The Korean Journal of Applied Statistics (2014) DOI: http://dx.doi.org/10.5351/KJAS.2014.27.7.1269
27(7), 1269–1278

The Maximin Robust Design for the Uncertainty of Parameters of Michaelis-Menten Model

Youngil Kim[a,1] · Dae-Heung Jang[b] · Seongbaek Yi[b]

[a]School of Business and Economics, Chung-Ang University
[b]Department of Statistics, Pukyong National University

(Received October 10, 2014; Revised November 24, 2014; Accepted November 26, 2014)

Abstract

Despite the $D-$optimality criterion becomes very popular in designing an experiment for nonlinear models because of theoretical foundations it provides, it is very critical that the criterion depends on the unknown parameters of the nonlinear model. But some nonlinear models turned out to be partially nonlinear in sense that the optimal design depends on the subset of parameters only. It was a strong belief that the maximin approach to find a robust design to protect against the uncertainty of parameters is not guaranteed to be successful in nonlinear models. But the maximin approach could be a success for the partial nonlinear model, because often the optimal design depends on only one unknown value of parameter, easier to handle than the full parameters. We deal with maximin approach for Michaelis-Menten model with respect to $D-$ and D_s-optimality.

Keywords: $D-$optimality, D_s-optimality, maximin approach, partially nonlinear model.

1. 서론

비선형회귀모형에서 반응변수 $n \times 1$ 벡터 $\mathbf{y}(\mathbf{x})$는 식 (1.1)과 같이 $\mathbf{x}$의 비선형 함수로 연결되어 있다.

$$\mathbf{y} = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) + \boldsymbol{\epsilon}. \tag{1.1}$$

여기서 $\boldsymbol{\theta}$는 추정하여야 할 p차원 모수이다. 실험설계 ξ는 실험영역 Ω 내의 유한 k개의 점 $x_i \in \Omega, i = 1, 2, ..., k$에 대한 확률질량함수 $\xi(x_i), i = 1, 2, ..., k$로 기술된다. 식 (1.1)에서 오차항 $\boldsymbol{\epsilon}$의 구조로서 기댓값 0 그리고, 일반성의 손실 없이 $\sigma^2 = 1$인 비상관의 정규분포를 가정한다면 실험 ξ에 대한 Fisher의 정보행렬(information matrix)은 식 (1.2)와 같이 주어진다.

$$M(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \int_{\Omega} \frac{\partial \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} \frac{\partial \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}^T} d\xi(\mathbf{x}). \tag{1.2}$$

여기서 $\frac{\partial \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}}$는 미분벡터(derivative vector)라 하며 차원은 $p \times 1$이다. 미분벡터는 앞으로 편의상 $f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$로 표기한다.

[1]Corresponding author: Professor, School of Business and Economics, Chung-Ang University, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-756, Korea. E-mail: yik01@cau.ac.kr

비선형모형을 위한 실험에서 많이 선호되는 실험기준은 식 (1.2)의 정보행렬의 행렬식(determinant)을 최대화하는 실험기준인 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적이다. $D(\boldsymbol{\theta})-$최적은 $\boldsymbol{\theta}$에 의존하는 특징 때문에 국지(local) $D(\boldsymbol{\theta})-$최적이라 불린다. 그리고 만약 $\boldsymbol{\theta}$ 를 두개의 부분집합인, p_1개의 모수 $\boldsymbol{\theta}_1$과 p_2개의 모수 $\boldsymbol{\theta}_2$로 분할한다면 $M(\xi,\boldsymbol{\theta})$는 다음과 같이 분할된다.

$$M(\xi,\boldsymbol{\theta}) = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} \\ M_{21} & M_{22} \end{pmatrix}$$

여기서 M_{11}, M_{22}는 각각 모수 $\boldsymbol{\theta}_1, \boldsymbol{\theta}_2$에 해당하는 부분행렬이고 크기는 각각 $p_1 \times p_1, p_2 \times p_2$이다. 그리고 $p = p_1 + p_2$이다.

만약 실험자가 p_2개의 부분집합 모수 $\boldsymbol{\theta}_2$의 추정에 관심을 가진다면 M_{22}의 역행렬의 행렬식을 최소화하는 실험기준을 설정하는데 이는 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적이라 한다. 이러한 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적은 $\frac{|M(\xi,\boldsymbol{\theta})|}{|M_{11}(\xi,\boldsymbol{\theta})|}$을 최대화하는 실험기준과 일치한다.

기본적으로 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적은 모형의 전체 모수에 대한 일반적인 분산인 행렬식에 관한 기준이며 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적은 부분 모수에 대한 추정에 관한 기준이 된다. 그러나 최적 실험을 구하는 문제는 주어진 모형이 참이라고 가정하여야 한다. 그러나 이는 현실적으로 가정하기 힘든 상황이며 또한 실험 기준 역시 실험자의 선호도에 따라 복수의 실험기준을 설정하여야 하는 문제가 발생된다. 이를 해결하기 위하여 기존문헌에서는 기본적인 몇 가지 방법이 존재하는데 이에 대한 설명에 앞서 임의의 실험 ξ가 최적실험에 대하여 가지는 효율을 먼저 정의할 필요가 있다.

