



Universidade de Vigo

Traballo Fin de Máster

Certificando optimalidade global en problemas grandes de estimación de parámetros en sistemas dinámicos: Resolución global do problema 3SP

Manuel Fernández de Dios

Máster en Técnicas Estatísticas

Curso 2024-2025

Proposta de Traballo Fin de Máster

Título en galego: Certificando optimalidade global en problemas grandes de estimación de parámetros en sistemas dinámicos: Resolución global do problema 3SP
Título en español: Certificando optimalidad global en problemas grandes de estimación de parámetros en sistemas dinámicos: Resolución global del problema 3SP
English title: Global Optimality Certification in Large-Scale Parameter Estimation in Dynamic Systems: Solving the 3SP Problem
Modalidade: Modalidade A
Autor: Manuel Fernández de Dios, Universidade de Santiago de Compostela
Director: Julio González Díaz, Universidade de Santiago de Compostela;
Breve resumo do traballo: Resolución con certificado de optimalidade global do problema 3SP, un reto clásico de estimación de parámetros en sistemas dinámicos, mediante unha metodoloxía que reformula o problema como un NLP modelado en AMPL e resolto con solvers globais.
Recomendacións:
Outras observacións:

Don Julio González Díaz, Profesor Titular da Universidade de Santiago de Compostela, informa que o Traballo Fin de Máster titulado

Certificando optimalidade global en problemas grandes de estimación de parámetros en sistemas dinámicos: Resolución global do problema 3SP

foi realizado baixo a súa dirección por don Manuel Fernández de Dios para o Máster en Técnicas Estatísticas. Estimando que o traballo está rematado, dan a súa conformidade para a súa presentación e defensa ante o tribunal.

En Santiago de Compostela, a 25 de Maio de 2025.

O director:
Don Julio González Díaz

O autor:
Don Manuel Fernández de Dios

Declaración responsable. Para dar cumprimento á Lei 3/2022, do 24 de febreiro, de convivencia universitaria, referente ao plaxio no Traballo de Fin de Máster (Artigo 11, [Disposición 2978 do BOE núm. 48 de 2022](#)), **o/a autor/a declara** que o Traballo de Fin de Máster presentado é un documento orixinal no que se tiveron en conta as seguintes consideracións relativas ao uso de material de apoio desenvolvido por outros/as autores/as:

- Todas as fontes empregadas para a elaboración deste traballo foron citadas convenientemente (libros, artigos, apuntamentos do profesorado, páxinas web, programas,...)
- Calquera contido copiado ou traducido textualmente foi inserido entre comiñas, citando a súa procedencia.
- Fíxose constar explicitamente cando un capítulo, sección, demostración,... sexa unha adaptación case literal dunha fonte existente.

E acepta que, no caso de que se demostrase o contrario, se lle apliquen as medidas disciplinarias que correspondan.

Agradecementos

A Antonio Brú, por abríreme a porta da ciencia con cariño.

Grazas a Noa Sobrino por coidar do galego deste traballo. Que talento ten Noa!!

Grazas a Carla Castedo Pereira pola revisión que fixo para asegurar que os datos do problema 3SP estaban transcritos con exactitude aos arquivos AMPL.

Tamén o meu agradecemento para o CESGA (Centro de Supercomputación de Galicia) por permitirme usar o superordenador Finisterrae III e pola axuda do soporte técnico.

Índice xeral

Resumo	XI
Prefacio	XIII
1. O problema da estimación de parámetros en sistemas dinámicos	1
1.1. Descrición do Problema Inverso	1
1.2. Dificultades específicas dos problemas de estimación de parámetros	2
2. Traballo previo: Paper en Optimization and Engineering	3
2.1. Que fixemos	3
2.2. Problemas resoltos	3
3. Metodoloxía	5
3.1. Esquemas de discretización de ODEs	5
3.1.1. Euler	5
3.1.2. Runge-Kutta de orde 4	6
3.1.3. Trapecio	6
3.1.4. Simpson	6
3.1.5. Adams-Moulton de 3 pasos	6
3.2. Parámetros do modelado	7
3.3. Implementación	7
4. Problema Crauste	9
4.1. Datos do problema	9
4.1.1. Sistema de ecuacións diferenciais	9
4.1.2. Cotas das condicións iniciais	9
4.1.3. Estados observados	10
4.1.4. Axuste dos valores	10
4.1.5. Cotas dos parámetros	10
4.2. Resultados	10
5. Un problema reto sen resolver: 3SP	13
5.1. Ecuacións do modelo 3SP	14
5.2. Datos para o axuste	14
5.3. Cotas e valores nominais	14
6. Resolución do 3SP	17
6.1. Resultados	17
7. Conclusións	21

A. Datos problema 3SP	23
Bibliografía	27

Resumo

Resumo en galego

Neste traballo presentamos unha resolución cunha garantía de optimalidade global dun problema reto e de gran tamaño de estimación de parámetros en sistemas dinámicos. A proposta baseáse na metodoloxía desenvolvida no noso traballo previo, recollido no artigo *Parameter estimation in ODEs: assessing the potential of local and global solvers* (De Dios et al., 2025, aceptado en *Optimization and Engineering*) [22], e aplícase á resolución do problema 3SP, formulado por Moles et al. (2003) [1]. Segundo a revisión realizada, non consta que este problema fora abordado previamente cunha formulación completa e unha resolución que certifique optimalidade global.

A metodoloxía está baseada na formulación do problema como un modelo de programación non lineal (NLP), resolto mediante técnicas de optimización matemática implementadas en AMPL e executadas con solvers globais deterministas. Esta aproximación permite obter solucións con garantía de optimalidade global nun contexto onde tradicionalmente se empregaron métodos heurísticos.

Os resultados amosan que é posible abordar problemas de gran tamaño mediante técnicas de optimización global baseadas en AMPL e solvers deterministas actuais, o que cuestiona as limitacións asumidas previamente na literatura e abre a porta á resolución de problemas aínda máis complexos.

English abstract

In this work, we present a globally optimal solution to a challenging and large-scale parameter estimation problem in dynamic systems. The proposed approach builds upon the methodology developed in our previous work, reported in the article *Parameter estimation in ODEs: assessing the potential of local and global solvers* (De Dios et al., 2025, accepted in *Optimization and Engineering*) [22], and is applied to the resolution of the 3SP problem formulated by Moles et al. (2003) [1]. According to the literature reviewed, this problem has not previously been addressed through a complete formulation combined with a certified globally optimal solution.

Our methodology is based on formulating the problem as a nonlinear programming (NLP) model, solved using mathematical optimization techniques implemented in AMPL and executed with deterministic global solvers. This approach makes it possible to obtain solutions with a global optimality guarantee in a context where heuristic methods have traditionally been used.

The results show that it is feasible to tackle large-scale problems using global optimization techniques based on AMPL and current deterministic solvers. This challenges previously assumed limitations in the literature and opens the door to solving even more complex problems.

Prefacio

A estimación de parámetros en sistemas dinámicos é unha área de intensa actividade investigadora na actualidade. En campos como a medicina ou a química industrial, existe unha produción moi importante de traballos nesta liña. Son frecuentes as publicacións nas que se propoñen este tipo de problemas en modelos de crecemento tumoral ou de enfermidades do sistema nervioso. A idea de poder asignar a un paciente -do que se teñen datos extraídos de probas diagnósticas- un conxunto de valores numéricos dun número finito de parámetros, ten unha grande aplicación para a súa clasificación, e a partir desta elaborar unha teoría consistente sobre a evolución e o resultado de terapias.

Cando estes problemas son abordados mediante técnicas de optimización (existen moitas outras opcións) é de vital importancia poder certificar que a solución atopada corresponde efectivamente ao óptimo global. Pola súa natureza matemática, estes problemas presentan numerosos óptimos locais, con valores da función de custo moi próximos ao do óptimo global, o que podería conducir a obter coma solución un conxunto de parámetros que disten moito da solución correcta.

