

Laboratorium 3

Analiza wrażliwości modeli deterministycznych.

Imię i nazwisko: Franciszek Jarek, Marcin Napieralski

1. Wstęp

W ramach laboratorium zaimplementowano **lokalną analizę wrażliwości** deterministycznego modelu dynamiki białka p53 w dwóch scenariuszach biologicznych:

- komórki zdrowe (scenariusz „Basic”),
- komórki nowotworowe z uszkodzeniem DNA (scenariusz „Tumor”).

Do analizy wykorzystano uprzednio zbudowany solver równań różniczkowych zwyczajnych (ODE), bazujący na metodzie RK45.

Podstawa metody:

Zastosowano klasyczną metodę funkcji wrażliwości (ang. sensitivity functions), polegającą na jednoczesnym całkowaniu układu:

- równań modelu biologicznego (dla zmiennych stanu $y(t)$),
- oraz równań pochodnych cząstkowych $\partial y / \partial \theta_j$ względem każdego parametru θ_j .

Dla uzyskania wartości niezależnych od jednostek i skali parametrów zastosowano tzw. **funkcje wrażliwości znormalizowane**:

$$S^{(norm)}_j(t) = (\theta_j / y(t)) \cdot (\partial y(t) / \partial \theta_j)$$

Użyty solver:

Do całkowania równań różniczkowych zastosowano solver użyty w Laboratorium 1:

- metoda **RK45 (Runge–Kutta)**,
- przedział czasowy: $t \in [0, 2880]$ minut (48 godzin).

Ranking i metryki

Dla każdego parametru θ_j obliczono dwie metryki opisujące wpływ na poziom białka p53:

- **Relative Sensitivity (RS)**: średnia wartość bezwzględna funkcji wrażliwości w czasie:

$$RS_j \approx (1 / N) \cdot \sum |S^{(norm)}_j(t_i)|$$

- **Output Sensitivity (OS)**: wartość końcowa funkcji wrażliwości:

$$OS_j = |S^{(norm)}_j(t = T)|$$

2. Wyniki

Scenariusz „Basic” (komórki zdrowe)

Ranking RS (średni wpływ w czasie):

1. **p1** – 0.296
2. d1 – 0.0054
3. k2, k3, k1 – ok. 0.0008
4. p2, d2 – ~0.0002
5. **p3** – 6e-6 (najmniejszy wpływ)

Ranking OS (wpływ końcowy):

1. **p1** – 0.486
2. d1 – 0.011
3. k2, k3, k1 – ~0.002–0.004
4. p3 – **3.5e-5** (najmniejszy wpływ)

Interpretacja:

- Parametr **p1** (stała produkcji p53) ma największy wpływ zarówno globalnie, jak i na końcu – co jest intuicyjne, ponieważ bezpośrednio reguluje ilość p53.
- Parametr **p3** (produkcja PTEN) praktycznie nie wpływa na stężenie p53.
- Kolejność parametrów w rankingach RS i OS jest zbliżona, ale nie identyczna – np. d1 i k2 zmieniają miejsce w zależności od metryki.

Scenariusz „Tumor” (komórki nowotworowe)

Ranking RS:

1. **p1** – 0.296
2. d1 – 0.0042
3. d2 – 0.0011
4. k2, k3, k1 – ~0.0005
5. **p3** – 0.0 (brak wpływu)

Ranking OS:

1. **p1** – 0.486
2. d1 – 0.0076
3. d2 – 0.0031
4. p3 – **0.0** (najmniejszy wpływ)

Interpretacja:

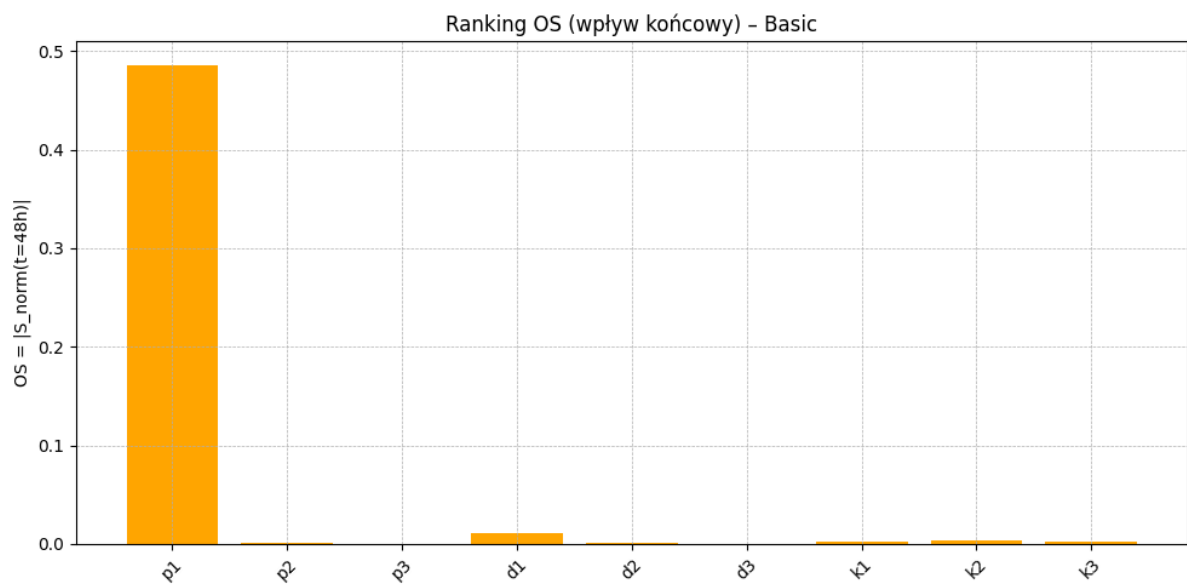
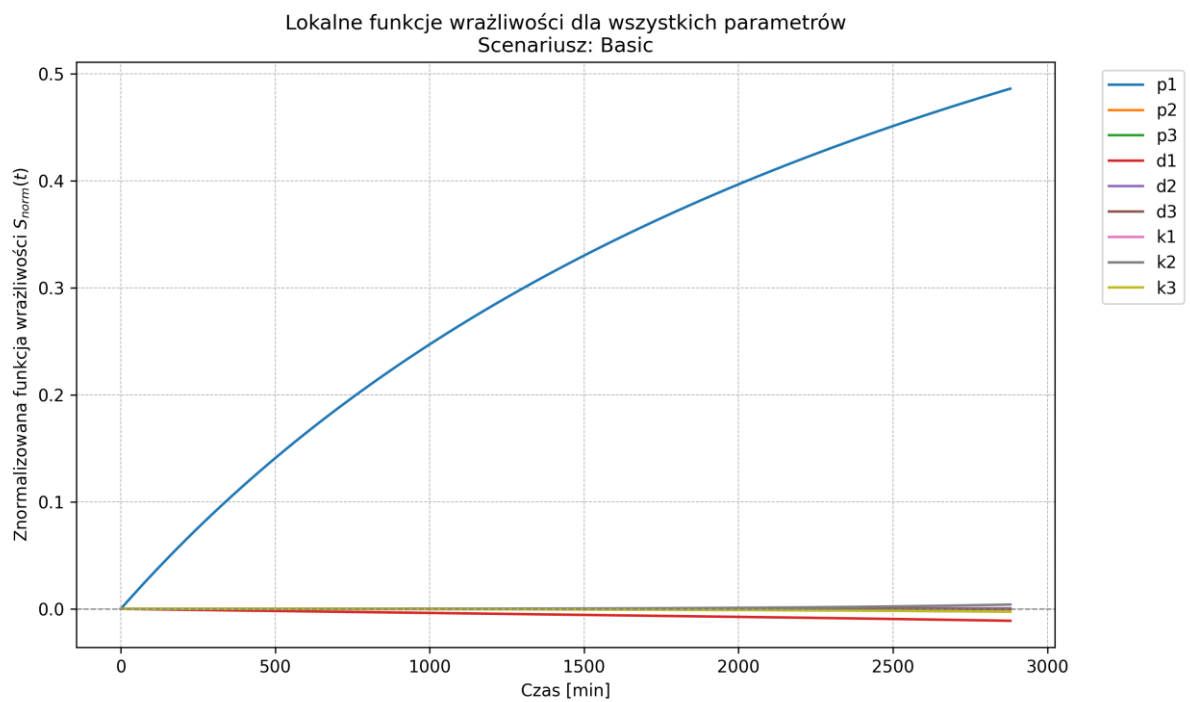
- Ponownie dominuje **p1**, co potwierdza jego nadrzędne znaczenie dla kontroli p53.
- Parametr **p3** ma dokładnie **zerowy wpływ**, co wynika z faktu, że w scenariuszu nowotworowym (PTEN_off) jego wartość została ustawiona na 0 – czyli jego rola została wyłączona.
- Parametry związane z degradacją białek (d1, d2) stają się istotniejsze niż w „Basic”, co sugeruje zwiększoną wrażliwość nowotworowego układu na procesy rozkładu białek.

