

Nieujemność rozwiązań, stabilność i bifurkacja Hopfa w modelach reakcji biochemicznych z opóźnieniem

Marek Bodnar

Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki,
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki,
Uniwersytet Warszawski

Między teorią a zastosowaniami — matematyka w działaniu,
Będlewo, 25–30 maja 2015



KAPITAŁ LUDZKI
CZŁOWIEK – NAJLEPSZA INWESTYCJA!



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Projekt jest współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

O czym będę mówił

Na przykładzie dwóch modeli reakcji biochemicznych, będę chciał powiedzieć:

- dlaczego analiza matematyczna modeli jest ważna;
- do jakich błędów może prowadzić brak tej analizy (czyli skonstruowanie modelu i przeprowadzenie symulacji).

1 Degradacja białka na dwa sposoby: szybki i z fosforylacją

- Reakcja i model
- Ujemne rozwiązania
- Poprawiony model

2 Ekspresja genu białka Hes1

- Proces, model i jego podstawowe własności
- Asymptotyka rozwiązań
- Stabilność bifurkacji
- Dyfuzja czy opóźnienie?
- Globalna stabilność stanu stacjonarnego

O czym będę mówił

Na przykładzie dwóch modeli reakcji biochemicznych, będę chciał powiedzieć:

- dlaczego analiza matematyczna modeli jest ważna;
- do jakich błędów może prowadzić brak tej analizy (czyli skonstruowanie modelu i przeprowadzenie symulacji).

1 Degradacja białka na dwa sposoby: szybki i z fosforylacją

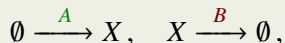
- Reakcja i model
- Ujemne rozwiązania
- Poprawiony model

2 Ekspresja genu białka Hes1

- Proces, model i jego podstawowe własności
- Asymptotyka rozwiązań
- Stabilność bifurkacji
- Dyfuzja czy opóźnienie?
- Globalna stabilność stanu stacjonarnego

Wyprowadzenie modelu

Opis reakcji — proces urodzin i śmierci



- A — intensywność produkcji białka;
- B — intensywność degradacji białka.

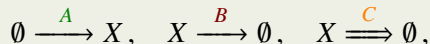
Równanie

$$\dot{x}(t) = A - Bx(t), \quad t \geq 0,$$

$$x(0) = 0.$$

Wyprowadzenie modelu

Opis reakcji — opóźniona degradacja



- A — intensywność produkcji białka;
- B — intensywność degradacji białka;
- C — intensywność degradacji poprzez fosforylację (τ — średni czas trwania degradacji).

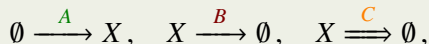
Równanie

$$\dot{x}(t) = A - Bx(t) + \boxed{}, \quad t \geq 0,$$

$$x(0) = 0.$$

Wyprowadzenie modelu

Opis reakcji — opóźniona degradacja



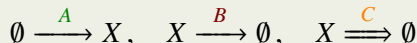
- A — intensywność produkcji białka;
- B — intensywność degradacji białka;
- C — intensywność degradacji poprzez fosforylację (τ — średni czas trwania degradacji).

Równanie (por. Bratsun *et. al.* (PNAS 102 (2005)))

$$\dot{x}(t) = A - Bx(t) - Cx(t - \tau), \quad t \geq 0,$$

$$x(t) = 0, \quad \text{dla } t < 0, \quad x(0) = x_0 \geq 0.$$

Podstawowe własności modelu



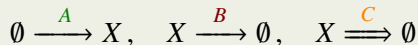
$$\dot{x}(t) = A - Bx(t) - Cx(t - \tau), \quad t \geq 0,$$

$$x(t) = 0, \quad \text{dla } t < 0, \quad x(0) = x_0 \geq 0.$$

Własności rozwiązań

- Rozwiązania są jednoznaczne i globalne;
- Istnieje jedyny dodatni stan stacjonarny $\bar{x} = \frac{A}{B + C}$;
- Bez opóźnienia: rozwiązania dążą monotonicznie $\bar{x}$;
- $B > C \implies \bar{x}$ lokalnie asymptotycznie stabilny dla $\tau > 0$;
- $B < C \implies \bar{x}$ lokalnie asymptotycznie stabilny dla $\tau < \tau_c$ i niestabilny dla $\tau > \tau_c$. W $\tau = \tau_c$ pojawiają się **oscylacje o stałej amplitudzie**.

Dlaczego model **nie** jest poprawny?



$$\dot{x}(t) = A - Bx(t) - Cx(t - \tau), \quad t \geq 0,$$

$$x(t) = 0, \quad \text{dla } t < 0,$$

$$x(0) = x_0 \geq 0 \quad (\text{reakcja zaczyna się w } t = 0).$$

Problem:

- **poziom modelu:** Białko, które zaczęło degradować w „opóźniony” sposób nie jest usuwane z układu $\Rightarrow$ może wziąć udział w kolejnej degradacji, czyli zostać usunięte z układu **kilka** razy;
- **poziom równania:** **Każde** rozwiązanie tego równania dla $B < C$ przyjmuje wartości **ujemne** dla pewnych $t \in [0, 4\tau]$.

Ujemne rozwiązania — dowód

Skalując czas i zmienną równanie możemy sprowadzić do

$$\dot{x}(t) = 1 - bx(t) - x(t - \tau), \quad x(t) = 0, \quad t \in [-\tau, 0), \quad x(0) = x_0. \quad (\star)$$

Twierdzenie

Niech $\tau > \tau_{cr} = \frac{\pi - \arccos(b)}{\sqrt{1-b^2}}$, $b \in [0, 1)$. Dla każdej wartości początkowej $x_0 > 0$ istnieje punkt $0 < \bar{t} < 4\tau$, taki że rozwiązanie zagadnienia $(\star)$ jest ujemne w punkcie $t = \bar{t}$.

Dowód.

Rozwiązanie $(\star)$ jest postaci $x(t) = z(t) + x_0 \dot{z}(t)$, gdzie

$$z(t) = \frac{1}{b} \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(-1)^k}{b^k} \left(1 - e^{-b(t-k\tau)} \sum_{j=0}^k \frac{b^j (t-k\tau)^j}{j!} \right), \quad t \in [(n-1)\tau, n\tau).$$

Szacujemy $z(t)$ dla $n = 4$.



