

Aplikace quasi-lineární techniky na třídu matematických modelů splňujících zákony zachování

Ctirad Matonoha

Ústav informatiky AV ČR, v. v. i.
Pod Vodárenskou věží 2, 182 00 Praha 8

společně s

Jurjen Duintjer Tebbens, Štěpán Papáček

Odborný seminář KO-MIX,
KMA FP TU Liberec,
4.3.2024, 14:20

- 1 Úvod
- 2 Speciální třída matematických modelů
 - Nelineární formulace
 - Quasi-lineární formulace
- 3 Metody řešení systémů ODR a odhadu parametrů
- 4 Michaelis-Menten kinetika
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 5 Farmakodynamický model aktivace receptoru PXR
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 6 Závěr

- 1 Úvod
- 2 Speciální třída matematických modelů
 - Nelineární formulace
 - Quasi-lineární formulace
- 3 Metody řešení systémů ODR a odhadu parametrů
- 4 Michaelis-Menten kinetika
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 5 Farmakodynamický model aktivace receptoru PXR
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 6 Závěr

Inspirace a motivace

Erich Bohl (1936–2016) a Ivo Marek (1933–2017)



- 1 Upozornit na speciální třídu nelineárních matematických modelů se zákony zachování.
- 2 Vysvětlení formulace
„Jak se nelineární systémy stávají quasi-lineárními“.
- 3 Jak se v ODR objevuje **M-matice** (negativní, singulární).
- 4 Ukázat výhody použití *quasi-lineární formulace*.
- 5 Bohl a Marek použili quasi-lineární formulaci ve svých člancích pro teoretické účely (*existence, jednoznačnost řešení, ...*).

- 1 Úvod
- 2 Speciální třída matematických modelů**
 - Nelineární formulace
 - Quasi-lineární formulace
- 3 Metody řešení systémů ODR a odhadu parametrů
- 4 Michaelis-Menten kinetika
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 5 Farmakodynamický model aktivace receptoru PXR
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 6 Závěr

Nelineární formulace

V reálném světě se vyskytuje podstatná třída speciálních biologických a chemických procesů, která je popsána pomocí nelineárních obyčejných diferenciálních rovnic. Nejobecnější tvar:

$$x'(t, p) = L(p)x(t, p) + n(t, x(t, p), p) + c(t, p)$$

kde

- derivaci uvažujeme podle času
- matice $L(p) \in \mathcal{R}^{n_x \times n_x}$ reprezentuje lineární část
- vektor $n(t, x(t, p), p) \in \mathcal{R}^{n_x}$ reprezentuje nelineární část
- vektor $c(t, p) \in \mathcal{R}^{n_x}$ reprezentuje konstantní část
- vektor $x(t, p) \in \mathcal{R}^{n_x}$ jsou stavové proměnné (koncentrace)
- t je čas, $t \in [0, T]$
- $p \in \mathcal{R}^{n_p}$ reprezentuje množinu parametrů vyskytujících se v systému
- kromě toho můžeme mít množinu (experimentálních) dat $d \in \mathcal{R}^{n_d}$ reprezentující hodnoty (obvykle jedné) stavové proměnné

Modelové parametry

Dvě skupiny modelových parametrů $p \in \mathcal{R}^{n_p}$:

- **Znamé** – jejich hodnoty lze získat z literatury nebo z přímého experimentálního měření.
- **Neznámé** – jejich hodnoty je třeba získat odhadem a následným fitováním za využití experimentálních dat $d \in \mathcal{R}^{n_d}$.

Odhad parametrů je nedílnou součástí samotného procesu modelování.

Odhadovat (zpřesnit) lze i některé známé hodnoty, lze docílit lepšího fitování křivky.

Fitování (většinou minimalizace součtu čtverců) reprezentuje optimalizaci s jednoduchými mezemi:

- žádané parametry mají být kladné a
- měly by ležet ve fyzikálně smysluplném intervalu.

Problém odhadu parametrů může být **špatně podmíněný** a může být nutná **regularizace**. Někdy se provádí **citlivostní analýza**, abychom zjistili, jaké parametry mají větší vliv na chování systému a jaké menší.

\mathcal{Z}_n matice

Označíme $\mathcal{Z}_n (n \geq 1)$ množinu všech čtvercových reálných matic řádu n , jejichž všechny mimodiagonální prvky jsou nekladné, tj.

$$\mathcal{Z}_n = \left\{ A = (a_{ij}) \in \mathcal{R}^{n \times n} : a_{ij} \leq 0, \quad i, j = 1, \dots, n, \quad i \neq j \right\}.$$

Regulární, respektive singulární M-matice

Nechť $A \in \mathcal{Z}_n$. Pak A je též **M-matice**, jestliže ji lze vyjádřit ve tvaru $A = kI - C$, kde $C \geq 0$ a $k > \rho(C)$, respektive $k \geq \rho(C)$.

Příklad negativní singulární M-matice

Matice $A = (a_{ij}) \in \mathcal{R}^{n \times n}$ je **negativní singulární M-matice**, jestliže

$$a_{ij} \geq 0, \quad i, j = 1, \dots, n, \quad i \neq j; \quad a_{ii} = - \sum_{k=1, k \neq i}^n a_{ki}, \quad i = 1, \dots, n.$$

Existuje mnoho vlastností charakterizujících M-matice [Fiedler, 2013].

Quasi-lineární formulace

Mnoho procesů je speciálních tím, že je lze popsat (přeformulovat) pomocí **lineárních evolucí**

$$x^{(k)'}(t, p) = L^{(k)}(p) x^{(k)}(t, p), \quad k = 1, \dots, r,$$

kde $x^{(k)}(t, p) \in \mathcal{R}^{n_k}$ jsou množiny částečně se překrývajících stavových proměnných $x(t, p)$ a rozšířený vektor

$$\tilde{x}(t, p) = [x^{(1)}(t, p)^T, \dots, x^{(r)}(t, p)^T]^T$$

obsahuje všechny stavové proměnné $x(t, p)$ (některé složky víckrát).

Dále $L^{(k)}(p)$ jsou **negativní singulární M-matice**, jejichž prvky nezávisí na $x^{(k)}(t, p)$, ale **mohou záviset na dalších proměnných vyskytujících se v systému**. Matice $L^{(k)}(p)$ jsou tak ve skutečnosti **quasi-lineární**.

Prostřednictvím této závislosti je celý systém nelineární a matice celého systému je **blokově diagonální**:

$$\tilde{x}'(t, p) = \tilde{L}(\tilde{x}(t, p), p) \tilde{x}(t, p),$$

kde $\tilde{L}(\tilde{x}(t, p), p) = \text{diag} \{L^{(1)}(p), \dots, L^{(r)}(p)\}$.

Zákon zachování

Teorie těchto systémů (pro jednotlivé k) je dobře propracovaná. Zejména pro všechny platí **zákon zachování (conservation property)**.

