

ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΟΣ

# Μοντελοποίηση του κύκλου του Krebs με Δυναμική Συστημάτων σε περιβάλλον Simantics

Τομέας: Βιομηχανικής Διοίκησης & Επιχειρησιακής Έρευνας

Επιβλέποντες: Τόλης Αθανάσιος, Καθηγητής ΕΜΠ

Καψάλης Βασίλειος, ΕΔΙΠ ΕΜΠ



ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Αθήνα 2022



Έχω διαβάσει και κατανοήσει τους κανόνες για τη λογοκλοπή και τον τρόπο σωστής αναφοράς των πηγών που περιέχονται στον οδηγό συγγραφής Διπλωματικών Εργασιών. Δηλώνω ότι, από όσα γνωρίζω, το περιεχόμενο της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας είναι προϊόν δικής μου εργασίας και υπάρχουν αναφορές σε όλες τις πηγές που χρησιμοποίησα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτή τη Διπλωματική εργασία είναι του συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις της Σχολής Μηχανολόγων Μηχανικών ή του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Αγγελόπουλος Χρυσόστομος

## Περιεχόμενα

1.	Σύνοψη .....	5
1.1	Πλαίσιο .....	5
1.2	Σκοπός .....	5
1.3	Διαδικασία υλοποίησης .....	5
1.4	Ευρήματα .....	5
1.5	Αξία.....	5
2.	Abstract .....	6
3.	Εισαγωγή .....	7
3.1	Πλαίσιο .....	7
3.1.1	Κύκλος του Krebs.....	7
3.1.2	Δυναμική συστημάτων.....	8
3.2	Σκοπός .....	9
3.3	Οριοθέτηση .....	10
4.	Βιβλιογραφική ανασκόπηση.....	11
5.	Μεθοδολογία .....	14
5.1	Μέθοδος Έρευνας .....	14
5.1.1	Δυναμική συστημάτων.....	14
5.1.2	Simantics.....	29
5.2	Αιτιολόγηση των μεθόδων που επιλέχθηκαν .....	29
5.2.1	Δυναμική συστημάτων.....	29
5.2.2	Simantics.....	31
6.	Αποτελέσματα της μελέτης.....	33
7.	Συζήτηση.....	41
8.	Συμπεράσματα .....	43
9.	Κατάλογος Εικόνων .....	44
10.	Κατάλογος πινάκων.....	45
11.	Βιβλιογραφία.....	46

## 1. Σύνοψη

### 1.1 Πλαίσιο

---

Στην εργασία αυτή έγινε μια μοντελοποίηση του κύκλου του Krebs στον οργανισμό *Escherichia coli*.

### 1.2 Σκοπός

---

Σκοπός της εργασίας ήταν να δημιουργηθεί ένα εργαλείο για την ανάλυση των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών κατά τη φυσιολογική λειτουργία του κύκλου του Krebs.

### 1.3 Διαδικασία υλοποίησης

---

Η μοντελοποίηση των συνιστωσών που συμμετέχουν στον κύκλο του Krebs, έγινε με τη μεθοδολογία της Δυναμικής Συστημάτων (System Dynamics). Χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Simantics.

### 1.4 Ευρήματα

---

Βρέθηκαν και συγκρίθηκαν με τη βιβλιογραφία οι τιμές των συγκεντρώσεων των υποστρωμάτων των ενζύμων που συμμετέχουν στον κύκλο του Krebs.

### 1.5 Αξία

---

Το μοντέλο που προέκυψε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξέταση της απόκρισης του κύκλου του Krebs σε πιθανές διαταραχές της ισορροπίας.

Επίσης, οι βασικές αρχές που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την εργασία μπορούν να εφαρμοστούν και σε ένα μεγαλύτερο μοντέλο που θα περιλαμβάνει όλες τις μεταβολικές οδούς ενός οργανισμού.

## 2. Abstract

The Krebs cycle– also known as the citric acid cycle (CAC) or the TCA cycle (tricarboxylic acid cycle) is a series of chemical reactions to release stored energy through the oxidation of acetyl-CoA derived from carbohydrates, fats, and proteins. Its central importance to many biochemical pathways suggests that it was one of the earliest components of metabolism and may have originated abiogenically. The citric acid cycle itself was finally identified in 1937 by Hans Adolf Krebs and William Arthur Johnson while at the University of Sheffield, for which the former received the Nobel Prize for Physiology or Medicine in 1953, and for whom the cycle is named the "Krebs cycle".

Since its discovery, the Krebs cycle has been thoroughly researched. There have been numerous studies about its steps, its products, its efficiency, its variations, its regulation and the major metabolic pathways converging on the Krebs cycle. There have also been mathematical models of the Krebs cycle using matrix operations, Petri nets, queuing theory and other methods.

In this paper, the Krebs cycle is modeled and simulated using the System Dynamics method. The model was created in the software Simantics.

This research oriented about estimating the metabolites concentrations of the Krebs cycle in the organism *Escherichia Coli*. The model that was created used System Dynamics to calculate these concentrations by modeling the enzymatic reactions that occur in the Krebs cycle.

The results of this study indicated that System Dynamics is an efficient way to model the Krebs cycle and metabolic pathways in general.

## 3. Εισαγωγή

### 3.1 Πλαίσιο

---

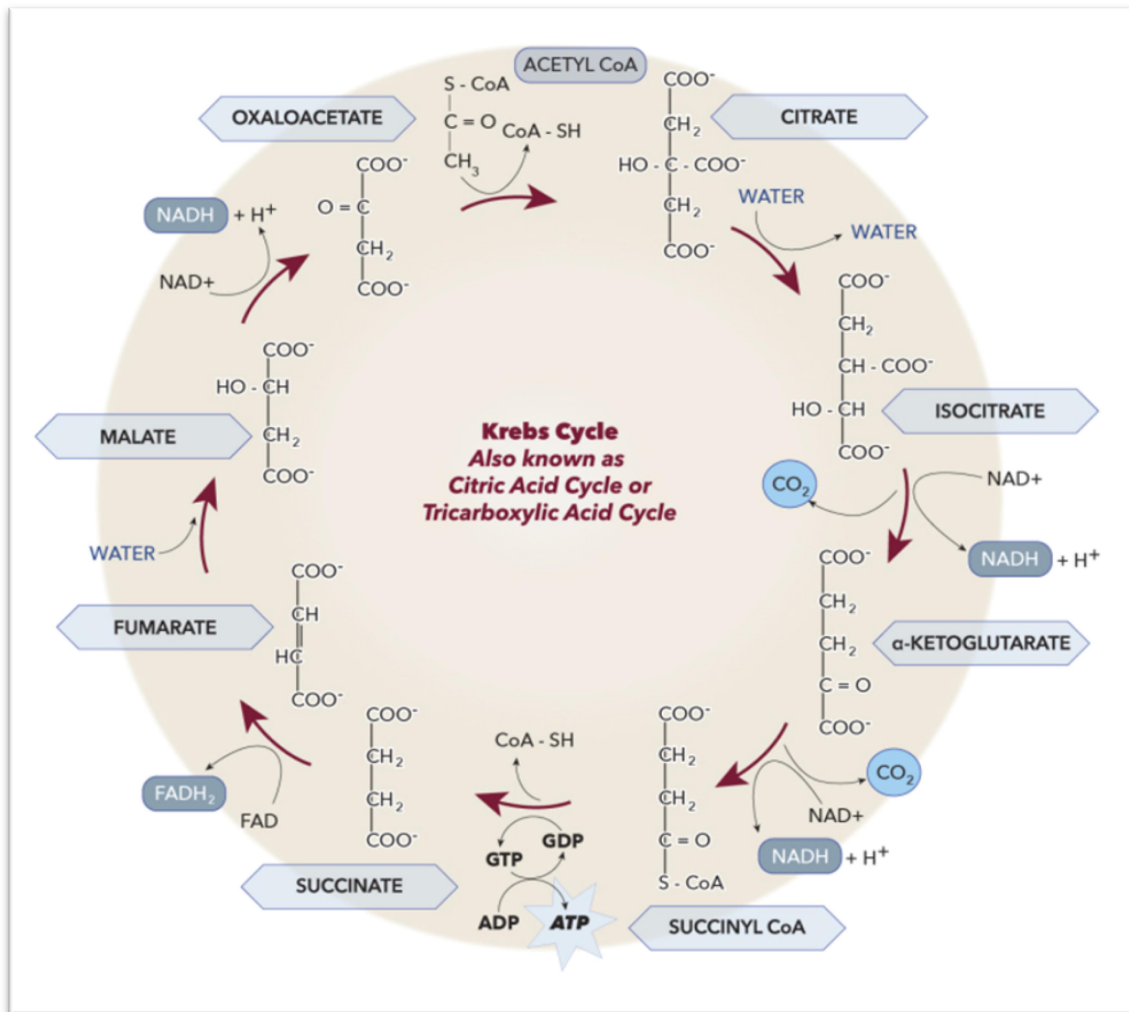
Στην εργασία αυτή έγινε μια μοντελοποίηση της λειτουργίας του κύκλου του Krebs στον οργανισμό *Escherichia coli*, με την μέθοδο της δυναμικής συστημάτων.

#### 3.1.1 Κύκλος του Krebs

Ο κύκλος του Krebs -επίσης γνωστός ως κύκλος του τρικαρβοξυλικού οξέος (tricarboxylic acid cycle - TCA) ή κύκλος του κιτρικού οξέος (citric acid cycle - CAC)- είναι μια σειρά χημικών αντιδράσεων για την απελευθέρωση αποθηκευμένης ενέργειας μέσω της οξείδωσης του ακετυλο-CoA που προέρχεται από υδατάνθρακες, λίπη και πρωτεΐνες. Ο κύκλος του Krebs χρησιμοποιείται από οργανισμούς που αναπνέουν για να παράγουν ενέργεια (σε αντίθεση με οργανισμούς που ζυμώνουν), είτε με αναερόβια είτε με αερόβια αναπνοή.

Το όνομα αυτής της μεταβολικής οδού προέρχεται από το κιτρικό οξύ (ένα τρικαρβοξυλικό οξύ, που συχνά αποκαλείται κιτρικό, καθώς η ιονισμένη μορφή κυριαρχεί στο βιολογικό pH) που καταναλώνεται και στη συνέχεια αναγεννάται από αυτήν την αλληλουχία αντιδράσεων για να ολοκληρωθεί ο κύκλος. Ο κύκλος καταναλώνει οξικό άλας-acetate (με τη μορφή ακετυλο-CoA) και νερό, ανάγει το NAD<sup>+</sup> σε NADH, απελευθερώνοντας διοξείδιο του άνθρακα. Το NADH που παράγεται από τον κύκλο του κιτρικού οξέος τροφοδοτείται στην οδό οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (μεταφορά ηλεκτρονίων). Το καθαρό αποτέλεσμα αυτών των δύο στενά συνδεδεμένων μονοπατιών είναι η οξείδωση των θρεπτικών ουσιών για την παραγωγή χρησιμοποιήσιμης χημικής ενέργειας με τη μορφή ATP.

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, ο κύκλος του κιτρικού οξέος συμβαίνει στα μιτοχόνδρια. Σε προκαρυωτικά κύτταρα, όπως βακτήρια (ένα από τα οποία είναι και το *Escherichia coli*), τα οποία στερούνται μιτοχονδρίων, η αλληλουχία αντίδρασης του κύκλου του κιτρικού οξέος εκτελείται στο κυτταρόπλασμα. Η συνολική απόδοση των ενώσεων που περιέχουν ενέργεια από τον κύκλο TCA είναι τρία NADH, ένα FADH και ένα GTP.



Εικόνα 1. Ο κύκλος του Krebs

### 3.1.2 Δυναμική συστημάτων

Η δυναμική συστημάτων (System Dynamics - SD) είναι μια προσέγγιση για την κατανόηση της μη γραμμικής συμπεριφοράς πολύπλοκων συστημάτων με την πάροδο του χρόνου χρησιμοποιώντας αποθέματα, ροές, εσωτερικούς βρόχους ανάδρασης, συναρτήσεις πίνακα και χρονικές καθυστερήσεις.

Η δυναμική συστημάτων είναι μια μεθοδολογία και τεχνική μαθηματικής μοντελοποίησης για να πλαισιώσει, να κατανοήσει και να συζητήσει περίπλοκα ζητήματα και προβλήματα. Αρχικά αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1950 για να βοηθήσει τους διαχειριστές εταιρειών να βελτιώσουν την κατανόησή τους για τις βιομηχανικές διαδικασίες, η δυναμική συστημάτων χρησιμοποιείται επί του παρόντος σε όλο τον δημόσιο και ιδιωτικό τομέα για ανάλυση και σχεδιασμό πολιτικών.

Λογισμικό δυναμικής συστημάτων με βολικό γραφικό περιβάλλον χρήστη (GUI) που αναπτύχθηκε σε φιλικές προς τον χρήστη εκδόσεις, έχει εφαρμοστεί σε διάφορα συστήματα. Τα μοντέλα δυναμικής συστημάτων λύνουν το πρόβλημα του



ταυτόχρονου (αμοιβαία αιτιότητα) ενημερώνοντας όλες τις μεταβλητές σε μικρές χρονικές αυξήσεις με θετικές και αρνητικές ανατροφοδοτήσεις και χρονικές καθυστερήσεις που δομούν τις αλληλεπιδράσεις και τον έλεγχο.

Η δυναμική συστημάτων είναι μια πτυχή της θεωρίας συστημάτων, ως μέθοδος για την κατανόηση της δυναμικής συμπεριφοράς πολύπλοκων συστημάτων. Η βάση της μεθόδου είναι η αναγνώριση ότι η δομή οποιουδήποτε συστήματος, οι πολλές κυκλικές, αλληλένδετες, μερικές φορές χρονικά καθυστερημένες σχέσεις μεταξύ των συστατικών του, είναι συχνά εξίσου σημαντικές για τον προσδιορισμό της συμπεριφοράς του με τα ίδια τα επιμέρους στοιχεία. Υποστηρίζεται επίσης ότι επειδή συχνά υπάρχουν ιδιότητες-του-συνόλου που δεν μπορούν να βρεθούν μεταξύ των ιδιοτήτων-των-στοιχείων, σε ορισμένες περιπτώσεις η συμπεριφορά του συνόλου δεν μπορεί να εξηγηθεί με όρους συμπεριφοράς των μερών του.

Η Δυναμική Συστημάτων μπορεί να βρεθεί στην ελληνική βιβλιογραφία με την μετάφραση Συστημική Δυναμική. Ωστόσο, σε αυτή την εργασία προτιμήθηκε να χρησιμοποιηθεί η μετάφραση Δυναμική Συστημάτων για τον όρο System Dynamics.

### 3.2 Σκοπός

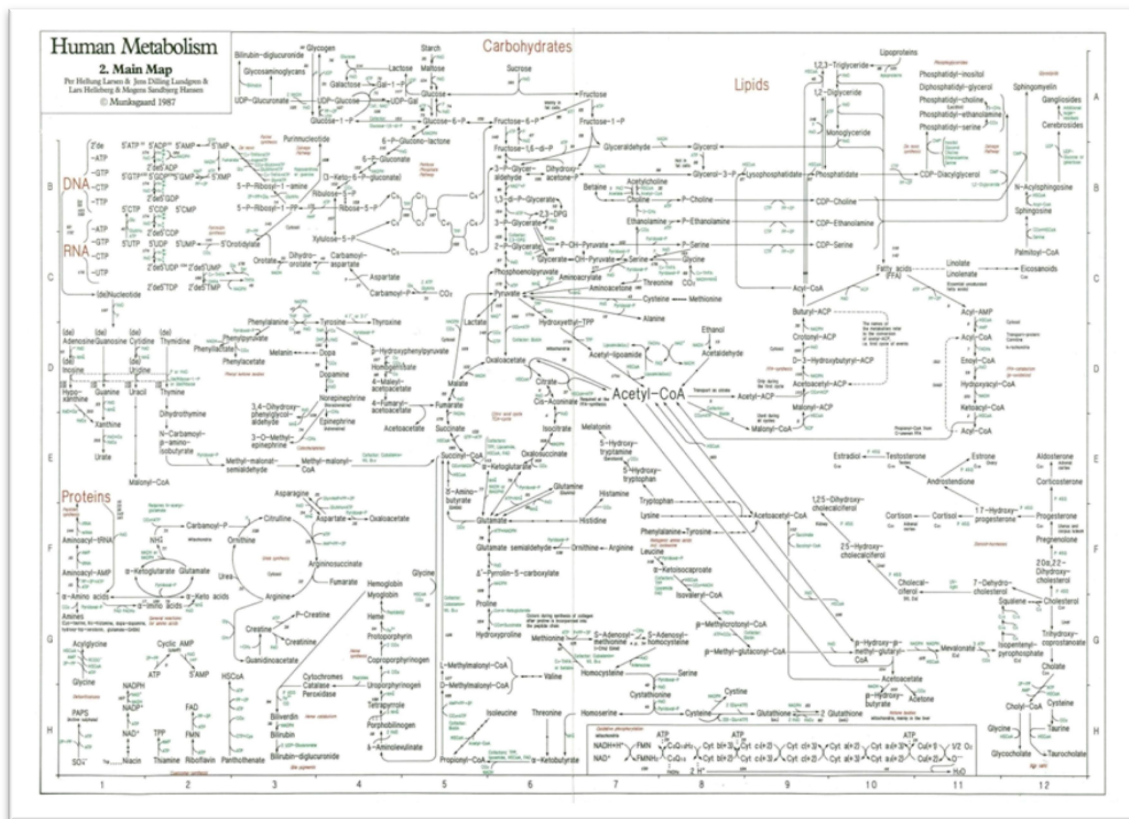
---

Η εργασία αυτή αποσκοπεί στη δημιουργία ενός μοντέλου προσομοίωσης της λειτουργίας του κύκλου του Krebs.