$D(\boldsymbol{\theta})-$**효율**: $D(\boldsymbol{\theta})-$최적에 대한 실험 ξ의 $D(\boldsymbol{\theta})-$효율 $\phi_\xi(\xi^*_{D(\boldsymbol{\theta})})$ 은 다음과 같이 정의된다.

$$\phi_\xi(\xi^*_{D(\boldsymbol{\theta})}) = \left\{ \frac{det(M(\xi,\boldsymbol{\theta}))}{det(M(\xi^*_D,\boldsymbol{\theta}))} \right\}^{1/p}.$$

여기서 ξ^*_D는 $\eta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta})$에 대한 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적실험이며 det는 행렬식을 의미한다.

$D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$**효율**: $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적에 대한 실험 ξ의 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$ 효율 $\phi_\xi(\xi^*_{D_s(\boldsymbol{\theta_2})})$ 은 다음과 같이 정의된다.

$$\phi_\xi(\xi^*_{D_s(\boldsymbol{\theta_2})}) = \left\{ \frac{det(M(\xi,\boldsymbol{\theta}))/det(M_{11}(\xi,\boldsymbol{\theta}))}{det(M(\xi^*_{D_s},\boldsymbol{\theta}))/det(M_{11}(\xi^*_{D_s},\boldsymbol{\theta}))} \right\}^{1/p_2}.$$

여기서 $\xi^*_{D_s}$는 $\eta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta})$에 대한 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적실험이며 det는 행렬식을 의미한다. $\boldsymbol{\theta}_1$에 대해서도 D_s-효율을 정의할 수 있으나 본 연구에서는 편의상 D_s-최적은 $\boldsymbol{\theta}_2$에 대해서만 정의한다.

$D(\boldsymbol{\theta})-$최적 및 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적 실험은 모수 $\boldsymbol{\theta}$값에 의존하는 성질이 있어 값이 구체적으로 주어지지 않는 경우는 순차실험(sequential design)이나 모수에 대해 사전확률을 부여하는 베이지안 방법을 보통 고려하나 제 2절에서 언급되는 부분비선형 모형은 의존하는 모수의 개수가 1 개이므로 해석적인 해가 용이한 경우가 많아 초기값 변화에 강건한 실험을 비교적 용이하게 구성할 수 있다. 본 연구에서는 모수 $\boldsymbol{\theta}$의 부분 모수 $\boldsymbol{\theta}_2$에만 의존하는 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적 및 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적에 대하여 maximin 방법을 고려하여 본다.

제 2절에서는 부분비선형모형(partially nonlinear model)에 대한 정의를 하고 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적이나 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적이 부분 모수의 값에만 의존하는 조건을 명시한다. 그리고 제 3절에서는 이에 해당되는 비선형회귀모형에 대하여 모수의 불확실성에 대한 강건실험(robust experiment design)으로서 maximin 방법의 가능성을 알아본다. 그리고 마지막 4절에서는 maximin 방법의 장단점에 대한 토의를 통하여 그 실용성을 알아본다.

2. 부분비선형 모형

Hill (1980)은 미분벡터 $f(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta})$가 식 (2.1)과 같이 쓰여지면 $\eta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta})$는 부분비선형(partially nonlinear)이라 하였다.

$$f(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta}) = \mathbf{A}(\boldsymbol{\theta})\mathbf{g}(\mathbf{x},\boldsymbol{\psi}). \tag{2.1}$$

여기서 $A(\boldsymbol{\theta})$는 x가 포함되지 않는 비특이(non-singular)행렬이고 $g(\mathbf{x},\boldsymbol{\psi})$는 $\mathbf{x}$와 $\boldsymbol{\theta}$의 부분집합 $\boldsymbol{\psi}$에 의존하는 함수 벡터이다. $\boldsymbol{\psi}$는 $\eta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta})$의 비선형모수에 해당되는 부분모수이다. Hill (1980)은 (2.1)이 성립될 때 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적은 $\boldsymbol{\psi}$에만 의존한다고 하였다. 그리고 $\boldsymbol{\theta}$의 어느 부분집합 $\boldsymbol{\theta}^{\triangle}$에 대한 $D(\boldsymbol{\theta}^{\triangle})-$최적 역시 $\boldsymbol{\psi}$ 에만 의존한다고 하였다. 물론 이 정리는 후에 Khuri (1984)에 의하여 이를 위한 충분조건이 제공되고 설령 식 (2.1) 이 성립된다 하더라도 모든 모형에서 그렇지 않다는 사실이 증명되었다. 경우에 따라서는 $D(\boldsymbol{\theta}^{\triangle})-$최적은 $\boldsymbol{\psi}$에만 의존하지 않고 $\boldsymbol{\theta}$의 다른 모수에도 의존한다. 그리고 Kitos (2013)는 이런 충분조건이 항상 만족되는 모형을 소개하였는데 식 (2.2)와 같은 소위 가법부분비선형(additive partially nonlinear model) 모형이다.

