



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ & ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ

**ΑΣΥΜΠΤΩΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ
MICHAELIS-MENTEN ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΟΝ
ΕΓΚΕΦΑΛΟ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΤΟΥ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Γ. ΠΑΤΣΑΤΖΗ

Επιβλέπων:

ΔΗΜΗΤΡΗΣ Α. ΓΚΟΥΣΗΣ, Καθ. Khalifa University

ΑΘΗΝΑ, Ιούλιος 2019

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ & ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ

**ΑΣΥΜΠΤΩΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ MICHAELIS-MENTEN ΚΑΙ
ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
του
ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Γ. ΠΑΤΣΑΤΖΗ

Επταμελής εξεταστική επιτροπή

Αλεξόπουλος Λεωνίδας
Αν. Καθηγητής
ΣΜΜ, ΕΜΠ

Γεωργακίλας Αλέξανδρος
Αν. Καθηγητής
ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ

Γκούσης Δημήτρης
Καθηγητής (Επιβλέπων)
Mechanical Engineering Dept.,
Khalifa University

Καραντώνης Αντώνης
Αν. Καθηγητής
ΣΧΜ, ΕΜΠ

Μπουντουβής Ανδρέας
Καθηγητής
ΣΧΜ, ΕΜΠ

Παπανικολάου Βασίλης
Καθηγητής
ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ

Σαρίμβης Χαράλαμπος
Καθηγητής
ΣΧΜ, ΕΜΠ

ΑΘΗΝΑ, Ιούλιος 2019

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα μου κ. Δημήτρη Γκούση, για την συνεχή στήριξη και ανιδιοτελή βοήθεια που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια της ολοκλήρωσης της διδακτορικής μου διατριβής. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα διότι μου έδωσε τα κατάλληλα εργαλεία και κίνητρα, ώστε να υιοθετήσω τη μεθοδολογία μελέτης και κατανόησης ενός ερευνητικού αντικειμένου. Τον ευγνωμονώ, επίσης, επειδή με βοήθησε να αναπτύξω ένα πλούσιο βιογραφικό και να γνωρίσω πολλούς επιστήμονες στο πεδίο μου. Τέλος, τον εκτιμώ αμέριστα ως άνθρωπο και τον ευχαριστώ για όλες τις στιγμές που περάσαμε μαζί τα τελευταία 5 χρόνια. Ανυπομονώ για την περαιτέρω συνέχιση της συνεργασίας μας.

Εκτός από τον επιβλέποντα μου, θέλω να ευχαριστήσω τους καθηγητές της 7μελούς επιτροπής κ. Λεωνίδα Αλεξόπουλο, κ. Αντώνη Καραντώνη και κ. Ανδρέα Μπουντουβή και κ. Χάρη Σαρίμβη και τον καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Σιέττο, για τις πολύτιμες συμβουλές και παρατηρήσεις τους στο ερευνητικό μου έργο. Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω θερμά τους καθηγητές κ. Αλέξανδρο Γεωργακίλα και κ. Βασίλη Παπανικολάου για τη θέληση τους να συμμετάσχουν στην 7μελή μου επιτροπή, παρά την αργοπορημένη ενημέρωσή τους. Θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα και τον καθηγητή του KAUST κ. Mani Sarathy για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα καινούριο αντικείμενο και την εμπιστοσύνη του για να βγάλω τη μελέτη αυτή εις πέρας.

Ευχαριστώ για την υλική τους στήριξη, το Ευγενίδειο Ίδρυμα, που μου παρείχε υποτροφία κατά τη διάρκεια των διδακτορικών μου σπουδών, καθώς επίσης και το πανεπιστήμιο της Σαουδικής Αραβίας KAUST, για την υλική στήριξη κατά τη διάρκεια της επίσκεψής μου.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω κάποιους ανθρώπους που γνώρισα από την ερευνητική ομάδα της CSP και με βοήθησαν συναισθηματικά και ερευνητικά κατά τη διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής. Ξεκινώντας από το Δημήτρη Μαρή, τον ευχαριστώ για την υποστήριξη που μου παρείχε στα πρώτα βήματα της ερευνητικής μου πορείας. Ευχαριστώ ιδιαίτερα, τον Δημήτρη Μανιά, για την ανιδιοτελή ερευνητική βοήθεια και κυρίως για τη συναισθηματική και ψυχολογική στήριξη που μου παρείχε όλα αυτά τα χρόνια. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω το Στάθη Τίγκα και τη Μαρία Δημάκη, όχι μόνο για την επιστημονική υποστήριξη και καθοδήγηση, αλλά κυρίως για τις πολύτιμες συμβουλές τους και την εμπιστοσύνη τους.

Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω για τη συναισθηματική τους υποστήριξη, την ομάδα μου Mean Machine (Νίκο, Ανδρέα, Μιχάλη, Σωτήρη, Γιώργο, Φάνη, Ευθύμη και Ανδρέα), τους παιδικούς μου φίλους Αποστόλη, Ανδρέα, Στρατή, Διαμαντή, Γρηγόρη, Παναγιώτη, Τζάνο, Χαράλαμπο και Γιάννη και τους συμφοιτητές μου Γιώργο, Βασίλη και Γιώργο, γιατί, χωρίς τη στήριξη τους, η τρέχουσα πορεία μου θα ήταν πολύ δύσκολη. Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον Νίκο Κουρμούλη διότι αποτελεί έναν ξεχωριστό φίλο που χωρίς αυτόν όλοι οι τομείς της ζωής μου θα είχαν διαφορετική δυναμική.

Καταλήγοντας, θέλω να ευχαριστήσω τέσσερις ξεχωριστούς για μένα ανθρώπους. Ευχαριστώ, πρώτα, τους γονείς και την αδερφή μου, Εμμανουέλα, Γιώργο και Ελένη για την συμπαράσταση τους, την υλική και ψυχολογική υποστήριξη τους και το κουράγιο που μου έδιναν για να συνεχίσω. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τη σύντροφο μου, Αναστασία-Ελένη, για τη συμπαράσταση, την κατανόηση, τη ψυχολογική της καθημερινή στήριξη και τα όνειρα της για το μέλλον μας. Η τρέχουσα πορεία μου οφείλεται σε πολύ μεγάλο βαθμό στους παραπάνω ανθρώπους και γι αυτό θα τους ευχαριστώ για πάντα, μέσα από τη καρδιά μου.

Ευχαριστώ ειλικρινά, όλους όσους συνέβαλαν στην εξέλιξη μου μέχρι και σήμερα. Δεν έχω βρει ακόμα την Ιθάκη μου, το ταξίδι συνεχίζεται...

“Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών & Φυσικών Επιστημών του Ε. Μ. Πολυτεχνείου δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.”

(Ν. 5343/1932, Άρθρο 202)

*Στην μνήμη της Ελένης, της Χαρίκλειας και του Δημήτρη
δε θα σας ξεχάσω ποτέ...*

Περίληψη

Η Διδακτορική Διατριβή αυτή πραγματεύεται την ανάλυση δύο βιολογικών συστημάτων πολλαπλών χρονοκλιμάκων με την Υπολογιστική μέθοδο Ιδιόμορφων Διαταραχών (*Computational Singular Perturbation*, CSP). Η CSP είναι μία αλγοριθμική μέθοδος της ασυμπτωτικής ανάλυσης, η οποία βρίσκει εφαρμογή στο ευρύτερο πλαίσιο της Γεωμετρικής Θεωρίας Ιδιόμορφων Διαταραχών (*Geometric Singular Perturbation Theory*). Η μέθοδος CSP έχει τη δυνατότητα να παρέχει τα κατάλληλα απλοποιημένα μοντέλα, τα κριτήρια για την εγκυρότητα τους και έναν αριθμό διαγνωστικών εργαλείων για την απόκτηση της φυσικής κατανόησης των υπό μελέτη μηχανισμών. Δεδομένου ενός δύσκαμπτου συστήματος (πολλαπλών χρονοκλιμάκων) οποιασδήποτε πολυπλοκότητας, η CSP μπορεί α) να κατασκευάσει έναν αριθμό απλοποιημένων μοντέλων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που παράγονται από τις παραδοσιακές τεχνικές της Προσέγγισης Μερικού Ισορροπίας (*Partial Equilibrium Approximation*, PEA) και της Προσέγγισης Οικονομεί Μόνιμης Κατάστασης (*Quasi Steady-State Approximation*, QSSA), β) να καθορίσει τις συνθήκες υπό τις οποίες τα απλοποιημένα αυτά μοντέλα παρέχουν πρώτης τάξης ακρίβεια και ευστάθεια, γ) να αναγνωρίσει τις “γρήγορες” χημικές αντιδράσεις και μεταβλητές, δ) να εντοπίσει τις αντιδράσεις που παράγουν τις “γρήγορες” και “αργές” χρονοκλίμακες, ε) να διακρίνει τις αντιδράσεις που συνεισφέρουν στη δημιουργία του *Slow Invariant Manifold* που αναπτύσσεται στο χώρο των φάσεων, πάνω στο οποίο εξελίσσεται το σύστημα και στ) να αναγνωρίσει τις αντιδράσεις που επηρεάζουν την αργή εξέλιξη όλων των χημικών ενώσεων: δηλαδή, όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για τη ρύθμιση του μοντέλου.

Τα δύο βιολογικά συστήματα πολλαπλών χρονοκλιμάκων που αναλύονται είναι (i) ο μηχανισμός Michaelis-Menten και (ii) ένας μηχανισμός μεταβολισμού γλυκόζης και γαλακτικού οξέος για την παραγωγή ενέργειας στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Ο μηχανισμός πολλαπλών χρονοκλιμάκων Michaelis-Menten (MM) προσομοιώνει τη δράση των ενζύμων σε ενδοκυτταρικό και εξωκυτταρικό επίπεδο και χρησιμοποιείται σε μεγάλη ποικιλία επιστημονικών πεδίων. Το βασικό αποτέλεσμα είναι η εισαγωγή μέσω της CSP μίας νέας έκφρασης για το ρυθμό του MM μηχανισμού, η οποία είναι έγκυρη σε όλο τον παραμετρικό χώρο που χαρακτηρίζεται από δυναμική πολλαπλών χρονοκλιμάκων. Η προσπάθεια κατασκευής μιας τέτοιας έκφρασης ξεκίνησε με την εισαγωγή του MM μοντέλου το 1913 και, συνεπώς, υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία για τέτοιου είδους εκφράσεις και για τις συνθήκες εγκυρότητάς των. Η πιο διαδεδομένη από αυτές τις εκφράσεις εισήχθη το 1925, είναι γνωστή ως MM εξίσωση (MM equation) και είναι έγκυρη σε περιορισμένη περιοχή του παραμετρικού χώρου. Όλες οι υπάρχουσες εκφράσεις έχουν περιορισμένη εγκυρότητα στον παραμετρικό χώρο και έχουν παραχθεί μέσω των παραδοσιακών PEA/QSSA προσεγγίσεων. Η νέα έκφραση, απλοποιείται σε όλες τις υπάρχουσες εκφράσεις, στις περιοχές στις οποίες η κάθε μία εξ’ αυτών είναι έγκυρη. Οι απλοποιήσεις αυτές εισάγουν

έγκυρα κριτήρια για την ακρίβεια των PEA/QSSA προσεγγίσεων. Αποδείχθηκε ότι η εκφραση που παρείχε η CSP είναι πάντα ευσταθής και η πιο ακριβής από όλες τις γνωστές PEA/QSSA εκφράσεις, γεγονός που το καθιστά ιδανική επιλογή για την ανάλυση των πειραματικών αποτελεσμάτων.

Ο μηχανισμός μεταβολισμού της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ο οποίος εμπεριέχει MM εκφράσεις, αναλύθηκε με σκοπό τη φυσική κατανόηση δύο αντικρουόμενων υποθέσεων στη νευροχημεία του εγκεφάλου. Οι αντετιθέμενες υποθέσεις αφορούν το κατά πόσον το γαλακτικό οξύ ρέει από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες ή από τους νευρώνες στα αστροκύτταρα. Σημειωτέον ότι υπάρχουν πειραματικά αποτελέσματα, τα οποία ενισχύουν και τις δύο αυτές υποθέσεις. Στη παρούσα ανάλυση, τα αλγοριθμικά εργαλεία της CSP εφαρμόζονται για την ανάλυση της γρήγορης και αργής δυναμικής του συστήματος, με σκοπό την διερεύνηση εγκυρότητας των δύο αυτών υποθέσεων. Αρχικά, αναγνωρίζονται οι ισορροπίες που αναδύονται μέσω της γρήγορης δυναμικής και αποκαλύπτονται τα μονοπάτια μέσω των οποίων μεταφέρεται η γλυκόζη και το γαλακτικό οξύ, για κάθε υπόθεση. Δεδομένων αυτών των πληροφοριών, η αργή δυναμική του συστήματος αναλύεται περαιτέρω, αναδεικνύοντας τις αντιδράσεις και τις μεταβλητές που οδηγούν την αργή δυναμική του συστήματος. Αναδεικνύεται ότι και οι δύο υποθέσεις είναι έγκυρες σε διαφορετικές όμως περιοχές στον παραμετρικό χώρο και καθορίζονται οι βιολογικές διεργασίες που εξασφαλίζουν την εγκυρότητα της κάθε υπόθεσης. Τέλος, αποδεικνύεται ότι οι βιολογικές διεργασίες αυτές διατηρούνται σε δύο σενάρια άσκησης (ένα ήπιας και ένα έντονης) που εξετάστηκαν.

Λέξεις Κλειδιά: SPT, GSPT, CSP, ασυμπτωτική ανάλυση, απλοποιημένα μοντέλα, Michaelis-Menten μηχανισμός, κινητική στον εγκέφαλο, μεταβολισμός γαλακτικού οξέος

Abstract

In this Thesis two multi-scale biological systems are analyzed using the *Computational Singular Perturbation* (CSP) method. CSP is an algorithmic method of asymptotic analysis, employed in the general framework of *Geometric Singular Perturbation Theory*. CSP provides the appropriate reduced models, the criteria for their validity and a number of diagnostic tools for acquiring the physical understanding of the underlying mechanisms. Given a *stiff* (multi-scale) system of any complexity, CSP can (i) construct a number of reduced models, which include the ones produced by the traditional methodologies (*Partial Equilibrium Approximation*, PEA and *Quasi Steady-State Approximation*, QSSA), (ii) define the conditions under which these reduced models provide leading order accuracy and stability, (iii) identify the “fast” chemical reactions and variables, (iv) recognize the reactions generating the “fast” and “slow” time scales, (v) distinguish the reactions that contribute to the formation of the *Slow Invariant Manifold* emerging in the phase space on which the system evolves and (vi) identify the reactions affecting the slow evolution of all species; i.e., all information needed for the control of the process.

The two multi-scale biological systems that are analyzed in this Thesis are (i) the Michaelis-Menten mechanism and (ii) a mechanism of lactate and glucose metabolism related for the energy production in the astrocytes and neurons of the human brain.

The multi-scale Michaelis-Menten (MM) mechanism models the action of enzymes in intracellular and extracellular level and is utilized in a very wide variety of scientific fields. The major development presented is the construction with CSP of an expression for the overall rate of the enzymatic reaction, which is valid in the full parametric space that is characterised by multi-scale dynamics. The effort to construct such an expression was initiated with the introduction of the MM model in 1913, therefore there is an extensive bibliography on such expressions and the conditions of their validity. The most used expression was introduced in 1925, is known as MM equation and is valid in a limited region of the parametric space. All existing expressions have a limited validity and were constructed with the traditional PEA/QSSA approximations. The new expression simplifies to all existing ones, in the regions of the parametric space in which they are valid. These simplifications introduce the most complete criteria for the accuracy of the PEA/QSSA approximations. It is shown that the expression provided by CSP is always stable and more accurate than the known PEA/QSSA expressions, which makes it the ideal choice for the analysis of experimental data.

The mechanism of lactate and glucose metabolism in the human brain, which involves MM expressions, is analyzed in order to identify the underlying physical understanding of two conflicting hypotheses in brain neurochemistry. The conflict relates to whether lactate flows from astrocytes to neurons or from neurons to

astrocytes. Note, that there exist experimental results that support both hypotheses. In the present analysis, the CSP algorithmic tools provide the means to analyze the fast and the slow dynamics of the system, in order to investigate the validity of the two hypotheses. The equilibrations that emerge due to the fast dynamics are first identified and the pathways via which glucose and lactate form in the context of each hypothesis is revealed. Based on this knowledge, the slow dynamics of the system is further analyzed, revealing the reactions and the variables that control the slow evolution of the system. It is shown that each of the two hypotheses can be realised, in two different sets of operating conditions. Finally, the biological mechanism that supports the conflicting hypotheses is revealed. This mechanism is shown to persist in two exercise scenarios; one moderate and one intense.

Keywords: SPT, GSPT, CSP, asymptotics, reduced models, Michaelis-Menten mechanism, brain metabolism kinetics, lactate metabolism

Περιεχόμενα

Περίληψη	v
Abstract	vii
Κατάλογος σχημάτων	xiii
Κατάλογος πινάκων	xv
Κατάλογος ακρονυμίων	xvii
1 Εισαγωγή	1
2 Η αλγοριθμική μέθοδος CSP	8
2.1 Εισαγωγή	8
2.2 Αποσύζευξη του εφαπτομενικού χώρου	9
2.3 Απλοποιημένο μοντέλο και υπολογισμός διανυσμάτων βάσης	10
2.3.1 Οι M γρήγορες χρονοκλίμακες παράγονται από M γρήγορες αντιδράσεις	12
2.3.2 Οι M γρήγορες χρονοκλίμακες παράγονται από περισσότερες από M γρήγορες αντιδράσεις	14
2.4 Τα CSP κριτήρια	16
2.4.1 Η σχέση μεταξύ των PEA και QSSA μοντέλων	18
2.5 Τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP	20
2.6 Βελτίωση ακρίβειας: ο <i>Homogeneous Correction</i> αλγόριθμος	24
3 Ο βιολογικός μηχανισμός Michaelis-Menten	26
3.1 Εισαγωγή	26
3.2 Ο χαρακτήρας πολλαπλών χρονοκλιμάκων του MM μοντέλου	30
3.3 Τα MM απλοποιημένα μοντέλα και οι συνθήκες εγκυρότητας τους	35
3.3.1 Η κατασκευή MM μοντέλων μέσω SPT	35
3.3.2 Η κατασκευή MM μοντέλων μέσω CSP	46
3.3.3 Η απλοποίηση του CSP μοντέλου	52
3.3.4 Ο κοινός φορμαλισμός των MM απλοποιημένων μοντέλων	59

3.3.5	Μία φυσική ερμηνεία των συνθηκών εγκυρότητας των sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων	65
3.4	Εφαρμογή των CSP κριτηρίων στο MM μοντέλο	66
3.4.1	Η ανίχνευση της γρήγορης αντίδρασης	67
3.4.2	1η αντίδραση και c μεταβλητή γρήγορη	67
3.4.3	1η αντίδραση και s μεταβλητή γρήγορη	69
3.4.4	2η αντίδραση και c μεταβλητή γρήγορη	70
3.4.5	1η/2η αντίδραση και c μεταβλητή γρήγορη	71
3.4.6	Το tQSSA απλοποιημένο μοντέλο	72
3.4.7	Συζήτηση	74
3.5	Εφαρμογή των CSP διαγνωστικών εργαλείων στο MM μοντέλο	75
3.6	Επαλήθευση των MM απλοποιημένων μοντέλων	81
3.6.1	Μελέτη Ακρίβειας	81
3.6.2	Μελέτη ευστάθειας	88
3.7	Συμπεράσματα	92
4	Ο μηχανισμός ενεργειακού μεταβολισμού στον εγκέφαλο	95
4.1	Εισαγωγή	95
4.2	Το μαθηματικό μοντέλο	98
4.2.1	Οι προσομοιώσεις των ANLS και NALS υποθέσεων	104
4.3	Ο χαρακτήρας πολλαπλών χρονοκλιμάκων του μοντέλου	109
4.4	Η γρήγορη δυναμική και οι επιβεβλημένες ισορροπίες του συστήματος	111
4.4.1	Τα μονοπάτια της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος	112
4.4.2	Οι επιβεβλημένες ισορροπίες του συστήματος	115
4.5	Η αργή δυναμική του συστήματος	120
4.5.1	Η χαρακτηριστική δυναμική και οι αντιδράσεις που οδηγούν την αργή εξέλιξη	120
4.5.2	Από τη διάταξη παραμέτρων της ANLS περίπτωσης σε αυτή της NALS	125
4.5.3	Η επαλήθευση των CSP διαγνωστικών εργαλείων	126
4.6	Μελέτη σεναρίων άσκησης	129
4.6.1	Συνθήκες ήπιας άσκησης: Αυξημένη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος στα αιμοφόρα αγγεία	130
4.6.2	Συνθήκες έντονης άσκησης: Αυξημένη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος στα αιμοφόρα αγγεία και αυξημένοι ρυθμοί οξειδωσης του	132
4.7	Συμπεράσματα	133
5	Συμπεράσματα	136
6	Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	141
	Βιβλιογραφία	147

Παράρτημα	164
A Η εφαρμογή της SPT για την κατασκευή MM απλοποιημένων μοντέλων	164
B Η σημαντικότητα της $k_2/k_{1b} \ll 1$ συνθήκης για την εγκυρότητα του tQSSA απλοποιημένου μοντέλου	172
C Τα “νόθα” σημεία ισορροπίας των απλοποιημένων μοντέλων	174

Κατάλογος σχημάτων

Σχήμα 2.1	Λύση στον εφαιπτομενικό χώρο και διανύσματα βάσης	9
Σχήμα 2.2	Εγκυρότητα των PEA και QSSA μοντέλων	19
Σχήμα 2.3	Δράση του HC αλγορίθμου	24
Σχήμα 3.1	Χρονοκλίμακες και χάσμα χρονοκλιμάκων MM μοντέλου	32
Σχήμα 3.2	Περιοχές δυσκαμψίας του MM μοντέλου	33
Σχήμα 3.3	Τροχιές λύσεων του MM μοντέλου	34
Σχήμα 3.4	Περιοχές εγκυρότητας rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλων μέσω εφαρμογής της SPT	41
Σχήμα 3.5	Περιοχές εγκυρότητας sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων μέσω απλοποίησης του CSP μοντέλου	55
Σχήμα 3.6	Περιοχές εγκυρότητας tQSSA μοντέλου μέσω απλοποίησης του CSP μοντέλου . . .	59
Σχήμα 3.7	Περιοχές εγκυρότητας MM απλοποιημένων μοντέλων και τάξη χρονοκλιμάκων . .	64
Σχήμα 3.8	Περιοχές εγκυρότητας sQSSA ₁ και PEA1 μοντέλων μέσω CSP κριτηρίων	68
Σχήμα 3.9	Περιοχές εγκυρότητας rQSSA και PEA1 μοντέλων μέσω CSP κριτηρίων	70
Σχήμα 3.10	Περιοχές εγκυρότητας sQSSA ₂ και PEA2 μοντέλων μέσω CSP κριτηρίων	71
Σχήμα 3.11	Περιοχή εγκυρότητας sQSSA μοντέλου με άγνωστη τη γρήγορη αντίδραση μέσω CSP κριτηρίων	72
Σχήμα 3.12	Περιοχές εγκυρότητας tQSSA μοντέλου μέσω CSP κριτηρίων	74
Σχήμα 3.13	Γρήγορες μεταβλητές στον παραμετρικό χώρο	76
Σχήμα 3.14	Συνεισφορές αντιδράσεων στη γρήγορη και αργή χρονοκλίμακα στον παραμετρικό χώρο	77
Σχήμα 3.15	Λεπτομερής απεικόνιση σε περιοχή του Σχ. 3.14	78
Σχήμα 3.16	Συνεισφορά αντιδράσεων στις χρονοκλίμακες και γρήγορες μεταβλητές μέσω των CSP διαγνωστικών εργαλείων	79
Σχήμα 3.17	Συνεισφορά αντιδράσεων στην ισορροπία που παράγει το SIM	80
Σχήμα 3.18	Περιπτώσεις μελέτης ακρίβειας και ευστάθειας των MM απλοποιημένων μοντέλων στον παραμετρικό χώρο	83
Σχήμα 3.19	Λύση πλήρους MM μοντέλου στο χρόνο για τις περιπτώσεις του Σχ. 3.18	85
Σχήμα 3.20	Λύση πλήρους MM μοντέλου στο χώρο των φάσεων για τις περιπτώσεις του Σχ. 3.18	85
Σχήμα 3.21	Σχετικά σφάλματα των MM απλοποιημένων μοντέλων για τις περιπτώσεις του Σχ. 3.18	86
Σχήμα 3.22	Λύσεις PEA και QSSA μοντέλων για τις περιπτώσεις A, B, C και D του Σχ. 3.18 με την άμεση μέθοδο του Euler	90

Σχήμα 4.1	Ηλεκτρονιογραφίες κυτταρικών διαμερισμάτων στον εγκέφαλο	98
Σχήμα 4.2	Μαθηματικό μοντέλο για τη μελέτη του μεταβολισμού στον εγκέφαλο	99
Σχήμα 4.3	Λύση του μοντέλου στο χρόνο για την ANLS και την NALS υπόθεση	106
Σχήμα 4.4	Εξέλιξη ρυθμών αντιδράσεων στο χρόνο για την ANLS και την NALS υπόθεση	106
Σχήμα 4.5	Εξέλιξη ρυθμών μεταφοράς γαλακτικού οξέος από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες στην ANLS και την NALS υπόθεση	108
Σχήμα 4.6	Εξέλιξη χρονοκλιμάκων και ευρών στο χρόνο για την ANLS και την NALS περίπτωση	110
Σχήμα 4.7	Ισοροπίες κατά μήκος των μονοπατιών της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος στις ANLS και NALS υποθέσεις	118
Σχήμα 4.8	Εξέλιξη ρυθμών αντιδράσεων που συνδέονται με τη γλυκόζη στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες στην ANLS και στην NALS υπόθεση	125
Σχήμα 4.9	Εξέλιξη ρυθμών μεταφοράς γαλακτικού οξέος από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες με μία προς μία τις αλλαγές από την ANLS στην NALS περίπτωση	126
Σχήμα 4.10	Απόκριση συγκεντρώσεων γαλακτικού οξέος σε μείωση/αύξηση των ρυθμών R^{18}/R^{10} στην ANLS υπόθεση	127
Σχήμα 4.11	Απόκριση συγκεντρώσεων γλυκόζης και γαλακτικού οξέος στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες με μείωση/αύξηση των ρυθμών R^{18}/R^9 στην ANLS υπόθεση	128
Σχήμα 4.12	Απόκριση συγκεντρώσεων γλυκόζης και γαλακτικού οξέος στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες με αύξηση των ρυθμών R^{1f} και R^{3f} στην ANLS υπόθεση	128
Σχήμα 4.13	Σύγκριση συγκεντρώσεων ρυθμών R^{14} , R^{15} και R^{16} σε συνθήκες άσκησης και σε φυσιολογικές συνθήκες για την ANLS και την NALS υπόθεση υπό ήπια άσκηση	131
Σχήμα 4.14	Σχηματική αναπαράσταση μεταβολής ρυθμών R^{14} , R^{15} και R^{16} στην ANLS και στην NALS υπόθεση υπό ήπια άσκηση	132
Σχήμα 4.15	Σύγκριση συγκεντρώσεων ρυθμών R^{14} , R^{15} και R^{16} σε συνθήκες άσκησης και σε φυσιολογικές συνθήκες για την ANLS και την NALS υπόθεση υπό έντονη άσκηση	133
Σχήμα B.1	Περιοχές εγκυρότητας tQSSA μοντέλου	172
Σχήμα B.2	Λύση πλήρους MM μοντέλου και σχετικά σφάλματα tQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$, $\mu < 1$, $\nu > 1$ και $k_2/k_{1b} > 1$	173
Σχήμα C.1	Επιρροή εφαρμογής HC αλγορίθμου στη λύση του CSP μοντέλου στις περιπτώσεις D και E του Σχ. 3.18	175

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 3.1	Συνθήκες εγκυρότητας rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλων μέσω εφαρμογής της SPT	40
Πίνακας 3.2	Εκφράσεις γρήγορης και αργής χρονοκλίμακας στη βιβλιογραφία	42
Πίνακας 3.3	sQSSA, rQSSA και PEA1 απλοποιημένα μοντέλα: SIM και αργό σύστημα	53
Πίνακας 3.4	Συνθήκες εγκυρότητας (απλοποίησης και δυσκαμψίας) sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων μέσω απλοποίησης του CSP μοντέλου	54
Πίνακας 3.5	Σύγκριση συνθηκών εγκυρότητας sQSSA και rQSSA μοντέλων μέσω απλοποίησης του CSP μοντέλου και εφαρμογής της SPT	57
Πίνακας 3.6	Σύγκριση συνθηκών εγκυρότητας PEA1 μοντέλου μέσω απλοποίησης του CSP μοντέλου και εφαρμογής της SPT	57
Πίνακας 3.7	tQSSA και CSP απλοποιημένο μοντέλο	58
Πίνακας 3.8	sQSSA, rQSSA, tQSSA, PEA1 και CSP απλοποιημένα μοντέλα: SIM και αργό σύστημα	61
Πίνακας 3.9	Συντελεστές sQSSA, rQSSA, PEA1 και CSP μοντέλων για την έκφραση της μονοβηματικής αντίδρασης στις Εξ. (3.3.106-3.3.108)	62
Πίνακας 3.10	Σύγκριση συνθηκών εγκυρότητας MM απλοποιημένων μοντέλων στη βιβλιογραφία με αυτές μέσω απλοποίησης του CSP μοντέλου	63
Πίνακας 3.11	Τιμές κινητικών παραμέτρων και αρχικές συνθήκες για τις περιπτώσεις εξέτασης ευστάθειας και ακρίβειας των MM απλοποιημένων μοντέλων	82
Πίνακας 3.12	Τάξη της γρήγορης και αργής χρονοκλίμακας του MM μοντέλου για τις περιπτώσεις A, B, C και D του Σχ. 3.18	89
Πίνακας 4.1	Εμπρόσθιοι ρυθμοί αντιδράσεων του μοντέλου μεταβολισμού στον εγκέφαλο	102
Πίνακας 4.2	Οπίσθιοι ρυθμοί αντιδράσεων του μοντέλου μεταβολισμού στον εγκέφαλο	103
Πίνακας 4.3	Συγκεντρώσεις ηρεμίας μεταβολιτών του μοντέλου μεταβολισμού στον εγκέφαλο στην ANLS και NALS υπόθεση	105
Πίνακας 4.4	Παραμετρική διάταξη για την προσομοίωση της ANLS υπόθεσης	107
Πίνακας 4.5	Διαφορές της παραμετρικής διάταξης της NALS υπόθεσης από αυτή της ANLS	108
Πίνακας 4.6	CSP διαγνωστικά για τις 4 εξαντλημένες συνιστώσες του μονοπατιού της γλυκόζης στην ANLS περίπτωση	112
Πίνακας 4.7	CSP διαγνωστικά για τις 4 εξαντλημένες συνιστώσες του μονοπατιού του γαλακτικού οξέος στην ANLS περίπτωση	113

Πίνακας 4.8	CSP διαγνωστικά για τις 4 συνιστώσες (3 εξαντλημένες και 1 ενεργή) του μονοπατιού της γλυκόζης στην NALS περίπτωση	114
Πίνακας 4.9	CSP διαγνωστικά για τις 4 εξαντλημένες συνιστώσες του μονοπατιού του γαλακτικού οξέος στην NALS περίπτωση	115
Πίνακας 4.10	CSP διαγνωστικά για τις ενεργές συνιστώσες στην ANLS περίπτωση	120
Πίνακας 4.11	CSP διαγνωστικά για τις ενεργές συνιστώσες στην NALS περίπτωση	121
Πίνακας 4.12	Συνεισφορά αντιδράσεων στην αργή εξέλιξη των μεταβολιτών στην ANLS και στην NALS περίπτωση	123

Κατάλογος ακρωνυμίων

ANLS	Astrocyte-to-Neuron Lactate Shuttle
API	Amplitude Participation Index
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CSP	Computational Singular Perturbation
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
fMRS	functional Magnetic Resonance Spectroscopy
FR	Fast Reaction
GABA	γ -aminobutyric acid
GK	Goldbeter-Koshland
GLUTs	glucose transporters
GSPT	Geometric Singular Perturbation Theory
HC	Homogeneous Correction
II	Importance Index
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MCTs	monocarboxylate transporters
MM	Michaelis-Menten
NALS	Neuron-to-Astrocyte Lactate Shuttle
PEA	Partial Equilibrium Approximation
PEA1	Partial Equilibrium Approximation της 1ης αντίδρασης
PEA2	Partial Equilibrium Approximation της 2ης αντίδρασης

Po	Pointer
QSSA	Quasi Steady-State Approximation
rQSSA	reverse Quasi Steady-State Approximation
RSA	Reactant Stationary Assumption
SIM	Slow Invariant Manifold
SPT	Singular Perturbation Theory
sQSSA	standard Quasi Steady-State Approximation
sQSSA ₁	sQSSA με γρήγορη τη 1η αντίδραση
sQSSA ₂	sQSSA με γρήγορη τη 2η αντίδραση
TPI	Timescale Participation Index
tQSSA	total Quasi Steady-State Approximation
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΣΔΕ	Συνήθης Διαφορική Εξίσωση

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Στη παρούσα διατριβή θα μελετηθούν βιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι μπορούν να μοντελοποιηθούν ως συστήματα Συνήθων Διαφορικών Εξισώσεων (ΣΔΕ) και ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία των συστημάτων, των οποίων η δυναμική χαρακτηρίζεται από μεγάλο φάσμα χρονοκλιμάκων. Τέτοιου είδους συστήματα, *δύσκαμπτα (stiff)* όπως ονομάζονται, χαρακτηρίζονται από χρονοκλίμακες διαφορετικής τάξης μεγέθους και έτσι συχνά αποκαλούνται και συστήματα πολλαπλών χρονοκλιμάκων (*multi-scale systems*). Τα συστήματα αυτά προκύπτουν από τη μοντελοποίηση φυσικών φαινομένων, στα οποία εκδηλώνεται για μικρά χρονικά διαστήματα δυναμική που καθορίζεται από τις “γρήγορες” χρονοκλίμακες και για μεγαλύτερα διαστήματα από τις “αργές” χρονοκλίμακες. Στα διαστήματα που εκδηλώνεται η δυναμική των αργών χρονοκλιμάκων, οι γρήγορες συνυπάρχουν αλλά επιβάλλονται στο σύστημα με τη μορφή περιορισμών στην εξέλιξη του. Τα συστήματα πολλαπλών χρονοκλιμάκων απαντώνται στη προσομοίωση φυσικών διεργασιών σε ευρύ φάσμα επιστημών, όπως η βιολογία, η χημική κινητική, η μηχανική, ο ηλεκτρομαγνητισμός, κ.α. [1–3].

Στη κατεύθυνση της μελέτης των δύσκαμπτων συστημάτων, τα πρώτα βήματα ξεκίνησαν ήδη από τον Poincare στα τέλη του 19ου αιώνα. Μέχρι την δεκαετία του 1950 δεν υπήρχε σαφώς θεμελιωμένη και συστηματοποιημένη θεωρία για τη μελέτη τέτοιων συστημάτων και και συχνά γινόταν χρήση βασικών υπολογισμών με τη θεωρία των διαφορικών εξισώσεων και της ασυμπτωτικής ανάλυσης. Με την εισαγωγή της κανονικής μορφής (*normal form*) ενός συστήματος, οι Tikhonov και Levinson έθεσαν τη βάση για την ανάπτυξη της *Θεωρίας Ιδιόμορφων Διαταραχών (Singular Perturbation Theory, SPT)** [4, 5]. Για την εφαρμογή της SPT και την εύρεση της κανονικής μορφής ενός συστήματος είναι απαραίτητη i) η κατάλληλη αδιαστατοποίηση του μοντέλου που το περιγράφει και η αναγνώριση των αδιάστατων μεταβλητών, ii) η αναγνώριση του αριθμού των γρήγορων χρονοκλιμάκων του συστήματος, iii) ο καθορισμός των “γρήγορων” μεταβλητών (αυτών που σχετίζονται με τις γρήγορες χρονοκλίμακες) και iv) η εύρεση μίας μικρής παραμέτρου ϵ , η οποία είναι ενδεικτική του χάσματος γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων. Η επίλυση του συστήματος της κανονικής μορφής, περιλαμβάνει ακόμη i) την ανάπτυξη όλων των μεταβλητών σε δυναμοσειρές του ϵ , ii) την εύρεση των συντελεστών των δυναμοσειρών στο διάστημα που θεωρήθηκε η αδιάστατη μορφή και iii) το “ταίριασμα” της λύσης που αποκτήθηκε στη βάση του αδιάστατου συστήματος με τις λύσεις σε γειτονικά (χρονικά) διαστήματα (για παράδειγμα εφαρμογής βλ. [6]). Η SPT αποτέλεσε τη βασική θεωρία μελέτης συ-

*Προς αποφυγή σύγχυσης με την ξενική βιβλιογραφία, οι λιγότερο διαδεδομένες έννοιες θα συμβολίζονται στα αγγλικά.

στημάτων πολλαπλών χρονοκλιμάκων για πολλές δεκαετίες μετά την εισαγωγή της και έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα σε πολλά φυσικά προβλήματα [1, 2, 7]. Ωστόσο, η εφαρμογή της αποτελεί δύσκολο ως αδύνατο έργο για συστήματα πολλών διαστάσεων ή/και υψηλού βαθμού πολυπλοκότητας (μη γραμμικά), ειδικότερα όταν η εξέλιξη τους περιλαμβάνει πολλά χρονικά διαστήματα διαφορετικής δυναμικής.

Μία προσπάθεια να αντιμετωπιστούν τα εμπόδια που έθετε η εφαρμογή της SPT ξεκίνησε με την εισαγωγή της *Γεωμετρικής Θεωρίας Ιδιόμορφων Διαταραχών* (*Geometric Singular Perturbation Theory*, GSPT) [8–10] τη δεκαετία του 1970. Με την προσέγγιση της GSPT, τα συστήματα πολλαπλών χρονοκλιμάκων πλέον αντιμετωπίζονται γεωμετρικά. Δεδομένου ενός N -διάστατου συστήματος ΣΔΕ, η επιτυχής εφαρμογή της GSPT βασίζεται στην ύπαρξη επαρκούς χάσματος μεταξύ των M ($M < N$) γρήγορων και των $N - M$ αργών χρονοκλιμάκων. Οι M γρήγορες χρονοκλίμακες είναι υπεύθυνες για τους M περιορισμούς (*constraints*) της εξέλιξης του συστήματος που διαμορφώνονται στο N -διάστατο χώρο των φάσεων (*phase space*). Οι περιορισμοί αυτοί εκδηλώνονται ως μία γεωμετρική δομή που αναπτύσσεται στο χώρο των φάσεων, διάστασης $N - M$, η οποία αποτελεί μία υπερεπιφάνεια που ελκύει όλες τις γειτονικές τροχιές της λύσης του συστήματος. Η έλξη προς αυτή την επιφάνεια χαρακτηρίζεται από τις γρήγορες χρονοκλίμακες, οι οποίες είναι πολύ γρηγορότερες από τις αργές και έχουν αποσβετικό χαρακτήρα: δηλαδή, παράγονται από συνιστώσες του συστήματος που τείνουν να οδηγήσουν το σύστημα σε ισορροπία. Για αυτό το λόγο, η επιφάνεια αυτή ονομάζεται *κανονικά υπερβολική Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα* (*normally hyperbolic Slow Invariant Manifold*, SIM) και ελκύει όλες τις γειτονικές τροχιές της λύσης, οι οποίες στη συνέχεια εξελίσσονται πάνω σε αυτή, σύμφωνα με τις αργές χρονοκλίμακες [11, 12]. Το βασικό αντικείμενο της GSPT είναι η αναγνώριση γεωμετρικών δομών, όπως το SIM, στο χώρο των φάσεων, με κύριο σκοπό τη μελέτη των ιδιοτήτων και της δυναμικής τους (τοπολογία, ευστάθεια, ακρίβεια, κ.α.) [8, 12].

Το SIM είναι μία επιφάνεια που καθορίζεται από έναν αριθμό γραμμικά ανεξάρτητων σχέσεων, οι οποίες προέρχονται από την αμελητέα προβολή του διανυσματικού πεδίου του συστήματος κατά μήκος των γρήγορων κατευθύνσεων, δηλαδή των κατευθύνσεων εκείνων που είναι εφαπτόμενες στις γρήγορες τροχιές που αναδύονται από το SIM [13]. Αυτές οι κατευθύνσεις καθορίζουν τον υπόχωρο του *εφαπτομενικού χώρου*, οποίος στα επόμενα θα ονομάζεται και “γρήγορος” υπόχωρος. Η αργή εξέλιξη πάνω στο SIM καθορίζεται από ένα σύστημα ΣΔΕ που είναι απαλλαγμένο από τις γρήγορες χρονοκλίμακες και έτσι, θα ονομάζεται “αργό” σύστημα. Το σύστημα αυτό κατασκευάζεται από τις προβολές του διανυσματικού πεδίου κατά μήκος των αργών κατευθύνσεων, δηλαδή εκείνων των κατευθύνσεων που είναι εφαπτομενικές στο SIM [13]. Αυτές οι κατευθύνσεις ορίζουν τον “αργό” υπόχωρο του εφαπτομενικού χώρου. Στις περισσότερες εφαρμογές ενδιαφέρει η μακρόχρονη εξέλιξη του συστήματος, δηλαδή όταν οι τροχιές της λύσης έχουν καταλήξει ήδη πάνω στο SIM και εξελίσσονται με βάση το αργό σύστημα. Για αυτό το λόγο, τα δύο τελευταία, SIM και αργό σύστημα, αποτελούν το “απλοποιημένο” μοντέλο. Όπως εξηγήθηκε και παραπάνω, το απλοποιημένο μοντέλο είναι απαλλαγμένο από τις γρήγορες χρονοκλίμακες, ιδιότητα που το κάνει λιγότερο πολύπλοκο, ειδικά σε συστήματα πολλών μεταβλητών. Έτσι, όντας επιθυμητή η κατασκευή απλοποιημένων μοντέλων, έχουν αναπτυχθεί πολλοί αλγόριθμοι με σκοπό να παρέχουν τα διανύσματα βάσης που γεννούν το γρήγορο και αργό υπόχωρο του εφαπτομενικού χώρου (και επομένως κατασκευάζουν τα απλοποιημένα μοντέλα) και –εξαιτίας της αλγοριθμικής τους φύσης– δεν παρακωλύονται από τη διάσταση, την πολυπλοκότητα ή τη μορφή, διαστατή ή μη, του συστήματος. Αυτοί οι αλγόριθμοι παρέχουν προσεγγίσεις

του SIM, ή του αργού συστήματος που εξελίσσεται πάνω σ' αυτό, ή και των δύο [13–18], αναπαράγοντας τα αποτελέσματα της παραδοσιακής SPT και παρέχοντας πρώτης τάξης ακρίβεια ή ανώτερων τάξεων διορθώσεις [19–21].

Η πρώτη αλγοριθμική μέθοδος που εισήχθει για την κατασκευή των διανυσμάτων βάσης στα πλαίσια της GSPT θεωρήσης είναι η *Computational Singular Perturbation*, CSP μέθοδος [13, 22]. Όμως, εκτός της κατασκευής των διανυσμάτων βάσης, η CSP παρέχει τη δυνατότητα ανάπτυξης μίας βάσης δεδομένων με τη χρήση διαγνωστικών εργαλείων, η οποία συνεισφέρει στην κατανόηση των δυναμικών ιδιοτήτων του συστήματος. Έτσι, παρέχεται η δυνατότητα αναγνώρισης α) της διάστασης του SIM, β) των γρήγορων μεταβλητών και αντιδράσεων, γ) των ισορροπιών μεταξύ των ρυθμών αντιδράσεων που διαμορφώνουν τους περιορισμούς που παράγουν το SIM, δ) των αντιδράσεων που είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία των γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων, ε) των αντιδράσεων που ρυθμίζουν την εξέλιξη της τροχιάς της λύσης πάνω στο SIM και στ) των αντιδράσεων που μπορεί να προκαλέσουν τον εκφυλισμό του SIM [13, 23–27]. Η CSP αρχικά αναπτύχθηκε για να μελετήσει συστήματα μεγάλων και πολύπλοκων μηχανισμών χημικής κινητικής κυρίως στο πλαίσιο των αντιδρώσων ροών [13, 28], αλλά στη συνέχεια εφαρμόστηκε για την ανάλυση και άλλων φυσικών προβλημάτων, στην υπολογιστική μηχανική [19], στην ατμοσφαιρική επιστήμη [29] κ.α., συμπεριλαμβανομένων και των βιολογικών συστημάτων [24, 25, 30–32] και της φαρμακοκινητικής [26, 33].

Η CSP παρέχει τη δυνατότητα αλγοριθμικής κατασκευής ευσταθών απλοποιημένων μοντέλων που παρέχουν είτε πρώτης τάξης ακρίβεια είτε και ανώτερων τάξεων διορθώσεις. Οι παραδοσιακές τεχνικές για την κατασκευή απλοποιημένων μοντέλων, οι οποίες είχαν ήδη προταθεί από τις αρχές του 20ού αιώνα, είναι:

- i) η *Προσέγγιση Οιωδεί Μόνιμης Κατάστασης (Quasi Steady-State Approximation, QSSA)*, σύμφωνα με την οποία γίνεται η υπόθεση ότι ο συνολικός ρυθμός μεταβολής μίας χημικής ένωσης είναι αμελητέος σε σχέση με το ρυθμό παραγωγής και κατανάλωσης της και
- ii) η *Προσέγγιση Μερικού Ισορροπίας (Partial Equilibrium Approximation, PEA)*, στην οποία θεωρείται ότι ο εμπρόσθιος και οπίσθιος ρυθμός μίας αντίδρασης είναι σε μερική ισορροπία, όντας κατά πολύ μεγαλύτεροι από τους ρυθμούς όλων των άλλων αντιδράσεων.

Οι δύο αυτές προσεγγίσεις εισήχθησαν σχεδόν ταυτόχρονα το 1913 [34–36], ενώ η πρώτη εργασία που τις ανέλυε εμφανίστηκε αργότερα το 1925 [37] (για εκτενή ιστορική αναφορά βλ. [38, 39]). Από τότε μέχρι και σήμερα, οι PEA/QSSA έχουν χρησιμοποιηθεί σε πληθώρα επιστημονικών πεδίων όπως η χημική κινητική, η βιολογία, τα οικονομικά, κ.α. [38]. Η δημοτικότητα τους εκτινάχθηκε μετά την εφαρμογή τους στις βιολογικές διαδικασίες και ειδικότερα σε αυτές που περιλαμβάνουν αντιδράσεις κατάλυσης ενζύμων, όπως για παράδειγμα την πλήρη ανταγωνιστική αναστολή ενζύμων [40–42], το μηχανισμό ενεργοποίησης πρωτεϊνικής κίνησης από μιτογόνα (MAPK επαλληλία) [41, 43, 44], το Goldbeter-Koshland (GK) μεμονωμένο διακόπτη [42, 45]. Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα εφαρμογής τους είναι ο Michaelis-Menten (MM) μηχανισμός της δράσης των ενζύμων [35, 37], ο οποίος θα μελετηθεί εκτενώς στο Κεφάλαιο 3. Παρά την δημοτικότητα τους όμως, πολλά ερωτήματα σχετικά με τη σχέση τους και τις συνθήκες για την εγκυρότητα τους παρέμειναν αναπάντητα μέχρι πρόσφατα. Μεταξύ των χαρακτηριστικών που εξετάστηκαν πρόσφατα είναι η αποτελεσματική τους εφαρμογή [46], το σφάλμα που αυτές εισάγουν [38, 47–49], η γεωμετρική αναπαράσταση τους στο χώρο των φάσεων [18, 39, 50] και η αναγνώριση της μικρής παραμέτρου ϵ που αυτές

παρέχουν [51]. Τελευταία αποδείχθηκε ότι όταν οι γρήγορες χρονοκλίμακες οφείλονται σε ένα σύνολο γραμμικά αναξάρτητων αντιδράσεων, η QSSA είναι μία οριακή περίπτωση της PEA [52, 53]. Η εφαρμογή των PEA/QSSA προσεγγίσεων έχει αναλυθεί κυρίως σε ντετερμινιστικά μοντέλα, αλλά πρόσφατα έχει επεκταθεί και σε στοχαστικά [54, 55].

Ένα από τα πιο απλά μαθηματικά μοντέλα που εμφανίζουν χαρακτήρα πολλαπλών χρονοκλιμάκων είναι αυτό του Michaelis-Menten (MM) μηχανισμού, για το οποίο μάλιστα όπως αναφέρθηκε, έχουν εφαρμοστεί κατά κόρον οι PEA και QSSA προσεγγίσεις για την απλοποίηση του. Ο MM μηχανισμός προσομοιώνει τη δράση των ενζύμων σε ενδοκυτταρικό και εξωκυτταρικό επίπεδο και θεωρείται ο βασικότερος μηχανισμός για τη μελέτη της κατάλυσης των ενζύμων [35, 37, 56]. Ο σημαντικότερος λόγος που μελετάται ακόμη και σήμερα ο μηχανισμός, παρά τον έναν αιώνα και πλέον ύπαρξης του, είναι ότι παρά την απλότητα του, εισάγει δυναμική πολλαπλών κλιμάκων με αποτέλεσμα τη δυσκολία πειραματικού υπολογισμού των κινητικών παραμέτρων για τη δράση των ενζύμων και των υποστρωμάτων που περιγράφει ο μηχανισμός [56]. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, έχει γίνει εκτενής προσπάθεια απλοποίησης του μηχανισμού, με τα εργαλεία της SPT με κύριο στόχο την επέκταση της εγκυρότητας των PEA/QSSA μεθοδολογιών, μια και ήδη από τα 1950 είχε υιοθετηθεί ότι η εγκυρότητα των PEA/QSSA βασίζεται (i) στην ύπαρξη αργών και γρήγορων διαδικασιών στα μαθηματικά μοντέλα [57, 58] και (ii) στον αποσβετικό χαρακτήρα των γρήγορων χρονοκλιμάκων στη δυναμική αυτών [59, 60]. Χαρακτηριστικά, η διατύπωση εκφράσεων όπως “*η ευρέως γνωστή QSSA ..., μπορεί να βελτιωθεί σε ένα αυστηρό πλαίσιο από ...ως την SPT*” [57], “*η υπόθεση QSSA ... είναι μία εκφυλισμένη περίπτωση της SPT*” [61], “*η QSSA μπορεί να αποκτηθεί από την καλώς μελετημένη SPT ...*” [60] και “*υπάρχει μία συστηματική προσέγγιση στον υπολογισμό των QSSA απλοποιήσεων εφαρμόζοντας τη κλασική θεωρία των Tikhonov and Fenichel*” [62], ανέδειξαν την ανάγκη μελέτης των προσεγγίσεων PEA και QSSA με αυστηρά εργαλεία της SPT για τον MM μηχανισμό. Ωστόσο, δεν είναι λίγες οι φορές που εμφανίζονται αδυναμίες για αυτές τις προσεγγίσεις. Εστιάζοντας μόνο στα βιολογικά μοντέλα “*λαθωμένη χρήση*” και “*πολύ προσοχή*” έχει συστηθεί για την εφαρμογή της QSSA προσέγγισης, σε περιπτώσεις ασυμπτωτικά ασταθών λύσεων όσον αφορά μικρές μεταβολές κατά τις γρήγορες μεταβλητές [63] και ισχυρών μη γραμμικών φαινομένων όπως διακλαδώσεις, πολύ-ευστάθεια, υπερευαισθησία και ταλαντώσεις [40]. Τέλος, ακόμη και πλήρης αποτυχία της QSSA έχει παρατηρηθεί με αποτέλεσμα να συνιστάται η χρήση της με πολύ προσοχή [42, 64–70]. Η PEA προσέγγιση, από την άλλη πλευρά, δεν έχει εξεταστεί τόσο εκτεταμένα, μιας και προϋποθέτει μία κάπως πιο περίτεχνη διαδικασία για την εφαρμογή της. Πάραυτα, η σχέση της με την SPT έχει αναγνωριστεί και διερευνηθεί [63, 71, 72].

Παρά τις παραπάνω συστάσεις προσοχής, το βασικό αποτέλεσμα της εφαρμογής της QSSA στο MM μηχανισμό, το οποίο είναι και αυτό που έχει αναδείξει τη σημαντικότητα του, είναι η *Michaelis-Menten εξίσωση* όπως ονομάζεται, η οποία αποτελεί μία αλγεβρική έκφραση για τη συνολική ταχύτητα των ενζυμικών αντιδράσεων, μέσω της QSSA απλοποίησης. Η σημαντικότητα της *Michaelis-Menten εξίσωσης* οφείλεται στο ότι μπορεί να απλοποιήσει μία αλληλουχία αντιδράσεων ενζύμων και υποστρωμάτων σε μία χημική αντίδραση με ρυθμό το συνολικό ρυθμό της παραπάνω αλληλουχίας. Η συχνή παρουσία ενζύμων στις βιολογικές διεργασίες, λόγω της καταλυτικής τους δράσης, οδηγεί στην ανάπτυξη πολύπλοκων μαθηματικών μοντέλων για τη προσομοίωση των διεργασιών αυτών, κυρίως σε ότι αφορά τα μεταβολικά μονοπάτια, όπως για παράδειγμα τη γλυκόλυση [73]. Έτσι, η *Michaelis-Menten εξίσωση* χρησιμοποιείται για να απλοποιήσει

το μαθηματικό μοντέλο που μελετάται και να απαλλάξει τους πειραματικούς επιστήμονες από την ανάγκη υπολογισμού πληθώρας παραμέτρων. Τέτοια είναι και η περίπτωση του μηχανισμού μεταβολισμού της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος, που θα μελετηθεί εκτενώς στο Κεφάλαιο 4, στον οποίο η βιολογική διεργασία της γλυκόλυσης προσομοιώνεται από τη *Michaelis-Menten εξίσωση*.

Παρά την απλοποίηση των μαθηματικών μοντέλων, μέσω της χρήσης της *Michaelis-Menten εξίσωσης*, η πολυπλοκότητα παραμένει, ειδικά όταν μελετούνται μεταβολικά μονοπάτια με δεκάδες χημικές ενώσεις και αντιδράσεις. Εξαιτίας αυτής της πολυπλοκότητας, για τη μελέτη τέτοιων συστημάτων συχνά χρησιμοποιείται η ανάλυση ευαισθησίας (*sensitivity analysis*) και η ανάλυση ροής (*flux analysis*). Η πρώτη τεχνική ποσοτικοποιεί το αποτέλεσμα μίας διαταραχής στις παραμέτρους του μοντέλου σε σχέση με την εξέλιξη του συστήματος. Συχνά χρησιμοποιείται για την ανίχνευση χαρακτηριστικών των μεταβολικών ιδιοτήτων και όχι μόνο (π.χ. BOLD σήμα) του συστήματος εξετάζοντας τις μεταβολές των ρυθμών των αντιδράσεων ή των φαινομένων μεταφοράς ως προς τις παραμέτρους του μοντέλου [74–77]. Αντίθετα, η ανάλυση ροής στοχεύει στη εύρεση μίας φυσικά εφικτής διάταξης παραμέτρων των ροών του μοντέλου, ικανής να διατηρήσει το σύστημα στη σταθερή του κατάσταση. Συχνά χρησιμοποιείται ώστε να επαληθεύσει υποθέσεις για το ρόλο των διαφορετικών μονοπατιών που συνδέονται με την προτεινόμενη εγκεφαλική λειτουργία και να εκτιμήσει τα επίπεδα ενεργοποίησης των μονοπατιών υπό διαφορετικές αρχικές συνθήκες σύμφωνα με την αρχική υπόθεση [78, 79]. Βασικό πλεονέκτημα της ανάλυσης ροής είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα μαθηματικό μοντέλο ακόμα και όταν μόνο η στοιχειομετρία του είναι γνωστή και για αυτό το λόγο έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα είτε υπό ντετερμινιστικό [80, 81] είτε υπό στοχαστικό πλαίσιο [82–84]. Παρότι και οι δύο τεχνικές είναι χρήσιμες για τη μελέτη των βιοχημικών συστημάτων, η αξία τους είναι περιορισμένη, μιας και μπορεί να οδηγήσουν σε συμπεράσματα που είναι καθολικά σε χαρακτήρα. Για παράδειγμα, δεν μπορούν να ανιχνεύσουν λεπτομέρειες όπως τη χρονική εξέλιξη μίας ομάδας βιοχημικών αντιδράσεων και μεταβολιτών που μπορεί τελικά να είναι οι βασικοί παράγοντες επιρροής της δυναμικής και της εξέλιξης του συστήματος [81]. Επιπλέον, δεν μπορούν να αναγνωρίσουν τις χημικές αντιδράσεις που ρυθμίζουν την εξέλιξη ενός μεταβολίτη ή μιας μεταβλητής γενικότερα. Τέτοιου είδους λεπτομέρειες είναι εξαιρετικής σημασίας, μιας και μπορούν να οδηγήσουν πέρα από την φυσική κατανόηση του συστήματος, στη κατασκευή και ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών φαρμάκων μέσω της ρύθμιση του συστήματος, όπως έγινε για παράδειγμα στις εφαρμογές στη φαρμακοκινητική [26, 33].

Στη παρούσα διατριβή θα μελετηθούν οι δύο βιολογικοί μηχανισμοί που αναφέρθηκαν προηγούμενα, (i) ο Michaelis-Menten μηχανισμός για τη δράση των ενζύμων και (ii) ο μηχανισμός μεταβολισμού γλυκόζης και γαλακτικού οξέος στον ανθρώπινο εγκέφαλο που προτάθηκε από τους *Simpson et al.* [85]. Το κοινό χαρακτηριστικό που παρουσιάζουν οι δύο μηχανισμοί είναι η ύπαρξη πολλαπλών χρονοκλιμάκων στη δυναμική τους και γι αυτό θα μελετηθούν με τη χρήση της αλγοριθμικής CSP μεθόδου. Αρχικά θα παρουσιαστεί η ανάλυση του MM μηχανισμού, ο οποίος, παρότι είναι ένας από τους πιο απλούς μηχανισμούς που εμφανίζουν δυναμική πολλαπλών χρονοκλιμάκων, αποτελεί ακόμη και σήμερα ένα ανοιχτό πρόβλημα. Στη συνέχεια, η ανάλυση θα εστιάσει στον πιο σύνθετο μηχανισμό του μεταβολισμού της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ο οποίος μεταξύ άλλων περιλαμβάνει την απλοποίηση τη διαδικασίας της γλυκόλυσης με τη χρήση της *Michaelis-Menten εξίσωσης*.

Όπως αναδείχθηκε από τα προηγούμενα, έγινε εμφανής η ανάγκη μελέτης του MM μηχανισμού με σύγ-

χρονα εργαλεία της GSPT, κυρίως λόγω της σχέσης των PEA/QSSA μεθοδολογιών με την SPT. Έτσι, στα πλαίσια της μελέτης του MM μηχανισμού με την αλγοριθμική μέθοδο CSP, οι βασικοί σκοποί είναι (i) η μελέτη των PEA/QSSA προσεγγίσεων και των απλοποιημένων μοντέλων που αυτές εισάγουν, (ii) η κατασκευή ενός νέου απλοποιημένου μοντέλου μέσω της CSP, (iii) η σύγκριση των συνθηκών εγκυρότητας των PEA/QSSA και του νέου CSP απλοποιημένου μοντέλου και (iv) η μελέτη αυτών των μοντέλων σε ότι αφορά την ευστάθεια και την ακρίβεια που αυτά παρέχουν σε σχέση με τον πλήρη MM μηχανισμό. Η παραπάνω μελέτη θα παρουσιαστεί στο Κεφάλαιο 3, στο οποίο αρχικά εξετάζονται οι περιοχές του παραμετρικού χώρου όπου ο MM μηχανισμός παρουσιάζει δυναμική πολλαπλών χρονοκλιμάκων. Στη συνέχεια, θα δειχθεί η μεθοδολογία κατασκευής απλοποιημένων μοντέλων αρχικά με την παραδοσιακή SPT θεωρία και στη συνέχεια με τη CSP, αναδεικνύοντας έτσι την υπεροχή που παρουσιάζει η τελευταία, εξαιτίας του αλγοριθμικού της χαρακτήρα. Μέσα από αυτή τη διαδικασία, στη συνέχεια θα αναγνωριστούν οι συνθήκες κάτω από τις οποίες τα εκάστοτε μοντέλα είναι έγκυρα. Θα γίνει σύγκριση αυτών των συνθηκών με τις συνθήκες που κατασκευάζονται από την εφαρμογή των αλγοριθμικών κριτηρίων που παρέχει η CSP και θα αναδειχθεί η υπεροχή των τελευταίων. Ακόμη, μέσω της χρήσης των CSP διαγνωστικών εργαλείων, θα εξαχθούν για πρώτη φορά συμπεράσματα για τη δυναμική του μηχανισμού σε συγκεκριμένες περιοχές του παραμετρικού χώρου. Τέλος, μέσα από μία σειρά περιπτώσεων, θα επαληθευτούν αριθμητικά οι συνθήκες που ανιχνεύτηκαν για την ευστάθεια και ακρίβεια όλων των MM απλοποιημένων μοντέλων.

Προχωρώντας στη μελέτη του πιο σύνθετου μηχανισμού του μεταβολισμού γλυκόζης και γαλακτικού οξέος στον εγκέφαλο στο Κεφάλαιο 4, η ανάλυση γίνεται με σκοπό να εξεταστούν δύο αντικρουόμενες υποθέσεις που κυριαρχούν στη νευροχημεία, αναφορικά με τη ροή του γαλακτικού οξέος μεταξύ αστροκυττάρων και νευρώνων. Αρχικά, θα εξεταστεί ο χαρακτήρας πολλαπλών χρονοκλιμάκων που κυριαρχεί στο σύστημα του μηχανισμού του μεταβολισμού, ανάλογα με τη κάθε υπόθεση που υιοθετείται. Στη συνέχεια, θα εξεταστεί η γρήγορη δυναμική του συστήματος μέσω των εργαλείων της CSP και θα ανιχνευθούν οι ισορροπίες που διαμορφώνονται στα μονοπάτια γλυκόζης και γαλακτικού οξέος, με σκοπό την ανίχνευση των βιολογικών διαδικασιών που είναι υπεύθυνες για τη συμπεριφορά της ροής του γαλακτικού οξέος. Έχοντας αποκτήσει τη γνώση αυτή, θα γίνει ανάλυση της αργής δυναμικής, ώστε να αναγνωριστούν οι μεταβολίτες και οι αντιδράσεις που την οδηγούν, για κάθε υπόθεση. Στη συνέχεια, θα επαληθευτούν αριθμητικά τα παραπάνω αποτελέσματα μέσω κατάλληλων διαταραχών. Τέλος, τα παραπάνω συμπεράσματα θα συνδεθούν με δύο σενάρια άσκησης, ένα ήπιας και ένα έντονης, με σκοπό τον έλεγχο της απόκρισης του χαρακτήρα των υποθέσεων στο σύστημα μέσω των εργαλείων της CSP.

Η δομή που θα ακολουθηθεί στη διατριβή ώστε να παρουσιαστούν τα παραπάνω είναι η εξής:

- στο Κεφάλαιο 2 παρουσιάζεται αναλυτικά η μέθοδος CSP, τα CSP διαγνωστικά εργαλεία που θα χρησιμοποιηθούν και τα κριτήρια εγκυρότητας των PEA/QSSA μοντέλων που ορίστηκαν από την CSP,
- στο Κεφάλαιο 3 παρέχεται η ανάλυση της δυναμικής του MM μηχανισμού, παρουσιάζονται τα PEA/QSSA και CSP μοντέλα και συγκρίνονται για την ευστάθεια και την ακρίβεια τους,
- στο Κεφάλαιο 4 αναλύεται ο μηχανισμός μεταβολισμού γλυκόζης και γαλακτικού οξέος στον ανθρώπινο εγκέφαλο και με τις δύο διαφορετικές υποθέσεις της νευροχημείας και τέλος,

- στα Κεφάλαιο 5 και 6 συζητούνται τα συμπεράσματα που αποκομίζονται από τη μελέτη αυτή, καθώς επίσης και κάποιες προτάσεις για μελλοντική έρευνα πάνω στα αντικείμενα που αναλύθηκαν.

Κεφάλαιο 2

Η αλγοριθμική μέθοδος CSP

2.1 Εισαγωγή

Η ανάλυση της δυναμικής εξέλιξης ενός συστήματος με τη μέθοδο CSP θεωρεί ότι το υπό εξέταση σύστημα είναι ένα N -διάστατο σύστημα Συνήθων Διαφορικών Εξισώσεων (ΣΔΕ) της μορφής:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) = \mathbf{S}_1 R^1(\mathbf{y}) + \cdots + \mathbf{S}_K R^K(\mathbf{y}) \quad (2.1.1)$$

όπου \mathbf{y} είναι το N -διάστατο διάνυσμα θέσης των μεταβλητών του συστήματος και $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ το, εν γένει μη γραμμικό, N -διάστατο διανυσματικό πεδίο. Θεωρούμε ακόμη ότι το σύστημα της Εξ. (2.1.1) περιγράφει έναν μηχανισμό χημικής κινητικής με \mathbf{S}_k το N -διάστατο στοιχειομετρικό διάνυσμα στήλη της k -στής αντίδρασης και $R^k(\mathbf{y})$ τον αντίστοιχο ρυθμό της.

Υποθέτουμε ότι το σύστημα χαρακτηρίζεται από M γρήγορες χρονοκλίμακες, οι οποίες είναι πολύ γρηγορότερες από τις υπόλοιπες:

$$0 < \tau_1 < \tau_2 < \cdots < \tau_M \ll \tau_{M+1} < \tau_{M+2} < \cdots < \tau_N \quad (2.1.2)$$

με τις χρονοκλίμακες να υπολογίζονται από τη σχέση:

$$\tau_i = |\lambda_i|^{-1} \quad (2.1.3)$$

όπου λ_i είναι η i -στή ιδιοτιμή της Ιακωβιανής $\mathbf{J} = \nabla \mathbf{g}$ του συστήματος [13, 17, 86]. Υποθέτουμε επίσης ότι οι M γρήγορες χρονοκλίμακες είναι αποσβετικού χαρακτήρα, δηλαδή οι συνιστώσες του διανυσματικού πεδίου \mathbf{g}^* που τις παράγουν τείνουν να οδηγήσουν το σύστημα σε ισορροπία. Η συνθήκη αυτή ικανοποιείται όταν το πραγματικό μέρος μιας λ_i ιδιοτιμής είναι αρνητικό και σαφώς μεγαλύτερο κατ' απόλυτη τιμή από το μιγαδικό μέρος της, δηλ. $\text{Re}(\lambda_i) < 0$ και $|\text{Re}(\lambda_i)| \gg |\text{Im}(\lambda_i)|$ για κάθε $i = 1, \dots, M$.

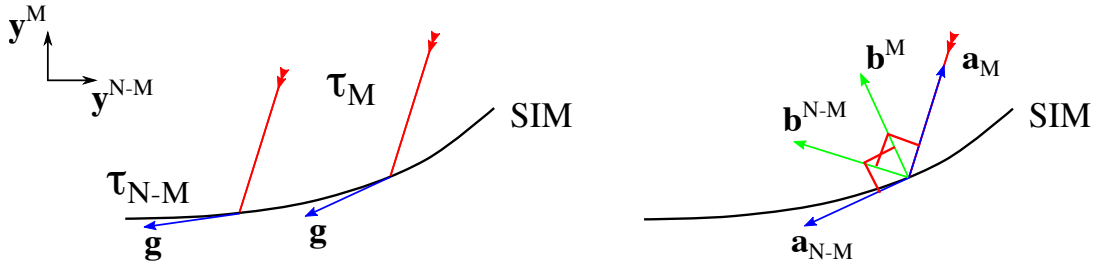
Η επιτυχημένη εφαρμογή της μεθόδου CSP εξασφαλίζεται από την ύπαρξη επαρκούς χάσματος χρονοκλιμάκων μεταξύ της πιο αργής από τις M γρήγορες χρονοκλίμακες, τ_M , και της πιο γρήγορης από τις $N - M$ αργές, τ_{M+1} . Το χάσμα αυτό καθορίζεται από το λόγο:

$$\epsilon = \frac{\tau_M}{\tau_{M+1}} \ll 1 \quad (2.1.4)$$

*Στο εξής το διάνυσμα θέσης \mathbf{y} θα παραλείπεται για λόγους συντομίας, εκτός από περιπτώσεις που κρίνεται απαραίτητο.

Εξ' ορισμού το χάσμα των χρονοκλιμάκων ϵ είναι μικρότερο της μονάδας και το μέγεθος του υποδηλώνει την τάξη του λόγου των γρήγορων προς τις αργές χρονοκλίμακες.

Όταν σε ένα σύστημα πολλαπλών χρονοκλιμάκων, η εφαρμογή της CSP μεθόδου καθίσταται εφικτή, δηλαδή όταν (i) υπάρχει επαρκές χάσμα χρονοκλιμάκων, $\epsilon \ll 1$, οπότε και το σύστημα καλείται *δύσκαμπτο* και (ii) οι M γρήγορες χρονοκλίμακες έχουν αποσβετικό χαρακτήρα, τότε οι τροχιές της λύσης του συστήματος της Εξ. (2.1.1) έλκονται προς μία $(N - M)$ -διάστατη *Αργή Αναλλοίωτη Πολλαπλότητα* (*Slow Invariant Manifold*, SIM), η οποία αναπτύσσεται στο N -διάστατο χώρο των φάσεων και χαρακτηρίζεται από την αργή δυναμική του συστήματος [8, 12, 87]. Όπως φαίνεται στο αριστερό διάγραμμα του Σχ. 2.1, η μετάβαση της τροχιάς της λύσης του συστήματος πάνω στο SIM γίνεται υπό τη επίδραση των γρήγορων αποσβετικών χρονοκλιμάκων, ενώ η εξέλιξη πάνω σε αυτό χαρακτηρίζεται από τις αργές, μια και οι γρήγορες έχουν εξαντληθεί.



Σχήμα 2.1: Αριστερά: Οι τροχιές της λύσης ελκούνται πάνω στο SIM υπό την επίδραση των γρήγορων αποσβετικών χρονοκλιμάκων τ_M . Πάνω στο SIM, οι τροχιές χαρακτηρίζονται από τις αργές χρονοκλίμακες τ_{N-M} και το διανυσματικό πεδίο \mathbf{g} είναι εφαπτομενικό εξ' ορισμού στο SIM. Δεξιά: τα διανύσματα βάσης \mathbf{a}_M , \mathbf{a}_{N-M} και τα δικά τους \mathbf{b}^M , \mathbf{b}^{N-M} σε τυχόν σημείο του SIM.

2.2 Αποσύζευξη του εφαπτομενικού χώρου

Δεδομένων των προϋποθέσεων εφαρμογής της CSP μεθόδου, οι οποίες εξετάστηκαν στην εισαγωγική ενότητα του Κεφαλαίου 2, καθίσταται δυνατή η αποσύζευξη του *εφαπτομενικού χώρου* σε ένα *γρήγορο* και έναν *αργό* υπόχωρο. Ο γρήγορος υπόχωρος είναι διάστασης M , μια και υπάρχουν M γρήγορες χρονοκλίμακες, ενώ ο αργός υπόχωρος είναι διάστασης $N - M$, όσος δηλαδή και ο αριθμός των αργών χρονοκλιμάκων. Ο M -διάστατος γρήγορος υπόχωρος παράγεται από τα, M τον αριθμό, N -διάστατα διανύσματα βάσης α_i , όπου $i = 1, \dots, M$ και ο $(N - M)$ -διάστατος αργός υπόχωρος από τα, $N - M$ τον αριθμό, N -διάστατα διανύσματα βάσης α_j , όπου $j = M + 1, \dots, N - M$. Τα διανύσματα στήλες α_i και α_j σχηματίζουν σε μητρική μορφή τους $(N \times M)$ και $(N \times (N - M))$ διαστάσεων, αντίστοιχα, πίνακες:

$$\mathbf{a}_M = \begin{bmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 & \dots & \alpha_M \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} \alpha_{M+1} & \alpha_{M+2} & \dots & \alpha_N \end{bmatrix} \quad (2.2.1)$$

Τα διανύσματα βάσης α_i και α_j συνοδεύονται από τα δυϊκά τους, N -διάστατα διανύσματα γραμμές β^i και β^j , τα οποία, με τη σειρά τους, σχηματίζουν σε μητρική μορφή τους πίνακες:

$$\mathbf{b}^M = [\beta^1 \ \beta^2 \ \dots \ \beta^M]^T \quad \mathbf{b}^{N-M} = [\beta^{M+1} \ \beta^{M+2} \ \dots \ \beta^N]^T \quad (2.2.2)$$

Για τα διανύσματα βάσης α_i και α_j και τα δυϊκά τους β^i και β^j ισχύουν οι σχέσεις ορθογωνιότητας $\beta^i \cdot \alpha_j = \delta_j^{i*}$ για κάθε $i, j = 1, \dots, N$. Με αυτό το τρόπο διαμορφώνονται και οι σχέσεις ορθογωνιότητας των πινάκων:

$$\mathbf{b}^M \mathbf{a}_M = \mathbf{I}_M^M, \quad \mathbf{b}^{N-M} \mathbf{a}_{N-M} = \mathbf{I}_{N-M}^{N-M}, \quad \mathbf{b}^M \mathbf{a}_{N-M} = \mathbf{0}_{N-M}^M, \quad (2.2.3\alpha')$$

$$\mathbf{b}^{N-M} \mathbf{a}_M = \mathbf{0}_M^{N-M}, \quad \mathbf{a}_M \mathbf{b}^M + \mathbf{a}_{N-M} \mathbf{b}^{N-M} = \mathbf{I}_N^N \quad (2.2.3\beta')$$

όπου \mathbf{I}_q^p και $\mathbf{0}_q^p$ είναι ο μοναδιαίος ($p \times p$) και μηδενικός ($p \times q$) διάστασης πίνακας, αντίστοιχα.

Όπως απεικονίζεται στο δεξιό διάγραμμα του Σχ. 2.1, τα διανύσματα βάσης ορίζονται πάνω σε ένα σημείο του SIM, στο οποίο τα γρήγορα διανύσματα βάσης του \mathbf{a}_M είναι παράλληλα με τις γρήγορες κατευθύνσεις (οι κατευθύνσεις σύμφωνα με τις οποίες η εκάστοτε τροχιά προσεγγίζει το SIM), ενώ τα αργά διανύσματα βάσης του \mathbf{a}_{N-M} είναι εφαπτομενικά στο SIM. Τα δυϊκά διανύσματα βάσης των \mathbf{b}^M και \mathbf{b}^{N-M} είναι κάθετα, όπως φαίνεται και στο Σχ. 2.1, στα \mathbf{a}_M και \mathbf{a}_{N-M} , αντίστοιχα. Τέλος, καθώς η λύση κινείται πάνω στο SIM, το σημείο αρχής και ο προσανατολισμός των διανυσμάτων βάσης αλλάζουν.

Δεδομένης της αποσύζευξης του εφαπτομενικού χώρου από τα διανύσματα των \mathbf{a}_M και \mathbf{a}_{N-M} , τα οποία παράγουν τον γρήγορο και αργό υπόχωρο αντίστοιχα, καθίσταται δυνατή η ανάλυση του διανυσματικού πεδίου $\mathbf{g}(\mathbf{y})$ σε μία γρήγορη και μία αργή συνιστώσα, ως εξής:

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{g}(\mathbf{y}) = \mathbf{g}_{fast}(\mathbf{y}) + \mathbf{g}_{slow}(\mathbf{y}) = \mathbf{a}_M \mathbf{f}^M + \mathbf{a}_{N-M} \mathbf{f}^{N-M} \quad (2.2.4)$$

όπου $\mathbf{a}_M \mathbf{f}^M$ και $\mathbf{a}_{N-M} \mathbf{f}^{N-M}$ είναι οι συνιστώσες \mathbf{g}_{fast} και \mathbf{g}_{slow} του διανυσματικού πεδίου \mathbf{g} στον γρήγορο και αργό υπόχωρο, αντίστοιχα [13, 19, 21, 23, 86, 88]. Το M -διάστατο διάνυσμα του γρήγορου εύρους \mathbf{f}^M και το $(N - M)$ -διάστατο διάνυσμα του αργού εύρους \mathbf{f}^{N-M} ορίζονται, κάνοντας χρήση της Εξ. (2.2.3β'), ως εξής:

$$\mathbf{f}^M = [f^1 \ f^2 \ \dots \ f^M]^T \quad \mathbf{f}^{N-M} = [f^{M+1} \ f^{M+2} \ \dots \ f^N]^T \quad (2.2.5)$$

όπου το $f^n = \beta^n \cdot \mathbf{g}$ είναι το n -οστό CSP εύρος και το γινόμενο $\alpha_n f^n$ υποδηλώνει τη n -οστή CSP συνιστώσα.

2.3 Απλοποιημένο μοντέλο και υπολογισμός διανυσμάτων βάσης

Όταν οι M γρήγορες χρονοκλίμακες εξαντληθούν (δηλ. όταν περάσει ικανό χρονικό διάστημα ώστε να μην παίζουν ρόλο στην αργή εξέλιξη της λύσης), η χρονοκλίμακα που χαρακτηρίζει τη δυναμική του συστήματος είναι η τ_{M+1} , η οποία και εξαιτίας αυτού καλείται και *χαρακτηριστική*. Τότε, όλες τροχιές της

*Το δ_j^i συμβολίζει το δέλτα του Kronecker, το οποίο είναι μηδενικό για $i \neq j$ και μοναδιαίο για $i = j$.

λύσης προσεγγίζουν και στη συνέχεια κινούνται πάνω στο SIM, το οποίο ως εκ τούτου ορίζεται ως ο γεωμετρικός $(N - M)$ -διάστατος τόπος των σημείων των τροχιών της λύσης, οι οποίες έλκονται σε αυτόν υπό την επίδραση των γρήγορων αποσβετικών χρονοκλιμάκων. Όπως σημειώθηκε και προηγουμένως το διανυσματικό πεδίο είναι εφαπτομενικό πάνω στο SIM (βλ. αριστερό Σχ. 2.1). Επομένως, κατά την εξέλιξη του συστήματος πάνω στο SIM, μπορεί να θεωρηθεί ότι το διανυσματικό πεδίο \mathbf{g} έχει αμελητέα συνιστώσα στο γρήγορο υπόχωρο. Δεδομένης της αποσύζευξης του εφαπτομενικού χώρου, από την οποία απορρέει ο ορισμός των διανυσμάτων βάσης του \mathbf{a}_M και \mathbf{a}_{N-M} , τα M γρήγορα CSP εύρη του \mathbf{f}^M αποκτούν αμελητέες τιμές [13, 23, 89]. Κατά συνέπεια, η κίνηση του συστήματος πάνω στο SIM θα εξαρτάται μόνο από την αργή συνιστώσα του διανυσματικού πεδίου, \mathbf{g}_{slow} , και επομένως από την Εξ. (2.2.4) προκύπτει το σύστημα:

$$\mathbf{f}^M = \mathbf{b}^M \cdot \mathbf{g} \approx \mathbf{0}^M \quad (2.3.1)$$

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} \approx \mathbf{g}_{slow} = \mathbf{a}_{N-M} \mathbf{f}^{N-M} = [\mathbf{I} - \mathbf{a}_M \mathbf{b}^M] \mathbf{g} \quad (2.3.2)$$

όπου το $\mathbf{0}^M$ είναι το μηδενικό M -διάστατο διάνυσμα στήλη, ο \mathbf{I} είναι ο $(N \times N)$ μοναδιαίος πίνακας και το σύμβολο \approx υποδηλώνει το γεγονός ότι τα διανύσματα βάσης προσεγγίζουν τον γρήγορο και αργό υπόχωρο*.

Οι M αλγεβρικές εξισώσεις στην Εξ. (2.3.1) προσεγγίζουν την χαμηλής διάστασης υπερεπιφάνεια του SIM στο χώρο των φάσεων, πάνω στην οποία κινείται η λύση, ενώ το N -διάστατο σύστημα διαφορικών εξισώσεων της Εξ. (2.3.2), το οποίο καλείται *αργό σύστημα*, περιγράφει την αργή εξέλιξη τη λύσης του συστήματος πάνω στο SIM [13, 22, 86, 88, 90, 91]. Το αργό σύστημα είναι απαλλαγμένο από τις γρήγορες χρονοκλίμακες τ_1 έως τ_M και η δυναμική του χαρακτηρίζεται από την χαρακτηριστική χρονοκλίμακα τ_{M+1} επαρκώς μακριά από τα σύνορα του SIM [27, 92]. Οι M αλγεβρικές εξισώσεις του SIM και οι N διαφορικές του αργού συστήματος, αποτελούν το *απλοποιημένο μοντέλο*. Στη περίπτωση που το διανυσματικό πεδίο αναπαριστά μηχανισμό αντιδράσεων, τα $N - M$ διανύσματα του \mathbf{a}_{N-M} μπορούν να αντιληφθούν ως στοιχειομετρικά διανύσματα στοιχειωδών αντιδράσεων του απλοποιημένου μοντέλου της Εξ. (2.3.2) και τα $N - M$ στοιχεία του \mathbf{f}^{N-M} αναπαριστούν τους αντίστοιχους ρυθμούς των αντιδράσεων [93]. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι στις Εξ. (2.3.1) και (2.3.2) εμφανίζονται μόνο τα γρήγορα \mathbf{a}_M και \mathbf{b}^M διανύσματα βάσης και επομένως είναι τα μοναδικά που είναι απαραίτητο να υπολογιστούν για την κατασκευή του απλοποιημένου μοντέλου.

Ο υπολογισμός των διανυσμάτων βάσης γίνεται από την CSP με τη βοήθεια δύο αλγοριθμικών διαδικασιών: της \mathbf{b}^M - και της \mathbf{a}_M -βελτίωσης [13, 89]. Κάθε \mathbf{b}^M -βελτίωση βελτιώνει κατά μία τάξη την ακρίβεια με την οποία οι Εξ. (2.3.1) και (2.3.2) προσεγγίζουν το SIM και το αργό σύστημα πάνω σε αυτό [22, 23, 86, 94], ανανεώνοντας αλγοριθμικά τα διανύσματα βάσης \mathbf{a}_{N-M} και \mathbf{b}^M και αφήνοντας αναλλοίωτα τα \mathbf{a}_M και \mathbf{b}^{N-M} . Η \mathbf{a}_M -βελτίωση βελτιώνει την ευστάθεια του αργού συστήματος της Εξ. (2.3.2) [22, 23, 27, 86, 89, 92], ανανεώνοντας αλγοριθμικά τα διανύσματα βάσης \mathbf{a}_M και \mathbf{b}^{N-M} και αφήνοντας αναλλοίωτα τα \mathbf{a}_{N-M} και \mathbf{b}^M . Η βελτίωση της ακρίβειας με κάθε \mathbf{b}^M -βελτίωση καθορίζεται από το χάσμα χρονοκλιμάκων, όπως αυτό ορίστηκε στην Εξ. (2.1.4) [20, 86, 89, 95]. Μία \mathbf{a}_M -βελτίωση αρκεί για να

*Μέχρι στιγμής τα διανύσματα βάσης θεωρούνταν ότι παράγουν επαρκώς τον αργό και γρήγορο υπόχωρο. Όμως, όπως θα δούμε στη συνέχεια τα διανύσματα βάσης υπολογίζονται αλγοριθμικά ώστε να προσεγγίζουν τον αργό και γρήγορο υπόχωρο και για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται ο συμβολισμός \approx αντί του $=$, προς αποφυγή σύγχυσης με τα επόμενα.

εξαλείψει τη δυσκαμψία του συστήματος, ενώ με m τον αριθμό \mathbf{b}^M -βελτιώσεις, η ακρίβεια που παρέχεται από το απλοποιημένο μοντέλο είναι $\mathcal{O}(\epsilon^m)$, όταν η τροχιά της λύσης βρίσκεται επαρκώς μακριά από τα σύνορα του SIM, έτσι ώστε να ισχύει $\tau_{M+1}\mathbf{f} = \mathcal{O}(\epsilon^m)$ [20, 27, 92, 95]. Πρώτης τάξης ακρίβεια παρέχεται στα διανύσματα βάσης των \mathbf{a}_M και \mathbf{a}_{N-M} και στα δυϊκά τους των \mathbf{b}^M και \mathbf{b}^{N-M} από τα πρώτα M και τα υπόλοιπα $N - M$ δεξιά και αριστερά, αντίστοιχα, ιδιοδιανύσματα της Ιακωβιανής $\mathbf{J} = \nabla \mathbf{g}$ [13, 86, 96].

Ακόμη, είναι πολύ σημαντικό να τονιστεί ότι οι κλασσικές μεθοδολογίες της Προσέγγισης Οιονεί Μόνημης Κατάστασης (Quasi Steady-State Approximation, QSSA) και της Προσέγγισης Μερικούς Ισορροπίας (Partial Equilibrium Approximation, PEA) μπορούν και αυτές να γραφούν στη μορφή των Εξ. (2.3.1) και (2.3.2), χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα διανύσματα βάσης [52, 53].

Στη παρούσα διατριβή, για τη κατασκευή του CSP απλοποιημένου μοντέλου θα χρησιμοποιηθούν τα ιδιοδιανύσματα της Ιακωβιανής \mathbf{J} , τα οποία όπως αναφέρθηκε παρέχουν πρώτης τάξης ακρίβεια στα διανύσματα βάσης των \mathbf{a}_M και \mathbf{a}_{N-M} και στα δυϊκά τους \mathbf{b}^M και \mathbf{b}^{N-M} . Η επαναληπτική αλγοριθμική διαδικασία των \mathbf{b}^M - και \mathbf{a}_M -βελτιώσεων θα υιθετηθεί μόνο για τη κατασκευή των διανυσμάτων βάσης της CSP, με σκοπό τη σύγκριση τους με αυτά των PEA/QSSA μεθοδολογιών, ώστε να εκτιμηθεί η ευστάθεια και η ακρίβεια των μοντέλων που αυτές κατασκευάζουν. Έτσι, στις επόμενες δύο Υποενότητες θα παρουσιαστούν τα διανυσμάτων βάσης της CSP και αυτά των κλασσικών μεθοδολογιών PEA και QSSA, καθώς επίσης και τα απλοποιημένα μοντέλα που αυτά κατασκευάζουν, για δύο διαφορετικές περιπτώσεις: (i) εκείνη όπου οι M γρήγορες χρονοκλίμακες παράγονται από M το πλήθος γρήγορες αντιδράσεις και (ii) εκείνη όπου οι M γρήγορες χρονοκλίμακες παράγονται από περισσότερες από M το πλήθος γρήγορες αντιδράσεις.

2.3.1 Οι M γρήγορες χρονοκλίμακες παράγονται από M γρήγορες αντιδράσεις

Αρχικά, θεωρούμε ότι οι M το πλήθος γρήγορες αντιδράσεις, εκ των οποίων τα στοιχειομετρικά διανύσματα είναι γραμμικώς ανεξάρτητα μεταξύ τους*, παράγουν τις M γρήγορες χρονοκλίμακες. Τότε, τα στοιχειομετρικά διανύσματα των γρήγορων αντιδράσεων, τα οποία και θα συμβολίζονται με \mathbf{S}_M , είναι ισάριθμα και παράλληλα με τα διανύσματα βάσης \mathbf{a}_M , τα οποία παράγουν το γρήγορο υπόχωρο. Ως εκ τούτου, υπάρχουν τουλάχιστον M μεταβλητές του \mathbf{y} των οποίων η δυναμική επηρεάζεται από τις M γρήγορες χρονοκλίμακες. Έτσι, το σύστημα της Εξ. (2.1.1) μπορεί να γραφεί στη μορφή:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mathbf{y}^M \\ \mathbf{y}^{N-M} \end{bmatrix} = \mathbf{S}_M \mathbf{R}^M + \mathbf{S}_{K-M} \mathbf{R}^{K-M} \quad (2.3.3)$$

όπου το \mathbf{y}^M περιλαμβάνει τις M γρήγορες μεταβλητές, το \mathbf{y}^{N-M} τις υπόλοιπες $N - M$ μεταβλητές, το \mathbf{S}_M και το \mathbf{R}^M τα στοιχειομετρικά διανύσματα των M γρήγορων αντιδράσεων με τους αντίστοιχους ρυθμούς τους και το \mathbf{S}_{K-M} και το \mathbf{R}^{K-M} τα στοιχειομετρικά διανύσματα των υπόλοιπων $K - M$ αντιδράσεων με τους αντίστοιχους ρυθμούς τους:

$$\mathbf{y}^M = \begin{bmatrix} y^1 \\ \vdots \\ y^M \end{bmatrix} \quad \mathbf{y}^{N-M} = \begin{bmatrix} y^{M+1} \\ \vdots \\ y^N \end{bmatrix} \quad \mathbf{R}^M = \begin{bmatrix} R^1 \\ \vdots \\ R^M \end{bmatrix} \quad \mathbf{R}^{K-M} = \begin{bmatrix} R^{M+1} \\ \vdots \\ R^K \end{bmatrix}$$

* η προϋπόθεση αυτή κρίνεται απαραίτητη για την αντιστρεψιμότητα των πινάκων που θα προκύψουν στη συνέχεια

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

όπου οι διαχωρισμοί \mathbf{S}_M^M , \mathbf{S}_M^{N-M} και \mathbf{S}_{K-M}^M , \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} οφείλονται στα στοιχεία που αντιστοιχίζονται με τις γρήγορες μεταβλητές και τις υπόλοιπες.

Δεδομένης της μορφής του συστήματος στην Εξ. (2.3.3), με τη χρήση κάθε μίας από τις CSP, PEA και QSSA μεθοδολογίες μπορούν να κατασκευαστούν ανάλογα τα διανύσματα βάσης με τα αντίστοιχα δυϊκά τους. Για την CSP, μετά από μία αρχική επιλογή μοναδιαίων διανυσμάτων βάσης, ακολουθώντας την αλγοριθμική διαδικασία μίας \mathbf{b}^M -βελτίωσης, τα διανύσματα βάσης διαμορφώνονται ως εξής:

$$\mathbf{a}_M = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M \\ \mathbf{a}_M^{N-M} \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} -\mathbf{G}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{X}_{N-M}^{N-M} \quad (2.3.4)$$

$$\mathbf{b}^M = \mathbf{X}_M^M \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M & \mathbf{G}_{N-M}^M \end{bmatrix} \quad \mathbf{b}^{N-M} = \begin{bmatrix} -\mathbf{a}_M^{N-M} & \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \quad (2.3.5)$$

όπου

$$\begin{aligned} \mathbf{X}_M^M &= \left(\mathbf{I}_M^M + \mathbf{G}_{N-M}^M \mathbf{a}_M^{N-M} \right)^{-1} & \mathbf{X}_{N-M}^{N-M} &= \left(\mathbf{I}_{N-M}^{N-M} + \mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{G}_{N-M}^M \right)^{-1} \\ \mathbf{G}_{N-M}^M &= \left(\mathbf{J}_M^M \right)^{-1} \mathbf{J}_{N-M}^M & \mathbf{a}_M^{N-M} &= \mathbf{S}_M^{N-M} \left(\mathbf{S}_M^M \right)^{-1} \\ \mathbf{J}_j^i &= \mathbf{S}_M^i \frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}^j} + \mathbf{S}_{K-M}^i \frac{\partial \mathbf{R}^{K-M}}{\partial \mathbf{y}^j} \end{aligned} \quad (2.3.6)$$

και ο \mathbf{I}_p^p συμβολίζει τον $(p \times p)$ -διάστατο μοναδιαίο πίνακα [52]. Το απλοποιημένο μοντέλο που κατασκευάζεται από την CSP αντικαθιστώντας τα διανύσματα βάσης στις Εξ. (2.3.1) και (2.3.2) παίρνει τη μορφή:

$$\mathbf{S}_M^M \mathbf{R}^M + \mathbf{X}_M^M \left(\mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{G}_{N-M}^M \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \right) \mathbf{R}^{K-M} \approx \mathbf{0}^M \quad (2.3.7)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mathbf{y}^M \\ \mathbf{y}^{N-M} \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} -\mathbf{G}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{X}_{N-M}^{N-M} \left(-\mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \right) \mathbf{R}^{K-M} \quad (2.3.8)$$

Στη περίπτωση την οποία ισχύει η PEA για τις M γρήγορες αντιδράσεις, τα κατάλληλα διανύσματα βάσης είναι:

$$\mathbf{a}_M = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M \\ \mathbf{a}_M^{N-M} \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} -\mathbf{V}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{Y}_{N-M}^{N-M} \quad (2.3.9)$$

$$\mathbf{b}^M = \mathbf{Y}_M^M \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M & \mathbf{V}_{N-M}^M \end{bmatrix} \quad \mathbf{b}^{N-M} = \begin{bmatrix} -\mathbf{a}_M^{N-M} & \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \quad (2.3.10)$$

όπου

$$\begin{aligned} \mathbf{Y}_M^M &= \left(\mathbf{I}_M^M + \mathbf{V}_{N-M}^M \mathbf{a}_M^{N-M} \right)^{-1} & \mathbf{Y}_{N-M}^{N-M} &= \left(\mathbf{I}_{N-M}^{N-M} + \mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{V}_{N-M}^M \right)^{-1} \\ \mathbf{V}_{N-M}^M &= \left(\frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}^M} \right)^{-1} \frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}^{N-M}} \end{aligned} \quad (2.3.11)$$

με τις σχέσεις από την Εξ. (2.3.6) να ισχύουν όπου αυτό χρειάζεται [52, 53]. Τότε, το απλοποιημένο μοντέλο που κατασκευάζεται από την PEA στις Εξ. (2.3.1) και (2.3.2) παίρνει τη μορφή:

$$\mathbf{S}_M^M \mathbf{R}^M + \mathbf{Y}_M^M \left(\mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{V}_{N-M}^M \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \right) \mathbf{R}^{K-M} \approx \mathbf{0}^M \quad (2.3.12)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mathbf{y}^M \\ \mathbf{y}^{N-M} \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} -\mathbf{V}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{Y}_{N-M}^{N-M} \left(-\mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \right) \mathbf{R}^{K-M} \quad (2.3.13)$$

Στην περίπτωση την οποία ισχύει η QSSA για τις M γρήγορες μεταβλητές, τα κατάλληλα διανύσματα βάσης είναι:

$$\mathbf{a}_M = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M \\ \mathbf{a}_M^{N-M} \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \quad (2.3.14)$$

$$\mathbf{b}^M = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M & \mathbf{0}_{N-M}^M \end{bmatrix} \quad \mathbf{b}^{N-M} = \begin{bmatrix} -\mathbf{a}_M^{N-M} & \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \quad (2.3.15)$$

με τις σχέσεις από την Εξ. (2.3.6) να ισχύουν όπου αυτό χρειάζεται [52]. Σε αυτή τη περίπτωση, το απλοποιημένο μοντέλο που κατασκευάζεται από την QSSA στις Εξ. (2.3.1) και (2.3.2) παίρνει τη μορφή:

$$\mathbf{S}_M^M \mathbf{R}^M + \mathbf{S}_{K-M}^M \mathbf{R}^{K-M} \approx \mathbf{0}^M \quad (2.3.16)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mathbf{y}^M \\ \mathbf{y}^{N-M} \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \left(-\mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \right) \mathbf{R}^{K-M} \quad (2.3.17)$$

Σημειώτewν ότι και στις τρεις περιπτώσεις των CSP, PEA και QSSA σετ διανυσμάτων βάσης στις Εξ. (2.3.4), (2.3.9) και (2.3.14) τα M διανύσματα του \mathbf{a}_M είναι παράλληλα με τα στοιχειομετρικά διανύσματα των M γρήγορων αντιδράσεων του \mathbf{S}_M . Αυτό απορρέει από την υπόθεση ότι η γρήγορη δυναμική οφείλεται στις συγκεκριμένες M γρήγορες αντιδράσεις. Αξίζει επίσης να παρατηρηθεί ότι οι M ρυθμοί των γρήγορων αντιδράσεων στο \mathbf{R}^M είναι απόντες από το αργό σύστημα και των τριών περιπτώσεων, όπως φαίνεται από τις Εξ. (2.3.8), (2.3.13) και (2.3.17). Αντίστοιχα, αυτό απορρέει από την προηγούμενη υπόθεση για την προέλευση της γρήγορης δυναμικής που καθιστά το αργό σύστημα ελεύθερο των M γρήγορων χρονοκλιμάκων.

Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως, η γρήγορη δυναμική των M γρήγορων χρονοκλιμάκων δεν οφείλεται μόνο σε M γρήγορες αντιδράσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αλγοριθμική διαδικασία κατασκευής των CSP διανυσμάτων βάσης με τη χρήση μόνο μίας \mathbf{b}^M -βελτίωσης δεν εξασφαλίζει την ευστάθεια του CSP απλοποιημένου μοντέλου [52]. Για το λόγο αυτό, είναι αναγκαία μία \mathbf{a}_M -βελτίωση στα διανύσματα βάσης των Εξ. (2.3.4) και (2.3.5), ώστε να κατασταθεί το αργό σύστημα ελεύθερο των M γρήγορων χρονοκλιμάκων. Αυτό γίνεται εμφανές στην ανάλυση της επόμενης Υποενότητας.

2.3.2 Οι M γρήγορες χρονοκλίμακες παράγονται από περισσότερες από M γρήγορες αντιδράσεις

Ας υποθέσουμε τώρα ότι περισσότερες από M το πλήθος αντιδράσεις, των οποίων τα στοιχειομετρικά διανύσματα είναι γραμμικώς ανεξάρτητα μεταξύ τους, συνεισφέρουν στη δημιουργία των M χρονοκλιμάκων. Αυτό σημαίνει, εξ' ορισμού, ότι τα στοιχειομετρικά διανύσματα καθεμίας από αυτές τις αντιδράσεις

έχει υπολογίσιμη συνιστώσα κατά μήκος των M γρήγορων κατευθύνσεων. Σε αυτή τη περίπτωση, μόνο η CSP και η QSSA μεθοδολογίες έχουν φυσικό νόημα. Για την CSP, μετά από μία αρχική επιλογή μοναδιαίων διανυσμάτων βάσης, ακολουθώντας την αλγοριθμική διαδικασία μίας \mathbf{a}_M - και \mathbf{b}^M -βελτίωσης, τα διανύσματα βάσης διαμορφώνονται ως εξής:

$$\mathbf{a}_M = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M \\ \mathbf{G}_M^{N-M} \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} -\mathbf{G}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{z}_{N-M}^{N-M} \quad (2.3.18)$$

$$\mathbf{b}^M = \mathbf{z}_M^M \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M & \mathbf{G}_{N-M}^M \end{bmatrix} \quad \mathbf{b}^{N-M} = \begin{bmatrix} -\mathbf{G}_M^{N-M} & \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \quad (2.3.19)$$

όπου

$$\mathbf{z}_M^M = \left(\mathbf{I}_M^M + \mathbf{G}_{N-M}^M \mathbf{G}_M^{N-M} \right)^{-1} \quad \mathbf{z}_{N-M}^{N-M} = \left(\mathbf{I}_{N-M}^{N-M} + \mathbf{G}_M^{N-M} \mathbf{G}_{N-M}^M \right)^{-1} \quad (2.3.20)$$

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

με τις σχέσεις από την Εξ. (2.3.6) να ισχύουν όπου αυτό χρειάζεται [52]. Τότε, το απλοποιημένο μοντέλο που κατασκευάζεται από την CSP στις Εξ. (2.3.1) και (2.3.2) παίρνει τη μορφή:

$$\mathbf{S}_M^M \mathbf{R}^M + \mathbf{X}_M^M \left(\mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{G}_{N-M}^M \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \right) \mathbf{R}^{K-M} \approx \mathbf{0}^M \quad (2.3.21)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mathbf{y}^M \\ \mathbf{y}^{N-M} \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} -\mathbf{G}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \mathbf{z}_{N-M}^{N-M} \left(\left(-\mathbf{G}_M^{N-M} + \mathbf{a}_M^{N-M} \right) \mathbf{S}_M^M \mathbf{R}^M \right. \\ \left. + \left(-\mathbf{G}_M^{N-M} \mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \right) \mathbf{R}^{K-M} \right) \quad (2.3.22)$$

Στην περίπτωση την οποία ισχύει η QSSA για τις M γρήγορες μεταβλητές, τα κατάλληλα διανύσματα βάσης είναι:

$$\mathbf{a}_M = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M \\ \mathbf{Q}_M^{N-M} \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \quad (2.3.23)$$

$$\mathbf{b}^M = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M & \mathbf{0}_{N-M}^M \end{bmatrix} \quad \mathbf{b}^{N-M} = \begin{bmatrix} -\mathbf{Q}_M^{N-M} & \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \quad (2.3.24)$$

όπου το \mathbf{Q}_M^{N-M} εξαρτάται από τις αντιδράσεις που επιδρούν στη δημιουργία των M γρήγορων χρονοκλιμάκων. Σε αυτή τη περίπτωση, το απλοποιημένο μοντέλο που κατασκευάζεται από την QSSA στις Εξ. (2.3.1) και (2.3.2) παίρνει τη μορφή:

$$\mathbf{S}_M^M \mathbf{R}^M + \mathbf{S}_{K-M}^M \mathbf{R}^{K-M} \approx \mathbf{0}^M \quad (2.3.25)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \mathbf{y}^M \\ \mathbf{y}^{N-M} \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \left(\left(-\mathbf{Q}_M^{N-M} + \mathbf{a}_M^{N-M} \right) \mathbf{S}_M^M \mathbf{R}^M \right. \\ \left. + \left(-\mathbf{Q}_M^{N-M} \mathbf{S}_{K-M}^M + \mathbf{S}_{K-M}^{N-M} \right) \mathbf{R}^{K-M} \right) \quad (2.3.26)$$

Σε αντίθεση με την περίπτωση όπου μόνο M αντιδράσεις συνεισφέρουν στη δημιουργία των M γρήγορων χρονοκλιμάκων, εδώ τα M διανύσματα βάσης \mathbf{a}_M της CSP και της QSSA στις Εξ. (2.3.18) και (2.3.23),

δεν είναι παράλληλα με τα στοιχειομετρικά διανύσματα \mathbf{S}_M . Επιπλέον, το αργό σύστημα και των δύο περιπτώσεων στις Εξ. (2.3.22) και (2.3.26) περιλαμβάνει ρυθμούς αργών, \mathbf{R}^{K-M} , και γρήγορων, \mathbf{R}^M , αντιδράσεων. Και τα δύο αυτά χαρακτηριστικά απορρέουν από το γεγονός ότι περισσότερες από M αντιδράσεις συνεισφέρουν στη δημιουργία των M γρήγορων χρονοκλιμάκων. Επομένως, κάποιες αντιδράσεις θα συνεισφέρουν ταυτόχρονα στην γρήγορη και αργή δυναμική. Ωστόσο, εξαιτίας της επιπλέον \mathbf{a}_M -βελτίωσης, με βάση την οποία έχουν κατασκευαστεί τα διανύσματα βάσης της CSP στις Εξ. (2.3.18) και (2.3.19), το CSP απλοποιημένο μοντέλο είναι ευσταθές, δηλαδή ελεύθερο γρήγορων χρονοκλιμάκων [52].

