

Numeriska metoder för den kemiska masterekvationen

Stefan Engblom

Avdelningen för Teknisk Databehandling

Institutionen för Informationsteknologi

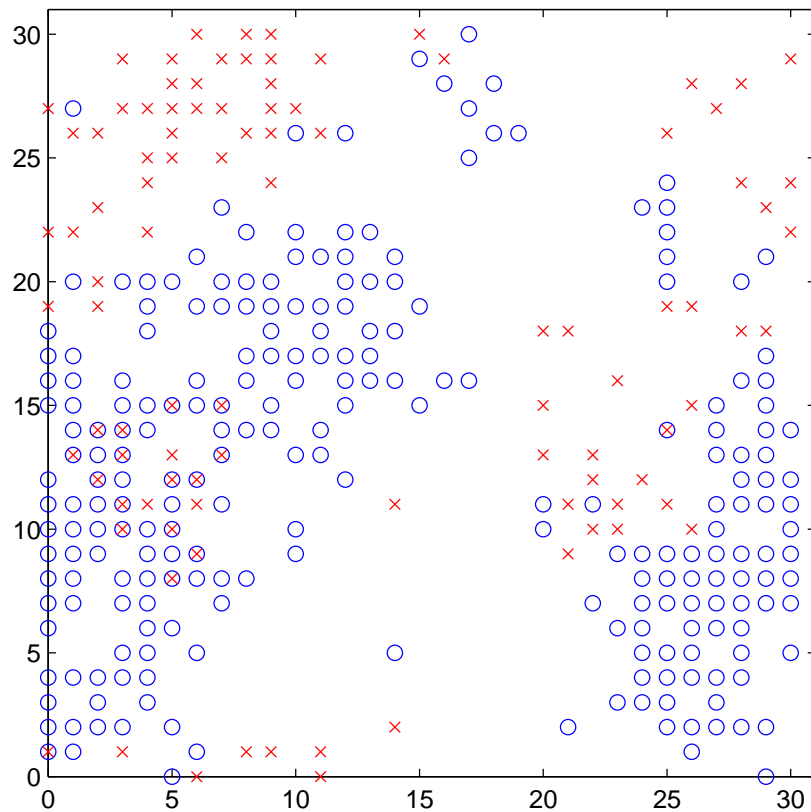
Uppsala Universitet

Uppsala 2006

Översikt

- Populär motivation: harar och rävar
- Masterekvationen: en D -dimensionell differens-differentialekvation
- Reduserad information: ekvationer för moment
- Exempel i 9-D: biologisk klocka
- Detaljerad information: en diskret, adaptiv spektralmethod
- Exempel i 2-D: bistabilt problem
- Framtid: parameterestimering — *i mån av tid!*
- Slutsatser

En mikroskopisk modell

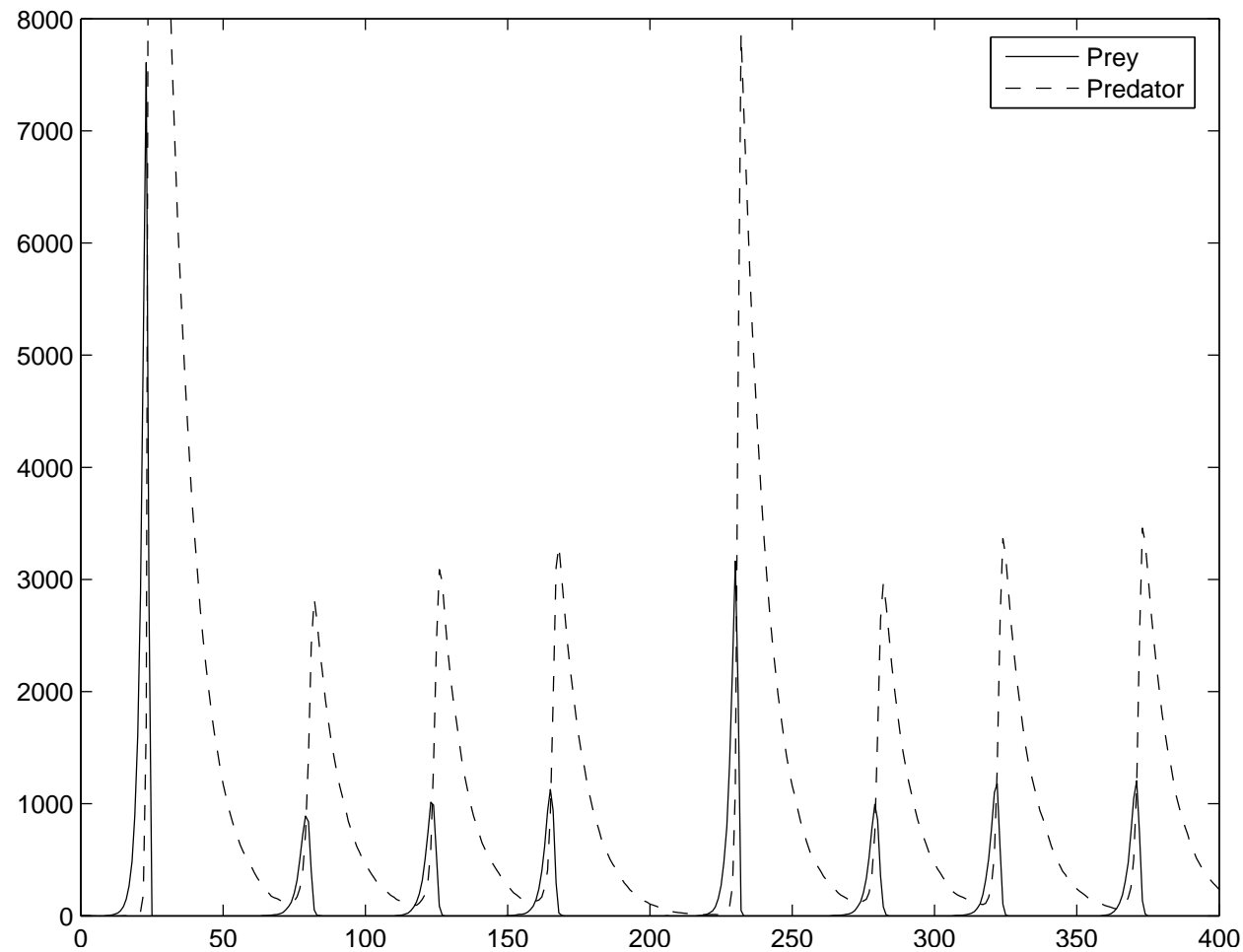


Figur 1: "Harar"/bytesdjur (cirklar), "rävar"/rovdjur (kryss).

