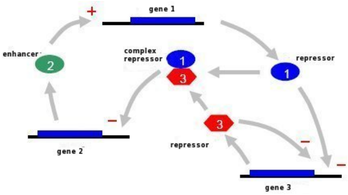
Analisi di perturbazioni di matrici per la simulazione qualitativa della dinamica di reti di regolazione genica

Liliana Ironi
Luigi Panzeri
IMATI – CNR, Pavia

Valeria Simoncini
Università di Bologna
Dip. di Matematica

Indice

Motivazioni

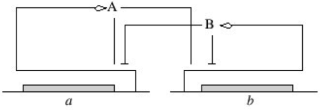


Problema

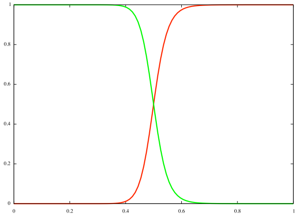
- Studiare la dinamica delle reti di regolazione genica
- Reti reali complesse
- Carenza di precise informazioni quantitative

Obiettivo

Costruire uno strumento computazionale per l'analisi e la simulazione qualitativa di un modello della dinamica delle reti di regolazione genica



$$\dot{x}_a = k_{11} S^+(x_a, \theta_{a2}, q) S^-(x_b, \theta_{b1}, q) - \gamma_a x_a$$
$$\dot{x}_b = k_{21} S^-(x_b, \theta_{b2}, q) S^+(x_a, \theta_{a2}, q) - \gamma_b x_b$$



attivatrice $S^+(x, \theta, q)$,
inibitrice $S^-(x, \theta, q) = 1 - S^+(x, \theta, q)$

$$\text{E.g.: } S(x, \theta, q) = \frac{x^{1/q}}{x^{1/q} + \theta^{1/q}}$$

Reti di Regolazione Genica – Un modello ODE

Equazioni di Stato

Sistemi di n Equazioni Differenziali Ordinarie (ODE):

$$\dot{x}_i = f_i(\mathbf{Z}) - \gamma_i x_i \tag{1}$$

- $f_i(\mathbf{Z}) = \sum_{l=1}^{L_i} \kappa_{il} \prod Z_{jk}^{\alpha_{jkl}} \qquad Z_{jk} = S(x_j; \theta_{jk}, q)$ funzioni S-shaped
- $\gamma_i > 0 \qquad 0 \leq x_i \leq max(x_i) \qquad 0 < q \ll 1$
- $\alpha_{jkl} \in \{0, 1\}, L_i$ sono dati dalla struttura della rete

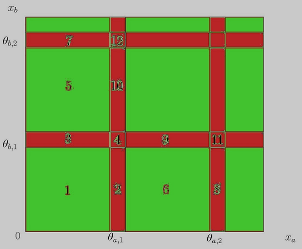
Assunzione $\mathcal{A}$

Un gene non regola due geni diversi sullo stesso valore soglia

$$\Downarrow$$

Una variabile Z_{jk} appare in una sola equazione di stato

Analisi qualitativa nello spazio delle fasi



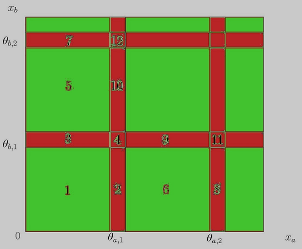
$$\dot{x}_a = k_{11} Z_{a1}(1 - Z_{b1}) - \gamma_a x_a$$
$$\dot{x}_b = k_{21}(1 - Z_{b2}) Z_{a2} - \gamma_b x_b$$

Partizionamento del dominio

- Regioni **regolari** e di **switching**
- La dinamica nelle regioni regolari quando $0 < q \ll 1$ è sostanzialmente lineare. E.g. per D_6:

$$\begin{cases} \dot{x}_a = & \kappa_{11} - \gamma_a x_a \\ \dot{x}_b = & -\gamma_2 x_2 \end{cases}$$

