PB051: Výpočetní metody v bioinformatice a systémové biologii

David Šafránek

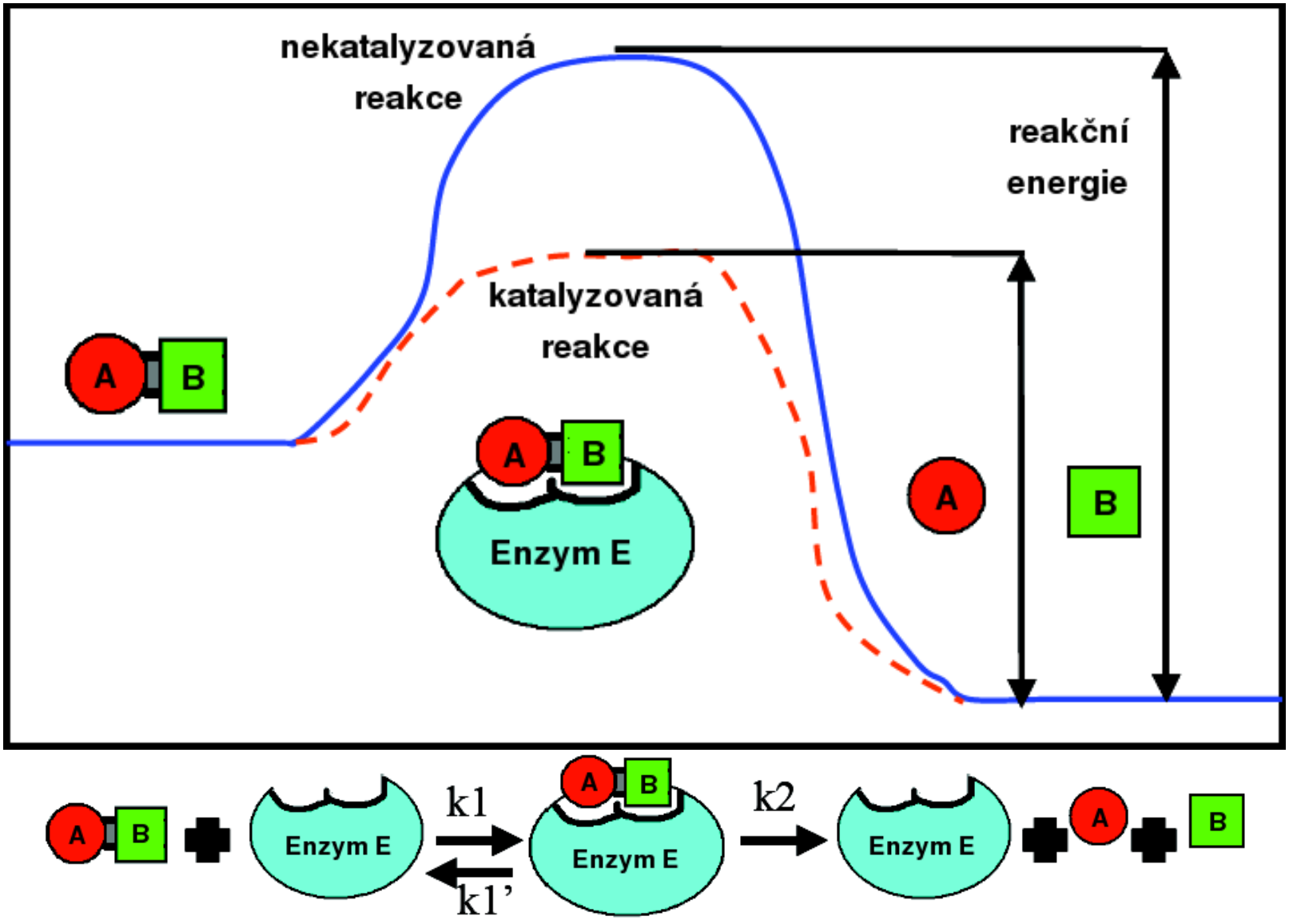
27.4.2010

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.

Obsah

Obsah

Energetický proces chemických reakcí



Energetický proces chemických reakcí

- různé energetické stavy molekuly
  - např. komplex AB méně stabilní než individuální výskyt molekul A, B
  - při přechodu mezi energ. stavy dochází k výměně energie
    - energie požadována pro aktivaci procesu (aktivační energie)
    - energie uvolněna během procesu (volná energie)
- pro biologický systém je zdrojem většiny energie metabolismus
- absolutní teplota ovlivňuje kinetickou energii molekul
- pro reakci (úspěšnou kolizi) musí byt splněno:
  - správná prostorová konfigurace (orientace) molekul
  - dostatek kinetické energie

Model dynamiky chemických reakcí

- fixujeme-li konstantní teplotu, objem a tlak, orientace a kinetická energie molekul je stochastickým jevem
  - uvažujeme dobře promíchané médium
  - lze definovat průměrnou pravděpodobnost kolize molekul v časovém okamžiku
  - určeno fyzikálními vlastnostmi reagujících molekul
- máme-li N_1 molekul látky S_1 a N_2 molekul látky S_2, pak náhodnou proměnnou χ charakterizující pravděpodobnost kolize daného počtu molekul S_1 a S_2 v časovém okamžiku dt lze modelovat:

$$\chi = (c \cdot dt) \cdot N_1 \cdot N_2$$

  - předpokládáme S_1 a S_2 různé látky
  - c je stochastická konstanta charakterizující průměrnou frekvenci úspěšných kolizí molekul S_1 a S_2 za jednotku času
  - dt uvažováno limitně

Model dynamiky chemických reakcí

- závislost frekvence kolizí c na absolutní teplotě T (Arheniův zákon):

$$c \propto e^{\frac{-E_A}{RT}}$$

  - E_A ... aktivační energie reakce
  - R ... plynová konstanta

- rovnovážný poměr frekvence dopředné a zpětné reakce u reversibilních reakcí:

$$K_{eq} = e^{-\frac{\Delta G}{RT}}$$

  - ΔG ... volná energie vyměněná při reakci
  - např. komplex kooperujících TF má vyšší stabilitu

Polach K. J., Widom J., A Model for the Cooperative Binding of Eukaryotic Regulatory Proteins to Nucleosomal Target Sites, Journal of Molecular Biology, Volume 258, Issue 5, 24 May 1996, Pages 800-812, ISSN 0022-2836, DOI: 10.1006/jmbi.1996.0288.

Stochastický model reakční dynamiky

- uvažujme systém n substancí $S = \{S_1, ..., S_n\}$ provázaných m reakcemi $R = \{R_1, ..., R_m\}$
- uvažujeme pouze reakce 1. a 2. řádu
- systém zapisujeme pomocí stoichiometrické matice M rozměru $n \times m$:

$$M_{ij} = \begin{cases} -K, \text{je-li } K \cdot S_i \text{ reaktantem } R_j \\ K, \text{je-li } K \cdot S_i \text{ produktem } R_j \end{cases}$$

- závislé reakce:

$$dep(R_i, R_j) \Leftrightarrow \exists k.\, M_{ki} \cdot M_{kj} < 0$$

Stochastický model reakční dynamiky

- počet molekul substance S_i v čase t budeme značit $N_i(t)$
- náhodnou proměnnou rozložení počtů molekul substancí v čase t charakterizujeme vektorem:

$$X(t) = \langle N_1(t), ..., N_n(t) \rangle$$

- vývoj tohoto rozložení $X(t)$ v čase charakterizujeme jako stochastický proces:

$$\{X(t) | t \in \mathbb{R}^+\}$$

Motivace pro spojitý Markovův řetězec

- stochastický proces $\{X(t)|t \in \mathbb{R}^+\}$
- spojitý čas pobytu ve stavu
- lze zachytit rozložením W samplujícím „čekací“ dobu mezi změnami stavů
- požadujeme markovskou vlastnost nezávislosti na historii:

$$\Pr\{U > t + \tau | U > \tau\} = \Pr\{U > t\}$$

- tuto vlastnost má exponenciálně distribuovaná proměnná
  - $W \sim Exp(\lambda)$
  - $\frac{1}{\lambda}$ ... průměrná čekací doba

Exponenciální rozložení

$$X \sim Exp(\lambda)$$

pokud:

$$f_X(x) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda x}, & x \geq 0, \\ 0, & jinak. \end{cases}$$

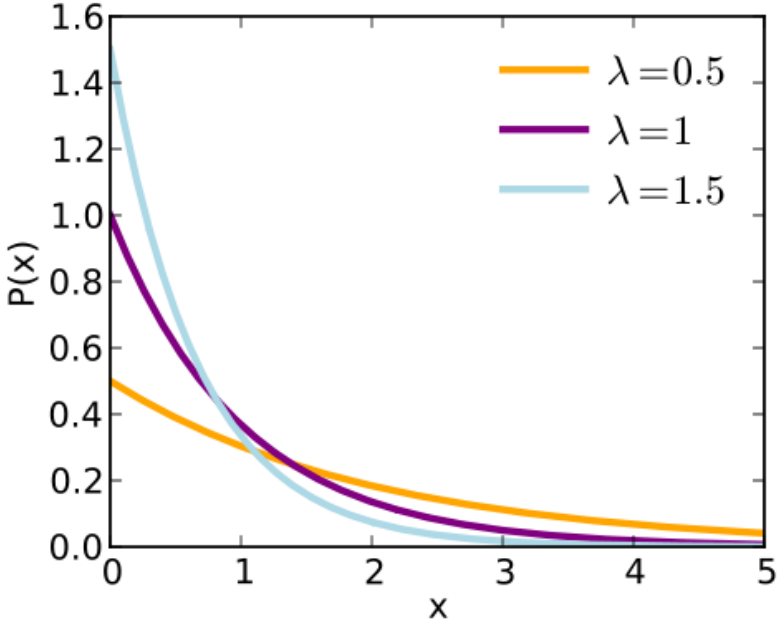
Pro distribuční funkci dostáváme:

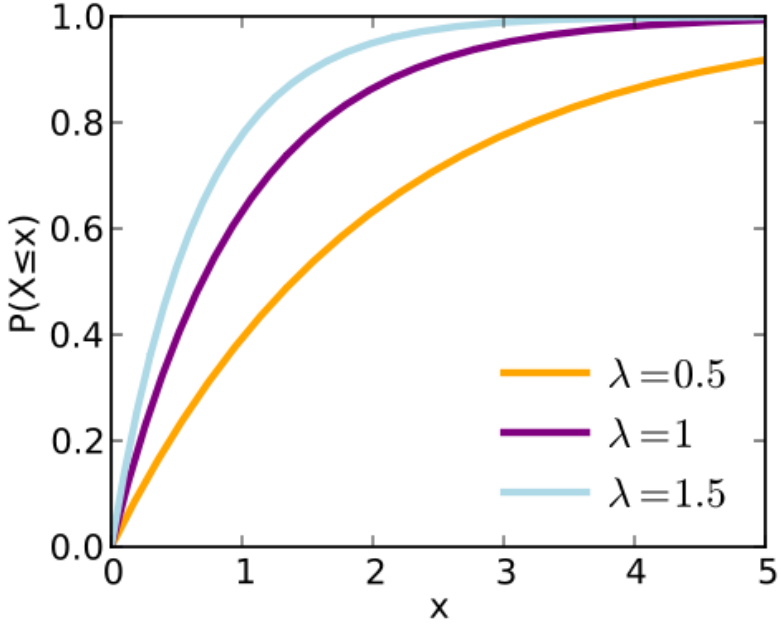
$$F_X(x) = \begin{cases} 0, & x < 0, \\ 1 - e^{-\lambda x}, & x \geq 0. \end{cases}$$

Střední hodnota:

$$E(X) = \frac{1}{\lambda}$$

Exponenciální rozložení





Stochastický model reakční dynamiky

- interleaving: při přechodu $X(t) \rightarrow X(t + dt)$ je updatována právě jedna složka X
- provedení právě jedné reakce z R
- provedení reakce uvažováno jako okamžitý jev (trvá nulový čas)
- ve stavu $X(t) = \langle N_1, ..., N_n \rangle$ je doba do provedení lib. reakce $R_i \in R$ charakterizována rozložením $Exp(\chi_i(X, c_i))$

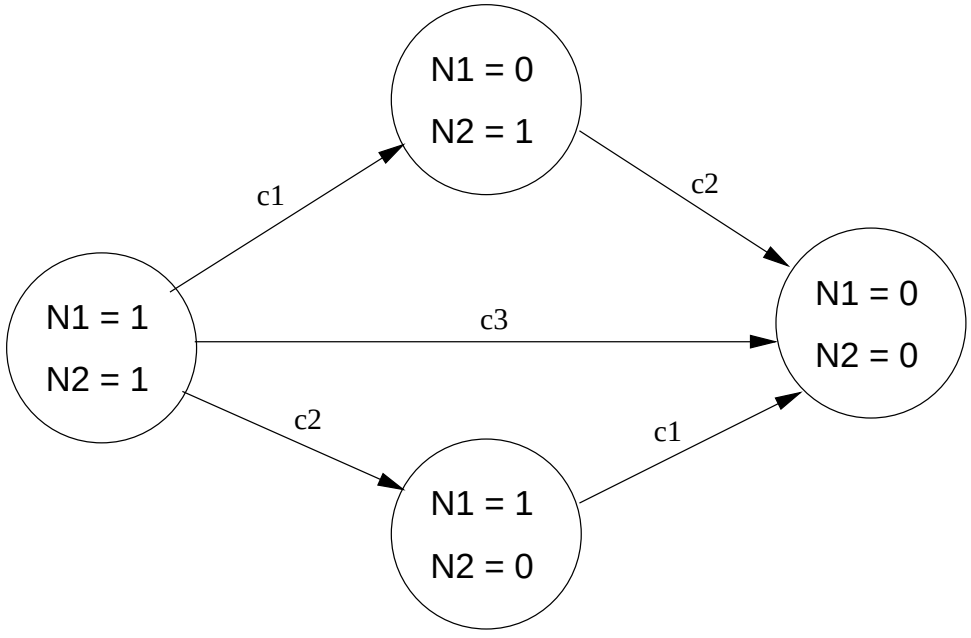
R_i	$\emptyset \rightarrow *$	$\chi_i(X, c_i) = c_i \cdot dt$
R_i	$S_j \rightarrow *$	$\chi_i(X, c_i) = (c_i \cdot dt) \cdot N_j$
R_i	$S_p + S_q \rightarrow *$	$\chi_i(X, c_i) = (c_i \cdot dt) \cdot N_p \cdot N_q$
R_i	$2S_j \rightarrow *$	$\chi_i(X, c_i) = (c_i \cdot dt) \cdot \frac{N_j \cdot (N_j - 1)}{2}$

- doba do nejbližší reakce má rozložení $Exp(\chi(X, c))$, kde

$$\chi(X, c) = \sum_{i=1}^{m} \chi_i(X, c_i), \qquad c = \langle c_1, ..., c_m \rangle$$

- pravděpodobnost provedení reakce R_i: $P(R_i) = \frac{\chi_i(X, c_i)}{\chi(X, c)}$

Stochastický model reakční dynamiky



R_1	$S_1 \xrightarrow{c_1}$	$\chi_1 = (c_1 \cdot dt) \cdot N_1$
R_2	$S_2 \xrightarrow{c_2}$	$\chi_2 = (c_2 \cdot dt) \cdot N_2$
R_3	$S_1 + S_2 \xrightarrow{c_3}$	$\chi_3 = (c_3 \cdot dt) \cdot N_1 \cdot N_2$

Monte Carlo simulace

Gillespiho přímá metoda

1. inicializace $X(0)$
2. výpočet $\chi_i(X, c_i)\ \forall i \in \{1, ..., m\}$ v aktuálním stavu X
3. výpočet $\chi(X, c) \equiv \sum_{i=1}^{m} \chi_i(X, c_i)$
4. simulace doby τ do následující události – sampluj $\tau \in Exp(\chi(X, c))$
5. $t := t + \tau$
6. výběr reakce R_i s pravděpodobností $\frac{\chi_i(X,c_i)}{\chi(X,c)}$
7. $X(t) := X^T + M(j)$
8. pokud $t < T_{max}$, iteruj (2)

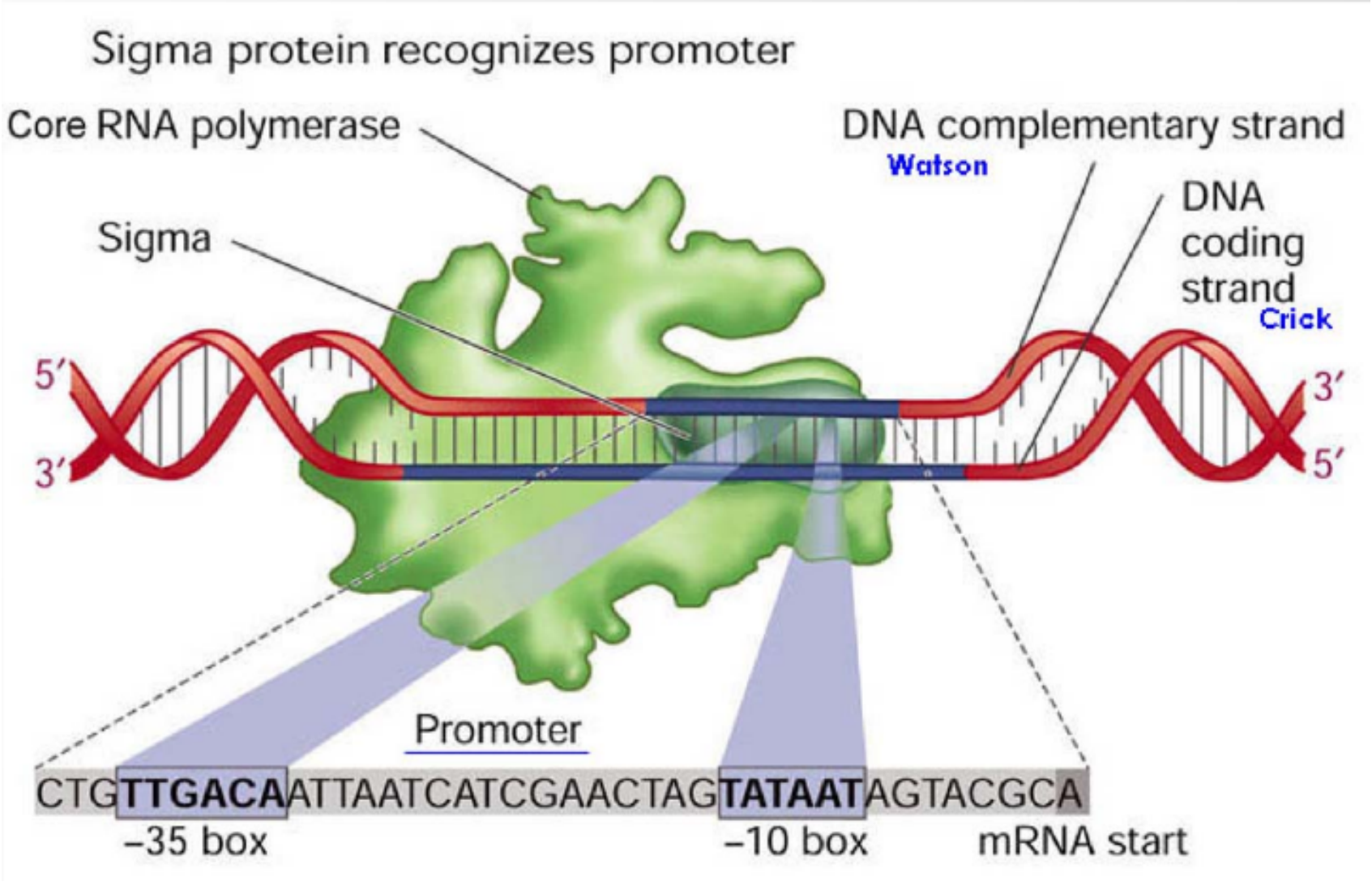
Nástroj Dizzy

- nástroj pro simulaci dynamiky sítí chemických reakcí
- obsahuje stochastické i deterministické solvery
- mimo přímý Gillespiho algoritmus zahrnuje další varianty stochastické simulace
- podpora zobrazení modelů v Cytoscapu