För varje tidssteg:

1. Ökar populationen tack vare slumpmässig immigration
2. Minskar populationen på grund av naturlig död
3. Hittar bytesdjuren med viss sannolikhet föda och *delar* sig
4. Varje rovdjur som hittar ett bytesdjur lyckas med viss sannolikhet fånga det och *delar* sig
5. Rör sig samtliga individer i populationen slumpmässigt och oberoende av varandra

Enkla regler, enkelt att simulera.



Figur 2: Antalet individer som funktion av tiden i en mikroskopisk simulering.

Mikroskopisk modell

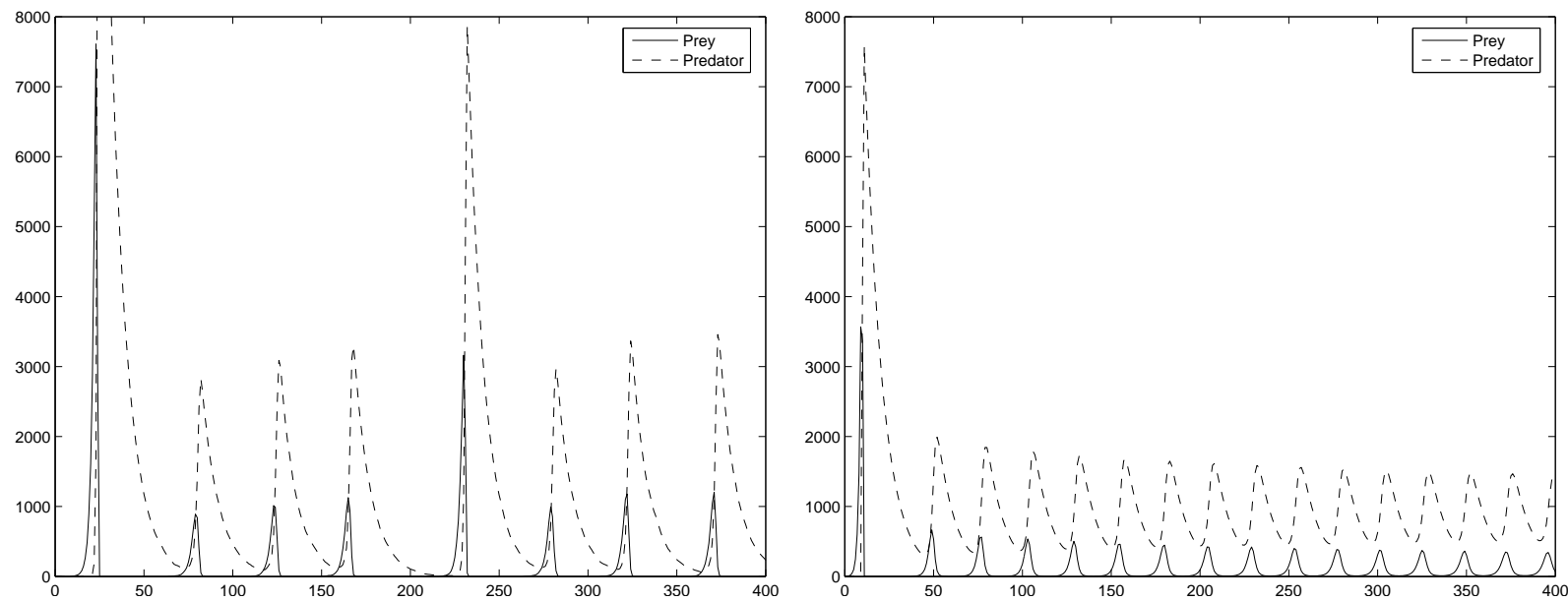
- Tidsdiskretisering ej trivial
- Effektiviteten beror på antalet individer
- Svårt att simulera "icke elementära" reaktioner
- + Kan fånga ett trovärdigt rumsligt beroende
- + Intuitiv, följer direkt från modellen

En makroskopisk modell

$x(t) = \#$ bytesdjur, $y(t) = \#$ rovdjur:

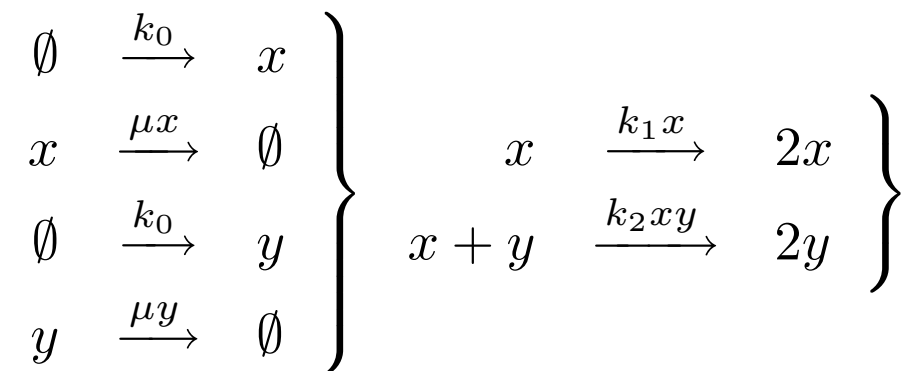
$$\left. \begin{aligned} \dot{x} &= k_0 - \mu x + k_1 x - k_2 xy \\ \dot{y} &= k_0 - \mu y + k_2 xy \end{aligned} \right\}$$

Enkel att simulera. Approximation?

