



UNIwersytet Jagielloński
Wydział Matematyki i Informatyki
Instytut Matematyki

ANDRZEJ TOMSKI
Kawałkami
Deterministyczne
Procesy Markowa
w Wybranych Modelach
Biologicznych

ROZPRAWA DOKTORSKA
NAPISANA POD KIERUNKIEM
PROFESORA DOKTORA HABILITOWANEGO
RYSZARDA RUDNICKIEGO

KRAKÓW 2015

Dod. 2016/037

PRAGNĘ SERDECZNIE PODZIĘKOWAĆ PANU PROFESOROWI DOKTOROWI HABILITOWANEMU RYSZARDOWI RUDNICKIEMU ZA POŚWIĘCONY CZAS, LICZNE DYSKUSJE I CENNE UWAGI

Spis treści

I. Wstęp	4
II. PDMP i narzędzia do jego badania	8
1. Podstawowe definicje	8
2. Stochastyczna ekspresja genów - pierwsze modele	15
III. Model inhibicji enzymów	19
1. Wprowadzenie	19
2. Opis biologiczny	19
3. Asymptotyka długoczasowa	22
4. Konfrontacja teorii z symulacjami	33
IV. Model ekspresji genu z wieloma fazami	39
1. Wprowadzenie	39
2. Opis biologiczny	39
3. Asymptotyka długoczasowa	41
4. Konfrontacja teorii z symulacjami	53
V. Inne wyniki: aplikacje bioinformatyczne	62
VI. Podsumowanie	64
Bibliografia	68

I. Wstęp

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest przedstawienie teoretycznych podstaw kawałkami deterministycznego procesu Markowa (nazywanego dalej PDMP ze względu na używaną w pracach naukowych oryginalną nazwę Piece-wise deterministic Markov process) oraz jego zastosowań w modelowaniu konkretnych zjawisk i procesów biologicznych, chociaż nie są to jego jedyne zastosowania [19, 4, 18].

W chwili obecnej upłynęło przeszło 30 lat od sformułowania pełnego matematycznego opisu tej rodziny procesów stochastycznych w literaturze. Po raz pierwszy ich opis pojawił się w pracach M.H.A. Davisa [17, 16] (jako klasy tak zwanych procesów niedyfuzyjnych). Modele, które według współczesnego stanu wiedzy można zaklasyfikować jako PDMP, powstawały i wcześniej i później, zwłaszcza w genetyce, dotycząc takich zagadnień, jak opis cyklu komórkowego [71], ewolucji neuronów [69], czy ekspresji genów [47]. Początkowo, próbowano opisywać ewolucję w czasie poziomów biologicznych mikrocząsteczek na dwa sposoby: z dynamiką dyskretną lub ciągłą (podział według [32]). Nas będzie interesować ten drugi przypadek, który dotyczy układów mniej lub bardziej skomplikowanych równań różniczkowych, zadających układy dynamiczne (między innymi modele Volterra-Lotka, Kołmogorowa, SIR i inne, wiele z nich zostało omówionych w książce [65]). Koncentrowano się więc na badaniu jakościowych własności tych układów. Później pojawiły się tak zwane stochastyczne układy hybrydowe [30], łączące ze sobą ciągłe i dyskretne, regulowane stochastycznie, przestrzenie stanów. Matematycznym narzędziem ich opisu jest PDMP. Wprowadzenie specyficznego zaburzenia o stochastycznym charakterze zmienia spojrzenie na ewolucję modelowanych zjawisk. Omawiane zaburzenie polega na przełączaniu między sobą dwóch lub więcej układów dynamicznych z pewnymi zadanymi funkcjami intensywności przełączania. Należy podkreślić, że w procesie PDMP intensywności te mogą zależeć od aktualnego położenia punktu w przestrzeni fazowej. Jest to poważna zmiana w stosunku do sytuacji deterministycznej: dla pojedynczego układu dynamicznego, startując z jakiegoś punktu i poruszając się w sposób zadany przez ten układ, w każdej następnej chwili czasowej też jesteśmy w punkcie. Za to dla układów ze stochastycznym przełącznikiem, startując z punktu, otrzymamy w dowolnej chwili rozkład położenia absolutnie ciągły względem miary Lebesgue'a.



RYSUNEK 1. M. H. A. Davis stworzył podstawy teoretyczne PDMP (1984), rysunek pochodzi ze strony [84].

Tworząc modele zjawisk biologicznych oparte o PDMP, pod względem matematycznym jesteśmy na obecnym etapie wiedzy zainteresowani dwoma kwestiami: sprawdzeniem, że takie modele rzeczywiście można zidentyfikować jako PDMP, a po drugie asymptotyką długoczasową takich procesów, to znaczy odpowiedzią na pytanie, czy jesteśmy w stanie określić typ rozkładu procesu, gdy czas zmierza do nieskończoności i wyznaczyć zbiór, na którym taki rozkład stabilizuje się. Okazuje się, że w wielu przypadkach odpowiedź jest twierdząca. Załóżmy, że początkowy rozkład (w chwili $t = 0$) jest absolutnie ciągły względem miary produktowej zdefiniowanej na iloczynie kartezjańskim d -wymiarowej przestrzeni \mathbb{R}^d i zbioru skończonego. Wówczas ewolucja czasowa procesu (stan w chwili $t > 0$) nie zmienia charakteru tego rozkładu, a co więcej istnieje gęstość stacjonarna (zwana niezmienniczą), która pełni rolę granicznego rozkładu dla procesu, gdy czas zbiega do nieskończoności. Osiągnięcie tych wyników wiąże się jednak z przejściem do teorii półgrup Markowa, które posłużą do opisanía zmian rozkładów (gęstości) PDMP wraz z upływem czasu. Podejście przez badanie półgrup operatorów o szczególnych własnościach nie jest tu nowe, gdyż było już stosowane do analizy procesów stochastycznych o podobnych cechach jak PDMP [60, 42]. Potrzebny elementarz z teorii półgrup Markowa przedstawimy później w tej rozprawie. Ponadto, współcześnie coraz

częściej chcemy sprawdzać poprawność teoretycznych wyników, tworząc komputerowe symulacje trajektorii i rozkładów PDMP. Ze względu na bogactwo języków programowania i wyspecjalizowanych narzędzi z gotowymi bibliotekami do nietrywialnych analiz właściwości matematycznych, jest to zadanie, które można w wielu przypadkach wykonać. Wreszcie, zastanawiamy się nad możliwymi uogólnieniami wyników i dalszymi problemami badawczymi, których ze względu na świeżość tej teorii wydaje się być bardzo dużo.

Niniejsza praca jest uporządkowana w następujący sposób. W rozdziale II wprowadzamy najpierw podstawowe definicje związane zarówno z PDMP, jak i z narzędziami do badania jego rozkładów oraz asymptotyki długoczasowej. W drugiej części tego rozdziału podajemy przykłady modeli biologicznych w oparciu o procesy stochastyczne z rodziny PDMP. Opisujemy szczególnie ważny dla dalszych rozważań w niniejszej rozprawie model ekspresji genów, najpierw w wersji z jednym produktem ekspresji - białkiem, opisany w pracy [70], a później w wersji z dwoma produktami ekspresji - mRNA i białkiem, który został zbadany w pracy [10] oraz wzmiankę o głównym wyniku tej pracy. Celem badań autora rozprawy było uzyskanie analogicznych wyników w badanych przez niego modelach. W rozdziale III znajduje się pierwszy ze zbadanych przez autora modeli; dwuwymiarowy model inhibicji enzymów, opisujący współzależność dwóch typów substancji: enzymu oraz inhibitora, który na enzym działa hamująco. Aktywność inhibitora jest sterowana przez PDMP. Matematyczne znaczenie wyniku dotyczy odpowiedzi na pytanie, czy pomimo opisu modelu przez układ równań różniczkowych z zaburzeniem stochastycznym o charakterze PDMP, którego prawe strony są tylko kawałkami różniczkowalne, wciąż istnieje gęstość stacjonarna dla procesu. Ponadto, w ostatniej części tego rozdziału sprawdzamy poprawność naszych wyników, tworząc symulacje rozważanego modelu w środowisku Wolfram Mathematica [83] w oparciu o stochastyczny algorytm Gillespiego [21]. Praca została opublikowana w monografii Springer Proceedings in Mathematics: Semigroups of Operators [72]. Wspomniany kod natomiast, jest wciąż rozwijany i stanowi jeden z dalszych kierunków pracy nad analizą takich modeli. Rozdział IV dotyczy drugiego ze zbadanych przez autora modeli - modelu ekspresji genów z trzema typami cząsteczek (fazami dojrzewania genu): pre-mRNA, mRNA oraz białek. Taki model stanowi rozszerzenie modelu z [10]. Uzyskano wynik podobny do rezultatu w modelu dwufazowym, lecz trudności związane z przeniesieniem rozważań do przestrzeni trójwymiarowej spowodowały konieczność stworzenia nowego podejścia do dowodu twierdzenia o istnieniu gęstości stacjonarnej. Korzystamy tu z elementarnej własności zapisu macierzy rozważanego układu w bazie wektorów własnych. Co więcej,

ze względu na bogatszą dynamikę takiego układu, pojawiają się pewne dodatkowe efekty jakościowe, nieobecne w przypadku dwuwymiarowym, niektóre z nich zostały zasygnalizowane w pracy [48]. Także o nich wspomnimy w trakcie analizy tego modelu. Zaznaczmy przy tym, iż uzyskany wynik można rozszerzyć na model z większą ilością faz biorących udział w procesie ekspresji genu. W następnej części tego rozdziału uzyskany wynik sprawdzono symulacyjnie, przy pomocy rozszerzenia wspomnianego wcześniej kodu na możliwość analizy modeli w wyższych wymiarach niż wymiar 2. W momencie ukończenia niniejszej rozprawy, praca [33] poświęcona temu zagadnieniu ma status przyjętej do druku w czasopiśmie *Journal of Theoretical Biology*. Pytanie, jakie zawsze pojawia się przy modelowaniu procesów biologicznych, dotyczy dopasowania danych eksperymentalnych do zbudowanego modelu. W przypadku PDMP najciekawsza z praktycznego punktu widzenia wydaje się kwestia, jak dobrać odpowiednio funkcje intensywności przejścia między stanami aktywności bądź nieaktywności. Rozdział V zawiera krótkie omówienie narzędzi bioinformatycznych przygotowanych przy współudziale autora, opartych o dane eksperymentalne: Seqinspector, wstępnie zaakceptowanego do publikacji w czasopiśmie *BMC Bioinformatics* [54] i AnnoGene [73], opublikowanego w czasopiśmie *Journal of Applied Computer Science Methods*. Ostatni rozdział zawiera podsumowanie uzyskanych wyników i dalsze perspektywy badawcze, które są inspirowane przez modele [57, 27, 68]. Spis literatury i źródeł internetowych został umieszczony na końcu w bibliografii.

II. PDMP i narzędzia do jego badania

1. Podstawowe definicje

W tym rozdziale omówimy podstawowe pojęcia związane z kawałkami deterministycznym procesem Markowa w ogólnym ujęciu i narzędziami do badania jego asymptotyki długoczasowej. Przyjmujemy dla dalszych potrzeb umowę, że \mathbb{R}^d będzie oznaczać d -wymiarową przestrzeń rzeczywistą, a $x = (x^0, \dots, x^d)$ punkt z tej przestrzeni, ponadto przez $\mathcal{B}(X)$ będziemy rozumieć rodzinę podzbiorów borelowskich X .

DEFINICJA 1. *Proces stochastyczny $X(t)$ z czasem dyskretnym lub ciągłym T o wartościach w mierzalnym podziorze $E \subset \mathbb{R}^d$ nazywamy procesem Markowa, jeżeli spełniony jest warunek:*

$$P(A|\mathcal{F}_{\leq t}) = P(A|\mathcal{F}_{=t}) \text{ dla } t \geq 0 \text{ i } A \in \mathcal{F}_{\geq t},$$

gdzie rozważamy następujące σ -algebry:

$$\mathcal{F}_{=t} = \sigma(X_t) = \{X_t^{-1}(B) : B \in \mathcal{B}(E)\},$$

$$\mathcal{F}_{\leq t} = \sigma(X_s : s \leq t),$$

$$\mathcal{F}_{\geq t} = \sigma(X_s : s \geq t),$$

nazywane, odpowiednio, teraźniejszością, historią i przyszłością procesu $X(t)$. Ponadto, jeżeli rozważane prawdopodobieństwa nie zależą od wyboru chwili czasowej t , to mamy do czynienia z procesem Markowa jednorodnym w czasie i właśnie takie procesy będziemy rozważać w tej rozprawie.

W toku badań będzie nas interesować szczególna własność procesów Markowa, która wymaga jednak zdefiniowania ważnego pojęcia z teorii procesów stochastycznych.

DEFINICJA 2. *Niech $\tau(\omega)$ będzie zmienną losową, przyjmującą wartości ze zbioru T lub ∞ . Jeżeli dla każdego $t \in T$ mamy $\{\tau \leq t\} \in \mathcal{F}_{\leq t}$, to zmienną τ nazywamy momentem zatrzymania lub momentem Markowa.*

Zdefiniujmy σ -algebrę $\mathcal{F}_\infty := \sigma(\bigcup_{t \in T} \mathcal{F}_{\leq t})$. Z momentem zatrzymania wiążemy natomiast σ -algebrę

$$\mathcal{F}_\tau := \{A \in \mathcal{F}_\infty : \forall t \in T A \cap \{\tau \leq t\} \in \mathcal{F}_{\leq t}\}.$$

Teraz możemy już zdefiniować mocną własność Markowa.

DEFINICJA 3. Niech τ będzie momentem zatrzymania, który przyjmuje prawie na pewno skończone wartości. Proces Markowa $X(t)$ ma mocną własność Markowa, gdy dla każdego takiego τ i każdego $s \geq 0$ zachodzi równość $P(X_{\tau+s} \in B | \mathcal{F}_\tau) = P(X_{\tau+s} \in B | X_\tau)$.

Mimo licznych zastosowań procesów Markowa z czasem dyskretnym [1], w niniejszej rozprawie ograniczymy się do procesów Markowa z czasem ciągłym. W takim przypadku, najbardziej ogólna definicja PDMP powinna brzmieć następująco:

DEFINICJA 4. Proces Markowa z czasem ciągłym $X = (X(t))_{t \geq 0}$ jest PDMP, jeżeli istnieje rosnący ciąg losowych czasów (t_n) , zwanych czasami skoków, taki, że trajektorie $X(t)$ są zdefiniowane deterministycznie w każdym z przedziałów (t_n, t_{n+1}) .

Deterministyczną część procesu PDMP stanowią semipotoki.

DEFINICJA 5. Ciągłe odwzorowanie $\pi : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ nazywamy semipotokiem na \mathbb{R}^d , jeżeli spełnia ono dwa warunki:

- $\pi_0 x = x$, dla $x \in \mathbb{R}^d$,
- $\pi_{s+t} x = \pi_s(\pi_t x)$, dla $x \in \mathbb{R}^d$, $s, t \in \mathbb{R}_+$.

W dalszym toku tej pracy będą nas interesować semipotoki generowane przez równania różniczkowe. Skorzystamy z klasycznego twierdzenia Maxa Müllera [81].

TWIERDZENIE 1. Niech $v, w \in C^0([0, T], \mathbb{R}^d)$ i $v(t) \leq w(t)$. Załóżmy, że $f \in C^0(K, \mathbb{R}^d)$, gdzie $K = \{(t, x) : t \in [0, T] \text{ i } v(t) \leq x \leq w(t)\}$ oraz że dla $i = 1, \dots, d$ mamy odpowiednio $v'_i(t) \leq f_i(t, x)$, a także $w'_i(t) \geq f_i(t, x)$, gdy $x_i = v_i(t)$ i $x_i = w_i(t)$. Wtedy, problem początkowy

$$(1) \quad u'(t) = f(t, u(t)), \quad u(0) = c,$$

gdzie $v(0) \leq c \leq w(0)$ ma rozwiązanie, spełniające $v(t) \leq u(t) \leq w(t)$.

W powyższym twierdzeniu przez nierówności między dwoma elementami zbioru \mathbb{R}^d rozumiemy nierówności między ich wszystkimi współrzędnymi na odpowiadających sobie pozycjach.

Należy wyróżnić dwie istotne klasy procesów PDMP, ze względu na charakter ich zachowania w czasach skoku: procesy, które wtedy zmieniają swoją wartość (ale nie dynamikę), i procesy, które zmieniają swoją dynamikę. W pierwszej z tych klas, *potokach ze skokami* ruch punktów pomiędzy skokami jest opisany przez semipotok π , to znaczy π_0 oznacza początkowe położenie punktu x w chwili $t = 0$, zaś $\pi_t(x)$ jego pozycję w chwili $t > 0$. Punkt x może dokonać przeskoku z intensywnością $\lambda(x)$ do punktu y , a jego pozycję po skoku opisuje funkcja prawdopodobieństwa przejścia $P(x, B)$. Przykładami tych procesów są modele z prac [59, 78]. Reprezentantami drugiej z klas są wszystkie niżej opisywane modele i do ich precyzyjnego opisu przejdziemy przy okazji ich omawiania, w szczególności zdefiniujemy dokładnie, według

jakiej zasady następuje przełączanie między semipotokami, czyli jak wyglądają funkcje intensywności przejścia i funkcja prawdopodobieństwa przejścia.

W niniejszej rozprawie skoncentrujemy się na podklasie procesów PDMP ze zmieniającą się dynamiką. W ogólnej sytuacji, założymy, że mamy skończoną ilość semipotoków $\pi_t^i, i \in I = \{1, \dots, k\}$ na przestrzeni \mathbb{R}^d . Stan układu to para $(x, i) \in E \times I$. Będąc początkowo w dowolnym takim stanie, możemy dalej poruszać się zgodnie z semipotokiem π_t^i , ale również możemy również przełączyć się na stan (x, j) z pewną ograniczoną i ciągłą intensywnością przejścia $q_{ji}(x)$. Tak opisany proces jest procesem Markowa na $E \times I$. Bardziej dokładny opis tej klasy procesów PDMP był używany przez autora rozprawy w jego pracach. Nawiązuje on do opisów podanych w [16, 10] i opiera się na koncepcji reprezentacji procesu przez układ równań różniczkowych z dodaną funkcją przełącznikową. Dla prostoty definicji naszego procesu ograniczymy się do dwóch semipotoków, to znaczy niech $I = \{0, 1\}$. Rozważmy następujący układ równań:

$$(2) \quad \begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = F_1(x_1, x_2, \dots, x_d) \\ \frac{dx_2}{dt} = F_2(x_1, x_2, \dots, x_d) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \frac{dx_i}{dt} = F_i(\gamma(t), x_1, x_2, \dots, x_d) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \frac{dx_d}{dt} = F_n(x_1, x_2, \dots, x_d), \end{cases}$$

w którym startujemy z $x^0 = (x_1^0, \dots, x_d^0) \in \mathbb{R}^d$. O funkcjach $F_i(x_1, \dots, x_d)$ zakładamy, że są takie, by przy ustalonej wartości funkcji $\gamma(t)$ równej 0 lub 1 zadawały semipotok π^i . Jak wiemy z teorii układów dynamicznych, wystarczy, by funkcje $F_i(x_1, \dots, x_d)$ były klasy C^1 i istniał zwarty zbiór niezmienniczy dla wszystkich semipotoków. Funkcję $\gamma : [0, \infty) \rightarrow \{0, 1\}$ definiujemy w następujący sposób. Niech będą dane $i_0 \in \{0, 1\}$, $T_0 = 0$, $x_0 \in \mathbb{R}^d$. Określmy $\gamma(0) = i_0$, a następnie zdefiniujemy:

$$(3) \quad \gamma(t) := \begin{cases} i, & \text{gdy } T_n \leq t < T_{n+1}, \\ 1 - i, & \text{gdy } t = T_{n+1}, \end{cases}$$

gdzie dla $n \geq 1$, T_n jest zmienną losową o wartościach dodatnich, spełniającą zależność:

$$(4) \quad \begin{aligned} F_{\mathbf{x}_s}(t) &= \text{Prob}(T_n - T_{n-1} \leq t \mid \gamma(T_{n-1}) = i) \\ &= 1 - \exp\left(-\int_0^t q_i(\pi^i(s, \mathbf{x}_s)) ds\right), \end{aligned}$$

$$(5) \quad \mathbf{x}_s := \begin{cases} \pi_{s-T_{n-1}}^i(\mathbf{x}_{n-1}), & \text{gd}y \ T_{n-1} \leq s < T_n, \\ \mathbf{x}_n, & \text{gd}y \ s = T_n, \end{cases}$$

gdzie

$$(6) \quad \mathbf{x}_n = \pi_{T_n - T_{n-1}}^i(\mathbf{x}_{n-1}).$$

Proces stochastyczny $\gamma(t)$ nazywamy *przetłacznikiem* (z angielskiego: *switching*), co prowadzi do definicji nowego procesu stochastycznego, który porusza się naprzemiennie trajektoriami wyznaczonymi przez semipotoki π^0 i π^1 , a zmiana trajektorii następuje w kolejnych, losowych momentach czasowych T_n , $n = 1, 2, \dots$. W ten właśnie sposób otrzymujemy szczególny przypadek procesu PDMP $\zeta(t)$, określonego w każdej chwili $t \geq 0$ przez $d + 1$ -wymiarowy punkt:

$$(7) \quad \zeta(t) := (x_1(t), x_2(t), \dots, x_d(t), \gamma(t)) = (x(t), \gamma(t)).$$

Zbiór $\mathbb{R}^d \times \{0, 1\}$ nazywamy przestrzenią stanów procesu. Ponadto funkcje q_i nazywamy intensywnościami skoku, a funkcja zmiany położenia procesu po skoku jest deterministyczna i zadana jako miara Diraca $\delta_{(x, 1-i)}$. W ogólności $\gamma(t)$ nie musi być procesem Markowa, ale $\zeta(t)$ jest nim, co sygnalizowane jest w [16]. Zmienna losowa T_n jest nazywana *czasem n -tego skoku procesu*. Takiego typu procesami PDMP będziemy się zajmować dalej w niniejszej rozprawie.

Bardzo konkretne procesy z rodziny PDMP zostaną opisane w rozdziałach III i IV. Teraz zdefiniujemy narzędzia przydatne do badań rozkładów tych procesów. Rozpoczniemy od wprowadzenia półgrup Markowa. Więcej informacji o ich związkach z procesami stochastycznymi znajduje się w monografii Lasoty i Mackeya [46], a także, wraz z zastosowaniami w biologii, a nawet w fizyce w pracach przeglądowych [63, 55, 56]. Podejście przez półgrupy Markowa i wykorzystanie zdefiniowanego niżej pojęcia ich asymptotycznej stabilności jest często skutecznym sposobem na badanie asymptotyki długoczasowej procesów z rodziny PDMP. Główna idea rozumowania dotyczy tego, że musimy sprawdzić nieredukowalność półgrupy i podać pewne oszacowanie od dołu przez tak zwane jądro całkowite (mówi o tym twierdzenie (2)). Ten drugi postulat można sprawdzić za pomocą tak zwanego warunku Hörmandera, który również podamy niżej. Podejście alternatywne (bez odnoszenia się do półgrup Markowa) jest oparte na rezultatach dotyczących charakteru rozkładów PDMP i ich zbieżności w pracy Bakhtina i Hurtha [8] oraz grupy badawczej współpracującej z nimi, którą tworzą Benaïm, Le Borgne, Malrieu i Zitt (należy tu wspomnieć głównie prace [6, 7], ponadto większość wspólnych wyników tej grupy zebrano

w pracy przeglądowej [82]), ale by skorzystać z tych wyników, również musimy sprawdzić obydwa wyżej wymienione warunki. Wprowadźmy zatem potrzebne pojęcia z teorii półgrup Markowa.

Niech (\mathbb{X}, Σ, m) będzie σ -skończoną przestrzenią mierzalną. Interesować nas będą funkcje $f \in L^1 = L^1(\mathbb{X}, \Sigma, m)$ określone na tej przestrzeni. Przez nośnik takiej funkcji będziemy rozumieć zbiór

$$\text{supp } f := \{x \in \mathbb{X} : f(x) \neq 0\}.$$

W przeciwieństwie do klasycznej definicji nośnika, nie uwzględniamy tutaj topologicznego domknięcia powyższego zbioru. Ponadto, wyróżnimy podzbiór $D \subset L^1$ będący zbiorem gęstości, to znaczy

$$D = \{f \in L^1 : f \geq 0, \|f\| = 1\}.$$

DEFINICJA 6. *Liniowe odzorowanie $P : L^1 \rightarrow L^1$ nazwiemy operatorem Markowa (stochastycznym), jeżeli $P(D) \subset D$.*

Inaczej mówiąc, operator Markowa to taki operator, który przekształca gęstość na gęstość.

DEFINICJA 7. *Rodzina operatorów Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$, która spełnia następujące warunki:*

- $P(0) = \text{Id}$ (warunek identyczności),
- $P(t+s) = P(t)P(s)$ for $s, t \geq 0$ (warunek półgrupowy),
- dla każdego $f \in L^1$ funkcja $t \rightarrow P(t)f$ jest ciągła ze względu na normę w przestrzeni L^1 (warunek silnej ciągłości),

jest nazywana półgrupą Markowa.

Ważną podklasą półgrup Markowa są półgrupy częściowo-całkowe.

DEFINICJA 8. *Półgrupa Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest częściowo-całkowa, jeżeli istnieją $t_0 > 0$ i mierzalna funkcja $k : \mathbb{X} \times \mathbb{X} \rightarrow [0, +\infty)$ takie, że dla każdego $f \in D$:*

$$(8) \quad \int_{\mathbb{X}} \int_{\mathbb{X}} k(p, q) m(dp) m(dq) > 0$$

i

$$(9) \quad P(t_0)f(p) \geq \int_{\mathbb{X}} k(p, q) f(q) m(dq).$$

Interesować nas będzie pojęcie asymptotycznej stabilności półgrup Markowa (w sensie Lasoty).

DEFINICJA 9. *Półgrupa Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest asymptotycznie stabilna, jeżeli*

- *istnieje gęstość niezmiennicza dla $\{P(t)\}_{t \geq 0}$, to znaczy $f^* \in D$ taka, że $P(t)f^* = f^*$ dla każdego $t > 0$,*
- *dla każdej gęstości $f \in D$:*

$$(10) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \|P(t)f - f^*\| = 0.$$

Następnie definiujemy pojęcie, które jest w pewnym sensie „przeciwnie” do asymptotycznej stabilności, wprowadzone w [39].