2.4 Τα CSP κριτήρια

Στην Ενότητα 2.3 πέντε είδη απλοποιημένων μοντέλων κατασκευάστηκαν. Συγκεκριμένα, στην Υποενότητα 2.3.1 τα CSP, PEA και QSSA απλοποιημένα μοντέλα κατασκευάστηκαν θεωρώντας ότι μόνο M αντιδράσεις συνεισφέρουν στη δημιουργία των M γρήγορων χρονοκλιμάκων. Για την ανάλυση που θα ακολουθήσει, αυτά τα μοντέλα θα καλούνται CSP_s , PEA_s και QSSA_s απλοποιημένα μοντέλα. Στην Υποενότητα 2.3.2 τα CSP και QSSA απλοποιημένα μοντέλα κατασκευάστηκαν θεωρώντας τη περίπτωση κατά την οποία περισσότερες από M αντιδράσεις συνεισφέρουν στη δημιουργία των M γρήγορων χρονοκλιμάκων. Τα μοντέλα αυτά θα καλούνται CSP_m και QSSA_m απλοποιημένα μοντέλα.

Το πιο γενικό από τα παραπάνω μοντέλα είναι, εμφανώς, το CSP_m διότι δεν έγινε καμία υπόθεση περί γρήγορων αντιδράσεων ή γρήγορων μεταβλητών για την κατασκευή του. Έχειδειχθεί ότι το CSP_m μοντέλο των Εξ. (2.3.21, 2.3.22) απλοποιείται στο CSP_s μοντέλο των Εξ. (2.3.7, 2.3.8) όταν:

$$|\mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M}| \ll 1 \quad (2.4.1)$$

το οποίο συνεπάγεται ότι ο υπόχωρος που παράγεται από τα \mathbf{a}_M διανύσματα βάσης του CSP_m μοντέλου είναι προσεγγιστικά ίδιος με αυτόν που παράγεται από τα στοιχειομετρικά διανύσματα στο \mathbf{S}_M , τα οποία εξορισμού είναι τα διανύσματα βάσης των CSP_s , PEA_s και QSSA_s μοντέλων [52]. Συνεπώς, η ικανοποίηση αυτού του κριτηρίου σημαίνει ότι τα στοιχειομετρικά διανύσματα του \mathbf{S}_M είναι παράλληλα με τις γρήγορες κατευθύνσεις. Ακόμη, έχειδειχθεί ότι το CSP_s μοντέλο των Εξ. (2.3.7, 2.3.8) απλοποιείται στο PEA_s μοντέλο των Εξ. (2.3.12, 2.3.13) όταν:

$$|\mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{V}_{N-M}^M| \ll 1 \quad (2.4.2)$$

το οποίο συνεπάγεται ότι οι υπόχωροι που παράγονται από τα \mathbf{a}_{N-M} διανύσματα βάσης των CSP_s και PEA_s μοντέλων είναι προσεγγιστικά ίδιοι [52], αλλά και ότι αυτά τα διανύσματα είναι κάθετα με τις κατευθύνσεις του χώρου φάσης κατά τις οποίες οι ρυθμοί των αντιδράσεων στο \mathbf{R}^M εμφανίζουν τη μέγιστη τους κλίση, δηλαδή $\nabla(\mathbf{R}^M) \cdot \mathbf{a}_{N-M} = \mathbf{0}_{N-M}^M$ [53]. Η ικανοποίηση αυτού του κριτηρίου σημαίνει ότι τα διανύσματα βάσης στο \mathbf{a}_{N-M} δεν περιλαμβάνουν συνιστώσα στο γρήγορο υπόχωρο, στον οποίο δρουν οι γρήγορες χρονοκλίμακες. Τέλος, έχειδειχθεί ότι το PEA_s μοντέλο των Εξ. (2.3.12, 2.3.13) απλοποιείται στο QSSA_s μοντέλο των Εξ. (2.3.16, 2.3.17) όταν:

$$|\mathbf{V}_{N-M}^M| \ll 1 \quad (2.4.3)$$

το οποίο συνεπάγεται ότι οι ρυθμοί των αντιδράσεων στο \mathbf{R}^M παρουσιάζουν τη μέγιστη του κλίση κατά τους άξονες των \mathbf{y}^M [52, 53].

Συμπληρωματικά, έχειδειχθεί ότι το CSP_m μοντέλο των Εξ. (2.3.21, 2.3.22) απλοποιείται στο QSSA_m μοντέλο των Εξ. (2.3.25, 2.3.26) όταν:

$$|\mathbf{G}_{N-M}^M| \ll 1 \quad (2.4.4)$$

το οποίο συνεπάγεται ότι οι υπόχωροι που παράγονται από τα \mathbf{a}_{N-M} διανύσματα βάσης των CSP_m και QSSA_m μοντέλων είναι προσεγγιστικά ίδιοι, αλλά και ότι τα διανύσματα αυτά είναι κάθετα στους άξονες των \mathbf{y}^M , κατά μήκος των οποίων οι ρυθμοί των αντιδράσεων στο \mathbf{R}^M εμφανίζουν τη μέγιστη τους κλίση [97]. Σημειωτέον ότι τα \mathbf{a}_M διανύσματα βάσης της Εξ. (2.3.23) του QSSA_m μοντέλου γίνονται:

$$\mathbf{a}_M = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M \\ \mathbf{G}_M^{N-M} \end{bmatrix} \quad (2.4.5)$$

και απλοποιούνται σε αυτά του QSSA_s μοντέλου της Εξ. (2.3.14) όταν $\mathbf{G}_M^{N-M} \rightarrow \mathbf{a}_M^{N-M}$. Αυτή η διαπίστωση υποδηλώνει ότι η γενικότερη μορφή του QSSA_m μοντέλου μπορεί να προσαρμοστεί σε γρήγορες κατευθύνσεις οι οποίες δεν συμπίπτουν κατ' ανάγκη με κάποιο στοιχειομετρικό διάνυσμα, σε αντίθεση με το QSSA_s μοντέλο, στο οποίο οι γρήγορες κατευθύνσεις συμπίπτουν με συγκεκριμένα στοιχειομετρικά διανύσματα (αυτά των M γρήγορων αντιδράσεων).

Τα παραπάνω κριτήρια παρέχουν συνθήκες ευστάθειας και ακρίβειας των πέντε ειδών απλοποιημένων μοντέλων, φυσικά όταν πληρούνται οι προϋποθέσεις εφαρμογής της μεθόδου [52]. Συγκεκριμένα, το CSP_m μοντέλο των Εξ. (2.3.21, 2.3.22) είναι πάντα ακριβές και ευσταθές εξ' αίτιας της απουσίας κάποιας υποθέσεως περί γρήγορων μεταβλητών και γρήγορων αντιδράσεων. Επιπλέον, επειδή η ικανοποίηση του κριτηρίου (α) της Εξ. (2.4.1) εξασφαλίζει ότι το CSP_m μοντέλο απλοποιείται στο CSP_s , (β) της Εξ. (2.4.2) εξασφαλίζει ότι το CSP_s απλοποιείται στο PEA_s , (γ) της Εξ. (2.4.3) εξασφαλίζει ότι το PEA_s απλοποιείται στο QSSA_s και (δ) της Εξ. (2.4.4) εξασφαλίζει ότι το CSP_m απλοποιείται στο QSSA_m , ισχύουν τα παρακάτω για την ευστάθεια και ακρίβεια των CSP_s , PEA_s , QSSA_s και QSSA_m μοντέλων:

- i) το CSP_s μοντέλο είναι ευσταθές όταν ικανοποιείται το κριτήριο της Εξ. (2.4.1) και πάντα ακριβές,
- ii) το PEA_s μοντέλο είναι ευσταθές όταν ικανοποιείται το κριτήριο της Εξ. (2.4.1) και ακριβές όταν ικανοποιείται αυτό της Εξ. (2.4.2),
- iii) το QSSA_s μοντέλο είναι ευσταθές όταν ικανοποιείται το κριτήριο της Εξ. (2.4.1) και ακριβές όταν ικανοποιούνται αυτά των Εξ. (2.4.2, 2.4.3) και
- iv) το QSSA_m μοντέλο είναι πάντα ευσταθές και ακριβές όταν ικανοποιείται το κριτήριο της Εξ. (2.4.4).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η ευστάθεια και η ακρίβεια των PEA/QSSA μοντέλων εξασφαλίζονται μέσω της ικανοποίησης των ικανών και αναγκαίων συνθηκών που παρέχονται από τα CSP αλγοριθμικά κριτήρια. Ωστόσο, όταν ένα PEA/QSSA απλοποιημένο μοντέλο δε λαμβάνεται υπόψη στη μορφή που κατασκευάστηκε με την CSP ανάλυση της Υποενότητας 2.3.1, τα CSP κριτήρια δεν μπορούν πλέον να εκτιμήσουν με ασφάλεια την εγγυρότητα του. Αυτό συμβαίνει στη περίπτωση που η αλγεβρική εξίσωση του SIM

χρησιμοποιείται για την περαιτέρω απλοποίηση του αργού συστήματος των PEA_s και QSSA_s μοντέλων, με αποτέλεσμα την εισαγωγή της γρήγορης δυναμικής στο αργό σύστημα. Σε μία τέτοια περίπτωση, η ευστάθεια του απλοποιημένου μοντέλου δεν είναι εξασφαλισμένη, παρά την ενδεχόμενη ικανοποίηση του CSP κριτηρίου της Εξ. (2.4.1). Έτσι, όπως θα δειχθεί και σε μία περίπτωση της ανάλυσης του Michaelis-Menten μηχανισμού στο Κεφάλαιο 3, τα CSP κριτήρια αποτελούν πλέον αναγκαίες αλλά όχι ικανές συνθήκες για την ευστάθεια των εν λόγω μοντέλων

2.4.1 Η σχέση μεταξύ των PEA και QSSA μοντέλων

Με βάση τη θεωρία που αναπτύχθηκε για την εξαγωγή των CSP κριτηρίων, αναδεικνύεται η σχέση και τα κοινά χαρακτηριστικά που υπάρχουν μεταξύ των PEA και QSSA απλοποιημένων μοντέλων. Θεωρώντας, λοιπόν, την εξέλιξη του δοθέντος συστήματος της Εξ. (2.1.1) και τη βοήθεια της Εξ. (2.2.4), το σύστημα μπορεί να γραφεί στην ακόλουθη μορφή:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= \mathbf{S}_1 (R^{1f} - R^{1b}) + \mathbf{S}_2 (R^{2f} - R^{2b}) + \dots + \mathbf{S}_K (R^{Kf} - R^{Kb}) \\ &= \alpha_1 f^1 + \dots + \alpha_M f^M + \alpha_{M+1} f^{M+1} + \dots + \alpha_N f^N \end{aligned} \quad (2.4.6)$$

όπου τα α_i με $i = 1, \dots, M$ και τα α_j με $j = M + 1, \dots, N$ είναι τα διανύσματα βάσης που παράγουν το γρήγορο και τον αργό, αντίστοιχα, υπόχωρο και τα f^i με $i = 1, \dots, N$ είναι τα αντίστοιχα CSP εύρη, όπως έχει ήδη εξηγηθεί στην Ενότητα 2.2. Κάθε μία από τις παραδοχές QSSA και PEA εισάγει τα δικά της διανύσματα α_i και εύρη f^i με $i = 1, \dots, N$, όπως δείχθηκε στην Υποενότητα 2.3.1 και το απλοποιημένο μοντέλο που παράγεται από την Εξ. (2.4.6) είναι:

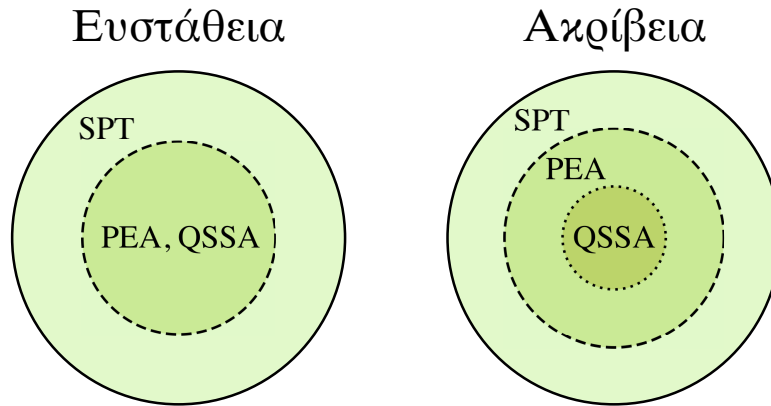
$$f^i = 0 \quad \text{για } i = 1, \dots, M \quad \frac{dy}{dt} = \alpha_{M+1} f^{M+1} + \dots + \alpha_N f^N \quad (2.4.7)$$

Δεδομένου του χαρακτήρα πολλαπλών χρονοκλιμάκων του συστήματος της Εξ. (2.4.6), σύμφωνα με τη θεωρία που αναπτύχθηκε στις αναφορές [52, 53], τα μοντέλα που παράγονται από τις PEA και QSSA παραδοχές είναι έγκυρα ως εξής:

- (i) Το PEA μοντέλο της k -οστής αντίδρασης ($k = 1, \dots, K$) είναι έγκυρο όταν το στοιχειομετρικό διάνυσμα \mathbf{S}_k ανήκει πλήρως στο γρήγορο υπόχωρο, δηλαδή σε αυτόν που παράγεται από τις γρήγορες κατευθύνσεις α_i με $i = 1, \dots, M$ και όταν η μέγιστη κλίση του $R^{kf} - R^{kb}$ είναι κάθετη σε όλες τις αργές κατευθύνσεις \mathbf{a}_{N-M} . Αυτές οι δύο συνθήκες εγγυώνται την ευστάθεια και την ακρίβεια, αντίστοιχα, του PEA απλοποιημένου μοντέλου της Εξ. (2.4.7) και
- (ii) Όταν οι συνθήκες για το PEA μοντέλο ικανοποιούνται, αν οι κλίσεις των R^{kf} και R^{kb} συνεισφέρουν ισοδύναμα στη κλίση του $R^{kf} - R^{kb}$, τότε το QSSA μοντέλο δεν είναι έγκυρο. Ωστόσο, όταν η κλίση του R^{kf} (ή του R^{kb}) παρέχει αμελητέα τέτοια συνεισφορά, τότε το QSSA μοντέλο το οποίο κατασκευάστηκε για το αντιδρόν της R^{kb} (ή της R^{kf}) είναι έγκυρο.

Τα παραπάνω συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν αλγοριθμικά μέσω της χρήσης των CSP κριτηρίων. Συγκεκριμένα, η πρώτη απαίτηση στο (i), δηλαδή ότι το στοιχειομετρικό διάνυσμα \mathbf{S}_k παράγεται

από τις γρήγορες κατευθύνσεις α_i με $i = 1, \dots, M$, εξασφαλίζεται με την ικανοποίηση του κριτηρίου της Εξ. (2.4.1). Όταν ισχύει το παραπάνω κριτήριο, τα PEA και QSSA μοντέλα είναι ευσταθή. Η δεύτερη απαίτηση στο (i), δηλαδή η μέγιστη κλίση του $R^{kf} - R^{kb}$ να είναι κάθετη στις αργές κατευθύνσεις \mathbf{a}_{N-M} , εξασφαλίζεται με την ικανοποίηση του κριτηρίου της Εξ. (2.4.2). Όταν ισχύει αυτό το κριτήριο το PEA μοντέλο είναι ακριβές. Δεδομένης της ικανοποίηση αυτού του κριτηρίου, η απαίτηση στο (ii), δηλαδή η κλίση ενός των R^{kf} και R^{kb} να παρέχει αμελητέα συνεισφορά στη κλίση του $R^{kf} - R^{kb}$, εξασφαλίζει την ακρίβεια του QSSA μοντέλου και μπορεί να εξασφαλιστεί αλγοριθμικά μέσω του κριτηρίου της Εξ. (2.4.3). Τα παραπάνω συμπεράσματα, αναφορικά με την ακρίβεια των απλοποιημένων μοντέλων, ισχύουν στη περίπτωση που οι M γρήγορες χρονοκλίμακες αναπαράγονται από M γρήγορες αντιδράσεις. Στη περίπτωση την οποία οι M γρήγορες χρονοκλίμακες δημιουργούνται από περισσότερες από M γρήγορες αντιδράσεις, όπως χαρακτηριστικά δείχθηκε στην Υποενότητα 2.3.2, το PEA απλοποιημένο μοντέλο δεν έχει φυσικό νόημα και έτσι η ακρίβεια του QSSA απλοποιημένου μοντέλου μπορεί να εξασφαλιστεί αλγοριθμικά μέσω του κριτηρίου της Εξ. (2.4.4).



Σχήμα 2.2: Σχηματική αναπαράσταση της εγκυρότητας των PEA και QSSA μοντέλων σε συστήματα πολλαπλών χρονοκλιμάκων, τα οποία επιδέχονται χρήση της SPT θεωρίας, αναφορικά με την ευστάθεια (αριστερά) και την ακρίβεια τους (δεξιά). Η εγκυρότητα των PEA και QSSA μοντέλων αποκτά φυσικό νόημα μόνο στη περίπτωση την οποία αποκλειστικά M γρήγορες αντιδράσεις συνεισφέρουν στη δημιουργία M γρήγορων χρονοκλιμάκων.

Αυτά τα συμπεράσματα αναπαρίστανται γραφικά στο Σχ. 2.2. Όπως φαίνεται τα PEA και QSSA μοντέλα είναι έγκυρα σε ένα υποσύνολο των συστημάτων πολλαπλών χρονοκλιμάκων, τα οποία επιδέχονται ανάλυση με την SPT θεωρία (αυτά είναι τα συστήματα στα οποία υπάρχει επαρκές χάσμα μεταξύ γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων). Αναφορικά με την ευστάθεια (την απαλοιφή της δυσκαμψίας) ενός απλοποιημένου μοντέλου, το Σχ. 2.2 δείχνει ότι τα συστήματα για τα οποία μπορούν να παραχθούν ευσταθή PEA και QSSA μοντέλα, εκτός της ύπαρξης ικανά μεγάλου φάσματος αργών και γρήγορων χρονοκλιμάκων, χρειάζεται το στοιχειομετρικό διάνυσμα \mathbf{S}_k των γρήγορων αντιδράσεων να μπορεί να παραχθεί από τις γρήγορες κατευθύνσεις α_i με $i = 1, \dots, M$. Αυτό εξασφαλίζει την απουσία γρήγορων χρονοκλιμάκων από το απλοποιημένο μοντέλο [52, 53]. Όσον αφορά την ακρίβεια του απλοποιημένου μοντέλου, το Σχ. 2.2 δείχνει ότι τα συστήματα για τα οποία μπορεί να παραχθεί ακριβές QSSA μοντέλο είναι υποσύνολο των συστημάτων

που μπορεί να παραχθεί ακριβές PEA μοντέλο και αυτά με τη σειρά τους είναι υποσύνολο αυτών που μπορούν να αναλυθούν με την SPT θεωρία. Αυτό συμβαίνει, επειδή για τα συστήματα που εφαρμόζεται η SPT, μπορεί να παραχθεί ακριβές PEA μοντέλο μόνο όταν η μέγιστη κλίση του $R^{kf} - R^{kb}$ είναι κάθετη στις αργές κατευθύνσεις \mathbf{a}_{N-M} . Συμπληρωματικά, στα παραπάνω συστήματα μπορεί να παραχθεί ακριβές QSSA μοντέλο μόνο όταν η συνεισφορά ενός από τα R^{kf} και R^{kb} στη κλίση του $R^{kf} - R^{kb}$ είναι αμεληταία. Επομένως, το QSSA μοντέλο είναι έγκυρο σε μία υποπεριοχή του χώρου των φάσεων όπου είναι έγκυρο το PEA μοντέλο. Φυσικά, όπως παρατηρήθηκε και παραπάνω, η ύπαρξη του PEA μοντέλου έχει φυσικό νόημα μόνο στη περίπτωση που οι M γρήγορες χρονοκλίμακες αναπαράγονται από M γρήγορες αντιδράσεις. Ωστόσο, όταν οι M γρήγορες χρονοκλίμακες δημιουργούνται από περισσότερες από M γρήγορες αντιδράσεις, το QSSA απλοποιημένο μοντέλο καταλαμβάνει και τη θέση του PEA δακτυλίου στο δεξί κύκλο (αναφορικά με την ακρίβεια) του Σχ. 2.2, αναδεικνύοντας ότι σε αυτή τη περίπτωση, τα συστήματα για τα οποία μπορεί να παραχθεί ακριβές QSSA μοντέλο είναι υποσύνολο αυτών που μπορούν να αναλυθούν με την SPT θεωρία.

2.5 Τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP

Παρεχόμενων των CSP διανυσμάτων βάσης είναι δυνατή η κατασκευή αλγοριθμικών εργαλείων για την δημιουργία μίας βάσης δεδομένων χρήσιμων για τη φυσική κατανόηση των βασικών δυναμικών ιδιοτήτων του συστήματος. Θεωρώντας ένα μεγάλο δύσκαμπτο σύστημα, τα εργαλεία της CSP επιτρέπουν την αναγνώριση (i) των διαστάσεων του SIM, (ii) των ισορροπιών μεταξύ αντιδράσεων που προσεγγίζουν το SIM, (iii) των γρήγορων μεταβλητών και των γρήγορων αντιδράσεων, (iv) των αντιδράσεων που είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία των γρήγορων και των αργών χρονοκλιμάκων, (v) των αντιδράσεων που ελέγχουν την εξέλιξη της τροχιάς της λύσης πάνω στο SIM και (vi) των αντιδράσεων που μπορεί να προκαλέσουν τον εκφυλισμό του SIM [13, 23–27].

Όπως ειπώθηκε στην Ενότητα 2.3, μια προσέγγιση των CSP διανυσμάτων βάσης α_i και των δυϊκών τους β^i παρέχεται με πρώτη τάξης ακρίβεια από τα δεξιά (στήλες) \mathbf{p}_i και τα αριστερά (γραμμές) \mathbf{q}^i ιδιοδιανύσματα της Ιακωβιανής $\mathbf{J} = \nabla \mathbf{g}$ [13, 86, 96]. Αρκούμενης της πρώτης τάξης ακρίβειας, στην ανάλυση που θα ακολουθήσει τα CSP διανύσματα βάσης θα προσεγγίζονται από τα ιδιοδιανύσματα της Ιακωβιανής \mathbf{J} , εκτός αν λεχθεί διαφορετικά.

Αρχικά, για την ανίχνευση των αντιδράσεων που είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία των γρήγορων και των αργών χρονοκλιμάκων θα χρησιμοποιηθεί το *Timescale Participation Index* (TPI) εργαλείο. Όπως ειπώθηκε στην εισαγωγική Ενότητα 2.1, οι χρονοκλίμακες του συστήματος της Εξ. (2.1.1) υπολογίζονται από την Εξ. (2.1.3), για την οποία αρκεί ο υπολογισμός της n -στής ιδιοτιμής, η οποία δίνεται από τη σχέση $\lambda_n = \mathbf{q}^n \cdot \mathbf{J} \cdot \mathbf{p}_n$ μέσω των ιδιοδιανυσμάτων \mathbf{p}_n και \mathbf{q}^n ($\mathbf{q}^i \cdot \mathbf{p}_j = \delta_j^i$). Με αυτό το τρόπο η n -στή ιδιοτιμή γράφεται ως άθροισμα K όρων:

$$\lambda_n = \mathbf{q}^n \sum_{k=1}^K \nabla (\mathbf{S}_k R^k) \mathbf{p}_n = \beta^n \sum_{k=1}^K \nabla (\mathbf{S}_k R^k) \alpha_n = c_1^n + \dots + c_K^n \quad (2.5.1)$$

αφού $\mathbf{J} = \nabla(\mathbf{S}_1 R^1) + \dots + \nabla(\mathbf{S}_K R^K)$ [24, 98, 99]. Για τις πραγματικές ιδιοτιμές (η επέκταση για μιγαδικές ιδιοτιμές είναι ανάλογη [24]), το μέγεθος των όρων c_k^n είναι ενδεικτικό της συνεισφοράς της k -στής αντίδρασης στην n -οστή χρονοκλίμακα. Οι c_k^n όροι μπορούν φυσικά να είναι είτε θετικοί, είτε αρνητικοί. Για

μία αποσβετική χρονοκλίμακα, όταν ο όρος c_k^n είναι θετικός (αρνητικός), συνεπάγεται ότι η k -στή αντίδραση αντιτίθεται (συνεισφέρει) στον αποσβετικό χαρακτήρα της n -οστής χρονοκλίμακας. Στη περίπτωση μίας εκρηκτικής χρονοκλίμακας, όταν ο όρος c_k^n είναι θετικός (αρνητικός), συνεπάγεται ότι η k -στή αντίδραση συνεισφέρει (αντιτίθεται) στον εκρηκτικό χαρακτήρα της n -οστής χρονοκλίμακας. Εξ ορισμού, οι αποσβετικές (εκρηκτικές) χρονοκλίμακες πηγάζουν από τις συνιστώσες του συστήματος που τείνουν να το οδηγήσουν προς (μακριά από) την ισορροπία. Η συνεισφορά της k -οστής αντίδρασης στη n -οστή χρονοκλίμακα τ_n υπολογίζεται από τον σχετικό όρο της Εξ. (2.5.1), μέσω του TPI εργαλείου ως:

$$J_k^n = \frac{c_k^n}{\sum_{i=1}^K |c_i^n|} \quad (2.5.2)$$

όπου $k = 1, \dots, K$ και εξ' ορισμού $\sum_{k=1}^K |J_k^n| = 1$ [24, 98]. Το J_k^n μετράει τη σχετική συνεισφορά της k -οστής αντίδρασης στη n -οστή χρονοκλίμακα τ_n [24, 26, 98, 100].

Έχοντας υπολογίσει τη συνεισφορά κάθε αντίδρασης σε κάθε χρονοκλίμακα, το επόμενο βήμα είναι ο υπολογισμός της διάστασης $N - M$ του SIM, η οποία καθορίζεται από τον αριθμό των M γρήγορων εξαντλημένων χρονοκλιμάκων του συστήματος σε κάθε χρονικό σημείο της εξέλιξης αυτού. Ο προσδιορισμός του M εξαρτάται από την επιθυμητή ακρίβεια στη προσέγγιση της λύσης, η οποία μετράται σε δυνάμεις του $\epsilon = \tau_M/\tau_{M+1}$. Έτσι, ο αριθμός M των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων αναγνωρίζεται ως ο μεγαλύτερος ακέραιος (μεταξύ 1 και N), ο οποίος ικανοποιεί την ανισοτική σχέση:

$$\tau_{M+1} |\mathbf{a}_M \cdot \mathbf{f}^M| < \epsilon_{rel} |\mathbf{y}| + \epsilon_{abs} \quad (2.5.3)$$

όπου \mathbf{a}_M είναι ο $(N \times M)$ -διάστατος πίνακας των γρήγορων διανυσμάτων βάσης, όπως αυτός ορίστηκε στην Εξ. (2.2.1), \mathbf{f}^M ο M -διάστατος πίνακας των γρήγορων CSP ευρών από την Εξ. (2.2.5) και \mathbf{y} το διάνυσμα των μεταβλητών του συστήματος τη δεδομένη χρονική στιγμή*. Οι τιμές του σχετικού ϵ_{rel} και του απόλυτου σφάλματος ϵ_{abs} είναι επιλεγμένες από το χρήστη, για να επιτευχθεί η επιθυμητή ακρίβεια. Επιθυμώντας ακρίβεια τάξης $\mathcal{O}(\epsilon^m)$, επιλέγεται $\epsilon_{rel} = \epsilon^m = (\tau_M/\tau_{M+1})^m$ [23, 89]. Τυπική τιμή επιλογής για το απόλυτο σφάλμα είναι $\epsilon_{abs} = 10^{-16}$. Το αριστερό μέλος της ανισοτικής σχέσης στην Εξ. (2.5.3) εκφράζει το κλάσμα του χρόνου (ανάλογο της αργής χρονοκλίμακας τ_{M+1}) στο οποίο οι γρήγορες συνιστώσες του διανυσματικού πεδίου $\mathbf{a}_M \cdot \mathbf{f}^M$ μπορούν να αμεληθούν από το απλοποιημένο μοντέλο. Το δεξί μέλος εκφράζει τη συμπεριφορά της λύσης σύμφωνα με τα επιθυμητά σχετικό και απόλυτο σφάλμα, με αποτέλεσμα η ικανοποίηση της ανισοτικής σχέσης της Εξ. (2.5.3) να εγγυάται ότι η τροχιά της λύσης παραμένει πάνω στο SIM, δεδομένης της προσέγγισης αυτού, και η λύση δεν εκτρέπεται από αυτό, καθώς η τροχιά προχωρά στο χρόνο, με την ολοκλήρωση του αργού συστήματος της Εξ. (2.3.2). Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι η CSP μπορεί να αναπαράγει τα αποτελέσματα της κλασικής *Θεωρίας Ιδιόμορφων Διαταραχών (Singular Perturbation Theory, SPT)* για κάθε τάξη του ϵ [20, 88].

Από τον ορισμό των CSP ευρών, απορρέει ότι το CSP εύρος της n -οστής εξαντλημένης συνιστώσας ($n = 1, \dots, M$) υπολογίζεται ως εξής:

$$f^n = \beta^n \mathbf{g}(\mathbf{y}) = (\beta^n \mathbf{S}_1) R^1 + \dots + (\beta^n \mathbf{S}_K) R^K \approx 0 \quad (2.5.4)$$

*Οι συμβολισμοί $|\cdot|$ που απαντώνται στην Εξ. (2.5.3) δεν δηλώνουν το μέτρο των διανυσμάτων, αλλά την απόλυτη τιμή τους. Με δεδομένο M , για την ικανοποίηση του κριτηρίου γίνεται σύγκριση κατά στοιχείο του αριστερού με το δεξί μέλος και αν ικανοποιείται η ανισοτική σχέση συνεχίζεται ο έλεγχος για την $M + 1$ χρονοκλίμακα, μέχρι τη μη ικανοποίηση της ανισότητας.

Η ποσότητα $(\beta^n \mathbf{S}_k)R^k$ υποδηλώνει τη συνεισφορά της k -οστής αντίδρασης ($k = 1, \dots, K$) στο n -οστό γρήγορο εύρος. Επομένως, η Εξ. (2.5.4) δείχνει ότι η εξασθένηση των γρήγορων ευρών σε αμελητέες τιμές ($f^n \approx 0$ για κάθε $n = 1, \dots, M$) προκύπτει ως αποτέλεσμα αλληλοαναιρέσεων που λαμβάνουν χώρα μεταξύ των διάφορων ρυθμών των αντιδράσεων στο σύστημα. Ως αποτέλεσμα αυτού, το *Amplitude Participation Index* (API) παρέχει ένα μέτρο υπολογισμού της σχετικής συνεισφοράς της k -οστής αντίδρασης στις αλληλοαναιρέσεις μεταξύ των αθροιστικών όρων της n -οστής αλγεβρικής εξίσωσης που προσεγγίζει το SIM, $f^n \approx 0$ ($n = 1, \dots, M$) και υπολογίζεται ως εξής:

$$P_k^n = \frac{(\beta^n \mathbf{S}_k)R^k}{\sum_{i=1}^K |(\beta^n \mathbf{S}_i)R^i|} \quad (2.5.5)$$

όπου εξ' ορισμού $\sum_{k=1}^K |P_k^n| = 1$ [23, 24, 98]. Έτσι, το API χρησιμοποιείται για την ανίχνευση των αντιδράσεων που βρίσκονται σε ισορροπία και σχηματίζουν την αλγεβρική εξίσωση που προσεγγίζει το SIM. Στατικό στοιχείο του API P_k^n αποτελεί το εσωτερικό γινόμενο $\beta^n \cdot \mathbf{S}_k$, το οποίο θα χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια. Όταν $\beta^n \cdot \mathbf{S}_k = \mathcal{O}(1)$, τότε το στοιχειομετρικό διάνυσμα της k -οστής αντίδρασης έχει σημαντική συνιστώσα κατά μήκος του α^n και συνεπώς όταν το α^n αποτελεί ένα γρήγορο CSP διάνυσμα βάσης, $\beta^n \cdot \mathbf{S}_k = \mathcal{O}(1)$ υποδηλώνει ότι η k -οστή αντίδραση είναι γρήγορη και μπορεί δυνητικά να συνεισφέρει στη γρήγορη δυναμική.

Επιπροσθέτως, η αποσύζευξη του εφαπτομενικού χώρου στον γρήγορο και αργό υπόχωρο, μέσω των γρήγορων και αργών συνιστωσών, επιτρέπει την εισαγωγή του αργού *Importance Index* (II) εργαλείου. Δεδομένης της Εξ. (2.3.2) του αργού συστήματος, η συνεισφορά της k -οστής αντίδρασης στην αργή εξέλιξη του n -οστής μεταβλητής του \mathbf{y} πάνω στο SIM, μπορεί να υπολογιστεί από τον όρο $\sum_{i=M+1}^N \alpha_i^n (\beta^i \mathbf{S}_k)R^k$. Έτσι, η σχετική σημαντικότητα της k -οστής αντίδρασης στην παραγωγή/κατανάλωση του n -οστής μεταβλητής, κατά την αργή εξέλιξη της τροχιάς της λύσης πάνω στο SIM [23, 101–103], υπολογίζεται ως εξής:

$$I_k^n = \frac{\sum_{i=M+1}^N \alpha_i^n (\beta^i \mathbf{S}_k)R^k}{\sum_{j=1}^K |\sum_{i=M+1}^N \alpha_i^n (\beta^i \mathbf{S}_j)R^j|} \quad (2.5.6)$$

όπου εξ' ορισμού $\sum_{k=1}^K |I_k^n| = 1$ [23, 101]. Για μία δεδομένη μεταβλητή, οι αντιδράσεις με το μεγαλύτερο I_k^n είναι εκείνες που ελέγχουν την εξέλιξη της πάνω στο SIM [103]. Το πρόσημο του I_k^n υποδηλώνει αν η k -οστή αντίδραση συνεισφέρει στην παραγωγή (+) ή την κατανάλωση (−) της επιλεγμένης μεταβλητής.

Για την ανίχνευση των γρήγορων αντιδράσεων και των γρήγορων μεταβλητών, θα χρησιμοποιηθούν δύο αλγοριθμικά εργαλεία, το *Fast Reaction* (FR) και το *Pointer* (Po), αντίστοιχα. Σε ότι αφορά το πρώτο, έχει δειχθεί στο [52] (βλ. Εξ. (102) στο Κεφ. 13) ότι οι γρήγορες αντιδράσεις είναι οι M εκείνες που τα στοιχειομετρικά διανύσματα των οποίων είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους και παράγουν τον $(M \times M)$ -διάστατο πίνακα:

$$\Delta = \frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}} \mathbf{S}_M = \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}^M} & \frac{\partial \mathbf{R}^M}{\partial \mathbf{y}^{N-M}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{S}_M^M \\ \mathbf{S}_M^{N-M} \end{bmatrix} \quad (2.5.7)$$

του οποίου οι M ιδιοτιμές προσεγγίζουν τις M μεγαλύτερες ιδιοτιμές της Ιακωβιανής $\mathbf{J} = \nabla \mathbf{g}$ του συστήματος. Ο σχηματισμός του πίνακα Δ και η σύγκριση των ιδιοτιμών του με τις M μεγαλύτερες του \mathbf{J} οφείλει

να γίνει για όλες τις αντιδράσεις και εν' συνεχεία να καθοριστούν οι γρήγορες, μέσω της παραπάνω σύγκρισης. Για την ανίχνευση των γρήγορων μεταβλητών χρησιμοποιείται το Po, το οποίο είναι ο εξής N -διάστατος πίνακας:

$$\mathbf{D}^M = \frac{1}{M} \text{diag}(\mathbf{a}_M \mathbf{b}^M) = \frac{1}{M} \text{diag} \left(\left[\sum_{m=1}^M \alpha_m^1 \beta_1^m, \dots, \sum_{m=1}^M \alpha_m^N \beta_N^m \right] \right) \quad (2.5.8)$$

όπου τα α_m^i και β_j^m είναι τα στοιχεία των διανυσμάτων βάσης α_m και β^m στα \mathbf{a}_M και \mathbf{b}^M των Εξ. (2.2.1) και τα δυικά τους, αντίστοιχα [101, 102]. Εξ αιτίας των σχέσεων ορθογωνιότητας $\beta^i \cdot \alpha_j = \delta_j^i$, ισχύει η σχέση $D_1^M + \dots + D_N^M = 1$, όπου D_m^M το m -οστό στοιχείο του \mathbf{D}^M [101, 102]. Γεωμετρικά, η τιμή του D_m^i για κάθε $i = 1, \dots, M$ παρέχει ένα μέτρο του πόσο κοντά βρίσκεται η i -οστή συνιστώσα του διανύσματος θέσης \mathbf{y} στο διάνυσμα των γρήγορων κατευθύνσεων α_m . Δεδομένου ότι τα διανύσματα βάσης στο \mathbf{a}_M παράγουν τον γρήγορο υπόχωρο του εφαιπτομενικού χώρου, στον οποίο δρουν οι M γρήγορες χρονοκλίμακες, τα M μεγαλύτερα στοιχεία του \mathbf{D}^M αντιστοιχούν στα M στοιχεία του διανύσματος θέσης που σχετίζονται περισσότερο με τις M γρήγορες ιδιοτιμές, γι' αυτό θα χαρακτηρίζονται ως γρήγορες μεταβλητές [94, 101, 102]. Οι μεταβλητές αυτές (i) σχετίζονται περισσότερο από τις υπόλοιπες με τις γρήγορες χρονοκλίμακες και συνεπώς, απορροφούν κατά πλειοψηφία ενδεχόμενες διαταραχές κατά τη διεύθυνση των γρήγορων κατευθύνσεων \mathbf{a}_M και (ii) παρέχουν τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια όταν προσεγγίζονται από τις αλγεβρικές Εξ. (2.3.1) [102].

Τέλος, ακολουθώντας την αποσύζευξη του διανύσματος θέσης $\mathbf{y} = [\mathbf{y}^M, \mathbf{y}^{N-M}]^T$, όπως αυτή εισήχθηκε στην Εξ. (2.3.3), η έκφραση του \mathbf{D}^M παίρνει τις παρακάτω μορφές [97], υιοθετώντας το φορμαλισμό των πέντε τύπων CSP_m , CSP_s , PEA_s , QSSA_s και QSSA_m απλοποιημένων μοντέλων που λήφθηκαν υπόψη στην Ενότητα 2.3:

$$\mathbf{D}_{\text{CSP}_m}^M = \frac{1}{M} \text{diag} \begin{bmatrix} \mathbf{Z}_M^M \\ \mathbf{G}_M^{N-M} \mathbf{Z}_M^M \mathbf{G}_{N-M}^M \end{bmatrix} \quad (2.5.9)$$

$$\mathbf{D}_{\text{CSP}_s}^M = \frac{1}{M} \text{diag} \begin{bmatrix} \mathbf{X}_M^M \\ \mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{X}_M^M \mathbf{G}_{N-M}^M \end{bmatrix} \quad (2.5.10)$$

$$\mathbf{D}_{\text{PEA}_s}^M = \frac{1}{M} \text{diag} \begin{bmatrix} \mathbf{Y}_M^M \\ \mathbf{a}_M^{N-M} \mathbf{Y}_M^M \mathbf{v}_{N-M}^M \end{bmatrix} \quad (2.5.11)$$

$$\mathbf{D}_{\text{QSSA}_s}^M = \mathbf{D}_{\text{QSSA}_m}^M = \frac{1}{M} \text{diag} \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M \\ \mathbf{0}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} \quad (2.5.12)$$

Είναι εύκολο να δειχθεί ότι κατά την ικανοποίηση του κριτηρίου:

- i) της Εξ. (2.4.1), σύμφωνα με το οποίο το CSP_m μοντέλο απλοποιείται στο CSP_s , $\mathbf{D}_{\text{CSP}_m}^M \rightarrow \mathbf{D}_{\text{CSP}_s}^M$,
- ii) της Εξ. (2.4.2), σύμφωνα με το οποίο το CSP_s μοντέλο απλοποιείται στο PEA_s , $\mathbf{D}_{\text{CSP}_s}^M \rightarrow \mathbf{D}_{\text{PEA}_s}^M$,

iii) της Εξ. (2.4.3), σύμφωνα με το οποίο το PEA_s μοντέλο απλοποιείται στο $QSSA_s$, $\mathbf{D}_{PEA_s}^M \rightarrow \mathbf{D}_{QSSA_s}^M$ και

iv) της Εξ. (2.4.4), σύμφωνα με το οποίο το CSP_m μοντέλο απλοποιείται στο $QSSA_m$, $\mathbf{D}_{CSP_m}^M \rightarrow \mathbf{D}_{QSSA_m}^M$.

Επομένως, όπως φαίνεται και από τα παραπάνω, οι τιμές του Ro της Εξ. (2.5.8) οι οποίες είναι κοντά στη μονάδα αποτελούν ένδειξη ότι η αντίστοιχη μεταβλητή βρίσκεται δυνητικά σε $QSSA$ [52].

2.6 Βελτίωση ακρίβειας: ο *Homogeneous Correction* αλγόριθμος

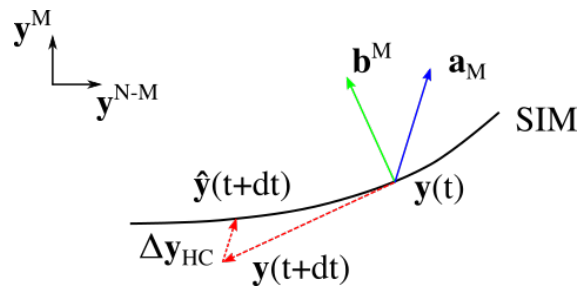
Η απαλοιφή των γρήγορων συνιστωσών του διανυσματικό πεδίου $\mathbf{a}_M \mathbf{f}^M$ από τις διαφορικές εξισώσεις του απλοποιημένου μοντέλου στην Εξ. (2.3.2) εισάγει ένα σφάλμα στον υπολογισμό της λύσης καθώς αυτή προχωρά στο χρόνο, το οποίο είναι ανάλογο με τη τάξη των γρήγορων ευρών στο \mathbf{f}^M [13, 104]. Ο *Homogeneous Correction* (HC) αλγόριθμος μειώνει το σφάλμα αυτό επιβάλλοντας στη λύση να βρίσκεται πάνω στο SIM, σύμφωνα με τις γρήγορες κατευθύνσεις [23, 94, 104] (βλ. το άρθρο [104] για περισσότερες λεπτομέρειες). Το Σχήμα 2.3 δείχνει μία σχηματική αναπαράσταση της δράσης του HC αλγορίθμου, ο οποίος εφαρμόζεται στο τέλος κάθε χρονικού βήματος ολοκλήρωσης, σύμφωνα με την έκφραση:

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathbf{y} - \Delta \mathbf{y}_{HC} \quad (2.6.1)$$

όπου το \mathbf{y} συμβολίζει τη λύση του αργού συστήματος της Εξ. (2.3.2) μετά την ολοκλήρωση και το $\hat{\mathbf{y}}$ την διορθωμένη από τον HC αλγόριθμο λύση, η οποία είναι αυτή που θα αποτελέσει την αρχική τιμή για το βήμα ολοκλήρωσης που θα ακολουθήσει. Η διόρθωση $\Delta \mathbf{y}_{HC}$ υπολογίζεται ως εξής:

$$\Delta \mathbf{y}_{HC} = \mathbf{a}_M \mathbf{T}_M^M \mathbf{f}^M \quad (2.6.2)$$

όπου $\mathbf{T}_M = [\mathbf{b}^M \mathbf{J} \mathbf{A}_M]^{-1}$, $\mathbf{f}^M = \mathbf{b}^M \mathbf{g}$ και ο \mathbf{J} είναι ο πίνακας της Ιακωβιανής του \mathbf{g} . Όπως φαίνεται από την έκφραση της Εξ. (2.6.2), η διόρθωση $\Delta \mathbf{y}_{HC}$ κινεί την τροχιά της λύσης κατά τη διεύθυνση των γρήγορων κατευθύνσεων \mathbf{a}_M .



Σχήμα 2.3: Η διόρθωση, $\Delta \mathbf{y}_{HC}$, του HC αλγορίθμου δρα σε χρόνο $t + dt$ για να φέρει τη λύση πάνω στο SIM, κατά τη διεύθυνση των γρήγορων διανυσμάτων βάσης \mathbf{a}_M , σύμφωνα με την Εξ. (2.6.2).

Ο HC αλγόριθμος είναι πολύ χρήσιμος σε περιπτώσεις όπου το απλοποιημένο μοντέλο εισάγει “νόθα” σημεία ισορροπίας. Τα “νόθα” σημεία ισορροπίας είναι τα σημεία ισορροπίας του αργού συστήματος του

απλοποιημένου μοντέλου, τα οποία δεν αποτελούν σημεία ισορροπίας του πλήρους μηχανισμού και επομένως βρίσκονται εκτός του SIM. Η ύπαρξη νόθων σημείων ισορροπίας οφείλεται στο γεγονός ότι στο αργό σύστημα του απλοποιημένου μοντέλου απουσιάζουν οι γρήγορες συνιστώσες $\mathbf{a}_M f^M$ με αποτέλεσμα να μην περιορίζουν τις αργές $\mathbf{a}_{N-M} f^{N-M}$, όπως τις περιορίζαν στο πλήρες μοντέλο. Επομένως, τα σημεία ισορροπίας του απλοποιημένου μοντέλου είναι περισσότερα (τα επιπλέον είναι τα νόθα), επειδή δεν γίνεται χρήση της αλγεβρικής εξίσωσης του SIM κατά την ολοκλήρωση του. Έτσι, η λύση του απλοποιημένου μοντέλου είναι δυνατό να ελκύεται σε ένα νόθο σημείο ισορροπίας και συνεπώς να απέχει από τη λύση του πλήρους μηχανισμού. Για την αντιμετώπιση μίας τέτοιου είδους συμπεριφοράς, είναι απαραίτητη η εξέλιξη της λύσης του απλοποιημένου μοντέλου πάνω στο SIM, το οποίο περιλαμβάνει το πραγματικό σημείο ισορροπίας. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της χρήση του HC αλγορίθμου, όπως χαρακτηριστικά δείχνεται στο Παράρτημα C. Τέλος, ο HC αλγόριθμος είναι χρήσιμος σε περιπτώσεις όπου η τάξη του \mathbf{f}^M είναι μικρή αλλά όχι αμελητέα και σε περιπτώσεις όπου οι αλλαγές στο προσανατολισμό του SIM είναι ραγδαίες. Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή όταν το \mathbf{f}^M είναι πολύ μικρό ή/και ο προσανατολισμός του SIM αλλάζει ομαλά, η λύση είναι αρκετά ακριβής, οπότε η χρήση του HC αλγορίθμου δεν είναι αναγκαία [93].

Κεφάλαιο 3

Ο βιολογικός μηχανισμός Michaelis-Menten

3.1 Εισαγωγή

Μερικά χρόνια πριν, η επιστημονική κοινότητα γιόρτασε την 100οστή γενέθλια του μηχανισμού ενζυμικών αντιδράσεων, ο οποίος είναι γνωστός ως το *Michaelis-Menten* (MM) μοντέλο* και προσομοιώνει τη δράση των ενζύμων σε ενδοκυτταρικό και εξωκυτταρικό επίπεδο. Ο μηχανισμός αυτός εισήχθη από τους Leonor Michaelis και Maud Menten το 1913, επεκτείνοντας πρότερη μελέτη από πολλούς επιστήμονες, διακεκριμένα μεταξύ αυτών, τους Victor Henri και Adrian Brown [35, 105, 106] (για τη μετάφραση του [35] στην αγγλική βλ. αναφορά [107]). Ο MM μηχανισμός προσομοιώνει το αντιστρεπτό βήμα πρόσδεσης ενός ενζύμου με ένα υπόστρωμα, το οποίο οδηγεί στο σχηματισμό μίας ενδιάμεσης μορφής του ενζύμου, που ονομάζεται σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος. Στο επόμενο βήμα, το σύμπλοκο διασπάται σε ένα προϊόν και στο αρχικό ένζυμο, το οποίο είναι πλέον ελεύθερο να προσδεθεί σε ένα νέο υπόστρωμα†. Ο MM μηχανισμός αποτελεί μέχρι και σήμερα τη βάση για τη μελέτη της ενζυμικής κατάλυσης και της ενζυμικής ρύθμισης και η αποδοχή του έχει εκτοξευτεί πρόσφατα, κυρίως λόγω του προσανατολισμού της έρευνας στις ενδοκυτταρικές αντιδράσεις με εφαρμογές στη βιολογία συστημάτων, στην ενζυμολογία, στην ενζυμική κατάλυση, στη μηχανική των ενζύμων και στην ανάπτυξη φαρμάκων [56, 108]. Για την ακρίβεια, τα άρθρα στα οποία ιδρύθηκε και εγκαθιδρύθηκε ο μηχανισμός παίρνουν περισσότερες αναφορές τον 21ο αιώνα, παρότι έπαιρναν στον 20ο [56]. Ο MM μηχανισμός έχει μελετηθεί διεξοδικά, αυτούσιος ή ως κομμάτι πιο σύνθετων ενζυμικών μηχανισμών αντιδράσεων (για παράδειγμα, τη MAPK επαλληλία [41], τη συναγωνιστική αναστολή [40, 42], τον Goldbeter-Koshland μεμονωμένο διακόπτη [40], τις συζευγμένες ενζυμικές αντιδράσεις [45, 109], κλπ), ως επί το πλείστον σε ντετερμινιστικό και πρόσφατα σε στοχαστικό πλαίσιο [110–112]. Μερικά εξαιρετικά άρθρα βιβλιογραφικής επισκόπησης και βιβλία που αφορούν την ανάπτυξη του μηχανισμού και τη χρήση του είναι τα παρακάτω [43, 56, 108, 113–117].

Ένα από τα πιο σημαντικά αποτελέσματα της μελέτης του MM μηχανισμού είναι η κατασκευή μίας αλγεβρικής έκφρασης για τη συνολική ταχύτητα του μηχανισμού (ρυθμός παραγωγής προϊόντος), γνωστή

* Στο εξής θα αναφέρεται ως MM μηχανισμός όταν αφορά την εξέταση του ως βιολογικό μηχανισμό, ενώ ως MM μοντέλο όταν αφορά την εξέταση του ως δυναμικό σύστημα.

† Θεωρείται ότι το σύμπλοκο δημιουργείται σχετικά γρήγορα και ότι αρχικά η συγκέντρωση του προϊόντος είναι αμελητέα ώστε ο ρυθμός της αντιστρεπτής αντίδρασης του δευτέρου βήματος να είναι αμελητέος.

ως εξίσωση *Michaelis-Menten*. Η εξίσωση MM χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των κινητικών παραμέτρων του υπό εξέταση ζεύγους ενζύμου-υποστρώματος από τα διαθέσιμα πειραματικά αποτελέσματα [35, 37]. Πολλές και διαφορετικού τύπου μεθοδολογίες για τον υπολογισμό των κινητικών παραμέτρων έχουν εφαρμοστεί με στόχο την ελαχιστοποίηση της επίδρασης των σφαλμάτων από τα πειραματικά δεδομένα [118–124]. Η εξίσωση MM έχει γίνει πολύ δημοφιλής και η χρήση της έχει επεκταθεί σε πολλούς κλάδους της βιοχημείας, όπως για παράδειγμα στα συμπλέγματα αντιγόνων-αντισωμάτων, στην υβριδοποίηση του DNA, στις αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών [73], κ.α. Πέρα όμως από τη βιοχημεία, η εξίσωση MM χρησιμοποιείται σε μεγάλο εύρος επιστημονικών περιοχών από την περιβαλλοντική υγεία [125] μέχρι την οικολογία [126] και από την εγκληματολογική παθολογία [127] μέχρι τη φυτολογία και τη ζωολογία [128], κ.α. Ενδεικτικά από δημοσιεύσεις του 2018, έχει χρησιμοποιηθεί στη μελέτη: των ανθρακούχων νανοενζύμων που είναι ενισχυμένα με άζωτο για την θεραπεία καρκινικών όγκων [129], της σηματοδότησης των ιόντων ασβεστίου, Ca^{2+} , στο κύτταρο [130], της οξυγόνωσης του αμφιβληστροειδούς χιτώνα [131], της βιοαποδόμησης της γλυφοσάτης ($C_3H_8NO_5P$) σε αμπελώνες και χωράφια σιταριού [132], της αποδόμησης της ποιότητας του Hass αβοκάντο [133], της κοραλλιογενούς ανάπτυξης στην υδατοκαλλιέργεια [134], του βιομετασχηματισμού οργανικών μικρο-ρύπων [135], του μεταβολισμού των φαρμάκων [136], της διάχυσης της γλυκόζης κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης [137], κλπ. Επιπλέον, στο μηχανισμό μεταβολισμού γλυκόζης και γαλακτικού οξέος, ο οποίος μελετήθηκε στα πλαίσια αυτής της διατριβής και θα αναλυθεί στο επόμενο Κεφάλαιο, έχει υιοθετηθεί η εξίσωση MM για την απλοποίηση της δράσης των ενζύμων στη διαδικασία της γλυκόλυσης [85, 138]. Ωστόσο, παρά την ευρεία χρήση της εξίσωσης MM, μόλις λίγες δεκαετίες μετά την εξαγωγή της, έγινε εμφανές ότι αυτή δεν είναι έγκυρη σε περιπτώσεις υψηλής αρχικής συγκέντρωσης του ενζύμου [139–144]. Μία συστηματική προσπάθεια ξεκίνησε τότε, με σκοπό (i) να καθοριστούν οι συνθήκες υπό τις οποίες η εξίσωση MM είναι έγκυρη και (ii) να παραχθούν εναλλακτικές εκφράσεις, που να είναι έγκυρες σε μία πιο ευρεία περιοχή του παραμετρικού χώρου.

Η εξίσωση MM προέκυψε από τους Briggs και Haldane το 1925 [37] εφαρμόζοντας την *Προσέγγιση Οιωρεί Μόνιμης Κατάστασης (Quasi Steady-State Approximation, QSSA)* για τη συγκέντρωση του συμπλόκου (γνωστή και ως *standard QSSA, sQSSA*). Για την εφαρμογή της sQSSA έγινε η υπόθεση ότι οι ρυθμοί παραγωγής και κατανάλωσης του συμπλόκου είναι πολύ μεγαλύτεροι από το συνολικό ρυθμό μεταβολής της συγκέντρωσης αυτού. Μόλις άρχισαν να εκφράζονται οι πρώτες ερωτήσεις για την εγκυρότητα της εξίσωσης MM, οι συνθήκες ικανοποίησης της sQSSA άρχισαν να αμφισβητούνται. Αρχικά, ο Laidler πρότεινε το 1955 ότι η sQSSA είναι έγκυρη όταν η αρχική συγκέντρωση του ενζύμου e_0 είναι πολύ μικρότερη από αυτή του υποστρώματος s_0 , δηλαδή όταν $e_0/s_0 \ll 1$ [145]. Στη συνέχεια, οι Seshadri και Fritzsche πρότειναν το 1980 τη συνθήκη $e_0/K_M \ll 1$, όπου K_M είναι η σταθερά Michaelis-Menten [146]. Τελικά, το 1988, οι Segel και Slemrod εισήγαγαν το πιο γενικό κριτήριο $e_0/(K_M + s_0) \ll 1$ [6, 60]. Οι περιορισμοί που τέθηκαν για τις συνθήκες εγκυρότητας της εξίσωσης MM μέσω της sQSSA προσέγγισης, οι οποίοι μελετήθηκαν και αναπαράχθηκαν και από άλλους ερευνητές (για παράδειγμα βλ. [61, 63, 117, 147]), οδήγησαν στην αναζήτηση εναλλακτικών εκφράσεων για τη ταχύτητα του MM μηχανισμού, οι οποίες είναι έγκυρες σε διαφορετικές περιοχές του παραμετρικού χώρου.

Μία προσπάθεια κατασκευής μιας τέτοιου είδους έκφρασης ξεκίνησε από τους Segel και Slemrod το 1989, εισάγοντας την QSSA προσέγγιση για τη συγκέντρωση του υποστρώματος αυτή τη φορά (γνωστή

και ως *reverse QSSA*, *rQSSA*) [60] και συμπληρώθηκε αργότερα, το 2000, από τους Schnell και Maini [148]. Αρχικά, η *rQSSA* θεωρούνταν ότι είναι έγκυρη όταν ισχύει η συνθήκη $e_0/K \gg 1$, όπου K είναι η Van Slyke-Culen σταθερά [60], αλλά στη συνέχεια, η συνθήκη αυτή συμπληρώθηκε από την απαίτηση $e_0/s_0 \gg 1$ [148]. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι η σύζευξη των παραπάνω δύο συνθηκών για την εγκυρότητα της *rQSSA* συνεπάγεται τη συνθήκη $e_0/(K + s_0) \gg 1$, η οποία είναι περίπου αντίστροφη της συνθήκης εγκυρότητας της *sQSSA* $e_0/(K_M + s_0) \ll 1$.

Η πιο πρόσφατη προσπάθεια εξαγωγής μίας έκφρασης για τη ταχύτητα του MM μηχανισμού προτάθηκε από τους Straus και Goldstein το 1943 και βασίστηκε στην εισαγωγή μίας καινούριας μεταβλητής στο σύστημα, η οποία αποτελεί το άθροισμα των συγκεντρώσεων του ελεύθερου υποστρώματος και του συμπλόκου [139]. Το 1996, οι Borghans, de Boer και Siegel χρησιμοποίησαν το μετασχηματισμένο αυτό σύστημα των Straus και Goldstein, για να θεωρήσουν στη συνέχεια την *QSSA* παραδοχή για το σύμπλοκο (γνωστή και ως *total QSSA*, *tQSSA*) [149], η οποία προτάθηκε με σκοπό να υπερκαλύψει τις *in vivo* αποκλίσεις της *sQSSA* [149, 150]. Έτσι, στη συγκεκριμένη δουλειά τους, ισχυρίστηκαν ότι η *tQSSA* είναι έγκυρη όταν ισχύει η συνθήκη $e_0K/(K_M + s_0 + e_0)^2 \ll 1$ και ότι το εύρος εγκυρότητας αυτής της νέας έκφρασης είναι ευρύτερο από αυτό της *sQSSA*. Αυτό το συμπέρασμα αναπαράχθηκε από τους Schnell και Maini το 2002 και τον Tzafiriri το 2003, οι οποίοι επέκτειναν τη δουλειά των Borghans et al. και επίσης υποστήριξαν ότι το εύρος εγκυρότητας της *tQSSA* ξεπερνά και αυτό της *rQSSA* [150–152]. Εξαιτίας της διευρυμένης περιοχής εγκυρότητας της *tQSSA*, η προσέγγιση έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλη ποικιλία μοντέλων στη βιολογία (βλ. [43] άρθρο για λεπτομέρειες και παραδείγματα). Γενικότερα, κάποιες *QSSA* προσεγγίσεις του MM μηχανισμού έχουν ελεγχθεί για την αποτελεσματικότητά τους [46], το σφάλμα που αυτές εισάγουν [38], τη γεωμετρική τους ερμηνεία στο χώρο των φάσεων [39, 50] καθώς επίσης και τη συμβατότητα τους με *in vivo* και *in vitro* μελέτες [140, 153]. Πρόσφατα μάλιστα, η εφαρμογή τους επεκτάθηκε και σε στοχαστικά μοντέλα [55, 154].

Επιπλέον, πρέπει να αναφερθεί ότι η *Προσέγγιση Μερικούς Ισορροπίας (Partial Equilibrium Approximation, PEA)* για την αμφίδρομη αντίδραση του MM μηχανισμού είχε ήδη προταθεί εμμέσως από τους Michaelis και Menten στο αρχικό τους άρθρο το 1913, αλλά δεν έχει διερευνηθεί μέχρι και σήμερα. Η προσέγγιση αυτή βασίστηκε στην υπόθεση της μερικούς ισορροπίας της αμφίδρομης αντίδρασης, κατά την οποία το ένζυμο προσδένεται με το υπόστρωμα για τη δημιουργία του συμπλόκου. Κάποιες από τις πιο σημαντικές μελέτες που αφορούν τη χρήση της PEA στο MM μηχανισμό συνοψίζονται στα παρακάτω άρθρα [49, 155, 156].

Όπως είχε αναγνωριστεί από τις πρώτες δεκαετίες μελέτης του, αλλά και θαδειχθεί και στην ανάλυση που θα ακολουθήσει, το MM μοντέλο εμφανίζει χαρακτήρα πολλαπλών χρονοκλιμάκων. Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι αυτός ο χαρακτήρας απαντάται πολύ συχνά στα μοντέλα της ενζυμολογίας και γενικότερα της βιολογίας, εξαιτίας της ύπαρξης των συμπλόκων, τα οποία ως ενδιάμεσες μορφές των ενζύμων, αποδομούνται γρήγορα στην αρχική μορφή του ενζύμου [73]. Η απλοποίηση του MM μοντέλου, κυρίως εστιάζεται στην απαλοιφή των γρήγορων συνιστωσών του μοντέλου και για το λόγο αυτό σημαντική προσπάθεια έχει αφιερωθεί στην εξέταση και επέκταση του εύρους εγκυρότητας των *sQSSA*, *rQSSA* και *tQSSA* προσεγγίσεων υπό το πρίσμα της *Θεωρίας Ιδιόμορφων Διαταραχών (Singular Perturbation Theory, SPT)* θεωρίας (για παράδειγμα βλ. [60, 151, 157, 158] και τις αναφορές μέσα σε αυτά). Συγκεκριμένα, τα εργαλεία της SPT έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη των *sQSSA* [6, 60, 146, 157], *rQSSA* [148] και *tQSSA* [40]. Παρότι,

αυτή η προσπάθεια βελτίωσε ιδιαίτερα τη κατανόηση της επιστημονικής κοινότητας για το MM μηχανισμό, δεν εισήγαγε ένα μοντέλο που να επικαλύπτει και να επεκτείνει το εύρος εγκυρότητας των ήδη υπάρχοντων μοντέλων.

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι έχουν γίνει προσπάθειες μελέτης του MM μηχανισμού για την κατασκευή πιο αποτελεσματικών μορφών της *Michaelis-Menten εξίσωσης*, οι οποίες δεν έχουν προέλθει από την απλοποίηση του MM μοντέλου [159, 160]. Ωστόσο, τέτοιου είδους εκφράσεις δε θα εξεταστούν στα πλαίσια αυτής της διατριβής, μια και η ανάλυση θα βασιστεί στον χαρακτήρα πολλαπλών χρονοκλιμάκων που εμφανίζει το μοντέλο.

Στις επόμενες ενότητες αυτού του εκτενούς κεφαλαίου, θα μελετηθεί ο μηχανισμός MM, με σκοπό να δειχθεί η δυνατότητα ύπαρξης μιας νέας έκφρασης για την ταχύτητα του MM μηχανισμού, η οποία εισάγεται με την εφαρμογή της CSP και την κατασκευή του νέου CSP μοντέλου. Θα δειχθεί ότι η θεώρηση που εισάγει η CSP επιτρέπει τη γραφή όλων των υπάρχοντων μοντέλων υπό κοινό φορμαλισμό με το νέο μοντέλο. Δεδομένου ότι το CSP μοντέλο είναι έγκυρο παντού όπου διατηρείται επαρκώς μεγάλο το χάσμα γρήγορων/αργών χρονοκλιμάκων στον παραμετρικό χώρο, θα δειχθεί ότι οι συνθήκες υπό τις οποίες το CSP μοντέλο απλοποιείται σε αυτά των sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA, καθορίζουν τις περιοχές εγκυρότητας των τελευταίων. Θα δειχθεί επίσης ότι αυτές οι συνθήκες εμπεριέχουν όχι μόνο τις παραμέτρους του MM μοντέλου, αλλά και τις μεταβλητές αυτού, γεγονός αντιθετικό με τις συνθήκες που κατασκευάζονται με τη παραδοσιακή προσέγγιση της SPT, η οποίες περιέχουν μόνο παραμέτρους. Επιπλέον, θα δειχθεί ότι οι συνθήκες απλοποίησης του CSP μοντέλου σε αυτά των sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA μπορούν να προκύψουν αλγοριθμικά από την εφαρμογή των CSP κριτηρίων, τα οποία μπορούν να εγγραφούν τόσο για την ακρίβεια όσο και για την ευστάθεια των QSSA/PEA μοντέλων. Ακόμη, θα παρουσιαστούν οι περιορισμοί που θέτουν οι υπάρχουσες συνθήκες εγκυρότητας των sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA και θα επιδειχθεί η ακρίβεια των νέων συνθηκών σε ένα μεγάλο εύρος σετ παραμέτρων. Τα μοντέλα που επιδείχθηκαν ακριβή με βάση τις νέες συνθήκες θα επαληθευθούν για την ευστάθειά τους, όπως ακριβώς υποδεικνύεται από τα CSP κριτήρια. Επιπλέον, η χρησιμότητα των CSP αλγοριθμικών εργαλείων για την φυσική κατανόηση του μηχανισμού θα παρουσιαστεί μέσω της ανίχνευσης των αντιδράσεων και των μεταβλητών που συσχετίζονται με τη γρήγορη και την αργή δυναμική. Μεταξύ άλλων, θα δειχθεί ότι υπάρχουν περιοχές του παραμετρικού χώρου όπου περισσότερες από μία αντιδράσεις είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία της αργής ή της γρήγορης δυναμικής. Η ανίχνευση αυτή μπορεί να εξαχθεί μόνο από τα CSP εργαλεία, μιας και η παραδοσιακή προσέγγιση της SPT βασίζεται στο ότι μόνο μία αντίδραση μπορεί να είναι υπεύθυνη για τη γρήγορη δυναμική.

Η δομή που θα ακολουθηθεί σε αυτό το Κεφάλαιο είναι η εξής. Αρχικά, θα εγκαθιδρυθεί ότι το πλήρες Michaelis-Menten μοντέλο εμφανίζει συμπεριφορά πολλαπλών χρονοκλιμάκων, πρακτικά σε όλο το παραμετρικό χώρο. Στη συνέχεια, θα εφαρμοστεί η κλασική θεωρία SPT ώστε να αναπαραχθούν τα κλασικά υπάρχοντα QSSA/PEA μοντέλα υπό τις συνθήκες που το καθένα είναι έγκυρο. Ακολούθως, θα εφαρμοστεί η αλγοριθμική μέθοδος CSP, με την οποία θα κατασκευαστεί το CSP απλοποιημένο μοντέλο καθώς επίσης και τα QSSA/PEA μοντέλα, αλγοριθμικά αυτή τη φορά. Στη συνέχεια, θα παρουσιαστεί ο κοινός φορμαλισμός των υπάρχοντων και του CSP μοντέλων και θα αποκαλυφθεί ότι το CSP μοντέλο, υπό συνθήκες, απλοποιείται σε όλα τα υπάρχοντα με δύο διαφορετικούς τρόπους (i) αναλυτικά και (ii) αλγοριθμικά μέσω

της εφαρμογής των CSP κριτηρίων. Οι δύο αυτοί τρόποι θα συζητηθούν και θα συγκριθούν με τις συνθήκες εγκυρότητας που καθορίστηκαν από τις παραδοσιακές προσεγγίσεις της SPT (δηλ. μέσω γραφής του πλήρους μοντέλου σε αδιάστατη μορφή ακολουθούμενη από τη διαδικασία που περιγράφηκε αναλυτικά στην Εισαγωγή 1). Τέλος, θα ελεγχθούν ως προς την ακρίβεια και την ευστάθεια τους όλα τα απλοποιημένα μοντέλα, κάνοντας χρήση των CSP διαγνωστικών εργαλείων και των CSP κριτηρίων και θα αποκαλυφθεί ότι το νέο απλοποιημένο μοντέλο είναι ακριβέστερο σε μεγαλύτερη περιοχή του χώρου των κινητικών παραμέτρων του MM μηχανισμού.

Ο στόχος της παρούσας δουλειάς δεν είναι μόνο η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της συστηματικής μελέτης του Michaelis-Menten μοντέλου, αλλά και η εισαγωγή μια μεθοδολογίας για την ανάλυση πιο σύνθετων μηχανισμών κινητικής στη βιολογία.

3.2 Ο χαρακτήρας πολλαπλών χρονοκλιμάκων του MM μοντέλου

Σύμφωνα με το Michaelis-Menten (MM) μηχανισμό, ένα μόριο υποστρώματος S προσδένεται αντιστρεπτά με ένα μόριο ενζύμου E για το σχηματισμό του συμπλόκου ενζύμου-υποστρώματος C . Το σύμπλοκο C σε δεύτερο χρόνο διασπάται μη αντιστρεπτά* σε ένα μόριο προϊόντος P και στο αρχικό ένζυμο E , το οποίο είναι πλέον ελεύθερο να προσδεθεί με ένα άλλο μόριο υποστρώματος S [35]. Η παραπάνω διαδικασία μπορεί να αναπαρασταθεί με τις παρακάτω χημικές αντιδράσεις:



όπου k_{1f} ($L \text{ (mol s)}^{-1}$) and k_{1b} (s^{-1}) είναι οι σταθερές του εμπρόσθιου και οπίσθιου ρυθμού σχηματισμού του συμπλόκου, αντίστοιχα, και k_2 (s^{-1}) είναι η σταθερά της κατάλυσης, γνωστή και ως συχνότητα μετατροπής. Χρησιμοποιώντας τους νόμους των ταχυτήτων της χημικής κινητικής, ο MM μηχανισμός μπορεί να προσομοιωθεί από το σύστημα ΣΔΕ:

$$\begin{aligned} \frac{d[C]}{dt} &= k_{1f}[E][S] - k_{1b}[C] - k_2[C] & \frac{d[S]}{dt} &= -k_{1f}[E][S] + k_{1b}[C] \\ \frac{d[E]}{dt} &= -k_{1f}[E][S] + k_{1b}[C] + k_2[C] & \frac{d[P]}{dt} &= k_2[C] \end{aligned} \quad (3.2.2)$$

όπου το $[\cdot]$ συμβολίζει τις συγκεντρώσεις των χημικών ενώσεων. Θεωρώντας ένα κλειστό σύστημα (δηλ. αρχική απουσία συμπλόκου και προϊόντος) έχουμε ότι $[C](0) = [P](0) = 0$ και ο νόμος διατήρησης της μάζας επιβάλλει ότι $[E] + [C] = [E](0)$ και $[S] + [C] + [P] = [S](0)$, όπου $[E](0)$, $[S](0)$, $[C](0)$ και $[P](0)$ είναι οι αρχικές συγκεντρώσεις του ενζύμου, του υποστρώματος, του συμπλόκου και του προϊόντος αντίστοιχα. Εισάγοντας για απλότητα τους συμβολισμούς $c = [C]$, $s = [S]$, $e = [E]$, $p = [P]$, $e_0 = [E](0)$ και $s_0 = [S](0)$, το σύστημα της Εξ. (3.2.2) απλοποιείται ως εξής:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = \mathbf{S}_1 \left(R^{1f} - R^{1b} \right) + \mathbf{S}_2 R^2 \quad e + c = e_0 \quad s + c + p = s_0 \quad (3.2.3)$$

*βλέπε σημείωση για τη μη αντιστρεπτή δεύτερη αντίδραση στην εισαγωγή του παρόντος Κεφαλαίου

όπου $\mathbf{S}_1 = [-1, +1]^T$, $\mathbf{S}_2 = [0, -1]^T$, $R^{1f} = k_{1f}(e_0 - c)s$, $R^{1b} = k_{1b}c$ και $R^2 = k_2c$. Σημειωτέον ότι το $(s, c) = (0, 0)$ είναι το μοναδικό σταθερό σημείο του συστήματος, μιας και είναι το μοναδικό σημείο ισορροπίας ($ds/dt = dc/dt = 0$ στο $(s, c) = (0, 0)$) στο οποίο οι ιδιοτιμές της Ιακωβιανής είναι αρνητικές.

Ο χαρακτήρας πολλαπλών χρονοκλιμάκων του 2-διάστατου συστήματος της Εξ. (3.2.3) προσδιορίζεται από την τάξη του χάσματος των δύο χρονοκλιμάκων τ_1 και τ_2 ($\tau_1 < \tau_2$) που χαρακτηρίζουν τη δυναμική του συστήματος. Οι χρονοκλίμακες μπορούν να υπολογιστούν από τις εκφράσεις $\tau_1 = |\lambda_+|^{-1}$ and $\tau_2 = |\lambda_-|^{-1}$ όπως αναφέρθηκε και στην Εξ. (2.1.3) [13, 17, 86], όπου λ_+ και λ_- είναι οι δύο ιδιοτιμές της Ιακωβιανής \mathbf{J} του 2-διάστατου συστήματος ΣΔΕ της Εξ. (3.2.3):

$$\lambda_{\pm} = -\frac{k_2}{2} \left(\frac{1 + \mu + \nu}{\mu} \right) (1 \pm \sqrt{1 - 4\epsilon}) \quad (3.2.4)$$

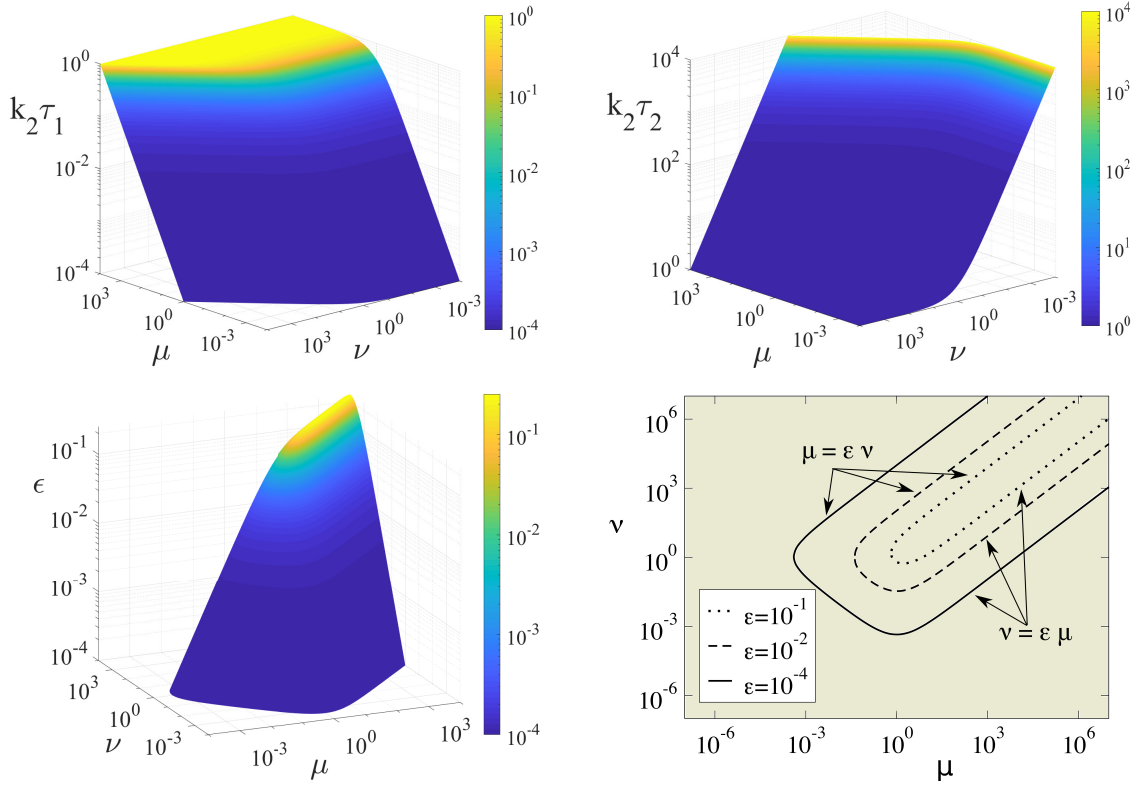
όπου

$$\begin{aligned} \mu &= \frac{K}{K_R + s} = \frac{\partial R^2 / \partial c}{(-\partial R^1 / \partial c)} = -\frac{\partial(\dot{s} + \dot{c}) / \partial c}{\partial \dot{s} / \partial c} = \frac{\partial \dot{p} / \partial c}{\partial \dot{s} / \partial c} \\ \nu &= \frac{e_0 - c}{K_R + s} = \frac{\partial R^1 / \partial s}{(-\partial R^1 / \partial c)} = -\frac{\partial \dot{s} / \partial s}{\partial \dot{s} / \partial c} \\ \epsilon &= \frac{\mu\nu}{(1 + \mu + \nu)^2} < \frac{1}{4} \end{aligned} \quad (3.2.5)$$

$\dot{s} = ds/dt$, $\dot{c} = dc/dt$, $\dot{p} = dp/dt$ και $R^1 = R^{1f} - R^{1b}$, $K_R = k_{1b}/k_{1f}$ είναι η σταθερά διάστασης, $K = k_2/k_{1f}$ η σταθερά Van Slyke-Culen και $K_M = K_R + K$ η σταθερά Michaelis-Menten. Η εισαγωγή των μ και ν είναι καίρια για τη μελέτη του παραμετρικού χώρου, διότι με βάση αυτές τις δύο “παραμέτρους”, οι οποίες όπως θα δούμε στη συνέχεια αποκτούν συγκεκριμένο φυσικό νόημα, μπορεί να περιγραφεί πλήρως ο παραμετρικός χώρος. Τα μ και ν είναι αδιάστατα και μη αρνητικά, εξαιτίας του νόμου διατήρησης της μάζας $e_0 - c = e \geq 0$. Στη βάση της κινητικής των ενζύμων το μ εκφράζει την ευαισθησία του ρυθμού μεταβολής των $s+c$ (ή του ρυθμού μεταβολής του p) σε μία διαταραχή του c , διαιρούμενη με την ευαισθησία του ρυθμού μεταβολής του s σε μία διαταραχή του c . Όμοια, το ν εκφράζει την ευαισθησία του ρυθμού μεταβολής του s σε μία διαταραχή του s , διαιρούμενη με την ευαισθησία του ρυθμού μεταβολής του s σε μία διαταραχή του c .

Δεδομένου ότι $1 > 4\epsilon > 0$, οι δύο ιδιοτιμές είναι πάντα πραγματικές και αρνητικές (εκτός της οριακής περίπτωσης όπου $c = e_0$, στην οποία $\lambda_+ = -k_2(1 + \mu)/\mu$ και $\lambda_- = 0$). Συνεπώς, οι συνιστώσες του διανυσματικού πεδίου της Εξ. (3.2.3), που παράγουν τις ιδιοτιμές, τείνουν να οδηγήσουν το σύστημα στην ισορροπία και συγκεκριμένα στο σταθερό του σημείο $(s, c) = (0, 0)$. Η εξέλιξη των τ_1 και τ_2 στο $\mu - \nu$ επίπεδο φαίνεται στα διαγράμματα της πάνω γραμμής του Σχ. 3.1 για δεδομένες τιμές του k_2 . Όπως είναι φανερό, όταν $\mu \gg 1$ τότε $k_2\tau_1 = \mathcal{O}(1)^*$ και όταν $\mu \ll 1$ τότε $k_2\tau_1 \ll 1$ (ανεξάρτητα από τις τιμές του ν), ενώ όταν $\nu \gg 1$ τότε $k_2\tau_2 = \mathcal{O}(1)$ και όταν $\nu \ll 1$ τότε $k_2\tau_2 \gg 1$ (ανεξάρτητα από τις τιμές του μ). Τα παραπάνω συνεπάγονται ότι το μεγαλύτερο χάσμα γρήγορων/αργών χρονοκλιμάκων θα απαντάται

*Ο συμβολισμός $\mathcal{O}(x)$ αναφέρεται στο Landau σύμβολο και αφορά την τάξη του x . Συγκεκριμένα θα λέγεται ότι μια θετική συνάρτηση $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ είναι της τάξης της συνάρτησης $g : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ και θα συμβολίζεται $f(x) = \mathcal{O}(g(x))$, όταν υπάρχει σταθερά $C \in \mathbb{R}$, τέτοια ώστε $f(x) < Cg(x)$ για κάθε $x \in \mathbb{R}$.



Σχήμα 3.1: Πάνω: η εξέλιξη των $k_2\tau_1$ και $k_2\tau_2$ στο $\mu - \nu$ επίπεδο. Κάτω: η εξέλιξη του ϵ στο $\mu - \nu$ επίπεδο (αριστερά) και ισογραμμές σταθερού ϵ στο $\mu - \nu$ επίπεδο με τελείες, διακεκομμένες και συνεχόμενες καμπύλες να υποδηλώνουν τα σημεία στα οποία το ϵ ισούται με 10^{-1} , 10^{-2} και 10^{-4} , αντίστοιχα (δεξιά).

όταν $\mu \ll 1$ και $\nu \ll 1$, ενώ το μικρότερο όταν $\mu \gg 1$ και $\nu \gg 1$. Για την ακρίβεια, το χάσμα αυτό μετράται μέσω της Εξ. (2.1.4) και για το MM μοντέλο είναι:

$$\hat{\epsilon} = \frac{\tau_1}{\tau_2} = \frac{1 - \sqrt{1 - 4\epsilon}}{1 + \sqrt{1 - 4\epsilon}} = \frac{4\epsilon}{(1 + \sqrt{1 - 4\epsilon})^2} < 1 \quad (3.2.6)$$

Από την παραπάνω εξίσωση διαπιστώνεται ότι $\hat{\epsilon} \approx \epsilon$, όταν το ϵ είναι επαρκώς μικρό. Η ύπαρξη επαρκούς χάσματος χρονοκλιμάκων, το οποίο μετράται από το $\hat{\epsilon}$ εδώ, είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της SPT θεωρίας και της CSP μεθόδου και συνεπώς, αφού το ϵ μπορεί να προσεγγίσει το $\hat{\epsilon}$, η τάξη του πρώτου θα εξεταστεί διεξοδικότερα. Στα διαγράμματα της κάτω γραμμής του Σχ. 3.1 παρουσιάζεται η εξέλιξη του ϵ ως συνάρτηση των μ και ν , στο αριστερό διάγραμμα στις τρεις διαστάσεις και στο δεξιό στις δύο, ως προβολές του πρώτου, για συγκεκριμένες τιμές του ϵ (ισογραμμές σταθερού ϵ). Κάνοντας απλή μαθηματική ανάλυση αποκαλύπτεται ότι για σταθερές τιμές του μ , οι μεγαλύτερες τιμές του ϵ παρουσιάζονται όταν $\nu = 1 + \mu$ (για $\nu > 1$) και δίνονται από την έκφραση $\epsilon_{\mu,max} = \mu/[4(1 + \mu)]$. Όμοια, μιας και το ϵ είναι συμμετρικό ως προς τα μ και ν , για σταθερές τιμές του ν , οι μεγαλύτερες τιμές του ϵ παρουσιάζονται όταν $\mu = 1 + \nu$ (για $\mu > 1$) και δίνονται από την έκφραση $\epsilon_{\nu,max} = \nu/[4(1 + \nu)]$. Συνεπώς, συνάγεται ότι η μεγαλύτερες δυνατές τιμές του ϵ στο $\mu - \nu$ επίπεδο εμφανίζονται στο όριο $\nu = \mu \rightarrow \infty$, όπως φαίνεται και στο κάτω αριστερό διάγραμμα του Σχ. 3.1, στην οποία περίπτωση $\epsilon \rightarrow 1/4$ και $\hat{\epsilon} \rightarrow 1$. Επιπλέον, συνάγεται ότι $\epsilon \ll 1$ είτε όταν $\mu/(1 + \nu) \ll 1$, είτε όταν $\nu/(1 + \mu) \ll 1$. Όπως είναι πιο ευδιάκριτο από το κάτω δεξιό διάγραμμα του Σχ. 3.1, η περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου το ϵ παίρνει μικρές τιμές (δηλ. η περιοχή όπου το

χάσμα χρονοκλιμάκων είναι μεγάλο) είναι αρκετά μεγάλη και εκτείνεται σχεδόν σε όλο το επίπεδο εκτός από την λωρίδα γύρω από την γραμμή $\nu = \mu > 1$ που ξεκινά περίπου στο $\nu = \mu = 1$. Είναι εύκολο να δειχθεί ότι δεδομένης τιμής του ϵ , το άνω όριο της λωρίδας αυτής προσεγγίζεται από τη σχέση $\mu = \epsilon\nu + \mathcal{O}(\epsilon^2)$ και το κάτω όριο της από τη σχέση $\nu = \epsilon\mu + \mathcal{O}(\epsilon^2)$, όπως φαίνεται στο κάτω δεξιό διάγραμμα του Σχ. 3.1.

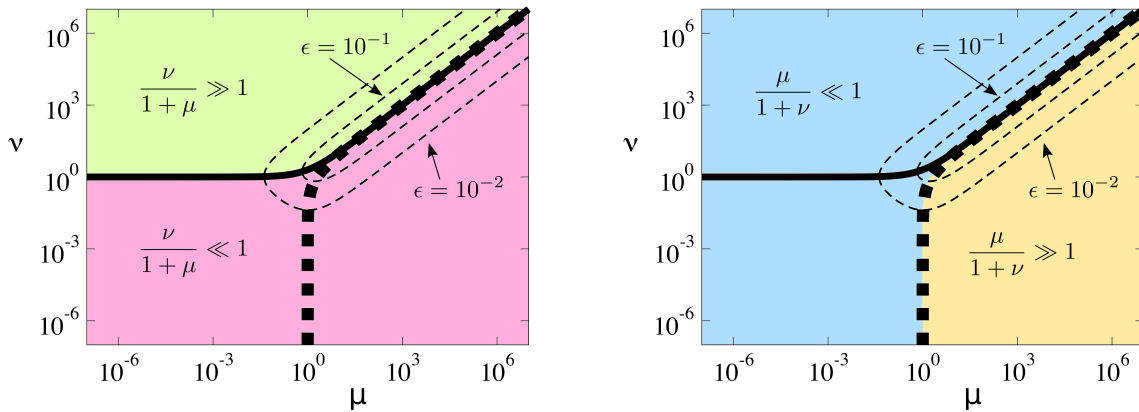
Τα παραπάνω συμπεράσματα για το χάσμα των χρονοκλιμάκων στο $\mu - \nu$ επίπεδο, μπορούν να εξαχθούν αναλυτικά από την Εξ. (3.2.5) της έκφρασης του ϵ , η οποία μετά από πράξεις γίνεται:

$$\epsilon = \frac{\mu\nu}{(1 + \mu + \nu)^2} = \frac{\frac{\mu}{1 + \mu} \frac{\nu}{1 + \mu}}{\left(1 + \frac{\nu}{1 + \mu}\right)^2} = \frac{\frac{\nu}{1 + \nu} \frac{\mu}{1 + \nu}}{\left(1 + \frac{\mu}{1 + \nu}\right)^2} \quad (3.2.7)$$

Σύμφωνα με τη παραπάνω μορφή, επαληθεύεται το προηγούμενο συμπέρασμα ότι το χάσμα γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων ($\epsilon \ll 1$) αναπτύσσεται στο $\mu - \nu$ επίπεδο, όταν ισχύει κάποια από τις παρακάτω συνθήκες:

$$\frac{\nu}{1 + \mu} \ll 1 \quad \frac{\nu}{1 + \mu} \gg 1 \quad \frac{\mu}{1 + \nu} \ll 1 \quad \frac{\mu}{1 + \nu} \gg 1 \quad (3.2.8)$$

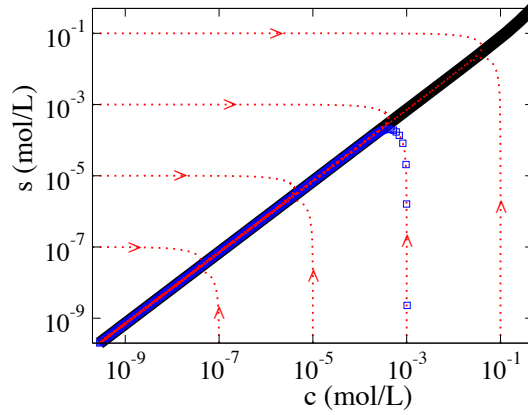
Οι περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου οι παραπάνω συνθήκες ισχύουν, παρουσιάζονται στο Σχ. 3.2. Το κάθε χρώμα χαρακτηρίζει όλη τη περιοχή στην οποία αναφέρεται η εκάστοτε συνθήκη. Όπως είναι εμφανές οι περιοχές της Εξ. (3.2.8) καλύπτουν ανά δύο όλο το $\mu - \nu$ επίπεδο, εκτός από την περιοχή κοντά στη $\mu = \nu > 1$ γραμμή, όπου όπως δείχθηκε και παραπάνω το $\hat{\epsilon}$ παίρνει τη μέγιστη τιμή του που είναι η μονάδα ($\epsilon \rightarrow 1/4$ και $\hat{\epsilon} \rightarrow 1$ καθώς $\mu = \nu \rightarrow \infty$).



Σχήμα 3.2: Οι περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου ισχύουν οι συνθήκες της Εξ. (3.2.8). Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες γραμμές αντιστοιχούν στις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ καμπύλες, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στις ισογραμμές σταθερού $\epsilon = 10^{-1}$ και 10^{-2} .

Η εκδήλωση του χαρακτήρα πολλαπλών χρονοκλιμάκων του MM μοντέλου παρουσιάζεται στο Σχ. 3.3 για το δεδομένο σετ παραμέτρων και αρχικών συγκεντρώσεων $k_{1f} = 1 \text{ L (mol s)}^{-1}$, $k_{1b} = k_2 = 1 \text{ s}^{-1}$ και $e_0 = 2 \text{ mol L}^{-1}$. Όπως φαίνεται, όλες οι τροχιές των λύσεων (κόκκινες καμπύλες με τελείες) έλκονται προς ένα 1-διάστατο SIM (χοντρή μαύρη συνεχόμενη καμπύλη) και μετά εξελίσσονται πάνω σε αυτό ($\mu \rightarrow 1$,

$\nu \rightarrow 2$ και $\epsilon \rightarrow 1/8$). Η προσέγγιση των τροχιών προς το SIM χαρακτηρίζεται από τη γρήγορη χρονοκλίμακα τ_1 , ενώ η εξέλιξη αυτών πάνω στο SIM από την αργή τ_2 . Αυτό μπορεί να φανεί από τα μπλε τετράγωνα κατά μήκος μίας τροχιάς, τα οποία υποδηλώνουν την απόσταση που διανύθηκε σε χρόνο $\delta t = 10^{-3}$ s. Η χαμηλή πυκνότητα των τετραγώνων παρατηρείται κατά την μετάβαση προς το SIM και υποδηλώνει την υπερίσχυση της γρήγορης χρονοκλίμακας, ενώ η υψηλή πυκνότητα παρατηρείται κατά την κίνηση πάνω στο SIM και υποδηλώνει την υπερίσχυση της αργής χρονοκλίμακας. Παρατηρήστε ότι δεν υπάρχει χάσμα μεταξύ της τάξης των παραμέτρων δεδομένων των οποίων παρέχεται η λύση που φαίνεται στο Σχ. 3.3, κάτι το οποίο θεωρείται γενικότερα ως αναγκαία συνθήκη για την ύπαρξη δύσκαμπτης (πολλαπλών χρονοκλιμάκων) συμπεριφοράς. Το Σχ. 3.3 δείχνει ότι απουσία τέτοιου χάσματος στις παραμέτρους δεν αποκλείει την εκδήλωση χαρακτήρα πολλαπλών χρονοκλιμάκων.



Σχήμα 3.3: Τροχιές του MM μοντέλου στο χώρο φάσεων για δεδομένες τιμές παραμέτρων και αρχικών συγκεντρώσεων $k_{1f} = 1 \text{ L (mol s)}^{-1}$, $k_{1b} = k_2 = 1 \text{ s}^{-1}$ και $e_0 = 2 \text{ mol L}^{-1}$. Η χοντρή μαύρη συνεχόμενη καμπύλη αποτυπώνει το SIM και οι κόκκινες καμπύλες με τελείες αποτυπώνουν τις τροχιές της λύσης με αρχικές συνθήκες: $(c_0, s_0) = (\zeta, 0)$ και $(c_0, s_0) = (0, \zeta)$, με $\zeta = 10^{-7}, 10^{-5}, 10^{-3}, 10^{-1}, 10^{+1}$. Τα τετράγωνα υποδηλώνουν ισοχρονικά σημεία της λύσης $\delta t = 10^{-3}$ s.

Επομένως, δείχθηκε ότι το MM μοντέλο εμφανίζει χαρακτήρα πολλαπλών χρονοκλιμάκων σε πολύ μεγάλο κομμάτι του παραμετρικού $\mu - \nu$ επιπέδου. Αυτό συμβαίνει όταν $\hat{\epsilon} \ll 1$ και σύμφωνα με την Εξ. (3.2.6) για τις κινητικές αρχικές παραμέτρους του μοντέλου, αυτό επιτυγχάνεται όταν:

$$\hat{\epsilon} = \frac{\tau_1}{\tau_2} \approx \epsilon = \frac{K(e_0 - c)}{(K_R + s + K + e_0 - c)^2} \ll 1 \quad (3.2.9)$$

Όπως δείχθηκε σε αυτή την Ενότητα, το MM μοντέλο είναι δύσκαμπτο σε όλο το χώρο των κινητικών παραμέτρων εκτός των περιπτώσεων όπου $K = e_0 - c \geq K_R + s$ ($\nu = \mu \geq 1$). Δεδομένου αυτού, καθίσταται δυνατή η εφαρμογή της SPT και της CSP στο MM μοντέλο στις περιοχές πολλαπλών χρονοκλιμάκων του μοντέλου, όπως φαίνονται στο Σχ. 3.2. Στην Ενότητα που ακολουθεί, οι κλασικές παραδοχές, που θεωρούνται με την εφαρμογή της SPT, μελετώνται για τη δυνατότητα τους να παρέχουν τα απλοποιημένα μοντέλα, που στη συνέχεια οδηγούν στις γνωστές εκφράσεις για τη συνολική ταχύτητα του MM μηχανισμού. Αρχικά, τα υπάρχοντα απλοποιημένα μοντέλα αυτά θα κατασκευαστούν αναλυτικά με την SPT και στη συνέχεια,

αλγοριθμικά με τη CSP. Ακόμη, θα κατασκευαστεί το νέο CSP μοντέλο και θα ερευνηθούν οι συνθήκες εγκυρότητας όλων των MM απλοποιημένων μοντέλων.

3.3 Τα MM απλοποιημένα μοντέλα και οι συνθήκες εγκυρότητας τους

Στην Ενότητα αυτή θα μελετηθεί η κατασκευή των MM απλοποιημένων μοντέλων, αρχικά μέσω της παραδοσιακής SPT, για την οποία θα γίνουν αναφορές στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και στη συνέχεια μέσω της CSP, όπως περιγράφηκε στην Ενότητα 2.3. Στη συνέχεια, θα ερευνηθούν οι συνθήκες εγκυρότητας των απλοποιημένων μοντέλων μέσω της SPT κατασκευής, αλλά και μέσω της απλοποίησης του νέου CSP μοντέλου, που θα παρουσιαστεί. Τέλος, θα υιοθετηθεί ένας κοινός φορμαλισμός για όλα τα MM απλοποιημένα μοντέλα ώστε να γίνει η εκτίμηση και επαλήθευση της ευστάθειας και της ακρίβειας τους σε επόμενες Ενότητες.

3.3.1 Η κατασκευή MM μοντέλων μέσω SPT

Όπως αναφέρθηκε και στην Εισαγωγή, η εφαρμογή της SPT είναι μία πολύπλοκη διαδικασία, η οποία απαιτεί πληθώρα αναλυτικών υπολογισμών. Για την εφαρμογή της στο MM μοντέλο, ακολουθείται η εξής διαδικασία: (i) το σύστημα των Εξ. (3.2.3) τίθεται στην κατάλληλη αδιάστατη μορφή, (ii) ευρίσκεται ο αριθμός των γρήγορων χρονοκλιμάκων, όπου εδώ είναι μία, μιας και το σύστημα είναι δύο διαστάσεων, (iii) αναγνωρίζονται οι γρήγορες μεταβλητές, (iv) ευρίσκεται η μικρή παράμετρος ϵ , η οποία είναι ενδεικτική του χάσματος των χρονοκλιμάκων και (v) το σύστημα επιλύεται αναζητώντας πρώτης τάξης ακρίβεια, η οποία εδώ είναι επαρκής. Αυτή η διαδικασία ακολουθείται για όλες τις πιθανές αδιάστατες μορφές που μπορούν να οδηγήσουν στη κατασκευή ενός MM απλοποιημένου μοντέλου. Συγκεκριμένα, θα κατασκευαστούν αρχικά τα rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλα και στη συνέχεια το tQSSA απλοποιημένο μοντέλο, το οποίο απαιτεί αλλαγή μεταβλητών στο σύστημα όπως θα δούμε στην αντίστοιχη παράγραφο. Μέσω της αναλυτικής εφαρμογής της SPT θα αναζητηθούν οι συνθήκες εγκυρότητας των παραπάνω MM απλοποιημένων μοντέλων.

3.3.1.1 Οι κατάλληλες αδιάστατες μορφές που οδηγούν στα rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλα

Στη Παράγραφο αυτή, θα κατασκευαστούν οι δυνατές αδιάστατες μορφές των Εξ. (3.2.3) του MM μοντέλου και μέσω της χρήσης της SPT θεωρίας θα διαμορφωθούν τα MM απλοποιημένα μοντέλα. Τα sQSSA και rQSSA μοντέλα που κατασκευάζονται εδώ, έχουν ανακύψει στη βιβλιογραφία με διαφορετικές αδιαστατοποιήσεις από αυτές που επιλέχθηκαν εδώ. Επίσης θα κατασκευαστεί με την SPT για πρώτη φορά το PEA απλοποιημένο μοντέλο για την αμφίδρομη αντίδραση του μηχανισμού, $S + E \rightleftharpoons C$ (PEA1). Η παρούσα συστηματική μελέτη καθίσταται δυνατή στη βάση των γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων που χαρακτηρίζουν τη δυναμική του κάθε μοντέλου. Με αυτό το τρόπο, θα εξαχθούν οι συνθήκες κάτω από τις οποίες τα sQSSA, rQSSA και PEA μοντέλα είναι έγκυρα και θα συγκριθούν με τις ήδη υπάρχουσες στη βιβλιογραφία.

Λαμβάνοντας υπόψη τη μορφή του MM μοντέλου στην Εξ. (3.2.3), μέσω της εισαγωγής των αδιάστατων

μεταβλητών $s = s_*S$, $c = c_*C$ και $t = t_*T$, το σύστημα γράφεται στην αδιάστατη μορφή:

$$\frac{dS}{dT} = -t_*k_{1f}e_0(1-rC)S + t_*k_{1b}\frac{c_*}{s_*}C \quad \frac{dC}{dT} = t_*k_{1f}e_0\frac{s_*}{c_*}(1-rC)S - t_*k_{1b}C - t_*k_2C \quad (3.3.1)$$

όπου s_* , c_* και t_* είναι τιμές αναφοράς και λόγω του νόμου διατήρησης της μάζας $e + c = e_0$, ισχύει $r = c_*/e_0 < 1$ και $1 - rC > 0$.

Οι δύο χρονοκλίμακες που χαρακτηρίζουν τη δυναμική του MM μοντέλου προσεγγίζονται από τις εκφράσεις:

$$\tau_1 \approx \frac{\mu}{k_2(1+\nu+\mu)} = \frac{1}{k_{1f}(e_0-c+s) + k_{1b} + k_2} \quad (3.3.2)$$

$$\tau_2 \approx \frac{1+\nu+\mu}{k_2\nu} = \frac{k_{1f}(e_0-c+s) + k_{1b} + k_2}{k_{1f}k_2(e_0-c)} \quad (3.3.3)$$

όπου $\tau_1 < \tau_2$. Οι χρονοκλίμακες αυτές υπολογίστηκαν μέσω των δύο ιδιοτιμών της Ιακωβιανής του MM μοντέλου, οι οποίες υπολογίστηκαν στην Εξ. (3.2.4), θεωρώντας ότι $\epsilon \ll 1$ ($\sqrt{1-4\epsilon} \approx 1-2\epsilon$).

