

**Válasz Prof. Dr. Rudas Imre egyetemi tanár
Szederkényi Gábor
„Computational Methods for the Analysis of Nonnegative
Polynomial Systems”
című MTA doktori disszertációjához készített bírálatára**

Mindenek előtt szeretném köszönetemet kifejezni Dr. Rudas Imre Professzor Úrnak a gondos és alapos munkáért, amelynek során dolgozatomat áttekintette, és megjegyzéseivel ellátta. A bírálatban megfogalmazott megjegyzésekre és kérdésekre adott válaszaimban a disszertációban és a tézisfüzetben is szereplő saját publikációkra való hivatkozásokat azonos címkékkel szögletes zárójelben szerepeltetem, az egyéb hivatkozások esetén pedig a szöveg közben zárójelben adom meg a publikációk adatait.

- *Sajnos a szerző – vélhetőleg a terjedelmi korlátok és az arányossági szempontok figyelembe vétele miatt – nem fordított kellő figyelmet a kinetikai rendszerosztály elterjedtségének és alkalmazásainak bemutatására a széles műszaki területen, pedig ez nagyban növelte volna a bevezető áttekintés értékét.*

A szigorú terjedelmi korlátok miatt a kinetikai rendszerek alkalmazhatóságának illusztrálása valóban nem kapott kellő hangsúlyt a disszertációban. Az erre vonatkozó információkat igyekszem az alábbiakban tömören kiegészíteni. A dolgozat bevezetőjében említettem, hogy a kvázipolinomiális és kinetikus rendszerosztályok viszonylag egyszerű szerkezetük ellenére igen jó dinamikai leíróképeséssel rendelkeznek, és hogy más típusú közönséges differenciálegyenletrendszerrel leírt rendszermodellek is enyhe feltételek mellett átírhatók ezen formákba még akkor is, ha a nemnegativitás az eredeti koordinátarendszerben nem teljesül rájuk. Ezért a válaszban a kinetikai rendszermodellek közvetlen felhasználhatóságára szeretnék koncentrálni különböző alkalmazási területeken.

Rendszerint nemlineáris kinetikus modelleket (ezen belül gyakran Lotka-Volterra egyenleteket) alkalmaznak az ökológiában populációdinamikai és táplálékláncokkal kapcsolatos modellezésre (Y. Takeuchi. *Global Dynamical Properties of Lotka-Volterra Systems*. World Scientific, Singapore, 1996). Ilyen motivációjú példát választottam egy későbbi kérdésre adott válaszütemben is. Leggyakrabban kinetikus modellekből indulnak ki járványok dinamikájának modellezése során, hiszen a különböző csoportok közötti interakciók, a betegség terjedése ill. a gyógyulás leírható kémiai reakciókkal analóg módon (R. Anderson and R. May. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford University Press, 1991).

Külön ki szeretném emelni a széles körben alkalmazott kompartment modelleket, amelyek olyan speciális kinetikus rendszerek, ahol az egyes komplexek legfeljebb egyféle ‘anyagot’ tartalmazhatnak (P. Érdi and J. Tóth. *Mathematical Models of Chemical Reactions. Theory and Applications of Deterministic and Stochastic Models*. Manchester University Press, Princeton University Press, Manchester, Princeton, 1989). Eredeti farmakokinetikai felírásukban a kompartmentális modellek véges számú alrendszerből (kompartmentből) állnak, amelyek között anyagáramlás zajlik, ahol korlátozó feltételek a megmaradási törvények. Egy alrendszer állapotváltozója a benne lévő anyag mennyisége, amely értelemszerűen nemnegatív. Ilyen módon a folyamatrendszerek konvekciós hálózatai is kompartment (al)rendszerként foghatók fel. Kompartment modellek sikeresen alkalmazhatók közúti és légi forgalom modellezésére és irányítására (S. Kher, S. Tokekar, and P.K. Chande. Self sustaining traffic

management and its compartmental modeling. In *IEEE Conference on Intelligent Transportation Systems ITSC 2002*, 2002, H. M. Arneson. *Control design techniques for constrained positive compartmental systems with applications to air traffic flow management*. PhD thesis, University of Illinois at Urbana-Champaign, 2012). Ezen kívül használhatók ilyen típusú modellek csomagkapcsolt kommunikációs hálózatok forgalmának leírására is (M. R. Garzia and C. M. Lockhart. Compartmental models for virtual circuit networks. *Mathematical and Computer Modelling*, 14:359–364, 1990).