Το μοντέλο αυτό μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση των αλληλεξαρτήσεων των μεταβολιτών που συμμετέχουν στον κύκλο του Krebs και να δώσει σαφή αριθμητικά αποτελέσματα σχετικά με το πώς κυμαίνονται οι συγκεντρώσεις στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού.

Επίσης, η εργασία αυτή έχει σκοπό να δώσει τις βάσεις για την μοντελοποίηση όλων των μεταβολικών οδών του οργανισμού και της αλληλεξάρτησης μεταξύ τους. Μια τέτοια μοντελοποίηση θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει και δεδομένα σε πραγματικό χρόνο από ασθενείς και να αναλύσει την κατάστασή τους ή και να προσομοιώσει την απόκρισή τους σε θεραπείες, έτσι ώστε να επιλεγεί η πιο κατάλληλη.

Ωστόσο, η μοντελοποίηση όλων των μεταβολικών οδών ενός οργανισμού ξεφεύγει από τα πλαίσια αυτής της εργασίας, αλλά θα μπορούσε να υλοποιηθεί σε μελλοντική έρευνα.



Εικόνα 2. Μεταβολικός χάρτης του ανθρώπου

### 3.3 Οριοθέτηση

Στην παρούσα εργασία έγινε μοντελοποίηση των συγκεντρώσεων των υποστρωμάτων των ενζύμων του κύκλου του Krebs.

Στην ανάλυση δεν λήφθηκαν υπόψη οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις των NADH, FADH και GTP. Αυτό έγινε γιατί τα μόρια αυτά είναι οι ενεργειακοί φορείς των κυττάρων και συμμετέχουν σε πολλές μεταβολικές οδούς. Οι τιμές των συγκεντρώσεών τους δεν εξαρτώνται τόσο από την λειτουργία των οδών στις οποίες συμμετέχουν, αλλά από ρυθμιστικούς μηχανισμούς, οι οποίοι μεταβάλλουν τις συγκεντρώσεις τους ανάλογα με τις ενεργειακές απαιτήσεις των κυττάρων.

Οι συγκεντρώσεις των ενζύμων, και κατά συνέπεια οι μέγιστες ταχύτητες των αντιδράσεων, θεωρήθηκαν σταθερές.

## 4. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Ο κύκλος του Krebs ανακαλύφθηκε το 1937 από τον Γερμανό χημικό Hans Adolf Krebs. Το 1953 απονεμήθηκε στον Hans Adolf Krebs το Βραβείο Nobel Φυσιολογίας και Ιατρικής για την συνεισφορά του στη μελέτη του ενδιάμεσου μεταβολισμού στην οξειδωτική διάσπαση των υδατανθράκων.

Έκτοτε, ο κύκλος του Krebs έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει δημοσιευθεί πληθώρα ερευνητικών δημοσιεύσεων, όσον αφορά τη βιολογική σημασία του κύκλου του Krebs.

Έχουν ερευνηθεί οι μεταβολικές οδοί στις οποίες συμμετέχει ή αλληλεπιδρά ο κύκλος του Krebs, τα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στον κύκλο, η μεταγραφή και μετάφραση των γονιδίων των ενζύμων του κύκλου, οι ενεργοποιητές του κύκλου (γλουταμίνη, γλουταθειόνη, σίδηρος, NADH, καρνοσίνη), οι αναστολείς του κύκλου (τοξικά μέταλλα, μετφορμίνη, έλλειψη βιταμίνης B12), οι τροποποιήσεις του κύκλου (οξειδωτικό και νιτρωτικό στρες, φλεγμονή, αποτοξίνωση του ήπατος, καρκινογένεση) καθώς και η επίδραση που έχουν στον κύκλο του Krebs διάφορες ασθένειες.

Ο κύκλος του Krebs έχει συγκεντρώσει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον και η έρευνα γύρω από αυτόν έχει επικεντρωθεί τόσο σε ποιοτική όσο και σε ποσοτική ανάλυσή του.

Η εργασία αυτή εξετάζει τη μαθηματική μοντελοποίηση των συνιστωσών του κύκλου του Krebs. Ορισμένες δημοσιεύσεις με παρόμοιο περιεχόμενο παρατίθενται παρακάτω.

Στη δημοσίευση “Mathematical model for evaluating the Krebs cycle flux with non-constant glutamate-pool size by  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy Evidence for the existence of two types of Krebs cycles in cells” (Tran-Ding et al., 1996) μελετήθηκε ο κύκλος του Krebs χρησιμοποιώντας μοντελοποίηση με πίνακες (matrix operations).

Προτείνεται μια πρακτική μέθοδο που χρησιμοποιεί λειτουργίες πινάκων για τη μελέτη του ισοτοπικού μετασχηματισμού του γλουταμικού ή οποιουδήποτε άλλου ισοτοπομερούς μεταβολίτη στον κύκλο του Krebs. Κατασκευάστηκαν δύο μαθηματικά μοντέλα για την αξιολόγηση της ροής του κύκλου Krebs όπου ο εμπλουτισμός του  $[2-^{13}\text{C}]$ ακετυλο-CoA δεν είναι 100% και η συνολική συγκέντρωση γλουταμικού παραμένει σταθερή ή ποικίλλει κατά τη διάρκεια της επώασης (Tran-Ding et al., 1996).

Στις δημοσιεύσεις “A Computational Model for the Identification of Biochemical Pathways in the Krebs Cycle” (Oliveira et al., 2003), “Krebs Cycle and Glycolysis Petri Net Models and Simulations for Biochemical Education” (Pegues et al., 2011), και “Modeling the Krebs Cycle based on hybrid Petri net” (Li et al., 2015) μελετήθηκε ο κύκλος του Krebs χρησιμοποιώντας μοντελοποίηση με δίκτυα Petri.

Ένα δίκτυο Petri, γνωστό και ως δίκτυο τόπου/μετάβασης (Place/Transition - PT), είναι μία από τις πολλές γλώσσες μαθηματικής μοντελοποίησης για την περιγραφή κατανεμημένων συστημάτων. Είναι μια κατηγορία διακριτών δυναμικών συστημάτων συμβάντων. Ένα δίκτυο Petri είναι ένα κατευθυνόμενο διμερές γράφημα που έχει δύο τύπους στοιχείων, θέσεις και μεταβάσεις, που απεικονίζονται ως λευκοί κύκλοι και ορθογώνια, αντίστοιχα. Μια θέση μπορεί να περιέχει οποιονδήποτε αριθμό κουπονιών, που απεικονίζονται ως μαύροι κύκλοι. Μια μετάβαση είναι ενεργοποιημένη εάν όλα τα μέρη που συνδέονται με αυτήν ως είσοδο περιέχουν τουλάχιστον ένα κουπόνι.

Η μελέτη των Oliveira et al. πραγματοποιήθηκε για να αποδείξει ότι η προσέγγισή με δίκτυα Petri μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά να παρέχει μια εικόνα για τη συμπεριφορά ενός βιοχημικού συστήματος. Αποδείχθηκε ότι αυτή η μέθοδος μπορεί να χαρακτηρίσει βιοχημικά μονοπάτια και κυκλώματα κύριας σημασίας. Ο κύκλος TCA ή ο κύκλος Krebs, επιλέχθηκε επειδή τα μονοπάτια αντίδρασης του είναι γνωστά και έχουν αναλυθεί εκτενώς. Η πρόθεση ήταν να δείξουν ότι οι μαθηματικές διαδικασίες και το λογισμικό θα προσδιορίσουν αυτό που είναι γνωστό καθώς και αυτό που μπορεί να μην είναι γνωστό, πλήρως και με συνέπεια (Oliveira et al., 2003).

Η μελέτη των Pegues et al. Έχει εκπαιδευτικό χαρακτήρα και επικεντρώθηκε στη δημιουργία ενός μοντέλου προσομοίωσης που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από φοιτητές. Το άρθρο αυτό εισάγει το εργαλείο προσομοίωσης HPSim PN το οποίο είναι αρκετά φιλικό προς το χρήστη ώστε οι μαθητές να μπορούν να το χρησιμοποιούν οι ίδιοι. Κατασκευάστηκαν και προσομοιώθηκαν τέσσερα διαφορετικά μοντέλα γλυκόλυσης και τέσσερα διαφορετικά μοντέλα Κύκλου Krebs, με την ελπίδα ότι αυτά τα μοντέλα PN θα χρησιμοποιηθούν σε ένα περιβάλλον τάξης. Για την εξερεύνηση της ανάπτυξης περαιτέρω μοντελοποίησης και προσομοίωσης, ο ιστότοπος BioNetsProject έχει δημιουργηθεί για να παρέχει πρόσβαση στα μοντέλα και ένα μέρος για σχόλια (Pegues et al., 2011).

Σε αυτή την έρευνα των Li et al., προκειμένου να προσομοιωθούν τα μεταβολικά δίκτυα πιο διαισθητικά και με ακρίβεια, τα υβριδικά δίκτυα Petri εφαρμόζονται για μοντελοποίηση. Με βάση τις απαιτήσεις των μεταβολικών δικτύων, νέα βήματα μοντελοποίησης έχουν προταθεί και χρησιμοποιούνται για την προσομοίωση του κύκλου του Krebs. Η διαδικασία μοντελοποίησης έγινε με τη βοήθεια του SNOOPY, ένα εργαλείο λογισμικού για το σχεδιασμό και την κίνηση ιεραρχικών γραφημάτων, μεταξύ άλλων και τα δίκτυα Petri. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώθηκαν με πείραμα (Li et al., 2015).

Στη δημοσίευση “Queueing theory model of Krebs cycle” (Kloska et al., 2021) μελετήθηκε ο κύκλος του Krebs χρησιμοποιώντας μοντελοποίηση με ουρές αναμονής.

Το άρθρο των Kloska et al. ανοίγει ένα βήμα προς την ανάπτυξη ενός ολοκληρωμένου μοντέλου κυτταρικού μεταβολισμού. Ένα τέτοιο μοντέλο θα μπορούσε να βοηθήσει στην επιτάχυνση και μείωση του κόστους για την ανάπτυξη και τη δοκιμή ερευνητικών φαρμάκων μειώνοντας τον αριθμό των πειραμάτων που απαιτείται

για την αξιολόγηση των φαρμάκων. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το μοντέλο επιτρέπει την παρακολούθηση της συγκέντρωσης των μεταβολιτών που αλλάζει σε πραγματικό χρόνο. Για την επικύρωση του μοντέλου, τα ένζυμα που εμπλέκονται στον κύκλο του Krebs προσομοιώθηκαν και συγκρίθηκαν με διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα (Kloska et al., 2021).

## 5. Μεθοδολογία

### 5.1 Μέθοδος Έρευνας

Για την μοντελοποίηση του κύκλου του Krebs χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της Δυναμικής συστημάτων και η ανάλυση έγινε με χρήση του προγράμματος Simantics.

#### 5.1.1 Δυναμική συστημάτων

Η δυναμική συστημάτων είναι μια ισχυρή μεθοδολογία και τεχνική μοντελοποίησης προσομοίωσης υπολογιστή για πλαισίωση, κατανόηση και συζήτηση περίπλοκων θεμάτων και προβλημάτων. Αναπτύχθηκε αρχικά τη δεκαετία του 1950 για να βοηθήσει τους εταιρικούς διευθυντές να βελτιώσουν την κατανόησή τους στις βιομηχανικές διαδικασίες. Η δυναμική συστημάτων επί του παρόντος χρησιμοποιείται σε όλο τον δημόσιο και ιδιωτικό τομέα για ανάλυση και σχεδιασμό πολιτικών.

#### Jay W. Forrester και η ιστορία της δυναμικής συστημάτων

Η δυναμική συστημάτων δημιουργήθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1950 από τον καθηγητή Jay W. Forrester του Ινστιτούτου Τεχνολογίας της Μασαχουσέτης (MIT).

Ο Jay Forrester ασχολήθηκε, μεταξύ άλλων, με τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι διευθυντές επιχειρήσεων. Οι εμπειρίες του Forrester ως μάνατζερ τον οδήγησαν στο να συμπεράνει ότι το μεγαλύτερο εμπόδιο για την πρόοδο προέρχεται, όχι από τη μηχανική πλευρά των βιομηχανικών προβλημάτων, αλλά από την πλευρά της διοίκησης. Συλλογίστηκε ότι αυτό συμβαίνει επειδή τα κοινωνικά συστήματα είναι πολύ πιο δύσκολο να κατανοηθούν και να ελεγχθούν από τα φυσικά συστήματα. Το 1956, ο Forrester δέχτηκε μια θέση καθηγητή στη νεοσύστατη Σχολή Διοίκησης του MIT. Ο αρχικός του στόχος ήταν να προσδιορίσει πώς θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει το υπόβαθρό του στην επιστήμη και τη μηχανική, με κάποιο χρήσιμο τρόπο, σχετικά με τα βασικά ζητήματα που καθορίζουν την επιτυχία ή την αποτυχία του εταιρειών.

Οι γνώσεις του Forrester για τα κοινά θεμέλια που αποτελούν τη βάση της μηχανικής και διαχείρισης, η οποία οδήγησε στη δημιουργία της δυναμικής του συστήματος, πυροδοτήθηκαν, σε ένα μεγάλο βαθμό, λόγω της ενασχόλησής του με στελέχη της General Electric στα μέσα της δεκαετίας του 1950. Εκείνη την εποχή, τα διευθυντικά στελέχη της GE ήταν μπερδεμένα επειδή η απασχόληση στα εργοστάσια τους στο Κεντάκι παρουσίασε έναν σημαντικό τριετή κύκλο. Ο επιχειρηματικός κύκλος κρίθηκε ως ένα ανεπαρκής εξήγηση για την αστάθεια της απασχόλησης.

Από προσομοιώσεις χειρός (ή υπολογισμούς) της δομής αποθέματος-ροής-ανάδρασης των εργοστασίων της GE, τα οποία περιλάμβαναν την υπάρχουσα εταιρική δομή λήψης αποφάσεων για προσλήψεις και απολύσεις, ο Forrester μπόρεσε να δείξει πώς η αστάθεια στην απασχόληση της GE οφειλόταν στην εσωτερική δομή της επιχείρησης και όχι σε εξωτερική δύναμη όπως ο

επιχειρηματικός κύκλος. Αυτές οι προσομοιώσεις χειρός ήταν η αρχή του πεδίου της δυναμικής συστημάτων.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960, ο Forrester και μια ομάδα μεταπτυχιακών φοιτητών μετέφεραν το αναδυόμενο πεδίο της δυναμικής συστημάτων, με γρήγορο τρόπο, από το στάδιο της προσομοίωσης με το χέρι στο επίσημο στάδιο μοντελοποίησης υπολογιστή. Ο Richard Bennett δημιούργησε την πρώτη γλώσσα προγραμματισμού για δυναμικά συστήματα, που ονομάστηκε SIMPLE (Simulation of Industrial Management Problems with Lots of Equations), την άνοιξη του 1958. Το 1959, η Phyllis Fox και ο Alexander Pugh έγραψαν την πρώτη έκδοση του DYNAMO (DYNAMIC MODELS), μια βελτιωμένη έκδοση του SIMPLE, της γλώσσας προγραμματισμού δυναμικής συστημάτων που έγινε το πρότυπο του κλάδου για πάνω από τριάντα χρόνια. Ο Forrester δημοσίευσε το πρώτο, και ακόμα κλασικό, βιβλίο στον τομέα με τον τίτλο Industrial Dynamics το 1961.

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1950 έως τα τέλη της δεκαετίας του 1960, η δυναμική συστημάτων εφαρμόστηκε σχεδόν αποκλειστικά σε εταιρικά/διαχειριστικά προβλήματα. Το 1968, ωστόσο, προκλήθηκε ένα απροσδόκητο περιστατικό που οδήγησε στο να διευρυνθεί το πεδίο εφαρμογής πέρα από την εταιρική μοντελοποίηση. Ο John Collins, πρώην δήμαρχος της Βοστώνης, διορίστηκε επισκέπτης καθηγητής Αστικών Υποθέσεων στο MIT. Ο Collins είχε πληγεί από πολιομυελίτιδα κατά τη δεκαετία του 1950 και, ως αποτέλεσμα, απαιτείτο ένα γραφείο σε ένα κτίριο με πρόσβαση αυτοκινήτου στο επίπεδο του ανελκυστήρα. Από τύχη, το γραφείο του Jay Forrester βρισκόταν σε ένα τέτοιο κτίριο και το γραφείο δίπλα του ήταν κενό. Έτσι, ο Collins έγινε ο γείτονας του Forrester τις εργάσιμες μέρες και οι δυο τους άρχισαν να ασχολούνται τακτικές συζητήσεις για τα προβλήματα των πόλεων και πώς μπορεί η δυναμική συστημάτων να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών.

