



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí



Mechanistické modely účinků toxických látek na organismy

Soňa Smetanová

smetanova@recetox.muni.cz

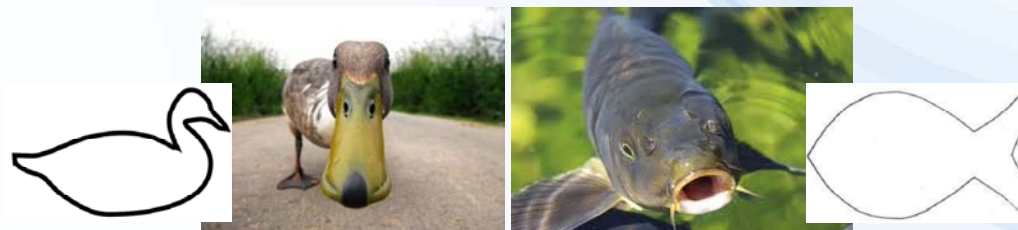
Obsah přednášky

1. Úvod
2. Toxikokinetika
3. TK modely
4. Toxikodynamika
5. TK-TD modely
6. DEB koncept
7. DEB (DEBTox) model
8. Příklad tvorby DEBTox modelu
9. Odkazy

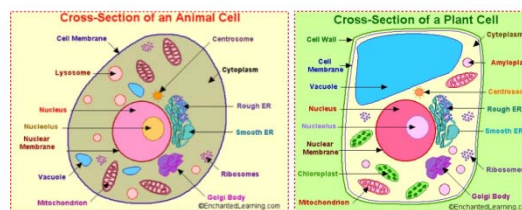
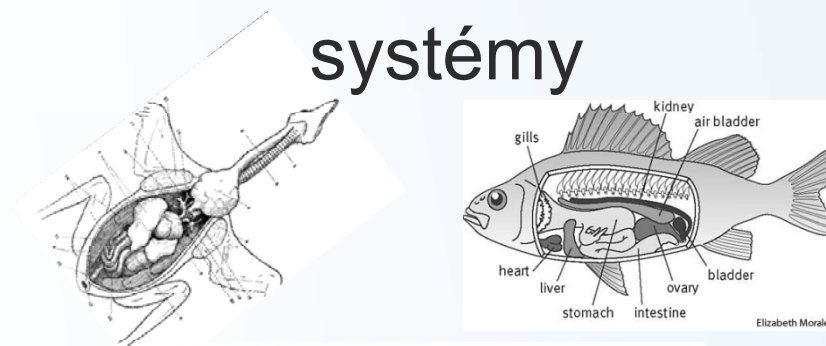


1. Úvod: Různorodost biologických systémů

... Organismy nejsou pouze různě vypadající „váčky“ se stejným obsahem ...



... Ale komplexní a často velmi odlišné biologické systémy



Animal vs Plant



1. Úvod: Různorodost odpovědí organismu na stres

... a proto i odpovědi na stres se pro různé organismy mohou velmi lišit ...

Odpovědi na stres závisí na:

Organismu

Sledovaném endpointu

Typu stresu

Expozičním scénáři

Podmínkách v životním prostředí



1. Úvod: Různorodost odpovědí organismu na stres

Vyrovnání se s různorodostí odpovědí v ekotoxikologii:

1) „Black-box“:

Popíšeme stresovou situaci (např. expozice daného druhu určitými koncentracemi dané toxické látky po určitý čas), pozorujeme konečnou odpověď organismu (např. mortalitu dafnií) a určíme např. EC50 nebo NOEC

- + Jednoduchost
- + Možnost využití ve standardních postupech (OECD, ČSN ISO)
- Nezískáme vhled do toho, jak stres opravdu v systému působí
- Popíšeme pouze jeden druh odpovědi pro danou expozici



1. Úvod: Různorodost odpovědí organismu na stres

Vyrovnání se s různorodostí odpovědí v ekotoxikologii:

2) „White-box“:

Snažíme se detailně popsat organismus a porozumět všem důležitým mechanismům způsobujícím specifickou odpověď na stresový faktor

- + Využití pro vývoj specificky působících látek (farmaka, pesticidy), v medicíně a toxikologii člověka
- Extrémně složité pro ekotoxikologii, detailně popsat mechanismy působení všech látek ve všech možných organismech je víceméně nereálné



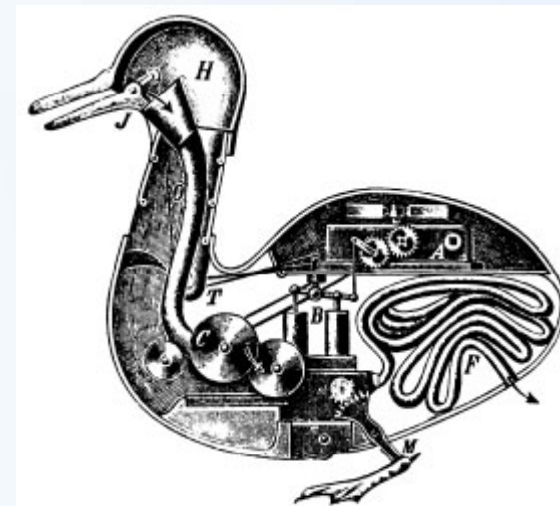
1. Úvod: Různorodost odpovědí na stres

Vyrovnání se s různorodostí odpovědí v ekotoxikologii:

3) „Simple-box“:

Organismus (biologický systém) je zjednodušen do té míry, aby šly jeho odpovědi modelovat a zobecnit, ale zase ne tolik, abychom se dostali do „black box“ přístupu ...

→ Základ TK, TD a DEBtox modelů



1. Úvod: Typy přístupů v modelování (eko)toxických účinků

1) Deskriptivní (popisný)

~ souvisí s „black-box“ přístupem

~ stanovení EC_x, NOEC, LOEC apod. za standardizovaných podmínek v laboratoři (mikro-, mesokosmu) pomocí křivek dávka-účinek či ANOVA testů

~ ignoruje mechanismus účinku, časovou závislost odpovědi atd. → těžká predikce účinků toxických látek na netestované druhy, toxikanty nebo odlišné expoziční podmínky (**používání faktorů nejistoty**)

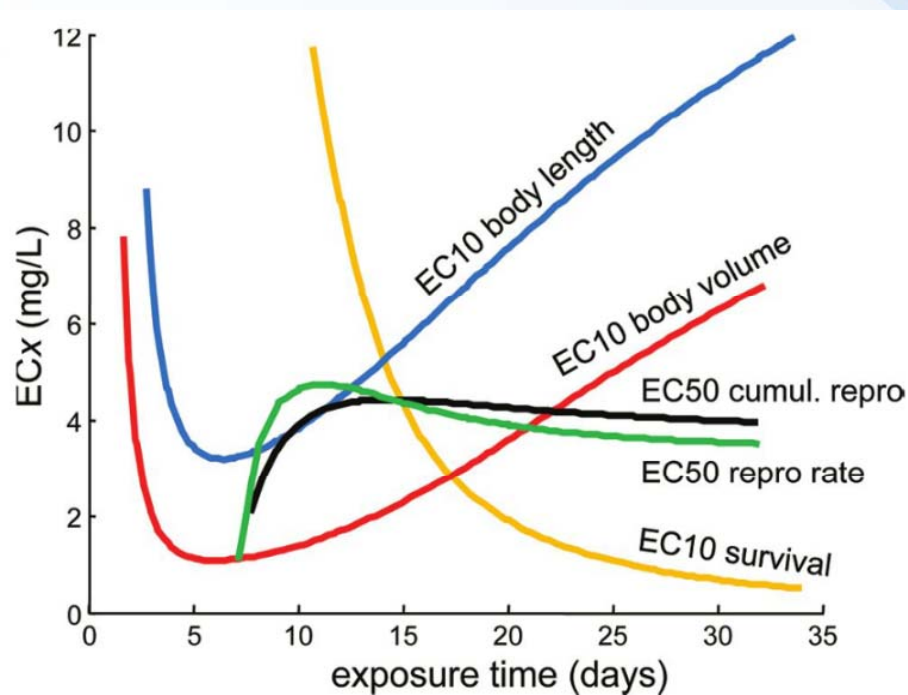
~ deskriptivním modelem je i model SSD (Species sensitivity Distribution) používaný pro predikci účinků toxických látek na společenstva organismů



1. Úvod: Typy přístupů v modelování (eko)toxických účinků

1) Deskriptivní (popisný)

... Rozdíly mezi EC_x hodnotami kadmia ...
(měřeny účinky na hlístici v různých časech)



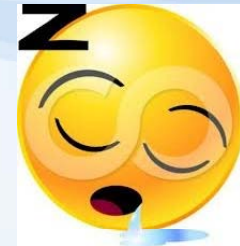
(Jager T., ES&T, 2011)



1. Úvod: Typy přístupů v modelování (eko)toxických účinků

1) Deskriptivní (popisný)

... Rozdílné odpovědi organismu při různých koncentracích/délkách působení toxické látky...



1. Úvod: Typy přístupů v modelování (eko)toxických účinků

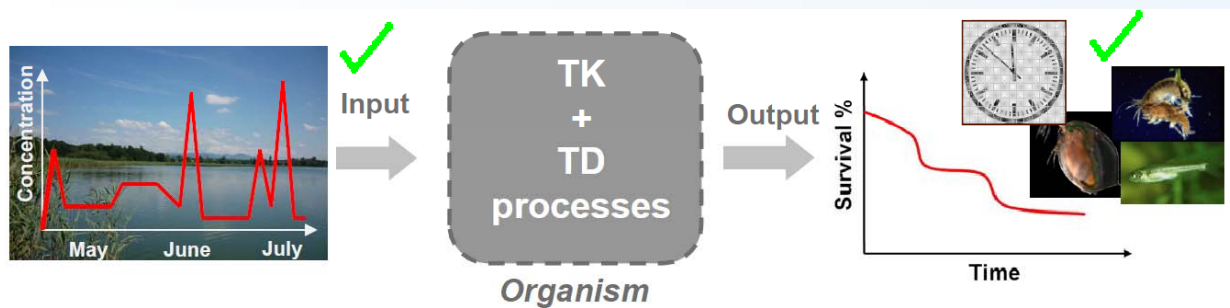
2) Mechanistický

~ souvisí se „simple-box“ přístupem

~ TK/TD modely, DEB/DEBtox modely, IBM populační modely

~ uvažuje časovou závislost účinků toxických látek a pomáhá pochopit a popsat jejich mechanismus

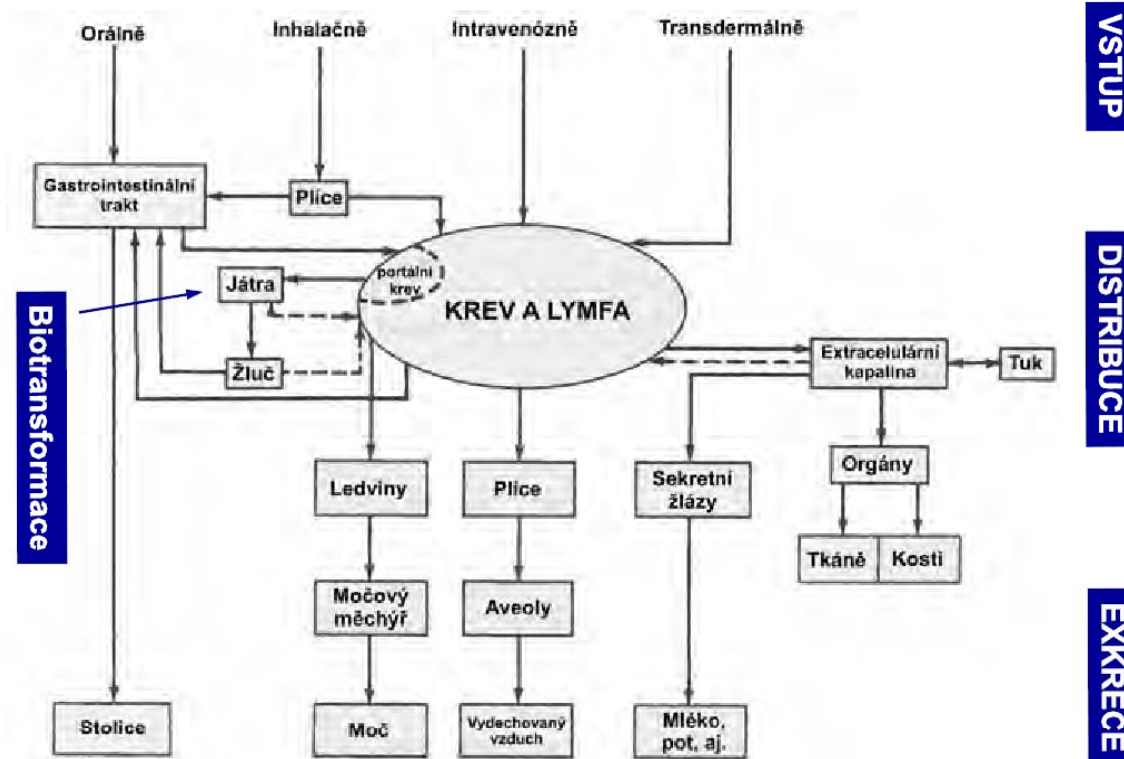
~ umožňuje extrapolaci na netestované druhy, toxikanty a expoziční scénáře (např. měnící se koncentrace)



