

Analiza modelu ekspresji genu białka Hes1

Agnieszka Bartłomiejczyk

Politechnika Gdańska

Konferencja Śladami Kobiet w Matematyce – w stulecie urodzin
Profesor Heleny Rasiowej

Rzeszów, 24 czerwca 2017

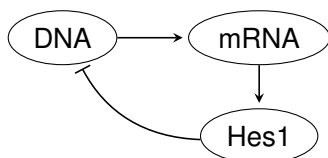
(współautor: Marek Bodnar)

Wstęp biologiczny

- Ekspresja genu – proces prowadzący do syntezy cząsteczek białka na podstawie informacji zawartej w genach.
- Ekspresja genu składa się z dwóch etapów
 - syntezy cząsteczki mRNA na podstawie sekwencji nukleotydów DNA (**transkrypcja**),
 - syntezy białka na podstawie informacji zawartej w nowo utworzonej cząsteczce mRNA (**translacja**).
- Białko Hes1 kontroluje różnicowanie neuronów w embrionach ssaków.

Sprzężenie zwrotne

- Mechanizm działania białka Hes1 wiąże się z ujemnym sprzężeniem zwrotnym.



Schemat pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego produkcji białka Hes1

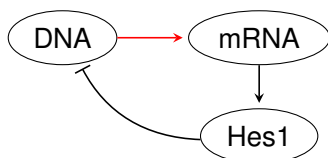
- Synteza (transkrypcja) mRNA białka Hes1 aktywuje produkcję (translację) białka Hes1.
- Białko Hes1 jest represorem w transkrypcji swojego mRNA (represja).



H. Hirata i in., *Science* **298** (2002) (oscylacje)

Sprężenie zwrotne

- Mechanizm działania białka Hes1 wiąże się z ujemnym sprzężeniem zwrotnym.



Schemat pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego produkcji białka Hes1

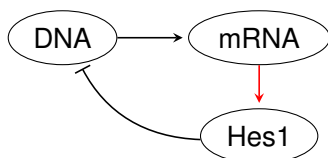
- Synteza (**transkrypcja**) mRNA białka Hes1 aktywuje produkcję (translację) białka Hes1.
- Białko Hes1 jest represorem w transkrypcji swojego mRNA (represja).



H. Hirata i in., *Science* **298** (2002) (oscylacje)

Sprzężenie zwrotne

- Mechanizm działania białka Hes1 wiąże się z ujemnym sprzężeniem zwrotnym.



Schemat pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego produkcji białka Hes1

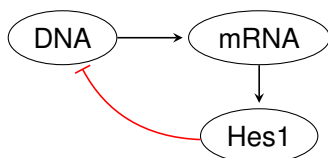
- Synteza (transkrypcja) mRNA białka Hes1 aktywuje produkcję (translację) białka Hes1.
- Białko Hes1 jest represorem w transkrypcji swojego mRNA (represja).



H. Hirata i in., *Science* **298** (2002) (oscylacje)

Sprężenie zwrotne

- Mechanizm działania białka Hes1 wiąże się z ujemnym sprzężeniem zwrotnym.



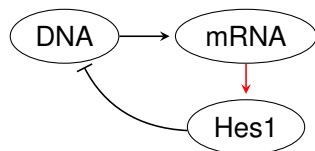
Schemat pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego produkcji białka Hes1

- Synteza (transkrypcja) mRNA białka Hes1 aktywuje produkcję (translację) białka Hes1.
- Białko Hes1 jest represorem w transkrypcji swojego mRNA (**represja**).



H. Hirata i in., *Science* **298** (2002) (oscylacje)

Klasyczny model



$$\begin{cases} r'(t) = \frac{\alpha k^h}{k^h + (p(t - \tau))^h} - k_r r(t) \\ p'(t) = \beta r(t) - k_p p(t) \end{cases}$$

p – stężenie białka Hes1

r – stężenie jego mRNA

- mRNA aktywuje produkcję białka Hes1
- mRNA i białko Hes1 ulegają liniowej degradacji proporcjonalnie do swoich stężeń
- białko Hes1 blokuje produkcję swojego mRNA
- p-stwo tego, że białko Hes1 uczestniczy w represji wynosi $\frac{k^h}{k^h + p^h}$

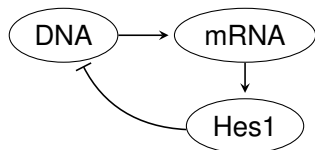


N.A Monk, *Curr. Biol.* **13** (2003) (model)



M.H. Jensen i in., *FEBS Lett.* **541** (2003) (symulacje)

Klasyczny model



$$\begin{cases} r'(t) = \frac{\alpha k^h}{k^h + (p(t - \tau))^h} - k_r r(t) \\ p'(t) = \beta r(t) - k_p p(t) \end{cases}$$

p – stężenie białka Hes1

r – stężenie jego mRNA

- mRNA aktywuje produkcję białka Hes1
- mRNA i białko Hes1 ulegają liniowej degradacji proporcjonalnie do swoich stężeń
- białko Hes1 blokuje produkcję swojego mRNA
- p-stwo tego, że białko Hes1 uczestniczy w represji wynosi $\frac{k^h}{k^h + p^h}$

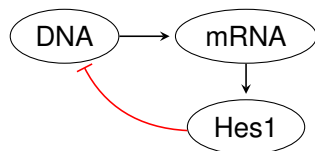


N.A Monk, *Curr. Biol.* **13** (2003) (model)



M.H. Jensen i in., *FEBS Lett.* **541** (2003) (symulacje)

Klasyczny model



$$\begin{cases} r'(t) = \frac{\alpha k^h}{k^h + (p(t - \tau))^h} - k_r r(t) \\ p'(t) = \beta r(t) - k_p p(t) \end{cases}$$

p – stężenie białka Hes1

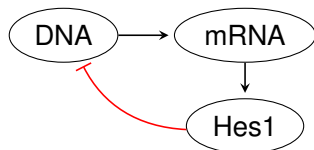
r – stężenie jego mRNA

- mRNA aktywuje produkcję białka Hes1
- mRNA i białko Hes1 ulegają liniowej degradacji proporcjonalnie do swoich stężeń
- **białko Hes1 blokuje produkcję swojego mRNA**
- p-stwo tego, że białko Hes1 uczestniczy w represji wynosi $\frac{k^h}{k^h + p^h}$