Neste traballo partimos dunha metodoloxía que desenvolvemos no artigo *Parameter estimation in ODEs: assessing the potential of local and global solvers* (M. Fernández de Dios, Á. M. González-Rueda, J. R. Banga, J. González-Díaz e D. R. Penas), aceptado para publicación en *Optimization and Engineering* (2025) [22], e aplicámola á resolución con garantía de optimalidade global dun problema reto de gran tamaño da literatura. Concretamente, aplicamos esta metodoloxía ao problema 3SP, formulado por Moles et al. (2003) [1], obtendo unha resolución global que, ata onde temos constancia, non fora previamente conseguida.

Capítulo 1

O problema da estimación de parámetros en sistemas dinámicos

1.1. Descrición do Problema Inverso

A estimación de parámetros en sistemas dinámicos pódese enmarcar como un problema inverso, no cal o obxectivo non é predicir o comportamento do sistema a partir de parámetros coñecidos, senón determinar os parámetros descoñecidos que mellor describen os datos experimentais observados.

Consideremos un sistema dinámico modelado por un conxunto de ecuacións diferenciais ordinarias (EDO):

$$\frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = f(\mathbf{x}(t), \mathbf{p}, t), \quad (1.1)$$

onde:

- $\mathbf{x}(t) \in \mathbb{R}^n$ é o vector de estados do sistema no tempo t ,
- $\mathbf{p} \in \mathbb{R}^m$ é o vector de parámetros descoñecidos,
- $f : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ define a dinámica do sistema.

Ademais, dispomos de datos experimentais $y(t)$ que se relacionan co estado a través dunha función de observación g , de forma que:

$$\mathbf{y}(t) = g(\mathbf{x}(t), \mathbf{p}, t) + \epsilon(t), \quad (1.2)$$

onde $\epsilon(t)$ representa o ruído ou erro de medición.

O problema inverso consiste en determinar o vector de parámetros p que minimice a discrepancia entre as predicións do modelo e os datos experimentais. Esta formulación tradúcese nun problema de optimización:

$$\min_{\mathbf{p}} J(\mathbf{p}) = \int_{t_0}^{t_f} \|\mathbf{y}(t) - g(\mathbf{x}(t; \mathbf{p}), \mathbf{p}, t)\|^2 dt, \quad (1.3)$$

suxeito á restrición de que o estado $x(t)$ cumpre coas seguintes condicións:

$$\frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = f(\mathbf{x}(t), \mathbf{p}, t), \quad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0. \quad (1.4)$$

Esta formulación é un problema de programación non lineal con restricións diferenciais. En moitos casos, o problema é mal condicionado e presenta múltiples mínimos locais, o que require o uso de técnicas de optimización global para conseguir unha solución robusta.

Cómpre destacar que a formulación anterior asume que o modelo é estruturalmente identificable, é dicir, que existe unha única solución para o conxunto de parámetros a partir dos datos ideais.

1.2. Dificultades específicas dos problemas de estimación de parámetros

A estimación de parámetros en modelos baseados en EDOs presenta unha serie de retos que a distinguen doutros problemas de optimización.

Unha primeira dificultade é a non linearidade dos modelos. En moitos casos, a relación entre os parámetros e as saídas observadas é altamente non lineal, o que pode dar lugar a funcións obxectivo con múltiples mínimos locais. Isto implica que algúns algoritmos de optimización poden quedar atrapados en solucións subóptimas se non se toman precaucións axeitadas.

Alén diso, as funcións de custo coas que medimos a discrepancia entre os datos experimentais e os valores estimados adoitan ser moi planas dentro do espazo de parámetros. Variacións nos valores destes non modifican significativamente o valor da función de custo, polo que os máximos e mínimos non están fortemente marcados. Esta falta de curvatura incrementa a dificultade do problema de optimización.

En conxunto, estas dificultades contribúen a que a resolución deste tipo de problemas presente un custo computacional particularmente elevado para os algoritmos habitualmente empregados.

É tamén frecuente que os sistemas dinámicos que modelan procesos naturais presenten un comportamento cíclico, actuando como osciladores. Nestes casos, é posible que as variables de estado adopten valores moi semellantes en distintos instantes de tempo, especialmente cando o período do sistema coincide co intervalo de medición. Ademais, é habitual que non se dispoña de observacións para todas as variables do sistema, polo que o axuste debe realizarse unicamente a partir dalgunhas delas, engadindo complexidade á tarefa de estimación.

Capítulo 2

Traballo previo: “Parameter estimation in ODEs: assessing the potential of local and global solvers”

2.1. Que fixemos

Nese traballo propomos unha metodoloxía para abordar este tipo de problemas en AMPL e empregando solvers comerciais e de código aberto. Para validar a proposta, escolleuse unha colección de problemas representativos da literatura. Hai problemas pequenos pero o máis grande xa é un problema de 18 parámetros a estimar e 5 variables de estado e ecuacións, o que supón un tamaño considerable.

Os resultados dese traballo foron presentados no *25^o International Symposium on Mathematical Programming (ISMP 2024)*, celebrado en Montreal (Canadá) o día 25 de xullo de 2024, dentro da sesión *Polynomial Optimization Algorithms and Applications*. Ademais, está prevista a súa presentación no *XXXIX Congreso Nacional de Estadística e Investigación Operativa (SEIO 2025)*, que se celebrará en Lleida (España) o día 13 de xuño de 2025, na sesión *Methods and Applications of OR II*.

A continuación explícase a metodoloxía empregada e preséntanse os resultados correspondentes ao problema de maior tamaño. Esta análise servirá de base para abordar posteriormente o problema reto de grande escala, que constitúe o obxectivo final deste traballo.

Todos os experimentos numéricos dese paper e do presente traballo foron realizados no superordenador Finisterrae III, do Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA), usando nodos con 2 32-core Intel Xeon Ice Lake 8352Y CPUs con 256GB de RAM e 1TB SSD. Todos os procesos foron executados con uso exclusivo de nodo para garantir a exactitude na medición dos tempos de cálculo.

Cómpre destacar tamén o uso intensivo da plataforma NEOS ([8], [9], [10]) nas probas iniciais e no axuste dos métodos, tanto nos experimentos do artigo como na resolución inicial do problema 3SP.

2.2. Problemas resoltos

Na táboa 2.1 están listados os problemas resoltos e a súa descrición. Son problemas habituais na literatura.

Cadro 2.1: Número de variables de estado, variables observadas, parámetros e condicións iniciais a estimar en cada problema, número de puntos de observación para facer o axuste

Problema	n_s	n_y	Parám.	Iniciais	n_m
Alpha pinene	5	5	5	0	8
BBG	2	2	4	0	7
FHN	2	1	3	0	6
Harmonic	2	2	2	2	10
Lotka Volterra ^F	2	2	3	2	20
Lotka Volterra ^P	2	1	3	2	20
Daisy mamil3 ^F	3	3	5	3	20
Daisy mamil3 ^P	3	2	5	3	20
HIV ^F	5	5	10	5	20
HIV ^P	5	4	10	5	20
Crauste ^F	5	5	13	5	20
Crauste ^P	5	4	13	5	20

O problema máis grande que abordamos ten 5 variables de estado e 18 parámetros a estimar (incluíndo as 5 condicións iniciais). De algúns problemas resolvemos dúas versións: unha versión onde consideramos que non son observadas todas as variables de estado e unha versión onde consideramos que todas son observadas. Están indicadas na táboa con ^P e ^F.

Nos dous capítulos seguintes presentamos a metodoloxía empregada, pormenorizamos a súa implementación práctica e fornecemos os resultados obtidos para o problema de maior tamaño considerado no artigo.