U. Foryś, M.B., J. Poleszczuk, *Appl. Math. Lett.*, **24**, 982–986, (2011)

Ujemne rozwiązania — dowód

Skalując czas i zmienną równanie możemy sprowadzić do

$$\dot{x}(t) = 1 - bx(t) - x(t - \tau), \quad x(t) = 0, \quad t \in [-\tau, 0), \quad x(0) = x_0. \quad (\star)$$

Twierdzenie

Niech $\tau > \tau_{cr} = \frac{\pi - \arccos(b)}{\sqrt{1 - b^2}}$, $b \in [0, 1)$. Dla każdej wartości początkowej $x_0 > 0$ istnieje punkt $0 < \bar{t} < 4\tau$, taki że rozwiązanie zagadnienia $(\star)$ jest ujemne w punkcie $t = \bar{t}$.

Dowód.

Rozwiązanie $(\star)$ jest postaci $x(t) = z(t) + x_0 \dot{z}(t)$, gdzie

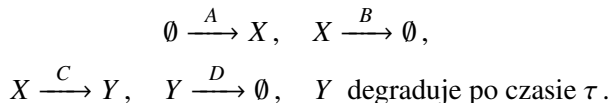
$$z(t) = \frac{1}{b} \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(-1)^k}{b^k} \left(1 - e^{-b(t-k\tau)} \sum_{j=0}^k \frac{b^j (t-k\tau)^j}{j!} \right), \quad t \in [(n-1)\tau, n\tau).$$

Szacujemy $z(t)$ dla $n = 4$.



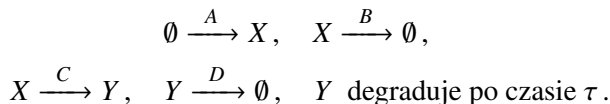
U. Foryś, M.B., J. Poleszczuk, *Appl. Math. Lett.*, **24**, 982–986, (2011)

Poprawiony model



- x — stężenie “aktywnych” białek X ;
- y — stężenie “nieaktywnych” białek Y , czyli tych, które weszły na ścieżkę „opóźnionego” rozpadu;
- z — stężenie wszystkich obserwowanych białek, czyli suma aktywnych i nieaktywnych: $x + y$;

Poprawiony model



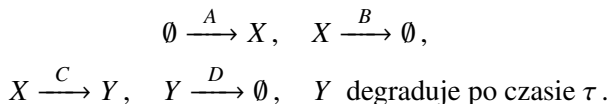
- x — stężenie “aktywnych” białek X ;
- y — stężenie “nieaktywnych” białek Y , czyli tych, które weszły na ścieżkę „opóźnionego” rozpadu;
- z — stężenie wszystkich obserwowanych białek, czyli suma aktywnych i nieaktywnych: $x + y$;

$$\dot{x}(t) = A - (B + C)x(t),$$

$$\dot{y}(t) = -Dy(t) + Cx(t) - Cx(t - \tau)e^{-D\tau},$$

$$z = x + y \implies \dot{z}(t) = A - Bx(t) - Cx(t - \tau)\exp(-D\tau) - D(y(t) - x(t)).$$

Poprawiony model



- x — stężenie “aktywnych” białek X ;
- y — stężenie “nieaktywnych” białek Y , czyli tych, które weszły na ścieżkę „opóźnionego” rozpadu;
- z — stężenie wszystkich obserwowanych białek, czyli suma aktywnych i nieaktywnych: $x + y$;

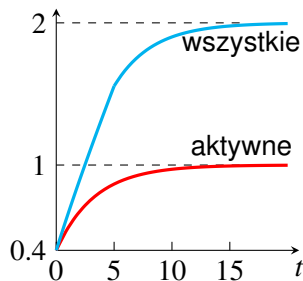
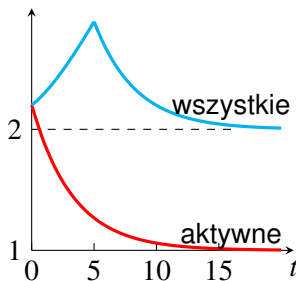
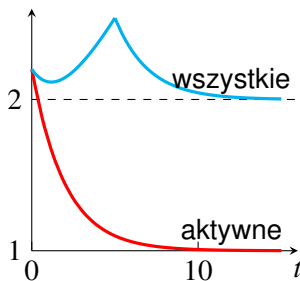
$$\dot{x}(t) = A - (B + C)x(t),$$

$$\dot{y}(t) = -Dy(t) + Cx(t) - Cx(t - \tau)e^{-D\tau},$$

$$z = x + y \implies \dot{z}(t) = A - Bx(t) - Cx(t - \tau)\exp(-D\tau) - D(y(t) - x(t)).$$

Własności modelu

- Rozwiązania istnieją globalnie, są jednoznacznie i nieujemne;
- Wzór: $x(t) = \bar{x} + \left(x_0 - \frac{A}{B+C}\right)e^{-(B+C)t}$;
- $x_0 < \bar{x} \implies x(t) \nearrow \bar{x}, z(t) \nearrow \bar{z}$;
- $x_0 > \bar{x} \implies x(t) \searrow \bar{x}$, dla $t > 0$ i $z(t) \searrow \bar{z}$, dla dużych t ;
- Oscylacje nie są możliwe.

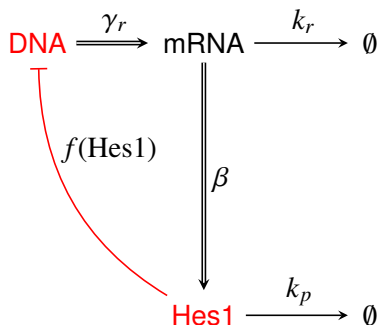


M.B., U. Foryś, J. Poleszczuk, *J. Math. Anal. Appl.*, **376**, 74–83, (2011)

Ekspresja genu kodującego białko Hes1

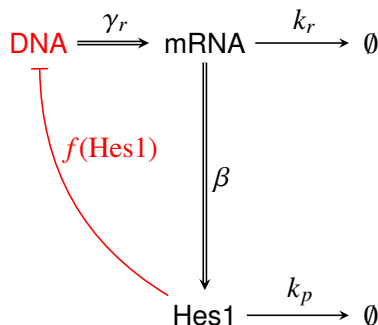
- Białko Hes1 wiąże się do nici swojego DNA blokując transkrypcję.
- Intensywność produkcji mRNA zależy od zagęszczenia białka — im więcej białka, tym większe prawdopodobieństwo, że DNA zostanie zablokowane, a więc intensywność produkcji maleje (pętla ujemnego sprzężenia zwrotnego).
- W modelu opisujemy jedynie stężenie mRNA i białka.

