



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Ciencias

GRADO EN MATEMÁTICAS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Modelado estocástico en Química y Biología

Presentado por:
Carlota López Quesada

Curso académico 2024-2025

Modelado estocástico en Química y Biología

Carlota López Quesada

Carlota López Quesada *Modelado estocástico en Química y Biología.*
Trabajo de fin de Grado. Curso académico 2024-2025.

**Responsable de
tutorización**

Juan Calvo Yagüe
Departamento de Matemática Aplicada
Óscar Sánchez Romero
Departamento de Matemática Aplicada

Grado en Matemáticas
Facultad de Ciencias
Universidad de Granada

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

D./Dña. Carlota López Quesada

Declaro explícitamente que el trabajo presentado como Trabajo de Fin de Grado (TFG), correspondiente al curso académico 2024-2025, es original, entendido esto en el sentido de que no he utilizado para la elaboración del trabajo fuentes sin citarlas debidamente.

En Granada a 28 de noviembre de 2024

Fdo: Carlota López Quesada

A mis padres, por ser mi ejemplo a seguir y mi apoyo incondicional.

A mis abuelas, por cuidarme siempre con su amor y cariño.

A Teresa, por acompañarme estos cuatro años y hacer de la universidad una etapa que
nunca olvidaré.

Summary

The time evolution of any spatially homogeneous chemical system is typically described in a deterministic-continuous manner by a group of differential equations derived from the law of mass action. However, this approach is inadequate for a "reduced" number of reactants. In addition, this method ignores intrinsic fluctuations and deviations of the system. Consequently, the stochastic formulation of chemical reacting systems is considered. In this case, molecules are counted as distinct units and are considered to have a random dynamic in the volume. This approach allows a more accurate study of reactive systems specially for a reduced density of particles. In this work, we introduce the stochastic modelling of chemical kinetics. Moreover, we include examples in Chemistry and Biology to illustrate the theory presented. Besides, we compare the results with their analogue deterministic models.

In the first chapter, we initially present basic concepts which allow us to stochastically regard the behaviour of a chemical system as a jump process. Fundamental definitions such as the reaction constant or the propensity associated with each reaction are given. This introduction is written according to the structure of the article [Gil76]. A revision section of deterministic chemical kinetics is then introduced to remember key concepts that will be used along the paper. Later, we infer the expression of the master equation for any Markov chain based on the theory from the book [Gar09]. Taking the transition probabilities as the propensities, we obtain the chemical version of this equation, the chemical master equation, which describes how the probability distribution of the number of molecules of the system changes in time. We will revise the solution of this equation for a birth-death process. Several other biological stochastic models will be presented in this chapter, such as the prey-predator model or the Malthus population model. We finally see that the chemical master equation lets us establish a mathematical relationship between the stochastic reaction constant and the deterministic rate of reaction constant, we illustrate this with an application to the logistic model.

In chapter number two we deeply study the mathematical derivation and implementation of the Gillespie simulation algorithm, which was firstly presented in the article [Gil76]. This procedure numerically simulates the stochastic behaviour of a reacting system which is described analytically by the chemical master equation. The importance of the algorithm is due to the difficult, or practically impossible, resolution of the master equation even for relatively simple systems. It is an exact procedure since it derives each realization from the propensity concept and not as a numerical approximation of the solution of the master equation. The main point of the derivation of the algorithm is to calculate the next reaction time and the reaction channel that will take place, both of these numbers are obtained through a Monte Carlo technique, the inverse transform method. Later, we present models in Chemistry and Biology to study similarities and differences between both the stochastic and deterministic formulations, we simulate them using the Gillespie algorithm to visualize the behaviour of the systems along time. Fluctuations and correlations are remarkable in stochastic models such as the Brusselator, whereas the deterministic formulation neglects them. Also, the ex-

Summary

tinction of species plays a notable role for microscale systems in some stochastic models, this fenomenon is presented for example in the logistic model regarding the Allée effect. Finally, we show, in the particular case of a birth-death process, that the solution of the chemical master equation can be approximated by many realizations of the Gillespie algorithm.

Third chapter is devoted to the study of one-dimensional diffusion and reaction-diffusion processes. Firstly, the stochastic formulation of the diffusive process is given based on the article [ECMo7]. We consider that the volume is divided in equal parts and that particules are restricted to move only to adjacents compartments. By doing so, we can simulate the diffusion process in a discrete way by a chain of reactions with appropiate reaction constants. The article also presents how this process can be simulated by the Gillespie algorithm. Furthermore, we include the expression of the diffusion master equation. Afterward, a section is dedicated to the interpretation and implementation of boundary conditions, according to the article [Bero5], examples are included where homogeneous Neumann and Dirichlet conditions are illustrated. In addition, the random walk of a particule along time is simulated simply by taking an unique molecule in the stochastic diffusion model. We conclude by considering reaction-diffusion processes particularly through the stochastic formulation of the Fisher-Kolmogorov equation with homogeneous Neumann boundary conditions. We show, according to the reference [SGA⁺15], several stochastic simulations of this equation for two different carrying capacities in order to compare the propagation of the solution along time.

From my perspective, the stochastic approach of chemical kinetics is essential since it provides a more natural perspective of the time evolution of reacting systems, moreover, it has a stronger physical foundation than the deterministic approach. However, the complexity of the chemical master equation makes this framework less accesible. It could seem that the Gillespie algorithm solves this problem but one must consider that the simulation time for large systems is long. In my opinion, the stochastic formulation is indispensable for the study of systems with a reduced numer of particles, whereas for large populations of molecules the deterministic formulation is still more adecquate. However, the consideration of both perspectives can be interesting for models in which the differences between both of them are remarkable.

Índice general

Summary	V
Introducción	IX
1. Cinética química estocástica	1
1.1. Cinética química determinista	3
1.2. Procesos de salto: la ecuación maestra	6
1.2.1. Proceso de salto general	6
1.2.2. Aplicación a la cinética química	9
1.3. Relación entre c_μ y k_μ	13
2. Algoritmo de simulación de Gillespie	17
2.1. Deducción del algoritmo	17
2.2. Descripción del algoritmo	19
2.3. Modelos estocásticos en Química y Biología	21
2.4. Aproximación a la solución de la ecuación maestra	31
3. Difusión unidimensional. Ecuación de reacción-difusión	35
3.1. Algoritmo de simulación de difusión en 1 dimensión	38
3.2. Condiciones de contorno	39
3.3. Ecuaciones de reacción-difusión	42
4. Conclusión	47
A. Apéndice: Método de la transformada inversa	49
Índice alfabético	51
Bibliografía	53

Introducción

Usualmente, la dinámica de un sistema reactivo se estudia de manera determinista mediante una serie de ecuaciones diferenciales que determinan la evolución temporal de las concentraciones de las especies que participan. Sin embargo, este punto de vista deja de ser válido cuando el número de moléculas presente no es suficientemente grande, en ese caso, un enfoque más preciso es la formulación estocástica. En ésta, por el contrario, se trabaja de manera discreta considerando el número de moléculas de cada especie reactiva y la aleatoriedad en la dinámica de las partículas. En este marco la evolución temporal del sistema químico viene dada por la ecuación maestra química. Los principales objetivos de esta memoria son: realizar una introducción del modelado estocástico de la cinética química, mostrar numerosos ejemplos en Química y Biología que apoyen la teoría descrita y exponer la relación con modelos deterministas análogos.

En el primer capítulo presentaremos la formulación estocástica de la cinética química. La principal hipótesis de este enfoque es que cualquier reacción elemental R_μ se puede caracterizar mediante la constante de reacción c_μ . A partir de ésta se define la propensidad asociada a cada reacción química, a_μ , la cual nos permite ver el sistema reactivo como un proceso de Markov. Esta introducción se hace de acuerdo al artículo [Gil76]. Después, realizaremos el desarrollo teórico necesario para obtener la expresión de la ecuación maestra para cualquier proceso de salto, según la Sección 3.4 del libro [Gar09]. Posteriormente deduciremos, relacionando la teoría descrita con la cinética química estocástica, que la evolución en tiempo de todo sistema químico se describe estocásticamente mediante la ecuación maestra química. En el capítulo añadiremos, además, una sección que incluye algunos de los conceptos vistos en el grado sobre cinética química determinista para recordar nociones que se usan a lo largo del trabajo. Se concluirá por estudiar, en base al artículo [Gilo7], la relación entre la constante de reacción, c_μ , mencionada anteriormente y la ratio de velocidad de reacción, k_μ , propia de la formulación determinista. A lo largo del capítulo se presentarán distintos modelos biológicos para exemplificar los conceptos que se introducen.

En el [Capítulo 2](#) estudiaremos la fundamentación matemática del algoritmo de simulación de Gillespie usando como fuente principal los artículos [Gil76] y [ECM07]. La deducción de éste se basa en estimar, mediante técnicas Monte Carlo, dado que el sistema se encuentra en cierto estado a tiempo t , cuándo ocurre la siguiente de reacción y qué reacción tiene más probabilidad de ocurrir. Veremos que el algoritmo es un procedimiento equivalente a la ecuación maestra química, puesto que ambos se derivan del concepto de propensidad mencionado anteriormente, y un método exacto, ya que las realizaciones se calculan de manera directa y no como aproximaciones de la solución de la ecuación maestra. Después, lo aplicaremos a distintos modelos en Química y Biología. Por un lado, el enfoque estocástico nos permitirá observar fluctuaciones y desviaciones en los sistemas reactivos considerados ya que éste tiene en cuenta la interacción de moléculas a nivel individual. Por otro lado, se observará que el esquema estocástico predice la ocurrencia de extinciones de especies en ciertos modelos cuyo análogo determinista omite. Éste hecho se estudiará en particular para el modelo

Introducción

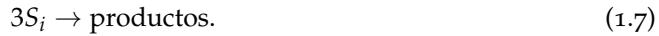
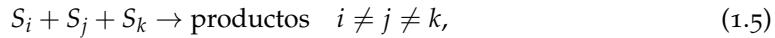
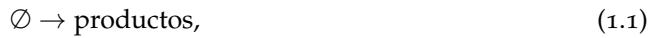
logístico, veremos que su enfoque estocástico muestra el llamado efecto Allée mientras que el determinista no lo recoge de manera directa. Además, se considerarán otros sistemas tanto lineales, como el modelo de Malthus, como no lineales, como pueden ser el modelo de presa-depredador o el Brusselator, ambos se estudian detalladamente en el artículo [Gil77]. Finalmente, se mostrará en el caso particular de un proceso de nacimientos-muertes que para un número creciente de realizaciones del algoritmo de Gillespie se obtiene una aproximación de la solución de la ecuación maestra química que describe el modelo.

Al comienzo del tercer capítulo se presentará el enfoque estocástico del proceso de difusión unidimensional. Para ello, en lugar de considerar el movimiento de las partículas de manera continua en el volumen, éste se dividirá en distintos subvolúmenes iguales y se supondrá que las partículas se mueven de manera discreta y aleatoria únicamente a compartimentos adyacentes. Para ello, se considerará una cadena de reacciones que simulará el paso de moléculas entre los compartimentos en los que se divide del medio. Se indicará, según el artículo [ECMo7], como implementar el proceso difusivo para poder simularlo mediante el algoritmo de Gillespie. Además, se estudiará el modelado estocástico de distintas condiciones de contorno mostrando ejemplos gráficos para su visualización, ésto se hace de acuerdo a la fuente [Bero5]. En particular se consideran condiciones Neumann y Dirichlet homogéneas y periódicas. Posteriormente, se examinarán los procesos de reacción-difusión unidimensionales en los que, además del movimiento difusivo de las partículas, se tendrá en cuenta la ocurrencia de las reacciones del modelo considerado en cada uno de los compartimentos. En particular, se estudiará de manera estocástica la ecuación de Fisher-Kolmogorov cuya parte reactiva corresponde al modelo logístico, la formulación estocástica de dicha ecuación es considerada en el artículo [OM10]. Todos los códigos utilizados para llevar a cabo las simulaciones que se muestran en el trabajo han sido realizados por la autora de la memoria y se pueden descargar del repositorio [Ló24]. Los códigos que se usan para resolver numéricamente las ecuaciones en derivadas parciales de difusión y de reacción-difusión son una adaptación de los estudiados en la asignatura Análisis Numérico de Ecuaciones en Derivadas Parciales. Al final de la memoria se añade un capítulo en el que se exponen las principales conclusiones extraídas del trabajo.

1. Cinética química estocástica

En primer lugar, introducimos los conceptos generales que permiten el estudio de la cinética química de manera discreta mediante su formulación estocástica. Más concretamente, vamos a presentar las nociones y notación necesarias para poder representar dichas reacciones mediante la ecuación maestra.

Asumimos un volumen V en el que se encuentran N especies reactantes bajo condiciones adecuadas. Denotamos S_1, \dots, S_N a cada una de éstas y $X_i(t)$ al número de moléculas de la especie S_i en un cierto instante de tiempo t , con $i = 1, \dots, N$. Podemos tomar entonces el vector aleatorio $\mathbf{X}(t) = (X_1, \dots, X_N)(t)$. Suponemos que dichas especies participan en R_1, \dots, R_M reacciones químicas irreversibles y elementales¹ que serán de alguno de los siguientes tipos:



Aunque es poco probable que ocurran reacciones trimoleculares las consideramos puesto que aparecerán en distintos ejemplos en la memoria. La probabilidad de que ocurran reacciones que conllevan la colisión simultánea de un número mayor de moléculas es muy baja, normalmente éstas suelen ocurrir como una serie de reacciones elementales en cadena.

Suponemos que cada una de las reacciones del conjunto $\{R_\mu\}_{\mu=1}^M$ está caracterizada por c_μ , la constante de reacción, la cual definimos a continuación. Ésta es la hipótesis fundamental de la cinética química estocástica.

Definición 1.1. La constante de reacción, c_μ , se define tal que $c_\mu \Delta t + o(\Delta t)$ es la probabilidad de que tomada una combinación cualquiera de reactivos de R_μ , ocurra la reacción en el intervalo de tiempo $(t, t + \Delta t)$, con Δt infinitesimal.

El término $o(\Delta t)$ indica que $\frac{o(\Delta t)}{\Delta t} \rightarrow 0$ cuando $\Delta t \rightarrow 0$. Por como se define, la probabilidad de que ocurra más de una reacción en $(t, t + \Delta t)$ es del orden de $o(\Delta t)$.

Cabe mencionar que deben darse ciertas condiciones en el sistema que garanticen que cada reacción que ocurre en éste puede ser descrita por la constante de reacción. En primer lugar, las especies reactivas deben estar bien mezcladas en V , es decir, deben estar distribuidas de manera aleatoria y uniforme en el volumen. Ésto implica que cada molécula tiene la misma

¹Reacciones químicas que ocurren en un solo paso.

1. Cinética química estocástica

probabilidad de encontrarse en cualquier lugar de éste. Por otra parte, el sistema debe estar a temperatura constante. Finalmente, consideramos el *sistema diluido*, es decir, el volumen ocupado por las moléculas reactivas es mucho menor que el volumen total. Estas condiciones favorecen la homogeneidad del medio. Bajo éstas se puede estimar la constante de reacción o bien de manera teórica o de manera experimental. En particular, en el artículo [Gil76] se muestra cómo calcular el valor de la constante para una reacción bimolecular en la que las moléculas de los reactivos son esferas duras.

Designamos $h_\mu = h_\mu(\mathbf{X})$ a las *combinaciones sin repetición de moléculas reactantes* de R_μ para un instante de tiempo determinado. Para las distintas reacciones presentadas anteriormente se tienen las siguientes combinaciones:

$$\begin{aligned} h_\mu &= 1^2 \quad \text{para (1.1),} \\ h_\mu &= X_i \quad \text{para (1.2),} \\ h_\mu &= X_i X_j \quad \text{para (1.3),} \\ h_\mu &= X_i(X_i - 1)/2 \quad \text{para (1.4),} \\ h_\mu &= X_i X_j X_k \quad \text{para (1.5),} \\ h_\mu &= X_i X_j(X_j - 1)/2 \quad \text{para (1.6),} \\ h_\mu &= X_i(X_i - 1)(X_i - 2)/6 \quad \text{para (1.7).} \end{aligned}$$

Definimos, a partir de este concepto, la *propensidad* asociada a cada reacción química $a_\mu = a_\mu(\mathbf{X})$.

Definición 1.2. La propensidad asociada a cualquier reacción química, a_μ , es tal que, a primer orden en Δt , la probabilidad de que ocurra una reacción R_μ en el intervalo de tiempo $(t, t + \Delta t)$ viene dada por $a_\mu(\mathbf{X})\Delta t = c_\mu h_\mu(\mathbf{X})\Delta t$.

La propensidad es la ratio de transición que permite considerar la evolución temporal de las especies químicas reactivas como una cadena de Markov. Estudiamos ésto en más detalle en la [Sección 1.2](#). Notamos que la propensidad depende del estado del sistema en cada instante a partir de las combinaciones de moléculas de los reactivos. Llamamos *propensidad total*, $a_0(\mathbf{X})$, a la suma de todas las propensidades $a_0(\mathbf{X}) = \sum_{\mu=1}^M a_\mu(\mathbf{X})$.

Finalmente, consideramos la *función de probabilidad condicionada*, $P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0)$, esto es, la probabilidad de que haya X_i moléculas de la especie S_i , $i = 1, \dots, N$, a tiempo t , partiendo del estado \mathbf{X}_0 en el instante inicial. La evolución temporal de dicha función de probabilidad viene dada por la ecuación maestra la cual se estudiará en más profundidad en la [Sección 1.2](#).

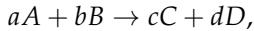
Introducimos, primero, un breve recordatorio sobre la cinética química determinista, estudiada en la asignatura Modelos Matemáticos II, para repasar conceptos que se usarán a lo largo de la memoria.

²Por convenio.

1.1. Cinética química determinista

Usualmente el estudio de la evolución temporal de un conjunto de reacciones químicas se realiza a través de su formulación determinista. Es decir, a partir de un conjunto de ecuaciones diferenciales que describen el cambio en la concentración de las especies químicas en función del tiempo. Para que esta formulación sea válida es necesario que haya un número suficientemente grande de reactivos.

Consideramos una reacción elemental cualquiera que ocurre en un volumen V , sea ésta:



a los coeficientes a, b, c y d se les denota *coeficientes estequiométricos* e indican la cantidad de reactivos y de productos que participan en una reacción química. Denotamos por $[X] = \frac{X}{V}$, donde X es el número de moléculas, a la *concentración molecular* o *densidad* de las especies químicas que participan en la reacción, en este caso $X = A, B, C, D$.

En primer lugar, por la ley de acción de masas, la velocidad a la que ocurre una reacción, v , es proporcional al producto de la concentración de los reactivos. Así

$$v = k[A]^a [B]^b$$

donde k es la *constante de velocidad de reacción*, independiente de las concentraciones de los reactivos, y a, b son los coeficientes estequiométricos. La constante de velocidad de reacción nos da la frecuencia con la que ocurre cada reacción química. Además, v también se puede ver como la velocidad a la que disminuye la concentración de reactivos y aumenta la de productos en función de los coeficientes estequiométricos, esto es,

$$v = -\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{d[B]}{dt} = \frac{1}{c} \frac{d[C]}{dt} = \frac{1}{d} \frac{d[D]}{dt}.$$

Uniendo ambas expresiones para la velocidad de reacción obtenemos la ecuación diferencial que describe la evolución temporal de la concentración de las especies que participan en la reacción. En particular, para la especie A tenemos

$$-\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = k[A]^a [B]^b \Rightarrow \frac{d[A]}{dt} = -ak[A]^a [B]^b.$$

Para un conjunto de reacciones $\{R_\mu\}_{\mu=1}^M$ denotamos a la constante de velocidad de reacción para cada una de ellas como k_μ . Veremos la relación entre dicha constante y la constante de reacción, c_μ , en la [Sección 1.3](#).

A continuación, ejemplificamos los conceptos definidos hasta el momento a partir de tres modelos sencillos de dinámica de poblaciones.

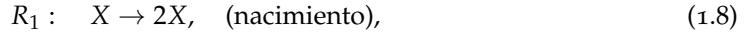
Ejemplo 1.3. Modelo de Malthus, éste nos permite estudiar la evolución temporal de poblaciones que tienen acceso a recursos ilimitados como puede ser una familia de bacterias con nutrientes en abundancia. Consideramos una especie S donde $X(t) = X$ indica el número de individuos de ésta en función del tiempo. Se describe la evolución de la concentración

1. Cinética química estocástica

$[X](t) = [X]$ de forma continua por la ecuación

$$\begin{cases} \frac{d[X]}{dt} = r[X], \\ [X](t = 0) = X_0 > 0, \end{cases}$$

donde $r > 0$ es la tasa de crecimiento de la población. La reacción que nos permite simular estocásticamente el crecimiento exponencial de X es la siguiente:

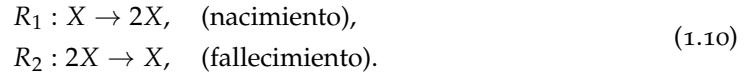


ésta se corresponde con una reacción del tipo (1.2). Tomamos la constante de reacción $c_1 = r$, el número de combinaciones de reactantes correspondiente es $h_1(X) = X$ y la propensidad asociada $a_1(X) = c_1 h_1(X) = rX$.