Capítulo 3

Metodoloxía

A metodoloxía proposta baséase na transformación do problema orixinal mediante a discretización dos operadores diferenciais e das variables do sistema dinámico, o tempo e as variables de estado, seguindo un enfoque habitual noutros ámbitos da análise numérica. Esta aproximación permite modelar o problema resultante en AMPL [13] e procesalo utilizando distintos solvers.

Cómpre subliñar que o problema resultante tras a transformación non conserva necesariamente todas as propiedades matemáticas do problema orixinal. Trátase dun novo problema, cuxa solución ha de estar suficientemente próxima á do modelo continuo para que o enfoque sexa considerado exitoso. Este aspecto volverá ser tratado cando analicemos os resultados numéricos.

A partir desta formulación, constrúese un marco de modelos en AMPL flexible e parametrizable, que permite experimentar con diferentes opcións para cada problema considerado. Noutras palabras, cada problema poderá abordarse mediante múltiples variantes modeladas a partir da selección de distintos parámetros e configuracións.

O primeiro elemento seleccionable é o esquema de discretización das ecuacións diferenciais do sistema, que constitúen as restricións do modelo. Implementamos cinco opcións distintas que podemos seleccionar para cada tipo de problema. Pasamos a describilas.

3.1. Esquemas de discretización de ODEs

Como referencia principal empregamos un libro clásico: *Numerical Analysis de Burden e Faires* (2011) [5]. Entre os numerosos métodos dispoñibles, escollemos cinco: dous explícitos - Euler e Runge-Kutta - e tres implícitos - Trapecio, Simpson e Adams-Moulton de tres pasos. A continuación, describimos brevemente cada un deles.

Para unha ecuación do tipo

$$\frac{dw(t)}{dt} = f(t, w(t)) \quad (3.1)$$

pódese obter unha solución aproximada mediante a súa discretización. Isto consiste en dividir o intervalo de integración en subintervalos de tamaño h , e estimar os valores da función $w(t)$ nuns puntos discretos $t_0, t_1, \dots, t_n$. A aproximación de $w(t)$ nestes puntos pódese facer empregando distintos esquemas numéricos.

3.1.1. Euler

$$w_{i+1} = w_i + hf(t_i, w_i) \quad (3.2)$$

Condición inicial: $w_0 = w(t_0)$

3.1.2. Runge-Kutta de orde 4

$$k_1 = hf(t_i, w_i) \quad (3.3)$$

$$k_2 = hf(t_i + \frac{h}{2}, w_i + \frac{k_1}{2}) \quad (3.4)$$

$$k_3 = hf(t_i + \frac{h}{2}, w_i + \frac{k_2}{2}) \quad (3.5)$$

$$k_4 = hf(t_{i+1}, w_i + k_3) \quad (3.6)$$

$$w_{i+1} = w_i + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (3.7)$$

Condición inicial: $w_0 = w(t_0)$

3.1.3. Trapecio

$$w_{i+1} = w_i + \frac{h}{2}(f(t_i, w_i) + f(t_{i+1}, w_{i+1})) \quad (3.8)$$

Condición inicial: $w_0 = w(t_0)$

3.1.4. Simpson

$$w_{i+1} = w_{i-1} + \frac{h}{3}(f(t_{i+1}, w_{i+1}) + 4f(t_i, w_i) + f(t_{i-1}, w_{i-1})) \quad (3.9)$$

Condições iniciais: $w_0 = w(t_0), w_1 = w(t_1)$

3.1.5. Adams-Moulton de 3 pasos

$$w_{i+1} = w_i + \frac{h}{24}(9f(t_{i+1}, w_{i+1}) + 19f(t_i, w_i) - 5f(t_{i-1}, w_{i-1}) + f(t_{i-2}, w_{i-2})) \quad (3.10)$$

Condições iniciais: $w_0 = w(t_0), w_1 = w(t_1), w_2 = w(t_2)$

Os métodos implícitos son especialmente axeitados para este tipo de problemas, se ben a súa aplicación directa á resolución dunha EDO presenta certas dificultades. O feito de que se cumpran as restricións implica que cada punto factible do dominio corresponde a unha solución do sistema de EDOs; é dicir, se atopamos un punto factible, o sistema queda resolto. Deste xeito, ao mesmo tempo que resolvemos o problema de optimización, estamos a resolver tamén un sistema de EDOs. Esta idea podería resultar útil noutros contextos, como no caso de restricións baseadas en EDPs no canto de EDOs. Por exemplo, no caso das EDPs elípticas, tras a súa discretización cómpre resolver un sistema lineal, o que pode ser custoso para pasos de integración pequenos. Se isto se repite en cada iteración dun método heurístico, o custo computacional pode dispararse. O enfoque que propomos podería, por tanto, ofrecer vantaxes noutros problemas nos que as restricións impliquen unha carga computacional elevada pola necesidade de resolución numérica. No seguinte apartado, comentaremos a calidade das solucións obtidas con este enfoque en comparación coas que se conseguirían mediante métodos numéricos estándar.

3.2. Parámetros do modelado

h Paso de integración

O primeiro parámetro que imos escoller para construír o noso modelo é o valor de h , que aparece nos esquemas de discretización. En realidade, o que fixamos é outro parámetro, N , que representa o número de subintervalos de tamaño h nos que dividimos o intervalo temporal no que resolvemos o sistema.

Debemos buscar un compromiso na selección deste parámetro. Valores moi altos de h implicarán pouca precisión na resolución das EDOs e non poderemos garantir que coma restricións impliquen que se cumpra o sistema. Valores moi baixos de h implican un número moi elevado de variables e restricións no problema de optimización o que representa maior tempo de resolución ou que directamente sexan inabordables polos solvers.

Aínda así, sempre imos empregar valores de h notablemente maiores ca os que se especificarían nun método numérico tradicional para resolver o sistema. Con esta elección, aínda sen acadar unha gran precisión na integración, conseguimos reproducir o sistema de forma suficientemente fiel para os fins do problema de optimización e recuperar os parámetros con boa exactitude.

TOL Tolerancia nas ecuacións discretizadas.

Con este parámetro fixamos a tolerancia coa que esiximos que se cumpran as ecuacións en diferenzas finitas dos distintos esquemas de discretización. Non podemos pedir igualdade exacta -iso nunca debe facerse en métodos numéricos- polo que establecemos que as expresións sexan iguais dentro dunha certa tolerancia. Isto é, a diferenza entre ambos lados das ecuacións de discretización debe ser menor ou igual á tolerancia especificada.

No caso de fixar $TOL = 0$, estamos deixando que sexa o solver quen escolla automaticamente a súa propia tolerancia interna, que adoita ser configurable.

PEN Penalización na función obxectivo.

Finalmente, temos unha variante de modelado baseada na introdución dunha penalización na función obxectivo. Aquí, en lugar de traballar cunha tolerancia explícita no cumprimento das restricións, permítese unha certa folgura, que é penalizada no valor da función de custo. A intensidade desa penalización é regulada por este parámetro.

Así pois podemos escoller un esquema de discretización entre os cinco dispoñíbles, e un valor para N , TOL , PEN

3.3. Implementación

Creamos un modelo en AMPL para cada un dos esquemas de discretización considerados. Unha vez definido o modelo, seleccionamos os parámetros N , TOL e PEN , e executamos os solvers mantendo a configuración por defecto, sen realizar ningún axuste adicional. É posible que un axuste fino mellorase o rendemento, mais non se explorou esta opción neste traballo.

As ecuacións en diferenzas finitas derivadas de cada esquema son formuladas como restricións que deben cumprirse en todos os puntos da malla. Na implementación en AMPL, estas expresións lévanse ao formato habitual nos métodos numéricos, trasladando todos os termos ao primeiro membro e substituíndo a igualdade exacta ' $= 0$ ' por unha tolerancia ' $\leq TOL$ '.

Por exemplo, no caso do esquema de Euler, as restricións terían a forma:

$$|w_{i+1} - w_i - hf(t_i, w_i)| \leq TOL \quad i = 1 \dots N \quad (3.11)$$

O valor absoluto é eliminado no código desdobrando as restricións ao xeito usual.

