

**Systems Biology AA: 2014/2015**Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Molecolari  
e Bioinformatica

Università degli Studi di Milano

Docente: Daniela Besozzi

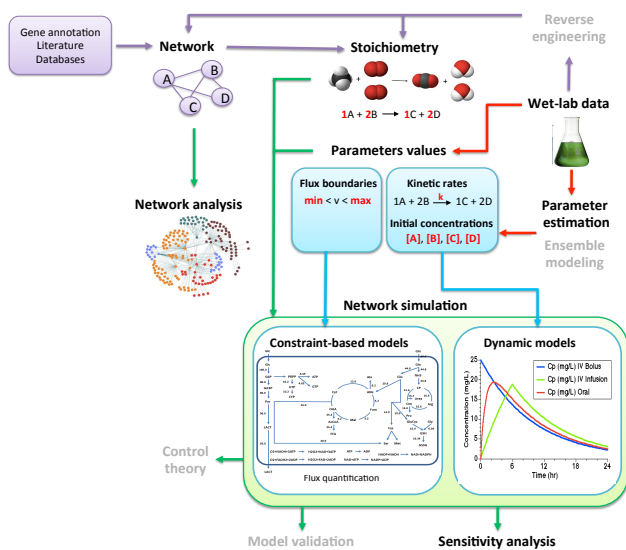
# Sensitivity Analysis

## DI MODELLI BIOLOGICI

**Chiara Damiani***Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Comunicazione  
(Università di Milano-Bicocca)**SYSBIO Centre of Systems Biology ([www.sysbio.it](http://www.sysbio.it))*

## RIPASSO: MODELLI E PARAMETRI

### Framework di riferimento



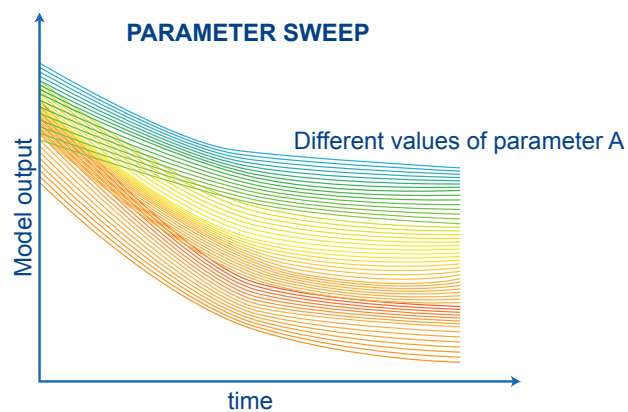
## SENSITIVITA' DI UN MODELLO AI PARAMETRI

Modi in cui un modello può essere sensibile ad un parametro

- La **variabilità**, o **incertezza**, associata ad un parametro si **propaga** in tutto il modello, dando un forte contributo alla variabilità degli output del modello
- I risultati del modello possono essere altamente correlati con un parametro di input così che **piccoli cambiamenti nell'input provocano cambiamenti significativi nell'output**

## COSA E' LA SENSITIVITY ANALYSIS

Sensitivity Analysis vs. Parameter Sweep

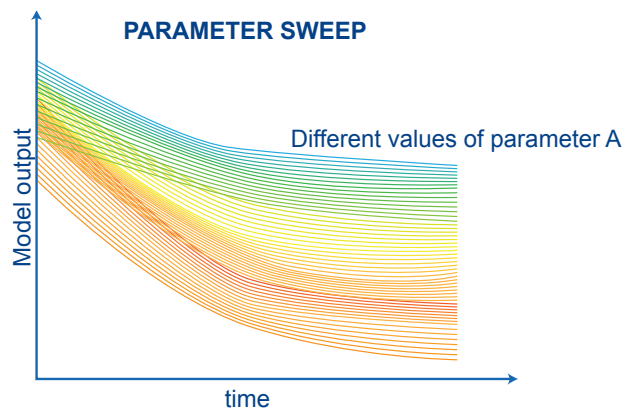


## COSA E' LA SENSITIVITY ANALYSIS

### Sensitivity Analysis vs. Parameter Sweep

#### Sensitivity Analysis (SA)

studia il **grado** con cui il parametro di input di un modello ne influenza l'output



## COSA E' LA SENSITIVITY ANALYSIS

### Output della SA

#### Sensitivity Coefficient

Tramite un'analisi di sensitività si ottengono degli **indici** (coefficienti di sensitività) che rappresentano l'importanza di ciascun parametro e permettono quindi di fare un **ranking** dei parametri

**Termini** usati in letteratura per riferirsi a parametri a cui l'output del modello è particolarmente **sensibile**:

- Sensitive
- Important
- Most influential
- Major contributor
- Effective

## ALCUNE DOMANDE CHE SI PONE LA SA

1. Quali parametri richiedono ricerca aggiuntiva per rafforzarne la conoscenza e quindi ridurre l'incertezza dell'output?
2. Quali parametri sono insignificanti e possono essere eliminati dal modello?
3. Quanto le predizioni del modello dipendono dai valori dei parametri?
4. Quali parametri sono più altamente correlati con l'output?
5. Una volta che un modello è in uso, quale conseguenze derivano dal cambiare un dato parametro di input?

## ALCUNE DOMANDE CHE SI PONE LA SA

Domande diverse → applicazioni diverse

1. Quali parametri richiedono ricerca aggiuntiva per rafforzarne la conoscenza e quindi ridurre l'incertezza dell'output?  
**Calibrazione del modello**
2. Quali parametri sono insignificanti e possono essere eliminati dal modello?  
**Riduzione del modello**
3. Quanto le predizioni del modello dipendono dai valori dei parametri?  
**Analisi di robustezza**
4. Quali parametri sono più altamente correlati con l'output?  
**Controllo del sistema**
5. Una volta che un modello è in uso, quale conseguenze derivano dal cambiare un dato parametro di input?  
**Indagine di esperimenti wet**

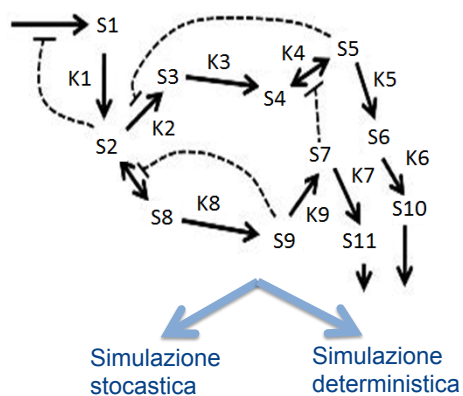


### ESEMPIO: MODELLI DINAMICI DI RETI BIOCHIMICHE

#### INPUT:

- Concentrazioni iniziali
- Costanti cinetiche

#### OUTPUT:



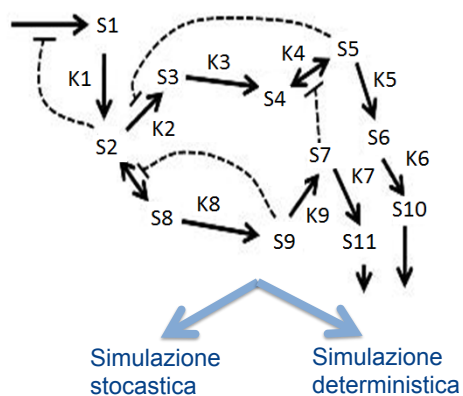
### ESEMPIO: MODELLI DINAMICI DI RETI BIOCHIMICHE

#### INPUT:

- Concentrazioni iniziali
- Costanti cinetiche

#### OUTPUT:

- Evoluzione nel tempo della concentrazione delle specie molecolari



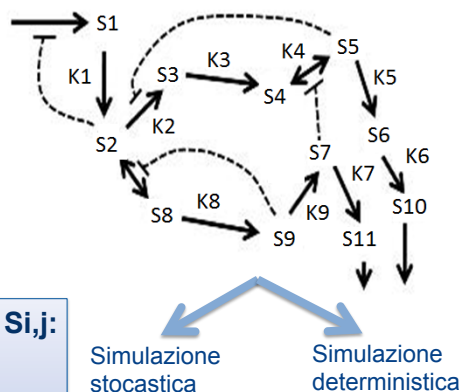
## ESEMPIO: MODELLI DINAMICI DI RETI BIOCHIMICHE