 N.A Monk, *Curr. Biol.* **13** (2003) (model)

 M.H. Jensen i in., *FEBS Lett.* **541** (2003) (symulacje)

Klasyczny model



$$\begin{cases} r'(t) = \frac{\alpha k^h}{k^h + (p(t - \tau))^h} - k_r r(t) \\ p'(t) = \beta r(t) - k_p p(t) \end{cases}$$

p – stężenie białka Hes1

r – stężenie jego mRNA

- mRNA aktywuje produkcję białka Hes1
- mRNA i białko Hes1 ulegają liniowej degradacji proporcjonalnie do swoich stężeń
- białko Hes1 blokuje produkcję swojego mRNA
- **p-stwo tego, że białko Hes1 uczestniczy w represji wynosi $\frac{k^h}{k^h + p^h}$**

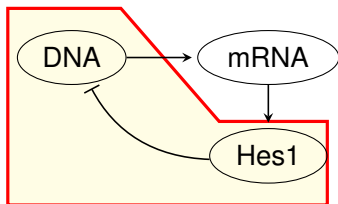


N.A Monk, *Curr. Biol.* **13** (2003) (model)



M.H. Jensen i in., *FEBS Lett.* **541** (2003) (symulacje)

Uogólniony model z jednym opóźnieniem



$$\begin{cases} r'(t) = \tilde{f}(p(t - \tau)) - k_r r(t) \\ p'(t) = \beta r(t) - k_p p(t) \end{cases}$$

$$\tilde{f}(p) = \frac{\alpha k^h}{k^h + p^h}$$

- $\tau = 0$ stan stacjonarny jest stabilny
- $\tau > 0$ mogą pojawić się oscylacje



S. Bernard i in., *Phil. Trans. R. Soc. A* **364** (2006) (stabilność)

Uogólniony model z dwoma opóźnieniami

$$\begin{aligned}r'(t) &= \tilde{f}(p(t - \tau_r)) - k_r r(t) \\ p'(t) &= \beta r(t - \tau_p) - k_p p(t)\end{aligned}$$

p, r – stężenie białka Hes1 i jego mRNA

k_p, k_r – intensywności degradacji białka Hes1 i jego mRNA

τ_r, τ_p – czas transkrypcji i translacji

\tilde{f} – spadek produkcji białka Hes1

β – intensywność produkcji białka przez mRNA



M. Bodnar, A. Bartłomiejczyk, *Nonl. Anal. RWA* (2012) (2 opóźnienia)

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.

Skalowanie

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

Model bezwymiarowy

$$\begin{aligned} x'(t) &= f(y(t - \tau_r)) - k_r x(t) \\ y'(t) &= x(t - \tau_p) - k_p y(t) \end{aligned} \quad (\text{Hes1})$$

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.

Skalowanie

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

Model bezwymiarowy

$$\begin{aligned} x'(t) &= f(y(t - \tau_r)) - k_r x(t) \\ y'(t) &= x(t - \tau_p) - k_p y(t) \end{aligned} \quad (\text{Hes1})$$

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.

Skalowanie

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

Model bezwymiarowy

$$\begin{aligned} x'(t) &= f(y(t - \tau_r)) - k_r x(t) \\ y'(t) &= x(t - \tau_p) - k_p y(t) \end{aligned} \tag{Hes1}$$

Funkcje początkowe

Definiujemy warunki początkowe na całym przedziale $[-\tau_M, 0]$,
gdzie $\tau_M = \max\{\tau_p, \tau_r\}$

$$x(t) = \varphi_r, \quad y(t) = \varphi_p \quad \text{dla } t \in [-\tau_M, 0),$$

gdzie φ_r i φ_p są nieujemne i ciągłe na przedziale $[-\tau, 0)$ oraz mogą mieć skok w punkcie $t = 0$.

Funkcje początkowe

Definiujemy warunki początkowe na całym przedziale $[-\tau_M, 0]$,
gdzie $\tau_M = \max\{\tau_p, \tau_r\}$

$$x(t) = \varphi_r, \quad y(t) = \varphi_p \quad \text{dla } t \in [-\tau_M, 0),$$

gdzie φ_r i φ_p są nieujemne i ciągłe na przedziale $[-\tau, 0)$ oraz mogą mieć skok w punkcie $t = 0$.

Funkcje początkowe

Definiujemy warunki początkowe na całym przedziale $[-\tau_M, 0]$,
gdzie $\tau_M = \max\{\tau_p, \tau_r\}$

$$x(t) = \varphi_r, \quad y(t) = \varphi_p \quad \text{dla } t \in [-\tau_M, 0),$$

gdzie φ_r i φ_p są nieujemne i ciągłe na przedziale $[-\tau, 0)$ oraz mogą mieć skok w punkcie $t = 0$.

Istnienie globalnych, nieujemnych rozwiązań

Twierdzenie

Jeśli funkcje początkowe φ_r i φ_p są nieujemne oraz funkcja f jest ciągła, to wówczas istnieje dokładnie jedno rozwiązanie układu (Hes1) określone dla wszystkich $t \geq 0$.

- Wykorzystujemy 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.
- Stosujemy indukcję matematyczną.

$$x'(t) = f(y(t - \tau_r)) - k_r x(t)$$

$$y'(t) = x(t - \tau_p) - k_p y(t)$$

Stwierdzenie

Zbiór funkcji $\phi \in C([- \tau_M, 0], \mathbb{R}^2)$ takich, że $\phi(s) \in \left[0, \frac{f(0)}{k_r}\right] \times \left[0, \frac{f(0)}{k_p k_r}\right]$ jest niezmienniczy dla układu (Hes1).