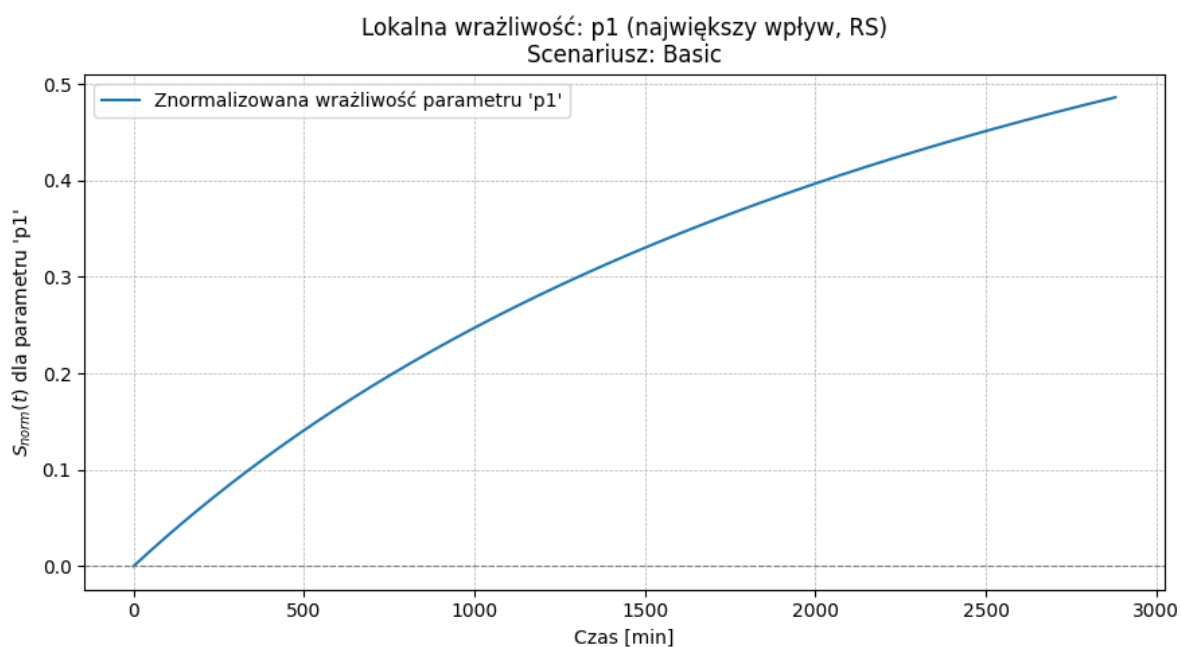
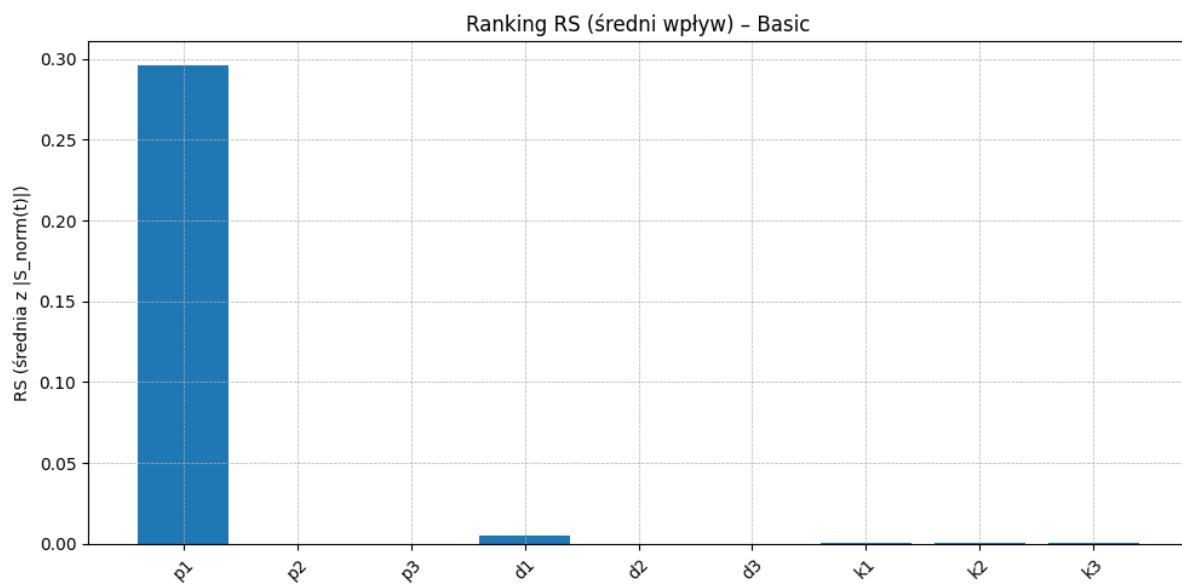
Wnioski:

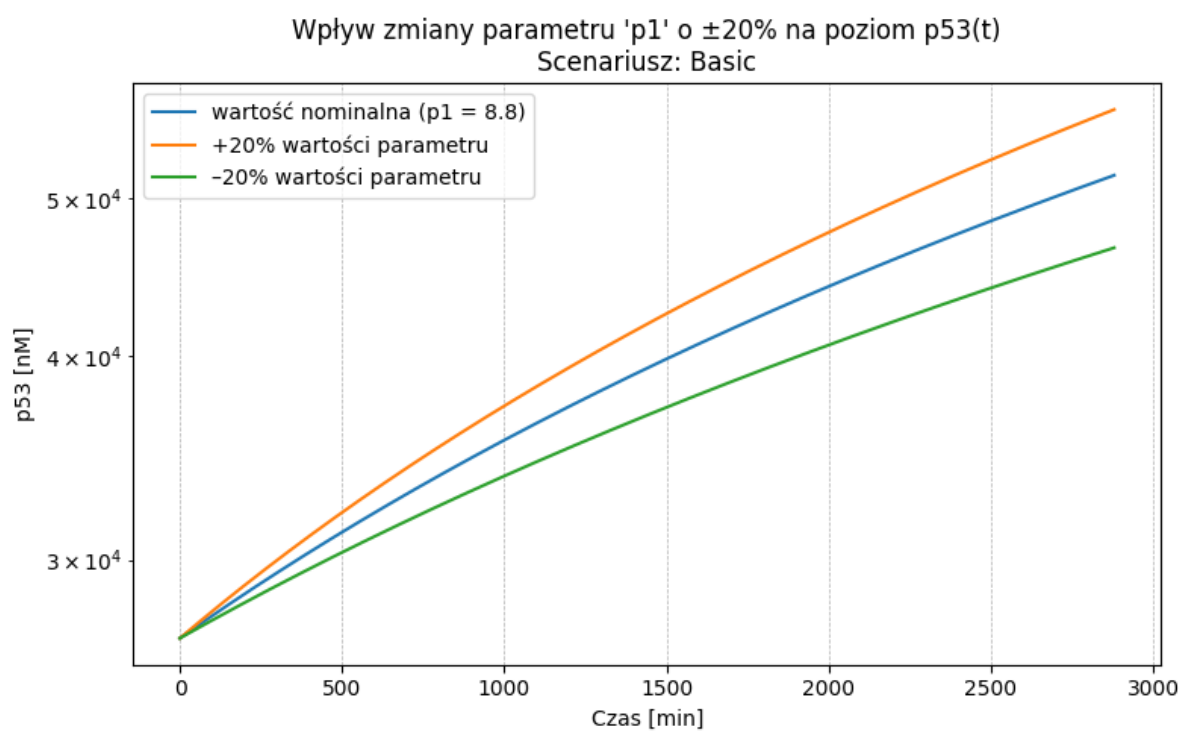
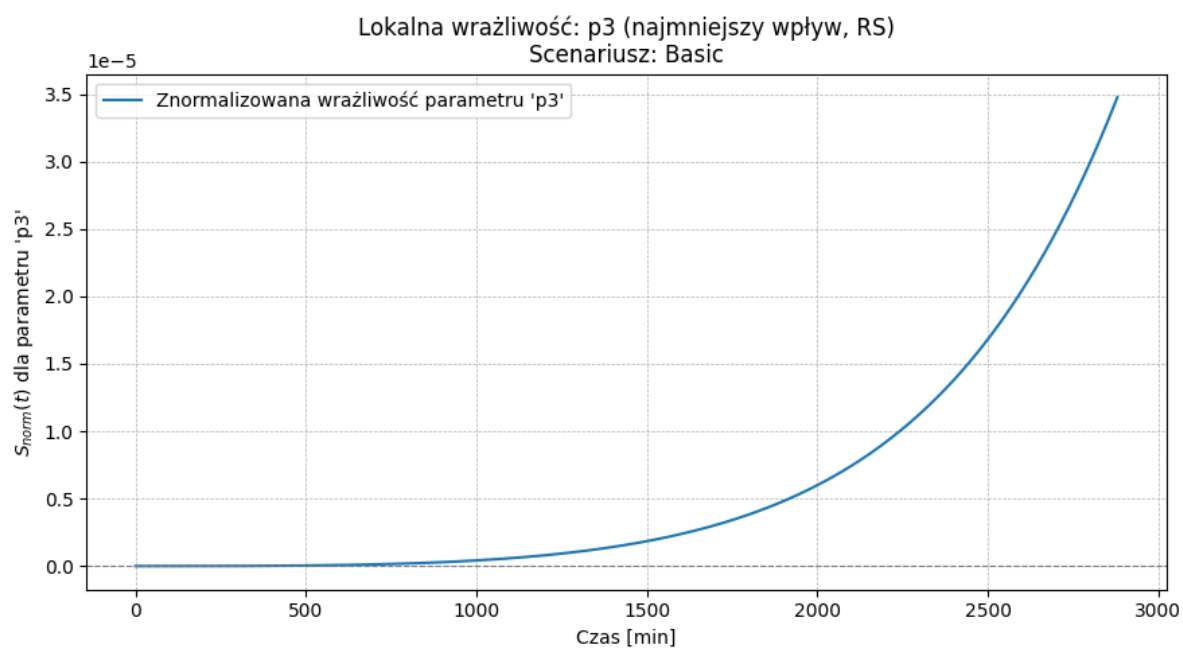
Parametr p1 ma zdecydowanie największy wpływ na poziom p53 w obu scenariuszach i według obu metryk (RS i OS). Jego zmiana o $\pm 20\%$ powoduje silne przesunięcia trajektorii p53(t), co widać na wykresach.

Scenariusz „Tumor” wykazuje większą czułość na **parametry związane z degradacją (d1, d2)**, co może wskazywać na zwiększoną niestabilność układu biologicznego.