$$\eta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta}) = \zeta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta_1}) + \zeta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta_2}). \tag{2.2}$$

여기서 $\boldsymbol{\theta}_1 = (\beta_0,\beta_1,...,\beta_s)$, $\boldsymbol{\theta}_2 = (\beta_{s+1},\beta_{s+2},...,\beta_p)$이며 $\zeta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta_1}) = \beta_\mathbf{0} + \beta_\mathbf{1}\mathbf{x_1} + ... + \beta_\mathbf{s}\mathbf{x_s}$인 선형함수이며 $\zeta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta_2})$는 $\boldsymbol{\theta}_2$의 비선형함수이다. 이런 모형인 경우에는 Khuri (1984)가 언급한 충분조건이 충족된다. $\boldsymbol{\theta}$를 추정하는 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적은 $\boldsymbol{\theta}_2$에만 의존하며, $\boldsymbol{\theta}_2$ 추정을 위한 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적 역시 $\boldsymbol{\theta}_2$에만 의존한다. 추후 다시 언급하겠지만 식 (2.2) 에 해당하는 모형의 예제로서 변형된Michaelis-Menten 모형을 언급할 것이다. 식 (2.2)의 일부모형은 Biedermann 등 (2011)에 의하여 연구되었다. 언급하였다시피 비선형모형에 대한 최적실험은 $\boldsymbol{\theta}$값에 의존하는 모순을 보인다. 설사 모수에 대한 초기값이 주어져 있다 하더라도 주어진 초기값에 변화가 있으면 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적에 의한 실험은 매우 다른 형태로 나타날 수 있다. 이에 대한 민감도 분석은 주어진 모수의 개수가 많으면 매우 난감한 지경에 이른다. 따라서 모수 $\boldsymbol{\theta}$의 일부에만 의존하는 최적실험은 당연히 연구대상이 되었다. 많은 역학공학이나 화학공학에서 나오는 많은 모형에서 $D(\boldsymbol{\theta})-$, $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적실험은 의존하는 부분 모수의 개수가 1인 경우가 있어 분석이 쉽게 이루어지고 초기값 변화에 강건한 실험을 비교적 용이하게 구성할 수 있다. 본 연구에서는 모수 $\boldsymbol{\theta}$의 부분 모수 θ_2에만 의존하는 $D(\boldsymbol{\theta})$ 및 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)$ 에 대하여 maximin 방법을 고려하여본다. 물론 전체모수 $\boldsymbol{\theta}$에 의존하는 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적 및 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적에 대해서도 같은 방법을 적용할 수 있으나 이는 예외적으로 언급한다.

제안 1: 다음과 같은 실험을 부분비선형 모형 $\eta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta})$의 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적을 기준으로 한 θ_2의 maximin 방법이라 한다.

$$max_\xi min_{\theta_2\in[\underline{\theta_2},\overline{\theta_2}]}\phi_\xi(\xi^*_{D(\boldsymbol{\theta})}).$$

여기서 $\xi^*_{D(\boldsymbol{\theta})}$는 $\eta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta})$에 대한 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적실험이다. 그리고 $\underline{\theta_2},\overline{\theta_2}$는 각각 설정이 가능한 θ_2의 하한값과 상한값이다.

제안 2: 다음과 같은 실험을 부분비선형 모형 $\eta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta})$의 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적을 기준으로 한 θ_2의 maximin 방법이라 한다.

$$max_\xi min_{\theta_2\in[\underline{\theta_2},\overline{\theta_2}]}\phi_\xi(\xi^*_{D_s(\boldsymbol{\theta_2})}).$$

여기서 $\xi^*_{D_s(\boldsymbol{\theta}_2)}$는 $\eta(\mathbf{x},\boldsymbol{\theta})$에 대한 $D_s(\boldsymbol{\theta}_2)-$최적실험이다. 그리고 $\underline{\theta_2},\overline{\theta_2}$는 각각 설정이 가능한 θ_2의 하한값과 상한값이다. 제3절에서는 이와 같은 maximin 방법을 이용하여 부분비선형모형의 하나인 Michaelis-Menten 모형에 대한 강건실험을 알아본다.

3. Michaelis-Menten 모형

3.1. Michaelis-Menten 모형 (MM)

식 (3.1)은 생명과학분야에서 효소역학(enzyme-kinetics)를 연구하는데 있어 많이 쓰이는 Michaelis-Menten 모형이다. Raaijmakers (1997)에 의하여 이러한 모형을 이용한 통계적인 분석이 많이 이루어지고 있음을 알 수 있다. 모형은 통상적으로 반응변수의 속도(velocity)를 기질 농축량(substrate concentration)인 x로 설명한다. x의 값은 이론적으로 무한이나 통상적으로 상한의 값을 가진다.

$$\eta(x,\theta) = \frac{\theta_1 x}{\theta_2 + x}, \boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2), x \in [0, B]. \tag{3.1}$$

여기서 θ_1은 속력이 도달할 수 있는 최대값이고 θ_2는 Michaelis-Menten 상수이다. θ_2 에 따라 이 함수의 성장률이 정해진다. θ_1, θ_2 모두 양수의 값을 가진다.