W układzie, doświadczalnie, obserwowano oscylacje (H. Hirata i in., *Science*, **298**: 840–843, (2002))



Ekspresja genu kodującego białko Hes1

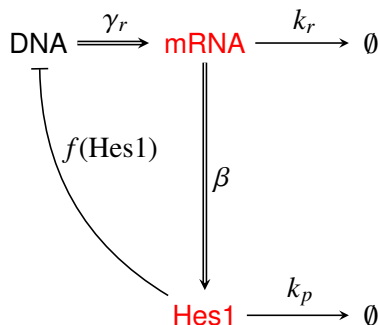
- Białko Hes1 wiąże się do nici swojego DNA blokując transkrypcję.
- Intensywność produkcji mRNA zależy od zagęszczenia białka — im więcej białka, tym większe prawdopodobieństwo, że DNA zostanie zablokowane, a więc intensywność produkcji maleje (pętla ujemnego sprzężenia zwrotnego).
- W modelu opisujemy jedynie stężenie mRNA i białka.



W układzie, doświadczalnie, obserwowano oscylacje
(H. Hirata i in., *Science*, **298**: 840–843, (2002))

Ekspresja genu kodującego białko Hes1

- Białko Hes1 wiąże się do nici swojego DNA blokując transkrypcję.
- Intensywność produkcji mRNA zależy od zagęszczenia białka — im więcej białka, tym większe prawdopodobieństwo, że DNA zostanie zablokowane, a więc intensywność produkcji maleje (pętla ujemnego sprzężenia zwrotnego).
- W modelu opisujemy jedynie stężenie mRNA i białka.**



W układzie, doświadczalnie, obserwowano oscylacje
(H. Hirata i in., *Science*, **298**: 840–843, (2002))

Model

Zaproponowany w 2003. (N.A. Monk, *Curr. Biol.*, **13**: 1409–1413, (2003))

$$\begin{aligned}\dot{r}(t) &= \tilde{f}(p(t - \tau_r)) - k_r r(t), \\ \dot{p}(t) &= \beta r(t - \tau_p) - k_p p(t),\end{aligned}$$

- $r(t)$ — stężenie mRNA;
- $p(t)$ — stężenie białka Hes1;
- $\tilde{f}$ — funkcja malejąca, opisująca spadek produkcji białka w wyniku zablokowania DNA przez Hes1;
- k_r i k_p — intensywności degradacji mRNA i białka;
- β — intensywność produkcji białka przez mRNA (translacji);
- τ_r i τ_p — czas transkrypcji i translacji;

Istnienie dodatniego stanu stacjonarnego

Jeśli $(\bar{r}, \bar{p})$ jest stanem stacjonarnym, to

$$\bar{r} = \frac{k_p}{\beta} \bar{p}, \quad \tilde{f}(\bar{p}) = \frac{k_p k_r}{\beta} \bar{p}.$$

$\tilde{f}(p) > 0$ oraz $\tilde{f}(p) \searrow \implies$ istnieje jeden stan stacjonarny.

Przeskalujemy układ tak, by $\bar{p}$ stało się 1.

$$f(\xi) = \frac{\beta}{\bar{p}} \tilde{f}(\bar{p}\xi) \text{ for all } \xi \in \mathbb{R}, \quad x(t) = \frac{\beta}{\bar{p}} r(t), \quad y(t) = \frac{1}{\bar{p}} p(t)$$

Układ po skalowaniu

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(y(t - \tau_r)) - k_r x(t), \\ \dot{y}(t) &= x(t - \tau_p) - k_p y(t). \end{aligned} \tag{HES1}$$

Istnienie dodatniego stanu stacjonarnego

Jeśli $(\bar{r}, \bar{p})$ jest stanem stacjonarnym, to

$$\bar{r} = \frac{k_p}{\beta} \bar{p}, \quad \tilde{f}(\bar{p}) = \frac{k_p k_r}{\beta} \bar{p}.$$

$\tilde{f}(p) > 0$ oraz $\tilde{f}(p) \searrow \implies$ istnieje jeden stan stacjonarny.

Przeskalujemy układ tak, by $\bar{p}$ stało się 1.

$$f(\xi) = \frac{\beta}{\bar{p}} \tilde{f}(\bar{p}\xi) \text{ for all } \xi \in \mathbb{R}, \quad x(t) = \frac{\beta}{\bar{p}} r(t), \quad y(t) = \frac{1}{\bar{p}} p(t)$$

Układ po skalowaniu

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(y(t - \tau_r)) - k_r x(t), \\ \dot{y}(t) &= x(t - \tau_p) - k_p y(t). \end{aligned} \tag{HES1}$$

Istnienie dodatniego stanu stacjonarnego

Jeśli $(\bar{r}, \bar{p})$ jest stanem stacjonarnym, to

$$\bar{r} = \frac{k_p}{\beta} \bar{p}, \quad \tilde{f}(\bar{p}) = \frac{k_p k_r}{\beta} \bar{p}.$$

$\tilde{f}(p) > 0$ oraz $\tilde{f}(p) \searrow \implies$ istnieje jeden stan stacjonarny.

