



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE CONTROL AUTOMÁTICO

**Control de cadenas de Markov en tiempo continuo
y estado discreto con aplicación a problemas químicos**

T E S I S

Que presenta

Lizeth Carrillo Mancilla

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias

en la Especialidad de Control Automático

Directores de Tesis:

Dr. Alexander S. Poznyak Gorbach

Dra. Jesica A. Escobar Medina

México, D.F.

Noviembre, 2015

*Dedicado a
mi familia*

Agradecimientos

A mis padres y mis hermanos.

A Sebastián.

A mi asesora la Dra. Jesica por sus invaluable aportaciones a mi formación académica.

A mi asesor el Dr. Poznyak por transmitirme la belleza de la teoría de control.

A mis sinodales, Dr. Castaños y Dr. León

A los amigos que encontré en el DCA.

A los profesores del departamento de control que lograron entusiasmarme por la entrega con la que ejercen su trabajo: Dr. Juan Carlos, Dra. Sabine, Dra. Petra, Dr. Bonilla, Dr. Castaños y a los profesores de la Universidad de Guadalajara, Dr. Vaca, Dr. Norberto y Dra. Roxana.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico brindado al número de beca 553245, por financiar mis estudios de maestría.

Abstract

In this work discrete-state, continuous-time controlled Markov chains are analysed, as well as their application in chemical problems by the incorporation of action sets. In particular, two problems of chemical kinetics are introduced: First, the reversible reaction of the formation of NH_2 radical with a temperature action is studied; the second case consists in a network of 3 reactions that compose the equilibrium of the malvidin 3-glucoside where the action in terms of the presence of H^+ molecules is analysed. Finally, the model of conformational transitions of *N - acetyl - N' - methyl - L - alanyl*amide with an action of temperature is presented. For each one of these applications, we found an optimal strategy for the long run expected average reward with finite action and state, by means of the solution of a linear programming problem using a construction based on the c -variable method, originally formulated for discrete time controlled Markov chains.

Resumen

El presente trabajo analiza las cadenas controladas de Markov en tiempo continuo y estado discreto, así como su aplicación en problemas químicos mediante la incorporación de conjuntos de acciones. En particular, se introducen dos problemas de cinética química: en el primer caso se estudia la reacción reversible de la formación del radical NH_2 con una acción de temperatura; el segundo caso consiste en una red de 3 reacciones que forman el equilibrio de la malvidina 3-glucosida donde se analiza la acción en términos de la presencia de moléculas de H^+ . Finalmente se presenta el modelo de transiciones conformacionales de la *N - acetil - N' - metil - L - alanilamida* con una acción de temperatura. Para cada una de estas aplicaciones se encuentra una estrategia óptima para el criterio de recompensa esperada promedio a largo plazo con estado y acción finitos, por medio de la solución de un problema de programación lineal utilizando una construcción basada en el método *c*- variable, formulado originalmente para cadenas controladas de Markov en tiempo discreto.

Índice de figuras

3.1.	Representación del grafo de la CTMC de la reacción $H + NH_3 \rightleftharpoons H_2 + NH_2$, $N = 7$, $[H] = \{0, 1, 2, \dots, 6\}$	31
3.2.	Comparación entre la cadena embebida generada con los datos de Q para $[H]$ y el modelo determinista $[H]_t$	33
3.3.	Comparación entre la CTMC obtenida mediante la cadena embebida para el estado $[H]$, usando la estrategia pura $T_1 = 1260$ K y $Q(T_1)$ (línea negra) y la CTMC con la cadena embebida de la estrategia calculada d y $Q(d)$ (línea roja).	35
3.4.	Transformaciones estructurales de la antiocianina malvidina 3-glucosida en solución acuosa.	37
3.5.	Representación del grafo de la RRQ en Ec. (3.8) donde $H_0^+ = 5$	39
3.6.	Comparación entre CTMC a partir de estrategia pura $H^+(1)$ (línea negra) y CTMC de la cadena con la estrategia calculada en la matriz d (línea roja).	42
4.1.	Interacciones de enlace de U_{total} : r longitud de enlace; θ ángulo de enlace; φ ángulo diedro; el ángulo α puede ser controlado por un ángulo ϕ	44
4.2.	(a) Molécula de $N - \text{acetil} - N' - \text{metil} - L - \text{alanilamida}$. (b) Representación tridimensional de la molécula.	47
4.3.	Superficie de energía libre del $N - \text{acetil} - N' - \text{metil} - L - \text{alanilamida}$ en función de los ángulos diedros ϕ , ψ obtenida por medio del algoritmo ABF utilizando NAMD.	49
4.4.	$N - \text{acetil} - N' - \text{metil} - L - \text{alanilamida}$ en medio acuoso formado por 390 moléculas de H_2O	51

4.5. Trayectoria de simulación de la dinámica molecular con $T = 300$ K , con los primeros 1000 datos disponibles.	52
4.6. Superficie de energía libre a las temperaturas 280, 300, 330 y 350 K	52
4.7. Visualización de macro-estados en los ángulos ϕ y ψ	53
4.8. Comparación entre la CTMC obtenida mediante $Q(T_3)$ y los resultados de la dinámica molecular en las 6 bases de atracción.	54

Índice general

Agradecimientos	I
Abstract	III
Resumen	V
Lista de figuras	VII
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Planteamiento	3
1.3. Justificación	4
1.4. Objetivos	5
1.5. Estructura de la tesis	5
2. Marco teórico	7
2.1. Nociones de probabilidad	7
2.2. Procesos estocásticos	10
2.3. Cadenas de Markov	11
2.3.1. Cadenas de Markov en tiempo discreto	12
2.3.2. Cadenas de Markov en tiempo continuo	15
3. Control de cadenas de Markov en tiempo continuo en reaccio-	

nes químicas	23
3.1. Modelo de control	24
3.1.1. Criterio de optimalidad	26
3.2. Reacciones químicas	29
3.2.1. Reacción reversible	29
3.2.2. Red de reacciones químicas reversibles	36
4. Plegamiento de proteínas	43
4.1. Simulación molecular	43
4.1.1. NAMD	46
4.2. Modelo en términos de cadenas de Markov	46
4.2.1. Micro-estados	48
4.2.2. Macro-estados	48
4.3. Resultados	50
5. Conclusiones	57
5.1. Trabajo a futuro	58
A. Construcción de una CTMC	59
B. Modelo de programación lineal	63

Capítulo 1

Introducción

La esencia de un modelo de cadenas de Markov es su capacidad para predecir el estado futuro de un sistema a partir de su estado actual ignorando toda la información perteneciente a la historia pasada. Los modelos en términos de cadenas de Markov son herramientas muy útiles en el estudio de sistemas complejos, pues representan el comportamiento de fenómenos físicos mediante descripciones sencillas asociadas a la probabilidad de transitar entre estados posibles del sistema. Las cadenas de Markov se usan en muchas áreas de la ciencia y la tecnología tales como: polímeros, biología, física, astronomía, etc. [1].

1.1. Antecedentes

Una red de reacciones químicas (RRQ) se compone de un conjunto de reactivos, un conjunto de productos y un conjunto de reacciones. Las propiedades dinámicas de la RRQ (i.e. el comportamiento de las concentraciones de reactivos y productos respecto al tiempo), se estudian comúnmente por medio de ecuaciones diferenciales, en este modelo determinista las concentraciones de los componentes son funciones reales y continuas en el tiempo [2, 3].

Sin embargo, el modelo determinista es incapaz de capturar la naturaleza aleatoria de una reacción. Diferentes resultados muestran que la discretización y aleatoriedad en las reacciones químicas es de gran importancia en ciertas

aplicaciones [4, 5, 6, 7, 8], por este motivo los enfoques estocásticos son cada vez más utilizados para modelar dichas dinámicas [9, 10, 11].

En particular, los modelos basados en cadenas de Markov describen la dinámica de la RRQ a través de un conjunto de estados discretos y transiciones entre ellos. La simplicidad de este modelo en el uso de la teoría de probabilidad, ha incrementado su importancia en la descripción de la dinámica de reacciones químicas. Por ejemplo, en [11, 12] y [13] se reportan algunos antecedentes en el modelado de reacciones químicas utilizando cadenas de Markov tanto en tiempo discreto como en tiempo continuo.

Además de los modelos de reacciones químicas, las cadenas de Markov son ampliamente utilizadas en el estudio de plegamiento de proteínas; este fenómeno consiste en el proceso mediante el cual las proteínas adoptan una estructura tridimensional específica (conformación) con el objetivo de ser biológicamente activas [14].

El plegamiento de proteínas se estudia generalmente en fase líquida, donde la proteína está en contacto con un solvente. Debido a las fuerzas de carácter aleatorio ejercidas por el solvente, el proceso de plegamiento transita por una serie de conformaciones intermedias temporalmente mensurables. Por ejemplo, si se prepara un conjunto de proteínas en la misma conformación y después se solvatan, estas pueden adoptar trayectorias de plegado completamente distintas entre sí.

Dada la naturaleza estocástica del plegamiento, el formalismo asociado a los procesos de Markov es un enfoque natural para el análisis de la dinámica conformacional [15]. Si la evolución del tiempo del sistema se caracteriza por tiempos de residencia en estados «meta estables» puntuados por transiciones entre dichos estados, la dinámica aparece estocástica y sin memoria. En este caso, las largas trayectorias obtenidas mediante simulaciones moleculares pueden modelarse como cadenas de Markov con espacio de estados discreto [16].

Las aplicaciones químicas cuya dinámica puede modelarse por medio de cadenas de Markov en tiempo continuo, tanto de cinética química como de transiciones entre conformaciones de proteínas, pueden estudiarse en términos de cadenas de Markov controladas si se introducen conjuntos de acciones asociados a la influencia del ambiente en las velocidades de transición.

Una cadena controlada de Markov es una generalización de una cadena de Markov, donde un controlador (quien toma decisiones) es capaz de modificar el comportamiento del sistema a medida que evoluciona en el tiempo, por medio de la elección de una secuencia de acciones (estrategia), tal que el sistema se comporte de manera óptima con respecto a un criterio determinado. En una cadena de Markov en tiempo discreto, se toma una acción de acuerdo al estado observado en un intervalo de tiempo discreto; mientras que en una cadena de Markov en tiempo continuo el tiempo es una variable aleatoria, por lo tanto las acciones pueden tomarse en cualquier momento. En 1968 Miller [17] estudio las cadenas de Markov controladas en tiempo continuo con estado finito usando la ecuación de Kolmogorov para definir un proceso estocástico correspondiente a una política de Markov. Desde entonces la mayoría de las publicaciones consideran clases de estrategias cada vez más generales.

1.2. Planteamiento

En este trabajo se considera el criterio de recompensa esperada promedio a largo plazo (horizonte infinito) que es un criterio de optimalidad ampliamente usado en muchas aplicaciones (e.g. [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]). Si el estado y el espacio de acción son finitos, es posible utilizar programación lineal para encontrar una estrategia óptima estacionaria en el caso de modelos ergódicos [25]. El enfoque de programación lineal ha sido estudiado por [26, 25, 27] mediante la introducción de un criterio n -bias de optimalidad. Sin embargo, este trabajo propone la construcción del problema de programación lineal utilizando el método c -variable [28] formulado originalmente en cadenas controladas de Markov en tiempo discreto.

Estos resultados se aplican en problemas de cinética química por medio de la introducción de conjuntos de acciones en dos casos, en el primero se trata una reacción reversible modelada mediante un proceso de muerte-nacimiento donde las acciones están dadas por un conjunto de temperaturas; en el segundo se estudia una RRQ reversibles cuya acción es la cantidad de H^+ presente en la reacción. Finalmente, se presenta el modelo de transiciones conformacionales del plegamiento de proteínas y se fijan como acciones un conjunto de temperaturas.

1.3. Justificación

Las cadenas de Markov controladas aparecen en muchas clases de aplicaciones, incluyendo sistemas de colas, procesos de manufactura, control de inventarios, procesos de población, entre otras aplicaciones químicas y biológicas [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

Sin embargo, la mayoría de los trabajos reportados donde se modela la cinética de reacciones químicas mediante el uso de cadenas de Markov, tanto en tiempo continuo como tiempo discreto, no aborda la introducción de acciones asociadas a las variables capaces de modificar las velocidades de reacción, tales como la temperatura, la presión, pH, concentración de reactantes o productos, etc. La conceptualización de los problemas de cinética química en términos de cadenas controladas de Markov puede ser útil en el diseño de reactores en los que ocurran reacciones químicas que se comporten como una cadena de Markov en tiempo continuo.

Análogamente, el estudio del plegamiento de proteínas que utiliza el enfoque de cadenas de Markov no es nuevo (e.g. [36, 37, 38, 39]), sin embargo su extensión en términos de cadenas controladas de Markov no es muy común. En particular el equilibrio conformacional de las proteínas es sensible a condiciones ambientales tales como la adición de solventes, el incremento o decremento en la temperatura, variaciones en el pH, aplicaciones de altas presiones, etc. [40]. En este sentido, el sistema está acoplado con el ambiente por medio de dichas variables. Si se considera el conjunto de macro-estados como los estados de una cadena de Markov en tiempo continuo y una de estas variables como conjunto de acciones o control, entonces, puede considerarse la generalización del problema en términos de cadenas controladas de Markov en tiempo continuo, donde el problema consiste en encontrar la acción (temperatura, presión, etc.) que logre que la dinámica del sistema (bases de atracción en el tiempo) satisfagan cierto criterio de optimalidad. El entendimiento de los mecanismos a través de los cuales las proteínas se pliegan (i.e., como cambian de una conformación a otra) es de gran utilidad en muchas áreas, que van desde el desarrollo de tratamientos efectivos para enfermedades relacionadas con el mal plegamiento de la proteína, hasta la explotación de los principios fundamentales del plegado en el desarrollo de nanotecnología industrial [15, 36, 41, 42, 43].

En este trabajo el modelo de cadenas controladas de Markov en tiempo continuo, estado discreto se usa como una primera aproximación a la solución

de la estrategia óptima bajo el criterio de recompensa esperada promedio a largo plazo, puesto que para este caso es posible encontrar una solución en términos de la minimización de un funcional lineal sujeto a restricciones lineales que puede resolverse fácilmente.

1.4. Objetivos

- Introducir los conceptos fundamentales de la teoría de cadenas de Markov en tiempo continuo y su relación con aplicaciones químicas, particularmente de cinética química y plegamiento de proteínas.
- Transformar el proceso de decisión de Markov en tiempo continuo para el modelo de estado y acción finito en un problema de programación lineal por medio de una construcción inspirada en el método c -variable, propuesto originalmente para cadenas de Markov en tiempo discreto.
- Realizar la generalización de los modelos de Markov en tiempo continuo en aplicaciones químicas en procesos de decisión de Markov en tiempo continuo, por medio de la introducción de acciones en ejemplos propuestos y resolver mediante la metodología del punto anterior.

1.5. Estructura de la tesis

La tesis se encuentra estructurada de la siguiente forma:

- En el **Capítulo 2** se introducen algunas definiciones básicas de la teoría de probabilidad que permiten introducir el concepto de proceso estocástico y su clasificación dentro de la cual se encuentran las cadenas de Markov. También se analizan algunas propiedades fundamentales de las cadenas de Markov en tiempo discreto y tiempo continuo.
- El **Capítulo 3** presenta el problema de control de cadenas de Markov en tiempo continuo para el criterio de recompensa esperada promedio a largo plazo y se propone una solución en términos de un problema de programación lineal. Además, se introducen dos ejemplos ilustrativos de

reacciones químicas modeladas por medio de cadenas de Markov en tiempo continuo donde se aplican los resultados. El primer caso consiste en la reacción del amoníaco NH_3 con un átomo de hidrógeno H produciendo H_2 y el radical amidógeno NH_2 , donde las velocidades de reacción son función de la temperatura. El segundo caso es una red de reacciones químicas reversibles que forman el equilibrio de la malvidina 3-glucosida donde las velocidades de transición entre los estados son función de la cantidad de H^+ presente en el medio.

- En el **Capítulo 4** se analiza el modelo de conformaciones transicionales del compuesto *N – acetil – N' – metil – L – alanilamida* en términos de una cadena de Markov en tiempo continuo y se define una función de recompensa con base a la energía libre para un conjunto de acciones de temperatura.
- Finalmente, el **Capítulo 5** contiene algunas conclusiones, comentarios finales y sugerencias de trabajo a futuro.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Nociones de probabilidad

El concepto fundamental de la teoría de probabilidad es el llamado *espacio de probabilidad*, que se representa matemáticamente como la tripleta ordenada (Ω, \mathcal{F}, P) , cuyos elementos se describen a continuación [44]:

- El *espacio de muestra* Ω es el conjunto de todas posibles salidas de un experimento. Los elementos de Ω se conocen como *puntos de muestra o eventos elementales* y se denotan con la letra ω , mientras que, cualquier subconjunto de Ω se denomina *evento*.
- Dado un conjunto no vacío Ω y una familia \mathcal{F} de subconjuntos de Ω , se dice que \mathcal{F} es una σ -álgebra si:
 - I. $\Omega \in \mathcal{F}$.
 - II. Si $A \in \mathcal{F}$, entonces $A^c \in \mathcal{F}$, donde A^c es el complemento de A .
 - III. Para cualquier secuencia $\{A_n\} \subseteq \mathcal{F}$ la unión $\cup A_n \in \mathcal{F}$.

Si \mathcal{F} es una σ -álgebra de Ω , se dice que el par (Ω, \mathcal{F}) es un *espacio medible*. Si A es un conjunto en \mathcal{F} , decimos que A es \mathcal{F} -medible (o medible respecto a \mathcal{F}).

- Finalmente, la función de valores reales P , con dominio \mathcal{F} , es una medida de probabilidad si satisface los axiomas de Kolmogorov ¹:

- I. $P(\Omega) = 1$.
- II. Si $A \in \mathcal{F}$, entonces $P(A) \geq 0$.
- III. Si para una secuencia de eventos $\{A_n\} \subseteq \mathcal{F}$, se tiene que $A_i \cap A_j = \emptyset$ para todo $i \neq j$ entonces $P(\cup_{i=1}^{\infty} A_i) = \sum_{i=1}^{\infty} P(A_i)$.

Asimismo, se dice que $P(A)$ es la *probabilidad* del evento $A \in \mathcal{F}$.

Si \mathcal{F} es una familia arbitraria de subconjuntos de Ω y $\sigma\{\mathcal{F}\}$ la intersección de todas las σ -álgebras de Ω que contienen a \mathcal{F} , entonces $\sigma\{\mathcal{F}\}$ es una σ -álgebra y de hecho, es la mínima σ -álgebra que contiene a \mathcal{F} . A $\sigma\{\mathcal{F}\}$ se le llama la *σ -álgebra generada por \mathcal{F}* .

Un caso particular, es si $\Omega = \mathbb{R}$ y \mathcal{F} es la familia de todos los intervalos (a, b) , $[a, b]$, $(a, b]$, $(-\infty, b]$, $(-\infty, b)$, $[a, \infty)$, (a, ∞) , $\{a, b : -\infty < a < b < \infty\}$. Entonces la σ -álgebra generada por \mathcal{F} se llama *σ -álgebra de Borel de \mathbb{R}* y se denota por $\mathcal{B}(\mathbb{R})$. Si $B \in \mathcal{B}(\mathbb{R})$ se dice que B es un conjunto de Borel de \mathbb{R} .

En este sentido si se consideran dos espacios medibles (Ω, \mathcal{F}) y $(\mathbb{R}, \mathcal{B}(\mathbb{R}))$ y se define el mapeo X de Ω en \mathbb{R} , tal que $X : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, entonces X se dice *medible* si para cada $B \in \mathcal{B}(\mathbb{R})$ se satisface que

$$X^{-1}(B) := \{\omega : X(\omega) \in B\} \in \mathcal{F}$$

La colección $\mathcal{F}(X) = \{X^{-1}(B) \in \mathcal{F}\}$ es una σ -álgebra en Ω generada por X y es la σ -álgebra mínima tal que X es medible.

A las funciones medibles $X : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ se les conoce como *variables aleatorias* y se definen como:

Definición 1 Sea (Ω, \mathcal{F}, P) un espacio de probabilidad. Se dice que $X : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ es una **variable aleatoria** si y sólo si

$$X^{-1}(-\infty, x] = \{\omega : X(\omega) \leq x\} \in \mathcal{F}, \quad \forall x \in \mathbb{R}$$

¹Kolmogorov, 1933 [45].

