

Challenges in simulation of Chemical Reaction Networks

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria matematica

Gabriele Galilei (302699)

March 18, 2024



**Politecnico
di Torino**

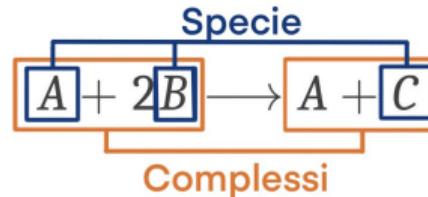
► Simulazione di CRN

► Risultati



Specie, complessi e reazioni

1 Simulazione di CRN



- Reaction rate $\lambda_k(x)$: misura della velocità alla quale avviene la reazione k -esima
- Reaction vector ζ_k : vettore che, sommato allo stato, aggiorna quest'ultimo se è avvenuta la reazione k -esima

Aggiornamento dei conteggi delle specie

[Kurtz, 1980]:

$$X(t) = X(0) + \sum_{k=1}^M Y_k \left(\int_0^t \lambda_k(X(s)) ds \right) \zeta_k. \quad (1)$$



Classical scaling e convergenza

1 Simulazione di CRN

V è un termine volumetrico.

$$\frac{X(t)}{V} = \frac{X(0)}{V} + \frac{1}{V} \sum_{k=1}^M Y_k \left(\int_0^t \lambda_k^V \left(\frac{X(s)}{V} \right) ds \right) \zeta_k \quad (2)$$

$$\dot{x} = F(x), \quad F(x) = \sum_{k=1}^M \lambda_k(x) \zeta_k. \quad (3)$$

Convergenza uniforme in Classical Scaling

$K \subset E \subset \mathbb{R}_+^L$ compatto t.c.: $\sum_{k=1}^M |\zeta_k| \sup_{x \in K} \lambda_k^V(x) < \infty$ e esiste $M_K > 0$ t.c.

$|F(x) - F(y)| \leq M_K |x - y|$, $x, y \in K$. $\lim_{V \rightarrow \infty} \frac{X(0)}{V} = x(0)$. Per ogni $T \geq 0$ vale che:

$$\lim_{V \rightarrow \infty} \sup_{t \leq T} \left| \frac{X(t)}{V} - x(t) \right| = 0 \quad q.c.. \quad (4)$$



Algoritmo di Gillespie

1 Simulazione di CRN

Simula quale reazione avverrà per prima e quando avverrà. In particolare:

- Ogni reazione l sarà la prossima ad avvenire con probabilità:

$$\frac{\lambda_l(x)}{\sum_{k=1}^M \lambda_k(x)}. \quad (5)$$

- Essendo i tempi di attesa affinchè avvenga ogni reazione esponenziali di parametro $\lambda_k(x)$ allora il tempo affinché avvenga una qualsiasi reazione non è altro che il minimo di questi:

$$\tau \sim \text{Exp} \left(\sum_{k=1}^M \lambda_k(x) \right). \quad (6)$$



Algoritmo di τ -leaping

1 Simulazione di CRN

Il metodo di τ -leaping prende in considerazione una finestra temporale τ e, considerando i reaction rates come fissi (*leap condition*), stima quante volte ogni reazione è avvenuta in tale finestra.

$$X(t + \tau) = X(t) + \sum_{k=1}^M Y_k \left(\int_t^{t+\tau} \lambda_k(X(s)) \, ds \right) \zeta_k \quad (7)$$

$$= X(t) + \sum_{k=1}^M Y_k (\tau \cdot \lambda_k(X(t))) \zeta_k. \quad (8)$$

$$N_k \sim \text{Poisson}(\tau \cdot \lambda_k(x)) \quad \Rightarrow \quad x(t + \tau) = x(t) + \sum_{k=1}^M N_k \zeta_k.$$

Tale metodo può portare a conteggi negativi se la leap condition non è rispettata.



Migliorie al τ -leaping

1 Simulazione di CRN

- *Intervallo temporale adattivo:* intervallo massimale che soddisfa la leap condition.
- τ -leaping con Post-Leap Checks: algoritmo che resta in popolazioni non negative quasi certamente.
- Correzione MidPoint: approssimazione più fine del punto nel quale valutare i rate da utilizzare nelle simulazioni.

► Simulazione di CRN

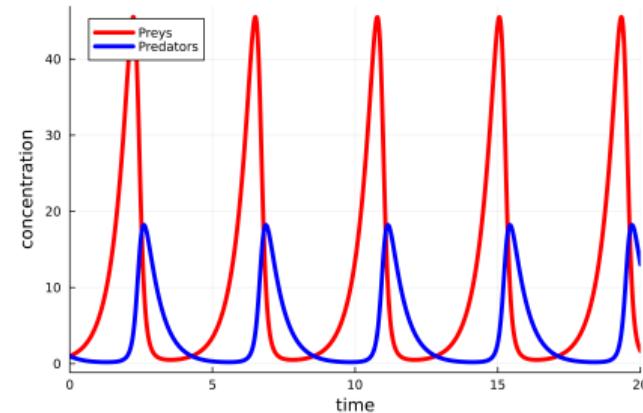
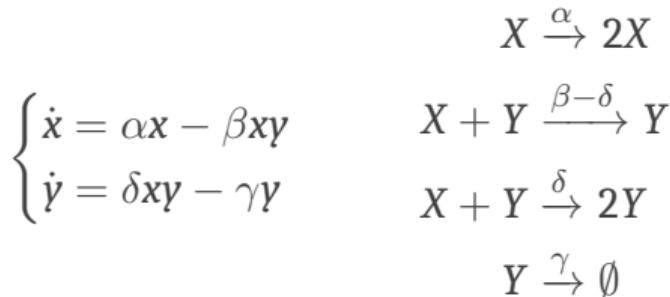
► Risultati