Σε αδιάστατη μορφή, οι εκφράσεις της γρήγορης (τ_1) και αργής (τ_2) χρονοκλίμακας οδηγούν στην εξαγωγή των εκφράσεων:

$$\omega_1 = \frac{1}{t_1k_{1f}e_0} \frac{1}{\left(1-rC + \frac{s_*}{c_*}rS\right) + \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0} + \frac{k_2}{k_{1f}e_0}} \quad (3.3.4)$$

$$\omega_2 = \frac{1}{t_2k_2} \frac{\left(1-rC + \frac{s_*}{c_*}rS\right) + \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0} + \frac{k_2}{k_{1f}e_0}}{(1-rC)} \quad (3.3.5)$$

όπου $\tau_i = t_i\omega_i$ ($i = 1, 2$), ω_i είναι η αδιάστατη χρονοκλίμακα και t_i η κατάλληλη τιμή αναφοράς, η οποία θα καθοριστεί στη συνέχεια.

Χρησιμοποιώντας την τεχνική της εξισορρόπησης κατά ζεύγη (*pairwise balance* [161]), οι διαφορετικές αδιάστατες μορφές του συστήματος της Εξ. (3.3.1) μπορούν να κατασκευαστούν θεωρώντας τις δύο πιθανές ισορροπίες, $R^{1f} \approx R^{1b}$ και $R^{1f} \approx R^2$:

$$(i) \quad k_{1f}e_0\frac{s_*}{c_*}(1-rC)S \approx k_{1b}C \quad (3.3.6)$$

$$(ii) \quad k_{1f}e_0\frac{s_*}{c_*}(1-rC)S \approx k_2C \quad (3.3.7)$$

Η περίπτωση $R^{1f} \approx R^{1b} + R^2$ περιλαμβάνεται στις παραπάνω και οι αντιδράσεις 1b και 2 δεν μπορούν να βρίσκονται σε ισορροπία, αφού έχουν ίδια κατεύθυνση. Συνυπολογίζοντας τις προσεγγίσεις $1-rC = \mathcal{O}(1)$, $S = \mathcal{O}(1)$ και $C = \mathcal{O}(1)$, οι Εξ. (3.3.6) και (3.3.7) οδηγούν στις παρακάτω σχέσεις:

$$(i) \quad k_{1f}e_0\frac{s_*}{c_*} = \mathcal{O}(k_{1b}) \quad (3.3.8)$$

$$(ii) \quad k_{1f}e_0\frac{s_*}{c_*} = \mathcal{O}(k_2) \quad (3.3.9)$$

Χρησιμοποιώντας τις σχέσεις από τα (i) και (ii) των Εξ. (3.3.8) και (3.3.9), η αδιάστατη χρονοκλίμακα ω_1 στην Εξ. (3.3.4) γίνεται:

$$\omega_{1(i)} = \frac{1}{t_1 k_{1f} e_0} \frac{1}{(1 - rC) + \frac{k_{1b}}{k_{1f} e_0} (1 + arS) + \frac{k_2}{k_{1f} e_0}} \quad (3.3.10)$$

$$\omega_{1(ii)} = \frac{1}{t_1 k_{1f} e_0} \frac{1}{(1 - rC) + \frac{k_{1b}}{k_{1f} e_0} + \frac{k_2}{k_{1f} e_0} (1 + brS)} \quad (3.3.11)$$

ενώ η ω_2 στην Εξ. (3.3.5) γίνεται:

$$\omega_{2(i)} = \frac{1}{t_2 k_2} \frac{(1 - rC) + \frac{k_{1b}}{k_{1f} e_0} (1 + arS) + \frac{k_2}{k_{1f} e_0}}{(1 - rC)} \quad (3.3.12)$$

$$\omega_{2(ii)} = \frac{1}{t_2 k_2} \frac{(1 - rC) + \frac{k_{1b}}{k_{1f} e_0} + \frac{k_2}{k_{1f} e_0} (1 + brS)}{(1 - rC)} \quad (3.3.13)$$

αντίστοιχα, όπου $a = (s_*/c_*)(k_{1f} e_0/k_{1b}) = \mathcal{O}(1)$ και $b = (s_*/c_*)(k_{1f} e_0/k_2) = \mathcal{O}(1)$ από τις (i) και (ii) των Εξ. (3.3.8, 3.3.9), αντίστοιχα. Συμπεριλαμβάνοντας το γεγονός ότι $rC = \mathcal{O}(1)$ και $rS = \mathcal{O}(1)$, οι τρεις ποιοτικά όμοιοι όροι στις εκφράσεις και των δύο μορφών των Εξ. (3.3.10, 3.3.11) και (3.3.12, 3.3.13) υποδηλώνουν (μέσω της κυριαρχίας των όρων μεγαλύτερης τάξης στον αριθμητή του ω_1 και στον παρονομαστή του ω_2) την ύπαρξη τριών οριακών περιπτώσεων για τις τιμές των t_1 και t_2 :

(a) όταν $\frac{k_{1b}}{k_{1f} e_0} \ll 1$ και $\frac{k_2}{k_{1f} e_0} \ll 1$, τότε μεταξύ των τριών όρων υπερισχύει ο πρώτος. Σε αυτή τη περίπτωση $t_1 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_{1f} e_0}\right)$ και $t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_2}\right)$, έτσι ώστε $\epsilon_a = \frac{k_2}{k_{1f} e_0} \ll 1$.

(b) όταν $1 \ll \frac{k_{1b}}{k_{1f} e_0}$ και $\frac{k_2}{k_{1f} e_0} \ll \frac{k_{1b}}{k_{1f} e_0} \Rightarrow \frac{k_2}{k_{1b}} \ll 1$, τότε μεταξύ των τριών όρων υπερισχύει ο δεύτερος. Σε αυτή τη περίπτωση $t_1 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_{1b}}\right)$ και $t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_2} \frac{k_{1b}}{k_{1f} e_0}\right)$, έτσι ώστε $\epsilon_b = \frac{k_2}{k_{1b}} \frac{k_{1f} e_0}{k_{1b}} \ll 1$.

(c) όταν $1 \ll \frac{k_2}{k_{1f} e_0}$ και $\frac{k_{1b}}{k_{1f} e_0} \ll \frac{k_2}{k_{1f} e_0} \Rightarrow \frac{k_{1b}}{k_2} \ll 1$, τότε μεταξύ των τριών όρων υπερισχύει ο τρίτος. Σε αυτή τη περίπτωση $t_1 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_2}\right)$ και $t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_{1f} e_0}\right)$, έτσι ώστε $\epsilon_c = \frac{k_{1f} e_0}{k_2} \ll 1$.

όπου τα ϵ_i ($i = a, b, c$) υποδηλώνουν τον κατάλληλο διαχωρισμό γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων ($\epsilon = t_1/t_2$). Αυτές οι εκφράσεις οδηγούν στα παρακάτω σύντομα συμπεράσματα:

- (1) Η αναγωγή (a) σχετίζεται με τη περίπτωση κατά την οποία η γρήγορη χρονοκλίμακα καθορίζεται από την 1η εμπρόσθια αντίδραση, η οποία καταναλώνει το s , και η αργή χρονοκλίμακα καθορίζεται από την 2η αντίδραση, η οποία καταναλώνει το c .
- (2) Η αναγωγή (b) σχετίζεται με τη περίπτωση κατά την οποία η γρήγορη χρονοκλίμακα καθορίζεται από την 1η οπίσθια αντίδραση, η οποία καταναλώνει το c , και η αργή χρονοκλίμακα καθορίζεται και από τις τρεις αντιδράσεις. Η επιρροή της αντίδρασης $1b$ αντιτίθεται σε αυτές των $1f$ και 2 .

- (3) Η αναγωγή (c) σχετίζεται με τη περίπτωση κατά την οποία η γρήγορη χρονοκλίμακα καθορίζεται από την 2η αντίδραση, η οποία καταναλώνει το c , και η αργή χρονοκλίμακα καθορίζεται από την 1η εμπρόσθια αντίδραση, η οποία καταναλώνει το s .

Όπως θα δειχθεί στη συνέχεια, τα παραπάνω συμπεράσματα αναφορικά με τις μορφές των δύο χρονοκλιμάκων και του χάσματος τους ϵ , καθώς επίσης και τη σχέση τους με τις παραμέτρους του MM μοντέλου, αναπαράγονται αλγοριθμικά από τα CSP διαγνωστικά εργαλεία. Στη συνέχεια, θα δειχθεί ότι τα τρία σετ χρονοκλιμάκων (a), (b) και (c) οδηγούν στην κατασκευή των QSSA μοντέλων για την μεταβλητή c (sQSSA) και s (rQSSA), αλλά και του PEA της 1ης αντίδρασης (PEA1).

3.3.1.2 Οι χρονοκλίμακες του (a) σετ

Θεωρώντας το (a) σετ των δύο χρονοκλιμάκων και θέτοντας όπου $t_* = t_2$ (μιας και ενδιαφέρει η αργή εξέλιξη του συστήματος πάνω στο SIM), οι προσεγγίσεις (i) και (ii) των Εξ. (3.3.8) και (3.3.9) (οι οποίες βασίζονται στις ισορροπίες $R^{1f} \approx R^{1b}$ και $R^{1f} \approx R^2$, αντίστοιχα) απλοποιούν το αδιάστατο σύστημα της Εξ. (3.3.1), ως εξής:

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{k_{1f}e_0}{k_2} [(1-rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{k_{1b}}{k_2} [(1-rC)S - C] - C \quad (3.3.14)$$

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{k_{1f}e_0}{k_2} \left[(1-rC)S - \frac{k_{1b}}{k_2} C \right] \quad \frac{dC}{dT} = \left[(1-rC)S - \frac{k_{1b}}{k_2} C \right] - C \quad (3.3.15)$$

αντίστοιχα. Δεδομένου ότι $\epsilon_a = k_2/(k_{1f}e_0) \ll 1$ και $t_2 = \mathcal{O}(1/k_2)$ (δηλαδή η R^{1f} παράγει τη γρήγορη κατεύθυνση και η R^2 την αργή), έπεται ότι μόνο το σύστημα της Εξ. (3.3.14) επιτρέπει την, εγγενή στο σύστημα, ισορροπία των δύο κατευθύνσεων της 1ης αντίδρασης ($R^{1f} \approx R^{1b}$) για όλες τις τιμές του k_{1b}/k_2 . Αντίθετα, η εγγενής στο σύστημα της Εξ. (3.3.15) ισορροπία ($R^{1f} \approx R^2$) δε μπορεί να προκύψει από την διαφορική εξίσωση του S , στην οποία εμφανίζεται το $\epsilon_a^{-1} = (k_{1f}e_0)/k_2$. Το σύστημα της Εξ. (3.3.14) (για το οποίο ισχύει $(s_*/c_*)(k_{1f}e_0/k_{1b}) = \mathcal{O}(1)$) παράγει το μοντέλο *Quasi Steady State Approximation* (QSSA) για τη γρήγορη μεταβλητή s (rQSSA) [60, 148] όταν $a_1 = k_{1b}/k_2 \ll \epsilon_a^{-1}$ (δηλαδή όταν $k_{1b}/(k_{1f}e_0) \ll 1$):

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{1}{\epsilon_a} [(1-rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = a_1 [(1-rC)S - C] - C \quad (3.3.16)$$

και το μοντέλο *Partial Equilibrium Approximation* (PEA) της 1ης αντίδρασης (PEA1) όταν $a_{2a} = \epsilon_a(k_{1b}/k_2) = \mathcal{O}(1)$ (δηλαδή όταν $k_{1b}/(k_{1f}e_0) = \mathcal{O}(1)$):

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{1}{\epsilon_a} [(1-rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{a_{2a}}{\epsilon_a} [(1-rC)S - C] - C \quad (3.3.17)$$

Δεδομένου ότι το $\epsilon_a = k_2/(k_{1f}e_0) \ll 1$ ισχύει και για τις δύο περιπτώσεις της QSSA για την s (rQSSA) και της PEA για τη 1η αντίδραση (PEA1), συνεπάγεται ότι η PEA1 περίπτωση είναι πιο γενική από την rQSSA, μιας και (i) η rQSSA είναι έγκυρη όταν $k_{1b}/k_2 \ll \epsilon_a^{-1}$, (ii) η PEA1 είναι έγκυρη όταν $k_{1b}/k_2 = \mathcal{O}(\epsilon_a^{-1})$ και (iii) η συνθήκη στο (i) ικανοποιεί πάντοτε αυτήν στο (ii), με το αντίθετο να μην ισχύει [2]. Αυτό το αποτέλεσμα είναι σε συμφωνία με τη θεωρία στις αναφορές [52, 53].

3.3.1.3 Οι χρονοκλίμακες του (b) σετ

Θεωρώντας αυτή τη φορά το (b) σετ των δύο χρονοκλιμάκων και θέτοντας όπου $t_* = t_2$, οι προσεγγίσεις (i) και (ii) απλοποιούν το αδιάστατο σύστημα της Εξ. (3.3.1) ως εξής:

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{k_{1b}}{k_2} [(1-rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{k_{1b}k_{1b}}{k_2k_{1f}e_0} \left[[(1-rC)S - C] - \frac{k_2}{k_{1b}}C \right] \quad (3.3.18)$$

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{k_{1b}}{k_2} \left[(1-rC)S - \frac{k_{1b}}{k_2}C \right] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{k_{1b}k_{1b}}{k_2k_{1f}e_0} \left[\frac{k_2}{k_{1b}}(1-rC)S - C - \frac{k_2}{k_{1b}}C \right] \quad (3.3.19)$$

αντίστοιχα. Δεδομένου ότι $\epsilon_b = k_2k_{1f}e_0/(k_{1b}k_{1b}) \ll 1$ και $t_2 = \mathcal{O}(k_{1b}/(k_2k_{1f}e_0))$ (δηλαδή η R^{1b} παράγει τη γρήγορη κατεύθυνση και οι R^{1f} , R^2 και R^{1b} συνεισφέρουν για τη παραγωγή της αργής), έπεται ότι μόνο το σύστημα της Εξ. (3.3.18) επιτρέπει την, εγγενή στο σύστημα, ισορροπία $R^{1f} \approx R^{1b}$ για τις επιτρεπτές, για αυτή τη περίπτωση, τιμές $k_{1b}/k_2 \gg 1$. Αντίθετα, η ανάπτυξη της, εγγενούς στο σύστημα της Εξ. (3.3.19), ισορροπίας $R^{1f} \approx R^2$ δεν είναι δυνατή για τις επιτρεπτές τιμές του k_{1b}/k_2 . Έτσι, το σύστημα της Εξ. (3.3.18) (για το οποίο ισχύει $(s_*/c_*)(k_{1f}e_0/k_{1b}) = \mathcal{O}(1)$) παράγει το QSSA μοντέλο για τη γρήγορη μεταβλητή c (sQSSA) [37] όταν $1 \ll a_1 = k_{1b}/k_2 \ll \epsilon_b^{-1}$ (δηλαδή όταν $1 \ll k_{1b}/k_2$ και $(k_{1f}e_0)/k_{1b} \ll 1$):

$$\frac{dS}{dT} = -a_1 [(1-rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_b} [(1-rC)S - C - a_1^{-1}C] \quad (3.3.20)$$

και το PEA μοντέλο της 1ης αντίδρασης (PEA1) όταν $\epsilon_b \ll a_{2b} = \epsilon_b(k_{1b}/k_2) = \mathcal{O}(1)$ (δηλαδή όταν $1 \ll k_{1b}/k_2$ και $(k_{1f}e_0)/k_{1b} = \mathcal{O}(1)$):

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{a_{2b}}{\epsilon_b} [(1-rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_b} [(1-rC)S - C] - a_{2b}^{-1}C \quad (3.3.21)$$

Όπως και στη προηγούμενη περίπτωση, δεδομένου ότι το $\epsilon_b = k_2k_{1f}e_0/(k_{1b}k_{1b}) \ll 1$ ισχύει και για τις δύο περιπτώσεις της sQSSA (QSSA για την μεταβλητή c) και της PEA1 (PEA για την 1η αντίδραση), συνεπάγεται ότι η PEA1 περίπτωση είναι πιο γενική από την sQSSA, μιας και (i) η sQSSA είναι έγκυρη όταν $1 \ll k_{1b}/k_2 \ll \epsilon_b^{-1}$, (ii) η PEA1 είναι έγκυρη όταν $1 \ll k_{1b}/k_2 = \mathcal{O}(\epsilon_b^{-1})$ και (iii) η συνθήκη στο (i) ικανοποιεί πάντοτε αυτήν στο (ii), με το αντίθετο να μην ισχύει [2], σε συμφωνία με τη θεωρία στις αναφορές [52, 53].

3.3.1.4 Οι χρονοκλίμακες του (c) σετ

Τέλος, θεωρώντας το (c) σετ των δύο χρονοκλιμάκων και θέτοντας $t_* = t_2$, οι προσεγγίσεις στα (i) και (ii) απλοποιούν το αδιάστατο σύστημα της Εξ. (3.3.1) ως εξής:

$$\frac{dS}{dT} = -[(1-rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{k_2}{k_{1f}e_0} \left[\frac{k_{1b}}{k_2} [(1-rC)S - C] - C \right] \quad (3.3.22)$$

$$\frac{dS}{dT} = -\left[(1-rC)S - \frac{k_{1b}}{k_2}C \right] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{k_2}{k_{1f}e_0} \left[(1-rC)S - \frac{k_{1b}}{k_2}C - C \right] \quad (3.3.23)$$

αντίστοιχα. Δεδομένου ότι $\epsilon_c = k_{1f}e_0/k_2 \ll 1$ και $t_2 = \mathcal{O}(1/(k_{1f}e_0))$ (δηλαδή ότι η R^2 παράγει τη γρήγορη κατεύθυνση και η R^{1f} την αργή), έπεται ότι μόνο το σύστημα της Εξ. (3.3.23) επιτρέπει την ανάπτυξη της, εγγενούς στο σύστημα, ισορροπίας $R^{1f} \approx R^2$ για τις επιτρεπτές, για αυτή τη περίπτωση, τιμές

$k_{1b}/k_2 \ll 1$. Αυτό το σύστημα (για το οποίο ισχύει $(s_*/c_*)(k_{1f}e_0/k_2) = \mathcal{O}(1)$) παράγει το sQSSA μοντέλο για την περίπτωση που η 2η αντίδραση είναι γρήγορη:

$$\frac{dS}{dT} = -[(1 - rC)S - a_3C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_c} [(1 - rC)S - a_3C - C] \quad (3.3.24)$$

όπου $a_3 = k_{1b}/k_2 \ll 1$. Σε αυτή τη περίπτωση του (c) σετ, το PEA απλοποιημένο μοντέλο που κατασκευάζεται για την 2η αντίδραση είναι ισοδύναμο με το sQSSA, μιας και η 2η αντίδραση δεν έχει οπίσθια κατεύθυνση και ο ρυθμός της περιλαμβάνει μόνο τη μεταβλητή c [52].

3.3.1.5 Σύνοψη των συνθηκών εγκυρότητας

Οι συνθήκες που προέκυψαν αναλυτικά στη βάση των αδιαστατοποιήσεων του MM μοντέλου και αφορούν την εγκυρότητα των rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλων συνοψίζονται στο Πίνακα 3.1, μέσω της εισαγωγής των αδιάστατων πηλίκων

$$\hat{\mu} = \frac{k_2}{k_{1b}} \quad \hat{\nu} = \frac{k_{1f}e_0}{k_{1b}} \quad (3.3.25)$$

Εκτός από αυτές τις συνθήκες εγκυρότητας, στον Πίνακα 3.1 παρουσιάζονται οι αντιδράσεις που θεωρούνται γρήγορες, καθώς επίσης και οι ισορροπίες που αναπτύσσονται μεταξύ των ρυθμών των αντιδράσεων, σε κάθε περίπτωση. Σε επόμενες Ενότητες, θα συγκριθούν αυτές οι συνθήκες με αυτές που παράγονται υπό το φερεμαλισμό της CSP και θα δειχθεί ότι οι συνθήκες που παράχθηκαν μέσω της SPT είναι σχεδόν ισοδύναμες με αυτές που παράγονται από τη CSP - πλην κάποιων περιπτώσεων στις οποίες οι συνθήκες από την SPT αποτυγχάνουν να αποφανθούν για την εγκυρότητα των κλασικών μεθοδολογιών.

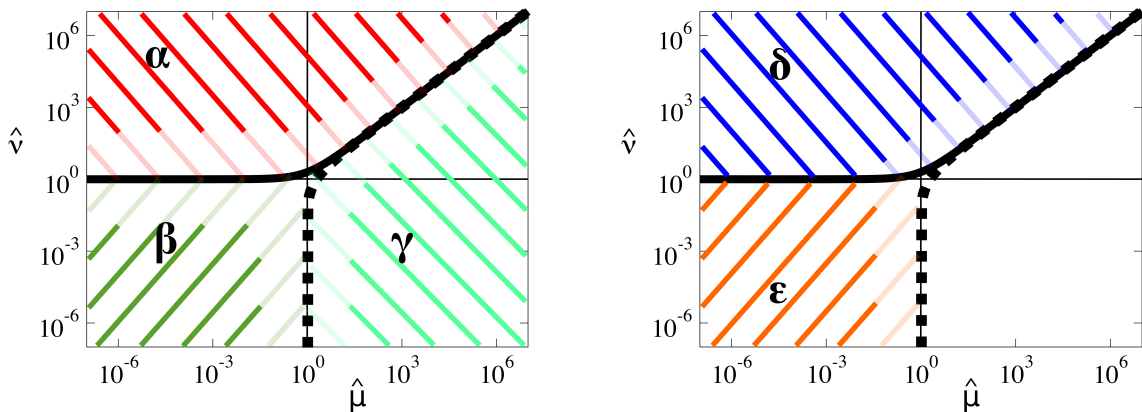
Περίπτωση	Γρήγορη αντίδραση Ισορροπία	rQSSA	PEA1
(a)	1f $R^{1f} \approx R^{1b}$	$\epsilon_a = \hat{\mu}\hat{\nu}^{-1} \ll 1 \quad \hat{\nu}^{-1} \ll 1$	$\epsilon_a = \hat{\mu}\hat{\nu}^{-1} \ll 1 \quad \hat{\nu}^{-1} = \mathcal{O}(1)$
Περίπτωση	Γρήγορη αντίδραση Ισορροπία	sQSSA	PEA1
(b)	1b $R^{1f} \approx R^{1b}$	$\epsilon_b = \hat{\mu}\hat{\nu} \ll 1 \quad \hat{\mu} \ll 1 \quad \hat{\nu} \ll 1$	$\epsilon_b = \hat{\mu}\hat{\nu} \ll 1 \quad \hat{\mu} \ll 1 \quad \hat{\nu} = \mathcal{O}(1)$
Περίπτωση	Γρήγορη αντίδραση Ισορροπία	sQSSA	PEA1
(c)	2 $R^{1f} \approx R^2$	$\epsilon_c = \hat{\mu}^{-1}\hat{\nu} \ll 1 \quad \hat{\mu}^{-1} \ll 1$	-

Πίνακας 3.1: Οι συνθήκες για την εγκυρότητα των rQSSA, sQSSA και PEA1 που προέκυψαν στη βάση των αδιαστατοποιήσεων και οι αντίστοιχες γρήγορες αντιδράσεις και ισορροπίες, για κάθε περίπτωση αναγωγής.

Οι περιοχές εγκυρότητας των rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλων, οι οποίες ανιχνεύτηκαν στη βάση των συνθηκών που παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 3.1, απεικονίζονται σχηματικά στο $\hat{\mu} - \hat{\nu}$ επίπεδο στο

Σχ. 3.4. Όπως είναι εμφανές, οι rQSSA και sQSSA είναι έγκυρες παντού σε όλο το $\hat{\mu} - \hat{\nu}$ επίπεδο, εκτός από μία λωρίδα γύρω από τις $\hat{\nu} = 1 + \hat{\mu}$ και $1 + \hat{\nu} = \hat{\mu}$ γραμμές. Για την ακρίβεια, η rQSSA είναι έγκυρη στη περιοχή όπου η εμπρόσθια κατεύθυνση της 1ης αντίδρασης, η οποία καταναλώνει το s , είναι γρήγορη (συμβολίζεται ως α), ενώ η sQSSA είναι έγκυρη στη περιοχή όπου η οπίσθια κατεύθυνση της 1ης αντίδρασης ή η 2η αντίδραση, οι οποίες καταναλώνουν το c , είναι γρήγορες (συμβολίζονται ως β και γ , αντίστοιχα). Η περιοχή εγκυρότητας της PEA1 περιλαμβάνει αυτή της rQSSA, υποπεριοχή αυτής της sQSSA και την λωρίδα γύρω από την $\hat{\nu} = 1$ γραμμή (για $\mu < 1$) όπου οι rQSSA και sQSSA δεν είναι έγκυρες. Αυτή είναι η περιοχή στο $\hat{\mu} - \hat{\nu}$ επίπεδο όπου η εμπρόσθια ή οπίσθια κατεύθυνση της 1ης αντίδρασης είναι γρήγορη (συμβολίζονται ως δ και ϵ , αντίστοιχα) και κείται ικανοποιητικά αριστερά της $1 + \hat{\nu} = \hat{\mu}$ γραμμής.

Σε συνέχεια της θεωρίας που παρουσιάστηκε για τη σχέση των PEA και QSSA μοντέλων στο Υποκεφάλαιο 2.4.1, πρέπει να αναφερθεί εδώ η πλήρης συμφωνία της θεωρίας με την εφαρμογή στο MM μοντέλο. Στην παραπάνω ανάλυση, η οποία βασίστηκε σε αυτή των Παραγράφων 3.3.1.2 και 3.3.1.3, η υπεροχή του PEA απλοποιημένου μοντέλου έναντι των QSSA μοντέλων έγινε εμφανής, σε ότι αφορά την περιοχή εγκυρότητας τους. Συγκεκριμένα, δείχθηκε ότι η πρώτη αντίδραση είναι γρήγορη όταν $\epsilon_a = k_2/(k_{1f}e_0) = \hat{\mu}\hat{\nu}^{-1} \ll 1$ (όπου το rQSSA και/ή το PEA1 μοντέλο μπορεί να ισχύουν) ή όταν $\epsilon_b = k_2k_{1f}e_0/(k_{1b}k_{1b}) = \hat{\mu}\hat{\nu} \ll 1$ (όπου το sQSSA και/ή το PEA1 μοντέλο μπορεί να ισχύουν). Στη πρώτη περίπτωση ($\epsilon_a \ll 1$), δείχθηκε ότι το PEA1 μοντέλο είναι έγκυρο όταν $k_{1b}/k_2 = \hat{\mu}^{-1} = \mathcal{O}(\epsilon_a^{-1})$ και ότι το rQSSA μοντέλο είναι έγκυρο όταν $k_{1b}/k_2 = \hat{\mu}^{-1} \ll \epsilon_a^{-1}$ (περιοχές δ και α στο Σχ. 3.4, αντίστοιχα). Μιας και η συνθήκη $k_{1b}/k_2 = \mathcal{O}(\epsilon_a^{-1})$ ικανοποιεί τη συνθήκη $k_{1b}/k_2 \ll \epsilon_a^{-1}$ [2], ενώ το αντίθετο δεν ισχύει, έπεται ότι η περιοχή εγκυρότητας του PEA1 μοντέλου εκτείνεται πέρα από αυτή του rQSSA μοντέλου, ακριβώς όπως φαίνεται στο Σχ. 3.4. Όμοια, δείχθηκε ότι στη δεύτερη περίπτωση ($\epsilon_b \ll 1$) το PEA1 μοντέλο είναι έγκυρο όταν $1 \ll k_{1b}/k_2 = \mathcal{O}(\epsilon_b^{-1})$ και το sQSSA όταν $1 \ll k_{1b}/k_2 \ll \epsilon_b^{-1}$ (περιοχές ϵ και β στο Σχ. 3.4, αντίστοιχα). Μιας και η συνθήκη $1 \ll k_{1b}/k_2 = \mathcal{O}(\epsilon_b^{-1})$ ικανοποιεί τη συνθήκη $1 \ll k_{1b}/k_2 \ll \epsilon_b^{-1}$, ενώ το αντίθετο δεν ισχύει, έπεται ότι η περιοχή εγκυρότητας του PEA1 μοντέλου εκτείνεται πέρα από αυτή του sQSSA μοντέλου, επίσης ακριβώς όπως φαίνεται στο Σχ. 3.4.



Σχήμα 3.4: Οι περιοχές εγκυρότητας των rQSSA (α : $\hat{\mu}\hat{\nu}^{-1} \ll 1$ και $\hat{\nu}^{-1} \ll 1$), sQSSA (β : $\hat{\mu}\hat{\nu} \ll 1$, $\hat{\mu} \ll 1$ και $\hat{\nu} \ll 1$, γ : $\hat{\mu}^{-1}\hat{\nu} \ll 1$ και $\hat{\mu}^{-1} \ll 1$) και PEA1 (δ : $\hat{\mu}\hat{\nu}^{-1} \ll 1$ και $\hat{\nu}^{-1} = \mathcal{O}(1)$, ϵ : $\hat{\mu}\hat{\nu} \ll 1$, $\hat{\mu} \ll 1$ και $\hat{\nu} = \mathcal{O}(1)$). Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες γραμμές αντιστοιχούν στις $\hat{\nu} = 1 + \hat{\mu}$ και $1 + \hat{\nu} = \hat{\mu}$ καμπύλες, αντίστοιχα.

Σε αυτό το σημείο, πρέπει να τονιστεί ότι έχει αφιερωθεί σημαντική προσπάθεια για την κατασκευή έγκυρων εκφράσεων για τις γρήγορες και αργές χρονοκλίμακες, μιας και αυτό είναι το αρχικό, βασικό, στάδιο για τον επιτυχημένο μετασχηματισμό του αρχικού συστήματος διαφορικών εξισώσεων σε ένα κατάλληλο αδιάστατο σύστημα και εν συνεχεία την κατασκευή ενός έγκυρου απλοποιημένου μοντέλου. Οι υπάρχουσες εκφράσεις των χρονοκλιμάκων απαριθμούνται στον Πίνακα 3.2. Θεωρώντας την sQSSA, φαίνεται ότι οι χρονοκλίμακες που εισήχθηκαν στην αναφορά [157] είναι όμοιες με αυτές που κατασκευάστηκαν εδώ για την γενική περίπτωση στις Εξ. (3.3.2) και (3.3.3), αν αντικατασταθούν οι μεταβλητές, s και c , με τις αρχικές τους συνθήκες, s_0 και $c_0 = 0$. Οι χρονοκλίμακες που εισήχθηκαν στις αναφορές [6, 161, 162] μοιάζουν με αυτές στην αναφορά [157], η αργή χρονοκλίμακα στις αναφορές [59, 61, 146, 161] είναι όμοια με την αργή που κατασκευάστηκε εδώ και ακόμη, η γρήγορη χρονοκλίμακα στην αναφορά [146] συνενώνει τις δύο απλοποιημένες εκφράσεις για τη γρήγορη χρονοκλίμακα που κατασκευάστηκαν εδώ. Όσον αφορά την rQSSA, οι δύο χρονοκλίμακες που κατασκευάστηκαν εδώ είναι σε συμφωνία με αυτές της αναφοράς [148] και πολύ κοντά με αυτές της αναφοράς [60]. Σημειωτέον ότι υπάρχει πληθώρα αναφορών που καταλήγουν σε ίδιες εκφράσεις με αυτές του Πίνακα 3.2, όμως εδώ αναφέρονται μόνο εκείνες που εισήγαγαν για πρώτη φορά την εκάστοτε έκφραση με έναν διαφορετικό τρόπο από αυτούς που ήδη υπήρχαν (αν υπήρχαν) στη βιβλιογραφία.

Περίπτωση	τ_1	τ_2	Αναφορά
sQSSA	$\frac{1}{k_2}$ or $\frac{1}{k_{1b}}$	$\frac{1}{k_{1f}e_0}$	περιπτώσεις (b) και (c)
	$\frac{s_0}{k_{1f}e_0^2}$	$\frac{1}{k_{1f}e_0}$	1967 [61], 2017 [161]
	$\frac{1}{k_{1b} + k_2}$	$\frac{1}{k_{1f}e_0}$	1980 [146]
	$\frac{1}{k_{1f}s_0}$	$\frac{1}{k_{1f}e_0}$	1983 [59]
	$\frac{1}{k_{1b} + k_2 + k_{1f}s_0}$	$\frac{k_{1b} + k_2 + k_{1f}s_0}{k_2k_{1f}e_0}$	1988 [6], 2017 [161]
	$\frac{1}{k_{1b} + k_2 + k_{1f}s_0}$	$\frac{k_{1b} + k_2 + k_{1f}s_0}{k_2k_{1f}(e_0 + c_0)}$	2008 [162]
	$\frac{1}{k_{1b} + k_2 + k_{1f}(e_0 + s_0)}$	$\frac{k_{1b} + k_2 + k_{1f}(e_0 + s_0)}{k_2k_{1f}(e_0 + c_0)}$	2008 [157]
	$\frac{1}{k_{1f}s_0}$	$\frac{k_{1f}e_0}{k_{1f}s_0 + k_{1b} + k_2}$	2010 [108]
rQSSA	$\frac{1}{k_{1f}e_0}$	$\frac{1}{k_2}$	περίπτωση (a)
	$\frac{1}{k_{1f}(e_0 - c)}$	$\frac{1}{k_2}$	1989 [60]
	$\frac{1}{k_{1f}e_0}$	$\frac{1}{k_2}$	2000 [148]

Πίνακας 3.2: Οι εκφράσεις της γρήγορης και αργής χρονοκλίμακας όπως κατασκευάστηκαν εδώ (περιπτώσεις (a), (b) και (c)) και οι υπάρχουσες εκφράσεις στη βιβλιογραφία για τα sQSSA και rQSSA μοντέλα.

3.3.1.6 Η κατασκευή του tQSSA μοντέλου

Έχοντας κατασκευάσει μέσω SPT τα sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλα και καθορίσει τις συνθήκες εγκυρότητας τους, στην παρούσα Παράγραφο το *total Quasi Steady State Approximation* (tQSSA) μοντέλο [149–151] θα κατασκευαστεί και θα ερευνηθούν οι συνθήκες για την εγκυρότητα του. Το tQSSA απλοποιημένο μοντέλο κατασκευάζεται μέσω της εισαγωγής της νέας μεταβλητής $\bar{s} = s + c$, του μετασχηματισμού του συστήματος της Εξ. (3.2.3) με τη νέα μεταβλητή:

$$\frac{d\bar{s}}{dt} = -k_2c \quad \frac{dc}{dt} = k_{1f}(e_0 - c)(\bar{s} - c) - k_{1b}c - k_2c \quad (3.3.26)$$

και θεωρώντας την QSSA παραδοχή για τη γρήγορη μεταβλητή c :

$$\frac{d\bar{s}}{dt} = -k_2c \quad c^2 - (e_0 + K_M + \bar{s})c + e_0\bar{s} = 0 \quad (3.3.27)$$

Για τη διερεύνηση της περιοχής εγκυρότητας του απλοποιημένου μοντέλου της Εξ. (3.3.27), οι ποικίλες αδιάστατες μορφές της Εξ. (3.3.26) θα αναλυθούν. Εισάγοντας, λοιπόν, τις αδιάστατες μεταβλητές $\bar{s} = \bar{s}_* \bar{S} = s_* S + c_* C$, $c = c_* C$ και $t = t_* T$, η Εξ. (3.3.26) γίνεται:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -t_* k_2 \frac{c_*}{\bar{s}_*} C \quad \frac{dC}{dT} = t_* k_{1f} e_0 (1 - rC) \left(\frac{\bar{s}_*}{c_*} \bar{S} - C \right) - t_* k_{1b} C - t_* k_2 C \quad (3.3.28)$$

Εφαρμόζοντας τις αδιαστατοποιήσεις της Παραγράφου 3.3.1.2, που οδήγησαν στη κατασκευή του rQSSA μοντέλου της Εξ. (3.3.16):

$$k_{1f} e_0 \frac{s_*}{c_*} = k_{1b} \quad t_* = t_2 = \mathcal{O} \left(\frac{1}{k_2} \right) \quad \epsilon_a = \frac{k_2}{k_{1f} e_0} \ll 1 \quad a_1 = \frac{k_{1b}}{k_2} \ll \epsilon_a^{-1} \quad (3.3.29)$$

έπεται ότι $\bar{s}_* = c_*$, μιας και:

$$\frac{s_*}{c_*} = \frac{k_{1b}}{k_{1f} e_0} = \frac{k_{1b}}{k_2} \frac{k_2}{k_{1f} e_0} = a_1 \epsilon_a \quad \Rightarrow \quad \bar{s}_* \bar{S} = s_* S + c_* C = c_* (\epsilon_a a_1 S + C) \quad (3.3.30)$$

όπου $a_1 \epsilon_a \ll 1$ και έτσι η Εξ. (3.3.28) απλοποιείται στην:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_a} [(1 - rC)(\bar{S} - C) - \epsilon_a a_1 C - \epsilon_a C] \quad (3.3.31)$$

Το σύστημα αυτό μπορεί επίσης να προκύψει από την Εξ. (3.3.16) της κατασκευής του rQSSA μοντέλου, χρησιμοποιώντας τη σχέση $\bar{S} = \epsilon_a a_1 S + C$. Στην οριακή περίπτωση όπου $\epsilon_a \rightarrow 0$, η QSSA για τη μεταβλητή c από την Εξ. (3.3.31) έπεται ότι $(1 - rC)(\bar{S} - C) - \epsilon_a a_1 C - \epsilon_a C \rightarrow 0$. Δεδομένου ότι $1 - rC > 0$ και $\bar{S} - C > 0$, η rQSSA σχέση, $(R^{1f} - R^{1b} \approx 0)$ παράγεται, μόνο στη περίπτωση που όταν $a_1 = k_{1b}/k_2 \gg 1$. Στη περίπτωση αυτή ο όρος $\epsilon_a a_1 C$ διατηρείται και ο όρος $\epsilon_a C$ να μπορεί να αγνοηθεί (δηλαδή η 1f εξισορροπείται από την 1b και όχι από την 2). Το συμπέρασμα είναι ότι το tQSSA μοντέλο μπορεί να απλοποιηθεί σε αυτό του rQSSA μόνο όταν $k_{1b}/k_2 \gg 1$. Επιπλέον, εφαρμόζοντας τις αντίστοιχες αναγωγές που οδήγησαν στη κατασκευή του PEA1 μοντέλου στην Εξ. (3.3.17):

$$k_{1f} e_0 \frac{s_*}{c_*} = k_{1b} \quad t_* = t_2 = \mathcal{O} \left(\frac{1}{k_2} \right) \quad \epsilon_a = \frac{k_2}{k_{1f} e_0} \ll 1 \quad a_{2a} = \frac{k_{1b}}{k_2} \epsilon_a = \mathcal{O}(1) \quad (3.3.32)$$

έπεται ξανά ότι $\bar{s}_* = c_*$, μιας και:

$$\frac{s_*}{c_*} = \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0} = \frac{k_{1b}}{k_2} \frac{k_2}{k_{1f}e_0} = a_{2a} \Rightarrow \bar{s}_* \bar{S} = s_* S + c_* C = c_*(a_{2a}S + C) \quad (3.3.33)$$

όπου $a_{2a} = \mathcal{O}(1)$, έτσι ώστε η Εξ. (3.3.28) απλοποιείται στην:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_a} [(1 - rC)(\bar{S} - C) - a_{2a}C] - C \quad (3.3.34)$$

Το σύστημα αυτό μπορεί επίσης να προκύψει από την Εξ. (3.3.17) της κατασκευής του PEA1 μοντέλου, χρησιμοποιώντας τη σχέση $\bar{S} = a_{2a}S + C$. Στην οριακή περίπτωση όπου $\epsilon_a \rightarrow 0$, η QSSA για τη μεταβλητή c από την Εξ. (3.3.34) έπεται ότι $(1 - rC)(\bar{S} - C) - a_{2a}C - \epsilon_a C \rightarrow 0$, το οποίο οδηγεί στο $(1 - rC)(\bar{S} - C) - a_{2a}C \rightarrow 0$ που παράγει την ισορροπία της $1f$ με την $1b$ ($k_{1f}(e_0 - c)s \approx k_{1b}c$). Όπως φαίνεται στην Εξ. (3.3.34), στη βάση του tQSSA μοντέλου, αυτή η ισορροπία είναι εφικτή μόνο όταν $a_{2a}/\epsilon_a \gg 1$ (δηλαδή όταν $k_{1b}/k_2 \gg 1$). Σημειωτέον ότι όπως δείχθηκε προηγουμένως, το PEA1 μοντέλο είναι έγκυρο όταν $a_{2a}/\epsilon_a = \mathcal{O}(\epsilon_a^{-1})$. Επομένως, το εύρος τιμών a_{2a}/ϵ_a για τις οποίες το tQSSA μοντέλο απλοποιείται στο PEA1 είναι μικρότερο από το εύρος εγκυρότητας του PEA1 μοντέλου. Δύο αριθμητικά παραδείγματα της σύγκρισης του εύρους εγκυρότητας των tQSSA και PEA1 μοντέλων δείχνονται στο Κεφάλαιο 3.6 και στο Παράρτημα Β.

Στη συνέχεια, εφαρμόζοντας τις αδιαστατοποιήσεις της Παραγράφου 3.3.1.3, που οδήγησαν στη κατασκευή του sQSSA μοντέλου, της περίπτωσης όπου γρήγορη είναι η 1η αντίδραση, στην Εξ. (3.3.20):

$$k_{1f}e_0 \frac{s_*}{c_*} = k_{1b} \quad t_* = t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_2} \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0}\right) \quad \epsilon_b = \frac{k_2}{k_{1b}} \frac{k_{1f}e_0}{k_{1b}} \ll 1 \quad 1 \ll a_1 = \frac{k_{1b}}{k_2} \ll \epsilon_b^{-1} \quad (3.3.35)$$

έπεται ότι $\bar{s}_* = c_*/(a_1\epsilon_b)$, μιας και:

$$\frac{s_*}{c_*} = \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0} = \frac{k_2}{k_{1b}} \left(\frac{k_{1b}}{k_2} \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0}\right) = \frac{1}{a_1\epsilon_b} \Rightarrow \bar{s}_* \bar{S} = s_* S + c_* C = c_* \frac{1}{a_1\epsilon_b} (S + a_1\epsilon_b C) \quad (3.3.36)$$

όπου $a_1\epsilon_b \ll 1$ και έτσι η Εξ. (3.3.28) απλοποιείται στην:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_b} [(1 - rC)(\bar{S} - a_1\epsilon_b C) - C - a_1^{-1}C] \quad (3.3.37)$$

Το σύστημα αυτό μπορεί επίσης να προκύψει από την Εξ. (3.3.20) της κατασκευής του sQSSA μοντέλου, χρησιμοποιώντας τη σχέση $\bar{S} = S + \epsilon_b a_1 C$. Στην οριακή περίπτωση όπου $\epsilon_b \rightarrow 0$, η QSSA για τη μεταβλητή c από την Εξ. (3.3.37) έπεται ότι $(1 - rC)(\bar{S} - a_1\epsilon_b C) - C - a_1^{-1}C \rightarrow 0$, η οποία παράγει την sQSSA σχέση $k_{1f}(e_0 - c)s \approx k_{1b}c + k_2c$. Στη περίπτωση αυτή, αναπαράγεται η ασυμπτωτική λύση της QSSA για την μεταβλητή c , όταν η 1η αντίδραση είναι γρήγορη, και έτσι η tQSSA είναι επιτυχής. Επιπλέον, εφαρμόζοντας τις αντίστοιχες αναγωγές που οδήγησαν στη κατασκευή του PEA1 μοντέλου στην Εξ. (3.3.21):

$$k_{1f}e_0 \frac{s_*}{c_*} = k_{1b} \quad t_* = t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_2} \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0}\right) \quad \epsilon_b = \frac{k_2}{k_{1b}} \frac{k_{1f}e_0}{k_{1b}} \ll 1 \quad \epsilon_b \ll a_{2b} = \frac{k_{1b}}{k_2} \epsilon_b = \mathcal{O}(1) \quad (3.3.38)$$

έπεται ξανά ότι $\bar{s}_* = c_*/a_{2b}$, μιας και:

$$\frac{s_*}{c_*} = \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0} = \frac{k_2}{k_{1b}} \left(\frac{k_{1b}}{k_2} \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0}\right) = \frac{1}{a_{2b}} \Rightarrow \bar{s}_* \bar{S} = s_* S + c_* C = c_* \frac{1}{a_{2b}} (S + a_{2b}C) \quad (3.3.39)$$

όπου $a_{2b} = \mathcal{O}(1)$, έτσι ώστε η Εξ. (3.3.28) απλοποιείται στην:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_b} [(1 - rC)(\bar{S} - a_{2b}C) - C] - a_{2b}^{-1}C \quad (3.3.40)$$

Το σύστημα αυτό μπορεί επίσης να προκύψει από την Εξ. (3.3.21) της κατασκευής του PEA1 μοντέλου, χρησιμοποιώντας τη σχέση $\bar{S} = S + a_{2b}C$. Στην οριακή περίπτωση όπου $\epsilon_b \rightarrow 0$, η QSSA για τη μεταβλητή c από την Εξ. (3.3.40) έπεται ότι $(1 - rC)(\bar{S} - a_{2b}C) - C - \epsilon_b a_{2b}^{-1}C \rightarrow 0$, το οποίο παράγει την ισοροπία $k_{1f}(e_0 - c)s \approx k_{1b}c$, μόνο όταν $a_{2b}/\epsilon_b \gg 1$ (δηλαδή όταν $k_{1b}/k_2 \gg 1$). Επομένως, η ασυμπτωτική λύση του PEA1 μοντέλου της Εξ. (3.3.21) αναπαράγεται πάντα, σε αυτή τη περίπτωση, από την λύση της tQSSA, μιας και $a_{2b}/\epsilon_b = k_{1b}/k_2 \gg 1$.

Τέλος, εφαρμόζοντας τις αδιαστατοποιήσεις της Παραγράφου 3.3.1.4, που οδήγησαν στη κατασκευή του sQSSA μοντέλου, της περίπτωσης όπου γρήγορη είναι η 2η αντίδραση, στην Εξ. (3.3.24):

$$k_{1f}e_0 \frac{s_*}{c_*} = k_2 \quad t_* = t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_{1f}e_0}\right) \quad \epsilon_c = \frac{k_{1f}e_0}{k_2} \ll 1 \quad a_3 = \frac{k_{1b}}{k_2} \ll 1 \quad (3.3.41)$$

έπεται ότι $\bar{s}_* = c_*/\epsilon_c$, μιας και

$$\frac{s_*}{c_*} = \frac{k_2}{k_{1f}e_0} = \frac{1}{\epsilon_c} \Rightarrow \bar{s}_* \bar{S} = s_* S + c_* C = c_* \frac{1}{\epsilon_c} (S + \epsilon_c C) \quad (3.3.42)$$

έτσι ώστε η Εξ. (3.3.28) απλοποιείται στην:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_c} [(1 - rC)(\bar{S} - \epsilon_c C) - a_3 C - C] \quad (3.3.43)$$

Το σύστημα αυτό μπορεί επίσης να εξαχθεί μέσω της Εξ. (3.3.24) της κατασκευής του sQSSA μοντέλου, χρησιμοποιώντας τη σχέση $\bar{S} = S + \epsilon_c C$. Στην οριακή περίπτωση όπου $\epsilon_c \rightarrow 0$, η QSSA για τη μεταβλητή c από την Εξ. (3.3.43) έπεται ότι $(1 - rC)(\bar{S} - \epsilon_c C) - a_3 C - C \rightarrow 0$, το οποίο παράγει την ισοροπία $k_{1f}(e_0 - c)s \approx k_2 c$. Σε αυτή τη περίπτωση, η ασυμπτωτική λύση του sQSSA μοντέλου (2η αντίδραση γρήγορη) της Εξ. (3.3.24) αναπαράγεται και επομένως η tQSSA επιτυγχάνει και σε αυτή τη περίπτωση.

Συμπερασματικά, με τη παρούσα ανάλυση αποδείχθηκε ότι η tQSSA μπορεί πάντα να απλοποιηθεί στην sQSSA στη περιοχή εγκυρότητας της τελευταίας. Μπορεί επίσης να απλοποιηθεί στην rQSSA και την PEA1, μόνο όταν $k_{1b}/k_2 \gg 1$. Αντίστοιχα αποτελέσματα θα εξαχθούν για τις συνθήκες εγκυρότητας της tQSSA όταν αυτή θα συγκριθεί με το CSP μοντέλο στην επόμενη Υποενότητα.

Σε αυτό το σημείο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στη δουλειά των *Borghans et al.* [149] εκτός από το tQSSA μοντέλο, εισήχθησαν και οι εκφράσεις για την γρήγορη και αργή χρονοκλίμακα:

$$\tau_1 = \frac{1}{k_{1f}(K_R + s_0 + K + e_0)} \quad \tau_2 = \frac{(K_R + s_0 + K + e_0)}{k_2 e_0} \quad (3.3.44)$$

και την αναγκαία συνθήκη για την ικανοποίηση της tQSSA:

$$\frac{\tau_1}{\tau_2} = \frac{K e_0}{(K_R + s_0 + K + e_0)^2} \ll 1 \quad (3.3.45)$$

Αυτές οι εκφράσεις είναι όμοιες με εκείνες των Εξ. (3.3.2, 3.3.3) για τις χρονοκλίμακες και την Εξ. (3.2.9) για το χάσμα χρονοκλιμάκων και γίνονται ίδιες με τις παρούσες εκφράσεις όταν οι μεταβλητές s και c αντικαθίστανται με τις αρχικές τους τιμές s_0 και $c_0 = 0$. Η συνθήκη της Εξ. (3.3.45) των *Borghans et al.* κατασκευάστηκε ως συνθήκη εγκυρότητας του tQSSA μοντέλου, και όχι ως συνθήκη ύπαρξης επαρκούς χάσματος χρονοκλιμάκων, όπως δείχθηκε να αποτελεί εδώ.

3.3.2 Η κατασκευή MM μοντέλων μέσω CSP

Η κατασκευή των MM απλοποιημένων μοντέλων μέσω της αλγοριθμικής μεθόδου CSP θα γίνει στη βάση της θεωρίας που αναπτύχθηκε στην Ενότητα 2.3. Αρχικά, θα κατασκευαστεί το CSP απλοποιημένο μοντέλο, για το οποίο θα θεωρηθούν ως διανύσματα βάσης τα ιδιοδιανύσματα της Ιακωβιανής του MM μοντέλου. Τα CSP_m και CSP_s μοντέλα (εκείνα που κατασκευάζονται μέσω των αλγοριθμικών βελτιώσεων της CSP) δεν θα κατασκευαστούν, αφού το CSP μοντέλο (εκείνο που κατασκευάζεται μέσω των ιδιοδιανυσμάτων) υπερκαλύπτει τα πρώτα. Στη συνέχεια, θα θεωρηθούν οι πιθανές περιπτώσεις γρήγορων αντιδράσεων και γρήγορων μεταβλητών για την κατασκευή των PEA και QSSA μοντέλων βάση της θεωρίας που αναπτύχθηκε στις Υποενότητες 2.3.1 και 2.3.2.

3.3.2.1 Το CSP απλοποιημένο μοντέλο

Η κατασκευή του CSP απλοποιημένου μοντέλου γίνεται στη βάση των γενικών Εξ. (2.3.1) και (2.3.2) για τις οποίες θεωρείται ότι τα CSP διανύσματα βάσης μπορούν να προσεγγιστούν από τα ιδιοδιανύσματα της Ιακωβιανής του διανυσματικού πεδίου \mathbf{g} του MM μοντέλου στην Εξ. (3.2.3). Τα ιδιοδιανύσματα μπορούν να γραφούν ως συνάρτηση των μ και ν ως εξής:

$$\mathbf{a}_M = \begin{bmatrix} 1 \\ -X^{-1} \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} Z \\ 1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{b}^M = WX [1, -Z] \quad \mathbf{b}^{N-M} = WX [X^{-1}, 1] \quad (3.3.46)$$

όπου $X = (TZ + T - 1)/T$, $Z = (1 - T + (1 + T)\sqrt{1 - 4\epsilon})/(2T)$, $W = T/(2TZ + T - 1) = 1/(X + Z)$, $T = \nu/(1 + \mu)$ και $\epsilon = \mu\nu/(1 + \nu + \mu)^2$. Σύμφωνα, λοιπόν, με τις Εξ. (2.3.1) και (2.3.2) το παραπάνω σετ CSP διανυσμάτων παράγει το παρακάτω απλοποιημένο μοντέλο, το οποίο αποτελεί το CSP απλοποιημένο μοντέλο:

$$R^{1f} - R^{1b} - \frac{2\epsilon(1 + \mu + \nu) - \delta\nu}{2\epsilon(1 + \mu + \nu)} R^2 = 0 \quad (3.3.47)$$

$$\frac{ds}{dt} = -\gamma \frac{2\epsilon(1 + \mu + \nu) - \delta\nu}{\delta\nu} \left[R^{1f} - R^{1b} + \left(\frac{2\nu}{(1 + \mu + \nu)\delta} - 1 \right) R^2 \right] \quad (3.3.48)$$

$$\frac{dc}{dt} = -\gamma \left[R^{1f} - R^{1b} + \left(\frac{2\nu}{(1 + \mu + \nu)\delta} - 1 \right) R^2 \right] \quad (3.3.49)$$

όπου

$$\gamma = \frac{1 - \sqrt{1 - 4\epsilon}}{2\sqrt{1 - 4\epsilon}} \quad \delta = 1 - \sqrt{1 - 4\epsilon} \quad (3.3.50)$$

και τα μ , ν και ϵ εισήχθησαν στην Εξ. (3.2.5).

3.3.2.2 1η αντίδραση και c μεταβλητή γρήγορη

Θεωρώντας ότι η 1η αντίδραση είναι γρήγορη και η c είναι η γρήγορη μεταβλητή, η κατάλληλη (σύμφωνα με την επεξεργασία από την CSP που θα ακολουθήσει) μορφή του συστήματος των αρχικών Εξ. (3.2.3)

και η αντίστοιχη Ιακωβιανή είναι:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \end{bmatrix} &= \mathbf{S}_1 (R^{1f} - R^{1b}) + \mathbf{S}_2 (R^{2f} - R^{2b}) \\ &= \begin{bmatrix} +1 \\ -1 \end{bmatrix} (k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c) + \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \end{bmatrix} (k_2c - 0) = \mathbf{g}(s, c) \end{aligned} \quad (3.3.51)$$

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} -k_{1f}s - k_{1b} - k_2 & k_{1f}(e_0 - c) \\ k_{1f}s + k_{1b} & -k_{1f}(e_0 - c) \end{bmatrix} \quad (3.3.52)$$

από τα οποία, σύμφωνα με τις Εξ. (2.3.6, 2.3.11, 2.3.20), προκύπτουν:

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = -1 \quad \mathbf{v}_{N-M}^M = -\nu \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = -\frac{\nu}{1+\mu} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = -\frac{1}{1+\mu} \quad (3.3.53)$$

Από την αρχική υπόθεση για την επιλογή μίας γρήγορης αντίδρασης, υιοθετείται η θεώρηση της Υποενότητας 2.3.1 για την κατασκευή των PEA/QSSA μοντέλων. Έτσι, χρησιμοποιώντας τις Εξ. (2.3.12) και (2.3.13), το PEA απλοποιημένο μοντέλο γίνεται:

$$R^{1f} - R^{1b} - \frac{1}{1+\nu} R^2 = 0 \quad (3.3.54)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 1 \\ \nu \end{bmatrix} \frac{1}{1+\nu} R^2 = - \begin{bmatrix} 1 \\ \nu \end{bmatrix} \frac{1}{1+\nu} k_2c \quad (3.3.55)$$

στο οποίο έχει γίνει αλλαγή στη σειρά των μεταβλητών για λόγους σύγκρισης με τα υπόλοιπα μοντέλα. Το μοντέλο αυτό αντιστοιχεί στο PEA1 απλοποιημένο μοντέλο, το οποίο αποδεικνύεται ότι είναι ίδιο με αυτό που εξήχθη αναλυτικά στην Εξ. (3.3.21) στο Παράρτημα Α.4.

Χρησιμοποιώντας αυτή τη φορά τις Εξ. (2.3.16) και (2.3.17), το αντίστοιχο, για αυτή τη περίπτωση, QSSA απλοποιημένο μοντέλο γίνεται:

$$R^{1f} - R^{1b} - R^2 = 0 \quad (3.3.56)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} R^2 = - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} k_2c \quad (3.3.57)$$

στο οποίο έχει γίνει αλλαγή στη σειρά των μεταβλητών για τους ίδιους λόγους. Το μοντέλο αυτό αντιστοιχεί στο sQSSA απλοποιημένο μοντέλο με γρήγορη τη 1η αντίδραση και θα καλείται sQSSA₁ μοντέλο, το οποίο αποδεικνύεται ότι είναι ίδιο με αυτό που εξήχθη αναλυτικά στην Εξ. (3.3.20) στο Παράρτημα Α.2.

3.3.2.3 1η αντίδραση και s μεταβλητή γρήγορη

Σε αυτή τη περίπτωση θεωρείται πάλι γρήγορη η 1η αντίδραση, αλλά εδώ γρήγορη είναι η s μεταβλητή. Τότε, η κατάλληλη μορφή του συστήματος των αρχικών Εξ. (3.2.3) και η αντίστοιχη Ιακωβιανή

είναι:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} &= \mathbf{S}_1 (R^{1f} - R^{1b}) + \mathbf{S}_2 (R^{2f} - R^{2b}) \\ &= \begin{bmatrix} -1 \\ +1 \end{bmatrix} (k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c) + \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} (k_2c - 0) = \mathbf{g}(s, c) \end{aligned} \quad (3.3.58)$$

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} -k_{1f}(e_0 - c) & k_{1f}s + k_{1b} \\ k_{1f}(e_0 - c) & -k_{1f}s - k_{1b} - k_2 \end{bmatrix} \quad (3.3.59)$$

από τα οποία, μέσω των Εξ. (2.3.6, 2.3.11, 2.3.20), προκύπτουν:

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = -1 \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = -\frac{1}{\nu} \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = -\frac{1}{\nu} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = -1 \quad (3.3.60)$$

Όμοια με την προηγούμενη περίπτωση, για την κατασκευή των PEA/QSSA μοντέλων υιοθετείται η θεώρηση της Υποενότητας 2.3.1, λόγω της γνωστής γρήγορης αντίδρασης. Έτσι, χρησιμοποιώντας τις Εξ. (2.3.12) και (2.3.13), το PEA απλοποιημένο μοντέλο σε αυτή τη περίπτωση γίνεται:

$$R^{1f} - R^{1b} - \frac{1}{1+\nu} R^2 = 0 \quad (3.3.61)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 1 \\ \nu \end{bmatrix} \frac{1}{1+\nu} R^2 = - \begin{bmatrix} 1 \\ \nu \end{bmatrix} \frac{1}{1+\nu} k_2c \quad (3.3.62)$$

το οποίο είναι όμοιο με αυτό της προηγούμενης περίπτωσης όπου γρήγορη ήταν η c μεταβλητή (βλ. Εξ. (3.3.54) και (3.3.55)).

Χρησιμοποιώντας αυτή τη φορά τις Εξ. (2.3.16) και (2.3.17), το αντίστοιχο, για αυτή τη περίπτωση, QSSA απλοποιημένο μοντέλο γίνεται:

$$R^{1f} - R^{1b} = 0 \quad (3.3.63)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} R^2 = - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} k_2c \quad (3.3.64)$$

Το μοντέλο αυτό αντιστοιχεί στο rQSSA απλοποιημένο μοντέλο, το οποίο αποδεικνύεται ότι είναι ίδιο με αυτό που εξήχθη αναλυτικά στην Εξ. (3.3.16) στο Παράρτημα Α.1.

3.3.2.4 2η αντίδραση και c μεταβλητή γρήγορη

Στη περίπτωση αυτή, αντίθετα με τις δύο προηγούμενες, η 2η αντίδραση θεωρείται γρήγορη και η μόνη φυσική επιλογή γρήγορης μεταβλητής είναι η c , μιας και η s δε συμμετέχει στην αντίδραση αυτή. Τότε, η

κατάλληλη μορφή του συστήματος των αρχικών Εξ. (3.2.3) και η αντίστοιχη Ιακωβιανή είναι:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \end{bmatrix} &= \mathbf{S}_1 (R^{1f} - R^{1b}) + \mathbf{S}_2 (R^{2f} - R^{2b}) \\ &= \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \end{bmatrix} (k_2 c - 0) + \begin{bmatrix} +1 \\ -1 \end{bmatrix} (k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c) = \mathbf{g}(s, c) \end{aligned} \quad (3.3.65)$$

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} -k_{1f}s - k_{1b} - k_2 & k_{1f}(e_0 - c) \\ k_{1f}s + k_{1b} & -k_{1f}(e_0 - c) \end{bmatrix} \quad (3.3.66)$$

από τα οποία, μέσω των Εξ. (2.3.6, 2.3.11, 2.3.20), προκύπτουν:

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = 0 \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = 0 \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = -\frac{\nu}{1 + \mu} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = -\frac{1}{1 + \mu} \quad (3.3.67)$$

Όμοια με τις προηγούμενες περιπτώσεις, λόγω της γνωστής γρήγορης αντίδρασης, για την κατασκευή των PEA/QSSA μοντέλων υιοθετείται η θεώρηση της Υποενότητας 2.3.1. Έτσι, χρησιμοποιώντας τις Εξ. (2.3.12) και (2.3.13), το PEA απλοποιημένο μοντέλο γίνεται:

$$R^{1f} - R^{1b} - R^2 = 0 \quad (3.3.68)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} (R^{1f} - R^{1b}) = - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} (k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c) \quad (3.3.69)$$

Το μοντέλο αυτό αντιστοιχεί στο PEA2 απλοποιημένο μοντέλο, το οποίο θα είχε φυσικό νόημα αν η 2η αντίδραση ήταν και αυτή αμφίδρομη. Στη περίπτωση που η 2η αντίδραση είναι μονόδρομη, όπως θα δειχθεί αμέσως παρακάτω το μοντέλο αυτό ταυτίζεται με το αντίστοιχο QSSA.

Χρησιμοποιώντας αυτή τη φορά τις Εξ. (2.3.16) και (2.3.17), το αντίστοιχο, για αυτή τη περίπτωση, QSSA απλοποιημένο μοντέλο γίνεται:

$$R^{1f} - R^{1b} - R^2 = 0 \quad (3.3.70)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} (R^{1f} - R^{1b}) = - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} (k_{1f}(e_0 - c)s - k_{1b}c) \quad (3.3.71)$$

Το μοντέλο αυτό αντιστοιχεί στο sQSSA απλοποιημένο μοντέλο με γρήγορη τη 2η αντίδραση και θα καλείται sQSSA₂, το οποίο είναι όμοιο με το PEA2 μοντέλο των Εξ. (3.3.68) και (3.3.69). Αποδεικνύεται στο Παράρτημα Α.3 ότι το sQSSA μοντέλο των Εξ. (3.3.70) και (3.3.71) είναι όμοιο με αυτό που εξήχθη αναλυτικά στην Εξ. (3.3.24).

3.3.2.5 1η/2η αντίδραση και c μεταβλητή γρήγορη

Αντίθετα με τις προηγούμενες περιπτώσεις, εδώ θεωρείται ότι δεν είναι γνωστή η γρήγορη αντίδραση ή ότι είναι και οι δύο όμοια γρήγορες. Επειδή η c μεταβλητή είναι η μόνη που υπάρχει και στις δύο αντιδράσεις,

η μόνη φυσική επιλογή γρήγορης μεταβλητής είναι η c . Η μορφή του συστήματος των αρχικών Εξ. (3.2.3) και η αντίστοιχη Ιακωβιανή, που μπορεί να υιοθετηθεί, είναι αυτή των Εξ. (3.3.51) και (3.3.52), αντίστοιχα. Επειδή όμως, ο αριθμός των γρήγορων αντιδράσεων (2 γρήγορες στη γενική περίπτωση) είναι μεγαλύτερος από τον αριθμό των γρήγορων χρονοκλιμάκων, υιοθετείται η θεώρηση της Υποενότητας 2.3.2. Έτσι, το QSSA μοντέλο για τη c μεταβλητή που προκύπτει, θέτοντας όπου $\mathbf{Q}_M^{N-M} = \mathbf{G}_M^{N-M} = -(1 + \mu)^{-1}$ της Εξ. (3.3.53), είναι:

$$R^{1f} - R^{1b} - R^2 = 0 \quad (3.3.72)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ c \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \left[\left(\frac{1}{1 + \mu} - 1 \right) (R^{1f} - R^{1b}) - \frac{1}{1 + \mu} R^2 \right] \quad (3.3.73)$$

Όπως μπορεί εύκολα να φανεί το μοντέλο των Εξ. (3.3.72) και (3.3.73) εκφυλίζεται ανάλογα με τις τιμές του μ στα sQSSA₁ και sQSSA₂ μοντέλα με τη 1η ή τη 2η αντίδραση γρήγορη, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, όταν $\mu \ll 1$, η Εξ. (3.3.73) εκφυλίζεται στην Εξ. (3.3.57) και το μοντέλο αυτό είναι ισοδύναμο με το sQSSA₁. Αντίθετα, όταν $\mu \gg 1$ η Εξ. (3.3.73) εκφυλίζεται στην Εξ. (3.3.71) και το μοντέλο αυτό είναι ισοδύναμο με το sQSSA₂. Λόγω του παραπάνω εκφυλισμού το μοντέλο αυτό δε θα ληφθεί υπόψη στις αριθμητικές προσομοιώσεις που θα ακολουθήσουν και αντί αυτού θα λαμβάνονται τα sQSSA₁ και sQSSA₂ μοντέλα, ανάλογα.

3.3.2.6 Το tQSSA απλοποιημένο μοντέλο

Για λόγους πληρότητας, σε αυτή τη παράγραφο μελετάται η κατασκευή του tQSSA απλοποιημένου μοντέλου, υπό το φορμαλισμό της CSP. Για αυτό το σκοπό, χρειάζεται να γίνει αλλαγή μεταβλητής και να εισαχθεί στο σύστημα η μεταβλητή $\bar{s} = s + c$. Το νέο σύστημα που θα προκύψει από τις αρχικές Εξ. (3.2.3) θα περιλαμβάνει είτε τις μεταβλητές c και \bar{s} , είτε τις s και \bar{s} . Η κατασκευή του tQSSA μοντέλου με την αναλυτική μέθοδο SPT περιορίστηκε μόνο στην επιλογή του συστήματος με τις μεταβλητές c και \bar{s} , διότι θεωρήθηκε ότι η γρήγορη μεταβλητή μπορεί να είναι μόνο η c και επομένως το σύστημα με τις s και \bar{s} μεταβλητές δεν χρειάστηκε. Ωστόσο, όπως θα δούμε στη συνέχεια, η επιλογή γρήγορης μεταβλητής μπορεί να είναι εκτός της c και η s , και για αυτό το λόγο θα ληφθούν υπόψη και τα δύο συστήματα.

Αρχικά, λαμβάνοντας υπόψη τις μεταβλητές c και \bar{s} , το σύστημα γράφεται στη μορφή:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ \bar{s} \end{bmatrix} &= \mathbf{S}_1 (R^{1f} - R^{1b}) + \mathbf{S}_2 (R^{2f} - R^{2b}) \\ &= \begin{bmatrix} +1 \\ 0 \end{bmatrix} (k_{1f}(e_0 - c)(\bar{s} - c) - k_{1b}c) + \begin{bmatrix} -1 \\ -1 \end{bmatrix} (k_2c - 0) \end{aligned} \quad (3.3.74)$$

του οποίου η Ιακωβιανή παίρνει τη μορφή:

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} -k_{1f}(e_0 - c) - k_{1f}(\bar{s} - c) - k_{1b} - k_2 & k_{1f}(e_0 - c) \\ -k_2 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.3.75)$$

και έτσι, μέσω των Εξ. (2.3.6, 2.3.11, 2.3.20), προκύπτουν:

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = 0 \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = -\frac{\nu}{1+\nu} \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = -\frac{\nu}{1+\nu+\mu} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = \frac{\mu}{1+\nu+\mu} \quad (3.3.76)$$

Υιοθετώντας τη θεώρηση της Υποενοότητας 2.3.1, μέσω της χρήσης των Εξ. (2.3.16) και (2.3.17), το tQSSA μοντέλο που παράγεται είναι:

$$R^{1f} - R^{1b} - R^2 = 0 \quad (3.3.77)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ \bar{s} \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} R^2 = - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} k_2 c \quad (3.3.78)$$

όπου στην έκφραση της Εξ. (3.3.77), το SIM έχει τις μεταβλητές c και \bar{s} . Το μοντέλο αυτό είναι όμοιο με αυτό της Εξ. (3.3.27) που κατασκευάστηκε αναλυτικά στη Παράγραφο 3.3.1.6, όπως αποδεικνύεται χαρακτηριστικά στο Παράρτημα Α.5.

Λαμβάνοντας υπόψη, αυτή τη φορά, τις μεταβλητές s και \bar{s} , το σύστημα γράφεται στη μορφή:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ \bar{s} \end{bmatrix} &= \mathbf{S}_1 (R^{1f} - R^{1b}) + \mathbf{S}_2 (R^{2f} - R^{2b}) \\ &= \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \end{bmatrix} (k_{1f}(e_0 - \bar{s} + s)s - k_{1b}(\bar{s} - s)) + \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} (k_2(\bar{s} - s) - 0) \end{aligned} \quad (3.3.79)$$

του οποίου η Ιακωβιανή παίρνει τη μορφή:

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} -k_{1f}(e_0 - \bar{s} + 2s) - k_{1b} & k_{1f}s + k_{1b} \\ k_2 & -k_2 \end{bmatrix} \quad (3.3.80)$$

και έτσι, μέσω των Εξ. (2.3.6, 2.3.11, 2.3.20), προκύπτουν:

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = 0 \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = -\frac{1}{1+\nu} \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = -\frac{1}{1+\nu} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = -\frac{\mu}{1+\nu} \quad (3.3.81)$$

Υιοθετώντας τη θεώρηση της Υποενοότητας 2.3.1, μέσω της χρήσης των Εξ. (2.3.16) και (2.3.17), το tQSSA μοντέλο που παράγεται είναι:

$$R^{1f} - R^{1b} = 0 \quad (3.3.82)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} s \\ \bar{s} \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} R^2 = - \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} k_2 c \quad (3.3.83)$$

όπου στην έκφραση της Εξ. (3.3.82), το SIM έχει τις μεταβλητές s και \bar{s} . Το μοντέλο αυτό είναι σχεδόν ίδιο με αυτό της Εξ. (3.3.27) που κατασκευάστηκε αναλυτικά στη Παράγραφο 3.3.1.6 και περιελάμβανε στην εξίσωση του SIM τη συνεισφορά της 2ης αντίδρασης, η οποία δεν περιλαμβάνεται εδώ, όπως επισημαίνεται χαρακτηριστικά στο Παράρτημα Α.5.

Πρέπει εδώ να σχολιαστεί ότι τα δύο tQSSA μοντέλα των Εξ. (3.3.77), (3.3.78) και (3.3.82), (3.3.83) γίνονται όμοια στην οριακή περίπτωση όπου $R^{1b} \gg R^2$, δηλαδή όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$, το οποίο συνεπάγεται ότι $\mu = k_2/(k_{1f}s + k_{1b}) \ll 1$. Έτσι, τα δύο μοντέλα δεν είναι όμοια σε όλες τις περιπτώσεις, αλλά σε αυτές που ισχύει $\mu \ll 1$, και συγκεκριμένα μόνο όταν η σχέση $k_2/k_{1b} \ll 1$ επίσης ισχύει.

3.3.3 Η απλοποίηση του CSP μοντέλου

Στη παρούσα υποενότητα, θα γίνει μία αναλυτική σύγκριση του CSP μοντέλου με αυτά των PEA/QSSA. Μέσω αυτής της σύγκρισης, θα γίνει μία πρώτη εκτίμηση των συνθηκών κάτω από τις οποίες το CSP μοντέλο απλοποιείται στα sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1 μοντέλα. Από αυτές τις συνθήκες, θα εξαχθούν οι συνθήκες εγκυρότητας των PEA/QSSA απλοποιημένων MM μοντέλων, μιας και το CSP είναι εξ ορισμού ευσταθές και όπως θα δειχθεί σε επόμενο κεφάλαιο σχεδόν παντού ακριβές.

3.3.3.1 Η απλοποίηση του CSP μοντέλου στα sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλα

Αρχικά, θα μελετηθούν τα sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλα επειδή δεν απαιτούν αλλαγή μεταβλητής στο αρχικό σύστημα, ενώ το tQSSA που απαιτεί θα μελετηθεί σε επόμενη παράγραφο.

Για λόγους απλότητας στους αναλυτικούς υπολογισμούς, θεωρείται η οριακή περίπτωση όπου $\epsilon \rightarrow 0$, η οποία όπως φάνηκε στο Σχ. 3.1 ισχύει πρακτικά σε όλο το $\mu - \nu$ επίπεδο. Υπό αυτή τη συνθήκη το CSP μοντέλο των Εξ. (3.3.47-3.3.49) μπορεί να απλοποιηθεί στη μορφή:

$$R^{1f} - R^{1b} - \frac{(1 + \mu)}{(1 + \mu + \nu)} R^2 = 0 \quad (3.3.84)$$

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1 + \mu}{\nu} \left[\frac{\nu}{(1 + \mu + \nu)} R^2 \right] \quad (3.3.85)$$

$$\frac{dc}{dt} = - \left[\frac{\nu}{(1 + \mu + \nu)} R^2 \right] \quad (3.3.86)$$

ή μέσω τις χρήσης των κινητικών παραμέτρων στο SIM:

$$(e_0 - c)s - K_{RC} - \frac{(1 + \mu)}{(1 + \mu + \nu)} Kc = 0 \quad (3.3.87)$$

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1 + \mu}{(1 + \mu + \nu)} k_2 c \quad (3.3.88)$$

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{(1 + \mu + \nu)} k_2 c \quad (3.3.89)$$

Τα PEA1, sQSSA και rQSSA απλοποιημένα μοντέλα, η κατασκευή των οποίων έγινε στις Παραγράφους 3.3.2.2, 3.3.2.3 και 3.3.2.4, αναπαρίστανται στον Πίνακα 3.3 μετά από κάποιες αλγεβρικές πράξεις που διευκολύνουν τη σύγκρισή τους με το CSP μοντέλο. Το sQSSA₂ μοντέλο έχει ενσωματωθεί στο sQSSA₁ αντικαθιστώντας την εξίσωση του SIM στη διαφορική εξίσωση του s^* .

Το sQSSA απλοποιημένο μοντέλο αποτελείται από μία αλγεβρική έκφραση που προσεγγίζει το SIM και μία διαφορική εξίσωση για το s , η οποία προσεγγίζει τη λύση πάνω στο SIM, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.3. Θεωρώντας, λοιπόν, τις Εξ. (3.3.87) και (3.3.88) του CSP μοντέλου, υπό τη συνθήκη $\nu \ll 1 + \mu$ (δηλαδή $e_0 - c \ll K_M + s$) το CSP μοντέλο απλοποιείται σε:

$$(e_0 - c)s - K_{RC} - \frac{(1 + \mu)}{(1 + \mu)} Kc = 0 \quad \frac{ds}{dt} = -\frac{1 + \mu}{(1 + \mu)} k_2 c \quad (3.3.90)$$

*Όπως θα δούμε και στη συνέχεια, μία τέτοια αντικατάσταση είναι απαγορευτική για την ευστάθεια του μοντέλου. Ωστόσο, εδώ ενδιαφέρει κατά κύριο λόγο η ακρίβεια και γι' αυτό μια τέτοια αντικατάσταση κρίνεται προσωρινά επιτρεπτή, για λόγους σύγκρισης.

Περίπτωση	Αλγεβρική Εξ. (SIM)	Διαφορική Εξ. (αργό σύστημα)
sQSSA	$(e_0 - c)s - (K_R + K)c = 0$	$\frac{ds}{dt} = -k_2c$
rQSSA	$(e_0 - c)s - K_{RC} = 0$	$\frac{dc}{dt} = -k_2c$
PEA1	$(e_0 - c)s - \left(K_R + \frac{K}{1 + \frac{e_0 - c}{K_R + s}} \right) c = 0$	$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{1 + \frac{e_0 - c}{K_R + s}} k_2c$ ή $\frac{dc}{dt} = -\frac{\frac{e_0 - c}{K_R + s}}{1 + \frac{e_0 - c}{K_R + s}} k_2c$

Πίνακας 3.3: Η αλγεβρική σχέση που καθορίζει το SIM και το αργό σύστημα που καθορίζει τη ροή πάνω στο SIM, σύμφωνα με το sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλο.

ή

$$(e_0 - c)s - (K_R + K)c = 0 \quad \frac{ds}{dt} = -k_2c \quad (3.3.91)$$

έτσι ώστε το sQSSA μοντέλο στον Πίνακα 3.3 να αναπαράγεται.

Το rQSSA απλοποιημένο μοντέλο αποτελείται από μία αλγεβρική έκφραση που προσεγγίζει το SIM και μία διαφορική εξίσωση για το c , η οποία προσεγγίζει τη λύση πάνω στο SIM, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.3. Θεωρώντας, λοιπόν, τις Εξ. (3.3.87) και (3.3.89) του CSP μοντέλου, υπό τη συνθήκη $\nu \gg 1 + \mu$ (δηλαδή $e_0 - c \gg K_M + s$) το CSP μοντέλο απλοποιείται σε:

$$(e_0 - c)s - K_{RC} - \frac{(1 + \mu)}{\nu} Kc = 0 \quad \frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{\nu} k_2c \quad (3.3.92)$$

ή

$$(e_0 - c)s - K_{RC} = 0 \quad \frac{dc}{dt} = -k_2c \quad (3.3.93)$$

έτσι ώστε το rQSSA μοντέλο στον Πίνακα 3.3 να αναπαράγεται.

Το PEA1 απλοποιημένο μοντέλο αποτελείται από μία αλγεβρική σχέση που προσεγγίζει το SIM και δύο διαφορικές εξισώσεις για το s και το c , με τις οποίες προσεγγίζεται η λύση πάνω στο SIM, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.3. Θεωρώντας, λοιπόν, τις Εξ. (3.3.87-3.3.89) του CSP μοντέλου, υπό τη συνθήκη $1 + \nu \gg \mu$ (δηλαδή $K_R + s + e_0 - c \gg K$) το CSP μοντέλο απλοποιείται σε:

$$(e_0 - c)s - K_{RC} - \frac{1}{1 + \nu} + \frac{\mu}{1 + \nu} Kc = 0 \quad (3.3.94)$$

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{1 + \nu} + \frac{\mu}{1 + \nu} k_2c \quad \frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{1 + \frac{\mu}{1 + \nu}} k_2c \quad (3.3.95)$$

ή

$$(e_0 - c)s - K_{RC} - \frac{1}{1 + \nu} Kc = 0 \quad (3.3.96)$$

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{1 + \nu} k_2c \quad \frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{1 + \nu} k_2c \quad (3.3.97)$$

ή υπό τη μορφή κινητικών παραμέτρων

$$(e_0 - c)s - \left(K_R + \frac{K}{1 + \frac{e_0 - c}{K_R + s}} \right) c = 0 \quad (3.3.98)$$

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{1 + \frac{e_0 - c}{K_R + s}} k_2 c \quad \frac{dc}{dt} = -\frac{\frac{e_0 - c}{K_R + s}}{1 + \frac{e_0 - c}{K_R + s}} k_2 c \quad (3.3.99)$$

έτσι ώστε το PEA1 μοντέλο στον Πίνακα 3.3 να αναπαράγεται.

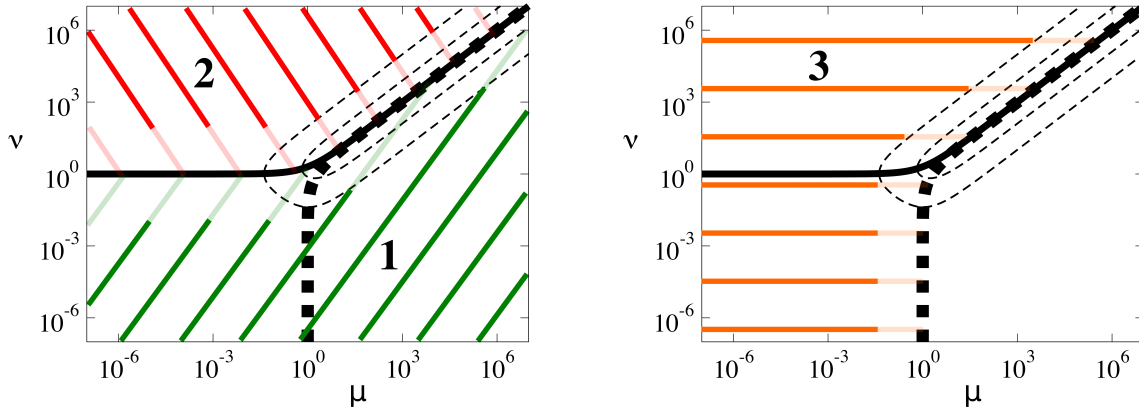
Οι παραπάνω συνθήκες, υπό τις οποίες το CSP μοντέλο απλοποιείται σε αυτά των sQSSA, rQSSA και PEA1, αποτελούν τις συνθήκες εγκυρότητας των δεύτερων. Φυσικά, αυτές οι συνθήκες πρέπει οπωσδήποτε να συνοδεύονται από τις συνθήκες ύπαρξης επαρκούς χάσματος μεταξύ των δύο χρονοκλιμάκων τ_1 και τ_2 που χαρακτηρίζουν την γρήγορη και αργή δυναμική, αντίστοιχα, του MM μοντέλου. Σύμφωνα με την Εξ. (3.2.6), η συνθήκη δυσκαμψίας $\epsilon \ll 1$ εξασφαλίζει το χαρακτήρα πολλαπλών κλιμάκων του MM μοντέλου (δηλαδή $\hat{\epsilon} \ll 1$), όπως αναλύθηκε στην Υποενότητα 3.2 και είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εγκυρότητα των sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων.

Περίπτωση	Συνθήκη απλοποίησης	Συνθήκη δυσκαμψίας
sQSSA	$\frac{e_0 - c}{K_M + s} \ll 1 \quad (\nu \ll 1 + \mu)$	$\frac{K(e_0 - c)}{(K_M + s)^2} \ll 1 \quad (\mu\nu \ll (1 + \mu)^2)$
rQSSA	$\frac{e_0 - c}{K_M + s} \gg 1 \quad (\nu \gg 1 + \mu)$	$\frac{K}{e_0 - c} \ll 1 \quad (\mu \ll \nu)$
PEA1	$\frac{K}{K_R + s + e_0 - c} \ll 1 \quad (1 + \nu \gg \mu)$	$\frac{K(e_0 - c)}{(K_R + s + e_0 - c)^2} \ll 1 \quad (\mu\nu \ll (1 + \nu)^2)$

Πίνακας 3.4: Οι συνθήκες υπό τις οποίες το CSP μοντέλο απλοποιείται σε αυτά των sQSSA, rQSSA και PEA1 (αριστερά) και οι συνθήκες δυσκαμψίας που εγγυώνται τη δυναμική πολλαπλών χρονοκλιμάκων, σύμφωνα με το CSP κριτήριο $\hat{\epsilon} = \tau_1/\tau_2 \ll 1$ (δεξιά).

Ο Πίνακας 3.4 απαριθμεί τις συνθήκες, οι οποίες εξάχθηκαν εδώ στη βάση της απλοποίησης του CSP μοντέλου των Εξ. (3.3.87-3.3.89) σε αυτό του sQSSA (Εξ. (3.3.91)), του rQSSA (Εξ. (3.3.93)) και του PEA1 (Εξ. (3.3.98) και (3.3.99)). Συμπληρωματικά, ο Πίνακας 3.4 απαριθμεί και τις συνθήκες που πρέπει να ικανοποιούνται σε κάθε περίπτωση μοντέλου, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η δυσκαμψία (δηλαδή ο χαρακτήρας πολλαπλών χρονοκλιμάκων) του MM μοντέλου, δηλαδή η συνθήκη $\epsilon \ll 1$. Οι συνθήκες αυτές παράχθηκαν από την προϋπόθεση $\epsilon \ll 1$, όπως αυτή εξειδικεύεται από τη συνθήκη απλοποίησης για την οποία το CSP μοντέλο απλοποιείται στα sQSSA, rQSSA ή PEA1 μοντέλα, αντίστοιχα. Προφανώς, καθένα από τα sQSSA, rQSSA ή PEA1 μοντέλα είναι έγκυρο όταν και τα δύο είδη συνθηκών του Πίνακα 3.4 ικανοποιούνται. Ωστόσο, είναι εύκολο να δειχθεί ότι όταν η συνθήκη απλοποίησης του εκάστοτε μοντέλου ικανοποιείται, τότε ικανοποιείται και η αντίστοιχη συνθήκη δυσκαμψίας του ($\epsilon \ll 1$). Το χαρακτηριστικό αυτό έχει ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία για την περίπτωση του sQSSA μοντέλου [124], στη βάση μιας

απλοποιημένης μορφής των αντίστοιχων συνθηκών του Πίνακα 3.4. Συμπερασματικά, λοιπόν, για την εγκυρότητα των sQSSA, rQSSA ή PEA1 μοντέλων αρκεί η ικανοποίηση της αντίστοιχης συνθήκης απλοποίησης του CSP μοντέλου σε αυτά, όπως αυτή αναφέρεται στην αριστερή στήλη του Πίνακα 3.4, δηλαδή $\nu \ll 1 + \mu$ για την εγκυρότητα του sQSSA μοντέλου, $\nu \gg 1 + \mu$ για αυτή του rQSSA μοντέλου και $1 + \nu \gg \mu$ για αυτή του PEA1 μοντέλου. Αυτές οι συνθήκες καθορίζουν τις περιοχές ικανοποίησης των sQSSA, rQSSA και PEA1 στο $\mu - \nu$ επίπεδο, όπως αυτές απεικονίζονται σχηματικά στο Σχ. 3.5.



Σχήμα 3.5: Οι περιοχές εγκυρότητας των sQSSA (1: $\nu \ll 1 + \mu$), rQSSA (2: $\nu \gg 1 + \mu$) και PEA1 (3: $1 + \nu \gg \mu$). Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι λεπτές διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στις ισογραμμές σταθερού $\epsilon = 10^{-2}$ και $\epsilon = 10^{-1}$, όπως στο Σχ. 3.2.

3.3.3.2 Σύγκριση συνθηκών εγκυρότητας

Στο σημείο αυτό είναι χρήσιμο να συγκριθούν οι συνθήκες εγκυρότητας των rQSSA, sQSSA και PEA1 απλοποιημένων μοντέλων, όπως αυτές παράχθηκαν μέσω της SPT στην Υποενότητα 3.3.1 με τις συνθήκες που παράχθηκαν από την απλοποίηση του CSP μοντέλου στη προηγούμενη Παράγραφο. Μέσω της ανάλυσης με την SPT θεωρία, το εύρος εγκυρότητας των μοντέλων παρουσιάστηκε στο Σχ. 3.4 στο $\hat{\mu} - \hat{\nu}$ επίπεδο, ενώ μέσω της απλοποίησης του CSP μοντέλου φαίνεται στο Σχ. 3.5 εικονιζόμενο στο $\mu - \nu$ επίπεδο. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα $\hat{\mu}$ και $\hat{\nu}$ εξαρτώνται μόνο από τις σταθερές των ρυθμών αντίδρασης ($\hat{\mu} = k_2/k_{1b}$ και $\hat{\nu} = k_{1f}e_0/k_{1b}$), ενώ τα μ και ν εξαρτώνται εκτός αυτών και από τις δύο μεταβλητές ($\mu = k_2/(k_{1b} + k_{1fs})$ και $\nu = k_{1f}(e_0 - c)/(k_{1b} + k_{1fs})$), η σύγκριση των δύο μεθόδων αποκτά νόημα μόνο όταν $k_{1b} \gg k_{1fs}$ και $e_0 \gg c$, δηλαδή όταν $\mu \approx \hat{\mu}$ και $\nu \approx \hat{\nu}$. Δεδομένου αυτού του περιορισμού, η σύγκριση των αποτελεσμάτων του Σχ. 3.4 και αυτών του Σχ. 3.5 αναδεικνύει ότι οι αδιαστατοποιήσεις στη βάση της SPT και οι απλοποιήσεις στη βάση του CSP μοντέλου οδηγούν σε όμοια εύρη εγκυρότητας για τα rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλα. Συγκεκριμένα, η περιοχή εγκυρότητας α του rQSSA μοντέλου στο Σχ. 3.4 ταυτίζεται με την περιοχή 2 στο Σχ. 3.5. Αντίστοιχα, η ένωση των περιοχών εγκυρότητας β και γ του sQSSA μοντέλου στο Σχ. 3.4 ταυτίζεται με την περιοχή 1 στο Σχ. 3.5, με εξαίρεση τη λωρίδα γύρω από την $\hat{\mu} = 1$ γραμμή για $\hat{\nu} \ll 1$, όπου στο Σχ. 3.4 φαίνεται ότι η sQSSA δεν είναι έγκυρη, ενώ στο Σχ. 3.5 φαίνεται να είναι. Αυτή η διαφορά οφείλεται στους περιορισμούς της SPT για την κατασκευή

του sQSSA μοντέλου, η οποία απαιτεί την αναγνώριση μόνο μίας γρήγορης αντίδρασης. Έτσι, η αναλυτική θεωρία SPT αποτυγχάνει στη λωρίδα γύρω από την γραμμή $\hat{\mu} = 1$ για $\hat{\nu} \ll 1$, διότι σε αυτή τη περιοχή αλλάζει η γρήγορη αντίδραση, από την $1f$ ($\hat{\mu} \ll 1$) στη 2 ($\hat{\mu} \gg 1$), έτσι ώστε εσωτερικά της λωρίδας και οι δύο αντιδράσεις είναι γρήγορες. Το ζήτημα αυτό δεν προκύπτει στη μελέτη με τον CSP φορμαλισμό, αφού (i) δεν είναι απαραίτητη η επιλογή γρήγορης αντίδρασης για τη κατασκευή του CSP μοντέλου και (ii) το sQSSA μοντέλο που κατασκευάστηκε στην παράγραφο 3.3.73 παρέχει δυνατότητα μελέτης του θεωρώντας και τις δύο γρήγορες αντιδράσεις. Τέλος, η περιοχή εγκυρότητας δ και ϵ του PEA1 μοντέλου στο Σχ. 3.4 ταυτίζεται πλήρως με την περιοχή **3** στο Σχ. 3.5.

Μια πιο λεπτομερής σύγκριση των συνθηκών εγκυρότητας των rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλων παρέχεται στους Πίνακες 3.5 και 3.6, όπου καταγράφονται οι συνθήκες του Πίνακα 3.1 στη βάση της SPT θεωρίας και αυτές του Πίνακα 3.4 στη βάση της απλοποίησης του CSP μοντέλου (έχει γίνει αντικατάσταση $\mu \approx \hat{\mu}$ και $\nu \approx \hat{\nu}$ μέσω των υποθέσεων που αναφέρθηκαν ωρίτερα). Ο Πίνακας 3.5 αναφέρεται στις συνθήκες εγκυρότητας των sQSSA και rQSSA μοντέλων. Όπως φαίνεται, οι συνθήκες εγκυρότητας του sQSSA μοντέλου, στη βάση της CSP, συμπεριλαμβάνουν αυτές που παράχθηκαν με την SPT, και επίσης περιλαμβάνουν τη περίπτωση $\hat{\mu} \approx 1$ για $\hat{\nu} \ll 1$, σε συμφωνία με τις διαφορές μεταξύ των περιοχών β και γ του Σχ. 3.4 με την περιοχή **1** του Σχ. 3.5. Όπως ελέχθη προηγουμένως στη συζήτηση για τα δύο σχήματα, το πλεονέκτημα της CSP είναι ότι δεν απαιτεί την επιλογή γρήγορης αντίδρασης για τη κατασκευή του μοντέλου. Εδώ έχει γίνει ο διαχωρισμός μεταξύ sQSSA₁ και sQSSA₂ μοντέλου, για να γίνουν εμφανείς οι ομοιότητες και οι διαφορές των συνθηκών που εξήχθησαν από τις δύο θεωρήσεις SPT και CSP. Οι συνθήκες των sQSSA₁ και sQSSA₂ μοντέλων υπό το φορμαλισμό της CSP είναι πρακτικά ίδιες. Όσον αφορά τις συνθήκες εγκυρότητας του rQSSA μοντέλου, ο Πίνακας 3.5 δείχνει ότι οι δύο συνθήκες είναι ισοδύναμες, δηλαδή η μία μπορεί να αναπαραχθεί από την άλλη, όπως ακριβώς είναι αυτό εμφανές από την ομοιότητα των περιοχών α και **2** στα Σχ. 3.4 και 3.5, αντίστοιχα. Ο Πίνακας 3.6 απαριθμεί τα δύο σεντ συνθηκών που καθιστούν έγκυρο το PEA1 μοντέλο. Οι συνθήκες αντιστοιχούν στις περιοχές δ και ϵ του Σχ. 3.4 και στη περιοχή **3** του Σχ. 3.5 και είναι ισοδύναμες, δηλαδή η μία συνθήκη μπορεί να αναπαραχθεί από την άλλη, όπως ακριβώς είναι αυτό εμφανές από την ομοιότητα των περιοχών δ και ϵ με την περιοχή **2** στα Σχ. 3.4 και 3.5, αντίστοιχα. Τέλος, η υπεροχή του PEA1 μοντέλου έναντι των QSSA μοντέλων, σε ότι αφορά τις περιοχές εγκυρότητας τους, γίνεται και εδώ εμφανής, όπως έγινε και με την χρήση της SPT στη Παράγραφο 3.3.1.5. Επομένως, η θεωρία που διατυπώθηκε στην Υποενότητα 2.4.1 επαληθεύεται και εδώ, μέσω των συνθηκών εγκυρότητας των PEA/QSSA μοντέλων που απορρέουν από την απλοποίηση του CSP μοντέλου.

Από τη προηγούμενη συζήτηση, είναι φανερό ότι οι συνθήκες που παράχθηκαν μέσω της απλοποίησης του CSP μοντέλου, για την εγκυρότητα των sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων, είναι πιο γενικές, μιας και η κατασκευή του CSP μοντέλου δεν απαιτεί τον προσδιορισμό μιας γρήγορης αντίδρασης ή/και μιας γρήγορης μεταβλητής. Επιπλέον, οι συνθήκες που προέκυψαν μέσω της CSP εμπεριέχουν την εξάρτηση από τις μεταβλητές, δηλαδή τη τάξη των συγκεντρώσεων του υποστρώματος s και του συμπλόκου c . Το γεγονός αυτό είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα, μιας και κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της λύσης πάνω σε μία τροχιά, οι συνθήκες που παράχθηκαν μέσω της CSP, μπορεί να υποδηλώνουν την εγκυρότητα κάποιου από τα PEA/QSSA μοντέλα σε κάποιο χρονικό διάστημα και την εγκυρότητα ενός άλλου PEA/QSSA μοντέλου, σε κάποιο επόμενο χρονικό διάστημα. Η συμπεριφορά αυτή θα μελετηθεί αργότερα στην Ενότητα 3.6, σε

Περίπτωση	Συνθήκες μέσω CSP		Συνθήκες μέσω SPT	
	Απλοποίησης	Δυσκαμψίας	Απλοποίησης	Δυσκαμψίας
sQSSA ₁	$\frac{\hat{\nu}}{(1 + \hat{\mu})} \ll 1$	$\frac{\hat{\mu}\hat{\nu}}{(1 + \hat{\mu})^2} \ll 1$	$\hat{\mu} \ll 1 \quad \hat{\nu} \ll 1$	$\hat{\mu}\hat{\nu} \ll 1$
sQSSA ₂	$\frac{\hat{\mu}^{-1}\hat{\nu}}{(1 + \hat{\mu}^{-1})} \ll 1$	$\frac{\hat{\mu}^{-1}\hat{\nu}}{(1 + \hat{\mu}^{-1})^2} \ll 1$	$\hat{\mu}^{-1} \ll 1$	$\hat{\mu}^{-1}\hat{\nu} \ll 1$
rQSSA	$\hat{\nu}^{-1} + \hat{\mu}\hat{\nu}^{-1} \ll 1$	$\hat{\mu}\hat{\nu}^{-1} \ll 1$	$\hat{\nu}^{-1} \ll 1$	$\hat{\mu}\hat{\nu}^{-1} \ll 1$

Πίνακας 3.5: Οι συνθήκες υπό τις οποίες το CSP μοντέλο απλοποιείται στα sQSSA και rQSSA μοντέλα (αριστερά) και οι συνθήκες εγκυρότητας των sQSSA και rQSSA, όπως αυτές παράχθηκαν μέσω της SPT (δεξιά). Οι περιπτώσεις sQSSA₁ and sQSSA₂ αναφέρονται στις περιπτώσεις κατασκευής του sQSSA μοντέλου θεωρώντας γρήγορη την 1η και 2η αντίδραση, αντίστοιχα. Οι συνθήκες μέσω CSP είναι όμοιες για τις δύο αυτές περιπτώσεις.

Περίπτωση	Συνθήκες μέσω CSP		Περίπτωση	Συνθήκες μέσω SPT	
	Απλοποίησης	Δυσκαμψίας		Απλοποίησης	Δυσκαμψίας
3 στο Σχ. 3.5	$\frac{\hat{\mu}\hat{\nu}^{-1}}{1 + \hat{\nu}^{-1}} \ll 1$	$\frac{\hat{\mu}\hat{\nu}^{-1}}{(1 + \hat{\nu}^{-1})^2} \ll 1$	δ στο Σχ. 3.4	$\hat{\nu}^{-1} = \mathcal{O}(1)$	$\hat{\mu}\hat{\nu}^{-1} \ll 1$
3 στο Σχ. 3.5	$\frac{\hat{\mu}}{1 + \hat{\nu}} \ll 1$	$\frac{\hat{\mu}\hat{\nu}}{(1 + \hat{\nu})^2} \ll 1$	ε στο Σχ. 3.4	$\hat{\mu} \ll 1 \quad \hat{\nu} = \mathcal{O}(1)$	$\hat{\mu}\hat{\nu} \ll 1$

Πίνακας 3.6: Οι συνθήκες υπό τις οποίες το CSP μοντέλο απλοποιείται στο PEA1 μοντέλο (αριστερά) και οι συνθήκες εγκυρότητας του PEA1, όπως αυτές παράχθηκαν μέσω της SPT (δεξιά).

μία περίπτωση κινητικών παραμέτρων για την οποία αρχικά η τροχιά της λύσης είναι τέτοια που το sQSSA μοντέλο είναι έγκυρο, ενώ σε επόμενο στάδιο γίνεται έγκυρο το rQSSA μοντέλο.

3.3.3.3 Η απλοποίηση του CSP μοντέλου στο tQSSA μοντέλο και η συνθήκη εγκυρότητας του

Στη παράγραφο αυτή θα μελετηθεί η απλοποίηση του CSP μοντέλου στο tQSSA μοντέλο, καθώς και οι συνθήκες υπό τις οποίες το δεύτερο είναι έγκυρο. Επειδή στη βιβλιογραφία υπάρχει μόνο το μοντέλο που αναπτύχθηκε στη βάση των c και \bar{s} μεταβλητών, η ανάλυση που θα ακολουθήσει θα επικεντρωθεί μόνο σε αυτό.