Además, si $B \in \mathcal{B}(\mathbb{R})$ es un intervalo de \mathbb{R} y se desea calcular la probabilidad de que la variable X tome valores en B , es necesario considerar el conjunto $\{\omega : X(\omega) \in B\} = X^{-1}(B)$. Dado que la función X es medible, este conjunto está en la colección \mathcal{F} de los conjuntos medibles y en consecuencia se puede calcular su probabilidad. Por lo tanto, si B es un intervalo, entonces la probabilidad

$$P\{B\} := P\{\omega : X(\omega) \in B\} = P\{X^{-1}(B)\} \quad (2.1)$$

donde a esta (medida de) probabilidad se conoce como *distribución* de X .

Si en la Ec. (2.1) se consideran subconjuntos B de \mathbb{R} de la forma $(-\infty, x]$, entonces se obtiene una función de la forma $F : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, que se conoce como la *función de distribución de X* :

$$F(x) := P_X\{(-\infty, x]\} = P\{X \leq x\}, \quad \forall x \in \mathbb{R}$$

Una función de distribución F tiene las siguientes propiedades:

1. F es continua por la derecha y tiene límites por la izquierda.
2. F es creciente.
3. Si F es función de distribución

$$\lim_{x \rightarrow -\infty} F(x) = 0, \quad \lim_{x \rightarrow \infty} F(x) = 1$$

Si una función F satisface estas tres propiedades entonces existe una variable aleatoria X definida sobre un espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{F}, P) tal que F es la función de distribución de X .

Las variables aleatorias pueden ser ya sea discretas o continuas, de manera que, una variable aleatoria X es discreta si toma valores en un conjunto finito x_1, x_2, \dots, x_N o numerable x_1, x_2, \dots . En el primer caso existen números positivos p_1, \dots, p_N con $\sum_{i=1}^N p_i = 1$, tales que:

$$p_i := P\{X = x_i\}$$

Llamaremos a esta función $P_X(x_i) = p_i, 1 \leq i \leq N$ la *función de probabilidad* o *densidad* de X . De manera similar, en el segundo caso, existen números

positivos p_i tales que $\sum_{i=1}^{\infty} p_i = 1$. En ambos casos las funciones de distribución son funciones de saltos, es decir que sólo crecen por saltos y son constantes entre saltos consecutivos.

Por otro lado, una variable aleatoria X es continua si su función de distribución F es continua. Una definición equivalente es que una variable aleatoria X es continua si para cualquier valor de x se tiene que $P\{X = x\} = 0$. Para la mayoría de estas variables existe una función $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ con $f(x) \geq 0$ para todo x y $\int_{\mathbb{R}} f(x)dx = 1$ que satisface:

$$F(x) = \int_{-\infty}^x f(t)dt$$

para todo $x \in \mathbb{R}$. La función f se conoce como la densidad de la variable X .

A continuación se define la llamada *esperanza matemática*, también conocida como *media* o *valor esperado*, tanto para variables aleatorias discretas como continuas.

Definición 2 Sea X una variable aleatoria discreta definida en un espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{F}, P) la esperanza de X está dada por:

$$E\{X\} = \sum_i x_i P(X = x_i)$$

Definición 3 Sea X una variable aleatoria continua definida en un espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{F}, P) con densidad $f(x)$ la esperanza de X está dada por:

$$E\{X\} = \int_{-\infty}^{\infty} x f(x)dx$$

2.2. Procesos estocásticos

Sea (Ω, \mathcal{F}, P) un espacio de probabilidad, (S, \mathcal{S}) un espacio medible y \mathcal{T} un conjunto de índices o parámetros.

Definición 4 Un **proceso estocástico** PE se define como una familia de variables aleatorias $\{X(t) : t \in \mathcal{T}\}$, sobre (Ω, \mathcal{F}, P) con valores en S denominado espacio de estados y conjunto de índices \mathcal{T} .

Los PEs $X = \{X(t) : t \in \mathcal{T}\}$ pueden verse como una colección de funciones de dos variables $(t, \omega) \mapsto X(t, \omega)$, con $X : \mathcal{T} \times \Omega \rightarrow S$ tal que para cada $t \in \mathcal{T}$ fijo, la función $\omega \mapsto X(t, \omega)$ es una variable aleatoria de Ω en S , mientras que para cada $\omega \in \Omega$ fijo $t \mapsto X(t, \omega)$ es una función de \mathcal{T} en S llamada *trayectoria del proceso* [46].

Asimismo, los PEs se pueden clasificar de varias maneras, ya sea en términos de \mathcal{T} o del espacio de estados S :

- Si $\mathcal{T} \subset \mathbb{R}$ es un conjunto numerable, se dice que $\{X(t) : t \in \mathcal{T}\}$ es un proceso estocástico en tiempo discreto.
- Si $\mathcal{T} \subset \mathbb{R}$ es un intervalo, $\{X(t) : t \in \mathcal{T}\}$ es un proceso estocástico en tiempo continuo.
- Si S es un conjunto numerable, se dice que $\{X(t) : t \in \mathcal{T}\}$ es un proceso estocástico discreto.
- Si S es un conjunto no numerable, $\{X(t) : t \in \mathcal{T}\}$ el proceso estocástico se dice continuo.

Sin embargo, los PEs también pueden estudiarse de acuerdo con alguna característica particular de la distribución de $\{X(t) : t \in \mathcal{T}\}$, en este sentido puede hablarse de procesos estacionarios, normales, de Markov, de segundo orden, con incrementos independientes, entre otros (véase por ejemplo [44],[46]).

Naturalmente, estas clasificaciones se pueden combinar en varias formas posibles. En el presente trabajo nos interesan las cadenas de Markov que se ubican dentro de los PEs de Markov con estado discreto y pueden analizarse en tiempo continuo o en tiempo discreto.

2.3. Cadenas de Markov

Se dice que un proceso estocástico satisface la *propiedad o condición de Markov* ² si el estado probable (futuro) del sistema para cualquier tiempo

²Esta propiedad fue formulada por A.A. Markov en 1906.

$t > s$ es independiente del comportamiento (pasado) del sistema en $t < s$, dado el estado presente del sistema.

Esta propiedad se ilustra si se considera por ejemplo, el movimiento clásico de una partícula cuya trayectoria después de un tiempo τ depende únicamente de sus coordenadas (posición) y velocidad en el tiempo τ , de manera que su comportamiento antes de τ no tiene absolutamente ningún efecto en la dinámica después del tiempo τ [47].

Si además el espacio de estados del proceso de Markov $\{X(t, \omega) : t \in \mathcal{T}\}$ es discreto, es decir, $\{X(t) \in \mathcal{T}\} \in S$ donde $S := \{1, 2, \dots, N\}$ se dice que es una *cadena de Markov* ya sea en tiempo continuo o tiempo discreto.

A menos que se diga lo contrario, siempre supondremos que la cadena de Markov es *homogénea* o *estacionaria*, lo cual significa que

$$P \{X(t) = j | X(s)\} = P \{X(t - s) = j | X(0)\}, \quad j \in S, t, s \in \mathbb{R}$$

2.3.1. Cadenas de Markov en tiempo discreto

En esta subsección se presentan algunos conceptos y propiedades básicas de la teoría de las cadenas de Markov en tiempo discreto, que servirán de base de comparación para analizar posteriormente el problema de cadenas de Markov en tiempo continuo.

Definición 5 *Una cadena de Markov en tiempo discreto es una sucesión de variables aleatorias $\{x_n : n \in \mathbb{N}\}$, que toma valores en un conjunto finito o numerable S , conocido como espacio de estados y que satisface la propiedad de Markov, es decir*

$$P \{x_{n+1} = j | x_0 = i_0, \dots, x_n = i_n\} = P \{x_{n+1} = j | x_n = i_n\}$$

para todo $n \in \mathbb{N}$ y cualesquiera estados i_0, \dots, i_n, j en S .

En general se suele designar a los estados de la cadena usando los enteros no negativos $\{0, 1, 2, \dots\}$ y se dice que x_n está en el estado i si $x_n = i$.

La probabilidad de que x_{n+1} esté en el estado j dado que x_n está en el estado i se suele llamar probabilidad de transición y se denota por π_{ij} , en

otras palabras

$$\pi_{ij} := P \{x_{n+1} = j | x_n = i\}$$

Dichas probabilidades pueden colocarse en una matriz $\Pi := [\pi_{ij}]_{i,j \in S}$ que se conoce como matriz de transición (en un paso) de la cadena de Markov en tiempo discreto, que será finita o infinita según el número de estados que contenga S . La i -ésima fila de Π para todo $i \in S$ es la distribución condicional de x_{n+1} dado que $x_n = i$. Si el número de estados es finito, entonces Π es una matriz cuadrada cuya dimensión es $N \times N$ donde N es el número de estados de la cadena.

Asimismo, Π es una matriz estocástica, es decir satisface que:

- (I) $0 \leq \pi_{ij} \leq 1, \forall i, j \in S$;
- (II) Para cada fila $i \in S, \sum_{j=1}^N \pi_{ij} = 1$.

de modo que cada fila de la matriz representa una distribución de probabilidad.

Una herramienta fundamental en el estudio de las cadenas de Markov es la matriz de transición en n pasos, $\Pi^n := [\pi_{ij}^n]$, donde π_{ij}^n es la probabilidad de que el proceso pase del estado i al estado j en n pasos:

$$\pi_{ij}^n = P \{x_{n+m} = j | x_m = i\}$$

dichas probabilidades pueden obtenerse a partir de la ecuación de Chapman-Kolmogorov que se enuncia en el siguiente teorema:

Teorema 1 (*Ecuaciones de Chapman-Kolmogorov*). Si $\Pi := [\pi_{ij}]_{i,j \in S}$ es la matriz de transición (en un paso) de una cadena de Markov, entonces

$$\pi_{ij}^n = \sum_{k \in S} \pi_{ik}^r \pi_{kj}^s \tag{2.2}$$

para cualquier par de enteros fijos no negativos r y s que satisfagan $r + s = n$, donde $\pi_{ij}^0 = 1$ si $i = j$ y $\pi_{ij}^0 = 0$ si $i \neq j$.

La relación en Ec. (2.2) representa la multiplicación de las matrices Π^r y Π^s , de modo que Π^n es simplemente la n -ésima potencia de Π .

Si la probabilidad de que el proceso esté inicialmente en i es $p_i(0)$:

$$P\{x_0 = j\} = p_j(0)$$

entonces la probabilidad de que el proceso esté en el estado j en el instante n es

$$P\{x_n = j\} = p_j(n) = \sum_i p_i(0)\pi_{ij}^n$$

Definición 6 Sea $\{x_n : n \geq 1\}$ una cadena de Markov con espacio de estados S y matriz de transición Π . Sea $p := [p_i]$, $i \in S$ una distribución de probabilidad, es decir, $p_i \geq 0$ para todo $i \in S$ y $\sum_{i \in S} p_i = 1$, si

$$\sum_{i \in S} p_i \pi_{ij} = p_j, \quad j \in S$$

decimos que p es una **distribución estacionaria** o una **medida invariante** para la cadena $\{x_n\}$.

Para una cadena con espacio de estados finito, observamos que si Π es la matriz de transición y p es el vector que representa la distribución estacionaria, entonces $\Pi^T p = p$ donde p es un vector columna.

Dada una cadena de Markov en tiempo discreto, supongamos que existe una distribución $\nu = [\nu_i]_{i \in S}$ tal que para todo $i \in S$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \pi_{ij}^n = \nu_j, \quad j \in S$$

entonces la distribución de x_n se aproxima a ν cuando $n \rightarrow \infty$, sin importar cual sea la distribución inicial de la cadena. En este caso decimos que la cadena tiene una **distribución asintótica**. Si una cadena tiene una distribución estacionaria p y una distribución asintótica ν ambas deben coincidir.

Teorema 2 Sea $\{x_n : n \in \mathbb{N}\}$ una cadena de Markov en tiempo discreto con espacio de estados finito S y matriz de transición de probabilidades Π . Supongamos que para algún $i \in S$ se cumple que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \pi_{ij}^n := \nu_j, \quad j \in S$$

Entonces el vector ν es una distribución de probabilidad estacionaria³.

2.3.2. Cadenas de Markov en tiempo continuo

Sea $\{x(t) : t \in \mathcal{T}\}$ un proceso de Markov a tiempo continuo, con espacio de estado discreto S y conjunto de índices $\mathcal{T} = [t_0, T] \subset [0, \infty)$, se dice que $\{x(t) : t \in \mathcal{T}\}$ es un *proceso markoviano de saltos* o *cadena de Markov en tiempo continuo* (CTMC por sus siglás en inglés). El nombre de «saltos» se debe a la forma en que evoluciona el proceso. En el tiempo $t_0 := 0$ el proceso inicia en algún estado $x(t_0) := x_0$, en el cual permanecerá hasta un tiempo aleatorio $t_1 > t_0$; en el tiempo t_1 el proceso «salta» a un estado $x(t_1) \neq x(t_0)$, con $x(t_1) := x_1$; este comportamiento se repite en tiempos t_2, t_3, \dots , a los tiempos t_0, t_1, \dots , se les llama *tiempos de salto* del proceso y pueden definirse recursivamente como:

$$t_{n+1} := \inf \{t \geq t_n | x(t) \neq x(t_n)\}, \quad \forall n = 0, 1, \dots$$

mientras que la diferencia entre los tiempos de salto, $\tau^n := t_n - t_{n-1}$ se conoce como *tiempo de permanencia*.

Nota 1 *Puede suceder que a medida que avanza el proceso los tiempos de permanencia sean cada vez más pequeños de tal forma que $\lim_{n \rightarrow \infty} \sum_n \tau^n < \infty$, es decir, existe la posibilidad de que el proceso efectúe un número infinito de saltos durante un intervalo de tiempo acotado. En tal situación el proceso no estaría bien definido para todo tiempo $t \geq 0$ y se dice que el proceso «explota» en un tiempo finito. Para evitar tal comportamiento se supone que*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sum_n \tau^n = \infty$$

Si la cadena cumple esta condición entonces se dice que la CTMC es regular o no-explosiva.

En CTMC homogéneas los tiempos de permanencia son variables aleatorias que siguen una distribución exponencial tal que:

³La prueba de este teorema puede encontrarse en [48].

Lema 1 *El tiempo de permanencia τ_i de una CTMC homogénea $\{x(t) : t \in \mathcal{T}\}$ con espacio de estados discreto S que permanece en el estado $x(s) = i$ antes de cambiar a otro estado, tiene una distribución exponencial:*

$$P \{ \tau_i > v | x(s) = i \} = e^{-\lambda_i v}$$

donde λ_i es una constante no negativa cuyo valor inverso caracteriza el tiempo promedio de permanencia antes de que el estado $x(s) = i$ cambie, esto es,

$$\frac{1}{\lambda_i} = E \{ \tau_i | x(s) = i \}$$

La constante λ_i se conoce como **densidad de salida**⁴.

Así τ_i es la cantidad de tiempo que el proceso permanece en el estado i después de entrar a dicho estado y que se sabe está distribuido exponencialmente con parámetro λ_i . Para una CTMC la condición de Markov se puede escribir como

$$P \{ x(t) = j | x(r), \forall 0 \leq r < s, x(s) = i \} = P \{ x(t) = j | x(s) = i \} \quad (2.3)$$

para todo $0 \leq s \leq t$ y estados $i, j \in S$. A partir de la Ec. (2.3) se definen las probabilidades de transición $\pi_{ij}(s, t)$, como

$$\pi_{ij}(s, t) := P \{ x(t) = j | x(s) = i \}, \quad \forall 0 \leq s \leq t; i, j \in S$$

Si se considera que la CTMC es homogénea (en el tiempo) entonces

$$\pi_{ij}(t) := P \{ x(s+t) = j | x(s) = i \}, \quad \forall s \geq 0, t \geq 0$$

en particular, para $s = 0$ se tiene

$$\pi_{ij}(t) := P \{ x(t) = j | x(0) = i \}, \quad t \geq 0$$

La matriz $\Pi(t) := [\pi_{ij}(t)]$ es la *matriz de transición de la CTMC*. Las probabilidades de transición $\pi_{ij}(t)$ son números no negativos que satisfacen $\sum_{j \in S} \pi_{ij}(t) = 1, \forall t \geq 0$ y la ecuación de Chapman-Kolmogorov

$$\pi_{ij}(s+t) = \sum_{k \in S} \pi_{ik}(s) \pi_{kj}(t) = \sum_{k \in S} \pi_{ik}(t) \pi_{kj}(s)$$

⁴La prueba de este lema puede encontrarse en [47], pág. 279.

o en forma matricial $\Pi(s+t) = \Pi(s)\Pi(t) = \Pi(t)\Pi(s)$. Además de estas condiciones supondremos que el CTMC es estándar, es decir

$$\lim_{t \rightarrow 0} \pi_{ij}(t) = \pi_{ij}(0) = \delta_{ij}$$

donde δ_{ij} es la delta de Kronecker, esto significa que las probabilidades de transición $\pi_{ij}(t)$ son uniformemente continuas en $t \geq 0$ (véase [49], pág. 317).

También es común definirse un PE en tiempo discreto $\{x_n : n = 0, 1, \dots\}$ con $x_n := x(t_n)$ asociado a la CTMC, a este PE se le conoce como *cadena embebida* de $\{x(t) : t \in \mathcal{T}\}$ o simplemente cadena de saltos de $\{x(t) : t \in \mathcal{T}\}$.

Teorema 3 *Suponga que la CTMC es regular, y que $\lambda_i > 0$ para todo $i \in S$. Entonces para cualesquiera $i, j \in S$ y $t \geq 0$ se tiene:*

$$\begin{aligned} P \{x_{n+1} = j, \tau_{n+1} > t | x_0, \dots, x_n, \tau_1, \dots, \tau_n\} &= P \{x_{n+1} = j, \tau_{n+1} > t | x_n = i\} \\ &= p_{ij} e^{-\lambda_i t} \end{aligned}$$

en donde los $p_{ij} = P \{x_{n+1} = j | x_n = j\}$ satisfacen que $p_{ij} \geq 0$ si $i \neq j$, $p_{ii} = 0$ y $\sum_{j \in S} p_{ij} = 1$, $\forall i \in S$.

La matriz $P := [p_{ij}]$ es la *matriz de transición de la cadena embebida* $\{x_n\}$. Por ejemplo, si se considera una CTMC con dos estados $S = \{1, 2\}$ y se supone que únicamente hay transiciones entre estos dos estados tal que $\textcircled{1} \rightleftharpoons \textcircled{2}$ si se modela la dinámica por medio de una cadena de Markov en tiempo discreto, entonces la matriz de transición de la cadena embebida será:

$$P = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$$

De esta manera es posible modelar la dinámica de la CTMC por medio de la cadena embebida $\{x_n\}$ y el teorema 3. Sin embargo, también es posible resumir el comportamiento probabilístico de la CTMC en términos de su generador matricial [25]. Dicha matriz también es conocida como matriz infinitesimal o Q-matriz y es fundamental en el análisis de una CTMC. En particular, nos permite obtener las ecuaciones de Kolmogorov y determinar, bajo ciertas condiciones, la existencia de medidas estacionarias. En una CTMC las probabilidades de la cadena embebida p_{ij} y las probabilidades de transición $\pi_{ij}(t)$ representan aspectos distintos del proceso. Las primeras son probabilidades de cambio al estado j cuando el proceso se encuentra en el estado i y

tiene un salto, mientras que las segundas son probabilidades de encontrar al proceso en el estado j , partiendo de i , al término de un intervalo de tiempo de longitud t .

