρη στην περίοδο όπου η τροχιά κινείται στην ΑΑΠ. Συγκεκριμένα το Σχήμα 3.11 (αριστερά) δείχνει ότι όταν η τροχιά κατευθύνεται προς την ΑΑΠ, το εύρος f^r μειώνεται με το χρόνο, με επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Η μείωση του f^r διαρκεί περισσότερο στον χρόνο όταν ο αριθμός των βελτιώσεων αυξάνεται ενώ ο ρυθμός μείωσης δεν αλλάζει πολύ κατά την διάρκεια της παροδικής αυτής περιόδου. Ως αποτέλεσμα, ο ρυθμός μείωσης του f^r στην αρχή της ΑΑΠ μειώνεται με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση. Αντί-

θετα στην περίοδο όπου η τροχιά ξεκινά να φεύγει από την ΑΑΠ, Σχήμα 3.11 (δεξιά), φαίνεται ότι ο ρυθμός αύξησης του f^r στον χρόνο αυξάνεται με περισσότερες \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Σύμφωνα με το Σχήμα 3.10, η αύξηση αυτή συμβαίνει ακόμη και όταν η λύση εξελίσσεται πάνω στην ΑΑΠ μακριά από το σύνορο της. Το αποτέλεσμα είναι ότι προς το τέλος της ΑΑΠ, μετά από ένα ορισμένο αριθμό \mathbf{b}^r -βελτιώσεων, το εύρος f^r αρχίζει να αυξάνεται με κάθε επιπλέον βελτίωση.

Πίνακας 3.2: Το γρήγορο εύρος f^r στα σημεία P_1 , P_2 και P_3 , υπολογισμένο με 1-8 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m=1,8$).

	P_1		P_2		P_3	
	$\tilde{\epsilon}_0=\tau_1/\tau_{2,3} = 0.074$		$\tilde{\epsilon}_0=\tau_1/\tau_{2,3} = 0.081$		$\tilde{\epsilon}_0=\tau_1/\tau_{2,3} = 0.156$	
m	$f^r(m)$	$f^r(m)/f^r(m-1)$	$f^r(m)$	$f^r(m)/f^r(m-1)$	$f^r(m)$	$f^r(m)/f^r(m-1)$
0	0.005411		0.006699		0.030378	
1	0.000945	0.1747	0.001195	0.1792	0.011403	0.3754
2	0.000150	0.1589	0.000204	0.1705	0.008124	0.7125
3	0.000067	0.4471	0.000066	0.3225	0.009221	1.1350
4	0.000044	0.6487	0.000026	0.4007	0.014518	1.5744
5	0.000036	0.8301	0.000014	0.5180	0.029480	2.0307
6	0.000032	0.8925	0.000008	0.6202	0.073699	2.5000
7	0.000029	0.9163	0.000006	0.7300	0.219149	2.9736
8	0.000027	0.9310	0.000005	0.8333	0.759653	3.4669

Συνοψίζοντας, παρατηρούμε ότι παίρνουμε αυξανόμενη ακρίβεια στην προσέγγιση της ΑΑΠ με το να εφαρμόζουμε διαδοχικές \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, σε όλο το μήκος της ΑΑΠ εκτός από το πρώτο κομμάτι της ΑΑΠ όπου η ακρίβεια φαίνεται να παρουσιάζει κάποιο όριο και στο τελευταίο μέρος όπου μετά από μερικές βελτιώσεις αποκλίνει. Επίσης παρατηρούμε ότι στις περιοχές της ΑΑΠ όπου με διαδοχικές \mathbf{b}^r -βελτιώσεις έχουμε αύξηση της ακρίβειας, η αύξηση αυτή γίνεται με φθίνοντα ρυθμό. Φαίνεται δηλαδή, σαν να υπάρχει ένα όριο στην ακρίβεια όπου μπορεί να επιτευχθεί με επαναλαμβανόμενες \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Στις επόμενη ενότητα θα γίνει μια προσπάθεια να εξηγηθούν αυτές οι παρατηρήσεις με το να εξεταστεί η δυναμική του απλοποιημένου συστήματος.

Τα χαρακτηριστικά των Σχημάτων 3.10 και 3.11 παρουσιάζονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια στον Πίνακα 3.2, όπου οι τιμές των $f^r(m)$ στα τρία σημεία P_1 , P_2 και P_3 υπολογίστηκαν για μία

έως οκτώ \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m=1,8$). Πέρα από τις τιμές των $f^r(m)$, ο Πίνακας 3.2 παρουσιάζει τον λόγο των τιμών τους, όταν παίρνουμε μία επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση ($f^r(m)/f^r(m-1)$). Παρατηρούμε ότι μετά την πρώτη βελτίωση, η μείωση του $f^r(1)$ είναι $O(\tilde{\epsilon}_0)$ και στα τρία σημεία. Όπου $\tilde{\epsilon}_0 = \tau_1/\tau_{2,3}$ το χάσμα γρήγορης/αργής χρονοκλίμακας στο αρχικό σύστημα, Εξ. (3.16). Η αλλαγή στο μέτρο του f^r με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση αρχίζει να αποκλίνει σημαντικά από την $O(\tilde{\epsilon}_0)$.

Στο σημείο P_1 , παρατηρούμε ότι το $f^r(m)$ μειώνεται συνεχώς με κάθε \mathbf{b}^r -βελτίωση. Ωστόσο ο ρυθμός μείωσης του, μειώνεται και η τάξη του λόγου $f^r(m)/f^r(m-1)$ από $O(\tilde{\epsilon}_0)$ μετά από μερικές βελτιώσεις γίνεται $O(1)$ μετά την όγδοη βελτίωση. Στο σημείο P_2 , τα αποτελέσματα της αύξησης των \mathbf{b}^r -βελτιώσεων είναι παρόμοια του σημείου P_1 . Η μόνη διαφορά είναι ότι η τάξη του λόγου $f^r(m)/f^r(m-1)$ τείνει στην μονάδα με μικρότερο ρυθμό. Στο σημείο P_3 , το $f^r(m)$ μειώνεται μετά τις πρώτες δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεις και μετά αυξάνεται συνεχώς. Στο τελευταίο σημείο, ο λόγος $f^r(m)/f^r(m-1)$ αυξάνεται μετά από τις βελτιώσεις και γίνεται $O(1)$ μετά την τρίτη βελτίωση.

Ο μειούμενος ρυθμός μείωσης του $f^r(m)$ με επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.2, συμφωνεί με την μειούμενη ακρίβεια στην προσέγγιση της μεταβλητής z , που παρουσιάστηκε στον Πίνακα 3.1. Στην συνέχεια θα δειχθεί ότι αυτά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των αποτελεσμάτων των \mathbf{b}^r -βελτιώσεων συνδέονται άμεσα με την δυναμική του απλοποιημένου μοντέλου, Εξ. (2.7).

3.6 Σύζευξη αργής και γρήγορης δυναμικής

Στη ενότητα αυτή θα αναλυθεί η δυναμική τριών διαφορετικών απλοποιημένων συστημάτων στην μορφή της Εξ. (2.7), και θα γίνει μία προσπάθεια σύνδεσης της με την δυναμική του αρχικού μοντέλου. Η ανάλυση θα γίνει στην περίοδο όπου η λύση κινείται πάνω στην ΑΑΠ έτσι ώστε τα απλοποιημένα μοντέλα να προσεγγίζουν το αρχικό.

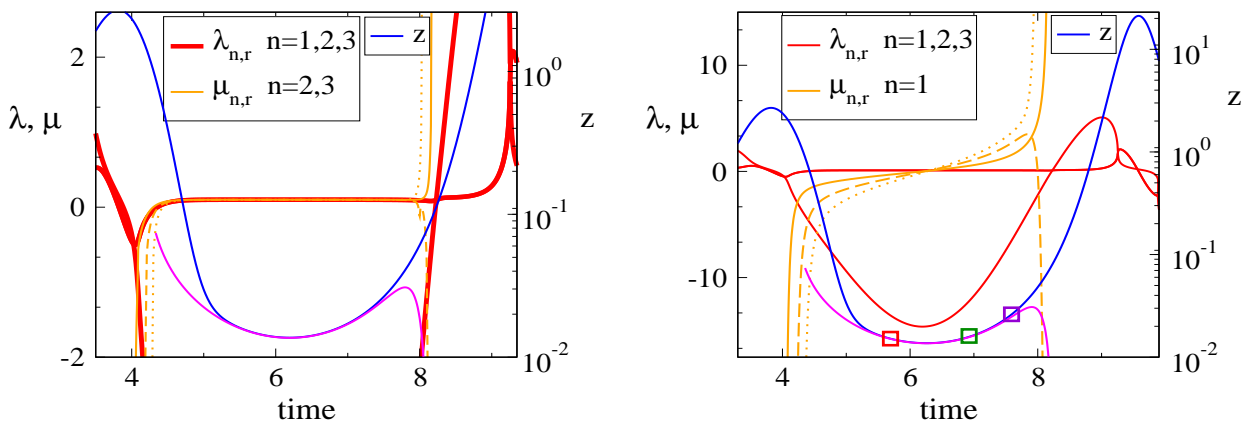
Το πρώτο απλοποιημένο σύστημα θα κατασκευαστεί στην βάση μιας \mathbf{a}_r -βελτίωσης και μιας \mathbf{b}^r -βελτίωσης. Το δεύτερο απλοποιημένο σύστημα θα κατασκευαστεί στην βάση μιας \mathbf{a}_r -βελτίωσης και δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεων και το τρίτο στην βάση μιας \mathbf{a}_r -βελτίωσης και τριών \mathbf{b}^r -βελτιώσεων, αντίστοιχα.

Η δυναμική του απλοποιημένου συστήματος της Εξ. (2.7), χαρακτηρίζεται από τρεις ιδιοτιμές μ_n ($n=1,3$). Στην περίοδο όπου η λύση κινείται πάνω στην ΑΑΠ και ένα χάσμα αναπτύσσεται μεταξύ των λ_1 και $\lambda_2 = \lambda_3^*$ η μ_1 είναι πραγματική ενώ οι μ_2 και μ_3 δημιουργούν ένα μιγαδικό

συζυγές ζεύγος ($\mu_2 = \mu_3^*$), και στα τρία απλοποιημένα συστήματα που θα δούμε στην συνέχεια.

Στο Σχήμα 3.12 (αριστερά) φαίνεται ότι για την περίοδο που η λύση βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ το πραγματικό μέρος του μιγαδικού συζυγούς ζεύγους (μ_2, μ_3) και στα τρία απλοποιημένα συστήματα προσεγγίζει πολύ καλά το πραγματικό μέρος του συζυγούς μιγαδικού ζεύγους των (λ_2, λ_3), ιδιοτιμών του αρχικού συστήματος. Το φανταστικό μέρος των (μ_2, μ_3) προσεγγίζει εξίσου καλά το φανταστικό μέρος των (λ_2, λ_3), έτσι ώστε $\mu_2 = \mu_3^* \approx \lambda_2 = \lambda_3^*$. Σχετικά με την νέα πραγματική ιδιοτιμή μ_1 που εισάγεται από το απλοποιημένο σύστημα, το Σχήμα 3.12 (δεξιά) δείχνει ότι όταν η λύση κινείται πάνω στην ΑΑΠ:

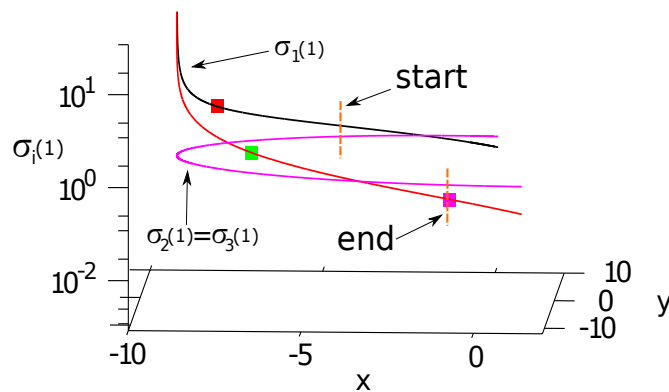
- η μ_1 αυξάνεται συνεχώς και από αρνητική στο πρώτο μισό της περιόδου γίνεται θετική στο δεύτερο μισό και
- το μέτρο της μ_1 αυξάνεται με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση κατά μήκος όλης της ΑΑΠ.



Σχήμα 3.12: Στο σχήμα απεικονίζονται: η εξέλιξη της μεταβλητής z (μπλε χρώμα), η προσέγγιση της μεταβλητής z , $z_{o,1}$ (πορφυρό χρώμα) που υπολογίστηκε από την Εξ. (3.9), το πραγματικό μέρος των τριών ιδιοτιμών, $\lambda_{n,r}$ ($n=1,3$), της Ιακωβιανής \mathbf{J} του αρχικού συστήματος της Εξ.(2.1), το πραγματικό μέρος των τριών ιδιοτιμών $\mu_{n,r}$ ($n=1,3$) της Ιακωβιανής \mathbf{J}_s του απλοποιημένου συστήματος της Εξ. (2.7). Οι πορτοκαλί γραμμές δηλώνουν ότι το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάστηκε με μία (συνεχής γραμμή), δύο (διακεκομμένη γραμμή) και τρεις (τελείες) \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Τα τετράγωνα όπως και στο Σχήμα 3.3.

Συνοψίζοντας για τα χαρακτηριστικά της νέας ιδιοτιμής μ_1 έχουμε ότι α) κατά την διάρκεια του πρώτου και δεύτερου μισού της περιόδου όπου η τροχιά βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ, η λύση

του απλοποιημένου συστήματος περιλαμβάνει μια συνιστώσα που παράγει μια αρνητική ιδιοτιμή (stable component) και μία συνιστώσα που παράγει μια θετική ιδιοτιμή (unstable component), β) στο πρώτο μισό της περιόδου η αρνητική ιδιοτιμή γίνεται μικρότερη καθώς η λύση προσεγγίζει την μέση της ΑΑΠ (η ευστάθεια μειώνεται) ενώ στο δεύτερο μισό η θετική ιδιοτιμή γίνεται όλο και μεγαλύτερη καθώς η λύση προσεγγίζει την άκρη της ΑΑΠ (η αστάθεια αυξάνεται) και γ) όσο αυξάνονται οι \mathbf{b}^r -βελτιώσεις η ευσταθής συνιστώσα γίνεται πιο ευσταθής και η ασταθής συνιστώσα πιο ασταθής, αντίστοιχα. Όπως υποδεικνύει και το Σχήμα 3.12 (δεξιά), η ασταθής συνιστώσα δημιουργείται μακριά από την άκρη της ΑΑΠ, ενώ ο λόγος $\tilde{\epsilon}_0$ στο αρχικό σύστημα είναι αρκετά μικρός. Στην συνέχεια θα δειχθεί ότι το χαρακτηριστικό αυτό ευθύνεται στον εκφυλισμό της ΑΑΠ.

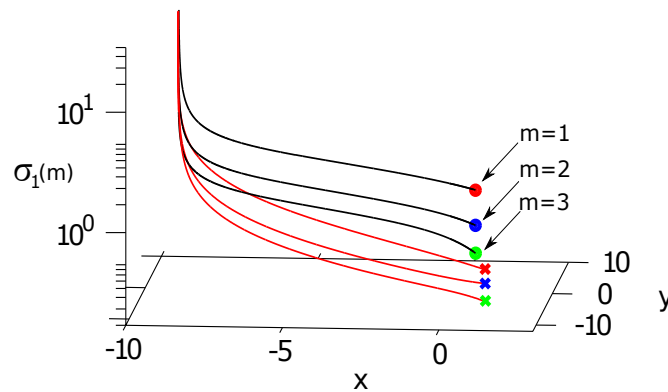


Σχήμα 3.13: Η εξέλιξη στον χώρο φάσεων των τριών χρονοκλιμάκων, $\sigma_i(1)$ ($i = 1, 3$), του απλοποιημένου συστήματος, κατασκευασμένου με μία \mathbf{b}^r -βελτίωση. Τα χρώματα των καμπυλών υποδεικνύουν την φύση των σχετιζόμενων ιδιοτιμών μ_i . Τα χρώματα κόκκινο και μαύρο δηλώνουν πραγματική θετική και αρνητική ιδιοτιμή αντίστοιχα, ενώ το πορφυρό χρώμα δηλώνει το μιγαδικό ζεύγος ιδιοτιμών με θετικό πραγματικό μέρος. Οι δύο κάθετες διακεκομμένες γραμμές (πορτοκαλί) δηλώνουν προσεγγιστικά την αρχή και το τέλος της περιόδου όπου η λύση εξελίσσεται πάνω στην ΑΑΠ, Σχήματα 3.7 και 3.10.

Στην συνέχεια θα μελετηθούν ως προς την δυναμική τους συμπεριφορά οι χρονοκλίμακες του απλοποιημένου μοντέλου που ορίζονται ως σ_n ($n = 1, 3$). Το Σχήμα 3.13 δείχνει την εξέλιξη των τριών χρονοκλιμάκων, $\sigma_n(m)$ ($n = 1, 3$), του απλοποιημένου συστήματος στην περίοδο όπου ένα χάσμα αναπτύσσεται μεταξύ της γρήγορης χρονοκλίμακας (τ_1) και των αργών ($\tau_{2,3}$) του αρχικού συστήματος, στην περίπτωση όπου το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάστηκε με μία \mathbf{b}^r -βελτίωση ($m=1$). Η περίοδος αυτή περιλαμβάνει το μέρος όπου η λύση κινείται πάνω στην

ΑΑΠ, όπου η αρχή και το τέλος της σηματοδοτείται από τις δύο κάθετες διακεκομμένες πορτοκαλί γραμμές. Με σ_1 , δηλώνεται η νέα χρονοκλίμακα που εισάγεται από την δυναμική του απλοποιημένου συστήματος ($\sigma_1(1) = |\mu_1|^{-1}$), ενώ με $\sigma_2(1)$ και $\sigma_3(1)$, δηλώνονται οι δύο εναπομείναντες χρονοκλίμακες του απλοποιημένου μοντέλου ($\sigma_2(1) = |\mu_2|^{-1}$, $\sigma_3(1) = |\mu_3|^{-1}$), οι οποίες προσεγγίζουν τις αργές χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος τ_2 και τ_3 . Δηλαδή ισχύει η σχέση: $\sigma_2(1) = \sigma_3(1) \approx \tau_{2,3}$ ($= \tau_2 = \tau_3$). Σε συμφωνία με τα ευρήματα του Σχήματος 3.12, το Σχήμα 3.13 δείχνει ότι στο πρώτο μισό της περιόδου όπου η λύση εξελίσσεται πάνω στην ΑΑΠ, η $\sigma_1(1)$ είναι αποσβετική. Αντίθετα στο δεύτερο μέρος της περιόδου η $\sigma_1(1)$ είναι εκρηκτική. Επιπλέον, το Σχήμα 3.13 υποδεικνύει ότι σε όλη την έκταση της ΑΑΠ ισχύει ότι $\sigma_1(1) > \sigma_2(1) = \sigma_3(1)$, εκτός από το τελευταίο μέρος της ΑΑΠ όπου εκεί ισχύει ότι $\sigma_1(1) < \sigma_2(1) = \sigma_3(1)$.

Το Σχήμα 3.14 παρουσιάζει την επίδραση των αυξανόμενων \mathbf{b}^r -βελτιώσεων στην νέα χρονοκλίμακα, $\sigma_1(m)$. Η $\sigma_1(m)$ γίνεται γρηγορότερη, όσο ο αριθμός των \mathbf{b}^r -βελτιώσεων μεγαλώνει ($m = 1, 3$), στην περίοδο πάνω στην ΑΑΠ. Ισχύει ότι $\sigma_1(1) > \sigma_1(2) > \sigma_1(3)$, όταν $\sigma_1(m)$ είναι είτε αποσβετική είτε εκρηκτική. Σε αντίθεση, μπορεί εύκολα να δειχθεί ότι, οι αλλαγές στις χρονοκλίμακες $\sigma_2(m)$ και $\sigma_3(m)$ είναι αμελητέες.



Σχήμα 3.14: Η εξέλιξη της $\sigma_1(m)$ όταν το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με ένα ($m=1$, κόκκινη σφαίρα και σταυρός), δύο ($m=2$, μπλε σφαίρα και σταυρός) και τρία ($m=3$, πράσινη σφαίρα και σταυρός) \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Τα χρώματα των καμπυλών όπως στο Σχήμα 3.13.

Επειδή πάνω στην ΑΑΠ ισχύει ότι $\sigma_2(m) = \sigma_3(m) \approx \tau_{2,3}$, ο λόγος ϵ_m της Εξ. (2.9) απλοποιείται στην Εξ. (3.17).

$$\epsilon_m = \frac{\tau_1}{\min(\sigma_1(m), \tau_{2,3})} \quad (3.17)$$

Στην περίπτωση όπου $\tau_{2,3} < \sigma_1(m)$, τότε:

$$\epsilon_m = \frac{\tau_1}{\tau_{2,3}} = \tilde{\epsilon}_0 \quad (3.18)$$

Όπου το $\tilde{\epsilon}_0$ ορίστηκε στην Εξ. (2.9). Στη περίπτωση όπου $\sigma_1(m) < \tau_{2,3}$, έχουμε:

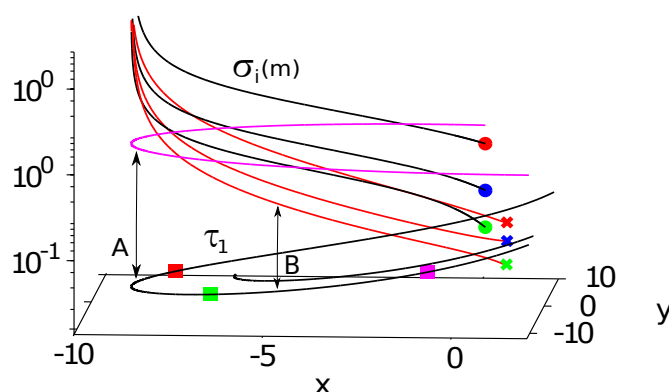
$$\epsilon_m = \frac{\tau_1}{\sigma_1(m)} = \tilde{\epsilon}_m \quad (3.19)$$

Συγκεκριμένα, στην περίπτωση όπου το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με μία \mathbf{b}^r -βελτίωση, παντού πάνω στην ΑΑΠ ισχύει ότι $\sigma_1(1) > \sigma_2(1) = \sigma_3(1) \approx \tau_{2,3}$ ($\tilde{\epsilon}_0 > \tilde{\epsilon}_1$), οπότε η Εξ. (3.17) απλοποιείται στην:

$$\epsilon_1 = \frac{\tau_1}{\tau_{2,3}} = \tilde{\epsilon}_0 \quad (3.20)$$

ενώ στο τελευταίο μέρος της ΑΑΠ όπου ισχύει ότι $\sigma_1(1) < \sigma_2(1) = \sigma_3(1) \approx \tau_{2,3}$ ($\tilde{\epsilon}_0 < \tilde{\epsilon}_1$), η Εξ. (3.17) δίνει:

$$\epsilon_1 = \frac{\tau_1}{\sigma_1(1)} = \tilde{\epsilon}_1 \quad (3.21)$$



Σχήμα 3.15: Η εξέλιξη της γρηγορότερης χρονοκλίμακας τ_1 του αρχικού συστήματος και των χρονοκλιμάκων σ_i ($i=1,3$) του απλοποιημένου, όταν κατασκευάζεται με μία (κόκκινη σφαίρα και σταυρός), δύο (μπλε σφαίρα και σταυρός) και τρεις (πράσινη σφαίρα και σταυρός) \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Τα χρώματα των καμπυλών είναι όπως και στο Σχήμα 3.13.

Το Σχήμα. 3.14 υποδεικνύει για τον λόγο ϵ_m ότι:

- Η περιοχή της ΑΑΠ στην οποία ισχύει $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$, μειώνεται με διαδοχικές \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, ενώ η περιοχή στην οποία ισχύει $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_m$ αυξάνεται με διαδοχικές \mathbf{b}^r -βελτιώσεις.
- Οι \mathbf{b}^r -βελτιώσεις δεν έχουν αποτέλεσμα στο ϵ_m σε σημεία πάνω στην ΑΑΠ στα οποία ισχύει ότι $\sigma_1(m) > \sigma_2(m) = \sigma_3(m) \approx \tau_{2,3}$, δηλαδή $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$.

- Ωστόσο, όταν σε ένα σημείο πάνω στην ΑΑΠ ισχύει ότι $\sigma_1(m) < \sigma_2(m) = \sigma_3(m) \approx \tau_{2,3}$ το ϵ_m θα αυξηθεί με διαδοχικές \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, δεδομένου ότι $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_m$ στο σημείο εκείνο και $\tilde{\epsilon}_{m+1} > \tilde{\epsilon}_m$.

Στο Σχήμα 3.15 παρουσιάζεται η εξέλιξη της γρηγορότερης χρονοκλίμακας, τ_1 , του αρχικού συστήματος μαζί με τις τρεις χρονοκλίμακες, $\sigma_i(m)$ ($i=1,3$), του απλοποιημένου συστήματος όταν αυτό κατασκευάζεται με 1-3 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις.

Πίνακας 3.3: Οι ιδιοτιμές, $(\mu_1, \mu_{2,3})$, και τα εύρη, $(h^1, h^{2,3})$, του απλοποιημένου συστήματος, όταν αυτό κατασκευάζεται με μία \mathbf{a}_r -βελτίωση και 1-7 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m=1,7$) στο σημείο P_1 .

P_1	$\lambda_1 = -13.596$	$\lambda_{2,3} = 0.099447 \pm i 0.994972$		
m	μ_1	$\mu_{2,3}$	h^1	$h^{2,3}$
1	-0.29567	$0.099426 \pm i 0.99496$	0.005933	$2.01002 \pm i 3.76945$
2	-0.63626	$0.099426 \pm i 0.99496$	0.005211	$2.01000 \pm i 3.76948$
3	-1.02334	$0.099432 \pm i 0.99496$	0.004955	$2.00998 \pm i 3.76945$
4	-1.45891	$0.099436 \pm i 0.99496$	0.003880	$2.00998 \pm i 3.76941$
5	-1.94552	$0.099439 \pm i 0.99496$	0.003010	$2.00999 \pm i 3.76939$
6	-2.48633	$0.099442 \pm i 0.99496$	0.002356	$2.01001 \pm i 3.76938$
7	-3.08523	$0.099444 \pm i 0.99497$	0.001876	$2.01002 \pm i 3.76937$

Το Σχήμα 3.15 δείχνει ότι ο λόγος ϵ_m στην μέση της ΑΑΠ (π.χ. σημείο Α) δεν αλλάζει με διαδοχικές \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$ στο σημείο Α. Αντίθετα, στις άκρες τις ΑΑΠ (π.χ. σημείο Β) το ϵ_m , έπειτα απο ένα αριθμό \mathbf{b}^r -βελτιώσεων, αρχίζει να αλλάζει. Στο σημείο Β, το $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$ μετά απο την πρώτη βελτίωση ($m = 1$) και $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_m = \tau_1/\sigma_1(m)$ μετά την δεύτερη βελτίωση για όλες τις βελτιώσεις ($m \geq 2, \tilde{\epsilon}_1 < \tilde{\epsilon}_2 < \dots$).

Τα ευρήματα των Σχημάτων 3.13, 3.14 και 3.15, γίνονται ξεκάθαρα με τα δεδομένα των Πινάκων 3.3, 3.4 και 3.5, όπου οι ιδιοτιμές, μ_n ($n = 1, 3$), της Ιακωβιανής του διανυσματικού πεδίου του απλοποιημένου συστήματος, $\mathbf{a}_s \mathbf{f}^s$, υπολογίζονται στα σημεία P_1, P_2 και P_3 με μία \mathbf{a}_r -βελτίωση και 1-7 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Μαζί με τις ιδιοτιμές, οι Πίνακες 3.3, 3.4 και 3.5 παρουσιάζουν τα τρία εύρη, h^n ($n = 1, 3$), τα οποία εξάγονται όταν το διανυσματικό πεδίο του απλοποιημένου συστήματος, $\mathbf{a}_s \mathbf{f}^s$, αναλύεται κατά μήκος των τριών ιδιοδιανυσμάτων που σχετίζονται με τις τρεις μ_n :

Πίνακας 3.4: Οι ιδιοτιμές, $(\mu_1, \mu_{2,3})$, και τα εύρη, $(h^1, h^{2,3})$, του απλοποιημένου συστήματος, όταν αυτό κατασκευάζεται με μία \mathbf{a}_r -βελτίωση και 1-7 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m=1,7$) στο σημείο P_2 .

P_2 $\lambda_1 = -12.376$ $\lambda_{2,3} = 0.0993729 \pm i 0.994974$				
m	μ_1	$\mu_{2,3}$	h^1	$h^{2,3}$
1	0.50349	$0.099417 \pm i 0.99496$	0.010820	$3.11573 \pm i 3.66886$
2	0.93493	$0.099389 \pm i 0.99495$	0.006116	$3.11563 \pm i 3.66872$
3	1.30257	$0.099387 \pm i 0.99495$	0.005740	$3.11561 \pm i 3.66870$
4	1.61249	$0.099382 \pm i 0.99495$	0.004437	$3.11562 \pm i 3.66866$
5	1.86920	$0.099380 \pm i 0.99495$	0.004000	$3.11562 \pm i 3.66865$
6	2.07619	$0.099378 \pm i 0.99496$	0.003483	$3.11563 \pm i 3.66864$
7	2.23617	$0.099377 \pm i 0.99496$	0.003286	$3.11563 \pm i 3.66863$

Πίνακας 3.5: Οι ιδιοτιμές, $(\mu_1, \mu_{2,3})$, και τα εύρη, $(h^1, h^{2,3})$, του απλοποιημένου συστήματος, όταν αυτό κατασκευάζεται με μία \mathbf{a}_r -βελτίωση και 1-7 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m=1,7$) στο σημείο P_3 .

P_3 $\lambda_1 = -6.421$ $\lambda_{2,3} = 0.0979912 \pm i 0.995088$				
m	μ_1	$\mu_{2,3}$	h^1	$h^{2,3}$
1	1.58418	$0.098401 \pm i 0.99464$	0.068560	$1.38428 \pm i 4.96671$
2	2.71119	$0.097810 \pm i 0.99496$	0.003693	$1.38154 \pm i 4.96698$
3	3.70021	$0.098203 \pm i 0.99474$	0.049718	$1.38266 \pm i 4.96603$
4	4.46973	$0.097637 \pm i 0.99517$	0.039942	$1.38095 \pm i 4.96799$
5	5.25571	$0.098666 \pm i 0.99436$	0.127914	$1.38354 \pm i 4.96405$
6	5.65528	$0.096174 \pm i 0.99652$	0.131010	$1.38345 \pm i 4.96094$
7	6.80278	$0.103082 \pm i 0.99024$	0.929965	$1.39236 \pm i 4.94314$

$$\mathbf{a}_s \mathbf{f}^s = \mathbf{q}_1 h^1 + \mathbf{q}_2 h^2 + \mathbf{q}_3 h^3 \quad (3.22)$$

Όπου \mathbf{q}_n ($n = 1, 3$) είναι τα δεξιά ιδιοδιανύσματα της Ιακωβιανής του διανυσματικού πεδίου $\mathbf{a}_s \mathbf{f}^s$. Τα εύρη, h^n ($n = 1, 3$), υπολογίστηκαν με την κλιμάκωση των ιδιοδιανυσμάτων \mathbf{q}_n έτσι ώστε (α) το μεγαλύτερο στοιχείο να είναι η μονάδα και (β) το σχετιζόμενο εύρος h^n να είναι θετικό. Το εύρος h^1 σχετίζεται με την πραγματική ιδιοτιμή μ_1 και τα εύρη h^2 και h^3 σχετίζονται με το συζυγές

ζεύγος μ_2 και μ_3 , αντίστοιχα.

Οι Πίνακες 3.3 και 3.4 αναφέρονται στα σημεία P_1 και P_2 , τα οποία τοποθετούνται πάνω στην ΑΑΠ επαρκώς μακριά από τα σύνορα της. Και στις δύο περιπτώσεις δείχθηκε ότι με επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτιώσεις:

- το εύρος της μ_1 αυξάνεται,
- το ζεύγος (μ_2, μ_3) συγκλίνει στο (λ_2, λ_3) ,
- το εύρος h^1 μειώνεται, και
- το ζεύγος (h^2, h^3) παραμένει πρακτικά σταθερό.

Η μόνη διαφορά στα δεδομένα των Πινάκων 3.3 και 3.4 είναι ότι στο σημείο P_1 , όπου στην γειτονιά του, το χάσμα της γρήγορης/αργής χρονοκλίμακας, $\tilde{\epsilon}_0$, μειώνεται με το χρόνο, η ιδιοτιμή μ_1 είναι αρνητική, ενώ στο σημείο P_2 , όπου στην γειτονιά του το $\tilde{\epsilon}_0$ αυξάνεται με τον χρόνο, η μ_1 είναι θετική.

Στον Πίνακα 3.5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για το σημείο P_3 . Στην γειτονιά του το $\tilde{\epsilon}_0$ συνεχίζει να αυξάνεται με τον χρόνο όπως και στο σημείο P_2 , αλλά διαφέρει από το σημείο P_2 στο ότι η τροχιά, στο σημείο αυτό, αρχίζει να φεύγει από την ΑΑΠ. Η ιδιοτιμή μ_1 παραμένει θετική, όπως και στο P_2 , αλλά τώρα είναι μεγαλύτερη σε πλάτος και ο ρυθμός αύξησης της με επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτιώσεις είναι επίσης μεγαλύτερος. Οι τιμές των (μ_2, μ_3) είναι κοντά με των (λ_2, λ_3) αλλά δεν υπάρχει σύγκλιση, όπως στους Πίνακες 3.3 και 3.4. Όσον αφορά τα εύρη, h^1 έως h^3 , ο Πίνακας 3.5 δείχνει ότι η αλλαγή στις τιμές τους είναι πιο σημαντική.

Μία ακόμη διαφορά στα αποτελέσματα των Πινάκων 3.3, 3.4 και 3.5 σχετίζεται με την ιδιοτιμή με το μεγαλύτερο μέτρο, η οποία χαρακτηρίζει τοπικά την δυναμική του απλοποιημένου συστήματος. Οι Πίνακες 3.3 και 3.4 δείχνουν ότι στα σημεία P_1 και P_2 η μεγαλύτερη σε μέτρο ιδιοτιμή δίνεται από το ζεύγος, (μ_2, μ_3) , όταν το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με μία και δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Ωστόσο, όταν το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με περισσότερες από δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, η μεγαλύτερη σε μέτρο ιδιοτιμή είναι η μ_1 . Αντίθετα, στο σημείο P_3 ο Πίνακας 3.5 δείχνει ότι η μεγαλύτερη σε μέτρο ιδιοτιμή είναι η μ_1 ανεξάρτητα από τις \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Αυτό υποδηλώνει ότι ο λόγος, ϵ_m , ανάμεσα στην γρηγορότερη χρονοκλίμακα του αρχικού συστήματος και στην γρηγορότερη χρονοκλίμακα του απλοποιημένου συστήματος, Εξ. (2.9), ισούται με:

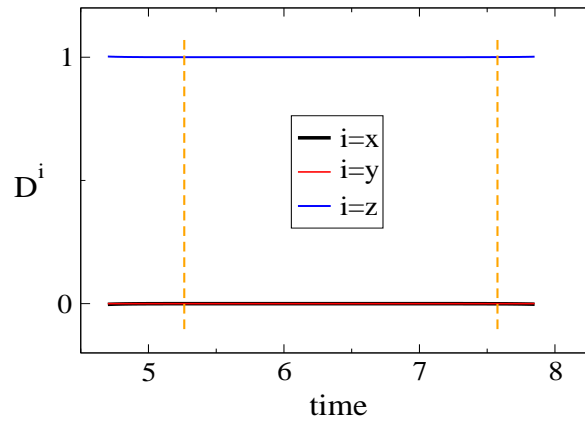
- $\tilde{\epsilon}_0 = \tau_1/\tau_{2,3}$ στα σημεία P_1 και P_2 για τις πρώτες δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($1 \leq m \leq 2$) και με $\tilde{\epsilon}_m = \tau_1/\sigma_1(m)$ για κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση ($3 \leq m$), και
- $\tilde{\epsilon}_m = \tau_1/\sigma_1(m)$ στο P_3 για κάθε \mathbf{b}^r -βελτίωση όπου ($1 \leq m$).

Αυτό περαιτέρω, υποδηλώνει ότι:

- στα σημεία P_1 και P_2 ο λόγος των χρονοκλιμάκων ϵ_m θα μείνει σταθερός μετά από τις πρώτες δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($1 \leq m \leq 2$) και θα αυξηθεί για κάθε επιπλέον βελτίωση όπου ($3 \leq m$), και
- στο σημείο P_3 ο λόγος των χρονοκλιμάκων ϵ_m θα αυξηθεί για κάθε \mathbf{b}^r -βελτίωση ($1 \leq m$).

Στην συνέχεια θα δειχθεί ότι η ακρίβεια που παρέχεται από την SPA καθορίζεται από το χάσμα μεταξύ της γρηγορότερης χρονοκλίμακας του αρχικού συστήματος και της γρηγορότερης χρονοκλίμακας του απλοποιημένου συστήματος, ϵ_m . Δεδομένου ότι το χάσμα εξαρτάται από τον αριθμό των \mathbf{b}^r -βελτιώσεων, προκύπτει ότι ο αριθμός αυτός επηρεάζει άμεσα την ακρίβεια της SPA.

Τελικά, όσον αφορά την μεταβλητή που σχετίζεται περισσότερο με την γρηγορότερη αποσβεστική χρονοκλίμακα, τ_1 , το CSP Pointer, Εξ. (2.71), και οι τρεις συνιστώσες του, (D^x, D^y, D^z) , υπολογίστηκε στην περίοδο όπου δημιουργείται το χάσμα μεταξύ των χρονοκλιμάκων τ_1 και $\tau_{2,3}$. Σε συμφωνία με τις εκτιμήσεις που της Ενότητας 3.3, Εξ. (3.11), τα αποτελέσματα του Σχήματος 3.16, παρουσιάζουν την μεταβλητή z να σχετίζεται περισσότερο με την γρηγορότερη χρονοκλίμακα τ_1 , εφόσον $D^z \approx 1$.



Σχήμα 3.16: Η εξέλιξη των CSP Pointers, D^x , D^y και D^z , κατά μήκος της ΑΑΠ, Εξ. (2.71). Οι δύο κάθετες διακεκομμένες γραμμές (πορτοκαλί) υποδεικνύουν προσεγγιστικά την περίοδο κατά την οποία η λύση εξελίσσεται πάνω στην ΑΑΠ.

3.6.1 Η πρόελευση της “νέας” χρονοκλίμακας σ_1

Η νέα χρονοκλίμακα, σ_1 , εισάγεται από την δυναμική του απλοποιημένου συστήματος και η πρόελευση της μπορεί να διερευνηθεί από τα αποτελέσματα του Πίνακα 3.6. Στα σημεία P_1 , P_2 και P_3 , ο Πίνακας 3.6 παρουσιάζει:

- τις ιδιοτιμές, λ_n , της Ιακωβιανής, \mathbf{J} , του διανυσματικού πεδίου του αρχικού συστήματος,
- τις ιδιοτιμές, μ_n , της Ιακωβιανής του διανυσματικού πεδίου του απλοποιημένου συστήματος, $\mathbf{J}_s = \mathbf{P}\mathbf{J} + \sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n$, Εξ. (2.14),
- τις ιδιοτιμές, γ_n , του πίνακα $\mathbf{P}\mathbf{J}$, και
- τις ιδιοτιμές, δ_n , του πίνακα $\sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n$.

Όπου $n = 1, 3$. Τα τρία σέτ ιδιοτιμών, $(\mu_n, \gamma_n, \delta_n)$, υπολογίστηκαν με μία \mathbf{a}^r -βελτίωση και 1-4 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις για την κατασκευή του απλοποιημένου συστήματος. Δεδομένου ότι $\sigma_1 = |\mu_1|^{-1}$, τα αποτελέσματα του Πίνακα 3.6, οδηγούν στα συμπεράσματα:

- Οι δύο ιδιοτιμές της Ιακωβιανής του διανυσματικού πεδίου του απλοποιημένου συστήματος \mathbf{J}_s (μ_2, μ_3), αναπαράγουν τις δύο μικρές ιδιοτιμές της Ιακωβιανής του διανυσματικού πεδίου του αρχικού συστήματος \mathbf{J} (λ_2, λ_3). Επιπλέον, η \mathbf{J}_s παράγει την νέα ιδιοτιμή μ_1 , το μέτρο της οποίας αυξάνεται με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση.

Πίνακας 3.6: Οι ιδιοτιμές του \mathbf{J} , $\mathbf{J}_s = \mathbf{PJ} + \sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n$, \mathbf{PJ} και $\sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n$, στα σημεία P_1 , P_2 και P_3 , όταν το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με μία έως τέσσερις \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($i=1,4$).

	P_1		P_2		P_3	
\mathbf{J}	λ_1	$\lambda_{2,3}$	λ_1	$\lambda_{2,3}$	λ_1	$\lambda_{2,3}$
	-13.59593	$0.09945 \pm i 0.99497$	-12.37598	$0.09937 \pm i 0.99497$	-6.42057	$0.09799 \pm i 0.99509$
\mathbf{J}_s	μ_1	$\mu_{2,3}$	μ_1	$\mu_{2,3}$	μ_1	$\mu_{2,3}$
$i=1$	-0.29567	$0.09942 \pm i 0.99496$	0.50348	$0.099417 \pm i 0.99496$	1.58418	$0.09840 \pm i 0.99464$
$i=2$	-0.63626	$0.09942 \pm i 0.99496$	0.93493	$0.099389 \pm i 0.99495$	2.71119	$0.09781 \pm i 0.99496$
$i=3$	-1.02334	$0.09943 \pm i 0.99496$	1.30257	$0.099387 \pm i 0.99495$	3.70021	$0.09820 \pm i 0.99474$
$i=4$	-1.45891	$0.09944 \pm i 0.99496$	1.61249	$0.099382 \pm i 0.99495$	4.46973	$0.09764 \pm i 0.99517$
\mathbf{PJ}	γ_1	$\gamma_{2,3}$	γ_1	$\gamma_{2,3}$	γ_1	$\gamma_{2,3}$
$i=1$	0	$0.09944 \pm i 0.99497$	0	$0.09937 \pm i 0.99497$	0	$0.09794 \pm i 0.99510$
$i=2$	0	$0.09945 \pm i 0.99497$	0	$0.09937 \pm i 0.99497$	0	$0.09799 \pm i 0.99496$
$i=3$	0	$0.09945 \pm i 0.99497$	0	$0.09937 \pm i 0.99497$	0	$0.09794 \pm i 0.99508$
$i=4$	0	$0.09945 \pm i 0.99497$	0	$0.09937 \pm i 0.99497$	0	$0.09802 \pm i 0.99491$
$\sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n$	δ_1	$\delta_{2,3}$	δ_1	$\delta_{2,3}$	δ_1	$\delta_{2,3}$
$i=1$	-0.29571	$5.112 \times 10^{-6}, 0$	0.50357	$7.800 \times 10^{-6}, 0$	1.58482	$2.762 \times 10^{-4}, 0$
$i=2$	-0.63631	$8.120 \times 10^{-7}, 0$	0.93496	$1.330 \times 10^{-6}, 0$	2.71102	$1.969 \times 10^{-4}, 0$
$i=3$	-1.02337	$3.630 \times 10^{-7}, 0$	1.30260	$4.290 \times 10^{-7}, 0$	3.70052	$2.235 \times 10^{-4}, 0$
$i=4$	-1.45893	$2.350 \times 10^{-7}, 0$	1.61251	$1.719 \times 10^{-7}, 0$	4.46931	$3.521 \times 10^{-4}, 0$

- Ο πρώτος προσθετικός όρος \mathbf{PJ} της \mathbf{J}_s , αποτελείται απο το γινόμενο του τελεστή προβολής \mathbf{P} , στον αργό υπόχωρο και στην \mathbf{J} , Εξ. (2.14). Ο τελεστής ορίζεται ως $\mathbf{P} = \mathbf{a}_s \mathbf{b}^s = \mathbf{I} - \mathbf{a}_r \mathbf{b}^r$, όπου \mathbf{I} είναι ο μοναδιαίος πίνακας. Ο Πίνακας 3.6 υποδεικνύει ότι οι δύο απο τις τρεις ιδιοτιμές της \mathbf{PJ} (γ_2, γ_3), αναπαράγουν τις δύο αργές ιδιοτιμές της \mathbf{J} (λ_2, λ_3) με εξαιρετική ακρίβεια, ενώ η επιπλέον ιδιοτιμή γ_1 , είναι μηδενική (αποτέλεσμα της δράσης του \mathbf{P}).
- Ο δεύτερος προσθετικός όρος της \mathbf{J}_s , ο $\sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n$ είναι μια πολύ καλή προσέγγιση της ιδιοτιμής μ_1 , της \mathbf{J}_s . Ο δεύτερος αυτός όρος παράγει επίσης την ιδιοτιμή δ_2 , η οποία είναι πολύ μικρή στα σημεία P_1, P_2 και P_3 και την ιδιοτιμή δ_3 , η οποία είναι μηδενική και στα τρία σημεία.

Η προέλευση της νέας χρονοκλίμακας, σ_1 , μπορεί να αναζητηθεί στον δεύτερο προσθετικό όρο της \mathbf{J}_s τον $\sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n$, όπως προτάθηκε και στην Ενότητα 2.1. Περαιτέρω αναζήτηση για

την προέλευση της μπορεί να γίνει με το να εφαρμοστεί η Εξ. (2.16) για τη περίπτωση $M = 1$:

$$\sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n = -(\nabla \mathbf{a}_1) f^1 - \mathbf{a}_1 \cdot \left(\sum_{n=1}^N (\nabla b_n^1) g^n \right) \quad (3.23)$$

Όπως αναφέρεται και στο Παράρτημα Α, ο πρώτος προσθετικός όρος στο δεξί μέλος της Εξ. (3.23) είναι αμελητέος πάνω στην ΑΑΠ, όπου $f^m \approx 0$ ($m = 1, M$). Έτσι ο πίνακας $\sum_{n=1}^N (\nabla \mathbf{P}_n) g^n$ ελαττώνεται σε ένα τανυστή δεύτερης τάξης. Οπότε, η ιδιοτιμή μ_1 της \mathbf{J}_s για το σύστημα του Rössler προσεγγίζεται πάνω στην ΑΑΠ από την σχέση:

$$\mu_1 \approx \delta_1 \approx \left[- \sum_{n=1}^N (\nabla b_n^1) g^n \right] \cdot \mathbf{a}_1 \quad (3.24)$$

3.6.2 Η επιρροή της “νέας” χρονοκλίμακας σ_1 στο ϵ_m

Η Εξ. (3.24) επιτρέπει να κατασκευαστούν προσεγγιστικές εκφράσεις για την ιδιοτιμή $\mu_1(m)$, όταν το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με μία \mathbf{a}_r και 1-2 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις:

$$\mu_{appr}(1) = -\frac{y}{(c-x)} - \frac{b}{(c-x)^2} \approx \mu_1(1) \quad (3.25)$$

$$\mu_{appr}(2) = -\frac{2y}{(c-x)} + \frac{x+ay}{(c-x)^2} - \frac{y^2}{(c-x)^3} \approx \mu_1(2) \quad (3.26)$$

Η άριστη ακρίβεια των προσεγγίσεων αυτών παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.17. Χρησιμοποιώντας τις εκφράσεις αυτές, οι λόγοι $\tilde{\epsilon}_1$ και $\tilde{\epsilon}_2$, Εξ. (3.19), γίνονται:

$$\tilde{\epsilon}_1 = \frac{\tau_1}{\sigma_1(1)} = \frac{y + bq^{-1}}{q^2(1 - bq^{-3})} \quad (3.27)$$

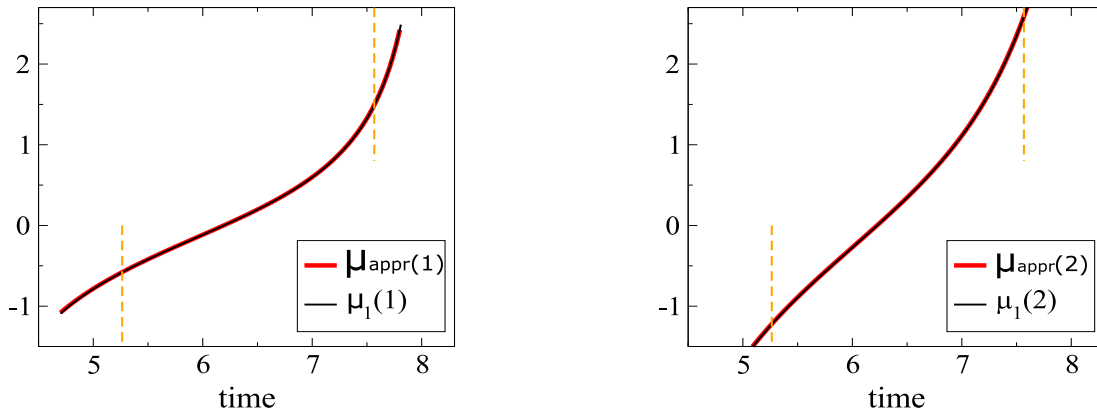
$$\tilde{\epsilon}_2 = \frac{\tau_1}{\sigma_1(2)} = \frac{2y - (x + ay)q^{-1} + y^2q^{-2}}{q^2(1 - bq^{-3})} \quad (3.28)$$

όπου $q = c - x$. Έτσι συνεπάγεται ότι πάνω στην ΑΑΠ ισχύει:

$$\frac{\tilde{\epsilon}_2}{\tilde{\epsilon}_1} = 2 - \left(a + 2b + \frac{x}{y} \right) q^{-1} + O(q^{-2}) \quad (3.29)$$

δηλαδή, $\tilde{\epsilon}_2 > \tilde{\epsilon}_1$.

Όπως υποδεικνύεται στην Εξ. (2.8) και θα συζητηθεί στην συνέχεια σε επόμενη ενότητα, η βελτίωση της ακρίβειας του απλοποιημένου συστήματος με κάθε \mathbf{b}^r -βελτίωση εξαρτάται από το μέτρο του ϵ_m , Εξ. (3.17). Ανάλογα με το αν η $\sigma_1(m)$ είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από τις $\tau_{2,3}$, θα χρησιμοποιηθεί το $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0 = \tau_1/\tau_{2,3}$ ή το $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_m = \tau_1/\sigma_1(m)$, όπως είδαμε από τις Εξ. (3.20) και (3.21) για την περίπτωση όπου $m = 1$.



Σχήμα 3.17: Η εξέλιξη της $\mu_1(1)$ (αριστερά) και $\mu_1(2)$ (δεξιά) και στις προσεγγίσεις τους στις Εξ. (3.25) ($\mu_{appr}(1)$) και (3.26) ($\mu_{appr}(2)$) αντίστοιχα, κατά μήκος της ΑΑΠ. Οι δύο κάθετες διακεκομμένες γραμμές (πορτοκαλί) δηλώνουν προσεγγιστικά την περίοδο στην οποία η λύση εξελίσσεται πάνω στην ΑΑΠ.

Η περιοχή της ΑΑΠ όπου ο λόγος ϵ_m ισούται με $\tilde{\epsilon}_0 = \tau_1/\tau_{2,3}$ ή με $\tilde{\epsilon}_m = \tau_1/\sigma_1(m)$ μπορεί να υπολογιστεί στην περίπτωση $m = 1, 2$, με το να εφαρμοστούν οι προσεγγιστικές εκφράσεις για τις $\lambda_{2,3}$ και την $\mu_1(m)$, Εξισώσεις (3.15) και (3.25), (3.26). Συγκεκριμένα, για την $m = 1$ περίπτωση, μπορεί να δειχθεί ότι:

$$-|\lambda_{2,3}| < \mu_1(1) < +|\lambda_{2,3}| \quad (3.30)$$

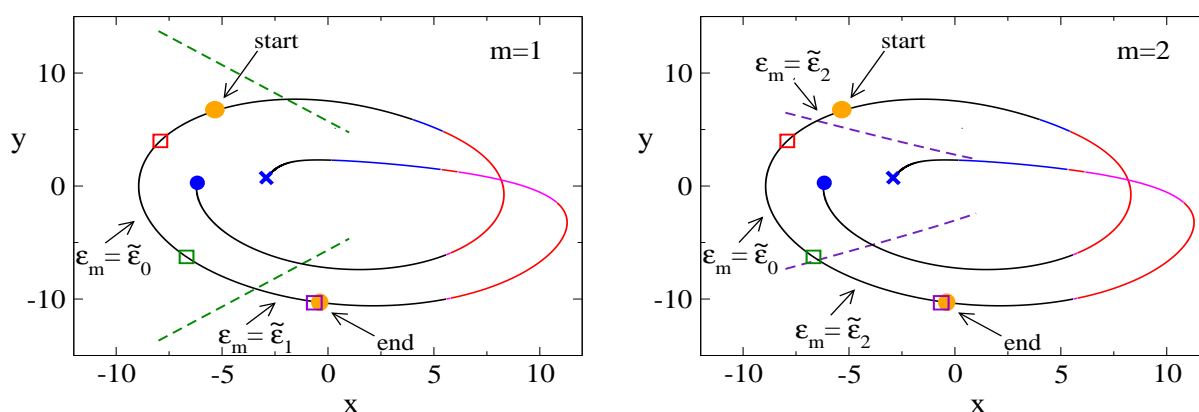
τότε $\tau_{2,3} < \sigma_1(1)$, έτσι ώστε $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$; ειδικά, $\tau_{2,3} > \sigma_1(1)$ έτσι ώστε $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_1$. Ομοίως, για την περίπτωση $m = 2$, όταν:

$$-|\lambda_{2,3}| < \mu_1(2) < +|\lambda_{2,3}| \quad (3.31)$$

τότε $\tau_{2,3} < \sigma_1(2)$, έτσι ώστε $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$; ειδικά, $\tau_{2,3} > \sigma_1(2)$ έτσι ώστε $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_2$.

Η σημασία των ανισοτήτων των Εξ. (3.30) και (3.31) φαίνεται στο Σχήμα 3.18, όπου παρουσιάζεται η προβολή της τροχιάς στο επίπεδο $x - y$. Το διάστημα που η τροχιά βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ ορίζεται προσεγγιστικά από τις δύο πορτοκαλί σφαίρες.

Για τη περίπτωση όπου, $m = 1$, η ανισότητα της Εξ. (3.30) ικανοποιείται στην περιοχή μεταξύ των δύο πράσινων διακεκομμένων γραμμών του Σχήματος 3.18 (αριστερά), έτσι ώστε να ισχύει ότι $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_0$ εντός των γραμμών και $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_1$ εκτός των γραμμών. Έτσι, σε συμφωνία με τα ευρήματα του Σχήματος 3.15, φαίνεται στο Σχήμα 3.18 (αριστερά) ότι όταν η τροχιά βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ ισχύει ότι $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_0$, εκτός από την τελευταία περιοχή όπου $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_1$, δεδομένου ότι στην



Σχήμα 3.18: Η προβολή της τροχιάς στο $x - y$ επίπεδο. Αριστερά: η περίπτωση $m = 1$. Ανάμεσα στις διακεκομμένες πράσινες γραμμές ισχύει ότι $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$, ενώ εξωτερικά από αυτές τις γραμμές ισχύει ότι $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_1$. Δεξιά: η περίπτωση $m = 2$. Ανάμεσα στις διακεκομμένες μοβ γραμμές ισχύει ότι $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$, ενώ εξωτερικά από αυτές τις γραμμές ισχύει ότι $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_2$. Τα χρώματα της τροχιάς, τα τετράγωνα και οι μπλε σφαίρες/σταυροί, υποδηλώνουν ότι και στο Σχήμα 3.3. Οι πορτοκαλί σφαίρες δηλώνουν προσεγγιστικά το διάστημα που η τροχιά βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ.

περιοχή εκείνη ισχύει ότι $\tilde{\epsilon}_0 < \tilde{\epsilon}_1$ ($\sigma_1(1) < \tau_{2,3}$). Σύμφωνα με την Εξ. (2.8) ισχύει ότι $f^r(1) = \epsilon_0 f^r(0)$, οπότε η βελτίωση στην ακρίβεια από τη πρώτη \mathbf{b}^r -βελτίωση θα είναι $O(\epsilon_0)$ σε όλη την ΑΑΠ.

Για την περίπτωση όπου, $m = 2$, η ανισότητα της Εξ. (3.31) ικανοποιείται στην περιοχή μεταξύ των δύο μοβ διακεκομμένων γραμμών του Σχήματος 3.18 (δεξιά), έτσι ώστε να ισχύει $\epsilon_2 = \tilde{\epsilon}_0$ εντός των γραμμών και $\epsilon_2 = \tilde{\epsilon}_2$ εκτός των γραμμών. Αντίθετα με την περίπτωση $m = 1$ ($\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_0$), και στην περίπτωση $m = 2$ ισχύει ότι $\epsilon_2 = \tilde{\epsilon}_0$ αλλά σε μικρότερη περιοχή πάνω στην ΑΑΠ. Το Σχήμα 3.18 (δεξιά) δείχνει ότι σε μία μικρή περιοχή στην αρχή της ΑΑΠ και σε μία μεγαλύτερη στο τέλος της, ισχύει ότι $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_2$, εφόσον $\tilde{\epsilon}_0 < \tilde{\epsilon}_2$ ($\sigma_1(2) < \tau_{2,3}$). Στην περίπτωση αυτή ισχύει ότι, $f^r(2) = \epsilon_1 f^r(1)$, οπότε η βελτίωση στην ακρίβεια που εξάγεται από την δεύτερη \mathbf{b}^r -βελτίωση θα είναι μεγαλύτερη στην περιοχή όπου ισχύει $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_0$ και μικρότερη στην περιοχή όπου $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_1 > \tilde{\epsilon}_0$.

Στην περίπτωση όπου $m = 3$, ισχύει ότι $f^r(3) = \epsilon_2 f^r(2)$. Για το λόγο αυτό η αύξηση στην ακρίβεια της τρίτης \mathbf{b}^r -βελτίωσης θα είναι μεγαλύτερη στην μεσαία περιοχή της ΑΑΠ, όπου $\epsilon_2 = \tilde{\epsilon}_0$, απο τις δύο άλλες περιοχές στην αρχή και στο τέλος της ΑΑΠ όπου ισχύει ότι $\epsilon_2 = \tilde{\epsilon}_2 > \tilde{\epsilon}_0$.

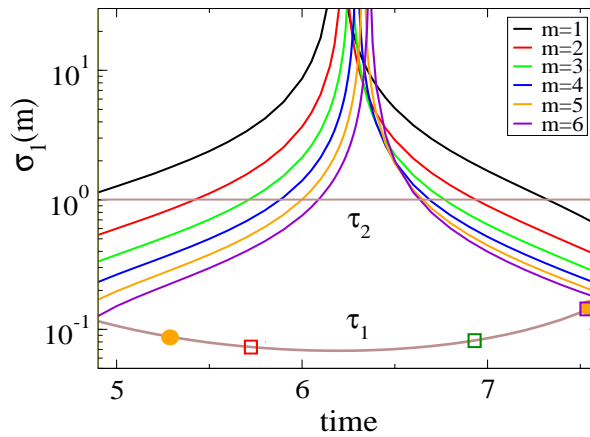
Δεδομένου της Εξ. (3.29) που αναφέρει ότι $\tilde{\epsilon}_2 > \tilde{\epsilon}_1$, τα επόμενα συμπεράσματα εξάγονται

σύμφωνα με την αύξηση της ακρίβειας του απλοποιημένου συστήματος όταν αυτό κατασκευάζεται από μία έως τρεις \mathbf{b}^r -βελτιώσεις:

- Η μεγαλύτερη αύξηση θα γίνει στην περιοχή της τροχιάς που βρίσκεται ανάμεσα στις δύο μοβ γραμμές, Σχήμα 3.18. Εφόσον για τις περιπτώσεις από $m = 1$ σε $m = 3$, ισχύει ότι $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0 < \tilde{\epsilon}_1 < \tilde{\epsilon}_2$, η Εξ. (2.8) συστήνει ότι $f^r(2) = O(\tilde{\epsilon}_0 f^r(1)) = O(\tilde{\epsilon}_0^2 f^r(0))$.
- Η αύξηση της ακρίβειας στις περιοχές της τροχιάς (i) από την αρχή της ΑΑΠ μέχρι την μοβ γραμμή και (ii) από την μοβ γραμμή στην πράσινη γραμμή που βρίσκεται κοντά στο τέλος της ΑΑΠ, Σχήμα 3.18, θα είναι μικρότερη. Στις δύο περιοχές αυτές ισχύει ότι $f^r(2) = O(\tilde{\epsilon}_2 f^r(1)) = O(\tilde{\epsilon}_2 \tilde{\epsilon}_0 f^r(0))$.
- Τέλος, η αύξηση στην μικρή περιοχή της τροχιάς ανάμεσα στην κάτω πράσινη γραμμή και στο τέλος της ΑΑΠ, Σχήμα 3.18, θα είναι η μικρότερη, αφού εκεί ισχύει ότι $f^r(2) = O(\tilde{\epsilon}_2 f^r(1)) = O(\tilde{\epsilon}_2 \tilde{\epsilon}_1 f^r(0))$.

Τα συμπεράσματα αυτά παραμένουν καθώς το m αυξάνεται. Η περιοχή της ΑΑΠ όπου ισχύει $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$, θα μειωθεί, ενώ η περιοχή όπου $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_m$, θα αυξηθεί. Η διαδικασία αυτή δείχνει ότι μειώνεται η βελτίωση της ακρίβειας με επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, εφόσον $\tilde{\epsilon}_m < \tilde{\epsilon}_{m+1}$. Στην συνέχεια θα δειχθεί ότι για μεγάλες τιμές του m , ισχύει ότι $\tilde{\epsilon}_m > 1$, οπότε κάθε επιπλέον βελτίωση θα τείνει να καταστρέψει την ακρίβεια.

Η ελάττωση της περιοχής της τροχιάς πάνω στην ΑΑΠ όπου ισχύει $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0 = \tau_1/\tau_{2,3}$ με διαδοχικές \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, φαίνεται στο Σχήμα 3.19. Παρουσιάζονται οι χρονοκλίμακες του απλοποιημένου συστήματος, $\sigma_1(m)$ ($m = 1, 6$), μαζί με τις χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος τ_1 και $\tau_{2,3}$. Τέλος φαίνεται η αύξηση του $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_m = \tau_1/\sigma_1(m)$ στις περιοχές όπου $\sigma_1(m) < \tau_{2,3}$.



Σχήμα 3.19: Η χρονοκλίμακα $\sigma_1(m)$ για $m = 1, 6$, μαζί με τις χρονοκλίμακες τ_1 και $\tau_{2,3}$ (καφέ καμπύλες). Τα τετράγωνα όπως στο Σχήμα 3.3. Οι πορτοκαλί σφαίρες υποδεικνύουν το διάστημα όπου η τροχιά βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ.