Δεδομένου του tQSSA μοντέλου των Εξ. (3.3.77) και (3.3.78), υπό τη μορφή κινητικών παραμέτρων αυτό γίνεται:

$$(e_0 - c)(\bar{s} - c) - K_M c = 0 \quad \frac{d\bar{s}}{dt} = -k_2 c \quad (3.3.100)$$

όπου $\bar{s} = s + c$. Σε αυτό το σημείο, θα αρκούσε η απλοποίηση του CSP μοντέλου των Εξ. (3.3.87-3.3.89) στο tQSSA μοντέλο για την εύρεση των συνθηκών, υπό των οποίων το τελευταίο είναι έγκυρο, εφόσον οι μεταβλητές των δύο μοντέλων ήταν ίδιες. Ωστόσο, η διαφορική εξίσωση που παρέχεται από το tQSSA

μοντέλο στην Εξ. (3.3.100) αφορά το \bar{s} , την καινούρια μεταβλητή, η οποία δεν περιλαμβάνεται στο CSP μοντέλο. Για να λυθεί αυτό το πρόβλημα, θα υπολογιστεί η διαφορική εξίσωση του c για το tQSSA μοντέλο, η οποία φυσικά παρέχει δεύτερη τάξης ακρίβεια, και στη συνέχεια θα αφαιρεθεί από τη διαφορική εξίσωση του \bar{s} , για να εξαχθεί η εξίσωση του s και να συγκριθεί με το CSP μοντέλο. Έτσι, παραγωγίζοντας την αλγεβρική εξίσωση του SIM στην Εξ. (3.3.100), εξάγεται, μετά από πράξεις, η διαφορική εξίσωση της γρήγορης μεταβλητής c :

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{(e_0 - c)k_2c}{(e_0 - c) + (\bar{s} - c) + K_M} \quad (3.3.101)$$

Για τη σύγκριση του tQSSA μοντέλου των Εξ. (3.3.100) και (3.3.101) με το CSP μοντέλο, πρέπει το πρώτο να τεθεί υπό τη μορφή των αρχικών μεταβλητών. Έτσι, με αφαίρεση από τη διαφορική εξίσωση του \bar{s} το tQSSA μοντέλο γίνεται:

$$(e_0 - c)s - K_{RC} - Kc = 0 \quad (3.3.102)$$

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{(1 + \mu)}{(1 + \mu + \nu)}k_2c \quad (3.3.103)$$

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{(1 + \mu + \nu)}k_2c \quad (3.3.104)$$

Τα δύο μοντέλα tQSSA και CSP, που θα τεθούν σε σύγκριση έτσι ώστε να παραχθούν οι συνθήκες υπό τις οποίες το CSP απλοποιείται στο tQSSA μοντέλο, αναπαρίστανται στον Πίνακα 3.7. Το CSP μοντέλο είναι αυτό των Εξ. (3.3.87-3.3.89), όταν $\epsilon \rightarrow 0$.

tQSSA	CSP
$(e_0 - c)s - K_{RC} - Kc = 0$	$(e_0 - c)s - K_{RC} - \frac{1 + \mu}{1 + \mu + \nu}Kc = 0$
$\frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{1 + \mu + \nu}k_2c$	$\frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{1 + \mu + \nu}k_2c$
$\frac{ds}{dt} = -\frac{1 + \mu}{1 + \mu + \nu}k_2c$	$\frac{ds}{dt} = -\frac{1 + \mu}{1 + \mu + \nu}k_2c$

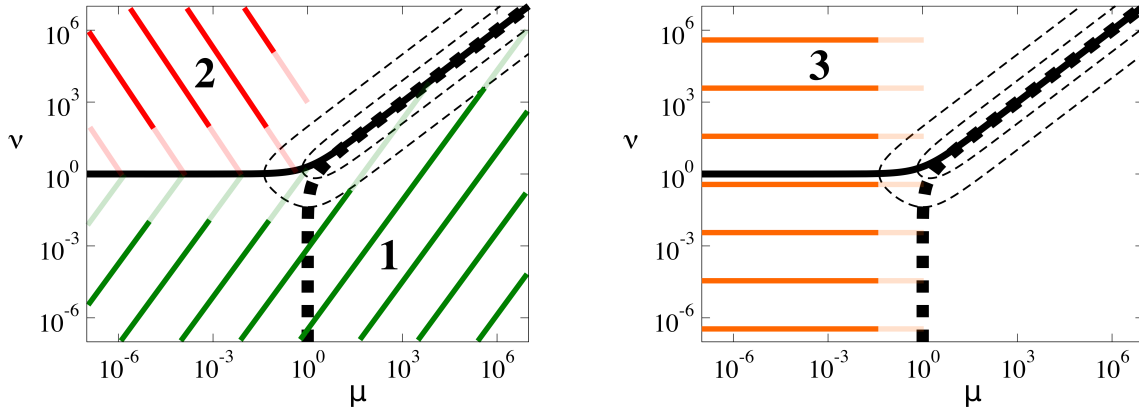
Πίνακας 3.7: Το tQSSA μοντέλο των Εξ. (3.3.102-3.3.104) και το CSP μοντέλο των Εξ. (3.3.87-3.3.89).

Όπως είναι εμφανές και από τον Πίνακα 3.7, η αλγεβρική εξίσωση του SIM από το CSP μοντέλο απλοποιείται σε αυτή του tQSSA μοντέλου όταν $K/K_R = k_2/k_{1b} \ll 1$, ή όταν $(1 + \mu)/(1 + \mu + \nu) \rightarrow 1$. Εκτελώντας ορισμένες πράξεις στο δεύτερο πηλίκο:

$$\frac{1 + \mu}{1 + \mu + \nu} = \frac{1}{1 + \frac{\nu}{1 + \mu}} = \frac{1}{1 + \frac{\nu}{1 + \mu}} = \frac{1}{1 + \frac{\nu}{1 + \mu}} \rightarrow 1 \quad (3.3.105)$$

έπεται ότι το επιθυμητό όριο επιτυγχάνεται όταν $\nu \ll 1 + \mu$, ή όταν $1 + \nu \ll \mu$. Η πρώτη ανισοτική σχέση ικανοποιεί τη δεύτερη, μιας και η σχέση $1 + \nu \ll \mu$ συνεπάγεται ότι $\nu < 2 + \nu \ll 1 + \mu$. Συνεπώς, το

συμπέρασμα είναι ότι η αλγεβρική εξίσωση του SIM που παρέχεται από το CSP μοντέλο απλοποιείται σε αυτή του tQSSA μοντέλου όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$, ή $\nu \ll 1 + \mu$. Οι διαφορικές εξισώσεις για το c και το s είναι ίδιες και για τα δύο μοντέλα. Δεδομένου ότι η συνθήκη $k_2/k_{1b} \ll 1$, συνεπάγεται την $\mu \ll 1$, ενώ το αντίθετο δεν ισχύει, συμπεραίνεται ότι η πρώτη συνθήκη είναι πιο περιοριστική. Συνεπώς, το CSP μοντέλο απλοποιείται στο tQSSA μοντέλο είτε όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$, είτε όταν $\nu \ll 1 + \mu$.



Σχήμα 3.6: Οι περιοχές εγκυρότητας του tQSSA μοντέλου: πάντα στην περιοχή **1** (sQSSA, $\nu \ll 1 + \mu$) και μόνο όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$ στις περιοχές **2** (κομμάτι της rQSSA περιοχής, $\nu \gg 1 + \mu$ και $\mu \ll 1$) και **3** (κομμάτι της PEA1 περιοχής, $1 + \nu \gg \mu$ και $\mu \ll 1$). Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι λεπτές διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στις ισογραμμές σταθερού $\epsilon = 10^{-2}$ και $\epsilon = 10^{-1}$, όπως στο Σχ. 3.2.

Με άλλα λόγια, το CSP απλοποιημένο μοντέλο απλοποιείται στο tQSSA μοντέλο όταν το sQSSA μοντέλο είναι έγκυρο (όταν $\nu \ll 1 + \mu$) ή όταν το rQSSA και το PEA1 μοντέλο είναι έγκυρο (όταν $\nu \gg 1 + \mu$ και $1 + \nu \gg \mu$, αντίστοιχα), αλλά μόνο στη περίπτωση όπου $k_2/k_{1b} \ll 1$. Η τελευταία συνθήκη επιβάλλει ότι το tQSSA μοντέλο μπορεί να είναι έγκυρο στις περιοχές $\mu \ll 1$ των περιοχών εγκυρότητας των rQSSA και PEA1 μοντέλων. Για την ακρίβεια, το tQSSA μοντέλο θα είναι έγκυρο σε αυτές τις περιοχές μόνο όταν η σχέση $\mu = k_2/(k_{1b} + k_{1f}s) \ll 1$ ισχύει εξαιτίας του $k_2/k_{1b} \ll 1$ και θα είναι μη έγκυρο όταν η μικρή τάξη του μ οφείλεται στη σχέση $k_2/(k_{1f}s) \ll 1$. Ένα τέτοιο παράδειγμα μελετάται στο Παράρτημα Β. Οι περιοχές εγκυρότητας του tQSSA μοντέλου φαίνονται σχηματικά στο Σχ. 3.6, χωρισμένες με βάση τις περιοχές εγκυρότητας των sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων. Όπως φαίνεται, το tQSSA μοντέλο είναι πάντα έγκυρο στη περιοχή **1** (περιοχή εγκυρότητας του sQSSA) και στις περιοχές **2** (περιοχή εγκυρότητας rQSSA) και **3** (περιοχή εγκυρότητας PEA1) μόνο όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$. Αντίστοιχα συμπεράσματα παράχθηκαν στη Παράγραφο 3.3.1.6 μέσω των ποικίλων αδιαστατοποιήσεων που εφαρμόστηκαν για την κατασκευή του tQSSA μοντέλου μέσω της SPT θεωρίας.

3.3.4 Ο κοινός φορμαλισμός των MM απλοποιημένων μοντέλων

Για τη μελέτη των MM απλοποιημένων μοντέλων είναι πολύ χρήσιμο να τεθούν όλα υπό κοινό φορμαλισμό, έτσι ώστε να αναδειχθούν οι ομοιότητες και διαφορές τους, αλλά και μέσα από αυτή τη σύγκριση να

γίνουν πιο εμφανείς οι συνθήκες εγκυρότητας τους.

Τα υπάρχοντα sQSSA, rQSSA και tQSSA απλοποιημένα μοντέλα, καθώς επίσης και τα νέα PEA και CSP απλοποιημένα μοντέλα, τα οποία παράχθηκαν είτε μέσω της κλασικής SPT θεωρίας στην Υποενότητα 3.3.1, είτε αλγοριθμικά μέσω της CSP μεθοδολογίας στην Υποενότητα 3.3.2, παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 3.8. Για κάθε μοντέλο, στον Πίνακα 3.8 παρουσιάζεται αριστερά η αλγεβρική σχέση που προσεγγίζει το SIM και δεξιά η διαφορική εξίσωση ή το σύστημα ΣΔΕ που προσεγγίζει την εξέλιξη της λύση πάνω σε αυτό. Για λόγους σύγκρισης των μοντέλων, οι εξισώσεις που τα διέπουν έχουν επεξεργαστεί, όπου αυτό ήταν δυνατό, έτσι ώστε να φαίνονται οι ομοιότητες και οι διαφορές μεταξύ τους. Στις αγκύλες που εμφανίζονται στην αριστερή στήλη του SIM, φαίνεται η μορφή της αλγεβρικής εξίσωσης του κάθε μοντέλου, έτσι όπως είναι ευρέως διαδεδομένη στη βιβλιογραφία, ενώ στις αγκύλες της δεξιάς στήλης παρουσιάζονται οι διαφορικές εξισώσεις των μεταβλητών που είναι σε QSSA, υπολογισμένες με δεύτερης τάξης ακρίβεια. Η δεύτερης τάξης ακρίβεια είναι δυνατό να επιτευχθεί παραγωγίζοντας την εκάστοτε εξίσωση του SIM και επιλύοντας ως προς τη μεταβλητή ενδιαφέροντος, μετά την αντικατάσταση των υπολοίπων ρυθμών μεταβολής και της αλγεβρικής εξίσωσης του SIM.

Συνοπτικά, δείχθηκε αναλυτικά στην Υποενότητα 3.3.1 μέσω της SPT και αλγοριθμικά στην Υποενότητα 3.3.2 μέσω της CSP ότι, το sQSSA μοντέλο κατασκευάζεται θεωρώντας την $1b$ ή την 2 αντίδραση γρήγορες, οι οποίες καταναλώνουν το c , το rQSSA μοντέλο κατασκευάζεται θεωρώντας την $1f$ γρήγορη, η οποία καταναλώνει το s και το PEA1 μοντέλο κατασκευάζεται θεωρώντας ότι και οι δύο κατευθύνσεις της $1ης$ αντίδρασης είναι γρήγορες. Η κατασκευή του tQSSA μοντέλου βασίστηκε στην υπόθεση ότι κάποια από τις $1b$ και 2 αντιδράσεις είναι γρήγορη, οι οποίες καταναλώνουν το c , όμως δείχθηκε αναλυτικά στη Παράγραφο 3.3.1.6 και πιο τυπικά στην Παράγραφο 3.3.2.6, ότι κάτω από προϋποθέσεις μπορεί το tQSSA μοντέλο να κατασκευαστεί θεωρώντας γρήγορη την $1b$ αντίδραση, η οποία καταναλώνει το s . Για την κατασκευή του CSP μοντέλου, δε χρειάστηκε υπόθεση για τη γρήγορη αντίδραση ή τη γρήγορη μεταβλητή, μιας και το μοντέλο μπορεί να προσαρμοστεί σε αλλαγές που οφείλονται στη γρήγορη και αργή δυναμική [86, 89]. Το πλεονέκτημα αυτό του CSP μοντέλου θα γίνει εμφανές στη συζήτηση που θα ακολουθήσει για τη σχέση του με τα rQSSA, sQSSA, tQSSA και PEA1 μοντέλα, καθώς και μετά την επαλήθευση της ακρίβειας των MM απλοποιημένων μοντέλων.

Αρχικά, θα μελετηθεί η σχέση του CSP μοντέλου με τα rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλα, τα οποία περιλαμβάνουν τις ίδιες μεταβλητές. Η αργή εξέλιξη του MM μηχανισμού, όπως αυτή καθορίζεται από τα τέσσερα παραπάνω μοντέλα, τα οποία φαίνονται και στον Πίνακα 3.8, μπορεί να εκφραστεί μέσω μίας μονοβηματικής αντίδρασης στη μορφή:

$$u S + z C \xrightarrow{h} z E + (z + u) P \quad (3.3.106)$$

της οποίας ο ρυθμός μεταβολής h δίνεται από την έκφραση:

$$h = v_{1f}R^{1f} + v_{1b}R^{1b} + v_2R^2 \quad (3.3.107)$$

ενώ οι περιορισμοί σύμφωνα με τους οποίους είναι επιτρεπτή η εξέλιξη της διαδικασίας, καθορίζονται από τη σχέση που προσεγγίζει το SIM:

$$R^{1f} - R^{1b} + w_2R^2 = 0 \quad (3.3.108)$$

Μοντέλο	Αλγεβρική εξ. (SIM)	Διαφορικές εξ. (αργό σύστημα)
sQSSA	$(e_0 - c)s - K_{RC} - Kc = 0 \quad \left[c = \frac{e_0 s}{K_M + s} \right]$	$\frac{ds}{dt} = -R^2 = -k_2 c$ $\left[\frac{dc}{dt} = -\frac{k_2(e_0 - c)^2 c}{K_M e_0} \right]$
rQSSA	$(e_0 - c)s - K_{RC} = 0 \quad \left[s = \frac{K_{RC}}{e_0 - c} \right]$	$\frac{dc}{dt} = -R^2 = -k_2 c$ $\left[\frac{ds}{dt} = -\frac{k_2(K_R + s)s}{K_R} \right]$
tQSSA	$c^2 - (K_M + e_0 + \bar{s})c + e_0 \bar{s} = 0$	$\frac{d\bar{s}}{dt} = -R^2 = -k_2 c$ $\left[\frac{dc}{dt} = -\frac{k_2(e_0 - c)^2 c}{K_M e_0 + (e_0 - c)^2} \right]$
PEA1	$(e_0 - c)s - K_{RC} - \frac{1}{1 + \nu} Kc = 0$	$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{1 + \nu} R^2 = -\frac{1}{1 + \nu} k_2 c$ $\frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{1 + \nu} R^2 = -\frac{\nu}{1 + \nu} k_2 c$
CSP	$(e_0 - c)s - K_{RC} - FKc = 0$	$\frac{ds}{dt} = -\gamma L (R^{1f} - R^{1b} - QR^2)$ $\frac{dc}{dt} = -\gamma (R^{1f} - R^{1b} - QR^2)$

Πίνακας 3.8: Η αλγεβρική σχέση που προσεγγίζει το SIM και οι διαφορικές εξισώσεις που προσεγγίζουν τη λύση πάνω στο SIM, σύμφωνα με τα sQSSA, rQSSA, tQSSA ($\bar{s} = s + c$), PEA1 και CSP μοντέλα. Σε αγκύλες αριστερά, οι σχέσεις που προσεγγίζουν το SIM όπως είναι γνωστές στη βιβλιογραφία, ενώ σε αγκύλες δεξιά, οι διαφορικές εξισώσεις που προσεγγίζουν με δεύτερης τάξης ακρίβεια τη γρήγορη μεταβλητή. Για το CSP μοντέλο $F = 1 - \delta\nu / [2\epsilon(1 + \mu + \nu)]$, $L = [2\epsilon(1 + \mu + \nu) - \delta\nu] / \delta\nu$ και $Q = -1 + 2\nu / [(1 + \mu + \nu)\delta]$.

όπου οι αντίστοιχοι στοιχειομετρικοί συντελεστές u και z και οι συντελεστές v_{1f} , v_{1b} , v_2 και w_2 παρατίθενται στον Πίνακα 3.9. Η γραφή υπό τη μορφή των Εξ. (3.3.106, 3.3.107, 3.3.108) γίνεται εφικτή μέσω του αλγοριθμικού χαρακτήρα με τον οποίο κατασκευάζει η CSP όλα τα μοντέλα, όπως δείχθηκε στην Ενότητα 2.2. Για τα sQSSA και rQSSA μοντέλα λήφθηκε υπόψη και η εξίσωση της γρήγορης μεταβλητής, ενώ τα PEA1 και CSP μοντέλα είναι αυτά που κατασκευάστηκαν στις Παραγράφους 3.3.2.2 και 3.3.2.1, αντίστοιχα.

Το CSP μοντέλο είναι παντού έγκυρο στο $\mu - \nu$ επίπεδο όταν $\epsilon \ll 1$, δηλαδή παντού εκτός της περιοχής γύρω από την $\nu = \mu > 1$ όπου δεν υπάρχει επαρκές χάσμα χρονοκλιμάκων, όπως δείχνεται χαρακτηριστικά στο κάτω δεξιό διάγραμμα του Σχ. 3.1. Είναι εύκολο να δειχθεί ότι οι συντελεστές του CSP μοντέλου μπορούν να απλοποιηθούν σε αυτούς των sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Για να γίνει αυτό πιο κατανοητό στον αναγνώστη, έχει προστεθεί η τελευταία στήλη στον Πίνακα 3.9 στην οποία το CSP μοντέλο απλοποιείται περαιτέρω, όταν $\epsilon \rightarrow 0$. Δεδομένου αυτού, το CSP μοντέλο απλοποιείται στο sQSSA όταν $\nu \ll 1 + \mu$, στο rQSSA όταν $\nu \gg 1 + \mu$ και στο PEA1 όταν $1 + \nu \gg \mu$,

Μοντέλο	sQSSA	rQSSA	PEA1	CSP	CSP ($\epsilon \rightarrow 0$)
u	1	$\frac{1}{\nu}$	$\frac{1}{\nu}$	$L = \frac{2\epsilon(1 + \mu + \nu) - \delta\nu}{\delta\nu}$	$\frac{1 + \mu}{\nu} + \mathcal{O}(\epsilon)$
z	$\frac{\nu}{1 + \mu}$	1	1	1	1
v_{1f}	0	0	0	γ	$\mathcal{O}(\epsilon)$
v_{1b}	0	0	0	$-\gamma$	$\mathcal{O}(\epsilon)$
v_2	1	1	$\frac{\nu}{1 + \nu}$	$\gamma Q = \gamma \left[\frac{2\nu}{(1 + \mu + \nu)\delta} - 1 \right]$	$\frac{\nu}{1 + \mu + \nu} + \mathcal{O}(\epsilon)$
w_2	-1	0	$-\frac{1}{1 + \nu}$	$-F = \frac{2\epsilon(1 + \mu + \nu) - \delta\nu}{2\epsilon(1 + \mu + \nu)}$	$-\frac{1 + \mu}{1 + \mu + \nu} + \mathcal{O}(\epsilon)$

Πίνακας 3.9: Οι συντελεστές των εκφράσεων (i) της αργής αντίδρασης $u S + z C \xrightarrow{h} z E + (z + u) P$, (ii) του ρυθμού της $h = v_{1f}R^{1f} + v_{1b}R^{1b} + v_2R^2$ και (iii) του SIM $R^{1f} - R^{1b} + w_2R^2 = 0$, για τα απλοποιημένα sQSSA, rQSSA, PEA1 και CSP μοντέλα, όπου $\gamma = (1 - \sqrt{1 - 4\epsilon})/(2\sqrt{1 - 4\epsilon})$ and $\delta = (1 - \sqrt{1 - 4\epsilon})$. Η τελευταία στήλη αναφέρεται στο CSP μοντέλο, όπως αυτό απλοποιείται όταν $\epsilon \rightarrow 0$.

όπως ακριβώς δείχθηκε στη Παράγραφο 3.3.3.1. Η συνθήκες αυτές, όπως δείχθηκε, εγγυώνται την ύπαρξη επαρκούς χάσματος γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων (δηλαδή $\hat{\epsilon} = \tau_1/\tau_2 \ll 1$). Επομένως, αυτές είναι οι συνθήκες κάτω από τις οποίες τα sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλα παρέχουν πρώτης τάξης ακρίβεια για το MM μοντέλο. Σημειωτέον ότι στη βάση αυτών των συνθηκών, η συνολική αντίδραση στην Εξ. (3.3.106) απλοποιείται στην $S \rightarrow P$ όταν είναι έγκυρο το sQSSA μοντέλο ($z \rightarrow 0$), στην $C \rightarrow E + P$ όταν είναι έγκυρο το rQSSA ($u \rightarrow 0$) και στην $S + \nu C \rightarrow \nu E + (1 + \nu)P$ όταν είναι έγκυρο το PEA1 ($u \rightarrow \nu^{-1}$, $z \rightarrow 1$). Στον Πίνακα 3.10 παρουσιάζονται οι συνθήκες αυτές στη μορφή των αρχικών παραμέτρων του MM μηχανισμού, όπως και στον Πίνακα 3.4, με τη προσθήκη των συνθηκών που έχουν μέχρι στιγμής παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία. Χαρακτηριστικά, σε ότι αφορά το sQSSA μοντέλο, οι υπάρχουσες συνθήκες μοιάζουν πολύ με αυτή που κατασκευάστηκε εδώ με τη CSP ανάλυση (όταν το s αντικαθίσταται από την αρχική του τιμή s_0 και όμοια το c , του οποίου η αρχική τιμή είναι μηδενική). Όσον αφορά το rQSSA μοντέλο, οι συνθήκες για την εγκυρότητα του δεν απέχουν ιδιαίτερα από αυτές που κατασκευάστηκαν εδώ (εκτός της αντικατάστασης των s και c από τις αρχικές τους τιμές, το K_R απαλείφεται). Για το PEA1 μοντέλο, μιας και είναι νέο, δεν υπήρξε συνθήκη για την εγκυρότητα του στη βιβλιογραφία. Η περιοχή εγκυρότητας του PEA1 μοντέλου, όπως έχει δείχθει στο Σχ. 3.5, (i) καλύπτει τη περιοχή εγκυρότητας του rQSSA μοντέλου (και τα δύο είναι έγκυρα όταν $\nu \gg 1 + \mu$) και (ii) καλύπτει τη $\mu \ll 1$ και $\nu \ll 1$ περιοχή εγκυρότητας του sQSSA μοντέλου (και οι δύο συνθήκες $\nu \ll 1 + \mu$ και $1 + \nu \gg \mu$ ικανοποιούνται εκεί). Αυτό συμβαίνει διότι στις περιοχές αυτές η γρήγορη δυναμική παράγεται από την 1η αντίδραση, παραδοχή σύμφωνα με την οποία κατασκευάζεται το PEA1, το rQSSA και το sQSSA₁ μοντέλο, και έτσι, σε συμφωνία με τη θεωρία που εισήχθη στα [52, 53] και αναπτύχθηκε στην Υποενότητα 2.4.1, ένα έγκυρο QSSA μοντέλο έπεται την εγκυρότητα του αντίστοιχου PEA.

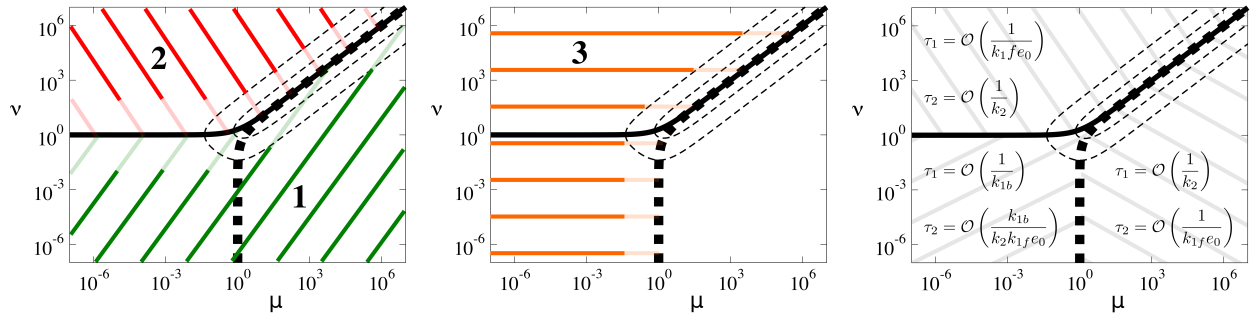
Στην Υποενότητα 3.3.3, έγινε μία πρώτη ανάλυση των περιοχών εγκυρότητας των MM απλοποιημένων μοντέλων καθώς επίσης και η σύγκριση με αυτές που εξάγονται μέσω της SPT θεωρίας. Όπως δείχθηκε

Μοντέλο	Συνθήκες μέσω CSP	Υπάρχουσες συνθήκες
sQSSA	$\frac{e_0 - c}{K_R + s + K} \ll 1$ (δηλ. $\nu \ll 1 + \mu$)	$\frac{e_0}{s_0} \ll 1$ [145], $\frac{e_0}{K_R + K} \ll 1$ [146], $\frac{e_0}{K_R + s_0 + K} \ll 1$ [6, 60]
rQSSA	$\frac{e_0 - c}{K_R + s + K} \gg 1$ (δηλ. $\nu \gg 1 + \mu$)	$\frac{e_0}{s_0} \gg 1$ [148] και $\frac{e_0}{K} \gg 1$ [60, 148]
PEA1	$\frac{K}{K_R + s + e_0 - c} \ll 1$ (δηλ. $1 + \nu \gg \mu$)	Καμία

Πίνακας 3.10: Οι συνθήκες, κάτω από τις οποίες το CSP μοντέλο απλοποιείται σε αυτά των sQSSA, rQSSA και PEA1 και υπάρχει σαφές χάσμα χρονοκλιμάκων ($\tau_1/\tau_2 \ll 1$) (αριστερά) και οι συνθήκες ικανοποίησης των sQSSA και rQSSA από τη βιβλιογραφία (δεξιά).

εκεί, αλλά εξάγεται και εδώ από τον Πίνακα 3.10, η περιοχή εγκυρότητας του sQSSA μοντέλου είναι η **1** ($\nu \ll 1 + \mu$), αυτή του rQSSA είναι η **2** ($\nu \gg 1 + \mu$) στο αριστερό διάγραμμα του Σχ. 3.7 και αυτή του PEA1 μοντέλου είναι η **3** ($1 + \nu \gg \mu$) στο μεσαίο διάγραμμα του Σχ. 3.7. Αναφορικά με τις παραπάνω περιοχές εγκυρότητας των MM απλοποιημένων μοντέλων, η τάξη των γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων σ' αυτές τις περιοχές φαίνεται στο δεξιό διάγραμμα του Σχ. 3.7. Τα συμπεράσματα για τις τάξεις των χρονοκλιμάκων εξάχθηκαν στην Υποενότητα 3.3.1 και αναφέρονται εδώ για λόγους σύγκρισης με τις συνθήκες εγκυρότητας των μοντέλων. Τα συμπεράσματα αυτά θα επαληθευτούν αλγοριθμικά από τα εργαλεία της CSP στην Ενότητα 3.5. Όπως φαίνεται στο Σχ. 3.7, η περιοχή εγκυρότητας της sQSSA εκτείνεται στο κομμάτι εκείνο του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου η γρήγορη δυναμική οφείλεται (i) στη 1b αντίδραση ($S + E \leftarrow C$) ή (ii) στη 2 αντίδραση ($C \rightarrow E + P$), οι οποίες καταναλώνουν την c μεταβλητή, ενώ η περιοχή εγκυρότητας της rQSSA εκτείνεται στη περιοχή όπου η γρήγορη δυναμική οφείλεται στη 1f αντίδραση ($S + E \rightarrow C$), η οποία καταναλώνει τη s μεταβλητή. Φαίνεται επίσης ότι η περιοχή εγκυρότητας του PEA1 μοντέλου εκτείνεται στο κομμάτι εκείνο του $\mu - \nu$ επιπέδου, στο οποίο η εμπρόσθια 1f ή/και η οπίσθια 1b κατεύθυνση της πρώτης αντίδρασης ($S + E \rightleftharpoons C$) είναι γρήγορη. Ακόμη, εξηγείται ότι τα sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλα δεν είναι έγκυρα μέσα στη λωρίδα γύρω από τη $\nu = \mu > 1$ γραμμή, επειδή οι δύο χρονοκλίμακες $(k_{1f}e_0)^{-1}$ και k_2^{-1} εκεί, είναι ίδιας τάξης και επομένως δεν υπάρχει χάσμα μεταξύ τους. Αυτό φαίνεται στο δεξιό διάγραμμα του Σχ. 3.7 στο οποίο κατά μήκος της $\nu = \mu > 1$ γραμμής ο χαρακτήρας των δύο χρονοκλιμάκων αλλάζει, δηλαδή η πιο γρήγορη γίνεται αργή και η πιο αργή γρήγορη, έτσι ώστε στην $\nu = \mu > 1$ να είναι ίσες. Τέλος, μέσω του σχήματος, εξηγείται και το γεγονός ότι στη περιοχή γύρω από τη λωρίδα $\nu = 1$ για $\mu < 1$ τα sQSSA και rQSSA μοντέλα δεν είναι έγκυρα, επειδή λαμβάνει χώρα αλλαγή στην αιτίας της γρήγορης δυναμικής στη περιοχή αυτή. Συγκεκριμένα, η γρήγορη δυναμική μεταβαίνει από την 1f αντίδραση που καταναλώνει την s μεταβλητή στην 1b που καταναλώνει την c , έτσι ώστε να μην υπάρχει μοναδική μεταβλητή που να μπορεί να χαρακτηριστεί ως γρήγορη σε αυτή τη λωρίδα.

Κάνοντας μία σύντομη αναφορά στο tQSSA μοντέλο, το οποίο δε μελετήθηκε με τον παραπάνω κοινό



Σχήμα 3.7: Οι περιοχές εγκυρότητας των sQSSA (**1**: $\nu \ll 1 + \mu$), rQSSA (**2**: $\nu \gg 1 + \mu$) και PEA1 (**3**: $1 + \nu \gg \mu$) και η τάξη των τ_1 και τ_2 χρονοκλιμάκων στο $\mu - \nu$ επίπεδο. Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι λεπτές διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στις ισογραμμές σταθερού $\epsilon = 10^{-2}$ και $\epsilon = 10^{-1}$, όπως στο Σχ. 3.2.

φορμαλισμό εξαιτίας των διαφορετικών μεταβλητών που υπεισέρχονται σε αυτό, δείχθηκε με την εφαρμογή της SPT στη Παράγραφο 3.3.2.6 και μέσω της CSP ανάλυσης στη Παράγραφο 3.3.3.3 ότι το tQSSA μοντέλο είναι:

1. πάντα έγκυρο κάτω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή, όπου σύμφωνα με το Σχ. 3.7 το sQSSA μοντέλο είναι έγκυρο στη περιοχή **1** και το PEA1 στο κάτω μέρος της περιοχής **3** και
2. έγκυρο μόνο όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$ (δηλαδή όταν $k_{1f}s = \mathcal{O}(k_{1b})$, δεδομένου ότι $\mu = k_2/(k_{1f}s + k_{1b}) \ll 1$) πάνω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή, όπου σύμφωνα με το Σχ. 3.7, το rQSSA μοντέλο είναι έγκυρο στη περιοχή **2** και το PEA1 στο πάνω μέρος της περιοχής **3**.

Οι περιοχές εγκυρότητας του tQSSA μοντέλου αναπαρίστανται σχηματικά στο Σχ. 3.6, με τη πρόσθετη συνθήκη ότι στη περιοχή **2** και στο πάνω κομμάτι της περιοχής **3** είναι απαραίτητο να ισχύει ότι $k_2/k_{1b} \ll 1$.

Ένα τελευταίο ζήτημα που πρέπει να σχολιαστεί εδώ είναι οι εκφράσεις που παίρνει η ταχύτητα της αντίδρασης του MM μηχανισμού με βάση τα MM απλοποιημένα μοντέλα, μιας και είναι ένα από τα πιο κρίσιμα ζητήματα έρευνας πάνω στο μηχανισμό. Με βάση το κοινό φορμαλισμό που υιοθετήθηκε για την έκφραση όλων το MM απλοποιημένων μοντέλων, από τη μονοβηματική αντίδραση της Εξ. 3.3.106 με τον αντίστοιχο ρυθμό της στην Εξ. 3.3.107, έπεται ότι ο συνολικός ρυθμός της αντίδρασης είναι:

$$\frac{dp}{dt} = (z + u) \left(v_{1f}R^{1f} + v_{1b}R^{1b} + v_2R^2 \right) \quad (3.3.109)$$

χρησιμοποιώντας τους συντελεστές στον Πίνακα 3.9. Με βάση τις εκφράσεις των διάφορων MM απλοποιημένων μοντέλων, η έκφραση του συνολικού ρυθμού αντίδρασης της Εξ. 3.3.109 γίνεται:

$$\text{sQSSA} \quad \frac{dp}{dt} = \left(1 + \frac{\nu}{1 + \mu} \right) k_2c \quad (3.3.110)$$

$$\text{rQSSA} \quad \frac{dp}{dt} = \left(1 + \frac{1}{\nu} \right) k_2c \quad (3.3.111)$$

$$\text{PEA1} \quad \frac{dp}{dt} = k_2c \quad (3.3.112)$$

$$\text{CSP} \quad \frac{dp}{dt} = \gamma(1+L) \left(R^{1f} - R^{1b} + \left[\frac{2\nu}{(1+\mu+\nu)\delta} - 1 \right] R^2 \right) \quad (3.3.113)$$

$$\text{CSP}(\epsilon \rightarrow 0) \quad \frac{dp}{dt} = (1 + \mathcal{O}(\epsilon)) k_2 c \quad (3.3.114)$$

Μιας και η έκφραση για το sQSSA μοντέλο είναι έγκυρη υπό την προϋπόθεση ότι $\nu/(1+\mu) \ll 1$, έπεται ότι το CSP και το sQSSA μοντέλο παρέχουν ίδιες εκφράσεις για τη ταχύτητα της αντίδρασης. Επιπλέον, μιας και το rQSSA μοντέλο είναι έγκυρο υπό την προϋπόθεση ότι $\nu/(1+\mu) \gg 1$ (δηλαδή $\nu \gg 1$), έπεται ότι το CSP και το rQSSA μοντέλο παρέχουν επίσης ίδιες εκφράσεις για το συνολικό ρυθμό της αντίδρασης. Τέλος το CSP και το PEA1 μοντέλο είναι εμφανώς σε συμφωνία.

3.3.5 Μία φυσική ερμηνεία των συνθηκών εγκυρότητας των sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων

Εστιάζοντας στα sQSSA και rQSSA μοντέλα, τα οποία παρέχουν τις πιο απλές εκφράσεις για το συνολικό ρυθμό αντίδρασης (αφού αντικατασταθεί το SIM γίνεται $dp/dt = k_2 e_0 s / (K_M + s)$ και $dp/dt = k_2 e_0 s / (K_R + s)$, αντίστοιχα), επιπρόσθετη φυσική κατανόηση μπορεί να εξαχθεί μελετώντας τις συνθήκες εγκυρότητας τους, $\nu \ll 1 + \mu$ για το sQSSA μοντέλο και $\nu \gg 1 + \mu$ για το rQSSA. Κάνοντας χρήση των ορισμών των μ και ν από τις Εξ. (3.2.5), οι δύο συνθήκες μπορούν να γραφούν στη μορφή:

$$\begin{aligned} \nu \ll 1 + \mu : \quad 0 < \frac{\partial}{\partial s} \left[-\frac{ds}{dt} \right] &\ll \frac{\partial}{\partial c} \left[-\frac{dc}{dt} \right] \\ \nu \gg 1 + \mu : \quad 0 < \frac{\partial}{\partial c} \left[-\frac{dc}{dt} \right] &\ll \frac{\partial}{\partial s} \left[-\frac{ds}{dt} \right] \end{aligned} \quad (3.3.115)$$

Αυτές οι εκφράσεις αποτυπώνουν ότι το sQSSA (rQSSA) μοντέλο είναι έγκυρο όταν η απόκριση του ρυθμού κατανάλωσης του c σε μία διαταραχή του c είναι πολύ μεγαλύτερη (μικρότερη) από την απόκριση του ρυθμού κατανάλωσης του s σε μία διαταραχή του s . Δεδομένου αυτού, στις δύο αυτές οριακές καταστάσεις η ιδιοτιμή λ_+ , η οποία σχετίζεται με τη γρηγορότερη χρονοκλίμακα $\tau_1 = |\lambda_+|^{-1}$, προσεγγίζεται από τις εκφράσεις:

$$\begin{aligned} \nu \ll 1 + \mu : \quad \lambda_+ &\approx -(k_{1f}s + k_{1b} + k_2) = \frac{\partial}{\partial c} \left[\frac{dc}{dt} \right] \\ \nu \gg 1 + \mu : \quad \lambda_+ &\approx -k_{1f}(e_0 - c) = \frac{\partial}{\partial s} \left[\frac{ds}{dt} \right] \end{aligned} \quad (3.3.116)$$

και αυτό συνεπάγεται ότι οι συνθήκες στην Εξ. (3.3.115) επιπλέον έπονται ότι το sQSSA (rQSSA) μοντέλο είναι έγκυρο όταν η γρήγορη δυναμική εισάγεται στο σύστημα αποκλειστικά από την εξίσωση του ρυθμού μεταβολής του c (s). Χρησιμοποιώντας τις αλγεβρικές εξισώσεις του SIM που συνδέουν τα s και c , όπως αυτές δόθηκαν στον Πίνακα 3.8, οι συνθήκες εγκυρότητας των sQSSA και rQSSA μοντέλων μπορούν να απλοποιηθούν περαιτέρω σε:

$$\begin{aligned} \nu \ll 1 + \mu : \quad \frac{K_M}{K_M + s} \frac{e_0}{K_M + s} &\ll 1 \\ \nu \gg 1 + \mu : \quad \frac{K_R}{K_R + s} \frac{e_0}{K_M + s} &\gg 1 \end{aligned} \quad (3.3.117)$$

Αυτές οι εκφράσεις είναι πολύ απλές (ειδικά όταν $s \ll K_R$, το οποίο συνεπάγεται ότι $s \ll K_M$), έτσι ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό της εγκυρότητας ενός από τα sQSSA και rQSSA μοντέλα, χωρίς να είναι απαραίτητος ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του c .

Επιπρόσθετη φυσική κατανόηση μπορεί να εξαχθεί μελετώντας την ερμηνεία της συνθήκης για την εγκυρότητα του PEA1 μοντέλου $\mu \ll 1 + \nu$. Χρησιμοποιώντας τους ορισμούς των μ και ν από την Εξ. (3.2.5), η συνθήκη αυτή μπορεί να γραφεί στη μορφή:

$$\mu \ll 1 + \nu : \quad 0 < \frac{\partial}{\partial c} \left[-\frac{ds}{dt} - \frac{dc}{dt} \right] \ll \frac{\partial}{\partial c} \left[\frac{ds}{dt} \right] - \frac{\partial}{\partial s} \left[\frac{ds}{dt} \right] \quad (3.3.118)$$

Αντικαθιστώντας από την Εξ. (3.2.3), έπεται:

$$\mu \ll 1 + \nu : \quad 0 < \frac{\partial R^2}{\partial c} \ll -\frac{\partial R^1}{\partial c} + \frac{\partial R^1}{\partial s} \quad (3.3.119)$$

Χρησιμοποιώντας τα στοιχειομετρικά διανύσματα \mathbf{S}_1 και \mathbf{S}_2 , η έκφραση αυτή μπορεί να γραφεί στη μορφή:

$$\mu \ll 1 + \nu : \quad \nabla R^1 \cdot \mathbf{S}_1 \ll \nabla R^2 \cdot \mathbf{S}_2 \ll 0 \quad (3.3.120)$$

η οποία υποδεικνύει ότι η γρήγορη χρονοκλίμακα τ_1 οφείλεται στη πρώτη αντίδραση [52]. Το αποτέλεσμα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα του δεξιού διαγράμματος στο Σχ. 3.7, σύμφωνα με τα οποία στην $\mu \ll 1 + \nu$ περιοχή του $\mu - \nu$ χώρου η τ_1 οφείλεται (i) στην R^{1f} που καταναλώνει το s , όταν $\nu \gg 1 + \mu$ (όπου η γρήγορη μεταβλητή είναι η s) και (ii) στην R^{1b} που καταναλώνει το c , όταν $\nu \ll 1 + \mu$ (όπου η γρήγορη μεταβλητή είναι η c).

3.4 Εφαρμογή των CSP κριτηρίων στο MM μοντέλο

Με βάση τη θεωρία που αναπτύχθηκε στην Ενότητα 2.4 για τα CSP κριτήρια, σε αυτή την Ενότητα μελετάται η εφαρμογή τους στο MM μοντέλο. Θα χρησιμοποιηθούν επίσης τα CSP διαγνωστικά εργαλεία για την ανίχνευση της γρήγορης αντίδρασης και της γρήγορης μεταβλητής. Στην ανάλυση που θα ακολουθήσει θα μελετηθούν, με τη χρήση των παραπάνω, οι περιπτώσεις των MM απλοποιημένων μοντέλων που κατασκευάστηκαν μέσω της CSP στην Υποενότητα 3.3.2. Μέσω των CSP διαγνωστικών εργαλείων για την ανίχνευση της γρήγορης αντίδρασης και της γρήγορης μεταβλητής, θα καθοριστούν αλγοριθμικά οι περιοχές του παραμετρικού χώρου που το κάθε μοντέλο μπορεί να ισχύει και μέσω των CSP κριτηρίων θα ανιχνευθούν οι συνθήκες κάτω από τις οποίες τα PEA και QSSA μοντέλα είναι έγκυρα, δηλαδή ευσταθή και ακριβή. Συγκεκριμένα, στη περίπτωση όπου είναι γρήγορη η 1η αντίδραση ($S + E \rightleftharpoons C$), τα QSSA για τη μεταβλητή c (sQSSA) και την s (rQSSA) θα εξεταστούν, μαζί με το PEA μοντέλο της 1ης αντίδρασης (PEA1). Στη περίπτωση που είναι γρήγορη η 2η αντίδραση ($C \rightarrow P + E$), το QSSA μοντέλο για τη μεταβλητή c (sQSSA) θα εξεταστεί, μαζί με το PEA μοντέλο της 2ης αντίδρασης (PEA2). Στη περίπτωση αυτή το s δεν υπεισέρχεται στη στοιχειομετρία της 2ης αντίδρασης, γι' αυτό και δεν υπάρχει, όπως δείχθηκε, QSSA μοντέλο για το s . Στο τέλος της Ενότητας αυτής θα μελετηθεί το tQSSA μοντέλο, το οποίο έχει διαφορετικό σύστημα μεταβλητών και για αυτό το λόγο χρήζει ειδικής μεταχείρισης.

Η μελέτη των συνθηκών εγκυρότητας των QSSA και PEA μοντέλων έχει ήδη γίνει μέσω της SPT και της CSP θεωρίας στις Υποενότητες 3.3.1 και 3.3.2. Ωστόσο, στη παρούσα Ενότητα θα δειχθεί ο τρόπος που αυτές οι συνθήκες μπορούν να παραχθούν απολύτως αλγοριθμικά από τα εργαλεία που παρέχει η CSP μεθοδολογία, χωρίς τη χρήση αναλυτικών υπολογισμών και δίχως να είναι αναγκαία η πρότερη γνώση των χαρακτηριστικών της δυναμικής του MM μοντέλου.

3.4.1 Η ανίχνευση της γρήγορης αντίδρασης

Ανακαλώντας την Εξ. (2.5.7) για την ανίχνευση της γρήγορης αντίδρασης, παρατηρείται ότι στη περίπτωση του MM μοντέλου η ποσότητα Δ είναι βαθμωτή. Επομένως, ο βαθμός στον οποίο η τιμή του Δ προσεγγίζει τη μεγαλύτερη σε τάξη ιδιοτιμή λ_+ της Εξ. (3.2.4), θα καθορίσει τη γρήγορη αντίδραση. Θεωρώντας την περίπτωση, στην οποία η 1η αντίδραση είναι γρήγορη:

$$\Delta_1 = -(k_{1f}(e_0 - c) + k_{1fs} + k_{1b}) \quad (3.4.1)$$

ενώ αν θεωρηθεί η 2η γρήγορη έπεται ότι:

$$\Delta_2 = -k_2 \quad (3.4.2)$$

Θεωρώντας για απλότητα το όριο $\epsilon \rightarrow 0$, η έκφραση της μεγαλύτερης σε τάξη ιδιοτιμής, λ_+ , στην Εξ. (3.2.4) απλοποιείται σε:

$$\lambda_+ = -(k_{1f}(e_0 - c) + k_{1fs} + k_{1b} + k_2) + \mathcal{O}(\epsilon) \quad (3.4.3)$$

η οποία μετά από πράξεις και την εισαγωγή των μ και ν γίνεται:

$$\lambda_+ = \Delta_1 \left(1 + \frac{\mu}{1 + \nu}\right) + \mathcal{O}(\epsilon) = \Delta_2 \left(1 + \frac{1 + \nu}{\mu}\right) + \mathcal{O}(\epsilon) \quad (3.4.4)$$

Από την παραπάνω έκφραση έπεται ότι όταν $\mu/(1 + \nu) \ll 1$ η 1η αντίδραση είναι γρήγορη, ενώ όταν $\mu/(1 + \nu) \gg 1$ η 2η αντίδραση είναι γρήγορη, επειδή το Δ_i προσεγγίζει την ιδιοτιμή λ_+ για $i = 1, 2$. Πάνω στη γραμμή $1 + \nu = \mu$, οι δύο αντιδράσεις είναι όμοια γρήγορες. Το παραπάνω αποτέλεσμα είναι σε απόλυτη συμφωνία με τα αποτελέσματα για την γρήγορη αντίδραση που παρουσιάστηκαν στο δεξιό διάγραμμα του Σχ. 3.7, τα οποία εξάχθηκαν με τη χρήση αναλυτικών μεθόδων. Ακολουθώντας, συνεχίζοντας την ανάλυση που οδήγησε στην αλγοριθμική κατασκευή των απλοποιημένων μοντέλων από τη CSP στις Παραγράφους 3.3.2.2-3.3.2.6, γίνεται η εφαρμογή των CSP κριτηρίων.

3.4.2 1η αντίδραση και c μεταβλητή γρήγορη

Αρχικά, συνεχίζοντας την ανάλυση της Παραγράφου 3.3.2.2, θεωρήθηκε η 1η αντίδραση γρήγορη και η c μεταβλητή γρήγορη, έτσι ώστε να κατασκευάζεται το PEA1 (Εξ. (3.3.54) και (3.3.55)) και sQSSA₁ (Εξ. (3.3.56) και (3.3.57)) μοντέλο. Υπενθυμίζεται ότι σύμφωνα με την Εξ. (3.3.53) παράγονται οι εκφράσεις:

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = -1 \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = -\nu \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = -\frac{\nu}{1 + \mu} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = -\frac{1}{1 + \mu}$$

Χρησιμοποιώντας τις Εξ. (2.5.11) και (2.5.12), οι εκφράσεις των P_0 για τα μοντέλα PEA1, \mathbf{D}_{PEA1}^M , και sQSSA1, \mathbf{D}_{sQSSA1}^M , γίνονται:

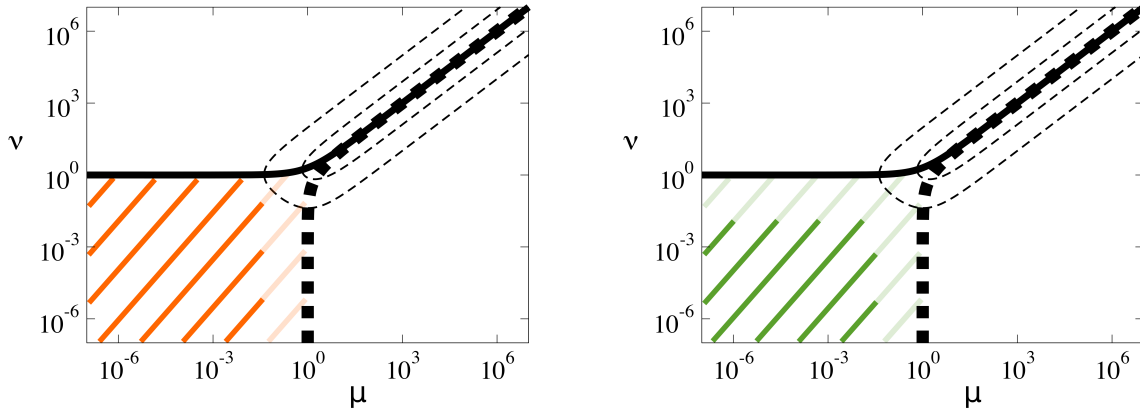
$$\mathbf{D}_{PEA1}^M = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 + \nu \\ \nu \\ 1 + \nu \end{bmatrix} \quad \mathbf{D}_{sQSSA1}^M = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.4.5)$$

οι οποίες υποδηλώνουν ότι όταν $\nu = \mathcal{O}(1)$ και οι δύο μεταβλητές μπορεί να είναι γρήγορες στη βάση του PEA1 μοντέλου, ενώ όταν $\nu \ll 1$ μόνο η μεταβλητή c είναι γρήγορη στη βάση του sQSSA1 μοντέλου. Δεδομένου ότι η 1η αντίδραση είναι γρήγορη στη $\mu \ll 1 + \nu$ περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου, οι παραπάνω συνθήκες συνεπάγονται περαιτέρω ότι η c μεταβλητή είναι γρήγορη στην υποπεριοχή $\mu \ll 1$ της περιοχής $\mu \ll 1 + \nu$ που μελετάται εδώ.

Τα αλγοριθμικά CSP κριτήρια για την ευστάθεια και την ακρίβεια του PEA1 μοντέλου στις Εξ. (2.4.1) και (2.4.2) εξειδικεύονται σε αυτή τη περίπτωση στις εκφράσεις:

$$|\mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M}| = \frac{\mu}{1 + \mu} \ll 1 \quad |\mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{V}_{N-M}^M| = \nu \frac{\mu}{1 + \mu} \ll 1 \quad (3.4.6)$$

τα οποία ικανοποιούνται ακριβώς όταν $\mu \ll 1$ και $\nu = \mathcal{O}(1)$. Επίσης, το PEA1 μοντέλο απλοποιείται στο sQSSA1 όταν $|\mathbf{V}_{N-M}^M| = \nu \ll 1$, έτσι ώστε το κριτήριο της Εξ. (2.4.3) να ικανοποιείται.



Σχήμα 3.8: Οι περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου το PEA1 (αριστερά) και το sQSSA1 (δεξιά) μοντέλο είναι έγκυρο στη περίπτωση όπου η 1η αντίδραση και η c μεταβλητή είναι γρήγορες. Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

Ανακεφαλαιώνοντας, στη περίπτωση την οποία η 1η αντίδραση είναι γρήγορη και η c μεταβλητή γρήγορη, το PEA1 μοντέλο είναι έγκυρο (ευσταθές και ακριβές) όταν $\mu \ll 1$ και $\nu = \mathcal{O}(1)$, ενώ το sQSSA1 όταν $\mu \ll 1$ και $\nu \ll 1$. Η σχηματική αναπαράσταση αυτών των περιοχών στο $\mu - \nu$ επίπεδο φαίνεται στο Σχ. 3.8. Δεδομένης τη περιοχής στην οποία η 1η αντίδραση είναι γρήγορη, όπως φαίνεται και στο δεξιό διάγραμμα του Σχ. 3.7, τα αποτελέσματα του Σχ. 3.8 στη περίπτωση του PEA1 μοντέλου είναι σε πλήρη

συμφωνία με αυτά του Σχ. 3.5. Στη περίπτωση του sQSSA₁ μοντέλου, η σύγκριση των Σχ. 3.8 και 3.5 δείχνει ότι η παρούσα ανάλυση αποτυγχάνει να αναγνωρίσει την κοντινή περιοχή στα αριστερά της $1 + \nu = \mu$ γραμμής για $\nu < 1$ ως περιοχή όπου το sQSSA₁ μοντέλο είναι έγκυρο. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας του γεγονότος ότι σε αυτή τη περιοχή η 1η αντίδραση δεν είναι η μοναδική που παράγει τη γρήγορη δυναμική, αλλά και η 2η αντίδραση είναι όμοια γρήγορη, όπως υποδείχθηκε και στην Υποενότητα 3.4.1. Στη συνέχεια το ζήτημα αυτό αντιμετωπίζεται από την αλγοριθμική θεώρηση της CSP, μέσω της θεώρησης για 2 γρήγορες αντιδράσεις.

3.4.3 1η αντίδραση και s μεταβλητή γρήγορη

Στη περίπτωση αυτή θεωρείται ξανά ότι η 1η αντίδραση είναι γρήγορη ($\mu \ll 1 + \nu$) αλλά αυτή τη φορά γρήγορη είναι η s μεταβλητή, σε συνέχεια της ανάλυσης της Παραγράφου 3.3.2.3. Σε αυτή τη περίπτωση κατασκευάζεται το PEA1 μοντέλο (Εξ. (3.3.61) και (3.3.62)) και το rQSSA (Εξ. (3.3.63) και (3.3.64)) με τη χρήση των εκφράσεων στην Εξ. (3.3.60):

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = -1 \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = -\frac{1}{\nu} \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = -\frac{1}{\nu} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = -1$$

Σύμφωνα με τις Εξ. (2.5.11) και (2.5.12), οι εκφράσεις των Po για τα μοντέλα PEA1, \mathbf{D}_{PEA1}^M , και rQSSA, \mathbf{D}_{rQSSA}^M , γίνονται:

$$\mathbf{D}_{PEA1}^M = \begin{bmatrix} \frac{1}{1 + \nu^{-1}} \\ \nu^{-1} \\ \frac{1}{1 + \nu^{-1}} \end{bmatrix} \quad \mathbf{D}_{rQSSA}^M = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.4.7)$$

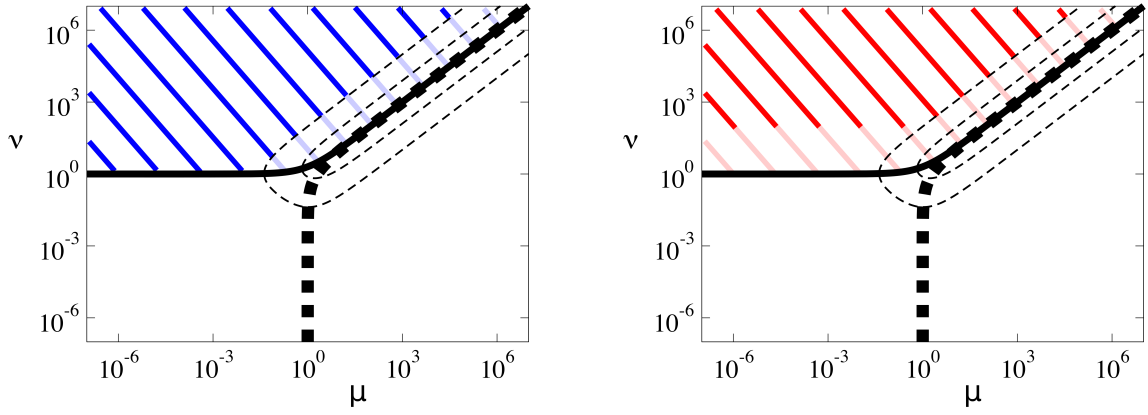
οι οποίες υποδηλώνουν ότι όταν $\nu^{-1} = \mathcal{O}(1)$ και οι δύο μεταβλητές μπορεί να είναι γρήγορες στη βάση του PEA1 μοντέλου, ενώ όταν $\nu^{-1} \ll 1$ μόνο η μεταβλητή s είναι γρήγορη στη βάση του rQSSA μοντέλου. Δεδομένου ότι η 1η αντίδραση είναι γρήγορη στη $\mu\nu^{-1} \ll 1 + \nu^{-1}$ (δηλαδή $\mu \ll 1 + \nu$) περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου, οι παραπάνω συνθήκες συνεπάγονται περαιτέρω ότι η s μεταβλητή είναι γρήγορη παντού στη βάση του PEA1 μοντέλου και στο $\nu^{-1} \ll 1$ κομμάτι αυτής της περιοχής ($\mu \ll 1 + \nu$) στη βάση του rQSSA μοντέλου, για την περίπτωση που μελετάται εδώ.

Τα αλγοριθμικά CSP κριτήρια για την ευστάθεια και την ακρίβεια του PEA1 μοντέλου στις Εξ. (2.4.1) και (2.4.2) εξειδικεύονται σε αυτή τη περίπτωση στις εκφράσεις:

$$|\mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M}| = 0 \ll 1 \quad |\mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{V}_{N-M}^M| = 0 \ll 1 \quad (3.4.8)$$

τα οποία ικανοποιούνται πάντοτε. Επίσης, το PEA1 μοντέλο απλοποιείται στο rQSSA όταν $|\mathbf{V}_{N-M}^M| = \nu^{-1} \ll 1$, έτσι ώστε το κριτήριο της Εξ. (2.4.3) να ικανοποιείται.

Συνοψίζοντας, στη περίπτωση όπου η 1η αντίδραση και η s μεταβλητή είναι γρήγορες, το PEA1 απλοποιημένο μοντέλο είναι έγκυρο παντού όπου $\mu\nu^{-1} \ll 1 + \nu^{-1}$ και $\nu^{-1} = \mathcal{O}(1)$ και το rQSSA μοντέλο είναι έγκυρο στην $\nu^{-1} \ll 1$ περιοχή του PEA1. Οι περιοχές εγκυρότητας του PEA1 και rQSSA μοντέλου αναπαρίστανται σχηματικά στο Σχ. 3.9 και αυτά τα αποτελέσματα είναι σε πλήρη συμφωνία με αυτά του Σχ. 3.5 για την περιοχή που μελετάται εδώ ($\mu \ll 1 + \nu$).



Σχήμα 3.9: Οι περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου το PEA1 (αριστερά) και το rQSSA (δεξιά) μοντέλο είναι έγκυρο στη περίπτωση όπου η 1η αντίδραση και η s μεταβλητή είναι γρήγορες. Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

3.4.4 2η αντίδραση και c μεταβλητή γρήγορη

Στη περίπτωση αυτή θεωρείται ότι η 2η αντίδραση είναι γρήγορη ($1 + \nu \ll \mu$) και γρήγορη είναι η c μεταβλητή, σε συνέχεια της ανάλυσης της Παραγράφου 3.3.2.4. Σε αυτή τη περίπτωση κατασκευάζεται το PEA2 μοντέλο (Εξ. (3.3.68) και (3.3.69)) και το sQSSA₂ (Εξ. (3.3.70) και (3.3.71)) με τη χρήση των εκφράσεων στην Εξ. (3.3.67):

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = 0 \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = 0 \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = -\frac{\nu}{1+\mu} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = -\frac{1}{1+\mu}$$

Σύμφωνα με τις Εξ. (2.5.11) και (2.5.12), οι εκφράσεις των \mathbf{P}_0 για τα PEA2, \mathbf{D}_{PEA2}^M , και sQSSA₂, \mathbf{D}_{sQSSA2}^M , μοντέλα γίνονται:

$$\mathbf{D}_{PEA2}^M = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \mathbf{D}_{sQSSA2}^M = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.4.9)$$

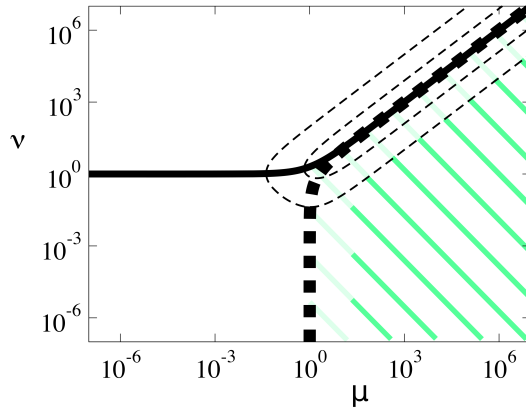
οι οποίες υποδηλώνουν ότι η c μεταβλητή είναι γρήγορη παντού στη $1 + \nu \ll \mu$ περιοχή.

Τα αλγοριθμικά CSP κριτήρια για την ευστάθεια και την ακρίβεια του PEA2 μοντέλου στις Εξ. (2.4.1) και (2.4.2) εξειδικεύονται σε αυτή τη περίπτωση στις εκφράσεις:

$$|\mathbf{G}_M^{N-M} - \mathbf{a}_M^{N-M}| = \frac{1}{1+\mu} \ll 1 \quad |\mathbf{G}_{N-M}^M - \mathbf{V}_{N-M}^M| = \frac{\nu}{1+\mu} \ll 1 \quad (3.4.10)$$

τα οποία ικανοποιούνται παντού στην $1 + \nu \ll \mu$ περιοχή. Το PEA2 μοντέλο απλοποιείται παντού μέσα σε αυτή τη περιοχή στο sQSSA₂ μοντέλο, μιας και οι εκφράσεις των δύο μοντέλων είναι ίδιες αλλά και το κριτήριο της Εξ. (2.4.3) ικανοποιείται πάντα, αφού $|\mathbf{V}_{N-M}^M| = 0 \ll 1$.

Ανακεφαλαιώνοντας, στη περίπτωση την οποία η 2η αντίδραση και η c μεταβλητή είναι γρήγορη, το PEA2 και το sQSSA₂ μοντέλο είναι παντού έγκυρα στην $1 + \nu \ll \mu$ περιοχή. Το γεγονός ότι οι περιοχές εγκυρότητας των PEA και QSSA μοντέλων συμπίπτουν στη περίπτωση μιας μονόδρομης αντίδρασης όπως



Σχήμα 3.10: Η περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου το PEA2 και το sQSSA₂ μοντέλο είναι έγκυρο στη περίπτωση όπου η 2η αντίδραση και η c μεταβλητή είναι γρήγορες. Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

είναι η 2η, είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα στο [52]. Ωστόσο και σε αυτή τη περίπτωση, συγκρίνοντας τις περιοχές εγκυρότητας του sQSSA₂ μοντέλου στα Σχ. 3.5 και 3.10 φαίνεται ότι η παρούσα ανάλυση αποτυγχάνει να αναγνωρίσει την περιοχή αμέσως στα δεξιά της $1 + \nu = \mu$ γραμμής για $\nu < 1$ ως περιοχή εγκυρότητας του sQSSA₂ μοντέλου. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας του γεγονότος ότι σε αυτή τη περιοχή η 2η αντίδραση δεν είναι η μοναδική που παράγει τη γρήγορη δυναμική, αλλά και η αντίδραση 1b είναι όμοια γρήγορη, όπως υποδείχθηκε και στην Υποενότητα 3.4.1. Στην επόμενη Υποενότητα, το ζήτημα αυτό αντιμετωπίζεται μέσω της θεώρησης για 2 γρήγορες αντιδράσεις, θεώρηση που παρέχεται από τη CSP.

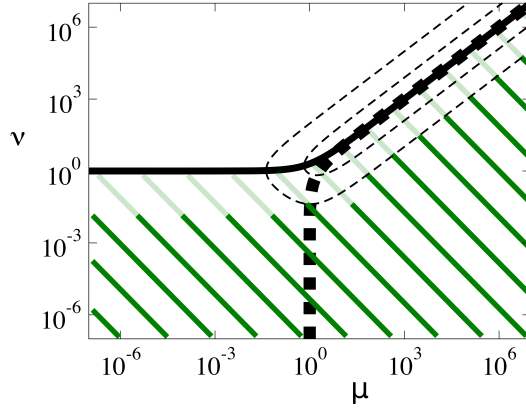
3.4.5 1η/2η αντίδραση και c μεταβλητή γρήγορη

Σε συνέχεια της Παραγράφου 3.3.2.5, στη περίπτωση που είτε δεν είναι γνωστή η γρήγορη αντίδραση, είτε είναι και οι δύο, η μόνη φυσική επιλογή γρήγορης μεταβλητής είναι η c , έτσι ώστε να κατασκευάζεται το sQSSA μοντέλο των Εξ. (3.3.72) και (3.3.73). Σε αυτή τη περίπτωση, το αλγοριθμικό CSP κριτήριο που χρησιμοποιείται είναι αυτό της Εξ. (2.4.4):

$$|\mathbf{G}_{N-M}^M| = |(\mathbf{J}_M^M)^{-1} \mathbf{J}_{N-M}^M| = \frac{\nu}{1 + \mu} \ll 1 \quad (3.4.11)$$

το οποίο ικανοποιείται πάντα στη περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου επαρκώς κάτω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή. Το συμπέρασμα αυτό περιλαμβάνει αυτά που εξάχθηκαν για τα sQSSA μοντέλα θεωρώντας μόνο την 1η ή τη 2η αντίδραση γρήγορη στις Υποενότητες 3.4.2 και 3.4.4, αντίστοιχα. Επίσης όμως, περιλαμβάνει και την περιοχή γύρω από την $1 + \nu = \mu$ γραμμή για $\nu < 1$, η οποία με την πρότερη ανάλυση δε μπορούσε να ανιχνευθεί ως περιοχή εγκυρότητας του sQSSA μοντέλου. Έτσι, η συνολική περιοχή εγκυρότητας του sQSSA μοντέλου, σύμφωνα με το CSP κριτήριο της Εξ. (3.4.11), φαίνεται σχηματικά στο Σχ. 3.11.

Συνοψίζοντας, τα συμπεράσματα που εξάχθηκαν εδώ είναι πλέον σε πλήρη αντιστοιχία με αυτά που παρουσιάζονται στο Σχ. 3.5, τα οποία αποκτήθηκαν στη βάση αναλυτικών υπολογισμών. Σημειωτέων ότι με τη παρούσα προσέγγιση, σύμφωνα με τις Εξ. (2.3.23) και (2.4.5), τα αντίστοιχα διανύσματα βάσης \mathbf{a}_M



Σχήμα 3.11: Η περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου το sQSSA μοντέλο είναι έγκυρο στη περίπτωση όπου η c μεταβλητή είναι γρήγορη. Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

και \mathbf{a}_{N-M} γίνονται:

$$\mathbf{a}_M = \begin{bmatrix} \mathbf{I}_M^M \\ \mathbf{G}_M^{N-M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ -(1 + \mu)^{-1} \end{bmatrix} \quad \mathbf{a}_{N-M} = \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{N-M}^M \\ \mathbf{I}_{N-M}^{N-M} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (3.4.12)$$

Όπως αναφέρθηκε και στην Παράγραφο 3.3.2.5, τα παραπάνω διανύσματα βάσης απλοποιούνται σε αυτά των sQSSA₁ και sQSSA₂ στη περίπτωση που η 1η αντίδραση είναι γρήγορη ($\mathbf{a}_M = \mathbf{S}_1$ όταν $\mu \ll 1$) ή στη περίπτωση που η 2η αντίδραση είναι γρήγορη ($\mathbf{a}_M = \mathbf{S}_2$ when $\mu \gg 1$), αντίστοιχα.

3.4.6 Το tQSSA απλοποιημένο μοντέλο

Για την εφαρμογή των CSP κριτηρίων στο tQSSA μοντέλο, σε συνέχεια της ανάλυσης της Παραγράφου 3.3.2.6, θα θεωρηθούν και τα δύο συστήματα των $c-\bar{s}$ ή των $s-\bar{s}$ μεταβλητών. Πέρα από τα CSP κριτήρια, θα χρησιμοποιηθεί και το Po εργαλείο για την ανίχνευση της γρήγορης μεταβλητής στη βάση του κάθε μοντέλου.

Λαμβάνοντας, πρώτα, υπόψη το $c-\bar{s}$ σύστημα του MM μηχανισμού όπως κατασκευάστηκε στην Εξ. (3.3.74), η χρήση των εκφράσεων στην Εξ. (3.3.76):

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = 0 \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = -\frac{\nu}{1 + \nu} \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = -\frac{\nu}{1 + \nu + \mu} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = \frac{\mu}{1 + \nu + \mu}$$

οδήγησε στη κατασκευή του $(c-\bar{s})$ tQSSA απλοποιημένου μοντέλου των Εξ. (3.3.77) και (3.3.78).

Θεωρώντας οποιαδήποτε από την 1η ή τη 2η αντίδραση γρήγορη, σύμφωνα με τις Εξ. (2.5.9) και (2.5.12), οι εκφράσεις των Po για τα CSP_m, $\mathbf{D}_{CSP_m}^M$, και tQSSA, \mathbf{D}_{tQSSA}^M , μοντέλα γίνονται:

$$\mathbf{D}_{CSP_m}^M = \frac{1}{1 - \epsilon} \begin{bmatrix} 1 \\ -\epsilon \end{bmatrix} \quad \mathbf{D}_{tQSSA}^M = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.4.13)$$

Το παραπάνω αποτέλεσμα συνεπάγεται ότι στη βάση του $c-\bar{s}$ συστήματος της Εξ. (3.3.74), η μεταβλητή c είναι γρήγορη παντού στο $\mu - \nu$ επίπεδο, όπου $\epsilon \ll 1$.

Μιας και οποιαδήποτε από την 1η ή τη 2η αντίδραση θεωρείται γρήγορη, γίνεται χρήση του κριτηρίου της Εξ. (2.4.4), το οποίο παίρνει τη μορφή:

$$|\mathbf{G}_{N-M}^M| = \frac{\nu}{1 + \nu + \mu} = \frac{\frac{\nu}{1 + \nu}}{1 + \frac{\mu}{1 + \nu}} = \frac{\frac{\nu}{1 + \mu}}{1 + \frac{\nu}{1 + \mu}} \ll 1 \quad (3.4.14)$$

και μέσω αυτού εξάγεται ότι το κριτήριο ικανοποιείται όταν $\nu/(1 + \mu) \ll 1$, μιας και η σχέση $\mu/(1 + \nu) \gg 1$ συνεπάγεται την $\nu/(1 + \mu) \ll 1$. Συνεπώς το tQSSA απλοποιημένο μοντέλο του συστήματος των Εξ. (3.3.77) και (3.3.78) είναι έγκυρο στην $\nu/(1 + \mu) \ll 1$ περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου.

Λαμβάνοντας αυτή τη φορά υπόψη το $s-\bar{s}$ σύστημα του MM μηχανισμού όπως κατασκευάστηκε στην Εξ. (3.3.79), η χρήση των εκφράσεων στην Εξ. (3.3.81):

$$\mathbf{a}_M^{N-M} = 0 \quad \mathbf{V}_{N-M}^M = -\frac{1}{1 + \nu} \quad \mathbf{G}_{N-M}^M = -\frac{1}{1 + \nu} \quad \mathbf{G}_M^{N-M} = -\frac{\mu}{1 + \nu}$$

οδήγησε στη κατασκευή του ($s-\bar{s}$) tQSSA απλοποιημένου μοντέλου των Εξ. (3.3.82) και (3.3.83).

Θεωρώντας, όμοια με πριν, οποιαδήποτε από την 1η ή τη 2η αντίδραση γρήγορη, σύμφωνα με τις Εξ. (2.5.9) και (2.5.12), οι εκφράσεις των Po για τα CSP_m , $\mathbf{D}_{\text{CSP}_m}^M$, και tQSSA, $\mathbf{D}_{\text{tQSSA}}^M$, μοντέλα παίρνουν τη μορφή:

$$\mathbf{D}_{\text{CSP}_m}^M = \frac{1}{1 + \frac{\mu}{1 + \nu} \frac{1}{1 + \nu}} \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{\mu}{1 + \nu} \frac{1}{1 + \nu} \end{bmatrix} \quad \mathbf{D}_{\text{tQSSA}}^M = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.4.15)$$

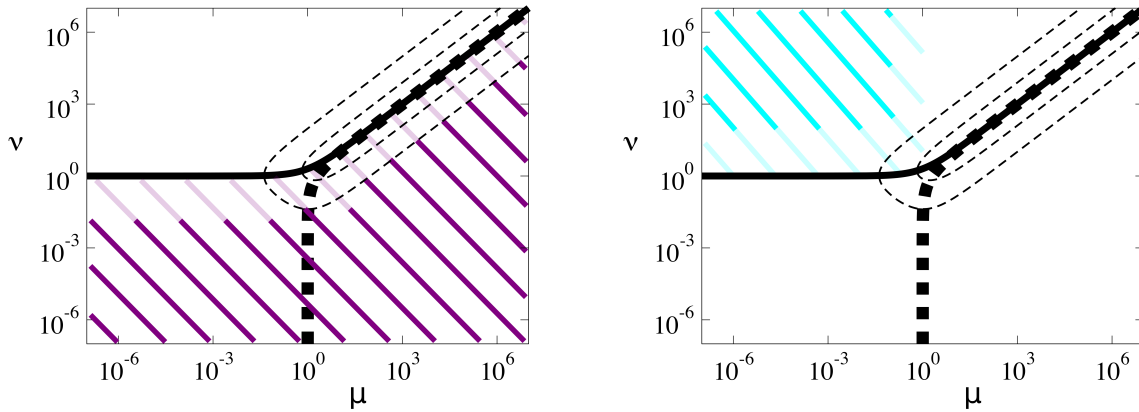
Το παραπάνω αποτέλεσμα συνεπάγεται ότι στη βάση του $s-\bar{s}$ συστήματος της Εξ. (3.3.79), η μεταβλητή s είναι γρήγορη παντού στο $\mu - \nu$ επίπεδο, όπου ισχύει η ανισότητα $\mu/(1 + \nu) \ll 1$.

Μιας και οποιαδήποτε από την 1η και τη 2η αντίδραση θεωρείται γρήγορη, γίνεται χρήση του κριτηρίου της Εξ. (2.4.4), το οποίο σε αυτή τη περίπτωση παίρνει τη μορφή:

$$|\mathbf{G}_{N-M}^M| = \frac{1}{1 + \nu} \ll 1 \quad (3.4.16)$$

και μέσω αυτού εξάγεται ότι το κριτήριο ικανοποιείται όταν $\nu \gg 1$. Συνεπώς το tQSSA απλοποιημένο μοντέλο του συστήματος των Εξ. (3.3.82) και (3.3.83) είναι έγκυρο στο $\nu \gg 1$ κομμάτι της $\mu/(1 + \nu) \ll 1$ περιοχής του $\mu - \nu$ επιπέδου.

Ανακεφαλαιώνοντας, σύμφωνα με τα κριτήρια που εφαρμόστηκαν εδώ, το tQSSA απλοποιημένο μοντέλο είναι έγκυρο στη $\nu \ll 1 + \mu$ περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου στη βάση του $c-\bar{s}$ συστήματος και στο $\nu \gg 1$ κομμάτι της $\mu \ll 1 + \nu$ περιοχής του $\mu - \nu$ επιπέδου στη βάση του $s-\bar{s}$ συστήματος, το οποίο ταυτίζεται με το $c-\bar{s}$ σύστημα μόνο όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$ ($\mu \ll 1$). Οι περιοχές εγκυρότητας του tQSSA μοντέλου αναπαρίστανται γραφικά στο $\mu - \nu$ επίπεδο στο Σχ. 3.12. Σε σύγκριση με τις περιοχές εγκυρότητας, οι οποίες υπολογίστηκαν στη βάση της απλοποίησης του CSP μοντέλου και φαίνονται γραφικά στο Σχ. 3.6, οι περιοχές εγκυρότητας που υπολογίστηκαν εδώ αποτυγχάνουν να εντοπίσουν την περιοχή της $\nu = 1$ γραμμής όταν $\mu \ll 1$ ως περιοχή εγκυρότητας του tQSSA μοντέλου. Όπως δείχθηκε και στη Παράγραφο 3.3.3.3, το tQSSA μοντέλο απλοποιείται στο PEA1 όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$. Ωστόσο, τα συστήματα των Εξ. (3.3.74) και (3.3.79),



Σχήμα 3.12: Οι περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου το tQSSA μοντέλο, στη βάση του $c\text{-}\bar{s}$ συστήματος (αριστερά) και του $s\text{-}\bar{s}$ συστήματος (δεξιά) είναι έγκυρο, αντίστοιχα. Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

λόγω του ότι περιλαμβάνουν τη μεταβλητή \bar{s} , δεν μπορούν να μελετηθούν με τη προσέγγιση PEA. Για αυτό το λόγο, αυτή η περιοχή εγκυρότητας του tQSSA μοντέλου δεν μπορεί να εξαχθεί από τη προσέγγιση των CSP κριτηρίων που εφαρμόστηκε εδώ.

3.4.7 Συζήτηση

Με την παραπάνω ανάλυση της Ενότητας 3.4, γίνεται σαφής η ευκολία που παρέχουν τα CSP κριτήρια για την εξαγωγή των συνθηκών εγκυρότητας των PEA και QSSA απλοποιημένων μοντέλων, έναντι είτε της SPT θεωρίας, στην οποία είναι αναγκαία πληθώρα αναλυτικών υπολογισμών, είτε της απλοποίησης του CSP μοντέλου. Συγκεκριμένα, είχε δειχθεί μέσω της απλοποίησης του CSP μοντέλου ότι το PEA1 απλοποιημένο μοντέλο είναι έγκυρο στη περιοχή $\mu \ll 1 + \nu$ του $\mu - \nu$ επιπέδου, όπως φαίνεται στη περιοχή **3** του Σχ. 3.5. Σε απόλυτη συμφωνία με αυτό, μέσω των CSP κριτηρίων δείχθηκε ότι η περιοχή εγκυρότητας του PEA1 μοντέλου είναι η ένωση της περιοχής του Σχ. 3.8 ($\mu \ll 1 + \nu$ για $\nu = \mathcal{O}(1)$) και της περιοχής του Σχ. 3.9 ($\mu \ll 1 + \nu$ για $\nu^{-1} = \mathcal{O}(1)$). Σε ότι αφορά το rQSSA μοντέλο, είχε δειχθεί μέσω της απλοποίησης του CSP μοντέλου, ότι αυτό είναι έγκυρο όταν $\nu \gg 1 + \mu$, όπως φαίνεται και στη περιοχή **2** του Σχ. 3.5. Αυτό το αποτέλεσμα είναι όμοιο με αυτό που εξήχθη εδώ για την αντίστοιχη περιοχή του Σχ. 3.9. Επιπροσθέτως, σε ότι αφορά το sQSSA μοντέλο, υπάρχει απόλυτη συμφωνία και στους δυο τρόπους εξαγωγής της συνθήκης εγκυρότητας $\nu \ll 1 + \mu$, το οποίο γίνεται εμφανές συγκρίνοντας την περιοχή **1** του Σχ. 3.5 με το Σχ. 3.11, το οποίο καλύπτει την αδυναμία της $1 + \nu = \mu$ γραμμής για $\nu < 1$ που αφήνουν ως μη έγκυρη τα Σχ. 3.8 και 3.10. Αναφορικά με το tQSSA μοντέλο, τα αποτελέσματα που εξήχθησαν στη βάση της απλοποίησης του CSP μοντέλου στο Σχ. 3.6 και αυτά που εξήχθησαν εδώ αλγοριθμικά μέσω των CSP κριτηρίων στο Σχ. 3.12, βρίσκονται σε συμφωνία. Και με τους δύο τρόπους εξαγωγής, το tQSSA απλοποιημένο μοντέλο είναι έγκυρο πάντα στη $\nu \ll 1 + \mu$ περιοχή (**1** του Σχ. 3.5) και μόνο όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$ στη περιοχή $\mu \ll 1 + \nu$ (**2** του Σχ. 3.5) του $\mu - \nu$ επιπέδου. Ωστόσο, με τη προσέγγιση των CSP κριτηρίων, το tQSSA μοντέλο φαίνεται να μην είναι έγκυρο στη περιοχή της $\nu = 1$ γραμμής όταν $\mu \ll 1$, ενώ στη πραγματικότητα είναι όπως φαίνεται στη περιοχή **3** του Σχ. 3.5. Η αιτία αυτής της αναντιστοιχίας αναδείχθηκε στην Υποενότητα 3.4.6 και αποτελεί

το μοναδικό σημείο ασυμφωνίας των δύο διαφορετικών τρόπων εξαγωγής συνθηκών εγκυρότητας των MM απλοποιημένων μοντέλων.

Προφανώς, αφού οι συνθήκες εγκυρότητας μέσω της απλοποίησης του CSP μοντέλου συμφωνούν ως επί το πλείστον με αυτές που εξήχθησαν στη βάση της SPT θεωρίας, οι τελευταίες και τα αποτελέσματα από τα CSP κριτήρια βρίσκονται σε συμφωνία.

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι η εξαγωγή των συνθηκών εγκυρότητας των PEA και QSSA μοντέλων αποτελεί φυσική συνέχεια της κατασκευής των μοντέλων μια και το μόνο που χρειάζεται για την εφαρμογή των CSP κριτηρίων είναι οι πίνακες \mathbf{a}_M^{N-M} , \mathbf{V}_{N-M}^M , \mathbf{G}_{N-M}^M και \mathbf{G}_M^{N-M} , ο οποίοι έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή των PEA/QSSA μοντέλων. Ωστόσο, όπως ήδη τονίστηκε στο θεωρία που παρουσιάστηκε για τα CSP κριτήρια στην Ενότητα 2.4, τα CSP κριτήρια παρέχουν αναγκαίες αλλά όχι ικανές συνθήκες για την εγκυρότητα των sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων, στη περίπτωση που η αλγεβρική εξίσωση του SIM κάθε απλοποιημένου μοντέλου αντικαθίσταται στο αργό σύστημα για την περαιτέρω απλοποίηση του αντίστοιχου συστήματος ΣΔΕ [97]. Αυτό το στοιχείο συνδέεται με την ευστάθεια των μοντέλων και γι' αυτό θα σχολιαστεί περισσότερο στην Υποενότητα 3.6.2 η οποία είναι αφιερωμένη στη μελέτη της ευστάθειας των μοντέλων.

3.5 Εφαρμογή των CSP διαγνωστικών εργαλείων στο MM μοντέλο

Η διαθεσιμότητα των CSP διανυσμάτων βάσης επιτρέπει την ανάπτυξη αλγοριθμικών εργαλείων για την δημιουργία μίας βάσης δεδομένων αριθμητικών διαγνωστικών, τα οποία μπορούν να παρέχουν βαθύτερη φυσική κατανόηση για τον υπό μελέτη μηχανισμό. Η εφαρμογή αυτών, των CSP διαγνωστικών, εργαλείων παρέχει τη δυνατότητα για την αναγνώριση (i) της διάστασης του SIM, (ii) των ισορροπιών που προσεγγίζουν το SIM, (iii) τις γρήγορες αντιδράσεις και τις γρήγορες μεταβλητές, (iv) τις αντιδράσεις που είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία των γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων, (v) τις αντιδράσεις που ελέγχουν την εξέλιξη της λύσης πάνω στο SIM και (vi) τις αντιδράσεις που μπορεί να κάνουν το SIM να εκφυλιστεί [19, 25–27]. Τα διαγνωστικά αυτά εργαλεία παρουσιάστηκαν ολοκληρωμένα στην Ενότητα 2.5.

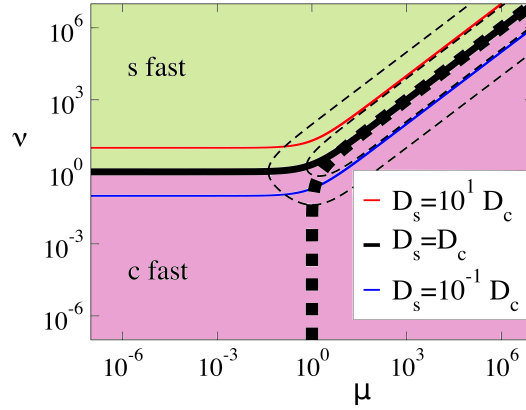
Στην Ενότητα 3.4, τα CSP εργαλεία που εφαρμόστηκαν στο MM μοντέλο αναγνώρισαν επιτυχώς στο $\mu - \nu$ επίπεδο τη γρήγορη αντίδραση και μεταβλητή με σκοπό το καθορισμό των συνθηκών εγκυρότητας των MM απλοποιημένων μοντέλων. Εδώ, θα χρησιμοποιηθούν τα CSP διαγνωστικά εργαλεία για την ανίχνευση (i) της γρήγορης και αργής μεταβλητής, (ii) των αντιδράσεων που συνεισφέρουν στη γένεση των αργών και γρήγορων χρονοκλιμάκων και (iii) των αντιδράσεων που συνεισφέρουν στη δημιουργία της ισορροπίας που σχηματίζει το SIM. Τα διαγνωστικά που θα παρουσιαστούν, καταδεικνύουν την ευκολία με την οποία μπορεί να εξαχθεί βαθύτερη φυσική κατανόηση για το MM μηχανισμό. Επιπλέον, θα δειχθεί ότι αναπαράγουν και σε ορισμένες περιπτώσεις επεκτείνουν τα αναλυτικά αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στα Σχ. 3.6 και 3.7. Σε όλα τα CSP διαγνωστικά που θα παρουσιαστούν στη συνέχεια, έχουν χρησιμοποιηθεί τα ιδιοδιανύσματα της Εξ. (3.3.46) ως CSP διανύσματα βάσης.

Αρχικά, τα αποτελέσματα από το *CSP Pointer* (Po) θα παρουσιαστούν με σκοπό να αναγνωριστεί η γρήγορη και αργή μεταβλητή στο $\mu - \nu$ επίπεδο. Όπως ορίστηκε στην Εξ. (2.5.8), το Po είναι ένα διάνυσμα του οποίου η τάξη των στοιχείων του υποδηλώνει τη σχέση της κάθε μεταβλητής με τη γρήγορη δυναμική,

δηλαδή με τις διαδικασίες (αντιδράσεις στο MM μηχανισμό) που σχετίζονται με τη γρήγορη χρονοκλίμακα τ_1 και το διάνυσμα \mathbf{a}_M [101, 102]. Έτσι, αντικαθιστώντας τα διανύσματα της Εξ. (3.3.46), το Po για το MM μοντέλο γίνεται:

$$\mathbf{D}^M = \frac{1}{M} \text{diag}(\mathbf{a}_M \mathbf{b}^M) = \begin{bmatrix} D_s \\ D_c \end{bmatrix} = \frac{1}{2TZ + T - 1} \begin{bmatrix} TZ + T - 1 \\ TZ \end{bmatrix} \quad (3.5.1)$$

όπου $Z = (1 - T + (1 + T)\sqrt{1 - 4\epsilon})/(2T)$, $T = \nu/(1 + \mu)$, $\epsilon = \mu\nu/(1 + \nu + \mu)^2$ και λόγω των σχέσεων ορθογωνιότητας $D_s + D_c = 1$. Όσο πιο κοντά στη μονάδα είναι τα D_s ή D_c , τόσο πιο ισχυρή είναι η σχέση της s ή c μεταβλητής με την γρήγορη δυναμική. Τα αποτελέσματα που φαίνονται στο Σχ. 3.13 επιβεβαιώνουν τα αναλυτικά αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο Σχ. 3.7. Συγκεκριμένα, δείχνεται εδώ ότι το Po εργαλείο είναι ικανό να αναγνωρίσει ότι (i) η μεταβλητή c είναι η γρήγορη κάτω από τη $\nu = 1 + \mu$ γραμμή ($D_c \gg D_s$), (ii) η μεταβλητή s είναι η γρήγορη πάνω από τη $\nu = 1 + \mu$ γραμμή ($D_c \ll D_s$) και (iii) και οι δύο μεταβλητές είναι γρήγορες στην ενδιάμεση τους περιοχή ($D_c \approx D_s$).



Σχήμα 3.13: Οι περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου η s ή η c μεταβλητή είναι γρήγορη. D_s και D_c είναι οι τιμές των Po για τις s και c , αντίστοιχα, με $D_s + D_c = 1$. Οι παχίες συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

Οι αργές και γρήγορες αντιδράσεις μπορούν να αναγνωριστούν μέσω της χρήσης του *Time scale Participation Index* (TPI) εργαλείου το οποίο παρουσιάστηκε στην Εξ. (2.5.2). Η εφαρμογή του στο MM μοντέλο παράγει τις εκφράσεις:

$$\begin{aligned} J_{1f}^1 &= \frac{c_{1f}^1}{|c_{1f}^1| + |c_{1b}^1| + |c_2^1|} & J_{1b}^1 &= \frac{c_{1b}^1}{|c_{1f}^1| + |c_{1b}^1| + |c_2^1|} & J_2^1 &= \frac{c_2^1}{|c_{1f}^1| + |c_{1b}^1| + |c_2^1|} \\ J_{1f}^2 &= \frac{c_{1f}^2}{|c_{1f}^2| + |c_{1b}^2| + |c_2^2|} & J_{1b}^2 &= \frac{c_{1b}^2}{|c_{1f}^2| + |c_{1b}^2| + |c_2^2|} & J_2^2 &= \frac{c_2^2}{|c_{1f}^2| + |c_{1b}^2| + |c_2^2|} \end{aligned} \quad (3.5.2)$$

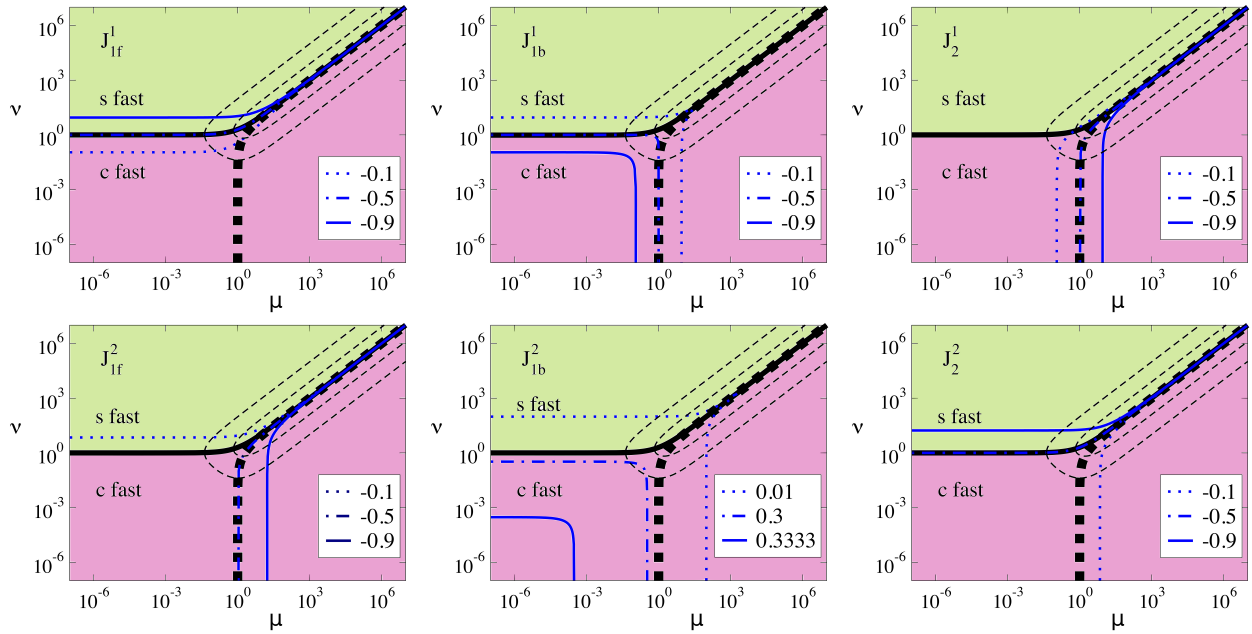
όπου $|J_{1f}^i| + |J_{1b}^i| + |J_2^i| = 1$ ($i = 1, 2$) και οι όροι c_{1f}^i , c_{1b}^i και c_2^i είναι αποτελούν τις συνεισφορές των αντιδράσεων $1f$, $1b$ και 2 στη λ_i ιδιοτιμή:

$$\lambda_1 \equiv \lambda_- = \mathbf{b}^M \mathbf{J} \mathbf{a}_M = c_{1f}^1 + c_{1b}^1 + c_2^1 \quad \lambda_2 \equiv \lambda_+ = \mathbf{b}^{N-M} \mathbf{J} \mathbf{a}_{N-M} = c_{1f}^2 + c_{1b}^2 + c_2^2 \quad (3.5.3)$$

όπως παρατέθηκε και στην Εξ. (2.5.1). Σύμφωνα με την Εξ. (3.2.3), στην οποία το διανυσματικό πεδίο \mathbf{g} εκφράζεται ως $\mathbf{g} = \mathbf{S}_1 R^{1f} - \mathbf{S}_1 R^{1b} + \mathbf{S}_2 R^2$, ο πίνακας της Ιακωβιανής μπορεί να γραφεί ως $\mathbf{J} = \mathbf{S}_1 \nabla R^{1f} - \mathbf{S}_1 \nabla R^{1b} + \mathbf{S}_2 \nabla R^2$. Με αυτό το τρόπο, οι ιδιοτιμές λ_1 και λ_2 μπορούν να γραφούν στη μορφή της Εξ. (3.5.3), όπου οι όροι c_{1f}^i , c_{1b}^i και c_2^i ορίζονται ως:

$$\begin{aligned} c_{1f}^1 &= \mathbf{b}^M \cdot \mathbf{S}_1 \nabla R^{1f} \cdot \mathbf{a}_M & c_{1f}^2 &= \mathbf{b}^{N-M} \cdot \mathbf{S}_1 \nabla R^{1f} \cdot \mathbf{a}_{N-M} \\ c_{1b}^1 &= -\mathbf{b}^M \cdot \mathbf{S}_1 \nabla R^{1b} \cdot \mathbf{a}_M & c_{1b}^2 &= -\mathbf{b}^{N-M} \cdot \mathbf{S}_1 \nabla R^{1b} \cdot \mathbf{a}_{N-M} \\ c_2^1 &= \mathbf{b}^M \cdot \mathbf{S}_2 \nabla R^2 \cdot \mathbf{a}_M & c_2^2 &= \mathbf{b}^{N-M} \cdot \mathbf{S}_2 \nabla R^2 \cdot \mathbf{a}_{N-M} \end{aligned} \quad (3.5.4)$$

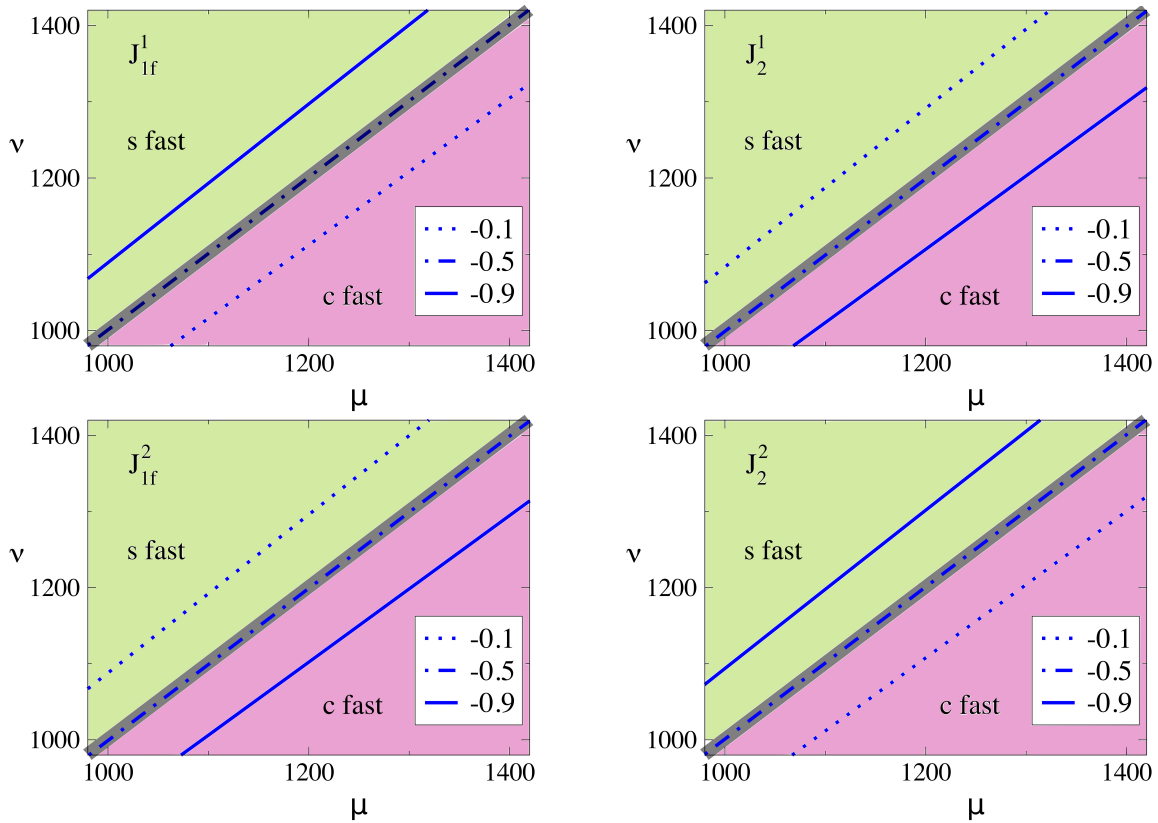
όπου \mathbf{a}_M , \mathbf{a}_{N-M} , \mathbf{b}^M και \mathbf{b}^{N-M} τα ιδιοδιανύσματα των Εξ. (3.3.46). Δεδομένου ότι $\tau_i = |\lambda_i|^{-1}$, έπεται ότι η τάξη του J_k^i παρέχει ένα μέτρο της συνεισφοράς της k -οστής αντίδρασης στην τ_i χρονοκλίμακα. Επιπλέον, δεδομένου ότι και οι δύο ιδιοτιμές είναι αρνητικές, η θετική/αρνητική τιμή του J_k^i θα υποδηλώνει ότι η k -οστή αντίδραση τείνει να ενισχύσει/αντισταθεί στον αποσβετικό χαρακτήρα της ιδιοτιμής τ_i .



Σχήμα 3.14: Η συνεισφορά των αντιδράσεων $1f$, $1b$ και 2 στη δημιουργία της γρήγορης χρονοκλίμακας τ_1 (πάνω: αριστερά J_{1f}^1 , κέντρο J_{1b}^1 και δεξιά J_2^1) και στη δημιουργία της αργής χρονοκλίμακας τ_2 (κάτω: αριστερά J_{1f}^2 , κέντρο J_{1b}^2 και δεξιά J_2^2). Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

Κάποιες χαρακτηριστικές τιμές των J_k^i ($i = 1, 2$ και $k = 1f, 1b, 2$) στο $\mu - \nu$ επίπεδο αναπαρίστανται στα διαγράμματα των Σχ 3.14 και 3.15, από τα οποία μπορούν να εξαχθούν τα παρακάτω αποτελέσματα:

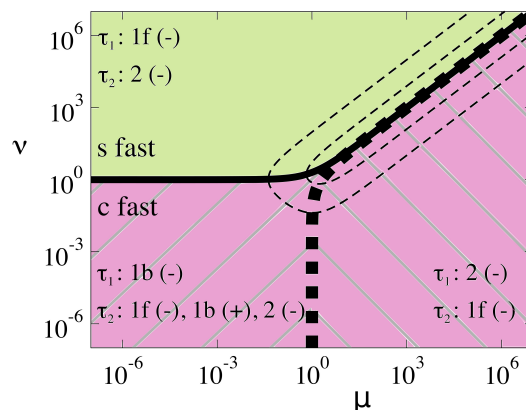
- Η μεγαλύτερη συνεισφορά στη γρήγορη χρονοκλίμακα τ_1 πάνω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή οφείλεται στην αντίδραση $1f$, ενώ κάτω από αυτή τη γραμμή, η μεγαλύτερη συνεισφορά οφείλεται στην αντίδραση $1b$ στα αριστερά της $1 + \nu = \mu$ γραμμής και από την αντίδραση 2 στα δεξιά αυτής της γραμμής.



Σχήμα 3.15: Λεπτομερής απεικόνιση του Σχ. 3.14 στη $\nu \approx \mu \gg 1$ περιοχή. Η συνεισφορά των αντιδράσεων $1f$ και 2 στη δημιουργία της γρήγορης χρονοκλίμακας τ_1 (πάνω: αριστερά J_{1f}^1 και δεξιά J_2^1) και στη δημιουργία της αργής χρονοκλίμακας τ_2 (κάτω: αριστερά J_{1f}^2 και δεξιά J_2^2). Η γκριζα συνεχόμενη γραμμή συμβολίζει τις $\nu = 1 + \mu$ και $\mu = 1 + \nu$ γραμμές, οι οποίες πρακτικά εφάπτονται στο κομμάτι αυτό του $\mu - \nu$ επιπέδου.

- Κατά μήκος του $\mu \ll 1$ μέρους της $\nu = 1 + \mu$ γραμμής, οι αντιδράσεις $1f$ και $1b$ συνεισφέρουν όμοια στην τ_1 . Καθώς το ν μειώνεται ή αυξάνεται για σταθερό μ , η συνεισφορά της αντίδρασης $1f$ ή $1b$, αντίστοιχα, μειώνεται σταδιακά. Επίσης, κατά μήκος του $\mu \gg 1$ μέρους της $\nu = 1 + \mu$ γραμμής, οι αντιδράσεις $1f$ και 2 συνεισφέρουν όμοια στην τ_1 . Αντίστοιχα, καθώς το ν μειώνεται/αυξάνεται για σταθερό μ , η συνεισφορά της αντίδρασης $1f/2$ μειώνεται απότομα, αυτή τη φορά.
- Κατά μήκος του $\nu \ll 1$ μέρους της $1 + \nu = \mu$ γραμμής, οι αντιδράσεις $1b$ και 2 συνεισφέρουν όμοια στην τ_1 . Καθώς το μ αυξάνεται ή μειώνεται για σταθερό ν , η συνεισφορά της αντίδρασης $1b$ ή 2 , αντίστοιχα, μειώνεται σταδιακά. Επίσης, κατά μήκος του $\nu \gg 1$ μέρους της $1 + \nu = \mu$ γραμμής όμοια χαρακτηριστικά παρατηρούνται, όπως αυτά που καταγράφηκαν για το $\mu \gg 1$ κομμάτι της $\nu = 1 + \mu$ γραμμής προηγουμένως (οι καμπύλες $\nu = 1 + \mu$ και $\mu = 1 + \nu$ ταυτίζονται όταν $\mu = \nu \gg 1$).
- Η μεγαλύτερη συνεισφορά στην αργή χρονοκλίμακα τ_2 πάνω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή οφείλεται στην αντίδραση 2 , ενώ κάτω από αυτή τη γραμμή, (i) και οι τρεις αντιδράσεις συνεισφέρουν στα αριστερά της $1 + \nu = \mu$ γραμμής και (ii) η αντίδραση $1f$ συνεισφέρει τα μέγιστα στα δεξιά της $1 + \nu = \mu$ γραμμής.

