

Univerza v Mariboru
Fakulteta za naravoslovje in matematiko
Oddelek za fiziko

Borut Krajnc

Vpliv fleksibilnosti celičnih oscilatornih sistemov na bližanje stohastičnih
rešitev k deterministični limiti

MAGISTRSKO DELO

Maribor, december, 2009

Univerza v Mariboru
Fakulteta za naravoslovje in matematiko
Oddelek za fiziko

Borut Krajnc

VPLIV FLEKSIBILNOSTI CELIČNIH OSCILATORNIH SISTEMOV NA
BLIŽANJE STOHAŠTIČNIH REŠITEV K DETERMINISTIČNI LIMITI

MAGISTRSKO DELO

Mentor: prof. dr. Marko Marhl

Maribor, december, 2009

UDK: 539.19 (043.2)

Ključne besede: matematično modeliranje, deterministični modeli, stohastični modeli, eksponenti Ljapunova, fleksibilnost sistema, lokalna divergenca, fazni prostor, kalcijeve oscilacije

I Z J A V A

Podpisani Borut Krajnc, rojen 30. 9. 1973, študent podiplomskega študija Fakultete za matematiko in naravoslovje, Univerze v Mariboru, smer fizika – področje izobraževanja, izjavljam, da je magistrsko delo z naslovom *Vpliv fleksibilnosti celičnih oscilatornih sistemov na bližanje stohastičnih rešitev k deterministični limiti*, izdelano pod mentorstvom prof. dr. Marka Marhla, avtorsko delo. V magistrskem delu so uporabljeni viri in literatura korektno navedeni, teksti niso prepisani brez navedbe avtorjev.

Borut Krajnc

Maribor, 20. 12. 2009

.....

(podpis)

Zahvala

Za pomoč pri izdelavi magistrskega dela se iskreno zahvaljujem svojemu mentorju, prof. dr. Marku Marhlu, ki me je ves čas spodbujal in mi vztrajno pomagal, da mi je uspelo napisati magistrsko delo in prebroditi vse težave pri raziskovalnem delu. Zahvalil bi se tudi svoji družini in svojim najbližjim, ki so pokazali ob mojem delu veliko razumevanja. Zahvalil bi se tudi vsem prijateljem, ki so mi pri delu pomagali in me spodbujali.

Povzetek

Matematično modeliranje je pomembno področje za proučevanje kompleksnih biokemijskih sistemov. Za opis dinamike teh sistemov najpogosteje uporabljamo navadne diferencialne enačbe. Največkrat jih rešujemo numerično z uporabo determinističnih metod. Upoštevati pa je potrebno, da so le-te uporabne le v primerih, ko je število molekul v biokemijskem sistemu dovolj veliko, da lahko pri izračunih in reševanju diferencialnih enačb uporabimo koncentracije snovi. Za sisteme, ki jih karakterizira manjše število molekul, je ustrežnejša uporaba stohastičnih metod. Vemo, da so stohastične metode natančnejše, so pa žal veliko počasnejše oz. časovno veliko bolj zahtevne kakor deterministične. V splošnem ni pravila, s katerim bi določali, kdaj smemo uporabiti deterministične metode za reševanje danega sistema enačb, oz. kdaj so primernejše stohastične metode. Deterministične metode so enostavnejše in hitrejšje in jih lahko brez škode uporabimo za sisteme z dovolj velikim številom delcev. V takem primeru se deterministična rešitev in stohastična rešitev praktično ne razlikujeta, dosežemo deterministično limito. Razlike opazimo, ko je število delcev v sistemu manjše. Območje, v katerem je potrebno uporabiti stohastične metode in kjer se rešitve sistema približujejo deterministični rešitvi, imenujemo območje približevanja stohastičnih rešitev deterministični limiti. Cilj magistrskega dela je preučevanje območja približevanja stohastičnih rešitev k deterministični limiti. Pri tem naredimo tudi kratek pregled uporabljenih numeričnih metod za reševanje dinamičnih sistemov, tako determinističnih kakor tudi stohastičnih. Poleg preprostega oscilirajočega sistema se natančneje posvetimo proučevanju celičnih oscilatornih sistemov in kalcijevih oscilacij. Temeljna hipoteza dela je, da je območje prehoda močno odvisno od kontrakcijskih lastnosti faznega prostora danega sistema – od fleksibilnosti sistema. Kontrakcijske lastnosti sistema oziroma njegovo fleksibilnost lahko ocenimo z izračunom lokalne divergence sistema. Pokažemo, da je vrednost lokalne divergence ustrezen kriterij za izbiro deterministične oziroma stohastične metode reševanja sistema pri danih začetnih pogojih.

Ključne besede: matematično modeliranje, deterministični modeli, stohastični modeli, eksponenti Ljapunova, fleksibilnost sistema, lokalna divergenca, fazni prostor, kalcijeve oscilacije

Abstract

When studying complex biochemical systems, mathematical modelling is of particular importance. Ordinary differential equations are usually employed to describe the dynamics of the complex biochemical systems. Most commonly deterministic methods are used to solve differential equations numerically. However, we should take into consideration that deterministic methods are only applicable when the number of molecules participating in the biochemical systems is large enough to use metabolite concentrations when solving differential equations. Using stochastic methods is more appropriate when dealing with systems characterized by a discrete particle basis. It is known that stochastic methods are more accurate, but unfortunately time consuming compared to deterministic methods. As far as we know, there are no general rules to determine which method should be employed to solve the given equation system in order to get the most realistic result. Deterministic methods are much simpler and quicker and can be used when dealing with systems with a larger number of particles. We could claim that there are no significant differences among deterministic and stochastic solutions – deterministic limit. However, the differences are non-negligible when dealing with a system with a discrete particle basis. The space, where stochastic methods should be used, but where deterministic methods could still be used, is known as the transition from stochastic to the deterministic behaviour. To compare stochastic and deterministic behaviour, a review of deterministic and stochastic methods for solving dynamic systems is made. The purpose of this masters degree paper is to study the transition from stochastic to deterministic behaviour in a widely studied system, namely the signal transduction via calcium, especially calcium oscillations. The basic hypothesis states that the transition depends on the phase space contraction characteristics which can be estimated by calculating the system's local divergence, defined as its flexibility. We found that the attractive properties of a system and its flexibility, expressed by the divergence of the system, can be used as a measure for taking appropriate simulation algorithm, stochastic or deterministic, for solving this system with known initial conditions.

Keywords: Mathematical modelling, Deterministic model, Stochastic model, Lyapunov exponents, Flexibility of the system, Local divergence, Phase space, Calcium oscillations

Kazalo

1 Uvod	8
2 Metode reševanja dinamičnih sistemov	11
2.1 Deterministične metode reševanja sistemov NDE	11
2.2 Stohastične metode	16
2.2.1 Gillespiejev algoritem	19
2.2.2 Izboljšan Gillespiejev algoritem – Gibson in Bruckova metoda	24
2.2.3 Hibridna metoda	27
3 Fleksibilnost sistemov	29
3.1 Eksponenti Ljapunova	31
3.2 Privlačne lastnosti faznega prostora	36
3.3 Lokalna divergenca sistema kot mera fleksibilnosti	39
4 Vpliv fleksibilnosti sistema na bližanje stohastičnih rešitev deterministični limiti	43
4.1 Preprosti oscilator	46
4.1.1 Brusselator	46
4.2 Modeli kalcijevih oscilacij	51
4.2.1 Somogyi - Stuckijev model	52
4.2.2 Dupont - Goldbeterjev model	57
4.2.3 Model Kummerjeve	63
5 Zaključek in diskusija	73
Literatura	76
Priloga 1: Originalni znanstveni članek z najpomembnejšimi rezultati dela	79
Priloga 2: CD-plošča s programi za numerične izračune	89

1 Uvod

Matematično modeliranje je zelo pomembno pri preučevanju kompleksnih sistemov. Ne uporablja se samo na področju naravoslovja in tehnike, ampak se pogosto uporablja tudi na drugih področjih znanosti, kot npr. ekonomija, sociologija ipd. Pomembno vlogo igra tudi pri preučevanju kompleksnih biofizikalnih sistemov. Z matematičnim modelom sistem opišemo, nato pa ga lahko preučujemo, analiziramo in celo napovemo njegovo vedenje. Za matematični opis teh sistemov najpogosteje uporabljamo navadne diferencialne enačbe (NDE) [1].

Modele, ki jih tako pripravimo, delimo v dve veliki skupini. Lahko so deterministični ali stohastični. Že ime samo veliko pove o naravi modela. Deterministični modeli izključujejo naključne fluktuacije in iz danih začetnih pogojev vedno napovejo isti rezultat. Modeli pa so lahko tudi bolj statistične narave in lahko napovedujejo le porazdelitev možnih rezultatov. Te imenujemo stohastični modeli [2, 3], pri tem poimenovanju izviramo iz grščine, kjer »στόχος« pomeni »naključno«. Izbira vrste modela, ki ga bomo uporabili za opis določenega mehanizma, je odvisna predvsem od tega, kaj želimo iz modela izvedeti, oz. kaj želimo preizkusiti. V določenih primerih je izbira vrste modela lahko zelo težavna naloga in s ponesrečeno izbiro lahko izgubimo del informacij, ki jih za opis obravnavanega sistema potrebujemo. Z razvojem znanosti se je izkazalo, da je od primera do primera odvisno, katera vrsta modelov da najboljše rezultate. Pri preučevanju modelov, ki vsebujejo zelo majhno število delcev, opazimo, da fluktuacije, ki jih zaznamo pri resničnem eksperimentu, niso v skladu z napovedmi determinističnih matematičnih modelov [4]. Za opis tovrstnih pojavov uporabimo stohastične modele.

Sisteme lahko torej opišemo z navadnimi diferencialnimi enačbami (NDE), ki jih nato rešujemo z uporabo ustreznih numeričnih metod [1]. Pri tem spreminjamo vrednosti parametrov in preučujemo vedenje sistema. Če izberemo deterministično metodo, dobimo deterministično rešitev, ki ne upošteva naključnih fluktuacij količin v sistemu. Zato so deterministične metode uporabne le v primerih, ko je število delcev v opazovanem sistemu dovolj veliko, da lahko računamo z zveznimi spremembami količin. Za sisteme, ki jih karakterizira manjše število delcev, je ustrežnejša uporaba že omenjenih stohastičnih metod, saj je takoj jasno, da pri zelo velikem številu delcev majhne fluktuacije ne povzročajo naključnih, nezveznih sprememb količin in ne vplivajo na rezultat, medtem ko pri majhnem številu delcev še tako majhne fluktuacije povzročijo naključne, nezvezne spremembe količin in lahko s tem bistveno spremenijo rezultat.

Vemo, da so stohastične metode natančnejše, a so veliko počasnejše oz. časovno veliko bolj zahtevne [5]. V splošnem ni pravila, s katerim bi določali, kdaj smemo uporabiti deterministične in kdaj stohastične metode reševanja sistemov, zato bomo v nadaljnjem delu poiskali količino oz. kriterij, s katerim bi lahko ocenili, v katerih primerih je upravičeno uporabiti deterministične metode reševanja in v katerih je potrebno uporabiti stohastično simulacijo. Cilj te naloge je torej preučevanje območja približevanja stohastičnih rešitev k deterministični limiti in analiza fleksibilnosti dinamičnih sistemov [32]. Ogledali si bomo lastnosti preprostega oscilatorja, nato se bomo natančneje posvetili tudi proučevanju celičnih oscilatornih sistemov. Območje prehoda stohastičnih rešitev k deterministični limiti določamo na osnovi vizualne primerjave grafov, ki jih dobimo pri deterministični rešitvi in stohastični simulaciji. Temeljna hipoteza dela je, da je območje prehoda močno odvisno od kontrakcijskih lastnosti faznega prostora danega sistema, ki ga opišemo s pomočjo fleksibilnosti oz. lokalne divergence opazovanega sistema [31].

V magistrskem delu se tako najprej posvetimo metodam reševanja dinamičnih sistemov, ki jih v grobem razdelimo na deterministične in stohastične, pri tem stohastične metode razdelimo še podrobneje ter si ogledamo konkretne metode za stohastično reševanje dinamičnih sistemov, kar zajema Gillespiejev algoritem [2, 3], Gibson in Bruckovo metodo [14] ter hibridno metodo [4, 17]. V tem poglavju si ogledamo različne deterministične metode za numerično reševanje in njihove lastnosti ter prednosti stohastičnih metod. Hkrati obravnavamo tudi razlike med različnimi vrstami stohastičnih metod, pri tem izpostavimo prednosti modernejših, tj. Gibson in Bruckove ter hibridne metode pred Gillespiejevim algoritmom. Ocenimo tudi, v kolikšni meri je smiselno uporabiti moderne, vendar tudi programske zahtevnejše stohastične numerične metode za preproste oscilatorne sisteme in biofizikalne sisteme, ki jih nameravamo obravnavati kasneje.

V naslednjem poglavju si ogledamo nekatere lastnosti dinamičnih sistemov, ki so pomembne za nadaljnjo analizo že omenjenih oscilatornih sistemov in podrobneje predstavimo fleksibilnost dinamičnih sistemov [31], definicijo eksponentov Ljapunova [20] ter lokalno divergenco sistema. Za izračun lokalne divergence sistema lahko izračunamo spekter eksponentov Ljapunova, kjer je vsota spektra eksponentov Ljapunova enaka lokalni divergenci sistema. Lokalno divergenco sistema povežemo s privlačnimi lastnostmi faznega prostora in jo izberemo kot mero za fleksibilnost dinamičnega sistema.

Vpliv fleksibilnosti sistema na bližanje stohastičnih rešitev deterministični limiti analiziramo v naslednjem poglavju, najprej na preprostem oscilatorju, kot je brusselator [2, 3], zatem pa analizo ponovimo še na treh modelih za kalcijeve oscilacije, Somogyi-Stuckijev

model [35], Dupont-Goldbeterjev model [34] ter model Kummerjeve [36]. Pri tem v območjih različne fleksibilnosti sistema poiščemo deterministično rešitev, ki jo primerjamo s stohastičnimi rešitvami pri različnem številu delcev v sistemu. Primerjavo izvedemo vizualno s primerjavo grafov časovnega razvoja sistema pri različnem številu uporabljenih delcev. Iz rezultatov, ki jih dobimo v tem poglavju, komentiramo vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastičnih rešitev deterministični limiti in ugotovimo, ali je fleksibilnost sistema ustrezen kriterij za oceno, kdaj smemo uporabiti deterministične in kdaj stohastične metode reševanja.

Na koncu v diskusiji podamo nekatere prednosti uporabe stohastičnih metod pri numeričnem reševanju biofizikalnih sistemov in uporabo lokalne divergence sistema kot kriterija za opis fleksibilnosti sistema ter oceno upravičenosti stohastičnega oz. determinističnega reševanja. Med drugim podamo tudi nekatere ideje za nadaljnje raziskovanje in predloge za izboljšave že uporabljenih metod.

2 Metode reševanja dinamičnih sistemov

Kadar želimo opisati časovno spreminjanje količin v dinamičnih sistemih, zapišemo sistem diferencialnih enačb, ki je običajno kompleksen in zahteva numerično reševanje problema. Sistemi so lahko deterministični oz. stohastični, zato moramo izbrati ustrezno metodo za numerično reševanje sistema, da dobimo realistično rešitev. Z uporabo neustrezne numerične metode, s katero rešujemo sistem, lahko izgubimo del informacij, ki so morda ključnega pomena za razumevanje delovanja sistema in za interpretacijo rezultatov. Za reševanje determinističnih sistemov uporabljamo deterministične metode reševanja, medtem ko je potrebno za reševanje stohastičnih sistemov oceniti, kdaj smemo uporabiti deterministične metode in kdaj je potrebno uporabiti stohastične. Zaradi lažjega razumevanja in primerjave med obema pristopoma si oglejmo postopek reševanja in temeljne lastnosti numeričnih metod in algoritmov, ki jih uporabljamo za reševanje dinamičnih sistemov. Pri tem si oglejmo še ključne razlike med pristopoma, na katere naletimo pri reševanju obravnavanih sistemov.

2.1 Deterministične metode reševanja sistemov NDE

Pri numeričnem reševanju diferencialnih enačb vedno iščemo določeno partikularno rešitev, ne pa splošne rešitve. To pomeni, da moramo imeti poleg diferencialne enačbe podano še ustrezno število začetnih ali robnih pogojev, s katerimi je potem rešitev enolično določena. Večina numeričnih metod za reševanje diferencialnih enačb nam omogoča, da izračunamo tabelo za iskano rešitev. V bistvu si lahko izberemo, v katerih točkah bomo tabelirali rešitev. Natančneje si oglejmo reševanje diferencialne enačbe prvega reda v obliki, kjer je y' eksplicitno podan, predpisana pa je tudi vrednost rešitve v eni točki:

$$y' = f(x, y) \quad y(x_0) = y_0 \quad (2.1)$$

Metode za reševanje zgornje enačbe so primerne tudi za sisteme diferencialnih enačb prvega reda, s tem pa posredno tudi za enačbe višjih redov. Enostavnejše metode za reševanje navadnih diferencialnih enačb prvega reda so [1]:

- Eulerjeva metoda, pri kateri je red lokalne napake $y(x_{n+1}) = y_{n+1} + O(h^2)$
- Izboljšana Eulerjeva metoda, pri kateri je red lokalne napake $y_{n+1} = y(x_{n+1}) + O(h^3)$
- Sredinska metoda, pri kateri je red lokalne napake $y(x_{n+1}) = y_{n+1} + O(h^3)$

Pri tem je h definiran kot korak oz. razdalja med sosednjimi točkami na osi x .

Naštete metode so numerično nestabilne in se pri pomembnejših numeričnih izračunih redko uporabljajo oziroma jih je potrebno uporabljati z določeno mero previdnosti. Metoda, ki pa je temelj za numerično reševanje navadnih diferencialnih enačb prvega reda in je zelo zanesljiva, numerično stabilna ter ima zelo majhen red lokalne napake, je metoda Runge-Kutta [1].

Metode tipa Runge-Kutta

Vzemimo, da smo pri reševanju omenjene diferencialne enačbe, že izračunali vrednost rešitve v točki x . Izberemo si korak h in izračunamo m števil k_1, \dots, k_m po pravilu:

$$k_i = hf \left(x + \alpha_i h, y + \sum_{j=1}^{i-1} \beta_{ij} k_j \right), \quad i = 1, 2, \dots, m \quad (2.2)$$

kjer po navadi vzamemo $\alpha_i = 0$. Pri računanju števila k_i uporabljamo že izračunane vrednosti k_1, k_2, \dots, k_{i-1} . Vrednost rešitve v sosednji točki naj bo linearna kombinacija števil k_i :

$$y(x+h) = y(x) + \sum_{i=1}^m \gamma_i k_i + O(h^{p+1}) \quad (2.3)$$

Pri tem je p red metode. Razpoložljive konstante α_i , β_{ij} in γ_i poskušamo določiti tako, da dobimo čim večji p , torej metodo čim višjega reda in s tem natančnejšo metodo. Nekatere rešitve nam dajo posebno udobne formule. Če vzamemo npr. $m = 2$ dobimo:

$$\begin{aligned} k_1 &= hf(x, y) \\ k_2 &= hf(x + \alpha h, y + \beta k_1) \\ y(x+h) &= y(x) + \gamma_1 k_1 + \gamma_2 k_2 + O(h^{p+1}) \end{aligned} \quad (2.4)$$

Z razvojem $y(x+h)$ v Taylorjevo vrsto in z razvojem izraza za k_2 ter primerjavo členov razvoja lahko določimo konstante α_i , β_{ij} in γ_i tako, da dobimo na primer:

$$\alpha = 1/2 \quad \beta = 1/2 \quad \gamma_1 = 0 \quad \gamma_2 = 1$$

To je že znana izboljšana Eulerjeva metoda. Seveda lahko dobimo tudi drug niz koeficientov:

$$\alpha = 2/3 \quad \beta = 2/3 \quad \gamma_1 = 1/4 \quad \gamma_2 = 3/4$$

To pa nam da metodo tipa Runge-Kutta, ki je drugega reda $p = 2$. Pri večjih m lahko dobimo zelo komplicirane enačbe, s posrečeno izbiro konstant α_i , β_{ij} in γ_i pa lahko izračuni števil k_1, k_2, \dots, k_m postanejo dokaj enostavni.

Zelo znana je metoda Runge-Kutta četrtega reda:

$$\begin{aligned}
 k_1 &= hf(x, y) \\
 k_2 &= hf\left(x + \frac{h}{2}, y + \frac{k_1}{2}\right) \\
 k_3 &= hf\left(x + \frac{h}{2}, y + \frac{k_2}{2}\right) \\
 k_4 &= hf(x + h, y + k_3) \\
 y(x+h) &= y(x) + (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)/6 + O(h^5)
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

Pri tem med koeficienti vlada lepa simetrija. Podobno kot pri drugih metodah lahko tudi pri metodi Runge-Kutta ocenimo napako ob predpostavki, da je le-ta sorazmerna s h^{p+1} . To nam omogoča, da s pomočjo ocene napake spreminjamo korak h in dobimo metodo s spremenljivim korakom. Omeniti je potrebno, da ponavljanje računov za oceno napake zelo podaljša čas računanja. Na osnovi ocene za napako lahko sodimo o tem, ali je izbrani korak h primeren za računanje vrednosti rešitve diferencialne enačbe z izbrano natančnostjo. Če nam da ocena napake večjo vrednost, kot je dopustna napaka, lahko korak h zmanjšamo (navadno ga kar razpolovimo). Če pa je ta vrednost veliko manjša od dopustne napake, lahko korak h povečamo. V vseh ostalih primerih obdržimo isti korak h .

Zelo pogosto v praksi uporabljamo Mersonovo metodo [1, 6], ki je prav tako tipa Runge-Kutta četrtega reda $m = 5$:

$$\begin{aligned}
 k_1 &= hf(x, y) \\
 k_2 &= hf\left(x + \frac{h}{3}, y + \frac{k_1}{3}\right) \\
 k_3 &= hf\left(x + \frac{h}{3}, y + \frac{k_1}{6} + \frac{k_2}{6}\right) \\
 k_4 &= hf\left(x + \frac{h}{2}, y + \frac{k_1}{8} + \frac{3k_3}{8}\right) \\
 k_5 &= hf\left(x + h, y + \frac{k_1}{2} - \frac{3k_3}{2} + 2k_4\right) \\
 y(x+h) &= y(x) + (k_1 + 4k_4 + k_5)/6 + O(h^5)
 \end{aligned} \tag{2.6}$$

Pri tej metodi se izkaže, da je naslednji izraz v večini primerov zelo dobra ocena za napako:

$$\varepsilon = (2k_1 - 9k_3 + 8k_4 - k_5)/30 \tag{2.7}$$

Zato je veliko lažje soditi o primernosti koraka h s pomočjo zapisane formule kot pa z nerodnim razpolavljanjem oz. podvajanjem koraka h .

Sistemi diferencialnih enačb

Oglejmo si reševanje sistema n diferencialnih enačb prvega reda v naslednji obliki:

$$\begin{aligned} y_1' &= f_1(x, y_1, \dots, y_n) \\ y_2' &= f_2(x, y_1, \dots, y_n) \\ &\dots\dots\dots \\ y_n' &= f_n(x, y_1, \dots, y_n) \end{aligned} \quad (2.8)$$

Pri danih začetnih pogojih:

$$y_i(x_0) = y_{i0}, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.9)$$

Lahko zapisane enačbe rešujemo z metodo Runge-Kutta, če za vsako enačbo določimo niz koeficientov k_i , ki nam omogočajo računanje vrednosti y_i . Pri tem moramo biti previdni, da koeficientov, ki jih uporabljamo pri izračunu, med seboj ne zamešamo.

Oglejmo si primer reševanja sistema diferencialnih enačb, sestavljenega iz dveh enačb $n = 2$:

$$\begin{aligned} y' &= f(x, y, z) & y(x_0) &= y_0 \\ z' &= g(x, y, z) & z(x_0) &= z_0 \end{aligned} \quad (2.10)$$

Če izhajamo iz znanih vrednosti $y = y(x)$ in $z = z(x)$, si lahko najprej izberemo razmik med točkami h , nato pa računamo po že znanih formulah:

$$\begin{aligned} k_1 &= hf(x, y, z) & l_1 &= hg(x, y, z) \\ k_2 &= hf\left(x + \frac{h}{2}, y + \frac{k_1}{2}, z + \frac{l_1}{2}\right) & l_2 &= hg\left(x + \frac{h}{2}, y + \frac{k_1}{2}, z + \frac{l_1}{2}\right) \\ k_3 &= hf\left(x + \frac{h}{2}, y + \frac{k_2}{2}, z + \frac{l_2}{2}\right) & l_3 &= hg\left(x + \frac{h}{2}, y + \frac{k_2}{2}, z + \frac{l_2}{2}\right) \\ k_4 &= hf(x + h, y + k_3, z + l_3) & l_4 &= hg(x + h, y + k_3, z + l_3) \end{aligned} \quad (2.11)$$

$$y(x+h) = y(x) + (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)/6 + O(h^5)$$

$$z(x+h) = z(x) + (l_1 + 2l_2 + 2l_3 + l_4)/6 + O(h^5)$$

Posplošitev metode na večji sistem diferencialnih enačb (večji n) je povsem direktna. Tudi druge, manj natančne metode lahko direktno uporabimo za sistem enačb prvega reda. Za metode, ki imajo večji red natančnosti $p > 4$, pa to ni več povsem pravilno [1].

Pogosto reševanje diferencialnih enačb pomeni, da ni več priročno kodiranje numeričnih metod v programskem jeziku, saj je to delo dolgotrajno in izpostavljeno napakam, zato za reševanje navadnih diferencialnih enačb raje uporabimo že izdelano programsko opremo. Uporabimo program, kot je npr. Berkeley Madonna [7]. V program moramo vstaviti

le ustrezne diferencialne enačbe ter začetne vrednosti in konstante. Z različnimi in zelo natančnimi metodami nato dobimo rešitev, časovni razvoj sistema, ki ga lahko tabeliramo ali pa narišemo v obliki grafa. Ker se z uporabo tovrstne programske opreme izognemo raznovrstnim napakam in prihranimo veliko časa, bomo od sedaj naprej pri determinističnem reševanju sistemov uporabljali zgoraj omenjeni program. Kljub temu je za izdelavo specialnih programov za numerično računanje, kjer deterministične metode reševanja NDE nastopajo implicitno, še vedno potrebno dobro poznavanje računalniškega kodiranja v različnih programskih jezikih ter znanje osnov numeričnega računanja.

2.2 Stohastične metode

Predstavljajmo si, da imamo v sistemu N različnih vrst molekul, ki lahko interagirajo na M različnih načinov. Za tradicionalni opis časovnega razvoja tega sistema zapišemo sistem navadnih diferencialnih enačb:

$$\frac{dX_i}{dt} = f_i(X_1, \dots, X_N) \quad i = 1, \dots, N \quad (2.12)$$

V enačbi je X_i število molekul i -te vrste in f_i funkcija, največkrat nelinearna in odvisna od reakcijskih konstant ter vrst reakcij. Zapisane enačbe po navadi niso analitično rešljive, brez težav pa jih rešimo numerično. Dobljen rezultat $X_i(t)$ je determinističen in ne upošteva naključnih fluktuacij. Predpostavlja tudi, da se število molekul oz. njihova koncentracija v sistemu spreminja zvezno, kar pa ni nujno res, če imamo opravka z majhnim številom molekul. Tudi časovnega razvoja reakcij ne moremo obravnavati kot deterministični proces, saj bi za točen opis potrebovali vse koordinate in hitrosti vseh molekul v sistemu. Zaradi tega sistem raje opišemo stohastično.