- Skoro $y(t) \geq 0$ dla $t \geq -\tau_r$ i f jest malejąca, to

$$\begin{aligned}x'(t) \leq f(0) - k_r x(t) &\implies x(t) \leq \frac{f(0)}{k_r} + \left(x_0 - \frac{f(0)}{k_r}\right) e^{-k_r t} \\ &\implies x(t) \leq \max \left\{ \frac{f(0)}{k_r}, x_0 \right\} \text{ dla } t \geq 0.\end{aligned}$$

- Podobnie pokazujemy, że $y(t) \leq \max \left\{ \frac{x_0}{k_p}, \frac{f(0)}{k_r k_p}, y_0 \right\}$.

Stabilność stanu stacjonarnego

Twierdzenie

1. *Jeżeli $k_p k_r > |f'(1)|$, to $(k_p, 1)$ jest stabilny dla wszystkich $\tau_p, \tau_r \geq 0$.*
2. *Jeżeli $k_p k_r < |f'(1)|$, to $(k_p, 1)$ jest stabilny dla wszystkich $\tau_p + \tau_r < \tau_{cr}$, i niestabilny dla $\tau_p + \tau_r > \tau_{cr}$. W punkcie τ_{cr} ma miejsce bifurkacja Hopfa*

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

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

- Funkcja charakterystyczna:

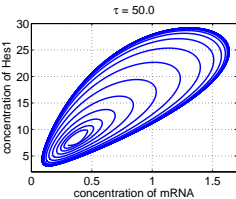
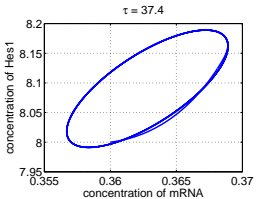
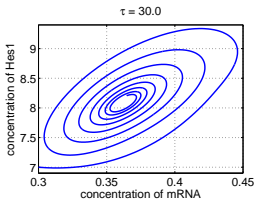
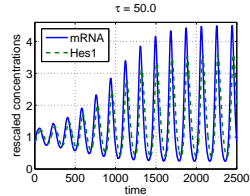
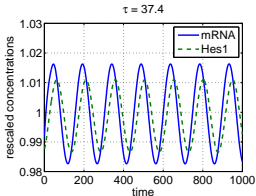
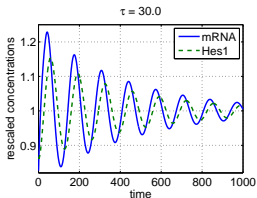
$$W(\lambda) = \underbrace{\lambda^2 + (k_p + k_r)\lambda}_{P(\lambda)} + \underbrace{k_p k_r - f'(1)}_{Q(\lambda)} e^{-\lambda\tau}, \quad \tau = \tau_p + \tau_r.$$

- Dla $\tau = 0$ mamy stabilność.
- Zmiana stabilności $\Rightarrow W(i\omega) = 0$ dla $\omega > 0$ ($|P(i\omega)| = |Q(i\omega)|$)
- $\frac{d}{d\tau} \operatorname{Re}\lambda(\tau) \Big|_{\lambda=i\omega_0} = F'(\omega_0)C^2 > 0 \Rightarrow$ strata stabilności
- Szukamy dodatnich pierwiastków

$$F(\omega) = |P(i\omega)|^2 - |Q(i\omega)|^2 = \omega^4 + (k_p^2 + k_r^2)\omega^2 + (k_p k_r)^2 - (f'(1))^2.$$

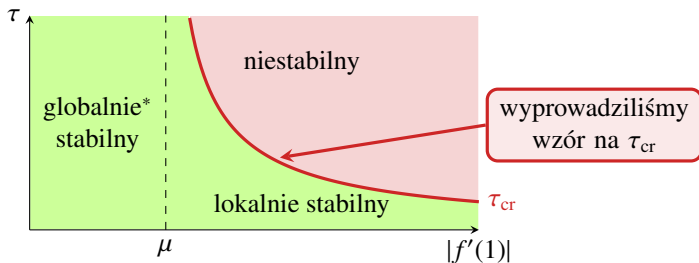
- Jeśli $F(0) < 0$, to istnieje $\omega_0 > 0$, takie że $F(\omega_0) = 0$ i pierwiastki przechodzą z lewa na prawo.

Rozwiązania dla różnych wartości opóźnienia



Parametry: $k_r = 1/24.1$ 1/min., $k_p = 1/22.3$ 1/min.

Globalna stabilność



*Globalna stabilność przy dodatkowych założeniach



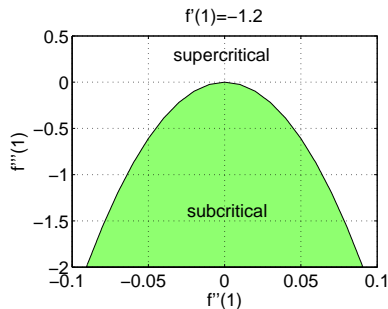
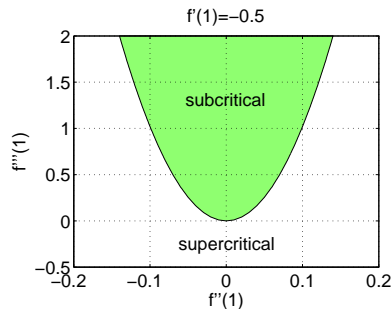
M. Bodnar, *J. Diff. Eqs.*, (2015)

Stabilność bifurkacji Hopfa

Twierdzenie

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

- Jeśli $f'''(1) < -\alpha (f''(1))^2$, to bifurkacja jest nadkrytyczna.*
 - Jeśli $f'''(1) > -\alpha (f''(1))^2$, to bifurkacja jest podkrytyczna.*
- α zależy od $f'(1)$ oraz parametrów układu.*



Szkic dowodu

Podstawiamy $\tilde{x} = x - k_p$ oraz $\tilde{y} = y - 1$. Wówczas

$$\tilde{x}' = L_1(\tilde{x}_t, \tilde{y}_t) + G_1(\tilde{x}_t, \tilde{y}_t),$$

$$\tilde{y}' = L_2(\tilde{x}_t, \tilde{y}_t) + G_2(\tilde{x}_t, \tilde{y}_t),$$

gdzie $\tilde{x}_t(\theta) = \tilde{x}(t + \theta)$, $\tilde{y}_t(\theta) = \tilde{y}(t + \theta)$, $\tilde{z}_t(\theta) = \tilde{z}(t + \theta)$ dla $-\tau \leq \theta \leq 0$.