Generador matricial de una CTMC

Para cualesquiera dos estados $i, j \in S$ se define la intensidad (o tasa de transición) q_{ij} de ir del estado i al estado j como la derivada de $\pi_{ij}(t)$ en $t = 0$ por la derecha, i.e.,

$$q_{ij} := \pi'_{ij}(t)|_{t=0^+} = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{1}{t} [\pi_{ij}(t) - \delta_{ij}] \quad (2.4)$$

si el límite existe entonces se puede escribir⁵:

$$\begin{aligned} \pi_{ij}(t) &= q_{ij}t + o(t), & i \neq j \\ \pi_{ii}(t) &= 1 - q_i t + o(t), & q_i := -q_{ii} \end{aligned}$$

En otras palabras, cuando $t \rightarrow 0$ las probabilidades $\pi_{ij}(t)$ y $1 - \pi_{ii}(t)$ son proporcionales a t (excepto por los términos $o(t)$), con constantes de proporcionalidad q_{ij} y q_i respectivamente. En particular, como $1 - \pi_{ii}(t) = \sum_{j \neq i} \pi_{ij}(t)$, entonces $q_i = -q_{ii}$ es la intensidad de transición de i a un estado distinto de i . La matriz $Q := [q_{ij}]$ se llama *matriz generadora* de la CTMC y también se le conoce como *matriz infinitesimal* o la *Q-matriz* de la cadena. El resultado fundamental sobre las intensidades de transición es el siguiente teorema ⁶:

Teorema 4 Sean $i, j \in S$, $S \subset \mathbb{N}$, q_{ij} la velocidad de transición del estado i al estado j y $\pi_{ij}(t)$ la probabilidad de transición del estado i al estado j en tiempo t , entonces

1. Para $i \neq j$, los límites $q_{ij} \geq 0$ en Ec. (2.4) existen y son finitos.
2. El límite $q_i := -q_{ii} \geq 0$ puede ser infinito.
3. Si $q_i < \infty$, entonces las derivadas $\pi'_{ij}(t)$ existen para todo $t \geq 0$ y $j \in S$. Además dichas derivadas satisfacen que:

⁵Las expresiones para $\pi_{ij}(t)$ y $\pi_{ii}(t)$ corresponden al desarrollo de la serie de Taylor de la función $\pi_{ij}(t)$ alrededor de cero hasta el término lineal.

⁶cuya demostración se puede ver por ejemplo en [49] páginas 304-308.

- a) $\pi'_{ij}(t+s) = \sum_{k \in S} \pi'_{ij}(t) \pi_{kj}(s), \forall t, s > 0,$
- b) $\sum_{j \in S} \pi'_{ij}(t) = 0, \forall t > 0, y$
- c) $\sum_{j \in S} |\pi'_{ij}(t)| \leq 2q_i \forall t \geq 0.$

Nota 2 Si $q_i < \infty$, entonces (3.a) equivale a derivar la ecuación de Chapman-Kolmogorov con respecto al tiempo. Asimismo, (3.b) equivale a derivar la ecuación $\sum_{j \in S} \pi_{ij}(t) = 1$. En particular, si (3.b) se cumple en $t = 0$ se obtiene que

$$\sum_{j \in S} q_{ij} = 0, \quad \text{i.e.} \quad q_i = \sum_{j \neq i} q_{ij} \quad (2.5)$$

Estas observaciones son de gran utilidad y por tal motivo se supone que la CTMC (o la matriz generadora Q) es:

1. **estable**, es decir, $q_i = -q_{ii} < \infty$ para cada $i \in S$, y
2. **conservativa**, es decir satisface la Ec. (2.5) para cada $i \in S$.

Bajo las hipótesis de la Nota 2, es posible relacionar la matriz $Q = [q_{ij}]$ con la matriz de transición $P = [p_{ij}]$ de la cadena embebida de la siguiente manera:

Teorema 5 Supóngase que $\{x(t) : t \in \mathcal{T}\}$ es una CTMC estándar que satisfice las hipótesis del teorema 3, la hipótesis de Nota 2 y las hipótesis del teorema 4 entonces:

1. $q_i = \lambda_i, \forall i \in S.$
2. Si $\lambda_i > 0$, entonces $p_{ii} = 0$ y $p_{ij} = q_{ij}/q_i$ para $j \neq i$, en otras palabras

$$p_{ij} = (1 - \delta_{ij})q_{ij}/q_i, \quad \forall j \in S$$

3. Mientras que si $\lambda_i = 0$ entonces $p_{ij} = \delta_{ij}$ para todo $j \in S$.

Si se conoce la matriz de transición $\Pi(t) = [\pi_{ij}(t)]$ entonces la matriz generadora $Q = [q_{ij}]$ puede calcularse a partir de Ec. (2.4). Mientras que el problema recíproco consiste en encontrar $\Pi(t)$ a partir de los datos de Q . Esto puede hacerse mediante la *ecuación de Kolmogorov hacia atrás* (también conocida como *primera ecuación de Kolmogorov* [48]):

$$\Pi'(t) = Q\Pi(t), \quad \forall t > 0, \quad \Pi(0) = I$$

o bien mediante la *ecuación de Kolmogorov hacia adelante* (o *segunda ecuación de Kolmogorov*)

$$\Pi'(t) = \Pi(t)Q, \quad \forall t > 0, \quad \Pi(0) = I$$

La principal diferencia entre estas ecuaciones es que para ser válidas requieren hipótesis diferentes [48].

Distribuciones invariantes

Al igual que en teoría de cadenas de Markov en tiempo discreto, la noción de distribución invariante de probabilidad puede definirse en términos de CTMC de la siguiente manera:

Definición 7 Una medida $p := [p_i]$, $i \in S$ es **invariante** si para todo $t > 0$

$$\Pi^T(t)p = p$$

donde p es un vector columna y $\Pi(t)^T$ es la transpuesta de la matriz $\Pi(t)$. Si esta medida es una distribución de probabilidad (i.e., $\sum_{i \in S} p_i = 1$ y $p_i \geq 0$, $\forall i \in S$) entonces se le llama **distribución estacionaria**, de manera que $p_i = P\{x(t) = i\}$, $\forall i \in S$.

Análogamente al caso de cadenas de Markov en tiempo discreto, la distribución asintótica para la CTMC se define como:

Definición 8 Sea $\nu = \{\nu_i : i \in S\}$ una distribución de probabilidad sobre S . Se dice que ν es:

(I) *La distribución asintótica de la CTMC si se cumple*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \pi_{ij}(t) = \nu_j, \quad \forall i, j \in S$$

(II) *una distribución invariante (o distribución estacionaria) de la cadena si*

$$\Pi^T(t)p = p, \quad \forall t \geq 0$$

i.e.

$$p_j = \sum_{i \in S} p_i \pi_{ij}(t), \quad \forall t \geq 0, j \in S$$

Asimismo, se puede demostrar que si la distribución asintótica existe, entonces $\nu = p$ es la única distribución invariante de la cadena. La matriz generadora de la cadena está estrechamente relacionada con la existencia de distribuciones invariantes como muestra el siguiente resultado:

Proposición 1 *Supóngase que $\{x(t) : t \in \mathcal{T}\}$ es una CTMC estándar y regular, además satisface el teorema 4. Sea $p = \{p_i : i \in S\}$ una distribución de probabilidad sobre S y $\mu = \{\mu_i : i \in S\}$ el vector fila definido como $\mu_i := pq_i$. Entonces las siguientes condiciones son equivalentes:*

(I) *p es una distribución estacionaria de la cadena.*

(II) *p satisface que $pQ = 0$.*

(III) *$\mu P = \mu$, donde $P = [p_{ij}]$ es la matriz de transición de la CTMC embebida de $\{x(t)\}$.*

Además ([48], pág. 122) presenta la demostración del siguiente teorema de convergencia al equilibrio:

Teorema 6 *Sea Q una matriz irreducible y no explosiva, con $\Pi(t)$ y distribución invariante p . Entonces para todos los estados i, j se tiene*

$$\pi_{ij}(t) \rightarrow p_j, \quad \text{si } t \rightarrow \infty$$

Finalmente, se presentan a continuación algunos conceptos que introducen la noción de ergodicidad para una CTMC (apéndice B de [27]):

Definición 9 *Dados dos estados $i, j \in S$, se dice que j es **alcanzable** desde i si $\pi_{ij}(t) > 0$. Además los estados i, j están comunicados si son alcanzables uno del otro, esta relación se escribe como $i \leftrightarrow j$.*

La relación $i \leftrightarrow j$ es una relación de equivalencia que hace una partición de S en clases disjuntas de equivalencia llamadas clase comunicante. Se dice que la CTMC homogénea es irreducible si todos los estados de S forman una única clase comunicante.

Proposición 2 *Suponga que una función de transición $\pi_{ij}(t)$ de una cadena de Markov regular es irreducible. Entonces se cumplen las siguientes afirmaciones:*

- (I) *El límite $\nu_j := \lim_{t \rightarrow \infty} \pi_{ij}(t)$ existe y es independiente de i (para todo $j \in S$ fijo).*
- (II) *El conjunto $\{\nu_j : j \in S\}$ del inciso anterior es una medida invariante, que satisface:*
 - (I) $\nu_j = 0$ para todo $j \in S$; o
 - (II) $\nu_j > 0$ para todo $j \in S$, y $\sum_{j \in S} \nu_j = 1$

Una función irreducible y regular $\pi_{ij}(t)$ de la cadena de Markov asociada se llama *ergódica* si existe una medida de probabilidad $\{\nu_j : j \in S\}$ tal que:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \pi_{ij}(t) = \nu_j, \quad \forall i, j \in S \tag{2.6}$$

Capítulo 3

Control de cadenas de Markov en tiempo continuo en reacciones químicas

Una cadena de Markov controlada es un PE en el cual un controlador elige acciones capaces de modificar el comportamiento del proceso, recibiendo una recompensa (o costo) durante la manipulación del sistema [50]. De manera que, el objetivo del controlador es encontrar las acciones óptimas que generen la recompensa máxima (o costo mínimo) con respecto a algún criterio de optimalidad adecuadamente definido (a este problema se le conoce también como proceso de decisión de Markov [27]). Estos problemas de control se denominan markovianos, debido a que típicamente el estado del proceso se comporta como un proceso de Markov, es decir, las transiciones del sistema dependen únicamente de su estado actual (no del pasado del proceso).

En particular, los procesos de decisión de Markov en tiempo continuo (CTMDP por sus siglas en inglés), se caracterizan por la suposición de que el controlador observa el estado del sistema en todo momento y es capaz de tomar acciones en cualquier tiempo $t \geq 0$ (en contraste con un proceso de decisión en tiempo discreto donde las observaciones y las acciones ocurren sólo en un conjunto numerable de tiempo).

3.1. Modelo de control

El modelo de control básico de un CTMDP se define por la quintupla

$$CTMDP = (S, A, \{A(i) : i \in S\}, Q, r)$$

que consiste en los siguientes elementos:

- un *espacio de estados* numerable $S := \{0, 1, 2, \dots, N\}$, con $N \in \mathbb{N}$.
- El *espacio de acciones* A , es un conjunto finito, donde para cada $i \in S$ se define un conjunto de acciones admisibles $A(i) \subseteq A$, tal que $A = \cup_{i \in S} A(i)$ y donde $K := \{(i, k) | i \in S, k \in A(i)\}$ se conoce como el conjunto de pares estado acción.
- Las velocidades de transición $q_{j|ik} \in \mathbb{R}$, para $i, j \in S$, y $k \in A(i)$, que denotan la velocidad de transición de ir del estado $j \in S$ dado que en el estado $i \in S$ se tomó la acción $k \in A$. Las velocidades de transición satisfacen $0 \leq q_{j|ik} < \infty$ y $\sum_{j \in S} q_{j|ik} = 0$ para todo $(i, k) \in K$.
- Una función de recompensa $r : K \rightarrow \mathbb{R}$ que puede tomar valores positivos o negativos y se interpreta como un costo o una ganancia.

En este modelo de control si el sistema ocupa el estado $i \in S$, el controlador debe elegir alguna acción k del conjunto $A(i)$ (este proceso también se conoce como decisión, política o estrategia), como consecuencia de esta elección, el controlador recibe una recompensa r_{ik} y la siguiente decisión ocurre después de un tiempo t cuando el sistema transita a un estado $j \neq i$.

Las estrategias que toma el controlador pueden clasificarse de acuerdo al modo en que incorporan la información del pasado, así como por la forma en que se elige la acción [25].

En este sentido, una estrategia se dice *determinista* (o *pura*) si es una función de la forma $f : T \times S \rightarrow A(i)$, entonces especifica una acción $k \in A(i)$ cuando el sistema ocupa el estado $i \in S$ en tiempo $t \in T$ y se dice determinista puesto que la acción k se elige con certeza siempre que el controlador observe el estado i , si la estrategia determinista depende exclusivamente del estado, es decir, $f(t, i) = f(i) = k$ entonces se le denomina *estrategia determinista estacionaria*.

Por otro lado la estrategia es *aleatoria* (o *mixta*)¹, si especifica una distribución de probabilidad en el conjunto de acciones, es decir, son funciones de la forma $d : T \times S \times A \rightarrow P(A)$. Análogamente si la estrategia no depende del tiempo entonces $d(t, i, k) = d(i, k) := d_{k|i}$ y se trata de una *estrategia aleatoria estacionaria*. En este caso, si el controlador observa el estado i entonces la acción k se elige con probabilidad $d_{k|i}$. Los términos $d_{k|i}$ definen una matriz de estrategias estocástica $d := [d_{k|i}]_{i \in S, k \in A}$, el conjunto de todas las matrices estocásticas se denota por $D \in \mathbb{R}^{N \times M}$, donde N es el número de estados y M es el número de acciones, además para cada estado $i \in S$, $\sum_{k=1}^M d_{k|i} = 1$. Mientras que al conjunto de estrategias deterministas estacionarias se le denota por F , de manera que $f \in F$ y $F \subset D$.

De esta manera las estrategias brindan un procedimiento para la selección de acciones en un estado específico. En lo que resta nos centraremos en estrategias estacionarias, i.e., se considera que las estrategias dependen exclusivamente del estado observado.

Para cada $d \in D$ se definen las matrices $Q(d) := [q_{ij}(d)]_{i,j \in S}$, $\Pi(d) := [\pi_{ij}(d)]_{i,j \in S}$ donde $Q(d), \Pi(d) \in \mathbb{R}^{N \times N}$ y un vector $r(d) := [r(i, d)]_{i \in S}$, $r(d) \in \mathbb{R}^N$ de manera que:

$$\begin{aligned} q_{ij}(d) &:= \sum_{k \in A(i)} q_{j|ik} d_{k|i}, \quad \forall i, j \in S \\ \pi_{ij}(d) &:= \sum_{k \in A(i)} \pi_{j|ik} d_{k|i}, \quad \forall i, j \in S \\ r(i, d) &:= \sum_{k \in A(i)} r_{ik} d_{k|i}, \quad \forall i \in S \end{aligned}$$

(veáse [52]). También se tiene que para cada $f \in F$ existe una única matriz de transición de probabilidades homogénea $\Pi(t, f)$ que depende de f y que tiene como matriz de velocidades de transición $Q(f)$, que satisface las ecuaciones de

¹Hordijk y van der Duyn Schouten introdujeron la noción de política aleatoria de Markov. Tales políticas se definen como extensiones convexas de las acciones originales. Es decir, si por ejemplo se considera una cadena con dos acciones $A = \{a_1, a_2\}$ y cualquier constante $d \in (0, 1)$, entonces existe una acción $c = c(d)$ con $q(d) = dq(a_1) + (1-d)q(a_2)$ y $r(d) = dr(a_1) + (1-d)r(a_2)$. Las políticas de Markov con respecto a tales extensiones convexas son llamadas políticas aleatorias de Markov, este término es ampliamente usado en la literatura [51].

Kolmogorov [17, 53]:

$$\frac{d}{dt}\Pi(t, f) = \Pi(t, f)Q(f) = Q(f)\Pi(t, f), \quad \Pi(0, f) = I$$

donde se define

$$\Pi^*(f) = \lim_{t \rightarrow \infty} P(t, f) \quad (3.1)$$

3.1.1. Criterio de optimalidad

Generalmente el problema de CTMDP se resuelve utilizando el criterio de recompensa de descuento, o bien el criterio de recompensa promedio (ambos para modelos de horizonte finito o infinito); algunos autores resuelven utilizando alguna combinación de estos.

En este trabajo se considera el criterio de recompensa esperada promedio a largo plazo (horizonte infinito), además nos restringimos al caso de CTMC ergódicas en donde es posible encontrar la estrategia óptima d en términos de un problema de programación lineal.

De manera similar a [54, 27], para cada $d \in D$ se define la recompensa esperada promedio a largo plazo $\mathbf{J}(d)$ por :

$$\mathbf{J}(i, d) := \liminf_{T \rightarrow \infty} \frac{\int_0^T \Pi(t, d)r(d)dt}{T}$$

con i -mo componente $\mathbf{J}(i, d)^2$.

En este sentido una estrategia $d^* \in D$ se dice óptima si $\mathbf{J}(d^*) := \sup_{d \in D} \mathbf{J}(d)$, la cuestión fundamental en un CTMDP es encontrar dicha d^* ; para este efecto se cita el siguiente lema [17, 27]:

Lema 2 *Para cualquier $f \in F$ y $t \geq 0$, las siguientes afirmaciones se cumplen:*

$$(a) \quad \Pi(t, f)\Pi^*(f) = \Pi^*(f)\Pi(t, f) = \Pi^*(f)\Pi^*(f) = \Pi^*(f) \quad \text{y} \quad \Pi^*(f)e = e.$$

²En la definición de $\mathbf{J}(i, d)$ el límite podría no existir, en este caso el \liminf se interpreta como el peor caso de recompensa a maximizar [50].

- (b) $Q(f)\Pi^*(f) = \Pi^*(f)Q(f) = 0$ y $\mathbf{J}(f) = \Pi^*(f)r(f)$.
- (c) $(\Pi(t, f) - \Pi^*(f))^n = \Pi(nt, f) - \Pi^*(f)$, para todos los enteros $n \geq 1$.
- (d) $\int_0^\infty \|\Pi(t, f) - \Pi^*(f)\| dt < \infty$, donde $\|G\| := \sup_{i \in S} |g_{ij}|$ para cualquier matriz $g := [d_{ij}]_{|S| \times |S|}$.

Donde e es un vector cuyos elementos son uno. Del lema 2.b) se sabe que $\mathbf{J}(f) = \Pi^*(f)r(f)$ donde $\mathbf{J}(f)$ es un vector y $\Pi^*(f)$ está dada por la Ec. (3.1). De manera que si se define el funcional en términos de d como

$$J(d) = p(d)\Pi^*(d)r(d)$$

entonces,

$$J(d) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^M p_i(d)\pi_{ij}(d)r_i(d) = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M p_i(d)r_i(d)$$

esto debido a que para una cadena ergódica $\Pi(d)^T p(d) = p(d)$. Si d es una matriz que contiene las estrategias aleatorias de Markov, entonces la recompensa esperada satisface $r(i, d) := \sum_{k=1}^M r_{ik}d_{k|i}$, tal que,

$$J(d) = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M r_{ik}d_{k|i}p_i \rightarrow \min_d \quad (3.2)$$

El modelo en Ec. (3.2) es no lineal. Sin embargo, si se introduce una nueva variable de decisión c_{ik} , conocida como **variable de estrategia conjunta**, entonces el problema se puede reescribir como un problema de programación lineal como sigue:

$$J(c) = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M r_{ik}c_{ik} \rightarrow \min_c \quad (3.3)$$

donde c_{ik} se define como:

$$c_{ik} := p_i d_{k|i}$$

y $\sum_{k=1}^M c_{ik} = p_i(d)$, pues $\sum_{k=1}^M d_{k|i} = 1 \forall i \in S$.

La variable c_{ik} pertenece al conjunto de matrices C_{adm} sujeta a las siguientes restricciones:

CAPÍTULO 3. CONTROL DE CADENAS DE MARKOV EN TIEMPO
CONTINUO EN REACCIONES QUÍMICAS

1. Cada vector fila de la matriz $c := [c_{ik}]_{i \in S, k \in A}$ representa una estrategia estacionaria mixta donde

$$c \in \mathbb{R}^{N \times M} := \begin{cases} c_{ik} \geq 0 \\ \text{y } \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M c_{ik} = 1 \end{cases} \quad (3.4)$$

2. La variable c_{ik} satisface las restricciones de ergodicidad i.e.:

$$p_j = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M \pi_{j|ik} p_i d_{k|i}$$

que en términos de c_{ik} toma la forma:

$$\sum_{k=1}^M c_{jk} = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M \pi_{j|ik} c_{ik}$$

o de manera equivalente:

$$\sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M [\pi_{ij|k} - \delta_{ij}] c_{jk} = 0, \quad \forall j \in S \quad (3.5)$$

donde δ_{ij} es la delta de Kronecker, que satisface $\delta_{ij} = 1$ si $i = j$, y $\delta_{ij} = 0$ si $i \neq j$.

