

KINETIKUS RENDSZERMODELLEK
STRUKTURÁLIS CÉLÚ ANALÍZISE ÉS
FELHASZNÁLÁSA SEJTMENTES
GÉNEXPRESSIONS RENDSZEREKHEZ



Tuza Zoltán András

Doktori disszertáció tézisei

Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai Kar

TÉMAVEZETŐ:
Dr. Szederkényi Gábor, D.Sc.

Budapest, 2015

1. Bevezetés

A dinamikus modellek szerepe megkérdőjelezhetetlen számos természettudományi és mérnöki területen. A dinamikus modellek alkalmazásának fő célja az, hogy minél pontosabban reprodukálja a megfigyelt jelenség időbeni és/vagy térbeli lefolyását. A dinamikus rendszerek egy speciális osztályát alkotják a nemnegatív rendszerek, ahol az állapotváltozók időbeli függvényei a nemnegatív ortánsban maradnak, amennyiben a rendszer nemnegatív kezdeti értékekkel rendelkezik [10]. Kinetikus modelleket eredetileg kémiai jelenségek leírása használtak, azonban e modellek alkalmazási területe ennél sokkal szélesebb körű, ugyanis ez a modell-osztály képes minden alapvető dinamikai jelenség leírására [6].

Egy kinetikus modellnek számos realizációja van, amelyek ugyanazt a dinamikát írják le, ezeket dinamikusan ekvivalensnek nevezzük. Minden realizációhoz rendelkezünk egy gráf struktúrát. Ezen gráfok között kiemelkedő szereppel rendelkeznek a minimális és maximális élszámmal rendelkezők. Amíg minimális élszámú, vagy más néven ritka gráfból számos létezik, addig a maximális, sűrű gráf struktúrája egyedi.

A dinamikus ekvivalenciából fakadóan a számos hasonló tulajdonsággal rendelkező realizáció megnehezítheti azt, hogy a kinetikus rendszert sikeresen identifikáljuk. Ez különösen igaz a biokémiai modellekre, mivel itt a ritka struktúra egyedisége sok esetben implicit módon feltételezett. Más részről, a dinamikus ekvivalencia lehetőséget ad arra, hogy olyan gráf struktúrákat keressünk, amelyek speciális strukturális vagy dinamikus tulajdonságokkal rendelkeznek, mint például minimális vagy maximális számú él, 0 vagy 1 értékű deficiencia, gyenge reverzibilitás vagy komplex kiegyensúlyozottság.

Az elmélet, amelynek segítségével ezen gráf tulajdonságok megvizsgálhatóak már évtizedek óta rendelkezésre áll [9], azonban olyan optimalizáció alapú módszerek, amelyek kihasználják a dinamikus ekvivalenciát a számítási folyamatokban, csak a közelmúltban jelentek meg. Ezen új módszerekre alapozva a disszertáció két olyan új algoritmust mutat be, amelyek szintén a matematikai optimalizáció alkalmazásával vizsgálnak meg különböző strukturális tulajdonságokat.

Nemnegatív és kinetikus modellek alkalmazására kiváló példa a rendszer és szintetikus biológia területén végzett modellezés [16]. A rendszerbiológia célja, hogy megértsük és végső soron célzottan befolyásoljuk a különböző molekuláris biológiai folyamatokat, mint például a metabolizmus, vagy a jelátvitel. Ezen folyamathoz tudnak a dinamikus modellek hozzájárulni azzal, hogy a lehető legpontosabban leírják a mért jelensé-

geket, és így a modell segítségével a rendszer dinamikai tulajdonságait, például egyensúlyi pontokat vagy bifurkációkat lehet vizsgálni [1]. Mindemellett a rendszerbiológia területén mérnöki tervezés segítségével próbálnak meg teljesen új, sokszor a természetben sem található interakciós hálózatokat létrehozni [13]. Amennyiben ez sikerül, akkor az interakciós hálózatok, más néven “bioáramkörök” képesek lehetnek érzékelésre, jelfeldolgozásra és a megfelelő válasz végrehajtásra, mindezt molekuláris szintű számítások alapján [12].

