

## **La cellula virtuale: dalla genomica alla proteomica. Un nuovo algoritmo di integrazione di equazioni differenziali.**

Parisi V, Aluffi-Pentini F, Bersani E, De Fonzo V.

Sez. INFM Tor Vergata - via della Ricerca Scientifica 1 - 00133 Roma

Per la problematica biologica facciamo riferimento all'abstract di Enrico Bersani, ed esaminiamo qui solo quello matematico-numerico.

Limitandosi a problemi adimensionali, ossia trascurando lo spazio (trasporto e diffusione), i sistemi di equazioni differenziali nonlineari che regolano il tasso della cinetica delle reazioni chimiche (sia organiche che inorganiche) sono di tipo polinomiale [Gavalas 68], e possono sempre essere ridotti alla forma di sistemi di Riccati [Kerner 81], ossia la forma tipica delle equazioni di Lotka-Volterra [Lotka 25][Volterra 26-31] che segnano la nascita della biomatematica moderna.

Qualora si sia interessati solamente alla soluzione asintotica, il problema numerico diventa la soluzione di un sistema simultaneo di equazioni algebriche del second'ordine, che puo' essere risolto o tramite un qualsiasi buon algoritmo generico [Aluffi-Pentini et al. 84] o con algoritmi specializzati [Cox & Sturmfels 97].

Se invece, come spesso capita, si e' interessati all'andamento temporale, o per quantificare la durata di un transiente o per studiare autooscillazioni, diventa necessaria l'integrazione numerica del sistema.

Nell'integrazione numerica di equazioni differenziali si va incontro a tre ordini di problemi: arrotondamento, nonlinearita', malcondizionamento.

Per quanto riguarda l'arrotondamento numerico esistono tecniche ad hoc per evitare l'accumulo pernicioso degli errori di troncamento [Knuth 81].

Per quanto riguarda la nonlinearita' delle equazioni differenziali, essa, di tipo quadratico, e' la piu' semplice possibile e qualsiasi algoritmo di integrazione riesce a controllarla agevolmente.

Il malcondizionamento invece, concetto la cui origine segna la nascita dell'analisi numerica moderna [Von Neumann & Goldstine 47] [Turing 48], e' l'ostacolo principale da affrontare. In maniera incompleta ed imperfetta un problema e' tanto piu' malcondizionato quando piu' e' grande il rapporto tra la scala dei tempi dei processi piu' lenti rispetto a quella dei piu' rapidi. Ad esempio, se studiamo l'invecchiamento di un neurone, i processi piu' lenti sono le modifiche del suo DNA, mentre i processi piu' rapidi sono probabilmente la protezione dai radicali liberi tramite la superossidismutasi.

Gli algoritmi di integrazione espliciti classici (Eulero, Runge-Kutta, ecc.) sono inusabili nei problemi molto mal condizionati: inevitabilmente richiedono un costo computazionale astronomico o danno luogo ad instabilità. In tempi recenti e' stata introdotta una nuova classe di algoritmi di integrazione L&S [Lambert & Sigurdsson 1972] linearmente impliciti ma nonlinearmente espliciti, che godono tutti della proprieta' dell' A-stabilita' [Dahlquist 63], la quale consente di integrare le equazioni in tempi di calcolo ragionevoli senza pericolo di instabilita' fittizie.

Sfortunatamente gli algoritmi finora proposti di tipo L&S non riescono ad integrare in maniera soddisfacente, dal punto di vista qualitativo e quantitativo, le equazioni tipiche che si incontrano simulando i processi biochimici, neanche nei casi lineari; consideriamo i due algoritmi tipici di tipo L&S: il backward-Eulero linearizzato e l'Eulero-Cauchy linearizzato: il primo integra in maniera soddisfacente le equazioni di rilassamento, ma introduce uno smorzamento fittizio in quelle oscillanti; in maniera complementare il secondo tratta correttamente i fenomeni oscillanti ma introduce oscillazioni fittizie anche dove non dovrebbe. Anche gli altri algoritmi finora proposti soffrono di una o l'altra di queste patologie.

L'algoritmo che il nostro gruppo propone si ottiene portando alle ultime conseguenze l'idea di L&S, e' di tipo nonlinearmente esplicito ma linearmente esponenziale, contiene in se' la correzione automatica all'accumulo degli arrotondamenti numerici, non ha un costo computazionale eccessivo, non soffre delle patologie sopra esposte, non e' minimamente disturbato dal malcondizionamento, nei casi puramente lineari da' l'esatta soluzione analitica, in quelli quasi lineari e' incredibilmente

preciso, mentre potrebbe incontrare qualche difficoltà solo nei casi nei quali la componente nonlineare è dominante.

Per tali motivi riteniamo che per simulare la cellula virtuale (senza l'introduzione della struttura spaziale) il nostro algoritmo sia decisamente da preferirsi.

#### Referenze:

- G. R. Gavalas, *Nonlinear Differential Equations of Chemically Reacting Systems*, Springer, New York, 1968.
- E. H. Kerner, Universal formats for nonlinear ordinary differential systems, *J. Math. Phys.* 22 (7), July 1981.
- V. Volterra, *Lecons sur la theorie mathematique de la lutte pour la vie*, Gauthier-Villars, Paris, 1931.
- V. Volterra, *Variazioni e fluttuazioni del numero di individui in specie animali conviventi*, in *Mem. Accad. Nazionale Lincei (ser. 6)*, II, 31, 1926.
- A. J. Lotka, *Elements of physical biology*, Baltimore, 1925.
- F. Aluffi-Pentini, V. Parisi, F. Zirilli, Algorithm 617. DAFNE: A Differential-equations Algorithm For Nonlinear Equations, *ACM Transaction on Mathematical Software*, Vol. 10, No. 3, September 1984, Pages 317-324.
- D. A. Cox, B. Sturmfels, Editors. *Applications of Computational Algebraic Geometry*, American Mathematical Society, Providence, Rhode Island, 1997.
- D. E. Knuth, *The Art of Computer Programming. Volume 2. Seminumerical Algorithms. Second Edition*. Addison Wesley. Reading, Massachusetts. 1981.
- J. von Neumann, H. H. Goldstine, Numerical inverting of matrices of high order, *Bull. Amer. Soc.*, 53 (1947), pp. 1021-1099.
- A. M. Turing, Rounding-off errors in matrix processes, *Quart. J. Mech.*, 1 (1948), pp. 287-308.
- J. D. Lambert & S. T. Sigurdsson, Multistep methods with variable matrix coefficients, *SIAM J. Numer. Anal.* 9 (1972), 715-733.
- G. Dahlquist, A special stability problem for linear multistep methods, *BIT*, 3 (1963), pp. 27-43.