Zákon zachování

Modely mají tu vlastnost, že množství různých chemických látek se v průběhu času mění, ale jejich celkové množství zůstává neměnné.

Je-li tedy $x^{(k)}(t, p) \in \mathcal{R}^{n_k}$, pak

$$\sum_{i=1}^{n_k} x_i^{(k)}(t, p) = \text{const.} \quad \forall t \in [0, T], \quad k = 1, \dots, r.$$

Shrnutí: matice \tilde{L} :

- Závisí na $x(t)$, odtud **quasi-lineární** systém.
- Je blokově diagonální s kladnými mimodiagonálními prvky.
- Součet mimodiagonálních sloupcových prvků je roven zápornému diagonálnímu prvku.
- Diagonální bloky jsou **singulární, negativní M-matice**.

Výhody quasi-lineární formulace

- 1 Quasi-lineární tvar je zaveden kvůli usnadnění důkazů **existence, jednoznačnosti a stability** příslušných systémů ODR.
- 2 Skutečnost, že submatice jsou záporné M-matice, vede k **úspoře paměti nebo výpočetního času**.
- 3 Je možné formulovat strategii numerické integrace – algoritmu, který je **méně komplikovaný a výpočetně méně náročný** než algoritmus pro obecné nelineární ODR.
- 4 V případech, kdy není možné přímo získat quasi-lineární formulaci, může být možné **zavést „fiktivní“ stavové proměnné**, které takovou situaci uměle vytvoří.

Existuje mnoho aplikací, které lze přeformulovat na quasi-lineární tvar s **negativní singulární M-maticí**. Zaměříme se na:

- Speciální typ nelineárního dynamického systému – **Michaelis-Menten kinetiku**, kterou lze takto přeformulovat.
- **Farmakodynamický model aktivace nukleárního receptoru PXR**, který hraje mimo jiné důležitou roli v detoxikaci jaterních buněk. Receptor má mnoho ligandů, zde uvažujeme o léku Rifampicin. Quasi-lineární formulace se získá zavedením fiktivní proměnné.

- 1 Úvod
- 2 Speciální třída matematických modelů
 - Nelineární formulace
 - Quasi-lineární formulace
- 3 Metody řešení systémů ODR a odhadu parametrů
- 4 Michaelis-Menten kinetika
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 5 Farmakodynamický model aktivace receptoru PXR
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 6 Závěr

Základní tvar:

$$x'(t) = Ax(t) + b(t, x(t))$$

kde $x \in \mathcal{R}^n$, $A \in \mathcal{R}^{n \times n}$, $b \in \mathcal{R}^n$, $t \in [0, T]$.

Možnosti řešení:

- Software ODEPACK (Alan Hindmarsh)
<https://computing.llnl.gov/projects/odepack>
- Implicitní Eulerova metoda
- ...

V obou případech jsme dostali prakticky stejné řešení
– až na výpočetní čas (ODEPACK je pomalejší).

Implicitní Eulerova metoda

Časové derivace jsou nahrazeny konečnými diferencemi s krokem τ :

$$t_0 = 0, \quad t_j = j\tau, \dots, \quad j = 1, \dots, m, \quad t_m = T$$

$$\frac{x_j - x_{j-1}}{\tau} = Ax_j + b(t_j, x_j)$$

$$[I - \tau A] x_j - \tau b(t_j, x_j) = x_{j-1}, \quad j = 1, \dots, m,$$

kde $x_j = x(t_j)$.

Člen $b(t_j, x_j)$ je nelineární, je třeba použít Newtonovu metodu. Označme

$$y \equiv x_j, \quad p(y) = [I - \tau A] y - \tau b(t_j, y), \quad q = x_{j-1}.$$

Hledáme y takové, že

$$F(y) \equiv p(y) - q = 0, \quad F : \mathcal{R}^n \rightarrow \mathcal{R}^n.$$

Vnitřní Newtonova metoda

Zvolíme $y^{(0)}$ a počítáme iterace $y^{(k)}$, $k = 1, 2, \dots$, tak, že

$$y^{(k)} = y^{(k-1)} + d^{(k-1)}, \quad J(y^{(k-1)})d^{(k-1)} = -F(y^{(k-1)}),$$

kde $J(y)$ je Jacobiho matice funkce $F(y)$. Položíme

$$y^{(0)} = x_{j-1} = q$$

a platí

$$\begin{aligned} -F(y^{(0)}) &= \tau [Ax_{j-1} + b(t_j, x_{j-1})], \\ -F(y^{(k)}) &= q - y^{(k)} + \tau [Ay^{(k)} + b(t_j, y^{(k)})], \quad k = 1, 2, \dots \end{aligned}$$

Kriteria ukončení: pokud pro nějaké k platí:

- $\|F(y^{(k)})\| \leq \varepsilon_F$ nebo
- $\|d^{(k-1)}\| \leq \varepsilon_d$ nebo
- $k = k_{\max} > 0$,

pak položíme

$$x_j = y^{(k)}$$

Algoritmus pro řešení $x'(t) = Ax(t) + b(t, x(t))$

- 1 Vstup: časový krok τ nebo počet kroků m tak, aby $\tau m = T$, počáteční podmínka x_0 .
- 2 Sestavíme matici modelových parametrů A a vektor modelových parametrů $b(t_0, x_0)$. Položíme $j = 1$.

- 3 Položíme

$$\bar{A} = \tau A, \quad \tilde{A} = I - \bar{A}.$$

- 4 Položíme

$$\bar{b}(t_{j-1}, x_{j-1}) = \tau b(t_{j-1}, x_{j-1}).$$

- 5 Určíme x_j pomocí Newtonovy metody (vnitřní iterace).
- 6 Je-li $j < m$, položíme $j := j + 1$ a návrat na krok 4.

Je-li $b = 0$ (lineární systém ODR), pak v kroku 5 řešíme lineární systém

$$\tilde{A} x_j = x_{j-1}$$

Subalgoritmus Newtonovy metody

- 1 Vstup: terminační kriteria ε_d , ε_F , k_{\max} .
- 2 Položíme $y^{(0)} = x_{j-1}$ a $-F(y^{(0)}) = \bar{A}y^{(0)} + \bar{b}(t_j, y^{(0)})$.
- 3 Položíme $\tilde{b}(t_j, y^{(0)}) = -\bar{b}(t_j, y^{(0)})$.
- 4 Položíme $k = 1$ a určíme Jacobiho matici $J(y^{(k-1)}) = F'(y^{(k-1)})$.
- 5 Řešíme lineární systém pro $d^{(k-1)}$:

$$J(y^{(k-1)}) d^{(k-1)} = -F(y^{(k-1)})$$

- 6 Položíme $y^{(k)} = y^{(k-1)} + d^{(k-1)}$ a $-F(y^{(k)}) = y^{(0)} - [\tilde{A}y^{(k)} + \tilde{b}(t_j, y^{(k)})]$.
- 7 Je-li $\|d^{(k-1)}\| \leq \varepsilon_d$ nebo $\|F(y^{(k)})\| \leq \varepsilon_F$ nebo $k = k_{\max}$, položíme $x_j = y^{(k)}$ a STOP.
- 8 Aktualizujeme matici $J(y^{(k)})$, položíme $k := k + 1$ a návrat na krok 5.

