

Seminar za optimizaciju i primjene
Odjel za matematiku
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
Osijek, 3. lipnja 2009.

Gordana Blagojević^a, D. Jukić^b, K. Sabo^b, R. Scitovski^b

Matematički model endocitoze

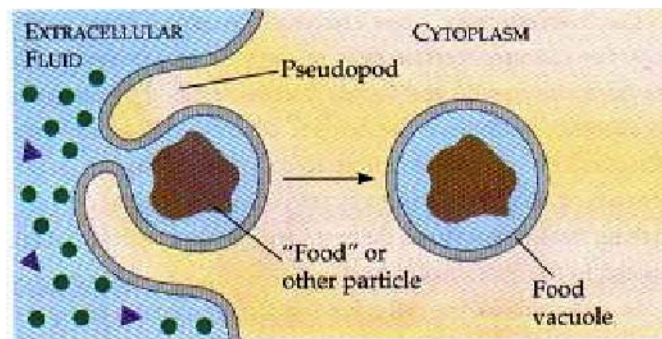
^a Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

^b Odjel za matematiku, Sveučilište u Osijeku

1. Uvod

Endocitoza je način ulaženja velikih molekula i mikroorganizama u stanicu. Dvije vrste endocitoze: fagocitoza (unošenje krupnih čestica) i pinocitoza (unošenje rastvorene materije). Dok skoro sve vrste stanica neprekidno unose tekućinu i rastvorene molekule pinocitozom (npr. ameba se hrani pinocitozom), fagocitozu mogu obavljati samo posebne stanice fagociti (npr. leukociti vrše fagocitozu bakterija).

Fagocitoza: Stanica uzima veće čestice stvarajući pseudopodije kojima obavija česticu, nakon čega se formira vrećasta struktura koja se zatvara te se na taj način formira vezikula.

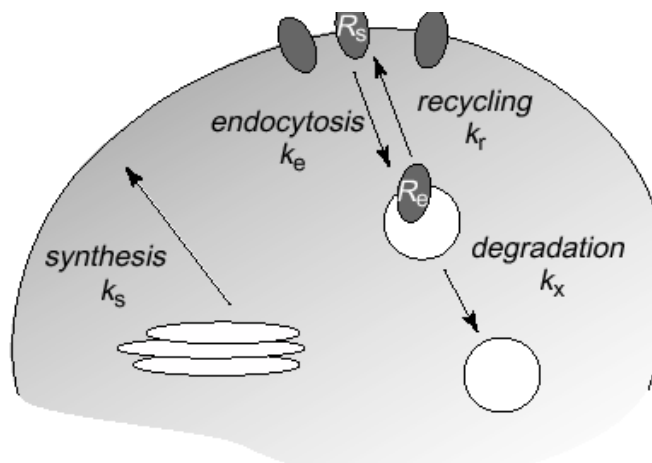


Proces suprotan endocitozi, tj. izbacivanje tvari iz stanice zove se egzocitoza. Primjerice stanice gušterače egzocitozom izlučuju hormon inzulin u krv.

Lizosomi su organeli obavijeni jednostrukom membranom, a puni su različitih vrsta enzima koji razgrađuju tvari koje uđu u lizosome. Ako se lizosomu ošteti membrana, enzimi mogu ući u citoplazmu i razgraditi stanicu. Osim uloge u razgradnji makromolekula, lizosomi sudjeluju i u diferencijaciji, preobrazbi, oplodnji, starenju, gladovanju te obrambenom mehanizmu stanica.

O nekim pristupima modeliranju endocitoze može se vidjeti u [3], [4], [6], [7].

2. Matematički model Koenig [3]



- Oznake:

$S = S(t)$ broj molekula na površini stanice u trenutku t ,

$E = E(t)$ broj molekula u stanici u trenutku t ,

$T = T(t)$ ukupan broj molekula u trenutku t , tj.

$$T = E + S, \quad (1)$$

$R = R(t)$ ukupan broj recikliranih molekula u trenutku t .

- Pretpostavke modela:

- (i) U infinitezimalno malenom vremenskom intervalu $[t, t+dt]$ broj recikliranih molekula $dR = R(t+dt) - R(t)$ proporcionalan je trenutnom broju $E(t)$ molekula u stanici i duljini dt promatranog vremenskog intervala. Dakle,

$$dR = k_r E dt,$$

gdje je $k_r \geq 0$ konstanta.