Neste exemplo, xérase unha restrición por cada subintervalo de tamaño h no dominio temporal e por cada unha das ecuacións do sistema, o que implica que o número total de restricións crece proporcionalmente co tamaño da malla e coa dimensión do sistema.

A función obxectivo é a habitual neste tipo de problemas, buscamos minimizar a suma dos cadrados da diferenza entre os valores axustados e os experimentais .

$$J = \sum_{i=1}^{n_m} \|\mathbf{y}_i - \hat{\mathbf{y}}_i\|^2$$

Con n_m o número de puntos de observación para facer o axuste. Na variante de modelado penalizado, con $PEN \neq 0$, as expresións anteriores pasarían a ser

$$|w_{i+1} - w_i - hf(t_i, w_i)| \leq s_i \quad i = 1 \dots N \quad (3.12)$$

E a función obxectivo pasa a incorporar as penalizacións:

$$J = \sum_{i=1}^{n_m} \|\mathbf{y}_i - \hat{\mathbf{y}}_i\|^2 + PEN \sum_{i=1}^N s_i$$

Onde s_i serían as variables de folgura. Non incidiremos máis nestes modelos penalizados, xa que nos resultados presentados neste traballo só hai dúas resolucións con modelos penalizados e nelas o solver escolleu por todas as folguras igual a cero, o que na práctica equivale a un modelo sen penalizar con $TOL = 0$

Ademais, incorpóranse aos modelos as cotas definidas para cada problema sobre as variables de estado, parámetros e demais elementos.

Deste xeito, obtemos un problema de programación non lineal (NLP) modelado en AMPL, que pode ser resolto empregando calquera dos solvers habituais.

O criterio empregado para avaliar a calidade da solución é o erro relativo máximo entre os parámetros estimados e os valores de referencia, definido como:

$$dist = \max_{1 \leq i \leq n} \frac{|p_i - \tilde{p}_i|}{|p_i|}$$

Capítulo 4

Problema Crauste

Presentamos a continuación o problema de maior tamaño resolto en *De Dios et al*(2025) [\[22\]](#) Ten 18 parámetros a estimar e 5 variables de estado. Empregamos a versión “partially observed” que describimos a continuación.

4.1. Datos do problema

4.1.1. Sistema de ecuacións diferenciais

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= \mu_N N - \delta_{NE} NP \\ \frac{dE}{dt} &= \delta_{NE} NP - \mu_{EE} E^2 - \delta_{EL} E + \rho_E EP \\ \frac{dS}{dt} &= \delta_{EL} S - S\delta_{LM} - \mu_{LL} S^2 - \mu_{LE} ES \\ \frac{dM}{dt} &= \delta_{LM} S - \mu_M M \\ \frac{dP}{dt} &= \rho_P P^2 - \mu_P P - \mu_{PE} EP - \mu_{PL} SP\end{aligned}$$

4.1.2. Cotas das condicións iniciais

As condicións iniciais tamén son parámetros a estimar:

$$\begin{aligned}-1.1 &\leq N(0) \leq 1.1 \\ -1.1 &\leq E(0) \leq 1.1 \\ -1.1 &\leq S(0) \leq 1.1 \\ -1.1 &\leq M(0) \leq 1.1 \\ -1.1 &\leq P(0) \leq 1.1\end{aligned}$$

4.1.3. Estados observados

$$\begin{aligned}y_1(t) &= N(t) \\y_2(t) &= E(t) \\y_3(t) &= S(t) + M(t) \\y_4(t) &= P(t)\end{aligned}$$

4.1.4. Axuste dos valores

Axuste con 20 valores uniformemente distribuídos no intervalo $[0, 1]$.

4.1.5. Cotas dos parámetros

Os parámetros deben cumprir:

$$-2 \leq p_i \leq 2, \quad i = 1, \dots, 13$$

con

$$(p_1, p_2, p_3, \dots, p_{13}) = (\mu_N, \delta_{NE}, \mu_{EE}, \dots, \mu_{PL}).$$

4.2. Resultados

Obtivéronse 50 resolucións con boa precisión ($\text{dist} < 0.1$) para este problema utilizando solvers globais como Baron [11], Couenne [12] e Octeract [14]. Na táboa 4.1 móstranse as primeiras solucións, ordenadas de forma decrecente segundo o tempo de resolución. Baron e Couenne resolven este problema en múltiples configuracións en menos de un segundo.

Cómpre salientar que tamén se obtiveron bos resultados con solvers locais potentes como Knitro [15], Bonmin [16] e Ipopt [17], malia atopar en xeral solucións satisfactorias en menos ocasións que os solvers globais.

Non obstante, dado o noso marco de traballo, non é posible determinar con certeza se estes métodos locais quedaron atrapados nun óptimo local verdadeiro do problema, ou simplemente nun mínimo asociado ao modelo concreto escollido, condicionado polos parámetros e polo esquema de discretización seleccionado.

Por outra banda, tampouco resulta relevante ofrecer unha estatística de éxito sobre as resolucións, dado que a escolla dos parámetros de modelado non responde a un criterio aleatorio nin sistemático. Trátase máis ben dunha exploración por proba e erro, e despois si, unha exploración sistemática dalgunhas combinacións.

Cadro 4.1: Resoltos Crauste

SOLVER	MET	tol	N	PEN	h	J	time	dist
baron	E	1e-07	100	0	0.01	1.60e-09	0.217	0.066
baron	T	1e-07	100	0	0.01	1.60e-10	0.311	0.040
baron	S	1e-05	100	0	0.01	9.46e-12	0.337	0.021
baron	S	1e-07	100	0	0.01	2.36e-10	0.401	0.033
baron	AM	1e-05	100	0	0.01	6.02e-12	0.513	0.029
baron	E	1e-09	100	0	0.01	1.61e-09	0.526	0.066
couenne	T	0	100	0	0.01	1.63e-10	0.622	0.040
couenne	T	1e-09	100	0	0.01	1.63e-10	0.654	0.040
couenne	T	1e-07	100	0	0.01	1.59e-10	0.674	0.040
couenne	T	0	100	1000	0.01	1.64e-10	0.689	0.031
couenne	E	1e-05	100	0	0.01	2.54e-13	0.743	0.079
couenne	E	0	100	0	0.01	1.61e-09	0.760	0.066
couenne	E	1e-07	100	0	0.01	1.53e-09	0.777	0.066
couenne	E	1e-09	100	0	0.01	1.61e-09	0.781	0.066
couenne	S	1e-07	100	0	0.01	2.29e-10	0.828	0.033
baron	AM	1e-07	100	0	0.01	1.97e-10	0.862	0.023
couenne	S	1e-05	100	0	0.01	2.33e-13	1.156	0.009
baron	S	1e-09	100	0	0.01	3.00e-10	1.205	0.029
baron	RK	1e-05	100	0	0.01	7.54e-14	1.592	0.011
baron	RK	1e-07	100	0	0.01	1.63e-10	1.682	0.040
couenne	AM	1e-09	100	0	0.01	1.68e-10	1.835	0.040
couenne	AM	0	100	0	0.01	1.68e-10	3.069	0.040
octeract	S	0	100	0	0.01	3.08e-10	6.557	0.016
octeract	S	1e-09	100	0	0.01	3.08e-10	6.802	0.016

Onde **J** é o valor da función de custo, **dist** é o máximo erro relativo no vector de parámetros. **MET** é método de discretización empregado dos cinco descritos.

