

Biologi: en utmaning för Numerisk Analys

Stefan Engblom

Beräkningsvetenskap
Informationsteknologi
Uppsala Universitet

Docentföreläsning, Uppsala, 6:e Mars, 2013

Idag

Mål:
Utveckla och belysa begrepp från Beräkningsvetenskap I, II och III ställd inför problem från Biologisk modellering.

Innehåll

Motivation

Numerisk analys...
...Biologisk realitet

1. Stokastiska formuleringar

2. Systemenergi

Avslutning

Numerisk analys

En komprimerad abstrakt sammanfattning!

Mätbara data y , fysik f (ofta en **differentialoperator**), okänt tillstånd x .

Matematiskt problem $f(x) = y$, lösning $x = f^{-1}(y)$.

Det matematiska problemet är **stabil** om

$$\|f^{-1}(y_1) - f^{-1}(y_2)\| \leq F\|y_1 - y_2\|.$$

Numerisk analys

En komprimerad abstrakt sammanfattning!

Mätbara data y , fysik f (ofta en **differentialoperator**), okänt tillstånd x .

Matematiskt problem $f(x) = y$, lösning $x = f^{-1}(y)$.

Det matematiska problemet är **stabilt** om

$$\|f^{-1}(y_1) - f^{-1}(y_2)\| \leq F\|y_1 - y_2\|.$$

Numeriskt problem $g_h(\tilde{x}) = y$, lösning $\tilde{x} = \tilde{x}(h) = g_h^{-1}(y)$.

Diskretiseringsparameter $h \in (0, 1)$.

Det numeriska problemet är **stabilt** om

$$\|g_h^{-1}(y_1) - g_h^{-1}(y_2)\| \leq G\|y_1 - y_2\|.$$

Numerisk analys

Lax ekvivalens

En numerisk metod är **konsistent** om $\forall x : \lim_{h \rightarrow 0} \|(f - g_h)(x)\| = 0$.

En numerisk metod är **konvergent** om $\forall y : \lim_{h \rightarrow 0} \|(g_h^{-1} - f^{-1})(y)\| = 0$.

Numerisk analys

Lax ekvivalens

En numerisk metod är **konsistent** om $\forall x : \lim_{h \rightarrow 0} \|(f - g_h)(x)\| = 0$.

En numerisk metod är **konvergent** om $\forall y : \lim_{h \rightarrow 0} \|(g_h^{-1} - f^{-1})(y)\| = 0$.

En stabil och konsistent numerisk metod är konvergent.

Bevis.

Definiera $\bar{y} := g_h(x)$.

$$\begin{aligned} \|\text{Felet}\| &= \|\tilde{x} - x\| = \|g_h^{-1}(y) - g_h^{-1}(\bar{y})\| \quad (\text{stabilit}) \\ &\leq G\|y - \bar{y}\| = G\|f(x) - g_h(x)\| \quad (\text{konsistent}) \\ &\rightarrow 0, \quad h \rightarrow 0. \end{aligned}$$



Biologisk realitet

Film #1 : numerisk lösning av vågekvationen (K. Mattsson, M. Almquist).

Film #2 : neutrofiler i en mus (G. Christoffersson, M. Phillipson).

Biologisk realitet

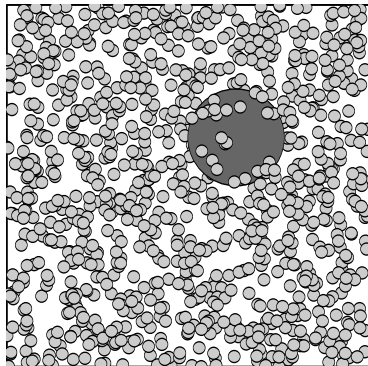
Film #1 : numerisk lösning av vågekvationen (K. Mattsson, M. Almquist).

Film #2 : neutrofiler i en mus (G. Christoffersson, M. Phillipson).

Mätbara data y ? Fysik f ? Tillstånd x ? Stabilitet? Konsistens?
Konvergens?

