



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΧΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΑ  
ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΑ

Μαθηματική μοντελοποίηση χημικών  
αντιδράσεων και εφαρμογές στη  
μαθηματική βιολογία

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αντωνοπούλου Αναστασία

Επιβλέπων : Νικολόπουλος Χρήστος

Πάτρα, 2023



Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της συγγραφέα που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης η συγγραφέας εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας της συγγραφέα ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση της συγγραφέα. Η συγγραφέας διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΚΡΙΣΗΣ:  
Νικολόπουλος Χρήστος, Χατζηνικολάου Μαρία, Παπαδόπουλος Βασίλειος

# Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Νικολόπουλο Χρήστο, για την καθοδήγηση και την βοήθειά του στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Ευχαριστώ τους γονείς μου και τα αδέρφια μου, για την άμετρη αγάπη και συμπαράστασή τους, πάντα, αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια των ακαδημαϊκών μου σπουδών.

Ευχαριστώ τον άνθρωπό μου, εκείνον, που δεν έπαψε να πιστεύει σε μένα και τις δυνατότητές μου και πάντα με ενθάρρυνε να συνεχίσω τον αγώνα.

Ευχαριστώ τις φίλες μου για την υπομονή και την ψυχολογική υποστήριξη που μου προσέφεραν για μία ακόμα φορά.

Ευχαριστώ και τον καφέ για παρόμοιους λόγους.

# Περίληψη

Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μία εισαγωγή των όσων θα ακολουθήσουν καθώς αναφέρεται και η σπουδαιότητα της μαθηματικής βιολογίας. Επίσης, εισάγονται σημαντικές έννοιες χρήσιμες για την κατανόηση των επόμενων κεφαλαίων.

Στο δεύτερο και τρίτο κεφάλαιο θα μιλήσουμε για σημαντικούς ορισμούς και έννοιες που αποτελούν βασικό υπόβαθρο για την κατανόηση των φυσικών φαινομένων που θα αναλυθούν στη συνέχεια, όπως η μαθηματική μοντελοποίηση, οι χημικές αντιδράσεις, τα είδη αυτών, καθώς και το ρόλο των ενζύμων στις χημικές αντιδράσεις.

Στο τέταρτο κεφάλαιο μελετάται η χημική κινητική και γίνεται αναφορά σε σημαντικές θεωρίες όπως ο νόμος δράσης μαζών, η θεωρία της μεταβατικής κατάστασης Eyring, η εξίσωση Arrhenious καθώς και τα μοντέλα χημικών αντιδράσεων Lotka-Volterra και Michaelis-Menten.

Στο πέμπτο κεφάλαιο αναλύεται η υπόθεση της σχεδόν στατικής κατάστασης Michaelis-Menten, όπου όπως υποδηλώνει και το όνομα της υπόθεσης, είναι η κατάσταση όπου η συγκέντρωση ορισμένων μοριακών ειδών παραμένει αμετάβλητη σε μία χημική αντίδραση.

## Λέξεις Κλειδιά

μαθηματική βιολογία, μαθηματική μοντελοποίηση, διαστατική ανάλυση, κανονικοποίηση, μέθοδος διαταραχών, χημική κινητική, ταχύτητα χημικής αντίδρασης, τάξη χημικής αντίδρασης, νόμος δράσης μαζών, θεωρία της μεταβατικής κατάστασης Eyring, εξίσωση Arrhenious, μοντέλο Lotka-Volterra, θεωρία Michaelis-Menten, σχεδόν στατική κατάσταση Michaelis-Menten

# Abstract

The first chapter is an introduction to what will be studied and in reference to the importance of mathematical biology. We will also introduce concepts that are useful in understanding the following chapters.

In the second and third chapters we will discuss important terminologies and concepts that are substantial for understanding the physical phenomena we will further analyse, such as mathematical modeling, chemical reactions, their types, as well as the role of enzymes in chemical reactions.

In the fourth chapter, we examine chemical kinetics, in reference to the importance of theories such as the law of mass action, transition state theory of Eyring, the Arrhenius equation as well as the Lotka-Volterra and Michaelis-Menten chemical reaction models.

The fifth chapter analyses the hypothesis of the quasi-steady state assumption of Michaelis-Menten, QSSA, where, as the name of the hypothesis suggests, the state of concentration of certain molecular species remain unchanged in a chemical reaction.

## Keywords

mathematical biology, mathematical modeling, dimensional analysis, normalization, perturbation method, chemical kinetics, chemical reaction rate, order of chemical reaction, law of mass action, transition state theory of Eyring, Arrhenius equation, Lotka–Volterra model, Michaelis–Menten kinetics, quasi-steady state assumption of Michaelis-Menten, QSSA

*«Τα Μαθηματικά είναι το επόμενο μικροσκόπιο της Βιολογίας, αλλά καλύτερο. Η Βιολογία είναι η επόμενη Φυσική των Μαθηματικών, αλλά καλύτερη»*  
*J. E. Cohen*



# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	iii
Περίληψη	iv
Abstract	i
Περιεχόμενα	iv
Κατάλογος Σχημάτων	v
<b>1 Εισαγωγή</b>	<b>1</b>
<b>2 Εισαγωγικές έννοιες</b>	<b>3</b>
2.1 Μαθηματική Βιολογία . . . . .	3
2.2 Μαθηματική Μοντελοποίηση . . . . .	3
2.3 Διαστατική ανάλυση . . . . .	5
2.4 Κανονικοποίηση . . . . .	7
2.5 Μέθοδος διαταραχών . . . . .	9
<b>3 Εισαγωγή στις χημικές αντιδράσεις</b>	<b>10</b>
3.1 Χημική αντίδραση . . . . .	10
3.2 Ταχύτητα χημικής αντίδρασης . . . . .	11
3.3 Τάξη χημικής αντίδρασης . . . . .	11
3.3.1 Αντιδράσεις μηδενικής τάξης . . . . .	12
3.3.2 Αντιδράσεις πρώτης τάξης . . . . .	12
3.3.3 Αντιδράσεις δεύτερης τάξης . . . . .	13
<b>4 Βασικά θεωρήματα χημικής κινητικής</b>	<b>14</b>
4.1 Νόμος δράσης μαζών . . . . .	14
4.2 Θεωρία της μεταβατικής κατάστασης Eyring . . . . .	15
4.3 Η εξίσωση Arrhenius . . . . .	17

---

4.4	Το μοντέλο Lotka - Volterra . . . . .	18
4.5	Η θεωρία των Michaelis - Menten . . . . .	19
<b>5</b>	<b>Σχεδόν στατική κατάσταση στις εξισώσεις Michaelis-Menten (QSSA)</b>	<b>23</b>
5.1	Η σχεδόν στατική κατάσταση . . . . .	23
5.2	Ανάλυση ευστάθειας . . . . .	27
5.3	Η υπόθεση της σχεδόν στατικής κατάστασης . . . . .	28
5.3.1	Η προσέγγιση του ελεύθερου υποστρώματος . . . . .	29
5.3.2	Η προσέγγιση του ολικού υποστρώματος . . . . .	33
5.4	Η αντίστροφη σχεδόν σταθερή υπόθεση . . . . .	35
5.4.1	Η προσέγγιση του ελεύθερου υποστρώματος . . . . .	37
5.4.2	Η προσέγγιση του ολικού υποστρώματος . . . . .	40
<b>A'</b>	<b>Παράρτημα</b>	<b>45</b>

# Κατάλογος Σχημάτων

2.1	Βήματα μαθηματικής μοντελοποίησης . . . . .	5
4.1	Lotka-Volterra . . . . .	19
4.2	Ρυθμός αύξησης Michaelis - Menten . . . . .	22
5.1	Γράφημα του SECP για την περίπτωση sQSSA . . . . .	35
5.2	Γράφημα του SECP για τη προσέγγιση των $S_a$ και $C_a$ για την περίπτωση sQSSA για μη αρνητικούς χρόνους. . . . .	36
5.3	Γράφημα του SECP για την προσέγγιση των S και C για την περίπτωση sQSSA για μη αρνητικούς χρόνους. . . . .	36
5.4	Γράφημα του SECP για την περίπτωση rQSSA για μη αρνητικούς χρόνους. . . . .	42
5.5	Γράφημα του SECP για τα $S_a$ και $C_a$ για την περίπτωση sQSSA για μη αρνητικούς χρόνους. . . . .	43
5.6	Γράφημα του SECP για τα $S_a$ και $C_a$ για την περίπτωση sQSSA για μη αρνητικούς χρόνους. . . . .	43
5.7	Γράφημα του SECP για την περίπτωση sQSSA για μη αρνητικούς χρόνους. . . . .	43

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

Η παρούσα διπλωματική εργασία σκοπεύει στην παρουσίαση βασικών θεωριών της χημικής κινητικής αλλά και τη διερεύνηση της βασικής ενζυμικής αντίδρασης Michaelis-Menten προσεγγίζοντάς την με την σχεδόν-στατική υπόθεση ή αλλιώς Quasi-Steady-State-Assumption (QSSA).

Η μαθηματική Βιολογία ασχολείται με τη μοντελοποίηση βιολογικών συστημάτων δηλαδή τη μελέτη βιολογικών φαινομένων με τη χρήση μαθηματικών εννοιών. (Murray 2002). Παρέχει στους επιστήμονες άμεσες εκτιμήσεις για κάποια βιολογικά προβλήματα αξιοποιώντας τα κατάλληλα μαθηματικά εργαλεία. (Allman 2004)

Η Μαθηματική Βιολογία σκοπεύει στην κατανόηση των βιολογικών φαινομένων με τη χρήση διάφορων μαθηματικών εργαλείων. Όσον αφορά τη μαθηματική μοντελοποίηση, πρέπει να επισημάνουμε, ότι αποτελεί ένα σημαντικότερο εργαλείο για την κατανόηση και διερεύνηση χημικών και βιολογικών συστημάτων και έχει εφαρμογή σε ένα πολύ μεγάλο εύρος βιολογικών φαινομένων. Με τη βοήθεια των νόμων της χημικής κινητικής, η μαθηματική προσομοίωση καθιστά δυνατή τη μελέτη της συμπεριφοράς συστημάτων, επιτρέποντας την εκτίμηση της εικόνας τους μία οποιαδήποτε χρονική στιγμή καθώς και τον προσδιορισμό των συνθηκών που οδηγούν στην εμφάνιση μιας συγκεκριμένης συμπεριφοράς.

Η εργασία λοιπόν, αφορά τη Μαθηματική Μοντελοποίηση, δηλαδή τη διαδικασία ανάπτυξης ενός μαθηματικού μοντέλου. Από όλα τα πιθανά επιστημονικά πεδία που εφαρμόζεται η μαθηματική μοντελοποίηση εμείς θα εστιάσουμε στα μαθηματικά μοντέλα που αφορούν κυρίως τις φυσικές επιστήμες και πιο συγκεκριμένα τη βιολογία. Η εμπειρία των εφαρμογών στη βιολογία, δείχνει, ότι μέσα από τη συνεργασία τους προοδεύει τόσο η μία επιστήμη όσο και άλλη και τον τελευταίο αιώνα αυτή τους η αλληλεπίδραση οδήγησε σε ραγδαία εξέλιξη.

Η χημική κινητική, με την οποία και θα ασχοληθούμε, είναι ένας κλάδος της χημείας που ασχολείται με την ταχύτητα των αντιδράσεων. Η ταχύτητα χημικής αντίδρασης ορίζεται ως η μεταβολή της συγκέντρωσης ενός από τα αντιδρώντα ή ενός από τα

---

προϊόντα στη μονάδα του χρόνου. Ακόμη, εξετάζει το πώς διάφορες αλλαγές στις συνθήκες του πειράματος μπορούν να επηρεάσουν την ταχύτητα μιας χημικής αντίδρασης, καθώς μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τον μηχανισμό της αντίδρασης και τις μεταβατικές καταστάσεις.

Η εργασία εστιάζει σε βασικές θεωρίες της χημικής κινητικής και κυρίως στο μοντέλο ενζυμικής αντίδρασης Michaelis-Menten και κάποιες τροποποιήσεις αυτού. Στόχος της εργασίας είναι η απόκτηση ενός γνωστικού υποβάθρου για τη μαθηματική μοντελοποίηση, για χρήσιμες μαθηματικές μεθόδους, για την κινητική των χημικών αντιδράσεων και τέλος, την κατανόηση του μοντέλου της ενζυμικής αντίδρασης Michaelis-Menten και της σχεδόν-στατικής υπόθεσης.

# Κεφάλαιο 2

## Εισαγωγικές έννοιες

Υπάρχει μια ευρέως διαδεδομένη άποψη ότι τα μαθηματικά εξελίσσονται αργά τα τελευταία χρόνια, αλλά η πραγματικότητα φαίνεται να είναι αντίθετη με τον ισχυρισμό αυτό. Τα μαθηματικά, όπως και άλλες επιστήμες, έχουν αμφίδρομη σχέση με την τεχνολογία. Αυτό συμβαίνει επειδή μας επιτρέπουν την κατανόηση και την έρευνα σε πολλά επιστημονικά πεδία. Συνεχώς προκύπτουν νέα προβλήματα με αποτέλεσμα η επιστήμη των μαθηματικών, αλλά και οι υπόλοιπες επιστήμες, να εμπλουτίζονται συνεχώς. Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο θα δούμε κάποια από τα εργαλεία των μαθηματικών που μας επιτρέπουν την προσέγγιση φαινομένων τα οποία θα μελετήσουμε στα επόμενα κεφάλαια.

### 2.1 Μαθηματική Βιολογία

Η Μαθηματική Βιολογία έχει εξελιχθεί πολύ τα τελευταία χρόνια και περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, τη μελέτη προβλημάτων από τη Βιοχημική Κινητική, την Γενετική, την Κυτταρική Βιολογία, τη Μορφογένεση, την Ογκολογία και τις Νευροεπιστήμες γενικότερα. Αν μπορούμε συνοπτικά να πούμε ποιος είναι ο στόχος της Μαθηματικής Βιολογίας, αυτός είναι η κατανόηση των βιολογικών φαινομένων με τη χρήση διάφορων μαθηματικών εργαλείων όπως ένα σύστημα εξισώσεων, ένας αλγόριθμος, η διαστατική ανάλυση η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη θεμελίωση και στις εφαρμογές των μαθηματικών μοντέλων, η μοντελοποίηση και η μελέτη των μηχανισμών των βιολογικών φαινομένων με σκοπό την αξιοποίηση της γνώσης αυτής για χρήσιμες προβλέψεις.

### 2.2 Μαθηματική Μοντελοποίηση

Η μεγάλη χρησιμότητα των μαθηματικών προκύπτει από τη δυνατότητα, μέσω της χρήσης τους, να κάνουμε προβλέψεις για τα παραπάνω φαινόμενα, με άλλα λόγια να

δημιουργούμε μοντέλα που αναπαριστούν τα υπό μελέτη φαινόμενα.

**Ορισμός 2.1** Μαθηματική μοντελοποίηση (*Mathematical modelling*) είναι η ανάπτυξη μαθηματικής περιγραφής ενός φαινομένου, ενός συστήματος ή μιας διαδικασίας και η μελέτη τους με τη χρήση μαθηματικών εργαλείων.

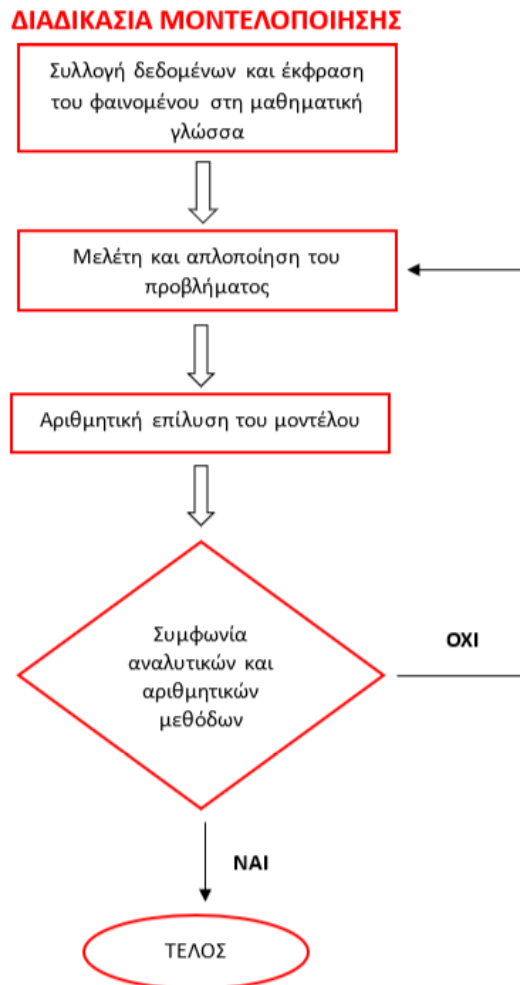
Τα εργαλεία αυτά μπορεί να είναι ένα σύστημα εξισώσεων, ένα σύνολο αριθμών, ένας αλγόριθμος, μια στοχαστική διαδικασία κλπ. Πιο συγκεκριμένα, οι στόχοι ενός μαθηματικού μοντέλου είναι:

1. Η μελέτη και κατανόηση της συμπεριφοράς πολύπλοκων συστημάτων με τη χρήση των Μαθηματικών.
2. Η χρήση και η ανάπτυξη νέων, μαθηματικών εργαλείων που απαιτούνται για τη επίλυση ενός μοντέλου.
3. Η προσομοίωση (simulation) συμπεριφορών και ιδιοτήτων πολύπλοκων συστημάτων μέσω των μαθηματικών μοντέλων.
4. Ο έλεγχος των υποθέσεων ενός μοντέλου και η αντίστοιχη βελτίωσή του.