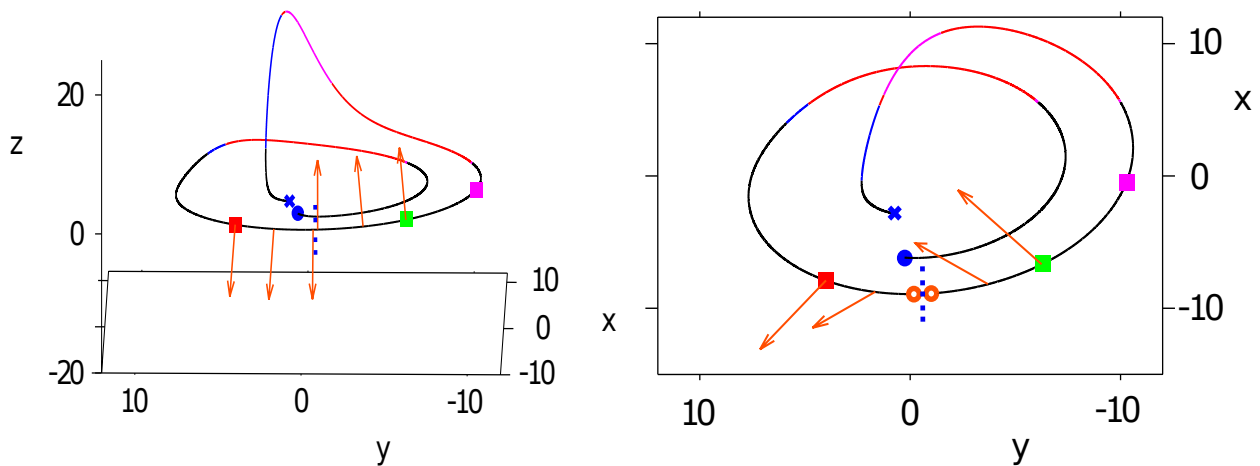
3.6.3 Η δράση της “νέας” χρονοκλίμακας σ_1

Η κατεύθυνση στον χώρο φάσης στην οποία δρά η νέα χρονοκλίμακα σ_1 μπορεί να προσεγγιστεί με το ιδιοδιάνυσμα $\mathbf{q}_1(m)$, το οποίο συνδέεται με την ιδιοτιμή $\mu_1(m)$ της \mathbf{J}_s του απλοποιημένου συστήματος, όταν το σύστημα κατασκευάζεται με μία \mathbf{a}_r -βελτίωση και m \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, Εξ. (3.22). Το ιδιοδιάνυσμα $\mathbf{q}_1(m)$ παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.20 σε διάφορα σημεία κατά μήκος της τροχιάς στην ΑΑΠ στην περίπτωση όπου $m = 4$. Προκειμένου τα ιδιοδιανύσματα $\mathbf{q}_1(m = 4)$ να είναι ορατά στο Σχήμα 3.20, τα τρία στοιχεία τους πολλαπλασιάστηκαν $x5$ στο σχήμα στα αριστερά και $x100$ στο σχήμα στα δεξιά.

Στο Σχήμα 3.20 φαίνεται ότι το ιδιομόρφωμα $\mathbf{q}_1 h^1$ τείνει να περιορίσει την τροχιά του αργού συστήματος πάνω στην ΑΑΠ όταν η μ_1 είναι αποσβετική ($\mu_1 < 0$), ενώ τείνει να την απομακρύνει από την ΑΑΠ όταν, η μ_1 είναι εκρηκτική ($\mu_1 > 0$). Επιπλέον, φαίνεται ότι το ιδιομόρφωμα τείνει να μετακινήσει την τροχιά προς την εξωτερική περιοχή του δακτυλίου όταν $\mu_1 < 0$, ενώ τείνει να μετακινήσει την τροχιά προς την εσωτερική περιοχή του δακτυλίου όταν $\mu_1 > 0$.

Η θέση του γρήγορου CSP διανύσματος, \mathbf{a}_r , υπολογισμένου με μία \mathbf{a}_r -βελτίωση σχετικού με το ιδιοδιάνυσμα $\mathbf{q}_1(m)$, παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.21, όταν θεωρήσουμε τα σημεία P_1 και P_2 για $m = 1, 4$. Φαίνεται ότι και στα δύο σημεία το διάνυσμα $\mathbf{q}_1(m)$ τείνει να ευθυγραμμιστεί στην κατεύθυνση του \mathbf{a}_r , όσο ο αριθμός των \mathbf{b}^r -βελτιώσεων αυξάνεται.

Η ίδια τάση εκδηλώνεται όταν περισσότερες από μία \mathbf{a}_r -βελτιώσεις εφαρμοστούν. Αυτό γίνε-



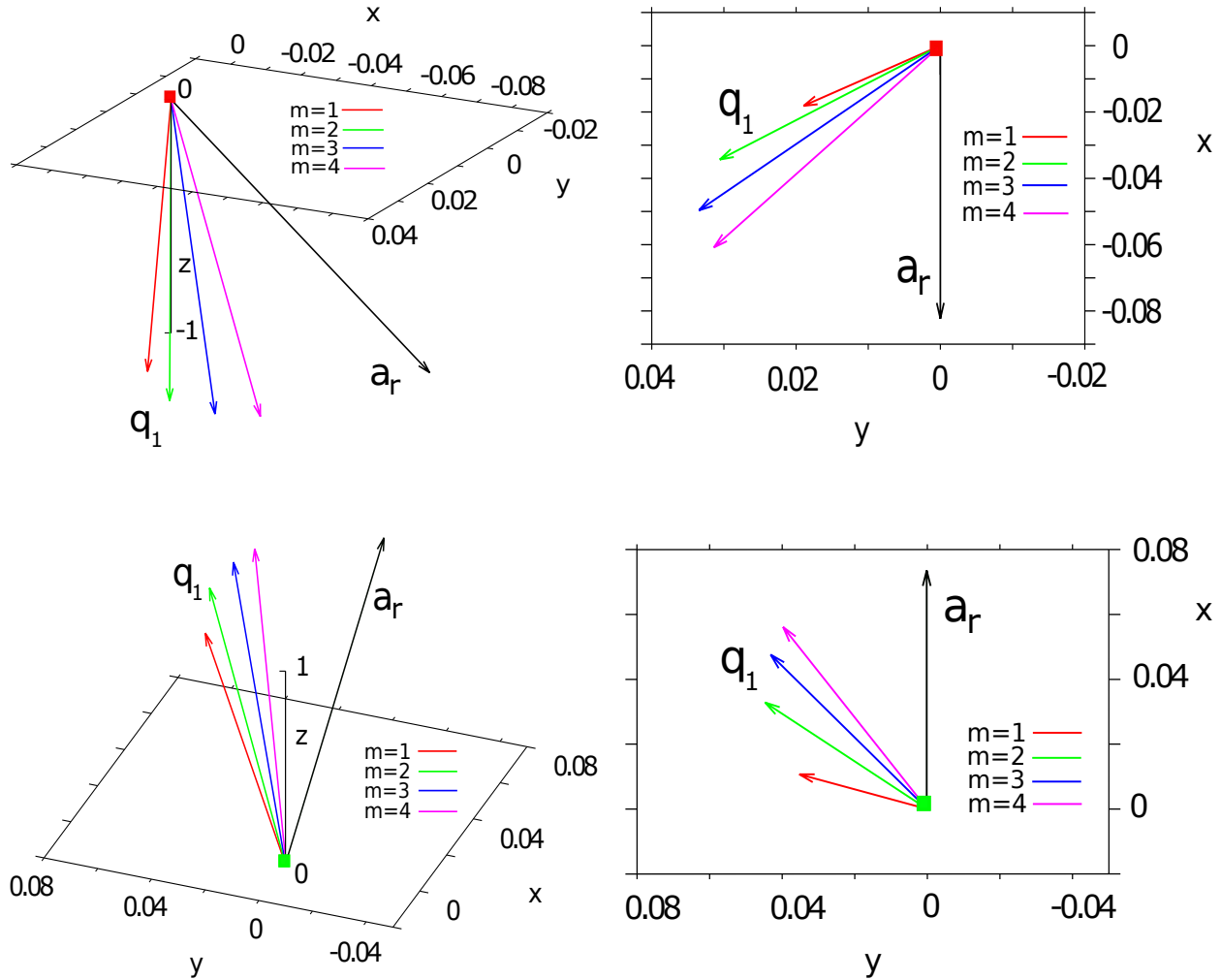
Σχήμα 3.20: Το ιδιοδιάνυσμα $\mathbf{q}_1(m=4)$ (πορτοκαλί) σε διάφορα σημεία της τροχιάς πάνω στην ΑΑΠ. Η μπλε σφαίρα και ο μπλε σταυρός δηλώνουν την αρχή και το τέλος της τροχιάς. Τα τετράγωνα, όπως στο Σχήμα 3.3. Η διακεκομμένη μπλε γραμμή δηλώνει το σημείο όπου η $\mu_1(4)$ αλλάζει πρόσημο (από αρνητικό σε θετικό). Στο σχήμα στα δεξιά, φαίνονται οι προβολές των $\mathbf{q}_1(m=4)$ στο $x-y$ επίπεδο. Οι πορτοκαλί κύκλοι δηλώνουν αμελητέες προβολές.

Πίνακας 3.7: Το γρήγορο CSP διάνυσμα \mathbf{a}_r , υπολογισμένο με μία, δύο, τρεις και τέσσερις διαδοχικές \mathbf{a}_r -βελτιώσεις και μία \mathbf{b}^r -βελτίωση, στα σημεία P_1 και P_2 , μαζί με τα αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα \mathbf{q}_1 . Τα k και m δηλώνουν τον αριθμό των \mathbf{a}_r και \mathbf{b}^r -βελτιώσεων, αντίστοιχα.

	P_1				P_2			
	$k=m=1$	$k=m=2$	$k=m=3$	$k=m=4$	$k=m=1$	$k=m=2$	$k=m=3$	$k=m=4$
\mathbf{a}_r	-0.07354	-0.07195	-0.07186	-0.07187	0.08079	0.08409	0.08430	0.08438
	0.00000	0.00541	0.00498	0.00506	0.00000	-0.00653	-0.00722	-0.00742
	-1.00000	-1.00000	-1.00000	-1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
\mathbf{q}_1	-0.00940	-0.08264	-0.08019	-0.07985	0.01069	0.10345	0.10982	0.10942
	0.01897	0.01496	0.01439	0.01111	0.03527	0.02253	0.01003	0.00393
	-1.00000	-1.00000	-1.00000	-1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000

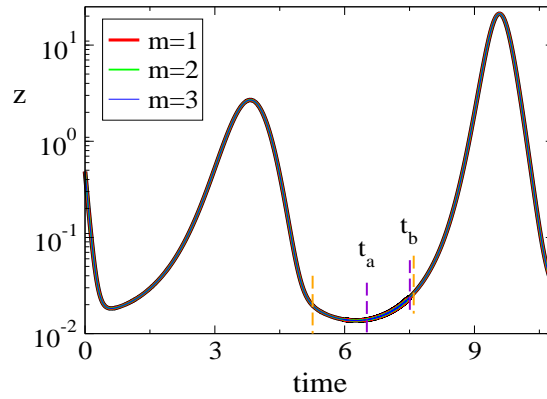
ται εμφανές και από τα αποτελέσματα του Πίνακα 3.7, όπου το γρήγορο διάνυσμα \mathbf{a}_r παρουσιάζεται, υπολογισμένο με μία, δύο, τρεις και τέσσερις \mathbf{a}_r -βελτιώσεις και μία \mathbf{b}^r -βελτίωση, στα σημεία P_1 και P_2 . Μαζί με το διάνυσμα \mathbf{a}_r , ο Πίνακας 3.7 παρουσιάζει και το ιδιοδιάνυσμα $\mathbf{q}_1(k, m)$ του απλοποιημένου συστήματος στην βάση $k \mathbf{a}_r$ και $m \mathbf{b}^r$ -βελτιώσεων. Φαίνεται ότι όσο το διάνυσμα \mathbf{a}_r προσαρμόζεται μετά από κάθε \mathbf{a}_r -βελτίωση, τόσο το ιδιοδιάνυσμα του απλοποιημένου

συστήματος \mathbf{q}_1 τείνει να ακολουθήσει στην ίδια κατεύθυνση.



Σχήμα 3.21: Τα γρήγορα CSP διανύσματα βάσης \mathbf{a}_r , στα σημεία P_1 (πάνω) και P_2 (κάτω), υπολογισμένα με μία \mathbf{a}_r -βελτίωση και το ιδιοδιάνυσμα $\mathbf{q}_1(m)$ στα ίδια σημεία όταν το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με μία \mathbf{a}_r -βελτίωση και 1-4 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m = 1, 4$).

Από τις τιμές του εύρους h^1 που παρουσιάζονται στους Πίνακες 3.3, 3.4 και 3.5, αναμένεται ότι το ιδιομόρφωμα $\mathbf{q}_1 h^1$ θα έχει πολύ μικρή επίδραση στην εξέλιξη της τροχιάς. Η εικασία αυτή επιβεβαιώνεται με την αφαίρεση της συνιστώσας $\mathbf{q}_1 h^1$ από το διανυσματικό πεδίο \mathbf{g} κατά την διάρκεια μιας περιόδου όπου η λύση εξελισσόταν πάνω στην ΑΑΠ και $\mu_1 > 0$. Θεωρώντας την



Σχήμα 3.22: Η εξέλιξη της μεταβλητής z στον χρόνο, όταν υπολογιστεί από το αρχικό σύστημα στην Εξ. (3.1) (μαύρη γραμμή) και στο απλοποιημένο σύστημα στην Εξ. (3.32), όταν ο όρος $\mathbf{q}_1 h^1$ κατασκευάζεται από το απλοποιημένο σύστημα με μία (κόκκινο), δύο (πράσινο) και τρεις (κόκκινο) \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Οι δύο κάθετες διακεκομμένες γραμμές (πορτοκαλί) δηλώνουν προσεγγιστικά την περίοδο όπου η λύση εξελίσσεται πάνω στην ΑΑΠ. Στην περίοδο $t_a < t < t_b$ (μοβ γραμμές), ισχύει $\mu_1 > 0$.

τροχιά του Σχήματος 3.3, η διαταραχή έγινε λύνοντας τις παρακάτω εξισώσεις:

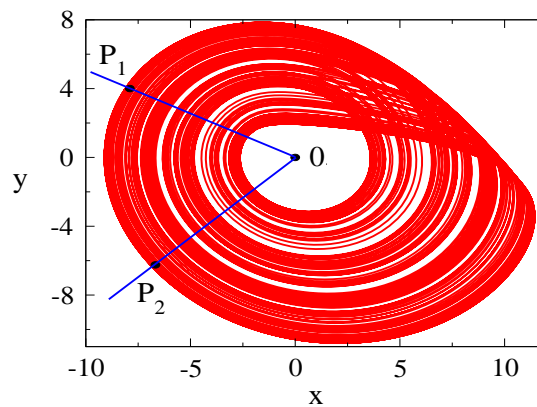
$$\begin{aligned}
 0 \leq t \leq t_a : & \quad \frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) \\
 t_a < t < t_b : & \quad \frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) - \mathbf{q}_1 h^1 \\
 t_b \leq t : & \quad \frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y})
 \end{aligned} \tag{3.32}$$

όπου $t_a = 6.513$ και $t_b = 7.519$, εφόσον στην περίοδο $t_a < t < t_b$ η $\mu_1 > 0$. Τρεις διαφορετικές λύσεις εξάχθηκαν, δεδομένου ότι το ιδιομόρφωμα $\mathbf{q}_1 h^1$ παράγεται από το απλοποιημένο σύστημα που μπορεί να κατασκευαστεί με μία \mathbf{a}_r και 1-3 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις.

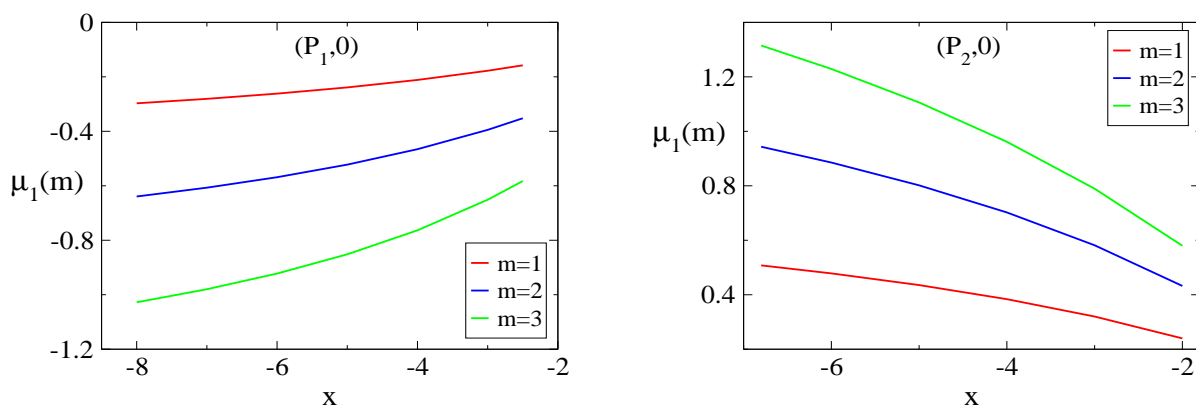
Στο Σχήμα 3.22 παρατηρείται ότι η διαταραχή που προκλήθηκε από τον όρο $-\mathbf{q}_1 h^1$ στη περίοδο $t_a < t < t_b$ δεν είχε αισθητό αποτέλεσμα, όπως αναμέναμε. Επιπλέον, εφόσον το μέτρο του h^1 μειώνεται με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση, αναμένεται ότι με κάθε επιπλέον βελτίωση η ανταπόκριση του συστήματος σε κάθε διαταραχή (που γίνεται μικρότερη) θα είναι όλο και μικρότερη.

3.6.4 Η χρονοκλίμακα σ_1 κατα μήκος ακτινικών τομών πάνω στην ΑΑΠ

Η ιδιοτιμή $\mu_1(m)$, που σχετίζεται με την χρονοκλίμακα $\sigma_1(m)$ και εισήχθει από την δυναμική του απλοποιημένου συστήματος, υπολογίστηκε κατά μήκος των ευθειών τομών $(P_1, 0)$ και $(P_2, 0)$



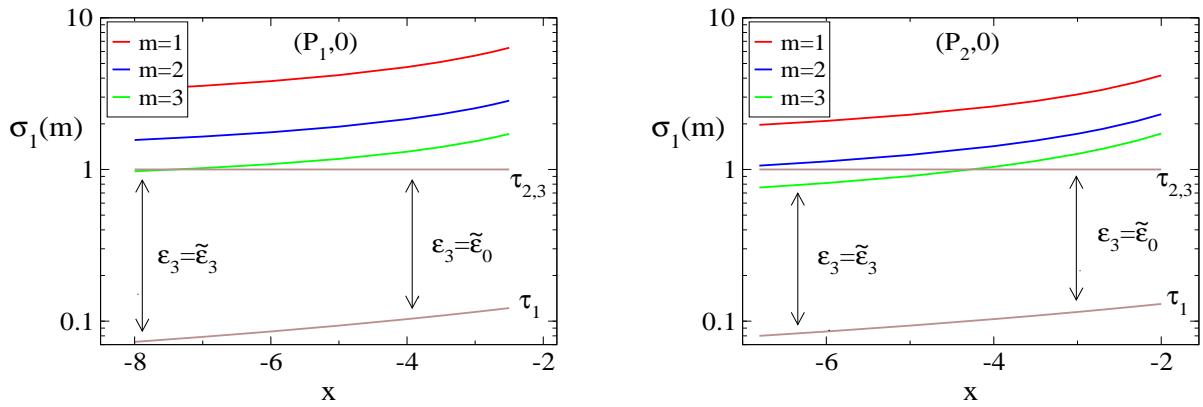
Σχήμα 3.23: Η λύση όταν την προβάλλουμε στο x - y επίπεδο. Η ιδιοτιμή μ_1 του απλοποιημένου συστήματος υπολογίστηκε κατά μήκος της x και της y συνιστώσας των τομών $(P_1, 0)$ και $(P_2, 0)$, όπου τα σημεία P_1 και P_2 αναφέρονται σε σημεία πάνω στην ΑΑΠ (Σχήματα 3.6, 3.7, κτλ) και το σημείο 0 δηλώνει την αρχή των αξόνων. Τα αποτελέσματα φαίνονται στο Σχήμα 3.24.



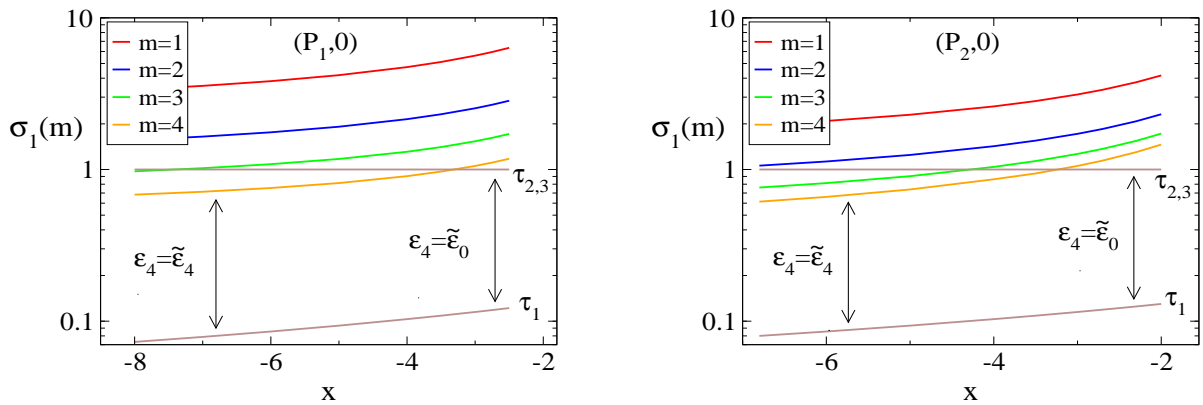
Σχήμα 3.24: Η εξέλιξη της ιδιοτιμής $\mu_1(m)$ κατά μήκος των τομών $(P_1, 0)$ (αριστερά) και $(P_2, 0)$ (δεξιά) στην ΑΑΠ, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3.23, όπου το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με μία, δύο και τρεις \mathbf{b}^r -βελτιώσεις.

της ΑΑΠ, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 3.23. Το σημείο 0 δηλώνει την αρχή του συστήματος συντεταγμένων. Η ιδιοτιμή μ_1 υπολογίστηκε κατασκευάζοντας το απλοποιημένο σύστημα με μία \mathbf{a}_r και 1-3 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις.

Οι τιμές της $\mu_1(m)$ κατά μήκος των τομών $(P_1, 0)$ και $(P_2, 0)$ απεικονίζονται στο Σχήμα 3.24. Και οι δύο τομές γίνονται πάνω στην ΑΑΠ που δημιουργείται από την δράση της γρήγορης και αποσβετικής χρονοκλίμακας τ_1 . Η τομή $(P_1, 0)$ ανήκει στην περιοχή της ΑΑΠ όπου η $\sigma_1(m)$ είναι αποσβετική ($\mu_1(m) < 0$), ενώ η τομή $(P_2, 0)$ ανήκει στην περιοχή της ΑΑΠ όπου η $\sigma_1(m)$ είναι



Σχήμα 3.25: Η εξέλιξη της χρονοκλίμακας $\sigma_1(m)$ κατά μήκος των τομών $(P_1, 0)$ (αριστερά) και $(P_2, 0)$ (δεξιά) στην ΑΑΠ, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.23, όταν το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με μία, δύο και τρεις \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Οι χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος τ_1 και $\tau_{2,3}$ απεικονίζονται με καφέ χρώμα.



Σχήμα 3.26: Η εξέλιξη της χρονοκλίμακας $\sigma_1(m)$ κατά μήκος των τομών $(P_1, 0)$ (αριστερά) και $(P_2, 0)$ (δεξιά) στην ΑΑΠ, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.23, όταν το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με μία, δύο, τρεις και τέσσερις \mathbf{b}^r -βελτιώσεις. Οι χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος τ_1 και $\tau_{2,3}$ απεικονίζονται με καφέ χρώμα.

εκρηκτική ($\mu_1(m) > 0$).

Είναι εμφανές στο Σχήμα 3.24 ότι για μία σταθερή τιμή του m το μέτρο της $\mu_1(m)$ αυξάνεται καθώς κινούμαστε κατά μήκος των τομών, από τους εσωτερικούς δακτυλίους στους εξωτερικούς. Επίσης για κάθε ένα σταθερό σημείο (και στις δύο τομές) με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση το μέτρο της $\mu_1(m)$ αυξάνεται. Η αύξηση αυτή γίνεται μεγαλύτερη αν επιλεγεί σημείο πιο κοντά στους εξωτερικούς δακτυλίους.

Το αυξανόμενο μέτρο της $\mu_1(m)$ για σταθερό m κατά μήκος των δύο τομών, από το σημείο O στα σημεία P_1 ή P_2 , συσχετίζεται άριστα με την συμπεριφορά της αποσβετικής ιδιοτιμής λ_1 , το μέτρο της οποίας επίσης αυξάνεται στην ίδια κατεύθυνση, σύμφωνα με την Εξ. (3.14). Ωστόσο, το Σχήμα 3.24 υποδεικνύει ότι ο ρυθμός αύξησης του μέτρου της μ_1 κατά μήκος των δύο τομών μειώνεται, ενώ ο ρυθμός αύξησης της λ_1 είναι σταθερός για ακρίβεια πρώτης τάξης.

Επιπλέον, το αυξανόμενο μέτρο της $\mu_1(m)$ με επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτιώσεις σε όλα τα σημεία των δύο τομών είναι σε συμφωνία με την συμπεριφορά της μ_1 κατά μήκος της τροχιάς πάνω στην ΑΑΠ, όπως παρουσιάστηκε στο Σχήμα 3.12 και στους Πίνακες 3.3 και 3.4.

Το συμπέρασμα είναι ότι κατά μήκος ακτινικών τομών πάνω στην ΑΑΠ το μέτρο και των δύο χρονοκλιμάκων τ_1 και $\sigma_1(m)$ μειώνεται καθώς κινούμαστε προς τους εξωτερικούς δακτυλίους. Όπως απεικονίζεται στα Σχήματα 3.25 και 3.26, ο ρυθμός μείωσης της $\sigma_1(m)$ είναι παρόμοιος με αυτών της τ_1 , ενώ οι $\tau_{2,3}$ είναι σταθερές για ακρίβεια πρώτης τάξης, Εξ. (3.15). Στις περιπτώσεις όπου $m = 1$ και $m = 2$, ισχύει ότι $\tau_{2,3} < \sigma_1(m)$, με αποτέλεσμα να ισχύει ότι $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$, κατά μήκος και των δύο τομών ($P_1, 0$) και ($P_2, 0$). Ωστόσο, στην περίπτωση όπου $m = 3$, το Σχήμα 3.25 δείχνει ότι κατά μήκος και των δύο τομών ισχύει ότι $\tau_{2,3} > \sigma_1(m)$ κοντά στους εξωτερικούς δακτυλίους, έτσι ώστε εκεί να ισχύει ότι $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_m$. Στην περιοχή στους εσωτερικούς δακτυλίους ισχύει ότι $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$, δεδομένου ότι $\tau_{2,3} < \sigma_1(m)$. Όσο το m αυξάνεται, η περιοχή όπου ισχύει $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_m$ αυξάνεται, ενώ η περιοχή όπου ισχύει $\epsilon_m = \tilde{\epsilon}_0$ μειώνεται. Αυτό γίνεται εμφανές στο Σχήμα 3.26 για την περίπτωση όπου $m = 4$. Αυτό υποδεικνύει ότι το ϵ_m θα προσεγγίσει την μονάδα πρώτα στους εξωτερικούς δακτυλίους, καθώς το m γίνεται μεγαλύτερο από τέσσερα.

3.6.5 Η μείωση του γρήγορου εύρους f^r

Ο Πίνακας 3.2, υπέδειξε ότι στα σημεία P_1 και P_2 πάνω στην ΑΑΠ, το $f^r(m)$ μειώνεται όσο αυξάνονται οι \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m = 1, 8$). Αν και σε όλες τις περιπτώσεις ίσχυε ότι $f^r(m) < f^r(m-1)$, ο λόγος $f^r(m)/f^r(m-1)$, με κάθε επιπλέον βελτίωση, αυξάνεται και προσεγγίζει την μονάδα καθώς το m αυξάνεται. Η αύξηση αυτή υπονοεί ότι υπάρχει ένα όριο στην μικρότερη τιμή που μπορεί να πάρει το $f^r(m)$. Αυτό το είδος μείωσης του f^r , φάνηκε και στα Σχήματα 3.10 και 3.11 για κάθε σημείο μακριά από την άκρη της ΑΑΠ. Στο σημείο P_3 , το οποίο βρίσκεται στην άκρη της ΑΑΠ, ο Πίνακας 3.2 δείχνει ότι μετά από μία αρχική μείωση, για $m = 1, 2$, το $f^r(m)$ αρχίζει να αυξάνεται, για $m \geq 3$, έτσι ώστε να ισχύει ότι $f^r(m)/f^r(m-1) > 1$.

Η συμπεριφορά αυτή του f^r , μπορεί να εξηγηθεί παρατηρώντας ότι ορίζεται από την σχέση:

$$\frac{df^r}{dt} = \lambda_r^r (f^r - f_\infty^r) \quad (3.33)$$

όπου:

$$\lambda_r^r = \left(\frac{d\mathbf{b}^r}{dt} + \mathbf{b}^r \mathbf{J} \right) \mathbf{a}_r \quad f_\infty^r = -(\lambda_r^r)^{-1} \left(\frac{d\mathbf{b}^r}{dt} + \mathbf{b}^r \mathbf{J} \right) \mathbf{a}_s \mathbf{f}^s \quad (3.34)$$

Όπως αποδεικνύεται στην Αναφορά [6], το νέο εύρος $f^r(m)$ που προκύπτει μετά από μία \mathbf{b}^r -βελτίωση ορίζεται από την σχέση: $f^r(m) = f^r(m-1) - f_\infty^r(m-1)$, ή σύμφωνα με την Εξ. (3.33), από την σχέση:

$$f^r(m) = (\lambda_r^r)^{-1} \frac{df^r(m-1)}{dt} \quad (3.35)$$

Δεδομένου ότι $(\lambda_r^r)^{-1} = \tau_1$, είναι η νέα χρονοκλίμακα που χαρακτηρίζει την δυναμική του απλοποιημένου μοντέλου στην $(m-1)$ -βελτίωση και $t = \min(\sigma_1(m-1), \tau_{2,3})\bar{t}$, από την Εξ. (3.17), έχουμε:

$$f^r(m) = \epsilon_{m-1} \frac{df^r(m-1)}{d\bar{t}} \quad (3.36)$$

όπου \bar{t} είναι ο νέος αδιάστατος χρόνος. Η προσέγγιση στην Εξ. (3.17) βασίζεται στην έκφραση: $f^r(m) = O(\epsilon_{m-1} f^r(m-1))$. Η εγκυρότητα της προσέγγισης αυτής δείχνεται στον Πίνακα 3.8, όπου οι τιμές του λόγου:

$$X_m = \frac{f^r(m)}{\epsilon_{m-1} f^r(m-1)} \quad (3.37)$$

παρουσιάζονται, υπολογισμένες στα σημεία P_1 , P_2 και P_3 μετά από 1-8 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m = 1, 8$). Για τα σημεία P_1 και P_2 , δείχνεται ότι ο λόγος X_m παραμένει φραγμένος καθώς το m αυξάνεται. Για το σημείο P_3 , μόνο οι περιπτώσεις $m = 1, 3$ λαμβάνονται υπόψιν, διότι σύμφωνα με τον Πίνακα 3.2, ο λόγος $f^r(m)/f^r(m-1)$ είναι καθαρά μεγαλύτερος από την μονάδα όταν $m > 3$, έτσι ώστε η ασυμπτωτική ανάλυση στο σημείο αυτό να μην είναι εφαρμόσιμη για τις τιμές αυτές του m . Ο Πίνακας 3.8 παρουσιάζει τον λόγο της γρήγορης/αργής χρονοκλίμακας για το αρχικό σύστημα $\tilde{\epsilon}_0 = \tau_1/\tau_{2,3}$ και για τα τρία σημεία. Εμφανώς οι προσεγγίσεις του $f^r(m) = O(\tilde{\epsilon}_0^{m-1}) f^r(m-1)$ δεν μπορούν να παρέχουν μία εξίσου ακριβή πρόβλεψη για την μείωση του $f^r(m)$ για αυξανόμενες τιμές του m .

Η προσέγγιση για την μείωση της τιμής του f^r στην Εξ. (3.37) παρέχει την βάση για την παραγωγή μιας άλλης προσεγγιστικής τιμής για την μεταβλητή z με σκοπό την βελτίωση της ακρίβειας. Αν θεωρήσουμε ένα σημείο πάνω στην ΑΑΠ, $\mathbf{y} = [\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}]^T$, στο οποίο το γρήγορο εύρος f^r παίρνει τις τιμές C_{m-1} και C_m μετά από δύο διαδοχικές \mathbf{b}^r -βελτιώσεις έχουμε:

$$f^r(m-1) = C_{m-1} \quad f^r(m) = C_m \quad (3.38)$$

Πίνακας 3.8: Ο λόγος $X_m = f^r(m)/(\epsilon_{m-1}f^r(m-1))$ και το ϵ_{m-1} στα σημεία P_1 , P_2 και P_3 , όταν το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με 1-8 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m=1,8$). Οι τιμές του ϵ_{m-1} δείχνουν ότι $\epsilon_{m-1} = \tilde{\epsilon}_0$, ενώ οι τιμές με έντονους χαρακτήρες (bold) δείχνουν ότι $\epsilon_{m-1} = \tilde{\epsilon}_{m-1}$.

m	P_1		P_2		P_3	
	X_m	ϵ_{m-1}	X_m	ϵ_{m-1}	X_m	ϵ_{m-1}
	$\tilde{\epsilon}_0=\tau_1/\tau_{2,3}=0.0735$		$\tilde{\epsilon}_0=\tau_1/\tau_{2,3}=0.0808$		$\tilde{\epsilon}_0=\tau_1/\tau_{2,3}=0.1557$	
1	2.36	0.0735	2.20	0.0808	2.41	0.1557
2	2.16	0.0735	2.10	0.0808	2.89	0.2467
3	6.07	0.0735	3.99	0.0808	2.69	0.4222
4	8.61	0.0753	3.80	0.1052		
5	7.73	0.1073	3.97	0.1303		
6	6.23	0.1431	4.12	0.1510		
7	5.01	0.1828	4.35	0.1678		
8	4.06	0.2269	4.62	0.1807		

Πίνακας 3.9: Οι λόγοι e_m/e_{m-1} , $Y_m = e_m/(\epsilon_{m-1}e_{m-1})$, $\delta z_m/\delta z_{m-1}$ και $Z_m = \delta z_m/(\epsilon_{m-1}\delta z_{m-1})$ στα σημεία P_1 , P_2 και P_3 , όταν το απλοποιημένο σύστημα κατασκευάζεται με 1-8 \mathbf{b}^r -βελτιώσεις ($m=1,8$); $e_m = \bar{z} - z_{0,m}$ και $dz_m = (z_{0,m} - z_{0,m-1})$.

m	P_1				P_2				P_3			
	$\frac{e_m}{e_{m-1}}$	Y_m	$\frac{\delta z_m}{\delta z_{m-1}}$	Z_m	$\frac{e_m}{e_{m-1}}$	Y_m	$\frac{\delta z_m}{\delta z_{m-1}}$	Z_m	$\frac{e_m}{e_{m-1}}$	Y_m	$\frac{\delta z_m}{\delta z_{m-1}}$	Z_m
	$\tilde{\epsilon}_0=\tau_1/\tau_{2,3}=0.0735$				$\tilde{\epsilon}_0=\tau_1/\tau_{2,3}=0.0808$				$\tilde{\epsilon}_0=\tau_1/\tau_{2,3}=0.1557$			
1	0.178	2.43			-0.172	-2.13			-0.301	-1.93		
2	0.163	2.22	0.182	2.47	-0.165	-2.04	-0.171	-2.12	-0.624	-2.53	-0.376	-1.52
3	0.461	6.26	0.105	1.43	-0.314	-3.88	-0.186	-2.30	-1.025	-2.43	-0.778	-1.84
4	0.672	8.93	0.280	3.72	-0.392	-3.72	-0.332	-3.16				
5	0.865	8.06	0.277	2.58	-0.508	-3.90	-0.425	-3.26				
6	0.936	6.54	0.409	2.86	-0.611	-4.05	-0.543	-3.59				
7	0.968	5.30	0.459	2.51	-0.722	-4.30	-0.653	-3.89				
8	0.981	4.32	0.568	3.11	-0.831	-4.60	-0.768	-4.58				

Έστω ότι η \bar{z} δηλώνει την ακριβή τιμή της z που χρησιμοποιήθηκε και στις σχέσεις στις Εξ. (3.38) και $z_{0,m-1}$ με $z_{0,m}$ δηλώνουν την λύση των σχέσεων $f^r(m-1) = 0$ και $f^r(m) = 0$, αντίστοιχα. Τότε

από την Εξ. (3.38) έχουμε ότι:

$$\left. \frac{df^r(m-1)}{dz} \right|_{z_{o,m-1}} (\bar{z} - z_{o,m-1}) = C_{m-1} \quad (3.39)$$

$$\left. \frac{df^r(m)}{dz} \right|_{z_{o,m}} (\bar{z} - z_{o,m}) = C_m \quad (3.40)$$

Υποθέτοντας ότι μία \mathbf{b}^r -βελτίωση δίνει υψηλότερης τάξης ακρίβεια στις τιμές των df^r/dz και z_o , οι Εξ. (3.39) και (3.40) δίνουν:

$$\frac{\bar{z} - z_{o,m}}{\bar{z} - z_{o,m-1}} \approx \frac{C_m}{C_{m-1}} = O(\epsilon_{m-1}) \quad (3.41)$$

Η εγκυρότητα της προσεγγιστικής αυτής τιμής παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.9, όπου δίνονται οι τιμές των λόγων:

$$\frac{e_m}{e_{m-1}} = \frac{\bar{z} - z_{o,m}}{\bar{z} - z_{o,m-1}} \quad Y_m = \frac{e_m}{\epsilon_{m-1} e_{m-1}} \quad (3.42)$$

στα σημεία P_1 , P_2 και P_3 της ΑΑΠ. Δείχνεται ότι ο λόγος e_m/e_{m-1} τείνει στην μονάδα καθώς το m αυξάνεται, ακολουθώντας την ίδια συμπεριφορά με το ϵ_{m-1} , έτσι ώστε η τιμή του πλάτους Y_m να παραμείνει σταθερή. Η συμπεριφορά αυτή του λόγου e_m/e_{m-1} και του Y_m είναι παρόμοια με την συμπεριφορά των λόγων $f^r(m)/f^r(m-1)$ (Πίνακας 3.2) και του λόγου X_m (Πίνακας 3.8).

Τα ευρήματα της ενότητας προτείνουν το σωστό ασυμπτωτικό ανάπτυγμα των μεταβλητών, στην μορφή της Εξ. (3.43), [52, 65, 85]:

$$\mathbf{y}(t, \epsilon) = \delta_0(t, \epsilon) \mathbf{y}_0(t) + \delta_1(t, \epsilon) \mathbf{y}_1(t) + \dots \quad (3.43)$$

Έστω ότι η προσέγγιση της μεταβλητής z πάνω στην ΑΑΠ είναι η $z_{o,m}$, όπως δίνεται από την σχέση $f^r(m) = 0$. Οι αναλυτικές λύσεις για την $z_{o,m}$ στις περιπτώσεις όπου $m = 0, 2$ παρουσιάζονται στο Παράρτημα Β. Δεν ήταν δυνατό να εξαχθούν αναλυτικές λύσεις για τις τιμές $m \geq 3$, εξαιτίας της πολυπλοκότητας των σχέσεων αυτών. Οι λύσεις για τις περιπτώσεις όπου $m = 0, 1$, δίνονται από τις σχέσεις:

$$\frac{z_{o,0}}{b} = \frac{1}{q} \quad \frac{z_{o,1}}{b} = \frac{1}{q} + \frac{y}{q^3} + \dots \quad (3.44)$$

όπου $q = c - x$ και οι υποθέσεις $|4bq/(q^2 - y)^2| \ll 1$ και $|y/q^2| \ll 1$ χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή της έκφρασης για την $z_{o,1}$. Εξαιτίας της πολυπλοκότητας της σχέσης του $z_{o,2}$, δεν εξάχθηκε προσεγγιστική σχέση όμοια με αυτήν της Εξ. (3.44) για τη περίπτωση $m = 2$.

Λαμβάνοντας υπόψιν τις εκφράσεις στην Εξ. (3.44), εισήχθησαν οι παρακάτω προσεγγίσεις της ΑΑΠ με την εισαγωγή των νέων μεταβλητών \hat{z}_0 και \hat{z}_1 :

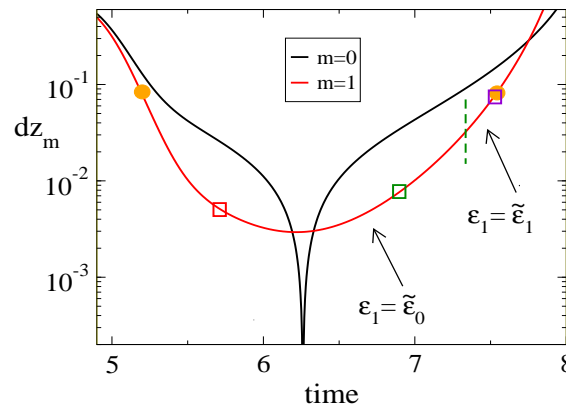
$$\frac{\hat{z}_0}{b} = \frac{1}{q} \quad \frac{\hat{z}_1}{b} = \frac{1}{q} + \frac{y}{q^3} \quad (3.45)$$

όπου \hat{z}_0 είναι η λύση της σχέσης $f^r(0) = 0$ ($z_{o,0}$, είναι η λύση της QSSA) και \hat{z}_1 προσεγγίζει την λύση της σχέσης $f^r(1) = 0$, δηλαδή την $z_{o,1}$, ενσωματώνοντας την λύση πρώτης τάξης και την διόρθωση μεγαλύτερης τάξης.

Τα σχετικά σφάλματα των \hat{z}_0 και \hat{z}_1 σύμφωνα με την λύση \bar{z} , που ορίζεται ως:

$$dz_0 = \left| 1 - \frac{\hat{z}_0}{\bar{z}} \right| \quad dz_1 = \left| 1 - \frac{\hat{z}_1}{\bar{z}} \right| \quad (3.46)$$

παρουσιάζονται στο Σχήμα 3.27, όπου φαίνεται ότι οι εκφράσεις στην Εξ. (3.45) παρέχουν ακριβείς προσεγγίσεις της ΑΑΠ και η προσέγγιση της μεταβλητής \hat{z}_1 είναι πιο ακριβής από την προσέγγιση \hat{z}_0 , όπως αναμένονταν.



Σχήμα 3.27: Η εξέλιξη του σχετικού σφάλματος dz κατά μήκος της ΑΑΠ. Τα τετράγωνα όπως στο Σχήμα 3.3. Οι πορτοκαλί σφαίρες δείχνουν περιοχή της τροχιάς που βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ. Η πράσινη διακεκομμένη γραμμή διαχωρίζει την ΑΑΠ στην περίπτωση όπου $m = 1$, στην περιοχή (αριστερά) όπου $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_0$ και στην περιοχή (δεξιά) όπου $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_1$.

Αν θεωρήσουμε τις δύο προσεγγίσεις στην Εξ. (3.45) και εξετάσουμε το σωστό ασυμπτωτικό ανάπτυγμα στην μορφή της Εξ. (3.43). Για την περίπτωση όπου, $m = 0$, το μήκος της ΑΑΠ χαρακτηρίζεται από την μικρή παράμετρο $\epsilon_0 = \tilde{\epsilon}_0$ [35]. Οπότε, η εισαγωγή της μικρής παραμέτρου:

$$\hat{\epsilon}_0 = \frac{1}{q} = O(\tilde{\epsilon}_0) \quad (3.47)$$

η οποία βασίζεται στον λόγο των χρονοκλιμάκων, $\tilde{\epsilon}_0 = \tau_1/\tau_{2,3}$ δίνει:

$$\frac{\hat{z}_0}{b} = \hat{\epsilon}_0 \quad (3.48)$$

Για την περίπτωση όπου, $m = 1$, το Σχήμα 3.18 έδειξε ότι η σχετιζόμενη ΑΑΠ μπορεί να χωριστεί σε δύο περιοχές. Η μία περιοχή περιλαμβάνει το αρχικό κομμάτι και το μεγαλύτερο μέρος της ΑΑΠ όπου ισχύει $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_0$. Η δεύτερη περιοχή περιλαμβάνει το υπόλοιπο μέρος της ΑΑΠ όπου ισχύει $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_1$, όπως φάνηκε και στο Σχήμα 3.27, όπου για $\tilde{\epsilon}_1 = \tau_1/\sigma_1$, Εξ. (3.27). Για τον λόγο αυτό, η εισαγωγή της μικρής παραμέτρου:

$$\hat{\epsilon}_1 = \frac{y}{q^2} = O(\tilde{\epsilon}_1) \quad (3.49)$$

η οποία βασίζεται στον λόγο των χρονοκλιμάκων $\tilde{\epsilon}_1 = \tau_1/\sigma_1(1)$ στην Εξ. (3.27), δίνει:

$$\frac{\hat{z}_1}{b} = \hat{\epsilon}_0 + \hat{\epsilon}_0^2 \frac{y}{q} \quad (3.50)$$

στην πρώτη περιοχή της ΑΑΠ όπου $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_0$ και:

$$\frac{\hat{z}_1}{b} = \hat{\epsilon}_0 + \hat{\epsilon}_0 \hat{\epsilon}_1 \quad (3.51)$$

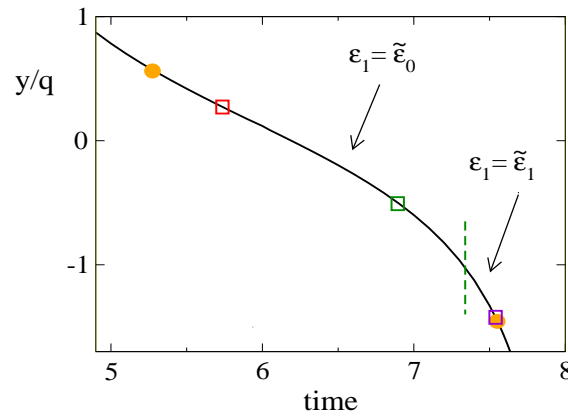
στην δεύτερη περιοχή της ΑΑΠ όπου $\epsilon_1 = \tilde{\epsilon}_1$. Η λογική για την χρήση δύο μορφών για το ασυμπτωτικό ανάπτυγμα της έκφρασης που προσεγγίζει την ΑΑΠ παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.28, όπου απεικονίζεται η εξέλιξη του λόγου y/q . Όσο $|y/q| < 1$, η Εξ. (3.50) ισχύει, ενώ όταν $|y/q| > 1$, ισχύει η Εξ. (3.51). Με όρους ασυμπτωτικού αναπτύγματος στην Εξ. (3.43), η διατύπωση στις Εξισώσεις (3.50) και (3.51) ρυθμίζει την συνάρτηση δ_1 , έτσι ώστε το μέτρο της βελτίωσης μεγαλύτερης τάξης y/q^3 μπορεί να προσεγγιστεί από το $\hat{\epsilon}_0^2$ στην πρώτη περιοχή της ΑΑΠ και από το $\hat{\epsilon}_0 \hat{\epsilon}_1$ στην δεύτερη περιοχή.

Οι εκφράσεις στις Εξ. (3.50) και (3.51) που προσεγγίζουν την ΑΑΠ προτείνουν το ακόλουθο ασυμπτωτικό ανάπτυγμα για την μεταβλητή z :

$$z = z_0 + \epsilon_0 \phi_1 + \epsilon_0 \epsilon_1 \phi_2 + \epsilon_0 \epsilon_1 \epsilon_2 \phi_3 + \dots \quad (3.52)$$

όπου $\epsilon_i = \max(\tilde{\epsilon}_0, \tilde{\epsilon}_i)$ και $\phi_i = O_s(1)$. Η Εξ. (3.52) θυμίζει την ασυμπτωτική μορφή της Εξ. (3.43). Με κάθε επιπλέον προσθετικό όρο της εξίσωσης παρέχεται μεγαλύτερης ακρίβειας βελτίωση. Η εγκυρότητα του αναπτύγματος αυτού μπορεί να ελέγχει περαιτέρω αν μελετήσουμε την έκφραση:

$$\bar{z} = z_{o,0} + (z_{o,1} - z_{o,0}) + (z_{o,2} - z_{o,1}) + (z_{o,3} - z_{o,2}) + \dots \quad (3.53)$$



Σχήμα 3.28: Η εξέλιξη του λόγου y/q κατά μήκος της ΑΑΠ. Τα τετράγωνα όπως στο Σχήμα 3.3. Οι πορτοκαλί σφαίρες υποδεικνύουν την περιοχή της τροχιάς που βρίσκεται στην ΑΑΠ. Η πράσινη κάθετη διακεκομμένη γραμμή όπως στο Σχήμα 3.27.

όπου \bar{z} είναι η ακριβής τιμή της μεταβλητής και $z_{o,m}$ είναι η τιμή της z που προκύπτει από την αλγεβρική σχέση $f^r(m) = 0$ με την χρήση m \mathbf{b}^r -βελτιώσεων. Όσο η ακρίβεια της $z_{o,m}$ αυξάνεται με μεγαλύτερες τιμές του m τόσο το μέτρο του $z_{o,m} - z_{o,m-1}$ θα μειώνεται. Έτσι ώστε κάθε προσθετικός όρος στο δεξί μέλος της Εξ. (3.53) θα παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια στην τιμή της \bar{z} , σύμφωνα και με τα αποτελέσματα για το Y_m , Πίνακας 3.9. Η εγκυρότητα του ασυμπτωτικού αναπτύγματος της Εξ. (3.52) θα εξαρτηθεί στο αν κάθε προσθετικός όρος εισάγει μία βελτίωση η οποία είναι της τάξης της βελτίωσης που εισάγει κάθε προσθετικός όρος στην Εξ. (3.53):

$$\frac{\phi_m}{\phi_{m-1}} = \frac{1}{\epsilon_{m-1}} \frac{z_{o,m} - z_{o,m-1}}{z_{o,m-1} - z_{o,m-2}} \quad (3.54)$$

όπου εξ' ορισμού $\phi_m/\phi_{m-1} = O_s(1)$. Η εγκυρότητα της Εξ. (3.54) ελέγχθηκε με την εισαγωγή των λόγων:

$$\frac{\delta z_m}{\delta z_{m-1}} = \frac{z_{o,m} - z_{o,m-1}}{z_{o,m-1} - z_{o,m-2}} \quad Z_m = \frac{\delta z_m}{\epsilon_{m-1} \delta z_{m-1}} = \frac{\phi_m}{\phi_{m-1}} \quad (3.55)$$

Οι τιμές των λόγων $\delta z_m/\delta z_{m-1}$ και Z_m παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.9 για τις τιμές $m = 2, 8$ στα σημεία P_1, P_2 και P_3 . Οι λόγοι $\delta z_m/\delta z_{m-1}$ τείνουν στην μονάδα όσο το m αυξάνεται με τον ίδιο ρυθμό όπως το ϵ_{m-1} , έτσι ώστε το μέτρο του Z_m να παραμένει σταθερό. Η τάση αυτήν των λόγων $\delta z_m/\delta z_{m-1}$ και Z_m είναι παρόμοια με των λόγων e_m/e_{m-1} και Y_m και των λόγων $f^r(m)/f^r(m-1)$ (Πίνακας 3.2) και X_m (Πίνακας 3.8).

Συνοψίζοντας, τα αναλυτικά και αριθμητικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι παρακάτω

προσεγγίσεις είναι έγκυρες, δεδομένου ότι $\epsilon_{m-1} < 1$:

$$f^r(m) = O(\epsilon_{m-1} f^r(m-1)) \quad (3.56)$$

$$\bar{z} - z_{o,m} = O(\epsilon_{m-1}(\bar{z} - z_{o,m-1})) \quad (3.57)$$

$$z_{o,m} - z_{o,m-1} = O(\epsilon_{m-1}(z_{o,m-1} - z_{o,m-2})) \quad (3.58)$$

Με άλλα λόγια, η μείωση των γρήγορων ευρών $f^r(m)$, η προσέγγιση της \bar{z} από την $z_{o,m}$ και η βελτίωση μεγαλύτερης ακρίβειας στο ασυμπτωτικό ανάπτυγμα της z , όλες, βελτιώνουν κατά ένα παράγοντα ϵ_{m-1} , μετά από μία \mathbf{b}^r -βελτίωση, όταν ισχύει $\epsilon_{m-1} < 1$.

3.7 Συμπεράσματα

Στο μοντέλο Rössler, σκοπός ήταν, να εξεταστεί το κατά πόσον μπορούν να κατανοηθούν τα δυναμικά χαρακτηριστικά ενός χαοτικού μοντέλου από την δυναμική του απλοποιημένου του μοντέλου. Οπότε, κύριος στόχος της ανάλυσης ήταν η αναγνώριση α) των δυναμικών χαρακτηριστικών των ιδιομορφών του απλοποιημένου μοντέλου και β) του τρόπου συσχέτισης των με τις ιδιομορφές του πλήρους μοντέλου.

Πιο συγκεκριμένα, έγινε σύγκριση των χρονοκλιμάκων του απλοποιημένου συστήματος με αυτές του αρχικού συστήματος, όταν η λύση κινείται επί της ΑΑΠ και αποδείχθηκε ότι:

- το απλοποιημένο σύστημα αναπαράγει τις “αργές” χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος και
- αντί της γρήγορης αποσβετικής χρονοκλίμακας του αρχικού συστήματος, στο απλοποιημένο σύστημα αναπτύσσεται μία νέα χρονοκλίμακα η οποία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Σχήματος 3.12:
 1. είναι χαρακτηριστική του απλοποιημένου συστήματος κατά μήκος της ΑΑΠ,
 2. στην αρχή της ΑΑΠ είναι αποσβετικού χαρακτήρα ενώ προς το τέλος της ΑΑΠ είναι εκρηκτικού χαρακτήρα, και
 3. επιταχύνει (γίνεται πιο γρήγορη) με κάθε επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση.

Η επιτάχυνση της “νέας” χρονοκλίμακας που επιτυγχάνεται με κάθε \mathbf{b}^r -βελτίωση, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.15 προκαλεί:

1. μείωση στην αύξηση της ακρίβειας που επιφέρει η επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση και
2. μείωση της περιοχής στο επίπεδο $x - y$ η οποία μπορεί να χαρακτηριστεί ως ΑΑΠ.

Αυτό συμβαίνει επειδή με κάθε \mathbf{b}^r -βελτίωση η απόσταση μεταξύ του μέτρου της πιο γρήγορης χρονοκλίμακας του αρχικού συστήματος και του μέτρου της πιο γρήγορης χρονοκλίμακας του απλοποιημένου συστήματος μειώνεται. Η αύξηση της ακρίβειας που επιφέρει κάθε \mathbf{b}^r -βελτίωση είναι ανάλογη της απόστασης μεταξύ των μέτρων των δύο χρονοκλιμάκων, δηλαδή, όσο πιο μεγάλη η απόσταση τόσο πιο μεγάλη η αύξηση της ακρίβειας. Η αλλαγή αυτή στην απόσταση μεταξύ των χρονοκλιμάκων, των δύο συστημάτων (αρχικό και απλοποιημένο), είδαμε ότι επέφερε αλλαγές στην μικρή παράμετρο ϵ , για την οποία ισχύει η σχέση της Εξ. (3.17).

Όσον αφορά τον εκφυλισμό της ΑΑΠ, είδαμε και στο Σχήμα 3.6, ότι δεν μπορεί να συνδεθεί με κάποια από τις τρεις χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος αλλά με την εκρηκτικού χαρακτήρα πιο γρήγορη χρονοκλίμακα του απλοποιημένου συστήματος. Το γεγονός ότι ο εκφυλισμός της ΑΑΠ επιταχύνεται με αυξανόμενο αριθμό \mathbf{b}^r -βελτιώσεων είναι φυσιολογική συνέπεια της συνεπαγόμενης μείωσης της απόστασης μεταξύ της γρήγορης χρονοκλίμακας του αρχικού συστήματος και της πιο γρήγορης χρονοκλίμακας του απλοποιημένου συστήματος.

Τέλος έγινε ορατό ότι το ασυμπτωτικό ανάπτυγμα της σχέσης που προσεγγίζει την ΑΑΠ στην μορφή της Εξ. (3.52) υποδεικνύει την εγκυρότητα του ασυμπτωτικού αναπτύγματος της μορφής $\mathbf{y} = \mathbf{y}_0 + \epsilon_0 \mathbf{y}_1 + \epsilon_0 \epsilon_1 \mathbf{y}_2 + \epsilon_0 \epsilon_1 \epsilon_2 \mathbf{y}_3 + \dots$, και με αυτόν τον τρόπο, ισχυροποιείται η χρήση της ασυμπτωτικής ακολουθίας $1, \epsilon_0, \epsilon_0 \epsilon_1, \epsilon_0 \epsilon_1 \epsilon_2, \dots$ αντί της ακολουθίας $1, \epsilon_0, \epsilon_0^2, \epsilon_0^3, \dots$ που χρησιμοποιείται παραδοσιακά.

Εισαγωγή στα βιολογικά συστήματα

Μία σημαντική πρόκληση όταν προσομοιώνονται/αναλύονται μαθηματικά μοντέλα βιολογικών συστημάτων είναι ο καθορισμός των τιμών των κινητικών παραμέτρων. Η διεξαγωγή πειραμάτων είναι αρκετά δύσκολη διαδικασία, οπότε συχνά γίνονται υποθέσεις για την εκτίμηση των παραμέτρων. Οι υποθέσεις αυτές, γίνονται συνήθως από ερευνητικές αναφορές σε παρόμοια συστήματα είτε από γνωστές βιολογικές/χημικές παραδοχές. Για παράδειγμα, η χρονοκλίμακα που ορίζει την πρωτεϊνική σύνθεση είναι τυπικά μεγαλύτερη από την χρονοκλίμακα που ορίζει την πρωτεϊνική σύνδεση σε υποδοχείς, οπότε στα περισσότερα μοντέλα υιοθετείται ως τέτοια. Όμως, όσο η πολυπλοκότητα των βιολογικών συστημάτων αυξάνεται, τόσο μεγαλώνει και η δυσκολία να εκτιμηθούν οι παράμετροι με τον παραδοσιακό αυτό τρόπο.

Η ανάγκη για βαθύτερη κατανόηση των βιολογικών συστημάτων οδηγεί την έρευνα στην μελέτη όλο και πιο πολύπλοκων και λεπτομερών μαθηματικών μοντέλων [86]. Η συστηματική ανάλυση των μοντέλων αυτών και η σύγκριση μεταξύ τους αλλά και με τα πειραματικά αποτελέσματα μπορεί να προσφέρει [87, 88]:

1. στην απόκτηση νέων και ενάντια στην διαίσθηση δυναμικών χαρακτηριστικών της συμπεριφοράς των μοντέλων αυτών,
2. στον καθορισμό των παραμέτρων αυτών που μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα,
3. στην αναγνώριση των ποσοτήτων που χρειάζεται να μετρηθούν ώστε να εκτιμηθούν οι παράμετροι των μοντέλων.

Τα μοντέλα που προσομοιάζουν βιοχημικά δίκτυα πολλαπλών χρονοκλιμάκων, εμπεριέχουν στην δυναμική τους γρήγορες συνιστώσες που δημιουργούν ισορροπίες μεταξύ των αντιδράσεων αλλά και πιο αργές συνιστώσες οι οποίες καθορίζουν το μεγαλύτερο μέρος της χρονικής

τους εξέλιξης [37, 38]. Οπότε, από την μία, η αναγνώριση των γρήγορων συνιστωσών παίζει καθοριστικό ρόλο για την εύρεση των ισορροπιών μεταξύ των αντιδράσεων του μοντέλου και από την άλλη η αναγνώριση των αργών συνιστωσών μπορεί να διευκολύνει την μελέτη της μακροπρόθεσμης δυναμικής συμπεριφοράς του μοντέλου.

Στόχος των επόμενων δύο Κεφαλαίων είναι η κατανόηση των δυναμικών χαρακτηριστικών δύο λεπτομερών *πολλαπλών κλιμάκων* μαθηματικών μοντέλων των βιολογικών μονοπατιών του *Wnt* που εισήχθει από τους *Lee et al.* [89] και της *Αερόβιας γλυκόλυσης* που εισήχθει από τους *Shestov et al.* [90].

Κεφάλαιο 4

Το βιολογικό μονοπάτι του Wnt

4.1 Εισαγωγή

Το μονοπάτι σηματοδότησης της Wnt/ β -catenin (*Wnt/ β signalling pathway*), το οποίο θα αναλυθεί στην συνέχεια, είναι ένα μονοπάτι μεταγωγής σήματος (*transduction pathway*) το οποίο έχει μελετηθεί ευρέως από την βιολογική κοινότητα εξαιτίας του σημαντικού του ρόλου στην ανάπτυξη, στην ομοίωση και στις ασθένειες όπως ο καρκίνος [53–57].

Κατά την απουσία του Wnt σήματος, τα υποκυτταρικά επίπεδα της β -catenin διατηρούνται σε χαμηλές τιμές από το σύμπλοκο καταστροφής (*destruction complex (DC)*) το οποίο αποτελείται από επτά πρωτεΐνες που περιλαμβάνουν την APC (Adenomatous polyposis coli), την GSK3 β και την Axin. Η σύνδεση της β -catenin στο DC, οδηγεί στην φωσφορυλίωση της και στην επερχόμενη αποδόμηση της. Με την σηματοδότηση από την Wnt, το DC απενεργοποιείται/αποσυναρμολογείται και η αποδόμηση της β -catenin αναστέλλεται. Όσο τα επίπεδα της κυτταροπλασματικής β -catenin αυξάνονται, η β -catenin μεταφέρεται στον πυρήνα, όπου σχηματίζει ένα σύμπλοκο μαζί με τον παράγοντα TCF και πρωτεΐνες ενίσχυσης των λεμφοειδών, το οποίο ρυθμίζει την παραγωγή των γονιδίων-στόχων του Wnt. Μεταλλάξεις στις Wnt πρωτεΐνες όπως την APC και υπερέκφραση της β -catenin σχετίζονται με διάφορα είδη καρκίνου όπως: ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο του μαστού, καρκίνο των ωθηκών και του ενδομητρίου [91].

Τα τελευταία χρόνια, ένας μεγάλος αριθμός μαθηματικών μοντέλων για το μονοπάτι του Wnt έχει προταθεί με σκοπό την περαιτέρω κατανόηση των λειτουργιών του μονοπατιού (στην Αναφορά [92] υπάρχει μία περιεκτική λίστα). Οι Lee *et al.* εισήγαγαν το πρώτο λεπτομερές μοντέλο

ΣΔΕ για το Κανονικό Wnt/β μονοπάτι σηματοδότησης [89]. Το μοντέλο τους βασίστηκε σε μελέτες με εκχυλίσματα ωκυττάρων *Xenopus* και αναπαράγει πολλά από τα διαθέσιμα πειραματικά αποτελέσματα [93]. Περιλαμβάνει την κινητική των πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων, σύνθεση /αποδόμηση πρωτεϊνών και φωσφορυλίωση/αποφωσφορυλίωση. Η δυναμική και η ευστάθεια του μοντέλου των *Lee et al.* έχει μελετηθεί εκτενώς [88, 94–97]. Για παράδειγμα, μία λεπτομερής ανάλυση πολλαπλών κλιμάκων έγινε από τους *Mirams et al.* αποκαλύπτοντας ότι το μονοπάτι δρα σε τρεις διαφορετικές χρονοκλίμακες [98].