2. Toxikokinetika

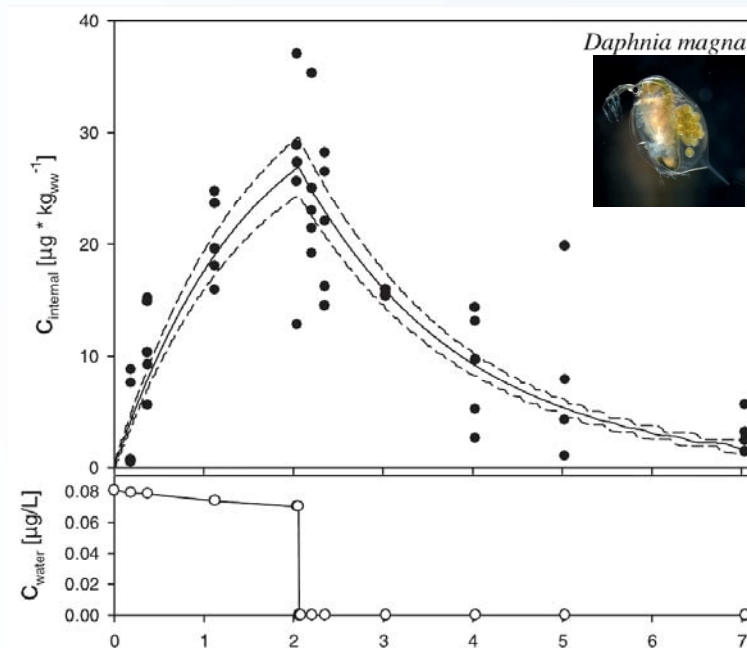
~ osud toxické látky v organismu; „Co dělá organismus s toxickou látkou“

Absorpce
Distribuce
Metabolismus
Eliminace
~ „ADME“



2. Toxikokinetika

- Popisuje, jak vnější koncentrace toxické látky souvisí s vnitřní
- Popisuje koncentraci toxické látky v organismu v čase



(Rubach, Ashauer et al. 2010)



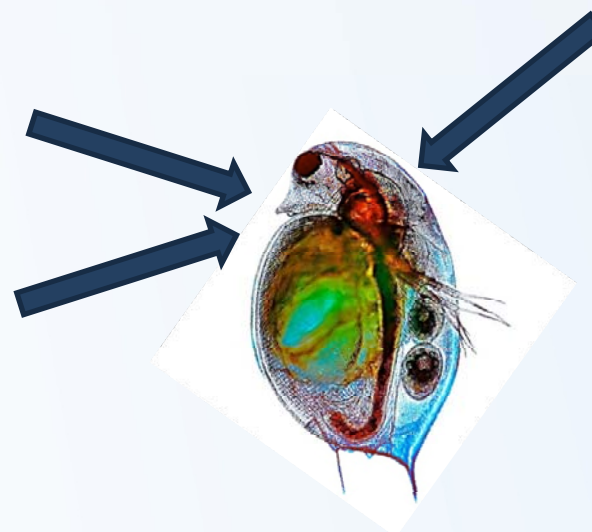
2. Toxikokinetika

Absorpce

!Organismus může přijmout pouze **biodostupnou frakci** látky!

Příjem látky do organismu (ekologicky relevantní):

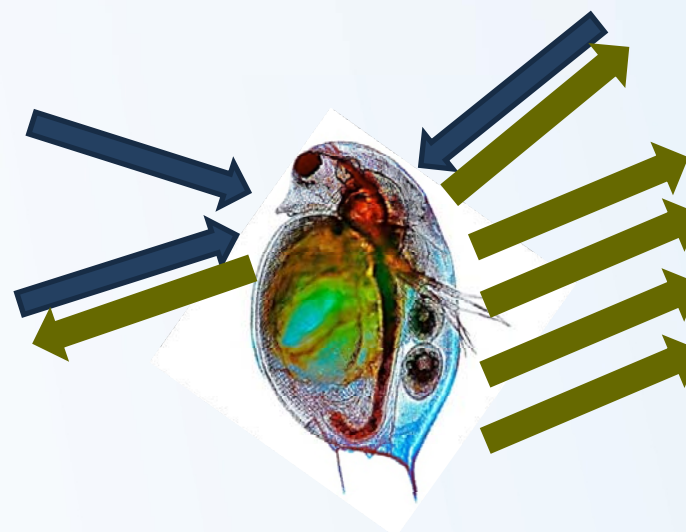
- Respirační (pasivní difuzí/aktivním transportem)
- Transdermální; přes povrchy
- Perorální; s potravou



2. Toxikokinetika

Eliminace

- Respirační (pasivní difuzí/aktivním transportem)
- Transdermální; přes povrchy
- Vyloučení VS či TS
- + Biotransformace
- + Reprodukce
- + Růst



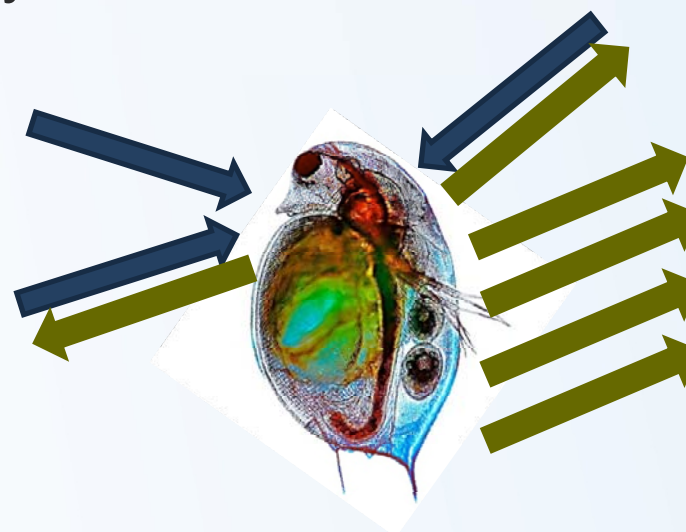
2. Toxikokinetika

Absorbce a eliminace závisí na:

- Velikosti absorpční plochy
- Počtu překonávaných bariér
- Prokrvenosti místa kontaktu

- Velikosti (geometrie) molekuly
- Stupni disociace (pKa) látky
- Hydrofobnosti látky (log P)

- Podmínkách v ŽP
(pH, T, salinita, ...)

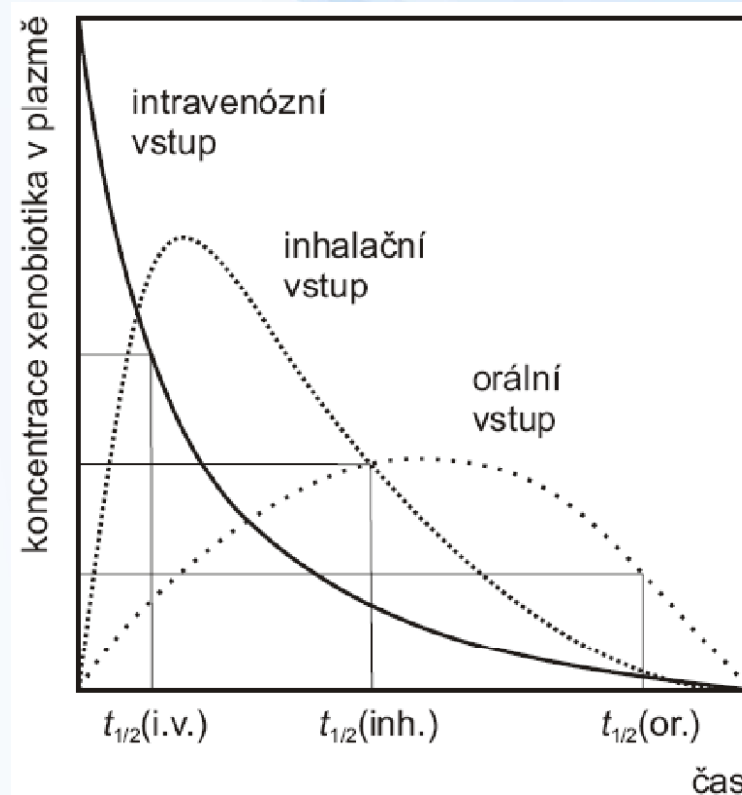


2. Toxikokinetika

Distribuce

- ~ distribuce mezi orgány, tkáněmi, apod. a do místa účinku
- ~ závisí na vlastnostech chemikálie a složení tkání/orgánů

- Kumulace
- Redistribuce



2. Toxikokinetika

Metabolismus (biotransformace)

- ~ Obecně vede ke tvorbě více hydrofilních látek (z lipofilních) a tím usnadňuje jejich vylučování z těla
- ~ závisí na druhu organismu, věku, pohlaví, stavu, dalším stresu a toxických látkách

! může vést k detoxifikaci ale zároveň k bioaktivaci !

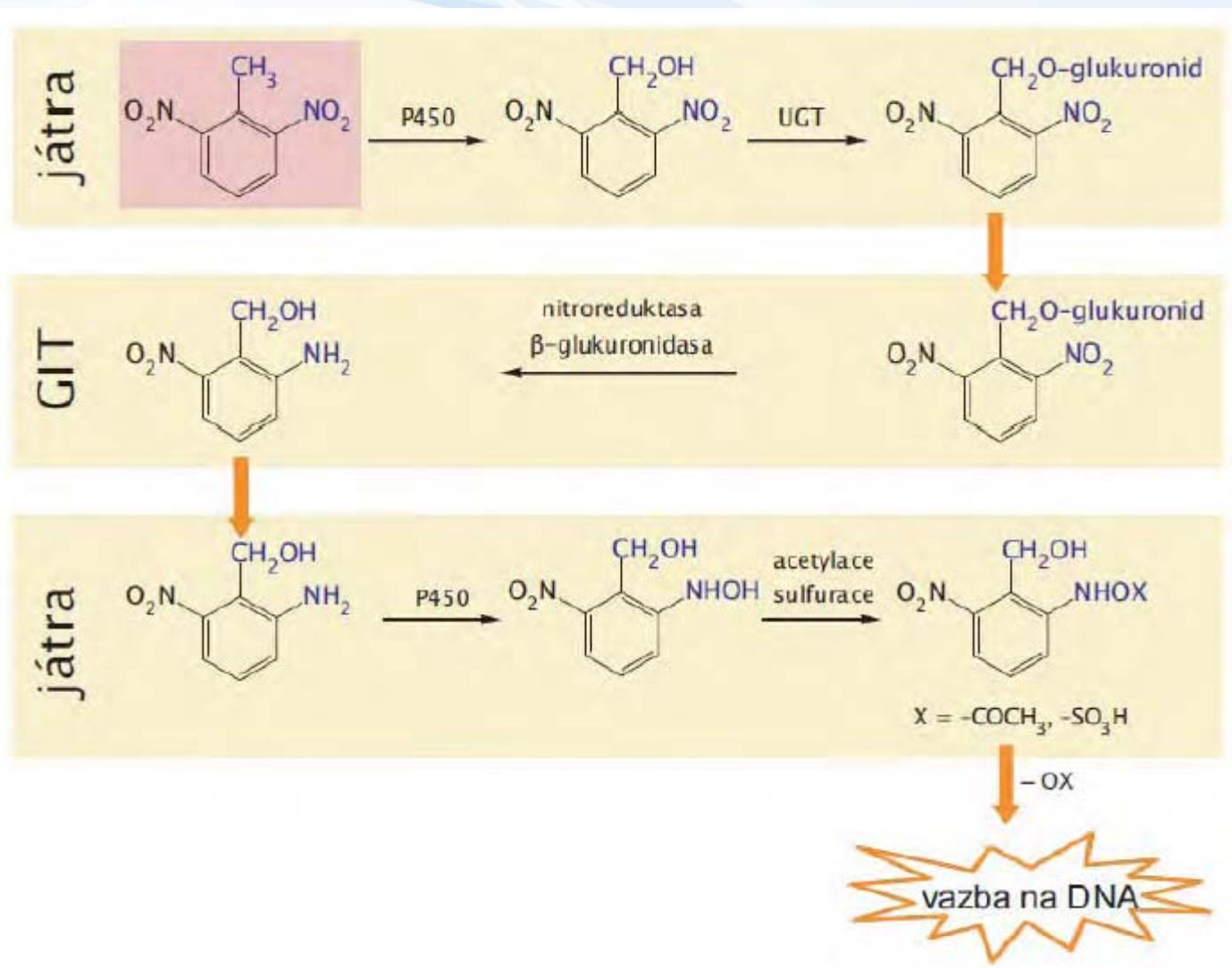


2. Toxikokinetika

~ Obecně

~ závěrem

! r



ních)

sím



3. TK modely

Jednokompartmentové

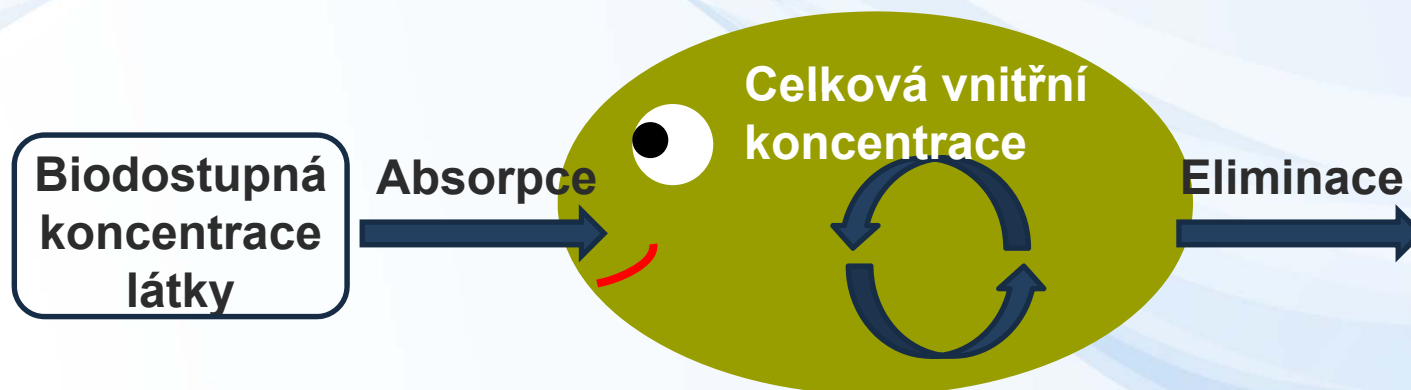
~ organismus jako jeden dobře promíchaný, homogenní kompartment