DEFINICJA 10. *Półgrupa Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest wymiatająca (typu zero) ze zbioru $A \in \Sigma$, jeżeli dla każdego $f \in D$:*

$$(11) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \int_A P(t)f(x)m(dx) = 0.$$

W pracy [61] sformułowano twierdzenie podające warunki wystarczające na to, aby częściowo-całkowa półgrupa Markowa była asymptotycznie stabilna. Jednym z tych warunków jest istnienie jedynej gęstości niezmienniczej, co w większości przypadków bardzo trudno udowodnić. Okazuje się jednak, że można przyjąć inny sposób rozumowania. Mianowicie, możemy zredukować badanie długoczasowej ewolucji półgrup Markowa do wyboru pomiędzy asymptotyczną stabilnością a wymiataniem z wystarczająco dużej klasy zbiorów. W swojej najbardziej ogólnej formie, następujące twierdzenie jest prawdziwe:

TWIERDZENIE 2. [62] *Niech \mathbb{X} będzie przestrzenią metryczną i Σ będzie σ -algebrą zbiorów borelowskich. Jeżeli półgrupa operatorów Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ spełnia dwa warunki:*

- (a) *dla każdej gęstości f mamy $\int_0^\infty P(t)f dt > 0$ prawie wszędzie,*
- (b) *dla każdego $q_0 \in \mathbb{X}$ istnieje $\kappa > 0$, $t > 0$ i mierzalna funkcja $\eta \geq 0$, taka że $\int \eta dm > 0$ i*

$$P(t)f(p) \geq \eta(p) \int_{B(q_0, \kappa)} f(q)m(dq)$$

dla $p \in \mathbb{X}$, gdzie $B(q_0, \kappa)$ jest kulą o środku q_0 i promieniu κ ,

to półgrupa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ spełnia Alternatywę Foguela, to znaczy jest asymptotycznie stabilna albo wymiatająca ze zbiorów zwartych. Co więcej, jeżeli zbiór \mathbb{X} jest zwarty, to $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest asymptotycznie stabilna.

Formalne sprawdzenie powyższych warunków w ogólności jest nietrywialne, ale obydwie dla naszych potrzeb, a więc dla potrzeb procesu PDMP można klarownie zinterpretować, co w dużej części zostało opisane w artykule [70], a opatrzone dodatkowymi uwagami przy tworzeniu pracy [72]. Mianowicie, warunek (a) sprowadza się do pytania o istnienie zbioru, w którym zachodzi własność „komunikacji między stanami”, a warunek (b) do niestyczości trajektorii układów dynamicznych, które tworzą deterministyczną część procesu PDMP i pociąga za sobą częściową całkowość półgrupy $\{P(t)\}_{t \geq 0}$. Obydwa warunki zostaną precyzyjnie ujęte poniżej. Zaznaczmy jeszcze, że jeżeli zbiór, na którym są spełnione powyższe warunki, nie jest zbiorem zwartym, to jest często bardzo trudne do rozstrzygnięcia, która z dwóch możliwości alternatywy Foguela jest prawdziwa. Stosuje się wtedy dość wyrafinowane metody do wykluczenia wymiatania, takie jak funkcję Hasminskiego

[26, 64], czy też metodę momentów ujemnych, zastosowaną w [57], ale nie będziemy tutaj musieli z tych wyrafinowanych narzędzi korzystać.

Przejdźmy w tym momencie do definicji związanych z obydwooma warunkami oraz narzędziami pomocnymi w ich dowodzeniu.

DEFINICJA 11. Niech $V(M)$ będzie zbiorem gładkich pól wektorowych na rozmaitości M na \mathbb{R}^d . Nawiasem Liego dwóch pól wektorowych $a, b \in V(M)$ jest pole wektorowe dane wzorem:

$$[a, b]_j(x) = \sum_{k=1}^d \left(a_k \frac{\partial b_j}{\partial x_k}(x) - b_k \frac{\partial a_j}{\partial x_k}(x) \right).$$

DEFINICJA 12. Załóżmy, że mamy PDMP zdefiniowany przy pomocy semipotoków danych przez równania $x' = g_i(x)$, $i \in I = \{0, 1\}$, $k \in \mathbb{N}$. Mówimy, że warunek Hörmandera jest spełniony w punkcie x , jeżeli wektory

$$g_1(x) - g_0(x), [g_0, g_1](x), [g_i, [g_j, g_l]](x)_{i,j,l \in \{0,1\}}, \dots$$

rozpinają przestrzeń \mathbb{R}^d .

DEFINICJA 13. Niech dane będą $n \in \mathbb{N}$, $t > 0$, ponadto zdefiniujmy $\tau := (\tau_1, \tau_2, \dots, t - \tau_{n-1} - \dots - \tau_1)$ oraz $i = (i_1, \dots, i_n)$ będą takie, że dla wszystkich $k \in \{1, \dots, n-1\}$ mamy $\tau_k > 0$, $i_k \neq i_{k+1}$ oraz $i_k \in \{0, 1\}$. Funkcja

$$\psi_{x,t,i}(\tau) := \pi_{t-\tau_{n-1}-\dots-\tau_1}^{i_n} \circ \pi_{\tau_{n-1}}^{i_{n-1}} \circ \dots \circ \pi_{\tau_1}^{i_1}$$

jest nazywana skumulowanym (semi)potokiem, utworzonym przez trajektorie potoków $\pi^{i_1}, \dots, \pi^{i_n}$ z punktem początkowym x .

DEFINICJA 14. Punkt $x \in X$ komunikuje się z punktem $y \in X$, jeżeli istnieją takie $n \in \mathbb{N}$, $t > 0$, $\tau = (\tau_1, \tau_2, \dots, t - \tau_{n-1} - \dots - \tau_1)$ oraz $i = (i_1, \dots, i_n)$, że $\psi_{x,t,i}(\tau) = y$.

Jeżeli każde dwa punkty mierzalnego zbioru X komunikują się, to tę własność nazywamy komunikacją między stanami w zbiorze.

W zastosowaniach konstruujemy półgrupę Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$, działającą w przestrzeni funkcji $L^1(X \times I, \mathbb{B}(X \times I), dx \times di)$, przy czym jej analizę ograniczamy do zbioru nazywanego stochastycznym atraktorem, to znaczy takiego mierzalnego podzbioru S przestrzeni X , że mamy:

$$(12) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \int_{S \times I} P(t) f(x, i) dx di = 1$$

dla każdej $f \in L^1(X \times I)$. Zidentyfikowanie stochastycznego atraktora pozwala nam zawęzić rozważanie dziedziny półgrupy $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ do funkcji $f \in L^1(S \times I)$.

2. Stochastyczna ekspresja genów - pierwsze modele

W tym podrozdziale przypomnimy model, na którego rozwijaniu oraz jego modyfikacjach będziemy się w trakcie tej rozprawy koncentrować. Ów model, nazwany modelem stochastycznej ekspresji genu, został w ogólnym ujęciu wprowadzony w [47], a następnie zidentyfikowany jako PDMP i zbadany pod kątem asymptotyki długoczasowej w [10]. Nie będziemy przy okazji wspomnienia tego modelu zbyt głęboko wchodzić w szczegóły, pozostawiając pewne kwestie do dyskusji w trakcie wprowadzania modeli rozważanych przez autora. Model stochastycznej ekspresji genu, analizowany w [47] opiera się na podstawowym biologicznym postulacie („podstawowym dogmacie biologii molekularnej”), który mówi o trzech etapach dojrzewania eukariotycznego genu: jego aktywacji, transkrypcji (produkcji mRNA) i translacji (produkcji białek). Gen balansuje pomiędzy stanami swojej aktywności i nieaktywności, a po aktywacji transkrypt jest produkowany w tak zwanych „migawkach” (w terminologii współczesnej genetyki mówi się o nich „transcriptional bursts”). Znaczenie losowości jest bardzo duże na samym początku procesu ekspresji, w porównaniu do przemian zachodzących później: produkcji nowych cząsteczek, czy ich degradacji. Ta koncepcja była wprowadzana i dyskutowana przez wiele lat; między innymi w pracach [9, 20, 34, 36, 52]. Możemy więc rozważać równanie różniczkowe opisujące zmiany w czasie poziomu cząsteczek danego typu, „zaburzone” przez funkcję przełączania γ , zdefiniowaną jak w układzie (2). Po aktywacji genu (co ma miejsce przez przyłączenie do tak zwanych regionów promotorowych genu czynników transkrypcyjnych [40]), następują procesy transkrypcji oraz translacji. Najpierw, dojrzałe mRNA jest produkowane w jądrze komórkowym, po czym jest transportowane do cytoplazmy, gdzie druga faza ma miejsce i w efekcie powstają białka.

W celu pełnego omówienia i kompletnego wyszczegółowienia podejścia do tej problematyki, rozpocznijmy od prostszej niż w [47] wersji tego modelu, opisanej w [70]. Mianowicie, opuszczamy etap transkrypcji i zakładamy, że translacja następuje od razu po aktywacji genu. Takie podejście jest dopuszczalne, choć należy wziąć pod uwagę jego ograniczenia bądź konsekwencje ([39] i [47]). Produkcję białek opisuje proste równanie różniczkowe, natomiast aktywność genu jest regulowana stochastycznie. Cały ten proces można zawrzeć w następującym schemacie:

$$(13) \quad \begin{cases} 0 \xrightarrow{q_0(x)} 1, & 0 \xrightarrow{q_1(x)} 1 \\ \frac{dx}{dt} = a\gamma(t) - hx, \end{cases}$$

gdzie $x(t)$ oznacza poziom białka w czasie t , natomiast (w ogólności: dodatnie) stałe a oraz h są odpowiednio tempami jego produkcji i degradacji.

Tak określony proces stochastyczny $X(t) = (x(t), \gamma(t)), t \geq 0$ jest PDMP. Ponieważ dla $x(t) > \frac{a}{h}$ prawa strona równania jest ujemna, możemy zawęzić przestrzeń stanów tego procesu do zbioru $[0, \frac{a}{h}] \times \{0, 1\}$. Czasy skoku PDMP to w tym przypadku momenty, w których gen zmienia swój stan aktywności. Zauważmy, że opisana przez nas konstrukcja PDMP pozwala wypisać wzory na funkcje rozkładu prawdopodobieństw długości pozostawania przez proces w wybranym stanie, co można zinterpretować jako czas pozostawania przez gen zarówno w stanie nieaktywności:

$$(14) \quad 1 - e^{-\int_0^t q_0(x_0 e^{-\mu s}) ds},$$

jak i aktywności:

$$(15) \quad 1 - e^{-\int_0^t q_1(\frac{a}{h} + (x_0 - \frac{a}{h})e^{-\mu s}) ds},$$

gdzie x_0 oznacza poziom białek w chwili przeskoku z poprzedniego stanu.

Model, który został wprowadzony w [47], jest uzupełnieniem powyższego modelu o fazę transkrypcji, czyli zawiera dodatkowe równanie. Cały proces opisuje więc następujący układ równań:

$$(16) \quad \begin{cases} 0 \xrightarrow{q_0(x_1, x_2)} 1, & 0 \xleftarrow{q_1(x_1, x_2)} 1 \\ \frac{dx_1}{dt} = a\gamma(t) - hx_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = \alpha x_1 - kx_2, \end{cases}$$

gdzie $x_1(t)$ oznacza poziom mRNA w czasie t , analogicznie $x_2(t)$ jest poziomem białek w czasie t . Stałe a oraz α są tempami produkcji mRNA i białek, zaś h i k odpowiednio tempami ich degradacji. Zauważmy, że również w tej sytuacji funkcje intensywności przejść q_0 i q_1 pomiędzy stanami mogą potencjalnie zależeć od poziomów x_1, x_2 obydwu typów cząsteczek. W pracy [47] założono jednak to tylko w przypadku $q_1(x_1, x_2) = cx_2$, z $c > 0$, co nazywamy modelem samoregulującej się ekspresji genów, gdyż w przypadku wysokiego poziomu białka, prawdopodobieństwo dezaktywacji genu jest większe. Są także prace sugerujące konieczność uwzględnienia zależności funkcji intensywności przejścia od poziomu mRNA [35] albo, że te funkcje powinny być wielomianowej postaci [28]. W celu redukcji tak dużej ilości stałych wprowadzamy proste transformacje skalujące:

$$(17) \quad x^* = \frac{h}{a}x, \quad y^* = \frac{kh}{a\alpha}y, \quad t^* = th.$$

Po zastosowaniu powyższej zamiany zmiennych i opuszczeniu „gwiazdek”, otrzymujemy układ (16) w następującej postaci:

$$(18) \quad \begin{cases} 0 \xrightarrow{q_0(x_1, x_2)} 1, & 0 \xrightarrow{q_1(x_1, x_2)} 1 \\ \frac{dx_1}{dt} = \gamma(t) - x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = r(x_1 - x_2), \end{cases}$$

gdzie $r > 0$. Główny rezultat z pracy [10] dotyczy zbieżności rozkładu procesu z upływem czasu do rozkładu stacjonarnego i jest wyrażony w języku teorii półgrup Markowa:

TWIERDZENIE 3. *Półgrupa Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ odpowiadająca dwuwymiarowemu procesowi ekspresji genu jest asymptotycznie stabilna. Co więcej, nośnikiem gęstości niezmienniczej f_* jest zbiór zdefiniowany jako $\mathcal{E} = E \times \{0, 1\}$, gdzie*

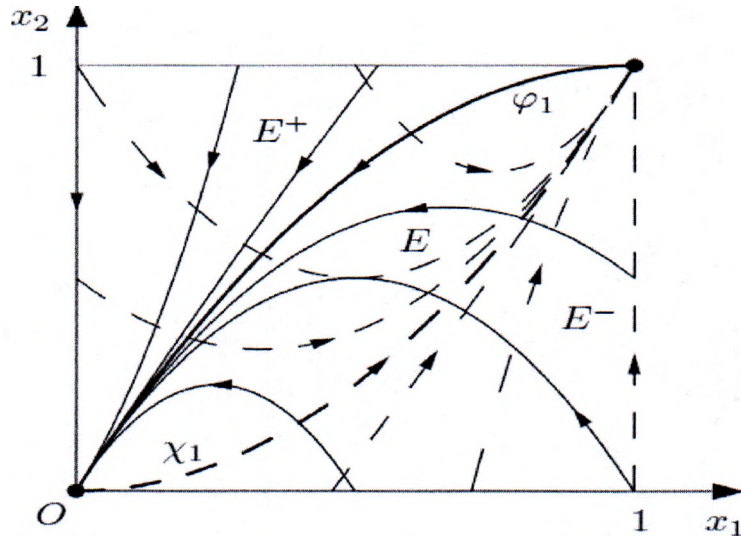
$$E = \{(x_1, x_2) : 0 \leq x_1 \leq 1, \chi_1(x_1) \leq x_2 \leq \phi_1(x_1)\},$$

$$\phi_C(x_1) = \begin{cases} \frac{C}{1-r} x_1^r + \frac{rx_1}{r-1}, & \text{dla } r \neq 1, \\ -x_1 \log x_1 + Cx_1, & \text{dla } r = 1, \end{cases}$$

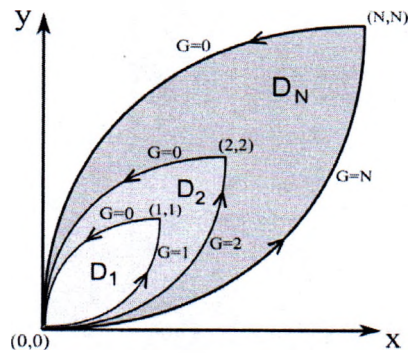
i χ_C jest obrazem ϕ_C przez odwzorowanie przekształcające punkt (x_1, x_2) na punkt $(1 - x_1, 1 - x_2)$.

Dowód tego twierdzenia jest oparty o rozumowania z prac [10, 11]. W następnych rozdziałach zadajemy sobie pytanie, jak bardzo zmieni się to rozumowanie, gdy będziemy rozważać modele, w których części deterministyczne są zadane bardziej skomplikowanymi układami.

Uwaga. W pracy [27] był badany analogon modelu znanego z [47] o tej samej postaci, ale z możliwością występowania genu w N kopiach, czyli proces przełącznikowy $\gamma(t)$ przyjmował wartości $0, 1, \dots, N$, a przejście ze stanu i do stanu j jest opisywane przez funkcję intensywności przejścia $q_{ij}(x)$. Pokazano tam, jak powinien wyglądać nośnik gęstości niezmienniczej (zilustrowany na rysunku 3), przy czym aby sformułować takie samo twierdzenie jak wyżej, powinno się pokazać jeszcze własność komunikacji stanów w tym zbiorze. Jest to jednak konsekwencja prostego rozumowania, które zostało wykonane w modelu wyżej, a także w następnym rozdziale (4).



RYSUNEK 2. Zbiór $\mathcal{E} = E \times \{0, 1\}$ jest nośnikiem granicznej gęstości niezmienniczej procesu PDMP opisującego dwuwymiarową ekspresję genu. Linia ciągłą narysowano trajektorie układu (18) z $\gamma = 0$, linią przerywaną z $\gamma = 1$ (rysunek pochodzi z [65], str. 310).



RYSUNEK 3. Zbiór D_N jest atraktorem w przypadku modelu ekspresji genu o N kopiach (rysunek pochodzi z rozprawy doktorskiej B. Hat-Plewińskiej [27], str. 38).

III. Model inhibicji enzymów

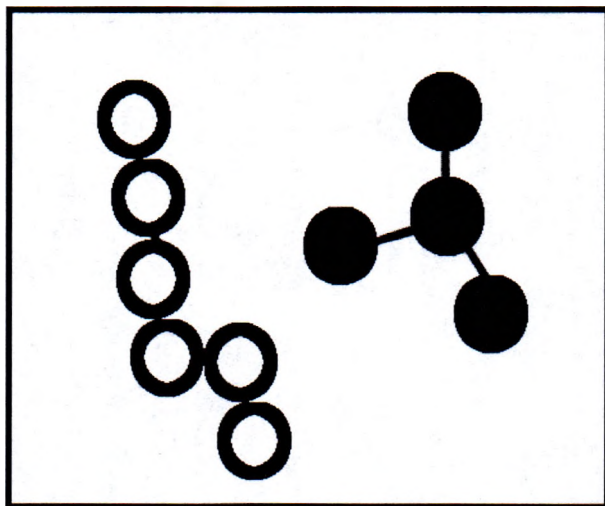
1. Wprowadzenie

W tym rozdziale prezentujemy model zmian poziomu enzymu w organizmie pod wpływem działania jego inhibitora, stanowiący jeden z wyników uzyskanych przez autora rozprawy i opublikowany w [72]. W owym modelu rozkład liczebności inhibitora jest modelowany przez PDMP. Proponowana konstrukcja prowadzi nas do sytuacji, w której prawe strony odpowiednich równań różniczkowych są tylko kawałkami różniczkowalne (choć zachowują ciągłość). Z tego powodu metody oparte o twierdzenie numer 4 z pracy [8] i zastosowane w pracy [10] do zbadania dwuwymiarowego modelu ekspresji genu okazują się niezupełnie wystarczające. Udowodnimy jednak, że półgrupa Markowa wygenerowana w tym przypadku jest asymptotycznie stabilna.

2. Opis biologiczny

Modelowanie reakcji biochemicznych związanych z zachowaniem enzymów oraz innych substancji na nie działających ma o wiele dłuższą historię niż teoria procesów PDMP. Książka [5] stanowi obszerne źródło informacji o takich reakcjach. Będziemy tutaj modelować inhibicję enzymów. Enzymy są substancjami (głównie białkami, lecz nie tylko) występującymi w komórkach lub płynach ustrojowych jako wysoko wyspecjalizowane katalizatory reakcji syntezy i rozpadu. W 1913 roku Michaelis i Menten w pracy [44] podali słynne po dziś dzień prawo kinetyki enzymów. Prawo to mówi, że zarówno enzym, jak i substrat biorą udział w złożonej reakcji (często odwracalnej), której efektem jest dysocjacja na produkt i wolny enzym. Jednakże, ta podstawowa reakcja może ulec przerwaniu, co prowadzi do śmierci enzymu lub (co faktycznie oznacza to samo) jego przekształceniu do formy zdegenerowanej. Degenerację mogą spowodować czynniki fizjologiczne lub środowiskowe i w konsekwencji zmniejszyć poziom stężenia enzymu. Substancje, które powstrzymują enzymy, nazywamy ich inhibitorami. Ogólna idea stojąca za procesem inhibicji jest taka, że inhibitor przyłącza się do pewnego specyficznego miejsca na powierzchni molekuly enzymu i to sprawia, że enzym przestaje normalnie funkcjonować, deaktywuje się. Obecnie, inhibitory są badane na szeroką skalę jako część naturalnych procesów metabolicznych, ale także z powodu ich szerokich zastosowań w farmakologii i farmakoterapii. Warto dodać, że wiąże się pewne

nadzieje z możliwością powstrzymania procesu angiogenezy z pomocą inhibitorów w kontekście badań nad nowotworami [15, 66, 76].



RYSUNEK 4. Inhibitor, na przykład molekula penicyliny (popularnie nazywana „a ball-and-stick form”) tuż przed przywiązaniem się do bakteryjnego enzymu transpeptydazy (rysunek własny, opis procesu w pracy [67]).

W przeszłości, zaproponowano wiele czysto deterministycznych modeli inhibicji enzymów, opierających się na mniej lub bardziej skomplikowanych układach równań różniczkowych zwyczajnych (pewnymi przykładami tych modeli są [3, 45, 80]). Pomimo faktu znaczącej roli stochastycznego sterowania aktywnością genu nie tylko w procesie inhibicji enzymów [2], lecz także w szerokiej grupie procesów związanych z interakcją między genami [47], stochastycznych modeli inhibicji enzymów nie skonstruowano zbyt wiele, choć sygnalizowano potrzebę takich badań, między innymi w pracy [23]. Nasze podejście nawiązuje do podejścia zaproponowanego w pracy [47]. Traktujemy enzym i jego inhibitor jak dwa typy cząsteczek (w analogii do interakcji między parą mRNA-białko lub białko-białko), a model opisuje regulowaną stochastycznie aktywację genu-białka (choć niekoniecznie genu: może to być także poziom substancji zewnętrznej, której stężenie zmienia się w czasie), które gra rolę inhibitora i wpływa negatywnie na tempo produkcji drugiego genu bądź substancji: enzymu. Co więcej, zarówno enzym, jak i jego inhibitor ulegają degradacji (w zgodzie z [34]). Zauważmy, że mamy do czynienia z dwoma przeciwstawnymi sytuacjami: w modelu rozważanym w pracy [47], a później w [10] wzrost liczby cząsteczek mRNA oznaczał wzrost liczby cząsteczek białek. Tutaj rozważamy sytuację odwrotną: wzrost liczby cząsteczek inhibitora powoduje spadek populacji cząsteczkowej enzymu.

W opisywanym modelu, przez $x_1(t)$ oznaczymy poziom populacji cząsteczkowej enzymu w chwili $t \geq 0$, zaś przez $x_2(t)$ poziom populacji jego inhibitora w tym samym czasie. Inhibitor w sposób losowy przełącza się między stanami aktywności (stan umownie oznaczany przez „1”) lub nieaktywności (stan umownie oznaczany przez „0”), z funkcjami intensywności przejścia odpowiednio ze stanu nieaktywnego w stan aktywny $q_0(x_1, x_2)$ oraz ze stanu aktywnego w stan nieaktywny $q_1(x_1, x_2)$. Innymi słowy, inhibitor pozostaje w jednym z tych dwóch stanów przez pewien dodatni czas, a następnie przełącza się, zgodnie z zadaną funkcją intensywności na stan przeciwny, co dokładnie opiszemy niżej. Zakładamy, że rozkład molekuł inhibitora, w stanie jego aktywności przyrasta z częstością $A_2\gamma(t)$, gdzie A_2 jest stałą dodatnią, natomiast $\gamma(t)$ jest binarną funkcją losową mogącą przyjąć wartości 0 lub 1, co zostanie dokładnie opisane niżej. Zakładamy też, że w zgodzie z wcześniej rozważanymi modelami ulega też biologicznej degradacji, zależnej od liczby wyprodukowanych już cząstek, to znaczy zmniejsza się o poziom d_2x_2 , gdzie d_2 również jest stałą dodatnią. Nieco inaczej będziemy opisywać dynamikę charakteryzującą enzym, gdyż tutaj musimy uwzględnić nie tylko jego tempo produkcji, opisywane przez pewną stałą dodatnią, ale ponadto odjąć ubytki w jego populacji pochodzące z dwóch źródeł: własna, biologiczna degradacja, opisywana jak wcześniej przez składnik zależny od poziomu populacji enzymu w danej chwili: d_1x_1 oraz działanie inhibitora, co opisuje składnik A_1x_2 , gdzie A_1 jest stałą dodatnią. Taki model zawiera kilka stałych, ale dla uproszczenia analizy stosujemy podobne podstawienia, jak we wzorach (17) i pozostają tylko dwie stałe dodatnie: a_1 i a_2 . Wreszcie, powinniśmy dodać jeszcze jedno istotne założenie. Mianowicie; zakładamy, że gdy stężenie inhibitora osiągnie pewien krytyczny poziom $\frac{1}{a_1}$, to jego działanie całkowicie neutralizuje enzym, który nie jest w stanie być produkowanym, więc zostaje tylko efekt związany z umieraniem istniejących cząstek. Matematycznie oznacza to, że będziemy rozważać następujący układ

$$(19) \quad \begin{cases} 0 \xrightarrow{q_0(x_1, x_2)} 1, & 0 \xleftarrow{q_1(x_1, x_2)} 1 \\ \frac{dx_1}{dt} = -a_1x_1 + \eta(x_2) \\ \frac{dx_2}{dt} = -a_2x_2 + \beta(t)a_2, \end{cases}$$

gdzie

$$(20) \quad \eta(x_2) := \begin{cases} 0, & \text{if } x_2 \geq \frac{1}{a_1}, \\ 1 - a_1x_2, & \text{if } x_2 < \frac{1}{a_1}. \end{cases}$$

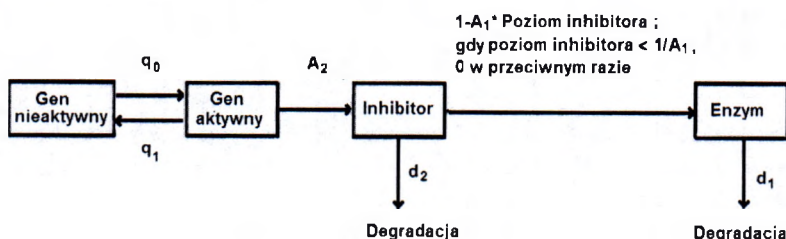
i badać go w dalszej części niniejszego rozdziału. Cały ten schemat został zilustrowany na rysunku (5).