식 (3.1)에서 보면 θ_1은 선형모수로, 그리고 θ_2는 비선형모수이다. 따라서 Hill (1980)에 의하면 식 (3.1) 의 모형에 대한 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적은 θ_2의 값에만 의존한다. 즉, θ_1의 값이 달리 주어져도 실험설계에는 영향을 주지 않는다. 따라서 편의상 본 연구에서는 $\theta_1 = 1$로 가정한다. 그리고 MM모형에 대한 $D(\boldsymbol{\theta})-$ 최적은 Silvey (1980)의 토의에 의하면 받힘점(support point)의 개수는 2개로 각각 질량 1/2을 가진다. 그리고 Kitos (2001)에 의하여 받힘점의 위치가 B와 $\frac{B\theta_2}{B+2\theta_2}$로 구해진 바 있다. 따라서 θ_2의 초기값인 θ_2^0 으로 주어진 $D(\boldsymbol{\theta})-$ 최적은 θ_2 의 참의 값이 θ_2^*로 밝혀지는 경우 $D(\boldsymbol{\theta})-$효율은 쉽게 구해진다. 즉, $\xi(B) = \xi\left(\frac{B\theta_2^0}{B+2\theta_2^0}\right) = 0.5$와 $\xi(B) = \xi\left(\frac{B\theta_2^*}{B+2\theta_2^*}\right) = 0.5$ 를 식 (1.2)의 정보행렬에 대입하여 $\phi_{\xi_{D(\boldsymbol{\theta}^0)}}(\xi_{D(\boldsymbol{\theta}^*)})-$효율을 구하면 식 (3.2)와 같다.

$$\frac{\theta_2^0\theta_2^*(\theta_2^0 + B)(\theta_2^* + B)}{[\theta_2^0\theta_2^* + B(\theta_2^0 + \theta_2^*)/2]^2}. \tag{3.2}$$

이런 결과의 특징은 Dette와 Biedermann (2003)에 의하여 단봉모드(unimodality)라 불리었는데 즉, 모드는 항상 θ_2^0에서 발생하고 가정한 θ_2^0 에 비하여 참값인 θ_2^*의 값이 멀어질수록 효율이 대칭적으로 감소한다는 의미이다. 따라서 제안 1 에서 정의한 θ_2의 구간 값에 대한 모든 maximin 방법을 시도할 필요 없이 구간의 하한값 $\underline{\theta_2}$과 상한값 $\overline{\theta_2}$에 대해서만 maximin 방법을 정의하면 된다. 그리고 Imhof와 Wong (2000)에 의하면 실험기준이 두 개인 경우 양 극단에서 나오는 $D(\boldsymbol{\theta})-$효율은 동일하기 때문에 θ_2의 하한값과 상한값에서 발생되는 $D(\boldsymbol{\theta})-$효율을 같게 함으로써 중간 받힘점의 위치를 찾을 수 있다. 자세한 받힘점의 구조식은 Dette와 Biedermann (2003)의 논문을 참조 바란다. 수치적으로는 그 받힘점의 구조는 θ_2에 대한 불확실성이 존재 하는 경우 θ_2가 가질 수 있는 하한값과 상한값을 명시한 다음과 같은 수정된 방법을 시도하면 된다.

$$max_\xi min_{\underline{\theta_2},\overline{\theta_2}} \phi_\xi(\xi^*_{D(\boldsymbol{\theta})}).$$

이제 $\theta_2 \in [1,2]$ 및 $\theta_2 \in [1,10]$을 통하여 maximin의 특징을 알아보자. 식 (3.2)에 의하면 θ_2^0 초기값이 1(혹은 2)이나 참값 θ_2^*의 값이 2(혹은 1)로 밝혀지는 경우 최악의 $D(\boldsymbol{\theta})-$ 효율은 양 극점에서 식 (3.2)에 의해 0.9135로 비교적 나쁘지 않게 나타난다. 그러나 초기값 θ_2^0가 1이고 참값 θ_2^*의 값이 10으로 나오는 경우 0.5207로 결과가 낮게 나온다. 물론 θ_2의 가능한 값의 변화가 10배로 가정하는 경우는 없으나 Michaelis-Menten 모형에 대한 maximin 결과를 보면 값이 과다하게 설정이 되어도 별로 문제가 되지 않는다. 다음은 $\theta_2 \in [1,2]$ 및 $\theta_2 \in [1,10]$ 에 대한 maximin 실험설계이다. $x \in [0,10]$으로 설정하였다.