- *A 2.5.9 fejezetben a lineáris konjugáltság fogalmának leírásánál egy egyszerű diagonális transzformáció szerepel. (Ezt persze később nem nehéz beilleszteni az optimalizációs keretbe.) Mi az oka annak, hogy nem vizsgáltak egyéb transzformációkat?*

Az irodalomból ismert, hogy a lineáris transzformációk közül a kinetikus alakot legfeljebb a változók pozitív átskálázása és átrendezése őrzi meg (Gy. Farkas. Kinetic lumping schemes. *Chemical Engineering Science*, 54:3909–3915, 1999). Így az állapotváltozók sorrendjét ismertnek és rögzítettnek feltételezve más lineáris transzformációtípussal (szerencsére) nem is kellett foglalkoznunk.

- *A 2.5.10 pontban használt omega-határpont fogalmát a szerző nem definiálja, holott ennél alapvetőbb fogalmakat is meghatároz.*

Az ω -határpont fogalmát a szokásos értelemben használom: Legyen egy dinamikus rendszer állapottere $\mathcal{X}$, a rendszerhez tartozó folyam pedig $\Phi : \mathbb{R} \times \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{X}$. Legyen α a rendszer $x_0 \in \mathcal{X}$ ponton áthaladó pályája. Ekkor $x^* \in \mathcal{X}$ -et α ω -határpontjának nevezzük, ha létezik $(t_k)_{k \in \mathbb{N}}$ valós sorozat, amelyre $\lim_{k \rightarrow \infty} t_k = \infty$, és $\lim_{k \rightarrow \infty} \Phi(t_k, x_0) = x^*$.

- *Mi okozza a globális attraktor sejtés bizonyításának nehézségeit?*

A globális attraktor sejtést minden valószínűség szerint először 1974-ben fogalmazták meg (F. Horn. The dynamics of open reaction systems. In *SIAM-AMS Proceedings, Vol. VIII, SIAM, Philadelphia*, pages 125–137, 1974), és a sejtés ma is a kinetikai rendszerek egyik legfontosabb nyitott kérdése. A disszertáció (2.43)-as egyenletében is szereplő Ljapunov-függvény segítségével viszonylag egyszerű megmutatni, hogy a komplexen kiegyensúlyozott rendszerek trajektóriái korlátosak, és vagy a kezdeti értékekhez tartozó invariáns sokaságon lévő egyértelmű egyensúlyi ponthoz, vagy pedig a pozitív ortháns határához tartanak. A legfontosabb technikai nehézség, hogy a pozitív ortháns határához való konvergenciát általánosságban nagyon nehéz kizárni. A sejtést először két majd három állapotváltozós rendszerekre igazolták (G. Craciun, F. Nazarov, and C. Pantea. Persistence and permanence of mass-action and power-law dynamical systems. preprint, available online at arXiv:1010.3050v1, 2010). Ezt ezután sikerült kiterjeszteni minden olyan kinetikai rendszerre, amelynél az invariáns sokaság dimenziója kisebb vagy egyenlő mint három (C. Pantea. On the persistence and global stability of mass-action systems. preprint, available online at arXiv:1103.0603v3, 2012). A legfrissebb eredmény pedig a sejtés igazolása egy összekötött komponensből álló kinetikai rendszerekre (D. F. Anderson. A proof of the Global Attractor Conjecture in the single linkage class case. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 71:1487–1508, 2011). Ugyanakkor további súlyos nehézséget okoz a bizonyításban, ha a különböző gráfkomponensekhez tartozó komplexek esetén átfedés van az anyagok között.