3. Asymptotyka długoczasowa

Dla potrzeb tego rozdziału przez \mathbb{R}_+^2 będziemy oznaczać zbiór takich par $(x_1, x_2) \in \mathbb{R}^2$, że $x_1 \geq 0$ i $x_2 \geq 0$. Jeżeli ustalimy wartość funkcji $\beta(t) = i \in \{0, 1\}$, to otrzymujemy deterministyczny opis dynamiki obydwu cząsteczek, przedstawiony za pomocą następującego układu równań różniczkowych zwyczajnych:

$$(21) \quad \begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -a_1x_1 + \eta(x_2) \\ \frac{dx_2}{dt} = -a_2x_2 + ia_2 \end{cases}$$

z funkcją η zdefiniowaną jak wyżej oraz warunkiem (stanem) początkowym $x_0 = (x_1^0, x_2^0) \in \mathbb{R}_+^2$. Zauważmy, że zachowanie układu (21) zależy od wartości parametru a_1 . Bez względu na jego wartość, prosta obserwacja prawej strony równania na pochodną $\frac{dx_2}{dt}$ prowadzi do wniosku, że analizując asymptotykę długoczasową, wystarczy ograniczyć x_2 do przedziału $[0, 1]$, co z kolei pozwala nam w przypadku $a_1 \leq 1$ zastąpić funkcję η przez $1 - a_1x_2$ i mamy układ równań różniczkowych liniowych. Analiza pochodnej $\frac{dx_1}{dt}$ pozwala natomiast na ograniczenie się w tym wypadku do przedziału $[\frac{1}{a_1} - 1, \frac{1}{a_1}]$. Reasumując, możemy cały proces rozważać na przestrzeni $[\frac{1}{a_1} - 1, \frac{1}{a_1}] \times [0, 1]$. Posłużyliśmy się tutaj redukcją przestrzeni stanów procesu, zastosowaną już w pracy [10]. Sytuacja komplikuje się nieco w przypadku $a_1 > 1$, gdyż wtedy w układzie pozostaje funkcja η , a więc prawe strony układu (21) są co prawda ciągle, ale tylko kawałkami różniczkowalne (także kawałkami liniowe), to znaczy różniczkowalne wszędzie, za wyjątkiem zbioru punktów (x_1, x_2) takich, że $x_2 = \frac{1}{a_1}$. Jednakże, z powodu ich ciągłości (a nawet lipschitzowskiej ciągłości) istnieje rozwiązanie układu (21) w klasycznym sensie. Modele oparte o równania różniczkowe z prawymi stronami jedynie kawałkami różniczkowalnymi, są od wielu lat wykorzystywane w biologii i badane, niektóre z nich można znaleźć w pracach [24, 25]. W tym przypadku



RYSUNEK 5. Uproszczony schemat stochastycznej inhibicji enzymu.

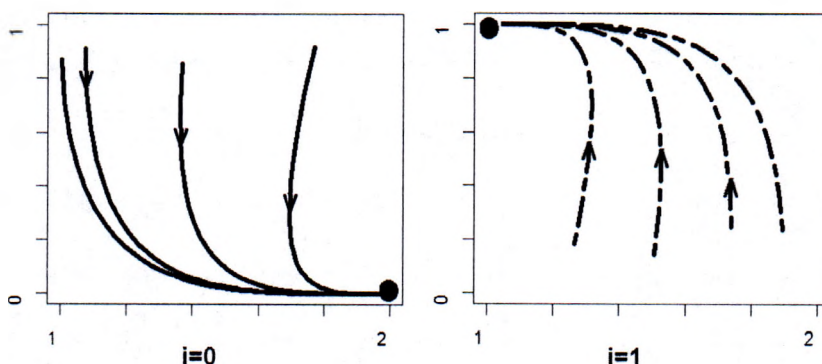
(powtarzając rozumowanie zbliżone do przypadku $a_1 \leq 1$) następuje redukcja przestrzeni stanów do zbioru $[0, \frac{1}{a_1}] \times [0, 1]$. Przyjrzyjmy się następnie istnieniu i charakterowi punktów stacjonarnych układu (21) z ustaloną wartością i . W przypadku $a_1 \leq 1$ punkt $(\frac{1}{a_1}, 0)$ jest punktem stacjonarnym asymptotycznie stabilnym dla układu z $i = 0$, podobnie jak punkt $(\frac{1}{a_1} - 1, 1)$ jest nim dla układu z $i = 1$. Tak też rzeczy się mają w przypadku $a_1 > 1$, gdzie przy ustalonym i stwierdzamy istnienie jednego punktu stacjonarnego asymptotycznie stabilnego: to $(\frac{1}{a_1}, 0)$ dla $i = 0$ oraz $(0, 1)$ dla $i = 1$.

W niniejszym rozdziale będziemy oznaczać $X = [\frac{1}{a_1} - 1, \frac{1}{a_1}] \times [0, 1]$, gdy $a_1 \leq 1$ lub $X = [0, \frac{1}{a_1}] \times [0, 1]$, gdy $a_1 > 1$, zaś dla każdego $x_0 \in X$ przez $\pi^i(x_0)$ oznaczymy rozwiązanie układu (21) z wartością parametru $a_1 \leq 1$, startujące z x_0 i podobnie przez $\hat{\pi}_i(x_0)$ rozwiązanie układu (21) z wartością parametru $a_1 > 1$, startujące z x_0 . Poniżej przedstawiamy portrety fazowe semipotoków dla przykładowych wartości parametru a_1 : gdy $a_1 \leq 1$ (rys. (6)) i $a_1 > 1$ (rys. (7)).

Bez straty ogólności rozumowania dla obydwu przypadków, nakreślmy pewne uwagi, gdy $a_1 < 1$. Niech $q_0(x_1, x_2)$ i $q_1(x_1, x_2)$ oznaczają ciągle i nieujemne funkcje zdefiniowane na \mathbb{R}_+^2 , a nawet wystarczy, aby rozważać je na X . Co więcej, ponieważ punkty $(\frac{1}{a_1}, 0)$ i $(\frac{1}{a_1} - 1, 1)$ są odpowiedni punktami stacjonarnymi potoków π^0 oraz π^1 , zakładamy więc, że

$$q_0\left(\frac{1}{a_1}, 0\right) \neq 0 \text{ i } q_1\left(\frac{1}{a_1} - 1, 1\right) \neq 0.$$

Definiując proces stochastyczny $\beta(t)$ tak samo, jak we wzorze (2), mamy taki proces stochastyczny, który porusza się naprzemiennie wzdłuż trajektorii semipotoków π^0 i π^1 (zaś naprzemiennie wzdłuż trajektorii semipotoków $\hat{\pi}_0$ i $\hat{\pi}_1$, gdy $a_1 > 1$), a zmiany następują w losowych



RYSUNEK 6. Szkic rozwiązań układu (21) π^i , gdy $a_1 \leq 1$ oraz $i = 0$ (po lewej stronie) lub $i = 1$ (po prawej stronie).

momentach czasowych T_n , $n = 1, 2, \dots$. Mamy zatem do czynienia z procesem PDMP opisanym przez trójkę:

$$(22) \quad \zeta(t) := (x_1(t), x_2(t), \beta(t)) = (x(t), \beta(t)).$$

o przestrzeni stanów procesu $\mathbb{X} = X \times \{0, 1\}$, funkcjach intensywności przejścia q_0 i q_1 i funkcji rozkładu położenia po skoku, będącej miarą Diraca $\delta_{(x, 1-i)}$. Powtarzając rozumowanie z pracy [10], mamy ponadto $\Delta_k = T_k - T_{k-1} > 0$, gdzie $k \geq 1$, $\Delta_k < \infty$ oraz

$$(23) \quad \lim_{k \rightarrow \infty} T_k = \infty,$$

co oznacza, że proces jest dobrze zdefiniowany dla nieujemnych czasów.

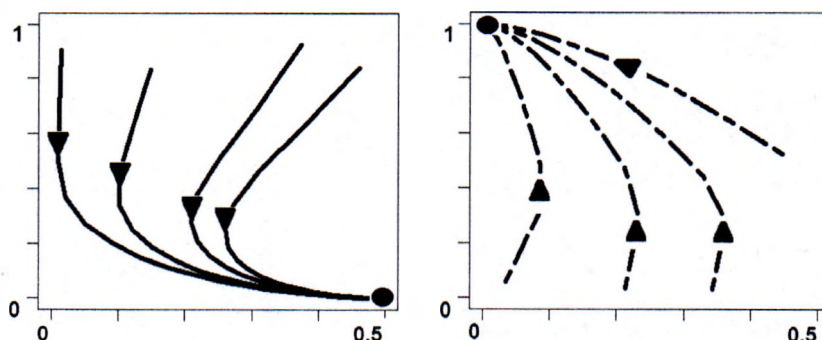
Przejdziemy teraz do badania asymptotyki długoczasowej naszego procesu PDMP. Wprowadzając cząstkowe gęstości naszego procesu $f_i(t, x_1, x_2)$, gdzie $i \in \{0, 1\}$; to znaczy funkcje zdefiniowane na zbiorze $[0, \infty) \times [0, 1]^2$ i takie, że dla każdego zbioru borelowskiego $\mathfrak{B} \subset \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ mamy:

$$(24) \quad \text{Prob}(x(t) \in \mathfrak{B}, \beta(t) = i) = \iint_{\mathfrak{B}} f_i(t, x_1, x_2) dx_1 dx_2,$$

możemy napisać następujący układ równań Fokkera-Plancka (w zgodzie z rozumowaniem przedstawionym w pracy [10]):

$$(25) \quad \begin{cases} \frac{\partial f_0}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_1} ((-a_1 x_1 + \eta(x_2)) f_0) + \frac{\partial}{\partial x_2} ((-a_2 x_2) f_0) = q_1 f_1 - q_0 f_0 \\ \frac{\partial f_1}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_1} ((-a_1 x_1 + \eta(x_2)) f_1) + \frac{\partial}{\partial x_2} ((-a_2 x_2 + a_2) f_1) = q_0 f_0 - q_1 f_1, \end{cases}$$

Gdybyśmy potrafili rozwiązać powyższy układ przy znanych rozkładach procesu w chwili $t = 0$, to poznalibyśmy rozkład procesu w dowolnej dodatniej chwili czasowej $t > 0$, a także rozkłady stacjonarne, o



RYSUNEK 7. Szkic rozwiązań układu (21) $\hat{\pi}^t$, gdy $a_1 > 1$ oraz $i = 0$ (po lewej stronie) lub $i = 1$ (po prawej stronie).

ile istnieją (to rozwiązania tego układu z pochodnymi po czasie równymi zero). Jest to jednak zadanie na ogół trudne, zwłaszcza że powinniśmy rozważać możliwie jak najszerszą gamę dopuszczalnych funkcji przełączania q_0 i q_1 . Z tego więc powodu przechodzimy na język teorii półgrup Markowa.

Teraz opiszmy skróto konstrukcję półgrupy Markowa odpowiadającej PDMP. Dokładny opis konstrukcji tej półgrupy, oparty na analogicznej konstrukcji, znanej wcześniej w przypadku rodziny losowo przełączających się układów dynamicznych (procedura między innymi z prac [61, 64]), został podany w pracy [10]. Zwracamy jednak uwagę, że unikalność tej konstrukcji polega na uwzględnieniu natury PDMP, zakładającej, że w ogólności funkcje intensywności przejścia q_i ($i = 0, 1$) nie muszą być stałe.

Konstrukcję można podzielić na dwie części: części deterministycznej oraz części związanej z przełączaniem. Dla ustalonej wartości przełącznika $i \in \{0, 1\}$ i czasu $t \geq 0$, zarówno π_t^i , jak i $\hat{\pi}_t^i$ są niesingularnymi transformacjami (ten fakt obrazują rysunki (1) i (2)) zbioru X . Przypominamy, że w przestrzeni z (σ -skończoną) miarą m transformacja mierzalna $S : X \rightarrow X$ jest niesingularna, jeżeli z faktu, że miara dowolnego mierzalnego podzbioru X wynosi zero, wynika, że także miara przeciwobrazu tego zbioru przez transformację S jest równa zero.

A zatem, niezależnie od wartości parametru a_1 , półgrupa $\{U_i(t)\}_{t \geq 0}$ operatorów Markowa działających w przestrzeni $L^1(X)$ jest poprawnie zdefiniowana. Zauważmy przy tym, że $\hat{\pi}_t^i$ jest kawałkami gładką transformacją, więc wzór na półgrupę $\{U_i(t)\}_{t \geq 0}$ jest następujący (w zgodzie z konstrukcją opisaną w [10]):

$$U_i(t)f(x) := \begin{cases} f(\hat{\pi}_{-t}^i x) \det \left[\frac{d}{dx} \hat{\pi}_{-t}^i x \right], & \text{jeżeli } \hat{\pi}_{-t}^i x \in \hat{X}, \\ 0, & \text{w przeciwnym razie,} \end{cases} \quad (26)$$

gdzie $x \in X$ i $\hat{X} := \{x \in X : x_2 \neq \frac{1}{a_1}\}$.

Definiujemy półgrupę $S_0(t)(f_0, f_1) := (U_0(t)f_0, U_1(t)f_1)$, a ponadto niech $\lambda := \max \{q_i(x), x \in X, i = 0, 1\}$, które posłuży do konstrukcji części związanej z przełączaniem. Z twierdzenia perturbacyjnego Philippsa [29] otrzymujemy półgrupę $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ w $L^1(\mathbb{X})$:

$$(27) \quad P(t) = e^{-\lambda t} \sum_{n=0}^{\infty} \lambda^n S_n(t),$$

gdzie

$$(28) \quad S_{n+1}(t) = \int_0^t S_n(t-s) Q S_0(s) ds, n \geq 0$$

i

$$(29) \quad Q(f_0, f_1) = \lambda^{-1} ((\lambda - q_0)f_0 + q_1 f_1, q_0 f_0 + (\lambda - q_1)f_1).$$

Następująca uwaga jest tutaj na miejscu. Półgrupę $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ wygenerowaną w powyższy sposób badamy poprzez sprawdzenie, że spełnia ona alternatywę Foguela na pewnym zbiorze $\mathbb{A} \subset \mathbb{X}$. Z twierdzenia (2) oraz metodologii stosowanej i formalnie opisanej w pracy [10], możemy sformułować następujący wniosek:

WNIOSEK 1. *Jeżeli istnieje zwarty podzbiór $\mathbb{A} \subset \mathbb{X}$ taki, że półgrupa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ wygenerowana przez procedurę opisaną powyżej spełnia trzy warunki:*

- jeżeli funkcja $f \in L^1(\mathbb{X})$ jest gęstością, to

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_{\mathbb{A}} P(t)f(p)m(dp) = 1,$$

- każde dwa punkty x, y komunikują się we wnętrzu zbioru \mathbb{A} ,
- dla każdego $x \in \mathbb{A}$ warunek (b) z twierdzenia (2) (a zatem warunek Hörmandera) jest spełniony,

to półgrupa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest asymptotycznie stabilna.

Udowodnimy następnie dwa główne twierdzenia tego rozdziału. Rozpoczynamy od dowodu twierdzenia o zachowaniu długoczasowym dla procesu PDMP opisanego przez układ (19) z $a_1 \leq 1$. Zauważmy, że startując trajektorią semipotoku π_t^i z punktu asymptotycznie stabilnego drugiego układu π_t^{1-i} , otrzymamy trajektorię, która łączy punkty stabilne obydwu układów. Każdy z układów wyznacza jedną taką trajektorię. Na tym fakcie opieramy następujące twierdzenie:

TWIERDZENIE 4. *Niech ϕ oraz ψ oznaczają te trajektorie semiukładów dynamicznych π_t^0 i π_t^1 , które łączą ich punkty asymptotycznie stabilne $(\frac{1}{a_1}, 0)$ i $(\frac{1}{a_1} - 1, 1)$, odpowiednio, $a_1 \leq 1$. Definiujemy zbiór*

$$A = \{(x_1, x_2) \in \mathbb{R}^2 : x_1 \in \left[\frac{1}{a_1} - 1, \frac{1}{a_1}\right], \phi(x_1) \leq x_2 \leq \psi(x_1)\}$$

i zakładamy, że funkcje intensywności przejścia q_0 i q_1 są ściśle dodatnie w zbiorze A . Wtedy półgrupa Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest asymptotycznie stabilna, to znaczy istnieje gęstość niezmiennicza f_0 taka, że

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|P(t) - f_0\| = 0$$

i $\mathbb{A} = A \times \{0, 1\}$ jest nośnikiem f_0 .

Podzielimy dowód na kilka części. Mianowicie, musimy najpierw pokazać, że A jest stochastycznym atraktorem, zaś \mathbb{A} zbiorem, w którym tezy wniosku (1) są spełnione. Zazwyczaj, nie jest to trywialny zbiór i tak też będzie tym razem. Najpierw zauważmy, że:

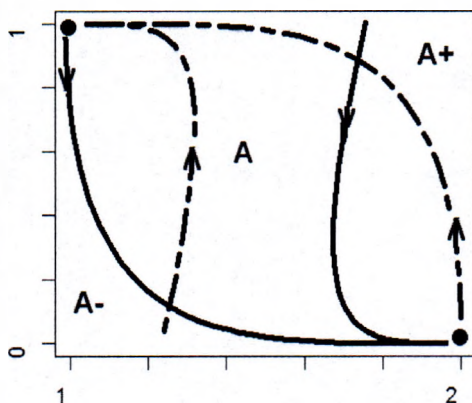
LEMAT 1. *Dla $i \in \{0, 1\}$ zbiór A jest niezmienniczy ze względu na semipotok π_t^i .*

Możemy tego dowieść przy pomocy twierdzenia Müllera (1), co zilustrowano na rysunku (9).

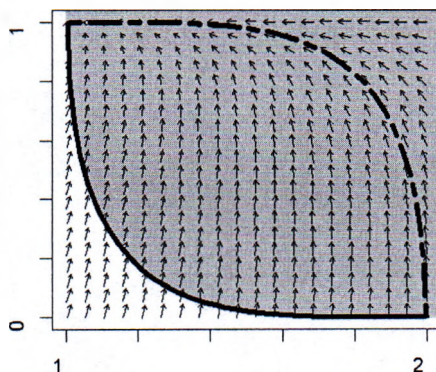
Następny lemat mówi, że możemy zawęzić analizę asymptotycznego zachowania półgrupy $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ na zbiorze $L^1(\mathbb{X})$ do zbioru $L^1(\mathbb{A})$. Będzie to oznaczać, że zbiór A jest stochastycznym atraktorem. By tego faktu dowieść, pokażemy, że prawie wszystkie trajektorie procesu wchodzi do A . Można to sformułować następująco:

LEMAT 2. *Jeżeli funkcja $f \in L^1(\mathbb{X})$ jest gęstością, to*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_A P(t)f(p)m(dp) = 1.$$



RYSUNEK 8. A jest stochastycznym atraktorem dla procesu ζ .



RYSUNEK 9. Zastosowanie twierdzenia Müllera (1), można odnaleźć je także w źródle [81]. Pole wektorowe π^1 na brzegu zbioru $A \cup A^+$ jest skierowane do wnętrza tego zbioru.

DOWÓD. Pokazujemy, że dla prawie każdego ω istnieje $t_0(\omega)$ takie, że $x(t, \omega) \in A$ dla $t > t_0$. Definiujemy dwa zbiory:

$$A^+ = \{(x_1, x_2) : x_1 \in \left[\frac{1}{a_1} - 1, \frac{1}{a_1} \right], \psi(x_1) \leq x_2 \leq 1\}$$

i

$$A^- = \{(x_1, x_2) : x_1 \in \left[\frac{1}{a_1} - 1, \frac{1}{a_1} \right], 0 \leq x_2 \leq \phi(x_1)\}.$$

Twierdzymy, że istnieje $t^* > 0$, dla którego jeżeli $x \in A^+$, to $\pi_{t^*}^0(x) \in A$. Niech l będzie częścią wspólną zbiorów X oraz prostej danej równaniem $x_2 + x_1 - \frac{1}{a_1} = 0$, a (x_1, x_2) punktem leżącym powyżej l . Ten punkt, poruszający się trajektorią π^0 dotrze do l w czasie

$$t^*(x_1, x_2) = \frac{\ln \left(\frac{(x_1 - \frac{1}{a_1})(a_1 - a_2) + x_2 a_1}{a_2 x_2} \right)}{a_1 - a_2} \leq \frac{\ln \frac{a_1}{a_2}}{a_1 - a_2} = t^*.$$

Podobny wzór można uzyskać dla $x \in A^-$ oraz semipotoku π^1 . Teraz, niech T_n i Δ_n będą zdefiniowane jak wcześniej. Dla $i \in \{0, 1\}$ funkcje intensywności przejścia q_i są ograniczone i ciągłe, więc istnieje stała $\lambda > 0$ taka, że $P(\Delta_n > T) \geq e^{-\lambda T}$. Wspomniane w [10] własności tego procesu, między innymi to, że ζ jest mocnym procesem Markowa, prowadzą do konkluzji, że $P(\Delta_i \leq T, i = 1, \dots, n) \leq (1 - e^{-\lambda T})^n$ dla $n \geq 1$. A zatem, trajektorie procesu ζ muszą wejść do zbioru A , ponadto łącząc to z lematem (1), jest on też niezmienniczy dla procesu. To pokazuje, że jeżeli f jest gęstością $\zeta(0)$, to

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_{\mathbb{A}} P(t) f(p) m(dp) = \lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{P}(x(t) \in A) = 1.$$

□

Następnie, by sprawdzić, że półgrupa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ spełnia warunek (b) z twierdzenia (2), musimy sprawdzić warunek transwersalności trajektorii potoków numerowanych przez wartości $i = 0$ oraz $i = 1$. W konsekwencji, jeżeli na początku ustalimy i , a następnie wystartujemy z jakiegoś punktu $x \in A$, to potrzebujemy co najwyżej dwóch przełączeń, by uzyskać możliwość przemieszczania się z punktu x „we wszystkich kierunkach”. Innymi słowy, jeżeli ζ startuje z jakiegoś punktu ze zbioru A i przełącza się dwa razy między semipotokami, to rozkład położenia punktu w naszej przestrzeni nie jest singularny. W pracy [8] pewne rezultaty związane z istnieniem miar niezmienniczych o niezerowej części absolutnie ciągłej dla niektórych procesów PDMP zostały dowiedzione; tam też obszernie zinterpretowano znaczenie semipotoku związanego z

PDMP. Jak się okaże, w naszym modelu w przypadku $a_1 > 1$ te rezultaty nie będą mogły zostać wykorzystane w pełni. Wracając jednak do analizowanego przypadku, mamy następujący lemat:

LEMAT 3. *Niech $x \in A$, $i \in \{0, 1\}$, $t > 0$ i $\tau = (\tau_1, \tau_2)$ będzie wektorem czasów takich, że $\tau_1 > 0$, $\tau_2 > 0$ i $\tau_1 + \tau_2 \leq t$. Wtedy pochodna skumulowanego semipotoku $\frac{d\psi_{x,t,i}(\tau)}{d\tau}$ ma pełny rząd.*

DOWÓD. Z obserwacji poczynionej w pracy [8] lub [70] ten warunek jest równoważny warunkowi Hörmandera (12). Jest to analogon twierdzenia Hörmandera o istnieniu gęstości funkcji prawdopodobieństwa przejścia dla procesów dyfuzyjnych. Jeden z dowodów tamtego twierdzenia pochodzi od Malliavina [50]. Liczymy następujące wektory: $\pi^1(x) - \pi^0(x)$ oraz $[\pi^0, \pi^1](x)$; gdzie $[a, b]$ oznacza nawias Liego pól wektorowych a i b . Pierwszy z nich jest równy $(0, a_2)$, zaś drugi $(a_1 a_2, a_2^2)$. Mamy dwa liniowo niezależne wektory. w przestrzeni wektorowej \mathbb{R}^2 . Wnioskujemy, że te wektory rozpinają \mathbb{R}^2 . To kończy dowód. \square

W efekcie, warunek (b) twierdzenia (2) jest spełniony. Teraz udowodnimy lemat o komunikacji stanów.

LEMAT 4. *Dla każdych $x \in A$, $y \in \text{int } A$ oraz $i \in \{0, 1\}$, istnieje wektor czasów τ zdefiniowanych jak wcześniej i takich, że $\psi_{x,t,i}(\tau) = y$, to znaczy możemy połączyć punkty x oraz y trajektorią skumulowanego semipotoku przy co najwyżej dwóch przełączeniach między semipotokami π^0, π^1 .*

DOWÓD. Bez straty ogólności prowadzimy dowód w przypadku, gdy startujemy z semipotoku numerowanego przez $i = 0$, ponieważ w przypadku $i = 1$ przebieg dowodu jest taki sam. Z założenia wiemy, że funkcje intensywności przejścia q_0 i q_1 są ściśle dodatnie na zbiorze A .

- Najpierw, analizujemy problem komunikacji w przypadku punktów $x = (\frac{1}{a_1} - 1, 1)$ oraz $y \in \text{int } A$. Odbywamy podróż trajektorią ϕ do momentu, gdy pierwsza współrzędna ϕ znajdzie się odpowiednio blisko $\frac{1}{a_1}$. Jest oczywiste, że istnieje trajektoria ψ^* semipotoku π^1 łącząca punkty y oraz ϕ_1 w punkcie $x^* = (x_1^*, x_2^*)$. Zauważmy, że wszystkie trajektorie semipotoku π^1 startujące z punktów leżących na krzywej ϕ takich, że ich pierwsze współrzędne są większe niż x_1^* ; leżą pomiędzy krzywymi ψ^* i ψ . Korzystając ze standardowej własności Darboux, stwierdzamy że te trajektorie muszą przeciąć krzywą ϕ^* semipotoku π_0 przechodzącą przez punkt y .
- Teraz rozważmy dowolny punkt $x = (x_1, x_2) \in A$. Rozpoczynamy podróż od punktu x i poruszamy się tą trajektorią semipotoku π_0 , która przechodzi przez x . Ta trajektoria musi przeciąć z kolei trajektorię semipotoku π^1 , startującą z punktu

$x' = (x'_1, x'_2)$ leżącego na krzywej ϕ i $x'_1 > x_1$. Reszta dowodu jest konsekwencją poprzedniego punktu.

□

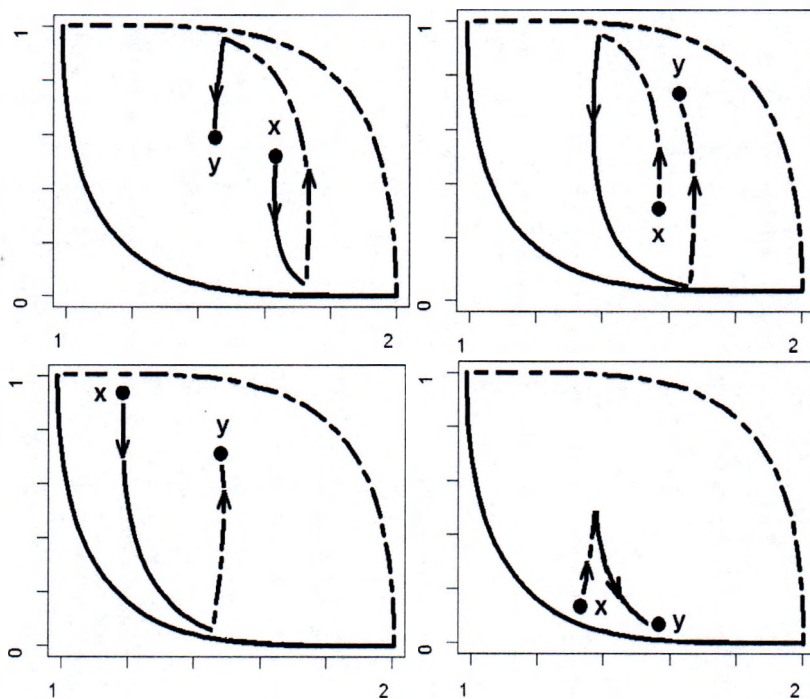
DOWÓD. (Twierdzenie (4)) Lemat (4) daje warunek (a) z twierdzenia (2). W konsekwencji, półgrupa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest asymptotycznie stabilna.