Analisi qualitativa nello spazio delle fasi

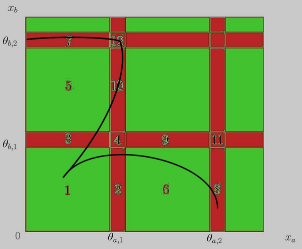


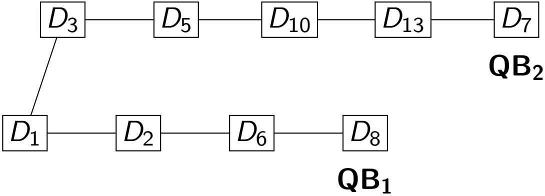
$$\dot{x}_a = k_{11} Z_{a1}(1 - Z_{b1}) - \gamma_a x_a$$
$$\dot{x}_b = k_{21}(1 - Z_{b2}) Z_{a2} - \gamma_b x_b$$

Problemi

- Studiare la dinamica nelle regioni di switching quando $0 < q \ll 1$
- Diversi approcci in letteratura:
  - Approssimazione *piecewise linear* del sistema (De Jong et al., 2000)
  - Utilizzo di metodi di perturbazione singolare (Plahte et al., 2005).

Analisi qualitativa nello spazio delle fasi





Simulazione qualitativa

- *Comportamento qualitativo*: Una successione di regioni che astrae un insieme di traiettorie del sistema
- Obiettivo: costruire tutti i comportamenti qualitativi
- Analisi locale $\Rightarrow$ data una regione, è necessario calcolare la regione verso cui le traiettorie si dirigono

ODE con Perturbazione Singolare – Idee di base

Problema Modello

Risolvere problemi della forma:

$$\begin{aligned} \epsilon\dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{f}(\mathbf{x},\mathbf{y},\epsilon) \\ \dot{\mathbf{y}} &= \mathbf{g}(\mathbf{x},\mathbf{y},\epsilon) \end{aligned} \quad + \text{C.I.} \tag{2}$$

dove $\mathbf{x}(t) \in \mathrm{R}^m, \mathbf{y}(t) \in \mathrm{R}^l$, $0 < \epsilon << 1$, $\mathbf{f}, \mathbf{g}$ sono funzioni $\mathcal{C}^\infty$ in $\mathbf{x}$ e $\mathbf{y}$.

Difficoltà

- La soluzione del problema perturbato $\epsilon > 0$ non è facile da calcolare
- In una regione (*Boundary Layer*) del dominio la soluzione del problema non converge uniformemente per $\epsilon \to 0$ alla soluzione del problema non perturbato ($\epsilon = 0$).

ODE con Perturbazione Singolare – Idee di base

Variabile temporale "veloce"

La dinamica delle variabili veloci del sistema nella regione *Boundary Layer* viene studiata introducendo un cambiamento di scala temporale.

$$\tau = \frac{t}{\epsilon}$$

Strategia

- Calcolo delle soluzioni nel tempo τ valide nel Boundary Layer
- Calcolo delle soluzioni nel tempo t del problema non perturbato (*Sistema Ridotto*) valida nell'*Outer region*
- Composizione di una soluzione approssimata del problema originale.

Ricerca di Soluzioni Locali

Boundary Layer System

$$\begin{aligned} \mathbf{x}' &= \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, 0) \\ \mathbf{y}' &= 0 \end{aligned} \qquad + \text{C.I.}$$

Sistema Ridotto

$$\begin{aligned} 0 &= \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, 0) \\ \dot{\mathbf{y}} &= \mathbf{g}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, 0) \quad + \text{C.I.} \end{aligned} \tag{3}$$

Teorema di Tikhonov-Levinson

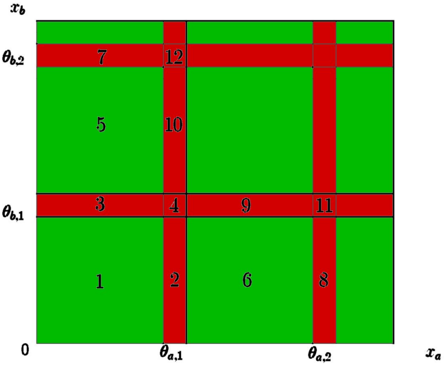
Condizione necessaria e sufficiente per l'esistenza e la convergenza delle soluzioni calcolate

- Le radici di **f**, sostituite in (3), devono essere punti stabili (secondo Lyapunov) del Boundary Layer System

I Metodi di Perturbazione Singolare – Applicazione alle Reti di Regolazione Genica

