

LAB 3: Analiza wrażliwości modeli deterministycznych

Autorzy: Maria Piasecka, Barbara Pielecha

Celem ćwiczenia była implementacja modelu równań różniczkowych opisujących dynamikę białka p53 w komórkach zdrowych i nowotworowych. Analiza miała nam posłużyć za wyznacznik tych parametrów, które mają największy wpływ na poziom białka p53 w czasie. Dynamika białek została „zasymulowana” w dwóch scenariuszach, w komórce zdrowej (brak uszkodzeń DNA, brak SiRNA i aktywny PTEN) oraz w komórce nowotworowej (uszkodzone DNA, brak SiRNA i nieaktywny PTEN).

Metody:

Lokalna analiza: Aby nie opierać się na przybliżaniu pochodnych poprzez różnice skończone, wykorzystano rozszerzony układ równań różniczkowych. Jednocześnie śledzi wszelakie zmiany stanów jak i ich cząstkowe pochodne względem każdego parametru. Ostatecznie bezpośrednio uzyskujemy funkcję wrażliwości względem każdego parametru; skorzystaliśmy z macierzy Jacobiego dla części stanowej ($\partial f / \partial x$) oraz z macierzy ($\partial f / \partial \theta$) opisującej wpływ parametrów; obliczyliśmy jak usytuują się parametry w rankingu na podstawie średniej wartości w całym przedziale czasowym oraz wyznaczyliśmy wyżej przedstawiony ranking parametrów w chwili końcowej (po 48h).

Globalna analiza (Sobol-like): W tej analizie każdy z parametrów został potraktowany losowo. Każda wartość była pobrana w taki sposób z rozkładu jednostajnego w zakresie $\pm 20\%$ wartości. Dla każdej kombinacji parametrów zasymulowaliśmy model, następnie stężenie p53 zostało odczytane; parametry θ_i z kombinacji zostały zgrupowane poprzez binning, stężenie w każdym koszyku było później uśredniane – w ten sposób przybliżone zostało $E[Y | X_i]$. Wskaźnik Sobola pierwszego rzędu jest estymowany jako stosunek wariacji tych średnich do wariacji całkowitej.

Współczynnik Sobola, został obliczony przy użyciu wzoru:

$$S_i = \text{Var}(Y_i) / \text{Var}(Y)$$

Y_i – średni poziom p53 dla losowej symulacji

Y – średni poziom p53 dla wszystkich symulacji (łącznie)

Obie metody, zarówno analiza lokalna jak i globalna, zostały poddane obliczeniom na podstawie 2 rankingów parametrów: średni wpływ w całym przedziale czasowym (do 48h) i wpływ w stanie końcowym (48h).

Wizualizacja wyników:

Wykresy znajdują się w folderze Lab3 w repozytorium.

Wnioski:

Parametr 1 (produkcja p53) ma najwyższą wrażliwość zarówno lokalnie jak i globalnie. Natomiast k_2 i k_3 wykazują najniższy wpływ na dynamikę p53. Zbieżność metod i scenariuszy potwierdza stabilność modelu. Warianty, w przedziale $\pm 20\%$, utwierdzają nas w przekonaniu, że na wynik nie będą wpływały zmiany parametrów takich jak k_2 bądź k_3 .