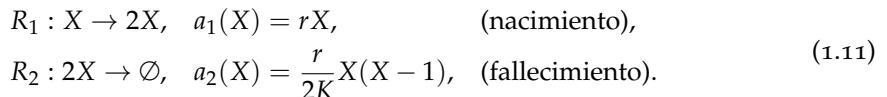
Ejemplo 1.4. Modelo logístico, además de recoger el crecimiento exponencial del modelo anterior, introduce un término que impide la proliferación de la población cuando se alcanza la capacidad de carga del sistema. De nuevo, consideramos una especie S cuyo número de individuos en cada instante viene dado por X . La ecuación determinista que describe el modelo es:

$$\begin{cases} \frac{d[X]}{dt} = r[X] \left(1 - \frac{[X]}{K}\right), \\ [X](t = 0) = X_0 > 0, \end{cases} \quad (1.9)$$

donde $r > 0$ es la tasa de crecimiento y $K > 0$ la capacidad de carga. Los equilibrios del sistema son $X \equiv K, 0$. Uno de sus equivalentes estocásticos viene dado por las siguientes transiciones:



Respectivamente tenemos $c_1 = r$, $h_1(X) = X$, $a_1 = c_1 h_1(X) = rX$ y $c_2 = \frac{2r}{K}$, $h_2(X) = \frac{X(X-1)}{2}$, $a_2(X) = c_2 h_2(X) = \frac{rX(X-1)}{K}$. El modelo logístico admite otra formulación estocástica en la cual los fallecimientos se consideran de dos en dos,



Por un lado, si el número de partículas presentes en el sistema es elevado, se puede comprobar que ambas formulaciones presentan el mismo comportamiento estocástico, que a su vez coincide con la dinámica del modelo determinista. Por otro lado, en la Sección 2.3 mostraremos que, para sistemas con un número reducido de partículas, los modelos estocásticos presentan dinámicas diferentes.

Ejemplo 1.5. Modelo presa-depredador, se trata de un caso particular del modelo de Lotka-Volterra de interacción entre especies. Éste surgió debido un estudio realizado por el biólogo D'Ancona en el mar Adriático durante la Primera Guerra Mundial. El científico observó un aumento notable en el número de depredadores, como tiburones o rayas, respecto al de presas debido a la disminución de la actividad pesquera a lo largo de este período. Este hecho se expone en el artículo [QG20] donde, además, se incluye una gráfica que indica el porcentaje de depredadores capturados en el mar Adriático entre los años 1914 y 1923, en ésta se observa un pico en el año 1918 el cual se corresponde con el aumento de los depreda-

1.1. Cinética química determinista

dores mencionado anteriormente. Dicha gráfica se puede observar en la [Figura 1.1](#). Con el fin

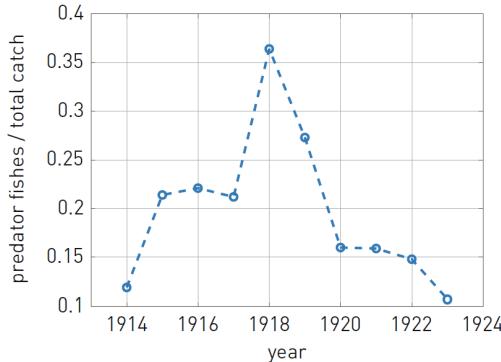


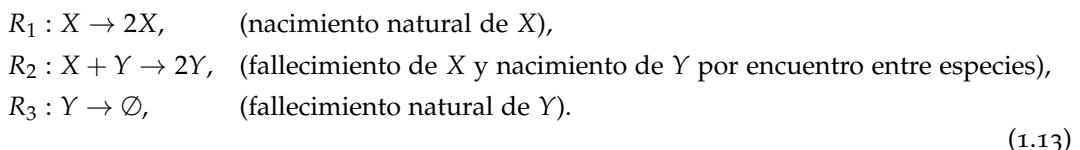
Figura 1.1.: Porcentaje de depredadores capturados del número total de peces entre los años 1914 y 1924 en el mar Adriático. Extraída de la fuente [\[QG20\]](#).

de explicar este suceso, Vito Volterra presentó el modelo determinista de presa-depredador, el cual indica que el encuentro de una presa y un depredador conlleva el fallecimiento del primero y el nacimiento del segundo. Luego, como la presencia de presas había aumentado por la disminución de la pesca durante el periodo de guerra el modelo explica el aumento de depredadores. Aparte, cabe destacar que el gráfico mencionado anteriormente presenta una variación propia del enfoque estocástico lo cual muestra la necesidad de éste para abordar problemas reales.

En el modelo participan dos especies, denotamos S_1 a la presa y S_2 al depredador. Llamamos X al número de presas e Y al número de depredadores. El encuentro de ambas especies conlleva el fallecimiento de la presa y el nacimiento del depredador. También se asume que la presa nace por causas naturales y el depredador fallece por lo mismo. Consideramos el vector conjunto $\mathbf{X} = (X, Y)$. El modelo es descrito estocásticamente en el Capítulo 11.6 del libro [\[Gar09\]](#). De manera determinista viene dado por

$$\begin{cases} \frac{d[X]}{dt} = k_1[X] - k_2[X][Y], \\ \frac{d[Y]}{dt} = k_2[X][Y] - k_3[Y], \end{cases} \quad (1.12)$$

con condición inicial $[\mathbf{X}]_0 = ([X](0) > 0, [Y](0) > 0)$ y parámetros $k_1, k_2, k_3 > 0$. Por otro lado, las reacciones que simulan las interacciones entre las especies son las siguientes:



Tenemos para cada una de las reacciones lo siguiente:

$$\begin{aligned} c_1 &= k_1, h_1(\mathbf{X}) = X, a_1(\mathbf{X}) = k_1 X, \\ c_2 &= k_2, h_2(\mathbf{X}) = XY, a_2(\mathbf{X}) = k_2 XY, \\ c_3 &= k_3, h_3(\mathbf{X}) = Y, a_3(\mathbf{X}) = k_3 Y. \end{aligned} \quad (1.14)$$

1. Cinética química estocástica

Recalcamos que la relación tomada entre las constantes de reacción c_μ y las constantes de velocidad de reacción k_μ en cada uno de los ejemplos presentados se indica en la [Sección 1.3](#).

1.2. Procesos de salto: la ecuación maestra

En esta sección se deduce la expresión de la ecuación maestra asociada a un sistema reactivo. En primer lugar, obtenemos la ecuación para un proceso de salto y el tiempo de espera entre saltos. Después, ajustamos la teoría descrita a la formulación de la cinética química estocástica introducida al inicio del capítulo. Finalmente, exponemos la expresión de la ecuación maestra para ciertos ejemplos.

1.2.1. Proceso de salto general

Un proceso de Markov, estudiado en la asignatura Procesos Estocásticos, es un proceso estocástico que cumple, para una sucesión de tiempos $t_1 < \dots < t_n < t_{n+1}$, la siguiente propiedad

$$q(y_{n+1}, t_{n+1} | y_1, t_1; \dots; y_n, t_n) = q(y_{n+1}, t_{n+1} | y_n, t_n), \quad \forall y_1, \dots, y_{n+1} \in \Omega, \forall n \geq 0,$$

donde $q(y_{n+1}, t_{n+1} | y_n, t_n)$ es la probabilidad condicionada de pasar al estado y_{n+1} a tiempo t_{n+1} dado que el proceso se encontraba en estado y_n a tiempo t_n . Por otro lado,

$$q(y_{n+1}, t_{n+1} | y_1, t_1; \dots; y_n, t_n)$$

es la probabilidad de encontrarse en el estado y_{n+1} a tiempo t_{n+1} condicionada a que el proceso tome los estados y_1, \dots, y_n en los respectivos tiempos anteriores t_1, \dots, t_n . Es decir, esta propiedad nos indica que en un proceso de Markov, la probabilidad de saltar al estado siguiente depende únicamente del estado actual y no de los anteriores. Consideraremos a lo largo del desarrollo un proceso de Markov que toma valores en un *espacio de estados* Ω .

Definición 1.6. Definimos Ω como un espacio de estados discreto sin puntos de acumulación. Suponemos, además, que desde un estado dado sólo hay un número finito de transiciones admisibles.

Definimos a continuación un tipo particular de proceso estocástico ya mencionado anteriormente, el *proceso de salto*.

Definición 1.7. Un proceso de salto es un proceso estocástico cuya trayectoria no es continua.

Consideraremos a lo largo del capítulo un proceso de salto que toma valores en el espacio de estados Ω . Recordamos también la ecuación de Chapman-Kolmogorov, presentada en la misma asignatura, la cual será utilizada más adelante. Dado $t_1 < t_2 < t_3$ se cumple

$$q(x_1, t_1 | x_3, t_3) = \int q(x_1, t_1 | x, t_2) q(x, t_2 | x_3, t_3) dx, \quad (1.15)$$

teniendo en cuenta el espacio de estados que estamos considerando, la podemos escribir como

$$q(x_1, t_1 | x_3, t_3) = \sum_{x \in \Omega} q(x_1, t_1 | x, t_2) q(x, t_2 | x_3, t_3). \quad (1.16)$$

A partir de (1.15) se puede obtener una ecuación diferencial, la llamada ecuación de Chapman-Kolmogorov diferencial, la cual describe tanto los desplazamientos continuos del proceso como los discretos. La ecuación maestra es la parte de la ecuación de Chapman-Kolmogorov diferencial asociada a los procesos de salto. Para obtener su expresión reescribimos únicamente los cálculos relativos al movimiento discreto realizados en el Capítulo 3.4 del libro [Gar09].

Para un proceso de salto se puede definir la llamada *ratio de transición*.

Definición 1.8. La ratio de transición para un proceso de salto es el valor del límite:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{q(x, t + \Delta t | y, t)}{\Delta t} = W(x|y, t), \quad (1.17)$$

con $x, y \in \Omega$ tal que $x \neq y$. Para el caso en el que $x = y$, definimos la ratio de transición como $W(x|x, t) = 0$.

Ésta nos indica la frecuencia con la que el proceso pasa del estado y al estado x en el instante de tiempo t . A continuación vemos que la dinámica de un proceso de salto puede estudiarse a partir de la *ecuación maestra*.

Lema 1.9. Dado un proceso de salto que toma valores en el espacio de estados Ω , la evolución temporal de la probabilidad condicionada de alcanzar el estado x a tiempo t partiendo del estado y a tiempo t' , viene dada por la ecuación

$$\partial_t q(x, t | y, t') = \sum_{z \in \Omega} [W(x|z, t)q(z, t | y, t') - W(z|x, t)q(x, t | y, t')]. \quad (1.18)$$

donde $W(x|z, t)$ es la ratio de transición del estado z al x a tiempo t . Ésta se denomina *ecuación maestra*.

Demostración. En primer lugar, escribimos la derivada en tiempo de la probabilidad condicionada de que el proceso pase del estado y al estado x como el cociente incremental:

$$\partial_t q(x, t | y, t') = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} [q(x, t + \Delta t | y, t') - q(x, t | y, t')]. \quad (1.19)$$

Aplicamos al término de la izquierda del miembro derecho la ecuación (1.16). Así, para $t' < t < t + \Delta t$, queda lo siguiente:

$$q(x, t + \Delta t | y, t') = \sum_{z \in \Omega} q(x, t + \Delta t | z, t)q(z, t | y, t').$$

Respecto al término de la derecha, puesto que $q(z, t + \Delta t | x, t)$ es una probabilidad, ésta cumple

$$\sum_{z \in \Omega} q(z, t + \Delta t | x, t) = 1.$$

Entonces, en particular, podemos escribir

$$q(x, t | y, t') = \sum_{z \in \Omega} q(z, t + \Delta t | x, t)q(x, t | y, t').$$

1. Cinética química estocástica

Así, sustituyendo en (1.19), nos queda

$$\begin{aligned} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} [q(x, t + \Delta t | y, t') - q(x, t | y, t')] \\ = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \sum_{z \in \Omega} [q(x, t + \Delta t | z, t) q(z, t | y, t') - q(z, t + \Delta t | x, t) q(x, t | y, t')]. \end{aligned}$$

Finalmente, introducimos el límite en la suma, ésto podemos hacerlo por el espacio de estados que estamos considerando. Aplicamos la definición de la ratio de transición dada en (1.17). Obtenemos así

$$\partial_t q(x, t | y, t') = \sum_{z \in \Omega} [W(x|z, t) q(z, t | y, t') - W(z|x, t) q(x, t | y, t')].$$

□

Ésta es la expresión de la ecuación maestra para cualquier proceso de salto, como vemos, es una ecuación diferencial cuya solución nos da la evolución temporal de la probabilidad de pasar de un estado a otro del proceso que se está considerando. En esta sección denotamos q a las probabilidades, cuando hablemos de cinética química las llamaremos P .

Al tratarse de un proceso de salto, podemos estudiar también el tiempo de permanencia en un estado hasta que se pasa al siguiente. Denotamos por $Q(y, t, t_0)$ a la probabilidad de, estando el proceso en el estado y a tiempo t_0 , permanecer en dicho estado a tiempo t . La llamamos *probabilidad de permanencia*.

Lema 1.10. *La probabilidad de permanencia para un intervalo de tiempo infinitesimal es:*

$$Q(y, t + \Delta t, t) = 1 - \sum_{x \in \Omega} W(x|y, t) \Delta t + o(\Delta t), \quad (1.20)$$

donde $W(x|y, t)$ es la ratio de transición del estado y al x a tiempo t .

Demostración. Por la definición de ratio de transición dada en (1.17), la probabilidad de que, estando en el estado y a tiempo t , el proceso abandone dicho estado en el intervalo de tiempo infinitesimal Δt , es la suma de las ratios de transición en todos los estados del sistema por el período de tiempo:

$$\sum_{y \in \Omega} W(x|y, t) \Delta t + o(\Delta t).$$

Entonces, la probabilidad de permanencia $Q(y, t + \Delta t, t)$ es la probabilidad complementaria a ésta. □

A partir de este lema podemos obtener la expresión de la probabilidad de permanencia para cualquier tiempo t .

Lema 1.11. *Si suponemos que las ratios de transición no dependen del tiempo, es decir, $W(x|y, t) = W(x|y)$, entonces, la probabilidad de permanecer en el estado y desde un tiempo t_0 hasta un tiempo t es*

$$Q(y, t, t_0) = e^{-\lambda(t-t_0)}, \quad \lambda = \sum_{x \in \Omega} W(x|y). \quad (1.21)$$

Además, una vez se abandone el estado, el próximo estado al cual se produce un salto viene dado por la distribución de probabilidad

$$w(x|y) = \frac{W(x|y)}{\lambda}. \quad (1.22)$$

Demostración. Consideramos en primer lugar el cociente incremental de la probabilidad de permanencia:

$$\partial_t Q(y, t, t_0) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Q(y, t + \Delta t, t_0) - Q(y, t, t_0)}{\Delta t}. \quad (1.23)$$

Escribimos $Q(y, t + \Delta t, t_0)$ como la probabilidad de estando en el estado y a t_0 permanecer en el mismo a tiempo t , $Q(y, t, t_0)$, por la probabilidad de permanecer en el estado y en el intervalo $(t, t + \Delta t)$, $Q(y, t + \Delta t, t)$. Sustituimos en (1.23) y obtenemos

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Q(y, t + \Delta t, t_0) - Q(y, t, t_0)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Q(y, t + \Delta t, t)Q(y, t, t_0) - Q(y, t, t_0)}{\Delta t},$$

sustituimos ahora el valor de $Q(y, t + \Delta t, t)$ dado en (1.20) y operando llegamos a la expresión final de la probabilidad:

$$\begin{aligned} \partial_t Q(y, t, t_0) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Q(y, t, t_0) (1 - \sum_{x \in \Omega} W(x|y, t) \Delta t + o(\Delta t) - 1)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{-Q(y, t, t_0) \sum_{x \in \Omega} W(x|y, t) \Delta t}{\Delta t} + \frac{o(\Delta t)}{\Delta t} \\ &= -Q(y, t, t_0) \sum_{x \in \Omega} W(x|y, t). \end{aligned}$$

Si nos limitamos a aquellos casos en los que la ratio de transición es independiente del tiempo, $W(x|y, t) = W(x|y)$, la solución de la ecuación (1.23) para la condición inicial $Q(y, t_0, t_0) = 1$ es

$$Q(y, t, t_0) = e^{-\lambda(t-t_0)}, \quad \lambda = \sum_{x \in \Omega} W(x|y).$$

Por otro lado, el estado al cual se salta depende de la ley de probabilidad $w(x|y) = \frac{W(x|y)}{\lambda}$. \square

1.2.2. Aplicación a la cinética química

A continuación, conectamos toda la teoría vista en la sección con la cinética química para así poder describir los procesos reactivos mediante la ecuación maestra. En primer lugar, representamos los saltos mediante la *matriz de saltos*, ésta es una matriz que indica el cambio en el sistema en función de la estequiométría de la reacción que ocurra. Su representación general es

$$V = \begin{pmatrix} v_{11} & v_{12} & \cdots & v_{1M} \\ v_{21} & v_{22} & \cdots & v_{2M} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ v_{N1} & \cdots & \cdots & v_{NM} \end{pmatrix} \quad (1.24)$$

donde el término general $v_{i\mu}$ denota el cambio en el número de moléculas de la especie S_i al ocurrir la reacción R_μ donde $i = 1, \dots, N$, $\mu = 1, \dots, M$. Escribimos (1.24) como un vector de vectores $V = (\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \dots, \mathbf{v}_M)$, donde $\mathbf{v}_\mu = (v_{1\mu}, \dots, v_{N\mu})'$ con $\mu = 1, \dots, M$. Llamamos

1. Cinética química estocástica

a \mathbf{v}_μ vector de saltos, rigurosamente se trata de un vector columna aunque en los ejemplos mostrados no se presente de esta manera. Cuando únicamente participe una especie en el sistema reactivo la matriz de saltos es un vector. Se toma como convenio de signo que si al ocurrir una reacción R_μ aumenta el número de moléculas de la especie S_i entonces $v_{i\mu} > 0$.

Notamos que si el sistema se encuentra en cierto estado \mathbf{X} únicamente puede pasar al estado $\mathbf{X} + \mathbf{v}_\mu$, para cierta reacción $\mu = 1, \dots, M$. Ésto indica que el proceso, en un intervalo de tiempo infinitesimal de longitud Δt , únicamente puede realizar un número finito de saltos que se corresponde con el número de reacciones que se consideren. Así la ratio de transición de saltar entre dichos estados es la frecuencia con la que ocurre la reacción R_μ , es decir, la propensidad asociada a la reacción. Tomamos

$$W(\mathbf{X} + \mathbf{v}_\mu | \mathbf{X}) = a_\mu(\mathbf{X}). \quad (1.25)$$

Ahora, si queremos calcular la probabilidad de que el sistema se encuentre a tiempo t en un estado \mathbf{X} , sustituimos en (1.18) teniendo en cuenta que los estados intermedios que nos permiten llegar a \mathbf{X} son $\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu$ y los estados hacia los que lo abandonamos son $\mathbf{X} + \mathbf{v}_\mu$. Notamos, además, que en este caso el proceso no puede alcanzar todos los estados del sistema si no únicamente los estados relacionados por la ocurrencia de una determinada reacción. Debido a esto, no sumamos en los posibles estados del sistema si no en las distintas reacciones que ocurren. Llegamos entonces a la expresión:

$$\frac{\partial P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0)}{\partial t} = \sum_{\mu=1}^M [W(\mathbf{X} | \mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu)P(\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu, t | \mathbf{X}_0, t_0) - W(\mathbf{X} + \mathbf{v}_\mu | \mathbf{X})P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0)].$$

Tomando la ratio de transición de acuerdo a (1.25) obtenemos la llamada *ecuación maestra química*:

$$\frac{\partial P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0)}{\partial t} = \sum_{\mu=1}^M a_\mu(\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu)P(\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu, t | \mathbf{X}_0, t_0) - \sum_{\mu=1}^M a_\mu(\mathbf{X})P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0). \quad (1.26)$$

Ésta ofrece una interpretación bastante intuitiva puesto que el primer sumatorio representa la probabilidad de llegar al estado \mathbf{X} y el segundo, la probabilidad abandonarlo. Además, para la ratio de transición que hemos considerado, la fórmula (1.21) nos dice que el tiempo de espera entre reacciones, dado que el sistema se encuentra en un cierto estado \mathbf{X} a tiempo t , viene dado por la distribución:

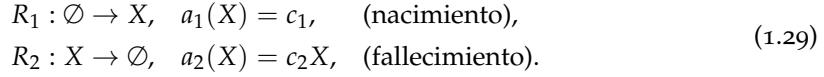
$$Q(\mathbf{X}, t, t_0) = e^{-\sum_{\mu=1}^M a_\mu(\mathbf{X})t} = e^{-a_0(\mathbf{X})t} \quad (1.27)$$

donde hemos escrito la suma de las propensidades asociadas a cada reacción como la propensidad total $a_0(\mathbf{X})$ y (1.22) nos da la ocurrencia de reacciones según

$$w(\mathbf{X} + \mathbf{v}_j | \mathbf{X}) = \frac{a_\mu(\mathbf{X})}{a_0(\mathbf{X})}. \quad (1.28)$$

La resolución de la ecuación maestra es compleja, o a veces imposible, incluso para modelos estocásticos sencillos, vemos un ejemplo a continuación en el que podemos calcular la solución.