Reproducimos un fragmento do *log* de Couenne como exemplo do tamaño que alcanza o problema.

```
Couenne 0.5.7 -- an Open-Source solver for Mixed Integer Nonlinear
Optimization
Mailing list: couenne@list.coin-or.org
Instructions: http://www.coin-or.org/Couenne
couenne:
```

```

ANALYSIS TEST: Problem size before reformulation: 518 variables (0 integer),
                1000 constraints.
Couenne: initial solution (value 56.007) is MINLP feasible
Couenne: new cutoff value 5.6007043733e+01 (0.085608 seconds)
Problem size after reformulation: 3381 variables (0 integer), 1000
                constraints.
Reformulation: 0.1 seconds
NLP0012I
Num      Status      Obj      It      time      Location
NLP0014I      1      OPT 1.6785683e-10      20 1.113588
Couenne: new cutoff value 1.6785682951e-10 (1.22386 seconds)
Loaded instance "/scratch/2836614/at2666805.nl"
Constraints:      1000
Variables:      518 (0 integer)
Auxiliaries:      2863 (0 integer)

```

Teriamos 518 variables (0 enteiras), antes da introdución das variables auxiliares, e 1000 restricións. Un problema NLP de tamaño xa importante.

Podemos concluír que os métodos expostos resolven con moita solvencia o problema Crauste, e que é razoable aplicalos a problemas de tamaño superior.

Na táboa 4.2 móstrase un resumo dos solvers empregados, indicando o seu tipo e a licenza asociada.

Cadro 4.2: Solvers empregados

Solver	Tipo	Licenza
Knitro	Local	Comercial
Baron	Global	Comercial
Couenne	Global	Libre
Octeract	Global	Comercial
Ipopt	Local	Libre
Bonmin	Local	Libre

Capítulo 5

Un problema reto sen resolver: 3SP

O problema 3SP constitúe un desafío significativo no ámbito da estimación de parámetros en sistemas dinámicos non lineais, especialmente no contexto da bioquímica. O traballo de Moles et al. (2003), publicado en *Genome Research* [1], propón un modelo con 36 parámetros e 8 ecuacións diferenciais, que se converteu nun *benchmark* habitual para avaliar métodos de optimización global debido á súa natureza altamente multimodal e ao seu mal condicionamento. Este artigo segue sendo amplamente citado na literatura do campo.

Nun traballo recente, Sass et al. (2024) [4], titulado *A branch-and-bound algorithm with growing datasets for large-scale parameter estimation*, publicado no *European Journal of Operational Research*, propoñen unha metodoloxía novidosa para abordar problemas de estimación de parámetros a grande escala con certificados de optimalidade global mediante métodos deterministas (DGO). Os autores subliñan a importancia de desenvolver este tipo de enfoques, sinalando que os solvers DGO existentes, como Baron ou Couenne, presentan limitacións á hora de tratar problemas de alta complexidade. En particular, apuntan que solvers como Baron introducen variables auxiliares para construír relaxacións convexas, e que o número destas variables tende a medrar coa cantidade de datos e o número de termos non lineais no modelo. Como alternativa, propoñen un enfoque baseado en relaxacións de McCormick, que evita ese problema de escalabilidade.

Para ilustrar o seu método, Sass et al. abordan dous problemas de referencia, entre eles unha versión simplificada do problema 3SP: seleccionan os datos só dun dos 16 experimentos dispoñibles e manteñen fixos 24 dos 36 parámetros, estimando unicamente os 12 restantes. Esta formulación representa, polo tanto, un escenario menos complexo que o do problema orixinal. A resolución máis rápida que reportan require 2 minutos de tempo de computación. Nas conclusións do artigo, os autores destacan que, na súa opinión, os métodos DGO existentes aínda non permiten resolver problemas desta natureza cando implican máis de 30 parámetros libres.

Non temos constancia, tras a revisión efectuada, de que existan resolucións previas deste problema que certifiquen optimalidade global.

No noso sistema de resolución, o salto respecto ao problema de Crauste é considerable. Pasamos de 5 a 8 ecuacións diferenciais asociadas aos observables, e de 18 a 36 parámetros, pero a principal diferenza reside no feito de empregar os datos completos de 16 experimentos no axuste. Isto tradúcese, na práctica, nun incremento do tamaño do problema por un factor de 16 en termos de número de variables, restricións e puntos de axuste. A todos os efectos, equivale a tratar cun sistema de 128 ecuacións diferenciais e 128 variables de estado. Ademais, a función obxectivo implica o axuste sobre 336 puntos experimentais, constituíndo un conxunto de datos de tamaño relevante.

A continuación, describimos de xeito pormenorizado a formulación matemática do problema 3SP.

5.1. Ecuacións do modelo 3SP

O problema modela unha vía bioquímica con tres pasos enzimáticos nos que participan encimas e ARN mensaxeiros de forma explícita. A rede inclúe efectos de regulación complexos como retroalimentacións, e representa un sistema típico de control bioquímico en procesos celulares. [2]

O modelo descríbese mediante o seguinte sistema de ecuacións diferenciais:

$$\frac{dG_1}{dt} = \frac{V_1}{1 + \left(\frac{P}{K_{i1}}\right)^{n_{i1}} + \left(\frac{K_{a1}}{S}\right)^{n_{a1}}} - k_1 \cdot G_1 \quad (5.1)$$

$$\frac{dG_2}{dt} = \frac{V_2}{1 + \left(\frac{P}{K_{i2}}\right)^{n_{i2}} + \left(\frac{K_{a2}}{M_1}\right)^{n_{a2}}} - k_2 \cdot G_2 \quad (5.2)$$

$$\frac{dG_3}{dt} = \frac{V_3}{1 + \left(\frac{P}{K_{i3}}\right)^{n_{i3}} + \left(\frac{K_{a3}}{M_2}\right)^{n_{a3}}} - k_3 \cdot G_3 \quad (5.3)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = \frac{V_4 \cdot G_1}{K_4 + G_1} - k_4 \cdot E_1 \quad (5.4)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = \frac{V_5 \cdot G_2}{K_5 + G_2} - k_5 \cdot E_2 \quad (5.5)$$

$$\frac{dE_3}{dt} = \frac{V_6 \cdot G_3}{K_6 + G_3} - k_6 \cdot E_3 \quad (5.6)$$

$$\frac{dM_1}{dt} = k_{cat1} \cdot E_1 \cdot \frac{S - M_1}{K_{m1} + S + \frac{S \cdot M_1}{K_{m2}}} - k_{cat2} \cdot E_2 \cdot \frac{M_1 - M_2}{K_{m3} + M_1 + \frac{M_1 \cdot M_2}{K_{m4}}} \quad (5.7)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_{cat2} \cdot E_2 \cdot \frac{M_1 - M_2}{K_{m3} + M_1 + \frac{M_1 \cdot M_2}{K_{m4}}} - k_{cat3} \cdot E_3 \cdot \frac{M_2 - P}{K_{m5} + M_2 + \frac{M_2 \cdot P}{K_{m6}}} \quad (5.8)$$

5.2. Datos para o axuste

O problema dispón de datos procedentes de 16 experimentos, xerados ao asignar catro valores posibles a cada un dos parámetros S e P . Cómpre salientar que, en De Dios et al. (2025) [22], todos os problemas resoltos contaban unicamente cos datos dun único experimento. De cada experimento empréganse 21 valores uniformemente distribuídos no intervalo $[0, 120]$. Considérase que as oito variables de estado son observadas.

5.3. Cotas e valores nominais

Trátase de unhas cotas amplas que acentúan a dificultade práctica dunha resolución con certificado de optimalidade global. No apéndice A recóllense o resto de detalles do modelo conforme á formulación orixinal proposta polos seus autores.