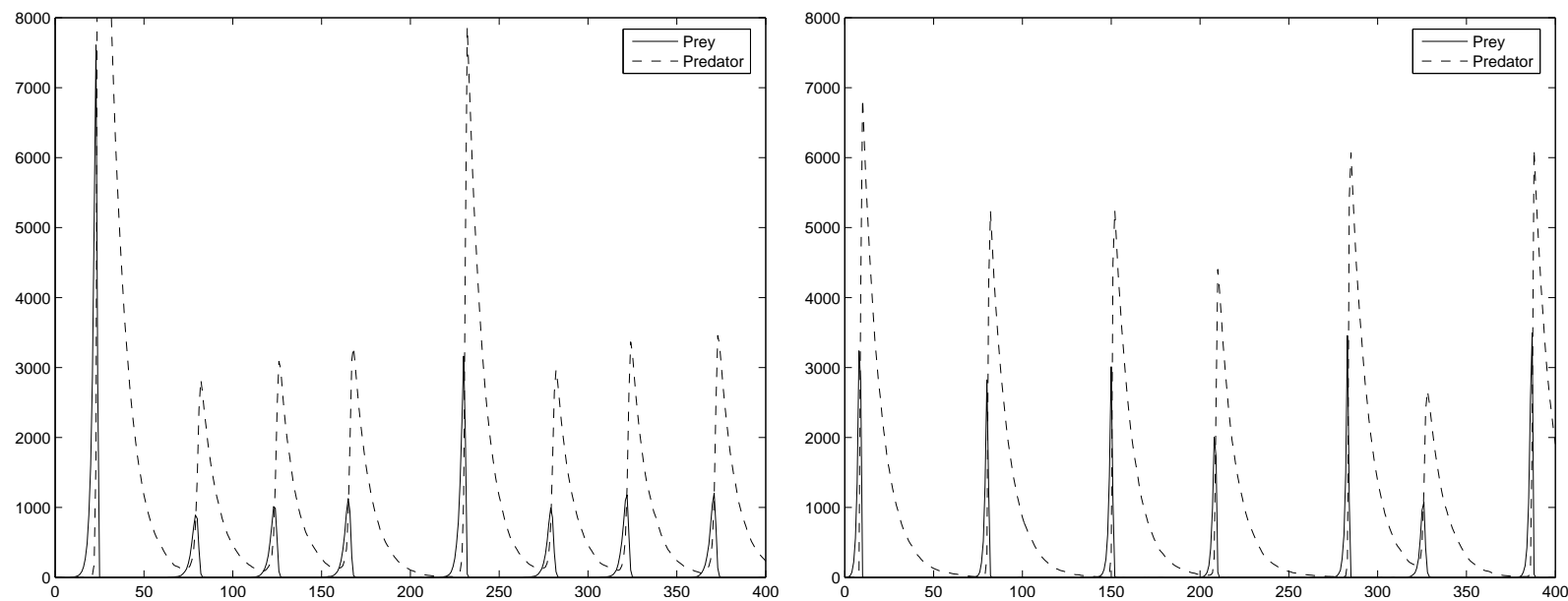


Figur 3: Jämförelse mikroskopisk/makroskopisk modell.

En mesoskopisk modell



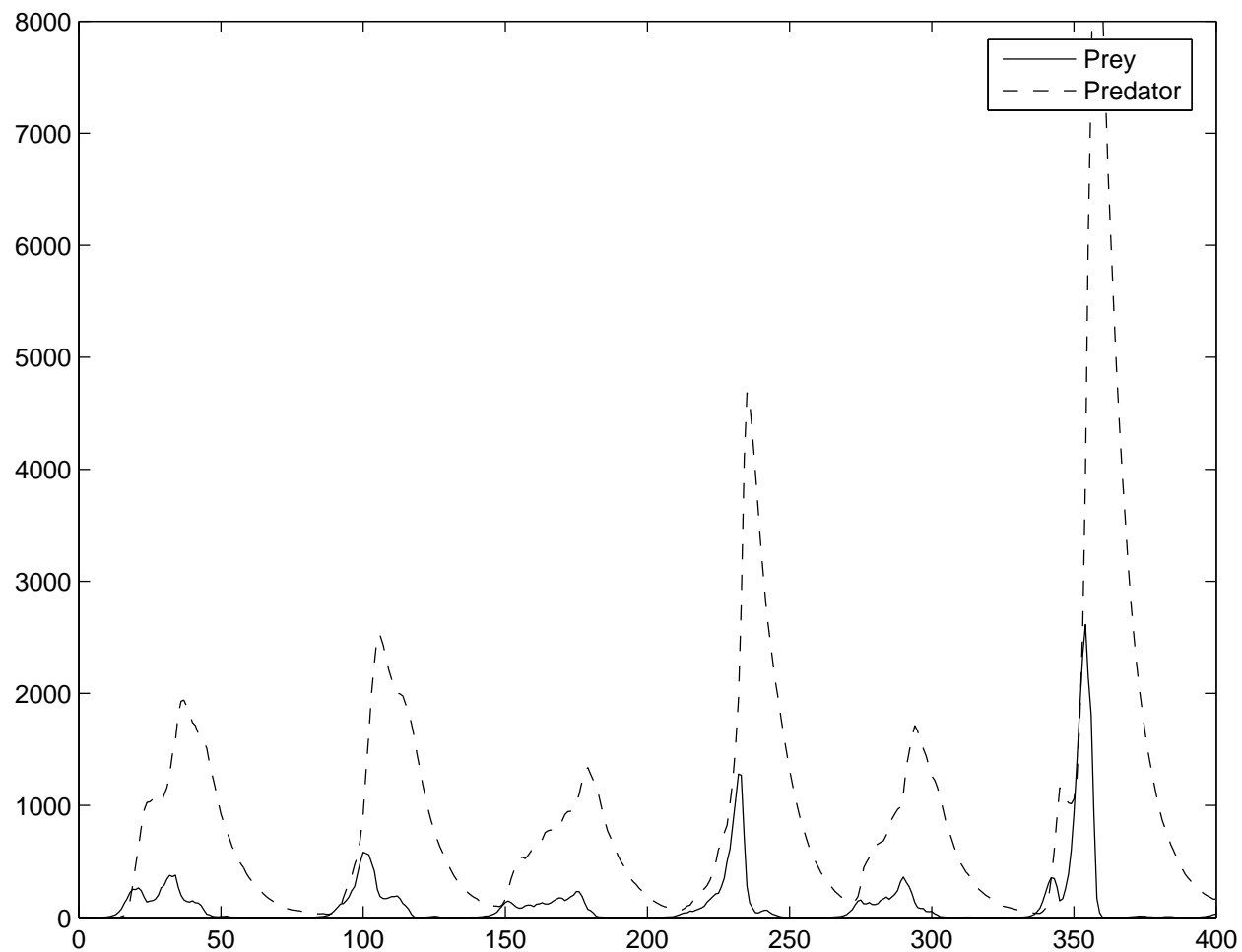
Antagande: Markovkedja. Simulering via SSA...



Figur 4: Jämförelse mikroskopisk/mesoskopisk modell.

Mesoskopisk modell

- Fångar inte rumsliga beroenden
- Icketrivialt att effektivt simulera styva förlopp
- + Enkel att formulera/simulera



Figur 5: Mikroskopisk simulering av individer som rör sig långsamt.

Kemiska system

$x \in \mathbf{Z}_+^D$ definierar tillståndet för ett kemiskt system av D olika ämnen (x_i är # molekyler av ämne nummer i).

En *reaktion* är en förflyttning mellan tillstånden x_r och x :

$$x_r = x + n_r \xrightarrow{w_r(x_r)} x,$$

där n_r är reaktionssteget och $w_r : \mathbf{Z}_+^D \rightarrow \mathbf{R}$ är sannolikheten per tidsenhet för att reaktionen ska ske.

- R olika reaktioner (w_r, n_r) , $r = 1 \dots R$

-Okänd densitet $p(x, t)$: sannolikheten att systemet befinner sig i tillståndet x vid tiden t

Masterekvationen...