Pri opisu reakcij fiksne reakcijske konstante zamenjamo z verjetnostjo za reakcijo na enoto časa. Predpostavljamo, da so molekule v termičnem ravnovesju, kar pomeni, da se gibljejo naključno. V splošnem velja, da se zgodi reakcija takrat, kadar dve ali več izbranih molekul trči na ustrezen način. Opis takšnega sistema, v katerem so delci podvrženi naključnemu gibanju, je glavna ideja stohastičnega pristopa [2, 3]. V veljavi je več pristopov stohastične formulacije reakcij, enega pa bomo okvirno tudi opisali.

Master enačba

Tradicionalna metoda za izračun stohastičnega časovnega razvoja kemijskega sistema reakcij je zapis in rešitev master enačbe sistema [8]. Povzemimo glavne lastnosti formalizma master enačbe tako, da pojasnimo njen koncept. Pri tem moramo posebej opozoriti, da master enačba pri nastanku algoritma za stohastične simulacije ali pri uporabi algoritma za stohastične simulacije ne igra nobene vloge. Ključni element zapisa master enačbe je porazdelitvena funkcija:

$$P(X_1, X_2, \dots, X_N, t) \quad (2.13)$$

Funkcija nam pove, kolikšna je verjetnost, da bo v prostornini V ob času t , X_1 molekul vrste S_1 , X_2 molekul vrste S_2, \dots , X_N molekul vrste S_N . Poznavanje te funkcije bi omogočilo

praktično celoten opis stohastičnega stanja sistema ob času t . Master enačba je preprosto enačba časovnega razvoja za to porazdelitveno funkcijo:

$$P(X_1, X_2, \dots, X_N, t) \quad (2.14)$$

Dobimo jo z uporabo računskih operacij iz teorije verjetnosti in jo lahko zapišemo kot vsoto verjetnosti za $M + 1$ različnih načinov, s katerimi lahko sistem doseže stanje (X_1, \dots, X_N) ob času $t + dt$:

$$P(X_1, X_2, \dots, X_N, t + dt) \quad (2.15)$$

Velja torej:

$$P(X_1, X_2, \dots, X_N, t + dt) = P(X_1, X_2, \dots, X_N, t) \left(1 - \sum_{\mu=1}^M a_{\mu} dt \right) + \sum_{\mu=1}^M B_{\mu} dt \quad (2.16)$$

Pri tem smo definirali dve novi količini:

$$a_{\mu} dt = c_{\mu} dt \cdot (\text{število različnih } R_{\mu} \text{ molekularnih kombinacij v stanju } (X_1, X_2, \dots, X_N))$$

Produkt nam pove, kolikšna je verjetnost, da se bo zgodila reakcija R_{μ} v dani prostornini V v času od t do $t + dt$, če se pred tem, ob času t , sistem nahaja v stanju (X_1, X_2, \dots, X_N) .

$$B_{\mu} dt$$

Produkt nam pove, kolikšna je verjetnost, da sistemu odstranimo reakcijo R_{μ} iz stanja (X_1, X_2, \dots, X_N) ob času t , nato pa se ta reakcija R_{μ} zgodi v času $(t, t + dt)$.

Pri tem je B_{μ} enak produktu P (izračunanem ob ustreznem času t , ko je reakcija že odstranjena iz sistema), c_{μ} ter R_{μ} (številom kombinacij molekularnih reaktantov, ki so na razpolago v stanju, ko je bila reakcija že odstranjena). Z upoštevanjem navedenih količin lahko sedaj zapišemo master enačbo, ki sledi iz enačbe za časovni razvoj sistema:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(X_1, X_2, \dots, X_N, t) = \sum_{\mu=1}^M (B_{\mu} - a_{\mu} P(X_1, X_2, \dots, X_N, t)) \quad (2.17)$$

V veliko primerih je zapis master enačbe izjemno zahteven, še težje pa je enačbo analitično reševati. Število problemov, za katere je master enačba rešljiva analitično, je zelo majhno, veliko manjše, kakor število problemov, za katere lahko analitično rešimo deterministične reakcijske enačbe. Razen tega master enačbe ne moremo numerično reševati z računalniki zaradi narave in števila neodvisnih spremenljivk. Poskusi, da bi uporabili master enačbo za zapis enačb časovnega razvoja sistema, natančneje $X_i(t)$ se po navadi ponesrečijo. V kolikor niso vse reakcije R_{μ} preproste monomolekularne reakcije, bodo enačbe za časovne

odvode v vsakem trenutku vsebovale funkcije višjega reda in s tem povzročile, da bodo enačbe za gibalne količine vedno nedefinirane [3]. Zaključimo lahko, da je sicer master enačba tako povsem natančna in elegantna, ni pa uporabna za praktične numerične izračune [3]. V naslednjem delu si bomo ogledali alternativni pristop k master enačbi, ki je prav tako dosleden in eksakten ter za uporabo veliko bolj prijazen in praktičen. Oglejmo si, kako lahko simuliramo stohastični časovni razvoj kemijskega sistema reakcij, ki da rezultate v skladu z master enačbo, hkrati pa ne zahteva njenega analitičnega niti numeričnega reševanja.

2.2.1 Gillespiejev algoritem

Gillespiejev algoritem je metoda za stohastično reševanje dinamičnih sistemov [2, 3, 9]. Na podlagi metode Monte-Carlo opisuje oz. simulira Markov proces, ki v master enačbi nastopa analitično. Ker je zasnovan na podlagi preučevanj kemijskih reakcij, si oglejmo njegovo formulacijo za sistem kemijskih reakcij, kasneje pa ga lahko posplošimo tudi na druge sisteme s popolnoma drugih področij. V danem kemijskem sistemu naj torej tečejo različne kemijske reakcije μ , ki jih želimo stohastično simulirati, saj je koncentracija reaktantov dovolj nizka, da se ne spreminja zvezno.

Temeljni vprašanji pri formulaciji stohastične simulacije za reševanje dinamičnih sistemov kemijskih reakcij sta: Katera reakcija naj se zgodi naslednja (μ) in ob katerem času naj se ta reakcija zgodi (τ)? Na vprašanji lahko odgovorimo, če uporabimo računalniški generator naključnih števil, ki je uniformen in omejen v intervalu med 0 in 1. Z n zaporednimi klici generatorja naključnih števil dobimo verigo naključnih števil. Pri tem prvo naključno število v verigi generiramo tako, da v generator vnesemo začetno število, tako imenovano »seme«. Z uporabo različnih začetnih števil dobimo različne, vendar statistično ekvivalentne verige naključnih števil.

Stohastično simulacijo je s pomočjo generatorja naključnih števil zasnoval D. T. Gillespie v naslednji obliki [2, 3]. Najprej vsaki izmed reakcij v sistemu pripišemo reakcijsko gostoto verjetnosti:

$$a_\mu = h_\mu c_\mu \quad \mu = 1, \dots, M \quad (2.18)$$

Pri tem sta:

$$c_\mu = \frac{k_\mu \prod (l_{\mu j}!)}{\mu^{K_\mu - 1}} \quad (2.19)$$

ter:

$$h_\mu = \prod_{j=1}^{L_\mu} \binom{Y_j}{l_{\mu j}} \quad (2.20)$$

V enačbah zavzema indeks reakcij μ vse vrednosti od 1 do M , saj je v sistemu M reakcij. Konstanta k_μ vsebuje vse faktorje povezane s kinetiko reakcij. Vsaka reakcija μ zajema K_μ reaktantov, ki sodelujejo pri reakciji. L_μ je število različnih vrst reaktantov, $l_{\mu j}$ pa število identičnih molekul enega reaktanta. Zato velja, da je $K_\mu = \sum l_{\mu j}$. Števila Y_j predstavljajo največje število delcev reaktanta j v sistemu dane prostornine V .

Reakcijska gostota verjetnosti a_μ določa verjetnost, da se zgodi reakcija v naslednjem časovnem intervalu v območju od t do $t + dt$ in je odvisna od več različnih dejavnikov [2, 3, 32]. Stohastična simulacija rešitve sedaj poteka v naslednjih korakih.

1. Izračunamo vsoto vseh reakcijskih gostot verjetnosti za vseh M posameznih reakcij.

$$a_0 = \sum_{\mu=1}^M a_\mu \quad (2.21)$$

2. Izračunamo stohastični časovni korak, pri katerem uporabimo prvi, uniformni, enotski generator naključnih števil $r_1 \in [0, 1]$:

$$\tau = \frac{1}{a_0} \ln\left(\frac{1}{r_1}\right) \quad (2.22)$$

3. Nazadnje pa še izberemo reakcijo, ki se zgodi v stohastičnem časovnem koraku. Pri tem uporabimo še drugi, uniformni, enotski generator naključnih števil $r_2 \in [0, 1]$. Po naslednjem kriteriju izberemo ustrezno reakcijo μ , ki se zgodi v sistemu, v danem časovnem intervalu:

$$\sum_{\nu=1}^{\mu-1} a_\nu < r_2 a_0 \leq \sum_{\nu=1}^{\mu} a_\nu \quad (2.23)$$

Izbrana reakcija je realizirana, ko se število udeleženih molekul ustrezno zviša oz. zniža, čas pa se poveča za časovni korak τ . Celoten proces ponavljamo dovolj dolgo, da dosežemo dovolj dolg čas simulacije.

Zapisane enačbe sedaj spremenimo v algoritem, ki ga lahko kasneje uporabimo za zapis računalniškega programa. Algoritem za simulacijo stohastičnega časovnega razvoja sistema kemijskih reakcij ima naslednjo obliko:

Natančna stohastična simulacija (Gillespiejeva direktna metoda [2, 3, 10])

1. Inicializacija (Vstavimo M vrednosti za reakcijske konstante c_1, \dots, c_M in N začetnih vrednosti za populacije X_1, \dots, X_N . Nastavimo še čas t ter števec reakcij n na 0. V generator naključnih števil vstavimo začetno vrednost.).
2. Izračunajmo in shranimo M vrednosti za $a_1 = c_1 h_1, \dots, a_M = c_M h_M$ za trenutne vrednosti populacij molekul. Pri tem je h_μ kombinatorna funkcija populacij molekul X_1, \dots, X_N . Izračunajmo in shranimo vsoto vseh M vrednosti a_μ kot vrednost a_0 .
3. Generiramo dve naključni števili r_1 ter r_2 z uporabo generatorja naključnih števil, tako da lahko izračunamo τ in μ v skladu z zapisanima enačbama:

$$\tau = \frac{1}{a_0} \ln\left(\frac{1}{r_1}\right)$$

$$\sum_{v=1}^{\mu-1} a_v < r_2 a_0 \leq \sum_{v=1}^{\mu} a_v$$

4. Z uporabo vrednosti τ in μ iz prejšnjega koraka povečamo čas t za τ in ustrezno popravimo število molekul v vseh populacijah molekul ter tako realiziramo potek ene reakcije R_μ . (Npr. pri dani reakciji R_μ : $S_1 + S_2 \rightarrow 2S_1$ povečamo populacijo molekul X_1 za 1 in hkrati zmanjšamo populacijo molekul X_2 za 1. Zatem povečamo števec reakcij n za 1 in se vrnemo na korak 2.

Nekje v računalniški zanki korakov 2, 3 in 4 izpisujemo trenutne vrednosti časa in vseh populacij molekul X_1, \dots, X_N . Poudariti je potrebno, da je nastali algoritem univerzalen in ga lahko uporabimo za stohastično simulacijo raznovrstnih dinamičnih sistemov. Pri tem moramo biti previdni pri preračunavanju determinističnih v stohastične reakcijske konstante.

Povezava med deterministično in stohastično reakcijsko konstanto

Oglejmo si povezavo med opisom dinamike reakcij s koncentracijami in opisom, ki vsebuje število molekul. Zlahka ugotovimo, da sta oba opisa za dinamiko reakcij ustrezna in med seboj povezana, med njima pa nastopajo določene razlike, ki so posledica različnih pristopov [11, 12]. Že takoj lahko povemo, da je povezava med obema opisoma lahko zelo komplicirana in si bomo tukaj ogledali le bistvene značilnosti. Podrobneje si oglejmo dve poljubni sklopljeni dvosmerni reakciji, pri čemer so x , y in z koncentracije snovi, ki nastopajo v reakcijah, k_1 , k_2 , k_3 in k_4 pa so reakcijske konstante.



Časovno spreminjanje opisanih reakcij opišemo s sistemom sklopljenih navadnih diferencialnih enačb (sistem NDE). Oglejmo si, kako se s časom spreminjata koncentraciji snovi x in y :

$$\begin{aligned}
 \frac{dy}{dt} &= -k_1 yx + k_2 x^2 \\
 \frac{dx}{dt} &= k_1 yx - k_2 x^2 - 2k_3 x^2 + 2k_4 z
 \end{aligned} \tag{2.25}$$

Z upoštevanjem začetnih pogojev $x(0) = x_0$, $y(0) = y_0$ in $z(0) = z_0$ lahko opisani sistem brez težav numerično rešimo (npr. z ustreznim programom za numerično reševanje sistemov

NDE). Tak način reševanja je seveda determinističen. Enote posamezne reakcijske konstante so odvisne od vrste reakcije. Tako imajo k_1, k_2 in k_3 enoto $1/(mol\ s)$, k_4 pa $1/s$.

Ugotovimo lahko, da se pri modeliranju kemijskih reakcij največkrat uporablja opis dinamike s koncentracijami in z ustreznimi reakcijskimi konstantami, saj le-te pogosto pridobimo z eksperimentalnimi meritvami. Reakcijske konstante pogosto temeljijo na eksperimentih, pri katerih merijo spremembe koncentracij. Pri stohastični formulaciji kemijskih reakcij je potreben prehod iz koncentracij na število molekul:



Pri tem X, Y, Z predstavljajo število molekul snovi, ki nastopajo v reakcijah, c_1, c_2, c_3 in c_4 pa predstavljajo stohastične reakcijske konstante, ki imajo vse enoto število molekul v sekundi.

Oglejmo si časovni potek reakcij za število delcev:

$$\begin{aligned}
 \frac{dY}{dt} &= -c_1 YX + \frac{1}{2} c_2 X^2 \\
 \frac{dX}{dt} &= c_1 YX - \frac{1}{2} c_2 X^2 - 2 \left(\frac{1}{2} c_3 \right) X^2 + 2c_4 Z
 \end{aligned} \quad (2.27)$$

Če podrobno preučimo oba zapisa, opazimo, da sta člena s konstantama c_2 in c_3 pomnožena z $1/2$, saj reakcija, ki pri tem poteka od desne proti levi, predstavlja trk dveh molekul reaktanta X . Tako je število možnih parov $X(X-1)/2$ oz. kar približno $X^2/2$. Število možnih parov pri tej reakciji, ko pa poteka iz leve proti desni, je kar XY .

Splošno velja, da je vsak člen v enačbah, kjer obravnavamo časovno dinamiko delcev pri kemijskih reakcijah, kombinatorna funkcija števila molekul, ki nastopajo pri reakciji, pri čemer je h_μ število različnih kombinacij reaktantov, Y_j število molekul reaktanta j , l_{μ_j} število enakih molekul reaktanta in L_μ število različnih reaktantov, ki nastopajo pri μ -ti reakciji.

$$h_\mu = \prod_{j=1}^{L_\mu} \binom{Y_j}{l_{\mu_j}} \quad (2.28)$$

Zato so vsi členi, ki nastopajo v enačbah za opis časovne dinamike molekul, deljeni s kombinatornim faktorjem l_K , ki ga izračunamo:

$$l_K = \prod_{j=1}^{L_\mu} (l_{\mu_j}!) \quad (2.29)$$

Stohastične konstante c_μ so v tesni povezavi z reakcijskimi konstantami k_μ , ki so po navadi eksperimentalno določene in jih uporabljamo pri determinističnem opisu reakcij. Splošna zveza med konstantama je določena z enačbo:

$$c_\mu = \frac{k_\mu l_K}{(N_A V)^{K_\mu - 1}} \quad (2.30)$$

Pri tem je N_A Avogadrovo število, V je volumen sistema in K_μ je število vseh reaktantov, ki nastopajo pri μ -ti reakciji ($K_\mu = \sum l_{\mu i}$). Imenovalec v ulomku enačbe poskrbi, da so enote usklajene, saj so le-te odvisne od števila reaktantov, medtem ko imajo stohastične konstante vedno isto enoto – število molekul na sekundo.

2.2.2 Izboljšan Gillespiejev algoritem - Gibson in Bruckova metoda

Z nastankom algoritma za natančno stohastično simulacijo (Gillespiejevega algoritma) se je izkazalo, da je algoritem mogoče uporabiti na zelo raznovrstnih sistemih stohastične narave, ki so bili velikokrat tudi zelo kompleksni. Rezultati, ki so na tak način nastali, so bili zelo pomembni za razumevanje in analizo delovanja teh sistemov. Z uporabo algoritma na vse kompleksnejših sistemih so se pokazale tudi njegove pomanjkljivosti.

Gillespiejev algoritem je pri simulacijah na sistemih z velikim številom različnih vrst delcev in z velikim številom reakcij, ki med temi delci lahko stečejo, postal prepočasen in neučinkovit. Problem je bil še posebej pereč v času, ko osebni računalniki še niso premogli velike računske moči in so zaradi tega simulacije izvajali na redkih superračunalnikih, kar pa je bilo zelo drago. Algoritem je bilo potrebno izboljšati in ga narediti učinkovitejšega, da bi simulacije tekle hitreje in na manj zmogljivih računalnikih.

Do tedaj so se uporabljale natančne numerične simulacijske metode, ki simulirajo trajektorije diskretnih, stohastičnih sistemov [13]. To so metode, ki so strogo ekvivalentne pristopu z master enačbo. Te metode imajo torej pomanjkljivost, da so slabo učinkovite pri sistemih z velikim številom kemijskih reakcijskih poti. Da bi izboljšali učinkovitost algoritma za stohastične simulacije je tako nastala izboljšana metoda za simulacijo diskretnih, stohastičnih sistemov. Metodo so poimenovali kot metodo naslednje reakcije - *next reaction method*, ki sta jo razvila M. A. Gibson in J. Bruck okrog leta 2000, zato se je sčasoma uveljavilo tudi poimenovanje Gibson in Bruckova metoda [14]. Raziščimo idejo te metode na naslednjem primeru sistema $r = 5$ reakcij, ki ima naslednjo obliko:



Gillespie je predlagal metodo za izvedbo natančne stohastične simulacije, pri kateri je cilj simulacije, da generira trajektorije kemijskih procesov v stohastičnem okviru. Pristop z master enačbo poskuša zapisati sistem enačb in jih rešiti hkrati za vse trajektorije. Generirati eno samo trajektorijo je bistveno lažje in hitreje. Najboljši način je izbrati reakcije in čas tako, da ustrezajo verjetnostni porazdelitvi, s tem da je verjetnost generiranja dane trajektorije s

simulacijskim algoritmom natančno enaka verjetnosti, ki bi jo dobili z rešitvijo master enačbe. Tak algoritem je mogoč in ustreza vsem zahtevam, ki smo jih navedli, tudi če master enačbe ne zmoremo zapisati eksplicitno ali je rešiti analitično.

Ko imamo možnost, da generiramo eno samo trajektorijo z ustrezno verjetnostjo, lahko določimo ostale parametre, ki nas zanimajo in tudi opazujemo statistiko izračunanih vrednosti. Pri tem moramo biti zelo pozorni na to, kako generiramo naključna števila za izvedbo simulacije, da bodo imela ustrezno porazdelitev.

Gillespiejev predlog za stohastično simulacijo ima naslednjo obliko. Pri vsakem časovnem koraku je sistem v enem samem, točno določenem stanju. Prehod v drugo stanje je sestavljen iz izvedbe reakcije, tako da je največ r mogočih prehodov iz danega stanja. Ključnega pomena je torej izbrati naključna števila z uporabo računalniškega generatorja naključnih števil tako, da jih lahko uporabimo za izbiranje prehodov med stanji sistema. Pazljivi pa moramo biti, da izberemo pravilno porazdelitev na vsaki točki algoritma. Najpomembnejši vprašanji v algoritmu sta že znani: Katera reakcija naj se zgodi naslednja? Kdaj naj se zgodi?

Pri uporabi Gillespiejevega algoritma se izkaže, da za vsak simulacijski korak algoritem potrebuje dve naključni števili (τ , μ), ki ju mora generirati z generatorjem naključnih števil.

Ni potrebno posebej poudarjati, da je generiranje naključnih števil v računalniku počasno in da se nekateri avtorji odločijo celo za svoj lastni generator naključnih števil, ki je nekoliko hitrejši. Tako lahko ugotovimo, da je v tem delu algoritma očitno mesto, kjer lahko algoritem izboljšamo, če ne bi bilo potrebno za vsako ponovitev algoritma računati dveh naključnih števil. Ta ideja nas privede do naslednjega algoritma, ki se imenuje metoda naslednje reakcije in skuša zmanjšati potrebo po generiranju naključnih števil v vsakem simulacijskem koraku. Metoda uporabi naslednje izboljšave, da se spoprime z naštetimi pomanjkljivostmi:

- Shranjujmo čas med reakcijami τ in ne le reakcijsko gostoto verjetnosti a_μ .
- Metoda naj bo ekstremno občutljiva pri preračunavanju a_μ in τ , a_μ naj preračuna le, če se le-ta spremeni (zapisani stavek je nekoliko dvoumen, saj ne moremo vedeti, če se je a_μ spremenil in ga šele nato izračunati – že za primerjavo s prejšnjim stanjem bi a_μ morali izračunati. V resnici obstaja še druga možnost – z analizo niza reakcij lahko ugotovimo, katere reakcije bi spremenile določene a_μ . Šele ko se izvede določena reakcija, znova izračunamo a_μ . Zato vpeljemo novo strukturo, ki se imenuje graf

odvisnosti in nam omogoča, da na podlagi točno določenih reakcij izberemo in preračunavamo le minimalno število spreminjajočih se a_μ . Podatke o reakcijah, ki spremenijo a_μ , pa shranimo v obliki grafa odvisnosti.).

- Ponovno uporabimo τ , kjer je to mogoče.
- Preklopimo iz relativnega časa (to je čas med zaporednima reakcijama) na absolutni čas.
- Uporabimo ustrezne podatkovne strukture za shranjevanje a_μ ter τ tako, da bo sprememba le teh postala zelo učinkovita operacija (časovno hitra).

Z upoštevanjem navedenih sprememb nastane nov algoritem za natančno stohastično simulacijo, ki se imenuje metoda naslednje reakcije oziroma tudi Gibson in Bruckova metoda. Izkaže se, da je časovna zahtevnost algoritma sedaj sorazmerna z logaritmom števila reakcij $\log(r)$. Logaritemska odvisnost je tem bolj pomembna pri zelo velikem številu reakcij r , saj fiksno število korakov v simulaciji z direktnim Gillespiejevim algoritmom zahteva zelo veliko časa v primerjavi s časovno zahtevnostjo $\log(r)$ Gibson in Bruckove metode.

Za smotno uporabo Gibson in Bruckove metode je tako potrebno veliko število reakcij, npr. 50 ali več, saj je kodiranje algoritma bistveno zahtevnejše kakor Gillespiejeva direktna metoda. Če imamo opravka s sistemom, ki vsebuje le manjše število reakcij, je zaradi enostavnosti in majhne časovne razlike v izvedbi simulacije veliko bolj praktično uporabiti kar Gillespiejevo direktno metodo. Pri tem pa se moramo zavedati, da ima Gillespiejeva direktna metoda časovno zahtevnost sorazmerno s številom reakcij r , saj je potrebno generirati dve naključni števili pri vsaki ponovitvi in postane razlika v časovni zahtevnosti stohastičnih simulacij tem večja, če nastopa v sistemu veliko število reakcij r .

Izkaže se, da za večino enostavnih sistemov zadošča kar Gillespiejeva direktna metoda, saj je računska hitrost sodobnih osebnih računalnikov dovolj velika celo za reševanje srednje velikih sistemov s številom reakcij do približno $r < 50$ [15, 16], kar je posledica hitrega razvoja osebnih računalnikov v zadnjih letih.

2.2.3 Hibridna metoda

Z uporabo že omenjenih metod se ob prednostih, ki jih le-te prinašajo, prej ali slej pokažejo tudi njihove slabosti. Ena izmed ključnih pomanjkljivosti že opisanih metod je časovna zahtevnost simulacijskih algoritmov, ki porabijo ogromno časa za izračune koncentracij reaktantov v kemijskih reakcijah tudi tam, kjer je očitno, da je število delcev tako veliko, da se koncentracije vedejo kakor zvezne funkcije. Ker pa lahko v istem sistemu potekajo tudi reakcije med reaktanti, ki imajo le malo število delcev, je uporaba stohastičnih metod za vse reakcije, tudi tiste z ogromnim številom delcev, neizogibna. Problem postane še toliko bolj izrazit, če je število reakcij, ki potekajo v opazovanem sistemu, zelo veliko. Rešitev za tovrstne težave pri simulaciji najdemo v hibridni metodi [4, 17].

Ideja hibridne metode se skriva v tem, da v istem algoritmu uporabljamo dve različni metodi za simulacijo rešitve. Tako uporabimo za reakcije, kjer nastopajo reaktanti z velikim številom delcev, deterministično metodo reševanja, za reakcije, kjer nastopajo reaktanti z majhnim številom delcev, pa algoritem za stohastično simulacijo reševanja sistema [4, 18]. Pri tem takoj pomislimo, da potrebujemo kriterij, s katerim bomo odločali, kdaj naj reševanje poteka z uporabo deterministične in kdaj z uporabo stohastične metode. Hkrati že ob preprostem razmisleku ugotovimo, da bomo za učinkovito delovanje obeh metod reševanja v hibridnem algoritmu, uporabili iste enote za deterministični in stohastični opis sistema. Najenostavneje je, da v obeh primerih za posamezne reaktante uporabimo kar število delcev in se s tem izognemo preračunavanju med reakcijskimi konstantami ter konstantami za stohastični opis. Hibridni algoritem tako omogoča avtomatsko izbiro ustrezne metode v okviru simulacijskega programa, kar je veliko boljše, kakor da celoten sistem simuliramo samo z deterministično ali samo s stohastično metodo.

Metoda v praksi omogoča, da v primerih, kjer se reakcije dogajajo zelo hitro in med reaktanti z velikim številom delcev, ne simuliramo s pomočjo stohastične simulacije, ampak uporabimo determinističen pristop in preklopimo v stohastičnega le, ko je to potrebno in ko število delcev reaktanta pri določeni reakciji postane majhno. S tem simulacijo bistveno pospešimo in hibridni algoritem postane uporaben tudi za sisteme z večjim številom reakcij. S testiranjem na znanih primerih lahko ugotovimo, da je hibridna metoda lahko v nekaterih primerih tudi 1000-krat hitrejša, kakor pa zgolj stohastična simulacija istega sistema [4, 14, 15, 17, 19]. Kljub temu pa lahko na podlagi testiranj trdimo, da je za sisteme zmerne velikosti ob uporabi sodobnih, zmogljivih računalnikov izračun dovolj hiter, da ni potrebno pisati

veliko zahtevnejšega hibridnega algoritma, saj pridemo tudi s stohastično simulacijo v dovolj kratkem času do ustreznih rešitev [32]. S tem postajajo hibridni algoritmi specialni algoritmi, ki so namenjeni resnično obsežnim sistemom, z velikim številom reakcij in med reaktanti, katerih število delcev niha od zelo majhnega do izredno velikega. V tem primeru bi postala navadna stohastična simulacija sistema časovno neučinkovita in bi jo bilo potrebno nadomestiti s hibridnim algoritmom, še posebno, če se izračun večkrat ponavlja. Za sisteme, ki jih bomo obravnavali kasneje, se izkaže, da je navadna stohastična simulacija povsem učinkovita, saj se celotna simulacija izvede tipično v nekaj 10 sekundah in hibridni algoritem resnično ni potreben.