### INPUT:

- Concentrazioni iniziali
- Costanti cinetiche

### OUTPUT:

- Evoluzione nel tempo della concentrazione delle specie molecolari



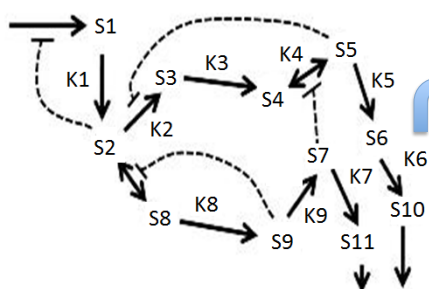
### SENSITIVITY COEFFICIENT $S_{i,j}$ :

coefficiente di sensibilità della costante cinetica  $i$  sulla concentrazione del metabolita  $j$

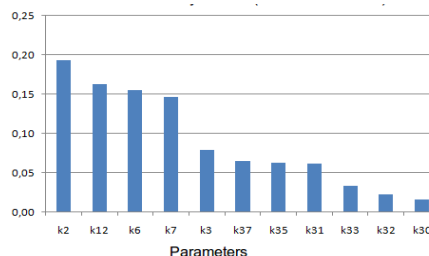
e.g.  $S_{k1,s3}$

## ESEMPIO: MODELLI DINAMICI DI RETI BIOCHIMICHE

### OBIETTIVO DELLA SA:



Coefficienti di sensibilità



## TECNICHE DI SA

Come si calcolano i coefficienti di sensitività

RIPASSO: approcci di modellazione

Modello	Variabile	Tempo		
Reti (teoria dei grafi)	discreta	-	qualitativo statico	-
Reti booleane	discreta	discreto	qualitativo dinamico	deterministico
Modelli constraint-based	continua	-	quantitativo «steady state»	deterministico
Equazioni differenziali ordinarie	continua	continuo	quantitativo dinamico	deterministico
Reazioni mass-action («Gillespie»)	discreta	continuo	quantitativo dinamico	stocastico

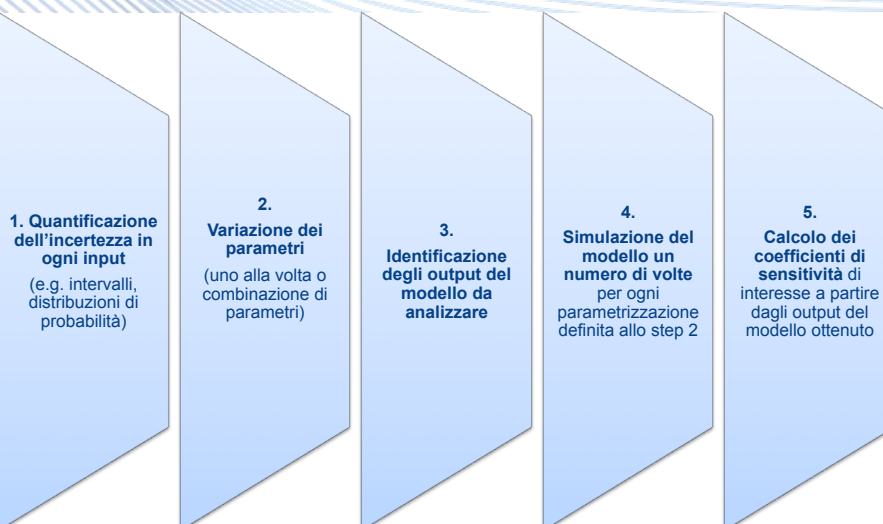
Daniela Besozzi - Systems Biology (AA 2014-2015) - LM BMB - Università degli Studi di Milano

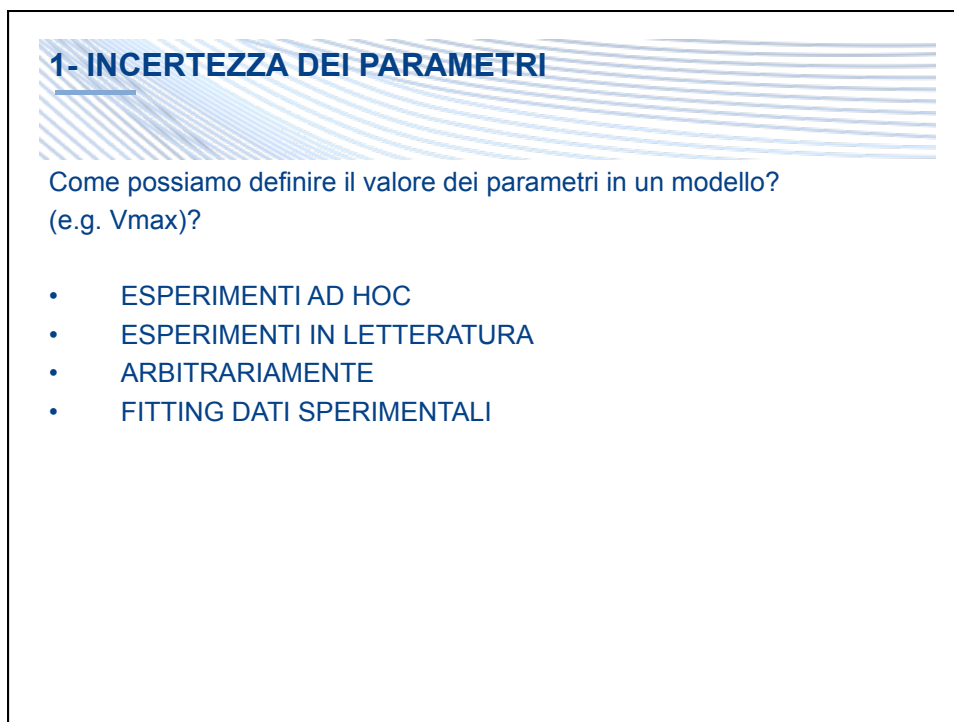
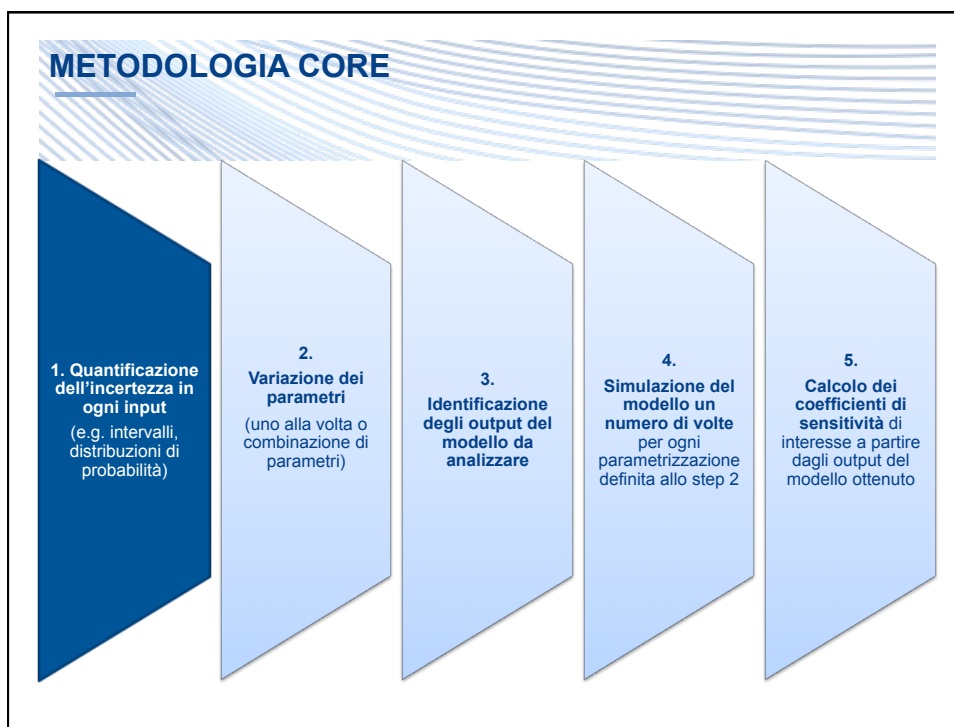
Modelli diversi  
Contesti diversi  
Obiettivi diversi  
Approcci di simulazione diversi



diverse tecniche di SA

## METODOLOGIA CORE





## 1- INCERTEZZA DEI PARAMETRI

Come possiamo definire il valore dei parametri in un modello?  
(e.g.  $V_{max}$ )?

