Juliet Van Haudt
2^{e} Ba BIR

Inhoudstafel modelleren & simuleren van biosystemen

1. Inleiding
   1.1. Wat is modelleren & simuleren?
   = Discipline van het begrijpen en evalueren van de interactie van delen van een reëel of theoretisch systeem
   1.2. Begrippen
   1.2.1. Systeem = een geïsoleerd deel van het universum waarin we geïnteresseerd zijn
   - Hebben een doel of functie
   - Interageert met zijn omgeving via systeemgrenzen
   - Kunnen verschillen op basis van schaal

   1.2.2. Model = benaderende beschrijving of voorstelling van een systeem
   Modelleren = vertalen van een systeem in een set van wiskundige vergelijkingen
   Simuleren = het doorrekenen van een model (oplossen)
   1.3. Waarom modelleren en simuleren?
   1.3.1. (Bio)systeemanalyse
   1.3.2. (Bio)systeemevaluatie
   1.3.3. (Bio)systeemoptimalisatie
   1.3.4. (Bio)systemen voorspellen
   1.3.5. Gevoeligheidsanalyses
   1.4. Modeltypes
   1.4.1. Input/outputmodel = transferfunctiemodel
   Model = vertaling van een systeem in een set van wiskundige vergelijkingen (vaak differentiaalvergelijkingen)
   - Via een set van wiskundige vergelijkingen worden inputvariabelen omgezet naar outputvariabelen
   - Output is enkel afhankelijk van input en een evenredigheidsconstante
   - Vergelijking kan opgelost worden zonder bijkomende vergelijkingen

   1.4.2. Toestandsmodel
   Bevat toestandsvariabelen: hulp-variabelen die de toestand van het systeem beschrijven
   - Output kan niet afzonderlijk worden opgelost maar is afhankelijk van een 2^{e} vergelijking die de dynamica van het systeem beschrijft

   1.5. Waaruit bestaat een model?
   1.5.1. Vergelijkingen
   1.5.2. Variabelen
   1.5.3. Constanten
   1.5.4. Parameters

1.6. Modelkarakteristieken

1.6.1. Statisch of dynamisch

- Statisch houdt geen rekening met de tijd
- Dynamisch beschrijft de evolutie van een systeem in tijd (heeft een geheugen)

1.6.2. Deterministisch of stochastisch

- Deterministisch heeft geen onzekerheid
- Stochastisch gebruikt regels van de statistiek om onzekerheid van een systeem te beschrijven

1.6.3. Lineair of niet-lineair

- Een model is niet-lineair in de variabelen zodra 1 vd partiële afgeleiden naar de variabelen functie is van 1 of meerdere variabelen
- Een model is niet-lineair in een parameter als de partiële afgeleide naar de parameterfunctie is van deze parameter

1.6.4. Mechanistisch of empirisch

- Mechanistisch gebaseerd op wetenschappelijke modellen
- Empirisch gebaseerd op empirische kennis
- Hybride modellen een mengeling van beide

1.7. Modelbouw

1.7.1. Definieer een doel

1.7.2. Verzamel kennis

1.7.3. Stel het model op

1.7.4. Valideer het model

2. Modelleren van (bio)systemen

2.1. Modelvergelijkingen

2.1.1. Lineaire algebraïsche vergelijkingen

2.1.2. Dynamische systemen: differentiaalvergelijkingen

2.1.3. Dynamische systemen: balansvergelijkingen

2.2. Input/outputmodellen

2.2.1. SISO model (single input single output)

- Output is enkel afhankelijk van input en zichzelf
- Voorgestel door n^{de} orde differentiaalvergelijkingen met een set van initiële condities om de vergelijking op te lossen voor een gegeven input

2.2.2. MIMO model (multiple inputs multiple outputs)

- Outputs zijn enkel afhankelijk van zichzelf en van de inputs
- De vergelijkingen zijn niet gekoppeld!
- Ook tussenvormen MISO mogelijk (multiple inputs single output)

2.3. Eerste orde systemen (beschreven door (set van) 1^e orde differentiaalvergelijking(en))

- Dynamica wordt typisch geanalyseerd door respons te bestuderen op eenvoudige inputs

2.3.1. Typevoorbeeld: y = ky

- Lineaire 1^e orde differentiaalvergelijking met constante coëfficiënten
- Oplossing: $y = y_0\, e^{kt}$

2.3.2. Typevoorbeeld: y + by = c

Lineaire 1^e orde differentiaalvergelijking met constante coëfficiënten

2.3.3. Niet-lineaire eerste orde systemen of modellen

2.4. De Laplacetransformaties

2.4.1. Definitie

= wiskundige oplossingsmethode voor lineaire differentiaalvergelijkingen

- Ze transformeert een functie in het tijdsdomein naar een functie in het complex domein
- De Laplace transformatie is enkel zinvol indien de integraal convergeert
- Kan enkel worden toegepast indien de functie f(t) bestaat en gedefinieerd is voor alle positieve waarden van t
- De Laplace-getransformeerde functie is niet langer een functie van t, maar wel van s