Część liniowa – istnienie bifurkacji Hopfa,

Część nieliniowa – typ bifurkacji (nadkrytyczna, podkrytyczna).

Kierunek bifurkacji:

$$\mu_2 = \frac{\operatorname{Re} C}{\operatorname{Re} (\mathbf{q} D_2 \Delta(i\omega_{cr}, \tau_{cr}) \mathbf{p})},$$

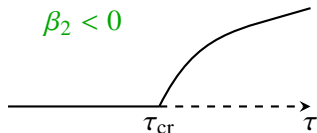
gdzie \mathbf{p} , \mathbf{q} — lewo- i prawostronne wektory własne $\Delta(i\omega_c, \tau_c)$
unormowane tak aby $\mathbf{q} D_1 \Delta(i\omega_{cr}, \tau_{cr}) \mathbf{p} = 1$.

Stabilność rozwiązań okresowych

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

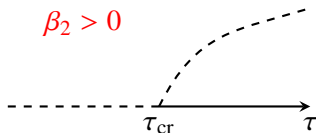
nadkrytyczna

$\beta_2 < 0$



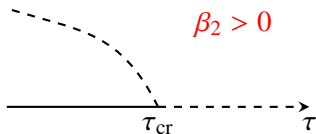
nadkrytyczna

$\beta_2 > 0$



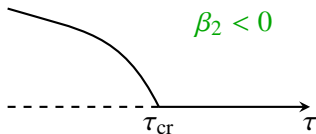
podkrytyczna

$\beta_2 > 0$

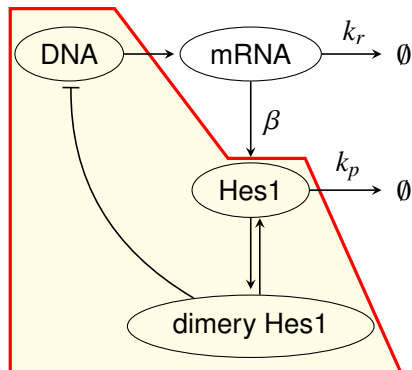


podkrytyczna

$\beta_2 < 0$



Kolejna inspiracja



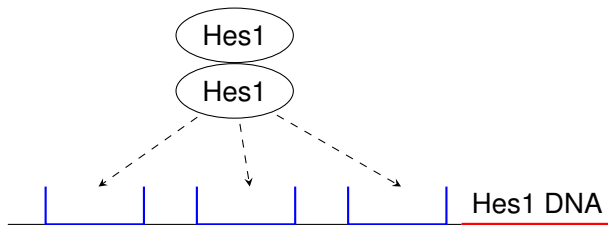
$$\begin{cases} r'(t) = f(p(t - \tau)) - k_r r(t) \\ p'(t) = \beta r(t) - k_p p(t) \end{cases}$$

Zwykle $f(p) = \frac{\alpha k^h}{k^h + p^h}$.



S. Zeiser i in. *Theor. Biol. Med. Model* (2006)
(liczba miejsc wiązania)

Pełny model – założenia

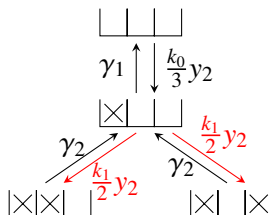


- 1 Białko musi stworzyć dimer.
- 2 Promotor białka Hes1 ma co najmniej trzy miejsca wiązania (Takebayashi i in. 1994).
- 3 Dimer przyczepiony do promotora blokuje transkrypcję.

Wyrowadzenie modelu

Założenia:

- x_{abc} , $a, b, c \in \{0, 1\}$ – prawdopodobieństwo, że wolne (0) – zajęte (1) miejsca są w konfiguracji abc
- y_2 – stężenie dimerów białka Hes1

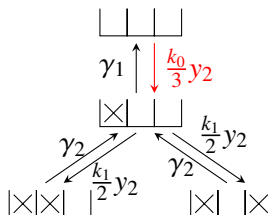


$$\begin{aligned}x'_{100} = & -k_1 y_2 x_{100} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} + \\ & -\gamma_1 x_{100} + \gamma_2 (x_{110} + x_{101})\end{aligned}$$

Wyrowadzenie modelu

Założenia:

- x_{abc} , $a, b, c \in \{0, 1\}$ – prawdopodobieństwo, że wolne (0) – zajęte (1) miejsca są w konfiguracji abc
- y_2 – stężenie dimerów białka Hes1

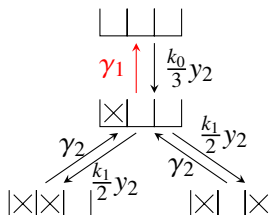


$$x'_{100} = -k_1 y_2 x_{100} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} + \\ -\gamma_1 x_{100} + \gamma_2 (x_{110} + x_{101})$$

Wyprowadzenie modelu

Założenia:

- x_{abc} , $a, b, c \in \{0, 1\}$ – prawdopodobieństwo, że wolne (0) – zajęte (1) miejsca są w konfiguracji abc
- y_2 – stężenie dimerów białka Hes1

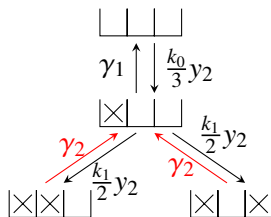


$$x'_{100} = -k_1 y_2 x_{100} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} + \\ -\gamma_1 x_{100} + \gamma_2 (x_{110} + x_{101})$$