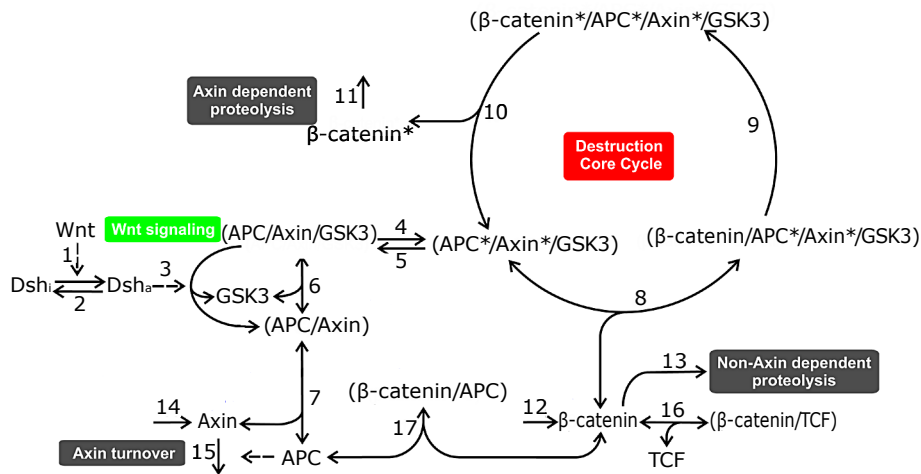
Ενώ αρκετά μοντέλα του μονοπατιού του Wnt/β για εκχυλίσματα *Xenopus* έχουν προταθεί και αναλυθεί, μόνο τα τελευταία χρόνια έχουν εισαχθεί μοντέλα Wnt/β για κύτταρα θηλαστικών [99, 100]. Κάποιες πρωτεΐνες του μονοπατιού του Wnt όπως η *Axin* και η *APC* εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις τους μεταξύ *Xenopus* και κυττάρων θηλαστικών [99]. Προκειμένου να καθορισθεί ο τρόπος που οι πρωτεΐνες αυτές επηρεάζουν τα επίπεδα της *β-catenin*, το μοντέλο των *Lee et al.* πρέπει να επαναβαθμοποιηθεί έτσι ώστε να λαμβάνει υπόψη του αυτές τις σημαντικές διαφορές. Οπότε, υπό αυτήν την σκοπιά, απαιτείται μία λεπτομερής κατανόηση της δυναμικής του μοντέλου των *Lee et al.*.

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η αναγνώριση των συνιστωσών του Κανονικού μονοπατιού Wnt, που είναι υπεύθυνες για την δημιουργία και την ρύθμιση των κυρίαρχων δυναμικών χαρακτηριστικών του μονοπατιού. Θα χρησιμοποιηθεί η μέθοδος CSP και με τα διαγνωστικά της θα αναγνωριστούν οι ισορροπίες που αναπτύσσονται ανάμεσα στις διάφορες συνιστώσες του συστήματος αλλά και οι συνιστώσες οι οποίες οδηγούν την λύση πάνω στην ΑΑΠ μέσω του απλοποιημένου συστήματος. Η αναγνώριση των συνιστωσών αυτών θα επιτρέψει την ανάπτυξη μεθοδολογιών για τον έλεγχο (control) των βασικών λειτουργιών του μονοπατιού (ρύθμιση της *β-catenin* μέσω της συγκέντρωσης της *Axin* ή της *APC*).

4.2 Το Wnt/β-catenin μονοπάτι σηματοδότησης

Η Wnt είναι μία εξωκυτταρική πρωτεΐνη η οποία όταν προσδεθεί στους υποδοχείς στην εξωτερική μεμβράνη ενός κυττάρου ενεργοποιεί την σηματοδότηση πληροφοριών. Υπάρχουν πολλά είδη Wnt πρωτεϊνών και πολλά είδη υποδοχέων στην επιφάνεια του κυττάρου, επίσης οι τρόποι σύνδεσης μεταξύ τους μπορούν και αυτοί να διαφέρουν. Ο τρόπος σύνδεσης και η διαδικασία σηματοδότησης που έχουν μελετηθεί περισσότερο από την επιστημονική κοινότητα περιγράφονται από το *Κανονικό Wnt μονοπάτι (Canonical Wnt pathway)*. Το μονοπάτι αυτό περιλαμβάνει

δύο καταστάσεις (states): 1) την κατάσταση αναφοράς (*reference state*), όπου η Wnt δεν συνδέεται στους υποδοχείς και 2) την διεγερμένη κατάσταση (*stimulated state*), όπου η Wnt συνδέεται στους υποδοχείς του κυττάρου και ενεργοποιείται η σηματοδότηση. Για τον κανονικό τρόπο Wnt σηματοδότησης, η πρωτεΐνη που μεταδίδει τις πληροφορίες του Wnt σήματος στον πυρήνα του κυττάρου είναι η *β-catenin*. Οπότε, η αναγνώριση του τρόπου ελέγχου των επιπέδων της *β-catenin* μέσα στο κύτταρο είναι υψίστης σημασίας.



Σχήμα 4.1: Μια σχηματική αναπαράσταση των 17 αντιδράσεων που περιλαμβάνονται στο μαθηματικό μοντέλο των *Lee et al.* για το Wnt/β-catenin μονοπάτι [89]. Τα βέλη μονής κατεύθυνσης αναπαριστούν μη αντιστρέψιμες αντιδράσεις, τα βέλη διπλής κατεύθυνσης αναπαριστούν αντιστρέψιμες αντιδράσεις, τα διακεκομμένα βέλη αναπαριστούν: την ενεργοποίηση της *Dsh* μέσω της διέγερσης Wnt, την αποδέσμευση της *GSK3β* από το σύμπλοκο καταστροφής που διαμεσολαβείτε από την *Dsh* και την αποικοδόμηση της *Axin* μέσω της *APC* (βέλη 1,3,15). Τα διακεκομμένα βέλη δεν συμμετέχουν στοιχειομετρικά στις αντιδράσεις του Πίνακα 4.2. Οι αστερίσκοι δηλώνουν φωσφορυλίωση.

Το πρώτο λεπτομερές μαθηματικό μοντέλο του κανονικού Wnt μονοπατιού εισήχθει από τους *Lee et al.* και μία σχηματική αναπαράσταση του παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.1 [89]. Στις ενότητες που ακολουθούν θα αναλυθεί το μαθηματικό μοντέλο των *Lee et al.* και θα εξαχθούν χρήσιμα αποτελέσματα.

Το μοντέλο των *Lee et al* του κανονικού Wnt μονοπατιού περιλαμβάνει 15 πρωτεΐνες και πρωτεϊνικά σύμπλοκα και 17 αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.1 και οι πρωτεΐνες και τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα παρατίθενται στον Πίνακα 4.1. Με εξαίρεση τις αντιδράσεις

Πίνακας 4.1: Συνοπτική αναφορά των 15 πρωτεϊνών και πρωτεϊνικών συμπλόκων που περιλαμβάνονται στο μοντέλο των *Lee et al's*. Παρουσιάζονται οι αρχικές συνθήκες για κάθε εξαρτημένη μεταβλητή, X_i ($i=1, \dots, 15$). nM σημαίνει “nano Molar”. Οι τιμές όπως στην Αναφορά [89].

Πρωτεΐνες και πρωτεϊνικά σύμπλοκα	Συγκέντρωση	Αρχικές συνθήκες
Dsh_i	X_1	100 nM
Dsh_a	X_2	0 nM
(APC*/Axin*/GSK3)	X_3	0 nM
(APC/Axin/GSK3)	X_4	0 nM
GSK3	X_5	50.0 nM
(APC/Axin)	X_6	0.039 nM
APC	X_7	100 nM
(β -catenin/APC*/Axin*/GSK3)	X_8	0 nM
(β -catenin*/APC*/Axin*/GSK3)	X_9	0 nM
β -catenin*	X_{10}	1.00 nM
β -catenin	X_{11}	35.0 nM
Axin	X_{12}	0.02 nM
TCF	X_{13}	6.92 nM
(β -catenin/TCF)	X_{14}	8.07 nM
(β -catenin/APC)	X_{15}	2.83 nM

6, 7, 8, 16 και 17, όλες οι υπόλοιπες αντιδράσεις είναι μη αντιστρέψιμες. Τα σημαντικά χαρακτηριστικά του μοντέλου είναι (i) η σύνδεση της β -catenin με τις πρωτεΐνες *GSK3 β* , *APC* και *Axin* για τον σχηματισμό του βασικού κορμού του συμπλόκου καταστροφής και (ii) η φωσφορυλίωση και η αποδόμηση της β -catenin. Τα βήματα με τα οποία τα σύμπλοκα αυτά σχηματίζονται και αποσχηματίζονται, αναπαρίστανται από τις μονόδρομες αντιδράσεις 4-10, που παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.1. Το μοντέλο περιλαμβάνει: (i) την σύνθεση της *Axin* και της β -catenin (αντιδράσεις 14 και 12), (ii) την αποδόμηση της *Axin* (αντίδραση 15), (iii) την αποδόμηση της β -catenin που δεν εξαρτάται από την *Axin* (αντίδραση 13), και (iv) τις αντιδράσεις που συμμετέχουν στο σύμπλοκο καταστροφής (*DC*), το οποίο οδηγεί σε φωσφορυλίωση και μετά σε αποδόμηση την β -catenin (αντιδράσεις 8, 9, 10, 11) [89].

Οι συναρτησιακές μορφές που χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν τις 17 αντιδράσεις

Πίνακας 4.2: Συνοπτική αναφορά των συναρτησιακών που περιγράφουν τις 17 αντιδράσεις του μοντέλου των Lee et al. [89]. Οι διαδικασίες δέσμωσης και διάσπασης (αντιδράσεις 6, 7, 8, 16 και 17) είναι αντιστρέψιμες. Οι διαδικασίες σύνθεσης (αντιδράσεις 12 και 14) έχουν σταθερό ρυθμό. Στον ρυθμό V^1 , $W=0$ (κατάσταση αναφοράς) ή 1 (διεγερμένη κατάσταση). Οι προσεγγιστικές τιμές των σταθερών k_i και των σταθερών διάσπασης K_i δίνονται στον Πίνακα 4.3.

$V^1 = k_1 * W * X_1$	ενεργοποίηση της <i>Dsh</i> από την <i>Wnt</i>
$V^2 = k_2 * X_2$	απενεργοποίηση της <i>Dsh</i>
$V^3 = k_3 * X_2 * X_4$	αποχωρισμός της <i>GSK3</i> από το σύμπλοκο καταστροφής
$V^4 = k_4 * X_4$	φωσφορυλίωση της <i>Axin</i> και της <i>APC</i>
$V^5 = k_5 * X_3$	αποφωσφορυλίωση της <i>Axin</i> και της <i>APC</i>
$V^6 = k_6^+ * X_5 * X_6 - k_6^- * X_4$	σύνδεση της <i>GSK3</i> στο σύμπλοκο (<i>APC/Axin</i>) και αποχωρισμός της <i>GSK3</i> από το σύμπλοκο καταστροφής
$V^7 = k_7^+ * X_7 * X_{12} - k_7^- * X_6$	σύνδεση της <i>APC</i> στην <i>Axin</i> και διαχωρισμός της <i>APC</i> από το σύμπλοκο (<i>APC/Axin</i>)
$V^8 = k_8^+ * X_3 * X_{11} - k_8^- * X_8$	σύνδεση της β -catenin στο σύμπλοκο καταστροφής και αποσύνδεση της β -catenin από το σύμπλοκο καταστροφής
$V^9 = k_9 * X_8$	φωσφορυλίωση της β -catenin από το σύμπλοκο καταστροφής
$V^{10} = k_{10} * X_9$	αποχωρισμός της φωσφορυλιωμένης β -catenin από το σύμπλοκο καταστροφής
$V^{11} = k_{11} * X_{10}$	διάσπαση της φωσφορυλιωμένης β -catenin
$V^{12} = k_{12}$	σύνθεση της β -catenin
$V^{13} = k_{13} * X_{11}$	διάσπαση της β -catenin
$V^{14} = k_{14}$	σύνθεση της <i>Axin</i>
$V^{15} = k_{15} * X_{12}$	διάσπαση της <i>Axin</i>
$V^{16} = k_{16}^+ * X_{11} * X_{13} - k_{16}^- * X_{14}$	σύνδεση της <i>TCF</i> στην β -catenin και αποχωρισμός της <i>TCF</i> από το σύμπλοκο (β -catenin/ <i>TCF</i>)
$V^{17} = k_{17}^+ * X_7 * X_{11} - k_{17}^- * X_{15}$	σύνδεση της <i>APC</i> στην β -catenin και αποχωρισμός της <i>APC</i> από το σύμπλοκο (β -catenin/ <i>APC</i>)

του μονοπατιού παρατίθενται στον Πίνακα 4.2. Η κατασκευή τους βασίζεται στον νόμο διατήρησης της μάζας, οι μεταβλητές X_i ($i = 1, \dots, 15$) δηλώνουν συγκεντρώσεις πρωτεϊνών και οι k_j ($j = 1, \dots, 17$) είναι οι κινητικές σταθερές. Τα k_i^+ και k_i^- δηλώνουν τις σταθερές των εμπρόσθιων και των οπίσθιων, αντίστοιχα, ρυθμών των $i - th$ αντιστρέψιμων αντιδράσεων. Οι *Lee et al.* υπόθεσαν ότι οι εμπρόσθιοι και οι οπίσθιοι V^i ($j = 1, \dots, 17$) ρυθμοί των αντιδράσεων 7, 8, 16 και 17 είναι πολύ γρήγοροι σε σχέση με τους υπόλοιπους [89]. Ως αποτέλεσμα, εφάρμοσαν την προσέγγιση της μερικής ισορροπίας (*Partial Equilibrium*) για τις αντιδράσεις 7, 8, 16 και 17 ($V^{7f} - V^{7b} \approx 0$, $V^{8f} - V^{8b} \approx 0$, $V^{16f} - V^{16b} \approx 0$ και $V^{17f} - V^{17b} \approx 0$, οι εκθέτες f και b δηλώνουν την εμπρόσθια και την οπίσθια κατεύθυνση, αντίστοιχα). Οι τιμές των κινητικών σταθερών για όλους τους ρυθμούς αντίδρασης, εκτός από αυτών που σχετίζονται με τις αντιδράσεις 7, 8, 16 και 17, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.3. Οι σταθερές $k_4, k_5, k_6^+, k_6^-, k_9, \dots, k_{15}$ εκτιμήθηκαν από τις σταθερές διάσπασης και τις εξισώσεις διατήρησης της μάζας μαζί με τις συγκεντρώσεις της μόνιμης κατάστασης, ενώ οι τιμές των υπόλοιπων παραμέτρων επιλέχθηκαν έτσι ώστε ο ρυθμός αποδόμησης της β -catenin να ταυτίζεται με τα πειραματικά αποτελέσματα [89, 92]. Για τις τέσσερις αντιδράσεις σε ισορροπία, 7, 8, 16 και 17, οι σταθερές διάσπασης $K_i = k_i^- / k_i^+$ εκτιμήθηκαν από πειραματικά αποτελέσματα και οι τιμές τους συμπεριλαμβάνονται στον Πίνακα 4.3 [89].

Η εφαρμογή των τεσσάρων εξισώσεων της μερικής ισορροπίας (PEA) για τις τέσσερις αμφίδρομες αντιδράσεις 7, 8, 16 και 17, δημιουργεί ένα νέο σύστημα συνήθων διαφορικών εξισώσεων (ODEs) 15 διαστάσεων. Η εφαρμογή των PEA γίνεται με αντικατάσταση των ρυθμών V^7, V^8, V^{16} και V^{17} με τις ασυμπτωτικές τους εκφράσεις και το σύστημα που προκύπτει περιλαμβάνει μόνο τους ρυθμούς V^3 με V^6, V^9 και V^{12} με V^{15} [35, 36]. Ο τρόπος εφαρμογής των εξισώσεων μερικής ισορροπίας διαφέρει από τον τρόπο εφαρμογής στην Αναφορά [89], στην οποία οι ρυθμοί V^7, V^8, V^{16} και V^{17} αντικαταστάθηκαν με μηδέν. Η διαφορά στον τρόπο εφαρμογής των PEA στην Αναφορά [89] και στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται με ένα απλό παράδειγμα στο Παράρτημα D. Το σύστημα των ODEs που προκύπτει παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.4. Οι συναρτήσεις C_p , ($p = 1, \dots, 90$) εξάγονται από τα ασυμπτωτικά αναπτύγματα των ρυθμών V^7, V^8, V^{16} και V^{17} που βρίσκονται σε ισορροπία. Οι όροι αυτοί εμφανίζονται στις εξισώσεις για τους ρυθμούς μεταβολής των μεταβλητών X_3, X_6, X_7, X_8 και X_{11} έως X_{15} . Αν θέσουμε τους όρους C_p ίσους με το μηδέν, προκύπτει το αρχικό μοντέλο των *Lee et al.* [89]. Οι αναλυτικές εκφράσεις για τους όρους C_p , ($p = 1, \dots, 90$) δεν παρέχονται λόγω του μεγάλου τους μεγέθους.

Όπως υποδεικνύεται από τον Πίνακα 4.5, υπάρχουν τέσσερις ποσότητες που διατηρούνται: οι ολικές συγκεντρώσεις των *Dsh, GSK3, APC* και *TCF* και οι τιμές τους παρουσιάζονται στον Πί-

Πίνακας 4.3: Συνοπτική παρουσίαση των τιμών των κινητικών παραμέτρων k_i και οι σταθερές διάσπασης K_i στο μοντέλο ($K_i = k_i^-/k_i^+$). Οι κινητικές παράμετροι που συνοδεύονται με (#) έχουν ενεργό ρόλο μόνο στην διεγερμένη κατάσταση. Όπου nM είναι “nano Molar” και min είναι “minutes”. Οι τιμές αυτές εκτιμήθηκαν στην Αναφορά. [89].

Symbol	values
$k_1(\#)$	0.182 min^{-1}
$k_2(\#)$	$1.82 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$
$k_3(\#)$	$5.00 \cdot 10^{-2} \text{ nM}^{-1} \text{ min}^{-1}$
k_4	0.267 min^{-1}
k_5	0.133 min^{-1}
k_6^+	$9.09 \cdot 10^{-2} \text{ nM}^{-1} \text{ min}^{-1}$
k_6^-	0.909 min^{-1}
K_7	50 nM
K_8	120 nM
k_9	206 min^{-1}
k_{10}	206 min^{-1}
k_{11}	0.417 min^{-1}
k_{12}	$0.423 \text{ nM min}^{-1}$
k_{13}	$2.57 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1}$
k_{14}	$8.22 \cdot 10^{-5} \text{ nM min}^{-1}$
k_{15}	0.167 min^{-1}
K_{16}	30 nM
K_{17}	1200 nM

νακα 4.5.

Το τροποποιημένο σύστημα των εξισώσεων παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.4 και λύθηκε αριθμητικά για την κατάσταση αναφοράς και για την διεγερμένη κατάσταση. Οι αρχικές συνθήκες που οι *Lee et al.* χρησιμοποίησαν για την κατάσταση αναφοράς ($W = 0$) ορίζονται στον Πίνακα 4.1. Οι αρχικές συνθήκες για την διεγερμένη κατάσταση ($W = 1$) είναι οι τιμές της σταθερής κατάστασης του συστήματος στην κατάσταση αναφοράς, όπως και στους *Lee et al.* [89]. Οι λύσεις παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.2. Για την κατάσταση αναφοράς ($W = 0$, Σχήματα. 4.2(a) και 4.2(c)),

Πίνακας 4.4: Το σύστημα των 15 διαφορικών εξισώσεων που περιγράφει την εξέλιξη των συγκεντρώσεων, υποθέτοντας ότι οι ρυθμοί V^7, V^8, V^{16} και V^{17} να είναι σε μερική ισορροπία. Οι C_p , ($p = 1, \dots, 90$) είναι οι συναρτήσεις των συγκεντρώσεων X_i , οι k_i είναι οι κινητικές παράμετροι, και οι K_i είναι οι σταθερές διάσπασης (παρουσιάζεται στο Παράρτημα D ο τρόπος υπολογισμού τους). Οι αναλυτικές εκφράσεις των C_p δεν παρέχονται λόγω του μεγέθους τους.

$$\dot{X}_1 = -V^1 + V^2$$

$$\dot{X}_2 = V^1 - V^2$$

$$\dot{X}_3 = C_1 V^3 + (1 - C_2) V^4 - (1 - C_3) V^5 + C_4 V^6 + C_5 V^9 + (1 - C_6) V^{10} + \sum_{i=12}^{15} C_{i-5} V^i$$

$$\dot{X}_4 = -V^3 - V^4 + V^5 + V^6$$

$$\dot{X}_5 = V^3 - V^6$$

$$\dot{X}_6 = (1 - C_{11}) V^3 + C_{12} V^4 + C_{13} V^5 - (1 - C_{14}) V^6 + C_{15} V^9 + C_{16} V^{10} + \sum_{i=12}^{15} C_{i+5} V^i$$

$$\dot{X}_7 = C_{21} V^3 + C_{22} V^4 + C_{23} V^5 + C_{24} V^6 + C_{25} V^9 + C_{26} V^{10} + \sum_{i=12}^{15} C_{i+15} V^i$$

$$\dot{X}_8 = C_{31} V^3 + C_{32} V^4 + C_{33} V^5 + C_{34} V^6 - (1 - C_{35}) V^9 + C_{36} V^{10} + \sum_{i=12}^{15} C_{i+25} V^i$$

$$\dot{X}_9 = V^9 - V^{10}$$

$$\dot{X}_{10} = V^{10} - V^{11}$$

$$\dot{X}_{11} = \sum_{i=3}^6 C_{38+i} V^i + C_{45} V^9 + C_{46} V^{10} + (1 - C_{47}) V^{12} - (1 - C_{48}) V^{13} + C_{49} V^{14} + C_{50} V^{15}$$

$$\dot{X}_{12} = \sum_{i=3}^6 C_{48+i} V^i + C_{55} V^9 + C_{56} V^{10} + C_{57} V^{12} + C_{58} V^{13} + (1 - C_{59}) V^{14} - (1 + C_{60}) V^{15}$$

$$\dot{X}_{13} = \sum_{i=3}^6 C_{58+i} V^i + C_{65} V^9 + C_{66} V^{10} + \sum_{i=12}^{15} C_{i+55} V^i$$

$$\dot{X}_{14} = \sum_{i=3}^6 C_{68+i} V^i + C_{75} V^9 + C_{76} V^{10} + \sum_{i=12}^{15} C_{i+65} V^i$$

$$\dot{X}_{15} = \sum_{i=3}^6 C_{78+i} V^i + C_{85} V^9 + C_{86} V^{10} + \sum_{i=12}^{15} C_{i+75} V^i$$

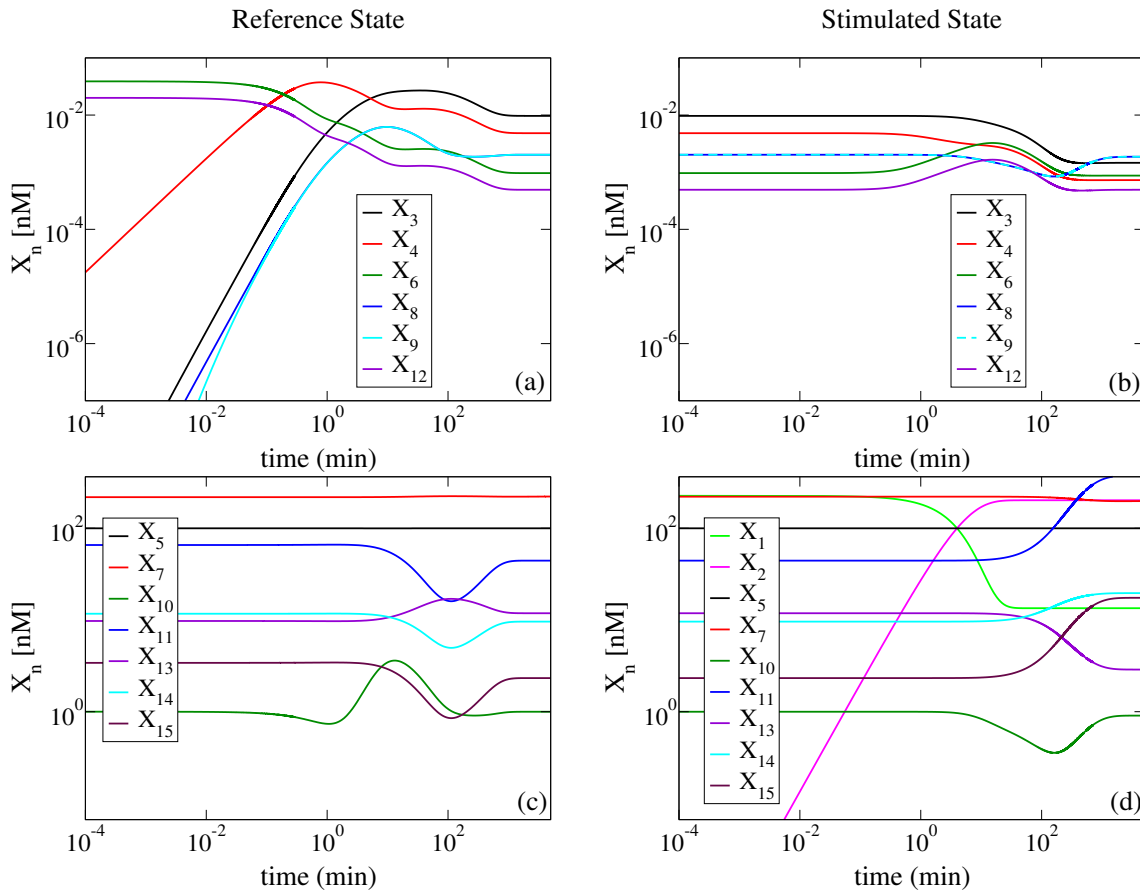
Πίνακας 4.5: Οι τέσσερις εξισώσεις διατήρησης της μάζας. Οι συγκεντρώσεις με εκθέτη $^{\circ}$ είναι σταθερές (Ολικές συγκεντρώσεις) [89].

$$\begin{aligned} X_1 + X_2 &= [Dsh]^{\circ} = 100 \text{ nM} \\ X_3 + X_4 + X_5 + X_8 + X_9 &= [GSK3]^{\circ} = 50 \text{ nM} \\ X_3 + X_4 + X_6 + X_7 + X_8 + X_9 + X_{15} &= [APC]^{\circ} = 100 \text{ nM} \\ X_{13} + X_{14} &= [TCF]^{\circ} = 15 \text{ nM} \end{aligned}$$

η Dsh είναι ανενεργή και οι συγκεντρώσεις των Dsh_i και Dsh_a μένουν σταθερές ($X_1 = 100$ και $X_2 = 0$). Αντίθετα, στην διεγερμένη κατάσταση ($W = 1$, Σχήματα 4.2(b) και 4.2(d)), η Dsh ενεργοποιείται μέσω της αντίδρασης V^1 (Πίνακας 4.2) και αυτό προκαλεί την μεταβολή των X_1 και X_2 με τον χρόνο.

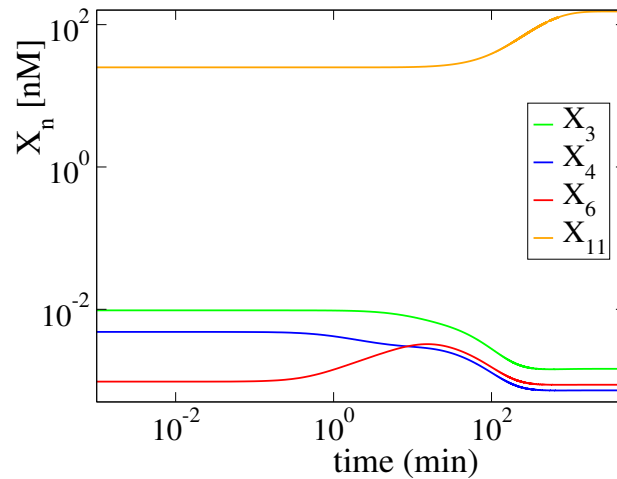
Ο τρόπος που η δυναμική του συστήματος τροποποιείται στην διεγερμένη κατάσταση παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.3. Φαίνεται ότι, το σήμα Wnt δεν έχει κάποιο αποτέλεσμα στην δυναμική του συστήματος κατά την διάρκεια μια μικρής αρχικής περιόδου. Μετά από την περίοδο αυτή, η συγκέντρωση της β -catenin (X_{11}) αυξάνεται. Πριν αρχίσει να αυξάνεται η συγκέντρωση της β -catenin η συγκέντρωση της X_6 ($APC/Axin$) αυξάνεται και οι συγκεντρώσεις των X_3 ($APC^*/Axin^*/GSK3$) και X_4 ($APC/Axin/GSK3$), ενεργού και ανενεργού συμπλόκου καταστροφής, μειώνονται. Τα χαρακτηριστικά αυτά θα εξηγηθούν με την ανάλυση της δυναμικής των δύο υποδικτύων που παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.4. Το πρώτο υποδίκτυο περιλαμβάνει τις τέσσερις αντιδράσεις σε ισορροπία, 7, 8, 16 και 17, ενώ το δεύτερο περιλαμβάνει τις αντιδράσεις 4, 5, 6 και 8. Οι συγκεντρώσεις των ($APC^*/Axin^*/GSK3$), ($APC/Axin/GSK3$), ($APC/Axin$) και β -catenin που παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.3 είναι αντιδρώντα στο δεύτερο δίκτυο των αντιδράσεων.

Όπως ειπώθηκε και στην Ενότητα 4.2, το μαθηματικό μοντέλο του Πίνακα 4.4 κατασκευάστηκε με την υπόθεση ότι οι αντιδράσεις 7, 8, 16 και 17 συνδέονται με τις τέσσερις γρηγορότερες χρονοκλίμακες. Οι αντιδράσεις αυτές θεωρήθηκε ότι είναι σε ισορροπία από την αρχή του φαινομένου. Όταν μία ισορροπία εδραιωθεί μεταξύ του εμπρόσθιου και του οπίσθιου ρυθμού μιας αντίδρασης, τουλάχιστον ένα από τα αντιδρώντα και ένα από τα προϊόντα συσχετίζονται με την γρήγορη χρονοκλίμακα που χαρακτηρίζει την ισορροπία [35, 36]. Η συγκέντρωση αυτών των αντιδρώντων ή προϊόντων είναι αυτή που θα προσαρμοστεί με τον γρηγορότερο ρυθμό, όταν



Σχήμα 4.2: Η χρονική εξέλιξη των συγκεντρώσεων στο μοντέλο των *Lee et al*, Πίνακας 4.4, υπολογισμένες σύμφωνα με i) τις αρχικές συνθήκες του Πίνακα 4.1 για την κατάσταση αναφοράς και ii) τις τιμές σταθερής κατάστασης της κατάστασης αναφοράς για την διεγερμένη κατάσταση. Χρησιμοποιήθηκαν οι κινητικές παράμετροι του Πίνακα 4.3. (a) και (c): η κατάσταση αναφοράς ($W = 0$). Οι συγκεντρώσεις X_1 και X_2 δεν παρουσιάζονται καθώς παραμένουν σταθερές στις αρχικές τους τιμές 100 nM και 0, αντίστοιχα. (b) και (d): η διεγερμένη κατάσταση ($W = 1$).

γίνει μια διαταραχή κατά μήκος των γρήγορων κατευθύνσεων. Εφόσον, κάθε μία από τις αντιδράσεις 7, 8, 16 και 17 έχουν ένα προϊόν, συνεπάγεται ότι οι συγκεντρώσεις των προϊόντων X_6 , X_{15} , X_8 και X_{14} θα προσαρμοστούν πιο γρήγορα όταν γίνει η ενεργοποίηση μέσω του Wnt σήματος. Ένα από τα πέντε αντιδρώντα που συμμετέχουν στις τέσσερις αντιδράσεις σε ισορροπία, η APC συνδέεται με τις αργές χρονοκλίμακες, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.2 από την υψηλή της συγκέντρωση και την σχεδόν σταθερή της εξέλιξη στο χρόνο και στις δύο καταστάσεις (αναφοράς και διεγερμένη). Οπότε, οι συγκεντρώσεις που θα προσαρμοστούν περισσότερο στην διαταραχή που προκαλεί το Wnt σήμα είναι αυτές που συσχετίζονται με τα υπόλοιπα αντιδρώντα X_{12} , X_3 ,



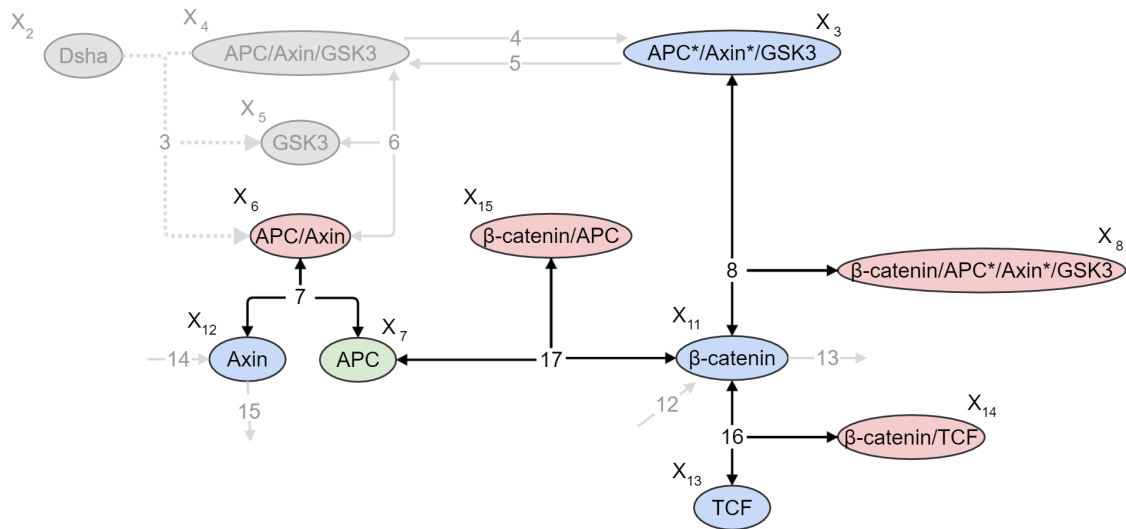
Σχήμα 4.3: Η χρονική εξέλιξη των X_3 ($APC^*/Axin^*/GSK3$), X_4 ($APC/Axin/GSK3$), X_6 ($APC/Axin$) και X_{11} (β -catenin) στην διεγερμένη κατάσταση, $W = 1$. Οι αρχικές συνθήκες και οι παράμετροι όπως στο Σχήμα 4.2.

X_{11} και X_{13} .

Η συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων των προϊόντων X_6 , X_{15} , X_8 και X_{14} , των αντιδρώντων X_{12} , X_3 , X_{11} και X_{13} , που περιλαμβάνουν τις αντιδράσεις 7, 8, 16 και 17, και των τεσσάρων γρήγορων χρονοκλιμάκων που χαρακτηρίζουν την ισορροπία των τεσσάρων αντιδράσεων, έγινε με το να θεωρηθεί το αρχικό μοντέλο των *Lee et al.* χωρίς την εισαγωγή των τεσσάρων PEA. Στο αρχικό μοντέλο αυτό δόθηκαν πολύ μεγάλες τιμές στις σταθερές των ρυθμών που συσχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις και μετά χρησιμοποιήθηκε το *CSP Pointer* (PO), Εξ. (2.71), στις γρήγορες τέσσερις CSP συνιστώσες που προέκυψαν. Η συσχέτιση μπορεί να συνεισφέρει στην κατανόηση του τρόπου που το μονοπάτι αναμένεται να ανταποκριθεί στο Wnt σήμα.

Με την ενεργοποίηση της αντίδρασης 3, από το Wnt σήμα, η συγκέντρωση X_4 του συμπλόκου ($APC/Axin/GSK3$) αναμένεται να μειωθεί και η συγκέντρωση X_6 του συμπλόκου ($APC/Axin$) αναμένεται να αυξηθεί, όπως υποδεικνύεται από το Σχήμα 4.4. Το Σχήμα 4.3 επιβεβαιώνει αυτήν την συμπεριφορά και δείχνει ότι η επιρροή του Wnt σήματος μέσω της αντίδρασης 3, εκδηλώνεται μετά από μία μικρή αρχική περίοδο, κατά την διάρκεια της οποίας το Wnt σήμα δεν έχει επίδραση. Πρακτικά, η ενεργοποίηση του Wnt σήματος μπορεί να επιδράσει στην β -catenin είτε μέσω των αντιδράσεων 7 και 17 (λόγω αυξανόμενων επιπέδων του ($APC/Axin$)) είτε μέσω των αντιδράσεων 4, 5 και 8 (λόγω μειούμενων επιπέδων του ($APC/Axin/GSK3$)).

Για τις αντιδράσεις 7 και 17, τα αυξανόμενα επίπεδα του συμπλόκου ($APC/Axin$) αυξάνουν



Σχήμα 4.4: Οι αντιδράσεις 7, 8, 16 και 17 περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες και τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα (*APC/Axin*), *Axin*, *APC*, (*APC*/Axin*/GSK3*), *β-catenin*, (*β-catenin/APC*), *TCF*, (*β-catenin/TCF*) και *β-catenin/APC*/Axin*/GSK3* που οι συγκεντρώσεις τους θεωρούνται σε μερική ισορροπία. Τα αντιδρώντα και τα προϊόντα που συσχετίζονται με τις γρήγορες χρονοκλίμακες που χαρακτηρίζουν τις τέσσερις ισορροπίες παρουσιάζονται με μπλε και κόκκινο πλαίσιο, αντίστοιχα, ενώ με το πράσινο πλαίσιο υποδεικνύονται πρωτεΐνες και πρωτεϊνικά σύμπλοκα που οι συγκεντρώσεις τους εξελίσσονται με αργότερες χρονοκλίμακες. Τα 'γρήγορα' αντιδρώντα είναι οι *Axin*, *β-catenin*, (*TCF* και (*APC*/Axin*/GSK3*), ενώ τα 'γρήγορα' προϊόντα είναι τα σύμπλοκα (*APC/Axin*), (*β-catenin/APC*/Axin*/GSK3*), (*β-catenin/TCF*) και (*β-catenin/APC*).

τα επίπεδα της *Axin*, χωρίς να επηρεάζουν την συγκέντρωση της *APC*, όπως φαίνεται και στο Σχήμα. 4.3, εφόσον η *APC* εξελίσσεται σε πιο αργή χρονοκλίμακα. Έτσι, το Wnt σήμα δεν μπορεί να επιδράσει σημαντικά στα επίπεδα της *β-catenin* μέσω της αντίδρασης 17, εφόσον η επίδραση της στην *APC* είναι αμελητέα (Σχήμα. 4.4). Όσον αφορά τις αντιδράσεις 4, 5 και 8, θα δειχθεί στις Ενότητες που ακολουθούν ότι ο χρόνος που χρειάζεται για να μειωθούν τα επίπεδα του συμπλόκου (*APC/Axin/GSK3*) έτσι ώστε να αυξηθούν τα επίπεδα της *β-catenin* εξαρτάται από την περίοδο που απαιτείται από τις αντιδράσεις 4 και 5 για να συμμετέχουν στην ισορροπία που εξελίσσεται λόγω των γρήγορων δυναμικών. Η ισορροπία αυτή μειώνει τα επίπεδα του (*APC*/Axin*/GSK3*) και αυξάνει τα επίπεδα της *β-catenin*, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4.3. Η αύξηση των επιπέδων της *β-catenin* γίνεται λόγω της, ήδη ισχύουσας ισορροπίας, της αντίδρασης

8, στην οποία το σύμπλοκο ($APC^*/Axin^*/GSK3$) και η β -catenin είναι αντιδρώντα.

Στο Σχήμα 4.3, παρατηρούμε ότι, οι πρώτες διακριτές διαφορές μεταξύ της διεγερμένης κατάστασης και της κατάστασης αναφοράς, σχετίζονται με τα σύμπλοκα ($APC/Axin/GSK3$) και ($APC/Axin$) (X_4 και X_6), τα οποία και τα δύο συμμετέχουν στην αντίδραση 3 που είναι ανενεργή στην κατάσταση αναφοράς και ενεργή στην διεγερμένη κατάσταση. Η επόμενη διαφορά συνδέεται με την συγκέντρωση, X_3 , του συμπλόκου ($APC^*/Axin^*/GSK3$) που δημιουργείται από το σύμπλοκο ($APC/Axin/GSK3$), μέσω της αντίδρασης 4. Οι διαφορές στην συγκέντρωση, X_{11} , της β -catenin εμφανίζονται αργότερα στον χρόνο. Είναι εμφανές ότι οι αντιδράσεις που μεσολαβούν ανάμεσα στην πηγή του Wnt σήματος και και στην β -catenin καθορίζει τον χρόνο στον οποίο εκδηλώνονται οι διαφορές μεταξύ των δύο καταστάσεων. Στις ενότητες που ακολουθούν θα γίνει χρήση του CSP αλγόριθμου με σκοπό να αναλυθεί ο τρόπος και η αλληλουχία που επηρεάζονται οι αντιδράσεις που επηρεάζουν την διάδοση του Wnt σήματος.

4.3 Ανάλυση του μοντέλου Wnt/ β

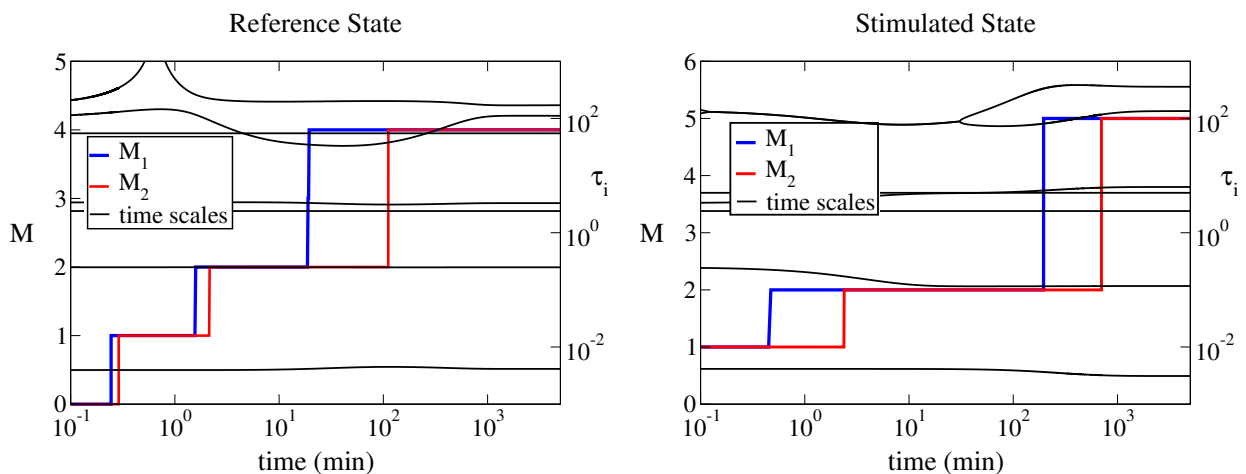
Στην ενότητα αυτή θα εφαρμόσουμε τον αλγόριθμο CSP στο μοντέλο του Πίνακα 4.4. Πιο συγκεκριμένα:

1. θα καθοριστεί η χρονική εξέλιξη των M γρήγορων ευρών τα οποία αποκτούν αμελητέες τιμές,
2. θα συσχετιστούν οι 15 μεταβλητές στις M γρήγορες αποσβετικές χρονοκλίμακες,
3. θα εκτιμηθεί η συνεισφορά των 17 αντιδράσεων στην δημιουργία της ΑΑΠ,
4. θα αναγνωριστούν οι αντιδράσεις που οδηγούν την ροή κατά μήκος της ΑΑΠ και
5. θα αναγνωριστούν οι αντιδράσεις που δημιουργούν τις M γρήγορες χρονοκλίμακες.

Η τιμή του M θα καθοριστεί μέσω των Εξ. (2.67) για ακρίβεια πρώτης ($q = 1$) και δεύτερης ($q = 2$) τάξης. Οι μεταβλητές που συνδέονται με τις M γρήγορες χρονοκλίμακες θα αναγνωριστούν από το *CSP Pointer (PO)*, Εξ.(2.71), ενώ οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν στον σχηματισμό της M -διάστατης ΑΑΠ θα αναγνωριστούν από το *Amplitude Participation Index (API)*, Εξ.(2.70). Οι αντιδράσεις που οδηγούν την ροή πάνω στην M -διάστατη ΑΑΠ θα αναγνωριστούν από το *Importance Index (II)*, Εξ. (2.74), και οι αντιδράσεις που δημιουργούν τις M γρήγορες χρονοκλίμακες θα αναγνωριστούν από το *Eigenvalue Participation Index (EPI)*, Εξ.(2.76). Στην

συνέχεια θα δειχθεί ότι τα αποτελέσματα (1)-(5) μεταβάλλονται με τον χρόνο και δίνουν σημαντικά στοιχεία για την δυναμική του μοντέλου.

Δεδομένου ότι το *Wnt* μοντέλο του Πίνακα 4.4 περιλαμβάνει 15 μεταβλητές και ισχύουν οι τέσσερις εξισώσεις διατήρησης της μάζας, που αναφέρονται στον Πίνακα 4.5, η Ιακωβιανή του θα έχει 11 μη μηδενικές ιδιοτιμές. Επιπλέον, δεδομένου ότι το τροποποιημένο μοντέλο του *Wnt* κατασκευάστηκε περιλαμβάνοντας τις 4 εξισώσεις μερικής ισορροπίας για τις αντιδράσεις 7, 8, 16 και 17, οι ιδιοτιμές που σχετίζονται με τις τέσσερις εξισώσεις μερικής ισορροπίας είναι πολύ μικρές και δεν επηρεάζουν την δυναμική του συστήματος (οι αντίστοιχες χρονοκλίμακες είναι πολύ μεγάλες και μπορούν να αγνοηθούν στην ανάλυση που θα ακολουθήσει). Οπότε μόνο 7 ιδιοτιμές του τροποποιημένου μοντέλου προσεγγίζουν τις ενεργές ιδιοτιμές του αρχικού μοντέλου του *Wnt* [61, 62].



Σχήμα 4.5: Η χρονική εξέλιξη των 7 φραγμένων χρονοκλιμάκων του τροποποιημένου μοντέλου *Wnt* στην κατάσταση αναφοράς (αριστερά) και στην διεγερμένη (δεξιά) κατάσταση. Οι χρονοκλίμακες τ_i , ($i = 1, \dots, 7$) συμβολίζονται με μαύρο χρώμα. Τα M_1 και M_2 δηλώνουν τον αριθμό των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων όταν απαιτείται ακρίβεια πρώτης και δεύτερης τάξης αντίστοιχα.

Η χρονική εξέλιξη των 7 χρονοκλιμάκων του τροποποιημένου μοντέλου *Wnt* παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.5, για την κατάσταση αναφοράς και την διεγερμένη κατάσταση. Ο αριθμός M των γρήγορων χρονοκλιμάκων μεταβάλλεται με τον χρόνο. Η τιμή του M καθορίζεται σύμφωνα με το κριτήριο που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 2.3, ανάλογα με το αν απαιτείται πρώτη ή δεύτερης τάξης ακρίβεια στην προσέγγιση της ΑΑΠ και του απλοποιημένου συστήματος. M_1 είναι ο αριθμός των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων όταν απαιτείται πρώτη τάξης ακρίβεια ($q = 1$ στην Εξ. (2.67)) με την εφαρμογή μίας \mathbf{a}_r και μίας \mathbf{b}^r -βελτίωσης ενώ M_2 όταν απαιτείται δεύτερης

τάξης ακρίβεια ($q = 2$ στην Εξ. (2.67)) με την εφαρμογή μίας \mathbf{a}_r και δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεων.

Το Σχήμα 4.5 υποδεικνύει ότι οι αριθμοί M_1 και M_2 αρχικά αυξάνονται από 0 σε 1 και μετά σε 2 στην κατάσταση αναφοράς και από 1 σε 2 στην διεγερμένη κατάσταση. Στην συνέχεια παρατηρούμε ότι αυξάνονται από 2 σε 4 στην κατάσταση αναφοράς και από 2 σε 5 στην διεγερμένη κατάσταση, δεδομένου ότι η τ_3 και η τ_4 στην κατάσταση αναφοράς και η τ_3, τ_4 και τ_5 στην διεγερμένη κατάσταση δεν έχουν μεγάλες διαφορές στο μέτρο (Σχήμα 4.5). Η τιμή του M_1 και του M_2 δεν μπορούν να αυξηθούν πέρα από αυτές τις τιμές, δεδομένου ότι οι πιο αργές χρονοκλίμακες (τ_5, τ_6 και τ_7 στην κατάσταση αναφοράς και τ_6 και τ_7 στην διεγερμένη κατάσταση) είναι κοντά σε μέγεθος, με αποτέλεσμα να μην σχηματίζεται χάσμα μεταξύ τους (Σχήμα 4.5). Παρατηρούμε ότι ο αριθμός M_2 αυξάνεται με αργότερο ρυθμό από τον αριθμό M_1 . Αυτό ήταν αναμενόμενο, δεδομένου ότι η απαίτηση για μεγαλύτερης τάξης ακρίβεια για την λύση, απαιτεί την λύση να βρίσκεται περισσότερο πάνω στην ΑΑΠ, έτσι ώστε τα γρήγορα εύρη \mathbf{f}^r να μειωθούν περαιτέρω [7, 8]. Μία εκτίμηση του μέτρου του \mathbf{f}^r υπολογισμένου με μία και δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεις για τις δύο καταστάσεις παρέχεται στο Παράρτημα Ε για την περίπτωση όπου $M=2$.

Στην διεγερμένη κατάσταση ο ρυθμός V_1 , μέσω του Wnt σήματος, ενεργοποιεί την δεύτερη, τρίτη και τέταρτη CSP συνιστώσα, οι οποίες ήταν εξαντλημένες στο τέλος της κατάστασης αναφοράς, και για τον λόγο αυτό οι τιμές των M_1 και M_2 δεν είναι οι ίδιες στο τέλος της κατάστασης αναφοράς και στην αρχή της διεγερμένης κατάστασης.

Στην συνέχεια θα περιγράψουμε την δυναμική του τροποποιημένου Wnt μοντέλου σε επιλεγμένα χρονικά σημεία περιόδων όπου ο αριθμός M παραμένει σταθερός. Τα CSP δεδομένα που θα αναλυθούν θα εξαχθούν με μία \mathbf{a}_r και δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεις (Καμπύλη $M = M_2$ στο Σχήμα 4.5)

4.4 Η κατάσταση αναφοράς ($W = 0$)

Όταν $W = 0$, οι Πίνακες 4.2 και 4.4 υποδεικνύουν ότι $V^1 = V^2 = V^3 = 0$ και ότι οι ρυθμοί που μεταβάλλεται η συγκέντρωση της Dsh_i και της Dsh_a είναι ίσοι με το 0 ($\dot{X}_1 = \dot{X}_2 = 0, \forall t$). Το Σχήμα 4.5 υποδεικνύει ότι για $0.0 < t < 0.29$ min, καμία γρήγορη χρονοκλίμακα δεν μπορεί να θεωρηθεί εξαντλημένη ($M = 0$). Για αυτό το λόγο ο αριθμός των εξαντλημένων συνιστωσών αυξάνεται προοδευτικά ($M=1$ για $0.29 < t < 2.13$ min, $M=2$ για $2.14 < t < 111$ min και $M=4$ για $111 < t$ min. Στην συνέχεια θα σχολιαστούν τα αποτελέσματα των CSP διαγνωστικών για συγκεκριμένα χρονικά σημεία μέσα σε αυτές τις τρεις αυτές περιόδους.

Πίνακας 4.6: Οι πρωτεΐνες και τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα που αναγνωρίστηκαν από το PO και οι αντιδράσεις που παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα API και EPI σε τρία επιλεγμένα χρονικά σημεία όπου $M = 1, 2$ και 4 για την κατάσταση αναφοράς ($W = 0$). Στις στήλες των PO, API και EPI οι αριθμοί δηλώνουν την τιμή των αντίστοιχων δεικτών (Ενότητα 2.4).

Χρόνος (min)	M	Μεταβλητές με τα μεγαλύτερα PO	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα API	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI
$t = 1.65$	1	PO(X_9)=0.81 PO(X_8)=0.18	API(V^9)=0.50 API(V^{10})=-0.50	EPI(V^{10})=-0.81 EPI(V^9)=-0.18
$t = 100$	2	PO(X_9)=0.92 PO(X_8)=0.08	API(V^9)=0.50 API(V^{10})=-0.50	EPI(V^{10})=-0.92 EPI(V^9)=-0.08
		PO(X_6)=0.74 PO(X_4)=0.25	API(V^{6f})=-0.46 API(V^{6b})=0.46	EPI(V^{6f})=-0.74 EPI(V^{6b})=0.23
$t = 230$	4	PO(X_9)=0.91 PO(X_8)=0.08	API(V^9)=0.50 API(V^{10})=-0.50	EPI(V^{10})=-0.91 EPI(V^9)=-0.08
		PO(X_6)=0.74 PO(X_4)=0.25	API(V^{6f})=-0.49 API(V^{6b})=0.49	EPI(V^{6f})=-0.74 EPI(V^{6b})=0.22
		PO(X_{10})=1.00	API(V^{10})=0.47 API(V^{11})=-0.47	EPI(V^{11})=-1.00
		PO(X_4)=0.50 PO(X_3)=0.33 PO(X_6)=0.15	API(V^{6f})=0.38 API(V^{6b})=-0.38 API(V^4)=-0.11 API(V^5)=0.11	EPI(V^4)=-0.47 EPI(V^5)=-0.24 EPI(V^{6f})=-0.11 EPI(V^{6b})=-0.10

4.4.1 Πρώτη περίοδος ($0.29 < t < 2.13$ min; $M = 1$)

Ο Πίνακας 4.6 στην στήλη 3, δείχνει ότι, για $t = 1.65$ min, όπου $M=1$, η X_9 έχει τη μεγαλύτερη τιμή PO (Εξ. (2.71)) . Η τιμή αυτή υποδεικνύει ότι η X_9 σχετίζεται περισσότερο με την τ_1 . Οι

Πίνακας 4.7: Οι αντιδράσεις με τις μεγαλύτερες συνεισφορές ($|| > 0.1$, Εξ.(2.74)) στο \mathbf{g}_{slow} στα χρονικά σημεία $t = 1.65 \text{ min}$, $t = 100 \text{ min}$ και $t = 230 \text{ min}$ για την κατάσταση αναφοράς ($W = 0$). Οι αντιδράσεις, για τις οποίες ισχύει ότι $|| > 0.15$, συμβολίζονται με bold. Τα πρόσημα +/- συμβολίζουν αν η συγκέντρωση της πρωτεΐνης που υποδεικνύεται τείνει να αυξηθεί (+) είτε να μειωθεί (-).

$(t = 1.65 \text{ min}, M = 1)$	$(t = 100 \text{ min}, M = 2)$	$(t = 230 \text{ min}, M = 4)$
$\frac{d[X_3]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^4, -V^5)$	$\frac{d[X_3]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^4, -\mathbf{V}^5)$	$\frac{d[X_3]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{12}, +\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
$\frac{d[X_4]}{dt} \approx f(-V^4, +\mathbf{V}^{6f}, -\mathbf{V}^{6b})$	$\frac{d[X_4]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^4, +\mathbf{V}^5)$	$\frac{d[X_4]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{12}, +\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
$\frac{d[X_5]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^{6f}, -\mathbf{V}^{6b})$	$\frac{d[X_5]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^4, +\mathbf{V}^5)$	$\frac{d[X_5]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$
$\frac{d[X_6]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^{6f}, -\mathbf{V}^{6b})$	$\frac{d[X_6]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^4, +\mathbf{V}^5)$	$\frac{d[X_6]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{12}, +\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
$\frac{d[X_7]}{dt} \approx f(-V^{6f}, +V^{6b}, +\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{12})$	$\frac{d[X_7]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{12})$	$\frac{d[X_7]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{12})$
$\frac{d[X_8]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^4, -V^5)$	$\frac{d[X_8]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^4, -\mathbf{V}^5)$	$\frac{d[X_8]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^9, +\mathbf{V}^{12}, +V^{14}, -V^{15})$
$\frac{d[X_{10}]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{11})$	$\frac{d[X_{10}]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{11})$	$\frac{d[X_{10}]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^9, +\mathbf{V}^{12}, +V^{14}, -V^{15})$
$\frac{d[X_{11}]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^9, +\mathbf{V}^{12})$	$\frac{d[X_{11}]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^9, +\mathbf{V}^{12})$	$\frac{d[X_{11}]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^9, +\mathbf{V}^{12})$

αντιδράσεις 9 και 10 παρουσιάζουν τις μεγαλύτερες τιμές API (Εξ. (2.70)), (Πίνακας 4.6 (στήλη 4)) και τα διαφορετικά τους πρόσημα υποδεικνύουν ότι οι δύο αντιδράσεις εναντιώνονται η μία στην άλλη ($V^9 - V^{10} \approx 0$). Είναι αυτές οι αντιδράσεις που κυριαρχούν στην δημιουργία της ΑΑΠ για $M=1$. Τέλος οι τιμές του EPI (Εξ. (2.76)), (Πίνακας 4.6 (στήλη 5)), υποδεικνύουν ότι στην δημιουργία της τ_1 κυριαρχούν οι αντιδράσεις 10 (κατά 81%) και 9 (κατά 18%).

Η μεγάλη τιμή του ΡΟ για την X_9 , η ισορροπία $V^9 - V^{10} \approx 0$ και το γεγονός ότι $dX_9/dt = V^9 - V^{10}$ υποδεικνύουν ότι η πρώτη εξαντλημένη συνιστώσα είναι ισοδύναμη με την προσέγγιση της Οικονομικής μόνιμης κατάστασης (QSSA) για την X_9 [35]. Το αποτέλεσμα αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω και από το γεγονός ότι η αντίδραση 10 που καταναλώνει την X_9 συνεισφέρει περισσότερο από όλες τις αντιδράσεις στην δημιουργία της τ_1 . Το εύρημα για την δημιουργία της τ_1 υποδεικνύει ότι η ταχύτητα με την οποία η γρηγορότερη συνιστώσα εξαντλείται, ($f^1 \approx 0$), σχετίζεται περισσότερο με την ταχύτητα όπου η ($\beta\text{-catenin}^*/\text{APC}^*/\text{Axin}^*/\text{GSK3}$) διασπάται μέσω της αντίδρασης 10.

Οι τιμές της Π (Εξ. (2.74)) που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.7, υποδεικνύουν ότι οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν περισσότερο στην εξέλιξη της ροής πάνω στην ΑΑΠ είναι οι 4, 6f, 6b, 9, 11 και 12.

4.4.2 Δεύτερη περίοδος ($2.14 < t < 111 \text{ min}$; $M = 2$)

Στον Πίνακα 4.6 παρουσιάζονται τα CSP διαγνωστικά για $t_2 = 100 \text{ min}$, όπου $M=2$. Για τη πρώτη εξαντλημένη συνιστώσα τα διαγνωστικά υποδεικνύουν ότι η QSSA για την μεταβλητή X_9 παραμένει έγκυρη, όπως και στην πρώτη χρονική περίοδο. Για την δεύτερη συνιστώσα τα CSP διαγνωστικά δείχνουν ότι ισχύει η προσέγγιση μερικής ισορροπίας (PEA) για την αντίδραση 6 ($V^{6f} - V^{6b} \approx 0$). Η διαπίστωση βασίζεται στο ότι (i) το PO δείχνει τις X_6 και X_4 (στήλη 3), όπου και οι δύο μεταβλητές είναι αντιδρώντα των αντιδράσεων 6f και 6b, (ii) το API δείχνει τις αντιδράσεις 6f και 6b (στήλη 4), και υποδεικνύει ότι οι αντιδράσεις αυτές ισορροπούν και (iii) το EPI δείχνει ότι (στήλη 5), και οι δύο αντιδράσεις 6f και 6b συνεισφέρουν σημαντικά στην δημιουργία της τ_2 . Οι τιμές του EPI δείχνουν ότι η δεύτερη εξαντλημένη χρονοκλίμακα ρυθμίζεται από τον ρυθμό με τον οποίο η $(APC/Axin/GSK3)$ συνθέτεται από την $GSK3$ και την $(APC/Axin)$ (μέσω της 6f) και σε μικρότερο βαθμό από τον ρυθμό που η $(APC/Axin/GSK3)$ καταναλώνεται (μέσω της 6b).

Ο Πίνακας 4.7 δείχνει ότι οι αντιδράσεις 4, 5, 9, 11 και 12 οδηγούν την αργή δυναμική κατά μήκος της ΑΑΠ όταν $M = 2$. Όπως και με την περίοδο όπου $M = 1$, παρατηρούμε ότι οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν στην αργή εξέλιξη είναι οι ίδιες εκτός από την απουσία των αντιδράσεων 6f και 6b και την προσθήκη της αντίδρασης 5. Οι αντιδράσεις 6f και 6b απουσιάζουν λόγω της συμμετοχής τους στην ισορροπία που σχηματίζουν για την δεύτερη εξαντλημένη συνιστώσα. Η επιρροή των αντιδράσεων 4, 5, 9, 11 και 12 στους ρυθμούς μεταβολής επιλεγμένων μεταβλητών κατά μήκος της ΑΑΠ παρουσιάζονται στην δεύτερη στήλη του Πίνακα 4.7.

4.4.3 Τρίτη περίοδος ($111 \text{ min} < t$; $M = 4$)

Τα CSP διαγνωστικά για $t_3 = 230 \text{ min}$, όπου $M=4$, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.6. Στην περίπτωση των δύο γρηγορότερων συνιστωσών, τα CSP διαγνωστικά παρουσιάζουν τα ίδια ποιοτικά χαρακτηριστικά με αυτά των δύο προηγούμενων περιόδων. Για την πρώτη γρήγορη συνιστώσα υποδεικνύεται ξανά ότι ισχύει η QSSA για την X_9 και για την δεύτερη συνιστώσα, ότι ισχύει ξανά, η PEA για την αντίδραση 6.

Όσον αφορά, την τρίτη συνιστώσα, η τιμή του PO δίνει μονάδα για την X_{10} , η τιμή του API δίνει ισορροπία μεταξύ των ρυθμών των αντιδράσεων 10 και 11 (0.47 και -0.47, αντίστοιχα) και η τιμή του EPI δίνει μονάδα για την αντίδραση 11 η οποία καταναλώνει την X_{10} . Τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι για την τρίτη γρήγορη συνιστώσα ισχύει η QSSA για την μεταβλητή X_{10} , Πίνακας 4.4. Η τιμή του EPI για την αντίδραση 11 υποδεικνύει ότι η ταχύτητα με την οποία γίνεται η ισορροπία $f^3 \approx 0$ χαρακτηρίζεται από τον ρυθμό με τον οποίο η β -catenin* αποδομείται.

Τα διαγνωστικά για την τέταρτη συνιστώσα δεν επιτρέπουν τις προσεγγίσεις QSS και PE. Παρατηρούμε στον Πίνακα 4.6 ότι υπάρχουν τρεις μεταβλητές τις οποίες υποδεικνύει το CSP PO: X_4 , X_3 και X_6 με τιμές 0.50, 0.33 και 0.15, αντίστοιχα. Η σχέση $f^4 \approx 0$ αναπαριστά την ισορροπία των ρυθμών των εξισώσεων 4 και 6b με αυτές των εξισώσεων 5 και 6f, όπως φαίνεται και από τις τιμές του API του Πίνακα 4.6. Οι τέσσερις αντιδράσεις είναι αυτές που συνεισφέρουν περισσότερο στην χρονοκλίμακα τ_4 , όπως φαίνεται από τις τιμές του EPI. Για τον λόγο αυτό, ο ρυθμός με τον οποίο η τέταρτη συνιστώσα εξαντλείται εξαρτάται από τον ρυθμό με τον οποίο το $(APC/Axin/GSK3)$ φωσφορυλιώνεται (αντίδραση 4), το $(APC*/Axin*/GSK3)$ αποφωσφορυλιώνεται (αντίδραση 5), το $(APC/Axin/GSK3)$ συντίθεται από την $GSK3$ και το $(APC/Axin)$ (αντίδραση 6f) και το $(APC/Axin/GSK3)$ διασπάται (αντίδραση 6b).

Οι αντιδράσεις που έχουν σημαντική συνεισφορά στην αργή εξέλιξη πάνω στην ΑΑΠ όταν $M = 4$ είναι οι αντιδράσεις 9, 12, 14 και 15. Σε σύγκριση με την περίοδο όπου $M = 2$, οι αντιδράσεις 4, 5 και 11 έχουν αντικατασταθεί από τις αντιδράσεις 14 και 15. Οι αντιδράσεις 4, 5 και 11 δεν επηρεάζουν την αργή εξέλιξη στην περίοδο αυτή, δεδομένου ότι συμμετέχουν στις ισορροπίες που εισάγονται από την τρίτη και τέταρτη εξαντλημένη συνιστώσα. Η επιρροή των αντιδράσεων 9, 12, 14 και 15 στην αργή εξέλιξη σε επιλεγμένες μεταβλητές πάνω στην ΑΑΠ παρουσιάστηκε στον Πίνακα 4.7.

