

Posudek na diplomovou práci **Bc. Michaely Malíkové** “*Matematické modelování na buněčné úrovni: enzymatická kinetika, dynamika infekce a farmakologie*”

Jedná se o upravenou verzi diplomové práce na základě připomínek vzešlých z minulé obhajoby. Struktura práce zůstala stejná, autorka však práci rozšířila a přidala Apendix s odvozeními, která jsem požadoval v minulém posudku.

Práce se zabývá aplikacemi matematiky pro modelování enzymatických reakcí (kapitola 2), virových infekcí (kapitola 3), a ve farmakologii (kapitola 4). V kapitole 5 autorka integrovala tyto přístupy a vytvořila vlastní model působení léku na průběh epidemiologického onemocnění.

Kapitola 2 odvozuje enzymatickou kinetiku Michaelis-Mentenové. Autorka podrobně uvádí odvození založené na metodě singulárních perturbací.

Kapitola 3 se zabývá modelováním v epidemiologii. Autorka uvádí základní, tzv. SIR model šíření nákazy a některá jeho zobecnění pro chřipku (sekce 3.2) a vliv imunitní obrany organismu proti virionům. Autorka tuto část ve srovnání s minulou verzí práce rozšířila v tom směru, že mj. přidala odvození tzv. základního reprodukčního čísla R_0 (Přílohy 1 a 2) a dále vyjasnila odvození vzorce (3.8) (viz. Příloha 3). V této souvislosti bych poznamenal, že autorka měla uvést interpretaci vzorce (3.8) hned za vzorcem, protože při čtení práce není jasné, k čemu tento vzorec má sloužit. Interpretace je uvedena v Příloze 3, tj. $\lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = 0$.

Kapitola 4 se zabývá modelováním ve farmakologii. Autorka uvádí základní farmakokinetický a farmakodynamický model. Tyto modely pak aplikuje na popis růstu bakterií. V této části autorka mj. přidala explicitní řešení dvousložkového modelu (4.5).

V kapitole 5 autorka vytváří vlastní modely, které propojují epidemiologické a farmakologické modely. Konkrétně se jedná o modely virové infekce při působení léku. Autorka tuto kapitolu ve srovnání s předchozí verzí rozšířila o matematickou analýzu založenou na výpočtu reprodukčního čísla R_0 .

Při čtení práce jsem narazil na následující nejasnosti:

1. Metoda singulárních perturbací je založena na rozdílných rychlostech reakcí, čemuž musejí odpovídat i parametry. Na str. 7 autorka píše: “Pro analýzy takových systémů se standardně předpokládá rychlá dynamika koncentrace komplexu.” Tento předpoklad by však měl vycházet z řádových rozdílů v hodnotách parametrů pro enzymatické reakce. Je tomu tedy ve skutečnosti opravdu tak? U Obr. 2.1 mi není jasné, jaká je hodnota konstanty $k_1 = e^3$?
2. Vzorec (2.18) uvažuje řešení ve tvaru nekonečné řady. Vzhledem k tomu, že nekonečná řada nemusí vždy konvergovat, tak by se tady hodil nějaký předpoklad týkající se řešení soustavy rovnic (2.18).
3. Na str. 14 autorka píše: “Pokud vyřešíme algebraickou rovnici $g(u, v) = 0, \dots$ ”. Vzhledem k tomu, že se jedná o implicitně definovanou funkci, tak by bylo vhodné zde přidat podmínky, za kterých taková rovnice má explicitní řešení $v = h(u)$.
4. V Příloze 2 autorka odvozuje vlastní čísla Jacobiho matice a vzorec pro R_0 . Z uvedeného postupu kdy autorka provádí diagonalizaci Jacobiho matice a tvrdí, že vlastní čísla jsou rovna členům matice na diagonále usuzuji, že autorka chybně předpokládá, že vlastní čísla matice jsou invariantní vůči elementárním úpravám matice. To však není pravda o čemž svědčí např. to, že uvedené λ_2 není správně. Nicméně uvedené R_0 je správně. Při obhajobě práce požaduji po autorce vyjasnit tuto část.
5. Na str. 41 autorka píše, že pevné body soustavy (3.9) jsou $(T_1^*, I_1^*, V_1^*) = (T_0, 0, 0)$ a $(T_2^*, I_2^*, V_2^*) = (T_\infty, 0, 0)$. Tomu nerozumím, protože pokud $V = I = 0$, pak $(T, 0, 0)$ je ekvilibrium soustavy (3.9) pro libovolné T . Soustava (3.9) má tedy nekonečně mnoho pevných bodů. Požaduji vysvětlení od autorky při obhajobě.