Partizionamento delle variabili per $q \longrightarrow 0$

- Variabili di *switching*: $\mathbf{x_S} = \{x_s\}$, t.c. $x_s \longrightarrow \theta_s \Rightarrow 0 < Z_s < 1$
- Variabili *regolari*: $\mathbf{x_R} = \{x_r\}$, t.c. $Z_r \in \{0, 1\}$
- Nella regione 2 la variabile di switching è x_a, mentre quella regolare è x_b



I Metodi di Perturbazione Singolare – Applicazione alle Reti di Regolazione Genica

Cambio di variabili $\mathbf{x_s} \leftrightarrow \mathbf{Z_s}$

Si supponga $\frac{\partial Z_s}{\partial x_s} = \frac{1}{q} D_s(x_s, Z_s)$ con D_s funzione continua e limitata.

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \dot{x}_r & = & f_r(x_r, \mathbf{Z}; q) \\ q\dot{Z}_s & = & D_s(x_s, Z_s) f_s(x_s, \mathbf{Z}; q) \end{array} \right. + \text{C.I.}$$

che possiamo riconoscere come problema perturbato della forma (2).
Se S è la funzione di Hill:

$$\frac{\partial Z_s}{\partial x_s} = \frac{1}{q} \frac{Z_s(1 - Z_s)}{x_s}$$

I Metodi di Perturbazione Singolare – Applicazione alle Reti di Regolazione Genica

Sistema Boundary Layer

$$\begin{cases} x_r' &= 0 \\ Z_s' &= \frac{Z_s(1-Z_s)}{\theta_s} f_s(\theta_s, \mathbf{Z}; q = 0) \end{cases} + \text{C.I.} \tag{4}$$

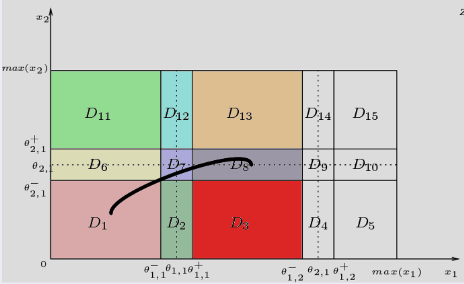
sotto il vincolo $0 \leq Z_s \leq 1$

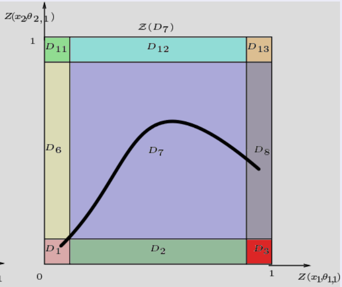
Sistema ridotto

$$\begin{cases} \dot{x}_r &= f_r(x_r, \mathbf{Z}; q = 0) \\ 0 &= \frac{Z_s(1-Z_s)}{\theta_s} f_s(\theta_s, \mathbf{Z}; q = 0) \end{cases} + \text{C.I.}$$

Lo $\mathcal{Z}$–cube di una regione di switching D

Analisi nello $\mathcal{Z}$–cube





Dinamica nello $\mathcal{Z}$–cube

Gli stati stazionari stabili nello $\mathcal{Z}$–cube (*exit point*) indicano la regione nello spazio delle fasi usuale verso cui le traiettorie $x(t)$ si dirigono.

Problema

Calcolo degli exit point

- Localizzazione delle soluzioni dell'equazione $f_s(\theta_s, \mathbf{Z}; q = 0) - \gamma_s \theta_s = 0$
  - Ricerca dei loop nella matrice Jacobiana $\frac{\partial f_s}{\partial x_s}$
- Verifica della stabilità
  - Studio per $q \to 0$ dello spettro della matrice Jacobiana

Stabilità degli *exit point* al variare del parametro q

- Restano validi per $q > 0$ i risultati ottenuti con $q \to 0$?
- Sotto quali condizioni sul parametro q gli exit point (calcolati per $q \to 0$) sono stati stabili per $q > 0$?