### Διαδικασία Μοντελοποίησης

Η δημιουργία ενός μοντέλου είναι μία κυκλική διαδικασία που αποτελείται από τα εξής μεθοδολογικά στάδια:

- 1) Συλλογή και οργάνωση δεδομένων και διατύπωση του μαθηματικού μοντέλου, δηλαδή έκφραση των βασικών μηχανισμών ενός φαινομένου στη μαθηματική γλώσσα.
- 2) Μελέτη του μοντέλου με μαθηματικές μεθόδους και επίλυσή του με αναλυτικά σε περιοχές των μεταβλητών του για τις οποίες το πρόβλημα απλοποιείται.
- 3) Ακριβής επίλυση του μαθηματικού μοντέλου αριθμητικά στο υπολογιστή.
- 4) Σύγκριση των αποτελεσμάτων των αναλυτικών και αριθμητικών μεθόδων με σκοπό την αποδοχή του μοντέλου ή την επαναδιατύπωσή του και επανάληψη των απαραίτητων βημάτων [1].



Σχήμα 2.1: Βήματα μαθηματικής μοντελοποίησης

## 2.3 Διαστατική ανάλυση

Διαστατική ανάλυση είναι η διαδικασία μελέτης των διαστάσεων των ποσοτήτων που δρουν σε ένα πρόβλημα και τις σχέσεις που συνδέουν τις ποσότητες αυτές. Η παραπάνω διαδικασία παίζει σημαντικό ρόλο στη μοντελοποίηση ενός προβλήματος ή φυσικού φαινομένου, γιατί όπως είδαμε και προηγουμένως, η κατανόηση και ο καθορισμός των σωστών μεταβλητών του φαινομένου αυτού έχουν εξέχουσα σημασία στα αποτελέσματα που θα προκύψουν.

**Αδιάστατες ποσότητες** είναι αριθμοί που δεν έχουν μονάδες (άρα και διαστάσεις), ενώ **διαστατικές ποσότητες** είναι οι ποσότητες που ακολουθούνται από μονάδες.



Κατασκευάζοντας τις εξισώσεις που περιγράφουν ένα πρόβλημα, σύμφωνα με τη διαστατική ανάλυση, πρέπει οι εξισώσεις αυτές να είναι ομογενείς, δηλαδή οι διαστάσεις και στα δύο μέλη των εξισώσεων να είναι ίδιες.

Ένα βασικό θεώρημα χρήσιμο για την παραπάνω διαδικασία είναι το θεώρημα π του Buckingham που επικεντρώνεται στις αδιάστατες ποσότητες του προβλήματος, σύμφωνα με το οποίο, το πλήθος των ποσοτήτων αυτών ισούται με τη διαφορά του πλήθους των ανεξάρτητων διαστάσεων των παραμέτρων που περιγράφουν το πρόβλημα από το πλήθος των παραμέτρων του προβλήματος.

**Θεώρημα Π:** Έστω ένας φυσικός νόμος ελεύθερος μονάδων  $f(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n) = 0$  ο οποίος συνδέει τις διαστατικές ποσότητες  $q_1, q_2, q_3, \dots, q_n$  και  $L_1, L_2, \dots, L_m$  με  $m < n$  θεμελιώδη μεγέθη τέτοια ώστε  $[q_i] = L_1^{a_{1i}} L_2^{a_{2i}} \dots L_m^{a_{mi}}$ ,  $i=1,2,\dots,n$ .

Έστω  $A$  ο πίνακας διαστάσεων με  $\text{rank}(A)=r$ . Τότε μπορούν να παραχθούν  $n-r$  ανεξάρτητες αδιάστατες ποσότητες  $P_1, P_2, \dots, P_{n-r}$  τέτοιες ώστε ο νόμος  $f$  να είναι ισοδύναμος με έναν νόμο της μορφής  $F(P_1, P_2, P_3, \dots, P_{n-r})=0$ .

Απόδειξη του παραπάνω θεωρήματος υπάρχει στο βιβλίο του J.D.Logan [2]

### Παράδειγμα

Θέλουμε να κατανοήσουμε το πρόβλημα της κατακόρυφης βολής ενός σώματος, υποθέτουμε ότι το σώμα εκτοξεύεται κατακόρυφα προς τα επάνω με αρχική ταχύτητα  $V$  και έχει ύψος  $h$  τη χρονική στιγμή  $t$ . Έχουμε επίσης ότι η ακτίνα της γης είναι  $R$  και η επιτάχυνση της βαρύτητας είναι  $g$ .

Για τα μεγέθη που περιγράφουν το συγκεκριμένο φαινόμενο έχουμε  $[t]=T$ ,  $[h]=L$ ,  $[R]=L$ ,  $[V]=LT^{-1}$ ,  $[g] = LT^{-2}$ , όπου  $L, T$  τα θεμελιώδη μεγέθη του μήκους και του χρόνου αντίστοιχα. Ο πίνακας διαστάσεων θα είναι :

$$\mathbf{A} = \begin{matrix} & t & h & R & V & g \\ \begin{matrix} T \\ L \end{matrix} & \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & -1 & -2 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} & & & & \end{matrix} .$$

Το πλήθος των στηλών του πίνακα είναι  $m=5$  ενώ ο βαθμός του πίνακα ισούται με το πλήθος των γραμμών, οπότε  $\text{rank}(A)=r=2$ . Άρα θα έχουμε  $m-r=3$  αδιάστατες μεταβλητές. Για να προσδιορίσουμε τις μεταβλητές αυτές, σύμφωνα με το θεώρημα Π του Buckingham υποθέτουμε ότι π μία αδιάστατη ποσότητα και έχουμε:

$$\begin{aligned}
\pi = 1 &= t^{a_1} h^{a_2} R^{a_3} V^{a_4} g^{a_5} \\
&= T^{a_1} L^{a_2} L^{a_3} (LT^{-1})^{a_4} (L^2 T^{-2})^{a_5} \\
&= T^{a_1 - a_4 - 2a_5} L^{a_2 + a_3 + a_4 + a_5}.
\end{aligned}$$

Προκύπτει λοιπόν το σύστημα

$$\begin{aligned}
a_1 - a_4 - 2a_5 &= 0 \\
a_2 + a_3 + a_4 + a_5 &= 0.
\end{aligned}$$

Για  $(a_3, a_4, a_5) = (1, 0, 0)$  παίρνουμε ότι  $a_1 = 0, a_2 = -1$  και  $\pi_1 = R/h$ . Για  $(a_3, a_4, a_5) = (0, 1, 0)$  έχουμε  $a_1 = 1, a_2 = -1$  ενώ  $\pi_2 = Vt/h$ . Τέλος επιλέγοντας τις τιμές  $(a_3, a_4, a_5) = (0, 0, 1)$  έχουμε ότι  $a_1 = 2, a_2 = -1$  και  $\pi_3 = t^2 g/h$ . Συνδι-άζοντας τις παραπάνω αδιάστατες ποσότητες παίρνουμε τρεις ανεξάρτητες μεταβλητές  $\bar{\pi}_1 = \pi_2^{-1} = \frac{h}{Vt}$ ,  $\bar{\pi}_2 = \pi_2 \pi_1^{-1} = \frac{t}{R/V}$  και  $\bar{\pi}_3 = \frac{\pi_3}{\pi_3 \pi_1^{1/2}} = \frac{V}{\sqrt{gR}}$ .

Από το θεώρημα  $\pi$  έχουμε ότι ένας νόμος της μορφής  $G(\bar{\pi}_1, \bar{\pi}_2, \bar{\pi}_3) = 0$  είναι ισοδύναμος με τον διαστατικό νόμο  $F(t, h, R, V, g) = 0$ , άρα

$$h = Vt f\left(\frac{t}{R/V}, \frac{V}{\sqrt{gR}}\right).$$

## 2.4 Κανονικοποίηση

Μια άλλη χρήσιμη διαδικασία στην διατύπωση μαθηματικών μοντέλων για διάφορα φυσικά φαινόμενα είναι η κανονικοποίηση, που επιλέγει και χρησιμοποιεί νέες μεταβλη-τες, συνήθως αδιάστατες για την καλύτερη επαναδιατύπωση του προβλήματος. Γενικά, για κάθε πρόβλημα που μελετάμε, κάθε μεταβλητή χαρακτηρίζεται από την τάξη με-γέθους σε σχέση με τον τρόπο που την μετράμε. Σε κάθε πρόβλημα έχουμε μία κλίμακα για τις μεταβλητές, η οποία εξαρτάται από τη φύση των μεταβλητών αυτών και ονο-μάζονται χαρακτηριστικές ποσότητες αναφοράς. Για παράδειγμα, μία χημική αντίδραση μπορεί να εξελίσσεται αργά και κατόπιν να έχουμε μία απότομη μεταβολή. Σε ένα τέτοιο φαινόμενο, η αρχική κλίμακα χρόνου θα είναι πολύ μεγαλύτερη σε σχέση με το δεύτερο στάδιο της χημικής αντίδρασης. Αν γνωρίζουμε το χαρακτηριστικό χρόνο αναφοράς, μπορούμε να αλλάξουμε την κλίμακα με τη χρήση μίας αδιάστατης μεταβλητής. Εφαρ-μόζοντας την ίδια διαδικασία στις άλλες μεταβλητές του προβλήματος θα έχουμε μία εξίσωση με αδιάστατες μεταβλητές με στόχο την καλύτερη εποπτεία των φαινομένων.

### Παράδειγμα

Έστω ότι πραγματοποιείται μία χημική αντίδραση πρώτης τάξης σε ένα χωρίο μονοδι-

άστατο, όπου ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης  $C$  εξαρτάται από τη θερμοκρασία  $T$ , για την οποία ισχύει

$$\frac{\partial C}{\partial t} = k_1 C e^{-\frac{E}{Rt}}, \quad (2.1)$$

με  $C(x, 0) = C_0 > 0$ , και

$$\frac{\partial T}{\partial t} = K \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + k_2 \frac{\partial C}{\partial t} \quad (2.2)$$

με  $0 < x < L$ ,  $T(x, 0) = T_0 > 0$  και  $T(0, t) = T(L, t) = 0$ .

Στις παραπάνω εξισώσεις, όπου  $E$  είναι η ενέργεια της αντίδρασης με  $E \gg 1$ ,  $R$  η παγκόσμια σταθερά των αερίων,  $K$  ο συντελεστής θερμικής διάχυσης,  $x$  το μήκος και  $k_1, k_2$  σταθερές της χημικής αντίδρασης. Να σημειωθεί επίσης ότι η διάχυση της χημικής ουσίας στο χωρίο θεωρείται αμελητέα. Για την κανονικοποίηση του παραπάνω συστήματος, θεωρούμε για την κλίμακα μήκους και χρόνου αντίστοιχα,  $y = \frac{x}{L}$  το αδιάστατο μήκος και  $\tau = \frac{t}{t_0}$  ο αδιάστατος χρόνος. Για τη συγκέντρωση θα θέσουμε  $c = \frac{C}{C_0}$ , ενώ για τη θερμοκρασία  $T = T_0(1 + \epsilon u)$  όπου  $\epsilon = \frac{RT_0}{E}$  και  $u$  η νέα αδιάστατη θερμοκρασία με  $u \simeq \frac{u}{1 + \epsilon u}$ . Έτσι έχουμε:

$$\begin{aligned} \frac{-E}{RT} &= \frac{-E}{RT_0(1 + \epsilon u)} = -\frac{1}{\epsilon} \frac{1}{1 + \epsilon u} = -\frac{1}{\epsilon} \frac{1 + \epsilon u - \epsilon u}{1 + \epsilon u} \\ &= -\frac{1}{\epsilon} \left(1 - \frac{\epsilon u}{1 + \epsilon u}\right) = -\frac{1}{\epsilon} + \frac{u}{1 + \epsilon u} \simeq -\frac{1}{\epsilon} + u. \end{aligned}$$

Αντικαθιστώντας τελικά στις αρχικές εξισώσεις (2.1) και (2.2) ότι  $e^{-\frac{E}{RT}} \simeq e^{-\frac{1}{\epsilon}} e^u$  έχουμε:

$$\frac{C_0}{t_0} \frac{\partial c}{\partial \tau} = k_1 C_0 c e^{-\frac{1}{\epsilon}} e^u, \quad C_0 c(y, 0) = C_0 > 0 \quad (2.3)$$

και

$$\begin{aligned} \frac{T_0 \epsilon}{t_0} \frac{\partial u}{\partial \tau} &= \frac{K \epsilon T_0}{L^2} \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + k_2 C_0 c e^{-\frac{1}{\epsilon}} e^u, \quad 0 < y < 1, \\ u(y, 0) &\simeq 1, \quad u(0, t) = u(1, t) = -\frac{1}{\epsilon} \end{aligned} \quad (2.4)$$

ή

$$\frac{\partial c}{\partial \tau} = \frac{k_1 e^{-\frac{1}{\epsilon}}}{t_0} c e^u, \quad c(y, 0) = 1 > 0 \quad (2.5)$$

και

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial \tau} &= \frac{Kt_0}{L^2} \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{k_2 C_0 t_0 e^{-\frac{1}{\epsilon}}}{\epsilon T_0} c e^u, & 0 < y < 1, \\ u(y, 0) &\simeq 1, & u(0, t) = u(1, t) &= -\frac{1}{\epsilon}. \end{aligned} \quad (2.6)$$

## 2.5 Μέθοδος διαταραχών

Η μέθοδος διαταραχών, είναι ένα χρήσιμο μαθηματικό εργαλείο, το οποίο χρησιμοποιείται με σκοπό τη βελτίωση μίας προσεγγιστικής λύσης ενός περίπλοκου συστήματος, προσθέτοντας μικρές διαταραχές σε ένα απλούστερο επιλύσιμο πρόβλημα.

### Παράδειγμα

Έστω το πρόβλημα

$$u' + u = \frac{1}{1 + \epsilon u^2} \quad (2.7)$$

με  $u(0) = 0$  και  $\epsilon \ll 1$ . Αρχικά θέτουμε  $u = u_0 + \epsilon u_1 + \dots$  το οποίο θα αντικαταστήσουμε στην παραπάνω διαφορική εξίσωση αλλά και στην αρχική συνθήκη και θα έχουμε:

$$u'_0 + u_0 = 1, \quad u_0(0) = 0 \quad (2.8)$$

και

$$u'_1 + u_1 + u_0^2 = 0, \quad u_1(0) = 0 \quad (2.9)$$

Λύνοντας το πρόβλημα όρων μηδενικής τάξης (2.8) έχουμε τον πρωτεύον όρο

$$u_0 = 1 - e^{-t} \quad (2.10)$$

και το επόμενο πρόβλημα για τους  $O(\epsilon)$  όρους γίνεται

$$u'_1 + u_1 = -(1 - e^{-t})^2$$

ή

$$u'_1 + u_1 = -1 + 2e^{-t} - e^{-2t}, \quad u_1(0) = 0$$

με λύση

$$u_1(t) = e^{-2t} + 2te^{-t} - 1 \quad (2.11)$$

Τελικά συνδυάζοντας τον πρωτεύον (2.10) και τον διορθωτικό όρο (2.11) έχουμε:

$$u(t) \simeq u_0(t) + \epsilon u_1(t) = 1 - e^{-t} + \epsilon(e^{-2t} + 2te^{-t} - 1).$$

# Κεφάλαιο 3

## Εισαγωγή στις χημικές αντιδράσεις

Οι χημικές αντιδράσεις ταξινομούνται με διάφορα κριτήρια όπως η μεταβολή των αριθμών οξείδωσης των ατόμων των αντιδρώντων, ανάλογα με τις μεταβολές της θερμότητας που παρατηρούνται κατά την εξέλιξή τους, ανάλογα με τη φύση των αντιδρώντων κ.ά.. Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναφερθούμε σε βασικές έννοιες με στόχο την καλύτερη κατανόηση των κεφαλαίων που ακολουθούν και θα κατηγοριοποιήσουμε τις χημικές αντιδράσεις με κριτήριο την τάξη τους.

Η ύπαρξη των διαφορετικών τάξεων χημικών αντιδράσεων οφείλονται στο γεγονός ότι μια χημική αντίδραση δεν είναι απλή αλλά γίνεται σε περισσότερα στάδια και το βραδύτερο στάδιο καθορίζει τη ταχύτητα της χημικής αντίδρασης.

### 3.1 Χημική αντίδραση

**Ορισμός 3.2** Ως χημική αντίδραση ορίζουμε τη διαδικασία μετασχηματισμού μίας χημικής ουσίας σε μία άλλη. Είναι, δηλαδή, οι μεταβολές κατά τις οποίες ορισμένες αρχικές ουσίες (αντιδρώντα), δημιουργούνται νέες με διαφορετικές ιδιότητες (προϊόντα). [3]

Κάθε χημική αντίδραση συμβολίζεται και με μία εξίσωση, όπου στο πρώτο μέλος γράφουμε τα αντιδρώντα και στο δεύτερο μέλος τα προϊόντα. Το βέλος αναπαριστά τη διαδικασία και τη φορά της χημικής αντίδρασης.