2.4.2. Laplace-getransformeerden van elementaire functies

Laplace Transforms

$f(t)$	$F(s) = L\{f(t)\}$
$C_1f(t) + C_2g(t)$	$C_1F(s) + C_2G(s)$
$e^{kt}f(t)$	$F(s-k)$
$f(kt)$	$\frac{1}{k}F\left(\frac{s}{k}\right)$
$tf(t)$	$-\frac{dF(s)}{ds}$
$t^nf(t)$	$(-1)^n\frac{d^nF(s)}{ds^n}$
$\frac{1}{t}f(t)$	$\int_s^\infty F(s)ds$
$\int_0^t f(t)dt$	$\frac{1}{s}F(s)$
1	$\frac{1}{s}$
$t^a, a > -1$	$\frac{\Gamma(a+1)}{s^{a+1}}$
$t^{-1/2}$	$\sqrt{\frac{\pi}{s}}$
t	$\frac{1}{s^2}$
t^2	$\frac{2}{s^3}$
$t^n, n = 1, 2, 3, \ldots$	$\frac{n!}{s^{n+1}}$
e^{at}	$\frac{1}{s-a}$
$t^ne^{at}, n = 1, 2, 3, \ldots$	$\frac{n!}{(s-a)^{n+1}}$
$\sin at$	$\frac{a}{s^2+a^2}$
$e^{kt}\sin at$	$\frac{a}{(s-k)^2+a^2}$
$t\sin at$	$\frac{2as}{(s^2+a^2)^2}$
$\cos at$	$\frac{s}{s^2+a^2}$
$e^{kt}\cos at$	$\frac{s-k}{(s-k)^2+a^2}$
$t\cos at$	$\frac{s^2-a^2}{(s^2+a^2)^2}$
$\sinh at$	$\frac{a}{s^2-a^2}$
$\cosh at$	$\frac{s}{s^2-a^2}$
$u(t-t_0)$	$\frac{e^{-t_0s}}{s}$
$u(t-t_0)f(t-t_0)$	$e^{-t_0s}F(s)$
$\delta(t-t_0)$	e^{-t_0s}
$f(t)$, periodic of period p	$\frac{1}{1-e^{-ps}}\int_0^p e^{-st}f(t)dt$
$f'(t)$	$sF(s) - f(0)$
$f''(t)$	$s^2F(s) - sf(0) - f'(0)$
$f^{(n)}(t)$	$s^nF(s) - s^{n-1}f(0) - \cdots - f^{(n-1)}(0)$
$\int_0^t f(\tau)g(t-\tau)d\tau$	$F(s)G(s)$

77

2.4.3. Eigenschappen van Laplacetransormatie

2.4.4. Laplace-getransformeerden van afgeleiden

2.4.5. De inverse Laplacetransformatie

2.4.6. Oplossen van differentiaalvergelijkingen met de Laplacetransformatie

- Stap 1: transformeer de differntiaalvergelijking
- Stap 2: Bepaal de oplossing Y(s) van de Laplace-getransformeerde vergelijking
- Stap 3: Bepaal de functie y(t) die Y(s) als Laplace-getransformeerd heeft

2.5. Dynamisch gedrag van 1^e orde systemen

2.5.1. Algemene wiskundige beschrijving van 1^e orde systemen

$\tau \frac{dy(t)}{dt} + y(t) = k * u(t)$

Met tau de snelheidsconstante en k de versterkingfactor

2.5.2. Laplacetransformatie en respons van een eerste orde systeem

- Vrije respons = zero inputs respons
  - Is het gedeelte vd respons dat veroorzaakt wordt door de initiële condities (er treden geen externe krachten op)
  - De oplossing als input U(s) = 0
- Geforceerde respons = zero state respons
  - Is het gedeelte vd respons veroorzaakt door de input (er treden wel externe krachten op bij zero intiële condities)
  - De oplossing als de initiële conditie y(0)= 0
- De respons van een lineaire differentiaalvergelijking is steeds de som van een vrije en een geforceerde respons

2.5.3. De transferfunctie H(s) van de differnetiaalvergelijking bekomen we door de initiële conditie(s) y(0) = 0 te stellen, en de verhouding te nemen van Y(s) en U(s)

- H(s) is dus de verhouding vd Laplace-getransformeerde vd geforceerde respons tot de Laplace-getransformeerde vd input
- Nuttig voor de analyse van effecten vd input ve systeem en dus voor het analyseren vd dynamica van systemen
- Concept transferfunctie vormt de basis voor een grafische beschrijving van systeemdynamica: blokdiagrammen