Ejemplo 1.12. Modelo de nacimiento-muerte. Además de este enfoque biológico, también puede considerarse desde una perspectiva química como un proceso de producción y degradación. Consideramos una especie S cuyo número de individuos en función del tiempo viene dado por $X = X(t)$. El proceso es descrito por las reacciones:



El espacio de estados en el que se define es $\Omega = \{0, 1, 2, 3, \dots\} = \{0\} \cup \mathbb{N}$, aunque notamos que en cada intervalo de tiempo Δt , las únicas transiciones que se pueden dar son $X \rightarrow X - 1$ con probabilidad $c_2 X \Delta t + o(\Delta t)$ o $X \rightarrow X + 1$ con probabilidad $c_1 \Delta t + o(\Delta t)$, con $\Delta t \ll 1$. La primera reacción corresponde a la generación espontánea o nacimiento natural de la especie S y la segunda a la desintegración o fallecimiento, también por causas naturales, de ésta. La matriz de saltos es $V = (1 \ -1)$ ya que al ocurrir la primera reacción el valor de X aumenta en una unidad y al darse la segunda, disminuye de la misma manera. Sustituyendo las propensidades correspondientes en (1.26) obtenemos la expresión de la ecuación maestra química que describe el proceso:

$$\begin{aligned} \partial_t P(X, t | X_0, t_0) \\ = c_1 P(X - 1, t | X_0, t_0) - (c_1 + c_2 X) P(X, t | X_0, t_0) + c_2 (X + 1) P(X + 1, t | X_0, t_0). \end{aligned} \tag{1.30}$$

Lema 1.13. La función de probabilidad condicionada, $P(X, t | X_0, t_0)$, es solución de la ecuación (1.30), sí, y solamente si, la función generadora de probabilidad $G(t, n) = \sum_{X \geq 0} P(X, t | X_0, t_0) n^X$ es solución de la ecuación en derivadas parciales:

$$\frac{\partial G}{\partial t} + c_2(n - 1) \frac{\partial G}{\partial n} - c_1(n - 1)G = 0. \tag{1.31}$$

Además, se tiene que la solución de (1.30), para la condición inicial $P(0, 0) = 1$, es una distribución de Poisson con parámetro $\lambda = \lambda(t)$ dependiente del tiempo:

$$P(X, t | 0, 0) = \frac{\lambda(t)^X}{X!} e^{-\lambda(t)}, \quad \lambda(t) = \frac{c_1}{c_2} (1 - e^{-c_2 t}). \tag{1.32}$$

Demostración. Notamos en primer lugar las derivadas parciales:

$$\frac{\partial G}{\partial t} = \sum_{X \geq 0} \frac{\partial P(X, t | X_0, t_0)}{\partial t} n^X, \quad \frac{\partial G}{\partial n} = \sum_{X \geq 0} X P(X, t | X_0, t_0) n^{X-1}.$$

Aplicando estas dos fórmulas tenemos

$$\begin{aligned} \frac{\partial G}{\partial t} + c_2(n - 1) \frac{\partial G}{\partial n} - c_1(n - 1)G \\ = \sum_{X \geq 0} \frac{\partial P(X, t | X_0, t_0)}{\partial t} n^X + c_2(n - 1) \sum_{X \geq 0} X P(X, t | X_0, t_0) n^{X-1} \\ - c_1(n - 1) \sum_{X \geq 0} P(X, t | X_0, t_0) n^X. \end{aligned} \tag{1.33}$$

1. Cinética química estocástica

Vemos la implicación hacia la derecha. En primer lugar, como $P(X, t|X_0, t_0)$ es solución de (1.30), sustituimos en (1.33) la expresión de (1.30). Llegamos a

$$\begin{aligned} \frac{\partial G}{\partial t} + c_2(n-1)\frac{\partial G}{\partial n} - c_1(n-1)G \\ = \sum_{X \geq 0} [c_1 P(X-1, t|X_0, t_0) - (c_1 + c_2 X)P(X, t|X_0, t_0) + c_2(X+1)P(X+1, t|X_0, t_0)]n^X \\ + c_2(n-1) \sum_{X \geq 0} X P(X, t|X_0, t_0)n^{X-1} - c_1(n-1) \sum_{X \geq 0} P(X, t|X_0, t_0)n^X. \end{aligned}$$

Operando en el miembro de la derecha de la igualdad queda

$$\begin{aligned} \sum_{X \geq 0} c_1 P(X-1, t|X_0, t_0)n^X - \sum_{X \geq 0} (c_1 + c_2 X)P(X, t|X_0, t_0)n^X \\ + \sum_{X \geq 0} c_2(X+1)P(X+1, t|X_0, t_0)n^X + c_2 \sum_{X \geq 0} X P(X, t|X_0, t_0)n^X \\ - c_2 \sum_{X \geq 0} X P(X, t|X_0, t_0)n^{X-1} - c_1 \sum_{X \geq 0} P(X, t|X_0, t_0)n^{X+1} + c_1 \sum_{X \geq 0} P(X, t|X_0, t_0)n^X. \end{aligned}$$

Haciendo los cambios $X-1 \rightarrow X$ en el quinto sumatorio y $X+1 \rightarrow X$ en el sexto se comprueba que se cancelan todos los términos.

Vemos en segundo lugar la implicación hacia la izquierda. Partimos de la expresión (1.33), que por hipótesis es igual a 0, y obtenemos

$$\begin{aligned} \sum_{X \geq 0} \frac{\partial P(X, t|X_0, t_0)}{\partial t} n^X + c_2(n-1) \sum_{X \geq 0} X P(X, t|X_0, t_0)n^{X-1} \\ - c_1(n-1) \sum_{X \geq 0} P(X, t|X_0, t_0)n^X \\ = \sum_{X \geq 0} \frac{\partial P(X, t|X_0, t_0)}{\partial t} n^X + \sum_{X \geq 0} (c_1 + c_2 X)P(X, t|X_0, t_0)n^X - c_2 \sum_{X \geq 0} X P(X, t|X_0, t_0)n^{X-1} \\ - c_1 \sum_{X \geq 0} P(X, t|X_0, t_0)n^{X+1} = 0, \end{aligned}$$

hacemos el cambio de índices $X-1 \rightarrow X$ en el tercer sumatorio de la segunda igualdad y el cambio $X+1 \rightarrow X$ en el cuarto, de esta manera llegamos a

$$0 = \sum_{X \geq 0} \left[\frac{\partial P(X, t|X_0, t_0)}{\partial t} + (c_1 + c_2 X)P(X, t|X_0, t_0) - c_2(X+1)P(X+1, t|X_0, t_0) \right. \\ \left. - c_1 P(X-1, t|X_0, t_0) \right] n^X.$$

De esta manera tenemos que se cumple (1.30) para cada $X \geq 0$. En el Capítulo 11.1 del libro [Gar09] se indica que la solución de (1.31) para la condición inicial $P(0, 0) = 1$, la cual implica $G(0, n) = 1$, es:

$$G(t, n) = e^{\lambda(t)(n-1)}, \quad \lambda(t) = \frac{c_1}{c_2} \left(1 - e^{-c_2(t-t_0)} \right).$$

1.3. Relación entre c_μ y k_μ

Si igualamos teniendo en cuenta la expresión de $G(t, n)$ y el desarrollo en potencias de la función exponencial, obtenemos

$$G(t, n) = \sum_{X \geq 0} P(X, t|0, 0) n^X = e^{\lambda(t)(n-1)} = e^{\lambda(t)n} e^{-\lambda(t)} = \sum_{X \geq 0} \frac{\lambda(t)^X e^{-\lambda(t)}}{X!} n^X.$$

De esta manera llegamos a la expresión de la función de probabilidad condicionada del proceso:

$$P(X, t|0, 0) = \frac{\lambda(t)^X}{X!} e^{-\lambda(t)}.$$

□

1.3. Relación entre c_μ y k_μ

En esta sección estudiamos la relación, cuando hay presente una cantidad de moléculas suficientemente grande, entre la constante de reacción c_μ , hipótesis fundamental de la cinética química estocástica, y la constante de velocidad de reacción k_μ propia del enfoque determinista. Consideramos el desarrollo realizado en el artículo [ECM07], basado en obtener una ecuación para el momento de primer orden a partir de la ecuación maestra y relacionarla con la obtenida para la formulación determinista por la ley de acción de masas. Para ello, en primer lugar recordamos la expresión de la ecuación maestra química:

$$\frac{\partial P(\mathbf{X}, t|\mathbf{X}_0, t_0)}{\partial t} = \sum_{\mu=1}^M a_\mu(\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu) P(\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu, t|\mathbf{X}_0, t_0) - \sum_{\mu=1}^M a_\mu(\mathbf{X}) P(\mathbf{X}, t|\mathbf{X}_0, t_0).$$

Consideramos la expresión del momento de primer orden o *promedio* para cada especie S_1, \dots, S_N ,

$$\langle X_i(t) \rangle = \sum_{\mathbf{X} \in \Omega} X_i P(\mathbf{X}, t|\mathbf{X}_0, t_0), \quad i = 1, \dots, N. \quad (1.34)$$

Entendemos por $\langle \mathbf{X}(t) \rangle = (\langle X_1(t) \rangle, \dots, \langle X_N(t) \rangle)$. También, la fórmula del momento generalizado para una función escalar h es

$$\langle h(\mathbf{X}(t)) \rangle = \sum_{\mathbf{X} \in \Omega} h(\mathbf{X}) P(\mathbf{X}, t|\mathbf{X}_0, t_0). \quad (1.35)$$

Recordamos que Ω es el espacio de estados en el que toma valores el proceso que fue definido en (1.6), luego, $\sum_{\mathbf{X} \in \Omega}$ denota la suma en todos los estados que puede tomar \mathbf{X} .

Lema 1.14. *El momento de primer orden del número de moléculas de cada especie cumple la siguiente ecuación diferencial:*

$$\frac{d\langle X_i(t) \rangle}{dt} = \sum_{\mu=1}^M v_{i\mu} \langle a_\mu(\mathbf{X}(t)) \rangle, \quad i = 1, \dots, N.$$

Agrupándolas todas en una única ecuación queda

$$\frac{d\langle \mathbf{X}(t) \rangle}{dt} = \sum_{\mu=1}^M \mathbf{v}_\mu \langle a_\mu(\mathbf{X}(t)) \rangle \quad (1.36)$$

1. Cinética química estocástica

donde \mathbf{v}_μ es el vector de salto asociado a la reacción R_μ .

Demostración. Para llegar a la ecuación diferencial para el momento de primer orden de la especie S_i comenzamos por multiplicar la ecuación maestra química por X_i y sumamos en todos los estados que puede tomar \mathbf{X} . De esta manera llegamos a

$$\begin{aligned}\frac{d\langle X_i(t) \rangle}{dt} &= \sum_{\mathbf{X} \in \Omega} X_i \frac{\partial P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0)}{\partial t} \\ &= \sum_{\mathbf{X} \in \Omega} \sum_{\mu=1}^M X_i a_\mu(\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu) P(\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu, t | \mathbf{X}_0, t_0) - \sum_{\mathbf{X} \in \Omega} \sum_{\mu=1}^M X_i a_\mu(\mathbf{X}) P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0).\end{aligned}$$

Hacemos el cambio $\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu \rightarrow \mathbf{X}$ en el primer sumatorio del miembro derecho de la igualdad,

$$\begin{aligned}\sum_{\mathbf{X} \in \Omega} \sum_{\mu=1}^M X_i a_\mu(\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu) P(\mathbf{X} - \mathbf{v}_\mu, t | \mathbf{X}_0, t_0) - \sum_{\mathbf{X} \in \Omega} \sum_{\mu=1}^M X_i a_\mu(\mathbf{X}) P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0) \\ = \sum_{\mathbf{X} \in \Omega} \sum_{\mu=1}^M (X_i + v_{i\mu}) a_\mu(\mathbf{X}) P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0) - \sum_{\mathbf{X} \in \Omega} \sum_{\mu=1}^M X_i a_\mu(\mathbf{X}) P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0).\end{aligned}$$

Operando se cancelan términos y llegamos a la expresión:

$$\frac{d\langle X_i(t) \rangle}{dt} = \sum_{\mathbf{X} \in \Omega} \sum_{\mu=1}^M v_{i\mu} a_\mu(\mathbf{X}) P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0),$$

intercambiamos los sumatorios, esto podemos hacerlo por como hemos tomado el espacio de estados Ω , y aplicamos la definición dada en (1.35) para la función $h = a_\mu$,

$$\frac{d\langle X_i(t) \rangle}{dt} = \sum_{\mu=1}^M v_{i\mu} \langle a_\mu(\mathbf{X}(t)) \rangle.$$

Obtenemos así una ecuación diferencial para el momento de primer orden de cada especie. Lo podemos expresar en conjunto para todas las especies del sistema como

$$\frac{d\langle \mathbf{X}(t) \rangle}{dt} = \sum_{\mu=1}^M \mathbf{v}_\mu \langle a_\mu(\mathbf{X}(t)) \rangle,$$

teniendo en cuenta que tanto \mathbf{X} como \mathbf{v}_μ son vectores.

□

Buscamos ahora relacionar (1.36) con las ecuaciones diferenciales que describen la cinética química determinista. En primer lugar, notamos que a_μ es un polinomio para cada μ , con $\mu = 1, \dots, M$, en el caso unimolecular es lineal y se puede considerar $\langle a_\mu(\mathbf{X}(t)) \rangle = a_\mu(\langle \mathbf{X}(t) \rangle)$. Sin embargo, para reacciones bimoleculares o que conllevan la colisión de un número mayor de moléculas, debemos aplicar la hipótesis de campo medio, ésta permite comutar la toma de promedios en funciones no lineales. Por ejemplo, para una linealidad cuadrática se tendría: $\langle X_i X_j \rangle = \langle X_i \rangle \langle X_j \rangle$ con $i, j = 1, \dots, N$. Esta hipótesis es válida en muchos casos cuando el número de moléculas presentes en el volumen es elevado, sin embargo, no siempre es una

buenas aproximaciones. Bajo esta consideración, si suponemos que se cumple la hipótesis de campo medio podemos escribir

$$\frac{d\langle \mathbf{X}(t) \rangle}{dt} = \sum_{\mu=1}^M \mathbf{v}_\mu a_\mu (\langle \mathbf{X}(t) \rangle). \quad (1.37)$$

Ahora, dividimos y multiplicamos en (1.37) por V según convenga para obtener las concentraciones moleculares. Obtenemos así una ecuación diferencial que podemos comparar con la ecuación que viene dada por la ley de acción de masas. De aquí se extrae la expresión que relaciona a k_μ y c_μ para cada $\{R_\mu\}_{\mu=1}^M$. Vemos el procedimiento de manera más detallada para la formulación (1.10) del modelo logístico considerada en el Ejemplo 1.4.

Ejemplo 1.15. Consideramos la formulación estocástica (1.10) del modelo logístico presentada en el Ejemplo 1.4. La matriz de saltos es $V = (1 -1)$ ya que hay una única especie que participa en dos reacciones, la ocurrencia de R_1 lleva que el valor de X aumente en una unidad y cuando ocurre R_2 éste disminuye de igual forma. Tomando la propensidad asociada a cada reacción la ecuación maestra química queda:

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(X, t | X_0, t_0)}{\partial t} &= c_1(X-1)P(X-1, t | X_0, t_0) - c_1XP(X, t | X_0, t_0) \\ &\quad + \frac{c_2}{2}X(X+1)P(X+1, t | X_0, t_0) - \frac{c_2}{2}X(X-1)P(X, t | X_0, t_0). \end{aligned}$$

Sustituyendo en la fórmula (1.36) obtenemos:

$$\frac{d\langle X(t) \rangle}{dt} = c_1\langle X(t) \rangle - \frac{c_2}{2}\langle X(t)(X(t)-1) \rangle.$$

Suponemos que el número de moléculas presentes en el sistema es elevado, debido a ésto podemos tomar la aproximación $x(x-1) \approx x^2$,

$$\frac{d\langle X(t) \rangle}{dt} = c_1\langle X(t) \rangle - \frac{c_2}{2}\langle X(t)^2 \rangle.$$

Asumimos también que nos encontramos en situación de aplicar la hipótesis de campo medio:

$$\frac{d\langle X(t) \rangle}{dt} = c_1\langle X(t) \rangle - \frac{c_2}{2}\langle X(t) \rangle^2.$$

Multiplicamos y dividimos por el volumen adecuadamente para obtener las concentraciones:

$$V \frac{d\langle [X](t) \rangle}{dt} = c_1 V \langle [X](t) \rangle - \frac{c_2}{2} V^2 \langle [X](t) \rangle^2.$$

Simplificamos uno de los volúmenes a cada lado de la expresión. Así

$$\frac{d\langle [X](t) \rangle}{dt} = c_1 \langle [X](t) \rangle - \frac{c_2}{2} V \langle [X](t) \rangle^2.$$

Por otro lado, la ecuación diferencial dada por la ley de acción de masas es:

$$\frac{d[X](t)}{dt} = k_1[X](t) - k_2([X](t))^2.$$

1. Cinética química estocástica

Así, comparando ambas expresiones, obtenemos la relación entre ambas constantes $k_1 = c_1$ y $k_2 = c_2 V/2$.

Este mismo procedimiento se puede llevar a cabo para los distintos tipos de reacciones que se consideran en la memoria. Indicamos a continuación la relación entre las constantes para éstos. Si se trata de una reacción del tipo (1.1) tenemos que $k_\mu = c_\mu/V$. Para reacciones unimoleculares, ambas constantes son iguales. Si tenemos una reacción bimolecular, si es del tipo (1.3) tenemos $k_\mu = Vc_\mu$ y si es del tipo (1.4), $k_\mu = Vc_\mu/2$. Consideraremos también la relación para reacciones del tipo (1.6), que aparecerán en varios ejemplos, para éstas $k_\mu = V^2c_\mu/2$. Tomamos V como la unidad en las secciones que no involucran dinámica espacial, sin pérdida de generalidad, para simplificar los cálculos.

Recogemos a continuación una serie de ejemplos en los que presentamos la ecuación maestra química para varios modelos estocásticos de poblaciones.

Ejemplo 1.16. Modelo de Malthus, la matriz de saltos está formada por un solo valor al haber una única especie y ocurrir una única reacción, esto es, $V = (1)$, puesto que el número de individuos de S aumenta en 1 al ocurrir (1.8). Por otro lado, la propensidad asociada es $a_1 = rX$. Así, sustituyendo en (1.26), se tiene

$$\frac{\partial P(X, t|X_0, t_0)}{\partial t} = r(X - 1)P(X - 1, t|X_0, t_0) - rXP(X, t|X_0, t_0).$$

Ejemplo 1.17. Modelo presa-depredador, al participar dos especies tenemos una matriz de saltos con dos filas, su expresión es

$$V = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

la primera fila de ésta nos indica cómo afecta la ocurrencia de las reacciones (1.13) a la especie S_1 y la segunda a la especie S_2 . Por el contrario, la primera columna nos dice como cambia el número de individuos de las especies al ocurrir R_1 , vemos que X aumenta en una unidad e Y permanece igual. De manera similar cada una de las columnas restantes indica el cambio en el número de individuos de cada especie tras la ocurrencia de cada reacción. Considerando las propensidades dadas en (1.14) para las reacciones (1.13), la expresión de la ecuación maestra queda

$$\partial_t P((X, Y), t|X_0, t_0) = k_1(X - 1)P((X - 1, Y), t|X_0, t_0) - k_1XP((X, Y), t|X_0, t_0) \quad (R_1)$$

$$+ k_2(X + 1)(Y - 1)P((X + 1, Y - 1), t|X_0, t_0) - k_2XYP((X, Y), t|X_0, t_0) \quad (R_2)$$

$$+ k_3(Y + 1)P((X, Y + 1), t|X_0, t_0) - k_3YP((X, Y), t|X_0, t_0). \quad (R_3)$$

La desventaja que conlleva este enfoque es que aún para procesos tan simples como los que se han considerado, la resolución de la ecuación maestra que se obtiene no es algo sencillo. Por esta razón, es interesante considerar un algoritmo numérico para simular estocásticamente el comportamiento de los sistemas reactivos de manera más directa, cosa que haremos en el próximo capítulo.