Introduzione al modello di Lotka-Volterra

2 Risultati

Il modello descrive la dinamica di un ecosistema dove sono presenti una specie preda (X) e una specie predatrice (Y) interagenti.





Algoritmo di Gillespie

2 Risultati

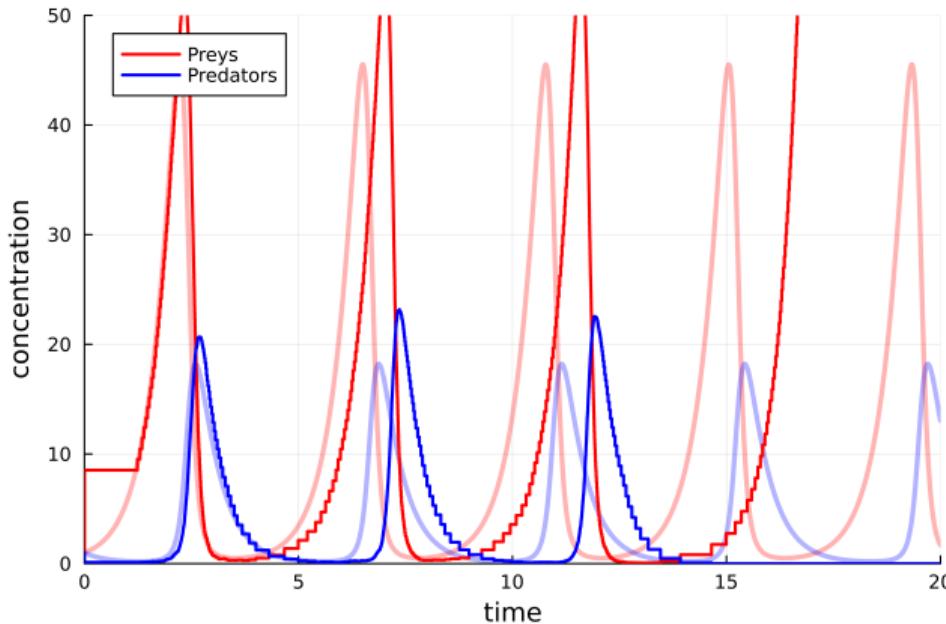
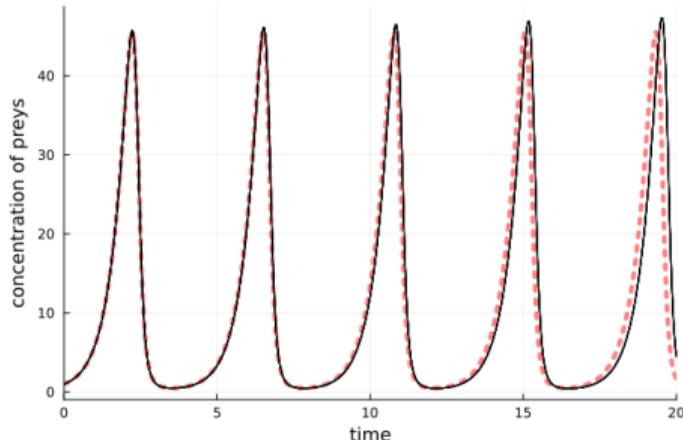


Figure: Simulazione del modello di Lotka-Volterra tramite algoritmo di Gillespie, $V = 10^2$.

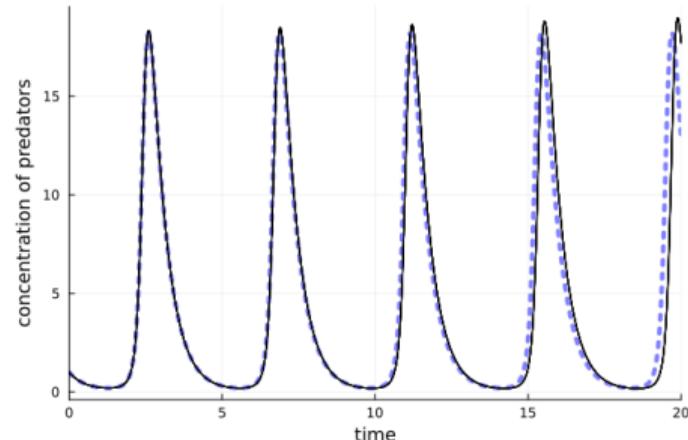


Algoritmo di Gillespie

2 Risultati



(a) Preys.



(b) Predators.