2.5.4. Systeemdynamica van eerste orde systemen

- 1. De eenstapsrespons
  - De éénstapsfunctie is de eenvouidgste discontinue functie
- 2. De impulsrespons
  - Wanneer de input een functie is met een hoge waarden over een zeer korte tijd
  - Voorgesteld door de Dirac deltafunctie
- 3. De hellingsrespons
  - De eenheidhellingsunctie (unit ramp function)
- 4. De frequentierespons
  - Respons op een sinusoïdale functie

2.6. Tweede orde systemen

2.6.1. Het mechanisch massa-veer-demper systeem

- Systeem massa-veer: Wet van Hooke
    - $F_{veer} = k*s$
    - Bij evenwicht: $W = m*g = F_{veer} = k*L$
    - Bij verstoring: $F_{veer} = -k(L+x)$
- Demper: $F_{demper} = -c*v$
- Netto kracht

2.6.2. Dynamische gedrag van het massa-veer-demper systeem

2.6.3. Biosysteemtoepassingen

2.7. Blokdiagrammen

2.7.1. Transferfuncties voor complexere systemen

- Voor systemen met meerdere inputs en outputs, is er 1 transferfunctie per input/outputpaar
- Bij stelsels differentiaalvergelijkingen: de vergelijkingen eerst transformeren en algebraïsch de variabelen elimineren, behalve de gewenste input en output

2.7.2. De transferfunctie en blokdiagrammen

- Visuele interpretatie vd dynamica ve model
- Blokdiagrammen tonen hoe de componenten ve systeem interageren met elkaar: ze tonen relaties (oorzaak – effect) tussen de componenten
- Kunnen gebruikt worden om transferfuncties van systemen te achterhalen, wanneer differentiaalvergelijkingen niet gegeven zijn
- Equivalente blokdiagrammen = hetzelfde model kan worden voorgesteld door meerdere blokdiagrammen
- Systeem- of modelreductie

2.8. Toestandsmodellen = modellen die bestaan uit meerdere gekoppelde 1e orde differentiaalvergelijkingen

- Bevat toestandsvariabelen: hulp-variabelen die de toestand vh systeem beschrijven

2.8.1. Transitie van input/outputmodel naar toestandsmodel

- Elk input/outputmodel kan steeds getransformeerd worden naar een toestandsmodel
- Algemeen voorbeeld: een stationair, lineair SISO model zonder afgeleiden vd input-variabelen

2.8.2. De toestandsvergelijkingen

= Set of stelsel van 1e orde differentiaalvergelijkingen die toestandsmodellen beschrijven

- Vergelijkingen zijn hier wel onderling afhankelijk (gekoppeld)!
- Vector-matrixnotatie laat toe meerdere vergelijkingen als 1 enkele matrixvergelijking te schrijven

2.8.3. Het begrip “toestand van een dynamisch systeem”

- Voor een gegeven dynamisch systeem bestaat er een minimum set van variabelen die, indien gekend, het systeem op een bepaald tijdstip volledig beschrijven
- De set van toestandsvariabelen kan worden voorgesteld door een vector, de toestandsvector in de toestandsruimte
- Het systeem kan worden beschouwd als een punt in de tijd beweegt doorheen de toestandsruimte via een continu pad, het toestandstraject
- De vorm vh toestandstraject wordt bepaald door initiële condities, de inputs en de dynamica vh systeem

2.8.4. De outputvergelijkingen

Statische, algebraïsche vergelijkingen

2.8.5. Algemene wiskundige beschrijving van een toestandsmodel

2.8.6. Voorbeeld: de invertasereactor

3. Simuleren van (bio)systemen

3.1. Modelsimulatie

3.1.1. Analytische oplossingen

Oplosbaar zijn van de differentiaalvergelijkingen

3.1.2. Numerieke oplossingen

Indien geen analytische oplossingen gevonden kunnen worden

3.2. Parameterschatting

= Bepalen van de optimale waarden voor de parameters door het model te vergelijken met experimentele data

- Modelkalibratie of fitten van een model
- Statistische context

3.2.1. De doelfunctie

- Om de parameterschatting uit te voeren wordt eerst een doelfunctie j(theta) gedefinieerd die de afwijking vd modelpredictie en de experimentele data, voor een bepaalde parameter set theta kwantificeert
- Minimalisatie vd doelfunctie gebeurt mbv een optimalisatiealgoritme
- Som van de kwadratische afwijkingen
- Gewogen som van de kwadratische afwijkingen

3.2.2. Polynomiale modellen

- Worden vaak gebruikt om data te fitten maar zijn vaak onbetrouwbaar bij extrapolatie !