- A (2.41) képletben gépelési hiba van, mert a bináris változónak minden bizonnyal x kitevőjében kellene szerepelnie.

A (2.41) egyenlet valóban hibásan szerepel a dolgozatban, a helyes formula a következő:

$$dt = \prod_{i=1}^n x_i^{x_i} dt'.$$

A (2.42)-es egyenletben a fenti helyes átskálázást alkalmaztam.

- Sajnos a 3.1 szakasz végén leírt példák pusztán numerikusak, eléggé erőltetettnek tűnnek. Tudna-e a szerző valós fizikai tartalommal bíró példát mutatni a Ljapunov- és Hamilton-függvények kapcsolatára?

A kért példa megadásánál a disszertáció 2.3.1 szakaszában bevezetett jelöléseket alkalmazom. A következő mátrixokkal megadott 3 állapotváltozós Lotka-Volterra rendszer egy klasszikus tápláléklánc-modell, ahol az i . faj az $i + 1$. faj tápláléka $i = 1, 2$ esetén (Y. Takeuchi. *Global Dynamical Properties of Lotka-Volterra Systems*. World Scientific, Singapore, 1996).

$$M = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & -\gamma_2 & 0 \\ \beta_1 & -\alpha_2 & -\gamma_3 \\ 0 & \beta_2 & -\alpha_3 \end{bmatrix}, \quad \lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \lambda_3 \end{bmatrix}.$$

A modellben $z = [z_1 \ z_2 \ z_3]^T$ állapotvektor tartalmazza az egyes fajok egyedeinek (folytonosított) számát, $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \beta_1, \beta_2, \gamma_2, \gamma_3 > 0$ és λ pedig az egyes fajok egymás közti ill. a környezettel való interakciós paraméterei. Ha a C mátrixot a következőképp választjuk meg:

$$C = \text{diag} \left(1, \frac{\gamma_2}{\beta_1}, \frac{\gamma_2 \gamma_3}{\beta_1 \beta_2} \right),$$

akkor

$$\begin{aligned} M^T C + C M &= \begin{bmatrix} -\alpha_1 & \gamma_2 & 0 \\ -\gamma_2 & -\frac{\alpha_2 \gamma_2}{\beta_1} & \frac{\gamma_2 \gamma_3}{\beta_1} \\ 0 & -\frac{\gamma_2 \gamma_3}{\beta_1} & -\frac{\alpha_3 \gamma_2 \gamma_3}{\beta_1 \beta_2} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -\alpha_1 & -\gamma_2 & 0 \\ \gamma_2 & -\frac{\alpha_2 \gamma_2}{\beta_1} & -\frac{\gamma_2 \gamma_3}{\beta_1} \\ 0 & \frac{\gamma_2 \gamma_3}{\beta_1} & -\frac{\alpha_3 \gamma_2 \gamma_3}{\beta_1 \beta_2} \end{bmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} -2\alpha_1 & 0 & 0 \\ 0 & -2\frac{\alpha_2 \gamma_2}{\beta_1} & 0 \\ 0 & 0 & -2\frac{\alpha_3 \gamma_2 \gamma_3}{\beta_1 \beta_2} \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

amely nyilvánvalóan negatív definit. Ekkor a (Y. Takeuchi. *Global Dynamical Properties of Lotka-Volterra Systems*. World Scientific, Singapore, 1996) könyvben szereplő 3.2.1 és 3.2.2 lemma értelmében bármely λ esetén létezik a rendszernek nem-negatív z^* egyensúlyi pontja. Tegyük fel, hogy z^* minden eleme szigorúan pozitív. Ekkor z^* a pozitív orthánsra nézve globálisan stabil az alábbi Ljapunov-függvénnyel:

$$V(z) = \left(z_1 - z_1^* - z_1^* \ln \frac{z_1}{z_1^*} \right) + \frac{\gamma_2}{\beta_1} \left(z_2 - z_2^* - z_2^* \ln \frac{z_2}{z_2^*} \right) + \frac{\gamma_2 \gamma_3}{\beta_1 \beta_2} \left(z_3 - z_3^* - z_3^* \ln \frac{z_3}{z_3^*} \right).$$

