

Nhận ngày 9 tháng 11 năm 2015; sửa đổi ngày 22 tháng 7 năm 2016; chấp nhận ngày 1 tháng 10 năm 2016. Ngày công bố ngày 26 tháng 12 năm 2016; ngày phiên bản hiện tại ngày 27 tháng 1 năm 2017.

MA số nhận dạng đối tượng kỹ thuật số 10.1109/LLS.2016.2644646

Một cách tiếp cận suy luận logic thời gian cho Phân biệt đối xử theo mô hình

ZH XU¹, MARK BIRTWHISTLE², CALIN BELTA³, VÀ AGUNG JULIUS¹

¹Khoa Kỹ thuật Điện, Máy tính và Hệ thống, Học viện Bách khoa Rensselaer, Troy, NY 12180 Hoa Kỳ
²Trụ sở Y khoa Icahn tại Mount Sinai, New York, NY 10029 Hoa Kỳ

³Đại học Boston, Boston, MA 02215 Hoa Kỳ

TÁC GIẢ LIÊN KẾT: Z. XU (xuz8@rpi.edu)

Công trình này được Quỹ Khoa học Quốc gia hỗ trợ theo Khoản tài trợ CNS-0953976 và Khoản tài trợ EF-1137906.

TÓM TẮT Chúng tôi đề xuất một phương pháp phân biệt giữa các mô hình cạnh tranh cho các hệ thống sinh học.

Phương pháp của chúng tôi dựa trên việc học các công thức logic thời gian từ dữ liệu thu được bằng cách mô phỏng các mô hình. Chúng tôi áp dụng phương pháp này để tìm ra các đặc điểm động của hoạt hóa kinase điều hòa tín hiệu ngoại bào (ERK) do yếu tố tăng trưởng biểu bì gây ra, đặc biệt riêng cho các mô hình phản hồi tích cực so với tiêu cực.

Đầu tiên, chúng tôi tìm kiếm một công thức logic thời gian từ một tập huấn luyện có thể loại bỏ động lực ERK được quan sát thấy với cả hai mô hình và sau đó xác định động lực ERK riêng biệt cho từng mô hình. Các công thức thu được được thử nghiệm với một tập mẫu xác thực và tỷ lệ quyết định và tỷ lệ phân loại được ước tính bằng cách sử dụng ranh giới Chernoff. Các kết quả có thể được sử dụng để hướng dẫn và tối ưu hóa thiết kế các thí nghiệm để phân biệt mô hình.

MỤC LỤC THUẬT NGỮ Kinase được điều hòa bởi tín hiệu ngoại bào (ERK), phân biệt mô hình, logic thời gian.

I. GIỚI THIỆU

các mô hình có thể được sử dụng để TOÁN HỌCTạo ra các giả thuyết có thể hướng dẫn các thí nghiệm về hệ thống sinh học. Làm thế nào để lựa chọn các mô hình tốt hơn và kiểm tra mô hình nào đại diện nhiều hơn cho các hệ thống sinh học thực tế luôn là một thách thức. Chủ đề này trong mô hình hóa thường được gọi là phân biệt mô hình [1]–[7].

Có nhiều tài liệu phong phú về thiết kế phương pháp phân biệt mô hình. Hầu hết các phương pháp đều dựa trên phân tích thống kê như khả năng tối đa và mục tiêu chính là thiết kế đầu vào sao cho đầu ra của các mô hình khác nhau có thể khác nhau hơn [8]. Vì các mô hình từ sinh học hệ thống thường không tuyến tính, ví dụ, phát sinh từ động học hành động khối lượng hoặc động học enzyme, nên tuyến tính hóa thường là một phần thiết yếu trong thiết kế đầu vào để phân biệt mô hình [9], [10].