□

Teraz dokonamy analizy asymptotycznego zachowania półgrupy Markowa w przypadku, gdy kluczowy parametr w tym modelu, czyli a_1 jest większy od 1. Naszym celem jest sformułować i udowodnić „bliźniacze” twierdzenie do twierdzenia (4).

TWIERDZENIE 5. Niech $\hat{\phi}$ i $\hat{\psi}$ oznaczają odpowiednio trajektorie semipotoków $\hat{\pi}_t^0$ oraz $\hat{\pi}_t^1$, łączące ich punkty asymptotycznie stabilne: $(\frac{1}{a_1}, 0)$ i $(0, 1)$, przy wartości parametru $a_1 > 1$. Definiujemy zbiór

$$B = \{(x_1, x_2) \in \mathbb{R}^2 : x_1 \in [0, \frac{1}{a_1}], \hat{\phi}(x_1) \leq x_2 \leq \hat{\psi}(x_1)\}$$



RYСУNEK 10. Galeria różnych wariantów, demonstrujących własność komunikacji stanów w zbiorze A , będącym stochastycznym atraktorem dla procesu ζ (w przypadku $a_1 \leq 1$).

i zakładamy, że funkcje intensywności przejścia \hat{q}_0 i \hat{q}_1 są ściśle dodatnie w zbiorze B . Wtedy, półgrupa Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest asymptotycznie stabilna i $\mathbb{B} = B \times \{0, 1\}$ jest nośnikiem gęstości niezmienniczej półgrupy $\{P(t)\}_{t \geq 0}$.

Ponownie, ze względu na geometryczne własności obydwu semipotoków, stosujemy analogiczne argumenty, jak w dowodzie lematu (2) z twierdzenia (4) by pokazać, że dla każdej gęstości $f \in L^1(\mathbb{X})$ mamy:

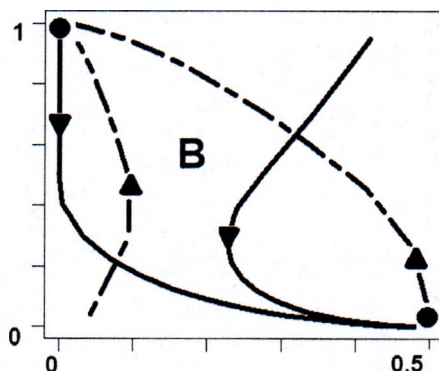
$$(30) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \int_{\mathbb{B}} P(t)f(p)m(dp) = 1$$

a ponadto, że każde dwa punkty $x, y \in \mathbb{B}$ komunikują się. To stwierdzenie można dowieść niemal tak samo jak lemat (4) - dla $i \in \{0, 1\}$ każda trajektoria semipotoku $\hat{\pi}_t^i$ jest zbudowana z dwóch kawałków i każdy z tych kawałków to krzywa całkowa, będąca rozwiązaniem układu równań różniczkowych liniowych (ilustruje to rysunek (11)). Jednakże, większych trudności tak naprawdę dostarcza sprawdzenie warunku (b) z twierdzenia (2), ponieważ musi on być spełniony dla wszystkich punktów leżących w \mathbb{B} . Problemem tutaj jest fakt, że w tym przypadku nie możemy od razu skorzystać z warunku Hörmandera, który jest spełniony tylko na podzbiorze \mathbb{B} . O tym, jaki to podzbiór i co zrobić z jego częścią, która tego warunku nie spełnia, mówi następny, kluczowy lemat.

LEMAT 5. Dla każdego $y_0 \in B$ oraz $i \in \{0, 1\}$ istnieją $\kappa > 0$, $\epsilon > 0$ i $\tau = (\tau_1, \dots, t - \tau_{n-1} - \dots - \tau_1)$ takie, że

$$(31) \quad P(t)f(x, i) \geq \epsilon \int_B \mathbf{1}_{B(x_0, \kappa)} \mathbf{1}_{B(y_0, \kappa)} f(y, i) dy,$$

dla $x_0 = \psi_{y_0, t, i}(\tau)$ oraz każdej nieujemnej funkcji $f \in L^1(\mathbb{B})$.



RYSUNEK 11. Zbiór B jest stochastycznym atraktorem dla procesu ζ w przypadku $a_1 > 1$.

DOWÓD. Dla dowodu tego lematu dokonajmy podziału zbioru B na trzy części:

$$(32) \quad B_1 := \left\{ x = (x_1, x_2) : x_2 = \frac{1}{a_1} \right\},$$

$$(33) \quad B_2 := \left\{ x = (x_1, x_2) : x_1 = 0, x_2 > \frac{1}{a_1} \right\},$$

$$(34) \quad B_3 := B \setminus (B_1 \cup B_2).$$

Następnie, przez b_0 i b_1 oznaczymy pola wektorowe związane z semipotokami $\hat{\pi}_t^0$ i $\hat{\pi}_t^1$. Obliczenie następujących wyrażeń:

$$b_1 - b_0, [b_0, b_1], [[b_0, b_1], b_0], [[b_0, b_1], b_1], \dots$$

pokazuje, że warunek Hörmandera jest spełniony dla dowolnego punktu $x \in B_3$. W konsekwencji, biorąc $x_0 \in B_3$, odpowiednio małe $t > 0$ i postępując tak, jak w dowodzie lematu numer (3) z pracy [10], otrzymujemy tezę naszego lematu (5).

Jednakże, nie jest to prawda dla żadnego punktu $x \in B_1$, ponieważ pola b_0 i b_1 nie są gładkie w żadnym takim punkcie x , a więc nie jest nawet możliwe, by zastosować tu warunek Hörmandera (nie możemy nawet obliczyć nawiasów Liego żadnego z pól w tych punktach). Z kolei B_2 jest zbiorem punktów, dla których owo kryterium nie jest spełnione (innymi słowy, pochodna $\psi_{x,t,i}$ jest zdegenerowana). W tej sytuacji te dwa przypadki analizujemy innym sposobem.

- Niech $y_0 \in B_1$, za wyjątkiem $y_0 = (0, \frac{1}{a_1})$ przy ustalonym $i = 1$ lub niech $y_0 \in B_2$ przy ustalonym $i = 0$. Korzystając z równości (27) możemy dokonać oszacowania półgrupy $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ w sposób następujący:

$$(35) \quad P(t)f(x, i) \geq e^{-\lambda t} U_i(t)f(x, i).$$

Zauważmy (można to łatwo dostrzec na rysunku (7)), że dla tak wybranego y_0 istnieje $T > 0$ takie, że $y_1 = \hat{\pi}_T^i(y_0) \in B_3$ oraz dla punktów znajdujących się w otoczeniu y_1 stosujemy nierówność (31), by otrzymać:

$$(36) \quad P(t+T)f(x, i) \geq \epsilon' \int_B \mathbf{1}_{B(x_0, \kappa')} \mathbf{1}_{B(y_0, \kappa')} f(y, i) dy,$$

gdzie $x_0 = \psi_{\hat{\pi}_T^i(y_0), t, i}(\tau')$.

- Niech $y_0 \in B_2$ lub $y_0 = (0, \frac{1}{a_1})$, w obydwu przypadkach ustalamy, że $i = 1$. Korzystając znów z (27) otrzymujemy:

$$(37) \quad P(t)f(x, i) \geq e^{-\lambda t} \lambda S_1(t)f(x, i).$$

Ponownie także istnieją czasy $T_1, T_2 > 0$, dla których zachodzi $y_2 = \hat{\pi}_{T_2}^0(\hat{\pi}_{T_1}^1(y_0)) \in B_3$. Zdefiniujmy teraz moment czasowy dany wzorem $S := T_1 + T_2$. Wykorzystujemy też fakt, że z

nierówności (29) mamy $Qf(x, 0) \geq \lambda^{-1}q_1(x)f(x, 1)$. Wreszcie, nierówność (31), zastosowana w otoczeniu y_2 daje:

$$(38) \quad P(t + S)f(x, i) \geq \epsilon'' \int_B \mathbf{1}_{B(x_0, \kappa'')} \mathbf{1}_{B(y_0, \kappa'')} f(y, i) dy,$$

gdzie $x_0 = \psi_{\hat{\pi}_{T_2}^0(\hat{\pi}_{T_1}^1(y_0)), t, i}(\tau'')$.

Dowód lematu zostaje zakończony. \square

Powyższy lemat jest w rozważanym modelu koniecznym uzupełnieniem lematu (3) z pracy [10]. A zatem warunek (b) twierdzenia (2) jest również spełniony i w konsekwencji półgrupa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest asymptotycznie stabilna.

Komentarz. Zaprezentowane rozumowanie prowadzi do bardziej ogólnego wniosku: możemy włączyć do analizy asymptotyki długoczasowej także tę klasę modeli biologicznych, w których deterministyczna część jest opisana przez układy równań różniczkowych tylko kawałkami gładkie. W szczególności, przy badaniu asymptotycznej stabilności związanej z nimi półgrupy możemy natrafić na problem ze sprawdzeniem warunków Hörmandera na pewnych zbiorach. Co więcej, te warunki mogą po prostu nie być spełnione w newralgicznych punktach. Jednakże, to nie wyklucza istnienia atraktora stochastycznego. W badanym modelu wystarczyło, by obydwie semipotoki miały po jednym punkcie stacjonarnym asymptotycznie stabilnym, a ponadto możliwe było wyjście ze sprawiających kłopot zbiorów trajektoriami przynajmniej jednego semipotoku.

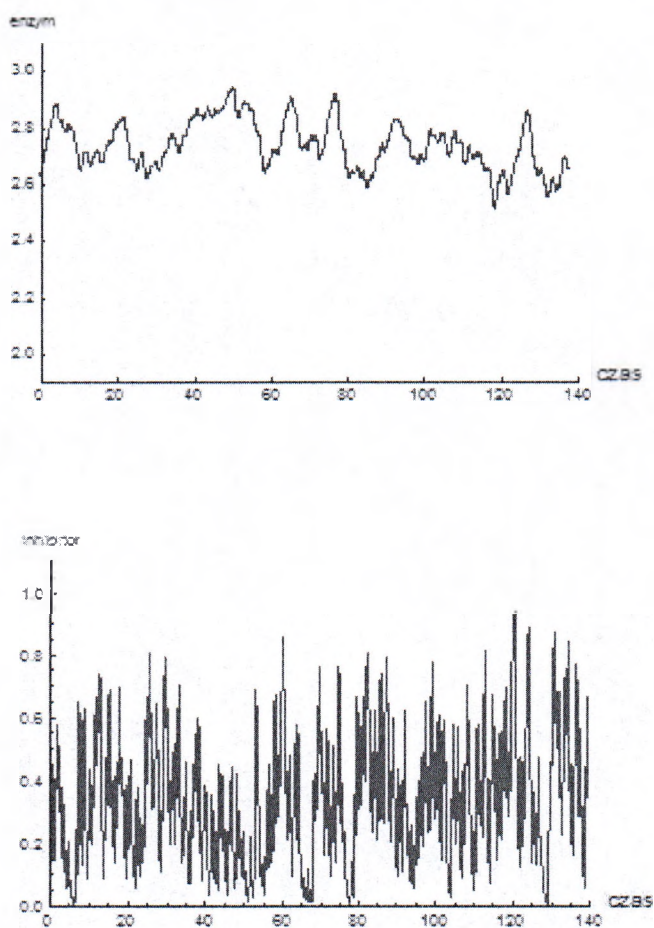
4. Konfrontacja teorii z symulacjami

W niniejszym podrozdziale chcemy zilustrować uzyskane przez nas wyniki, zwłaszcza odnośnie geometrycznego opisu atraktora: czy postawione przez nas tezy znajdują odzwierciedlenie w działaniu zaimplementowanego algorytmu, generującego trajektorie procesu PDMP? Ponadto, zwracamy uwagę na fakt, że co prawda wiemy o tym, że istnieje w granicy czasowej rozkład stacjonarny dla omówionego procesu, ale z samego faktu jego istnienia nie wiemy, jak ten rozkład choćby w przybliżeniu wygląda. Postać tego rozkładu możnaby uzyskać, jak już wspomnieliśmy, poprzez rozwiązanie równań Fokkera-Plancka (25) w sposób analityczny, ale stopień ich komplikacji i w ogólności szeroka klasa możliwych funkcji intensywności przejścia q_0 i q_1 znacząco utrudniają rozwiązanie. Stosujemy zatem inne podejście. Przeprowadzamy stochastyczne symulacje trajektorii procesu utożsamianego z układem (19) oraz otrzymujemy z nich postaci funkcji gęstości empirycznych (w rozumieniu podstawowego twierdzenia statystyki Gliwienki-Cantello), by sprawdzić poprawność naszych wyników i dowiedzieć się, jak w przybliżeniu wygląda rozkład po upływie arbitralnie długiego czasu działania procesu. Takie podejście, oparte na dobrze znanym (już od 1977 roku) stochastycznym algorytmie autorstwa D. Gillespie [21], zostało użyte

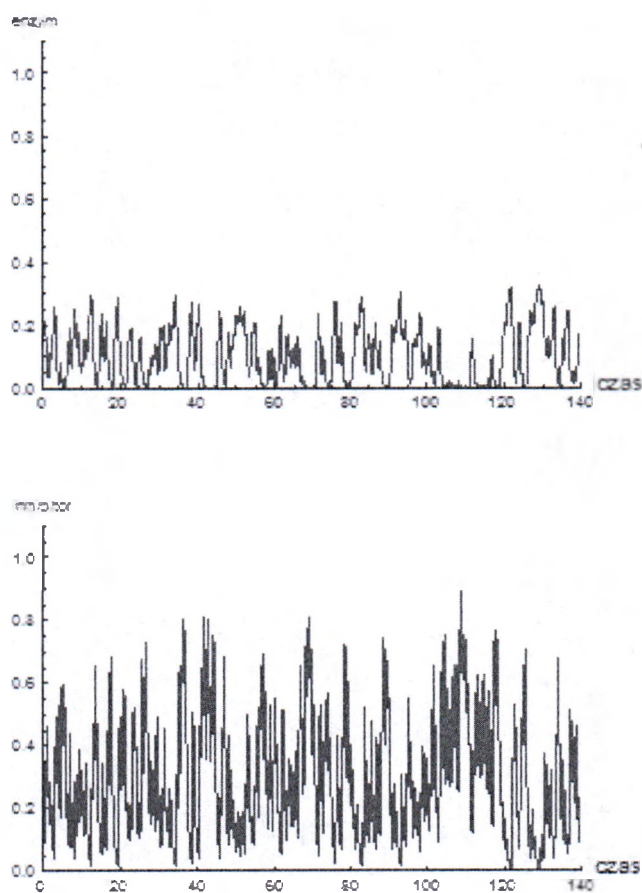
w pracy [57] do potwierdzenia wyników uzyskanych dla procesu PDMP w modelu różnicowania się frakcji komórek macierzystych. Dla potrzeb naszych modeli, został przygotowany (z koniecznymi modyfikacjami) podobny kod w środowisku Wolfram Mathematica (przetestowany w wersjach o numerach 9.0 i (aktualnie dystrybuowanej) 10.0) i uruchomiony na kilku standardowych domowych komputerach PC.

Porównaliśmy trajektorie procesu opisanego przez układ (19) przy wybranych wartościach parametrów a_1, a_2 oraz funkcjach intensywności przejścia $q_0(x_1, x_2)$ i $q_1(x_1, x_2)$ (wyspecyfikowane na odpowiednich rysunkach i poniżej), przyjmując ze względu na wydajność procedury ograniczenie do momentu czasowego $T = 150$ albo po wykonaniu 1300 przełączeń. Przy tych założeniach ustaliliśmy wartość parametru $a_2 = 2$, zaś parametru $a_1 = \frac{1}{3}$ lub $a_1 = 3$, wraz z wartościami funkcji intensywności przejścia $q_0 = 3$ i $q_1 = 6$ z warunkiem początkowym $x(0) = 2\frac{1}{2}, y(0) = \frac{1}{2}$ w przypadku $a_1 \leq 1$, a z warunkiem początkowym $x(0) = \frac{1}{4} = y(0) = \frac{1}{4}$ w przypadku $a_1 > 1$, osobno na rysunkach (12) i (13) oraz parami (bez osi czasu) na rysunku (14).

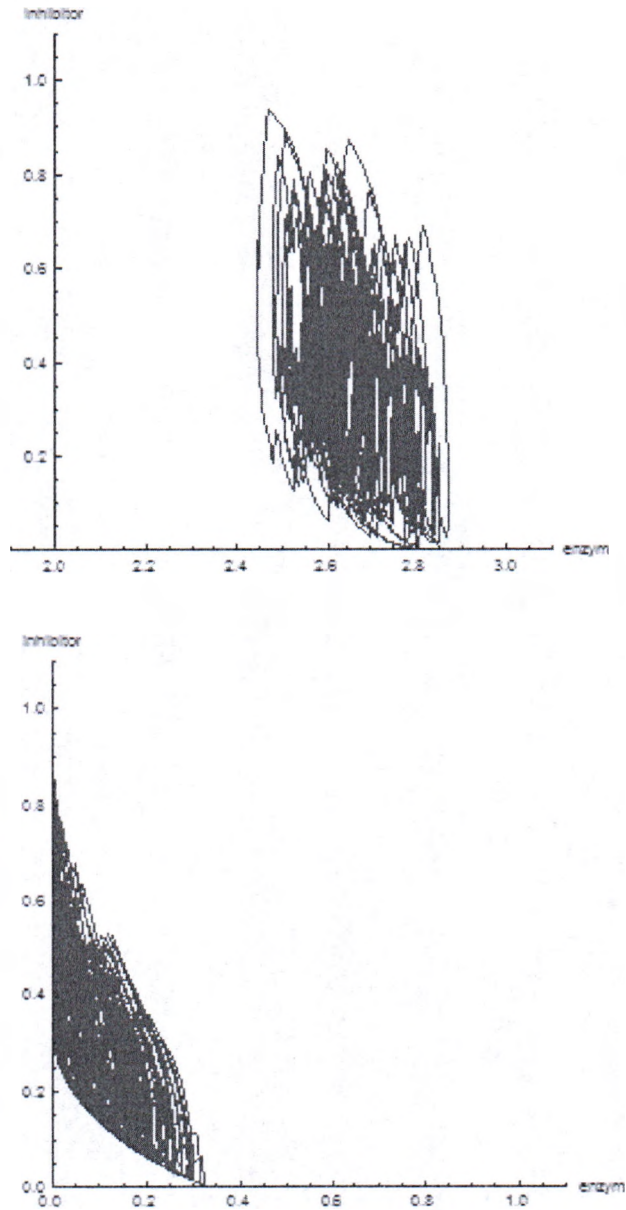
Nie zmieniając ustalonych wartości parametrów modelu, przeanalizowaliśmy rozkłady otrzymane poprzez symulacje procesu (40), w przypadkach odpowiednio $a_1 \leq 1$ oraz $a_1 > 1$, co zostało zaprezentowane na rysunku (14). By zbadać rozkład procesu po upływie dostatecznie dużego czasu, naszkicowaliśmy dwuwymiarowy rozkład brzegowy, to znaczy $\rho(t, x_1, x_2)$, gdzie $\rho(t, x_1, x_2) = f_0(t, x_1, x_2) + f_1(t, x_1, x_2)$. Wykresy powstały poprzez 5000 symulacji układu (19) do momentu czasowego $T_F = 100$ i stąd możemy oczekiwać (wspomina się o tym także w pracy [47]), że punkty postaci $(x(T_F), y(T_F), i)$ otrzymane w taki sposób będą dobrze aproksymować rozkład procesu w zadanej przez nas chwili czasowej.



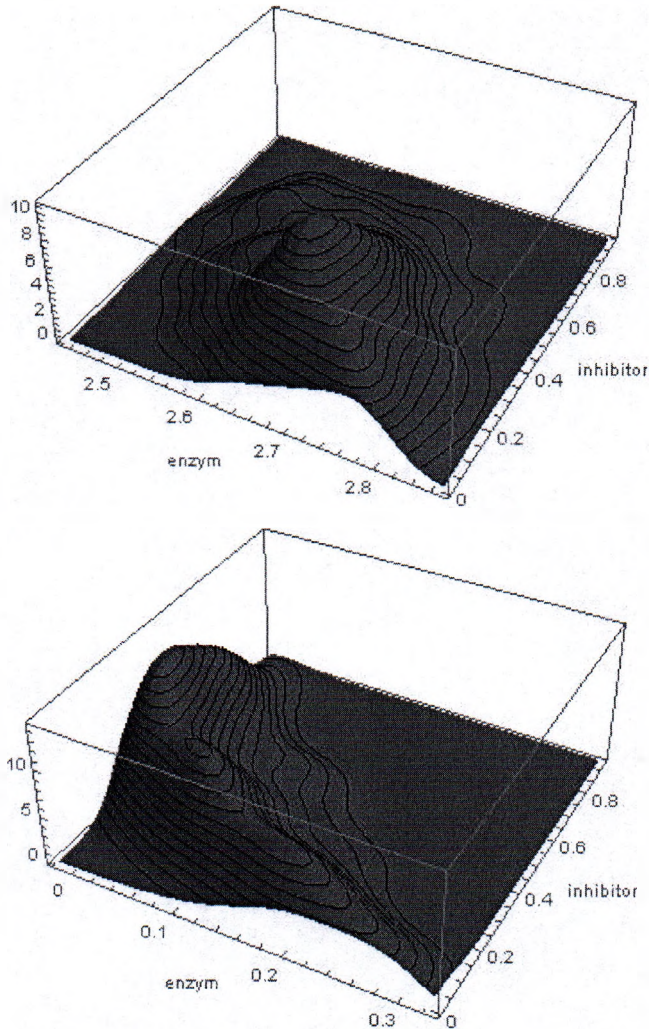
RYSUNEK 12. Trajektorie procesu stochastycznego (19) jako funkcje czasu. Warunkiem początkowym jest tutaj $x(0) = 2\frac{1}{2}$, $y(0) = \frac{1}{2}$, $\gamma(0) = 0$ z wartościami parametrów $a_1 = \frac{1}{3}$, $a_2 = 2$, $q_0 = 3$, $q_1 = 6$. Poziom enzymu u góry, zaś inhibitora na dole.



RYSUNEK 13. Trajektorie procesu stochastycznego (19) jako funkcje czasu. Warunkiem początkowym jest tutaj $x(0) = \frac{1}{4}, y(0) = \frac{1}{4}, \gamma(0) = 0$ z wartościami parametrów $a_1 = 3, a_2 = 2, q_0 = 3, q_1 = 6$. Poziom enzymu u góry, zaś inhibitora na dole.



RYSUNEK 14. Dwuwymiarowe realizacje procesu stochastycznego (bez osi czasu) obrazujące współzależność między poziomem enzymu i jego inhibitora (19). Warunek początkowy to $x(0) = \frac{1}{2}, y(0) = \frac{1}{2}, \gamma(0) = 0$ z wartościami parametrów $a_1 = \frac{1}{3}$ na rysunku u góry oraz $a_1 = 3$ na rysunku na dole, w obydwu przypadkach $a_2 = 2, q_0 = 3, q_1 = 6$.



RYSUNEK 15. Rozkład brzegowy procesu stochastycznego reprezentowanego przez układ (19), dany jako $\rho(t, x_1, x_2) = f_0(t, x_1, x_2) + f_1(t, x_1, x_2)$ i policzony dla czasu $T_F = 100$ wraz z 5000 symulacjami tego procesu, z wartościami parametrów $a_1 = \frac{1}{3}$ (u góry), $a_1 = 3$ (na dole), na obydwu rysunkach $a_2 = 2, q_0 = 3, q_1 = 6$.

IV. Model ekspresji genu z wieloma fazami

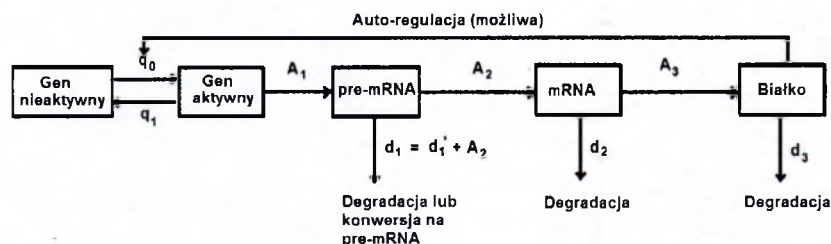
1. Wprowadzenie

W tym rozdziale omówimy inny z modeli zbadanych przez autora rozprawy, wspólnie z R. Rudnickim: rozszerzony model stochastycznej ekspresji genu, który jest rozszerzeniem modelu wprowadzonego w [47]. W naszym modelu stochastyczne efekty wciąż pochodzą od losowych fluktuacji stanu aktywności bądź nieaktywności genu, ale poprzedzamy etap produkcji mRNA formacją tak zwanego pierwotnego transkryptu, nazywanego powszechnie pre-mRNA, który uzupełnia klasyczną fazę transkrypcji. Otrzymamy układ równań różniczkowych ze stochastycznym przełącznikiem, opisujący ewolucję poziomów pre-mRNA, mRNA i białek. Wykonujemy analizę tego modelu, zwłaszcza długoczasowej asymptotyki tego procesu, który ponownie okazuje się być PDMP. Wyznamy podzbiór \mathbb{R}^3 , na którym jest skoncentrowana gęstość niezmiennicza PDMP. Porównujemy ponownie wyniki teoretyczne ze stochastycznymi symulacjami. Co więcej, badamy proces w deterministycznym (adiabatycznym) stanie granicznym, gdy dla pewnych wartości parametrów modelu okazuje on dwa specyficzne typy zachowań: bistabilność oraz istnienie cyklu granicznego. Ten drugi stan jest szczególnie istotny, gdyż opisuje efekt, który nie jest obecny w przypadku modelu tylko z dwoma typami cząsteczek.