4.5 Σύζευξη γρήγορης δυναμικής f^2 και f^4

Η τέταρτη εξαντλημένη συνιστώσα παρουσιάζει αποτελέσματα, τα οποία οι παραδοσιακές ασυμπτωτικές μέθοδοι δεν μπορούν να διαχειριστούν εύκολα. Συγκεκριμένα, τα CSP διαγνωστικά για την συνιστώσα αυτή που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.6, υποδεικνύουν ότι οι μεγαλύτερες συνεισφορές στην εξελισσόμενη ισορροπία, $f^4 \approx 0$, προκύπτουν από τις αντιδράσεις 6f και 6b. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν οι μοναδικές που συμμετείχαν στην ισορροπία $f^2 \approx 0$, για την δεύτερη συνιστώσα. Αν και οι τιμές του API στον Πίνακα 4.6 δείχνουν ότι οι αντιδράσεις 6f

και δb συμμετέχουν πιο ενεργά και στην δεύτερη αλλά και στην τέταρτη συνιστώσα, τα διαγνωστικά CSP, PO και EPI για τις δύο αυτές συνιστώσες δεν συμφωνούν (οι γρήγορες μεταβλητές είναι διαφορετικές και οι αντιδράσεις που συμμετέχουν στην δημιουργία των τ_2 και τ_4 είναι και αυτές διαφορετικές).

Πίνακας 4.8: Δεδομένα που συνοψίζουν τις συνεισφορές των αντιδράσεων 4, 5, 6f, 6b, 14 και 15 στα εύρη της δεύτερης και τέταρτης συνιστώσας, f^2 και f^4 , στον χρόνο $t = 230$ min (όταν $M=4$ και $W=0$). Όπου $f^i = (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_1)V^1 + \dots + (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_{2K})V^{2K}$. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις δηλώνουν δυνάμεις του δέκα.

Reactions	4	5	6f	6b	14	15
$\mathbf{b}^2 \cdot \mathbf{S}_i$	3.42(-8)	-3.42(-8)	-0.66	0.66	0.61	-0.61
$\mathbf{b}^4 \cdot \mathbf{S}_i$	-1	1	1	-1	-0.26	0.26
V^i	2.29(-3)	2.32(-3)	7.73(-3)	7.80(-3)	8.22(-5)	1.43(-4)
$(\mathbf{b}^2 \cdot \mathbf{S}_i)V^i$	7.83(-11)	-7.93(-11)	-5.10(-3)	5.15(-3)	5.01(-5)	-8.72(-5)
$(\mathbf{b}^4 \cdot \mathbf{S}_i)V^i$	-2.29(-3)	2.32(-3)	7.73(-3)	-7.80(-3)	-2.13(-5)	3.72(-5)
API^2	0.75(-8)	-0.76(-8)	-0.49	0.49	0.48(-2)	-0.84(-2)
API^4	-0.11	0.11	0.38	-0.38	-0.10(-2)	0.18(-2)

Μία εξήγηση για τις διαφορές μεταξύ της δεύτερης και της τέταρτης συνιστώσας μπορεί δοθεί μέσω του Πίνακα 4.8, ο οποίος παρουσιάζει τους μεγαλύτερους αθροιστικούς όρους στις εκφράσεις των f^2 και f^4 και των αντίστοιχων API τους. Όπου $f^i = (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_1)V^1 + \dots + (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_{2K})V^{2K}$, $i=2$ και 4 . Όπως και στον Πίνακα 4.6, τα δεδομένα αυτά υπολογίστηκαν για $t = 230$ όπου $f^2 = O(10^{-15})$ και $f^4 = O(10^{-14})$, δηλαδή, υπάρχουν σημαντικές αλληλοαναιρέσεις μεταξύ των όρων που συμμετέχουν στα εύρη f^2 και f^4 . Ο Πίνακας 4.8 δείχνει ότι οι αλληλοαναιρέσεις δεν περιλαμβάνουν μόνο την συμμετοχή των αντιδράσεων 6f και 6b αλλά και των 4, 5, 14 και 15. Για να εξηγηθεί η συμπεριφορά των διαγνωστικών στους Πίνακες 4.6 και 4.8, πρέπει να παρατηρήσουμε ότι η δεύτερη συνιστώσα είναι ήδη εξαντλημένη όταν η τέταρτη συνιστώσα οδηγείται προς την εξάντληση, εφόσον $\tau_2 \ll \tau_4$. Σύμφωνα με τον Πίνακα 4.8, η έκφραση που περιγράφει την ισορροπία $f^2 \approx 0$:

$$f^2 = - (V^{6f} - V^{6b}) + \frac{0.61}{0.66} (V^{14} - V^{15}) \approx 0 \quad (4.1)$$

Όταν η έκφραση που περιγράφει την ισορροπία της τέταρτης συνιστώσας $f^4 \approx 0$ εδραιωθεί, δημιουργείται η επόμενη σχέση:

$$f^4 = - (V^4 - V^5) + (V^{6f} - V^{6b}) - 0.26 (V^{14} - V^{15}) \approx 0 \quad (4.2)$$

Η Εξ. (4.1) εκφράζει την ισορροπία της αντίδρασης 6 και δηλώνει ότι η ασυμπτωτική τιμή του ρυθμού $V^6 (V^{6f} - V^{6b})$ είναι ανάλογη με την διαφορά $V^{14} - V^{15}$. Ομοίως, η Εξ. (4.2) περιγράφει την ισορροπία μεταξύ των ρυθμών των αντιδράσεων 4 και 5, που έχουν το ίδιο στοιχειομετρικό διάλυμα (δρουν στην ίδια διεύθυνση στον χώρο φάσεων) και δηλώνει ότι η ασυμπτωτική τιμή της διαφοράς $V^4 - V^5$ είναι ανάλογη με τις διαφορές $V^{6f} - V^{6b}$ και $V^{14} - V^{15}$. Τα συμπεράσματα αυτά παρέχουν μία εξήγηση για τα CSP διαγνωστικά που παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 4.6, δεδομένου ότι (i) οι τέσσερις αντιδράσεις 6f, 6b, 4 και 5 έδωσαν μεγάλες τιμές EPI για την τέταρτη συνιστώσα (δηλαδή, συμμετέχουν στην δυναμική της συνιστώσας) και (ii) οι μεταβλητές που έδειξαν μεγάλα PO είναι αντιδρώντα στις τέσσερις αντιδράσεις (δηλαδή, X_4 αντιδρώντων των αντιδράσεων 4 και 6b, X_3 αντιδρώντων της αντίδρασης 5 και X_6 αντιδρώντων της αντίδρασης 6f).

Δεδομένου του ότι: (i) η Εξ. (4.2) εκφράζει την ισορροπία των αντιδράσεων 4 και 5 και η διαφορά $V^4 - V^5$ είναι ανάλογη στην διαφορά $V^{6f} - V^{6b}$ και (ii) οι τιμές των ρυθμών V^{14} και V^{15} είναι οι μικρότερες από αυτούς που περιλαμβάνονται στις Εξ. (4.1) και (4.2), συνεπάγεται ότι η διαφορά $V^{6f} - V^{6b}$ γίνεται πολύ μικρή όταν η πέμπτη συνιστώσα εξαντλείται. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνεται από τον Πίνακα 4.8 όπου φαίνεται ότι $V^4 \approx V^5$.

Στο Κεφάλαιο 6, θα δειχθεί με αναλυτικό τρόπο ότι η ενδιαφέρουσα αυτή δυναμική συμπεριφορά που εμφανίζει το PI, εμφανίζεται κυρίως λόγω της επιλογής των CSP διανυσμάτων στο διαγνωστικό εργαλείο του PI.

4.6 Η διεγερμένη κατάσταση ($W = 1$)

Στην συνέχεια θα εξεταστεί η περίπτωση της διεγερμένης κατάστασης ($W = 1$). Σε αντίθεση με την κατάσταση αναφοράς, οι ρυθμοί V^1 , V^2 και V^3 είναι τώρα ενεργοί και οι μεταβλητές X_1 και X_2 συμμετέχουν στο μοντέλο του *Wnt/β-catenin*. Στο Σχήμα 4.5 δείξαμε ότι το υπολογιστικό πεδίο μπορεί να αναλυθεί σε τρία μέρη, ανάλογα με την τιμή των εξαντλημένων συνιστωσών, δηλαδή, $M = 1$ όταν $0 < t < 2.37 \text{ min}$, $M = 2$ όταν $2.37 < t < 701 \text{ min}$ και $M = 5$ όταν $701 < t \text{ min}$. Τα διαγνωστικά της CSP κατά την διάρκεια των τριών περιόδων για τις οποίες $M > 0$ παρουσιάζονται στους Πίνακες 4.9 και 4.10 και θα σχολιαστούν στην συνέχεια.

Πίνακας 4.9: Οι πρωτεΐνες και τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα που αναγνωρίστηκαν από το PO και οι αντιδράσεις που παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα API και EPI σε τρία επιλεγμένα χρονικά σημεία όπου $M = 1, 2$ και 5 για την διεγερμένη κατάσταση ($W = 1$). Στις στήλες των PO, API και EPI οι αριθμοί δηλώνουν την τιμή των αντίστοιχων δεικτών (Ενότητα 2.4).

Χρόνος (min)	M	Μεταβλητές με τα μεγαλύτερα PO	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα API	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI
$t = 1.80$	1	PO(X_9)=0.85 PO(X_8)=0.15	API(V^9)=0.50 API(V^{10})=-0.50	EPI(V^{10})=-0.85 EPI(V^9)=-0.15
$t = 550$	2	PO(X_9)=0.67 PO(X_8)=0.33	API(V^9)=0.50 API(V^{10})=-0.50	EPI(V^{10})=-0.68 EPI(V^9)=-0.32
		PO(X_4)=0.66 PO(X_6)=0.34	API(V^3)=-0.40 API(V^{6f})=0.48 API(V^{6b})=-0.08	EPI(V^3)=-0.53 EPI(V^{6f})=-0.34 EPI(V^{6b})=0.11
$t = 808$	5	PO(X_9)=0.66 PO(X_8)=0.34	API(V^9)=0.50 API(V^{10})=-0.50	EPI(V^{10})=-0.66 EPI(V^9)=-0.34
		PO(X_4)=0.66 PO(X_6)=0.33	API(V^3)=-0.40 API(V^{6f})=0.47 API(V^{6b})=-0.08	EPI(V^3)=-0.53 EPI(V^{6f})=-0.33 EPI(V^{6b})=0.11
		PO(X_{10})=1.00	API(V^{10})=0.48 API(V^{11})=-0.48	EPI(V^{11})=-1.00
		PO(X_1)=0.91 PO(X_2)=0.09	API(V^1)=-0.50 API(V^2)=0.50	EPI(V^1)=-0.91 EPI(V^2)=-0.09
		PO(X_6)=0.34 PO(X_4)=0.26 PO(X_{12})=0.19 PO(X_3)=0.20	API(V^3)=0.40 API(V^{6f})=-0.49 API(V^{6b})=0.08	EPI(V^3)=0.15 EPI(V^4)=-0.33 EPI(V^5)=-0.11 EPI(V^{6f})=-0.19 EPI(V^{6b})=-0.03 EPI(V^{15})=-0.11

Πίνακας 4.10: Οι αντιδράσεις με τις μεγαλύτερες συνεισφορές ($|| > 0.1$, Εξ.(2.74)) στο \mathbf{g}_{slow} στα χρονικά σημεία $t = 1.80 \text{ min}$, $t = 550 \text{ min}$ και $t = 808 \text{ min}$ για την διεγερμένη κατάσταση ($W = 1$). Οι αντιδράσεις, για τις οποίες ισχύει ότι $|| > 0.15$, συμβολίζονται με bold. Τα πρόσημα +/- συμβολίζουν αν η συγκέντρωση της πρωτεΐνης που υποδεικνύεται τείνει να αυξηθεί (+) είτε να μειωθεί (-). Οι αντιδράσεις που δεν εμφανίζονται στον Πίνακα 4.7 είναι με πλαίσιο.

$(t = 1.80 \text{ min}, M = 1)$	$(t = 550 \text{ min}, M = 2)$	$(t = 808 \text{ min}, M = 5)$
$\frac{d[X_3]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^4, -\mathbf{V}^5)$	$\frac{d[X_3]}{dt} \approx f(\boxed{-\mathbf{V}^3}, +\mathbf{V}^4, -\mathbf{V}^5, \boxed{+\mathbf{V}^6f})$	$\frac{d[X_3]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
$\frac{d[X_4]}{dt} \approx f(\boxed{-\mathbf{V}^3}, +\mathbf{V}^{6f}, -V^{6b})$	$\frac{d[X_4]}{dt} \approx f(\boxed{+\mathbf{V}^3}, -\mathbf{V}^4, +\mathbf{V}^5, \boxed{-\mathbf{V}^6f})$	$\frac{d[X_4]}{dt} \approx f(+V^9, -V^{12}, +\mathbf{V}^{14} - \mathbf{V}^{15})$
$\frac{d[X_5]}{dt} \approx f(\boxed{+\mathbf{V}^3}, -\mathbf{V}^{6f}, +V^{6b})$	$\frac{d[X_5]}{dt} \approx f(\boxed{+\mathbf{V}^3}, -\mathbf{V}^4, +\mathbf{V}^5, \boxed{-\mathbf{V}^6f, -V^{14}, +V^{15}})$	$\frac{d[X_5]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$
$\frac{d[X_6]}{dt} \approx f(\boxed{+\mathbf{V}^3}, -\mathbf{V}^{6f}, +V^{6b})$	$\frac{d[X_6]}{dt} \approx f(\boxed{+\mathbf{V}^3}, -\mathbf{V}^4, +\mathbf{V}^5, \boxed{-\mathbf{V}^6f})$	$\frac{d[X_6]}{dt} \approx f(+V^9, -V^{12}, +\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
$\frac{d[X_7]}{dt} \approx f(\boxed{+\mathbf{V}^3}, -\mathbf{V}^{6f}, +\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{12})$	$\frac{d[X_7]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{12})$	$\frac{d[X_7]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{12})$
$\frac{d[X_8]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^4, -\mathbf{V}^5)$	$\frac{d[X_8]}{dt} \approx f(\boxed{-\mathbf{V}^3}, +\mathbf{V}^4, -\mathbf{V}^5, \boxed{+\mathbf{V}^6f})$	$\frac{d[X_8]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
$\frac{d[X_{10}]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{11})$	$\frac{d[X_{10}]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{11})$	$\frac{d[X_{10}]}{dt} \approx f(+\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
$\frac{d[X_{11}]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^9, +\mathbf{V}^{12})$	$\frac{d[X_{11}]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^9, +\mathbf{V}^{12})$	$\frac{d[X_{11}]}{dt} \approx f(-\mathbf{V}^9, +\mathbf{V}^{12})$

4.6.1 Πρώτη περίοδος ($0 < t < 2.37 \text{ min}$; $M = 1$)

Στην ενότητα αυτή, θα παρουσιαστούν αριθμητικά αποτελέσματα, τα οποία υπολογίστηκαν, για χρόνο $t = 1.80 \text{ min}$ και είναι αντιπροσωπευτικά για την περίοδο όπου $M = 1$. Μία σύγκριση των Πινάκων 4.6 και 4.9 αποκαλύπτει ότι τα αποτελέσματα για $M = 1$ στην διεγερμένη κατάσταση είναι ίδια με τη κατάσταση αναφοράς. Δηλαδή, η πρώτη εξαντλημένη συνιστώσα αντιστοιχεί στην QSSA για την X_9 και η τ_1 δημιουργείται από την αντίδραση 10 (κατά 85%) και από την αντίδραση 9 (κατά 15%).

Όσον αφορά τις αντιδράσεις που οδηγούν το σύστημα κατά μήκος της ΑΑΠ, μία σύγκριση των Πινάκων 4.7 και 4.10 αποκαλύπτει ότι πέρα από τις αντιδράσεις που αναγνωρίστηκαν στην κατάσταση αναφοράς, τώρα οι αντιδράσεις 3 και 5 είναι επίσης σημαντικές. Στην κατάσταση αναφοράς, η αντίδραση 3 ήταν ανενεργή εξαιτίας της απουσίας του Wnt σήματος ($W = 0$), ενώ η αντίδραση 5 είχε μόνο μία μικρή συνεισφορά.

4.6.2 Δεύτερη περίοδος ($2.37 < t < 701 \text{ min}$; $M = 2$)

Τα CSP διαγνωστικά, για $t = 550 \text{ min}$, που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.9 υποδεικνύουν ότι για την πρώτη εξαντλημένη συνιστώσα έχουμε QSSA για την μεταβλητή X_9 , όπως και στην κατάσταση αναφοράς, $M = 1$, Ενότητα 4.6.1. Τα αποτελέσματα του API υποδεικνύουν ότι για την δεύτερη εξαντλημένη συνιστώσα δημιουργείται μία ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 6f, 6b και 3, $V^{6f} \approx V^3 + V^{6b}$. Τα αποτελέσματα του PO για την δεύτερη συνιστώσα δείχνουν ότι οι γρήγορες μεταβλητές είναι οι συγκεντρώσεις των $(APC/Axin/GSK3)$ και $(APC/Axin)$ (X_4 και X_6). Τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα $(APC/Axin/GSK3)$ και $(APC/Axin)$ είναι αντιδρώντα των αντιδράσεων 3, 6b και 6f. Η συνιστώσα αυτή στην κατάσταση αναφοράς περιλαμβάνει μία αντίδραση λιγότερη, δεδομένου ότι εκεί η αντίδραση 3 είναι ανενεργή. Ο Πίνακας 4.9 δείχνει ότι οι αντιδράσεις που συμμετέχουν περισσότερο στην δημιουργία της δεύτερης γρηγορότερης χρονοκλίμακας τ_2 , είναι οι αντιδράσεις 3 (κατά 53%), 6f (κατά 34%) και 6b (κατά 11%). Για την δεύτερη συνιστώσα βάση των διαγνωστικών δεν μπορούμε να υποθέσουμε QSSA για κάποια μεταβλητή ούτε PEA για κάποια αντίδραση.

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.10, οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν στην αργή εξέλιξη πάνω στην ΑΑΠ είναι οι αντιδράσεις 3, 4, 5, 6f, 9, 11 και 12, όπως υπέδειξε το II. Οι αντιδράσεις που ορίζουν την εξέλιξη πάνω στην ΑΑΠ, στην περίοδο αυτή, διαφέρουν από αυτές που έδειξε το II στην κατάσταση αναφοράς στην περίοδο που $M = 2$. Πιο συγκεκριμένα (i) η αντίδραση 3 συμμετέχει, (ii) η αντίδραση 6f συμμετέχει αλλά η 6b δεν συμμετέχει, και (iii) η συνεισφορά της αντίδρασης 5 εξαλείφεται.

4.6.3 Τρίτη περίοδος ($701 < t \text{ min}$; $M = 5$)

Για τις δύο πιο γρήγορες εξαντλημένες συνιστώσες, για $t = 808 \text{ min}$, τα διαγνωστικά του Πίνακα 4.9, έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της Ενότητας 4.6.2. Η τρίτη γρηγορότερη εξαντλημένη συνιστώσα δίνει παρόμοια αποτελέσματα με την τρίτη συνιστώσα της κατάστασης αναφοράς (Ενότητα 4.4.3), QSSA για την X_{10} ($\beta\text{-catenin}^*$). Η τέταρτη εξαντλημένη συνιστώσα στην διεγερμένη κατάσταση είναι διαφορετική από την κατάσταση αναφοράς. Τα διαγνωστικά υπέδειξαν ότι σχετίζεται με την QSSA για την X_1 (Dsh_i), δεδομένου ότι η μεταβλητή που δείχνει το PO είναι η X_1 . Η ισορροπία περιλαμβάνει την αντίδραση 1 που καταναλώνει την Dsh_i και την αντίδραση 2 που παράγει την Dsh_a . Η τ_4 παράγεται κυρίως από την αντίδραση 1 που καταναλώνει την Dsh_i . Τέλος ο ρυθμός με τον οποίο η τέταρτη συνιστώσα εξαντλείται ($f^4 \approx 0$)

καθορίζεται από τον ρυθμό με τον οποίο η Wnt ενεργοποιεί την *Dsh* μέσω της αντίδρασης 1.

Η πέμπτη συνιστώσα στην διεγερμένη κατάσταση παρουσιάζει παρόμοια αποτελέσματα με την τέταρτη εξαντλημένη συνιστώσα στην κατάσταση αναφοράς. Τα CSP διαγνωστικά που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.9, υποδεικνύουν ότι η ισορροπία που αναπτύσσεται, $f^5 \approx 0$, καθορίζεται από τις αντιδράσεις 3, 6*f* και 6*b*, όπως και στην ισορροπία που αναπτύσσεται στην δεύτερη εξαντλημένη συνιστώσα $f^2 \approx 0$. Επιπλέον ο Πίνακας 4.9 δείχνει ότι οι τρεις αντιδράσεις συμμετέχουν στις δύο ισορροπίες με παρόμοιο τρόπο, αν και τα διαγνωστικά για τις μεταβλητές που δείχνει το PO και οι αντιδράσεις που δείχνει το EPI ότι συνεισφέρουν στις γρήγορες χρονοκλίμακες είναι διαφορετικές.

Οι αντιδράσεις που έχουν σημαντική συνεισφορά στην αργή εξέλιξη της ΑΑΠ, στην περίοδο που $M = 5$, είναι οι αντιδράσεις 9, 12, 14 και 15. Ο ακριβής τρόπος με τον οποίο αυτές οι αντιδράσεις επηρεάζουν τον ρυθμό αλλαγής των συγκεντρώσεων των πρωτεϊνών και των πρωτεϊνικών συμπλόκων κατά μήκος της ΑΑΠ υποδεικνύεται στον Πίνακα 4.10. Οι αντιδράσεις που καθορίζουν την αργή εξέλιξη πάνω στην ΑΑΠ στην κατάσταση αναφοράς και στην διεγερμένη κατάσταση είναι οι ίδιες. Μία διαφορά είναι ότι οι αντιδράσεις 9 και 12 έχουν μεγαλύτερη δράση στην κατάσταση αναφοράς, ενώ στην διεγερμένη κατάσταση οι αντιδράσεις 14 και 15 έχουν τον σημαντικότερο ρόλο.

4.7 Σύζευξη γρήγορης δυναμικής f^2 και f^5

Η πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα, στην διεγερμένη κατάσταση, παρουσιάζει αποτελέσματα τα οποία δεν μπορούν να ερμηνευτούν από τα διαγνωστικά του Πίνακα 4.9. Ο τρόπος για να εξηγηθούν τα διαγνωστικά αυτά είναι όμοιος με αυτόν που μεταχειριστήκαμε την δεύτερη και τέταρτη εξαντλημένη συνιστώσα στην κατάσταση αναφοράς, Ενότητα 4.5.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.11 καταδεικνύουν τις διαφορές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης συνιστώσας. Ο Πίνακας 4.11 υποδεικνύει ποιες συγκεκριμένες αντιδράσεις συνεισφέρουν περισσότερο στις εκφράσεις για τα f^2 και f^5 με $f^i = (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_1)V^1 + \dots + (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_{2K})V^{2K}$ για $i=2$ και 5. Τα δεδομένα του Πίνακα υπολογίστηκαν στο ίδιο χρονικό σημείο όπως και στον Πίνακα 4.9, όπου $f^2(t = 808 \text{ min}) = O(10^{-15})$ και $f^5(t = 808 \text{ min}) = O(10^{-12})$. Η τάξη των δύο αυτών ευρών υποδεικνύει ότι γίνονται πολύ σημαντικές αλληλοαναιρέσεις στους όρους που συμμετέχουν στα f^2 και f^5 . Ο Πίνακας 4.11, παρουσιάζει ότι οι αλληλοαναιρέσεις που γίνονται στην ισορροπία, $f^2 \approx 0$, δεν προέρχονται μόνο από τις αντιδράσεις 3, 6*f* και 6*b*,

αλλά και από τις αντιδράσεις 4 και 5. Ομοίως οι μεγάλες αλληλοαναιρέσεις που γίνονται στην ισορροπία $f^5 \approx 0$ προκύπτουν από τις σχετικά μικρές συνεισφορές των αντιδράσεων 14 και 15, μαζί με τις μεγάλες συνεισφορές από τις αντιδράσεις 3, 6f και 6b.

Πίνακας 4.11: Σύνοψη των συνεισφορών των αντιδράσεων 3, 4, 5, 6f, 6b, 14 και 15 στο εύρος της δεύτερης και πέμπτης συνιστώσας, f^2 και f^5 για $t = 808$ min (όταν $M=5$ και $W=1$). Με $f^i = (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_1)V^1 + \dots + (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_{2K})V^{2K}$. Τα νούμερα στις παρενθέσεις δηλώνουν δυνάμεις του δέκα.

Reactions	3	4	5	6f	6b	14	15
$\mathbf{b}^2 \cdot \mathbf{S}_i$	-1	-1	1	1	-1	-8.77(-2)	8.77(-2)
$\mathbf{b}^5 \cdot \mathbf{S}_i$	0.64	1.13(-7)	-1.13(-7)	-0.64	0.64	0.54	-0.54
V^i	3.29(-3)	1.93(-4)	1.92(-4)	3.95(-3)	0.66(-3)	8.22(-5)	8.05(-5)
$(\mathbf{b}^2 \cdot \mathbf{S}_i)V^i$	-3.29(-3)	-1.93(-4)	1.92(-4)	3.95(-3)	-0.66(-3)	7.21(-6)	7.06(-6)
$(\mathbf{b}^5 \cdot \mathbf{S}_i)V^i$	2.10(-3)	2.18(-11)	-2.18(-11)	-2.53(-3)	0.42(-3)	4.43(-5)	-4.35(-5)
API^2	-0.40	-0.02	0.02	0.47	-0.08	-0.88(-3)	0.86(-3)
API^5	0.41	0.42(-8)	-0.42(-8)	-0.49	0.08	0.85(-2)	-0.83(-2)

Στην προσπάθεια να ερμηνευτούν τα διαγνωστικά για την πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα, το σημαντικό στοιχείο είναι να γίνει αντιληπτό ότι η δεύτερη συνιστώσα είναι ήδη εξαντλημένη, δεδομένου ότι $\tau_2 \ll \tau_5$. Σύμφωνα με τον Πίνακα 4.11, η έκφραση που περιγράφει την ισορροπία $f^2 \approx 0$ της δεύτερης εξαντλημένης συνιστώσας παίρνει την μορφή:

$$f^2 = - (V^4 - V^5) + (-V^3 + V^{6f} - V^{6b}) - 0.0877 (V^{14} - V^{15}) \approx 0 \quad (4.3)$$

όπου μόνο οι όροι που συμμετέχουν περισσότερο στις αλληλοαναιρέσεις διατηρούνται. Η ισορροπία ($f^5 \approx 0$) της πέμπτης εξαντλημένης συνιστώσας εδραιώνεται όταν η παρακάτω σχέση δημιουργείται:

$$f^5 = - (-V^3 + V^{6f} - V^{6b}) + \frac{0.54}{0.64} (V^{14} - V^{15}) \approx 0 \quad (4.4)$$

όπου όπως και πριν μόνο οι όροι με την μεγαλύτερη συνεισφορά διατηρούνται.

Το γεγονός του ότι (i) οι μεγαλύτερες API και EPI τιμές για την δεύτερη εξαντλημένη συνιστώσα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.9 αναγνωρίζουν τις αντιδράσεις 3, 6f και 6b και (ii) οι τιμές του PO αναγνωρίζουν τις συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε αυτές τις

αντιδράσεις, υποδεικνύει ότι η σχέση $f^2 \approx 0$, στην μορφή της Εξ. (4.3), εκφράζει την ισορροπία της αντίδρασης 3 με την αντίδραση 6 και δηλώνει ότι η ασυμπτωτική τιμή της διαφοράς $(-V^3 + V^{6f} - V^{6b})$ εξαρτάται μοναδικά από τις διαφορές $(V^4 - V^5)$ και $(V^{14} - V^{15})$.

Όσον αφορά την πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα, η Εξ. (4.4) δείχνει ότι η ασυμπτωτική τιμή της διαφοράς $(V^{14} - V^{15})$ είναι ανάλογη της διαφοράς $(-V^3 + V^{6f} - V^{6b})$ η οποία αποδείχτηκε να είναι ανάλογη των διαφορών $(V^4 - V^5)$ και $(V^{14} - V^{15})$ από την δεύτερη εξαντλημένη συνιστώσα, Εξ. (4.3). Τα διαγνωστικά του EPI για την πέμπτη συνιστώσα δείχνουν ότι όλες αυτές οι αντιδράσεις συνεισφέρουν στην δυναμική της συνιστώσας αυτής, εκτός από την αντίδραση 14 η οποία έχει σταθερό ρυθμό. Οι τιμές του PO δείχνουν τις μεταβλητές που είναι αντιδρώντα στις παραπάνω αντιδράσεις (X_3 είναι το αντιδρών της αντίδρασης 5, X_4 είναι αντιδρών των αντιδράσεων 3, 4 και 6b, X_6 είναι αντιδρών της αντίδρασης 6f και X_{12} είναι το αντιδρών της αντίδρασης 15). Οι τιμές του EPI υποδεικνύουν ότι η ταχύτητα με την οποία η πέμπτη συνιστώσα εξαντλείται εξαρτάται από την ταχύτητα με την οποία (i) το σύμπλοκο $(APC/Axin/GSK3)$ φωσφορυλιώνεται σε $(APC^*/Axin^*/GSK3)$ (αντίδραση 4), (ii) τα $(APC/Axin)$ και $GSK3$ συνθέτουν το $(APC/Axin/GSK3)$ (αντίδραση 6f), (iii) η $Axin$ αποδομείται (αντίδραση 15), (iv) το $(APC^*/Axin^*/GSK3)$ αποφωσφορυλιώνεται (αντίδραση 5) και (v) το $(APC/Axin/GSK3)$ διασπάται σε $GSK3$ και $(APC/Axin)$ μέσω της Dsh (αντίδραση 3). Όπως και με την δεύτερη συνιστώσα, έτσι και για την πέμπτη συνιστώσα δεν μπορεί να θεωρηθεί QSSA για κάποια μεταβλητή ή PEA για κάποια αντίδραση.

Η ισορροπία του V^4 και του V^5 , που παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.11, μπορεί να εξηγηθεί δεδομένου ότι: (i) η Εξ. (4.4) εκφράζει την ισορροπία των αντιδράσεων 14 και 15 και ότι η διαφορά $(V^{14} - V^{15})$ είναι ανάλογη της διαφοράς $(V^{6f} - V^{6b})$ και (ii) οι τιμές των ρυθμών V^{14} και V^{15} είναι οι μικρότερες από αυτές που περιέχονται στις Εξ. (4.3) και (4.4). Από τα παραπάνω συνεπάγεται ότι η διαφορά $(V^4 - V^5)$ στην Εξ. (4.3) γίνεται πολύ μικρή όταν η πέμπτη συνιστώσα εξαντλείται.

Στο Κεφάλαιο 6, θα δειχθεί με αναλυτικό τρόπο ότι οι διαφορές στα διαγνωστικά EPI και PI, για την πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα, εμφανίζονται λόγω της επιλογής των CSP διανυσμάτων στο διαγνωστικό εργαλείο του PI.

4.8 Η επίδραση του Wnt σήματος

Η λεπτομερής ανάλυση των δυναμικών που αναπτύσσονται στις καταστάσεις αναφοράς και διέγερσης, που έγινε στις Ενότητες 4.4 και 4.6 αποκάλυψε τους συγκεκριμένους μηχανισμούς με τους οποίους το Wnt σήμα αυξάνει τα επίπεδα της β -catenin.

Συνοψίζοντας, η ισορροπία που αναπτύσσεται πρώτα και στις δύο καταστάσεις είναι η $V^9 \approx V^{10}$. Ωστόσο, υπάρχει μία βασική διαφορά στην ισορροπία που αναπτύσσεται στην συνέχεια. Σύμφωνα με την Εξ. (4.1), στην κατάσταση αναφοράς η δεύτερη ισορροπία περιλαμβάνει κυρίως τους ρυθμούς V^{6f} και V^{6b} και σε μικρότερο βαθμό τους ρυθμούς V^{14} και V^{15} . Στην διεγερμένη κατάσταση η Εξ. (4.3) υποδεικνύει ότι η ισορροπία αυτή τροποποιείται με την συμμετοχή των ρυθμών V^4 και V^5 . Η επίπτωση είναι ότι, για $M = 2$, το μονοπάτι από την *Axin* στην β -catenin, μέσω των αντιδράσεων 7, 6, 4, 5 και 8, αποτελείται από αντιδράσεις που συμμετέχουν στην ισορροπία, ενώ στην κατάσταση αναφοράς αυτό συμβαίνει για $M = 4$ (για μεγαλύτερους χρόνους). Η ισορροπία των εμπρόσθιων και οπίσθιων κατευθύνσεων των ρυθμών των αντιδράσεων 7 και 8 είναι σε ισχύ από την αρχή των υπολογισμών.

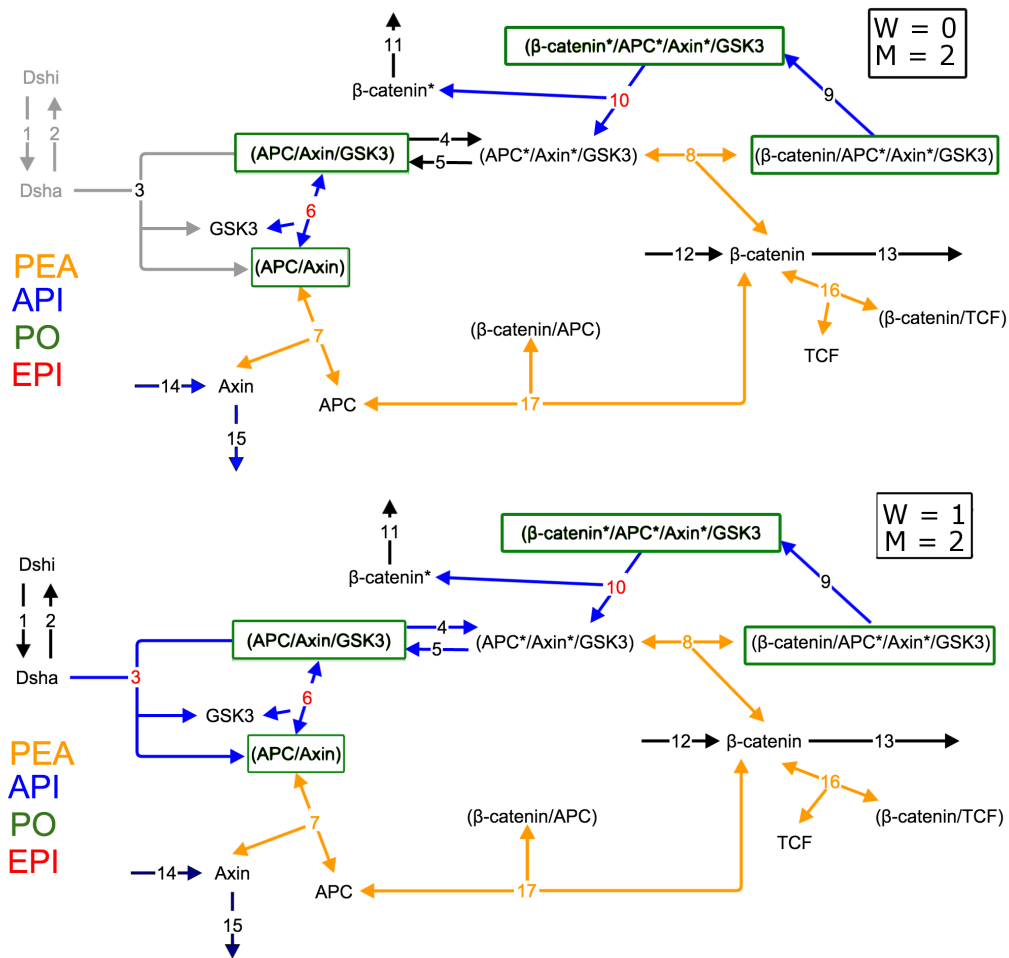
Τα ευρήματα των CSP διαγνωστικών, απεικονίζονται με συμβολικό τρόπο στα Σχήματα 4.6 και 4.7, στο *Wnt* μονοπάτι κατά την πάροδο του χρόνου, για τις δύο καταστάσεις $W = 0$ και $W = 1$. Τα σχήματα παρουσιάζουν (i) τις τέσσερις εξισώσεις μερικής ισορροπίας (PEA) για τις αντιδράσεις 7, 8, 16 και 17, οι οποίες ισχύουν από την αρχή των υπολογισμών (πορτοκαλί), (ii) τις εξελισσόμενες ισορροπίες (API) που εδραιώνονται μετά από την εξάντληση κάθε γρήγορης συνιστώσας (μπλε), (iii) τις γρήγορες μεταβλητές (PO) που σχετίζονται με τις M ισορροπίες (πράσινο) και (iv) τις αντιδράσεις που συνεισφέρουν περισσότερο στις χρονοκλίμακες που χαρακτηρίζουν την εξέλιξη κάθε M ισορροπίας (κόκκινο).

Συγκεντρώνοντας τα αποτελέσματα, κατά την διάρκεια της πρώτης περιόδου, για $M = 1$, οι αντιδράσεις 9 και 10 βρίσκονται σε ισορροπία, και στις δύο καταστάσεις. Οι αντιδράσεις 1,2 και 3 παραμένουν ανενεργές στην κατάσταση αναφοράς, ενώ ενεργοποιούνται στην διεγερμένη κατάσταση. Στην κατάσταση αναφοράς οι αντιδράσεις που οδηγούν την λύση πάνω στην ΑΑΠ (μεγαλύτερα II) είναι οι 4, 6f, 6b, 9, 11 και 12. Αυτές οι αντιδράσεις μαζί με τις 1, 2 και 3 είναι αυτές που συνεισφέρουν περισσότερο και στην διεγερμένη κατάσταση.

Για την δεύτερη περίοδο, όπου $M = 2$, παρατηρούμε στο Σχήμα 4.6 ότι για την κατάσταση αναφοράς προστίθεται η ισορροπία των αντιδράσεων 6f, 6b, 14 και 15. Στην διεγερμένη κατάσταση η ισορροπία τροποποιείται με την προσθήκη των αντιδράσεων 3, 4 και 5.

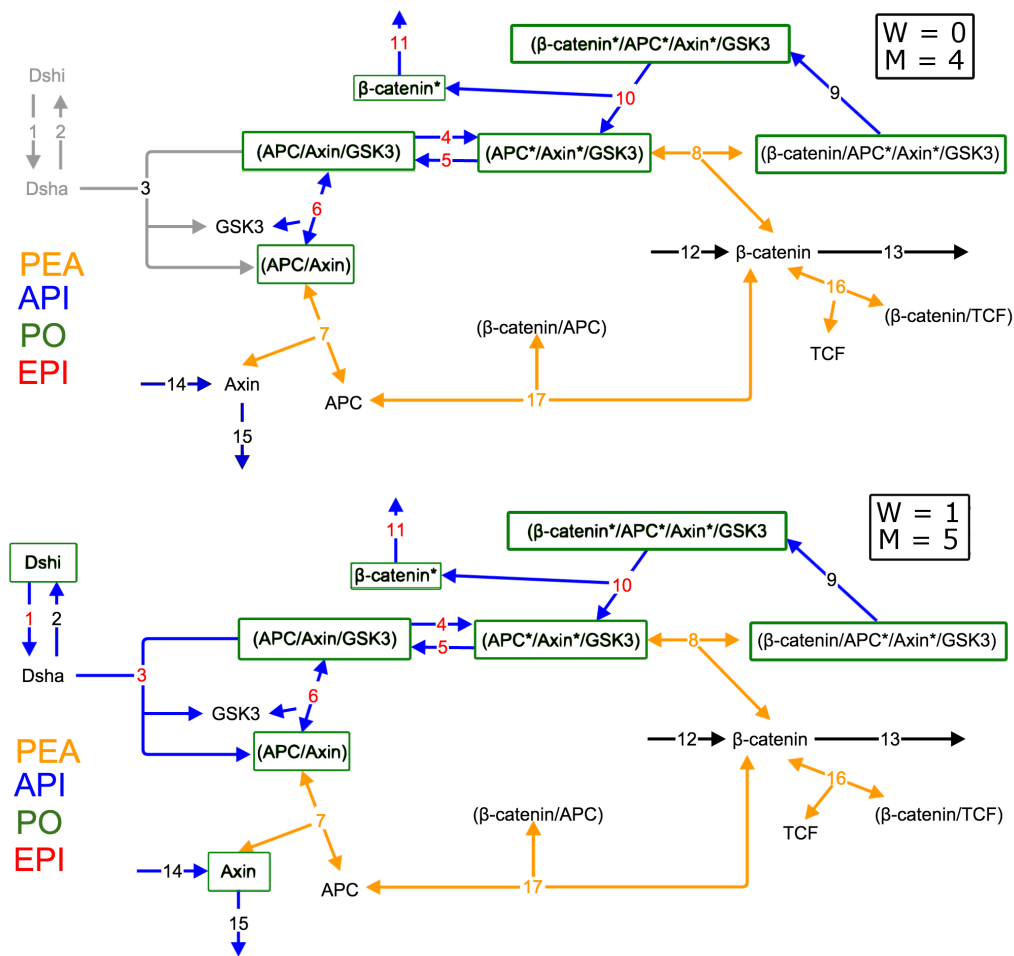
Η δυναμική του συστήματος για μεγάλους χρόνους, για $M = 4$ στην κατάσταση αναφοράς και $M = 5$ στην διεγερμένη κατάσταση, παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.7. Οι δύο νέες ισορροπίες που προστίθενται στην κατάσταση αναφοράς περιλαμβάνουν τις αντιδράσεις 10 και 11 και τις αντιδράσεις 4 και 5. Στην διεγερμένη κατάσταση προστίθενται οι αντιδράσεις 1 και 2.

Συνοψίζοντας, η ανάλυση που έγινε αποκάλυψε ότι η παρουσία του *Wnt* σήματος επιταχύνει



Σχήμα 4.6: Μια σχηματική αναπαράσταση των 17 αντιδράσεων που περιλαμβάνονται στο *Wnt/β-catenin* σηματοδοτικό μονοπάτι. Επισημαίνονται οι αντιδράσεις οι οποίες είναι κυρίαρχες στην δεύτερη εξαντλημένη χρονοκλίμακα ($M = 2$) και στις δύο καταστάσεις. Η ένδειξη PEA υποδεικνύει ότι οι αντιδράσεις 7, 8, 16 και 17 είναι σε Μερική Ισορροπία. Η ένδειξη API υποδεικνύει ποιες αντιδράσεις συμμετέχουν στην ισορροπία που εξελίσσεται για $M = 2$. Η ένδειξη PO υποδεικνύει τις πρωτεΐνες και τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα που οδηγούν την δυναμική των γρήγορων εξαντλημένων χρονοκλιμάκων και η ένδειξη EPI υποδεικνύει τις αντιδράσεις που είναι υπεύθυνες για την δημιουργία τους.

την εκδήλωση μίας ισορροπίας που περιλαμβάνει τις αντιδράσεις 6, 4 και 5. Όπως έγινε φανερό και στην Ενότητα 4.2, η πλήρης ισορροπία του μονοπατιού προκαλεί χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης στα σύμπλοκα $(APC/Axin/GSK3)$ και $(APC*/Axin*/GSK3)$ και ως αποτέλεσμα σε μεγαλύτερες τιμές συγκέντρωσης της β -catenin.



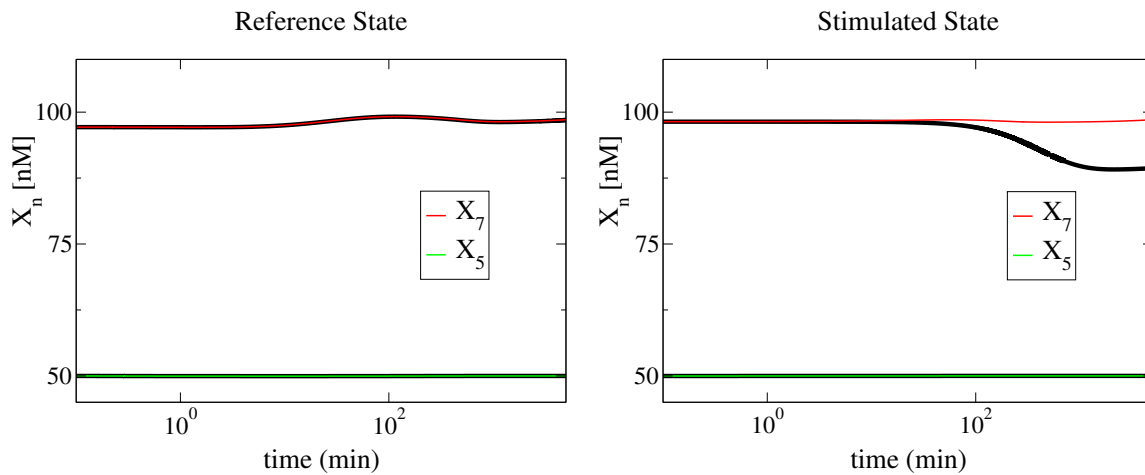
Σχήμα 4.7: Ζεύγος σχηματικών διαγραμμάτων που επισημαίνουν τις αντιδράσεις και τα αντιδρώ- ντα που οδηγούν την εξέλιξη της λύσης και την διαδικασία σηματοδότησης του Wnt μονοπατιού κατά την διάρκεια της τέταρτης εξαντλημένης χρονοκλίμακας (πάνω) όταν $W = 0$ και της πέμ- πτης εξαντλημένης χρονοκλίμακας (κάτω) όταν $W = 1$. Η χρήση των συμβόλων όπως και στο Σχήμα 4.6.

4.9 Ο ρόλος των αντιδράσεων 13 και 14

Η χρησιμότητα του *CSP Importance Index* (II) μπορεί να φανερωθεί με το να εξεταστεί ο τρό- πος που οι αντιδράσεις 13 και 14 επηρεάζουν το σύστημα. Οι αντιδράσεις αυτές περιγράφουν την αποδόμηση της β -catenin με ρυθμό $V^{13} = k_{13}X_{11}$ και την σύνθεση της *Axin* με ρυθμό $V^{14} = k_{14}$, αντίστοιχα.

Η αντίδραση 13 είχε αμελητέες τιμές για το *Participation Index* της αντίδρασης 13 (P_{13}^m , $m =$

$1, \dots, M$) και για το *Eigenvalue Participation Index* της αντίδρασης 13 (Λ_{13}^m , $m = 1, \dots, M$) και στις δύο καταστάσεις καθ' όλη την διάρκεια του φαινομένου. Επιπλέον, στην κατάσταση αναφοράς ($W = 0$), η αντίδραση 13, είχε αμελητέες τιμές και στο *Importance index*, (I_{13}^n , $n = 1, \dots, 15$). Οι τιμές στο I_{13}^n παρέμειναν αμελητέες και στην διεγερμένη κατάσταση μέχρι το τέλος της δεύτερης εξαντλημένης συνιστώσας. Για μεγαλύτερους χρόνους το I_{13}^n έδωσε μικρές αλλά όχι αμελητέες τιμές για κάποια n , με μεγαλύτερη τιμή αυτή της 0.05.



Σχήμα 4.8: Η εξέλιξη στον χρόνο των X_5 και X_7 για τις δύο καταστάσεις, με την χρήση της κανονικής τιμής για το k_{13} από τον Πίνακα 4.3 (μαύρες γραμμές) και χρησιμοποιώντας την τιμή $50k_{13}$ (γραμμές με χρώμα).

Για να επαληθευτούν τα αποτελέσματα του II για τον αντίκτυπο της αντίδρασης 13 στην εξέλιξη του συστήματος, έγινε σύγκριση των λύσεων του μοντέλου με την κανονική τιμή του ρυθμού V^{13} από τον Πίνακα 4.3 με τις λύσεις του μοντέλου όταν ο ίδιος ρυθμός γίνεται 50 φορές μεγαλύτερος, $50k_{13}$. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.8 επιβεβαιώνουν τις προβλέψεις των τιμών του I_{13}^n . Η μεγάλη αύξηση του k_{13} δεν είχε αποτέλεσμα στην κατάσταση αναφοράς και μία μικρή αλλαγή στην διεγερμένη κατάσταση και για μεγάλους χρόνους.

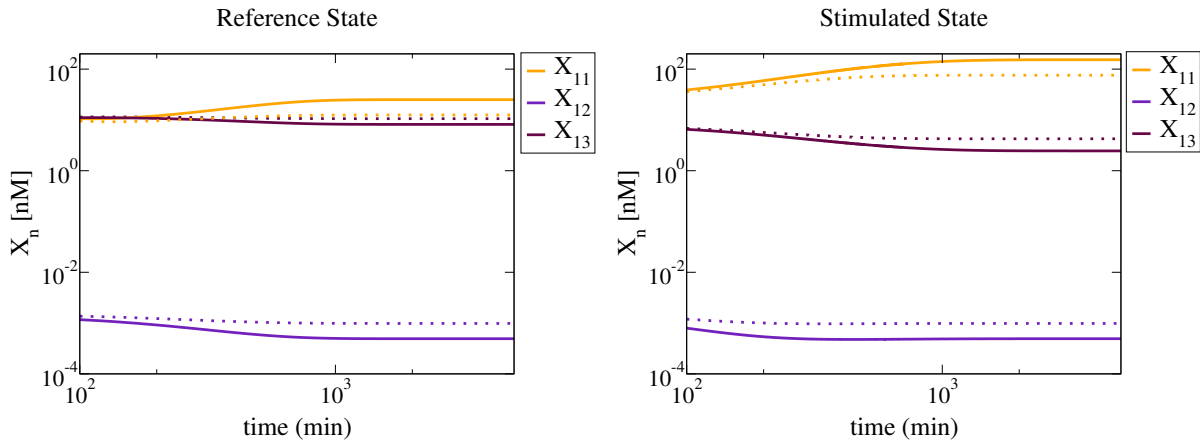
Όσον αφορά την αντίδραση 14, ο Πίνακας 4.7 για την κατάσταση αναφοράς και ο Πίνακας 4.10 για την διεγερμένη κατάσταση δείχνουν ότι η αντίδραση αυτή παρουσιάζει:

1. αμελητέα συνεισφορά στις εξαντλημένες χρονοκλίμακες τ_i ($i=1,M$) και στις δύο καταστάσεις,
2. μικρή συνεισφορά στις σχέσεις που περιγράφουν την ΑΑΠ και στις δύο καταστάσεις, αμέ-

σως μόλις το $M = 2$ εδραιωθεί.

- μη-αμελητέα συνεισφορά στο αργό σύστημα όταν $M = 4$ στην κατάσταση αναφοράς και $M = 5$ στην διεγερμένη κατάσταση.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η δράση της αντίδρασης 14 στην εξέλιξη του συστήματος, έγινε σύγκριση των λύσεων του μοντέλου χρησιμοποιώντας την κανονική τιμή της k_{14} και μιας τιμής διπλάσιας της k_{14} .



Σχήμα 4.9: Η απόκριση του συστήματος σε αλλαγές στην τιμή της σταθεράς της αντίδρασης 14, k_{14} . Οι ευθείες γραμμές δηλώνουν συγκεντρώσεις υπολογισμένες με την τιμή k_{14} , ενώ οι διακεκομμένες γραμμές δηλώνουν συγκεντρώσεις υπολογισμένες με την τιμή $2k_{14}$.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο Σχήμα 4.9 υποδεικνύουν ότι μία αλλαγή στην παράμετρο k_{14} αυξάνει την X_{12} (*Axin*) και την X_{13} (*TCF*) και μειώνει την X_{11} (*β -catenin*) και στις δύο καταστάσεις. Αυτή η συμπεριφορά μπορεί να εξηγηθεί από τα διαγνωστικά της CSP. Η αύξηση της δράσης της αντίδρασης 14 οδηγεί σε μεγαλύτερες τιμές της *Axin* (X_{12}), όπως παρουσιάστηκε και στο Σχήμα 4.9. Δεδομένου του ότι η *Axin* (X_{12}) είναι αντιδρών στην αντίδραση 7 ($k_7^+ X_7 X_{12} \approx k_7^- X_6$), που βρίσκεται ήδη σε ισορροπία, και το άλλο αντιδρών, *APC* (X_7), βρίσκεται σε πληθώρα και σχετίζεται με τις πιο αργές χρονοκλίμακες του συστήματος, αυξανόμενα επίπεδα της *Axin* θα αυξήσουν το προϊόν (*APC/Axin*) (X_6). Η αύξηση αυτή με τη σειρά της θα οδηγήσει σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις του προϊόντος (*APC/Axin/GSK3*) (X_4), λόγω της ισορροπίας που αναπτύσσεται κατά την διάρκεια της δεύτερης γρηγορότερης CSP συνιστώσας. Και στις δύο καταστάσεις, για ακρίβεια πρώτης τάξης, η ισορροπία εκφράζεται από την σχέση $k_6^+ X_5 X_6 \approx k_6^- X_4 + k_3 X_2 X_4$, (Εξ. (4.1) και (4.3)), όπου $X_2 = 0$ στην κατάσταση αναφοράς. Το CSP pointer αναγνώρισε τις

X_6 ($APC/Axin$) και X_4 ($APC/Axin/GSK3$) ως εκείνες τις μεταβλητές που θα προσαρμοστούν γρηγορότερα σε μία διαταραχή, έτσι ώστε αυξανόμενες τιμές της X_6 θα έχουν ως αποτέλεσμα αυξανόμενες τιμές της X_4 . Οι αυξανόμενες τιμές στην συγκέντρωση του ($APC/Axin/GSK3$) (X_4) θα επηρεάσουν την (β -catenin) μέσω της αντίδρασης 4. Δεδομένου ότι η αντίδραση αυτή ισορροπεί με την αντίδραση 5 για την 4η εξαντλημένη συνιστώσα στην κατάσταση αναφοράς και για την 5η εξαντλημένη συνιστώσα στην διεγερμένη κατάσταση ($k_4 X_4 \approx k_5 X_3$), αυξανόμενες τιμές στην συγκέντρωση του ($APC/Axin/GSK3$) (X_4) θα έχουν ως αποτέλεσμα αυξανόμενες τιμές στην συγκέντρωση του ($APC^*/Axin^*/GSK3$) (X_3). Εξαιτίας της αντίδρασης 8 που βρίσκεται σε ισορροπία ($k_8^+ X_3 X_{11} \approx k_8^- X_8$), αυξανόμενες τιμές της X_3 θα έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη κατανάλωση του αντιδρώντος β -catenin, δηλαδή η X_{11} θα μειωθεί, Σχήμα 4.9.

4.10 Αναλυτικές προσεγγίσεις του ϵ

Στο πλαίσιο της μεθοδολογίας της CSP, η μικρή παράμετρος ϵ_M , ορίζεται ως ο λόγος της πιο αργής από τις M γρήγορες χρονοκλίμακες προς την γρηγορότερη από τις $N - M$ αργές χρονοκλίμακες, Εξ.(2.2) ($\epsilon_M = \tau_M / \tau_{M+1}$). Στην συνέχεια, παρουσιάζεται ο τρόπος που τα CSP διαγνωστικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εξαχθούν αναλυτικές εκφράσεις που προσεγγίζουν τα ϵ_M .

Ο υπολογισμός των EPI και των PO κατά την διάρκεια των τριών περιόδων στην κατάσταση αναφοράς ($W = 0$), όπου:

$$M = 1 \quad (\epsilon_1 = \tau_1 / \tau_2) \quad M = 2 \quad (\epsilon_2 = \tau_2 / \tau_3) \quad M = 4 \quad (\epsilon_4 = \tau_4 / \tau_5)$$

(Πίνακας 4.6), έδειξε ότι οι χρονοκλίμακες τ_1 έως τ_5 δρουν κυρίως κατά μήκος της κατεύθυνσης μιας αντίδρασης. Συγκεκριμένα, (i) η τ_1 σχετίζεται περισσότερο με την αντίδραση 10, της οποίας το αντιδρών X_9 είναι η μεταβλητή που δείχνει περισσότερο το CSP pointer, Πίνακας 4.6, (ii) η τ_2 σχετίζεται περισσότερο με τις δύο κατευθύνσεις της αντίδρασης 6, της οποίας τα αντιδρώντα X_6 και X_4 είναι οι μεταβλητές που δείχνει περισσότερο το CSP pointer, (iii) η τ_3 σχετίζεται περισσότερο με την αντίδραση 11, της οποίας το αντιδρών X_{10} είναι η μεταβλητή που δείχνει περισσότερο το CSP pointer και (iv) η τ_4 σχετίζεται περισσότερο με την αντίδραση 4, της οποίας το αντιδρών X_4 είναι η μεταβλητή που δείχνει περισσότερο το CSP pointer. Τέλος, η τ_5 σχετίζεται περισσότερο με την αντίδραση 2 της οποίας το αντιδρών X_2 είναι η μεταβλητή που δείχνει περισσότερο το CSP pointer. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι πέντε γρήγορες χρονοκλίμακες

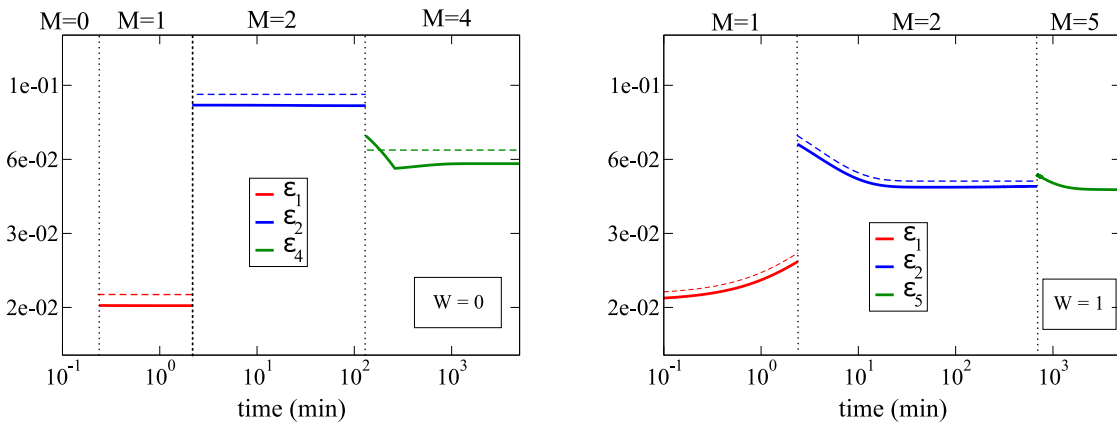
μπορούν να προσεγγιστούν από τις σχέσεις:

$$\tau_1 \approx 1/(\partial V^{10}/\partial X_9) \quad \tau_2 \approx 1/(\partial V^{6f}/\partial X_6 - \partial V^{6b}/\partial X_4) \quad \tau_3 \approx 1/(\partial V^{11}/\partial X_{10})$$

$$\tau_4 \approx 1/(\partial V^4/\partial X_2) \quad \tau_5 \approx 1/(\partial V^2/\partial X_2)$$

Ομοίως, για την διεγερμένη κατάσταση ($W = 1$), όπου $M = 1$ ($\epsilon_1 = \tau_1/\tau_2$), $M = 2$ ($\epsilon_2 = \tau_2/\tau_3$) και $M = 5$ ($\epsilon_5 = \tau_4/\tau_6$), έγινε φανερό ότι (i) η τ_1 σχετίζεται περισσότερο με την αντίδραση 10, της οποίας το αντιδρών X_9 είναι η μεταβλητή που δείχνει περισσότερο το CSP pointer, (ii) η τ_2 σχετίζεται με την αντίδραση 3 και με τις δύο κατευθύνσεις της αντίδρασης 6, των οποίων τα αντιδρώντα X_4 και X_6 είναι οι μεταβλητές που δείχνει περισσότερο το CSP pointer και (iii) η τ_3 σχετίζεται μόνο με την αντίδραση 11, της οποίας το αντιδρών X_{10} είναι η μοναδική μεταβλητή που δείχνει το CSP Pointer, Πίνακας 4.9. Τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι οι τρεις χρονοκλίμακες μπορούν να προσεγγιστούν από τις εκφράσεις:

$$\tau_1 \approx 1/(\partial V^{10}/\partial X_9) \quad \tau_2 \approx 1/(\partial V^3/\partial X_4 + \partial V^{6f}/\partial X_6 - \partial V^{6b}/\partial X_4) \quad \tau_3 \approx 1/(\partial V^{11}/\partial X_{10})$$



Σχήμα 4.10: Η χρονική εξέλιξη της μικρής παραμέτρου $\epsilon_M = \tau_M/\tau_{M+1}$ (συνεχείς γραμμές) και η προσέγγιση της ϵ_M^* (διακεκομμένες γραμμές) κατά την διάρκεια των περιόδων για τις οποίες $M = 1$, $M = 2$ και $M = 4$ στην κατάσταση αναφοράς (αριστερά) και $M = 1$, $M = 2$ και $M = 5$ στην διεγερμένη κατάσταση (δεξιά).

Ως αποτέλεσμα, τα κατάλληλα ϵ_M στην κατάσταση αναφοράς μπορούν να προσεγγιστούν ως εξής:

- $\epsilon_1^* = (\partial V^{6f}/\partial X_6 - \partial V^{6b}/\partial X_4)/(\partial V^{10}/\partial X_9) = (k_6^+ X_5 - k_6^-)/k_{10}$,

- $\epsilon_2^* = (\partial V^{11}/\partial X_{10})/(\partial V^{6f}/\partial X_6 - \partial V^{6b}/\partial X_4) = k_{11}/(k_6^+ X_5 - k_6^-)$,
- $\epsilon_4^* = (\partial V^2/\partial X_2)/(\partial V^4/\partial X_2) = (k_2)/(k_4)$,

ενώ στην διεγερμένη κατάσταση τα αντίστοιχα μπορούν να προσεγγιστούν ως εξής:

- $\epsilon_1^* = (\partial V^3/\partial X_4 + \partial V^{6f}/\partial X_6 - \partial V^{6b}/\partial X_4)/(\partial V^{10}/\partial X_9) = (k_3 X_2 + k_6^+ X_5 - k_6^-)/k_{10}$,
- $\epsilon_2^* = (\partial V^{11}/\partial X_{10})/(\partial V^3/\partial X_4 + \partial V^{6f}/\partial X_6 - \partial V^{6b}/\partial X_4) = k_{11}/(k_3 X_2 + k_6^+ X_5 - k_6^-)$.

Το Σχήμα 4.10 δείχνει ότι υπάρχει απόλυτη συμφωνία μεταξύ των ακριβών τιμών των $\epsilon_M = \tau_M/\tau_{M+1}$ και των προσεγγίσεων τους ϵ_M^* και για τις τρεις περιόδους και στις δύο καταστάσεις (διεγερμένης και αναφοράς).

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι μία αναλυτική προσέγγιση για το ϵ_5^* δεν μπορούσε να εξαχθεί, κυρίως λόγω του ότι η τ_5 δρα σε μία κατεύθυνση που έχει συνιστώσες κατά μήκος των στοιχειομετρικών ανυσμάτων, για ένα μεγάλο αριθμό αντιδράσεων (3, 4, 5, 6 και 15) και συσχετίζεται με ένα μεγάλο αριθμό μεταβλητών, που δείχνει το CSP Pointer (X_3, X_4, X_6 και X_{12}), όπως φαίνεται και στον Πίνακα 4.9.

4.11 Συμπεράσματα

Ο αλγόριθμος της CSP εφαρμόστηκε στο μοντέλο των *Lee et al.* για το κανονικό μονοπάτι του Wnt [89]. Υπήρξε μερική συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων μας και αυτών που εξήχθησαν με τις παραδοσιακές ασυμπτωτικές μεθόδους (Αναφορά [98]).