Figure: Simulazioni del modello di Lotka-Volterra tramite algoritmo di Gillespie, $V = 10^8$.



τ -leaping con intervallo fisso

2 Risultati

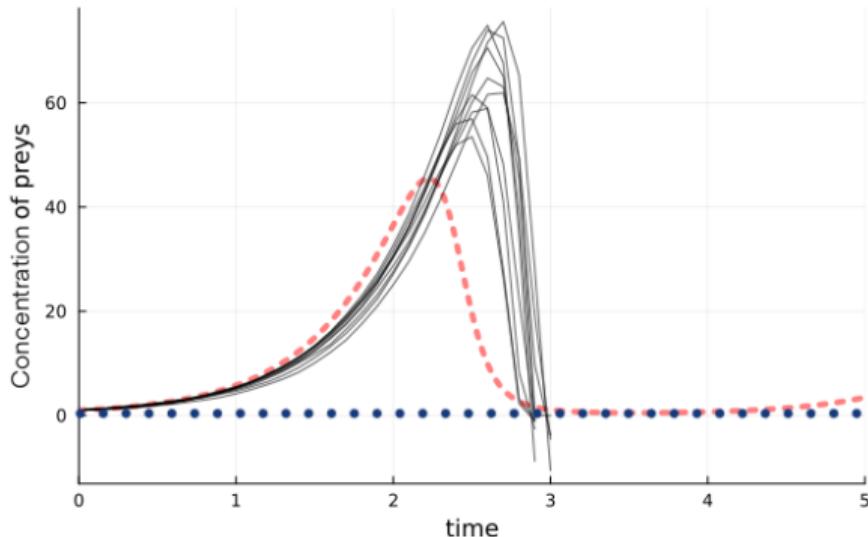
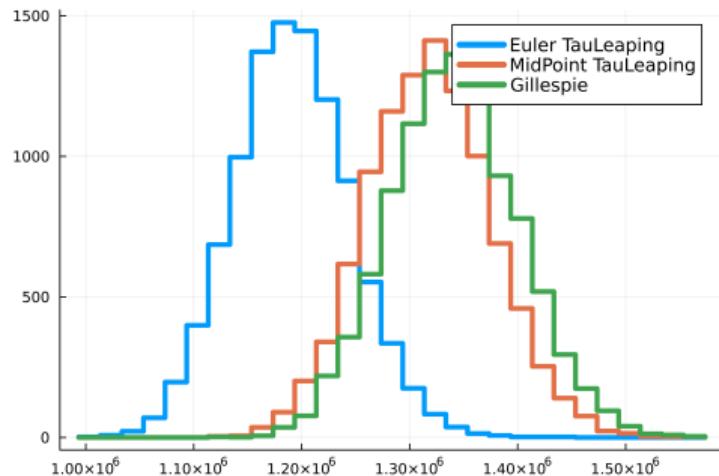


Figure: Simulazioni delle prede del modello di Lotka-Volterra tramite algoritmo di τ -leaping con intervallo temporale fisso, $\tau = 0.1$, $V = 10^2$.

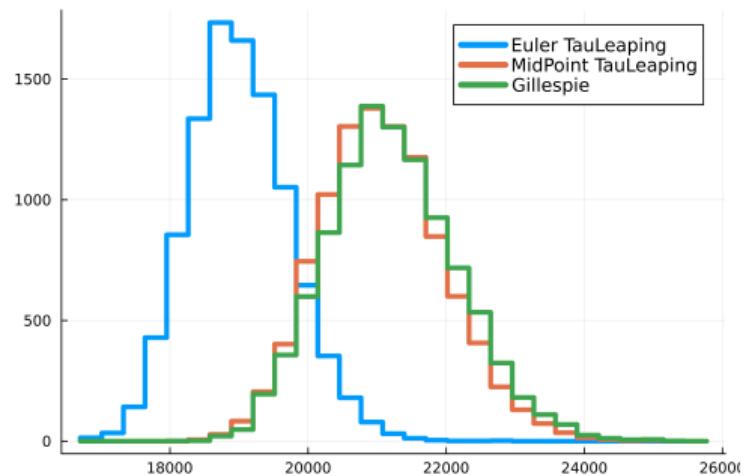


τ -leaping con intervallo adattivo

2 Risultati



(a) Preys.



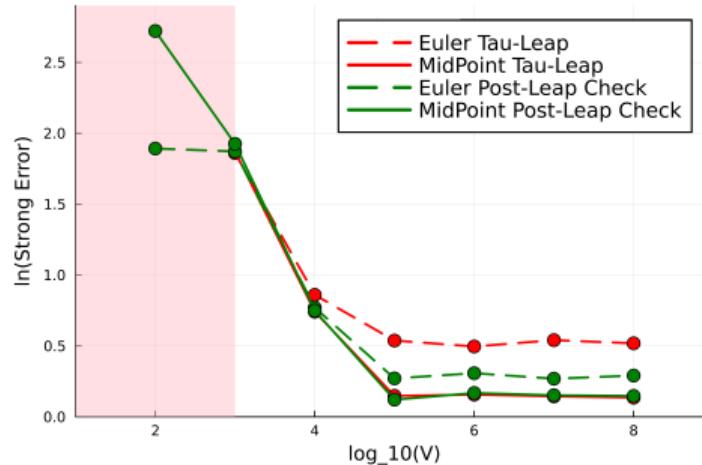
(b) Predators.