Parameter	Lower bound	Correct value	Upper bound
V_1	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
K_{i1}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
n_{i1}	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
K_{a1}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
n_{a1}	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
k_1	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
V_2	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
K_{i2}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
n_{i2}	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
K_{a2}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
n_{a2}	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
k_2	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
V_3	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
K_{i3}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
n_{i3}	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
K_{a3}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
n_{a3}	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
k_3	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
V_4	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
K_4	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
k_4	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
V_5	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
K_5	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
k_5	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
V_6	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
K_6	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
k_6	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
k_{cat1}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
K_{m1}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
K_{m2}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
k_{cat2}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
K_{m3}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
K_{m4}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
k_{cat3}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
K_{m5}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
K_{m6}	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06

Cadro 5.1: Parameter Table

Capítulo 6

Resolución do 3SP

Conseguimos resolver o problema 3SP empregando a metodoloxía descrita anteriormente, sustentada no modelado en AMPL e nos esquemas de discretización expostos, tal como se aplicou tamén en De Dios et al. (2025) [22], que empregamos como referencia principal. Entre os solvers locais empregados, só Knitro foi quen de atopar solucións satisfactorias partindo de cero. Ningún dos solvers globais conseguiu resolver o problema dende unha solución inicial trivial.

Porén, ao empregar como punto inicial para os solvers globais as solucións previamente obtidas con Knitro, conseguimos resolucións con certificado de optimalidade global. Nalgúns casos, os solvers globais melloraron lixeiramente a solución atopada por Knitro; noutros, non conseguiron completar a resolución dentro do tempo límite estipulado; e noutros simplemente certificaron como óptimo global a solución que se lles proporcionou.

6.1. Resultados

No caso de Knitro, realizáronse 326 execucións; 58 delas remataron con estado "solved", 6 obtiveron unha solución con boa precisión en termos da distancia á referencia, 20 mostraron certa desviación pero achegábanse a unha solución razoable, e 38 caeron nun óptimo local claro.

Cómpre destacar, porén, que estas porcentaxes carecen de valor estatístico real. A calidade das solucións, como xa mencionamos, depende fortemente da elección dos parámetros de modelado, da malla de discretización, da tolerancia e do esquema numérico empregado. Cambios nestas configuracións poden alterar completamente o comportamento dos solvers.

De feito, resulta imposible avaliar con fiabilidade a tendencia dun solver a caer en óptimos locais, dado que o problema que estamos a resolver non é exactamente o problema orixinal, senón unha aproximación discreta do mesmo, construída por nós, e que pode estar mellor ou peor modelada en función das decisións tomadas. Por exemplo, de escollerse un esquema de Euler, unha tolerancia moi elevada e un número de puntos moi reducido, é probable que o solver sempre atope unha solución, máis de moi baixa calidade.

Na táboa 6.1 móstranse os resultados das resolucións con boa precisión, desagregando o resultado do solver local e global.. As columnas indican o solver empregado, o esquema de discretización (**MET**), a tolerancia (**tol**), o número de subintervalos (**N**), o parámetro de penalización (**PEN**), o paso de integración (**h**), o valor da función obxectivo (**J**), o tempo de cómputo total (**time**) e a distancia relativa máxima no vector de parámetros estimados (**dist**).

Cadro 6.1: Resoltos 3SP

SOLVER	MET	tol	N	PEN	h	J	time	dist
Knitro	AM	0	120	1000	1.00	1.50e+02	602.5	4.0390
Baron						1.48e-04	607.8	0.0353
Knitro	AM	1e-05	480	0	0.25	8.04e-06	282.0	0.0223
Baron						8.04e-06	1507.2	0.0223
Knitro	E	1e-04	480	0	0.25	7.85e-06	74.2	0.0917
Baron						7.84e-06	1505.1	0.0917
Knitro	T	1e-04	80	0	1.50	6.16e-05	22.0	0.0690
Baron						6.16e-05	391.1	0.0690
Knitro	T	1e-04	240	0	0.50	3.16e-13	46.4	0.0265
Baron						1.46e-11	197.9	0.0265
Knitro	T	1e-04	480	0	0.25	3.83e-12	371.2	0.0261
Baron						3.83e-12	625.3	0.0261
Knitro	S	1e-04	480	0	0.25	2.85e-12	387.6	0.0366
Baron						2.85e-12	771.6	0.0366
Knitro	S	1e-04	480	0	0.25	2.85e-12	385.8	0.0366
Couenne						2.50e-13	1509.3	0.0169
Knitro	T	1e-04	80	0	1.50	6.16e-05	22.0	0.0690
Couenne						6.16e-05	43.9	0.0690
Knitro	T	1e-04	120	0	1.00	4.59e-06	25.0	0.0471
Couenne						4.55e-06	98.6	0.0472

En todas as resolucións, agás na primeira, Knitro devolveu o estado “solved”. A solución proporcionada por Knitro foi utilizada polo solver global como punto inicial e, nalgúns casos, limitouse a certificarla como óptimo global, mentres que noutros a modificou lixeiramente. Na primeira execución, porén, Knitro non conseguiu completar o tempo de cómputo asignado e devolveu unha solución de baixa calidade, que foi posteriormente mellorada por Baron.

Obtivéronse resolucións completas en tempos moi reducidos: algo máis dun minuto no total da cadea de resolución local-global. Os tempos límite asignados foron de 600 segundos para Knitro e 1500 segundos para os solvers globais, significativamente inferiores aos tempos habituais na literatura para problemas desta escala.

É salientable o feito de que Couenne, un solver de código aberto que leva anos sen actualizacións, fose capaz de resolver este problema con éxito. Tamén resulta destacable que a combinación Knitro + Baron acadase a resolución do problema empregando o esquema de discretización de Euler, o máis sinxelo de todos os considerados.

Se analizamos os valores empregados para o paso de integración no caso do problema 3SP, observamos que son significativamente altos en comparación cos que se adoitan usar na integración numérica de sistemas deste tipo. Obtivemos resolucións satisfactorias con $h = 1.5$, moi superiores aos valores empregados en problemas máis pequenos tratados en De Dios et al. (2025) [22], como o modelo de Crauste, onde usamos pasos da orde de $h = 0.01$.

Isto parece indicar que é posible resolver este tipo de problemas facendo un “granulado” e non

é necesaria unha transformación con grande precisión numérica para recuperar os parámetros cunha precisión aceptable. Este tipo de modelado coarse-grained ou “impresionista” pon en cuestión a idea, común na literatura, de que as formulacións baseadas na discretización das variables non escalan axeitadamente e non permiten abordar problemas de gran tamaño.

Reproducimos un fragmento do log de Couenne correspondente á primeira das súas resolucións da táboa, como exemplo do tamaño que alcanza o problema.

```
Couenne 0.5.7 -- an Open-Source solver for Mixed Integer Nonlinear
Optimization
Mailing list: couenne@list.coin-or.org
Instructions: http://www.coin-or.org/Couenne
couenne:
ANALYSIS TEST: Reading problem: 1.3 seconds
Reformulating problem: Problem size before reformulation: 61476 variables (0
integer), 122880 constraints.
Couenne: initial solution (value 2.85044e-12) is MINLP feasible
Couenne: new cutoff value 2.8504398006e-12 (15.1373 seconds)
Problem size after reformulation: 504522 variables (0 integer), 122880
constraints.
12.9 seconds
NLP0012I
Num      Status      Obj      It      time      Location
NLP0014I      1      OPT 2.5046385e-13      15 35.896908
Loaded instance "/scratch/6720155/at216735.nl"
Constraints:      122880
Variables:      61476 (0 integer)
Auxiliaries:      443046 (0 integer)
```

Teriamos 61476 variables (0 enteiras) e 122880 restricións. Lembremos que o problema máis grande resolto en De Dios et al. (2025) [22], o Crauste, tiña 518 variables (0 enteiras) e 1000 restricións. Podemos ver que o solver reformula o problema introducindo variables auxiliares para xestionar as non linearidades e con iso o problema final ten 504522 variables (0 enteiras) e 122880 restricións. Un problema NLP xa de tamaño moi grande.

Capítulo 7

Conclusiones

En primeiro lugar, podemos afirmar que a capacidade dos métodos da programación matemática empregando solvers de optimización global determinista (DGO) para resolver problemas de estimación de parámetros de grande escala é significativamente superior ao que reflicte a literatura recente.