3. Además el generador matricial $Q(d)$ satisface:

$$\sum_{i=1}^N q_{ij}(d) p_i(q) = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M q_{j|ik} d_{k|i} p_i = 0$$

donde, $q_{ij}(d) := \sum_{k=1}^M q_{j|ik} d_{k|i}$, que en términos de c_{ik} toma la forma:

$$\sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M q_{j|ik} c_{ik} = 0 \quad (3.6)$$

Una vez que el modelo lineal se resuelve en términos de c_{ik} , las cantidades de interés pueden recuperarse por medio de las siguientes expresiones:

- **Distribución estacionaria**

$$p_i(d) = \sum_{k=1}^M c_{ik}$$

- **Política** en caso ergódico cuando $\sum_{k=1}^M c_{ik} > 0$

$$d_{k|i} = \frac{c_{ik}}{\sum_{k=1}^M c_{ik}}$$

En el apéndice B se presentan los detalles de la solución al problema de programación lineal utilizando Matlab®.

Finalmente, de la proposición 1. I) se puede deducir el siguiente lema (véase lema 3.22 y teorema 3.23 de [27]):

Lema 3 *Para una política arbitraria d para el modelo ergódico*

$$\sum_{i \in S} q_{j|ik} c_{ik} = 0, \quad \forall j \in S$$

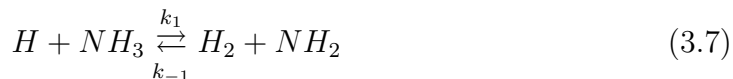
sujeto a $\sum_{i \in S} c_{ik} = 1$ y $c_{ik} \geq 0 \forall i \in S$, tiene una única solución $p(d)$ que es la medida invariante de probabilidad de $q_{j|ik}$.

3.2. Reacciones químicas

En esta sección se presentan dos problemas de cinética química que consisten en una reacción reversible y una red de reacciones reversibles, en donde se ilustra el CTMDP mediante la introducción de un conjunto de acciones en el modelo de CTMC.

3.2.1. Reacción reversible

En este ejemplo se considera la reacción reversible



que se realiza por medio de la técnica «flash photolysis-shock tube technique»³. Durante el transcurso de la reacción tanto el $[NH_3]$ como el $[H_2]$ se mantienen en exceso, tal que la cinética del sistema se puede resumir en dos reacciones de primer orden, i.e., se ignora la dinámica de $[NH_3]$ y $[H_2]$. El número de moléculas de H a lo largo del tiempo se denota por $[H]_t$.

Normalmente en el modelo determinista $[H]_t$ se modela en términos de ecuaciones diferenciales ordinarias tal que $d[H]_t/dt = k_{-1}(N - [H]_t) - k_1[H]_t$, donde $[H]_t$ es una variable continua con respecto al tiempo y $N = [H]_0 + [NH_2]_0$. Sin embargo, con el fin de describir la dinámica del hidrógeno en términos de una CTMC se propone un modelo basado en un proceso de muerte-nacimiento, así se define $[H]$ como una variable aleatoria discreta cuyo estado está dado por el conjunto $S = \{0, 1, 2, \dots, N - 1\}$, $N \in \mathbb{N}$, donde el conjunto S contiene el número de moléculas de H que pueden convertirse en nuevas moléculas de H (nacimiento) o pueden consumirse (muerte).

Las velocidades de transición del proceso de muerte-nacimiento se denotan por d_i y b_i respectivamente y están dadas por la ley de acción de masas [57]:

$$b_i = k_{-1}(N - i), \quad d_i = k_1 i, \quad \forall i \in S$$

Por simplicidad se considera un conjunto de 7 estados $S = \{0, 1, 2, \dots, 6\}$, i.e., $N = 7$. La figura 3.1 muestra una representación gráfica de la cadena donde el i -mo estado corresponde a i número de moléculas de H y d_i, b_i son las velocidades de muerte y nacimiento en el estado $i \in S$ respectivamente.

En este modelo si se tienen $i \in S$ moléculas de H después de un tiempo τ_i es posible que se genere una nueva molécula de H (nacimiento) o que se consuma una molécula de H . Dado que se conocen las velocidades de transición d_i, b_i el generador matricial para un N fijo se obtiene como

$$Q = \begin{bmatrix} -b_0 & b_0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ d_1 & -(b_1+d_1) & b_1 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & d_{N-1} & -d_{N-1} \end{bmatrix}$$

³Esta técnica combina el calentamiento del gas amoníaco NH_3 , mediante el choque de ondas reflejadas seguido inmediatamente de la pirólisis flash, para producir una concentración transitoria de una especie atómica que en este caso es el átomo de H , producto de la pirólisis de amoníaco. Los átomos de H son monitoreados por espectroscopia de absorción atómica [55]. El átomo de H producido en la disociación del amoníaco reacciona con dicho NH_3 , que se encuentra en gran exceso en comparación con los otros radicales por medio de la reacción $H + NH_3 \rightleftharpoons H_2 + NH_2$ [56].

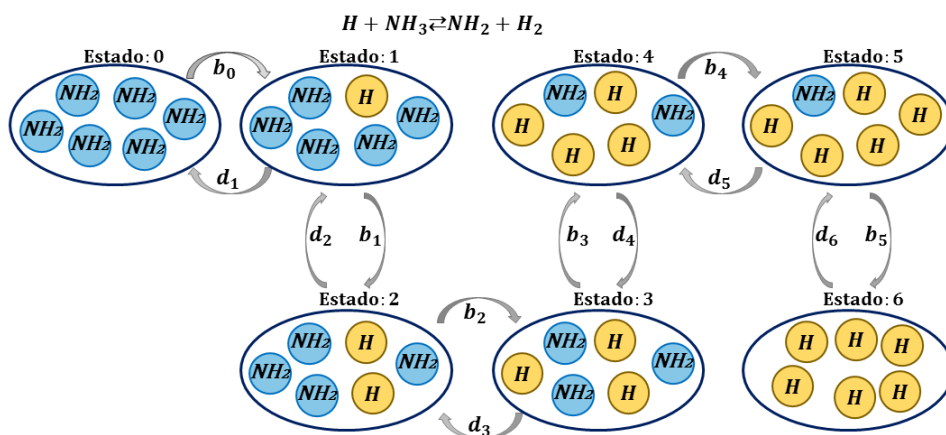


Figura 3.1: Representación del grafo de la CTMC de la reacción $H + NH_3 \rightleftharpoons H_2 + NH_2$, $N = 7$, $[H] = \{0, 1, 2, \dots, 6\}$.

En [55] se reportan los resultados de una serie de experimentos a diferentes temperaturas en el rango de $900 - 1620\text{ K}$, donde la concentración inicial de H y NH_2 es la misma i.e., $[H]_0 = [NH_2]_0$. Además $[NH_3]$ y $[H_2]$ se mantuvieron en exceso tal que la cinética de la reacción puede modelarse por medio de un sistema de dos reacciones reversibles de primer orden que se describen en la Ec. (3.7). La tabla 3.1 muestra los resultados experimentales de las velocidades de reacción a diferentes temperaturas⁴.

T	k_1	k_{-1}
1260	5.01	3.58
1482	13.06	5.94
1620	20.77	9.23

Cuadro 3.1: Datos de la cinética de Ec. (3.7), $T(K)$, $k_1(10^{-13})\text{ cm}^3\text{s}^{-1}\text{molécula}^{-1}$, $k_{-1}(10^{-13})\text{ cm}^3\text{s}^{-1}\text{molécula}^{-1}$.

A partir del generador matricial Q , la matriz de transición $\Pi(t)$ se calcula por medio de la ecuación de Kolmogorov, $\Pi'(t) = Q\Pi(t)$, $\Pi(0) = I$, cuya solución está dada por $\Pi(t) = e^{Qt}$ (a este conjunto de ecuaciones también se les conoce en la literatura como *Chemical Master Equation* [58]).

⁴En todos los casos se considera que la densidad de la mezcla del gas es $\rho = 10^{13}\text{ molecule}^{-1}\text{cm}^3$.

CAPÍTULO 3. CONTROL DE CADENAS DE MARKOV EN TIEMPO
CONTINUO EN REACCIONES QUÍMICAS

Si las constantes de velocidad de la reacción son una función de la temperatura $k_1(T_m)$, $k_{-1}(T_m)$, es posible definir un conjunto $A = \{T_1, \dots, T_M\}$, $M \in \mathbb{N}$ de manera que cada $T_m \in A$, $m \in \mathbb{N}$ sea una acción capaz de modificar el comportamiento del sistema, en el sentido de que modifica las velocidades de transición. Para cada una de las acciones de temperatura se calcula el generador matricial correspondiente obteniéndose:

$$Q(T_1) = \begin{bmatrix} -21.48 & 21.48 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 5.01 & -22.91 & 17.90 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 10.02 & -24.34 & 14.32 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 15.03 & -25.77 & 10.74 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 20.04 & -27.20 & 7.16 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 25.05 & -28.63 & 3.58 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 30.06 & -30.06 \end{bmatrix}$$

$$Q(T_2) = \begin{bmatrix} -35.64 & 35.64 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 13.06 & -42.76 & 29.70 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 26.12 & -49.88 & 23.76 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 39.18 & -57.00 & 17.82 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 52.24 & -64.12 & 11.88 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 65.30 & -71.24 & 5.94 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 78.36 & -78.36 \end{bmatrix}$$

$$Q(T_3) = \begin{bmatrix} -55.38 & 55.38 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 20.77 & -66.92 & 46.15 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 41.54 & -78.46 & 36.92 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 62.31 & -90.00 & 27.69 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 83.08 & -101.54 & 18.46 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 103.85 & -113.08 & 9.23 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 124.62 & -12.62 \end{bmatrix}$$

y sus respectivas matrices de transición de probabilidades $\Pi(t)$ cuando $t \rightarrow \infty$.

Nótese que $\lim_{t \rightarrow \infty} \pi_{ij}(t) = p_j$, donde $p := [p_j]$ es una medida invariante de probabilidad y de hecho es la distribución asintótica de la cadena:

$$\Pi^*(T_1) = \begin{bmatrix} 0.0394 & 0.1688 & 0.3015 & 0.2872 & 0.1539 & 0.0440 & 0.0052 \\ 0.0394 & 0.1688 & 0.3015 & 0.2872 & 0.1539 & 0.0440 & 0.0052 \\ 0.0394 & 0.1688 & 0.3015 & 0.2872 & 0.1539 & 0.0440 & 0.0052 \\ 0.0394 & 0.1688 & 0.3015 & 0.2872 & 0.1539 & 0.0440 & 0.0052 \\ 0.0394 & 0.1688 & 0.3015 & 0.2872 & 0.1539 & 0.0440 & 0.0052 \\ 0.0394 & 0.1688 & 0.3015 & 0.2872 & 0.1539 & 0.0440 & 0.0052 \end{bmatrix}$$

$$\Pi^*(T_2) = \begin{bmatrix} 0.1015 & 0.2878 & 0.3273 & 0.1985 & 0.0677 & 0.0123 & 0.0009 \\ 0.1015 & 0.2878 & 0.3273 & 0.1985 & 0.0677 & 0.0123 & 0.0009 \\ 0.1015 & 0.2878 & 0.3273 & 0.1985 & 0.0677 & 0.0123 & 0.0009 \\ 0.1015 & 0.2878 & 0.3273 & 0.1985 & 0.0677 & 0.0123 & 0.0009 \\ 0.1015 & 0.2878 & 0.3273 & 0.1985 & 0.0677 & 0.0123 & 0.0009 \\ 0.1015 & 0.2878 & 0.3273 & 0.1985 & 0.0677 & 0.0123 & 0.0009 \end{bmatrix}$$

$$\Pi^*(T_3) = \begin{bmatrix} 0.1101 & 0.2936 & 0.3262 & 0.1933 & 0.0644 & 0.0115 & 0.0008 \\ 0.1101 & 0.2936 & 0.3262 & 0.1933 & 0.0644 & 0.0115 & 0.0008 \\ 0.1101 & 0.2936 & 0.3262 & 0.1933 & 0.0644 & 0.0115 & 0.0008 \\ 0.1101 & 0.2936 & 0.3262 & 0.1933 & 0.0644 & 0.0115 & 0.0008 \\ 0.1101 & 0.2936 & 0.3262 & 0.1933 & 0.0644 & 0.0115 & 0.0008 \\ 0.1101 & 0.2936 & 0.3262 & 0.1933 & 0.0644 & 0.0115 & 0.0008 \end{bmatrix}$$

A su vez la información proporcionada por el generador matricial, permite

calcular la cadena embebida del proceso (por medio del teorema 5) y por lo tanto es posible recrear la trayectoria del proceso utilizando el procedimiento del apéndice A.

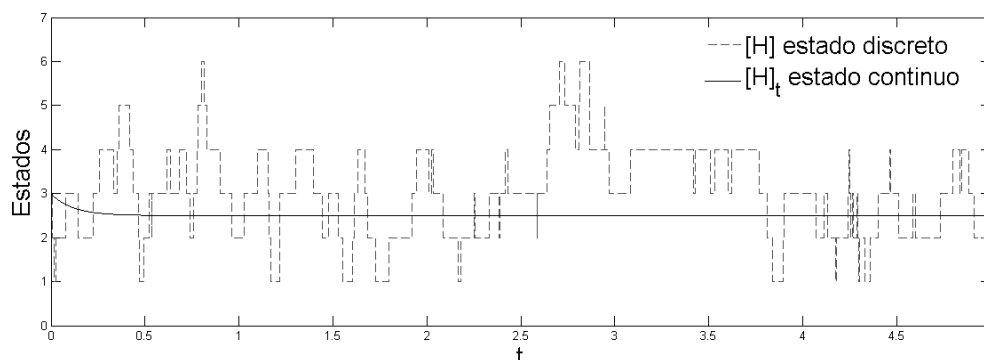


Figura 3.2: Comparación entre la cadena embebida generada con los datos de Q para $[H]$ y el modelo determinista $[H]_t$.

La figura 3.2 muestra la comparación entre el modelo en términos de una CTMC y el modelo determinista a una temperatura de $T = 1260 K$, a partir de la cual se observa que en el estado estacionario de la reacción, el modelo determinista predice que $[H]_t$ permanece constante en $[H]_t = 2.5$ para todo $t > 1$, mientras que en el modelo de CTMC la dinámica del sistema se caracteriza por una serie de transiciones aleatorias entre los estados del conjunto discreto S , dichas transiciones ocurren en un tiempo también aleatorio.

Además para la cadena embebida del generador matricial $Q(T_1)$, la distribución asintótica de la cadena calculada es:

$$p(T_1) = [0.0394, 0.1688, 0.3015, 0.2872, 0.1539, 0.0440, 0.0052]^T$$

donde se observa que existe una mayor probabilidad de encontrar el proceso en los estados $[H] = 2$ y $[H] = 3$ con probabilidades de 0.3015 y 0.2875 respectivamente. Por otro lado la distribución asintótica obtenida de la simulación es $\bar{p}(T_1) = [0.0333, 0.1545, 0.2934, 0.2953, 0.1669, 0.0502, 0.0064]^T$.

En un CTMDP se define además un vector de recompensa $r(T_m) \in \mathbb{R}^N$, $T_m \in A$ que depende de la acción T_m , donde a cada elemento $r_i(T_m)$, $i \in S$, se le asocia una ganancia o costo que depende del estado i y la acción T_m .

En el modelo de muerte-nacimiento propuesto para la reacción de la Ec. (3.7), se observa que para un estado $i \in S$ la «muerte» de H implica a su vez

el nacimiento de NH_2 (que se considera un radical de interés véase [56]), por lo tanto en este ejemplo ilustrativo se asocia como recompensa, la velocidad a la que se consume H :

$$r_i(T_m) = k_1(T_m)i \quad \forall i \in S, \quad T_m \in A$$

de manera que de Ec. (3.2), el promedio de la velocidad a largo plazo a la que se produce NH_2 es:

$$J(d) = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M (k_1(T_k)i) d_{k|i} p_i(d), \quad \forall i \in S, k \in A, d \in D$$

donde el término $k_1(T_k)i$ es conocido y $d_{k|i} p_i(d)$ no se conoce.

El funcional $J(d)$ se transforma a un funcional lineal $J(c)$ y dado que la solución en el apéndice B está en términos de minimización de $J(c)$, se calcularon los vectores $-r(T_m)$, $T_m \in A$ tal que:

$$-r(T_1) = \begin{bmatrix} 0 \\ -5.01 \\ -10.02 \\ -15.03 \\ -20.04 \\ -25.05 \\ -30.06 \end{bmatrix}, \quad -r(T_2) = \begin{bmatrix} 0 \\ -13.06 \\ -26.12 \\ -39.18 \\ -52.24 \\ -65.30 \\ -78.36 \end{bmatrix}, \quad -r(T_3) = \begin{bmatrix} 0 \\ -20.77 \\ -41.54 \\ -62.31 \\ -83.08 \\ -103.85 \\ -124.62 \end{bmatrix}$$

Así el funcional lineal

$$J(c) = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M (-k_1(T_k)i) c_{ik}, \quad \forall i \in S, k \in \{1, 2, 3\}, d \in D$$

sujeto a las restricciones lineales de las Ecs. (3.4), (3.5) y (3.6) tiene la forma del problema de programación lineal del apéndice B que, una vez resuelto arroja como resultado las matrices:

$$c = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0.1101 \\ 0 & 0 & 0.2936 \\ 0 & 0 & 0.3262 \\ 0 & 0 & 0.1933 \\ 0 & 0 & 0.0644 \\ 0 & 0 & 0.0115 \\ 0 & 0 & 0.0008 \end{bmatrix}, \quad d = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

De los resultados de la matriz d se observa que la estrategia (de temperatura) que maximiza la producción de NH_2 es la acción $T_3 = 1620K$ es decir, el controlador (quien toma la decisión) debe mantener un perfil de temperatura

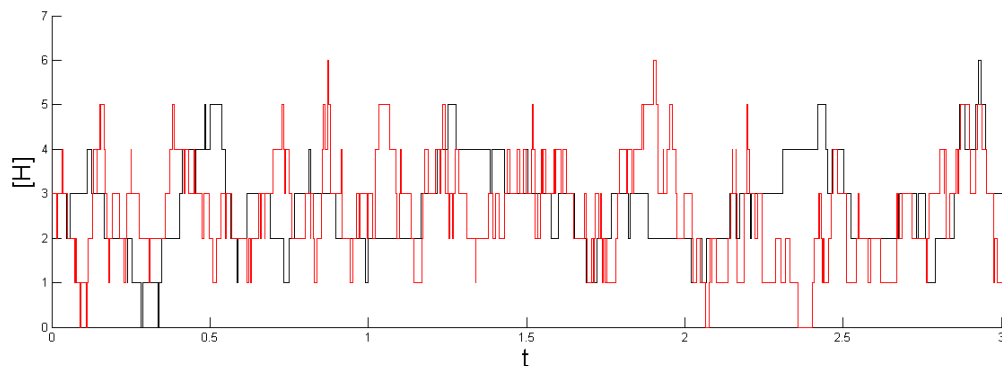


Figura 3.3: Comparación entre la CTMC obtenida mediante la cadena embebida para el estado $[H]$, usando la estrategia pura $T_1 = 1260 K$ y $Q(T_1)$ (línea negra) y la CTMC con la cadena embebida de la estrategia calculada d y $Q(d)$ (línea roja).

constante. También se observa que para la estrategia calculada, la distribución invariante $p(d) := [p_i(d)]_{i \in S} = [\sum_{k=1}^M c_{ik}]_{i \in S, k=\overline{1,3}}$ es:

$$p(d) = [0.1101 \quad 0.2936 \quad 0.3262 \quad 0.1933 \quad 0.0644 \quad 0.0115 \quad 0.0008]^T$$

donde $p(d)$ es a su vez la distribución asintótica de $Q(T_3)$.

Finalmente la figura 3.3 muestra que si se compara la cadena generada por la estrategia pura $T_1 = 1260 K$ con la estrategia calculada d , es decir $T_3 = 1620 K$, se observa que al emplear la estrategia d (línea roja) el proceso permanece una mayor cantidad de tiempo en los estados donde H es menor, i.e., una «alta» temperatura favorece la reacción en dirección $H + NH_3 \rightarrow H_2 + NH_2$, pues $p(d) = [0.1101, 0.2936, 0.3262, 0.1933, 0.0644, 0.0115, 0.0008]^T$.