Uočimo da je

$$\text{brzina recikliranja} = k_r E.$$

Nadalje, kako je $\frac{1}{E} \frac{dR}{dt} = k_r$, konstanta k_r se još zove i stopa recikliranja.

- (ii) brzina endocitoze = $k_e S$, tj.

$$dE = k_e S dt, \quad k_e \geq 0.$$

- (iii) Radi matematičke jednostavnosti u modelu se pretpostavlja da su sinteza i degradacija linearni procesi, tj. da su brzina sinteze k_s i brzina degradacije k_x konstante. Tada je

$$dT = k_s dt - k_x dt = (k_s - k_x) dt,$$

odakle se integriranjem lako dobiva da je

$$T = (k_s - k_x)t + E_0 + S_0, \quad (2)$$

gdje je E_0 broj molekula u stanici u trenutku $t = 0$, a S_0 broj molekula na površini u trenutku $t = 0$. Očito je $T(0) = E_0 + S_0$.

- Rješenje modela:

Iz navedenih pretpostavki o brzini recikliranja, brzini endocitoze i brzini sinteze, za brzinu promjene broja molekula na površini stanice dobivamo:

$$\frac{dS}{dt} = k_r E - k_e S + k_s. \quad (3)$$

Iz (1) i (2) dobivamo

$$E = (k_s - k_x)t + E_0 + S_0 - S \quad (4)$$

Sada uvrštavanjem te vrijednosti u (3) dobivamo

$$\frac{dS}{dt} = k_s + k_r(E_0 + S_0) - k_r(k_x - k_s)t - (k_e + k_r)S.$$

Uz oznake

$$a := k_s + k_r(E_0 + S_0), \quad b := k_r(k_x - k_s), \quad c := k_e + k_r$$

možemo pisati

$$\frac{dS}{dt} = a - bt - cS.$$

Lako je pokazati da opće rješenje te diferencijalne jednačbe glasi

$$S = \frac{a}{c} + \frac{b}{c^2} - \frac{b}{c}t + \frac{K}{c}e^{-ct}, \quad (5)$$

gdje je K konstanta integracije koja se dobiva iz početnog uvjeta $S(0) = S_0$:

$$S_0 = \frac{a}{c} + \frac{b}{c^2} + \frac{K}{c} \implies \frac{K}{c} = S_0 - \frac{a}{c} - \frac{b}{c^2}$$

Uvrštavanjem ove vrijednosti za K/c u (5) dobivamo:

$$\begin{aligned} S &= \frac{a}{c} + \frac{b}{c^2} - \frac{b}{c}t + \left(S_0 - \frac{a}{c} - \frac{b}{c^2}\right)e^{-ct} \\ &= \frac{1}{c} \left[a + \frac{b}{c} - bt + \left(cS_0 - a - \frac{b}{c}\right)e^{-ct} \right] \\ &= \frac{1}{k_e + k_r} \left[k_s + k_r(E_0 + S_0) + k_r \frac{(k_x - k_s)}{k_e + k_r} - k_r(k_x - k_s)t \right. \\ &\quad \left. + \left(S_0(k_e + k_r) - k_s - k_r(E_0 + S_0) - k_r \frac{(k_x - k_s)}{k_e + k_r} \right) e^{-ct} \right] \end{aligned}$$

Sređivanjem dobivamo:

$$\begin{aligned} S &= \frac{1}{k_e + k_r} \left[\left(k_s + k_r(E_0 + S_0) + k_r \frac{(k_x - k_s)}{k_e + k_r} \right) (1 - e^{-(k_e + k_r)t}) \right. \\ &\quad \left. + S_0(k_e + k_r)e^{-(k_e + k_r)t} - k_r(k_x - k_s)t \right] \quad (6) \end{aligned}$$

Nadalje, prema (1) i (4) je

$$dR = k_r E dt = k_r [(k_s - k_x)t + E_0 + S_0 - S] dt$$

odakle intntegriranjem dobivamo broj recikliranih molekula u trenutku τ :