2. Algoritmo de simulación de Gillespie

Introducimos un algoritmo de simulación exacto, equivalente a la formulación estocástica de la cinética química, presentado por D. Gillespie en [Gil76]. Como se ha mencionado anteriormente, uno de los principales intereses que el algoritmo presenta es su sencilla implementación frente a la difícil resolución de la ecuación maestra incluso para sistemas reactivos sencillos. El algoritmo de simulación es exacto ya que las realizaciones que se generan a partir de éste son reales, no son aproximaciones. Además, éste es equivalente a la ecuación maestra en el sentido de que ambos se derivan del concepto de propensidad.

2.1. Deducción del algoritmo

La base matemática del algoritmo se basa en que dado que el sistema se encuentra en estado \mathbf{X} a tiempo t , se deduce una función de densidad conjunta de dos números: El tiempo al que ocurre la siguiente reacción, τ , y un entero, μ , que nos indica la siguiente reacción que tiene lugar. Ésta se denomina *función de densidad de probabilidad de reacción* y se denota por $p(\tau, \mu)$.

Definición 2.1. La función de densidad de probabilidad de reacción, $p(\tau, \mu)$, es una función de probabilidad conjunta que se define de manera que $p(\tau, \mu)\Delta\tau$ es probabilidad de que, encontrándose el sistema en el estado \mathbf{X} a tiempo t , la siguiente reacción que ocurra sea R_μ y lo haga en el intervalo de tiempo $(t + \tau, t + \tau + \Delta\tau)$.

Lema 2.2. La expresión de la función de densidad de probabilidad de reacción es

$$p(\tau, \mu) = a_\mu(\mathbf{X})e^{-a_0(\mathbf{X})\tau}; \quad \tau > 0, \quad \mu \in \{1, \dots, M\}. \quad (2.1)$$

donde a_0 es la propensidad total que se calcula como $a_0(\mathbf{X}) = \sum_{\mu=1}^M a_\mu(\mathbf{X})$.

Demostración. Dividimos $p(\tau, \mu)$, por su definición, en el producto de la probabilidad de que no ocurra ninguna reacción en $(t, t + \tau)$, $p_0(\tau)$, por la probabilidad de que ocurra exactamente una reacción R_μ en el intervalo de tiempo $(t + \tau, t + \tau + \Delta\tau)$. Ésta última es la definición de la propensidad dada en la Definición 1.2, tenemos entonces:

$$p(\tau, \mu) = p_0(\tau) \cdot a_\mu(\mathbf{X}). \quad (2.2)$$

Nos centramos ahora en el cálculo de $p_0(\tau)$, para ello dividimos el intervalo $(t, t + \tau)$ en K subintervalos de longitud $\epsilon = \tau/K$. La probabilidad de que una reacción cualquiera R_v no ocurra en el intervalo $(t, t + \epsilon)$ es $1 - a_v(\mathbf{X})\epsilon + o(\epsilon)$. Entonces, la probabilidad de que ninguna reacción R_1, \dots, R_M ocurra en $(t, t + \epsilon)$ es igual al producto de las probabilidades de que no ocurra cada una de ellas. Aproximando la expansión del producto obtenemos

$$\prod_{v=1}^M (1 - a_v(\mathbf{X})\epsilon + o(\epsilon)) = 1 - \sum_{v=1}^M a_v(\mathbf{X})\epsilon + o(\epsilon).$$

2. Algoritmo de simulación de Gillespie

Ésta, además, es la probabilidad de que no ocurra ninguna reacción para cualquier intervalo de longitud ϵ . Puesto que hemos considerado K intervalos de esta manera, la probabilidad de que no ocurra ninguna reacción R_μ con $\mu = 1, \dots, M$ en el intervalo $(t, t + \tau)$ es el producto de las probabilidades:

$$\begin{aligned} p_0(\tau) &= \left[1 - \sum_{\nu=1}^M a_\nu(\mathbf{X})\epsilon + o(\epsilon) \right]^K = \left[1 - \sum_{\nu=1}^M \frac{a_\nu(\mathbf{X})\tau}{K} + o\left(\frac{1}{K}\right) \right]^K \\ &= \left[1 - \frac{\sum_{\nu=1}^M a_\nu(\mathbf{X})\tau + o(1)}{K} \right]^K. \end{aligned}$$

En la segunda igualdad aplicamos que $\epsilon = \tau/K$ y en la tercera extraemos $1/K$ como factor común. Ésto es cierto para cualquier valor de $K > 1$, en particular, es cierto cuando tomamos $K \rightarrow \infty$, luego aplicando la definición de la función exponencial como límite,

$$p_0(\tau) = \left[1 - \frac{\sum_{\nu=1}^M a_\nu(\mathbf{X})\tau + o(1)}{K} \right]^K = \exp\left(-\sum_{\nu=1}^M a_\nu(\mathbf{X})\tau\right) = e^{-a_0(\mathbf{X})\tau}. \quad (2.3)$$

Recordamos que $p_0(\tau)$ es la probabilidad de que no ocurra ninguna reacción en $(t, t + \tau)$, esto es, la probabilidad de que el proceso permanezca en el mismo estado tras pasar un tiempo τ . Vemos que hemos obtenido la misma expresión para la probabilidad de permanencia que en el capítulo anterior (1.27). Sustituimos la expresión de (2.3) en (2.2) y obtenemos

$$p(\tau, \mu)\Delta t = a_\mu(\mathbf{X}) \exp\left[-\sum_{\nu=1}^M a_\nu(\mathbf{X})\tau\right] d\tau = a_\mu(\mathbf{X})e^{-a_0(\mathbf{X})\tau}\Delta\tau.$$

□

Buscamos ahora obtener un par (τ, μ) que se distribuya de acuerdo a (2.1). Para ello, aplicamos que toda función de densidad conjunta de dos variables se puede expresar como producto de dos funciones de densidad de una sola variable:

$$p(\tau, \mu) = p_1(\tau) \cdot p_2(\mu|\tau) \quad (2.4)$$

donde $p_1 = p_1(\tau)$ es la probabilidad de que la siguiente reacción ocurra en el intervalo de tiempo $(t + \tau, t + \tau + \Delta\tau)$ independientemente de qué reacción sea y $p_2 = p_2(\mu|\tau)$ es la probabilidad de que la siguiente reacción que tenga lugar sea R_μ y lo haga a tiempo $t + \tau$.

Lema 2.3. *A partir de la expresión de la función de densidad de probabilidad obtenemos la expresión de las distribuciones consideradas en (2.4), éstas son:*

$$p_1(\tau) = \begin{cases} a_0(\mathbf{X})e^{-a_0(\mathbf{X})\tau}, & \tau \geq 0, \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (2.5)$$

$$p_2(\mu|\tau) = \begin{cases} a_\mu(\mathbf{X})/a_0(\mathbf{X}), & \mu = 1, \dots, M, \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (2.6)$$

Demostración. Podemos calcular la distibución marginal p_1 como la suma de $p(\tau, \mu)$ en los

valores que toma la variable aleatoria discreta que indica el índice de reacción, ésto es:

$$p_1(\tau) = \sum_{\mu=1}^M p(\tau, \mu) = a_0(\mathbf{X}) e^{-a_0(\mathbf{X})\tau}. \quad (2.7)$$

Para el cálculo de p_2 sustituimos en (2.4) el valor de (2.1) y de (2.7) y obtenemos

$$p_2(\mu|\tau) = p(\tau, \mu) / p_1(\tau) = a_\mu(\mathbf{X}) e^{-a_0(\mathbf{X})\tau} / a_0(\mathbf{X}) e^{-a_0(\mathbf{X})\tau} = a_\mu(\mathbf{X}) / a_0(\mathbf{X}).$$

□

Notamos que la expresión de la distribución de probabilidad de la ocurrencia de reacciones también coincide con lo presentada anteriormente en (1.28). Observamos entonces que la cinética química estocástica se puede formular de distintas maneras: mediante su consideración como un proceso de salto, visto en el [Sección 1.2](#), o de forma más directa, como en este capítulo, a partir de la función de densidad de probabilidad de reacción.

Consideraremos ahora el método Monte Carlo de transformación inversa, estudiado en la asignatura Estadística Computacional aunque recopilado en el [Apéndice A](#) por completitud. Aplicando éste se obtiene, a partir de dos números aleatorios r_1 y r_2 tomados de la distribución uniforme en el intervalo unidad, $U(0, 1)$, un par (τ, μ) distribuido según $p(\tau, \mu)$. El tiempo de espera τ viene dado por

$$\tau = \frac{1}{a_0(\mathbf{X})} \ln \left(\frac{1}{r_1} \right) \quad (2.8)$$

y el valor de μ será el menor entero que cumpla la siguiente desigualdad:

$$\sum_{\nu=1}^{\mu-1} a_\nu(\mathbf{X}) < r_2 a_0(\mathbf{X}) \leq \sum_{\nu=1}^\mu a_\nu(\mathbf{X}). \quad (2.9)$$

Dichas expresiones resultan de aplicar el método de transformación inversa a las distribuciones de probabilidad dadas en el Lema 2.3, las cuales se derivan de la expresión de la función de densidad de probabilidad de reacción.

2.2. Descripción del algoritmo

Presentamos en Algoritmo 1 el esquema de simulación numérica de Gillespie de acuerdo al desarrollo teórico realizado. Los pasos 1-2 consisten en inicializar las distintas variables que se consideran: la variable espacial \mathbf{X} como \mathbf{X}_0 que será un vector cuya longitud coincidirá con el número de especies que participan en las reacciones y la variable temporal t a t_0 , el tiempo inicial de simulación. En los pasos 3-4 calculamos cada una de las propensidades a_μ asociadas a cada reacción R_μ , con $\mu = 1, \dots, M$, según la Definición 1.2 y la propensidad total a_0 como la suma de las propensidades individuales. Se repite, mientras que t no haya alcanzado el tiempo final de simulación t_f , lo siguiente: en los pasos 6-8 se calcula el tiempo de reacción, τ , de acuerdo a la fórmula (2.8) a partir de un número aleatorio de la distribución uniforme en el intervalo unidad y se adelanta la variable temporal t a $t + \tau$. Después, en el bloque 9-11 se estima la reacción que tiene lugar usando (2.9), de nuevo a partir de una

2. Algoritmo de simulación de Gillespie

Algoritmo 1 Algoritmo de simulación de Gillespie. Devuelve una realización estocástica de la evolución temporal de un sistema reactivo que inicialmente se encuentra en estado \mathbf{X}_0 a tiempo t_0 hasta un tiempo de final de simulación t_f . En el sistema ocurren $\{R_\mu\}_{\mu=1}^M$ reacciones químicas cada una de ellas caracterizada por las constantes de reacción c_1, \dots, c_M y los vectores de salto $\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_M$.

Leer: $c_1, \dots, c_M, \mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_M, t_0, t_{end}, \mathbf{X}_0$.

```

1:  $\mathbf{X} \leftarrow \mathbf{X}_0$ 
2:  $t \leftarrow t_0$ 
3:  $a_\mu \leftarrow c_\mu h_\mu, \mu = 1, \dots, M$ 
4:  $a_0 \leftarrow \sum_{\mu=1}^M a_\mu$ 
5: while  $t \leq t_f$  do
6:    $r_1 \leftarrow U(0, 1)$ 
7:    $\tau \leftarrow (1/a_0) \ln(1/r_1)$ 
8:    $t \leftarrow t + \tau$ 
9:    $r_2 \leftarrow U(0, 1)$ 
10:  Determinar  $\mu$  tal que  $\sum_{\nu=1}^{\mu-1} a_\nu < r_2 a_0 \leq \sum_{\nu=1}^\mu a_\nu$ 
11:   $\mathbf{X} \leftarrow \mathbf{X} + \mathbf{v}_\mu$ 
12:  Imprimir:  $\mathbf{X}, t$ 
13:   $a_\mu \leftarrow c_\mu h_\mu, \mu = 1, \dots, M$ 
14:   $a_0 \leftarrow \sum_{\mu=1}^M a_\mu$ 
15: end while
```

muestra aleatoria de la distribución $U(0, 1)$, y se ajusta el estado del sistema según ésta. En el paso 12 se imprime la variable espacial \mathbf{X} junto con la temporal t tras la ocurrencia de la reacción. Finalmente, en el bloque 13-14, al igual que en el 3-4, se calculan las propensidades individuales y la propensidad total. Recalcamos que el paso 13 se puede implementar de manera más eficiente calculando únicamente las propensidades a_1, \dots, a_M que se hayan visto modificadas por la ocurrencia de la reacción R_μ . Notamos que las simulaciones que se incluyen en la memoria son ejemplos sintéticos en los que las variables se consideran adimensionales. Tomamos $t_0 = 0$ en todas ellas. El resultado de aplicar el Algoritmo 1 es una única realización. Observamos en el siguiente ejemplo una aplicación directa de éste.

Ejemplo 2.4. Modelo de Malthus, llevamos a cabo una realización estocástica para el modelo presentado en el Ejemplo 1.3 aplicando el algoritmo de simulación de Gillespie. Mostramos en la Figura 2.1 el crecimiento de una población que inicialmente tiene 1 individuo con tasa de proliferación 0.1 durante un tiempo de simulación $t_f = 30$.

Se repetirá el proceso descrito en Algoritmo 1 según el número de realizaciones que se considere. Supongamos que se llevan a cabo K realizaciones, para cada una de ellas obtendremos una posible solución de la evolución temporal del sistema químico. Denotamos $X_i(t, k)$ al número de moléculas de la especie S_i a tiempo t en la realización k , con $k = 1, \dots, K$. De esta manera, podemos calcular la media de moléculas de cada especie S_i en cada instante t para el conjunto de realizaciones mediante

$$\frac{1}{K} \sum_{k=1}^K X_i(t, k), \quad (2.10)$$

este valor, por el Teorema Central del Límite, convergerá a la media de \mathbf{X} cuando $K \rightarrow \infty$, lo

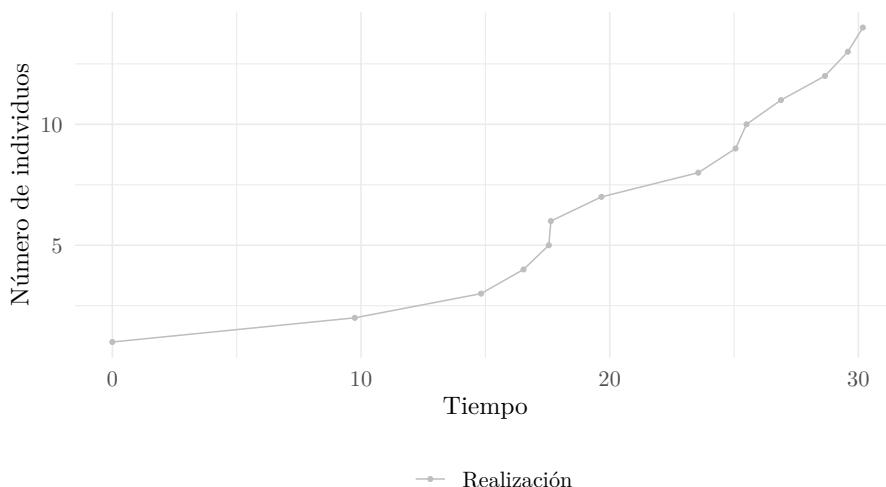


Figura 2.1.: Una realización del modelo de Malthus presentado en el Ejemplo 1.3 para $X_0 = 1$, $r = 0.1$ y $t_f = 30$ aplicando Algoritmo 1.

Lo mismo ocurre para la desviación típica para la fórmula:

$$\left\{ \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K X_i(t, k)^2 - \left[\frac{1}{K} \sum_{k=1}^K X_i(t, k) \right]^2 \right\}^{1/2}. \quad (2.11)$$

En este ámbito, usualmente se toman los *intervalos de confianza* como (2.10) \pm (2.11). Observamos, en el siguiente ejemplo, el promedio y los intervalos de confianza para 50 realizaciones del modelo logístico.

Ejemplo 2.5. Modelo logístico, se llevan a cabo 50 realizaciones para la formulación estocástica del modelo dada por (1.10). La Figura 2.2 muestra 8 de éstas junto con la media y los intervalos de confianza del conjunto de todas las realizaciones y la solución de la ecuación determinista (1.9). Se toma como población inicial 50 individuos con tasa de crecimiento 0.09 y capacidad de carga del sistema 100. Podemos observar en la gráfica que el promedio de las realizaciones se asemeja a la solución del modelo determinista y que la mayor parte de las realizaciones queda dentro de los intervalos de confianza.

Los códigos usados para generar las gráficas que se incluyen en la memoria se pueden encontrar en el repositorio de GitHub [L624]. Los códigos están implementados en formato R Notebook en lenguaje R haciendo uso del editor RStudio.

2.3. Modelos estocásticos en Química y Biología

Como ya se anunció en la introducción, el interés de estudiar la cinética química desde el punto de vista estocástico frente al determinista se debe principalmente a dos razones. Por un lado, la formulación determinista no es válida cuando el número de partículas presentes en el sistema es reducido. Por otro lado, el estudio del sistema reactivo de manera estocástica

2. Algoritmo de simulación de Gillespie

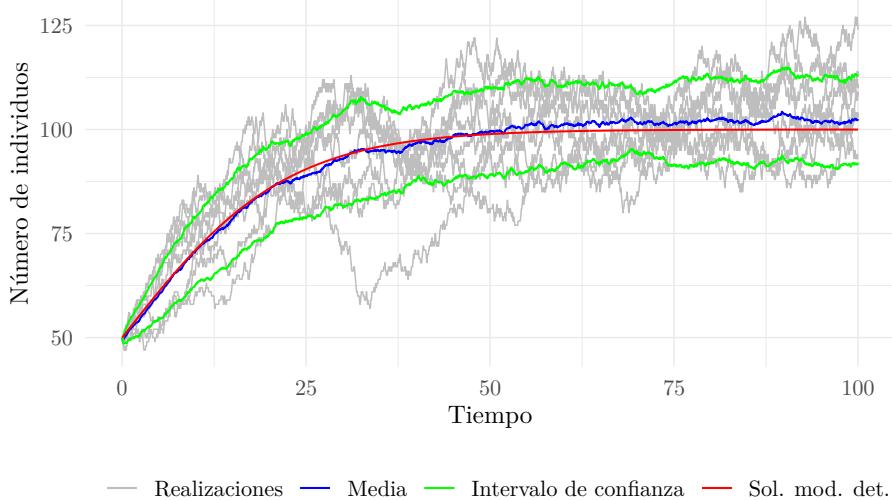


Figura 2.2.: Simulación de 50 realizaciones del modelo logístico estocástico (1.10) para $t_f = 100$ mediante el algoritmo de simulación de Gillespie con $X_0 = 50$, $r = 0.09$ y $K = 100$. De las 50 realizaciones se muestran únicamente 8. Se añaden la media y los intervalos de confianza del conjunto total de las realizaciones y la solución del modelo determinista (1.9). Se observa que la mayor parte de las realizaciones mostradas queda dentro de los intervalos de confianza y que el promedio de éstas se asemeja a la solución determinista.

permite observar posibles correlaciones y fluctuaciones que son ignoradas por el enfoque tradicional. Estudiamos en esta sección modelos en química y biología de manera estocástica comparándolos con su análogo determinista. Prestamos especial atención al comportamiento de dichos modelos cuando inicialmente hay un número reducido de partículas.

La pérdida de información en las variaciones que conlleva el modelo determinista se debe a la consideración de la hipótesis de campo medio cuando hay un gran número de moléculas presentes en el sistema. Ésta, ya tratada en la Sección 1.3, consiste en considerar el momento de un producto de variables como el producto de los momentos, en particular, si se aplica al caso cuadrático se tiene $\langle X_i X_j \rangle = \langle X_i \rangle \langle X_j \rangle$, $\forall i, j = 1, \dots, N$. Donde $\langle \dots \rangle$ es el momento de primer orden definido en (1.34). Si $i \neq j$, la covarianza entre las variables, $Cov(X_i, X_j) = \langle X_i X_j \rangle - \langle X_i \rangle \langle X_j \rangle$, es 0. Para $i = j$, la varianza de X_i también es nula, ésto se observa fácilmente para la extensión de la expresión de la varianza $Var(X_i) = \langle X_i^2 \rangle - \langle X_i \rangle^2$ estudiada en la asignatura Probabilidad. Debido a ésto no tenemos ninguna información sobre la dispersión de las variables respecto a sus medias. Estas fluctuaciones se muestran para el Brusselator en el Ejemplo 2.12.