Mientras que para la estrategia pura se tiene que

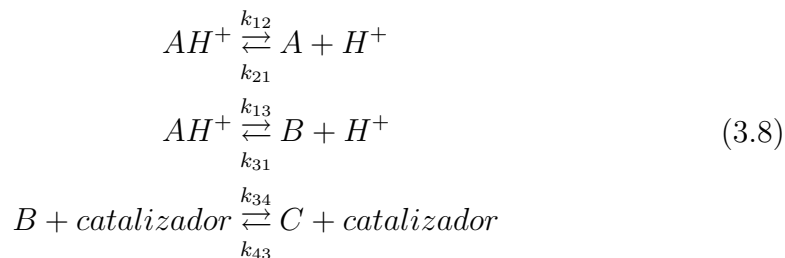
$$p(T_1) = [0.0394, 0.1688, 0.3015, 0.2872, 0.1539, 0.0440, 0.0052]^T$$

es decir, al utilizar la estrategia d calculada, las probabilidades de encontrar al proceso en los estados $[H] = 0, 1, 2, 3$ donde se tiene una baja cantidad de hidrógeno aumentan, en comparación con los estados en los que la cantidad de hidrógeno es mayor e.g., $[H] = 4, 5, 6$.

3.2.2. Red de reacciones químicas reversibles

Las antocianinas son un grupo de pigmentos de color rojo, hidrosolubles, ampliamente distribuidos en el reino vegetal; están presentes en diferentes órganos de las plantas, tales como frutas, flores, tallos, hojas y raíces. Las antocianinas son de interés particular para la industria de colorantes alimenticios debido a su capacidad para impartir colores atractivos [59]. Existe un gran interés en el entendimiento de los principios básicos que influyen en el color de las antocianinas a partir de factores como la estructura química, pH, temperatura, presencia de oxígeno y ácido ascórbico, concentración y actividad de agua de la matriz ya que dichos factores determinan la estabilidad del pigmento [60].

En [61] se reporta un mecanismo general (veáse figura 3.4) que involucra las transformaciones estructurales de la malvidina 3-glucosida que, a temperatura ambiente existe en cuatro formas en equilibrio: la base quinoidal A , el catión flavilio AH^+ , la pseudobase carbinol B y la chalcona C . Las reacciones de la figura 3.4 se representan simbólicamente por una RRQ de tres reacciones:



Para modelar la dinámica de la RRQ en Ec. (3.8) se propone un modelo en términos de cadenas de Markov en tiempo continuo tal que cada estado s tiene la forma $s = ([AH^+], [A], [H^+], [B], [C])$; donde $[AH^+]$ es el número de moléculas de AH^+ ; $[A]$ es el número de moléculas de A , etc. De manera que si la reacción $AH^+ \xrightarrow{k_{12}} A + H^+$ ocurre, entonces se resta una molécula de AH^+ y se suma una molécula de A y H^+ respectivamente. Esta idea se resume para todas las reacciones de la siguiente manera:

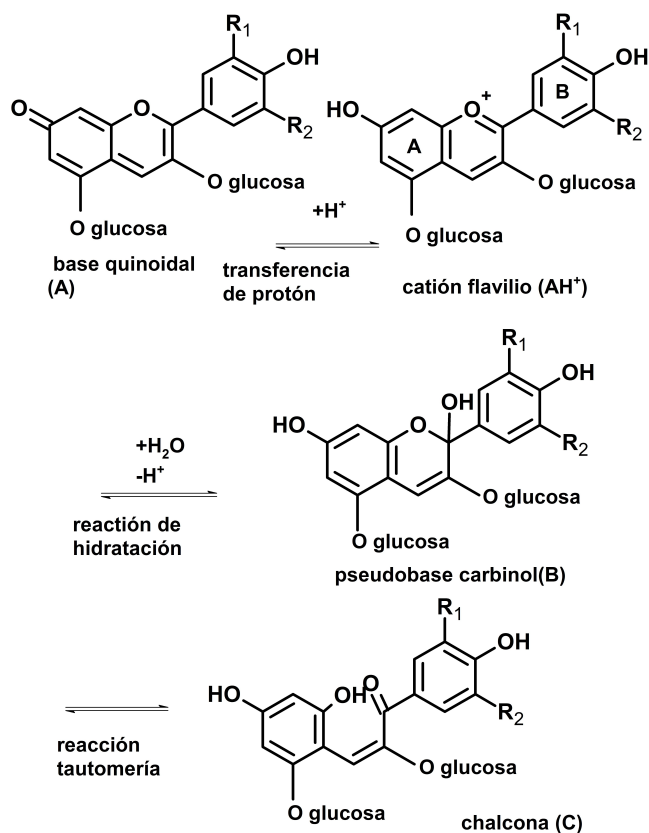
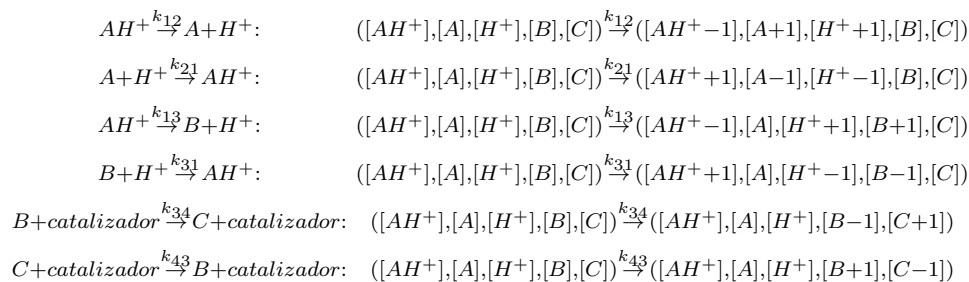


Figura 3.4: Transformaciones estructurales de la antiocianina malvidina 3-glucosida en solución acuosa.



En particular, se considera que la condición inicial de la reacción es

$$([AH_0^+], [A_0], [H_0^+], [B_0], [C_0]) = (2, 0, 5, 0, 0)$$

y por lo tanto corresponde al estado s_5 de la figura 3.5. A partir del estado inicial s_5 , es posible transitar al estado $s_4 = ([AH_0^+ - 1], [A_0 + 1], [H_0^+ + 1], [B_0], [C_0]) = (1, 1, 6, 0, 0)$ a una velocidad dada por la ley de acción de masas $\lambda_{s_5, s_4} = k_{12}[AH^+]$; también es posible transitar del estado s_5 al estado $s_6 = ([AH_0^+ - 1], [A_0], [H_0^+ + 1], [B_0 + 1], [C_0]) = (1, 0, 6, 1, 0)$ a la velocidad $\lambda_{s_5, s_6} = k_{13}[AH^+]$.

La condición inicial determina los estados posibles de la cadena, en este caso, se tendrá un total de 10 estados $S = \{s_1, s_2, \dots, s_{10}\}$ que se muestran en la figura 3.5. Las constantes de velocidad para cada una de de las reacciones se reportan en la tabla 3.2. De acuerdo con [62] para sistemas de volumen pequeño, si el orden de la reacción química es mayor a uno, la velocidad de reacción depende del volumen del sistema y de la cantidad de moléculas de cada reactante requeridos para que la reacción ocurra. Con la finalidad de considerar este ajuste las contantes de velocidad se calcularon como: $k_{12} = 4.7 \times 10^4 s^{-1}$, $k_{21} = 1.1 \times 10^2 s^{-1}$, $k_{13} = 8.5 \times 10^{-2} s^{-1}$, $k_{31} = 5.5 \times 10^{-5} s^{-1}$, $k_{34} = 4.5 \times 10^{-5} s^{-1}$, $k_{43} = 3.8 \times 10^{-4} s^{-1}$.

Cuadro 3.2: Constantes de velocidad de las transformaciones estructurales de la malvidina 3-glicosida en medio ácido acuoso 0.2 M a $25^\circ C$, [61].

$k'_{12} = 4.7(\pm 0.4) \times 10^4 s^{-1}$	$k'_{21} = 6.7(\pm 0.5) \times 10^8 M^{-1} s^{-1}$
$k'_{13} = 8.5(\pm 1) \times 10^{-2} s^{-1}$	$k'_{31} = 34(\pm 3) M^{-1} s^{-1}$
$k'_{43} = 3.8(\pm 0.2) \times 10^{-4} s^{-1}$	$k'_{34} = 4.5(\pm 0.3) \times 10^{-5} s^{-1}$

Además, para ejemplificar el CTMDP, se considera un conjunto de acciones compuesto por el número de moléculas de H^+ tal que:

$$A = \{H^+(1), H^+(2), H^+(3)\} = \{5, 120, 530\}.$$

De manera que, para cada acción $H^+(k) \forall k \in \{1, 2, 3\}$ se reportan los generadores matriciales $Q(H^+(k))$, donde cada elemento de la matriz es una velocidad de transición dada por la ley de acción de masas para la reacción correspondiente.

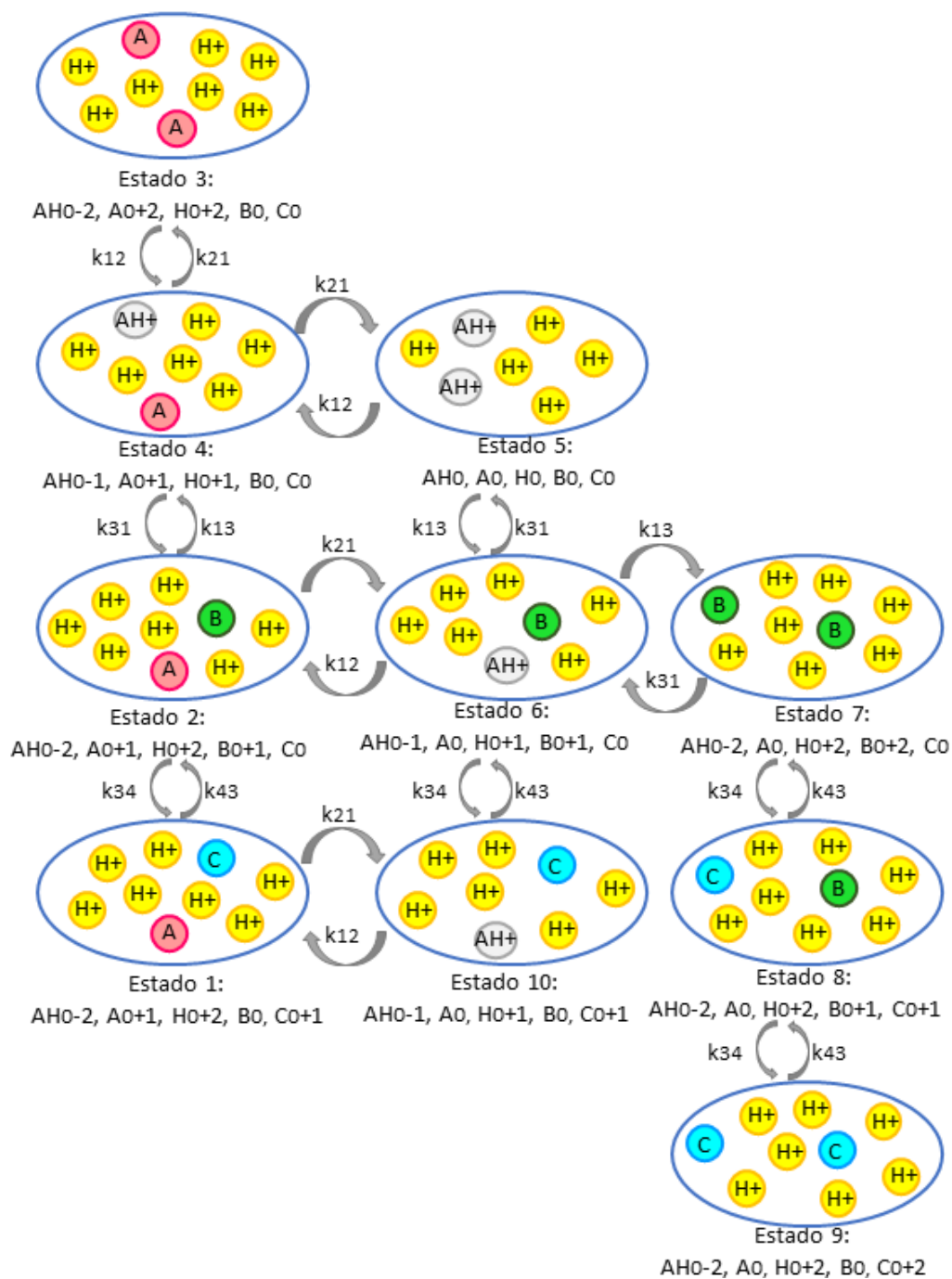


Figura 3.5: Representación del grafo de la RRQ en Ec. (3.8) donde $H_0^+ = 5$.

$$Q(H^+(1)) = \begin{bmatrix} -7.7 \times 10^2 & 3.8 \times 10^{-4} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 7.7 \times 10^2 \\ 4.5 \times 10^{-5} & -7.7 \times 10^2 & 0 & 3.08 \times 10^{-3} & 0 & 0 & 7.7 \times 10^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1.54 \times 10^3 & 1.54 \times 10^3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 8.5 \times 10^{-2} & 4.7 \times 10^4 & -4.76 \times 10^4 & 6.6 \times 10^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 9.4 \times 10^4 & -9.4 \times 10^4 & 1.7 \times 10^{-1} & 1.7 \times 10^{-1} & 8.5 \times 10^{-2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.5 \times 10^{-5} \\ 0 & 4.7 \times 10^4 & 0 & 0 & 2.31 \times 10^{-3} & -4.7 \times 10^4 & 6.93 \times 10^{-3} & -6.975 \times 10^{-3} & 4.5 \times 10^{-5} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.8 \times 10^{-4} & -3.505 \times 10^{-3} & 4.5 \times 10^{-5} & 3.08 \times 10^{-3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.8 \times 10^{-4} & -3.8 \times 10^{-4} & 0 & 0 & 0 \\ 4.7 \times 10^4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 8.5 \times 10^{-2} & 0 & 0 & 0 & -4.7 \times 10^4 \end{bmatrix}$$

$$Q(H^+(2)) = \begin{bmatrix} -1.342 \times 10^4 & 3.8 \times 10^{-4} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1.342 \times 10^4 \\ 4.5 \times 10^{-5} & -1.3421 \times 10^4 & 0 & 8.2533 \times 10^{-2} & 0 & 0 & 1.342 \times 10^4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -2.684 \times 10^4 & 2.684 \times 10^4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 8.5 \times 10^{-2} & 4.7 \times 10^4 & -6.031 \times 10^4 & 1.331 \times 10^4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 9.4 \times 10^4 & -9.4 \times 10^4 & 1.7 \times 10^{-1} & 1.7 \times 10^{-1} & 8.5 \times 10^{-2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.5 \times 10^{-5} \\ 0 & 4.7 \times 10^4 & 0 & 0 & 8.1191 \times 10^{-1} & -4.7 \times 10^4 & 1.6671 & -1.6641 & 4.5 \times 10^{-5} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.8 \times 10^{-4} & -8.2576 \times 10^{-1} & 4.5 \times 10^{-5} & 8.151 \times 10^{-1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.8 \times 10^{-4} & -3.8 \times 10^{-4} & 0 & 0 & 0 \\ 4.7 \times 10^4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 8.5 \times 10^{-2} & 0 & 0 & 0 & -4.7 \times 10^4 \end{bmatrix}$$

$$Q(H^+(3)) = \begin{bmatrix} -1.419 \times 10^5 & 3.8 \times 10^{-4} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1.419 \times 10^5 \\ 4.5 \times 10^{-5} & -1.419 \times 10^5 & 0 & 9.2235 \times 10^{-1} & 0 & 0 & 1.419 \times 10^5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -2.838 \times 10^5 & 2.838 \times 10^5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 8.5 \times 10^{-2} & 4.7 \times 10^4 & -1.878 \times 10^5 & 1.408 \times 10^5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 9.4 \times 10^4 & -9.4 \times 10^4 & 1.7 \times 10^{-1} & 1.7 \times 10^{-1} & 8.5 \times 10^{-2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.5 \times 10^{-5} \\ 0 & 4.7 \times 10^4 & 0 & 0 & 9.081 \times 10^{-1} & -4.7001 \times 10^4 & 1.8589 & -1.8589 & 4.5 \times 10^{-5} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.8 \times 10^{-4} & -8.1935 \times 10^{-2} & 4.5 \times 10^{-5} & 8.151 \times 10^{-2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.8 \times 10^{-4} & -3.8 \times 10^{-4} & 0 & 0 & 0 \\ 4.7 \times 10^4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 8.5 \times 10^{-2} & 0 & 0 & 0 & -4.7 \times 10^4 \end{bmatrix}$$

3.2. REACCIONES QUÍMICAS

Para cada acción $H^+(k) \in A$ y estado $i \in S$ se define una recompensa r_{ik} asociada a la velocidad de salida del estado i , es decir:

$$r(H^+(1)) = \begin{bmatrix} k_{21}(A_0+1)(H_0^+(1)+2)+k_{43}(C_0+1) \\ k_{34}(B_0+1)+k_{31}((B_0+1)+(H_0^+(1)+2))(B_0+1)(H_0^+(1)+2)+k_{21}(A_0+1)(H_0^+(1)+2) \\ k_{21}(A_0+2)(H_0^+(1)+2) \\ k_{13}(AH_0^+-1)+k_{12}(AH_0^+-1)+k_{21}(A_0+1)(H_0^+(1)+1) \\ k_{12}(AH_0^+)+k_{13}(AH_0^+) \\ k_{31}(B_0+1+H_0^+(1)+1)(B_0+1)(H_0^+(1)+1)+k_{12}(AH_0^+-1)+k_{13}(AH_0^+-1)+k_{34}(B_0+1) \\ k_{31}(B_0+2+H_0^+(1)+2)(B_0+2)(H_0^+(1)+2)+k_{34}(B_0+1) \\ k_{43}(C_0+1)+k_{34}(B_0+1)+k_{31}((H_0^+(1)+2)+(B_0+1))(H_0^+(1)+2)(B_0+1) \\ k_{43}(C_0+1) \\ k_{12}(AH_0^+-1)+k_{13}(AH_0^+-1) \end{bmatrix}$$

$$r(H^+(2)) = \begin{bmatrix} k_{21}(A_0+1)(H_0^+(2)+2)+k_{43}(C_0+1) \\ k_{34}(B_0+1)+k_{31}((B_0+1)+(H_0^+(2)+2))(B_0+1)(H_0^+(2)+2)+k_{21}(A_0+1)(H_0^+(2)+2) \\ k_{21}(A_0+2)(H_0^+(2)+2) \\ k_{13}(AH_0^+-1)+k_{12}(AH_0^+-1)+k_{21}(A_0+1)(H_0^+(2)+1) \\ k_{12}(AH_0^+)+k_{13}(AH_0^+) \\ k_{31}(B_0+1+H_0^+(2)+1)(B_0+1)(H_0^+(2)+1)+k_{12}(AH_0^+-1)+k_{13}(AH_0^+-1)+k_{34}(B_0+1) \\ k_{31}(B_0+2+H_0^+(2)+2)(B_0+2)(H_0^+(2)+2)+k_{34}(B_0+1) \\ k_{43}(C_0+1)+k_{34}(B_0+1)+k_{31}((H_0^+(2)+2)+(B_0+1))(H_0^+(2)+2)(B_0+1) \\ k_{43}(C_0+1) \\ k_{12}(AH_0^+-1)+k_{13}(AH_0^+-1) \end{bmatrix}$$

$$r(H^+(3)) = \begin{bmatrix} k_{21}(A_0+1)(H_0^+(3)+2)+k_{43}(C_0+1) \\ k_{34}(B_0+1)+k_{31}((B_0+1)+(H_0^+(3)+2))(B_0+1)(H_0^+(3)+2)+k_{21}(A_0+1)(H_0^+(3)+2) \\ k_{21}(A_0+2)(H_0^+(3)+2) \\ k_{13}(AH_0^+-1)+k_{12}(AH_0^+-1)+k_{21}(A_0+1)(H_0^+(3)+1) \\ k_{12}(AH_0^+)+k_{13}(AH_0^+) \\ k_{31}(B_0+1+H_0^+(3)+1)(B_0+1)(H_0^+(3)+1)+k_{12}(AH_0^+-1)+k_{13}(AH_0^+-1)+k_{34}(B_0+1) \\ k_{31}(B_0+2+H_0^+(3)+2)(B_0+2)(H_0^+(3)+2)+k_{34}(B_0+1) \\ k_{43}(C_0+1)+k_{34}(B_0+1)+k_{31}((H_0^+(3)+2)+(B_0+1))(H_0^+(3)+2)(B_0+1) \\ k_{43}(C_0+1) \\ k_{12}(AH_0^+-1)+k_{13}(AH_0^+-1) \end{bmatrix}$$

de manera que el cálculo de los vectores de recompensa es:

$$r(H^+(1)) = 10^4 [0.0770, 0.0770, 0.1540, 4.7660, 9.4000, 4.7000, 7 \times 10^{-7}, 3.5 \times 10^{-7}, 3.8 \times 10^{-8}, 4.7000]^T$$