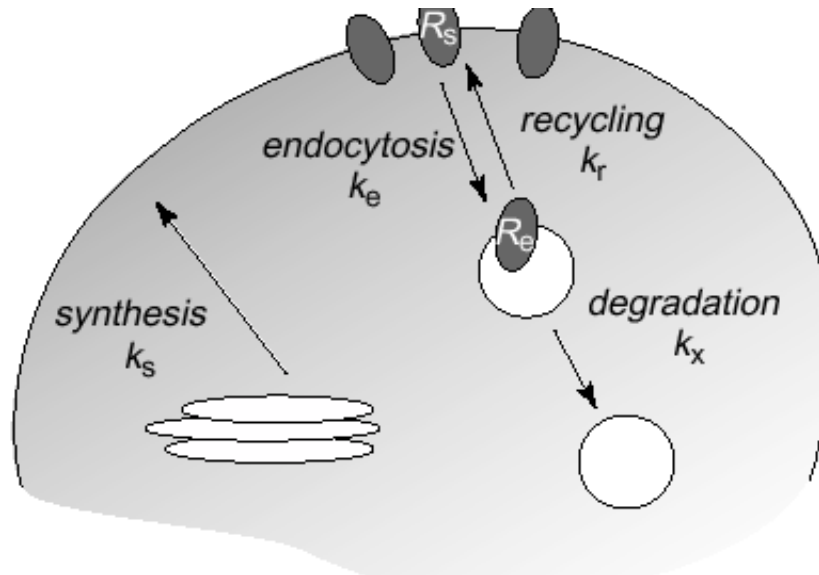
$$R(\tau) - R(0) = \int_0^\tau k_r [(k_s - k_x)t + E_0 + S_0 - S(t)] dt.$$

Prisjetimo se da je $R(0) = 0$.

3. Model endocitoze – novi

Neka je:

- S_i broj molekula na površini u trenutku t_i
- E_i broj molekula u stanici u trenutku t_i
- T_i ukupni broj molekula



Slika 1: Endocitoza

Tada vrijedi

$$S_i + E_i = T_i, \quad (7)$$

Neka je nadalje:

- k_e takav da je $k_e S_i \Delta t$ broj molekula koje su u vremenu $\Delta t = t_{i+1} - t_i$ sa površine ušle u stanicu: broj endocitiranih molekula u vremenskom intervalu Δt proporcionalan je broju molekula S_i na površini stanice u intervalu Δt ;
- k_r takav da je $k_r E_i \Delta t$ broj molekula koje su u vremenu $\Delta t = t_{i+1} - t_i$ izašle iz stanice na površinu: broj recikliranih molekula u vremenskom intervalu Δt proporcionalan je broju molekula E_i u stanici u intervalu Δt ;
- k_x takav da je $k_x E_i \Delta t$ broj molekula koje su u vremenu $\Delta t = t_{i+1} - t_i$ degradirale: broj degradiranih molekula u vremenskom intervalu Δt proporcionalan je broju molekula E_i u stanici u intervalu Δt ;
- k_s takav da je $k_s \Delta t$ broj molekula koje su u vremenu $\Delta t = t_{i+1} - t_i$ sintetizirale: broj sintetiziranih molekula u vremenskom intervalu Δt proporcionalan je duljini intervala Δt ; U nastavku pretpostavljamo da je $k_s = 0$.

Neka je S_{i+1} broj molekula na površini u vremenskom trenutku t_{i+1} . Tada vrijedi

$$S_{i+1} = S_i + k_r E_i \Delta t - k_e S_i \Delta t.$$

Prema (7) je

$$S_{i+1} = S_i + k_r (T_i - S_i) \Delta t - k_e S_i \Delta t,$$

odakle je

$$\frac{S_{i+1} - S_i}{\Delta t} = k_r T_i - k_r S_i - k_e S_i \quad (8)$$

Jednadžba (8) je diskretizirani oblik diferencijalne jednadžbe

$$\frac{dS}{dt} = k_r T(t) - (k_r + k_e) S(t). \quad (9)$$

Prirodno je pretpostaviti da za ukupni broj molekula T_{i+1} u vremenskom trenutku t_{i+1} vrijedi

$$T_{i+1} = T_i - k_x E_i \Delta t, \quad (10)$$

što predstavlja diskretizirani oblik diferencijalne jednadžbe

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= -k_x E(t) \\ &= -k_x (T(t) - S(t)) = -k_x T(t) + k_x S(t), \end{aligned} \quad (11)$$

Na taj način iz (11) i (9) dobivamo sustav linearnih diferencijalnih jednadžbi s odgovarajućim početnim uvjetima