## 3.2 Ταχύτητα χημικής αντίδρασης

**Ορισμός 3.3** Η ταχύτητα χημικής αντίδρασης ορίζεται ως η μεταβολή της συγκέντρωσης ενός από τα αντιδρώντα ή ενός από τα προϊόντα στη μονάδα του χρόνου. [4]

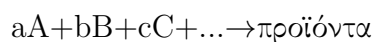
Η χημική κινητική είναι ένας κλάδος της χημείας που ασχολείται με την ταχύτητα των αντιδράσεων. Η ταχύτητα χημικής αντίδρασης ορίζεται ως η μεταβολή της συγκέντρωσης ενός από τα αντιδρώντα ή ενός από τα προϊόντα στη μονάδα του χρόνου. Ακόμη εξετάζει το πώς διάφορες αλλαγές στις συνθήκες του πειράματος μπορούν να επηρεάσουν την ταχύτητα μιας χημικής αντίδρασης, καθώς μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τον μηχανισμό της αντίδρασης, δηλαδή την περιγραφή της εξέλιξής της, αλλά και τις μεταβατικές της καταστάσεις.

Σημαντικό ρόλο στην ταχύτητα των αντιδράσεων παίζουν οι καταλύτες και τα ένζυμα, καθώς και διάφοροι άλλοι παράγοντες, όπως για παράδειγμα η συγκέντρωση των αντιδρώντων, η θερμοκρασία, η ακτινοβολία κτλ.

**Καταλύτης** ονομάζεται μια ουσία που μεταβάλλει την ταχύτητα μιας χημικής αντίδρασης (χημική κατάλυση). Οι καταλύτες που παράγουν οι ζωντανοί οργανισμοί είναι πρωτεΐνες και ονομάζονται **ένζυμα**.

## 3.3 Τάξη χημικής αντίδρασης

Ένας τρόπος κατηγοριοποίησης των χημικών αντιδράσεων είναι σύμφωνα με την τάξη τους. Η συνολική τάξη μίας αντίδρασης είναι το άθροισμα των εκθετών των συγκεντρώσεων των αντιδρώντων. Ένα απλό παράδειγμα είναι η αντίδραση



όπου ταχύτητα αντίδρασης =  $k[A]^a[B]^b[C]^c \dots$

με  $k$  η σταθερά χημικής ισορροπίας. Η συνολική τάξη της αντίδρασης είναι  $a+b+c$ , αλλά και  $a$  τάξης ως προς το αντιδρών  $A$ ,  $b$  τάξης ως προς το  $B$  και  $c$  τάξης ως προς το  $C$  αντίστοιχα. [5] Οι στοιχειώδεις χημικές αντιδράσεις είναι συνήθως μηδενικής, πρώτης και δεύτερης τάξης.

### 3.3.1 Αντιδράσεις μηδενικής τάξης

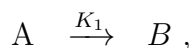
Οι αντιδράσεις μηδενικής τάξης δεν εξαρτώνται από τη συγκέντρωση των αντιδρώντων με αποτέλεσμα να μην επηρεάζεται η ταχύτητα της αντίδρασης από αυτήν. Για παράδειγμα, έστω ότι το αντιδρών Α επιδέχεται χημική αντίδραση μηδενικής τάξης, τότε

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_0 ,$$

όπου  $k_0$  η σταθερά ταχύτητας της αντίδρασης

### 3.3.2 Αντιδράσεις πρώτης τάξης

Στις αντιδράσεις πρώτης τάξης η ταχύτητα της αντίδρασης εξαρτάται από ένα αντιδρών υψωμένο στην πρώτη δύναμη. Για παράδειγμα έστω η αντίδραση



τότε η εξίσωση κατανάλωσης θα είναι

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A]^1 , \quad (3.1)$$

και η εξίσωση σχηματισμού

$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A]^1 . \quad (3.2)$$

Εδώ με  $k_1$  συμβολίζεται η σταθερά ταχύτητας αντίδρασης. Στην εξίσωση (3.1) παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση του αντιδρώντος Α θα μειώνεται εκθετικά σε σχέση με το χρόνο, ενώ αντίστοιχα από την (3.2) καταλαβαίνουμε η συγκέντρωση θα αυξάνεται έως ότου σταθεροποιηθεί. Λύνοντας τη συνήθη διαφορική εξίσωση (3.1) προκύπτει τελικά

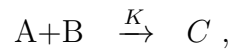
$$A = A_0 e^{-k_1 t} . \quad (3.3)$$

Αντικαθιστώντας την (3.3) στην (3.2) και λύνοντας την εξίσωση, προκύπτει αντίστοιχα

$$B = A_0 - A_0 e^{-k_1 t} . \quad (3.4)$$

### 3.3.3 Αντιδράσεις δεύτερης τάξης

Στις αντιδράσεις δεύτερης τάξης η ταχύτητα εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις δύο αντιδρώντων υψωμένες στην πρώτη δύναμη ή από τη συγκέντρωση ενός αντιδρώντος υψωμένη εις τη δεύτερα. Έστω η γενική περίπτωση αντίδρασης δεύτερης τάξης με δύο αντιδρώντα A και B, όπου ένα mol A αντιδρά με ένα mol B. Ο γενικός τύπος θα είναι



ενώ ο ρυθμός αντίδρασης

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]^1[B]^1. \quad (3.5)$$

Λαμβάνοντας υπόψη ότι  $B = B_0 - (A_0 - A)$  και με αντικατάσταση στην εξίσωση (3.5) παίρνουμε ότι

$$\frac{d[A]}{dt} = -k(AB_0 - AA_0 + A^2). \quad (3.6)$$

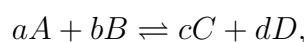


## Κεφάλαιο 4

# Βασικά θεωρήματα χημικής κινητικής

### 4.1 Νόμος δράσης μαζών

Μία από τις θεωρίες που εξηγούν το πως πραγματοποιείται μία χημική αντίδραση είναι η θεωρία δράσης μαζών η οποία ορίζει ότι αν δεν υπάρχει μεταβολή της θερμοκρασίας, η ταχύτητα μιας χημικής αντίδρασης είναι ανάλογη με την ποσότητα των αντιδρώντων ουσιών [6]. Η γενική εξίσωση που περιγράφει το νόμο δράσης μαζών είναι



όπου A και B είναι τα αντιδρώντα, C και D είναι τα προϊόντα, ενώ a,b,c και d είναι οι αντίστοιχοι στοιχειομετρικοί συντελεστές. Η σταθερά χημικής ισορροπίας είναι

$$K = \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b},$$

από την οποία συμπεραίνουμε ότι ο ρυθμός της προς τα εμπρός αντίδρασης είναι ισόδυναμος με τον ρυθμό της αντίστροφης αντίδρασης [5].

Η τιμή της σταθεράς ισορροπίας K φανερώνει εάν η αντίδραση είναι ευνοϊκή προς τα αντιδρώντα ή τα προϊόντα. Αν η τιμή της είναι μεγάλη τότε το μίγμα ισορροπίας αποτελείται κυρίως από προϊόντα, ενώ αν η σταθερά ισορροπίας έχει μικρή τιμή, η χημική αντίδραση ευνόησε τα αντιδρώντα, άρα το μίγμα θα αποτελείται κυρίως από αυτά. Στην περίπτωση που η τιμή της K είναι κοντά στο ένα, τότε το μίγμα θα περιέχει σημαντικές ποσότητες και από προϊόντα και από αντιδρώντα.

## 4.2 Θεωρία της μεταβατικής κατάστασης Eyring

Η εξίσωση Eyring, που αναπτύχθηκε από τον Henry Eyring προσπαθώντας να καθορίσει τους κύριους παράγοντες που καθορίζουν τη σταθερά ταχύτητας, βασίζεται στη θεωρία της μεταβατικής κατάστασης και χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη σχέση μεταξύ του ρυθμού αντίδρασης και της θερμοκρασίας. Η συγκεκριμένη θεωρία επικεντρώνεται στην εξέλιξη μίας στοιχειώδους χημικής αντίδρασης και στη δημιουργία συμπλόκου που εμφανίζεται πριν από τη δημιουργία προϊόντων. [5]

Έστω η χημική αντίδραση



όπου η σταθερά χημικής ισορροπίας είναι

$$K = \frac{[C]}{[A][B]}. \quad (4.2)$$

Σύμφωνα με τη θεωρία της μεταβατικής κατάστασης, κατά τη διάρκεια της χημικής αντίδρασης δημιουργείται ένα ενδιάμεσο προϊόν το οποίο απορροφά την ενέργεια ενεργοποίησης, δηλαδή την ελάχιστη ενέργεια που απαιτείται για να ξεκινήσει μία χημική αντίδραση, το οποίο ονομάζεται ενεργοποιημένο σύμπλοκο. Λαμβάνοντας υπόψη τη θεωρία αυτή, στη χημική αντίδραση (4.1) εμφανίζεται το ενεργοποιημένο σύμπλοκο AB



με

$$K^\ddagger = \frac{[AB]^\ddagger}{[A][B]}. \quad (4.4)$$

Για να πραγματοποιηθεί η χημική αντίδραση πρέπει να ξεπεράσει το φράγμα της ενέργειας ενεργοποίησης. Το σύμπλοκο AB σχηματίζεται στη μέγιστη ενέργεια και έπειτα η αντίδραση προχωράει στο σχηματισμό προϊόντων. Ο ρυθμός αντίδρασης είναι

$$r = v[AB]^\ddagger, \quad (4.5)$$

ή

$$r = v[A][B]K^\ddagger. \quad (4.6)$$

Επίσης

$$r = k[A][B]. \quad (4.7)$$

Συνδυάζοντας τις σχέσεις (4.6) και (4.7) προκύπτει η σχέση

$$k[A][B] = v[A][B]K^\ddagger, \quad (4.8)$$

όπου

$$k = vK^\ddagger, \quad (4.9)$$

με  $v$  τη συχνότητα της δόνησης των ατόμων που αποτελούν το ενεργοποιημένο σύμπλοκο,  $k$  τη σταθερά του ρυθμού αντίδρασης και  $K^\ddagger$  τη σταθερά θερμοδυναμικής ισορροπίας. Η συχνότητα της δόνησης των ατόμων  $v$  δίνεται από τον τύπο

$$v = \frac{k_B T}{h} \quad (4.10)$$

όπου  $k_B$  η σταθερά Boltzmann ( $1.381 \times 10^{-23} \text{ J/K}$ ),  $T$  η απόλυτη θερμοκρασία σε Kelvin και  $h$  η σταθερά του Planck ( $6.626 \times 10^{-34} \text{ Js}$ ). Αντικαθιστώντας την παραπάνω εξίσωση στην (4.9) παίρνουμε ότι

$$k = \frac{k_B T}{h} K^\ddagger. \quad (4.11)$$

Επίσης οι ακόλουθες θερμοδυναμικές εξισώσεις περιγράφουν περαιτέρω τη σταθερά ισορροπίας όπου  $\Delta G^\ddagger$  η ενέργεια ενεργοποίησης Gibbs,  $\Delta H^\ddagger$  η ενθαλπία και  $\Delta S^\ddagger$  η εντροπία ενεργοποίησης. Συγκεκριμένα έχουμε

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger, \quad (4.12)$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger. \quad (4.13)$$

Επομένως, λύνοντας ως προς  $\ln K^\ddagger$  παίρνουμε ότι

$$\ln K^\ddagger = -\frac{\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}. \quad (4.14)$$

Τελικά, αντικαθιστώντας την (4.14) στην (4.11) η εξίσωση Eyring παίρνει τη μορφή

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}}. \quad (4.15)$$

## 4.3 Η εξίσωση Arrhenius

Είναι γνωστό ότι η θερμοκρασία είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ταχύτητα μίας χημικής αντίδρασης. Το 1899, ο χημικός Svante Arrhenius συνδιάζοντας τις έννοιες της ενέργειας ενεργοποίησης, δηλαδή την ελάχιστη ενέργεια που απαιτείται για να ξεκινήσει μία χημική αντίδραση, και του νόμου κατανομής Boltzmann και κατέληξε σε μία από τις σημαντικότερες σχέσεις στη χημική κινητική γνωστή ως εκθετική εξίσωση Arrhenius. Η θεωρία των συγκρούσεων αναφέρει ότι για να αντιδράσουν δύο μόρια πρέπει να συγκρουστούν αποτελεσματικά, να έχουν, δηλαδή την κατάλληλη ταχύτητα και το σωστό προσανατολισμό. Η εκθετική εξίσωση Arrhenius είναι η ακόλουθη

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}, \quad (4.16)$$

όπου

- $k$  η σταθερά ταχύτητας μίας χημικής αντίδρασης,
- $A$  ο συντελεστής Arrhenius ή παράγοντας συχνότητας,
- $E_a$  η ενέργεια ενεργοποίησης της αντίδρασης,
- $R$  η παγκόσμια σταθερά των αερίων,
- $T$  η απόλυτη θερμοκρασία σε Kelvin.

Παρατηρώντας την παραπάνω εξίσωση, ο παράγοντας  $\frac{E_a}{RT}$  είναι ο λόγος της ενέργειας ενεργοποίησης προς τη μέση κινητική ενέργεια. Καταλαβαίνουμε λοιπόν, ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο λόγος αυτός, τόσο μικρότερος είναι ο ρυθμός αντίδρασης. Αυτό σημαίνει ότι η υψηλή θερμοκρασία και η χαμηλή ενέργεια ενεργοποίησης επιταχύνουν την αντίδραση.

Η παραπάνω εξίσωση παίρνει τη μορφή

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}, \quad (4.17)$$

όπου η θερμοκρασία τώρα είναι η ανεξάρτητη μεταβλητή ενώ η σταθερά  $k$  η εξαρτημένη μεταβλητή, το οποίο μας επιτρέπει τον προσδιορισμό της ενέργειας ενεργοποίησης  $E_a$  από διάφορες τιμές του  $k$ .

Γενικά για τις παραμέτρους της εξίσωσης Arrhenius έχουμε ότι :

- $k$  είναι η σταθερά ταχύτητας μίας χημικής αντίδρασης με μονάδα μέτρησης  $s^{-1}$  ή  $s^{-1}M^{-1}$  για χημικές αντιδράσεις πρώτης και δεύτερης τάξης αντίστοιχα.

- $A$  είναι ο συντελεστής Arrhenius ή παράγοντας συχνότητας με μονάδα μέτρησης  $s^{-1}$  (πρώτης τάξης) ή  $s^{-1}M^{-1}$  ή  $Lmol^{-1}s^{-1}$  (δεύτερης τάξης). Εξαρτάται από τη θερμοκρασία και αφορά τη συχνότητα των μορίων που συγκρούονται με τον σωστό προσανατολισμό και την απαραίτητη ενέργεια ενεργοποίησης.
- $E_a$  είναι η ενέργεια ενεργοποίησης της αντίδρασης με μονάδα J/mol. Στην περίπτωση που μια χημική αντίδραση έχει μεγάλη ενέργεια ενεργοποίησης, συνεπάγεται ότι χρειάζεται περισσότερη ενέργεια προκειμένου να φτάσει στη μεταβατική κατάσταση και αντιστρόφως.
- $R$  είναι η παγκόσμια σταθερά των αερίων 8.314 J/molK.
- $T$  είναι η απόλυτη θερμοκρασία σε Kelvin στην οποία πραγματοποιείται η αντίδραση.

[7]

## 4.4 Το μοντέλο Lotka - Volterra

Το σύστημα εξισώσεων Lotka - Volterra είναι ένα θεμελιώδες μοντέλο αλληλεπίδρασης πληθυσμών, ή όπως λέμε, ένα μοντέλο θηρευτή-θηράματος. Το συγκεκριμένο μοντέλο εξισώσεων αναπτύχθηκε από τον Volterra το 1926, στην προσπάθειά του να εξηγήσει τους περιοδικά ταλαντούμενους πληθυσμούς δύο ειδών ψαριών στην Αδριατική. Θα πρέπει όμως να σημειώσουμε ότι το μοντέλο αυτό είχε αναπτυχθεί νωρίτερα από τον Lotka για να περιγράψει μια χημική αντίδραση η οποία εμφανίζει περιοδική συμπεριφορά στις συγκεντρώσεις των στοιχείων που συμμετέχουν σε αυτή. Το κοινό χαρακτηριστικό των παραπάνω προβλημάτων είναι η περιοδικότητα στους πληθυσμούς ή στις συγκεντρώσεις των στοιχείων αντίστοιχα.