Eulerova metoda pro quasi-lineární tvar

Řešení systému

$$\tilde{\mathbf{x}}'(t) = \tilde{\mathbf{L}}(\tilde{\mathbf{x}}(t)) \tilde{\mathbf{x}}(t)$$

vede na výpočet

$$\left[I - \tau \tilde{\mathbf{L}}(\tilde{\mathbf{x}}_j) \right] \tilde{\mathbf{x}}_j = \tilde{\mathbf{x}}_{j-1}, \quad j = 1, \dots, m,$$

což **není lineární systém**.

Protože bloky $\tilde{\mathbf{L}}$ nezávisí na odpovídajících proměnných, lze ho linearizovat tak, že v matici $\tilde{\mathbf{L}}$ uvažujeme časový krok $(j - 1)$, tj. řešíme systém

$$\left[I - \tau \tilde{\mathbf{L}}(\tilde{\mathbf{x}}_{j-1}) \right] \tilde{\mathbf{x}}_j = \tilde{\mathbf{x}}_{j-1}, \quad j = 1, \dots, m.$$

Jelikož matice $\left[I - \tau \tilde{\mathbf{L}}(\tilde{\mathbf{x}}_{j-1}) \right]$ je blokově diagonální, řešení tohoto **lineárního systému** se rozdělí na řešení malých systémů.

Odhad parametrů

Odhady neznámých parametrů se získávají pomocí fitování křivky, tj. minimalizace součtu čtverců na základě porovnání pozorovaných (získaných experimentálních) a vypočtených koncentrací:

$$Z(p_*) = \min_p Z(p),$$

$$Z(p) = \sum_{j \in J_d} [x_i(t_j, p) - d_j]^2 \quad \text{nebo} \quad Z(p) = \sum_{j \in J_d} \left[\frac{x_i(t_j, p) - d_j}{d_j} \right]^2$$

kde

- p_* je optimální množina parametrů minimalizující funkci Z
- d_j je množina pozorovaných koncentrací v časech t_j , $j \in J_d$
- $x_i(t_j, p)$ je spočtená koncentrace (řešení ODR) v časech t_j , $j \in J_d$ – tj. i -tá složka vektoru $x(t_j, p)$, která se porovnává
- $J_d = \{j; j \in \{1, \dots, m\}\}$ je časová množina, ve které jsou pozorování

Experimentálních dat je obvykle velmi málo, což nemusí stačit k dobrému odhadu parametrů.

Řešení minimalizační úlohy

Použitý software: UFO systém [Lukšan et al., 2017]

Použité metody (základní se základním nastavením):

- **Metody s lokálně omezeným krokem (Trust Region)** – minimalizují kvadratickou aproximaci objektivní funkce
- **Metody s proměnnou metrikou (Variable Metric)** – používají aproximace Hessovy matice nebo její inverze
- Heuristické metody (HM) – nevyžadují spojitost objektivní funkce

Objektivní funkce Z není hladká, neboť obsahuje řešení systému ODR – **ztěžuje použití gradientních metod.**

Během procesu odhadu parametrů musí být model volán opakovaně!
Jedná se o dvouúrovňovou úlohu:

- **vnější** — minimalizace Z vzhledem k p
- **vnitřní** – řešení systému ODR pro $x_i(t_j, p)$

- 1 Úvod
- 2 Speciální třída matematických modelů
 - Nelineární formulace
 - Quasi-lineární formulace
- 3 Metody řešení systémů ODR a odhadu parametrů
- 4 Michaelis-Menten kinetika**
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 5 Farmakodynamický model aktivace receptoru PXR
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 6 Závěr

Jedná se o nejjednodušší případ enzymové kinetiky, aplikovaný na enzymově katalyzované reakce jednoho substrátu a jednoho produktu. Model popisuje přeměnu substrátu S na produkt P pomocí enzymu E .

Biochemický proces	Chemická notace	Parametry
Dávkování substrátu (externí vstup)	$\emptyset \rightarrow S_{ext}$	$a_{dose}(t)$
Substrát vstupuje do buňky např. propustností	$S_{ext} \rightleftharpoons S_{int}$ oboustranná reakce	k_{up}, k_{up}
Enzym E se naváže se substrátem S a vytvoří komplex C	$S_{int} + E \rightleftharpoons C$ oboustranná reakce	k_{ass}, k_{diss}
Komplex C se rozpadá v metabolity P a E	$C \rightarrow P + E$	k_{cat}
Rozklad (degradace) produktu P	$P \rightarrow \emptyset$	$a_{deg}(t)$

Označme stavové proměnné pro koncentrace látek jako

$$\begin{aligned}x(t) &= [x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t), x_5(t)]^T \\ &= [S_{ext}(t), S_{int}(t), E(t), C(t), P(t)]^T\end{aligned}$$

Detaily viz [Papáček et al., 2023].

Odpovídající ODR – základní systém

Odpovídající nelineární (základní) systém ODR má tvar

$$\begin{aligned}x_1'(t) &= -k_{up} x_1(t) + k_{up} x_2(t) + a_{dose}(t) \\x_2'(t) &= k_{up} x_1(t) - k_{up} x_2(t) + k_{diss} x_4(t) - k_{ass} x_2(t) x_3(t) \\x_3'(t) &= (k_{diss} + k_{cat}) x_4(t) - k_{ass} x_2(t) x_3(t) \\x_4'(t) &= -(k_{diss} + k_{cat}) x_4(t) + k_{ass} x_2(t) x_3(t) \\x_5'(t) &= k_{cat} x_4(t) - a_{deg}(t)\end{aligned}$$

neboli

$$x'(t) = Lx(t) + n(t, x(t)), \quad (1)$$

kde

$$L = \begin{pmatrix} -k_{up} & k_{up} & 0 & 0 & 0 \\ k_{up} & -k_{up} & 0 & k_{diss} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_{diss} + k_{cat} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -k_{diss} - k_{cat} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_{cat} & 0 \end{pmatrix}, \quad n(t, x(t)) = \begin{pmatrix} a_{dose}(t) \\ -k_{ass} x_2(t) x_3(t) \\ -k_{ass} x_2(t) x_3(t) \\ k_{ass} x_2(t) x_3(t) \\ -a_{deg}(t) \end{pmatrix}$$

s počátečními podmínkami

$$x(0) = [S_0, 0, E_0, 0, 0]^T.$$

Zákon zachování

Transportní síť enzymů a substrátů má dvě podmnožiny látek, jejichž celková koncentrace zůstává po celou dobu konstantní. Nechť BÚNO $a_{dose}(t) = a_{deg}(t) = 0 \forall t$, pak

$$x_3'(t) + x_4'(t) = 0, \quad (2)$$

$$x_1'(t) + x_2'(t) + x_4'(t) + x_5'(t) = 0. \quad (3)$$

Odtud plyne vlastnost (zákon zachování)

$$x_3(t) + x_4(t) = E_0, \quad (4)$$

$$x_1(t) + x_2(t) + x_4(t) + x_5(t) = S_0. \quad (5)$$

Vzhledem k vlastnostem (4)-(5), systém (1) lze zjednodušit. Jelikož

$$x_3(t) = E_0 - x_4(t),$$

lze proměnnou $x_3(t)$ takto nahradit ve všech rovnicích a příslušnou rovnici pro $x_3'(t)$ lze vynechat.