2. Alkalmazott eszközök és technikák

2.1. Matematikai Optimalizáció

Lineáris Programozás A lineáris programozás (LP) egy speciális korlátozó feltételekkel ellátott konvex optimalizációs probléma, ahol a célfüggvény lineáris függvénye az optimalizálási változóknak. Ezen lineáris célfüggvényt minimalizálni vagy maximalizálni szeretnénk a lineáris egyenlőségi illetve egyenlőtlenségi feltételek betartása mellett.

A lineáris programozás egy sokoldalú eszköz, amelynek segítségével számos valós problémát lehet megoldani, a mérnöki területektől kezdve egészen a társadalomtudományokig, ilyenek például a termelésoptimalizálási, szállítmányozási, valamint erőforrás allokációs problémák [2]. Számos hatékony LP megoldó program érhető el, amelyek segítségével olyan LP problémák is megoldhatóak, ahol az optimalizálási változók száma eléri a milliós nagyságrendet, míg a korlátozó feltételek száma több százezres nagyságrendű lehet. Ezek a szoftverek a simplex vagy a belső pontos módszereket alkalmazzák az LP problémák hatékony megoldáshoz [5].

Vegyes Egészértékű Lineáris Programozás Előfordulhat, hogy egy-egy optimalizálás feladat csak úgy nyer értelmet, hogyha bizonyos optimalizálási változók csak egész értéket vehetnek fel. Ez a feltétel azonban az optimalizálási problémát NP-nehéz feladattá teszi. Mindezek ellenére elérhetőek olyan megoldó programok, amelyek bizonyos mérethatárig hatékonyan tudnak ilyen problémákat kezelni és megoldani. A vegyes egészértékű problémák számos területen előfordulnak, például különböző szállítmányozási és ütemezési feladatok modellezése során.

A disszertáció eredményei szempontjából kiemelendő, hogy a vegyes egészértékű lineáris programozás és az ítéletlogika összekapcsolható. Egy ítéletlogikai probléma megoldható egy vegyes egészértékű lineáris prog-

ram segítségével úgy, hogy az eredeti összetett állításokat bináris változókat is tartalmazó lineáris egyenlőtlenséggel írjuk fel [18].

2.2. Kinetikus Rendszerek

Széles körben használt rendszer-osztály a nemnegatív rendszerek halmazán belül a kinetikus rendszerek osztálya. Ezen kinetikus modellek alkalmasak számos kiemelten fontos dinamikai jelenség leírására, mint például a stabilitás, instabilitás, többszörös egyensúlyi pont, bifurkáció, oszcilláció, vagy akár a kaotikus viselkedés.

A fentiek közül számos dinamikai jelenséget valós kémiai kísérletekben is megfigyeltek, ahol a különböző megmaradási törvények teljesülése és az ebből következő korlátozó feltételek sokkal erősebb korlátot szabnak, mint egy tisztán matematikai modell esetén.

Kinetikus modellek segítségével hatékonyan lehet leírni számos természetes és technológiai folyamatot, mint például járványok terjedése és népszékváltozás, kompartmentális modellek vagy bizonyos szállítási feladatok. Ezen kívül, kinetikus modellek segítségével valós kémiai folyamatokat, intracelluláris folyamatok komplex dinamikáját, metabolikus vagy szignáltranszdukciós hálózatokat is modellezhetünk. Továbbá, a nem-konvencionális számítási feladatok területén is hasznosnak bizonyulnak a kinetikus modellek. Köszönhetően a kinetikus modell egyszerű algebrai struktúrájának, e modellosztály egyre nagyobb népszerűségnek örvend olyan kutatások körében, ahol alapos matematikai elemzés és hatékony számítási eljárások szükségesek [7, 11]. A modell algebrai struktúrája lehetővé teszi a modell strukturális és dinamikus tulajdonságainak elemzését, akár a paraméterek ismereti nélkül is, a kémiai reakcióhálózatok elméletének eszközeivel [8].