Por otra parte, en esta sección exponemos que para ciertos modelos la formulación estocástica muestra la extinción de algunas o de todas las especies que participan en el sistema reactivo mientras que la formulación determinista no considera la ocurrencia de este fenómeno. Ésto se puede observar en el Ejemplo 2.7 para el modelo logístico o en el Ejemplo 2.10 para el modelo de presa-depredador.

Ejemplo 2.6. Modelo de decaimiento exponencial. De manera determinista viene dado por

$$\begin{cases} \frac{d[X]}{dt} = -r[X], \\ [X](t=0) = X_0 > 0, \end{cases} \quad (2.12)$$

donde $r > 0$. Éste simula el proceso de desintegración radioactiva. La reacción que reproduce dicho proceso es:



tomamos $c_1 = r$, así $a_1 = rX$. Mostramos en la Figura 2.3 cinco realizaciones del modelo obtenidas mediante el algoritmo de Gillespie con una población inicial de 50 partículas y constante de desintegración 0.1 durante un tiempo de simulación $t_f = 60$. Se imprime, también, la solución de la ecuación diferencial del modelo determinista. Podemos observar la extinción de la especie X en todas las realizaciones mostradas.

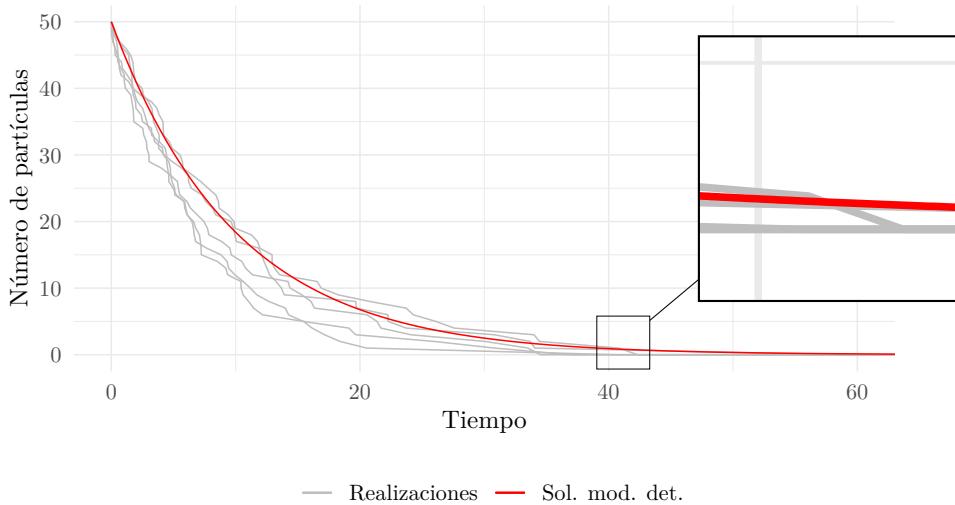


Figura 2.3.: Cinco realizaciones estocásticas del modelo de decaimiento exponencial (2.13) con $X_0 = 50$, $r = 0.1$ y $t_f = 60s$. Se añade la solución del modelo determinista (2.12). Se muestra en detalle la extinción de la especie para una realización.

Ejemplo 2.7. Modelo logístico, consideramos ambas formulaciones estocásticas presentadas en el Ejemplo 1.4. Estudiamos los estados absorbentes de los procesos que describen cada una de ellas, en ambos casos el espacio de estados es $\Omega = \{0\} \cup \mathbb{N}$. Para ello, introducimos inicialmente algunos conceptos que se han estudiado en la asignatura Procesos Estocásticos:

Definición 2.8. Dado un proceso de salto cualquiera, x , que toma valores en un espacio de estados Ω denotamos *matriz de transición*, Φ , a la matriz cuyo término general viene dado por la probabilidad condicionada $q(x, t + \Delta t | y, t)$, definida en la Sección 1.2, con $x, y \in \Omega$. En particular, si $\Omega = \{0\} \cup \mathbb{N}$ podemos identificar los diferentes estados con los índices de la matriz. Así,

$$\Phi(\Delta t) = (\phi_{ij}(\Delta t))_{i,j \in \Omega} = (q(j, t + \Delta t | i, t))_{i,j \in \Omega}$$

2. Algoritmo de simulación de Gillespie

consideramos las probabilidades ϕ_{ij} de primer orden en Δt .

Definición 2.9. Dado un proceso de salto, x , que toma valores en un espacio de estados Ω con matriz de transición Φ , se denomina a i *estado absorbente*, con $i \in \Omega$, si $\phi_{ii}(\Delta t) = 1$ y $\phi_{ij}(\Delta t) = 0$ para todo $j \in \Omega$ con $j \neq i$, es decir, si la probabilidad de abandonar el estado i es nula. Además, se dice que i es un *estado alcanzable* si $\phi_{ji}(\Delta t) \neq 0$ para algún $j \in \Omega$, con $j \neq i$, esto es, si existe al menos un estado de manera que el proceso tenga probabilidad no nula de pasar de éste al estado i .

Estudiamos ahora los procesos definidos para cada una de las formulaciones estocásticas presentadas para el modelo logístico. En primer lugar, para la formulación (1.10) en el intervalo de tiempo infinitesimal Δt puede ocurrir:

- La transición $X \rightarrow X + 1$ con probabilidad $rX\Delta t + o(\Delta t)$.
- La transición $X \rightarrow X - 1$ con probabilidad $\frac{r}{K}X(X - 1) + o(\Delta t)$.

Así si nos centramos en la matriz de transición entre los estados 0, 1, 2 y 3 obtenemos:

$$\Phi(\Delta t) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 0 & 1 - r\Delta t & r\Delta t & 0 & \dots \\ 0 & \frac{2r}{K}\Delta t & 1 - (\frac{2r}{K} + 2r)\Delta t & 2r\Delta t & \dots \\ 0 & 0 & \frac{6r}{K}\Delta t & 1 - (\frac{6r}{K} + 3r)\Delta t & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix}.$$

Indicamos el cálculo de los coeficientes de la matriz.

$$\begin{aligned} \phi_{01}(\Delta t) &= q(1, t + \Delta t | 0, t) = 0, \\ \phi_{00}(\Delta t) &= q(0, t + \Delta t | 0, t) = 1 - q(1, t + \Delta t | 0, t) = 1, \\ \phi_{10}(\Delta t) &= q(0, t + \Delta t | 1, t) = 0, \\ \phi_{12}(\Delta t) &= q(2, t + \Delta t | 1, t) = r\Delta t + o(\Delta t), \\ \phi_{11}(\Delta t) &= q(1, t + \Delta t | 1, t) = (1 - q(2, t + \Delta t | 1, t))(1 - q(0, t + \Delta t | 1, t)) \\ &= 1 - r\Delta t + o(\Delta t), \\ \phi_{21}(\Delta t) &= q(1, t + \Delta t | 2, t) = \frac{2r}{K}\Delta t + o(\Delta t), \\ \phi_{23}(\Delta t) &= q(3, t + \Delta t | 2, t) = 2r\Delta t + o(\Delta t), \\ \phi_{22}(\Delta t) &= q(2, t + \Delta t | 2, t) = (1 - q(1, t + \Delta t | 2, t))(1 - q(3, t + \Delta t | 2, t)) \\ &= 1 - \left(2r\Delta t + \frac{2r}{K}\Delta t\right) + o(\Delta t), \\ \phi_{32}(\Delta t) &= q(2, t + \Delta t | 3, t) = \frac{6r}{K}\Delta t + o(\Delta t), \\ \phi_{33}(\Delta t) &= q(3, t + \Delta t | 3, t) = (1 - q(2, t + \Delta t | 3, t))(1 - q(4, t + \Delta t | 3, t)) \\ &= 1 - \left(3r\Delta t + \frac{6r}{K}\Delta t\right) + o(\Delta t). \end{aligned}$$

Por la Definición 2.9, la matriz de transición nos indica que $X = 0$ es un estado absorbente que no es alcanzable. En segundo lugar, para la formulación del modelo dada por (1.11) puede ocurrir, en el intervalo de tiempo infinitesimal Δt ,

- La transición $X \rightarrow X + 1$ con probabilidad $rX\Delta t + o(\Delta t)$.
- La transición $X \rightarrow X - 2$ con probabilidad $\frac{r}{2K}X(X - 1) + o(\Delta t)$.

Volvemos a considerar la matriz de transición únicamente para los estados 0, 1, 2 y 3,

$$\Phi(\Delta t) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 0 & 1 - r\Delta t & r\Delta t & 0 & \dots \\ \frac{r}{K}\Delta t & 0 & 1 - (\frac{r}{K} + 2r)\Delta t & 2r\Delta t & \dots \\ 0 & \frac{3r}{K}\Delta t & 0 & 1 - (\frac{3r}{K} + 3r)\Delta t & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix}.$$

Los coeficientes de ésta se han calculado de manera similar a la anterior. En este caso vemos que $X = 0$ es un estado absorbente y alcanzable desde $X = 2$. A continuación mostramos en qué se traduce gráficamente el desarrollo realizado.

Primero llevamos a cabo una simulación de la formulación (1.11) del modelo en la que el cero es un estado absorbente y alcanzable del proceso. Ésta recoge el efecto Allée para el modelo logístico. Éste efecto consiste en el conjunto de procesos que dan lugar a la extinción de las especies para densidades de poblaciones reducidas. Un estudio más detallado de este suceso se puede consultar en el artículo [OM10] que trata modelos estocásticos de extinción de poblaciones incluyendo el tiempo medio de extinción para ciertos casos. Este hecho se ilustra en la Figura 2.4. En ésta se muestran diez realizaciones del modelo logístico (1.11) obtenidas mediante el algoritmo de simulación de Gillespie con una población inicial de 11 individuos, tasa de proliferación $r = 0.1$ y capacidad de carga $K = 3$ durante un tiempo de simulación $t_f = 60$. En la figura se observa que el número de individuos de la especie se hace cero en 6 realizaciones. Por otro lado, la solución del modelo determinista (1.9) tiende a la capacidad de carga del sistema.

Mostramos ahora en la Figura 2.5 diez realizaciones de la formulación (1.10) para los mismos parámetros considerados anteriormente. Vemos en la gráfica que no ocurre ninguna extinción, ésto se debe a que el 0 es un estado no alcanzable como ya hemos comprobado. Podemos concluir, en base a los resultados obtenidos, que para sistemas con un número reducido de partículas ambas formulaciones presentan una dinámica diferente.

Ejemplo 2.10. Modelo de presa-depredador, ya presentado en el Ejemplo 1.5. En primer lugar, mostramos en la Figura 2.6 un comportamiento oscilatorio similar tanto para la formulación determinista del modelo (1.12) como para la estocástica (1.13). Para simular dicha dinámica se toman los parámetros $k_1 = 0.3$, $k_2 = 1.62 \times 10^{-4}$, $k_3 = 0.48$ y $t_f = 60$ y una población inicial de 300 presas y 400 depredadores. Observamos que los efectos estocásticos hacen que la realización difiera de la solución determinista.

En segundo lugar, estudiamos la dinámica del modelo para una población de presas y depredadores más reducida. Mostramos en la Figura 2.7 tres gráficas correspondientes a tres realizaciones distintas de la formulación estocástica del modelo obtenidas mediante el algoritmo de Gillespie. En cada una de ellas se añade la solución determinista. Para la simulación se toman los parámetros $k_1 = 2$, $k_2 = 0.1$, $k_3 = 3$ y $t_f = 5$ y se consideran inicialmente 50 presas y 5 depredadores. Se muestra que, para los parámetros tomados, la solución determinista presenta oscilaciones mientras que se observan tres dinámicas distintas

2. Algoritmo de simulación de Gillespie

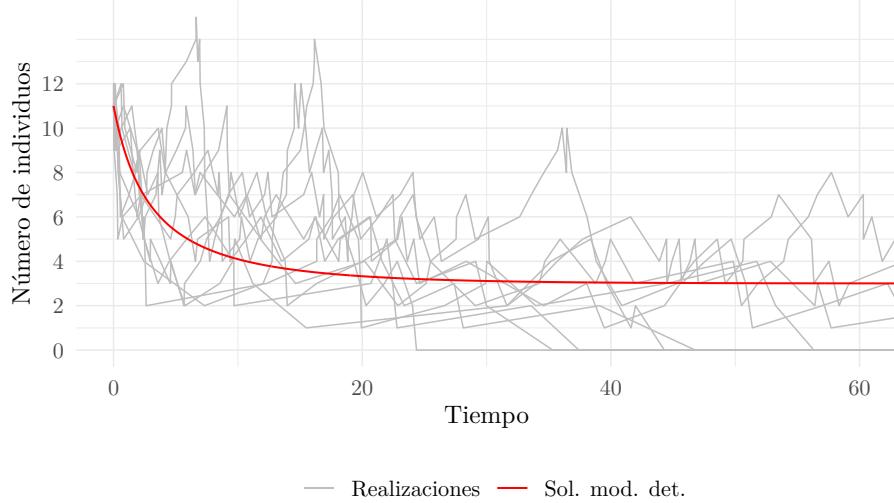


Figura 2.4.: Simulación de 10 realizaciones de la formulación estocástica (1.11) del modelo logístico obtenidas mediante el algoritmo de Gillespie. Se toman los parámetros $r = 0.1$, $K = 3$, $X_0 = 11$ y $t_f = 60$. Se añade la solución del modelo determinista (1.9). Observamos la extinción de la especie en 6 realizaciones.

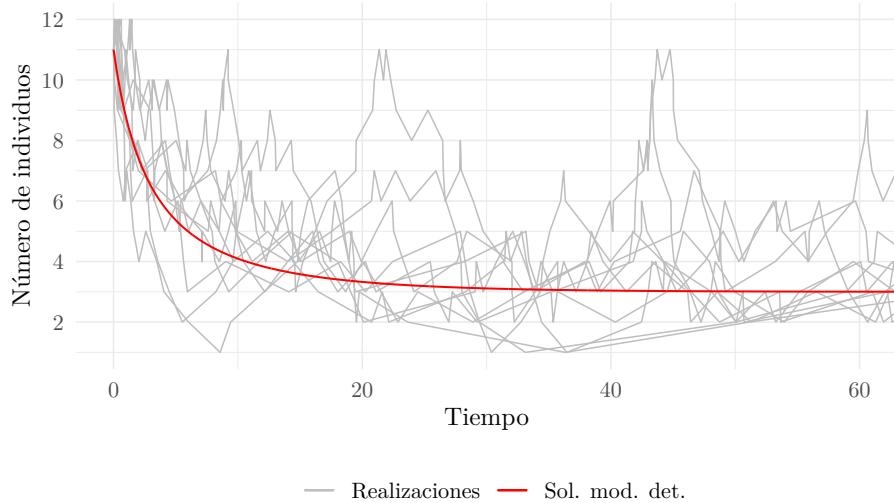


Figura 2.5.: Simulación de 10 realizaciones de la formulación estocástica del modelo logístico dada por (1.10) mediante el algoritmo de Gillespie con $r = 0.1$, $K = 3$, $X_0 = 11$ y $t_f = 60$. Se añade la solución del modelo determinista (1.9).

para cada realización estocástica: por un lado, comportamiento oscilatorio, ver Figura 2.7a, por otro lado, extinción de las presas que da lugar a la desaparición de los depredadores, ver Figura 2.7b, y por último, extinción de los depredadores que da lugar a un crecimiento ilimitado de las presas, ver Figura 2.7c. Notamos que para un número inicial de individuos

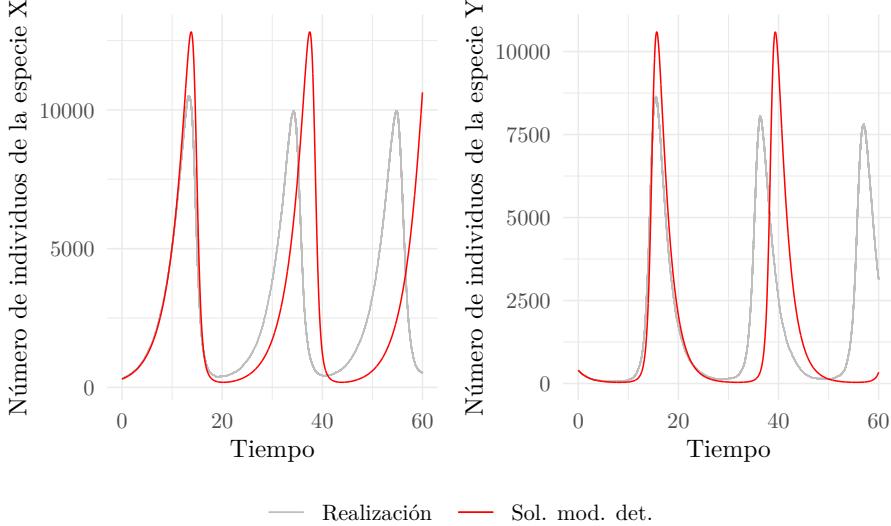
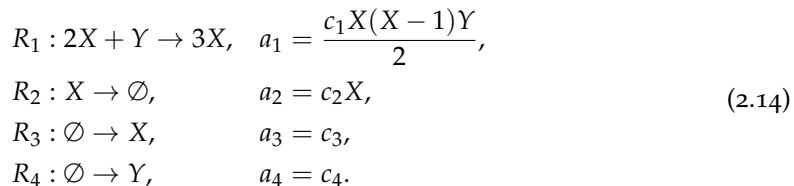


Figura 2.6.: Una realización del modelo de presa-depredador estocástico (1.13) mediante el algoritmo de simulación de Gillespie con $k_1 = 0.3$, $k_2 = 1.62 \times 10^{-4}$, $k_3 = 0.48$, $t_f = 60$ y $(X_0, Y_0) = (300, 400)$. Se añade la solución del modelo determinista (1.12). Se observa un comportamiento oscilatorio para ambas formulaciones.

reducido los resultados de la formulación estocástica y determinista varían notablemente. Este modelo se estudia en más profundidad en los artículos [SGA⁺15] y [Gil77]. Además, en el último artículo citado se ilustra otra dinámica estocástica del modelo: si se toma el estado inicial del sistema de manera que coincide con el equilibrio de (1.12), $([X]_{eq}, [Y]_{eq}) = \left(\frac{k_3}{k_2}, \frac{k_1}{k_2}\right)$, se puede observar como la solución determinista permanece en el equilibrio mientras que la estocástica oscila alrededor de éste.

Ejemplo 2.11. Modelo de Schnakenberg, está definido por el conjunto de reacciones:

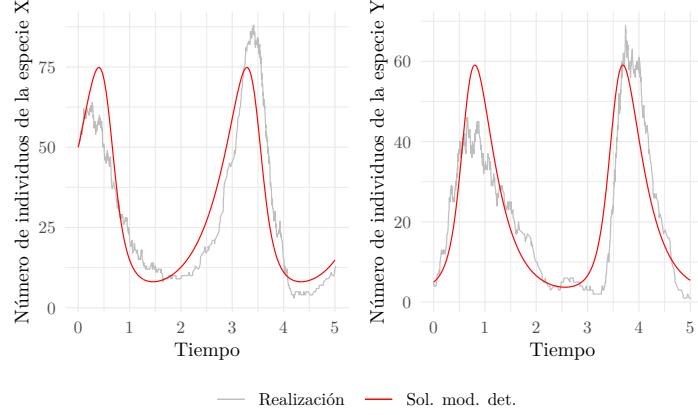


Éste es presentado en el artículo [Sch79] como un modelo sencillo que permite simular las oscilaciones en el proceso de glucólisis. La glucólisis es el procedimiento mediante el cual el organismo descompone la glucosa, el mecanismo de la reacción es complejo ya que se da como resultado de 10 reacciones consecutivas. El modelo determinista es descrito por las siguientes ecuaciones diferenciales:

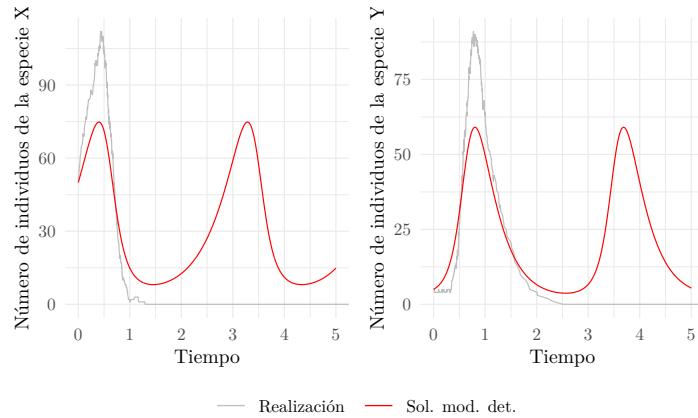
$$\begin{cases} \frac{d[X]}{dt} = k_1[X]^2[Y] - k_2[X] + k_3, \\ \frac{d[Y]}{dt} = -k_1[X]^2[Y] + k_4, \end{cases} \tag{2.15}$$

donde $k_1, k_2, k_3, k_4 > 0$. Tomamos, por las relaciones deducidas entre las constantes determi-

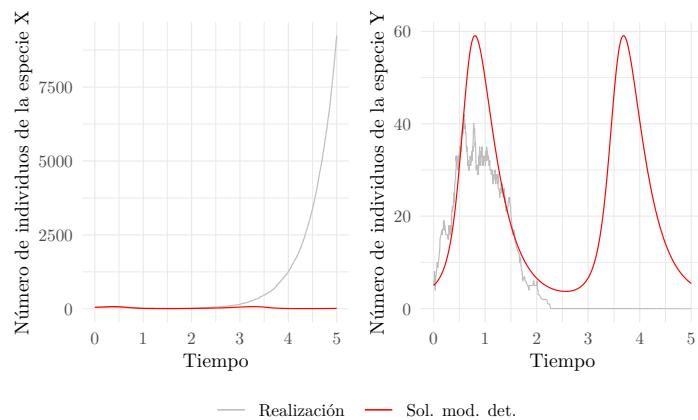
2. Algoritmo de simulación de Gillespie



(a) Oscilaciones en el número de presas y depredadores.