Analisi della matrice Jacobiana perturbata

Strategia

- Si analizza la matrice Jacobiana $J(q)$ come matrice perturbata

$$J(q) = \frac{1}{q}\tilde{A} \;= \frac{1}{q}(A + D(q) + E(q))$$

  - A matrice di termini non nulli per $q \to 0$
  - $D(q)$ matrice di termini dell'ordine $O(q)$
  - $E(q)$ matrice di termini dell'ordine $O(q^p)$ con $p > 1$

Obiettivo

- Dati gli autovalori λ di A e supponendo $Re(\lambda) \leq 0$, si studino:
  - gli autovalori $\tilde{\lambda}$ della matrice perturbata $A + D(q)$
  - gli autovalori $\hat{\lambda}$ della matrice $A + D(q) + E(q)$

Struttura della matrice Jacobiana

- Derivate delle variabili di switching $\frac{\partial Z_s}{\partial x_s} \longrightarrow$ elementi di A
- Derivate dei termini di degradazione $\longrightarrow$ elementi di $D(q)$
- Derivate delle variabili regolari $\frac{\partial Z_r}{\partial x_r} \longrightarrow$ elementi di $E(q)$
- L'assunzione $\mathcal{A}$ ci garantisce che per $q \longrightarrow 0$ un termine di switching Z_{s_i} è presente una sola volta per riga e per colonna
- Dallo sviluppo in serie dei termini $\frac{\partial Z_r}{\partial x_r}$, si mostra che i termini di $E(q)$ sono dell'ordine di $O(q^p), p > 1$

$$J(q) = \frac{1}{q}\tilde{A} = \frac{1}{q}\begin{pmatrix} q\frac{\partial f_1}{\partial Z_1}\frac{\partial Z_1}{\partial x_1} - \gamma_1 q & \dots & \frac{\partial f_{s_1}}{\partial Z_{s_1}} D_{s_1} & \dots & q\frac{\partial f_1}{\partial Z_\sigma}\frac{\partial Z_\sigma}{\partial x_\sigma} \\ \vdots & \frac{\partial f_{s_i}}{\partial Z_{s_i}} D_{s_i} - \gamma_i q & & & \\ & \vdots & \ddots & q\frac{\partial f_i}{\partial Z_i}\frac{\partial Z_i}{\partial x_i} & \\ \vdots & & & \ddots & \\ \frac{q\partial f_\sigma}{\partial Z_1}\frac{\partial Z_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_{s_\sigma}}{\partial Z_{s_\sigma}} D_{s_\sigma} & \dots & q\frac{\partial f_\sigma}{\partial Z_\sigma}\frac{\partial Z_\sigma}{\partial x_\sigma} - \gamma_\sigma q \end{pmatrix}$$

Struttura della matrice A

- Ogni elemento appartieniene ad un loop L_i
- Per l'assunzione $\mathcal{A}$, la matrice A possiede un solo elemento per riga
  - Previo un opportuno riordinamento delle variabili, sono interessato solo a matrici della forma:

$$A = \begin{pmatrix} L_1 & & & & \\ & \ddots & & & \\ & & L_i & & \\ & & & \ddots & \\ & & & & L_m \end{pmatrix}$$

dove L_i è una matrice di permutazione $\Rightarrow$ gli autovalori λ sono dati dalle soluzioni di

$$|A - I\lambda| = \prod_{i=1}^{m} (\lambda^{len(L_i)} + |L_i|) = 0$$

Spettro della matrice A

Per avere $Re(\lambda) \leq 0$ devo richiedere:

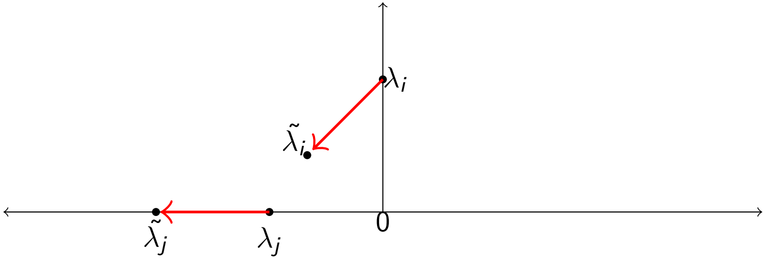
$$A = \begin{pmatrix} b_1 & & & & & \\ & \ddots & & & & \\ & & b_s & & & \\ & & & B_1 & & \\ & & & & \ddots & \\ & & & & & B_k \end{pmatrix},$$

$$\text{con } b_i < 0 \text{ e blocchi } B_i = \begin{pmatrix} 0 & \alpha_i \\ \beta_i & 0 \end{pmatrix}, \quad \text{t.c.} \quad \alpha_i \beta_i < 0.$$