3 **Fleksibilnost sistemov**

Fleksibilnost dinamičnega sistema je ključnega pomena za razumevanje delovanja dinamičnih sistemov [31]. Eden izmed načinov za preučevanje funkcij dinamičnega sistema in oscilacij je tudi analiza odzivov tega sistema na zunanje perturbacije [25]. Za obravnavo odzivov dinamičnih in tudi bioloških sistemov na zunanje perturbacije obstaja veliko teoretičnih kakor tudi eksperimentalnih študij [27, 28, 29]. Pri tem lahko uporabimo šum, periodične impulze, stopničaste pulze in podobne stimulacijske dražljaje. V odvisnosti od lastnosti danega dinamičnega sistema in uporabljenih zunanjih perturbacij so lahko odzivi ekstremno različni, od npr. nobenega učinka pa vse do zmanjšanih ali izboljšanih spektralnih odzivov na prehodne pojave, regulacije kaotičnih stanj ali pa na sinhronizacijo sklopljenih oscilatorjev ter še številnih drugih učinkov. Obstajajo tudi študije, ki dokazujejo, da lahko šum poleg ojačevanja šibkih zunanjih signalov tudi izboljša robustnost biološkega sistema in tako zagotovi zanesljivo delovanje ter obdelavo informacij [25].

Ker so odzivi dinamičnih sistemov na zunanje vsiljevanje lahko kvalitativno in kvantitativno zelo različni, se pojavi vprašanje, če je mogoče vnaprej oceniti, ali je dani sistem oziroma njegovo konkretno stanje bolj ali manj dovzetno za zunanje perturbacije. To lastnost dinamičnega sistema, ki določa učinek zunanje perturbacije na dinamiko sistema, imenujemo fleksibilnost [31]. Rečemo lahko tudi drugače, če je sistem fleksibilen, je njegova dovzetnost za zunanje perturbacije zelo velika, kar pomeni, da imajo že signali nizkih amplitud velik vpliv na dinamiko sistema. Če sistem ni fleksibilen, pa ostane v glavnem nedotaknjen, tudi pri močnih perturbacijah.

Fleksibilnost dinamičnega sistema je torej ključna lastnost, ki oblikuje odziv na zunanje perturbacije, ki so vsesplošno prisotne in vplivajo na delovanje tako umetnih kot naravnih sistemov. Pri izdelavi zahtevnih projektov, kot npr. gradnja visokih zgradb, morajo znanstveniki napovedati vplive močnih vetrov, potresov in drugih naravnih sil na zgradbo, saj je od le-teh odvisno veliko življenj ljudi, ki uporabljajo te zgradbe. Ugotovimo lahko tudi, da podobne pojave srečamo pri danes že zelo razširjenih brezžičnih komunikacijah, delovanju živih organizmov, organov itd. [31]. Odzivi sistema so torej lahko zelo različni, mi pa bomo tukaj preučevali, v kolikšni meri je fleksibilnost sistema povezana s stohastičnimi efekti pri oscilacijah. Z večanjem števila delcev v sistemu v različnih območjih fleksibilnosti bomo tako preučevali območje bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti sistema.

Za preučevanje fleksibilnosti bomo zato potrebovali matematično količino, s katero bomo lahko določili stopnjo fleksibilnosti sistema. Preden jo definiramo, si moramo ogledati časovni razvoj trajektorij dinamičnega sistema v faznem prostoru, kar storimo z izračunom eksponentov Ljapunova. Šele nato lahko s pomočjo spektra eksponentov Ljapunova in stopnje kontrakcije volumna faznega prostora računsko določimo fleksibilnost sistema ter preučujemo bližanje stohastičnih rešitev k deterministični limiti.

3.1 Eksponenti Ljapunova

Trenutno stanje dinamičnega sistema opišemo z vrednostmi fizikalnih spremenljivk. V primeru gibanja delca so te spremenljivke koordinate in hitrosti delca, termodinamične sisteme pa opisujemo s temperaturo, tlakom, magnetizacijo (če je prisotno magnetno polje), električno polarizacijo (če je prisotno električno polje) itd. Prostor, v katerem vsaka točka natančno določa stanje sistema, imenujemo fazni prostor in vrednost vsake systemske spremenljivke določa eno izmed koordinat točke v faznem prostoru (za gibanje delca v eni dimenziji je tako fazni prostor dvorazsežen, ena koordinata je hitrost delca, druga pa njegova lega). Spreminjanje sistemskih spremenljivk s časom in s tem gibanje točke v faznem prostoru določajo enačbe gibanja. Kadar ima sistem p sistemskih spremenljivk, je njegov fazni prostor p dimenzionalen in gibanje točke v tem faznem prostoru imenujemo tudi p dimenzionalen tok.

Disipacija v dinamičnih sistemih, kadar je le-ta prisotna, povzroči, da se fazni prostor s časom krči v točke ali množice točk v faznem prostoru, ki jih imenujemo atraktorji. Po definiciji so atraktorji torej točke ali množice točk h katerim se približujejo trajektorije v faznem prostoru, ko gre čas proti neskončno. Zajetje atraktorja imenujemo množico točk, ki so začetne točke trajektorij, ki se s časom približujejo atraktorju. Pomislimo, kakšnih geometrijskih oblik vse so lahko atraktorji. V primeru dvodimenzionalnih tokov so to posamezne točke ali zaključene periodične krivulje, imenovane tudi limitni cikli. V tridimenzionalnih tokovih se naštetima primeroma lahko pridružijo še kvaziperiodične krivulje, kaj več pa si že težko v naprej zamišljamo. Našteli smo le enostavne ali navadne atraktorje, pri tri ali večdimenzionalnih tokovih pa se lahko pojavijo tudi atraktorji z bolj zapleteno geometrijo. To so kaotični ali čudni atraktorji.

V gibalnih enačbah, ki opisujejo razvoj sistema skozi čas, pogosto nastopajo različni sistemski parametri (kot npr. masa, koeficienti vzmeti, dušenja, trenja, koeficienti sklopitve z vzbujanjem ...). S spreminjanjem le-teh lahko tudi kvalitativno spreminjamo dinamiko sistema. Take spremembe v dinamiki imenujemo bifurkacije in se kažejo tudi kot spremembe lastnosti atraktorjev. Ko spreminjamo vrednosti določenega systemskega parametra, se lahko zgodi, da se pri nekih določenih vrednostih parametra število atraktorjev podvoji ali pa da od te vrednosti naprej točka, ki je bila prej atraktor, ni več atraktor. Lahko se torej rodijo novi atraktorji, se spremeni funkcijska odvisnost atraktorja od parametra, mogoča je tudi podvojitev periode limitnega cikla. Gibanje na atraktorju je lahko tudi neurejeno – kaotično. Bližnje trajektorije v takem kaotičnem sistemu se s časom eksponentno razhajajo (divergirajo)

z dano časovno konstanto v določeni smeri. Neodvisnih smeri je toliko, kolikor dimenzionalen je fazni prostor. Razhajanje bližnjih trajektorij v neki smeri lahko opišemo kot:

$$d(t) = d(0) \cdot e^{\lambda t} \quad (3.1)$$

Vidimo, da je $d(0)$ razmik trajektorij na začetku, $d(t)$ je razmik po določenem času t , časovno konstanto λ pa imenujemo eksponent Ljapunova [20].

Časovna konstanta razhajanja λ_1 v smeri vzdolž trajektorije je nič. V tridimenzionalnih tokovih preostaneta še dve časovni konstanti λ_2 in λ_3 , ki določata hitrost razhajanj trajektorij v dveh pravokotnih si smereh na ravnini, ki je povsod pravokotna na trajektorijo. Če naj se volumen faznega prostora $V(t)$ okoli trajektorije s časom krči, mora biti vsota vseh časovnih konstant negativna, saj velja:

$$\begin{aligned} V(t) &= d_1(t) \cdot d_2(t) \cdot d_3(t) = V(0) \cdot e^{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)t} \\ \lim_{t \rightarrow \infty} V(t) &\rightarrow 0; \lambda_1 = 0 \rightarrow \lambda_2 + \lambda_3 < 0 \end{aligned} \quad (3.2)$$

Vidimo lahko, da je kaotično gibanje v disipativnih sistemih mogoče le, kadar je tok tri- ali več- dimenzionalen, saj je $\lambda_1 = 0$ in bi že v dvodimenzionalnem primeru edini še nedoločen λ_2 moral zadoščati dvema izključujočima se pogojema $\lambda_2 < 0$ zaradi krčenja faznega prostora in $\lambda_2 > 0$, kar je lastnost kaotičnega gibanja. Kadar ima sistem več konstant razhajanja λ_1 do λ_p , jih včasih imenujemo tudi spekter eksponentov Ljapunova.

Dokaz, da deterministični kaos najdemo v disipativnih linearnih sistemih, temelji na podlagi številnih eksperimentov [20], zaradi česar je vprašanje zaznavanja in ovrednotenja kaosa postalo zelo pomembno. Oglejmo si spekter eksponentov Ljapunova, ki se je izkazal za najbolj uporabno metodo določanja kaosa v dinamičnih sistemih.

Eksponenti Ljapunova so povprečne eksponentne rasti divergence ali konvergence bližnjih orbit v faznem prostoru. Ker bližnje orbite predstavljajo skoraj identična stanja, eksponentna orbitalna divergenca pomeni, da se sistemi s skoraj enakimi začetnimi pogoji kmalu začnejo vesti povsem drugače. Sposobnost, da napovemo, kako se bo sistem vedel, se izgubi. Vsak sistem, ki ima vsaj en eksponent Ljapunova pozitiven, definiramo kot kaotičen. Velikostni red eksponenta pa kaže na to, v kolikšnem času postane dinamika sistema nepredvidljiva.

Za sisteme, ki imajo znane enačbe gibanja, obstaja direktna tehnika za izračun celotnega spektra eksponentov Ljapunova in jo bomo omenili nekoliko kasneje. Žal pa te metode ne moremo uporabiti direktno na eksperimentalnih podatkih. Za izračun nenegativnih eksponentov Ljapunova iz eksperimentalnih podatkov se uporablja povsem druga tehnika, ki je tukaj ne bomo obravnavali.

Prav tako je znana in v uporabi že dalj časa nekoliko manj splošna tehnika - metoda za določanje največjega eksponenta Ljapunova [21, 22]. Ta tehnika ima določene omejitve, kljub temu pa je izredno praktična za numerične izračune ter zanesljiva pri uporabi na enostavnejših sistemih.

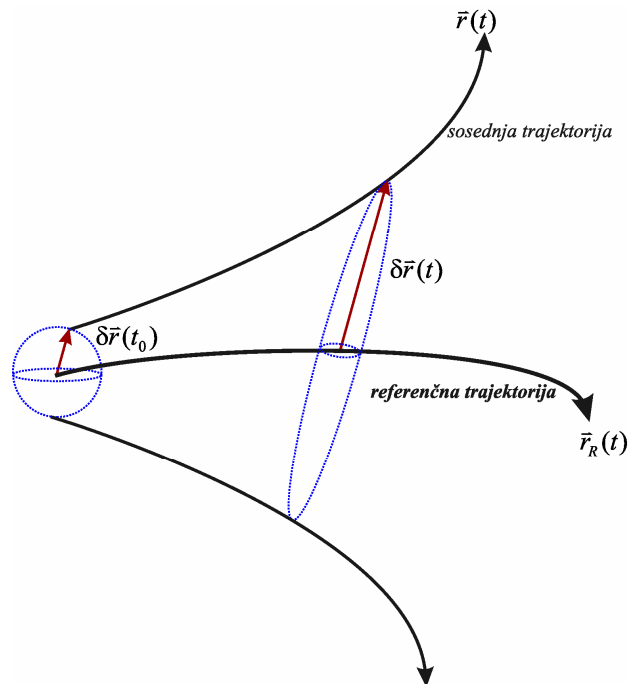
Čeprav je delo na področju obravnave kaotičnih podatkov v polnem razvoju, se uporablja za določanje kaosa veliko pristopov. Med njimi najdemo določanje fraktalne dimenzije, entropije ipd. Izkaže se, da te metode kljub vnetim zagovornikom vedno znova odpovejo pri analizi kaotičnih podatkov. Edina zanesljiva metoda je izračun spektra eksponentov Ljapunova. Oglejmo si jo torej nekoliko podrobneje.

Definirajmo spekter eksponentov Ljapunova. Dan naj bo zvezen dinamičen sistem v n -dimenzionalnem faznem prostoru. Opazujmo dolgoročen razvoj infinitezimalne n -sfere začetnih pogojev, ki sčasoma postane n -elipsoid zaradi deformacijske narave tokov.

Tedaj je i -ti enodimenzionalen eksponent Ljapunova definiran s pomočjo dolžine glavne osi elipsoida $\delta r_i(t)$:

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{1}{t} \ln \left| \frac{\delta r_i(t)}{\delta r_i(t_0)} \right| \right) \quad (3.3)$$

Pri tem spekter eksponentov Ljapunova λ_i razvrstimo od večjega proti manjšemu. Ugotovimo lahko, da so torej eksponenti Ljapunova povezani z razširjanjem ali pa krčenjem različnih smeri v faznem prostoru, kar kaže slika 1.



Slika 1: Izračun eksponentov Ljapunova. Diagram prikazuje trajektorije in širjenje različnih smeri v faznem prostoru. Bližnje trajektorije se s časom eksponentno razhajajo.

Ker se orientacija elipsoida ves čas spreminja, medtem ko se le-ta razvija, se smeri, povezane z danim eksponentom, spreminjajo na zelo kompliciran način po atraktorju. Zato ne moremo govoriti o točno definirani smeri, povezani z določenim eksponentom.

Omenimo, da linearni obseg elipsoida narašča z $e^{\lambda_1 t}$; ploščina, definirana s prvima dvema glavnima osema, narašča z $e^{(\lambda_1+\lambda_2)t}$; prostornina, definirana s prvimi tremi glavnimi osmi, narašča z $e^{(\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3)t}$ in tako naprej. Te lastnosti namigujejo še na drugo definicijo spektra eksponentov: vsota prvih j -eksponentov je definirana z dolgoročno eksponentno stopnjo rasti j -tega volumskega elementa.

Vsak zvezen časovno odvisen dinamični sistem ima vsaj en eksponent enak nič, kar ustreza počasi spreminjajoči se velikosti tangente na glavno os toka. Osi, ki se v povprečju razširjajo (krčijo), ustrezajo pozitivnim (negativnim) eksponentom. Vsota eksponentov Ljapunova je enaka časovnemu povprečju divergence hitrosti v faznem prostoru. Posledica je, da ima vsak disipativni dinamični sistem vsaj en negativen eksponent Ljapunova, vsota vseh eksponentov je negativna, ko se gibanje ustali, pa se trajektorije praviloma pojavijo na atraktorju. Eksponentno razširjanje, ki ga nakazuje pozitiven eksponent Ljapunova, je mogoče le v primeru gibanja na omejenem atraktorju, razen, če se je med tem zgodil proces »zlaganja« in je pri tem zelo oddaljene trajektorije približal. Vsak pozitiven eksponent nakazuje »smer«, v kateri sistem doživlja raztezanje oz. zlaganje in s tem ločevanje bližnjih stanj na atraktorju. Zato ne moremo naprej napovedati, kako se bo sistem vedel glede na dane začetne pogoje, ki se lahko med seboj le malo razlikujejo. Tako vedenje opišemo kot kaos. Atraktor za disipativni sistem z enim ali več pozitivnimi eksponenti Ljapunova je tako »čuden« oz. »kaotičen«.

Predznaki eksponentov Ljapunova nam dajo kvalitativno sliko o dinamiki sistema. Za vsak sistem pričakujemo toliko eksponentov, kolikor dimenzionalen je opazovani sistem. Ker bomo v nadaljevanju obravnavali v glavnem tridimenzionalne sisteme, si podrobneje oglejmo spekter eksponentov Ljapunova za tridimenzionalen sistem, kjer imamo tri eksponente:

λ_1	λ_2	λ_3	<i>Dinamika sistema</i>
+	0	-	<i>Čudni atraktor</i>
0	0	-	<i>Dvojni torus</i>
0	-	-	<i>Limitni cikel</i>
-	-	-	<i>Fiksna točka</i>

Tabela 1: Spekter eksponentov Ljapunova za tridimenzionalen sistem

Velikosti eksponentov Ljapunova opisujejo dinamiko atraktorja. Eksponenti povedo stopnjo, s katero procesi v sistemu ustvarjajo oz. izgubljajo informacije o začetnih pogojih in so merilo za občutljivost sistema na začetne pogoje, kar je glavna značilnost kaotičnega sistema. V praksi se velikokrat izkaže, da je pri preučevanju dinamike sistema pomembno ugotoviti, ali je sistem kaotičen ali ne. To najlažje storimo tako, da poiščemo največji eksponent Ljapunova in ugotovimo, da je sistem kaotičen, če je le-ta pozitiven. Iz zgoraj zapisanih tabel je namreč razvidno, da je sistem kaotičen, če je največji eksponent Ljapunova pozitiven, zato se z enostavnimi numeričnimi algoritmi lahko omejimo na iskanje le-tega. Obstajajo tudi zahtevnejši algoritmi, ki izračunajo tudi celoten spekter eksponentov ter divergenco sistema, vendar za preučevanje, ali je sistem kaotičen ali ne, zadošča že algoritem za iskanje največjega eksponenta [21, 22].

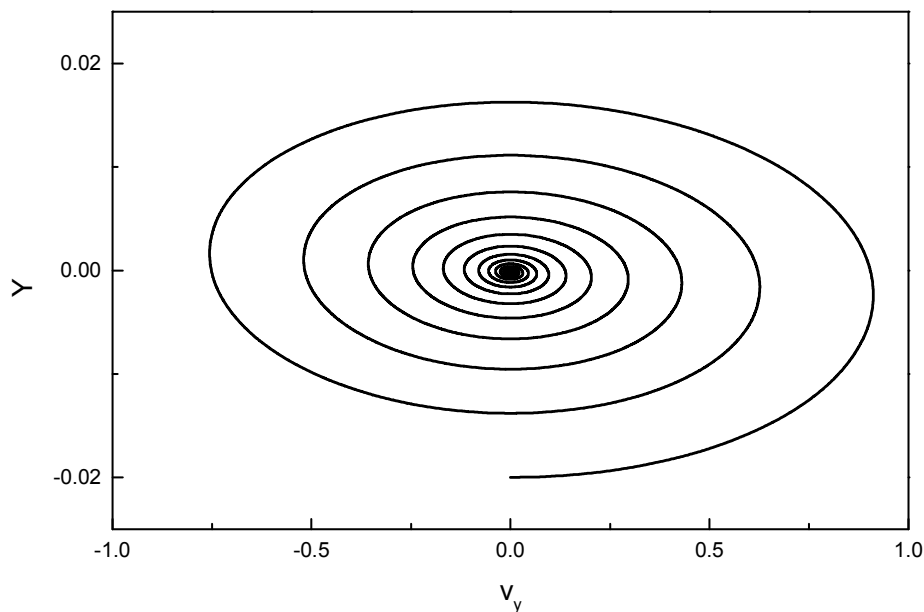
Omeniti moramo še, da v realnem svetu velikokrat ne poznamo diferencialnih enačb, s katerimi bi opisali opazovani dinamični sistem, zato moramo eksponente Ljapunova izračunati iz dane vrste eksperimentalnih podatkov. Pri tem so algoritmi za tovrstne metode lahko zelo zahtevni in jih tukaj ne bomo podrobneje obravnavali [23].

3.2 Privlačne lastnosti faznega prostora

Omenili smo že, da se pri disipativnih sistemih volumen faznega prostora krči, kar imenujemo tudi kontrakcija volumna. Zato pri disipativnih sistemih stanje sistema konvergira proti točki oziroma množici točk faznega prostora. To območje, proti kateremu konvergira stanje sistema, imenujemo atraktor. Že predhodno smo omenili nekaj primerov atraktorjev, kot je stabilno stacionarno stanje, ki v faznem prostoru predstavlja točko z dimenzijo $D = 0$. Primer takšnega atraktorja je prikaz gibanja dušenega oscilatorja v dvodimenzionalni ($N = 2$) fazni ravnini, ki ga opišemo z naslednjim sistemom:

$$\begin{aligned}\frac{dY}{dt} &= Y_0 \sin(2\pi\nu \cdot t) \cdot e^{-\beta t} \\ \frac{dv_y}{dt} &= e^{-\beta t} \cdot Y_0 \cdot [2\pi\nu \cdot \cos(2\pi\nu \cdot t) - \beta \cdot \sin(2\pi\nu \cdot t)]\end{aligned}\tag{3.4}$$

Rešitev prikažemo v dvodimenzionalni fazni ravnini na sliki 2:



Slika 2: Prikaz faznega prostora količin Y in v_y za model dušenega matematičnega nihala.

Vrednost parametrov: $Y_0 = 1$, $\nu = 8\text{s}^{-1}$, $\beta = 3\text{s}^{-1}$.

Seveda pa poznamo tudi N -dimenzionalne disipativne sisteme, katerih atraktorji lahko imajo višjo dimenzijo ($D > 0$). Primer takšnega atraktorja je limitni cikel na sliki 3, ki ga dobimo pri obravnavi dvodimenzionalnega sistema, modificiranega sistema avtorjev Lotka-Volterra [27].

Modificirajmo že znan model Lotke-Volterra tako, da pustimo enako strukturo originalnega modela, pri čemer nekoliko spremenimo posamezne tokove med različnimi vrstami. Povečajmo nelinearnost s kvadratnim členom Y_2^2 in privzemimo konstantni dotok snovi v sistem $C_1 = c_1 Y_1$:

originalen sistem Lotka - Volterra :

$$\begin{aligned}\frac{dY_1}{dt} &= c_1 Y_1 - c_2 Y_1 Y_2 \\ \frac{dY_2}{dt} &= c_2 Y_1 Y_2 - c_3 Y_2\end{aligned}$$

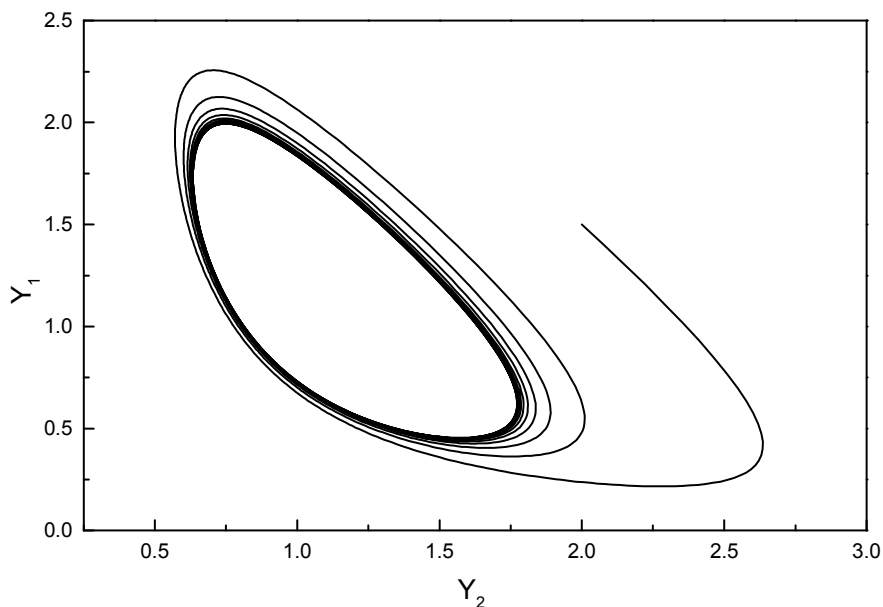
↓

(3.5)

modificiran sistem Lotka - Volterra :

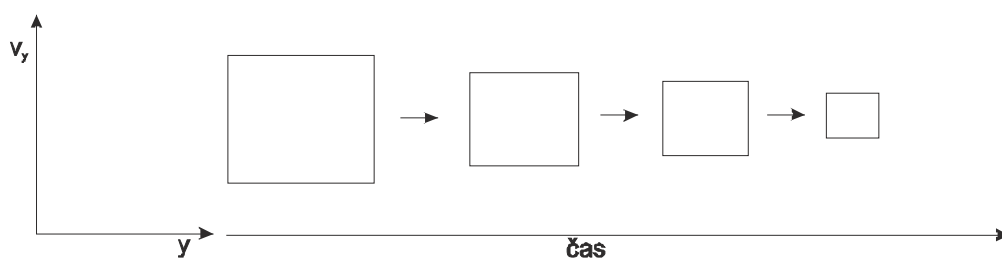
$$\begin{aligned}\frac{dY_1}{dt} &= C_1 - c_2 Y_1 Y_2^2 \\ \frac{dY_2}{dt} &= c_2 Y_1 Y_2^2 - c_3 Y_2\end{aligned}$$

Atraktor nam v tem primeru predstavlja sklenjena krivulja z dimenzijo $D = 1$. V splošnem lahko imamo tudi atraktorje z višjo dimenzijo, pri čemer velja omeniti, da je dimenzija atraktorja vedno manjša od dimenzije sistema ($D < N$).



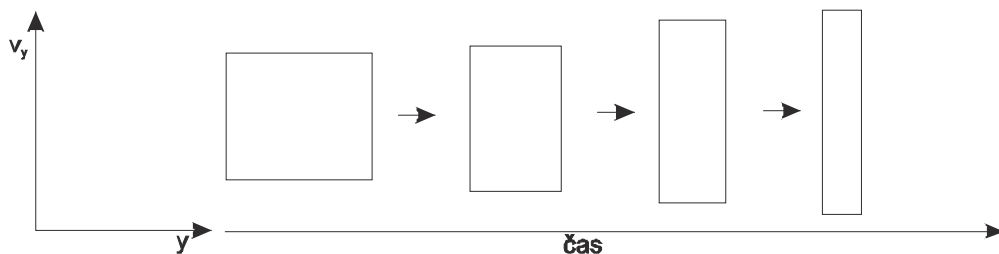
Slika 3: Prikaz faznega prostora količin Y_1 in Y_2 za modificiran model Lotka-Volterra. Diagram kaže limitni cikel, ki smo ga dobili z numeričnim reševanjem enačb za naslednje parametre: $C_1 = 1.12\text{s}^{-1}$, $c_2 = 1\text{s}^{-1}$, $c_3 = 1.1\text{s}^{-1}$ pri začetni vrednosti $Y_1 = 1.5$ ter $Y_2 = 2$.