CAPÍTULO 3. CONTROL DE CADENAS DE MARKOV EN TIEMPO
CONTINUO EN REACCIONES QUÍMICAS

$$r(H^+(2)) = 10^4 [1.3420, 1.3421, 2.6840, 6.0310, 9.4000, 4.7001, 0.0002, 0.0001, 3.8 \times 10^{-8}, 4.7000]^T$$

$$r(H^+(3)) = 10^5 [0.5852, 0.5854, 1.1704, 1.0541, 0.9400, 0.4702, 0.0003, 0.0002, 3.8 \times 10^{-9}, 0.4700]^T$$

Finalmente, se busca la estrategia H^+ que minimice el funcional de la Ec. (3.2) en términos de las recompensas definidas como velocidades de salida, donde se encontró que

$$c = \begin{bmatrix} 0.0007 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 0.0027 \\ 0.0000 & 0.0000 & 0.1972 \\ 0.0000 & 0.0000 & 0.4910 \\ 0.0000 & 0.0000 & 0.3051 \\ 0.0000 & 0.0000 & 0.0033 \\ 0.0000 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 0.0000 \end{bmatrix}, d = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

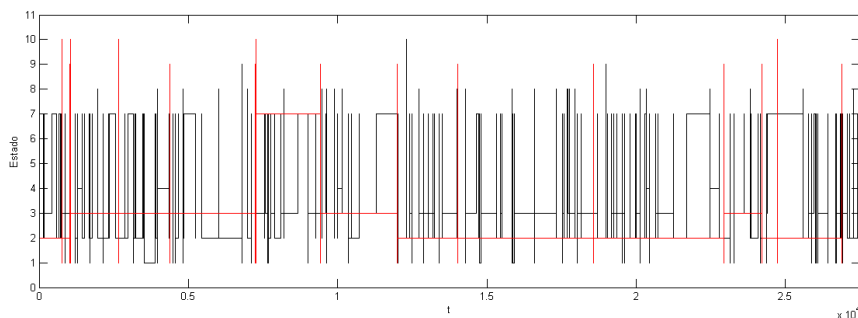


Figura 3.6: Comparación entre CTMC a partir de estrategia pura $H^+(1)$ (línea negra) y CTMC de la cadena con la estrategia calculada en la matriz d (línea roja).

A partir de los resultados obtenidos en la matriz c se observa que, utilizando la estrategia calculada en d a largo plazo, se espera que la cadena permanezca el 49.1% del tiempo en el estado 4 y 30.51% en el estado 5. Además la matriz d muestra que el controlador prefiere acciones altas de H^+ en los estados del 1 al 7. La figura 3.6 presenta la comparación entre la cadena generada con la estrategia pura $H^+(1)$ y la cadena obtenida a partir del cálculo de la estrategia d , donde se aprecia que la línea roja asociada a $Q(d)$ visita un mayor número de veces el estado 10, este comportamiento coincide con la evidencia experimental que sugiere que cuando la RRQ de la Ec. (3.8) se somete a valores altos de pH, es más probable observar la chalcona C.

Capítulo 4

Plegamiento de proteínas

El *plegamiento de proteínas* es el proceso mediante el cual una proteína alcanza una estructura tridimensional determinada. Las proteínas tienden a adoptar estructuras tridimensionales específicas con el objetivo de ser biológicamente activas, estas estructuras se conocen generalmente como estados conformacionales.

Históricamente se utilizan péptidos pequeños con el fin de estudiar el fenómeno de plegamiento, puesto que algunos péptidos reproducen algunas de las características estructurales importantes de la naturaleza del plegamiento de proteínas en su medio natural, que consiste en una solución acuosa [63]. En este trabajo se estudia la *N - acetil - N' - metil - L - alanilamida* en medio acuoso. Dicha molécula ha sido utilizada por muchos grupos como referencia estándar en el análisis de la dinámica conformacional en términos de cadenas de Markov construidas a partir de simulaciones de la dinámica molecular [64, 63, 65, 66].

4.1. Simulación molecular

Las simulaciones de la dinámica molecular se refieren al modelado de sistemas atómicos utilizando los principios de la mecánica clásica, donde se representa a los átomos mediante puntos de masa interactuando con sus alrededores (acoplados con un baño de presión o calor [67]) por medio de fuerzas que pueden

representarse por potenciales. En la mayoría de las aplicaciones se trata con grandes muestras de átomos utilizando software especializado [68].

De acuerdo con este enfoque clásico, el movimiento de los átomos de un biopolímero puede modelarse de acuerdo a las expresiones:

$$m_\alpha \ddot{r}_\alpha = -\frac{\partial}{\partial r_\alpha} U_{\text{total}}(r_1, r_2, \dots, r_N), \quad \alpha = 1, 2, \dots, N \quad (4.1)$$

donde m_α es la masa del átomo α , $r_\alpha \in \mathbb{R}^3$ es un vector de posición del átomo α y $U_{\text{total}}(r_1, r_2, \dots, r_N)$ es la energía potencial total, que depende de las posiciones de los átomos $r_1, \dots, r_N \in \mathbb{R}^3$. El término U_{total} es una parte crucial de la simulación puesto que debe representar las interacciones entre los átomos en una función matemática sencilla que pueda calcularse rápidamente. En otras palabras la selección de U_{total} es un compromiso entre la precisión y el esfuerzo computacional.

Normalmente una función U_{total} incluye las siguientes contribuciones:

$$U_{\text{total}} = U_{\text{enlace}} + U_{\text{ángulo}} + U_{\text{diedro}} + U_{\text{VdW}} + U_{\text{Coulomb}}$$

Los primeros tres términos describen las interacciones de estiramiento, flexión y torsión del enlace respectivamente (véase figura 4.1):

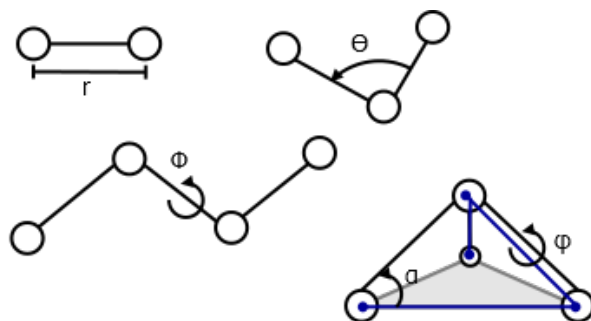


Figura 4.1: Interacciones de enlace de U_{total} : r longitud de enlace; θ ángulo de enlace; φ ángulo diedro; el ángulo α puede ser controlado por un ángulo ϕ .

$$\begin{aligned}
 U_{\text{enlace}} &= \sum_{\text{enlace } i} k_i^{\text{enlace}} (r_i - r_{0i})^2 \\
 U_{\text{ángulo}} &= \sum_{\text{ángulo } i} k_i^{\text{ángulo}} (\theta_i - \theta_{0i})^2 \\
 U_{\text{diedro}} &= \sum_{\text{diedro } i} k_i^{\text{diedro}} [1 + \cos(n_i \phi_i - \gamma_i)]
 \end{aligned}$$

donde U_{enlace} representa la energía de enlace asociada al aumento o disminución de la longitud del enlace con respecto a su longitud de equilibrio. $U_{\text{ángulo}}$ es la energía asociada al ángulo entre cada par de enlaces covalentes compartiendo un átomo en el vértice y U_{diedro} describe los pares de átomos separados por exactamente tres enlaces covalentes con enlace central sujeto al ángulo de torsión φ .

Los últimos dos términos de U_{total} describen interacciones entre pares de átomos no enlazados:

$$\begin{aligned}
 U_{VdW} &= \sum_i \sum_{j>i} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \\
 U_{Coulomb} &= \sum_i \sum_{j>i} \frac{q_i q_j}{a\pi\epsilon_0 r_{ij}}
 \end{aligned}$$

que corresponden a fuerzas de Van der Waal's (aproximadas por el potencial 6-12 de Lennard-Jones) e interacciones electrostáticas, respectivamente.

Los parámetros utilizados en cada uno de los términos de U_{total} se encuentran documentado en bases de datos conocidos como pdb (Protein Data Bank) y psf (Protein Structure File). El archivo pdb contiene las coordenadas atómicas y/o velocidades del sistema medidas con cristalografía de rayos X. Mientras que el archivo psf guarda la información estructural de la proteína como cargas, tipos de enlace y en general información relacionada con la forma en la que los átomos están conectados.

En una simulación de la dinámica molecular se acopla el conjunto de ecuaciones en (4.1) con la ecuación de Langevin:

$$M\dot{v} = F(x) - \gamma v - \sqrt{\frac{2\gamma k_B T}{M}} R(t)$$

donde M es la masa, $v = \dot{x}$ es la velocidad, F es la fuerza, x la posición, γ es el coeficiente de fricción, k_B es la constante de Boltzmann, T es la temperatura y $R(t)$ es un proceso aleatorio invariante de Gauss. El acoplamiento es modelado añadiendo la fluctuación (último término) y la disipación (término $-\gamma v$) en las ecuaciones de movimiento de Newton.

En adición a la descripción del movimiento de los átomos, las simulaciones moleculares también pueden utilizarse para generar una muestra de configuraciones a partir de las cuales es posible obtener propiedades termodinámicas como la energía libre. Este cálculo requiere la estimación de una distribución de probabilidad $\rho[U(r_1, \dots, r_N)]$ a partir del cual la diferencia de la energía libre se calcula como:

$$\Delta G = -\frac{1}{\beta} \ln \frac{\rho[U(r_1, \dots, r_N)]}{\rho_0}$$

donde ρ_0 es un factor de normalización y β es la constante de Boltzman.

4.1.1. NAMD

NAMD [69] es un software de acceso libre diseñado para la simulaciones de alto desempeño de la dinámica molecular en sistemas biomoleculares. Antes de realizar la simulación de la dinámica molecular, se recomienda un preprocesamiento de las coordenadas iniciales de los átomos (obtenidas por medio de cristalografía de rayos X y almacenadas en archivos pdb y psf) que consiste, primero en una minimización de U_{total} en este paso se busca un mínimo local de la función U_{total} variando sistemáticamente las posiciones de los átomos para eliminar choques asociados a la fuerza de Van der Waals. Después se recomienda realizar una simulación previa al análisis con el fin de analizar el sistema una vez que alcanza el equilibrio.

4.2. Modelo en términos de cadenas de Markov

Tradicionalmente, una simulación de la dinámica molecular involucra la posición y la velocidad de cada átomo con respecto del tiempo. A pesar de que este

planteamiento permite una apreciación visual del proceso, existe otro enfoque utilizado comúnmente en el análisis del plegamiento de proteínas que consiste en proyectar la dinámica en uno o dos parámetros definidos por el usuario (tales como el «root mean square deviation (RMSD)», distancias, ángulos, etc.) con la noción de que estos parámetros permitan la obtención de un modelo representativo de la dinámica reduciendo la complejidad del modelo original [70].

En este sentido, los nodos del grafo de la cadena de Markov son subconjuntos de las conformaciones definidas por la discretización del espacio conformacional (micro-estados) y los enlaces entre ellos representan las transiciones observadas entre dichos nodos. La información de la trayectoria estocástica permite asignar probabilidades de ocupar un nodo, así como las probabilidades de transición entre dos nodos [64].

En particular, la *N* - acetil - *N'* - metil - *L* - alanilamida (véase figura 4.2 (a)), es una molécula que contiene dos ángulos diedros $\phi \in [-180, 180]$ y $\psi \in [-180, 180]$ que se muestran en la figura 4.2 (b) y que corresponden a los grados de libertad elegidos, de manera que cada par (ϕ, ψ) corresponde a una conformación de la molécula.

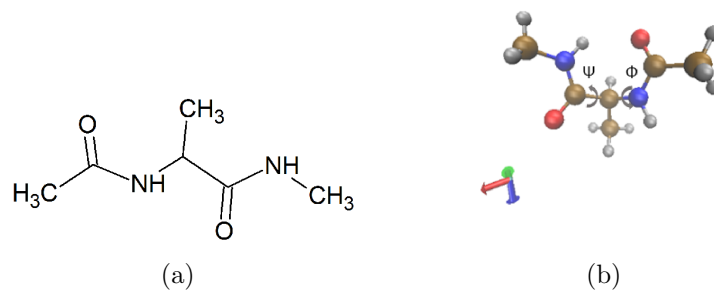


Figura 4.2: (a) Molécula de *N* - acetil - *N'* - metil - *L* - alanilamida. (b) Representación tridimensional de la molécula.

A partir de los resultados de la simulación molecular se obtienen los datos de los ángulos ϕ y ψ con respecto al tiempo. Dichas simulaciones deben ser lo suficientemente largas tal que se considere una muestra en equilibrio.

4.2.1. Micro-estados

Para obtener el modelo en términos de cadenas de Markov se definen los micro-estados con base a la discretización de los ángulos ϕ y ψ de manera que el conjunto de micro-estados $\bar{S} = \{1, 2, \dots, n\}$, $n \in \mathbb{N}$ es un conjunto numerable y finito. A partir de este conjunto, es posible construir una matriz de transición de probabilidades $T = [T_{xy}]_{x,y=\bar{1},\bar{n}}$, donde T_{xy} denota la probabilidad de transición de ir al estado $x \in \bar{S}$ dado que se tiene el estado actual $y \in \bar{S}$ en un periodo de tiempo Δt .

Las probabilidades de transición, se calculan con los datos disponibles de la simulación molecular y se asigna un micro-estado a cada punto de la trayectoria. Este proceso de clasificación consiste en comparar las estructuras de la trayectoria una por una, para averiguar el micro-estado que le corresponde. El resultado, es la transformación de la trayectoria en una serie de micro-estados que cambian en el tiempo. Después, la trayectoria en términos de micro-estados se usa para contar cuantas veces ocurrió una transición entre cada par de micro-estados $x, y \in \bar{S}$ en el periodo Δt , i.e., se cuentan todas las transiciones que ocurrieron del estado x al estado y y este número se divide entre el número de transiciones totales que iniciaron en x . De esta manera se obtienen las probabilidades T_{xy} que se acomodan en una matriz de transición de micro-estados $T := [T_{xy}]$ donde $\sum_x^n T_{xy} = 1 \forall y \in \bar{S}$. Nótese que la cadena de Markov construida de esta forma es en tiempo discreto, donde las transiciones ocurren en intervalos de tiempo Δt .

Además a cada micro-estado $x \in \bar{S}$ se le asigna una cantidad P_x de acuerdo a la fracción de la trayectoria que el sistema visitó cualquiera de las conformaciones contenidas en x y donde $\sum_x^n P_x = 1$. Si la simulación molecular es lo suficientemente larga se espera que se cumpla que $T_{yx}P_x = T_{xy}P_y$.

4.2.2. Macro-estados

Sin embargo, no todo micro-estado está conectado con los otros [71]. De manera que se prefiere descomponer el grafo en módulos correspondientes a bases de atracción o macro-estados de acuerdo a las características de la superficie de energía libre. Estos macro-estados se definen con fronteras cercanas a regiones de transición de menor energía. Dicha partición proporciona una

manera natural de describir la dinámica conformacional pues, excepto a alta temperatura, el sistema permanecerá la mayor parte del tiempo en una region alrededor de un mínimo de energía libre, pero eventualmente puede transitar a otra región. La dinámica entre las bases de atracción (macro-estados) puede representarse como la trayectoria de una nueva red cuyos nodos corresponden a las bases de atracción y donde las aristas reflejan las transiciones entre dos macro-estados [72].

El software NAMD permite realizar cálculos de la energía libre por medio del algoritmo «adaptive biasing force (ABF)» (para más detalles acerca del algoritmo ABF véase [69, 73, 74]). El uso de las simulaciones por medio del algoritmo ABF permite caracterizar la superficie de energía libre en términos de los ángulos ψ y ϕ . La figura 4.3 muestra la superficie de energía libre para el $N - acetil - N' - metil - L - alanilamida$.

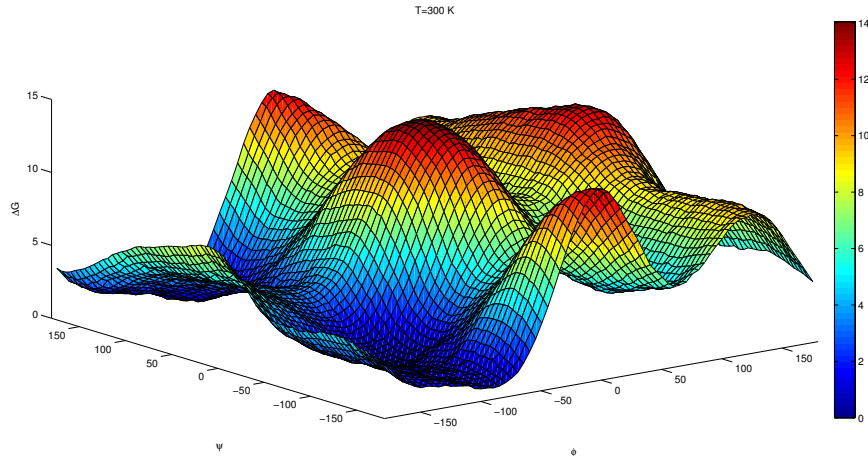


Figura 4.3: Superficie de energía libre del $N - acetil - N' - metil - L - alanilamida$ en función de los ángulos diedros ϕ , ψ obtenida por medio del algoritmo ABF utilizando NAMD.

A partir de las características de la superficie de energía libre se define un nuevo conjunto de macro-estados o bases de atracción $S = \{1, 2, \dots, N\}$, $N \in \mathbb{N}$, donde cada macro-estado contiene un conjunto de micro-estados, i.e., $i = \{x : x \in \bar{S}\}$, $i \in S$ y $n > N$. Recientemente, se han utilizado algoritmos especializados para descomponer la red de micro-estados en macro-estados que corresponden a las bases de energía libre (e.g., [64]).

El conjunto de estos macro-estados puede modelarse como una CTMC donde el tiempo que la cadena permanece en cada estado es una variable aleatoria con distribución exponencial. Esta nueva red toma cada base de atracción como un nodo y las probabilidades de transición entre dichos nodos se obtienen a partir de la cadena en tiempo discreto por medio de (veáse [64]):

$$\bar{p}_i = \sum_{x \in i} P_x, \quad \forall i \in S$$

$$\bar{\pi}_{ij} = \frac{\sum_{x \in i} \sum_{y \in j} T_{xy} P_x}{\sum_{x \in i} P_x}$$

tal que $x, y \in \bar{S}$ son los índices de los nodos de la cadena de Markov en tiempo discreto; $i, j \in S$ son los índices de las bases de atracción.

De manera que, si se considera la transición $i \rightarrow j$ y se supone que la dinámica de las bases de atracción está en equilibrio, entonces la constante de velocidad de esta transición es $\lambda_{ij} = \bar{\pi}_{ij}/\Delta t$, donde Δt es el intervalo de tiempo entre los saltos utilizado para construir la cadena de Markov en tiempo discreto [64].

Así las cantidades λ_{ij} , $\forall i \neq j$, son los elementos del generador matricial Q de una CTMC tal que $Q \in \mathbb{R}^{N \times N}$ contiene los elementos:

$$[q_{ij}] = \begin{cases} -\lambda_i, & \text{if } i = j \\ \lambda_{ij}, & \text{if } i \neq j \end{cases} \quad (4.2)$$

donde $\lambda_i = \sum_{j \neq i} \lambda_{ij}$.