Παρήχθησαν απλοποιημένα μοντέλα με αλγοριθμικό τρόπο για την κατάσταση αναφοράς και την διεγερμένη κατάσταση, η μορφή των οποίων και το μέγεθος, εξαρτώνταν από τον χρόνο. Η μέθοδος CSP στην ανάλυση αυτή, επέτρεψε στην αναγνώριση: (α) του αριθμού των ισορροπιών που αναπτύσσονται από την γρήγορη δυναμική στην μορφή των QSSA, PEA ή και πιο πολύπλοκων προσεγγίσεων, (β) στις αντιδράσεις που συμμετέχουν σε αυτές τις ισορροπίες (γ) στις αντιδράσεις που δημιουργούν τις γρήγορες χρονοκλίμακες, (δ) στις συγκεντρώσεις που σχετίζονται στις γρήγορες/αργές χρονοκλίμακες και (ε) στις αντιδράσεις που οδηγούν το σύστημα εντός των περιορισμών που επιβάλλουν οι συζευγμένες ισορροπίες.

Οι ισορροπίες μεταξύ των αντιδράσεων αναπτύσσονται καθώς το σύστημα εξελίσσεται στο χρόνο. Μόλις κάθε ισορροπία εδραιωθεί, η χρονοκλίμακα που χαρακτηρίζει την εξέλιξη της εξατλείται και μία πιο αργή χρονοκλίμακα χαρακτηρίζει έπειτα την εξέλιξη του συστήματος αλλά

και την δημιουργία της επόμενης ισορροπίας. Στην κατάσταση αναφοράς οι εξαντλημένες χρονοκλίμακες αυξήθηκαν μονοτονικά από $M = 1$ σε $M = 4$, ενώ στην διεγερμένη κατάσταση από $M = 1$ σε $M = 5$.

Τα πιο σημαντικά βιολογικά χαρακτηριστικά για το Κανονικό μονοπάτι Wnt που αποκάλυψε η ανάλυση είναι:

- Κατά την διάρκεια της αρχικής φάσης, η οποία χαρακτηρίζεται από την γρηγορότερη χρονοκλίμακα τ_1 και οδηγεί στην ισορροπία ($V^9 \approx V^{10}$), το Wnt σήμα δεν επηρεάζει την εξέλιξη του συστήματος, όπως δείχθηκε και στην Αναφορά. [98].
- Όταν η δεύτερη χρονοκλίμακα τ_2 εξαντληθεί το σήμα Wnt αρχίζει να επηρεάζει την δυναμική του συστήματος τροποποιώντας την ισορροπία που είχε εδραιωθεί στην δεύτερη ισορροπία στην κατάσταση αναφοράς. Συγκεκριμένα, δημιουργείται η ισορροπία ($V^{6f} + V^{15} \approx V^{6b} + V^{14}$) στην κατάσταση αναφοράς, ενώ στην διεγερμένη κατάσταση δημιουργείται η ισορροπία ($V^{6f} + V^{15} + V^5 \approx V^{6b} + V^{14} + V^3 + V^4$) η οποία και συνδέει την Dsh με την β -catenin. Εξαιτίας της αντίδρασης 3, χαμηλότερα επίπεδα της (*APC/Axin/GSK3*) και της (*APC*/Axin*/GSK3*) δημιουργούνται. Δεδομένου των ισορροπημένων αντιδράσεων 8 και 16 (ισορροπία από την αρχή του φαινομένου), μικρότερες τιμές στην συγκέντρωση της (*APC/Axin/GSK3*) και (*APC*/Axin*/GSK3*) οδηγούν σε μεγαλύτερα επίπεδα στις τιμές της β -catenin (αντίδραση 8) και σε μεγαλύτερα επίπεδα στις τιμές της (β -catenin/TCF) (αντίδραση 16). Η σειρά αυτή των ισορροπιών μπορεί να εξηγήσει το γεγονός του ότι το Wnt σήμα επηρεάζει την δυναμική του μοντέλου στην περίοδο όπου ($M = 2$).
- Η επίδραση του Wnt σήματος τελειώνει όταν γίνει η ισορροπία ($k_1 X_1 \approx k_2 X_2$), για $M = 5$. Τότε δεδομένου ότι ισχύει η εξίσωση διατήρησης μάζας $[Dsh_i] + [Dsh_a] = Dsh^o$ οι συγκεντρώσεις των Dsh_i και Dsh_a γίνονται σταθερές, έτσι ώστε η αντίδραση 3 ($V^3 = k_3 X_2 X_4$) απλά να ενισχύει την αντίδραση 6b ($V^{6b} = k_6^- X_4$).
- Η επίδραση του Wnt σήματος στην β -catenin διαμέσου του κάτω μονοπατιού (δηλαδή μέσω των αντιδράσεων 3, 6, 7, και 17) εμποδίζεται εξαιτίας της *APC*, η οποία σχετίζεται με τις αργές χρονοκλίμακες του μοντέλου.

Στην μελέτη αυτή έγινε φανερός ο τρόπος που οι M-ισορροπίες μεταξύ των αντιδράσεων σχηματίζονται και συμβάλουν στην δημιουργία μίας (N-M)-διάστατης ΑΑΠ. Όταν μία νέα ισορροπία

σχηματιστεί τότε στην τομή της νέας (N-M-1)-διάστασης ΑΑΠ και της (N-M)-διάστατης ΑΑΠ, δημιουργείται μία νέα ισορροπία. Η κατανόηση της σύζευξης των ισορροπιών αυτών στις τομές των ΑΑΠ, παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην κατανόηση της φυσικής του προβλήματος και συγκεκριμένα στο μοντέλο του Wnt είδαμε ότι η ταχύτητα με την οποία εδραιώνεται η ισορροπία $V^{6f} + V^{15} + V^5 \approx V^{6b} + V^{14} + V^3 + V^4$ ορίζει την ταχύτητα μετάδοσης του Wnt σήματος στο μονοπάτι και επηρεάζει την συγκέντρωση της β -catenin. Για το λόγο αυτό, γίνεται φανερό, η ανάγκη για εύρεση των σωστών ισορροπιών που εδραιώνονται σε κάθε εξαντλημένη συνιστώσα και του τρόπου που τροποποιούνται αυτές οι ισορροπίες στην τομή των ΑΑΠ.

Κεφάλαιο 5

Το βιολογικό μονοπάτι της Αερόβιας γλυκόλυσης

5.1 Εισαγωγή

Γλυκόλυση ονομάζεται η διαδικασία κατά την οποία η γλυκόζη (*GLC*) μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ (*PYR*) και συνοδεύεται από έκκληση ενέργειας. Η διαδικασία αυτή γίνεται είτε παρουσία οξυγόνου (αερόβια) είτε απουσία οξυγόνου (αναερόβια) και αποτελεί το πρώτο στάδιο για την κυτταρική αναπνοή. Η μετατροπή της *GLC* σε *PYR* επιτρέπει στην απελευθέρωση ενέργειας με την μορφή *ATP* μέσω της οξείδωσης των δεσμών του άνθρακα. Στο τέλος της διαδικασίας της γλυκόλυσης το τελικό προϊόν είναι είτε γαλακτικό οξύ (*LAC*) είτε διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) μετά από πλήρη οξείδωση της *GLC* στα μιτοχόνδρια [101]. Η γλυκόλυση είναι απαραίτητη διαδικασία σε όλα τα κύτταρα των θηλαστικών και η μελέτη της βρίσκεται στο επίκεντρο του επιστημονικού κλάδου της βιοχημείας [102].

Η μετατροπή της *GLC* σε *LAC* στον κυτταρικό διαχωρισμό γίνεται απουσία οξυγόνου και το φαινόμενο αυτό ονομάζεται *φαινόμενο Pasteur (Pasteur effect)*. Γύρω στο 1930, ο *Otto Warburg* έδειξε ότι τα καρκινικά κύτταρα παράγουν *LAC* ακόμη και με παρουσία οξυγόνου και υπέθεσε ότι αυτό ήταν ένα ελάττωμα στην μιτοχονδριακή αναπνοή των καρκινικών κυττάρων [103]. Η μετατροπή της *GLC* σε *LAC* υπό την παρουσία οξυγόνου ονομάστηκε *Αερόβια γλυκόλυση* ή *φαινόμενο Warburg (Warburg Effect)*. Από την παρατήρηση του Warburg και μετά, πολλές έρευνες έχουν βασιστεί στο “νέο” αυτό μεταβολικό μονοπάτι, το οποίο έχει γίνει αντικείμενο μελέτης για την σχέση του με διάφορα είδη καρκίνου [58, 59]. Το μονοπάτι της αερόβιας γλυκόλυσης έχει γίνει

αντικείμενο κατασκευής πολλών μαθηματικών μοντέλων, απλών αλλά και αρκετά πολύπλοκων, με σκοπό την καλύτερη κατανόηση του τρόπου λειτουργίας του [102, 104–106]. Πρόσφατα οι *Shestov et al.* ανέπτυξαν ένα υπολογιστικό μοντέλο για το μονοπάτι της αερόβιας γλυκόλυσης και το χρησιμοποίησαν για να μελετήσουν το φαινόμενο Warburg [90].

Σκοπός στην συγκεκριμένη μελέτη είναι η αναγνώριση των συνιστωσών του μονοπατιού της αερόβιας γλυκόλυσης των *Shestov et al.*, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την δημιουργία και την ρύθμιση των κυρίαρχων δυναμικών χαρακτηριστικών του μονοπατιού. Θα χρησιμοποιηθεί η μέθοδος CSP και με τα διαγνωστικά της θα αναγνωριστούν οι ισορροπίες που αναπτύσσονται ανάμεσα στις διάφορες συνιστώσες του συστήματος αλλά και οι συνιστώσες οι οποίες οδηγούν την λύση πάνω στην ΑΑΠ μέσω του απλοποιημένου συστήματος. Η αναγνώριση και η σύζευξη των ισορροπιών που εγκαθίστανται σε κάθε χρονοκλίμακα θα οδηγήσει στην δημιουργία νέων αναλυτικών εκφράσεων για το φαινόμενο Warburg.

5.2 Το μονοπάτι της Αερόβιας Γλυκόλυσης

Σχηματικά, το μονοπάτι της αερόβιας γλυκόλυσης περιλαμβάνει τους ακόλουθους μεταβολίτες και αντιδράσεις:

- **GLC (Γλυκόζη)**

↓ Αντίδραση της εξοκινάσης (HK), είναι η *ATP*-εξαρτημένη φωσφορυλίωση της *GLC* για να σχηματιστεί η *G6P*. Δεν είναι αντιστρέψιμη.

- **G6P (6-φωσφορική γλυκόζη)**

↕ Αντίδραση (PGI), είναι ένας ισομερισμός κατά τον οποίο η *G6P* μετατρέπεται σε *F6P*. Είναι αντιστρέψιμη.

- **F6P (6-φωσφορική φρουκτόζη)**

↓ Αντίδραση της 6-Φωσφοφρουκτό-1-Κινάσης (PFK), περιλαμβάνει τη χρήση ενός δεύτερου μορίου *ATP* που μετατρέπει την *F6P* σε *FBP*. Δεν είναι αντιστρέψιμη.

- **FBP (1,6-διφωσφορική φρουκτόζη)**

↕ Αντίδραση της αλδολάσης (ALD), καταλύει την υδρόλυση της *FBP* σε δύο 3-ανθρακικά προϊόντα: τα *DHAP* και *GA3P*. Είναι αντιστρέψιμη.

- ***DHAP* (Φωσφορική διυδροξυακετόνη) ↔ *GA3P* (3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη).**

↕ Αντίδραση της αφυδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης (GAPDH), καταλύει την NAD^+ -εξαρτώμενη οξύδωση της *GA3P* στην *13BPG* με την ταυτόχρονη μείωση του NAD^+ σε *NADH* με την βοήθεια του P_i (ανόργανος φώσφορος). Είναι αντιστρέψιμη.

- ***13BPG* (1,3-διφωσφογλυκερικό)**

↕ Αντίδραση της φωσφογλυκερικής κινάσης (PGK), χρησιμοποιείται για να δημιουργήσει *ATP* και *3PG*. Αυτή είναι η μόνη αντίδραση στο μονοπάτι της γλυκόλυσης που περιέχει *ATP* και είναι αντιστρέψιμη.

- ***3PG* (3-φωσφογλυκερικό οξύ)**

↕ Αντίδραση της φωσφογλυκερικής μουτάσης (PGM), χρησιμοποιείται για να μετατρέψει το *3PG* σε *2PG*. Είναι αντιστρέψιμη.

- ***2PG* (2-φωσφογλυκερικό οξύ)**

↕ Αντίδραση της φωσφογλυκερικής ενολάσης (ENO), χρησιμοποιείται για να μετατρέψει το *2PG* σε *PEP*. Οι αντιδράσεις PGM και ENO στοχεύουν στο να μετατρέψουν το χαμηλά ενεργειακά *3PG* σε μία μορφή μεγαλύτερης ενέργειας και να μετατρέψουν τον φώσφορο σε *ATP*. Είναι αντιστρέψιμη.

- ***PEP* (Φωσφο-ενολο-πυροσταφυλικό οξύ)**

↓ Αντίδραση της πυροσταφυλικής κινάσης (PK), είναι η τελευταία αντίδραση του μονοπατιού της γλυκόλυσης και είναι μία ισχυρά εξεργονική αντίδραση. Το υψηλής ενέργειας φωσφορικό άλας του *PEP* διατηρείται ως *ATP* και αυτή η απώλεια του *PEP* οδηγεί στην παραγωγή του *PYR*. Δεν είναι αντιστρέψιμη.

- ***PYR* (Πυροσταφυλικό οξύ)**

Μετά την δημιουργία του *PYR*, διαμέσου του μηχανισμού που αναφέρθηκε, το *PYR* μπορεί να ακολουθήσει δύο κατευθύνσεις/διαδικασίες:

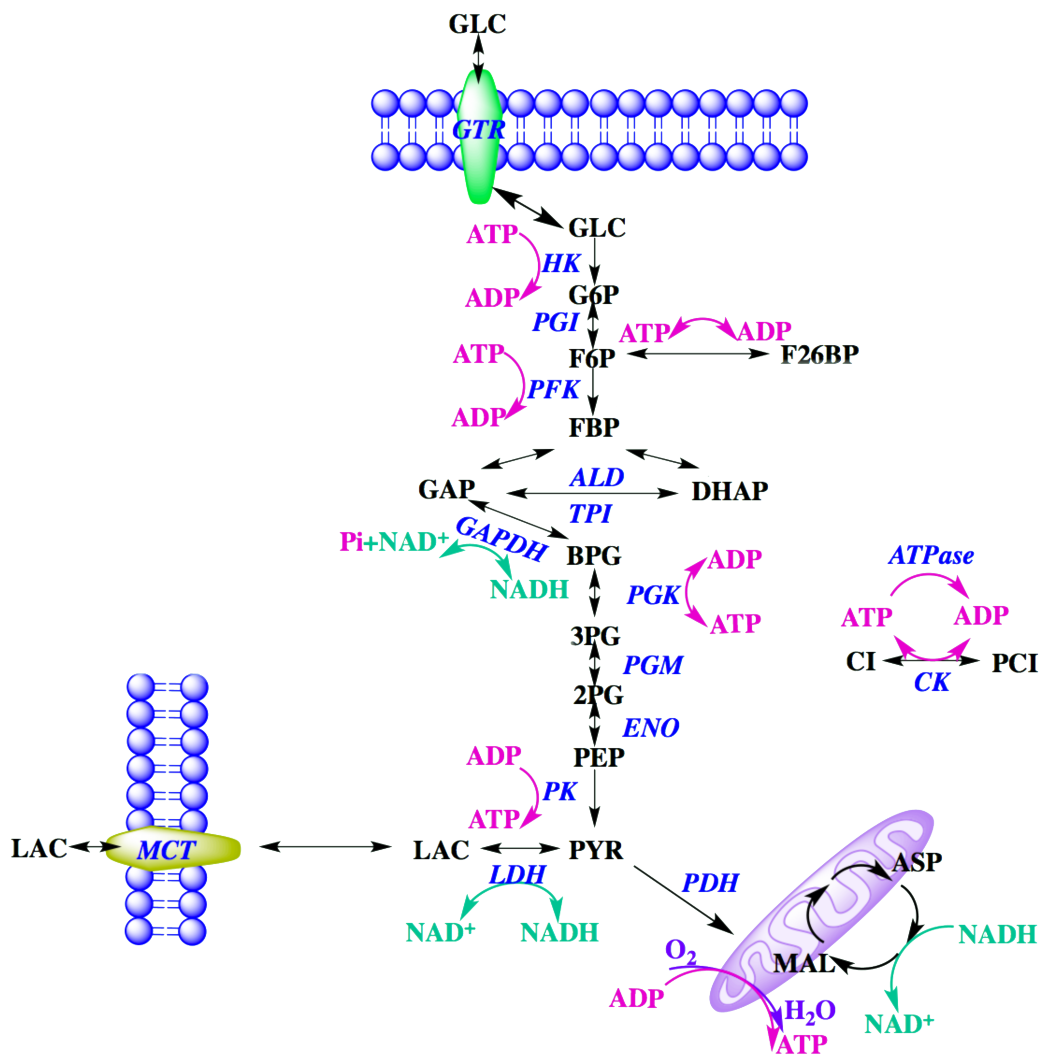
1. Το *PYR* μεταφέρεται μέσα στα μιτοχόνδρια όπου οξειδώνεται πλήρως με O_2 (οξυγόνο) από τον κύκλο του *Kreb* και παράγεται CO_2 (διοξείδιο του άνθρακα) και H_2O (νερό). Η διαδικασία αυτή καλείται *αερόβια γλυκόλυση*.
2. Είτε το *PYR* απουσία O_2 , μετατρέπεται σε *LAC* (γαλακτικό οξύ) το οποίο μεταφέρεται έξω από το κύτταρο. Η διαδικασία αυτή καλείται *αναερόβια γλυκόλυση*.

Στα καρκινικά αλλά και στα πολλαπλασιαζόμενα ή αναπτυσσόμενα κύτταρα, ο ρυθμός της απορρόφησης της *GLC* αυξάνεται δραματικά και παράγεται *LAC*, ακόμη και παρουσία O_2 [101]. Η παρατήρηση αυτή, ότι δηλαδή τα καρκινικά κύτταρα “τείνουν να ακολουθήσουν” το μονοπάτι που μετατρέπει το *PYR* σε *LAC* περισσότερο και λιγότερο το μονοπάτι που μεταφέρει το *PYR* μέσα στα μιτοχόνδρια είναι γνωστή ως το φαινόμενο *Warburg* [103].

5.3 Το μοντέλο της αερόβιας γλυκόλυσης

Οι *Sheston et al.* ανέπτυξαν ένα μοντέλο συνήθων διαφορικών εξισώσεων (ΣΔΕ) για το βιολογικό μονοπάτι της γλυκόλυσης [90] που παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.1. Το μοντέλο, περιλαμβάνει όλα τα γνωστά ένζυμα και τις χημικές αντιδράσεις που περιέχονται σε κάθε βήμα της γλυκόλυσης, όπως: i) το βασικό γλυκολυτικό μονοπάτι από τη *GLU* έως το *PYR*, (ii) την αντίδραση που μετατρέπει το *PYR* σε *LAC* και (iii) την αντίδραση που μεταφέρει το *PYR* μέσα στα μιτοχόνδρια [90]. Πιο συγκεκριμένα, περιλαμβάνει 20 μεταβλητές (που αναπαριστούν τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του μονοπατιού) και 19 αντιδράσεις (που αναπαριστούν τις ενέργειες των καταλυτικών ενζύμων του μονοπατιού). Οι μεταβλητές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε: (i) 11 μεταβολίτες από το βασικό μονοπάτι της γλυκόλυσης, *GLC_i* μέχρι *PYR* (μεταβλητές y_i , ($i = 1, \dots, 11$)), (ii) την εσωτερική λακτόζη *LAC_i* (y_{12}), (iii) τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την ανταλλαγή ενέργειας *ATP* και *ADP* (y_{13} και y_{14}), (iv) το ελεύθερο φωσφορικό ιόν P_i (y_{15}), (v) τους μεταβολίτες που σχετίζονται με την οξειδοαναγωγή *NADH* (y_{16}) και *NAD⁺*, (vi) την *PCr* (y_{17}), (vii) το O_2 (y_{18}), (viii) την εξωτερική λακτόζη *LAC_e* (y_{19}) και (ix) την εξωτερική γλυκόζη *GLC_e* (y_{20}).

Οι 19 αντιδράσεις που περιλαμβάνει το μοντέλο είναι: (i) οι αντιδράσεις του βασικού μονοπατιού της γλυκόλυσης (2 έως 11), (ii) η αντίδραση μεταφοράς της γλυκόζης (GTR) (αντίδραση



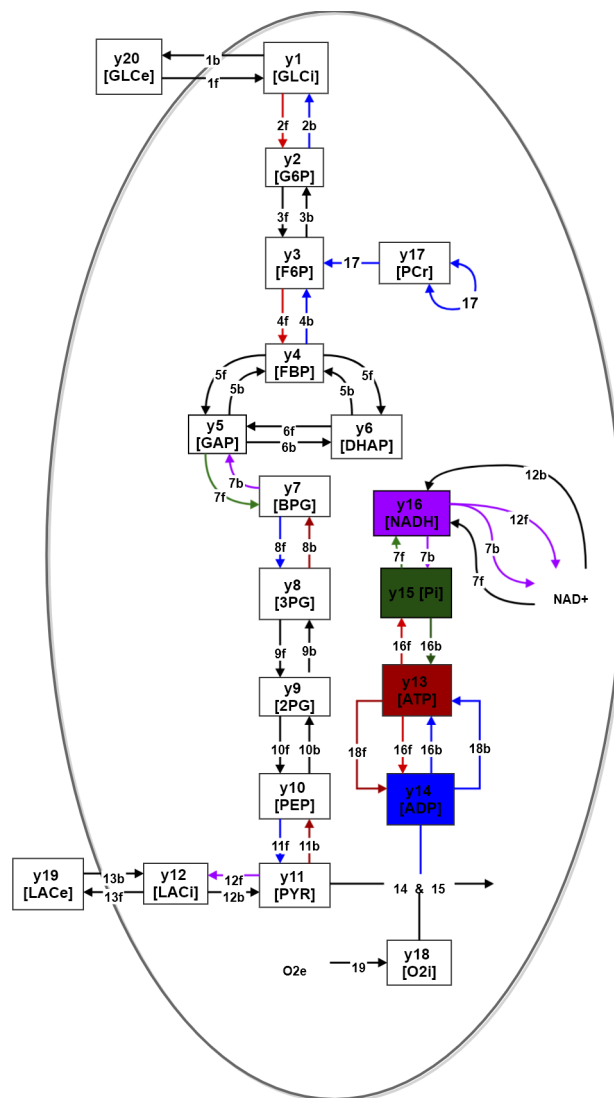
Σχήμα 5.1: Το γλυκολυτικό μονοπάτι που εισήχθει απο τους *Shestov et al.* [90] περιλαμβάνει: (i) το βασικό γλυκολυτικό μονοπάτι ($GLC \rightarrow PYR$), (ii) την αντίδραση GTR που μεταφέρει τη GLC μέσα και έξω από το κύτταρο, (iii) την αντίδραση CK που μετατρέπει την CI (κρεατίνη) και χρησιμοποιεί το ATP για την δημιουργία PCr (φωσφοκρεατίνης) και ADP (διφωσφορική αδενοσίνη), (iv) την αντίδραση $ATPase$ που καταλύει την αποσύνθεση του ATP σε ADP και P_i (ελεύθερο ιόν φωσφόρου), (v) την αντίδραση PDH που μεταφέρει το PYR μέσα στα μιτοχόνδρια όπου οι αντιδράσεις $OxPhos$ και Mas δρουν, (vi) η αντίδραση LDH που μετατρέπει το PYR σε LAC και (vii) την αντίδραση MCT που μεταφέρει την LAC μέσα και έξω από το κύτταρο.

1) που μεταφέρει GLC διαμέσου της μεμβράνης του κυττάρου μέσα στο κυτταρόπλασμα και έξω από αυτό, (ii) η αφυδρογονάση της λακτόζης (LDH) (αντίδραση 2) η οποία καταλύει την μετα-

τροπή του *PYR* σε *LAC* και αντίστροφα, (iii) η μεταφορά της λακτόζης (MCT) (αντίδραση 13) η οποία μεταφέρει την *LAC* διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης εντός και εκτός κυττάρου, (iv) η πυροσταφυλλική αφυδρογονάση (PDH) η οποία με (α) οξειδωτική φωσφορυλίωση (OxPhos) (αντίδραση 14) και (β) με τον κύκλο μηλεϊνικού-ασπαρτικού (MAS) (αντίδραση 15), πρώτα μεταφέρει το *PYR* μέσα στα μιτοχόνδρια και μετά χρησιμοποιώντας την δομή τους και απελευθερώνοντας ένζυμα και ενέργεια μέσω οξείδωσης παράγει τα *ATP*, *NAD⁺* και *H₂O*, (v) η ATPase (αντίδραση 16) που μετατρέπει ATP σε ADP και Pi, (vi) η κρεατινική κινάση (CK) (αντίδραση 17) που μετατρέπει ADP σε ATP με την παρουσία της PCr, (vii) η αδενυλική κινάση (AK) (αντίδραση 18) που μετατρέπει την ATP σε ADP και (viii) η μεταφορά οξυγόνου (αντίδραση 19) εντός και εκτός κυττάρου.

Στο Σχήμα 5.2, παρουσιάζεται το μοντέλο του Σχήματος 5.1, αριθμώντας τις μεταβλητές ($y_i, i = 1, \dots, 20$) και τις αντιδράσεις του. Οι 20 μεταβλητές παρουσιάζονται με ορθογώνια παραλληλόγραμμα και οι 19 αντιδράσεις με βέλη, με *f* συμβολίζεται η εμπρόσθια κατεύθυνση της κάθε αντίδρασης και με *b* η οπίσθια κατεύθυνση, αντίστοιχα. Τα βέλη με χρώμα, συμβολίζουν, πέρα από την κατανάλωση του αντίστοιχου αντιδρώντος και ταυτόχρονη κατανάλωση α) y_{13} (*ATP*, κόκκινο), β) y_{14} (*ADP*, μπλε), γ) y_{15} (*Pi*, πράσινο) και δ) y_{16} (*NADH*, μοβ). Οι αντιδράσεις που συνοδεύονται από ανταλλαγή ενέργειας, μετατροπή *ATP* σε *ADP* και αντίστροφα, είναι οι 2, 4, 8, 11, 16 και 17, ενώ οι αντιδράσεις 7 και 12 συνοδεύονται από μετατροπή *NADH* σε *NAD⁺*. Οι μεταβολίτες *NAD⁺* και *O₂* έχουν σταθερή συγκέντρωση και συμμετέχουν με σταθερές τιμές στους ρυθμούς αντίδρασης του μοντέλου. Οι αναλυτικές εκφράσεις των ρυθμών αντίδρασης, που περιλαμβάνονται στο Σχήμα 5.2, παρουσιάζονται στον Πίνακες 5.1, 5.2, 5.3.

Στους ρυθμούς αντίδρασης του μοντέλου, οι σταθερές, V^{maxf} , των ρυθμών για κάθε αντίδραση προέρχονται από πειραματικά αποτελέσματα [90], Πίνακες 5.1,5.2,5.3. Οι Shestov *et al* παίρνοντας υπόψιν τους θερμοδυναμικούς νόμους και εφαρμόζοντας την εξίσωση Haldane ($V^{maxr} = (V^{maxf} * K_r) / (K_f * K_{eq})$), όπου K_{eq} είναι η σταθερά ισορροπίας της αντίδρασης που συσχετίζει τις σταθερές των εμπρόσθιων και οπίσθιων ρυθμών αντίδρασης, μείωσαν τον αριθμό των ανεξάρτητων παραμέτρων σε κάθε εξίσωση, εκφράζοντας τις σταθερές του οπίσθιου ρυθμού, (V^{maxr}), διαμέσου των σταθερών του εμπρόσθιου ρυθμού (V^{maxf}), της σταθεράς ισορροπίας K_{eq} και των παραμέτρων $K_{f/r}$. Οι παράμετροι $K_{f/r}$ παίρνουν τις τιμές της σταθερής κατάστασης της συγκέντρωσης του υποστρώματος στην περίπτωση ενός υποστρώματος και την τιμή του γινομένου των συγκεντρώσεων των υποστρωμάτων στην περίπτωση των αντιδράσεων πολλαπλών υποστρωμάτων [90].



Σχήμα 5.2: Σχηματική αναπαράσταση του γλυκολυτικού μονοπατιού, του σχήματος 5.1, δίνοντας έμφαση στις μεταβλητές και στις αντιδράσεις: (i) τα τετράγωνα με κλειστό περίγραμμα αναπαριστούν τις μεταβλητές του μοντέλου (y_i , $i = 1, \dots, 20$), (ii) οι μεταβλητές y_{19} και y_{20} αναφέρονται σε συγκεντρώσεις εξωκυτταρικών μεταβολιτών, (iii) τα βέλη συμβολίζουν τις 19 αντιδράσεις του μοντέλου (f: εμπρόσθια κατεύθυνση, b: οπίσθια κατεύθυνση), (iv) τα χρωματισμένα βέλη συμβολίζουν, πέρα από την κατανάλωση του αντίστοιχου αντιδρώντος, και ταυτόχρονη κατανάλωση των μεταβολιτών ATP (y_{13} , κόκκινο), ADP (y_{14} , μπλε), Pi (y_{15} , πράσινο) και $NADH$ (y_{16} , μοβ), (v) οι συγκεντρώσεις των NAD^+ και O_2e θεωρούνται σταθερές και (vi) οι μονόδρομες αντιδράσεις 14 και 15 έχουν την ίδια αναλυτική έκφραση.

Πίνακας 5.1: Παρουσίαση των συναρτησιακών μορφών που περιγράφουν τους ρυθμούς αντίδρασης των 7 πρώτων αντιδράσεων που εισήχθησαν από τους *Shestov et al.* [90]. Οι αντιδράσεις 1-7 είναι αμφίδρομες.

$$v^1 = V_{GTR} = \frac{V_{GTR}^{max} \left(\frac{\gamma_{20}}{K^{GLC}} - \frac{\gamma_1}{K^{GLC}} \right)}{\frac{\gamma_1}{K^{GLC}} + \frac{\gamma_{20}}{K^{GLC}} + 1}$$

$$v^2 = V_{HK} = \frac{K_i^{HK} \left(\frac{V_{HK}^{maxf} (\gamma_1 * \gamma_{13})}{K_f^{HK}} - \frac{V_{HK}^{maxr} (H^+ * \gamma_{14} * \gamma_2)}{K_r^{HK}} \right)}{(K_i^{HK} + \gamma_2) \left(\frac{H^+ * \gamma_{14} * \gamma_2}{K_r^{HK}} + \frac{\gamma_1 * \gamma_{13}}{K_f^{HK}} + 1 \right)}$$

$$v^3 = V_{PGI} = \frac{\frac{V_{PGI}^{maxf} * \gamma_2}{K_f^{PGI}} - \frac{V_{PGI}^{maxr} * \gamma_3}{K_r^{PGI}}}{\frac{\gamma_2}{K_f^{PGI}} + \frac{\gamma_3}{K_r^{PGI}} + 1}$$

$$v^4 = V_{PFK} = \frac{AMP * \left(\frac{V_{PFK}^{maxf} (\gamma_3 * \gamma_{13})}{K_f^{PFK}} - \frac{V_{PFK}^{maxr} (H^+ * \gamma_4 * \gamma_{14})}{K_r^{PFK}} \right)}{(AMP + K_a^{PFK}) \left(\frac{H^+ * \gamma_4 * \gamma_{14}}{K_r^{PFK}} + \frac{\gamma_3 * \gamma_{13}}{K_f^{PFK}} + 1 \right)}$$

$$v^5 = V_{ALD} = \frac{\frac{V_{ALD}^{maxf} * \gamma_4}{K_f^{ALD}} - \frac{V_{ALD}^{maxr} (\gamma_5 * \gamma_6)}{K_r^{ALD}}}{\frac{\gamma_4}{K_f^{ALD}} + \frac{\gamma_5 * \gamma_6}{K_r^{ALD}} + 1}$$

$$v^6 = V_{TPI} = \frac{\frac{V_{TPI}^{maxf} * \gamma_6}{K_f^{TPI}} - \frac{V_{TPI}^{maxr} * \gamma_5}{K_r^{TPI}}}{\frac{\gamma_6}{K_f^{TPI}} + \frac{\gamma_5}{K_r^{TPI}} + 1}$$

$$v^7 = V_{GAPDH} = \frac{\frac{V_{GAPDH}^{maxf} (NAD^+ * \gamma_5 * \gamma_{15})}{K_f^{GAPDH}} - \frac{V_{GAPDH}^{maxr} (H^+ * \gamma_{16} * \gamma_7)}{K_r^{GAPDH}}}{\frac{H^+ * \gamma_{16} * \gamma_7}{K_f^{GAPDH}} + \frac{\gamma_7}{K_{BPG}^{GAPDH}} + \frac{NAD^+ * \gamma_5 * \gamma_{15}}{K_f^{GAPDH}} + \frac{\gamma_5}{K_{GAP}^{GAPDH}} + \frac{NAD^+}{K_{NAD}^{GAPDH}} + \frac{\gamma_{16}}{K_{NADH}^{GAPDH}} + \frac{\gamma_{15}}{K_{PI}^{GAPDH}} + 1}$$

Στον ρυθμό αντίδρασης V^{17} , η ποσότητα CC1 αναπαριστά την διαθέσιμη κρεατίνη, με τιμή $[CC1] = 15$ mM. Στους ρυθμούς V^2 , V^4 , V^7 και V^{16} , το H^+ αναπαριστά το ιόν του υδρογόνου, με τιμή $[H] = 10^{-7}$ mM. Στο ρυθμό μεταφοράς οξυγόνου, V^{19} , οι μεταβολίτες $Co2e$ και $Co2i$ είναι η εξωτερική και εσωτερική τιμή του διοξειδίου του άνθρακα CO_2 στο κύτταρο [90]. Οι μεταβολίτες AMP και NAD^+ συμμετέχουν άμεσα στους ρυθμούς αντιδράσεων του μοντέλου, Πίνα-

Πίνακας 5.2: Παρουσίαση των συναρτησιακών μορφών που περιγράφουν τους ρυθμούς αντίδρασης των αντιδράσεων 8-13 που εισήχθησαν από τους *Shestov et al.* [90]. Οι αντιδράσεις 8-13 είναι αμφίδρομες.

$$v^8 = V_{PGK} = \frac{\frac{V_{PGK}^{maxf}(y_{14} * y_7)}{K_f^{PGK}} - \frac{V_{PGK}^{maxr}(y_{13} * y_8)}{K_r^{PGK}}}{\frac{y_{14} * y_7}{K_f^{PGK}} + \frac{y_{13} * y_8}{K_r^{PGK}} + 1}$$

$$v^9 = V_{PGM} = \frac{\frac{V_{PGM}^{maxf} * y_8}{K_f^{PGM}} - \frac{V_{PGM}^{maxr} * y_9}{K_r^{PGM}}}{\frac{y_8}{K_f^{PGM}} + \frac{y_9}{K_r^{PGM}} + 1}$$

$$v^{10} = V_{ENO} = \frac{\frac{V_{ENO}^{maxf} * y_9}{K_f^{ENO}} - \frac{V_{ENO}^{maxr} * y_{10}}{K_r^{ENO}}}{\frac{y_9}{K_f^{ENO}} + \frac{y_{10}}{K_r^{ENO}} + 1}$$

$$v^{11} = V_{PK} = \frac{y_4 \left(\frac{V_{PK}^{maxf}(y_{10} * y_{14})}{K_f^{PK}} - \frac{V_{PK}^{maxr}(y_{11} * y_{13})}{K_r^{PK}} \right)}{(K_a^{PK} + y_4) \left(\frac{y_{10} * y_{14}}{K_f^{PK}} + \frac{y_{11} * y_{13}}{K_r^{PK}} + 1 \right)}$$

$$v^{12} = V_{LDH} = \frac{\frac{V_{LDH}^{maxf}(y_{11} * y_{16})}{K_f^{LDH}} - \frac{V_{LDH}^{maxr}(NAD^+ * y_{12})}{K_r^{LDH}}}{\frac{y_{11} * y_{16}}{K_f^{LDH}} + \frac{y_{12}}{K_{LAC}^{LDH}} + \frac{y_{16}}{K_{NADH}^{LDH}} + \frac{NAD^+}{K_{NAD}^{LDH}} + \frac{y_{11}}{K_{PYR}^{LDH}} + \frac{NAD^+ * y_{12}}{K_r^{LDH}} + 1}$$

$$v^{13} = V_{MCT} = \frac{V_{mct}^{max} \left(\frac{y_{12}}{K_{LAC}^{MCT}} - \frac{y_{19}}{K_{LAC}^{MCT}} \right)}{\frac{y_{12}}{K_{LAC}^{MCT}} + \frac{y_{19}}{K_{LAC}^{MCT}} + 1}$$

κες 5.1,5.2,5.3 μέσω των εξισώσεων διατήρησης της μάζας που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.7. Οι αρχικές συνθήκες για τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών ($y_i, i = 1, \dots, 20$) παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.5 και οι σταθερές των ρυθμών αντίδρασης V^{max} και $K_{f/r}$ παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.6.

Το σύστημα των εξισώσεων του Πίνακα 5.4 περιγράφει την δυναμική συμπεριφορά του μεταβολισμού της ενέργειας στο μονοπάτι της αερόβιας γλυκόλυσης, Σχήμα 5.2, και περιλαμβάνει και το φαινόμενο *Warburg* ($We = V^{12}/V^{14}$). Επίσης περιγράφει τον ρυθμό της ενέργειας (ATP/ADP,

Πίνακας 5.3: Παρουσίαση των συναρτησιακών μορφών που περιγράφουν τους ρυθμούς αντίδρασης των αντιδράσεων 14-19 που εισήχθησαν από τους *Shestov et al.* [90]. Οι αντιδράσεις 14 και 15 είναι μονόδρομες ενώ οι αντιδράσεις 16-18 είναι αμφίδρομες. Η αντίδραση 19 έχει σταθερό ρυθμό.

$$v^{14} = V_{OXPHOS} = \frac{y_{14} * y_{18} * (V_{OXPHOS}^{max} * y_{11})}{K_{ADP}^{OXPHOS} \left(\frac{y_{14}}{K_{ADP}^{OXPHOS}} + 1 \right) * K_{O_2} \left(\frac{y_{18}}{K_{O_2}} + 1 \right) * K_{PYR}^{OXPHOS} \left(\frac{y_{11}}{K_{PYR}^{OXPHOS}} + 1 \right)}$$

$$v^{15} = V_{MAS} = V_{OXPHOS}$$

$$v^{16} = V_{ATP} = \frac{\frac{V_{ATP}^{maxf} * y_{13}}{K_f^{ATP}} - \frac{V_{ATP}^{maxr} (H * y_{14} * y_{15})}{K_r^{ATP}}}{\frac{H * y_{14} * y_{15}}{K_r^{ATP}} + \frac{y_{13}}{K_f^{ATP}} + 1}$$

$$v^{17} = V_{CK} = \frac{\frac{V_{CK}^{maxf} (y_{14} * y_{17})}{K_f^{CK}} - \frac{V_{CK}^{maxr} (y_3 (CC1 - y_{17}))}{K_r^{CK}}}{\frac{y_{13} (CC1 - y_{17})}{K_r^{CK}} + \frac{y_{14} * y_{17}}{K_f^{CK}} + 1}$$

$$v^{18} = V_{AK} = \frac{\frac{V_{AK}^{maxf} (AMP * y_{13})}{K_f^{AK}} - \frac{V_{AK}^{maxr} * y_{14}^2}{K_r^{AK}}}{\frac{AMP * y_{13}}{K_f^{AK}} + \frac{y_{14}^2}{K_r^{AK}} + 1}$$

$$v^{19} = V_{O_2TR} = K^{O_2} (CO_2e - CO_2i)$$

αντιδράσεις V^k $k=2, 4, 8, 11, 16-18$), την κατάσταση οξειδοαναγωγής ($NADH/NAD^+$, αντιδράσεις V^k $k=7, 12$) την γλυκόζη (y_1 και y_{20}), την λακτόζη (y_{12} και y_{19}) και την παροχή οξυγόνου (αντιδράσεις V^{14} και V^{15}) διαμέσου των ρών ανταλλαγής από τον εσωκυτταρικό και εξωκυτταρικό χώρο.

Όπως υποδεικνύεται από τον Πίνακα 5.7 υπάρχουν τέσσερις εξισώσεις διατήρησης της μάζας. Στις πρώτες δύο εξισώσεις συμμετέχουν οι μεταβολίτες ATP , ADP , AMP , $NADH$, NAD^+ και στις δύο τελευταίες συμμετέχουν μοναδικά οι $GLCe$ και $LACe$.

Στο Σχήμα 5.3, παρουσιάζονται οι λύσεις του μοντέλου των *Shestov et al.* του Πίνακα 5.4 χρησιμοποιώντας τις αρχικές συνθήκες του Πίνακα 5.5 και τις τιμές των κινητικών παραμέτρων του Πίνακα 5.6. Παρατηρούμε ότι οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του μοντέλου στην μεγαλύτερη

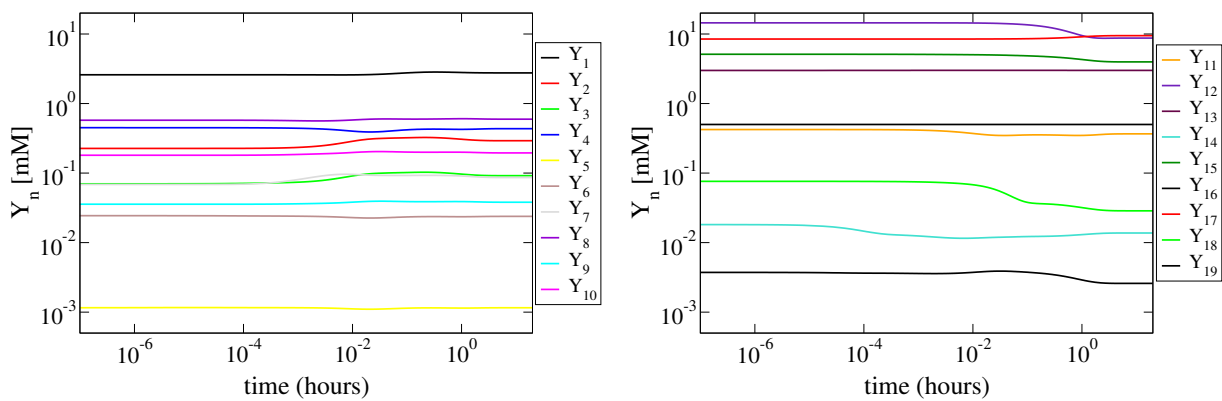
Πίνακας 5.4: Το σύστημα των 20 διαφορικών εξισώσεων που περιγράφει την εξέλιξη των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών στο χρόνο. Οι συγκεντρώσεις συμβολίζονται με y_i , ($i = 1, \dots, 20$). Οι παράμετροι nop , $nnad$, nox , rie εκτιμήθηκαν από τους *Shestov et. al* [90].

$\dot{y}_1 = -V^1 - V^2$	<i>GLCi</i>
$\dot{y}_2 = V^2 - V^3$	<i>G6P</i>
$\dot{y}_3 = V^3 - V^4$	<i>F6P</i>
$\dot{y}_4 = V^4 - V^5$	<i>FBP</i>
$\dot{y}_5 = V^5 - V^7 + V^6$	<i>GA3P</i>
$\dot{y}_6 = V^5 - V^6$	<i>DHAP</i>
$\dot{y}_7 = V^7 - V^8$	<i>13BPG</i>
$\dot{y}_8 = V^8 - V^9$	<i>3PG</i>
$\dot{y}_9 = V^9 - V^{10}$	<i>2PG</i>
$\dot{y}_{10} = V^{10} - V^{11}$	<i>PEP</i>
$\dot{y}_{11} = V^{11} - V^{14} - V^{12}$	<i>PYR</i>
$\dot{y}_{12} = V^{12} - V^{13}$	<i>LACi</i>
$\dot{y}_{13} = -V^2 - V^4 + V^8 + V^{11} + nop * V^{14} - V^{16} + V^{17} - V^{18} + nnad * V^{15}$	<i>ATP</i>
$\dot{y}_{14} = V^2 + V^4 - V^8 - V^{11} - nop * V^{14} + V^{16} - V^{17} + 2.0 * V^{18} - nnad * V^{15}$	<i>ADP</i>
$\dot{y}_{15} = -V^7 - nop * V^{14} + V^{16} - nnad * V^{15}$	<i>Pi</i>
$\dot{y}_{16} = V^7 - V^{12} - V^{15}$	<i>NADH</i>
$\dot{y}_{17} = -V^{17}$	<i>PCr</i>
$\dot{y}_{18} = V^{19} - nox * V^{14}$	<i>O2i</i>
$\dot{y}_{19} = rie * V^{13}$	<i>LACe</i>
$\dot{y}_{20} = 0$	<i>GLCe</i>

διάρκεια του φαινομένου παρέμειναν κοντά στις αρχικές τους τιμές με εξαίρεση την περιοχή όπου, $10^{-3} < t < 10^0$ hours, κατά την οποία παρουσιάστηκαν διακυμάνσεις σχεδόν σε όλες οι

Πίνακας 5.5: Συνοπτική αναφορά των μεταβολιτών που περιλαμβάνονται στο μοντέλο των *Shestov et al.* Παρουσιάζονται οι αρχικές τιμές των συγκεντρώσεων των 20 μεταβολιτών για το μοντέλο (y_i , ($i = 1, \dots, 20$)). mM σημαίνει “mili Molar”. Οι τιμές όπως στην Αναφορά [90]

Μεταβολίτες	<i>GLCi</i>	<i>G6P</i>	<i>F6P</i>	<i>FBP</i>	<i>GA3P</i>	<i>DHAP</i>	<i>13BPG</i>	<i>3PG</i>	<i>2PG</i>	<i>PEP</i>
Μεταβλητές	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6	y_7	y_8	y_9	y_{10}
Αρχικές τιμές (mM)	2.591	0.226	0.070	0.449	0.001	0.024	0.068	0.576	0.036	0.180
Μεταβολίτες	<i>PYR</i>	<i>LACi</i>	<i>ATP</i>	<i>ADP</i>	<i>Pi</i>	<i>NADH</i>	<i>PCr</i>	<i>O2i</i>	<i>LACe</i>	<i>GLCe</i>
Μεταβλητές	y_{11}	y_{12}	y_{13}	y_{14}	y_{15}	y_{16}	y_{17}	y_{18}	y_{19}	y_{20}
Αρχικές τιμές (mM)	0.422	14.46	2.993	0.018	5.112	0.004	8.460	0.076	0.500	5.000



Σχήμα 5.3: Η χρονική εξέλιξη των λύσεων του μοντέλου των *Shestov et al.*, Πίνακας 5.4, υπολογισμένες σύμφωνα με τις αρχικές συνθήκες του Πίνακα 5.5. Χρησιμοποιήθηκαν οι κινητικές παράμετροι του Πίνακα 4.3. Οι συγκεντρώσεις των y_{19} και y_{20} παραμένουν σταθερές στις αρχικές τους τιμές (0.5 και 5.0 mM αντίστοιχα) λόγω των εξισώσεων τους και της παραμέτρου $rie = 0$. Οι αρχικές συνθήκες και οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση σύμφωνα με την Αναφορά [90].

συγκεντρώσεις. Οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών y_2 (*G6P*), y_{15} (*Pi*) και y_{16} (*NADH*) παρουσίασαν μια μικρή αλλαγή στις τιμές της τελικής τους συγκέντρωση σε συνάρτηση με τις αρχικές τους τιμές και οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών y_{12} (*LACi*) και y_{18} (*O2i*) ήταν αυτές που μεταβλήθηκαν περισσότερο από τις αρχικές τους τιμές. Σε όλη την διάρκεια του φαινομένου χρησιμοποιήθηκε η τιμή της παραμέτρου $rie = 0$, και λόγω της εξίσωσης της, $\dot{y}_{19} = 0$, Πίνακας 5.4, η y_{19} (*LACe*) παρέμεινε σταθερή σε όλη την διάρκεια του φαινομένου, $y_{19} = 0.5$ mM. Σταθερή παρέμεινε και τη τιμή της y_{20} (*GLCe*), $y_{20} = 5.0$ mM, λόγω της εξίσωσης της, $\dot{y}_{20} = 0$ mM, Πίνακας 5.4.

Πίνακας 5.6: Συνοπτική παρουσίαση των τιμών των κινητικών παραμέτρων K και των σταθερών V^{max} . Οι τιμές των παραμέτρων εκτιμήθηκαν από τους *Shestov et al.* [90] και οι μονάδες τους είναι σε mM και mM/hr αντίστοιχα, όπου mM είναι “mili Molar” και όπου hr είναι “hours”.

Ένζυμο	Τιμές V^{max} (mM/hr)	Τιμές K (mM)		
GLUT	$V_{GTR}^{max} = 100$	$K_{GLC} = 2.00$		
HK	$V_{HK}^{maxf} = 175.8$	$K_r^{HK} = 2.940 \cdot 10^{-10}$	$K_f^{HK} = 7.500$	$K_i^{HK} = 0.200$
PGI	$V_{PGI}^{maxf} = 857.9$	$K_f^{PGI} = 0.250$	$K_r^{PGI} = 0.077$	
PFK	$V_{PFK}^{maxf} = 1769$	$K_f^{PFK} = 0.232$	$K_r^{PFK} = 1.820 \cdot 10^{-10}$	$K_a^{PFK} = 0.001$
ALD	$V_{ALD}^{maxf} = 320.7$	$K_f^{ALD} = 0.155$	$K_r^{ALD} = 6.840 \cdot 10^{-5}$	
TPI	$V_{TPI}^{maxf} = 859.2$	$K_f^{TPI} = 0.034$	$K_r^{TPI} = 0.002$	
GAPDH	$V_{GAPDH}^{maxf} = 781.2$	$K_{NAD}^{GAPDH} = 0.550$ $K_{PI}^{GAPDH} = 4.000$ $K_r^{GAPDH} = 1.000 \cdot 10^{-12}$	$K_{NADH}^{GAPDH} = 0.001$ $K_{BPG}^{GAPDH} = 0.100$	$K_{GAP}^{GAPDH} = 0.002$ $K_f^{GAPDH} = 0.004$
PGK	$V_{PGK}^{maxf} = 221.1$	$K_f^{PGK} = 1.180 \cdot 10^{-3}$		
PGM	$V_{PGM}^{maxf} = 527.9$	$K_f^{PGM} = 0.500$	$K_r^{PGM} = 0.030$	
ENO	$V_{ENO}^{maxf} = 1340$	$K_f^{ENO} = 0.030$	$K_r^{ENO} = 0.150$	
PK	$V_{PK}^{maxf} = 211.5$	$K_f^{PK} = 0.002$	$K_r^{PK} = 1.500$	$K_a^{PK} = 0.500$
LDH	$V_{LDH}^{maxf} = 434.2$	$K_{NADH}^{LDH} = 0.001$ $K_{LAC}^{LDH} = 5.000$	$K_{NAD}^{LDH} = 0.546$ $K_f^{LDH} = 0.001$	$K_{PYR}^{LDH} = 0.500$ $K_r^{LDH} = 2.730$
LTR	$V_{MCT}^{max} = 59.81$	$K_{LAC}^{MCT} = 3.000$		
OxPhos	$V_{OXPHOS}^{max} = 8.360$	$K_{PYR}^{OXPHOS} = 0.001$	$K_{O_2} = 0.005$	$K_{ADP}^{OXPHOS} = 0.005$
ATP	$V_{ATP}^{maxf} = 390.6$	$K_f^{ATP} = 3.00$	$K_r^{ATP} = 4.710 \cdot 10^{-9}$	
CK	$V_{CK}^{maxf} = 1000$	$K_f^{CK} = 5.000$	$K_r^{CK} = 2.000$	
AK	$V_{AK}^{maxf} = 2000$	$K_f^{AK} = 5.000$	$K_r^{AK} = 2.000$	
O2		$K^{O_2} = 164.5$	$CO_2e = 0.135$	$CO_2i = 0.040$

Πίνακας 5.7: Οι τέσσερις εξισώσεις διατήρησης της μάζας που ισχύουν για το μοντέλο των *Shestov et al.* [90].

$$\begin{array}{l}
 \hline \hline
 ATP + ADP + AMP = 3.01138 \text{ mM} \quad GLC_e = 5 \text{ mM} \\
 NADH + NAD^+ = 0.55 \text{ mM} \quad LAC_e = 0.5 \text{ mM}, \text{ για } rie = 0 \\
 \hline \hline
 \end{array}$$

5.4 Ανάλυση του μοντέλου της αερόβιας γλυκόλυσης

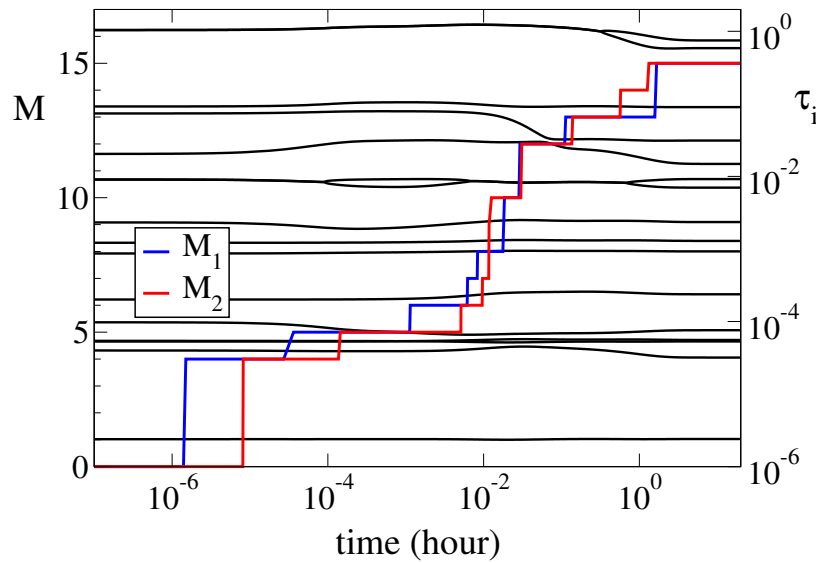
Η ανάλυση της δυναμικής του μοντέλου με την χρήση της μεθόδου CSP, στην συνέχεια, θα έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώριση:

- της συσχέτισης των M γρήγορων χρονοκλιμάκων με τους 20 μεταβολίτες του μονοπατιού με την βοήθεια του CSP PO, Εξ. (2.71),
- την συνεισφορά των 19 αντιδράσεων του μοντέλου στον σχηματισμό της (N-M)-διάστατης ΑΑΠ με την βοήθεια του CSP API, Εξ. (2.70),
- την αναγνώριση των αντιδράσεων που οδηγούν την λύση πάνω στην ΑΑΠ με την βοήθεια του CSP II, Εξ. (2.74) και
- την συσχέτιση των αντιδράσεων στην δημιουργία των M -γρήγορων χρονοκλιμάκων με την βοήθεια του CSP EPI, Εξ. (2.76).

Η τιμή του M θα καθοριστεί μέσω της Εξ. (2.67), για ακρίβεια πρώτης ($q = 1$) και δεύτερης τάξης ($q = 2$). Τα αποτελέσματα των CSP διαγνωστικών, τα οποία μεταβάλλονται με τον χρόνο, θα παρουσιαστούν στην συνέχεια σε τρεις επιλεγμένες χρονικές περιόδους με σκοπό να κατανοηθεί ο τρόπος λειτουργίας του μοντέλου της αερόβιας γλυκόλυσης.

Η Ιακωβιανή του 20-διάστατου μοντέλου, Πίνακας 5.4, μαζί με τις 4 εξισώσεις διατήρησης της μάζας, Πίνακας 5.7, έχουν ως αποτέλεσμα το σύστημα να έχει 16 μη-μηδενικές ιδιοτιμές. Η εξέλιξη των 16 χρονοκλιμάκων παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.4, μαζί με τον αριθμό των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων (M). Η τιμή του M καθορίζεται από το κριτήριο της Εξ. (2.67). Στο Σχήμα 5.4 παρουσιάζονται οι τιμές των M_1 (ακρίβεια πρώτης τάξης) και M_2 (ακρίβεια δεύτερης τάξης) και παρατηρείται ότι αυξάνονται μονοτονικά από $M=1$ έως $M=15$. Ο αριθμός M_1 αυξάνεται με γρηγορότερο ρυθμό από τον M_2 δεδομένου ότι η αυξημένη ακρίβεια, του κριτηρίου, απαιτεί για την λύση να μείνει για μεγαλύτερο χρόνο πάνω στην ΑΑΠ, έτσι ώστε τα M γρήγορα εύρη \mathbf{f}^r να μειωθούν περαιτέρω, Εξ. (2.67).

Στις επόμενες ενότητες θα επιλεγούν τρεις χρονικές περίοδοι στην εξέλιξη του φαινομένου στις οποίες οι εξαντλημένες χρονοκλίμακες θα είναι $M=4$, $M=10$ και $M=15$, αντίστοιχα. Τα CSP διαγνωστικά σε αυτές τις τρεις περιόδους θα παρουσιαστούν με μία \mathbf{a}_r -βελτίωση και δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, δηλαδή για $M = M_2$.



Σχήμα 5.4: Παρουσιάζεται η χρονική εξέλιξη των 16 φραγμένων χρονοκλιμάκων του μοντέλου. Οι χρονοκλίμακες τ_i , ($i = 1, \dots, 16$) συμβολίζονται με μαύρο χρώμα. Τα M_1 και M_2 δηλώνουν τον αριθμό των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων όταν απαιτείται ακρίβεια πρώτης και δεύτερης τάξης αντίστοιχα.

5.4.1 Χρονική περίοδος ($0.8 \cdot 10^{-5} < t < 0.14 \cdot 10^{-3}$ hours; $M = 4$)

Για χρόνους $0.8 \cdot 10^{-5} < t < 0.14 \cdot 10^{-3}$ το Σχήμα 5.4 υποδεικνύει ότι οι εξαντλημένες χρονοκλίμακες είναι τέσσερις, $M = 4$. Τα αποτελέσματα που θα παρουσιαστούν στην ενότητα αυτή υπολογίστηκαν για την χρονική στιγμή, $t = 0.12 \cdot 10^{-3}$. Τα αποτελέσματα δεν αλλάζουν σημαντικά καθ' όλη την περίοδο όπου $M=4$, οπότε τα συμπεράσματα που θα ακολουθήσουν είναι έγκυρα για όλη την περίοδο.

Ο Πίνακας 5.8 περιλαμβάνει i) τους μεταβολίτες του μονοπατιού των οποίων οι συγκεντρώσεις (μεταβλητές) αναγνωρίζονται ως πιο σημαντικές από το CSP PO (στήλη 3), ii) τις αντιδράσεις που έχουν τα μεγαλύτερα API (στήλη 4) και iii) τις αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI (στήλη 5). Πιο συγκεκριμένα σε κάθε εξαντλημένη χρονοκλίμακα, ο Πίνακας 5.8 υποδεικνύει ότι:

- 1st: Ο μεταβολίτης που αναγνωρίζεται από το PO ως αυτός που σχετίζεται με την πρώτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο $GA3P$ (y_5). Δημιουργείται η ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 5f, 6f (εμπρόσθιοι ρυθμοί των V^{ALD} και V_{TPI}) και των αντιδράσεων 5b, 6b και 7f (οπίσθιοι ρυθμοί των V_{ALD} και V_{TPI} και εμπρόσθιος ρυθμός του V_{GAPDH}) έτσι ώστε να σχηματιστεί η ισορροπία: $V^{5f} + V^{6f} - V^{5b} - V^{6b} - V^{7f} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά

Πίνακας 5.8: Οι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν από το PO και οι αντιδράσεις που παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα API και EPI στο επιλεγμένο χρονικό σημείο ($t = 0.12 * 10^{-3}$) όπου $M = 4$. Μόνο οι αντιδράσεις με συνεισφορά μεγαλύτερη του 5% εμφανίζονται. Οι μεταβλητές που επιλέγονται ως “γρήγορες” για κάθε εξαντλημένη συνιστώσα με το CSP PO παρουσιάζονται με bold. Στις στήλες των PO, API και EPI οι αριθμοί δηλώνουν την τιμή των αντίστοιχων δεικτών (Ενότητα 2.4).

Χρόνος (hours)	M	Μεταβλητές με τα μεγαλύτερα PO	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα API	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI
$t = 0.12 * 10^{-3}$	1	PO(y_5) = 1.00	API(V^{5f})=0.22, API(V^{6f})=0.27 API(V^{7f})=-0.05, API(V^{5b})=-0.20 API(V^{6b})=-0.25	EPI(V^{6f})=-0.14, EPI(V^{7f})=-0.10 EPI(V^{5b})=-0.35, EPI(V^{6b})=-0.37
	2	PO(y_{16}) = 0.99	API(V^{7f})=0.27, API(V^{12f})=-0.46 API(V^{12b})=0.22	EPI(V^{7f})=-0.24, EPI(V^{12f})=-0.53 EPI(V^{12b})=-0.20
	3	PO(y_9) = 0.89 PO(y_{10})=0.10	API(V^{9f})=0.14, API(V^{10f})=-0.40 API(V^{9b})=-0.10, API(V^{10b})=0.36	EPI(V^{9f})=-0.09, EPI(V^{10f})=-0.50 EPI(V^{9b})=-0.12, EPI(V^{10b})=-0.29
	4	PO(y_6) = 0.98	API(V^{5f})=0.24, API(V^{6f})=-0.29 API(V^{5b})=-0.21, API(V^{6b})=0.26	EPI(V^{5f})=-0.06, EPI(V^{6f})=-0.34 EPI(V^{5b})=-0.50, EPI(V^{6b})=-0.09

στην γρηγορότερη χρονοκλίμακα τ_1 γίνεται από τις αντιδράσεις 5b και 6b και σε μικρότερο βαθμό από τις αντιδράσεις 6f και 7f, όπως δείχνει το EPI. Για το λόγο αυτό, ο ρυθμός με τον οποίο η γρηγορότερη συνιστώσα εξαντλείται, και η ισορροπία ($f^1 \approx 0$) εγκαθίσταται, καθορίζεται κατά κύριο λόγο από τον οπίσθιο ρυθμό της V_{ALD} και της V_{TPI} .

2nd: Ο μεταβολίτης που συνδέεται με την δεύτερη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο $NADH$ (y_{16}). Η ισορροπία που δημιουργείται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 7f, 12b (ο εμπρόσθιος ρυθμός του V_{GAPDH} και ο οπίσθιος ρυθμός του V_{LDH}) και 12f (ο εμπρόσθιος ρυθμός της V_{LDH}) έτσι ώστε να ισχύει: $V^{7f} + V^{12b} - V^{12f} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην δεύτερη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι από τις αντιδράσεις 7f, 12f και 12b, οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η δεύτερη ισορροπία αποκαθίσταται ($f^2 \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον ρυθμό της V_{LDH} και τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{GAPDH} .