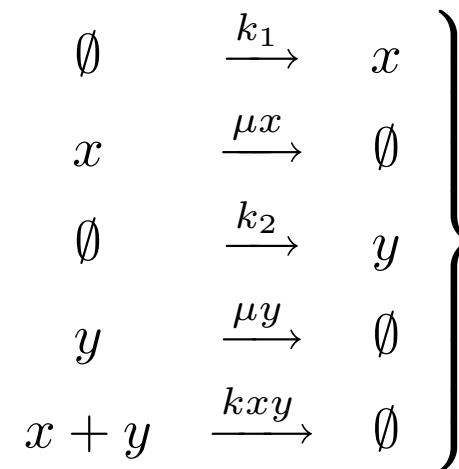
...ges då av

$$\begin{aligned}\frac{\partial p(x, t)}{\partial t} &= \sum_{\substack{r=1 \\ x+n_r^- \geq 0}}^R w_r(x+n_r)p(x+n_r, t) - \sum_{\substack{r=1 \\ x-n_r^+ \geq 0}}^R w_r(x)p(x, t) \\ &=: \mathcal{M}p,\end{aligned}$$

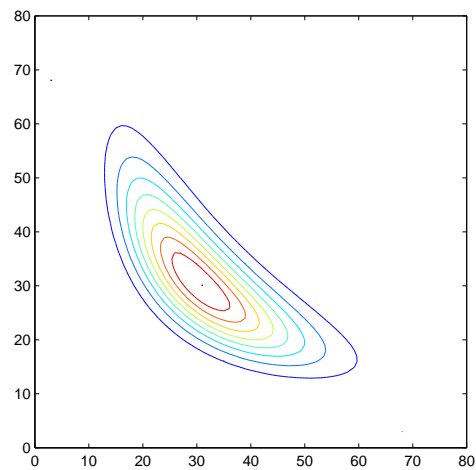
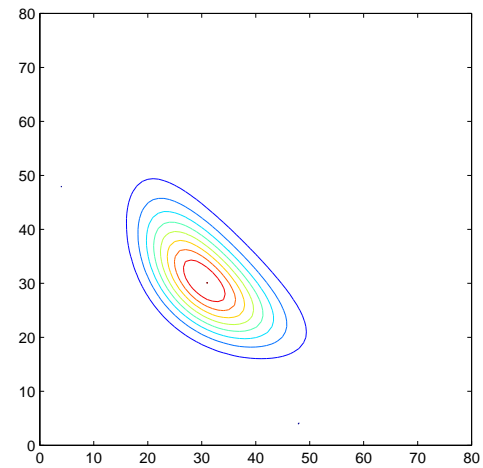
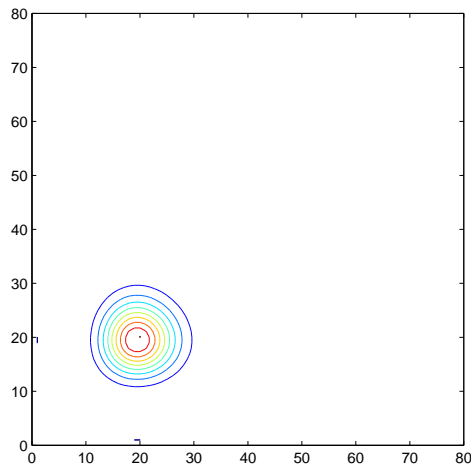
där reaktionsstegen är uppdelade i positiva och negativa delar enligt

$$n_r = n_r^+ + n_r^-.$$

-En differens-differentialekvation i D dimensioner

Ett exempel i 2-D

Lösning vid tiden $t = 0, 100$ och 400



Lösningsmetoder

- Analytiska expansioner
- Makroskopiska ekvationer för väntevärden ("reaction-rate equations")
- Stokastiska metoder för sampling av enskilda trajektorier med korrekt fördelning (Gillespie's SSA-metod)
- Approximation av p : Fokker-Planck, linear noise, sparse grids...

Adjungerad operator

-Låt X vara den till p korresponderande stokastiska variabeln

-Låt $T : \mathbf{Z}_+^D \longrightarrow \mathbf{R}$ vara en lämplig tidsberoende testfunktion

Då gäller

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E[T(X)] &= \sum_{x \geq 0} \frac{\partial p}{\partial t} T(x) = (\mathcal{M}p, T) = \\ &= (p, \mathcal{M}^*T) = \sum_{r=1}^R E [w_r(X) (T(X - n_r) - T(X))]. \end{aligned}$$

En omedelbar tillämpning

Låt $T(x) = x_i$:

$$\frac{d}{dt}E[X_i] = - \sum_{r=1}^R n_r^i E[w_r(X)] \approx - \sum_{r=1}^R n_r^i w_r(E[X])$$

”*Reaction-rate*” ekvationerna

- Ett system av D stycken ODE:er (låg komplexitet!), effektiv och direkt beskrivning
- Vanligen en fungerande approximation när antalet molekyler är stort, när reaktionskonstanterna är små, ...
- Fungerar dåligt när stokastiken spelar en roll, nära kritiska punkter, när antalet molekyler är litet, ...
- Reduserad information: kännedom om väntevärdena är inte tillräckligt för alla system

Uppenbar generalisering

Härled exakta ekvationer för fler centralmoment, exempelvis för *kovariansmatrisen*:

$$\begin{aligned} \frac{dC_{ij}}{dt} = & - \sum_{r=1}^R \left(n_r^i E[(X_j - m_j)w_r(X)] + n_r^j E[(X_i - m_i)w_r(X)] \right) + \\ & + \sum_{r=1}^R n_r^i n_r^j E[w_r(X)]. \end{aligned}$$