2. Opis biologiczny

Wiele faktów wskazuje na to, że bardziej precyzyjny opis ekspresji genu powinien uwzględniać więcej faz pośrednich, niż rozważane wcześniej podstawowe fazy aktywacji, transkrypcji i translacji, zwłaszcza, gdy mówimy o eukariotycznych komórkach [58]. Dokonujemy rozwinięcia modelu zaproponowanego w [47], gdyż pojawia się pytanie: do jakiego stopnia ten uproszczony opis odpowiada rzeczywistości? Czy dodanie dodatkowej fazy lub nawet kilku faz znacząco utrudni analizę modelu? Nawet w rozważanej powyżej pracy są uwagi wskazujące na istnienie dodatkowych faz, chociażby w fazie translacji cząsteczka przechodzi dodatkowe przemiany, zanim powstanie dojrzałe białko. Ponadto, wiele specjalistycznych książek [41, 75] oraz naukowych publikacji [53, 79] podkreśla, że przynajmniej jeszcze jedna faza, opisywana jako faza przetwarzania pierwotnego transkryptu (inaczej: pre-mRNA)

powinna być rozważona. Dokładniej, po sygnale aktywacji od czynników transkrypcyjnych, kod DNA jest transformowany w pre-mRNA. Następnie, sekwencje niekodujące (introny) są wycinane z transkryptu. W dalszym kroku powstaje dojrzała mRNA, które już po przeniesieniu do cytoplazmy ulega translacji do formy białkowej. W skrócie mówiąc, rozważamy trójfazowy model ekspresji genu, składający się z trzech faz, a więc opisywany przez trzy zmienne przestrzenne: poziom pre-mRNA x_1 , poziom mRNA x_2 oraz poziom białek x_3 . Najpierw, zakładamy, że pre-mRNA jest produkowane w tempie $A_1\gamma(t)$, gdzie A_1 to stała, a wprowadzamy tu stochastyczną, binarną funkcję $\gamma(t) \in \{0, 1\}$, która sygnalizuje, w chwili czasowej $t \geq 0$, czy gen jest w stanie aktywnym (wtedy $\gamma(t) = 1$), bądź nieaktywnym (wtedy $\gamma(t) = 0$). Ścisły opis tej funkcji ma dokładnie taki sam charakter jak we wzorze (3). Z kolei tempo produkcji mRNA jest równe $A_2x_1(t)$, gdzie A_2 jest stałą i $x_1(t)$ oznacza poziom pre-mRNA w chwili t . Podobnie, translacja białek odbywa się w tempie $A_3x_2(t)$, gdzie $x_2(t)$ oznacza poziom cząsteczek mRNA w chwili t . Co więcej, wszystkie trzy typy cząsteczek przechodzą proces degradacji. Całkowita strata cząsteczek pre-mRNA jest opisana przez $d_1x_1 = d'_1x_1 + A_2x_1$, gdzie stała d'_1 jest tempem degradacji cząsteczek pre-mRNA i inna stała A_2 jest tempem konwersji pre-mRNA w cząsteczki mRNA. Oznacza to, że $d_1 = d'_1 + A_2$ powinno być traktowane jako całkowite tempo degradacji cząsteczek pre-mRNA. Ta koncepcja bierze pod uwagę fakt, że pre-mRNA jest przekształcane w mRNA [48], w przeciwieństwie do mRNA i białek. A zatem, w pozostałych przypadkach stosujemy już standardowy opis, to znaczy stałe d_2 i d_3 oznaczają, odpowiednio, tempa degradacji mRNA i białek. To rozszerzenie uproszczonego modelu ekspresji genu z [47] jest schematycznie przedstawione na rysunku 16. Ponownie, przełączanie między stanem genu aktywnym a nieaktywnym jest regulowane przez funkcje intensywności przejścia q_0 i q_1 .



RYSUNEK 16. Rozszerzony w stosunku do pracy [47] schemat (samoregulującej się) ekspresji genu.

Wprowadzenie trzeciej zmiennej do modelu oznacza, że jego geometria przenosi się do przestrzeni trójwymiarowej \mathbb{R}^3 , co wiąże się z poważnymi trudnościami w analizie modelu. Chociaż w ostatnich latach niewątpliwie nastąpił wzrost liczby modeli biologicznych opartych

o PDMP, to bazują one głównie albo na rezultatach i zastosowaniach w dwuwymiarowej ciągłej przestrzeni stanów; w szczególności są to [10], [47], [57], [72]. Co warto dodać, w pracy [8] zwrócono uwagę, że trójwymiarowy układ równań Lorenza z obecnym (ze stałymi funkcjami intensywności przejścia) przełączaniem ma „obszerny, dziwny atraktor”, ale tutaj koncentrujemy się na sytuacji, gdy funkcje intensywności przejścia są niekoniecznie stałe i także na zbieżności w czasie rozkładów procesu do rozkładu stacjonarnego. Niedawno, Malrieu w pracy [49] postawił pytanie, czy jest możliwe zbadanie jakościowych własności procesu PDMP z trójwymiarową przestrzenią stanów? Taka analiza jest wykonywana w poniższym modelu.

3. Asymptotyka długoczasowa

Z oczywistych względów, zakładamy, że $x_j, j = 1, 2, 3$ są nieujemnymi zmiennymi. Przez \mathbb{R}_+^3 oznaczmy zbiór takich $(x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^3$, że $x_1 \geq 0$, $x_2 \geq 0$ oraz $x_3 \geq 0$. Zwrócimy uwagę na dwa szczególne typy funkcji intensywności przejścia: $q_0(x_1, x_2, x_3)$ i $q_1(x_1, x_2, x_3)$ mogą być stałe [8], [51] lub zależeć od liczby cząsteczek danego rodzaju, zwykle białek. [12], [47]. Jak wcześniej, gen jest aktywowany z częstością $q_0(x_1, x_2, x_3)$ i deaktywowany z częstością $q_1(x_1, x_2, x_3)$. W zgodzie z podejściem omawianym w pracy [47], badamy ewolucję następującego układu równań różniczkowych liniowych z przełącznikiem stochastycznym:

$$(39) \quad \begin{cases} 0 \xrightarrow{q_0(x_1, x_2, x_3)} 1, & 0 \xleftarrow{q_1(x_1, x_2, x_3)} 1 \\ \frac{dx_1}{dt} = A_1 \gamma(t) - d_1 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = A_2 x_1 - d_2 x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} = A_3 x_2 - d_3 x_3, \end{cases}$$

gdzie A_i oraz d_i są nieujemnymi stałymi.

Uwaga 1. Zwracamy uwagę na fakt, że standardowy model Goodwina (zredukowany do trzech równań) oscylującej sieci regulatorowej genu [22] został wyprowadzony w podobny sposób do naszego i może być interpretowany w ten sam sposób [77]. Jednakże, zamiast obecności procesu stochastycznego $\gamma(t)$, model Goodwina zawiera bardziej skomplikowany, nieliniowy składnik, opisujący tempo produkcji pierwszej z cząstek. Źródłem nieliniowości w owym modelu jest zależność tego składnika od poziomu białek. W trakcie analizy naszego modelu ten fakt bierzemy pod uwagę, rozważając funkcje intensywności przejścia q_0 i q_1 jako możliwie zależne od poziomów x_1, x_2 , czy też x_3 .

W przypadku, gdy funkcje intensywności przejścia q_0 i q_1 są stałe, możemy policzyć oczekiwane poziomy cząsteczek pre-mRNA, mRNA i

białek:

$$\begin{aligned}\mathbb{E}(x_1) &= \frac{A_1 q_0}{d_1(q_0 + q_1)}, \\ \mathbb{E}(x_2) &= \frac{A_1 A_2 q_0}{d_1 d_2 (q_0 + q_1)}, \\ \mathbb{E}(x_3) &= \frac{A_1 A_2 A_3 q_0}{d_1 d_2 d_3 (q_0 + q_1)},\end{aligned}$$

choć poziomy te oscylują w czasie, co będziemy badać. Stosując podobne skalowania, jak w pracy [10] i w poprzednich rozdziałach, otrzymujemy układ:

$$(40) \quad \begin{cases} 0 \xrightarrow{q_0(x_1, x_2, x_3)} 1, & 0 \xleftarrow{q_1(x_1, x_2, x_3)} 1 \\ \frac{dx_1}{dt} = \gamma(t) - x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = a(x_1 - x_2) \\ \frac{dx_3}{dt} = b(x_2 - x_3), \end{cases}$$

$a, b > 0$, w dodatku $a \neq b$, $a \neq 1$ i $b \neq 1$. To właśnie ten układ będziemy badać w dalszej części tego rozdziału. Nasze wyniki pozostają prawdziwe także, gdy $a = b$ lub $a = 1$ lub $b = 1$ (uwaga 3 odnosząca się do tej kwestii, znajduje się na końcu rozdziału).

Uwaga 2. Możemy rozważać bardziej skomplikowany proces, zawierający większą liczbę kroków pośrednich (więcej typów cząsteczek), który prowadzi do równań, jak w układzie (40) i podejście, które zaprezentujemy, nie zmieni się. Jednakże, analizujemy układ (40) z trzema równaniami dla zwięzłości zapisu.

Zanim przejdziemy do badania asymptotyki długoczasowej rozkładu procesu, przyjrzymy się szczególnie interesującemu zachowaniu naszego modelu, które ma miejsce, gdy funkcje q_0 i q_1 zmierzają do nieskończoności, ale ich stosunek jest stały. Możemy wtedy zastąpić proces stochastyczny $\gamma(t)$ przez jego wartość oczekiwaną $\Gamma := \mathbb{E}\gamma = \frac{q_0}{q_0 + q_1}$ [11, 47] by otrzymać stan nazywany *deterministyczną* lub *adiabatyczną* granicą. Stąd, układ (40) zostaje przetransformowany do układu trzech równań różniczkowych zwyczajnych:

$$(41) \quad \begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \Gamma(x_3) - x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = a(x_1 - x_2) \\ \frac{dx_3}{dt} = b(x_2 - x_3). \end{cases}$$

W zależności od wartości parametrów a i b obserwujemy specyficzne typy zachowań układu [48]. Najpierw, rozważmy przypadek pozytywnej autoregulacji, to znaczy gdy Γ jest rosnącą funkcją zmiennej x_3 .

Założmy, że równanie $\Gamma(c) = c$ ma trzy pierwiastki $c_1 < c_2 < c_3$ w przedziale $(0, 1)$ i $\Gamma'(c_1) < 1$, $\Gamma'(c_2) > 1$, $\Gamma'(c_3) < 1$. W takiej sytuacji układ (41) ma trzy punkty stacjonarne $\mathbf{x}_i = (c_i, c_i, c_i)$, $i = 1, 2, 3$. Linearyzacja układu (41) w punktach \mathbf{x}_i prowadzi do następującego wielomianu charakterystycznego:

$$P(\lambda) = (1 + \lambda)(a + \lambda)(b + \lambda) - \Gamma'(c_i)ab.$$

Ponieważ $\Gamma'(c_i) > 1$, mamy $P(0) < 0$ i $P(\lambda) > 0$ dla odpowiednio dużego λ , co oznacza, że wielomian P ma dodatni pierwiastek, więc punkt \mathbf{x}_2 jest niestabilny. Teraz sprawdzamy, że punkty \mathbf{x}_1 i \mathbf{x}_3 są asymptotycznie stabilne, to znaczy wszystkie pierwiastki P mają ujemne części rzeczywiste. W istocie, jeżeli $a = b = 1$, to tak jest, gdyż:

$$\lambda_1 = \Gamma'(c_i)^{1/3} - 1,$$

$$\lambda_2 = -1 + \left(-\frac{1}{2} + \frac{\sqrt{3}i}{2}\right)\Gamma'(c_i)^{1/3},$$

$$\lambda_3 = -1 + \left(-\frac{1}{2} - \frac{\sqrt{3}i}{2}\right)\Gamma'(c_i)^{1/3}.$$

Jeżeli znajdziemy pewne współczynniki a, b takie, że P ma pierwiastki o nieujemnych częściach rzeczywistych, to też znajdziemy współczynniki a, b takie, że wielomian P ma pierwiastek o zerowej części rzeczywistej, to znaczy $\lambda = \alpha i$, $\alpha \in \mathbb{R}$. Jednakże, wtedy $\alpha = 0$ lub

$$(a + b + ab) = \alpha^2 \text{ i } (1 + a + b)\alpha^2 = (1 - \Gamma'(c_i))ab.$$

Oba przypadki są niemożliwe, gdy $\Gamma'(c_i) < 1$, więc otrzymujemy stan bistabilny (omówiony w [48]). W takim przypadku możemy oczekiwać, że rozkład stacjonarny procesu będzie bimodalny, gdy funkcje intensywności przejścia q_0 i q_1 są skończone, ale odpowiednio duże. Sprawdzamy to w następnym podrozdziale dokonując symulacji numerycznych rozważanego układu.

W przypadku tak zwanej negatywnej autoregulacji, to znaczy gdy Γ jest malejącą funkcją zmiennej x_3 , mamy tylko jeden punkt stacjonarny $\mathbf{x} = (c, c, c)$, gdzie c jest jedynym rozwiązaniem równania $\Gamma(c) = c$. Zauważmy, że w przypadku $a = b = 1$ wielomian P ma jeden ujemny pierwiastek rzeczywisty i dwa pierwiastki zespolone o dodatnich częściach rzeczywistych, jeżeli $\Gamma'(c) < -8$. To sugeruje, że w tym przypadku cykl graniczny może się pojawić. Sprawdzamy jego istnienie, dokonując symulacji układu (40) w następnym podrozdziale. Ten właśnie przypadek jest szczególnie interesujący, gdyż ze standardowego kryterium Bendixona–Dulaca wynika, że nie jest to możliwe w sytuacji, gdy są tylko dwa równania. Ponownie, można oczekiwać, że dla odpowiednio dużych intensywności przejścia q_0 i q_1 rozkład stacjonarny procesu będzie oscylował wokół cyklu granicznego. Wrócimy do tego w następnym podrozdziale.

Dla ustalonego stanu genu (aktywnego lub nieaktywnego), który determinuje nam wartość funkcji $\gamma(t) \equiv i$, $i \in \{0, 1\}$, proces staje się deterministyczny i mamy układ równań różniczkowych liniowych pierwszego rzędu:

$$(42) \quad \begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = i - x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = a(x_1 - x_2) \\ \frac{dx_3}{dt} = b(x_2 - x_3) \end{cases}$$

z warunkiem początkowym $\mathbf{x}_0 = (x_1^0, x_2^0, x_3^0) \in \mathbb{R}_+^3$, gdzie zakładamy, że $a, b > 0$, $a \neq b$, $a \neq 1$ i $b \neq 1$. Rozwiązanie $\pi_t^i(\mathbf{x}_0)$ tego układu to:

$$(43) \quad \pi_t^i(\mathbf{x}_0) = i\mathbf{1} + \exp(Mt)(\mathbf{x}_0 - i\mathbf{1}),$$

gdzie $\mathbf{1} = [1, 1, 1]$ i

$$M = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ a & -a & 0 \\ 0 & b & -b \end{bmatrix}.$$

Co więcej, podobnie do dwuwymiarowego przypadku, analizowanego w pracy [10], mamy:

$$(44) \quad \pi_t^1 \mathbf{x}_0 = \mathbf{1} - \pi_t^0 \mathbf{1} + \pi_t^0 \mathbf{x}_0.$$

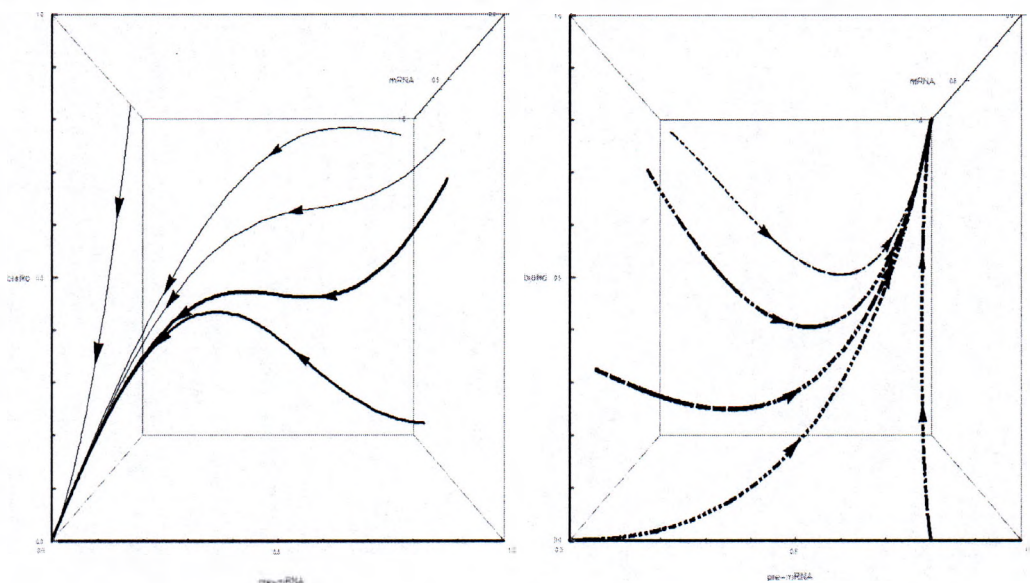
Na rysunku (17) naszkicowaliśmy wygląd trajektorii układu (42) dla obydwu wartości $i \in \{0, 1\}$. W każdym z tych układów, istnieje jedno rozwiązanie: dla $i = 0$ punkt $(0, 0, 0)$ jest asymptotycznie stabilnym stanem stacjonarnym, tak jak punkt $(1, 1, 1)$ dla $i = 1$. Przyglądając się prawym stronom układu (42), stwierdzamy, że jeżeli $x_1 > 1$, to (bez względu na wartości i), x_1 maleje, ponadto x_2 , jak i również x_3 zależy w taki sposób od x_1 . Z drugiej strony, jeżeli $x_1 < 1$, to pozostaje ono w przedziale $[0, 1]$ na zawsze, oscylując pomiędzy 0 i 1, podobnie jak x_2 i x_3 . Tak więc możemy zredukować ciągłą część przestrzeni fazowej procesu do sześcianu $X = [0, 1]^3$.

Przejdźmy do uwag na temat definicji całego procesu. Zakładamy, że funkcje intensywności przejścia $q_0(x_1, x_2, x_3)$ i $q_1(x_1, x_2, x_3)$ są ciągłymi, nieujemnymi funkcjami na $[0, 1]^3$ takimi, że:

$$q_0(0, 0, 0) \neq 0 \text{ i } q_1(1, 1, 1) \neq 0.$$

Definiując proces stochastyczny $\gamma(t)$ tak samo, jak we wszystkich poprzednich przypadkach, otrzymujemy ostatecznie taki proces stochastyczny, który porusza się naprzemiennie wzdłuż trajektorii semipotoków π^0 i π^1 , a zmiany dynamiki procesu poprzez zmianę semipotoku z jednego na drugi następują w losowych momentach czasowych T_n , $n = 1, 2, \dots$. Mamy zatem do czynienia z procesem PDMP opisanym tym razem przez czwórkę:

$$(45) \quad \zeta(t) := (x_1(t), x_2(t), x_3(t), \gamma(t)) = (\mathbf{x}(t), \gamma(t)).$$



RYСУNEK 17. Przykładowe rozwiązania równania (42) dla wartości parametrów $a = 2$, $b = 3$, $i = 0$ (po stronie lewej) i $a = 2$, $b = 3$, $i = 1$ (po stronie prawej).

Przestrzenią stanów tego procesu jest $\mathbb{X} = X \times \{0, 1\}$. Pozostałymi jego charakterystykami są funkcje intensywności przejścia q_i , gdzie $i = 0, 1$ i rozkład położenia po skoku, będący miarą Diraca $\delta_{(x, 1-i)}$.

W analogii do poprzednich modeli, wypisujemy również układ równań Fokkera-Plancka na cząstkowe gęstości f_0, f_1 naszego procesu:

$$(46) \quad \begin{cases} \frac{\partial f_0}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_1}(-x_1 f_0) + a \frac{\partial}{\partial x_2}((x_1 - x_2) f_0) + b \frac{\partial}{\partial x_3}((x_2 - x_3) f_0) = q_1 f_1 - q_0 f_0 \\ \frac{\partial f_1}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_1}((1 - x_1) f_1) + a \frac{\partial}{\partial x_2}((x_1 - x_2) f_1) + b \frac{\partial}{\partial x_3}((x_2 - x_3) f_1) = q_0 f_0 - q_1 f_1, \end{cases}$$

gdzie f_0, f_1 są funkcjami zdefiniowanymi na zbiorze $[0, \infty) \times [0, 1]^3$ takimi, że dla każdego zbioru borelowskiego $\mathfrak{B} \subset \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ mamy:

$$(47) \quad \text{Prob}(x(t) \in \mathfrak{B}, \gamma(t) = i) = \iiint_{\mathfrak{B}} f_i(t, x_1, x_2, x_3) dx_1 dx_2 dx_3, \quad i = 0, 1.$$

Podobnie, jak przy analizie poprzednich procesów, z powodu obecności w tych równaniach trzech zmiennych przestrzennych x_1, x_2, x_3 i bardzo szerokiej gamy możliwych funkcji intensywności przejścia q_0 oraz q_1 , układ równań (46) jest trudny do rozwiązania metodami analitycznymi. Jednakże, także w tym przypadku użyjemy półgrupy Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ generowanej przez ten proces, by udowodnić, że ma ona gęstość stacjonarną, która opisuje rozkład tego procesu po dostatecznie

długim czasie. Sposób konstrukcji półgrupy Markowa dla procesu ζ nie zmienia się i można wykorzystać metodę podaną w pracy [10] i sygnalizowaną przy badaniu modelu inhibicji enzymów. Sformułujmy następujące twierdzenie, będące głównym twierdzeniem tego rozdziału:

TWIERDZENIE 6. *Niech $q_i(\mathbf{x}) > 0$, $i = 0, 1$ dla $\mathbf{x} \in [0, 1]^3$. Wtedy, półgrupa Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest asymptotycznie stabilna i nośnikiem gęstości niezmienniczej jest zbiór $\mathbb{A} = A \times \{0, 1\}$, gdzie A jest wyrażone w bazie (49) następująco:*

$$(48) \quad A = \{(x - y + z, x^a - y^a + z^a, x^b - y^b + z^b) : 1 \geq x \geq y \geq z \geq 0\}.$$

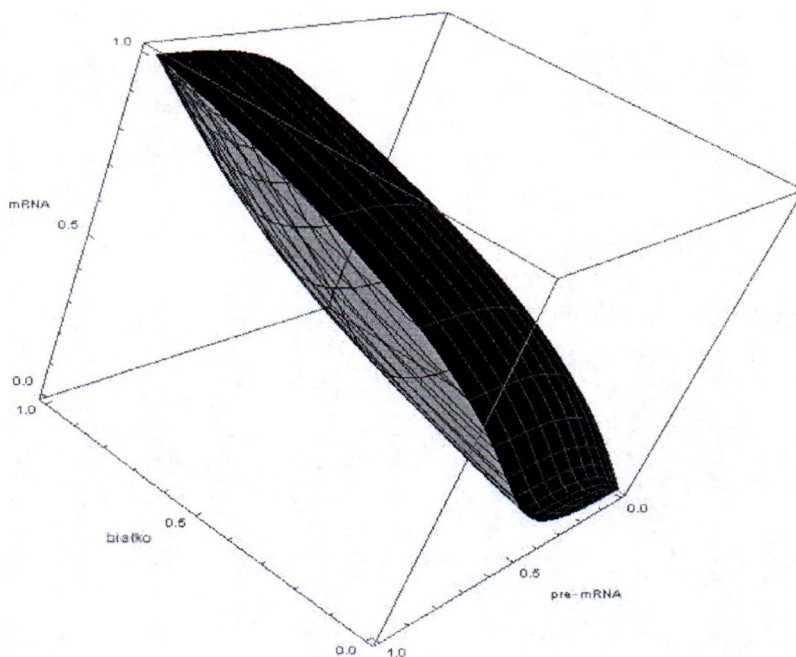
Komentarz. Generalna idea stojąca za dowodem powyższego twierdzenia nie zmienia się w stosunku do idei przedstawionej w poprzednich rozdziałach. Jednakże, należy podkreślić różnicę, że dowody w przypadkach dwuwymiarowych są prostsze, ponieważ o wiele prościej jest znaleźć atraktor dla procesu, a jego własności są też łatwiejsze do dowiedzenia, stosując geometryczne argumenty. Na przykład, w dwóch wymiarach dowód, że odpowiednik zbioru A jest zbiorem niezmienniczym, wynika wręcz od razu z twierdzenia Müllera [81], a komunikacja stanów wewnątrz zbioru A wynika z własności Darboux. Ponieważ jednak w tym modelu takie argumenty nie działają, to musimy teraz podać dokładny wzór, by zdefiniować zbiór A oraz udowodnić jego własności. Dokładniej, wracając do generalnej idei, musimy udowodnić, że \mathbb{A} jest zbiorem o następujących własnościach:

- \mathbb{A} jest zbiorem niezmienniczym dla rozważanego procesu, to znaczy, że jeżeli $(x_1(0), x_2(0), x_3(0), \gamma(0)) \in \mathbb{A}$, to również $(x_1(t), x_2(t), x_3(t), \gamma(t)) \in \mathbb{A}$ dla każdego $t > 0$,
- trajektorie $(x_1(t), x_2(t), x_3(t), \gamma(t))$ procesu, startujące z dowolnego punktu przedziału $[0, 1]^3 \times \{0, 1\}$ zbiegają do \mathbb{A} , gdy czas zbiega do nieskończoności,
- nie ma mniejszego zbioru, który spełniałby powyższe dwa warunki (komunikacja stanów).

Przejdźmy teraz do dowodu naszego twierdzenia.

DOWÓD. Dowód rozpoczynamy od czysto geometrycznego opisu atraktora, dowodząc algebraicznych wzorów później. Spośród wszystkich możliwych rozwiązań układu (42) wybierzemy dwa szczególne, które są wyznaczone w sposób jednoznaczny. Pierwsze z nich, czyli $\phi(t) = (\phi_1(t), \phi_2(t), \phi_3(t))$ jest rozwiązaniem układu (42) z ustalonym $i = 0$ oraz warunkiem początkowym $(\phi_1(0), \phi_2(0), \phi_3(0)) = (1, 1, 1)$. Natomiast drugie z nich, $\psi(t) = (\psi_1(t), \psi_2(t), \psi_3(t))$ jest rozwiązaniem układu (40) tym razem z ustalonym $i = 1$ oraz warunkiem początkowym $(\psi_1(0), \psi_2(0), \psi_3(0)) = (0, 0, 0)$. Wnioskujemy zatem, że funkcje ϕ oraz ψ są odpowiednio rozwiązaniami układu (42) z $i = 0$ oraz $i = 1$, które łączą ich punkty stacjonarne $(0, 0, 0)$ i $(1, 1, 1)$ w ten sposób,

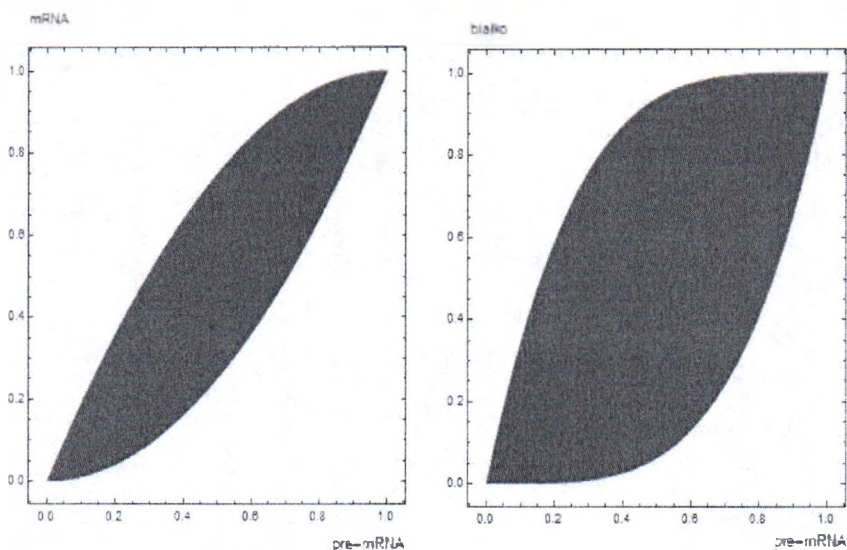
że startują z punktu stacjonarnego komplementarnego układu i wraz z upływającym czasem dążą do własnego stanu równowagi. Konstruujemy zbiór A w następujący sposób. Niech A_0 będzie powierzchnią, utworzoną (można powiedzieć: „utkaną”) przez te rozwiązania układu (42) przy ustalonym $i = 1$, dla których punktem początkowym jest punkt leżący na krzywej ϕ . Podobnie postępujemy w przypadku zbioru A_1 , będącego powierzchnią utworzoną („utkaną”) przez te rozwiązania układu (42) przy ustalonym $i = 0$, które startują z punktów leżących na krzywej ψ . Następnie definiujemy A jako podzbiór kostki $[0, 1]^3$, ograniczony przez powierzchnie A_0 i A_1 . Na rysunku 18 prezentujemy geometryczny kształt zbioru A .