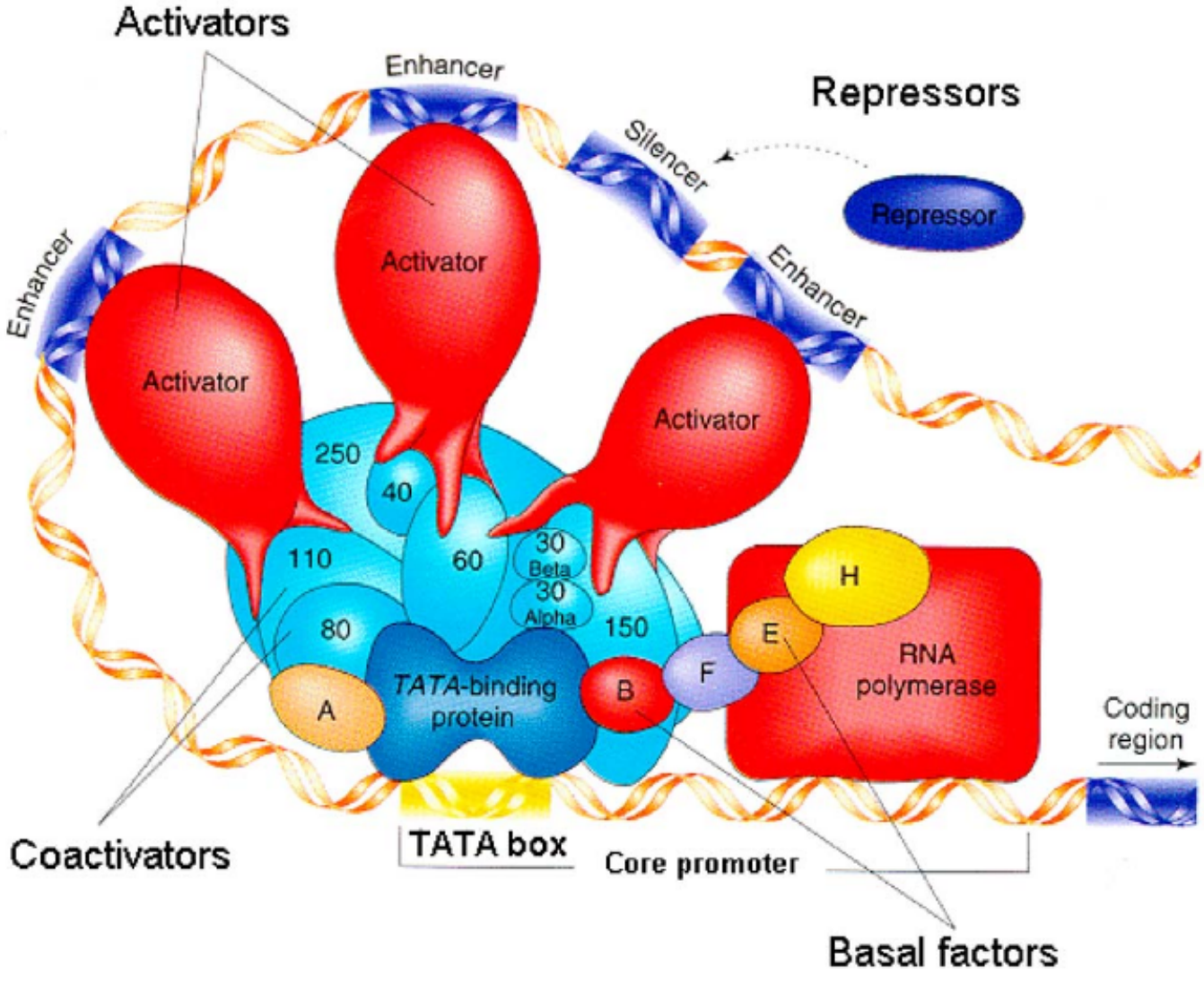
http://magnet.systemsbiology.net/software/Dizzy/

Obsah

Interakce při expresi genů – prokaryota



Interakce při expresi genů – eukaryota



Interakce při expresi genů

1. vytvoření slabé vazby TF-DNA (nespecifické regiony DNA)
2. lineární pohyb TF po DNA (1D difůze)
3. disociace vazby TF-DNA
4. prostorový pohyb – "skok" (3D difůze)
5. (1-4) iterováno dokud nenalezena regulační sekvence DNA
6. afinita TFBS a kooperativní interakce transkripčního komplexu snižují vliv difůze a stabilizují funkční vazbu TF-DNA

Interakce při expresi genů

- interference při paralelním "skenování" DNA
  - velké množství molekul téhož TF
  - molekuly různých TF
- u eukaryot navíc komplikovaná lokální prostorová struktura DNA
- na úrovni buňky nutno uvažovat stochasticitu (husté prostředí v okolí DNA)

Interakce při expresi genů

- modelování na úrovni buňky
- 1D difůze uvažována v diskrétních krocích
  $\Rightarrow$ 1 krok $\sim$ 1 nukleotid za jednotku času
- stupně volnosti:
  - pohyb ve směru $5' - 3'$
  - pohyb ve směru $3' - 5'$
  - zachování pozice
- proteiny TF v buňce mají specifickou distribuci volné energie vůči vazbě s DNA
  - energie individuální molekuly fluktuuje vzhledem k náhodným kolizím s ostatními molekulami
  - fluktuace způsobuje dynamické změny afinity proteinů k DNA
  - 1D pohyb po DNA je stochastický proces

Interakce při expresi genů

- pravděpodobnost 1D pohybu lze charakterizovat exponenciálním rozložením vzhledem k rozdílu volných energií původní a cílové pozice:

$$P(m) \propto e^{-\frac{\Delta G}{RT}}$$

  - $\Delta G = G' - G_0$ ... rozdíl volné Gibsovy energie iniciální (G_0) a cílové pozice (G')
  - T ... absolutní teplota $[K]$
  - R ... molární plynová konstanta $[J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}]$

$$P(m_{3'}^{5'}) = \frac{e^{-\frac{\Delta G_{3'}^{5'}}{RT}}}{1+e^{-\frac{\Delta G_{3}^{5'}}{RT}}+e^{-\frac{\Delta G_{5'}^{3'}}{RT}}} \qquad P(m_{5'}^{3'}) = \frac{e^{-\frac{\Delta G_{5'}^{3'}}{RT}}}{1+e^{-\frac{\Delta G_{3}^{5'}}{RT}}+e^{-\frac{\Delta G_{5'}^{3'}}{RT}}}$$

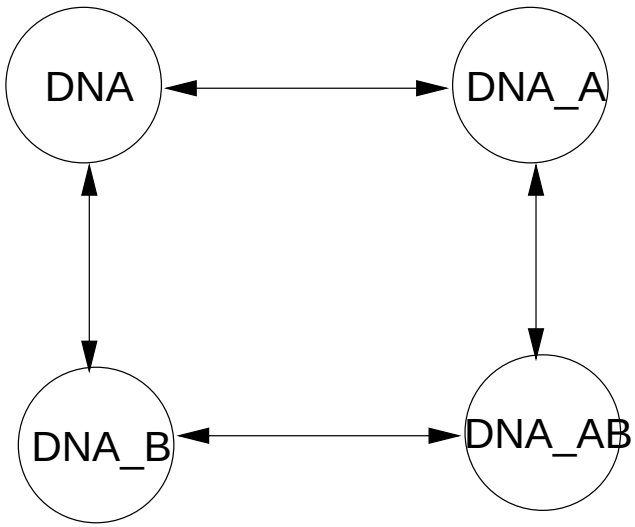
$$P(m_{zach}) = \frac{1}{1+e^{-\frac{\Delta G_{3}^{5'}}{RT}}+e^{-\frac{\Delta G_{5'}^{3'}}{RT}}}$$

Modelování formace transkripčního komplexu

- uvažujeme dva TF A a B kooperativně aktivující transkripci genu
- zavedeme následující stavy regulatorního regionu DNA:
  - DNA ... volný regulatorní region DNA
  - DNA_A ... navázán A, nikoliv B
  - DNA_B ... navázán B, nikoliv A
  - DNA_{AB} ... navázán A i B

Modelování formace transkripčního komplexu

- definujeme přechody mezi stavy:



$$DNA + A \xrightarrow{k_{fA}} DNA_A$$
$$DNA_A \xrightarrow{k_{rA}} DNA + A$$
$$DNA + B \xrightarrow{k_{fB}} DNA_B$$
$$DNA_B \xrightarrow{k_{rB}} DNA + B$$
$$DNA_B + A \xrightarrow{k_{fB2AB}} DNA_{AB}$$
$$DNA_{AB} \xrightarrow{k_{rB2AB}} DNA_B$$
$$DNA_A + B \xrightarrow{k_{fA2AB}} DNA_{AB}$$
$$DNA_{AB} \xrightarrow{k_{rA2AB}} DNA_A + B$$

- při kooperačním faktoru K_q lze uvažovat:
  $k_{fA2AB} \cdot k_{fA} = k_{fB2AB} \cdot k_{fB} = K_q \cdot k_{fA} \cdot k_{fB}$