Fyziologické (PBPK)

~ složitější; zahrnuje různé orgány a krevní oběh



3. TK modely JEDNOKOMPARTMENTOVÉ

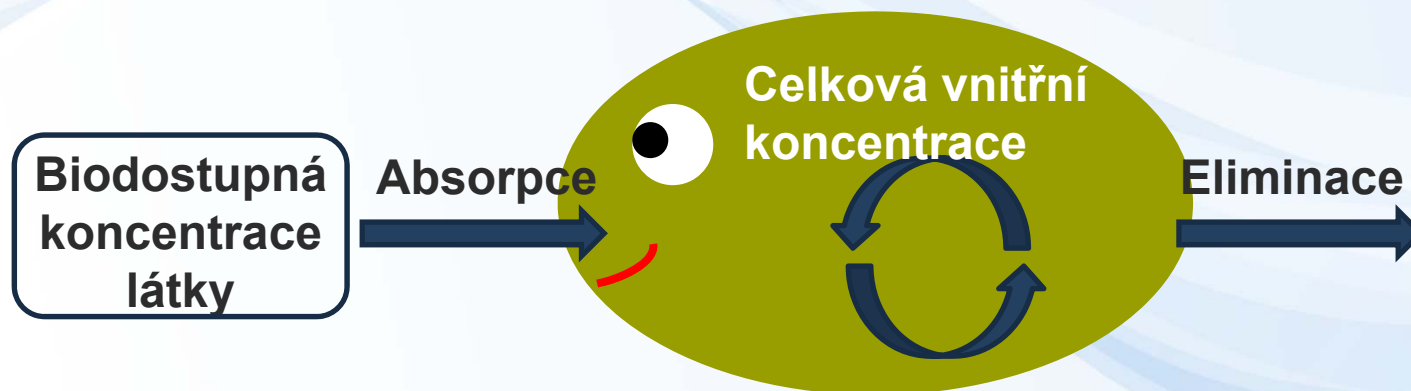


$$\frac{dC_{int}(t)}{dt} = k_{up} * C_{ext}(t) - k_{el} * C_{int}(t)$$

- k_{up} : rychlostní konstanta příjmu [l/(h*g_w)]
 C_{ext} : externí biodostupná koncentrace [mol/l]
 k_{el} : rychlostní konstanta eliminace [1/h]
 C_{int} : koncentrace v těle [mol/g_w]



3. TK modely JEDNOKOMPARTMENTOVÉ



... jiné vyjádření téhož ...

$$\frac{dC_{int}(t)}{dt} = k_{el} (BCF * C_{ext}(t) - C_{int}(t))$$

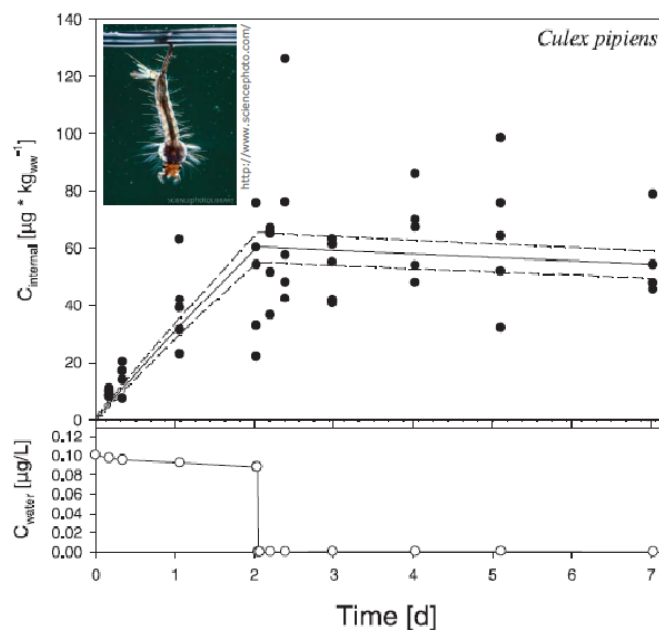
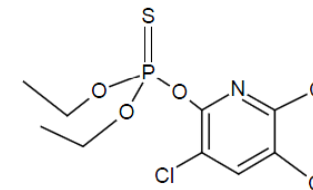
- BCF : biokoncentrační faktor, $BCF = k_{up} / k_{el}$
 C_{ext} : externí biodostupná koncentrace [mol/l]
 k_{el} : rychlostní konstanta eliminace [1/h]
 C_{int} : koncentrace v těle [mol/g_w]



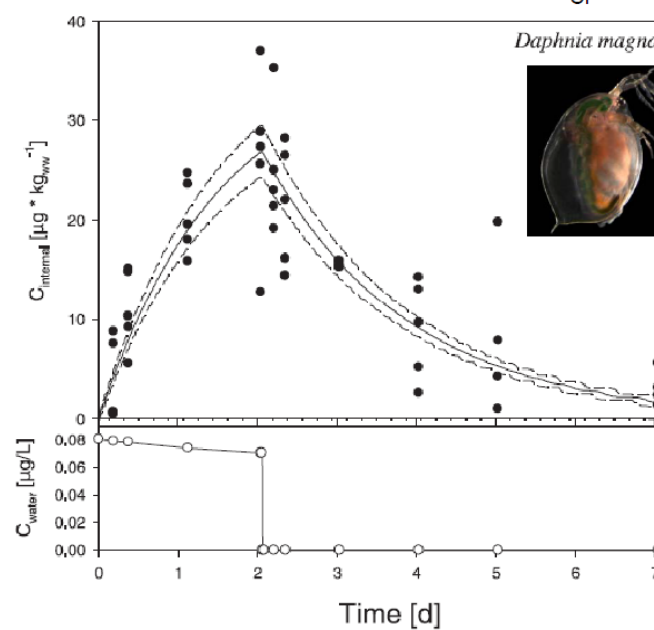
3. TK modely JEDNOKOMPARTMENTOVÉ

Rubach, Ashauer et al. 2010

Toxicokinetics of [¹⁴C]chlorpyrifos in arthropods



$$k_{up}: 328 \pm 13.6 \text{ L} \cdot \text{d}^{-1} \cdot \text{kg}_{ww}^{-1}$$
$$k_{el}: 0.024 \pm 0.010 \text{ d}^{-1}$$



$$k_{up}: 295 \pm 13.8 \text{ L} \cdot \text{d}^{-1} \cdot \text{kg}_{ww}^{-1}$$
$$k_{el}: 0.546 \pm 0.039 \text{ d}^{-1}$$



3. TK modely JEDNOKOMPARTMENTOVÉ

Uvažování růstu jako „ředění“ koncentrace látky v organismu

$$\frac{dC_{int}^*(t)}{dt} = k_{el} \cdot \frac{L_m}{L} \cdot (C_{ext}(t) - C_{int}^*(t)) - C_{int}^*(t) \cdot \frac{1}{L^3} \cdot \frac{d}{dt} L^3$$

Uvažování vzniku metabolitů

Parent: $\frac{dC_{int,p}(t)}{dt} = k_{up} \cdot C_{ext,p}(t) - k_{el,p} \cdot C_{int,p}(t) - k_{met} \cdot C_{int,p}(t)$

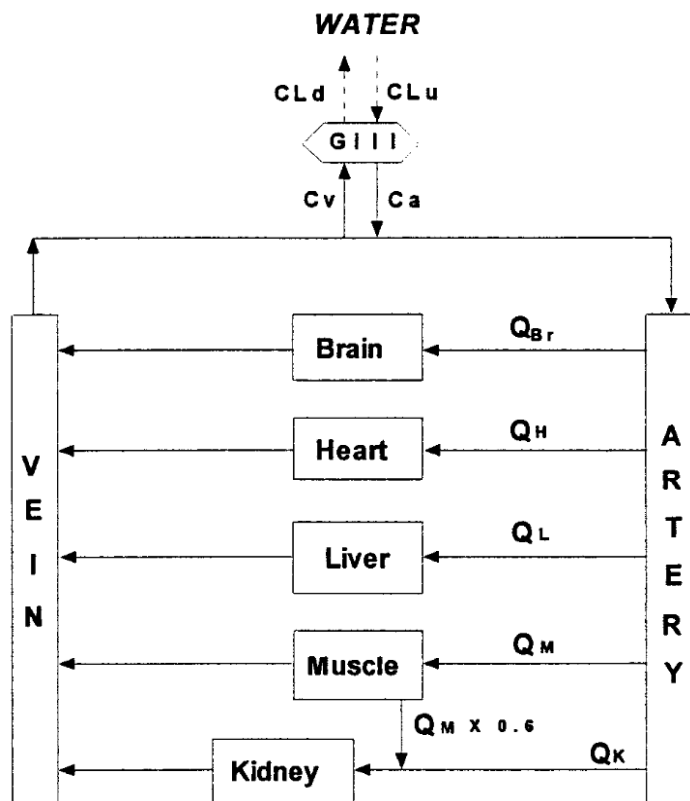
Metabolite: $\frac{dC_{int,met}(t)}{dt} = k_{met} \cdot C_{int,p}(t) - k_{el,met} \cdot C_{int,met}(t)$

Internal concentration metabolite

Rate constant for metabolite formation



3. TK modely FYZIOLOGICKÉ (PBPK)



Differential Equations Used in the PBPK-PD Model

Water (w):

$$d[PO]_w/dt = CL_d * [PO]_p / V_w - CL_u * [PO]_w / V_w$$

Plasma (p):

$$d[PO]_p/dt = \{ CL_u [PO]_w + Q_b [PO]_b / R_b + Q_h [PO]_h / R_h + Q_1 [PO]_1 / R_1 + 0.4 Q_m [PO]_m / R_m + Q_k [PO]_k / R_k - CL_d [PO]_p - (Q_b + Q_h + Q_1 + Q_m + Q_k) [PO]_p \} / V_p - K_{CaE} [CaE]_p [PO]$$

Liver (l):

$$d[PO]_l/dt = (Q_1 [PO]_p - Q_1 [PO]_l / R_1 - CL_h [PO]_l / R_l) / V_l - K_{AChE} [AChE]_l [PO]_l - K_{CaE} [CaE]_l [PO]_l$$

$$d[AChE]_l/dt = R_{oi} - K_{di} [AChE]_l - K_{AChE} [AChE]_l [PO]_l$$

$$d[CaE]_p/dt = R_{oi} - K_{di} [CaE]_l - K_{CaE} [CaE]_l [PO]_l$$

Other tissues (i):

$$d[PO]_i/dt = (Q_i [PO]_p - Q_i [PO]_i / R_i) / V_i - K_{AChE} [AChE]_i [PO]_i - K_{CaE} [CaE]_i [PO]_i$$

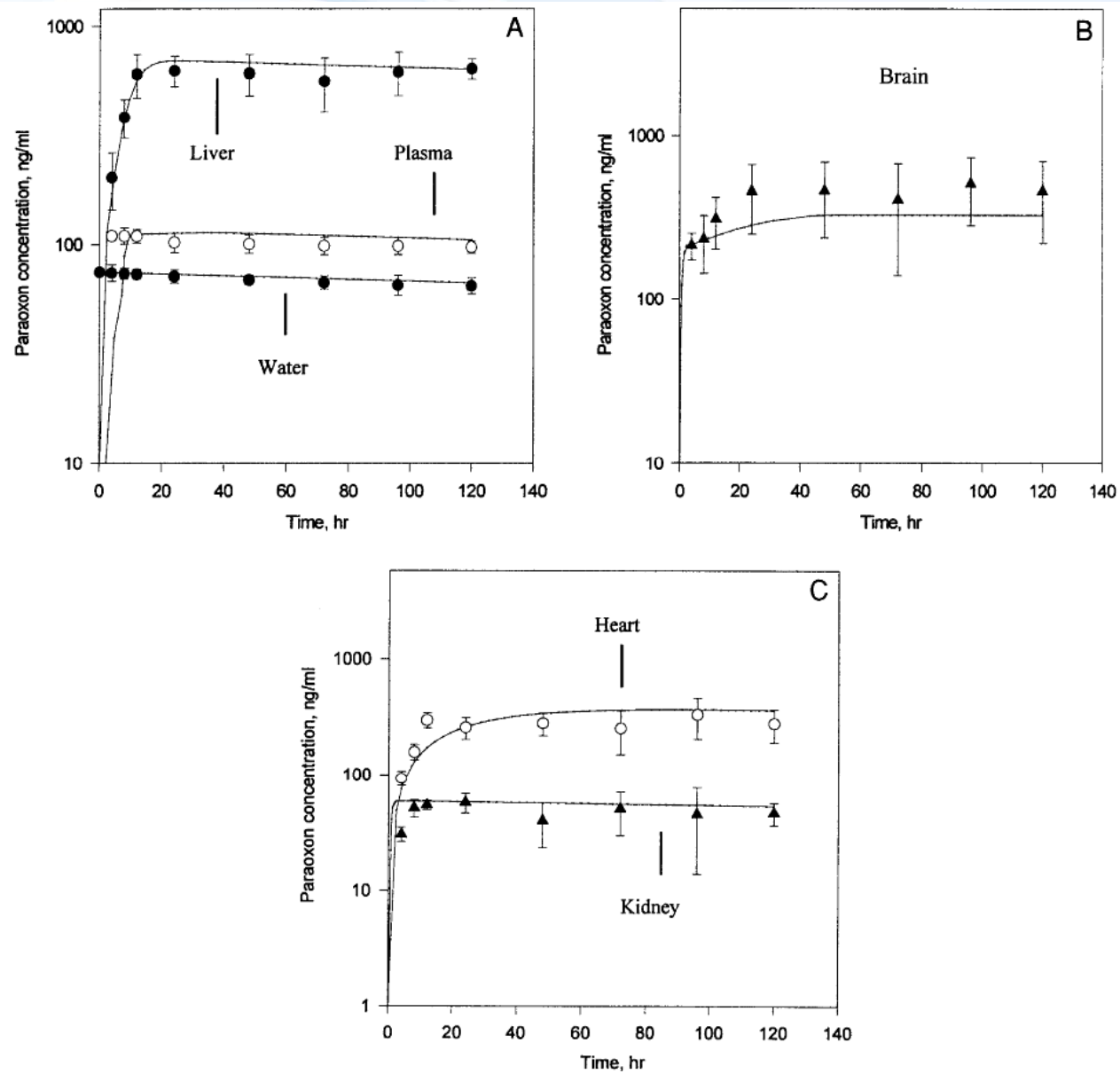
$$d[AChE]_i/dt = R_{oi} - K_{di} [AChE]_i - K_{AChE} [AChE]_i [PO]_i$$

