

COMPARACIÓN ENTRE SIMULACIONES ESTOCÁSTICAS Y DETERMINÍSTICAS DE REDES DE REACCIONES

Corona Elizarrarás Luis Ricardo^[1]; López Caamal Fernando^[2]

1 [Ingeniero Químico, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [lr.coronaelizarraras@ugto.mx]

2 [Departamento de Ingeniería Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [fernando.lopez@ugto.mx]

Resumen

Se realizó una comparación entre los distintos comportamientos que presenta una red de reacciones al tratarse desde dos perspectivas distintas: a partir de un modelo determinístico y estocástico. Se utilizó MATLAB para ejecutar simulaciones con varias redes de reacciones. Para el análisis determinístico, se definió una matriz estequiométrica, un vector de tasa de reacción y un vector de concentraciones, y se obtuvo un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias a resolverse. Para el análisis estocástico, se siguió el Stochastic Simulation Algorithm, con el cual fue posible calcular tiempos τ y predecir que reacción era más propensa a ocurrir. Se compararon las gráficas obtenidas en base a las simulaciones y se destacaron las diferencias entre un modelo y otro.

Abstract

A comparison was made between the different behaviors that a network of reactions presents when dealing with two different perspectives: from a deterministic and stochastic model. MATLAB was used to perform simulations with several reaction networks. For the deterministic analysis, a stoichiometric matrix, a reaction rate vector and a concentration vector were defined, whence a set of ordinary differential equations was obtained. For the stochastic analysis, the Stochastic Simulation Algorithm was used, with which it was possible to calculate times τ and predict which reaction was more likely to occur. The graphs obtained based on the simulations were compared and the differences between one model and another were highlighted.

Palabras Clave

Evento Aleatorio; Ecuación Diferencial Ordinaria; Concentración; Población; Matriz Estequiométrica.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones químicas son eventos que ocurren bajo ciertas circunstancias; todas las reacciones tienen una cinética que deben obedecer. La cinética química es el estudio de las velocidades de las reacciones químicas y de los mecanismos mediante los que tienen lugar; introduce la variable tiempo en el estudio de las reacciones y estudia el camino que siguen los reactivos para convertirse en productos. Visto de una forma más simple, la cinética química es la parte de la química que determina si una reacción puede llegar a ocurrir o no.

En ocasiones, las reacciones químicas llegan a ser eventos aleatorios, aun así, es posible obtener un modelado matemático que permita predecir si la reacción ocurrirá. El modelado sugiere tomar en consideración un par de enfoques que admitan variables particulares para cada uno.

Modelo Determinístico

La primera perspectiva estudiada es referida a un Modelado Determinístico. En éste, un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) describe la evolución con respecto al tiempo de las concentraciones de cada especie presente en el sistema de reacción. La solución gráfica del conjunto de EDOs arroja una trayectoria única posible dependiente del conjunto de condiciones iniciales dadas para el sistema. El término trayectoria se refiere a una curva de Concentración vs Tiempo; corresponde a una especie en reacción en un experimento dado y describe la evolución en el tiempo del sistema de reacción en dicho experimento [1].

Modelo Estocástico

A diferencia del enfoque determinista, donde se asocia una EDO a cada especie para describir su evolución, este segundo enfoque es alusivo a la probabilidad, a cada interacción entre las moléculas, interacciones que, a su vez, ocurren de manera aleatoria, pero siguiendo una distribución conocida. Visto desde una perspectiva estocástica, cada reacción individual se considera un evento aleatorio que puede tener lugar con una cierta probabilidad. Por lo tanto, la evolución temporal de las concentraciones depende de una serie de eventos probabilísticos consecutivos. Dado un conjunto de condiciones iniciales, hay muchas trayectorias posibles, cada una con su propia probabilidad y con la suma de probabilidades sumando a uno [2].