Kromě toho lze uvažovat jen 3 rovnice, protože poslední proměnnou $x_5(t)$ lze spočítat jako

$$x_5(t) = S_0 - x_1(t) - x_2(t) - x_4(t).$$

Odpovídající ODR – zjednodušený systém

Základní systém (1) lze ekvivalentně přeformulovat za použití pouze 3 proměnných $\bar{x}(t) = [x_1(t), x_2(t), x_4(t)]^T$ takto:

$$x_1'(t) = -k_{up} x_1(t) + k_{up} x_2(t)$$

$$x_2'(t) = k_{up} x_1(t) - (k_{up} + E_0 k_{ass}) x_2(t) + k_{diss} x_4(t) - k_{ass} x_2(t) x_4(t)$$

$$x_4'(t) = E_0 k_{ass} x_2(t) - (k_{diss} + k_{cat}) x_4(t) - k_{ass} x_2(t) x_4(t)$$

neboli

$$\bar{x}'(t) = \bar{L}\bar{x}(t) + \bar{n}(t, \bar{x}(t)), \quad (6)$$

kde

$$\bar{L} = \begin{pmatrix} -k_{up} & k_{up} & 0 \\ k_{up} & -(k_{up} + E_0 k_{ass}) & k_{diss} \\ 0 & E_0 k_{ass} & -(k_{diss} + k_{cat}) \end{pmatrix}, \quad \bar{n}(t, \bar{x}(t)) = \begin{pmatrix} 0 \\ k_{ass} x_2(t) x_4(t) \\ -k_{ass} x_2(t) x_4(t) \end{pmatrix}$$

s počátečními podmínkami

$$\bar{x}(0) = [S_0, 0, 0]^T.$$

Dvě podsítě

Vzhledem k zákonům zachování (4)-(5), jedna transportní síť enzymů a substrátů (1) může být rozdělena na dvě podsítě. Máme tedy dvě množiny částečně se překrývajících stavových proměnných

$$x^{(1)}(t) = [x_3(t), x_4(t)]^T,$$

$$x^{(2)}(t) = [x_1(t), x_2(t), x_4(t), x_5(t)]^T,$$

a **quasi-lineární** systém diferenciálních rovnic pro rozšířený stavový vektor proměnných

$$\begin{aligned}\tilde{x}(t) &= [x^{(1)}(t)^T, x^{(2)}(t)^T]^T \\ &= [x_3(t), x_4(t), x_1(t), x_2(t), x_4(t), x_5(t)]^T.\end{aligned}$$

Překrývající se stavová proměnná je $x_4(t) = \tilde{x}_2(t) = \tilde{x}_5(t)$.

Bude nás tedy zajímat i rozdíl mezi $\tilde{x}_2(t)$ a $\tilde{x}_5(t)$, přičemž očekáváme, že

$$\tilde{x}_2(t) \cong \tilde{x}_5(t) \quad \forall t.$$

Odpovídající ODR – quasi-lineární formulace

Quasi-lineární formulace má tvar:

$$\begin{aligned}x_3'(t) &= -k_{ass} x_2(t) x_3(t) + (k_{diss} + k_{cat}) x_4(t) \\x_4'(t) &= k_{ass} x_2(t) x_3(t) - (k_{diss} + k_{cat}) x_4(t) \\x_1'(t) &= -k_{up} x_1(t) + k_{up} x_2(t) \\x_2'(t) &= k_{up} x_1(t) - (k_{up} + k_{ass} x_3(t)) x_2(t) + k_{diss} x_4(t) \\x_4'(t) &= k_{ass} x_3(t) x_2(t) - (k_{diss} + k_{cat}) x_4(t) \\x_5'(t) &= k_{cat} x_4(t)\end{aligned}$$

neboli

$$\tilde{\mathbf{x}}'(t) = \tilde{\mathbf{L}} \tilde{\mathbf{x}}(t), \quad (7)$$

kde

$$\tilde{\mathbf{L}} = \begin{pmatrix} -k_{ass} x_2(t) & k_{diss} + k_{cat} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{ass} x_2(t) & -k_{diss} - k_{cat} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -k_{up} & k_{up} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{up} & -k_{up} - k_{ass} x_3(t) & k_{diss} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_{ass} x_3(t) & -k_{diss} - k_{cat} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & k_{cat} & 0 \end{pmatrix}$$

s počátečními podmínkami

$$\tilde{\mathbf{x}}(0) = [E_0, 0, S_0, 0, 0, 0]^T.$$

Numerické experimenty – srovnání tří modelů:

- 1 **Základní nelineární systém ODR (1) – 5 rovnic.** Alespoň jedna vnitřní Newtonova iterace se musí provést.
- 2 **Zjednodušený nelineární systém ODR (6) – 3 rovnice** pro x_1, x_2, x_4 ; zbývající proměnné x_3, x_5 se spočítají pomocí vlastností (4)-(5). Alespoň jedna vnitřní Newtonova iterace se musí provést.
- 3 **Quasi-lineární systém ODR (7) – 6 rovnic.** Vnitřní Newtonova iterace se neprovádí.

Hodnoty parametrů

Použijeme hodnoty

$$k_{up} = 10^{-1}, \quad k_{ass} = 10^6, \quad k_{diss} = 10^{-4}, \quad k_{cat} = 10^{-1},$$

počáteční podmínky

$$S_0 = 5 \cdot 10^{-7}, \quad E_0 = 2 \cdot 10^{-7},$$

a dále

$$a_{dose}(t) = a_{deg}(t) \equiv 0.$$

Tato volba parametrů představuje situaci, kdy je transport přes buněčnou membránu a tvorba komplexu téměř okamžitý, zatímco metabolismus je o několik řádů pomalejší.

Dále

- Časový interval je $t \in [0, T]$, kde $T = 120$;
- Časový krok τ pro Eulerovu metodu je $\tau = 10^{-3}$;
- Tolerance pro Newtonovu metodu je $\varepsilon_F = \varepsilon_d = 10^{-6}$;
- Maximální počet extra Newtonových iterací (tj. kromě první, pokud není splněna tolerance) pro jednu Eulerovu iteraci je $k_{max} = 1$.