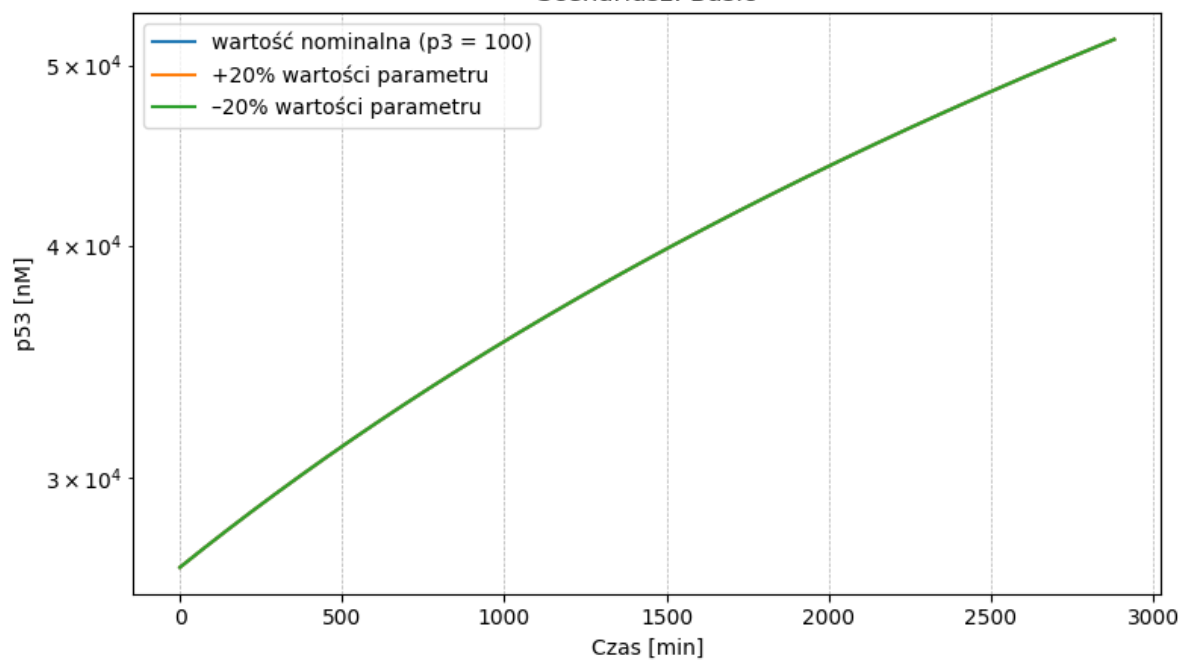
3. Wykresy:

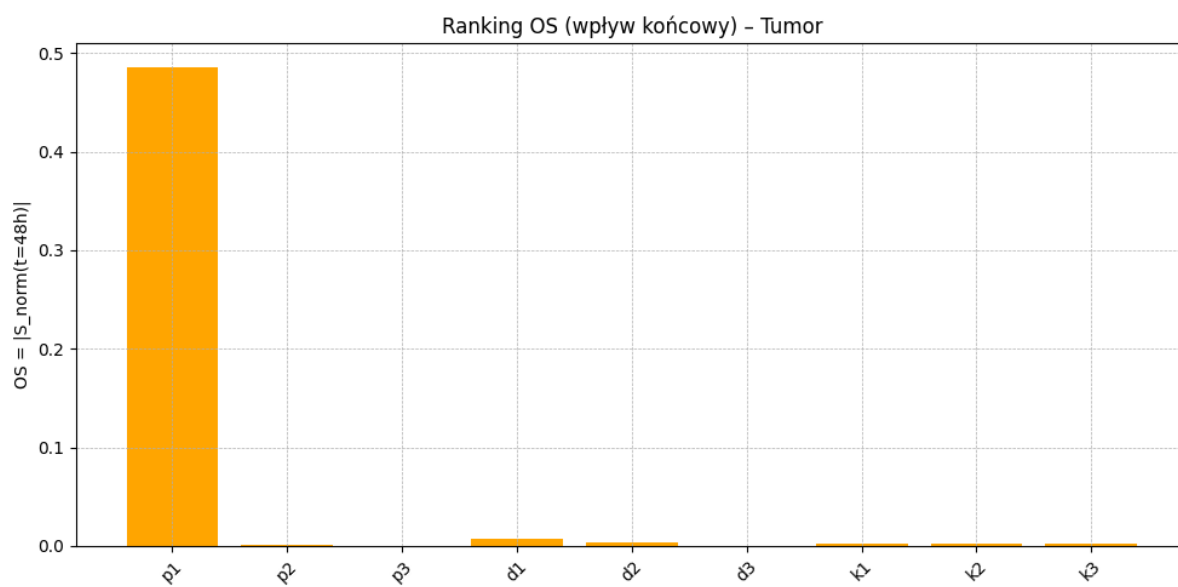
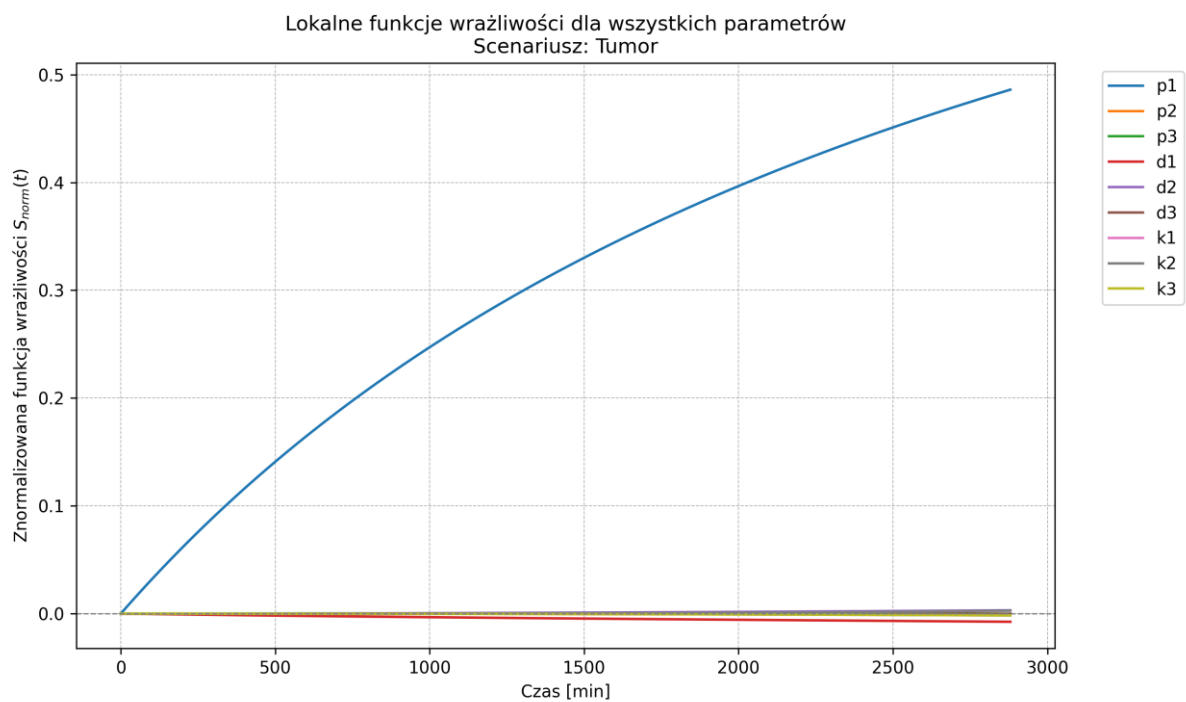