Závěr: Práce je poměrně rozsáhlá a prokazuje schopnost autorky jednak nastudovat novou problematiku týkající se jak matematické metodologie (např. singulární perturbace diferenciálních rovnic), tak i aplikací diferenciálních rovnic v epidemiologii, farmakokinetice a farmakodynamice. V kapitole 5, která by se mohla stát základem odborného článku, autorka prokázala schopnost matematické modely vytvářet a analyzovat. Přes některé nedostatky a výhrady doporučuji práci k obhajobě a navrhuji známku 2.

Vlastimil Krivan

Prof. RNDr. Vlastimil Krivan, CSc.

7. 1. 2019

Posudek na diplomovou práci Bc. Michaely Malíkové "Matematické modelování na buněčné úrovni: enzymatická kinetika, dynamika infekce a farmakologie"

Předložená diplomová práce se skládá z krátkého úvodu, třech kapitol, které mají převážně charakter kompilace víceméně učebnicových materiálů, týkajících se matematického modelování enzymatických reakcí (kapitola 2), virových infekcí (kapitola 3), a farmakokinetiky (kapitola 4), a konečně z kapitoly 5, popisující autorkou vytvořený model léčby virové infekce a analýzu tohoto modelu. Smysl kapitol 2–4 mi není úplně jasný - domnívám se, že pro matematiky a modeláře jsou spíše triviální a pro nás ostatní zase příliš složité. Je však třeba vyzdvihnout, že tyto kapitoly, jakož i celá diplomová práce, jsou psány přehledně, systematicky, velmi pěkným jazykem a dobře se čtou (což rozhodně není u diplomových prací pravidlem), snad tedy své čtenáře v budoucnosti najdou. Těžiště práce nicméně spatřuji v kapitole 5, která představuje originální přínos autorky.

U předložené práce mohu s uspokojením konstatovat výrazné zlepšení oproti její předchozí verzi, kterou jsem měl možnost oponovat vloni. Autorka do upraveného textu zapracovala většinu mých připomínek a zejména podstatně rozšířila a upravila kapitolu 5 "Komplexní model léčby virové infekce". V této kapitole jsou nyní představeny a analyzovány různé komplexní varianty autorkou vytvořeného modelu, které jsou analyzovány formou simulací časových průběhů důležitých veličin včetně jejich grafické prezentace (což má pro nás ne-matematicky zásadní důležitost).

K modelům uvažovaným v kapitole 5 mám jednu koncepční připomínku - v žádném z modelů (5.2, 5.6 atd.) se neuvažuje žádný mechanismus, který by obnovoval zdravé buňky (T) - ty mohou pouze ubývat (parametry λ a d z původního modelu 3.1 na str. 32, popisující obrat zdravých buněk, jsou zanedbány, což je korektně uvedeno). Zdravé buňky pak ovšem hned na začátku simulací prakticky "vymřou", případně jejich množství poklesne na zlomek původního počtu T_0 . Např. na obr. 5.2.a) k tomu dochází v přibližně čase $t=10$ a množství infikovaných buněk a virionů přesně v tomto okamžiku přestane růst a začne klesat (obr. 5.2b,c) - domnívám se že prostě proto, že už nejsou k dispozici zdravé buňky, ze kterých by mohly infikované vznikat. Totéž se děje na obr. 3.5 na str. 42. Nakonec není v systému žádná buňka, ani zdravá ani infikovaná, ani žádná virová partikule. Je otázka co se pak modeluje, myslím, že hlavně efekt léku na zpomalení úbytku virionů. Domnívám se, že absence mechanismu, který by reprodukoval zdravé buňky znesnadňuje analýzu vlivu léčiva a dalších faktorů (enzymatické přeměny atd.) na proces "léčení" a analýzu systému.

Zajímá by mě komentář autorky k výše popsanému, například - lze takto modelovat (vy)léčení? - proč je vznik (reprodukce) nových zdravých buněk v modelech zanedbán? - zda by pomohlo a k čemu by vedlo drastické snížení parametru β , aby se T moc neměnilo? - či zda vůbec toto považuje za problém....

V Českých Budějovicích 23/1/2019



RNDr. Jiří Nedoma, CSc.