Trong những năm gần đây, logic thời gian ngày càng được sử dụng nhiều hơn để biểu thị các phát biểu phức tạp và chính xác hơn thường xuất hiện trong các hệ thống thực [11]–[13]. Đây là một tập hợp các quy tắc để biểu diễn và phân tích hành vi thời gian của các hệ thống vật lý và sinh học. Logic thời gian mà chúng tôi sử dụng được gọi là logic thời gian tín hiệu (STL) [14]. Các công thức STL được đánh giá trên các quỹ đạo thời gian. Ví dụ, quỹ đạo thời gian $x(t) = \sin(t)$ thỏa mãn công thức $(0, \pi)(x > 0)$, được đọc là "Trong khoảng thời gian $(0, \pi)$, $x(t)$ luôn lớn hơn 0." STL có thể được sử dụng để biểu thị các tính năng cấp cao định lượng của một nhóm các quỹ đạo thời gian mô phỏng từ nhiều mô hình khác nhau. Việc so sánh các tính năng này với các tính năng của các quỹ đạo được tạo ra theo thử nghiệm cho phép chúng tôi

để xác định mô hình nào phù hợp hơn với hành vi của hệ thống. Kong et al. [15] đã thiết kế một thuật toán suy luận có thể tự động suy ra các công thức logic thời gian có thể phân loại các quỹ đạo trong các tập hợp khác nhau trực tiếp từ dữ liệu. Chúng tôi áp dụng thuật toán của họ trong phân biệt mô hình bằng cách phân biệt giữa các quỹ đạo được tạo ra bởi các mô hình toán học cạnh tranh khác nhau. Trong một số trường hợp nhất định, thuật toán có thể dẫn đến phân loại sai (có nghĩa là một số quỹ đạo được phân loại sai theo công thức), ví dụ, nếu một số quỹ đạo do một mô hình tạo ra giống hoặc rất giống với một số quỹ đạo do mô hình khác tạo ra.

Trong bài viết này, chúng tôi trình bày một phương pháp mới có thể giảm đáng kể tỷ lệ phân loại sai khi phân biệt các quỹ đạo khác nhau được tạo ra bởi các mô hình toán học khác nhau. Đầu tiên, chúng tôi tìm kiếm một công thức logic thời gian có thể loại bỏ các quỹ đạo giống nhau hoặc rất giống nhau cho cả hai mô hình. Sau đó, chúng tôi chỉ phân loại các quỹ đạo còn lại cho cả hai mô hình bằng một công thức logic thời gian khác.

Bức thư này được cấu trúc như sau. Phần II trình bày cách xây dựng vấn đề. Phần III trình bày cách tiếp cận mới.

Phần IV mô tả việc triển khai trên con đường kinase điều hòa tín hiệu ngoại bào (ERK). Cuối cùng, một số kết luận được trình bày trong Phần V.

II. ĐẶT RA BÀI TOÁN

Giả sử chúng ta có hai mô hình toán học, Mô hình 1 và Mô hình 2, mà chúng ta muốn phân biệt. Trong thư này, cả hai mô hình đều được coi là ngẫu nhiên. Đối với Mô hình 1 và 2, chúng ta

có không gian xác suất (I, F, P) $i=1,2$, tương ứng [16].

Mỗi mô phỏng của các mô hình được coi là một bản đồ từ i đến không gian quỹ đạo. Chúng tôi giả định rằng các không gian này không được chỉ định rõ ràng. Thay vào đó, chúng tôi giả định rằng chúng tôi có thể tạo ra các quỹ đạo mẫu được ánh xạ từ các mẫu độc lập từ các không gian xác suất này.

Vấn đề mà chúng ta xem xét trong bức thư này là tìm công thức STL để tách biệt quỹ đạo khỏi Mô hình 1 và 2.

Nghĩa là, được thỏa mãn bởi (quỹ đạo từ) Mô hình 1 với xác suất cao và bị vi phạm bởi (quỹ đạo từ) Mô hình 2 với xác suất cao. Ở đây, chúng ta giả định rằng các tập con của i tương ứng với sự thỏa mãn/vi phạm công thức STL mà chúng ta xem xét có thể được tìm thấy trong F_i .

Chúng tôi tìm cách giải quyết vấn đề này bằng cách làm việc với các quỹ đạo mẫu được tạo ra từ cả hai mô hình. Nghĩa là, chúng tôi tìm cách giải quyết vấn đề sau.