Το αποτέλεσμα της συνεργασίας Collins-Forrester ήταν ένα βιβλίο με τίτλο Urban Dynamics. Το μοντέλο Urban Dynamics που παρουσιάστηκε στο βιβλίο ήταν η πρώτη μεγάλη μη εταιρική εφαρμογή της δυναμικής συστημάτων. Το μοντέλο ήταν, και είναι, πολύ επίμαχο θέμα, γιατί δείχνει γιατί πολλές γνωστές αστικές πολιτικές είτε είναι αναποτελεσματικές είτε κάνουν τα αστικά προβλήματα χειρότερα. Περαιτέρω, το μοντέλο δείχνει ότι οι αντιδραστικές πολιτικές - δηλ. πολιτικές που με την πρώτη ματιά φαίνονται λανθασμένες, συχνά αποδίδουν εκπληκτικά λειτουργικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, στο μοντέλο Urban Dynamics, μια πολιτική οικοδόμησης κατοικιών χαμηλού εισοδήματος δημιουργεί μια παγίδα φτώχειας που συμβάλλει στη στασιμότητα μιας πόλης, ενώ μια πολιτική καταστροφής της χαμηλού εισοδήματος στέγασης δημιουργεί θέσεις εργασίας και ανερχόμενο βιοτικό επίπεδο για όλους τους κατοίκους της πόλης.

Η δεύτερη σημαντική μη εταιρική εφαρμογή του συστήματος δυναμική ήρθε λίγο μετά την πρώτη. Το 1970, ο Jay Forrester προσκλήθηκε από τη Λέσχη της Ρώμης σε μια συνάντηση στη Βέρνη, Ελβετία. Η Λέσχη της Ρώμης είναι ένας οργανισμός αφοσιωμένος στην επίλυση αυτού που τα μέλη του περιγράφουν ως την «δυστυχία

της ανθρωπότητας» (predicament of mankind)- δηλαδή η παγκόσμια κρίση που μπορεί να εμφανιστεί κάποια στιγμή στο μέλλον, λόγω των απαιτήσεων στη φέρουσα ικανότητα της γης από τον εκθετικά αυξανόμενο πληθυσμό του κόσμου. Στη συνάντηση της Βέρνης, ο Forrester ρωτήθηκε αν η δυναμική συστημάτων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της δύσκολης κατάστασης της ανθρωπότητας. Η απάντησή του, φυσικά, ήταν ότι θα μπορούσε.

Στο αεροπλάνο της επιστροφής από τη συνάντηση της Βέρνης, ο Forrester δημιούργησε το πρώτο προσχέδιο ενός συστήματος δυναμικού μοντέλου του παγκόσμιου κοινωνικοοικονομικού συστήματος. Ονόμασε αυτό το μοντέλο WORLD1. Μετά την επιστροφή του στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο Forrester βελτίωσε το WORLD1 προετοιμάζοντας μια επίσκεψη στο MIT από μέλη της Λέσχης της Ρώμης. Ο Forrester κάλεσε την εκλεπτυσμένη έκδοση του μοντέλου WORLD2. Ο Forrester δημοσίευσε το WORLD2 σε ένα βιβλίο με τίτλο World Dynamics.

Από την αρχή, το World Dynamics τράβηξε τεράστια προσοχή. Το μοντέλο WORLD2 χαρτογράφησε σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του παγκόσμιου πληθυσμού, της βιομηχανικής παραγωγής, της ρύπανση, των πόρων και τροφίμων. Το μοντέλο έδειξε μια κατάρρευση του κόσμου κοινωνικοοικονομικού συστήματος κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια του εικοστού πρώτου αιώνα, αν δεν γίνονταν μέτρα για να μειωθούν οι απαιτήσεις στη φέρουσα ικανότητα της γης. Το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε επίσης για την αναγνώριση αλλαγών πολιτικής ικανές να μεταφέρουν το παγκόσμιο σύστημα σε μια κατάσταση αρκετά υψηλής ποιότητας, δηλαδή βιώσιμες στο μέλλον.

Σε απάντηση στο World Dynamics, η Λέσχη της Ρώμης προσφέρθηκε να χρηματοδοτήσει μια εκτεταμένη μελέτη της δύσκολης κατάστασης της ανθρωπότητας μέσω της δυναμικής συστημάτων. Καθώς ο Forrester ήταν δεσμευμένος να επεκτείνει το έργο του Urban Dynamics εκείνη την εποχή, αρνήθηκε να συμμετάσχει. Ωστόσο, πρότεινε ότι ένας από τους πρώην διδακτορικούς φοιτητές του (ο Dennis Meadows) θα μπορούσε να διεξάγει τη μελέτη. Το μοντέλο που δημιούργησαν ο Meadows και οι συνεργάτες του ονομάστηκε WORLD3 και δημοσιεύτηκε σε βιβλίο με τίτλο The Limits to Growth. Αν και το μοντέλο WORLD3 ήταν πιο περίτεχνο από το WORLD2, δημιούργησε την ίδια θεμελιώδη συμπεριφορά και μετέφερε τα ίδια θεμελιώδη μηνύματα με τον προκάτοχό του. Παρά τις ομοιότητες, το The Limits to Growth έλαβε ακόμη μεγαλύτερη παγκόσμια προσοχή από το World Dynamics. Μερικοί συγγραφείς έχουν υποθέσει ότι αυτό οφειλόταν στο «φιλικό» στυλ γραφής που έκανε το βιβλίο προσιτό σε μη τεχνικούς αναγνώστες.

Το 1991, τρεις από τους αρχικούς συγγραφείς του The Limits to Growth επανέλαβαν τη μελέτη στο στάδιο της προετοιμασίας για την εικοστή επέτειο από την έκδοση του βιβλίου. Τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν στο βιβλίο με τίτλο Beyond the Limits. Το αναθεωρημένο μοντέλο δυναμικής συστημάτων που δημιουργήθηκε για τη μελέτη ονομαζόταν WORLD3-91. Για άλλη μια φορά, τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο Beyond the Limits ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στα World Dynamics και The Limits to Growth, αν και το Beyond the Limits περιελάμβανε σημαντικό αριθμό αριθμητικών δεδομένων που δεν υπήρχαν όταν πραγματοποιήθηκαν οι αρχικές μελέτες. Το Beyond the Limits περιείχε επίσης και μια



προσεκτική παρουσίαση επιχειρημάτων με στόχο την αντιμετώπιση των επικρίσεων που ασκήθηκαν στα παλαιότερα βιβλία παγκόσμιας μοντελοποίησης.

### Φυσικά μοντέλα (Formal Models)

Οι άνθρωποι δημιουργούν μοντέλα για διάφορους λόγους. Τα μοντέλα είναι απλοποιήσεις της πραγματικότητας και (συνήθως) βοηθούν τους ανθρώπους να ξεκαθαρίσουν τη σκέψη τους και να βελτιώσουν την κατανόησή τους για τον κόσμο. Τα μοντέλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για πειραματισμούς. Ένα μοντέλο υπολογιστή, για παράδειγμα, μπορεί συμπιέζει χρόνο και χώρο και να επιτρέπει τη δοκιμή πολλών αλλαγών του συστήματος σε ένα κλάσμα του χρόνου που θα χρειαζόταν για να δοκιμαστούν στον πραγματικό κόσμο. Επιπλέον, ο πειραματισμός σε ένα μοντέλο μπορεί να γίνει για να αποφευχθεί να προκληθεί βλάβη σε ένα πραγματικό σύστημα, ακόμη και όταν η αλλαγή που δοκιμάζεται είναι επιτυχής. Για παράδειγμα, η δοκιμή ενός πιο αποτελεσματικού σχεδιασμού συστήματος πυρόσβεσης δεν απαιτεί να τεθεί ένα πραγματικό κτίριο σε φωτιά, εάν η δοκιμή γίνει σε μοντέλο του κτιρίου (Radzicki, 1997).

### Νοητικά Μοντέλα (Mental Models)

Αν και είναι ίσως αυτονόητο ότι οι άνθρωποι δημιουργούν και χρησιμοποιούν τακτικά φυσικά μοντέλα, είναι λιγότερο προφανές ότι δημιουργούν και χρησιμοποιούν τακτικά νοητικά μοντέλα. Πιο συγκεκριμένα, οι άνθρωποι δεν έχουν πραγματικές οικογένειες, συλλόγους, εκκλησίες, πανεπιστήμια, εταιρείες, πόλεις, πολιτείες, εθνικά κοινωνικοοικονομικά συστήματα και παρόμοια, στον νου τους, αλλά μάλλον νοητικές αναπαραστάσεις αυτών των συστημάτων. Έτσι, στον τομέα της δυναμικής συστημάτων υποστηρίζεται ότι οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής δεν πρέπει να ανησυχούν για το εάν θα χρησιμοποιήσουν ή όχι μοντέλο, αλλά μάλλον ποιο μοντέλο να χρησιμοποιήσουν. Με άλλα λόγια, οι ερευνητές της δυναμικής συστημάτων πιστεύουν ότι οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής πρέπει να αποφασίσουν εάν επιθυμούν να λάβουν αποφάσεις με βάση τα αποτελέσματα που προέρχονται από τα αβοήθητα νοητικά μοντέλα τους ή από αποτελέσματα που προέρχονται από ορισμένους συνδυασμούς φυσικών και νοητικών μοντέλων (Radzicki, 1997).

Τόσο τα φυσικά μοντέλα όσο και τα νοητικά μοντέλα έχουν πολλές δυνάμεις και αδυναμίες. Τα νοητικά μοντέλα είναι ευέλικτα, πλούσια σε λεπτομέρειες και κατασκευασμένα από τα πιο άφθονες και πολύτιμες πηγές πληροφοριών στον κόσμο - «δεδομένα» εμπειριών που συλλέγονται στον εγκέφαλό μας. Ο John Sterman, καθηγητής δυναμικής συστημάτων στο Ινστιτούτο Τεχνολογίας της Μασαχουσέτης, επισημαίνει ότι «τα σπουδαία συστήματα της φιλοσοφίας, της πολιτικής και της λογοτεχνίας είναι, κατά μία έννοια, νοητικά μοντέλα».

Αν και τα νοητικά μοντέλα έχουν πολλά δυνατά σημεία, έχουν επίσης πολλές αδυναμίες. Τα νοητικά μοντέλα είναι συχνά ασαφή, ημιτελή, ανακριβή και γεμάτα με μη δηλωμένες υποθέσεις και στόχους. Κατά τη διάρκεια της συνομιλίας και της συζήτησης, διαφορετικοί άνθρωποι χρησιμοποιούν διαφορετικά νοητικά μοντέλα και αυτά τα μοντέλα μπορούν και αλλάζουν, ακόμα και κατά τη διάρκεια μιας συνομιλίας

ή συζήτησης. Επιπλέον, το ανθρώπινο μυαλό είναι ένας φτωχός δυναμικός προσομοιωτής. Γνωστικοί περιορισμοί εμποδίζουν τους ανθρώπους να σκεφτούν με ακρίβεια τη δυναμική συμπεριφορά, παρά μόνο στο πιο απλό από τα νοητικά τους μοντέλα.

Για να απεικονίσουμε τον πλούτο και την πολυπλοκότητα των ανθρώπινων νοητικών μοντέλων και τη δυσκολία του να σκεφτούμε τις δυναμικές συνέπειές τους, είναι χρήσιμο να εξετάσουμε το βιβλίο Gödel, Escher, Bach: An Eternal Golden Braid του Douglas Hofstadter. Στο βιβλίο του, ο Hofstadter ενσωματώνει το θεώρημα της μη πληρότητας του Gödel, τη μουσική του Johann Sebastian Bach και την τέχνη του Maurits Cornelis Escher, για να αντιμετωπίσει το ζήτημα του αν η μηχανική συλλογιστική και τεχνητή η ευφυΐα είναι πραγματικά δυνατή. Το αυτοδημιούργητο σκίτσο του Hofstadter, ενός τμήματος του νοητικού του μοντέλου που βασίζεται στο βιβλίο του, παρουσιάζεται στην *Εικόνα 3*.



**Εικόνα 3.** Σκίτσο τμήματος του νοητικού μοντέλου του Hofstadter

Αφού εξετάσουμε το σκίτσο του Hofstadter, είναι ίσως πιο εύκολο να αποδεχθούμε το επιχείρημα ότι η προσπάθεια να σκεφτούμε με ακρίβεια τη δυναμική

συμπεριφορά που είναι εγγενής στα νοητικά μοντέλα είναι πράγματι ένα δύσκολο έργο.

#### Συνδυάζοντας τα νοητικά μοντέλα με τη δυναμική συστημάτων

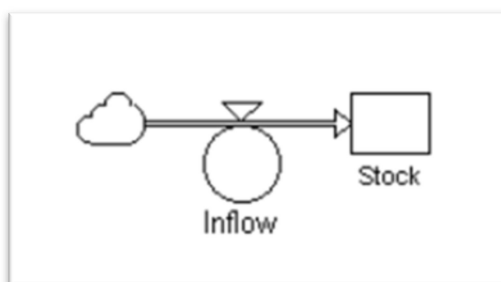
Η λύση στο «πρόβλημα του νοητικού μοντέλου», σύμφωνα με τους ερευνητές της δυναμικής συστημάτων, είναι οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων να χαρτογραφούν τα νοητικά τους μοντέλα στον υπολογιστή μέσω της δυναμικής συστημάτων και να αφήνουν το μηχάνημα να ανιχνεύσει την εγγενή δυναμική. Στη συνέχεια, μέσω της αλληλεπίδρασης με τον υπολογιστή, οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων μπορούν να βελτιώσουν τα νοητικά τους μοντέλα και να μάθουν για το σύστημα που προσπαθούν να κατανοήσουν και να ελέγξουν. Πράγματι, σε μοντελοποίηση δυναμικής συστήματος, η διαδικασία μοντελοποίησης θεωρείται ως είναι πιο πολύτιμη από το ίδιο το μοντέλο (Radzicki, 1997).

#### Δομή του συστήματος

Στη δυναμική συστημάτων χρησιμοποιούνται οι έννοιες των αθροιστικών (απόθεμα-stock) και του ρυθμού μεταβολής (ροή-flow) μεταβλητών συστήματος. Ως τα στοιχειώδη δομικά στοιχεία των δικτύων ανάδρασης του συστήματος, τα «αποθέματα» και οι «ροές» επιβεβαιώνουν ότι ένα δυναμικό σύστημα θα συμπεριφέρεται με τρόπο δυσνόητο ή αντιδραστικό (Radzicki, 1997). Επιπλέον, ο ρόλος των μη γραμμικών σχέσεων στον καθορισμό των ορίων ενός συστήματος, η κυριαρχία των βρόχων ανατροφοδότησης και η πολυπλοκότητα της συμπεριφοράς του θα συζητηθεί παρακάτω.

#### Αποθέματα και Ροές

Στη μοντελοποίηση δυναμικής συστημάτων, η δυναμική συμπεριφορά θεωρείται ότι προκύπτει λόγω της Αρχής της Συσσώρευσης. Πιο συγκεκριμένα, αυτή η αρχή δηλώνει ότι κάθε δυναμική συμπεριφορά στον κόσμο συμβαίνει όταν συσσωρεύονται ροές στα αποθέματα (Radzicki, 1997).

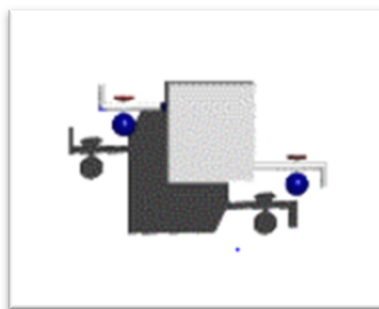


**Εικόνα 4. Απλή δομή αποθέματος-ροής**

Όσον αφορά τη μεταφορά, ένα απόθεμα μπορεί να θεωρηθεί ως μανιέρα και μια ροή μπορεί να θεωρηθεί ως διάταξη βρύσης και σωλήνα που γεμίζει ή αποστραγγίζει το απόθεμα όπως φαίνεται στην *Εικόνα 4*. Η δομή αποθέματος-ροής είναι το απλούστερο δυναμικό σύστημα στον κόσμο. Σύμφωνα με την αρχή της

συσσώρευσης, δυναμική συμπεριφορά προκύπτει όταν κάτι ρέει μέσα από το συγκρότημα σωλήνα και βρύσης και συλλέγεται ή συσσωρεύεται στο απόθεμα. Στη δυναμική του συστήματος μοντελοποίηση, τόσο οι πληροφοριακές όσο και οι μη πληροφοριακές οντότητες μπορούν να κινηθούν μέσω ροών και συσσωρεύονται σε αποθέματα.