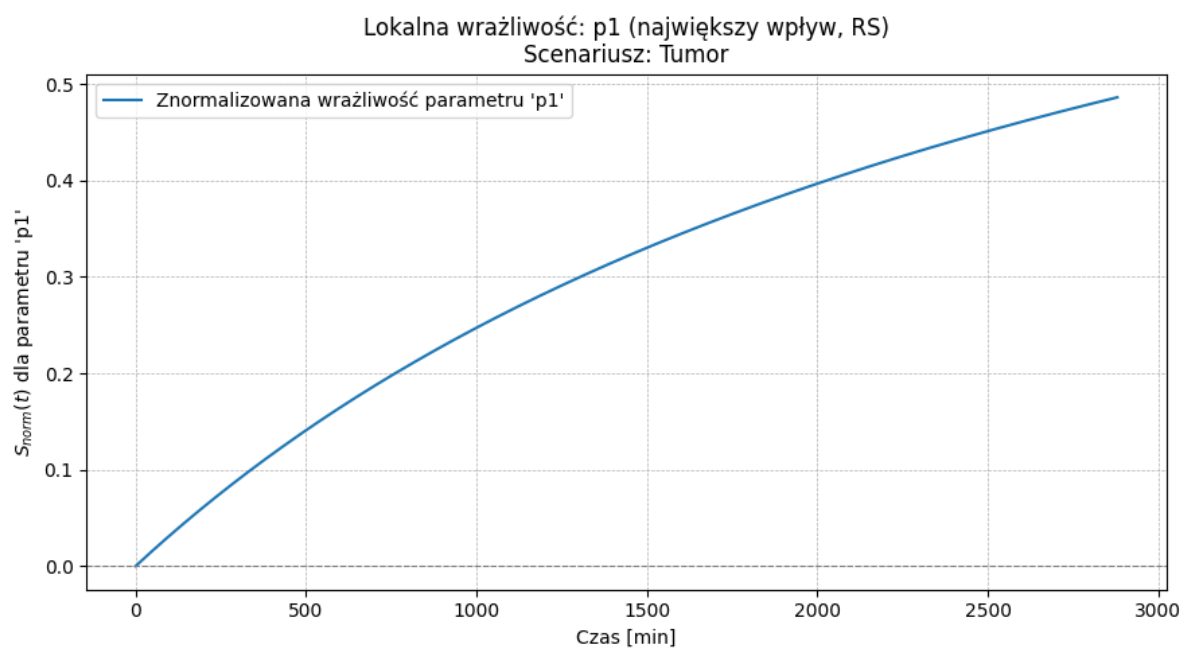
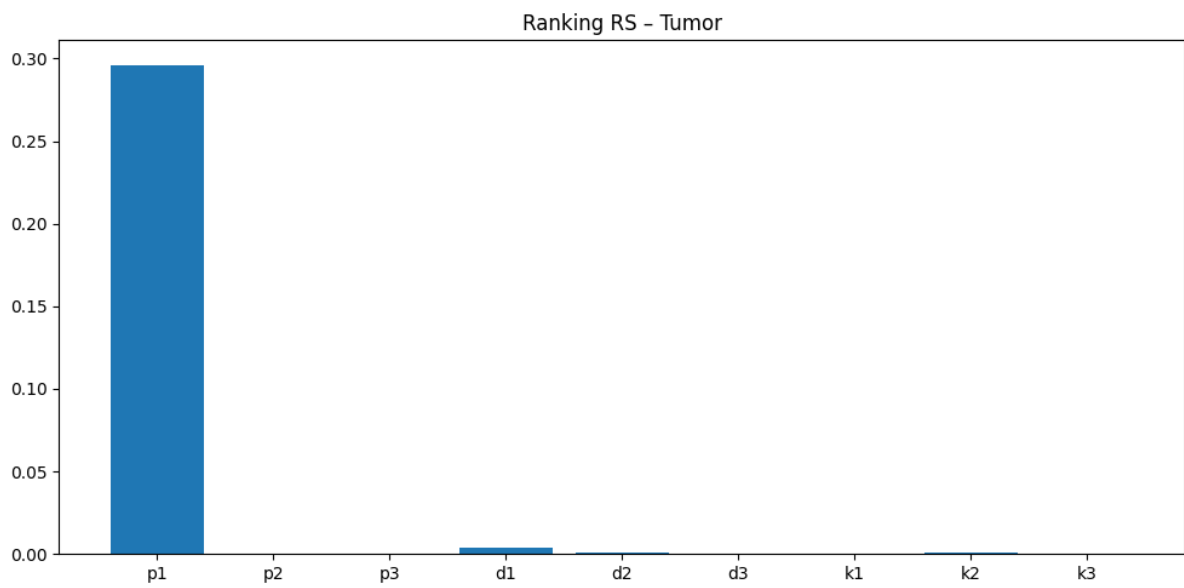