### Το μοντέλο αυτοκαταλυτικών αντιδράσεων του Lotka

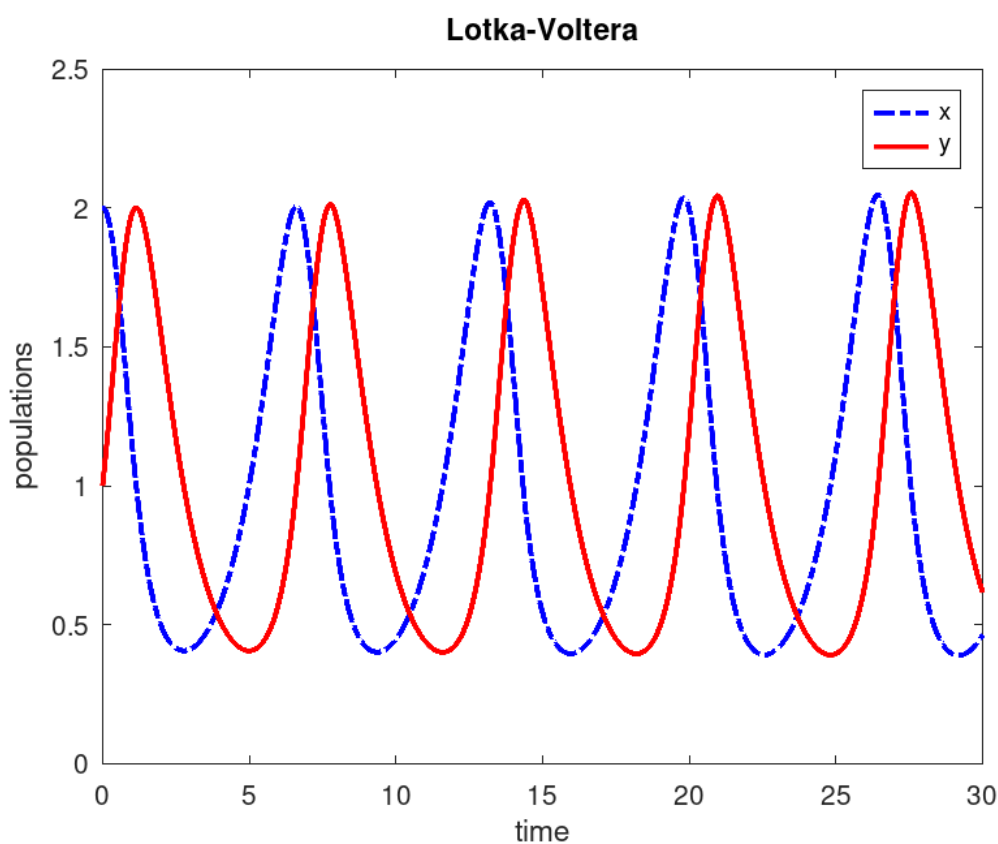


**Ορισμός 4.4** Αυτοκατάλυση ονομάζεται η περίπτωση στην οποία ένα από τα προϊόντα μίας αντίδρασης λειτουργεί ως καταλύτης της αντίδρασης αυτής. [8]

Όπως παρατηρούμε, οι αντιδράσεις (4.18) και (4.19) είναι αυτοκαταλυτικές, αφού τα X και τα Y επιταχύνουν αντίστοιχα την παραγωγή τους, ενώ η συγκέντρωση του αντιδρώντος A διατηρείται σταθερή. Για τους ρυθμούς συγκέντρωσης των αντιδρώντων X και Y έχουμε το σύστημα:

$$\frac{dx}{dt} = k_1ax - k_2xy, \quad (4.21)$$

$$\frac{dy}{dt} = k_2xy - k_3y. \quad (4.22)$$



Σχήμα 4.1: Lotka-Volterra

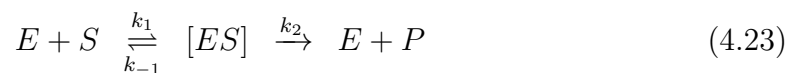
## 4.5 Η θεωρία των Michaelis - Menten

Το μοντέλο Michaelis-Menten είναι το πιο γνωστό μοντέλο περιγραφής χημικών αντιδράσεων και πιο συγκεκριμένα της κινητικής των ενζύμων. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός αποτελεί βάση για τη μελέτη της ενζυμικής κατάλυσης, δηλαδή την αύξηση του

ρυθμού μίας χημικής αντίδρασης με την παρουσία ενζύμων, κυρίως λόγω των ποικίλων εφαρμογών στα βιολογικά συστήματα.

### Η γενική ιδέα

Το μοντέλο Michaelis-Menten, είναι ένας μηχανισμός δύο βημάτων, ο οποίος προσομοιώνει τη διαδικασία κατά την οποία ένα ένζυμο ενώνεται με ένα υπόστρωμα σχηματίζοντας μία ενδιάμεση μορφή που ονομάζεται σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος. Στη συνέχεια, το σύμπλοκο αυτό διασπάται στο αρχικό ένζυμο και ένα προϊόν.

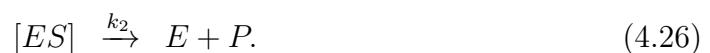


όπου με  $E$  συμβολίζεται το ένζυμο,  $S$  το αντιδρών,  $P$  το προϊόν και  $k_n$  οι σταθερές ταχύτητας. Πιο συγκεκριμένα

- $k_1$  : η σταθερά του ρυθμού προς τα εμπρός για τη δημιουργία του υποστρώματος  $ES$ .
- $k_{-1}$ : η αντίστροφη σταθερά συγκέντρωσης υποστρώματος.
- $k_2$ : η σταθερά του ρυθμού κατάλυσης του συμπλόκου ενζύμου-υποστρώματος.

Η παρουσία ενζύμου στην αντίδραση επηρεάζει την ενέργεια ενεργοποίησης μειώνοντάς την, ενώ παράλληλα αυξάνει το ρυθμό της χημικής αντίδρασης.

Για τη διευκόλυνσή μας θα διαχωρίσουμε τις επιμέρους αντιδράσεις που συνιστούν τη συνολική αντίδραση (4.18) :



Για το ρυθμό συγκέντρωσης του συμπλόκου  $ES$  έχουμε

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES], \quad (4.27)$$

ενώ για το προϊόν και το ρυθμό σχηματισμού του ισχύει

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]. \quad (4.28)$$

Λόγω της παρουσίας ενζύμου η πρώτη αμφίδρομη αντίδραση πραγματοποιείται πιο γρήγορα σε σχέση με τη δεύτερη ( $k_2 \ll k_{-1}$ ), πράγμα που μας επιτρέπει να θεωρήσουμε ότι η δεύτερη βρισκεται σε ισορροπία, άρα  $\frac{d[ES]}{dt} = 0$  και έτσι προκύπτει ότι

$$(k_{-1} + k_2)[ES] = k_1[E][S] \quad (4.29)$$

και

$$K_{dis} = \frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{[E][S]}{[ES]}. \quad (4.30)$$

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η συνολική ποσότητα ενζύμου  $E_T$  στο σύστημα είναι  $E_T = E + ES$  όπου  $E$  η συγκέντρωση του ελεύθερου ενζύμου, τότε  $E = E_T - ES$  και με αντικατάσταση στην εξίσωση (4.24) έχουμε τελικά

$$[ES] = \frac{[E_T][S]}{k_M + [S]}. \quad (4.31)$$

Με αντικατάσταση την (4.26) στην (4.23)

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2 \frac{[E_T][S]}{K_{dis} + [S]}, \quad (4.32)$$

όπου  $k_2[E_T]$  είναι ο μέγιστος ρυθμός αύξησης του προϊόντος. Αυτό συμβαίνει διότι για ένα δοσμένο  $[E_T]$  ο μέγιστος αριθμός αντίδρασης επιτυγχάνεται όταν θα συμμετέχει όλο το ένζυμο, οπότε θα ισχύει  $K_2[E_T] = \mu_{max}[P]$  Έτσι η αντίδραση Michaelis - Menten παίρνει τελικά τη μορφή

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{\mu_{max}[P][S]}{K_{dis} + [S]}. \quad (4.33)$$

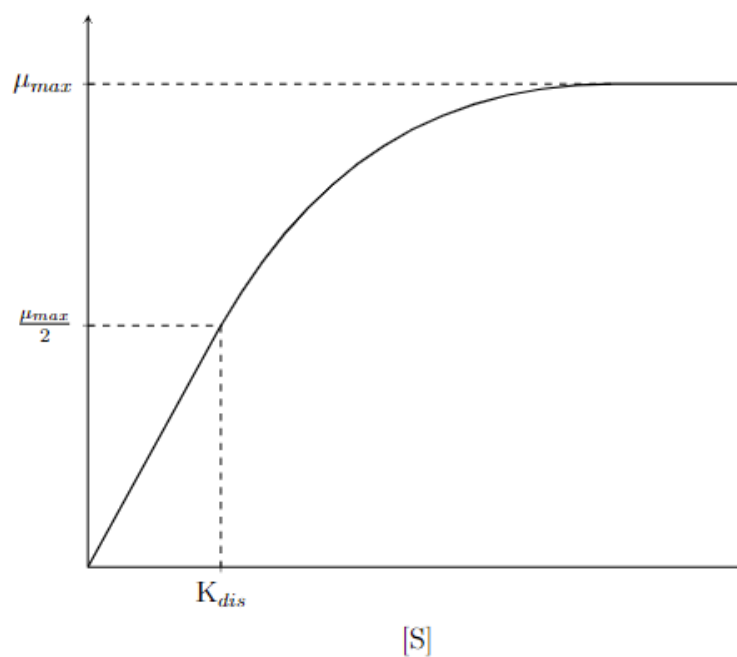
Ο ρυθμός αντίδρασης της εξίσωσης χωρίζεται σε δύο περιπτώσεις ανάλογα με τη συγκέντρωση του υποστρώματος [9]. Έτσι στην περίπτωση που  $[S] \ll K_{dis}$ , δηλαδή σε χαμηλή συγκέντρωση υποστρώματος, είναι προσεγγιστικά δευτέρου βαθμού

$$\frac{d[P]}{dt} \simeq \frac{\mu_{max}}{K_{dis}}[P][S],$$

ενώ στην περίπτωση υψηλής συγκέντρωσης υποστρώματος,  $[S] \gg K_{dis}$ , είναι πρώτης τάξης

$$\frac{d[P]}{dt} \simeq \mu_{max}[P].$$





Σχήμα 4.2: Ρυθμός αύξησης Michaelis - Menten

Περισσότερα για τη θεωρία των Michaelis-Menten, τις τροποποιήσεις και τις επεκτάσεις της, θα δούμε στο κεφάλαιο που ακολουθεί.

## Κεφάλαιο 5

# Σχεδόν στατική κατάσταση στις εξισώσεις Michaelis-Menten (QSSA)

[10]

### 5.1 Η σχεδόν στατική κατάσταση

Όπως είδαμε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, το μοντέλο Michaelis - Menten έχει ευρεία χρήση στις ενζυμικά καταλυόμενες χημικές αντιδράσεις. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι δεν είναι έγκυρο στις περιπτώσεις εκείνες που η αρχική συγκέντρωση του ενζύμου είναι υψηλή. Με αφορμή την παρατήρηση αυτή, έγινε μία προσπάθεια δημιουργίας νέων μοντέλων, βασιζόμενων στο αρχικό, τα οποία θα έχουν εφαρμογή σε τέτοιου είδους συνθήκες. Η σχεδόν στατική κατάσταση, **Quasi-steady-state assumption** ή **QSSA**, περιγράφει την κινητική του συστήματος όπου, μετά από μία αρχική γρήγορη μεταβατική ή έκρηξη, η συγκέντρωση ενός ενδιαμέσου μοριακού είδους είναι αμετάβλητη.

Όπως έχουμε αναφέρει η κύρια ενζυμική αντίδραση είναι η χημική εξίσωση



όπου το  $E$  είναι ένζυμο που καταλύει την παραπάνω εξίσωση,  $P$  είναι το προϊόν και  $S$  είναι το υπόστρωμα.

Οι Michaelis και Menten(1913) [11] εξήγαγαν την εξίσωση αυτή χρησιμοποιώντας μία πιο αναλυτική και λεπτομερή μορφή όπου χρησιμοποιούσε την υπόθεση ταχείας ισορροπίας. Συγκεκριμένα χρησιμοποιώντας ως παράδειγμα το ένζυμο ιμπερτάση το οποίο

καταλύει με υδρόλυση τη σουρκόζη σε γλυκόζη και φρουκτόζη, μελέτησαν την παρακάτω εξίσωση



όπου  $k_1, k_{-1}, k_2 < 0$  και το  $C$  αναπαριστά το σύμπλοκο υποστρώματος-ενζύμου ( $SE$ ) και καταλήγουμε στις παρακάτω συνθήκες για την ενζυμική αντίδραση

$$[S] = [S]_0 \gg [E]_0 = [E] \text{ και } [C] = [C]_0 = 0, \text{ για } t = 0. \quad (5.3)$$

Τώρα, για την ενζυμική αντίδραση (5.1) έχουμε το λόγο  $u := [P]$  ο οποίος γίνεται

$$u = \frac{u_{sup}[S]}{K_{dis} + [S]}, \quad (5.4)$$

όπου

$$u_{sup} := k_2[E]_0 \text{ και } K_{dis} := \frac{k_{-1}}{k_1}, \quad (5.5)$$

η  $K_{dis}$  είναι σταθερά και ονομάζεται *σταθερά διάστασης* του συμπλόκου.

Αντίθετα, οι Van Slyke και Cullen [12] οι οποίοι δούλευαν παράλληλα με τους Michaelis και Menten, όμως μελετούσαν το ένζυμο ουρεάση το οποίο καταλύει με υδρόλυση την ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα, χρησιμοποίησαν το χημικό μηχανισμό



και αντίστοιχα έχουν

$$u \approx \frac{u_{sup}[S]}{K_{VSC} + [S]}, \quad (5.7)$$

όπου

$$K_{VSC} := \frac{k_2}{k_1}, \quad (5.8)$$

όπου το  $K_{VSC}$  είναι μία σταθερά που είναι γνωστή σαν *σταθερά Van Slyke-Cullen*.

Το 1925, οι Briggs και Haldane [13] δημοσίευσαν μία σύντομη σημείωση όπου συνδύασαν τις ιδέες των Michaelis-Menten και Van Slyke-Cullen ως την πρώτη έκδοση της νέας ενζυμικής κινητικής υπόθεσης γνωστή σήμερα ως *υπόθεση της σχεδόν στατικής κατάστασης*. Συγκεκριμένα συνδύασαν τις (5.4) και (5.7), παίρνοντας τη σχέση

$$u \approx \frac{u_{sup}[S]}{K_M + [S]}, \quad (5.9)$$

όπου

$$K_M := K_{dis} + K_{VSC} = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}. \quad (5.10)$$

Το 1997, οι Schnell και Mendoza [14] και [15] έδωσαν τη λύση των κινητικών εξισώσεων Michaelis-Menten σε κλειστή μορφή, χρησιμοποιώντας τις συναρτήσεις Lambert

$W$ , και συγκεκριμένα μία ειδική περίπτωση τους, η οποία ορίζεται από την αντίστροφη συνάρτηση,

$$W^{-1}(x) = x e^x, \forall x > 0.$$

Επιπροσθέτως, από την εργασία των Segel και Slemrod [16], εισήχθη η αρχική μορφή μίας διαφορετικής υπόθεσης, η *αντίστροφη σχεδόν σταθερή υπόθεση*, η οποία είναι η

$$[E]_0 \gg K_M \text{ και } [C]_0 = 0, \quad (5.11)$$

όποτε υπάρχουν δύο χρονικές κλίμακες

$$t_s = \frac{1}{k_1[E]_0} \ll \frac{1}{k_2} = t_C,$$

όπου για την ταχύτητα ισχύει

$$u \approx \begin{cases} k_1[E]_0[S], & \text{για } t \asymp t_s, \\ 0. & \text{για } t \asymp t_C. \end{cases} \quad (5.12)$$

Εδώ είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι για την ευστάθεια θα χρησιμοποιήσουμε το Αρνητικό Κριτήριο Bendixon-Dulac όπου ορίζει την ύπαρξη ή όχι οριακών κύκλων σε ένα χωρίο  $R$ .

Από την ποιοτική μελέτη του συστήματος θα προσδιορίσουμε φράγματα για τις μεταβλητές μας, ώστε να βρούμε τις κατάλληλες κλίμακες για την κανονικοποίηση του συστήματος. Οι αρχικές εξισώσεις χρησιμοποιώντας το νόμο δράσης μαζών γίνονται

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[S][E] + k_{-1}[C], \quad (5.13\alpha')$$

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1[S][E] + (k_{-1} + k_1)[C], \quad (5.13\beta')$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[S][E] - (k_{-1} + k_2)[C], \quad (5.13\gamma')$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[C]. \quad (5.13\delta')$$

Οι παραπάνω εξισώσεις ικανοποιούν το παρακάτω πρόβλημα Cauchy το οποίο είναι

(SECP) Με δεδομένες αρχικές συνθήκες  $[S]_0, [E]_0, [C]_0, [P]_0 \geq 0$ , αναζητούμε το διάστημα  $I \subseteq \mathbb{R}$  με  $0 \in I$ , και μία συνάρτηση  $([S], [E], [C], [P]) : I \rightarrow [0, \infty)^4$ , τέτοια ώστε οι  $([S], [E], [C], [P])$  να ικανοποιούν τις εξισώσεις (5.13) στο χωρίο  $(I \setminus 0)^o$ , και  $([S], [E], [C], [P]) = ([S]_0, [E]_0, [C]_0, [P]_0)$  για  $t = 0$ .