Η *Εικόνα 5* είναι ένα παράδειγμα μιας δομής αποθέματος δυναμικής συστήματος και ροής που έχει δύο ροές, μια εισροή και μια εκροή. Σε αυτή την περίπτωση, η δυναμική συμπεριφορά του συστήματος προκύπτει λόγω των ροών μέσα και έξω από το απόθεμα (η εισροή μείον την εκροή). Σαφώς, αν η εισροή υπερβαίνει την εκροή ο αριθμός των οντοτήτων στο απόθεμα θα αυξηθεί. Εάν η εκροή υπερβαίνει η εισροή, από την άλλη πλευρά, ο αριθμός των οντοτήτων στο απόθεμα θα μειωθεί. Τέλος, αν η εκροή ισούται με την εισροή, ο αριθμός των οντοτήτων στο απόθεμα θα παραμείνει ίδιος. Αυτή η τελευταία δυνατότητα περιγράφει μια κατάσταση δυναμικής ισορροπίας σε ένα μοντέλο δυναμικής συστήματος.



**Εικόνα 5. Δομή με ένα απόθεμα, ροή εισόδου και ροή εξόδου**

Θεωρητικά, ένα απόθεμα μπορεί να έχει οποιοδήποτε αριθμό εισροών και εκροών. Στην πράξη, όμως, το μοντέλο δυναμικής συστημάτων περιέχει συνήθως αποθέματα με όχι περισσότερες από τέσσερις έως έξι εισροές και/ή εκροές. Η αρχή της συσσώρευσης ισχύει ανεξάρτητα από τον αριθμό των εισροών και εκροές που λειτουργούν για να αλλάξουν τον αριθμό των οντοτήτων που συσσωρεύονται σε ένα απόθεμα.

#### Προσδιορισμός αποθεμάτων και ροών

Μία από τις θεμελιώδεις δεξιότητες που πρέπει να μάθει ένας ερευνητής της δυναμικής συστημάτων είναι πώς να αναγνωρίσει αποθέματα και ροές στο σύστημα που αντιμετωπίζει το πρόβλημα που αυτός ή αυτή προσπαθεί να μοντελοποιήσει (Radzicki, 1997).

Για να προσδιορίσει τα αποθέματα και τις ροές, ένας ερευνητής της δυναμικής συστημάτων πρέπει να καθορίσει ποιές από τις μεταβλητές στο σύστημα που αντιμετωπίζει το πρόβλημα ορίζουν την κατάστασή του (τα αποθέματά του) και ποιές οι μεταβλητές ορίζουν τις αλλαγές στην κατάστασή του (τις ροές του). Τούτου λεχθέντος, οι ακόλουθες οδηγίες μπορούν να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στον εντοπισμό αποθεμάτων και ροών:

- Τα αποθέματα συνήθως αντιπροσωπεύουν ουσιαστικά και οι ροές συνήθως αντιπροσωπεύουν ρήματα.
- Τα αποθέματα δεν εξαφανίζονται εάν σταματήσει (υποθετικά) ο χρόνος (δηλ. εάν ένα στιγμιότυπο που λαμβάνονται από το σύστημα). Οι ροές εξαφανίζονται εάν ο χρόνος σταματήσει (υποθετικά).
- Τα αποθέματα στέλνουν σήματα (πληροφορίες για την κατάσταση του συστήματος) στους υπόλοιπους στο σύστημα.

#### Τέσσερα χαρακτηριστικά των αποθεμάτων

Τα αποθέματα διαθέτουν τέσσερα χαρακτηριστικά που είναι κρίσιμα για τον προσδιορισμό της δυναμικής συμπεριφοράς των συστημάτων (Radzicki, 1997). Πιο συγκεκριμένα, τα αποθέματα:

- Έχουν μνήμη
- Αλλάζουν την τιμή των ροών στο χρόνο
- Αποσυνδέουν ροές
- Δημιουργούν καθυστερήσεις

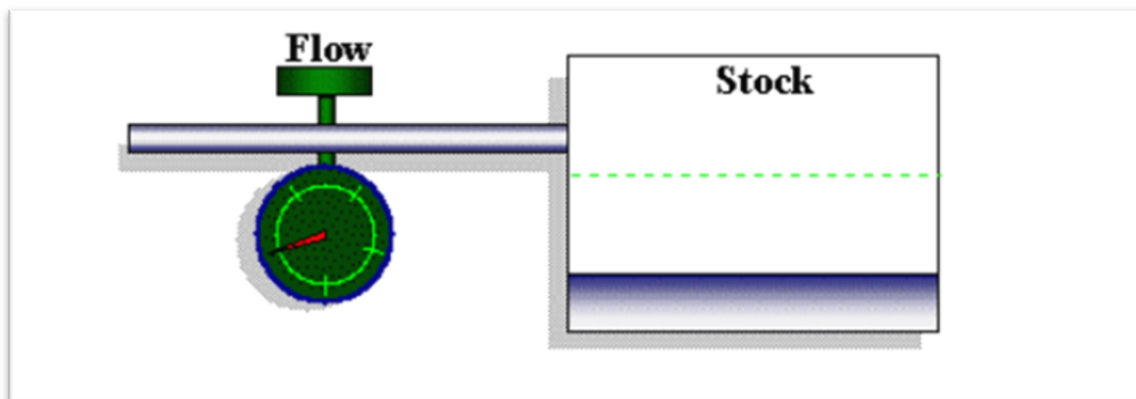
#### Ανάδραση

Αν και τα αποθέματα και οι ροές είναι απαραίτητα και επαρκή για τη δημιουργία δυναμικής συμπεριφοράς, δεν είναι τα μόνα δομικά στοιχεία των δυναμικών συστημάτων. Πιο συγκεκριμένα, τα αποθέματα και οι ροές στα συστήματα του πραγματικού κόσμου αποτελούν μέρος των βρόχων ανάδρασης και οι βρόχοι ανάδρασης συχνά ενώνονται μεταξύ τους με μη γραμμικούς συνδέσμους που συχνά προκαλούν αντίθετη συμπεριφορά.

Από την άποψη της δυναμικής του συστήματος, ένα σύστημα μπορεί να ταξινομηθεί είτε ως "ανοιχτό" ή "κλειστό." Τα ανοιχτά συστήματα έχουν εξόδους που ανταποκρίνονται, αλλά δεν έχουν καμία επιρροή στις εισροές. Τα κλειστά συστήματα, από την άλλη πλευρά, έχουν εξόδους που ανταποκρίνονται σε και επηρεάζουν τις εισροές τους. Τα κλειστά συστήματα έχουν επομένως επίγνωση της δικής τους απόδοσης και επηρεάζονται από την προηγούμενη συμπεριφορά τους, ενώ τα ανοιχτά συστήματα δεν έχουν (Radzicki, 1997).

Από τους δύο τύπους συστημάτων που υπάρχουν στον κόσμο, το πιο διαδεδομένο και σημαντικό είναι τα κλειστά συστήματα. Όπως φαίνεται στην *Εικόνα 6*, η διαδρομή ανάδρασης για ένα κλειστό σύστημα περιλαμβάνει, διαδοχικά, ένα απόθεμα, πληροφορίες για το απόθεμα και έναν κανόνα απόφασης που ελέγχει την αλλαγή στη ροή. Η *Εικόνα 6* είναι μια άμεση επέκταση του απλού αποθέματος και της ροής διαμόρφωση που εμφανίστηκε προηγουμένως με την εξαίρεση ότι προστέθηκε ένας σύνδεσμος πληροφοριών για να κλείσει τον βρόχο ανατροφοδότησης. Σε αυτήν την περίπτωση, ένας σύνδεσμος πληροφοριών "μεταδίδει" πληροφορίες πίσω στο μεταβλητή ροής σχετικά με την κατάσταση (ή "επίπεδο") της μεταβλητής

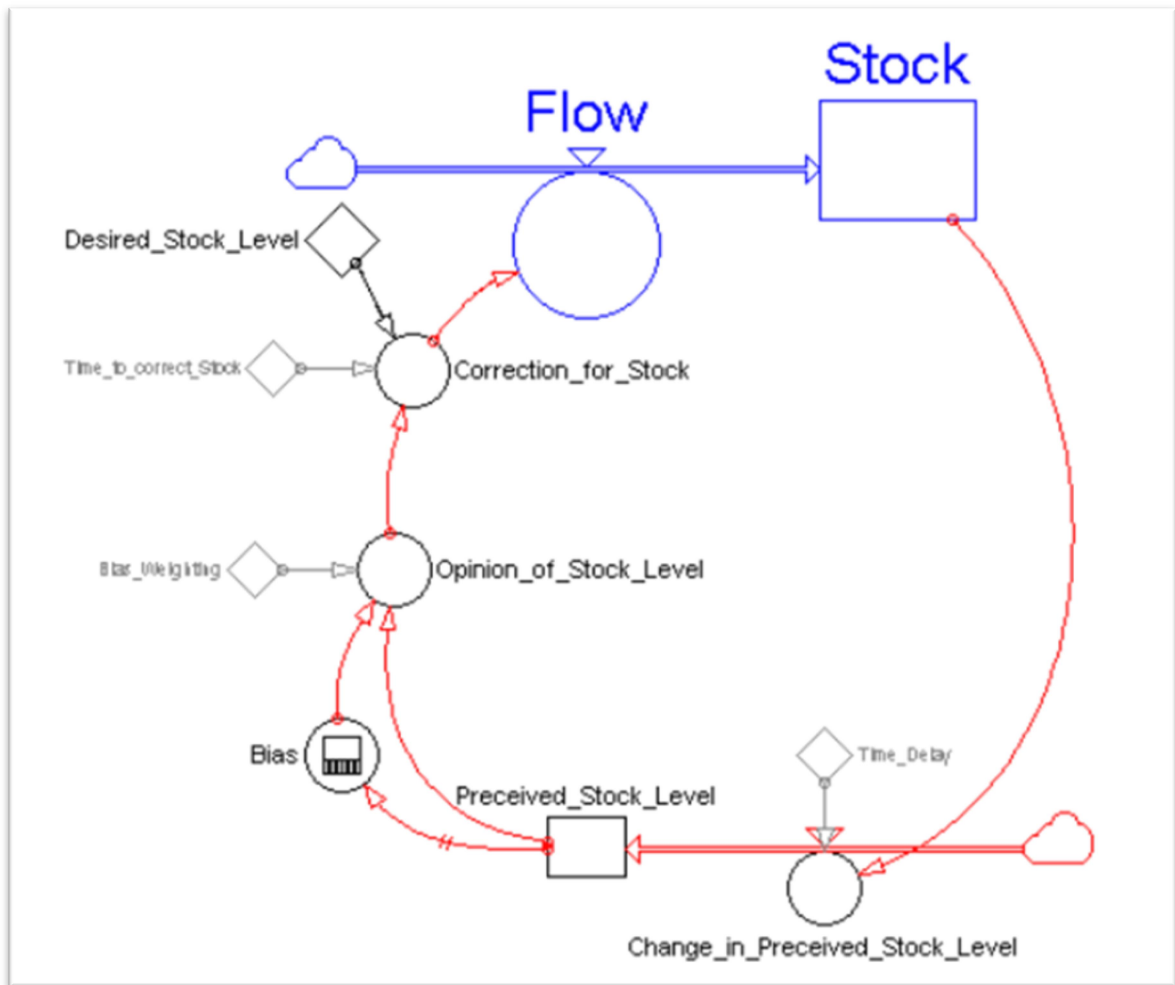
αποθέματος. Αυτές οι πληροφορίες χρησιμοποιούνται για λήψη αποφάσεων σχετικά με τον τρόπο αλλαγής της ρύθμισης ροής.



**Εικόνα 6. Δομή αποθέματος-ροής-ανάδρασης**

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση ενός συστήματος που αποστέλλονται από το απόθεμα συχνά καθυστερεί και/ή παραμορφώνεται πριν φτάσει στη ροή (που κλείνει τον βρόχο και επηρεάζει το απόθεμα). Η *Εικόνα 7*, για παράδειγμα, δείχνει μια πιο περίπλοκη δομή βρόχου αποθεμάτων-ροών-ανάδρασης στον οποίο οι πληροφορίες για το απόθεμα καθυστερούν σε δεύτερο απόθεμα, που αντιπροσωπεύει την αντίληψη του λήπτη αποφάσεων για το απόθεμα (δηλ. *Perceived\_Stock\_Level*) πριν μεταβιβαστεί. Η αντίληψη του λήπτη αποφάσεων είναι τότε τροποποιήθηκε από μια προκατάληψη για να σχηματίσει τη γνώμη του/της για το απόθεμα (δηλαδή, *Opinion\_Of\_Stock\_Level*). Τέλος, η γνώμη του υπεύθυνου λήψης αποφάσεων συγκρίνεται με το επιθυμητό επίπεδο αποθέματος του/της, το οποίο, με τη σειρά του, επηρεάζει τη ροή και μεταβάλλει το απόθεμα .

Δεδομένου του θεμελιώδους ρόλου της ανάδρασης στον έλεγχο των κλειστών συστημάτων, ένας σημαντικός κανόνας στη μοντελοποίηση δυναμικής συστήματος μπορεί να δηλωθεί: Κάθε βρόχος ανάδρασης σε ένα δυναμικό σύστημα πρέπει να περιέχει τουλάχιστον ένα απόθεμα.



Εικόνα 7. Πιο περίπλοκη δομή αποθεμάτων-ροών-ανάδρασης

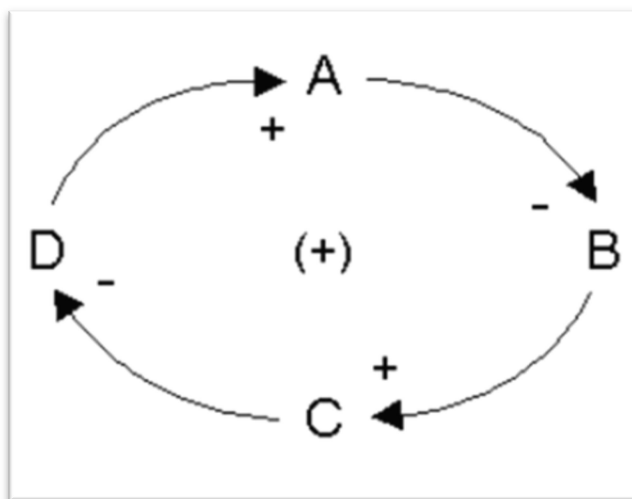
Θετικοί και αρνητικοί βρόχοι

Τα κλειστά συστήματα ελέγχονται από δύο τύπους βρόχων ανάδρασης: θετικούς βρόχους και αρνητικούς βρόχους (Radzicki, 1997). Οι θετικοί βρόχοι απεικονίζουν αυτοενισχυόμενες διαδικασίες όπου μια ενέργεια δημιουργεί ένα αποτέλεσμα που παράγει περισσότερο από τη δράση, και ως εκ τούτου περισσότερο από το αποτέλεσμα. Οτιδήποτε μπορεί να περιγραφεί ως φαύλος κύκλος μπορεί να ταξινομηθεί ως διαδικασία θετικής ανάδρασης. Σε γενικές γραμμές, οι διαδικασίες θετικής ανάδρασης αποσταθεροποιούν τα συστήματα και τα αναγκάζουν να «τρέχουν μακριά» από τη σημερινή τους θέση. Έτσι, ευθύνονται για την ανάπτυξη ή την παρακμή των συστημάτων, αν και περιστασιακά μπορούν να εργαστούν για να τα σταθεροποιήσουν.

Οι βρόχοι αρνητικής ανάδρασης, από την άλλη πλευρά, περιγράφουν διαδικασίες αναζήτησης στόχων που δημιουργούν ενέργειες που στοχεύουν στη μετακίνηση ενός συστήματος προς ή στη διατήρηση ενός συστήματος σε μια επιθυμητή κατάσταση. Γενικά μιλώντας, οι διαδικασίες αρνητικής ανάδρασης σταθεροποιούν τα συστήματα, αν και μπορούν περιστασιακά να αποσταθεροποιούν προκαλώντας ταλάντωση.

Διαγράμματα αιτιώδους βρόχου

Στον τομέα της μοντελοποίησης δυναμικής συστημάτων, οι διαδικασίες θετικής και αρνητικής ανάδρασης συχνά περιγράφονται μέσω μιας απλής τεχνικής γνωστής ως διαγράμματος αιτιώδους βρόχου (Radzicki, 1997). Τα διαγράμματα αιτιώδους βρόχου είναι χάρτες των σχέσεων αιτίου και αποτελέσματος μεταξύ των επιμέρους μεταβλητών του συστήματος που, όταν συνδέονται, σχηματίζουν κλειστούς βρόχους.