Označení v následujících tabulkách:

- **NWT** – celkový počet extra Newtonových iterací pro všechny časové kroky
- **Time** – celkový výpočetní čas v sekundách pro 1 000 simulací
- **Speedup** – časové zrychlení v procentech vzhledem k základnímu systému
- **Error** – celková relativní chyba řešení:

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{j=0}^M \left[\frac{x_i^{NS}(t_j) - x_i^{model}(t_j)}{x_i^{NS}(t_j)} \right]^2},$$

kde $model \in \{SS, QS\}$; NS, SS, QS značí základní nelineární, zjednodušený (simplified) nelineární a quasi-lineární systém; M je počet simulovaných minut ($M = T$) a n je počet proměnných

- $\|\tilde{x}_2 - \tilde{x}_5\| = \frac{\tau}{M} \sqrt{\sum_{j=0}^M [\tilde{x}_2(t_j) - \tilde{x}_5(t_j)]^2}$

Srovnání modelů pomocí Eulerovy metody

Model	NWT	Time	Speedup
(NS) Nelineární systém (1)	0	28.09	1.00
(SS) Zjednodušený systém (6)	0	18.96	0.68
(QS) Quasi-lineární systém (7)	-	5.82	0.21

Model	Volba x_4	$\ \tilde{x}_2 - \tilde{x}_5\ $	Error
(SS) Zjednodušený systém (6)	-	-	6.27E-5
(QL) Quasi-lineární systém (7)	\tilde{x}_2	1.60E-14	6.49E-5
(QL) Quasi-lineární systém (7)	\tilde{x}_5	1.60E-14	3.42E-5
(QL) Quasi-lineární systém (7)	$(\tilde{x}_2 + \tilde{x}_5)/2$	1.60E-14	4.39E-5

Zpětný odhad parametrů – data

Dva parametry k_{ass} and k_{cat} jsme zkusili zpětně odhadnout na základě dat získaných použitím přesných hodnot $k_{ass} = 10^6$ a $k_{cat} = 10^{-1}$.

Zvolili jsme malou množinu časů t_j a spočítali přesné hodnoty $x_5(t_j)$, které budou sloužit jako data d_j (pro jednodučnost bez šumu); $x_5(t)$ odpovídá koncentraci (produktu) $P(t)$, která se v praxi dá experimentálně změřit.

j	t_j	d_j
1	5	0.106644E-07
2	10	0.465241E-07
3	15	0.942874E-07
4	20	0.144851E-06

Zpětný odhad parametrů – minimalizace

Cíl:

- Začít s nějakými počátečními hodnotami k_{ass}^{init} a k_{cat}^{init} .
- Stanovit vhodné (stačí dolní) meze k_{ass}^{LB} a k_{cat}^{LB} .
- Nalézt řešení k_{ass}^* a k_{cat}^* pro které spočtené hodnoty $x_5(t_j)$ co možná nejlépe fitují hodnoty d_j .

Neboli, nalézt hodnoty k_{ass}^* a k_{cat}^* s co nejmenší odchylkou mezi naměřenými a spočtenými daty. To vede na minimalizaci funkce

$$F(k) = \sum_{j=1}^{m_d} \left[\frac{x_5(t_j) - d_j}{d_j} \right]^2 \rightarrow \min_k,$$

kde $k = [k_{ass}, k_{cat}]^T \in \mathcal{R}^2$ and $m_d = 4$.

Pro minimalizaci byly použity metody s lokálně omezeným krokem (TR) a s proměnnou metrikou (VM).

- Počáteční hodnoty: $k_{ass}^{init} = 10^0$ a $k_{cat}^{init} = 10^{-6}$.
- Dolní meze: $k_{ass}^{LB} = 10^0$ a $k_{cat}^{LB} = 10^{-16}$.

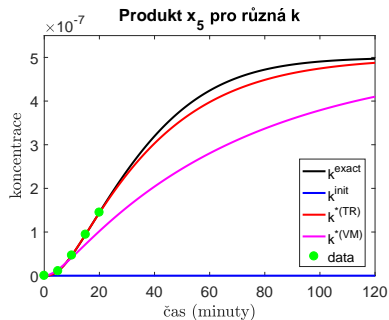
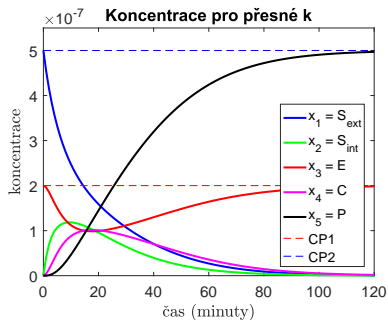
Označení:

- NIT – celkový počet iterací
- NFV – celkový počet funkčních vyčíslení
- time – celkový výpočetní čas v sekundách

Srovnání odhadů pro tři modely

TR / Model	NS (1)	SS (6)	QS (7)
k_{ass}^*	4.68E+5	4.68E+5	4.68E+5
k_{cat}^*	2.06E-1	2.06E-1	2.06E-1
$F(k^*)$	1.69E-4	1.69E-4	1.69E-4
NIT	505	542	508
NFV	4 075	4 373	4 110
time	108.46	120.75	24.25

VM / Model	NS (1)	SS (6)	QS (7)
k_{ass}^*	1.62E+5	1.62E+5	1.62E+5
k_{cat}^*	1.98E+6	1.98E+6	1.98E+6
$F(k^*)$	2.61E-1	2.61E-1	2.61E-1
NIT	2 160	2 161	2 162
NFV	8 634	8 642	8 636
time	221.45	228.81	51.09



Vlevo: Koncentrace $x_1(t), \dots, x_5(t)$ pro $k_{ass} = 10^6$ a $k_{cat} = 10^{-1}$;

$$CP1 = x_3 + x_4, \quad CP2 = x_1 + x_2 + x_4 + x_5;$$

Vpravo: Koncentrace produktu $x_5(t)$ pro různá k_{ass} a k_{cat} .

- 1 Úvod
- 2 Speciální třída matematických modelů
 - Nelineární formulace
 - Quasi-lineární formulace
- 3 Metody řešení systémů ODR a odhadu parametrů
- 4 Michaelis-Menten kinetika
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 5 Farmakodynamický model aktivace receptoru PXR**
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 6 Závěr

Receptor PXR hraje mimo jiné důležitou roli v detoxikaci jaterních buněk. Má mnoho ligandů, zde uvažujeme o léku (substrátu) Rifampicin. Nejjednodušší model je tento [Luke et al., 2010].