case 1 :

$$\phi_{\xi_{D(\theta_2:1.0)}}(\xi^*_{D(\theta_2:2.0)}) = \phi_{\xi_{D(\theta_2:2.0)}}(\xi^*_{D(\theta_2:1.0)}) = 97.74\%,$$
$$\xi(10) = \xi(1.0960) = 1/2.$$

case 2:

$$\phi_{\xi_{D(\theta_2:1.0)}}(\xi^*_{D(\theta_2:10.0)}) = \phi_{\xi_{D(\theta_2:10.0)}}(\xi^*_{D(\theta_2:1.0)}) = 83.83\%,$$
$$\xi(10) = \xi(1.7573) = 1/2.$$

참고로 $\theta_2 = 1, 2, 10$인 경우 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적의 $\frac{B\theta_2}{B+2\theta_2}$에 해당하는 받힘점은 각각 0.8333, 1.4286, 3.3333으로 파악된다. 따라서 maximin 방법의 받힘점 위치는 θ_2 구간에서 대략적으로 중간위치에서 결정된다. 실험자는 식 (3.2)에 값들을 대입하여 예상되는 효율을 짐작하여 볼 수 있다. 만약 그 효율이 case 2 에서 보았듯이 최악이라 하더라도 maximin 방법은 최악의 효율을 상당부분 끌어 올릴 수 있다. 일반적으로 비선형 모형인 경우 모수의 불확실성 때문에 maximin 방법은 추천받지 못한 것이 사실이나 MM모형인 경우 θ_2에만 의존하는 특징 때문에 그러한 문제가 발생하지 않는 것처럼 보인다. 결론적으로 의 초기값에 대한 불확실성이 그렇게 심하지 않은 경우라면 초기 θ_2에 대한 값이 변하더라도 효율은 그리 떨어지지 않는다. θ_2의 값이 매우 불확실한 경우면 maximin 방법은 매우 효과적이다.

3.2. Michaelis-Menten 모형의 변형 (extension 1 of Modified Mechaelis-Menten: MMM)

식 (3.3)에 주어진 것처럼 Michaelis-Menten 모형의 변형적인 형태를 고려하여 보자. $Emax$라 불리는 모형의 종류로 역시 효소 역학 (enzyme-kinetics)분야에서 기본적인 MM모형과 더불어 많이 쓰이는 모형이다.

$$\eta(x, \theta) = \theta_0 + \frac{\theta_1 x}{\theta_2 + x}, x \in [0, B]. \tag{3.3}$$

$\theta_0 = 0$이면 위의 모형은 Michaelis-Menten 모형이 된다. θ_0는 위약(placebo)효과를 나타내는 상수이고 θ_1은 위약효과 위로 얻을 수 있는 최대값을 의미한다. θ_1은 의학용어로 $Emax$라 한다. θ_2는 θ_1의 50% 수준을 얻을 수 있는 도스(dose)의 양을 나타내는 상수이다.

이 모형 역시 θ_2에 의해서만 의존하는 부분비선형 모형이다. Dette 등 (2010)에 의하여 해석적으로 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적은 다음과 같은 받힘점에 등질량을 부여한다고 밝혀졌다.

$$\xi(B) = \xi(0) = \xi\Big(\frac{B\theta_2}{B + 2\theta_2}\Big) = 1/3.$$

가운데 받힘점은 짐작하였던 것처럼 MM모형의 받힘점중 하나와 정확히 일치한다.

아직 기존문헌에서는 밝혀지지 않았지만 이러한 사실에 근거하여 MMM모형에 대해서도 θ_2값의 변화에 따른 maximin 방법에 대한 해석적인 해를 구할 수 있다.

지금까지의 논리에 의해 주어진 모형의 정보행렬의 행렬식은 θ_2에만 의존하므로 상수 θ_0항이 추가되었다 하더라도 정보행렬의 크기에만 변화가 있을 뿐 구조는 변하지 않으므로 θ_2의 변화에 따른 maximin 방법의 받힘점은 MMM 모형이라도 MM모형의 경우와 마찬가지로 받힘점은 같다. 다만 MMM모형의 정보행렬의 크기는 MM모형하에서의 정보행렬의 2/3가 된다.

$$M_{MMM}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = 2/3 \times M_{MM}(\xi, \boldsymbol{\theta}).$$

θ_2의 구간이 [1,2]이고 $B = 10$인 경우 MM모형과 같은 받힘점을 가지며 등 질량을 가진다. 다음은 $\theta_2 \in [1,2]$인 경우 MMM모형에 대한 maximin 방법의 결과이다.

$$\xi(10) = \xi(1.0960) = \xi(0) = 1/3.$$

θ_2^0 초기값이 1(혹은 2)이나 참값 θ_2^*의 값이 2(혹은 1) 로 밝혀지는 경우 최악의 $D(\boldsymbol{\theta})-$효율은 양 극점에서 0.94147로 MM모형의 것에 비하여 낮게 나오나 위에서 언급하였지만 받힘점 0에서의 정보의 양은 없어 MMM모형의 정보행렬은 정확하게 MM모형의 정보행렬의 2/3크기와 정확히 일치하기 때문에 이러한 효율은 모수의 개수의 차이로 인한 결과일 뿐이다.