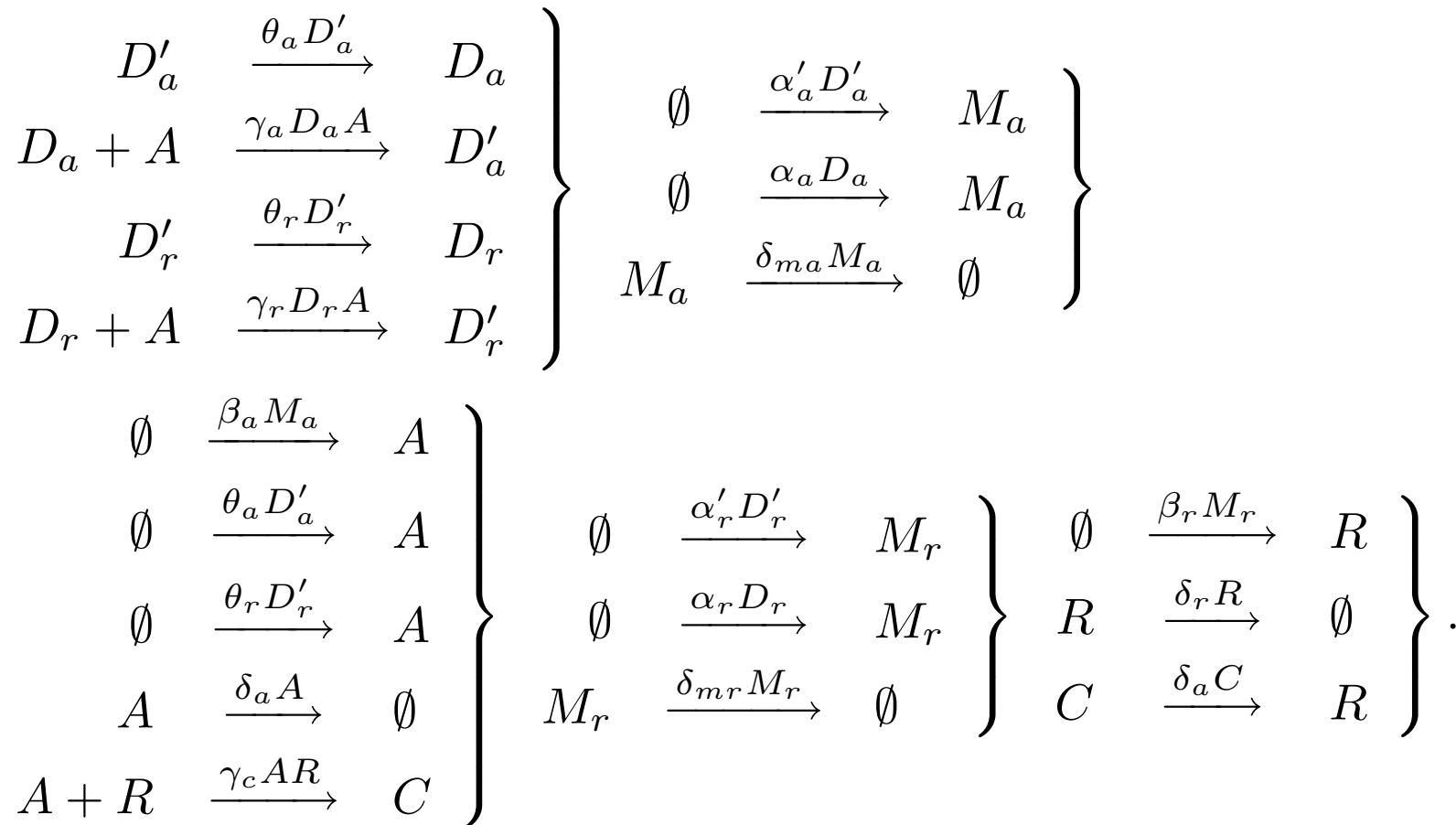
- Måste approximera w_r med (typiskt) ett polynom
- Måste *dessutom* trunkera kopplingen till högre ordningens moment

"Momentmetoden"

- + Ett system av $\mathcal{O}(D^n)$ ODE:er där n är högsta ordningens moment
- + Vanligen en bra approximation även då antalet molekyler är ganska litet
- + Kan kontrolleras mot sig självt
 - Svår att analysera, även för väldigt enkla system
 - Reduserad information: för vissa system är den exakta formen av sannolikhetsdensiteten intressant

Biologisk klocka

9 ämnen, 18 reaktioner;

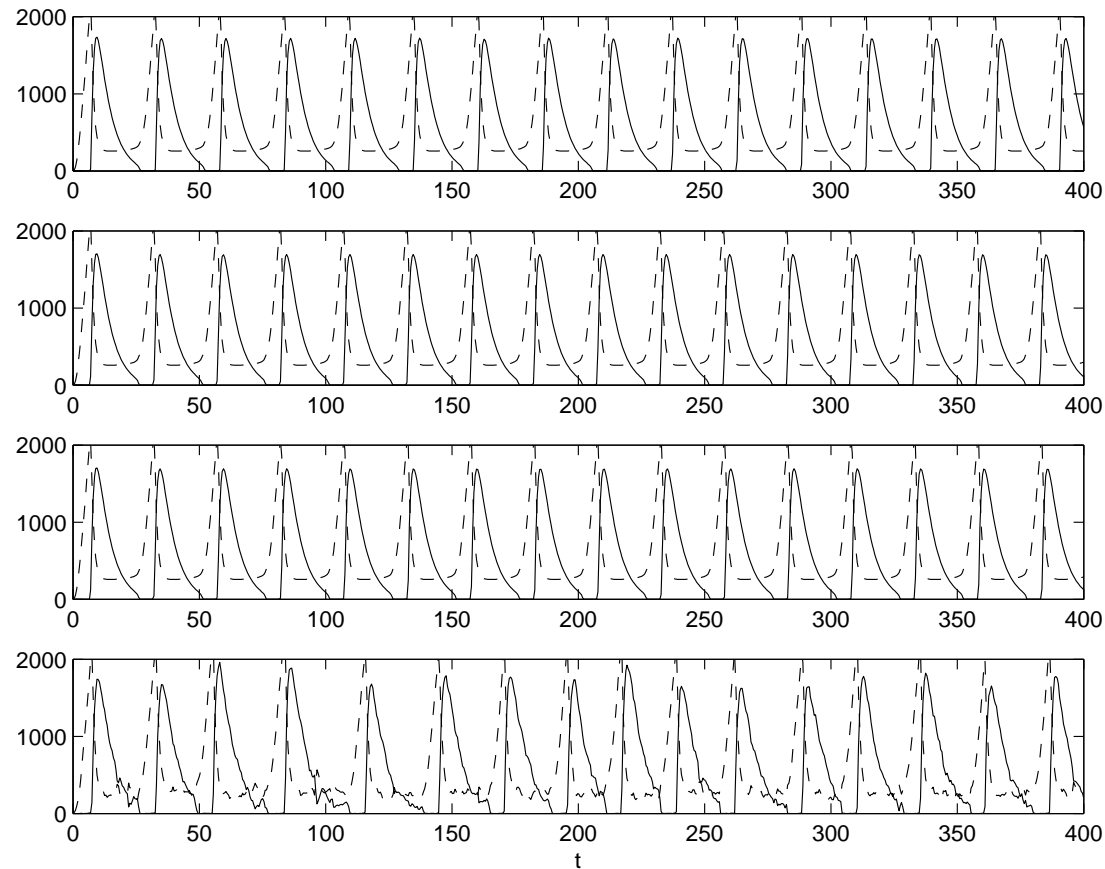


α_a	50	β_a	50	γ_a	1	δ_{ma}	10	θ_a	50
α'_a	500	β_r	5	γ_r	1	δ_{mr}	0.5	θ_r	100
α_r	0.01			γ_c	2	δ_a	1		
α'_r	50					δ_r	-		