(b) Extinción de las presas que conduce a extinción del depredador.



(c) Extinción del depredador que da lugar a crecimiento ilimitado de las presas.

Figura 2.7.: Tres realizaciones obtenidas mediante el algoritmo de Gillespie para el modelo estocástico de presa-depredador (1.13). Se considera el estado inicial $(X_0, Y_0) = (50, 5)$, los parámetros $k_1 = 2$, $k_2 = 0.1$, $k_3 = 3$ y un tiempo de simulación $t_f = 5$. Se añade la solución del modelo determinista (1.12).

nistas y estocásticas en la Sección 1.3, $c_1 = 2k_1$, $k_2 = c_2$, $k_3 = c_3$ y $k_4 = c_4$. Igualando ambas ecuaciones a cero obtenemos el equilibrio $([X]_{eq}, [Y]_{eq}) = \left(\frac{k_3+k_4}{k_2}, \frac{k_4 k_2^2}{k_1(k_3+k_4)^2} \right)$. Analizamos la estabilidad de éste mediante la linealización del sistema, procedimiento estudiado en la asignatura Ecuaciones Diferenciales II. Para ello, en primer lugar, consideramos la matriz jacobiana del sistema evaluada en el equilibrio, la llamamos M ,

$$M = \begin{pmatrix} \frac{k_2(k_4-k_3)}{k_3+k_4} & \frac{k_1(k_3+k_4)^2}{k_2^2} \\ \frac{-2k_2k_4}{k_3+k_4} & -\frac{k_1(k_3+k_4)^2}{k_2^2} \end{pmatrix}.$$

Mediante la ecuación $|M - \lambda I| = 0$, donde I es la matriz identidad de orden 2, obtenemos los valores propios de la matriz. Estudiamos la estabilidad del equilibrio para los parámetros $k_1 = 0.0024$, $k_2 = 600$, $k_3 = 3000$ y $k_4 = 1500$. Para éstos los valores propios de M son reales, distintos y negativos luego, por el primer método de Lyapunov, el equilibrio es atractor y estable.

En la Figura 2.8 se puede observar una realización estocástica del modelo obtenida mediante el algoritmo de simulación de Gillespie para los parámetros mencionados. Se considera el estado inicial $(X_0, Y_0) = (10, 10)$. La gráfica muestra un comportamiento periódico en el número de partículas de cada especie para la realización estocástica, esta dinámica se recoge en el artículo [ECM07]. Se añade también la solución del modelo determinista (2.15), podemos observar que ésta va al equilibrio del sistema mencionado anteriormente. En la Figura 2.8 el eje y tiene escala logarítmica en ambas gráficas.

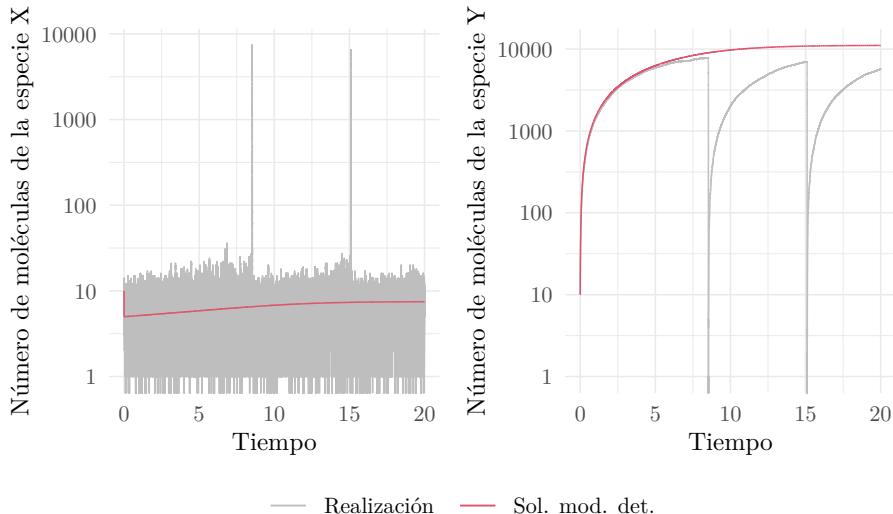
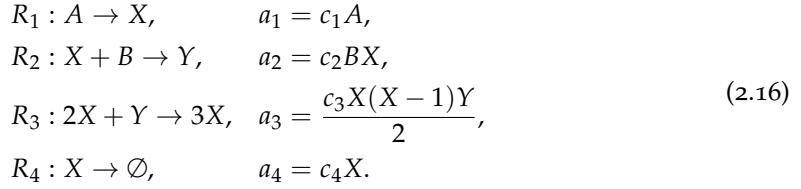


Figura 2.8.: Una realización del modelo de Schnakenberg (2.14) mediante el algoritmo de Gillespie con $t_f = 20$, $(X_0, Y_0) = (10, 10)$ y parámetros $k_1 = 0.0024$, $k_2 = 600$, $k_3 = 3000$ y $k_4 = 1500$. Se añade la solución del modelo determinista (2.15). Podemos observar un comportamiento periódico de la realización estocástica.

2. Algoritmo de simulación de Gillespie

Ejemplo 2.12. Brusselator, es un modelo matemático que permite estudiar el comportamiento de sistemas químicos oscilatorios. Viene descrito por el conjunto de reacciones:



Las ecuaciones diferenciales que describen el modelo son

$$\begin{cases} \frac{d[X]}{dt} = k_1[A] - k_2[X][B] + k_3[X]^2[Y] - k_4[X], \\ \frac{d[Y]}{dt} = k_2[X][B] - k_3[X]^2[Y], \end{cases} \tag{2.17}$$

con $k_1, k_2, k_3, k_4 > 0$. Tomamos las constantes de reacción como $c_1 = k_1$, $c_2 = k_2$, $c_3 = 2k_3$ y $c_4 = k_4$. Consideramos $[A]$ y $[B]$ como cantidades constantes, las denotamos $[A] = A_0 > 0$ y $[B] = B_0 > 0$. El sistema (2.17) presenta un equilibrio en $([X]_{eq}, [Y]_{eq}) = \left(\frac{k_1 A_0}{k_4}, \frac{k_4 k_2 B_0}{k_1 k_3 A_0}\right)$, para $([X], [Y]) \neq (0, 0)$. Estudiamos la estabilidad del equilibrio de la misma manera que se ha realizado en el ejemplo anterior, mediante la linealización del sistema. Consideramos la matriz jacobiana de (2.17) evaluada en el equilibrio, la llamamos M ,

$$M = \begin{pmatrix} k_2 B_0 - k_4 & \frac{k_3 k_1^2 A_0^2}{k_4^2} \\ -k_2 B_0 & -\frac{k_3 k_1^2 A_0^2}{k_4^2} \end{pmatrix}.$$

Obtenemos los valores propios de ésta resolviendo el sistema $|M - \lambda I| = 0$, donde I es la matriz identidad de orden 2. Analizamos el equilibrio para los parámetros $k_1 = 5000$, $k_2 = 10$, $k_3 = 5 \times 10^{-6}$, $k_4 = 5$, $A_0 = 1$ y $B_0 = 1$. Para éstos los valores propios de M son complejos, con la misma parte imaginaria y de distinto signo, entonces, el equilibrio se trata de un centro estable.

Este modelo se utiliza, por ejemplo, para estudiar la dinámica de la reacción Belousov-Zhabotinsky. Ésta presenta oscilaciones periódicas en las concentraciones de las sustancias que participan en ella. El mecanismo de esta reacción es complejo y conlleva alrededor 18 etapas, aunque, en general, destacan dos procesos autocatalíticos clave: El primero de ellos en el que se genera bromo y el segundo en el que se consume el bromo para producir iones bromuro. Una reacción autocatalítica es aquella en la que uno de los productos actúa también como reactivo de la misma. La transición entre ambos procesos da lugar a la variación entre el color rojo y el azul que se observa en la Figura 2.9. Dichos cambios en el color de la mezcla se corresponden con las oscilaciones descritas matemáticamente por el modelo.

Se muestra en la Figura 2.10 dos realizaciones estocásticas distintas del Brusselator obtenidas mediante el algoritmo de simulación de Gillespie. Se toman los parámetros indicados anteriormente y se imprime la evolución del número de moléculas de ambas especies para $t_f = 7$. En el primer caso, se considera que el sistema parte inicialmente del estado $(X_0, Y_0) = (2000, 3000)$. Se puede observar en la Figura 2.10a que tanto el enfoque estocástico del modelo (2.16) como el determinista (2.17) presentan un comportamiento oscilatorio

2.4. Aproximación a la solución de la ecuación maestra

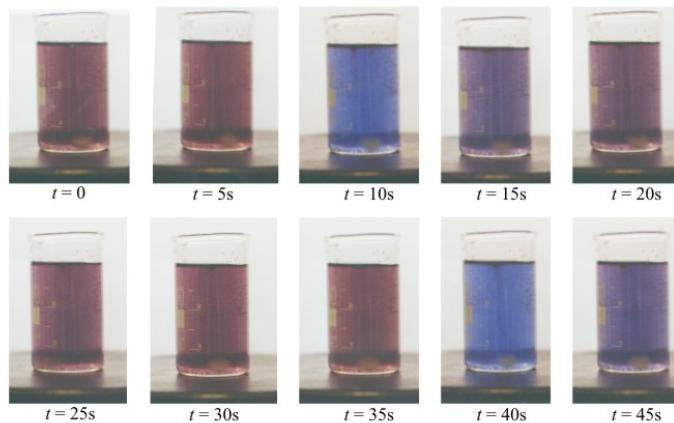


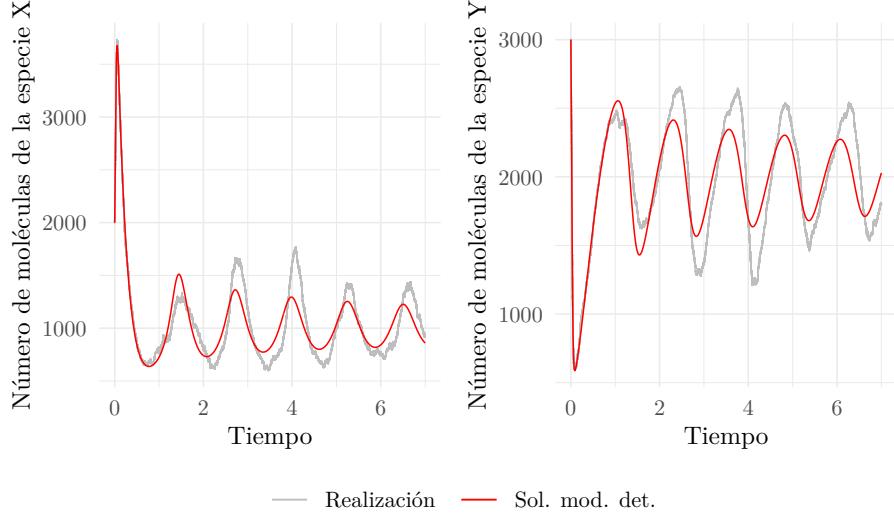
Figura 2.9.: Evolución temporal durante 45s de la reacción Belousov-Zhabotinsky, extraída de la fuente [Wik24].

periódico similar. En el segundo caso, observamos en la Figura 2.10b que, tomando el estado inicial de manera que coincida con el equilibrio de (2.17), la solución determinista permanece constante mientras que la realización estocástica fluctúa alrededor de ésta. Este modelo se estudia detalladamente en el artículo [Gil77].

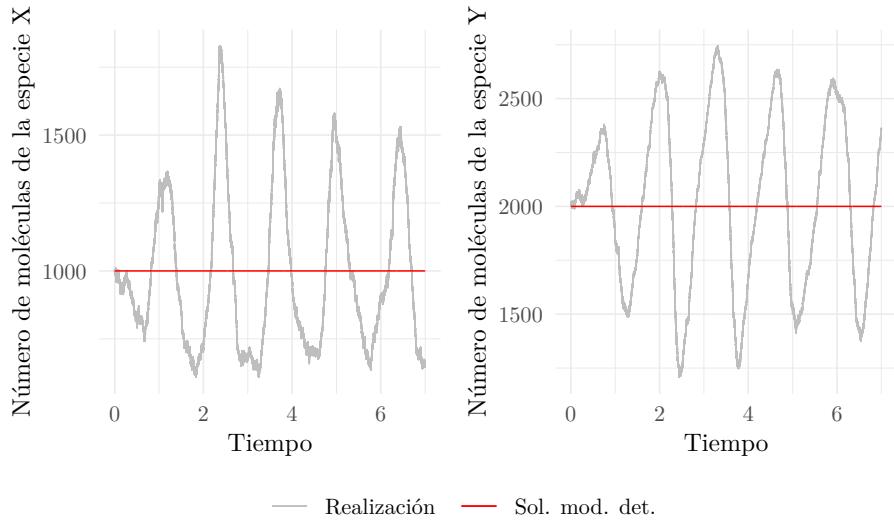
2.4. Aproximación a la solución de la ecuación maestra

En la Sección 1.3 hemos estudiado qué ocurre cuando el número de moléculas que participan en el sistema reactivo aumenta. Llegamos a la conclusión de que en ese caso nos acercamos al enfoque determinista. En este apartado mostramos que para un número elevado de realizaciones estocásticas independientes del algoritmo de Gillespie obtenemos una aproximación de la solución de la ecuación maestra química del modelo. Comprobamos que ésto ocurre para el caso particular del proceso de nacimiento-muerte presentado en el Ejemplo 1.12. Para ello, ilustramos en la Figura 2.11 el histograma del número de individuos para 1000 realizaciones del algoritmo de Gillespie aplicado a (1.29) con $c_1 = 100$, $c_2 = 2$ y $t_f = 30$. Inicialmente consideramos que no hay ningún individuo en la población. Observamos que la distribución se approxima a la solución de la ecuación maestra del proceso de nacimiento-muerte dada por (1.32).

2. Algoritmo de simulación de Gillespie



(a) Oscilaciones tanto de la realización estocástica como de la solución determinista para el estado inicial $(X_0, Y_0) = (2000, 3000)$.



(b) Oscilaciones de la realización estocástica alrededor del equilibrio determinista para el estado inicial $(X_0, Y_0) = (1000, 2000)$.

Figura 2.10.: Dos realizaciones distintas de la formulación estocástica del Brusselator (2.16) para $t_f = 7$ obtenidas mediante el algoritmo de Gillespie. Se toman los parámetros $k_1 = 5000$, $k_2 = 10$, $k_3 = 5 \times 10^{-6}$, $k_4 = 5$, $A_0 = 1$ y $B_0 = 1$. Se compara con la solución del modelo determinista (2.17).

2.4. Aproximación a la solución de la ecuación maestra

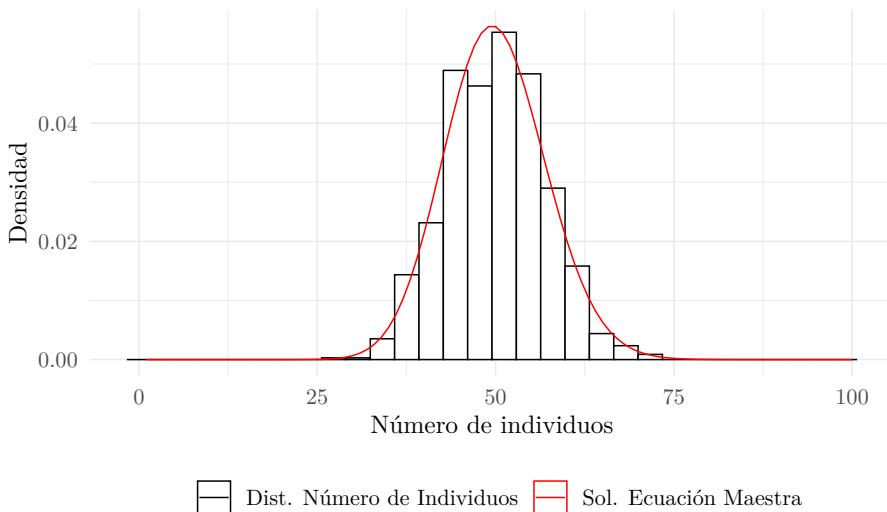


Figura 2.11.: Histograma del número de individuos a tiempo $t_f = 30$ para un conjunto de 1000 realizaciones del algoritmo de Gillespie aplicado al modelo estocástico de nacimiento-muerte dado por (1.29). Con parámetros $c_1 = 100$, $c_2 = 2$ y $X_0 = 0$. Se compara con la solución de la ecuación maestra dada por (1.32).

3. Difusión unidimensional. Ecuación de reacción-difusión

Tras haber abordado únicamente procesos reactivos, en este capítulo se describe la formulación estocástica necesaria para modelar la difusión de moléculas en un volumen y la aplicación del algoritmo de Gillespie para poder reproducir dicho proceso. Estudiamos también la implementación de las condiciones de contorno de manera estocástica, mostrando ejemplos de simulación numérica para poder visualizar el comportamiento gráficamente. Finalmente, realizamos un desarrollo similar para los procesos de reacción-difusión, en particular, llevamos a cabo la implementación de un modelo estocástico para la ecuación de Fisher-Kolmogorov.

Cabe mencionar antes de comenzar que a lo largo del capítulo se va a considerar el movimiento discreto de las partículas en el medio. Sin embargo, el proceso de difusión también se puede estudiar de manera continua a partir de la ecuación de Chapman-Kolmogorov diferencial ya descrita anteriormente en la [Sección 1.2](#). En este caso, la parte de ésta relativa al movimiento continuo se denomina ecuación Fokker-Plank y aunque está fuera de los objetivos de esta memoria se puede consultar en la Sección 3.4 del libro [[Gar09](#)].

El proceso de difusión de partículas en el medio, estudiado en la asignatura Modelos Matemáticos II, viene descrito de manera continua por la ecuación:

$$\begin{cases} \partial_t u = D\partial_{xx}u, & t > 0, x \in \mathbb{R}, \\ u(t=0, x) = u_0(x), & x \in \mathbb{R}, \end{cases} \quad (3.1)$$

en la cual $u(t, x)$ es la concentración en el punto x del medio a tiempo t y D es la constante de difusión del medio, la cual tiene unidades espacio²/tiempo. Para el caso que nos interesa, limitamos la variable espacial al segmento $[0, L]$ con condiciones de contorno Neumann homogéneas, esto es,

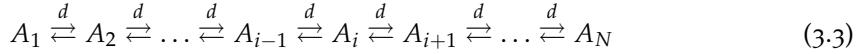
$$\partial_x u(t, 0) = \partial_x u(t, L) = 0, \quad t > 0. \quad (3.2)$$

Por la Ley de Fick, estudiada también en la asignatura Modelos Matemáticos II, sabemos que el flujo de partículas en el proceso difusivo viene dado por $J = -D\partial_x u$. Entonces, si en los bordes del dominio la derivada parcial en espacio es nula, esto nos dice que no hay flujo de moléculas a través de éstos. La implementación estocástica de estas condiciones de contorno y de otras se estudiarán más en profundidad en la [Sección 3.2](#).