V primeru, da je $D = N$ kontrakcije volumna in s tem faznega prostora, več ni. V tem primeru ne moremo več govoriti o atraktorjih sistema, saj je tak sistem konzervativen. Do sedaj omenjenim atraktorjem pravimo navadni atraktorji, ker so pravilne oblike in je njihova dimenzija podana s celim številom. Izkaže se, da pri določenih dinamičnih sistemih nimamo več opravka z omenjenimi navadnimi atraktorji, ampak lahko imajo atraktorji poljubno realno (fraktalno) dimenzijo, ki je povezana s fraktalno strukturo atraktorja. Fraktalna struktura daje tem atraktorjem čudno obliko in jih zato tudi imenujemo čudni atraktorji. Tukaj velja omeniti, da v npr. dvodimenzionalnem faznem prostoru po navadi pričakujemo krčenje prostora v obeh dimenzijah, kot vidimo na sliki 4:



Slika 4: Kontrakcija dvodimenzionalnega faznega prostora v obeh dimenzijah.

To seveda ni edina možnost, zgodi se lahko namreč tudi, da imamo v eni dimenziji širjenje faznega prostora, v drugi pa močnejšo kontrakcijo, kot kaže slika 5:



Slika 5: Kontrakcija dvodimenzionalnega faznega prostora v eni dimenziji, širjenje v drugi dimenziji.

V tridimenzionalnem faznem prostoru je lahko kontrakcija, širjenje, raztegovanje in stiskanje še veliko bolj čudno in posledično so atraktorji še veliko kompleksnejši. Čudni atraktorji so običajno, a ne vedno, povezani z neperiodičnim gibanjem oscilirajočih sistemov, kar daje navidez nepredvidljivo obnašanje sistemov oziroma kaže na kaotično gibanje dinamičnih sistemov. Ker je kaotičnih dinamičnih sistemov v naravi precej, je pomembno preučevanje njihovih glavnih značilnosti – eno izmed teh zelo pomembnih področij pa so na primer celične kalcijeve oscilacije, ki si jih bomo ogledali v naslednjem poglavju.

3.3 Lokalna divergenca sistema kot mera fleksibilnosti

Čeprav je fleksibilnost sistema zelo pomembna količina, praktično ne vemo veliko o njej. Oglejmo si jo podrobneje in zatem zapišimo še matematično definicijo za fleksibilnost sistema oz. atraktorja sistema. Intuitivno lahko razmislimo in dokaj dobro razložimo fleksibilnost atraktorja, če za mero fleksibilnosti izberemo lokalno divergenco sistema. Ta se izkaže za zelo preprosto, vendar zelo učinkovito mero fleksibilnosti. Vemo, da lokalna divergenca opisuje kontrakcijske lastnosti atraktorja v faznem prostoru, saj jo lahko interpretiramo kot mero za krčenje volumna v faznem prostoru in s tem kot stopnjo privlačnosti atraktorja. To pomeni, da v primeru, ko je atraktor lokalno šibko privlačen in ima divergenco blizu nič, z lahkoto spremenimo njegovo obliko in s tem vplivamo na odziv sistema, ki ga zunanje perturbiramo. Povsem nasprotno pa velja, ko je atraktor lokalno močno privlačen in je divergenca zelo negativna. Tedaj velja, da z zunanjimi perturbacijami ne moremo bistveno spremeniti njegove oblike in s tem odziva dinamičnega sistema.

Lokalno divergenco dinamičnega sistema, ki jo izberemo za mero fleksibilnosti lahko izračunamo. Za dano vektorsko polje obravnavanega kompleksnega dinamičnega sistema velja:

$$\vec{F}(X, Y, Z) = (F_X, F_Y, F_Z) = \left(\frac{dX}{dt}, \frac{dY}{dt}, \frac{dZ}{dt} \right) \quad (3.6)$$

Izračunamo lokalno divergenco sistema kot:

$$\nabla \cdot \vec{F}(X, Y, Z) = \frac{\partial F_X}{\partial X} + \frac{\partial F_Y}{\partial Y} + \frac{\partial F_Z}{\partial Z} \quad (3.7)$$

Pri tem je (X, Y, Z) točka iz atraktorja. Lokalna divergenca sistema določa lokalne privlačne lastnosti atraktorja in nam omogoča, da določimo dele atraktorja, ki jih lahko opišemo kot območja šibke privlačnosti. V teh območjih lahko že s šibkimi zunanjimi perturbacijami močno vplivamo na vedenje sistema in lahko rečemo, da je tedaj sistem fleksibilen. Vrednost lokalne divergence dinamičnega sistema je v tem območju blizu nič, v kolikor pa ima atraktor močne privlačne lastnosti, ima v tem območju tipično zelo negativne vrednosti lokalne divergence.

Lokalno divergenco kot mero fleksibilnosti dinamičnega sistema lahko izračunamo na različne načine, zelo pogosto pa se za izračun lokalne divergence uporablja spekter eksponentov Ljapunova. Oglejmo si povezavo med izračunom eksponentov Ljapunova in izračunom lokalne divergence sistema.

Za lažje in hitrejše razumevanje si za začetek oglejmo le dvodimenzionalen fazni prostor, kjer velja, da je volumen faznega prostora enak produktu obeh spremenljivk – razdalj v prostoru. Kasneje pa lahko rezultat posplošimo na poljubno število dimenzij.

$$\begin{aligned}
 V &= x_1 x_2 & x_1 &= x_{01} e^{\lambda_1 t} & x_2 &= x_{02} e^{\lambda_2 t} \\
 V &= x_{01} e^{\lambda_1 t} x_{02} e^{\lambda_2 t} = V_0 e^{(\lambda_1 + \lambda_2)t} \\
 \frac{dV}{dt} &= V_0 e^{(\lambda_1 + \lambda_2)t} (\lambda_1 + \lambda_2) \\
 \frac{dV}{dt} &= V (\lambda_1 + \lambda_2) \\
 \frac{1}{V} \frac{dV}{dt} &= \lambda_1 + \lambda_2
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

Trajektorije v faznem prostoru se eksponentno razhajajo, sprememba volumna je povezana z vsoto eksponentov Ljapunova. Poiščimo še povezavo med divergenco in volumnom:

$$\begin{aligned}
 x_1 &= x_{01} e^{\lambda_1 t} \\
 \frac{x_1}{x_{01}} &= e^{\lambda_1 t} \\
 \ln\left(\frac{x_1}{x_{01}}\right) &= \lambda_1 t \\
 \ln x_1 - \ln x_{01} &= \lambda_1 t \\
 \frac{1}{x_1} \frac{dx_1}{dt} &= \lambda_1 \\
 \frac{dx_1}{dt} &= \lambda_1 x_1
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

Eksponentne krivulje razhajanja odvajamo ter nekoliko preoblikujemo in ugotovimo, da velja:

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= \lambda_1 x_1 \\
 \frac{\partial \dot{x}_1}{\partial x_1} &= \lambda_1
 \end{aligned} \tag{3.10}$$

Enako velja tudi za vse naslednje parcialne odvode:

$$\frac{\partial \dot{x}_2}{\partial x_2} = \lambda_2 \tag{3.11}$$

Če sedaj vse parcialne odvode seštejemo, dobimo v dvodimenzionalnem faznem prostoru:

$$\operatorname{div}(\dot{x}_1, \dot{x}_2) = \frac{\partial \dot{x}_1}{\partial x_1} + \frac{\partial \dot{x}_2}{\partial x_2} = \lambda_1 + \lambda_2 = \frac{1}{V} \frac{dV}{dt} \tag{3.12}$$

Kar pa je ravno enako divergenci sistema. Splošno torej lahko rečemo, da velja:

$$\frac{1}{V} \frac{dV}{dt} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 + \dots \quad (3.13)$$

in če upoštevamo še, da velja:

$$\dot{x}_i = F_i(x_1, x_2, \dots, x_N) \quad (3.14)$$

dobimo:

$$\frac{dV}{dt} \frac{1}{V} = \operatorname{div} \bar{F}(\bar{r}) = \nabla \cdot \bar{F}(\bar{r}) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 + \dots \quad (3.15)$$

Divergenca sistema je torej enaka vsoti spektra eksponentov Ljapunova. Oglejmo si še nekatere pomembne posledice te ugotovitve. Volumen je v primeru konzervativnih, Hamiltonskih sistemov konstanten, saj velja, da je divergenca opazovanega dinamičnega sistema enaka nič:

$$\frac{dV}{dt} \frac{1}{V} = \nabla \cdot \bar{F}(\bar{r}) = 0 \quad (3.16)$$

Za disipativne sisteme je značilno, da se volumen faznega prostora V s časom zmanjšuje in je tako divergenca sistema negativna:

$$\frac{dV}{dt} \frac{1}{V} = \nabla \cdot \bar{F}(\bar{r}) < 0 \quad (3.17)$$

Velja torej naslednja enačba:

$$V(t) = V_0 \cdot e^{\nabla \cdot \bar{F}(\bar{r})t} \quad (3.18)$$

Kjer je $\nabla \cdot \bar{F}(\bar{r})$ divergenca opazovanega dinamičnega sistema F , V_0 pa začetni volumen faznega prostora. Vidimo, da mora biti divergenca dinamičnega sistema $\nabla \cdot \bar{F}(\bar{r}) \ll 0$, če želimo govoriti o močno disipativnem dinamičnem sistemu, kar pomeni, da se volumen faznega prostora zelo hitro krči. Če divergenca sistema ni močno negativna, je očitno, da se volumen faznega prostora skorajda ne krči oz. se ne krči, če bi divergenca dosegla vrednost nič, takrat pa ne govorimo več o disipativnih dinamičnih sistemih. Sistem postane konzervativen, energija takega sistema pa se ohranja. Disipativnost lahko torej razumemo tudi kot izgubljanje energije sistema. Velja naslednja zveza:

$$V(t) = d_1(t) \cdot d_2(t) \cdot d_3(t) = V_0 \cdot e^{((\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_i)t)} \quad (3.19)$$

Zato lahko zaključimo naslednje:

$$\nabla \cdot \bar{F}(\bar{r}) = \lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_i \quad (3.20)$$

Lokalna divergenca sistema je torej enaka vsoti eksponentov Ljapunova in je ključnega pomena pri določanju stopnje fleksibilnosti sistema. Pri tem moramo zajeti celoten spekter eksponentov. Fleksibilnost sistema je tako odvisna od stopnje krčenja volumna faznega prostora in opisuje, kako močno privlačne lastnosti ima atraktor v faznem prostoru. Preprosto jo določimo z izračunom vrednosti lokalne divergence [24, 25, 26]. Zapisana ugotovitev je zelo pomembna in omogoča določiti fleksibilnost sistema z izračunom lokalne divergence oz. spektra eksponentov Ljapunova, ki ga največkrat potrebujemo za določanje območja kaotičnega vedenja sistema.

4 Vpliv fleksibilnosti sistema na bližanje stohastičnih rešitev deterministični limiti

Deterministična rešitev dinamičnega sistema, ki jo dobimo z uporabo numeričnih računskih metod in stohastična simulacija rešitve se popolnoma ujemata, če je število delcev v sistemu dovolj veliko, da ga lahko zamenjamo s koncentracijami, ki se s časom spreminjajo zvezno. To imenujemo tudi deterministična limita. Realistični dinamični sistemi včasih tega pogoja ne izpolnjujejo, saj je število delcev premajhno, da bi ga lahko nadomestili s koncentracijami in se s časom tudi ne spreminja zvezno. Zato smo pri obravnavi tovrstnih sistemov prisiljeni uporabiti stohastično simulacijo za reševanje dinamičnega sistema, če želimo pravilno in natančno rešitev. Rešitve, ki jih dobimo z determinističnim reševanjem in s stohastično simulacijo, se lahko namreč zelo razlikujejo.

Stohastična simulacija reševanja dinamičnega sistema da pravilno rešitev v vseh primerih, tako pri velikem kakor majhnem številu delcev v sistemu, njena glavna pomanjkljivost je počasno reševanje obsežnejših sistemov in zelo zahtevno programiranje. Zato je koristno poiskati kriterij, ki omogoča oceno, ali je za reševanje dinamičnega sistema potrebna stohastična simulacija ali pa je ustrezna že deterministična metoda. To v praksi pomeni, da je potrebno poiskati mejno število delcev, območje, pri katerem se deterministična rešitev in stohastična simulacija še ujemata. Od tu naprej sta pri višanju števila delcev v sistemu rešitvi enaki. To je območje bližanja stohastičnih rešitev deterministični limiti in je odvisno od lastnosti dinamičnega sistema. Z analizo ustreznih lastnosti dinamičnega sistema in raziskavo bližanja stohastičnih rešitev deterministični limiti lahko poiščemo prav ta kriterij, ki odloča o uporabi stohastičnih simulacij.

Pri obravnavi tega problema in raziskovanju bližanja stohastičnih rešitev deterministični limiti najprej domnevamo, da bi lahko bile vse vrste kompleksnih oscilacij, tako »bursting«, kakor kaotične, tiste, pri katerih je potrebna stohastična obravnava. Z analizo območja bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti pri različnih vrstah oscilacij bomo preverili, ali kompleksnost oscilacij igra pomembno vlogo pri tem. Kompleksnost oscilacij seveda ni edina možnost za izbiro kriterija, ko odloča o uporabi stohastičnih simulacij. Za izbiro primernega kriterija se posvetimo še drugim lastnostim dinamičnega sistema. Posvetimo se še faznemu prostoru, saj vemo, da je kontrakcija faznega prostora disipativnega dinamičnega sistema ključnega pomena za njegov odziv na zunanje perturbacije. Vemo, da se pri disipativnih sistemih volumen faznega prostora krči v množice točk, ki sestavljajo atraktor. Stopnja kontrakcije volumna faznega prostora opisuje, kako

močne privlačne lastnosti ima atraktor in ali lahko s perturbacijami zlahka oz. težko spremenimo obliko atraktorja in s tem vedenje dinamičnega sistema. Občutljivost sistema na zunanje perturbacije imenujemo fleksibilnost sistema, mera za fleksibilnost pa je vrednost lokalne divergence.

Fleksibilni sistemi imajo vrednost lokalne divergence blizu nič, kar pomeni, da je krčenje volumna faznega prostora šibko, kakor so šibke tudi privlačne lastnosti atraktorja. Tak sistem zlahka perturbiramo, zadoščajo že npr. naključne fluktuacije števila delcev v sistemu in se dinamika ter odziv sistema močno spremeni. Pri fleksibilnih sistemih zato sklepamo, da potrebujemo ogromno število delcev, da dosežemo deterministično limito, tako, da se količine v sistemu spreminjajo praktično zvezno. Nasprotno pa imajo nefleksibilni sistemi lokalno divergenco z zelo negativno vrednostjo, kar pomeni, da je krčenje volumna faznega prostora močno, atraktor disipativnega dinamičnega sistema je zato močno privlačen in ni občutljiv na perturbacije. Iz tega sklepamo, da kljub naključnim fluktuacijam v sistemu, ki nastanejo zaradi majhnega števila delcev, atraktor ne spremeni oblike in odziv dinamičnega sistema ostane enak. Zato lahko že z majhnim številom delcev, ki se ne spreminja povsem zvezno in naključnim fluktuacijam navkljub, dobimo enako rešitev kakor jo da deterministična rešitev. Obe domnevi o območju števila delcev pri katerem se stohastične simulacije približajo deterministični limiti, tako glede fleksibilnosti, kakor tudi kompleksnosti oscilacij, bomo preverili v nadaljevanju.

Posebno pozornost pri tem zahtevajo sistemi, ki so prostorsko navzgor omejeni oziroma so navzgor omejeni s številom delcev, ki predstavljajo populacijo v sistemu. Sklepamo torej, da je v primeru zelo fleksibilnega sistema atraktor šibko privlačen in naključne fluktuacije, ki nastanejo v sistemu, spremenijo njegov odziv, saj je delcev veliko premalo, da bi se njihovo število spreminjalo skoraj zvezno. Posledica tega učinka je, da je odziv sistema in s tem stohastična simulacija rešitve sistema drugačna kot deterministična rešitev. Tak sistem je potrebno nujno stohastično simulirati, da dobimo rešitev, ki ustreza tudi praktičnim, eksperimentalnim meritvam. S tem pridobimo tudi informacije o dinamiki in drugih lastnostih sistema.

Za nazornejšo predstavo opisanega pojava in potrditev sklepov analiziramo vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastičnih rešitev deterministični limiti najprej na primeru preprostega oscilatorja, pri katerem lahko poiščemo območja različne fleksibilnosti, hkrati pa pri stohastični simulaciji postopoma zvišujemo število delcev v sistemu in s tem iščemo deterministično limito, zatem pa na enak način analiziramo še modele za kalcijeve oscilacije. Na zapisanih temeljih postavimo hipotezo, da fleksibilnost sistema odločilno vpliva na

območje bližanja stohastičnih rešitev deterministični limiti. Z naslednjimi rezultati pa bomo preverili njeno veljavnost.

4.1 Preprosti oscilator

Za preučevanje vpliva fleksibilnosti sistema na bližanje stohastičnih rešitev k deterministični limiti sistema najprej uporabimo preprosti oscilator, pri katerem so rešitve že dobro znane in lahko z gotovostjo preizkusimo oz. analiziramo stohastično simulacijo rešitve pri različnih parametrih sistema. Najprej zapišimo enačbe za matematični model obravnavanega dinamičnega sistema in primerjajmo rezultate stohastične simulacije in deterministične rešitve. Izberemo model brusselator, ki ga izberemo zato, ker je po svoji strukturi diferencialnih enačb zelo podoben modelu enačb, ki se uporabljajo za opis kalcijevih oscilacij, avtorjev Somogyi in Stucki [35] in ga obravnavamo nekoliko kasneje. Prehod iz brusselatorja na model za kalcijeve oscilacije je zaradi podobnosti diferencialnih enačb tako veliko lažji.

4.1.1 Brusselator

Model, ki smo ga že omenili v uvodu, je torej disipativen dinamični sistem, ki ima lahko tudi kompleksno dinamiko. To natančneje pomeni, da ima model dve vrsti populacij Y_1 in Y_2 ter ne glede na dane začetne pogoje prej ali slej konča v orbiti, katere trajektorija v ravnini Y_1Y_2 je dobro definirana, zaprta in stabilna. Odgovor na našete lastnosti so že pred časom našli znanstveniki v Bruslju v obliki kemijskega oscilatorja, ki se ujame v limitni cikel in so ga poimenovali brusselator [3, 33]:

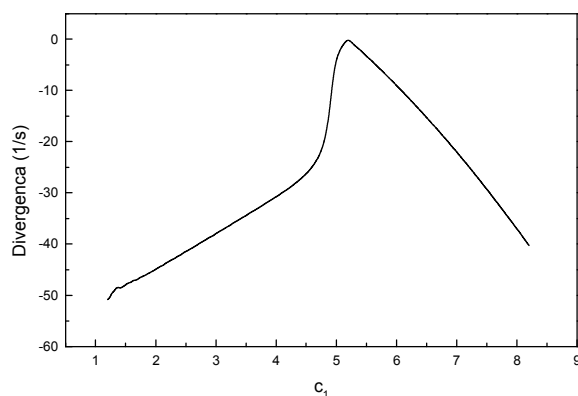


Model zapišemo z ustreznimi diferencialnimi enačbami:

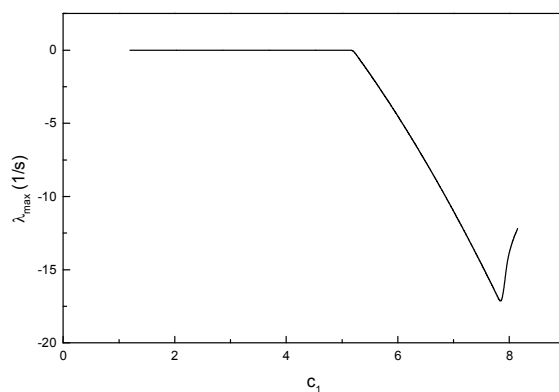
$$\begin{aligned}
 \frac{dY_1}{dt} &= c_1X_1 - c_2Y_1X_2 + \frac{c_3}{2}Y_1^2Y_2 - c_4Y_1 \\
 \frac{dY_2}{dt} &= c_2Y_1X_2 - \frac{c_3}{2}Y_1^2Y_2
 \end{aligned} \tag{4.2}$$

Z izbiro primernih konstant in začetnih vrednosti lahko izračunamo fleksibilnost tako, da izračunamo vrednost lokalne divergence sistema v odvisnosti od parametra c_1 (slika 6). Zatem izberemo dve vrednosti parametra c_1 tako, da je sistem zelo fleksibilen z vrednostjo lokalne

divergence blizu nič, oziroma tako, da je sistem nefleksibilen z zelo negativno vrednostjo lokalne divergence. V obeh primerih bomo poiskali območje, v katerem se stohastična simulacija rešitve bliža deterministični limiti sistema in ocenili, pri kolikšnem številu delcev v sistemu se to zgodi. Pri tem oscilatorju ne moremo preizkusiti, ali kompleksno vedenje, kot npr. kaos, vpliva na območje števila delcev, kjer se stohastična simulacija bliža deterministični limiti. Sistem je le dvodimenzionalen in ne zmore prikazati kaotičnega vedenja.



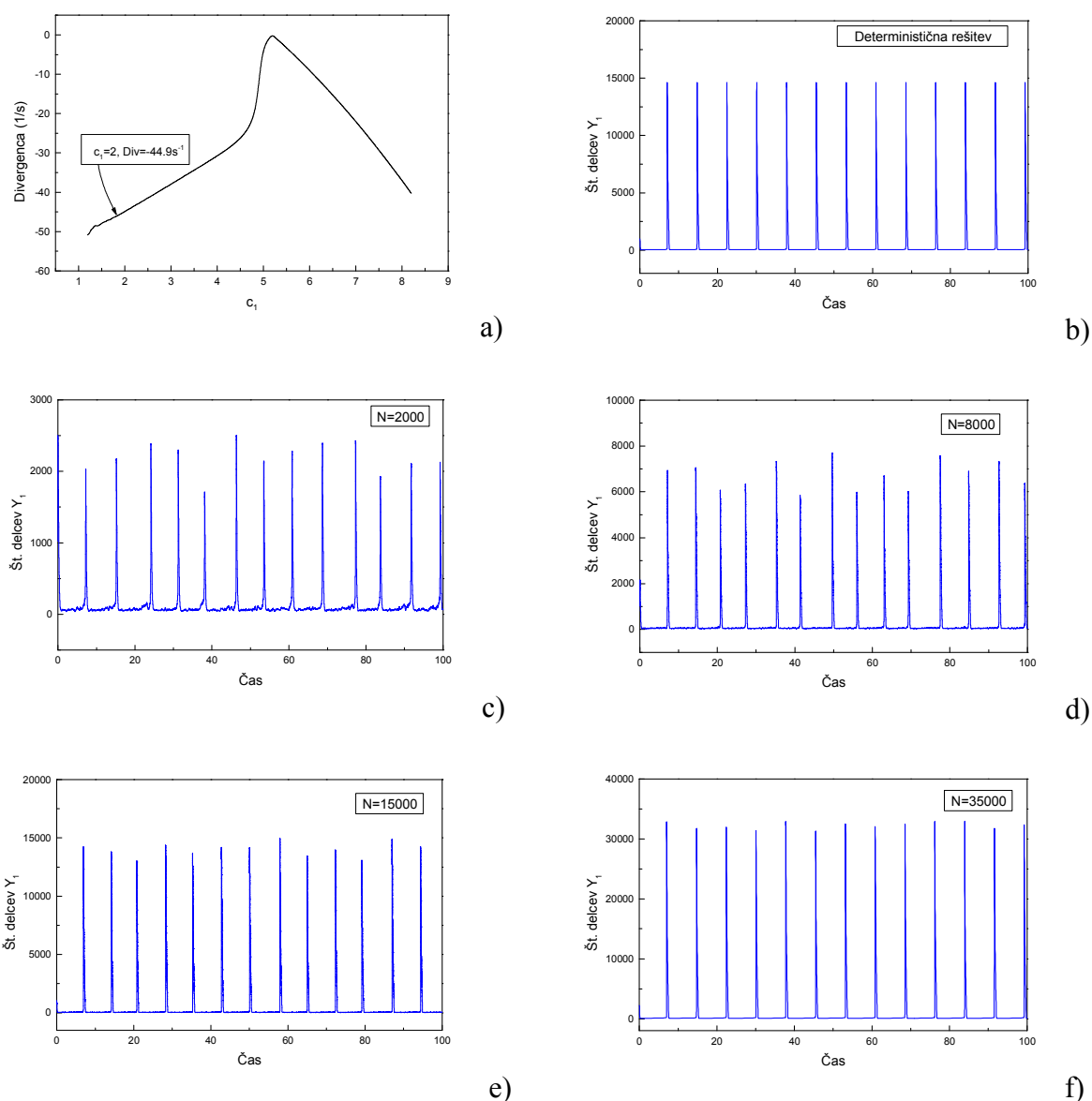
Slika 6: Brusselator - lokalna divergenca sistema. Vrednost parametrov: $c_2 = 0.024$, $c_3 = 0.00005$, $c_4 = 5$, $X_1 = 1000$, $X_2 = 2000$ ter začetnih vrednosti: $Y_1 = 1000$, $Y_2 = 2000$.



Slika 7: Brusselator – maksimalen eksponent Ljapunova. Vrednost parametrov: $c_2 = 0.024$, $c_3 = 0.00005$, $c_4 = 5$, $X_1 = 1000$, $X_2 = 2000$ ter začetnih vrednosti: $Y_1 = 1000$, $Y_2 = 2000$.