Bài toán 1: Chúng tôi biểu thị $Set1_t$ và $Set2_t$ là hai tập huấn luyện quỹ đạo được tạo bởi Mô hình 1 và Mô hình 2 (được tạo ngẫu nhiên bằng cách lấy mẫu các điều kiện ban đầu hoặc tham số mô hình, v.v.). Tìm một công thức logic thời gian để phân biệt các quỹ đạo trong $Set1_t$ và $Set2_t$.

Chúng tôi biểu thị chuẩn L^∞ của một quỹ đạo s là $s^\infty = s(t)$. Lưu ý rằng một số quỹ đạo trong $Set1_t$ có thể là $\sup_{t \in T} s(t)$ giống hoặc rất giống với một số quỹ đạo trong $Set2_t$, tức là tồn tại các tập con $Sub1_t \subseteq Set1_t$ và $Sub2_t \subseteq Set2_t$ được định nghĩa như sau:

$Sub1_t = \{s1 \in Set1_t \mid s1 \in Set2_t, s1 \in s1^\infty \leq s2^\infty\}$
 $Sub2_t = \{s2 \in Set2_t \mid s1 \in Tập1_t, s1 \in s1^\infty \leq s2^\infty\}$ (1)

trong đó là một số dư ứng nhỏ.

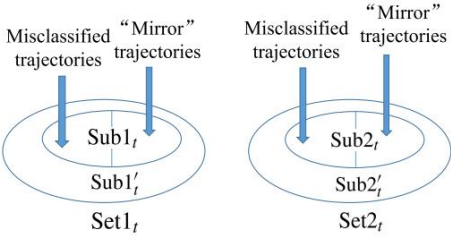
III. GIẢI PHÁP

A. SUY LUẬN LOGIC THỜI GIAN

Sử dụng thuật toán suy luận trong [15], chúng tôi tìm kiếm công thức logic thời gian được thỏa mãn tốt nhất bởi các quỹ đạo trong $Set1_t$ và bị vi phạm bởi các quỹ đạo trong $Set2_t$. Công thức logic thời gian có dạng $\varphi = (A \rightarrow B)$, với A là công thức nguyên nhân và B là công thức kết quả.

Nếu một số quỹ đạo trong $Set1_t$ giống hoặc rất giống với một số quỹ đạo trong $Set2_t$ (tức là, $Sub1_t$ và $Sub2_t$ tồn tại), thì thuật toán sẽ cung cấp cho chúng ta công thức logic thời gian φ với tỷ lệ phân loại sai dự ứng. Có một số quỹ đạo "phản chiếu" trong tập khác không bị phân loại sai, nhưng giống hoặc rất giống với các quỹ đạo bị phân loại sai. Có thể thấy từ Hình 1 rằng các tập $Sub1_t$ và $Sub2_t$ là lý do cho các quỹ đạo bị phân loại sai.

Để phân biệt tốt hơn hai mô hình, chúng tôi đề xuất một phương pháp đã sửa đổi có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ phân loại sai. Chúng tôi dự định sẽ suy ra công thức logic thời gian φ có dạng $\varphi = (A \rightarrow B)$, trong đó ký hiệu logic mới được định nghĩa " " khác với ký hiệu "ngụ ý" " và bảng chân lý mới được hiển thị trong Bảng 1. Không giống như công thức A , công thức A phục vụ một chức năng hoàn toàn khác: nó được thiết kế như một tiêu chí để xác định khả năng quyết định của sự phân biệt. Chúng tôi ký hiệu $Sub1_t \setminus Set1_t \setminus Sub1_t$



HÌNH 1. Sơ đồ các tập hợp con khác nhau của bộ dữ liệu huấn luyện.

BẢNG 1. Bảng chân lý của A → B

A'	B'	A' → B'
T	T	T
T	F	F
F	T	Undecidable
F	F	Undecidable

và $Sub2_t \setminus Sub2_t$ là các tập hợp con của các quỹ đạo trong t $Set1_t$ và $Set2_t$ không giống nhau và phải được tách biệt hoàn toàn (như thể hiện trong Hình 1).

Do đó, chúng ta có thể chạy thuật toán trong [15] để tìm kiếm công thức logic thời gian A được thỏa mãn tốt nhất bởi các quỹ đạo trong $Sub1_t$ và bị vi phạm bởi các quỹ đạo trong $Sub2_t$.