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= -k_x T(t) + k_x S(t) \\ \frac{dS}{dt} &= k_r T(t) - (k_r + k_e) S(t) \\ T(0) &= S(0) = S_0. \end{aligned} \quad (12)$$

što u matričnom obliku možemo zapisati kao

$$\begin{bmatrix} T'(t) \\ S'(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_x & k_x \\ k_r & -k_r - k_e \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} T(t) \\ S(t) \end{bmatrix}, \quad \begin{bmatrix} T(0) \\ S(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_0 \\ S_0 \end{bmatrix}. \quad (13)$$

Rješavajući ovaj sustav primjenom *Mathematica*-modula `DSolve` (vidi [8]) dobivamo

$$\begin{aligned} S(t; k_e, k_r, k_x) &= -\frac{S_0}{2a} (k_e - k_r - k_x) \left(e^{-\frac{1}{2}(a-b)t} - e^{-\frac{1}{2}(a+b)t} \right) + \frac{S_0}{2} \left(e^{-\frac{1}{2}(a-b)t} + e^{-\frac{1}{2}(a+b)t} \right), \\ T(t; k_e, k_r, k_x) &= \frac{S_0}{2a} (k_e - k_r - k_x) \left(e^{-\frac{1}{2}(a-b)t} - e^{-\frac{1}{2}(a+b)t} \right) + \frac{S_0}{2} \left(e^{-\frac{1}{2}(a-b)t} + e^{-\frac{1}{2}(a+b)t} \right), \end{aligned} \quad (14)$$

gdje su

$$\begin{aligned} a &:= k_e + k_r + k_x \\ b &:= \sqrt{(k_e + k_r + k_x)^2 - 4k_e k_x}. \end{aligned} \quad (15)$$

Funkcija koja opisuje broj endocitiranih molekula u trenutku t :

$$E(t; k_e, k_r, k_x) = T(t; k_e, k_r, k_x) - S(t; k_e, k_r, k_x), \quad (16)$$

a također i ukupni broj recikliranih molekula u vremenskom intervalu $[0, t]$

$$R(t; k_e, k_r, k_x) = k_r \int_0^t E(t; k_e, k_r, k_x) dt. \quad (17)$$

Ukupni broj degradiranih molekula u vremenskom intervalu $[0, t]$ određen je s

$$D(t; k_e, k_r, k_x) = k_x \int_0^t E(t; k_e, k_r, k_x) dt. \quad (18)$$

Rješavanjem jednadžbe

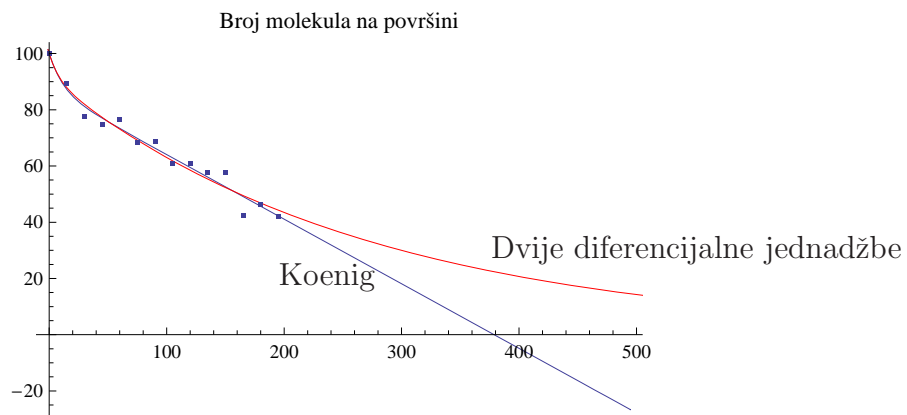
$$S(t; k_e, k_r, k_x) = \frac{S_0}{2}, \quad (19)$$

dobivamo poluvrijeme života na staničnoj površini.