- 3rd: Ο μεταβολίτης που συνδέεται με την τρίτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι κατά 89% ο $2PG$ (y_9) και κατά 10% ο PEP (y_{10}). Η ισορροπία που δημιουργείται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 9f, 10b (εμπρόσθιος ρυθμός του V_{PGM} και οπίσθιος ρυθμός του V_{ENO}) και των 10f και 9b (εμπρόσθιος ρυθμός του V_{ENO} και οπίσθιος ρυθμός του V^{PGM}) έτσι ώστε: $V^{9f} + V^{10b} - V^{9b} - V^{10f} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην τρίτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα γίνεται από τις αντιδράσεις 10f και 10b και σε μικρότερο βαθμό από τις 9f και 9b. Οπότε, ο ρυθμός με τον οποίο η τρίτη ισορροπία εγκαθίσταται, ($f^3 \approx 0$), καθορίζεται κατά κύριο λόγο από τον ρυθμό V_{ENO} και σε μικρότερο βαθμό από τον V_{PGM} .
- 4th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται με την τέταρτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο $DHAP$ (y_6). Η ισορροπία που δημιουργείται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 5f, 6b (εμπρόσθιος ρυθμός του V_{ALD} και οπίσθιος ρυθμός του V_{TPI}) και των 5b και 6f (οπίσθιος ρυθμός του V^{ALD} και εμπρόσθιος ρυθμός του V_{TPI}) έτσι ώστε: $V^{5f} + V^{6b} - V^{5b} - V^{6f} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην τέταρτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα γίνεται από τις αντιδράσεις 6f, 5b και 5f. Ο ρυθμός με τον οποίο η τέταρτη ισορροπία εγκαθίσταται, ($f^4 \approx 0$), καθορίζεται κυρίως από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{TPI} , από τον οπίσθιο ρυθμό V^{al} και σε μικρότερο βαθμό από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{ALD} .

Οι τιμές του CSP II, υποδεικνύουν τις αντιδράσεις που συνεισφέρουν περισσότερο στην εξέλιξη της λύσης πάνω στην ΑΑΠ. Οι αντιδράσεις που εμφανίζουν την μεγαλύτερη συνεισφορά σύμφωνα με τον Πίνακα 5.9 είναι οι V^1 , V^{2f} , V^3 , V^{4f} , V^{7f} , V^{8f} , V^9 , V^{10} , V^{11f} , V^{12f} , V^{13f} , V^{14} , V^{16f} , V^{17} και V^{19f} .

Πίνακας 5.9: Οι αντιδράσεις με μη-αμελητέα συνεισφορά στις συνιστώσες του \mathbf{g}_{slow} , που αναγνωρίστηκαν από το *Importance index (II)* παρουσιάζονται για την πρώτη περίοδο ($M=4$). Μόνο οι αντιδράσεις με συνεισφορά μεγαλύτερη του 5% εμφανίζονται. Οι συνιστώσες που παρέχουν συνεισφορά μεγαλύτερη από 15% φαίνονται με **bold**. Οι αντιδράσεις με πρόσημο +(-) τείνουν να αυξήσουν (μειώσουν) την συγκέντρωση του σχετιζόμενου μεταβολίτη.

Μεταβολίτες	Αντιδράσεις	Ρυθμοί μεταβολής
<i>GLCi</i>	1, 2f	$[y_1] \approx f(+\mathbf{V}^1, -\mathbf{V}^{2f})$
<i>G6P</i>	2f, 3	$[y_2] \approx f(-V^{2f}, -\mathbf{V}^3)$
<i>F6P</i>	3, 4f	$[y_3] \approx f(+\mathbf{V}^3, -V^{4f})$
<i>FBP</i>	4f, 5, 6, 7f, 12	$[y_4] \approx f(+\mathbf{V}^{4f}, -V^5, -V^6, -\mathbf{V}^{7f}, -V^{12})$
<i>GA3P</i>	4f, 7f, 8f, 14f, 16f, 8b	$[y_5] \approx f(+\mathbf{V}^{4f}, -V^{7f}, -\mathbf{V}^{8f}, +V^{14f}, -\mathbf{V}^{16f}, +V^{8b})$
<i>DHAP</i>	4f, 5, 6, 7f, 12	$[y_6] \approx f(+\mathbf{V}^{4f}, -V^5, -V^6, -\mathbf{V}^{7f}, -V^{12})$
<i>13BPG</i>	5, 6, 7f, 8f, 12, 8b	$[y_7] \approx f(+V^5, +V^6, +\mathbf{V}^{7f}, -\mathbf{V}^{8f}, +V^{12}, +V^{8b})$
<i>3PG</i>	8f, 9, 10	$[y_8] \approx f(+V^{8f}, -\mathbf{V}^9, -\mathbf{V}^{10})$
<i>2PG</i>	9, 10, 11f	$[y_9] \approx f(+V^9, +\mathbf{V}^{10}, -V^{11f})$
<i>PEP</i>	9, 10, 11f	$[y_{10}] \approx f(+\mathbf{V}^9, +\mathbf{V}^{10}, -V^{11f})$
<i>PYR</i>	5f, 6f, 7f, 11f, 12f, 12b	$[y_{11}] \approx f(-V^5, -V^6, -\mathbf{V}^{7f}, +\mathbf{V}^{11f}, -\mathbf{V}^{12f}, +V^{12b})$
<i>LACi</i>	5, 6, 7f, 12, 13f	$[y_{12}] \approx f(+V^5, +V^6, +\mathbf{V}^{7f}, +V^{12}, -\mathbf{V}^{13f})$
<i>ATP</i>	2f, 8f, 11f, 14, 16f, 8b	$[y_{13}] \approx f(-V^2, +\mathbf{V}^{8f}, +V^{11f}, +\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{16f}, -V^{8b})$
<i>ADP</i>	2f, 8f, 11f, 14, 16f, 8b	$[y_{14}] \approx f(+V^2, -\mathbf{V}^{8f}, -V^{11f}, -\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{16f}, +V^{8b})$
<i>PI</i>	5f, 7f, 12f, 14, 15, 16f	$[y_{15}] \approx f(-V^{5f}, -V^{7f}, -V^{12f}, -\mathbf{V}^{14}, -V^{15}, +\mathbf{V}^{16f})$
<i>NADH</i>	2f, 8f, 14, 16f, 8b	$[y_{16}] \approx f(-V^{2f}, +\mathbf{V}^{8f}, +\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{16f}, V^{8b})$
<i>PCr</i>	17	$[y_{17}] \approx f(-\mathbf{V}^{17})$
<i>O2i</i>	14, 19f, 19b	$[y_{18}] \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{19f}, -V^{19b})$

5.4.2 Χρονική περίοδος ($0.12 \cdot 10^{-1} < t < 0.30 \cdot 10^{-1}$ hours; $M = 10$)

Το Σχήμα 5.4 υποδεικνύει ότι στην χρονική περίοδο $0.12 \cdot 10^{-1} < t < 0.03$ hours οι εξαντλημένες χρονοκλίμακες είναι δέκα, $M = 10$. Στην ενότητα αυτή θα παρουσιαστούν τα διαγνωστικά της CSP για το χρονικό σημείο $t = 0.02$ hours. Τα αποτελέσματα δεν αλλάζουν σημαντικά καθ' όλη την περίοδο όπου $M=10$, οπότε τα συμπεράσματα που θα ακολουθήσουν για ένα χρονικό

σημείο είναι έγκυρα για όλη την περίοδο.

Ο Πίνακας 5.10 όπως και στην πρώτη περίοδο περιλαμβάνει i) τους μεταβολίτες του μονοπατιού των οποίων οι συγκεντρώσεις (μεταβλητές) αναγνωρίζονται ως πιο σημαντικές από το CSP PO (στήλη 3), ii) τις αντιδράσεις που έχουν τα μεγαλύτερα API (στήλη 4) και iii) τις αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI (στήλη 5). Πιο συγκεκριμένα σε κάθε εξαντλημένη χρονοκλίμακα, ισχύει:

- 1st: Ο μεταβολίτης που συνδέεται με την πρώτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *GA3P* (y_5) και δημιουργείται η ίδια ισορροπία όπως και στην πρώτη περίοδο και οι αντιδράσεις που ορίζουν την ισορροπία είναι οι ίδιες.
- 2nd: Ο μεταβολίτης που συνδέεται με την δεύτερη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *NADH* (y_{16}). Η ισορροπία που δημιουργείται είναι η ίδια όπως και την πρώτη περίοδο και οι αντιδράσεις που ορίζουν την ισορροπία είναι οι ίδιες.
- 3rd: Ο μεταβολίτης που συνδέεται με την τρίτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *DHAP* (y_6) σε αντίθεση με την περίοδο όπου $M=4$, στην οποία ο μεταβολίτης που συνδεόταν με την τρίτη χρονοκλίμακα ήταν ο *2PG* (y_9). Η ισορροπία που δημιουργείται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 5f, 6b και των 5b, 6f έτσι ώστε: $V^{5f} + V^{6b} - V^{5b} - V^{6f} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην τρίτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα γίνεται από τις αντιδράσεις 6f, 5b και 6b. Οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η τρίτη ισορροπία εγκαθίσταται, ($f^3 \approx 0$), καθορίζεται κυρίως από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{TPI} και τον οπίσθιο ρυθμό V_{ALD} και σε μικρότερο βαθμό από τον οπίσθιο ρυθμό V_{TPI} .
- 4th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται με την τέταρτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι κατά 89% ο *2PG* (y_9) και κατά 10% ο *PEP* (y_{10}) σε αντίθεση με την περίοδο όπου $M=4$, στην οποία ο μεταβολίτης που συνδεόταν με την τέταρτη χρονοκλίμακα ήταν ο *DHAP* (y_6). Η ισορροπία που δημιουργείται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 9f, 10b και των 10f, 9b έτσι ώστε: $V^{9f} + V^{10b} - V^{9b} - V^{10f} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην τέταρτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα γίνεται από τις αντιδράσεις 10f και 10b και σε μικρότερο βαθμό από τις 9f και 9b. Οπότε, ο ρυθμός με τον οποίο η τέταρτη ισορροπία εγκαθίσταται, ($f^4 \approx 0$), καθορίζεται κατά κύριο λόγο από τον ρυθμό V_{ENO} και σε μικρότερο βαθμό από τον V_{PGM} .
- 5th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την πέμπτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *ADP* (y_{14}). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 2f (εμπρόσθιος

Πίνακας 5.10: Οι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν από το PO και οι αντιδράσεις που παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα API και EPI στο επιλεγμένο χρονικό σημείο ($t = 0.02$ hours) όπου $M = 10$. Μόνο οι αντιδράσεις με συνεισφορά μεγαλύτερη του 5% εμφανίζονται. Οι μεταβλητές που επιλέγονται ως “γρήγορες” για κάθε εξαντλημένη συνιστώσα με το CSP PO παρουσιάζονται με bold. Στις στήλες των PO, API και EPI οι αριθμοί δηλώνουν την τιμή των αντίστοιχων δεικτών (Ενότητα 2.4).

Χρόνος (hours)	M	Μεταβλητές με τα μεγαλύτερα PO	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα API	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI
$t = 0.02$	1	PO(y₅) = 1.00	API(V ^{5f})=0.22, API(V ^{6f})=0.27 API(V ^{7f})=-0.05, API(V ^{5b})=-0.20 API(V ^{6b})=-0.25	EPI(V ^{6f})=-0.14, EPI(V ^{7f})=-0.08 EPI(V ^{5b})=-0.36, EPI(V ^{6b})=-0.38
	2	PO(y₁₆) = 0.98	API(V ^{7f})=0.24, API(V ^{12f})=-0.46 API(V ^{12b})=0.25	EPI(V ^{7f})=-0.24, EPI(V ^{12f})=-0.46 EPI(V ^{12b})=-0.22
	3	PO(y₆) = 0.98	API(V ^{5f})=0.23, API(V ^{6f})=-0.28 API(V ^{5b})=-0.20, API(V ^{6b})=0.26	EPI(V ^{6f})=-0.33, EPI(V ^{5b})=-0.51 EPI(V ^{6b})=-0.09
	4	PO(y₉) = 0.89 , PO(y ₁₀)=0.10	API(V ^{9f})=0.14, API(V ^{10f})=-0.38 API(V ^{9b})=-0.11, API(V ^{10b})=0.35	EPI(V ^{9f})=-0.09, EPI(V ^{10f})=-0.50 EPI(V ^{9b})=-0.12, EPI(V ^{10b})=-0.29
	5	PO(y ₁₃)=-30.50, PO(y₁₄) = 31.50	API(V ^{2f})=0.06, API(V ^{4f})=0.05 API(V ^{8f})=-0.17, API(V ^{11f})=-0.11 API(V ¹⁴)=-0.17, API(V ^{16f})=0.31 API(V ^{8b})=0.06	EPI(V ^{2f})=-0.05, EPI(V ^{4f})=-0.08 EPI(V ^{8f})=-0.28, EPI(V ^{11f})=-0.13 EPI(V ¹⁴) = -0.11, EPI(V ^{16f}) = -0.25
	6	PO(y ₂)=0.24, PO(y ₃)=0.76 PO(y₁₃) = 1.63 , PO(y ₁₄)=-1.64	API(V ^{2f})=-0.06, API(V ^{4f})=-0.05 API(V ^{8f})=0.17, API(V ^{11f})=0.11 API(V ¹⁴)=0.17, API(V ^{16f})=-0.31 API(V ^{8b})=-0.06	EPI(V ^{3f})=-0.43, EPI(V ^{3b})=-0.53
	7	PO(y₇) = 0.17 , PO(y ₈)=0.06 PO(y ₁₀)=0.05, PO(y ₁₃)=11.13 PO(y ₁₄)=-10.42	API(V ^{2f})=0.05, API(V ^{3f})=-0.22 API(V ^{7f})=0.17, API(V ^{8f})=-0.27 API(V ^{3b})=0.20, API(V ^{8b})=0.10	EPI(V ^{4f}) = 0.07, EPI(V ^{8f})=-0.15 EPI(V ^{18f})=-0.58, EPI(V ^{18b})=-0.06
	8	PO(y ₈)=0.20, PO(y ₉)=0.06 PO(y₁₀) = 0.64 , PO(y ₁₃)=3.10 PO(y ₁₄)=-3.01	API(V ^{3f})=0.07, API(V ^{10f})=0.42 API(V ^{3b})=-0.07, API(V ^{10b})=-0.39	EPI(V ^{9f})=-0.28, EPI(V ^{18f})=-0.08 EPI(V ^{9b})=-0.26, EPI(V ^{10b})=-0.17
	9	PO(y₄) = -0.13 , PO(y ₇)=0.72 PO(y ₈)=0.06, PO(y ₁₃)=22.90 PO(y ₁₄)=-22.60	API(V ^{3f})=-0.34, API(V ^{5f})=-0.14 API(V ^{3b})=0.32, API(V ^{5b})=0.13	EPI(V ^{4f})=-0.16, EPI(V ^{8f})=-0.06 EPI(V ¹⁴)=-0.05, EPI(V ^{16f})=-0.11 EPI(V ^{18f})=-0.25, EPI(V ^{18b})=0.16
	10	PO(y ₄)=0.08, PO(y ₈)=0.20 PO(y₁₁) = 0.60 , PO(y ₁₃)=-0.15 PO(y ₁₄)=0.15	API(V ^{3f})=-0.34, API(V ^{11f})=0.07 API(V ^{12f})=-0.13, API(V ^{3b})=0.32 API(V ^{12b})=0.07	EPI(V ^{4f})=-0.29, EPI(V ^{7f})=-0.09 EPI(V ^{11f})=-0.10, EPI(V ^{18f})=0.12 EPI(V ^{18b})=-0.11

ρυθμός του V_{HK}), 4f (εμπρόσθιος ρυθμός του V^{PFK}), 8b (οπίσθιος ρυθμός του V_{PGK}), 16f (εμπρόσθιος ρυθμός του V_{ATPASE}) και των 8f (εμπρόσθιος ρυθμός του V_{PGK}), 11f (εμπρόσθιος ρυθμός του V_{PK}), 14 (ρυθμός του V_{OXPHOS}) έτσι ώστε: $V^{2f} + V^{4f} + V^{8b} + V^{16f} - V^{8f} - V^{11f} - V^{14} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην πέμπτη χρονοκλίμακα τ_5 είναι από τις αντιδράσεις 8f και 16f, οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η συνιστώσα εξαντλείται ($f^5 \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{PGK} και τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{ATPASE} .

6th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την έκτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο ATP (y_{13}). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων: 8f, 11 και 14 με τις αντιδράσεις 2f, 4f, 16f και 8b έτσι ώστε να σχηματίζεται η ισορροπία: $-V^{2f} - V^{4f} - V^{8b} - V^{16f} + V^{8f} + V^{11f} + V^{14} \approx 0$. Η συνεισφορά στην χρονοκλίμακα τ_6 είναι αποκλειστικά από τις αντιδράσεις 3f και 3b. Έτσι ο ρυθμός με τον οποίο η έκτη συνιστώσα εξαντλείται ($f^6 \approx 0$) καθορίζεται από τον ρυθμό V_{PGI} . Τα διαγνωστικά, για την συνιστώσα αυτή παρουσιάζουν μία ιδιαίτερη συμπεριφορά που θα εξηγηθεί στην επόμενη ενότητα.

7th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την έβδομη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο $13BPG$ (y_7). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων: 2f, 3b, 7f και 8b και των αντιδράσεων 3f και 8f έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{2f} + V^{7f} + V^{3b} + V^{8b} - V^{3f} - V^{8f} \approx 0$. Ο ρυθμός με τον οποίο η έβδομη συνιστώσα εξαντλείται ($f^7 \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{AK} και λιγότερο από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{PGK} .

8th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την όγδοη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο PEP (y_{10}). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων: 3f και 10f με τις αντιδράσεις 3b και 10b έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{3f} + V^{10f} - V^{3b} - V^{10b} \approx 0$. Ο ρυθμός με τον οποίο η όγδοη συνιστώσα εξαντλείται ($f^8 \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον ρυθμό V_{PGM} και λιγότερο από τον οπίσθιο ρυθμό V και τον εμπρόσθιο V_{AK} .

9th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την ένατη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο FBP (y_4). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων: 3b και 5b με τις αντιδράσεις 3f και 5f έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{3b} + V^{5b} - V^{3f} - V^{5f} \approx 0$. Ο ρυθμός με τον οποίο η ένατη συνιστώσα εξαντλείται ($f^9 \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον ρυθμό V_{AK} και τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{PFK} και λιγότερο από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{CK} .

10th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την δέκατη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *PYR* (y_{11}). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων: 11f, 3b και 12b και των αντιδράσεων 3f και 12f έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{11f} + V^{3b} + V^{12b} - V^{3f} - V^{12f} \approx 0$. Ο ρυθμός με τον οποίο η δέκατη συνιστώσα εξαντλείται ($f^{10} \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{PFK} και λιγότερο από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{PK} και τον ρυθμό V_{AK} .

Στα διαγνωστικά που παρουσιάστηκαν για την περίοδο όπου $M = 10$, παρατηρούνται κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τα οποία θα σχολιαστούν στην συνέχεια. Αρχικά παρατηρούμε στον Πίνακα 5.10 (στήλη 3), ότι το CSP Pointer στις εξαντλημένες συνιστώσες 5-10 για τις μεταβλητές y_{13} (*ATP*) και y_{14} (*ADP*) παρουσιάζει τιμές μεγαλύτερες της μονάδος. Η συμπεριφορά αυτή εξηγείται δεδομένου των εξισώσεων y_{13} και y_{14} , Πίνακας 5.4:

$$\begin{aligned} \dot{y}_{13} &= -V^2 - V^4 + V^8 + V^{11} + nop * V^{14} - V^{16} + V^{17} - V^{18} + nnad * V^{15} \\ \dot{y}_{14} &= V^2 + V^4 - V^8 - V^{11} - nop * V^{14} + V^{16} - V^{17} + 2.0 * V^{18} - nnad * V^{15} \end{aligned} \quad (5.1)$$

οι οποίες έχουν αντίθετη στοιχειομετρία (εκτός του συντελεστή της V^{18}) και περιλαμβάνουν τις ίδιες αντιδράσεις. Η διαφορά των δύο εξισώσεων είναι ο συντελεστής 2.0 της V^{18} στην εξίσωση του \dot{y}_{14} . Αν εξεταστούν οι τιμές που παίρνει ο ρυθμός V^{18} καθώς εξελίσσεται το φαινόμενο παρατηρούμε ότι για χρόνο $t = O(10^{-2})$ ο ρυθμός $V^{18} = O(10^{-5})$ και για χρόνο $t = O(10)$ ο ρυθμός $V^{18} = O(10^{-10})$. Οπότε για χρόνους $t \geq O(10^{-3})$ για τα ιδιοδιανύσματα \mathbf{a}_{13} και \mathbf{a}_{14} που παράγουν οι Εξ. (5.1) μπορεί να υποθεθεί ότι:

$$\mathbf{a}_{13} \approx \mathbf{a}_{14}. \quad (5.2)$$

Τα διαγνωστικά της CSP, για δύο ιδιοδιανύσματα που προσεγγίζουν το ένα το άλλο, έχει αποδειχθεί ότι παίρνουν την μορφή [43]:

$$\mathbf{D}^{13} \approx -\mathbf{D}^{14}, \quad P_k^{13} \approx -P_k^{14}. \quad (5.3)$$

Όπου D^i το CSP Pointer, Εξ.(2.71) και P_k^i το CSP Participation index, Εξ.(2.70)). Όσο πιο κοντά βρίσκονται τα δύο ιδιοδιανύσματα τόσο το πλάτος των δυικών διανυσμάτων βάσης \mathbf{b}^i αυξάνεται και ως αποτέλεσμα το πλάτος του \mathbf{D}^i αυξάνεται και αυτό [43]. Οπότε, εξαιτίας της συμπεριφοράς

των δύο ιδιοδιανυσμάτων, μπορούν να εξηγηθούν οι μεγάλες και αντίθετες τιμές στα $PO(y_{13})$ και $PO(y_{14})$ και οι αντίθετες τιμές των API ($API_5 \approx -API_6$). Μία αναλυτική περιγραφή, για καλύτερη κατανόηση, της συμπεριφοράς των CSP διαγνωστικών στην περίπτωση που δύο ιδιοδιανύσματα προσεγγίζουν το ένα το άλλο δίνεται στο Παράρτημα G.

Μία ακόμη ιδιαίτερη συμπεριφορά, στην δυναμική του συστήματος, που εμφανίζεται στα διαγνωστικά του Πίνακα 5.10, είναι οι ενδείξεις του EPI για τις εξαντλημένες συνιστώσες $M=6-10$. Για τις συνιστώσες αυτές το API αναγνωρίζει πέντε ισορροπίες, μία για κάθε συνιστώσα (στήλη 4). Για κάθε συνιστώσα το EPI αναγνωρίζει τις αντιδράσεις που οδηγούν αυτές τις ισορροπίες (στήλη 5). Όμως στις συνιστώσες 6-10 το EPI αναγνωρίζει και αντιδράσεις, οι οποίες οδηγούν τις ισορροπίες, χωρίς οι ίδιες να ανήκουν στην ισορροπία. Αυτή είναι μία συμπεριφορά που ο Πίνακας 5.10, δεν μπορεί να εξηγήσει. Στην επόμενη ενότητα θα επιλεχτεί ενδεικτικά μία εξαντλημένη συνιστώσα και θα γίνει αναλυτική παρουσίαση του τρόπου που χειριζόμαστε τέτοιες ιδιάζουσες μορφές των διαγνωστικών.

Οι τιμές του CSP II, υποδεικνύουν τις αντιδράσεις που συνεισφέρουν περισσότερο στην εξέλιξη της λύσης πάνω στην ΑΑΠ. Στην περίοδο αυτή όπου $M=10$ οι αντιδράσεις που εμφανίζουν την μεγαλύτερη συνεισφορά σύμφωνα με τον Πίνακα 5.11 είναι οι V^{1f} , V^3 και V^{19f} .

Πίνακας 5.11: Οι αντιδράσεις με μη-αμελητέα συνεισφορά στις συνιστώσες του \mathbf{g}_{slow} , που αναγνωρίστηκαν απο το *Importance index (II)* παρουσιάζονται για την δεύτερη περίοδο (M=10). Μόνο οι αντιδράσεις με συνεισφορά μεγαλύτερη του 5% εμφανίζονται. Οι συνιστώσες που παρέχουν συνεισφορά μεγαλύτερη απο 15% φαίνονται με bold. Οι αντιδράσεις με πρόσημο +(-) τείνουν να αυξήσουν (μειώσουν) την συγκέντρωση του σχετιζόμενου μεταβολίτη.

Μεταβολίτες	Αντιδράσεις	Ρυθμοί μεταβολής
<i>GLCi</i>	1f, 1b, 2f, 3	$y_1 \approx f(+\mathbf{V}^{1f}, -V^{1b}, -V^{2f}, +\mathbf{V}^3)$
<i>G6P</i>	3	$y_2 \approx f(-\mathbf{V}^3)$
<i>F6P</i>	3	$y_3 \approx f(-\mathbf{V}^3)$
<i>FBP</i>	3	$y_4 \approx f(+\mathbf{V}^3)$
<i>GA3P</i>	3	$y_5 \approx f(+\mathbf{V}^3)$
<i>DHAP</i>	3	$y_6 \approx f(+\mathbf{V}^3)$
<i>13BPG</i>	3	$y_7 \approx f(-\mathbf{V}^3)$
<i>3PG</i>	3	$y_8 \approx f(-\mathbf{V}^3)$
<i>2PG</i>	3	$y_9 \approx f(-\mathbf{V}^3)$
<i>PEP</i>	3	$y_{10} \approx f(-\mathbf{V}^3)$
<i>PYR</i>	3	$y_{11} \approx f(+\mathbf{V}^3)$
<i>LACi</i>	3, 13f, 16f	$y_{12} \approx f(-\mathbf{V}^3, -V^{13}, +V^{16f})$
<i>ATP</i>	3, 19f	$y_{13} \approx f(-\mathbf{V}^3, +V^{19f},)$
<i>ADP</i>	3	$y_{14} \approx f(+\mathbf{V}^3)$
<i>PI</i>	3, 16f	$y_{15} \approx f(-\mathbf{V}^3, V^{16f})$
<i>NADH</i>	3	$y_{16} \approx f(-\mathbf{V}^3)$
<i>PCr</i>	3	$y_{17} \approx f(-\mathbf{V}^3)$
<i>O2i</i>	3, 14, 19f, 19b	$y_{18} \approx f(-\mathbf{V}^3, -V^{14}, +\mathbf{V}^{19f}, -V^{19b})$

5.4.3 Χρονική περίοδος ($1.32 < t$ hours; $M = 15$)

Το Σχήμα 5.4 υποδεικνύει ότι στην χρονική περίοδο $1.32 < t$ hours, οι εξαντλημένες χρονοκλίμακες είναι δεκαπέντε, $M=15$. Τα αριθμητικά αποτελέσματα που θα παρουσιαστούν στην ενότητα αυτή υπολογίστηκαν για το χρονικό σημείο $t = 10.0$ hours και είναι έγκυρα μέχρι το τέλος του φαινομένου, όπου $M=15$.

Οι Πίνακες 5.12 και 5.13 περιλαμβάνουν τα CSP διαγνωστικά όπως και στις προηγούμενες ενότητες. Πιο συγκεκριμένα για κάθε εξαντλημένη χρονοκλίμακα έχουμε:

Πίνακας 5.12: Οι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν από το PO και οι αντιδράσεις που παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα API και EPI στο επιλεγμένο χρονικό σημείο ($t = 10$ hours) όπου $M = 15$. Μόνο οι αντιδράσεις με συνεισφορά μεγαλύτερη του 5% εμφανίζονται. Οι μεταβλητές που επιλέγονται ως “γρήγορες” για κάθε εξαντλημένη συνιστώσα με το CSP PO παρουσιάζονται με bold. Στις στήλες των PO, API και EPI οι αριθμοί δηλώνουν την τιμή των αντίστοιχων δεικτών (Ενότητα 2.4). Στον πίνακα εμφανίζονται τα διαγνωστικά για τις πρώτες 8 εξαντλημένες συνιστώσες ($M = 1 - 8$).

Χρόνος (hours)	M	Μεταβλητές με τα μεγαλύτερα PO	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα API	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI
t = 10	1	PO(y₅) = 1.00	API(V ^{5f})=0.22, API(V ^{6f})=0.27 API(V ^{7f})=-0.05, API(V ^{5b})=-0.20 API(V ^{6b})=-0.25	EPI(V ^{6f})=-0.14, EPI(V ^{7f})=-0.08 EPI(V ^{5b})=-0.36, EPI(V ^{6b})=-0.37
	2	PO(y₁₆) = 1.00	API(V ^{7f})=0.28, API(V ^{12f})=-0.47 API(V ^{12b})=0.22	EPI(V ^{7f})=-0.23, EPI(V ^{12f})=-0.55 EPI(V ^{12b})=-0.19
	3	PO(y₆) = 0.98	API(V ^{5f})=0.24, API(V ^{6f})=-0.29 API(V ^{5b})=-0.21, API(V ^{6b})=0.26	EPI(V ^{5f})=-0.06, EPI(V ^{6f})=-0.34 EPI(V ^{5b})=-0.50, EPI(V ^{6b})=-0.09
	4	PO(y₉) = 0.89 , PO(y ₁₀)=0.10	API(V ^{9f})=0.15, API(V ^{10f})=-0.39 API(V ^{9b})=-0.11, API(V ^{10b})=0.35	EPI(V ^{9f})=-0.09, EPI(V ^{10f})=-0.50 EPI(V ^{9b})=-0.11, EPI(V ^{10b})=-0.29
	5	PO(y ₁₃)=-27.80, PO(y₁₄) = 28.80	API(V ^{2f})=0.06, API(V ^{4f})=0.06 API(V ^{8f})=-0.18, API(V ^{11f})=-0.12 API(V ^{14f})=-0.16, API(V ^{16f})=0.31 API(V ^{8b})=0.06	EPI(V ^{2f})=-0.05, EPI(V ^{4f})=-0.10 EPI(V ^{8f})=-0.28, EPI(V ^{11f})=-0.13 EPI(V ¹⁴)=-0.09, EPI(V ^{16f})=-0.24 EPI(V ^{8b})=-0.05
	6	PO(y ₂)=0.23, PO(y ₃)=0.77 PO(y₁₃) = 17.03 , PO(y ₁₄)=-17.04	API(V ^{2f})=-0.06, API(V ^{4f})=-0.06 API(V ^{8f})=0.18, API(V ^{11f})=0.12 API(V ¹⁴)=0.16, API(V ^{16f})=-0.31 API(V ^{8b})=-0.06	EPI(V ^{3f})=-0.43, EPI(V ^{3b})=-0.53
	7	PO(y₇) = 0.21 , PO(y ₈)=0.07 PO(y ₁₀)=0.05, PO(y ₁₃)=7.80 PO(y ₁₄)=-7.14	API(V ^{7f})=0.32, API(V ^{8f})=-0.50 API(V ^{8b})=0.17	EPI(V ^{4f})=0.05, EPI(V ^{8f})=-0.17 EPI(V ^{18f})=-0.56, EPI(V ^{18b})=0.05
	8	PO(y ₈)=0.18, PO(y ₉)=0.06 PO(y₁₀) = 0.64 , PO(y ₁₃)=2.10 PO(y ₁₄)=-2.10	API(V ^{10f})=0.50, API(V ^{11f})=-0.05 API(V ^{10b})=-0.45	EPI(V ^{9f})=-0.28, EPI(V ^{11f})=-0.05 EPI(V ^{18f})=-0.07, EPI(V ^{9b})=-0.26 EPI(V ^{10b})=-0.18

Για τις πρώτες 6 εξαντλημένες συνιστώσες σε σχέση με την προηγούμενη χρονική περίοδο ο Πίνακας 5.12 δείχνει ότι: α) οι μεταβολίτες που συνδέονται με τις γρήγορες χρονοκλίμακες σύμφωνα με το ΡΟ είναι οι ίδιοι, β) το ΑΡΙ δείχνει τις ίδιες αντιδράσεις (δημιουργούνται οι ίδιες ισορροπίες) και γ) το ΕΡΙ δείχνει ότι οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν περισσότερο στις εξαντλημένες χρονοκλίμακες είναι οι ίδιες.

- 7th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την έβδομη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *13BPG* (y_7). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 7f, 8b και της αντίδρασης 8f, έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{7f} + V^{8b} - V^{8f} \approx 0$. Οι αντιδράσεις 18f και 8f συνεισφέρουν σε μεγαλύτερο βαθμό στην χρονοκλίμακα τ_7 και οι αντιδράσεις 4f και 18b σε μικρότερο. Οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η έβδομη συνιστώσα εξαντλείται ($f^7 \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{AK} και V_{PGK} (που συνεισφέρουν στην ισορροπία (-)) και από τον οπίσθιο ρυθμό V_K και V_{PFK} (που αντιτίθενται στην ισορροπία (+)).
- 8th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την όγδοη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *PEP* (y_{10}). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 10f και 11f με 10b, έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{10f} - V^{11f} - V^{10b} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην χρονοκλίμακα τ_8 είναι από τις αντιδράσεις 9f, 9b και 10b και λιγότερο από τις 18f και 11f. Οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η όγδοη συνιστώσα εξαντλείται ($f^8 \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον ρυθμό V_{PGM} , τον οπίσθιο ρυθμό V_{ENO} και λιγότερο από τους εμπρόσθιους ρυθμούς V_{AK} και V_{PK} .
- 9th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την ένατη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *FBP* (y_4). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 4f και 5f με 5b, έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{4f} - V^{5f} - V^{5b} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην χρονοκλίμακα τ_9 είναι από τις αντιδράσεις 4f, 18f, 18b και 5b και λιγότερο από τις αντιδράσεις 8f, 14 και 16f. Οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η ένατη συνιστώσα εξαντλείται ($f^9 \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{PFK} , τον ρυθμό V_{AK} και τον οπίσθιο ρυθμό V_{ALD} .
- 10th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την δέκατη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *G6P* (y_2). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 3f και 3b, έτσι

ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{3f} - V^{3b} + V^{4f} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην χρονοκλίμακα τ_{10} είναι κυρίως από την αντίδραση 4f και λιγότερο από τις αντιδράσεις 18f, 18b, 14, 2f, 3f και 3b. Οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η δέκατη συνιστώσα εξαντλείται ($f^{10} \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{PFK} .

- 11th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την ενδέκατη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *PYR* (y_{11}). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 11f, 12b και 12f έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{11f} + V^{12b} - V^{12f} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην χρονοκλίμακα τ_{11} είναι από την αντίδραση 7f και 11f και λιγότερο από τις αντιδράσεις 4f και 12f. Οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η ενδέκατη συνιστώσα εξαντλείται ($f^{11} \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{GAPDH} και τον V^{PK} .
- 12th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την δωδέκατη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *O2i* (y_{18}). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 19f και 19b με 14 έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{19f} - V^{19b} - V^{14} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην χρονοκλίμακα τ_{12} είναι από την αντίδραση 14. Οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η δωδέκατη συνιστώσα εξαντλείται ($f^{12} \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον ρυθμό V_{OXPHOS} .
- 13th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την δέκατη τρίτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *GLCi* (y_1). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 1f και 1b με 2f έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{1f} - V^{1b} - V^{2f} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην χρονοκλίμακα τ_{13} είναι από την αντίδραση 18 και 2f και λιγότερο από τις 4f και 3. Οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η δέκατη τρίτη συνιστώσα εξαντλείται ($f^{13} \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον ρυθμό V και τον εμπρόσθιο V^{HK} και λιγότερο από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{PFK} και V_{PGI} .
- 14th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την δέκατη τέταρτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *Pi* (y_{15}). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 16 και 7f με 14 έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{16f} - V^{7f} - V^{14} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην χρονοκλίμακα τ_{14} είναι από τις αντιδράσεις 3b, 1 και λιγότερο από την 16f. Οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η δέκατη τέταρτη συνιστώσα εξαντλείται ($f^{14} \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον οπίσθιο ρυθμό V_{PGI} και τον ρυθμό V^{GTR} .
- 15th: Ο μεταβολίτης που συνδέεται περισσότερο με την δέκατη πέμπτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα είναι ο *LACi* (y_{12}). Η ισορροπία που αναπτύσσεται είναι μεταξύ των αντιδράσεων 12f,

14 και 13f, 15 με 12b έτσι ώστε να ισχύει η ισορροπία: $V^{12f} + V^{14} - V^{13f} - V^{15} - V^{12b} \approx 0$. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην χρονοκλίμακα τ_{15} είναι από την αντίδραση 13f και λιγότερο από τις αντιδράσεις 17f, 18 και 13b. Οπότε ο ρυθμός με τον οποίο η δέκατη πέμπτη συνιστώσα εξαντλείται ($f^{15} \approx 0$) καθορίζεται κυρίως από τον εμπρόσθιο ρυθμό V_{MCT} .

Οι τιμές του CSP II, υποδεικνύουν τις αντιδράσεις που συνεισφέρουν περισσότερο στην εξέλιξη της λύσης πάνω στην ΑΑΠ. Οι αντιδράσεις που εμφανίζουν την μεγαλύτερη συνεισφορά σύμφωνα με τον Πίνακα 5.14 είναι οι V^{14} και V^{15} .

Πίνακας 5.13: Οι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν από το PO και οι αντιδράσεις που παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα API και EPI στο επιλεγμένο χρονικό σημείο ($t = 10$ hours) όπου $M = 15$. Μόνο οι αντιδράσεις με συνεισφορά μεγαλύτερη του 5% εμφανίζονται. Οι μεταβλητές που επιλέγονται ως “γρήγορες” για κάθε εξαντλημένη συνιστώσα με το CSP PO παρουσιάζονται με bold. Στις στήλες των PO, API και EPI οι αριθμοί δηλώνουν την τιμή των αντίστοιχων δεικτών (Ενότητα 2.4). Στον πίνακα εμφανίζονται τα διαγνωστικά για τις 7 τελευταίες εξαντλημένες συνιστώσες ($M = 9 - 15$)

Χρόνος (hours)	M	Μεταβλητές με τα μεγαλύτερα PO	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα API	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI
$t = 10$	9	PO(y₄) = -0.13 , PO(y ₇)=0.64 PO(y ₈)=0.07, PO(y ₁₃)=22.70 PO(y ₁₄)=-22.40	API(V ^{4f})=0.05, API(V ^{5f})=-0.50 API(V ^{5b})=0.44	EPI(V ^{4f})=-0.16, EPI(V ^{8f})=-0.05 EPI(V ¹⁴)=-0.06, EPI(V ^{16f})=-0.10 EPI(V ^{18f})=-0.26, EPI(V ^{18b})=0.17
	10	PO(y₂) = 0.69 , PO(y ₃)=0.18 PO(y ₄)=0.46, PO(y ₁₁)=-0.08 PO(y ₁₃)=4.36, PO(y ₁₄)=-4.31 PO(y ₁₈)=-0.15	API(V ^{3f})=-0.50, API(V ^{4f})=0.04 API(V ^{3b})=0.46	EPI(V ^{2f})=-0.05, EPI(V ^{3f})=-0.06 EPI(V ^{4f})=-0.41, EPI(V ¹⁴)=0.08 EPI(V ^{18f})=0.12, EPI(V ^{3b})=-0.05 EPI(V ^{18b})=-0.11
	11	PO(y ₂)=-0.15, PO(y ₈)=0.29 PO(y ₁₀)=0.05, PO(y₁₁) = 0.80 PO(y ₁₃)=-0.07, PO(y ₁₄)=0.07 PO(y ₁₅)=0.05	API(V ^{11f})=0.27, API(V ^{12f})=-0.46 API(V ^{12b})=0.22	EPI(V ^{4f})=0.07, EPI(V ^{7f})=-0.23 EPI(V ^{11f})=-0.29, EPI(V ^{12f})=-0.10
	12	PO(y ₂)=-0.09, PO(y ₄)=0.17 PO(y ₈)=-0.05, PO(y ₁₁)=-0.05 PO(y ₁₃)=0.47, PO(y ₁₄)=-0.46 PO(y₁₈) = 1.11	API(V ¹⁴)=-0.35, API(V ^{19f})=0.50 API(V ^{19b})=-0.15	EPI(V ^{2f})=0.08, EPI(V ¹⁴)=-0.58 EPI(V ^{16f})=-0.05, EPI(V ^{18f})=-0.05 EPI(V ^{18b})=0.05
	13	PO(y₁) = 0.30 , PO(y ₂)=0.20 PO(y ₃)=0.07, PO(y ₄)=0.45 PO(y ₁₃)=-1.61, PO(y ₁₄)=1.60	API(V ^{1f})=0.48, API(V ^{2f})=-0.22 API(V ^{1b})=-0.27	EPI(V ^{2f})=-0.26, EPI(V ^{3f})=0.05 EPI(V ^{4f})=-0.08, EPI(V ^{18f})=-0.24 EPI(V ^{3b})=-0.06, EPI(V ^{18b})=-0.22
	14	PO(y ₁)=0.71, PO(y ₂)=0.09 PO(y ₄)=0.13, PO(y₁₅) = 0.03	API(V ^{7f})=-0.16, API(V ¹⁴)=-0.25 API(V ^{16f})=0.46	EPI(V ^{1f})=-0.31, EPI(V ^{16f})=-0.09 EPI(V ^{1b})=-0.44, EPI(V ^{3b})=-0.27
	15	PO(y ₄)=0.07, PO(y₁₂) = 1.14 PO(y ₁₆)=-0.10, PO(y ₁₈)=-0.06	API(V ^{12f})=0.34, API(V ^{13f})=-0.19 API(V ¹⁴)=0.05, API(V ¹⁵)=-0.05 API(V ^{12b})=-0.16	EPI(V ^{13f})=-0.60, EPI(V ^{17f})=0.08 EPI(V ^{18f})=-0.07, EPI(V ^{13b})=0.08 EPI(V ^{18b})=-0.07

Πίνακας 5.14: Οι αντιδράσεις με μη-αμελητέα συνεισφορά στις συνιστώσες του \mathbf{g}_{slow} , που αναγνωρίστηκαν από το *Importance index (II)* παρουσιάζονται για την τρίτη περίοδο (M=15). Μόνο οι αντιδράσεις με συνεισφορά μεγαλύτερη του 5% εμφανίζονται. Οι συνιστώσες που παρέχουν συνεισφορά μεγαλύτερη από 15% φαίνονται με bold. Οι αντιδράσεις με πρόσημο +(-) τείνουν να αυξήσουν (μειώσουν) την συγκέντρωση του σχετιζόμενου μεταβολίτη.

Μεταβολίτες	Αντιδράσεις	Ρυθμοί μεταβολής
<i>GLCi</i>	14, 15	$y_1 \approx f(+\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
<i>G6P</i>	1f, 2f, 3f, 14, 15	$y_2 \approx f(-V^{1f}, -V^{2f}, -V^{3f}, -\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$
<i>F6P</i>	1f, 2f, 3, 14, 15, 17	$y_3 \approx f(-V^{1f}, -V^{2f}, -V^3, -\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15}, -V^{17})$
<i>FBP</i>	14, 15	$y_4 \approx f(+\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
<i>GA3P</i>	14, 15	$y_5 \approx f(+\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
<i>DHAP</i>	14, 15	$y_6 \approx f(+\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
<i>13BPG</i>	14, 15	$y_7 \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$
<i>3PG</i>	14, 15	$y_8 \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$
<i>2PG</i>	14, 15	$y_9 \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$
<i>PEP</i>	14, 15	$y_{10} \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$
<i>PYR</i>	14, 15	$y_{11} \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$
<i>LACi</i>	1f, 2f, 3, 14, 15, 17	$y_{12} \approx f(-V^{1f}, -V^{2f}, -V^3, -\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15}, -V^{17})$
<i>ATP</i>	14, 15	$y_{13} \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$
<i>ADP</i>	14, 15	$y_{14} \approx f(+\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
<i>PI</i>	14, 15	$y_{15} \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$
<i>NADH</i>	14, 15	$y_{16} \approx f(+\mathbf{V}^{14}, -\mathbf{V}^{15})$
<i>PCr</i>	1f, 2f, 3, 17	$y_{17} \approx f(-V^{1f}, -V^{2f}, -V^3, -V^{17})$
<i>O2i</i>	14, 15	$y_{18} \approx f(-\mathbf{V}^{14}, +\mathbf{V}^{15})$

5.5 Σύζευξη γρήγορης δυναμικής f^5 και f^6

Στην ενότητα αυτή θα αναλυθεί η ιδιάζουσα συμπεριφορά των CSP διαγνωστικών της έκτης εξαντλημένης συνιστώσας f^6 , Πίνακες 5.10, 5.12 με σκοπό να δοθεί μία εξήγηση για την ασυμφωνία στις τιμές του EPI (στήλη 5) και του API (στήλη 4). Ο τρόπος αντιμετώπισης για την έκτη συνιστώσα μπορεί να γενικευτεί και για τις συνιστώσες 7-10 που εμφανίζουν αντίστοιχη συμπεριφορά.

Πίνακας 5.15: Δεδομένα που συνοψίζουν τις συνεισφορές των αντιδράσεων 2, 3, 4, 8, 11, 14, 15, 16, 17, 18 και 19 στα εύρη της πέμπτης και έκτης συνιστώσας, f^5 και f^6 , στον χρόνο $t = 0.2$ hours (όταν $M=10$). Όπου $f^i = (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_1)V^1 + \dots + (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_{2K})V^{2K}$. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις δηλώνουν δυνάμεις του δέκα. Οι αντιδράσεις 14 και 15 είναι μονόδρομες.

A	$2f$	$3f$	$4f$	$8f$	$11f$	14	15	$16f$	$17f$	$18f$
$\mathbf{b}^5 \cdot \mathbf{S}_i$	9.96(-1)	1.54(-2)	9.97(-1)	-1.00	-1.00	-1.25(+1)	-2.50	9.98(-1)	-9.97(-1)	3.02
$\mathbf{b}^6 \cdot \mathbf{S}_i$	-9.96(-1)	-1.55(-2)	-9.97(-1)	1.00	1.00	1.25(+1)	2.50	-9.98(-1)	9.97(-1)	-2.03
V^i	22.0	302	20.7	66.4	41.1	5.42	5.42	120	1.86	0.06
$(\mathbf{b}^5 \cdot \mathbf{S}_i)V^i$	2.19(+1)	4.64	2.06(+1)	-6.64(+1)	-4.11(+1)	-6.78(+1)	-1.35(+1)	1.20(+2)	-1.85	1.69(-1)
$(\mathbf{b}^6 \cdot \mathbf{S}_i)V^i$	-2.19(+1)	-4.68	-2.06(+1)	6.64(+1)	4.11(+1)	6.78(+1)	1.35(+1)	-1.20(+2)	1.85	-1.13(-1)
API^5	5.61(-2)	1.19(-2)	5.27(-2)	-1.70(-1)	-1.05(-1)	-1.74(-1)	-3.46(-2)	3.06(-1)	-4.74(-3)	4.32(-4)
API^6	-5.61(-2)	-1.20(-2)	-5.27(-2)	1.70(-1)	1.05(-1)	1.74(-1)	3.46(-2)	-3.06(-1)	4.74(-3)	-2.90(-4)
A	$19f$	$2b$	$3b$	$4b$	$8b$	$11b$	$16b$	$17b$	$18b$	$19b$
$\mathbf{b}^5 \cdot \mathbf{S}_i$	1.31(-2)	-9.96(-1)	-1.54(-2)	-9.97(-2)	1.00	1.00	-9.98(-1)	9.97(-1)	-3.02	-1.31(-2)
$\mathbf{b}^6 \cdot \mathbf{S}_i$	-1.32(-2)	9.96(-1)	1.55(-2)	9.97(-2)	-1.00	-1.00	9.98(-1)	-9.97(-1)	2.03	1.32(-2)
V^i	22.2	5.94(-13)	28.2	7.63(-11)	24.7	0.48	8.20(-13)	2.84	0.06	6.58
$(\mathbf{b}^5 \cdot \mathbf{S}_i)V^i$	2.91(-1)	-5.91(-13)	-4.32	-7.61(-11)	2.47(+1)	4.80(-1)	-8.19(-13)	2.83	-1.69(-1)	-8.63(-2)
$(\mathbf{b}^6 \cdot \mathbf{S}_i)V^i$	-2.93(-1)	5.91(-13)	4.35	7.61(-11)	-2.47(+1)	-4.80(-1)	8.19(-13)	-2.83	1.14(-1)	8.70(-2)
API^5	7.45(-4)	-1.51(-15)	-1.11(-2)	-1.95(-13)	6.31(-2)	1.23(-3)	-2.09(-15)	7.25(-3)	-4.33(-4)	-2.21(-4)
API^6	-7.51(-4)	1.51(-15)	1.11(-2)	1.95(-13)	-6.31(-2)	-1.23(-3)	2.10(-15)	-7.25(-3)	2.91(-4)	2.23(-4)

Για να εξηγηθεί η συμπεριφορά των διαγνωστικών των Πινάκων 5.10, 5.12 για την έκτη συνιστώσα, πρέπει να παρατηρήσουμε ότι η πέμπτη συνιστώσα είναι ήδη εξαντλημένη όταν η έκτη συνιστώσα οδηγείται προς την εξάντληση, εφόσον $\tau_5 < \tau_6$. Αυτή η παρατήρηση μας οδηγεί στην κατασκευή και μελέτη του Πίνακα 5.15, ο οποίος παρουσιάζει τους μεγαλύτερους αθροιστικούς όρους στις εκφράσεις των f^5 και f^6 και των αντίστοιχων API τους. Όπου $f^i = (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_1)V^1 +$

$\dots + (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_{2K})V^{2K}$, $i=5$ και 6 . Όπως και στον Πίνακα 5.10, τα δεδομένα αυτά υπολογίστηκαν για $t = 0.2$ hours.

Ο Πίνακας 5.15 δείχνει ότι οι αλληλοαναιρέσεις δεν περιλαμβάνουν μόνο την συμμετοχή των αντιδράσεων $2f, 4f, 8f, 11f, 14, 16f$ και $8b$, Πίνακες 5.10, 5.12 (6 συνιστώσα, 4 στήλη), αλλά και των $3, 15, 18$ και 19 . Σύμφωνα με τον Πίνακα 5.15, η έκφραση που περιγράφει την ισορροπία $f^5 \approx 0$ εισάγεται από την πέμπτη συνιστώσα και έχει την μορφή:

$$\begin{aligned} f^5 = & \frac{0.996}{12.5}V^{2f} + \frac{0.997}{12.5}(V^{4f} - V^{17f} + V^{17b}) - \frac{1.00}{12.5}(V^{8f} - V^{8b} - V^{11f} + V^{11b}) \\ & + \frac{0.998}{12.5}V^{16f} + \frac{0.0154}{12.5}(V^{3f} - V^{3b}) + \frac{0.0131}{12.5}(V^{19f} - V^{19b}) \\ & - \frac{12.5}{12.5}V^{14} - \frac{2.50}{12.5}V^{15} + \frac{3.02}{12.5}(V^{18f} - V^{18b}) \approx 0 \end{aligned} \quad (5.4)$$

Όταν η έκφραση που περιγράφει την ισορροπία της έκτης συνιστώσας $f^6 \approx 0$ εδραιωθεί, δημιουργείται η επόμενη σχέση:

$$\begin{aligned} f^6 = & -\frac{0.996}{12.5}V^{2f} - \frac{0.997}{12.5}(V^{4f} - V^{17f} + V^{17b}) + \frac{1.00}{12.5}(V^{8f} - V^{8b} + V^{11f} - V^{11b}) \\ & - \frac{0.998}{12.5}V^{16f} - \frac{0.0155}{12.5}(V^{3f} - V^{3b}) - \frac{0.0133}{12.5}(V^{19f} - V^{19b}) \\ & + \frac{12.5}{12.5}V^{14} + \frac{2.50}{12.5}V^{15} - \frac{2.03}{12.5}(V^{18f} - V^{18b}) \approx 0 \end{aligned} \quad (5.5)$$

Οι ρυθμοί V^{2b} και V^{4b} παραλείπονται από τις εκφράσεις λόγω των πολύ μικρών τους τιμών $O(10^{-13})$ και $O(10^{-11})$, αντίστοιχα. Δεδομένου ότι, ισχύουν οι δύο σχέσεις, Εξ. (5.4) και Εξ. (5.5), για $M = 6$ μπορούμε να τις συνδυάσουμε προσθέτοντας τις, παίρνοντας την Εξ. (5.6):

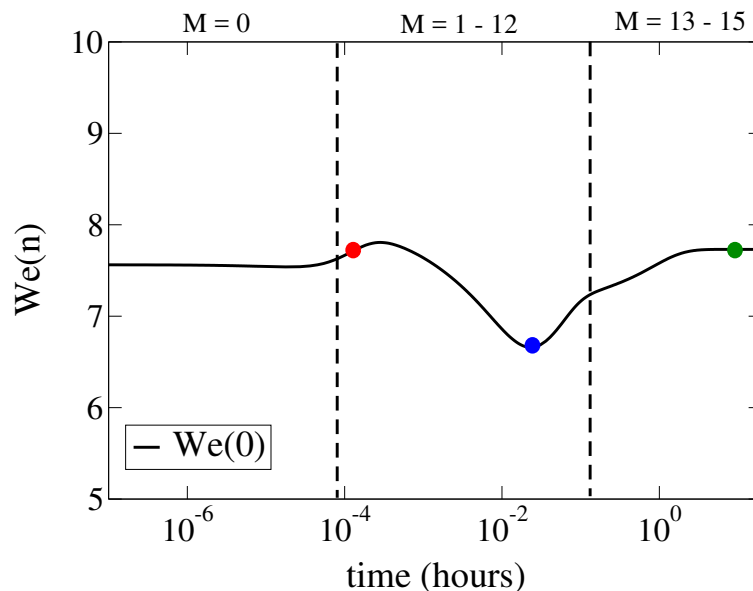
$$-\frac{0.0001}{12.5}(V^{3f} - V^{3b}) + \frac{0.99}{12.5}(V^{18f} - V^{18b}) - \frac{0.0002}{12.5}(V^{19f} - V^{19b}) \approx 0 \quad (5.6)$$

Οι αντιδράσεις που αναδεικνύονται μέσω της Εξ. (5.6), μπορούν να εξηγήσουν τα διαγνωστικά των Πινάκων 5.10, 5.12 τα οποία δείχνουν ότι για την έκτη εξαντλημένη συνιστώσα, σύμφωνα με το EPI (στήλη 5), η αντίδραση που σχετίζεται περισσότερο με την ισορροπία που δημιουργείται είναι η V^3 , και συγκεκριμένα ότι η διαφορά $(V^{3f} - V^{3b})$ είναι αυτή που ορίζει την ισορροπία της έκτης εξαντλημένης συνιστώσας, Εξ. (5.5).

Στο Κεφάλαιο 6, θα δειχθεί ότι τα διαγνωστικά του PI για την έκτη συνιστώσα είναι σε ασυμφωνία με τα διαγνωστικά του EPI λόγω της επιλογής των CSP διανυσμάτων στο διαγνωστικό εργαλείο του PI.

5.6 Το φαινόμενο Warburg

Στο μοντέλο της αερόβιας γλυκόλυσης το *Φαινόμενο Warburg* ή *Warburg effect* (We), ορίστηκε με μαθηματικό τρόπο ως ο λόγος μεταξύ του ρυθμού V^{12} (V_{LDH} : ο ρυθμός που ο μεταβολίτης PYR μετατρέπεται σε LAC) και του ρυθμού V^{14} (V_{OXPHOS} : ο ρυθμός που ο μεταβολίτης PYR εισέρχεται στα μιτοχόνδρια), δηλαδή $We = V^{12}/V^{14}$ [90].



Σχήμα 5.5: Παρουσιάζεται η χρονική εξέλιξη του Warburg effect (We) όπως αυτό εισήχθει από τους *Sheston et al.* ως $We(0)=(V_{LDH}/V_{OXPHOS})=(V^{12}/V^{14})$. Οι κάθετες διακεκομμένες γραμμές χωρίζουν τρεις χρονικές περιόδους στις οποίες ο αριθμός των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων μεταβάλλεται. Οι σφαίρες συμβολίζουν τα τρία χρονικά σημεία στα οποία υπολογίστηκαν τα CSP διαγνωστικά. Κόκκινη σφαίρα ($t=0.12 \cdot 10^{-3}$ hours, $M=4$), μπλε σφαίρα ($t=0.20 \cdot 10^{-1}$ hours, $M=10$) και πράσινη σφαίρα ($t=10.0$ hours, $M=15$).

Στο Σχήμα 5.5, παρουσιάζεται η χρονική εξέλιξη του We για όλη την διάρκεια του φαινομένου. Με τις κάθετες διακεκομμένες γραμμές αναπαρίστανται, 3 χρονικές περιόδους στις οποίες

το We παρουσιάζει διαφορετική δυναμική συμπεριφορά. Στην πρώτη χρονική περίοδο όπου ο αριθμός των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων είναι $M=0$, η τιμή του We παρουσιάζει τιμές κοντά στο $We \approx 7.50$, με ελάχιστες διακυμάνσεις. Στην δεύτερη περίοδο που ο αριθμός των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων αυξάνεται, το We παρουσιάζει μία μικρή άνοδο και μετά μία μεγάλη πτώση στις τιμές του. Προς το τέλος της περιόδου όπου $M \approx 12$ οι τιμές του We αυξάνονται, προσεγγίζοντας την τιμή $We \approx 7.00$. Στην τρίτη περίοδο οι τιμές του We συνεχίζουν να αυξάνονται και σταθεροποιούνται στο τέλος της περιόδου στην τιμή $We \approx 7.70$. Στην δεύτερη και τρίτη περίοδο όπου αλλάζει ο αριθμός των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων ($M=1-15$) παρουσιάζονται οι μεγαλύτερες αυξομειώσεις στο We , όπως και αναμένονταν λόγω των μεγάλων αλλαγών στην δυναμική του μοντέλου.

Τα τρία σημεία που εξετάστηκαν τα CSP διαγνωστικά στις προηγούμενες ενότητες, συμβολίζονται με σφαίρες στο Σχήμα 5.5. Το πρώτο χρονικό σημείο, $t=0.12 \cdot 10^{-3}$ hours, συμβολίζεται με κόκκινο χρώμα ($M=4$), το δεύτερο χρονικό σημείο, $t=0.20 \cdot 10^{-1}$ hours, με μπλε χρώμα ($M=10$) και το τρίτο χρονικό σημείο, $t=10.0$ hours, με πράσινο χρώμα ($M=15$). Στις ενότητες που ακολουθούν θα γίνει μία προσπάθεια κατανόησης και συσχέτισης του τρόπου που το We εξελίσσεται με τις ισορροπίες των αντιδράσεων που αναπτύσσονται σε κάθε ένα από τα τρία χρονικά σημεία.

5.6.1 Συσχετίσεις για την πρώτη χρονική περίοδο ($M = 4$)

Ο τρόπος που το μονοπάτι της γλυκόλυσης επηρεάζει το We στην περίοδο όπου $M=4$, μπορεί να διερευνηθεί με το να ερμηνευτούν τα διαγνωστικά για τις τέσσερις εξαντλημένες συνιστώσες, Πίνακας 5.8. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά της CSP που παρουσιάστηκαν στην Ενότητα 5.4.1 ισχύουν οι ισορροπίες:

$$f^1 \approx V^{5f} + V^{6f} - V^{5b} - V^{6b} - V^{7f} \approx 0 \quad (5.7)$$

$$f^2 \approx V^{7f} + V^{12b} - V^{12f} \approx 0 \quad (5.8)$$

Εξετάζοντας, περαιτέρω την ισορροπία της Εξ. (5.8), παρατηρούμε ότι για το χρονικό σημείο $t=0.12 \cdot 10^{-3}$ hours, ισχύει ότι: $V^{7f} + V^{12b} - V^{12f} = O(10^{-2})$, και στο ίδιο σημείο ισχύει ότι $f^2 = O(10^{-3})$. Για να θεωρηθεί ότι η ισορροπία αυτή είναι πλήρης πρέπει να συμπεριληφθούν και αντιδράσεις με μικρότερη συνεισφορά στο API ώστε η νέα τροποποιημένη ισορροπία να είναι τάξης f^2 . Κοιτώντας ξανά τα διαγνωστικά της CSP για την δεύτερη εξαντλημένη συνι-

στώσα (για $M=4$), η αντίδραση που συνεισφέρει αμέσως μετά στην ισορροπία ($f^2 \approx 0$) είναι η 15, $API(V^{15})=-0.03$. Οπότε η ισορροπία για την δεύτερη εξαντλημένη συνιστώσα μπορεί να πάρει την μορφή: $f^2 = V^{7f} + V^{12b} - V^{12f} - V^{15} = O(10^3)$. Οπότε αν αντικατασταθεί ο ρυθμός V^{12} με την σχέση $V^{7f} - V^{15}$ ισχύει η ακόλουθη προσεγγιστική σχέση για το We :

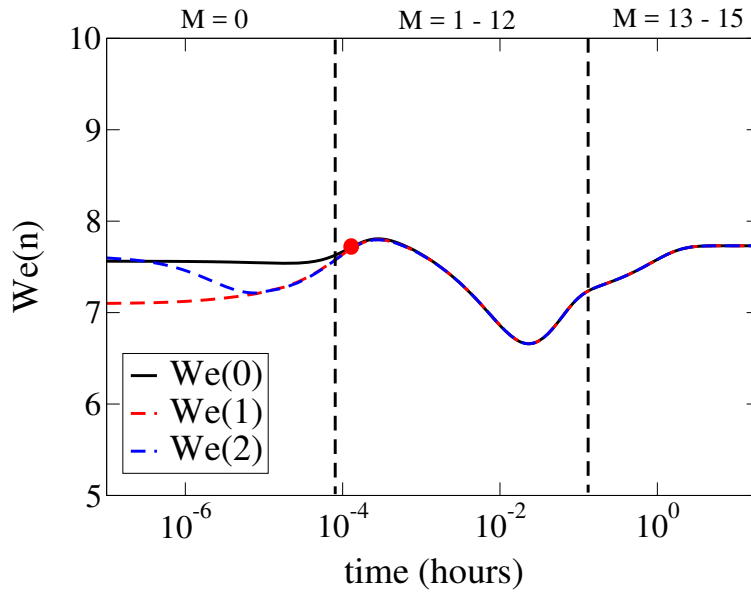
$$We(1) = \frac{V^{7f} - V^{15}}{V^{14}} \approx \frac{V^{12}}{V^{14}} \quad (5.9)$$

Στο Σχήμα 5.6, παρουσιάζεται το $We(0) = V^{12}/V^{14}$ και ο προσεγγιστικός τύπος της Εξ. (5.9), $We(1) = (V^{7f} - V^{15})/V^{14} = (V_{GAPDH}^f - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$, που προέκυψε με την βοήθεια των CSP διαγνωστικών, με την κόκκινη διακεκομμένη γραμμή. Δεδομένου ότι οι πρώτες τέσσερις συνιστώσες εξαντλούνται στον ίδιο χρόνο, Σχήμα 5.4, η ισορροπία της δεύτερης συνιστώσας εδραιώνεται για χρόνους όπου $M=4$, οπότε ο προσεγγιστικός τύπος $We(1)$, Εξ. (5.9), προσεγγίζει το $We(0)$ στο κόκκινο σημείο για το οποίο ισχύει ότι $M=4$.

Όταν η δεύτερη συνιστώσα εξαντληθεί και η ισορροπία $f^2 \approx 0$ εδραιωθεί, Εξ. (5.8), τότε η ισορροπία που εισάγει η πρώτη εξαντλημένη συνιστώσα βρίσκεται σε ισχύ, Εξ. (5.7), οπότε μπορεί να γίνει η αντικατάσταση της αντίδρασης V^{7f} από τις αντιδράσεις V^5 και V^6 :

$$We(2) = \frac{V^{7f} - V^{15}}{V^{14}} \approx \frac{V^5 - V^6 - V^{15}}{V^{14}} \approx \frac{V^{12}}{V^{14}} \quad (5.10)$$

Στο Σχήμα 5.6, παρουσιάζεται με την μπλε διακεκομμένη γραμμή και ο προσεγγιστικός τύπος της Εξ. (5.10), $We(2) = (V^5 - V^6 - V^{15})/V^{14} = (V_{ALD} - V_{TPI} - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$. Η ισορροπία της πρώτης συνιστώσας, Εξ. (5.7) εδραιώνεται για χρόνους όπου, $M=4$, όπου και η δεύτερη συνιστώσα εξαντλείται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το χρονικό σημείο που η $We(2)$ προσεγγίζει την $We(0)$ να είναι ίδιο με το χρονικό σημείο που η $We(1)$ προσεγγίζει την $We(0)$.