RYSUNEK 18. Brzeg zbioru A , złożony z dwóch powierzchni: A_0 , zaznaczonej wypełnieniem i powierzchni A_1 , zaznaczonej na przezroczysto dla wartości parametrów $a = 2$ i $b = 10$.

Z kolei na rysunku (19) prezentujemy dwuwymiarowe projekcje zbioru A na wybrane płaszczyzny, wyglądające jak zbiór zbadany w pracy [47] i zaprezentowany w niniejszej rozprawie na rysunku (2).

Dla porównania, na rysunku (23) w następnym podrozdziale przedstawiamy szkic zbioru A , otrzymany przez numeryczne symulacje trajektorii procesu. Dotychczasowy opis atraktora nie mówi jednak wiele o jego własnościach. Wyprowadzimy algebraiczne formuły, które będą opisywać zarówno zbiór A , jak i jego brzeg, czyli powierzchnie A_0 oraz A_1 .



RYSUNEK 19. Projekcje dwuwymiarowe zbioru A opisanego przez wzór (48) na płaszczyznę, z wartościami parametrów $a = 2, b = 3$. Po lewej stronie: projekcja na płaszczyznę pre-mRNA i mRNA. Po prawej stronie: projekcja na płaszczyznę pre-mRNA i białka.

Transformacja przebiega następująco. Rozważmy układ (42) z ustaloną wartością i , $i = 0, 1$. Równoważnie możemy przepisać go jako $\mathbf{x}' = M\mathbf{x} + c$, gdzie

$$M = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ a & -a & 0 \\ 0 & b & -b \end{bmatrix} \text{ i } c = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Zauważmy, że M ma trzy różne wartości własne: $-1, -a, -b$ i możemy wybrać wektory własne $\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3$ w taki sposób, że wektor $\mathbf{1} = [1, 1, 1]$ ma również współrzędne $[1, 1, 1]$ w bazie wektorów własnych. Dokładnie mówiąc, wektory własne $\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3$ są dane poprzez wzory:

$$(49) \quad \begin{aligned} \mathbf{v}_1 &= \left[1, \frac{a}{a-1}, \frac{ab}{(a-1)(b-1)} \right], \\ \mathbf{v}_2 &= \left[0, \frac{-1}{a-1}, \frac{b}{(a-1)(a-b)} \right], \\ \mathbf{v}_3 &= \left[0, 0, 1 - \frac{ab}{(a-1)(b-1)} - \frac{b}{(a-1)(a-b)} \right]. \end{aligned}$$

Następnie transformujemy układ (42) poprzez zapisanie go w nowej bazie i otrzymujemy nowe wzory na układ (42):

$$(50) \quad \begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -x_1 + i \\ \frac{dx_2}{dt} = -ax_2 + ai \\ \frac{dx_3}{dt} = -bx_3 + bi \end{cases}$$

dla $i = 0, 1$. Niech $\mathbf{x} = [x_1, x_2, x_3]^T$ będzie wektorem kolumnowym i niech $\pi_t^i(\mathbf{x})$ oznacza rozwiązanie układu (40) w chwili t , startujące z \mathbf{x} . Otrzymujemy:

$$(51) \quad \pi_t^0(\mathbf{x}) = (e^{-t}x_1, e^{-at}x_2, e^{-bt}x_3)$$

oraz

$$(52) \quad \pi_t^1(\mathbf{x}) = \mathbf{1} + \pi_t^0(\mathbf{x}) - \pi_t^0\mathbf{1},$$

gdzie $\mathbf{1}$ oznacza teraz wektor kolumnowy $[1, 1, 1]^T$. Poprzez naprzemienne składanie tych funkcji otrzymujemy wzory:

$$(53) \quad \pi_{t_2}^1\pi_{t_1}^0(\mathbf{x}) = \mathbf{1} + \pi_{t_1+t_2}^0(\mathbf{x}) - \pi_{t_2}^0\mathbf{1},$$

jak również:

$$(54) \quad \pi_{t_2}^0\pi_{t_1}^1(\mathbf{x}) = \pi_{t_2}^0\mathbf{1} + \pi_{t_1+t_2}^0(\mathbf{x}) - \pi_{t_1+t_2}^0\mathbf{1}$$

dla $t_1, t_2 > 0$. Teraz, podstawiając $e^{-t_2} := \alpha$, $e^{-(t_1+t_2)} := \beta$, dostajemy:

$$(55) \quad \pi_{t_2}^0\pi_{t_1}^1(\mathbf{x}) = (\alpha + \beta(x_1 - 1), \alpha^a + \beta^a(x_2 - 1), \alpha^b + \beta^b(x_3 - 1)),$$

and

$$(56) \quad \pi_{t_2}^1\pi_{t_1}^0(\mathbf{x}) = (1 - \alpha + \beta x_1, 1 - \alpha^a + \beta^a x_2, 1 - \alpha^b + \beta^b x_3),$$

gdzie $1 \geq \alpha \geq \beta \geq 0$. Startując z punktu $\mathbf{x} = (0, 0, 0)$ we wzorze (55) i $\mathbf{x} = (1, 1, 1)$ we wzorze (56), otrzymujemy równania parametryczne na powierzchnie A_0 i A_1 , które opisaliśmy wcześniej jako brzegi zbioru A :

$$A_0 = \{(\alpha - \beta, \alpha^a - \beta^a, \alpha^b - \beta^b) : 1 \geq \alpha \geq \beta \geq 0\},$$

$$A_1 = \{(1 - \alpha + \beta, 1 - \alpha^a + \beta^a, 1 - \alpha^b + \beta^b) : 1 \geq \alpha \geq \beta \geq 0\}.$$

W podobny sposób możemy wyprowadzić wzory, składając naprzemiennie trzy takie funkcje:

$$\pi_{t_3}^0\pi_{t_2}^1\pi_{t_1}^0(\mathbf{x}) = (\alpha - \beta + \gamma x_1, \alpha^a - \beta^a + \gamma x_2, \alpha^b - \beta^b + \gamma x_3),$$

$$\pi_{t_3}^1\pi_{t_2}^0\pi_{t_1}^1(\mathbf{x}) = (1 - \alpha + \beta + \gamma(x_1 - 1), 1 - \alpha^a + \beta^a + \gamma^a(x_2 - 1), 1 - \alpha^b + \beta^b + \gamma^b(x_3 - 1)),$$

gdzie $1 \geq \alpha \geq \beta \geq \gamma \geq 0$.

Teraz, zdefiniujmy zbiór $V = \{(x, y, z) : 0 < z < y < x < 1\}$ oraz funkcję $\mathbf{f} : V \rightarrow \mathbb{R}^3$ wzorem

$$(57) \quad \mathbf{f}(x, y, z) = (x - y + z, x^a - y^a + z^a, x^b - y^b + z^b).$$

Łatwo sprawdzić, że funkcja f jest lokalnym dyfeomorfizmem. W szczególności, zbiór:

$$(58) \quad f(V) = \{\mathbf{x} = \pi_{t_3}^0 \pi_{t_2}^1 \pi_{t_1}^0 \mathbf{1} : t_1 > 0, t_2 > 0, t_3 > 0\}$$

jest zbiorem otwartym i $f(V)$ jest wnętrzem zbioru A . To pozwala nam stwierdzić, że

$$(59) \quad A = \{(x - y + z, x^a - y^a + z^a, x^b - y^b + z^b) : 1 \geq x \geq y \geq z \geq 0\},$$

oraz że powierzchnie A_0 i A_1 rzeczywiście dają w sumie brzeg zbioru A . Co więcej, A_1 jest obrazem A_0 (i vice versa) w symetrii względem punktu $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$. Dzięki tej własności, mamy także równoważną definicję zbioru A , to znaczy:

$$(60) \quad A = \{(1 - (x - y + z), 1 - (x^a - y^a + z^a), 1 - (x^b - y^b + z^b)) : 1 \geq x \geq y \geq z \geq 0\}.$$

Przechodzimy do dowodu asymptotycznej stabilności półgrupy. Rozpocznijmy od sprawdzenia warunku (b) twierdzenia (2), gdyż nie wymaga on jeszcze transformacji układu (42). Wspomnijmy jednak wcześniej o prostym fakcie, związanym ze sprawdzaniem zachodzenia warunku Hörmandera w ustalonej przestrzeni stanów X . Mianowicie, jeżeli dla dowolnego punktu $q_0 \in X$ istnieje punkt $p \in X$ taki, że q_0 komunikuje się z p i warunek Hörmandera jest spełniony w punkcie p , to q_0 spełnia warunek (b). Ten fakt jest prostą konsekwencją twierdzenia 4 z pracy [8].

Żeby więc ten warunek sprawdzić, oznaczmy przez $a_i(\mathbf{x})$ pole wektorowe, reprezentujące układ (40) z ustaloną wartością $i \in \{0, 1\}$ w punkcie $\mathbf{x} \in [0, 1]^3$. Po krótkich obliczeniach następujących wyrażen:

$$a_1 - a_0 = (1, 0, 0), [a_0, a_1] = (1, -a, 0), [a_0, [a_0, a_1]] = (1, -(a^2 + a), ab);$$

otrzymujemy trzy wektory liniowo niezależne w przestrzeni wektorowej \mathbb{R}^3 . Z tego faktu w oczywisty sposób wynika, że te wektory rozpinają przestrzeń \mathbb{R}^3 . A zatem, warunek (b) z twierdzenia (2) jest spełniony. Jest jednak znacznie trudniejszą rzeczą sprawdzić warunek (a), ponieważ nie jest on spełniony na całej przestrzeni $[0, 1]^3 \times \{0, 1\}$ (gdyby był, tenże zbiór należałoby uznać za stochastyczny atraktor). Udowodnimy jednak, że warunek (a) jest spełniony na zbiorze A . Innymi słowy, komunikacja stanów ma miejsce we wnętrzu tego zbioru.

Teraz prowadzimy dowód twierdzenia (6) już w oparciu o transformacje dane wzorami (49). Najpierw pokażemy, że A jest zbiorem niezmienniczym dla całego procesu. Wyniknie to z faktu, że jeżeli rozważymy dowolny punkt $\mathbf{x} \in A$, to pozostaniemy w zbiorze A , gdy zadziałamy na ten punkt którymkolwiek z semipotoków danym przez (40) z warunkiem początkowym \mathbf{x} . Innymi słowy, sprawdzamy, że jeżeli wystartujemy z dowolnego punktu $\mathbf{x} \in A$, to wtedy dla $t > 0$ obydwie semipotoki $\pi_t^0(\mathbf{x})$ oraz $\pi_t^1(\mathbf{x})$ nie wyprowadzą nas ze zbioru A . Jako że proces przełącza się pomiędzy tymi dwoma semipotokami, jego trajektorie nie mogą opuścić zbioru A . Następnie, zdefiniujemy zbiór:

$$D = \{(x - y + z - w, x^a - y^a + z^a - w^a, x^b - y^b + z^b - w^b) : 1 \geq x \geq y \geq z \geq w \geq 0\}.$$

Udowodnimy, że zbiór D jest równy zbiorowi A . Dla $s \in \{1, a, b\}$ i każdego punktu postaci

$$d_0 = (x_0 - y_0 + z_0 - w_0, x_0^a - y_0^a + z_0^a - w_0^a, x_0^b - y_0^b + z_0^b - w_0^b) \in D$$

mamy

$$\begin{aligned} x_0^s - y_0^s + z_0^s - w_0^s &= x_0^s \left(1 - \frac{y_0^s}{x_0^s} + \frac{z_0^s}{x_0^s} - \frac{w_0^s}{x_0^s} \right) = x_0^s (x_0'^s - y_0'^s + z_0'^s) \\ &= (x_0 x_0')^s - (x_0 y_0')^s + (x_0 z_0')^s, \end{aligned}$$

gdzie druga równość jest konsekwencją równoważności dwóch definicji zbioru A (wzory (59) i (60)). Wnioskujemy, że $A = D$. Łatwo sprawdzić, że dla każdego $t > 0$ oraz $i \in \{0, 1\}$ mamy $\pi_t^i(A) \subset D$, więc A jest zbiorem niezmienniczym dla naszego procesu.

Korzystając ze wzoru (58), znajdziemy takie czasy $t_1^0 > 0$, $t_2^0 > 0$, i $t_3^0 > 0$, że $\pi_{t_3^0}^0 \pi_{t_2^0}^1 \pi_{t_1^0}^0 \mathbf{1} = (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$. Z powodu ciągłej zależności rozwiązań od warunku początkowego, możemy znaleźć $\delta > 0$ i $\varepsilon > 0$, takie że dla każdego punktu $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^3$ spełniającego nierówność $\|\mathbf{y} - \mathbf{1}\| < \delta$ oraz $\mathbf{t} = (t_1, t_2, t_3)$ spełniającego $|t_i - t_i^0| < \varepsilon$, gdzie $i = 1, 2, 3$; mamy $\pi_{t_3}^0 \pi_{t_2}^1 \pi_{t_1}^0(\mathbf{y}) \in \text{Int } A$. Więcej, mianowicie istnieje $t_0 > 0$ takie, że $\|\pi_t^1(\mathbf{x}) - \mathbf{1}\| < \delta$ dla każdego punktu $\mathbf{x} \in [0, 1]^3$ oraz $t > t_0$. Stąd właśnie $\pi_{t_3}^0 \pi_{t_2}^1 \pi_{t_1}^0 \pi_{t_0}^1(\mathbf{x}) \in \text{Int } A$ gdy $\mathbf{x} \in [0, 1]^3$ oraz $|t_i - t_i^0| < \varepsilon$, gdzie $i = 1, 2, 3$ oraz $t > t_0$. Prawdopodobieństwo, że ciąg następujących kolejno po sobie momentów skoku T_n, \dots, T_{n+4} ma własności $T_{n+1} - T_n > t_0$ oraz $T_{n+i+1} - T_{n+i} \in (t_i^0 - \varepsilon, t_i^0 + \varepsilon)$ dla $i = 1, 2, 3$; jest ograniczone od dołu (podobne rozumowanie, jak w pracy [10] i rozdziale wyżej) przez pewną dodatnią liczbę $\eta > 0$. Jako, że trajektorie naszego procesu PDMP wchodzi do sześcianu $[0, 1]^3$, mamy dzięki temu, że trajektorie wchodzi do wnętrza stochastycznego atraktora z prawdopodobieństwem równym 1, co kończy dowód własności. (12). Stwierdzamy zatem, że A jest rzeczywiście stochastycznym atraktorem dla naszego procesu.

Teraz jesteśmy przygotowani do udowodnienia warunku (a), czyli komunikacji między stanami dla $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \text{int } A$ oraz ustalonej wartości $i \in \{0, 1\}$. Inaczej mówiąc, pokażemy, że skumulowany potok, utworzony przez trajektorie złożone z semipotoków π^0 i π^1 z warunkiem początkowym $\mathbf{x} \in \text{int } A$ generuje całe wnętrze A . Powstaje więc nietrywialne pytanie: czy istnieje swobodne sterowanie poprzez zwykły (40) lub przetransformowany (50) układ pomiędzy dwoma dowolnymi punktami z wnętrza zbioru A ? Tak postawione pytanie nie odwołuje się samo w sobie do probabilistycznej natury procesu, więc naturalne wydaje się, by poszukać na nie odpowiedzi w takiej teorii, która zajmuje się badaniem podobnych problemów. Zbliżona problematyka,

a więc patrząc szerzej problem sterowania (z angielskiego: controllability theory) pomiędzy układami dynamicznymi generowanymi przez liniowe układy równań różniczkowych; była szeroko dyskutowana w przeszłości w literaturze poświęconej teorii sterowania (między innymi w książkach [14], [37], [38]), ale ten bardzo specyficzny przypadek wydaje się wyraźnie wymykać jej ramom, będąc relatywnie dalekim od klasycznych rezultatów związanych ze sterowalnością i nie daje się rozstrzygnąć poprzez zastosowanie znanych z literatury procedur tej teorii. Jak się jednak okazuje, dowód własności komunikacji stanów we wnętrzu stochastycznego atraktora, w tej szczególnej sytuacji nie odwołuje się do bardzo skomplikowanych metod. Jest wręcz przeciwnie: ta nietrywialna na pierwszy rzut oka własność, ma relatywnie nieskomplikowane uzasadnienie. Ze względu na symetrię zbioru A , będziemy rozważać te trajektorie skumulowanych semipotoków, które rozpoczynają swoją podróż od semipotoku π^0 . Rozumowanie w przypadku, gdy proces rozpoczyna ruch prawami deterministycznymi zadanymi przez semipotok π^1 jest analogiczne. Ustalmy $\mathbf{x} \in A$ oraz $\mathbf{i} = (0, 1, 0, 1)$. Po naprzemiennym złożeniu czterech transformacji otrzymujemy wzór:

$$\psi_{\mathbf{x}, \mathbf{i}} := \pi_{t_4}^1 \pi_{t_3}^0 \pi_{t_2}^1 \pi_{t_1}^0(\mathbf{x}) = \mathbf{1} - \pi_{t_4}^0 \mathbf{1} + \pi_{t_3+t_4}^0 \mathbf{1} - \pi_{t_2+t_3+t_4}^0 \mathbf{1} + \pi_{t_1+t_2+t_3+t_4}^0(\mathbf{x}).$$

Teraz ustalmy $\varepsilon > 0$ i punkty x, y, z , takie że $\varepsilon \leq z \leq y \leq x \leq 1$. Możemy wtedy znaleźć takie $t_i \geq 0$, dla $i = 1, 2, 3, 4$, by móc napisać: $x = e^{-t_4}$, $y = e^{-t_3-t_4}$, $z = e^{-t_2-t_3-t_4}$ i $\varepsilon = e^{-t_1}z$. Z tego powodu mamy:

$$\psi_{\mathbf{x}, \mathbf{i}} = (1 - x + y - z + \varepsilon x_1, 1 - x^a + y^a - z^a + \varepsilon^a x_2, 1 - x^b + y^b - z^b + \varepsilon^b x_3).$$

Zdefiniujmy następujący zbiór:

$$A_\varepsilon = \{(1 - x + y - z, 1 - x^a + y^a - z^a, 1 - x^b + y^b - z^b) : \varepsilon \leq z \leq y \leq x \leq 1\}$$

oraz dobraćmy do niego $\mathbf{v}_\varepsilon = (\varepsilon x_1, \varepsilon^a x_2, \varepsilon^b x_3)$. Wtedy, startując z punktu \mathbf{x} i składając naprzemiennie cztery transformacje, mamy komunikację z każdym punktem ze zbioru:

$$A_\varepsilon + \mathbf{v}_\varepsilon := \{\mathbf{y} + \mathbf{v}_\varepsilon : \mathbf{y} \in A_\varepsilon\}.$$

Zauważmy, że $\text{Int } A \subset \bigcup_{\varepsilon > 0} A_\varepsilon$, więc wnioskujemy, że możemy połączyć punkt \mathbf{x} i każdy punkt z wnętrza zbioru A poprzez $\psi_{\mathbf{x}, \mathbf{i}}$ (zauważmy też, że to stwierdzenie może nie być prawdziwe dla punktów brzegowych zbioru A). A zatem, warunek (a) twierdzenia (6) jest spełniony i jako, że A jest zwarty, to półgrupa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest asymptotycznie stabilna.

Uwaga 3. Dowód zaprezentowanego twierdzenia w ogólnym przypadku (to znaczy obejmujący także wartości parametrów $a = b$, $a = 1$ i $b = 1$) jest podobny do zaprezentowanego powyżej, ale technicznie trudniejszy. Nie dokonujemy zamiany zmiennych w układzie (40), lecz definiujemy atraktor dla procesu jako domknięcie zbioru:

$$(61) \quad A_1 = \{\mathbf{x} = \pi_{s_1}^0 \mathbf{1} - \pi_{s_2}^0 \mathbf{1} + \pi_{s_3}^0 \mathbf{1} : 0 \leq s_1 \leq s_2 \leq s_3\}$$

lub równoważnie jako domknięcie zbioru:

$$(62) \quad A_2 = \{\mathbf{x} = \mathbf{1} - \pi_{s_1}^0 \mathbf{1} + \pi_{s_2}^0 \mathbf{1} - \pi_{s_3}^0 \mathbf{1} : 0 \leq s_1 \leq s_2 \leq s_3\}.$$

Mamy $\text{cl } A_1 = \text{cl } A_2$, ponieważ obydwa zbiory A_1 i A_2 mają te same brzegi:

$$\text{cl}\{\mathbf{x} = \pi_{s_1}^0 \mathbf{1} - \pi_{s_2}^0 \mathbf{1} : 0 \leq s_1 \leq s_2\} \cup \text{cl}\{\mathbf{x} = \mathbf{1} - \pi_{s_1}^0 \mathbf{1} + \pi_{s_2}^0 \mathbf{1} : 0 \leq s_1 \leq s_2\}.$$

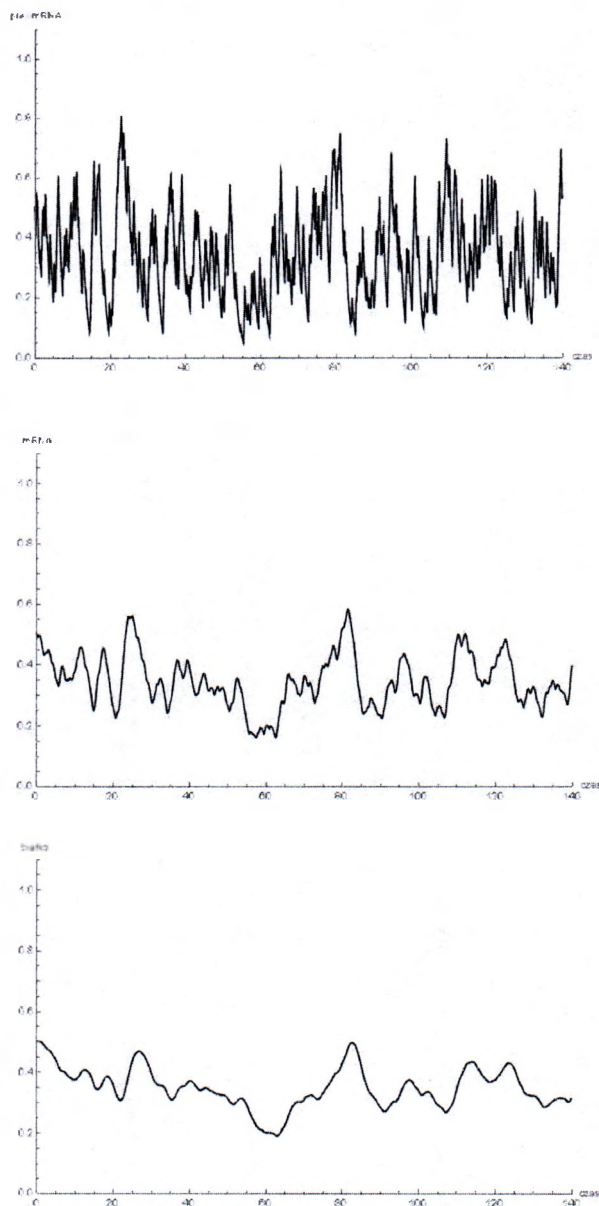
Mając te wzory na atraktor, można udowodnić, że w istocie ten zbiór jest stochastycznym atraktorem i że każde dwa punkty w jego wnętrzu komunikują się. A zatem, także w tym przypadku można dowieść, że półgrupa Markowa $\{P(t)\}_{t \geq 0}$ jest półgrupą asymptotycznie stabilną. \square

4. Konfrontacja teorii z symulacjami

W rozważanym modelu ekspresji genów z udziałem pre-mRNA, mRNA i białek jeszcze trudniej jest rozwiązać analitycznie równania Fokkera-Plancka (46), niż w poprzednim modelu. W tym podrozdziale w podobny sposób omówimy stochastyczne symulacje trajektorii i rozkładów procesu, utożsamianego z układem (40), by zilustrować uzyskane wyniki. Poniższe rezultaty zostały uzyskane tymi samymi metodami, co w poprzednim rozdziale, przy czym wymagało to modyfikacji procedury numerycznej, by radziła sobie ze wzrostem wymiaru, co z oczywistych względów w pewnym stopniu wydłużyło czas jej działania.