Hay aspectos importantes a resaltar referidos particularmente a cada enfoque. Dentro del Modelado Determinístico, se tomó en consideración que, para llevar a cabo las simulaciones de manera adecuada, son necesarias altas concentraciones de reactivos, además de un volumen de reactor muy grande y hablando matemáticamente, al tratarse de EDOs que describen una trayectoria única posible de los reactivos, se habla puntualmente de tasas de reacción, es decir, las ecuaciones referidas a la velocidad de reacción obedecen la ley de acción de masas. Por otro lado, referido al Modelo Estocástico, fue necesario trabajar con bajas concentraciones de reactivos, y contrario al modelo determinístico, ahora se han considerado poblaciones para cada reactivo y, en consecuencia, en lugar de hablar de velocidades de reacción, el término adecuado a utilizar es el de propensidades de reacción.

Tabla 1: Comparación entre Modelo Determinístico vs Modelo Estocástico

Modelo Determinístico	Modelo Estocástico
Concentraciones de Moléculas	Número de Moléculas (Poblaciones)
En todo momento, ocurrirá la reacción química	Eventos aleatorios, cada simulación es diferente
Bueno para una gran cantidad de moléculas; análisis cualitativo	Mejor para simular sistemas dinámicos con pequeñas cantidades de moléculas
Representa el promedio de la población de moléculas	Representa la variabilidad de la población moléculas
El fenómeno es descrito matemáticamente por EDOs	El fenómeno puede ser explicado mediante cadenas de Markov hablando matemáticamente dado que abarca estados discretos y tiempos continuos.

Justificación.

Una reacción química se ha definido como un evento en el que una especie se convierte a otra. El comportamiento de trayectoria puede llegar a ser cambiante cuando se analiza desde el punto de vista determinístico y/o estocástico. En este trabajo se analizaron las posibles vertientes que puede llegar a tener una especie química dentro de una red de reacciones al abordarse desde una forma regida por una EDO y desde la perspectiva probabilística, particularmente la estocacidad. Para ello fue necesario la implementación de lenguaje de programación para llevar a cabo simulaciones con el propósito de comparar resultados provistos por sistemas estocásticos y sistemas determinísticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Simulación de Reacciones

Se realizaron simulaciones de sistemas de reacciones desde los dos enfoques descritos previamente: el primero referido a un comportamiento determinístico y el segundo abordado desde un punto de vista estocástico. Ambas simulaciones fueron realizadas en MATLAB, un paquete computacional con gran auge dentro de la Ingeniería.

Modelo Determinístico

El procedimiento que se siguió para realizar la simulación desde el punto de vista determinístico dada la red de reacciones [3] que se muestra a continuación fue el siguiente: $A + P \xrightarrow{K_1} 2A$; $P \xrightarrow{K_{3f}} 0$; $0 \xrightarrow{K_{3b}} P$; $A \xrightarrow{K_2} 0$ [i. a]

Como primer paso, se definió un vector que contuviera las concentraciones de los compuestos presentes en la red de reacciones. $\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix} := \begin{pmatrix} [A] \\ [P] \end{pmatrix}$

Posteriormente, se definió un nuevo vector donde quedaban expresadas las velocidades de reacción para cada reacción, este vector obedece la ley de acción de masas y fue llamado vector de tasa de reacción y quedó

determinado así: $v := \begin{pmatrix} K_1 C_1 C_2 \\ K_2 C_1 \\ K_{3f} C_2 \\ K_{3b} \end{pmatrix}$

El último paso hecho para poder simular de manera adecuada la red de reacciones presentada arriba fue la generación de la matriz estequiométrica o matriz de rendimientos.

Se sabe que $\dot{C} = N * v$. De conocimientos previos de álgebra lineal, el vector \dot{C} es de dimensiones 2×1 , y el vector v , 4×1 , entonces, para que la igualdad $\dot{C} = N * v$ se cumpla, la matriz N debe ser de dimensiones 2×4 , quedando expresado de la siguiente forma: $N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & -1 & 1 \end{pmatrix}$

Finalmente, al realizar la operación $N * v$, se obtienen un par de EDOs, que expresan el comportamiento de la red de reacciones, analizado desde el punto de vista determinístico. Las expresiones obtenidas fueron las siguientes. $\dot{C}_A = K_1 C_1 C_2 - K_2 C_1$; $\dot{C}_P = -K_1 C_1 C_2 - K_{3f} C_2 + K_{3b}$

Modelo Estocástico

A diferencia del modelo determinístico que considera concentraciones de reactivos, en el análisis hecho desde una perspectiva estocástica, se trata de poblaciones, es decir, de número de moléculas.