Przeskalujemy układ tak, by $\bar{p}$ stało się 1.

$$f(\xi) = \frac{\beta}{\bar{p}} \tilde{f}(\bar{p}\xi) \text{ for all } \xi \in \mathbb{R}, \quad x(t) = \frac{\beta}{\bar{p}} r(t), \quad y(t) = \frac{1}{\bar{p}} p(t)$$

Układ po skalowaniu

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(y(t - \tau_r)) - k_r x(t), \\ \dot{y}(t) &= x(t - \tau_p) - k_p y(t). \end{aligned} \tag{HES1}$$

Podstawowe własności

Twierdzenie (Istnienie globalnych, nieujemnych rozwiązań)

Jeśli funkcje początkowe są nieujemne i całkowalne, zaś funkcja f jest ciągła, to wówczas istnieje jednoznaczne rozwiązanie modelu (HES1) określone dla wszystkich $t \geq 0$.

Dowód.

- Wykorzystamy metodę kroków na przedziałach długości $\tau_m = \min\{\tau_p, \tau_r\}$.
- Na przedziale $[0, \tau_m]$ mamy równanie liniowe nieautonomiczne.
- Rozwiązanie możemy przedłużyć na cały przedział.
- Nieujemność danych początkowych implikuje nieujemność rozwiązań.
- Indukcja matematyczna.



Podstawowe własności

Twierdzenie (Istnienie globalnych, nieujemnych rozwiązań)

Jeśli funkcje początkowe są nieujemne i całkowalne, zaś funkcja f jest ciągła, to wówczas istnieje jednoznaczne rozwiązanie modelu (HES1) określone dla wszystkich $t \geq 0$.

Dowód.

- Wykorzystamy metodę kroków na przedziałach długości $\tau_m = \min\{\tau_p, \tau_r\}$.
- Na przedziale $[0, \tau_m]$ mamy równanie liniowe nieautonomiczne.
- Rozwiązanie możemy przedłużyć na cały przedział.
- Nieujemność danych początkowych implikuje nieujemność rozwiązań.
- Indukcja matematyczna. □

Asymptotyka rozwiązań

Zbiór niezmienniczy

$$\left\{ \phi \in C([-\tau_M, 0], \mathbb{R}^2) : \phi(s) \in \left[0, \frac{f(0)}{k_r} \right] \times \left[0, \frac{f(0)}{k_p k_r} \right] \right\}$$

Twierdzenie (stabilność stanu stacjonarnego)

- (i) *Jeśli $k_p k_r > |f'(1)|$, to stabilność dla wszystkich $\tau_p, \tau_r \geq 0$.*
- (ii) *Jeśli $k_p k_r < |f'(1)|$, to stabilność dla wszystkich $\tau_p + \tau_r < \tau_{cr}$, i niestabilność dla $\tau_p + \tau_r > \tau_{cr}$. W punkcie τ_{cr} ma miejsce bifurkacja Hopfa.*

$$\tau_{cr} = \frac{\arccos\left(\frac{k_p k_r - \omega_0^2}{f'(1)}\right)}{\omega_0},$$

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{1}{2} \left(-(k_p^2 + k_r^2) + \sqrt{(k_p^2 - k_r^2)^2 + 4(f'(1))^2} \right)}.$$

Asymptotyka rozwiązań

Dowód.

- Funkcja charakterystyczna:

$$W(\lambda) = \lambda^2 + (k_p + k_r)\lambda + k_p k_r - f'(1)e^{-\lambda\tau}, \quad \tau = \tau_p + \tau_r.$$

- Dla $\tau = 0$ stabilność.
- Jeśli stan traci stabilność to $W(i\omega) = 0$ dla $\omega > 0$.
- Stąd szukamy dodatnich pierwiastków

$$F(\omega) = \omega^4 + (k_p^2 + k_r^2)\omega^2 + (k_p k_r)^2 - \left(f'(1)\right)^2.$$

- Jeśli $F(0) < 0$, to $\omega_0 > 0$, takie że $F(\omega_0) = 0$ istnieje i pierwiastki przechodzą z lewa na prawo.
(korzystamy tutaj z twierdzenia z pracy K.L. Cooke, P. van den Driessche, *Funkcj. Ekvacioj* **29**, 77–90 (1986))



Przypadek funkcji Hilla

$$\tilde{f}(\xi) = \frac{\alpha k^h}{k^h + \xi^h}, \quad \alpha, k > 0, \quad \kappa = \frac{k k_p k_r}{\alpha \beta}$$

Stwierdzenie

- (i) $\kappa \leq 1$ — istnieje jedno $h_{cr} > 1$, takie że dla $1 < h < h_{cr}$ stan stacjonarny jest stabilny dla wszystkich $\tau \geq 0$. Dla $h > h_{cr} > 1$ następuje zmiana stabilności dla τ_{cr} .
- (ii) $1 < \kappa < \kappa_{cr}$ — istnieją $h_{cr1} < h_{cr2}$, takie że dla $h < h_{cr1}$ i $h > h_{cr2}$ stan stacjonarny jest stabilny dla wszystkich $\tau \geq 0$. Dla pewnych $h \in (h_{cr1}, h_{cr2})$ następuje zmiana stabilności dla τ_{cr} .
- (iii) Jeśli $\kappa > \kappa_{cr}$, to stan stacjonarny jest stabilny dla wszystkich $\tau \geq 0$.

Dowód.

Badamy nierówność $h - \gamma(h) > 1$, $\gamma(h) = \frac{k}{\bar{p}(h)}$. □

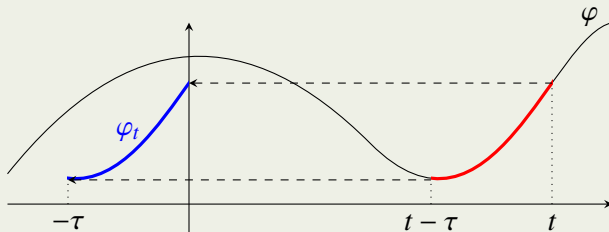
Trochę teorii równań z opóźnieniem

$$\dot{x}(t) = F(x_t) = L(x_t - \bar{x}) + G(x_t - \bar{x}), \quad F(\bar{x}) = 0,$$

gdzie:

$$x_t : [-\tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}^n, \quad x_t \in C = \mathbf{C}([-\tau, 0]; \mathbb{R}^n)$$

$$x_t(s) = x(s + t) \text{ for all } t \geq 0, s \in [-\tau, 0]$$



Funkcja charakterystyczna

Twierdzenie Rieszsa o reprezentacji

Dla dowolnej $\varphi \in C$ mamy $L(\varphi) = \int_0^\tau \varphi(-\theta) d\eta(\theta)$,

gdzie η jest $n \times n$ macierzą funkcji NBV (unormowanych o wahanu ograniczonym).