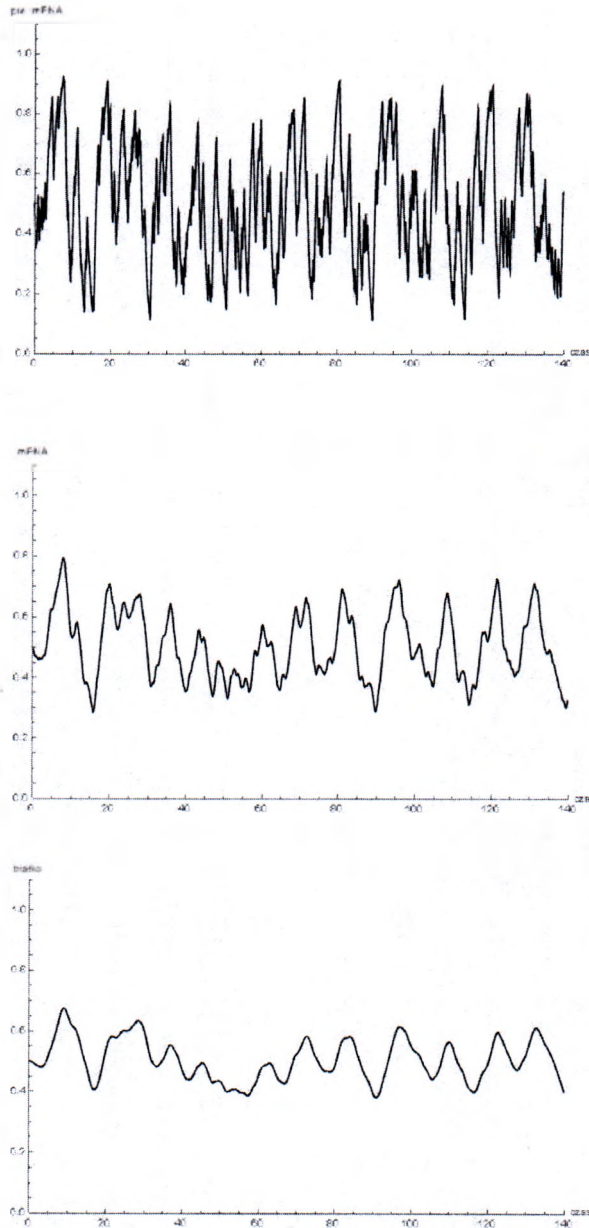
Po raz drugi dokonaliśmy porównania trajektorii procesu opisanego przez układ (40) dla wybranych wartości parametrów a, b oraz funkcji intensywności przejścia $q_0(x_1, x_2, x_3)$ i $q_1(x_1, x_2, x_3)$ (wyspecyfikowane na odpowiednich rysunkach i poniżej), przyjmując ze względu na wydajność procedury ograniczenie do momentu czasowego $T = 150$ albo po wykonaniu 1300 przełączeń. Przy tych założeniach zilustrowaliśmy ewolucję w czasie poziomów wszystkich trzech typów produktów ekspresji genów dla $a = \frac{1}{2}$, $b = \frac{1}{3}$, $q_0 = 3$ i $q_1 = 6$ z warunkiem początkowym $x(0) = y(0) = z(0) = \frac{1}{2}$, osobno na rysunku (20) i parami (bez osi czasu) na rysunku (22) (po jego lewej stronie). Z kolei na rysunkach (21) i (22) (po jego prawej stronie), gdzie używamy tego samego zestawu parametrów, jak wcześniej, z tą różnicą, że funkcje intensywności przejścia zależą od poziomu białek, to znaczy $q_1(x_1, x_2, x_3) = q_1 x_3$.

Zauważmy, że w obydwu przypadkach, zgodnie z oczekiwaniami sygnalizowanymi w pracy [47], fluktuacje poziomu pre-mRNA są znacząco większe niż poziomów mRNA lub białek. Jednakże, w sytuacji gdy funkcje intensywności przejścia są stałe, wszystkie trzy poziomy cechuje zmiana w nieco węższym zakresie niż w przypadku, gdy funkcje intensywności przejścia są zależne od poziomu białek: wartości odchylenia standardowego dla kolejnych faz są odpowiednio równe 0.151, 0.0887, 0.0609 i 0.182, 0.099, 0.0617. Co więcej, obliczyliśmy współczynniki korelacji pomiędzy każdymi dwoma fazami ekspresji.

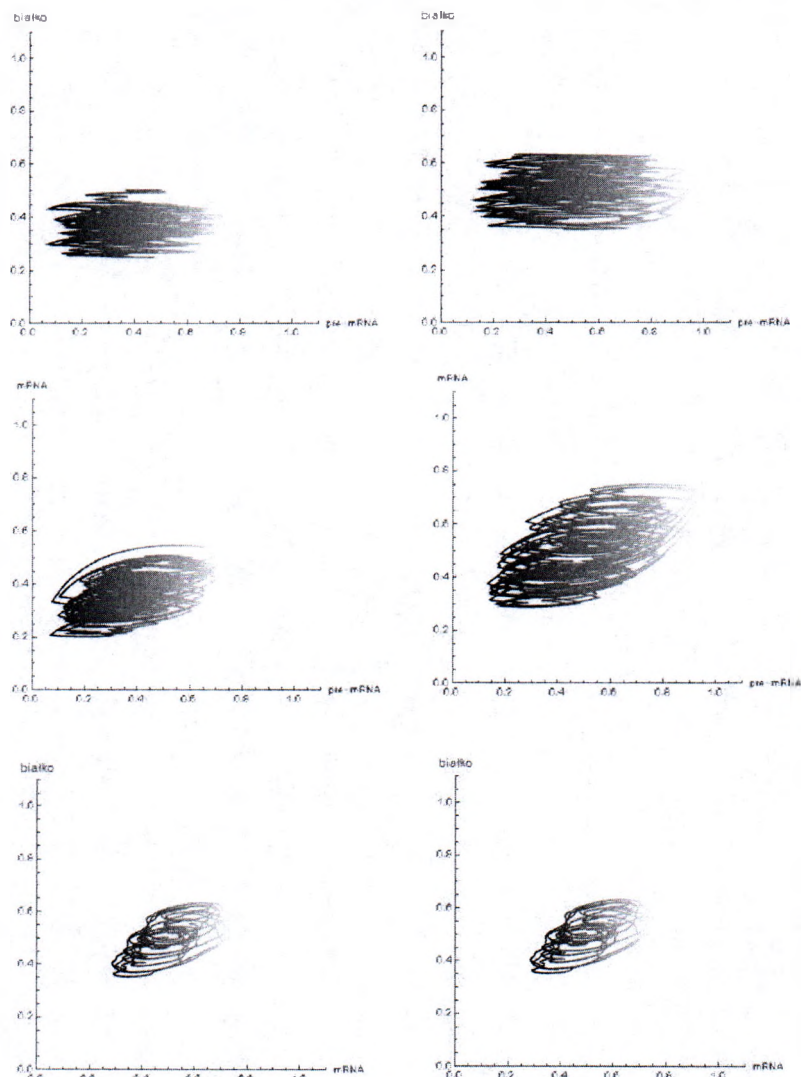


RYSUNEK 20. Trajektorie procesu stochastycznego (40) jako funkcje czasu. Rozważany jest warunek początkowy $x(0) = \frac{1}{2}, y(0) = \frac{1}{2}, z(0) = \frac{1}{2}, \gamma(0) = 0$ z wartościami parametrów $a = \frac{1}{2}, b = \frac{1}{3}, q_0 = 3, q_1 = 6$. Poziom pre-mRNA na rysunku u góry, poziom mRNA na rysunku w środku i poziom białek na rysunku na dole.

Podczas gdy poziomy pre-mRNA i mRNA (z wartościami współczynnika korelacji 0.555 dla stałych i 0.573 dla zależnych od poziomu białek

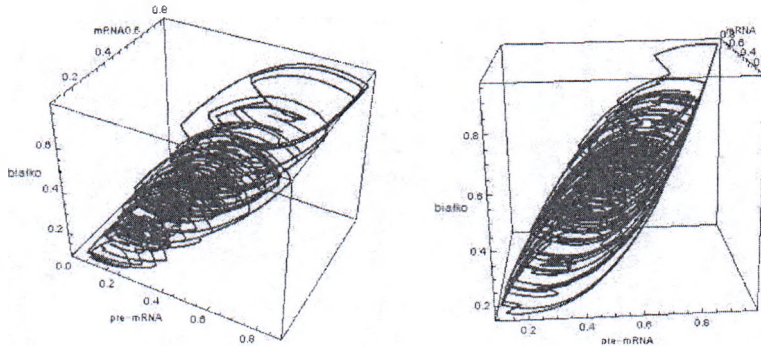


RYSUNEK 21. Trajektorie procesu stochastycznego (40) jako funkcje czasu. Rozważany jest warunek początkowy $x(0) = \frac{1}{2}, y(0) = \frac{1}{2}, z(0) = \frac{1}{2}, \gamma(0) = 0$ z wartościami parametrów $a = \frac{1}{2}, b = \frac{1}{3}, q_0 = 3, q_1 = 6z(t)$. Poziom pre-mRNA na rysunku u góry, poziom mRNA na rysunku w środku i poziom białek na rysunku na dole.



RYSUNEK 22. Dwuwymiarowe realizacje procesu stochastycznego (40) (bez osi czasu) obrazujące współzależność poziomów każdego dwóch typów produktów ekspresji genu (40). Rozważany jest warunek początkowy $x(0) = \frac{1}{2}, y(0) = \frac{1}{2}, z(0) = \frac{1}{2}, \gamma(0) = 0$ z wartościami parametrów $a = \frac{1}{2}, b = \frac{1}{3}, q_0 = 3$, dla stałych ($q_1 = 6$, po stronie lewej) i zależnych od poziomu białek ($q_1 = 6x_3$, po stronie prawej) funkcji intensywności przejścia.

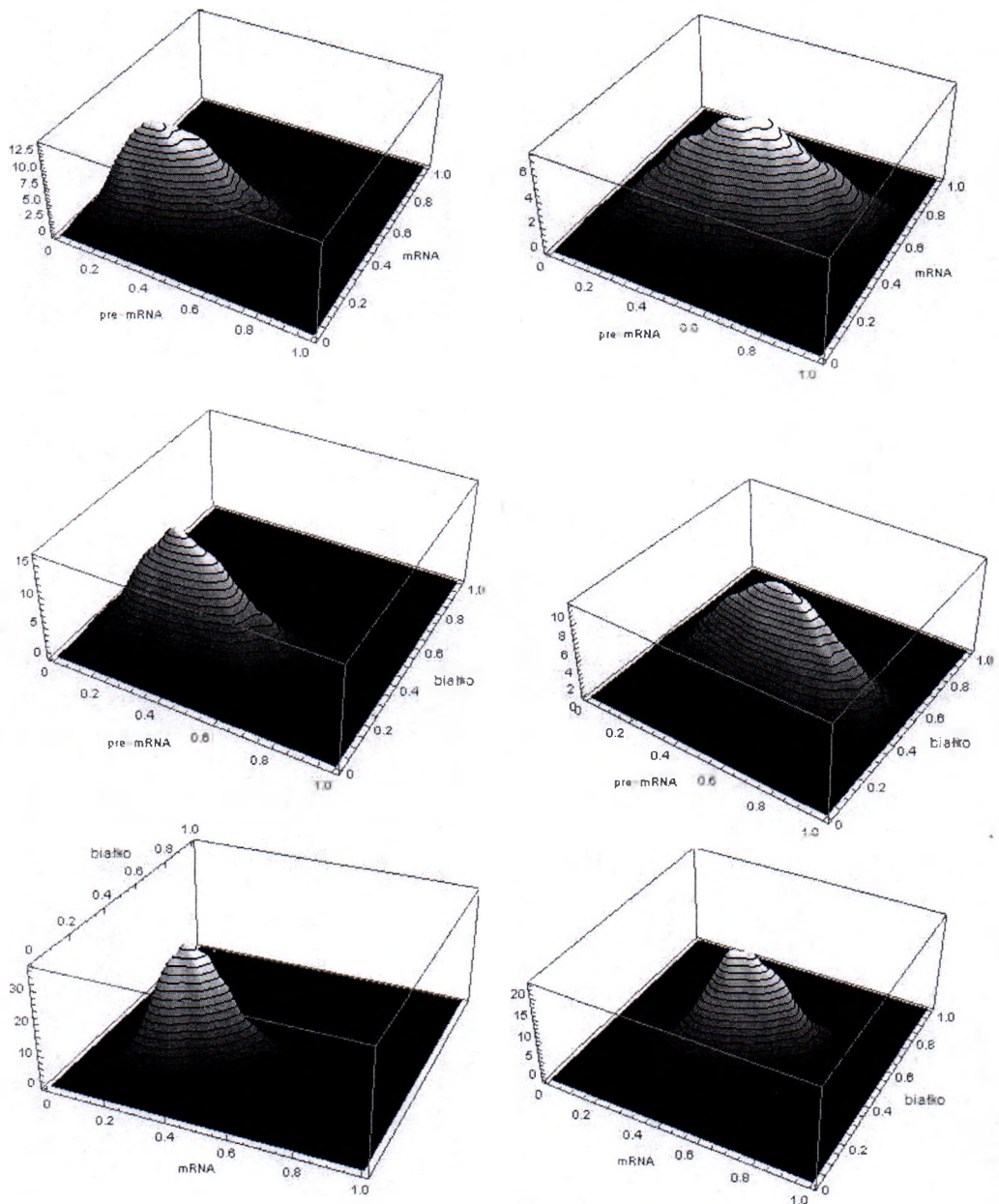
funkcji intensywności przejścia), jak również mRNA i białek (odpowiednio 0.685 i 0.668) były znacząco skorelowane, poziomy pre-mRNA i białek były dość słabo ze sobą związane (odpowiednio 0.07 i 0.058).



RYSUNEK 23. Szkic zbioru A (atraktora), czyli wizualizacja trójwymiarowych realizacji procesu (bez osi czasu), obrazująca współzależność poziomów wszystkich trzech typów produktów ekspresji genu (40). Warunek początkowy to $x(0) = \frac{1}{2}, y(0) = \frac{1}{2}, z(0) = \frac{1}{2}, \gamma(0) = 0$ z wartościami parametrów $a = 2, b = 10$ dla stałych ($q_1 = 6$, po stronie lewej) i zależnych od poziomu białek ($q_1 = 6x_3$, po stronie prawej) funkcji intensywności przejścia.

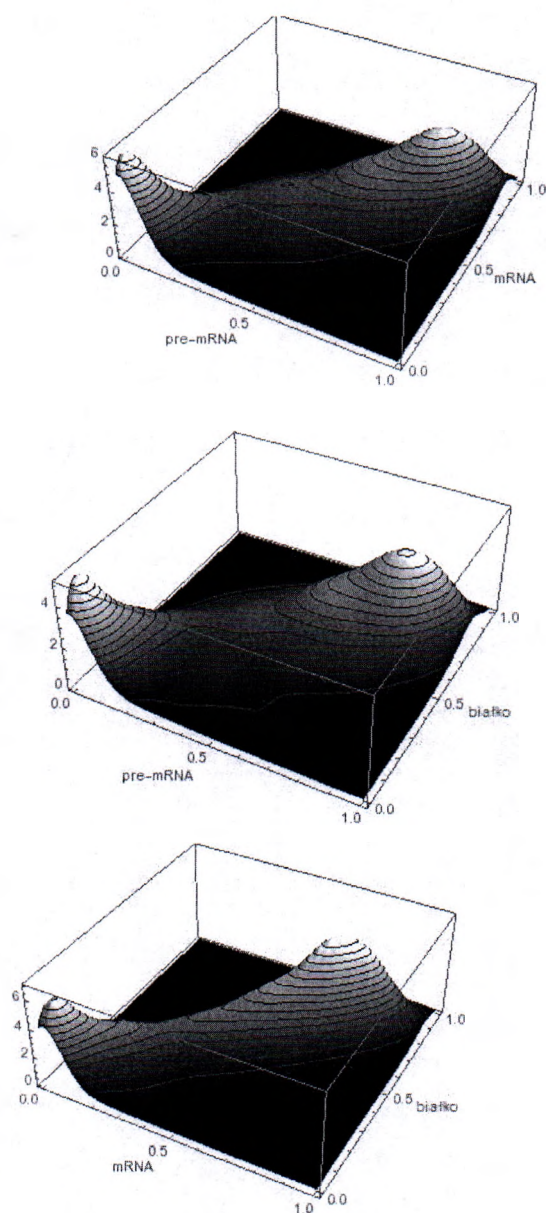
Nie zmieniając ustalonych wartości parametrów modelu, przeanalizowaliśmy rozkłady otrzymane poprzez symulacje procesu (40) w dwóch różnych przypadkach: odpowiednio ze stałymi i liniowo zależnymi od poziomu białka x_3 funkcjami intensywności przejścia do stanu nieaktywnego $q_1(x_1, x_2, x_3)$, co zostało zaprezentowane na rysunku (24). By zbadać rozkład procesu po upływie dostatecznie dużego czasu, naszkicowaliśmy dwuwymiarowe rozkłady brzegowe, to znaczy funkcje $\rho(t, x_1, x_2), \rho(t, x_2, x_3), \rho(t, x_1, x_3)$, gdzie (tak samo, jak w poprzednim rozdziale) $\rho(t, x_k, x_j) = f_0(t, x_k, x_j) + f_1(t, x_k, x_j)$. Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na rozszerzenie przestrzeni fazowej procesu o dodatkowy wymiar, znacząco wzrosło też zużycie mocy obliczeniowej komputera i czasu działania algorytmu. Z tego powodu, ograniczyliśmy się do czasu $T_F = 15$, nie zmniejszając przy tym liczby prób. Dokładniej mówiąc, rozkłady zostały aproksymowane przez rozkład empiryczny otrzymany z 5000 symulacji układu (40) do momentu czasowego $T_F = 15$ i stąd możemy oczekiwać (wspomina się o tym także w pracy [47]), że punkty postaci $(x(T_F), y(T_F), z(T_F), i)$ otrzymane w taki sposób będą dobrze aproksymować rozkład procesu w tak zadanej chwili czasowej. Siła fluktuacji, opisana przy pomocy funkcji intensywności przejścia, decyduje o obszerności rozkładu ρ : silniejsze fluktuacje dają obszerniejszy rozkład.

W tym modelu mamy ponadto do czynienia z interesującymi zachowaniami procesu przy pewnych założeniach. W części teoretycznej omówiliśmy i stwierdziliśmy istnienie dwóch specyficznych typów zachowania procesu w deterministycznej (adiabaticznej) granicy. W pierwszym

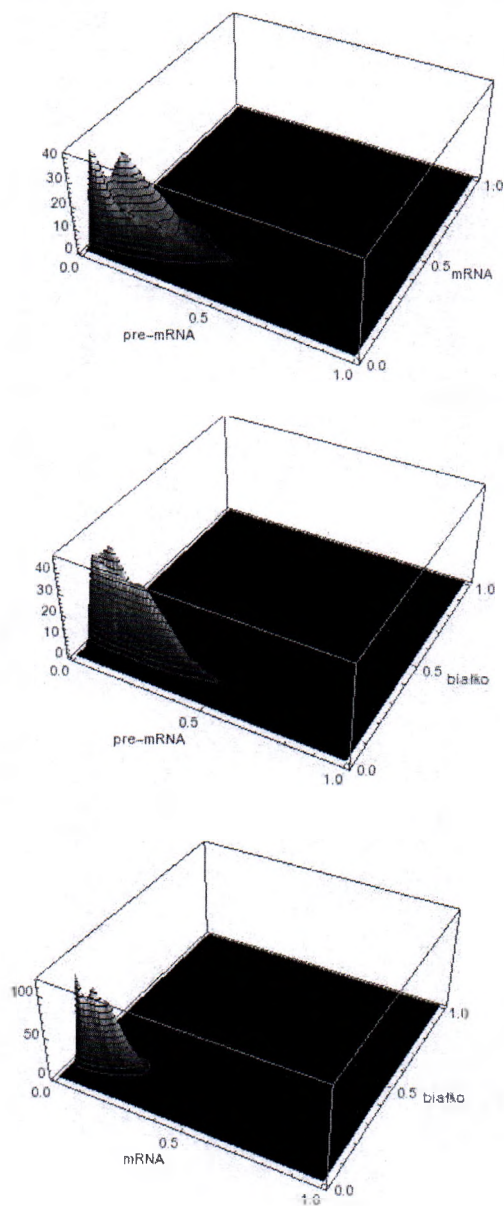


RYSUNEK 24. Prezentujemy rozkłady brzegowe $\rho(t, x_k, x_j) = f_0(t, x_k, x_j) + f_1(t, x_k, x_j)$, policzone dla czasu $t = 15$ wraz z symulacjami procesu reprezentowanego przez układ (40), powtórzone 5000 razy dla stałych (po stronie lewej) i zależnych od poziomu białek (po stronie prawej) funkcji intensywności przejścia.

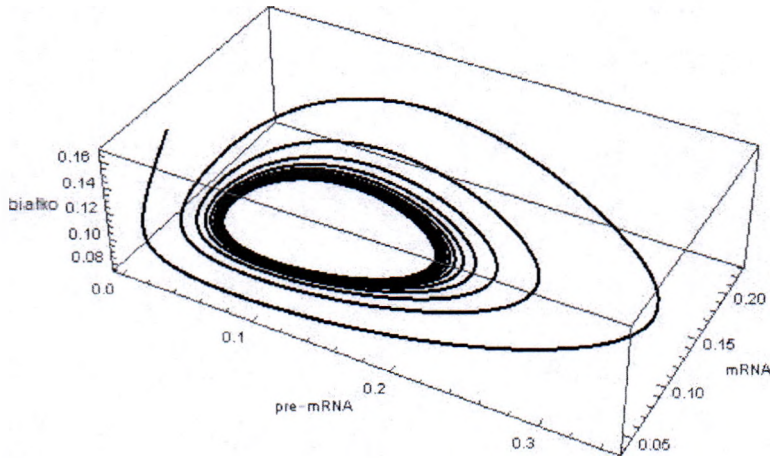
przypadku oczekujemy, że gdy funkcje intensywności przejścia q_0 i q_1 są dostatecznie duże oraz wartość oczekiwana przełącznika $\mathbb{E}\gamma$ jest równą funkcją poziomu białek x_3 , powinniśmy otrzymać rezultat, że



RYSUNEK 25. Bimodalne rozkłady brzegowe $\rho(t, x_k, x_j) = f_0(t, x_k, x_j) + f_1(t, x_k, x_j)$, policzone dla czasu $t = 15$ wraz z symulacjami procesu reprezentowanego przez układ (40) z $a = b = 1$ i z funkcjami intensywności przejścia $q_0(x_3) = 10(0.01 + x_3^2)$ oraz $q_1 = 10 \cdot 0, 2$.



RYSUNEK 26. Prezentujemy rozkłady brzegowe $\rho(t, x_k, x_j) = f_0(t, x_k, x_j) + f_1(t, x_k, x_j)$, policzone dla czasu $t = 15$ wraz z symulacjami procesu reprezentowanego przez układ (40) z $a = b = 1$ i z funkcjami intensywności przejścia $q_0 = n$, $q_1(x_3) = 9 \cdot 10^{10} n x_3^{10}$ z $n = 10$.

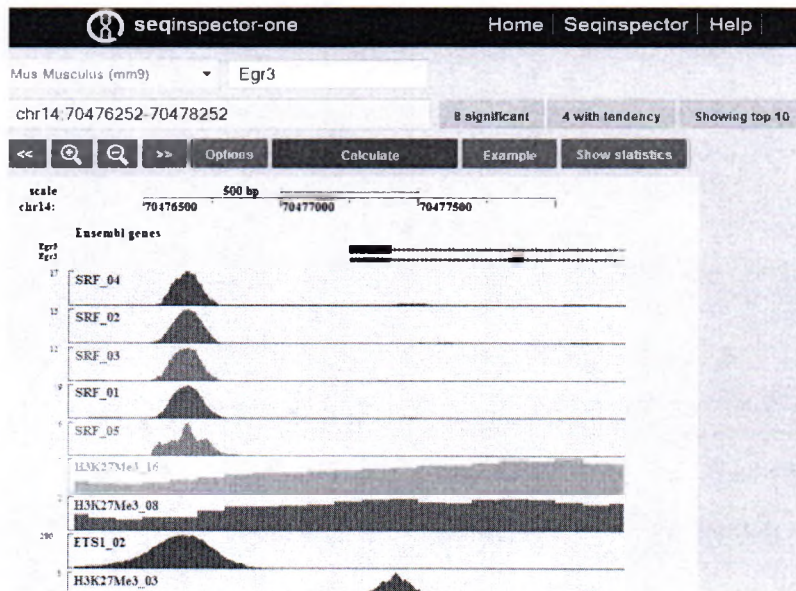


RYSUNEK 27. Cykl graniczny dla wartości parametrów $a = b = 1$ i funkcji intensywności przejścia $q_0^n \equiv n$ oraz $q_1^n(x_3) = 9 \cdot 10^{10} n x_3^{10}$ w granicy adiabatycznej.

rozkład stacjonarny jest bimodalny, do czego odnosi się rysunek 25. Z drugiej strony, gdy obydwie funkcje intensywności przejścia również są duże, ale tym razem $\mathbb{E}\gamma$ jest malejącą funkcją poziomu białek x_3 , obserwujemy po przejściu do granicy deterministycznej istnienie cyklu granicznego. Jednakże, po wykonaniu symulacji procesu przez dostatecznie długi czas, spodziewamy się otrzymać gęstość skoncentrowaną blisko wspomnianego cyklu granicznego. Prezentujemy porównanie rozkładów procesu stochastycznego (rysunek 26) i jego deterministycznej aproksymacji w granicy adiabatycznej (rysunek 27). Ten typ zachowania zwraca szczególną uwagę, ponieważ nie występuje w modelu złożonym z dwóch równań i omawianym w pracy [47]. A zatem wykonana analiza utwierdza nas w przekonaniu, że chociaż w układach złożonych z większej liczby równań takich, jak w układzie (40) wiele cech może pozostać w analogii do układu dwóch równań, mogą pojawić się własności, charakterystyczne tylko dla układów o bogatszej dynamice.

V. Inne wyniki: aplikacje bioinformatyczne

Przy okazji budowania ogólnych modeli matematycznych procesów biologicznych, w których występują parametry (a tak jest w przypadku modeli opartych o PDMP), pojawia się pytanie, które z szerokiego zakresu dopuszczalnych parametrów pasują do opisu rzeczywistości. Jednakże, poza parametrami liczbowymi występującymi w równaniach (r w przypadku modelu dwuwymiarowego ekspresji genów, a i b w przypadku modelu trójwymiarowego, a_1 i a_2 w modelu inhibicji enzymów), w procesie stochastycznym PDMP istotną rolę odgrywają również funkcje intensywności przejścia między dwoma stanami aktywności: q_0 i q_1 . Teza o zależności tych funkcji od poziomu białka znajduje często potwierdzenie eksperymentalne. Do badania interakcji genów stworzono przy współudziale autora dwa narzędzia bioinformatyczne: Seqinspector [54], służący do statystycznej weryfikacji wpływu czynników transkrypcyjnych na ekspresję genów oraz AnnoGene [73] (udział autora rozprawy dominujący) - identyfikujący konkretne geny. Daje to perspektywy na dobieranie, w zależności od typu i ilości czynników transkrypcyjnych indukujących proces transkrypcji, właściwego doboru funkcji intensywności przejścia. Propozycja zastosowania to zidentyfikowanie za pomocą Seqinspector i AnnoGene czynników transkrypcyjnych genu, dobranie ze względu na ich biologiczne własności funkcji intensywności przejścia między stanami, a następnie zbudowanie modelu opartego o PDMP i jego analiza. Nie wchodzimy tutaj w bezpośrednio niezwiązane z tematyką rozprawy detale związane z komputerową implementacją obydwu narzędzi, które zostały opisane w zacytowanych pracach. Konkretnie przykłady są ponadto szczegółowo opisane w dokumentacji tych narzędzi, dostępnej wraz z nimi w internecie; odpowiednio na stronach <http://seqinspector.cremag.org> (Seqinspector) oraz <http://bedanno.cremag.org> (AnnoGene).