Modelování formace transkripčního komplexu

- transkripce (tvorba mRNA) je proces o několi řádů pomalejší vzhledem k formaci transkripčního komplexu
- lze jej uvažovat jako nekonečně rychlý (tj. stabilní)
- okupaci promotoru pak charakterizujeme poměrem frekvence výskytu stavu DNA_{AB} vzhledem k sumě frekvencí všech možných stavů:

$$\alpha = \frac{DNA \cdot K_B \cdot K_{B2AB} \cdot B \cdot A}{DNA + DNA \cdot K_A \cdot A + DNA \cdot K_B \cdot B + DNA \cdot K_B \cdot K_{B2AB} \cdot B \cdot A}$$

kde $K_B = \frac{k_{fB}}{k_{bB}}, K_A = \frac{k_{fA}}{k_{bA}}, K_{B2AB} = \frac{k_{fB2AB}}{k_{bB2AB}}$

- ekvivalentně lze psát:

$$\alpha = \frac{DNA \cdot K_A \cdot K_{A2AB} \cdot A \cdot B}{DNA + DNA \cdot K_A \cdot A + DNA \cdot K_B \cdot B + DNA \cdot K_A \cdot K_{A2AB} \cdot A \cdot B}$$

Modelování průběhu transkripce

- uvažujeme činnost komplexu RNA polymerázy
- předpokládáme, že všechny faktory důležité pro transkripční komplex jsou k dispozici v libovolné míře

$$BTA \xrightarrow{k \cdot BTA \cdot DNA_{AB}} RNA_0$$
$$RNA_0 \xrightarrow{tr} RNA_1, steps : M$$
$$RNA_1 \xrightarrow{tr} RNA_{offBP} + BTA$$
$$RNA_{offBP} \xrightarrow{tr} mRNA, steps : N$$
$$mRNA \xrightarrow{trR} c_{mRNA}$$
$$c_{mRNA} \xrightarrow{k_{degmRNA}}$$
$$rib \xrightarrow{k_s \cdot c_{mRNA} \cdot rib} AA_0$$
$$AA_0 \xrightarrow{AAsr} AA_1, steps : P$$
$$AA_1 \xrightarrow{AAsr} clr + rib$$
$$clr \xrightarrow{AAsr} prot, steps : Q$$
$$prot \xrightarrow{k_{degprot}}$$

Obsah

Spojitý Markovův řetězec

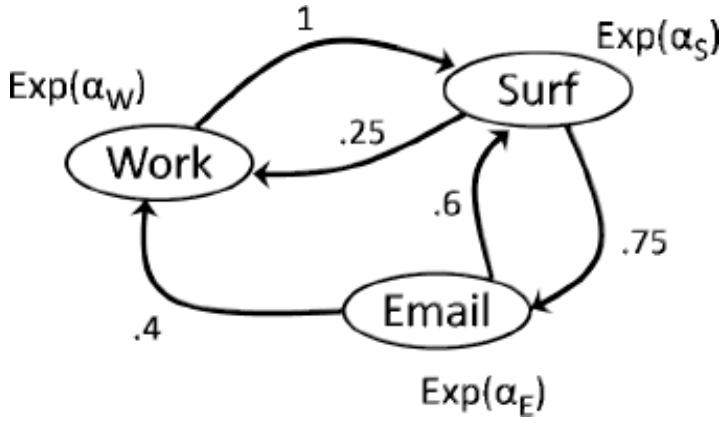
Spojitý Markovův řetězec lze definovat jako přechodový graf $MC = \langle V, E, p \rangle$:

- stavy V reprezentují prvky jevového pole
- přechody E jsou ohodnoceny pravděpodobností $p : E \to (0, 1\rangle$ t.ž. $\forall v \in V . \sum_{v' \in V} p(\langle v, v' \rangle) = 1$
- pro každý stav $v \in V$ je přiřazen parametr čekací doby $\alpha_v \in \mathbb{R}^+$
- indexujeme-li prvky V, pak přechodový graf lze zapsat maticí:

$$Q_{ij} = p(\langle v_i, v_j \rangle)$$

Spojitý Markovův řetězec

Příklad



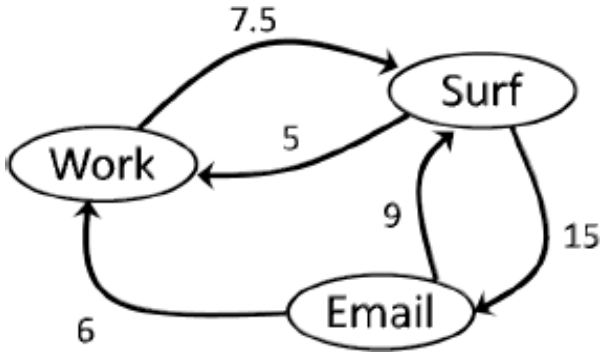
- průměrná čekací doba ve stavu *Surf* je 3 minuty, což je $\frac{3}{60} = \frac{1}{20}$ hod
  $\Rightarrow \alpha_S = 20$
- $\alpha_W = 7.5$
- $\alpha_E = 15$

Simulace spojitého Markovova řetězce

```
// inicializace počáteční distribuce X(0)
t := 0
u := X(0)
while ( true )
      wait_time := Exp(α_u)
      for each s, t<s<t+wait_time do
          X_s := u
      t := t+wait_time
      select v in V with probability Q_uv
      X_t := v
      u := v
```

Spojitý Markovův řetězec

Tradiční zápis



Exponenciální rozložení

Vlastnosti minima exponenciálních distribucí

Uvažme $X_1, ..., X_n$ nezávislé náhodné proměnné t.ž. $\forall i. X_i \sim Exp(\lambda_i)$. Pro minimální exponenciální rozložení $min\{X_1, ..., X_n\}$ platí:

$$\Pr\{min\{X_1, ..., X_n\} > x\} = \Pr\{X_1 > x \cap X_2 > x \cap ... \cap X_n > x\}$$

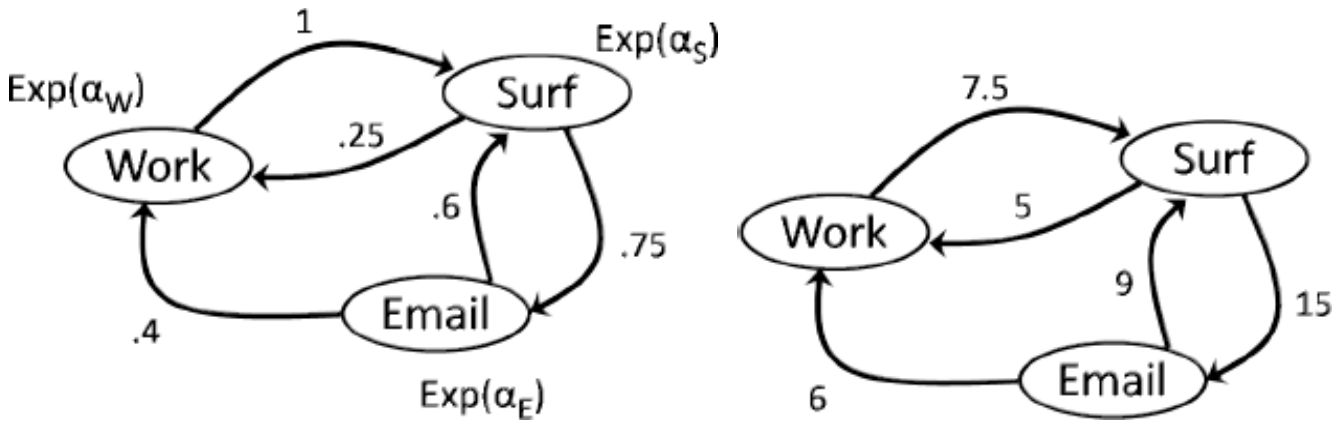
$$= \prod_{i=1}^{n} \Pr\{X_i > x\} = \prod_{i=1}^{n} e^{-\lambda x} = e^{-x \sum_{i=1}^{n} \lambda_i}$$

Pro parametr minimálního rozložení platí:

$$\Pr\{X_k = min\{X_1, ..., X_n\}\} = \frac{\lambda_k}{\lambda_1 + \cdots + \lambda_n}$$

Spojitý Markovův řetězec

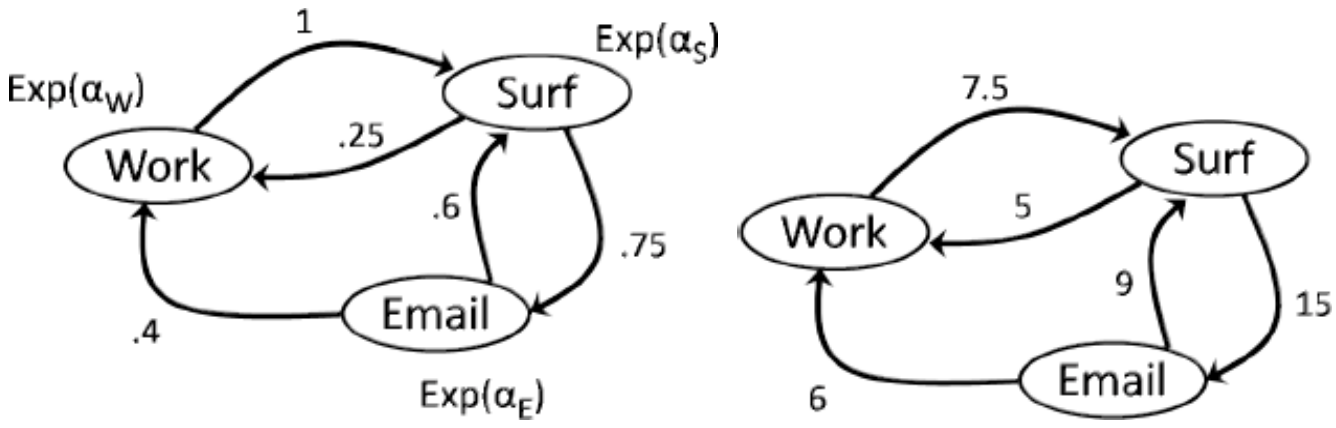
Převod na tradiční zápis



- rozhodovací procedura při opuštění stavu *Surf*
  - v okamžiku vstupu do stavu *Surf* se spustí stopky:
    A_W měřící časový úsek s distribucí $Exp(\lambda_{a_W})$
    A_E měřící časový úsek s distribucí $Exp(\lambda_{a_E})$
  - jakmile některé doběhnou, přesun do příslušného stavu
- $\Pr\{min\{A_W, A_E\} = A_W\} = \frac{\lambda_{a_W}}{\lambda_{a_W}+\lambda_{a_E}}$
- $\Pr\{min\{A_W, A_E\} = A_E\} = \frac{\lambda_{a_E}}{\lambda_{a_W}+\lambda_{a_E}}$