실험자는 MM모형과 마찬가지로 MMM모형에 대해서도 maximin 방법의 받힘점도 해석적으로 구할 수 있는 것이다. 그러나 참의 모형이 MM모형이라면 MM모형을 대상으로 하는 maximin 방법의 실험에 비해 $D(\boldsymbol{\theta})-$효율은 겨우 2/3에 미친다. 따라서 MM, MMM모형에 대해서도 maximin방법을 다음과 같이 확대 적용하여 본다.

$$max_{\xi} min_{\underline{\theta_2},\overline{\theta_2}} min_{M\in[M_1,M_2]} \phi_{\xi}(\xi^*_{D(\boldsymbol{\theta})}).$$

여기서 M_1은 MM모형을, M_2은 MMM모형을 의미한다. $\theta_2 \in [1,2]$로 하였을 때 실험결과는 다음과 같다.

$$\xi(10) = 0.4364, \xi(0) = 0.1265, \xi(1.0960) = 0.4371.$$

기대했던 대로 두 모형 다 같은 받힘점을 대상으로 하기 때문에 질량만 변하는 구조를 가진다. 참의 모형이 어떤 결과로 나오더라도 $\phi_{\xi}(\xi^*_{D(\boldsymbol{\theta})})$는 모두 0.85376의 효율을 가진다. 이는 2/3보다 향상된 효율이다.

3.3. Michaelis-Menten 모형의 변형 (extension 2 of Michaelis-Menten model: EMM)

Dunn (1988)은 기본적인 Michaelis Model을 확장하여 식 (3.4)과 같은 모형을 소개하였다.

$$\eta(x,\theta) = \frac{\theta_1 x}{\theta_2 + x} + Fx, x \in [0,B]. \tag{3.4}$$

$F = 0$이면 위의 모형은 Michaelis-Menten 모형이 된다. EMM모형 역시 θ_2에 의해서만 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적이 결정되는 부분비선형 모형이다. 복잡하긴 하지만 Trandafir와 Lopez-Fidalgo (2004)에 의하여 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적에 대한 해가 알려져 있다. 최적실험은 3 개의 받힘점으로 구성되어 있다. MMM모형인 경우는 받힘점이 $0, \frac{\theta_2 B}{2\theta_2+B}, B$ 이였으나 이 모형인 경우 상수항이 아닌 일차항이 포함된 모형이므로 B를 제외한 두 받힘점은 다른 위치에서 발생한다. 자세한 받힘점의 구조적인 식은 Trandafir와 Lopez-Fidalgo (2004)의 논문을 참조하기 바란다.

식 (3.4)의 모형은 MMM모형과 마찬가지로 식 (2.2)에서 언급된 가법 부분비선형 모형에 해당이 되기 때문에 (θ_1,θ_2)에 대한 추정에 관한 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적도 θ_2에만 의존한다.

본 연구에서는 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적이 아니라 θ_1,θ_2추정에 관심을 두는 최적기준인 $D_s(\boldsymbol{\theta})-$최적에 대한 maximin 방법을 알아보고자 한다. $\theta_2 \in [1,2]$에 대한 maximin방법에 의한 실험을 알아본다. 먼저 $\theta_2 = 1$과 $\theta_2 = 2$인 경우 각각 $D_s(\boldsymbol{\theta})-$최적을 알아보면 더 이상 등질량이 아니다.

$$\theta_2 = 1 : \xi(10) = 0.1222, \xi(3.1480) = 0.3834, \xi(0.5670) = 0.4944.$$

$$\theta_2 = 2 : \xi(10) = 0.1426, \xi(3.9708) = 0.3595, \xi(0.8794) = 0.4979.$$

그리고 다음은 $D_s(\boldsymbol{\theta})-$최적을 기준으로 θ_2의 불확실성에 대한 maximin실험이다.

$$\xi(10) = 0.1350, \xi(3.5783) = 0.3714, \xi(0.6948) = 0.4935.$$

또한 이러한 실험이 $D_s(\boldsymbol{\theta})-$최적에 대한 효율은 0.9761로 나타난다. 역시 효율은 수치적으로 밝히긴 했지만 단봉(unimodality)의 특징을 가진다. 즉, 주어진 θ_2로부터 참의 θ_2가 멀어 질수록 그 효율은 떨어지는바 양 극점에서의 효율만 생각하면 된다.

실질적인 문제는 실험자는 참의 모형이 이탈되는 F의 크기에 대한 확신이 없는 경우이다. Michaelis-Menten 모형이 올바른지 아니면 위 식 (3.4)의 모형이 올바른지에 대한 실험도 가능하다. $D_s(F)-$최적을 기준으로 θ_2 의 불확실성에 대한 maximin 실험기준도 가능하다. 참고로 F가 선형모수라 하더라도 $D_s(F)-$최적은 θ_2에 의존하는 실험기준이기 때문이다. 또한 다음 예제에서 언급이 되겠지만 $D_s(\theta_2)$와 $D_s(F)$간의 절충적인 방법도 모색이 가능하다. 여기서는 생략하고자 한다.