Wyprowadzenie modelu

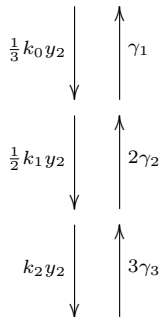
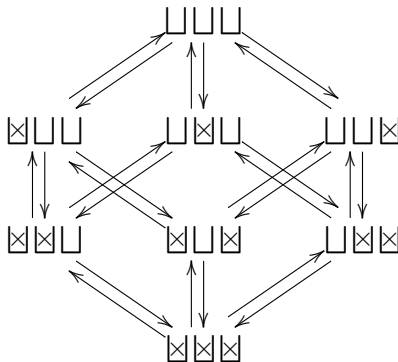
Założenia:

- x_{abc} , $a, b, c \in \{0, 1\}$ – prawdopodobieństwo, że wolne (0) – zajęte (1) miejsca są w konfiguracji abc
- y_2 – stężenie dimerów białka Hes1



$$x'_{100} = -k_1 y_2 x_{100} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} + \\ -\gamma_1 x_{100} + \gamma_2 (x_{110} + x_{101})$$

Trzy miejsca wiązania



Układ

$$x'_{000} = -k_0 y_2 x_{000} + \gamma_1 (x_{100} + x_{010} + x_{001})$$

$$x'_{100} = -k_1 y_2 x_{100} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{100} + \gamma_2 (x_{110} + x_{101})$$

$$x'_{010} = -k_1 y_2 x_{010} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{010} + \gamma_2 (x_{110} + x_{011})$$

$$x'_{001} = -k_1 y_2 x_{001} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{001} + \gamma_2 (x_{011} + x_{101})$$

$$x'_{110} = -k_2 y_2 x_{110} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{100} + \frac{k_1}{2} x_{010} y_2 - 2\gamma_2 x_{110} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{101} = -k_2 y_2 x_{101} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{100} + \frac{k_1}{2} x_{001} y_2 - 2\gamma_2 x_{101} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{011} = -k_2 y_2 x_{110} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{010} + \frac{k_1}{2} x_{001} y_2 - 2\gamma_2 x_{011} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{111} = k_2 y_2 (x_{110} + x_{101} + x_{011}) - 3\gamma_3 x_{111}$$

Układ

$$x'_{000} = -k_0 y_2 x_{000} + \gamma_1 (x_{100} + x_{010} + x_{001})$$

$$x'_{100} = -k_1 y_2 x_{100} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{100} + \gamma_2 (x_{110} + x_{101})$$

$$x'_{010} = -k_1 y_2 x_{010} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{010} + \gamma_2 (x_{110} + x_{011})$$

$$x'_{001} = -k_1 y_2 x_{001} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{001} + \gamma_2 (x_{011} + x_{101})$$

$$x'_{110} = -k_2 y_2 x_{110} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{100} + \frac{k_1}{2} x_{010} y_2 - 2\gamma_2 x_{110} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{101} = -k_2 y_2 x_{101} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{100} + \frac{k_1}{2} x_{001} y_2 - 2\gamma_2 x_{101} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{011} = -k_2 y_2 x_{110} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{010} + \frac{k_1}{2} x_{001} y_2 - 2\gamma_2 x_{011} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{111} = k_2 y_2 (x_{110} + x_{101} + x_{011}) - 3\gamma_3 x_{111}$$

Układ

$$x'_{000} = -k_0 y_2 x_{000} + \gamma_1 (x_{100} + x_{010} + x_{001})$$

$$x'_{100} = -k_1 y_2 x_{100} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{100} + \gamma_2 (x_{110} + x_{101})$$

$$x'_{010} = -k_1 y_2 x_{010} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{010} + \gamma_2 (x_{110} + x_{011})$$

$$x'_{001} = -k_1 y_2 x_{001} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{001} + \gamma_2 (x_{011} + x_{101})$$

$$x'_{110} = -k_2 y_2 x_{110} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{100} + \frac{k_1}{2} x_{010} y_2 - 2\gamma_2 x_{110} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{101} = -k_2 y_2 x_{101} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{100} + \frac{k_1}{2} x_{001} y_2 - 2\gamma_2 x_{101} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{011} = -k_2 y_2 x_{110} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{010} + \frac{k_1}{2} x_{001} y_2 - 2\gamma_2 x_{011} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{111} = k_2 y_2 (x_{110} + x_{101} + x_{011}) - 3\gamma_3 x_{111}$$

Układ

$$x'_{000} = -k_0 y_2 x_{000} + \gamma_1 (x_{100} + x_{010} + x_{001})$$

$$x'_{100} = -k_1 y_2 x_{100} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{100} + \gamma_2 (x_{110} + x_{101})$$

$$x'_{010} = -k_1 y_2 x_{010} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{010} + \gamma_2 (x_{110} + x_{011})$$

$$x'_{001} = -k_1 y_2 x_{001} + \frac{k_0}{3} y_2 x_{000} - \gamma_1 x_{001} + \gamma_2 (x_{011} + x_{101})$$

$$x'_{110} = -k_2 y_2 x_{110} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{100} + \frac{k_1}{2} x_{010} y_2 - 2\gamma_2 x_{110} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{101} = -k_2 y_2 x_{101} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{100} + \frac{k_1}{2} x_{001} y_2 - 2\gamma_2 x_{101} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{011} = -k_2 y_2 x_{110} + \frac{k_1}{2} y_2 x_{010} + \frac{k_1}{2} x_{001} y_2 - 2\gamma_2 x_{011} + \gamma_3 x_{111}$$

$$x'_{111} = k_2 y_2 (x_{110} + x_{101} + x_{011}) - 3\gamma_3 x_{111}$$

Model uproszczony

Wprowadzamy oznaczenia

$$x_0 = x_{000}, \quad x_1 = x_{100} + x_{010} + x_{001}, \quad x_2 = x_{110} + x_{101} + x_{011}, \quad x_3 = x_{111}$$