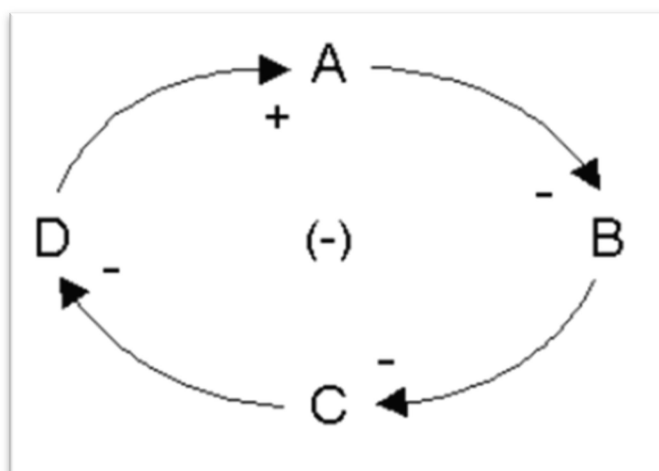


**Εικόνα 8. Τυπικό διάγραμμα αιτιώδους βρόχου**

Η *Εικόνα 8*, για παράδειγμα, παρουσιάζει ένα γενικό διάγραμμα αιτιώδους βρόχου. Στην *Εικόνα 8*, τα βέλη που συνδέουν κάθε μεταβλητή υποδεικνύουν μέρη όπου η σχέση αιτίου και αποτελέσματος υπάρχει, ενώ το σύμβολο συν ή πλην στην κορυφή κάθε βέλους δείχνει την κατεύθυνση της αιτιότητας μεταξύ των μεταβλητών όταν όλες οι άλλες μεταβλητές (εννοιολογικά) παραμένουν σταθερές. Πιο συγκεκριμένα, η μεταβλητή στην ουρά του καθενός βέλους στην *Εικόνα 8* προκαλεί μια αλλαγή στο μεταβλητή στην κεφαλή κάθε βέλους, προς την ίδια κατεύθυνση (στην περίπτωση του συμβόλου συν), ή προς την αντίθετη κατεύθυνση (στο περίπτωση του συμβόλου μείον).

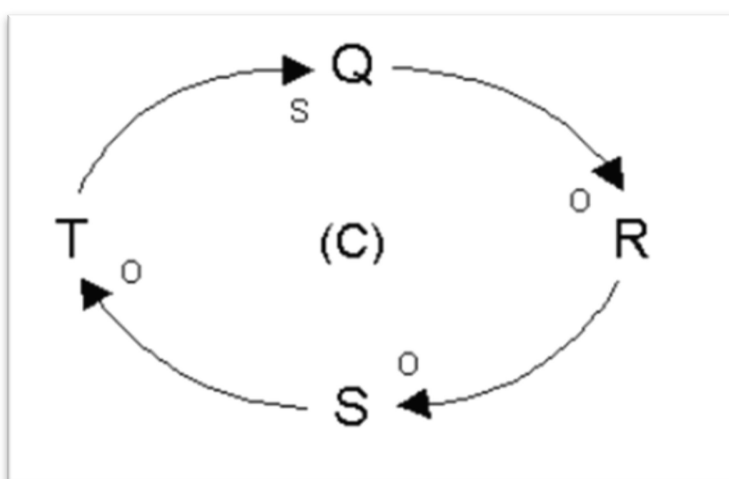
Η συνολική πολικότητα ενός βρόχου ανάδρασης - δηλαδή, εάν ο ίδιος ο βρόχος είναι θετικός ή αρνητικός - σε ένα διάγραμμα αιτιώδους βρόχου, υποδεικνύεται με ένα σύμβολο στο κέντρο του. Ένα μεγάλο σύμβολο συν υποδηλώνει θετικό βρόχο, ενώ ένα μεγάλο σύμβολο μείον υποδηλώνει αρνητικό βρόχο. Στην *Εικόνα 8*, ο βρόχος είναι θετικός και ορίζει μια αυτοενισχυόμενη διαδικασία. Αυτό μπορεί να φανεί με τον εντοπισμό της επίδρασης ενός φανταστικού εξωτερικού σοκ καθώς διαδίδεται γύρω από τον βρόχο. Για παράδειγμα, αν το σοκ επρόκειτο να ανυψώσει ξαφνικά τη μεταβλητή A στην *Εικόνα 8*, η μεταβλητή B θα έπεφτε (δηλαδή, θα μετακινούνταν στο αντίθετη κατεύθυνση με τη μεταβλητή A), η μεταβλητή C θα έπεφτε (δηλαδή θα κινηθεί προς την ίδια κατεύθυνση με αυτήν Μεταβλητή B), η μεταβλητή D θα ανέβαινε (δηλαδή θα κινηθεί προς την αντίθετη κατεύθυνση με τη μεταβλητή C) και η μεταβλητή A θα ανέβαινε ακόμη περισσότερο (δηλαδή θα κινηθεί προς την ίδια κατεύθυνση με τη μεταβλητή D).





**Εικόνα 9. Τυπικό διάγραμμα αιτώδους βρόχου αρνητικής ανατροφοδότησης**

Αντίθετα, η *Εικόνα 9* παρουσιάζει μια γενική διάγραμμα αιτιατού βρόχου ενός αρνητικού βρόχου ανάδρασης. Εάν ένα εξωτερικό το σοκ επρόκειτο να κάνει τη μεταβλητή A να πέσει, Η μεταβλητή B θα ανέβαινε (δηλαδή, θα μετακινηθεί στο αντίθετη κατεύθυνση ως Μεταβλητή A), η μεταβλητή C θα έπεφτε (δηλαδή, θα κινούνταν στο αντίθετο κατεύθυνση όπως η μεταβλητή B), η μεταβλητή D θα ανέβαινε (δηλαδή, θα κινούταν προς την αντίθετη κατεύθυνση από τη μεταβλητή C) και η μεταβλητή A θα ανέβαινε (δηλαδή, θα κινούταν προς την ίδια κατεύθυνση με τη μεταβλητή Δ). Η άνοδος της Μεταβλητής A μετά το σοκ που διαδίδεται γύρω από τον βρόχο, ενεργεί για να σταθεροποιήσει το σύστημα - δηλ. να το μετακινήσει πίσω στην κατάσταση του πριν από το σοκ. Το σοκ αντιμετωπίζεται έτσι από το απάντηση του συστήματος.



**Εικόνα 10. Εναλλακτική σηματοδότηση αιτώδους βρόχου**

Περιστασιακά, τα διαγράμματα αιτιατού βρόχου είναι σχεδιασμένο με τρόπο ελαφρώς διαφορετικό από αυτά που φαίνονται στην *Εικόνα 8* και στην *Εικόνα 9*. Πιο συγκεκριμένα, κάποιο σύστημα Οι ερευνητές προτιμούν να τοποθετούν το γράμμα "S" (για την ίδια κατεύθυνση) αντί για σύμβολο συν στην κεφαλή ενός βέλους που

ορίζει τη θετική σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών. Το γράμμα "O" (για αντίθετη κατεύθυνση) χρησιμοποιείται αντί για μείον στην κεφαλή ενός βέλους για να ορίσει αρνητική σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών. Για να ορίσουν τη συνολική πολικότητα του βρόχου οι μελετητές χρησιμοποιούν συχνά το γράμμα "R" (για "Ενίσχυση") ή ένα εικονίδιο του μια χιονόμπαλα που κυλάει κάτω από ένα λόφο για να δείξει θετικό βρόχο. Για να υποδείξουν έναν αρνητικό βρόχο, το γράμμα "B" (για "Εξισορρόπηση"), το γράμμα "C" (για "Αντιδράσεις") ή ένα εικονίδιο μιας τραμπάλας χρησιμοποιείται. Η *Εικόνα 10* απεικονίζει αυτές τις διαφορετικές συμβάσεις διαγραμμάτων αιτιωδών βρόχων.

### Προβλήματα με διαγράμματα αιτιώδους βρόχου

Τα διαγράμματα αιτιώδους βρόχου είναι ένα σημαντικό εργαλείο στον τομέα της μοντελοποίησης δυναμικής συστημάτων. Σχεδόν όλοι οι ερευνητές των δυναμικών συστημάτων τα χρησιμοποιούν και πολλά πακέτα λογισμικού δυναμικής συστημάτων που υποστηρίζουν τη δημιουργία και την εμφάνισή τους.

Αν και ορισμένοι ερευνητές δυναμικών συστημάτων χρησιμοποιούν διαγράμματα αιτιώδους βρόχου για «καταιγισμό ιδεών» και δημιουργία μοντέλων, είναι ιδιαίτερα χρήσιμα και όταν χρησιμοποιούνται για την παρουσίαση σημαντικών ιδεών από μοντέλο που έχει ήδη δημιουργηθεί. Το μόνο πιθανό πρόβλημα με τα διαγράμματα αιτιώδους βρόχου εμφανίζεται όταν ένας υπεύθυνος λήψης αποφάσεων προσπαθεί να τα χρησιμοποιήσει, αντί για προσομοίωση, για τον προσδιορισμό της δυναμικής ενός συστήματος (Radzicki, 1997).

### Μη γραμμικότητα

Ένα μεγάλο μέρος της διαδικασίας μοντελοποίησης της δυναμικής του συστημάτων περιλαμβάνει την εφαρμογή κοινής λογικής σε δυναμικά προβλήματα. Ένας καλός μοντελιστής συστήματος είναι πάντα σε επιφυλακή για μοντέλα συμπεριφορών που δεν έχουν νόημα. Τέτοιες συμπεριφορές δείχνουν συνήθως ένα ελάττωμα σε ένα μοντέλο, και το ελάττωμα είναι συχνά ότι ένα κρίσιμο κομμάτι της δομής του συστήματος έχει μείνει εκτός μοντέλου.

Ένα κοινό λάθος που κάνουν οι αρχάριοι ερευνητές δυναμικών συστημάτων είναι να κατασκευάζουν μοντέλα με αποθέματα του οποίου οι τιμές μπορούν είτε να γίνουν αρνητικές είτε να φθάσουν στο άπειρο. Η κοινή λογική, φυσικά, υπαγορεύει ότι κανένα πραγματικό σύστημα δεν μπορεί να μεγαλώσει απείρως, και ως εκ τούτου ότι κανένα μοντέλο ενός πραγματικού σύστημα θα πρέπει να είναι σε θέση να μεγαλώσει απείρως. Ομοίως, η κοινή λογική υποδηλώνει ότι, αφού πολλές μεταβλητές του πραγματικού κόσμου δεν μπορούν να λάβουν αρνητικές τιμές, οι αντίστοιχες που βασίζονται σε μοντέλα δεν θα πρέπει να λάβει αρνητικές τιμές.

Όταν ένας ερευνητής δυναμικής συστημάτων αναζητά σχέσεις σε ένα πραγματικό σύστημα που να εμποδίζουν τα αποθέματα από το να γίνουν αρνητικά ή να αυξηθούν απείρως, συνήθως αναζητά το μη γραμμικότητες του συστήματος. Οι μη γραμμικές σχέσεις ορίζουν συνήθως τα όρια ενός συστήματος.

Οι μη γραμμικές σχέσεις παίζουν έναν άλλο σημαντικό ρόλο τόσο στα πραγματικά συστήματα όσο και στα συστήματα με δυναμική μοντελοποίηση. Συχνά, οι βρόχοι ανάδρασης ενός συστήματος θα ενώνονται μεταξύ τους μη γραμμικές σχέσεις. Αυτές οι μη γραμμικές «συζεύξεις» μπορούν να προκαλέσουν την κυριαρχία των βρόχων ανάδρασης του συστήματος να αλλάζουν ενδογενώς. Δηλαδή με την πάροδο του χρόνου ένα σύστημα του οποίου η συμπεριφορά καθορίζεται από έναν συγκεκριμένο βρόχο ανατροφοδότησης, ή σύνολο βρόχων, μπορεί (μερικές φορές ξαφνικά) ενδογενώς μεταβείτε σε μια συμπεριφορά που καθορίζεται από έναν άλλο βρόχο ή ένα σύνολο βρόχων. Αυτό το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των μη γραμμικών συστημάτων ανάδρασης είναι εν μέρει υπεύθυνο για αυτά σύνθετη και δυσνόητη συμπεριφορά. Ως αποτέλεσμα, μοντελοποίηση δυναμικής συστήματος περιλαμβάνει τον εντοπισμό, τη χαρτογράφηση και την προσομοίωση των αποθεμάτων, των ροών ενός συστήματος, βρόχους ανάδρασης και μη γραμμικότητες (Radzicki, 1997).

#### Επιπτώσεις της δομής του συστήματος

Ένας από τους λόγους που τα νοητικά μοντέλα είναι τόσο περίπλοκα είναι απλώς ότι τα συστήματα του πραγματικού κόσμου που οι άνθρωποι προσπαθούν να κατανοήσουν είναι εξαιρετικά περίπλοκα. Με τα χρόνια, οι ερευνητές των δυναμικών συστημάτων έχουν εντοπίσει χαρακτηριστικά που φαίνεται να εμφανίζονται ξανά και ξανά στα συστήματα πραγματικού κόσμου - ιδιαίτερα σε κοινωνικά συστήματα. Διαπίστωσαν ότι: (1) Το πρόβλημα του συστήματος συχνά διαχωρίζεται από το πραγματικό πρόβλημα από το χρόνο και τον χώρο. (2) Συχνά τα σύνθετα συστήματα συμπεριφέρονται αντίθετα στην ανθρώπινη διαίσθηση. (3) Συχνά τα συστήματα μπορούν να αποφέρουν βραχυπρόθεσμες επιτυχίες αλλά μακροπρόθεσμες αποτυχίες ή το αντίστροφο. (4) Η ανατροφοδότηση του εσωτερικού συστήματος συχνά αντιτίθεται στην εξωτερική πολιτική παρέμβαση. (5) Είναι καλύτερα να δομηθεί ένα σύστημα ώστε να αντέχει σε αβέβαια εξωτερικά σοκ παρά να προσπαθεί να τα προβλέψει αυτά τα εξωτερικά σοκ (6) Σύνθετα συστήματα του πραγματικού κόσμου δεν βρίσκονται σε ισορροπία και συνεχώς αλλάζουν.

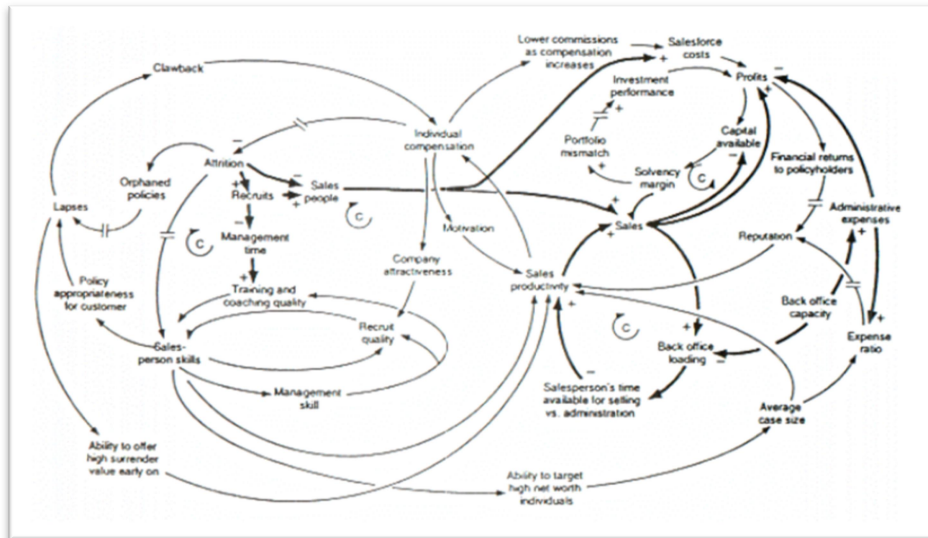
Αυτά τα χαρακτηριστικά προκύπτουν λόγω των μη γραμμικών δομών αποθέματος, ροής, ανατροφοδότησης των κοινωνικών συστημάτων (Radzicki, 1997).

#### Ένα πρόβλημα συστήματος και τα αποτελέσματά του διαχωρίζονται με χρόνο και χώρο

Ένας από τους λόγους που τα προβλήματα είναι συχνά δύσκολο να επιλυθούν στα κοινωνικά συστήματα είναι ότι είναι συχνά διαχωρίζονται από τις αιτίες τους τόσο από τον χρόνο όσο και από τον χώρο. Αυτό είναι αποτέλεσμα και των δύο καθυστερήσεις συστήματος (λόγω αποθεμάτων) και διασύνδεση συστήματος (λόγω βρόχων ανάδρασης), (Radzicki, 1997).

Εξετάζεται η *Εικόνα 11*, που φαίνεται παρακάτω. Η επενδυτική απόδοση σε μια ασφαλιστική εταιρεία (που φαίνεται στην επάνω δεξιά γωνία του σχήματος) φαίνεται να επηρεάζεται άμεσα από αναντιστοιχία χαρτοφυλακίου, αλλά μόνο μετά από σημαντική καθυστέρηση και επηρεάζεται έμμεσα από πολλούς παράγοντες που

απέχουν πολύ (χωρικά) από την οικονομική απόδοση της επιχείρησης (π.χ. δεξιότητες πωλήσεων ατόμου). Οι διευθυντές σε πραγματικές ασφαλιστικές εταιρείες μπορεί να γνωρίζουν ή να μην γνωρίζουν καθυστερήσεις και συνδέσεις, αλλά η ύπαρξή τους διασφαλίζει ότι, εάν προκύψει πρόβλημα με ένα την επενδυτική απόδοση της ασφαλιστικής εταιρείας, η απόφαση του τι θα πρέπει να γίνει για να διορθωθεί οριστικά θα είναι όντως δύσκολο. Διανοητική παρακολούθηση των διαφόρων αλληλεπιδράσεων και καθυστερήσεων, καθώς περνάει ο χρόνος, είναι σχεδόν αδύνατος σε ένα τέτοιο σύστημα.