Figure: Distribuzione del numero di prede e predatori al tempo $t = 10$ in 10^4 simulazioni del modello di Lotka-Volterra tramite algoritmo di Gillespie, Euler τ -leaping e MidPoint τ -leaping, $V = 10^6$.
9/17

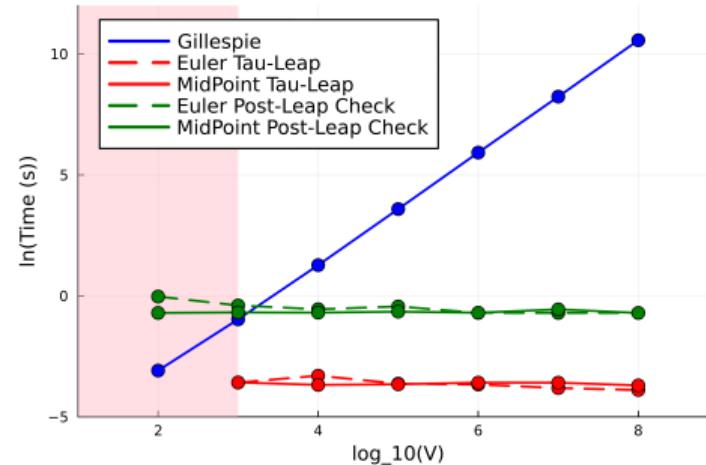


τ -leaping con Post-Leap Checks

2 Risultati



(a) Strong Approximation Error.



(b) Computational times.

Figure: Confronto di errori forti di approssimazione e dei tempi computazionali medi per 10^4 prodotti dal metodo di τ -leaping con intervallo adattivo per $\varepsilon = 0.01$ e τ -leaping con Post-Leap Checks con $\varepsilon = 0.1$.

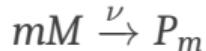


Introduzione al caso di Gold Nanoparticle Growth

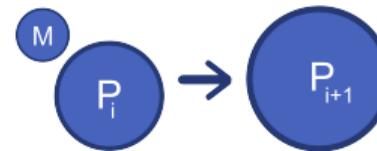
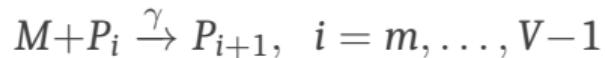
2 Risultati

Si intende monitorare le taglie di nanoparticelle create e il numero per ogni taglia.
Si è fissato a V il numero di monomeri iniziali; allora:

- Nucleazione:



- Crescita:



Le concentrazioni di monomeri e particelle si indicano con (x_0, x_1, \dots, x_V) .



Algoritmo di Gillespie in Classical Scaling

2 Risultati

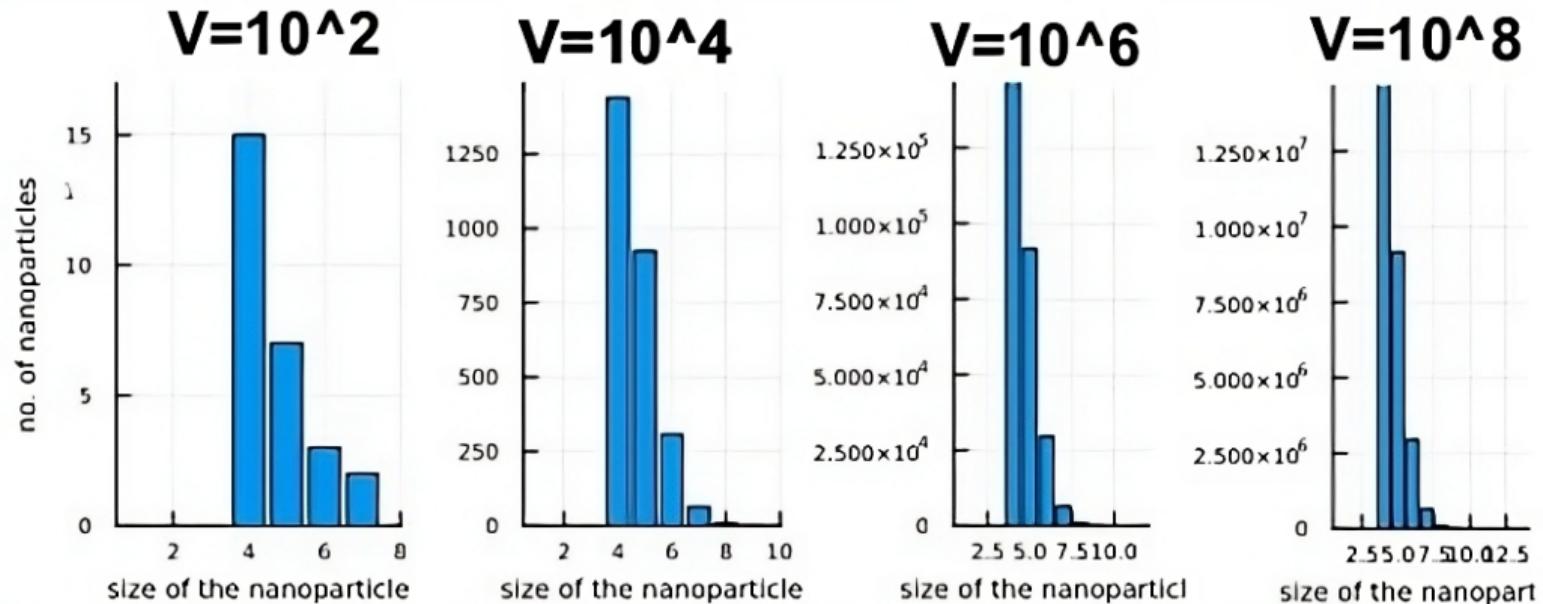
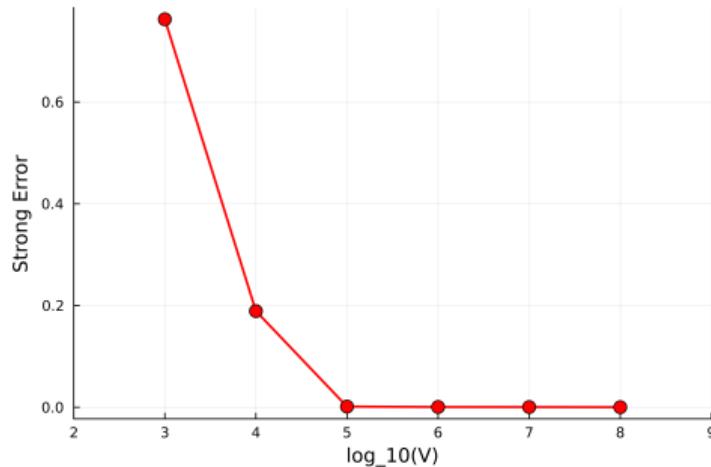