otrzymujemy

$$x_0' = -k_0 y_2 x_0 + \gamma_1 x_1$$

$$x_1' = -k_1 y_2 x_1 + k_0 y_2 x_0 - \gamma_1 x_1 + 2\gamma_2 x_2$$

$$x_2' = -k_2 y_2 x_2 + k_1 y_2 x_1 - 2\gamma_2 x_2 + 3\gamma_3 x_3$$

$$x_3' = k_2 y_2 x_2 - 3\gamma_3 x_3.$$

Dodając stronami powyższe równania dostajemy

$$(x_0 + x_1 + x_2 + x_3)' = 0.$$

Ponadto, jeśli $x_0(0) + x_1(0) + x_2(0) + x_3(0) = 1$, to $x_0(t) + x_1(t) + x_2(t) + x_3(t) = 1$ dla wszystkich $t > 0$ dla których rozwiązanie jest dobrze określone.

Model uproszczony

Wprowadzamy oznaczenia

$$x_0 = x_{000}, \quad x_1 = x_{100} + x_{010} + x_{001}, \quad x_2 = x_{110} + x_{101} + x_{011}, \quad x_3 = x_{111}$$

otrzymujemy

$$x_0' = -k_0 y_2 x_0 + \gamma_1 x_1$$

$$x_1' = -k_1 y_2 x_1 + k_0 y_2 x_0 - \gamma_1 x_1 + 2\gamma_2 x_2$$

$$x_2' = -k_2 y_2 x_2 + k_1 y_2 x_1 - 2\gamma_2 x_2 + 3\gamma_3 x_3$$

$$x_3' = k_2 y_2 x_2 - 3\gamma_3 x_3.$$

Dodając stronami powyższe równania dostajemy

$$(x_0 + x_1 + x_2 + x_3)' = 0.$$

Ponadto, jeśli $x_0(0) + x_1(0) + x_2(0) + x_3(0) = 1$, to $x_0(t) + x_1(t) + x_2(t) + x_3(t) = 1$ dla wszystkich $t > 0$ dla których rozwiązanie jest dobrze określone.

Model uproszczony

Wprowadzamy oznaczenia

$$x_0 = x_{000}, \quad x_1 = x_{100} + x_{010} + x_{001}, \quad x_2 = x_{110} + x_{101} + x_{011}, \quad x_3 = x_{111}$$

otrzymujemy

$$x_0' = -k_0 y_2 x_0 + \gamma_1 x_1$$

$$x_1' = -k_1 y_2 x_1 + k_0 y_2 x_0 - \gamma_1 x_1 + 2\gamma_2 x_2$$

$$x_2' = -k_2 y_2 x_2 + k_1 y_2 x_1 - 2\gamma_2 x_2 + 3\gamma_3 x_3$$

$$x_3' = k_2 y_2 x_2 - 3\gamma_3 x_3.$$

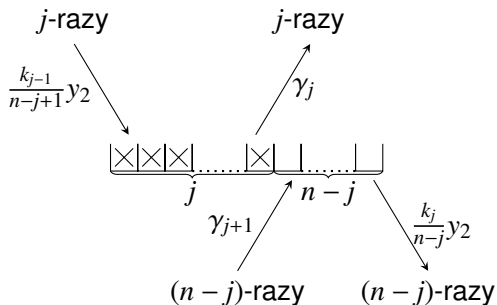
Dodając stronami powyższe równania dostajemy

$$(x_0 + x_1 + x_2 + x_3)' = 0.$$

Ponadto, jeśli $x_0(0) + x_1(0) + x_2(0) + x_3(0) = 1$, to

$x_0(t) + x_1(t) + x_2(t) + x_3(t) = 1$ dla wszystkich $t > 0$ dla których rozwiązanie jest dobrze określone.

Uogólniony schemat reakcji



$$e_j^n = (\underbrace{1, \dots, 1}_{j \text{ razy}}, \underbrace{0, \dots, 0}_{(n-j) \text{ razy}})$$

Wyprowadzenie modelu

Korzystając z prawa zachowania masy mamy

$$x'_{e_0^n} = \sum_{\ell=1}^n \gamma_1 x_{e_{0,\ell}^n} - k_0 y_2 x_{e_0^n}$$

$$x'_{\sigma(e_j^n)} = \sum_{\ell=1}^j \frac{k_{j-1}}{n-j+1} y_2 x_{\sigma(e_{j,\ell}^n)} + \sum_{\ell=j+1}^n \gamma_{j+1} x_{\sigma(e_{j,\ell}^n)} - (k_j y_2 + j \gamma_j) x_{\sigma(e_j^n)},$$

$$x'_{e_n^n} = \sum_{\ell=1}^n k_{n-1} y_2 x_{e_{n,\ell}^n} - n \gamma_n x_{e_n^n},$$

gdzie $e_{j,\ell}^n$ – to samo co e_j^n , różnica na miejscu ℓ .

Dla $1 \leq j \leq n-1$ mamy oddzielne równanie dla **każdej** permutacji σ zbioru $\underbrace{(1, \dots, 1)}_{j \text{ razy}}, \underbrace{(0, \dots, 0)}_{(n-j) \text{ razy}}$.

Równanie główne

Równania zmiany prawdopodobieństwa, że DNA ma $0, 1, \dots, n$ zajętych miejsc wiązania ma postać

$$x'_0 = \gamma_1 x_1 - k_0 y_2 x_0$$

$$x'_j = k_{j-1} x_{j-1} y_2 + (j+1) \gamma_{j+1} x_{j+1} - (k_j y_2 + j \gamma_j) x_j, \quad 1 \leq j \leq n-1$$

$$x'_n = k_{n-1} y_2 x_{n-1} - n \gamma_n x_n,$$

- x_0 – p-stwo, że wszystkie miejsca są wolne
- x_j – p-stwo, że j miejsc jest zajętych
- x_n – p-stwo, że wszystkie miejsca są zajęte
- y_2 – koncentracja dimerów Hes1

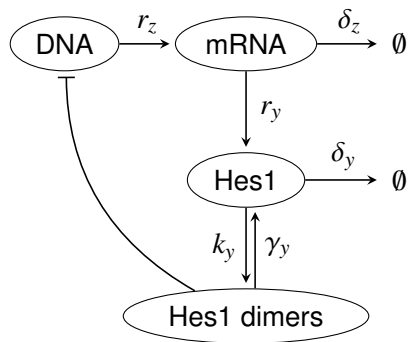
Ponadto $x_0 + x_1 + \dots + x_n = 1$.