**Εικόνα 11. Διάγραμμα αιτιωδών βρόχων μοντέλου μιας ασφαλιστικής εταιρείας**

Το γεγονός ότι τα προβλήματα του συστήματος και τα συμπτώματα του συστήματος διαχωρίζονται από τον χρόνο και τον χώρο υποδηλώνει την ανάγκη για μια ολιστική ή συστημική προσέγγιση για την επίλυση προβλημάτων. Η παραδοσιακή προσέγγιση στην επίλυση προβλημάτων είναι η αναγωγική προσέγγιση, η οποία περιλαμβάνει σπάζοντας ένα σύστημα που αντιμετωπίζει πρόβλημα σε «διαχειρίσιμα» κομμάτια και στη συνέχεια αναλύοντας κάθε κομμάτι μεμονωμένα. Η αναγωγική προσέγγιση αγνοεί τις συνδέσεις ανάμεσα στα κομμάτια ενός συστήματος, γιατί πιστεύεται ότι είναι η συμπεριφορά ενός ολόκληρου συστήματος απλώς το άθροισμα των συμπεριφορών των μερών του. Αυτή η άποψη είναι σιωπηρά μια «γραμμική» άποψη του κόσμου καθώς η συμπεριφορά ενός γραμμικού συστήματος είναι, πράγματι, απλώς το άθροισμα της συμπεριφοράς του εξαρτήματά. Η συμπεριφορά ενός μη γραμμικού συστήματος, ωστόσο, είναι κάτι περισσότερο από το άθροισμα των μερών του. Ένα μη γραμμικό σύστημα μπορεί να αναλυθεί μόνο στο σύνολό του, με τις συνδέσεις μεταξύ των μερών του να είναι εξίσου σημαντικά με τα ίδια τα μέρη.

### Αστάθεια

Όπως επισημάνθηκε προηγουμένως, όλα τα πραγματικά κοινωνικά συστήματα βρίσκονται σε κατάσταση ανισορροπίας. Αυτό υπονοεί ότι τα πραγματικά κοινωνικά συστήματα έχουν συνεχείς πιέσεις για αλλαγή και τα αποθέματα αποσυνδέουν τις

ροές και αφήνουν τις εισροές να διαφέρουν από τις εκροές. Υπονοεί επίσης ότι η χρήση τεχνικών μοντελοποίησης που βασίζονται στην ισορροπία, όπως πολλές από αυτές που χρησιμοποιούνται στα οικονομικά και διαχείρισης, συχνά δεν θα αποφέρουν πληροφορίες που σχετίζονται άμεσα με τη δυναμική συμπεριφορά των πραγματικών κοινωνικών συστημάτων (Radzicki, 1997).

### 5.1.2 Simantics

Το Simantics είναι μια πλατφόρμα λογισμικού για μοντελοποίηση και προσομοίωση. Το σύστημα έχει αρχιτεκτονική πελάτη-διακομιστή με βάση δεδομένων μοντελοποίησης που βασίζεται σε σημασιολογική οντολογία και λογισμικό πελάτη που βασίζεται σε πλαίσιο Eclipse με διεπαφή plug-in. Η πλατφόρμα Simantics και πολλά από τα στοιχεία της είναι ανοιχτού κώδικα υπό την άδεια Eclipse Public License (EPL).

Η φιλοσοφία της πλατφόρμας Simantics είναι να προσφέρει μια ανοιχτή πλατφόρμα εφαρμογών υψηλού επιπέδου στην οποία μπορούν εύκολα να ενσωματωθούν διαφορετικά υπολογιστικά εργαλεία για να σχηματίσουν ένα κοινό περιβάλλον για μοντελοποίηση και προσομοίωση. Η πλατφόρμα περιλαμβάνει αρκετά εργαλεία μοντελοποίησης, τα λεγόμενα editors.

Μία από τις μεγαλύτερες καινοτομίες στην πλατφόρμα Simantics είναι η ίδια η προσέγγιση σημασιολογικής μοντελοποίησης και τα εργαλεία οντολογίας υψηλού επιπέδου. Η σημασιολογική βάση δεδομένων, το triplestore, στην πλευρά του διακομιστή επιτρέπει τη διαχείριση δεδομένων υψηλής απόδοσης και αυθαίρετες αντιστοιχίσεις δεδομένων.

## 5.2 Αιτιολόγηση των μεθόδων που επιλέχθηκαν

---

### 5.2.1 Δυναμική συστημάτων

Η δυναμική συστημάτων (SD) προσφέρει μια μεθοδολογία για να βοηθήσει τις επιχειρήσεις στην ανάπτυξη στρατηγικής, στην ανάλυση των επιλογών πολιτικής και στην ανάλυση των δυναμικών διαδικασιών όπου η καταγραφή της ροής πληροφοριών και η ανάδραση είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη. Ένα μοντέλο δυναμικής συστημάτων καταγράφει τους παράγοντες που επηρεάζουν τη συμπεριφορά του συστήματος σε ένα διάγραμμα αιτιώδους βρόχου. Αυτό το διάγραμμα απεικονίζει ξεκάθαρα τις συνδέσεις και βρόχους ανάδρασης μεταξύ των στοιχείων του συστήματος, καθώς και όλων των σχετικών συνδέσεων μεταξύ του συστήματος και του περιβάλλοντος λειτουργίας του. Αυτός ο τύπος ανάλυσης μπορεί να είναι πολύτιμος για έναν λήπτη αποφάσεων ως βοήθημα στην κατανόηση ενός περίπλοκου συστήματος. Για να επεκταθεί η κατανόηση του υπεύθυνου λήψης αποφάσεων, το λογισμικό προσομοίωσης δυναμικής συστημάτων επιτρέπει ο υπεύθυνος λήψης αποφάσεων προσαρμόζει τις παραμέτρους ενός συστήματος, να προσθέτει νέες συνδέσεις και βρόχους ανατροφοδότησης, ή να αναδιατάσει τα στοιχεία του συστήματος. Ο υπεύθυνος λήψης αποφάσεων μπορεί έτσι να

μοντελοποιήσει μια ποικιλία σεναρίων και να παρατηρήσει πώς μπορεί να λειτουργήσει το σύστημα υπό διαφορετικές συνθήκες.

Ενώ η δυναμική συστημάτων έχει μερικούς μοναδικούς όρους και έννοιες, είναι παρόμοια από πολλές απόψεις με την Προσομοίωση Διακριτών Συμβάντων (DES – Discrete Event Simulation), ένα άλλο ευρέως χρησιμοποιούμενο αναλυτικό εργαλείο. Ένα καλό DES μοντέλο μπορεί να αναπαράγει την απόδοση ενός υπάρχοντος συστήματος πολύ στενά και να παρέχει πληροφορίες για τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων σχετικά με το πώς μπορεί να αποδώσει αυτό το σύστημα εάν τροποποιηθεί ή πώς μπορεί να λειτουργήσει ένα εντελώς νέο σύστημα. Για να επιτευχθεί αυτή η πιστότητα στην απόδοση μιας διαδικασίας του πραγματικού κόσμου, ένα μοντέλο DES απαιτεί ακριβή δεδομένα για τον τρόπο λειτουργίας του συστήματος στο παρελθόν ή ακριβείς εκτιμήσεις για τα λειτουργικά χαρακτηριστικά ενός προτεινόμενου συστήματος. Τα μοντέλα DES μπορούν να αναπαραστήσουν ένα σύστημα σε γραφική αναπαράσταση σε υπολογιστή που μπορεί να παρέχει σε έναν υπεύθυνο λήψης αποφάσεων μια εξαιρετική επισκόπηση του τρόπου λειτουργίας μιας διαδικασίας, που υπάρχουν εκκρεμότητες και σχηματίζονται ουρές και πώς οι προτεινόμενες βελτιώσεις στο σύστημα ενδέχεται να αλλάξουν το απόδοση του συστήματος. Όπως η δυναμική συστημάτων, η DES δίνει επίσης στον λήπτη αποφάσεων τη δυνατότητα μοντελοποιήστε και συγκρίνετε την απόδοση ενός συστήματος σε μια σειρά εναλλακτικών λύσεων.

Η DES έχει δυνατότητες που το καθιστούν πιο κατάλληλο για τη λεπτομερή ανάλυση ενός συγκεκριμένου, καλά καθορισμένου συστήματος ή μιας γραμμικής διαδικασίας, όπως μια γραμμή παραγωγής. Αυτά τα συστήματα αλλάζουν σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές: οι πόροι αποτυγχάνουν, οι χειριστές παίρνουν διαλείμματα, αλλαγές βαρδιών και ούτω καθεξής. Η DES μπορεί να παρέχει στατιστικά έγκυρες εκτιμήσεις για μέτρα απόδοσης που σχετίζονται με αυτά τα συστήματα, όπως αριθμός οντοτήτων αναμονή σε μια συγκεκριμένη ουρά ή τον μεγαλύτερο χρόνο αναμονής που μπορεί ένας συγκεκριμένος πελάτης εμπειρία.

Η SD είναι κατάλληλη για τη μοντελοποίηση συνεχών διαδικασιών και συστημάτων όπου αλλάζει η συμπεριφορά με μη γραμμικό τρόπο και συστήματα όπου λαμβάνει χώρα εκτενής ανατροφοδότηση εντός του συστήματος. Η DES μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη μοντελοποίηση στρατηγικών θεμάτων, καθώς και μη γραμμικών σχέσεων, βρόχους ανάδρασης και συνεχή συστήματα. Ωστόσο, στην πράξη, αυτά ζητήματα μοντελοποιούνται λιγότερο συχνά με DES. Τα μοντέλα SD συχνά ενσωματώνουν «ασαφείς» ποιοτικές πτυχές συμπεριφοράς που, ενώ είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί, μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την απόδοση ενός συστήματος (Sweetser, 1999).

Παρακάτω παρατίθενται τα κριτήρια για την επιλογή χρήσης SD ή DES. Τα κριτήρια αυτά αναλύονται στον Πίνακα 1 (Brailsford & Holton, 2001) και στον Πίνακα 2 (Lane, 2000) και προκύπτουν από αυτές τις δύο ερευνητικές εργασίες αντίστοιχα.

**Πίνακας 1. Κριτήρια των Brailsford και Hilton**

	<b>DES</b>	<b>SD</b>
<b>Scope</b>	Operational, tactical	Strategic
<b>Importance of variability</b>	High	Low
<b>Importance of tracking individuals</b>	High	Low
<b>Number of entities</b>	Small	Large
<b>Control</b>	Holding (queues)	Rates (flows)
<b>Relative timescale</b>	Short	Long
<b>Purpose</b>	Decisions: optimisation, prediction and comparison	Policy making: gaining understanding

**Πίνακας 2. Κριτήρια του Lane**

	<b>DES</b>	<b>SD</b>
<b>Perspective</b>	Analytic, emphasis on detail complexity	Holistic, emphasis on dynamic complexity
<b>Resolution</b>	Individual entities, attributes, decisions and events	Homogenised entities, continuous policy pressures and emergent behaviour
<b>Data sources</b>	Numerical with some judgmental elements	Broadly drawn
<b>Problems studied</b>	Operational	Strategic
<b>Model elements</b>	Physical, tangible plus some information	Physical, tangible, judgmental and information links
<b>Human agents</b>	Decisions	Policies
<b>Clients find the model</b>	Opaque, “dark grey box”: convincing	Transparent, “Fuzzy glass box”; compelling
<b>Outputs</b>	Point predictions, performance measures	Understanding of structural source of behaviour modes

### 5.2.2 Simantics

Το Simantics είναι ένα δωρεάν λογισμικό δυναμικής μοντελοποίησης συστημάτων και ανοιχτού κώδικα (open source) με μοντελοποίηση αποθεμάτων και ροών, ιεραρχικά μοντέλα και μεταβλητές πίνακα.

Η δόμηση του μοντέλου γίνεται με δημιουργία των αιτιωδών βρόγχων του προβλήματος με drag-and-drop διεπαφή.

Πρόκειται για ένα εύκολο στη χρήση πρόγραμμα που δίνει στον χρήστη πολλές δυνατότητες.



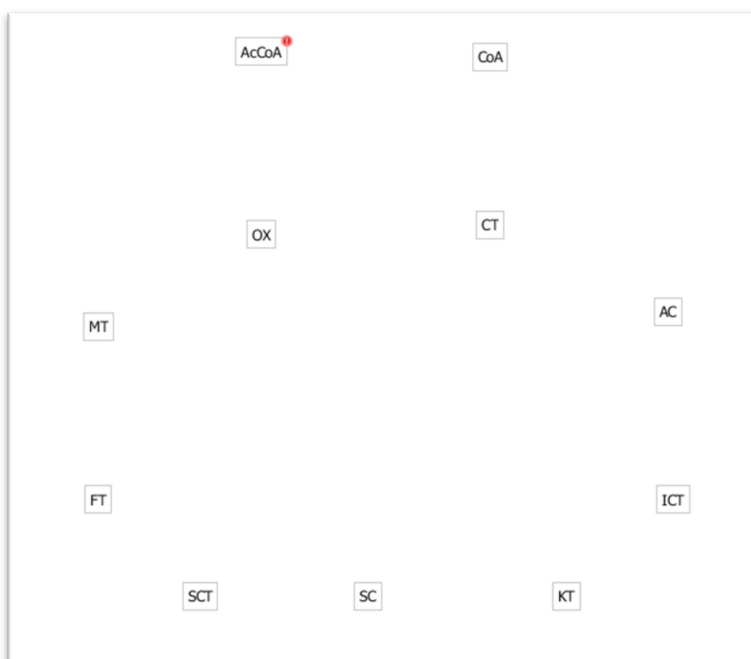
## 6. Αποτελέσματα της μελέτης

Η μελέτη του κύκλου του Krebs με δυναμική συστημάτων έγινε με χρήση του προγράμματος Simantics.

Αρχικά, ορίστηκαν οι μεταβολίτες του κύκλου ως τα αποθέματα (stocks) του μοντέλου. Τα αποθέματα, λοιπόν, είναι τα αντιδρώντα/προϊόντα των ενζυμικών αντιδράσεων. Τα αποθέματα καταγράφονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3. Μεταβολίτες του κύκλου του Krebs**

Μεταβολίτης	Συντομογραφία
acetyl-CoA	AcCoA
CoA	CoA
citrate	CT
cis-aconitate	AC
D-threo-isocitrate	ICT
2-ketoglutarate	KT
succinyl-CoA	SC
succinate	SCT
fumarate	FT
malate	MT
oxaloacetate	OX

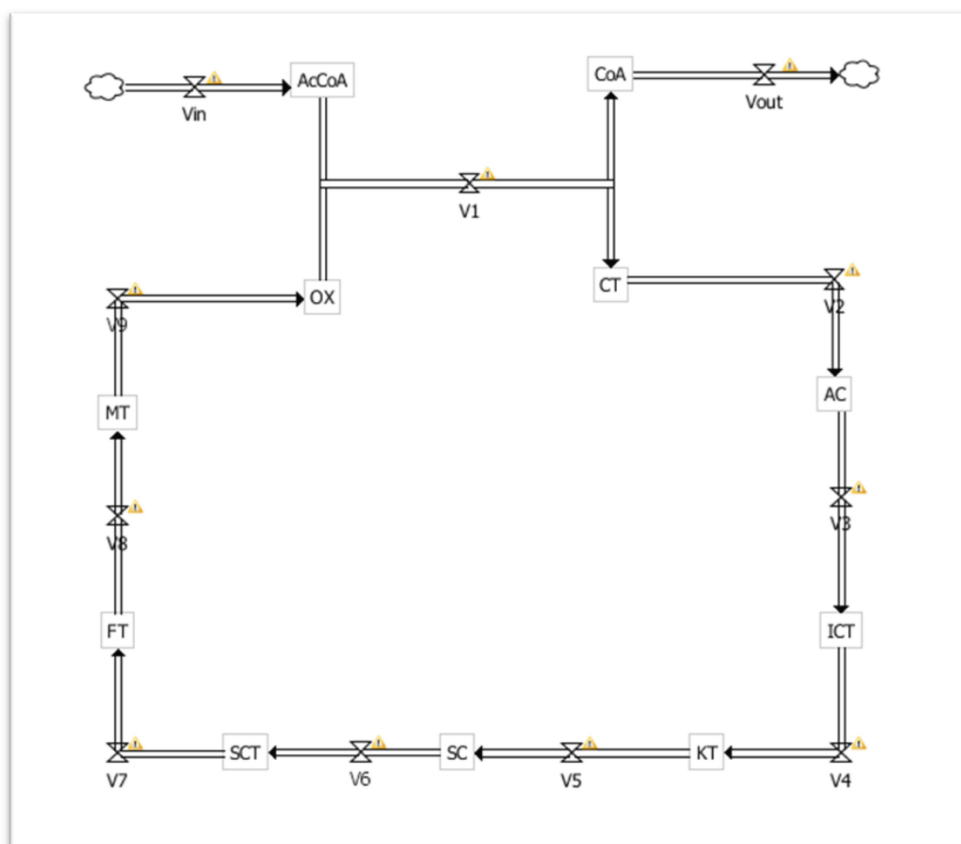


**Εικόνα 12. Αποθέματα μοντέλου**

Στη συνέχεια ορίστηκαν οι ταχύτητες των αντιδράσεων του κύκλου ως οι ροές (flows) του μοντέλου. Οι ταχύτητες αυτές σχετίζονται με τα αντίστοιχα ένζυμα τα οποία καταγράφονται μαζί με τα αντιδρώντα και τα προϊόντα των αντιδράσεων στον Πίνακα 4.