Irányított Gráf Struktúra A kinetikus modellekhez irányított gráf struktúrákat lehet rendelni. Egy kinetikus modell a hozzárendelt gráf struktúrával együtt kémiai reakcióhálózatnak (CRN) nevezzük [9]. A gráf csúcsai reprezentálják a reakcióhálózat kémiai komplexeit, az irányított élek pedig a komplexek között végbemenő reakciókat. A reakciósebességeket az élekhez társított súlyok határozzák meg.

Léteznek olyan lineáris programozás alapú optimalizációs megoldások, amelyek alkalmazásával bizonyos strukturális tulajdonsággal rendelkező gráf struktúrák számolhatók. Ezen tulajdonságok közül néhány közvetlenül is kapcsolatban áll a rendszer dinamikus viselkedésével. Ennek következtében a rendszer számos dinamikai tulajdonsága, köztük

stabilitásra vonatkozó jellemzők is megállapíthatók lineáris programozás vagy vegyes egészértékű lineáris programozás alkalmazásával.

Dinamikus Ekvivalencia Az 1970-es évek óta ismert, hogy különböző CRN struktúrák (parametrizációk) képesek ugyanazt a dinamikát generálni a koncentrációk terében [6, 11]. Ezt a jelenséget hívjuk *makro-ekvivalenciának* vagy *dinamikus ekvivalenciának*. A makro-ekvivalencia tényleges geometriai feltételeit csak a közelmúltban vizsgálták részletesen [4]. A dinamikus ekvivalencia természetéből fakadóan megnehezíti a kinetikus modellek identifikációját, mivel több struktúra is egyformán jól képes leírni a megfigyelt dinamikát [15].

Optimalizációs feladat szempontjából vizsgálva dinamikus ekvivalencia a reakciósebességi állandók terében egy konvex halmazt definiál, amely tartalmazza az összes dinamikus ekvivalens CRN realizációt. Ennek következtében lehetőségünk nyílik arra, hogy olyan lineáris programozási feladatokat írjuk fel, ahol korlátozó feltételek definiálják a dinamikus ekvivalenciát és olyan speciális gráf tulajdonságokat is előírhatunk a feltételek segítségével, mint például a gyenge reverzibilitás, deficiencia értéke vagy komplex kiegyensúlyozottság. Amennyiben ezen korlátozó feltételek teljesülése mellett van megoldása az optimalizációnak, akkor létezik egy olyan gráf struktúra, amelyre az előre rögzített szerkezeti, illetve dinamikus tulajdonságok teljesülnek.

2.3. Paraméterbecslés

A kinetikus rendszer paramétereit meghatározhatók mérési adatsorok felhasználásával, azonban ez a folyamat gyakran nehezen megoldható a gyakorlatban. Általánosságban elmondható, hogy a felmerülő identifikálhatósági problémák két fő kategóriába sorolhatóak. Az első kategóriában a modell struktúrájával kapcsolatban jelentkeznek kihívások. Ebben az esetben a modell struktúrájából fakadóan, több különböző modell parametrizáció is képes ugyanazt a mért kimenetet előállítani [17]. A második kategória tartalmazza az olyan jelenségeket, amelyek a rendszer nem elégséges gerjesztéséből, illetve a nem kielégítő minőségű mérési eredményekből fakadnak. Ezeket együttesen praktikus identifikálhatósági problémának nevezzük.

A paraméterbecslés megkezdéséhez egy modell struktúra kiválasztása szükséges. Ez tipikusan valamilyen nemlineáris állapotter modell szokott lenni, ahol az állapotváltozók projekciója, általában részhalmaza, mérhető. A modell paramétervektora esetlegesen tartalmazhatja a

kezdetiértékek teljes vagy részhalmazát is.