Funkcja charakterystyczna

$$W(\lambda) = \det \left(\lambda I - \int_0^\tau e^{-\lambda s} d\eta(s) ds \right)$$

Stabilność stanów stacjonarnych $\bar{x} \in C$

Lokalna asymptotyczna stabilność stanu stacjonarnego równania liniowego jest równoważna temu, że wszystkie pierwiastki λ równania $W(\lambda) = 0$ mają **ujemne** części rzeczywiste.

Istnienie bifurkacji — trochę teorii

- Liniowa część układu $\implies$ istnienie (lub nie) bifurkacji Hopfa

Warunki na występowanie bifurkacji Hopfa

α — parametr bifurkacyjny;

1 $W(\lambda(\alpha_0)) = 0$ oraz $\lambda(\alpha_0) = \pm i\omega_0$, $\omega_0 \in \mathbb{R}$

2 $\frac{d}{d\alpha} \operatorname{Re} \lambda(\alpha_0) \neq 0$.

τ jest parametrem bifurkacyjnym

Funkcja charakterystyczna $W(\lambda) = P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\tau}$.

P oraz Q są analityczne

$$F(\omega) = |P(i\omega)|^2 - |Q(i\omega)|^2, \quad F(\omega_0) = 0.$$

Wówczas: $\frac{d}{d\tau} \operatorname{Re} \lambda(\tau_0) = c^2 F'(\omega_0)$.

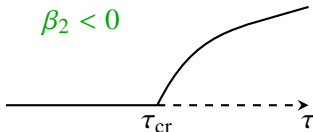
(K.L. Cooke, P. van den Driessche, *Funkcj. Ekvacioj* **29**, 77–90 (1986))

Stabilność rozwiązań okresowych

- Nieliniowa część układu $\implies$
 - typ bifurkacji:
 - nadkrytyczna ($\mu_2 > 0$) lub podkrytyczna ($\mu_2 < 0$)
 - stabilność rozwiązań okresowych:
 - stabilne jeśli $\beta_2 < 0$ lub niestabilne jeśli $\beta_2 > 0$.

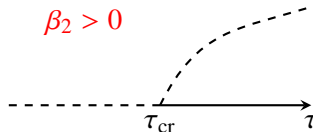
nadkrytyczna

$\beta_2 < 0$



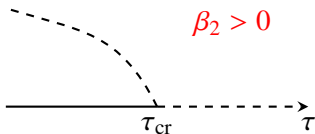
nadkrytyczna

$\beta_2 > 0$



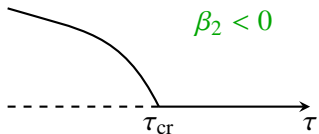
podkrytyczna

$\beta_2 > 0$



podkrytyczna

$\beta_2 < 0$



Kochane wzorki, czyli jak to policzyć — część druga

$$\mu_2 = \frac{\operatorname{Re}(c_I + c_{II} + c_{III})}{\operatorname{Re}(\mathbf{q} D_2 \Delta(i\omega_{\text{cr}}, \tau_{\text{cr}}) \mathbf{p})},$$

gdzie $\mathbf{p}$, $\mathbf{q}$ — prawo i lewo stronne wektory własne $\Delta(i\omega_c, \tau_c)$ unormowane tak aby:

$$\mathbf{q} D_1 \Delta(i\omega_{\text{cr}}, \tau_{\text{cr}}) \mathbf{p} = 1$$

oraz

$$c_I = \frac{1}{2} \mathbf{q} D_1^3 g(0, \tau_{\text{cr}})(\Phi, \Phi, \overline{\Phi}),$$

$$c_{II} = \mathbf{q} D_1^2 g(0, \tau_{\text{cr}})(\Psi_1, \Phi),$$

$$c_{III} = \frac{1}{2} \mathbf{q} D_1^2 g(0, \tau_{\text{cr}})(\Psi_2, \overline{\Phi}),$$

gdzie

$$\Phi(\theta) = \exp(i\omega_{\text{cr}}\theta) \mathbf{p},$$

$$\Psi_1(\theta) = (\Delta(0, \tau_{\text{cr}}))^{-1} D_1^2 G(0, \tau_{\text{cr}})(\Phi, \overline{\Phi}),$$

$$\Psi_2(\theta) = \exp(2i\omega_{\text{cr}}\theta) (\Delta(2i\omega_{\text{cr}}, \tau_{\text{cr}}))^{-1} D_1^2 G(0, \tau_{\text{cr}})(\Phi, \Phi).$$

Stabilność bifurkacji

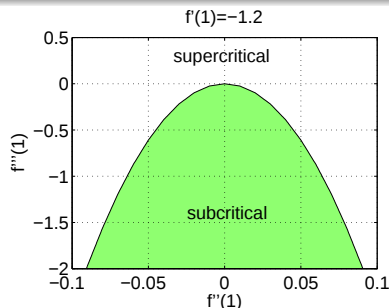
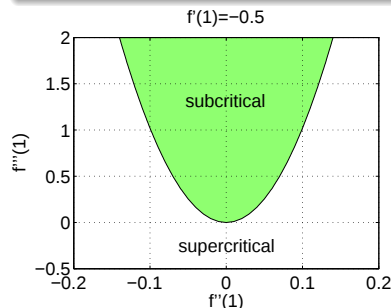
Twierdzenie

Stabilność bifurkacji nie zależy od tego, które opóźnienie jest parametrem bifurkacyjnym.

(i) *Jeśli $f'''(1) < -\tilde{\alpha} (f''(1))^2$, to bifurkacja jest nadkrytyczna;*

(ii) *Jeśli $f'''(1) > -\tilde{\alpha} (f''(1))^2$, to bifurkacja jest podkrytyczna;*

$\tilde{\alpha}$ jest skomplikowaną funkcją $f'(1)$ oraz parametrów układu.