Neste traballo logrouse resolver o problema 3SP, que, segundo a revisión realizada, non contaba con resolucións publicadas que certificasen optimalidade global. O tempo máis rápido de resolución acadado foi de só 1 minuto e 5 segundos, unha cifra moi baixa para un problema desta complexidade.

Por outra banda, os resultados obtidos poñen de manifesto que non sempre é necesario acudir a un modelado ultra-fino nin a discretizacións moi densas para acadar unha recuperación precisa dos parámetros. Pola contra, empregando discretizacións moderadas e pasos de integración comparativamente altos, é posible obter solucións de boa calidade. Isto desafia a idea, frecuentemente reiterada na literatura, de que os enfoques baseados en discretización non escalan ben a problemas de gran tamaño.

Cómpre destacar que todas as execucións foron realizadas empregando a configuración por defecto dos solvers. Tendo en conta a gran cantidade de parámetros configurables dispoñibles nestas ferramentas, resulta moi probable que sexa posible mellorar os tempos de resolución, a precisión dos resultados e mesmo o tamaño dos problemas que poden ser resoltos, mediante un axuste fino e específico das configuracións. Este aspecto constitúe unha liña clara de traballo futuro.

A maiores, existe unha marxe adicional de mellora mediante a incorporación de esquemas de discretización máis avanzados, como os métodos de múltiples pasos (catro ou cinco pasos sería interesante probar por exemplo). Outra opción a explorar sería a incorporación de mallas adaptativas, empregando pasos de integración distintos en diferentes zonas do dominio temporal. A evolución continua dos propios solvers tamén é un factor relevante: solvers como Gurobi, que ata o de agora non resolvían problemas NLP, xa son capaces hoxe de abordalos con éxito.

Tendo en conta todos estes elementos, podemos afirmar sen dúbida que existen fundamentos sólidos para abordar problemas de maior dimensión que o 3SP mediante esta metodoloxía, e que os métodos propostos ofrecen unha alternativa viable e eficaz para problemas grandes de estimación de parámetros con certificado de optimalidade global, en clara discrepancia co que se afirma na literatura actual.

Se deixamos ao marxe o certificado de optimalidade global e consideramos estes métodos como unha alternativa ás heurísticas habitualmente empregadas neste ámbito -as cales tampouco poden garantir optimalidade global- observamos que Knitro ofrece solucións de alta calidade cun tempo de cómputo normalmente moi inferior. Sen dúbida, este solver podería abordar con éxito problemas de tamaño considerablemente maior que o 3SP.

Consideracións sobre o tratamento de datos con ruído

Facemos para rematar un pequeno apunte sobre un paso seguinte habitual, que consiste en aplicar os métodos propostos a problemas con datos con ruído. A nosa proposta, porén, é abordar esta situación dun xeito diferente. O ruído nos datos pode proceder principalmente de dúas fontes: por

unha banda, da falta de precisión nas medicións experimentais, e por outra, do feito de que o sistema de ecuacións postulado non describe con total fidelidade a dinámica real do sistema. Isto ocorre, por exemplo, en modelos de reaccións químicas, onde as ecuacións que describen a evolución temporal das concentracións dos distintos compostos son unha aproximación feita sobre a ecuación mestra, ou en procesos estocásticos, onde se recorre a sistemas deterministas de EDOs desprezando as fluctuacións aleatorias.

En lugar de aplicar directamente o método de optimización sobre datos con ruído, consideramos máis axeitado efectuar primeiro un tratamento previo de suavizado. Os métodos de regresión non paramétrica contan cunha sólida base teórica para abordar este tipo de problemas. Técnicas como Loess [18], regresión local polinómica [19], P-splines [20], S-splines [21], entre outras, permiten suavizar os datos de forma flexible segundo o coñecemento previo que teñamos sobre o ruído e o sistema. Non se trata dunha solución automática, senón dunha decisión informada: en cada caso, a dinámica do sistema e as características do aparelaxe de medida poden guiar a elección do método e dos parámetros (como o tamaño da xanela co balance entre nesgo e varianza).

Este tratamento previo ten tamén outra vantaxe: ao traballar con datos suavizados, a función de custo pode manter unha cota inferior de valor cero, o que resulta especialmente útil para calquera algoritmo de optimización, sexa para axuste de parámetros ou para tarefas de clasificación.

Emprego de IA: O autor deste manuscrito declara que, no proceso de redacción deste traballo, non se empregaron intelixencia artificial (IA) xerativa nin tecnoloxías asistidas por IA para xerar contido, ideas ou teorías. O emprego de IA (OpenAI, 2023, ChatGPT [Large language model]) restrinxíuse ao traballo de tradución dende os idiomas orixinais de algunha das fontes ao galego perfeccionando a súa linguaxe e estandarizar as referencias bibliográficas baixo unha estrita supervisión e control humano. Tras a aplicación das tecnoloxías de IA, o autor revisou e editou minuciosamente o manuscrito para garantir a súa precisión e coherencia. O autor comprende plenamente que a autoría implica responsabilidades e tarefas que só poden ser atribuídas e realizadas por humanos, e adhírese ás directrices European Commission. (2024). Living guidelines on the responsible use of generative AI in research: ERA Forum stakeholders' document. Directorate-General for Research and Innovation.

Apéndice A

Datos problema 3SP

Facilitados por Julio Banga. Omítense os valores numéricos dos datos experimentais dos 16 experimentos

DATA FOR PARAMETER ESTIMATION PROBLEM OF A 3-STEP PATHWAY (3SP)
=====

This document describes the problem considered in:

Moles, C. G., Pedro Mendes and Julio R. Banga (2003) Parameter estimation in biochemical pathways: a comparison of global optimization methods. Genome Research, 13(11):2467-2474.

SYSTEM'S DYNAMICS

The nonlinear dynamic model is:

$$\dot{M}_1 = k_{cat1} \cdot E_1 \cdot (1/K_{m1}) \cdot (S - M_1) / (1 + S/K_{m1} + M_1/K_{m2}) - k_{cat2} \cdot E_2 \cdot (1/K_{m3}) \cdot (M_1 - M_2) / (1 + M_1/K_{m3} + M_2/K_{m4});$$

$$\dot{M}_2 = k_{cat2} \cdot E_2 \cdot (1/K_{m3}) \cdot (M_1 - M_2) / (1 + M_1/K_{m3} + M_2/K_{m4}) - k_{cat3} \cdot E_3 \cdot (1/K_{m5}) \cdot (M_2 - P) / (1 + M_2/K_{m5} + P/K_{m6});$$

$$\dot{E}_1 = V_4 \cdot G_1 / (K_4 + G_1) - k_{-4} \cdot E_1;$$

$$\dot{E}_2 = V_5 \cdot G_2 / (K_5 + G_2) - k_{-5} \cdot E_2;$$

$$\dot{E}_3 = V_6 \cdot G_3 / (K_6 + G_3) - k_{-6} \cdot E_3;$$

$$\dot{G}_1 = V_1 / (1 + (P/K_{i1})^{n_{i1}} + (K_{a1}/S)^{n_{a1}}) - k_{-1} \cdot G_1;$$

$$\dot{G}_2 = V_2 / (1 + (P/K_{i2})^{n_{i2}} + (K_{a2}/M_1)^{n_{a2}}) - k_{-2} \cdot G_2;$$

$$\dot{G}_3 = V_3 / (1 + (P/K_{i3})^{n_{i3}} + (K_{a3}/M_2)^{n_{a3}}) - k_{-3} \cdot G_3;$$

where $\dot{G}_1$ means time derivative of G_1 (i.e. dG_1/dt) etc.