A kimeneti struktúra lényegesen befolyásolja, ami egyben befolyásolja, hogy mely paraméterértékek meghatározására vagyunk képesek. Ezen felül, a rendszer kimenetét csak bizonyos időközönként vagyunk képesek megmérni, ezért a rendszerről csak diszkrét időpontokban áll rendelkezésre mérési információ.

A paraméterbecslés célja, hogy találjunk egy olyan paramétervektort, amely esetén a modell kimenete és a mérések közötti eltérés minimális. Több metrika is létezik ezen eltérés számszerűsítésére, például négyzetes vagy abszolút értékben vett eltérések [14]. Amint rendelkezésünkre áll egy kiválasztott metrika, minden egyes paramétervektorhoz rendelhetünk egy számot, amely megadja a modell és a mérések eltérését. Ezt a leképezést költségfüggvénynek nevezzük.

Strukturális Identifikálhatóság Miután kiválasztottuk a modell struktúrát, a strukturális identifikálhatóság kérdését kell megvizsgálnunk, tehát azt kell eldönteni, hogy lehetséges-e a modell paramétereinek egyértelmű meghatározása [3].

Fontos hangsúlyozni, hogy a strukturális identifikálhatóság csak a modell struktúra és az kimeneti leképezés függvénye, tehát már a mérési adatok gyűjtése előtt elvégezhető a strukturális identifikálhatóság ellenőrzése. Ez a típusú elemzés még mindig gyakran hiányzik a modellezés mindennapi eszköztárából, annak ellenére, hogy számos szoftver megoldás létezik a strukturális identifikálhatóság ellenőrzésére, amelyek képesek különböző modell típusok hatékony vizsgálatára [17].

Kinetikus rendszerek paramétereinek becslése A kinetikus rendszerek modellstruktúrájából következik, hogy ha feltételezzük, hogy az állapotváltozók közvetlenül mérhetőek vagy ismertek a projekciós függvények paraméterei, akkor a modell lineáris a monomok együtthatóiban. Ennek következtében számos általános paraméterbecslési módszer alkalmazható a kinetikus modell paramétereinek meghatározására. A paraméterbecslés folyamata azonban továbbra is nehéz, ha elégtelen a rendszer gerjesztése vagy nem megfelelő a mérési adatok minősége. További problémát jelenthet a strukturális identifikálhatóság esetleges hiánya is [17].

A sejtmentes génexpressziós rendszer esetében a kísérletek többsége kezdetiérték kísérlet, tehát az egyes kísérleti körülmények, paraméterek értékei csak kísérlet kezdetekor választhatók meg. Ebből következően egy tipikus mérési sorozat számos mérést tartalmaz ugyanarról a rendszerről, azonban a kezdeti feltételek, például egy vagy több anyag kezdeti

koncentrációja eltérő lehet a kísérletek között. Annak érdekében, hogy a rendszer paramétereit a rendelkezésre álló információk alapján meghatározzuk, a rendszerről készült több adatsort egyszerre kell kiértékelni a célfüggvényben. A keresett paraméterek lehetnek a reakciósebességi állandók vagy az egyes anyagok kezdeti koncentrációi is, amennyiben az értékük előzőleg nem ismertek.

3. Új tudományos eredmények

Tézis I. *Kifejlesztettem egy matematikai optimalizáción alapuló hatékony algoritmust, amelynek segítségével egy kinetikus rendszer összes dinamikusan ekvivalens ritka realizációja meghatározható.*

Kombinatorikus és matematikai optimalizációs módszerek alkalmazásával kifejlesztettem az irodalomban fellelhető első olyan algoritmust, amely az összes ritka dinamikusan ekvivalens realizáció kiszámítására alkalmas. Ez az algoritmus kevert egészértékű lineáris programozási és lineáris programozási lépésekből áll.

A tézishoz tartozó publikációk: [J2], [C2].