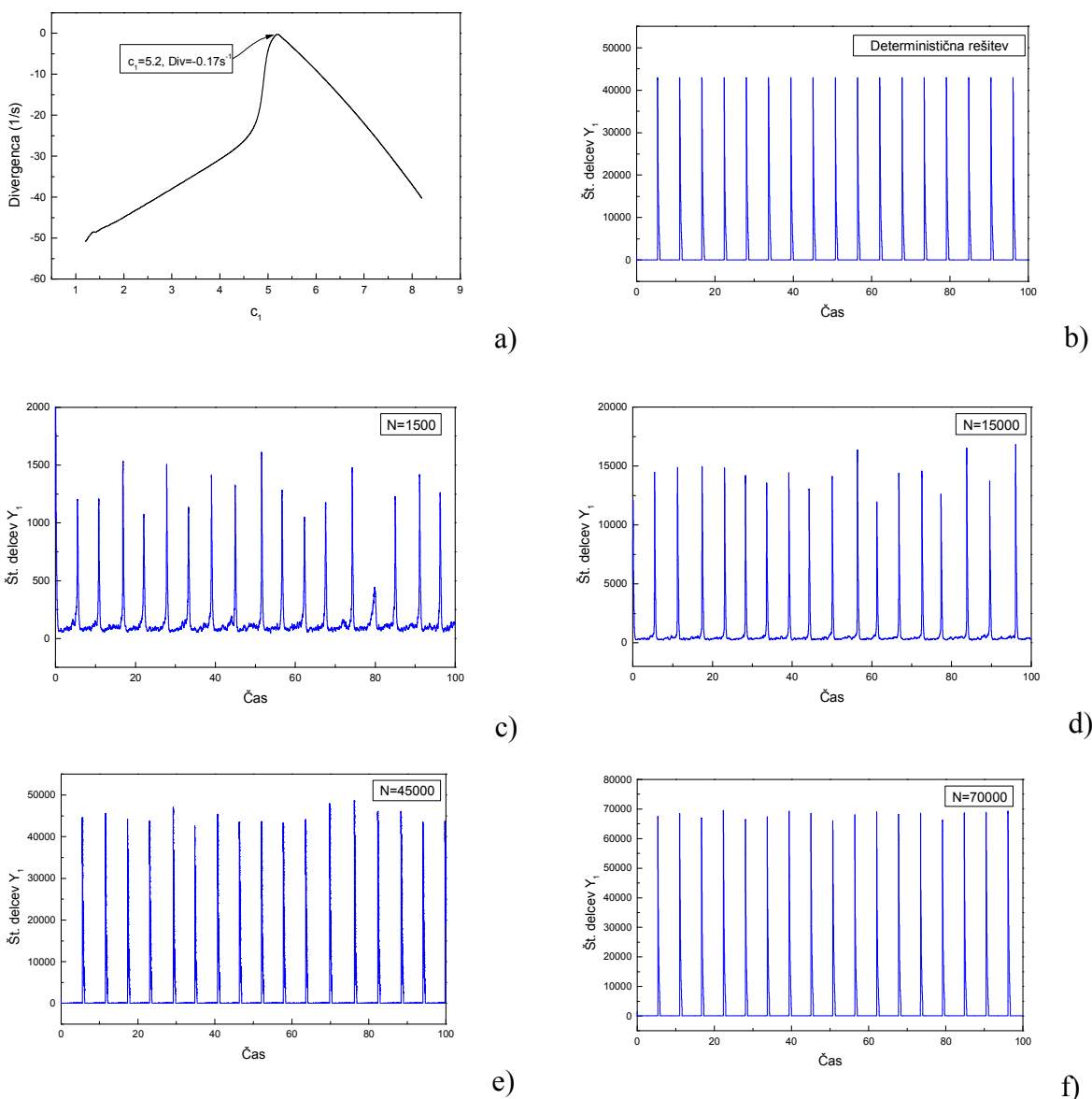
Z izračunom lokalne divergence sistema in s tem njegove fleksibilnosti lažje izberemo vrednost parametra c_1 tako, da je sistem fleksibilen oziroma nefleksibilen. Izberemo vrednost $c_1 = 2$, kjer je sistem nefleksibilen z divergenco $Div = -44.9 \text{ s}^{-1}$ ter vrednost $c_1 = 5.2$, kjer je sistem fleksibilen z divergenco $Div = -0.17 \text{ s}^{-1}$. Ko imamo podatke o fleksibilnosti sistema, se lahko lotimo iskanja območja, v katerem se stohastična simulacija približa deterministični

limiti. Zato najprej poiščemo deterministično rešitev sistema, zatem ga še stohastično simuliramo pri različnih vrednostih števila delcev v sistemu in s primerjavo grafov poiščemo deterministično limito. Pri obravnavanem oscilatorju ne moremo preizkusiti, ali kompleksno vedenje vpliva na območje, kjer se stohastična simulacija bliža deterministični limiti, saj v obeh primerih izbranega parametra c_1 dobimo »spiking« oscilacije. Kljub temu pa lahko poiščemo območje bližanja stohastične simulacije deterministični limiti pri različni fleksibilnosti. Najprej poiščemo območje bližanja za nefleksibilen sistem s parametrom $c_1 = 2$.



Slika 8: Vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti za brusselator. a) Lokalna divergenca sistema in izbira parametra c_1 . b) Deterministična rešitev sistema pri izbrani vrednosti parametra c_1 . c), d), e) in f) Stohastična simulacija rešitve pri izbrani vrednosti parametra c_1 . Vrednost parametrov: $c_1 = 2$, $c_2 = 0.024$, $c_3 = 0.00005$, $c_4 = 5$, $X_1 = 1000$, $X_2 = 2000$ ter začetnih vrednosti: $Y_1 = 1000$, $Y_2 = 2000$.

Rezultati na sliki 8, ki jih dobimo s stohastično simulacijo pri parametru $c_1 = 2$ kažejo, da se rešitev zelo dobro približa deterministični rešitvi pri številu delcev $N = 35000$. Trdimo lahko, da se v tem območju stohastična simulacija dovolj približa deterministični rešitvi, da ga lahko izberemo za deterministično limito. Če uporabimo večje število delcev v stohastični simulaciji, je rešitev enaka deterministični rešitvi in uporabo stohastične metode za reševanje lahko nadomestimo z deterministično. Na enak način analiziramo bližanje stohastične rešitve deterministični limiti za fleksibilen sistem pri parametru $c_1 = 5.2$. Območje bližanja poiščemo na sliki 9:



Slika 9: Vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti za brusselator. a) Lokalna divergenca sistema in izbira parametra c_1 . b) Deterministična rešitev sistema pri izbrani vrednosti parametra c_1 . c), d), e) in f) Stohastična simulacija rešitve pri izbrani vrednosti parametra c_1 . Vrednost parametrov: $c_1 = 5.2$, $c_2 = 0.024$, $c_3 = 0.00005$, $c_4 = 5$, $X_1 = 1000$, $X_2 = 2000$ ter začetnih vrednosti: $Y_1 = 1000$, $Y_2 = 2000$.

Rezultati na sliki 9, ki jih tokrat dobimo s stohastično simulacijo pri parametru $c_I = 5.2$, kažejo, da se rešitev zelo dobro približa deterministični rešitvi pri številu delcev $N = 70000$ in s tem doseže deterministično limito. Vidimo, da je deterministična limita tokrat pri bistveno višjem številu delcev.

Ugotovimo lahko, da je v primeru, ko je sistem nefleksibilen (slika 8) pri parametru $c_I = 2$ in ima atraktor v faznem prostoru močne privlačne lastnosti za dosego deterministične limite, potrebno bistveno manjše število delcev, kakor v primeru, ko je sistem fleksibilen (slika 9). Izkaže se, da naključne fluktuacije ne vplivajo močno na izid simulacije in tako stohastični efekti v sistemu ne pridejo do izraza. Nekoliko drugačna je analiza rezultatov, ko je sistem fleksibilen (slika 9) pri izbiri parametra $c_I = 5.2$. S primerjavo stohastične simulacije pri majhnem številu delcev in deterministične rešitve takoj ugotovimo, da so krivulje tokrat bolj nazobčane in da so naključne fluktuacije v sistemu bolj očitne. Privlačne lastnosti atraktorja v faznem prostoru so šibkejše, zato je sistem bolj fleksibilen in dovzeten za stohastične efekte. To pomeni, da je tudi bolj dovzeten za zunanje perturbacije in rezultat, ki ga dobimo s stohastično simulacijo, ni nujno enak deterministični rešitvi sistema. Da bi se sistem približal deterministični limiti, potrebujemo precej večje število delcev.

Zapisane ugotovitve zelo jasno potrjujejo našo hipotezo, da je fleksibilnost sistema ključnega pomena pri bližanju stohastičnih simulacij deterministični rešitvi. Povsem nazorno lahko vidimo, da je pri parametru $c_I = 2$ sistem nefleksibilen z divergenco $Div = -44.9 \text{ s}^{-1}$ in deterministično limito pri $N = 35000$ delcih, pri parametru $c_I = 5.2$ pa je sistem fleksibilen z divergenco $Div = -0.17 \text{ s}^{-1}$ in deterministično limito pri $N = 70000$ delcih.

V primeru, ko v sistemu ni na voljo dovolj velikega števila delcev, da bi dosegli deterministično limito, je za reševanje sistema potrebno uporabiti stohastično simulacijo reševanja, ki smo jo implementirali v obliki Gillespiejevega algoritma.

Pri obravnavanem oscilatorju je potrebno poudariti še to, da je razlika v vrednosti lokalne divergence, torej v fleksibilnosti, pri obeh izbranih parametrih $c_I = 2$ in $c_I = 5.2$ relativno majhna in zato razlike med stohastično simulacijo ter deterministično rešitvijo sistema niso ekstremne. Pri nekaterih drugih dinamičnih sistemih je ta razlika bistveno večja in zato rezultati postanejo povsem drugačni od pričakovanih, tako da jih je potrebno stohastično simulirati. V to skupino sistemov spadajo tudi matematični modeli za znotrajcelične kalcijeve oscilacije, ki jih obravnavamo naslednje.

4.2 Modeli kalcijevih oscilacij

Oglejmo si matematično modeliranje enostavnih in kompleksnih oscilirajočih sistemov na primeru znotrajcelične kalcijeve dinamike. To je aktualno področje znanstvenoraziskovalnega dela, ki se ukvarja s prenosom informacij v celici. Gre za proučevanje oscilirajočih sprememb koncentracije prostega kalcija v citozolu, ki so znane kot kalcijeve oscilacije [34, 35, 36, 37, 38, 39]. Kalcijeve oscilacije imajo pomembno vlogo pri prenosu celičnih signalov, saj uravnavajo številne celične funkcije oziroma procese, kot je na primer fertilizacija, kontrakcija mišičnih celic, sekrecija in eksocitoza. Veliko teh celičnih procesov je reguliranih tako, da se v odvisnosti od tipa dražljaja, kot tudi njegove koncentracije, pojavijo različni vzorci in frekvence Ca^{2+} oscilacij. To potrjujejo tudi eksperimentalni rezultati, ki kažejo, da spreminjanje frekvence Ca^{2+} oscilacij resnično vpliva na nekatere celične procese, kot je na primer ekspresija genov in delovanje encimov. V nekaterih celicah se frekvenca oscilacij oziroma časovni intervali med dvema Ca^{2+} pulzoma spreminja od nekaj sekund do nekaj minut ali celo do nekaj deset minut, medtem ko ostaja amplituda oscilacij v večini primerov konstantna. S tem lahko celica kodira informacijo v frekvenci Ca^{2+} oscilacij. Danes je poznanih veliko matematičnih modelov, ki opisujejo znotrajcelično kalcijevo dinamiko [34, 35, 36, 37]. Ti modeli vključujejo različne procese znotraj celice, s katerimi skušajo opisati eksperimentalne rezultate znotrajcelične kalcijeve dinamike.

Naša naloga je raziskati vpliv fleksibilnosti sistema na bližanje stohastičnih rešitev k deterministični rešitvi. Fleksibilnost bomo raziskali tako, da izračunamo lokalno divergenco sistema v odvisnosti od bifurkacijskega parametra. S tem dobimo široko območje vrednosti divergence, kar omogoča stohastične simulacije pri različnih stopnjah fleksibilnosti sistema. Pri tem bomo poiskali območje števila delcev, pri katerem se stohastična simulacija približa deterministični rešitvi. Trdimo, da je fleksibilnost sistema povezana z območjem prehoda stohastične rešitve k deterministični rešitvi. Vemo, da je atraktor v faznem prostoru lahko deformirati, če je sistem fleksibilen in ima lokalno divergenco blizu nič. V tem primeru je atraktor zelo dovzeten za stohastične efekte ter zunanje perturbacije in potrebujemo zelo veliko število delcev, da dosežemo deterministično limito. Če pa sistem ni fleksibilen in ima zelo negativno lokalno divergenco, je atraktor težje deformirati in ni tako dovzeten za stohastične efekte. Ugotovimo, da v tem primeru zadošča že majhno število delcev, da dosežemo deterministično limito. Zato bomo natančneje obravnavali fleksibilne sisteme, ki so omejeni s številom delcev oz. volumnom, saj so stohastični efekti v takem sistemu vselej prisotni in lahko spremenijo odziv sistema do te mere, da ga je nujno stohastično simulirati.

4.2.1 Somogyi - Stuckijev model

Kot prvi model za znotrajcelične kalcijeve oscilacije izberemo model, ki sta ga predlagala Somogyi in Stucki leta 1991, saj je model relativno enostaven in zelo podoben brusselatorju, ki ga že znamo stohastično simulirati. Opisuje hormonsko povzročene oscilacije proste znotrajcelične koncentracije kalcija [35]. Pojav takih oscilacij opazimo v celicah jeter kot odziv na hormonsko stimulacijo, ki nastane pri razgradnji fosfoinositida. Te pojave razložimo s kooperativno, pozitivno povratno vezavo Ca^{2+} na svojo lastno sprostitelj iz shrambe občutljive na $InsP_3$ (inositol 1, 4, 5 - trifosfat). Ta shramba je del endoplazemskega retikuluma (ER), ki je občutljiv na $InsP_3$. Kinetični zakoni, ki opisujejo ta model, imajo matematično obliko, ki zelo spominja na brusselator, to je hipotetični kemijski model, ki pa vsebuje malo verjetni reakcijski korak, sestavljen iz reakcije treh molekul ($2Y_1 + Y_2 \xrightarrow{c_3} 3Y_1$), kljub temu pa daje realistično biološko interpretacijo za disipativne sisteme. Eksperimentalna opazovanja potrjujejo pravilnost in napovedi tega matematičnega modela.

Model kalcijevih oscilacij vsebuje dve spremenljivki, in sicer koncentracijo prostega kalcija v citozolu (Y) in koncentracijo prostega kalcija v shrambi endoplazemskega retikuluma ER (X):

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= k'Y - kX - \alpha f(Y)X \\ \frac{dY}{dt} &= kX - k'Y + \alpha f(Y)X + \gamma - \beta Y\end{aligned}\tag{4.3}$$

Če izberemo $k = 0$ in $f(Y) = Y^2$, res dobimo enačbe za brusselator. Vendar pa se izkaže, da je mehanizem sproščanja kalcija iz ER bolj zapleten, zato je bolj ustrezen izraz:

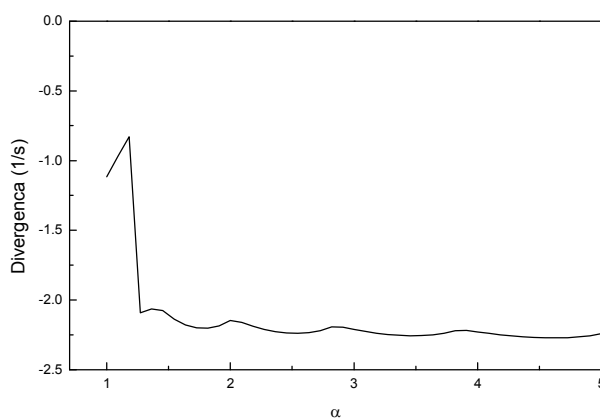
$$f(Y) = \frac{Y^n}{a^n + Y^n}\tag{4.4}$$

Pri tem je $n > 1$ in ni nujno naravno število. Izberemo $n = 4$, tako da dobimo stabilne oscilacije. Če člen $f(Y)$ vstavimo v diferencialni enačbi, lahko sedaj zapišemo celotne enačbe, primerne za numerično obravnavo, in dobimo:

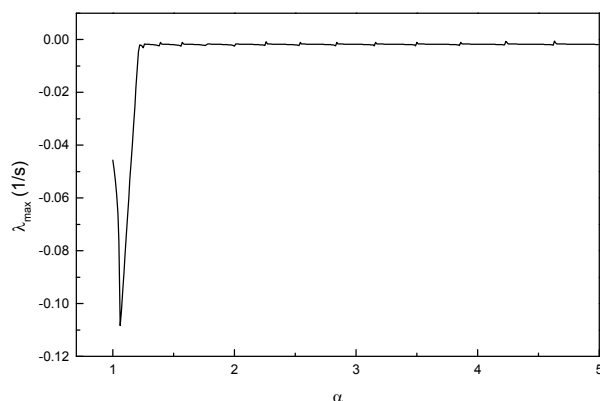
$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= k'Y - kX - \alpha \frac{Y^n}{a^n + Y^n} X \\ \frac{dY}{dt} &= kX - k'Y + \alpha \frac{Y^n}{a^n + Y^n} X + \gamma - \beta Y\end{aligned}\tag{4.5}$$

Z izbiro primernih konstant in začetnih vrednosti lahko izračunamo fleksibilnost tega sistema (slika 10) tako, da izračunamo vrednost lokalne divergencije sistema v odvisnosti od parametra α . Zatem izberemo dve različni vrednosti parametra α . Izračun fleksibilnosti sistema pokaže,

da je le-ta po celotnem območju parametra α skoraj konstantna in ne moremo iskati rešitev sistema, ko je le-ta nefleksibilen oz. fleksibilen. Vendar je izračun kljub temu pomemben, saj lahko preverimo veljavnost naše hipoteze tako, da poiščemo območje bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti pri dveh različnih vrednostih parametra α ter enaki fleksibilnosti sistema. Ker je fleksibilnost v obeh primerih enaka, lahko pričakujemo, da bo tudi območje bližanja v obeh primerih enako. V obeh primerih bomo poiskali območje, v katerem se stohastična simulacija rešitve bliža deterministični limiti sistema, in ocenili, pri kolikšnem številu delcev v sistemu se to zgodi. Pri obravnavanem oscilatorju ponovno ne moremo preizkusiti, ali kompleksno vedenje, kot npr. kaos, vpliva na območje, kjer se stohastična simulacija bliža deterministični limiti, saj je tudi ta sistem le dvodimenzionalen in ne vsebuje kaotičnega vedenja.

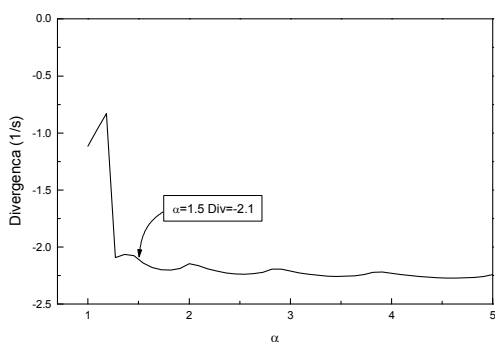


Slika 10: Somogyi-Stuckijev model - lokalna divergenca sistema. Vrednost parametrov: $k' = 2$, $k = 0.01$, $\gamma = 0.8$, $\beta = 1$, $a = 3$, $n = 4$ ter začetnih vrednosti: $X = 0.5$, $Y = 0.01$.

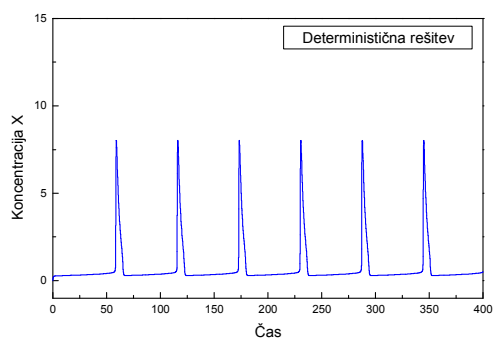


Slika 11: Somogyi-Stuckijev model - maksimalen eksponent Ljapunova. Vrednost parametrov: $k' = 2$, $k = 0.01$, $\gamma = 0.8$, $\beta = 1$, $a = 3$, $n = 4$ ter začetnih vrednosti: $X = 0.5$, $Y = 0.01$.

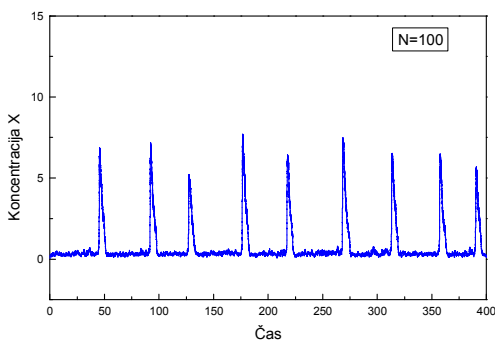
Z izračunom lokalne divergence sistema in s tem njegove fleksibilnosti ugotovimo, da je le-ta v odvisnosti od parametra α skoraj konstantna. Zatem izberemo dve vrednosti parametra α in raziščemo, kje leži območje bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti. Zaradi enake fleksibilnosti v obeh primerih naša hipoteza napove, da bo območje bližanja tudi enako. Izberemo vrednost $\alpha = 1.5$, kjer je sistem fleksibilen z divergenco $Div = -2.1 \text{ s}^{-1}$ ter vrednost $\alpha = 4.5$, kjer je sistem fleksibilen z divergenco $Div = -2.3 \text{ s}^{-1}$. Ko imamo podatke o fleksibilnosti sistema, se lahko lotimo iskanja območja, v katerem se stohastična simulacija približa deterministični limiti. Zato najprej poiščemo deterministično rešitev sistema, zatem pa ga še stohastično simuliramo pri različnih vrednostih števila delcev v sistemu in s primerjavo grafov poiščemo deterministično limito. Pri obravnavanem oscilatorju ponovno ne moremo preizkusiti, ali kompleksno vedenje vpliva na območje, kjer se stohastična simulacija bliža deterministični limiti, saj ima oscilator po vsem območju parametra α regularne oscilacije, zelo podobne tistim, ki smo jih dobili, ko smo obravnavali brusselator. Kljub temu pa lahko poiščemo območje bližanja stohastične simulacije deterministični limiti pri različnih parametrih α in enaki fleksibilnosti. Najprej poiščemo območje bližanja za sistem s parametrom $\alpha = 1.5$.



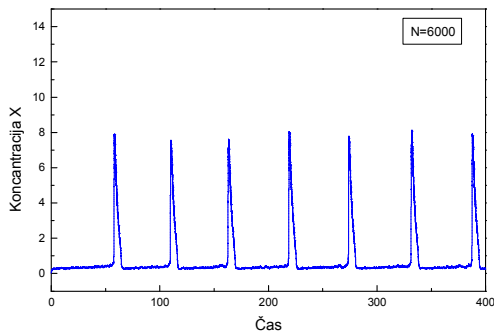
a)



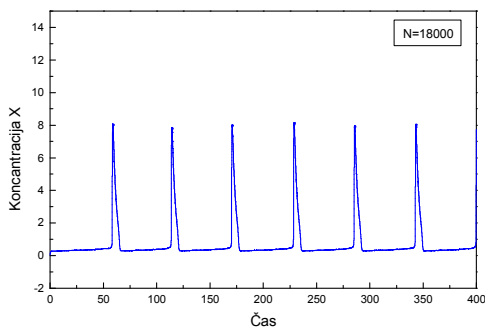
b)



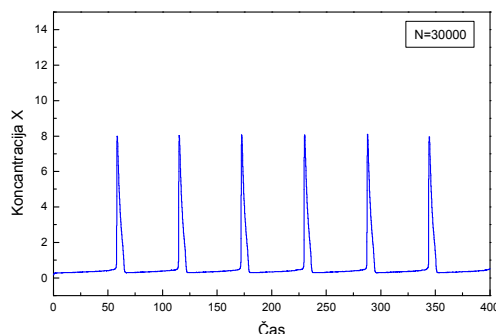
c)



d)



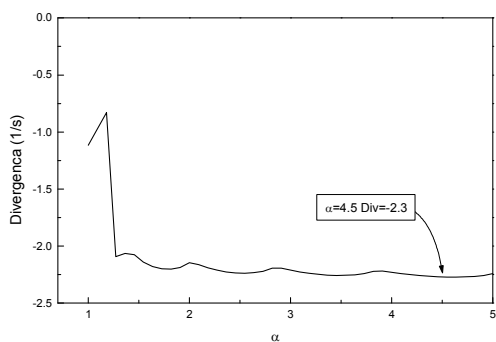
e)



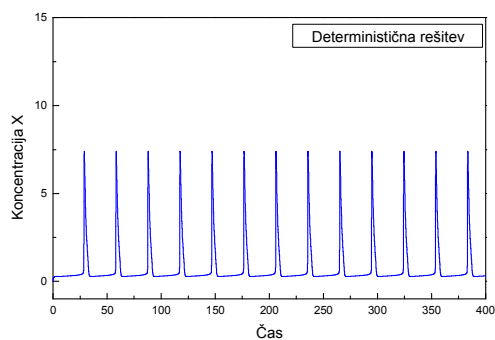
f)

Slika 12: Vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti za Somogyi-Stuckijev model. a) Lokalna divergenca sistema in izbira parametra α . b) Deterministična rešitev sistema pri izbrani vrednosti parametra α . c), d), e) in f) Stohastična simulacija rešitve pri izbrani vrednosti parametra α . Vrednost parametrov: $k' = 2$, $k = 0.01$, $\alpha = 1.5$, $\gamma = 0.8$, $\beta = 1$, $a = 3$, $n = 4$ ter začetnih vrednosti: $X = 0.5$, $Y = 0.01$.

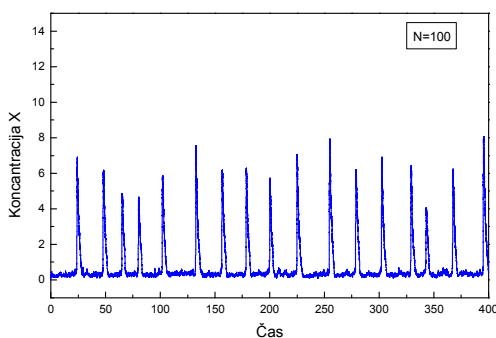
Rezultati na sliki 12, ki jih dobimo s stohastično simulacijo pri parametru $\alpha = 1.5$ kažejo, da se rešitev zelo dobro približa deterministični rešitvi pri številu delcev $N = 30000$. V tem območju se stohastična simulacija dovolj približa deterministični rešitvi, da ga izberemo za deterministično limito. Če uporabimo večje število delcev v stohastični simulaciji, je rešitev enaka deterministični rešitvi in uporabo stohastične metode za reševanje lahko nadomestimo z deterministično. Na enak način analiziramo bližanje stohastične rešitve deterministični limiti za sistem pri parametru $\alpha = 4.5$. Območje bližanja poiščemo na sliki 13:



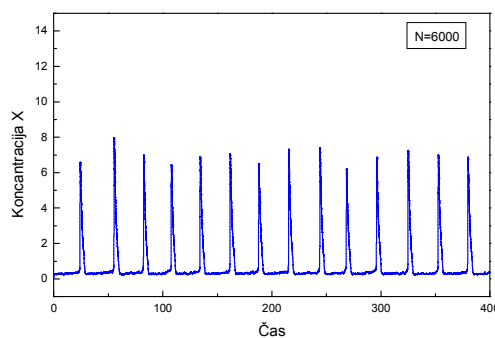
a)



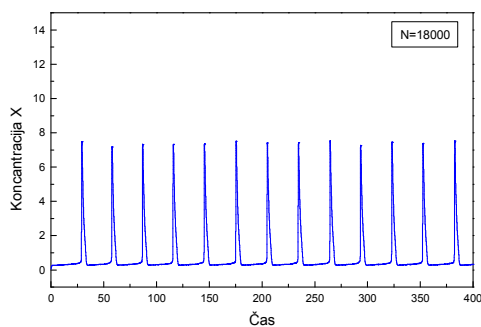
b)



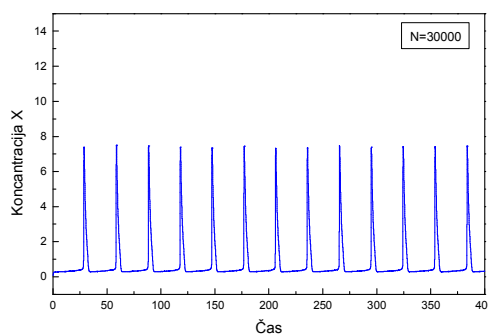
c)



d)



e)



f)

Slika 13: Vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti za Somogyi-Stuckijev model. a) Lokalna divergenca sistema in izbira parametra α . b) Deterministična rešitev sistema pri izbrani vrednosti parametra α . c), d), e) in f) Stohastična simulacija rešitve pri izbrani vrednosti parametra α . Vrednost parametrov: $k' = 2$, $k = 0.01$, $\alpha = 4.5$, $\gamma = 0.8$, $\beta = 1$, $a = 3$, $n = 4$ ter začetnih vrednosti: $X = 0.5$, $Y = 0.01$.