- Στη περιοχή κάτω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή και στα αριστερά της $1 + \nu = \mu$ γραμμής, όπου και οι τρεις αντιδράσεις συνεισφέρουν στην τ_2 , η συνεισφορά των αντιδράσεων 1f και 2 τείνει να ενισχύσει τον αποσβετικό χαρακτήρα της αργής χρονοκλίμακας, ενώ η συνεισφορά της αντίδρασης 1b αντιστέκεται σε αυτόν. Η επιρροή αυτή της αντίδρασης 1b ισχυροποιείται καθώς τα μ και ν γίνονται μικρότερα, καθιστώντας έτσι το MM μηχανισμό εξαιρετικά αργή διαδικασία σε αυτό το κομμάτι του $\mu - \nu$ επιπέδου, όπως δείχθηκε και στο Σχ. 3.1.
- Κατά μήκος του $\mu \ll 1$ μέρους της $\nu = 1 + \mu$ γραμμής, και οι τρεις αντιδράσεις συνεισφέρουν στην τ_2 . Καθώς το ν μειώνεται για σταθερό μ , η συνεισφορά των αντιδράσεων 1f και 1b αυξάνεται (κατ' απόλυτη τιμή), ενώ αυτή της 2 μειώνεται. Επίσης, κατά μήκος του $\mu \gg 1$ μέρους της $\nu = 1 + \mu$ γραμμής, οι αντιδράσεις 1f και 2 συνεισφέρουν όμοια στην τ_2 . Καθώς το ν μειώνεται/αυξάνεται για σταθερό μ , η συνεισφορά της αντίδρασης 1f/2 αυξάνεται απότομα.
- Κατά μήκος του $\nu \ll 1$ μέρους της $1 + \nu = \mu$ γραμμής, και οι τρεις αντιδράσεις συνεισφέρουν στην τ_2 . Καθώς το μ αυξάνεται για σταθερό ν , η συνεισφορά της αντίδρασης 1f αυξάνεται, ενώ αυτή των 1b και 2 μειώνεται (κατ' απόλυτη τιμή). Επίσης, κατά μήκος του $\nu \gg 1$ μέρους της $1 + \nu = \mu$ γραμμής όμοια χαρακτηριστικά παρατηρούνται, όπως αυτά που καταγράφηκαν για το $\mu \gg 1$ κομμάτι της $\nu = 1 + \mu$ γραμμής προηγουμένως για την τ_2 .



Σχήμα 3.16: Η συνεισφορά των αντιδράσεων 1f, 1b και 2 στη δημιουργία των γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων, τ_1 και τ_2 στις διάφορες περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου. Τα πρόσημα (-) και (+) δηλώνουν τη συνεισφορά και τη αντίθεση, αντίστοιχα, ως προς τον αποσβετικό χαρακτήρα των χρονοκλιμάκων. Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

Τα παραπάνω αποτελέσματα, ένας συμψηφισμός των οποίων φαίνεται στο Σχ. 3.16, είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο Σχ. 3.4 με αναλυτική εξαγωγή μέσω SPT, ή στα Σχ. 3.6 και 3.7 μέσω της απλοποίησης του CSP μοντέλου. Φυσικά, τα συμπεράσματα που εξάχθηκαν εδώ μέσω αλγοριθμικών εργαλείων, εκτός από πιο εύκολα στην εξαγωγή τους, είναι και πιο ολοκληρωμένα. Για παράδειγμα, με αυτή τη προσέγγιση έγινε δυνατό να ανιχνευθούν οι συνεισφορές στις δύο χρονοκλιμάκες κατά μήκος των

γραμμών $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$, στη περιοχή όπου πάνω από μία αντίδραση συνεισφέρει στη δημιουργία των δύο χρονοκλιμάκων, οι οποίες είναι όμοια γρήγορες εκεί. Ή ακόμα, όπως φάνηκε από το Σχ. 3.4, η SPT απέτυχε να αναγνωρίσει την εγκυρότητα του sQSSA μοντέλου στη περιοχή του $\nu \ll 1$ χωρίου της $1 + \nu = \mu$ γραμμής, όπου και οι δύο αντιδράσεις 1b και 2, οι οποίες καταναλώνουν τη γρήγορη εκεί c μεταβλητή, συνεισφέρουν όμοια στη γρήγορη δυναμική.

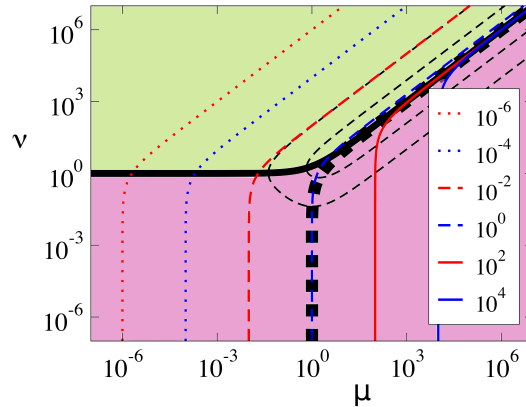
Περαιτέρω φυσική κατανόηση μπορεί να αποκτηθεί αναλύοντας την έκφραση του CSP μοντέλου στην Εξ. (3.3.47) που προσεγγίζει το SIM, η οποία μετά από πράξεις μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$R^{1f} - R^{1b} - \frac{2\epsilon(1 + \mu + \nu) - \delta\nu}{2\epsilon(1 + \mu + \nu)} R^2 = 0 \Rightarrow \nu s - a c - a_c c = 0 \quad (3.5.5)$$

όπου

$$a = \frac{K_R}{K_R + s} \quad a_c = \frac{\mu Z}{1 + Z} \quad (3.5.6)$$

με $Z = (1 - T + (1 + T)\sqrt{1 - 4\epsilon})/(2T)$, $T = \nu/(1 + \mu)$ και $\epsilon = \mu\nu/(1 + \nu + \mu)^2$. Οι όροι νs , $a c$ και $a_c c$ στην Εξ. (3.5.5) αντιστοιχούν στους όρους της αριστερής έκφρασης στην ίδια εξίσωση, η οποία προσεγγίζει το SIM ως προς τους ρυθμούς R^{1f} , R^{1b} και R^2 , αντίστοιχα. Μιας και οι δύο όροι a και a_c είναι θετικοί, οι δύο πιθανές οριακές περιπτώσεις για την Εξ. (3.5.5) είναι $\nu s \approx a c$ και $\nu s \approx a_c c$, δηλαδή $R^{1f} \approx R^{1b}$ και $R^{1f} \approx f(\mu, \nu) R^2$, αντίστοιχα, όπου η συνάρτηση $f(\mu, \nu)$ μπορεί εύκολα να εξαχθεί από την Εξ. (3.5.5). Προφανώς, όταν $a \gg a_c$, τότε η σχέση $R^{1f} \approx R^{1b}$ ισχύει, ενώ όταν $a \ll a_c$ τότε η $R^{1f} \approx f(\mu, \nu) R^2$. Μιας και $a \leq 1$, συνεπάγεται ότι όταν $a_c \gg 1$, τότε η $\nu s \approx a_c c$ ($R^{1f} \approx R^{1b}$) ισορροπία ισχύει. Ωστόσο, δε μπορεί να βγει αντίστοιχο συμπέρασμα όταν $a_c < 1$.



Σχήμα 3.17: Οι τιμές του a_c στις διάφορες περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου. Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

Για την αναγνώριση των περιοχών του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου κάποια από τις δύο οριακές περιπτώσεις ισχύει, ισογραμμές σταθερού a_c έχουν σχεδιαστεί και παρουσιάζονται στο Σχ. 3.17. Όπως μπορεί να φανεί, στα δεξιά της $1 + \nu = \mu$ γραμμής ισχύει $a_c > 1$ και η τιμή του a_c αυξάνεται σημαντικά με την απομάκρυνση

από τη γραμμή αυτή. Συνεπώς, σε αυτή τη περιοχή ισχύει $R^{1f} \approx f(\mu, \nu)R^2$, συμπέρασμα το οποίο είναι επαληθεύει τα αποτελέσματα του Σχ. 3.14, τα οποία συνιστούν ότι η γρήγορη δυναμική οφείλεται στην 2η αντίδραση. Το Σχήμα 3.17 επίσης δείχνει ότι στα αριστερά της $1 + \nu = \mu$ γραμμής $a_c < 1$ και η τιμή του a_c μειώνεται σημαντικά μακριά από τη γραμμή αυτή. Συνεπώς, συνάγεται ότι επαρκώς μακριά και προς τα πάνω από την $1 + \nu = \mu$ γραμμή, το a θα είναι πολύ μεγαλύτερο από το a_c , έτσι ώστε η ισορροπία $R^{1f} \approx R^{1b}$ θα ισχύει εκεί. Αυτό το αποτέλεσμα είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα του Σχ. 3.14, όπου δείχθηκε ότι στη περιοχή που περιμένουμε να ισχύει $R^{1f} \approx R^{1b}$, η γρήγορη δυναμική οφείλεται είτε στην $1f$, είτε $1b$. Αυτού του είδους οι πληροφορίες μπορούν να εξαχθούν αλγοριθμικά και από το *Amplitude Participation Index* (API), όπως αναφέρεται στα [19, 25, 26, 33], αλλά εδώ ήταν ευκολότερη η εξαγωγή των αποτελεσμάτων, απλά και μόνο με την έκφραση της Εξ. (3.5.5), λόγω της απλότητας του SIM.

3.6 Επαλήθευση των MM απλοποιημένων μοντέλων

Σε αυτή την Ενότητα, δεδομένης της εκτίμησης των περιοχών εγκυρότητας των MM απλοποιημένων μοντέλων που κατασκευάστηκαν στην Ενότητα 3.3, θα εξεταστεί, αρχικά, η ακρίβεια με την οποία αυτά προσεγγίζουν τη λύση του πλήρους MM μοντέλου της Εξ. (3.2.3) και στη συνέχεια η αριθμητική τους ευστάθεια. Αυτό γίνεται με σκοπό να μπορεί να παραδοθεί στον πειραματικό επιστήμονα μία χαρτογράφηση των περιοχών εγκυρότητας, με οποιαδήποτε προσέγγιση και αν παρέχονται αυτές, ώστε το απλοποιημένο μοντέλο που θα χρησιμοποιήσει να είναι ακριβές και ευσταθές.

3.6.1 Μελέτη Ακρίβειας

Για τη μελέτη της ακρίβειας των MM απλοποιημένων μοντέλων, λήφθηκαν υπόψη τα sQSSA, rQSSA, tQSSA, PEA1 και CSP μοντέλα και συγκρίθηκαν σε ένα μεγάλο αριθμό σημείων του $\mu - \nu$ επιπέδου. Θα παρουσιαστούν έξι ενδεικτικές περιπτώσεις εδώ, οι οποίες συμβολίζονται με τα γράμματα A ως F, και αναφέρονται στις τιμές που παίρνουν οι κινητικές παράμετροι k_{1f} , k_{1b} και k_2 και οι αρχικές συγκεντρώσεις e_0 και $s(0)$, όπως παρατίθενται στο πάνω μέρος του Πίνακα 3.11. Αυτές οι τιμές χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της αρχικής συγκέντρωσης $c(0)$ από την εξίσωση που περιγράφει το SIM για το κάθε μοντέλο, $R^{1f} - R^{1b} + w_2R^2 = 0$, έτσι ώστε να έχει νόημα η λύση του απλοποιημένου μοντέλου, δηλαδή να ξεκινάει από ένα σημείο του SIM. Ως αποτέλεσμα αυτού, για κάθε μία από τις έξι περιπτώσεις που θεωρήθηκαν μία διαφορετική τιμή του $c(0)$ υπολογίζεται για καθένα από τα πέντε απλοποιημένα μοντέλα που θα εξεταστούν. Οι τιμές αυτές παρατίθενται στο κάτω μέρος του Πίνακα 3.11. Σε κάθε μία από τις έξι περιπτώσεις που θα εξεταστούν, ο βαθμός στον οποίο οι τιμές του $c(0)$, όταν υπολογίζονται από τα sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1 μοντέλα, προσεγγίζουν εκείνες που υπολογίζονται από το CSP μοντέλο, αποτελεί μία ένδειξη της ακρίβειας του κάθε MM απλοποιημένου μοντέλου.

Στην ανάλυση που θα ακολουθήσει, οι λύσεις των απλοποιημένων μοντέλων θα παρατεθούν όπως ακριβώς παράχθηκαν από τις αλγεβρικές και διαφορικές εξισώσεις τους, στον Πίνακα 3.8. Συγκεκριμένα, το sQSSA μοντέλο (του οποίου η λύση με την sQSSA₁ και sQSSA₂ μορφή εδώ ταυτίζονται) των Εξ. (3.3.56) και (3.3.57), το rQSSA των Εξ. (3.3.63) και (3.3.64) και το tQSSA των Εξ. (3.3.77) και (3.3.78) απαρτίζονται από μία αλγεβρική σχέση και τη διαφορική εξίσωση της s , c και \bar{s} μεταβλητής, αντίστοιχα. Το PEA1

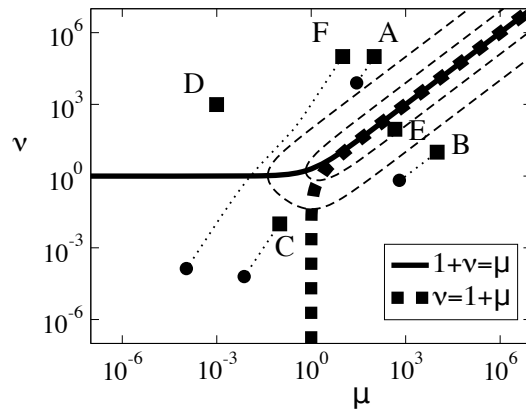
Περίπτωση	k_{1f}	k_{1b}	k_2	e_0	$s(0)$
A	10^0	10^0	10^{+2}	10^{+5}	10^0
B	10^0	10^0	10^{+4}	10^{+1}	10^{+1}
C	10^{+1}	10^{+1}	10^0	10^{-2}	10^{+1}
D	10^0	10^0	10^{-3}	10^{+3}	10^{-2}
E	10^0	10^{-2}	5×10^0	10^0	10^{-3}
F	10^{+2}	10^{-2}	10^{-1}	10^{+1}	10^{+1}

Περίπτωση	$c(0)_{CSP}$	$c(0)_{sQSSA}$	$c(0)_{rQSSA}$	$c(0)_{tQSSA}$	$c(0)_{PEA1}$
A	$4.9900 \times 10^{+4}$	$9.8039 \times 10^{+2}$	$5.0000 \times 10^{+4}$	$9.8039 \times 10^{+2}$	$4.9900 \times 10^{+4}$
B	9.9989×10^{-3}	9.9890×10^{-3}	9.0909×10^0	9.9890×10^{-3}	1.9034×10^{-2}
C	9.0090×10^{-3}	9.0090×10^{-3}	9.0909×10^{-3}	9.0090×10^{-3}	9.0090×10^{-3}
D	9.9010×10^{-0}	9.8912×10^{-0}	9.9010×10^{-0}	9.8912×10^{-0}	9.9010×10^{-0}
E	2.4913×10^{-4}	1.9956×10^{-4}	9.0909×10^{-2}	1.9956×10^{-4}	1.5100×10^{-2}
F	9.9989×10^0	9.9989×10^0	9.9999×10^0	9.9989×10^0	9.9989×10^0

Πίνακας 3.11: Οι τιμές των κινητικών παραμέτρων k_{1f} [$L (mol s)^{-1}$], k_{1b} [s^{-1}] και k_2 [s^{-1}] και των αρχικών συγκεντρώσεων e_0 , $s(0)$ και $c(0)$ [$mol L^{-1}$] για τις περιπτώσεις A ως F. Η τιμή του $c(0)$ σε κάθε περίπτωση υπολογίζεται από την αντίστοιχη αλγεβρική σχέση που προσεγγίζει το SIM το κάθε sQSSA, rQSSA, tQSSA, PEA1 και CSP μοντέλο, $R^{1f} - R^{1b} + w_2 R^2 = 0$. Οι συμβολισμοί πλάγιων και έντονων τιμών του $c(0)$ υποδηλώνουν τη σύγκλιση και την απόκλιση, αντίστοιχα, από την τιμή $c(0)$ του CSP μοντέλου.

μοντέλο των Εξ. (3.3.54) και (3.3.55), απαρτίζεται από μία αλγεβρική σχέση και μία από τις διαφορικές εξισώσεις των s και c μεταβλητών, ανάλογα με το αν η τροχιά της λύσης εξελίσσεται πάνω από τη $\nu = 1 + \mu$ γραμμή. Οι δύο διαφορικές εξισώσεις s και c του PEA1 μοντέλου δεν λήφθηκαν υπόψη ως σύστημα για την εύρεση της λύσης του απλοποιημένου μοντέλου, καθώς έτσι θα εμφανίζονταν “νόθα” σημεία ισορροπίας, τα οποία θα εμπόδιζαν την ορθή εξέταση της ακρίβειας του μοντέλου. Αυτό το ζήτημα επεξηγείται και εξετάζεται περαιτέρω στο Παράρτημα C. Τέλος, το CSP μοντέλο των Εξ. (3.3.47-3.3.49) θα επιλυθεί με τη χρήση των δύο διαφορικών εξισώσεων για τις s και c μεταβλητές και η κίνηση πάνω στο SIM θα καθορίζεται από τη βελτίωση της ακρίβειας με τον *Homogeneous Correction* αλγόριθμο, όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα 2.6. Στο Παράρτημα C εξηγείται αναλυτικά ο λόγος για τον οποίο η ολοκλήρωση γίνεται κατ’ αυτόν τον τρόπο στα QSSA και PEA απλοποιημένα μοντέλα, καθώς επίσης και ο λόγος εφαρμογής του HC αλγορίθμου στο CSP μοντέλο.

Για τις περιπτώσεις A ως F, οι τιμές των μ και ν κατά μήκος των τροχιών της λύσης αποτυπώνονται στο $\mu - \nu$ επίπεδο στο Σχ. 3.18, υπολογισμένες μέσω του CSP μοντέλου. Όπως φαίνεται και στο Σχ. 3.18, οι επιλεχθέντες περιπτώσεις μπορούν να χωριστούν σε τρεις διακριτές κατηγορίες: (i) στις περιπτώσεις A, B και C τα αρχικά (παχιοί κύκλοι) και τελικά (παχιά τετράγωνα) σημεία των τροχιών της λύσης παραμένουν στην ίδια περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου, (ii) στις περιπτώσεις D και E τα αρχικά και τελικά σημεία των τροχιών της λύσης σχεδόν ταυτίζονται, το οποίο συνεπάγεται ότι $c \ll e_0$ και $s \ll K_R$, έτσι ώστε οι παράμετροι να



Σχήμα 3.18: Οι τιμές των μ και ν παραμέτρων κατά μήκος των τροχιών της λύσης στο $\mu-\nu$ επίπεδο για τις περιπτώσεις A ως F (βλ. Πίνακα 3.11), για τις οποίες η ακρίβεια των MM απλοποιημένων μοντέλων θα εξεταστεί στα Σχ. 3.19, 3.20 και 3.21. Οι παχιοί κύκλοι και τα παχιά τετράγωνα υποδηλώνουν τα αρχικά και τελικά σημεία των τροχιών της λύσης αντίστοιχα και όπου υπάρχουν μόνο τετράγωνα τα αρχικά και τελικά σημεία ταυτίζονται. Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

μένουν πρακτικά ίσες στη διάρκεια της ολοκλήρωσης της λύσης και (iii) στη περίπτωση F, τα αρχικό και τελικό σημείο της τροχιάς της λύσης μεταπηδάει από τη μία (κάτω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή) περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου, σε μία διαφορετική περιοχή (πάνω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή για $\mu > 1$).

3.6.1.1 Εκτίμηση ακρίβειας των MM απλοποιημένων μοντέλων

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα για (i) το εύρος εγκυρότητας των sQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων στο $\mu-\nu$ επίπεδο, όπως αυτά υπολογίστηκαν με τους τρεις διαφορετικούς τρόπους και συνοψίζονται στο Σχ. 3.7, (ii) το εύρος εγκυρότητας του tQSSA μοντέλου στο $\mu-\nu$ επίπεδο, όπως αυτό φαίνεται στο Σχ. 3.6, (iii) το εύρος εγκυρότητας του CSP μοντέλου (παντού στο $\mu-\nu$ όπου $\epsilon \ll 1$) και (iv) την τροχιά κάθε μίας από τις έξι περιπτώσεις του Σχ. 3.18 μέσα στο $\mu-\nu$ επίπεδο, μπορεί να εκτιμηθεί η συμπεριφορά των απλοποιημένων μοντέλων για την κάθε περίπτωση A ως F.

Στις περιπτώσεις B, C και E οι τροχιές της λύσης κείτονται κάτω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή, με την B και E περίπτωση να βρίσκονται δεξιά της $1 + \nu = \mu$ γραμμής και την C να είναι αριστερά αυτής. Οι τροχιές των B, C και E παραμένουν στην ίδια περιοχή του $\mu-\nu$ επιπέδου και έτσι αναμένεται (i) το sQSSA και το tQSSA μοντέλο να είναι ακριβή και στις τρεις περιπτώσεις, (ii) το PEA1 μοντέλο να είναι ακριβές μόνο στην C περίπτωση και (iii) το rQSSA μοντέλο να μην είναι ακριβές σε καμία περίπτωση. Ωστόσο, πρέπει να παρατηρηθεί ότι στη περίπτωση E η τροχιά εξελίσσεται πολύ κοντά στην $\nu = \mu > 1$ γραμμή, όπου $10^{-1} < \epsilon < 1/4$, και άρα η ακρίβεια που θα προσεγγίσουν τα sQSSA και tQSSA μοντέλα τη λύση του πλήρους MM μοντέλου δε μπορεί να εκτιμηθεί. Το μόνο σίγουρο είναι ότι δε θα είναι τόσο ψηλή όσο στις άλλες δύο περιπτώσεις B και C, των οποίων οι τροχιές εξελίσσονται σαφώς κάτω από την $\nu = \mu > 1$ γραμμή και οι οποίες επιλέχθηκαν εσκεμμένα, ώστε $\epsilon = 10^{-3}$ στο τέλος της τροχιάς της λύσης.

Στις περιπτώσεις A και D οι τροχιές της λύσης κείτονται πάνω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή και φυσικά στα αριστερά της $\mu = 1 + \nu$ γραμμής. Και στις δύο περιπτώσεις οι τροχιές παραμένουν στην ίδια περιοχή

παρά την κίνηση της περίπτωσης A στο $\mu - \nu$ επίπεδο. Έτσι, και στις δύο περιπτώσεις αναμένεται το rQSSA και το PEA1 μοντέλο να είναι ακριβή, ενώ το sQSSA όχι. Η στοιχειώδης διαφορά των δύο περιπτώσεων είναι ότι στην περίπτωση A ισχύει ότι $k_2/k_{1b} = 10^{+2} \gg 1$, ενώ στην D ισχύει ότι $k_2/k_{1b} = 10^{-3} \ll 1$, το οποίο συνεπάγεται ότι στην περίπτωση A το tQSSA μοντέλο αναμένεται να μην είναι ακριβές, ενώ στη D να είναι ακριβές. Η περίπτωση A μάλιστα επιλέχθηκε εσκεμμένα, έτσι ώστε $\epsilon = 10^{-3}$ στο τέλος της τροχιάς της λύσης.

Στην ιδιάζουσα περίπτωση F που επιλέχθηκε, η τροχιά της λύσης ξεκινά από ένα σημείο κάτω από τη $\nu = 1 + \mu$ και αριστερά της $\mu = 1 + \nu$ γραμμής (όπου αντίστοιχα με την περίπτωση C μόνο τα sQSSA, tQSSA και PEA1 μοντέλα είναι ακριβή), διασχίζει τη $\nu = 1$ γραμμή (όπου μόνο το PEA1 μοντέλο είναι έγκυρο) και τελειώνει σε ένα σημείο πάνω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή όπου $k_2/k_{1b} \gg 1$ (όπου αντίστοιχα με την περίπτωση A μόνο το rQSSA και το PEA1 μοντέλο είναι ακριβή). Επομένως, το μοναδικό MM απλοποιημένο μοντέλο που αναμένεται να είναι ακριβές καθ' όλη τη διάρκεια της τροχιάς της λύσης είναι το PEA1 μοντέλο.

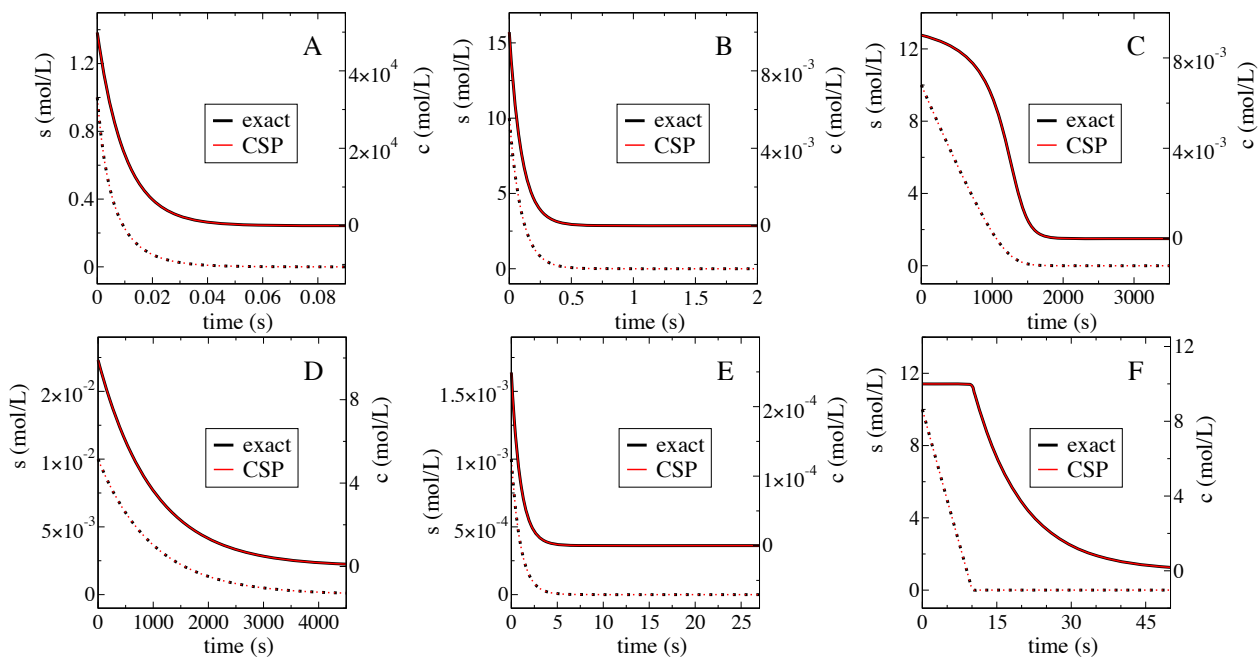
Τέλος, μιας και σε όλες τις A, B, C, D και F περιπτώσεις η τροχιά της λύσης είναι μακριά από τη $\nu = \mu > 1$ γραμμή, αναμένεται ότι το CSP μοντέλο θα είναι ακριβές. Στη περίπτωση E, όπου η τροχιά της λύσης εξελίσσεται κοντά στη $\nu = \mu > 1$ γραμμή, το CSP μοντέλο αναμένεται να μην είναι τόσο ακριβές όσο στις άλλες περιπτώσεις.

3.6.1.2 Επαλήθευση ακρίβειας των MM απλοποιημένων μοντέλων

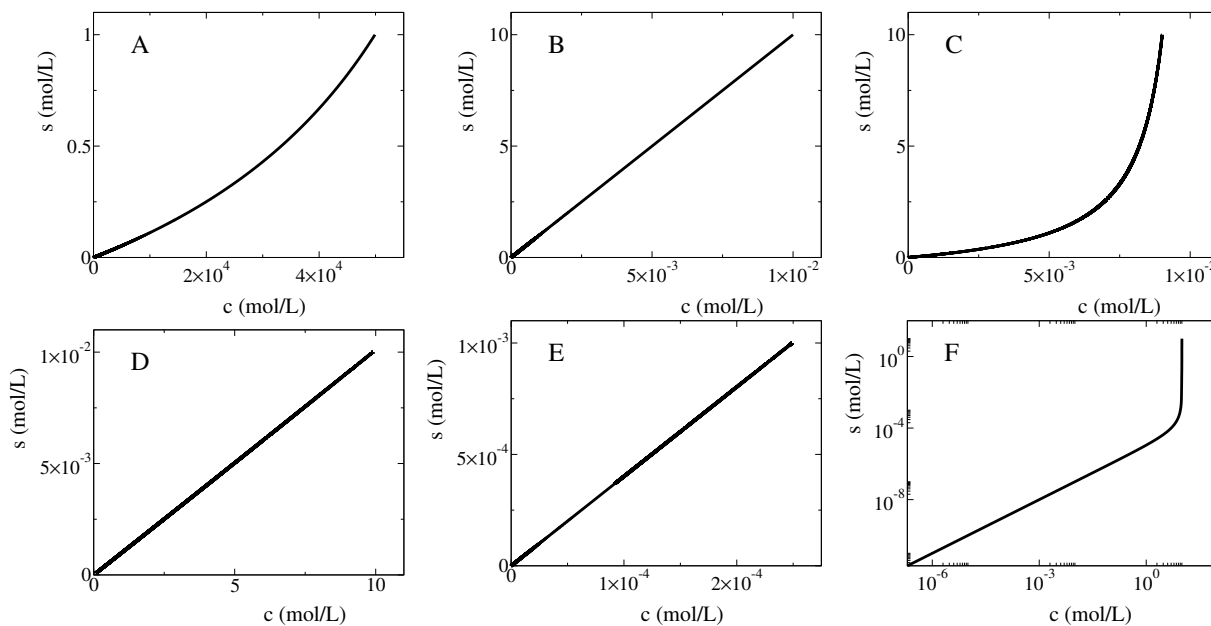
Η πραγματική συμπεριφορά των MM απλοποιημένων μοντέλων θα εξεταστεί σε αυτή την Υποενότητα ως προς την ακρίβεια που τα CSP, sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1 απλοποιημένα μοντέλα προσεγγίζουν την ακριβή λύση του MM μοντέλου. Αυτό θα γίνει για τις περιπτώσεις A ως F του Σχ. 3.18, για τις οποίες έχει γίνει εκτίμηση εγκυρότητας στην αμέσως προηγούμενη Παράγραφο.

Για λόγους πληρότητας, σε κάθε μία από τις A ως F περιπτώσεις, παρουσιάζεται στο Σχ. 3.19 η συμπεριφορά της λύσης για τον πλήρη MM μηχανισμό και για το CSP μοντέλο, λαμβάνοντας ως αρχικές τιμές αυτές του CSP μοντέλου από τον Πίνακα 3.11 και στο Σχ. 3.20 η συμπεριφορά της λύσης του πλήρους MM μηχανισμού στο χώρο των φάσεων. Παρατηρείται στο Σχ. 3.19 ότι στις περιπτώσεις A ως E η λύση οδηγείται εκθετικά με το χρόνο στο σταθερό σημείο $(s, c) = (0, 0)$, ενώ στη περίπτωση F η λύση ακολουθεί ένα αρχικό στάδιο όπου η c μεταβλητή μένει σχεδόν σταθερή για περίπου 10 s και στη συνέχεια και οι δύο μεταβλητές οδηγούνται εκθετικά με το χρόνο στο σταθερό σημείο. Ακόμη, παρατηρείται στο Σχ. 3.20 ότι στις περιπτώσεις A, B, D και E η λύση στο χώρο των φάσεων έχει σχεδόν σταθερή κλίση (A: 2×10^{-5} , B: 10^3 , D: 10^{-3} και E: 4). Στη περίπτωση C, η λύση στο χώρο των φάσεων γίνεται σχεδόν γραμμική (κλίση 10^2) όταν η s μεταβλητή φτάσει την τάξη της τιμής του K_M , το οποίο σε αυτή τη περίπτωση είναι $K_M = 1.1 \text{ mol/L}$, ενώ στη περίπτωση F η λύση στο χώρο των φάσεων παρουσιάζει διαφορετικές κλίσεις στο αρχικό και τελικό στάδιο εξέλιξης της (αρχικά 5×10^2 και τελικά 10^{-5}). Αυτό αποτελεί ένδειξη μετάβασης από ένα SIM στο αρχικό στάδιο (τύπου sQSSA, όπως προβλέφθηκε) σε ένα άλλο τύπου στο τελικό στάδιο (τύπου rQSSA, όπως προβλέφθηκε).

Στο Σχ. 3.19 φαίνεται ότι η λύση του CSP μοντέλου είναι όμοια με τη λύση του πλήρους MM μηχανισμού, λόγω της υψηλής ακρίβειας του CSP μοντέλου. Για αυτό το λόγο, αλλά κυρίως για τη σύγκριση



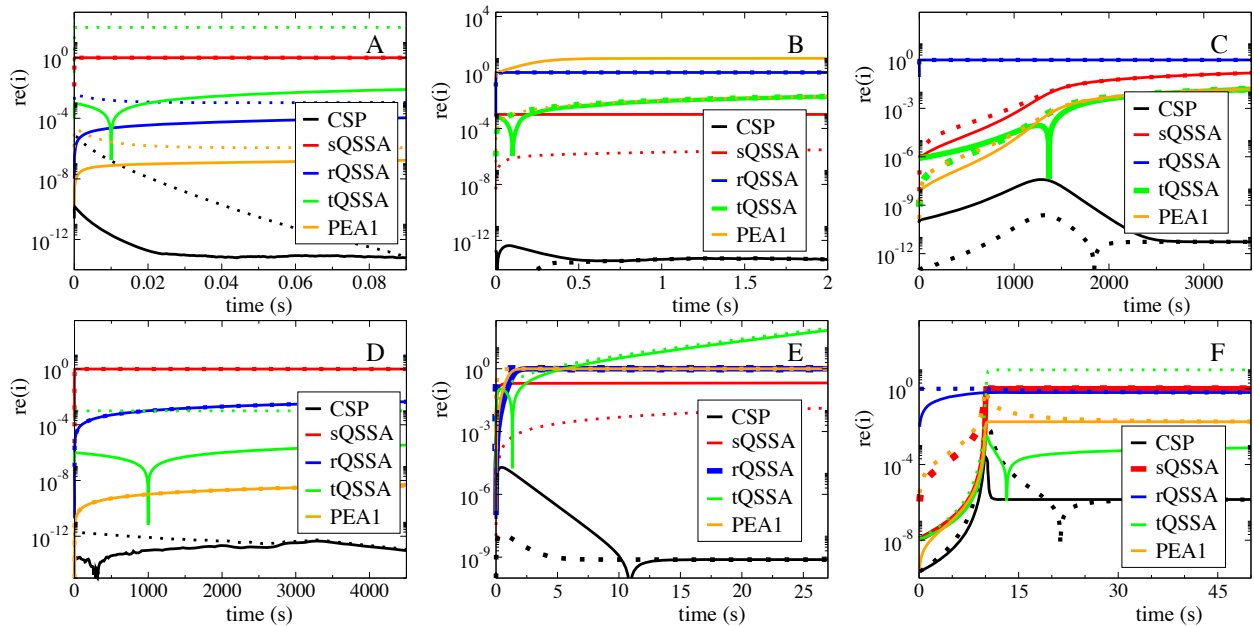
Σχήμα 3.19: Οι λύσεις του πλήρους MM μοντέλου (exact) και του CSP απλοποιημένου μοντέλου για τις περιπτώσεις A ως F του Σχ. 3.18. Οι συνεχόμενες γραμμές αποτελούν τη λύση της c μεταβλητής, η οποία μετράται δεξιά και οι γραμμές με τελείες αυτή της s μεταβλητής, η οποία μετράται αριστερά σε κάθε διάγραμμα.



Σχήμα 3.20: Η λύση του πλήρους MM μοντέλου του Σχ. 3.19 για τις περιπτώσεις A ως F του Σχ. 3.18 στο χώρο φάσεων.

της ακρίβειας των MM απλοποιημένων μοντέλων, τα σχετικά σφάλματα με λύση αναφοράς αυτή του πλήρους MM μοντέλου, παρουσιάζονται στο Σχ. 3.21 για τις έξι περιπτώσεις και τα αποτελέσματά τους είναι σε πλήρη συμφωνία με αυτά που προβλέφθηκαν στην Παράγραφο 3.6.1.1 για τα sQSSA, rQSSA, tQSSA, PEA1

και CSP μοντέλα. Συγκεκριμένα, αναφορικά με τις περιπτώσεις B και C, είχε προβλεφθεί στη προηγούμενη Υποενότητα ότι (i) το sQSSA και το tQSSA μοντέλο είναι ακριβή και στις δύο περιπτώσεις, το οποίο επαληθεύεται στα αντίστοιχα διαγράμματα του Σχ. 3.21, με το sQSSA να παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια στη περίπτωση B και το tQSSA στη περίπτωση C, (ii) το PEA1 μοντέλο είναι ακριβές μόνο στη C περίπτωση, το οποίο επαληθεύεται, μιας και στη B το σφάλμα του περνάει κατά πολύ τη μονάδα και (iii) το rQSSA μοντέλο είναι ανακριβές και στις δύο περιπτώσεις μιας και το σφάλμα του είναι της τάξης της μονάδας για όλη σχεδόν τη διάρκεια της λύσης. Όσον αφορά τις περιπτώσεις A και D, είχε προβλεφθεί ότι (i) το rQSSA και το PEA1 μοντέλο είναι ακριβή και στις δύο περιπτώσεις, το οποίο επαληθεύεται με το PEA1 μοντέλο να παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια, (ii) το sQSSA μοντέλο είναι ανακριβές και στις δύο περιπτώσεις, όπως φαίνεται από το σχετικό του σφάλμα που είναι μονάδα για όλη σχεδόν τη διάρκεια της λύσης και (iii) το tQSSA μοντέλο είναι ακριβές μόνο στη περίπτωση D και όχι στην A, γεγονός το οποίο επαληθεύεται, μιας και στην A περίπτωση το σφάλμα του tQSSA μοντέλου είναι πολύ μεγάλο για την s μεταβλητή, ενώ στην D περίπτωση το σφάλμα είναι χαμηλότερο αυτού του rQSSA μοντέλου. Οι περιπτώσεις E και F παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και θα εξεταστούν ξεχωριστά. Όμως, χαρακτηριστικό είναι πως η λύση που παρέχει το CSP μοντέλο παρέχει τη μεγαλύτερη ακρίβεια σε όλες τις περιπτώσεις, μιας και η μόνη συνθήκη για την εγκυρότητα του είναι η τροχιά της λύσης στο $\mu - \nu$ επίπεδο να κείται επαρκώς μακριά από την περιοχή της $\nu = \mu > 1$ γραμμής.



Σχήμα 3.21: Το σχετικό σφάλμα της λύσης που παρέχεται από τα CSP, sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1 απλοποιημένα μοντέλα για τις περιπτώσεις A ως F του Σχ. 3.18, με λύση αναφοράς το πλήρες MIM μοντέλο. Οι συνεχόμενες και με τελείες γραμμές αναφέρονται στα σχετικά σφάλματα ως προς c και s , αντίστοιχα.

Η σημαντικότητα της περίπτωσης E βασίζεται στο γεγονός ότι οι τροχιές της λύσης όλων των μοντέλων εξελίσσονται πολύ κοντά στη $\nu = \mu > 1$ γραμμή, έτσι ώστε το χάσμα των χρονοκλιμάκων να μην είναι τόσο ευρύ. Συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια της λύσης τα ϵ και $\hat{\epsilon}$ προσεγγίζουν τις τιμές $\epsilon = 0.14$ και $\hat{\epsilon} =$

0.20. Δεδομένου ότι το μέγεθος του χάσματος των χρονοκλιμάκων θέτει ένα άνω όριο της ακρίβειας που θα παρέχεται από τα απλοποιημένα μοντέλα, έπεται ότι η ακρίβεια των sQSSA, tQSSA και CSP μοντέλων, τα οποία είναι προβλέφθηκαν ως έγκυρα σε εκείνη τη περιοχή, δεν είναι εγγυημένη. Η συμπεριφορά αυτή παρουσιάζεται στο αντίστοιχο διάγραμμα του Σχ. 3.21, στο οποίο φαίνεται ότι παρέχεται ακρίβεια από τα sQSSA και CSP μοντέλα κατά μήκος της τροχιάς της λύσης, ενώ αντίστοιχη ακρίβεια με το sQSSA μοντέλο παρέχεται από το tQSSA μοντέλο μόνο στο αρχικό στάδιο της λύσης και στη συνέχεια αλλοιώνεται. Η ακρίβεια που παρέχεται από το CSP μοντέλο είναι πολύ υψηλότερη, παρόλο που σε αυτή τη περίπτωση το χάσμα μεταξύ των χρονοκλιμάκων δεν είναι και τόσο ευρύ. Ωστόσο, όπως φαίνεται η ακρίβεια του CSP μοντέλου δεν είναι αντίστοιχη με αυτή των άλλων περιπτώσεων A ως D.

Η ιδιαιτερότητα της περίπτωσης F εντοπίζεται στο γεγονός ότι οι αντίστοιχες τροχιές της λύσης διασχίζουν την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή. Το αντίστοιχο διάγραμμα του Σχ. 3.21 δείχνει ότι κατά το αρχικό στάδιο της λύσης, στο οποίο οι τροχιές εξελίσσονται κάτω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή, τα sQSSA, tQSSA, PEA1 και CSP μοντέλα παρέχουν εξαιρετική ακρίβεια και το tQSSA μοντέλο αποτυγχάνει, όπως αναμενόταν, μιας και το αρχικό στάδιο της περίπτωσης F παρουσιάζει όμοια συμπεριφορά της περίπτωσης C. Ωστόσο, καθώς οι τροχιές πλησιάζουν την $\nu = 1$ και $\mu < 1$ περιοχή, η ακρίβεια του sQSSA μοντέλου αρχίζει να αλλοιώνεται, μιας και το sQSSA μοντέλο δεν είναι έγκυρο στη $\nu = 1$ γραμμή. Καθώς οι τροχιές πλησιάζουν την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή, η ακρίβεια των PEA1 και tQSSA μοντέλων αρχίζει να αλλοιώνεται, μιας και η μεταβλητή c που ήταν γρήγορη κάτω από τη $\nu = 1 + \mu$ γραμμή αρχίζει πλέον να μην είναι τόσο γρήγορη (η s μεταβλητή αρχίζει να παίζει ρόλο στη γρήγορη δυναμική). Όταν οι τροχιές διασχίζουν την $\nu = 1 + \mu$ περίπου στα $t = 10$ s, το sQSSA μοντέλο αποτυγχάνει, μιας και δεν είναι έγκυρο σε αυτή τη περιοχή. Το tQSSA μοντέλο, το οποίο αναμένεται να είναι έγκυρο πάνω από τη $\nu = 1 + \mu$ γραμμή, φαίνεται να είναι ανακριβές αφού η τροχιά διασχίσει αυτή τη γραμμή, μιας και η λύση του μοντέλου είναι μακριά από το αντίστοιχο SIM του εξ αιτίας του σφάλματος που έχει συσσωρευτεί όσο η τροχιά βρισκόταν κάτω από τη $\nu = 1 + \mu$ γραμμή, όπου το μοντέλο δεν ήταν έγκυρο. Παρόλο που η ακρίβεια του PEA1 μοντέλου αλλοιώθηκε καθώς η τροχιά πλησίαζε από κάτω την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή, αμέσως αφότου διάσχισε αυτή τη γραμμή, η λύση του PEA1 επανήλθε, παρέχοντας καλή ακρίβεια, μιας και στην $\nu \gg 1 + \mu$ περιοχή, στην οποία κινείται η τροχιά για περίπτωση F πλέον, το PEA1 μοντέλο είναι ακριβές. Ωστόσο, το σφάλμα που έχει ήδη συσσωρευτεί κατά τη διάρκεια του περάσματος από την περιοχή της $\nu = 1 + \mu$ γραμμής, οδήγησε την τροχιά μακριά από το SIM που αναπτύσσεται πάνω από αυτήν. Ως αποτέλεσμα αυτού, η ακρίβεια που παρέχεται από το PEA1 μοντέλο, στην περιοχή πάνω από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή, είναι χειρότερη από αυτή που αναμενόταν αν δε υπήρχε τέτοιου είδους σωρευτικό σφάλμα. Σε ότι αφορά το tQSSA μοντέλο, μετά το πέρασμα από την $\nu = 1 + \mu$ γραμμή, η συνθήκη $k_2/k_{1b} \ll 1$ καθορίζει την ακρίβεια του, η οποία όπως φαίνεται και στον Πίνακα 3.11 δεν ικανοποιείται ($k_2/k_{1b} = 10^{+2}$), με αποτέλεσμα το tQSSA μοντέλο να γίνεται ανακριβές. Τέλος το CSP μοντέλο είναι το πιο ακριβές και σε αυτή τη περίπτωση, τόσο κάτω όσο και πάνω από τη $\nu = 1 + \mu$ γραμμή. Το μέγιστο σχετικό σφάλμα είναι 1.74×10^{-2} και αυτό καταγράφεται στο σημείο όπου το $\hat{\epsilon}$ παίρνει τη μέγιστη τιμή του ($\hat{\epsilon} = 1.19 \times 10^{-3}$ στα $t = 9.9$ s). Όπως αναμενόταν, το CSP μοντέλο παρέχει τουλάχιστον πρώτης τάξης ακρίβεια καθ' όλη τη διάρκεια της λύσης.

Συνοψίζοντας, η επαλήθευση της ακρίβειας των κλασικών PEA1, sQSSA, tQSSA και CSP μοντέλων είναι σε πλήρη συμφωνία με τις προβλέψεις που έγιναν για αυτά μέσω των διάφορων προσεγγίσεων

υπολογισμού των περιοχών εγκυρότητας των μοντέλων. Πράγματι, (i) το PEA1 μοντέλο δείχθηκε ότι είναι ακριβές στις περιπτώσεις A, C, D και F όπως προβλέφθηκε στο Σχ. 3.7, (ii) το sQSSA μοντέλο δείχθηκε ακριβές στις περιπτώσεις B και C όπως προβλέφθηκε στο Σχ. 3.7, (iii) το rQSSA μοντέλο δείχθηκε ακριβές στις περιπτώσεις A και D όπως προβλέφθηκε στο Σχ. 3.7 και (iv) το tQSSA μοντέλο δείχθηκε ακριβές στις περιπτώσεις B, C και D όπως προβλέφθηκε στο Σχ. 3.6. Τέλος, το CSP μοντέλο δείχθηκε σε όλες τις περιπτώσεις να παρέχει πολύ καλή ακρίβεια, ακόμα και στη περίπτωση E όπου το χάσμα χρονοκλιμάκων δεν ήταν τόσο ευρύ, και στη περίπτωση F όπου η τροχιά της λύσης διασχίζει περιοχές του παραμετρικού χώρου στις οποίες διαφορετικά PEA/QSSA μοντέλα είναι έγκυρα.

3.6.2 Μελέτη ευστάθειας

Στην Υποενότητα αυτή, τα PEA και QSSA απλοποιημένα μοντέλα που κατασκευάστηκαν στην Ενότητα 3.3 και αναδείχθηκε στην προηγούμενη Υποενότητα ότι προσεγγίζουν με ακρίβεια τη λύση του πλήρους MM μοντέλου της Εξ. (3.2.3), μελετώνται ως προς την ιδιότητα της αριθμητικής τους ευστάθειας.

Η ιδιότητα της αριθμητικής ευστάθειας ενός απλοποιημένου μοντέλου βασίζεται στην ικανότητα του να αναπαράγει την αργή και να απαλοίφει τη γρήγορη δυναμική του πλήρους μηχανισμού από τον οποίο κατασκευάστηκε, μια και ένα απλοποιημένο μοντέλο περιγράφει την αργή εξέλιξη της λύσης του συστήματος πάνω στο SIM. Για την επαλήθευση μιας τέτοιας ιδιότητας είναι απαραίτητη η χρήση ενός άμεσου σχήματος αριθμητικής ολοκλήρωσης για να εμφανιστούν αστάθειες και συνεπώς, το πιο απλό σχήμα, η άμεση μέθοδος του Euler υιοθετείται. Σύμφωνα με την περιοχή ευστάθειας αυτής της μεθόδου, ένα απλοποιημένο μοντέλο θα είναι ευσταθές όταν ολοκληρώνεται με βήμα ολοκλήρωσης τουλάχιστον δύο φορές μικρότερο από την μεγαλύτερη χρονοκλίμακα του μοντέλου και παρέχει μία ομαλή λύση (για παράδειγμα βλ. [163]).

Η εκτίμηση της ευστάθειας θα πραγματοποιηθεί στα PEA και QSSA απλοποιημένα μοντέλα που κατασκευάστηκαν στην Ενότητα 3.3, ενώ το CSP μοντέλο δε θα ληφθεί υπόψη, μιας και όπως αναφέρθηκε είναι παντού ευσταθές όπου υπάρχει ευρύ χάσμα χρονοκλιμάκων [52, 102]. Μέσω λοιπόν των περιοχών εγκυρότητας του κάθε PEA και QSSA μοντέλου, οι οποίες παρουσιάστηκαν στις Υποενότητες 3.4.2-3.4.6, γίνεται εκτίμηση της αναμενόμενης συμπεριφοράς των MM απλοποιημένων μοντέλων για τις περιπτώσεις που θα μελετηθούν. Συγκεκριμένα, θα μελετηθούν οι περιπτώσεις A ως D, που μελετήθηκαν για την ακρίβεια των MM απλοποιημένων μοντέλων μόνο για τα μοντέλα που δείχθηκε να παρέχουν ακριβή λύση, ενώ οι ιδιαίζουσες περιπτώσεις E και F θα αμεληθούν. Ανατρέχοντας στην ανάλυση του Σχ. 3.18, στην περίπτωση A τα rQSSA και PEA1 μοντέλα είναι ακριβή, στη B τα sQSSA και tQSSA μοντέλα, στη C τα sQSSA, tQSSA και PEA1 μοντέλα και στη περίπτωση D τα rQSSA, tQSSA και PEA1 μοντέλα.

Για την επαλήθευση της ευστάθειας των παραπάνω PEA και QSSA απλοποιημένων μοντέλων, αρχικά θα υπολογιστούν οι χρονοκλίμακες του πλήρους MM μοντέλου. Στη συνέχεια, η ολοκλήρωση με την άμεση μέθοδο του Euler θα εκτελεστεί με βήμα ολοκλήρωσης 10 φορές χαμηλότερο από την αργή χρονοκλίμακα τ_2 . Όταν ένα απλοποιημένο μοντέλο παρέχει ομαλή λύση θα θεωρείται ευσταθές, μιας και αυτό θα σημαίνει ότι η αργή χρονοκλίμακα του MM μοντέλου τ_2 αναπαράγεται από το απλοποιημένο, υπό εξέταση, μοντέλο και η γρήγορη χρονοκλίμακα τ_1 θα έχει εξαφανιστεί ή αντικατασταθεί με μία αντίστοιχα αργή προς την τ_2 χρονοκλίμακα [27]. Αντίθετα, όταν το μοντέλο παρέχει λύση που εμφανίζει μεγάλες αποκλίσεις σε κάθε βήμα, τότε όχι μόνο η αργή χρονοκλίμακα αναπαράγεται αλλά και μία νέα αντίστοιχα γρήγορη με την τ_1

και επομένως το μοντέλο θα είναι ασταθές [27]. Συνεπώς, μόνο μερικά βήματα ολοκλήρωσης αρκούν για το συμπέρασμα της ευστάθειας ή αστάθειας ενός απλοποιημένου μοντέλου.

3.6.2.1 Συμπεριφορά των MM απλοποιημένων μοντέλων

Για την εξέταση της αριθμητικής ευστάθειας τα PEA1 (SIM: Εξ. (3.3.54), αργό σύστημα Εξ. (3.3.55)), rQSSA (SIM: Εξ. (3.3.63), αργό σύστημα Εξ. (3.3.64)), sQSSA₁ (SIM: Εξ. (3.3.56), αργό σύστημα Εξ. (3.3.57)), sQSSA₂ (SIM: Εξ. (3.3.70), αργό σύστημα Εξ. (3.3.71)) και tQSSA (SIM: Εξ. (3.3.77), αργό σύστημα Εξ. (3.3.78)) μοντέλα λήφθηκαν υπόψη. Όταν λαμβάνεται υπόψη ένα QSSA απλοποιημένο μοντέλο, η διαφορική εξίσωση παρέχει τη λύση για την αργή μεταβλητή και η γρήγορη υπολογίζεται στη συνέχεια από την αλγεβρική εξίσωση του SIM. Όμως, όταν λαμβάνεται υπόψη το PEA1 μοντέλο, το οποίο παρέχει δύο διαφορικές εξισώσεις, δύο διαφορετικοί τρόποι ολοκλήρωσης υπάρχουν: (i) ολοκλήρωση της διαφορικής εξίσωσης για τη c μεταβλητή και στη συνέχεια υπολογισμός της s από την αλγεβρική εξίσωση του SIM (συμβολισμός PEAc) και (ii) ολοκλήρωση της διαφορικής εξίσωσης για τη s μεταβλητή και στη συνέχεια υπολογισμός της c από την αλγεβρική εξίσωση του SIM (συμβολισμός PEAs).

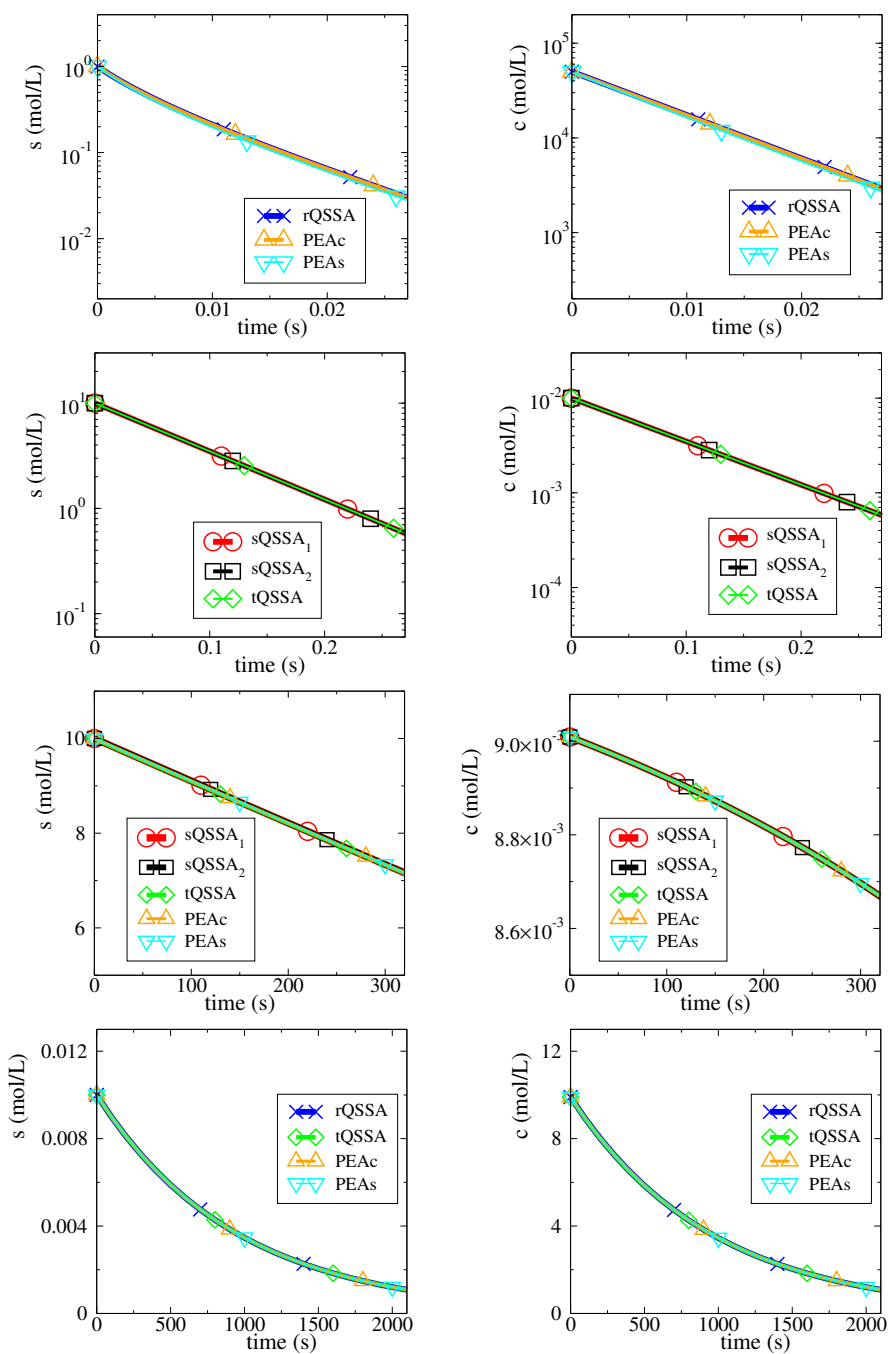
Για τις τέσσερις περιπτώσεις A, B, C και D που λήφθηκαν υπόψη, οι δύο χρονοκλίμακες τ_1 και τ_2 του MM μοντέλου φτάνουν σε τιμές των οποίων η τάξη φαίνεται στον Πίνακα 3.12, όπως αυτές υπολογίστηκαν από την Εξ. (3.2.4) μέσω των ιδιοτιμών. Το επιλεγθέν βήμα ολοκλήρωσης για τη κάθε περίπτωση καθορίζεται από τη σχέση $h = 10^{-1} \cdot \mathcal{O}(\tau_2)$.

Περίπτωση	τ_1	τ_2
A	$\mathcal{O}(10^{-5})$	$\mathcal{O}(10^{-2})$
B	$\mathcal{O}(10^{-4})$	$\mathcal{O}(10^{-1})$
C	$\mathcal{O}(10^{-1})$	$\mathcal{O}(10^{+2})$
D	$\mathcal{O}(10^{-3})$	$\mathcal{O}(10^{+3})$

Πίνακας 3.12: Η τάξη της γρήγορης τ_1 και της αργής τ_2 χρονοκλίμακας του MM μοντέλου για τις περιπτώσεις A, B, C και D, για τις οποίες οι τιμές των παραμέτρων και οι αρχικές συνθήκες παρατίθενται στον Πίνακα 3.11.

Λαμβάνοντας υπόψη την αναμενόμενη συμπεριφορά ευστάθειας των απλοποιημένων μοντέλων που συζητήθηκε στην αρχή της Υποενότητας 3.6.2 και βασίστηκε στα διαγράμματα των Υποενότητων 3.4.2-3.4.6 και την τάξη του k_2/k_{1b} , οι προβλέψεις για ότι αφορά την ιδιότητα της αριθμητικής ευστάθειας των PEA1, sQSSA₁, sQSSA₂, rQSSA και tQSSA μοντέλων είναι σε πλήρη συμφωνία με τη πραγματική συμπεριφορά, όπως αυτή καταγράφεται στο Σχ. 3.22 για τις τέσσερις περιπτώσεις που μελετήθηκαν.

Συγκεκριμένα, το PEA1 μοντέλο, το οποίο δείχθηκε στην Υποενότητα 3.6.1 να είναι ακριβές στις περιπτώσεις A, C και D, παρέχει εδώ ομαλή λύση όπως φαίνεται στη πρώτη, τρίτη και τέταρτη γραμμή του Σχ. 3.22, και με τους δύο PEAc και PEAs τρόπους ολοκλήρωσης. Επομένως, η αναμενόμενη συμπεριφορά ευστάθειας του PEA1 απλοποιημένου μοντέλου μέσω των CSP κριτηρίων (βλ. Σχ. 3.8 και 3.9) συμφωνεί με την πραγματική συμπεριφορά, όταν το μοντέλο είναι ακριβές.



Σχήμα 3.22: Οι λύσεις των PEA και QSSA απλοποιημένων μοντέλων για τις περιπτώσεις A, B, C και D (από πάνω προς τα κάτω) με βήματα ολοκλήρωσης $h = 10^{-3}$, $h = 10^{-2}$, $h = 10^{+1}$ και $h = 10^{+2}$ s, αντίστοιχα. Η αριστερή και δεξιά στήλη αντιστοιχεί στη λύση της μεταβλητής s και c , αντίστοιχα.

Όσον αφορά τα $sQSSA_1$ και $sQSSA_2$ μοντέλα, τα οποία δείχτηκαν ($sQSSA$ μοντέλο) στην Υποενότητα 3.6.1 να είναι ακριβή στις περιπτώσεις B και C, φαίνεται εδώ από τη δεύτερη και τρίτη γραμμή του Σχ. 3.22 ότι και τα δύο $sQSSA_1$ και $sQSSA_2$ μοντέλα παρέχουν ομαλές λύσεις και άρα είναι ευσταθή για τις περιπτώσεις B και C. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε μερική συμφωνία με την αναμενόμενη συμπεριφορά από τα CSP κριτήρια (βλ. Σχ. 3.8 και 3.10), μιας και, παρότι τα δύο $sQSSA$ μοντέλα είναι ακριβή και στις

δύο περιπτώσεις, (i) το $sQSSA_1$ μοντέλο θα έπρεπε να είναι ασταθές στη περίπτωση B και ευσταθές στη C, εξαιτίας της κατασκευής του θεωρώντας την 1b αντίδραση γρήγορη και (ii) το $sQSSA_2$ μοντέλο θα έπρεπε να είναι ευσταθές στη περίπτωση B και ασταθές στη C, εξαιτίας της κατασκευής του θεωρώντας την 2η αντίδραση γρήγορη. Το ζήτημα αυτό της μερικής συμφωνίας με τα CSP κριτήρια θα εξηγηθεί στην επόμενη Παράγραφο, η οποία είναι αφιερωμένη σε αυτό.

Αναφορικά με το $rQSSA$ μοντέλο, το οποίο δείχθηκε στην Υποενότητα 3.6.1 να είναι ακριβές στις περιπτώσεις A και D, παρέχει εδώ ομαλή λύση όπως φαίνεται στη πρώτη και τέταρτη γραμμή του Σχ. 3.22. Συνεπώς, η αναμενόμενη συμπεριφορά ευστάθειας του $rQSSA$ απλοποιημένου μοντέλου μέσω των CSP κριτηρίων (βλ. Σχ. 3.9) συμφωνεί με την πραγματική συμπεριφορά, όταν το μοντέλο είναι ακριβές.

Τέλος, το $tQSSA$ μοντέλο, το οποίο δείχθηκε στην Υποενότητα 3.6.1 να είναι ακριβές στις περιπτώσεις B, C και D, παρέχει εδώ ομαλή λύση όπως φαίνεται στη δεύτερη, τρίτη και τέταρτη γραμμή του Σχ. 3.22. Επομένως, η ανάλυση που έγινε για την αναμενόμενη συμπεριφορά ευστάθειας του $tQSSA$ μοντέλου (βλ. Σχ. 3.12) συμφωνεί πλήρως με την πραγματική συμπεριφορά του μοντέλου, όταν αυτό είναι ακριβές.

Συνοψίζοντας, η επαλήθευση της ευστάθειας των κλασικών PEA1, $sQSSA$, $rQSSA$ και $tQSSA$ μοντέλων είναι σε πλήρη συμφωνία με τις προβλέψεις που έγιναν για αυτά μέσω των διάφορων προσεγγίσεων υπολογισμού των περιοχών εγκυρότητας των μοντέλων. Πράγματι, (i) το PEA1 (PEAc και PEAs τρόποι ολοκλήρωσης) μοντέλο δείχθηκε ότι είναι ακριβές στις περιπτώσεις A, C και D όπως προβλέφθηκε στο Σχ. 3.7, (ii) τα $sQSSA$ μοντέλα ($sQSSA_1$ και $sQSSA_2$) δείχθηκαν ευσταθή στις περιπτώσεις B και C όπως προβλέφθηκε στο Σχ. 3.7, (iii) το $rQSSA$ μοντέλο δείχθηκε ευσταθές στις περιπτώσεις A και D όπως προβλέφθηκε στο Σχ. 3.7 και (iv) το $tQSSA$ μοντέλο δείχθηκε ακριβές στις περιπτώσεις B, C και D όπως προβλέφθηκε στο Σχ. 3.6.

3.6.2.2 Ευστάθεια από τα CSP κριτήρια: αναγκαίες αλλά όχι ικανές συνθήκες

Όπως διατυπώθηκε στην θεωρητική παρουσίαση των CSP κριτηρίων για την ευστάθεια και την ακρίβεια των PEA και QSSA απλοποιημένων μοντέλων στην Ενότητα 2.4, αλλά και στην Υποενότητα 3.4.7 συγκεκριμένα για τον MM μηχανισμό, τα CSP κριτήρια αποτελούν αναγκαίες αλλά όχι ικανές συνθήκες για την εγκυρότητα των MM απλοποιημένων μοντέλων στη περίπτωση που η αλγεβρική εξίσωση του SIM χρησιμοποιείται για την ολοκλήρωση του απλοποιημένου μοντέλου. Το ζήτημα αυτό αφορά την ευστάθεια των απλοποιημένων μοντέλων, διότι η χρήση της αλγεβρικής εξίσωσης του SIM στην ολοκλήρωση ενός ευσταθούς απλοποιημένου μοντέλου εισάγει τη γρήγορη δυναμική στο αργό του σύστημα. Έτσι τα αλγοριθμικά CSP κριτήρια παρέχουν σωστή πρόβλεψη στη περίπτωση που το SIM δεν χρησιμοποιείται, αλλά δεν είναι αυτό ικανή συνθήκη στην αντίθετη περίπτωση.

Το ζήτημα αυτό προέκυψε στη προηγούμενη παράγραφο για τα $sQSSA_1$ και $sQSSA_2$ μοντέλα στις περιπτώσεις B και C, αντίστοιχα. Όπως μπορεί να διαπιστωθεί, το $sQSSA_1$ αργό σύστημα της Εξ. (3.3.57) είναι *ουδέτερα* ευσταθές, όταν δεν συμπεριλαμβάνεται η αλγεβρική εξίσωση του SIM του (Εξ. (3.3.56)). Ο χαρακτηρισμός αυτός πηγάζει από το γεγονός ότι και οι δύο διαφορικές εξισώσεις, $ds/dt = -k_2c$ και $dc/dt = 0$, διατηρούνται σταθερές με το χρόνο (η c μεταβλητή είναι σταθερή όταν η εξίσωση του SIM δε λαμβάνεται υπόψη) και επομένως το σύστημα έχει μία μηδενική, διπλή ιδιοτιμή $\lambda_{\pm} = 0$. Συνεπώς, η μη

ικανοποίηση του αλγοριθμικού CSP κριτηρίου ευστάθειας στη περίπτωση B έπεται ορθά ότι το sQSSA₁ μοντέλο δεν είναι ευσταθές. Αναφορικά με τη περίπτωση του sQSSA₂ μοντέλου, μπορεί εύκολα να διαπιστωθεί από την Εξ. (3.3.71) ότι το σύστημα αυτό είναι ασταθές στη περίπτωση C, επειδή το η διαφορική εξίσωση $ds/dt = -k_{1f}(e_0 - c)s + k_{1b}c$ είναι μία γραμμική συνάρτηση της s μεταβλητής (η c μεταβλητή είναι σταθερή όταν η εξίσωση του SIM δε λαμβάνεται υπόψη) με συντελεστή $k_{1f}e_0$ που παίρνει πολύ μεγάλες τιμές στη $\nu \ll 1$ και $\mu \ll 1$ περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου, την οποία ανήκει το C. Επομένως, και στη περίπτωση του sQSSA₂ μοντέλου, η μη ικανοποίηση του CSP κριτηρίου για την ευστάθεια της C περίπτωσης έπεται ορθά, ότι το sQSSA₂ μοντέλο είναι ασταθές. Συμπερασματικά, οι προβλέψεις από τα CSP κριτήρια είναι ορθές (αναγκαίες και ικανές συνθήκες) όταν δεν χρησιμοποιείται η εξίσωση του SIM για την ολοκλήρωση των μοντέλων.

Στη περίπτωση την οποία η αλγεβρική εξίσωση του SIM χρησιμοποιείται για την ολοκλήρωση στο χρόνο του αργού συστήματος, τα CSP κριτήρια παρέχουν αναγκαίες αλλά όχι ικανές συνθήκες για την ευστάθεια των απλοποιημένων μοντέλων. Αυτό συμβαίνει όπως εξηγήθηκε και παραπάνω διότι η εξίσωση του SIM εισάγει τη γρήγορη δυναμική στο αργό σύστημα. Αυτή ήταν και η περίπτωση στην οποία δεν υπήρχε πλήρης συμφωνία των προβλέψεων από τα CSP κριτήρια με τη πραγματική συμπεριφορά των sQSSA μοντέλων στο Σχ. 3.22. Η χρησιμοποίηση της αλγεβρικής εξίσωσης του SIM στα sQSSA₁ και sQSSA₂ μοντέλα είναι απαραίτητη ώστε να μην παρέχεται η σταθερή λύση, η οποία φυσικά δεν συμφωνεί με αυτή του πλήρους MM μηχανισμού. Επομένως, είναι ασφαλές να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι όταν τα CSP κριτήρια για την ευστάθεια ικανοποιούνται, τα απλοποιημένα μοντέλα είναι ευσταθή, ενώ όταν αυτά δεν ικανοποιούνται, η αριθμητική ευστάθεια δε μπορεί να προβλεφθεί μόνο από τα CSP κριτήρια, εξαιτίας της χρήσης των αλγεβρικών εξισώσεων του SIM στην ολοκλήρωση του απλοποιημένου μοντέλου [97].

3.7 Συμπεράσματα

Η μελέτη του Michaelis-Menten μηχανισμού για τη δράση των ενζύμων σε ενδοκυτταρικό και εξωκυτταρικό επίπεδο πραγματοποιήθηκε αρχικά μέσω της παραδοσιακής και αναλυτικής SPT και στη συνέχεια με την αλγοριθμική μέθοδο CSP στη βάση της GSPT θεώρησης. Η ανάλυση με τη χρήση των παραπάνω μεθόδων έγινε εφικτή, λόγω του χαρακτήρα πολλαπλών χρονοκλιμάκων που παρουσιάζει ο μηχανισμός. Συγκεκριμένα, όπως δείχθηκε στην Ενότητα 3.2, η εισαγωγή των αδιάστατων παραμέτρων μ και ν έκανε εφικτή την λεπτομερή μελέτη του χαρακτήρα αυτού και οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ένα ευρύ φάσμα αργών και γρήγορων χρονοκλιμάκων αναπτύσσεται παντού στο $\mu - \nu$ παραμετρικό επίπεδο, εκτός από μία στενή λωρίδα γύρω από την $\mu = \nu > 1$ γραμμή (βλ. Σχ. 3.1). Αυτή η ιδιότητα του MM μηχανισμού, όπως αποκαλύφθηκε, δεν οφείλεται στη ύπαρξη χάσματος στις παραμέτρους του μηχανισμού.

Εφαρμόζοντας αρχικά την κλασική SPT θεώρηση, κατασκευάστηκαν όλα τα γνωστά - στη βιβλιογραφία - απλοποιημένα μοντέλα στην Υποενότητα 3.3.1 και στη συνέχεια, συγκρίθηκαν για το εύρος εγκυρότητας τους με τα αποτελέσματα αυτά να παρουσιάζονται στο Σχ. 3.4. Ακολούθως, εφαρμόζοντας τη CSP μέθοδο στην Υποενότητα 3.3.2, τα rQSSA, sQSSA, PEA1 και tQSSA μοντέλα κατασκευάστηκαν αυτή τη φορά αλγοριθμικά, αναδεικνύοντας (i) τη συμφωνία των δύο μεθόδων κατασκευής (αναλυτικά μέσω SPT και αλγοριθμικά μέσω CSP) και (ii) την υπεροχή της CSP κατασκευής εξαιτίας του αλγοριθμικού χαρακτήρα

εφαρμογής της. Επιπλέον, κατασκευάστηκε ένα νέο απλοποιημένο μοντέλο, το CSP, το οποίο δείχθηκε στην Υποενότητα 3.3.3 ότι μπορεί, υπό συγκεκριμένες οριακές συνθήκες να απλοποιηθεί σε όλα τα κλασικά απλοποιημένα μοντέλα. Οι συνθήκες αυτές παρουσιάστηκαν για τα rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλα στο Σχ. 3.5 και για το tQSSA μοντέλο στο Σχ. 3.6, καθώς επίσης και συγκρίθηκαν με αυτές που παράχθηκαν από την SPT στους Πίνακες 3.5 και 3.6. Στα πλαίσια αυτής της σύγκρισης όλα τα απλοποιημένα μοντέλα τέθηκαν υπό τον κοινό φορμαλισμό των Εξ. (3.3.106-3.3.108), οποίος περιγράφει τα απλοποιημένα μοντέλα ως μιας μονοβηματικής αντίδραση, με συνολικό ρυθμό αντίδρασης το ρυθμό του αργού συστήματος. Ο φορμαλισμός αυτός επέτρεψε τη σύγκριση των συνθηκών εγκυρότητας που παράχθηκαν από αυτή την ανάλυση με αυτές που έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία (Πίνακας 3.10). Συμπληρωματικά, παράχθηκαν απλούστερες συνθήκες εγκυρότητας για τα sQSSA και rQSSA απλοποιημένα μοντέλα στην Εξ. (3.3.117), με τη χρήση της αλγεβρικής εξίσωσης του SIM των δύο μοντέλων, με στόχο την απαλοιφή της συγκέντρωσης του συμπλόκου c , της οποίας η ανίχνευση αποτελεί σημαντικά δύσκολη διαδικασία.

Στη συνέχεια, εφαρμόστηκαν τα CSP κριτήρια (Κεφάλαιο 3.4) και δείχθηκε ότι οι συνθήκες εγκυρότητας των PEA/QSSA μοντέλων είναι όμοιες κατά πλειοψηφία με την αντίστοιχες συνθήκες εγκυρότητας που εξήχθησαν είτε μέσω της SPT, είτε μέσω της απλοποίησης του CSP μοντέλου. Ακόμη, αποκτήθηκε λεπτομερέστερη φυσική κατανόηση του μηχανισμού, μέσω της χρήσης των CSP διαγνωστικών εργαλείων, όπου μεταξύ άλλων ανιχνεύτηκαν οι περιοχές του παραμετρικού χώρου όπου (i) η κάθε μεταβλητή είναι γρήγορη (Σχ. 3.13), (ii) η κάθε αντίδραση συνεισφέρει στη γρήγορη και αργή χρονοκλίμακα (Σχ. 3.16) και (iii) η κάθε αντίδραση συνεισφέρει στην ισορροπία που αναπτύσσεται στη γρήγορη δυναμική (Σχ. 3.17).

Τέλος, επαληθεύτηκαν αριθμητικά οι συνθήκες εγκυρότητας όλων των απλοποιημένων μοντέλων σε πληθώρα περιπτώσεων, σε ότι αφορά είτε την ακρίβεια τους (Υποενότητα 3.6.1), είτε την ευστάθειά τους (Υποενότητα 3.6.2). Με αυτό το τρόπο αναδείχθηκε η υπεροχή του νέου CSP απλοποιημένου μοντέλου, το οποίο δείχθηκε ότι είναι πολύ ακριβές, ακόμα και σε περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου το χάσμα των χρονοκλιμάκων είναι σχετικά μικρό ή σε περιπτώσεις όπου τα sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1 μοντέλα αποτυγχάνουν να προσεγγίσουν με ακρίβεια το πλήρες MM μοντέλο.

Μέσα από την παραπάνω επαλήθευση αναδείχθηκε ότι στη βάση του CSP μοντέλου, οι νέες συνθήκες προβλέπουν επιτυχώς την εγκυρότητα των κλασικών απλοποιημένων μοντέλων που παράγονται από τις sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1 μεθοδολογίες. Συγκεκριμένα, αποδείχθηκε ότι το συνολικό εύρος εγκυρότητας των sQSSA και rQSSA μοντέλων καλύπτει το $\mu - \nu$ παραμετρικό επίπεδο, εκτός από την γειτονιά της $\nu = 1 + \mu$ γραμμής. Η εξαίρεση αυτή οφείλεται είτε στη μη δυσκαμψία του MM μοντέλου, όταν $\mu \geq 1$ (δηλαδή όταν $\nu \approx \mu > 1$) είτε στο γεγονός ότι και οι δύο μεταβλητές s και c είναι γρήγορες όταν $\mu \leq 1$ (δηλαδή όταν $\nu \approx 1$). Συγκεκριμένα, το sQSSA μοντέλο δείχθηκε ότι είναι έγκυρο επαρκώς κάτω από την $\nu = 1 + \mu$ καμπύλη, όπου η γρήγορη δυναμική εισάγεται από την οπίσθια κατεύθυνση της πρώτης αντίδρασης (όταν $\mu < 1$) ή από την δεύτερη αντίδραση (όταν $\mu > 1$), οι οποίες καταναλώνουν τη c μεταβλητή, ενώ το rQSSA μοντέλο είναι έγκυρο επαρκώς πάνω από την $\nu = 1 + \mu$ καμπύλη, όπου η γρήγορη δυναμική εισάγεται από την εμπρόσθια κατεύθυνση της πρώτης αντίδρασης, η οποία καταναλώνει την s μεταβλητή, όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στο Σχ. 3.7. Η εγκυρότητα του PEA1 μοντέλου καλύπτει την $1 + \nu \gg \mu$ περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου, στην οποία η γρήγορη δυναμική εισάγεται είτε από κάθε μια είτε και από τις δύο κατευθύνσεις της πρώτης αντίδρασης. Συνεπώς, περιλαμβάνει (i) την περιοχή εγκυρότητας του rQSSA

μοντέλου, (ii) ένα μέρος της περιοχής εγκυρότητας του sQSSA μοντέλου, στο οποίο η πρώτη αντίδραση συνεισφέρει στη γρήγορη δυναμική και (iii) τη γειτονιά γύρω από την $\nu = 1$ γραμμή, όταν $\mu \leq 1$, όπου και οι δύο κατευθύνσεις της πρώτης αντίδρασης συνεισφέρουν όμοια στη γρήγορη δυναμική του συστήματος και κανένα από τα sQSSA και rQSSA μοντέλα δεν είναι έγκυρο. Τέλος, δείχθηκε τυπικά ότι το tQSSA μοντέλο είναι έγκυρο στις περιοχές όπου (i) το sQSSA μοντέλο είναι έγκυρο και (ii) τα rQSSA και PEA1 μοντέλα είναι έγκυρα, αλλά μόνο όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$ ($\mu \ll 1$).

Τα αποτελέσματα της επαλήθευσης του εύρους εγκυρότητας των sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1 μεθοδολογιών, βασίστηκαν αρχικά, στην ακρίβεια που παρέχει το εκάστοτε απλοποιημένο μοντέλο στον πλήρη MM μηχανισμό. Ακολούθως, όμως, δείχθηκε ότι οι συνθήκες που παράχθηκαν εδώ, εγγυώνται και την ευστάθεια αυτών των απλοποιημένων μοντέλων, η οποία όπως είναι γνωστό παρέχεται μόνο όταν το αργό σύστημα είναι ελεύθερο γρήγορων αντιδράσεων [102]. Σαφώς, η παρουσία μίας γρήγορης αντίδρασης στο αργό σύστημα καθιστά το σύστημα ασταθές και έτσι πολλαπλασιάζει σημαντικά τα σφάλματα στα πειραματικά δεδομένα. Αυτός ήταν και ο λόγος που μελετήθηκε η ευστάθεια για τα απλοποιημένα μοντέλα, που είχε ήδηδειχθεί ότι παρέχουν πρώτης τάξης ακρίβεια. Στη μελέτη ευστάθειας που έγινε εδώ δείχθηκε ότι τα CSP κριτήρια αποτελούν ικανές και αναγκαίες συνθήκες ευστάθειας των απλοποιημένων μοντέλων, στη περίπτωση που στο αργό σύστημα δεν αντικαθίσταται η αλγεβρική εξίσωση του SIM. Με αυτό το τρόπο δείχθηκε ότι, η κατά κόρον χρησιμοποιούμενη, για τον υπολογισμό των παραμέτρων, MM εξίσωση $ds/dt = (k_2e_0s)/(K_M + s)$ μπορεί να είναι ασταθής, εξαιτίας του ότι η αλγεβρική εξίσωση του SIM του sQSSA μοντέλου αντικαθίσταται στο αργό σύστημα, εισάγοντας έτσι γρήγορες αντιδράσεις σε αυτό (βλ. Παράγραφο 3.6.2.2). Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, αναδεικνύεται η ικανότητα των CSP κριτηρίων ευστάθειας και ακρίβειας, να προβλέπουν την εγκυρότητα των απλοποιημένων μοντέλων, χωρίς να είναι απαραίτητη η επαλήθευση των τελευταίων, αρκεί φυσικά να μην χρησιμοποιείται το SIM για την περαιτέρω απλοποίηση τους, στην οποία περίπτωση τα CSP κριτήρια παρέχουν απλώς μία ένδειξη.

Ένα ακόμα νέο στοιχείο που εισήχθη από αυτή τη δουλειά είναι η σημαντική επιρροή των τιμών των δύο συγκεντρώσεων s και c στην επιλογή του κατάλληλου μοντέλου. Ειδικότερα, για ένα δεδομένο σετ παραμέτρων και αρχικών συνθηκών, η εγκυρότητα ενός sQSSA, rQSSA, tQSSA ή PEA1 μοντέλου μπορεί να ποικίλει σημαντικά με το χρόνο. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν $K_R \ll s$ (συχνό φαινόμενο σε πειράματα εργαστηρίου [164]) ή όταν η συγκέντρωση c πλησιάζει πολύ την αρχική συγκέντρωση του ενζύμου e_0 . Μία τέτοια συμπεριφορά αποτυπώθηκε στην περίπτωση F, που μελετήθηκε στην Ενότητα 3.6, στην οποία δείχθηκε ότι η μεταβαλλόμενη τάξη αυτών των συγκεντρώσεων ήταν υπεύθυνη για το καθορισμό του καταλληλότερου μοντέλου. Συγκεκριμένα, δείχθηκε ότι στο αρχικό στάδιο της εξέλιξης της λύσης τα sQSSA, tQSSA, PEA1 και CSP μοντέλα ήταν έγκυρα, ενώ στο τελευταίο στάδιο μόνο το CSP μοντέλο ήταν έγκυρο, παρότι στο τελικό αυτό στάδιο τα rQSSA και PEA1 μοντέλα θα μπορούσαν να είναι έγκυρα, αν δεν ήταν ανακριβή στα προηγούμενα διαστήματα.

Τέλος, έγινε κατανοητό ότι η γρήγορη ή αργή δυναμική δεν οφείλεται πάντα στην επιρροή μίας μόνο αντίδρασης. Συγκεκριμένα, δείχθηκε ότι η γρήγορη χρονοκλίμακα στη περιοχή $\mu = 1$, $\nu < 1$ του παραμετρικού χώρου οφείλεται τόσο στην οπίσθια κατεύθυνση της πρώτης αντίδρασης όσο και στη δεύτερη αντίδραση. Επιπλέον, δείχθηκε ότι μία συγκεκριμένη αντίδραση μπορεί να επηρεάσει ταυτόχρονα και τη γρήγορη και την αργή δυναμική. Για παράδειγμα, δείχθηκε ότι η οπίσθια κατεύθυνση της πρώτης αντίδρα-

σης συνεισφέρει σημαντικά τόσο στη γρήγορη όσο και στην αργή χρονοκλίμακα στη περιοχή $\mu < 1$ και $\nu < 1$ του $\mu - \nu$ επιπέδου. Τέτοιου είδους συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν μόνο με τη χρήση της CSP στο MM μηχανισμό, μια και η εφαρμογή της SPT βασίζεται σε επιλογή μόνο μίας γρήγορης αντίδρασης.

Κεφάλαιο 4

Ο μηχανισμός ενεργειακού μεταβολισμού στον εγκέφαλο

4.1 Εισαγωγή

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος χρησιμοποιεί ως κύρια πηγή ενέργειας τη γλυκόζη (*glucose*), η οποία είναι ο πιο σημαντικός υδατάνθρακας στη βιολογία, μιας και εκτός από πηγή ενέργειας αποτελεί και μέσο μεταβολισμού. Παρότι ο εγκέφαλος ενός ενήλικα ισοδυναμεί περίπου με το 2% του συνολικού του βάρους, καταναλώνει περίπου το 20% της ενέργειας που παράγεται από τη γλυκόζη. Οι δύο βασικές κυτταρικές δομές του *Κεντρικού Νευρικού Συστήματος* (ΚΝΣ) είναι οι νευρώνες και τα αστροκύτταρα (είδος νευρογλοιακών κυττάρων). Οι νευρώνες αποτελούν κυτταρικές δομές που διεγείρονται ηλεκτρικά και είναι υπεύθυνες για την αποδοχή, μεταφορά και μετάδοση σημάτων στο νευρικό σύστημα, ενώ τα αστροκύτταρα παρέχουν υποστηρικτικό και προστατευτικό ρόλο στους νευρώνες. Οι νευρώνες του εγκεφάλου έχουν τις μεγαλύτερες ενεργειακές απαιτήσεις [165] και ο εγκέφαλος εξαρτάται ισχυρά από τη γλυκόζη για τη φυσιολογική του λειτουργία.

Η γλυκόζη μεταβολίζεται σε πυροσταφυλικό οξύ (*pyruvate*) υπό τη παρουσία οξυγόνου στους νευρώνες και τα αστροκύτταρα. Το πυροσταφυλικό οξύ είναι δυνατό να ακολουθήσει δύο διαφορετικά μονοπάτια: το οξειδωτικό ή αερόβιο (παραγωγή ενέργειας) και το μη οξειδωτικό ή αναερόβιο (παραγωγή ενέργειας και γαλακτικού οξέος (*lactate*)). Παρόλο που ο μεταβολισμός στον εγκέφαλο αποτελεί αντικείμενο ενδιαφέροντος και έρευνας εδώ και δεκαετίες, εξετάζεται μέχρι και σήμερα σε ποιο βαθμό η παραγόμενη από τη γλυκόζη ενέργεια καταναλώνεται από τα αστροκύτταρα και σε ποιο βαθμό αυτή οδηγείται στους νευρώνες υπό τη μορφή γαλακτικού οξέος [166]. Η ροή του γαλακτικού οξέος μεταξύ των νευρώνων και των αστροκυττάρων, είτε σε φυσιολογικές συνθήκες είτε κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης του εγκεφάλου (αυξημένη λειτουργία νευρώνων ως απόκριση σε εξωτερικό ερέθισμα), έχει περιγραφεί από δύο αντικρουόμενες υποθέσεις, οι οποίες υποστηρίζονται από αντιφατικά πειραματικά αποτελέσματα, “κυρίως επειδή τα σύγχρονα τεχνολογικά μέσα δεν παρέχουν ικανοποιητική χωρο-χρονική ανάλυση για την ποσοτικοποίηση της μεταβολικής δραστηριότητας ενός κυττάρου *in vivo*” [167].

Η υπόθεση *μεταφοράς του γαλακτικού οξέος από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες* (*Astrocyte-to-Neuron*

Lactate Shuttle, ANLS) προτάθηκε βασιζόμενη στην αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης και στην επακόλουθη έκκριση γαλακτικού οξέος από πληθυσμούς αστροκυττάρων [168, 169]. Σύμφωνα με την ANLS υπόθεση, η νευρωνική δραστηριότητα ενεργοποιεί την πρόσληψη ιόντων γλουταμικού οξέος από τα αστροκύτταρα, η οποία οδηγεί σε μεγάλη αύξηση της παραγωγής του γαλακτικού οξέος. Το γαλακτικό οξύ στη συνέχεια απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο και μεταφέρεται στους διπλανούς νευρώνες, όπου και χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα για την παραγωγή ενέργειας (για λεπτομερή περιγραφή βλ. [169]). Η εγκυρότητα της ANLS υπόθεσης έχει στηριχθεί από πειραματικά αποτελέσματα κατά τη διάρκεια των 25 χρόνων ζωής της, μεταξύ των οποίων πολλά μπορούν να βρεθούν στα άρθρα [170, 171].

Αντίθετα, η υπόθεση *μεταφοράς του γαλακτικού οξέος από τους νευρώνες στα αστροκύτταρα* (*Neuron-to-Astrocyte Lactate Shuttle*, NALS) υποθέτει ότι το γαλακτικό οξύ που παράγεται από τους νευρώνες, μεταφέρεται στα αστροκύτταρα κατά την ενεργοποίηση του εγκεφάλου. Λόγω των υψηλών τους ενεργειακών απαιτήσεων κατά την ενεργοποίηση του εγκεφάλου, οι νευρώνες απορροφούν μεγάλη ποσότητα γλυκόζης, ένα μέρος της οποίας μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ μέσω της αναερόβιας γλυκόλυσης, το οποίο στη συνέχεια απελευθερώνεται στα αστροκύτταρα. Η υπόθεση αυτή βασίστηκε στο γεγονός ότι οι μεταφορείς γλυκόζης στους νευρώνες, GLUT3, φαίνεται να έχουν υψηλότερη απορροφητικότητα από αυτούς των αστροκυττάρων, GLUT1 [75, 85, 172–174]. Αντίστοιχα με την ANLS υπόθεση, υπάρχουν πειραματικά αποτελέσματα που υποστηρίζουν την ισχύ της NALS υπόθεσης [175–177].

Στη βάση της ANLS υπόθεσης, οι νευρώνες δεν μπορούν να αυξήσουν τη γλυκολυτική τους ενεργότητα (ικανότητα να μεταβολίζουν γλυκόζη σε πυροσταφυλικό οξύ) κατά τη νευρωνική ενεργοποίηση [178–180]. Επομένως, η διαδικασία της γλυκόλυσης ενισχύεται μόνο στα αστροκύτταρα. Αντίθετα, σύμφωνα με την NALS υπόθεση, η νευρωνική ενεργοποίηση ενισχύει τη διαδικασία της γλυκόλυσης στους νευρώνες [181–183]. Τα αντικρουόμενα αυτά πειραματικά αποτελέσματα αναδεικνύουν την ανάγκη περαιτέρω μελέτης των μηχανισμών μεταβολισμού στον ανθρώπινο εγκέφαλο.

Το ανώριμο ξεκίνημα της μελέτης της νευροχημείας στον εγκέφαλο χρονολογείται πίσω στο 1884 [184], αν και η πρώτη ένδειξη μεταβολισμού στον εγκεφαλικό ιστό εμφανίστηκε στη πρώιμη δουλειά του *Himwich* το 1951 [185]. Από τότε και μετά, το δίκτυο ενεργειακού μεταβολισμού στον εγκέφαλο έχει ερευνηθεί εκτεταμένα κυρίως μέσω *in vivo* και *in vitro* πειραμάτων και μετρήσεων σε ποντίκια (για παράδειγμα βλ. [186–194]), αλλά και σε ανθρώπους (βλ. [190, 195–198]). Στον αντίποδα, η ανάπτυξη μαθηματικών μοντέλων με στόχο την προσομοίωση των μεταβολικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μεταβολιτών εντός και μεταξύ των ποικίλων διαμερισμάτων του εγκεφάλου έχει γνωρίσει άνθηση πολύ πρόσφατα. Οι *Aubert et al.* ήταν ανάμεσα στους πρώτους που ανέπτυξαν μαθηματικά μοντέλα μεταβολισμού στον εγκέφαλο με σκοπό να ερευνηθούν τη σύνδεση της ηλεκτρικής δραστηριότητας, του ενεργειακού μεταβολισμού και της αιμοδυναμικής [199, 200]. Αυτά τα μοντέλα αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη πιο λεπτομερών μοντέλων με ποικίλα ερευνητικά αντικείμενα όπως την ίδια την ANLS υπόθεση [201], την αρχική απότομη πτώση της συγκέντρωσης του εξωκυτταρίου γαλακτικού οξέος ως απόκριση στη νευρωνική ενεργοποίηση [202], το *εξαρτώμενο από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος* (*blood oxygenation level-dependent*, BOLD) σήμα στην *λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Σχηματισμού* (*functional MRI*) [203], την ενσωμάτωση της δυναμικής του γλυκογόνου στα αστροκύτταρα [74], κ.α.. Επιπλέον, ένα ακόμη μοντέλο προτάθηκε από τους *Simpson et al.* με σκοπό να διευθετήσει το ρόλο της μεταφοράς των μεταβολιτών στον εγκεφαλικό μεταβολισμό, αλλά

και των περιορισμών που έθεταν προηγούμενα μοντέλα αναφορικά με την επιρροή των συγκεντρώσεων και των κινητικών ιδιοτήτων των μεταφορέων γλυκόζης (GLUTs) και των μεταφορέων μονοκαρβοξυλικών οξέων (MCTs) στον εγκέφαλο [85]. Σε αυτή τη δουλειά, οι *Simpson et al.* παρείχαν διατάξεις του μοντέλου τους που να ικανοποιούν και τις δύο ANLS και NALS υποθέσεις. Παρόλο που το μοντέλο αυτό κατακρίθηκε για την απλότητα του, η αυξημένη του ακρίβεια σε σύγκριση με *in vivo* δεδομένα από ποντίκια οδήγησε στη αξιοποίηση του (με μικρές αλλαγές στις παραμέτρους) για τη μελέτη *in vivo* δεδομένων από υψηλού πεδίου λειτουργική Φασματοσκοπία Μαγνητικού Σχηματισμού (*functional MRS*) σε ανθρώπους από τους *Mangia et al.* [172].

Συνδυάζοντας τα μοντέλα που προτάθηκαν στα [85, 172, 200, 201], οι *Di Nuzzo et al.* εισήγαγαν ένα νέο μοντέλο για να ερευνήσουν τα αποτελέσματα της κυτταρικής μεταφοράς, της μεταβολικής ισχύος, της εξειδίκευσης της ενεργειακής χρήσης και της κίνησης των μεταβολιτών είτε υπό φυσιολογικές συνθήκες είτε υπό συνθήκες αυξημένης εγκεφαλικής δραστηριότητας [75]. Στοχεύοντας στις συνθήκες σταθερής κατάστασης των μεταβολικών μονοπατιών και τη σχέση τους με τη νευρωνική ενεργοποίηση, οι *Occhipinti et al.* αρχικά πρότειναν ένα μοντέλο χρησιμοποιώντας εργαλεία στατιστικής για να εξετάσουν τους ρυθμούς των αντιδράσεων και των φαινόμενων μεταφοράς [78]. Αργότερα το μοντέλο αυτό εξελίχθηκε με σκοπό να εξετάσει τη προτιμώμενη πηγή ενέργειας (γλυκόζη ή γαλακτικό οξύ) στους νευρώνες υπό συνθήκες υψηλής εγκεφαλικής δραστηριότητας [82]. Επιπλέον ερεύνησαν τους λόγους παραγωγής του γ -αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), διορθώνοντας ανάλογα το τελευταίο τους μοντέλο [204]. Τροποποιώντας και επεκτείνοντας τα μοντέλα των *Occhipinti et al.* [82, 204] για συγκεκριμένου τύπου νευρώνες, οι *Calvetti et al.* παρείχαν ένα πολύ λεπτομερές μοντέλο σταθερής κατάστασης αποτελούμενο από τρία κύτταρα που επικοινωνούν μέσω ενός κοινού εξωκυττάριου χώρου και κάθε ένα από αυτά είναι χωρισμένο σε κυτταρόπλασμα και μιτοχόνδρια [205]. Τέλος, τα μοντέλα στα άρθρα [201, 203], χρησιμοποιήθηκαν πρόσφατα για την ανάπτυξη ενός πιο προηγμένου μοντέλου από τους *Jolivet et al.*, με σκοπό τη μελέτη της ANLS υπόθεσης και τη σύνδεση της με ροή του αίματος στον εγκέφαλο [206].

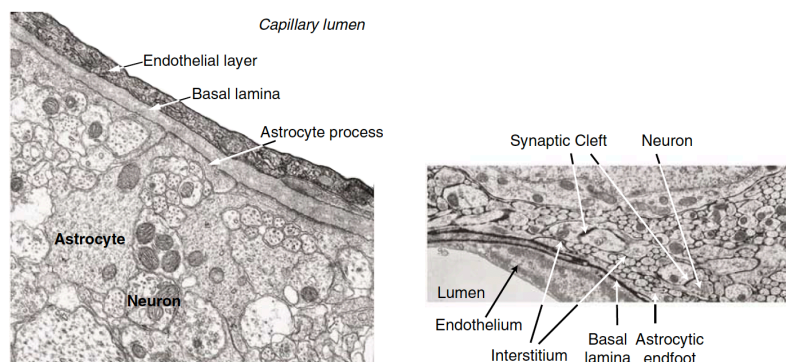
Είναι, επομένως, εμφανές ότι η κατασκευή μαθηματικών μοντέλων για την μελέτη ιδιοτήτων των μεταβολικών μονοπατιών στον ανθρώπινο εγκέφαλο έχει αναπτυχθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Από την πληθώρα μαθηματικών μοντέλων, για την ανάλυση του μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος στον εγκέφαλο, στη παρούσα διατριβή επιλέχθηκε το μοντέλο που εισήχθη από τους *Simpson et al.* [85] και τροποποιήθηκε από τους *Mangia et al.* [172]. Η επιλογή αυτού του μοντέλου έγινε για τους εξής λόγους. Αρχικά, είναι ένα σχετικά απλό μοντέλο και συνεπώς αποτελεί ιδανική επιλογή για την παρουσίαση και εισαγωγή της CSP μεθόδου στις νευροεπιστήμες. Δεύτερον, όπως αναφέρθηκε, το μοντέλο των *Mangia et al.* παρέχει τη δυνατότητα μελέτης και των δύο αντικρουόμενων ANLS και NALS υποθέσεων της νευροχημείας [172]. Επομένως, και οι δύο υποθέσεις μπορούν να εξεταστούν στη βάση του ίδιου μηχανισμού (με διαφορετικές παραμέτρους φυσικά), δίνοντας τη δυνατότητα για τη δίκαιη σύγκριση τους. Τρίτον, το μοντέλο αυτό είναι ένα από τα ελάχιστα που έχουν προσαρμοστεί ώστε να αναπαράγουν πειραματικά *in vivo* δεδομένα ανθρώπων, σε αντίθεση με τα περισσότερα τέτοιου είδους μοντέλα που έχουν απλά προσαρμοστεί σε δεδομένα ποντικών.

Ο βασικός στόχος αυτής της δουλειάς είναι η ανάδειξη των πλεονεκτημάτων μελέτης μοντέλων μεταβολισμού στον εγκέφαλο με την CSP αλγοριθμική μέθοδο. Το κύριο αποτέλεσμα που παρέχεται από τη

μελέτη με την εφαρμογή της CSP είναι η αποκάλυψη του αποφασιστικού παράγοντα για την ανάπτυξη είτε της ANLS είτε της NALS υπόθεσης στο μηχανισμό μεταβολισμού του εγκεφάλου που μελετάται. Αυτό συγκεκριμένα επιτυγχάνεται, μελετώντας τη γρήγορη και αργή δυναμική του μοντέλου, αλλά και τις συσχετίσεις μεταξύ των μονοπατιών της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος που αναπτύσσονται υπό το πρίσμα και των δύο ANLS και NALS υποθέσεων, με τη χρήση των δύο σετ παραμέτρων που προτάθηκαν στο [172]. Επιπλέον, αναγνωρίζονται οι διαδικασίες που περιορίζουν την εξέλιξη του συστήματος και στα δύο μονοπάτια που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Τέτοιου είδους πληροφορίες είναι πολύ σημαντικές για την κατανόηση του μηχανισμού μεταφοράς του γαλακτικού οξέος μεταξύ των εγκεφαλικών διαμερισμάτων και για την αναγνώριση των πιο ευνοϊκών για τη ρύθμιση της διαδικασίας, σημείων των μονοπατιών της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος. Τα ευρήματα αυτά θα εξεταστούν τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες, όσο και σε συνθήκες ήπιας και έντονης άσκησης κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης.