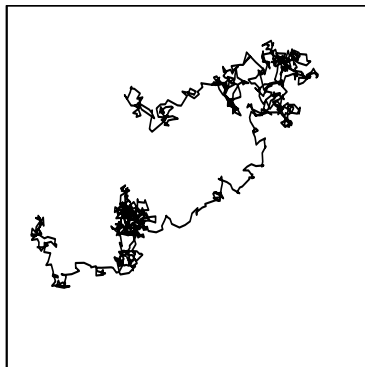
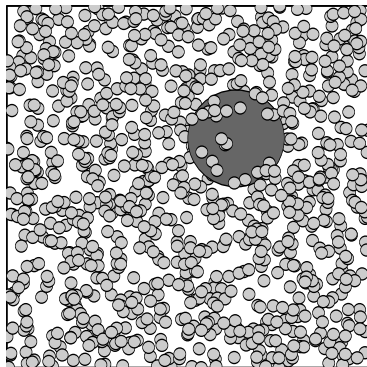
Brownsk rörelse

Exempel: Partikel i en vätska (Einstein).



Brownsk rörelse

Exempel: Partikel i en vätska (Einstein).



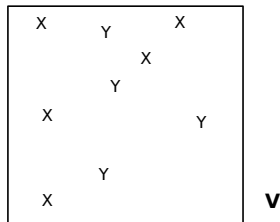
En stokastisk modell är enklare men beror i gengäld på slumpen.

Stokastisk modellering av biokemi

Exempel: Bimolekylär reaktion $X + Y \rightarrow Z$.

-Vad är sannolikheten

$P(\text{1st } X \text{ och 1st } Y \text{ reagerar i tidsintervallet } [0, \Delta t])?$

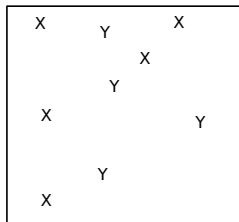


Stokastisk modellering av biokemi

Exempel: Bimolekylär reaktion $X + Y \rightarrow Z$.

-Vad är sannolikheten

$P(\text{1st } X \text{ och 1st } Y \text{ reagerar i tidsintervallet } [0, \Delta t])?$



▶ $P \propto n_X$ ("antal X -molekyler")

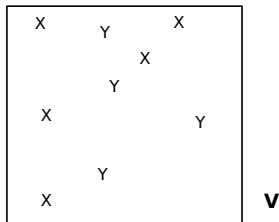
▶ $P \propto n_Y$

Stokastisk modellering av biokemi

Exempel: Bimolekylär reaktion $X + Y \rightarrow Z$.

-Vad är sannolikheten

$P(\text{1st } X \text{ och 1st } Y \text{ reagerar i tidsintervallet } [0, \Delta t])?$



▶ $P \propto n_X$ ("antal X -molekyler")

▶ $P \propto n_Y$

▶ $P \propto 1/V$

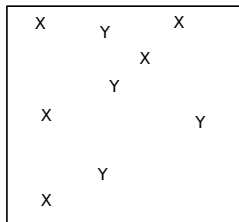
▶ $P \propto \Delta t$

Stokastisk modellering av biokemi

Exempel: Bimolekylär reaktion $X + Y \rightarrow Z$.

-Vad är sannolikheten

$P(\text{1st } X \text{ och 1st } Y \text{ reagerar i tidsintervallet } [0, \Delta t])?$



▶ $P \propto n_X$ ("antal X -molekyler")

▶ $P \propto n_Y$

▶ $P \propto 1/V$

▶ $P \propto \Delta t$

$\implies P(X + Y \rightarrow Z \text{ i tidsintervallet } [0, \Delta t]) = \text{konst} \cdot n_X n_Y \Delta t / V.$

Beskriver en **tidskontinuerlig Markovkedja**.

Stokastisk konvergens

Deterministisk konvergens $\|\tilde{x}_h - x\| \rightarrow 0$ då $h \rightarrow 0$.