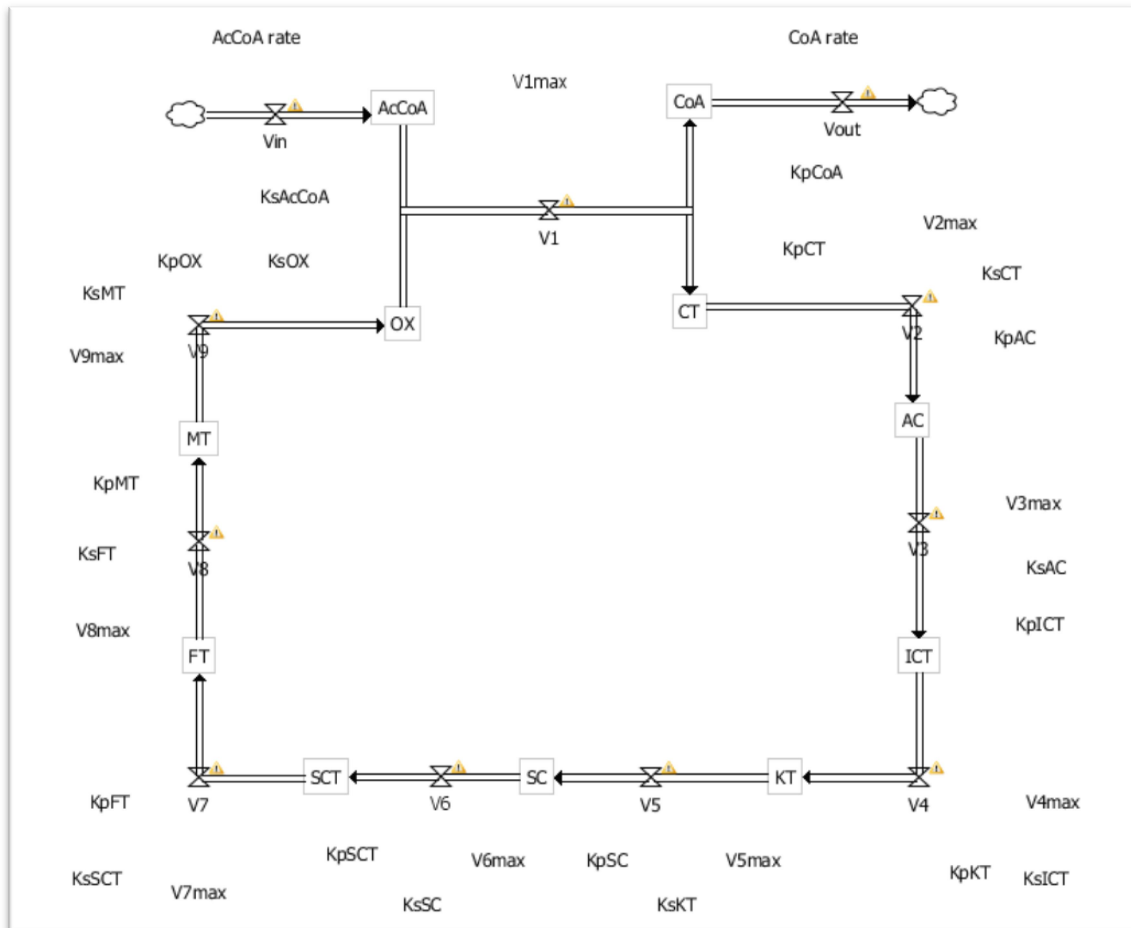
**Πίνακας 4. Αντιδράσεις του κύκλου του Krebs**

αριθμός αντίδρασης	αντιδρών	προϊόν	ένζυμο	Κωδικός ενζύμου
1	AcCoA & OX	CoA & CT	citrate synthase	2.3.3.1
2	CT	AC	citrate hydro-lyase	4.2.1.3
3	AC	ICT	D-threo-isocitrate hydro-lyase	4.2.1.3
4	ICT	KT	isocitrate dehydrogenase	1.1.1.42
5	KT	SC	2-oxoglutarate dehydrogenase	1.2.1.105
6	SC	SCT	succinyl-CoA synthetase	6.2.1.5
7	SCT	FT	succinate quinone oxidoreductase	1.3.5.1
8	FT	MT	fumarase	4.1.2.1
9	MT	OX	malate dehydrogenase	1.1.1.37



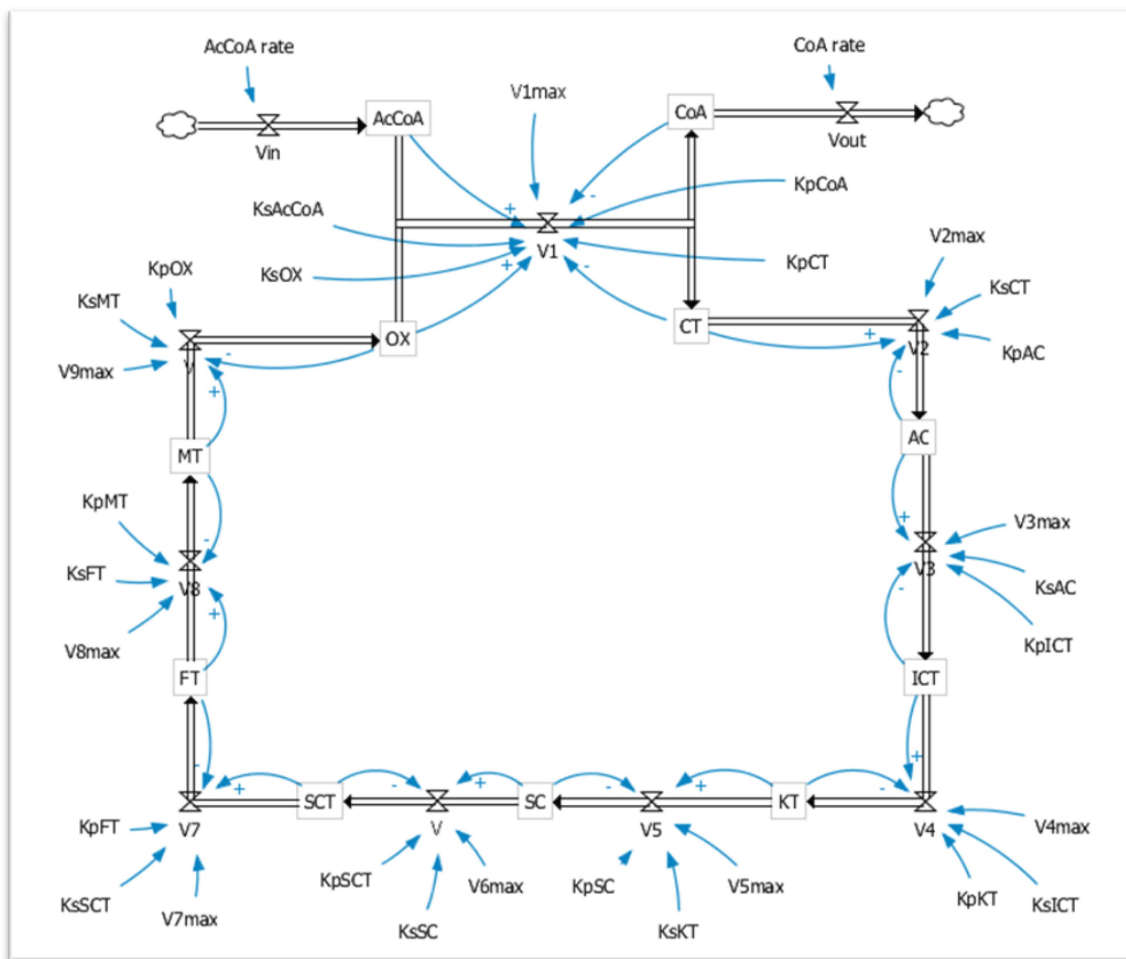
**Εικόνα 13. Αποθέματα και ροές μοντέλου**

Έπειτα, ορίστηκαν οι παράμετροι του συστήματος ως auxiliaries. Οι παράμετροι ήταν οι μέγιστες ταχύτητες των αντιδράσεων ( $V_{max}$ ) και οι σταθερές Michaelis ( $K_s$ ,  $K_p$ ) των ενζύμων που συμμετείχαν σε αυτές τις αντιδράσεις.



Εικόνα 14. Αποθέματα, ροές και παράμετροι μοντέλου

Επίσης, ορίστηκαν ποιες παράμετροι του συστήματος συσχετίζονταν με ποιες ροές.



Εικόνα 15. Πλήρες μοντέλο

Τέλος, ορίστηκαν οι μαθηματικοί τύποι των ροών, οι τιμές των παραμέτρων και οι αρχικές τιμές των αποθεμάτων.

Για τις αρχικές τιμές των αποθεμάτων δόθηκε σε όλα η τιμή 0,56 mM, ως μια μέση τιμή των συγκεντρώσεων όλων των αποθεμάτων που προέκυψε από τη βιβλιογραφία (Bennett et al., 2009).

Οι τιμές των παραμέτρων  $V_{max}$ ,  $K_s$  και  $K_p$  είναι σταθερές και παρατίθενται στον Πίνακα 5. Οι τιμές αυτές προήλθαν από τη βιβλιογραφία (Bennett et al., 2009).

**Πίνακας 5. Σταθερές ενζυμικών αντιδράσεων**

αριθμός αντίδρασης	αντιδρών	Ks αντιδρώντος [mM]	προϊόν	Kp προϊόντος [mM]	Vmax [μM/min]
1	AcCoA	0,216	CoA	21,6	0,65
	OX	0,001	CT	0,1	
2	CT	3,57	AC	6,99	0,29
3	AC	0,0305	ICT	0,496	0,31
4	ICT	0,029	KT	0,319	0,47
5	KT	0,1	SC	1,63	0,13
6	SC	0,5	SCT	5	0,35
7	SCT	0,0707	FT	17,7	0,12
8	FT	0,494	MT	9,88	0,63
9	MT	2,6	OX	0,693	0,27

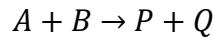
Πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές των σταθερών Michaelis και των μέγιστων ταχυτήτων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτό το μοντέλο, ισχύουν μόνο για τις βέλτιστες συνθήκες ανάπτυξης του βακτηριδίου *Escherichia Coli*, οι οποίες είναι για θερμοκρασία 37°C και για pH 6,5-7,5.

Οι ρυθμοί εισόδου του AcCoA στον κύκλο και εξόδου του CoA από τον κύκλο προήλθαν από τη βιβλιογραφία (Zhang et al., 2019). Οι ρυθμοί AcCoA rate και CoA rate είναι ίσοι με 0,104 μM/min.

Οι μαθηματικοί τύποι των ρών προσδιορίζουν την ταχύτητα της εκάστοτε αντίδρασης. Ο τύπος που χρησιμοποιήθηκε είναι η εξίσωση Michaelis-Menten για αμφίδρομες αντιδράσεις. Η εξίσωση αυτή υπολογίζει την ταχύτητα μιας ενζυμικά καταλυόμενης αντίδρασης (V) με δεδομένες τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών ([αντιδρών], [προϊόν]), τις σταθερές Michaelis (Ks, Kp) και τη μέγιστη ταχύτητα της αντίδρασης (Vmax).

Αξίζει να σημειωθεί πως εκτός από την εξίσωση Michaelis-Menten, υπάρχουν και άλλες εξισώσεις που περιγράφουν την ταχύτητα ενζυμικά καταλυόμενων αντιδράσεων. Αυτές είναι η εξίσωση Hill και η εξίσωση Adair. Η εξίσωση Hill είναι μια πιο εξελιγμένη μορφή της εξίσωσης Michaelis-Menten, η οποία λαμβάνει υπόψη και τον παράγοντα Hill (h). Η εξίσωση Adair χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένζυμα με δύο ενεργά κέντρα (Imperial & Centelles, 2014). Στο μοντέλο που δημιουργήθηκε, επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί η εξίσωση Michaelis-Menten, δεδομένου ότι η ακρίβεια που παρέχει είναι αρκετά ικανοποιητική. Επίσης, είναι η πιο ευρέως διαδεδομένη εξίσωση και είναι αυτή που χρησιμοποιείται περισσότερο από τους ερευνητές.

Για αντιδράσεις με 2 αντιδρώντα και 2 προϊόντα (αντίδραση 1), η αντίδραση είναι:



Η αντίστοιχη εξίσωση Michaelis-Menten είναι:

$$V = \frac{V_{max} \frac{[A]}{K_{S_A}} \frac{[B]}{K_{S_B}} - \frac{V_{max} [P] [Q]}{100 K_{p_P} K_{p_Q}}}{\left(1 + \frac{[A]}{K_{S_A}} + \frac{[P]}{K_{p_P}}\right) \left(1 + \frac{[B]}{K_{S_B}} + \frac{[Q]}{K_{p_Q}}\right)}$$

Για αντιδράσεις με ένα προϊόν και ένα αντιδρών (αντιδράσεις 2 έως 9), η αντίδραση είναι:

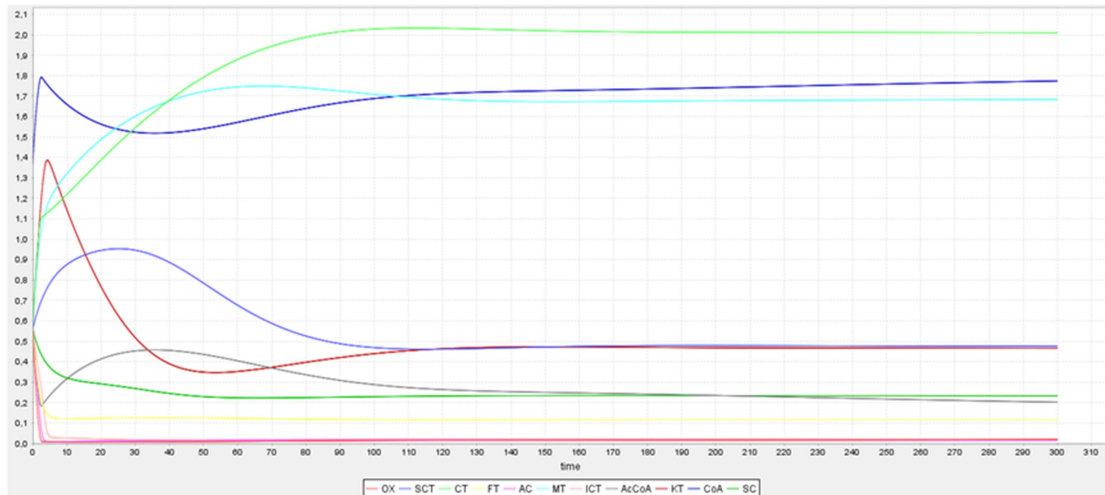


Η αντίστοιχη εξίσωση Michaelis-Menten είναι:

$$V = \frac{V_{max} \frac{[A]}{K_{S_A}} - \frac{V_{max} [P]}{100 K_{p_P}}}{\left(1 + \frac{[A]}{K_{S_A}} + \frac{[P]}{K_{p_P}}\right)}$$

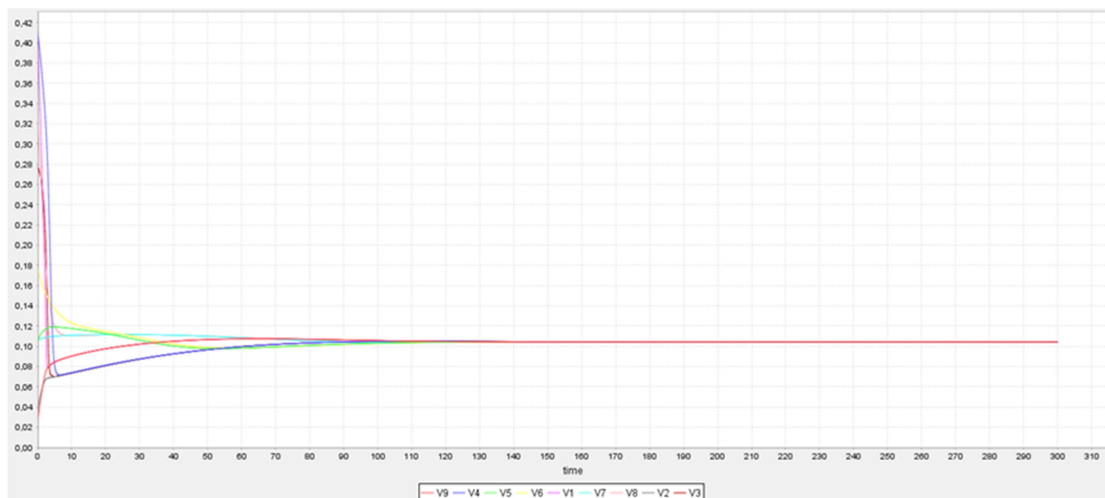
Μετά την ολοκλήρωση της μοντελοποίησης έγινε προσομοίωση της λειτουργίας του κύκλου. Η προσομοίωση έγινε για διάρκεια 300 min. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης παρατίθενται παρακάτω με μορφή γραφημάτων και σε πίνακα.