Az ehhez tartozó Hamilton-függvény pedig a következő:

$$\mathcal{H}(x) = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{z_1^*} x_1^2 + \frac{\gamma_2}{\beta_1 z_2^*} x_2^2 + \frac{\gamma_2 \gamma_3}{\beta_1 \beta_2 z_3^*} x_3^2 \right),$$

ahol $x = z - z^*$.

Például $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = \beta_1 = \beta_2 = \gamma_2 = \gamma_3 = \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = 1$ esetén $z^* = [2/3 \ 1/3 \ 4/3]^T$, így $\mathcal{H}(x) = \frac{3}{4}x_1^2 + \frac{3}{2}x_2^2 + \frac{3}{8}x_3^2$.

- *Van-e bármiféle gyakorlati alkalmazási vonatkozása a 3.1 szakaszban leírt eredménynek?*

Igen, szigorúan pozitív egyensúlyi ponttal rendelkező, a disszertáció (2.18) egyenletében szereplő entrópiaszerű Ljapunov-függvénnyel globálisan stabil kvázipolinomiális ill. Lotka-Volterra rendszereknél az egyensúlyi pont környezetében (ahol a disszipatív-hamiltoni leírás érvényes), becslést tudunk adni a monomok súlyozott 2-es normájára. A performanciabecslést leírtuk a [J15] cikkben, de a terjedelmi korlátok miatt ezt a dolgot nem tudtam szerepeltetni.

- *A 3.3.1 pontban lényegesen megváltoznak a QP rendszerek leírására használt jelölések, emiatt ez a rész nehezebben követhető. Szerencsésebb lett volna jobban egyeztetni a jelöléseket a 2. fejezetben leírtakkal.*

A szakasz elején jelzem, hogy kissé módosítom a QP rendszerekre vonatkozó jelöléseket az eredetiekhez képest, de a monomok z helyett U -val való jelölése itt valóban következetlen és zavaró lehet, amiért elnézést kérek.

- *A 4.2. szakasz címében nem szerencsés módon „lokális hamiltoni struktúra” szerepel, holott a leírt konstrukcióból úgy tűnik, hogy maga a hamiltoni struktúra (legalábbis a pozitív orthánsra nézve) globális, csak a disszipatív tulajdonság volt bizonyítható lokálisan az exponenciális Hamilton-függvénnyel.*

Köszönöm a pontosítást, a szakasz címe valóban nem teljesen helyesen tükrözi a leírt eredményt, mert a hamiltoni struktúra tényleg globális.

- *Alkalmazható-e pl. a szabályozótervezésben a megkapott hamiltoni struktúra? Végeztek-e erre vonatkozó vizsgálatokat?*

Igen, a [J4] cikkben klasszikus passzivitás alapú stabilizáló szabályozót sikerült tervezni a hamiltoni leírás alapján, ahol a transzformált állapotterben a tárolófüggvény maga az exponenciális Hamilton-függvény, amely a dolgozat (4.26) egyenletében szerepel. A szabályozás leírását terjedelmi okokból már nem tudtam beilleszteni a disszertációba.

