

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE ED ELETTRICA E
MATEMATICA APPLICATA



Report Complementi di Controlli Automatici e Robotica

Regolazione trascrizionale

Lorenzo Pagliara - 0622701576 - l.pagliara5@studenti.unisa.it

Anno accademico 2021 - 2022

Indice

1	Regolazione trascrizionale	2
1.1	Problema di controllo	2
2	Modello matematico	2
2.1	Analisi preliminari del modello	3
3	Strategia di controllo	3
3.1	Linear quadratic regulator (LQR) con azione integrale	4
3.2	Pole placement	5
4	Analisi del sistema a ciclo chiuso	5
5	Miglioramenti futuri	5
A	Osservatore	6
B	Filtro di Kalman	6
C	Immagini e simulazioni	7
D	Formule matematiche	10

1 Regolazione trascrizionale

La trascrizione è il processo mediante il quale l'RNA messaggero (mRNA) viene generato dal segmento del DNA. La regione del promotore di un gene consente il controllo della trascrizione mediante altre proteine, che si legano alla regione del promotore e reprimono o attivano l'RNA polimerasi, l'enzima che effettua la trascrizione dell'mRNA dal DNA. L'mRNA viene quindi tradotto in una proteina secondo la sua sequenza nucleotidica.

1.1 Problema di controllo

Nel regolare funzionamento dell'organismo esistono due particolari proteine l'Ambra1 e la Ciclina D coinvolte nel processo di divisione cellulare. La seconda opera una regolazione della produzione della prima, attraverso la regolazione della trascrizione del DNA. Uno sbilanciamento della Ambra1 conduce alla produzione di diversi tipi di cancro: l'adenocarcinoma polmonare, il sarcoma e il glioblastoma. In caso di disfunzionamenti di questo tipo occorre adottare strategie mediche che fanno utilizzo di circuiti di retroazione biologici che, attraverso la Ciclina D, regolano la concentrazione l'Ambra1 ai valori normali di un individuo sano.

2 Modello matematico

Il sistema preso in esame per la soluzione del problema di controllo è descritto da un modello matematico, realizzato utilizzando una funzione di Hill. Modello e relativi parametri sono stati presi da [AM08].

Si consideri la regolazione di una proteina A (Ambra1) con una concentrazione data da p_a e una corrispondente concentrazione di mRNA m_a . Sia B (Ciclina D) una seconda proteina con concentrazione p_b che inibisce la produzione di proteina A attraverso la regolazione trascrizionale. La dinamica risultante di p_a e m_a può essere scritta nella forma:

$$\begin{cases} \dot{m}_a = \frac{a_{ab}}{1 + k_{ab}p_b^{n_{ab}}} + a_{a0} - \gamma_a m_a \\ \dot{p}_a = \beta_a m_a - \delta_a p_a \\ y = p_a \end{cases} \quad (1)$$

in cui γ_a rappresenta il tasso di degradazione dell' mRNA, a_{ab}, k_{ab} e n_{ab} sono parametri che descrivono il modo in cui B inibisce A , β_a rappresenta il tasso di produzione della proteina dal corrispondente filamento di mRNA e δ_a rappresenta il tasso di degradazione della proteina A . Il termine a_{a0} rappresenta la permeabilità del promotore ed è assimilabile ad un disturbo per il sistema. Infine n_{ab} è un coefficiente correlato alla cooperabilità del promotore. I valori assunti da tali parametri sono riportati nella seguente tabella:

Parametro	Valore
a_{ab}	0.5
k_{ab}	$6.25 \cdot 10^{-4}$
a_{a0}	$5 \cdot 10^{-4}$
γ_a	$5.8 \cdot 10^{-3}$
β_a	0.12
δ_a	$1.2 \cdot 10^{-3}$

Tabella 1: Parametri del modello.