Στην *Εικόνα 16* δίνεται το γράφημα των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών (αποθεμάτων) σε σχέση με τον χρόνο. Παρατηρείται πως στα 0-10 min εμφανίζεται απότομη μεταβολή σε όλες τις συγκεντρώσεις. Αυτό συμβαίνει γιατί η αρχική τους τιμή επιλέχθηκε τυχαία και απέχει πολύ από την ισορροπία του συστήματος. Επομένως, στα πρώτα λεπτά της προσομοίωσης, το σύστημα παρουσιάζει μεγάλη μεταβολή στις τιμές του για να επανέλθει σε μια πιο ρεαλιστική κατάσταση. Στα 10-100 min το σύστημα υφίσταται ομαλές μεταβολές που οδηγούν σε κατάσταση ισορροπίας. Για χρόνο μεγαλύτερο των 100 min, το σύστημα ισορροπεί και δεν παρατηρείται μεταβολή στις τιμές των συγκεντρώσεων.



**Εικόνα 16. Προσομοίωση μοντέλου - αποθέματα**

Στην *Εικόνα 17* δίνεται το γράφημα των ταχυτήτων των αντιδράσεων (ροών) σε σχέση με το χρόνο. Η μορφή του γραφήματος των ροών είναι παρόμοια με αυτή του γραφήματος των αποθεμάτων. Παρατηρείται μεγάλη μεταβολή στον χρόνο 0-10 min, ομαλή μεταβολή στον χρόνο 10-100 min και ισορροπία σε χρόνο μεγαλύτερο των 100 min. Παρατηρείται πως η τελική τιμή των ταχυτήτων είναι ίδια για όλες και ισούται με 0,104 μM/min, δηλαδή με την ταχύτητα εισόδου του AcCoA στο σύστημα και εξόδου του CoA από αυτό.



**Εικόνα 17. Προσομοίωση μοντέλου - ροές**

Στον Πίνακα 6 δίνονται οι τελικές τιμές των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών.

**Πίνακας 6. Τελική συγκέντρωση μεταβολιτών**

Μεταβολίτης	Συγκέντρωση [mM]
CT	2,01
AC	0,0161
ICT	0,021
KT	0,465
SC	0,233
SCT	0,475
FT	0,116
MT	1,68
OX	0,0193



## 7. Συζήτηση

Στον Πίνακα 7 συγκρίνονται οι τιμές των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών με αυτές που προκύπτουν από τη βιβλιογραφία.

Οι βιβλιογραφικές τιμές των συγκεντρώσεων προήλθαν από δημοσίευση των Bennett et al., 2009.

**Πίνακας 7. Σύγκριση τιμών μοντέλου - βιβλιογραφίας**

Μεταβολίτης	Τιμές μοντέλου [mM]	Τιμές βιβλιογραφίας [mM]	Διαφορά [mM]	Ποσοστιαία διαφορά (%)
CT	2,01	1,96	0,05	2,55
AC	0,0161	0,0161	0	0
ICT	0,021	0,02	0,001	5
KT	0,465	0,443	0,022	4,97
SC	0,233	0,233	0	0
SCT	0,475	0,569	-0,094	-16,52
FT	0,116	0,115	0,001	0,87
MT	1,68	1,68	0	0
OX	0,0193	0,017	0,0023	13,53

Παρατηρείται ότι οι ποσοστιαίες διαφορές είναι σχετικά μικρές. Οι περισσότερες ποσοστιαίες διαφορές είναι 0 ή κοντά στο 0 (AC, SC, FT, MT) ενώ μόνο δύο από αυτές ξεπερνούν το 10% (SCT,OX).

Επομένως, μπορεί να θεωρηθεί ότι το μοντέλο που δημιουργήθηκε αντιπροσωπεύει σε μεγάλο βαθμό τον πραγματικό κύκλο του Krebs.

Οι διαφορές που υπάρχουν οφείλονται στις παραδοχές του μοντέλου και ιδιαίτερα σε παράγοντες που δεν λήφθηκαν υπόψη κατά τη δημιουργία του μοντέλου (συγκεντρώσεις NADH,FADH και GTP). Επίσης, ένας παράγοντας που δημιουργεί διαφορές μεταξύ του μοντέλου και της πραγματικότητας είναι το γεγονός ότι μοντελοποιήθηκε μόνο το υποσύστημα του κύκλου του Krebs και όχι όλες οι μεταβολικές οδοί του οργανισμού, οι οποίες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και λειτουργούν σαν ένα σύστημα.

Οι μεγαλύτερες διαφορές που παρατηρήθηκαν στις συγκεντρώσεις των SCT και OX ενδεχομένως να οφείλονται στο γεγονός ότι εξαρτώνται και από άλλες μεταβολικές οδούς.

Πιο συγκεκριμένα, ο μεταβολίτης succinate (SCT) είναι και το τελικό προϊόν της οδού “4-aminobutanoate degradation”. Επομένως, η μεγαλύτερη συγκέντρωση του succinate στην βιβλιογραφία απ’ ότι στην παρούσα μοντελοποίηση μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι δεν μοντελοποιήθηκε η παραγωγή succinate από την οδό 4-aminobutanoate degradation.

Ο μεταβολίτης oxaloacetate (OX) συμμετέχει και σε μια ακόμη διακλάδωση του κύκλου του Krebs όπου oxaloacetate παράγεται από pyruvate. Η διακλάδωση αυτή δεν έχει συμπεριληφθεί στην παρούσα μοντελοποίηση καθώς έγινε μεμονωμένη προσομοίωση του κύκλου του Krebs.

## 8. Συμπεράσματα

Η εργασία αυτή είχε ως σκοπό να δημιουργηθεί ένα μαθηματικό μοντέλο προσομοίωσης της βιολογικής διεργασίας του κύκλου του Krebs. Η ανάλυση του συστήματος έγινε με τη μέθοδο της δυναμικής συστημάτων και για τη μοντελοποίηση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Simantics.

Η μελέτη έγινε στον οργανισμό *Escherichia Coli* (προκαρυωτικός οργανισμός) και επικεντρώθηκε στη φυσιολογική λειτουργία του κύκλου. Ζητούμενο της εργασίας ήταν να δημιουργηθεί ένα μαθηματικό μοντέλο που να υπολογίζει τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών που συμμετέχουν στον κύκλο του Krebs.

Για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών εξετάστηκαν οι χημικές αντιδράσεις που απαρτίζουν τον κύκλο του Krebs. Μεγαλύτερη σημασία δόθηκε στις ταχύτητες των αντιδράσεων, οι οποίες δημιουργούν τους ρυθμούς μεταβολής των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών.

Η δημιουργία του μοντέλου και η ανάλυσή του έγιναν με τη μέθοδο της δυναμικής συστημάτων, βασική αρχή της οποίας είναι η χρήση αποθεμάτων (stocks) και ροών (flows). Στο μοντέλο που δημιουργήθηκε, οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών ορίστηκαν ως αποθέματα και οι ταχύτητες των αντιδράσεων ορίστηκαν ως ροές.

Το μοντέλο του κύκλου του Krebs δημιουργήθηκε στο πρόγραμμα Simantics και έγινε προσομοίωση της λειτουργίας του στον χρόνο. Η δυναμική συμπεριφορά του συστήματος το οδήγησε σε κατάσταση ισορροπίας, από την οποία προήλθαν τα αποτελέσματα του μοντέλου για τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών.

Τα αποτελέσματα της μοντελοποίησης του κύκλου του Krebs συγκρίθηκαν με δεδομένα από τη βιβλιογραφία και παρατηρήθηκε πως το μοντέλο που δημιουργήθηκε αντιπροσωπεύει σε μεγάλο βαθμό τον πραγματικό κύκλο του Krebs.

Επομένως, προκύπτει το συμπέρασμα ότι το μοντέλο που δημιουργήθηκε και οι τεχνικές μοντελοποίησης που χρησιμοποιήθηκαν μπορούν να εφαρμοστούν με επιτυχία για την ανάλυση του κύκλου του Krebs. Η επιτυχής αυτή μοντελοποίηση έδειξε πως είναι λειτουργική η χρήση μεθόδων δυναμικής συστημάτων για την ανάλυση μεταβολικών οδών όπως ο κύκλος του Krebs.

Ωστόσο, το μοντέλο αυτό δεν επεκτάθηκε στην αλληλεπίδραση του κύκλου του Krebs με τα υπόλοιπες μεταβολικές οδούς του οργανισμού. Η ανάλυση του συνόλου των μεταβολικών οδών, όμως μπορεί να γίνει σε μελλοντική εργασία χρησιμοποιώντας τις ίδιες τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία αυτή.

Η μοντελοποίηση του κύκλου του Krebs, και ακόμη περισσότερο του συνόλου των μεταβολικών οδών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο από τον ιατρικό κλάδο για την κατανόηση των βιολογικών διαδικασιών του μεταβολισμού.

## 9. Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Ο κύκλος του Krebs .....	8
Εικόνα 2. Μεταβολικός χάρτης του ανθρώπου.....	10
Εικόνα 3. Σκίτσο τμήματος του νοητικού μοντέλου του Hofstadter.....	18
Εικόνα 4. Απλή δομή αποθέματος-ροής .....	19
Εικόνα 5. Δομή με ένα απόθεμα, ροή εισόδου και ροή εξόδου .....	20
Εικόνα 6. Δομή αποθέματος-ροής-ανάδρασης.....	22
Εικόνα 7. Πιο περίπλοκη δομή αποθεμάτων-ροών-ανάδρασης.....	23
Εικόνα 8. Τυπικό διάγραμμα αιτιώδους βρόχου .....	24
Εικόνα 9. Τυπικό διάγραμμα αιτιώδους βρόχου αρνητικής ανατροφοδότησης.....	25
Εικόνα 10. Εναλλακτική σηματοδότηση αιτιώδους βρόχου .....	25
Εικόνα 11. Διάγραμμα αιτιωδών βρόχων μοντέλου μιας ασφαλιστικής εταιρίας.....	28
Εικόνα 12. Αποθέματα μοντέλου .....	33
Εικόνα 13. Αποθέματα και ροές μοντέλου .....	34
Εικόνα 14. Αποθέματα, ροές και παράμετροι μοντέλου .....	35
Εικόνα 15. Πλήρες μοντέλο .....	36
Εικόνα 16. Προσομοίωση μοντέλου - αποθέματα .....	39
Εικόνα 17. Προσομοίωση μοντέλου - ροές .....	39

## 10. Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1. Κριτήρια των Brailsford και Hilton.....	31
Πίνακας 2. Κριτήρια του Lane.....	31
Πίνακας 3. Μεταβολίτες του κύκλου του Krebs.....	33
Πίνακας 4. Αντιδράσεις του κύκλου του Krebs.....	34
Πίνακας 5. Σταθερές ενζυμικών αντιδράσεων.....	37
Πίνακας 6. Τελική συγκέντρωση μεταβολιτών.....	40
Πίνακας 7. Σύγκριση τιμών μοντέλου - βιβλιογραφίας.....	41

## 11. Βιβλιογραφία

Baysal, B. E. (2005). Krebs cycle enzymes as tumor suppressors. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 2(2), 247-254.

Bennett, B. D., Kimball, E. H., Gao, M., Osterhout, R., Van Dien, S. J., & Rabinowitz, J. D. (2009). Absolute metabolite concentrations and implied enzyme active site occupancy in *Escherichia coli*. *Nature chemical biology*, 5(8), 593-599.

Brailsford, S. C., & Hilton, N. A. (2001). A comparison of discrete event simulation and system dynamics for modelling health care systems.

Brailsford, S., Churilov, L., & Dangerfield, B. (Eds.). (2014). *Discrete-event simulation and system dynamics for management decision making*. John Wiley & Sons.

de Canete, J. F., Pimentel, V., Barbancho, J., & Luque, A. (2019). System dynamics modelling approach in Health Sciences. Application to the regulation of the cardiovascular function. *Informatics in Medicine Unlocked*, 15, 100164.

Honti, G., Dörgő, G., & Abonyi, J. (2019). Review and structural analysis of system dynamics models in sustainability science. *Journal of Cleaner Production*, 240, 118015.

Honti, G., Dörgő, G., & Abonyi, J. (2019). Review and structural analysis of system dynamics models in sustainability science. *Journal of Cleaner Production*, 240, 118015.

Imperial, S., & Centelles, J. J. (2014). Enzyme kinetic equations of irreversible and reversible reactions in metabolism. *Journal of Biosciences and Medicines*, 2(04), 24.

Ivanov, O., van der Schaft, A., & Weissing, F. J. (2016). Steady states and stability in metabolic networks without regulation. *Journal of theoretical biology*, 401, 78-93.

Kloska, S., Pałczyński, K., Marciniak, T., Talaśka, T., Nitz, M., Wysocki, B. J., Davis P. & Wysocki, T. A. (2021). Queueing theory model of Krebs cycle. *Bioinformatics*.

Korla, K., & Mitra, C. K. (2014). Modelling the Krebs cycle and oxidative phosphorylation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 32(2), 242-256.

Lane, D. C., Monefeldt, C., & Rosenhead, J. V. (2000). Looking in the wrong place for healthcare improvements: A system dynamics study of an accident and emergency department. *Journal of the operational Research Society*, 51(5), 518-531.

Li, X., Wang, L., Liu, Y., & Li, Y. (2015, August). Modeling the Krebs Cycle based on hybrid Petri net. In *2015 11th International Conference on Natural Computation (ICNC)* (pp. 1183-1187). IEEE.

Linnéusson, G. (2009). *On system dynamics as an approach for manufacturing systems development* (Doctoral dissertation, Chalmers University of Technology).

Milo, R., & Phillips, R. (2015). *Cell biology by the numbers*. Garland Science.

- Mogilevskaya, E., Demin, O., & Goryanin, I. (2006). Kinetic model of mitochondrial Krebs cycle: unraveling the mechanism of salicylate hepatotoxic effects. *Journal of Biological Physics*, 32(3), 245-271.
- Oliveira, J. S., Bailey, C. G., Jones-Oliveira, J. B., Dixon, D. A., Gull, D. W., & Chandler, M. L. (2003). A computational model for the identification of biochemical pathways in the Krebs cycle. *Journal of Computational Biology*, 10(1), 57-82.
- Pegues, M., Drozda, N., Kim, S. Y., & Warburton, R. (2011). Krebs Cycle and Glycolysis Petri Net Models and Simulations for Biochemical Education. In *BICoB* (pp. 110-115).
- Pejić-Bach, M., & Čerić, V. (2007). Developing system dynamics models with "step-by-step" approach. *Journal of information and organizational sciences*, 31(1), 171-185.
- Radzicki, M. J., & Taylor, R. A. (1997). Introduction to system dynamics. *A Systems Approach to Understanding Complex Policy Issues, US Department of Energy's*.
- Randers, J. A. (1980). *Elements of the system dynamics method*. Wright Allen Press.
- Schwaninger, M. (2006). System dynamics and the evolution of the systems movement. *Systems Research and Behavioral Science: The Official Journal of the International Federation for Systems Research*, 23(5), 583-594.
- Sweetser, A. (1999, July). A comparison of system dynamics (SD) and discrete event simulation (DES). In *17th International Conference of the System Dynamics Society* (pp. 20-23).
- Sweetser, A. (1999, July). A comparison of system dynamics (SD) and discrete event simulation (DES). In *17th International Conference of the System Dynamics Society* (pp. 20-23).
- Tran-Dinh, S., Beganton, F., Nguyen, T. T., Bouet, F., & Herve, M. (1996). Mathematical Model for Evaluating the Krebs Cycle Flux with Non-Constant Glutamate-Pool Size by <sup>13</sup>C-NMR Spectroscopy: Evidence for the Existence of Two Types of Krebs Cycles in Cells. *European journal of biochemistry*, 242(2), 220-227.
- Wu, F., Yang, F., Vinnakota, K. C., & Beard, D. A. (2007). Computer modeling of mitochondrial tricarboxylic acid cycle, oxidative phosphorylation, metabolite transport, and electrophysiology. *Journal of Biological Chemistry*, 282(34), 24525-24537.
- Yearworth, M. (2014). A Brief Introduction to System Dynamics Modelling. *University of Bristol*.
- Zhang, S., Yang, W., Chen, H., Liu, B., Lin, B., & Tao, Y. (2019). Metabolic engineering for efficient supply of acetyl-CoA from different carbon sources in *Escherichia coli*. *Microbial cell factories*, 18(1), 1-11.