The initial conditions for the states (and for any experiment) are:
 $M_1 = 1.419$

M2 = 9.3464e-1
 E1 = 4e-1
 E2 = 3.6409e-1
 E3 = 2.9457e-1
 G1 = 6.6667e-1
 G2 = 5.7254e-1
 G3 = 4.1758e-1

INTEGRATION SETTINGS

The absolute and relative tolerances for the integration of the ODEs are both taken as 1e-8 in order to ensure high precision.

UPPER AND LOWER BOUNDS FOR THE PARAMETERS

The estimation problem is stated as finding the 36 parameters in order to get the best possible fit with respect a set of pseudo-experimental data (given below). The parameters to be estimated are:

Parameter (nominal (*))	Lower bound	Correct value	Upper bound
V1	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
Ki1	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
ni1	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
Ka1	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
na1	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
k_1	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
V2	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
Ki2	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
ni2	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
Ka2	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
na2	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
k_2	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
V3	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
Ki3	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
ni3	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
Ka3	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
na3	1.000000E-01	2.000000E+00	1.000000E+01
k_3	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
V4	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
K4	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
k_4	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
V5	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
K5	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
k_5	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
V6	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
K6	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
k_6	1.000000E-12	1.000000E-01	1.000000E+06
kcat1	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
Km1	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
Km2	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
kcat2	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
Km3	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
Km4	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06

kcat3	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
Km5	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06
Km6	1.000000E-12	1.000000E+00	1.000000E+06

IMPORTANT:

(*) In order to perform fair comparisons, the nominal value of the parameters (i.e. the correct values which one should find by solving the inverse problem) are given here for the sake of completeness, but PLEASE NOTE that they should not be taken into account if you are trying to solve this problem with some other method. This is, in order to be fair, the problem should be solved in a blind way, without using these nominal values to 'guess' good initial points for the method of choice. The above problem was initially stated by P. Mendes to J.R. Banga in such blind way, which is of course the type of situation that one will encounter in real practice.

Needless to say, many methods will perform pretty well if they are initialised close to the correct solution, but again please bear in mind that this would be sort of 'cheating' ;-), since in real problems such knowledge would be very rare.

Thus, please consider only the upper and lower bounds given above. Take random choices, inside those bounds, for the initial guesses of the parameters. We would appreciate if you keep us posted about your results with different methods, especially if they are very good!

EXPERIMENTAL DATA

Next, the pseudo-experimental data set considered in the paper is given. Four S and P values were combined to generate a total of 16 sets of data, which are called here Experiments 1-16.

The S and P values for each of these 16 experiments were:

Experiment	S-value	P-value
------------	---------	---------

1	1.00E-01	5.00E-02
2	1.00E-01	1.36E-01
3	1.00E-01	3.68E-01
4	1.00E-01	1.0
5	4.64E-01	5.00E-02
6	4.64E-01	1.36E-01
7	4.64E-01	3.68E-01
8	4.64E-01	1.0
9	2.15E+00	5.00E-02
10	2.15E+00	1.36E-01
11	2.15E+00	3.68E-01
12	2.15E+00	1.0
13	10.0	5.00E-02
14	10.0	1.36E-01
15	10.0	3.68E-01
16	10.0	1.0

Bibliografia

- [1] Moles, C. G., Mendes, P., Banga, J. R. (2003). Parameter Estimation in Biochemical Pathways: A Comparison of Global Optimization Methods. *Genome Research*, 13(11), 2467-2474. <https://doi.org/10.1101/gr.1262503>
- [2] Rodriguez-Fernandez, M., Egea, J. A., Banga, J. R. (2006). Novel metaheuristic for parameter estimation in nonlinear dynamic biological systems. *BMC Bioinformatics*, 7, 483. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-7-483>
- [3] Rodriguez-Fernandez, M., Mendes, P., Banga, J. R. (2006). A hybrid approach for efficient and robust parameter estimation in biochemical pathways. *Biosystems*, 83(2-3), 248-265. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2005.06.021>
- [4] Sass, S., Mitsos, A., Bongartz, D., Bell, I. H., Nikolov, N. I., Tsoukalas, A. (2024). A branch-and-bound algorithm with growing datasets for large-scale parameter estimation. *European Journal of Operational Research*, 316(1), 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2024.02.020>
- [5] Burden, R. L., Faires, J. D. (2011). *Numerical Analysis* (9th ed.). Brooks/Cole, Cengage Learning.
- [6] Fröhlich, F., Kaltenbacher, B., Theis, F. J., & Hasenauer, J. (2019). Benchmarking optimization methods for parameter estimation in large kinetic models. *Bioinformatics*, 35(5), 734-742. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty736>
- [7] Villaverde, A. F., Henriques, D., Smallbone, K., Bongard, S., Schmid, J., Cicin-Sain, D., ... & Banga, J. R. (2015). BioPreDyn-bench: a suite of benchmark problems for dynamic modelling in systems biology. *BMC Systems Biology*, 9(1), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12918-015-0144-4>
- [8] Czyzyk, J., Mesnier, M. P., and Moré, J. J. 1998. The NEOS Server. *IEEE Journal on Computational Science and Engineering* 5(3), 68-75. This paper discusses the design and implementation of the NEOS Server.
- [9] Dolan, E. 2001. The NEOS Server 4.0 Administrative Guide. Technical Memorandum ANL/MCS-TM-250, Mathematics and Computer Science Division, Argonne National Laboratory. This technical report, which discusses the implementation of the server and its use in detail, is available for download in PDF format.
- [10] Gropp, W. and Moré, J. J. 1997. Optimization Environments and the NEOS Server. *Approximation Theory and Optimization*, M. D. Buhmann and A. Iserles, eds., Cambridge University Press, pages 167-182. This paper discusses the NEOS Server as a problem-solving environment that simplifies the formulation of optimization problems and the access to computational resources.
- [11] Tawarmalani, M., Sahinidis, N., 2005. A polyhedral branch-and-cut approach to global optimization. *Mathematical Programming* 2, 101-112.
- [12] Belotti, P., Lee, J., Liberti, L., Margot, F., Wächter, A., 2009. Branching and bounds tightening techniques for non-convex MINLP. *Optimization Methods and Software* 24, 597-634.

- [13] Fourer, R., Gay, D.M., Kernighan, B.W., 1990. AMPL: A mathematical programming language. *Management Science* 36, 519-554.
- [14] Octeract Optimisation Intelligence, 2023. Octeract Engine.
- [15] Byrd, R.H., Nocedal, J., Waltz, R.A., 2006. Knitro: An integrated package for nonlinear optimization.
- [16] Bonami, P., Kılınç, M., Linderoth, J., 2012. Algorithms and software for convex mixed integer nonlinear programs, in: Lee, J., Leyffer, S. (Eds.), *Mixed Integer Nonlinear Programming*, Springer New York, New York, NY. pp. 1-39.
- [17] Wächter, A., Biegler, L.T., 2006. On the implementation of an interior-point filter line- search algorithm for large-scale nonlinear programming. *Mathematical Programming* 106, 25-57.
- [18] *Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots* William S. Cleveland. *Journal of the American Statistical Association*, Vol. 74, No. 368 (Dec., 1979), pp. 829-836
- [19] *Local polynomial modelling and its applications*. Fan, J. and Gijbels, I. Chapman & Hall, London (1996).
- [20] *Generalized Additive Models: An Introduction with R (2nd edition)* Wood S.N. (2017). Chapman and Hall/CRC Press.
- [21] *Nonparametric Regression and Generalized Linear Models: A Roughness Penalty Approach* Green, P. J. and Silverman, B. W. (1994) . Chapman and Hall.
- [22] M. Fernández de Dios, Á. M. González-Rueda, J. R. Banga, J. González-Díaz e D. R. Penas, (2025). *Parameter estimation in ODEs: assessing the potential of local and global solvers. Optimization and Engineering*, accepted. DOI: [10.1007/s11081-025-09978-9](https://doi.org/10.1007/s11081-025-09978-9). Preprint available at [arXiv:2405.01989v1](https://arxiv.org/abs/2405.01989v1).