Para implementar el modelo estocástico del proceso difusivo en un medio homogéneo $[0, L]$ consideraremos la división de éste en N subvolúmenes iguales. De esta manera, obtendremos N intervalos de longitud $h = L/N$ los cuales serán de la forma $[ih, (i+1)h]$, con $i = 0, \dots, N-1$. Consecuentemente tendremos $N+1$ nodos, los llamamos $x_i = ih$ con $i = 0, \dots, N$. Denotaremos por A_i al número de moléculas en cada uno de los departamentos descritos, con $i = 1, \dots, N$. Tendremos en cuenta que únicamente pueden producirse interacciones entre cajas adyacentes, lo cual nos permite estudiar la difusión de manera discreta. De acuerdo con el artículo [[ECMo07](#)], el conjunto de reacciones que reproduce adecuadamente el

3. Difusión unidimensional. Ecuación de reacción-difusión

proceso de difusión descrito por la ecuación (3.1) para el caso unidimensional es el siguiente:



en las cuales la constante de reacción será $d = D/h^2$, la elección d de esta manera se justifica a partir del Lema 3.1. De nuevo D es la constante de difusión del medio y h es la longitud de los subintervalos tomados. Notamos que cada reacción de la forma $A_i \xrightarrow{d} A_{i+1}$, con $i = 1, \dots, N-1$, indica el salto de una molécula hacia el compartimento de la derecha, entonces aumentará el valor de A_{i+1} en uno y disminuirá el de A_i de la misma forma. De igual manera la reacción $A_i \xrightarrow{d} A_{i-1}$, con $i = 2, \dots, N$, describe un salto hacia la izquierda. Además, la propensidad asociada a cada una de éstas reacciones será $a_i = dA_i$, debido a ésto, cada vez que ocurra una reacción habrá que modificar únicamente dos de éstas. En total, la simulación del proceso de difusión cuando no hay flujo de partículas a través de los bordes conlleva un conjunto de $2N - 2$ reacciones.

Ahora, denotamos por $P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0)$ a la probabilidad de encontrarse en estado $\mathbf{A} = (A_1, \dots, A_N)$ a tiempo t partiendo de un estado inicial \mathbf{A}_0 . Teniendo en cuenta las propensidades asociadas al conjunto de reacciones (3.3) podemos describir el proceso de difusión de manera estocástica mediante la ecuación maestra química segú su expresión dada por (1.26), ésta es

$$\begin{aligned} & \partial_t P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) \\ &= d \sum_{j=1}^{N-1} \{(A_j + 1)P((A_1, \dots, A_j + 1, A_{j+1} - 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - A_j P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0)\} \\ &+ d \sum_{j=2}^N \{(A_j + 1)P((A_1, \dots, A_{j-1} - 1, A_j + 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - A_j P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0)\}. \end{aligned} \quad (3.4)$$

A partir de ésta, de manera similar al estudio realizado en la Sección 1.3, se obtiene un conjunto de ecuaciones diferenciales para el momento de primer orden del número de moléculas en cada compartimento, dicho momento se definió en (1.34).

Lema 3.1. *Las ecuaciones diferenciales para el momento de primer orden del número de moléculas en cada compartimento $\{A_i\}_{i=1}^N$ son:*

$$\begin{aligned} \frac{d\langle A_i(t) \rangle}{dt} &= d\langle A_{i-1}(t) \rangle - 2d\langle A_i(t) \rangle + d\langle A_{i+1}(t) \rangle, \quad i = 2, \dots, N-1, \\ \frac{d\langle A_1(t) \rangle}{dt} &= d(\langle A_2(t) \rangle - \langle A_1(t) \rangle), \quad \frac{d\langle A_N(t) \rangle}{dt} = d(\langle A_{N-1}(t) \rangle - \langle A_N(t) \rangle). \end{aligned}$$

Con d la constante de reacción tomada como ratio de transición para simular el proceso de difusión.

Demostración. Multiplicamos (3.4) por A_i y sumamos en todos los estados que puede tomar el sistema, para el miembro izquierdo de la igualdad se tiene

$$\sum_{\mathbf{A}} A_i \partial_t P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) = \frac{d\langle A_i(t) \rangle}{dt},$$

y para el miembro derecho,

$$\begin{aligned} & d \sum_{\mathbf{A}} \sum_{j=1}^{N-1} A_i \{ (A_j + 1) P((A_1, \dots, A_j + 1, A_{j+1} - 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - A_j P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) \} \\ & + d \sum_{\mathbf{A}} \sum_{j=2}^N A_i \{ (A_j + 1) P((A_1, \dots, A_{j-1} - 1, A_j + 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - A_j P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) \}. \end{aligned}$$

En primer lugar, estudiamos qué ocurre cuando j es alguno de los índices $i-1, i, i+1$, con $i = 2, \dots, N-1$. Al tener un número finito de moléculas en un número finito de compartimentos tenemos que el número accesible de estados también es finito, luego podemos permutar los sumatorios en la expresión anterior. Para $j = i-1$ obtenemos

$$\begin{aligned} & d \sum_{\mathbf{A}} A_i (A_{i-1} + 1) P((A_1, \dots, A_{i-1} + 1, A_i - 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - 2d \sum_{\mathbf{A}} A_i A_{i-1} P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) \\ & + d \sum_{\mathbf{A}} A_i (A_{i-1} + 1) P((A_1, \dots, A_{i-2} - 1, A_{i-1} + 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) \end{aligned}$$

haciendo el cambio $A_{i-1} + 1 \rightarrow A_{i-1}$ y el cambio $A_i - 1 \rightarrow A_i$ en el primer sumatorio y el cambio $A_{i-2} - 1 \rightarrow A_{i-2}$ y $A_{i-1} + 1 \rightarrow A_{i-1}$ en el tercero obtenemos

$$\begin{aligned} & d \sum_{\mathbf{A}} (A_i + 1) A_{i-1} P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) - 2d \sum_{\mathbf{A}} A_i A_{i-1} P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) + d \sum_{\mathbf{A}} A_i A_{i-1} P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) \\ & = d \sum_{\mathbf{A}} A_{i-1} P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) = d \langle A_{i-1}(t) \rangle. \end{aligned}$$

Vemos ahora el índice $j = i$:

$$\begin{aligned} & d \sum_{\mathbf{A}} A_i (A_i + 1) P((A_1, \dots, A_i + 1, A_{i+1} - 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - 2d \sum_{\mathbf{A}} A_i^2 P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) \\ & + d \sum_{\mathbf{A}} A_i (A_i + 1) P((A_1, \dots, A_{i-1} - 1, A_i + 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) \end{aligned}$$

en el primer sumatorio hacemos los cambios $A_i + 1 \rightarrow A_i$ y $A_{i+1} - 1 \rightarrow A_{i+1}$ y en el tercer sumatorio $A_i + 1 \rightarrow A_i$ y $A_{i-1} - 1 \rightarrow A_{i-1}$ obtenemos

$$\begin{aligned} & d \sum_{\mathbf{A}} (A_i - 1) A_i P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) - 2d \sum_{\mathbf{A}} A_i^2 P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) + d \sum_{\mathbf{A}} (A_i - 1) A_i P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) \\ & = -2d \sum_{\mathbf{A}} A_i P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) = -2d \langle A_i(t) \rangle. \end{aligned}$$

De forma similar, para $j = i+1$,

$$\begin{aligned} & d \sum_{\mathbf{A}} A_i (A_{i+1} + 1) P((A_1, \dots, A_{i+1} + 1, A_{i+2} - 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) \\ & - 2d \sum_{\mathbf{A}} A_i A_{i+1} P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) \\ & + d \sum_{\mathbf{A}} A_i (A_{i+1} + 1) P((A_1, \dots, A_i - 1, A_{i+1} + 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) \end{aligned}$$

3. Difusión unidimensional. Ecuación de reacción-difusión

tras hacer los cambios oportunos llegamos a:

$$d \sum_{\mathbf{A}} A_{i+1} P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) = d \langle A_{i+1}(t) \rangle.$$

Veamos que si $j \neq i - 1, i, i + 1$ se anulan todos los términos. Partimos de

$$\begin{aligned} d \sum_{\mathbf{A}} A_i (A_j + 1) P((A_1, \dots, A_j + 1, A_{j+1} - 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - 2d \sum_{\mathbf{A}} A_i A_j P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) \\ + d \sum_{\mathbf{A}} A_i (A_j + 1) P((A_1, \dots, A_{j-1} - 1, A_j + 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) \end{aligned}$$

haciendo en el primer sumatorio el cambio $A_j + 1 \rightarrow A_j$ y el cambio $A_{j+1} - 1 \rightarrow A_{j+1}$ y en el tercer sumatorio $A_j + 1 \rightarrow A_j$ y el cambio $A_{j-1} - 1 \rightarrow A_{j-1}$ obtenemos

$$d \sum_{\mathbf{A}} A_i A_\mu P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) - 2d \sum_{\mathbf{A}} A_i A_\mu P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) + d \sum_{\mathbf{A}} A_i A_\mu P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) = 0.$$

De esta manera llegamos a la ecuación diferencial:

$$\frac{d \langle A_i(t) \rangle}{dt} = d \langle A_{i-1}(t) \rangle - 2d \langle A_i(t) \rangle + d \langle A_{i+1}(t) \rangle, \quad i = 2, \dots, N-1.$$

Si i es 1 o N consideramos nulas las propensidades que indicarían la salida de las partículas del intervalo, así se obtienen las siguientes ecuaciones de los momentos:

$$\frac{d \langle A_1(t) \rangle}{dt} = d (\langle A_2(t) \rangle - \langle A_1(t) \rangle), \quad \frac{d \langle A_N(t) \rangle}{dt} = d (\langle A_{N-1}(t) \rangle - \langle A_N(t) \rangle).$$

□

Si se toma $d = D/h^2$ en las ecuaciones dadas en el Lema 3.1 y se considera $h \rightarrow 0$ recuperamos (3.1) con condiciones de contorno Neumann homogéneas, lo que justifica dicha elección de d para simular el proceso de difusión.

3.1. Algoritmo de simulación de difusión en 1 dimensión

A partir del esquema presentado en Algoritmo 1 podemos simular numéricamente la difusión de partículas. Para ello debemos considerar un orden en el conjunto de reacciones (3.3), aquí se han considerado, en primer lugar, todas las reacciones correspondientes a los saltos hacia la derecha y después las correspondientes a los saltos hacia la izquierda. Teniendo en cuenta esta organización de las reacciones podemos escribir la propensidad total como:

$$a_0 = \sum_{i=1}^{N-1} a_i + \sum_{i=2}^N a_i. \tag{3.5}$$

Así, a la hora de considerar un número aleatorio que nos permita calcular la siguiente reacción que es más probable que ocurra debemos comprobar, en primer lugar, si se trata de un salto hacia la derecha o hacia la izquierda y después, ver entre qué dos cajas se ha producido el salto. Sea r un número aleatorio de la distribución uniforme en el intervalo unidad, teniendo en cuenta el orden considerado,

- Si $ra_0 < \sum_{\nu=1}^{N-1} a_\nu$, existe $i \in \{1, \dots, N-1\}$ tal que

$$\sum_{\nu=1}^{i-1} a_\nu < ra_0 \leq \sum_{\nu=1}^i a_\nu$$

ésto indica que ha ocurrido un salto hacia la derecha desde A_i hacia A_{i+1} .

- $ra_0 \geq \sum_{\nu=1}^{N-1} a_\nu$, se toma $i \in \{2, \dots, N\}$ que cumple

$$\left(\sum_{\nu=1}^{N-1} a_\nu + \sum_{\nu=2}^{i-1} a_\nu \right) < ra_0 \leq \left(\sum_{\nu=1}^{N-1} a_\nu + \sum_{\nu=2}^i a_\nu \right)$$

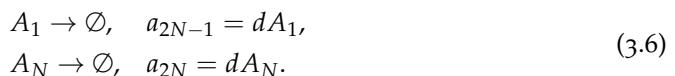
lo cual nos dice que se ha producido un salto hacia la izquierda de A_i a A_{i-1} .

Para hacer más eficiente el código se puede simplificar la fórmula (3.5), según el artículo [ECM07], como $a_0 = 2dM - a_1 - a_N$ donde M es el número total de moléculas del sistema, de esta manera es necesario recalcularla únicamente cuando las propensidades a_1 o a_N se vean modificadas. Ésto es muy útil y reduce el gasto computacional al aplicar el algoritmo aunque solo se puede utilizar cuando el número de moléculas en el volumen se mantenga constante. Si esto no ocurre, la propensidad total se debe calcular de acuerdo a (3.5).

3.2. Condiciones de contorno

Sabemos que en un proceso de difusión en $[0, L]$ el resultado depende en gran medida de lo que ocurre en los bordes del dominio.

1. Condiciones de contorno Neumann, como se expuso al comienzo del capítulo, éstas indican el flujo de partículas a través de los bordes del dominio. Si las consideramos nulas no hay paso de partículas entre el volumen y el exterior. Debido a esto, la implementación de las condiciones Neumann homogéneas se consigue de manera directa sin necesidad de incluir nuevas reacciones al esquema (3.3).
2. Condiciones de contorno Dirichlet homogéneas, el artículo [Bero5] nos muestra como implementarlas. En éstas sí hay flujo de partículas a través de los bordes del dominio aunque sabemos que en éstos la concentración es nula. Podemos implementar dichas condiciones de contorno considerando adicionalmente las siguientes reacciones para indicar tanto el paso de moléculas por el borde izquierdo como por el borde derecho con sus correspondientes propensidades:



Si simulamos el proceso de difusión con condiciones de contorno Dirichlet, las reacciones (3.6) se añaden al conjunto (3.3). A la hora de implementar el algoritmo las añadimos al final del orden mencionado en la Sección 3.1. Se tiene así un total de $2N$

3. Difusión unidimensional. Ecuación de reacción-difusión

reacciones. Escribimos la propensidad total como

$$a_0 = \sum_{i=1}^{N-1} a_i + \sum_{i=2}^N a_i + \sum_{i=1}^2 a_{2N-2+i}.$$

3. Se pueden analizar otros tipos de condiciones de contorno como es el caso de las condiciones de contorno mixtas, que mezclan las presentadas en los dos puntos anteriores o las condiciones de contorno periódicas. Las últimas se pueden implementar fácilmente añadiendo dos reacciones adicionales $A_1 \rightarrow A_N$ y $A_N \rightarrow A_1$ con propensidades obvias al conjunto (3.3).

Ejemplo 3.2. Difusión con condiciones de contorno Neumann homogéneas. Simulamos 10 realizaciones de éste proceso en el intervalo $[0, L]$ con $L = 1$ mediante el algoritmo de Gillespie. Como condición inicial suponemos que se encuentran 500 partículas en el compartimento 26 del medio mientras que en el resto el número de partículas es nulo. Tomamos $D = 0.001$ y $N = 50$. Mostramos en la Figura 3.1 el estado del sistema para los tiempos 5, 15, 30 y 75. El modelo determinista corresponde a la ecuación (3.1) con las condiciones de contorno (3.2), las cuales nos indican que hay flujo nulo de partículas a través del borde. Éste se resuelve numéricamente mediante el método de Euler explícito. Podemos observar en la Figura 3.1 que la concentración de las partículas tiende a homogeneizarse tanto para el enfoque estocástico como para el determinista.

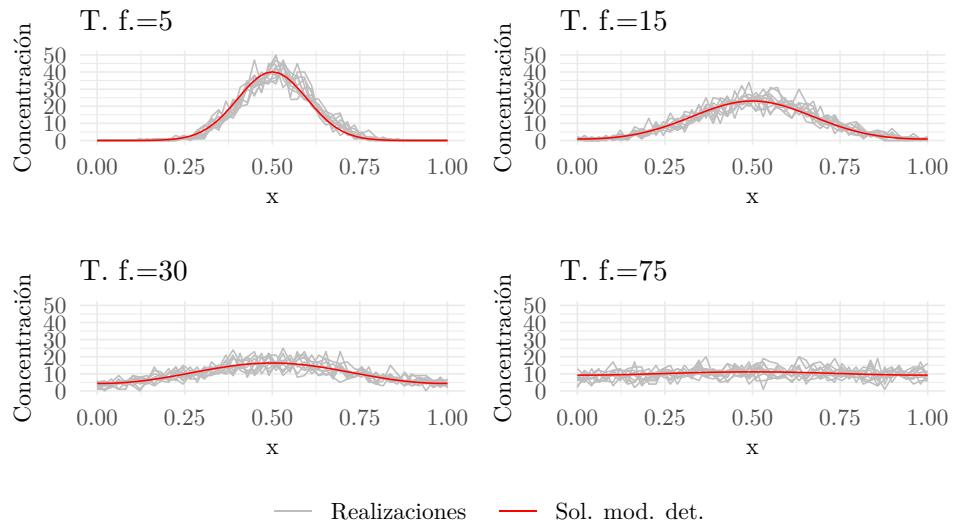
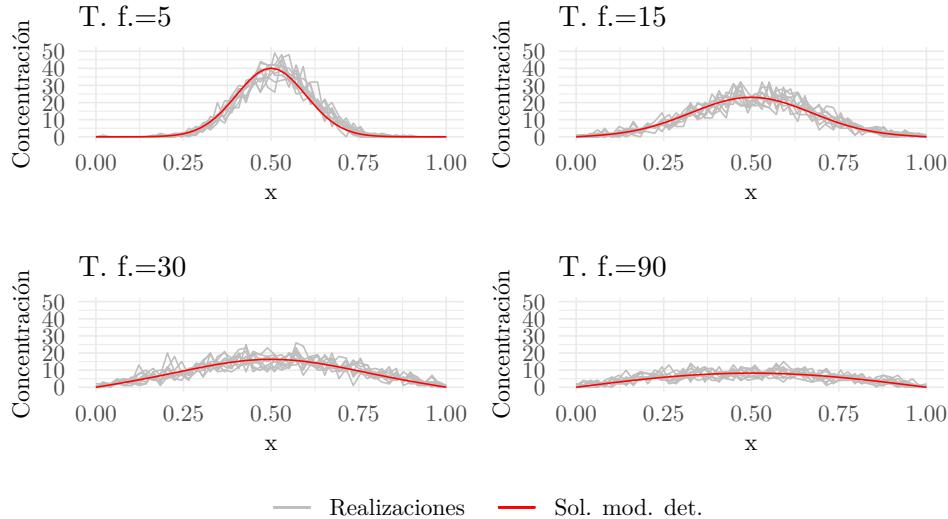


Figura 3.1.: Simulación de 10 realizaciones estocásticas del proceso de difusión con condiciones Neumann homogéneas para $t_f = 5, 15, 30, 75$ mediante el algoritmo Gillespie. Se considera la condición inicial $A_{26}(0) = 500$ y $A_i(0) = 0$ para $i = 1, \dots, 50$ con $i \neq 26$, la constante de difusión $D = 0.001$, $L = 1$ y $N = 50$. Se añade la solución del modelo determinista (3.1) con condiciones de contorno (3.2).

Ejemplo 3.3. Difusión con condiciones de contorno Dirichlet homogéneas. Obtenemos 10 realizaciones del proceso de difusión en el intervalo $[0, L]$ mediante el algoritmo de simula-

ción de Gillespie. Observamos en la [Figura 3.2](#) la evolución temporal del sistema para los tiempos $t_f = 5, 15, 30, 90$. De nuevo, consideramos $D = 0.001$ y $L = 1$. El modelo determinista corresponde a la ecuación [\(3.1\)](#) con condiciones de contorno $u(t, 0) = 0$ y $u(t, L) = 0$, obtenemos una aproximación de la solución de éste mediante el método de Euler explícito para diferencias finitas. Tomamos la misma condición inicial que en el ejemplo anterior, 500 partículas en el compartimento A_{26} . Vemos en la gráfica que conforme avanza el tiempo el modelo determinista tiende a la solución cero de la ecuación en derivadas parciales, y a que no quede ninguna partícula en el intervalo, para las simulaciones del proceso estocástico.



[Figura 3.2](#): Simulación de 10 realizaciones estocásticas del proceso de difusión con condiciones de contorno Dirichlet homogéneas obtenidas mediante el algoritmo de Gillespie. Se muestra la evolución del sistema para los tiempos $t_f = 5, 15, 30, 90$. Se consideran los parámetros $D = 0.001$, $L = 1$ y $N = 50$ y la condición inicial $A_{26}(0) = 500$ y $A_i(0) = 0$ para $i = 1, \dots, 50$ con $i \neq 26$. Se añade la solución del modelo determinista [\(3.1\)](#) con $u(t, 0) = 0$ y $u(t, L) = 0$.

Ejemplo 3.4. El modelo de difusión presentado en el capítulo nos permite simular el movimiento aleatorio de una partícula en el intervalo $[0, L]$. Para ello, consideramos una única molécula que inicialmente está situada en algún punto del dominio. Obtenemos el camino que recorre para un tiempo determinado teniendo en cuenta que únicamente puede moverse a compartimentos adyacentes. Mostramos en la [Figura 3.3](#) ocho realizaciones generadas mediante el algoritmo de Gillespie del camino aleatorio de una partícula que inicialmente se encuentra en el compartimento A_{16} del intervalo $[0, L]$ con $L = 1$. Se simula la trayectoria de ésta para $t_f = 10$. Tomamos el coeficiente de difusión del medio como $D = 0.001$. Consideraremos condiciones de contorno Neumann homogéneas, es decir, la partícula no puede escapar del intervalo.