2.1 Analisi preliminari del modello

Il sistema in esame è un sistema non lineare del secondo ordine in cui la non linearità è presente solamente nella prima delle due equazioni di stato e dipende dall'ingresso di controllo. Una forma poco comune di questo tipo, rende il modello non appartenente alla classe di sistemi non lineari descritti dalla cosiddetta *forma compagna*:

$$\dot{x}^{(n)} = f(x) + g(x)u \quad (2)$$

Questo rende il sistema non facilmente controllabile attraverso le comuni strategie di controllo non lineari.

Una prima analisi qualitativa del sistema in evoluzione libera, ossia per $p_b = 0$, è riportata nel diagramma di fase in Figura 1, ove è possibile notare la presenza di un punto di equilibrio stabile (gli autovalori sono a parte reale negativa) in $(m_a = 86, p_a = 8600)$. L'obiettivo del controllo è stabilizzare il sistema intorno ad un punto di equilibrio in cui la concentrazione della proteina p_a sia approssimativamente 25.

3 Strategia di controllo

Sebbene, quindi, il sistema non rientri nella classe di sistemi descritti dalla forma canonica di controllabilità, è comunque possibile applicare i concetti intuitivi della *feedback linearization*, annullando le non linearità, attraverso un'opportuna scelta dell'ingresso di controllo, in modo tale da ottenere a ciclo chiuso una forma lineare.

Una scelta opportuna dell'ingresso di controllo p_b sarà quella che consente di annullare l'intera frazione della prima equazione di stato riducendola alla sola presenza di un ingresso equivalente v :

$$p_b = \sqrt[n_{ab}]{\frac{1}{k_{ab}} \left(\frac{a_{ab}}{v} - 1 \right)} \quad (3)$$

Il sistema lineare ottenuto sostituendo l'ingresso di controllo così definito avrà forma:

$$\begin{cases} \dot{m}_a = -\gamma_a m_a + v + a_{a0} \\ \dot{p}_a = \beta_a m_a - \delta_a p_a \\ y = p_a \end{cases} \quad (4)$$

la cui forma matriciale è espressa nell'equazione (13).

Per il controllo lineare di questo sistema sono possibili diverse strade. Per il progetto sono state esplorate contemporaneamente due strategie, entrambe basate sulla stabilizzazione mediante retroazione di stato.

Il primo passo è stato quello di verificare la raggiungibilità del sistema attraverso il calcolo del determinante della matrice di raggiungibilità:

$$W_r = [B \quad AB \quad A^2B] \quad (5)$$

Il determinante della matrice è risultato diverso da zero per cui il sistema in esame è un sistema raggiungibile.

3.1 Linear quadratic regulator (LQR) con azione integrale

La presenza di un disturbo a_{a0} impone l'utilizzo di un'azione integrale per la sua reiezione. L'azione integrale viene aggiunta aumentando la descrizione del sistema con un nuovo stato:

$$\dot{z} = y - r = Cx - r \quad (6)$$

Il nuovo sistema ottenuto avrà forma:

$$\begin{cases} \dot{m}_a = -\gamma_a m_a + v + a_{a0} \\ \dot{p}_a = \beta_a m_a - \delta_a p_a \\ \dot{z} = p_a - r \end{cases} \quad (7)$$

la cui forma matriciale è espressa nell'equazione (14).

La prima strategia adottata è il regolatore lineare quadratico che prevede il calcolo di una legge di controllo lineare ottima nella forma:

$$v = -Kx - k_i z + k_r r \quad (8)$$

in cui i guadagni ottimali sono ottenuti attraverso l'ottimizzazione di una funzione di costo. Le matrici dei pesi della funzione di costo sono state scelte in modo tale da garantire un elevato tasso di convergenza della traiettoria dello stato, senza badare troppo ai costi legati all'ingresso di controllo.