El algoritmo implementado en las simulaciones fue el Stochastic Simulation Algorithm (SSA) [4-5]. Éste parte de la premisa que, dadas un número de moléculas iniciales, y una red de reacciones se podrá predecir el tiempo que tarda en ocurrir alguna reacción y además decidir qué reacción sucederá. Finalmente, después de haber ocurrido los eventos anteriores, se actualizará el número de moléculas presentes en el siguiente estado.

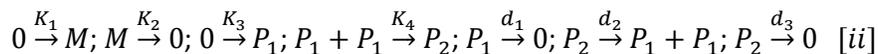
Los pasos que se siguieron para poder programar la simulación descrita arriba, fueron los siguientes:

Para la siguiente red de reacciones: $A + P \xrightarrow{K_1} 2A$; $P \xrightarrow{K_{3f}} 0$; $0 \xrightarrow{K_{3b}} P$; $A \xrightarrow{K_2} 0$ [i. b]

1. Visto desde el punto de vista estocástico: En un estado X y en un tiempo t , se evalúan las propensidades, es decir, $a_1(x), \dots, a_M(x)$ y $a_0(x) = \sum_{k=1}^M a_k(x)$.
2. Es el paso clave del SSA, se generaran dos números aleatorios r_1 y r_2 entre $[0,1]$; con estos dos números, se calcula τ , que es el tiempo que transcurre para que ocurra una reacción de la red presentada arriba, y j , que es el factor integrante más pequeño, en otras palabras, permite predecir cual reacción es la más propensa a ocurrir. $\tau = \frac{1}{a_0(x)} \text{Ln} \left(\frac{1}{1-r_1} \right)$; $j = \sum_{k=1}^j a_k(x) > r_2 * a_0(x)$
3. Posteriormente, se debe actualizar el tiempo t , y el nuevo estado X con el número de moléculas presentes después de haber ocurrido alguna reacción. $t = t + \tau$; $x = x + N_j$
El término N_j hace alusión a la j -ésima columna de la matriz estequiométrica.
4. Finalmente, para terminar con el SSA, se debe definir un criterio de paro, es decir, se vuelve a empezar el procedimiento descrito con anterioridad, o se termina la simulación.

Se analizó una reacción en particular bajo los dos enfoques: Determinístico y Estocástico con la finalidad de comparar el comportamiento de las gráficas obtenidas tras las simulaciones. La reacción: $A \xrightarrow{k_2} 0$

Particularmente, se analizó una red de reacciones, en la cual se podía apreciar que, al simularse bajo el modelo determinístico, distintas oscilaciones eran creadas por la trayectoria seguida por cada compuesto a través del tiempo. Se analizó la misma red de reacciones de manera estocástica, y se encontraron varias diferencias. La red de reacciones estudiada fue la siguiente [6]:



La matriz estequiométrica correspondiente fue: $N = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -2 & -1 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & -1 & -1 \end{pmatrix}$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

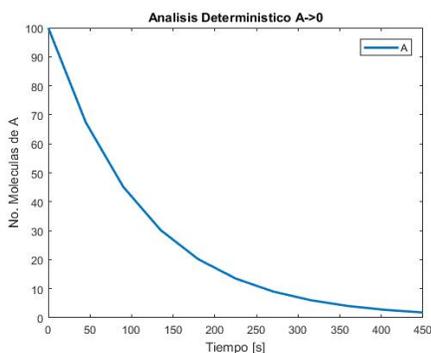


FIGURA 1.a: Simulación determinística para la reacción $A \xrightarrow{k_2} 0$

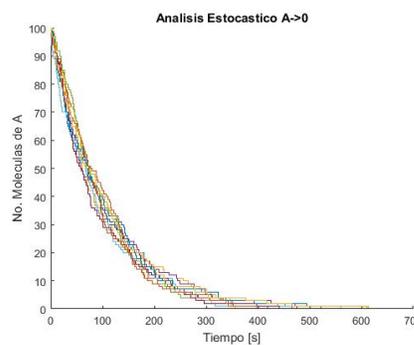


FIGURA 1.b: Simulación estocástica para la reacción $A \xrightarrow{k_2} 0$

La Figura 1.a muestra la trayectoria que tiene el compuesto A al degradarse en el tiempo. Se puede apreciar que, al simularse de manera determinística, la curva que se forma llega a su mínimo aproximadamente después de 450 [s], y cabe destacar que en todas las simulaciones realizadas siempre se mantuvo el mismo comportamiento. La Figura 1.b, muestra la degradación para el mismo compuesto A , pero simulado bajo el esquema