Spojitý Markovův řetězec

Převod na tradiční zápis – příklad



- $A_E \sim Exp(15)$, $A_W \sim Exp(5)$
- $\Pr\{min\{A_W, A_E\} = A_E\} = \frac{15}{15+5} = .75$
- $\Pr\{min\{A_W, A_E\} = A_W\} = \frac{5}{15+5} = .25$

Gillespiho přímá metoda (direct)

1. inicializace $X(0)$
2. výpočet $\chi_i(X, c_i)\ \forall i \in \{1, ..., m\}$ v aktuálním stavu X
3. výpočet $\chi(X, c) \equiv \sum_{i=1}^{m} \chi_i(X, c_i)$
4. simulace doby τ do následující události – sampluj $\tau \in Exp(\chi(X, c))$
5. $t := t + \tau$
6. výběr reakce R_i s pravděpodobností $\frac{\chi_i(X,c_i)}{\chi(X,c)}$
7. $X(t) := X^T + M(j)$
8. pokud $t < T_{max}$, iteruj (2)

Varianta Gillespi: Metoda nejbližší reakce

1. inicializace $t := 0$, $X(t)$, $c = (c_1, ..., c_m)$
2. inicializace $succs\_times = \emptyset$
3. $\forall i \in \{1, ..., m\}$:
   - výpočet $\chi_i(X, c_i)$ v aktuálním stavu $X(t)$
   - pro reakci R_i sampluj $t_i \in Exp(\chi_i(X, c_i))$
   - $succs\_times := succs\_times \cup \{t_i\}$
4. výpočet j, $t_j = min(succs\_times)$
5. $t := t + t_j$
6. $X(t) := X^T + M(j)$
7. pokud $t < T_{max}$, iteruj (2)

Přímá vs. metoda nejbližší reakce

- obě metody exaktně simulují CTMC
- přímá: v každém kroku simulace dvou náhodných čísel
- mnr: v lib. stavu i simulace $m(i)$ náhodných čísel, kde $m(i)$ je počet následníků i v CTMC
- přímá metoda efektivnější
- mnr však poskytuje filosoficky odlišný přístup, který lze dále akcelerovat

Inverzní rozložení

Uvažujme proměnnou U s rovnoměrným (uniformním) rozložením $U \sim U(0,1)$ a nechť $F(\cdot)$ libovolná invertibilní kumulativní distribuční funkce. Pak rozložení $X = F^{-1}(U)$ je charakterizováno kumulativní distribuční funkcí $F(\cdot)$.

$$\begin{aligned} P(X \leq x) &= P(F^{-1}(U) \leq x) \\ &= P(U \leq F(x)) \\ &= F_U(F(x)) \\ &= F(x) \end{aligned}$$

Realizaci libovolného rozložení X charakterizovaného invertibilní kumulativní distribuční funkcí $F(x)$ lze simulovat pomocí uniformního rozložení U.

Souvislost uniformního a exponenciálního rozložení

Uvažujme proměnnou U s rovnoměrným (uniformním) rozložením $U \sim U(0,1)$. Pro lib. $\lambda > 0$ má proměnná $X = -\frac{1}{\lambda}\ln(U)$ rozložení $X \sim Exp(\lambda)$.

Rozepíšeme-li distribuční a kumulativní funkci $f(x)$, $F(x)$:

$$f(x) = \lambda e^{-\lambda x} \qquad F(x) = 1 - e^{-\lambda x}$$

$F(x)$ je invertibilní:

$$F^{-1}(u) = -\frac{1}{\lambda}\ln(1-u)$$

Triviálně platí $(1-U) \sim U(0,1)$ a tedy lze položit $x = -\frac{1}{\lambda}\ln(u)$.

Škálování exponenciálního rozložení

Uvažujme proměnnou X o rozložení $X \sim Exp(\lambda)$. Proměnná $Y = \alpha X$ má rozložení $Y \sim Exp(\frac{\lambda}{\alpha})$.

$$\begin{aligned} F_Y(y) &= P(Y \leq y) \\ &= P(\alpha X \leq y) \\ &= P(X \leq \tfrac{y}{\alpha}) \\ &= F_X(\tfrac{y}{\alpha}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & F_X(x) = 1 - e^{-\lambda x} \\ & \Rightarrow F_Y(y) = F_X(\tfrac{y}{\alpha}) = 1 - e^{-\frac{\lambda}{\alpha} y} \\ & \Rightarrow Y \sim Exp(\tfrac{\lambda}{\alpha}) \end{aligned}$$

Algoritmus Gibson-Bruck

1. inicializace $t := 0$, $X(t)$, $c = (c_1, ..., c_m)$
2. pro každé $i \in \{1, ..., m\}$:
   - výpočet $\chi_i(X, c_i)$ ve stavu $X(0)$
   - pro reakci R_i sampluj $t_i \in Exp(\chi_i(X, c_i))$
3. inicializace $succs\_times = \emptyset$
4. pro každé $i \in \{1, ..., m\}$:
   - $succs\_times := succs\_times \cup \{t_i\}$
5. výpočet j, $t_j = min(succs\_times)$
6. $t := t_j$
7. $X(t) := X^T + M(j)$
8. update $\chi_j(X, c_j)$ v novém stavu $X(t)$
9. sampluj $t_j := t + Exp(\chi_j(X, c_j))$
10. pro každé $i \in \{1, ..., m\}$ splňující $dep(R_i, R_j)$:
    - ulož $\chi_i^{last} := \chi_i(X, c_i)$
    - update $\chi_i(X, c_i)$
    - $t_i := t + \frac{\chi_i^{last}(X, c_i)}{\chi_i(X, c_i)}(t_i - t)$
11. pokud $t < T_{max}$, iteruj (3)

Algoritmus Gibson-Bruck

- relativní čas (do nejbližší události) nahrazen časem absolutním (čas nejbližší události)
  - není nutno generovat nové časy pro všechny reakce
  - ale pouze pro reakce závislé na provedené reakci
  - umožněno díky markovovské vlastnosti
- nové časy závislých reakcí se nesamplují, ale vypočítavají z předchozích
  - předchozí časy závislých reakcí jsou použity pro výpočet nových časů
  - škálování podmíněné požadavkem $t_i > t$

Gibson-Bruck vs. Přímá metoda

- G-B: pouze jedna simulace času v každém kroku
- klíčovou vlastností G-B je *selektivní* update $\chi_i(X, c_i)$ – pouze u relevantních (závislých) reakcí
- selektivní přímý výpočet $\chi_i(X, c_i)$ a $\chi(X, c)$ může zrychlit i přímou metodu
- rychlost obou metod výrazně závisí na implementaci
  - v G-B je obecně více operací
  - implementaci výpočtu minimálního reakčního času lze realizovat pomocí indexované prioritní fronty

Obsah

Poissonův proces

Uvažujme experiment představující četnost výskytu diskrétních událostí v časovém intervalu t. Pro zachycení tohoto měření zavedeme náhodnou proměnnou X.

Pak platí:

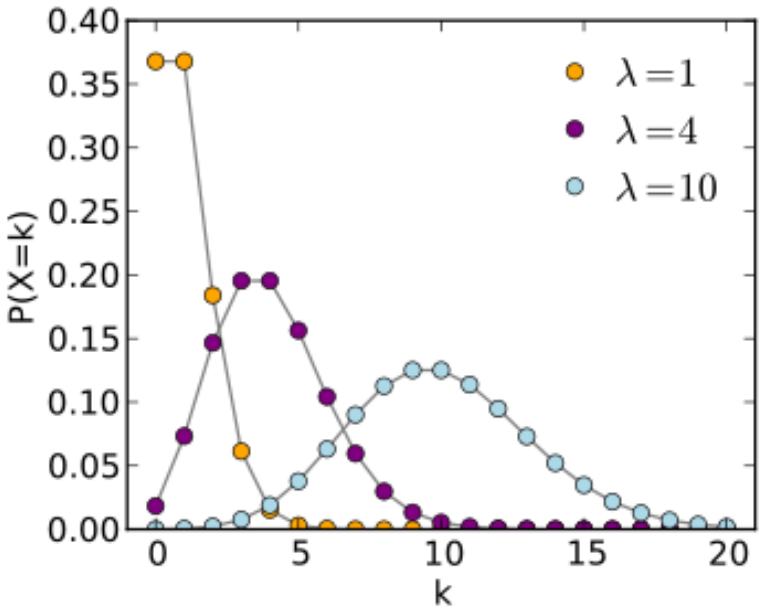
$$X \sim Po(\lambda t)$$

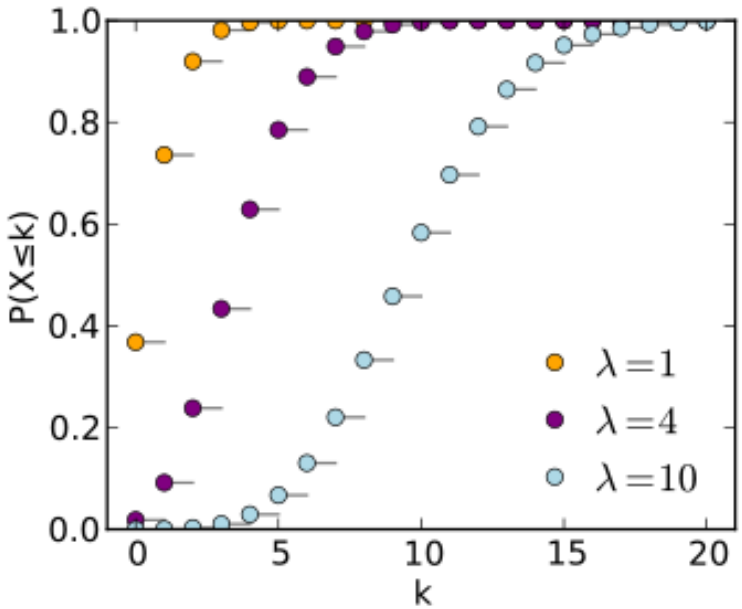
Jinými slovy, pravděpodobnostní funkce určující pravděpodobnost jevu, že za dobu t nastane právě k událostí, má následující tvar:

$$\Pr\{X = k\} = \frac{e^{-\lambda t}(\lambda t)^k}{k!}$$

kde λ je odpovídající parametr Poissonova rozložení.