Sau đó, chúng ta chạy thuật toán để tìm kiếm logic thời gian B được thỏa mãn tốt nhất bởi các quỹ đạo trong $Sub1$ và bị vi phạm bởi các quỹ đạo trong $Sub2$. Theo cách này, hai tập hợp $Sub1_t$ và $Sub2_t$ có thể được tách biệt hoàn toàn dựa trên thuộc tính B .

Cụ thể, $Sub1_t$ (được tạo ra bởi Mô hình 1) thỏa mãn B , và $Sub2_t$ (được tạo ra bởi Mô hình 2) thì không.

B. KIỂM TRA LOGIC THỜI GIAN

Chúng tôi kiểm tra tính hợp lệ của công thức bằng tập mẫu xác thực (tập mẫu xác thực độc lập với tập mẫu huấn luyện). Chúng tôi biểu thị các quỹ đạo được tạo ngẫu nhiên bởi Mô hình 1 và Mô hình 2 trong tập mẫu xác thực là $Set1_v$ và $Set2_v$. Tương tự, chúng tôi định nghĩa $Sub1_v$ và $Sub2_v$ như sau:

$Sub1_v = \{s1 \in Tập1_v \mid s1 \in Set2_v, s1 \in s1^\infty \leq s2^\infty\}$
 $Sub2_v = \{s2 \in Set2_v \mid s1 \in Tập1_v, s1 \in s1^\infty \leq s2^\infty\}$. (2)

Chúng tôi biểu thị $Sub1_v \setminus Set1_v \setminus Sub1_v$ và $Sub2_v \setminus Set2_v \setminus Sub2_v$.

Chúng tôi tính toán tỷ lệ quyết định và tỷ lệ phân loại bằng công thức sau:

$P^d_1 = n(Sub1_v) / n(Bộ1_v)$
 $P^d_2 = n(Sub2_v) / n(Bộ2_v)$
 $P^c_1 = n(Sub1_v) / n(Tiểu1_v)$
 $P^c_2 = n(Sub2_v) / n(Phụ2_v)$ (3)

trong đó P^d_1 và P^d_2 lần lượt là tỷ lệ quyết định cho $Set1_v$ và $Set2_v$ (tức là phần trăm quỹ đạo có thể được phân loại chắc chắn theo công thức); P^c_1 và P^c_2 lần lượt là tỷ lệ phân loại cho $Set1_v$ và $Set2_v$ (tức là phần trăm quỹ đạo được phân loại đúng theo công thức); $n(Set1_v)$ và $n(Set2_v)$ biểu thị số

của các quỹ đạo trong Set1v và Set2v, tương ứng; $n(\text{Sub1 } n(\text{Sub2 } _))$ và $_)$ biểu thị số quỹ đạo trong tập hợp Sub1 $_)$ và Sub2 $_)$, tương ứng (tức là thỏa mãn A); và $n(\text{Sub1 } \text{số quỹ } _)$ biểu thị quỹ đạo trong tập hợp Sub1 $n(\text{Sub2 } _)$ thỏa mãn B và $_)$ biểu thị số quỹ đạo trong tập hợp Sub2 $_)$ cái đó vi phạm B.

Chúng tôi sử dụng các giới hạn Chernoff sau đây [16] để ước tính xác suất dự kiến cho tỷ lệ quyết định và tỷ lệ phân loại cho từng mô hình:

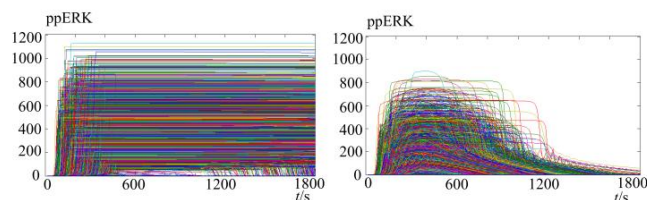
$$P\{\hat{p} \geq p + \alpha\} \leq e^{-\frac{Na^2}{2}} \quad P\{\hat{p} \leq p - \alpha\} \leq e^{-\frac{Na^2}{2}} \quad (4)$$

trong đó \hat{p} và p lần lượt là xác suất dự kiến tính toán trong tập hợp mẫu xác thực và xác suất thực tế. Độ chính xác của đánh giá như vậy phụ thuộc vào tổng số quỹ đạo N , do đó, N lớn hơn sẽ đưa ra giới hạn chặt chẽ hơn cho ước tính.