Tézis I.a *A kombinatorikusan lehetséges keresési tér csökkentésére tettem javaslatot azáltal, hogy felhasználtam a megfelelően választott korlátokkal ellátott ritka realizációk tulajdonságait.*

A korlátokkal ellátott ritka realizációk tulajdonságai lehetővé tették, hogy az eredeti keresési teret, amely lényegében az összes lehetséges-adott számú éllel rendelkező-irányított gráfot jelenti, hatékonyan csökkentsem egészen addig, amíg számítási szempontból jobban kezelhető mennyiségű jelölt hálózatot nem kaptam.

Tézis I.b *Az állapotfüggő időátskálázás és az X -faktorációs transzformáció felhasználásával sikeresen kiszámoltam a jól ismert, kaotikus viselkedést mutató Lorenz rendszer két különböző kinetikus leírásának összes ritka reakcióhálózat realizációját. Összehasonlítottam az így kapott realizációkat strukturális tulajdonságaik alapján, például gráfkomponensek, és deficiencia tekintetében. Megmutattam, hogy a keresési tér redukálásának következtében az eredeti keresési tér 0.01%-át, illetve 0.0037%-át kellett megvizsgálni az állapotfüggő időátskálázási és az X -faktorációs módszerek esetében.*

Az új algoritmus alkalmazhatóságának bemutatására jó példa volt a Lorenz rendszer, mivel a két különböző transzformációs módszer segítségével számos különböző. Ellenőriztem, hogy minden realizáció esetén megmaradt a rendszer kaotikus viselkedése.

Tézis II. *Parametrikus bizonytalanságokat tartalmazó kinetikus rendszerek vizsgálatára alkalmas struktúraelemző eszközöket fejlesztettem ki.*

Olyan konvex optimalizáción alapuló eszközöket fejlesztettem ki, amelyek segítségével bizonytalansággal rendelkező kinetikus rendszerek strukturális tulajdonságait lehet vizsgálni. A bizonytalanságot a monomokhoz tartozó együtthatók terében definiált több dimenziós intervallum írja le.

A tézishoz tartozó publikációk: [C5], [C1].

Thesis II.a *Egy új eljárást dolgoztam ki a parameterekben bizonytalan kinetikus rendszerek ritka és sűrű realizációinak számolására, ahol a paraméterek bizonytalanságát több dimenziós intervallummal ábrázoltam. Ezen számítási problémát kevert egészértékű lineáris programozási feladatként fogalmaztam meg, ahol a paraméterek bizonytalanságát lineáris egyenlőtlenségekkel ábrázoltam.*

Már meglévő számítási környezetbe sikerült beágyazni a paraméter bizonytalanságot, így a kinetikus rendszer és a hozzá rendelt gráf struktúra tulajdonságait hatékonyan tudtam megvizsgálni. Ezzel az új modell reprezentációval lehetőség nyílik a jelenlegi algoritmusok által számolt tulajdonságokkal rendelkező (mint például mint például a 0 vagy 1 értékű deficiencia, gyenge reverzibilitás vagy komplex egyensúly) hálózati struktúrák hatékony számítására hatékony számítására bizonytalan paraméterek mellett.

Tézis II.b *Olyan polinom-idejű algoritmust fejlesztettem ki, amelynek segítségével a bizonytalan rendszer strukturálisan invariáns elemeit, az alapreakciókat lehet meghatározni. Az algoritmus lineáris programozáson alapul, ahol a paraméterek bizonytalanságát elemenkénti korlátokkal ábrázolom.*

A minden dinamikusan ekvivalens realizációban jelen lévő alapreakciók a reakciógráfok fontos elemei. Segítségükkel hatékonyabban számíthatók ki a megadott tulajdonságokkal rendelkező realizációk, és könnyebben oldhatók meg bizonyos paraméterbecslési feladatok is.