- **ESPERIMENTI AD HOC**
- ESPERIMENTI IN LETTERATURA
- ARBITRARIAMENTE
- FITTING DATI SPERIMENTALI



ESEMPIO

Parametro	Valore sperimentale	Incertezza del parametro
<b>FTHS</b>		
$V_{max}$	500	500+- 1%

Errore sperimentale: 1%

## INCERTEZZA DEI PARAMETRI

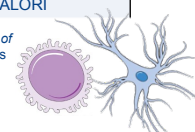
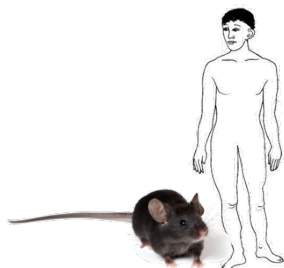
Come possiamo definire il valore dei parametri in un modello?  
(e.g.  $V_{max}$ )?

- ESPERIMENTI AD HOC
- **ESPERIMENTI IN LETTERATURA**
- ARBITRARIAMENTE
- FITTING DATI SPERIMENTALI

ESEMPIO

Parametro	Valori in letteratura	Incertezza parametro
<b>FTHS</b>		
$V_{max}$	100 - 486000	RANGE DI VALORI

Theor Biol Med Model. 2008 Apr 28;5:8., *A mathematical model of glutathione metabolism.* Reed MC, Thomas RL, Pavisic J, James SJ, Ulrich CM, Nijhout HF.



## 1- INCERTEZZA DEI PARAMETRI

Come possiamo definire il valore dei parametri in un modello?  
(e.g.  $V_{max}$ )?

- ESPERIMENTI AD HOC
- ESPERIMENTI IN LETTERATURA
- **ARBITRARIAMENTE**
- FITTING DATI SPERIMENTALI

ESEMPIO

Parametro	Valore arbitrario	Incertezza parametro
<b>FTHS</b>		
$V_{max}$	100	?

## 1- INCERTEZZA DEI PARAMETRI

Come possiamo definire il valore dei parametri in un modello?  
(e.g.  $V_{max}$ )?

- ESPERIMENTI AD HOC
- ESPERIMENTI IN LETTERATURA
- ARBITRARIAMENTE
- **FITTING DATI SPERIMENTALI**

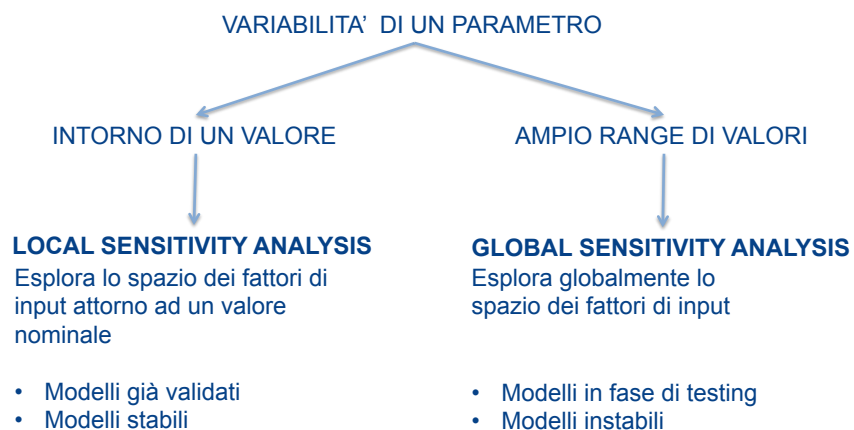
ESEMPIO

Parametro	Valore che fitta dati sperimentali	Incertezza parametro
<b>FTHS</b>		
$V_{max}$	Più valori possibili	Range dei valori possibili

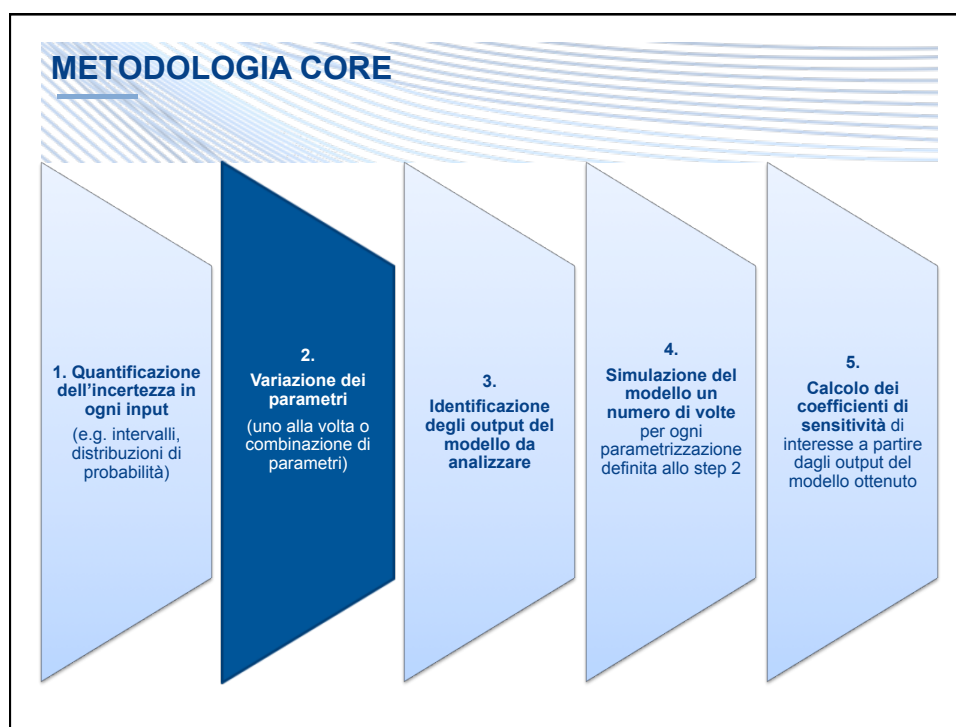
## 1- INCERTEZZA DEI PARAMETRI



## 1- INCERTEZZA DEI PARAMETRI







## 2 – VARIAZIONE DEI PARAMETRI

### one-factor-at-a-time (OFAT or OAT)

#### Vantaggi

- Semplicità
- Metodi consolidati
- Costo computazionale moderato

#### Svantaggi

- Non esplora pienamente lo spazio degli input perché non tiene conto della simultanea variazione dei parametri
- Non può identificare la presenza di interazioni tra parametri
- Il livello di sensibilità può dipendere dallo scenario baseline considerato

## 2 – VARIAZIONE DEI PARAMETRI

### Combinazioni di fattori

Scegli un dato campione di valori per ogni parametro

Crea una parametrizzazione del modello per ogni combinazione possibile dei valori dei parametri

#### ESEMPIO:

- Modello con 5 parametri
- Ogni parametro può avere 3 diversi specifici valori (decisione arbitraria)

→  $5^3 = 125$  parametrizzazioni del modello!