4. Primjeri

Primjer 4.1. Molekule X (fCw6)

| t_i | 0 | 15 | 30 | 45 | 60 | 75 | 90 | 105 | 120 | 135 | 150 | 165 | 180 | 195 |
|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| S_i | 100. | 89.47 | 77.7 | 74.66 | 76.57 | 68.49 | 68.78 | 60.94 | 60.86 | 57.67 | 57.64 | 42.22 | 46.27 | 42.05 |



Slika 2: Molekule X (fCw6) – kretanje broja molekula na površini stanice (prema Koenig i prema modelu koji je opisan s dvije diferencijalne jednadžbe)

- *Koenig:*

$$S(t; k_e^*, k_r^*, k_x^*) = 87.0376 + 12.9624e^{-0.0846245t} - 0.229712t$$

$$T(t; k_e^*, k_r^*, k_x^*) = 100. - 0.272419t$$

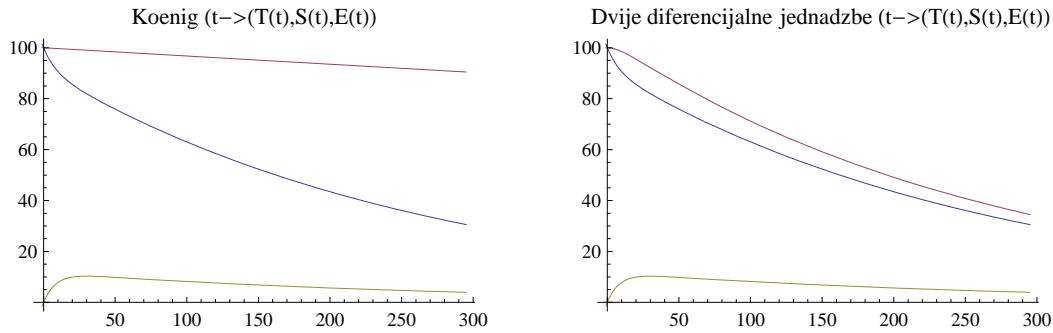
$$E(t; k_e^*, k_r^*, k_x^*) = 12.9624 - 12.9624e^{-0.0846245t} - 0.0427067t$$

- *Novi model opisan s dvije diferencijalne jednačbe:*

$$T(t; k_e^*, k_r^*, k_x^*) = -3.23367e^{-0.118532t} + 103.234e^{-0.00371288t}$$

$$S(t; k_e^*, k_r^*, k_x^*) = 8.64973e^{-0.118532t} + 91.3503e^{-0.00371288t}$$

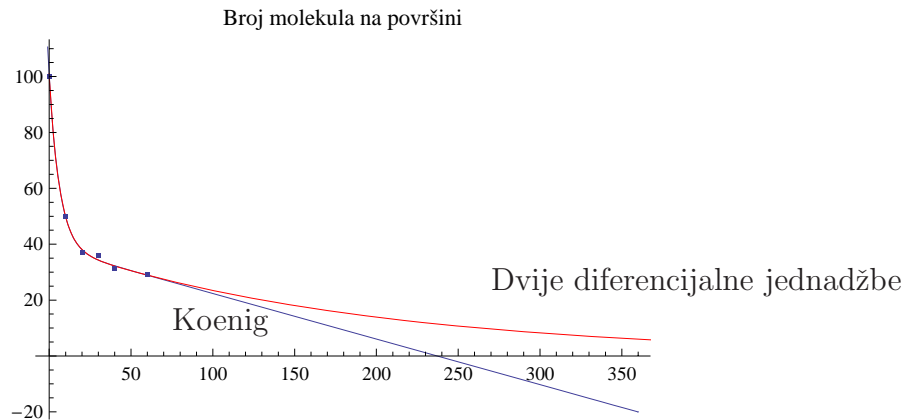
$$E(t; k_e^*, k_r^*, k_x^*) = -11.8834e^{-0.118532t} + 11.8834e^{-0.00371288t}$$



Slika 3: Molekule X (fCw6) – kretanje broja molekula na površini stanice u stanici te ukupnog broja molekula

Primjer 4.2. Molekule Y (eCw6)

| t_i | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 60 |
|-------|------|-----|-------|-------|-------|-------|
| S_i | 100. | 50. | 37.18 | 35.89 | 31.20 | 29.06 |



Slika 4: Molekule Y (eCw6) – kretanje broja molekula na površini stanice (Prema Koenig i prema modelu koji je opisan s dvije diferencijalne jednačbe)