Figure: Simulazioni del modello nanoparticellare tramite algoritmo di Gillespie,
 $V = 10^2, 10^4, 10^6, 10^8$.

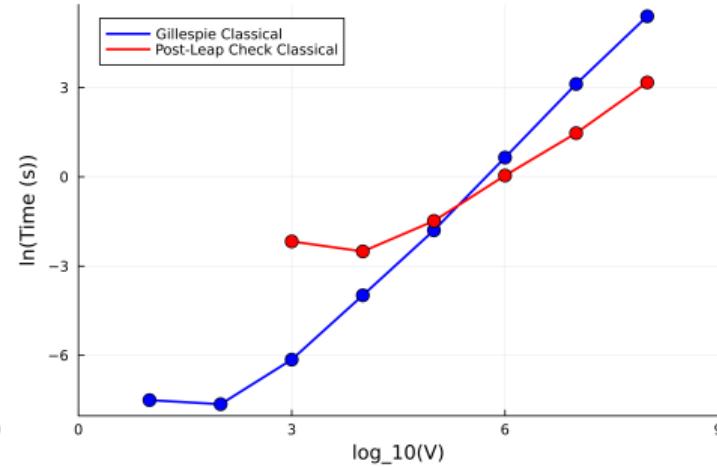


Risultati in Classical Scaling

2 Risultati



(a) Strong Approximation Error.



(b) Computational times.

Figure: Confronto di errori forti di approssimazione e dei tempi computazionali medi per 10^2 prodotti dal metodo di τ -leaping con Post-Leap Checks in relazione al termine volumetrico V .