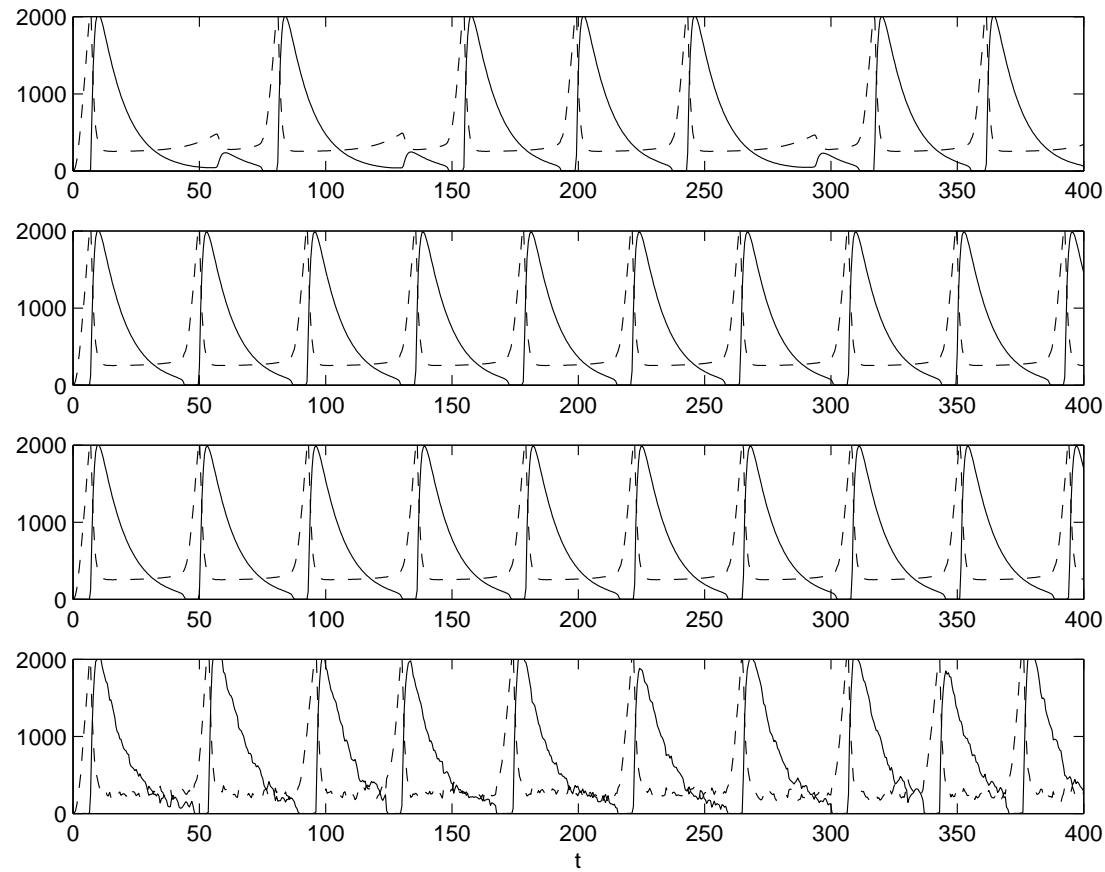
Tabell 1: Parametrar — δ_r varierar.

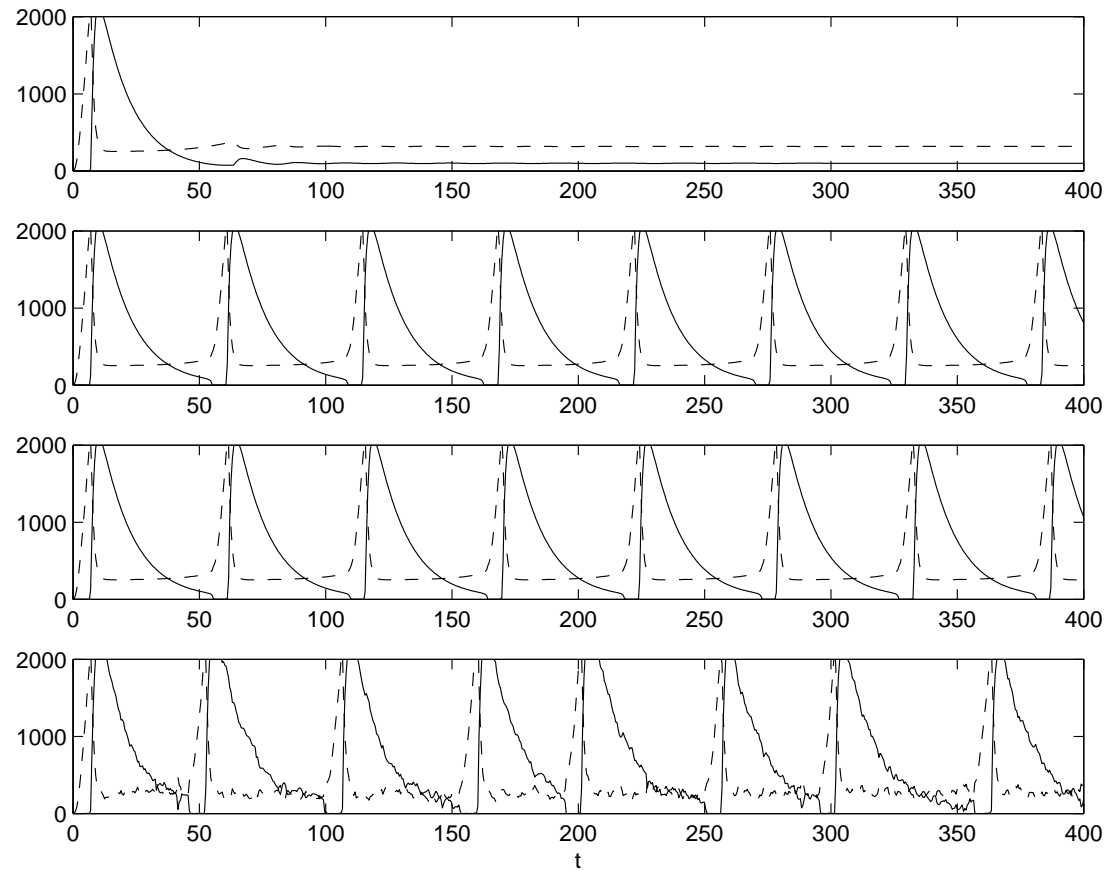
Resultat

- Lösning från första, andra och tredje ordningens ekvationer
- Implicit tidsintegrering
- Jämförelse med SSA



Figur 6: $\delta_r = 0.2$. Heldraget: antal R -molekyler, streckat: antalet C -molekyler.