estocástico. Se puede apreciar que la curva formada después de haberse realizado 10 corridas, cada una es diferente, lo que lleva a aumentar el tiempo de degradación, pues ahora, la simulación termina posterior a 450 [s], aproximadamente a 610 [s].

La Figura 2 [6], muestra las discrepancias que existen entre las oscilaciones para una simulación determinística y una estocástica para un mismo compuesto m . El compuesto m se encuentra presente en la red de reacciones presentada en *ii*. Se puede apreciar que las fluctuaciones presentadas bajo el esquema determinístico se mantienen constantes a través del tiempo, alcanzando su valor máximo en 250 moléculas; caso contrario en el modelo estocástico, ya que estas mismas oscilaciones tienden a subir en determinados instantes de tiempo a más de 400 moléculas.

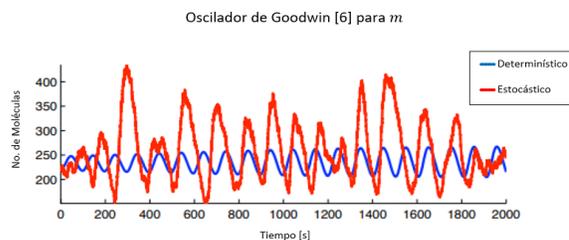


FIGURA 2: Comparación de oscilaciones entre simulación determinística y estocástica para m de la red de reacciones

CONCLUSIONES

Las simulaciones de distintas redes de reacciones bajo los enfoques determinístico y estocástico arrojaron varios aspectos a destacar: Como primer punto, se puede decir que una simulación estocástica será siempre única, es decir, cada corrida es diferente a la anterior, esto debido a la dependencia de probabilidad de que ocurra una u otra reacción a cada instante de tiempo. Contrariamente, una simulación regida por el modelo determinístico siempre tendrá una trayectoria única dependiente de la concentración inicial del compuesto y la ecuación diferencial que describe la velocidad de consumo.

Como segundo punto a destacar, se puede mencionar que las oscilaciones que presentan ciertas redes de reacción cuando se les simula por el modelo determinístico, llegarán a hacerse uniformes, es decir, alcanzarán un valor máximo y un valor mínimo, valores por los cuales siempre fluctuarán. Al regirse bajo el modelo estocástico, la misma red de reacciones se comportará de diferente manera, las oscilaciones ya no variarán entre los mismos valores a cada instante de tiempo, ya que cada en cada instante de tiempo existirá una reacción más propensa a ocurrir, variando de manera distinta el número de moléculas presentes en cada estado.

REFERENCIAS

- [1] Martínez-Urreaga, J., Mira, J., González-Fernandez, C. (2003). Introducing the stochastic simulation of chemical reactions. *Chemical Engineering Education*, 14-15.
- [2] Cao, Y., Li, H., Petzold, L. (2004). Efficient formulation of the stochastic simulation algorithm for chemically reacting systems. *J Chem Phys* 1-2.
- [3] Lopez-Caamal, F., Marquez-Lugo, T.T. (2014). Exact probability distributions of selected species in stochastic chemical reaction networks. *Bull Math Biol*, 76, 2338 y 2348-2350.
- [4] Sánchez-Taltavull, D., (2013). Stochastic modelling in mathematical biology. *Seminari Informal de Matemàtiques de Barcelona*. 28
- [5] Erban, R., Chapman, S. J., Maini, P. K. (2007). A practical guide to stochastic simulations of reaction-diffusion processes. *Arxiv preprint*, 1-3.
- [6] Monk, N. (2012). Introduction to biological modelling. CIPB, 39-42.