Σχήμα 5.6: Η χρονική εξέλιξη του Warburg effect, $We(0)=(V^{12}/V^{14})$, μαζί με τις προσεγγιστικές σχέσεις $We(1)$ και $We(2)$ που ισχύουν για χρόνο $t \geq 0.8 \cdot 10^{-5}$ hours ($M \geq 4$). Η κόκκινη σφαίρα συμβολίζει το χρονικό σημείο στο οποίο υπολογίστηκαν τα CSP διαγνωστικά για $M=4$ ($t=0.12 \cdot 10^{-3}$ hours).

5.6.2 Συσχετίσεις για την δεύτερη χρονική περίοδο ($M = 10$)

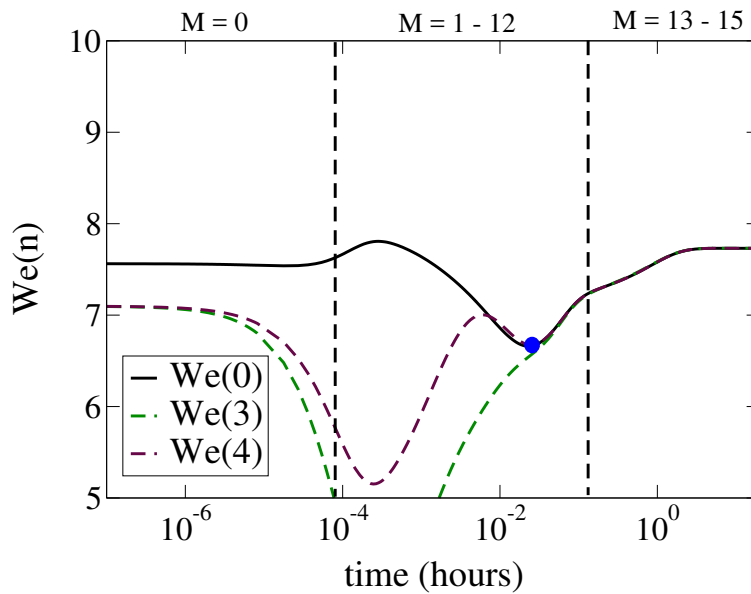
Ο τρόπος που το μονοπάτι της αερόβιας γλυκόλυσης επηρεάζει το We στην περίοδο όπου $M=10$, μπορεί να διερευνηθεί με το να ερμηνευτούν τα διαγνωστικά του Πίνακα 5.10 για τις δέκα εξαντλημένες συνιστώσες. Παρατηρούμε ότι οι ισορροπίες για τις πρώτες 4 εξαντλημένες συνιστώσες παραμένουν οι ίδιες, Πίνακας 5.10 και Πίνακας 5.8, οπότε οι προσεγγίσεις $We(1)$ και $We(2)$ του Σχήματος 5.6, συνεχίζουν και βρίσκονται σε ισχύ και στην περίοδο όπου $M=10$. Στην περίοδο αυτή προστίθενται οι ισορροπίες για τις εξαντλημένες συνιστώσες $M=5-10$, Πίνακας 5.10 και σύμφωνα με τα διαγνωστικά που παρουσιάστηκαν στην Ενότητα 5.4.2, για την έβδομη εξαντλημένη συνιστώσα ισχύει η ισορροπία:

$$f^7 = V^{2f} + V^{7f} + (V^{8b} - V^{8f}) - (V^{3f} - V^{3b}) \approx 0 \quad (5.11)$$

Οπότε, ισχύει η ισορροπία $V^{7f} \approx (V^{8f} - V^{8b}) - V^{2f} + (V^{3f} - V^{3b})$, και για $M \geq 7$, ισχύει η παρακάτω προσεγγιστική σχέση για το We :

$$We(3) = \frac{V^8 - V^{2f} + V^3 - V^{15}}{V^{14}} \approx \frac{V^{7f} - V^{15}}{V^{14}} = We(2) \quad (5.12)$$

Στο Σχήμα 5.7, παρουσιάζεται με την πράσινη διακεκομμένη γραμμή ο προσεγγιστικός τύπος που εισάγει η ισορροπία της Εξ. (5.12), $We(3) = (V_{PGK} - V_{HK}^f + V_{PGI} - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$ μαζί με τον αρχικό τύπο $We(0)$. Η ισορροπία που εισάγει η έβδομη εξαντλημένη συνιστώσα, Εξ. (5.11) εδραιώνεται για χρόνους $t \geq 0.12 \cdot 10^{-1}$ hours.



Σχήμα 5.7: Η χρονική εξέλιξη του Warburg effect, $We(0)=(V^{12}/V^{14})$, μαζί με τις προσεγγιστικές σχέσεις $We(3)$ και $We(4)$ που εδραιώνονται για χρόνο $t \geq 0.12 \cdot 10^{-1}$ hours ($M \geq 7$). Η μπλε σφαίρα συμβολίζει το χρονικό σημείο στο οποίο υπολογίστηκαν τα CSP διαγνωστικά για $M=10$ ($t=0.2 \cdot 10^{-1}$ hours.)

Κοιτώντας τον Πίνακα 5.12, παρατηρούμε ότι για $M=7$ η ισορροπία της Εξ. (5.11) έχει τροποποιηθεί στην σχέση: $f^7 = V^{7f} + V^{8b} - V^{8f}$ οπότε σε αυτήν την περίπτωση θα έχουμε:

$$We(4) = \frac{V^8 - V^{15}}{V^{14}} \quad (5.13)$$

Στο Σχήμα 5.7, παρουσιάζεται με την καφέ διακεκομμένη ο προσεγγιστικός τύπος της Εξ. (5.13), $We(4) = (V_{PGK} - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$, μαζί με τον αρχικό τύπο $We(0)$ και τον προσεγγιστικό $We(3)$. Παρατηρούμε ότι η έκφραση $We(4)$ προσεγγίζει σε μικρότερους χρόνους την $We(0)$ σε σχέση με την $We(3)$. Άρα η ισορροπία $f^7 = V^{7f} + V^{8b} - V^{8f}$ για την έβδομη εξαντλημένη συνιστώσα είναι

ακριβέστερη της $f^7 = V^{2f} + V^{7f} + V^{8b} - V^{8f} - (V^{3f} - V^{3b})$, και η ισορροπία $V^{2f} - (V^{3f} - V^{3b}) \approx 0$ ισχύει για χρόνους όπου $M \geq 7$.

5.6.3 Συσχετίσεις για την τρίτη περίοδο ($M = 15$)

Προσεγγιστικές σχέσεις για το We μπορούν να εξαχθούν και στην περίοδο όπου $M=15$, με το να ερμηνευτούν τα CSP διαγνωστικά του Πινάκων 5.12 και 5.12 για τις δεκαπέντε εξαντλημένες συνιστώσες. Στους Πίνακες 5.12 και 5.13, παρατηρούμε ότι ισχύουν οι ίδιες ισορροπίες για τις πρώτες 6 εξαντλημένες συνιστώσες, όπως και στον Πίνακα 5.10. Στην περίοδο αυτή τροποποιούνται οι ισορροπίες που εισάγονται για τις εξαντλημένες συνιστώσες 7-10 και εισάγονται 5 νέες ισορροπίες για τις εξαντλημένες συνιστώσες 11-15. Οι προσεγγίσεις $We(1)$ και $We(2)$ του Σχήματος 5.6 και οι $We(3)$ και $We(4)$ του Σχήματος 5.7 συνεχίζουν και βρίσκονται σε ισχύ και στην περίοδο όπου $M=15$.

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά που παρουσιάστηκαν στην Ενότητα 5.4.3, για $M=15$, ισχύουν οι ισορροπίες:

$$f^9 = V^{4f} - V^{5f} + V^{5b} \approx 0 \quad (5.14)$$

$$f^{10} = +V^{4f} + V^{3b} - V^{3f} \approx 0 \quad (5.15)$$

Αν εξετάσουμε την ένατη εξαντλημένη συνιστώσα f^9 , παρατηρούμε ότι ισχύει η ισορροπία $V^{4f} \approx V^5$, οπότε σε συνδυασμό με την ισορροπία της τρίτης εξαντλημένης συνιστώσας, $V^5 \approx V^6$, που βρίσκεται ήδη σε ισχύ, Πίνακας 5.12, και την προσεγγιστική σχέση $We(2)$ (Εξ.(5.10)), ισχύει η παρακάτω προσεγγιστική σχέση για το We :

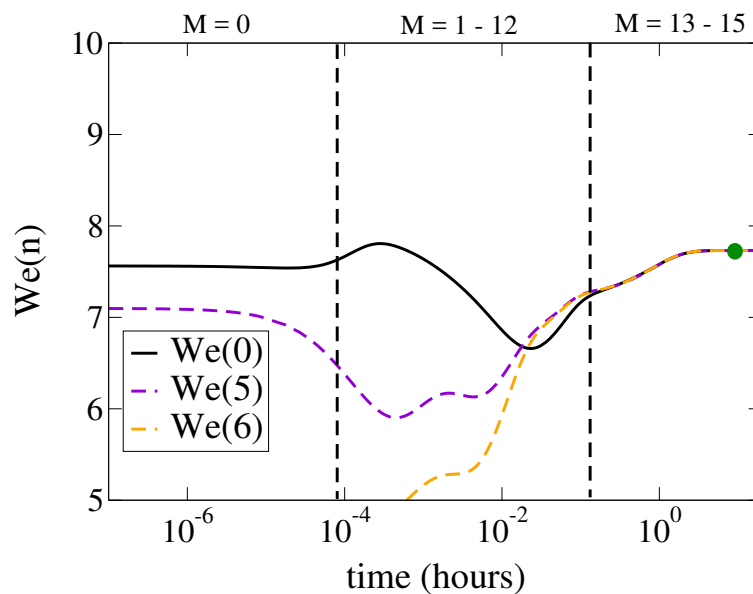
$$We(5) = \frac{2 * V^{4f} - V^{15}}{V^{14}} \approx \frac{V^5 - V^6 - V^{15}}{V^{14}} = We(2) \quad (5.16)$$

Αν εξετάσουμε την δέκατη εξαντλημένη συνιστώσα f^{10} , παρατηρούμε ότι ισχύει η ισορροπία $V^{4f} \approx V^3$, οπότε σε συνδυασμό με την ισορροπία της ένατης εξαντλημένης συνιστώσας, $V^{4f} \approx V^5$, που βρίσκεται σε ισχύ, εισάγεται η παρακάτω προσεγγιστική σχέση για το We :

$$We(6) = \frac{2 * V^3 - V^{15}}{V^{14}} \approx \frac{2 * V^{4f} - V^{15}}{V^{14}} = We(5) \approx We(2) \quad (5.17)$$

Στο Σχήμα 5.8, παρουσιάζονται με τις διακεκομμένες γραμμές οι προσεγγιστικοί τύποι των Εξ. (5.16, 5.17), $We(5)$ και $We(6)$, με $We(5) = (2 * V_{PFK}^f - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$ και $We(6) = (2 *$

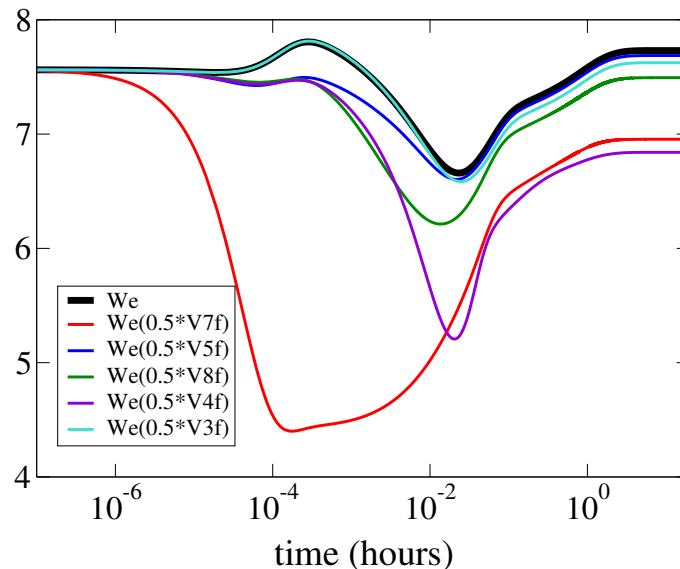
$V_{PGI} - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$, μαζί με τον αρχικό τύπο $We(0)$. Παρατηρούμε ότι οι προσεγγίσεις είναι σωστές για χρόνους $t \geq 0.3$ hours δηλαδή για την περιοχή όπου $M \geq 13$. Αυτό διαφέρει από αυτό που περιμέναμε αρχικά, δηλαδή να προσεγγίσουν την $We(0)$ για χρόνους όπου $M \geq 9$ για την $We(5)$ και χρόνους όπου $M \geq 10$ για την $We(6)$, σύμφωνα με τις εξαντλημένες συνιστώσες που της εισήγαγαν. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός του ότι τα διαγνωστικά υπολογίστηκαν σε ένα σημείο όπου $M=15$. Αν κοιτάξουμε τα διαγνωστικά κοντά στην περιοχή όπου $M=13$ θα παρατηρήσουμε ότι οι ισορροπίες f^9 και f^{10} είναι μεν ίδιες αλλά έχουν μικρή συμμετοχή (<5%) και άλλες αντιδράσεις. Η συμμετοχή και άλλων αντιδράσεων δεν δίνει την δυνατότητα για την εξαγωγή μίας προσεγγιστικής σχέσης που να ισχύει για μικρότερους χρόνους. Η καθυστέρηση αυτή γίνεται εμφανής αν κοιτάξουμε τις ισορροπίες αυτές και στο σημείο όπου $M=10$, σημείο που οι ισορροπίες είναι διαφορετικές, Πίνακας 5.10 (συνιστώσες 9 και 10). Οπότε δεδομένου του ότι οι ισορροπίες που παρουσιάζονται εδραιώνονται για χρόνους $M \geq 13$, οι προσεγγιστικές σχέσεις θα ισχύουν για αυτούς τους χρόνους.



Σχήμα 5.8: Η χρονική εξέλιξη του Warburg effect, $We(0)=(V^{12}/V^{14})$, μαζί με την προσεγγιστική σχέση $We(5)$ και $We(6)$ που εδραιώνονται για χρόνο $t \geq 0.30$ hours ($M \geq 13$). Η πράσινη σφαίρα συμβολίζει το χρονικό σημείο στο οποίο υπολογίστηκαν τα CSP διαγνωστικά για $M=15$ ($t=10$ hours.)

5.7 Ελάττωση του φαινομένου Warburg

Στην Ενότητα 5.6, εξάχθηκαν αναλυτικές σχέσεις με την βοήθεια των CSP διαγνωστικών, οι οποίες για κατάλληλους χρόνους, είδαμε ότι προσεγγίζουν με πολύ καλή ακρίβεια τον λόγο $We = V^{12}/V^{14}$. Στο Σχήμα 5.6, παρουσιάστηκε η ακρίβεια των προσεγγιστικών σχέσεων $We(1)$ και $We(2)$, Εξ. (5.9, 5.10), στο Σχήμα 5.7, παρουσιάστηκε η ακρίβεια των προσεγγιστικών σχέσεων $We(3)$ και $We(4)$, Εξ. (5.12, 5.13) και στο Σχήμα 5.8, παρουσιάστηκε η ακρίβεια των προσεγγιστικών σχέσεων $We(5)$ και $We(6)$, Εξ. (5.16, 5.17).

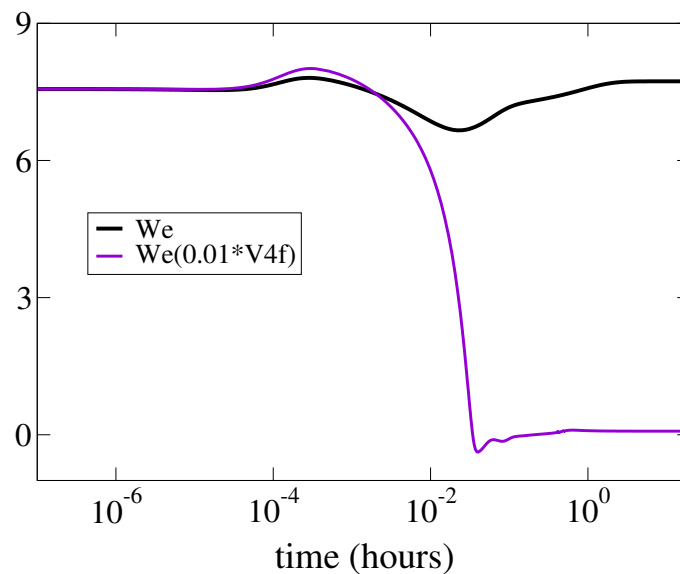


Σχήμα 5.9: Η χρονική εξέλιξη του Warburg effect, $We=(V^{12}/V^{14})$, στις περιπτώσεις όπου οι ρυθμοί των αντιδράσεων του συστήματος της Εξ. (5.4) έχουν: α) τις κανονικές τους τιμές (We μαύρο), β) τον ρυθμό V^{7f} μειωμένο κατά 50% ($We(0.5*V7f)$, κόκκινο), γ) τον ρυθμό V^{5f} μειωμένο κατά 50% ($We(0.5*V5f)$, μπλε), δ) τον ρυθμό V^{8f} μειωμένο κατά 50% ($We(0.5*V8f)$, πράσινο), ε) τον ρυθμό V^{4f} μειωμένο κατά 50% ($We(0.5*V4f)$, μοβ) και ε) τον ρυθμό V^{3f} μειωμένο κατά 50% ($We(0.5*V3f)$, γαλάζιο).

Για να ελαττώσουμε το φαινόμενο Warburg, θα πρέπει να μειωθεί ο λόγος $We = V^{12}/V^{14}$. Δεδομένου των προσεγγιστικών σχέσεων που εξήχθησαν από τα CSP διαγνωστικά, Εξισώσεις (5.9, 5.10, 5.12, 5.13, 5.16), υπάρχουν συγκεκριμένοι ρυθμοί στο αρχικό μοντέλο της αερόβιας γλυκόλυσης του Σχήματος 5.2, στους οποίους μία κατάλληλη αυξομείωση θα είχε ως αποτέλεσμα την μείωση του λόγου V^{12}/V^{14} .

Μελετώντας τις προσεγγιστικές σχέσεις $We(1)$ και $We(2)$, παρατηρούμε ότι μία μείωση των εμπρόσθιων ρυθμών V^{7f} και V^{5f} , θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του λόγου V^{12}/V^{14} . Πράγματι όπως φαίνεται και στο Σχήμα 5.9, μειώνοντας κατά 50% τον εμπρόσθιο ρυθμό V^{7f} , παρατηρούμε ότι το We μειώνεται σχεδόν μία μονάδα (από $We=7.7$ σε $We=6.9$, κόκκινη γραμμή). Σύμφωνα με την προσεγγιστική σχέση $We(2)$, μειώνοντας κατά 50% τον εμπρόσθιο ρυθμό V^{5f} , παρατηρούμε μία μικρή μείωση του We (από $We=7.7$ σε $We = 7.6$, μπλε γραμμή). Ομοίως, σύμφωνα με τις προσεγγιστικές σχέσεις $We(3)$, $We(4)$, $We(5)$ και $We(6)$, μειώνοντας κατά 50% τους ρυθμούς V^{8f} (πράσινη γραμμή), V^{4f} (μοβ γραμμή) και V^{3f} (γαλάζια γραμμή), παρατηρούμε στο Σχήμα 5.9, ότι το We ελαττώνεται, όπως αναμενόταν από τις προσεγγιστικές σχέσεις.

Το Σχήμα 5.9 υποδεικνύει ότι οι ρυθμοί που επηρεάζουν περισσότερο την ελάττωση του We είναι οι V^{4f} και V^{7f} . Οι ρυθμοί αυτοί αντιστοιχούν στον εμπρόσθιο ρυθμό V_{PFK} που μετατρέπει τον $F6P$ σε FBP και στον εμπρόσθιο ρυθμό της αντίδρασης V_{GAPDH} που μετατρέπει τον GAP σε BPG , αντίστοιχα.



Σχήμα 5.10: Η χρονική εξέλιξη του Warburg effect, $We=(V^{12}/V^{14})$, στις περιπτώσεις όπου οι ρυθμοί των αντιδράσεων του συστήματος της Εξ. (5.4) έχουν τις κανονικές τους τιμές (μαύρο χρώμα) και στην περίπτωση που ο ρυθμός V^{4f} μειώνεται σε $0.01 * V^{4f}$ (μοβ χρώμα).

Οπότε, με κατάλληλη αυξομείωση των ρυθμών V^3 , V^4 , V^5 , V^{7f} και V^8 , που υπέδειξαν τα CSP διαγνωστικά, το We μπορεί να ελαττωθεί και να εξαλειφθεί. Στο Σχήμα 5.10 φαίνεται ότι,

μειώνοντας την τιμή του εμπρόσθιου ρυθμού V^{4f} (ρυθμός μετατροπής του $F6P$ σε FBP) στο 1% της αρχικής του τιμής, το φαινόμενο Warburg εξαλείφεται ($We=(V^{12}/V^{14})<1$), δηλαδή ο ρυθμός που το PYR εισάγεται στα μιτοχόνδρια (V^{14}) είναι πλέον μεγαλύτερος από τον ρυθμό που το PYR μετατρέπεται σε LAC (V^{12}).

5.8 Συμπεράσματα

Το λεπτομερές μοντέλο των *Sheston et al.* [90] για την Αερόβια γλυκόλυση παρουσιάστηκε και με την βοήθεια της μεθόδου CSP αναλύθηκε η δυναμική του σε τρεις διαφορετικές χρονικές περιόδους όπου οι εξαντλημένες χρονοκλίμακες ήταν $M=4$, $M=10$ και $M=15$.

Η ανάλυση, επέτρεψε στην αναγνώριση: (α) του αριθμού των ισορροπιών που αναπτύσσονται από την γρήγορη δυναμική σε κάθε χρονική περίοδο, (β) στις αντιδράσεις που συμμετέχουν σε αυτές τις ισορροπίες (γ) στις αντιδράσεις που δημιουργούν τις γρήγορες χρονοκλίμακες, (δ) στις συγκεντρώσεις που σχετίζονται στις γρήγορες/αργές χρονοκλίμακες και (ε) στις αντιδράσεις που οδηγούν το σύστημα εντός των περιορισμών που επιβάλλουν οι συζευγμένες ισορροπίες.

Το μοντέλο των *Sheston et al.* περιελάμβανε και το φαινόμενο *Warburg*, ως τον λόγο του ρυθμού που το PYR μετατρέπεται σε LAC προς τον ρυθμό που το PYR μπαίνει στα μιτοχόνδρια για την παραγωγή ενέργειας, $We = V_{LDH}/V_{OXPHOS}$. Η εύρεση των ισχυουσών ισορροπιών μεταξύ των αντιδράσεων σε κάθε χρονική περίοδο έδειξε ότι το φαινόμενο *Warburg* σε κάθε χρονική περίοδο μπορεί να προσεγγιστεί από διαφορετικούς λόγους ρυθμών, και πιο συγκεκριμένα:

- Κατά την διάρκεια της πρώτης περιόδου όπου $M=4$, η ισορροπία που εισάγεται για την δεύτερη εξαντλημένη χρονοκλίμακα μεταξύ των αντιδράσεων V_{LDH} και V_{GAPDH}^f , εισάγει την έκφραση: $We(1) = (V_{GAPDH}^f - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$ η οποία για χρόνους $t \geq 0.8 \cdot 10^{-5}$ hours είδαμε ότι προσεγγίζει το We , Σχήμα 5.9. Οπότε, για χρόνους $t \geq 0.8 \cdot 10^{-5}$ hours, ο ρυθμός με τον οποίο ο μεταβολίτης $GA3P$ μετατρέπεται σε $13BPG$, Σχήμα 5.2, ισούται τον ρυθμό με τον οποίο το PYR μετατρέπεται σε LAC , δεδομένου ότι ο ρυθμός V_{OXPHOS} είναι σταθερός. Το εύρημα αυτό συμφωνεί και με τους *Sheston et al.* οι οποίοι συσχέτισαν το We με τον ρυθμό του V_{GAPDH} (ρυθμός που το $GA3P$ μετατρέπεται σε $13BPG$) [90].
- Η ισορροπία που εισάγεται στην πρώτη εξαντλημένη χρονοκλίμακα μεταξύ των αντιδράσεων V_{ALD} , V_{TPI} και V_{GAPDH}^f , μαζί με την δεύτερη ισορροπία τροποποιεί την έκφραση $We(1)$ σε $We(2) = (V_{ALD} - V_{TPI} - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$, η οποία για χρόνους $t \geq 0.8 \cdot 10^{-5}$

hours προσεγγίζει το We , Σχήμα 5.9. Οπότε, για χρόνους $t \geq 0.8 \cdot 10^{-5}$ hours, ο ρυθμός με τον οποίο μεταβάλλεται η διαφορά του $GA3P$ και του $DHAP$, Σχήμα 5.2, ισούται τον ρυθμό με τον οποίο το PYR μετατρέπεται σε LAC , δεδομένου ότι ο ρυθμός V_{OXPHOS} είναι σταθερός.

- Για χρόνους, όπου $M=10$, εισάγεται η ισορροπία για την έβδομη εξαντλημένη χρονοκλίμακα μεταξύ των αντιδράσεων V_{HK} , V_{GAPDH}^f , V_{PGK} και V_{PGI} και στην ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων V_{GAPDH}^f και V_{PGK} . Οι δύο αυτές ισορροπίες εισάγουν τις προσεγγιστικές σχέσεις για το We : $We(3) = (V_{PGK} - V_{HK}^f + V_{PGI} - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$ και $We(4) = (V_{PGK} - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$. Οι σχέσεις αυτές για χρόνους $t \geq 0.12 \cdot 10^{-1}$ hours είδαμε ότι προσεγγίζουν το We , Σχήμα 5.10. Οπότε ο ρυθμός που μεταβάλλεται η η ισορροπία μεταξύ των μεταβολιτών $13BPG$ και $3PG$ και η ισορροπία μεταξύ των μεταβολιτών $G6P$ και $F6P$, Σχήμα 5.2, επηρεάζει τον ρυθμό που το PYR μετατρέπεται σε LAC .
- Για χρόνους όπου $M=15$, εισάγονται οι ισορροπίες μεταξύ των ρυθμών V_{PFK}^f και V_{ALD} λόγω της ένατης εξαντλημένης χρονοκλίμακας και η ισορροπία μεταξύ των ρυθμών V_{PFK}^f και V_{PGI} εξαιτίας της δέκατης εξαντλημένης χρονοκλίμακας. Οι δύο ισορροπίες αυτές εισάγουν τις σχέσεις $We(5) = (2 * V_{PFK}^f - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$ και $We(6) = (2 * V_{PGI} - V_{MAS})/V_{OXPHOS}$. Οι σχέσεις αυτές για χρόνους $t \geq 0.30$ hours προσεγγίζουν το We , Σχήμα 5.12, οπότε ο ρυθμός της ισορροπίας μεταξύ των μεταβολιτών $G6P$ και $F6P$ αλλά και ο ρυθμός με τον οποίο ο $F6P$ μετατρέπεται σε FBP , Σχήμα 5.2, ισούται με το μισό του ρυθμού με τον οποίο ο μεταβολίτης PYR μετατρέπεται σε LAC .

Οι προσεγγιστικές σχέσεις, που εισήχθησαν από τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP, υπέδειξαν τους συγκεκριμένους ρυθμούς που πρέπει να μεταβληθούν έτσι ώστε το φαινόμενο Warburg να ελαττωθεί, Σχήμα 5.9 και μάλιστα με κατάλληλη μείωση/αύξηση τους να εξαλειφθεί εντελώς, Σχήμα 5.10.

Κεφάλαιο 6

Τα διανύσματα βάσης του γρήγορου υπόχωρου

Το διαγνωστικό εργαλείο της CSP, με το οποίο προσδιορίστηκαν οι ισορροπίες μεταξύ των αντιδράσεων για το μοντέλο του Wnt και της Αερόβιας γλυκόλυσης, είναι το CSP Participation Index (PI), Εξ. (2.70). Το CSP PI βασίζεται στην σχέση: $f_k^i(\mathbf{y}) = (\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_k)V^k(\mathbf{y})$ που υποδεικνύει την συνεισφορά της k-αντίδρασης στο εύρος $f^i = f_1^i + f_2^i + \dots$. Στις περιπτώσεις των διαγνωστικών που παρουσιάστηκαν στα Κεφάλαια 4 και 5, ως \mathbf{b}^i , χρησιμοποιήθηκαν τα γρήγορα δυϊκά CSP διανύσματα βάσης που υπολογίζονται με τις CSP βελτιώσεις.

Όπως αναφέρθηκε και στην Ενότητα 2.1, τα CSP διανύσματα \mathbf{a}_r και \mathbf{a}_s είναι μία βάση του εφαπτόμενου χώρου. Μετά την πρώτη βελτίωση τα CSP διανύσματα παρέχουν πρώτης τάξης ακρίβεια του γρήγορου και του αργού υπόχωρου του εφαπτόμενου χώρου και με κάθε επιπλέον βελτίωση η ακρίβεια αυξάνεται κατά μια τάξη. Τα ιδιοδιανύσματα της Ιακωβιανής \mathbf{a}_i , αποτελούν και αυτά μία βάση του ίδιου εφαπτόμενου χώρου και προσεγγίζουν τους δύο υπόχωρους, αναπαράγοντας τις κατευθύνσεις κατά μήκος των οποίων δρουν οι γρήγορες και αργές χρονοκλίμακες, αντιστοίχα. Αντίθετα, τα CSP διανύσματα έχουν προβολές σε όλες αυτές τις κατευθύνσεις, το μέγεθος των οποίων εξαρτάται από την αρχική επιλογή των CSP διανυσμάτων. Η δομική αυτή διαφορά μεταξύ των ιδιοδιανυσμάτων και των CSP διανυσμάτων δημιουργεί μία ιδιαιτερότητα στα αποτελέσματα του PI, η οποία θα σχολιαστεί στην συνέχεια.

Ξεκινώντας με την περίπτωση του μοντέλου του Wnt, που αναλύθηκε στο Κεφάλαιο 4, και πιο συγκεκριμένα την περίπτωση της διεγερμένης κατάστασης (δείτε Ενότητα 4.6), για χρόνους $t > 701$ min, όπου οι εξαντλημένες χρονοκλίμακες είναι πέντε ($M=5$), παρατηρήθηκε ότι τα δια-

Πίνακας 6.1: Παρουσιάζονται τα CSP διαγνωστικά του μοντέλου του Wnt για τις εξαντλημένες συνιστώσες f^2 και f^5 (δείτε Ενότητα 4.6.3), στην περίπτωση όπου $t = 808$ min και $W=1$. Ο πίνακας περιλαμβάνει τα CSP διαγνωστικά (Pointer (PO), Participation Index (PI) και Eigenvalue Participation Index (EPI)). Το PI στο πάνω μέρος του πίνακα είναι υπολογισμένο με τα CSP ανύσματα, ενώ στο κάτω μέρος το PI είναι υπολογισμένο με τα ιδιοδιανύσματα. Το PO και το EPI είναι υπολογισμένα και στις δύο περιπτώσεις με ιδιοδιανύσματα.

Διανύσματα βάσης	M	Μεταβλητές με τα μεγαλύτερα PO	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα API	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI
Βελτιώσεις	2	PO(X_4)=0.66 , PO(X_6)=0.33	API(V^3)=-0.40, API(V^{6f})=0.47 API(V^{6b})=-0.08	EPI(V^3)=-0.53, EPI(V^{6f})=-0.33 EPI(V^{6b})=0.11
	5	PO(X_6)=0.34 , PO(X_4)=0.26 PO(X_{12})=0.19, PO(X_3)=0.20	API(V^3)=0.40, API(V^{6f})=-0.49 API(V^{6b})=0.08	EPI(V^3)=0.15, EPI(V^4)=-0.33 EPI(V^5)=-0.11, EPI(V^{6f})=-0.19 EPI(V^{6b})=-0.03, EPI(V^{15})=-0.11

Ιδιοδιανύσματα	2	PO(X_4)=0.66 , PO(X_6)=0.33	API(V^3)=0.40, API(V^{6f})=-0.48 API(V^{6b})=0.08	EPI(V^3)=-0.53, EPI(V^{6f})=-0.33 EPI(V^{6b})=0.11
	5	PO(X_6)=0.34 , PO(X_4)=0.26 PO(X_{12})=0.19, PO(X_3)=0.20	API(V^3)=-0.09, API(V^4)=0.20 API(V^5)=-0.20, API(V^{6f})=0.11 API(V^{6b})=-0.02, API(V^9)=0.07 API(V^{10})=-0.07, API(V^{14})=-0.07 API(V^{15})=0.07	EPI(V^3)=0.15, EPI(V^4)=-0.33 EPI(V^5)=-0.11, EPI(V^{6f})=-0.19 EPI(V^{6b})=-0.03, EPI(V^{15})=-0.11

γνωστικά του PI για την δεύτερη ($f^2 \approx 0$) και για την πέμπτη ($f^5 \approx 0$) εξαντλημένη συνιστώσα έδιναν τα ίδια αποτελέσματα. Μάλιστα, για την πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα τα διαγνωστικά του PI ήταν σε ασυμφωνία με τα διαγνωστικά του EPI, ενώ αυτό το πρόβλημα δεν ανέκυπτε για τη δεύτερη συνιστώσα. Τα αποτελέσματα του Πίνακα 4.9 παρουσιάζονται ξανά στο πάνω μέρος του Πίνακα 6.1, εστιάζοντας στην δεύτερη και στην πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα.

Παρατηρήσαμε στην Ενότητα 4.6.3 ότι για την πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα, το EPI δείχνει σημαντική συνεισφορά στην δημιουργία της τ_5 των ρυθμών V^4 , V^5 και V^{15} , οι οποίοι όμως δεν εμφανίζονται στο PI της ίδιας συνιστώσας. Στην Ενότητα 4.7, δόθηκε μία εξήγηση για την ποιοτική αυτή διαφορά στις τιμές του PI και EPI, μέσω των δεδομένων του Πίνακα 4.11. Στον

Πίνακα αυτόν, μελετήθηκαν οι ποσότητες $\mathbf{b}^i \cdot \mathbf{S}_i$ (με \mathbf{b}^i τα γρήγορα CSP δυϊκά διανύσματα και \mathbf{S}_i τα στοιχειομετρικά διανύσματα) και αναδείχθηκαν συνεισφορές αντιδράσεων μεγαλύτερης τάξης για τις δύο ισορροπίες. Από την ανάλυση αυτήν, προέκυψαν οι ακόλουθες δύο διευρυμένες ισορροπίες για την δεύτερη και πέμπτη συνιστώσα:

$$f^2 = (V^4 - V^5) + (V^3 - V^{6f} + V^{6b}) + 0.0877 (V^{14} - V^{15}) \approx 0 \quad (6.1)$$

$$f^5 = (V^3 - V^{6f} + V^{6b}) + \frac{0.54}{0.64} (V^{14} - V^{15}) \approx 0 \quad (6.2)$$

οι οποίες περιλαμβάνουν αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα PI, πλέον αυτών που παρατίθενται στον Πίνακα 6.1.

Μελετώντας τις διευρυμένες ισορροπίες των Εξ. (6.1) και (6.2), παρατηρήσαμε στην Ενότητα 4.7 ότι η δεύτερη εξαντλημένη συνιστώσα $f^2 \approx 0$ (για ακρίβεια πρώτης τάξης και για ακρίβεια δεύτερης τάξης) αφορά κυρίως την ισορροπία $(V^3 - V^{6f} + V^{6b})$ και δευτερευόντως την ισορροπία $(V^4 - V^5)$. Όταν εξαντληθεί και η πέμπτη συνιστώσα ($f^5 \approx 0$), τότε εισάγεται, επιπλέον, και η ισορροπία $(V^{14} - V^{15})$. Στα EPI της δεύτερης συνιστώσας αποτυπώνεται η συνεισφορά των αντιδράσεων που συμμετέχουν στις πύο βασικές ισορροπίες. Όπως είδαμε στη Ενότητα 4.7, η πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα $f^5 \approx 0$ αφορά κυρίως την ισορροπία $(V^{14} - V^{15})$, όπου ο καθαρός ρυθμός (net rate) $(V^3 - V^{6f} + V^{6b})$ συνεισφέρει μια ανωτέρας τάξης διόρθωση. Με αυτόν τον τρόπο εξηγείται η συνεισφορά στον EPI της πέμπτης συνιστώσας των αντιδράσεων 3, 6f, 6b, 15, 4 και 5 (ο ρυθμός της της 14ης αντίδρασης είναι σταθερός, $V^{14} = k^{14}$, οπότε δεν συνεισφέρει στην τ_5).

Στο κάτω μέρος του Πίνακα 6.1, παρουσιάζονται τα διαγνωστικά με την χρήση ιδιοδιανυσμάτων, για την ίδια περίπτωση. Τα PI διαγνωστικά αυτά δείχνουν ότι η δεύτερη εξαντλημένη συνιστώσα ($f^2 \approx 0$) αφορά κυρίως την ισορροπία $(V^3 - V^{6f} + V^{6b})$ και δευτερευόντως την ισορροπία $(V^4 - V^5)$ και - όταν εξαντληθεί και η πέμπτη συνιστώσα - την ισορροπία $(V^{14} - V^{15})$. Για την πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα τα PI διαγνωστικά δείχνουν ότι αυτή αφορά τις ισορροπίες $(V^3 - V^{6f} + V^{6b})$, $(V^4 - V^5)$, $(V^9 - V^{10})$ και $(V^{14} - V^{15})$. Οι πρώτες δύο ισορροπίες αναδείχθηκαν στην δεύτερη εξαντλημένη συνιστώσα, ενώ η τρίτη αναδείχθηκε στη πρώτη. Συνεπώς, η πέμπτη συνιστώσα εισάγει την ισορροπία $(V^{14} - V^{15})$. Οι δύο αυτές σχέσεις, για την δεύτερη και πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα έχουν τη μορφή:

$$f^2 = 0.66 (V^4 - V^5) + (V^3 - V^{6f} + V^{6b}) + 0.35 (V^{14} - V^{15}) \approx 0 \quad (6.3)$$

$$f^5 = (V^3 - V^{6f} + V^{6b}) - 37.2 (V^4 - V^5) - 0.007 (V^9 - V^{10}) + 28.8 (V^{14} - V^{15}) \approx 0 \quad (6.4)$$

Πίνακας 6.2: Παρουσιάζονται τα CSP διαγνωστικά του μοντέλου της Αερόβιας γλυκόλυσης για τις εξαντλημένες συνιστώσες f^5 και f^6 , Ενότητα 5.4.2, στην περίπτωση όπου $t = 0.02$ hours. Ο πίνακας περιλαμβάνει τα CSP διαγνωστικά (Pointer (PO), Participation Index (PI) και Eigenvalue Participation Index (EPI)). Το PI στο πάνω μέρος του πίνακα να είναι υπολογισμένο με τα CSP διανύσματα, ενώ στο κάτω μέρος το PI είναι υπολογισμένο με τα ιδιοδιανύσματα. Το PO και το EPI είναι υπολογισμένα και στις δύο περιπτώσεις με ιδιοδιανύσματα.

Διανύσματα βάσης	M	Μεταβλητές με τα μεγαλύτερα PO	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα API	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI
Βελτιώσεις	5	$PO(y_{13})=-30,50$, $PO(y_{14}) = \mathbf{31.50}$	$API(V^{2f})=0.06$, $API(V^{4f})=0.05$ $API(V^{8f})=-0.17$, $API(V^{11f})=-0.11$ $API(V^{14})=-0.17$, $API(V^{16f})=0.31$ $API(V^{8b})=0.06$	$EPI(V^{2f})=-0.05$, $EPI(V^{4f})=-0.08$ $EPI(V^{8f})=-0.28$, $EPI(V^{11f})=-0.13$ $EPI(V^{14}) = -0.11$, $EPI(V^{16f}) = -0.25$
	6	$PO(y_2)=0.24$, $PO(y_3)=0.76$ $PO(y_{13}) = \mathbf{1.63}$, $PO(y_{14})=-1.64$	$API(V^{2f})=-0.06$, $API(V^{4f})=-0.05$ $API(V^{8f})=0.17$, $API(V^{11f})=0.11$ $API(V^{14})=0.17$, $API(V^{16f})=-0.31$ $API(V^{8b})=-0.06$	$EPI(V^{3f})=-0.43$, $EPI(V^{3b})=-0.53$
Ιδιοδιανύσματα	5	$PO(y_{13})=-30,50$, $PO(y_{14}) = \mathbf{31.50}$	$API(V^{2f})=-0.05$, $API(V^{4f})=-0.05$ $API(V^{8f})=0.16$, $API(V^{11f})=0.09$ $API(V^{14})=0.15$, $API(V^{16f})=-0.28$ $API(V^{8b})=-0.06$	$EPI(V^{2f})=-0.05$, $EPI(V^{4f})=-0.08$ $EPI(V^{8f})=-0.28$, $EPI(V^{11f})=-0.13$ $EPI(V^{14}) = -0.11$, $EPI(V^{16f}) = -0.25$
	6	$PO(y_2)=0.24$, $PO(y_3)=0.76$ $PO(y_{13}) = \mathbf{1.63}$, $PO(y_{14})=-1.64$	$API(V^{3f})=-0.45$, $API(V^{3b})=0.42$	$EPI(V^{3f})=-0.43$, $EPI(V^{3b})=-0.53$

Οι Εξ. (6.1) και (6.2) που καταστρώθηκαν με τα CSP διανύσματα παρέχουν τις ίδιες ποιοτικές πληροφορίες με τις Εξ. (6.3) και (6.4) που καταστρώθηκαν με ιδιοδιανύσματα. Για τη κατανόηση των φυσικών διεργασιών που προσομοιάζονται από τις δύο εξαντλημένες συνιστώσες, έπρεπε και στις δύο περιπτώσεις να ακολουθήσουμε μιά ιεραρχική ανάγνωση των διαγνωστικών που αντιστοιχούν στις συνιστώσες.

Μία άλλη ιδιαιτερότητα που προέκυψε με την ανάγνωση των PI, που υπολογίστηκαν με χρήση CSP διανυσμάτων και ιδιοδιανυσμάτων, εμφανίστηκε και στο μοντέλο της Αερόβιας γλυκόλυσης, όπου στην Ενότητα 5.4.2, για την πέμπτη και την έκτη εξαντλημένη συνιστώσα εμφανίστηκε το ίδιο φαινόμενο (τιμές EPI και API που δεν εξηγούνται). Ο Πίνακας 6.2, παρουσιάζει τα διαγνωστικά αυτών των δύο συνιστωσών, υπολογισμένα με CSP διανύσματα (πάνω μέρος) και με ιδιοδιανύσματα (κάτω μέρος).

Στο πάνω μέρος του Πίνακα 6.2 (CSP διανύσματα), παρατηρήσαμε ότι τα αποτελέσματα του PI και EPI για την πέμπτη ($f^5 \approx 0$) συνιστώσα συμφωνούν, δεδομένου του ότι οι ρυθμοί που υποδεικνύονται από το EPI συμμετέχουν στις ισορροπίες του PI. Όμως, για την έκτη ($f^6 \approx 0$) εξαντλημένη συνιστώσα το EPI υποδεικνύει τους ρυθμούς V^{3f} και V^{3b} οι οποίοι δεν εμφανίζονται στο PI. Στην Ενότητα 5.5 θεωρώντας έναν γραμμικό συνδυασμό των σχέσεων των ισορροπιών f^5 και f^6 και λαμβάνοντας υπ' όψιν μικρότερες συνεισφορές αντιδράσεων, υπολογίστηκε η διευρυμένη ισορροπία που ισχύει για την έκτη εξαντλημένη συνιστώσα (δείτε Πίνακα 5.15):

$$f^6 = \frac{0.0001}{12.5} (V^{3f} - V^{3b}) - \frac{0.99}{12.5} (V^{18f} - V^{18b}) \approx 0 \quad (6.5)$$

Η Εξ. (6.5) περιλαμβάνει την ισορροπία ($V^{3f} - V^{3b}$), την οποία υποδεικνύει και το EPI. Επίσης περιλαμβάνει την ισορροπία ($V^{18f} - V^{18b}$), η οποία εγκαθίσταται από την πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα. Συνεπώς, η έκτη συνιστώσα εισάγει την ισορροπία ($V^{3f} - V^{3b}$).

Στην περίπτωση των ιδιοδιανυσμάτων ο Πίνακας 6.2 (κάτω μέρος), δείχνει ότι για την πέμπτη εξαντλημένη συνιστώσα ($f^5 \approx 0$), ισχύει η ίδια ισορροπία (όπως και με τα CSP διανύσματα) και για την έκτη εξαντλημένη συνιστώσα ($f^6 \approx 0$), ισχύει πλέον η ισορροπία:

$$f^6 = 0.06 (V^{3f} - V^{3b}) + 5.86 (V^{18f} - V^{18b}) \approx 0 \quad (6.6)$$

Η περίπτωση αυτή δείχνει ότι η χρήση των ιδιοδιανυσμάτων μπορεί να δώσει μία πιο καθαρή εικόνα των ισορροπιών που αναδεικνύονται στα πλαίσια κάθε εξαντλημένης συνιστώσας.

Ένα τελευταίο παράδειγμα σύγκρισης των διαγνωστικών του PI, με χρήση, CSP διανυσμάτων και ιδιοδιανυσμάτων, παρουσιάζεται στον Πίνακα 6.3 (διαγνωστικά του Πίνακα 4.9, για την τρίτη εξαντλημένη συνιστώσα για το Wnt μοντέλο στην διεγερμένη κατάσταση). Στην περίπτωση των CSP διανυσμάτων, Πίνακας 6.3 (πάνω μέρος), το PO δείχνει αποκλειστικά την μεταβλητή X_{10} , και το EPI αποκλειστικά τον ρυθμό V^{11} . Η εξίσωση για την μεταβλητή X_{10} είναι η $\dot{X}_{10} = V^{10} - V^{11}$ και σύμφωνα με τα αποτελέσματα του PI, ισχύει η ισορροπία: $V^{10} - V^{11} \approx 0$. Δεδομένων, της ισορροπίας, της εξίσωσης της μεταβλητής και του PO, υποθέσαμε ότι για την μεταβλητή αυτή ισχύει η QSSA (δείτε Ενότητα 4.4.3).

Στην περίπτωση των διαγνωστικών με την χρήση ιδιοδιανυσμάτων, ο Πίνακας 6.3 (κάτω μέρος), δείχνει ότι για το PI ισχύει η ισορροπία:

$$f^3 = 253.3 (V^4 - V^5) - 0.61(V^9 - V^{10}) - (V^{10} - V^{11}) \approx 0 \quad (6.7)$$

Στην Εξ. (6.7), η ισορροπία ($V^4 - V^5$) εγκαθίσταται από την δεύτερη εξαντλημένη συνιστώσα και η ισορροπία ($V^9 - V^{10}$) εγκαθίσταται από την πρώτη εξαντλημένη συνιστώσα. Οι ισορροπίες

Πίνακας 6.3: Παρουσιάζονται τα CSP διαγνωστικά του μοντέλου του Wnt για την εξαντλημένη συνιστώσα f^3 , Ενότητα 4.6.3, στην περίπτωση όπου $t = 808$ min και $W=1$. Ο πίνακας περιλαμβάνει τα CSP διαγνωστικά (Pointer (PO), Participation Index (PI) και Eigenvalue Participation Index (EPI)). Το PI στο πάνω μέρος του πίνακα είναι υπολογισμένο με τα CSP διανύσματα, ενώ στο κάτω μέρος το PI είναι υπολογισμένο με τα ιδιοδιανύσματα. Το PO και το EPI είναι υπολογισμένα και στις δύο περιπτώσεις με ιδιοδιανύσματα.

Διανύσματα βάσης	M	Μεταβλητές με τα μεγαλύτερα PO	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα API	Αντιδράσεις με τα μεγαλύτερα EPI
Βελτιώσεις	3	$PO(X_{10})=1.00$	$API(V^{10})=0.48, API(V^{11})=-0.48$	$EPI(V^{11})=-1.00$
Ιδιοδιανύσματα	3	$PO(X_{10})=1.00$	$API(V^4)=-0.06, API(V^5)=0.06$ $API(V^9)=0.24, API(V^{10})=0.16$ $API(V^{11})=-0.39$	$EPI(V^{11})=-1.00$

που αναδεικνύονται στην Εξ. (6.7) δεν διευκολύνουν την αναγνώριση της ισορροπίας ($V^{10} - V^{11}$) και ως αποτέλεσμα τον ισχυρισμό της QSSA για την X_{10} . Βέβαια, η ισορροπία ($V^{10} - V^{11}$) θα αναδειχθεί από τη συνιστώσα αυτή αν ληφθούν υπ' όψιν οι ισορροπίες που αναδείχθηκαν σε πιο γρήγορες εξαντλημένες συνιστώσες. Στην περίπτωση αυτή, η χρήση των CSP διανυσμάτων δίνει μία καλύτερη εικόνα από αυτήν που δίνει η χρήση των ιδιοδιανυσμάτων. Αυτό συμβαίνει διότι μία καλή αρχική επιλογή των CSP διανυσμάτων (πχ., αυτή που υποδεικνύει την QSSA του X_{10}) θα οδηγήσει σε μία ανωτέρας τάξης διόρθωση μετά τη πρώτη CSP βελτίωση. Οπότε όταν το PO δείχνει καθαρά την X_{10} , και επιλεγεί ως αρχική γρήγορη κατεύθυνση ο άξονας του X_{10} , το PI θα δείξει καθαρά τους ρυθμούς V^{10} και V^{11} που σχετίζονται με το X_{10} . Αντίθετα με τα ιδιοδιανύσματα στο PI υπεισέρχονται και ισορροπίες που αναδείχθηκαν σε πιο γρήγορες συνιστώσες..

Με τα τρία αυτά παραδείγματα από την ανάγνωση των διαγνωστικών για τα μοντέλα του Wnt και της Αερόβιας γλυκόλυσης, μπορεί να βγει ασφαλώς το συμπέρασμα ότι η επιλογή της χρήσης των CSP διανυσμάτων ή των ιδιοδιανυσμάτων, για το διαγνωστικό εργαλείο του PI, έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Σε κάθε περίπτωση, η ανάγνωση των PI διαγνωστικών πρέπει να γίνεται ιεραρχικά, έτσι ώστε στην ανάλυση μίας εξαντλημένης συνιστώσας να λαμβάνονται υπ' όψιν οι ισορροπίες που αναδείχθηκαν σε πιο γρήγορες συνιστώσες. Οι ισορροπίες αυτές συμμετέχουν ως διορθώσεις σε αργότερες εξαντλημένες συνιστώσες.

Κεφάλαιο 7

Συμπεράσματα

Στην παρούσα διατριβή αναλύθηκαν τρία μοντέλα πολλαπλών χρονοκλιμάκων με την μέθοδο CSP. Η ανάλυση είχε σκοπό:

1. Την σωστή αναγνώριση των γρήγορων και των αργών συνιστωσών που ενυπάρχουν στα μοντέλα αυτά και αναδύονται από την ύπαρξη πολλαπλών χρονοκλιμάκων.
2. Την διερεύνηση της δυναμικής των συνιστωσών του απλοποιημένου μοντέλου και την συσχέτιση τους με την δυναμική συμπεριφορά του πλήρους μοντέλου.
3. Την πρόβλεψη του πότε η λύση του πλήρους μοντέλου ετοιμάζεται να εγκαταλείψει μία ΑΑΠ, μέσω της μελέτης της δυναμικής των συνιστωσών του απλοποιημένου μοντέλου.
4. Την αναγνώριση του αριθμού των ΑΑΠ αλλά και των εκφράσεων τους, που δημιουργούνται στην μορφή ισορροπιών.
5. Τη σύνδεση των ισορροπιών με τα φυσικά χαρακτηριστικά του μοντέλου που μελετάται.

Συγκεκριμένα, στην ανάλυση του μοντέλου Rössler στο Κεφάλαιο 3 έγινε σύγκριση των χρονοκλιμάκων του απλοποιημένου συστήματος με αυτές του αρχικού συστήματος, όταν η λύση κινείται από μία ευσταθή περιοχή σε μία ασταθή περιοχή της ΑΑΠ και αποδείχθηκε ότι για ένα χαοτικό ελκυστή (i) το απλοποιημένο σύστημα αναπαράγει τις “αργές” χρονοκλίμακες του αρχικού συστήματος και (ii) στην θέση της γρήγορης αποσβετικής χρονοκλίμακας του αρχικού συστήματος, αναπτύσσεται μία “νέα” χρονοκλίμακα, η οποία στην ευσταθή περιοχή της ΑΑΠ είναι αποσβετικού χαρακτήρα ενώ στην ασταθή περιοχή της ΑΑΠ γίνεται εκρηκτικού χαρακτήρα. Η

“νέα” αυτή χρονοκλίμακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο ένδειξης για το πότε η τροχιά ετοιμάζεται να εγκαταλείψει την πολλαπλότητα. Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύει περαιτέρω τα αποτελέσματα της Αναφοράς [40].

Στα Κεφάλαια 4 και 5, αναγνωρίστηκε ο αριθμός και οι προσεγγιστικές εκφράσεις (ισορροπίες) που σχηματίζονται και προσεγγίζουν τις ΑΑΠ κατά την διάρκεια της εξέλιξης των φαινομένων της Wnt σηματοδότησης και του Warburg effect. Συζητήθηκε ο τρόπος με τον οποίο η ανάπτυξη μιας νέας ΑΑΠ επιβάλλει νέους περιορισμούς στους ήδη υπάρχοντες που επηρεάζουν την λύση. Στο Κεφάλαιο 6 έγινε αναλυτική παρουσίαση, του εργαλείου που υπολογίζει τις ισορροπίες, του CSP PI, στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται τα CSP διανύσματα ή τα ιδιοδιανύσματα και παρουσιάστηκαν τα μειονεκτήματα και τα πλεονεκτήματα της κάθε επιλογής. Πιο συγκεκριμένα, έγινε φανερό ότι η επιλογή των CSP διανυσμάτων μπορεί:

1. να επιτρέψει την αναγνώριση της QSSA ευκολότερα.

Από την άλλη, η επιλογή των ιδιοδιανυσμάτων μπορεί:

1. να εξαλείψει τις ασυμφωνίες μεταξύ των διαγνωστικών PI και EPI, δεδομένου ότι και τα δύο διαγνωστικά εργαλεία χρησιμοποιούν τα ιδιοδιανύσματα, που δείχνουν στις γρήγορες κατευθύνσεις.

Στο μοντέλο του Wnt, η ανίχνευση των νέων ισορροπιών που αναδείχθηκαν σε κάθε εξαντλημένη χρονοκλίμακα οδήγησαν στην εύρεση του σωστού τρόπου που το Wnt σήμα διαδίδεται στο μονοπάτι σηματοδότησης. Πιο συγκεκριμένα δείχθηκε ότι, το Wnt σήμα επηρεάζει την ταχύτητα με την οποία ισορροπούν οι αντιδράσεις που μεσολαβούν ανάμεσα στην *Axin* και την *β -catenin*. Οι ισορροπίες των αντιδράσεων αυτών, δείχθηκε ότι, καθορίζουν άμεσα τα επίπεδα της *β -catenin* και ως αποτέλεσμα την ποσότητά της που εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου μεταδίδοντας το Wnt σήμα (δείτε Κεφάλαιο 4).

Για το μονοπάτι της Αερόβιας γλυκόλυσης, η εύρεση των σωστών ισορροπιών και ο συσχετισμός τους σε κάθε εξαντλημένη συνιστώσα, οδήγησε στον σωστό υπολογισμό των αναλυτικών προσεγγιστικών σχέσεων του φαινομένου του Warburg και αναγνωρίστηκαν τα χρονικά διαστήματα για τα οποία ισχύει η κάθε προσεγγιστική σχέση. Οι προσεγγιστικές αυτές σχέσεις, οδήγησαν στην σωστή αναγνώριση των ρυθμών που πρέπει να μεταβληθούν ώστε να εξαλειφθεί πλήρως το Warburg effect. Δείχθηκε συγκεκριμένα, ότι ο ρυθμός κατανάλωσης του *GAP* και ο ρυθμός κατανάλωσης του *F6P*, μεταβολίτες και οι δύο του βασικού μονοπατιού της γλυκόλυσης,

επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό τον ρυθμό παραγωγής της *LAC* στο μονοπάτι, σε αερόβιες συνθήκες, και ως αποτέλεσμα το φαινόμενο Warburg (δείτε Κεφάλαιο 5).

Πιθανή προέκταση της εργασίας που αφορά το χαοτικό σύστημα αποτελεί η περαιτέρω μελέτη της επίδρασης της εκρηκτικής (explosive) χρονοκλίμακας στην ΑΑΠ αλλά και εκτός αυτής στη δημιουργία της χαοτικής συμπεριφοράς. Στην εργασία αυτή δείχθηκε ότι επί της ΑΑΠ η χρονοκλίμακα αυτή έχει μικρή επιρροή όταν η τροχιά είναι μακριά από τα όρια της ΑΑΠ. Όμως δεν ερευνήθηκε η επιρροή της σαν συνάρτηση των παραμέτρων του μοντέλου Rössler ούτε η επιρροή της στα όρια της ΑΑΠ. Η μελέτη αυτή θα μπορούσε να αποφέρει νέα στοιχεία για την αναγνώριση των δυναμικών χαρακτηριστικών που προκαλούν μια χαοτική κίνηση, με απώτερο σκοπό τον έλεγχο τους. Όσον αφορά τα βιολογικά συστήματα, για το μονοπάτι του *Wnt* έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια νέα και πιο λεπτομερή μοντέλα, [96, 107–110], τα οποία θα μπορούσαν να μελετηθούν για να συγκριθούν με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Δεδομένου των νέων τιμών για τις κινητικές παραμέτρους που προκύπτουν καθημερινά από πειραματικά δεδομένα σε καρκινικά κύτταρα, τα αποτελέσματα του μοντέλου της Αερόβιας γλυκόλυσης, θα μπορούσαν να αποτελέσουν βάση σχεδιασμού νέων μοντέλων και εκτίμησης νέων παραμέτρων για το φαινόμενο του Warburg.

Κεφάλαιο 8

Συνέδρια και Δημοσιεύσεις

8.1 Συνέδρια

1. Twenty-Sixth PAGE meeting, *Asymptotic Analysis on a TMDD model: Control of the process*, D. G. Patsatzis, D. T. Maris and D. A. Goussis, Poster Presentation, 6-9 June, Budapest, Hungary, 2017.
2. XXXVI Dynamic Days Europe, *Asymptotic Analysis of a Target Mediated Drug Disposition Model: Algorithmic and Traditional Approach*, D. G. Patsatzis, D. T. Maris, D. A. Goussis, Oral Presentation, 6-10 June, Corfu, Greece, 2016.
3. Lake Como School of Advanced Studies in Complex Systems, the first systems biology and Systems medicine, *Asymptotic analysis of the Wnt/ β -catenin signaling pathway*, D.T. Maris and D.A. Goussis, Poster presentation, Italy, 2014.
4. 3rd International Conference, IC-MSQUARE, Mathematical Modeling in Physical Sciences, *Asymptotic analysis of the Wnt/ β -catenin signaling pathway*, D.T. Maris and D.A. Goussis, Poster presentation, Madrid 2014.
5. 3rd PhD Summer School, Mathematical Modelling of Complex systems, *The hidden dynamics of the Rössler attractor*, Poster presentation, Crete, 2013.

8.2 Δημοσιεύσεις

1. *The hidden dynamics of the Rössler attractor*, D.T. Maris and D.A. Goussis, *Physica D*, 295-296:66-90, 2015.
2. *Asymptotic analysis of a target mediated drug disposition model: algorithmic and traditional approaches*, D.G. Patsatzis, D.T. Maris, D.A. Goussis, *Bulletin of Mathematical Biology*, 78:1121-1161, 2016.
3. *The mechanism by which the Wnt signal increases the β -catenin level in a canonical pathway model*, D.T. Maris, H. Byrne and D.A. Goussis, submitted to *Journal of Mathematical Biology*.
4. *Asymptotic analysis of an Aerobic glycolysis model*, D.T. Maris and D.A. Goussis, in Preparation.

Παράρτημα

Ο Ελκυστής Rössler

A Η Ιακωβιανή του απλοποιημένου συστήματος

Η $N \times N$ -διάστασης Ιακωβιανή, \mathbf{J}_s , του απλοποιημένου συστήματος της Εξ. (2.7) έχει την μορφή:

$$\mathbf{J}_s = \nabla (\mathbf{a}_s \mathbf{f}^s) = \nabla ((\mathbf{I} - \mathbf{a}_r \mathbf{b}^r) \mathbf{g}) \quad (8.1)$$

όπου το τελευταίο μέρος της σχέσης βασίζεται στην ορθογωνιότητα των διανυσμάτων βάσης της CSP, Εξ. (8.5-8.6) ($\mathbf{a}_s \mathbf{b}^s = \mathbf{I} - \mathbf{a}_r \mathbf{b}^r$). Η Εξ. (8.1) δίνει:

$$\mathbf{J}_s = \mathbf{J} - \sum_{m=1}^M (\nabla \mathbf{a}_m) f^m - \sum_{i=m}^M \mathbf{a}_m (\nabla f^m) \quad (8.2)$$

όπου \mathbf{J} είναι η Ιακωβιανή του διανυσματικού πεδίου \mathbf{g} , Εξ. (2.10). Η κλίση του εύρους f^m μπορεί να εκφραστεί ως:

$$\nabla f^m = \mathbf{b}^m \mathbf{J} + \mathbf{g}^T (\nabla \mathbf{b}^{m,T}) \quad (8.3)$$

όπου το \mathbf{g}^T είναι το ανάστροφο του του N -διάστατου διανυσματικού πεδίου στήλη \mathbf{g} , και το $\mathbf{b}^{m,T}$ είναι το ανάστροφο του N -διάστατου διανύσματος γραμμή \mathbf{b}^m . Αντικαθιστώντας στην Εξ. (8.2) έχουμε:

$$\mathbf{J}_s = \mathbf{P} \mathbf{J} - \sum_{m=1}^M (\nabla \mathbf{a}_m) f^m - \mathbf{a}_r \mathbf{Y}^r \quad (8.4)$$

όπου $\mathbf{P} = \mathbf{a}_s \mathbf{b}^s$ και:

$$\mathbf{Y}^r = \begin{bmatrix} \mathbf{g}^T (\nabla \mathbf{b}^{1,T}) \\ \vdots \\ \mathbf{g}^T (\nabla \mathbf{b}^{M,T}) \end{bmatrix}$$

Πάνω στην ΑΑΠ, όπου σύμφωνα με την Εξ. (2.6) τα M γρήγορα εύρη f^m ($m=1, \dots, M$) είναι αμελητέα, η Εξ. (8.4) δίνει:

$$\mathbf{b}^s \mathbf{J}_s \mathbf{a}_s = \mathbf{b}^s \mathbf{J} \mathbf{a}_s \quad (8.5)$$

$$\mathbf{b}^r \mathbf{J}_s \mathbf{a}_r = \mathbf{Y}^r \mathbf{a}_r \quad (8.6)$$

Δεδομένου της ορθογωνιότητας των διανυσμάτων βάσης, οι Εξ. (8.5-8.6) υποδεικνύουν ότι πάνω στην ΑΑΠ, οι N ιδιοτιμές της \mathbf{J}_s είναι οι $N-M$ αργές ιδιοτιμές της \mathbf{J} και οι M ιδιοτιμές του $M \times M$ πίνακα $\mathbf{Y}^r \mathbf{a}_r$ είναι οι M “νέες” ιδιοτιμές που εισήχθησαν από την δυναμική του απλοποιημένου συστήματος.

Για την εξέλιξη του μοντέλου του Rössler πάνω στην ΑΑΠ, όπου $M = 1$, τα διανύσματα βάσης ακρίβειας πρώτης τάξης των Εξ. (3.7) και (3.8) δίνουν:

$$\mathbf{J}_s = \begin{bmatrix} -\frac{2yz + bq(1 + zq^{-2})}{q^3 p^2} & -\frac{1}{p} & -\frac{(y + bq^{-1})}{q^2 p^2} \\ 1 & a & 0 \\ -\frac{z(y(1 + zq^{-2}) + 2bq^{-1})}{q^2 p^2} & -\frac{z}{qp} & -\frac{(y + bq^{-1})}{qp^2} \end{bmatrix} \quad (8.7)$$

όπου $q = c - x$ και $p = 1 - zq^{-2}$.