↓  
necessari  
**METODI DI SAMPLING**

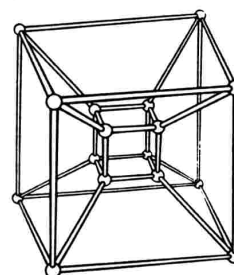
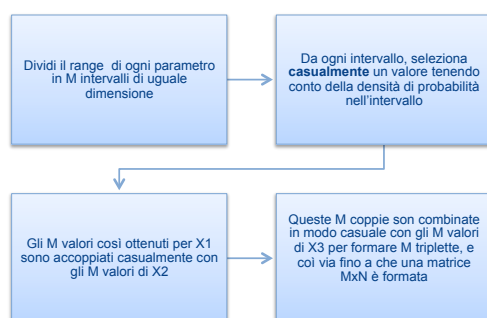
## 2 – VARIAZIONE DEI PARAMETRI

### METODI DI SAMPLING

#### Latin hypercube

Miglior compromesso tra copertura delle diverse combinazioni e valutazione realistica del loro effetto combinato

$N$  parametri  $x_1, x_2, \dots, x_N$



## 2 – VARIAZIONE DEI PARAMETRI

### Combinazioni di fattori

**VANTAGGI**

**SVANTAGGI**

## 2 – VARIAZIONE DEI PARAMETRI

### Combinazioni di fattori

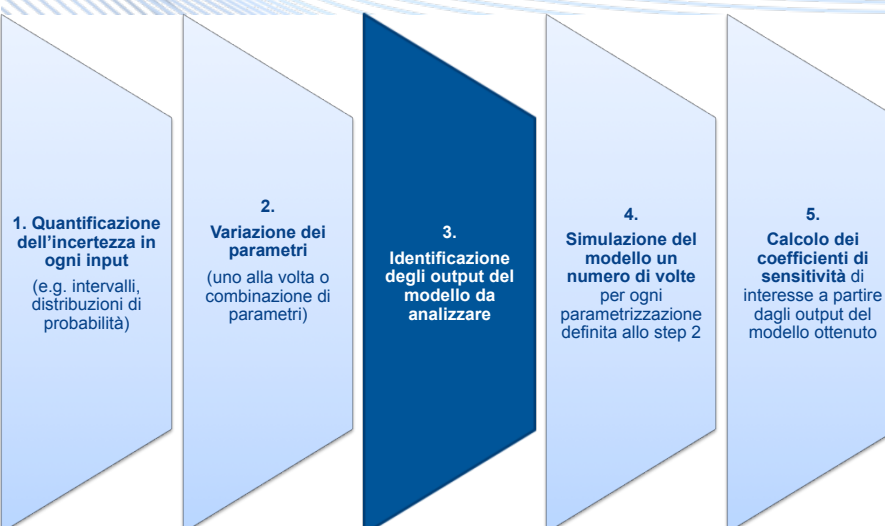
#### VANTAGGI

- esplora pienamente lo spazio degli input
- tiene conto della simultanea variazione dei parametri
- può identificare la presenza di interazione tra parametri
- indipendente dallo scenario baseline

#### SVANTAGGI

- richiede metodi più sofisticati
- stadio di sviluppo immaturo
- costo computazionale elevato
- numero di parametrizzazioni cresce esponenzialmente con il numero di parametri

## METODOLOGIA CORE



### 3 ANALISI DELL'OUTPUT

Possibili target:

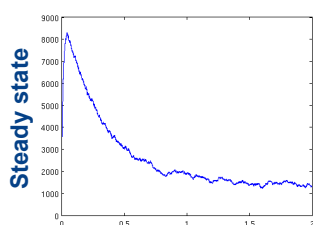
- Variabile specifica (e.g. concentrazione)
- Rapporto tra variabili (e.g. rapporto tra concentrazioni)

### 3 ANALISI DELL'OUTPUT

Possibili target:

- Variabile specifica (e.g. concentrazione)
- Rapporto tra variabili (e.g. rapporto tra concentrazioni)
- Proprietà della dinamica (e.g. stato di equilibrio)

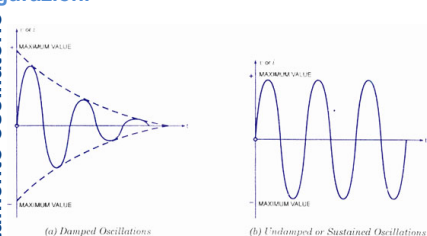
**RECALL:** Gli stati di equilibrio solitamente rappresentano attrattori nello spazio delle configurazioni



**POSSIBILI OSSERVABILI:**

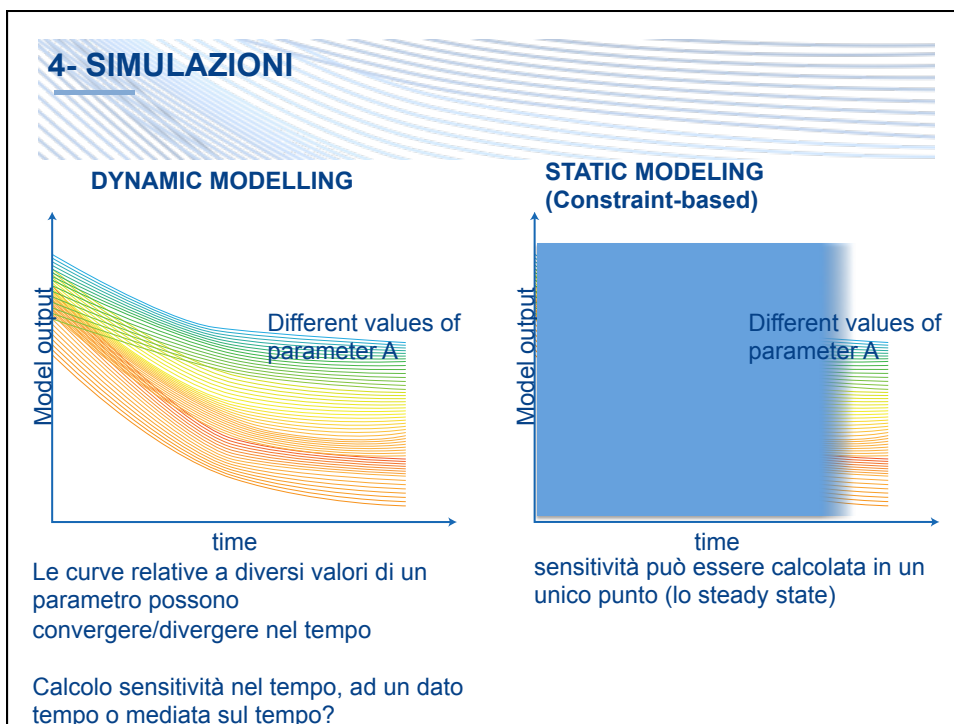
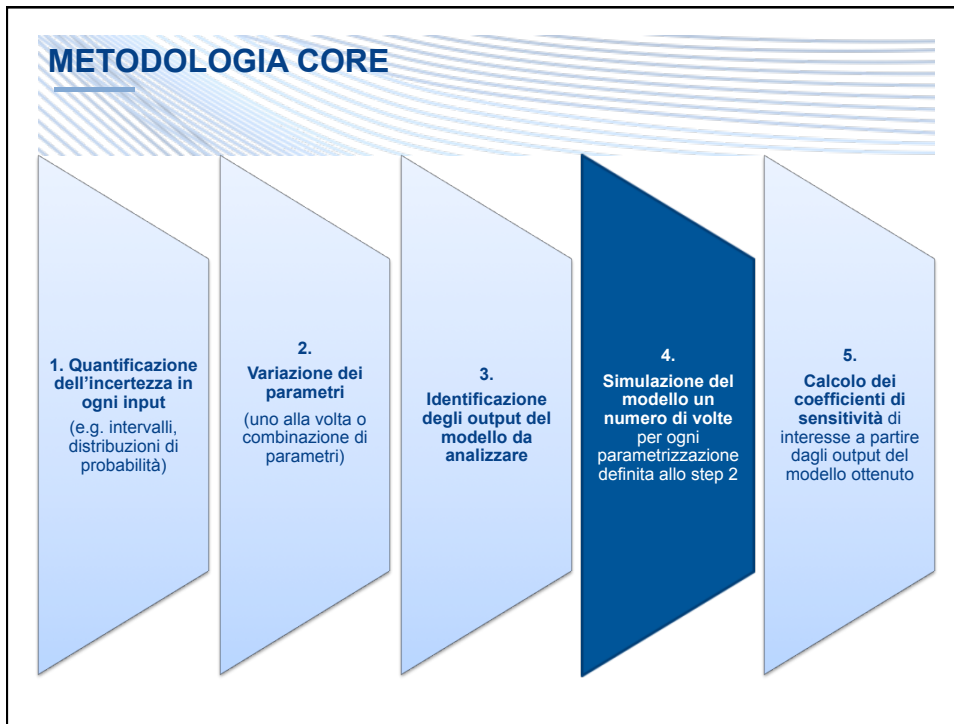
- Peak level
- Tempo per raggiungere lo stato di equilibrio