Biochemický proces	Chemická notace	Parametry
Dávkování substrátu (léčiva) (externí vstup)	$\emptyset \rightarrow S_{ext}$	$a_{dose}(t)$
Substrát vstupuje do buňky např. propustností	$S_{ext} \rightleftharpoons S_{int}$	k_{up}, k_{up}
Substrát S se naváže s receptorem R , a vytvoří komplex C	$S_{int} + R \rightleftharpoons C$	k_{ass}, k_{diss}
Komplex C vyvolá transkripci (přepis) mRNA	$C \rightarrow mR$	$k_{transcr}$
Přirozený rozklad mRNA	$mR \rightarrow \emptyset$	k_{mRdeg}
Přirozená tvorba mRNA na pozadí	$\emptyset \rightarrow mR$	p_{back}
mRNA se přemění a vytvoří enzym Cyp	$mR \rightarrow Cyp$	k_{transl}
Přirozený rozklad enzymu Cyp	$Cyp \rightarrow \emptyset$	k_{cypdeg}
Enzym Cyp metabolizuje substrát S	$S_{int} \rightarrow \emptyset$	k_{met}

Označme stavové proměnné pro koncentrace látek jako

$$\begin{aligned}
 x(t) &= [x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t), x_5(t), x_6(t)]^T \\
 &= [S_{ext}(t), S_{int}(t), R(t), C(t), mR(t), Cyp(t)]^T.
 \end{aligned}$$

Detaily viz [Duintjer Tebbens et al., 2019].

Odpovídající ODR – základní systém

Farmakodynamický model lze popsat pomocí diferenciálních rovnic

$$\begin{aligned}x_1'(t) &= -k_{up}x_1(t) + k_{up}x_2(t) + a_{dose}(t) \\x_2'(t) &= k_{up}x_1(t) - k_{up}x_2(t) + k_{diss}x_4(t) \\&\quad - k_{ass}x_2(t)x_3(t) - k_{met}x_2(t)x_6(t) \\x_3'(t) &= k_{diss}x_4(t) - k_{ass}x_2(t)x_3(t) \\x_4'(t) &= -k_{diss}x_4(t) + k_{ass}x_2(t)x_3(t) \\x_5'(t) &= k_{transcr}x_4(t) - k_{mRdeg}x_5(t) + p_{back} \\x_6'(t) &= k_{transl}x_5(t) - k_{cypdeg}x_6(t)\end{aligned}$$

s počátečními podmínkami

$$x(0) = \left[0, 0, R(0), 0, \frac{p_{back}}{k_{mRdeg}}, \frac{k_{transl}}{k_{cypdeg}} \frac{p_{back}}{k_{mRdeg}} \right]^T,$$

kde zároveň předpokládáme, že dávkovací funkce $a_{dose}(t)$ je nenulová.

Laboratorní data jsou obvykle k dispozici pouze pro mRNA ($x_5(t)$).

Zákon zachování

První čtyři rovnice jsou podobné MM modelu se dvěma rozdíly:

- 1 Je zahrnuta smyčka zpětné vazby prostřednictvím členu $k_{met} x_2(t) x_6(t)$. Ta popisuje metabolismus léčiva enzymem, jehož produkce se podáváním léčiva zvyšuje.
- 2 Vazba substrátu (léčiva) na receptor zde nemá stejný účinek jako vazba substrátu a enzymu v MM modelu. Nedochozí k rozpadu komplexu na enzym a metabolit. Účinek komplexu léčivo-receptor je vyjádřen výrazem $k_{transcr} x_4(t)$.

Rovnice zachování:

- Člen $k_{transcr} x_4(t)$ nemá protějšek s opačným znaménkem, nelze tak získat rovnice typu $x_1 + x_2 + x_4 + x_5 = const$.
- Podobně člen $k_{met} x_2(t) x_6(t)$ lze nalézt pouze v jedné rovnici. Poslední dvě rovnice zjevně nemají žádné zákony zachování.
- Jediná zřejmá rovnice zachování je

$$x_3'(t) + x_4'(t) = 0 \quad \Rightarrow \quad x_3(t) + x_4(t) = R(0).$$

Zjednodušená formulace

Pro jednoduchost a BÚNO předpokládejme situaci **bez metabolismu**, tj. ignorujeme člen $-k_{met} x_2(t) x_6(t)$, neboli předpokládáme $k_{met} = 0$. Pak navíc platí zákon zachování

$$x_1'(t) + x_2'(t) + x_4'(t) = a_{dose}(t) \Rightarrow x_1(t) + x_2(t) + x_4(t) = A(t),$$

kde $A(t) = \int_0^t a_{dose}(s) ds$. Nyní využití vztahů

$$x_1(t) = A(t) - x_2(t) - x_4(t), \quad x_3(t) = R(0) - x_4(t)$$

vede na zjednodušený systém

$$x_2'(t) = -[2k_{up} + k_{ass}R(0)]x_2(t) + (k_{diss} - k_{up})x_4(t) + k_{ass}x_2(t)x_4(t) + k_{up}A(t)$$

$$x_4'(t) = k_{ass}R(0)x_2(t) - k_{diss}x_4(t) - k_{ass}x_2(t)x_4(t)$$

$$x_5'(t) = k_{transcr}x_4(t) - k_{mRdeg}x_5(t) + p_{back}$$

$$x_6'(t) = k_{transl}x_5(t) - k_{cypdeg}x_6(t)$$

s počátečními podmínkami

$$x(0) = \left[0, 0, \frac{p_{back}}{k_{mRdeg}}, \frac{k_{transl}}{k_{cypdeg}} \frac{p_{back}}{k_{mRdeg}} \right]^T.$$

Quasi-lineární formulace - bloky 1 a 2

Pro první čtyři rovnice můžeme definovat podsítě podobné těm v MM modelu (opět předpokládáme $k_{met} = 0$):

- Podmnožiny proměnných jsou

$$x^{(1)}(t) = [x_3(t), x_4(t)]^T, \quad x^{(2)}(t) = [x_1(t), x_2(t), x_4(t)]^T;$$

- Odpovídající blokově diagonální negativně singulární M-matice jsou

$$L^{(1)} = \begin{pmatrix} * & k_{diss} \\ k_{ass} x_2(t) & * \end{pmatrix}, \quad L^{(2)} = \begin{pmatrix} * & k_{up} & \\ k_{up} & * & k_{diss} \\ & k_{ass} x_3(t) & * \end{pmatrix},$$

kde * je součet sloupcových prvků s opačným znaménkem;

- Vektory vnějších podnětů jsou

$$n^{(1)}(t) = [0, 0]^T, \quad n^{(2)}(t) = [a_{dose}(t), 0, 0]^T.$$

Quasi-lineární formulace - blok 3

Abychom vytvořili třetí podsít, zavedeme fiktivní stavovou proměnnou $x_7(t)$ představující koncentraci látky v umělé oblasti, přes kterou se mRNA a CYP3A4 vylučují, např. ve žluči:

$$x_5'(t) = -k_{mRdeg}x_5(t) + p_{back} + k_{transcr}x_4(t)$$

$$x_6'(t) = -k_{cypdeg}x_6(t) + k_{transl}x_5(t),$$

$$x_7'(t) = k_{mRdeg}x_5(t) + k_{cypdeg}x_6(t)$$

- Podmnožina proměnných je

$$x^{(3)}(t) = [x_5(t), x_6(t), x_7(t)];$$

- Tato podskupina obsahuje zákon zachování, pokud se transkripce a translace považuje za vnější podnět, tj.