$$d[CaE]_i/dt = R_{oi} - K_{di} [CaE]_i - K_{CaE} [CaE]_i [PO]_i$$

Abbas and Hayton 1997: PBPK model pro paraoxon ve pstruhovi

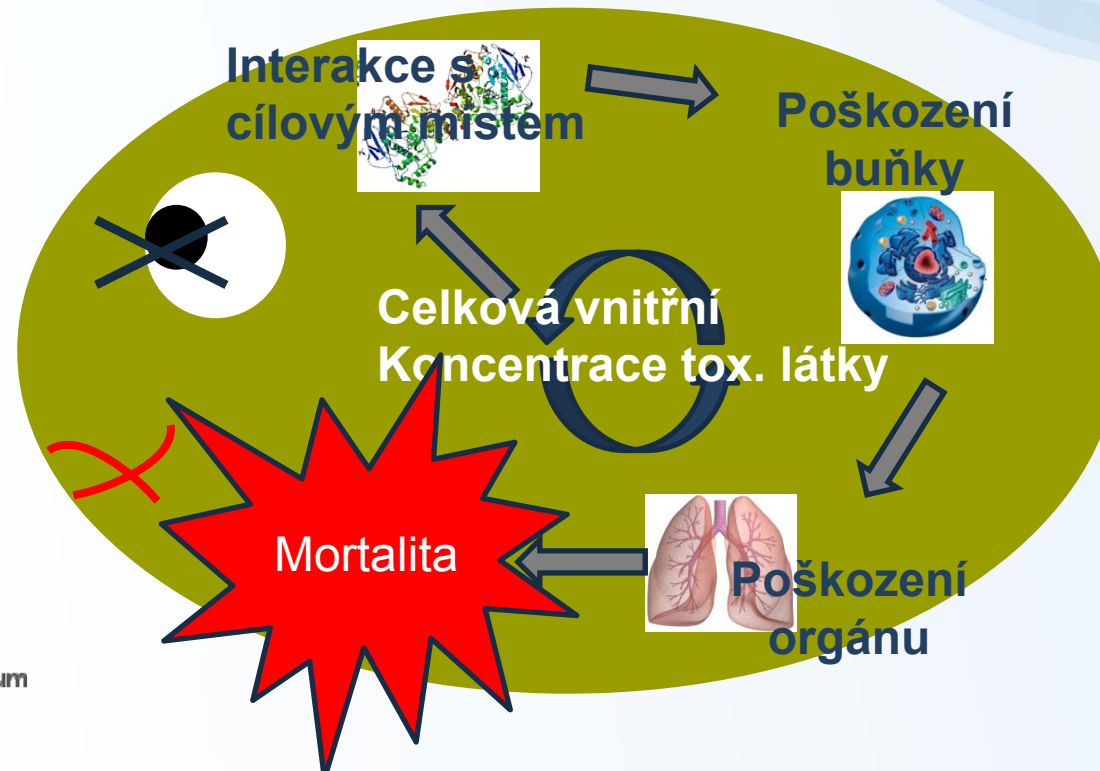


3. TK modely FYZIOLOGICKÉ (PBPK)

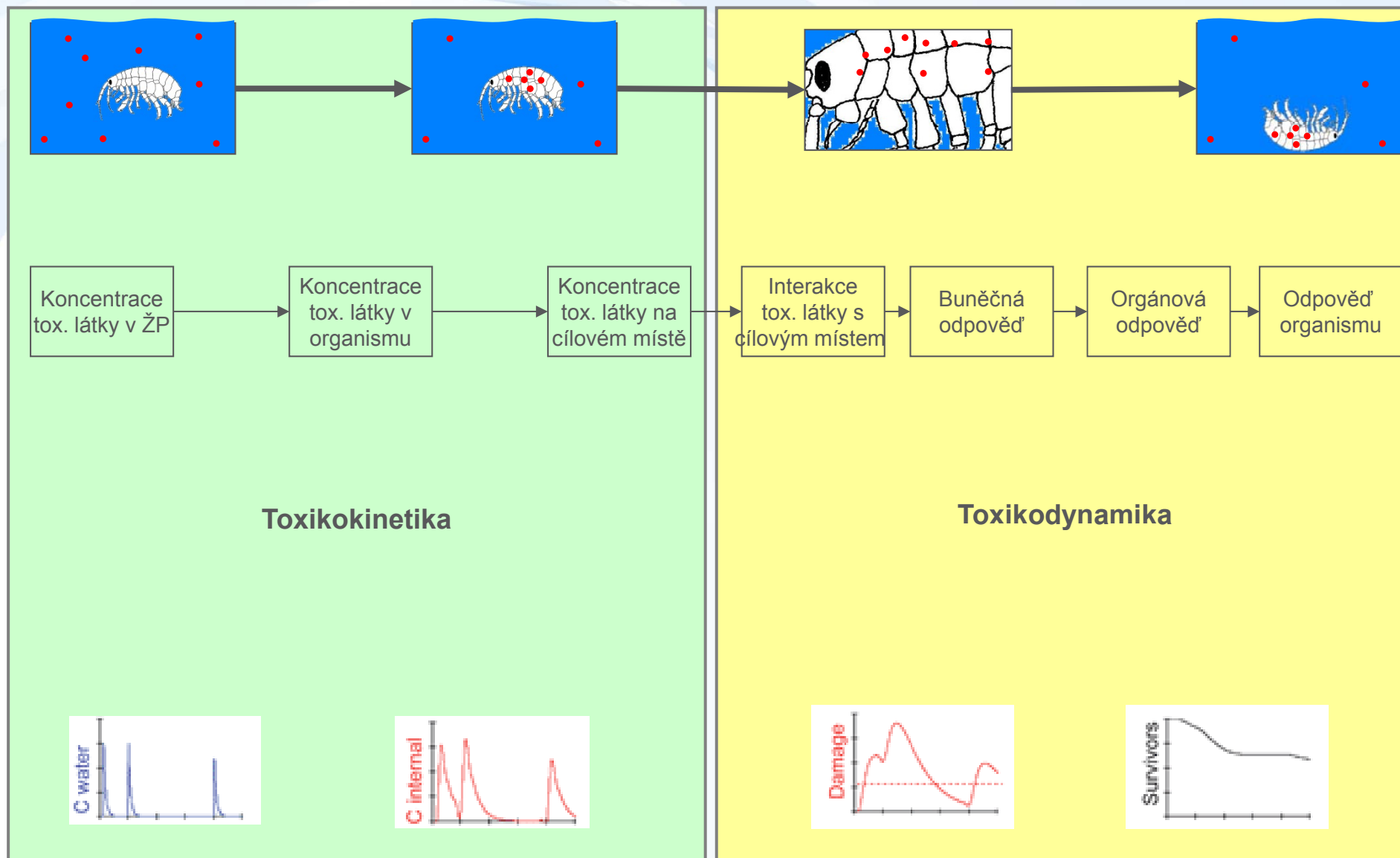


4. Toxikodynamika

- ~ Popisuje interakce toxické látky s cílovým místem a následující biologickou odpověď; „Co dělá toxická látka s organismem“
- ~ Popisuje, jak vnitřní koncentrace toxické látky souvisí s jejími toxickými efekty (mortalita, růst, reprodukce,...)

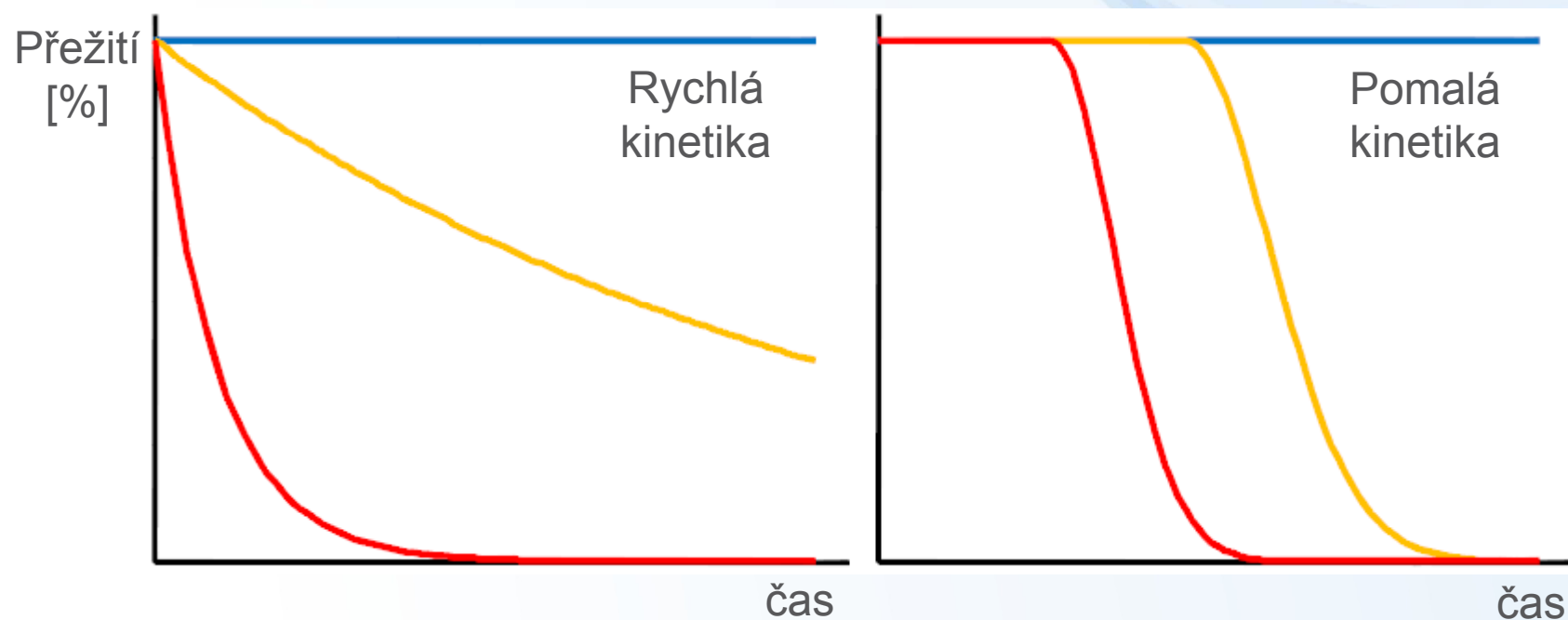


5. TK-TD modely



5. TK-TD modely

... Rozdíl mezi mortalitou při působení toxické látky s rychlou kinetikou a pomalou ...



5. TK-TD modely; Stochastic death (SD)

„Model náhodné smrti“

- ~ všichni jedinci daného druhu jsou stejně citliví
 - ~ každý jedinec má určitou pravděpodobnost, že zemře a o tom, jestli opravdu zemře rozhoduje „náhoda“
 - ~ vyšší dávka toxické látky pravděpodobnost smrti zvyšuje (u všech jedinců stejně)
- Při dostatečně dlouhém působení jakékoliv koncentrace toxické látky umřou všichni jedinci v populaci
- Při opakované (pulsní) expozici se stejný efekt opakuje po každém pulsu (míra mortality se nemění)



5. TK-TD modely; Stochastic death

$$\frac{dH(t)}{dt} = kk \times \max(Ci(t) - z, 0) + h_controls$$

$$S(t) = e^{-H(t)}$$

$dH(t)/dt$:	hazard rate	(death per time)	[1/d]
kk :	killing rate constant	(increases hazard rate per μg a.i.)	[L/($\mu\text{g} \times \text{d}$)]
$Ci(t)$:	time course of scaled internal concentration		[$\mu\text{g}/\text{L}$]
z :	threshold		[$\mu\text{g}/\text{L}$]
$h_controls$:	background hazard rate (control mortality)		[1/d]
$S(t)$:	survival probability		[-]
t :	time		[d]



5. TK-TD modely; Individual tolerance (IT)

„Model individuální tolerance“

~ různí jedinci daného druhu jsou různě citliví

~ jakmile je u daného jedince překročen práh tolerance, jedinec zemře

- Nízká koncentrace toxické látky působící na populaci nezpůsobí smrt všech jedinců – ti „odolnější“, u kterých není překročen práh tolerance přežijí neomezeně dlouho
- Opakovaná (pulzní expozice) má po každém pulzu menší efekt na zbytkovou populaci, protože po každém pulzu zbude v populaci víc a víc tolerantních jedinců