- *Koenig:*

$$S(tk_e^*, k_r^*, k_x^*) = 38.6623 + 61.3377e^{-0.156936t} - 0.16305t$$

$$T(tk_e^*, k_r^*, k_x^*) = 100. - 0.433376t$$

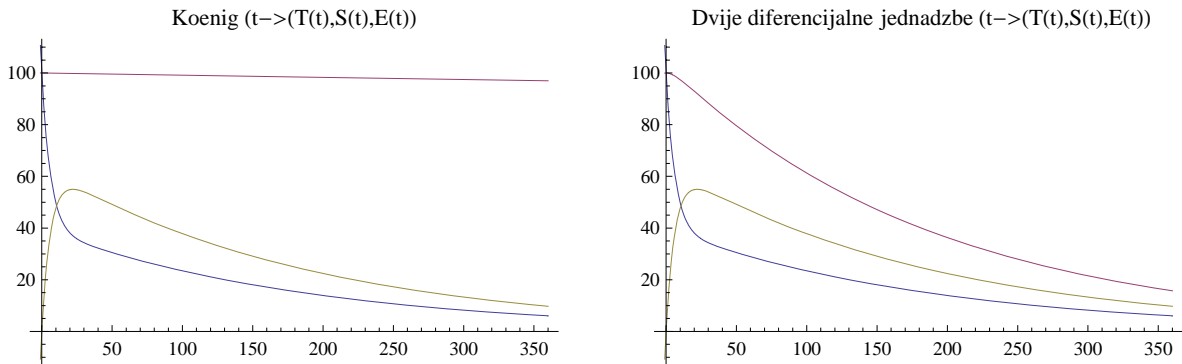
$$E(tk_e^*, k_r^*, k_x^*) = 61.3377 - 61.3377e^{-0.156936t} - 0.270326t$$

- *Novi model opisan s dvije diferencijalne jednačbe:*

$$T(tk_e^*, k_r^*, k_x^*) = -3.38633e^{-0.159723t} + 103.386e^{-0.00523158t}$$

$$S(tk_e^*, k_r^*, k_x^*) = 60.4345e^{-0.159723t} + 39.5655e^{-0.00523158t}$$

$$E(tk_e^*, k_r^*, k_x^*) = -63.8209e^{-0.159723t} + 63.8209e^{-0.00523158t}$$



Slika 5: Molekule Y (eCw6) – kretanje broja molekula na površini stanice u stanici te ukupnog broja molekula

5. Procjena parametara u modelu endocitoze

5.1. Procjena parametara u modelu Koenig [3]

Za dane podatke mjerenja (w_i, t_i, S_i) , $i = 1, \dots, m$, $t_1 = 0$ treba procijeniti parametre k_s, k_e, k_r, k_x u modelu

$$\frac{dS}{dt} = k_s + k_r(E_0 + S_0) - k_r(k_x - k_s)t - (k_r + k_e)S(t), \quad S(0) = S_0. \quad (20)$$

odnosno

$$S(t; k_s, k_e, k_r, k_x) = \frac{1}{k_e + k_r} \left[\left(k_s + k_r(E_0 + S_0) + k_r \frac{k_x - k_s}{k_e + k_r} \right) (1 - e^{-(k_e + k_r)t}) \right. \\ \left. + S_0(k_e + k_r)e^{-(k_e + k_r)t} - k_r(k_x - k_s)t \right] \quad (21)$$

Uz $E_0 = k_s = 0$ i $S_0 = S_1$ možemo zapisati:

$$S(t; k_e, k_r, k_x) = S(t; u, v, \alpha) = v - ut + (S_1 - v)e^{-\alpha t}. \quad (22)$$

gdje je

$$u := \frac{k_r k_x}{\alpha}, \quad v := \frac{k_r k_x}{\alpha^2} + \frac{k_r S_1}{\alpha}, \quad \alpha := k_e + k_r. \quad (23)$$

Za $p \geq 1$ rješavamo problem minimizacije funkcionala (vidi [1], [5])

$$F(u, v, \alpha) = \sum_{i=1}^m w_i |S_i - S(t_i; u, v, \alpha)|^p \rightarrow \min_{u, v, \alpha}. \quad (24)$$

Ako želimo naglasiti utjecaj outliers među podacima, uzet ćemo $p \geq 2$; u protivnom stavimo $p = 1$ – vidi [5].