Με δεδομένες αρχικές συνθήκες  $[S]_0, [E]_0, [C]_0, [P]_0 \geq 0$ , αναζητούμε το διάστημα  $I \subseteq \mathbb{R}$  ( $\Sigma^n$ )

Επιπλέον έχουμε τις σχέσεις

$$\frac{d[S]}{dt} + \frac{d[C]}{dt} + \frac{d[P]}{dt} = 0, \quad (5.14)$$

$$\frac{d[E]}{dt} + \frac{d[C]}{dt} = 0, \quad (5.15)$$

όπου ισοδύναμα έχουμε

$$[S] + [C] + [P] = [S]_0 + [C]_0 + [P]_0 =: A_1, \quad (5.16)$$

$$[E] + [C] = [E]_0 + [C]_0 =: A_2. \quad (5.17)$$

Τελικά από τις παραπάνω σχέσεις έχουμε

$$[S] + [C] + [P] = A_1 \Rightarrow [S] \leq A_1, [P] \leq A_1, \quad (5.18)$$

$$[E] + [C] = A_2 \Rightarrow [E] = A_2 - [C]. \quad (5.19)$$

Επιπλέον, έχουμε και τον περιορισμό

$$[C] \leq \min(A_1, A_2). \quad (5.20)$$

Θεωρούμε το σύνολο

$$\Omega_0 = \{(s, e, c, p) \in [0, A_1] \times [0, A_2] \times [0, A_3] \times [0, A_1] \mid s + c + p = A_1, e + c = A_2\}, \quad (5.21)$$

οπότε το ισοδύναμο πρόβλημα είναι

Με δεδομένες αρχικές συνθήκες  $[S]_0, [E]_0, [C]_0, [P]_0 \geq 0$ , αναζητούμε το διάστημα  $I \subseteq \mathbb{R}$  με  $0 \in I$ , και μία συνάρτηση  $([S], [E], [C], [P]) : I \rightarrow \Omega_0$ , τέτοια ώστε οι  $([S], [E], [C], [P])$  να ικανοποιούν τις εξισώσεις (5.13α'), (5.13β'), (5.13γ') και (5.13δ') στο χωρίο  $(I \setminus 0)^\circ$ , και  $([S], [E], [C], [P]) = ([S]_0, [E]_0, [C]_0, [P]_0)$  για  $t = 0$ .

Συνδυάζοντας τον περιορισμό (5.19) και τις αρχικές εξισώσεις (5.13α'), (5.13γ') έχουμε το υποσύστημα

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[S]A_2 + k_1[S][C] + k_{-1}[C], \quad (5.22)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[S]A_2 - k_1[S][C] - (k_{-1} + k_2)[C]. \quad (5.23)$$

Χρησιμοποιώντας την (5.23) και τους περιορισμούς για το  $[S]$

$$[C] \leq \frac{A_1 + A_2}{A_1 + k_M}, \quad (5.24)$$

όπου  $k_M = \frac{k_1 + k_2}{k_1}$ . Τελικά έχουμε

$$[C] \leq \min\left\{A_1, A_2, \frac{A_1 A_2}{k_M} \frac{A_1 + A_2}{A_1 + k_M}\right\} = A_4. \quad (5.25)$$

Διακρίνουμε δύο γενικές περιπτώσεις

$$A_2 \leq k_M + A_1 \Rightarrow A_4 = \frac{A_1 A_2}{k_M + A_1} \quad (5.26)$$

και

$$A_2 \geq k_M + A_1 + 1 \Rightarrow A_4 = A_1. \quad (5.27)$$

Το χωρίο των λύσεών μας είναι το

$$\Omega_1 = \{(s, c) \in [0, A_1] \times [0, A_4] \mid s + c \leq A_1\}. \quad (5.28)$$

Επομένως, μπορούμε να θεωρήσουμε το ισοδύναμο πρόβλημα ως εξής:

(SC) Με δεδομένες αρχικές συνθήκες  $[S]_0, [E]_0, [C]_0, [P]_0 \geq 0$ , αναζητούμε το διάστημα  $I \subseteq \mathbb{R}$  με  $0 \in I$ , και μία συνάρτηση  $([S], [C]) : I \rightarrow \Omega_1$ , τέτοια ώστε οι  $([S], [C])$  να ικανοποιούν τις εξισώσεις (5.22) και (5.23) στο χωρίο  $(I \setminus 0)^o$ , και  $([S], [C]) = ([S]_0, [C]_0)$  για  $t = 0$ .

## 5.2 Ανάλυση ευστάθειας

Ελέγχουμε την ευστάθεια του συστήματος. Αρχικά, μπορούμε εύκολα να βρούμε την ευστάθεια του αρχικού συστήματος εξισώσεων (5.13α'), (5.13β'), (5.13γ') και (5.13δ') και διακρίνουμε δύο περιπτώσεις, για  $A_2 = 0$  και για  $A_2 > 0$ , οπότε έχουμε τα κάτωθι

$$\begin{cases} (s, 0, 0, A_1 - s) & \text{όπου } s \in [0, A_1], \text{ όταν } A_2 = 0, \\ (0, e, 0, A_1) & \text{όπου } e \in [0, A_2], \text{ όταν } A_2 > 0 \end{cases}$$

Παρατηρούμε ότι έχει νόημα να ερευνήσουμε την ευστάθεια για τη παρακάτω περίπτωση

$$A_1 > 0 \text{ και } A_2 > 0.$$

Η παραπάνω περίπτωση έχει ιδιαίτερο νόημα στο σύστημα εξισώσεων (5.22) και (5.23).

Όσον αφορά την τοπική ευστάθεια του σημείου ισορροπίας  $O(0, 0)$  υπολογίζουμε την Ιακωβιανή από το σύστημα εξισώσεων (5.22) και (5.23)

$$J(s, c) = \begin{bmatrix} k_1(c - A_2) & k_1 s + k_{-1} \\ k_1(A_2 - c) & -k_1 s - (k_{-1} + k_2) \end{bmatrix}.$$

Οι αντίστοιχες ιδιοτιμές είναι

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left( -k_1 A_2 - k_{-1} - k_2 \pm \left( (k_1 A_2 + (k_{-1} + k_2))^2 - 4k_1 k_2 A_2 \right)^{1/2} \right)$$

και παρατηρούμε ότι

$$\left( (k_1 A_2 + (k_{-1} + k_2))^2 - 4k_1 k_2 A_2 \right)^{1/2} = \left( (k_1 A_2 + (k_{-1} + k_2))^2 + 4k_1 k_2 \right)^{1/2} \geq 0$$

Επιπλέον το Αρνητικό Κριτήριο Bendixon-Dulac αναφέρει ότι:

**Θεώρημα 5.1** (Αρνητικό Κριτήριο Bendixon-Dulac) Έστω ότι  $\dot{\vec{x}} = \vec{f}(\vec{x})$  είναι ένα συνεχές διαφορίσιμο διανυσματικό πεδίο σε ένα απλό συνεκτικό υποσύνολο  $R$  ενός διανυσματικού χώρου. Αν υπάρχει συνεχής και διαφορίσιμη πραγματική συνάρτηση  $g(\vec{x})$  τέτοια ώστε η συνάρτηση

$$\operatorname{div}(g\dot{\vec{x}}) = \nabla \cdot (g\dot{\vec{x}})$$

να διατηρεί το πρόσημό της στο  $R$ , τότε δεν υπάρχει κλειστή τροχιά που να βρίσκεται ολόκληρη στο  $R$ .

Στο σημείο  $O(0,0)$ , έχουμε ότι και οι δύο ιδιοτιμές  $\lambda_{1,2}$  είναι αρνητικές και παρατηρούμε ότι υπάρχει συνάρτηση που να ικανοποιεί το Αρνητικό Κριτήριο Bendixon-Dulac, η οποία είναι

$$g : (\mathbb{R}_+)^2 \rightarrow (0, +\infty)$$

$$(s, c) \mapsto g(s, c) = \frac{1}{sc}.$$

Επιπροσθέτως, λόγω της σχέσης

$$\operatorname{div} \left[ \left( \frac{-k_1 A_2}{[C]} + k_1 + \frac{k_{-1}}{[S]}, -k_1 - \frac{(k_{-1} + k_2)}{[S]} \right) \right] = -\frac{k_1}{[S]^2} - \frac{k_1 A_2}{[C]^2} < 0$$

συμπεραίνουμε την απουσία οριακού κύκλου με βάση το Θεώρημα Poincare-Bendixson το οποίο αναφέρει:

**Θεώρημα 5.2** (Θεώρημα Poincare-Bendixson) Εάν μία τροχιά  $T$  εισέλθει σε ένα κλειστό και φραγμένο χωρίο  $\Delta$  στο οποίο δεν υπάρχουν σημεία ισορροπίας, τότε στο  $\Delta$  υπάρχει κλειστή περιοδική τροχιά στην οποία η τροχιά  $T$  συγκλίνει.

## 5.3 Η υπόθεση της σχεδόν στατικής κατάστασης

Η περίπτωση της σχεδόν στατικής κατάστασης είναι η εξής:

$$A_1 > 0 \text{ και } 0 < A_2 \ll K_M + A_1, \quad (\text{sQSSA})$$

ή ισοδύναμα

$$A_1 > 0 \text{ και } \begin{cases} 0 < A_2 \ll K_M, \text{ ή} \\ 0 < A_2 \ll A_1, \text{ ή} \\ \text{τα παραπάνω ικανοποιούνται ταυτόχρονα.} \end{cases}$$

Θεωρούμε δύο προσεγγίσεις για να ελέγξουμε την παραπάνω υπόθεση, την προσέγγιση με το **ελεύθερο υπόστρωμα** όπου μελετάται η περίπτωση της δυναμικής συγκέντρωσης του μη φραγμένου υποστρώματος και η **γενική περίπτωση** όπου μελετάται η δυναμική συγκέντρωση του ολικού υποστρώματος.

### 5.3.1 Η προσέγγιση του ελεύθερου υποστρώματος

Το αρχικό πρόβλημα όπως και το τροποποιημένο πρόβλημα εμπεριέχουν δύο χρονικές κλίμακες. Επιλέγουμε αδιάστατες εξαρτημένες μεταβλητές

$$S_a(t_a) = \frac{1}{A_1}[S] \left( \frac{t}{t_*} \right) \text{ και } C_a(t_a) = \frac{1}{A_4}[C] \left( \frac{t}{t_*} \right),$$

και επιπλέον επιλέγουμε αυθαίρετα για χρονική κλίμακα το  $t_* > 0$  και ορίζουμε τη  $t_a := \frac{t}{t_*}$  ώστε να έχει φυσικό νόημα στη διαδικασία.

Να σημειώσουμε σε αυτό το σημείο ότι

$$A_4 = \varepsilon A_1 \ll A_1$$

και

$$C_a(t_a) = \frac{1}{\varepsilon A_1}[C] \left( \frac{t}{t_*} \right),$$

όπου

$$0 < \varepsilon := \frac{A_2}{K_M + A_1} \ll 1, \quad (5.29)$$

και ισοδύναμα έχουμε

$$0 < \varepsilon \approx 0. \quad (5.30)$$

Το πρώτο μας συμπέρασμα είναι ότι η πιθανή μεταβολή του  $[S]$  είναι αρκετά μεγαλύτερη της αντίστοιχης αλλαγής του  $[C]$ . Το ισοδύναμο σύστημα αφού θέσουμε νέες σταθερές

$$\sigma := \frac{A_1}{K_M} \text{ και } \rho := \frac{K_{dis}}{K_{VSC}} = \frac{k_{-1}}{k_2} \quad (5.31)$$

γίνεται

$$\frac{dS_a}{dt_a} = k_1 A_2 t_* \left( -S_a + \frac{\sigma}{1 + \sigma} S_a C_a + \frac{\rho}{(1 + \rho)(1 + \sigma)} C_a \right), \quad (5.32\alpha')$$

$$\frac{dC_a}{dt_a} = k_1 (K_M + A_1) t_* \left( S_a - \frac{\sigma}{1 + \sigma} S_a C_a - \frac{1}{(1 + \sigma)} C_a \right). \quad (5.32\beta')$$

Οι δύο χρονικές κλίμακες είναι

$$t_1 := \frac{1}{k_1 (K_M + A_1)} \ll \frac{t_1}{\varepsilon} = t_2 := \frac{1}{k_1 A_2} \quad (5.33)$$

και τελικά έχουμε

$$t_* = t_1 \Rightarrow \begin{cases} k_1 A_2 t_* = \varepsilon, \\ k_1 (K_M + A_1) t_* = 1. \end{cases} \quad (5.34)$$

όπως και

$$t_* = t_2 \Rightarrow \begin{cases} k_1 A_2 t_* = 1, \\ k_1 (K_M + A_1) t_* = \frac{1}{\varepsilon}. \end{cases} \quad (5.35)$$

Οπότε η εξίσωση (5.32) για κάθε περίπτωση παίρνει τη μορφή



- Αν  $t_a = \frac{t}{t_1}$ , τότε

$$\frac{dS_a}{dt_a} = \varepsilon \left( -S_a + \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a C_a + \frac{\rho}{(1+\rho)(1+\sigma)} C_a \right), \quad (5.36\alpha')$$

$$\frac{dC_a}{dt_a} = S_a - \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a C_a - \frac{1}{(1+\sigma)} C_a. \quad (5.36\beta')$$

- Αν  $t_a = \frac{t}{t_2}$ , τότε

$$\frac{dS_a}{dt_a} = -S_a + \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a C_a + \frac{\rho}{(1+\rho)(1+\sigma)} C_a, \quad (5.37\alpha')$$

$$\frac{dC_a}{dt_a} = \frac{1}{\varepsilon} \left( S_a - \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a C_a - \frac{1}{(1+\sigma)} C_a \right). \quad (5.37\beta')$$

Το χωρίο των λύσεων είναι το

$$\Omega_\varepsilon := (s, c) \in [0, 1]^2 | s + \varepsilon c \leq 1.$$

Οπότε η νέα παραλλαγή του αρχικού προβλήματος, που για λόγους ευκολίας θα ονομάσουμε  $SCa_s$ , γίνεται:

( $SEa_s$ ) Με δεδομένες αρχικές συνθήκες  $[S]_0, [E]_0, [C]_0, [P]_0 \geq 0$  και  $\varepsilon > 0$ , αναζητούμε το διάστημα  $I \subseteq \mathbb{R}$  με  $0 \in I$ , και μία συνάρτηση  $(S_a, C_a) : I \rightarrow \Omega_\varepsilon$ , τέτοια ώστε οι  $(S_a, C_a)$  να ικανοποιούν τις εξισώσεις (5.36) αν  $t_* = \frac{t}{t_1}$  ή (5.37) αν  $t_* = \frac{t}{t_2}$  στο χωρίο  $(I \setminus 0)^\circ$ , και  $(S_a, C_a) = \left( \frac{[S]_0}{A_1}, \frac{[C]_0}{\varepsilon A_1} \right)$  για  $t_a = 0$ .

Εξετάζουμε ξεχωριστά κάθε μία από τις δύο περιπτώσεις της  $SEa_s$  για να βρούμε την εσωτερική και την εξωτερική προσέγγιση της λύσης  $([S], [C])$  της  $SEa_s$  για συγκρίσιμους χρόνους με  $t_1$  και άλλη μία για συγκρίσιμους χρόνους με  $t_2$ , αντίστοιχα.

Με περισσότερες λεπτομέρειες:

Κοιτώντας το πρόβλημα SC σαν πρόβλημα διαταραχών, με διαταραχή το  $\varepsilon > 0$  και «πολύ κοντά» στο 0, έχουμε την παρακάτω πληροφορία

$$\frac{dS_a}{dt_a} = \varepsilon \underbrace{\left\{ \underbrace{-S_a + \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a C_a + \frac{\rho}{(1+\rho)(1+\sigma)} C_a}_{= O(1) \text{ ομοιομόρφως καθώς το } \varepsilon \rightarrow 0^+} \right\}}_{= O(\varepsilon) \text{ ομοιομόρφως καθώς το } \varepsilon \rightarrow 0^+}$$

Οπότε

$$\frac{dS_a}{dt_a} \approx 0 \quad \text{όταν } \exists B > 0 \text{ ανεξαρτήτως του } \varepsilon, \text{ τέτοιο ώστε } |t_a| \leq B, \quad (5.38)$$

και με βάση τις αρχικές συνθήκες του  $SEa_s$  τελικά έχουμε

$$S_a \approx \frac{[S]_0}{A_1}, \quad \text{όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B.$$

Αν εισάγουμε την παραπάνω προσέγγιση στην (5.36), τότε γίνεται γραμμική διαφορική εξίσωση, της οποίας η λύση είναι

$$C_a \approx \frac{(1 + \sigma)S_a}{1 + \sigma S_a} + \left( \frac{[C]_0}{\varepsilon A_1} - \frac{(1 + \sigma)S_a}{1 + \sigma S_a} \right) \exp \left\{ -\frac{1 + \sigma S_a}{1 + \sigma} t_a \right\} \quad \text{όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B.$$

με δεδομένες τις αρχικές συνθήκες του προβλήματος  $SEa_s$ . Όσον αφορά την εσωτερική προσέγγιση για το οριακό στρώμα, ( $[S]_{in}, [C]_{in}$ ), της λύσης ( $[S], [C]$ ) του  $SEa_s$ , η προσέγγιση για  $t$  η οποία ικανοποιεί την

$$\exists B > 0 \text{ ανεξάρτητου από το } \varepsilon, \text{ τέτοιο ώστε: } |t| \leq Bt_1$$

είναι

$$\begin{aligned} [S]_{in} &= [S]_0, \\ [C]_{in} &= \frac{A_2[S]_0}{K_M + [S]_0} + \left( [C]_0 - \frac{A_2[S]_0}{K_M + [S]_0} \right) \exp\{-k_1(K_M + [S]_0)t\} \end{aligned}$$

Για (33β) έχουμε ότι:

$$\begin{aligned} \frac{dC_a}{dt_a} &= \frac{1}{\varepsilon} \left\{ \underbrace{S_a - \frac{\sigma}{1 + \sigma} S_a C_a - \frac{1}{1 + \sigma} C_a}_{= O(1) \text{ ομοιομόρφως καθώς το } \varepsilon \rightarrow 0^+} \right\} \\ &= O\left(\frac{1}{\varepsilon}\right) \text{ ομοιομόρφως καθώς το } \varepsilon \rightarrow 0^+ \end{aligned}$$

Οπότε, ικανοποιείται η σχέση

$$\begin{aligned} \underbrace{S_a - \frac{\sigma}{1 + \sigma} S_a C_a - \frac{1}{1 + \sigma} C_a}_{= O(\varepsilon) \text{ ομοιομόρφως καθώς το } \varepsilon \rightarrow 0^+, \text{ όταν } t_a = O(1) \text{ ομοιομόρφως όσο το } \varepsilon \rightarrow 0^+} \end{aligned}$$

Ακολούθως, έχουμε

$$\varepsilon \frac{dC_a}{dt_a} = S_a - \frac{\sigma}{1 + \sigma} S_a C_a - \frac{1}{1 + \sigma} C_a \approx 0, \quad \text{όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B., \quad (5.39)$$

οπότε

$$C_a \approx \frac{1 + \sigma}{1 + \sigma S_a} S_a, \quad \text{όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B.,$$

Αν εισάγουμε την παραπάνω προσεγγιστική ισότητα στην (5.37), τότε η τελευταία γίνεται μία προσεγγιστικά μη γραμμική διαφορική εξίσωση και ειδικότερα

$$\frac{dS_a}{dt_a} \approx -\frac{S_a}{(1 + \rho)(1 + \sigma S_a)}, \quad \text{όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B. \quad (5.40)$$

Η οποία έχει λύση

$$S_a \approx \frac{1}{\sigma} W \left( \sigma l \exp \left\{ \sigma l - \frac{1}{1+\rho} t_a \right\} \right), \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B,$$

όπου η  $W$  αναφέρεται στη συνάρτηση Lambert και  $l \geq 0$  είναι σταθερά που μένει να οριστεί.

