

## Κεφάλαιο 16

# Εκτίμηση Μη-Γραμμικών Μοντέλων

### 16.1 Περιγραφή των Δεδομένων

Τα δεδομένα που θα χρησιμοποιηθούν στο κεφάλαιο αυτό λήφθηκαν από μια δοκιμή με δέκτη-ορμονών σχετικά με τον όγκο στο στήθος στους ανθρώπους. Σε μια τέτοια δοκιμή η συγκέντρωση στον δέκτη καθορίζεται τεχνικά από την έκθεση ενός συγκεκριμένου κυττάρου ή ιστού σε διάφορες συγκεντρώσεις ραδιενεργά ιχνηθετημένου συναρμοτιή μέχρι να φτάσει ο δέκτης κοντά στον κορεσμό. Η συγκέντρωση του δεσμευμένου (B) και του ελεύθερου (F) συναρμοτιή στην κατάσταση ισορροπίας μετρείται για κάθε επανάληψη. Τα δεδομένα δίνονται πιο κάτω.

```
> F<-c(84.6,83.9,148.2,147.8,463.9,463.8,964.1,967.6,1926.0,1900.0)
> B<-c(12.1,12.5,17.2,16.7,28.3,26.9,37.6,35.8,38.5,39.9)
> hormone.dat<-data.frame(F=F,B=B)
> hormone.dat
      F    B
1  84.6 12.1
2  83.9 12.5
3 148.2 17.2
4 147.8 16.7
5 463.9 28.3
6 463.8 26.9
7 964.1 37.6
```

---

8 967.6 35.8  
9 1926.0 38.5  
10 1900.0 39.9

## 16.2 Ανάλυση με Μη-Γραμμικό Μοντέλο

Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του φραγμένου και του ελεύθερου συναρμοτή στη δοκιμή του δέκτη ορμονών περιγράφεται από την εξίσωση Michaelis-Menten

$$B_i = \frac{B_{max}F_i}{K_D + F_i} + \varepsilon_i$$

όπου  $\varepsilon_i$  είναι τυχαίο σφάλμα με μέση τιμή μηδέν, και  $B_{max}$  και  $K_D$  είναι οι παράμετροι, γνωστές ως ικανότητα και συνάφεια, οι οποίες θα προσδιοριστούν από  $n$  ζευγάρια παρατηρήσεων  $(F_i, B_i)$ . Τα σφάλματα για τα διάφορα ζευγάρια παρατηρήσεων θεωρούνται ασυσχέτιστα, αλλά δεν είναι αναγκαίο να έχουν την ίδια διακύμανση.

Η εκτίμηση των δύο παραμέτρων στο πιο πάνω μη-γραμμικό μοντέλο μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους. Εδώ θα παρουσιαστεί μια απευθείας μέθοδος βασισμένη στην ελαχιστοποίηση της συνάρτησης αθροίσματος τετραγώνων,  $S$ , όπου η  $S$  δίνεται από:

$$S = \sum_{i=1}^n \left( B_i - \frac{B_{max}F_i}{K_D + F_i} \right)^2.$$

Στην R η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται με τη βοήθεια της εντολής `nls`. Η διαδικασία της εκτίμησης απαιτεί τον ορισμό αρχικών τιμών για τις παραμέτρους  $B_{max}$  και  $K_D$ . Τέτοιες τιμές μπορούν να βρεθούν σχετικά εύκολα με τη βοήθεια του γραφήματος των δεδομένων που παρουσιάζεται στο Σχήμα 16.1. Η μεγαλύτερη τιμή του  $B$  είναι περίπου 40 και αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αρχική τιμή του  $B_{max}$ . Η τιμή του  $K_D$  είναι η συγκέντρωση για την οποία η  $B$  είναι ίση με  $B_{max}/2$ . Από το γράφημα αυτή η τιμή είναι περίπου ίση με 250. Η εκτίμηση των παραμέτρων του μη-γραμμικού μοντέλου στην R παρουσιάζεται πιο κάτω:

```
> hormone.fit<-nls(B~Bmax*F/(KD+F),hormone.dat,start=list(Bmax=40,KD=250))  
> summary(hormone.fit)
```

```
Formula: B ~ Bmax * F/(KD + F)
```

```
Parameters:
```

```
©Κ. Φωκιανός  
X. Χαράλαμπος
```