Za dobiveno rješenje (u^*, v^*, α^*) riješimo sustav nelinearnih jednadžbi

$$u^* = \frac{k_r k_x}{\alpha}, \quad v^* = \frac{k_r k_x}{\alpha^2} + \frac{k_r S_1}{\alpha}, \quad \alpha^* = k_e + k_r. \quad (25)$$

Rješavanje sustava nelinearnih jednadžbi (25) je poseban i ne tako jednostavan problem, koji uvijek ne mora imati rješenje – što se u praksi često i događa.

To je razlog zbog kojeg preferiramo direktnu minimizaciju po (k_e, k_r, k_x) :

$$F(k_e, k_r, k_x) = \sum_{i=1}^m w_i |S_i - S(t_i; k_e, k_r, k_x)|^p \rightarrow \min_{k_e, k_r, k_x}. \quad (26)$$

S jedne strane minimizirajući funkcional je znatno složeniji, ali s druge strane početnu aproksimaciju je puno lakše precizno odrediti — jednostavno, treba iskustveno procijeniti parametre endocitoze (k_e, k_r, k_x) . Praktično se pokazuje da ovaj pristup gotovo uvijek daje očekivane rezultate.

5.2. Procjena parametara u novom modelu

Uz pretpostavku $E_0 = k_s = 0$ i $S_0 = S_1$ za dane podatke mjerenja (w_i, t_i, S_i) , $i = 1, \dots, m$, $t_1 = 0$ treba procijeniti parametre k_e, k_r, k_x u modelu

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= -k_x T(t) + k_x S(t) \\ \frac{dS}{dt} &= k_r T(t) - (k_e + k_r) S(t) \\ T(0) &= S(0) = S_0. \end{aligned} \quad (27)$$

odnosno

$$\begin{bmatrix} T'(t) \\ S'(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_x & k_x \\ k_r & -(k_e + k_r) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} T(t) \\ S(t) \end{bmatrix}, \quad \begin{bmatrix} T(0) \\ S(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_0 \\ S_0 \end{bmatrix}. \quad (28)$$

Svojtvene vrijednosti matrice $A = \begin{bmatrix} -k_x & k_x \\ k_r & -(k_e + k_r) \end{bmatrix}$ su

$$\lambda_1 = -\frac{1}{2}(a + b), \quad \lambda_2 = -\frac{1}{2}(a - b), \quad (29)$$

a svojstveni vektori

$$v_1 = \frac{1}{2k_r} \begin{bmatrix} k_e + k_r - k_x - b \\ 2k_r \end{bmatrix}, \quad v_2 = \frac{1}{2k_r} \begin{bmatrix} k_e + k_r - k_x + b \\ 2k_r \end{bmatrix},$$

gdje je

$$\begin{aligned} a &:= k_e + k_r + k_x \\ b &:= \sqrt{(k_e + k_r + k_x)^2 - 4k_e k_x}. \end{aligned} \quad (30)$$

Za $k_e, k_r, k_x > 0$ je

$$a = k_e + k_r + k_x > 0 \quad \text{i} \quad (k_e + k_r + k_x)^2 - 4k_e k_x = (k_e - k_x)^2 + k_r(k_e + k_x) > 0,$$

pa uvijek postoje dvije različite realne svojstvene vrijednosti zadane s (29), a rješenje sustava se može zapisati kao

$$\begin{bmatrix} T(t) \\ S(t) \end{bmatrix} = e^{tA} \begin{bmatrix} S_0 \\ S_0 \end{bmatrix} = B \begin{bmatrix} e^{\lambda_1 t} & 0 \\ 0 & e^{\lambda_2 t} \end{bmatrix} B^{-1} \begin{bmatrix} S_0 \\ S_0 \end{bmatrix}, \quad (31)$$

gdje je B matrica čiji su stupci svojstveni vektori v_1, v_2 .

Rješavajući Cauchyjev problem (27), odnosno (28) primjenom *Mathematica*-modula `DSolve` (vidi [8]) dobivamo

$$\begin{aligned} S(t; k_e, k_r, k_x) &= -\frac{S_1}{2a} (k_e - k_r - k_x) \left(e^{-\frac{1}{2}(a-b)t} - e^{-\frac{1}{2}(a+b)t} \right) + \frac{S_1}{2} \left(e^{-\frac{1}{2}(a-b)t} + e^{-\frac{1}{2}(a+b)t} \right), \\ T(t; k_e, k_r, k_x) &= \frac{S_1}{2a} (k_e - k_r - k_x) \left(e^{-\frac{1}{2}(a-b)t} - e^{-\frac{1}{2}(a+b)t} \right) + \frac{S_1}{2} \left(e^{-\frac{1}{2}(a-b)t} + e^{-\frac{1}{2}(a+b)t} \right), \end{aligned} \quad (32)$$