Quindi lo spettro è $\sigma(A) = \{b_1, \ldots, b_s, \pm i\sqrt{|\alpha_1 \beta_1|}, \ldots, \pm i\sqrt{|\alpha_k \beta_k|}\}$
Gli autovettori sono ortogonali $\Rightarrow$ A è diagonalizzabile

Spettro della matrice $A + D$

- La matrice $D(q)$ è la matrice diagonale di elementi non nulli $-q\gamma_i$
- Gli autovalori $\lambda_i = b_i$ sono perturbati dai corrispondenti elementi diagonali $\Rightarrow \tilde{\lambda}_i = b_i - q\gamma_i < 0$
- Dal calcolo esplicito segue che gli autovalori $\tilde{\lambda}_j$ corrispondenti ai blocchi B_j sono perturbati in modo tale che $Re(\tilde{\lambda}_j) < 0$



Spettro della matrice $A + D$

- La matrice $D(q)$ è la matrice diagonale di elementi non nulli $-q\gamma_i$
- Gli autovalori $\lambda_i = b_i$ sono perturbati dai corrispondenti elementi diagonali $\Rightarrow \tilde{\lambda}_i = b_i - q\gamma_i < 0$
- Dal calcolo esplicito segue che gli autovalori $\tilde{\lambda}_j$ corrispondenti ai blocchi B_j sono perturbati in modo tale che $Re(\tilde{\lambda}_j) < 0$

Conclusioni

- A è stabile $\Rightarrow A + D(q)$ è stabile
- Autovalori distinti in A restano distinti in $A + D(q)$
- Gli autovettori perturbati sono ancora ortogonali $\Rightarrow A + D(q)$ è diagonalizzabile

Risultati sulla Perturbazione di autovalori semplici

da Stewart–Sun, "Matrix Perturbation Theory", Academic Press 1990

Teorema IV.1.12

Sia $A + D$ diagonalizzabile e X è una matrice non singolare di autovettori. Allora per ogni autovalore $\tilde{\lambda}$ di $A + D$ c'è un autovalore $\hat{\lambda}$ di $A + D + E$ tale che:

$$|\tilde{\lambda} - \hat{\lambda}| \leq ||X^{-1} E X||$$

Teorema IV.2.3

Sia $\tilde{\lambda}$ un autovalore semplice di $A + D$ con autovettore destro x e sinistro y. Allora esiste un unico autovalore di $A + D + E$ tale che

$$\hat{\lambda} = \tilde{\lambda} + \frac{y^* E x}{y^* x} + O(||E||^2)$$

Spettro di $A + D + E$

- Verifico ipotesi dei teoremi
  - Si suppone che A abbia autovalori semplici
  - A e $A + D$ sono diagonalizzabili
- Stimo l'ordine di grandezza della quantità $\frac{y^* E x}{y^* x}$
- Gli autovalori $\hat{\lambda}_i$ corrispondenti ai termini diagonali b_i sono t.c. $Re(\hat{\lambda}_i) < 0$
- Gli autovalori dei blocchi B_i sono perturbati nell'ordine di $O(q^p)$ se

$$|\alpha_i \beta_i + \frac{1}{4} q^2 (\gamma_i - \gamma_i')^2| >> 0$$

dove γ_i, γ_i' dipendono dal blocco B_i considerato

Risultato

- Applicando il teorema IV.2.3, si ricava: $|\tilde{\lambda} - \hat{\lambda}| = O(q^p)$

Problemi Aperti

- Studiare il caso in cui A abbia autovalori multipli
- Ricerca di un bound $\overline{q}$ (problema di biforcazione)

Supporto – Feedback Loop

Feedback Loop

- Si interpreta la matrice A come matrice di adiacenza di un grafo e si cercano i cicli nel grafo corrispondente
- *Loop semplice*: $L(i, j, k, \dots, l) = a_{ij} \to a_{jk} \to \dots \to a_{li}$
- *Loop Product*: il prodotto degli elementi $a_{ij}, a_{jk}, \dots, a_{li}$ di un loop semplice
- In una matrice A esiste un Loop completo se ogni elemento non nullo è coinvolto in un loop semplice

Teorema

Una condizione necessaria per l'esistenza di uno stato stazionario è la presenza di un loop completo in cui il loop product di ogni loop semplice è negativo.