---

```

      Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
Bmax  44.378      1.129   39.31 1.93e-10 ***
KD    241.688     20.946   11.54 2.89e-06 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

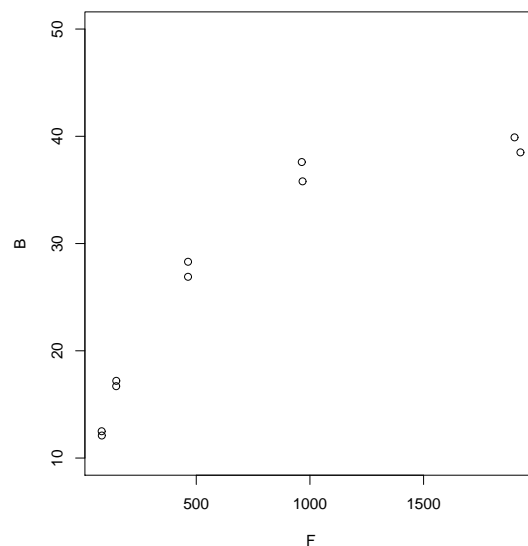
```

Residual standard error: 1.288 on 8 degrees of freedom

Number of iterations to convergence: 4

Achieved convergence tolerance: 7.268e-07

Από τα αποτελέσματα παρατηρείται ότι το  $B_{max}$  εκτιμήθηκε να είναι ίσο με 44.378 με τυπικό σφάλμα 1.129, ενώ το  $K_D$  εκτιμήθηκε να είναι ίσο με 241.688 με τυπικό σφάλμα 20.946. Το t-test για τον έλεγχο υποθέσεων  $B_{max} = 0$  και  $K_D = 0$ , δείχνει ότι και οι δύο εκτιμήσεις είναι διαφορετικές του μηδενός.



Σχήμα 16.1: Γράφημα των Δεδομένων.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ανάλυσης με μη-γραμμικό μοντέλο είναι σημαντικό να συγκριθούν οι εκτιμήσεις εφαρμόζοντας τη μέθοδο με διάφορες αρχικές τιμές. Χρησιμοποιώντας για αρχικές τιμές  $B_{max} = 30$  και  $K_D = 300$  παίρνουμε

---

περίπου τα ίδια αποτελέσματα με πριν.

```
> hormone.fit2<-nls(B~Bmax*F/(KD+F),hormone.dat,start=list(Bmax=30,KD=300))
> summary(hormone.fit2)
```

Formula:  $B \sim Bmax * F / (KD + F)$

Parameters:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )	
Bmax	44.378	1.129	39.31	1.93e-10	***
KD	241.687	20.946	11.54	2.89e-06	***

---

Signif. codes: 0 ‘\*\*\*’ 0.001 ‘\*\*’ 0.01 ‘\*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1

Residual standard error: 1.288 on 8 degrees of freedom

Number of iterations to convergence: 5

Achieved convergence tolerance: 7.389e-06

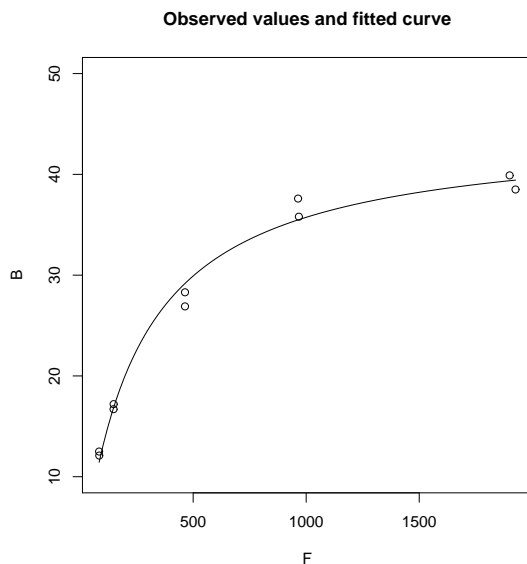
Για να εξετασθεί πόσο καλά εφαρμόζει η εξίσωση Michaelis-Menten στα δεδομένα, προσθέτουμε στο γράφημα των δεδομένων την εκτιμώμενη καμπύλη της εξίσωσης (Σχήμα 16.2). Οι εκτιμήσεις των παραμέτρων μπορούν να εξαχθούν χρησιμοποιώντας την εντολή `coef` και μετά να χρησιμοποιηθούν για να υπολογιστεί η εκτιμώμενη καμπύλη. Από το γράφημα είναι φανερό ότι η εκτιμώμενη καμπύλη εφαρμόζει πάρα πολύ καλά στα δεδομένα.

```
> Bmax.hat<-coef(hormone.fit)[1]
> KD.hat<-coef(hormone.fit)[2]
> F.seq<-seq(range(F)[1],range(F)[2],length=100)
> B.seq<-Bmax.hat*F.seq/(KD.hat+F.seq)

> plot(F,B,ylim=c(10,50))
> lines(F.seq,B.seq)
> title(main="Observed values and fitted curve")
```