Risultati e valutazione delle performance La simulazione del sistema a ciclo chiuso ottenuta applicando il controllore lineare così definito, scegliendo come valore di partenza dell'integrale dell'errore 0, mostra una pronunciata sotto-elongazione successiva all'istante in cui il sistema ha raggiunto la condizione di errore nullo (Figura 2). Tale comportamento è assimilabile al fenomeno del *windup*: quando il valore in uscita al controllore è tale da saturare il comando di attuazione, si ha che l'uscita dell'integratore continuerà a crescere fino a quando l'errore non diventerà nullo mentre il comando di attuazione rimarrà costante. Se il sistema è stabile, dopo un dato intervallo di tempo, l'errore diventerà nullo e l'integratore inizierà a scaricarsi; fino a quando il valore di uscita non sarà inferiore alla saturazione, relativa all'attuatore, il segnale di controllo rimarrà costante. Questo fenomeno fa sì che il sistema dopo aver raggiunto la condizione di errore nullo, si allontani in direzione opposta, creando un effetto di sovra-elongazione (in questo caso sotto-elongazione).

Sebbene non esistano effettive limitazioni fisiche, in quanto il sistema è simulato e non vi è alcun vincolo sull'ingresso di controllo, i limiti di attuazione vengono implicitamente generati dall'ottimizzazione del costo, che pone limiti sulla dimensione dell'ingresso di controllo. Sulla base di questa considerazione, si è potuto ridurre il fenomeno della sotto-elongazione riducendo il valore del peso dell'ingresso di controllo all'interno del costo, consentendo, quindi, di ampliare il "limite di saturazione". Un ulteriore miglioramento delle performance si è ottenuto imponendo un valore iniziale dell'integrale dell'errore negativo, in modo tale da limitare l'eccessiva crescita dello stesso.

In Figura 3 è riportata la risposta a ciclo chiuso del sistema dopo l'introduzione degli accorgimenti di cui sopra.

3.2 Pole placement

La seconda strategia di controllo adottata è il pole placement, che consente di ottenere una legge di controllo nella forma:

$$v = -Kx + k_r r \quad (9)$$

i cui guadagni sono ottenuti imponendo che il sistema a ciclo chiuso rispetti una dinamica descritta da un polinomio caratteristico desiderato, i cui coefficienti sono settati dalle specifiche del sistema. Nel problema in esame si è imposto che la dinamica fosse priva di sovra-elongazione e con un tempo di salita pari a $1s$, con i seguenti valori del coefficiente di smorzamento e della pulsazione naturale:

$$\zeta = 0.9, \quad \omega_0 = 2.7 \quad (10)$$

da cui si è ottenuto il polinomio caratteristico desiderato:

$$p(s) = s^2 + 2\zeta\omega_0 s + \omega_0^2 = s^2 + 4.86s + 7.29 \quad (11)$$

Risultati e valutazione delle performance Come anche per il caso dell'LQR, le condizioni iniziali del sistema si trovano al di sopra del riferimento, motivo per cui i vincoli sulla sovra-elongazione devono essere interpretati come vincoli sulla sotto-elongazione e il tempo di salita come un tempo di discesa.

Il comportamento a ciclo chiuso del sistema è mostrato in Figura 4 dalla quale è possibile osservare come le specifiche del sistema siano rispettate.

4 Analisi del sistema a ciclo chiuso

Può essere interessante effettuare un'analisi qualitativa del comportamento del sistema a ciclo chiuso, per osservare gli effetti del controllore sulle traiettorie dello stato. In Figura 5 è riportato il diagramma di fase del sistema a ciclo chiuso, ottenuto applicando la linearizzazione globale e la legge di controllo i cui guadagni sono stati calcolati mediante pole placement.

Il sistema a ciclo chiuso così definito presenta un punto di equilibrio in $(m_a = 0.2506, p_a = 25.0628)$, che era l'obiettivo del controllo. Gli autovalori, ottenuti valutando lo Jacobiano nel punto di equilibrio, hanno parte reale negativa, motivo per cui l'equilibrio è stabile ed inoltre, come era lecito aspettarsi, corrispondono alle radici del polinomio caratteristico desiderato utilizzato nel pole placement. Infine in Figura 6 è possibile osservare la traiettoria dello stato partendo dalla stessa condizione iniziale valutata nel problema in esame.