Figur 7: $\delta_r = 0.1$

Figur 8: $\delta_r = 0.08$

En motivering

$$\left. \begin{array}{l} \emptyset \xrightarrow{k} x \\ x \xrightarrow{\mu x} \emptyset \end{array} \right\}$$

Om initialdata ges enligt

$$p(x, 0) = \frac{a_0^x}{x!} e^{-a_0},$$

ges den fulla lösningen av

$$p(x, t) = \frac{a(t)^x}{x!} e^{-a(t)},$$

där $a(t) = a_0 \exp(-\mu t) + k/\mu \cdot (1 - \exp(-\mu t))$.

Charlierpolynomen $C_n^a(x)$

Ortogonala m.a.p. den *diskreta* skalärprodukten

$$\langle f, g \rangle \equiv \sum_{x \geq 0} f(x)g(x) \frac{a^x}{x!} e^{-a}$$

där $a \geq 0$ är en parameter.

Med andra ord är *Charlierfunktionerna*

$\hat{C}_n^a(x) := C_n^a(x) \cdot \sqrt{a^x/x! \cdot \exp(-a)}$ ortogonala under

$$(f, g) \equiv \sum_{x \geq 0} f(x)g(x).$$

En (Galerkin-) spektralmetod med Charlierfunktionerna som bas är möjlig (ingen kontinuerlig approximation av lösningen p)

Konvergens förväntas i den diskreta *oviktade* L^2 -normen

Diskreta Gauss-Charlierkvadraturer används för uppkomna högerled:

$$\sum_{x \geq 0} f(x) \frac{a^x}{x!} e^{-a} = \sum_{j=1}^n f(x_j) w_j + R_n$$

Parametern a kan förflyttas kontinuerligt med lösningen, en sorts ”automatisk adaptivitet”

Bistabilt problem

$$\left. \begin{array}{ccc}
 \emptyset & \xrightarrow{a/(b+y^2)} & x \\
 x & \xrightarrow{\mu x} & \emptyset \\
 \emptyset & \xrightarrow{c/(d+x^2)} & y \\
 y & \xrightarrow{\mu y} & \emptyset
 \end{array} \right\}$$

En instabil och två stabila kritiska punkter

\implies Väntevärden eller högre ordningens moment är inte en lämplig representation

Inversa problemet

$$\left. \begin{array}{l} \emptyset \xrightarrow{k} x \\ x \xrightarrow{\mu x} \emptyset \end{array} \right\}$$

-Givet indata i form av observationer (x_i, t_i) , bestäm parametrarna k och μ

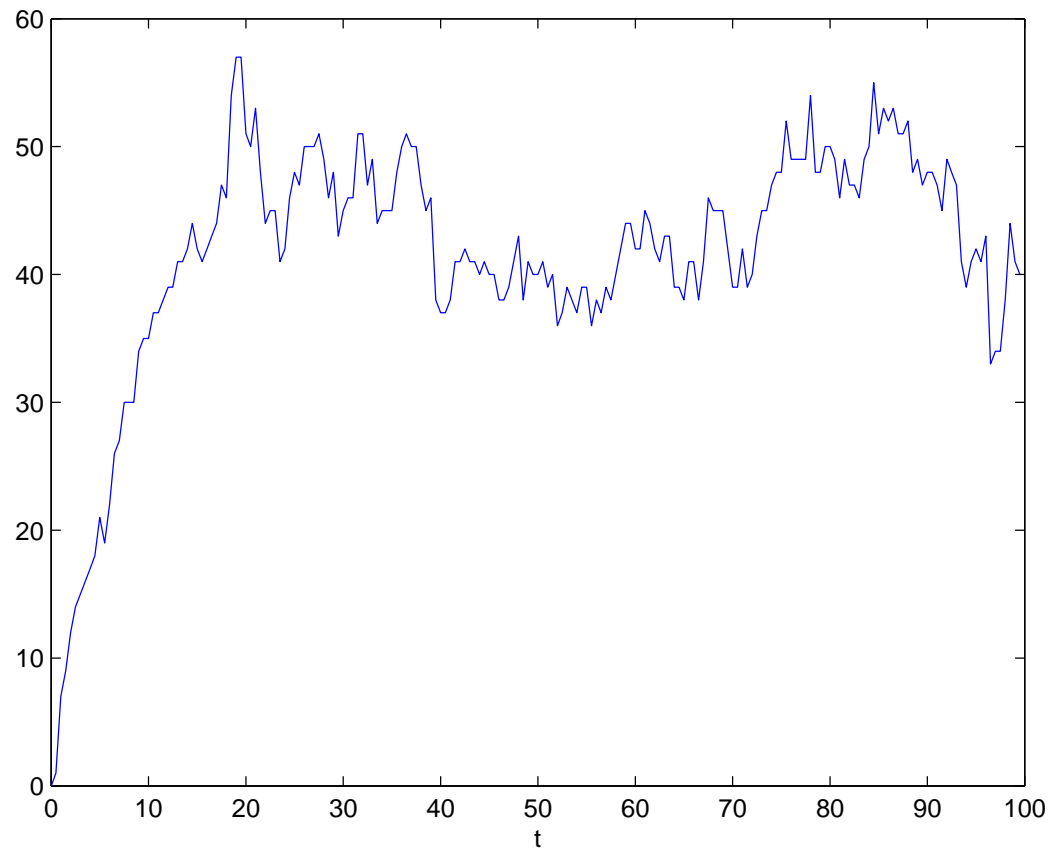
Lösningen till resulterande masterekvation:

$$p(x, t) = \frac{a(t)^x}{x!} e^{-a(t)},$$

där $a(t) = a_0 \exp(-\mu t) + k/\mu \cdot (1 - \exp(-\mu t))$.