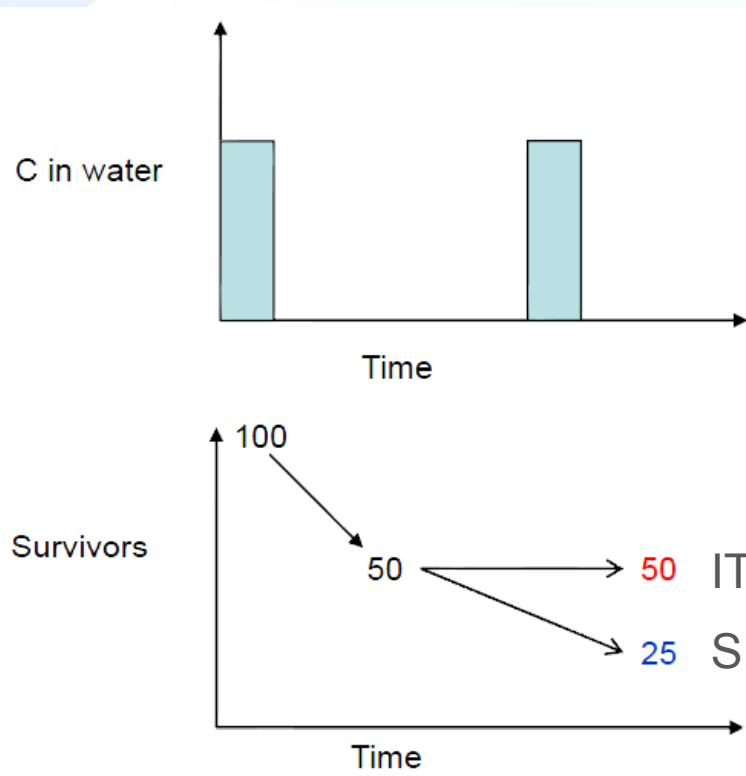
5. TK-TD modely; Individual tolerance

$$F(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{\max_{0 < \sigma < t} Ci(\sigma)}{\alpha} \right)^{-\beta}}$$
$$S(t) = (1 - F(t)) \times e^{-h_{controls} \times t}$$

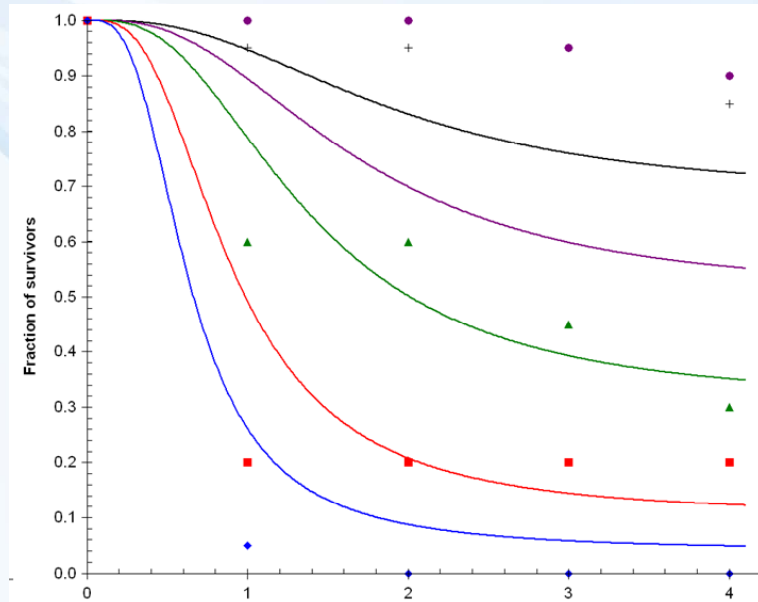
$F(t)$:	cumulative log-logistic distribution of threshold over time	[-]
$Ci(t)$:	time course of scaled internal concentration	[$\mu\text{g/L}$]
α :	median of threshold distribution	[$\mu\text{g/L}$]
β :	shape parameter of distribution	[-]
$h_{controls}$:	background hazard rate (control mortality)	[1/d]
$S(t)$:	survival probability	[-]
t :	time (current point in time)	[d]
σ :	time (time before current point in time)	[d]



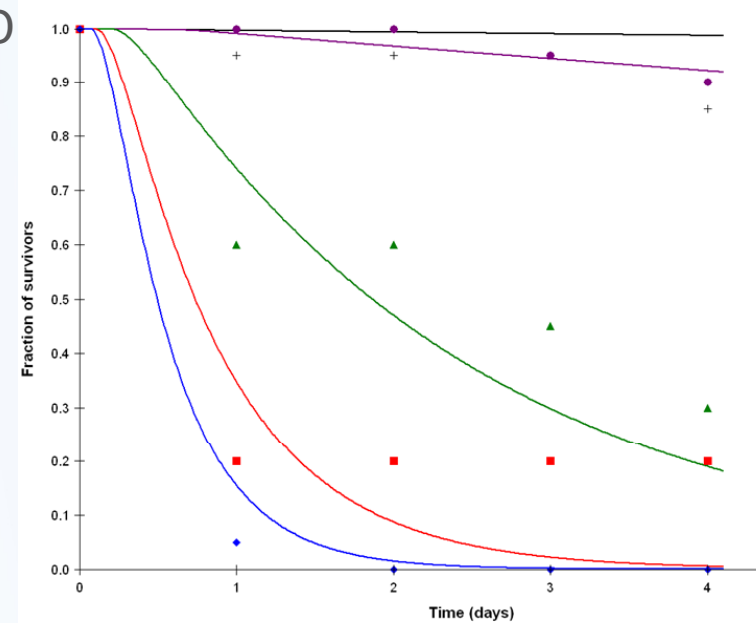
5. TK-TD models; SD vs IT



IT



SD



5. TK-TD modely; GUTS

- ~ do modelů IT a SD přidají parametry „damage“ (poškození) a „organism recovery rate constant“ (konstanta zotavení organismu z poškození)
- ~ model GUTS je pak směsí upravených modelů IT a SD a měl by být univerzálnější ...

Zájemci se více dozvědí:

Jager, Albert, Preuss, Ashauer 2011, ES&T

<http://www.ecotoxmodels.org/toxicokinetic-toxicodynamic-models/>

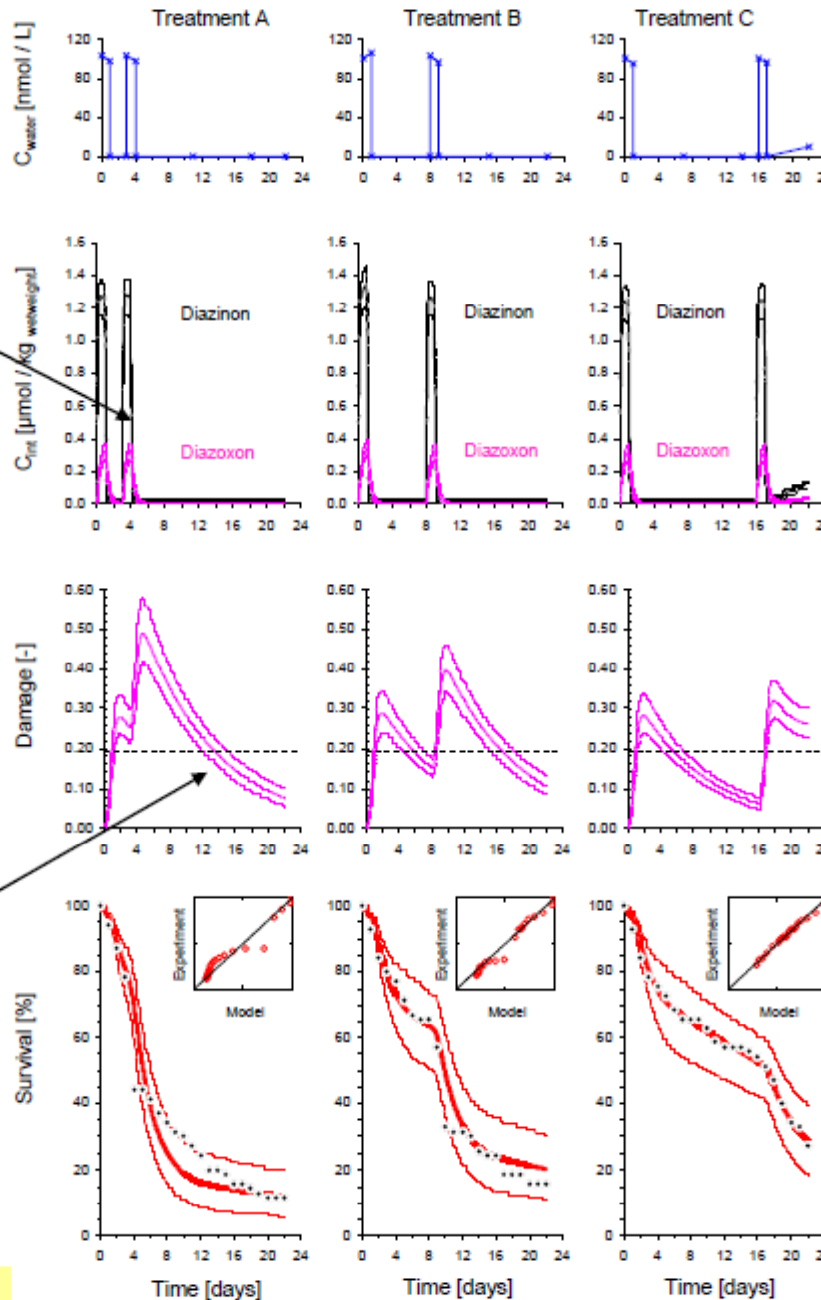


TKTD model

Simulated internal concentration

Fitted parameters:

k_k (killing rate)
 k_r (recovery rate)
threshold



I

II

III

IV

Exposure
(Model input)

Toxicokinetics

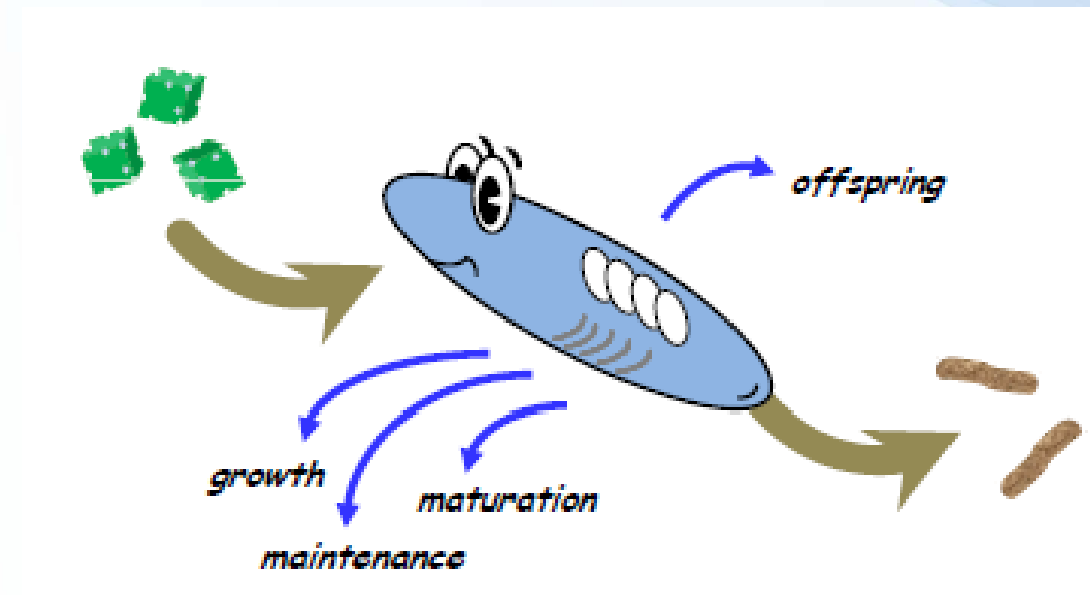
Toxicodynamics

6. DEB koncept

~ Dynamic energy budget („dynamická energetická bilance“)

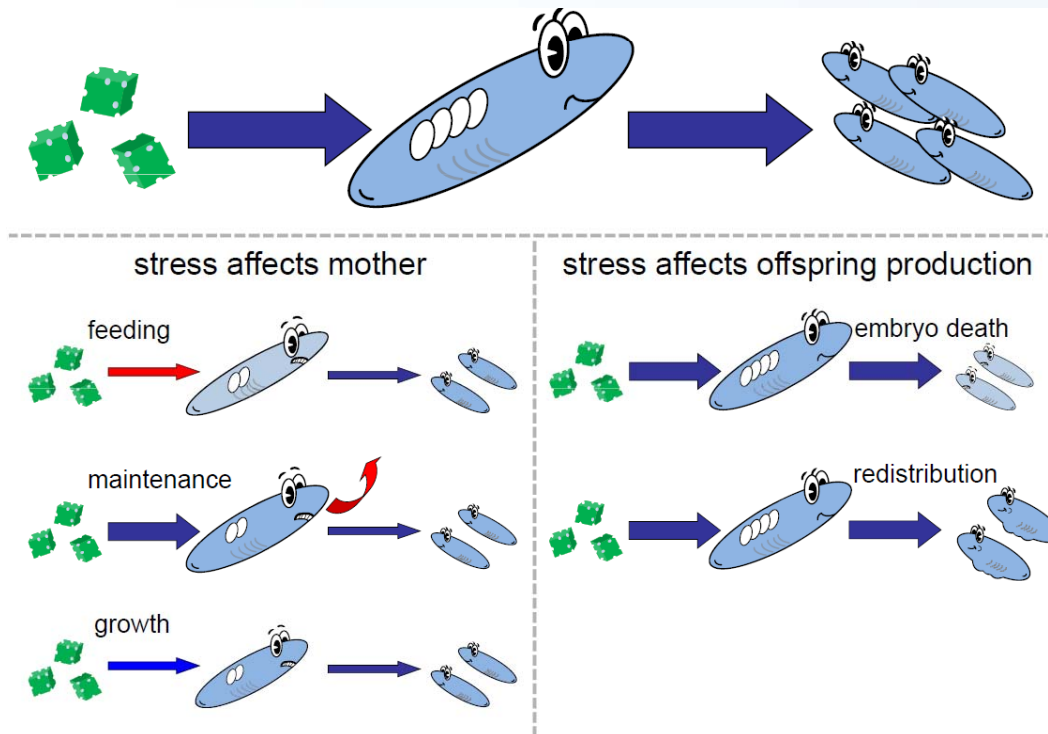
~ jde také o TD !