Pełny układ

$$y_1' = 2\gamma_y y_2 - 2k_y y_1^2 + r_y z - \delta_y y_1$$

$$y_2' = -\sum_{j=0}^{n-1} k_j x_j y_2 + \sum_{j=1}^n j\gamma_j x_j - \gamma_y y_2 + k_y y_1^2$$

$$z' = r_z x_0 - \delta_z z$$



- γ_y – współczynnik rozpadu dimerów białka Hes1
- k_y – stała wiązania dimerów białka Hes1

Stan stacjonarny

Dla ustalonego y_2 stan stacjonarny (dla układu x_0, \dots, x_n) jest postaci

$$x_0 = f(y_2),$$
$$x_j = \frac{1}{j!} \frac{k_0 \dots k_{j-1}}{\gamma_1 \dots \gamma_j} y_2^j f(y_2), \quad 1 \leq j \leq n,$$

gdzie

$$f(y_2) = \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^n \frac{1}{j!} \frac{k_0 \dots k_{j-1}}{\gamma_1 \dots \gamma_j} y_2^j}.$$

Wyliczamy

$$z = \frac{r_z}{\delta_z} f(y_2) \quad \text{i} \quad y_1 = \frac{r_y r_z}{\delta_y \delta_z} f(y_2),$$

gdzie y_2 jest rozwiązaniem równania

$$y_2 = \frac{\gamma_y}{k_y} \left(\frac{r_y r_z}{\delta_y \delta_z} \right)^2 f^2(y_2).$$

(rosnąca)

(malejąca)

Skalowanie

Wprowadzamy nowe zmienne

$$\tilde{x}_j = x_j, \quad \tilde{y}_1 = \frac{y_1}{q}, \quad \tilde{y}_2 = \frac{\gamma_y y_2}{k_y q^2}, \quad \tilde{z} = \frac{r_y}{\delta_y q} z, \quad \tau = k_y q^2 t,$$

oraz

$$k = \frac{2}{q}, \quad \delta_1 = \frac{\delta_y}{k_y q^2}, \quad \tilde{\gamma}_j = \gamma_j \frac{\gamma_y}{k_0 k_y q^2}, \quad \tilde{k}_j = \frac{k_j}{k_0} \quad 0 \leq j \leq n,$$
$$r_0 = \frac{r_y r_z}{\delta_y \delta_z q}, \quad \delta_2 = \frac{\delta_z}{k_y q^2}, \quad \theta = \frac{k_0}{\gamma_y}, \quad \varepsilon_1 = \frac{\gamma_y}{k_0}, \quad \varepsilon_2 = \frac{k_y q^2}{\gamma_y},$$

gdzie q jest dodatnim rozwiązaniem równania:

$$\frac{\delta_y \delta_z}{r_y r_z} q = \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^n \frac{1}{j!} \frac{k_0 \dots k_{j-1}}{\gamma_1 \dots \gamma_j} \left(\frac{k_y}{\gamma_y} q^2 \right)^j}.$$

Model bezwymiarowy

Po przeskalowaniu układ Hes1 ma postać:

$$\varepsilon_1 x'_0 = \gamma_1 x_1 - k_0 x_0 y_2,$$

$$\varepsilon_1 x'_j = k_{j-1} x_{j-1} y_2 + (j+1) \gamma_{j+1} x_{j+1} - (k_j y_2 + j \gamma_j) x_j, \quad 1 \leq j \leq n-2,$$

$$\varepsilon_1 x'_{n-1} = k_{n-2} x_{n-2} y_2 + n \gamma_n \left(1 - \sum_{j=0}^{n-1} x_j \right) - (k_{n-1} y_2 + (n-1) \gamma_{n-1}) x_{n-1},$$

$$y'_1 = k(y_2 - y_1^2) + \delta_1(z - y_1),$$

$$\varepsilon_2 y'_2 = \theta \left(- \sum_{j=0}^{n-1} k_j x_j y_2 + \sum_{j=1}^{n-1} j \gamma_j x_j + n \gamma_n \left(1 - \sum_{j=0}^{n-1} x_j \right) \right) - y_2 + y_1^2,$$

$$z' = \delta_2(r_0 x_0 - z).$$

Własności

Zauważmy, że istnieje dokładnie jeden stan stacjonarny układu bezwymiarowego:

$$\bar{x}_0 = \frac{1}{r_0}, \quad \bar{x}_j = \frac{1}{j!} \cdot \frac{k_0 k_1 \cdots k_{j-1}}{\gamma_1 \gamma_2 \cdots \gamma_j} \cdot \frac{1}{r_0}, \quad 1 \leq j \leq n-1,$$
$$\bar{y}_1 = 1, \quad \bar{y}_2 = 1, \quad \bar{z} = 1.$$

Parametry bezwymiarowe spełniają następującą równość

$$r_0 = 1 + \sum_{j=1}^n \frac{1}{j!} \frac{k_0 \cdots k_{j-1}}{\gamma_1 \cdots \gamma_j}.$$

Twierdzenie

Rozwiązania układu bezwymiarowego istnieją i są jednoznaczne, nieujemne i dobrze określone dla wszystkich $t \geq 0$. Zbiór

$$\Omega = \left\{ (x_0, \dots, x_{n-1}, y_1, y_2, z) \in \mathbb{R}^{n+3} : 0 \leq x_i, \sum_{i=0}^{n-1} x_i \leq 1, \right. \\ \left. 0 \leq y_1 \leq \bar{y}_1, 0 \leq y_2 \leq \bar{y}_2, 0 \leq z \leq r_0, 0 \leq i \leq n-1 \right\}$$

gdzie \bar{y}_1, \bar{y}_2 spełniają równości

$$\bar{y}_1 = r_0 + \frac{k}{\delta_1} \theta_\gamma, \quad \bar{y}_2 = \bar{y}_1^2 + \theta_\gamma, \quad \theta_\gamma = \theta \sum_{j=1}^n j \gamma_j,$$

jest niezmienniczy dla bezwymiarowego układu.