IV. TRIỂN KHAI

Trong phần này, chúng tôi áp dụng phương pháp tiếp cận dự đoán để phân biệt hai mô hình trong sinh học hệ thống. Chúng tôi mô phỏng phản ứng ERK đối với phương pháp điều trị bằng yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF). Bằng cách thay đổi tham số cơ ứng độ phản hồi (F_a), chúng tôi tạo ra hai mô hình phương trình vi phân thường liên tục thời gian khác nhau với chín biến: Mô hình 1 với phản hồi tích cực và Mô hình 2 với phản hồi tiêu cực. Các vòng phản hồi tích cực thực thi các phản ứng liều sắc nét theo kiểu tất cả hoặc không có gì và giống như chuyển đổi, thư ứng tư ứng ứng với số phận tế bào, trong khi phản hồi tiêu cực thư ứng có các phản ứng liều mượt mà liên quan đến kiểm soát tư ứng tự về mặt sinh học. Do đó, việc phân biệt chế độ phản hồi có các diễn giải cơ học cho chức năng sinh học của con đường. Các tham số của các mô hình được lấy từ một mô hình tín hiệu ERK/MAPK trước đó trong [17].

Những dữ liệu này chủ yếu được lấy từ các nghiên cứu thực nghiệm về động học enzyme sinh hóa. Cụ thể, chúng tôi đã sử dụng xét nghiệm phosphoryl hóa dựa trên phép đo lưu lượng tế bào để xác định động học và phản ứng liều lượng của hoạt hóa ERK bởi EGF trong các tế bào HEK293. Từ mỗi mô hình, đối với một số liều lượng EGF nhất định, chúng tôi mô phỏng nhiều quỹ đạo thời gian của mức ppERK được hoạt hóa (phosphoryl hóa kép) của từng "tế bào" (Hình 2) bằng cách lấy mẫu mức protein tổng từ phân phối gamma cho các điều kiện ban đầu và sau đó mô phỏng bằng các bộ giải phương trình vi phân thường xác định (ODE) theo các phương trình tốc độ.



HÌNH 2. Quỹ đạo được tạo ra từ Mô hình 1 (trái) và Mô hình 2 (phải) với liều EGF là 0,1 nM sử dụng 20.000 quỹ đạo được tạo ra từ Mô hình 1 và 20.000 quỹ đạo từ Mô hình 2.

Đầu tiên, chúng tôi sử dụng thuật toán trong [15] để tìm kiếm công thức logic thời gian được thỏa mãn tốt nhất bởi các quỹ đạo trong Mô hình 1 và bị vi phạm bởi các quỹ đạo trong Mô hình 2. Chúng tôi tạo ra 50 quỹ đạo từ mỗi mô hình làm tập mẫu đào tạo cho suy luận STL. Chúng tôi sử dụng x để biểu thị mức ppERK và có thể thu được công thức sau với tỷ lệ phân loại sai 20% (có nghĩa là 20% quỹ đạo của hai mô hình được phân loại sai theo công thức):

$$\varphi = (\text{liều lượng} = 0,1) \quad [10,110,029](x < 1,0013) \quad [1700,1800](x > 52,774). \quad (5)$$

Công thức được đọc là "Nếu liều lượng = 0,1 nM và mức ppERK thấp hơn 1,0013 nM trong ít nhất một thời điểm trong khoảng thời gian [10,110,029] giây, thì mức ppERK luôn cao hơn 52,774 nM trong khoảng thời gian [1700,1800] giây."