M.B., A. Bartłomiejczyk, *Non. Anal. RWA*, **13**, 2227–2239, (2012)

Wyniki dla funkcji Hilla

Jeśli $f(p) = \frac{\gamma_r k^h}{k^h + p^h}$, to

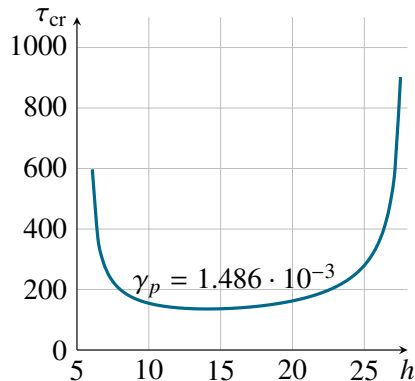
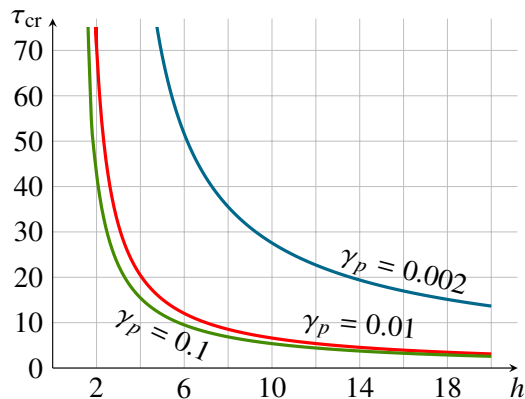
Twierdzenie

Niech $\kappa = \frac{k k_p k_r}{\gamma_p \gamma_r}$ oraz $\kappa_{cr} = \frac{4e^{-2}}{W_p(2e^{-2})(W_p(2e^{-2}) + 2)} \approx 1.12118$,

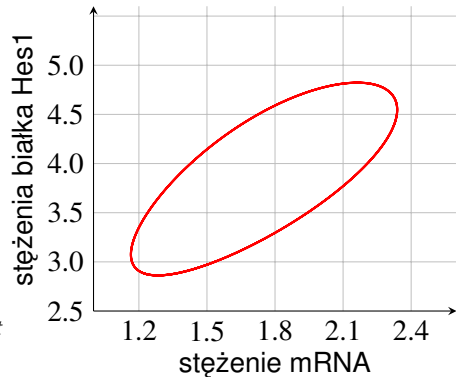
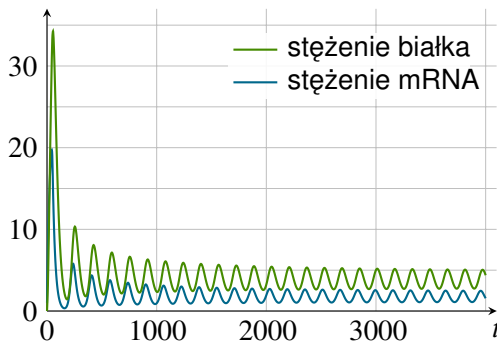
gdzie W to funkcja W_p Lamberta, czyli taką że $x = W_p(x)e^{W_p(x)}$.
Wówczas

- $\kappa \leq 1$, to istnieje $h_{cr} > 1$, taka że stan stacjonarny stabilny dla $0 < h < h_{cr}$ dla wszystkich $\tau \geq 0$. Dla większych występuje bifurkacja Hopfa;
- Jeśli $1 < \kappa < \kappa_{cr}$, to bifurkacja Hopfa występuje jedynie dla h z przedziału $(h_{cr,1}, h_{cr,2})$;
- Jeśli $\kappa > \kappa_{cr}$, to stan stacjonarny jest stabilny dla wszystkich $\tau \geq 0$.

Zależność τ_{cr} od współczynnika Hilla h



Przykładowe rozwiązania



Czy te oczy mogą kłamać, czyli o wynikach symulacji?

- Układ posiada dokładnie jeden dodatni stan stacjonarny.
- Dodanie opóźnienia może spowodować pojawienie się oscylacji.
- Dla jakich wartości opóźnienia będą występowały oscylacje?

Wyniki numeryczne

τ	wygaśnięcie	okres
0	0	
10	240	170
30	870	170
40	1900	170
50	9500	170
80	∞	280

Wyniki analityczne

Dla parametrów jak obok:

Stabilne oscylacje pojawiają się dla $\tau \approx 41$.

Amplituda stabilnych oscylacji jest bardzo mała, około 0.2 podczas gdy amplituda na początku może być dużo większa.

Wyniki numeryczne za M. Jensen, *FEBS Lett.* **541** 176–177 (2003).

Czy te oczy mogą kłamać, czyli o wynikach symulacji?

- Układ posiada dokładnie jeden dodatni stan stacjonarny.
- Dodanie opóźnienia może spowodować pojawienie się oscylacji.
- Dla jakich wartości opóźnienia będą występowały oscylacje?

Wyniki numeryczne

τ	wygaśnięcie	okres
0	0	
10	240	170
30	870	170
40	1900	170
50	9500	170
80	∞	280

Wyniki analityczne

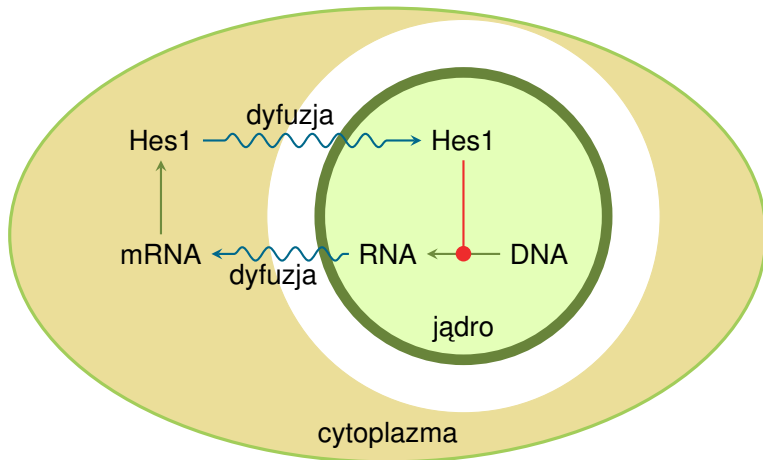
Dla parametrów jak obok:

Stabilne oscylacje pojawiają się dla $\tau \approx 41$.