Tézis III. *Felépítettem egy in vitro sejtmentes génextpressziós rendszer kinetikus modelljét*

Felépítettem egy fizikai megfontolásokon alapuló kinetikus modellt, amely egy in vitro sejtmentes génextpressziós rendszer dinamikáját írja le, a sejtmentes környezetben újdonságnak számító mérési rendszer eredményei alapján. Megmutattam, hogy az identifikált és validált modell paraméterek alkalmazása esetén a kinetikus modell hatékonyan írja le a rendszer dinamikus viselkedését.

A tézishoz tartozó publikációk: [C4], [J1], [C3].

Tézis III.a *Különböző DNS szekvenciák összeillesztésével RNS aptamert és fluoreszkáló fehérjét tartalmazó plasmidokat hoztam létre, melynek segítségével a sejtmentes rendszer működését vizsgáltam. Megterveztem és lefolytattam a sejtmentes rendszer átfogó vizsgálatát, amelyhez a génki-fejeződés transzkripció és transzlációs fázisait együttesen mértem.*

A transzkripció és transzlációs együttes mérése elengedhetetlen volt a megbízható modell felállításához. A különböző DNS konstrukciók tették lehetségessé, hogy a sejtmentes rendszer dinamikai tulajdonságait tanulmányozzam. Az így összeállított mérési keretrendszer jelenleg teljesítmény összehasonlító protokollként funkcionál a sejtmentes rendszer különböző típusainak vizsgálata során.

Tézis III.b *A mérésekből gyűjtött megfigyelések felhasználásával összeállítottam a sejtmentes rendszer kinetikus modelljét, amely képes a véges erőforrások által meghatározott tranziens viselkedés leírására. Megmutattam, hogy a mérési összeállítás eredményeként kidolgozott modell strukturálisan identifikálható. Végül, meghatároztam és validáltam a kinetikus modell paramétereit korlátozó feltételekkel ellátott legkisebb négyzetek módszerével.*

Különböző molekuláris biológiai vizsgálati módszerek és szakterületi tudás alkalmazásával megalkottam a sejtmentes rendszer kinetikus modelljét, amely strukturálisan identifikálható is. Kihhasználva, hogy a kinetikus rendszerek modellstruktúrája a paraméterekre nézve ismert projekciós függvények esetén lineáris, valamint hogy a mérés érzékenysége és mért adatok időbeli felbontása kimagaslóan jó, a legkisebb négyzetek módszerével meghatároztam és validáltam a rendszer paramétereit.

4. Az eredmények alkalmazhatósága

A disszertáció széleskörű témaválasztásának köszönhetően, a lehetséges alkalmazási területek is szerteágazóak. A disszertációban megvizsgáltam a dinamikusan ekvivalens ritka struktúrák számításának hatékony módszerét. Az eredmények jól illusztrálták, hogy a ritka struktúra nem egyértelmű, továbbá a Lorenz rendszer esetében azt is megmutattam, hogy nagy számú ritka struktúra létezik. Ezen a területen lehetséges lenne az eddigi eredmények felhasználásával egy olyan gráfelméleti vizsgálat összeállítása, ahol a reakciógráf csúcsainak és éleinek különböző statisztikai tulajdonságait megvizsgálva vonnánk le következtetéseket a ritka struktúrák közös tulajdonságairól.

Egy másik alkalmazási terület lehet a javasolt, összes ritka struktúrát meghatározó eljárás kiterjesztése paraméterekben bizonytalan rendszerek vizsgálatára. Az így létrejövő eljárás az első algoritmikus módszer lenne egy bizonytalan rendszer összes dinamikusan ekvivalens ritka realizációjának meghatározására. A módszer számos előnnyel rendelkezne, és jól használható lenne hálózatrekonstrukciós eljárásként, mivel ezen a területen is ismert reakciógráf csúcsainak halmaza és csak zajos mérések állnak rendelkezésre, amelyek paraméterbizonytalanságokat eredményeznek.