- *Az 5-6. fejezet valamennyi eljárása feltételezi, hogy a komplexek halmaza (azaz az Y mátrix) előre adott. A komplexhalmaz megválasztásának azonban a példákban is látható módon alapvető hatása van a kiszámított hálózati struktúrákra. Történtek-e arra vonatkozó vizsgálatok, hogy hogyan érdemes a komplexhalmazt kiválasztani az egyes módszerekhez, illetve van-e valamilyen erre vonatkozó stratégia?*

Valóban, a komplexek (azaz a reakciógráf csúcspontjai) halmazának megválasztása fontos szerepet játszik az adott tulajdonságú hálózatok keresése során. A kérdés különösen érdekes a lineárisan konjugált kinetikus rendszerek esetén. Eddig közvetlenül erre vonatkozó vizsgálatokat még nem végeztünk. A jelenlegi stratégia az, hogy első lépésben valamennyi szóba jöhető komplexet beillesztjük a rendszermodellbe. Ameddig a komplexek száma néhány százas nagyságrendű (200-300), addig a disszertációban ismertetett eljárások egy mai átlagos asztali számítógépen kezelhető időn belül (eljárástól függően maximum néhány óra alatt) lefutnak. Egy adott

komplexhalmaz esetén lineáris programozási feladatok megoldásával ellenőrizni tudjuk, melyek azok a komplexek, amelyek egyetlen (adott tulajdonságú) realizációban sem szerepelhetnek. Ezek eltávolításával pedig hatékonyan csökkenthető a változók száma és ezáltal a futásidő is.

- *Létezik-e numerikusan hatékony (egész változók alkalmazása nélküli) módszer a ritka realizációk meghatározására?*

A ritka realizációk egész változók nélküli meghatározására eddig kétféle megközelítést teszteltünk: 1) A disszertációban is hivatkozott (D. L. Donoho. For most large undetermined systems of linear equations the minimal L1-norm solution is also the sparsest solution. *Communications on Pure and Applied Mathematics*, 59(7):903–934, 2006, D. L. Donoho and J. Tanner. Sparse nonnegative solution of underdetermined linear equations by linear programming. *Proc. of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS)*, 102(27):9446–9451, 2005) cikkekben a ritka megoldások keresése a döntési változó L1 normájának minimalizálásán alapul. Ez a módszer a MILP megoldással való összehasonlítás tapasztalatai szerint kb. 25–30 komplex (monom) fölött megbízhatóan működik. Kisebb hálózatokra viszont sokszor nem találja meg a ténylegesen ritka megoldást, de ez nem meglepő, hiszen ilyen esetekben gyakran nem teljesülnek a megadott alkalmazhatósági feltételek. 2) A (M. M. Zavlanos, A. A. Julius, S. P. Boyd, and G. J. Pappas. Inferring stable genetic networks from steady-state data. *Automatica*, 47:1113–1122, 2011) cikk lineáris programozási lépésekből álló iteratív módszert javasol (bizonyítás nélkül) ritka megoldások meghatározására. Ezzel az eljárással eddig minden esetben (kis és nagy méretű hálózatok esetén egyaránt) sikerült helyesen meghatározni legalább egy lehetséges ritka realizációt.

- *A (6.) fejezet címe adott tulajdonságú dinamikus ekvivalens hálózati struktúrák számításáról szól, pedig a 6.4. szakasztól megjelennek a lineárisan konjugált hálózatok is (pedig a két fogalom a definíciók szerint határozottan elkülönítendő).*

Egyetértek a megjegyzéssel, a fejezet címe helyesen a következő lehetett volna: „Computing dynamically equivalent and linearly conjugate realizations of kinetic systems with preferred properties”.

- *A 6.4.3. példánál a szerző azt állítja, hogy a kezdeti hálózatnak bizonyíthatóan nincs gyengén reverzibilis dinamikus ekvivalens realizációja. Egyáltalán nem derül ki viszont a disszertációból, hogy ez a bizonyítás hogyan történt.*