Comportamento oscillatorio



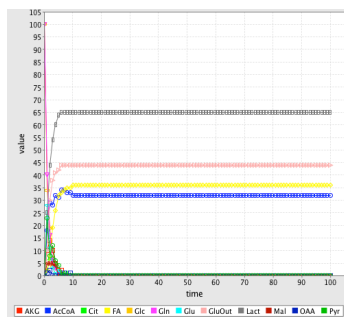
**POSSIBILI OSSERVABILI:**

- Ampiezza
- Periodo
- Frequenza

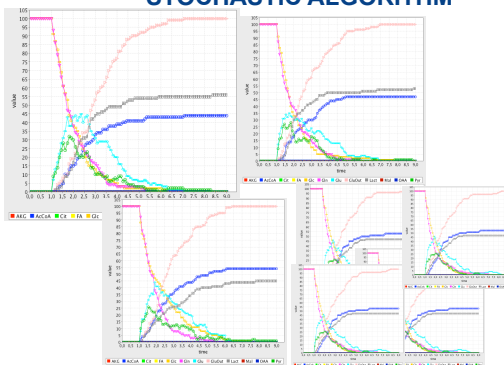


## 4- SIMULAZIONI

### DETERMINISTIC ALGORITHM

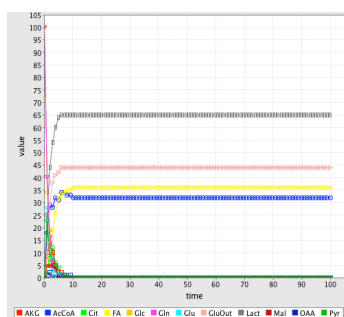


### STOCHASTIC ALGORITHM

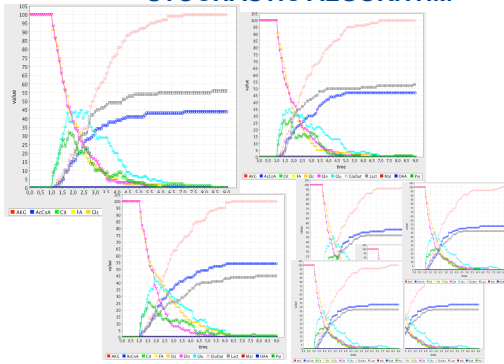


## 4- SIMULAZIONI

### DETERMINISTIC ALGORITHM



### STOCHASTIC ALGORITHM



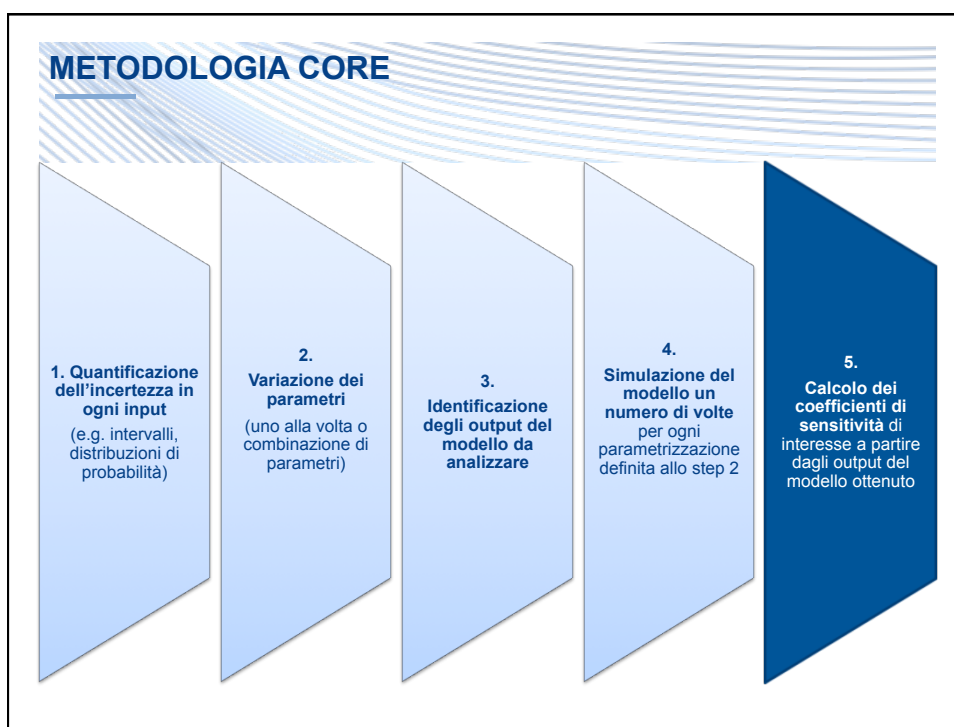
Stesso input → Stesso output

1 PARAMETRIZZAZIONE  
1 SIMULAZIONE POSSIBILE

Stesso input → Diversi output

1 PARAMETRIZZAZIONE  
DIVERSE SIMULAZIONI POSSIBILI





## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### Alcuni metodi:

- Metodi alle derivate parziali (local – OAT)
- Metodi basati su varianza (global)
- Metodi elementary effects (global – OAT)
- Metodi qualitativi (scatter-plots)

L'applicazione di questi metodi può essere estesa a modelli stocastici, ma è più consolidata l'applicazione a modelli deterministici

Mostreremo le problematiche relative ai due diversi approcci di simulazione solo per il primo metodo (che è anche il più diffuso)

Per gli altri metodi di SA ci concentreremo sugli aspetti generali, trascurando le (simili) problematiche relative ai diversi algoritmi di simulazione

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### COEFFICIENTI ALLE DERIVATE PARZIALI

Derivata parziale dell'output Y rispetto al fattore di input  $X_i$ :

$$S_{X_i, Y} = \left| \frac{\partial Y}{\partial X_i} \right|_{X^0}$$

dove il pedice  $X^0$  indica che la derivata è calcolata in un punto determinato nello spazio dell'input (da qui il 'local' nel nome della classe).

Questi metodi non cercano di esplorare interamente lo spazio dell'input, poiché esaminano perturbazioni piccole e sono tipicamente **one variable at a time**.

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### COEFFICIENTI ALLE DERIVATE PARZIALI

Derivata parziale dell'output Y rispetto al fattore di input  $X_i$ :

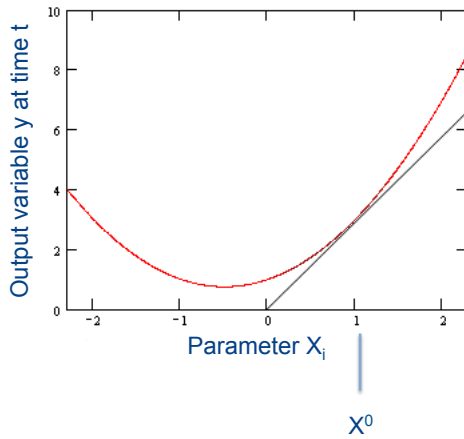
$$S_{X_i, Y} = \left| \frac{\partial Y}{\partial X_i} \right|_{X^0} \stackrel{\text{NORMALIZZAZIONE}}{=} \left| \frac{\partial \ln(Y)}{\partial \ln(X_i)} \right|_{X^0}$$

dove il pedice  $X^0$  indica che la derivata è calcolata in un punto determinato nello spazio dell'input (da qui il 'local' nel nome della classe).

Questi metodi non cercano di esplorare interamente lo spazio dell'input, poiché esaminano perturbazioni piccole e sono tipicamente **one variable at a time**.