3. Difusión unidimensional. Ecuación de reacción-difusión

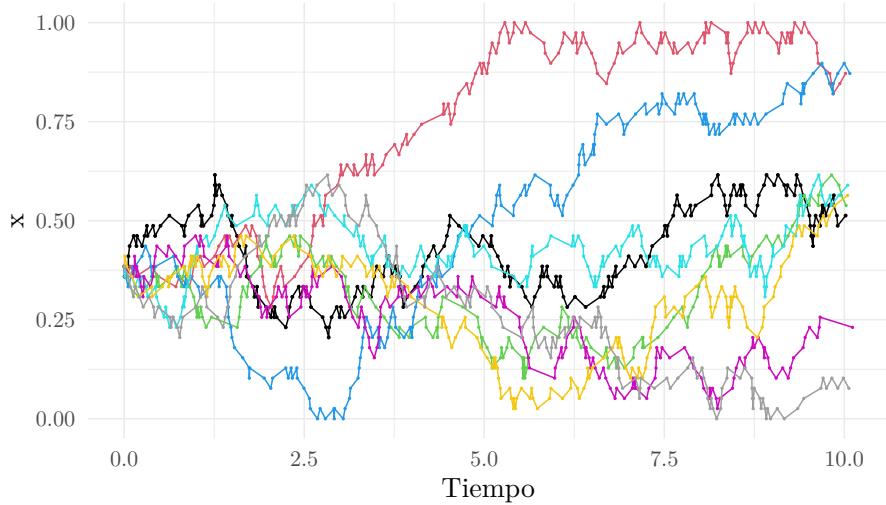


Figura 3.3.: Simulación de 8 realizaciones generadas mediante el algoritmo de Gillespie del movimiento de una partícula en el dominio $[0, 1]$ para $t_f = 10$. Suponemos que la partícula se encuentra inicialmente en el compartimento A_{16} y que la constante de difusión del medio es $D = 0.001$. Se consideran condiciones de contorno Neumann homogéneas.

3.3. Ecuaciones de reacción-difusión

Después de haber estudiado el proceso de difusión de manera estocástica, nos centramos en ecuaciones que, además del término difusivo, incluyen un término asociado a una dinámica reactiva. En particular, presentamos la formulación estocástica de la ecuación de Fisher-Kolmogorov con condiciones de contorno Neumann homogéneas. Dicha ecuación modela un proceso de nacimiento-muerte-difusión. Mostramos su comportamiento estocástico mediante el algoritmo de Gillespie.

Un proceso de reacción-difusión general en el espacio unidimensional viene dado de manera determinista por la ecuación

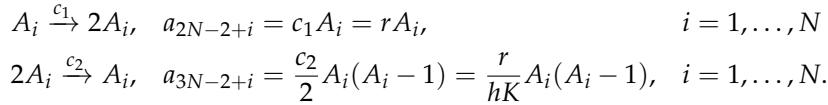
$$\begin{cases} \partial_t u = D\partial_{xx}u + R(u), & t \geq 0, \quad x \in \mathbb{R}, \\ u(t=0, x) = u_0(x), & x \in \mathbb{R}. \end{cases}$$

Para ilustrar la simulación de un proceso de éste tipo consideramos la ecuación de Fisher-Kolmogorov, la cual combina la ecuación de difusión junto con la ecuación logística. Especialmente nos limitamos al intervalo $[0, L]$ en el cual tomamos condiciones de contorno Neumann homogéneas, es decir, no hay flujo de moléculas a través de los bordes del dominio. Su formulación determinista es:

$$\begin{cases} \partial_t u = D\partial_{xx}u + ru(1 - \frac{u}{K}), & x \in [0, L], \quad t \geq 0, \\ u(0, x) = u_0(x), & x \in [0, L], \\ \partial_x u(t, 0) = \partial_x u(t, L) = 0, & t \geq 0. \end{cases} \quad (3.7)$$

De nuevo D es la constante de difusión del medio, r es la tasa de nacimiento y K es la capacidad de carga del sistema. La solución de esta ecuación aproxima a una onda viajera que acabará por estabilizarse debido al término difusivo. En la asignatura Modelos Matemáticos II se estudió que la velocidad de propagación de la onda para el modelo determinista es $\sqrt{2Dr}$.

Para simular (3.7) estocásticamente, consideramos de nuevo la división del medio $[0, L]$ en N intervalos indexados de longitud $h = L/N$. Obteniendo así los correspondientes $N + 1$ nodos, $x_i = ih$ con $i = 0, \dots, N$. Denotamos por $A_i = A_i(t)$ al número de moléculas en el subvolumen i a tiempo t , con $i = 1, \dots, N$. El proceso queda modelado a partir de la cadena de reacciones (3.3) correspondiente a la difusión y las reacciones (1.10) que simulan el modelo logístico para cada subintervalo en el que se divide el medio:



En conjunto ocurren un total de $4N - 2$ reacciones. Las ordenamos considerando inicialmente todas las correspondientes al proceso difusivo, de la manera que se indica en la Sección 3.1, después, las relativas a los nacimientos en cada subvolumen y finalmente las asociadas a cada fallecimiento. Las condiciones de contorno para los modelos estocásticos de reacción-difusión se implementan de manera similar a lo ya expuesto en la Sección 3.2, en el caso particular que estamos considerando, como hay flujo nulo de partículas a través del borde del dominio, no es necesario añadir reacciones adicionales a las ya presentadas.

Teniendo en cuenta las reacciones que modelan estocásticamente la ecuación de Fisher-Kolmogorov y sus correspondientes propensidades, la ecuación maestra química que describe el proceso, según la definición de ecuación maestra química dada en (1.26), es la siguiente:

$$\begin{aligned} &\partial_t P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0) \\ &= d \sum_{j=1}^{N-1} \{(A_j + 1)P((A_1, \dots, A_j + 1, A_{j+1} - 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - A_j P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0)\} \\ &+ d \sum_{j=2}^N \{(A_j + 1)P((A_1, \dots, A_{j-1} - 1, A_j + 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - A_j P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0)\} \\ &+ \sum_{j=1}^N \{c_1(A_j - 1)P((A_1, \dots, A_j - 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - c_1 A_j P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0)\} \\ &+ \sum_{j=1}^N \{c_2 A_j (A_j + 1)P((A_1, \dots, A_j + 1, \dots, A_N), t | \mathbf{A}_0, t_0) - c_2 A_j (A_j - 1)P(\mathbf{A}, t | \mathbf{A}_0, t_0)\}. \end{aligned}$$

Donde los dos primeros sumatorios del miembro derecho de la igualdad corresponden al modelado estocástico del proceso de difusión y los dos últimos al modelo logístico dado por (1.10) en cada uno de los subvolúmenes en los que se divide el medio. Considerando la relación entre la constante de reacción c_μ y la constante de velocidad de reacción k_μ , tanto para procesos difusivos como reactivos, para simular de manera adecuada el proceso de reacción-difusión debemos tomar $d = \frac{D}{h^2}$, $c_1 = r$, $c_2 = \frac{2r}{hK}$.

3. Difusión unidimensional. Ecuación de reacción-difusión

A continuación, mostramos en la [Figura 3.4](#) dos ejemplos de simulación numérica mediante el algoritmo de Gillespie del modelo estocástico presentado para la ecuación de Fisher-Kolmogorov con condiciones de contorno Neumann homogéneas. Se llevan a cabo 50 realizaciones en un dominio $[0, L]$ con parámetros $D = 1$, $L = 100$, $r = 1$ y $N = 100$. Inicialmente se consideran únicamente 30 partículas en el primer compartimento del medio, $A_1 = 30$, y se compara el resultado obtenido para las capacidades de carga $K = 25$ y $K = 50$. Para cada una de ellas se imprime una realización, la media del conjunto de todas las realizaciones generadas y la solución determinista para los tiempos de simulación $t_f = 15$ y $t_f = 30$ lo que nos permite observar la propagación de la onda para ambos enfoques. La solución del modelo determinista [\(3.7\)](#) se aproxima de manera numérica mediante el método de Euler explícito. Podemos observar en la gráfica que los efectos estocásticos hacen que la velocidad de propagación de la onda sea menor para la media de las realizaciones que para la solución de [\(3.7\)](#). Este hecho se menciona en el artículo [\[SGA⁺15\]](#), en el que también se indica que la velocidad de propagación de la onda estocástica será mayor cuanto más grande sea la capacidad de carga del sistema. En la [Figura 3.4b](#) para $K = 50$ se observa que la velocidad es mayor que en la [Figura 3.4a](#) para $K = 25$.

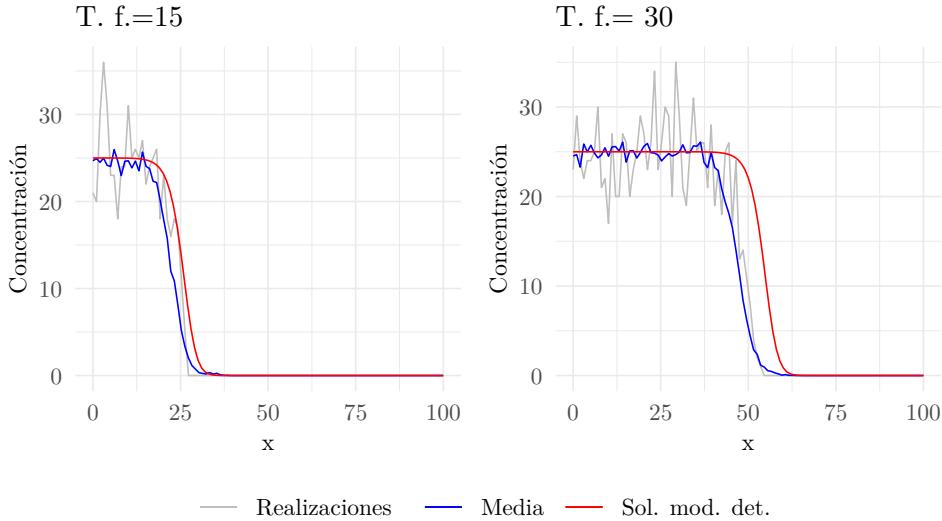
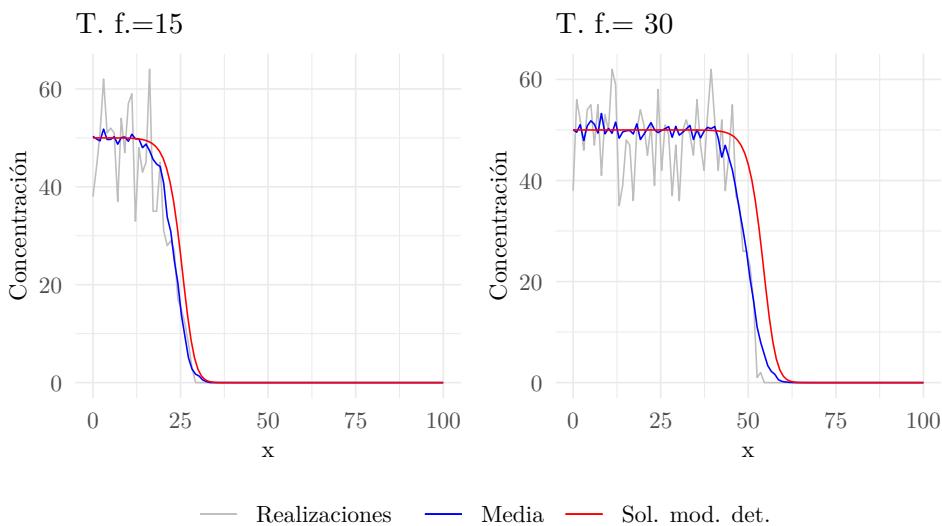

 (a) Simulación para $K = 25$.

 (b) Simulación para $K = 50$.

Figura 3.4.: Se generan 50 realizaciones de la formulación estocástica de la ecuación de Fisher-Kolmogorov con condiciones de contorno Neumann homogéneas a partir del algoritmo de Gillespie. Para llevar a cabo la simulación se toman los parámetros $D = 1$, $L = 100$, $r = 1$ y $N = 100$ y se considera la condición inicial $A_1(0) = 30$ y $A_i(0) = 0$ para $i = 1, \dots, 100$ con $i \neq 30$. Se estudia la evolución temporal para dos capacidades de carga distintas $K = 25$ y $K = 50$. En cada caso se imprime una de las realizaciones y la media de todas ellas para los tiempos $t_f = 15$ y $t_f = 30$. Se compara con la solución del modelo determinista (3.7).

4. Conclusión

Para finalizar, repasamos las conclusiones más importantes que se extraen del trabajo. En primer lugar, a lo largo de la memoria se muestra que el enfoque estocástico de la cinética química tiene gran importancia puesto que proporciona un punto de vista más natural de la evolución temporal de los sistemas reactivos. Hemos probado que éste recoge posibles fluctuaciones y desviaciones en el número de moléculas de las especies presentes del sistema. También destaca porque en ciertos modelos predice la posible extinción de algunas de las especies presentes mientras que el modelo determinista omite estos sucesos. Desde mi perspectiva, el enfoque estocástico es esencial para predecir dinámicas reales en modelos químicos y biológicos, sobre todo para sistemas con un número reducido de partículas. Ésto se ha comprobado en ejemplos presentados para el modelo logístico o el modelo de presa-predador en la [Sección 2.3](#) en los que se observan comportamientos distintos al esperado. En segundo lugar, se debe tener en cuenta que la complejidad de la ecuación maestra química hace que este enfoque sea poco accesible y difícil de manejar. Debido a ésto, se presenta un algoritmo de simulación equivalente y exacto para poder visualizar la evolución temporal de los sistemas de manera más sencilla. Así, mediante el algoritmo de simulación de Gillespie se ha mostrado la evolución temporal de numerosos modelos. Sin embargo, cabe destacar que para sistemas a gran escala el tiempo que conlleva la simulación mediante el algoritmo puede ser largo puesto que éste considera las reacciones que ocurren en el sistema de manera individual. En mi opinión, la formulación estocástica resulta especialmente necesaria para el estudio de sistemas con un número de partículas reducido, mientras que para grandes conjuntos de moléculas la formulación determinista es más adecuada. Sin embargo, la consideración de los dos puntos de vista puede ser interesante para modelos en los que las diferencias entre ambos sea notoria. Por último, cabe mencionar que hay poca bibliografía en relación a la cinética química estocástica puesto que es un tema que se estudia actualmente. Además la bibliografía utilizada en la memoria tiene una base puramente física por lo que se ha llevado a cabo un trabajo de adaptación de la notación a una más matemática en consonancia con la que se utiliza en el grado.

A. Apéndice: Método de la transformada inversa

El método de la transformada inversa, estudiado en la asignatura Estadística Computacional, se trata de un método Monte Carlo que permite obtener muestras aleatorias de cierta distribución de probabilidad conocida a partir de un número aleatorio de la distribución uniforme en el intervalo unidad, $U(0, 1)$.

En primer lugar, supongamos que queremos obtener un valor aleatorio distribuido de acuerdo a la función de densidad $P(x)$. Calculamos la función de probabilidad acumulada, $F(x)$, integrando dicha función de densidad. Despues, tomamos $r \in U(0, 1)$ y aplicamos F^{-1} a la expresión $r = F(x)$, donde F^{-1} es la función inversa de F , obtenemos así $x = F^{-1}(r)$. Notamos que al ser F una función monótona, si además ésta es continua, la existencia y unicidad de x están aseguradas.

Entonces, para nuestro caso de interés, queremos obtener un valor distribuido de acuerdo a la densidad (2.5). Para ello, calculamos la función de probabilidad acumulada, ésta es $F(\tau) = \int_{\tau=0}^{\infty} a_0 e^{-a_0 \tau} d\tau = 1 - e^{-a_0 \tau}$ con $\tau \geq 0$. Tomando $r_1 \in U(0, 1)$ y aplicando F^{-1} en la expresión $r_1 = F(\tau)$ obtenemos

$$\tau = F^{-1}(r_1) = \frac{1}{a_0(\mathbf{X})} \ln \left(\frac{1}{r_1} \right).$$

Supongamos ahora que queremos calcular una muestra de una variable aleatoria distribuida de acuerdo a la función masa de probabilidad $P(i)$. Consideramos su función de probabilidad acumulada F , ésta es $F(i) = \sum_{i'}^i P(i')$. Sea $r \in U(0, 1)$, tomamos i de manera que se cumpla

$$\sum_{i'}^{i-1} P(i') < r \leq \sum_{i'}^i P(i').$$

Así, para la función masa de probabilidad dada en (2.6), calculamos la función de distribución acumulada como

$$F(\mu) = \sum_{v=1}^{\mu} \frac{a_v(\mathbf{X})}{a_0(\mathbf{X})}, \quad \mu = 1, \dots, M.$$

Sea $r_2 \in U(0, 1)$, tomamos μ de acuerdo a la desigualdad:

$$\sum_{v=1}^{\mu-1} \frac{a_v(\mathbf{X})}{a_0(\mathbf{X})} < r_2 \leq \sum_{v=1}^{\mu} \frac{a_v(\mathbf{X})}{a_0(\mathbf{X})}.$$

De éste modo obtenemos un par (τ, μ) distribuido de acuerdo a las probabilidades presentadas en el Lema 2.3.

Índice alfabético

- bien mezcladas, 1
- coeficientes estequiométricos, 3
- combinaciones sin repetición de moléculas reactantes, 2
- concentración molecular, 3
- constante de reacción, 1
- constante de velocidad de reacción, 3
- densidad, 3
- ecuación maestra, 7
- ecuación maestra química, 10
- espacio de estados, 6
- especies reactantes, 1
- estado absorbente, 24
- estado alcanzable, 24
- función de probabilidad condicionada, 2
- función de densidad de probabilidad de reacción, 17
- intervalos de confianza, 21
- matriz de saltos, 9
- matriz de transición, 23
- probabilidad de permanencia, 8
- proceso de salto, 6
- promedio, 13
- propensidad, 2
- propensidad total, 2
- ratio de transición, 7
- reacciones químicas, 1
- sistema diluido, 2
- vector de saltos, 10

Bibliografía

- [Ber05] David Bernstein. Simulating mesoscopic reaction-diffusion systems using the gillespie algorithm. *Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 71(4):041103, 2005.
- [ECMo7] Radek Erban, Jonathan Chapman, y Philip Maini. A practical guide to stochastic simulations of reaction-diffusion processes. *arXiv preprint arXiv:0704.1908*, 2007.
- [Gar09] Crispin Gardiner. *Stochastic methods*. Springer Berlin Heidelberg, cuarta edición, 2009.
- [Gil76] Daniel T. Gillespie. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *Journal of computational physics*, 22(4):403–434, 1976.
- [Gil77] Daniel T. Gillespie. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The journal of physical chemistry*, 81(25):2340–2361, 1977.
- [Gil07] Daniel T. Gillespie. Stochastic simulation of chemical kinetics. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 58(1):35–55, 2007.
- [Ló24] Carlota López. Repositorio de github. https://github.com/clopezquesada/algoritmo_gillespie, 24. [Online; accessed 26-November-2024].
- [OM10] Otso Ovaskainen y Baruch Meerson. Stochastic models of population extinction. *Trends in ecology & evolution*, 25(11):643–652, 2010.
- [QG20] Alfio Quarteroni y Paola Gervasio. Predators and preys in the maths ocean. *A Primer on Mathematical Modelling*, páginas 153–199, 2020.
- [Sch79] Jürgen Schnakenberg. Simple chemical reaction systems with limit cycle behaviour. *Journal of theoretical biology*, 81(3):389–400, 1979.
- [SGA⁺15] Fabian Spill, Pilar Guerrero, Tomas Alarcon, Philip K. Maini, y Helen Byrne. Hybrid approaches for multiple-species stochastic reaction–diffusion models. *Journal of computational physics*, 299:429–445, 2015.
- [Wik24] Wikipedia contributors. Belousov–zhabotinsky reaction — Wikipedia, the free encyclopedia. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Belousov%E2%80%93Zhabotinsky_reaction&oldid=1229737491, 2024. [Online; accessed 4-November-2024].



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



FACULTAD
DE CIENCIAS

Declaración de originalidad del TFG

Este documento debe adjuntarse a la memoria del TFG

D/D^a ____ Carlota López Quesada_____ con DNI ____77387407C____

Declaro que el material presentado para la evaluación de la asignatura Trabajo Fin de Grado es original, no habiéndose utilizado ninguna fuente sin ser citada debidamente. De no cumplir con este compromiso, soy consciente de que, de acuerdo con el Artículo 14 del Reglamento del Trabajo Fin de Grado de la Facultad de Ciencias de la UGR, esto “*conllevará automáticamente la calificación numérica de cero. Esta consecuencia debe entenderse sin perjuicio de las responsabilidades disciplinarias en las que pudieran incurrir los estudiantes que plagien.*”

Para que conste así lo firmo el _29_de __noviembre__de 2024

Firma del estudiante