Poissonovo rozložení





$$X \sim Po(\lambda)$$

Poissonův proces

Nyní uvažujme náhodnou proměnnou X z předchozího slidu v závislosti na čase, tzv. stochastický proces určený množinou náhodných proměnných $\{X(t)|t \in \mathbb{R}_0^+\}$. Uvažujme časové intervaly délky τ.

Předpokládejme následující podmínky:

- výskyty událostí ve dvou libovolných vzájemně disjunktních časových intervalech jsou nezávislé jevy
- pravděpodobnostní rozložení četnosti výskytu událostí v daném časovém intervalu závisí pouze na délce intervalu
- žádné dvě události nemohou nastat současně („interleaving“)

Pak pro libovolný interval $(t, t+\tau\rangle$ platí:

$$X(t+\tau) - X(t) \sim Po(\lambda\tau)$$

Souvislost Poissonova a exponenciálního rozložení

Uvažujme Poissonův proces $\{X(t)|t \geq 0\}$ t.ž. $X \sim Po(\lambda)$.
Zavedeme náhodnou proměnnou T zachycující dobu do první nejbližší události (od počátečního okamžiku).

Pro $t > 0$ uvažujme náhodnou proměnnou N_t zachycující počet událostí v intervalu $(0, t\rangle$. Z definice platí $N_t \sim Po(\lambda t)$.

$$\begin{aligned} F_T(t) &= \Pr\{T \leq t\} \\ &= 1 - \Pr\{T > t\} \\ &= 1 - \Pr\{N_t = 0\} \\ &= 1 - \frac{(e^{-\lambda t})(\lambda t)^0}{0!} \\ &= 1 - e^{-\lambda t} \end{aligned}$$

Tedy platí:

$$T \sim Exp(\lambda)$$

Motivace pro aproximativní algoritmy

- exaktní metody simulují spojitý markovův řetězec
- lze aproximovat diskretizací času
- rozdělení časové osy na diskrétní intervaly
- počet událostí v lib. časovém intervalu charakterizován $Po(\lambda)$
- lze tedy samplovat počet provedení reakcí daného typu v daném časovém intervalu Δt

Obecné schema aproximativního algoritmu

1. inicializace $t := 0$, $X(t)$, $c = (c_1, ..., c_m)$
2. pro každé $i \in \{1, ..., m\}$:
   - výpočet $\chi_i(X, c_i)$ v aktuálním stavu $X(t)$
   - simulace počtu reakcí R_i v intervalu Δt:
     - $\#R_i \in Po(\chi_i(X, c_i)\Delta t)$
3. update $X := X + M \cdot \langle \#R_1, \#R_2, ..., \#R_m \rangle^T$
4. update $t := t + \Delta t$
5. pokud $t < T_{max}$ iteruj (2)

Problémy aproximativního algoritmu

- volba velikosti Δt
- chceme rychlý, ale přitom dostatečně přesný výpočet
- pro jednu simulaci nemusí být konstantní Δt vyhovující
- předpokládáme konstantní frekvence reakcí po celé Δt
- možnost definovat variabilní Δt v závislosti na aktuálním stavu $X(t)$ a škále jednotlivých reakčních konstant c

Gillespiho τ-leap metoda

- aproximativní algortimus s variabilní Δt (τ)
- τ uvžováno co největší při garanci požadované přesnosti
- přesnost určena mírou tolerance uvažování konstantní frekvence reakcí v rámci intervalu τ
- charakterizováno magnitudou změny frekvencí reakcí v průběhu τ
- τ voleno tak, aby míra změny všech reakčních frekvencí byla minimalizována

Gillespiho τ-leap metoda

- post-leap (přechod od $X(t)$ k $X' = X(t + \tau)$):
  - $\forall i \leq m$ ověření velikosti

$$|\chi_i(X', c_i) - \chi_i(X, c_i)|$$

  - pokud velikosti nejsou dostatečně malé, přepočítej s menším τ
- problém: směřuje k malým změnám stavů

Gillespiho τ-leap metoda

- pre-leap (odhad přechodu $X(t)$ k $X' = X(t+\tau)$):
  - výpočet očekávaného nového stavu $E(X')$ (v $t' := t + \tau$)

$$E(X') = X + E(r)M$$

kde $E(r)$ je vektor očekávaných frekvencí reakcí:

$$E(r)_i = \chi_i(X, c_i)\tau$$

  - parametr přesnosti ϵ:

$$\forall i \in \{1, ..., m\}. |\chi_i(X', c_i) - \chi_i(X, c_i)| \leq \epsilon \cdot \chi(X, c)$$

- lze kombinovat s exaktní metodou (v kroku kde např. $\tau < \frac{2}{\chi(X,c)}$
- nepřesnost vzniká při nelineární dynamice reakčních frekvencí

Obsah

Deterministický model reakční dynamiky

- uvažujme systém n substancí $S = \{S_1, ..., S_n\}$ provázaných m reakcemi $R = \{R_1, ..., R_m\}$
- uvažujeme pouze reakce 1. a 2. řádu
- systém zapisujeme pomocí stoichiometrické matice M rozměru $n \times m$:

$$M_{ij} = \begin{cases} -K, \text{je-li } K \cdot S_i \text{ reaktantem } R_j \\ K, \text{je-li } K \cdot S_i \text{ produktem } R_j \end{cases}$$

Deterministický model reakční dynamiky

- uvažovány vysoké molární koncentrace látek v buňce
- koncentraci substance S_i v čase t budeme značit $[S_i](t)$
- systém v čase t charakterizujeme vektorem:

$$X(t) = \langle [S_1](t), ..., [S_n](t) \rangle$$

- vývoj X v čase:

$$\frac{dX}{dt} = f(X)$$

- průměrné chování lze charakterizovat exponenciální funkcí

Převod počtu molekul na molární koncentraci

- molární koncentrace $[M]$:

$$m = \frac{n}{V}$$

  kde n je množství látky $[mol]$, V je objem roztoku $[l]$

- vyjadřuje se pomocí Avogadrovy konstanty (počet částic v 1 molu):

$$m = \frac{N}{N_A \cdot V}$$

  kde N_A Avogadrova konstanta $[mol^{-1}]$, V objem roztoku $[l]$ a N je počet molekul.

- převodní faktor $\gamma = N_A \cdot V$:

$$N = m \cdot \gamma$$

Deterministický model reakční dynamiky

$$A \xrightarrow{k}$$

- předpokládejme nádobu jednotkového objemu obsahující v čase t látku A v molárním množství $[A]$ $[mol]$
- kolik množství látky A „odteče“ za jednotku času?
  - hodnota přímo úměrná hodnotě $[A]$ v daném okamžiku

$$-\frac{d[A](t)}{dt} = k \cdot [A](t)$$

  - koeficient úměrnosti je konstanta k $[s^{-1}]$
    tzv. *reakční konstanta (koeficient)*
    - determinuje rychlost reakce rozpadu (“odtoku”)

Deterministický model reakční dynamiky

$$\frac{[A](t)}{dt} = k \cdot [A](t)$$

- jaká funkce má stejný tvar jako její derivace?
  - $f(t) = 1 + t + t^2/2! + t^3/3! + t^4/4! + \ldots$

$$f(t) = e^t$$

  - platí

$$\frac{de^t}{dt} = e^t$$

Deterministický model reakční dynamiky

$$A \xrightarrow{k}$$

$$-\frac{d[A](t)}{dt} = k \cdot [A](t)$$

Deterministický model reakční dynamiky

$$A \xrightarrow{k}$$

$$-\frac{d[A](t)}{dt} = k \cdot [A](t) \Leftrightarrow [A](t) = [A](0) \cdot e^{-kt}$$

- lineární dif. rce 1. řádu
- jednoznačné řešení
- numericky aproximovatelné

Deterministický model reakční dynamiky

- spojité chování: při přechodu $X(t) \to X(t + dt)$ jsou updatovány všechny složky X (souběžný spojitý tok reakcí)
- časová informace o běhu reakce R_i promítnuta do okamžitého reakčního toku $\varrho_{R_i}(t)$