Rezultati na sliki 13, ki jih dobimo s stohastično simulacijo pri parametru $\alpha = 4.5$, kažejo, da se rešitev ponovno zelo dobro približa deterministični rešitvi pri številu delcev $N = 30000$, kar izberemo za deterministično limito.

S primerjavo rezultatov pri obeh izbranih parametrih $\alpha = 1.5$ in $Div = -2.1 \text{ s}^{-1}$ ter $\alpha = 4.5$ in $Div = -2.3 \text{ s}^{-1}$ ugotovimo, da je pri skoraj enaki fleksibilnosti sistema res v obeh primerih enako tudi območje, pri katerem sistem doseže deterministično limito $N = 30000$. Hipoteza, v kateri trdimo, da je fleksibilnost sistema odločilnega pomena za določanje območja bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti, je s tem ponovno potrjena.

Omeniti je potrebno še, da so enote za koncentracije izbrane tako, da lahko med seboj direktno primerjamo stohastično simulacijo in deterministično rešitev. Konstante so torej preračunane tako, da obe metodi dasta rezultate na isti skali.

Za nadaljnjo študijo fleksibilnosti in bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti pa lahko sedaj, ko smo algoritem uporabili na sistemu, ki ima skoraj konstantno fleksibilnost v območju parametra α , uporabimo kompleksnejši sistem, ki vsebuje tri spremenljivke in ima različna območja fleksibilnosti oz. nefleksibilnosti in s tem vrednosti lokalne divergence glede na različno izbrane parametre. Ker smo do sedaj obravnavali le dvodimenzionalne sisteme, kjer ni bilo kaotičnega vedenja, si zato v nadaljevanju izberemo dva tridimenzionalna sistema, ki sta kompleksnejša in omogočata tudi kompleksne oscilacije ter kaos.

4.2.2 Dupont - Goldbeterjev model

Model, ki ga uporabljamo tokrat, je razširjen minimalni model, ki sta ga zasnovala avtorja Dupont in Goldbeter (1993) za opis nastanka preprostih Ca^{2+} oscilacij kot odziv na zunajcelično stimulacijo [34, 38]. Originalen model vsebuje le dve spremenljivki, in sicer koncentraciji kalcija v citozolu ter znotrajcelični shrambi. Ker na delovanje celičnih mehanizmov, npr. sproščanje kalcija iz notranjih shramb v citozol (*CICR*), vpliva tudi sekundarni sporočevalec $InsP_3$, ga zajamemo v razširjenem modelu. Izkaže se, da je tak avtokatalitičen proces temeljni proces oscilatornega mehanizma in ga je pomembno upoštevati. Model tako vsebuje tri spremenljivke, in sicer koncentracijo prostega kalcija v citozolu (Z) in v notranji shrambi (Y) ter koncentracijo $InsP_3$ (A):

$$\begin{aligned}\frac{dZ}{dt} &= V_{in} - V_2 + V_3 + k_f Y - kZ \\ \frac{dY}{dt} &= V_2 - V_3 - k_f Y \\ \frac{dA}{dt} &= \beta V_4 - V_5 - \varepsilon A\end{aligned}\tag{4.6}$$

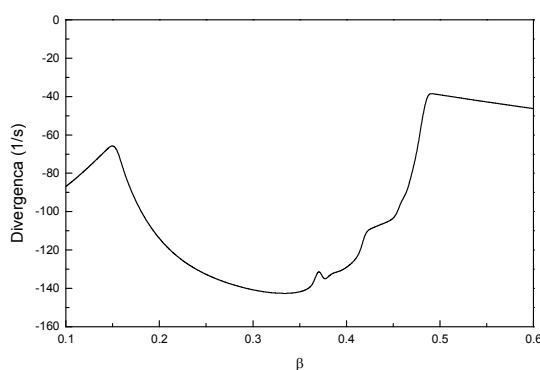
Posamezni členi imajo pri tem naslednjo obliko:

$$\begin{aligned}V_{in} &= V_0 + \beta V_1 \\ V_2 &= \frac{V_{m2} Z^2}{K_2^2 + Z^2} \\ V_3 &= \frac{V_{m3} Z^4}{K_z^4 + Z^4} \cdot \frac{Y^2}{K_y^2 + Y^2} \cdot \frac{A^4}{K_a^4 + A^4} \\ V_5 &= \frac{V_{m5} A}{K_5 + A} \cdot \frac{Z^2}{K_d^2 + Z^2}\end{aligned}\tag{4.7}$$

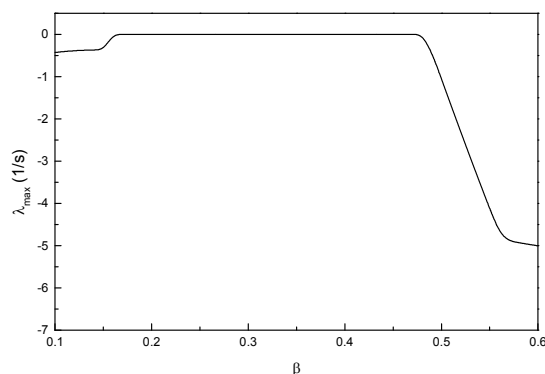
Model lahko opišemo z ustreznimi diferencialnimi enačbami, v katerih so vsi posamezni členi že vstavljeni v enačbe in tako dobimo naslednjo obliko sistema, primerno za numerično obravnavo:

$$\begin{aligned}\frac{dZ}{dt} &= V_0 + \beta V_1 - \frac{V_{m2} Z^2}{K_2^2 + Z^2} + \frac{V_{m3} Z^4}{K_z^4 + Z^4} \cdot \frac{Y^2}{K_y^2 + Y^2} \cdot \frac{A^4}{K_a^4 + A^4} + k_f Y - kZ \\ \frac{dY}{dt} &= \frac{V_{m2} Z^2}{K_2^2 + Z^2} + \frac{V_{m3} Z^4}{K_z^4 + Z^4} \cdot \frac{Y^2}{K_y^2 + Y^2} \cdot \frac{A^4}{K_a^4 + A^4} - k_f Y \\ \frac{dA}{dt} &= \beta V_4 - \frac{V_{m5} A}{K_5 + A} \cdot \frac{Z^2}{K_d^2 + Z^2} - \varepsilon A\end{aligned}\tag{4.8}$$

Z izbiro primernih konstant in začetnih vrednosti lahko izračunamo fleksibilnost tako, da izračunamo vednost lokalne divergence sistema v odvisnosti od parametra β (slika 14). Zatem izberemo dve vrednosti parametra β tako, da je sistem zelo fleksibilen z vrednostjo lokalne divergence blizu nič, oziroma tako, da je sistem nefleksibilen z zelo negativno vrednostjo lokalne divergence. V obeh primerih bomo poiskali območje, v katerem se stohastična simulacija rešitve bliža deterministični limiti sistema in ocenili, pri kolikšnem številu delcev v sistemu se to zgodi. Pri tem z izračunom maksimalnega eksponenta Ljapunova preizkusimo tudi, ali ima oscilator območje, kjer je vedenje kaotično (slika 15). Vedenje sistema je kaotično, če je vrednost maksimalnega eksponenta Ljapunova večja od nič. Tako bomo poskusili raziskati, ali kompleksno vedenje sistema, kot je npr. kaos, vpliva na območje števila delcev, pri katerem se stohastične simulacije približajo deterministični limiti.

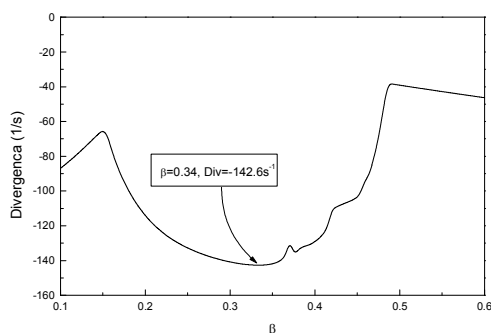


Slika 14: Dupont-Goldbeterjev model - lokalna divergenca sistema. Vrednost parametrov: $K_2 = 0.1 \mu M$, $K_5 = 1 \mu M$, $K_a = 0.1 \mu M$, $K_d = 0.6 \mu M$, $K_y = 0.2 \mu M$, $K_z = 0.3 \mu M$, $V_{m2} = 6 \mu M/min$, $V_{m3} = 20 \mu M/min$, $V_{m5} = 30 \mu M/min$, $V_4 = 2.5 \mu M/min$, $V_1 = 2 \mu M/min$, $V_0 = 2 \mu M/min$, $k = 10 min^{-1}$, $k_f = 1 min^{-1}$, $\varepsilon = 1 min^{-1}$ ter začetnih vrednosti: $Z = 0.46 \mu M$, $Y = 2.6 \mu M$, $A = 1.1 \mu M$.

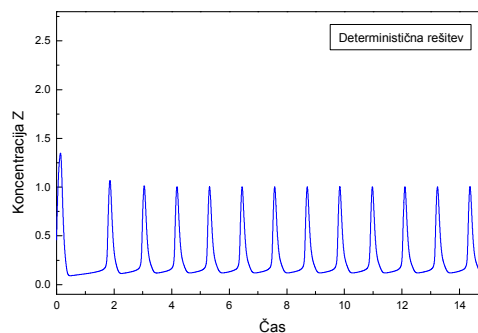


Slika 15: Dupont-Goldbeterjev model - maksimalen eksponent Ljapunova. Vrednost parametrov: $K_2 = 0.1 \mu M$, $K_5 = 1 \mu M$, $K_a = 0.1 \mu M$, $K_d = 0.6 \mu M$, $K_y = 0.2 \mu M$, $K_z = 0.3 \mu M$, $V_{m2} = 6 \mu M/min$, $V_{m3} = 20 \mu M/min$, $V_{m5} = 30 \mu M/min$, $V_4 = 2.5 \mu M/min$, $V_1 = 2 \mu M/min$, $V_0 = 2 \mu M/min$, $k = 10 min^{-1}$, $k_f = 1 min^{-1}$, $\varepsilon = 1 min^{-1}$ ter začetnih vrednosti: $Z = 0.46 \mu M$, $Y = 2.6 \mu M$, $A = 1.1 \mu M$.

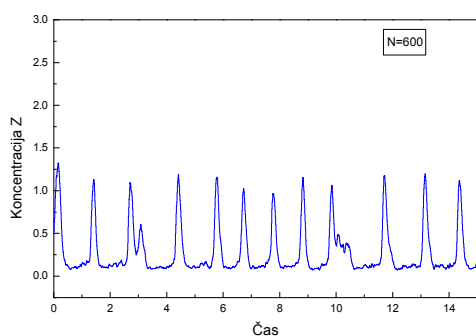
Z izračunom lokalne divergencije sistema in njegove fleksibilnosti sedaj izberemo vrednost parametra β tako, da je sistem fleksibilen oziroma nefleksibilen. Izberemo vrednost $\beta = 0.34$, kjer je sistem nefleksibilen z divergenco $Div = -142.6 \text{ s}^{-1}$ in vrednost $\beta = 0.48$, kjer je sistem fleksibilen z divergenco $Div = -51.6 \text{ s}^{-1}$. Zatem se lahko lotimo iskanja območja, v katerem se stohastična simulacija približa deterministični limiti. Najprej poiščemo deterministično rešitev sistema, nato pa ga še stohastično simuliramo pri različnih vrednostih števila delcev v sistemu in s primerjavo grafov poiščemo deterministično limito. Z izračunom maksimalnega eksponenta Ljapunova smo ugotovili, da po celotnem območju parametra β vrednost ni večja od nič, kar bi kazalo na kaotično vedenje sistema. Pri tem oscilatorju ponovno ne moremo preizkusiti, ali kompleksno vedenje, kot npr. kaos, vpliva na območje, kjer se stohastična simulacija bliža deterministični limiti. Kljub temu pa lahko poiščemo območje bližanja stohastične simulacije deterministični limiti pri različni fleksibilnosti. Najprej poiščemo območje bližanja za nefleksibilen sistem s parametrom $\beta = 0.34$.



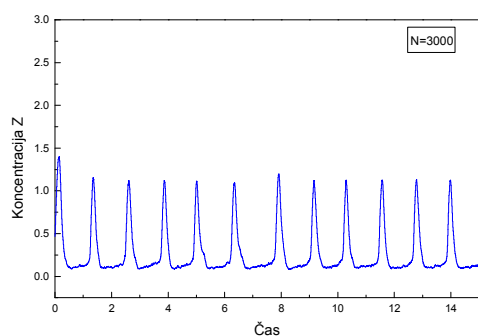
a)



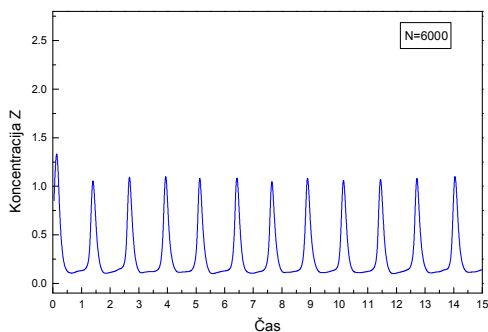
b)



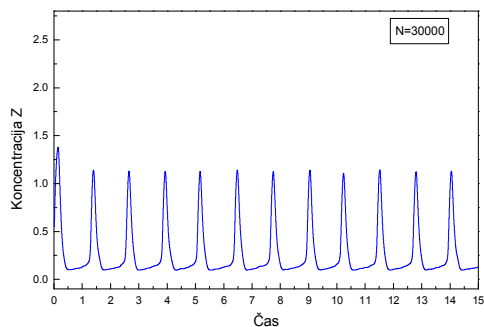
c)



d)



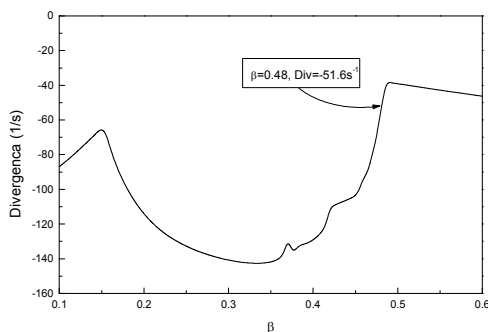
e)



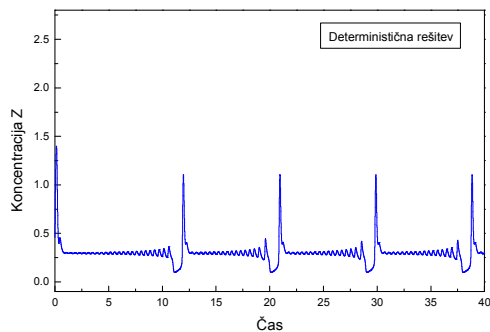
f)

Slika 16: Vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti za Dupont-Goldbeterjev model. a) Lokalna divergenca sistema in izbira parametra β . b) Deterministična rešitev sistema pri izbrani vrednosti parametra β . c), d), e), in f) Stohastična simulacija rešitve pri izbrani vrednosti parametra β . Vrednost parametrov: $K_2 = 0.1 \mu M$, $K_5 = 1 \mu M$, $K_a = 0.1 \mu M$, $K_d = 0.6 \mu M$, $K_y = 0.2 \mu M$, $K_z = 0.3 \mu M$, $V_{m2} = 6 \mu M/min$, $V_{m3} = 20 \mu M/min$, $V_{m5} = 30 \mu M/min$, $V_4 = 2.5 \mu M/min$, $V_1 = 2 \mu M/min$, $V_0 = 2 \mu M/min$, $k = 10 min^{-1}$, $k_f = 1 min^{-1}$, $\varepsilon = 1 min^{-1}$ ter začetnih vrednosti: $Z = 0.46 \mu M$, $Y = 2.6 \mu M$, $A = 1.1 \mu M$.

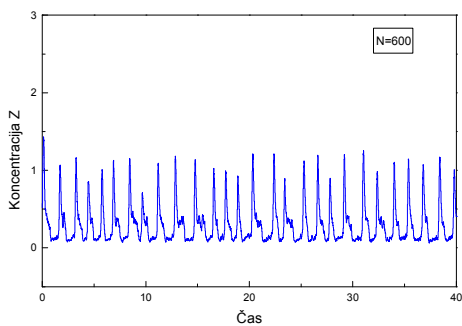
Rezultati na sliki 16, ki jih dobimo s stohastično simulacijo pri parametru $\beta = 0.34$ kažejo, da se rešitev zelo dobro približa deterministični rešitvi že pri številu delcev $N = 30000$. V tem območju se stohastična simulacija dovolj približa deterministični rešitvi, da ga lahko izberemo za deterministično limito. Na enak način analiziramo bližanje stohastične rešitve deterministični limiti za sistem pri parametru $\beta = 0.48$. Območje bližanja poiščemo na sliki 17:



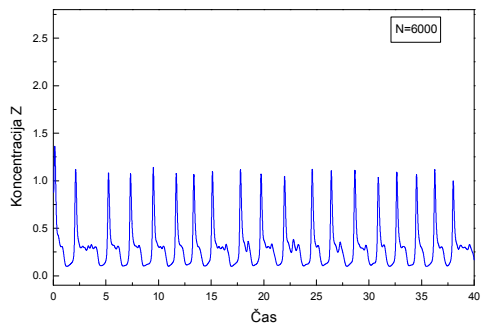
a)



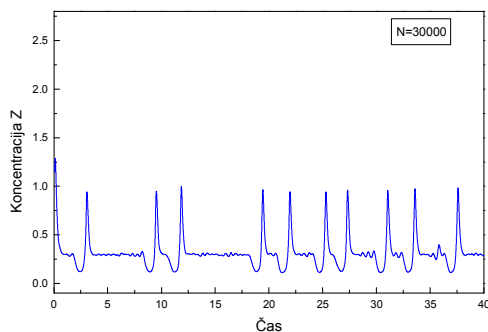
b)



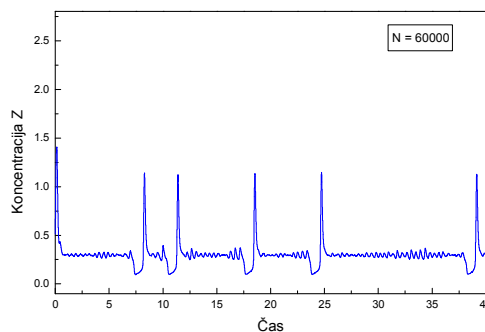
c)



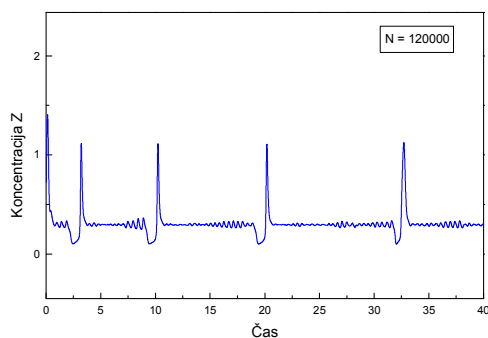
d)



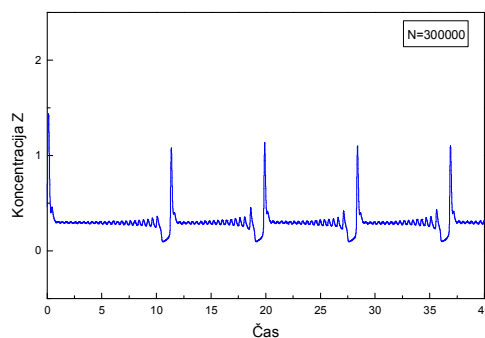
e)



f)



g)



h)

Slika 17: Vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti za Dupont-Goldbeterjev model. a) Lokalna divergenca sistema in izbira parametra β . b) Deterministična rešitev sistema pri izbrani vrednosti parametra β . c), d), e), f), g) in h) Stohastična simulacija rešitve pri izbrani vrednosti parametra β . Vrednost parametrov: $K_2 = 0.1 \mu M$, $K_5 = 1 \mu M$, $K_a = 0.1 \mu M$, $K_d = 0.6 \mu M$, $K_y = 0.2 \mu M$, $K_z = 0.3 \mu M$, $V_{m2} = 6 \mu M/min$, $V_{m3} = 20 \mu M/min$, $V_{m5} = 30 \mu M/min$, $V_4 = 2.5 \mu M/min$, $V_1 = 2 \mu M/min$, $V_0 = 2 \mu M/min$, $k = 10 \text{ min}^{-1}$, $k_f = 1 \text{ min}^{-1}$, $\varepsilon = 1 \text{ min}^{-1}$ ter začetnih vrednosti: $Z = 0.46 \mu M$, $Y = 2.6 \mu M$, $A = 1.1 \mu M$.

Rezultati na sliki 17, ki jih tokrat dobimo s stohastično simulacijo pri parametru $\beta = 0.48$ kažejo, da se rešitev dovolj dobro približa deterministični rešitvi šele pri številu delcev $N = 300000$ in s tem doseže deterministično limito. Vidimo lahko, da je deterministična limita tokrat pri zelo visokem številu delcev.

Ugotovimo lahko, da je v primeru, ko je sistem nefleksibilen pri parametru $\beta = 0.34$ (slika 16) in ima atraktor v faznem prostoru močne privlačne lastnosti, za bližanje deterministični limiti potrebno bistveno manjše število delcev, kakor v primeru, ko je sistem fleksibilen (slika 17). V primeru nefleksibilnega sistema se izkaže, da naključne fluktuacije ne vplivajo na izid simulacije ter tako stohastični efekti v sistemu ne pridejo do izraza.

Nekoliko drugačna je analiza rezultatov, ko je sistem fleksibilen pri izbiri parametra $\beta = 0.48$ (slika 17). S primerjavo stohastične simulacije pri majhnem številu delcev in deterministične rešitve takoj ugotovimo, da je oblika oscilacij tokrat povsem drugačna in da naključne fluktuacije v sistemu močno vplivajo na rešitev. Privlačne lastnosti atraktorja v

faznem prostoru so šibkejšje, zato je sistem bolj fleksibilen in dovzeten za stohastične efekte. Da bi se sistem približal deterministični limiti, potrebujemo zelo veliko število delcev.

Če povzamemo rezultate, lahko vidimo, da je pri parametru $\beta = 0.34$ sistem nefleksibilen z divergenco $Div = -142.6 \text{ s}^{-1}$ in deterministično limito pri $N = 30000$ delcih, pri parametru $\beta = 0.48$ pa je sistem fleksibilen z divergenco $Div = -51.6 \text{ s}^{-1}$ in deterministično limito pri $N = 300000$ delcih. Rezultati se zelo dobro skladajo s hipotezo, ki smo jo postavili na začetku, da fleksibilnost sistema vpliva na območje bližanja stohastičnih rešitev deterministični limiti.

Omeniti je potrebno še, da je lahko v sistemu število delcev navzgor omejeno, tako da večanje števila delcev ni mogoče. S primerjavo slik 17 d) pri $N = 6000$ in 17 g) pri $N = 120000$ vidimo, da se rezultata bistveno razlikujeta, če je število delcev v sistemu majhno, sistem pa je fleksibilen. V tem primeru nam stohastična simulacija da drugačne rezultate od deterministične rešitve in ti efekti lahko igrajo pomembno vlogo pri odzivu sistema. Za tipično celico, ki ima volumen reda velikosti nekaj $10 \mu\text{m}^3$ in število kalcijevih ionov reda nekaj tisoč, so stohastični efekti očitno zelo pomembni in jih je potrebno pri delovanju celičnih mehanizmov upoštevati, predvsem, če je sistem fleksibilen.

Enote za koncentracijo kalcijevih ionov so pri izračunih ponovno izbrane tako, da lahko med seboj direktno primerjamo stohastično simulacijo ter deterministično rešitev. Ker pri obravnavanem modelu ni bilo mogoče preveriti, ali kompleksne oscilacije, kot npr. kaos, tudi vplivajo na območje bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti, saj model pri izbranih parametrih ne vsebuje kaotičnega vedenja, pa lahko to storimo pri naslednjem obravnavanem modelu.

4.2.3 Model Kummerjeve

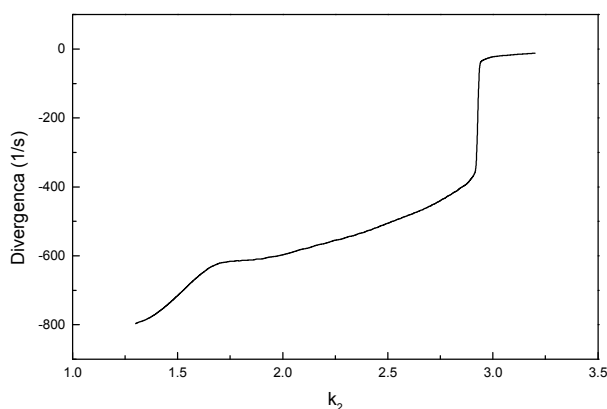
Model, ki si ga bomo ogledali nazadnje, je zasnovala Kummerjeva s sodelavci leta 2000 na podlagi eksperimentalnih opazovanj kalcijevih oscilacij v hepatocitih [36]. To so celice, ki sestavljajo 70 do 80 % jeter in igrajo pomembno vlogo pri sintezi proteinov, shranjevanju proteinov, preoblikovanju ogljikovodikov, sintezi holesterola, fosfolipidov, razstrupljanju, preoblikovanju in izločanju zunanje in notranje nastalih spojin. Posebnost modela je, da vključuje povratno inhibicijo na kompleks ligand – receptor s pomočjo kalcija (Ca^{2+}) in aktivirane fosfolipaze C (PLC). Prav tako zajema tudi vedenje aktivirane G_α podenote, ki je odvisno predvsem od vrste receptorjev, na katere deluje na znotrajcelični strani. Model lahko prikaže preproste periodične oscilacije in periodične »bursting« oscilacije in je eden izmed prvih modelov, ki zmore prikazati kaotične oscilacije.