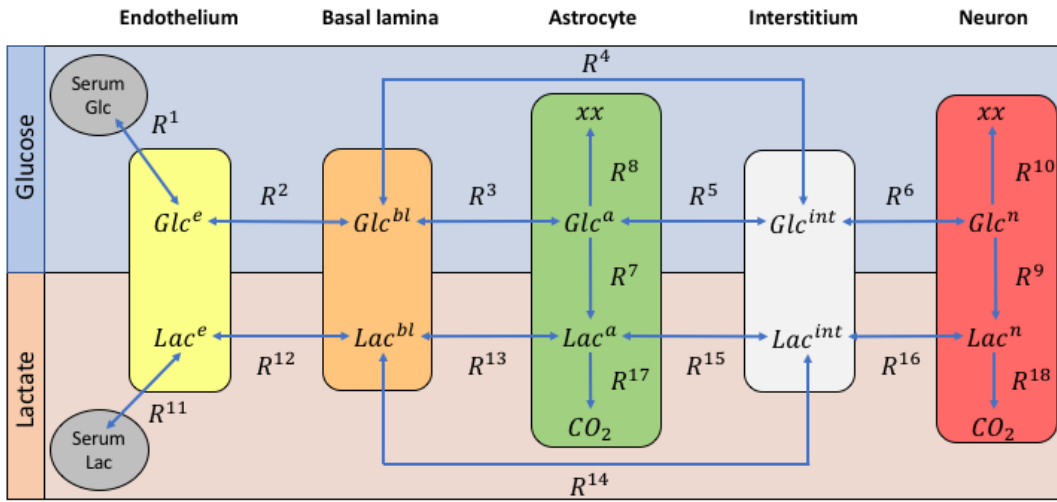
4.2 Το μαθηματικό μοντέλο

Το μαθηματικό μοντέλο, που υιοθετήθηκε για τη μελέτη του ενεργειακού μεταβολισμού στον εγκέφαλο, είναι αυτό που προτάθηκε από τους *Simpson et al.* [85] και τροποποιήθηκε από τους *Mangia et al.* [172], για τους λόγους που εξηγήθηκαν στην εισαγωγική Ενότητα 4.1. Το μοντέλο αυτό προσομοιώνει την κινητική συμπεριφορά της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος στα ποικίλα διαμερίσματα του εγκεφάλου. Το υπό μελέτη σύστημα αποτελείται από τα πέντε εγκεφαλικά διαμερίσματα τα οποία εικονίζονται στις ηλεκτρονιογραφίες του Σχ. 4.1 και είναι: το ενδοθήλιο (endothelium e), ο βασικός υμένας (basal lamina bl), τα αστροκύτταρα (astrocytes a), το μεσοκυττάριο υγρό (interstitium int) και οι νευρώνες (neurons n). Το ενδοθήλιο αποτελεί μια στιβάδα κυττάρων που λειτουργεί ως τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων και μεταξύ άλλων, είναι υπεύθυνο για την επικοινωνία του αγγείου και του ιστού τον οποίο καλύπτει. Ο βασικός υμένας διαχωρίζει το ενδοθήλιο από τα υπόλοιπα κύτταρα του υπό εξέταση ιστού και στον εγκέφαλο βρίσκεται σε άμεση επαφή με τα αστροκύτταρα και το μεσοκυττάριο υγρό, το οποίο είναι υπεύθυνο για την διατήρηση όλων των απαραίτητων συστατικών για την επιβίωσή των αστροκυττάρων και των νευρώνων. Τέλος, οι νευρώνες επικοινωνούν με τα αστροκύτταρα μέσω του μεσοκυττάριου υγρού, ανταλλάσσοντας θρεπτικά συστατικά μεταξύ των οποίων είναι η γλυκόζη και το γαλακτικό οξύ.



Σχήμα 4.1: Ηλεκτρονιογραφίες των κυτταρικών διαμερισμάτων του υπό μελέτη συστήματος, όπως αυτές δημοσιεύθηκαν στο Σχ. 3 του άρθρου [85]

Η γλυκόζη (*Glc*) και το γαλακτικό οξύ (*Lac*) είναι οι μοναδικές χημικές ενώσεις που λαμβάνονται υπόψη ως μεταβλητές στο μαθηματικό μοντέλο που θα μελετηθεί. Αυτές λαμβάνονται από τα αιμοφόρα αγγεία (serum), εισέρχονται στο σύστημα μέσω του ενδοθηλίου και μπορούν να διασχίζουν τα πέντε εγκεφαλικά διαμερίσματα, είτε μέσω φαινομένων μεταφοράς, είτε μέσω φαινομένων διάχυσης. Ακόμη, η γλυκόζη, ευρισκομένη στα αστροκύτταρα ή στους νευρώνες, ακολουθεί τη διαδικασία είτε της αερόβιας γλυκόλυσης στα μιτοχόνδρια για την παραγωγή ενέργειας, είτε της αναερόβιας στο κυτταρόπλασμα για γαλακτικού οξέος. Το γαλακτικό οξύ μπορεί στη συνέχεια να οξειδωθεί για να παράξει ενέργεια και διοξείδιο του άνθρακα. Οι παραπάνω διαδικασίες φαίνονται γραφικά στο Σχ. 4.2, το οποίο αποτελεί απεικόνιση του μαθηματικού μοντέλου που θα μελετηθεί.



Σχήμα 4.2: Το μοντέλο των πέντε εγκεφαλικών διαμερισμάτων που εισήχθη στο άρθρο [85]. Η αρχικές ποσότητες της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος παρέχονται στο σύστημα μέσω των αιμοφόρων αγγείων και στη συνέχεια διασχίζουν είτε μέσω φαινομένων μεταφοράς, είτε μέσω διάχυσης τα εγκεφαλικά διαμερίσματα. Στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες η γλυκόζη και το γαλακτικό οξύ μεταβολίζονται με ρυθμούς τύπου Michaelis-Menten. Η γλυκόζη και το γαλακτικό οξύ στα διάφορα διαμερίσματα συμβολίζονται ως Glc^i και Lac^i με $i = e, bl, a, int, n$ και οι διαδικασίες που ακολουθούν συμβολίζονται με 12 αντιστρεπτές και 6 μη αντιστρεπτές αντιδράσεις.

Το μαθηματικό μοντέλο του Σχ. 4.2 περιγράφει τις αλληλεπιδράσεις της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος στα διάφορα εγκεφαλικά διαμερίσματα. Οι μεταβλητές που υπεισέρχονται στο μοντέλο είναι η γλυκόζη για το κάθε διαμέρισμα $Glc^e, Glc^{bl}, Glc^a, Glc^{int}$ και Glc^n και το γαλακτικό οξύ για το κάθε διαμέρισμα $Lac^e, Lac^{bl}, Lac^a, Lac^{int}$ και Lac^n , οι οποίες αποτελούν συγκεντρώσεις και μετρώνται σε $mmol/L = mM$. Έτσι το 10-διάστατο διάνυσμα των μεταβλητών του συστήματος είναι:

$$\mathbf{y} = [y^1 \quad \dots \quad y^5 \quad y^6 \quad \dots \quad y^{10}]^T = [Glc^e \quad \dots \quad Glc^n \quad Lac^e \quad \dots \quad Lac^n]^T \quad (4.2.1)$$

με πρώτες τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης και δεύτερες αυτές του γαλακτικού οξέος. Ακόμη, οι αρχικές συγκεντρώσεις που λαμβάνονται από τα αιμοφόρα αγγεία, τα οποία λειτουργούν ως “δοχεία” γλυκόζης και γαλακτικού οξέος, συμβολίζονται ως Glc^s και Lac^s χωρίς να αποτελούν όμως μεταβλητές του συστήματος, αλλά ουσιαστικά παραμέτρους.

Οι αλληλεπιδράσεις της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος μοντελοποιούνται από 12 αντιστρεπτές και 6 μη αντιστρεπτές διαδικασίες και είναι τριών ειδών: (i) τα φαινόμενα μεταφοράς ανάμεσα σε δύο διαδοχικά εγκεφαλικά διαμερίσματα (αντιδράσεις 1, 2, 3, 5 και 6 για τη γλυκόζη και 11, 12, 13, 15 και 16 για το γαλακτικό οξύ), (ii) τα φαινόμενα διάχυσης μεταξύ του βασικού υμένα (*bl*) και του μεσοκυττάριου υγρού (*int*) (αντίδραση 4 για τη γλυκόζη και 14 για το γαλακτικό οξύ) και (iii) οι μεταβολικές χημικές αντιδράσεις τύπου Michaelis-Menten, εσωτερικά των αστροκυττάρων (αντιδράσεις 7, 8 και 17) και των νευρώνων (αντιδράσεις 9, 10 και 18). Εσωτερικά των αστροκυττάρων και των νευρώνων στη πραγματικότητα λαμβάνει χώρα πληθώρα χημικών αντιδράσεων και ενώσεων, μεταξύ των οποίων υπάρχουν και ένζυμα, οι οποίες για λόγους απλότητας μοντελοποιούνται από την sQSSA έκφραση της ταχύτητας της αντίδρασης του Michaelis-Menten μηχανισμού, γνωστή και ως *Michaelis-Menten εξίσωση*. Τα παραπάνω τρία είδη διαδικασιών θεωρείται ότι αποτελούν αντιδράσεις χημικής κινητικής για το μοντέλο* και έτσι οι αντιδράσεις που οφείλονται στα φαινόμενα μεταφοράς και διάχυσης είναι αντιστρεπτές, ενώ οι μεταβολικές διαδικασίες μη αντιστρεπτές.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, το μαθηματικό μοντέλο του Σχ. 4.2 μπορεί να γραφεί ως ένα 10-διάστατο σύστημα ΣΔΕ της μορφής της Εξ. (2.1.1), ως εξής:

$$\frac{dy}{dt} = \sum_{k=1}^K \mathbf{S}_k R^k = \mathbf{g}(\mathbf{y}) \quad (4.2.2)$$

όπου \mathbf{y} είναι το 10-διάστατο διάνυσμα των μεταβλητών της Εξ. (4.2.1), \mathbf{S}_k το 10-διάστατο στοιχειομετρικό διάνυσμα της k μη αντιστρεπτής αντίδρασης και R^k ο αντίστοιχος ρυθμός της. Για την μελέτη της επιρροής των δύο κατευθύνσεων της κάθε αντιστρεπτής αντίδρασης, στην ανάλυση που ακολουθεί η συνεισφορά κάθε αντιστρεπτής αντίδρασης $\mathbf{S}_i R^i$ θα θεωρείται ως συνεισφορά δύο μη αντιστρεπτών αντιδράσεων $\mathbf{S}_{i_f} R^{i_f}$ και $\mathbf{S}_{i_b} R^{i_b}$, της εμπρόσθιας και οπίσθιας κατεύθυνσης της, αντίστοιχα. Με αυτό τον τρόπο, λόγω των 12 αντιστρεπτών αντιδράσεων και των 6 μη αντιστρεπτών, το μοντέλο θα θεωρείται ότι αποτελείται από $K = 12 \times 2 + 6 = 30$ μη αντιστρεπτές αντιδράσεις.

Τα στοιχειομετρικά διανύσματα \mathbf{S}_k παρουσιάζονται στις Εξ. (4.2.3) και για λόγους απλότητας παρατίθενται μόνο αυτά των εμπρόσθιων κατευθύνσεων (1f-6f, 11f-16f και 7, 8, 9, 10, 17, 18) της κάθε αντίδρασης. Για τις οπίσθιες κατευθύνσεις των 12 αντιστρεπτών αντιδράσεων (1b-6b και 11b-16b) ισχύει ότι $\mathbf{S}_{i_b} = -\mathbf{S}_{i_f}$ και επομένως το σύνολο των στοιχειομετρικών διανυσμάτων \mathbf{S}_k είναι $K = 30$, όσες δηλαδή και οι αντιδράσεις.

*Τα φαινόμενα μεταφοράς και διάχυσης δεν αποτελούν αντιδράσεις χημικής κινητικής στη πραγματικότητα, διότι εξαρτώνται από το χώρο και όχι μόνο από το χρόνο [85]. Όπως όμως έχει δείχθει στο, η προσέγγιση αυτή αποδεικνύεται ότι εξασφαλίζει αποτελέσματα υψηλής ακρίβειας και γι' αυτό το λόγο υιοθετήθηκε στο μοντέλο [85].

$$\begin{array}{cccccc}
\mathbf{s}_{1f} = \begin{bmatrix} +1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{2f} = \begin{bmatrix} -1 \\ +1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{3f} = \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \\ +1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{4f} = \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \\ 0 \\ +1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{5f} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \\ +1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{6f} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \\ +1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \\
\mathbf{s}_7 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ +2 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_8 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_9 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ +2 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{10} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{11f} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ +1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{12f} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \\ +1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \\
\mathbf{s}_{13f} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \\ +1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{14f} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \\ +1 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{15f} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \\ +1 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{16f} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \\ +1 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{17} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} & \mathbf{s}_{18} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \end{bmatrix}
\end{array} \tag{4.2.3}$$

	Μεταφορά	Εμπρόσθιος ρυθμός
R^{1f}	$Glc^s \rightarrow Glc^e$	$\frac{Glc^s \left(K + \frac{Glc^e}{V^e} \right)}{K^2 R_{oo} + K R_{oi} Glc^s + K R_{io} \frac{Glc^e}{V^e} + R_{ee} \frac{Glc^e}{V^e} Glc^s}$
R^{2f}	$Glc^e \rightarrow Glc^{bl}$	$\frac{\frac{Glc^e}{V^e} \left(K + \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}} \right)}{K^2 R_{oo} + K R_{oi} \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}} + K R_{io} \frac{Glc^e}{V^e} + R_{ee} \frac{Glc^e}{V^e} \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}}}$
R^{3f}	$Glc^{bl} \rightarrow Glc^a$	$\frac{\frac{Glc^{bl}}{V^{bl}} \left({}^a K + \frac{Glc^a}{V^a} \right)}{{}^a K^{2bla} R_{oo} + {}^a K^{bla} R_{oi} \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}} + {}^a K^{bla} R_{io} \frac{Glc^a}{V^a} + {}^{bla} R_{ee} \frac{Glc^a}{V^a} \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}}}$
R^{5f}	$Glc^a \rightarrow Glc^{int}$	$\frac{\frac{Glc^a}{V^a} \left({}^a K + \frac{Glc^{int}}{V^{int}} \right)}{{}^a K^{2inta} R_{oo} + {}^a K^{inta} R_{oi} \frac{Glc^{int}}{V^{int}} + {}^a K^{inta} R_{io} \frac{Glc^a}{V^a} + {}^{inta} R_{ee} \frac{Glc^a}{V^a} \frac{Glc^{int}}{V^{int}}}$
R^{6f}	$Glc^{int} \rightarrow Glc^n$	$\frac{\frac{Glc^{int}}{V^{int}} \left({}^n K + \frac{Glc^n}{V^n} \right)}{{}^n K^{2n} R_{oo} + {}^n K^n R_{oi} \frac{Glc^{int}}{V^{int}} + {}^n K^n R_{io} \frac{Glc^n}{V^n} + {}^n R_{ee} \frac{Glc^n}{V^n} \frac{Glc^{int}}{V^{int}}}$
R^{11f}	$Lac^s \rightarrow Lac^e$	$\frac{Lac^s \left({}^e K_L + \frac{Lac^e}{V^e} \right)}{{}^e K_{LL}^{2e} R_{oo} + {}^e K_{LL}^e R_{oi} Lac^s + {}^e K_{LL}^e R_{io} \frac{Lac^e}{V^e} + {}^e_L R_{ee} \frac{Lac^e}{V^e} Lac^s}$
R^{12f}	$Lac^e \rightarrow Lac^{bl}$	$\frac{\frac{Lac^e}{V^e} \left({}^e K_L + \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}} \right)}{{}^e K_{LL}^{2e} R_{oo} + {}^e K_{LL}^e R_{oi} \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}} + {}^e K_{LL}^e R_{io} \frac{Lac^e}{V^e} + {}^e_L R_{ee} \frac{Lac^e}{V^e} \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}}}$
R^{13f}	$Lac^{bl} \rightarrow Lac^a$	$\frac{\frac{Lac^{bl}}{V^{bl}} \left({}^a K_L + \frac{Lac^a}{V^a} \right)}{{}^a K_{LL}^{2bla} R_{oo} + {}^a K_{LL}^{bla} R_{oi} \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}} + {}^a K_{LL}^{bla} R_{io} \frac{Lac^a}{V^a} + {}^{bla} R_{ee} \frac{Lac^a}{V^a} \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}}}$
R^{15f}	$Lac^a \rightarrow Lac^{int}$	$\frac{\frac{Lac^a}{V^a} \left({}^a K_L + \frac{Lac^{int}}{V^{int}} \right)}{{}^a K_{LL}^{2inta} R_{oo} + {}^a K_{LL}^{inta} R_{oi} \frac{Lac^{int}}{V^{int}} + {}^a K_{LL}^{inta} R_{io} \frac{Lac^a}{V^a} + {}^{inta} R_{ee} \frac{Lac^a}{V^a} \frac{Lac^{int}}{V^{int}}}$
R^{16f}	$Lac^{int} \rightarrow Lac^n$	$\frac{\frac{Lac^{int}}{V^{int}} \left({}^n K_L + \frac{Lac^n}{V^n} \right)}{{}^n K_{LL}^{2n} R_{oo} + {}^n K_{LL}^n R_{oi} \frac{Lac^{int}}{V^{int}} + {}^n K_{LL}^n R_{io} \frac{Lac^n}{V^n} + {}^n_L R_{ee} \frac{Lac^n}{V^n} \frac{Lac^{int}}{V^{int}}}$

Πίνακας 4.1: Εμπρόσθιος ρυθμός (τρίτη στήλη) των αντιδράσεων (πρώτη στήλη) μεταφοράς μεταξύ των διαφορετικών εγκεφαλικών διαμερισμάτων (δεύτερη στήλη).

	Μεταφορά	Οπίσθιος ρυθμός
R^{1b}	$Glc^s \leftarrow Glc^e$	$\frac{Glc^e}{V^e} (K + Glc^s)$ $\frac{K^2 R_{oo} + K R_{oi} Glc^s + K R_{io} \frac{Glc^e}{V^e} + R_{ee} \frac{Glc^e}{V^e} Glc^s}{}$
R^{2b}	$Glc^e \leftarrow Glc^{bl}$	$\frac{Glc^{bl}}{V^{bl}} \left(K + \frac{Glc^e}{V^e} \right)$ $\frac{K^2 R_{oo} + K R_{oi} \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}} + K R_{io} \frac{Glc^e}{V^e} + R_{ee} \frac{Glc^e}{V^e} \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}}}{}$
R^{3b}	$Glc^{bl} \leftarrow Glc^a$	$\frac{Glc^a}{V^a} \left({}^a K + \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}} \right)$ $\frac{{}^a K^{2bla} R_{oo} + {}^a K^{bla} R_{oi} \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}} + {}^a K^{bla} R_{io} \frac{Glc^a}{V^a} + {}^{bla} R_{ee} \frac{Glc^a}{V^a} \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}}}{}$
R^{5b}	$Glc^a \leftarrow Glc^{int}$	$\frac{Glc^{int}}{V^{int}} \left({}^a K + \frac{Glc^a}{V^a} \right)$ $\frac{{}^a K^{2inta} R_{oo} + {}^a K^{inta} R_{oi} \frac{Glc^{int}}{V^{int}} + {}^a K^{inta} R_{io} \frac{Glc^a}{V^a} + {}^{inta} R_{ee} \frac{Glc^a}{V^a} \frac{Glc^{int}}{V^{int}}}{}$
R^{6b}	$Glc^{int} \leftarrow Glc^n$	$\frac{Glc^n}{V^n} \left({}^n K + \frac{Glc^{int}}{V^{int}} \right)$ $\frac{{}^n K^{2n} R_{oo} + {}^n K^n R_{oi} \frac{Glc^{int}}{V^{int}} + {}^n K^n R_{io} \frac{Glc^n}{V^n} + {}^n R_{ee} \frac{Glc^n}{V^n} \frac{Glc^{int}}{V^{int}}}{}$
R^{11b}	$Lac^s \leftarrow Lac^e$	$\frac{Lac^e}{V^e} ({}^e K_L + Lac^s)$ $\frac{{}^e K_{LL}^2 R_{oo} + {}^e K_{LL}^e R_{oi} Lac^s + {}^e K_{LL}^e R_{io} \frac{Lac^e}{V^e} + {}^e_L R_{ee} \frac{Lac^e}{V^e} Lac^s}{}$
R^{12b}	$Lac^e \leftarrow Lac^{bl}$	$\frac{Lac^{bl}}{V^{bl}} \left({}^e K_L + \frac{Lac^e}{V^e} \right)$ $\frac{{}^e K_{LL}^2 R_{oo} + {}^e K_{LL}^e R_{oi} \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}} + {}^e K_{LL}^e R_{io} \frac{Lac^e}{V^e} + {}^e_L R_{ee} \frac{Lac^e}{V^e} \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}}}{}$
R^{13b}	$Lac^{bl} \leftarrow Lac^a$	$\frac{Lac^a}{V^a} \left({}^a K_L + \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}} \right)$ $\frac{{}^a K_{LL}^{2bla} R_{oo} + {}^a K_{LL}^{bla} R_{oi} \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}} + {}^a K_{LL}^{bla} R_{io} \frac{Lac^a}{V^a} + {}^{bla}_L R_{ee} \frac{Lac^a}{V^a} \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}}}{}$
R^{15b}	$Lac^a \leftarrow Lac^{int}$	$\frac{Lac^{int}}{V^{int}} \left({}^a K_L + \frac{Lac^a}{V^a} \right)$ $\frac{{}^a K_{LL}^{2inta} R_{oo} + {}^a K_{LL}^{inta} R_{oi} \frac{Lac^{int}}{V^{int}} + {}^a K_{LL}^{inta} R_{io} \frac{Lac^a}{V^a} + {}^{inta}_L R_{ee} \frac{Lac^a}{V^a} \frac{Lac^{int}}{V^{int}}}{}$
R^{16b}	$Lac^{int} \leftarrow Lac^n$	$\frac{Lac^n}{V^n} \left({}^n K_L + \frac{Lac^{int}}{V^{int}} \right)$ $\frac{{}^n K_{LL}^{2n} R_{oo} + {}^n K_{LL}^n R_{oi} \frac{Lac^{int}}{V^{int}} + {}^n K_{LL}^n R_{io} \frac{Lac^n}{V^n} + {}^n_L R_{ee} \frac{Lac^n}{V^n} \frac{Lac^{int}}{V^{int}}}{}$

Πίνακας 4.2: Οπίσθιος ρυθμός (τρίτη στήλη) των αντιδράσεων (πρώτη στήλη) μεταφοράς μεταξύ των διαφορετικών εγκεφαλικών διαμερισμάτων (δεύτερη στήλη).

Οι αντιδράσεις που έχουν προκύψει από φαινόμενα μεταφοράς είναι οι 1, 2, 3, 5 και 6 για τη μεταφορά της γλυκόζης και οι 11, 12, 13, 15 και 16 για τη μεταφορά του γαλακτικού οξέος και οι αντίστοιχο εμπρόσθιοι και οπίσθιοι ρυθμοί τους παρουσιάζονται στους Πίνακες 4.1 και 4.2, αντίστοιχα. Οι αντιδράσεις που προκύπτουν από φαινόμενα διάχυσης είναι οι 4 και 14 για τη διάχυση της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος, αντίστοιχα, από τον βασικό υμένα (*bl*) στο μεσοκυττάριο υγρό (*int*) και έχουν τη μορφή:

$$\begin{aligned} R^{4f} &= k_{app} \frac{Glc^{bl}}{V^{bl}} 10^{-15} & R^{4b} &= k_{app} \frac{Glc^{int}}{V^{bl}} 10^{-15} \\ R^{14f} &= k_{app} \frac{Lac^{bl}}{V^{bl}} 10^{-15} & R^{14b} &= k_{app} \frac{Lac^{int}}{V^{bl}} 10^{-15} \end{aligned} \quad (4.2.4)$$

Τέλος, οι μεταβολικές αντιδράσεις τύπου Michaelis-Menten, οι οποίες λαμβάνουν χώρα εσωτερικά των αστροκυττάρων (αντιδράσεις 7, 8 και 17) και των νευρώνων (αντιδράσεις 9, 10 και 18) είναι:

$$\begin{aligned} R^7 &= \frac{{}^a V_h \frac{Glc^a}{V^a}}{K_h + \frac{Glc^a}{V^a}} & R^8 &= \frac{1/12^a V_h \frac{Glc^a}{V^a}}{K_h + \frac{Glc^a}{V^a}} & R^{17} &= \frac{{}^a V_L \frac{Lac^a}{V^a}}{K_L + \frac{Lac^a}{V^a}} \\ R^9 &= \frac{{}^n V_h \frac{Glc^n}{V^n}}{K_h + \frac{Glc^n}{V^n}} & R^{10} &= \frac{1/12^n V_h \frac{Glc^n}{V^n}}{K_h + \frac{Glc^n}{V^n}} & R^{18} &= \frac{{}^n V_L \frac{Lac^n}{V^n}}{K_L + \frac{Lac^n}{V^n}} \end{aligned} \quad (4.2.5)$$

όπου οι αντιδράσεις 7 και 9 εκφράζουν τη διαδικασία της αναερόβιας γλυκόλυσης κατά την οποία η γλυκόζη μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ και στη συνέχεια σε γαλακτικό οξύ, οι αντιδράσεις 8 και 10 εκφράζουν τη διαδικασία της αερόβιας γλυκόλυσης κατά την οποία η γλυκόζη μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ και στη συνέχεια σε ενέργεια και οι αντιδράσεις 17 και 18 εκφράζουν τη διαδικασία της οξειδωσης του γαλακτικού οξέος για την παραγωγή ενέργειας και διοξειδίου του άνθρακα.

Για την πλήρη περιγραφή του μαθηματικού μοντέλου είναι απαραίτητο να δοθούν οι αρχικές τιμές των μεταβλητών του μοντέλου και οι τιμές των παραμέτρων. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε και εισαγωγικά, το μοντέλο αυτό παρέχει τη δυνατότητα μελέτης και των δύο υποθέσεων ANLS και NALS με διαφορετικά σετ παραμέτρων και αρχικών τιμών. Έτσι στην παρακάτω Υποενότητα θα παρουσιαστούν τα σετ παραμέτρων και αρχικών τιμών για τις δύο διαφορετικές υποθέσεις ANLS και NALS. Επίσης, θα δειχθεί ότι η λύση που προκύπτει με τη θεώρηση που παρουσιάστηκε, συμπίπτει πλήρως με τη λύση στο [172] οδηγώντας έτσι στην αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της διατριβής.

4.2.1 Οι προσομοιώσεις των ANLS και NALS υποθέσεων

Κατά την εισαγωγή του μοντέλου, δύο σετ παραμέτρων προτάθηκαν για την προσομοίωση των ANLS και NALS υποθέσεων [85]. Και τα δύο αυτά σετ λήφθηκαν υπόψη για τη βελτίωση του μοντέλου υπό τις συνθήκες της νευρωνικής ενεργοποίησης [172], αλλά και για την κατασκευή πιο πολύπλοκων μοντέλων [74, 75]. Για τους λόγους που αναφέρθηκαν στην εισαγωγή Ενότητα 4.1 επιλέχθηκε το μοντέλο και τα σετ παραμέτρων που υιοθετήθηκαν από τους *Mangia et al.* [172].

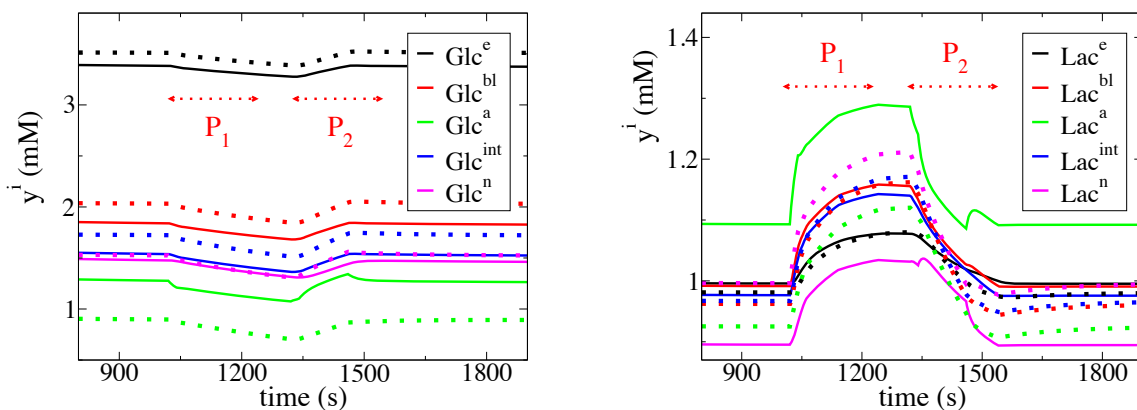
Το μοντέλο, που περιγράφηκε στην Ενότητα 4.2, προσομοιώνει την απόκριση του μεταβολισμού στον εγκέφαλο σε συνθήκες νευρωνικής ενεργοποίησης. Αρχικά, θεωρείται ότι το σύστημα βρίσκεται σε ηρεμία

και στη συνέχεια, μέσω κάποιας εξωτερικής διέγερσης λαμβάνει χώρα η ενεργοποίηση των νευρώνων. Ακολούθως, το σύστημα επανέρχεται στη φυσιολογική του λειτουργία. Για την ανίχνευση των συνθηκών ηρεμίας του συστήματος, θεωρείται ότι αρχικά όλες οι συγκεντρώσεις είναι μηδενικές και παρέχεται στο σύστημα γλυκόζη και γαλακτικό οξύ από τα αιμοφόρα αγγεία, με συγκεντρώσεις $Glc^s = 5.5 \text{ mM}$ και $Lac = 1 \text{ mM}$, αντίστοιχα. Μετά από ένα μεγάλο χρονικό διάστημα η ισορροπία του συστήματος επιτυγχάνεται με τις συγκεντρώσεις ηρεμίας να φαίνονται στον Πίνακα 4.3 για τις δύο υποθέσεις ANLS και NALS.

Μεταβολίτες	Μεταβλητές	ANLS Συγκεντρώσεις ηρεμίας (mM)	NALS
Glc^e	y^1	3.467	3.531
Glc^{bl}	y^2	1.966	2.063
Glc^a	y^3	1.428	0.980
Glc^{int}	y^4	1.677	1.758
Glc^n	y^5	1.611	1.557
Lac^e	y^6	0.998	0.982
Lac^{bl}	y^7	0.996	0.964
Lac^a	y^8	1.098	0.927
Lac^{int}	y^9	0.981	0.969
Lac^n	y^{10}	0.899	0.998

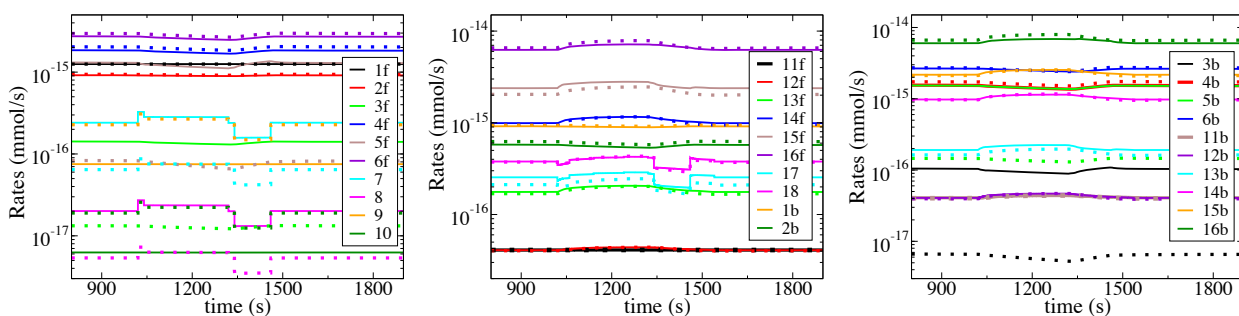
Πίνακας 4.3: Συγκεντρώσεις ηρεμίας των μεταβολιτών για το σύστημα που προσομοιώνει την ANLS (τρίτη στήλη) και την NALS υπόθεση (τέταρτη στήλη).

Έχοντας υπολογίσει τις συγκεντρώσεις ηρεμίας των μεταβλητών και για τις δύο υποθέσεις, η προσομοίωση της νευρωνικής ενεργοποίησης (ηλεκτρική και χημική διέγερση των νευρώνων του εγκεφάλου) γίνεται μέσω μίας αρχικής απότομης αύξησης του γαλακτικού οξέος με ταυτόχρονη μείωση της γλυκόζης στον εγκεφαλικό φλοιό, ενώ στη συνέχεια ακολουθεί μία απότομη μείωση του γαλακτικού οξέος με ταυτόχρονη αύξηση της γλυκόζης. Η παραπάνω προσομοίωση έγινε με δεδομένα από fMRS σε ανθρώπους και επιτεύχθηκε με κατάλληλη αλλαγή παραμέτρων στο μαθηματικό μοντέλο, για τα διάφορα στάδια της προσομοίωσης [172]. Συγκεκριμένα, αρχικά το σύστημα βρίσκεται στην κατάσταση ηρεμίας του (Πίνακας 4.3) για τα πρώτα 1000 s και στη συνέχεια οι παράμετροι που σχετίζονται με την πρόσληψη γαλακτικού οξέος/γλυκόζης τροποποιούνται κατάλληλα για να επιτευχθεί η αύξηση/μείωση των συγκεντρώσεων τους κατά τη διάρκεια της πρώτης περιόδου της νευρωνικής ενεργοποίησης, P_1 ($1020 < t < 1240$). Στη συνέχεια, οι αλλαγές στις παραμέτρους αφαιρούνται και το σύστημα εξελίσσεται για ένα μικρό χρονικό διάστημα ($1240 < t < 1320$) μέχρι να ξεκινήσει η δεύτερη περίοδος της νευρωνικής ενεργοποίησης, P_2 ($1320 < t < 1540$). Κατά τη διάρκεια της P_2 , τροποποιήσεις γίνονται στις αντίστοιχες παραμέτρους με την P_1 , ώστε να επιτευχθεί η μείωση/αύξηση των συγκεντρώσεων του γαλακτικού οξέος/γλυκόζης. Μετά το τέλος της P_2 , όλες οι αλλαγές στις παραμέτρους αφαιρούνται και το σύστημα αφήνεται να εξελιχθεί στο χρόνο μέχρι να επιστρέψει στις συνθήκες ηρεμίας του. Η συμπεριφορά των μεταβολιτών κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης παρουσιάζεται και για τις δύο υποθέσεις στο Σχ. 4.3 αριστερά για τη γλυκόζη και δεξιά για το γαλακτικό οξύ.



Σχήμα 4.3: Εξέλιξη της λύσης του μαθηματικού μοντέλου για τις ANLS (συνεχόμενες γραμμές) και NALS (γραμμές με τελείες) υποθέσεις κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης. Αριστερά οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης και δεξιά αυτές του γαλακτικού οξέος στα πέντε εγκεφαλικά διαμερίσματα.

Η εξέλιξη των ρυθμών των $K = 30$ αντιδράσεων που παρουσιάστηκαν για τα φαινόμενα μεταφοράς στους Πίνακες 4.1 και 4.2, τα φαινόμενα διάχυσης στην Εξ. (4.2.4) και τις μεταβολικές αντιδράσεις τύπου Michaelis-Menten στην Εξ. (4.2.5), αναπαρίσταται γραφικά και για τις δύο ANLS και NALS υποθέσεις στο Σχ. 4.4. Όπως είναι φανερό, οι αντιδράσεις που επηρεάζονται άμεσα και μη ομαλά κατά τις δύο περιόδους P_1 και P_2 και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις είναι οι 7, 8, 9, 10, 17 και 18, οι οποίες είναι αυτές που συνδέονται με τις μεταβολικές διαδικασίες εσωτερικά των αστροκυττάρων και των νευρώνων. Όλες οι υπόλοιπες αντιδράσεις επηρεάζονται έμμεσα. Αυτή η συμπεριφορά των ρυθμών των αντιδράσεων είναι δικαιολογημένη, μιας και οι παράμετροι που τροποποιούνται για να επιτευχθεί η προσομοίωση της νευρωνικής ενεργοποίησης είναι αυτές των μέγιστων ταχυτήτων (υπό την έννοια της ισχύος εδώ) aV_h , aV_L , nV_h και nV_L , όπως δείχθηκε στο [172] (βλ. Σχ. 2 εκεί).



Σχήμα 4.4: Η εξέλιξη όλων των ρυθμών των αντιδράσεων στο υπό εξέταση μαθηματικό μοντέλο, όπως παρουσιάστηκαν στους Πίνακες 4.1 και 4.2 και στις Εξ. (4.2.4) και (4.2.5) για τις ANLS (συνεχόμενες γραμμές) και NALS (γραμμές με τελείες) υποθέσεις.

Οι προσομοιώσεις και η εξαγωγή των λύσεων του μαθηματικού μοντέλου για τις δύο ANLS και NALS υποθέσεις βασίστηκαν στην υιοθέτηση του κατάλληλου σετ παραμέτρων [172]. Συγκεκριμένα, για τις προσομοιώσεις της ANLS υπόθεσης χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές των παραμέτρων του Πίνακα 4.4. Για τις προσομοιώσεις της NALS υπόθεσης οι τιμές παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν έχουν μόνο ορισμένες διαφορές

από αυτές τις ANLS υπόθεση, οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα 4.5. Δεδομένων αυτών των διαφορών στα σετ των παραμέτρων αλλά και αυτών στις αρχικές συγκεντρώσεις, εντοπίζονται οι παρακάτω διαφορές στους ρυθμούς των αντιδράσεων, όπως φαίνεται στο Σχ. 4.4, για τις δύο προσομοιώσεις των ANLS και NALS υποθέσεων.

Όγκοι διαμερισμάτων ($\times 10^{-15}$)	Μεταβολικές σταθερές	Σταθερά διάχυσης
$V^e = 1.2852$	${}^a V_h = 2.49 \times 10^{-16}$	$k_{app} = 1$
$V^{bl} = 1.02$	${}^n V_h = 7.73 \times 10^{-17}$	
$V^a = 19.72$	${}^a V_L = 7.19 \times 10^{-16}$	
$V^{int} = 12.24$	${}^n V_L = 1.22 \times 10^{-15}$	
$V^n = 33.66$	$K_h = 0.045$	
	$K_L = 2$	

Μεταφορά <i>Glc</i> ($R \times 10^{14}$)			
Ενδοθήλιο	Αστροκύτταρα ($bl \leftrightarrow a$)	Αστροκύτταρα ($a \leftrightarrow int$)	Νευρώνες
$R_{oo} = 3.25$	${}^{bla} R_{oo} = 13.75$	${}^{inta} R_{oo} = 1.1$	${}^n R_{oo} = 1.1$
$R_{oi} = 3.25$	${}^{bla} R_{oi} = 13.75$	${}^{inta} R_{oi} = 1.1$	${}^n R_{oi} = 1.1$
$R_{io} = 3.25$	${}^{bla} R_{io} = 10$	${}^{inta} R_{io} = 0.8$	${}^n R_{io} = 0.8$
$R_{ee} = 3.25$	${}^{bla} R_{ee} = 10$	${}^{inta} R_{ee} = 0.8$	${}^n R_{ee} = 0.8$
$K = 8$	${}^a K = 8$		${}^n K = 4$

Μεταφορά <i>Lac</i> ($R \times 10^{14}$)			
Ενδοθήλιο	Αστροκύτταρα ($bl \leftrightarrow a$)	Αστροκύτταρα ($a \leftrightarrow int$)	Νευρώνες
${}^e_L R_{oo} = 28$	${}^{bla}_L R_{oo} = 11.25$	${}^{inta}_L R_{oo} = 0.89$	${}^n_L R_{oo} = 2$
${}^e_L R_{oi} = 28$	${}^{bla}_L R_{oi} = 8.25$	${}^{inta}_L R_{oi} = 0.66$	${}^n_L R_{oi} = 2$
${}^e_L R_{io} = 0.2$	${}^{bla}_L R_{io} = 4.125$	${}^{inta}_L R_{io} = 0.33$	${}^n_L R_{io} = 0.1$
${}^e_L R_{ee} = 0.2$	${}^{bla}_L R_{ee} = 1.125$	${}^{inta}_L R_{ee} = 0.1$	${}^n_L R_{ee} = 0.1$
${}^e K_L = 8$	${}^a K_L = 5$		${}^n K_L = 0.7$

Πίνακας 4.4: Το σετ των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση της ANLS υπόθεση, όπως εκτιμήθηκε από τους *Mangia et al.* [172]. Οι μονάδες των παραμέτρων είναι: όγκοι V σε L , σταθερά διάχυσης σε s^{-1} , όροι R σε $s/mm\text{mol}$, Michaelis-Menten σταθερές K σε $mm\text{mol}/L$ και V σε $mm\text{mol}/s$.

Συγκεκριμένα, από την ANLS στην NALS περίπτωση παρατηρείται:

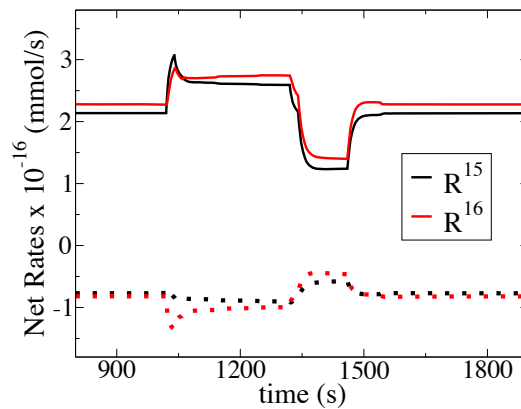
- μείωση των ρυθμών των αντιδράσεων μεταφοράς της γλυκόζης R^3 και R^5 , εξαιτίας της αύξησης των παραμέτρων ${}^{bla}R$ και ${}^{inta}R$, αντίστοιχα, όπως φαίνεται από τις αντίστοιχες εκφράσεις στους Πίνακες 4.1 και 4.2,
- μείωση των ρυθμών των μεταβολικών αντιδράσεων R^7 και R^8 , λόγω της μείωσης της παραμέτρου ${}^a V_h$, όπως φαίνεται από τις αντίστοιχες εκφράσεις στην Εξ. (4.2.5),
- αύξηση των ρυθμών των μεταβολικών αντιδράσεων R^9 και R^{10} , λόγω της αύξησης της παραμέτρου ${}^n V_h$, όπως φαίνεται από τις αντίστοιχες εκφράσεις στην Εξ. (4.2.5) και
- μικρή μείωση των ρυθμών των μεταβολικών αντιδράσεων R^{17} και R^{18} , λόγω της μικρής μείωσης των παραμέτρων ${}^a V_L$ και ${}^n V_L$, αντίστοιχα, όπως φαίνεται από τις αντίστοιχες εκφράσεις στην Εξ. (4.2.5).

Όλες οι υπόλοιπες παράμετροι παραμένουν οι ίδιες και επομένως οι ρυθμοί των υπόλοιπων αντιδράσεων δεν παρουσιάζουν μεγάλες αλλαγές, όπως είναι εμφανές στο Σχ. 4.4. Τέλος, η μεταβολή των παραμέτρων aV_h , aV_L , nV_h και nV_L για την προσομοίωση της νευρωνικής ενεργοποίησης ήταν ανάλογη στην κάθε υπόθεση, όπως μπορεί να φανεί στο διάγραμμα 2 του [172], εκτός της nV_h η οποία παραμένει σταθερή στη περίπτωση της ANLS υπόθεσης διότι εκτιμήθηκε ότι οι νευρώνες δεν αποκρίνονται με αύξηση της γλυκολυτικής τους ικανότητας [172]. Αυτό μπορεί να φανεί και στο Σχ. 4.4, όπου όπως φαίνεται οι ρυθμοί R^9 και R^{10} , οι οποίοι εξαρτώνται από το nV_h , παραμένουν σχεδόν σταθεροί στη διάρκεια της ANLS προσομοίωσης.

Μεταβολικές σταθερές	Μεταφορά Glc ($R \times 10^{16}$)	Μεταφορά Glc ($R \times 10^{14}$)
	Αστροκύτταρα ($bl \leftrightarrow a$)	Αστροκύτταρα ($a \leftrightarrow int$)
${}^aV_h = 6.76 \times 10^{-17}$	${}^{bl}R_{oo} = 1.562$	${}^{inta}R_{oo} = 12.5$
${}^nV_h = 2.34 \times 10^{-16}$	${}^{bl}R_{oi} = 1.562$	${}^{inta}R_{oi} = 12.5$
${}^aV_L = 6.67 \times 10^{-16}$	${}^{bl}R_{io} = 1.25$	${}^{inta}R_{io} = 9.5$
${}^nV_L = 1.12 \times 10^{-15}$	${}^{bl}R_{ee} = 1.25$	${}^{inta}R_{ee} = 9.5$

Πίνακας 4.5: Το σετ των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση της NALS υπόθεσης, μόνο για τις παραμέτρους που αλλάζουν σε σχέση με αυτές της ANLS υπόθεσης, όπως εκτιμήθηκε από τους *Mangia et al.* [172]. Οι μονάδες όπως στον Πίνακα 4.4.

Τέλος, παρουσιάζεται η ποιοτικά διαφορετική απόκριση της ροής του γαλακτικού οξέος για τις προσομοιώσεις των ANLS και NALS υποθέσεων στο Σχ. 4.5. Συγκεκριμένα, φαίνονται οι ρυθμοί $R^{15} = R^{15f} - R^{15b}$ και $R^{16} = R^{16f} - R^{16b}$, οι οποίοι αφορούν τη μεταφορά του γαλακτικού οξέος από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό (R^{15}) και από εκεί στους νευρώνες (R^{16}). Στην ANLS περίπτωση, οι παραπάνω ρυθμοί είναι θετικοί που σημαίνει ότι η ροή του γαλακτικού οξέος κατευθύνεται από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες, όπως ακριβώς διατυπώνεται στην ANLS (Astrocyte-to-Neuron) υπόθεση. Στην NALS περίπτωση, λόγω του αρνητικού πρόσημου αυτών των ρυθμών, η ροή κατευθύνεται από τους νευρώνες στα αστροκύτταρα (Neuron-to-Astrocyte).



Σχήμα 4.5: Σύγκριση του συνολικού ρυθμού των αντιδράσεων μεταφοράς του γαλακτικού οξέος από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό (R^{15}) και από εκεί στους νευρώνες (R^{16}) για την περίπτωση της ANLS (συνεχόμενες γραμμές) και της NALS (γραμμές με τελείες) υπόθεσης.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι με βάση το μαθηματικό μοντέλο και τα σετ των παραμέτρων που υιοθετήθηκαν, ήταν δυνατό να αναπαραχθούν πλήρως τα αποτελέσματα των *Mangia et al.* και για τις δύο υποθέσεις. Αυτό απορρέει από τη σύγκριση του Σχ. 4.5 και του Σχ. 3 στο [172], τα οποία δεν έχουν διαφορές. Εξαιτίας της πλήρους ταύτισης με τα αποτελέσματα των *Mangia et al.*, είναι ασφαλές, πλέον, να εξεταστεί η δυναμική του συστήματος σύμφωνα με τη μέθοδο CSP. Η μελέτη που θα ακολουθήσει αρχικά γίνεται για τις φυσιολογικές συνθήκες, όπου και θα γίνει ανάλυση της δυναμικής του συστήματος, ενώ στη συνέχεια θα εξεταστούν και συνθήκες άσκησης (ήπιας και έντονης), στις οποίες οι συνθήκες ηρεμίας του συστήματος αλλάζουν σύμφωνα με τις αρχικές συγκεντρώσεις στα αιμοφόρα αγγεία, οι οποίες θα είναι $Glc^s = 5.5 \text{ mM}$ και $Lac = 20 \text{ mM}$. Τέλος, η ανάλυση των προσομοιώσεων των ANLS και NALS υποθέσεων θα γίνεται παράλληλα, με στόχο τη σύγκριση των δύο υποθέσεων.

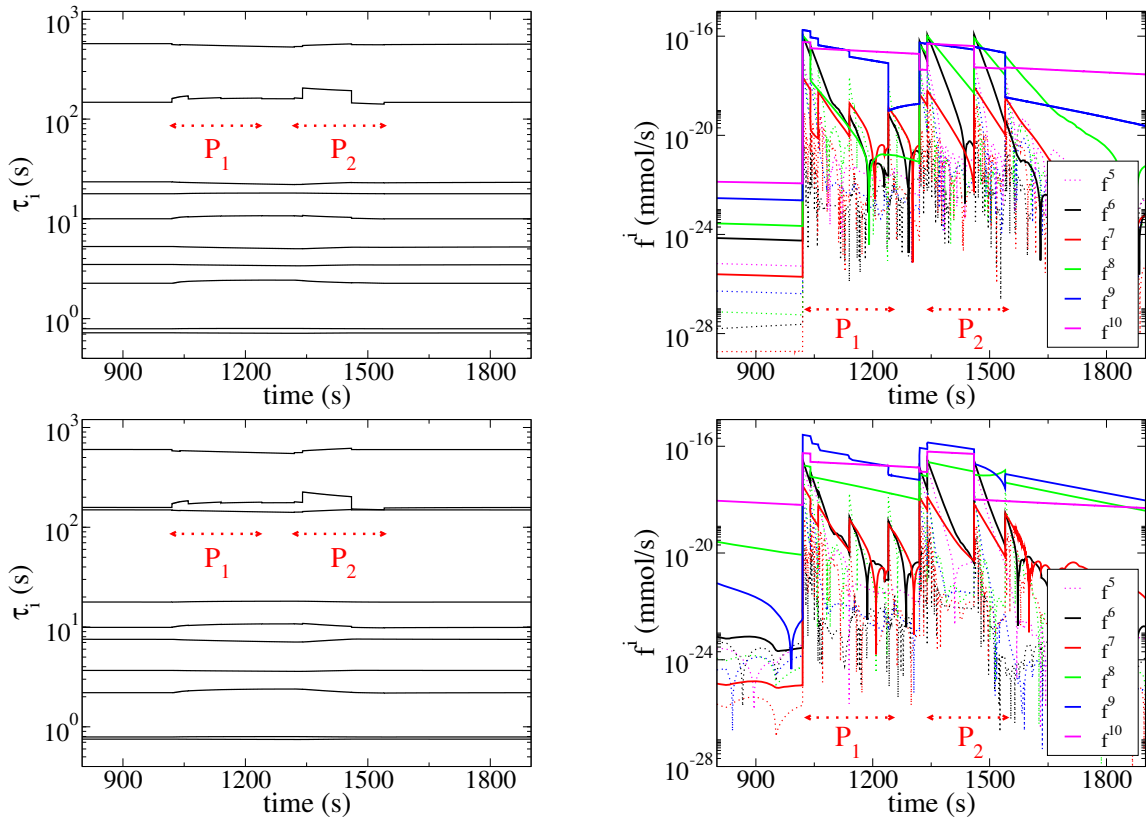
4.3 Ο χαρακτήρας πολλαπλών χρονοκλιμάκων του μοντέλου

Ο χαρακτήρας πολλαπλών χρονοκλιμάκων εγκαθιδρύεται από την ύπαρξη επαρκούς χάσματος μεταξύ των γρήγορων και των αργών χρονοκλιμάκων τ_n του μοντέλου. Η ύπαρξη ενός τέτοιου χάσματος εξετάζεται σε αυτή την Ενότητα, ώστε να διαπιστωθεί η δυνατότητα μελέτης του μοντέλου με τα εργαλεία της GSPT.

Η δυναμική του 10-διάστατου ΣΔΕ της Εξ. (4.2.2), που περιγράφηκε στην προηγούμενη Ενότητα, περιγράφεται από 10 εύρη, τα οποία σχετίζονται με τις 10 χρονοκλίμακες του συστήματος. Το Σχ. 4.6 αναπαριστά την εξέλιξη των 10 χρονοκλιμάκων τ_n που χαρακτηρίζουν τη δυναμική του υπό εξέταση μεταβολικού συστήματος και τα εύρη f^n των 10 CSP συνιστώσων, τόσο για την ANLS (πάνω γραμμή), όσο και για την NALS (κάτω γραμμή) περίπτωση. Η χρονική περίοδος που λήφθηκε υπόψη περιλαμβάνει τις περιόδους P_1 και P_2 της νευρωνικής ενεργοποίησης, όπως φαίνεται στο Σχ. 4.6. Οι απότομες διακυμάνσεις των χρονοκλιμάκων και των ευρών κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης σχετίζονται με τις αλλαγές στις παραμέτρους που γίνονται για την προσομοίωση του φαινομένου. Αυτές οι αλλαγές έχουν αμελητέες συνέπειες στις χρονοκλίμακες, αλλά σημαντικές στα εύρη.

Πιο συγκεκριμένα, στο αριστερό μέρος του Σχ. 4.6 δείχνεται ότι και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις το φάσμα των χρονοκλιμάκων εκτείνεται από $O(1)$ σε $O(10^3)$ s τάξεις μεγέθους. Όλες οι χρονοκλίμακες είναι αποσβετικού χαρακτήρα (οι αντίστοιχες ιδιοτιμές είναι πραγματικές και αρνητικές), έτσι ώστε να παράγονται από διαδικασίες που τείνουν να οδηγήσουν το σύστημα σε ισορροπία. Υπάρχουν πολλά όμοια χαρακτηριστικά στην εξέλιξη των χρονοκλιμάκων μεταξύ των ANLS και NALS περιπτώσεων. Οι μεγαλύτερες διαφορές παρατηρούνται στην 5η και την 8η χρονοκλίμακα: η τ_5 είναι κάπως πιο αργή στην NALS περίπτωση, ενώ η τ_8 είναι σαφώς πιο αργή. Η πιο αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των δύο περιπτώσεων είναι ότι το μεγαλύτερο χάσμα χρονοκλιμάκων εντοπίζεται μεταξύ της 8ης και της 9ης χρονοκλίμακας στην ANLS περίπτωση, ενώ στην NALS περίπτωση μεταξύ της 7ης και 8ης.

Τα αντίστοιχα εύρη f^i των CSP συνιστώσων παρουσιάζονται στο δεξιό μέρος του Σχ. 4.6, όπου οι 5 πρώτες συνιστώσες απεικονίζονται από καμπύλες με τελείες και οι 5 τελευταίες από συνεχόμενες καμπύλες. Πριν τη νευρωνική ενεργοποίηση ($t < 1020$ s), όπου το σύστημα βρίσκεται στη κατάσταση ηρεμίας του, στην ANLS περίπτωση τα δύο μεγαλύτερα εύρη είναι $O(10^{-23})$ και $O(10^{-22})$ και σχετίζονται με τις πιο αργές συνιστώσες, την 9η και τη 10η, αντίστοιχα, ενώ στην NALS περίπτωση τα τρία μεγαλύτερα εύρη



Σχήμα 4.6: Εξέλιξη των χρονοκλιμάκων τ_i (αριστερά) και των ευρών f^i (δεξιά) των CSP συνιστωσών κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης για τις ANLS (πάνω) και NALS (κάτω) περιπτώσεις. Οι με τελείες και συνεχόμενες καμπύλες στο δεξιό διάγραμμα υποδηλώνουν τα πρώτα 5 και τα υπόλοιπα 5 εύρη f^i , αντίστοιχα.

είναι $O(10^{-20})$, $O(10^{-19})$ και $O(10^{-21})$ και σχετίζονται με τις πιο αργές συνιστώσες, την 8η, την 9η και τη 10η, αντίστοιχα. Εξαιτίας της τόσο μικρής τάξης των ευρών των πιο αργών συνιστωσών διαπιστώνεται ότι πριν τη νευρωνική ενεργοποίηση όλες οι CSP συνιστώσες είναι εξαντλημένες (ανενεργές). Καθώς ξεκινά η P_1 στα $t = 1020$ s, όλα τα εύρη αυξάνονται. Τα μεγαλύτερα εύρη κατά τη διάρκεια των περιόδων P_1 και P_2 είναι εκείνα των πιο αργών CSP συνιστωσών, της 9ης και 10ης, και για τις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις, τα οποία φτάνουν $O(10^{-16})$, ακολουθούμενα από το εύρος της 8ης συνιστώσας. Στην ANLS περίπτωση, το εύρος της 8ης CSP συνιστώσας ηρεμεί πολύ γρήγορα μετά την ραγδαία αύξηση του στην αρχή της P_1 . Αντίθετα, στην NALS περίπτωση το εύρος της 8ης CSP συνιστώσας διατηρεί σχετικά υψηλές τιμές κατά διάρκεια της P_1 και της P_2 . Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με το γεγονός ότι το μέγιστο χάσμα γρήγορων/αργών χρονοκλιμάκων παρατηρείται μεταξύ της 8ης και της 9ης χρονοκλίμακας στην ANLS περίπτωση και μεταξύ της 7ης και της 8ης στην NALS περίπτωση, μιας και το Σχ. 4.6 δείχνει ότι κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης μόνο τα εύρη των αργών συνιστωσών είναι μεγάλα. Η συμπεριφορά αυτή στην αρχή της P_1 παρατηρείται κάθε φορά που διακυμαίνονται ισχυρά τα εύρη κατά τη διάρκεια της P_1 και της P_2 , συμπεριφορά η οποία οφείλεται στην αλλαγή των κινητικών παραμέτρων για τη προσομοίωση του φαινομένου, όπως λέχθηκε προηγουμένως. Μετά το τέλος της P_2 , όλα τα εύρη μειώνονται σταδιακά σύμφωνα με τη σχετική τους χρονοκλίμακα καθώς το σύστημα επιστρέφει στις συνθήκες ηρεμίας του – η πιο αργή μείωση παρουσιάζεται από το εύρος της πιο αργής, 10ης, συνιστώσας.

Η μελέτη του συστήματος θα εστιαστεί στις περιόδους P_1 και P_2 της νευρωνικής ενεργοποίησης, οι οποίες φαίνονται με διακεκομμένα κόκκινα βέλη στο Σχ. 4.6. Παρότι η περίοδος P_1 σχετίζεται περισσότερο με την γλυκολυτική πρόσληψη στα αστροκύτταρα, ενώ η περίοδος P_2 με την οξειδωση του γαλακτικού οξέος στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες [172], οι δύο περίοδοι παρουσιάζουν παρόμοια δυναμική συμπεριφορά. Συγκεκριμένα, και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις τα εύρη όλων των συνιστωσών αυξάνουν στην αρχή των δύο περιόδων και στη συνέχεια η πλειονότητα αυτών ηρεμεί πολύ γρήγορα. Στην ANLS περίπτωση, ο αριθμός των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων είναι $M = 8$ για το μεγαλύτερο μέρος των P_1 και P_2 περιόδων. Επομένως, οι 9η και 10η CSP συνιστώσες θεωρούνται αργές (δηλ. αυτές που οδηγούν το σύστημα κατά τη διάρκεια της P_1 και P_2), ενώ η 1η ως και την 8η θεωρούνται εξαντλημένες ή γρήγορες (δηλ. τα αμελητέα εύρη τους καθορίζουν τους περιορισμούς σύμφωνα με τους οποίους εξελίσσεται το σύστημα). Αντίθετα, στην NALS περίπτωση, ο αριθμός των εξαντλημένων χρονοκλιμάκων είναι $M = 7$ για τις ίδιες περιόδους. Αυτή τη φορά οι 8η, 9η και 10η CSP συνιστώσες θεωρούνται αργές, ενώ η 1η ως και την 7η θεωρούνται γρήγορες.

Στη συνέχεια, τα CSP διαγνωστικά εργαλεία που παρουσιάστηκαν στην Ενότητα 2.5 θα χρησιμοποιηθούν για την περαιτέρω φυσική κατανόηση και την εξαγωγή συμπερασμάτων για την εξέλιξη του συστήματος κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης. Δεδομένου ότι το ενδιαφέρον εντοπίζεται στη μακροπρόθεσμη εξέλιξη του συστήματος, η ανάλυση θα εστιάσει στην αργή δυναμική. Ωστόσο, για την κατανόηση των περιορισμών που υποβόσκουν της αργής δυναμικής και καθορίζουν τη συμπεριφορά του συστήματος, πρώτα θα παρουσιαστούν οι ισορροπίες που έχουν διαμορφωθεί στο σύστημα. Αυτές οι ισορροπίες περιλαμβάνουν τις πιο “έντονες” συνιστώσες του συστήματος, οι οποίες μέσω των ισορροπιών αδρανοποιούνται αφήνοντας τις λιγότερο “έντονες” να οδηγήσουν το σύστημα.

4.4 Η γρήγορη δυναμική και οι επιβεβλημένες ισορροπίες του συστήματος

Η γρήγορη δυναμική του συστήματος είναι υπεύθυνη για τις ισορροπίες που έχουν διαμορφωθεί όταν οι γρήγορες CSP συνιστώσες εξαντλούνται. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης, ο αριθμός των εξαντλημένων συνιστωσών είναι $M = 8$ και $M = 7$ για τις ANLS και NALS περιπτώσεις, αντίστοιχα. Οι εξαντλημένες γρήγορες CSP συνιστώσες αναλύθηκαν με τα CSP εργαλεία που παρουσιάστηκαν στην Ενότητα 2.5 και παρατίθενται στους Πίνακες 4.6 και 4.7 για την ANLS περίπτωση και στους Πίνακες 4.8 και 4.9 για την NALS περίπτωση (τα διαγνωστικά της μη εξαντλημένης αργής 8ης συνιστώσας την NALS περίπτωση περιλαμβάνονται στον Πίνακα 4.8 για λόγους σύγκρισης με την αντίστοιχη συνιστώσα στην ANLS περίπτωση). Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στους τέσσερις Πίνακες υπολογίστηκαν στο χρονικό σημείο $t = 1100 s$, το οποίο ανήκει στην P_1 περίοδο. Ωστόσο αυτά τα διαγνωστικά είναι αντιπροσωπευτικά για όλα τα σημεία της P_1 και P_2 περιόδου, μιας και υπάρχουν διαφορές το πολύ 1 – 2% για τα υπόλοιπα χρονικά σημεία. Εκτός των εργαλείων, της γρήγορης μεταβλητής *Pointer* P_o στην Εξ. (2.5.8), του *Amplitude Participation Index* API στην Εξ. (2.5.5) και του *Time scale Participation Index* TPI στην Εξ. (2.5.2), το εσωτερικό γινόμενο $\beta^m \cdot \mathbf{S}_k$ παρουσιάζεται στους Πίνακες 4.6, 4.7, 4.8 και 4.9, το οποίο αποτελεί συστατικό στοιχείο του API (βλ. Εξ. (2.5.5)). Όταν το $\beta^m \cdot \mathbf{S}_k = \mathcal{O}(1)$, το στοιχειομετρικό διάνυσμα της k -οστής αντίδρασης έχει σημαντική συνιστώσα κατά μήκος του α_m . Όταν το α_m

αποτελεί ένα γρήγορο CSP διάνυσμα βάσης, το $\beta^m \cdot \mathbf{S}_k = \mathcal{O}(1)$ υποδηλώνει ότι η k -οστή αντίδραση είναι γρήγορη και μπορεί δυνητικά να συνεισφέρει στη γρήγορη δυναμική.

Όπως αναφέρθηκε, η m -οστή CSP συνιστώσα χαρακτηρίζεται από (i) τις αντιδράσεις που συμμετέχουν στο σχηματισμό της ισορροπίας που εκφράζεται από τη σχέση $f^m \approx 0$ και αναγνωρίζεται από το API, (ii) τις αντιδράσεις που παράγουν τη τ_m χρονοκλίμακα που χαρακτηρίζει χρονικά το σχηματισμό της ισορροπίας και αναγνωρίζεται από το TPI και (iii) τις μεταβλητές (συγκεντρώσεις) που σχετίζονται περισσότερο με αυτή τη συνιστώσα και αναγνωρίζονται από το Po. Αυτά τα CSP διαγνωστικά για τις εξαντλημένες συνιστώσες παρουσιάζονται στου Πίνακες 4.6, 4.7, 4.8 και 4.9.

Συνιστώσα	Po	API	$\mathbf{b}^m \cdot \mathbf{S}_k$	TPI
1	Glc^{bl} 0.915	4f -30.5 %	-1.315	4f -68.7 %
	Glc^{int} 0.057	4b 25.2 %	1.315	2b -18.7 %
		2f 16.5 %	1.392	4b -4.9 %
		2b -10.2 %	-1.392	
4	Glc^e 0.693	1f 18.9 %	1.276	1b -34.5 %
	Glc^{int} 0.275	1b -13.7 %	-1.276	2f -33.7 %
		2f -13.4 %	-1.243	6f -11.2 %
		6f 10.9 %	0.340	4b -8.2 %
		6b -10.6 %	-0.340	5b -7.4 %
		2b 8.3 %	1.243	
		4f -7.0 %	-0.328	
		5b 6.2 %	0.348	
		4b 5.8 %	0.328	
	5f -5.1 %	-0.348		
5	Glc^{int} 0.490	6f -19.4 %	-0.506	6f -26.4 %
	Glc^e 0.273	6b 19.0 %	0.506	5b -18.2 %
	Glc^a 0.083	1f 14.7 %	0.791	1b -16.8 %
	Glc^n 0.082	5b -11.5 %	-0.542	6b -7.3 %
	Glc^{bl} 0.072	1b -10.6 %	-0.791	4f -7.2 %
		5f 9.5 %	0.542	5f -6.4 %
		4f -3.4 %	-0.129	
	4b 2.9 %	0.129		
8	Glc^a 0.623	6f 25.4 %	0.639	5f -51.3 %
	Glc^n 0.373	6b -24.8 %	-0.639	6b -34.5 %
		5b -19.7 %	-0.882	5b 6.2 %
		5f 16.2 %	0.882	6f -1.9 %
		7 4.1 %	0.962	2b -0.1 %
		1f 1.4 %	0.073	
		1b -1.0 %	-0.073	

Πίνακας 4.6: ANLS περίπτωση: τα CSP διαγνωστικά εργαλεία (Po , API , $\mathbf{b}^m \cdot \mathbf{S}_k$ και TPI) στο χρονικό σημείο $t = 1100$ s για τις 4 συνιστώσες που σχετίζονται με το μονοπάτι της γλυκόζης. Μόνο οι μεγαλύτερες συνεισφορές παρουσιάζονται.

4.4.1 Τα μονοπάτια της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος

Η βασική παρατήρηση, η οποία αποτελεί και το λόγο που οι Πίνακες 4.6 και 4.7 και Πίνακες 4.8 και 4.9 παρουσιάζονται ξεχωριστά, είναι ότι μεταξύ των 8 πιο γρήγορων συνιστωσών, οι 4 σχετίζονται με το μονο-

Συνιστώσα	Po	API	$\mathbf{b}^m \cdot \mathbf{S}_k$	TPI
2	Lac^{bl} 0.890	14f 24.9 %	1.510	14f -75.4 %
	Lac^{int} 0.108	14b -24.5 %	-1.510	13f -10.5 %
		16f -15.0 %	-0.146	14b -7.6 %
		16b 14.5 %	0.146	
		15f 5.6 %	0.139	
		15b -5.1 %	-0.139	
3	Lac^{int} 0.697	16f 33.8 %	0.694	15b -30.8 %
	Lac^a 0.113	16b -32.4 %	-0.694	16f -25.9 %
	Lac^n 0.097	15f -14.1 %	-0.742	16b -21.2 %
		15b 12.7 %	0.742	15f -8.8 %
6	Lac^a 0.573	16f 31.1 %	0.547	16b -41.4 %
	Lac^n 0.423	16b -29.9 %	-0.547	15f -25.4 %
		15f 14.5 %	0.638	16f 22.0 %
		15b -13.1 %	-0.638	15b 4.9 %
		7 -3.3 %	-1.410	
		18 -1.6 %	-0.485	
		17 1.6 %	0.700	
7	Lac^e 0.992	16f -16.5 %	-0.010	11b -46.7 %
		16b 15.9 %	0.010	12f -45.5 %
		12b 10.7 %	0.974	
		11b -10.4 %	-0.999	
		12f -10.1 %	-0.974	
		11f 9.9 %	0.999	

Πίνακας 4.7: ANLS περίπτωση: τα CSP διαγνωστικά εργαλεία (Po , API , $\mathbf{b}^m \cdot \mathbf{S}_k$ και TPI) στο χρονικό σημείο $t = 1100$ s για τις 4 συνιστώσες που σχετίζονται με το μονοπάτι του γαλακτικού οξέος. Μόνο οι μεγαλύτερες συνεισφορές παρουσιάζονται.

πάτι της γλυκόζης (Πίνακες 4.6 και 4.8) και οι άλλες 4 με το μονοπάτι του γαλακτικού οξέος (Πίνακες 4.7 και 4.9). Αυτό συμβαίνει επειδή η 1η, 4η, 5η και 8η συνιστώσα σχετίζονται με μεταβλητές και αντιδράσεις κατά μήκος του μονοπατιού της γλυκόζης (συνιστώσες Glc -μονοπατιού) και η 2η, 3η, 6η και 7η συνιστώσα σχετίζονται με μεταβλητές και αντιδράσεις κατά μήκος του μονοπατιού του γαλακτικού οξέος (συνιστώσες Lac -μονοπατιού). Συγκεκριμένα,

- i) Οι μεταβλητές που ανιχνεύονται από το Po να σχετίζονται περισσότερο με τις συνιστώσες του Glc -μονοπατιού (Lac -μονοπατιού), είναι αποκλειστικά Glc (Lac) μεταβλητές.
- ii) Οι αντιδράσεις που αναγνωρίζονται από το TPI να συνεισφέρουν στη δημιουργία των τεσσάρων χρονοκλιμάκων $\tau_1, \tau_4, \tau_5, \tau_8$ του Glc -μονοπατιού ($\tau_2, \tau_3, \tau_6, \tau_7$ του Lac -μονοπατιού), περιλαμβάνουν ως αντιδρώντα αποκλειστικά Glc (Lac) μεταβλητές.
- iii) Τα αντιδρώντα των αντιδράσεων που αναγνωρίζονται από το API να συνεισφέρουν στις ισορροπίες $f^m \approx 0$ που σχετίζονται με τις τέσσερις συνιστώσες του Glc -μονοπατιού, περιλαμβάνουν αποκλειστικά Glc μεταβλητές. Σε μεγάλο βαθμό, μία αντίστοιχη κατάσταση αναδύεται και στις τέσσερις ισορροπίες που σχετίζονται με τις συνιστώσες του Lac -μονοπατιού. Δηλαδή, τα αντιδρώντα όλων σχεδόν των αντιδράσεων που συνεισφέρουν στις ισορροπίες, περιλαμβάνουν αποκλειστικά Lac μεταβλητές. Η μόνη εξαίρεση είναι η ισορροπία που σχετίζεται με την 6η συνιστώσα του Lac -μονοπατιού, στην οποία μικρή συνεισφορά έχει η αντίδραση 7 με αντιδρόν το Glc^a στην ANLS περίπτωση και η

Συνιστώσα	Po	API	$\mathbf{b}^m \cdot \mathbf{S}_k$	TPI
1	Glc^{bl} 0.914	4f 33.1 %	1.312	4f -72.0 %
	Glc^{int} 0.056	4b -27.7 %	-1.312	2b -19.0 %
		2f -16.7 %	-1.053	4b -5.2 %
		2b 10.9 %	1.053	.
4	Glc^e 0.870	1f 23.4 %	1.185	1b -42.2 %
	Glc^{int} 0.115	1b -17.4 %	-1.185	2f -37.3 %
		2f -15.4 %	-1.322	4b -5.8 %
		2b 10.0 %	1.322	6f -4.4 %
		4f -9.2 %	-0.297	5b -0.2 %
		6f 8.4 %	0.187	
		4b 7.7 %	0.297	
		6b -7.6 %	-0.187	
		5b 0.4 %	0.163	
		5f -0.2 %	-0.163	
5	Glc^{int} 0.593	6f 36.7 %	0.927	6f -53.6 %
	Glc^n 0.249	6b -33.3 %	-0.927	6b -24.3 %
	Glc^e 0.093	1f -12.2 %	-0.703	1b -9.0 %
	Glc^{bl} 0.064	1b 9.1 %	0.703	4f -4.9 %
	Glc^a 0.001	4f 2.4 %	0.009	5b -2.3 %
		4b -2.0 %	-0.009	5f -1.3 %
		5b 1.3 %	0.684	
	5f -0.7 %	-0.684		
8	Glc^a 0.564	6f -13.2 %	-0.008	5f -27.3 %
	Glc^n 0.337	1f -12.7 %	-0.167	6b -18.5 %
		6b 12.0 %	0.008	6f 15.6 %
		5b 9.8 %	1.159	5b -11.2 %
		1b 9.4 %	0.167	4b -6.5 %
		2f -9.0 %	-0.494	
		9 7.2 %	0.446	
		2b 5.9 %	0.494	
		5f -5.4 %	-1.159	
		7 -3.6 %	-0.790	

Πίνακας 4.8: NALS περίπτωση: τα CSP διαγνωστικά εργαλεία (Po , API , $\mathbf{b}^m \cdot \mathbf{S}_k$ και TPI) στο χρονικό σημείο $t = 1100 s$ για τις 4 συνιστώσες που σχετίζονται με το μονοπάτι της γλυκόζης (η 8η συνιστώσα δεν είναι εξαντλημένη, αλλά δείχνεται για λόγους σύγκρισης με την ANLS περίπτωση). Μόνο οι μεγαλύτερες συνεισφορές παρουσιάζονται.

αντίδραση 9 με αντιδρόν το Glc^n στην NALS περίπτωση.

Με βάση τα παραπάνω, λαμβάνοντας υπόψη τη σύζευξη των δύο μονοπατιών από τις εκφράσεις που προσεγγίζουν το SIM:

- i) το μονοπάτι του γαλακτικού οξέος συνδέεται με αυτό της γλυκόζης μέσω της 6ης συνιστώσας. Αυτή η σύζευξη επιτυγχάνεται στα αστροκύτταρα στην ANLS περίπτωση (αντίδραση 7) και στους νευρώνες στην NALS περίπτωση (αντίδραση 9) και
- ii) το μονοπάτι της γλυκόζης είναι πλήρως αποσυσζευγμένο από το μονοπάτι του γαλακτικού οξέος και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις.

Το συμπέρασμα λοιπόν είναι ότι μία διαταραχή σε κάποια από τις αντιδράσεις του γαλακτικού οξέος (αντιδράσεις 11-18) δε θα επηρεάσει τις ισορροπίες του μονοπατιού της γλυκόζης. Αντίθετα, μία διαταραχή σε

Συνιστώσα	Po	API	$\mathbf{b}^m \cdot \mathbf{S}_k$	TPI
2	Lac^{bl} 0.887	14b -24.2 %	-1.326	14f -75.3 %
	Lac^{int} 0.111	14f 24.0 %	1.326	13f -10.3 %
		16b 16.4 %	0.161	14b -7.7 %
		16f -16.1 %	-0.161	
		15b -5.0 %	-0.154	
		15f 4.8 %	0.154	
3	Lac^{int} 0.700	16b 35.2 %	0.588	15b -29.4 %
	Lac^a 0.109	16f -34.7 %	-0.588	16f -27.5 %
	Lac^n 0.094	15b -12.1 %	-0.633	16b -20.6 %
		15f 11.6 %	0.633	15f -8.8 %
6	Lac^a 0.604	16b 32.5 %	0.426	16b -39.8 %
	Lac^n 0.389	16f -32.0 %	-0.426	15f -27.4 %
		15b 13.2 %	0.542	16f 20.4 %
		15f -12.7 %	-0.542	15b 5.8 %
		9 -2.0 %	-0.729	
		18 1.5 %	0.365	
		17 -1.4 %	-0.604	
		7 0.9 %	1.204	
7	Lac^e 0.992	16b 18.1 %	0.001	11b -46.7 %
		16f -17.8 %	-0.001	12f -45.4 %
		12b 10.2 %	1.011	
		11b -10.0 %	-0.985	
		12f -9.8 %	-1.011	
		11f 9.7 %	0.985	

Πίνακας 4.9: NALS περίπτωση: τα CSP διαγνωστικά εργαλεία (Po , API , $\mathbf{b}^m \cdot \mathbf{S}_k$ και TPI) στο χρονικό σημείο $t = 1100$ s για τις 4 συνιστώσες που σχετίζονται με το μονοπάτι του γαλακτικού οξέος. Μόνο οι μεγαλύτερες συνεισφορές παρουσιάζονται.

κάποια από τις αντιδράσεις της γλυκόζης (αντιδράσεις 1-10) θα επηρεάσει τις ισορροπίες του μονοπατιού του γαλακτικού οξέος. Όπως διαπιστώθηκε νωρίτερα, αυτή η επιρροή θα συμβεί μέσω των αστροκυττάρων στην ANLS περίπτωση και μέσω των νευρώνων στην NALS.

4.4.2 Οι επιβεβλημένες ισορροπίες του συστήματος

Σε αυτή την Υποενότητα εξετάζονται οι ισορροπίες που αναπτύσσονται στο μονοπάτι της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος μέσω των CSP διαγνωστικών εργαλείων που παρατίθενται στους Πίνακες 4.6, 4.8 και 4.7, 4.9 για τις ANLS και NALS περιπτώσεις, αντίστοιχα. Στο Glc -μονοπάτι της ANLS περίπτωσης οι ισορροπίες είναι τέσσερις, αυτές της 1ης, 4ης, 5ης και 8ης συνιστώσας, ενώ σε αυτό της NALS περίπτωσης είναι τρεις, αυτές της 1ης, 4ης και 5ης συνιστώσας. Η 1η (πιο γρήγορη) συνιστώσα στην ANLS και NALS περίπτωση υποδεικνύει την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 2 και 4:

$$-z_4^1(R^{4f} - R^{4b}) + z_2^1(R^{2f} - R^{2b}) \approx 0 \quad (4.4.1)$$

όπου $z_k^m = |\beta^m \cdot \mathbf{S}_k|$ και η διάταξη των αντιδράσεων είναι φθίνουσα με βάση το API της κάθε αντίδρασης. Αυτή η ισορροπία σχετίζεται με τη Glc^{bl} μεταβλητή, η οποία ανιχνεύεται από το Po και αποτελεί το αντιδρόν των αντιδράσεων που παρέχουν τη μέγιστη συνεισφορά στη τ_1 , δηλαδή των αντιδράσεων 4f και 2b, σύμφωνα με τις τιμές του TPI που φαίνονται στη πρώτη γραμμή των Πινάκων 4.6 και 4.8. Η επόμενη

πιο γρήγορη συνιστώσα του Glc -μονοπατιού είναι η 4η και, σύμφωνα με το API, και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις αυτή υποδηλώνει την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 1, 2, 4, 5 και 6:

$$z_1^4(R^{1f} - R^{1b}) - z_2^4(R^{2f} - R^{2b}) + z_6^4(R^{6f} - R^{6b}) - z_4^4(R^{4f} - R^{4b}) - z_5^4(R^{5f} - R^{5b}) \approx 0 \quad (4.4.2)$$

Σύμφωνα με το Po, αυτή η συνιστώσα σχετίζεται κυρίως με τη Glc^e μεταβλητή και λιγότερο με τη Glc^{int} . Η Glc^e είναι το αντιδρόν των αντιδράσεων 1b και 2f, οι οποίες παρέχουν τη μεγαλύτερη συνεισφορά στην τ_4 , ενώ η Glc^{int} είναι το αντιδρόν των αντιδράσεων 6f, 4b και 5b, οι οποίες συνεισφέρουν λιγότερο στην τ_4 (βλ. δεύτερη γραμμή στους Πίνακες 4.6 και 4.8). Η τρίτη πιο γρήγορη συνιστώσα του Glc -μονοπατιού είναι η 5η και υποδηλώνει την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 1, 4, 5 και 6:

$$-z_6^5(R^{6f} - R^{6b}) + z_1^5(R^{1f} - R^{1b}) + z_5^5(R^{5f} - R^{5b}) - z_4^5(R^{4f} - R^{4b}) \approx 0 \quad (4.4.3)$$

Οι μεγαλύτερες συνεισφορές στις αλληλοαναιρέσεις που σχηματίζουν την ισορροπία πηγάζουν από τις δύο κατευθύνσεις της 6ης αντίδρασης, γεγονός που είναι πιο έντονο στην NALS περίπτωση. Οι συνεισφορές των δύο κατευθύνσεων της 1ης αντίδρασης είναι οι επόμενες μεγαλύτερες και είναι παρόμοιες και στις δύο περιπτώσεις. Οι μικρότερες συνεισφορές πηγάζουν από την 4η και 5η αντίδραση, με αυτές της 4ης να είναι αντίστοιχες στις δύο περιπτώσεις και εκείνες της 5ης να γίνονται αμελητέες στην NALS περίπτωση. Αυτή είναι και η πρώτη συνιστώσα του Glc -μονοπατιού που παρατηρούνται πολύ σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ANLS και NALS περιπτώσεων, αφού η συνεισφορά της 5ης αντίδρασης μικραίνει και αυτή της 6ης αυξάνεται στην NALS περίπτωση συγκριτικά με την ANLS. Η συμπεριφορά αυτή, η οποία αναδεικνύεται με την αλλαγή από την ANLS στην NALS περίπτωση, συνοδεύεται από την αλλαγή στο τρόπο που το μονοπάτι του γαλακτικού οξέος συνδέεται με αυτό της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, στην ANLS περίπτωση αυτή η σύζευξη συμβαίνει στα αστροκύτταρα (όπου η 5η αντίδραση δρα) μέσω της 7ης αντίδρασης, ενώ στην NALS περίπτωση η σύζευξη συμβαίνει στους νευρώνες (όπου η 6η αντίδραση δρα) μέσω της 9ης αντίδρασης. Αυτή η συνιστώσα (η 5η) σχετίζεται κυρίως με τη Glc^{int} μεταβλητή και λιγότερο με τη Glc^e στην ANLS περίπτωση και την Glc^n στην NALS. Η Glc^{int} αποτελεί το αντιδρόν της αντίδρασης 6f, η οποία παρέχει τη μεγαλύτερη συνεισφορά στη τ_5 και στις δύο περιπτώσεις αλλά και της αντίδρασης 5b που παρέχει και αυτή σημαντική συνεισφορά στην ANLS περίπτωση. Η τελευταία γρήγορη συνιστώσα του Glc -μονοπατιού είναι η 8η και αναδύεται ως γρήγορη μόνο στη περίπτωση ANLS. Αυτή η συνιστώσα υποδηλώνει την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 5, 6 και 7:

$$z_6^8(R^{6f} - R^{6b}) + z_5^8(R^{5f} - R^{5b}) + z_7^8 R^7 \approx 0 \quad (4.4.4)$$

και σχετίζεται κυρίως με τη Glc^a μεταβλητή και δευτερεύοντα με τη Glc^n . Η Glc^a αποτελεί το αντιδρόν της αντίδρασης 5f που παρέχει τη μεγαλύτερη συνεισφορά στην τ_8 , ενώ η Glc^n αποτελεί αντιδρόν της 6b που παρέχει την επόμενη μεγαλύτερη συνεισφορά. Ο Πίνακας 4.8 δείχνει ότι στην NALS περίπτωση η 8η συνιστώσα δεν είναι εξαντλημένη, μιας και δεν φαίνονται να υπάρχουν μεγάλες αλληλοαναιρέσεις μεταξύ των API των αντιδράσεων. Ωστόσο, οι μεταβλητές που αναγνωρίζονται από το Po και οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν στη τ_8 είναι όμοιες. Όπως δείχνει και το Σχ. 4.6, αυτή η συνιστώσα δεν είναι εξαντλημένη επειδή η τ_8 είναι σημαντικά πιο αργή στη περίπτωση NALS σε σύγκριση με την ANLS, όπου και θεωρείται γρήγορη.

Συμπερασματικά, οι συνιστώσες του *Glc*-μονοπατιού εκφράζουν και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις, τις ισορροπίες των αντιδράσεων στο μονοπάτι της γλυκόζης:

- (i) από το ενδοθήλιο στο βασικό υμένα ($R^{2f} - R^{2b}$) και από κει στο μεσοκυττάριο υγρό ($R^{4f} - R^{4b}$),
- (ii) από τα αιμοφόρα αγγεία στο ενδοθήλιο ($R^{1f} - R^{1b}$) και από κει στο βασικό υμένα ($R^{2f} - R^{2b}$), με τη συνεισφορά όρων υψηλότερης τάξης από τα φαινόμενα διάχυσης και μεταφοράς της γλυκόζης εντός και εκτός του μεσοκυττάριο υγρού ($R^{4f} - R^{4b}$, $R^{5f} - R^{5b}$, $R^{6f} - R^{6b}$). Η συνεισφορά αυτή βασίζεται στην προηγούμενη εγκαθίδρυση της ισορροπίας στο (i),
- (iii) από το μεσοκυττάριο υγρό στους νευρώνες ($R^{6f} - R^{6b}$), από τα αιμοφόρα αγγεία στο ενδοθήλιο και μόνο στην ANLS περίπτωση από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό ($R^{5f} - R^{5b}$), με τη συνεισφορά όρων υψηλότερης τάξης από τα φαινόμενα διάχυσης της γλυκόζης από το βασικό υμένα στο μεσοκυττάριο υγρό ($R^{4f} - R^{4b}$), εξαιτίας της διαμόρφωσης των ισορροπιών στα (i) και (ii) και,
- (iv) μόνο στην ANLS περίπτωση, από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό ($R^{5f} - R^{5b}$) και από κει στους νευρώνες ($R^{6f} - R^{6b}$), με το γλυκολυτικό ρυθμό στα αστροκύτταρα R^7 να συνεισφέρει ως υψηλότερης τάξης διόρθωση.

Μία σχηματική αναπαράσταση των ισορροπιών, οι οποίες αναπτύσσονται κατά μήκος του μονοπατιού της γλυκόζης φαίνεται στο Σχ. 4.7. Εμφανώς, οι ισορροπίες που σχετίζονται με τη γλυκόζη περιλαμβάνουν και τα πέντε διαμερίσματα του μονοπατιού της και όλες τις μορφές μεταφοράς και διάχυσης μεταξύ αυτών, με τη συνεισφορά της 3ης αντίδρασης να είναι αμελητέα, μια και ο ρυθμός της είναι ικανοποιητικά μικρός (βλ. αντιδράσεις μονοπατιού γλυκόζης στο Σχ. 4.4)

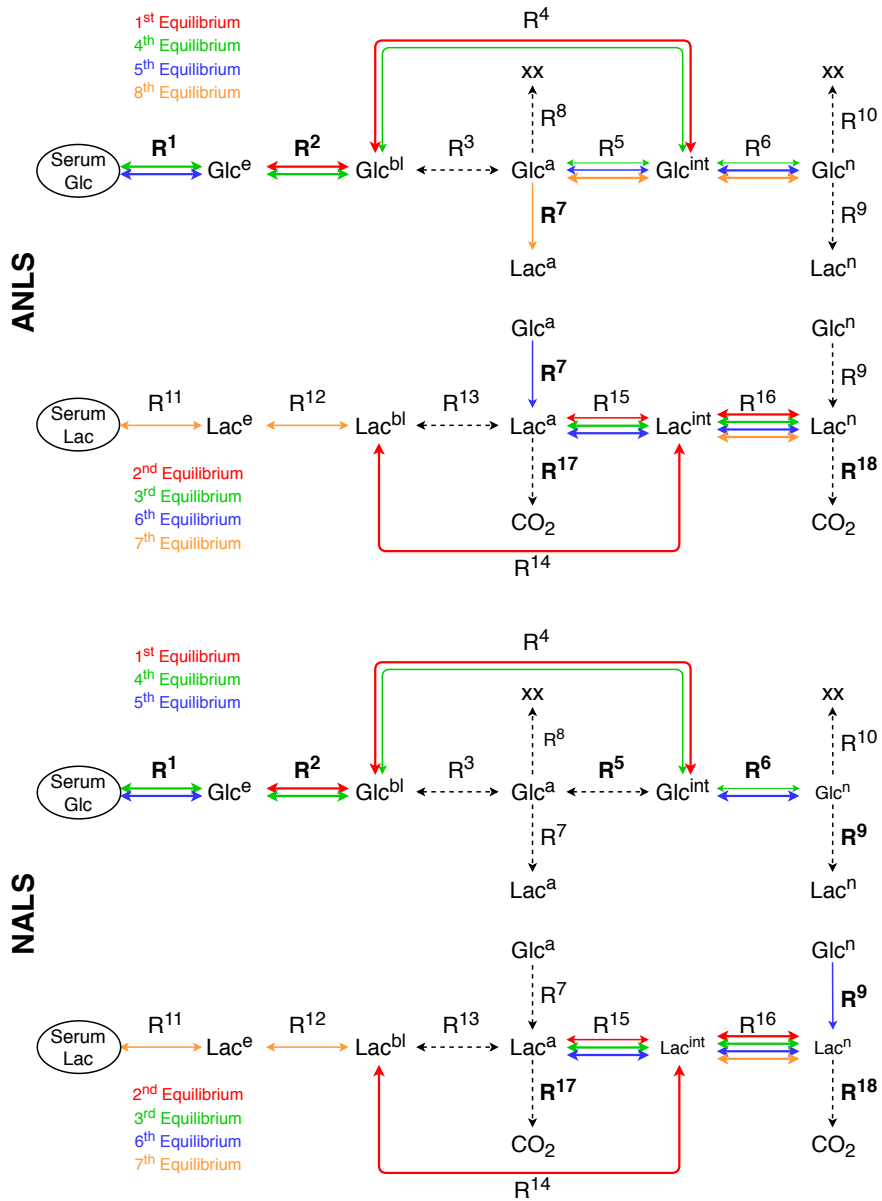
Αντίστοιχα συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν από την εξέταση των ισορροπιών που αναπτύσσονται κατά μήκος του μονοπατιού του γαλακτικού οξέος, δηλαδή των ισορροπιών που σχετίζονται με την 2η, 3η, 6η και 7η συνιστώσα. Η 2η συνιστώσα υποδεικνύει κυρίως την ισορροπία της εμπρόσθιας και οπίσθιας κατεύθυνσης της 14ης αντίδρασης, με υψηλότερης τάξης διορθώσεις από τη συνολική συνεισφορά της 16ης και 15ης αντίδρασης:

$$-z_{14}^2(R^{14f} - R^{14b}) + z_{16}^2(R^{16f} - R^{16b}) - z_{15}^2(R^{15f} - R^{15b}) \approx 0 \quad (4.4.5)$$

Η συνιστώσα σχετίζεται με τη Lac^{bl} μεταβλητή, η οποία ανιχνεύεται από το Ρο και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις και αποτελεί το αντιδρόν των αντιδράσεων που παρέχουν τις μεγαλύτερες συνεισφορές στην τ_2 , $14f$ και $13f$, σύμφωνα με το TPI. Η λιγότερο σχετιζόμενη Lac^{int} μεταβλητή αποτελεί το αντιδρόν της αντίδρασης $14b$, η οποία παρέχει μικρότερη συνεισφορά στην τ_2 . Η 3η συνιστώσα εκφράζει την ισορροπία της 15ης και 16ης αντίδρασης:

$$z_{16}^3(R^{16f} - R^{16b}) - z_{15}^3(R^{15f} - R^{15b}) \approx 0 \quad (4.4.6)$$

η οποία, σύμφωνα με το Ρο, σχετίζεται κυρίως με τη Lac^{int} μεταβλητή και λιγότερο με τις Lac^a και Lac^n και στις δύο περιπτώσεις. Η Lac^{int} αποτελεί το αντιδρόν των αντιδράσεων $16f$ και $15b$, οι οποίες παρέχουν τις μεγαλύτερες συνεισφορές στην τ_3 , ενώ οι Lac^a και Lac^n αποτελούν τα αντιδρώντα των αντιδράσεων



Σχήμα 4.7: Οι τέσσερις ισορροπίες που αναπτύσσονται κατά μήκος των μονοπατιών της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος στην ANLS (πάνω) και στην NALS (κάτω) περίπτωση (τρεις ισορροπίες στη περίπτωση NALS του μονοπατιού της γλυκόζης). Τα συνεχόμενα (διακεκομμένα) βέλη υποδηλώνουν αντιδράσεις με μεγάλες (μικρές) τιμές API. Οι αντιδράσεις που οδηγούν το σύστημα πάνω στις ισορροπίες (με μεγάλες τιμές Π) απεικονίζονται με έντονα γράμματα (βλ. την Ενότητα 4.5 για το αργό μοντέλο).

15^f και 16^b, αντίστοιχα, οι οποίες παρέχουν μικρότερες συνεισφορές. Η ανάδειξη αυτής της ισορροπίας συνεπάγεται ότι εκείνη που διαμορφώνεται στη 2η συνιστώσα απλοποιείται στην ισορροπία των δύο κατευθύνσεων της 14ης αντίδρασης. Η τρίτη γρηγορότερη συνιστώσα κατά μήκος του *Lac*-μονοπατιού είναι η 6η και στη βάση της ANLS περίπτωσης υποδηλώνει την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 16, 15 και 7:

$$z_{16}^6(R^{16f} - R^{16b}) + z_{15}^6(R^{15f} - R^{15b}) - z_7^6 R^7 \approx 0 \quad (4.4.7)$$

ενώ στη βάση της NALS περίπτωσης υποδηλώνει την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 16, 15 και 9:

$$z_{16}^6(R^{16f} - R^{16b}) + z_{15}^6(R^{15f} - R^{15b}) - z_9^6R^9 \approx 0 \quad (4.4.8)$$

Αυτή η συνιστώσα σχετίζεται με τις Lac^a και Lac^n μεταβλητές. Ως αποτέλεσμα αυτού, οι αντιδράσεις 16b και 15f, οι οποίες καταναλώνουν τις Lac^n και Lac^a , αντίστοιχα, παρέχουν τις μεγαλύτερες συνεισφορές στην τ_6 , ενώ οι αντίθετες κατευθύνσεις τους τείνουν να ελαττώσουν την επιρροή τους, δηλαδή τείνουν να καταστρέψουν την ισορροπία. Η πιο αργή από τις γρήγορες συνιστώσες του μονοπατιού του γαλακτικού οξέος είναι η 7η, η οποία και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις υποδηλώνει την ισορροπία μεταξύ των αντιδράσεων 11, 12 και 16:

$$-\hat{z}_{16}^4(R^{16f} - R^{16b}) + \hat{z}_{12}^4(R^{12f} - R^{12b}) + \hat{z}_{11}^4(R^{11f} - R^{11b}) \approx 0 \quad (4.4.9)$$

στην οποία ο συνολικός ρυθμός της 16ης αντίδρασης παρέχει υψηλότερης τάξης διόρθωση. Η συνιστώσα αυτή σχετίζεται με τη Lac^e μεταβλητή, όπως φαίνεται από το Po, η οποία αποτελεί το αντιδρόν των αντιδράσεων 11b και 12f που παρέχουν τις μεγαλύτερες συνεισφορές στην τ_7 .

Συμπερασματικά, οι συνιστώσες του Lac -μονοπατιού εκφράζουν και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις, τις ισορροπίες των αντιδράσεων στο μονοπάτι του γαλακτικού οξέος:

- (i) από το βασικό υμένα στο μεσοκυττάριο υγρό ($R^{14f} - R^{14b}$), με τις αντιδράσεις φαινομένων μεταφοράς του γαλακτικού οξέος μέσω των αντιδράσεων 15 ($R^{15f} - R^{15b}$) και 16 ($R^{16f} - R^{16b}$) να προσφέρουν υψηλότερης τάξης διορθώσεις,
- (ii) από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό ($R^{15f} - R^{15b}$) και από κει στους νευρώνες ($R^{16f} - R^{16b}$),
- (iii) από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό ($R^{15f} - R^{15b}$) και από κει στους νευρώνες ($R^{16f} - R^{16b}$), με μία μικρή συνεισφορά από τις αντιδράσεις 7 και 9 του μονοπατιού της γλυκόζης στην ANLS και NALS περίπτωση, αντίστοιχα, και
- (iv) από τα αιμοφόρα αγγεία στο ενδοθήλιο ($R^{11f} - R^{11b}$) και από κει στο βασικό υμένα ($R^{12f} - R^{12b}$), με μία μικρή συνεισφορά από την αντίδραση 16, η οποία είναι δυνατή μέσω των ισορροπιών που έχουν ήδη διαμορφωθεί στα (i), (ii) και (iii).

Η σχηματική αναπαράσταση αυτών των τεσσάρων ισορροπιών που αναπτύσσονται κατά μήκος του μονοπατιού του γαλακτικού οξέος φαίνεται στο Σχ. 4.7. Όπως και με τις ισορροπίες του Glc -μονοπατιού, οι τέσσερις ισορροπίες του Lac -μονοπατιού περιλαμβάνουν και τα πέντε διαμερίσματα του μονοπατιού της και όλες τις μορφές μεταφοράς και διάχυσης μεταξύ αυτών, με τη συνεισφορά της 13ης αντίδρασης να είναι αμελητέα, μια και ο ρυθμός της επισκιάζεται από αυτούς της αντίδρασης 14 και 16 (βλ. αντιδράσεις μονοπατιού γλυκόζης στο Σχ. 4.4).

Οι οχτώ ισορροπίες στην ANLS περίπτωση και οι επτά ισορροπίες στην NALS περίπτωση που διαμορφώνονται στο σύστημα σχηματίζουν τους περιορισμούς υπό τους οποίους εξελίσσεται το σύστημα και ως εκ τούτου η αργή δυναμική χαρακτηρίζει το σύστημα εντός αυτών. Έχοντας υπόψη ότι οι μεταβλητές που

σχετίζονται περισσότερο με την αργή δυναμική είναι οι Lac^n , Lac^a , Glc^n και Glc^a από τους Πίνακες 4.6 και 4.7 για την ANLS περίπτωση και τους Πίνακες 4.8 και 4.9 για την NALS (ως μεταβλητές που σχετίζονται λιγότερο με τη γρήγορη δυναμική), η ανάλυση που θα ακολουθήσει επικεντρώνεται στις μεταβλητές αυτές, καθώς επίσης χαρακτηρίζουν και τα μεταβολικά προφίλ των νευρώνων και των αστροκυττάρων.

4.5 Η αργή δυναμική του συστήματος

Εστιάζοντας στη μελέτη της δυναμικής των αλληλεπιδράσεων των νευρώνων και των αστροκυττάρων, η αργή εξέλιξη του συστήματος κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης θα αναλυθεί με τα CSP διαγνωστικά εργαλεία. Η δυνατότητα αλγοριθμικού καθορισμού της υποβόσκουσας φυσικής του αργά εξελισσόμενου συστήματος, εντός των περιορισμών που θέτουν οι εξαντλημένες συνιστώσες, παρουσιάζεται σε αυτή την Ενότητα.

4.5.1 Η χαρακτηριστική δυναμική και οι αντιδράσεις που οδηγούν την αργή εξέλιξη

Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη Ενότητα, κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης (περίοδοι P_1 και P_2), μόνο η 9η και 10η συνιστώσα είναι ενεργή στην ANLS περίπτωση και μόνο η 8η, 9η και 10η στην NALS περίπτωση. Δεδομένου ότι $\tau_9 < \tau_{10}$ στην ANLS περίπτωση, η αργή δυναμική του συστήματος χαρακτηρίζεται κυρίως από την τ_9 . Ωστόσο, επειδή $\tau_8 \approx \tau_9 < \tau_{10}$ στην NALS περίπτωση, η αργή εξέλιξη χαρακτηρίζεται και από τις δύο τ_8 και τ_9 . Τα CSP διαγνωστικά εργαλεία (Po , TPI) παρουσιάζονται στους Πίνακες 4.10 και 4.11 για τις αργές συνιστώσες των ANLS και NALS περιπτώσεων, αντίστοιχα, όπως υπολογίστηκαν στο χρονικό σημείο $t = 1100$ s.

Συνιστώσα	λ (1/s)	τ (s)		Po	TPI	
9	-6.197E-03	1.614E+02	Lac^n	0.472	18	-33.5 %
			Lac^a	0.314	17	-19.0 %
			Lac^{int}	0.192	16f	-17.9 %
					16b	17.7 %
10	-1.880E-03	5.318E+02	Glc^n	0.526	4b	-17.1 %
			Glc^a	0.280	2b	-16.8 %
			Glc^{int}	0.177	4f	15.4 %
					6b	-11.7 %
					6f	11.2 %
					1b	-8.5 %
		2f	8.4 %			
				5f	-3.2 %	

Πίνακας 4.10: Οι μεγαλύτερες τιμές των Po και TPI για την αργή 9η και 10η συνιστώσα κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης ($t = 1100$ s) για την ANLS περίπτωση.

Στο Πίνακα 4.10 φαίνεται ότι στην ANLS περίπτωση οι μεταβλητές που αναγνωρίζονται από το Po και οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν στις τ_i των δύο αργών συνιστωσών σχετίζονται είτε με το μονοπάτι του γαλακτικού οξέος (9η συνιστώσα) είτε με αυτό της γλυκόζης (10η συνιστώσα). Φυσικά, οι μεταβλητές που αναγνωρίζονται από το Po εδώ είναι εκείνες που σχετίζονται λιγότερο με τη γρήγορη δυναμική, όπως αυτό

είναι εμφανές από τα αποτελέσματα στους Πίνακες 4.6 και 4.7.