„ Všechny organismy využívají zdroje energie ze životního prostředí, aby udrželi jejich životní cyklus“



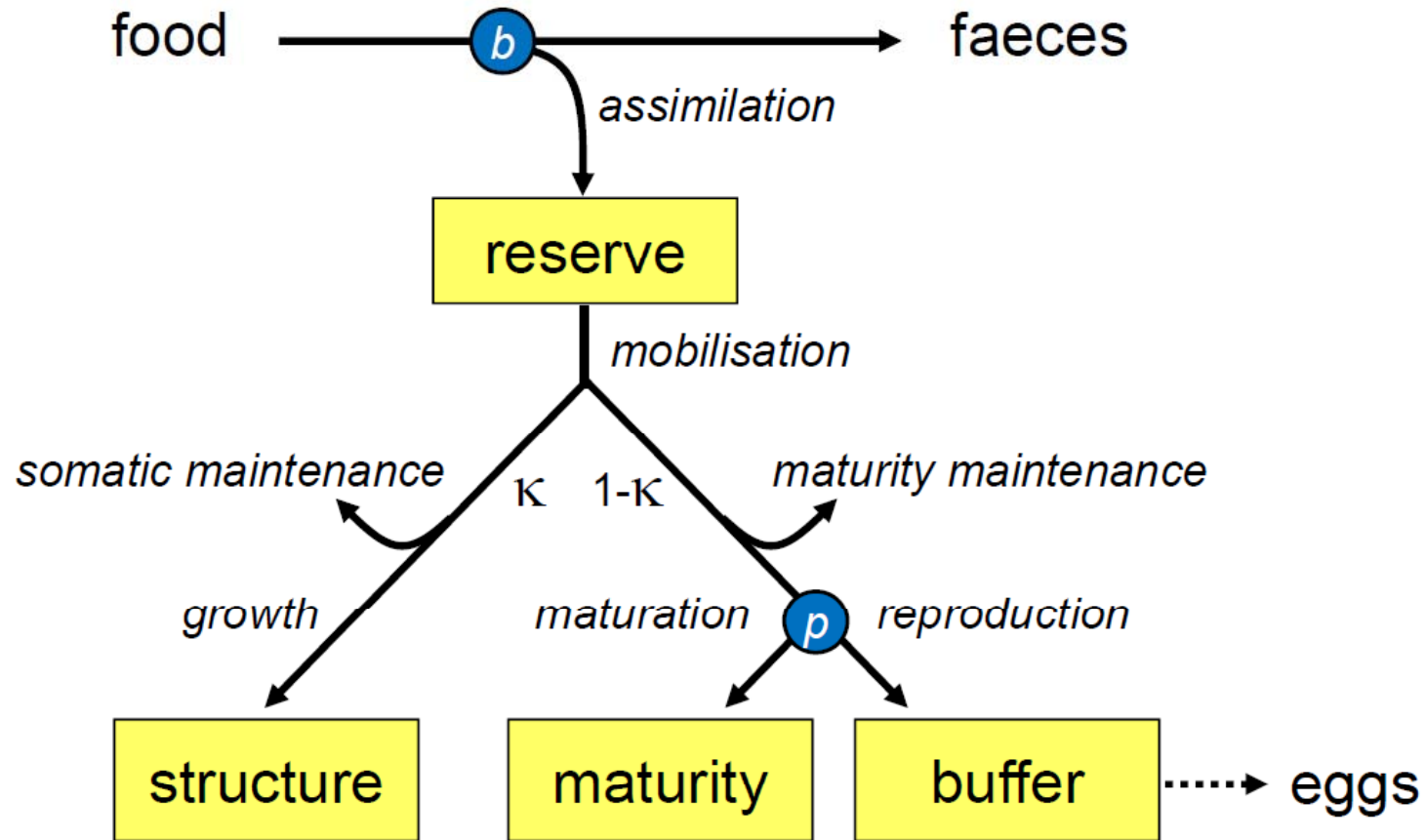
6. DEB koncept

→ Pokud se z nějakého důvodu organismu nedostává dost energie, nebo ji musí vynaložit na vypořádávání se se stresem (např. toxickým), ovlivní to i výdej energie investované do životních funkcí (růst, dospívání, tvorba potomků atd.) a to specificky podle druhu organismu a stresu



Jager T., Making Sense of
Chemical Stress;
[http://www.debttox.info/book.
php](http://www.debttox.info/book.php)

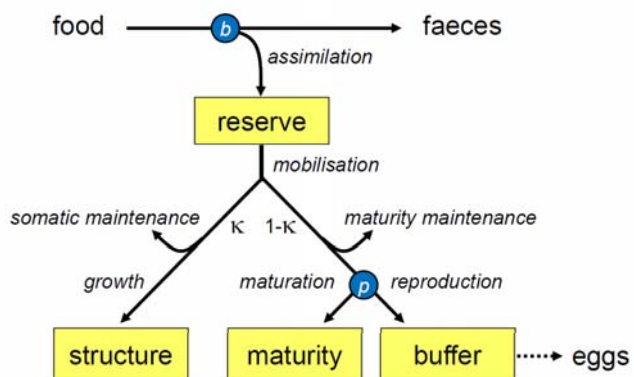
7. DEB (DEBTox) model



Jager T., Making Sense of Chemical Stress;
<http://www.debtox.info/book.php>



7. DEB (DEBTox) model



- Rezervy a struktury mají konstantní složení
- Při stálém množství potravy je poměr mezi rezervami a strukturami konstantní
- Proměnná „Dospívání (maturity)“ představuje informaci
- Potrava je ihned asimilována do rezerv, odkud se energie přerozděluje dál
- Organismus je během růstu isomorfní

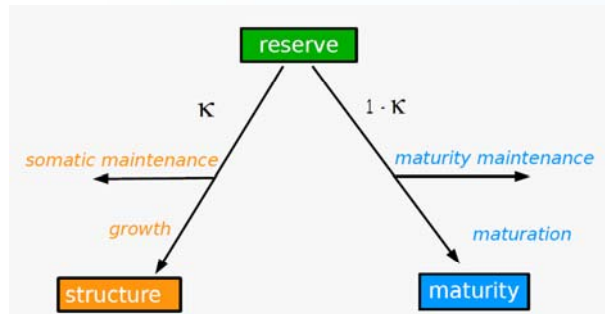
- Maturity \geq prahová hodnota 1 \rightarrow organismus začne přijímat potravu („narození“)
- Maturity \geq prahová hodnota 2 \rightarrow organismus se může rozmnožovat („puberta“)
(nadále už hodnota Maturity neroste a organismus do ní neinvestuje další energii)
- Fixní frakce z energie z rezerv je použita na udržení tělesných funkcí (somatic maintenance) a růstu (growth), zbytek jde na „udržení dospělosti“ (maturity maintenance) a na dospívání/reprodukci $\sim K$ -pravidlo
- Udržení tělesných funkcí má přednost před růstem a „udržení dospělosti“ má přednost před dospíváním a reprodukcí



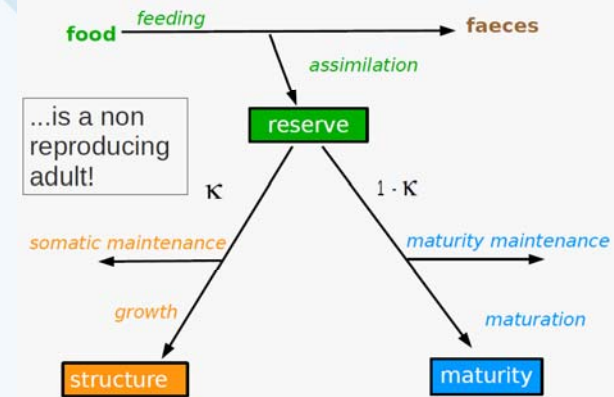
7. DEB (DEBTox) model

DEB modely pro různé věkové kategorie organismů

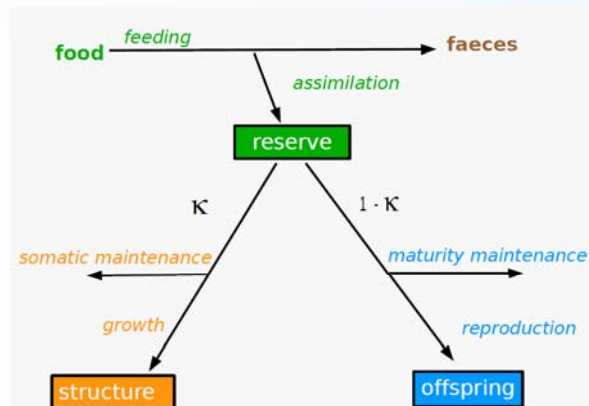
Embryo ... nepřijímá potravu



Juvenil ... nerozmnožuje se



Dospělec ... nedospívá

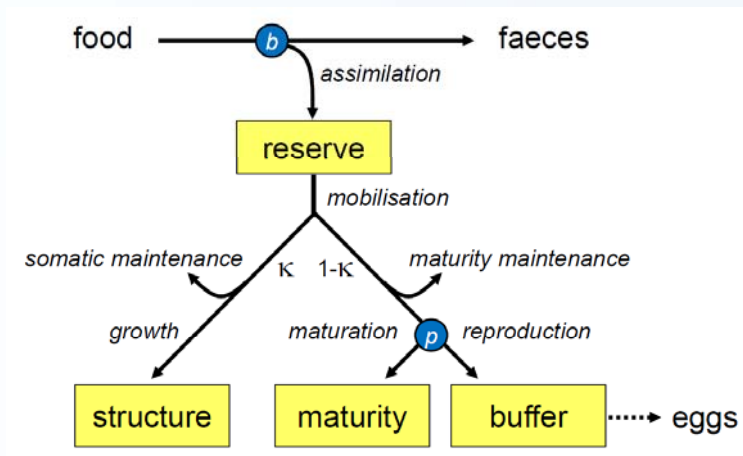


7. DEB (DEBTox) model

Účinky toxických látek podle DEB modelu

- Ovlivnění příjmu potravy (energie)
- Zvýšení energie nutné na udržení tělesných funkcí
 - Ovlivnění dospívání
 - Ovlivnění růstu

...



7. DEB (DEBTox) model

Výhody a nevýhody DEBtox modelu

- + Popsání a předpověď efektů toxických látek na růst, reprodukci, respiraci atd.
- + Přiblížení procesů v organismu a nalezení mechanismů účinku toxických látek
- + Lze použít na jakýkoliv organismus
- Nepopíše efekty toxických látek na chování, nepopíše vznik deformit apod.
- Je třeba mnoho vstupních dat (které je třeba získat testováním organismů)



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

1) Vstupní data

Simulated data set A3

Possible moas are effect on maintenance $JMv*(1+s)$, growth $yVA/(1+s)$ and assimilation $f*(1-s)$.
For this animal, $\text{delta_M} = 0.34$, $\text{W_B0} = 0.045$ mg, and $\text{d_V} = 0.1$.

Body length (mm), conc in mg/L in first row, time in days in first column

NaN	0	0.4	1.6	3.6	6.4	10
0	3.4	3.2	3.4	3.3	3.3	3.3
15	6.6	6.5	6.7	6.5	6.3	6.1
30	8.8	8.8	8.9	8.6	8.2	7.8
45	10.3	10.4	10.5	10.1	9.5	8.9
60	11.4	11.5	11.7	11.1	10.4	9.4
75	12.1	12.3	12.4	11.7	10.8	9.5
90	12.6	12.8	12.9	12	10.9	9.2
105	12.9	13.3	13.2	12.2	10.9	9
120	13.2	13.5	13.4	12.3	10.7	8.6
135	13.4	13.7	13.5	12.3	10.5	8.2
150	13.5	13.8	13.6	12.2	10.2	7.7



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

1) Vstupní data

Cumulative reproduction (eggs), conc in mg/L in first row, time in days in first column

NaN	0	0.4	1.6	3.6	6.4	10
0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0
30	3	4	6	3	0	0
45	40	40	42	34	21	10
60	90	94	94	80	60	33
75	147	154	150	130	100	57
90	209	220	212	183	141	76
105	275	295	277	239	181	82
120	345	367	344	293	219	82
135	419	445	413	347	251	82
150	493	522	483	399	275	82

Number of survivors, conc in mg/L in first row, time in days in first column

NaN	0	0.4	1.6	3.6	6.4	10
0	10	10	10	10	10	10
15	10	10	10	10	10	10
30	10	10	10	10	10	10
45	10	10	10	10	10	10
60	10	10	10	10	10	9
75	10	10	10	10	10	9
90	10	10	10	10	10	8
105	10	10	10	10	9	7
120	10	10	10	10	9	6
135	10	10	10	10	8	5
150	10	10	10	10	8	4



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

2) Rovnice

toxikokinetický model

$$\frac{dC_{int}^*(t)}{dt} = k_{el} \cdot \frac{L_m}{L} \cdot (C_{ext}(t) - C_{int}^*(t)) - C_{int}^*(t) \cdot \frac{1}{L^3} \cdot \frac{d}{dt} L^3$$

Stresový faktor (ovlivnění DEB parametrů toxickou látkou)

$$s = \frac{1}{c_T} \max(C_{int}^* - c_0, 0)$$

SD model (vliv toxické látky na přežití)

$$h = k_k \max(c_i^* - z, 0) + h_b$$

$$\frac{d}{dt} S = -(h + h_b) S$$



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

2) Rovnice DEBtox rovnice

Specification of assimilate fluxes

Body volume	$L^3 = W_V/d_V$
Assimilation	$J_A = f J_{Am}^a L^2$
Somatic maintenance	$J_M = J_M^v L^3$
Structural growth	$J_V = y_{VA}(\kappa J_A - J_M)$
Reproduction buffer	$J_R = (1 - \kappa) J_A$ (if $W_V < W_{Vp}$ then $J_R = 0$)