Egy másik fejezetben megvizsgáltam a alapreakciók alkalmazhatóságát hálózatrekonstrukciós eljárások esetén, és az eredmények ismeretében megállapítottam, hogy az eredeti rendszer alapreakcióinak halmaza részlegesen helyreállítható zajjal terhelt adatsorok felhasználásával. A módszer kiterjeszhető az alap-komplexek vizsgálatára is, így az alapreakciókkal felváltva számolva továbblépési lehetőségeket tartogat a teljes reakcióhálózat zajjal terhelt mérésekből történő visszaállításában.

A disszertáció körüljárta a különböző kihívásokat, amelyekkel a kinetikus rendszerek identifikációja során szembesülünk. Ezek közül az egyik nyitott kérdés az optimalizáció alapú kísérlettervezés létrehozása szintetikus biológiai rendszerekhez. A sejtmentes rendszer disszertációban felépített kinetikus modellje ennek az új eljárásnak teszi le az alapjait. A kinetikus modell felhasználásával olyan optimalizáció alapú kísérlettervezési módszer dolgozható ki, ahol az algoritmus egyaránt figyelembe veszi az eredeti sejtmentes rendszer tulajdonságait és a mérési környezet korlátait.

A tézisekhez kapcsolódó publikációk

- [J1] D. Siegal-Gaskins, Z. A. **Tuza**, J. Kim, V. Noireaux, and R. M. Murray. “Gene Circuit Performance Characterization and Resource Usage in a Cell-Free “Breadboard””. In: *ACS Synth Biol Impact Factor: 3.951* 3 (2014), pp. 416–25. DOI: 10.1021/sb400203p.
- [C1] G. Szederkényi, Z. A. **Tuza**, and K. M. Hangos. “Determining biochemical reaction network structures for kinetic polynomial models with uncertain coefficients”. In: *AIP Conference Proceedings-American Institute of Physics* 1479 (2012), pp. 2427–2430. DOI: 10.1063/1.4756685.
- [C2] G. Szederkényi, Z. A. **Tuza**, and K. M. Hangos. “Dynamical Equivalence and Linear Conjugacy of Biochemical Reaction Network Models”. In: *Biological and Medical Systems 2012*. Vol. 8. 2012, pp. 125–130. DOI: 10.3182/20120829-3-HU-2029.00042.
- [C3] Z. A. **Tuza**, D. Siegal-Gaskins, J. Kim, and G. Szederkényi. “Analysis-Based Parameter Estimation of an in Vitro Transcription-Translation System”. In: *European Control Conference 2015 (ECC2015)*. 2015.
- [C4] Z. A. **Tuza**, V. Singhal, J. Kim, and R. M. Murray. “In Silico Modeling Toolbox for Rapid Prototyping of Circuits in a Biomolecular “Breadboard” System”. In: *Decision and Control (CDC), 2013 51th IEEE Conference on*. 2013, pp. 1404–1410. DOI: 10.1109/CDC.2013.6760079.
- [C5] Z. A. **Tuza** and G. Szederkényi. “Computing Core-Reactions of Uncertain Polynomial Kinetic Systems”. In: *23rd Mediterranean Conference on Control and Automation*. IEEE, 2015, pp. 1140–1147.
- [J2] Z. A. **Tuza**, G. Szederkényi, K. M. Hangos, A. A. Alonso, and J. R. Banga. “Computing All Sparse kinetic Structures for a Lorenz System using Optimization.” In: *I. J. Bifurcation and Chaos Impact Factor: 1.017* 23.8 (2013). DOI: 10.1142/S0218127413501411.