ili jednostavnije

$$\begin{aligned} S(t; C, \lambda_1, \lambda_2) &= C e^{\lambda_1 t} - (S_1 - C) e^{\lambda_2 t}, \\ T(t; C, \lambda_1, \lambda_2) &= (S_1 - C) e^{\lambda_1 t} + C e^{\lambda_2 t}, \end{aligned} \quad (33)$$

gdje je

$$C = \frac{S_1}{2a} (a + k_e - k_r - k_x), \quad \lambda_1 = -\frac{1}{2}(a + b), \quad \lambda_2 = -\frac{1}{2}(a - b).$$

Za $p \geq 1$ rješavamo problem minimizacije funkcionala (vidi [1], [5])

$$F(C, \lambda_1, \lambda_2) = \sum_{i=1}^m w_i |S_i - S(t_i; C, \lambda_1, \lambda_2)|^p \rightarrow \min_{C, \lambda_1, \lambda_2}. \quad (34)$$

Ako želimo naglasiti utjecaj outliers među podacima, uzet ćemo $p \geq 2$; u protivnom stavimo $p = 1$ – vidi [5].

Nakon toga za dobiveno rješenje $(C^*, \lambda_1^*, \lambda_2^*)$ treba riješiti sustav nelinearnih jednadžbi

$$C^* = \frac{S_1}{2a} (a + k_e - k_r - k_x), \quad \lambda_1^* = -\frac{1}{2}(a + b), \quad \lambda_2^* = -\frac{1}{2}(a - b). \quad (35)$$

Slično kao i kod modela Koenig rješavanje sustava nelinearnih jednadžbi (35) je poseban i ne tako jednostavan problem, koji uvijek ne mora imati rješenje – što se u praksi često i događa.

To je razlog zbog koje preferiramo direktnu minimizaciju po (k_e, k_r, k_x) :

$$F(k_e, k_r, k_x) = \sum_{i=1}^m w_i |S_i - S(t_i; k_e, k_r, k_x)|^p \rightarrow \min_{k_e, k_r, k_x}. \quad (36)$$

S jedne strane minimizirajući funkcional je znatno složeniji, ali s druge strane početnu aproksimaciju je puno lakše precizno odrediti – jednostavno, treba iskustveno procijeniti parametre endocitoze (k_e, k_r, k_x) . Praktično se pokazuje da ovaj pristup gotovo uvijek daje očekivane rezultate.

Literatura

- [1] R. Gonin, A. H. Money, *Nonlinear L_p -norm Estimation*, CRC Press, 1989.
- [2] D. Jukić, K. Sabo, R. Scitovski, *Total least squares fitting Michaelis-Menten enzyme kinetic model function*, J. Comput. Appl. Math. **201**(2007), 230-246.
- [3] Jennifer A. Koenig and J. Michael Edwardson, *Endocytosis and recycling of G protein-coupled receptors*, Trends in Pharmacological Sciences, Volume 18, Issue 8, 1 August 1997, Pages 276-287.
- [4] A. V. Ratushny, *Mathematical modelling of receptor mediated endocytosis of low-density lipoproteins and their degradation in lysosomes*, Modelling of molecular genetic systems in multicellular organisms, BGRS2006, 151-156
- [5] P. J. Rousseeuw, A. M. Leroy, *Robust Regression and Outlier Detection*, Wiley, New York, 2003
- [6] L. Zaliauskiene, S. Kang, C. G. Brouillette, J. Lebowitz, R. B. Arani, J. F. Collawn, *Down-Regulation of Cell Surface Receptors Is Modulated by Polar Residues within the Transmembrane Domain*, Molecular Biology of the Cell **11**(2000), 2643–2655
- [7] J. A. D. Wattis, B. O'Malley, H. Blackburn, L. Pickersgill, J. Panovska, H. M. Byrne, K. G. Jackson, *Mathematical Model for Low Density Lipoprotein (LDL) Endocytosis by Hepatocytes*, Bulletin of Mathematical Biology (2008) 70: 23032333
- [8] S. Wolfram, *The Mathematica Book*, Wolfram Media, Champaign, 2007