Model, ki ga uporabimo tukaj, tako vsebuje tri spremenljivke, in sicer koncentracijo aktivne G_α podenote (A), koncentracijo aktivne fosfolipaze C - PLC (B) in koncentracijo prostega kalcija Ca^{2+} v citozolu (C). Model opišemo z naslednjimi diferencialnimi enačbami:

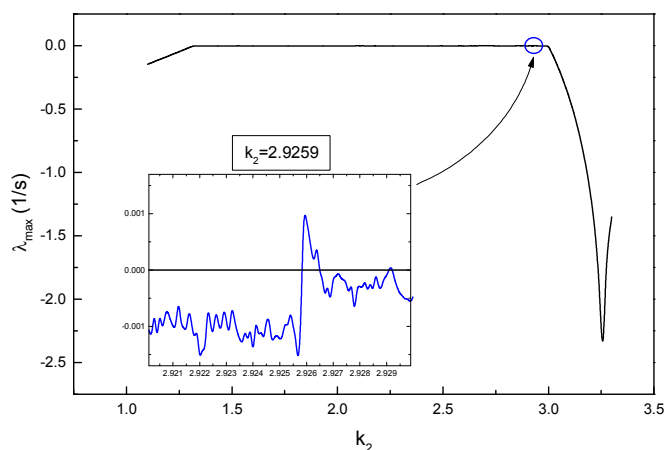
$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= k_1 + k_2A - k_3 \frac{A \cdot B}{(A + K_4)} - k_5 \frac{A \cdot C}{(A + K_6)} \\ \frac{dB}{dt} &= k_7A - k_8 \frac{B}{(B + K_9)} \\ \frac{dC}{dt} &= k_{10}A - k_{11} \frac{C}{(C + K_{12})} \end{aligned} \quad (4.9)$$

Z izbiro primernih konstant in začetnih vrednosti lahko izračunamo fleksibilnost tako, da izračunamo vednost lokalne divergence sistema v odvisnosti od parametra k_2 (slika 18). Zatem izberemo štiri vrednosti parametra k_2 tako, da je sistem zelo fleksibilen z vrednostjo lokalne divergence blizu nič, oziroma tako da je sistem nefleksibilen z zelo negativno vrednostjo lokalne divergence. V vseh štirih primerih bomo poiskali območje, v katerem se stohastična simulacija rešitve bliža deterministični limiti sistema, in ocenili, pri kolikšnem številu delcev v sistemu se to zgodi. Pri tem z izračunom maksimalnega eksponenta Ljapunova preizkusimo tudi, ali ima oscilator območje, kjer je vedenje kaotično (slika 19). Vedenje sistema je kaotično, če je vrednost maksimalnega eksponenta Ljapunova večja od nič. Tako bomo vnovič poskusili raziskati, ali kompleksno vedenje sistema, kot je npr. kaos, vpliva na območje števila delcev, pri katerem se stohastične simulacije približajo

deterministični limiti. Pri izbiri območja parametra k_2 zato pazimo, da zajamemo različne vrste oscilacij. Dobimo naslednje rezultate:



Slika 18: Model Kummerjeve - lokalna divergenca sistema. Vrednost parametrov: $k_1 = 0.212$, $k_2 = 2.9259$, $k_3 = 1.52$, $K_4 = 0.19$, $k_5 = 4.88$, $K_6 = 1.18$, $k_7 = 1.24$, $k_8 = 32.24$, $K_9 = 29.09$, $k_{10} = 13.58$, $k_{11} = 153$, $K_{12} = 0.16$ ter začetnih vrednosti: $A = 0.01$, $B = 0.01$, $C = 0.01$.



Slika 19: Model Kummerjeve - maksimalen eksponent Ljapunova. Vrednost parametrov: $k_1 = 0.212$, $k_3 = 1.52$, $K_4 = 0.19$, $k_5 = 4.88$, $K_6 = 1.18$, $k_7 = 1.24$, $k_8 = 32.24$, $K_9 = 29.09$, $k_{10} = 13.58$, $k_{11} = 153$, $K_{12} = 0.16$ ter začetnih vrednosti: $A = 0.01$, $B = 0.01$, $C = 0.01$

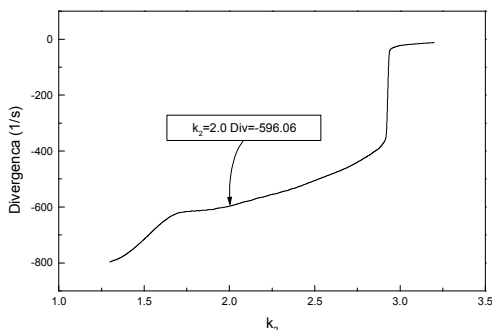
Iz analize grafa maksimalnega eksponenta Ljapunova vidimo, da z omenjenimi konstantami in parametri dobimo tudi kaotične oscilacije, saj maksimalen eksponent Ljapunova v majhnem delu obravnavanega območja k_2 postane pozitiven pri $k_2 = 2.9259$. Konstante sistema zato tokrat izberemo tako, da dobimo različno fleksibilnost sistema in tudi različne vrste oscilacij ter pri tem preučimo bližanje stohastičnih simulacij k deterministični limiti sistema. Na grafu za lokalno divergenco sistema zato izberemo vrednosti parametra k_2 tako, da lahko potrdimo hipotezo in hkrati pokažemo, da kompleksnost oscilacij za območje

bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti ni pomembna. Prvotne domneve so namreč napovedovale, da je sistem potrebno stohastično simulirati pri kompleksnih oscilacijah, kot je npr. kaos. Za ustrezno analizo bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti zato izberemo naslednje vrednosti parametra k_2 :

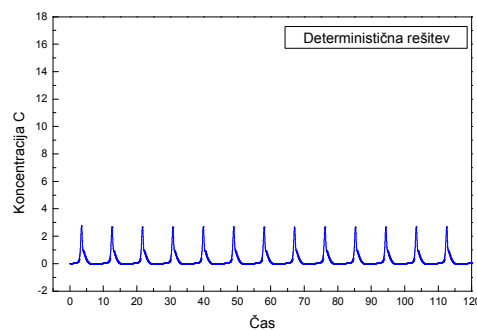
k_2	Vedenje sistema
2.0	Periodične »spiking« oscilacije
2.85	Periodične »bursting« oscilacije
2.9259	Kaos
2.95	Enostavne oscilacije

Tabela 2: Vedenje sistema v odvisnosti od parametra k_2

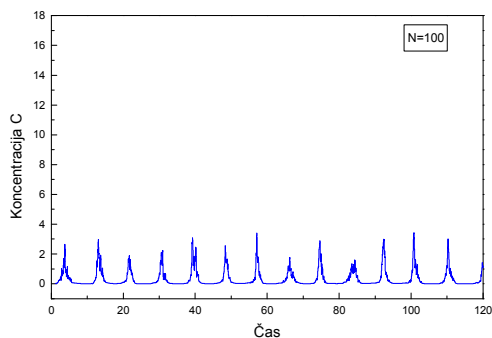
Najprej izberemo vrednost $k_2 = 2.0$, kjer je sistem nefleksibilen z divergenco $Div = -596.06 \text{ s}^{-1}$, in dobimo periodične »spiking« oscilacije. Določimo območje, v katerem se stohastična simulacija približa deterministični limiti. Poiščemo deterministično rešitev sistema, nato pa ga še stohastično simuliramo pri različnih vrednostih števila delcev v sistemu in s primerjavo grafov poiščemo deterministično limito.



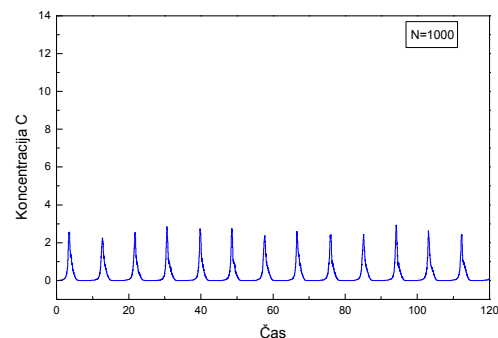
a)



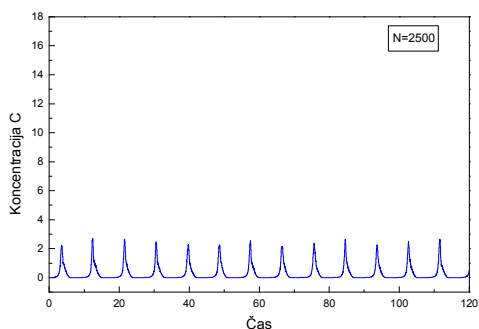
b)



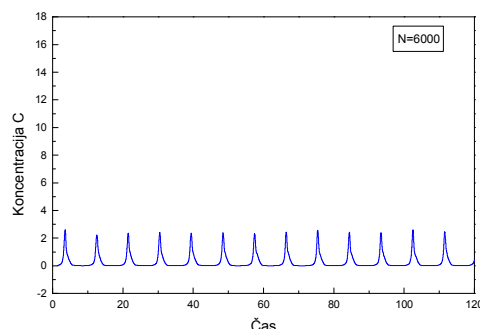
c)



d)



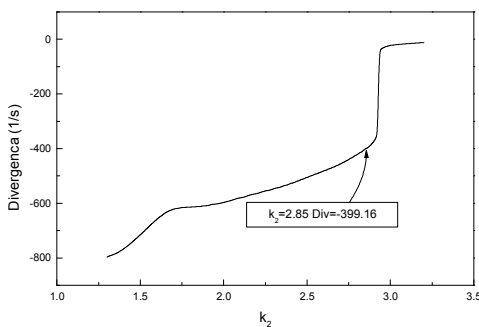
e)



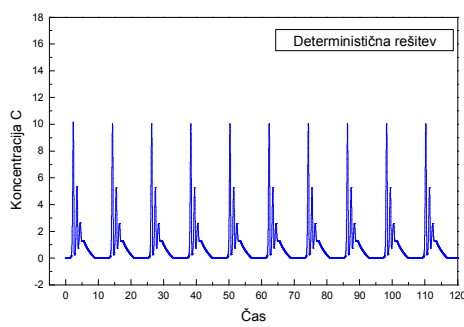
f)

Slika 20: Vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti za model Kummerjeve. a) Lokalna divergenca sistema ter izbira parametra k_2 . b) Deterministična rešitev sistema pri izbrani vrednosti parametra k_2 . c), d), e) in f) Stohastična simulacija rešitve pri izbrani vrednosti parametra k_2 . Vrednost parametrov: $k_1 = 0.212$, $k_2 = 2$, $k_3 = 1.52$, $K_4 = 0.19$, $k_5 = 4.88$, $K_6 = 1.18$, $k_7 = 1.24$, $k_8 = 32.24$, $K_9 = 29.09$, $k_{10} = 13.58$, $k_{11} = 153$, $K_{12} = 0.16$ in začetnih vrednosti: $A = 0.01$, $B = 0.01$, $C = 0.01$.

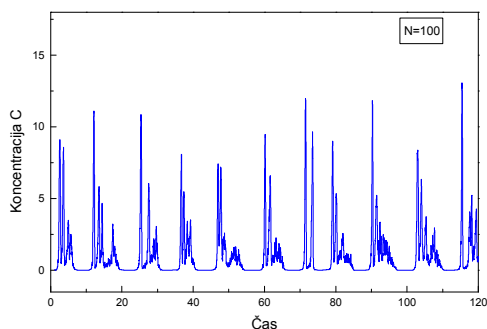
Rezultati na sliki 20, ki jih dobimo s stohastično simulacijo pri parametru $k_2 = 2.0$ kažejo, da se rešitev zelo dobro približa deterministični rešitvi že pri številu delcev $N = 6000$, kar je posledica zelo negativne vrednosti lokalne divergenca $Div = -596.06 \text{ s}^{-1}$ in s tem zelo nefleksibilnega sistema. To območje izberemo za deterministično limito. Na enak način analiziramo bližanje stohastične rešitve deterministični limiti za sistem pri parametru $k_2 = 2.85$, ki je še vedno v območju nefleksibilnosti, oscilacije pa postanejo kompleksnejše. Območje bližanja poiščemo na sliki 21:



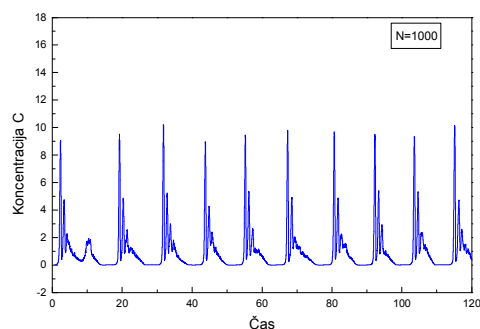
a)



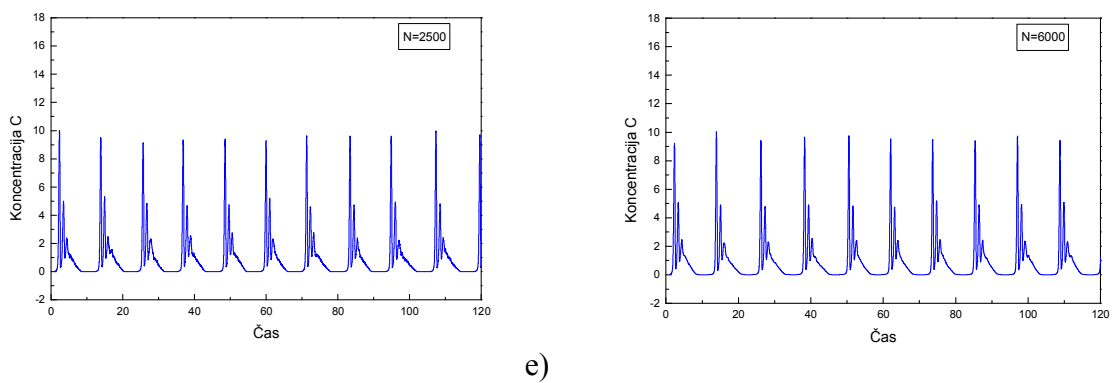
b)



c)

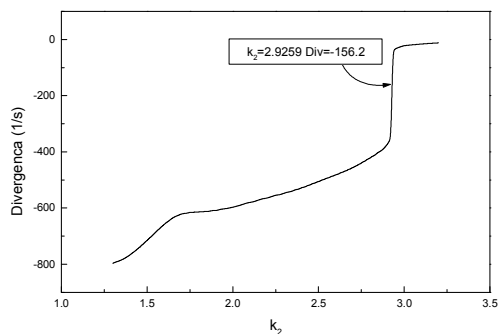


d)

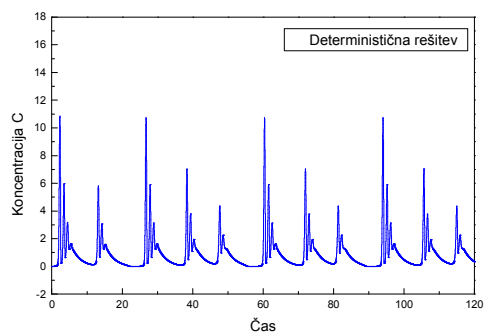


Slika 21: Vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti za model Kummerjeve. a) Lokalna divergenca sistema ter izbira parametra k_2 . b) Deterministična rešitev sistema pri izbrani vrednosti parametra k_2 . c), d), e) in f) Stohastična simulacija rešitve pri izbrani vrednosti parametra k_2 . Vrednost parametrov: $k_1 = 0.212$, $k_2 = 2.85$, $k_3 = 1.52$, $K_4 = 0.19$, $k_5 = 4.88$, $K_6 = 1.18$, $k_7 = 1.24$, $k_8 = 32.24$, $K_9 = 29.09$, $k_{10} = 13.58$, $k_{11} = 153$, $K_{12} = 0.16$ ter začetnih vrednosti: $A = 0.01$, $B = 0.01$, $C = 0.01$.

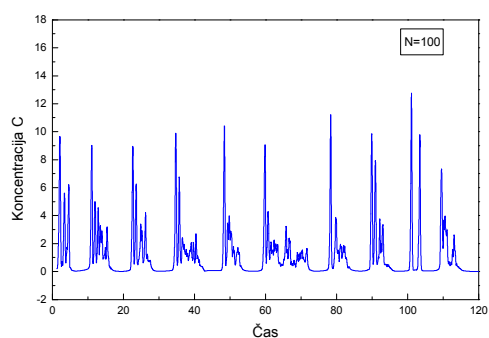
Rezultati na sliki 21, ki jih dobimo s stohastično simulacijo pri parametru $k_2 = 2.85$ kažejo, da se rešitev ponovno zelo dobro približa deterministični rešitvi pri številu delcev $N = 6000$, kar je ponovno posledica zelo negativne vrednosti lokalne divergenc $Div = -399.16 \text{ s}^{-1}$ in s tem zelo nefleksibilnega sistema. V tem primeru je območje deterministične limite $N = 6000$ enako kakor prej, kljub temu da so oscilacije postale kompleksnejše, »bursting« oscilacije. Vidimo lahko, da vrsta oscilacij in stopnja kompleksnosti ne vplivata na območje bližanja, če sistem ostane zelo nefleksibilen z zelo negativno vrednostjo lokalne divergenc. Ugotovitev bomo ponovno potrdili v naslednjem koraku, ko z izbiro parametra k_2 , vedenje sistema postane kaotično. Ker postaja vrednost lokalne divergenc sistema vedno manj negativna, pričakujemo območje bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti pri nekoliko višjem številu delcev, vendar ne previsokem, saj je sistem še vedno dokaj nefleksibilen. V naslednjem koraku zato analiziramo bližanje stohastične rešitve deterministični limiti za sistem pri parametru $k_2 = 2.9259$, ki je še vedno v območju nefleksibilnosti, oscilacije pa so kaotične. Območje bližanja poiščemo na sliki 22:



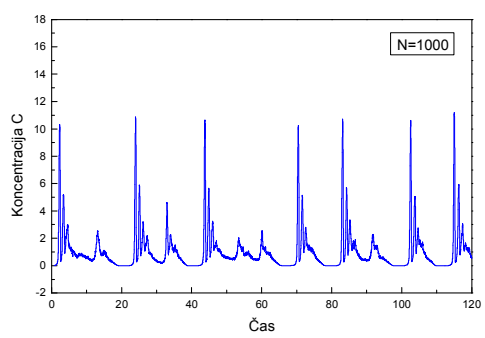
a)



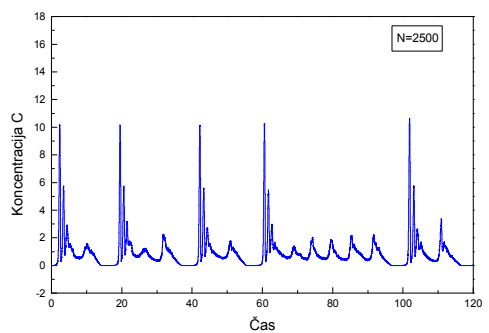
b)



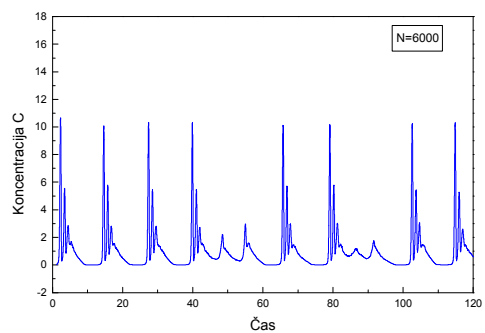
c)



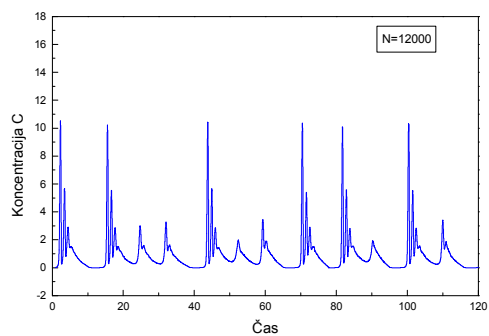
d)



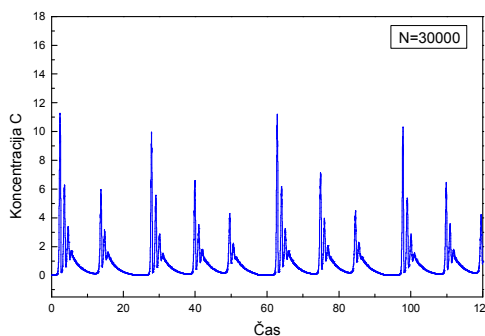
e)



f)



g)

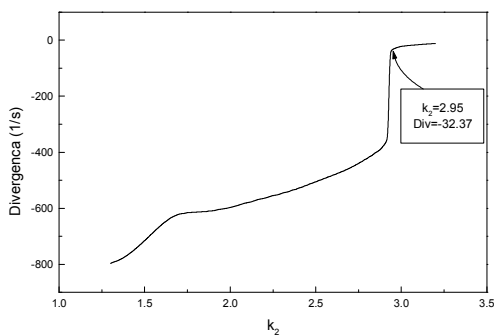


h)

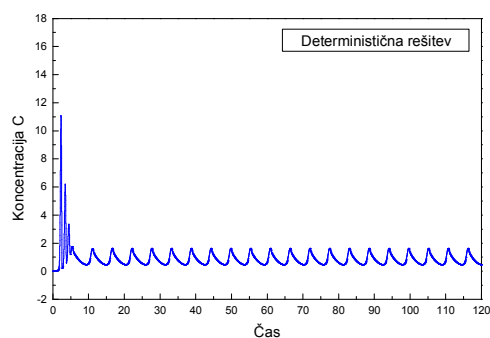
Slika 22: Vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti za model Kummerjeve. a) Lokalna divergenca sistema ter izbira parametra k_2 . b) Deterministična rešitev sistema pri izbrani vrednosti parametra k_2 . c), d), e), f), g) in h) Stohastična simulacija rešitev pri izbrani vrednosti parametra k_2 . Vrednost parametrov: $k_1 = 0.212$, $k_2 = 2.9259$, $k_3 = 1.52$, $K_4 = 0.19$, $k_5 = 4.88$, $K_6 = 1.18$, $k_7 = 1.24$, $k_8 = 32.24$, $K_9 = 29.09$, $k_{10} = 13.58$, $k_{11} = 153$, $K_{12} = 0.16$ in začetnih vrednosti: $A = 0.01$, $B = 0.01$, $C = 0.01$.

Rezultati na sliki 22, ki jih dobimo s stohastično simulacijo pri parametru $k_2 = 2.9259$ kažejo, da se tokrat rešitev zelo dobro približa deterministični rešitvi pri številu delcev $N = 30000$, kar je posledica še vedno dokaj negativne vrednosti lokalne divergence $Div = -156.2 \text{ s}^{-1}$ in s tem nefleksibilnega sistema. Območje, kjer dosežemo deterministično limito $N = 30000$, je v tem primeru pri nekoliko višjem številu delcev, saj je tudi vrednost lokalne divergence zrasla proti nič. Kljub temu je območje, kjer dosežemo deterministično limito, še vedno pri dokaj nizkem številu delcev, čeprav so oscilacije kaotične. Ugotovitev ponovno kaže, da kompleksnost oscilacij ne vpliva na območje bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti, saj bi za kompleksno vedenje, kakor je kaos, lahko pričakovali, da bo potrebno zelo veliko število delcev za bližanje deterministični limiti, za kar pa se izkaže, da ni res. Vpliv na območje bližanja ima izključno fleksibilnost sistema, kar potrjuje našo hipotezo.

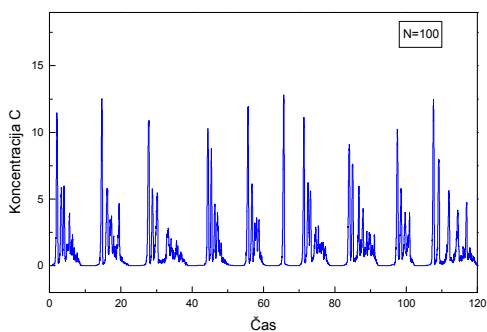
Nazadnje moramo analizirati še bližanje stohastičnih simulacij deterministični limiti v primeru, ko je sistem fleksibilen. V tem primeru je vrednost lokalne divergence vedno manj negativna in je že blizu nič. Izberemo vrednost parametra $k_2 = 2.95$, ki je že v fleksibilnem območju, oscilacije pa so enostavne. Zaradi fleksibilnosti sistema pričakujemo območje bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti pri visokem številu delcev, čeprav so oscilacije enostavne. Stohastični efekti pri majhnem številu delcev in fleksibilnem sistemu imajo tokrat že močan vpliv na vedenje sistema. Območje bližanja poiščemo na sliki 23:



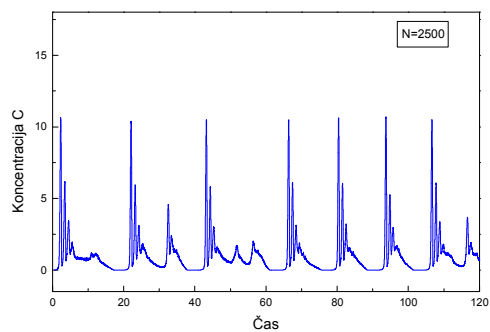
a)



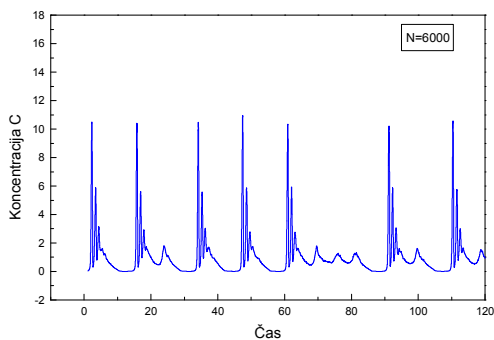
b)



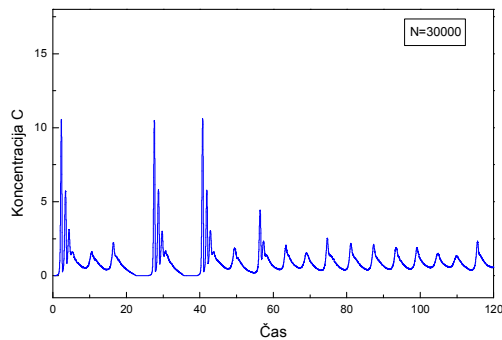
c)



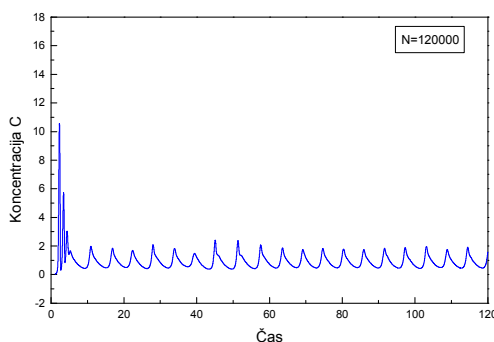
d)



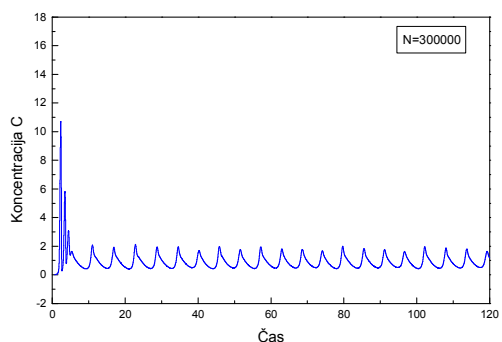
e)



f)



g)



h)

Slika 23: Vpliv fleksibilnosti na bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti za model Kummerjeve. a) Lokalna divergenca sistema in izbira parametra k_2 . b) Deterministična rešitev sistema pri izbrani vrednosti parametra k_2 . c), d), e), f), g) in h) Stohastična simulacija rešitve pri izbrani vrednosti parametra k_2 . Vrednost parametrov: $k_1 = 0.212$, $k_2 = 2.95$, $k_3 = 1.52$, $K_4 = 0.19$, $k_5 = 4.88$, $K_6 = 1.18$, $k_7 = 1.24$, $k_8 = 32.24$, $K_9 = 29.09$, $k_{10} = 13.58$, $k_{11} = 153$, $K_{12} = 0.16$ in začetnih vrednosti: $A = 0.01$, $B = 0.01$, $C = 0.01$.

Rezultati na sliki 23, ki jih dobimo s stohastično simulacijo pri parametru $k_2 = 2.95$, kažejo, da se rešitev dovolj dobro približa deterministični rešitvi šele pri številu delcev $N = 300000$ in s tem doseže deterministično limito. Vidimo, da je deterministična limita tokrat pri zelo visokem številu delcev, saj je sistem zelo fleksibilen z vrednostjo lokalne divergenc $Div = -32.37 \text{ s}^{-1}$.