5 Miglioramenti futuri

Le strategie adottate per risolvere il problema di controllo in esame non sono tali da consentire l'inserimento di vincoli per rispettare la fisica del problema: la concentrazione di una proteina o dell'mRNA non possono assumere in natura valori negativi, cosa invece possibile in tale progetto. Inoltre la scelta dell'ingresso di controllo che annullasse le non linearità, impone vincoli stringenti anche sui possibili valori dell'ingresso equivalente: esso compare come denominatore del radicando di una radice di ordine n -esimo. Questo comporta che non sono ammissibili valori nulli o tali da rendere negativo il radicando in presenza di un indice pari.

Un miglioramento futuro di tale sistema di controllo potrebbe essere quindi quello di adottare una strategia di controllo diversa, che consenta l'inserimento di vincoli su uscita, stati e ingresso di controllo, come ad esempio l'MPC.

A Osservatore

Nel sistema in esame è possibile osservare solamente il livello di concentrazione della proteina p_a , corrispondente all'uscita. Lo stesso non è vero per il livello di concentrazione dell'mRNA m_a . Per questo motivo, sebbene nelle implementazioni precedenti è stata fatta un'assunzione esemplificativa di osservabilità di entrambi gli stati, è stato progettato un osservatore che fosse in grado di effettuare una stima anche della seconda variabile di stato, sulla base della sola uscita e dell'ingresso di controllo e che potesse essere inserito in uno schema di retroazione in cui viene misurata solamente l'uscita.

Il primo passo effettuato è stato quello di verificare l'osservabilità del sistema, tenendo conto della descrizione senza lo stato aggiuntivo legato all'azione integrale. Ottenuta una matrice di osservabilità di rango pieno, si è potuto poi procedere alla progettazione dell'osservatore mediante LQR, applicando la dualità che vi è fra le matrici:

$$A \leftrightarrow A^T, B \leftrightarrow C^T, K \leftrightarrow L^T \quad (12)$$

Definita la matrice L è stato poi possibile realizzare l'osservatore in Simulink (Figura 7) e inserirlo nell'anello di retroazione.

Sono state effettuate le simulazioni del sistema a ciclo chiuso con osservatore, applicando entrambe le strategie di controllo. Il comportamento del sistema è visibile in Figura 8 ed è perfettamente uguale a quello ottenuto senza osservatore.

B Filtro di Kalman

Poiché il sistema in esame è un sistema biologico, le cui misurazioni sono affette intrinsecamente da errori stocastici di misura, si è progettato un filtro di Kalman, per ottenere una stima dello stato anche in tali situazioni.

Il filtro realizzato ha la forma di un osservatore lineare, il cui guadagno rappresentato dalla matrice L è tale da minimizzare l'errore quadratico medio. Nella simulazione è stato introdotto del rumore bianco che perturba le misurazioni dell'uscita e l'ingresso di controllo.

La simulazione del sistema a ciclo chiuso (Figura 9), ottenuta applicando entrambe le strategie di controllo, mostra come il filtro consenta di ottenere una stima molto precisa dello stato del sistema, nonostante l'intervento del rumore. È infatti possibile osservare la differenza netta che sussiste tra l'uscita del sistema soggetta a rumore e l'uscita stimata dal filtro.