Như có thể thấy trong Hình 3, so với Mô hình 2, các quỹ đạo do Mô hình 1 tạo ra có xu hướng chung là duy trì mức ppERK cao hơn sau khi kích thích EGF. Tuy nhiên, trong cả Mô hình 1 và 2, có một phần quỹ đạo có mức ppERK gần bằng 0. Phần "trùng lặp" gần đúng này (chúng tôi sử dụng dấu ngoặc kép vì chúng có thể rất giống nhau nhưng thực tế không trùng lặp) là lý do cho tỷ lệ phân loại sai 20%. Cụ thể, chúng tôi thấy rằng tất cả các quỹ đạo phân loại sai đều thuộc về Sub1t và các quỹ đạo "phản chiếu" của chúng thuộc về Sub2t. Trước tiên, chúng tôi tìm các quỹ đạo trong Sub1t và Sub2t. Có thể thu được Sub1t bằng cách tìm kiếm các quỹ đạo trong Set1t có ít nhất một quỹ đạo trong Set2t giống hoặc rất giống nhau bằng cách sử dụng chuẩn L^∞ (chúng tôi đặt là 1) và các quỹ đạo "phản chiếu" của chúng trong Set2t là các quỹ đạo trong Sub2t. Với phương pháp đã sửa đổi, chúng tôi có thể tính toán các công thức sau với tỷ lệ phân loại sai 0%. Có 30 quỹ đạo trong Sub1, 20 quỹ đạo trong Sub1t, 30 quỹ đạo trong Sub2 và 20 quỹ đạo trong Sub2t.

Tính toán mất khoảng 56 giây trên máy tính xách tay

$$\varphi = (A \quad B) \quad A = (\text{liều lượng} = 0,1) \quad [282,9834,505,1982](x > 3,5114) \quad B = [900,1800](x > 118,6944). \quad (6)$$

Công thức A được đọc là "liều lượng = 0,1 nM và mức ppERK luôn cao hơn 3,5114 nM trong khoảng thời gian [282,9834,505,1982] giây." Công thức B được đọc là "mức ppERK cao hơn 118,6944 nM trong ít nhất một thời điểm trong khoảng thời gian [900,1800] giây." Sử dụng cùng một cách tiếp cận, chúng ta có thể suy ra các công thức sau

với các liều lượng EGF khác nhau:

$$\begin{aligned} \text{nếu}_2 &= (\text{Một}_2 \quad B_2) \\ \text{mô}_2 &= (\text{liều lượng} = 0,5) \quad [10,642.2807](x > 31.9832) \\ B2 &= [1017.9337,1800](x > 181.7557) \\ \text{nếu}_3 &= (\text{Một}_3 \quad B3) \\ \text{mô}_3 &= (\text{liều lượng} = 1) \quad [10,712.8703](x > 113.5725) \\ B3 &= [900,1216.9086](x > 173.4933) \\ \text{nếu}_4 &= (\text{Một}_4 \quad B4) \end{aligned} \quad (7)$$

$$M_{0.4} = (\text{liều lượng} = 5) \quad [10,617.2902](x > 0.0139) = [1199.3912, 1493.8374](x > 130.494) \tag{9}$$

$$f_5 = (A \ 5 \ B \ 5)$$

$$M_{0.5} = (\text{liều lượng} = 10) \quad [10,900](x > 0.0509) = [1204.276, 1605.0666](x > 165.494). \tag{10}$$

Chúng tôi tiếp tục kiểm tra tính hợp lệ của công thức này trong tập hợp mẫu xác thực gồm 20.000 quỹ đạo được tạo ra bởi các mô hình toán học và tỷ lệ quyết định và tỷ lệ phân loại cho mỗi mô hình được tính toán bởi (3) được hiển thị trong Bảng 2.

BẢNG 2. Tỷ lệ quyết định và tỷ lệ phân loại trong mẫu xác thực

dose(nM)	\hat{P}_{d1}	\hat{P}_{d2}	\hat{P}_{c1}	\hat{P}_{c2}
0.01	0%	0%	0%	0%
0.1	52.73%	51.48%	96.95%	96.84%
0.5	90.58%	87.37%	88.56%	94.87%
1	95.18%	90.49%	91.69%	96.82%
5	99.93%	99.93%	93.07%	94.18%
10	99.98%	99.98%	89.51%	90.32%