Επιπλέον, η εξωτερική προσέγγιση ( $[S]_{out}, [C]_{out}$ ), της λύσης ( $[S], [C]$ ) του  $SEa_s$ , για  $t$  το οποίο ικανοποιεί την

$$\exists B > 0 \text{ ανεξάρτητου απο το } \varepsilon, \text{ τέτοιο ώστε: } |t| \leq Bt_2,$$

είναι

$$\begin{aligned} [S]_{out} &= K_M W \left( \frac{lA_1}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} (lA_1 - k_2 A_2 t) \right\} \right), \\ [C]_{out} &= \frac{A_2 W \left( \frac{lA_1}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} (lA_1 - k_2 A_2 t) \right\} \right)}{1 + W \left( \frac{lA_1}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} (lA_1 - k_2 A_2 t) \right\} \right)}. \end{aligned}$$

Σε αυτό το σημείο θα χρησιμοποιήσουμε μία συνδυαστική τεχνική με σκοπό να βρούμε τη γενική προσεγγιστική λύση ( $[S], [C]$ ) του (5.1) σε σχέση με τις προηγούμενες προσεγγίσεις ( $[S]_{out}, [C]_{out}$ ) και ( $[S]_{in}, [C]_{in}$ ), Αρχικά, επιλέγουμε μία χρονική κλίμακα μεταξύ των  $t_1$  και  $t_2$ :

$$\frac{t_1}{\sqrt{\varepsilon}} \in (t_1, t_2).$$

Εύκολα διαπιστώνουμε ότι το κοινό όριο για τα ζευγάρια των συνθηκών για τις δύο ανεξάρτητες λύσεις είναι

$$L := \left( [S]_0, \frac{A_2 [S]_0}{K_M + [S]_0} \right)$$

Οπότε

$$l = \frac{[S]_0}{A_1}$$

και για αυτό η ομοιόμορφη προσέγγιση ( $[S]_{un}, [C]_{un}$ ) της ( $[S], [C]$ ) είναι

$$([S]_{un}, [C]_{un}) = ([S]_{in}, [C]_{in}) + ([S]_{out}, [C]_{out}) - L,$$

και έχουμε τελικά, ως ομοιόμορφη προσέγγιση της λύσης του συστήματος

$$\begin{aligned} [S]_{un} &= K_M W \left( \frac{[S]_0}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} ([S]_0 - k_2 A_2 t) \right\} \right) \\ [C]_{un} &= \frac{A_2 W \left( \frac{[S]_0}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} ([S]_0 - k_2 A_2 t) \right\} \right)}{1 + W \left( \frac{[S]_0}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} ([S]_0 - k_2 A_2 t) \right\} \right)} + \left( [C]_0 - \frac{A_2 [S]_0}{K_M + [S]_0} \right) \exp \{ -k_1 (K_M + [S]_0) t \}. \end{aligned}$$

### 5.3.2 Η προσέγγιση του ολικού υποστρώματος

Ορίζουμε την παρακάτω αδιάστατη μεταβλητή

$$T_a(t_a) := \frac{1}{A_1}([S] + [C])(t_a) = (S_a + \varepsilon C_a)(t_a)$$

Οι χρονικές κλίμακες  $t_1$  και  $t_2$  είναι οι ίδιες με τις σχέσεις (5.36) και (5.37) οπότε

- Αν  $t_a = \frac{t}{t_1}$ , τότε

$$\frac{dT_a}{dt_a} = -\frac{\varepsilon}{(1+\rho)(1+\sigma)}C_a, \quad (5.41\alpha')$$

$$\frac{dC_a}{dt_a} = \frac{\varepsilon\sigma}{1+\sigma}C_a^2 - \left(\frac{1}{1+\sigma} + \varepsilon\right)C_a - \frac{\sigma}{1+\sigma}C_aT_a + T_a. \quad (5.41\beta')$$

- Αν  $t_a = \frac{t}{t_2}$ , τότε

$$\frac{dT_a}{dt_a} = -\frac{1}{(1+\rho)(1+\sigma)}C_a, \quad (5.42\alpha')$$

$$\frac{dC_a}{dt_a} = \frac{\sigma}{1+\sigma}C_a^2 - \left(\frac{1}{\varepsilon(1+\sigma)} + 1\right)C_a - \frac{\sigma}{\varepsilon(1+\sigma)}C_aT_a + \frac{1}{\varepsilon}T_a. \quad (5.42\beta')$$

Οπότε έχουμε το ακόλουθο πρόβλημα

( $TCa_s$ ) Με δεδομένες αρχικές συνθήκες  $[S]_0, [C]_0, [P]_0 \geq 0$  και  $\varepsilon > 0$ , αναζητούμε το διάστημα  $I \subseteq \mathbb{R}$  με  $0 \in I$ , και μία συνάρτηση  $(T_a, C_a) : I \rightarrow [0, 1]^2$ , τέτοια ώστε οι  $(T_a, C_a)$  να ικανοποιούν τις εξισώσεις (5.41) αν  $t_a = \frac{t}{t_1}$  ή (5.42) αν  $t_a = \frac{t}{t_2}$  στο χωρίο  $(I \setminus 0)^\circ$ , και  $(T_a, C_a) = \left(\frac{[S]_0}{A_1} + \frac{[C]_0}{\varepsilon A_1}, \frac{[C]_0}{\varepsilon A_1}\right)$  για  $t_a = 0$ .

Δουλεύοντας όπως στο πρόβλημα  $SEa_s$ , συμπεραίνουμε για το πρόβλημα  $TCa_s$  τα ακόλουθα

- Η (5.41) μας δίνει

$$\frac{dT_a}{dt_a} \approx 0, \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B.$$

και με βάση τις αρχικές συνθήκες του  $TCa_s$  έχουμε ότι

$$T_a \approx \frac{[S]_0}{A_1} + \frac{[C]_0}{\varepsilon A_1}, \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B.$$

Με βάση την παραπάνω προσεγγιστική ισότητα και εισάγοντάς τη στη σχέση (5.41) παίρνουμε την ακόλουθη προσεγγιστική μορφή:

$$\frac{dC_a}{dt_a} \approx -\left(\frac{\sigma}{1+\sigma}T_a + \frac{1}{1+\sigma}\right)C_a + T_a, \text{ όταν } \exists B > 0 \text{ ανεξάρτητο από το } \varepsilon, \text{ τέτοιο ώστε: } |t_a| \leq B$$

οπότε με το τελευταίο, έχουμε μία σχεδόν γραμμική διαφορική εξίσωση, της οποίας η λύση είναι:

$$C_a \approx \frac{(1+\sigma)T_a}{1+\sigma T_a} + \left( \frac{[C]_0}{\varepsilon A_1} - \frac{(1+\sigma)T_a}{1+\sigma T_a} \right) \exp \left\{ -\frac{1+\sigma T_a}{a+\sigma} t_a \right\} \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B.$$

με δεδομένες τις αρχικές συνθήκες του οριακού στρώματος  $TCa_s$ .

Επιπλέον, η εσωτερική προσέγγιση,  $([T]_{in}, [C]_{in})$ , των  $([T], [C])$  είναι:

$$\begin{aligned} [T]_{in} &= [T]_0, \\ [C]_{in} &= \frac{A_2[T]_0}{K_M + [T]_0} + \left( [C]_0 - \frac{A_2[T]_0}{K_M + [T]_0} \right) \exp\{-k_1(K_M + [T]_0)t\}, \end{aligned}$$

όπου

$$[T]_0 := [S]_0 + [C]_0.$$

- Για την (5.42) έχουμε

$$\varepsilon \left( \frac{dC_a}{dt_a} - \frac{\sigma}{1+\sigma} C_a^2 + C_a \right) = -\frac{1}{1+\sigma} C_a - \frac{\sigma}{1+\sigma} C_a T_a + T_a \approx 0,$$

όταν  $\exists B > 0 : |t_a| \leq B$ , το οποίο δίνει

$$C_a \approx \frac{(1+\sigma)T_a}{1+\sigma},$$

όταν  $\exists B > 0$  ανεξάρτητο από το  $\varepsilon$  τέτοιο ώστε  $|t_a| \leq B$ . Αφού εισάγουμε την παραπάνω προσέγγιση στην (5.42), η τελευταία γίνεται προσεγγιστικά μία μη γραμμική διαφορική εξίσωση μίας μεταβλητής,

$$\frac{dT_a}{dt_a} \approx -\frac{T_a}{(1+\rho)(1+\sigma T_a)},$$

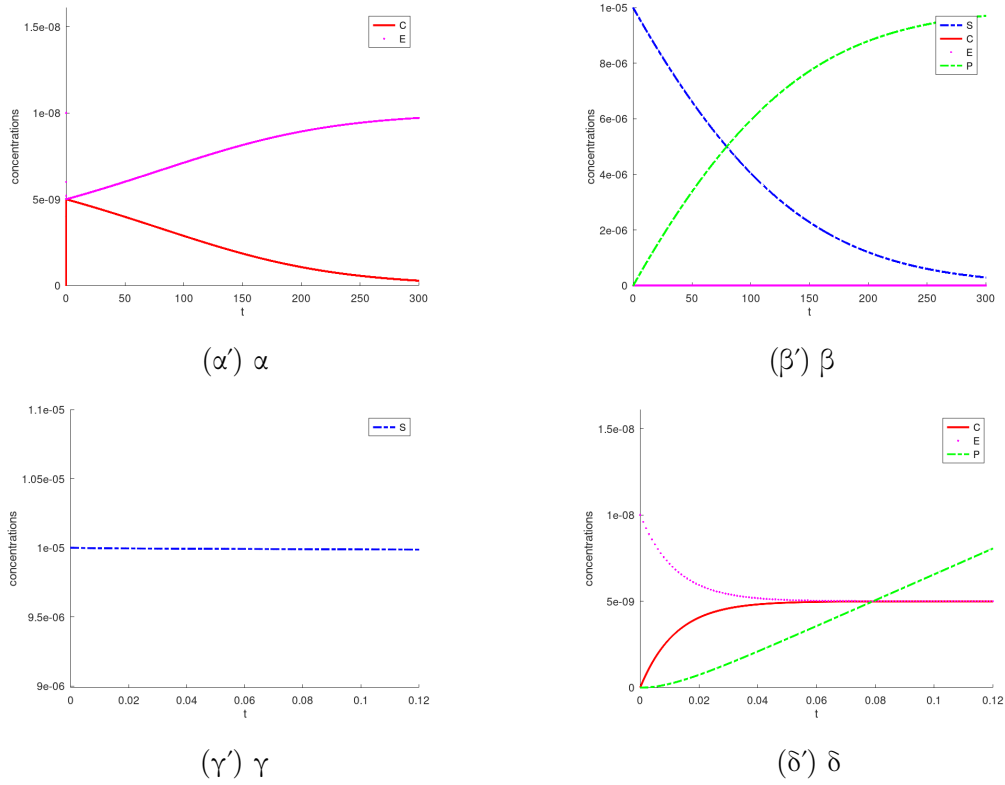
όταν  $\exists B > 0$  ανεξάρτητο από το  $\varepsilon$  τέτοιο ώστε  $|t_a| \leq B$ , της οποίας η λύση είναι

$$T_a \approx \frac{1}{\sigma} W \left( \sigma l \exp \left\{ \sigma l - \frac{1}{1+\rho} t_a \right\} \right),$$

όταν  $\exists B > 0 : |t_a| \leq B$ , όπου  $l \geq 0$  είναι μία σταθερά που μένει να οριστεί.

Επιπλέον, η εξωτερική προσέγγιση  $([T]_{out}, [C]_{out})$  των  $([T], [C])$  είναι:

$$\begin{aligned} [T]_{out} &= K_M W \left( \frac{lA_1}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} (lA_1 - k_2 A_2 t) \right\} \right) \\ [C]_{out} &= \frac{A_2 W \left( \frac{lA_1}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} (lA_1 - k_2 A_2 t) \right\} \right)}{1 + W \left( \frac{lA_1}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} (lA_1 - k_2 A_2 t) \right\} \right)}. \end{aligned}$$



Σχήμα 5.1: Γράφημα του SECP για την περίπτωση sQSSA

Τελικά, ομοίως όπως για την ομοιόμορφη προσέγγιση της λύσης του SC έχουμε,

$$l = \frac{[T]_0}{A_1}$$

και επίσης για την ομοιόμορφη προσέγγιση ( $[T]_{un}, [C]_{un}$ ) των ( $[T], [C]$ ) είναι:

$$[T]_{un} = K_M W \left( \frac{[T]_0}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} ([T]_0 - k_2 A_2 t) \right\} \right)$$

$$[C]_{un} = \frac{A_2 W \left( \frac{[T]_0}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} ([S]_0 - k_2 A_2 t) \right\} \right)}{1 + W \left( \frac{[T]_0}{K_M} \exp \left\{ \frac{1}{K_M} ([S]_0 - k_2 A_2 t) \right\} \right)} + \left( [C]_0 - \frac{A_2 [T]_0}{K_M + [T]_0} \right) e^{-k_1 (K_M + [T]_0) t}.$$

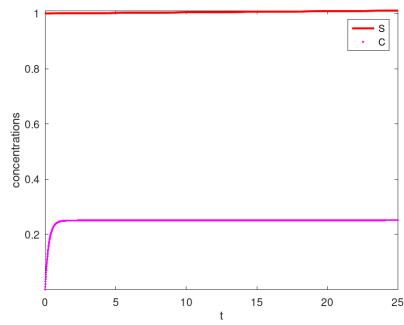
## 5.4 Η αντίστροφη σχεδόν σταθερή υπόθεση

Η αντίστροφη σχεδόν σταθερή υπόθεση είναι η ακόλουθη:

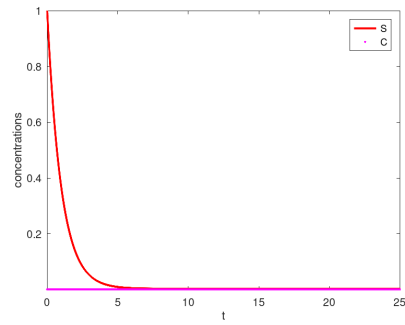
$$A_1 > 0 \text{ και } A_2 \gg K_M + A_1, \quad (\text{rQSSA})$$

ή ισοδύναμα

$$A_1 > 0, \quad A_2 \gg K_M + A_1 \text{ και } A_2 \gg A_1.$$

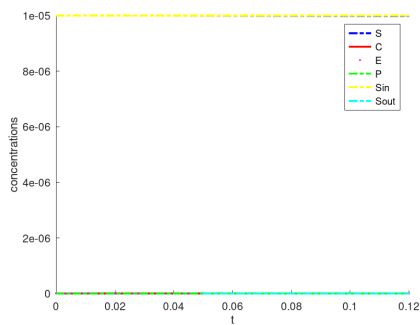


(α') α

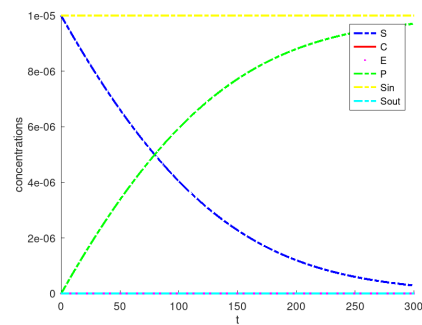


(β') β

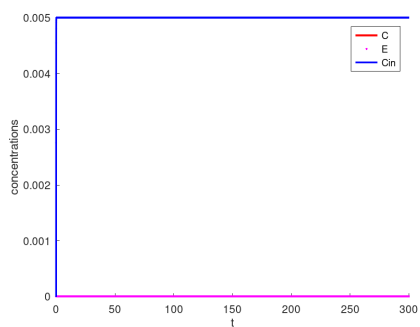
Σχήμα 5.2: Γράφημα του SECP για τη προσέγγιση των  $S_a$  και  $C_a$  για την περίπτωση sQSSA για μη αρνητικούς χρόνους.