Αναφορικά με την 9η συνιστώσα, οι αντιδράσεις 18 και 17, οι οποίες καταναλώνουν Lac^n και Lac^a και αναπαριστούν την οξειδωση του γαλακτικού οξέος σε νευρώνες και αστροκύτταρα, αντίστοιχα, ευθύνονται για περισσότερο από το 50% της συνολικής συνεισφοράς στη γένεση της τ_9 . Στη βάση των αρνητικών τιμών TPI τους, συμπεραίνεται ότι αυτές οι αντιδράσεις τείνουν να οδηγήσουν το σύστημα στην ισορροπία. Από την άλλη, οι συνεισφορές των δύο κατευθύνσεων της 16ης αντίδρασης στην τ_9 , οι οποίες αναπαριστούν τα φαινόμενα μεταφοράς του γαλακτικού οξέος από το μεσοκυττάριο υγρό στους νευρώνες και αντίθετα, είναι φύσει αντίθετες, η 16f που καταναλώνει Lac^{int} ενισχύει την ισορροπία ενώ η 16b αντιτίθεται σε αυτήν. Ωστόσο, οι συνεισφορές τους αλληλοαναιρούνται, έτσι ώστε η συνολική συνεισφορά της 16ης αντίδρασης να είναι αμελητέα. Η κυριαρχία της 18ης και 17ης αντίδρασης στη γένεση της τ_9 αποτυπώνεται στις μεγάλες Po τιμές των αντιδρώντων τους Lac^n και Lac^a . Αυτή η κυριαρχία συνεπάγεται ότι η διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης ρυθμίζεται κυρίως από αυτές τις δύο αντιδράσεις. Για παράδειγμα, μία μείωση της οξειδωσης του γαλακτικού οξέος μέσω της αντίδρασης 18 θα οδηγήσει στην αύξηση της τ_9 , δηλαδή σε μία πιο αργή εξέλιξη της διαδικασίας. Αυτή η επιρροή της αντίδρασης 18 θα παρουσιαστεί αργότερα στην Υποενότητα 4.5.3 διαταράσσοντας κατάλληλα τον ρυθμό της R^{18} .

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.10 δείχνουν επίσης ότι στη βάση της 10ης συνιστώσας για την ANLS περίπτωση, σημαντικές συνεισφορές για τη δημιουργία της τ_{10} παρέχονται από τις αντιδράσεις 4b, 6b και 5f που καταναλώνουν τις Glc^{int} , Glc^n και Glc^a μεταβλητές, αντίστοιχα. Οι υπόλοιπες αντιδράσεις παρέχουν επιπλέον συνεισφορές, κυρίως μέσω των ήδη επιβεβλημένων ισορροπιών. Υπολογίζοντας τη συνολική συνεισφορά της κάθε αντίδρασης (αθροίζοντας τις συνεισφορές των εμπρόσθιων και οπίσθιων κατευθύνσεων τους), η πιο σημαντική επιρροή πηγάζει από την 1η αντίδραση, ακολουθούμενη από τη 2η και μετά τη 4η.

Συνιστώσα	λ (1/s)	τ (s)		Po		TPI
8	-6.855E-03	1.458E+02	Glc^n	0.564	5f	-27.3 %
			Glc^a	0.337	6b	-18.5 %
			Glc^{int}	0.090	6f	15.6 %
					5b	-11.2 %
					4b	-6.5 %
					4f	5.7 %
9	-5.694E-03	1.756E+02			2b	-5.3 %
			Lac^n	0.508	18	-35.3 %
			Lac^a	0.286	17	-21.4 %
			Lac^{int}	0.185	16f	-12.0 %
10	-1.733E-03	5.770E+02			16b	11.9 %
			Glc^a	0.435	4b	-17.0 %
			Glc^n	0.406	2b	-15.9 %
			Glc^{int}	0.145	4f	15.2 %
					6b	-9.2 %
					6f	8.9 %
					5f	-8.3 %
		1b	-8.1 %			
		2f	8.0 %			

Πίνακας 4.11: Οι μεγαλύτερες τιμές των Po και TPI για την αργή 8η, 9η και 10η συνιστώσα κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης ($t = 1100$ s) για την NALS περίπτωση.

Ο Πίνακας 4.11 δείχνει ότι, όπως στην ANLS περίπτωση, οι μεταβλητές που αναγνωρίζονται από το Ρο και οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν στη δημιουργία των τ_i των τριών αργών συνιστωσών της NALS περίπτωσης, σχετίζονται είτε με το μονοπάτι του γαλακτικού οξέος (9η συνιστώσα), είτε με αυτό της γλυκόζης (8η και 10η συνιστώσα). Η δυναμική των δύο πιο αργών συνιστωσών (9η και 10η) είναι παρόμοια με τις αντίστοιχες συνιστώσες στην ANLS περίπτωση, με μικρές διαφορές. Συγκριτικά με την ANLS περίπτωση, η δυναμική των δύο πιο αργών συνιστωσών στην NALS περίπτωση κυρίως διαφέρει στο ότι η Glc^a είναι πιο αργή από την Glc^n μεταβλητή, μέσω του Ρο. Η βασική διαφορά όμως εντοπίζεται στο ότι, στην NALS περίπτωση, η 8η συνιστώσα προσμετράται στον αργό υπόχωρο του διανυσματικού πεδίου και η δυναμική της χαρακτηρίζει την εξέλιξη του συστήματος, μαζί με αυτή της 9ης συνιστώσας (μιας και $\tau_8 \approx \tau_9$). Στο Πίνακα 4.11 φαίνεται ότι η μεγαλύτερη συνολική συνεισφορά στη δημιουργία της τ_8 πηγάζει από τη 5η αντίδραση, η οποία καταναλώνει τη Glc^a μεταβλητή, ενώ οι συνολικές συνεισφορές των αντιδράσεων 6 και 4 είναι πολύ μικρότερες.

Συγκρίνοντας την αργή δυναμική των δύο ANLS και NALS περιπτώσεων, οι Πίνακες 4.10 και 4.11 δείχνουν ότι η αργή δυναμική κατά μήκος του Glc -μονοπατιού μετατοπίζεται από τους νευρώνες στα αστροκύτταρα. Αυτό γίνεται εμφανές από τα αθροίσματα των Ρο για τις Glc^n και Glc^a μεταβλητές στις αργές συνιστώσες: στην ANLS περίπτωση $D_{Glc^n}^{9+10}=0.526$ και $D_{Glc^a}^{9+10} = 0.280$ και στη NALS περίπτωση $D_{Glc^n}^{8+9+10}=0.970$ και $D_{Glc^a}^{8+9+10} = 0.772$, δηλαδή μία αύξηση 84.4% και 175.7% στο άθροισμα των αργών Ρο των Glc^n και Glc^a , αντίστοιχα. Αυτή η μετατόπιση της αργής δυναμικής κατά μήκος του Glc -μονοπατιού συνοδεύεται από μια αντίθετη μετατόπιση της γρήγορης δυναμικής, δηλαδή από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες. Αυτό το γεγονός είναι εμφανές από το Σχ. 4.7, από την σημαντικά μειωμένη συνεισφορά της 5ης αντίδρασης στις επιβεβλημένες ισορροπίες της NALS περίπτωσης και από την επακόλουθη μειωμένη επιρροή της Glc^a μεταβλητής στη γρήγορη δυναμική. Εν συνεχεία, όπως φαίνεται στους Πίνακες 4.6 και 4.8, το αυτό γεγονός προκαλεί τη μειωμένη επιρροή της αντίδρασης 7 στη γρήγορη δυναμική, η οποία είναι υπεύθυνη για τη σύζευξη του Glc -μονοπατιού με το Lac -μονοπάτι.

Η αποσύζευξη της δυναμικής των Glc - και Lac -μονοπατιών στη βάση των αργών μοντέλων της ANLS και NALS περίπτωσης, όπως επιδεικνύεται στους Πίνακες 4.10 και 4.11, είναι δικαιολογημένη για το Glc -μονοπάτι, μιας και οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στα διάφορα διαμερίσματα δεν εξαρτάται από αυτή του γαλακτικού οξέος, όπως φαίνεται και στο Σχ. 4.2. Ωστόσο, αυτό δεν είναι τόσο εμφανές για το Lac -μονοπάτι, μιας και εξαρτάται από το Glc -μονοπάτι μέσω των αντιδράσεων 7 και 9 που τα συνδέουν. Για να διερευνηθεί αυτό το ζήτημα περαιτέρω, οι αντιδράσεις που συνεισφέρουν περισσότερο στην εξέλιξη των Glc^a , Glc^n , Lac^a και Lac^n μεταβλητών (για συντομία, $Glc^{a,n}$ και $Lac^{a,n}$) θα αναγνωριστούν, με τη χρήση του CSP εργαλείου *Importance Index* II της Εξ. (2.5.6). Τα αποτελέσματα αυτά, που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.12, αναγνωρίζουν (i) τις αντιδράσεις που επηρεάζουν περισσότερο την εξέλιξη των $Glc^{a,n}$ και $Lac^{a,n}$ μεταβλητών και (ii) τις αντίστοιχες τιμές του II. Το θετικό (αρνητικό) πρόσημο της συνεισφοράς της κάθε αντίδρασης που αναφέρεται στο Πίνακα 4.12 υποδηλώνει το αποτέλεσμα της να παράξει (καταναλώσει) τον αντίστοιχο μεταβολίτη.

Ο Πίνακας 4.12 δείχνει ότι στην ANLS περίπτωση η εξέλιξη των $Glc^{a,n}$ μεταβλητών κυρίως καθορίζεται από την R^{1f} (μεταφορά γλυκόζης από τα αιμοφόρα αγγεία στο ενδοθήλιο), την R^{1b} (μεταφορά γλυκόζης από το ενδοθήλιο στα αιμοφόρα αγγεία) και την R^{2f} (μεταφορά γλυκόζης από το ενδοθήλιο στον βασικό

Μεταβολίτης	Αργό σύστημα (Αναγνώριση II σε φθίνουσα σειρά)
$Glc^{a,n}$	$\frac{d[\cdot]}{dt} \approx f(+\mathbf{R}^{1f}, -\mathbf{R}^{1b}, +\mathbf{R}^{2f}, -\mathbf{R}^7, -R^{2b}, +R^{4f}, -R^{4b}, -R^9)$ +0.209 -0.151 +0.149 -0.107 -0.092 +0.069 -0.057 -0.029
$Lac^{a,n}$	$\frac{d[\cdot]}{dt} \approx f(+\mathbf{R}^7, -\mathbf{R}^{18}, -\mathbf{R}^{17}, -R^{16f}, +R^{16b}, +R^9)$ +0.295 -0.207 -0.143 -0.081 +0.078 +0.078
Glc^a	$\frac{d[\cdot]}{dt} \approx f(+\mathbf{R}^{5b}, -\mathbf{R}^{6f}, +\mathbf{R}^{6b}, -\mathbf{R}^7, -\mathbf{R}^{5f}, +R^{1f}, +R^{2f})$ +0.225 -0.201 +0.182 -0.126 -0.125 +0.027 +0.027
Glc^n	$\frac{d[\cdot]}{dt} \approx f(+\mathbf{R}^{1f}, -\mathbf{R}^{1b}, +\mathbf{R}^{2f}, +R^{6f}, -R^9, -R^{6b}, -R^{2b}, +R^{4f}, -R^{4b})$ +0.175 -0.130 +0.127 +0.098 -0.092 -0.089 -0.083 +0.067 -0.056
$Lac^{a,n}$	$\frac{d[\cdot]}{dt} \approx f(+\mathbf{R}^9, -\mathbf{R}^{18}, -\mathbf{R}^{17}, +R^7, -R^{16f}, +R^{16b})$ +0.313 -0.236 -0.133 +0.089 -0.054 +0.055

Πίνακας 4.12: Αναγνώριση των αντιδράσεων που συνεισφέρουν τα μέγιστα στην αργή εξέλιξη των Glc^a , Glc^n , Lac^a και Lac^n μεταβολιτών από το II, κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης ($t = 1100$ s) για την ANLS (πάνω γραμμή) και την NALS (κάτω γραμμή) περίπτωση. Μόνο οι μεγαλύτερες συνεισφορές αναγράφονται και αυτές που είναι μεγαλύτερες από 10% υποδηλώνονται με έντονα γράμματα. Οι αριθμοί κάτω από τις αντιδράσεις αντιστοιχούν στις II τιμές των αντιδράσεων.

υμένα). Επίσης παρατηρούνται μικρότερες επιρροές από τους ρυθμούς R^7 και R^{2b} προς την κατανάλωση των $Glc^{a,n}$, ενώ οι ακόμα μικρότερες επιρροές από τους ρυθμούς R^{4f} και R^{4b} αλληλοαναιρούνται. Σε ότι αφορά τις $Lac^{a,n}$ μεταβλητές, ο Πίνακας 4.12 δείχνει ότι η εξέλιξη τους καθορίζεται κυρίως από τους ρυθμούς R^7 (ρυθμός αναερόβιας γλυκόλυσης στα αστροκύτταρα) και τους R^{18} και R^{17} (ρυθμοί οξειδωσης του γαλακτικού οξέος σε νευρώνες και αστροκύτταρα, αντίστοιχα), με το πρώτο να τείνει να αυξήσει τη συγκέντρωση των $Lac^{a,n}$, ενώ τους δύο τελευταίους να τη μειώσουν. Επίσης, μικρότερες συνεισφορές παρατηρούνται από τους ρυθμούς R^{6f} και R^{6b} , οι οποίες αλληλοαναιρούνται. Τέλος, ο Πίνακας 4.12 δείχνει ότι ο ρυθμός R^9 έχει πολύ μικρή επιρροή στην εξέλιξη των $Glc^{a,n}$ και $Lac^{a,n}$ μεταβλητών.

Σε ότι αφορά τις αντιδράσεις που οδηγούν την εξέλιξη των $Glc^{a,n}$ και $Lac^{a,n}$ μεταβλητών στην NALS περίπτωση, οι διαφορές των αποτελεσμάτων, που αναφέρονται στον Πίνακα 4.12 συγκριτικά με την ANLS περίπτωση, εντοπίζονται κυρίως εξαιτίας της μειωμένης επιρροής της γρήγορης δυναμικής στην Glc^a μεταβλητή. Όπως φαίνεται στο Πίνακα 4.12, η εξέλιξη της Glc^a μεταβλητής καθορίζεται τώρα κυρίως από τις αντιδράσεις που είτε τη καταναλώνουν είτε την παράγουν (R^{5f} , R^{5b} , R^7), ενώ οι αναφερόμενες επιρροές από τους συνολικούς ρυθμούς R^1 , R^2 και R^6 είναι μικρότερες. Οι αντιδράσεις που καθορίζουν την εξέλιξη της Glc^n μεταβλητής στην NALS περίπτωση είναι κατά κύριο λόγο παρόμοιες με εκείνες που ανιχνεύθηκαν στην ANLS περίπτωση. Η βασική διαφορά εντοπίζεται στη μειωμένη επιρροή της 7ης αντίδρασης και την αυξημένη της 9ης. Αυτή είναι επίσης και η διαφορά που παρατηρείται μεταξύ των δύο περιπτώσεων ANLS και NALS σε ότι αφορά τις αντιδράσεις που οδηγούν την εξέλιξη των $Lac^{a,n}$ μεταβλητών. Εκτός από τους ρυθμούς R^{18} και R^{17} που παίζουν βασικό ρόλο στην ANLS περίπτωση, τώρα ο ρυθμός R^9 παίζει τον ισχυρότερο ρόλο, ενώ ο R^7 αποδυναμώνεται σημαντικά.

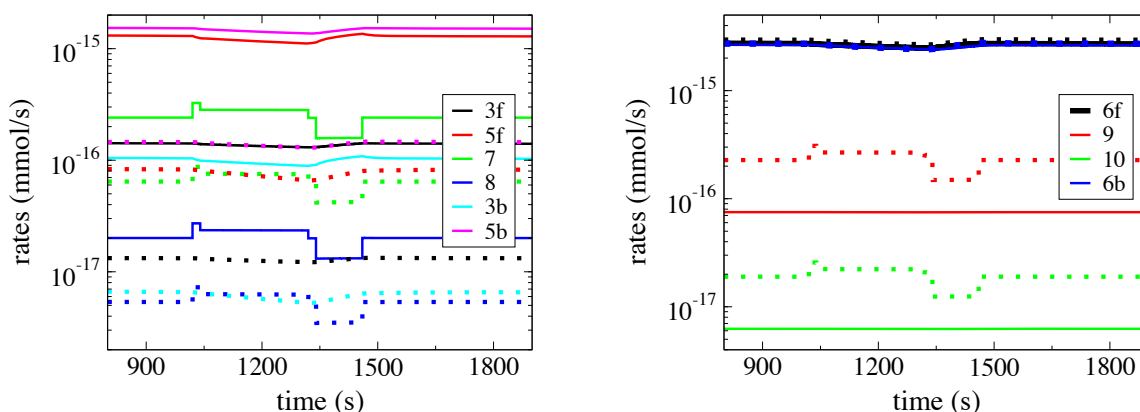
Συμπερασματικά, ο Πίνακας 4.12 υποδεικνύει ότι στην ANLS περίπτωση τα επίπεδα των $Glc^{a,n}$ καθορίζονται κυρίως από τους ρυθμούς των αντιδράσεων που βρίσκονται στην αρχή του Glc -μονοπατιού (R^1 , R^2) και του ρυθμού αναερόβιας γλυκόλυσης στα αστροκύτταρα (R^7), ενώ τα επίπεδα των $Lac^{a,n}$ καθορίζονται

κυρίως από τους ρυθμούς των αντιδράσεων που βρίσκονται στο δεύτερο μισό των *Glc*- και *Lac*-μονοπατιών, μεταξύ των οποίων ο R^7 παίζει τον πιο σημαντικό ρόλο. Αυτό επιτυγχάνεται επειδή ο ρυθμός αναερόβιας γλυκόλυσης στα αστροκύτταρα (R^7) συνδέει τους ρυθμούς των οξειδωτικών αντιδράσεων του γαλακτικού οξέος στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες (R^{17} and R^{18}) με τα αιμοφόρα αγγεία, μέσω των αντιδράσεων στην αρχή του *Glc*-μονοπατιού (R^1 , R^2). Ως αποτέλεσμα αυτού, η ροή στο *Lac*-μονοπάτι στην ANLS περίπτωση κατευθύνεται από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό ($R^{15} = R^{15,f} - R^{15,b} > 0$) και από κει στους νευρώνες ($R^{16} = R^{16,f} - R^{16,b} > 0$). Σε αντίθεση με τα παραπάνω, ο Πίνακας 4.12 δείχνει ότι στην NALS περίπτωση η ίδια σύζευξη επιτυγχάνεται μέσω του ρυθμού αναερόβιας γλυκόλυσης στους νευρώνες (R^9), ενώ ο αντίστοιχος ρυθμός στα αστροκύτταρα έχει πολύ μικρότερη συνεισφορά. Σε αυτή τη περίπτωση, η ροή στο *Lac*-μονοπάτι κατευθύνεται από τους νευρώνες στο μεσοκυττάριο υγρό ($R^{16} = R^{16,f} - R^{16,b} < 0$) και από κει στα αστροκύτταρα ($R^{15} = R^{15,f} - R^{15,b} > 0$). Και στις δύο περιπτώσεις, η απευθείας σύνδεση των ρυθμών των οξειδωτικών αντιδράσεων του γαλακτικού οξέος στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες (R^{17} και R^{18}) με τα αιμοφόρα αγγεία μέσω του *Lac*-μονοπατιού δεν παίζει σημαντικό ρόλο. Τέλος, σε συμφωνία με το μοντέλο που αναπαραστάθηκε σχηματικά στο Σχ. 4.2, ο Πίνακας 4.12 δείχνει ότι και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις οι $Glc^{a,n}$ μεταβλητές είναι ανεξάρτητες από τις $Lac^{a,n}$, ενώ το αντίθετο δεν ισχύει, μιας και η εξέλιξη των δεύτερων εξαρτάται από ρυθμούς αντιδράσεων που περιλαμβάνουν τις πρώτες με το αντίθετο να μην ισχύει.

Ο ισχυρός γλυκολυτικός ρυθμός στα αστροκύτταρα (R^7), σύμφωνα με την ANLS υπόθεση, έχει ανιχνευτεί πειραματικά [168, 178, 193, 207, 208], μιας και οι νευρώνες δε μπορούν να διατηρήσουν υψηλό γλυκολυτικό ρυθμό (R^9) [170, 178]. Επιπλέον, η υπερίσχυση της γλυκολυτικής πρόσληψης στους νευρώνες (R^9) έχει επίσης ανιχνευθεί, σύμφωνα με την NALS υπόθεσή, κατά την νευρωνική ενεργοποίηση [175–177]. Στην ανάλυση αυτή ο πρωτεύοντας ρόλος της R^7 έναντι της R^9 στην ANLS περίπτωση και της R^9 έναντι της R^7 στην NALS περίπτωση, ανιχνεύθηκε τόσο στη γρήγορη δυναμική (δηλαδή στις ισορροπίες που αναπτύσσονται), όσο και στην αργή (δηλαδή τις αντιδράσεις που οδηγούν το σύστημα υπό τους περιορισμούς των ισορροπιών αυτών).

Η εναλλαγή της γρήγορης δυναμικής κατά μήκος του *Glc*-μονοπατιού από τα αστροκύτταρα προς τους νευρώνες στην NALS περίπτωση, συγκριτικά με την ANLS περίπτωση, σχετίζεται κατά κύριο λόγο με το αδυνάτισμα των αντιδράσεων 3f, 3b, 5f, 5b, 7 και 8 που καταναλώνουν ή παράγουν το Glc^a και στην ενίσχυση των αντιδράσεων 9 και 10 που παράγουν το Glc^n , όπως φαίνεται στο Σχ. 4.8. Στο ίδιο σχήμα φαίνεται ότι στην NALS περίπτωση, ο γλυκολυτικός ρυθμός στα αστροκύτταρα (R^7) μειώνεται και ο αντίστοιχος στους νευρώνες (R^9) αυξάνεται, σχετικά με την ANLS περίπτωση, ενισχύοντας τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν προηγουμένως σχετικά με την επιρροή αυτών των αντιδράσεων στο συσχετισμό των οξειδωτικών ρυθμών στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες (R^{17} και R^{18} , αντίστοιχα) με την εισροή *Lac* από τα αιμοφόρα αγγεία.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στους Πίνακες 4.10, 4.11 και 4.12, αναφορικά με το TPI και το II εργαλείο, δείχνουν ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος στους νευρώνες (R^{18}) έχει μεγαλύτερη επίδραση από τον αντίστοιχο στα αστροκύτταρα (R^{17}) και για τις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις. Αυτό το αποτέλεσμα είναι συνεπές με το γεγονός ότι οι νευρώνες διατηρούν υψηλό οξειδωτικό μεταβολισμό συγκρινόμενοι με τα αστροκύτταρα και επομένως, ο οξειδωτικός μεταβολισμός του γαλακτι-



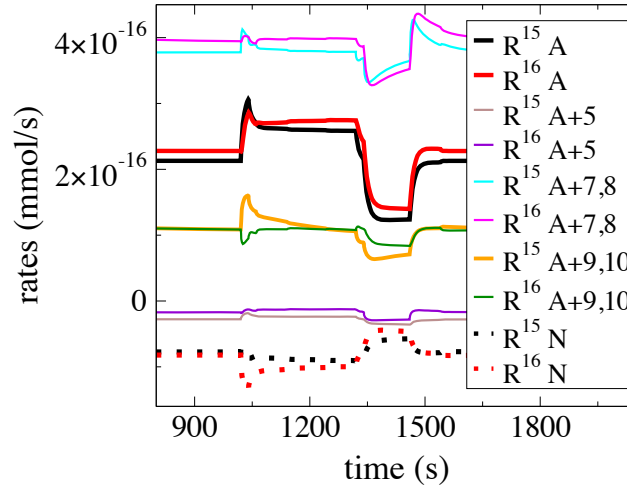
Σχήμα 4.8: Εξέλιξη των ρυθμών που σχετίζονται με την παραγωγή/κατανάλωση του Glc^a (αριστερά) και Glc^n (δεξιά) στην περίπτωση ANLS (συνεχόμενες γραμμές) και στην NALS (γραμμές με τελείες).

κού οξέος στους νευρώνες είναι πιο σημαντικός από τον αντίστοιχο στα αστροκύτταρα [197, 207]. Επιπλέον, τα αποτελέσματα στον Πίνακα 4.12, δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις των $Lac^{a,n}$ καθορίζονται, μεταξύ άλλων, από τους ρυθμούς R^7 και R^9 , οι οποίοι τείνουν να αυξήσουν το ρυθμό μεταβολής των $Lac^{a,n}$ και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις. Αυτοί οι ρυθμοί έχουν ανιχνευθεί πειραματικά να αυξάνουν κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης τόσο στην ANLS (μόνο ο R^7 ρυθμός) [178–180], όσο και στην NALS περίπτωση (και οι δύο R^7 και R^9 ρυθμοί) [181–183], αυξάνοντας με αυτό το τρόπο τις συγκεντρώσεις των $Lac^{a,n}$. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε συμφωνία με τα ανεβασμένα επίπεδα γαλακτικού οξέος που έχουν αναφερθεί κατά την νευρωνική ενεργοποίηση [209, 210]. Τέλος, αυτή η συμπεριφορά έχει χαρακτηριστεί ως μια μέτρια προς αργή διαδικασία [174], το οποίο είναι επίσης σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μας, εξαιτίας του ότι οι αναγνωρίσεις που αναφέρθηκαν έγιναν στη βάση του αργού μοντέλου του συστήματος.

4.5.2 Από τη διάταξη παραμέτρων της ANLS περίπτωσης σε αυτή της NALS

Οι διαφορές μεταξύ των διατάξεων παραμέτρων της ANLS και της NALS περίπτωσης, κυρίως εντοπίζονται στις διαφορετικές τιμές παραμέτρων των αντιδράσεων 3, 5, 7, 8, 9, 10, 17 και 18, όπως έγινε εμφανές στην συζήτηση των Πινάκων 4.4 και 4.5 στην Υποενότητα 4.2.1. Με σκοπό την διερεύνηση της επιρροής αυτών των διαφορετικών τιμών, κάθε αλλαγή στις τιμές των παραμέτρων, η οποία οδήγησε από την ANLS διάταξη σε αυτή της NALS, εφαρμόστηκε ξεχωριστά. Μόνο οι αλλαγές που αφορούν τις παραμέτρους των αντιδράσεων 5, 7, 8, 9 και 10 επιφέρουν σημαντικές διαφοροποιήσεις από τη λύση που παρέχεται με το μοντέλο για την ANLS περίπτωση. Οι επιρροές αυτών των αλλαγών παρουσιάζονται στο Σχ. 4.9, όπου η εξέλιξη των συνολικών ρυθμών $R^{15} = R^{15,f} - R^{15,b}$ και $R^{16} = R^{16,f} - R^{16,b}$ αποτυπώνεται στο χρόνο. Αυτοί οι δύο συνολικοί ρυθμοί σχετίζονται με τη ροή του γαλακτικού οξέος από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό και από κει στους νευρώνες, στην ANLS (A) και την NALS (N) περίπτωση. Όπως φαίνεται στο διάγραμμα, στην ANLS περίπτωση οι ρυθμοί R^{15} και R^{16} είναι θετικοί, ενώ στην NALS περίπτωση είναι αρνητικοί. Επιπλέον, το Σχ. 4.9 παρουσιάζει την εξέλιξη αυτών των ρυθμών στη περίπτωση που κάποια από τις αλλαγές στις τιμές των παραμέτρων των αντιδράσεων που οδηγούν από την ANLS διάταξη στην NALS εφαρμόζεται ξεχωριστά. Για παράδειγμα, ο συμβολισμός “ $R^{15} A + 7, 8$ ” υποδηλώνει το προφίλ του ρυθμού R^{15} , όταν θεωρηθεί η ANLS διάταξη παραμέτρων με μοναδική αλλαγή αυτή της τιμής της παραμέτρου του

ρυθμού της 7ης και 8ης αντίδρασης, σύμφωνα με τη τιμή που έχει στην NALS περίπτωση (βλ. Πίνακα 4.5 για τη λίστα όλων των αλλαγών στις παραμέτρους που οδηγούν από την ANLS διάταξη σε αυτή της NALS).



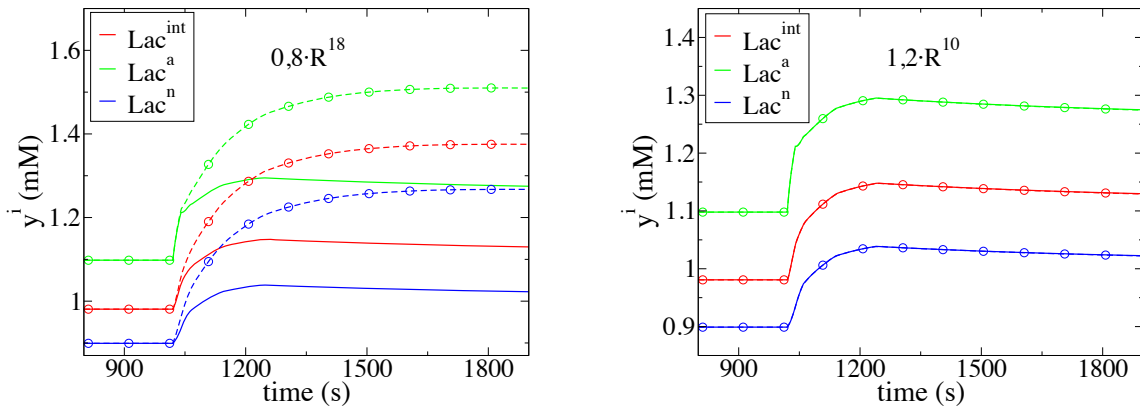
Σχήμα 4.9: Εξέλιξη των συνολικών ρυθμών $R^{15} = R^{15,f} - R^{15,b}$ και $R^{16} = R^{16,f} - R^{16,b}$, που σχετίζονται με τη ροή του γαλακτικού οξέος από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό και από κει στους νευρώνες, αντίστοιχα, για την ANLS (A) και την NALS (N) περίπτωση. Στην ANLS περίπτωση οι ρυθμοί R^{15} και R^{16} είναι θετικοί, ενώ στην NALS περίπτωση είναι αρνητικοί. Οι συνολικοί ρυθμοί R^{15} και R^{16} παρουσιάζονται επίσης στη περίπτωση που κάθε μία από τις αλλαγές που οδηγούν από την ANLS διάταξη παραμέτρων σε αυτή της NALS εφαρμόζεται ξεχωριστά. Οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με τις παραμέτρους των αντιδράσεων 3, 5, 7, 8, 9, 10, 17 και 18. Τα προφίλ που σχετίζονται με τις αλλαγές της αντίδρασης 3, 17 και 18 δεν παρουσιάζονται επειδή οι διαφορές είναι αμελητέες.

Όπως φαίνεται στο Σχ. 4.9, η πιο σημαντική αλλαγή για την εναλλαγή από την ANLS στην NALS διάταξη παραμέτρων είναι αυτή που επηρεάζει το ρυθμό R^5 , ακολουθούμενη από αυτή που επηρεάζει το ρυθμό R^9 και R^{10} . Αντίθετα, οι αλλαγές στις παραμέτρους που επηρεάζουν το ρυθμό R^7 και R^8 απωθούν την ANLS διάταξη από αυτή της NALS. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε συμφωνία με την σημαντικά διαφορετική επιρροή του ρυθμού R^5 στη γρήγορη δυναμική των ANLS και NALS περιπτώσεων. Όπως συζητήθηκε προηγουμένως στην Υποενότητα 4.5.1, στην ANLS περίπτωση ο ρυθμός R^5 είναι επαρκώς γρήγορος ώστε να επιτρέψει τη σύζευξη των *Glc*- και *Lac*-μονοπατιών μέσω της 7ης αντίδρασης (έτσι ώστε η ροή του γαλακτικού οξέος να κατευθύνεται από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες), ενώ στην NALS περίπτωση ο ρυθμός R^5 είναι επαρκώς αργός ώστε η παραπάνω σύζευξη να επιτυγχάνεται μέσω της 9ης αντίδρασης (έτσι ώστε η ροή του γαλακτικού οξέος να κατευθύνεται από τους νευρώνες στα αστροκύτταρα).

4.5.3 Η επαλήθευση των CSP διαγνωστικών εργαλείων

Τα συμπεράσματα που εξήχθησαν από τη μελέτη των CSP διαγνωστικών εργαλείων στην Υποενότητα 4.5.1 θα επαληθευτούν εδώ μέσω διαταραχών στους ρυθμούς επιλεγμένων αντιδράσεων. Για λόγους απλότητας, μόνο η ANLS περίπτωση θα ληφθεί υπόψη, ενώ για την NALS αντίστοιχα συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν. Συγκεκριμένα, λαμβάνεται υπόψη ο ρυθμός R^{18} , ο οποίος δεν συνεισφέρει στη δημιουργία των 8 ισορροπιών, όπως φαίνεται στους Πίνακες 4.6 και 4.7. Ακόμη, τα αποτελέσματα του TPI στον

Πίνακα 4.10 υποδεικνύουν ότι ο ρυθμός R^{18} έχει σημαντική συνεισφορά στη γένεση της χαρακτηριστικής χρονοκλίμακας τ_9 . Τέλος, τα αποτελέσματα του II στον Πίνακα 4.12 υποδεικνύουν ότι ο ρυθμός R^{18} τείνει να μειώσει τις συγκεντρώσεις των $Lac^{a,n}$ μεταβλητών. Συνεπώς, μία μείωση του ρυθμού R^{18} αναμένεται να αυξήσει την τ_9 και τις συγκεντρώσεις των $Lac^{a,n}$. Πράγματι, όπως εικονίζεται στο αριστερό διάγραμμα του Σχ. 4.10, μία 20% μείωση του R^{18} προκαλεί τις συγκεντρώσεις των Lac^n , Lac^a και Lac^{int} να φτάσουν σε μία σταθερή τιμή σε χρόνο $t \approx 1805$ s, ενώ στην κανονική περίπτωση αυτή η κατάσταση επιτυγχάνεται πολύ γρηγορότερα σε χρόνο $t \approx 1235$ s*. Επιπλέον, τα επίπεδα των συγκεντρώσεων των $Lac^{a,n}$ μεταβλητών είναι υψηλότερα σε σχέση με την κανονική περίπτωση, όπως ακριβώς αναμενόταν. Στον αντίποδα, η αύξηση του ρυθμού R^{10} κατά 20% έχει αμελητέα επιρροή στη τόσο στον χρόνο εξέλιξη της διαδικασίας όσο και στις συγκεντρώσεις των $Lac^{a,n}$, όπως εικονίζεται στο δεξί διάγραμμα του Σχ. 4.10. Αυτό το αποτέλεσμα ήταν αναμενόμενο, αφού ο R^{10} ρυθμός έχει αμελητέα συνεισφορά στις 8 ισορροπίες, στη γένεση της τ_9 χρονοκλίμακας και στην αργή εξέλιξη του συστήματος (βλ. Πίνακες 4.6 και 4.7, Πίνακα 4.10 και Πίνακα 4.12, αντίστοιχα).

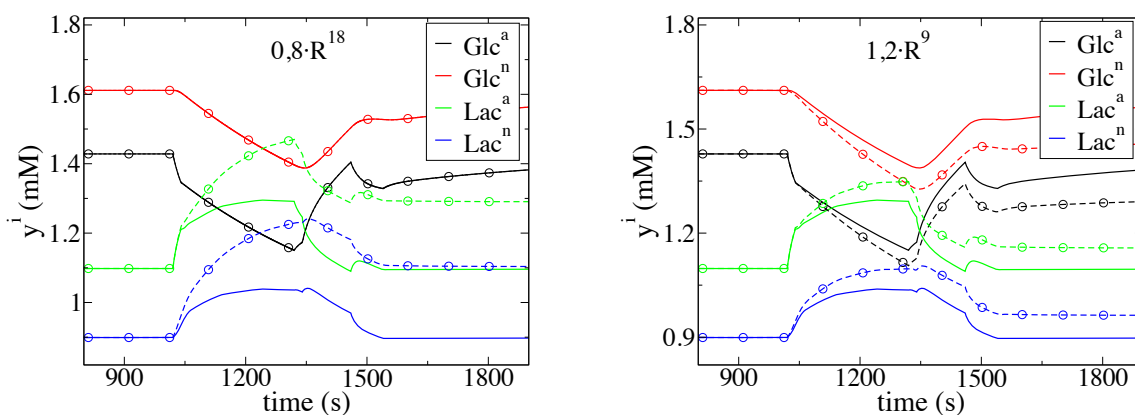


Σχήμα 4.10: Εξέλιξη των $Lac^{int,a,n}$ μεταβλητών κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης. Σύγκριση της λύσης υπό φυσιολογικές συνθήκες (συνεχόμενες γραμμές) με αυτήν υπό διαταραγμένους ρυθμούς (διακεκομμένη γραμμή με κύκλους) αριστερά με 20% μείωση του R^{18} και δεξιά με 20% αύξηση του R^{10} .

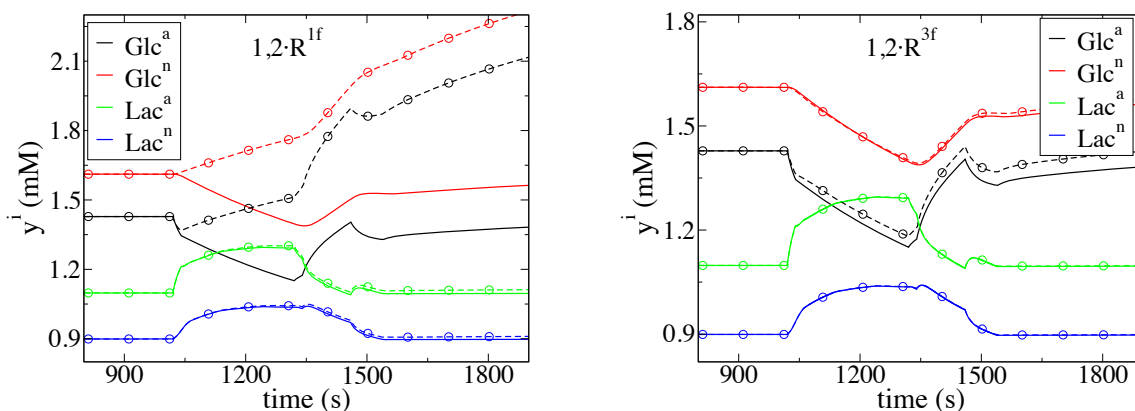
Επιπρόσθετη κατανόηση της χρησιμότητας των CSP διαγνωστικών εργαλείων επέρχεται από την φυσική ερμηνεία των αποτελεσμάτων του II, που παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 4.12. Συγκεκριμένα, λαμβάνεται υπόψη η απόκριση του συστήματος και ειδικότερα των συγκεντρώσεων των $Lac^{a,n}$ και $Glc^{a,n}$ μεταβλητών όταν υπόκεινται σε διαταραχές των ρυθμών R^{18} , R^9 , R^{1f} και R^{3f} κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης. Αυτές οι διαταραχές ενδέχεται να επηρεάσουν τους M περιορισμούς που τίθενται από τις ισορροπίες της γρήγορης δυναμικής και το αργό μοντέλο είναι υποχρεωμένο να κινείται με βάση αυτούς (βλ. Εξ. 2.3.2). Σύμφωνα με τις τιμές του API στον Πίνακα 4.6, ο μόνος ρυθμός από τους παραπάνω, που επηρεάζει τους περιορισμούς είναι ο R^{1f} , μέσω των ισορροπιών της 4ης και 5ης συνιστώσας που σχετίζονται με τις μεταβλητές Glc^e και Glc^{int} , αντίστοιχα. Κανένας από τους ρυθμούς που επιλέχθηκαν δεν συνεισφέρει

*Οι αλλαγές που γίνονται στις σταθερές του μοντέλου για να προσομοιώσει τη διαδικασία της νευρωνικής ενεργοποίησης γίνονται μέχρι το χρόνο $t = 1240$ s και μετά το σύστημα αφήνεται να εξελιχθεί, ώστε να καταλήξει σε σταθερές τιμές των συγκεντρώσεων και να είναι δυνατό να ελεγχθεί ο χρόνος που αυτές επιτυγχάνονται.

σημαντικά στη δημιουργία των 8 εξαντλημένων χρονοκλιμάκων, όπως φαίνεται από τις τιμές του ΤΡΙ στους Πίνακες 4.6 και 4.7. Σύμφωνα με τις τιμές του Π στον Πίνακα 4.12, οι οποίες εκτιμούν την επιρροή των αντιδράσεων στο αργό μοντέλο και συγκεκριμένα στην εξέλιξη των $Lac^{a,n}$ και $Glc^{a,n}$ μεταβλητών, (i) ο R^{18} έχει τη μεγαλύτερη συνεισφορά στη μείωση των $Lac^{a,n}$ συγκεντρώσεων, ενώ έχει αμελητέα επιρροή στις $Glc^{a,n}$, (ii) ο R^9 έχει μία μικρή συνεισφορά στην αύξηση των $Lac^{a,n}$ συγκεντρώσεων και μία ακόμα μικρότερη στη μείωση των $Glc^{a,n}$, (iii) ο R^{1f} έχει τη μεγαλύτερη συνεισφορά στην αύξηση των $Glc^{a,n}$ συγκεντρώσεων, αλλά έχει αμελητέα συνεισφορά στην εξέλιξη των $Lac^{a,n}$ και (iv) ο R^{3f} έχει μηδαμινή συνεισφορά στην εξέλιξη όλων των μεταβλητών.



Σχήμα 4.11: Εξέλιξη των $Glc^{a,n}$ και $Lac^{a,n}$ μεταβλητών κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης. Σύγκριση της λύσης υπό φυσιολογικές συνθήκες (συνεχόμενες γραμμές) με αυτήν υπό διαταραγμένους ρυθμούς (διακεκομμένη γραμμή με κύκλους) αριστερά με 20% μείωση του R^{18} και δεξιά με 20% αύξηση του R^9 .



Σχήμα 4.12: Εξέλιξη των $Glc^{a,n}$ και $Lac^{a,n}$ μεταβλητών κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης. Σύγκριση της λύσης υπό φυσιολογικές συνθήκες (συνεχόμενες γραμμές) με αυτήν υπό διαταραγμένους ρυθμούς (διακεκομμένη γραμμή με κύκλους) αριστερά με 20% αύξηση του R^{1f} και δεξιά με 20% αύξηση του R^{3f} .

Η προβλεπόμενη συμπεριφορά του συστήματος σε 20% διαταραχές των ρυθμών R^{18} , R^9 , R^{1f} και R^{3f} επιδεικνύεται στα Σχ. 4.11 και 4.12. Συγκεκριμένα, στο αριστερό διάγραμμα του Σχ. 4.11 φαίνεται ότι η

μείωση του R^{18} οδηγεί σε αύξηση των $Lac^{a,n}$ επιπέδων, αφήνοντας ανεπηρέαστα αυτά των $Glc^{a,n}$. Στο δεξί διάγραμμα του ίδιου σχήματος, φαίνεται ότι η αύξηση του R^9 οδηγεί σε αύξηση των $Lac^{a,n}$ επιπέδων και μείωση των $Glc^{a,n}$, όπως προβλέφθηκε. Σημειώτων ότι η απόκριση των $Lac^{a,n}$ συγκεντρώσεων σε διαταραχές του R^{18} είναι πιο έντονη από αυτές των $Glc^{a,n}$ και $Lac^{a,n}$ σε όμοιες διαταραχές του R^9 , σε πλήρη συμφωνία με τα αντίστοιχα αποτελέσματα του II στον Πίνακα 4.12, τα οποία υποδεικνύουν μία τέτοια ποσοτική διαφορά. Ακόμη, στο αριστερό διάγραμμα του Σχ. 4.12 φαίνεται ότι η μείωση του R^{1f} ρυθμού οδηγεί σε αύξηση των $Glc^{a,n}$ επιπέδων, αφήνοντας ανεπηρέαστα αυτά των $Lac^{a,n}$. Τέλος, στο δεξί διάγραμμα του ίδιου σχήματος, δείχνεται ότι η αύξηση του R^{3f} ρυθμού έχει αμελητέα επιρροή και στις τέσσερις συγκεντρώσεις $Glc^{a,n}$ και $Lac^{a,n}$, όπως προβλέφθηκε.

4.6 Μελέτη σεναρίων άσκησης

Όπως δείχθηκε προηγουμένως με την ανάλυση των CSP εργαλείων και επαληθεύτηκε αριθμητικά στην Υποενότητα 4.5.2, ο αποφασιστικός παράγοντας για τον καθορισμό της κατεύθυνσης της ροής της γαλακτικού οξέος, δηλαδή αν θα ισχύει η ANLS ή η NALS υπόθεση, είναι η συνεισφορά της 5ης αντίδρασης στις ισοροπίες της γρήγορης δυναμικής του συστήματος. Συγκεκριμένα, δείχθηκε ότι στη βάση της ANLS (NALS) διάταξης παραμέτρων η 5η αντίδραση συνεισφέρει (δεν συνεισφέρει) στη γρήγορη δυναμική, επιτρέποντας τη σύζευξη των *Glc*- και *Lac*-μονοπατιών να εγκαθιδρυθεί στα αστροκύτταρα μέσω της 7ης αντίδρασης (στα νεύρα μέσω της 9ης αντίδρασης). Με αυτό το τρόπο, η ροή του γαλακτικού οξέος κατευθύνεται από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες στην ANLS περίπτωση και από τους νευρώνες στα αστροκύτταρα στην NALS. Αυτά τα συμπεράσματα εξήχθησαν στη βάση των φυσιολογικών συνθηκών (NC), στις οποίες μεταξύ άλλων η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος στα αιμοφόρα αγγεία ήταν χαμηλή, $Lac^s = 1 \text{ mM}$.

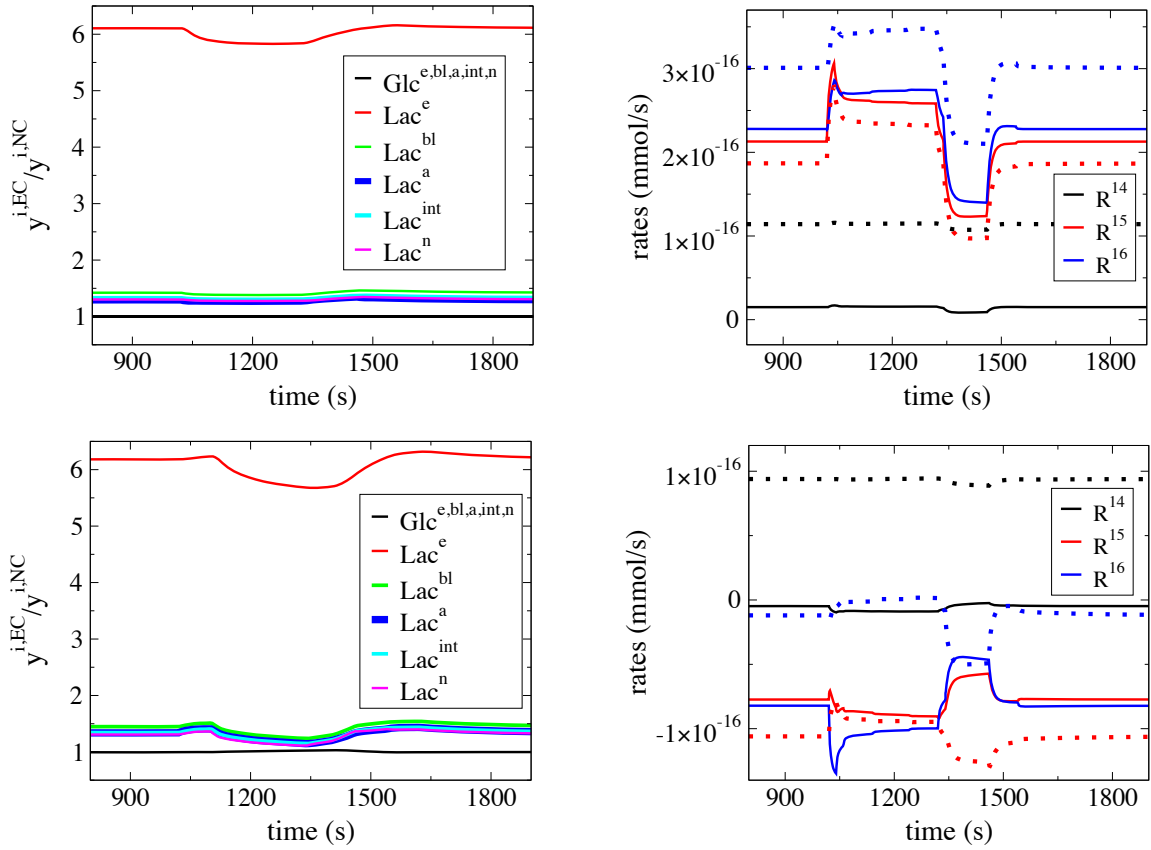
Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης (exercise conditions EC) η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος στα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου αυξάνεται πάρα πολύ, εξαιτίας της αυξημένης παραγωγής του στους υπόλοιπους ιστούς του σώματος, φτάνοντας τιμές 15 – 25 mM (“all-out” maximal exertion) [211]. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι κατά τη διάρκεια της άσκησης, όχι μόνο η αρτηριακή συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος αυξάνεται, αλλά επίσης και οι ρυθμοί του οξειδωτικού μεταβολισμού του. Συγκεκριμένα, καταγράφηκε ότι κατά τη διάρκεια σταδιακά όλο και εντονότερης άσκησης ο ρυθμός οξειδωσης του γαλακτικού οξέος μπορεί να αυξηθεί περισσότερο από 60% [212]. Η υψηλή συγκέντρωση Lac^s ή οι υψηλοί οξειδωτικοί ρυθμοί *Lac* αναμένεται να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις κατά μήκος του *Lac*-μονοπατιού. Πάραυτα, αυτοί οι δύο παράγοντες δε θα επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, μιας και το *Glc*-μονοπάτι δεν είναι συνδεδεμένο με το *Lac*-μονοπάτι. Έτσι, αυτοί οι παράγοντες δεν αναμένεται να επηρεάσουν το βαθμό στον οποίο η 5η αντίδραση συνεισφέρει στη γρήγορη δυναμική και άρα, ούτε τις συνθήκες που προκαλούν τη δυναμική του *Glc*-μονοπατιού να καθορίζει την ισχύ της ANLS ή της NALS υπόθεσης. Το μόνο χαρακτηριστικό που μπορεί να επηρεαστεί είναι το μέγεθος της ροής του γαλακτικού οξέος από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες, δεδομένων των αλλαγών στις συγκεντρώσεις του *Lac*-μονοπατιού ως αποτέλεσμα της υψηλής συγκέντρωσης *Lac* στα αιμοφόρα αγγεία ή των υψηλών οξειδωτικών ρυθμών *Lac* στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες. Αυτοί οι δύο παράγοντες εξετάζονται στις Υποενότητες που ακολουθούν, μέσω δύο σεναρίων άσκησης: ένα ήπιας, όπου αυξάνεται η συγκέντρωση *Lac* στα αιμοφόρα αγγεία και ένα έντο-

νης, όπου πέρα από αυτή την αύξηση, αυξάνονται επίσης και οι οξειδωτικοί ρυθμοί Lac στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες.

4.6.1 Συνθήκες ήπιας άσκησης: Αυξημένη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος στα αιμοφόρα αγγεία

Στο πρώτο σενάριο άσκησης που εξετάζεται, η συγκέντρωση γαλακτικού οξέος στα αιμοφόρα αγγεία αυξάνεται στη τιμή $Lac^s = 20 \text{ mM}$ (από $Lac^s = 1 \text{ mM}$ στις φυσιολογικές συνθήκες, NC). Όπως αναμενόταν, οι υψηλές συγκεντρώσεις αυτές, εισάγουν σημαντικές αλλαγές σε όλες τις Lac^i συγκεντρώσεις, αφήνοντας αναλλοίωτες τις συγκεντρώσεις Glc^i και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις. Αυτό αναπαρίσταται στα αριστερά διαγράμματα του Σχ. 4.13, όπου παρατίθεται ο λόγος των συγκεντρώσεων που υπολογίστηκε υπό τις συνθήκες άσκησης (EC) και τις φυσιολογικές συνθήκες (NC), $y^{i,EC}/y^{i,NC}$. Ο λόγος ισούται με τη μονάδα για τις Glc^i συγκεντρώσεις και των 5 εγκεφαλικών διαμερισμάτων, ενώ είναι λίγο μεγαλύτερος από τη μονάδα για τις Lac^i συγκεντρώσεις σε όλα τα εγκεφαλικά διαμερίσματα, εκτός από αυτό του ενδοθηλίου που φτάνει το 6. Αυτή η απόκριση του συστήματος είναι αναμενόμενη για όλα τα εγκεφαλικά διαμερίσματα και μπορεί να ανιχνευθεί αλγοριθμικά από τα εργαλεία της CSP. Για παράδειγμα, η τόσο αυξημένη συγκέντρωση του Lac^e οφείλεται στο γεγονός ότι επηρεάζοντας τη συγκέντρωση του Lac^s αυξάνεται πολύ ο ρυθμός R^{11} , ο οποίος ανιχνεύτηκε να επηρεάζει την 7η συνιστώσα του συστήματος, όπως φαίνεται στους Πίνακες 4.7 και 4.9. Και στις δύο περιπτώσεις ANLS και NALS, η συνιστώσα αυτή σχετίζεται περισσότερο με την Lac^e συγκέντρωση, η οποία όπως αναμενόταν απορροφά το μεγαλύτερο μέρος της διαταραχής αυτής στη συγκέντρωση του Lac^s .

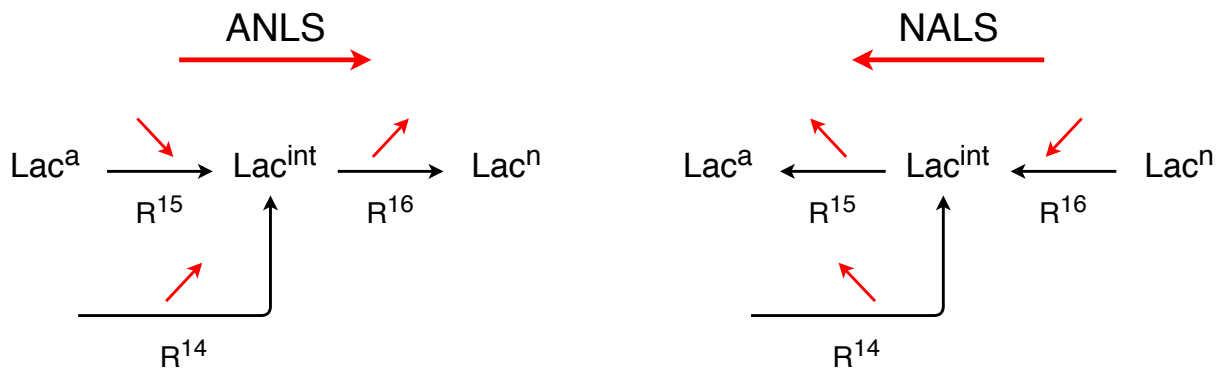
Οι αυξημένες συγκεντρώσεις των Lac^i τροποποιούν τη ροή του γαλακτικού οξέος ανάμεσα στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες. Όπως φαίνεται στα δεξιά διαγράμματα του Σχ. 4.13, οι υψηλές συγκεντρώσεις Lac στα αιμοφόρα αγγεία προκαλούν τη μείωση του ρυθμού μεταφοράς Lac από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό ($R^{15} = R^{15,f} - R^{15,b} > 0$) και την αύξηση του αντίστοιχου ρυθμού από το μεσοκυττάριο υγρό στους νευρώνες ($R^{16} = R^{16,f} - R^{16,b} > 0$) στην ANLS περίπτωση. Αντίθετα, στην NALS περίπτωση, ο ρυθμός μεταφοράς Lac από τους νευρώνες στο μεσοκυττάριο υγρό ($-R^{16} > 0$) μειώνεται ενώ αυτός από το μεσοκυττάριο υγρό στα αστροκύτταρα ($-R^{15} > 0$) αυξάνεται. Το Σχ. 4.13 δείχνει ότι και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις η ροή του γαλακτικού οξέος από το βασικό υμένα στο μεσοκυττάριο υγρό (R^{14}) αυξάνεται. Ωστόσο, ενώ στην ANLS περίπτωση το γαλακτικό οξύ διαχέεται από το βασικό υμένα προς το μεσοκυττάριο υγρό ($R^{14} > 0$) και στις φυσιολογικές συνθήκες και σε εκείνες της άσκησης, στην NALS περίπτωση, η πολύ μικρή ροή από το μεσοκυττάριο υγρό προς το βασικό υμένα ($R^{14} < 0$) στις φυσιολογικές συνθήκες αντιστρέφεται στις συνθήκες άσκησης. Μία σχηματική αναπαράσταση των αλλαγών αυτών στους συνολικούς ρυθμούς R^{14} , R^{15} και R^{16} παρουσιάζεται στο Σχ. 4.14. Σαφώς, οι αυξημένες τιμές του R^{16} στην ANLS περίπτωση και του $-R^{15}$ στην NALS περίπτωση δεν αλλοιώνουν το χαρακτήρα των υποθέσεων αυτών, μιας και το γαλακτικό οξύ συνεχίζει να μεταφέρεται προς τους νευρώνες στην ANLS περίπτωση και προς τα αστροκύτταρα στην NALS. Ωστόσο, οι μειωμένες τιμές του R^{15} στην ANLS περίπτωση και του $-R^{16}$ στην NALS περίπτωση βρίσκονται σε ασυμφωνία με τη φύση των υποθέσεων, μιας και η μεταφορά του γαλακτικού οξέος προς τους νευρώνες στην ANLS περίπτωση και προς τα αστροκύτταρα στην NALS, μειώνεται. Για την ακρίβεια, όπως φαίνεται από το προφίλ του ρυθμού R^{16} στην NALS περίπτωση, περίπου



Σχήμα 4.13: Ο λόγος $y^{i,EC}/y^{i,NC}$ των διάφορων συγκεντρώσεων υπό συνθήκες άσκησης ($y^{i,EC}$) και υπό φυσιολογικές ($y^{i,NC}$) συνθήκες (αριστερά) και τα προφίλ του συνολικού ρυθμού των αντιδράσεων $R^{14} = R^{14,f} - R^{14,b}$, $R^{15} = R^{15,f} - R^{15,b}$ και $R^{16} = R^{16,f} - R^{16,b}$ (δεξιά), κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης για την ANLS (πάνω) και την NALS (κάτω) περίπτωση, για τις συνθήκες ήπιας άσκησης. Στα διαγράμματα του δεξιού μέρους οι συνεχόμενες γραμμές και οι γραμμές με τελείες υποδηλώνουν τις φυσιολογικές συνθήκες και τις συνθήκες άσκησης, αντίστοιχα.

στο χρόνο $t = 1300$ s, το γαλακτικό οξύ μεταφέρεται στους νευρώνες ($R^{16} > 0$) και όχι από αυτούς όπως διατυπώνεται στην NALS υπόθεση.

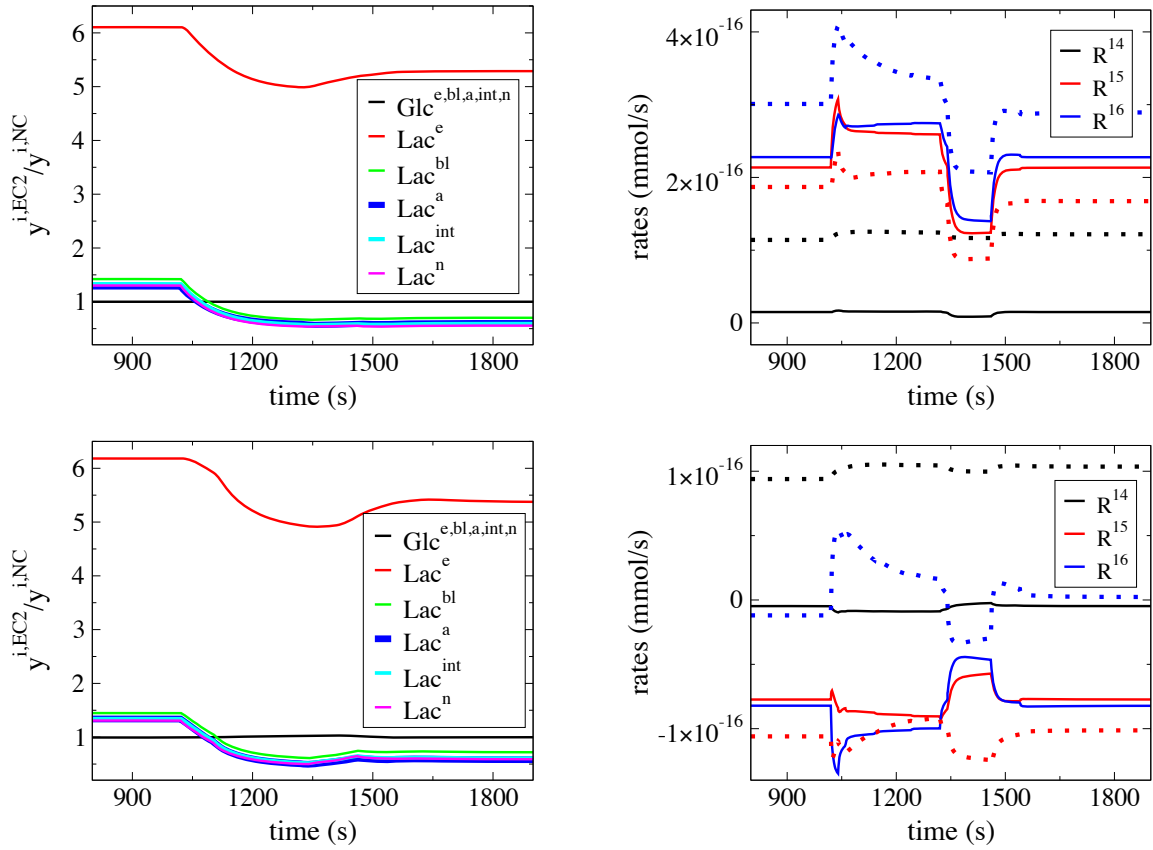
Καταληκτικά, δείχτηκε ότι η αυξημένη συγκέντρωση *Lac* στα αιμοφόρα αγγεία προκαλεί αύξηση της *Lac* στους νευρώνες στην ANLS περίπτωση, κυρίως λόγω της αυξημένης διάχυσης από το βασικό υμένα. συνοδευόμενη από τη μειωμένη μεταφορά από τα αστροκύτταρα. Αντιθέτως, αυξημένη μεταφορά *Lac* στα αστροκύτταρα παρατηρήθηκε στην NALS περίπτωση, επίσης κυρίως της αυξημένης διάχυσης από το βασικό υμένα, συνοδευόμενη από τη μειωμένη μεταφορά από τους νευρώνες. Μπορεί ναδειχθεί ότι αυτές οι συμπεριφορές είναι σε πλήρη συμφωνία με τις ισορροπίες που αναπτύσσονται στη βάση της 2ης και 3ης συνιστώσας που αναφέρονται στους Πίνακες 4.7 και 4.9 και συγκεκριμένα στις Εξ. (4.4.5) και (4.4.6), οι οποίες περιλαμβάνουν κυρίως τους ρυθμούς R^{16} , R^{15} και R^{14} και σε λιγότερο βαθμό τον R^{13} κάτω από φυσιολογικές συνθήκες και σε συνθήκες άσκησης και τον ρυθμό R^{12} μόνο σε συνθήκες άσκησης.



Σχήμα 4.14: Σχηματική αναπαράσταση των αλλαγών στους συνολικούς ρυθμούς R^{14} , R^{15} και R^{16} που προκλήθηκε από την αυξημένη συγκέντρωση Lac στα αιμοφόρα αγγεία στην ANLS (αριστερά) και την NALS (δεξιά) περίπτωση υπό συνθήκες ήπιας άσκησης. Σε σύγκριση με τις φυσιολογικές συνθήκες, ο R^{14} αυξάνει και στις δύο περιπτώσεις, ο R^{15} μειώνεται στην ANLS και αυξάνεται στην NALS περίπτωση ενώ ο R^{16} αυξάνεται στην ANLS και μειώνεται στην NALS περίπτωση.

4.6.2 Συνθήκες έντονης άσκησης: Αυξημένη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος στα αιμοφόρα αγγεία και αυξημένοι ρυθμοί οξειδωσης του

Στο δεύτερο σενάριο συνθηκών άσκησης που λήφθηκε υπόψη, πέρα από την αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος στα αιμοφόρα αγγεία στη τιμή $Lac^s = 20 \text{ mM}$, θεωρήθηκε επιπλέον ότι οι ρυθμοί οξειδωσης του γαλακτικού οξέος (R^{17} και R^{18}) είναι αυξημένοι κατά 80% κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης, με στόχο τη προσομοίωση ενός σεναρίου έντονης άσκησης. Στο Σχ. 4.15 παρουσιάζονται τα προφίλ των λόγων $y^{i,EC}/y^{i,NC}$ των διάφορων συγκεντρώσεων υπό συνθήκες άσκησης ($y^{i,EC}$) και υπό φυσιολογικές συνθήκες ($y^{i,NC}$) και τα προφίλ των συνολικών ρυθμών R^{14} , R^{15} και R^{16} . Σε σύγκριση με το Σχ. 4.13 που αναφέρεται στο πρώτο σενάριο άσκησης, τα αποτελέσματα του Σχ. 4.15 δείχνουν την ποιοτικά όμοια συμπεριφορά όταν το δεύτερο σενάριο άσκησης λαμβάνεται υπόψη. Υπάρχουν δύο σημαντικές διαφορές που πρέπει να σημειωθούν. Πρώτον, όπως φαίνεται, οι συγκεντρώσεις των Lac μεταβολιτών στα διάφορα εγκεφαλικά διαμερίσματα είναι αυτή τη φορά χαμηλότερες από τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις, κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης. Αυτό οφείλεται στους αυξημένους ρυθμούς οξειδωσης του γαλακτικού οξέος R^{17} και R^{18} και μπορεί να προβλεφθεί από τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP. Συγκεκριμένα, όπως δείχθηκε στο Πίνακα 4.12, οι ρυθμοί R^{17} και R^{18} επηρεάζουν την αργή εξέλιξη των $Lac^{a,n}$ συγκεντρώσεων και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις, τείνοντας να τις μειώσουν με την αύξηση τους, όπως συμβαίνει και στο σενάριο αυτό της έντονης άσκησης. Δεύτερον, παρουσιάζεται από το προφίλ του ρυθμού R^{16} ότι, στην NALS περίπτωση, το γαλακτικό οξύ μεταφέρεται στους νευρώνες ($R^{16} > 0$) αντίθετα με την υπόθεση NALS, κατά τη διάρκεια όλης σχεδόν της περιόδου P_1 της νευρωνικής ενεργοποίησης. Η συμπεριφορά αυτή οφείλεται στο ότι ο ρυθμός της διάχυσης R^{14} του γαλακτικού οξέος από το βασικό υμένα στο μεσοκυττάριο υγρό είναι σαφώς υψηλότερος, εξαιτίας των αυξημένων οξειδωτικών ρυθμών R^{17} και R^{18} . Όμοια με το πρώτο σενάριο άσκησης, τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τις ισορροπίες που αναπτύσσονται στη βάση της 2ης και 3ης συνιστώσας, όπως αυτές αναφέρθηκαν στους Πίνακες 4.7 και 4.9 και συγκεκριμένα στις Εξ. (4.4.5) και (4.4.6).



Σχήμα 4.15: Ο λόγος $y^{i,EC}/y^{i,NC}$ των διαφορών συγκεντρώσεων υπό συνθήκες άσκησης ($y^{i,EC}$) και υπό φυσιολογικές ($y^{i,NC}$) συνθήκες (αριστερά) και τα προφίλ του συνολικού ρυθμού των αντιδράσεων $R^{14} = R^{14,f} - R^{14,b}$, $R^{15} = R^{15,f} - R^{15,b}$ και $R^{16} = R^{16,f} - R^{16,b}$ (δεξιά), κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης για την ANLS (πάνω) και την NALS (k;atn) περίπτωση, για τις συνθήκες έντονης άσκησης. Στα διαγράμματα του δεξιού μέρους οι συνεχόμενες γραμμές και οι γραμμές με τελείες υποδηλώνουν τις φυσιολογικές συνθήκες και τις συνθήκες άσκησης, αντίστοιχα.

4.7 Συμπεράσματα

Η μελέτη του μεταβολισμού της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος στον ανθρώπινο εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της CSP μεθόδου στο μοντέλο που εισήχθη από τους *Simpson et al.* [85] και τροποποιήθηκε από τους *Mangia et al.* [172]. Το μοντέλο αυτό παρέχει διατάξεις παραμέτρων για τη μελέτη και των δύο ANLS και NALS υποθέσεων, όπως παρουσιάστηκαν αυτές στην Υποενότητα 4.2.1.

Για την ανάλυση του μοντέλου επιλέχθηκε η αλγοριθμική μέθοδος CSP λόγω των πλεονεκτημάτων που αυτή παρουσιάζει έναντι των τεχνικών της ανάλυσης ευαισθησίας και της ανάλυσης ροής, όπως αυτά παρουσιάστηκαν στην εισαγωγική Ενότητα 4.1. Αρχικά διαπιστώθηκε ο χαρακτήρας πολλαπλών χρονοκλιμάκων του μοντέλου και για τις δύο ANLS και NALS διατάξεις παραμέτρων στην Ενότητα 4.3, χαρακτήρας ο οποίος είναι απαραίτητος για την εφαρμογή της CSP μεθόδου [13, 23]. Στη συνέχεια, με στόχο την αναγνώριση των συνιστωσών που (i) παράγουν τους περιορισμούς, σύμφωνα με τους οποίους εξελίσσεται το σύστημα και (ii) οδηγούν το σύστημα εντός αυτών των περιορισμών, ακολούθησε η μελέτη της γρήγορης

(Ενότητα 4.4) και της αργής (Ενότητα 4.5) δυναμικής του συστήματος και για τις δύο ANLS και NALS υποθέσεις, υπό συνθήκες φυσιολογικής λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Στην Υποενότητα 4.5.2 που ακολούθησε, έγινε μία σύγκριση των παραμετρικών διατάξεων των ANLS και NALS υποθέσεων, όπου και αναγνωρίστηκαν οι διαδικασίες του συστήματος που παίζουν τον πρωτεύοντα ρόλο στον καθορισμό της ροής του γαλακτικού οξέος μεταξύ αστροκυττάρων και νευρώνων. Μετά την αριθμητική επαλήθευση των διαγνωστικών εργαλείων της CSP (Υποενότητα 4.5.3), μελετήθηκε η απόκριση του συστήματος σε δύο σενάρια άσκησης στην Ενότητα 4.6.

Η ανάλυση της γρήγορης δυναμικής του συστήματος οδήγησε στην ανίχνευση των ισορροπιών του συστήματος (βλ. Σχ. 4.7) που διαμορφώνουν τους περιορισμούς, σύμφωνα με τους οποίους αυτό εξελίσσεται και στις δύο ANLS και NALS περιπτώσεις. Ένα από τα βασικά συμπεράσματα που προέκυψαν από αυτή την ανάλυση είναι ότι οι περιορισμοί της εξέλιξης του συστήματος διαμορφώνονται στη βάση των δύο μονοπατιών της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος, για τα οποία ισχύει ότι αυτό της γλυκόζης είναι πλήρως αποσυζευγμένο από αυτό του γαλακτικού οξέος, ενώ αυτό του γαλακτικού οξέος συνδέεται με το μονοπάτι της γλυκόζης μέσω της 6ης συνιστώσας. Η σύζευξη αυτή επιτυγχάνεται στα αστροκύτταρα στην ANLS περίπτωση μέσω της 7ης αντίδρασης και στους νευρώνες στην NALS περίπτωση μέσω της 9ης αντίδρασης. Δεδομένων των χαρακτηριστικών της γρήγορης δυναμικής του συστήματος, η ανάλυση που ακολούθησε επικέντρωσε στην ανίχνευση των συνιστωσών του συστήματος που χαρακτηρίζουν την αργή εξέλιξη του, αλλά και αυτών που την οδηγούν εντός των περιορισμών κίνησης του (Υποενότητα 4.5.1). Μέσα από αυτή τη μελέτη αναδείχθηκαν οι βιολογικές διεργασίες που καθορίζουν την εξέλιξη του συστήματος θεωρούμενης είτε της ANLS, είτε της NALS υπόθεσης.

Συγκρίνοντας στη συνέχεια τα αποτελέσματα των δύο υποθέσεων αναδείχθηκε η μετατόπιση της αργής δυναμικής του μονοπατιού της γλυκόζης από τους νευρώνες στα αστροκύτταρα στην NALS περίπτωση συγκριτικά με την ANLS. Αυτό το συμπέρασμα οδήγησε στην αναζήτηση του αποφασιστικού βιολογικού παράγοντα που καθορίζει τη συμπεριφορά της ροής του γαλακτικού οξέος μεταξύ των νευρώνων και των αστροκυττάρων. Έτσι, όπως επαληθεύτηκε και αριθμητικά στην Υποενότητα 4.5.2, η ANLS ή η NALS υπόθεση αναπτύσσεται εξαρτώμενη από το αν ο ρυθμός μεταφοράς της γλυκόζης από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό (R^5) συνεισφέρει ή όχι στις ισορροπίες που αναπτύσσονται στη γρήγορη δυναμική. Στην ANLS περίπτωση, ο ρυθμός R^5 συμμετέχει στις ισορροπίες της 4ης και 5ης συνιστώσας, επιτρέποντας τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες να συσχετίζονται απευθείας με αυτή στα αιμοφόρα αγγεία. Όντας η αναερόβια γλυκόλυση πιο έντονη στα αστροκύτταρα (R^7) από ότι στους νευρώνες (R^9), πραγματοποιείται η ροή του γαλακτικού οξέος από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες, όπως επιβάλει η ANLS υπόθεση. Στη NALS περίπτωση, η συμμετοχή του ρυθμού R^5 στις ισορροπίες της 4ης και 5ης συνιστώσας ελαττώνεται σημαντικά, επιτρέποντας την απευθείας επικοινωνία της συγκέντρωσης της γλυκόζης των αιμοφόρων αγγείων μόνο με αυτή των νευρώνων. Με αυτό το τρόπο, η αναερόβια γλυκόλυση στους νευρώνες (R^9) υπερισχύει, επιτρέποντας τη ροή του γαλακτικού οξέος να κινηθεί από τους νευρώνες στα αστροκύτταρα, όπως επιβάλλεται από την NALS υπόθεση.

Αναζητώντας αν ο παραπάνω μηχανισμός διατηρείται σε διαφορετικές συνθήκες από τις φυσιολογικές, δύο σενάρια άσκησης προσομοιώθηκαν για το σκοπό αυτό. Για τη μελέτη αυτή υιοθετήθηκαν αρχικά υψηλές συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος στα αιμοφόρα αγγεία και στην Υποενότητα 4.6.1 δείχθηκε ότι αυτό

επηρεάζει τη ροή του γαλακτικού οξέος, αλλά αφήνει αναλλοίωτη αυτή της γλυκόζης. Έτσι, δεν επηρεάζονται οι συνθήκες κάτω από τις οποίες οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες συσχετίζονται απευθείας με αυτή στα αιμοφόρα αγγεία, μιας και το *Glc*-μονοπάτι είναι ασύζευκτο από το *Lac*-μονοπάτι. Συγκεκριμένα, δείχθηκε ότι κατά τις συνθήκες ήπιας άσκησης, ο αυξημένος ρυθμός διάχυσης του γαλακτικού οξέος από βασικό υμένα στο μεσοκυττάριο υγρό επηρεάζει το ρυθμό μεταφοράς του από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες. Στην ANLS περίπτωση αυξάνεται ο ρυθμός μεταφοράς στους νευρώνες και μειώνεται ο αντίστοιχος από τα αστροκύτταρα, ενώ στην NALS περίπτωση αυξάνεται ο ρυθμός μεταφοράς στα αστροκύτταρα και μειώνεται ο αντίστοιχος από τους νευρώνες. Οι αποκρίσεις αυτές του συστήματος έγιναν πιο εμφανείς στη περίπτωση της έντονης άσκησης (υψηλές συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος στα αιμοφόρα αγγεία και υψηλοί ρυθμοί οξειδωσής του, Υποενότητα 4.6.2), φτάνοντας μέχρι το σημείο όπου στην NALS περίπτωση το γαλακτικό οξύ ρέει προς τους νευρώνες και όχι από αυτούς.

Είναι σημαντικό επίσης, να αναφερθεί ότι τα πειραματικά αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία βρίσκονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, όπως για παράδειγμα ο υψηλός γλυκολυτικός ρυθμός στα αστροκύτταρα (R^7) στην ANLS περίπτωση [168, 170, 178, 193, 207, 208] και η κυριαρχία του γλυκολυτικού ρυθμού στους νευρώνες (R^9) στην NALS περίπτωση [175–177]. Ακόμη, έχει ανιχνευθεί πειραματικά ότι οι γλυκολυτικοί ρυθμοί αυξάνουν κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης τόσο στην ANLS (μόνο ο R^7 ρυθμός) [178–180], όσο και στην NALS περίπτωση (και οι δύο R^7 και R^9 ρυθμοί) [181–183]. Δεδομένου ότι στη παρούσα ανάλυση δείχθηκε ότι η αύξηση αυτών των ρυθμών αυξάνει τις συγκεντρώσεις του γαλακτικού οξέος στους νευρώνες και τα αστροκύτταρα, ισχυροποιεί την ορθότητα της ανάλυσης αυτής, μια και πειραματικά έχουν αναφερθεί ανεβασμένα επίπεδα γαλακτικού οξέος κατά την νευρωνική ενεργοποίηση [209, 210]. Μάλιστα, αυτή η συμπεριφορά έχει χαρακτηριστεί ως μια μέτρια προς αργή διαδικασία [174], το οποίο είναι επίσης σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μας, εξαιτίας του ότι οι αναγνωρίσεις που αναφέρθηκαν έγιναν στη βάση του αργού μοντέλου του συστήματος. Επιπλέον, η εναλλαγή από την ANLS στην NALS περίπτωση αποδόθηκε στη μειωμένη γλυκολυτική ικανότητα των αστροκυττάρων (μειωμένη R^7) και την αντίστοιχη αυξημένη στους νευρώνες (αυξημένη R^9) [172]. Τα νέα αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρέχουν μία πιο πλήρη εικόνα των διαφορών και των ομοιοτήτων των ANLS και NALS υποθέσεων. Οι διαφορές στην επιρροή των ρυθμών R^7 , R^9 και R^5 στη συμπεριφορά που χαρακτηρίζει τη δυναμική των δύο υποθέσεων αποκαλύφθηκε πλήρως. Τέλος, η σημαντική επιρροή του ρυθμού R^5 διευκρινίστηκε κυρίως καθορίζοντας το αν θα ανακύψει η ANLS ή η NALS υπόθεση.

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα

Στη παρούσα διατριβή μελετήθηκαν δύο βιολογικοί μηχανισμοί (i) ο Michaelis-Menten μηχανισμός για τη δράση των ενζύμων και (ii) ένας μηχανισμός μεταβολισμού της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες του ανθρώπινου εγκεφάλου [85, 172]. Τα μαθηματικά μοντέλα αυτών των δύο μηχανισμών χαρακτηρίζονται από δυναμική πολλαπλών χρονοκλιμάκων με τον πρώτο να είναι ένας από τους πιο απλούς τέτοιους μηχανισμούς, αλλά ταυτόχρονα να αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας. Ο δεύτερος μηχανισμός είναι πιο σύνθετος, όντας όμως ένας από τους πιο απλούς μηχανισμούς προσομοίωσης των αλληλεπιδράσεων των αστροκυττάρων και των νευρώνων στο ανθρώπινο εγκεφαλο. Εξαιτίας της δράσης των ενζύμων στη διαδικασία της γλυκόλυσης, η οποία αποτελεί βασικό συστατικό του μεταβολισμού στον εγκεφαλο, το μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει το δεύτερο μηχανισμό κάνει χρήση της πιο κλασικής έκφρασης απλοποιημένου μοντέλου του Michaelis-Menten μηχανισμού, την *Michaelis-Menten εξίσωση* για την προσομοίωση της γλυκόλυσης στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες. Για την ανάλυση τους χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος CSP, η επιλογή της οποίας βασίστηκε στα παρακάτω πλεονεκτήματα που αυτή παρέχει:

- 1) δε δεσμεύεται από το μέγεθος και/ή τη πολυπλοκότητα του υπό μελέτη μηχανισμού,
- 2) δεν απαιτεί την ύπαρξη οποιασδήποτε είδους γνώσης για το μηχανισμό, παρά μόνο το σύστημα των ΣΔΕ που τον μοντελοποιούν,
- 3) παρέχει μία βάση δεδομένων μέσω των αλγοριθμικών της εργαλείων, ικανή για τη βαθύτερη κατανόηση του μηχανισμού,
- 4) κατασκευάζει αλγοριθμικά απλοποιημένα μοντέλα με την επιθυμητή ακρίβεια, δίνοντας τη δυνατότητα κατασκευής εκτός από τα νέα CSP μοντέλα, και αυτά των παραδοσιακών QSSA/PEA μοντέλων της SPT,
- 5) παρέχει αλγοριθμικά κριτήρια για την ανίχνευση των περιοχών του παραμετρικού χώρου όπου το εκάστοτε CSP, QSSA ή PEA απλοποιημένο μοντέλο είναι ευσταθές και παρέχει πρώτης τάξης ακρίβεια,

Μία λεπτομερής περιγραφή της αλγοριθμικής μεθόδου CSP παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 2, όπου εκτός των άλλων παρουσιάστηκε ο τρόπος κατασκευής των απλοποιημένων μοντέλων, τα αλγοριθμικά κριτήρια

και τα διαγνωστικά εργαλεία, που παρέχει η μέθοδος.

Ο Michaelis-Menten (MM) μηχανισμός, ο οποίος αναλύθηκε στο Κεφάλαιο 3, περιγράφει τη δράση των ενζύμων σε ενδοκυτταρικό και εξωκυτταρικό επίπεδο. Η μελέτη του MM μηχανισμού, στον παραπάνω από έναν αιώνα χρόνο ζωής του, εντοπίζεται κυρίως στην ανάπτυξη αλγεβρικών εκφράσεων για τη συνολική ταχύτητα του μηχανισμού, με την πιο γνωστή από αυτές (*εξίσωση Michaelis-Menten*) να προκύπτει μέσω της εφαρμογής της sQSSA απλοποίησης. Η MM *εξίσωση* χρησιμοποιείται σε πληθώρα βιολογικών μηχανισμών (για παράδειγμα βλ. [129, 130, 132–137]), όπως επίσης και στο μηχανισμό μεταβολισμού στον εγκέφαλο που μελετήθηκε στα πλαίσια αυτής της διατριβής [85], για να απλοποιήσει την περιγραφή του υπο μελέτη φυσικού προβλήματος. Παρά τη συχνή χρήση της όμως, εφαρμόζεται χωρίς να ελέγχεται η εγκυρότητα της, εξαιτίας της απλότητας της. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη λαθεμένη συμπεριφορά μεγαλύτερων μηχανισμών, μια και η MM *εξίσωση* αποτυγχάνει να προσεγγίσει με ακρίβεια την παραγματική συμπεριφορά του ενζύμου. Τέτοιου είδους αποτελέσματα έχουν συχνά αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως προειδοποιήσεις εφαρμογής της MM *εξίσωσης* [65, 108, 143, 144, 148, 151, 153, 164, 213]. Έχοντας στόχο την αποσαφήνιση τέτοιων συμπεριφορών, η μελέτη του MM μηχανισμού σε αυτή τη διατριβή εστιάστηκε:

- i) στη μελέτη όλων των εκφράσεων που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και προκύπτουν από τα απλοποιημένα μοντέλα τύπου QSSA και PEA, με έμφαση στις συνθήκες που αυτές είναι έγκυρες και την ακρίβεια που παρέχουν,
- ii) στη κατασκευή μίας νέας έκφρασης, η οποία να υπερκαλύπτει το εύρος εγκυρότητας όλων γνωστών εκφράσεων και να μπορεί υπό συνθήκες να απλοποιηθεί σε αυτές, καθώς επίσης και στη μελέτη της ακρίβειας που αυτή παρέχει και
- iii) στη μελέτη του μηχανισμού με αλγοριθμικά εργαλεία για τη βαθύτερη κατανόηση της φυσικής του.

Με βάση τους παραπάνω άξονες, αρχικά έγινε η εισαγωγή των αδιάστατων παραμέτρων μ και ν , οι οποίες αρκούν για να περιγράψουν το πεδίο παραμέτρων του μηχανισμού. Έτσι, έγινε εφικτή η λεπτομερής μελέτη του χαρακτήρα πολλαπλών χρονοκλιμάκων του MM μοντέλου, η οποία οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ευρύ φάσμα αργών και γρήγορων χρονοκλιμάκων αναπτύσσεται παντού στο $\mu - \nu$ παραμετρικό επίπεδο, εκτός από μία στενή λωρίδα γύρω από την $\nu = \mu > 1$ γραμμή. Δεδομένων των περιοχών ανάπτυξης χαρακτήρα πολλαπλών χρονοκλιμάκων, κατασκευάστηκαν μέσω της CSP και επαληθεύτηκαν μέσω της κλασικής SPT μεθοδολογίας όλα τα γνωστά απλοποιημένα μοντέλα sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1. Επίσης, ένα νέο MM απλοποιημένο μοντέλο παράχθηκε μέσω της CSP μεθόδου, το οποίο δείχθηκε ότι είναι πολύ ακριβές, ακόμα και σε περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου το χάσμα των χρονοκλιμάκων είναι σχετικά μικρό ή σε περιπτώσεις όπου τα sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1 μοντέλα αποτυγχάνουν να προσεγγίσουν με ακρίβεια το πλήρες MM μοντέλο.

Στη βάση του νέου CSP μοντέλου, αναδείχθηκε ότι αυτό μπορεί να απλοποιηθεί σε όλα τα κλασικά απλοποιημένα μοντέλα sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1, υπό συγκεκριμένες οριακές συνθήκες του $\mu = \nu$ παραμετρικού χώρου. Οι συνθήκες αυτές είναι αντίστοιχες με αυτές που προκύπτουν αλγοριθμικά από τα CSP κριτήρια για την εγκυρότητα των sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1 μοντέλων. Εξαιτίας της μερικής ασυμφωνίας των νέων συνθηκών με τις υπάρχουσες στη βιβλιογραφία, πληθώρα παραμετρικών περιπτώ-

σεων επιλέχθηκαν και δείχθηκε ότι οι νέες συνθήκες είναι αξιόπιστες για να εγγυηθούν την ευστάθεια και την ακρίβεια των sQSSA, rQSSA, tQSSA και PEA1 μοντέλων.

Ακόμη, μέσω της χρήσης των CSP διαγνωστικών εργαλείων αποκτήθηκε βαθύτερη κατανόηση της φυσικής του MM μηχανισμού στο παραμετρικό χώρο. Αποκαλύφθηκαν οι περιοχές γρήγορων μεταβλητών, γρήγορων αντιδράσεων, οι συνεισφορές των αντιδράσεων στις δύο χρονοκλίμακες και οι συνεισφορές των αντιδράσεων στις αναπτυσσόμενες ισορροπίες. Από τις αλγοριθμικές ανιχνεύσεις των CSP διαγνωστικών εργαλείων πολλές πληροφορίες ταυτίζονταν με την ανάλυση που έχει γίνει στη βιβλιογραφία αλλά και εδώ, μέσω της κλασικής SPT θεωρίας. Επιπλέον, όμως, προέκυψαν και νέα συμπεράσματα, όπως για παράδειγμα σχετικά με την συνεισφορά των αντιδράσεων στην οριακή συνθήκη $\nu = 1$ ($\mu < 1$), όπου και οι δύο κατευθύνσεις της πρώτης αντίδρασης συνεισφέρουν όμοια στη γρήγορη δυναμική του συστήματος και στην οριακή συνθήκη $\mu = 1$ ($\nu < 1$), όπου η γρήγορη χρονοκλίμακα οφείλεται τόσο στην οπίσθια κατεύθυνση της πρώτης αντίδρασης, όσο και στη δεύτερη αντίδραση.

Ένα από τα βασικά συμπεράσματα αυτής της μελέτης εντοπίζεται στην εύρεση των περιοχών εγκυρότητας των QSSA/PEA μοντέλων στον παραμετρικό χώρο. Αποδείχθηκε ότι το συνολικό εύρος εγκυρότητας των sQSSA και rQSSA μοντέλων καλύπτει το $\mu - \nu$ παραμετρικό επίπεδο, εκτός από την γειτονιά της $\nu = 1 + \mu$ γραμμής. Συγκεκριμένα, το sQSSA μοντέλο δείχθηκε ότι είναι έγκυρο επαρκώς κάτω από την $\nu = 1 + \mu$ καμπύλη, όπου η γρήγορη δυναμική εισάγεται από την οπίσθια κατεύθυνση της πρώτης αντίδρασης (όταν $\mu < 1$) ή από την δεύτερη αντίδραση (όταν $\mu > 1$), οι οποίες καταναλώνουν τη c μεταβλητή, ενώ το rQSSA μοντέλο είναι έγκυρο επαρκώς πάνω από την $\nu = 1 + \mu$ καμπύλη, όπου η γρήγορη δυναμική εισάγεται από την εμπρόσθια κατεύθυνση της πρώτης αντίδρασης, η οποία καταναλώνει την s μεταβλητή, όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στο Σχ. 3.7. Ακόμη, δείχθηκε η εγκυρότητα του PEA1 μοντέλου καλύπτει την $1 + \nu \gg \mu$ περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου, στην οποία η γρήγορη δυναμική εισάγεται είτε από κάθε μια είτε και από τις δύο κατευθύνσεις της πρώτης αντίδρασης. Συνεπώς, περιλαμβάνει (i) την περιοχή εγκυρότητας του rQSSA μοντέλου, (ii) ένα μέρος της περιοχής εγκυρότητας του sQSSA μοντέλου, στο οποίο η πρώτη αντίδραση συνεισφέρει στη γρήγορη δυναμική και (iii) τη γειτονιά γύρω από την $\nu = 1$ γραμμή, όταν $\mu \leq 1$, όπου και οι δύο κατευθύνσεις της πρώτης αντίδρασης συνεισφέρουν όμοια στη γρήγορη δυναμική του συστήματος και κανένα από τα sQSSA και rQSSA μοντέλα δεν είναι έγκυρο. Τέλος, αποδείχθηκε τυπικά ότι το tQSSA μοντέλο είναι έγκυρο στις περιοχές όπου (i) το sQSSA μοντέλο είναι έγκυρο και (ii) τα rQSSA και PEA1 μοντέλα είναι έγκυρα, αλλά μόνο όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$ ($\mu \ll 1$). Φυσικά, το CSP μοντέλο είναι έγκυρο παντού στο $\mu - \nu$ παραμετρικό επίπεδο (ακόμη και σε περιοχές που δεν υπάρχει ισχυρός χαρακτήρας πολλαπλών χρονοκλιμάκων), γεγονός που ήταν ένας από τους βασικούς σκοπούς αυτή της μελέτης.

Επιπροσθέτως, αναφορικά με το MM μηχανισμό, αναδείχθηκε ο ρόλος των τιμών των δύο συγκεντρώσεων s και c στην επιλογή του κατάλληλου μοντέλου, γεγονός που αποτελεί μία από τις κύριες διαφορές των υπάρχουσών συνθηκών και των νέων που παράχθηκαν εδώ. Ειδικότερα, για ένα δεδομένο σετ παραμέτρων και αρχικών συνθηκών, η εγκυρότητα ενός sQSSA, rQSSA, tQSSA ή PEA1 μοντέλου μπορεί να ποικίλει σημαντικά με το χρόνο, εξαρτώμενη από τις μεταβαλλόμενες τιμές των συγκεντρώσεων s και c , κυρίως όταν $K_R \ll s$ ή όταν η συγκέντρωση c πλησιάζει πολύ την αρχική συγκέντρωση του ενζύμου e_0 . Στη κατεύθυνση αυτή, προτάθηκαν δύο νέες συνθήκες εγκυρότητας για τα sQSSA και rQSSA μοντέλα, οι οποίες εξαρτώνται μόνο από την συγκέντρωση του s , με αποτέλεσμα να μπορούν να εξεταστούν πειραματικά σε οποιαδήποτε

χρονική στιγμή εξέλιξης της λύσης, μια και η δυσκολία στα πειράματα εντοπίζεται στη μέτρηση της συγκέντρωσης του c .

Ο δεύτερος μηχανισμός, ο οποίος μελετήθηκε στο Κεφάλαιο 4, αφορά τη προσομοίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος στα αστροκύτταρα και νευρώνες του ανθρώπινου εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης. Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο που εισήχθη από τους *Simpson et al.* [85] και τροποποιήθηκε από τους *Mangia et al.* [172], μεταξύ άλλων επειδή παρέχει διατάξεις παραμέτρων και για τις δύο αντικρουόμενες για την κατεύθυνση της ροής του γαλακτικού οξέος, Astrocyte to Neuron Lactate Shuttle (ANLS) και Neuron to Astrocyte Lactate Shuttle (NALS), υποθέσεις. Είναι χαρακτηριστικό ότι το μοντέλο των *Simpson et al.* κάνει χρήση της *Michaelis-Menten* εξίσωσης για τη προσομοίωση του ρυθμού γλυκόλυσης της γλυκόζης και οξειδωσης της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος, έχοντας παρατηρηθεί να παρέχει υψηλή ακρίβεια [172].

Ο σκοπός μελέτης του βιολογικού μηχανισμού αυτού ήταν:

- i) η μελέτη της γρήγορης και αργής δυναμικής του συστήματος και των μεταβολικών προφίλ των νευρώνων και των αστροκυττάρων κατά τη διάρκεια της νευρωνικής ενεργοποίησης,
- ii) η σύγκριση της δυναμικής των ANLS και NALS υποθέσεων, υπό φυσιολογικές συνθήκες και συνθήκες άσκησης και
- iii) ο καθορισμός των συνθηκών που ευνοούν την ANLS ή την NALS υπόθεση.

Η ανάλυση της γρήγορης δυναμικής του συστήματος με τα διαγνωστικά εργαλεία της CSP και για τις δύο υποθέσεις ANLS και NALS ανέδειξε την ύπαρξη των μονοπατιών της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος, από τα αιμοφόρα αγγεία στους νευρώνες, και τη σύζευξη τους αναφορικά με τις ισορροπίες που διαμορφώνονται. Αυτή η ανάλυση επέτρεψε την φυσική ερμηνεία των CSP διαγνωστικών για την αργή δυναμική του συστήματος, σύμφωνα με την οποία προέκυψε ότι στην NALS περίπτωση συγκριτικά με την ANLS παρουσιάζεται μία μετατόπιση της γρήγορης δυναμικής από τους νευρώνες στα αστροκύτταρα και μία αντίστοιχη της αργής από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες. Το συμπέρασμα αυτό οδήγησε σε μια σειρά προσομοιώσεων, που οδήγησαν από την ANLS στην NALS υπόθεση, με τη σταδιακή αλλαγή των τιμών των παραμέτρων. Οι προσομοιώσεις αυτές επαλύθρυναν το υποδεικνυόμενο από τα CSP διαγνωστικά συμπέρασμα, ότι η εγκυρότητα της ANLS ή της NALS υπόθεσης εξαρτάται από το αν ο ρυθμός μεταφοράς της γλυκόζης από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό (R^5) συνεισφέρει ή όχι στις ισορροπίες που αναπτύσσονται στη γρήγορη δυναμική. Στην ANLS (NALS) περίπτωση, η παρουσία (απουσία) του R^5 στις ισορροπίες επιτρέπει την απευθείας συσχέτιση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες (μόνο στους νευρώνες) με αυτή στα αιμοφόρα αγγεία. Όντας η αναερόβια γλυκόλυση πιο έντονη (ήπια) στα αστροκύτταρα (R^7) από ότι στους νευρώνες (R^9), πραγματοποιείται η ροή του γαλακτικού οξέος από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες (από τους νευρώνες στα αστροκύτταρα), όπως επιβάλλει η ANLS (NALS) υπόθεση.

Η ανάλυση αυτή έγινε υπό φυσιολογικές συνθήκες εγκεφαλικής λειτουργίας, όταν δηλαδή η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος είναι χαμηλή. Επιθυμώντας την εξέταση των παραπάνω βιολογικών χαρακτηριστικών σε διαφορετικές συνθήκες, εξετάστηκε η επιρροή υψηλών συγκεντρώσεων γαλακτικού οξέος στα

αιμοφόρα αγγεία (και αυξημένοι ρυθμοί οξειδωσης γαλακτικού οξέος) για τη μελέτη των συνθηκών ήπιας (έντονης) άσκησης. Δείχθηκε ότι οι νέες συνθήκες επηρεάζουν ποσοτικά τη ροή του γαλακτικού οξέος, αλλά αφήνουν αναλλοίωτη αυτή της γλυκόζης. Με αυτό το τρόπο, δεν επηρεάζονται οι συνθήκες που επιτρέπουν την απευθείας συσχέτιση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες με αυτή στα αιμοφόρα αγγεία, μιας και το *Glc*-μονοπάτι παραμένει ασύζευκτο από το *Lac*-μονοπάτι, όπως ακριβώς και στις φυσιολογικές συνθήκες. Επομένως, ο αποφασιστικός παράγοντας που καθορίζει τον ποιοτικό χαρακτήρα της ροής του γαλακτικού οξέος (ANLS ή NALS) δεν άλλαξε στις συνθήκες άσκησης. Έτσι, παρά την ποσοτική αλλαγή, δεν υπήρξε ποιοτική αλλαγή στο χαρακτήρα των ANLS και NALS υποθέσεων στις συνθήκες άσκησης.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, τα νέα αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρέχουν μία πιο πλήρη εικόνα των διαφορών και των ομοιοτήτων των ANLS και NALS υποθέσεων. Οι διαφορές στην επιρροή των ρυθμών R^7 (αναερόβια γλυκόλυση στα αστροκύτταρα), R^9 (αναερόβια γλυκόλυση στους νευρώνες) και R^5 (μεταφορά της γλυκόζης από τα αστροκύτταρα στο μεσοκυττάριο υγρό) στη συμπεριφορά που χαρακτηρίζει τη δυναμική των δύο υποθέσεων αποκαλύφθηκαν πλήρως, όπως επίσης αναδείχθηκε η σημαντική επιρροή του ρυθμού R^5 στο κατά πόσο θα ανακύψει η ANLS ή η NALS υπόθεση.

Καταλήγοντας, πρέπει να αναφερθούν ορισμένα σημαντικά συμπεράσματα που προέκυψαν από την εφαρμογή της CSP:

- i) Ο κοινός CSP φορμαλισμός που υιοθετήθηκε για τα απλοποιημένα μοντέλα του MM μηχανισμού στη βάση μίας μονοβηματικής αντίδρασης έγκυρης σε όλο το παραμετρικό χώρο (βλ. Υποενότητα 3.3.4) μπορεί να εφαρμοστεί για την εισαγωγή άλλων απλοποιημένων μοντέλων πύο πολύπλοκων μηχανισμών. Ένα τέτοιο μοντέλο, ενοποιεί όλα τα απλοποιημένα μοντέλα που έχουν παραχθεί μέσω των QSSA/PEA. Επίσης, μέσω της σύγκρισης με το CSP μοντέλο, μπορεί να καταστρωθούν οι συνθήκες εγκυρότητας των PEA/QSSA μοντέλων.
- ii) Τα CSP κριτήρια για την εγκυρότητα των PEA/QSSA απλοποιημένων μοντέλων αποτελούν ικανές και αναγκαίες συνθήκες για την ευστάθεια και την ακρίβεια τους. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα CSP κριτήρια είναι πλήρως αλγοριθμικά, με αποτέλεσμα ο ερευνητής να μπορεί να ελέγξει την ακρίβεια και την ευστάθεια των PEA/QSSA μοντέλων αλγοριθμικά, στη βάση της λύσης του πλήρους μοντέλου χωρίς να χρειαστεί να κατασκευάσει τα απλοποιημένα.
- iii) Τέλος, αναδείχθηκε ότι με τη χρήση της CSP λαμβάνονται πολύτιμα συμπεράσματα, τα οποία δεν μπορούν να εξαχθούν από τη χρήση παραδοσιακών μεθόδων, όπως την SPT. Αυτό δείχθηκε συγκεκριμένα για το MM μοντέλο, όπου αναδείχθηκε ότι (i) η γρήγορη ή αργή δυναμική δεν οφείλεται πάντα στην επιρροή μίας μόνο αντίδρασης, αλλά και περισσότερων, όπως επίσης και (ii) μία συγκεκριμένη αντίδραση μπορεί να επηρεάσει ταυτόχρονα και τη γρήγορη και την αργή δυναμική. Το τελευταίο συμπέρασμα έγινε εμφανές και στην εφαρμογή της μεθόδου στο μηχανισμό μεταβολισμού γλυκόζης και γαλακτικού οξέος στον ανθρώπινο εγκέφαλο.

Κεφάλαιο 6

Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Η περαιτέρω αξιοποίηση της CSP μεθόδου θα μπορούσε να συμβάλει σε πολλές κατευθύνσεις. Αρχικά, σε ότι αφορά τον MM μηχανισμό, έγινε φανερό ότι εξαιτίας της αλγοριθμικής της φύσης, η μεθοδολογία που οδήγησε στην κατασκευή του CSP απλοποιημένου μοντέλου μπορεί να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις που ο κινητικός μηχανισμός είναι πολύ πιο σύνθετος, όπως για παράδειγμα το πιο απλό μοντέλο που περιγράφει τη διαδικασία της γλυκόλυσης σε ένα κύτταρο [214], το μοντέλο που περιγράφει τις μεταβολικές διαδικασίες σε ένα ερυθρό κύτταρο [215], το μοντέλο που περιγράφει τη μεταβολική συσχέτιση αστροκυττάρων και νευρώνων στον εγκέφαλο [206], κ.α.. Ένα τέτοιο απλοποιημένο μοντέλο μπορεί να απλοποιηθεί περαιτέρω μέσω της χρήσης των CSP διαγνωστικών εργαλείων, με τα οποία μπορούν να ανιχνευτούν οι συνιστώσες του απλοποιημένου μοντέλου που παρέχουν αμελητέες διορθώσεις στο αργό σύστημα. Με αυτό το τρόπο, αυτές οι συνιστώσες μπορούν να παραληφθούν από το απλοποιημένο μοντέλο, κάνοντας το ακόμη πιο απλό [216].