C Immagini e simulazioni

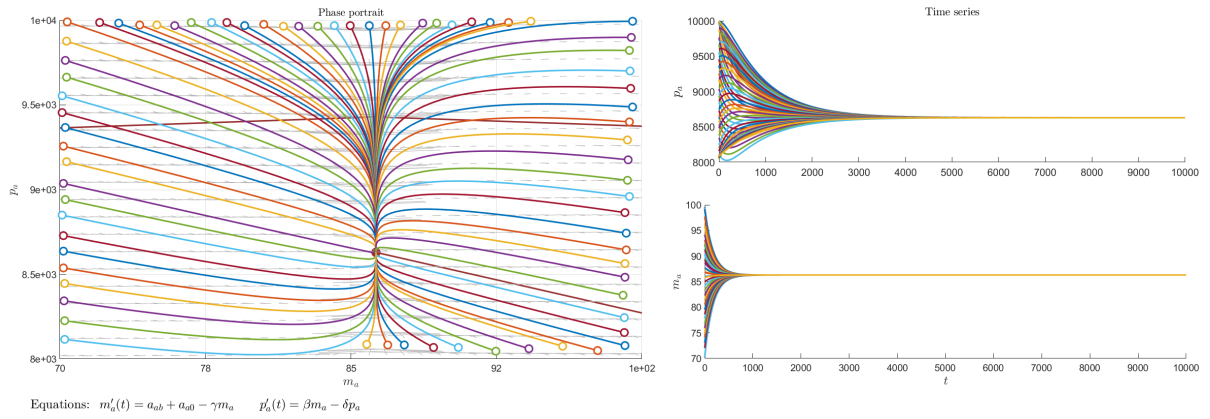


Figura 1: Diagramma di fase del sistema ad anello aperto.

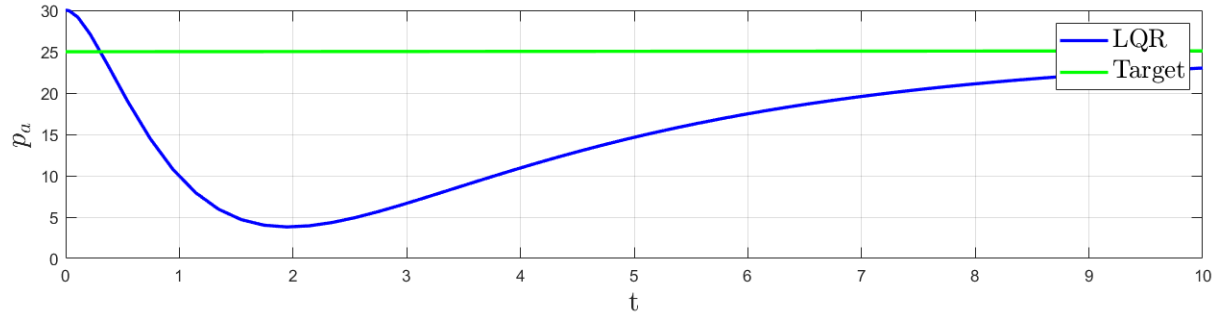


Figura 2: Sistema a ciclo chiuso applicando l'LQR con condizione iniziale dell'integrale dell'errore nulla.

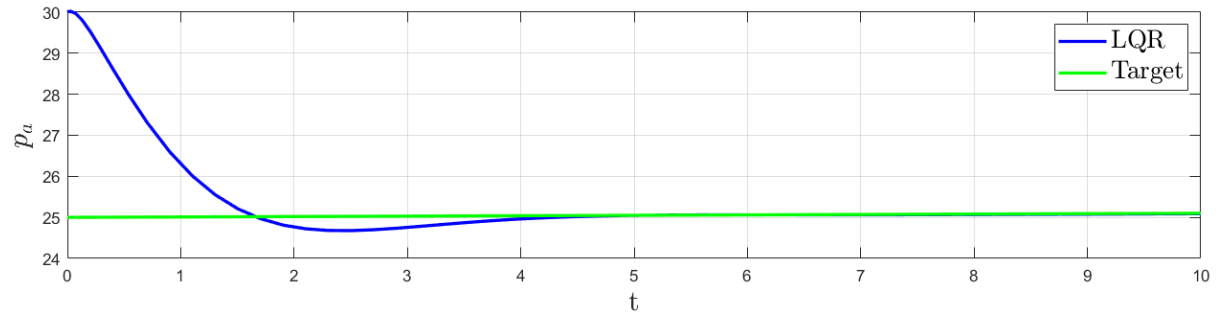


Figura 3: Sistema a ciclo chiuso applicando l'LQR con condizione iniziale dell'integrale dell'errore negativa.