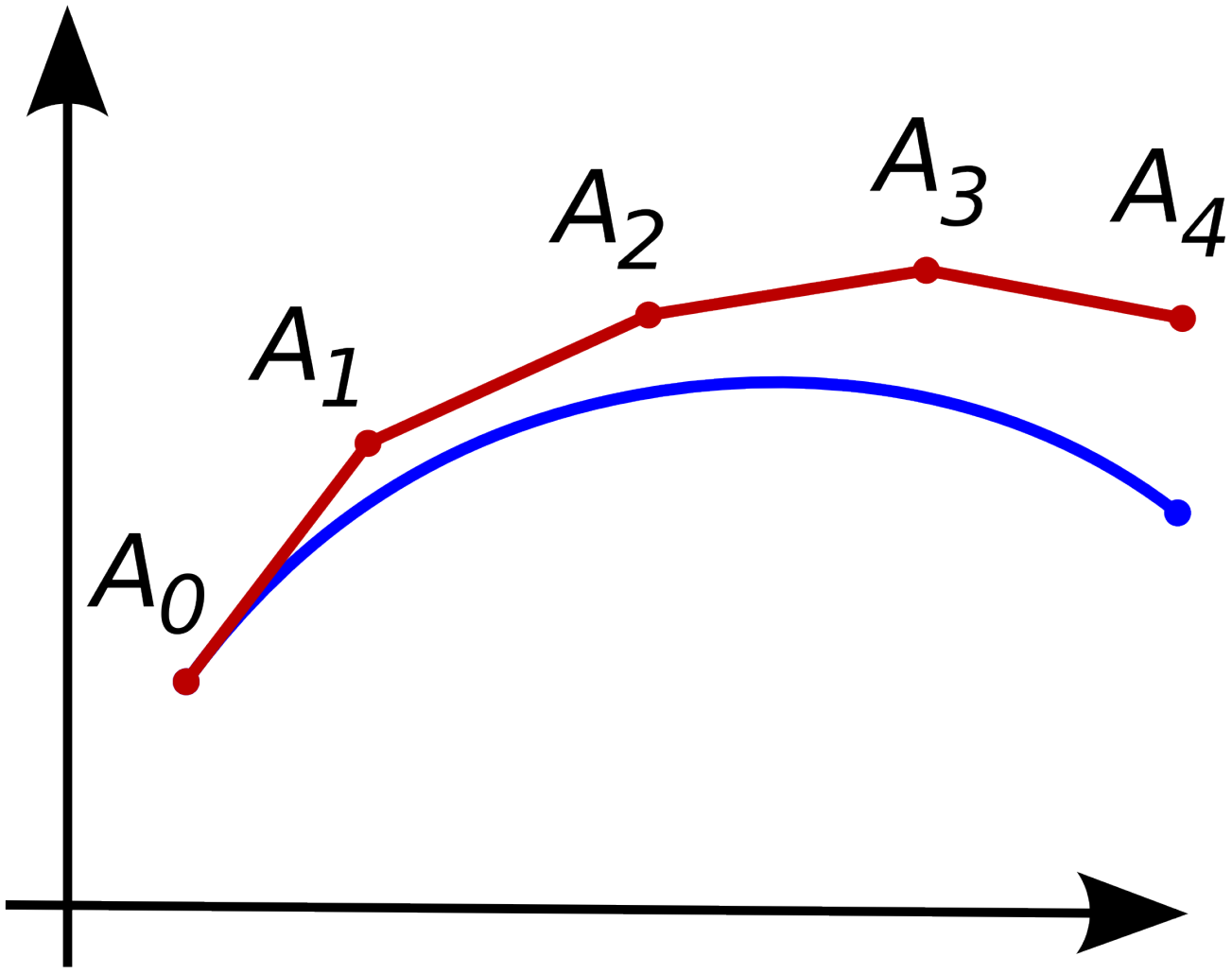
R_i	$\emptyset \to *$	$\varrho_{R_i}(t) = k_i \cdot dt$
R_i	$S_j \to *$	$\varrho_{R_i}(t) = (k_i \cdot dt) \cdot [S_j](t)$
R_i	$S_p + S_q \to *$	$\varrho_{R_i}(t) = (k_i \cdot dt) \cdot [S_p](t) \cdot [S_q](t)$
R_i	$2S_j \to *$	$\varrho_{R_i}(t) = (k_i \cdot dt) \cdot [S_j]^2$

Stochastický vs. deterministický model

Pro reakci $R_i \in R$ definujeme převodní vztah mezi stoch. frekvencí c_i a det. kinetickou konstantou k_i:

typ reakce R_i	$c_i \rightarrow k_i$
$S_j \rightarrow *$	$k_i = c_i$
$S_p + S_q \rightarrow *$	$k_i = c_i \cdot \gamma$
$2S_j \rightarrow *$	$k_i = \frac{c_i \cdot \gamma}{2}$

Eulerova metoda



Eulerova metoda

- aproximativní řešení $y(t)$ (Euler):

$$y'(t) = f(t, y(t))$$
$$y(0) = y_0$$

- přesné řešení $\varphi(t)$:

$$\varphi'(t) = f(t, \varphi(t))$$
$$\varphi(0) = y_0$$

- pro lib. $n \geq 0$, $t_n = n\Delta t$:

$$y_n \approx \varphi(t_n)$$

Eulerova metoda

Pro exaktní řešení $\varphi(t)$ platí:

$$\begin{aligned}\varphi(t_{n+1}) &= \varphi(t_n) + \int_{t_n}^{t_{n+1}} \varphi'(t)dt \\ &= \varphi(t_n) + \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(t, \varphi(t))dt\end{aligned}$$

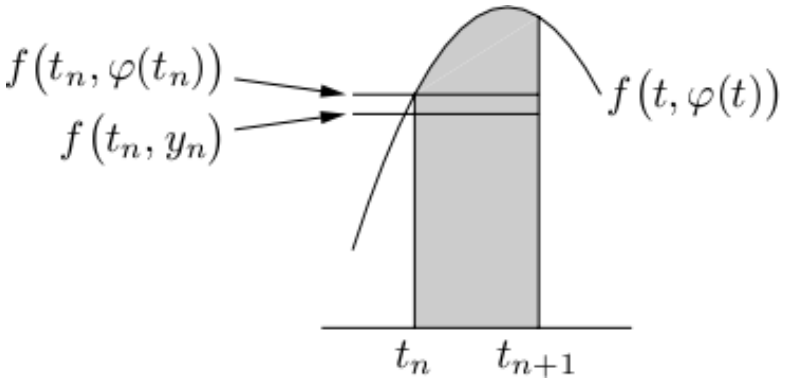
Schema numerické aproximace:

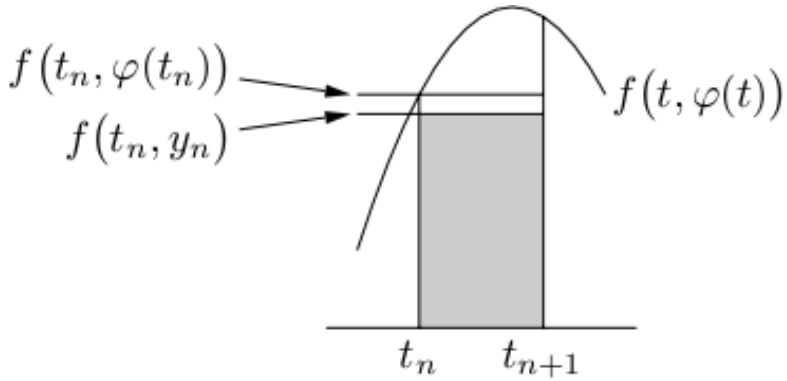
$$y_{n+1} = y_n + \sigma$$

kde

$$\sigma \approx \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(t, \varphi(t))dt$$

Eulerova metoda I



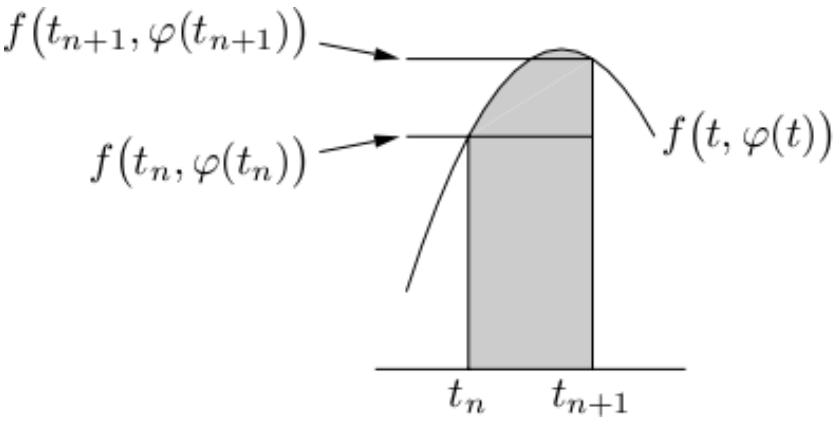


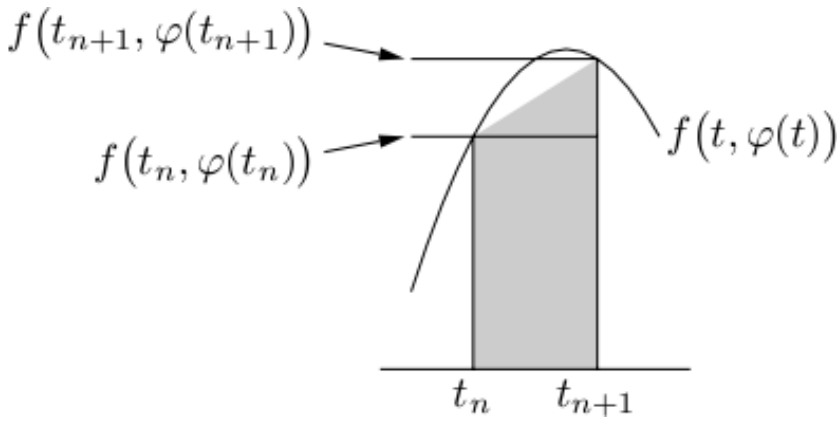
$$\frac{dy}{dt} = f(t, y)$$

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t \cdot f(t_n, y_n)$$

1. `init` t_0, y_0, Δt, n;
2. `for j from 1 to n do`
   - 2.1 $m := f(t_0, y_0)$;
   - 2.2 $y_1 := y_0 + \Delta t m$;
   - 2.3 $t_1 := t_0 + \Delta t$;
   - 2.4 $t_0 := t_1$;
   - 2.5 $y_0 := y_1$;
3. `end`

Eulerova metoda II





- aproximace σ (obsah pod křivkou) lichoběžníkem o obsahu:

$$\frac{\Delta t}{2} \cdot [f(t_n, \varphi(t_n)) + f(t_{n+1}, \varphi(t_{n+1}))]$$