BẢNG 3. Tỷ lệ quyết định ước tính và tỷ lệ phân loại

dose(nM)	P_{d1}	P_{d2}	P_{c1}	P_{c2}
0.01	0%	0%	0%	0%
0.1	$\geq 50.10\%$	$\geq 48.85\%$	$\geq 93.33\%$	$\geq 93.18\%$
0.5	$\geq 87.95\%$	$\geq 84.74\%$	$\geq 85.80\%$	$\geq 92.06\%$
1	$\geq 92.55\%$	$\geq 87.86\%$	$\geq 89.00\%$	$\geq 94.06\%$
5	$\geq 97.30\%$	$\geq 97.30\%$	$\geq 90.44\%$	$\geq 91.55\%$
10	$\geq 97.35\%$	$\geq 97.35\%$	$\geq 86.88\%$	$\geq 87.69\%$

Sử dụng ràng buộc Chernoff trong (4), chúng ta có thể tính toán ở mức độ tin cậy 99% tỷ lệ quyết định ước tính và tỷ lệ phân loại cho từng mô hình, như thể hiện trong Bảng 3. Có thể thấy rằng đối với liều EGF là 5 nM, hiệu suất tổng thể tốt hơn về tỷ lệ quyết định ước tính và tỷ lệ phân loại cho từng mô hình so với các liều khác. Dựa trên điều này, chúng ta có thể sử dụng để thiết kế 4 thí nghiệm sau. Đầu tiên, sử dụng liều EGF là 5 nM và quan sát xem mức pPERK có cao hơn 0,0139 nM đối với ít nhất một điểm trong khoảng thời gian [10, 617,2902] giây hay không; nếu câu trả lời là không, thì không thể quyết định đó là mô hình nào; nếu câu trả lời là có, thì hãy quan sát xem mức pPERK có luôn cao hơn 130,494 nM đối với khoảng thời gian [1199,3912, 1493,8374] giây hay không. Nếu câu trả lời là có, thì hãy chấp nhận Mô hình 1; nếu không, hãy chấp nhận Mô hình 2. Tất nhiên, có thể suy luận phức tạp hơn vào các thí nghiệm tiếp theo và phân biệt mô hình bằng cách tiếp cận được mô tả.

V. KẾT LUẬN

Trong thư này, chúng tôi sử dụng thuật toán suy luận để trích xuất các đặc tính logic thời gian của phản ứng ERK đối với kích thích EGF và đề xuất một phương pháp mới để phân biệt mô hình bằng cách tìm kiếm các công thức logic thời gian từ các quỹ đạo mô phỏng. Chúng tôi xác định tỷ lệ quyết định và tỷ lệ phân loại của các công thức logic thời gian trong phân biệt mô hình. Chúng tôi kiểm tra các công thức logic thời gian thu được bằng một xác nhận

bộ mẫu và cung cấp hướng dẫn thiết kế thí nghiệm dựa trên tỷ lệ quyết định và tỷ lệ phân loại ước tính bằng cách sử dụng ràng buộc Chernoff. Công thức thu được cho thấy các đặc tính logic thời gian của các phản ứng tế bào khác nhau, hữu ích trong việc thiết kế các thí nghiệm phân biệt mô hình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] RM Engeman, GD Swanson and RH Jones, "Thiết kế đầu vào để phân biệt mô hình: Ứng dụng vào kiểm soát hô hấp trong khi tập thể dục," IEEE Trans. Biomed. Eng., tập BME-26, số 10, trang 579-585, tháng 10 năm 1979.

[2] A. Hamadeh, B. Ingalls và E. Sontag, "Phát hiện thay đổi gấp như một công cụ phân biệt mô hình chemotaxis," trong Proc. IEEE 51st Annu. Conf. Kiểm soát quyết định (CDC), tháng 12 năm 2012, trang 5523-5527.

[3] P. Rodriguez, "Phân biệt mô hình nhiều cho hình ảnh kỹ thuật số dựa trên các phép biến đổi ổn định phương sai và trên các số liệu thống kê cục bộ: Kết quả sơ bộ," trong Proc. 45th Asilomar Conf. Signals, Syst. Comput. (ASILOMAR), tháng 11 năm 2011, trang 728-732.