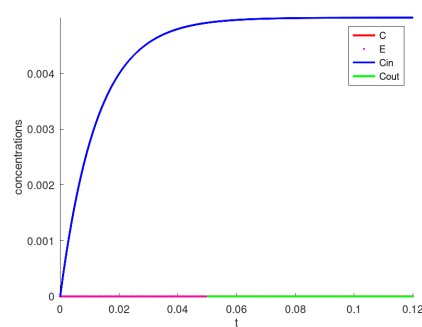
(α') α



(β') β



(γ') γ



(δ') δ

Σχήμα 5.3: Γράφημα του SECP για την προσέγγιση των S και C για την περίπτωση sQSSA για μη αρνητικούς χρόνους.

και δεδομένου ότι ισχύει, μελετάμε το πρόβλημα SC. Να σημειώσουμε ότι η ανισότητα  $A_2 \gg K_M + A_1$  είναι η αντίστροφη από αυτήν του προβλήματος (sQSSA), και έτσι προκύπτει η ονοματοδοσία. Όσον αφορά την ανάλυση του (sQSSA), σε αυτή την περίπτωση θεωρούμε δύο προσεγγίσεις για τη μελέτη της περίπτωσης (rQSSA), την προσέγγιση του ελεύθερου υποστρώματος και την περίπτωση του ολικού υποστρώματος.

### 5.4.1 Η προσέγγιση του ελεύθερου υποστρώματος

Χρησιμοποιώντας μόνο (rQSSA)

1. Το πρόβλημα  $SEa_s$ , και επομένως το πρόβλημα SECP, περιέχει δύο χρονικές κλίμακες τις οποίες και θα ορίσουμε. Συγκεκριμένα, εκτός από το μικρό αρχικό χρονικό διάστημα όπου η ενζυμική αντίδραση με εξίσωση την (5.1) λαμβάνει χώρα με ταχύτητα  $u$ , εμφανίζει προσεγγιστικά γραμμική συμπεριφορά ως προς το  $[S]$ , και  $u \approx k_1 A_2 [S]$  όπως στην (5.12), ενώ τον υπόλοιπο χρόνο η ενζυμική αντίδραση δεν εξελίσσεται, δηλαδή  $u \approx 0$ .
2. Υπάρχει μία καλή ομοιόμορφη προσέγγιση σε κλειστή μορφή της λύσης SC, και επομένως της SECP, την οποία και θα ορίσουμε.

Χρησιμοποιώντας τις αδιάστατες εξαρτημένες μεταβλητές:

$$S_a(t_a) := \frac{1}{A_1}[S] \left( \frac{t}{t_*} \right) \quad \text{και} \quad C_a(t_a) := \frac{1}{A_4}[C] \left( \frac{t}{t_*} \right),$$

οι οποίες επιλέγονται αυθαίρετα, για τη χρονική κλίμακα  $t_* > 0$ . Να επισημάνουμε, ότι το δοσμένο πρόβλημα (rQSSA) ακολουθείται από την (5.27)

$$A_4 = A_1$$

και επιπλέον

$$C_a(t_a) = \frac{1}{A_1}[C] \left( \frac{t}{t_*} \right). \quad (5.43)$$

Ως πρώτο συμπέρασμα έχουμε ότι η πιθανή μεταβολή του  $[S]$  είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη του  $[C]$ . Ορίζουμε:

$$0 < \eta := \frac{A_1}{A_2} < \frac{K_M + A_1}{A_2} = \frac{1}{\varepsilon} \ll 1, \quad (5.44)$$

όπου το  $\varepsilon$  είναι το ίδιο όπως έχει οριστεί στην εξίσωση (5.29), ισοδύναμα:

$$0 < \eta < \frac{1}{\varepsilon} \approx 0, \quad (5.45)$$



και οι (5.22), (5.23) γίνονται

$$\frac{d[S]_a}{dt_a} = \frac{k_1(K_M + A_1)}{A_1} t_* \left( -\frac{\sigma}{1+\sigma} S_a + \frac{\eta\sigma}{1+\sigma} S_a C_a + \frac{\eta\rho}{(1+\rho)(1+\sigma)} C_a \right), \quad (5.46)$$

$$\frac{d[C]_a}{dt_a} = \frac{k_1(K_M + A_1)A_2}{A_1} t_* \left( \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a - \frac{\eta\sigma}{a+\sigma} S_a C_a - \frac{\eta}{1+\sigma} C_a \right), \quad (5.47)$$

όπου  $\sigma$  και  $\rho$  είναι τα ίδια με τη (5.31).

Με βάση το επόμενο βήμα του αλγορίθμου, ορίζουμε τις χρονικές κλίμακες:

$$t_1 := \frac{A_1}{k_1(K_M + A_1)A_2} \ll \frac{t_1}{\eta} = \frac{1}{k_1(K_M + A_1)} =: t_2, \quad (5.48)$$

και καταλήγουμε στις

$$t_* = t_1 \rightarrow \frac{k_1(K_M + A_1)A_2}{A_1} t_* \text{ και } t_* = t_2 \rightarrow \frac{k_1(K_M + A_1)A_2}{A_1} t_* = \frac{1}{\eta}, \quad (5.49)$$

οπότε η (5.46) παίρνει τις ακόλουθες μορφές:

- Αν  $t_a = \frac{t}{t_1}$ , τότε:

$$\frac{d[S]_a}{dt_a} = -\frac{\sigma}{1+\sigma} S_a + \frac{\eta\sigma}{1+\sigma} S_a C_a + \frac{\eta\rho}{(1+\rho)(1+\sigma)} C_a, \quad (5.50\alpha')$$

$$\frac{d[C]_a}{dt_a} = \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a - \frac{\eta\sigma}{1+\sigma} S_a C_a - \frac{\eta}{1+\sigma} C_a. \quad (5.50\beta')$$

- Αν  $t_a = \frac{t}{t_2}$ , τότε:

$$\frac{d[S]_a}{dt_a} = -\frac{\sigma}{\eta(1+\sigma)} S_a + \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a C_a + \frac{\rho}{(1+\rho)(1+\sigma)} C_a, \quad (5.51\alpha')$$

$$\frac{d[C]_a}{dt_a} = \frac{\sigma}{\eta(1+\sigma)} S_a - \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a C_a - \frac{1}{1+\sigma} C_a. \quad (5.51\beta')$$

η κανονικοποιημένη εκδοχή του SC είναι η κάτωθι:

( $TCa_r$ ) Με δεδομένες αρχικές συνθήκες  $[S]_0, [C]_0, [P]_0 \geq 0$  και  $\eta > 0$ , αναζητούμε το διάστημα  $I \subseteq \mathbb{R}$  με  $0 \in I$ , και μία συνάρτηση  $(S_a, C_a) : I \rightarrow \Omega$ , τέτοια ώστε οι  $(S_a, C_a)$  να ικανοποιούν τις εξισώσεις (5.50) αν  $t_a = \frac{t}{t_1}$  ή (5.51) αν  $t_a = \frac{t}{t_2}$  στο χωρίο  $(I \setminus 0)^\circ$ , και  $(S_a, C_a) = \left( \frac{[S]_0}{A_1}, \frac{[C]_0}{A_1} \right)$  για  $t_a = 0$ .

Μελετάμε τις δύο περιπτώσεις του  $TCa_r$  ξεχωριστά:

- Από την (5.50α'), η οποία με τη (5.45) λαμβάνει την προσεγγιστική γραμμική μορφή:

$$\frac{dS_a}{dt_a} \approx -\frac{\sigma}{1+\sigma} S_a, \text{ όταν } \exists B > 0 \text{ ανεξάρτητο από το } \eta \text{ τέτοιο ώστε } : |t_a| \leq B, \quad (5.52)$$

και παίρνουμε, με βάση τις αρχικές συνθήκες του  $TCa_r$ :

$$S_a \approx \frac{[S]_0}{A_1} \exp \left\{ -\frac{\sigma}{1+\sigma} t_a \right\}, \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B,$$

Αφού εισάγουμε την παραπάνω προσεγγιστική ισότητα στην (5.50β'), η οποία έχει τώρα την προσεγγιστική μορφή:

$$\frac{dC_a}{dt_a} \approx \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a, \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B,$$

παίρνουμε:

$$C_a \approx \frac{[C]_0}{A_1} + \frac{[S]_0}{A_1} \left( 1 - \exp \left\{ -\frac{\sigma}{1+\sigma} t_a \right\} \right), \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B,$$

με δεδομένες τις αρχικές συνθήκες του  $TCa_r$ . Επιπλέον, η εσωτερική προσέγγιση,  $([S]_{in}, [C]_{in})$ , των  $([S], [C])$  είναι:

$$([S]_{in}, [C]_{in}) = ([S]_0 \exp -k_1 A_2 t, [C]_0 + [S]_0 (1 - \exp -k_1 A_2 t)).$$

- Από την (5.51α') έχουμε ότι:

$$\eta \left( \frac{dS_a}{dt_a} - \frac{\sigma}{1+\sigma} S_a C_a - \frac{\rho}{(1+\rho)(1+\sigma)} C_a \right) = -\frac{\sigma}{1+\sigma} S_a \approx 0, \\ \text{όταν } \exists B > 0 \text{ ανεξάρτητο του } \eta \text{ τέτοιο ώστε: } |t_a| \leq B, \quad (5.53)$$

έτσι έχουμε

$$S_a \approx 0, \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B,$$

οπότε,

$$\frac{dS_a}{dt_a} \approx 0, \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B.$$

Αν εισάγουμε την παραπάνω προσεγγιστική ισότητα στο άθροισμα των (5.51α') και (5.51β'), τότε η ακόλουθη προσεγγιστική διαφορική εξίσωση γίνεται:

$$\frac{dC_a}{dt_a} \approx -\frac{1}{(1+\rho)(1+\sigma)} C_a, \text{ όταν } \exists B > 0 \text{ ανεξάρτητο του } \eta \text{ τέτοιο ώστε: } |t_a| \leq B,$$

η οποία έχει λύση την:

$$C_a \approx l \exp \left\{ -\frac{1}{(1+\rho)(1+\sigma)} t_a \right\}, \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B,$$

όπου το  $l \geq 0$  είναι μία σταθερά που θα ορίσουμε. Επίσης, η εξωτερική προσέγγιση,  $([S]_{out}, [C]_{out})$ , των  $([S], [C])$  είναι:

$$([S]_{out}, [C]_{out}) = (0, l A_1 \exp -k_2 t).$$

Τελικά, ως συνήθως, βρίσκουμε:

$$l = \frac{[S]_0}{A_1} + \frac{[C]_0}{A_1}$$

όπως και ότι η ομοιόμορφη προσέγγιση  $([S]_{un}, [C]_{un})$ , των  $([S], [C])$  είναι:

$$[S]_{un} = [S]_0 \exp -k_1 A_2 t, \quad (5.54)$$

$$[C]_{un} = [C]_0 \exp -k_2 t + [S]_0 (\exp -k_2 t - \exp -k_1 A_2 t). \quad (5.55)$$

## 5.4.2 Η προσέγγιση του ολικού υποστρώματος

Αφού  $([S], [C]) \in \Omega_1$ , έχουμε ότι  $[T] \leq A_1$ . Οπότε, εισάγουμε με βάση το δεύτερο βήμα του αλγορίθμου, την αδιάστατη εξαρτημένη μεταβλητή:

$$T_a(t_a) := \frac{1}{A_1} ([S] + [C])(t_a) = (S_a + C_a)(t_a).$$

Οι χρονικές κλίμακες  $t_1$  και  $t_2$  του τρίτου βήματος του αλγορίθμου έχει ήδη οριστεί, από τις (5.50) και (5.51) παίρνουμε τις ακόλουθες μορφές:

- Αν  $t_a = \frac{t}{t_1}$ , τότε:

$$\frac{d[T]_a}{dt_a} = -\frac{\eta}{(1+\rho)(1+\sigma)} C_a, \quad (5.56\alpha')$$

$$\frac{d[C_a]}{dt_a} = \frac{\eta\sigma}{1+\sigma} C_a^2 - \frac{\eta+\sigma}{\eta(1+\sigma)} C_a - \frac{\eta\sigma}{1+\sigma} C_a T_a + \frac{\sigma}{1+\sigma} T_a. \quad (5.56\beta')$$

- Αν  $t_a = \frac{t}{t_2}$ , τότε:

$$\frac{d[T]_a}{dt_a} = -\frac{1}{(1+\rho)(1+\sigma)} C_a, \quad (5.57\alpha')$$

$$\frac{d[C_a]}{dt_a} = \frac{\sigma}{1+\sigma} C_a^2 - \frac{\eta+\sigma}{\eta(1+\sigma)} C_a - \frac{\sigma}{1+\sigma} C_a T_a + \frac{\sigma}{\eta(1+\sigma)} T_a. \quad (5.57\beta')$$

Άρα, έχουμε το ακόλουθο κλιμακωτό πρόβλημα:

$(TCa_r)$  Με δεδομένες αρχικές συνθήκες  $[S]_0, [C]_0, [P]_0 \geq 0$  και  $\eta > 0$ , αναζητούμε το διάστημα  $I \subseteq \mathbb{R}$  με  $0 \in I$ , και μία συνάρτηση  $(T_a, C_a) : I \rightarrow [0, 1]^2$ , τέτοια ώστε οι  $(T_a, C_a)$  να ικανοποιούν τις εξισώσεις (5.56) αν  $t_a = \frac{t}{t_1}$  ή (5.57) αν  $t_a = \frac{t}{t_2}$  στο χωρίο  $(I \setminus 0)^\circ$ , και  $(T_a, C_a) = \left( \frac{[T]_0}{A_1}, \frac{[C]_0}{A_1} \right)$  για  $t_a = 0$ .

Δουλεύοντας όπως το πρόβλημα  $TCa_r$ , εισάγουμε τώρα για το πρόβλημα  $TCa_r$ , τα ακόλουθα:

- Η (5.56α') μας δίνει:

$$\frac{dT_a}{dt_a} \approx 0, \text{ όταν } \exists B > 0 \text{ ανεξάρτητο του } \eta, \text{ τέτοιο ώστε: } |t_a| \leq B,$$

και από τις αρχικές συνθήκες του  $TCa_r$  έχουμε:

$$T_a \approx \frac{[T]_0}{A_1}, \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B.$$

Εισάγοντας την παραπάνω προσεγγιστική ισότητα στην (5.56β'), παίρνουμε την ακόλουθη προσεγγιστική μορφή:

$$\frac{dS_a}{dt_a} \approx -\frac{\sigma}{1+\sigma}C_a + \frac{\sigma}{1+\sigma}T_a, \\ \text{όταν } \exists B > 0 \text{ ανεξάρτητο του } \eta \text{ τέτοιο ώστε: } |t_a| \leq B, \quad (5.58)$$

η οποία έχει προσεγγιστική λύση της μορφής:

$$C_a \approx T_a + \left( \frac{[C]_0}{A_1} - T_a \right) \exp \left\{ -\frac{\sigma}{1+\sigma}t_a \right\}, \text{ όταν } \exists B > 0 : |t_a| \leq B,$$

με τις δοσμένες αρχικές συνθήκες του  $TCa_r$ .

Επιπλέον, οι αρχικές συνθήκες,  $([T]_{in}, [C]_{in})$ , των  $([T], [C])$  είναι:

$$([T]_{in}, [C]_{in}) = ([T]_0, [T]_0 + ([C]_0 - [T]_0)\exp(-k_1 A_2 t)),$$

- Από την (5.57β') συμπεραίνουμε ότι:

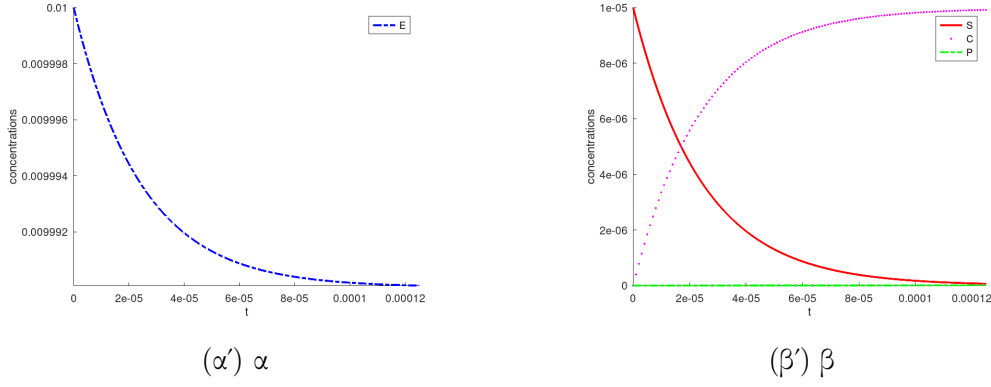
$$\eta \left( \frac{dC_a}{dt_a} - \frac{\sigma}{1+\sigma}C_a^2 + \frac{1}{1+\sigma}C_a - \frac{\sigma}{1+\sigma}C_a T_a \right) = \frac{\sigma}{1+\sigma}(-C_a + T_a) \approx 0, \quad (5.59)$$

όταν  $\exists B > 0$  ανεξάρτητο του  $\eta$  τέτοιο ώστε:  $|t_a| \leq B$ , οπότε

$$T_a \approx C_a,$$

όταν  $\exists B > 0$  ανεξάρτητο του  $\eta$  τέτοιο ώστε:  $|t_a| \leq B$ . Αν τώρα εισάγουμε την παραπάνω προσεγγιστική ισότητα στην (5.57α'), τότε η τελευταία παίρνει την προσεγγιστική μορφή μίας γραμμικής διαφορικής εξίσωσης, η οποία είναι:

$$\frac{dT_a}{dt_a} \approx -\frac{1}{(1+\rho)(1+\sigma)}T_a, \quad (5.60)$$



Σχήμα 5.4: Γράφημα του SECP για την περίπτωση rQSSA για μη αρνητικούς χρόνους.