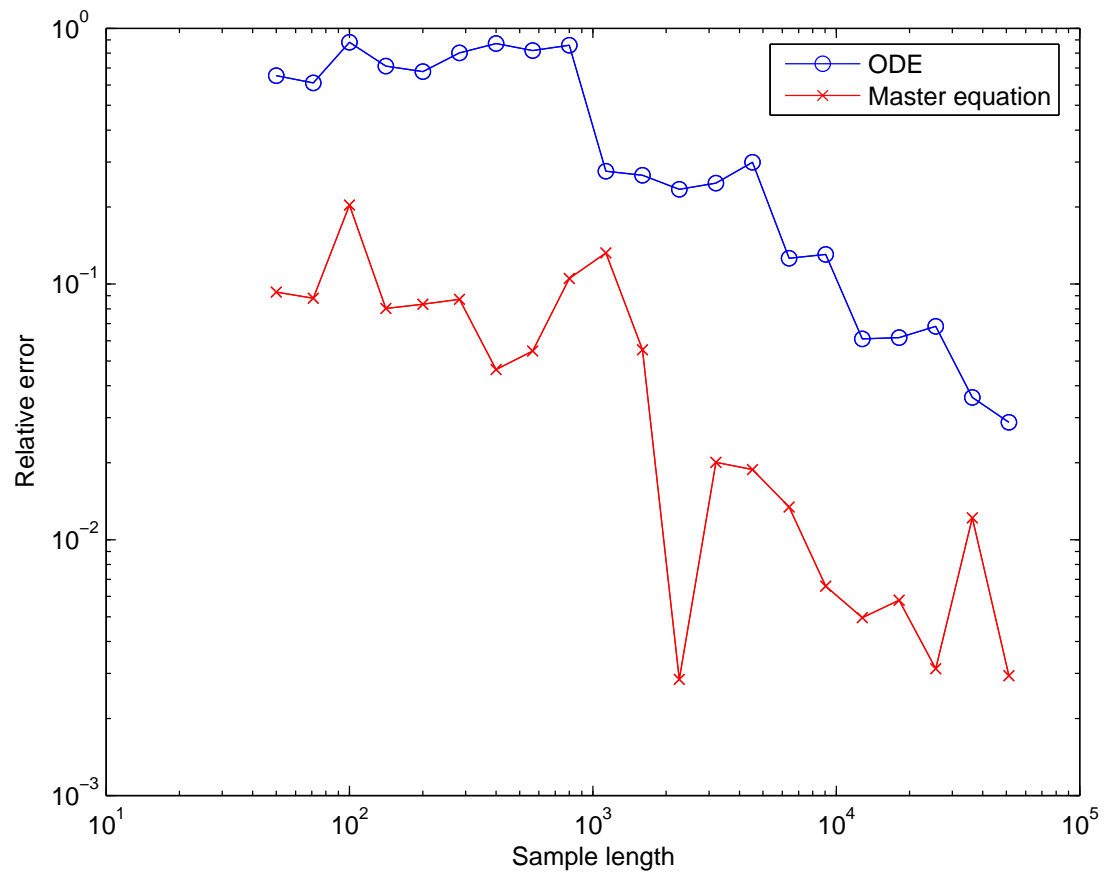
\implies **Kvoten k/μ avsevärt lättare att bestämma än k och μ var för sig.**

Exempel på indata



- Vanlig metod: anpassning i minstakvadratmening av ODE
("Maximum likelihood")
- Möjlighet: bestäm den masterekvation som med störst sannolikhet leder till givna data

Resultat

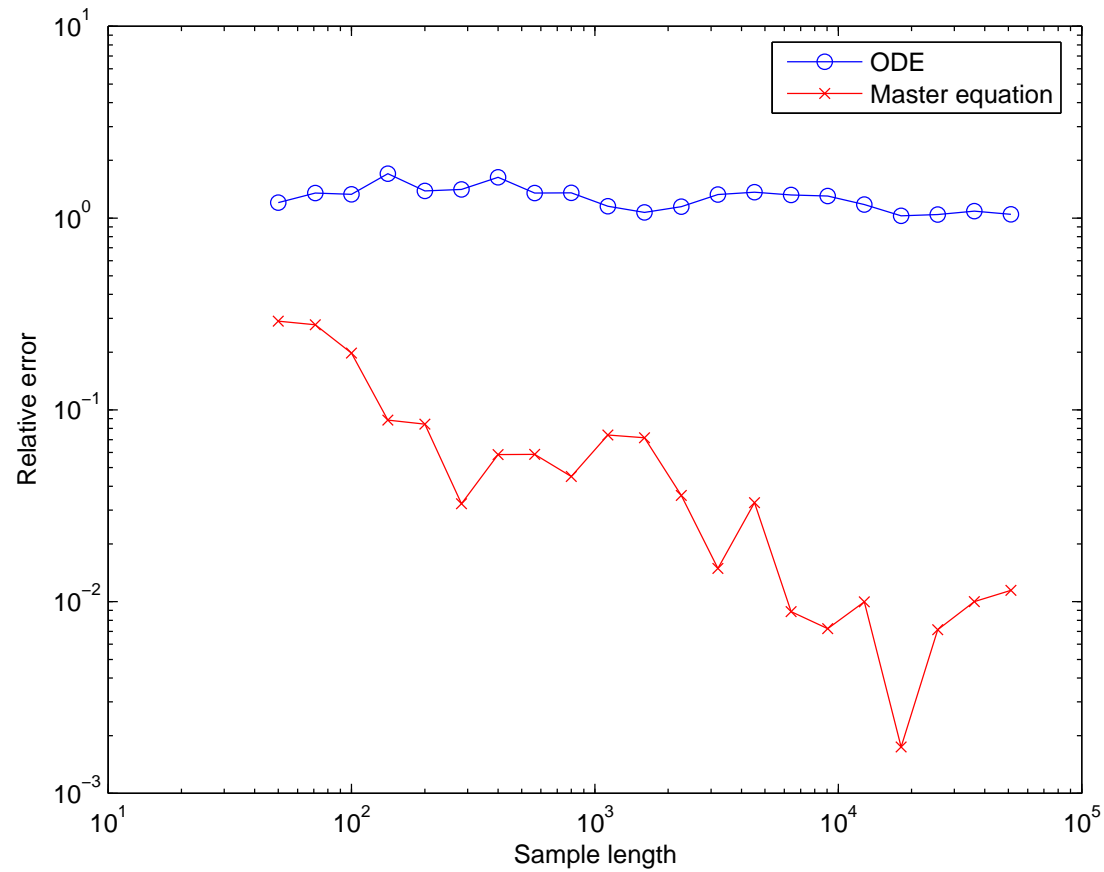


Exempel # 2

$$\left. \begin{array}{ccc} \emptyset & \xrightarrow{k} & x \\ x + x & \xrightarrow{\nu x(x-1)} & \emptyset \end{array} \right\} .$$

-ODE för väntevärdet inte längre exakt

Resultat



- Masterekvationen är en noggrann stokastisk modell av generella kemiska reaktioner
- För många fall ger deterministiska ODE:er för väntevärden ett användbart resultat, helt utan (effektivitets-) problem p.g.a. dimensionaliteten
- Problem med dessa ODE:er kan till viss del botas genom att använda högre ordningens moment, fortfarande utan effektivitetsproblem
- När detaljerad information om sannolikhetsfördelningen är kritisk har en effektiv spektralmetod tagits fram som möjliggör lösningen av problem i upp till 5–6 dimensioner
- Framtida mål: koppla ihop metoderna, använd lösarna till parameterestimering...