[4] DR Cavagnaro, JI Myung, MA Pitt và JV Kujala, "Tối ưu hóa thiết kế thích ứng: Một cách tiếp cận dựa trên thông tin lẫn nhau để phân biệt mô hình trong khoa học nhận thức," Neural Comput., tập 22, số 4, trang 887-905, 2010.

[5] L. Blackmore và B. Williams, "Thiết kế điều khiển dự ứng chấn trời hữu hạn để phân biệt mô hình tối ưu," trong Proc. 44th IEEE Conf. Decision Control, Eur. Hội đồng Kiểm soát (CDC-ECC), tháng 12 năm 2005, trang 3795-3802.

[6] KW Hipel, "Phân biệt mô hình địa vật lý bằng tiêu chí thông tin Akaike," IEEE Trans. Autom. Control, tập 26, số 2, trang 358-378, tháng 4 năm 1981.

[7] K. Uosaki, I. Tanaka, và H. Sugiyama, "Thiết kế đầu vào tối ưu cho phân biệt mô hình hồi quy tự động với phương sai đầu ra bị hạn chế," IEEE Trans. Autom. Control, tập 29, số 4, trang 348-350, tháng 4 năm 1984.

[8] S. Cheong và IR Manchester. (tháng 10 năm 2013). "Thiết kế đầu vào để phân biệt mô hình và phát hiện lỗi thông qua sự giãn nở lỗi." [Trực tuyến]. Có sẵn: <https://arxiv.org/abs/1310.7262>

[9] D. Georgiev, M. Fazel và E. Klavins, "Phân biệt mô hình mạng lưu ý phản ứng hóa học bằng cách tuyến tính hóa," trong Proc. Amer. Control Conf. (ACC), tháng 6 năm 2010, trang 5916-5922.

[10] D. Georgiev và E. Klavins, "Phân biệt mô hình các hệ thống đa thức thông qua các đầu vào ngẫu nhiên," trong Proc. 47th IEEE Conf. Decision Control, tháng 12 năm 2008, trang 3323-3329.

[11] C. Baier và J.-P. Katoen, Nguyên tắc kiểm tra mô hình (Loạt biểu diễn và trí tuệ). Cambridge, MA, Hoa Kỳ: Nhà xuất bản MIT, 2008.

[12] Z. Xu, C. Belta và A. Julius, "Suy luận logic thời gian với thông tin trước: Một ứng dụng cho chuyển động cánh tay rô-bốt," trong Proc. IFAC Conf. Anal. Design Hybrid Syst. (ADHS), 2015, tập 48, số 27, trang 141-146.

[13] Z. Xu và AA Julius, "Suy luận logic thời gian tín hiệu điều tra dân số cho phân tích hành vi nhóm đa tác nhân," IEEE Trans. Autom. Khoa học. Kỹ thuật, sắp xuất bản. [Trực tuyến]. Có sẵn: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7587357/>

[14] A. Donzé và O. Maler, "Sự thỏa mãn mạnh mẽ của logic thời gian đối với các tín hiệu có giá trị thực," trong Proc. 8th Int. Conf. (FORMATS), Berlin, Đức, 2010, trang 92-106. [Trực tuyến]. Có sẵn: <http://dl.acm.org/citation.cfm?id=1885174.1885183>

[15] Z. Kong, A. Jones, AM Ayala, EA Gol và C. Belta, "Suy luận logic thời gian để phân loại và dự đoán từ dữ liệu," trong Proc. 17th Int. Hội nghị Hệ thống lai, Kiểm soát máy tính (HSCC), New York, NY, Hoa Kỳ, 2014, trang 273-282.

[16] M. Mitzenmacher và E. Upfal, Xác suất và tính toán: Thuật toán ngẫu nhiên và phân tích xác suất. Cambridge, Vương quốc Anh: Cambridge Univ. Press, 2005. [Trực tuyến]. Có sẵn: <https://books.google.com/books?id=0bAY16d7hvkC>

[17] M. Birtwistle et al., "Sự xuất hiện của phản ứng quần thể tế bào hai phương thức từ sự tương tác giữa tín hiệu tế bào đơn tư động và tiếng ồn biểu hiện protein," BMC Syst. Biol., tập 6, số 1, trang 109, 2012.