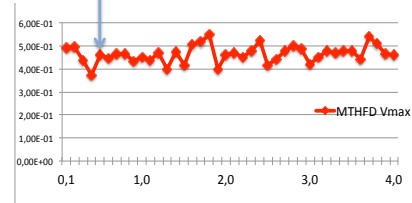
### 5- COEFFICIENTI DI SENSIVITÀ

COEFFICIENTI ALLE DERIVATE PARZIALI  
IN MODELLI DINAMICI DETERMINISTICI



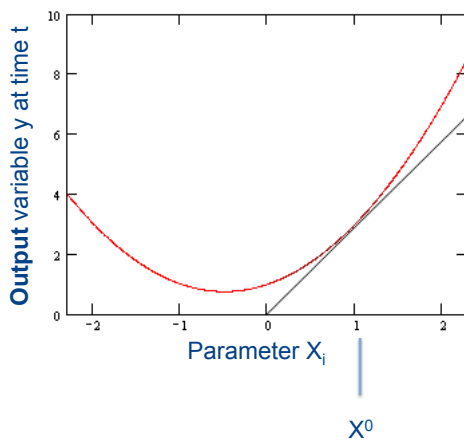
Sensitivity coefficient al tempo t

$$S_{X_i, Y}(t) = \left| \frac{\partial Y(t)}{\partial X_i} \right|_{X^0}$$



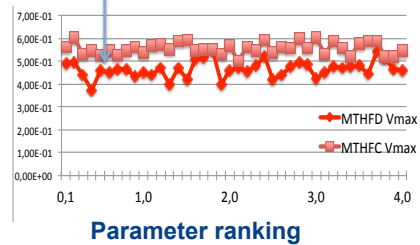
### 5- COEFFICIENTI DI SENSIVITÀ

COEFFICIENTI ALLE DERIVATE PARZIALI  
IN MODELLI DINAMICI DETERMINISTICI



Sensitivity coefficient al tempo t

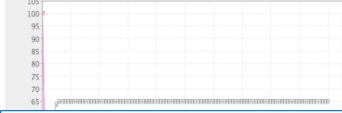
$$S_{X_i, Y}(t) = \left| \frac{\partial Y(t)}{\partial X_i} \right|_{X^0}$$



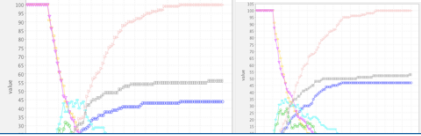
### 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

#### COEFFICIENTI ALLE DERIVATE PARZIALI IN MODELLI DINAMICI STOCASTICI

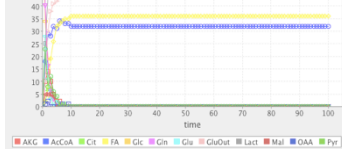
DETERMINISTIC ALGORITHM



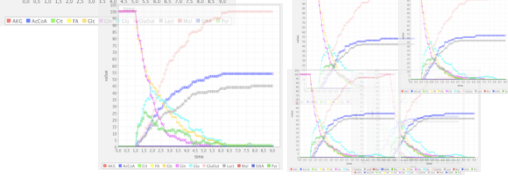
STOCHASTIC ALGORITHM



**PROBLEMA: COME TRATTARE IL FATTO DI AVERE DIVERSE SIMULAZIONI**



1 CONFIGURAZIONE DI PARAMETRI  
1 SIMULAZIONE POSSIBILE



1 CONFIGURAZIONE DI PARAMETRI  
DIVERSE SIMULAZIONI POSSIBILI

HIGH NUMBER OF MOLECULES

AVERAGE BEHAVIOUR

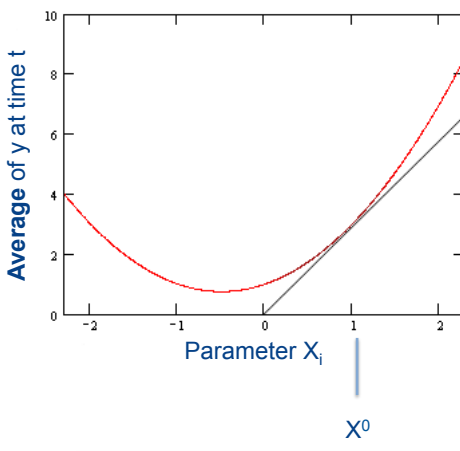
SMALL NUMBER OF MOLECULES

ELEVATED NOISE

### 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

#### COEFFICIENTI ALLE DERIVATE PARZIALI IN MODELLI DINAMICI STOCASTICI

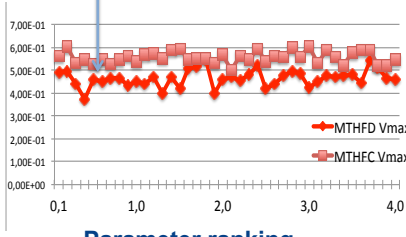
#### UNA POSSIBILE STRATEGIA



$X^0$

**PERDITA DI INFORMAZIONE!**

Sensitivity coefficient al tempo t

$$S_{X_i, Y}(t) = \left| \frac{\partial E[Y(t)]}{\partial X_i} \right|_{X^0}$$


### 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

#### COEFFICIENTI ALLE DERIVATE PARZIALI IN MODELLI DINAMICI STOCASTICI

**UNA STRATEGIA MIGLIORE**

Derivata della probabilità di osservare un dato valore di y al tempo t

Probability distribution f(Y) of Y at time t

$$S_{X_i, Y}(t) = \left| \frac{\partial f(Y(t))}{\partial X_i} \right|_{X^0}$$

Valore atteso

$$S_{X_i, Y}(t) = \left| \frac{E[\partial f(Y(t))]}{\partial X_i} \right|_{X^0}$$

Sensitivity coefficient in time

### 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

#### COEFFICIENTI ALLE DERIVATE PARZIALI IN MODELLI CONSTRAINT-BASED

Un sistema allo steady state ha diverse proprietà che sono invariate nel tempo

$$\frac{\partial p}{\partial t} = 0$$

Concentration

Transient

Steady state

t

Per parametri diversi → steady states diversi (i.e. risposta ai cambiamenti ambientali)

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

COEFFICIENTI ALLE DERIVATE PARZIALI  
IN MODELLI CONSTRAINT-BASED

Local SA di modelli a steady-state



### METABOLIC CONTROL ANALYSIS (MCA)

Quantifica come variabili, quali flussi e concentrazioni delle specie, dipendono dai parametri della rete.

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

METABOLIC CONTROL ANALYSIS (MCA)

Il **Flux control coefficient C** rappresenta la risposta del flusso di una reazione (allo steady state) a un cambiamento nella concentrazione dell'enzima

$$C_i^A = \frac{\partial A}{\partial [E_i]} \cdot \frac{[E_i]}{A} = \frac{\partial \ln A}{\partial \ln [E_i]}$$

A = flusso della reazione  
E<sub>i</sub> = enzima i

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### METABOLIC CONTROL ANALYSIS (MCA)

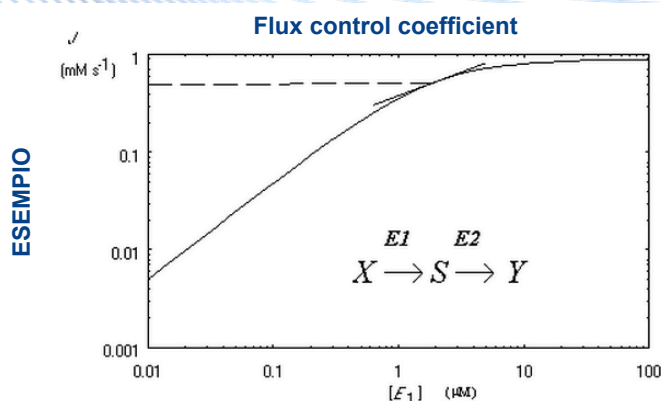


Figure 1 - Effect of changes in  $[E_1]$  on the flux of a two-step pathway (represented in the inlay). The slope of the tangent to the curve is the flux-control coefficient of  $E_1$  at  $J=0.5 \text{ mM s}^{-1}$ . This graph shows how the control coefficients depend on the operating point, and therefore change with finite perturbations.

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### METABOLIC CONTROL ANALYSIS (MCA)

#### PROPRIETÀ DEI SISTEMI METABOLICI A STEADY-STATE SCOPERTE CON IL FORMALISMO DELLA MCA

##### Summation theorem

$$\sum_i C_i^J = 1$$

Si può dimostrare che per un dato flusso la somma dei suoi flux-control coefficients di tutti gli step del pathway è uguale all'unità

##### Shared Control

Al crescere della concentrazione dell'enzima:

- il control coefficient decresce
- la regolazione del flusso passa sotto il controllo di altri enzimi

Questo spiega perché l'ingegneria metabolica su un singolo enzima spesso è fallita nell'intento di cambiare un dato flusso



## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### COEFFICIENTI ALLE DERIVATE PARZIALI IN MODELLI CONSTRAINT-BASED

Da cosa può essere rappresentata la concentrazione [E] di un enzima?