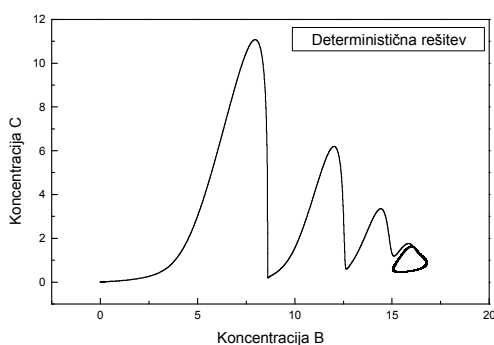
Pri tem je potrebno poudariti, da kljub enostavnim oscilacijam potrebujemo ogromno število delcev, da dosežemo deterministično limito, kar priča o tem, da stopnja kompleksnosti oscilacij ni ključnega pomena za bližanje stohastičnih simulacij deterministični limiti, kakor smo najprej domnevali. Ob analizi teh rezultatov pridemo še do naslednje zanimive ugotovitve, da pri stohastični simulaciji fleksibilnega sistema in dovolj nizkem številu delcev namesto enostavnih oscilacij lahko dobimo kompleksnejše oscilacije – slika 23 d) [40, 41].

Če povzamemo rezultate, lahko vidimo, da je sistem nefleksibilen pri parametrih $k_2 = 2.0$ in $k_2 = 2.85$ z vrednostjo lokalne divergenc $Div = -596.06 \text{ s}^{-1}$ in $Div = -399.16 \text{ s}^{-1}$ ter deterministično limito pri $N = 6000$. Pri parametru $k_2 = 2.9259$ z vrednostjo lokalne

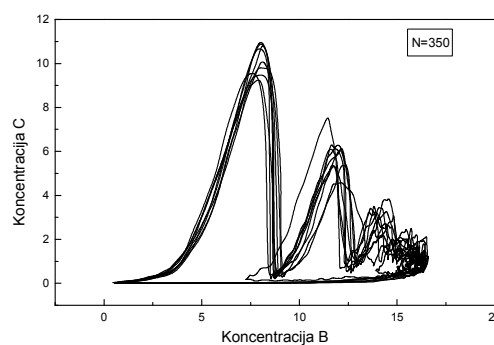
divergence $Div = -156.2 \text{ s}^{-1}$ sistem postane nekoliko bolj fleksibilen, kar takoj opazimo pri območju bližanja, ki se zviša na $N = 30000$ delcev. Nazadnje postane pri parametru $k_2 = 2.95$ sistem zelo fleksibilen z divergenco $Div = -32.37 \text{ s}^{-1}$, kar potrdimo z deterministično limito pri $N = 300000$ delcih. Rezultati se odlično skladajo s hipotezo, ki smo jo postavili na začetku, da fleksibilnost sistema vpliva na območje bližanja stohastičnih rešitev deterministični limiti.

Poudariti moramo, da je v nekaterih sistemih lahko število delcev dovolj majhno, da se ne moremo približati deterministični limiti. Tak primer lahko vidimo pri primerjavi slik 23 d) pri $N = 2500$ in 23 g) pri $N = 120000$, kjer se rezultata bistveno razlikujeta, če je število delcev v zelo fleksibilnem sistemu majhno. V tem primeru nam stohastična simulacija da drugačne rezultate od deterministične rešitve in sistem pri danih parametrih je potrebno stohastično simulirati, saj se dinamika sistema popolnoma spremeni.

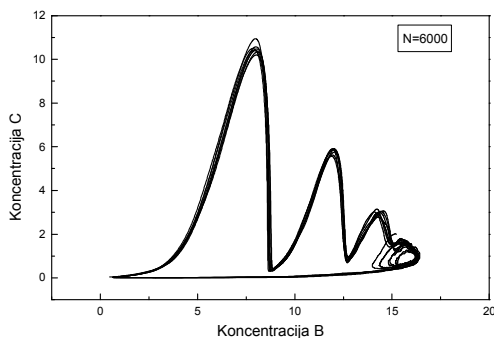
Fleksibilnost sistema zato izberemo za kriterij, s katerim ocenimo, ali bo potrebno za reševanje dinamičnega sistema uporabiti stohastično simulacijo rešitve ali pa bo deterministična rešitev dala ustrezen rezultat [32]. Fleksibilni sistemi z majhnim številom delcev, kot so na primer celice, ki lahko v svojih organelih prostornine okrog $10 \mu\text{m}^3$ vsebujejo le 1000 do 2000 kalcijevih ionov, so zelo izpostavljeni stohastičnim efektom in jih moramo stohastično simulirati [11]. Deterministične metode pa še vedno ustrezajo pri nefleksibilnih sistemih in sistemih z velikim številom delcev. Te efekte lahko preučujemo tudi s pomočjo trajektorij v faznem prostoru. Pri majhnem številu delcev so naključne fluktuacije zelo izrazite, pri velikem številu pa krivulje postanejo bolj gladke in podobne tistim, ki jih napove deterministična rešitev sistema - slika 24:



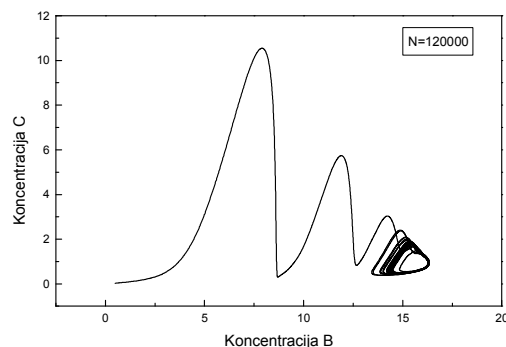
a)



b)



c)



d)

Slika 24: Fazni diagram za model Kummerjeve: a) deterministična rešitev, b), c) in d) stohastična rešitev pri izbranem številu delcev v sistemu. Vrednost parametrov: $k_1 = 0.212$, $k_2 = 2.9259$, $k_3 = 1.52$, $K_4 = 0.19$, $k_5 = 4.88$, $K_6 = 1.18$, $k_7 = 1.24$, $k_8 = 32.24$, $K_9 = 29.09$, $k_{10} = 13.58$, $k_{11} = 153$, $K_{12} = 0.16$ in začetnih vrednosti: $A = 0.01$, $B = 0.01$, $C = 0.01$.

Vse ugotovitve so v skladu z našo hipotezo in potrjujejo, da je nujno upoštevati stohastično simulacijo rešitve sistema, če le-ta vsebuje majhno število delcev in je ob tem sistem še fleksibilen. Pri tem je potrebno analizirati fleksibilnost sistema, kar naredimo s pomočjo izračuna lokalne divergence. Na podlagi podatkov o fleksibilnosti, območja bližanja stohastičnih simulacij deterministični limiti in števila delcev v sistemu, se potem lažje odločimo, kateri način reševanja bomo za dan dinamični sistem izbrali – deterministično metodo oziroma stohastično simulacijo [32].

5 Zaključek in diskusija

Uporaba determinističnih metod za reševanje dinamičnih sistemov je že dalj časa temelj, na katerem sloni sodobno matematično modeliranje raznovrstnih sistemov, od umetnih do naravnih, med njimi tudi bioloških sistemov, ki zanimajo tudi nas [34, 35, 36, 37, 38]. V veliki meri so do nedavnega verjeli, da novosti v opisu teh sistemov ni in da z uporabo numeričnih metod vedno dobimo matematično natančne rešitve sistemov, ki natančno opisujejo matematični model ter s tem sistem sam. Ob preučevanju oscilirajočih sistemov kemijskih reakcij, kjer pri kemijskih reakcijah molekule reagirajo ob medsebojnih trkih, pa se je izkazalo, da matematični modeli ne dajejo vedno pravih rešitev [2, 3, 4, 39]. Razlog se skriva v naravi kemijskih reakcij, saj makroskopski opis, ki obravnava koncentracije molekul kot zvezne funkcije, ne ustreza, če so koncentracije dovolj majhne, da se časovno ne spreminjajo več zvezno. Pri dovolj majhnih koncentracijah molekul postane verjetnost za posamezne reakcije odvisna od naključnih trkov med molekulami, kar vnese v opis sistema določeno stopnjo naključja – Markov proces. Časovni razvoj takega sistema opišemo z master enačbo, ki je temelj za opis tovrstnih stohastičnih sistemov. Master enačba je diferencialna oblika Chapman-Kolmogorove enačbe in se navadno uporablja za opis nezveznih prehodov med stanji sistema, kar zapišemo z verjetnostjo za prehod med stanji na enoto časa. Master enačbo je za konkretne sisteme težko zapisati, prav tako jo zelo težko rešujemo, tako da obstajajo analitične rešitve master enačbe le za nekaj zelo posebnih primerov. Za realne sisteme je enačbo skorajda nemogoče zapisati in potem rešiti, tako analitično kakor numerično, kar pomeni, da za realne sisteme praktično ni uporabna.

Težavnemu reševanju se lahko izognemo nekoliko drugače. Leta 1976 je D. T. Gillespie predlagal računalniško simulacijo, algoritem, ki z generiranjem naključnih števil simulira Markov proces, ki nastopa v master enačbi analitično [2, 3]. Nastala je metoda, ki sicer ne rešuje master enačbe direktno, lahko pa računalniško simulira naključne procese v sistemu in da ekvivalentne rešitve kakor master enačba. Gillespiejev algoritem je tako postal temelj za stohastično simulacijo dinamičnih sistemov. Posebno mesto je našel prav na področju kemijskih reakcij in povsod tam, kjer se v dinamičnem sistemu količine ne spreminjajo zvezno zaradi stohastičnih efektov, ki nastanejo zaradi majhnega števila delcev. Sistemi, ki smo jih preučevali mi, znotrajcelične kalcijeve oscilacije, se popolnoma uvrščajo v to skupino. Koncentracija kalcija zavzema zelo nizke vrednosti od $0.1 \mu\text{M}$ do $1.2 \mu\text{M}$ pri prostornini celičnih shramb kalcija nekaj $10 \mu\text{m}^3$.

Izraženo s številom to pomeni okrog 1000 do 2000 kalcijevih ionov v shrambi. Tako je jasno, da pri oscilacijah kalcija ne moremo z gotovostjo trditi, da se koncentracija spreminja zvezno. Upoštevati moramo stohastične efekte in to storimo z uporabo Gillespiejevega algoritma in stohastične simulacije za reševanje sistema. Pri tem se pojavi vprašanje, pri katerih vrednostih parametrov sistema je potrebno stohastično simulirati sistem.

Kriterij, ki smo ga prelagali mi, je merilo za fleksibilnost dinamičnega sistema, in sicer lokalna divergenca sistema [32]. Pomen divergence si lahko predstavljamo kot merilo za jakost izvora oziroma ponora v vektorskem polju v dani točki polja, in je skalar. V našem primeru uporabimo divergenco kot mero za jakost privlačnih lastnosti atraktorja v faznem prostoru, torej nam pove, ali je atraktor močno privlačen oziroma ni.

Ugotovili smo, da je fleksibilnost sistema direktno povezana s tem, kolikšno število delcev je potrebnih v simulaciji, da stohastični efekti nimajo velikega vpliva na rešitev dinamičnega sistema [32] in se s tem stohastična simulacija približa deterministični limiti. Mejno število delcev, ki je torej potrebno za bližanje stohastične simulacije k deterministični limiti, je odvisno od fleksibilnosti sistema in ga določimo s primerjavo grafov deterministične rešitve ter stohastične simulacije pri danem številu delcev v sistemu.

Pri tem moramo poudariti, da so nekateri dinamični sistemi po velikosti omejeni na dovolj majhne prostornine, da je število delcev, ki oscilira, zelo izpostavljeno stohastičnim efektom. Sem spadajo tudi znotrajcelične kalcijeve oscilacije, ki se odvijajo v celici z volumnom okrog $500 \mu\text{m}^3$ in celičnih shrambah kalcijevih ionov z volumnom nekaj $10 \mu\text{m}^3$ [11]. Stohastične efekte je potrebno v tem primeru nujno upoštevati, saj je razvidno iz naših simulacij, da so stohastične rešitve tovrstnih sistemov lahko popolnoma drugačne od tistih, ki jih napoveduje deterministična rešitev. Poudariti je potrebno, da v primeru stohastičnih simulacij z majhnim številom delcev opazimo pojav sekundarnih oscilacij, ki jih deterministična rešitev ne napove in so bile eksperimentalno potrjene [32]. Vloga teh sekundarnih oscilacij je za celico lahko ključnega pomena, saj ob zelo podaljšanih sekundarnih oscilacijah z zvišano koncentracijo kalcija lahko vodijo celo v celično apoptozo.

Če povzamemo ugotovitve, lahko zaključimo, da je lokalna divergenca sistema kot merilo za fleksibilnost sistema zelo dober kriterij za sprejemanje odločitev o tem ali je potrebno dinamični sistem simulirati stohastično ali zadošča deterministična rešitev. To ugotovitev smo uspešno uporabili na treh različnih modelih za opis znotrajceličnih kalcijevih oscilacij [32, 34, 35, 36], kjer se zaradi nizkega števila kalcijevih ionov v celičnih shrambah in velike fleksibilnosti izkaže, da je stohastična simulacija rešitve sistema veliko boljša kakor deterministična napoved. Stohastično simulacijo rešitve namreč potrjuje tudi eksperimentalne

meritve koncentracije kalcijevih ionov v celičnih shrambah [32]. Te ugotovitve zato odprejo celo področje novih priložnosti za nadaljnje raziskovanje. Od stohastične simulacije znotrajceličnih oscilacij kalcija pa vse do medcelične komunikacije in dinamike sklopljenih celic. Uporabljena metoda je univerzalna in omogoča uporabo tudi na različnih področjih znanosti in tehnike, povsod tam, kjer dinamični sistem lahko opišemo s sistemom sklopljenih navadnih diferencialnih enačb. Posebej pa je potrebno poudariti, da imamo sedaj tudi kriterij, ki omogoča oceno, ali je potrebno sistem stohastično simulirati. Nadaljnje raziskave bi lahko posvetili tudi temu, da kriterij za fleksibilnost sistema še izboljšamo in ločeno opazujemo spekter eksponentov Ljapunova [20], pri tem analiziramo privlačne lastnosti atraktorja v različnih smereh ter poiščemo tudi kriterij za analizo faznega prostora v okolici atraktorja, ne le na atraktorju samem. Zelo pomembno je tudi poiskati metodo, ki bi nadomestila vizualno primerjavo grafov stohastične simulacije in deterministične rešitve pri iskanju območja bližanja stohastične simulacije k deterministični limiti. Vse to so nadaljnji izzivi za raziskovalno delo.

Literatura

- [1] Z. Bohte, Numerične metode, Društvo matematikov, fizikov in astronomov Slovenije, Ljubljana (1991).
- [2] D. T. Gillespie, A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions, *Journal of computational physics*, 22, 403-434 (1976).
- [3] D. T. Gillespie, Exact stochastic simulation of coupled reactions, *Journal of physical chemistry*, 81, 2340-2361 (1977).
- [4] H. Li, Y. Cao, L. R. Petzold, D.T. Gillespie, Algorithms and software for stochastic simulation of biochemical reacting systems, *Biotechnol prog.*, 24(1), 56–61 (2008).
- [5] K. Vasudeva, U. S. Bhalla, Adaptive stochastic-deterministic chemical kinetic simulations, *Bioinformatics*, 20(1), 78-84 (2004).
- [6] Numerical Recipes, The art of scientific computing, Third edition, Cambridge University press, 907-910 (2007).
- [7] R. Macey, G. Oster, T. Zahnley, Berkeley Madonna, pridobljeno 12. 8. 2008, iz <http://www.berkeleymadonna.com/>.
- [8] M. A. Gibson, Computational methods for stochastic biological systems, Thesis for doctor of philosophy, California institute of technology Pasadena, 34-40 (2000).
- [9] D. T. Gillespie, The chemical Langevine equation, *Journal of chemical physics*, 113(1), 297-305 (2000).
- [10] F. Teherkhani, G. A. Parsafar, M. R. Rahimitabar, Kinetic investigation of small systems using different algorithms, *Journal of the Iranian chemical society*, 4(3), 327-333 (2006).
- [11] M. Perc, M. Gosak, M. Marhl, From stochasticity to determinism in the collective dynamics of diffusively coupled cells, *Chemical physics letters*, 421, 106-110 (2006).
- [12] M. Gosak, Stohastično modeliranje celičnih oscilatorjev, Diplomsko delo, Univerza v Mariboru, Maribor (2006).
- [13] J. Puchalka, A. M. Kierzek, Bridging the gap between stochastic and deterministic regimes in the kinetic simulations of the biochemical reaction networks, *Biophysical journal*, 84, 1357-1372 (2004).
- [14] M. A. Gibson, J. Bruck, Efficient exact stochastic simulation of chemical systems with many species and many channels, *Journal of physical chemistry A* 104, 1876-1889 (2000).

- [15] Luca Cacchiani, Comparing three different simulation methods for solving chemical reaction systems, Dipartimento di Informatica, University of Torino, 77-87 (2007).
- [16] A. M. Kierzek, STOCKS: STOChastic Kinetic Simulations of biochemical systems with Gillespie algorithm, *Bioinformatics*, 3(18), 470-481 (2002).
- [17] H. Salis, Y. Kaznessis, Accurate hybrid stochastic simulation of a system of coupled chemical or biochemical reactions, *The journal of chemical physics*, 122, 054103 (2005).
- [18] P. Kouretas, K. Koutroumpas, I. Legouras, J. Lygeros, Z. Lygerou, Stochastic hybrid phenomena in target biological systems, HYGEIA project NEST-4995, University of Patras, 1-11 (2005).
- [19] N. Le Novere, T. S. Shimizu, StochSim: modelling of stochastic biomolecular processes, *Bioinformatics*, 17(6), 575-576 (2001).
- [20] A. Wolf, J. B. Swift, H. L. Swinney, J. A. Vastano, Determining Lyapunov exponents from a time series, *Physica 16D*, 285-317 (1985).
- [21] J. C. Sprott, Numerical calculation of largest Lyapunov exponent, Department of physics, University of Wisconsin (2004) pridobljeno 12. 6. 2008 iz <http://sprott.physics.wisc.edu/chaos/lyapexp.htm>
- [22] J. C. Sprott, *Chaos and time series analysis*, Oxford University press, 116-117 (2003)
- [23] A. G. Darbyshire, Calculating Lyapunov exponents from a time series, *IEE Colloquium on exploiting chaos in signal processing*, 2, 1-6 (1994).
- [24] M. Marhl, S. Schuster, Under what conditions signal transduction pathways are highly flexible in response to external forcing? A case study on calcium oscillations, *Journal of theoretical biology*, 224, 491-500 (2003).
- [25] M. Perc, M. Marhl, Noise enhances robustness of intracellular Ca²⁺ oscillations, *Physics Letters A*, 316, 304-310 (2003).
- [26] M. Perc, M. Marhl, Detecting and controlling unstable periodic orbits that are not part of a chaotic attractor, *Physical review E*, 70, 016204 (2004).
- [27] V. Grubelnik, *Dinamični sistemi, stabilnostna analiza in analogija dinamičnih sistemov s pretakanjem tekočine*, Gradivo, Univerza v Mariboru, Pedagoška fakulteta (2001).
- [28] V. Grubelnik, *Matematično modeliranje enostavnih in kompleksnih oscilirajočih sistemov*, Magistrsko delo, Univerza v Mariboru, Pedagoška fakulteta (2002).
- [29] M. Perc, M. Marhl, Local dissipation and coupling properties of cellular oscillators A case study on calcium oscillations, *Bioelectrochemistry*, 62, 1-10 (2004).

- [30] M. Perc, M. Marhl, Frequency dependent stochastic resonance in a model for intracellular Ca^{2+} oscillations can be explained by local divergence, *Physica A*, 332, 123–140 (2004).
- [31] M. Perc, M. Marhl, Sensitivity and flexibility of regular and chaotic calcium oscillations, *Biophysical Chemistry*, 104, 509–522 (2003).
- [32] U. Kummer, B. Krajnc, J. Pahle, A. K. Green, C. J. Dixon, M. Marhl, Transition from stochastic to deterministic behavior in calcium oscillations, *Biophysical journal*, 89, 1603–1611 (2005).
- [33] I. R. Epstein, J. A. Pojman, An introduction to nonlinear chemical dynamics – Oscillations, waves, patterns and chaos, Oxford university press, 11-12 (1998).
- [34] G. Houart, G. Dupont, A. Goldbeter, Bursting, chaos and birhythmicity originating from self-modulation of the inositol 1,4,5-triphosphate signal in a model for intracellular Ca^{2+} oscillations, *Bulletin of mathematical biology*, 61, 507-530 (1999).
- [35] R. Somogyi, J. W. Stucki, Hormone-induced calcium oscillations in liver cells can be explained by a simple one pool model, *Journal of biological chemistry*, 266 (17), 11068-11077 (1990).
- [36] U. Kummer, L. F. Olsen, C. J. Dixon, A. K. Green, E. Bornberg-Bauer, G. Baier, Switching from simple to complex oscillations in calcium signaling, *Biophysical journal*, 79, 1188-1195 (2000).
- [37] M. Marhl, T. Haberichter, M. Brumen, R. Heinrich, Complex calcium oscillations and the role of mitochondria and cytosolic proteins, *Biosystems*, 57, 75-86 (2000).
- [38] G. Dupont, A. Goldbeter, One-pool model for Ca^{2+} oscillations involving Ca^{2+} and inositol 1,4,5-triphosphate as co-agonists for Ca^{2+} release, *Cell calcium*, 14, 311-322 (1993).
- [39] S. H. Strogatz, *Nonlinear dynamics and chaos*, Addison-Wesley Publishing company (1994).
- [40] M. Falcke, On the role of stochastic channel behavior in intracellular Ca^{2+} dynamics, *Biophysical journal*, 84, 42-56 (2003).
- [41] M. Falcke, Reading the patterns in living cells: the physics of Ca^{2+} signaling, *Advances in physics*, 53, 255-440 (2004).

Priloga 1: Originalni znanstveni članek

K magistrskemu delu prilagam originalni znanstveni članek, v katerem so bili objavljeni glavni rezultati dela naše raziskovalne skupine. Članek je izšel julija 2005 v reviji *Biohysical Journal*.

Transition from Stochastic to Deterministic Behavior on Calcium Oscillations

Prehod iz stohastičnega v deterministično vedenje pri kalcijevih oscilacijah

Ursula Kummer^a, Borut Krajnc^b, Jürgen Pahle^a, Anne K. Green^c, C. Jane Dixon^d and Marko

Marhl^b

^a Bioinformatics and Computational Biochemistry Group, EML Research, Schloss-Wolfsbrunnenweg 33, D-69118 Heidelberg, Germany

^b Department of Physics, Faculty of Education, University of Maribor, Koroška cesta 160, SI-2000 Maribor, Slovenia

^c Department of Biological Sciences, The University of Warwick, Gibbet Hill Road, Coventry, CV4 7AL, UK

^d Leicester School of Pharmacy, De Montfort University, The Gateway, Leicester, LE1 7BH, UK

Priloga 2: CD-plošča s programi za numerične izračune

Življenjepis

Osební podatki:

Ime in priimek: Borut Krajnc
Naslov: Radvanjska c. 30a, 2000, Maribor, Slovenija
E-mail: borut.krajnc1@gmail.com
Rojstni podatki: 30. 9. 1973, Kranj, Slovenija
Državljanstvo: Slovensko

Stopnja izobrazbe:

1999 diploma na univerzitetnem programu Fizika, Pedagoška fakulteta, Univerza v Mariboru

Habilitacije:

2002 izvolitev v naziv asistenta za fiziko in didaktiko fizike, Pedagoška fakulteta, Univerza v Mariboru

Področje raziskovalnega dela:

- Fizika (naravoslovje)
- Didaktika fizike

Aktivnosti na znanstveno-raziskovalnem področju:

2001 aktivna udeležba na International Conference on Life Sciences 2001, Gozd martuljek, Slovenija, 22.-26. Septembra 2001.
2002 aktivna udeležba na National Congress of the Italian Society for Pure and Applied Biophysics and 1st Italian-Slovenian Workshop on Biophysics, 11-14 September 2002, Trento, Italy.
2003 aktivna udeležba na 2. simpoziju fizikov Univerze v Mariboru, Hotel Piramida, Maribor, 18. in 19. december 2003
2002- aktivno delo na področju didaktike fizike s študenti Pedagoške fakultete oz. Fakultete za naravoslovje in matematiko

Področje pedagoškega dela:

1999- profesor za fiziko in strokovno-teoretične predmete, Prometna šola Maribor, Preradovičeva 33, 2000, Maribor

Osebna bibliografija s področja magistrskega dela

Izvirni znanstveni članek

1. KUMMER, Ursula, KRAJNC, Borut, PAHLE, Jürgen, GREEN, Anne K., DIXON, C. Jane, MARHL, Marko. Transition from stochastic to deterministic behaviour in calcium oscillations. *Biophys. j.*, September 2005, vol. 89, str. 1603-1611. [COBISS.SI-ID [14208008](#)]

Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)

2. MARHL, Marko, KRAJNC, Borut, KUMMER, Ursula. Transition from stochastic to deterministic behaviour in dependence on the divergence of the system. V: GAUGES, Ralph (ur.). 3rd Workshop on Computation of Biochemical Pathways and Genetic Networks, Villa Bosch, Heidelberg, October 6-7, 2003. *3rd Workshop on Computation of Biochemical Pathways and Genetic Networks, Villa Bosch, Heidelberg, October 6-7, 2003 : [proceedings]*. Berlin: Logos: European Media Lab, cop. 2003, str. 49-57, ilustr. [COBISS.SI-ID [12786696](#)]

Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci

3. KRAJNC, Borut, MARHL, Marko. The small world in biophysical systems structural properties of glycolysis and the TCA cycle in Escherichia coli. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2002, vol. 7, no. 1, str. 129-131. [COBISS.SI-ID [11737096](#)]

Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

4. KRAJNC, Borut, MARHL, Marko. Small world in biophysical systems. V: ŠTRANCAR, Janez (ur.). International Conference on Life Sciences 2001, Gozd Martuljek, Slovenia, September 22-26, 2001. *Book of abstract[!] with programme*. Ljubljana: Slovenian Biophysical Society, 2001, str. 164. [COBISS.SI-ID [11100424](#)]

5. KRAJNC, Borut, MARHL, Marko. Robustness of metabolic networks against enzyme deficiency : a study of TCA cycles in E. coli, T. pallidum, C. trachomatis, ---. V: XVI National Congress of the Italian Society for Pure and Applied Biophysics and 1st Italian-Slovenian Workshop on Biophysics, 11-14 September 2002, Trento, Italy. *SIBPA 2002 : [program [and]abstracts [and] participant list]*. [S.l.: s.n.], 2002, str. 26-27. [COBISS.SI-ID [15172057](#)]

6. KRAJNC, Borut, MARHL, Marko. Stohastična simulacija znotrajceličnih kalcijevih oscilacij = Stochastic simulation of intracellular calcium scillations. V: ROBNIK, Marko (ur.), KOROŠAK, Dean (ur.). 2. simpozij fizikov Univerze v Mariboru, Hotel Piramida, Maribor, 18. in 19. december 2003. *Zbornik povzetkov*. Maribor: CAMTP, 2003, [4] f. [COBISS.SI-ID [12979208](#)]

7. PAHLE, Jürgen, KUMMER, Ursula, KRAJNC, Borut, MARHL, Marko. Transition from stochastic to deterministic behaviour in biochemical systems. V: *Conference programme*. [Glasgow: s. l., 2004], str. 208. [COBISS.SI-ID [13692168](#)]