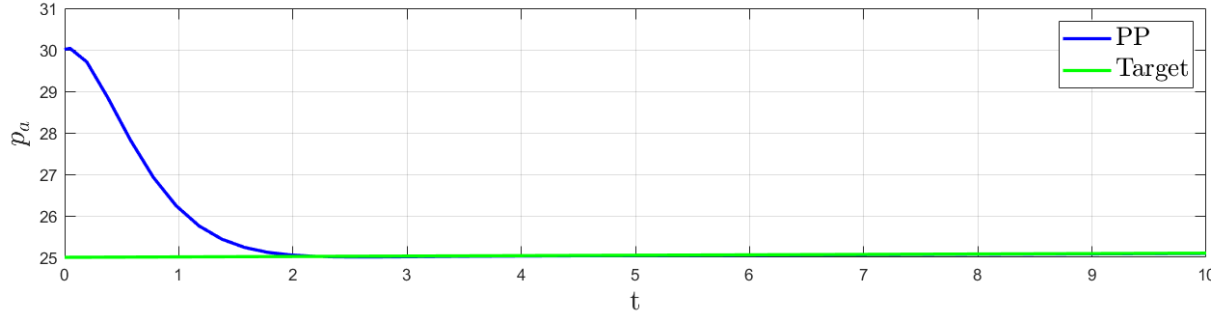


Figura 4: Sistema a ciclo chiuso applicando il pole placement.

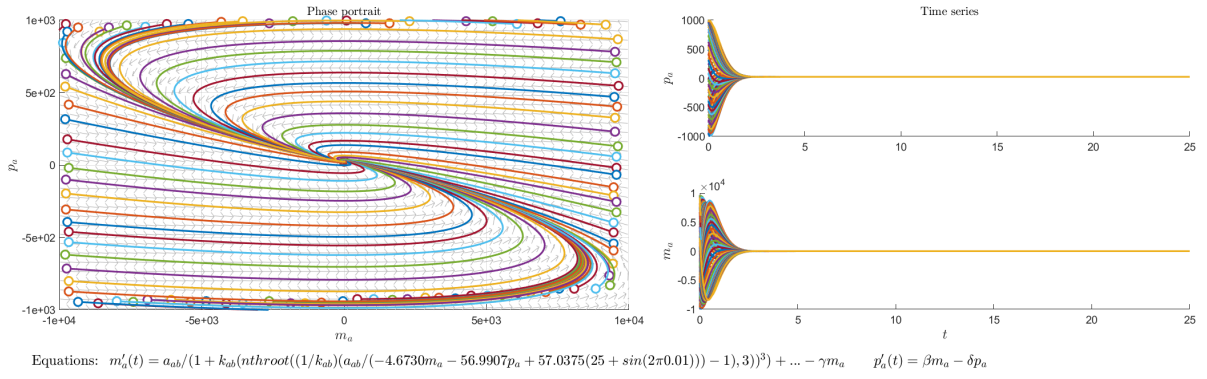


Figura 5: Diagramma di fase del sistema a ciclo chiuso.

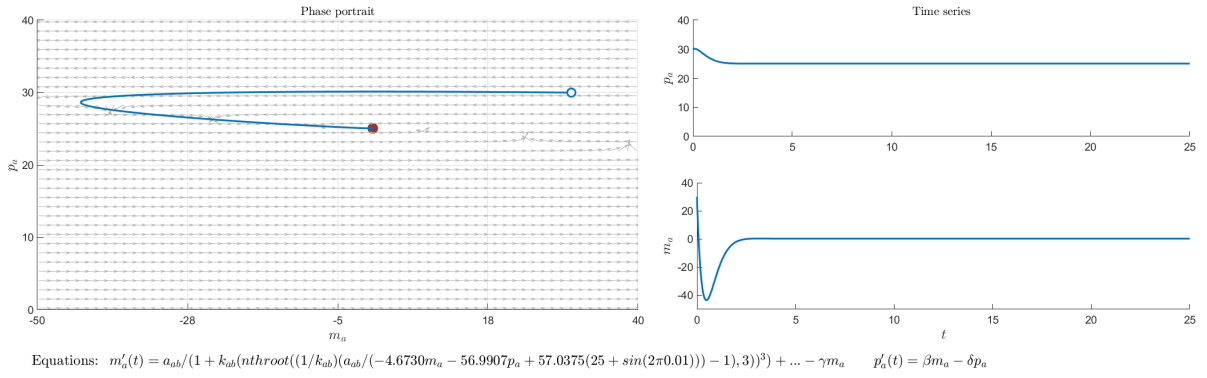


Figura 6: Diagramma di fase del sistema a ciclo chiuso, con condizione iniziale ($m_a = 20, p_a = 30$).