A szerző egyéb publikációi

- [J3] B. Ács, G. Szederkényi, Z. A. **Tuza**, and Z. Tuza. “Computing Linearly Conjugate Weakly Reversible Kinetic Structures Using Optimization and Graph Theory”. In: *MATCH Communications in Mathematical and in Computer Chemistry Impact Factor: 1.829* (2015).
- [C6] J. Rudan, Z. **Tuza**, and G. Szederkényi. “Using LMS-100 laser rangefinder for indoor metric map building”. In: *IEEE International Symposium on Industrial Electronics - ISIE 2010, Bari, Italy, 4-7 July*. 978-1-4244-6391-6/10. IEEE, 2010, pp. 525–530. DOI: 10.1109/ISIE.2010.5637842.
- [C7] Z. **Tuza**, J. Rudan, and G. Szederkényi. “Developing an integrated software environment for mobile robot navigation and control”. In: *2010 International Conference on Indoor Positioning and Indoor Navigation, IPIN 2010; Zurich; 15 September 2010 through 17 September 2010*. ISBN: 978-142445864-6. 2010, no. 5647506 (on CD). DOI: 10.1109/IPIN.2010.5647506.

Hivatkozásjegyzék

- [1] U. Alon. *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits*. Chapman & Hall, CRC, 2007, p. 320.
- [2] S. Boyd and L. Vandenberghe. *Convex Optimization*. Cambridge University Press, 2004.
- [3] O. Chis, J. R. Banga, and E. Balsa-Canto. “Structural Identifiability of Systems Biology Models: A Critical Comparison of Methods”. In: *PLoS ONE* 27 (2011), pp. 2610–2611.
- [4] G. Craciun and C. Pantea. “Identifiability of chemical reaction networks”. In: *Journal of Mathematical Chemistry* 44 (2008), pp. 244–259.
- [5] G. B. Dantzig and M. N. Thapa. *Linear programming 1: Introduction*. Springer-Verlag, 1997.
- [6] P. Érdi and J. Tóth. *Mathematical Models of Chemical Reactions. Theory and Applications of Deterministic and Stochastic Models*. Manchester, Princeton: Manchester University Press, Princeton University Press, 1989.

- [7] M. Feinberg. “Chemical reaction network structure and the stability of complex isothermal reactors - I. The deficiency zero and deficiency one theorems”. In: *Chemical Engineering Science* 42 (10) (1987), pp. 2229–2268.
- [8] M. Feinberg. “Chemical reaction network structure and the stability of complex isothermal reactors - II. Multiple steady states for networks of deficiency one”. In: *Chemical Engineering Science* 43 (1988), pp. 1–25.
- [9] M. Feinberg. *Lectures on chemical reaction networks*. Notes of lectures given at the Mathematics Research Center, University of Wisconsin, 1979.
- [10] W. M. Haddad and V. Chellaboina. “Stability and dissipativity theory for nonnegative dynamical systems: A unified analysis framework for biological and physiological systems”. In: *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 6 (2005), pp. 35–65.
- [11] F. Horn and R. Jackson. “General mass action kinetics”. In: *Archive for Rational Mechanics and Analysis* 47 (1972), pp. 81–116.
- [12] A. S. Khalil and J. J. Collins. “Synthetic biology: applications come of age.” In: *Nat Rev Genet* 11.5 (May 2010), pp. 367–379.
- [13] M. E. W. A. Lim. “Build life to understand it”. In: *Nature* 468 (2010), pp. 889–890.
- [14] L. Ljung. *System Identification (2Nd Ed.): Theory for the User*. Ed. by L. Ljung. Upper Saddle River, NJ, USA: Prentice Hall PTR, 1999. ISBN: 0-13-656695-2.
- [15] G. Szederkényi, J. R. Banga, and A. A. Alonso. “Inference of complex biological networks: distinguishability issues and optimization-based solutions”. In: *BMC Systems Biology* 5 (2011), p. 177. DOI: 10.1186/1752-0509-5-177.
- [16] D. del Vecchio and R. M. Murray. *Biomolecular Feedback Systems*. 2012.
- [17] É. Walter, L. Pronzato, and J. Norton. *Identification of parametric models from experimental data*. Communications and control engineering. Translated from an updated French version : Identification de modèles paramétriques à partir de données expérimentales. Berlin: Springer Paris, 1997. ISBN: 978-1-84996-996-3.
- [18] H. P. Williams. *Model Building in Mathematical Programming*. Wiley, 2013, p. 432.