Amplituda stabilnych oscylacji jest bardzo mała, około 0.2 podczas gdy amplituda na początku może być dużo większa.

Wyniki numeryczne za M. Jensen, *FEBS Lett.* **541** 176–177 (2003).

Jak przebiega proces



Model z dyfuzją

Cytoplazma

r_c — stężenie mRNA

p_c — stężenie Hes1

$$\frac{\partial r_c}{\partial t} = d_{rc}\Delta r_c - \mu_r r_c$$

$$\frac{\partial p_c}{\partial t} = d_{pc}\Delta p_c - \mu_p p_c + H(x, y)\alpha_p r_c$$

Membrana zewnętrzna komórki

$$\frac{\partial r_c}{\partial \vec{n}} = 0$$

$$\frac{\partial p_c}{\partial \vec{n}} = 0$$

Jądro

r_n — stężenie mRNA

p_n — stężenie Hes1

$$\frac{\partial r_n}{\partial t} = d_{rn}\Delta r_n - \mu_r r_n + f(p)$$

$$\frac{\partial p_n}{\partial t} = d_{pn}\Delta p_n - \mu_p p_n$$

Membrana jądro - cytoplazma

$$d_{rc}\frac{\partial r_c}{\partial \vec{n}} = d_{rn}\frac{\partial r_n}{\partial \vec{n}}$$

$$d_{pc}\frac{\partial p_c}{\partial \vec{n}} = d_{pn}\frac{\partial p_n}{\partial \vec{n}}$$

Model z dyfuzją

Cytoplazma

r_c — stężenie mRNA

p_c — stężenie Hes1

$$\frac{\partial r_c}{\partial t} = d_{rc}\Delta r_c - \mu_r r_c$$

$$\frac{\partial p_c}{\partial t} = d_{pc}\Delta p_c - \mu_p p_c + H(x, y)\alpha_p r_c$$

Membrana zewnętrzna komórki

$$\frac{\partial r_c}{\partial \vec{n}} = 0$$

$$\frac{\partial p_c}{\partial \vec{n}} = 0$$

Jądro

r_n — stężenie mRNA

p_n — stężenie Hes1

$$\frac{\partial r_n}{\partial t} = d_{rn}\Delta r_n - \mu_r r_n + f(p)$$

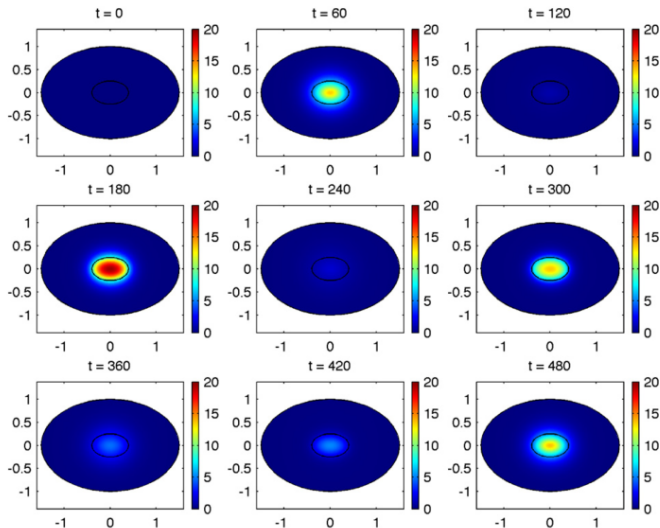
$$\frac{\partial p_n}{\partial t} = d_{pn}\Delta p_n - \mu_p p_n$$

Membrana jądro - cytoplazma

$$d_{rc}\frac{\partial r_c}{\partial \vec{n}} = d_{rn}\frac{\partial r_n}{\partial \vec{n}}$$

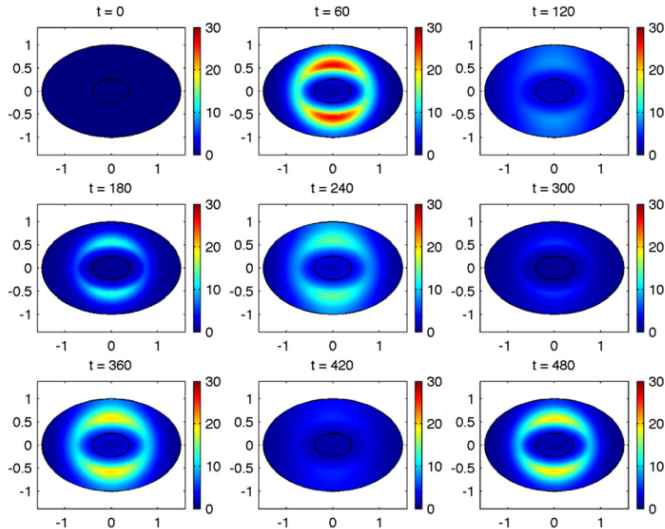
$$d_{pc}\frac{\partial p_c}{\partial \vec{n}} = d_{pn}\frac{\partial p_n}{\partial \vec{n}}$$

Model z dyfuzją — wyniki numeryczne: stężenie mRNA



M. Sturrock i in., *J. Theor. Biol.*, **273**, 15–31, (2011)

Model z dyfuzją — wyniki numeryczne: stężenie Hes1



M. Sturrock i in., *J. Theor. Biol.*, **273**, 15–31, (2011)

Globalna stabilność stanu stacjonarnego

Jeszcze raz model ekspresji genu białka Hes1, ale po trochę innym skalowaniu:

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= \int_{-\tau}^0 \theta(s) f(y(t+s)) ds - x(t), \\ \dot{y}(t) &= x(t) - \mu y(t).\end{aligned}$$

Funkcja f — funkcja Hilla $f(\xi) = \mu \cdot \frac{b^h + 1}{b^h + \xi^h}$, $b = \frac{k}{p}$.

Twierdzenie

Niech $h > 1$ oraz

$$\frac{k_p k_r}{\alpha \beta} = \frac{h-1}{2h} \sqrt[h]{\frac{h-1}{h+1}}.$$

Dodatni stan stacjonarny jest globalnie asymptotycznie stabilny wtedy i tylko wtedy, gdy $h \leq 3$.