$$n^{(3)}(t) = [p_{back} + k_{transcr}x_4(t), k_{transl}x_5(t), 0]^T;$$

- Odpovídající blokově diagonální negativně singulární M-matice je

$$L^{(3)} = \begin{pmatrix} * & & \\ & * & \\ k_{mRdeg} & k_{cypdeg} & * \end{pmatrix}.$$

Quasi-lineární formulace - shrnutí

Quasi-lineární systém vypadá takto:

$$\tilde{x}'(t) = \tilde{L}(\tilde{x}(t)) \tilde{x}(t) + \tilde{n}(t),$$

kde

$$\begin{aligned}\tilde{x}(t) &= [\tilde{x}_1(t), \tilde{x}_2(t), \tilde{x}_3(t), \tilde{x}_4(t), \tilde{x}_5(t), \tilde{x}_6(t), \tilde{x}_7(t), \tilde{x}_8(t)]^T \\ &= [x_3(t), x_4(t), x_1(t), x_2(t), x_4(t), x_5(t), x_6(t), x_7(t)]^T,\end{aligned}$$

$$\tilde{L}(\tilde{x}(t)) = \text{diag}\{L^{(1)}, L^{(2)}, L^{(3)}\},$$

$$\tilde{n}(t) = [n^{(1)}(t)^T, n^{(2)}(t)^T, n^{(3)}(t)^T]^T,$$

s počátečními podmínkami

$$\tilde{x}(0) = \left[R(0), 0, 0, 0, 0, \frac{\rho_{back}}{k_{mRdeg}}, \frac{k_{transl}}{k_{cypdeg}} \frac{\rho_{back}}{k_{mRdeg}}, \rho_{back} + \frac{k_{transl}\rho_{back}}{k_{mRdeg}} \right]^T.$$

Quasi-lineární formulace - řešení

- Nejprve řešíme podsystémy odpovídající $L^{(1)}$ a $L^{(2)}$.
- Získáme hodnoty $\tilde{x}_2(t)$ a $\tilde{x}_5(t)$, které obě odpovídají $x_4(t)$.
- Obdobně jako v MM modelu nás zajímá rozdíl mezi $\tilde{x}_2(t)$ a $\tilde{x}_5(t)$, přičemž očekáváme, že

$$\tilde{x}_2(t) \cong \tilde{x}_5(t) \quad \forall t.$$

- Za $x_4(t)$ vezmeme $\tilde{x}_2(t)$, $\tilde{x}_5(t)$ nebo průměr a dosadíme do první složky v $n^{(3)}(t)$.
- Z první rovnice 3. bloku spočítáme $x_5(t) = \tilde{x}_6(t)$ a dosadíme ho do druhé složky v $n^{(3)}(t)$.
- Z druhé rovnice 3. bloku spočítáme $x_6(t) = \tilde{x}_7(t)$.
- Z třetí rovnice 3. bloku spočítáme zbývající složku $x_7(t) = \tilde{x}_8(t)$ (nemusíme, jelikož to je uměle zavedená fiktivní proměnná).

Hodnoty parametrů

Hodnoty jsou převzaty z [Luke et al., 2010] s odpovídajícími jednotkami (min, μM).

$$\begin{aligned}k_{up} &= 6.55 \cdot 10^{-3} \\k_{ass} &= 1.84 \cdot 10^{-5} \\k_{diss} &= 1.03 \cdot 10^{-4} \quad (\text{lze změnit fitováním}) \\k_{met} &= 0.0 \quad (\text{jinak obvykle } 2.47 \cdot 10^{-5}) \\k_{transcr} &= 39.3 \\k_{mRdeg} &= 0.04 \\p_{back} &= 2.83 \cdot 10^{-7} \quad (\text{lze změnit fitováním}) \\k_{transl} &= 2.5 \\k_{cypdeg} &= 2.7 \cdot 10^{-4} \\R(0) &= 9.47 \cdot 10^{-7} \quad (\text{lze změnit fitováním})\end{aligned}$$

Dávkovací funkce

$$a_{dose}(t) = \begin{cases} \frac{1}{3} & : t \leq 60 \\ 0 & : t > 60 \end{cases}$$

tedy celkem $a_{dose}(t) = 20$ během 1 hodiny.

Laboratorní data d_j pro mRNA (hodnoty $x_5(t_j)$) jsou převzata z [Pascussi et al., 2005]

j	t_j	d_j	rozptyl
0	0	7.08E-6	0.00E+0
1	360	1.42E-5	0.00E+0
2	720	2.12E-5	1.42E-5
3	1440	8.49E-5	2.83E-5
4	2880	3.25E-4	7.08E-5

Pro Eulerovu metodu a fitování některých parametrů (k_{diss} a $k_{diss}, R(0)$) jsou použity tyto hodnoty:

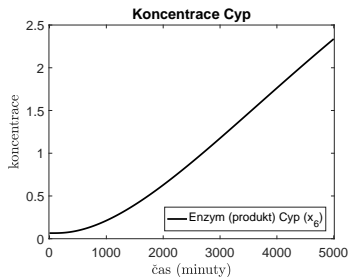
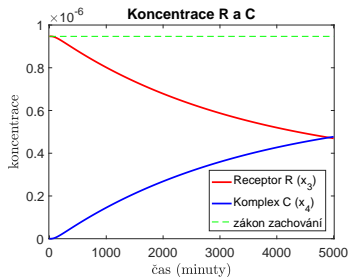
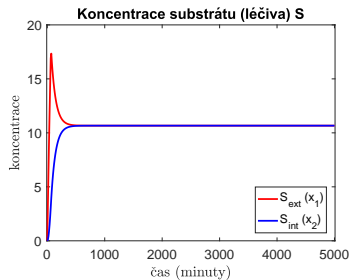
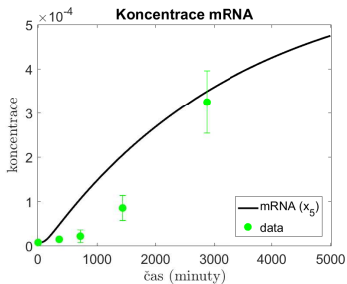
- Časový interval je $t \in [0, T]$, kde $T = 5\,000$.
- Časový krok τ pro Eulerovu metodu je $\tau = 10^{-2}$.
- Minimalizační funkce má tvar

$$F(k) = \sum_{j=1}^{m_d} \left[\frac{x_5(t_j) - d_j}{d_j} \right]^2 \rightarrow \min_k,$$

kde $k = k_{diss} \in \mathcal{R}$ a $k = [k_{diss}, R(0)]^T \in \mathcal{R}^2$.

- Počáteční hodnoty: $k_{diss}^{init} = R(0)^{init} = 10^{-6}$.
- Dolní meze: $k_{diss}^{LB} = R(0)^{LB} = 10^{-16}$.

Vše ostatní je stejné jako u MM modelu.