όταν  $\exists B > 0$  ανεξάρτητο του  $\eta$  τέτοιο ώστε:  $|t_a| \leq B$ , της οποίας η λύση είναι:

$$T_a \approx l e^{-\frac{1}{(1+\rho)(1+\sigma)} t_a},$$

όταν  $\exists B > 0 : |t_a| \leq B$ , όπου  $l \geq 0$  είναι μία σταθερά που θα ορίσουμε. Επιπλέον, η εξωτερική προσέγγιση,  $([T]_{out}, [C]_{out})$ , των  $([T], [C])$  είναι:

$$([T]_{out}, [C]_{out}) = (lA_1 \exp -k_2 t, lA_1 \exp -k_2 A_2 t),$$

Τελικά, ως συνήθως, βρίσκουμε ότι:

$$l = \frac{[T]_0}{A_1},$$

όπως ακριβώς η ομοιόμορφη προσέγγιση,  $([T]_{un}, [C]_{un})$ , των  $([T], [C])$  είναι:

$$[T]_{un} = [T]_0 \exp -k_2 t, \quad (5.61)$$

$$[C]_{un} = [T]_0 \exp -k_2 t + ([C]_0 - [T]_0) \exp -k_1 A_2 t. \quad (5.62)$$

Παρόλο που στην προηγούμενη ανάλυση χρησιμοποιήσαμε ότι  $0 < \eta \approx 0$ , δηλαδή ότι

$$A_1 \ll A_2$$

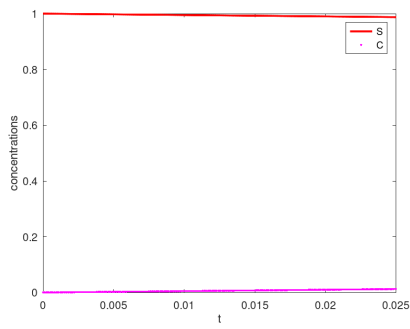
δώσαμε σημασία και στη σχέση

$$K_M \ll A_2. \quad (5.63)$$

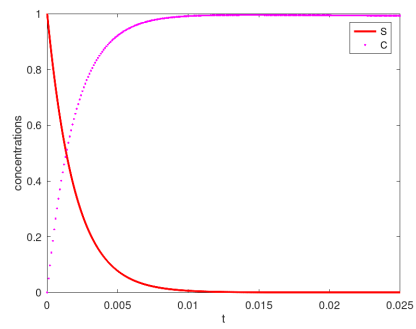
Με δεδομένο ότι  $A_1 \ll A_2$  συμπεράναμε ότι:

$$\begin{cases} A_2 \ll K_M + A_1, & \text{αν } K_M \gg A_2 \gg A_1, \\ A_2 \approx K_M + A_1, & \text{αν } K_M \approx A_2 \gg A_1. \end{cases} \quad (5.64)$$

Η πρώτη περίπτωση μας δίνει τη (sQSSA), ενώ η δεύτερη καταλήγει στη (rQSSA) και (sQSSA). Να σημειώσουμε ότι ο παραπάνω ρόλος έχει συζητηθεί υπό το πρίσμα της

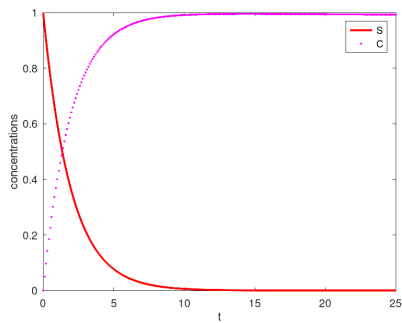


(α')

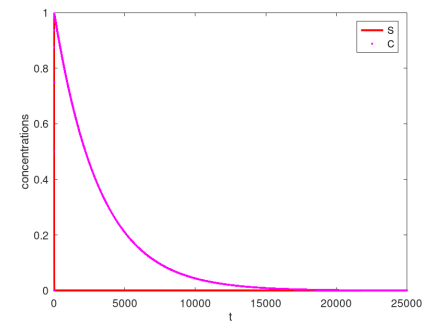


(β')

Σχήμα 5.5: Γράφημα του SECP για τα  $S_a$  και  $C_a$  για την περίπτωση sQSSA για μη αρνητικούς χρόνους.

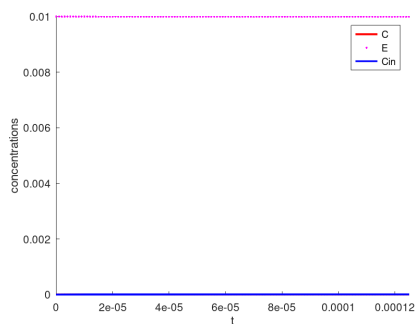


(α')

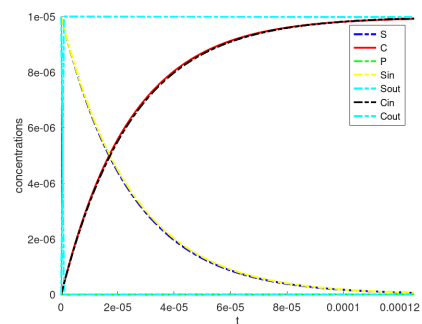


(β')

Σχήμα 5.6: Γράφημα του SECP για τα  $S_a$  και  $C_a$  για την περίπτωση sQSSA για μη αρνητικούς χρόνους.



(α')



(β')

Σχήμα 5.7: Γράφημα του SECP για την περίπτωση sQSSA για μη αρνητικούς χρόνους.

θεωρίας διακυμάνσεων.

Δεδομένης της (sQSSA) υπάρχει  $t_1 > 0$  τέτοιο ώστε

$$\frac{d[S]}{dt}(t) \approx 0, \text{ όταν } t \asymp t_1,$$

το οποίο προκύπτει άμεσα από την (5.38), όπως και ότι υπάρχει  $t_2 \gg t_1$  τέτοιο ώστε

$$\frac{d[C]}{dt}(t) \approx 0, \text{ όταν } t \asymp t_2,$$

το οποίο προκύπτει από την (5.39).

Ακόμα, λόγω της (5.40) ισχύει

$$\frac{d[S]}{dt}(t) \approx -\frac{k_2 A_2 [S]}{k_M + [S]}, \text{ όταν } t \asymp t_2,$$

Συμπεραίνουμε ότι

$$u = \begin{cases} 0 & \text{όταν } t \asymp t_1, \\ \frac{k_2 A_2 [S]}{k_M + [S]}, & \text{όταν } t \asymp t_2, \end{cases}$$

όπου  $u$  η ταχύτητα της χημικής αντίδρασης με χημική εξίσωση (5.1) (μη τετριμμένη κινητική εμφανίζεται μόνο στο εξωτερικό στρώμα). Η παραπάνω προσεγγιστική ισότητα δεν είναι άλλη από την προσέγγιση των Michaelis-Menten για την κινητική της προαναφερόμενης χημικής αντίδρασης.

Επιπλέον, δεδομένης της (rQSSA) υπάρχει  $t_1 > 0$  τέτοιο ώστε

$$\frac{d[S]}{dt}(t) \approx -k_1 A_2 [S], \text{ όταν } t \asymp t_1,$$

το οποίο προκύπτει άμεσα από την (5.52), όπως και ότι υπάρχει  $t_2 \gg t_1$  τέτοιο ώστε

$$\frac{d[C]}{dt}(t) \approx [C](t) \approx 0, \text{ όταν } t \asymp t_2,$$

το οποίο προκύπτει από την (5.53).

Συμπεραίνουμε ότι

$$u = \begin{cases} k_1 A_2 [S], & \text{όταν } t_a \asymp t_1, \\ 0 & \text{όταν } t_a \asymp t_2. \end{cases}$$

δηλαδή τη μη τετριμμένη κινητική μόνο στο εσωτερικό στρώμα.

Τελικά, συγκρίνοντας τη προσεγγιστική μορφή του ελεύθερου υποστρώματος ( $[S]_{un}, [C]_{un}$ ) από τη (5.54) με την προσεγγιστική μορφή του ολικού υποστρώματος ( $[T]_{un}, [C]_{un}$ ) από τη (5.61) παρατηρούμε ότι τελικά συμφωνούν.

# Παράρτημα Α'

## Παράρτημα

Ο κώδικας στην Octave για το αρχικό πρόβλημα SECP είναι:

```
clear all; close all; clf;
format long;

k1 = 4*10^(6);
km1 = 25;
k2 = 15;
%A2 = 10^(-2);

T = 0.12;
dt = 0.001;
t = 0:dt:T;
N = length(t);

S0 = 10^(-5);
C0 = 0;
E0 = 10^(-8);
P0 = 0;

S(1) = S0;
C(1) = C0;
E(1) = E0;
P(1) = P0;

for i=2:N
    F(i) = -k1*S(i-1)*E(i-1) + km1*C(i-1);
    G(i) = -k1*S(i-1)*E(i-1) + (km1 + k2)*C(i-1);
    H(i) = k1*S(i-1)*E(i-1) - (km1 + k2)*C(i-1);
    D(i) = k2*C(i-1);

    S(i) = S(i-1) + dt*F(i);
    E(i) = E(i-1) + dt*G(i);
    C(i) = C(i-1) + dt*H(i);
    P(i) = P(i-1) + dt*D(i);
end
```



```
figure(1);
hold all;
plot(t,C,"r-", "LineWidth", 2);
plot(t,E, "m*.", "LineWidth", 2);
plot(t,P, "g-.", "LineWidth", 2);
legend("C","E","P");
xlabel("t"); ylabel("concentrations");
axis tight;
hold off;
print -color -dpng ECP012.png

figure(2);
hold all;
plot(t,S, "b-.", "LineWidth", 2);
legend("S");
xlabel("t"); ylabel("concentrations");
axis tight;
hold off;
print -color -dpng S012.png
```

Ο κώδικας στην Octave για το πρόβλημα sQSSA είναι:

```
clear all; close all;
format long;

k1 = 4*10(6);
km1 = 25;
k2 = 15;
%A2 = 10(-2);

T = 25;
dt = 0.01;
t = 0:dt:T;
N = length(t);

S0 = 1;
C0 = 10(-8);

S1(1) = S0;
C1(1) = C0;
S2(1) = S0;
C2(1) = C0;

km = S0;
A1 = S0;
si = A1\km ;
ro = km1\k2;
eps = 5*10(-4);

t1=1.25*10(-2);
for i=2:N
    F(i) = -S2(i-1) + (si\((1+si))*S2(i-1)*C2(i-1) + (ro\((1+ro)*(1+si)))*C2(i-1);
    G(i) = (1\eps)*(S2(i-1) -(si\((1+si))*S2(i-1)*C2(i-1) - (1\((1+si))*C2(i-1));

    S2(i) = S2(i-1) + dt*F(i);
    C2(i) = C2(i-1) + dt*G(i);
end
```

```
for i=2:N
    F(i) = eps*(-S1(i-1) + (si/(1+si))*S1(i-1)*C1(i-1) + (ro/((1+ro)*(1+si)))*C1(i-1));
    G(i) = S1(i-1) -(si/(1+si))*S1(i-1)*C1(i-1) - (1/(1+si))*C1(i-1);

    S1(i) = S1(i-1) + dt*F(i);
    C1(i) = C1(i-1) + dt*G(i);
end

figure(1);
plot(t,S1,"r-", "LineWidth", 2);
hold all;
plot(t,C1, "m*.", "LineWidth", 2);
legend("S", "C")
xlabel("t"); ylabel("concentrations");
axis tight;
hold off;
print -color -dpng SCa1.png

figure(2);
plot(t,S2,"r-", "LineWidth", 2);
hold all;
plot(t,C2, "m*.", "LineWidth", 2);
legend("S", "C")
xlabel("t"); ylabel("concentrations");
axis tight;
hold off;
print -color -dpng SCa2.png
```

Ο κώδικας στην Octave για το πρόβλημα rQSSA είναι:

```
clear all; close all;
format long;

k1 = 4*10^(6);
km1 = 25;
k2 = 15;
A2 = 10^(-2);

T = 0.025;
dt = 0.0001;
t = 0:dt:T;
N = length(t);

S0=1;
C0 = 10^(-8);
S1(1) = S0;
C1(1) = C0;
S2(1) = S0;
C2(1) = C0;

km = S0;
A1 = S0;
si = A1\km ;
ro = km1\k2;
eps = 500;
eta = 10^(-3);

t1=1.25*10^(-2);
for i=2:N
    F(i) = -(si/(1+si))*S1(i-1) + (eta*si/(1+si))*S1(i-1)*C1(i-1) + (eta*ro/((1+ro)*(1+si)))*C1(i-1);
    G(i) = (si/(1+si))*S1(i-1) -(eta*si/(1+si))*S1(i-1)*C1(i-1) - (eta/(1+si))*C1(i-1);

    S1(i) = S1(i-1) + dt*F(i);
    C1(i) = C1(i-1) + dt*G(i);
end
```

```
for i=2:N
    F(i) = -(si/(eta*(1+si)))*S2(i-1) + (si/(1+si))*S2(i-1)*C2(i-1) + (ro/((1+ro)*(1+si)))*C2(i-1);
    G(i) = (si/(eta*(1+si)))*S2(i-1) - (si/(1+si))*S2(i-1)*C2(i-1) - (1/(1+si))*C2(i-1);

    S2(i) = S2(i-1) + dt*F(i);
    C2(i) = C2(i-1) + dt*G(i);
end

figure(1);
plot(t,S1,"r-", "LineWidth", 2);
hold on;
plot(t,C1, "m*.", "LineWidth", 2);
legend("S","C");
xlabel("t"); ylabel("concentrations");
hold off;
print -color -dpng SCa0025t1.png

figure(2);
plot(t,S2,"r-", "LineWidth", 2);
hold on;
plot(t,C2, "m*.", "LineWidth", 2);
legend("S","C");
xlabel("t"); ylabel("concentrations");
hold off;
print -color -dpng SCa0025t2.png
```

# Βιβλιογραφία

- [1] D. G. Logan. “Applied Mathematics, 2nd edition”. In: Jan. 2003, xi.
- [2] D. G. Logan. “Applied Mathematics, 2nd edition”. In: Jan. 2003, pp. 12–13.
- [3] “Χημεία, βιβλίο μαθητή Α λυκείου”. In: Jan. 2021, p. 95.
- [4] “Χημεία, βιβλίο μαθητή Α λυκείου”. In: Jan. 2021, p. 98.
- [5] J. L. Schnoor. “Περιβαλλοντικά Μοντέλα, Τύχη και Μεταφορά Ρύπων στον Αέρα, Νερό και Έδαφος”. In: Jan. 2016, pp. 105–135.
- [6] Μανώλης Μανατάκης. “Διαφορικές εξισώσεις με εφαρμογές”. In: Jan. 1994, pp. 48–51.
- [7] L. Chemistry. *Arrhenius Equation*. 2023. URL: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry\\_Textbook\\_Maps/Supplemental\\_Modules\\_\(Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry\)/Kinetics/06%3A\\_Modeling\\_Reaction\\_Kinetics/6.02%3A\\_Temperature\\_Dependence\\_of\\_Reaction\\_Rates/6.2.03%3A\\_The\\_Arrhenius\\_Law/6.2.3.01%3A\\_Arrhenius\\_Equation](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Kinetics/06%3A_Modeling_Reaction_Kinetics/6.02%3A_Temperature_Dependence_of_Reaction_Rates/6.2.03%3A_The_Arrhenius_Law/6.2.3.01%3A_Arrhenius_Equation).
- [8] “Χημεία, βιβλίο μαθητή Γ λυκείου”. In: Jan. 2021, p. 79.
- [9] D. G. Logan. “Applied Mathematics, 2nd edition”. In: Jan. 2003, pp. 650–657.
- [10] V. B. N. G. I. G. Stratis. “Rigorous Analysis of the Quasi-Steady-State Assumption in Enzyme Kinetics”. In: *MDPI* (2022), pp. 5–24.
- [11] L. Chemistry. *Michaelis-Menten Kinetics*. 2023. URL: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Biological\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_\(Biological\\_Chemistry\)/Enzymes/Enzymatic\\_Kinetics/Michaelis-Menten\\_Kinetics](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Biological_Chemistry/Supplemental_Modules_(Biological_Chemistry)/Enzymes/Enzymatic_Kinetics/Michaelis-Menten_Kinetics).
- [12] G. Van Sklyke D.D.; Cullen. “The mode Chem.” In: 19 (1914), pp. 141–180.
- [13] A. Brown. “Enzyme action”. In: *Chem. Soc.* 81 (1902), pp. 373–388.
- [14] C. Schnell S. ; Mendoza. “Closed form solution for time-dependent enzyme kinetics”. In: *J. Theor. Biol.* 187 (1997), pp. 207–232.
- [15] P. Schnell S. ; Maini. “Enzyme kinetics at high enzyme concentration”. In: *Bull. Math. Biol.* 62 (2000), pp. 483–499.

- 
- [16] M. Segel L.A. ; Slemrod. “The quasi-steady-state assumption: A case study in perturbation”. In: *SIAM Rev.* 31 (1989), pp. 446–477.

---

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα: Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.