M.B., *J. Diff. Eqs.*, **259**, 777–795, (2015)

Globalna stabilność stanu stacjonarnego

Twierdzenie

Niech $\bar{b} \in [0, +\infty)$, będzie **jedynym** rozwiązaniem

$$\frac{(b^h + 1)h\xi_0(b)^{h-1}}{b^h + \xi_0(b)^h} = 1,$$

gdzie jest dodatnim pierwiastkiem

$$\xi^{2h} + \xi^h(b^h - 1 - h(b^h + 1)) + \xi^{h-1}h(b^h + 1) - b^h = 0,$$

$\xi_0(b) \neq 1$, chyba że $\xi = 1$ jest pierwiastkiem potrójnym. Jeśli

$$\frac{\bar{b}^{h+1}}{\bar{b}^h + 1} \leq \frac{k k_p k_r}{\alpha \beta},$$

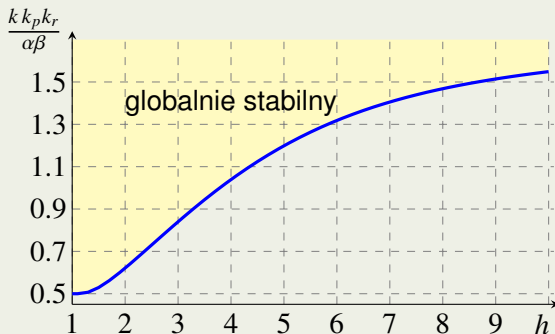
to dodatni stan stacjonarny jest globalnie asymptotycznie stabilny.

Globalna stabilność stanu stacjonarnego

Wniosek

Dla $h = 2$, jeśli $\frac{k k_p k_r}{\alpha \beta} \geq \frac{5\sqrt{5}}{18} \approx 0.6211$,
to dodatni stan stacjonarny jest globalnie asymptotycznie stabilny.

Zależność od współczynnika Hilla



Jak udowodnić stabilność

E. Liz, A. Ruiz-Herrera, *J. Diff. Eqs.*, **255**, 4244–4266, (2013).

Silny atraktor

Niech $H: D \rightarrow D$ ciągle na $D = (a_1, b_1) \times (a_2, b_2) \times \cdots \times (a_k, b_k)$.

Punkt $y^* \in D$ dyskretnego układu dynamicznego

$$y(n+1) = H(y(n)), \quad n = 1, 2, 3, \dots,$$

nazywamy silnym atraktorem w D jeśli dla każdego zwartego $K \subset D$ istnieje rodzina zbiorów $\{I_m\}$, $m \in \mathbb{N}$, gdzie I_m jest iloczynem k przedziałów, spełniająca

(B1) $K \subset \text{Int}(I_1) \subset D$,

(B2) $H(I_m) \subset I_{m+1} \subset \text{Int}(I_m)$ dla $m \in \mathbb{N}$,

(B3) $y^* \in \text{Int}(I_m)$ dla wszystkich $m \in \mathbb{N}$, oraz $\bigcap_{m=1}^{\infty} I_m = \{y^*\}$.

Równanie z opóźnieniem a układ dyskretny

Twierdzenie (Liz, Ruiz-Herrera)

Jeśli 0 jest silnym atraktorem układu

$$y(n+1) = F(y(n)), \quad y(n) \in \mathbb{R}^m,$$

w D , to wówczas 0 jest globalnie asymptotycznie stabilne dla

$$\dot{x}_j(t) = -x_j(t) + F_j(x_1(t - \tau_{1j}), \dots, x_m(t - \tau_{mj})), \quad j = 1, \dots, m,$$

zaś $\tau_{ij} \geq 0$.

Uwaga

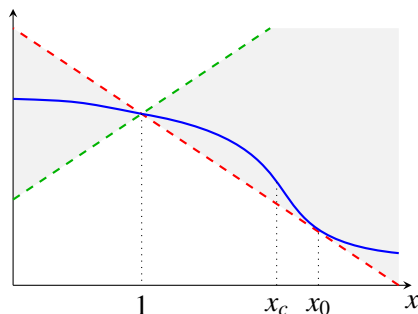
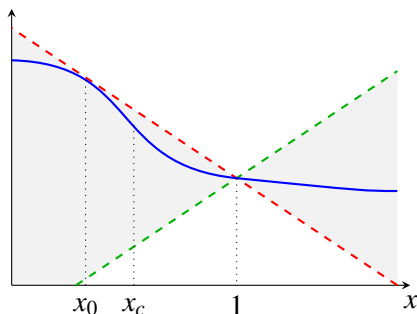
Jeśli mamy $\dot{x}_j = -g_j(x_j(t)) + \dots$, to w powyższym twierdzeniu, w układzie dyskretnym wystarczy rozpatrzyć $g_j^{-1}(F_j)$.

Zastosowanie teorii do modelu Hes1

Z grubsza chcemy pokazać, że punkt 0 układu dynamicznego

$$y(n+1) = f(x(n)), \quad x(n+1) = \frac{1}{\mu}y(n)$$

jest silnym atraktorem. A to sprowadza się do policzenia ograniczeń na f (i znalezieniu rodziny zbiorów $\{I_m\}$).



Podsumowanie

- Pokazałem, że brak matematycznej analizy modeli może prowadzić do błędnych wniosków: model może być niepoprawny a symulacje komputerowe mogą nas oszukać.
- Pokazałem kiedy w modelu ekspresji genu białka Hes1 pojawiają się stabilne oscylacje — można to osiągnąć przez odpowiedni dobór parametrów i uwzględnienie opóźnienia translacji/transkrypcji. To opóźnienie może być spowodowane/zwiększone także przez dyfuzję białka i RNA do/z jądra komórkowego.
- Pokazałem, że dla pewnych wartości parametrów stan stacjonarny jest globalnie stabilny.

Politechnika Gdańska



Agnieszka Bartłomiejczyk



Uniwersytet Warszawski



Urszula Foryś



Monika Joanna Piotrowska



Jan Poleszczuk



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

Wyniki powstały w ramach
projektów nr N N201 362536
oraz IP2011 041971.



Dziękuję za uwagę!