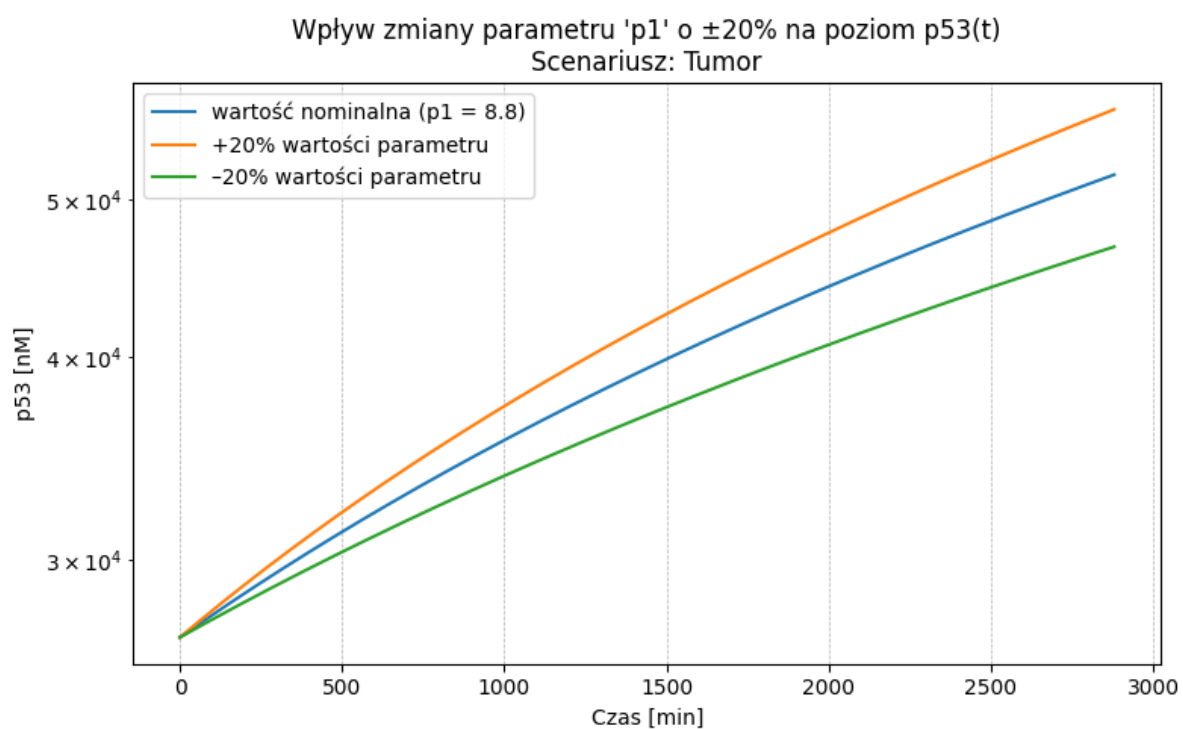
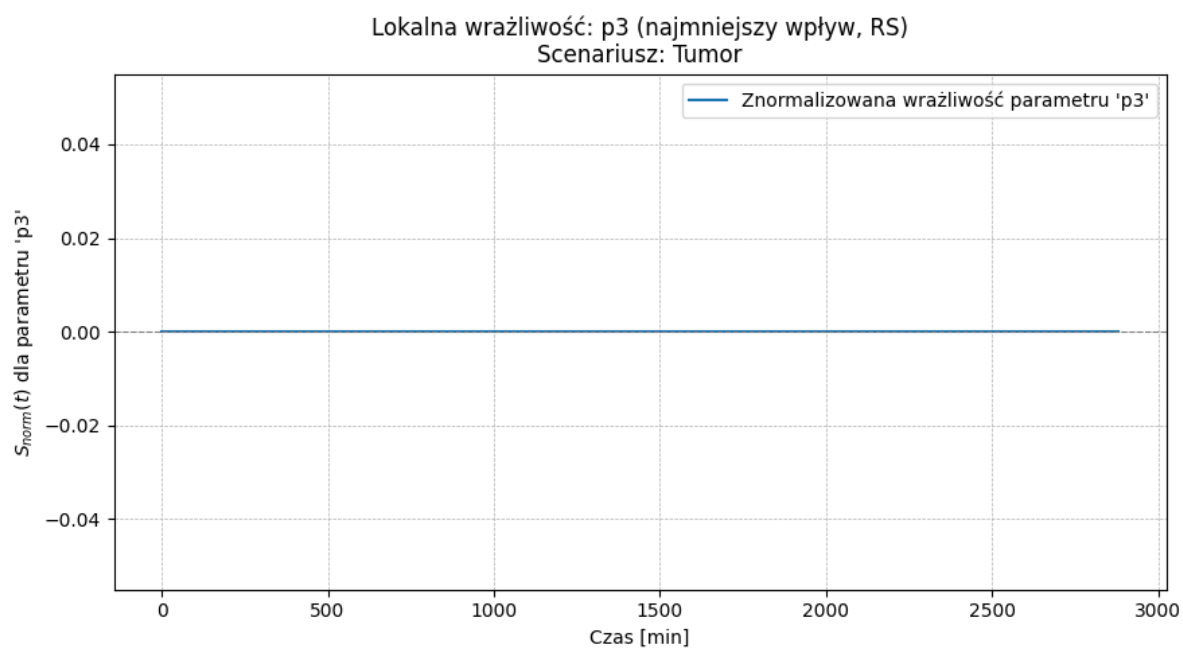