Algoritmo di Gillespie in Alternative Scaling

2 Risultati

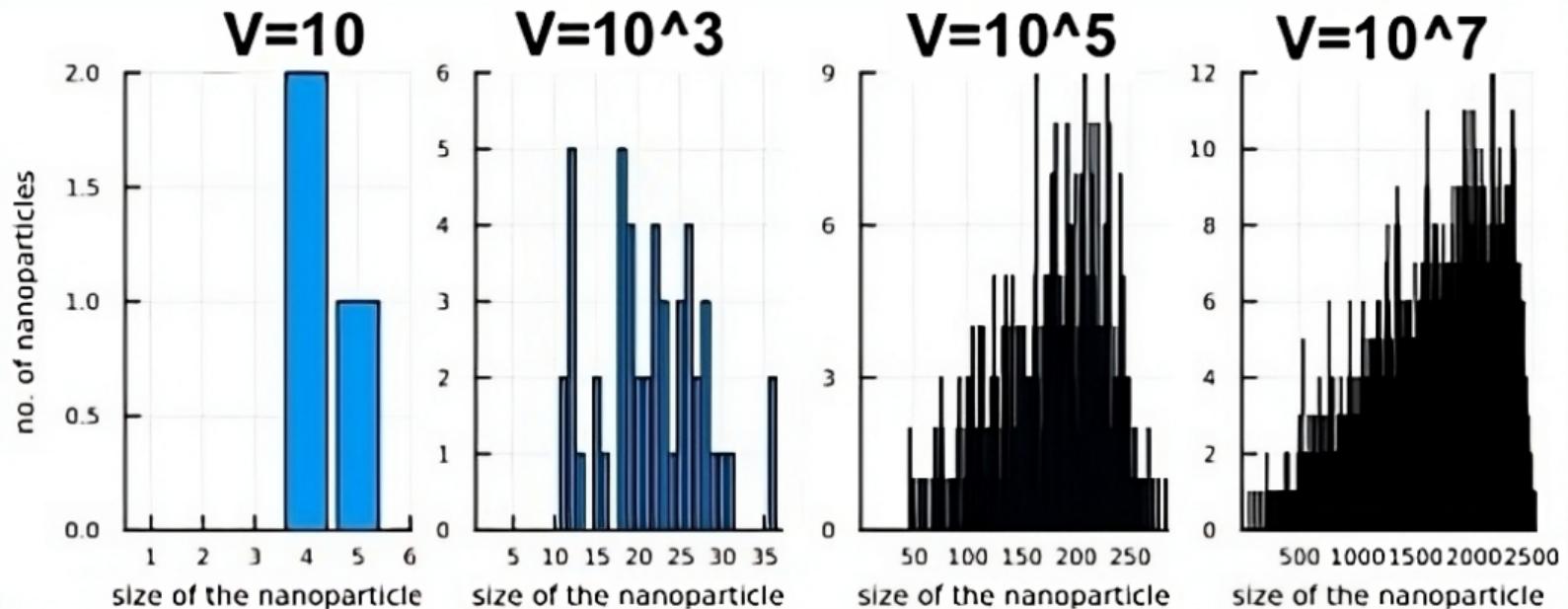
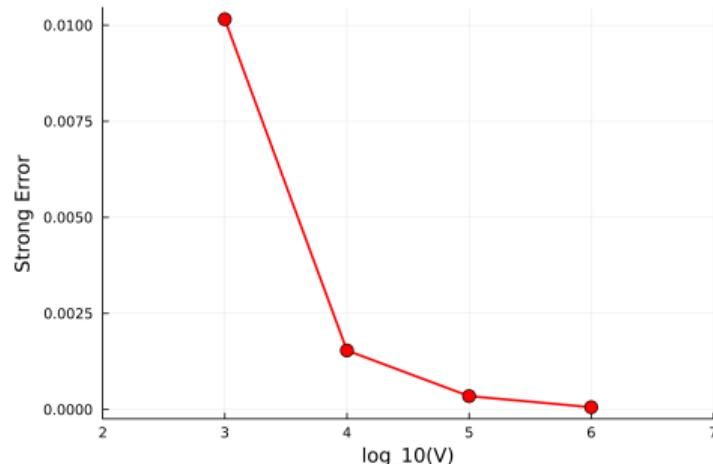


Figure: Simulazioni del modello nanoparticellare tramite algoritmo di Gillespie,
 $V = 10, 10^3, 10^5, 10^7$.

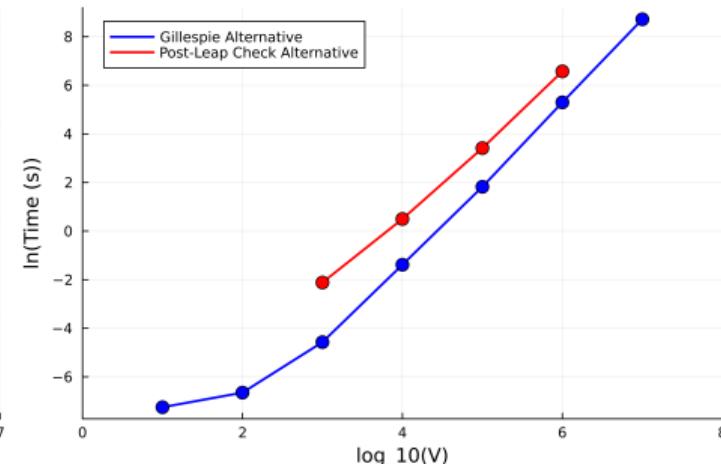


Risultati in Alternative Scaling

2 Risultati



(a) Strong Approximation Error.



(b) Computational times.

Figure: Confronto di errori forti di approssimazione e dei tempi computazionali medi per 10^2 prodotti dal metodo di τ -leaping con Post-Leap Checks in relazione al termine volumetrico V .

Challenges in simulation of Chemical Reaction Networks

Gabriele Galilei 302699



Limiti del modello

2 Risultati

- I rate constant usati nei reaction rates sono costanti e non dipendenti dalla temperatura come dalla formula di Arrhenius.
- Nei modelli in ambiente non chimico non è detto che la legge dell'azione di massa sia valida. Data la dipendenza stretta dei coefficienti g_i dalla legge dell'azione di massa, l'algoritmo di τ -leaping con Post-Leap Check potrebbe fallire o dover essere riformulato.