4.3. Resultados

Las simulaciones de la dinámica molecular se realizaron en el software NAMD utilizando una celda de $24 \times 24 \times 24 \text{ \AA}^3$, que contiene una molécula de *N-acetil-N'-metil-L-alanilamida* inmersa en un baño de agua a temperatura constante compuesto por 390 moléculas de H_2O tal como muestra la figura 4.4.

De acuerdo con las recomendaciones en [75] se realizó un preprocesamiento de las coordenadas iniciales obtenidas por cristalografía de rayos X, este

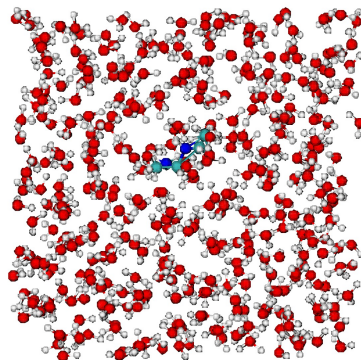


Figura 4.4: *N* – *acetil* – *N'* – *metil* – *L* – *alanilamida* en medio acuoso formado por 390 moléculas de H_2O .

proceso consiste en una minimización rápida de la energía libre de la estructura. Las conformaciones minimizadas se equilibraron en un baño isobárico e isotérmico a 1 atm. Se utilizó un tiempo de 2 fs para integrar las ecuaciones de movimiento y se consideró que todos los enlaces que unen los átomos de hidrógeno a átomos más pesados, se fijan a sus distancias de equilibrio. Después del preprocesamiento se realizaron simulaciones de 100 ns obteniéndose datos de las conformaciones cada 0.5 ps.

La figura 4.5 muestra los primeros 1000 datos de la simulación de la dinámica molecular a lo largo de los ángulos ϕ y ψ , donde se observa el comportamiento estocástico de la trayectoria, además se aprecia que las conformaciones permanecen vibrando en ciertas regiones (bases de atracción), pero ocasionalmente transitan entre dichas regiones. El plano de fase formado por los ángulos ψ , ϕ se discretizó en 15×15 grados. Después las probabilidades de transición entre los micro-estados se calculan de acuerdo a las transiciones observadas en las trayectorias.

Los resultados de la superficie de energía en función de ϕ y ψ a las temperaturas $T_1 = 280$, $T_2 = 300$, $T_3 = 330$ y $T_4 = 350$ K se presentan en la figura 4.7.

La discretización en bases de atracción consiste en 6 macro-estados tal como se muestra en la figura 4.7. Los elementos del generador matricial para

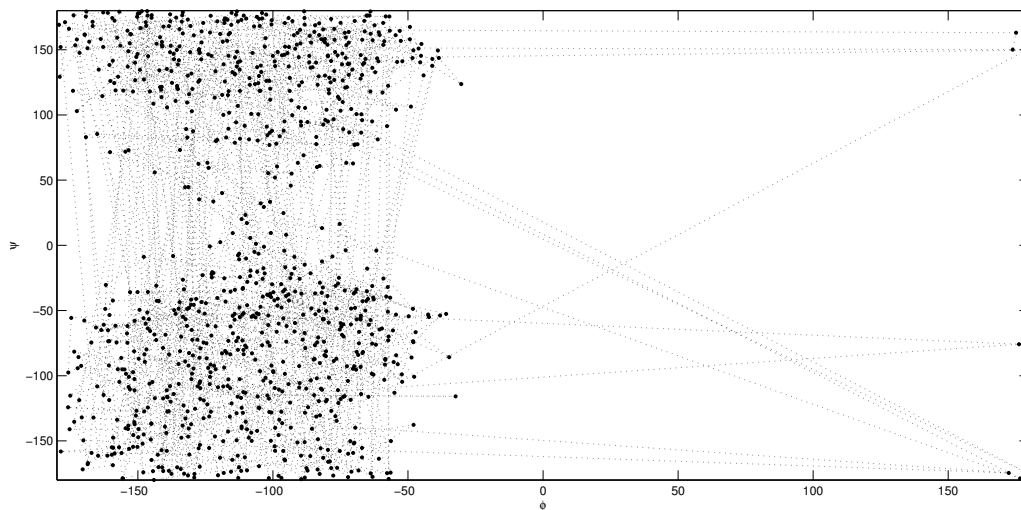


Figura 4.5: Trayectoria de simulación de la dinámica molecular con $T = 300$ K , con los primeros 1000 datos disponibles.

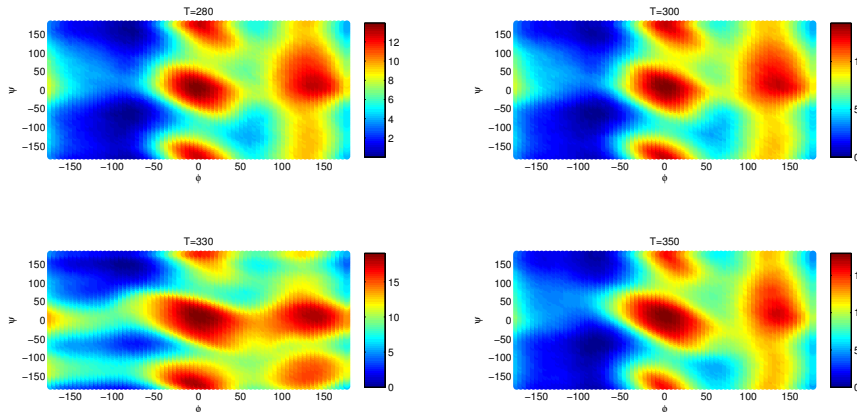


Figura 4.6: Superficie de energía libre a las temperaturas 280, 300, 330 y 350 K .

la CTMC se calculan de acuerdo a la Ec. (4.2):

$$Q(T_1) = \begin{bmatrix} -0.0596 & 0.0284 & 0.0090 & 0.0058 & 0.0000 & 0.0164 \\ 0.0279 & -0.0618 & 0.0113 & 0.0102 & 0.0003 & 0.0121 \\ 0.0117 & 0.0140 & -0.0641 & 0.0087 & 0.0157 & 0.0140 \\ 0.0080 & 0.0137 & 0.0094 & -0.0539 & 0.0125 & 0.0104 \\ 0.0001 & 0.0002 & 0.0105 & 0.0103 & -0.0392 & 0.0181 \\ 0.0242 & 0.0187 & 0.0140 & 0.0106 & 0.0192 & -0.0867 \end{bmatrix}$$

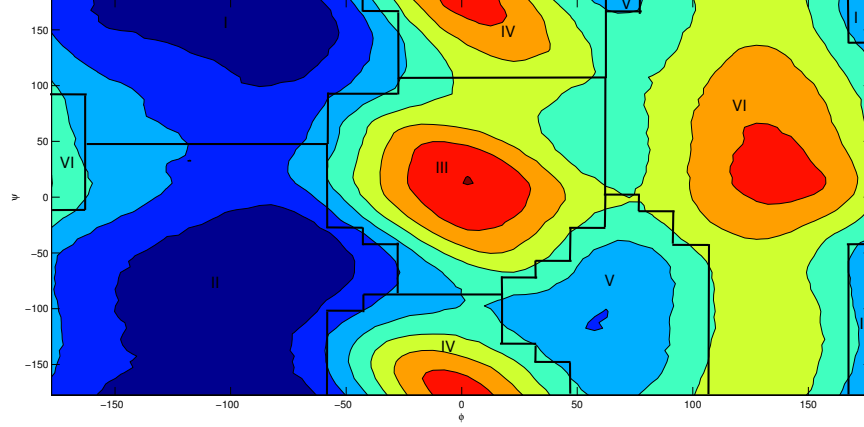


Figura 4.7: Visualización de macro-estados en los ángulos ϕ y ψ .

$$Q(T_2) = \begin{bmatrix} -0.0644 & 0.0288 & 0.0100 & 0.0081 & 0.0001 & 0.0174 \\ 0.0275 & -0.0670 & 0.0126 & 0.0104 & 0.0003 & 0.0161 \\ 0.0154 & 0.0144 & -0.0708 & 0.0106 & 0.0147 & 0.0156 \\ 0.0091 & 0.0138 & 0.0103 & -0.0561 & 0.0121 & 0.0108 \\ 0.0002 & 0.0004 & 0.0122 & 0.0103 & -0.0406 & 0.0176 \\ 0.0224 & 0.0203 & 0.0143 & 0.0092 & 0.0195 & -0.0856 \end{bmatrix}$$

$$Q(T_3) = \begin{bmatrix} -0.0608 & 0.0266 & 0.0088 & 0.0064 & 0.0003 & 0.0187 \\ 0.0256 & -0.0705 & 0.0165 & 0.0114 & 0.0005 & 0.0165 \\ 0.0102 & 0.0152 & -0.0655 & 0.0106 & 0.0170 & 0.0125 \\ 0.0114 & 0.0128 & 0.0094 & -0.0585 & 0.0124 & 0.0125 \\ 0.0002 & 0.0008 & 0.0172 & 0.0088 & -0.0435 & 0.0165 \\ 0.0262 & 0.0219 & 0.0195 & 0.0100 & 0.0231 & -0.1006 \end{bmatrix}$$

$$Q(T_4) = \begin{bmatrix} -0.0722 & 0.0324 & 0.0109 & 0.0086 & 0.0002 & 0.0201 \\ 0.0298 & -0.0808 & 0.0158 & 0.0147 & 0.0007 & 0.0198 \\ 0.0110 & 0.0158 & -0.0697 & 0.0114 & 0.0143 & 0.0172 \\ 0.0132 & 0.0189 & 0.0093 & -0.0725 & 0.0151 & 0.0158 \\ 0.0003 & 0.0005 & 0.0148 & 0.0121 & -0.0466 & 0.0189 \\ 0.0294 & 0.0284 & 0.0224 & 0.0148 & 0.0207 & -0.1158 \end{bmatrix}$$

La matriz de transición de probabilidades Π^* se calcula por medio de la ecuación de Kolmogorov, obteniéndose los siguientes resultados:

$$\Pi(T_1) = \begin{bmatrix} 0.1982 & 0.1987 & 0.1435 & 0.1434 & 0.1741 & 0.1421 \\ 0.1982 & 0.1987 & 0.1435 & 0.1434 & 0.1741 & 0.1421 \\ 0.1982 & 0.1987 & 0.1435 & 0.1434 & 0.1741 & 0.1421 \\ 0.1982 & 0.1987 & 0.1435 & 0.1434 & 0.1741 & 0.1421 \\ 0.1982 & 0.1987 & 0.1435 & 0.1434 & 0.1741 & 0.1421 \end{bmatrix}$$

$$\Pi(T_2) = \begin{bmatrix} 0.1909 & 0.1911 & 0.1434 & 0.1472 & 0.1724 & 0.1551 \\ 0.1909 & 0.1911 & 0.1434 & 0.1472 & 0.1724 & 0.1551 \\ 0.1909 & 0.1911 & 0.1434 & 0.1472 & 0.1724 & 0.1551 \\ 0.1909 & 0.1911 & 0.1434 & 0.1472 & 0.1724 & 0.1551 \\ 0.1909 & 0.1911 & 0.1434 & 0.1472 & 0.1724 & 0.1551 \end{bmatrix}$$

$$\Pi(T_3) = \begin{bmatrix} 0.1891 & 0.1786 & 0.1778 & 0.1377 & 0.1831 & 0.1337 \\ 0.1891 & 0.1786 & 0.1778 & 0.1377 & 0.1831 & 0.1337 \\ 0.1891 & 0.1786 & 0.1778 & 0.1377 & 0.1831 & 0.1337 \\ 0.1891 & 0.1786 & 0.1778 & 0.1377 & 0.1831 & 0.1337 \\ 0.1891 & 0.1786 & 0.1778 & 0.1377 & 0.1831 & 0.1337 \\ 0.1891 & 0.1786 & 0.1778 & 0.1377 & 0.1831 & 0.1337 \end{bmatrix}$$

$$\Pi(T_4) = \begin{bmatrix} 0.1888 & 0.1926 & 0.1718 & 0.1442 & 0.1647 & 0.1378 \\ 0.1888 & 0.1926 & 0.1718 & 0.1442 & 0.1647 & 0.1378 \\ 0.1888 & 0.1926 & 0.1718 & 0.1442 & 0.1647 & 0.1378 \\ 0.1888 & 0.1926 & 0.1718 & 0.1442 & 0.1647 & 0.1378 \\ 0.1888 & 0.1926 & 0.1718 & 0.1442 & 0.1647 & 0.1378 \\ 0.1888 & 0.1926 & 0.1718 & 0.1442 & 0.1647 & 0.1378 \end{bmatrix}$$

A partir de la información obtenida en el generados matricial $Q(T_m)$ la trayectoria de los macro-estados se reconstruye utilizando el procedimiento en apéndice A. En la figura 4.8 se presentan los resultados de la dinámica molecular correspondientes a los 6 macro-estados en $T = 300 K$, donde se observa que la conformación de la molécula permanece en un macro-estado por un periodo de tiempo y después transita a otro macro-estado aleatoriamente, este comportamiento es representativo de la CTMC obtenida con el generador matricial $Q(T_3)$ a la misma temperatura.

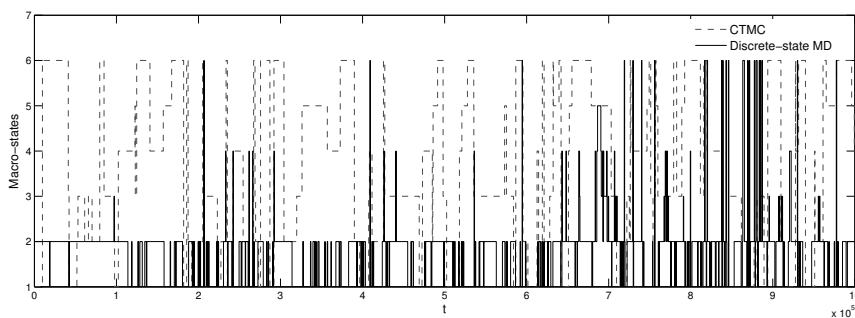


Figura 4.8: Comparación entre la CTMC obtenida mediante $Q(T_3)$ y los resultados de la dinámica molecular en las 6 bases de atracción.

Finalmente, se asocia un vector de recompensa $r(T_k)$, $k \in A$, para cada temperatura a partir de la suma de la energía libre para cada micro-estado contenido en un macro-estado, tal que, $r(i, T_k) = \sum_{x \in i} \Delta G_x / \text{card}(i)$, $i \in S$, donde $\text{card}(i)$ representa el número de micro-estados contenidos en el macro-

estado i , obteniéndose:

$$r(T_1) = \begin{bmatrix} 27.3912 \\ 21.1152 \\ 79.0537 \\ 74.5637 \\ 52.1250 \\ 80.9954 \end{bmatrix}, \quad r(T_2) = \begin{bmatrix} 28.3263 \\ 21.2432 \\ 80.9706 \\ 76.2491 \\ 52.1586 \\ 81.6504 \end{bmatrix}$$

$$r(T_3) = \begin{bmatrix} 38.0286 \\ 63.1009 \\ 116.0797 \\ 107.0205 \\ 101.6420 \\ 107.4523 \end{bmatrix}, \quad r(T_4) = \begin{bmatrix} 35.6878 \\ 25.2663 \\ 107.6251 \\ 90.3433 \\ 72.9539 \\ 124.3975 \end{bmatrix}$$

Los elementos del vector de recompensa para una temperatura dada son representativos para cada base de atracción y relacionan ΔG con la cantidad de micro-estados contenidos en cada $i \in S$. El funcional en términos de la estrategia d es:

$$J(d) = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M \left(\sum_{x \in i} \frac{\Delta G_{xk}}{\text{card}(i)} \right) d_{k|i} \rightarrow \min_d, \quad \forall i \in S, k \in A \quad (4.3)$$

Los resultados para el problema de programación lineal se presentan a continuación:

$$c = \begin{bmatrix} 0.1925 & 0.0000 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.1420 & 0.0000 & 0.0000 & 0.0479 \\ 0.0228 & 0.1356 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0029 & 0.1395 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0388 & 0.1365 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.1338 & 0.0077 & 0.0000 & 0.0000 \end{bmatrix}, \quad d = \begin{bmatrix} 1.0000 & 0.0000 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.7477 & 0.0000 & 0.0000 & 0.2523 \\ 0.1437 & 0.8563 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0207 & 0.9793 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.2212 & 0.7788 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.9456 & 0.0544 & 0.0000 & 0.0000 \end{bmatrix}$$

La matriz d establece la distribución de temperatura para cada base de atracción, e.g., para la base I, el controlador elegirá $T = 280$ K, mientras que para la base II la temperatura es una distribución entre $T = 280$ y $T = 350$ K.

Capítulo 5

Conclusiones

En este trabajo se presentaron aplicaciones químicas cuya la dinámica puede representarse por medio de una cadena de Markov en tiempo continuo, asociadas a problemas de cinética química y al plegamiento de proteínas. Estos modelos se extendieron mediante el uso de acciones capaces de modificar la velocidad de transición entre estados y se interpretaron en términos de CTMDP para cadenas ergódicas, utilizando el criterio de recompensa esperada promedio a largo plazo.

En el caso de los CTMDP se encontró que es posible obtener la estrategia que optimiza el funcional de recompensa esperada promedio a largo plazo, mediante su transformación en un funcional lineal sujeto a restricciones lineales, utilizando una metodología inspirada en el método c -variable.

Con respecto a los resultados en las aplicaciones presentadas en los capítulos 3 y 4 se hacen los siguientes comentarios finales:

- En un CTMDP es necesaria la observación del estado en todo momento, en el caso de las aplicaciones químicas presentadas, este requerimiento representa un reto desde el punto de vista tecnológico.
- Los modelos de reacciones químicas analizados se simplificaron a cadenas de pocos estados, sin embargo en muchos sistemas físicos reales se espera que el número de estados sea tan grande como el número de Avogadro (6.022×10^{23}).

- En el problema de plegamiento de proteínas, el modelo en términos de cadenas de Markov requirió la realización de simulaciones moleculares muy largas, además los resultados dependen de la selección de micro-estados y macro-estados, así como de los parámetros que se usan para representar la dinámica de las conformaciones, en este caso, dado que se utilizó un péptido pequeño, las propiedades estructurales sólo dependen de los ángulos diedros ϕ y ψ , sin embargo en sistemas moleculares complejos una selección apropiada de estos parámetros es de suma importancia.

5.1. Trabajo a futuro

Como trabajo a futuro se propone

- el uso de algoritmos para la selección de macro-estados en el plegamiento de proteínas y analizar si es posible interpretar esta selección en términos de un CTMDP.
- el análisis de cadenas de Markov parcialmente observables.
- aplicación en problemas concretos de reactores químicos.

Apéndice A

Construcción de una CTMC

La construcción de una CTMC a partir de las velocidades de transición λ_{ij} , $\forall i, j \in S$ requiere dos pasos:

- Paso 1: Se genera una secuencia de estados $\{x_n\}$ de una cadena de Markov en tiempo discreto, que corresponden a la cadena embebida de $\{x(t)\}$, es decir, se generan a partir de la matrix de transición de probabilidades P donde

$$P := [p_{ij}] = \frac{\lambda_{ij}}{\lambda_i} = \frac{\lambda_{ij}}{\sum_{i \neq j} \lambda_{ij}}$$

y $p_{ii} = 0$ para todo $i \in S$.

- Paso 2:
 - Sea $\{x_n : n \in \mathbb{N}\}$ una cadena de Markov discreta con matrix de transición de probabilidades $P := [p_{ij}]$, con distribución inicial $p(0)$ tal que $P \{X(0) = k\} = p_k(0)$.
 - Sea $E(n), n \geq 0$, una secuencia de variables aleatorias independientes distribuidas exponencialmente con parámetro $\lambda = 1$.

entonces $\{x(t)\}$ se obtiene mediante el siguiente procedimiento:

1. Se elige el estado inicial $X(0) = X_0$ de acuerdo a la distribución inicial $p(0)$.

2. Sea $\tau_0 = 0$ y $W(0) = E(0)/\lambda(x(0))$, entonces $W(0)$ es el tiempo de espera en el estado x_0 .
3. Sea $\tau_1 = \tau_0 + W(0)$ se define $x(t) = x(0)$ para todo $t \in [\tau_0, \tau_1)$.
4. Se elige $x(1)$ de acuerdo a la matriz de transición de probabilidades P y $W(1) = E(1)/\lambda(x(1))$.
5. Sea $\tau_2 = \tau_1 + W(1)$ y $x(t) = x(1)$ para todo $t \in [\tau_1, \tau_2)$.
6. El proceso continua.