Stokastisk konvergens:

Stark $E \|\tilde{X}_h - X\|^2 \rightarrow 0$ då $h \rightarrow 0$

Svag $E \varphi(\tilde{X}_h) - \varphi(X) \rightarrow 0$ då $h \rightarrow 0$, $\forall \varphi$ snäll testfunktion

Stokastisk konvergens

Deterministisk konvergens $\|\tilde{x}_h - x\| \rightarrow 0$ då $h \rightarrow 0$.

Stokastisk konvergens:

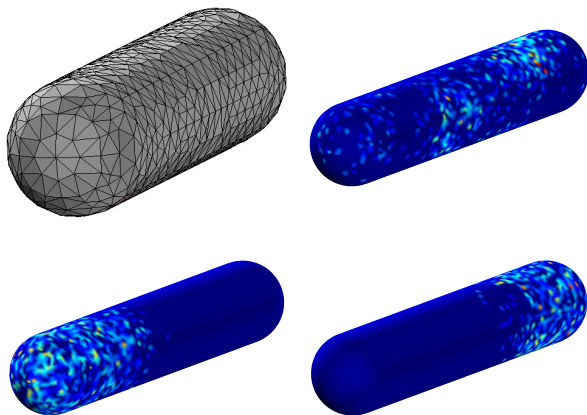
Stark $E \|\tilde{X}_h - X\|^2 \rightarrow 0$ då $h \rightarrow 0$

Svag $E \varphi(\tilde{X}_h) - \varphi(X) \rightarrow 0$ då $h \rightarrow 0$, $\forall \varphi$ snäll testfunktion

-För många fysiska tillämpningar är svag konvergens tillräcklig:
observerbarhet (...)

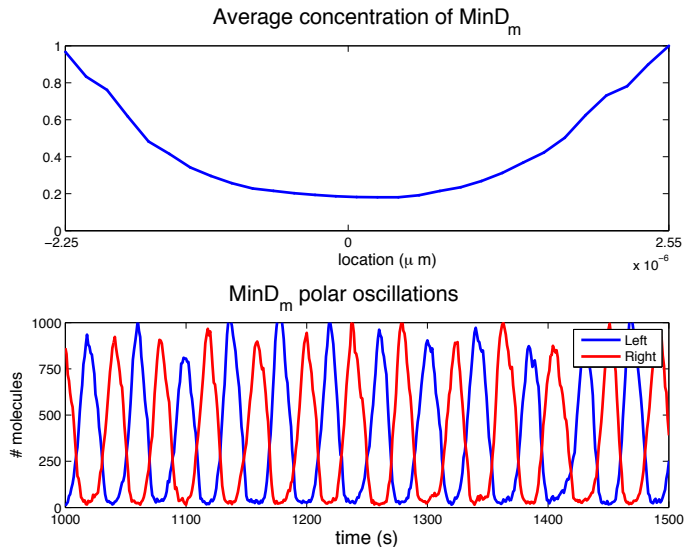
Svag konvergens

Oscillationer i bakteriemembran



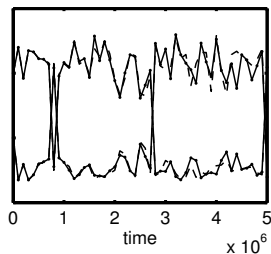
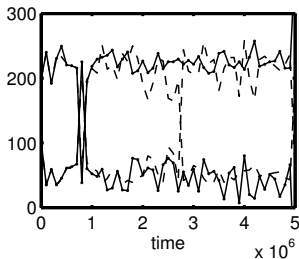
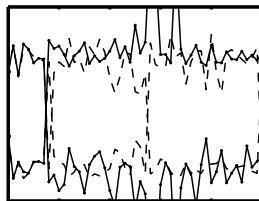
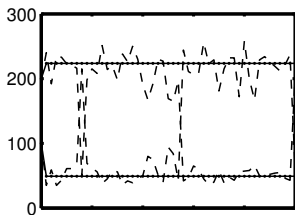
Svag konvergens

Oscillationer i bakteriemembran



Stark konvergens

Bistabilt problem i två variabler



Systemenergi, modellering

Exempel: Två oblandbara vätskor (olja/vatten) i en volym V .