**CONCENTRAZIONE DELL'ENZIMA  $i$**  ~  $V_{max_i}$  = vincolo su flusso massimo della reazione  $i$

$$C_i^A = \frac{\partial A}{\partial [E_i]} \cdot \frac{[E_i]}{A} = \frac{\partial \ln A}{\partial \ln [E_i]} \sim \left| \frac{\partial \ln(A)}{\partial \ln(V_{max_i})} \right|_{V_{max_i}^0}$$

#### N.B.

E' possibile eseguire molte altre analisi di sensitività per la FBA, e.g.:

- sensitività del growth rate ai coefficienti della funzione obiettivo
- sensitività del growth rate ai vincoli sull'uptake nutrienti
- ...

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### METODI BASATI SU DECOMPOSIZIONE DELLA VARIANZA

La sensitività dell'output ad una variabile di input è misurata dalla quantità di varianza nell'output causata da quell'input.

#### Decomposizione della varianza

Nell'ambito di un framework probabilistico, decompone la varianza dell'output di un modello in frazioni che possono essere attribuite a input o insiemi di input

Esempio: dato un modello con due input e un output, si può trovare che:

70% della varianza nell'output è causata dalla varianza nel primo input

20% dalla varianza nel secondo

10% dovuta alle interazioni tra i due

Le misure di sensitività basate su varianza sono attraenti perché misurano la sensitività nell'intero spazio degli input (è un metodo **globale**), perché possono trattare con **risposte non-lineari** e possono misurare l'effetto di **interazioni** in sistemi non-additivi.

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### METODI BASATI SU DECOMPOSIZIONE DELLA VARIANZA

#### COEFFICIENTE DI PRIMO ORDINE (main effect)

Misura il contributo di un **singolo parametro**  $i$  alla varianza nell'output

$$S_i = \frac{Var[E(Y|x_i)]}{Var(Y)}$$

$Y$  → variabile di output

$X_i$  → una variabile di input

$E(Y|X_i)$  → valore atteso di  $Y$  condizionato ad un valore fisso di  $X_i$

La varianza è calcolata per tutti i valori di  $X_i$

$x_2 \backslash x_1$	1	2	3
1	10	20	30
2	20	30	40
3	30	40	50

$Y = f(x_1, x_2)$

↑  
 $E[Y|x_2=2] = 30$

←  $E[Y|x_1=1] = 20$

*Esempio con due fattori*

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### METODI BASATI SU DECOMPOSIZIONE DELLA VARIANZA

#### COEFFICIENTE DI SECONDO ORDINE (interazione)

Misura il contributo di una **coppia di parametri**  $i, j$  alla varianza nell'output

$$S_{ij} = \frac{Var[E(Y|x_i, x_j)]}{Var(Y)}$$

$Y$  → variabile di output

$X_i$  → una variabile di input

$X_j$  → un'altra variabile di input

$E(Y|X_i, X_j)$  → valore atteso di  $Y$  condizionato ad un valore fisso della coppia  $X_i, X_j$

La varianza è calcolata per tutti i valori di  $X_i, X_j$

**Termini di ordine maggiore (e.g.  $S_{ijk}$ ) hanno definizioni analoghe....**

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### METODI BASATI SU DECOMPOSIZIONE DELLA VARIANZA

#### COEFFICIENTE DI SENSITIVITÀ TOTALE (TSI)

Misura il contributo di  $X_i$  alla varianza dell'output, includendo la varianza dovuta a tutte le interazioni di qualsiasi ordine con qualsiasi altro parametro.

Può esser visto come la somma di tutti gli indici di sensibilità che coinvolgono il parametro  $i$ .

$$S_{Ti} = \frac{Var[E(Y|x_{-i})]}{Var(Y)}$$

$Y$  -> variabile di output

$X_{-i}$  -> indica l'insieme di tutte le variabili tranne  $X_i$

$E(Y|X_{-i})$  -> valore atteso di  $Y$  condizionato ad un valore fisso per tutti i parametri tranne  $X_i$

La varianza è calcolata per tutti i valori di  $X_{-i}$

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### METODI BASATI SU DECOMPOSIZIONE DELLA VARIANZA

Rappresentazione grafica della decomposizione della varianza per un modello con 3 parametri a,b,c

Notazione:

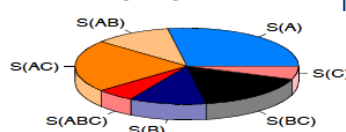
$S(i) \equiv S_i$

$S(ij) \equiv S_{ij}$

$\dots$

$TS(i) \equiv TS_i$

#### INDICI DI SENSITIVITÀ'

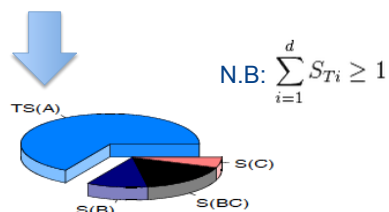


N.B:  $\sum_{i=1}^d S_i + \sum_{i<j}^d S_{ij} + \dots + S_{12\dots d} = 1$

#### Total Sensitivity Index del parametro A

$TS(A)$

$$TS(A) = S(A) + S(AB) + S(AC) + S(ABC),$$



N.B:  $\sum_{i=1}^d TS_i \geq 1$

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### ELEMENTARY EFFECTS

Il **metodo di Morris** stima il **main effect** di un fattore calcolando un numero  $r$  di misure locali (gli elementary effects) in punti differenti  $x$  dello spazio dei parametri, prendendone poi la media

elementary effect del fattore  $i$  in un dato punto  $x$

$$d_i(x) = \frac{y(x_1, \dots, x_i + \Delta, \dots, x_k) - y(x)}{\Delta}$$

#### METODO IBRIDO

Può essere classificato come **one at a time**, perché usa come step base quello dell'approccio local OAT, e **global** perché gli esperimenti coprono l'intero spazio in cui si considera che i fattori possano variare.

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### ELEMENTARY EFFECTS

LA PROCEDURA E' RIPETUTA  
**r VOLTE**  
Ogni volta con un diverso  
baseline di partenza

**r(k + 1) simulazioni!**

Il processo inizia con il sampling di un insieme di valori all'interno dei range di valori possibili definiti per tutte le variabili di input e calcolando il risultante output del modello.

Si cambia il valore per un input (tutti gli altri rimangono ai loro valori di partenza) e si calcola il risultante cambiamento nell'output del modello rispetto a quello di partenza.

Poi si cambia il valore per un altro input (l'input precedente è mantenuto al suo valore cambiato e tutti gli altri al loro valore di partenza) e si calcola il risultante cambiamento nell'output rispetto a quello precedente.

Si ripete il tutto fino a che tutti i  $k$  input sono cambiati

## 5- COEFFICIENTI DI SENSITIVITÀ

### ELEMENTARY EFFECTS

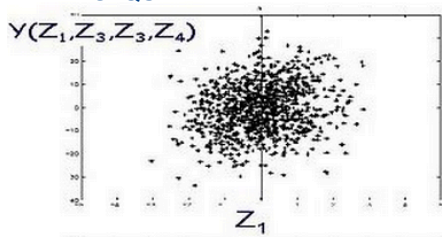
#### VANTAGGI

- Richiede un numero di valutazioni del modello che cresce linearmente con il numero di fattori
- E' efficiente rispetto a metodi più demanding per la global sensitivity analysis
- Indipendente dallo scenario baseline

## ANALISI DI SENSITIVITÀ QUALITATIVA

### SCATTER PLOTS

#### ANALISI QUALITATIVA



Y -> output del modello  
Z<sub>i</sub> -> un dato parametro i

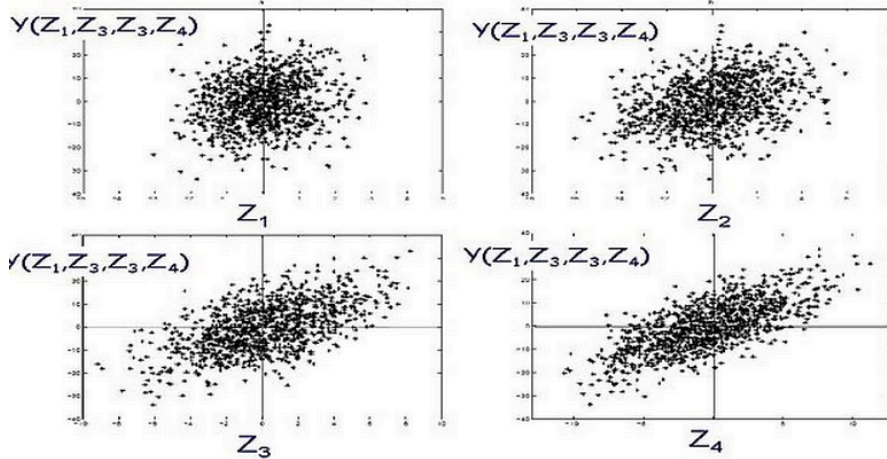
Un semplice ma utile strumento è plottare scatter-plots della variabile di output versus singoli parametri di input, dopo aver campionato il modello nelle sue distribuzioni degli input.