Μια δεύτερη κατεύθυνση συνδέεται με τη χρησιμότητα των υπάρχοντων εκφράσεων για τον συνολικό ρυθμό του MM μηχανισμού, με σκοπό τον ακριβή υπολογισμό των κινητικών παραμέτρων στη βάση υπάρχοντων πειραματικών δεδομένων. Το ζήτημα αυτό προσελκύει σημαντικό ενδιαφέρον, εξαιτίας της ανάγκης ύπαρξης μίας ακριβούς έκφρασης για το συνολικό ρυθμό του MM μηχανισμού σε πολλά επιστημονικά πεδία [112, 124, 164]. Στη κατεύθυνση αυτή, εκτός από τις παραδοσιακές μεθοδολογίες PEA και QSSA, πρόσφατα έχει αναφερθεί και η υπόθεση *στάσιμου αντιδρώντος* (*reactant-stationary assumption, RSA*), η οποία θεωρεί ότι η αργή μεταβλητή (η c στη περίπτωση του sQSSA και tQSSA μοντέλου και η s στη περίπτωση του rQSSA μοντέλου, ενώ και οι δύο είναι γρήγορες όταν το PEA1 μοντέλο είναι έγκυρο) παραμένει πρακτικά σταθερή κατά τη διάρκεια της γρήγορης μεταβατικής περιόδου που οδηγεί στη προσέγγιση της τροχιάς της λύσης πάνω στο SIM [162]. Συνεπώς, όταν η RSA ισχύει, τα sQSSA, tQSSA και rQSSA μοντέλα είναι έγκυρα από το αρχικό στάδιο της διαδικασίας, έτσι ώστε να μην υπάρχουν περιορισμοί στα πειραματικά δεδομένα που θα χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό των κινητικών παραμέτρων. Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν εδώ προτείνουν ότι η RSA υπόθεση ισχύει πάντα όταν τα sQSSA, tQSSA και rQSSA μοντέλα είναι έγκυρα, όπως προτάθηκε και στην αναφορά [124] για το sQSSA μοντέλο. Ωστόσο, επειδή η αριθμητική επαλήθευση αυτής της εικασίας ξεφεύγει από το σκοπό της παρούσας διατριβής, θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο ενδελχούς έρευνας το επόμενο διάστημα.

Σε ότι αφορά πιο πολύπλοκα βιολογικά συστήματα και συγκεκριμένα τους μηχανισμούς μεταβολισμού γλυκόζης και γαλακτικού οξέος στον ανθρώπινο εγκέφαλο, έγινε φανερό ότι η χρήση της CSP παρέχει τη δυνατότητα αναγνώρισης των συνιστωσών του μαθηματικού μοντέλου που (i) παράγουν τους περιορισμούς, σύμφωνα με τους οποίους εξελίσσεται το μοντέλο και (ii) οδηγούν το σύστημα εντός αυτών των περιορισμών. Η γνώση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για το σχεδιασμό της κατάλληλη ρύθμισης του μοντέλου με σκοπό την πρόκληση του επιθυμητού αποτελέσματος από το σύστημα, είτε σε ότι αφορά τη διάρκεια ενός συγκεκριμένου σταδίου της εξέλιξης του, είτε τα επίπεδα συγκεντρώσεων συγκεκριμένων μεταβολιτών. Επειδή η χρήση της CSP δεν εμποδίζεται από το μέγεθος ή τη πολυπλοκότητα του υπό μελέτη μηχανισμού, η μέθοδος αυτή μπορεί να διαχειριστεί πιο πολύπλοκα και μεγαλύτερα συστήματα μεταβολισμού από αυτό που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή. Τέτοια λεπτομερή μαθηματικά μοντέλα μπορούν με καλύτερη ακρίβεια να περιγράψουν παθολόγιες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ, όπως το Parkinson και το Alzheimer) ή μεταβολικές ασθένειες (όπως ο διαβήτης), στις οποίες η αλλοίωση των εγκεφαλικών δομών προκαλεί ανωμαλίες στη φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία, ο μεταβολισμός της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος διαταράσσεται (βλ. για παράδειγμα τις μελέτες [171, 217, 218]). Με αυτό το τρόπο, η CSP μπορεί να συνεισφέρει αποφασιστικά στη κατεύθυνση ανάπτυξης αποτελεσματικών θεραπευτικών αγωγών μέσω της αναγνώρισης των βέλτιστων στρατηγικών για τη ρύθμιση του συστήματος σύμφωνα με τα επιθυμητά αποτελέσματα. Σε αυτή τη κατεύθυνση έχει ήδη γίνει μία πρώτη ανάλυση ενός πιο λεπτομερούς μηχανισμού για την ανάλυση της ενεργοποίησης των νευρώνων του εγκεφάλου, με απώτερο σκοπό, αυτή η μελέτη να εφαρμοστεί στη περίπτωση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Βραβεία/Υποτροφίες/Επισκέψεις

Βραβεία

- 1) Καλύτερη παρουσίαση *poster* στο *10th Conference of Dynamical Systems Applied to Biology and Natural Sciences (DSABNS) 2019*, “*Focusing on lactate shuttle: a model of brain metabolism analyzed with CSP*”, 3-6 Φεβρουαρίου, Νάπολι, Ιταλία, 2019
- 2) 3η θέση στο Μ.Δ.Ε. “*Υπολογιστική Μηχανική*”, Αθήνα, Ελλάδα, 2017
- 3) *Ολυμπιάδα Χημείας*, μέλος Ελληνικής εθνικής ομάδας μαθητών Λυκείου, Καίμπριτζ, Αγγλία, 2009

Υποτροφίες

- 1) *LIMMAT STIFTUNG* υποτροφία, 3η θέση στο Μ.Δ.Ε. “*Υπολογιστική Μηχανική*”, 2017
- 2) υποτροφία *Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών* σε Υποψήφιους Διδάκτορες, χρηματοδότηση από την Ε.Ε., 2016-2018 (απόρριψη)
- 3) υποτροφία *Ευγενιδείου Ιδρύματος* σε Υποψήφιους Διδάκτορες του Ε.Μ.Π., 2016-2018 (αποδοχή)

Επισκέψεις

- 1) 6 μήνες επίσκεψη στο Department of Mechanical Engineering του KAUST με επιβλέποντα: *Καθ. Mani Sarathy*, Thuwal, Σαουδική Αραβία, Αυγ. 2017 - Φεβ. 2018
- 2) 1 μήνα επίσκεψη στο Department of Nuclear and Corpuscular Physics του University of Geneva με επιβλέποντα: *Καθ. Renaud Jolivet*, Γενεύη, Ελβετία, Μάιος 2018

Δημοσιεύσεις

Σε επιστημονικά περιοδικά

- 1) “Computational singular perturbation analysis of brain lactate metabolism”, D. G. Patsatzis, Ef.-Al. Tingas, D. A. Goussis, S. M. Sarathy, *PLOS Computational Biology*, (under review)
- 2) “A new Michaelis-Menten equation valid everywhere multi-scale dynamics prevails”, D. G. Patsatzis, D. A. Goussis, *Mathematical Biosciences*, (accepted)
- 3) “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.

Υπό προετοιμασία

- 1) “Algorithmic criteria for the validity of the QSSA/PEA reduced Michaelis-Menten models”, D. G. Patsatzis, S. Schnell, D. A. Goussis
- 2) “Detailed Analysis of Brain Energy Metabolism Compartmentalization and Dynamics by Computational Singular Perturbation”, D. G. Patsatzis, Ef.-Al. Tingas, D. A. Goussis, S. M. Sarathy, R. Jolivet
- 3) “Asymptotic analysis of the Inhibition of HIV-1 by Interferon-Alpha model”, T. A. Filatova, D. G. Patsatzis, D. A. Goussis

Συνέδρια

Παρουσιάσεις σε συνέδρια

- 1) 10th Conference of Dynamical Systems Applied to Biology and Natural Sciences (DSABNS) 2019, “*Focusing on lactate shuttle: a model of brain metabolism analyzed with CSP*”, D. G. Patsatzis, Ef.-Al. Tingas, D. A. Goussis, S. M. Sarathy, Poster Presentation, 3-6 February, Napoli, Italy, 2019
- 2) Mathematics in (bio)Chemical Kinetics and Engineering-2018, “*Chemical kinetics of brain metabolism: Equilibrations and Control of the process*”, D. G. Patsatzis, Ef.-Al. Tingas, D. A. Goussis, S. M. Sarathy, Oral Presentation, 7-9 November, Ghent, Belgium, 2018
- 3) 25th Summer School-Conference on Dynamical Systems and Complexity, “*Brain Lactate Metabolism: Insights from algorithmic perturbation analysis*”, D. G. Patsatzis, Ef.-Al. Tingas, D. A. Goussis, S. M. Sarathy, Oral Presentation, 9-17 July, Athens, Greece, 2018
- 4) 11th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, “*Valid reduced Michaelis-Menten models*”, D. A. Goussis, Oral Presentation, 23-27 July, Lisbon, Portugal, 2018
- 5) KAUST Research Workshop on Innovative Technologies to Study Brain Energy Metabolism, “*Chemical kinetic insights into brain lactate metabolism*”, D. G. Patsatzis, Ef.-Al. Tingas, D. A. Goussis, S. M. Sarathy, Oral Presentation, 9-11 April, Thuwal Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia, 2018
- 6) International Conference of Brain Energy Metabolism, “*Understanding brain lactate metabolism with CSP*”, D. G. Patsatzis, Ef.-Al. Tingas, D. A. Goussis, S. M. Sarathy, Poster Presentation, 7-10 March, Valdivia, Chile, 2018
- 7) Twenty-Sixth PAGE meeting, “*Construction and evaluation of global Michaelis-Menten reduced models*”, D. G. Patsatzis, D. A. Goussis, Poster Presentation, 6-9 June, Budapest, Hungary, 2017
- 8) Twenty-Sixth PAGE meeting, “*Asymptotic Analysis on a TMDD model: Control of the process*”, D. T. Maris, D. G. Patsatzis, D. A. Goussis, Poster Presentation, 6-9 June, Budapest, Hungary, 2017
- 9) 2nd International Congress of Greek Local Chapter of Controlled Release Society, “*Asymptotic Analysis of a Target Mediated Drug Disposition Model: Algorithmic and Traditional Approach*”, D. G. Patsatzis, D. A. Goussis, Poster Presentation, 22-24 June, Aegli Zappiou, Greece, 2016,

- 10) XXXVI Dynamic Days Europe, "Asymptotic Analysis of a Target Mediated Drug Disposition Model: Algorithmic and Traditional Approach", D. G. Patsatzis, D. A. Goussis, Oral Presentation, 6-10 June, Corfu, Greece, 2016

Βιβλιογραφία

- [1] Christian Kuehn. *Multiple time scale dynamics*, volume 191. Springer, 2015.
- [2] Ferdinand Verhulst. *Methods and applications of singular perturbations: boundary layers and multiple timescale dynamics*, volume 50. Springer Science & Business Media, 2005.
- [3] Robert E O'malley. *Singular perturbation methods for ordinary differential equations*, volume 89. Springer, 1991.
- [4] Andrei Nikolaevich Tikhonov. Systems of differential equations containing small parameters in the derivatives. *Matematicheskii sbornik*, 73(3):575–586, 1952.
- [5] Norman Levinson. Perturbations of discontinuous solutions of non-linear systems of differential equations. *Acta Mathematica*, 82(1):71–106, 1950.
- [6] Lee A Segel. On the validity of the steady state assumption of enzyme kinetics. *Bulletin of mathematical biology*, 50(6):579–593, 1988.
- [7] Jirayr Kevorkian and Julian D Cole. *Perturbation methods in applied mathematics*, volume 34. Springer Science & Business Media, 2013.
- [8] Neil Fenichel. Geometric singular perturbation theory for ordinary differential equations. *Journal of differential equations*, 31(1):53–98, 1979.
- [9] Morris W Hirsch, Charles C Pugh, and Michael Shub. Invariant manifolds. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 76(5):1015–1019, 1970.
- [10] Christopher KRT Jones. Geometric singular perturbation theory. In *Dynamical systems*, pages 44–118. Springer, 1995.
- [11] K Nipp. Invariant manifolds of singularly perturbed ordinary differential equations. *Zeitschrift für angewandte Mathematik und Physik ZAMP*, 36(2):309–320, 1985.
- [12] T. J. Kaper. An introduction to geometric methods and dynamical systems theory for singular perturbation problems. In *Analyzing Multiscale Phenomena Using Singular Perturbation Methods*, volume 56, pages 85 – 132. AMS, 1999.

- [13] S H Lam and D A Goussis. Understanding complex chemical kinetics with computational singular perturbation. In *Symposium (International) on Combustion*, volume 22, pages 931–941. Elsevier, 1989.
- [14] Marie Nathalie Contou-Carrere and Prodromos Daoutidis. Model reduction and control of multi-scale reaction–convection processes. *Chemical Engineering Science*, 63(15):4012–4025, 2008.
- [15] C William Gear and Ioannis G Kevrekidis. Constraint-defined manifolds: a legacy code approach to low-dimensional computation. *Journal of Scientific Computing*, 25(1):17–28, 2005.
- [16] Alexander N Gorban and Iliya V Karlin. Method of invariant manifold for chemical kinetics. *Chemical Engineering Science*, 58(21):4751–4768, 2003.
- [17] Ulrich Maas and Stephen B Pope. Simplifying chemical kinetics: intrinsic low-dimensional manifolds in composition space. *Combustion and flame*, 88(3-4):239–264, 1992.
- [18] Marc R Roussel and Simon J Fraser. Geometry of the steady-state approximation: Perturbation and accelerated convergence methods. *The Journal of chemical physics*, 93(2):1072–1081, 1990.
- [19] 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.
- [20] Antonios Zagaris, Hans G Kaper, and Tasso J Kaper. Fast and slow dynamics for the computational singular perturbation method. *Multiscale Modeling & Simulation*, 2(4):613–638, 2004.
- [21] Antonios Zagaris, Hans G Kaper, and Tasso J Kaper. Two perspectives on reduction of ordinary differential equations. *Mathematische Nachrichten*, 278(12-13):1629–1642, 2005.
- [22] SH Lam and DA Coussis. Conventional asymptotics and computational singular perturbation for simplified kinetics modelling. In *Reduced kinetic mechanisms and asymptotic approximations for methane-air flames*, pages 227–242. Springer, 1991.
- [23] S H Lam and D A Goussis. The csp method for simplifying kinetics. *International Journal of Chemical Kinetics*, 26(4):461–486, 1994.
- [24] Dimitris A Goussis and Habib N Najm. Model reduction and physical understanding of slowly oscillating processes: the circadian cycle. *Multiscale Modeling & Simulation*, 5(4):1297–1332, 2006.
- [25] Panayotis D Kourdis, Athanasia G Palasantza, and Dimitris A Goussis. Algorithmic asymptotic analysis of the nf- κ b signaling system. *Computers & Mathematics with Applications*, 65(10):1516–1534, 2013.
- [26] 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*, 78(6):1121–1161, 2016.

- [27] Dimitris T Maris and Dimitris A Goussis. The “hidden” dynamics of the rössler attractor. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 295:66–90, 2015.
- [28] Jens Prager, Habib N Najm, M Valorani, and DA Goussis. Structure of n-heptane/air triple flames in partially-premixed mixing layers. *Combustion and Flame*, 158(11):2128–2144, 2011.
- [29] MK Neophytou, DA Goussis, E Mastorakos, and RE Britter. The conceptual development of a simple scale-adaptive reactive pollutant dispersion model. *Atmospheric Environment*, 39(15):2787–2794, 2005.
- [30] 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.
- [31] Asawari Samant, Babatunde A Ogunnaike, and Dionisios G Vlachos. A hybrid multiscale monte carlo algorithm (hymsmc) to cope with disparity in time scales and species populations in intracellular networks. *BMC bioinformatics*, 8(1):175, 2007.
- [32] Irina Surovtsova, Natalia Simus, Katrin Hübner, Sven Sahle, and Ursula Kummer. Simplification of biochemical models: a general approach based on the analysis of the impact of individual species and reactions on the systems dynamics. *BMC systems biology*, 6(1):14, 2012.
- [33] Lida I Michalaki and Dimitris A Goussis. Asymptotic analysis of a tmdd model: when a reaction contributes to the destruction of its product. *Journal of mathematical biology*, 77(3):821–855, 2018.
- [34] Max Bodenstein. Eine theorie der photochemischen reaktionsgeschwindigkeiten. *Zeitschrift für physikalische Chemie*, 85(1):329–397, 1913.
- [35] Leonor Menten and MI Michaelis. Die kinetik der invertinwirkung. *Biochem Z*, 49:333–369, 1913.
- [36] LK Underhill and DL Chapman. The interaction of chlorine and hydrogen. the influence of mass. *J Chem Soc Trans*, 103:496–508, 1913.
- [37] George Edward Briggs and John Burdon Sanderson Haldane. A note on the kinetics of enzyme action. *Biochemical journal*, 19(2):338, 1925.
- [38] T Turanyi, AS Tomlin, and MJ Pilling. On the error of the quasi-steady-state approximation. *The Journal of Physical Chemistry*, 97(1):163–172, 1993.
- [39] Simon J Fraser. The steady state and equilibrium approximations: A geometrical picture. *The Journal of chemical physics*, 88(8):4732–4738, 1988.
- [40] Morten Gram Pedersen, Alberto M Bersani, and Enrico Bersani. The total quasi-steady-state approximation for fully competitive enzyme reactions. *Bulletin of mathematical biology*, 69(1):433–457, 2007.

- [41] Morten Gram Pedersen, Alberto Maria Bersani, and Enrico Bersani. Quasi steady-state approximations in complex intracellular signal transduction networks—a word of caution. *Journal of Mathematical Chemistry*, 43(4):1318–1344, 2008.
- [42] Morten Gram Pedersen, Alberto M Bersani, Enrico Bersani, and Giuliana Cortese. The total quasi-steady-state approximation for complex enzyme reactions. *Mathematics and Computers in Simulation*, 79(4):1010–1019, 2008.
- [43] Alberto M Bersani, Enrico Bersani, Guido Dell’Acqua, and Morten G Pedersen. New trends and perspectives in nonlinear intracellular dynamics: one century from michaelis–menten paper. *Continuum Mechanics and Thermodynamics*, 27(4-5):659–684, 2015.
- [44] Carlos Gomez-Urbe, George C Verghese, and Leonid A Mirny. Operating regimes of signaling cycles: statics, dynamics, and noise filtering. *PLoS computational biology*, 3(12):e246, 2007.
- [45] Andrea Ciliberto, Fabrizio Capuani, and John J Tyson. Modeling networks of coupled enzymatic reactions using the total quasi-steady state approximation. *PLoS computational biology*, 3(3):0463–0472, 2007.
- [46] David R Mott, Elaine S Oran, and Bram van Leer. A quasi-steady-state solver for the stiff ordinary differential equations of reaction kinetics. *Journal of Computational physics*, 164(2):407–428, 2000.
- [47] DA Frank-Kamenetskii. Conditions for the applicability of the bodenstein method in chemical-kinetics. *Zh. Fizi. Khimii*, 14:695–700, 1940.
- [48] T Turányi and J Tóth. Comments to an article of frank-kamenetskii on the quasi-steady-state approximation. *Acta Chimica Hungarica*, 129:903–903, 1992.
- [49] Martin Rein. The partial-equilibrium approximation in reacting flows. *Physics of Fluids A: Fluid Dynamics*, 4(5):873–886, 1992.
- [50] Michael J Davis and Rex T Skodje. Geometric investigation of low-dimensional manifolds in systems approaching equilibrium. *The Journal of chemical physics*, 111(3):859–874, 1999.
- [51] Lena Noethen and Sebastian Walcher. Quasi-steady state and nearly invariant sets. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 70(4):1341–1363, 2009.
- [52] D. A. Goussis. Quasi steady state and partial equilibrium approximations: their relation and their validity. *Combustion Theory and Modelling*, 16:869 – 926, 2012.
- [53] Dimitris A Goussis. Model reduction: When singular perturbation analysis simplifies to partial equilibrium approximation. *Combustion and Flame*, 162(4):1009–1018, 2015.
- [54] Yang Cao, Dan Gillespie, and Linda Petzold. Multiscale stochastic simulation algorithm with stochastic partial equilibrium assumption for chemically reacting systems. *Journal of Computational Physics*, 206(2):395–411, 2005.

- [55] Ethan A Mastny, Eric L Haseltine, and James B Rawlings. Two classes of quasi-steady-state model reductions for stochastic kinetics. *The Journal of chemical physics*, 127(9):094106, 2007.
- [56] Athel Cornish-Bowden. One hundred years of michaelis–menten kinetics. *Perspectives in Science*, 4:3–9, 2015.
- [57] JR Bowen, Andreas Acrivos, and AK Oppenheim. Singular perturbation refinement to quasi-steady state approximation in chemical kinetics. *Chemical Engineering Science*, 18(3):177–188, 1963.
- [58] Sidney W Benson. The induction period in chain reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 20(10): 1605–1612, 1952.
- [59] Włodzimierz Klonowski. Simplifying principles for chemical and enzyme reaction kinetics. *Biophysical chemistry*, 18(2):73–87, 1983.
- [60] Lee A Segel and Marshall Slemrod. The quasi-steady-state assumption: a case study in perturbation. *SIAM review*, 31(3):446–477, 1989.
- [61] FG Heineken, HM Tsuchiya, and R Aris. On the mathematical status of the pseudo-steady state hypothesis of biochemical kinetics. *Mathematical Biosciences*, 1(1):95–113, 1967.
- [62] Alexandra Goeke, Christian Schilli, Sebastian Walcher, and Eva Zerz. Computing quasi-steady state reductions. *Journal of Mathematical Chemistry*, 50(6):1495–1513, 2012.
- [63] M Schauer and R Heinrich. Analysis of the quasi-steady-state approximation for an enzymatic one-substrate reaction. *Journal of theoretical biology*, 79(4):425–442, 1979.
- [64] LA Farrow and D Edelson. The steady-state approximation: Fact or fiction? *International Journal of Chemical Kinetics*, 6(6):787–800, 1974.
- [65] Edward H Flach and Santiago Schnell. Use and abuse of the quasi-steady-state approximation. *Systems biology*, 153(4):187, 2006.
- [66] Axel Hunding and M Kaern. The effect of slow allosteric transitions in a simple biochemical oscillator model. *Journal of theoretical biology*, 191(3):309–322, 1998.
- [67] A Rami Tzafriri and Elazer R Edelman. On the validity of the quasi-steady state approximation of bimolecular reactions in solution. *Journal of theoretical biology*, 233(3):343–350, 2005.
- [68] L. Volk, W. Richardson, K. H. Lau, M. Hall, and S. H. Lin. Steady state and equilibrium approximations in reaction kinetics. *Journal of Chemical Education*, 54(2):95, 1977.
- [69] Bree B Aldridge, John M Burke, Douglas A Lauffenburger, and Peter K Sorger. Physicochemical modelling of cell signalling pathways. *Nature cell biology*, 8(11):1195, 2006.
- [70] 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, 2006.

- [71] Reinhart Heinrich and Stefan Schuster. *The regulation of cellular systems*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [72] Alexandra Goeke and Sebastian Walcher. A constructive approach to quasi-steady state reductions. *Journal of mathematical chemistry*, 52(10):2596–2626, 2014.
- [73] David L Nelson, Albert L Lehninger, and Michael M Cox. *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan, 2008.
- [74] Mathieu Cloutier, Fiachra B Bolger, John P Lowry, and Peter Wellstead. An integrative dynamic model of brain energy metabolism using in vivo neurochemical measurements. *Journal of computational neuroscience*, 27(3):391, 2009.
- [75] Mauro DiNuzzo, Silvia Mangia, Bruno Maraviglia, and Federico Giove. Changes in glucose uptake rather than lactate shuttle take center stage in subserving neuroenergetics: evidence from mathematical modeling. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 30(3):586–602, 2010.
- [76] Solenna Blanchard, Théo Papadopoulo, Christian-George Bénar, Nicole Voges, Maureen Clerc, Habib Benali, Jan Warnking, Olivier David, and Fabrice Wendling. Relationship between flow and metabolism in bold signals: insights from biophysical models. *Brain topography*, 24(1):40–53, 2011.
- [77] Felix Winter, Catrin Bludszuweit-Philipp, and Olaf Wolkenhauer. Mathematical analysis of the influence of brain metabolism on the bold signal in alzheimer’s disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(2):304–316, 2018.
- [78] R Occhipinti, MA Puchowicz, JC LaManna, E Somersalo, and D Calvetti. Statistical analysis of metabolic pathways of brain metabolism at steady state. *Annals of biomedical engineering*, 35(6):886–902, 2007.
- [79] Tunahan Çakır, Selma Alsan, Hale Saybaşılı, Ata Akın, and Kutlu Ö Ülgen. Reconstruction and flux analysis of coupling between metabolic pathways of astrocytes and neurons: application to cerebral hypoxia. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 4(1):48, 2007.
- [80] Francesco A Massucci, Mauro DiNuzzo, Federico Giove, Bruno Maraviglia, Isaac Perez Castillo, Enzo Marinari, and Andrea De Martino. Energy metabolism and glutamate-glutamine cycle in the brain: a stoichiometric modeling perspective. *BMC systems biology*, 7(1):103, 2013.
- [81] Mauro DiNuzzo, Federico Giove, Bruno Maraviglia, and Silvia Mangia. Computational flux balance analysis predicts that stimulation of energy metabolism in astrocytes and their metabolic interactions with neurons depend on uptake of k^+ rather than glutamate. *Neurochemical research*, 42(1):202–216, 2017.
- [82] Rossana Occhipinti, Erkki Somersalo, and Daniela Calvetti. Astrocytes as the glucose shunt for glutamatergic neurons at high activity: an in silico study. *Journal of neurophysiology*, 101(5):2528–2538, 2009.

- [83] Daniela Calvetti and Erkki Somersalo. Dynamic activation model for a glutamatergic neurovascular unit. *Journal of theoretical biology*, 274(1):12–29, 2011.
- [84] E Somersalo, Y Cheng, and D Calvetti. The metabolism of neurons and astrocytes through mathematical models. *Annals of biomedical engineering*, 40(11):2328–2344, 2012.
- [85] Ian A Simpson, Anthony Carruthers, and Susan J Vannucci. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 27(11):1766–1791, 2007.
- [86] Antonios Zagaris, Hans G Kaper, and Tasso J Kaper. Analysis of the computational singular perturbation reduction method for chemical kinetics. *Journal of Nonlinear Science*, 14(1):59–91, 2004.
- [87] Geertje Hek. Geometric singular perturbation theory in biological practice. *Journal of mathematical biology*, 60(3):347–386, 2010.
- [88] Hans G Kaper, Tasso J Kaper, and Antonios Zagaris. Geometry of the computational singular perturbation method. *Mathematical modelling of natural phenomena*, 10(3):16–30, 2015.
- [89] M Hadjinicolaou and Dimitris 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.
- [90] Dimitris A Goussis and Ulrich Maas. Model reduction for combustion chemistry. In *Turbulent Combustion Modeling*, pages 193–220. Springer, 2011.
- [91] Tamás Turányi and Alison S Tomlin. *Analysis of kinetic reaction mechanisms*. Springer, 2014.
- [92] Dimitris 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.
- [93] Dimitris G Patsatzis and Dimitris A Goussis. A new michaelis-menten equation valid everywhere multi-scale dynamics prevails. *Mathematical Biosciences*, under review, 2019.
- [94] SH Lam. Using csp to understand complex chemical kinetics. *Combustion Science and Technology*, 89(5-6):375–404, 1993.
- [95] Mauro Valorani, Dimitris A Goussis, Francesco Creta, and Habib N Najm. Higher order corrections in the approximation of low-dimensional manifolds and the construction of simplified problems with the csp method. *Journal of Computational Physics*, 209(2):754–786, 2005.
- [96] Efstathios Al Tingas, Dimitrios C Kyritsis, and Dimitris A Goussis. Ignition delay control of dme/air and etoh/air homogeneous autoignition with the use of various additives. *Fuel*, 169:15–24, 2016.

- [97] Dimitris G Patsatzis, Santiago Schnell, and Dimitris A Goussis. Algorithmic criteria for the validity of the qssa/pea reduced michaelis-menten models. under preparation, 2019.
- [98] DA Goussis and G Skevis. Nitrogen chemistry controlling steps in methane-air premixed flames. *Computational fluid and solid mechanics*, 1:650–653, 2005.
- [99] Dimitris J Diamantis, Epaminondas Mastorakos, and Dimitris A Goussis. H₂/air autoignition: the nature and interaction of the developing explosive modes. *Combustion Theory and Modelling*, 19(3): 382–433, 2015.
- [100] Efstathios Al Tingas, Hong G Im, Dimitrios C Kyritsis, and Dimitris A Goussis. The use of co₂ as an additive for ignition delay and pollutant control in ch₄/air autoignition. *Fuel*, 211:898–905, 2018.
- [101] DA Goussis and SH Lam. A study of homogeneous methanol oxidation kinetics using CSP. In *Symposium (International) on Combustion*, volume 24, pages 113–120. Elsevier, 1992.
- [102] Mauro Valorani, Habib N Najm, and Dimitris A Goussis. CSP analysis of a transient flame-vortex interaction: time scales and manifolds. *Combustion and Flame*, 134(1-2):35–53, 2003.
- [103] Mauro Valorani, F Creta, F Donato, Habib Najm, and Goussis Dimitris A. A CSP-based skeletal mechanism generation procedure: auto-ignition and premixed laminar flames in n-heptane/air mixtures. In *Proceedings of the European Conference on Computational Fluid Dynamics: Egmond aan Zee, the Netherlands, 5 - 8 September 2006*. ECCOMAS, 2006.
- [104] Mauro Valorani and Dimitrios A Goussis. Explicit time-scale splitting algorithm for stiff problems: auto-ignition of gaseous mixtures behind a steady shock. *Journal of Computational Physics*, 169(1): 44–79, 2001.
- [105] Victor Henri. *Lois générales de l'action des diastases*. Librairie Scientifique A. Hermann, 1903.
- [106] Adrian J Brown. Xxxvi.—enzyme action. *Journal of the chemical society, transactions*, 81:373–388, 1902.
- [107] Leonor Michaelis and Maud Leonora Menten. *Die kinetik der invertinwirkung*. Universitätsbibliothek Johann Christian Senckenberg, 2007.
- [108] William W Chen, Mario Niepel, and Peter K Sorger. Classic and contemporary approaches to modeling biochemical reactions. *Genes & development*, 24(17):1861–1875, 2010.
- [109] Justin Eilertsen, Wylie Stroberg, and Santiago Schnell. Phase-plane geometries in coupled enzyme assays, Sep 2018. URL https://chemrxiv.org/articles/Phase-Plane_Geometries_in_Coupled_Enzyme_Assays/5923786/3.
- [110] Anthony F Bartholomay. A stochastic approach to statistical kinetics with application to enzyme kinetics. *Biochemistry*, 1(2):223–230, 1962.

- [111] Hong Qian and Elliot L Elson. Single-molecule enzymology: stochastic michaelis–menten kinetics. *Biophysical chemistry*, 101:565–576, 2002.
- [112] Narmada Herath and Domitilla Del Vecchio. Reduced linear noise approximation for biochemical reaction networks with time-scale separation: The stochastic tqssa+. *The Journal of Chemical Physics*, 148(9):094108, 2018.
- [113] Athel Cornish-Bowden. *Principles of enzyme kinetics*. Elsevier, 2014.
- [114] María Luz Cárdenas. Michaelis and menten and the long road to the discovery of cooperativity. *FEBS letters*, 587(17):2767–2771, 2013.
- [115] Ute Deichmann, Stefan Schuster, Jean-Pierre Mazat, and Athel Cornish-Bowden. Commemorating the 1913 michaelis–menten paper die kinetik der invertinwirkung: three perspectives. *The FEBS journal*, 281(2):435–463, 2014.
- [116] Santiago Schnell and Philip K Maini. A century of enzyme kinetics. should we believe in the k_m and v_{max} estimates? *Comments in Theoretical Biology*, 8(2-3):169–187, 2003.
- [117] Santiago Schnell. Validity of the michaelis–menten equation–steady-state or reactant stationary assumption: that is the question. *The FEBS journal*, 281(2):464–472, 2014.
- [118] Hans Lineweaver and Dean Burk. The determination of enzyme dissociation constants. *Journal of the American chemical society*, 56(3):658–666, 1934.
- [119] Robert Eisenthal and Athel Cornish-Bowden. The direct linear plot. a new graphical procedure for estimating enzyme kinetic parameters. *Biochemical Journal*, 139(3):715–720, 1974.
- [120] GL Atkins and IA Nimmo. A comparison of seven methods for fitting the michaelis-menten equation. *Biochemical Journal*, 149(3):775–777, 1975.
- [121] Stanley Ainsworth. *Steady-state enzyme kinetics*. University Park Press, 1977.
- [122] GL Atkins and IA Nimmo. Current trends in the estimation of michaelis-menten parameters. *Analytical biochemistry*, 104(1):1–9, 1980.
- [123] Hans Bisswanger. Enzyme assays. *Perspectives in Science*, 1(1-6):41–55, 2014.
- [124] Wylie Stroberg and Santiago Schnell. On the estimation errors of k_m and v from time-course experiments using the michaelis–menten equation. *Biophysical chemistry*, 219:17–27, 2016.
- [125] Rong Chun Yu and Stephen M Rappaport. A lung retention model based on michaelis-menten-like kinetics. *Environmental health perspectives*, 105(5):496, 1997.
- [126] Kim A Keating and James F Quinn. Estimating species richness: the michaelis-menten model revisited. *Oikos*, pages 411–416, 1998.

- [127] Alan Wayne Jones. Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework. *Forensic science international*, 200(1-3):1–20, 2010.
- [128] Stephen T Abedon. Kinetics of phage-mediated biocontrol of bacteria. *Foodborne pathogens and disease*, 6(7):807–815, 2009.
- [129] Kelong Fan, Juqun Xi, Lei Fan, Peixia Wang, Chunhua Zhu, Yan Tang, Xiangdong Xu, Minmin Liang, Bing Jiang, Xiyun Yan, et al. In vivo guiding nitrogen-doped carbon nanozyme for tumor catalytic therapy. *Nature communications*, 9(1):1440, 2018.
- [130] Julian Dindas, Sönke Scherzer, M Rob G Roelfsema, Katharina Meyer, Heike M Müller, KAS Al-Rasheid, Klaus Palme, Petra Dietrich, Dirk Becker, Malcolm J Bennett, et al. Aux1-mediated root hair auxin influx governs scf tir1/afb-type ca 2+ signaling. *Nature communications*, 9(1):1174, 2018.
- [131] Brendan C Fry, Ehren Brant Coburn, Spencer Whiteman, Alon Harris, Brent Siesky, and Julia Arciero. Predicting retinal tissue oxygenation using an image-based theoretical model. *Mathematical biosciences*, 305:1–9, 2018.
- [132] Daniele la Cecilia, Fiona HM Tang, Nicholas V Coleman, Chris Conoley, R Willem Vervoort, and Federico Maggi. Glyphosate dispersion, degradation, and aquifer contamination in vineyards and wheat fields in the po valley, italy. *Water research*, 146:37–54, 2018.
- [133] Sunny George Gwanpua, Zhiqing Qian, and Andrew R East. Modelling ethylene regulated changes in ‘hass’ avocado quality. *Postharvest Biology and Technology*, 136:12–22, 2018.
- [134] Alejandro Tagliafico, Salomé Rangel, Brendan Kelaher, and Leslie Christidis. Optimizing heterotrophic feeding rates of three commercially important scleractinian corals. *Aquaculture*, 483: 96–101, 2018.
- [135] Lorena Gonzalez-Gil, Miguel Mauricio-Iglesias, Marta Carballa, and Juan M Lema. Why are organic micropollutants not fully biotransformed? a mechanistic modelling approach to anaerobic systems. *Water research*, 142:115–128, 2018.
- [136] Diana Busch, Anja Fritz, Lars Ivo Partecke, Claus-Dieter Heidecke, and Stefan Oswald. Lc-ms/ms method for the simultaneous quantification of intestinal cyp and ugt activity. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 155:194–201, 2018.
- [137] Huiyun Liang, Allen K. Bourdon, Liao Y. Chen, Clyde F. Phelix, and George Perry. Gibbs free-energy gradient along the path of glucose transport through human glucose transporter 3. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(11):2815–2823, 2018.
- [138] Dimitris G Patsatzis, Efstathios-Alexandros Tingas, Subram M Sarathy, and Dimitris A Goussis. Computational singular perturbation analysis of brain lactate metabolism. *PLOS Computational Biology*, submitted, 2019.

- [139] Oliver H Straus, Avram Goldstein, et al. Zone behavior of enzymes: illustrated by the effect of dissociation constant and dilution on the system cholinesterase-physostigmine. *The Journal of general physiology*, 26(6):559–585, 1943.
- [140] FA Hommes. Analog computer studies of the carboxypeptidase a-catalyzed hydrolysis of chloroacetyl-l-phenylalanine. *Archives of biochemistry and biophysics*, 96(1):37–40, 1962.
- [141] J Tze-Fei Wong. On the steady-state method of enzyme kinetics. *Journal of the American Chemical Society*, 87(8):1788–1793, 1965.
- [142] Paul A Srere. Enzyme concentrations in tissues. *Science*, 158(3803):936–937, 1967.
- [143] Sungman Cha. Kinetic behavior at high enzyme concentrations magnitude of errors of michaelis-menten and other approximations. *Journal of Biological Chemistry*, 245(18):4814–4818, 1970.
- [144] A Sols and R Marco. Concentrations of metabolites and binding sites. implications in metabolic regulation. In *Current topics in cellular regulation*, volume 2, pages 227–273. Elsevier, 1970.
- [145] Keith J Laidler. Theory of the transient phase in kinetics, with special reference to enzyme systems. *Canadian Journal of Chemistry*, 33(10):1614–1624, 1955.
- [146] MS Seshadri and G Fritsch. Analytical solutions of a simple enzyme kinetic problem by a perturbative procedure. *Biophysics of structure and mechanism*, 6(2):111–123, 1980.
- [147] Bernhard O Palsson and Edwin N Lightfoot. Mathematical modelling of dynamics and control in metabolic networks. i. on michaelis-menten kinetics. *Journal of theoretical biology*, 111(2):273–302, 1984.
- [148] S Schnell and PK Maini. Enzyme kinetics at high enzyme concentration. *Bulletin of mathematical biology*, 62(3):483–499, 2000.
- [149] José AM Borghans, Rob J De Boer, and Lee A Segel. Extending the quasi-steady state approximation by changing variables. *Bulletin of mathematical biology*, 58(1):43–63, 1996.
- [150] A Rami Tzafiriri. Michaelis-menten kinetics at high enzyme concentrations. *Bulletin of mathematical biology*, 65(6):1111–1129, 2003.
- [151] S Schnell and PK Maini. Enzyme kinetics far from the standard quasi-steady-state and equilibrium approximations. *Mathematical and Computer Modelling*, 35(1-2):137–144, 2002.
- [152] AR Tzafiriri and ER Edelman. The total quasi-steady-state approximation is valid for reversible enzyme kinetics. *Journal of theoretical biology*, 226(3):303–313, 2004.
- [153] Kathy R Albe, Margaret H Butler, and Barbara E Wright. Cellular concentrations of enzymes and their substrates. *Journal of theoretical biology*, 143(2):163–195, 1990.

- [154] Jae Kyoung Kim, Krešimir Josić, and Matthew R Bennett. The validity of quasi-steady-state approximations in discrete stochastic simulations. *Biophysical journal*, 107(3):783–793, 2014.
- [155] Alberto Maria Bersani and Guido Dell’Acqua. Is there anything left to say on enzyme kinetic constants and quasi-steady state approximation? *Journal of Mathematical Chemistry*, 50(2):335–344, 2012.
- [156] Marc R Roussel and Simon J Fraser. Accurate steady-state approximations: Implications for kinetics experiments and mechanism. *The Journal of Physical Chemistry*, 95(22):8762–8770, 1991.
- [157] John W Dingee and A Brad Anton. A new perturbation solution to the michaelis-menten problem. *AIChE journal*, 54(5):1344–1357, 2008.
- [158] Rajamanickam Murugan. Theory on the rate equation of michaelis–menten type single-substrate enzyme catalyzed reactions. *Journal of Mathematical Chemistry*, 56(2):508–556, 2018.
- [159] Fikret Kargi. Generalized rate equation for single-substrate enzyme catalyzed reactions. *Biochemical and biophysical research communications*, 382(1):157–159, 2009.
- [160] Željko Bajzer and Emanuel E Strehler. About and beyond the henri-michaelis–menten rate equation for single-substrate enzyme kinetics. *Biochemical and biophysical research communications*, 417(3): 982–985, 2012.
- [161] SK Shoffner and Santiago Schnell. Approaches for the estimation of timescales in nonlinear dynamical systems: Timescale separation in enzyme kinetics as a case study. *Mathematical Biosciences*, 287: 122–129, 2017.
- [162] Sonya M Hanson and Santiago Schnell. Reactant stationary approximation in enzyme kinetics. *The journal of physical chemistry A*, 112(37):8654–8658, 2008.
- [163] Endre Süli and David F Mayers. *An introduction to numerical analysis*. Cambridge university press, 2003.
- [164] Boseung Choi, Grzegorz A Rempala, and Jae Kyoung Kim. Beyond the michaelis-menten equation: Accurate and efficient estimation of enzyme kinetic parameters. *Scientific reports*, 7(1):17018, 2017.
- [165] Clare Howarth, Pdraig Gleeson, and David Attwell. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7):1222–1232, 2012.
- [166] Anna Falkowska, Izabela Gutowska, Marta Goschorska, Przemysław Nowacki, Dariusz Chlubek, and Irena Baranowska-Bosiacka. Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. *International journal of molecular sciences*, 16(11):25959–25981, 2015.

- [167] Philipp Mergenthaler, Ute Lindauer, Gerald A Dienel, and Andreas Meisel. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in neurosciences*, 36(10): 587–597, 2013.
- [168] Luc Pellerin and Pierre J Magistretti. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(22):10625–10629, 1994.
- [169] Luc Pellerin and Pierre J Magistretti. Sweet sixteen for anls. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7):1152–1166, 2012.
- [170] Mireille Bélanger, Igor Allaman, and Pierre J Magistretti. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell metabolism*, 14(6):724–738, 2011.
- [171] Jordan T Newington, Richard A Harris, and Robert C Cumming. Reevaluating metabolism in alzheimer’s disease from the perspective of the astrocyte-neuron lactate shuttle model. *Journal of neurodegenerative diseases*, 2013, 2013.
- [172] Silvia Mangia, Ian A Simpson, Susan J Vannucci, and Anthony Carruthers. The in vivo neuron-to-astrocyte lactate shuttle in human brain: evidence from modeling of measured lactate levels during visual stimulation. *Journal of neurochemistry*, 109:55–62, 2009.
- [173] Gerald A Dienel. Brain lactate metabolism: the discoveries and the controversies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7):1107–1138, 2012.
- [174] Ching-Ping Chih and Eugene L Roberts Jr. Energy substrates for neurons during neural activity: a critical review of the astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 23(11):1263–1281, 2003.
- [175] Anant B Patel, James CK Lai, Golam MI Chowdhury, Fahmeed Hyder, Douglas L Rothman, Robert G Shulman, and Kevin L Behar. Direct evidence for activity-dependent glucose phosphorylation in neurons with implications for the astrocyte-to-neuron lactate shuttle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(14):5385–5390, 2014.
- [176] Iben Lundgaard, Baoman Li, Lulu Xie, Hongyi Kang, Simon Sanggaard, John DR Haswell, Wei Sun, Siri Goldman, Solomiya Blekot, Michael Nielsen, et al. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nature communications*, 6:6807, 2015.
- [177] Carlos Manlio Díaz-García, Rebecca Mongeon, Carolina Lahmann, Dorothy Koveal, Hannah Zucker, and Gary Yellen. Neuronal stimulation triggers neuronal glycolysis and not lactate uptake. *Cell metabolism*, 26(2):361–374, 2017.
- [178] Angel Herrero-Mendez, Angeles Almeida, Emilio Fernández, Carolina Maestre, Salvador Moncada, and Juan P Bolaños. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by apc/c-cdh1. *Nature cell biology*, 11(6):747, 2009.

- [179] Jigisha R Patel and Gregory J Brewer. Age-related changes in neuronal glucose uptake in response to glutamate and β -amyloid. *Journal of neuroscience research*, 72(4):527–536, 2003.
- [180] Omar H Porras, Anitsi Loaiza, and L Felipe Barros. Glutamate mediates acute glucose transport inhibition in hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, 24(43):9669–9673, 2004.
- [181] Risto A KAUPPINEN and David G NICHOLLS. Synaptosomal bioenergetics: the role of glycolysis, pyruvate oxidation and responses to hypoglycaemia. *European journal of biochemistry*, 158(1):159–165, 1986.
- [182] M Erecińska, David Nelson, and Britton Chance. Depolarization-induced changes in cellular energy production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(17):7600–7604, 1991.
- [183] Risto A Kauppinen, Hannu T Taipale, and Hannu Komulainen. Interrelationships (between glucose metabolism, energy state, and the cytosolic free calcium concentration in cortical synaptosomes from the guinea pig. *Journal of neurochemistry*, 53(3):766–771, 1989.
- [184] John Louis William Thudichum. *A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain: With a New Historical Introd.* Archon Books, 1962.
- [185] Harold Edwin Himwich. *Brain metabolism and cerebral disorders.* Williams & Wilkins, 1951.
- [186] Werner G Kuhr, Cees J van den Berg, and Jakob Korf. In vivo identification and quantitative evaluation of carrier-mediated transport of lactate at the cellular level in the striatum of conscious, freely moving rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 8(6):848–856, 1988.
- [187] LK Fellows, MG Boutelle, and M Fillenz. Physiological stimulation increases nonoxidative glucose metabolism in the brain of the freely moving rat. *Journal of neurochemistry*, 60(4):1258–1263, 1993.
- [188] AE Fray, RJ Forsyth, MG Boutelle, and M Fillenz. The mechanisms controlling physiologically stimulated changes in rat brain glucose and lactate: a microdialysis study. *The Journal of physiology*, 496(1):49–57, 1996.
- [189] Yibai Hu and George S Wilson. A temporary local energy pool coupled to neuronal activity: fluctuations of extracellular lactate levels in rat brain monitored with rapid-response enzyme-based sensor. *Journal of neurochemistry*, 69(4):1484–1490, 1997.
- [190] Toshiharu Nakai, Kayako Matsuo, Chikako Kato, Yasuo Takehara, Haruo Isoda, Tetsuo Moriya, Tomohisa Okada, and Harumi Sakahara. Post-stimulus response in hemodynamics observed by functional magnetic resonance imaging—difference between the primary sensorimotor area and the supplementary motor area. *Magnetic resonance imaging*, 18(10):1215–1219, 2000.
- [191] Beau M Ances, Donald G Buerk, Joel H Greenberg, and John A Detre. Temporal dynamics of the partial pressure of brain tissue oxygen during functional forepaw stimulation in rats. *Neuroscience letters*, 306(1-2):106–110, 2001.

- [192] Céline Vêga, Jean-Louis Martiel, Delphine Drouhault, Marie-France Burckhart, and Jonathan A Coles. Uptake of locally applied deoxyglucose, glucose and lactate by axons and schwann cells of rat vagus nerve. *The Journal of physiology*, 546(2):551–564, 2003.
- [193] Yoshiaki Itoh, Takanori Esaki, Kazuaki Shimoji, Michelle Cook, Mona J Law, Elaine Kaufman, and Louis Sokoloff. Dichloroacetate effects on glucose and lactate oxidation by neurons and astroglia in vitro and on glucose utilization by brain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(8):4879–4884, 2003.
- [194] Karl A Kasischke, Harshad D Vishwasrao, Patricia J Fisher, Warren R Zipfel, and Watt W Webb. Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. *Science*, 305(5680):99–103, 2004.
- [195] Richard B Buxton, Eric C Wong, and Lawrence R Frank. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic resonance in medicine*, 39(6):855–864, 1998.
- [196] Rolf Gruetter, Elizabeth R Seaquist, and Kâmil Ugurbil. A mathematical model of compartmentalized neurotransmitter metabolism in the human brain. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 281(1):E100–E112, 2001.
- [197] Vincent Lebon, Kitt F Petersen, Gary W Cline, Jun Shen, Graeme F Mason, Sylvie Dufour, Kevin L Behar, Gerald I Shulman, and Douglas L Rothman. Astroglial contribution to brain energy metabolism in humans revealed by ¹³c nuclear magnetic resonance spectroscopy: elucidation of the dominant pathway for neurotransmitter glutamate repletion and measurement of astrocytic oxidative metabolism. *Journal of Neuroscience*, 22(5):1523–1531, 2002.
- [198] Silvia Mangia, Girolamo Garreffa, Marta Bianciardi, Federico Giove, Francesco Di Salle, and Bruno Maraviglia. The aerobic brain: lactate decrease at the onset of neural activity. *Neuroscience*, 118(1):7–10, 2003.
- [199] Agnès Aubert, Robert Costalat, and Romain Valabrègue. Modelling of the coupling between brain electrical activity and metabolism. *Acta biotheoretica*, 49(4):301–326, 2001.
- [200] Agnes Aubert and Robert Costalat. A model of the coupling between brain electrical activity, metabolism, and hemodynamics: application to the interpretation of functional neuroimaging. *Neuroimage*, 17(3):1162–1181, 2002.
- [201] Agnes Aubert and Robert Costalat. Interaction between astrocytes and neurons studied using a mathematical model of compartmentalized energy metabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(11):1476–1490, 2005.
- [202] Agnès Aubert, Robert Costalat, Pierre J Magistretti, and Luc Pellerin. Brain lactate kinetics: modeling evidence for neuronal lactate uptake upon activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(45):16448–16453, 2005.

- [203] Agnès Aubert, Luc Pellerin, Pierre J Magistretti, and Robert Costalat. A coherent neurobiological framework for functional neuroimaging provided by a model integrating compartmentalized energy metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(10):4188–4193, 2007.
- [204] Rossana Occhipinti, Erkki Somersalo, and Daniela Calveti. Energetics of inhibition: insights with a computational model of the human gabaergic neuron–astrocyte cellular complex. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 30(11):1834–1846, 2010.
- [205] Daniela Calveti and Erkki Somersalo. Ménage à trois: the role of neurotransmitters in the energy metabolism of astrocytes, glutamatergic, and gabaergic neurons. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(8):1472–1483, 2012.
- [206] Renaud Jolivet, Jay S Coggan, Igor Allaman, and Pierre J Magistretti. Multi-timescale modeling of activity-dependent metabolic coupling in the neuron-glia-vasculature ensemble. *PLoS computational biology*, 11(2):e1004036, 2015.
- [207] Anne-Karine Bouzier-Sore, Pierre Voisin, Véronique Bouchaud, Eric Bezancon, Jean-Michel Franconi, and Luc Pellerin. Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes: a comparative nmr study. *European Journal of Neuroscience*, 24(6):1687–1694, 2006.
- [208] Ditte Lovatt, Ursula Sonnewald, Helle S Waagepetersen, Arne Schousboe, Wei He, Jane H-C Lin, Xiaoning Han, Takahiro Takano, Su Wang, Fraser J Sim, et al. The transcriptome and metabolic gene signature of protoplasmic astrocytes in the adult murine cortex. *Journal of Neuroscience*, 27(45):12255–12266, 2007.
- [209] James Prichard, Douglas Rothman, Edward Novotny, Ognen Petroff, Takeo Kuwabara, Malcolm Avison, Alistair Howseman, Christopher Hanstock, and Robert Shulman. Lactate rise detected by 1h nmr in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(13):5829, 1991.
- [210] M Ueki, F Linn, and K-A Hossmann. Functional activation of cerebral blood flow and metabolism before and after global ischemia of rat brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 8(4):486–494, 1988.
- [211] Matthew L Goodwin, James E Harris, Andrés Hernández, and L Bruce Gladden. Blood lactate measurements and analysis during exercise: a guide for clinicians. *Journal of diabetes science and technology*, 1(4):558–569, 2007.
- [212] Holden H-S MacRae, Timothy D Noakes, and Steven C Dennis. Effects of endurance training on lactate removal by oxidation and gluconeogenesis during exercise. *Pflügers Archiv*, 430(6):964–970, 1995.
- [213] Jeremy Gunawardena. Time-scale separation–michaelis and menten’s old idea, still bearing fruit. *The FEBS journal*, 281(2):473–488, 2014.

- [214] EE Sel'Kov. Self-oscillations in glycolysis 1. a simple kinetic model. *European Journal of Biochemistry*, 4(1):79–86, 1968.
- [215] Abhay Joshi and Bernhard O Palsson. Metabolic dynamics in the human red cell: Part i—a comprehensive kinetic model. *Journal of theoretical biology*, 141(4):515–528, 1989.
- [216] Mauro Valorani, Francesco Creta, Dimitris A Goussis, Jeremiah C Lee, and Habib N Najm. An automatic procedure for the simplification of chemical kinetic mechanisms based on csp. *Combustion and Flame*, 146(1-2):29–51, 2006.
- [217] Nicolaas I Bohnen, Robert A Koeppe, Satoshi Minoshima, Bruno Giordani, Roger L Albin, Kirk A Frey, and David E Kuhl. Cerebral glucose metabolic features of parkinson disease and incident dementia: longitudinal study. *Journal of Nuclear Medicine*, 52(6):848–855, 2011.
- [218] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 358(24):2545–2559, 2008.

Παράρτημα

A Η εφαρμογή της SPT για την κατασκευή MM απλοποιημένων μοντέλων

Όπως αναφέρθηκε εισαγωγικά, η ολοκληρωμένη εφαρμογή της SPT είναι μία διαδικασία που εμφανίζει μεγάλη πολυπλοκότητα, ειδικά όταν ο αριθμός των εξισώσεων του συστήματος είναι μεγάλος, ή όταν αυτές οι εξισώσεις εμφανίζουν ισχυρή μη γραμμικότητα. Στο Υποκεφάλαιο 3.3.1 έγινε μερική παρουσίαση της εφαρμογής της SPT για δύο λόγους: (i) για να αποφευχθεί η πληθώρα αναλυτικών πράξεων και (ii) λόγω του ότι ο σκοπός αυτής της Διατριβής δεν εντοπίζεται στην ανάλυση του MM μοντέλου με την κλασική SPT. Ωστόσο, στο Παράρτημα αυτό, παρουσιάζεται αναλυτικά ο τρόπος κατασκευής των απλοποιημένων μοντέλων με την εφαρμογή της SPT, επειδή το MM μοντέλο αποτελείται μόνο από δύο εξισώσεις, χωρίς να εμφανίζει ισχυρή μη γραμμικότητα, αλλά και για να κατανοηθεί ότι η SPT παράγει όμοια μοντέλα με την αλγοριθμική μέθοδο CSP, όπως κατασκευάστηκαν στην Υποενότητα 3.3.2 και παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 3.8.

Θεωρούμε, αρχικά, ότι το σύστημα πολλαπλών χρονοκλιμάκων της Εξ. (2.1.1) αποτελείται από δύο εξισώσεις, στη πιο απλή του μορφή (όπως το σύστημα της Εξ. (3.2.3) του MM μοντέλου) το οποίο μπορεί να γραφεί ως:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, y) \\ \dot{y} &= g(x, y)\end{aligned}\tag{A.1}$$

με x, y τις μεταβλητές του συστήματος και f, g τις εξισώσεις του διανυσματικού πεδίου που διέπουν την εξέλιξη τους, αντίστοιχα.

Για την εύρεση της κανονικής μορφής του συστήματος [4, 5], όπως περιγράφηκε και εισαγωγικά, (i) αδιαστατοποιείται κατάλληλα το σύστημα και αναγνωρίζονται οι αδιάστατες μεταβλητές, (ii) αναγνωρίζονται οι γρήγορες χρονοκλίμακες, (iii) καθορίζονται οι γρήγορες μεταβλητές και (iv) ευρίσκεται μία μικρή παράμετρος ϵ ενδεικτική του χάσματος των αργών και γρήγορων χρονοκλιμάκων. Στη περίπτωση του διαστάτου συστήματος της Εξ. (A.1), θεωρούμε χάριν ευκολίας ότι το σύστημα έχει γραφεί στην αδιάστατη μορφή του, η γρήγορη χρονοκλίμακα είναι η t_1 , η γρήγορη μεταβλητή είναι η x και η μικρή παράμετρος ϵ έχει καθοριστεί. Έτσι το “γρήγορο”, όπως λέγεται, σύστημα γράφεται στη μορφή:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, y, \epsilon) \\ \dot{y} &= \epsilon g(x, y, \epsilon)\end{aligned}\tag{A.2}$$

όπου ο χρόνος έχει αναχθεί στη γρήγορη χρονοκλίμακα t_1 . Οι ρυθμοί μεταβολής \dot{x}, \dot{y} αναφέρονται στον χρόνο t που έχει αναχθεί με τη γρήγορη χρονοκλίμακα και για το λόγο αυτό το σύστημα καλείται γρήγορο. Κάνοντας αναγωγή με την αργή χρονοκλίμακα $t_2 = \epsilon t_1$, προκύπτει το “αργό” σύστημα:

$$\begin{aligned} \epsilon x' &= f(x, y, \epsilon) \\ y' &= g(x, y, \epsilon) \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

στο οποίο αυτή τη φορά, οι ρυθμοί μεταβολής x', y' αναφέρονται στον χρόνο τ , ο οποίος έχει αναχθεί με την αργή χρονοκλίμακα t_2 και γιαυτό το σύστημα καλείται αργό. Επειδή ενδιαφέρει η αργή εξέλιξη του συστήματος, στο MM μοντέλο τα αργά συστήματα κατασκευάστηκαν κατάλληλα στις Παραγράφους 3.3.1.2, 3.3.1.3 και 3.3.1.4, υιοθετώντας τα τρία σετ (a), (b) και (c) χρονοκλιμάκων και αδιαστατοποιήσεων.

Δεδομένων των μορφών των Εξ. (A.2) και (A.3) του συστήματος, η συνήθης διαδικασία που ακολουθείται είναι η γραφή των μεταβλητών σε δυναμοσειρές του ϵ μέχρι την επιθυμητή τάξη ακρίβειας:

$$\begin{aligned} x &= x_0 + \epsilon x_1 + \dots + \epsilon^k x_k + \mathcal{O}(\epsilon^{k+1}) = \sum_{i=0}^k \epsilon^i x_i + \mathcal{O}(\epsilon^{k+1}) \\ y &= y_0 + \epsilon y_1 + \dots + \epsilon^k y_k + \mathcal{O}(\epsilon^{k+1}) = \sum_{i=0}^k \epsilon^i y_i + \mathcal{O}(\epsilon^{k+1}) \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

και στη συνέχεια η εισαγωγή τους στα συστήματα των Εξ. (A.2) και (A.3). Ακολουθώντας, αναδύονται όλοι οι συντελεστές x_0, x_1, \dots και y_0, y_1, \dots και ακολουθεί το λεγόμενο “ταίριασμα” (*matching*) της λύσης, για να ευρεθούν οι κοινές λύσεις του αργού και γρήγορου συστήματος στο χρονικό διάστημα όπου τα δύο συστήματα είναι συγκρίσιμα. Αυτή η διαδικασία περιγράφεται διδακτικά στην αναφορά [6], αλλά δε θα ακολουθηθεί εδώ για λόγους συντομίας.

Μέσα από την παραπάνω διαδικασία προκύπτουν τα QSSA και PEA απλοποιημένα μοντέλα για το υπό μελέτη μοντέλο. Δεδομένου ότι τα QSSA/PEA μοντέλα αποτελούν προσέγγιση της λύσης του συστήματος της Εξ. (A.1), όταν αυτό εξελίσσεται σύμφωνα με την αργή δυναμική του, τα QSSA/PEA μοντέλα μπορούν να προκύψουν από την μορφή τους αργού συστήματος της Εξ. (A.3). Συγκεκριμένα, έχει δειχθεί ότι το QSSA μοντέλο προκύπτει θέτοντας $\epsilon = 0$ έτσι ώστε το QSSA απλοποιημένο μοντέλο να είναι:

$$\begin{aligned} 0 &= f(x, y, 0) \\ y' &= g(x, y, 0) \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

με την πρώτη εξίσωση να αποτελεί την αλγεβρική εξίσωση του SIM και τη δεύτερη τη διαφορική εξίσωση που περιγράφει την αργή εξέλιξη της λύσης πάνω σε αυτό. Το PEA απλοποιημένο μοντέλο προκύπτει από μία κάπως πιο περίτεχνη διαδικασία. Για το PEA μοντέλο, γίνεται η υπόθεση ότι $R^{if} = R^{ib}$ για την i -οστή αντίδραση. Ωστόσο, η συνθήκη αυτή δεν αρκεί και έτσι για να βρίσκεται το σύστημα σε μερική ισορροπία πρέπει ακόμη να ισχύει $\dot{R}^{if} = \dot{R}^{ib}$, ώστε οι ρυθμοί της i -οστής αντίδρασης να έχουν όμοια μεταβολή στο χρόνο. Όπως θα δειχθεί στη συνέχεια, μια τέτοια απαίτηση ισοδυναμεί με την εύρεση του SIM που παράγει η PEA προσέγγιση, το οποίο στη συνέχεια οδηγεί μέσα από το σύστημα της Εξ. (A.3) στο PEA απλοποιημένο μοντέλο. Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι στη περίπτωση του PEA απλοποιημένου μοντέλου, το

σύστημα της Εξ. (Α.3) δεν αποτελείται, κατ' ανάγκη, από μία γρήγορη μεταβλητή, διότι και οι δύο μεταβλητές έχουν τη δυνατότητα να είναι γρήγορες. Τα παραπάνω, σε ότι αφορά την κατασκευή των PEA και QSSA απλοποιημένων μοντέλων έχουν περιγραφεί μεταξύ άλλων στα [6, 52].

Με βάση τη προηγούμενη ανάλυση, στα επόμενα θα δειχθεί ο τρόπος που κατασκευάζονται τα rQSSA, sQSSA₁, sQSSA₂, PEA1 και tQSSA απλοποιημένα μοντέλα των εξισώσεων του Πίνακα 3.8 μέσα από τις εκφράσεις που παράχθηκαν στις Παραγράφους 3.3.1.2, 3.3.1.3, 3.3.1.4 και 3.3.1.6.

A.1 Το rQSSA μοντέλο

Σύμφωνα με την Παράγραφο 3.3.1.2, η εφαρμογή της SPT οδήγησε στο αργό σύστημα της Εξ. (3.3.16) για το rQSSA μοντέλο:

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{1}{\epsilon_a} [(1 - rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = a_1 [(1 - rC)S - C] - C \quad (\text{A.6})$$

όπου από την ανάλυση προέκυψε ότι:

$$k_{1f}e_0 \frac{s_*}{c_*} = k_{1b} \quad t_* = t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_2}\right) \quad \epsilon_a = \frac{k_2}{k_{1f}e_0} \ll 1 \quad a_1 = \frac{k_{1b}}{k_2} \ll \epsilon_a^{-1} \quad (\text{A.7})$$

όπου s_* , c_* και t_* είναι οι τιμές αναφοράς των αδιάστατων μεταβλητών $s = s_*S$ και $c = c_*C$ και του χρόνου $t = t_*T$, αντίστοιχα. Γράφοντας το σύστημα της Εξ. (Α.6) στη μορφή της Εξ. (Α.3):

$$\epsilon_a \frac{dS}{dT} = -[(1 - rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = a_1 [(1 - rC)S - C] - C$$

όπου $r = c_*/e_0$ και θέτοντας $\epsilon_a \rightarrow 0$, έπεται ότι:

$$0 = -[(1 - rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = -C \quad (\text{A.8})$$

Το παραπάνω σύστημα μετασχηματίζεται με τη βοήθεια των εκφράσεων στην Εξ. (Α.7) στη διαστατή του μορφή:

$$(e_0 - c)s - K_R c = 0 \quad \frac{dc}{dt} = -k_2 c \quad (\text{A.9})$$

και είναι αυτό που προέκυψε αλγοριθμικά από τη CSP στις Εξ. (3.3.63, 3.3.64).

A.2 Το sQSSA₁ μοντέλο

Όμοια με την προηγούμενη περίπτωση, η εφαρμογή της SPT στη Παράγραφο 3.3.1.3, οδήγησε στο αργό σύστημα της Εξ. (3.3.20) για το sQSSA₁ (γρήγορη είναι η 1η αντίδραση) μοντέλο:

$$\frac{dS}{dT} = -a_1 [(1 - rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_b} [(1 - rC)S - C - a_1^{-1}C] \quad (\text{A.10})$$

όπου από την ανάλυση προέκυψε ότι:

$$k_{1f}e_0 \frac{s_*}{c_*} = k_{1b} \quad t_* = t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_2} \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0}\right) \quad \epsilon_b = \frac{k_2}{k_{1b}} \frac{k_{1f}e_0}{k_{1b}} \ll 1 \quad 1 \ll a_1 = \frac{k_{1b}}{k_2} \ll \epsilon_b^{-1} \quad (\text{A.11})$$

Γράφοντας το σύστημα της Εξ. (A.10) στη μορφή της Εξ. (A.3):

$$\frac{dS}{dT} = -a_1 [(1 - rC)S - C] \quad \epsilon_b \frac{dC}{dT} = (1 - rC)S - C - a_1^{-1}C$$

και θέτοντας $\epsilon_b \rightarrow 0$, έπεται ότι:

$$\frac{dS}{dT} = -C \quad (1 - rC)S - C - a_1^{-1}C = 0$$

όπου με τη βοήθεια των εκφράσεων στην Εξ. (A.11) το σύστημα τίθεται στη διαστατή του μορφή:

$$\frac{ds}{dt} = -k_2c \quad (e_0 - c)s - K_{RC} - Kc = 0 \quad (\text{A.12})$$

το οποίο αποτελεί την έκφραση του sQSSA μοντέλου στον Πίνακα 3.8 και είναι επίσης αυτό που προέκυψε αλγοριθμικά από τη CSP στις Εξ. (3.3.56, 3.3.57).

A.3 Το sQSSA₂ μοντέλο

Όπως έγινε και με το sQSSA₁ μοντέλο, αντίστοιχα και εδώ θα προκύψει το ίδιο μοντέλο με διαφορετική αδιαστατοποίηση και διαφορετική γρήγορη αντίδραση (τη 2η αυτή τη φορά). Έτσι, η εφαρμογή της SPT στη Παράγραφο 3.3.1.4 οδήγησε στο αργό σύστημα της Εξ. (3.3.24) για το sQSSA₂ μοντέλο:

$$\frac{dS}{dT} = -[(1 - rC)S - a_3C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_c} [(1 - rC)S - a_3C - C] \quad (\text{A.13})$$

όπου από την ανάλυση προέκυψε ότι:

$$k_{1f}e_0 \frac{s_*}{c_*} = k_2 \quad t_* = t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_{1f}e_0}\right) \quad \epsilon_c = \frac{k_{1f}e_0}{k_2} \ll 1 \quad a_3 = \frac{k_{1b}}{k_2} \ll 1 \quad (\text{A.14})$$

Γράφοντας το σύστημα της Εξ. (A.13) στη μορφή της Εξ. (A.3):

$$\frac{dS}{dT} = -[(1 - rC)S - a_3C] \quad \epsilon_c \frac{dC}{dT} = (1 - rC)S - a_3C - C$$

και θέτοντας $\epsilon_c \rightarrow 0$, έπεται ότι:

$$\frac{dS}{dT} = -C \quad (1 - rC)S - a_3C - C = 0$$

Το παραπάνω σύστημα μετασχηματίζεται με τη βοήθεια των εκφράσεων στην Εξ. (A.14) στη διαστατή του μορφή:

$$\frac{ds}{dt} = -k_2c \quad (e_0 - c)s - K_{RC} - Kc = 0 \quad (\text{A.15})$$

το οποίο αποτελεί την έκφραση του sQSSA μοντέλου στον Πίνακα 3.8 και είναι αυτό που προέκυψε αλγοριθμικά από τη CSP στις Εξ. (3.3.70, 3.3.71) μετά την αντικατάσταση του SIM στη διαφορική εξίσωση.

A.4 Το PEA1 μοντέλο

Για τη κατασκευή του PEA1 απλοποιημένου μοντέλου, επιλέγεται αρχικά το (α) σετ χρονοκλιμάκων και σύμφωνα με την αδιαστατοποίηση της Παραγράφου 3.3.1.2, το αργό σύστημα που προκύπτει είναι αυτό της Εξ. (3.3.17):

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{1}{\epsilon_a} [(1-rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{a_{2a}}{\epsilon_a} [(1-rC)S - C] - C \quad (\text{A.16})$$

όπου αυτή τη φορά από την ανάλυση προέκυψε ότι:

$$k_{1f}e_0 \frac{s_*}{c_*} = k_{1b} \quad t_* = t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_2}\right) \quad \epsilon_a = \frac{k_2}{k_{1f}e_0} \ll 1 \quad a_{2a} = \frac{k_{1b}}{k_2} \epsilon_a = \mathcal{O}(1) \quad (\text{A.17})$$

Η στοιχειώδης διαφορά με το rQSSA μοντέλο εδώ είναι ότι επειδή ο όρος $a_{2a} = \mathcal{O}(1)$, οι εξισώσεις και των δύο μεταβλητών περιλαμβάνουν γρήγορες αντιδράσεις. Έτσι, σε αυτή τη περίπτωση, δε μπορεί να εφαρμοστεί η ίδια μεθοδολογία με αυτή του rQSSA μοντέλου στο Μέρος A.1 του Παραρτήματος. Εδώ χρησιμοποιείται, όπως αναφέρθηκε, το γεγονός ότι με την PEA προσέγγιση, θεωρείται ότι $\dot{R}^{1f} = \dot{R}^{1b}$. Έτσι μετά από πράξεις της παραπάνω σχέσης, προκύπτει η αλγεβρική έκφραση του SIM του PEA μοντέλου:

$$(1-rC)S - C = \frac{\epsilon_a(1+rS)C}{(1-rC) + (1+rS)a_{2a}}$$

η οποία απλοποιείται με τη χρήση των εκφράσεων της Εξ. (A.17) στη διαστατή της μορφή, για να αποτελέσει την έκφραση του SIM του PEA1 μοντέλου στον Πίνακα 3.8:

$$(e_0 - c)s - K_{RC} - \frac{K}{\nu + 1}c = 0 \quad (\text{A.18})$$

αλλά και την αλγεβρική εξίσωση του SIM της Εξ. (3.3.61) που κατασκευάστηκε αλγοριθμικά από τη CSP. Αντικαθιστώντας την αδιάστατη μορφή της εξίσωσης του SIM του PEA1 μοντέλου, στις εξισώσεις των μεταβλητών στην Εξ. (A.16), εξάγεται η μορφή:

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{C}{\frac{1-rC}{1+rS} + a_{2a}} \quad \frac{dC}{dT} = -\frac{C}{1 + \frac{1+rS}{1-rC}a_{2a}}$$

η οποία χρησιμοποιώντας τον ορισμό του ν και κάνοντας χρήση των εκφράσεων της Εξ. (A.17) ανάγεται στη μορφή του PEA1 μοντέλου στον Πίνακα 3.8:

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{(\nu + 1)}k_2c \quad \frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{(\nu + 1)}k_2c \quad (\text{A.19})$$

η οποία είναι όμοια με την αλγοριθμική κατασκευή των διαφορικών εξισώσεων του PEA1 μοντέλου από τη CSP στην Εξ. (3.3.62).

Επιλέγοντας σε δεύτερη φάση το (β) σετ χρονοκλιμάκων, σύμφωνα με την αδιαστατοποίηση της Παραγράφου 3.3.1.3, το αργό σύστημα που προκύπτει είναι αυτό της Εξ. (3.3.21):

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{a_{2b}}{\epsilon_b} [(1-rC)S - C] \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_b} [(1-rC)S - C] - a_{2b}^{-1}C \quad (\text{A.20})$$

όπου αυτή τη φορά από την ανάλυση προέκυψε ότι:

$$k_{1f}e_0 \frac{s_*}{c_*} = k_{1b} \quad t_* = t_2 = \mathcal{O}\left(\frac{1}{k_2} \frac{k_{1b}}{k_{1f}e_0}\right) \quad \epsilon_b = \frac{k_2}{k_{1b}} \frac{k_{1f}e_0}{k_{1b}} \ll 1 \quad \epsilon_b \ll a_{2b} = \frac{k_{1b}}{k_2} \epsilon_b = \mathcal{O}(1) \quad (\text{A.21})$$

Και εδώ η στοιχειώδης διαφορά με το sQSSA₁ μοντέλο είναι ίδιας φύσης, δηλαδή επειδή ο όρος $a_{2b} = \mathcal{O}(1)$, οι εξισώσεις και των δύο μεταβλητών περιλαμβάνουν γρήγορες αντιδράσεις. Έτσι, πάλι θεωρείται ότι $\dot{R}^{1f} = \dot{R}^{1b}$ και μετά από πράξεις της παραπάνω σχέσης, προκύπτει η αλγεβρική έκφραση του SIM του PEA μοντέλου:

$$(1 - rC)S - C = \frac{\epsilon_b a_{2b}^{-1} (1 + rS)C}{(1 + rS) + (1 - rC)a_{2b}}$$

η οποία απλοποιείται με τη χρήση των εκφράσεων της Εξ. (A.21) στη διαστατή της μορφή, για να αποτελέσει την έκφραση του SIM του PEA1 μοντέλου στον Πίνακα 3.8:

$$(e_0 - c)s - K_{RC} - \frac{K}{\nu + 1}c = 0 \quad (\text{A.22})$$

Όμοια με την περίπτωση του (a) σετ, αντικαθιστώντας την αδιάστατη μορφή της εξίσωσης του SIM του PEA1 μοντέλου, στις εξισώσεις των μεταβλητών στην Εξ. (A.20), εξάγεται η μορφή:

$$\frac{dS}{dT} = -\frac{C}{1 + \frac{1 - rC}{1 + rS}a_{2b}} \quad \frac{dC}{dT} = -\frac{C}{a_{2b} + \frac{1 + rS}{1 - rC}}$$

η οποία χρησιμοποιώντας τον ορισμό του ν και κάνοντας χρήση των εκφράσεων της Εξ. (A.21) ανάγεται στη μορφή του PEA1 μοντέλου στον Πίνακα 3.8:

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{(\nu + 1)}k_2c \quad \frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{(\nu + 1)}k_2c \quad (\text{A.23})$$

Οι Εξ. (A.22, A.23) αποτελούν το PEA1 μοντέλο που κατασκευάστηκε αλγοριθμικά από τη CSP στις Εξ. (3.3.54, 3.3.55).

A.5 Το tQSSA μοντέλο

Για την κατασκευή του tQSSA μοντέλου με την εφαρμογή της SPT θα χρειαστούν και τα 3 σετ αδιαστατοποιήσεων που χρησιμοποιήθηκαν παραπάνω στα Μέρη A.1, A.2 και A.3 του Παραρτήματος αυτού, αλλά και στο Μέρος A.4. Κατ' αντιστοιχία με την Παράγραφο 3.3.1.6 η κατασκευή του tQSSA μοντέλου γίνεται, αρχικά, μέσω του (a) σετ χρονοκλιμάκων από το αργό σύστημα της Εξ. (3.3.31):

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_a} [(1 - rC)(\bar{S} - C) - \epsilon_a a_1 C - \epsilon_a C] \quad (\text{A.24})$$

όπου χρησιμοποιούνται οι εκφράσεις στην Εξ. (A.7), με τη συμπληρωματική συνθήκη ότι $\bar{s}_* = c_*$, όπου $\bar{s} = \bar{s}_* \bar{S}$ η αναγωγή της νέας μεταβλητής $\bar{s} = s + c$ του tQSSA μοντέλου. Γράφοντας το σύστημα της Εξ. (A.24) στη μορφή της Εξ. (A.3):

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \epsilon_a \frac{dC}{dT} = (1 - rC)(\bar{S} - C) - \epsilon_a a_1 C - \epsilon_a C$$

Θεωρώντας ότι $\epsilon_a a_1 = \mathcal{O}(1)$, το οποίο όπως δείχθηκε στην Παράγραφο 3.3.1.6 είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την απλοποίηση του iQSSA μοντέλου στο rQSSA μοντέλο, και θέτοντας $\epsilon_a \rightarrow 0$, έπεται ότι:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad 0 = (1 - rC)(\bar{S} - C) - \epsilon_a a_1 C$$

Το παραπάνω σύστημα μετασχηματίζεται με τη βοήθεια των εκφράσεων στην Εξ. (A.7) στη διαστατή του μορφή:

$$\frac{d\bar{s}}{dt} = -k_2 c \quad (e_0 - c)s - K_R c = 0 \quad (\text{A.25})$$

έτσι ώστε το rQSSA μοντέλο του Πίνακα 3.8 να αναπαράγεται. Όμοια, χρησιμοποιώντας το σύστημα της Εξ. (3.3.34):

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_a} [(1 - rC)(\bar{S} - C) - a_{2a}C] - C \quad (\text{A.26})$$

όπου χρησιμοποιούνται οι εκφράσεις στην Εξ. (A.17), με τη συμπληρωματική συνθήκη ότι $\bar{s}_* = c_*$, το αργό σύστημα γράφεται στη μορφή της Εξ. (A.3):

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \epsilon_a \frac{dC}{dT} = [(1 - rC)(\bar{S} - C) - a_{2a}C] - \epsilon_a C$$

Θεωρώντας ότι $a_{2a} = \mathcal{O}(1)$ και παίρνοντας το $\epsilon_a \rightarrow 0$ όριο, η παραπάνω εξίσωση ανάγεται στην:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad 0 = (1 - rC)(\bar{S} - C) - a_{2a}C$$

η οποία, με τη βοήθεια των εκφράσεων στην Εξ. (A.17) γράφεται σε διαστατή μορφή ως:

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dc}{dt} = -k_2 c \quad (e_0 - c)s - K_R c = 0 \quad (\text{A.27})$$

Παραγωγίζοντας την παραπάνω αλγεβρική έκφραση, έπεται ότι:

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

το οποίο όταν αντικαθίσταται στην διαφορική έκφραση γίνεται:

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

ή με τη χρήση του ορισμού του $\nu = (e_0 - c)/(K_R + s)$:

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{\nu + 1} k_2 c \quad \frac{dc}{dt} = -\frac{\nu}{\nu + 1} k_2 c \quad (\text{A.28})$$

έτσι ώστε το κατά πρώτης τάξης ακρίβειας PEA1 μοντέλο του Πίνακα 3.8 να αναπαράγεται.

Επιλέγοντας αυτή τη φορά τις αδιαστατοποιήσεις που οδήγησαν στο sQSSA₁ μοντέλο από το (b) σετ χρονοκλιμάκων, έπεται το αργό σύστημα της Εξ. (3.3.37):

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_b} [(1 - rC)(\bar{S} - a_1 \epsilon_b C) - C - a_1^{-1} C] \quad (\text{A.29})$$

για το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί η αδιαστατοποίηση που υιοθετήθηκε στην Εξ. (A.11), με τη συμπληρωματική συνθήκη $\bar{s}_* = c_*/(a_1\epsilon_b)$. Γράφοντας το σύστημα της Εξ. (A.26) στη μορφή της Εξ. (A.3) συνάγεται ότι:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \epsilon_b \frac{dC}{dT} = (1 - rC)(\bar{S} - a_1\epsilon_b C) - C - a_1^{-1}C$$

Θεωρώντας ότι $a_1\epsilon_b \gg \epsilon_b$ και θέτοντας $\epsilon_b \rightarrow 0$, έπεται ότι:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad 0 = (1 - rC)(\bar{S} - a_1\epsilon_b C) - C - a_1^{-1}C$$

Το παραπάνω σύστημα μετασχηματίζεται με τη βοήθεια των εκφράσεων στην Εξ. (A.11) στη διαστατή του μορφή:

$$\frac{ds}{dt} = -k_2c \quad (e_0 - c)s - K_Rc - Kc = 0 \quad (\text{A.30})$$

το οποίο αποτελεί την έκφραση του sQSSA μοντέλου στον Πίνακα 3.8. Όμοια, χρησιμοποιώντας το σύστημα της Εξ. (3.3.40):

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_b} [(1 - rC)(\bar{S} - a_{2b}C) - C] - a_{2b}^{-1}C \quad (\text{A.31})$$

όπου χρησιμοποιούνται οι εκφράσεις στην Εξ. (A.21), με τη συμπληρωματική συνθήκη ότι $\bar{s}_* = c_*/a_{2b}$, το αργό σύστημα γράφεται στη μορφή της Εξ. (A.3):

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \epsilon_b \frac{dC}{dT} = [(1 - rC)(\bar{S} - a_{2b}C) - C] - a_{2b}^{-1}\epsilon_b C$$

Θεωρώντας το όριο $\epsilon_b \rightarrow 0$ όριο, η παραπάνω εξίσωση ανάγεται στην:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad 0 = (1 - rC)(\bar{S} - a_{2b}C) - C$$

η οποία, με τη βοήθεια των εκφράσεων στην Εξ. (A.21) γράφεται σε διαστατή μορφή ως:

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dc}{dt} = -k_2c \quad (e_0 - c)s - K_Rc = 0$$

η οποία είναι όμοια με την Εξ. (A.27). Έτσι, ακολουθώντας την ίδια διαδικασία το κατά πρώτης τάξης ακρίβειας PEA1 μοντέλο του Πίνακα 3.8 αναπαράγεται.

Τέλος, επιλέγοντας τις αδιαστατοποιήσεις που οδήγησαν στο sQSSA₂ μοντέλο από το (c) σετ χρονοκλιμάκων, έπεται το αργό σύστημα της Εξ. (3.3.43):

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \frac{dC}{dT} = \frac{1}{\epsilon_c} [(1 - rC)(\bar{S} - \epsilon_c C) - a_3C - C] \quad (\text{A.32})$$

για το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί η αδιαστατοποίηση που υιοθετήθηκε στην Εξ. (A.14), με τη συμπληρωματική συνθήκη $\bar{s}_* = c_*/\epsilon_c$. Γράφοντας το σύστημα της Εξ. (A.28) στη μορφή της Εξ. (A.3) συνάγεται ότι:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad \epsilon_c \frac{dC}{dT} = (1 - rC)(\bar{S} - \epsilon_c C) - a_3C - C$$

και θέτοντας $\epsilon_c \rightarrow 0$, έπεται ότι:

$$\frac{d\bar{S}}{dT} = -C \quad 0 = (1 - rC)(\bar{S} - \epsilon_c C) - a_3 C - C$$

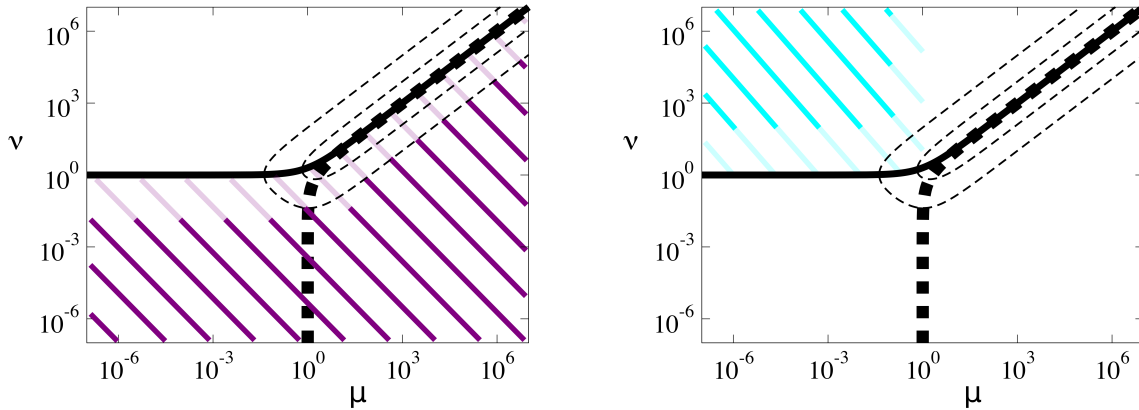
Το παραπάνω σύστημα μετασχηματίζεται με τη βοήθεια των εκφράσεων στην Εξ. (A.14) στη διαστατή του μορφή:

$$\frac{ds}{dt} = -k_2 c \quad (e_0 - c)s - K_{RC} - Kc = 0 \quad (\text{A.33})$$

το οποίο, όμοια με την προηγούμενη (b) περίπτωση, αποτελεί την έκφραση του sQSSA μοντέλου στον Πίνακα 3.8.

B Η σημαντικότητα της $k_2/k_{1b} \ll 1$ συνθήκης για την εγκυρότητα του tQSSA απλοποιημένου μοντέλου

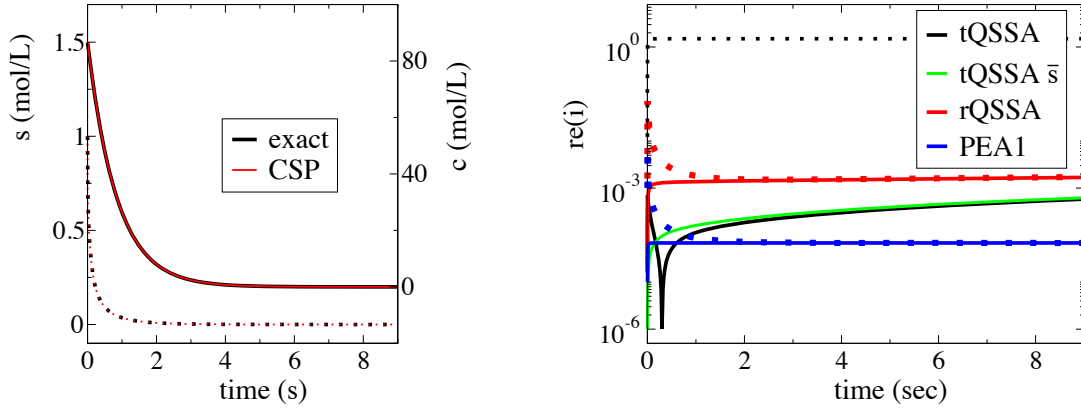
Στην Παράγραφο 3.3.3.3 και στην Υποενότητα 3.4.6 δείχθηκε ότι η περιοχή εγκυρότητας του tQSSA μοντέλου είναι αυτή που φαίνεται στο Σχ. B.1, το οποίο είναι ίδιο με αυτό της Υποενότητας 3.4.6. Συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε και επαληθεύτηκε από πληθώρα περιπτώσεων ότι το tQSSA μοντέλο είναι έγκυρο πάντα στην $\nu \ll 1 + \mu$ περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου (αριστερό διάγραμμα του Σχ. B.1) και μόνο όταν $k_2/k_{1b} \ll 1$ στο $\nu \gg 1$ κομμάτι της $\mu \ll 1 + \nu$ περιοχής του $\mu - \nu$ επιπέδου (δεξιό διάγραμμα του Σχ. B.1). Διατυπώθηκε επίσης ότι η συνθήκη $k_2/k_{1b} \ll 1$ της δεύτερης περιοχής εγκυρότητας, συνεπάγεται ότι $\mu \ll 1$ με το αντίθετο να μην ισχύει.



Σχήμα B.1: Οι περιοχές του $\mu - \nu$ επιπέδου όπου το tQSSA μοντέλο, στη βάση του $c-\bar{s}$ συστήματος (αριστερά) και του $s-\bar{s}$ συστήματος (δεξιά), αντίστοιχα. Οι παχιές συνεχόμενες και με τελείες καμπύλες συμβολίζουν τις $\nu = 1 + \mu$ και $1 + \nu = \mu$ γραμμές, αντίστοιχα. Οι δύο λεπτές διακεκομμένες γραμμές είναι ίδιες όπως στο Σχ. 3.2.

Στο παράρτημα αυτό, λοιπόν, μελετάται η σημαντικότητα της συνθήκης $k_2/k_{1b} \ll 1$, η οποία αποτελεί προϋπόθεση για την εγκυρότητα του tQSSA μοντέλου στο $\nu > 1$ και $\mu \ll 1$ κομμάτι του $\mu - \nu$ επιπέδου, όπου τα PEA1 και tQSSA μοντέλα είναι έγκυρα, όπως δείχθηκε και επαληθεύτηκε στο Κεφάλαιο 3.

Αρχικά, θυμίζοντας την συζήτηση των περιπτώσεων A και D του Σχ. 3.18, η επαλήθευση που ακολούθησε έδειξε ότι (i) στην A περίπτωση, στην οποία $k_2/k_{1b} = 10^{+2} \gg 1$ και συνεπώς $\mu \gg 1$, το tQSSA μοντέλο δεν ήταν έγκυρο, ενώ τα PEA1 και rQSSA ήταν και (ii) στην D περίπτωση, στη οποία $k_2/k_{1b} = 10^{-3} \ll 1$ και συνεπώς $\mu \ll 1$, το tQSSA μοντέλο ήταν έγκυρο όπως και τα PEA1 και rQSSA μοντέλα.



Σχήμα B.2: Η λύση του πλήρους (exact) MM μοντέλου και του CSP απλοποιημένου μοντέλου (αριστερά) και το σχετικό σφάλμα των tQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων (δεξιά) όταν $\mu < 1$, $\nu > 1$ και $k_2/k_{1b} > 1$ με τιμές κινητικών παραμέτρων $k_{1f} = 50 \text{ L(mol s)}^{-1}$, $k_{1b} = 1 \text{ s}^{-1}$ και $k_2 = 1.5 \text{ s}^{-1}$ και αρχικές συνθήκες $e_0 = 800 \text{ mol/L}$ και $s(0) = 1 \text{ mol/L}$. Η αρχική συνθήκη για το $c(0)$ προκύπτει από την αλγεβρική εξίσωση του SIM του κάθε μοντέλου. Οι συνεχόμενες γραμμές αποτελούν τη λύση της s μεταβλητής, η οποία μετράται αριστερά και οι γραμμές με τελείες αυτή της c μεταβλητής, η οποία μετράται δεξιά, στο αριστερό διάγραμμα. Οι συνεχόμενες και με τελείες γραμμές αναφέρονται στα σχετικά σφάλματα ως προς c και s , αντίστοιχα, στο δεξιό διάγραμμα.

Ωστόσο, η εγκυρότητα αυτή του tQSSA μοντέλου δεν συμπεραίνεται στην $\nu > 1$ και $\mu \ll 1$ περιοχή του $\mu - \nu$ επιπέδου από τη συνθήκη $\mu \ll 1$, αλλά από την αναγκαία $k_2/k_{1b} \ll 1$ συνθήκη. Αυτό τονίζεται σε αυτό το παράρτημα μέσω του παρακάτω παραδείγματος, όπου για τις τιμές των παραμέτρων που λήφθηκαν υπόψη η λύση του πλήρους MM μηχανισμού και αυτή του CSP μοντέλου φαίνονται αριστερά και τα σχετικά σφάλματα των τριών tQSSA, rQSSA και PEA1 μοντέλων φαίνονται δεξιά στο Σχ. B.2. Οι κινητικές παράμετροι και αρχικές τιμές που επιλέχθηκαν ξεκινούν από το σημείο $\mu = 2.9 \cdot 10^{-2}$, $\nu = 3.7 \cdot 10^{+1}$ και $\epsilon = 7.4 \cdot 10^{-4}$ και καταλήγουν στο $\mu = 1.5$, $\nu = 4.0 \cdot 10^{+4}$ και $\epsilon = 3.7 \cdot 10^{-5}$ όταν η λύση φτάνει στο σημείο ισορροπίας. Οι συνθήκες εγκυρότητας των rQSSA και PEA1 μοντέλων ικανοποιούνται και γι αυτό όπως φαίνεται στο Σχ. B.2, τα η λύση που παρέχεται και για τις δύο μεταβλητές c και s είναι πολύ ακριβής. Από την άλλη, η λύση που παρέχεται για τη c μεταβλητή από το tQSSA μοντέλο είναι επίσης ακριβής, ενώ αυτή του s ανακριβής. Ωστόσο, η λύση για τη \bar{s} μεταβλητή είναι ακριβής, μιας και σε αυτή τη περίπτωση $s \ll c$, έτσι ώστε $\bar{s} \approx c$. Η αποτυχία του tQSSA μοντέλου εδώ οφείλεται στη μη ικανοποίηση της συνθήκης $k_2/k_{1b} \ll 1$, μιας και $k_2/k_{1b} = 1.5$, παρά την ικανοποίηση της $\mu \ll 1$ συνθήκης στο αρχικό στάδιο της λύσης. Προφανώς, η συνθήκη $\mu = k_2/(k_{1b} + k_{1f}s) \ll 1$ εδώ οφείλεται στη σχέση $k_2/(k_{1f}s) \ll 1$ και επειδή $k_2/k_{1b} > 1$ το tQSSA μοντέλο αποτυγχάνει.

C Τα “νόθα” σημεία ισορροπίας των απλοποιημένων μοντέλων

Τα σημεία ισορροπίας ενός απλοποιημένου μοντέλου δεν είναι απαραίτητα τα ίδια με αυτά του πλήρους μηχανισμού. Για παράδειγμα, το μοναδικό σημείο ισορροπίας του πλήρους MM μοντέλου είναι το ($c = s = 0$), ενώ το PEA1 απλοποιημένο μοντέλο έχει άπειρο αριθμό σημείων ισορροπίας ($c = 0$, $s =$ αυθαίρετο), όπως φαίνεται από τις διαφορικές εξισώσεις του αργού συστήματος του PEA1 στον Πίνακα 3.8:

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{(K_R + s)}{(K_R + s) + (e_0 - c)}k_2c \quad \frac{dc}{dt} = -\frac{(e_0 - c)}{(K_R + s) + (e_0 - c)}k_2c \quad (\text{C.1})$$

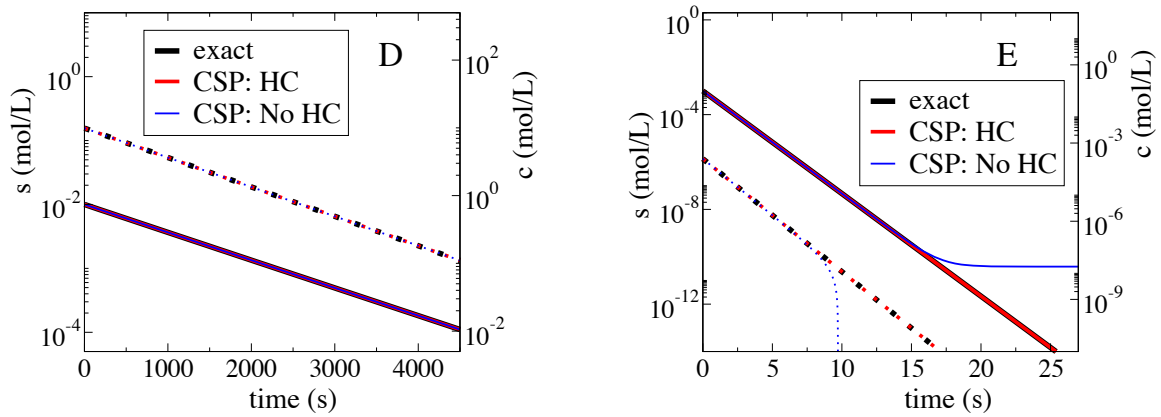
Φυσικά, αυτό το σετ σημείων ισορροπίας περιλαμβάνει και αυτό του πλήρους MM μοντέλου, αλλά ταυτόχρονα εισάγει ένα άπειρο αριθμό νέων σημείων ισορροπίας, τα οποία δεν βρίσκονται απαραίτητα πάνω στο SIM του PEA1 μοντέλου. Κατ’ αναλογία, όμοια συμπεριφορά αναπτύσσεται και στις δύο διαφορικές εξισώσεις της s και c μεταβλητής του συστήματος που εξάγεται στη βάση των sQSSA και rQSSA μοντέλων. Αυτά τα “νόθα” σημεία ισορροπίας εισάγονται επειδή μόνο ένα μικρός αριθμός των συνιστωσών του διανυσματικού πεδίου του απλοποιημένου μοντέλου είναι γραμμικώς ανεξάρτητα (βλ. Εξ. (2.3.2) στο κυρίως κείμενο). Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται μέσω του εξαναγκασμού της τροχιάς να μένει στη γειτονιά του SIM (το οποίο περιλαμβάνει το σωστό σημείο ισορροπίας). Αυτό γίνεται χρησιμοποιώντας μία διαφορική εξίσωση (αυτή του c , s και είτε του c ή του s στη βάση των rQSSA, sQSSA και PEA1 μοντέλων, αντίστοιχα) και την αλγεβρική έκφραση του SIM, όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται στην ολοκλήρωση των απλοποιημένων μοντέλων στην Ενότητα 3.6.

Νόθα σημεία ισορροπίας εμφανίζονται επίσης και στη λύση του CSP απλοποιημένου μοντέλου. Για παράδειγμα, στην οριακή κατάσταση όπου $\epsilon \rightarrow 0$, το σύστημα ΣΔΕ του αργού συστήματος των Εξ. (3.3.48) και (3.3.49) παρουσιάζει έναν άπειρο αριθμό σημείων ισορροπίας, τα οποία ικανοποιούν την σχέση:

$$s = -\frac{c(e_0 - c)}{e_0} + \mathcal{O}(\epsilon) \quad (\text{C.2})$$

Μιας και $e_0 - c > 0$, όλα εκτός του ($c = s = 0$) σημεία ισορροπίας από την παραπάνω σχέση δεν έχουν φυσικό νόημα. Εντούτοις, η συμπεριφορά αυτή αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα της κλασικής εφαρμογής της CSP. Αυτό συμβαίνει επειδή, σε αντίθεση με τα QSSA και PEA μοντέλα, η λύση του CSP μοντέλου αναζητείται (για λόγους αποδοτικότητας) στη βάση και των δύο διαφορικών εξισώσεων που παρέχονται από το αργό σύστημα ΣΔΕ του CSP μοντέλου, χωρίς τη χρήση της αλγεβρικής εξίσωσης του SIM. Με αυτόν τον τρόπο, η λύση του CSP μοντέλου μπορεί να οδηγηθεί μακριά από το SIM. Αυτό το ζήτημα αντιμετωπίζεται με την χρήση του HC αλγορίθμου, ο οποίος παρουσιάστηκε θεωρητικά στην Ενότητα 2.6, και αναγκάζει τη λύση να παραμένει στη γειτονιά του SIM. Δεδομένου ότι η τάξη των γρήγορων CSP ευρών f^M , τα οποία παραλείπονται στο αργό σύστημα των ΣΔΕ των Εξ. (2.3.2), εξαρτάται (i) από το χάσμα των γρήγορων και αργών χρονοκλιμάκων, που στη περίπτωση του MM μοντέλου είναι $\hat{\epsilon} = \tau_1/\tau_2$ και (ii) στις αλλαγές του προσανατολισμού του SIM, η εκδήλωση νόθων σημείων ισορροπίας θα είναι πιο συχνή σε περιπτώσεις που (i) η τάξη του $\hat{\epsilon}$ είναι μεγάλη και (ii) οι αλλαγές στο προσανατολισμό του SIM είναι ραγδαίες.

Αναφερόμενοι στις έξι περιπτώσεις που μελετήθηκαν στην Ενότητα 3.6, μόνο στις περιπτώσεις E και F ήταν απαραίτητη η χρήση του HC αλγορίθμου. Στη περίπτωση E η τάξη του χάσματος των χρονοκλιμάκων



Σχήμα C.1: Η επιρροή του HC αλγορίθμου στη λύση του CSP απλοποιημένου μοντέλου των Εξ. (3.3.48) και (3.3.49) κατά μήκος του SIM για την D περίπτωση ($\hat{\epsilon} = \mathcal{O}(10^{-6})$) και την E περίπτωση ($\hat{\epsilon} = \mathcal{O}(0.2)$) του Σχ. 3.18. Οι συνεχόμενες γραμμές αποτελούν τη λύση της s μεταβλητής, η οποία μετράται αριστερά και οι γραμμές με τελείες αυτή της c μεταβλητής, η οποία μετράται δεξιά.

$\hat{\epsilon} \approx 0.2$ ήταν μεγάλη, ενώ στη περίπτωση F η τροχιά της λύσης ακολουθούσε μία μετάβαση από ένα SIM sQSSA τύπου σε ένα άλλο rQSSA τύπου, έχοντας ραγδαία αλλαγή στο προσανατολισμό του.

Η επιρροή του HC αλγορίθμου παρουσιάζεται στο Σχ. C.1 για τις περιπτώσεις D και E του $\mu-\nu$ επιπέδου, των οποίων η λύσεις όλων των απλοποιημένων μοντέλων και τα σχετικά σφάλματα αυτών φαίνονται στα Σχ. 3.19 και 3.21, αντίστοιχα. Στη περίπτωση D δεν φαίνεται ο HC αλγόριθμος να επηρεάζει τη λύση, μιας και $\hat{\epsilon} = \mathcal{O}(10^{-6})$, ενώ στην περίπτωση E όπου $\hat{\epsilon} = \mathcal{O}(0.2)$ ο αλγόριθμος HC αποδεικνύεται απαραίτητος, διότι χωρίς αυτόν η λύση αποκλίνει (μπλε γραμμές στο δεξί διάγραμμα του Σχ. C.1)