Köszönöm a kérdést, amely egy érdekes további részeredményre világít rá. A 6.4.3 példa esetében legegyszerűbben a 6.4 alfejezet első felében ismertetett korlátozó feltételekkel ellátott MILP feladat megoldását megkísérelve tudjuk bizonyítani az infizibilitást (pl. GLPK vagy CPLEX megoldóval). Ez a megközelítés azonban nem minden esetben ad megnyugtató eredményt. Magára a gyengén reverzibilis realizáció létezésének vizsgálatára szerencsére tudunk számítási szempontból jóval kedvezőbb megoldást is adni. Ennek alapja a disszertációban is leírt ismert eredmény, hogy egy kinetikus realizáció gyengén reverzibilis pontosan akkor, ha van szigorúan (elemenként) pozitív p vektor az A_k Kirchhoff mátrix magterében. Ebben az esetben együtt kell tehát keresnünk A_k és p elemeit úgy, hogy a dinamikus ekvivalencia a kiinduló kinetikus rendszerrel megmaradjon. A dinamikus ekvivalenciára vonatkozó lineáris egyenletrendszer partikuláris megoldásának ill. a homogén

egyenletrendszer megoldásának felhasználásával bevezethetünk olyan transzformált (szorzat-)változókat, amelyek előjelét ismerjük. Így a problémát visszavezethetjük egyszerű lineáris programozási feladat megoldhatóságának vizsgálatára.

- *Biológiai/biokémiai alkalmazások esetén a dolgozatban szereplő példánál sok esetben jóval nagyobb méretű hálózatok kezelésére van szükség. A disszertáció azonban nem tér ki arra, hogy az egyes optimalizálási módszereknek mik a jelenlegi méretkorlátai (azaz kb. hány csúcspontból álló hálózatokkal kapcsolatos számítási feladatok oldhatók meg átlagos hardverigény mellett).*

A disszertációban leírt módszereket jelenleg is próbáljuk számítási szempontból hatékonyabbá tenni illetve nagyobb méretű hálózatokhoz tartozó adatokon tesztelni. Ahogy egy korábbi kérdésre adott válaszomban említettem, 200-300 komplexet viszonylag könnyen kezelünk a realizáció-számítási eljárásainkban a megfelelő megoldókkal. Az eddigi legnagyobb méretű vizsgált példánk egy nagyobb jelátviteli hálózat korábban publikált modellje (W.W. Chen, B. Schoeber, P.J. Jasper, M. Niepel, U. B. Nielsen, and D.A. Lauffenburger. Input-output behavior of ErbB signaling pathways as revealed by a mass action model trained against dynamic data. *Molecular Systems Biology*, 5:239, 2009). Ez a rendszer 1082 komplexet és 1654 reakciót tartalmaz. A ritka realizációt ennél a méretnél megbízhatóan számíthatjuk a reakciósebességi állandókból képzett vektor L1 normájának minimalizálásával. Ez egy 4 GB memóriával és 4 magos Intel Core i5 processzorral rendelkező számítógépen 415 másodpercet igényelt. A sűrű realizáció számítása a dolgozat 6.5.2 alfejezetében leírt módszerrel lényegesen időigényesebb volt, 116350 másodpercig (kb. 32.3 óráig) tartott, de itt még nem használtuk ki kellőképp a párhuzamos számítások lehetőségét, és sok időt vesztettünk olyan adatkonverziók miatt, amelyek teljesítményén a későbbiekben lényegesen lehet javítani. Ezeket a számítási eredményeket ez év szeptemberében publikáltuk (J. Rudan, G. Szederkényi, and K.M. Hangos. Effectively computing dynamically equivalent structures of large biochemical reaction networks. In *International Conference on Bioinformatics and Computational Biology (Biocomp 2012)*, page 80, 2012).

Végezetül ismételten megköszönöm Dr. Rudas Imre Professzor Úrnak a pozitív bírálatot és eredményeim újdonságként való elfogadását. Köszönöm a kérdéseket, amelyek lehetővé tették, hogy az értekezésben kevésbé tárgyalt, de az ismertett eredményekhez szorosan kapcsolódó kérdéseket részletesebben kifejthessem.

Budapest, 2012. november 14.

Szederkényi Gábor