Il vantaggio di questo approccio è che può trattare anche “**given data**”, ossia un insieme di data points distribuiti arbitrariamente, e che da un'indicazione diretta visuale della sensitivity.

## ANALISI DI SENSIVITA' QUALITATIVA

### SCATTER PLOTS

#### ANALISI QUALITATIVA



**Misure quantitative:** regressione lineare, misure di correlazione...

## SCELTA DEL METODO DI SENSIVITY

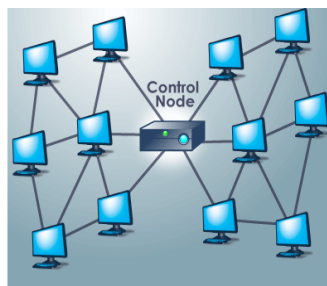
### FATTORI DA CONSIDERARE

- COSTO COMPUTAZIONALE
  - Durata di un singolo run del modello
  - Numero di parametri
- CORRELAZIONE DEGLI INPUT
- NON-LINEARITA'
- INTERAZIONI TRA INPUT
- OUTPUT MULTIPLI
- GIVEN DATA

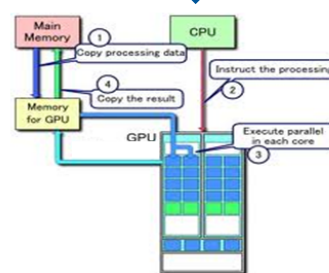
## RIDUZIONE DEL COSTO COMPUTAZIONALE

La sensitivity analysis richiede un alto numero di simulazioni del modello ma... **ogni simulazione è indipendente!**

La distribuzione delle simulazioni del modello può ridurre considerevolmente il tempo computazionale



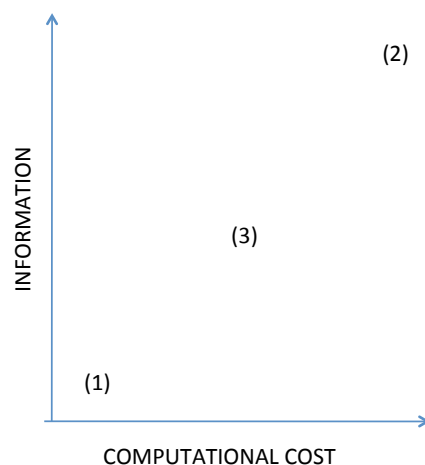
**GRID COMPUTING**



**GPU COMPUTING**

## COSTO COMPUTAZIONALE VS INFORMAZIONE

### SOMMARIO METODI



1. Metodi alle derivate parziali
2. Metodi basati su varianza
3. Elementary effects



## UN INTERESSANTE STUDIO

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY

### Universally Sloppy Parameter Sensitivities in Systems Biology Models

Ryan N. Gutenkunst<sup>1\*</sup>, Joshua J. Waterfall<sup>2</sup>, Fergal P. Casey<sup>3</sup>, Kevin S. Brown<sup>4</sup>, Christopher R. Myers<sup>5</sup>, James P. Sethna<sup>1</sup>

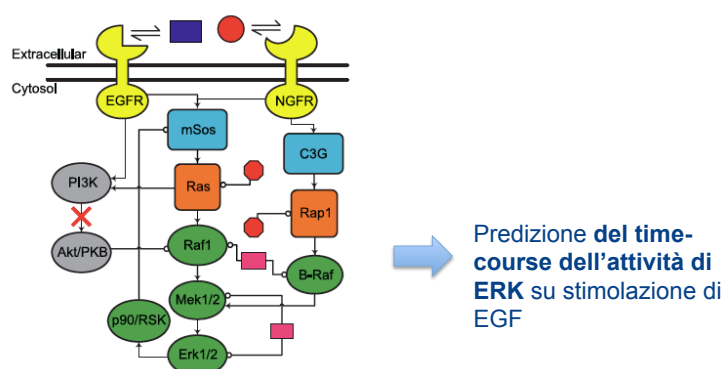
1 Laboratory of Atomic and Solid State Physics, Cornell University, Ithaca, New York, United States of America, 2 Department of Molecular Biology and Genetics, Cornell University, Ithaca, New York, United States of America, 3 UCD Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research, University College Dublin, Belfield, Ireland, 4 Department of Molecular and Cellular Biology, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, United States of America, 5 Cornell Theory Center, Cornell University, Ithaca, New York, United States of America

Il comportamento di un modello **sloppy** è:

- Molto insensibile a molte combinazioni di parametri
- Molto sensibile ad alcune combinazioni di parametri

## UN INTERESSANTE STUDIO

### UN MODELLO SLOPPY



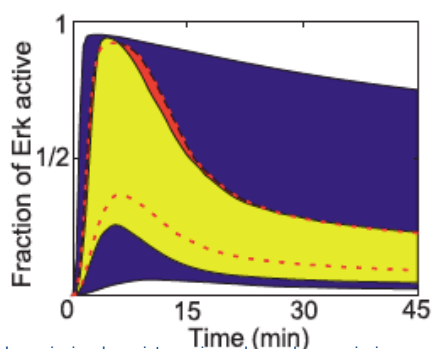
Modello di growth-factor-signaling  
In cellule PC12 (48 parametri)  
Inibizione del branch PI3K del  
pathway

## UN INTERESSANTE STUDIO

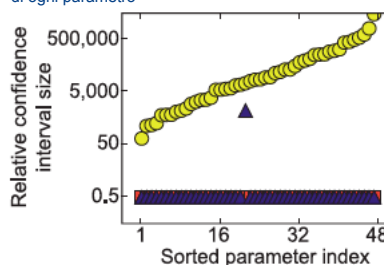
### UN MODELLO SLOPPY

differenti scenari di configurazione dei parametri:

- **Red:** tutti i parametri misurati sperimentalmente con elevata precisione
- **Blue:** tutti i parametri misurati precisamente, tranne uno (la costante cinetica dell'attivazione di Mek da parte di Raf1)
- **Yellow:** tutti i parametri ottenuti da fitting di dati sperimentali



Dimensione relativa dell'intervallo di confidenza 95% di ogni parametro



## UN INTERESSANTE STUDIO

### ANALISI DI SENSIVITA' DI 17 MODELLI

Sensitivity analysis di 17 modelli di systems biology ottenuti dal database BioModels (formato SBML):

- I modelli raccolti comprendono una diversa gamma di sistemi biologici, compresi ritmo circadiano, metabolismo e signaling.
- Tutti i modelli sono formulati come sistemi di equazioni differenziali ordinarie (ODEs )
- Variano dall'aver 10 a più di 200 parametri

ogni modello che hanno esaminato mostra uno **sloppy parameter sensitivity spectrum!**

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Degasperi, Andrea, and Stephen Gilmore. "**Sensitivity analysis of stochastic models of bistable biochemical reactions.**" Formal Methods for Computational Systems Biology. Springer Berlin Heidelberg, 2008. 1-20.
2. Zi, Z. "**Sensitivity analysis approaches applied to systems biology models.**" Systems Biology, IET 5.6 (2011): 336-346.
3. Saltelli, Andrea, Stefano Tarantola, and Francesca Campolongo. "**Sensitivity analysis as an ingredient of modeling.**" Statistical Science (2000): 377-395.
4. Hamby, D. M. "**A comparison of sensitivity analysis techniques.**" Health Physics 68.2 (1995): 195-204.
5. Christopher Frey, H., and Sumeet R. Patil. "**Identification and review of sensitivity analysis methods.**" Risk analysis 22.3 (2002): 553-578.