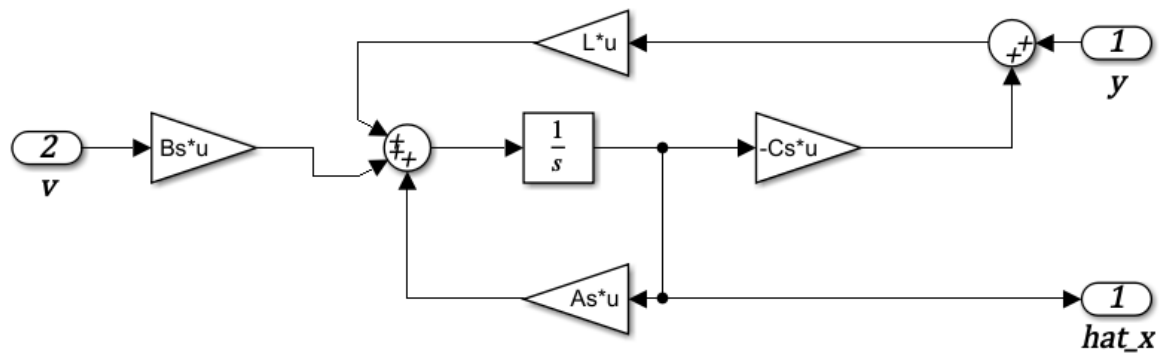


Figura 7: Osservatore.

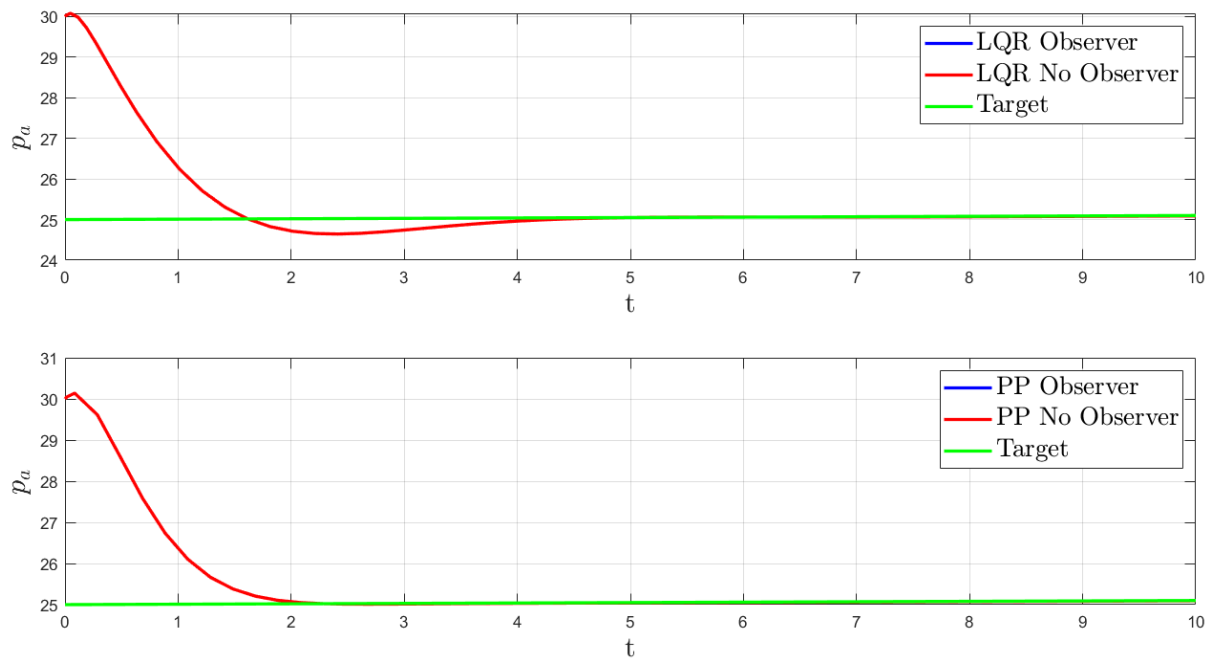


Figura 8: Sistema a ciclo chiuso con osservatore.