3.2.3. Identificeerbaarheid van een model

Een model is identificeerbaar voor een bepaalde experimentele dataset indien aan alle parameters een unieke waarde kan worden toegekend

- Theoretische of structurele identificeerbaarheid
- Praktische identificeerbaarheid

3.2.4. Voorbereidende stappen voor parameterschatting

- 1. Dataset selecteren
- 2. Parameters selecteren
- 3. Initiële schatting
- 4. Opgeven van grenzen voor parameterwaarden

3.2.5. Minimaliseren van de doelfunctie

- Lineaire parameterschatting (algebraïsch)
- Niet-lineaire parameterschatting (numerieke methode)

3.2.6. Minimalisatiealgoritmen

- Vertrekken van een intitiële schatting θ_0 vanwaar iteratief gezocht wordt naar de waarde θ die de doelfunctie minimaliseert
- Minimalisatiealgoritmen op basis van de gradiënt
  - 1. Methode van de steilste helling
  - 2. Methode van Newton
  - 3. Levenberg-Marquardt
- Minimalisatiealgoritmen niet op basis van de gradiënt
  - 1. Powell en Brent methodes
  - 2. Het Simplex algoritme

4. Modelevaluatie en -validatie

4.1. Inleiding

4.1.1. Modelevaluatie vs modelvalidatie

- Modelevaluatie = nagaan of het model een goede weergave is van de experimentele data
- Goodness-of-fit: beschrijft hoe goed het model overeenkomt met de observaties
- Modelvalidatie = nagaan of het model nieuwe waarnemingen met grote waarschijnlijkheid kan beschrijven

4.2. Modelevaluatie

4.2.1. Grafische methodes

- Visuele interpretatie van modeloutput
- Scatter plots (eliminatie tijdscomponent)
  - Bij goed model liggen de datapunten op de bissectrice
- Plotten van residuals
  - Als de residuals random verdeeld zijn

4.2.2. Kwantitatieve methodes

- Absolute methodes: verschil tussen geobserveerde en gemeten waarde
- Genormaliseerde methodes: genormaliseerd tov een standaardwaarde

- Bv. Nashstutcliffe coëfficiënt voor modelefficiëntie

4.3. Modelvalidatie

4.3.1. Crossvalidatie

- Zelfde systeem, verschillende metingen
- Nodige voorwaarde: onafhankelijke dataset voorhanden

4.3.2. Extrapolatie

- Zelfde systeem, verschillende omstandigheden

4.3.3. Verschillende systemen

- Ander systeem, zelfde of verschillende omstandigheden

5. Modelanalyse

5.1. Inleiding

5.2. Gevoeligheidsanalyse = studie naar de invloed van variaties in modelparameters op de modelresultaten

- Lokale gevoeligheidsanalyse
- Globale gevoeligheidsanalyse

5.2.1. Differentiële gevoeligheidsanalyse

- Invloed van een parameter in 1 bepaald punt van de parameterruimte
- Gevoeligheidsfunctie voor dynamische modellen

5.2.2. Relatieve gevoeligheid

- Laat toe de gevoeligheid van eenzelfde variabel tov verschillende parameters onderling te vergelijken
  - Relatieve gevoeligheid tov een parameter
  - Relatieve gevoeligheid tov een variabele
  - Totale relatieve gevoeligheid

5.2.3. Lokaal karakter van de gevoeligheidsfunctie

- Berekend door een parameter te perturberen rond een bepaalde waarde
  - Lineaire functie
  - Niet-lineaire functie

5.2.4. Globale gevoeligheidsanalyse

- Gevoeligheid van de volledige parameterruimte

5.2.5. De Monte-Carlo simulatietechniek = fysiek proces waarbij vele malen wordt gesimuleerd, telkens met verschillende startcondities

- Resultaat: verdelingsfunctie
- Stap 1: Preprocessing
- Stap 2: Simulatie
- Stap 3: Postprocessing

5.2.6. De methode van de gestandaardiseerde regressie-coëfficiënten

- Globale gevoeligheidsanalyse gebaseerd op Monte-Carlo en regressie analyse

5.3. Onzekerheidsanalyse = studie naar de onzekere aspecten ve model en naar hun invloed op de inherente onzekerheid vd modelresultaten

5.3.1. Toepassingen

- Validatie modellen
- Besluitvorming
- Voorspellingen

5.3.2. Bronnen van onzekerheid

- Onzekerheid in de modelstructuur
- Onzekerheid in de programmering
- Meetfouten
- Onzekerheid in de modelinput
- Onzekerheid in de modelparameters

5.3.3. Onzekerheidspropagatie

- Onzekerheidsanalyse behandelt vaak de voortgang of voortplanting van de onzekerheid doorheen het model
- Fouten en afwijkingen: begrippen
  - De absolute fout of afwijking
  - De relatieve fout of afwijking
  - De standaardafwijking
  - De variantie
- Onzekerheidspropagatie: algemene rekenregels
- Lineaire onzekerheidspropagatie
- Monte-Carlo onzekerheidspropagatie