Srovnání modelů pomocí Eulerovy metody

Model	NWT	Time (100×)	Speedup
Nelineární systém	0	22.52	1.00
Zjednodušený systém	0	13.72	0.61
Quasi-lineární systém	-	4.82	0.21

Model	Volba x_4	$\ \tilde{x}_2 - \tilde{x}_5\$	Error
Zjednodušený systém	-	-	0.00E0
Quasi-lineární systém	\tilde{x}_2	2.41E-15	8.54E-5
Quasi-lineární systém	\tilde{x}_5	2.41E-15	1.98E-6
Quasi-lineární systém	$(\tilde{x}_2 + \tilde{x}_5)/2$	2.41E-15	4.27E-5

Fitování parametrů 1

Odhad pouze pro k_{diss} :

TR / Model	Nelineární	Zjednodušený	Quasi-lineární
k_{diss}^*	2.07E-5	2.07E-5	2.07E-5
$F(k^*)$	7.36E-1	7.36E-1	7.36E-1
NIT	4	4	3
NFV	20	26	34
time	1.64	1.40	0.75

VM / Model	Nelineární	Zjednodušený	Quasi-lineární
k_{diss}^*	2.07E-5	2.07E-5	2.07E-5
$F(k^*)$	7.36E-1	7.36E-1	7.36E-1
NIT	6	4	6
NFV	35	49	55
time	2.85	2.64	1.20

Pro defaultní hodnotu $k_{diss} = 1.03E-4$ je $F(k) = 2.31E+1$.

Fitování parametrů 2

Odhad pro k_{diss} a $R(0)$:

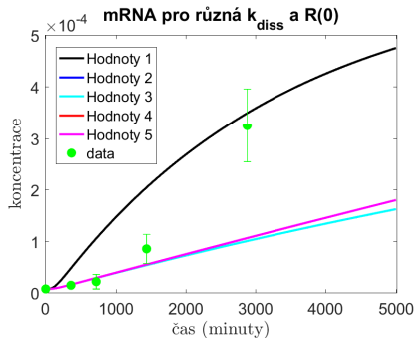
TR / Model	Nelineární	Zjednodušený	Quasi-lineární
k_{diss}^*	3.94E-6	4.16E-6	4.12E-6
$R(0)^*$	4.97E-6	4.71E-6	4.74E-6
$F(k^*)$	7.07E-1	7.07E-1	7.07E-1
NIT	65	47	47
NFV	865	653	628
time	70.96	35.75	13.48

VM / Model	Nelineární	Zjednodušený	Quasi-lineární
k_{diss}^*	4.41E-6	4.41E-6	4.41E-6
$R(0)^*$	4.44E-6	4.44E-6	4.44E-6
$F(k^*)$	7.08E-1	7.08E-1	7.08E-1
NIT	12	13	13
NFV	131	142	146
time	10.70	7.84	3.17

Default $k_{diss} = 1.03E-4$, $R(0) = 9.47E-7$: $F(k) = 2.31E+1$.





Křivky pro hodnoty z quasi-lineární formulace:





- 1 Defaultní hodnoty: $k_{diss} = 1.03 \cdot 10^{-4}$, $R(0) = 9.47 \cdot 10^{-7}$.
- 2 Hodnoty fitování: $k_{diss} = 2.07 \cdot 10^{-5}$, $R(0) = 9.47 \cdot 10^{-7}$ (TR).
- 3 Hodnoty fitování: $k_{diss} = 2.07 \cdot 10^{-5}$, $R(0) = 9.47 \cdot 10^{-7}$ (VM).
- 4 Hodnoty fitování: $k_{diss} = 4.12 \cdot 10^{-6}$, $R(0) = 4.74 \cdot 10^{-6}$ (TR).
- 5 Hodnoty fitování: $k_{diss} = 4.41 \cdot 10^{-6}$, $R(0) = 4.44 \cdot 10^{-6}$ (VM).



- 1 Úvod
- 2 Speciální třída matematických modelů
 - Nelineární formulace
 - Quasi-lineární formulace
- 3 Metody řešení systémů ODR a odhadu parametrů
- 4 Michaelis-Menten kinetika
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 5 Farmakodynamický model aktivace receptoru PXR
 - Nelineární a zjednodušená formulace
 - Quasi-lineární formulace
 - Numerické výsledky
- 6 Závěr

- Abychom se vypořádali s nelinearitami, které vznikají v reálných procesech, popsali jsme speciální reformulaci původního nelineárního systému na zdánlivě lineární, ale de facto **quasi-lineární systém**.
- Řešení původního „velkého“ nelineárního systému se pomocí quasi-lineární formulace rozdělí na řešení více „malých“ lineárních systémů.
- Nelineární formulace a quasi-lineární formulace jsou **matematicky ekvivalentní**.
- Na obou příkladech, které simulují biologické situace s danou volbou parametrů, je ukázáno **výrazné urychlení numerických výpočtů**, aniž bychom ztratili přesnost.
- Pokud je nutné odhadovat parametry pomocí fitování křivek, modely se v iteračním procesu **musí volat opakovaně** a zrychlení výpočtů je ještě výraznější.

-  Bohl E., Marek I.:
Input-output systems in biology and chemistry and a class of mathematical models describing them.
Applications of Mathematics, Vol. 50, No. 3, p. 219-245, 2005.
-  Fiedler M.:
Special matrices and their applications in numerical mathematics: Second Edition.
Dover Books on Mathematics. ISBN 978-0-486-783548-2, 2013.
-  Luke N.S., DeVito M.J., Shah I., El-Masri H.A.:
Development of a quantitative model of pregnane X receptor (PXR) mediated xenobiotic metabolizing enzyme induction.
Bulletin of mathematical biology, vol. 72(7), p. 1799-1819 (2010).
-  Pascussi J., Robert A., Nguyen M., Wairant-Debray O., Garabedian M., Martin P., Pineau T., Saric J., Navarro F., Maurel P., Vilarem M.:
Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia.
Journal of Clinical Investigation **115**(1) (2005), p. 177-186.

-  Duintjer Tebbens J., Matonoha C., Matthios A., Papáček Š.:
On Parameter Estimation in an In Vitro Compartmental Model for Drug-induced Enzyme Production in Pharmacotherapy
Applications of Mathematics, vol. 64(2), p. 253–277 (2019).
-  Lukšan L., Tůma M., Matonoha C., Vlček J., Ramešová N., Šiška M., Hartman J.:
UFO 2017 - Interactive System for Universal Functional Optimization.
Technical report V-1252, ICS AS CR, Prague, 2017, 395 p.
<https://www.cs.cas.cz/luksan/ufo.html>
-  Papáček Š., Matonoha C., Duintjer Tebbens J.:
Bohl-Marek decomposition applied to a class of biochemical networks with conservation properties.
Proceedings of SNA'23, Ostrava, p. 56-59, 2023.
-  Duintjer Tebbens J., Matonoha C., Papáček Š.:
A note on exploiting quasi-linearity for accelerated numerical solution of mass action kinetics based chemical networks(?)
In preparation (2024).

Děkuji za pozornost.