3.4. Michaelis-Menten 모형의 변형 (extension 3 of Michaelis-Menten model: $Emax$)

식 (3.5) 와 같은 Michaelis-Menten 모형의 일반적인 형태를 알아보자.

$$\eta(x,\theta) = \frac{\theta_1 x^h}{\theta_2 + x^h}, x \in [0, B]. \tag{3.5}$$

이 모형은 기존문헌에서는 일반적(general)인 $Emax$라 불린다. 그러나 다른 MM모형의 확장된 모형과 달리 h는 비선형 모수이다. $h = 1$이면 기본적인 모형이 된다. h의 역할은 모형의 성장곡선의 형태를 정해주는 역할을 한다. Dette등 (2005) 은 $(\theta_1 = 1, \theta_2, h = 1)$의 기본 구조를 바탕으로 θ_2의 변화에 따른 실험의 구조식을 알아보았다. 그러나 불행히도 $h = 1$로 주어지더라도 모수의 개수는 3개이므로 받힘점은 더 이상 MM모형이나 MMM모형과 다른 구조식을 가진다. 자세한 내용은 그들의 논문을 참조 바란다.

여기서는 h에 대한 추정에 관한 실험기준인 $D_s(h)$에 대한 추정에 관한 논의를 하여보도록 한다. 그러나 h가 비선형 모수이므로 위의 예제와 달리 해석적인 해를 구하는 것은 어렵다. 따라서 h의 값에 대하여 구간을 정한 다음 구간의 값들을 $h_1, h_2, ..., h_k$와 같은 형태로 이산화(discretize)시킨 다음 maximin 방법을 적용하여야 할 것이다. maximin을 설명하기 전에 먼저 h 값의 변화는 $D_s(h)-$효율에 매우 많은 영향을 미친다는 사실이 언급되어야 한다. 예를 들어 $h = 1$ 로 가정을 하였지만 $h = 2$로 참의 값이 알려지는 경우 $D_s(h)-$효율은 겨우 0.1540으로 아주 미미하다. 물론 $h = 3$이 참의 값이라면 거의 효율이 존재 하지 않는 수준으로 떨어진다. 이런 경우에도 maximin 의 효과가 존재하는지 알아보자.

다음과 같은 h에 대한 maximin 효율을 $D_s(h)-$최적을 기준으로 알아보자.

$$max_\xi min_{[h_1,h_2,\ldots,h_k]} \phi_\xi(\xi^*_{D_s(h)}).$$

여기서는 3개의 h값 $h_1 = 1, h_2 = 2, h_3 = 3$에 대한 maximin 방법을 $\theta_2 = 1$에 대하여 알아본다. 다음은 그 결과이다.

$$\xi(10) = 0.1713, \xi(1.7971) = 0.3719, \xi(0.3943) = 0.4568.$$

그리고 각 h에 대한 최저효율은 $h_1 = 1, h_3 = 3$에서 발생되며 0.5974이 된다. 그리 높지는 않지만 h의 특징을 감안하면 매우 효과적인 강건 실험이라 할 수 있다.

Table 3.1. D_s-Efficiency

$\theta_2 = 1$	$h = 1$	$h = 2$	$h = 3$
$\phi_\xi(\xi^*_{D_s(\boldsymbol{\theta})})$	0.9208	0.7023	0.4505
$\phi_\xi(\xi^*_{D_s(h)})$	0.4505	0.8414	0.5794

h의 불확실성에 따른 $D_s(h)$에 대한 maximin 방법뿐만 아니라 $D_s(\boldsymbol{\theta})$에 대한 추정에 관심이 있는 경우 $D_s(h)$와 $D_s(\boldsymbol{\theta})$간의 혼합형 maximin 방법을 다음과 같이 제안한다. 왜냐하면 위의 실험이 $D_s(\boldsymbol{\theta})-$최적에 대하여 가지는 효율은 매우 저조하기 때문이다. 역으로도 $D_s(\boldsymbol{\theta})$를 가정하고 구한 $D_s(h)$에 대한 효율 역시 저조하다. 따라서 실험자가 $D_s(h)$와 $D_s(\boldsymbol{\theta})$ 두 개의 다수의 목적을 가지는 경우 다음과 같은 복합적인 maximin 방법을 제안한다.

$$max_\xi min_h min_{D_s}[\phi_\xi(\xi^*_{D_s(h)}), \phi_\xi(\xi^*_{D_s(\boldsymbol{\theta})})].$$

$\theta_2 = 1, h = 1, 2, 3$으로 가정한 실험결과는 다음과 같다.

$$\xi(10) = 0.2491, \xi(1.3928) = 0.3607, \xi(0.4209) = 0.3902.$$

그리고 이런 실험 ξ가 각 경우에 대하여 가지는 효율은 Table 3.1과 같이 계산되었다.