A continuación se detallan las ideas generales para la construcción de una cadena de Markov en tiempo discreto necesaria en el algoritmo de construcción de una CTMC.

Sea el conjunto discreto $S = \{1, 2, \dots, N\}$ y se supone la existencia de:

- (I) Una distribución inicial $p(0) = \{p_i | i \in S\}$, tal que, para cada $i \in S$ $p_i(0) = P\{x_0 = i\}$, donde $\sum_{i \in S} p_i(0) = 1$.
- (II) Las probabilidades de transición p_{ij} , tal que, $p_{ij} = P\{x_{n+1} = j | x_n = i\}$, donde para cada $i \in S$ $\sum_{j \in S} p_{ij} = 1$.

Además se presenta el siguiente teorema:

Teorema 7 *Sea U uniformemente distribuida en el intervalo $(0, 1)$. Sea $p = \{p_i | i \in S\}$ donde $p_i \geq 0$ para cada $i \in \{1, 2, \dots, N\}$ y $\sum_{i=1}^N p_i = 1$ definimos la cantidad*

$$\alpha_i := P\{x \leq i\} = \sum_{k=1}^i p_k$$

y sea $x = \min\{i | \alpha_i \geq U\}$ entonces $P\{x = i\} = p_i$.

Sea $\{U_0, U_1, \dots\}$ un conjunto de variables aleatorias independientes uniformemente distribuidas en el intervalo $(0, 1)$. Para iniciar la construcción de la cadena discreta se requiere obtener el estado x_0 a partir de U_0 , así, puede recurrirse al teorema 7 utilizando la distribución inicial $p(0)$. Después, dado que $P\{x_1 = j | x_0 = i\} = p_{ij}$ se tiene que el paso del estado x_0 al estado x_1 es una

variable aleatoria discreta cuya función de probabilidad está determinada por la i -ma fila de la matriz de transición P . Por lo tanto para generar el estado x_1 se utiliza nuevamente el teorema 7 utilizando el valor U_1 . Se utiliza esta misma idea para el estado x_2 y así sucesivamente hasta construir la cadena de Markov discreta x_n .

Apéndice B

Modelo de programación lineal

Considere el problema de programación lineal:

$$\begin{aligned} C^T X &\rightarrow \min_X \\ \text{sujeto a } A_{eq} X &= b_{eq} \\ \text{donde} \\ 0 \leq X \leq 1, A_{eq} &\in \mathbb{R}^{(2N+1) \times (NM)} \text{ y } b_{eq} \in \mathbb{R}^{(2N+1)} \end{aligned} \tag{B.1}$$

El vector $C^T := C_{NM}$ se define como:

$$\begin{aligned} C^T &= [C_{11}, \dots, C_{1M}, C_{21}, \dots, C_{2M}, \dots, C_{N1}, \dots, C_{NM}] \\ &= [r_{11}, \dots, r_{1M}, r_{21}, \dots, r_{2M}, \dots, r_{N1}, \dots, r_{NM}] \end{aligned}$$

Mientras que el vector X representa los valores de c_{ik} tal que:

$$X := [c_{11}, \dots, c_{1M}, c_{21}, \dots, c_{2M}, \dots, c_{N1}, \dots, c_{NM}]$$

Las restricciones lineales en ecs. (3.4), (3.5) y (3.6) se describen a continuación:

- 1) La restricción para c_{ik} en Ec. (3.4) se satisface si $0 \leq X \leq 1$.
- 2) La matriz $A \in \mathbb{R}^{N \times (NM)}$ se construye utilizando la restricción de ergo-

dicidad definida en Ec. (3.5)

$$0 = \sum_{i=1}^N \left(\sum_{k=1}^M \pi_{j|ik} c_{ik} - c_{jk} \right)$$

Así, se tiene que

$$\begin{aligned} j = 1 & \quad \sum_{i=1}^N \left(\sum_{k=1}^M \pi_{1|ik} c_{ik} - c_{1k} \right) = 0 \\ & \quad \vdots \\ j = N & \quad \sum_{i=1}^N \left(\sum_{k=1}^M \pi_{N|ik} c_{ik} - c_{Nk} \right) = 0 \end{aligned}$$

y por lo tanto la matriz A se define como:

$$A = [\pi_{j|ik} - \delta_{j,i}]_{j=\overline{1,N} \quad i=\overline{1,N}}$$

donde δ_{ij} es la delta de Kronecker.

3) Para satisfacer la restricción para el tiempo definida en Ec. (3.6), se construye la matriz $B \in \mathbb{R}^{N \times (NM)}$ como

$$B = [q_{j|ik}]_{j=\overline{1,N} \quad i=\overline{1,N}}$$

Finalmente, A_{eq} es:

$$A_{eq} = \begin{bmatrix} A \\ B \\ e^\top \end{bmatrix}$$

donde $e = (1, \dots, 1)^\top \in \mathbb{R}^{(NM)}$ y el vector b_{eq} se define como

$$b_{eq} = (\underbrace{0, \dots, 0}_{2N \text{ times}}, 1)^\top \in \mathbb{R}^{2N+1}$$

Utilizando esta estructura el problema (B.1) puede resolverse fácilmente utilizando la función *linprog* disponible en MATLAB®.

Bibliografía

- [1] A. Tamir, ed., *Applications of Markov Chains in Chemical Engineering*. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1998.
- [2] L. Octave, *Chemical reaction engineering*. Wiley, 1999.
- [3] C. G. Hill and T. W. Root, *Introduction to chemical engineering kinetics and reactor design*. John Wiley & Sons, 2014.
- [4] C. V. Rao, D. M. Wolf, and A. P. Arkin, “Control, exploitation and tolerance of intracellular noise,” *Nature*, vol. 420, no. 6912, pp. 231–237, 2002.
- [5] J. Paulsson, “Summing up the noise in gene networks,” *Nature*, vol. 427, no. 6973, pp. 415–418, 2004.
- [6] T. E. Turner, S. Schnell, and K. Burrage, “Stochastic approaches for modelling in vivo reactions,” *Computational biology and chemistry*, vol. 28, no. 3, pp. 165–178, 2004.
- [7] D. J. Wilkinson, *Stochastic modelling for systems biology*. CRC press, 2011.
- [8] B. Barabás, J. Tóth, and G. Pályi, “Stochastic aspects of asymmetric autocatalysis and absolute asymmetric synthesis,” *Journal of mathematical chemistry*, vol. 48, no. 2, pp. 457–489, 2010.
- [9] S. Chou, L. Fan, and R. Nassar, “Modeling of complex chemical reactions in a continuous-flow reactor: A markov chain approach,” *Chemical Engineering Science*, vol. 43, no. 10, pp. 2807 – 2815, 1988.

- [10] W. Pippel and G. Philipp, “Utilization of markov chains for simulation of dynamics of chemical systems,” *Chemical Engineering Science*, vol. 32, no. 5, pp. 543 – 549, 1977.
- [11] I. G. Darvey and P. J. Staff, “Stochastic approach to first order chemical reaction kinetics,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 44, no. 3, pp. 990–997, 1966.
- [12] A. Fredrickson, “Stochastic triangular reactions,” *Chemical engineering science*, vol. 21, no. 8, pp. 687–691, 1966.
- [13] I. M. Krieger and P. J. Gans, “First-order stochastic processes,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 32, no. 1, pp. 247–250, 1960.
- [14] T. E. Creighton, “Protein folding.,” *Biochemical journal*, vol. 270, no. 1, p. 1, 1990.
- [15] W. C. Swope, J. W. Pitera, and F. Suits, “Describing protein folding kinetics by molecular dynamics simulations. 1. theory,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 108, no. 21, pp. 6571–6581, 2004.
- [16] J. D. Chodera, W. C. Swope, J. W. Pitera, and K. A. Dill, “Long-time protein folding dynamics from short-time molecular dynamics simulations,” *Multiscale Modeling & Simulation*, vol. 5, no. 4, pp. 1214–1226, 2006.
- [17] B. L. Miller, “Finite state continuous time markov decision processes with an infinite planning horizon,” *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 22, no. 3, pp. 552 – 569, 1968.
- [18] Q. Zhu, “Average optimality for continuous-time markov decision processes with a policy iteration approach,” *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 339, no. 1, pp. 691–704, 2008.
- [19] X. Guo, X. Song, and J. Zhang, “Bias optimality for multichain continuous-time markov decision processes,” *Operations Research Letters*, vol. 37, no. 5, pp. 317–321, 2009.
- [20] X. Guo, O. Hernández-Lerma, T. Prieto-Rumeau, X.-R. Cao, J. Zhang, Q. Hu, M. E. Lewis, and R. Vález, “A survey of recent results on continuous-time markov decision processes,” *Top*, vol. 14, no. 2, pp. 177–261, 2006.

- [21] R. Cavazos-Cadena, “Recent results on conditions for the existence of average optimal stationary policies.,” *Annals of Operations Research*, vol. 28, no. 1-4, p. 3, 1991.
- [22] X.-R. Cao, “The relations among potentials, perturbation analysis, and markov decision processes,” *Discrete Event Dynamic Systems*, vol. 8, no. 1, pp. 71–87, 1998.
- [23] X. Guo and K. Liu, “A note on optimality conditions for continuous-time markov decision processes with average cost criterion,” *Automatic Control, IEEE Transactions on*, vol. 46, no. 12, pp. 1984–1989, 2001.
- [24] O. Hernández-Lerma, *Lectures on Continuous-time Markov Control Processes*. Aportaciones matemáticas: Textos, Sociedad Matemática Mexicana, 1994.
- [25] M. L. Puterman, *Markov decision processes: discrete stochastic dynamic programming*. John Wiley & Sons, 2014.
- [26] B. Fox, “Markov renewal programming by linear fractional programming,” *SIAM Journal on Applied Mathematics*, vol. 14, no. 6, pp. 1418–1432, 1966.
- [27] X. Guo and O. Hernández-Lerma, *Continuous-time Markov decision processes*. Springer, 2009.
- [28] A. S. Poznyak, K. Najim, and E. Gomez-Ramirez, *Self-learning control of finite Markov chains*. CRC Press, 2000.
- [29] G. G. Yin and Q. Zhang, *Continuous-time Markov chains and applications: a two-time-scale approach*, vol. 37. Springer Science & Business Media, 2012.
- [30] E. A. Feinber and F. Yang, “Dynamic price optimization for an m/m/k/n queue with several customer types,” *ACM SIGMETRICS Performance Evaluation Review*, vol. 41, no. 3, pp. 25–27, 2014.
- [31] K. K. Yin, G. G. Yin, and H. Liu, “Stochastic modeling for inventory and production planning in the paper industry,” *AIChE Journal*, vol. 50, no. 11, pp. 2877–2890, 2004.

- [32] L. Relund Nielsen, E. Jørgensen, and S. Højsgaard, “Embedding a state space model into a markov decision process,” *Annals of Operations Research*, vol. 190, no. 1, pp. 289–309, 2011.
- [33] V. H. Hoffmann, G. J. McRae, and K. Hungerbühler, “Methodology for early-stage technology assessment and decision making under uncertainty: application to the selection of chemical processes,” *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 43, no. 15, pp. 4337–4349, 2004.
- [34] K. Yin, H. Yang, P. Daoutidis, and G. Yin, “Simulation of population dynamics using continuous-time finite-state markov chains,” *Computers & Chemical Engineering*, vol. 27, no. 2, pp. 235 – 249, 2003.
- [35] K. Yin, H. Liu, and G. Yin, “Stochastic models and numerical solutions for production planning with applications to the paper industry,” *Computers and Chemical Engineering*, vol. 27, no. 11, pp. 1693 – 1706, 2003.
- [36] J. Pietzsch, “Protein folding diseases,” *Nature*, 2002.
- [37] G. R. Bowman, X. Huang, and V. S. Pande, “Using generalized ensemble simulations and markov state models to identify conformational states,” *Methods*, vol. 49, no. 2, pp. 197–201, 2009.
- [38] F. Noé and S. Fischer, “Transition networks for modeling the kinetics of conformational change in macromolecules,” *Current opinion in structural biology*, vol. 18, no. 2, pp. 154–162, 2008.
- [39] G. R. Bowman, K. A. Beauchamp, G. Boxer, and V. S. Pande, “Progress and challenges in the automated construction of markov state models for full protein systems,” *The Journal of chemical physics*, vol. 131, no. 12, p. 124101, 2009.
- [40] T. Takekiyo, T. Imai, M. Kato, and Y. Taniguchi, “Temperature and pressure effects on conformational equilibria of alanine dipeptide in aqueous solution,” *Biopolymers*, vol. 73, no. 2, pp. 283–290, 2004.
- [41] T.-W. Mu, D. S. T. Ong, Y.-J. Wang, W. E. Balch, J. R. Yates, L. Segatori, and J. W. Kelly, “Chemical and biological approaches synergize to ameliorate protein-folding diseases,” *Cell*, vol. 134, no. 5, pp. 769–781, 2008.

-
- [42] T. Gidalevitz, A. Ben-Zvi, K. H. Ho, H. R. Brignull, and R. I. Morimoto, “Progressive disruption of cellular protein folding in models of polyglutamine diseases,” *Science*, vol. 311, no. 5766, pp. 1471–1474, 2006.
- [43] P. Ball, “Synthetic biology for nanotechnology,” *Nanotechnology*, vol. 16, no. 1, p. R1, 2005.
- [44] T. C. Gard, *Introduction to stochastic differential equations*. M. Dekker, 1988.
- [45] A. N. Kolmogorov, *Foundations of the Theory of Probability*. Chelsea Publishing Co., 1950.
- [46] K. J. Åström, *Introduction to stochastic control theory*. Courier Corporation, 2012.
- [47] A. S. Poznyak, “Advanced mathematical tools for automatic control engineers, vol. 2: Stochastic techniques,” 2009.
- [48] J. R. Norris, *Markov chains*. Cambridge university press, 1998.
- [49] I. I. Gikhman and A. V. Skorokhod, *Introduction to the theory of random processes*. Courier Corporation, 1969.
- [50] T. Prieto-Rumeau and O. Hernández-Lerma, *Selected topics on continuous-time controlled Markov chains and Markov games*, vol. 5. World Scientific, 2012.
- [51] D. Hernández-Hernández and J. A. Minjárez-Sosa, *Optimization, Control, and Applications of Stochastic Systems: In Honor of Onésimo Hernández-Lerma*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [52] X. Guo and O. Hernández-Lerma, “Drift and monotonicity conditions for continuous-time controlled markov chains with an average criterion,” *Automatic Control, IEEE Transactions on*, vol. 48, no. 2, pp. 236–245, 2003.
- [53] P. Kakumanu, “Continuously discounted markov decision model with countable state and action space,” *The Annals of Mathematical Statistics*, pp. 919–926, 1971.
- [54] X. Guo, “Constrained optimization for average cost continuous-time markov decision processes,” *Automatic Control, IEEE Transactions on*, vol. 52, no. 6, pp. 1139–1143, 2007.

-
- [55] J. Sutherland and J. Michael, “The kinetics and thermodynamics of the reaction $\text{h} + \text{nh}_3 \rightleftharpoons \text{nh}_2 + \text{h}_2$ by the flash photolysis shock tube technique: Determination of the equilibrium constant, the rate constant for the back reaction, and the enthalpy of formation of the amidogen radical,” *The Journal of chemical physics*, vol. 88, no. 2, pp. 830–834, 1988.
- [56] I. Rahinov, N. Ditzian, A. Goldman, and S. Cheskis, “ N_2 radical formation by ammonia pyrolysis in a temperature range of 800–1000 K,” *Applied Physics B*, vol. 77, no. 5, pp. 541–546, 2003.
- [57] D. Anderson, “Stochastic methods for biology,” David Anderson.
- [58] H. Koeppl, D. Densmore, G. Setti, and M. di Bernardo, *Design and Analysis of Biomolecular Circuits: Engineering Approaches to Systems and Synthetic Biology*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [59] M. A. Ortíz, M. d. C. R. Vargas, R. G. C. Madinaveitia, and J. A. M. Velázquez, “Propiedades funcionales de las antocianinas,” *Revista de Ciencias Biológicas y de la Salud*, pp. 16–22, 2011.
- [60] G. A. GARZÓN, “LAS ANTOCIANINAS COMO COLORANTES NATURALES Y COMPUESTOS BIOACTIVOS: REVISIÓN,” *Acta Biológica Colombiana*, vol. 13, pp. 27 – 36, 12 2008.
- [61] R. Brouillard and B. Delaporte, “Chemistry of anthocyanin pigments. 2. kinetic and thermodynamic study of proton transfer, hydration, and tautomeric reactions of malvidin 3-glucoside,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 99, no. 26, pp. 8461–8468, 1977.
- [62] P. J. Goss and J. Peccoud, “Quantitative modeling of stochastic systems in molecular biology by using stochastic petri nets,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 95, no. 12, pp. 6750–6755, 1998.
- [63] F. F. García-Prieto, I. F. Galván, M. A. Aguilar, and M. E. Martín, “Study on the conformational equilibrium of the alanine dipeptide in water solution by using the averaged solvent electrostatic potential from molecular dynamics methodology,” *The Journal of chemical physics*, vol. 135, no. 19, p. 194502, 2011.
- [64] D. Prada-Gracia, J. Gómez-Gardenes, P. Echenique, F. Falo, *et al.*, “Exploring the free energy landscape: from dynamics to networks and back,” *PLoS Comput Biol*, vol. 5, no. 6, pp. e1000415–e1000415, 2009.

- [65] H. Jang and T. B. Woolf, “Multiple pathways in conformational transitions of the alanine dipeptide: an application of dynamic importance sampling,” *Journal of computational chemistry*, vol. 27, no. 11, pp. 1136–1141, 2006.
- [66] W. C. Swope, J. W. Pitera, F. Suits, M. Pitman, M. Eleftheriou, B. G. Fitch, R. S. Germain, A. Rayshubski, T. C. Ward, Y. Zhestkov, *et al.*, “Describing protein folding kinetics by molecular dynamics simulations. 2. example applications to alanine dipeptide and a β -hairpin peptide,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 108, no. 21, pp. 6582–6594, 2004.
- [67] N. Bou-Rabee, “Time integrators for molecular dynamics,” *Entropy*, vol. 16, no. 1, pp. 138–162, 2013.
- [68] S. Lubbad and L. Kocbach, “Exploring molecular dynamics with forces from n-body potentials using matlab,” *arXiv preprint arXiv:0908.1561*, 2009.
- [69] J. C. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Gumbart, E. Tajkhorshid, E. Villa, C. Chipot, R. D. Skeel, L. Kale, and K. Schulten, “Scalable molecular dynamics with namd,” *Journal of computational chemistry*, vol. 26, no. 16, pp. 1781–1802, 2005.
- [70] J.-H. Prinz, H. Wu, M. Sarich, B. Keller, M. Senne, M. Held, J. D. Chodera, C. Schütte, and F. Noé, “Markov models of molecular kinetics: Generation and validation,” *The Journal of chemical physics*, vol. 134, no. 17, p. 174105, 2011.
- [71] V. S. Pande, K. Beauchamp, and G. R. Bowman, “Everything you wanted to know about markov state models but were afraid to ask,” *Methods*, vol. 52, no. 1, pp. 99–105, 2010.
- [72] J. P. Doye, “Network topology of a potential energy landscape: A static scale-free network,” *Physical review letters*, vol. 88, no. 23, p. 238701, 2002.
- [73] J. Hénin, J. Gumbart, C. Harrison, and C. Chipot, “Free energy calculations along a reaction coordinate: A tutorial for adaptive biasing force simulations,” 2014.

- [74] J. Hénin and C. Chipot, “Overcoming free energy barriers using unconstrained molecular dynamics simulations,” *The Journal of chemical physics*, vol. 121, no. 7, pp. 2904–2914, 2004.
- [75] “Free energy calculations along a reaction coordinate: A tutorial for adaptive biasing force simulations,” 2014.