Applicazioni dell'oro colloidale

2 Risultati

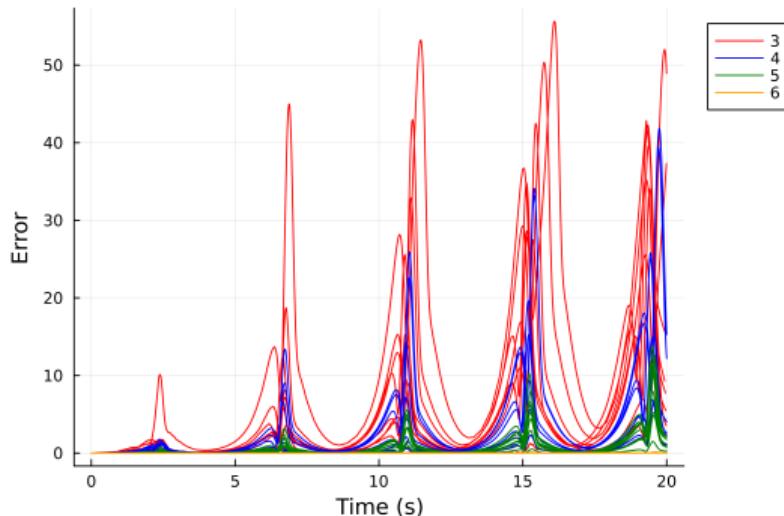
Le proprietà e dunque le applicazioni dell'oro colloidale sono svariate e dipendono dalla dimensione delle particelle create:

- Trattamento dell'artrite reumatoide.
- Trattamento del morbo di Alzheimer (in vitro).
- Rilevamento e ablazione di tessuti cancerosi.
- Drug delivery (taxolo, antitumorale).



Errore dell'algoritmo di Gillespie

2 Risultati



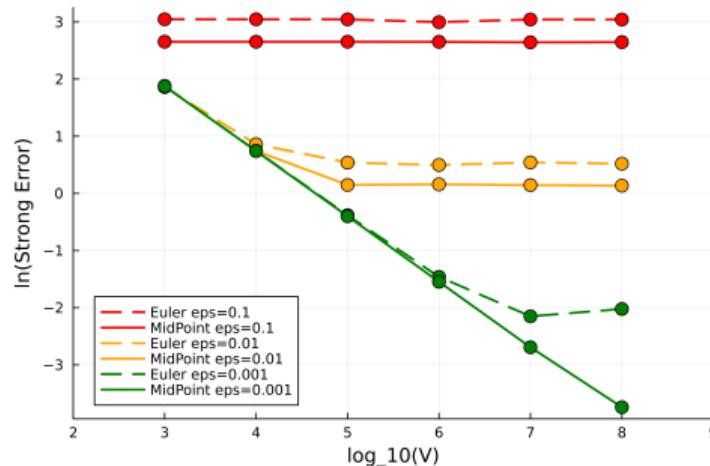
Si nota come all'aumentare di V l'errore della soluzione simulata rispetto alla deterministica tende a 0 per ogni tempo, come afferma il teorema. Ciò stabilizza il metodo usato.

Figure: Errore in norma euclidea delle simulazioni tramite Gillespie rispetto alla soluzione del problema deterministico per $\log_{10}(V) = 3, 4, 5, 6$.

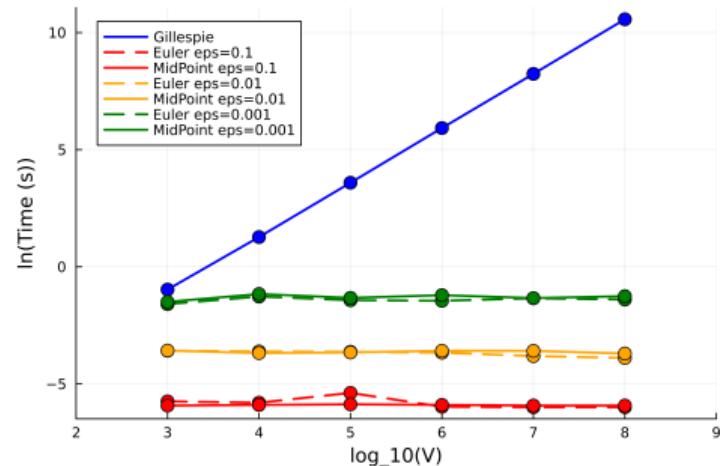


τ -leaping con intervallo adattivo

2 Risultati



(a) Strong Approximation Error.



(b) Computational times.

Figure: Analisi degli errori forti di approssimazione e dei tempi computazionali medi per 10^4 simulazioni del metodo di τ -leaping con intervallo adattivo per $\epsilon = 0.1, 0.01, 0.001$.



