

Parameter Estimation in Non-autonomous Dynamical Systems

Max Schelker

In meiner Diplomarbeit habe ich die Dynamik von Signaltransduktionswegen mithilfe mathematischer Modelle untersucht. Die Aufgabe dieser zellulären Signalwege ist es Signale von außerhalb der Zelle, wie beispielsweise Stimulationen mit pharmazeutischen Wirkstoffen oder körpereigenen Hormonen, zu verarbeiten und in eine zelluläre Antwort zu verwandeln. Diese wird üblicherweise durch einem regulatorischen Eingriff in die Proteinsynthese umgesetzt, was zu weitreichenden Entscheidungen über das Schicksal der Zelle führen kann.

Die Methoden, die zur Kalibrierung von mathematischen Modellen mittels Parameterschätzung verwendet werden, stammen aus der Numerik und Statistik und finden auch in physikalischen Bereichen wie der klassischen Mechanik ihre Anwendung. Aufgrund der oftmals eingeschränkten experimentellen Beobachtbarkeit vieler Modellgrößen sowie der teils großen Messunsicherheiten in biologischen Systemen, müssen jedoch neue Methoden entwickelt werden, um zuverlässige Aussagen über die Konfidenzintervalle der Modellparameter und -vorhersagen machen zu können.

Ein bis dato ungelöstes Problem stellte die korrekte Einbeziehung von Messunsicherheiten bei sogenannten Inputs dar. Eine Input-Kurve stellt den zeitabhängigen Stimulus eines Systems dar und wird durch ein nicht-autonomes Differentialgleichungssystem beschrieben. In der klassischen Mechanik finden sich nicht-autonome Systeme beispielsweise bei der Beschreibung eines Pendels mit elastischer Schnur.

Die funktionale Form des Inputs ist oft nicht bekannt, weshalb bislang auf Interpolationen und geglättete Darstellungen der Messdaten durch Splines oder Polynome zurückgegriffen wurde. Dabei wird der Input jedoch vor der eigentlichen Modellkalibrierung festgelegt und seine Unsicherheiten werden in der Schätzung der Modellparameter nicht mehr berücksichtigt.

Dieses Problem wurde im Rahmen der Diplomarbeit durch die Entwicklung einer neuen Methode bearbeitet und gelöst. Hierfür wurde der Input mit einer Spline-Funktion parametrisiert und die Inputparameter gemeinsam mit den Modellparametern geschätzt. Durch die Anwendung dieser neuen Methode auf ein einfaches Beispielmodell mit simulierten Daten konnte gezeigt werden, dass die Punktschätzer der kinetischen Parameter mit höherer Genauigkeit und geringerer Varianz geschätzt werden können. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Likelihood-basierten Konfidenzintervalle der Parameter nur durch die Anwendung der neuen Methode richtig berechnet werden.

Um zu demonstrieren, dass die Methode der gemeinsamen Schätzung von Input und Modellkurven auch für biologisch relevante Modelle mit experimentellen Daten verwendbar ist, wurde ein Modell des JAK-STAT Signalweges von Swameye et al. (2003) untersucht. Dabei stellte sich unter anderem heraus, dass selbst relativ geringe Änderungen der Input-Kurve zu stark veränderten Werten einzelner geschätzter Parameter führen können, wenn diese durch die beobachteten Größen nicht eindeutig festgelegt sind.

Ein weiteres Projekt, das im Rahmen dieser Diplomarbeit untersucht wurde, behandelt die Dynamik am Erythropoietin-Rezeptor (EpoR) sowie die Epo-induzierte Aktivierung des JAK-STAT Signalweges. Dabei wurden existierende Ergebnisse zur Reaktion von Blutvorläuferzellen auf die Stimulation mit dem Hormon Epo verglichen mit neuen Messungen, die in der menschlichen Lungenkrebszelllinie H838 durchgeführt wurden. Als Ergebnis konnte gezeigt werden, wie sich unterschiedliche Epo-ähnliche Liganden in ihrer Affinität zum Rezeptor unterscheiden und die Anzahl der Bindungsstellen auf der Zellmembran konnte *in silico* für mehrere Zelltypen, die Epo-Rezeptoren exprimieren, bestimmt werden.

Weiterhin konnte, mithilfe des neu kalibrierten Signalwegmodells, eine Vorhersage für das Überleben von H838-Zellen in Abhängigkeit der Epo-Konzentration gemacht werden. Diese wurde mit den Ergebnissen für Blutvorläuferzellen von Bachmann et al. (2011) verglichen. Dabei zeigte sich ein interessanter Unterschied in der Antwort auf die Stimuluskonzentration, der für therapeutische Zwecke von großem Interesse sein könnte: Offensichtlich gibt es einen Konzentrationsbereich, bei dem die Produktion von roten Blutzellen, nicht aber das Tumorwachstum, angeregt wird. Dies ist insbesondere für Krebspatienten von besonderer Bedeutung, da sie durch die Chemotherapie häufig unter Anämie leiden, die mit Epo behandelt wird.