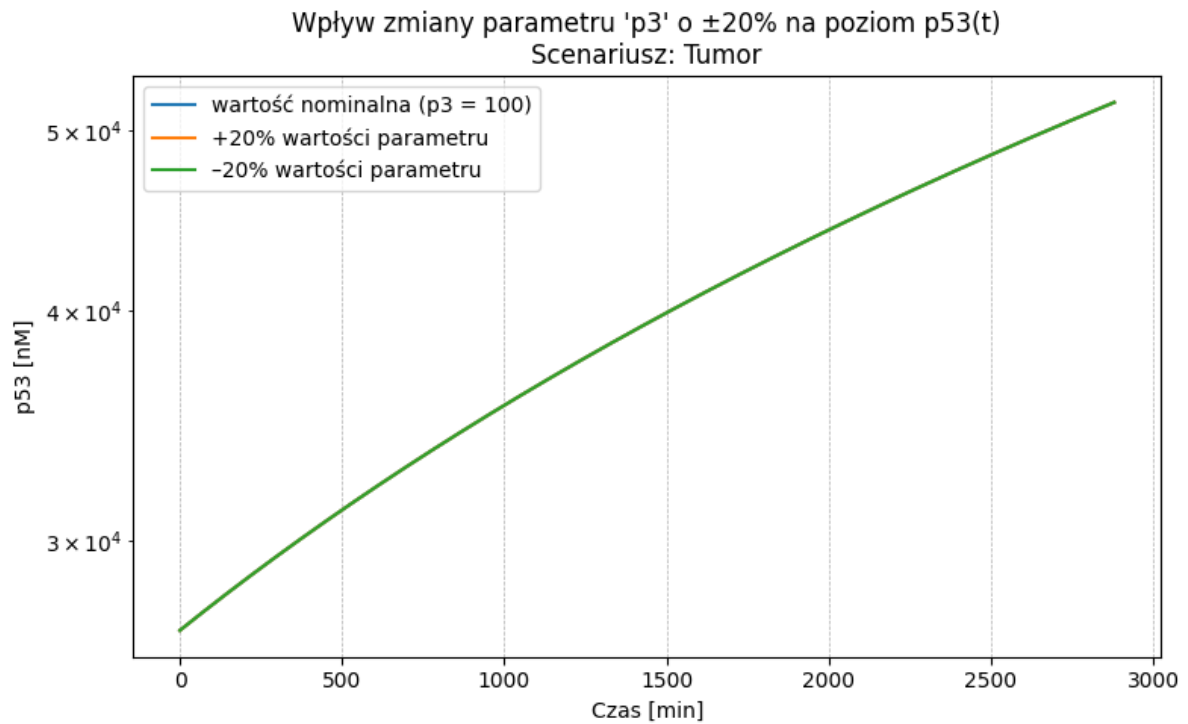
Wpływ zmiany parametru 'p3' o $\pm 20\%$ na poziom p53(t)
Scenariusz: Basic











Cały kod znajduje się w pliku main.py oraz załączyliśmy wykonywalny plik main.exe, którego uruchomienie generuje foldery z wykresami. Załączyliśmy również plik requirements.txt z potrzebnymi bibliotekami do prawidłowego działania kodu.