흥미롭게도 최악의 효율은 $D_s(\boldsymbol{\theta})$인 경우 $h = 3$에서 일어나고 $D_s(h)$인 경우는 $h = 1$에서 나타난다. 즉 이 두 경우는 매우 상충적인 방향으로 움직인다고 보여 진다. 두 실험기준의 상충성과 h에 따른 불확실성으로 인한 결과로 판단된다.

4. 결론

비선형 모형에 대한 최적실험은 알려진 대로 모수에 의존하는 성질상 태생적으로 치명적인 단점을 가지고 있다. 그러나 일부 비선형모형은 최적실험이 일부 모수에만 의존하는 부분 비선형모형으로 알려져 있다. 본 연구에서 다룬 Michaelis-Menten모형도 그 중의 하나로 비교적 쉽게 $D(\boldsymbol{\theta})-$최적의 구조식을 밝힐 수 있다. 부수적으로 일부모수의 불확실성에 따른 maximin 방법도 비교적 쉽게 그 해가 밝혀진다. 본 연구에서는 문헌에서 나온 일부 내용을 포함한 Michaelis-Menten의 변형된 모형에 대해서 maximin 실험계획을 알아보고 특징을 살펴보았다. 부분비선형 모형은 비교적 해석적으로 해의 구조식을 밝히는데 있어 용이하기 때문에 향후에는 다른 부분비선형모형으로 확대하여 결과를 정리해야 할 것이다.

References

Biedermann, S., Dette, H. and Woods, D. C. (2011). Optimal design for additive partially nonlinear models, *Biometrika*, **98**, 449-458.

Dette, H. and Biedermann, S. (2003). Robust and efficient designs for the Michaelis-Menten Model, *Journal of the American Statistical Association*, **98**, 679-686.

Dette, H., Kiss, C., Bevanda, M. and Bretz, F. (2010). Optimal designs for the emax, log-linear and exponential models, *Biometrika*, **97**, 513-518.

Dette, H., Wong, W. K. and Viatcheslav, B. M. (2005). Optimal Design for goodness-of-fit of the Michaelis-Menten enzyme kinetic function, *Journal of the American Statistical Association*, **100**, 1370-1381.

Dunn, G. (1988). Optimal designs for drug, neurotransmitter and hormone receptor assays, *Statistics in Medicine*, **7**, 805-815.

Hill, P. D. (1980). D-optimal designs for partially nonlinear models, *Technometrics*, **22**, 275-276.

Imhof, L. and Wong, W. K. (2000). A graphical method for finding maximin designs, *Biometrics*, **56**, 113-117.

Kitos, C. P. (2001). Design aspects for the Michaelis-Menten model, *Biometrical Letters*, **38**, 53-66.

Kitos, C. P. (2013). *Optimal Experimental Design for Non-Linear Models*, Springer, New York.

Khuri, A. I. (1984). A note on D-optimal designs for partially nonlinear regression models, *Technometrics*, **26**, 59-61.

Raaijmakers, J. G. W. (1997). Statistical analysis of the Michaelis-Menten equation, *Biometrics*, **43**, 780-793.

Silvey, S. D. (1980). *Optimum Design : An Introduction to the Theory for Parameter Estimation*, Chapman and Hall, London.

Trandafir, C. and Lopez-Fidalgo, J. (2004). Locally optimal designs for an extension of the Michaelis-Menten model, *Advances in Model-Oriented Design Analysis, Communication to Statistics*, 173-181.

Michaelis-Menten 모형의 모수의 불확실성에 대한 Maximin 타입의 강건 실험

김영일[a,1] · 장대흥[b] · 이성백[b]

[a]중앙대학교 경영학부, [b]부경대학교 통계학과

(2014년 10월 10일 접수, 2014년 11월 24일 수정, 2014년 11월 26일 채택)

요 약

$D-$최적 실험은 실험의 이론적인 기초를 제공하는 이유로 비선형모형에 대해 실험설계 시 인기가 있지만 이러한 실험기준은 비선형인 경우 알려져 있지 않은 모수에 의존하는 모순적인 특징이 있다. 그러나 일부 비선형모형은 최적 실험이 비선형 모형의 일부 모수에만 의존하는 특징이 있는 부분비선형모형임 밝혀졌다. 일반적으로 비선형 모형인 경우는 maximin방법은 일반적으로 모수의 불확실성에 강건한 실험을 제공하지 못한다고 알려져 있으나 많은 부분비선형 모형인 경우 하나의 모수에만 최적실험이 의존하는 구조를 갖고 있어 최적실험의 구조를 밝히는데 매우 용이하다. 본 연구에서는 Michaelis-Menten 모형을 대상으로 모수의 불확실성에 대처하기 위한 maximin 방법을 $D-$최적 및 D_s- 최적을 기준으로 살펴보았다.

주요용어: $D-$최적, D_s-최적, maximin 방법, 부분비선형모형.

[1]교신저자: (156-756) 서울특별시 동작구 흑석동 84, 중앙대학교 경영경제대학 경영학부, 교수.
E-mail: yik01@cau.ac.kr