State variables and repro rate

Structural body mass	$\frac{d}{dt} W_V = J_V$ with $W_V(0) = W_{V0}$
Continuous reproduction	$R = y_{BA} J_R / W_{B0}$

Derived model results

Physical length	$L_w = L/\delta_M$
Growth rate constant	$r_B = y_{VA} J_M^v / (3d_V)$



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

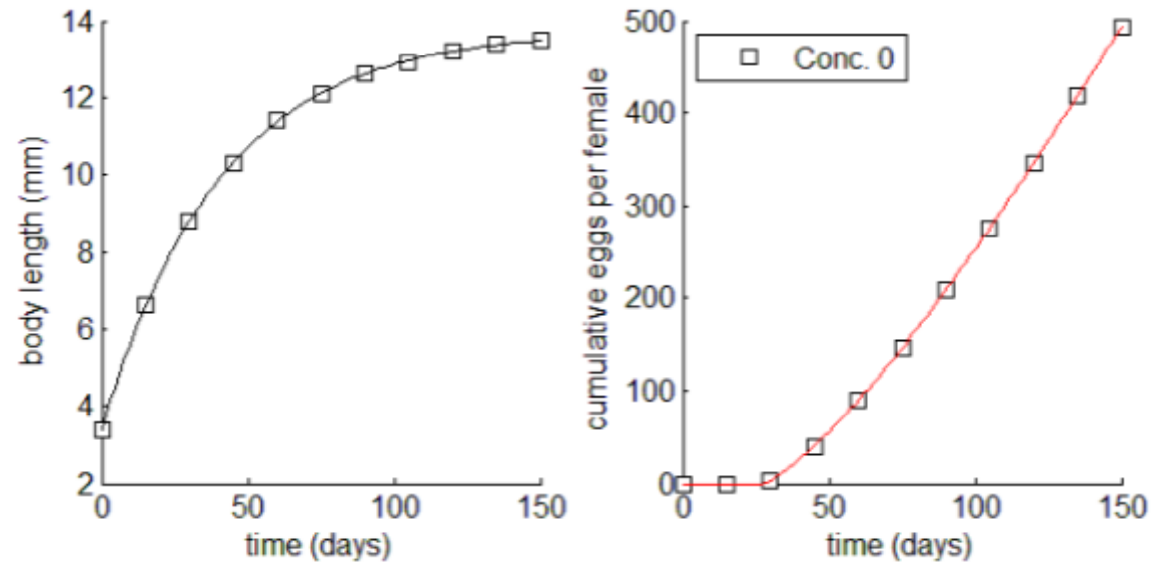
3) Parametry DEBtox rovnic a jejich popis

Symbol	Explanation	Dimension
Primary parameters		
f	scaled functional response (0-1)	–
J_{Am}^a	Maximum area-specific assimilation rate	$m_a/(l^2t)$
J_M^v	Volume-specific maintenance costs	$m_a/(l^3t)$
W_{B0}	Assimilates in a single freshly-laid egg	m_a
W_{V0}	Structural body mass at start of test	m
W_{Vp}	Structural body mass at puberty	m
y_{BA}	Yield of egg buffer on assimilates	m_a/m_a 0.9
y_{VA}	Yield of structure on assimilates	m/m_a 0.1
κ	Fraction of assimilation flux for soma	–
Conversions		
d_V	Dry weight density of structure	m/l^3
δ_M	shape correction coefficient	[–]
Fluxes and states		
J_A	Mass flux for assimilation	m_a/t
J_M	Mass flux for maintenance	m_a/t
J_R	Mass flux to reproduction buffer	m_a/t
J_V	Mass flux for structure	m/t
W_V	Mass of structural body	m
Other output and intermediate parameters		
L_w	Physical body length	l
r_B	Von Bertalanffy growth rate constant	$1/t$
R	Continuous reproduction rate	$\#/t$



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

4) Přiblížení některých parametrů modelu pomocí dat z kontroly



Calculation of asymptotic standard errors

Estimated parameters, standard errors (CV), and approximate confidence intervals

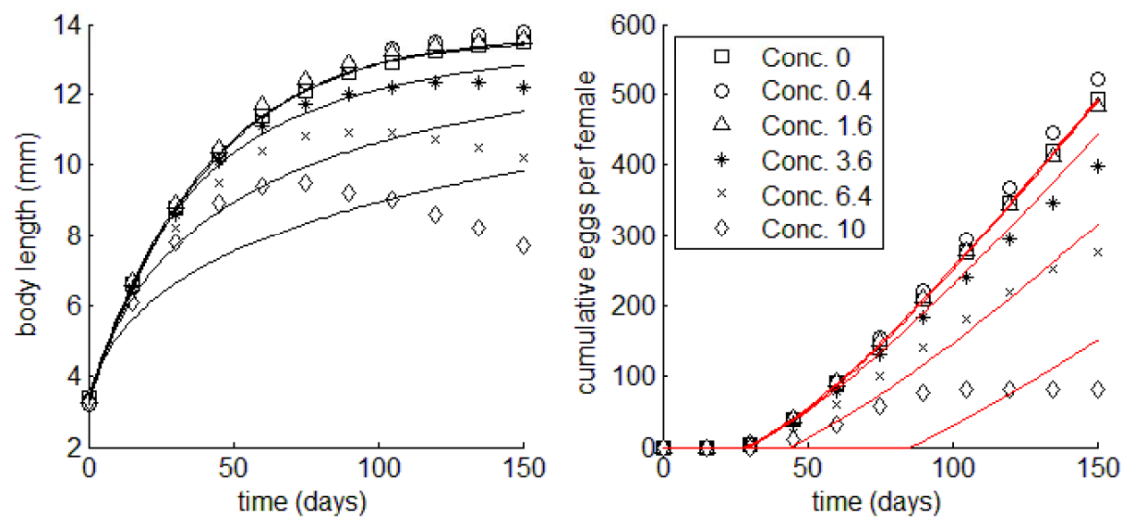
kapa 0.7934 se 0.001663 (0.002096) CI 0.7901 - 0.7966
Jam 0.0542 se 0.0001274 (0.00235) CI 0.05395 - 0.05445
Jvm 0.009201 se 2.326e-05 (0.002528) CI 0.009155 - 0.009246
WVp 2.513 se 0.01546 (0.006151) CI 2.483 - 2.543



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

5) Hledání dalších parametrů pomocí výsledků jednotlivých expozicí toxickou látkou a určení MoA

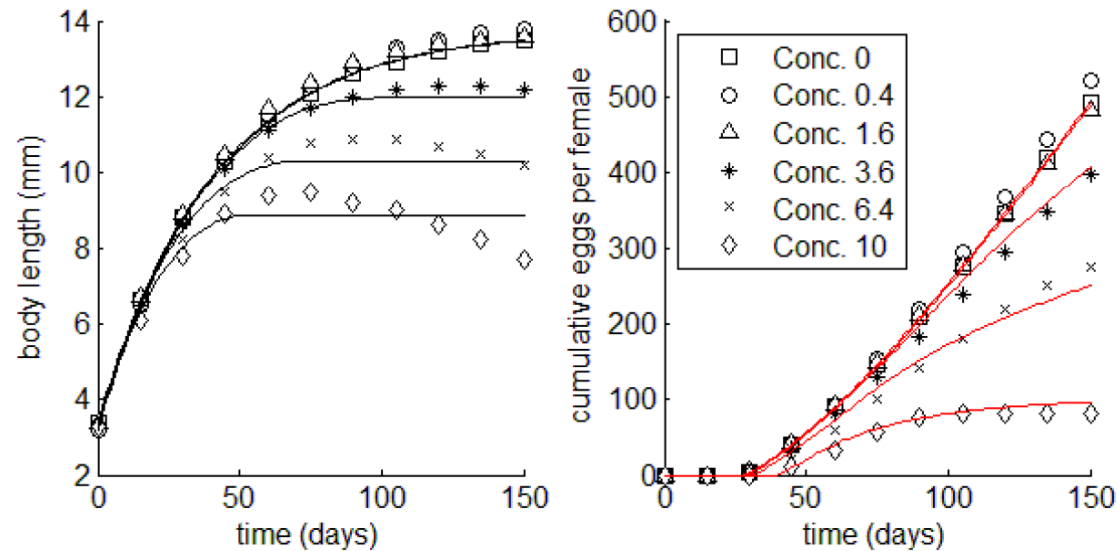
? Omezuje toxická látka primárně růst organismu ?



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

5) Hledání dalších parametrů pomocí výsledků jednotlivých expozicí toxickou látkou a určení MoA

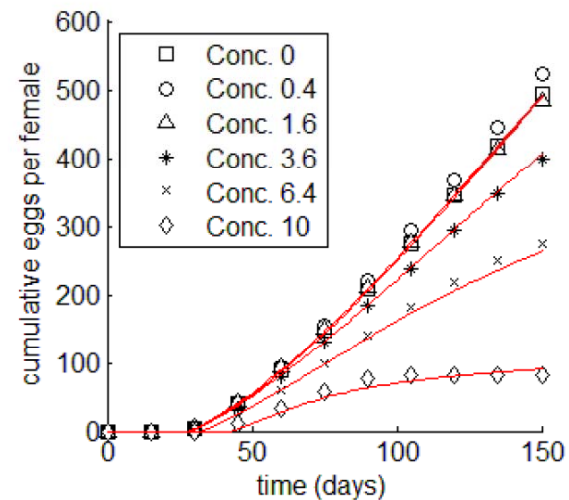
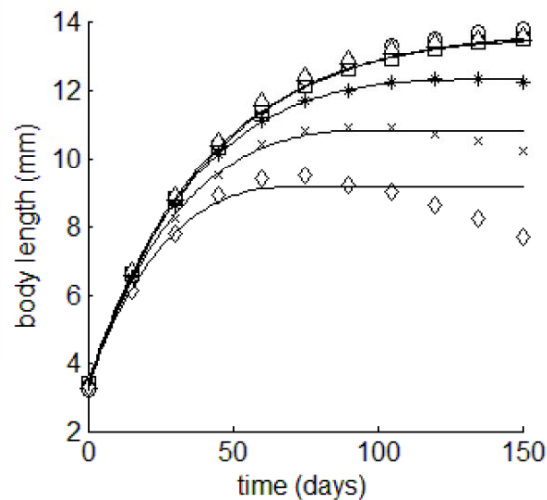
? Zvyšuje toxická látka primárně potřebu energie na udržování tělesných pochodů ?



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

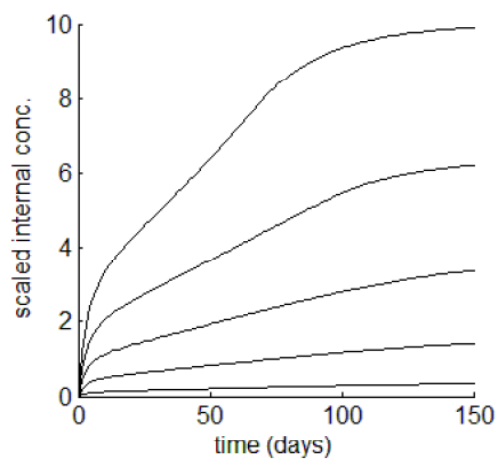
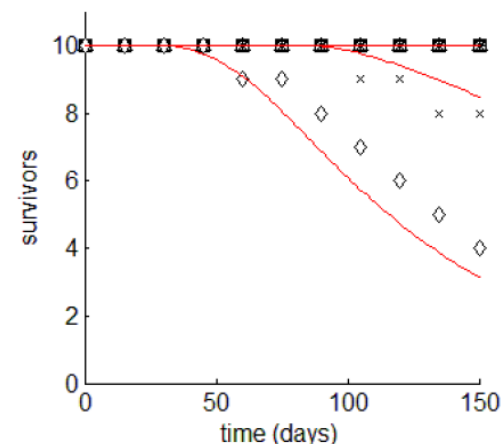
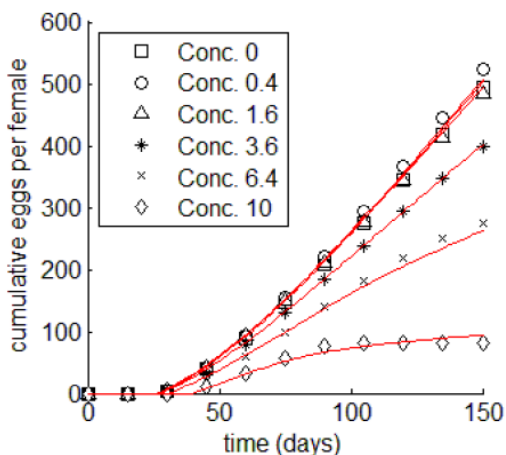
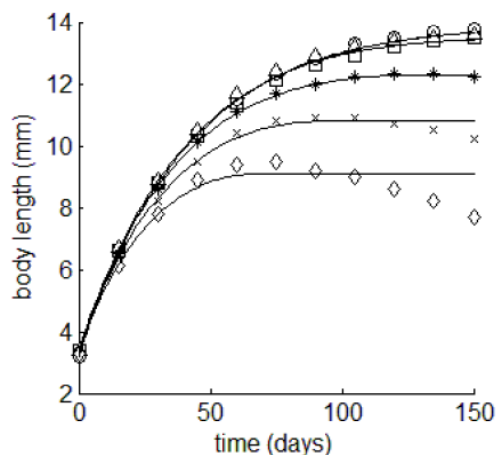
5) Hledání dalších parametrů pomocí výsledků jednotlivých expozicí toxickou látkou a určení MoA

? Snižuje toxická látka primárně schopnost využít energii získanou v potravě ?