- pro $\varphi(t_{n+1})$ nutno předpočítat aproximaci (známe již $y_n \approx \varphi(t_n)$):

$$\varphi(t_{n+1}) \approx \varphi(t_n) + \varphi'(t_n)\Delta t \approx y_n + f(t_n, y_n)\Delta t$$

- aproximace $\sigma \approx \frac{1}{2}[f(t_n, y_n) + f(t_{n+1}, y_n + f(t_n, y_n)\Delta t)]\Delta t$
- celkem dostáváme:

$$y(t_{n+1}) \approx y_{n+1} = y_n + \frac{1}{2}[f(t_n, y_n) + f(t_{n+1}, y_n + f(t_n, y_n)\Delta t)]\Delta t$$

Runge-Kutta

- σ upřesněno Simpsonovým pravidlem pro aproximaci obsahu pod parabolou:

$$\sigma = \int_{t_n}^{t_{n+1}} \approx$$
$$\frac{\Delta t}{6}[f(t_n, \varphi(t_n)) + 4f(t_n + \frac{\Delta t}{2}, \varphi(t_n + \frac{\Delta t}{2})) + f(t_n + \Delta t, \varphi(t_n + \Delta t))]$$

- nutno aproximovat $\varphi(t_n + \frac{\Delta t}{2})$ a $\varphi(t_n + \Delta t)$
- kroky algoritmu:

$$\begin{aligned}
k_{n,1} &= f(t_n, y_n) \\
k_{n,2} &= f(t_n + \frac{\Delta t}{2}, y_n + \frac{h}{2} k_{n,1}) \\
k_{n,3} &= f(t_n + \frac{\Delta t}{2}, y_n + \frac{h}{2} k_{n,2}) \\
k_{n,4} &= f(t_n + \Delta t, y_n + h k_{n,3}) \\
y_{n+1} &= y_n + \frac{h}{6}[k_{n,1} + 2k_{n,2} + 2k_{n,3} + k_{n,4}]
\end{aligned}$$

Porovnání metod

- diferenciální rovnice:

$$y'(t) = y - 2t$$
$$y(0) = 3$$

- exaktní řešení:

$$y(t) = 2 + 2t + e^t$$

- srovnání simulací:

	Euler		**Improved Euler**		**Runge–Kutta**	
steps	error	#evals	error	#evals	error	#evals
5	2.3×10^{-1}	5	1.6×10^{-2}	10	3.1×10^{-5}	20
50	2.7×10^{-2}	50	1.8×10^{-4}	100	3.6×10^{-9}	200
500	2.7×10^{-3}	500	1.8×10^{-6}	1000	3.6×10^{-13}	2000

Přesnost numerické simulace

Uvažujme systém:

$$y'(t) = f(t, y), y(0) = y_0$$

Označme exaktní řešení $\phi(t)$:

$$\phi'(t) = f(t, \phi(t))$$

Uvažujme Eulerovu metodu I s krokem $\Delta t = h$:

$$y_{n+1} = y_n + hf(t_n, y_n)$$

(Lokální) chyba numerické simulace:

$$\rho_{n+1} = \phi(t_{n+1}) - y_{n+1}$$

Přesnost numerické simulace

Předpokládáme-li $y_n = \phi(t_n)$, platí $y_{n+1} = \phi(t_n) + hf(t_n, \phi(t_n))$ a tedy z exaktnosti řešení $\phi(t)$ pro $\phi'(t_n) = f(t_n, \phi(t_n))$ dostáváme:

$$y_{n+1} = \phi(t_n) + h\phi'(t_n)$$

Uvažujme Taylorův rozvoj pro $\phi(t_{n+1}) = \phi(t_n + h)$:

$$\phi(t_n + h) = \phi(t_n) + \phi'(t_n)h + \frac{1}{2}\phi''(t_n)h^2 + \frac{1}{3!}\phi'''(t_n)h^3 + \cdots$$

$$\begin{aligned}
\rho_{n+1} &= \phi(t_{n+1}) - y_{n+1} \\
&= [\phi(t_n) + \phi'(t_n)h + \tfrac{1}{2}\phi''h^2 + \tfrac{1}{3!}h^3 + \cdots] - [\phi(t_n) + h\phi'(t_n)] \\
&= \tfrac{1}{2}\phi''(t_n)h^2 + \tfrac{1}{3!} + \cdots
\end{aligned}$$

Chyba aproximována (pro konstantu K a délku kroku h):

$$\rho_{n+1} \approx Kh^2 + O(h^3)$$

Adaptivní metody

- chceme, aby chyba v každém kroku nebyla větší než ϵ
- řešení pomocí prediktoru chyby
- při n-tém kroku (výpočet y_{n+1} z y_n):
  1. použití dvou různých algoritmů
     (dva výsledky pro y_{n+1} — A_1 a A_2)
  2. aproximace lokální chyby $\rho_{n+1} \approx |A_1 - A_2|$
  3. pokud $\frac{\rho_{n+1}}{h} < \epsilon$, pak $y_{n+1} = A_2$
  4. jinak iteruj (1) pro $h' < h$

Adaptivní Eulerova metoda

Uvažujme systém:

$$y'(t) = f(t, y), y(0) = y_0$$

Označme $\phi(t)$ exaktní řešení $y' = f(t, y)$ t.ž. $\phi(t_n) = y_n$.

Pro A_1 uvažujme Eulerovu metodu I:

$$A_1 = y_n + hf(t_n, y_n)$$

$$A_1 = \phi(t_n + h) + Kh^2 + O(h^3)$$

Adaptivní Eulerova metoda

Pro A_2 uvažujme Eulerovu metodu 2-step (provedení dvou kroků, každý s $\Delta t = \frac{h}{2}$):

$$A_2 = y_n + \frac{h}{2} f(t_n, y_n) + \frac{h}{2} f(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2} f(t_n, y_n))$$

Označme $y_{mid} = y_n + \frac{h}{2} f(t_n, y_n)$ a $A_2 = y_{mid} + \frac{h}{2} f(t_n + \frac{h}{2}, y_{mid})$.

$$\rho_{mid} = K(\frac{h}{2})^2 + O(h^3) \qquad \rho_{2nd} = K(\frac{h}{2})^2 + O(h^3)$$

Konstanta K shodná v obou případech (neplatí pro člen $O(h^3)$).

Lze tedy psát (dle Taylorovy věty):

$$A_2 = \phi(t_n + h) + \frac{1}{2} K h^2 + O(h^3)$$

Adaptivní Eulerova metoda

$$\begin{aligned} A_1 - A_2 &= \phi(t_n + h) + Kh^2 + O(h^3) - \phi(t_n + h) - \tfrac{1}{2}Kh^2 - O(h^3) \\ &= \tfrac{1}{2}Kh^2 + O(h^3) \end{aligned}$$

Lze tedy aproximovat $\frac{1}{2}Kh^2 \approx A_1 - A_2$ a označit
$\rho = \frac{|A_1 - A_2|}{h} \approx \frac{1}{2}Kh$.

Pokud $\rho > \epsilon$, postup opakujeme pro h' t.ž. $\frac{1}{2}|K|h' \approx \frac{\rho}{h}h' < \epsilon$.
Např.

$$h' = .9\frac{\epsilon}{\rho}h$$

Pokud $\rho < \epsilon$, nastavíme $y_{n+1} = 2A_2 - A_1$.

Další adaptivní metody

- Fehlbergova metoda
  - v každém kroku 3 odhady:

$$f_1 = f(t_n, y_n)$$
$$f_2 = f(t_n + h, y_n + hf_1)$$
$$f_3 = f(t_n + \tfrac{h}{2}, y_n + \tfrac{h}{4}[f_1 + f_2])$$

$$A_1 = y_n + \tfrac{h}{2}[f_1 + f_2]$$
$$A_2 = y_n + \tfrac{h}{6}[f_1 + f_2 + 4f_3]$$

  - aproximace $\rho = \frac{|A_1 - A_2|}{h} \approx Kh^2$
  - update faktor $h' = .9\sqrt{\frac{\epsilon}{\rho}}h$
- Kutta-Merson, LSODE, ...

Obsah

Kombinace deterministické a stochastické simulace

Předpokládáme model s kombinací spojitých a diskrétních proměnných.

1. inicializuj systém, $t := 0$
2. vypočti $\chi_i(X, c_i)$ v čase t
3. na základě výsledku nastav Δt det. simulace
4. vypočti trajektorie spojitých proměnných v intervalu $[t, t + \Delta t]$
5. na základě výsledku vypočti $\chi_i(X, c_i)$ a rozhodni provedení případné diskrétní události (reakce)
6. pokud žádná diskrétní událost, nastav $t := t + \Delta t$ a updatuj pro tento bod spojité proměnné
7. pokud diskrétní událost
   - najdi (nejbližší) reakci R_j a čas t_j jejího provedení
   - $t := t_1$
   - updatuj spojité proměnné k časovému bodu t_1
   - updatuj diskrétní proměnné relevantní reakci R_j
8. pokud $t < T_{max}$, iteruj (2)

Multi-step metody stochastické simulace

Metoda Puchalka and Kierzek (2004) (STOCKS2). Předpokládá rozlišení "rychlých" a "pomalých" reakcí.

1. inicializuj systém, $t := 0$
2. výpočet $\chi_i(X, c_i)$ rychlých reakcí a nastav τ pro τ-leaping
3. pro pomalé reakce předpokládej konst. $\chi_i(X, c_i)$, rozhodni provedení pomalé reakce v intervalu $[t, t + \Delta t]$
4. pokud žádná pomalá reakce k provedení, vypočti τ-leap update na rychlých reakcí na $t := t + \tau$
5. pokud pomalá reakce k provedení
   - identifikuj tuto reakci R_j a čas t_j pro její provedení
   - update $t := t_j$
   - proveď τ-leap update rychlých reakcí na t_j
   - proveď update pomalých reakcí vzhledem k provedení R_j
6. pokud $t < T_{max}$, iteruj (2)