Fasfält variabel $\phi(x)$ som är ± 1 i respektive vätska, *diffust* gränsskikt där $\phi = 0$.

Ansats på fri energi:

$$F_\phi = \int_V f(\phi) + \frac{\epsilon^2}{4} (\nabla \phi)^2 dV,$$

$f(\phi) = (1 - \phi)^2(1 + \phi)^2$, en potential med två stabila minima $\phi = \pm 1$.

Systemenergi, Cahn-Hilliard

“Recept”: tag variationsderivatan av F_ϕ med avseende på ϕ ,

$$\frac{\delta F_\phi}{\delta \phi} = f'(\phi) - \frac{\varepsilon}{2} \Delta \phi =: \mu_\phi \quad (\text{kemisk potential}).$$

En lämplig PDE för ϕ är nu

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \Delta \mu_\phi \quad (\text{Cahn-Hilliards ekvation}).$$

Film #3 : bubblor (M. Do-Quang).

Systemenergi, Cahn-Hilliard

“Recept”: tag variationsderivatan av F_ϕ med avseende på ϕ ,

$$\frac{\delta F_\phi}{\delta \phi} = f'(\phi) - \frac{\varepsilon}{2} \Delta \phi =: \mu_\phi \quad (\text{kemisk potential}).$$

En lämplig PDE för ϕ är nu

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \Delta \mu_\phi \quad (\text{Cahn-Hilliards ekvation}).$$

Film #3 : bubblor (M. Do-Quang).

Modelleringen består i att göra en energiansats!

-Numerisk konvergens?

Monte Carlo modellering: Cellular Potts

1	1	1	1	2	1	1	1	1	1
1	1	2	2	2	2	1	1	1	1
1	1	2	2	2	1	1	1	1	1
1	3	3	2	1	1	2	1	1	1
1	3	3	3	3	2	2	2	2	1
3	3	3	4	4	2	2	2	2	1
1	3	4	4	4	4	4	1	1	1
1	1	1	1	4	4	4	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Monte Carlo modellering: Cellular Potts

1	1	1	1	2	1	1	1	1	1
1	1	2	2	2	2	1	1	1	1
1	1	2	2	2	1	1	1	1	1
1	3	3	2	1	1	2	1	1	1
1	3	3	3	3	2	2	2	2	1
3	3	3	4	4	2	2	2	2	1
1	3	4	4	4	4	4	1	1	1
1	1	1	1	4	4	4	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Systemenergi (Hamiltonian),

$$H = \sum_{\text{grannlådor } ij} J(\sigma_i, \sigma_j) + \sum_{\text{lådor } i} \lambda [V(\sigma_i) - V_{ref}]^2,$$

där J är en *randkoefficient*, och (λ, V_{ref}) anger *volymvillkor*.

Cellular Potts

- Ramverket är flexibelt och relativt enkelt att utöka.
- Det finns en klassisk stokastisk algoritm "*Metropolis*" som simulerar diskreta energisystem med "rätt" statistik. Konvergens i **svag** mening när antalet drag $\rightarrow \infty$.

Film #4 : delta-notch signalering mellan celler (M. Söderling).

Avslutning

Ganska vanligt att

- ▶ Biologiska problem har en vag definition på vad som menas med fel
- ▶ Modellproblem inom Numerisk analys har en väldigt detaljerad uppfattning på vad som menas med fel

Avslutning

Ganska vanligt att

- ▶ Biologiska problem har en vag definition på vad som menas med fel
- ▶ Modellproblem inom Numerisk analys har en väldigt detaljerad uppfattning på vad som menas med fel

Grundbegrepp från Numerisk analys är fortfarande relevanta (**konvergens**, stabilitet)

Avslutning

Ganska vanligt att

- ▶ Biologiska problem har en vag definition på vad som menas med fel
- ▶ Modellproblem inom Numerisk analys har en väldigt detaljerad uppfattning på vad som menas med fel

Grundbegrepp från Numerisk analys är fortfarande relevanta (**konvergens**, stabilitet)

Det går inte att bortse från modelleringssteget; modellen kan sällan betraktas som färdig