RYSUNEK 28. SeqInspector, [54] - narzędzie do badania wpływu czynników transkrypcyjnych na ekspresję genu, wspomagane przez AnnoGene [73] - identyfikator genów ulegających ekspresji mogą znaleźć wykorzystanie przy doborze funkcji intensywności przejścia w procesie PDMP.

VI. Podsumowanie

W niniejszej rozprawie przedstawiliśmy teoretyczne podstawy procesu stochastycznego PDMP, wraz ze skróconym rysem historycznym oraz podziałem tej bogatej rodziny procesów stochastycznych na podklasy. Następnie, opisaliśmy jego liczne zastosowania biologiczne oraz zarówno starsze, jak i przede wszystkim nowe wyniki w tej dziedzinie, ze szczególnym uwzględnieniem badania asymptotyki długoczasowej tych procesów. Uzyskane wyniki sprawdziliśmy poprzez komputerowe symulacje trajektorii procesu, a ponadto zaproponowaliśmy dodatkowo narzędzia bioinformatyczne, które mogą odegrać istotną rolę w praktycznych zastosowaniach modeli do realnych genów lub układów genów. Z oczywistych względów, nie jest to opracowanie, które całkowicie wyczerpuje temat, jednakże daje to pewien wgląd w rodzinę procesów biologicznych, do modelowania których to narzędzie jest używane w sposób naturalny; wszak koncepcja stochastycznego przełączania się między dwoma (lub więcej) stanami genu była postulowana przed pojawieniem się pierwszych matematycznych modeli takich zjawisk, o czym mówiliśmy. Zwracamy uwagę, że nie dokładamy zaburzenia o losowym charakterze do modeli uznawanych powszechnie za rządzące się wyłącznie deterministycznymi prawami, czyli tam, gdzie o losowości nigdy wcześniej nie mówiono. Konieczność uwzględnienia sterowania stochastycznym ruchem cząsteczek była poruszana w pracach biologicznych postulujących taki charakter modeli, choć wcześniej nie precyzowano pod względem matematycznym, jak to zaburzenie dokładnie ma działać. W pracy [47] powiązано jednak to zaburzenie z procesami Markowa, a w pracy [10] zidentyfikowano formalnie jako PDMP. Obecnie wciąż powstają nowe modele oparte o PDMP, jednocześnie ciągle rozwija się teoria odpowiedzialna za weryfikację ich matematycznej poprawności.

W tej pracy zostały szczegółowo zbadane modele inhibicji enzymów oraz trójfazowej ekspresji genów. Z wyżej wymienionych powodów wybraliśmy proces stochastyczny PDMP jako matematyczne narzędzie do ich zbudowania. W pierwszym przypadku odpowiadamy na pytanie o możliwość analizy modeli opartych o układy równań różniczkowych kawałkami różniczkowalne, a w drugim, co prawda o układy liniowe, ale o trajektoriach w przestrzeni trójwymiarowej. Po sprawdzeniu, że w obydwu przypadkach taka konstrukcja jest możliwa i po jej wykonaniu, przeszliśmy na język półgrup Markowa (choć nie jest to jedyna droga),

żeby zbadać długoczasowe zachowanie rozkładów procesu. W obydwu przypadkach uzyskano wynik mówiący o tym, że półgrupa Markowa jest asymptotycznie stabilna, a zatem wiemy, że istnieje graniczna gęstość stacjonarna dla procesu, czyli taka, że startując z rozkładu absolutnie ciągłego, również w granicy czasu zbiegającego do nieskończoności proces będzie miał rozkład absolutnie ciągły. Wyzaczyliśmy zbiory, które są nośnikami (w zdefiniowanym na początku niniejszej rozprawy znaczeniu) tej gęstości, a uzyskane wyniki sprawdziliśmy poprzez stworzone w środowisku Mathematica, a oparte na znanej idei algorytmu Gillespie symulacje procesu PDMP, rysując jego wybrane realizacje. W modelu z trójwymiarową ciągłą częścią przestrzeni stanów przy odpowiednich założeniach pojawiły się interesujące typy zachowań: bistabilność oraz istnienie cyklu granicznego. Ważną cechą jest, że ten drugi efekt nie występuje w wersji tego modelu z dwoma równaniami, a więc badanie modyfikacji nawet dość prostych modeli poprzez dokładanie analogicznych, nowych równań potrafi nas jeszcze zaskoczyć. Ponadto, wspomnieliśmy o stworzonych bioinformatycznych narzędziach; SeqInspectorze i AnnoGene, które opierając się na danych uzyskanych eksperymentalnie, mogą stanowić wskazówkę w doborze funkcji intensywności przejścia przy modelowaniu przemian zachodzących w konkretnych genach.

Chcielibyśmy jeszcze w tym miejscu wspomnieć o kolejnych perspektywach badawczych. Rozwój teorii procesów PDMP w ostatnich latach sprawia, że należy zadać kolejne pytania, gdy pojawiają się komplikacje innej natury, na przykład sytuacja, gdy prawe strony równań różniczkowych charakteryzujących model nie są nawet kawałkami liniowe. Jednym z problemów jest uogólniony model różnicowania się komórek macierzystych kontrolowany przez substancję cytokinę, przebadany najpierw w wersji deterministycznej w [13], a zbudowany jako PDMP i analizowany w [57]. W tym modelu proces PDMP jest dany równaniem $\xi(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t), a(t))$, gdzie

$$(63) \quad \begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = (2a(t)s(t) - 1)p_1x_1(t) - \mu_1x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = (2a(t)s(t) - 1)p_2x_2 + 2(1 - a(t)s(t))p_1x_1(t) - \mu_2x_2 \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = 2(1 - a(t)s(t))p_{n-1}x_{n-1}(t) - \mu_nx_n, \end{cases}$$

gdzie $s(t)$ w nieliniowy sposób zależy od $x_n(t)$, zaś $a(t)$ to frakcja samoodnowy pełniąca rolę stochastycznego przełącznika między układami dynamicznymi. Techniczne założenia dotyczące pozostałych parametrów układu deterministycznego zostały opisane w pracy [13]. Założenia o funkcjach intensywności przejścia i funkcji rozkładu położenia po skoku pozostają takie, jak w modelach ekspresji genów. W pracy [57]

ten model został przeanalizowany w przypadku $n = 2$. Powstaje pytanie, czy uda się przeprowadzić zbliżone badanie w wyższych wymiarach, gdyż podejście zaproponowane przez autora niniejszej rozprawy w rozdziale IV już dla tej klasy modeli wydaje się być nieodpowiednie. A zatem, problem dotyczący analizy modeli o ciągłej części przestrzeni stanów wyższego wymiaru niż 2, a postawiony przez F. Malrieu w pracy [49] nie jest jeszcze w pełni zbadany. Można prognozować, że jedną z wczesnych dróg analizy takich modeli będą metody numeryczne.

Bardzo ciekawy do zbadania jest w szczególności model produkcji substancji subtyliny przez bakterię *Bacillus subtilis* [68]. W tym modelu musimy uwzględnić aż pięć zmiennych ciągłych: poziom populacji bakterii x_1 , poziom dostępnego pożywienia x_2 oraz poziomy x_3, x_4, x_5 koncentracji trzech białek biorących udział w produkcji subtyliny: SigH, SpaRK i SpaS, odpowiednio. Komplikacje pojawiają się z dwóch powodów. Po pierwsze, zmienność w czasie populacji bakterii jest opisywana przez równanie nieliniowe. Po drugie, wszystkie trzy białka ewoluują w sposób zależny od przyjmujących tylko wartości 0 lub 1 funkcji $\gamma_3, \gamma_4, \gamma_5$, przy czym dwie z nich regulowane są stochastycznie, a jedna w sposób podobny do sposobu przedstawionego w rozdziale III: zmienia swoją wartość po przekroczeniu krytycznego poziomu. Konkretnie, rozważamy proces PDMP dany jako $\eta(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t), x_5(t), \gamma_3(t), \gamma_4(t), \gamma_5(t))$, gdzie:

$$(64) \quad \begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = rx_1 \left(1 - \frac{x_1}{D_\infty(x_2)}\right) \\ \frac{dx_2}{dt} = -k_1x_1 + k_2x_5 \\ \frac{dx_3}{dt} = k_3\gamma_5 - l_3x_3 \\ \frac{dx_4}{dt} = k_4\gamma_4 - l_4x_4 \\ \frac{dx_5}{dt} = k_5\gamma_3 - l_5x_5 \end{cases},$$

w powyższym układzie równań $D_\infty(x_2) = \min\{\frac{x_2}{X_0}, D_{\max}\}$, natomiast $X_0, D_{\max}, k_1, \dots, k_5, l_1, \dots, l_5, r$ są stałymi. Funkcja γ_3 zmienia wartość z 1 na 0, gdy poziom x_2 przekroczy pewien ustalony próg $\epsilon > 0$, zaś γ_4 i γ_5 są stochastycznymi przełącznikami, regulowanymi przez funkcje intensywności przejścia między stanami, których zdefiniowanie w tym modelu, jak i funkcji rozkładu położenia po skoku jest nieco bardziej skomplikowane, niż w modelach rozważanych wcześniej w niniejszej rozprawie, ale zostało dokładnie opisane w opracowaniu [43]. Połączenie metod zaprezentowanych w rozdziałach III i IV może, przy ewentualnych dodatkowych założeniach, stanowić punkt wyjścia do analizy asymptotyki długoczasowej tego procesu.

Na końcu chcielibyśmy zwrócić uwagę, że zaprezentowane inspiracje biologiczne nie są w zupełności wiążące i procesy typu PDMP mogą służyć do opisu znacznie szerszej klasy zjawisk, które podlegają losowości. Uważamy, że duża dowolność w doborze parametrów takich modeli

powinna stanowić motywację do konfrontacji teoretycznych lub symulowanych komputerowo wyników z eksperymentami, tak jak to często ma miejsce, zwłaszcza gdy w grę wchodzi badanie ekspresji konkretnych genów lub rodzin genów. Ponadto, nadchodzi czas na powstanie systematycznego opisu sposobu analizy takich modeli (przynajmniej w wymiarze 2), gdyż na chwilę obecną nie jest on jeszcze kompletny. Należy na przykład podać opis konstrukcji atraktora stochastycznego w zależności od ilości i typu punktów stacjonarnych semipotoków, które stanowią deterministyczną część PDMP. Na chwilę obecną, wydaje się, że nie ma na to uniwersalnego sposobu i obecność w układach punktów stacjonarnych, które nie są stabilne, takich jak siodła, zmienia sposób konstrukcji takiego zbioru. Prace nad stworzeniem systematycznego opisu, wspólnie z P.R. Paździorkiem, są obecnie dalej prowadzone.

Bibliografia

- [1] L.J.S. Allen: *An Introduction to Stochastic Processes with Applications to Biology*. Chapman Hall/CRC Press, Boca Raton (2010)
- [2] H. Asai, M.F. Morales: *Stochastic Aspects of Enzyme Inhibition*. *Biochemistry*. **4(5)**, 830-838 (1965)
- [3] R.A. Azizyan, A.E. Gevorgyan, V.B Arakelyan: *Mathematical Modeling of Uncompetitive Inhibition of Bi-Substrate Enzymatic Reactions*. *Int. J. Biol. Life Sci. Eng.* **7(10)** (2013)
- [4] O. Boxma, H. Kaspi, O. Kella, D. Perry: *On/Off Storage Systems with State-Dependent Input, Output and Switching Rates*. *Probability in the Engineering and Informational Sciences*, **19**, 1-14 (2005)
- [5] J.H. Fromm, M. Hargrove: *Essentials of Biochemistry*. Springer (2012)
- [6] M. Benaïm, S. Le Borgne, F. Malrieu, P. A. Zitt: *Qualitative properties of certain piecewise deterministic Markov processes*, *Ann. Inst. H. Poincaré Probab. Statist.* **51(3)**, 1040-1075 (2015)
- [7] M. Benaïm, S. Le Borgne, F. Malrieu, P. A. Zitt: *Quantitative ergodicity for some switched dynamical systems*, *Electron. Comm. Probab.* **17(56)**, 1-14 (2012)
- [8] Y. Bakhtin, T. Hurth: *Invariant densities for dynamical systems with random switching*. *Nonlinearity*. **25**, 2937-2952 (2012)
- [9] W.J. Blake, M. Kaern, C.R. Cantor, J.J. Collins: *Noise in eucaryotic gene expression*. *Nature*. **422**, 633-637 (2003)
- [10] A. Bobrowski, K. Pichór, T. Lipniacki, R. Rudnicki: *Asymptotic behavior of distribution of mRNA and protein levels in a model of stochastic gene expression*. *J. Math. Anal. Appl.* **333**, 753-769 (2007)
- [11] A. Bobrowski: *Degenerate convergence of semigroups related to a model of stochastic gene expression*. *Semigroup Forum* **73**, 345-366 (2006)
- [12] A. Crudu, A. Debussche, A. Muller, O. Radulescu: *Convergence of stochastic gene networks to hybrid piecewise deterministic processes*. *Ann. Appl. Probab.* **22(5)**, 1822-1859 (2012)
- [13] A. Marciniak-Czochra, T. Stiehl, W. Jaeger, A.D. Ho, W. Wagner: *Modelling of asymmetric cell division in hematopoietic stem cells-regulation of self-renewal is essential for efficient repopulation*. *Stem Cells Dev.* **18 (3)**, 377-385 (2009)
- [14] F. Colonius, W. Kliemann: *The Dynamics of Control*. *Appl. Math. Sci.* Springer Science & Business Media, Nowy Jork (2000)
- [15] K.M. Cook, W.D. Figg: *Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects*. *CA Cancer J Clin.* **60(4)**, 222-243 (2010)
- [16] M.H.A. Davis: *Piece-wise deterministic Markov processes: a general class of non-diffusion stochastic processes*. *J.R Stat. Soc. B* **46**, No. 3, 353-388 (1984)
- [17] M.H.A. Davis: *Lectures on Stochastic Control and Nonlinear Filtering*. Springer-Verlag, Berlin (1984)
- [18] V. Dumas, F. Guillemin, P.H. Robert: *A Markovian analysis of additive-increase multiplicative-decrease algorithms*. *Adv. in Appl. Probab.* (34(1)), 85-111 (2002)

- [19] P. Embrechts, H. Schmidli: *Ruin Estimation for a General Insurance Risk Model*. Adv. in Appl. Probab. **26**(2), 404–422 (1994)
- [20] N. Friedman, L. Cai, X.S. Xie: *Linking Stochastic Dynamics to Population Distribution: An Analytical Framework of Gene Expression*. Phys. Rev. Lett. **97** (2006)
- [21] D.T. Gillespie: *Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions*. J. Phys. Chem. **81**(25), 2340-2361 (1977)
- [22] B.C. Goodwin: *Oscillatory behavior in enzymatic control processes*. Adv. Enzyme Regul. **3**, 425-438 (1965)
- [23] H.H. Gorris, D.M. Rissin, D.R. Walt: *Stochastic inhibitor release and binding from single-enzyme molecules*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **104**(45), 17680–17685 (2007)
- [24] F. Gognard, H. de Jong, J.L. Gouzé: *Piecewise-Linear Models of Genetic Regulatory Networks: Theory and Example*. In Lecture Notes in Control and Information Sciences - Biology and Control Theory: Current Challenges , 235-255 (2007)
- [25] J.L. Gouzé, T. Sari: *A class of piecewise linear differential equations arising in biological models*. Dyn. Syst. **17**(4), 299-316 (2002)
- [26] R. Z. Hasminskii: *Ergodic properties of recurrent diffusion processes and stabilization of the solutions of the Cauchy problem for parabolic equations*. Teor. Vero-yatnost. Primen. (in Russian) **5**, 196–214 (1960)
- [27] B. Hat-Plewińska: *Wpływ ilości kopii genu na dynamikę sieci regulatorowych w komórce*. Rozprawa doktorska, IPPT PAN, Warszawa (2009)
- [28] B.Hat, P. Paszek, M. Kimmel, K. Piechór, T. Lipniacki: *How the number of alleles influences gene expression*. J. Stat. Phys. **128**, 511-533 (2007)
- [29] E. Hille, R.S. Phillips: *Functional Analysis and Semigroups*. (ed.) Amer. Math. Soc. Colloq. Publ., vol.31, Amer. Math. Soc., Providence, RI (1957)
- [30] J. Hu, J. Lygeros, S. Sastry: *Towards a theory of stochastic hybrid systems*. In N. Lynch and B.H. Krogh, editors, Hybrid Systems: Computation and Control, 3rd International Workshop, Pittsburgh, PA, volume 1790 of Lecture Notes in Computer Science, pages 160–173. Springer-Verlag (2000).
- [31] J. Jaruszewicz, P.J. Żuk, T. Lipniacki: *Type of noise defines global attractors in bistable molecular regulatory systems*. J. Theor. Biol. **317**, 140-151 (2013)
- [32] H. de Jong: *Modeling and simulation of genetic regulatory systems: A literature review*. J. Comp. Biol., **79**, 726–739 (2002)
- [33] R. Rudnicki, A. Tomski: *On a stochastic gene expression with pre-mRNA, mRNA and protein contribution*. Przyjęta do druku w J. Theor. Biol. (2015)
- [34] T.B. Kepler, T.C. Elston: *Stochasticity in Transcriptional Regulation: Origins, Consequences and Mathematical Representations*. Biophys. J. Volume **81**, 3116-3136 (2001)
- [35] M. Komorowski, J. Miękisz, A.M. Kierzek: *Translational repression contributes greater noise to gene expression than transcriptional repression.*, Biophys. J. Volume **96**, 372-384 (2009)
- [36] J.K. Kim, J.C. Marioni: *Inferring the kinetics of stochastic gene expression from single-cell RNA-sequencing data*. Genome Biol. **14** R7 (2013)
- [37] J. Klamka: *Controllability of dynamical systems - a survey*. Arch.Contr.Sci. **2**, 281-307 (1993)
- [38] J. Klamka: *Controllability of Dynamical Systems*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1991)
- [39] T. Komorowski, J. Tyrcha: *Asymptotic properties of some Markov operators*. Bull. Polish Acad. Sci. Math. **37**, 221-228 (1989)

- [40] D.S. Latchman: *Transcription factors: an overview*. *Transcription factors: an overview*. Int J Biochem Cell Biol. **29**(12), 1305-1312 (1997)
- [41] H. Lodish, A. Berk, C.A. Kaiser, M. Krieger, A. Bretscher, H. Ploegh, A. Amon, M.P. Scott *Molecular Cell Biology*. Freeman, W. H. and Company, Ed. Seventh (2012)
- [42] J. Luczka, R. Rudnicki: *Randomly flashing diffusion: Asymptotic properties*. J. Stat. Phys. **83**, 1149–1164 (1996)
- [43] P. Kouretas, K. Koutroumpas, J. Lygeros, Z. Lygerou: *Stochastic Hybrid Modeling of Biochemical Processes*. Stochastic Hybrid Systems (2006)
- [44] L. Michaelis, M.L. Menten: *Die Kinetik der Invertinwirkung*. Biochem. Z. **49**, 333-369 (1913)
- [45] J.D. Murray: *Mathematical Biology: An Introduction*. 3rd edition. Springer, New York, 175-188 (2002)
- [46] A. Lasota, M.C. Mackey: *Chaos, Fractals and Noise. Stochastic Aspects of Dynamics*. Appl. Math. Sci., **97**. Springer, Nowy Jork (1994)
- [47] T. Lipniacki, P. Paszek, A. Marciniak-Czochra, AR. Brasier, M. Kimmel: *Transcriptional stochasticity in gene expression*. J. Theor. Biol. **238**, 348-367 (2006)
- [48] T. Lipniacki, K. Pruszynski, P. Paszek, AR. Brasier, M. Kimmel: *Single TNF α trimers mediating NF- κ B activation: stochastic robustness of NF- κ signalling*. BMC Bioinformatics **8**:376 (2007)
- [49] F. Malrieu: *Some simple but challenging Markov processes*. Ann. Fac. Sci. Toulouse Math. Zaakceptowana (2014)
- [50] J. Norris: *Simplified Malliavin calculus*. In: Séminaire de probabilités XX. Lecture Notes in Mathematics, Vol. 1024, 101-130. Springer, New York (1986)
- [51] J. Peccoud, B. Ycart: *Markovian modeling of gene-product synthesis*. Theor. Popul. Biol. **48**(2), 222-234 (1995)
- [52] J.M. Pedraza, J. Paulsson: *Effects of Molecular Memory and Bursting on Fluctuations in Gene Expression*. Science, **319**, 339-343 (2008)
- [53] P. Cui, S. Zhang, F. Ding, S. Ali, L. Xiong: *Dynamic regulation of genome-wide pre-mRNA splicing and stress tolerance by the Sm-like protein LSm5 in Arabidopsis*. Genome Biol. 15(1): R1 (2014)
- [54] M. Piechota, M. Korostyński, J. Ficek, A. Tomski, R. Przewłocki: *Seqinspector: position-based navigation through the ChIP-seq data landscape to identify gene expression regulators*. Wstępnie przyjęta do BMC Bioinf., narzędzie dostępne online na stronie <http://seqinspector.cremag.org> (2015)
- [55] K. Pichór, R. Rudnicki, M. Tyran-Kamińska: *Markov Semigroups and Their Applications*. Lecture Notes in Physics **597**, 215-238 (2002)
- [56] K. Pichór, R. Rudnicki, M. Tyran-Kamińska: *Stochastic Semigroups and Their Applications to Biological Models*. Demonstratio Math. Vol. **XLV** No 2, 463-494 (2012)
- [57] P. Paździorek: *A stochastic perturbation of the fraction of self-renewal in the model of stem cells differentiation*. Artykuł dostępny na stronie <http://mmns.mimuw.edu.pl/preprints> (2013)
- [58] T. Maniatis, R. Reed: *An extensive network of coupling among gene expression machines*. Nature **416**, 499-506 (2002)
- [59] S.I. Rubinow: *A maturity time representation for cell populations*. Biophys. J. **8**, 1055-1073 (1968)
- [60] K. Pichór, R. Rudnicki: *Stability of Markov semigroups and applications to parabolic systems*. J. Math. Anal. Appl. **215**, 56–57 (1997)
- [61] K. Pichór, R. Rudnicki: *Continuous Markov semigroups and stability of transport equations*. J. Math. Anal. Appl. **249**, 668-685 (2000)

- [62] R. Rudnicki: *On asymptotic stability and sweeping for Markov operators*. Bull. Polish Acad. Sci. Math. **43**, 245-262 (1995)
- [63] R. Rudnicki: *Markov Operators: Applications to diffusion processes and population dynamics*. Appl. Math., **27**,1, 67-238 (2000)
- [64] R. Rudnicki, K. Pichór, M. Tyran-Kamińska: *Markov semigroups and their applications*, in: Dynamics of Dissipation, P. Garbaczewski and R. Olkiewicz (eds.), Lecture Notes in Physics **597**, 215-238, Springer, Berlin (2002)
- [65] R. Rudnicki: *Modele i metody biologii matematycznej*, Księgozbiór Matematyczny IMPAN, Warszawa, 2014
- [66] D.W. Siemann: *The unique characteristics of tumor vasculature and preclinical evidence for its selective disruption by Tumor-Vascular Disrupting Agents*. Cancer Treat Rev. **37**(1), 63-74 (2011)
- [67] N.R. Silvaggi, H.R. Josephine, A.P. Kuzin, R. Nagarajan, R.F. Pratt, J.A. Kelly: *Crystal structures of complexes between the R61 DD-peptidase and peptidoglycan-mimetic beta-lactams: a non-covalent complex with a "perfect penicillin"*. J.Mol.Biol. 521-533 (2005)
- [68] J. Hu, W.C. Wu, S.S. Sastry: *Modelling subtilin production in bacillus subtilis using stochastic hybrid systems*. In Hybrid Systems: Computation and Control, R. Alur and G.J. Pappas (eds.), LNCS vol.2993, Springer-Verlag, Berlin, 417-431 (2004)
- [69] R.B. Stein: *A theoretical analysis of neuronal variability*. Biophys. J. **5**, 37-68 (1967)
- [70] R. Rudnicki, M. Tyran-Kamińska: *Piecewise Deterministic Markov Process in Biological Models*. Springer Proceedings in Mathematics and Statistics: Semigroups of Operators **113** - Theory and Applications, 235-255 (2015)
- [71] J. Tyrcha: *Asymptotic stability in a generalized probabilistic/deterministic model of the cell cycle*. J. Math. Biology **26**, 465-475 (1988)
- [72] A. Tomski: *The Dynamics of Enzyme Inhibition Controlled by Piece-wise Deterministic Markov Process*. Springer Proceedings in Mathematics and Statistics: Semigroups of Operators **113** - Theory and Applications, 299-316 (2015)
- [73] A. Tomski, M. Piechota, R. Przewlocki: *AnnoGene: RESTful web service to annotate genomic features*. J. Appl. Comput. Sci. Methods **6** (2), 101-110 (2014)
- [74] W. Tucker: *The Lorenz attractor exists*. C. R. Acad. Sci. Paris S'er. I Math. **328**, 1197-1202 (1999)
- [75] J.D. Watson, T.A Baker, S.P Bell, A Gann, M Levine, R Losick: *Molecular Biology of the Gene*. Benjamin Cummings, Ed. Seventh (2013)
- [76] T. Wang, M. Yang, J. Chen, T. Watkins, C. Xiuyun: *Inhibition of B16 melanoma growth in vivo by retroviral vector-mediated human ribonuclease inhibitor*. Angiogenesis. **8**, 73-81 (2005)
- [77] Y. Wang, Y. Hori, S. Hara, F.J. Doyle III: *Collective Oscillation Period of Inter-Coupled Biological Negative Cyclic Feedback Oscillators*. IEEE Transactions on Automatic Control **60**(5), 1392-1397 (2015)
- [78] M.C. Mackey and M. Tyran-Kamińska: *Dynamics and density evolution in piecewise deterministic growth processes*. Ann. Polon. Math. **94**, 111-129 (2008)
- [79] K. Yap and E.V. Makeyev: *Regulation of gene expression in mammalian nervous system through alternative pre-mRNA splicing coupled with RNA quality control mechanisms*. Mol. Cell. Neurosci. **56**, 420-428 (2013)
- [80] F. Xin, A. Wallqvist, J. Reifman: *A systems biology framework for modeling metabolic enzyme inhibition of Mycobacterium tuberculosis*. BMC Sys. Biol. **3:92** (2009)

- [81] W. Walter: *Differential and Integral Inequalities*. Ergeb. Math. Granzgeb., vol. 55, Springer (1970)
- [82] R. Azaïs, J.-B. Bardet, A. Génadot, N. Krell and P.-A. Zitt: *Piecewise deterministic Markov process - recent results*. ESAIM: Proceedings. 44, 276-290 (2014)
- [83] <http://www.wolfram.com/mathematica>
- [84] <http://www.imperial.ac.uk/people/mark.davis>