Ο πρώτος αθροιστικός όρος της \mathbf{J}_s στην Εξ. (8.4), ο \mathbf{PJ} , γίνεται:

$$\mathbf{PJ} = \begin{bmatrix} -\frac{z}{qp} & -\frac{1}{p} & 0 \\ 1 & a & 0 \\ -\frac{z^2}{q^2 p} & -\frac{z}{qp} & 0 \end{bmatrix} \quad (8.8)$$

Αν αμελήσουμε τους όρους μεγαλύτερης ακρίβειας, που είναι $O(zq^{-1})$ και $O(zq^{-2})$, το χαρακτηριστικό πολυώνυμο, του πίνακα \mathbf{PJ} , γίνεται:

$$\gamma (\gamma^2 - \gamma a + 1) = 0 \quad (8.9)$$

το οποίο δίνει τις λύσεις:

$$\gamma_1 = 0 \quad \gamma_{2,3} = \frac{a}{2} \pm i \quad (8.10)$$

που αναπαράγουν τα αποτελέσματα, που παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 3.6, με σφάλμα τάξης, $O(zq^{-1})$, όπως αναμενόταν.

Ο δεύτερος αθροιστικός όρος της \mathbf{J}_s της Εξ. (8.4), $-\sum_{m=1}^M (\nabla \mathbf{a}_m) f^m$, δίνει:

$$-\sum_{m=1}^M (\nabla \mathbf{a}_m) f^m = - \begin{bmatrix} q^{-2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} f^1 \quad (8.11)$$

όπου το f^1 δίνεται από την έκφραση της Εξ. (3.9) και $f^1 \approx 0$ πάνω στην ΑΑΠ. Έτσι, ο όρος αυτός είναι $O(q^{-2}f^1)$ και μπορεί να αγνοηθεί με ασφάλεια πάνω στην ΑΑΠ.

Τέλος, ο τρίτος αθροιστικός όρος της \mathbf{J}_s της Εξ. (8.4), $-\mathbf{a}_r \mathbf{Y}^r$, δίνει:

$$-\mathbf{a}_r \mathbf{Y}^r = - \begin{pmatrix} q^{-1} \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \left[(\nabla b_1^1) \frac{dx}{dt} + (\nabla b_2^1) \frac{dy}{dt} + (\nabla b_3^1) \frac{dz}{dt} \right] \quad (8.12)$$

όπου

$$\mathbf{b}^1 = [b_1^1, b_2^1, b_3^1] = \left(\frac{-zq^{-1}}{p} \quad 0 \quad \frac{1}{p} \right) \quad (8.13)$$

Σύμφωνα με την Εξ. (8.6), η “νέα” ιδιοτιμή της \mathbf{J}_s πάνω στην ΑΑΠ δίνεται από την έκφραση:

$$\begin{aligned} \delta_1 &= -\mathbf{Y}^r \mathbf{a}_r \\ &= -\frac{yq^{-1} + bq^{-2} + z(y-z)q^{-3} + 2bzq^{-4} + z^2(z+y)q^{-5}}{p^2} \end{aligned} \quad (8.14)$$

που μπορεί να απλοποιηθεί στην:

$$\delta_1 \approx -\frac{y}{q} - \frac{b}{q^2} \quad (8.15)$$

αφού $zq^{-1} \ll 1$ εκεί, Εξ. (3.25). Η έκφραση αυτή αναπαράγει τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 3.6 με σφάλμα $O(zq^{-1})$.

B Αναλυτικές λύσεις της σχέσης $f^r=0$

Με την εφαρμογή του CSP Pointer (δείτε Εξ. (3.11), είδαμε ότι η επιθυμητή ακρίβεια επιτεύχθηκε όταν η σχέση που προσεγγίζει την ΑΑΠ, $f^r = 0$, λύθηκε για την μεταβλητή z .

Ξεκινώντας με την σχέση $f^r(m=0) = 0$, Εξ. (3.5), η οποία κατασκευάστηκε εφαρμόζοντας τα αρχικά διανύσματα βάσης, προκύπτει:

$$z_0 = \frac{b}{q} \quad (8.16)$$

όπου $q = c - x$. Η σχέση $f^r(m=1) = 0$ η οποία προκύπτει μετά από μία \mathbf{a}_r -βελτίωση και μία \mathbf{b}^r -βελτίωση (δείτε Εξ. (3.9), δίνει:

$$z_1 = \frac{q^2 - y}{2} \left(1 - \sqrt{1 - \frac{4bq}{(q^2 - y)^2}} \right) \quad (8.17)$$

τελικά, η σχέση $f^r(m=2) = 0$, η οποία προκύπτει μετά από μία επιπλέον \mathbf{b}^r -βελτίωση, δίνει:

$$z_2 = \frac{2p - 8y}{12} - q^2 \quad (8.18)$$

όπου:

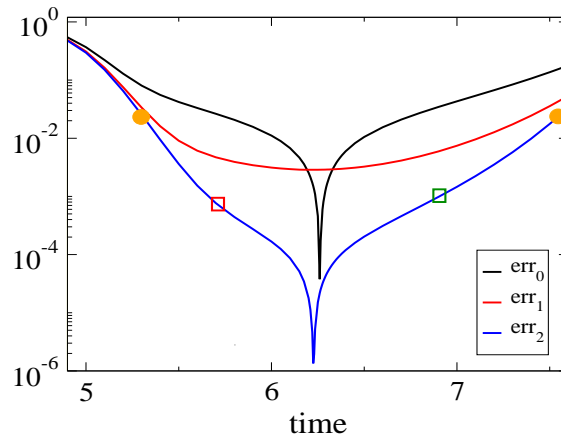
$$\begin{aligned} p &= -2^{5/3} r^{1/3} \left(\cos \left[\frac{\arctan[s]}{3} - \frac{2\pi}{3} \right] \right) \\ r &= \sqrt{u_0^2 + u_1^2} \quad s = -\frac{u_0}{u_1} \\ u_0 &= \sqrt{4v_0^3 - (9bq(9q^2 + y) + (3q^2 + 2y)v_1)^2} \\ v_0 &= 3q(2b + 4q^3 + x) + 3(a + 2q)qy + y^2 \\ v_1 &= 9q(3q^3 + x) + 3(3a + 2q)qy - y^2 \\ u_1 &= -27(3b + x)q^3 - 9q(b + (3a + 8q)q^2 + 2x)y \\ &\quad - 9q(2a + q)y^2 + 2y^3 - 81q^6 \end{aligned} \quad (8.19)$$

Εξαιτίας της πολυπλοκότητας των εκφράσεων $f^r(m) = 0$ για $m \geq 3$, δεν ήταν δυνατόν να εξαχθούν επιπλέον αναλυτικές λύσεις.

Ο βαθμός με τον οποίο οι λύσεις z_0, z_1 και z_2 προσεγγίζουν την αριθμητική λύση z του μοντέλου του Rössler, της Εξ. (3.1), αναγνωρίστηκε με το να υπολογιστούν τα σχετικά σφάλματα κατά μήκος της ΑΑΠ, που ορίζονται ως:

$$err_i = \frac{z - z_i}{z}$$

για $i = 0, 2$. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 8.1. Δείχνεται ότι η εφαρμογή μίας και δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεων βελτιώνει την ακρίβεια που παρέχει η προσέγγιση QSS για την μεταβλητή z κατά μήκος της ΑΑΠ, όπως αναμενόταν.



Σχήμα 8.1: Το σχετικό σφάλμα των τριών προσεγγίσεων της z , Εξισώσεις (8.16), (8.17) και (8.18), κατά μήκος της ΑΑΠ. Τα τετράγωνα όπως και στο Σχήμα 3.3. Οι πορτοκαλί σφαίρες υποδεικνύουν την αρχή και το τέλος της τροχιάς που βρίσκεται πάνω στην ΑΑΠ.

C Η προσέγγιση Οιονεί μόνιμης κατάστασης

Αν θεωρήσουμε το μοντέλο του Rössler στην μορφή:

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

όπου

$$\mathbf{y}^M = z \quad \mathbf{S}_M^M = 1 \quad \mathbf{R}^M = z(x - c) \quad (8.20)$$

$$\mathbf{y}^{N-M} = \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} \quad \mathbf{S}_M^{N-M} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (8.21)$$

$$\begin{bmatrix} \mathbf{S}_{K-M}^M \\ \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{R}^{K-M} = \begin{bmatrix} b \\ -y - z \\ x + ay \end{bmatrix} \quad (8.22)$$

Έγινε ορατό στην Αναφορά [35], ότι το απλοποιημένο σύστημα που παρέχει η προσέγγιση QSS είναι πρώτης τάξης ακρίβειας και ευσταθές όταν οι επόμενες συνθήκες ικανοποιούνται:

$$\mathbf{c}_M^{N-M} = \mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M} = O(\epsilon_0) \quad (8.23)$$

$$\mathbf{c}_{N-M}^M = \mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{v}_{N-M}^M = O(\epsilon_0) \quad (8.24)$$

$$\mathbf{v}_{N-M}^M = O(\epsilon_0) \quad (8.25)$$

όπου

$$\mathbf{G}_{N-M}^M = \left(\frac{\partial \mathbf{g}^M}{\partial \mathbf{y}^M} \right)^{-1} \frac{\partial \mathbf{g}^M}{\partial \mathbf{y}^{N-M}} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = \frac{\partial \mathbf{g}^{N-M}}{\partial \mathbf{y}^M} \left(\frac{\partial \mathbf{g}^M}{\partial \mathbf{y}^M} \right)^{-1}$$

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

Εφαρμόζοντας τις σχέσεις των Εξ. (8.20)-(8.22), τα τρία κριτήρια των Εξ. (8.23)-(8.25) απαιτούν:

$$\mathbf{c}_M^{N-M} = \begin{bmatrix} (c-x)^{-1} \\ 0 \end{bmatrix} \quad (8.26)$$

$$\mathbf{c}_{N-M}^M = [0, 0] \quad (8.27)$$

$$\mathbf{v}_{N-M}^M = [-z(c-x)^{-1}, 0] \quad (8.28)$$

Εφόσον σύμφωνα με την Εξ. (3.16), $\epsilon_0 = (c-x)^{-1}$, οι εκφράσεις των Εξ. (8.26)-(8.28) υποδεικνύουν ότι τα τρία κριτήρια των Εξ. (8.23)-(8.25) ικανοποιούνται. Έτσι, η προσέγγιση QSS για το μοντέλο του Rössler έχει πρώτης τάξης ακρίβεια και δίνει ευσταθές απλοποιημένο σύστημα, όταν η λύση εξελίσσεται πάνω στην ΑΑΠ.

Δεδομένου της εξίσωσης της ΑΑΠ και του απλοποιημένου μοντέλου, που παρήγαγε η QSS, Εξ. (3.5) και (3.6), και της ΑΑΠ και του απλοποιημένου μοντέλου που δημιουργήθηκαν μετά από μία \mathbf{b}^r - και μία \mathbf{a}_r -βελτίωση, Εξ. (3.9) και (3.10), μπορούμε να εφαρμόσουμε τους λόγους ϵ_0 και ϵ_1 που εισήχθησαν νωρίτερα από τις Εξ. (3.16) και (3.16).

Οπότε, η προσέγγιση της ΑΑΠ με την QSS και με βελτιώσεις μεγαλύτερης τάξης με την CSP Εξ. (3.5) και (3.9) δίνουν:

$$z - \epsilon_0 b \approx 0 \quad (8.29)$$

$$z - \epsilon_0 b - \epsilon_0 \epsilon_1 b \approx 0 \quad (8.30)$$

Αυτές οι σχέσεις επαληθεύουν το γεγονός του ότι η QSS παρέχει μία προσέγγιση της ΑΑΠ μέχρι δεύτερης τάξης ακρίβεια.

Και όσον αφορά το απλοποιημένο σύστημα, οι Εξ. (3.6) και (3.10) δίνουν:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} -y - \epsilon_0 b \\ ay + x \end{bmatrix} \quad (8.31)$$

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} &\approx \begin{bmatrix} -\frac{y + b(c-x)^{-1}}{1 - z(c-x)^{-2}} \\ ay + x \\ -z(c-x)^{-1} \frac{y + b(c-x)^{-1}}{1 - z(c-x)^{-2}} \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} -y - \epsilon_0 b - \epsilon_0 \epsilon_1 b \\ ay + x \\ z \epsilon_0 (-y - \epsilon_0 b - \epsilon_0 \epsilon_1 b) \end{bmatrix} + \dots
\end{aligned} \tag{8.32}$$

Τα δύο αυτά συστήματα επαληθεύουν το γεγονός ότι η QSS παρέχει πρώτης τάξης προσέγγιση για το απλοποιημένο σύστημα.

Όπως οι δείχνουν οι Εξ. (8.30) και (8.32), η εφαρμογή του αλγόριθμου της CSP δίνει υψηλότερης τάξης ακρίβεια.

Το βιολογικό μονοπάτι Wnt

D Εφαρμογή της προσέγγισης μερικής ισορροπίας (PEA)

Ας θεωρήσουμε το μαθηματικό μοντέλο του μηχανισμού του Lindemann:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{z}{\epsilon}(z - y) - y \qquad \frac{dz}{dt} = -\frac{z}{\epsilon}(z - y) \tag{8.33}$$

Εάν η διαφορά μεταξύ του εμπρόσθιου και οπίσθιου ρυθμού της πρώτης αντίδρασης τεθεί ίση με μηδέν, η Εξ. (8.33) απλοποιείται σε:

$$\frac{dy}{dt} = -y \qquad \frac{dz}{dt} = 0 \tag{8.34}$$

Αν τεθεί αντί για μηδέν η ασυμπτωτική έκφραση της διαφοράς μεταξύ του εμπρόσθιου και οπίσθιου ρυθμού της πρώτης αντίδρασης έχουμε [111]:

$$\frac{z}{\epsilon}(z - y) = \frac{z}{2} + O(\epsilon) \tag{8.35}$$

οπότε η Εξ. (8.33) απλοποιείται σε:

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{z}{2} \qquad \frac{dz}{dt} = -\frac{z}{2} \tag{8.36}$$

Εφόσον η ΑΑΠ προσεγγίζεται στην περίπτωση αυτή από την έκφραση $z - y = O(\epsilon)$, συνεπάγεται ότι από τις δύο προσεγγίσεις μόνο η δεύτερη είναι η σωστή.

Έχοντας ένα σύστημα της μορφής:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{S}_1 V^1(\mathbf{y}) + \mathbf{S}_2 V^2(\mathbf{y}) + \dots + \mathbf{S}_K V^K(\mathbf{y}) \quad (8.37)$$

όπου $\mathbf{S}_k V^k(\mathbf{y})$ είναι η συνεισφορά της k -αντίδρασης και $V^k(\mathbf{y}) = V^{k,f}(\mathbf{y}) - V^{k,b}(\mathbf{y})$, η προσέγγιση της μερικής ισορροπίας εφαρμόζεται όπως φαίνεται στην συνέχεια [35, 36]. Υποθέτοντας ότι η PEA μπορεί να εφαρμοστεί για τις πρώτες M αντιδράσεις, οι Εξ. (8.37) παίρνουν την μορφή:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{S}_r \mathbf{V}^r(\mathbf{y}) + \mathbf{S}_s \mathbf{V}^s(\mathbf{y}) \quad (8.38)$$

$$\mathbf{S}_r = [\mathbf{S}_1, \dots, \mathbf{S}_M] \quad \mathbf{S}_s = [\mathbf{S}_{M+1}, \dots, \mathbf{S}_K] \quad \mathbf{V}^r = \begin{bmatrix} V^1(\mathbf{y}) \\ \vdots \\ V^M(\mathbf{y}) \end{bmatrix} \quad \mathbf{V}^s = \begin{bmatrix} V^{M+1}(\mathbf{y}) \\ \vdots \\ V^K(\mathbf{y}) \end{bmatrix} \quad (8.39)$$

Αν διαφορίσουμε κατά μέρη, η προσεγγιστική σχέση $\mathbf{V}^r(\mathbf{y}) \approx \mathbf{0}$ ($V^{m,f}(\mathbf{y}) - V^{m,b}(\mathbf{y}) \approx 0$ για $(m = 1, \dots, M)$) δίνει:

$$\mathbf{V}^r \approx - \left[\frac{\partial \mathbf{V}^k(\mathbf{y})}{\partial \mathbf{y}} \mathbf{S}_r \right]^{-1} \left[\frac{\partial \mathbf{V}^k(\mathbf{y})}{\partial \mathbf{y}} \mathbf{S}_s \right] \mathbf{V}^s \quad (8.40)$$

Αντικαθιστώντας στην Εξ. (8.37) έχουμε:

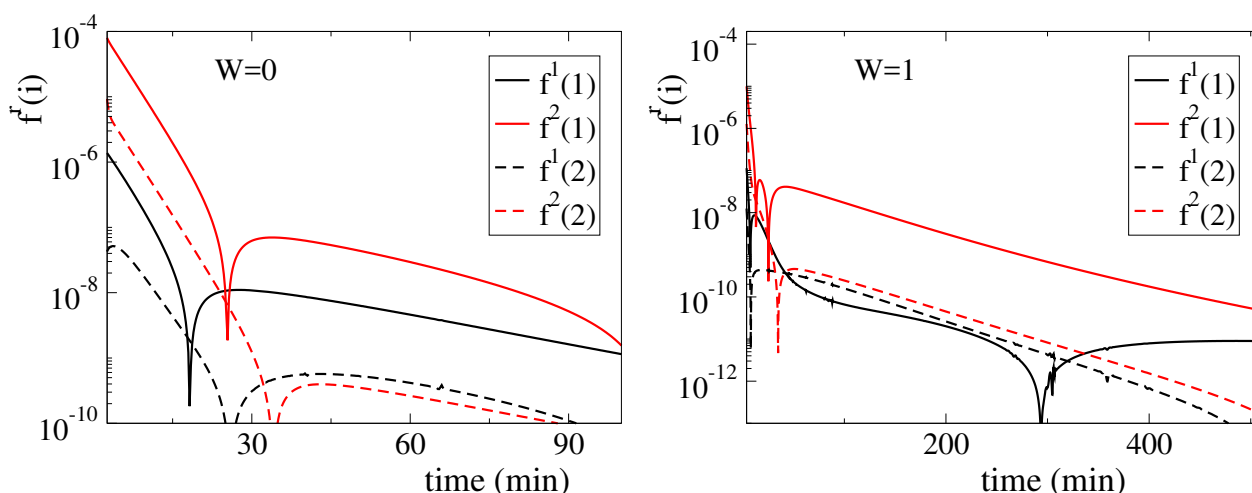
$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} \approx \mathbf{D}_s \mathbf{V}^s \quad \mathbf{D}_s = \left(-\mathbf{S}_r \left[\frac{\partial \mathbf{V}^k(\mathbf{y})}{\partial \mathbf{y}} \mathbf{S}_r \right]^{-1} \left[\frac{\partial \mathbf{V}^k(\mathbf{y})}{\partial \mathbf{y}} \mathbf{S}_s \right] + \mathbf{S}_s \right) \quad (8.41)$$

Οι συναρτήσεις C_p ($p = 1, \dots, 90$) του Πίνακα 4.4 είναι στοιχεία του πίνακα \mathbf{D}_s .

Ε Τα γρήγορα εύρη

Σύμφωνα με την θεωρία της CSP, τα M γρήγορα εύρη της σχέσης $\mathbf{f}^r(q)$ είναι $\mathcal{O}(\epsilon^q)$, όπου q είναι ο αριθμός των \mathbf{b}^r -βελτιώσεων [60, 67]. Το κριτήριο της Εξ. (2.67) για τον καθορισμό του M βασίζεται σε αυτό το χαρακτηριστικό των CSP ευρών. Αυτά τα M γρήγορα εύρη είναι αμελητέα στο απλοποιημένο σύστημα της Εξ. (2.7) και το μέτρο τους καθορίζει την ακρίβεια της λύσης του [7, 37, 38].

Η αναμενόμενη συμπεριφορά των συνιστωσών του $\mathbf{f}^r(q)$ παρουσιάζεται στο Σχήμα 8.2 για την περίοδο όπου $M=2$, για $q=1$ και $q=2$ \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, όπως αυτές εφαρμόστηκαν και στις δύο καταστάσεις.



Σχήμα 8.2: Η χρονική εξέλιξη των CSP ευρών της $\mathbf{f}^r(q)$: $f^1(q)$ και $f^2(q)$, στην περίοδο όπου $M=2$, για $q=1$ και $q=2$ \mathbf{b}^r -βελτιώσεις, Εξ. (2.6) και Σχήμα 4.5. Τα CSP εύρη παρουσιάζονται στην κατάσταση αναφοράς (αριστερά) και στην διεγερμένη (δεξιά). Οι συνεχείς/διακεκομμένες γραμμές αναφέρονται στα εύρη που υπολογίστηκαν με μία/δύο \mathbf{b}^r -βελτιώσεις.

F Σύγκριση με το απλοποιημένο μοντέλο των *Mirams et al.*

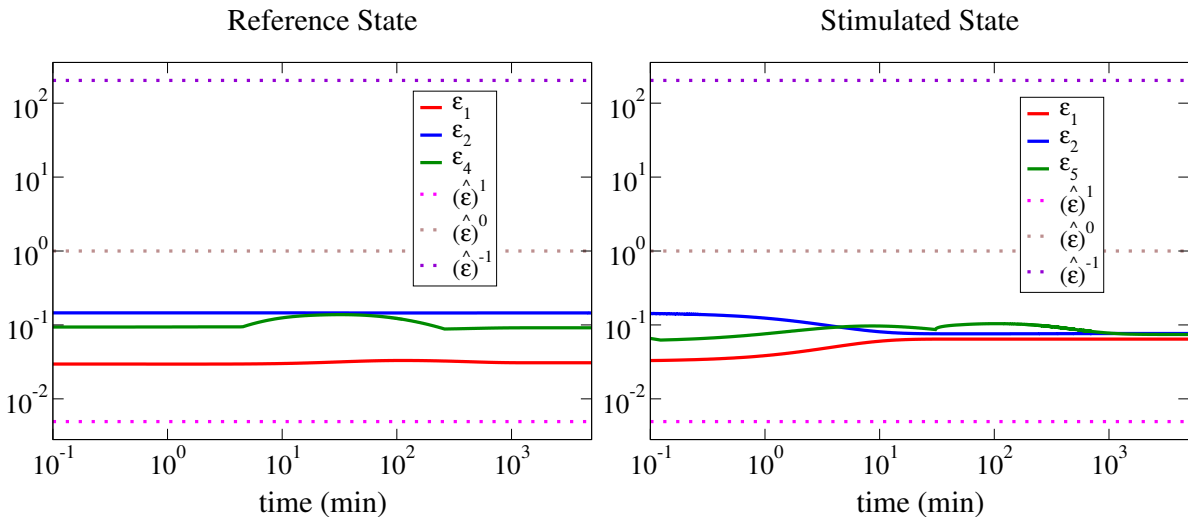
Στην Αναφορά [98] το μοντέλο των *Lee et al.*, για το μονοπάτι του Wnt, αναλύθηκε με την χρήση των παραδοσιακών αναλυτικών ασυμπτωτικών μεθόδων. Αναγνωρίστηκαν τρεις χρονοκλίμακες, και κατασκευάστηκαν τρία απλοποιημένα μοντέλα, για κάθε χρονοκλίμακα. Οι λύσεις των απλοποιημένων μοντέλων, στην συνέχεια, συγκρίθηκαν με τις λύσεις του αρχικού μοντέλου των *Lee et al.*'s. Οι τρεις περίοδοι καθορίστηκαν βάση μιας μικρής παραμέτρου $\hat{\epsilon} = k_{13}/k_5 = 1.9 \times 10^{-3}$, όπου k_5 η σταθερά του ρυθμού που σχετίζεται με την αποφωσφορυλίωση της *Axin* και της *APC* (αντίδραση 5) και της k_{13} που είναι η σταθερά του ρυθμού της αντίδρασης που σχετίζεται με την αποδόμηση της *β -catenin* (αντίδραση 13). Η πρώτη περίοδος χαρακτηρίζεται από μία μικρή χρονοκλίμακα, τάξης $O(\hat{\epsilon}^1) \ll 1$, η δεύτερη περίοδος από μία ενδιάμεση, τάξης $O(\hat{\epsilon}^0)$ και η τρίτη περίοδος από μία μεγαλύτερη, τάξης $O(\hat{\epsilon}^{-1}) \gg 1$. Στην ενότητα αυτή τα αποτελέσματα της CSP θα συγκριθούν με αυτά της Αναφοράς [98].

Μικρή χρονοκλίμακα $t=O(\hat{\epsilon})$ min

Το πρώτο απλοποιημένο μοντέλο που υπέδειξε η CSP βασίζεται στην προσέγγιση QSS για την μεταβλητή X_9 , που εκφράζεται βιολογικά ως ισορροπία των αντιδράσεων 9 και 10 (και στις δύο

καταστάσεις). Το χάσμα μεταξύ γρήγορης/αργής χρονοκλίμακας $\epsilon = \epsilon_1$ στην περίπτωση αυτή προσεγγίστηκε επιτυχώς από την σχέση $\epsilon_1^* = (k_6^+ X_5 - k_6^-)/k_{10}$ στην κατάσταση αναφοράς και $\epsilon_1^* = (k_3 X_2 + k_6^+ X_5 - k_6^-)/k_{10}$ στην διεγερμένη κατάσταση (δείτε Ενότητα 4.10).

Στην Αναφορά. [98], το μοντέλο των *Lee et al.* αδιαστατοποιήθηκε ανακλιμακώνοντας των χρόνο ως $\tau = t/k_{13}$. Με χρήση του νέου χρόνου, το απλοποιημένο μοντέλο που κατασκευάστηκε για την περίοδο αυτή βασίστηκε (i) στην υπόθεση ότι οι μεταβλητές X_2, X_4, X_{11} και X_{12} είναι σταθερές για πρώτης τάξης ακρίβειας και (ii) στην προσέγγιση $k_9 X_3 X_{11}/K_8 \approx k_{10} X_9$. Από την προσέγγιση αυτή προέκυψε η ισορροπία των αντιδράσεων 9 και 10, σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της CSP, με την εφαρμογή της PEA για την αντίδραση 8 ($X_1 X_3/K_8 \approx X_8$). Ωστόσο, η μικρή παράμετρος $\hat{\epsilon} = k_{13}/k_5$ διαφέρει από αυτήν που αναγνώρισε η CSP ϵ_1 (και την προσέγγιση της ϵ_1^*). Οι διαφορές ανάμεσα στο $\hat{\epsilon}$ και στο ϵ_1 παρουσιάζονται στο Σχήμα 8.3. Μία ακόμη διαφορά υπάρχει στις μεταβλητές που σχετίζονται με τις γρήγορες χρονοκλίμακες. Στην παρούσα εργασία οι μεταβλητές που αναγνωρίστηκαν είναι η X_9 και σε δεύτερο βαθμό η X_8 , ενώ στην Αναφορά [98], οι μεταβλητές που αναγνωρίστηκαν είναι η X_9 και η X_3 . Και οι δύο αναλύσεις είχαν ως αποτέλεσμα ότι το απλοποιημένο μοντέλο στην περίοδο αυτή είναι ανεξάρτητο του Wnt σήματος.



Σχήμα 8.3: Η χρονική εξέλιξη της μικρής παραμέτρου $\epsilon_{M=\tau_M/\tau_{M+1}}$ για $M = 1, 2, 4$ στην κατάσταση αναφοράς (αριστερά) και $M = 1, 2, 5$ στην διεγερμένη κατάσταση (δεξιά) που εισήχθει από την μέθοδο CSP, μαζί με την μικρή παράμετρο ϵ που χρησιμοποιήθηκε στην Αναφορά. [98] για την μικρή $((\hat{\epsilon})^1)$, ενδιάμεση $((\hat{\epsilon})^0)$ και μεγάλη $((\hat{\epsilon})^{-1})$ χρονοκλίμακα.

Ενδιάμεση χρονοκλίμακα $t=O(\epsilon^0)$ min

Σε αυτήν την χρονική περίοδο η CSP αναγνώρισε (α) την QSSA για την μεταβλητή X_9 και στις δύο καταστάσεις, όπου για ακρίβεια πρώτης τάξης εκφράζεται από την ισορροπία των αντιδράσεων 9 και 10, (β) την μερική ισορροπία της αντίδρασης 6 στην κατάσταση αναφοράς και την ισορροπία των αντιδράσεων 3 και 6b με 6f στην διεγερμένη κατάσταση. Η τελευταία ισορροπία δεν ήταν δυνατόν να σχετιστεί με την προσέγγιση της QSS ή της PE. Η μικρή παράμετρος $\epsilon = \epsilon_2$ στην περίοδο αυτή προσεγγίστηκε ως $\epsilon_2^* = k_{11}/(k_6^+ X_5 - k_6^-)$ στην κατάσταση αναφοράς και $\epsilon_2^* = k_{11}/(k_3 X_2 + k_6^+ X_5 - k_6^-)$ στην διεγερμένη κατάσταση. Τα αποτελέσματα αυτά σχολιάστηκαν στην Ενότητα 4.10.

Στην περίοδο αυτή η αδιαστατοποίηση του μοντέλου του *Lee et al.*, έγινε, ανακλιμακώνοντας τον χρόνο ως $\tau = t/k_5$ στην Αναφορά [98]. Η αλλαγή μεταβλητής στην περίοδο αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι για ακρίβεια πρώτης τάξης η μεταβλητή X_{11} παραμένει σταθερή και ότι η προσέγγιση $k_9 X_3 X_{11}/K_8 \approx k_{10} X_9$ παραμένει έγκυρη.

Η βασική διαφορά μεταξύ των απλοποιημένων μοντέλων της CSP και της Αναφοράς [98] είναι ότι οι *Mirams et al.* βασίζονται στην υπόθεση ότι οι δύο πιο γρήγορες χρονοκλίμακες είναι εξαντλημένες, ενώ στην παρούσα εργασία μόνο η γρηγορότερη χρονοκλίμακα θεωρείται εξαντλημένη για την περίοδο αυτή. Επίσης, το απλοποιημένο μοντέλο που εισάγει η CSP δεν περιέχει μία απείρως μεγάλη χρονοκλίμακα όπως αυτό της Αναφοράς [98]. Τέλος μία άλλη διαφορά είναι ότι στην προσέγγιση του χάσματος (γρήγορης/αργής χρονοκλίμακας). Στην Αναφορά [98] είναι $t = O(\epsilon^0)$ ενώ στην παρούσα εργασία ϵ_2 , όπως φαίνεται και στο Σχήμα 8.3.

Μία ομοιότητα είναι ότι και η CSP όπως και η Αναφορά [98] προβλέπουν ότι η απόκριση του συστήματος στο Wnt σήμα εκδηλώνεται όταν $t = O(\epsilon^0)$.

Μεγάλη χρονοκλίμακα $t=O(\epsilon^{-1})$ min

Στην χρονοκλίμακα αυτή, η CSP αναγνώρισε (α) την προσέγγιση QSS για την X_9 και στις δύο καταστάσεις, η οποία για ακρίβεια πρώτης τάξης εκφράζεται από την ισορροπία των αντιδράσεων 9 και 10, (β) την μερική ισορροπία της αντίδρασης 6 στην κατάσταση αναφοράς και στην ισορροπία των αντιδράσεων 3 και 6b με 6f στην διεγερμένη κατάσταση, (γ) την προσέγγιση QSS για την μεταβλητή X_{10} και στις δύο καταστάσεις, η οποία για ακρίβεια πρώτης τάξης εκφράζεται από την ισορροπία των αντιδράσεων 10 και 11, (δ) την ισορροπία των αντιδράσεων 4 και 5 στην κατάσταση αναφοράς και την ισορροπία των αντιδράσεων 14 και 15 στην διεγερμένη κατά-

σταση και (ϵ) την προσέγγιση QSS για την μεταβλητή X_{10} στην διεγερμένη κατάσταση. Το χάσμα μεταξύ των χρονοκλιμάκων ϵ_4 στην κατάσταση αναφοράς προσεγγίστηκε ως $\epsilon_4^* = (k_2/k_4)$. Δεν ήταν δυνατόν να βρεθεί μία προσέγγιση για το ϵ_5 στην διεγερμένη κατάσταση, δεδομένου του ότι πολλές αντιδράσεις συμμετείχαν στις δύο χρονοκλίμακες που περιλαμβάνονταν στις εκφράσεις $\epsilon_5 = \tau_5/\tau_6$ (δείτε Εξ. (2.2)).

Στην Αναφορά. [98], για μεγάλους χρόνους, ο χρόνος ανακλιμακώθηκε ως $\tau = t(k_{13}/k_5^2)$. Έτσι, θεωρήθηκε η προσέγγιση QSS για τις μεταβλητές $X_2, X_3, X_4, X_9, X_{10}$ και X_{12} και το μοντέλο ελαττώθηκε σε μία διαφορική για την πρωτεΐνη β -catenin (X_{11}). Η βασική διαφορά μεταξύ της μεθόδου CSP και της Αναφοράς [98] είναι ότι πέντε (τέσσερις) εξαντλημένες χρονοκλίμακες θεωρήθηκαν με την CSP στην κατάσταση διέγερσης (αναφοράς) αντίστοιχα, ενώ έξι χρονοκλίμακες θεωρήθηκαν εξαντλημένες στην Αναφορά [98] και για τις δύο καταστάσεις. Όπως και στην προηγούμενη περίοδο, υπήρχε αναντιστοιχία μεταξύ των μικρών παραμέτρων ϵ_5 (ϵ_4) στην διεγερμένη (αναφοράς) κατάσταση με την CSP και $(\hat{\epsilon})^{-1} = k_5/k_{13}$ στην Αναφορά [98]. Για μία ολοκληρωμένη σύγκριση των παραμέτρων, Σχήμα 8.3.

Το φαινόμενο Warburg

G Τα διαγνωστικά όταν δύο πραγματικές ιδιοτιμές είναι πολύ κοντά

Αν θεωρηθεί ο πίνακας

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \quad \text{με} \quad b = \frac{\epsilon^2 - (a-d)^2}{4c} \quad (8.42)$$

όπου τα a, b, c και d είναι πραγματικοί αριθμοί, τάξης $O(1)$. Οι ιδιοτιμές του \mathbf{J} είναι:

$$\lambda_1 = \frac{1}{2}(a+d-\epsilon), \quad \text{με} \quad \lambda_2 = \frac{1}{2}(a+d+\epsilon). \quad (8.43)$$

Τα αριστερά και δεξιά ιδιοδιανύσματα είναι:

$$\mathbf{a}_1 = \begin{pmatrix} (a-d-\epsilon)(2c)^{-1} \\ 1 \end{pmatrix} \quad \mathbf{a}_2 = \begin{pmatrix} (a-d+\epsilon)(2c)^{-1} \\ 1 \end{pmatrix} \quad (8.44)$$

$$\mathbf{b}^1 = \begin{pmatrix} -\frac{c}{\epsilon} & \frac{a-d}{2\epsilon} + \frac{1}{2} \end{pmatrix} \quad \mathbf{b}^2 = \begin{pmatrix} -\frac{c}{\epsilon} & -\frac{a-d}{2\epsilon} + \frac{1}{2} \end{pmatrix} \quad (8.45)$$

Το CSP Pointer παίρνει την μορφή:

$$\mathbf{D}^1 = \begin{pmatrix} -\frac{a-d}{2\epsilon} + \frac{1}{2} \\ \frac{a-d}{2\epsilon} + \frac{1}{2} \end{pmatrix} \quad \mathbf{D}^2 = \begin{pmatrix} \frac{a-d}{2\epsilon} + \frac{1}{2} \\ -\frac{a-d}{2\epsilon} + \frac{1}{2} \end{pmatrix}. \quad (8.46)$$

Όταν $\epsilon \rightarrow 0$, τότε οι δύο ιδιοτιμές προσεγγίζουν η μία την άλλη ($\lambda_1 \approx \lambda_2$) και για τα διαγνωστικά της CSP ισχύει:

$$\mathbf{a}_1 \approx \mathbf{a}_2, \quad \mathbf{b}^1 \approx -\mathbf{b}^2, \quad \mathbf{D}^1 \approx -\mathbf{D}^2. \quad (8.47)$$

Αν και τα στοιχεία των δεξιών ιδιοδιανυσμάτων, \mathbf{a}_1 και \mathbf{a}_2 είναι $O(1)$ στο όριο $\epsilon \rightarrow 0$, τα στοιχεία των αριστερών ιδιοδιανυσμάτων \mathbf{b}^1 και \mathbf{b}^2 και των \mathbf{D}^1 και \mathbf{D}^2 είναι $O(\epsilon^{-1})$ [43].

Από την Εξ. (8.47), συνεπάγεται ότι στο όριο $\epsilon \rightarrow 0$, τα δύο CSP εύρη $f^1 = \mathbf{b}^1 g$ και $f^2 = \mathbf{b}^2 g$ προσεγγίζονται από την σχέση $f^1 \approx f^2$, οπότε για τα API, Εξ. (2.70) για τις δύο αυτές συνιστώσες θα ισχύει:

$$P_k^1 \approx -P_k^2 \quad (8.48)$$

Τέλος αν θεωρηθεί μία διάσπαση του πίνακα \mathbf{J} ως:

$$\mathbf{J} = \mathbf{Q}_1 + \mathbf{Q}_2 = \begin{pmatrix} a & 0 \\ 0 & d \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & b \\ c & 0 \end{pmatrix}. \quad (8.49)$$

συνεπάγεται ότι η ποσότητες για το EPI, Εξ. (2.76) γίνονται:

$$\mathbf{b}^1 \cdot \mathbf{Q}_1 \cdot \mathbf{a}_1 = -\frac{(a-d)^2}{2\epsilon} + \frac{(a+d)}{2}, \quad \mathbf{b}^1 \cdot \mathbf{Q}_2 \cdot \mathbf{a}_1 = \frac{(a-d)^2}{2\epsilon} - \frac{\epsilon}{2} \quad (8.50)$$

$$\mathbf{b}^2 \cdot \mathbf{Q}_1 \cdot \mathbf{a}_2 = \frac{(a-d)^2}{2\epsilon} + \frac{(a+d)}{2}, \quad \mathbf{b}^2 \cdot \mathbf{Q}_2 \cdot \mathbf{a}_2 = -\frac{(a-d)^2}{2\epsilon} + \frac{\epsilon}{2} \quad (8.51)$$

όπου $\lambda_1 = \mathbf{b}^1 \cdot \mathbf{Q}_1 \cdot \mathbf{a}_1 + \mathbf{b}^1 \cdot \mathbf{Q}_2 \cdot \mathbf{a}_1$ και $\lambda_2 = \mathbf{b}^2 \cdot \mathbf{Q}_1 \cdot \mathbf{a}_2 + \mathbf{b}^2 \cdot \mathbf{Q}_2 \cdot \mathbf{a}_2$. Στο όριο $\epsilon \rightarrow 0$, τα EPI σχετίζονται μεταξύ τους:

$$\Lambda_1^1 \approx -\Lambda_1^2 \quad \Lambda_2^1 \approx -\Lambda_2^2 \quad (8.52)$$

Η ανάλυση σε αυτό το παράδειγμα εξηγεί με αναλυτικό τρόπο α) τις μεγάλες τιμές του PO (Πίνακες 5.10 και 5.12) για τις μεταβλητές y_{13} και y_{14} και β) τα αντίθετα πρόσημα και τις αντίθετες τιμές στα διαγνωστικά (API και EPI) για την πέμπτη και έκτη εξαντλημένη συνιστώσα, στους Πίνακες 5.10 και 5.12.

Η Η εφαρμογή της CSP σε ένα απλό παράδειγμα

Σαν ένα απλό παράδειγμα, θεωρούμε το μαθηματικό μοντέλο του μηχανισμού του Lindemann (μονομοριακή αποσύνθεση). Ο μηχανισμός περιλαμβάνει τις αντιδράσεις $A+A \leftrightarrow A+B$ και $B \rightarrow$ προϊόντα, όπου το A δηλώνει ένα κανονικό μόριο και το B ένα ενεργοποιημένο A μόριο [112]. Στην περίπτωση όπου οι σταθερές του εμπρόσθιου και οπίσθιου ρυθμού της πρώτης αντίδρασης είναι ίσες και πολύ μεγαλύτερες από την σταθερά του ρυθμού της δεύτερης αντίδρασης, ένα αδιάστατο μοντέλο παίρνει την μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{z}{\epsilon}(z-y) - y \\ -\frac{z}{\epsilon}(z-y) \end{bmatrix} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) \quad (8.53)$$

όπου το y και το z αναπαριστούν τις αδιάστατες συγκεντρώσεις των A και B και το $1/\epsilon$ είναι ανάλογο με τον ρυθμό της σταθεράς του ρυθμού της εμπρόσθιας (ή οπίσθιας) κατεύθυνσης της πρώτης αντίδρασης προς την σταθερά του ρυθμού της δεύτερης αντίδρασης. Όταν $\epsilon \ll 1$, η δυναμική του συστήματος χαρακτηρίζεται από μία γρήγορη χρονοκλίμακα τάξης $O(\epsilon)$ και μία αργή τάξης $O(1)$ [111]. Αν θεωρήσουμε την ακόλουθη αρχική εκτίμηση για τα γρήγορα και αργά διανύσματα βάσης στον εφαπτόμενο χώρο και των δεικτών τους έχουμε:

$$\hat{\mathbf{a}}_r = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \hat{\mathbf{a}}_s = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad \hat{\mathbf{b}}^r = [1, 0], \quad \hat{\mathbf{b}}^s = [0, 1] \quad (8.54)$$

Αυτά τα διανύσματα βάσης αποτελούν την αρχική εκτίμηση για την προσέγγιση των διανυσμάτων βάσης του γρήγορου και αργού υπόχωρου μέσω των “ \mathbf{b}^r ” και “ \mathbf{a}_r ”-βελτιώσεων, όπως είδαμε και στην Ενότητα 2.1.

Μία \mathbf{b}^r βελτίωση και μία \mathbf{a}_r -βελτίωση δίνουν τα παρακάτω CSP διανύσματα:

$$\mathbf{a}_r = \begin{bmatrix} (z+\epsilon)q \\ -zq \end{bmatrix}, \quad \mathbf{a}_s = \begin{bmatrix} p \\ 1 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{b}^r = [1, -p], \quad \mathbf{b}^s = [zq, 1-zqp] \quad (8.55)$$

όπου $p = (2z-y)/(z+\epsilon)$ και $q = (z+\epsilon)/((z+\epsilon)^2 + z(2z-y))$. Σύμφωνα με την CSP, το σύστημα της Εξ. (8.53) μπορεί να πάρει την μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} y \\ z \end{bmatrix} = \mathbf{a}_r f^r + \mathbf{a}_s f^s \quad (8.56)$$

όπου

$$f^r = \frac{z}{\epsilon}(z-y)(1+p) - y \quad f^s = -\frac{z^2(z+\epsilon)}{(z+\epsilon)^2 + z(2z-y)} \quad (8.57)$$

και $f^m = \mathbf{b}^m \cdot \mathbf{g}(\mathbf{y})$ ($m = r, s$). Όπως αναμέναμε (από SPA), όταν οι γρήγορες χρονοκλίμακες εξαντληθούν, η ΑΑΠ πάνω στην οποία η τροχιά εξελίσσεται προσεγγίζεται με ακρίβεια $O(\epsilon)$ από την αλγεβρική σχέση:

$$f^r = \frac{z}{\epsilon}(z - y)(1 + p) - y \approx 0 \quad (8.58)$$

ενώ η ροή πάνω στην ΑΑΠ προσεγγίζεται με ακρίβεια $O(\epsilon)$ από το απλοποιημένο σύστημα:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} y \\ z \end{bmatrix} \approx \mathbf{a}_s f^s = \begin{bmatrix} p \\ 1 \end{bmatrix} \frac{z^2(z + \epsilon)}{(z + \epsilon)^2 + z(2z - y)} \quad (8.59)$$

Πάνω στην ΑΑΠ, η λύση της Εξ. (8.59) είναι προσέγγιση με ακρίβεια πρώτης τάξης στην λύση της Εξ. (8.53). Προσεγγίσεις υψηλότερης τάξης μπορούν να υπολογιστούν με επιπλέον “ \mathbf{b}^r ”-βελτιώσεις [111].

Βιβλιογραφία

- [1] Christian Kuehn. *Multiple time scale dynamics*, volume 1. Springer, 2016.
- [2] F. Verhulst. *Methods and Applications of Singular Perturbations*. Springer, New York, 2005.
- [3] R. E. O'Malley Jr. *Introduction to Singular Perturbations*. Academic Press, New York, 1974.
- [4] J. Kevorkian and J. D. Cole. *Perturbation Methods in Applied Mathematics*. Springer-Verlag, New York, 1981.
- [5] D. C. Wilcox. *Perturbation Methods in the Computer Age*. DCW Industries Inc., CA, 1995.
- [6] M. Hadjinicolaou and D. A. Goussis. Asymptotic solution of stiff PDEs with the CSP method: The reaction diffusion equation. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 20(3):781–810, 1998.
- [7] D. A. Goussis and M. Valorani. An efficient iterative algorithm for the approximation of the fast and slow dynamics of stiff systems. *Comp. Physics*, 214:317–325, 2006.
- [8] Panayotis D. Kourdis and Dimitris A. Goussis. Glycolysis in *saccharomyces cerevisiae*: Algorithmic exploration of robustness and origin of oscillations. *Mathematical Biosciences*, 243(2):190–214, 2013.
- [9] A. Goeke and S. Walcher. Quasi-steady state: Searching for and utilizing small parameters. *Springer Proceedings in Mathematics and Statistics*, 35:153–178, 2013.
- [10] M. Hirsch, C. Pugh, and M. Shub. *Invariant manifolds*. Lecture Notes in Mathematics. Springer-Verlag, New York, 1977.
- [11] Neil Fenichel. Geometric singular perturbation theory for ordinary differential equations. *Journal of Differential Equations*, 31(1):53–98, 1979.

- [12] C.K.R.T. Jones. *Geometric singular perturbation theory in Dynamical Systems*. Springer-Verlag, Berlin, 1977.
- [13] Tasso J Kaper. An introduction to geometric methods and dynamical systems theory for singular perturbation problems. In *Proceedings of Symposia in Applied Mathematics*, volume 56, pages 85–132. American Mathematical Society, 1999.
- [14] K. Nipp. Invariant manifolds of singularly perturbed ordinary differential equations. *Z.A.M.P.*, 36:309–320, 1985.
- [15] Geertje Hek. Geometric singular perturbation theory in biological practice. *Journal of Mathematical Biology*, 60(3):347–386, 2010.
- [16] John Guckenheimer and Philip Holmes. *Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields*, volume 42. Springer Science & Business Media, 2013.
- [17] Stephen Wiggins. *Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos*, volume 2. Springer Science & Business Media, 2003.
- [18] Christopher KRT Jones, Tasso J Kaper, and Nancy Kopell. Tracking invariant manifolds up to exponentially small errors. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 27(2):558–577, 1996.
- [19] Tasso J Kaper and Christopher KRT Jones. A primer on the exchange lemma for fast-slow systems. In *Multiple-time-scale dynamical systems*, pages 65–87. Springer, 2001.
- [20] Thomas Erneux and Albert Goldbeter. Rescue of the quasi-steady-state approximation in a model for oscillations in an enzymatic cascade. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 67(2):305–320, 2007.
- [21] A. R. Tzafriri and E. R. Edelman. On the validity of the quasi-steady state approximation of bimolecular reactions in solution. *J. Theor. Biol.*, 233(3):343–350, 2005.
- [22] E. Flach and S. Schnell. Use and abuse of the quasi-steady-state approximation. *IEEE Syst. Biol.*, 153(4):187–191, 2006.
- [23] B. Aldridge, J. Burke, D. Lauffenburger, and P. Sorger. Physicochemical modelling of cell signalling pathways. *Nature-Cell Biol.*, 8(11):1195–1203, 2006.

- [24] M. Pedersen, A. Bersani, and E. Bersani. Quasi steady-state approximations in complex intracellular signal transduction networks - a word of caution. *J. Math. Chem.*, 43(4):1318–1344, 2008.
- [25] Karen Ball, Thomas G. Kurtz, Lea Popovic, and Greg Rempala. Asymptotic analysis of multiscale approximations to reaction networks. *The Annals of Applied Probability*, 16(4):pp. 1925–1961, 2006.
- [26] A. Lovrics, I.Gy. Zsély, A. Csikász-Nagy, J. Zádor, T. Turányi, and B. Novák. Analysis of a budding yeast cell cycle model using the shapes of local sensitivity functions. *International Journal of Chemical Kinetics*, 40(11):710–720, 2008.
- [27] O. Radulescu, A. N. Gorban, A. Zinovyev, and A. Lilienbaum. Robust simplifications of multiscale biochemical networks. *BMC Systems Biology*, 2(1), 2008.
- [28] D. A. Goussis and U. Maas. Model reduction for combustion chemistry. *Fluid Mechanics and its Applications*, 95:193–220, 2011.
- [29] T. Lovas. Model reduction techniques for chemical mechanisms. In V. Patel, editor, *Chemical kinetics*, pages 79–114. InTech, 2012.
- [30] O. Radulescu, A. N. Gorban, A. Zinovyev, and V. Noel. Reduction of dynamical biochemical reactions networks in computational biology. *Frontiers in Genetics*, 3, 2012.
- [31] U. Maas and A. S. Tomlin. Time scale splitting-based mechanism reduction. In F. Battin-Leclerc, J. M. Simmie, and Ed. Blurock, editors, *Cleaner Combustion, Green Energy and Technology*, pages 467–484. Springer London, 2013.
- [32] T. Turányi and A. S. Tomlin. *Analysis of Kinetic Reaction Mechanisms*. Springer, Berlin, 2014.
- [33] S. H. Lam and D. A. Goussis. Understanding complex chemical kinetics with computational singular perturbation. *Proc. Comb. Inst.*, 22:931–941, 1988.
- [34] S. H. Lam and D. A. Goussis. The CSP method for simplifying kinetics. *Intl. J. of Chem. Kinetics*, 26:461–486, 1994.
- [35] Dimitris A. Goussis. Quasi steady state and partial equilibrium approximations: their relation and their validity. *Combustion Theory and Modelling*, 16(5):869–926, 2012.

- [36] Dimitris A. Goussis. Model reduction: When singular perturbation analysis simplifies to partial equilibrium approximation. *Combustion and Flame*, 162(4):1009–1018, 2015.
- [37] 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(4):1297–1332, 2006.
- [38] Panayotis D. Kourdis, Ralf Steuer, and Dimitris 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.
- [39] P.D. Kourdis, A.G. Palasantza, and D.A. Goussis. Algorithmic asymptotic analysis of the NF- κ B signaling system. *Computers and Mathematics with Applications*, 65(10):1516–1534, 2013.
- [40] 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.
- [41] Dimitris G Patsatzis, Dimitris T Maris, and Dimitris A Goussis. Asymptotic analysis of a target-mediated drug disposition model: Algorithmic and traditional approaches. *Bulletin of mathematical biology*, pages 1–41, 2016.
- [42] E. A. Tingas, D. C. Kyritsis, and D. A. Goussis. Autoignition dynamics of DME/air and EtOH/air homogeneous mixtures. *Combustion and Flame*, 2015.
- [43] D. J. Diamantis, E. Mastorakos, and D. A. Goussis. H₂-air autoignition: The nature and interaction of the developing explosive modes. *Combustion Theory and Modelling*, 19(3):382–433, 2015.
- [44] D. J. Diamantis, D. C. Kyritsis, and D. A. Goussis. The reactions supporting or opposing the development of explosive modes: auto-ignition of a homogeneous methane/air mixture. *Proc. Combustion Institute*, 35(1):267–274, 2015.
- [45] U. Maas and S. B. Pope. Simplifying chemical kinetics: Intrinsic low-dimensional manifolds in composition space. *Combustion and Flame*, 88(3-4):239–264, 1992.

- [46] A. Adrover, F. Creta, M. Giona, M. Valorani, and V. Vitacolonna. Natural tangent dynamics with recurrent biorthonormalizations: A geometric computational approach to dynamical systems exhibiting slow manifolds and periodic/chaotic limit sets. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 213:121–146, 2006.
- [47] M. R. Roussel and S. J. Fraser. Geometry of the steady-state approximation: Perturbation and accelerated convergence methods. *The Journal of Chemical Physics*, 93(2):1072–1081, 1990.
- [48] A. N. Gorban and I. V. Karlin. Method of invariant manifold for chemical kinetics. *Chemical Engineering Science*, 58(21):4751–4768, 2003.
- [49] C. W. Gear and I. G. Kevrekidis. Constraint-defined manifolds: A legacy code approach to low-dimensional computation. *Journal of Scientific Computing*, 25(1):17–28, 2005.
- [50] M. N. Contou-Carrere and P. Daoutidis. Model reduction and control of multi-scale reaction-convection processes. *Chemical Engineering Science*, 63(15):4012–4025, 2008.
- [51] J. M. Ginoux and C. Letellier. Flow curvature manifolds for shaping chaotic attractors: In Rössler-like systems. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 42(28), 2009.
- [52] 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.
- [53] Hans Clevers and Roel Nusse. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*, 149(6):1192–1205, 2012.
- [54] Pinto Daniel and Clevers Hans. Wnt control of stem cells and differentiation in the intestinal epithelium. *Experimental Cell Research*, 306(2):357–363, 2005.
- [55] Rachel H. Giles, Johan H. van Es, and Hans Clevers. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 1653(1):1–24, 2003.
- [56] Laura Novellademunt, Pedro Antas, and Vivian SW Li. Targeting wnt signaling in colorectal cancer. a review in the theme: Cell signaling: Proteins, pathways and mechanisms. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 309(8):C511–C521, 2015.

- [57] Tannishtha Reya and Hans Clevers. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*, 434(1):1–24, 2005.
- [58] Robert A. Gatenby and Robert J. Gillies. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*, 4(11):891–899, 2004.
- [59] Willem H. Koppenol, Patricia L. Bounds, and Chi V. Dang. Otto warburg’s contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*, 11(5):325–337, 2011.
- [60] H.G. Kaper, T.J. Kaper, and A. Zagaris. Geometry of the computational singular perturbation method. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 10(3):16–30, 2015.
- [61] 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(1):16–32, 2013.
- [62] D. T. Maris and D. A. Goussis. The “hidden” dynamics of the Rössler attractor. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 295-296:66–90, 2015.
- [63] S. H. Lam and D. A. Coussis. Conventional asymptotics and computational singular perturbation for simplified kinetics modelling. In *Reduced Kinetic Mechanisms and Asymptotic Approximations for Methane-Air Flames*, volume 384, pages 227–242. Springer Berlin Heidelberg, 1991.
- [64] S. H. Lam. Using CSP to understand complex chemical kinetics. *Combustion Science and Technology*, 89:375–404, 1993.
- [65] H. G. Kaper and T. J. Kaper. Asymptotic analysis of two reduction methods for systems of chemical reactions. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 165(1-2):66–93, 2002.
- [66] Roberto Barrio, Fernando Blesa, and Sergio Serrano. Unbounded dynamics in dissipative flows: Rössler model. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 24:024407, 2014.
- [67] A. Zagaris, H. G. Kaper, and T. J. Kaper. Fast and Slow dynamics for the Computational Singular Perturbation Method. *Multiscale Modeling and Simulation*, 2(4):613–638, 2004.

- [68] D. A. Goussis and S. H. Lam. A study of homogeneous methanol oxidation kinetics using CSP. *Symposium (International) on Combustion*, 24(1):113 – 120, 1992.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] D.A. Goussis and M. Valorani. An efficient iterative algorithm for the approximation of the fast and slow dynamics of stiff systems. *J. Comp. Phys.*, 214:316–346, 2006.
- [72] D. A. Goussis and G. Skevis. Nitrogen chemistry controlling steps in methane-air premixed flames. In *3rd M.I.T. Conference on Computational Fluid and Solid Mechanics*, pages 650–653, 2005.
- [73] Steven H Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Hachette UK, 2014.
- [74] O. E. Rössler. An equation for continuous chaos. *Physics Letters*, 57A:397–398, 1976.
- [75] Yorke J.A. Kaplan J.L. Chaotic behavior of multidimensional difference equations in functional differential equations and approximations of fixed points. *H.O. Peitgen and H.O. Walthers. eds., Lecture notes in Mathematics*, 730:204–227, 1979.
- [76] David Ruelle and Floris Takens. On the nature of turbulence. *Communications in Mathematical Physics*, 20:167–192, 1971.
- [77] Edward N Lorenz. Deterministic nonperiodic flow. *Journal of the atmospheric sciences*, 20(2):130–141, 1963.
- [78] K. D. Mease, S. Bharadwaj, and S. Iravanchy. Timescale analysis for nonlinear dynamical systems. *Journal of Guidance, Control, and Dynamics*, 26:318–330, 2003.
- [79] P. Collet and J. P. Eckmann. *Concepts and Results in Chaotic Dynamics*. Springer-Verlag, Berlin, 2006.

- [80] J. Guckenheimer, M. Wechselberger, and L. S. Young. Chaotic attractors of relaxation oscillators. *Nonlinearity*, 19:701–720, 2006.
- [81] J. M. Ginoux. *Differential Geometry Applied to Dynamical Systems*. World Scientific Publishing, London, 2009.
- [82] Hayato Chiba. Periodic orbits and chaos in fast–slow systems with bogdanov–takens type fold points. *Journal of Differential Equations*, 250:112 – 160, 2011.
- [83] R. V. Abramov. Suppression of chaos at slow variables by rapidly mixing fast dynamics through linear energy-preserving coupling. *Commun. Math. Sci.*, 10:595–624, 2012.
- [84] S. H. Strogatz. *Nonlinear Dynamics and Chaos*. Perseus Books Publishing, MA, 1994.
- [85] A. Zagaris, H. G. Kaper, and T. J. Kaper. Two perspectives on reduction of ordinary differential equations. *Mathematische Nachrichten*, 278(12-13):1629–1642, 2005.
- [86] H. Kitano. Systems biology: A Brief Overview. *Science*, 295(5560):2533, 2002.
- [87] S. Schnell, R. Grima, and P. K. Maini. Multiscale modeling in biology. *American Scientist*, 95(2):134–142, 2007.
- [88] Roland Krüger and Reinhart Heinrich. Model reduction and analysis of robustness for the Wnt/ β -catenin signal. *Genome Informatics*, 15(1):138–148, 2004.
- [89] Ethan Lee, Adrian Salic, Roland Krüger, Reinhart Heinrich, and Marc W Kirschner. The roles of APC and Axin derived from experimental and theoretical analysis of the Wnt pathway. *PLoS Biol.*, 1:116–132, 2003.
- [90] Alex A Shestov, Xiaojing Liu, Zheng Ser, Ahmad A Cluntun, Yin P Hung, Lei Huang, Dongsung Kim, Anne Le, Gary Yellen, John G Albeck, and Jason W Locasale. Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme gapdh as a limiting step. *eLife*, 2014.
- [91] Patrice J Morin. β -catenin signaling and cancer. *Bioessays*, 21(12):1021–1030, 1999.
- [92] Bethan Lloyd-Lewis, Alexander G. Fletcher, Trevor C. Dale, and Helen M. Byrne. Toward a quantitative understanding of the wnt/ β -catenin pathway through simulation and experiment. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 5(4):391–407, 2013.

- [93] N. S. Tolwinski and E. Wieschaus. Rethinking WNT signaling. *Trends in Genetics*, 20(4):177–181, 2004.
- [94] Reinhart Heinrich. Mathematical modelling of the Wnt-pathway. 13:259–275, 2005.
- [95] Kwang-Hyun Cho, Songjoon Baek, and Myong-Hee Sung. Wnt pathway mutations selected by optimal β -catenin signaling for tumorigenesis. *{FEBS} Letters*, 580(15):3665 – 3670, 2006.
- [96] Christian Wawra, Michael Kühl, and Hans A. Kestler. Extended analyses of the Wnt/ β -catenin pathway: Robustness and Oscillatory behaviour. *{FEBS} Letters*, 581(21):4043 – 4048, 2007.
- [97] L. Goentoro and M.W. Kirschner. Evidence that fold-change, and not absolute level, of β -catenin dictates wnt signaling. *Molecular Cell*, 36(5):872–884, 2009.
- [98] Gary R. Mirams, Helen M. Byrne, and John R. King. A multiple timescale analysis of a mathematical model of the wnt/ β -catenin signalling pathway. *Journal of Mathematical Biology*, 60(1):131–160, 2010.
- [99] Chin Wee Tan, Bruce S Gardiner, Yumiko Hirokawa, Meredith J Layton, David W Smith, and Antony W Burgess. Wnt signalling pathway parameters for mammalian cells. *PloS one*, 7(2):e31882, 2012.
- [100] Yuri Kogan, Karin E Halevi-Tobias, Gili Hochman, Anna K Baczmanska, Luc Leyns, and Zvia Agur. A new validated mathematical model of the wnt signalling pathway predicts effective combinational therapy by sfrp and dkk. *Biochemical Journal*, 444(1):115–125, 2012.
- [101] Maria V. Liberti and Jason W. Locasale. The warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends in biochemical sciences*, 41:211–218, 2016.
- [102] F. Hynne, S. Danø, and P.G. Sørensen. Full-scale model of glycolysis in *saccharomyces cerevisiae*. *Biophysical Chemistry*, 94(1-2):121–163, 2001.
- [103] Otto Warburg. On the origin of cancer cells. *Science*, 123(3191):309–314, 1956.
- [104] M. Rizzi, M. Baltes, U. Theobald, and M. Reuss. In vivo analysis of metabolic dynamics in *saccharomyces cerevisiae*: li. mathematical model. *Biotechnology and Bioengineering*, 55(4):592–608, 1997.

- [105] K. Nielsen, P.G. Sørensen, F. Hynne, and H.-G. Busse. Sustained oscillations in glycolysis: An experimental and theoretical study of chaotic and complex periodic behavior and of quenching of simple oscillations. *Biophysical Chemistry*, 72(1-2):49–62, 1998.
- [106] B. Teusink, J. Passarge, C.A. Reijenga, E. Esgalhado, C.C. Van Der Weijden, M. Schepper, M.C. Walsh, B.M. Bakker, K. Van Dam, H.V. Westerhoff, and J.L. Snoep. Can yeast glycolysis be understood terms of vitro kinetics of the constituent enzymes? testing biochemistry. *European Journal of Biochemistry*, 267(17):5313–5329, 2000.
- [107] Ingeborg M.M. van Leeuwen, Helen M. Byrne, Oliver E. Jensen, and John R. King. Elucidating the interactions between the adhesive and transcriptional functions of β -catenin in normal and cancerous cells. *Journal of Theoretical Biology*, 247(1):77 – 102, 2007.
- [108] Yvonne Schmitz, Olaf Wolkenhauer, and Katja Rateitschak. Nucleo-cytoplasmic shuttling of APC can maximize β -catenin/TCF concentration. *Journal of Theoretical Biology*, 279(1):132 – 142, 2011.
- [109] Yuri Kogan, Karin E. Halevi-Tobias, Gili Hochman, Anna K. Baczmanska, Luc Leyns, and Zvia Agur. A new validated mathematical model of the Wnt signalling pathway predicts effective combinational therapy by sFRP and Dkk. *Biochemical Journal*, 444(1):115–125, 2012.
- [110] Adam L MacLean, Zvi Rosen, Helen M Byrne, and Heather A Harrington. Parameter-free methods distinguish wnt pathway models and guide design of experiments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(9):2652–2657, 2015.
- [111] Dimitris A. Goussis and Mauro Valorani. An efficient iterative algorithm for the approximation of the fast and slow dynamics of stiff systems. *Journal of Computational Physics*, 214(1):316 – 346, 2006.
- [112] L. Arnaut, S. Formosinho, and H. Burrows. *Chemical Kinetics: From Molecular Structure to Chemical Reactivity*. Elsevier, Amsterdam, 2007.