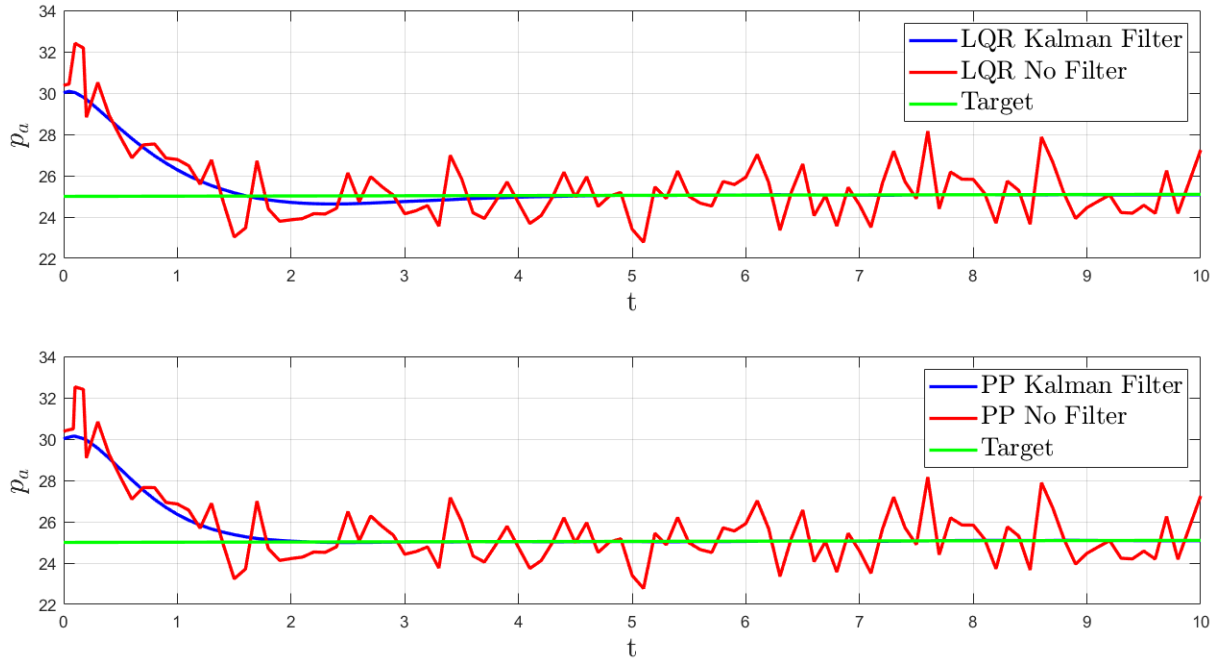


Figura 9: Sistema a ciclo chiuso con filtro di Kalman.

D Formule matematiche

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \dot{m}_a \\ \dot{p}_a \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} -\gamma & 0 \\ \beta & -\delta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} m_a \\ p_a \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} v + \begin{bmatrix} a_{a0} \\ 0 \end{bmatrix} \\ y &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} m_a \\ p_a \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (13)$$

Sistema linearizzato globalmente

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \dot{m}_a \\ \dot{p}_a \\ \dot{z} \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} -\gamma & 0 & 0 \\ \beta & -\delta & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} m_a \\ p_a \\ z \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} v - \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ r \end{bmatrix} \\ y &= \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} m_a \\ p_a \\ z \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (14)$$

Sistema linearizzato globalmente con azione integrale

Riferimenti bibliografici

- [ÅM08] Karl Johan Åstrom e Richard M. Murray. *Feedback systems : an introduction for scientists and engineers*. Princeton University Press, 2008. ISBN: 978-0-691-13576-2.