Metodo Multinomiale

2 Risultati

Il numero di monomeri è un buon indice del numero massimo di reazioni possibili.

$$N_0 \sim \text{Binomial} \left(\left\lfloor \frac{x_0}{m} \right\rfloor, 1 - e^{-\lambda_0 \cdot \tau} \right) \quad (9)$$

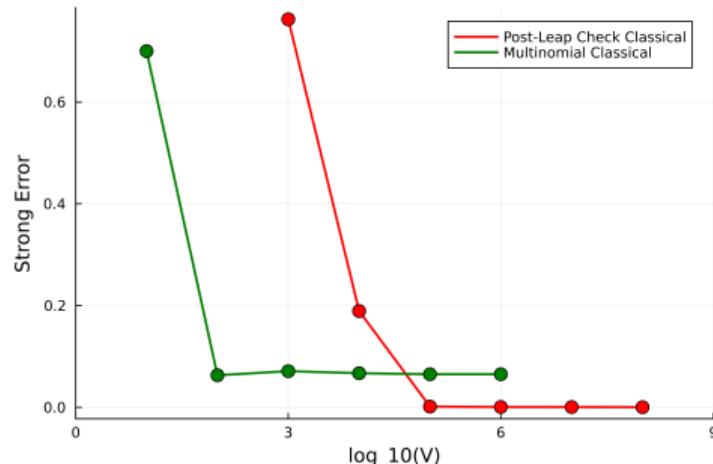
$$p = \left[1 - e^{-\lambda_1(x) \cdot \tau}, \dots, 1 - e^{-\lambda_{V-1}(x) \cdot \tau}, 1 - \sum_{k=1}^{V-1} p_i \right] \quad (10)$$

$$N \sim \text{Multinomial} (x_0 - N_0 \cdot m, p) \quad (11)$$

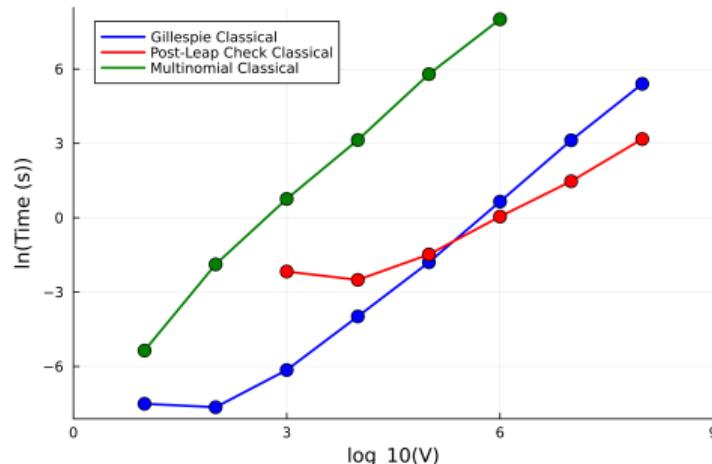


Risultati in Classical Scaling

2 Risultati



(a) Strong Approximation Error.



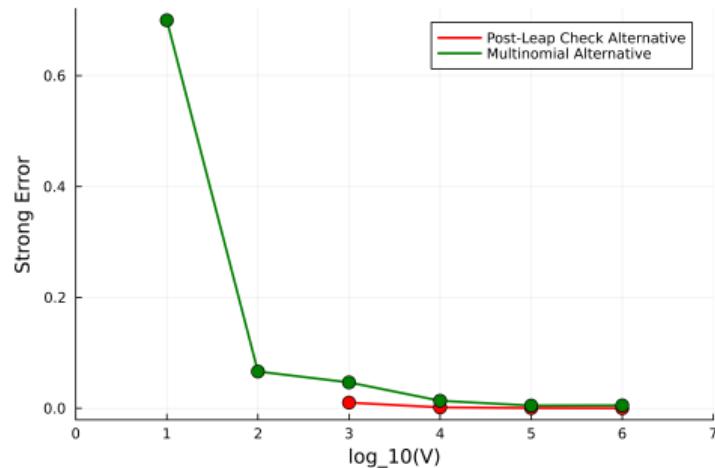
(b) Computational times.

Figure: Confronto di errori forti di approssimazione e dei tempi computazionali medi per 10^2 prodotti dal metodo di τ -leaping con Post-Leap Checks e dal metodo multinomiale in relazione al termine volumetrico V .

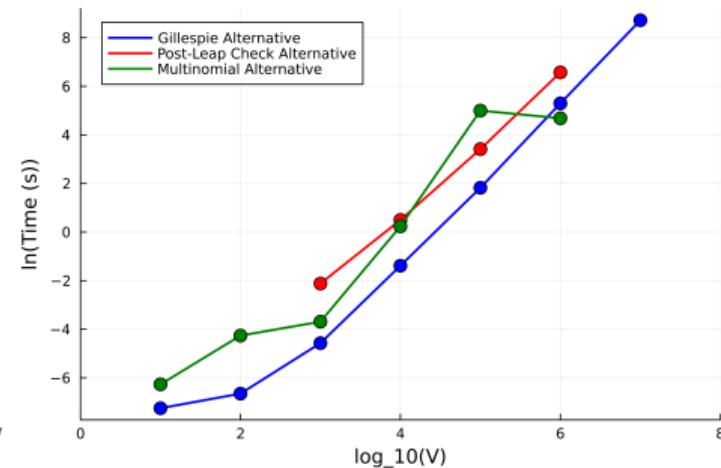


Risultati in Alternative Scaling

2 Risultati



(a) Strong Approximation Error.



(b) Computational times.

Figure: Confronto di errori forti di approssimazione e dei tempi computazionali medi per 10^2 prodotti dal metodo di τ -leaping con Post-Leap Checks e dal metodo multinomiale in relazione al termine volumetrico V .