Στην περίπτωση του μη-γραμμικού μοντέλου με την πιο πάνω εξίσωση μόνο δύο παράμετροι έπρεπε να εκτιμηθούν. Συνεπώς, με τη βοήθεια της συνάρτησης `persp` μπορεί να κατασκευαστεί μια τρισδιάστατη προοπτική απεικόνιση της εξίσωσης, η οποία μπορεί να βοηθήσει στο να ελεγχθεί η ορθότητα των εκτιμήσεων

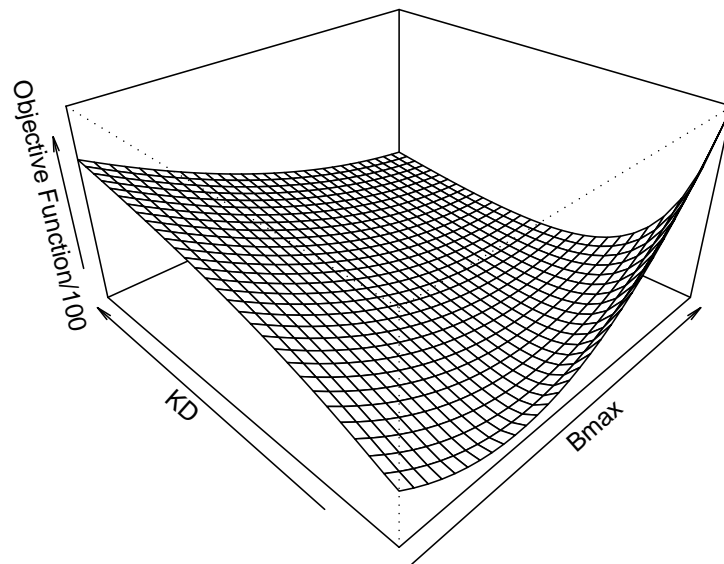
από το μοντέλο αλλά και η μοναδικότητά τους. Αυτό γίνεται στην R όπως πιο κάτω και το γράφημα παρουσιάζεται στο Σχήμα 16.3. Η επιφάνεια παρουσιάζεται επίπεδη σε διάφορα τμήματά της υποδεικνύοντας ότι και άλλα ζευγάρια τιμών των δύο παραμέτρων εκτός από τις εκτιμώμενες θα οδηγούσαν σε εξίσου καλή εφαρμογή των δεδομένων.



Σχήμα 16.2: Γράφημα των δεδομένων με την εκτιμώμενη καμπύλη από την εξίσωση Michaelis-Menten.

```
> Bmax.val<-seq(20,60,length=30)
> KD.val<-seq(50,1000,length=30)
> S<-matrix(0,30,30)
> for(i in 1:30)
+ {
+   for(j in 1:30)
+   {
+     S[i,j]<-sum((B-Bmax.val[i]*F/(KD.val[j]+F))^2)
+   }
+ }
```

```
> persp(Bmax.val,KD.val,S/100,xlab="Bmax",ylab="KD",zlab="Objective Function/100",
```



Σχήμα 16.3: Προοπτική απεικόνιση της επιφάνειας της εξίσωσης Michaelis-Menten.