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

6) Celkový výstup



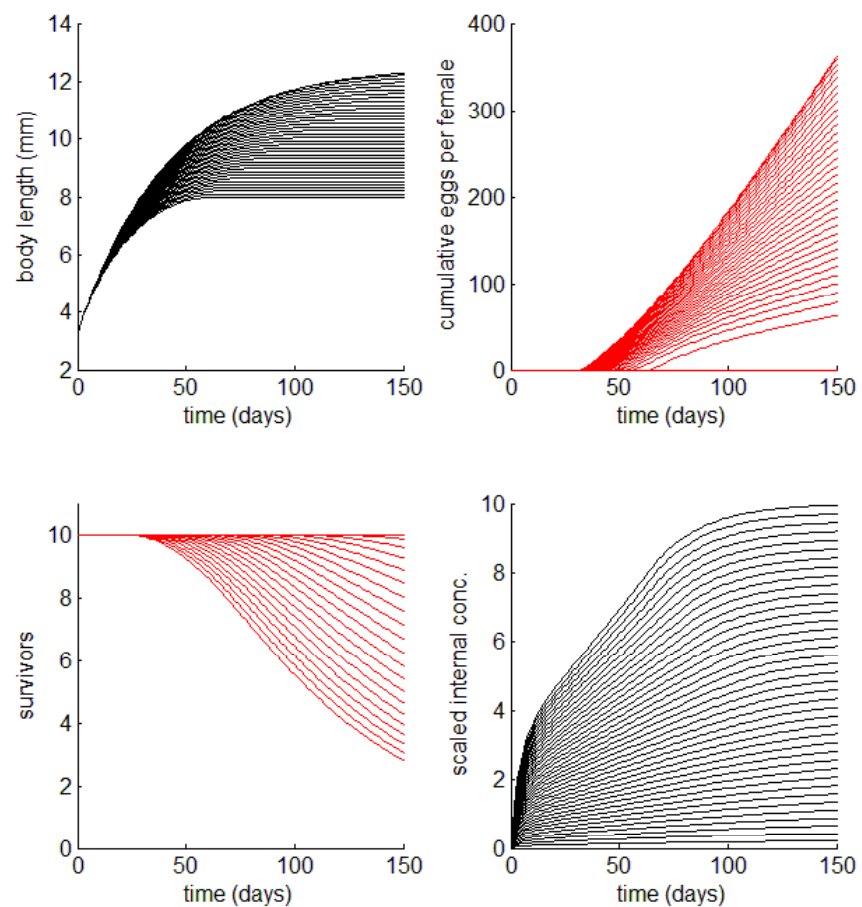
Estimated parameters, standard errors (CV), and approximate confidence intervals

kapa	0.7947	se 0.002012	(0.002532)	CI 0.7907 - 0.7986
Jam	0.05444	se 0.000215	(0.003949)	CI 0.05402 - 0.05486
Jvm	0.009138	se 5.805e-005	(0.006353)	CI 0.009024 - 0.009252
WVp	2.327	se 0.04596	(0.01974)	CI 2.237 - 2.418
kk	0.00273	se 0	(0.2073)	CI 0.00273 - 0.00273
z	4.845	se 0.3293	(0.06796)	CI 4.2 - 5.49
ke	0.02475	se 0.0005313	(0.02147)	CI 0.0237 - 0.02579
Ct	19.85	se 0.2431	(0.01224)	CI 19.38 - 20.33
CO	0.89	se 0.02398	(0.02694)	CI 0.843 - 0.937



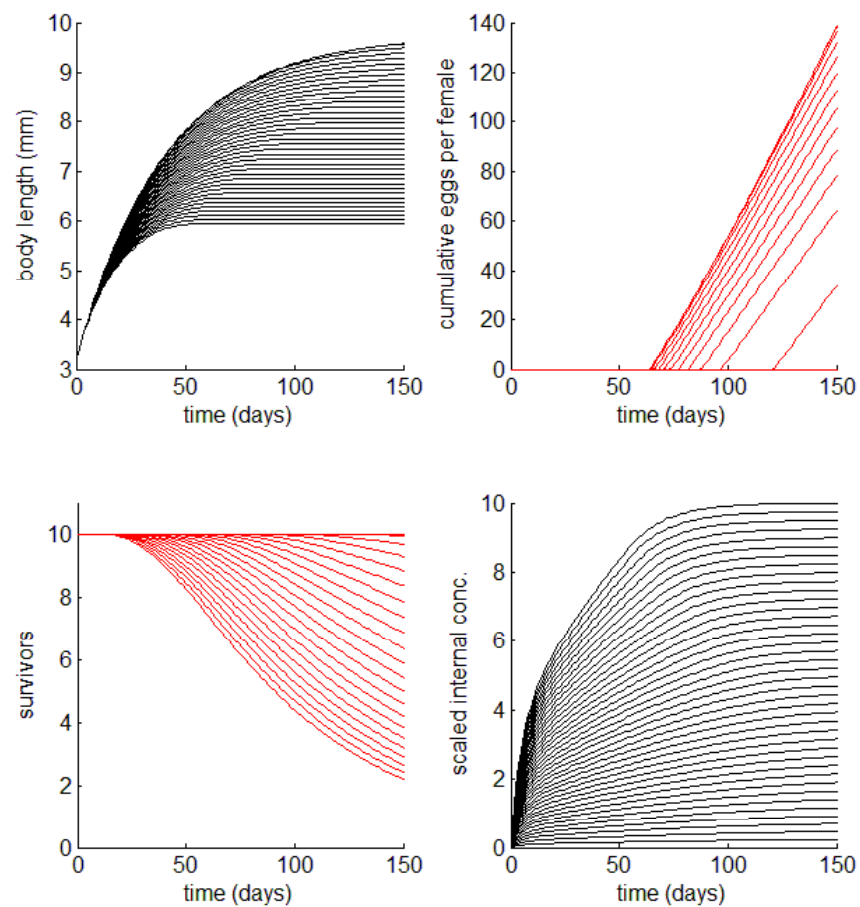
8. Příklad tvorby DEBTox modelu

7) Modelování efektu snižování množství potravy



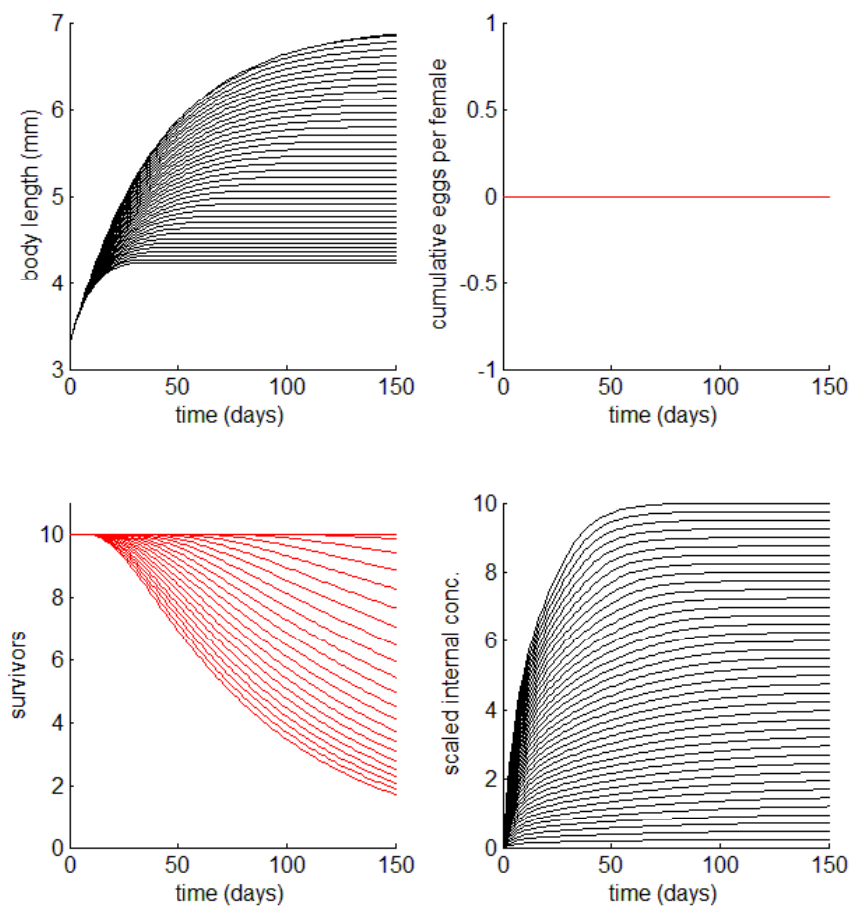
8. Příklad tvorby DEBTox modelu

7) Modelování efektu snižování množství potravy



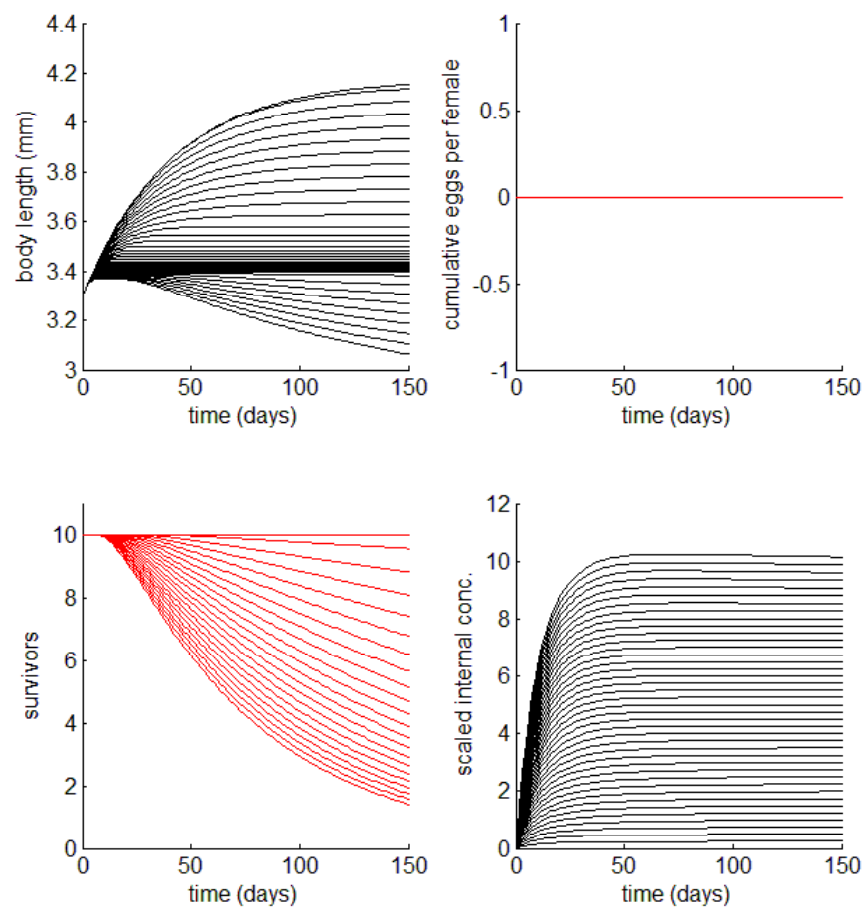
8. Příklad tvorby DEBTox modelu

7) Modelování efektu snižování množství potravy



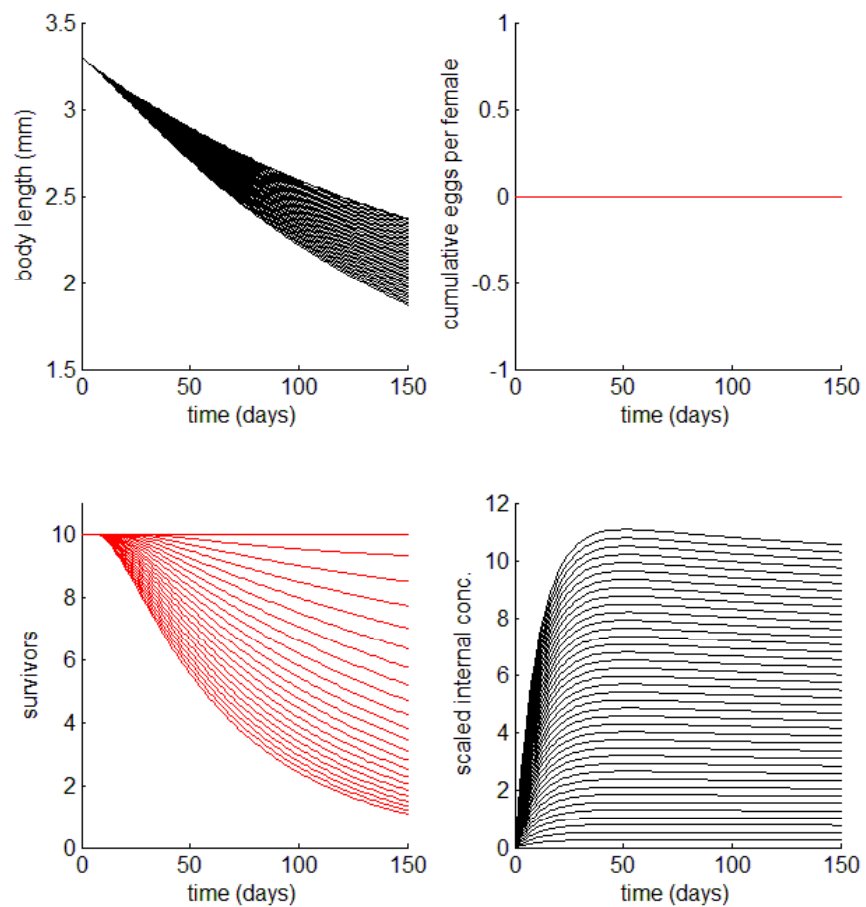
8. Příklad tvorby DEBTox modelu

7) Modelování efektu snižování množství potravy



8. Příklad tvorby DEBTox modelu

7) Modelování efektu snižování množství potravy



9. ODKAZY

V čem tvořit modely?

Matlab (BYOM, DEBtoxM)

R (package GUTS)

OpenModel

(před samotným modelováním je dobré znát alespoň základy
diferenciálních rovnic, principů regresního modelování a
věrohodnostních funkcí)