Dowód

- Ponieważ $\sum_{i=0}^n x_i(t) = 1$ oraz wszystkie współczynniki są dodatnie, to dostajemy $0 \leq x_0(t) \leq 1$. Zatem z ostatniego równania mamy

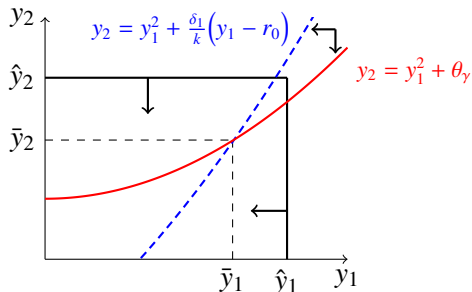
$$z'(t) \leq \delta_2(r_0 - z) \implies z(t) \leq \min\{z(0), r_0\}.$$

Jeżeli warunek początkowy jest z Ω , to $z(t) \leq r_0$.

- W podobny sposób pokazujemy, że

$$y_1' \leq k(y_2 - y_1^2) + \delta_1(r_0 - y_1), \quad y_2' \leq \theta \left(\sum_{j=1}^{n-1} j\gamma_j x_j + n\gamma_n \right) - y_2 + y_1^2 \leq \theta_\gamma - y_2 + y_1^2.$$

Zbiór niezmienniczy

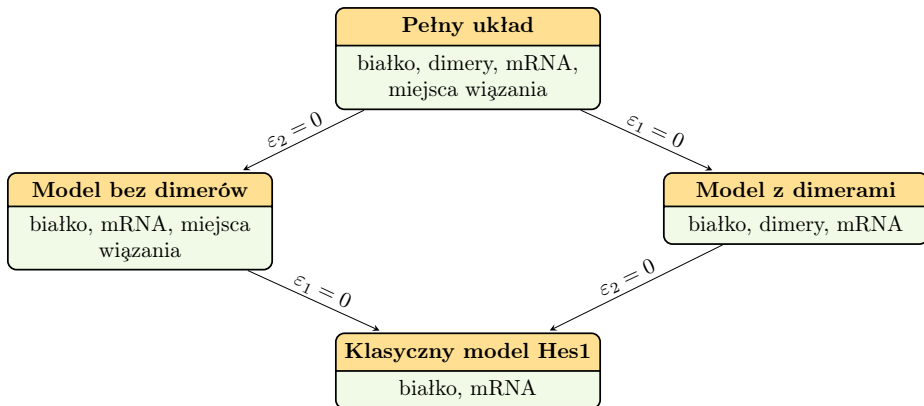


- Zauważmy, że krzywe przecinają się w punkcie

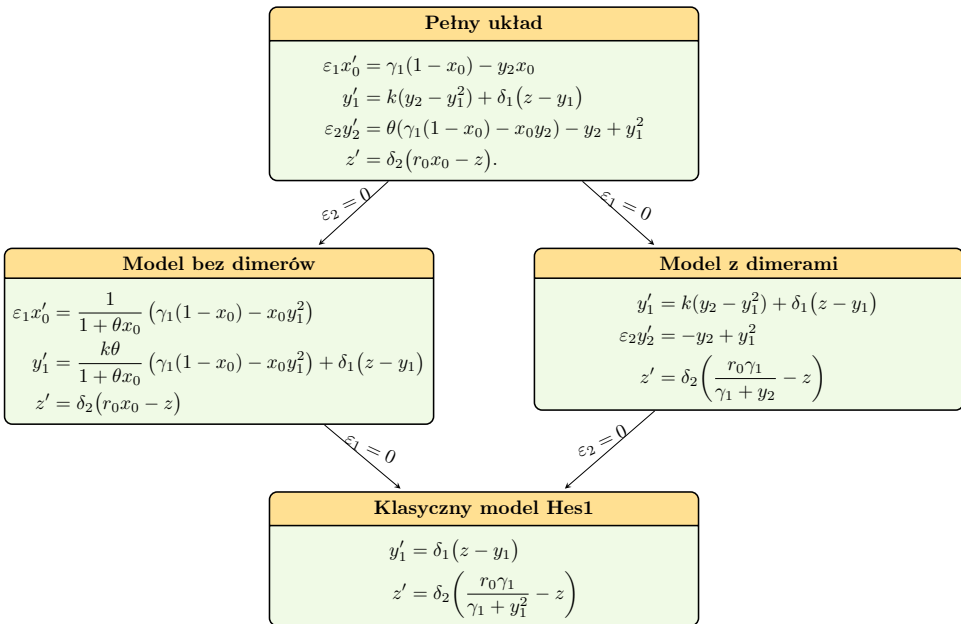
$$\bar{y}_1 = r_0 + \frac{k}{\delta_1}\theta_\gamma > 0.$$

- Strzałki oznaczają kierunek pola wektorowego.

Formalna redukcja układu



Przypadek $n = 1$



$$x'(t) = f(x, y), \quad x(0) = x_0$$

$$\varepsilon y'(t) = g(x, y), \quad y(0) = y_0$$

- A1 f i g są ciągłe i spełniają warunek Lipschitza
- A2 istnieje izolowane rozwiązanie \bar{y} równania $g(x, y) = 0$
- A3 rozwiązanie równania warstwy początkowej $\tilde{y}'(t) = g(x, \tilde{y})$ jest asymptotycznie stabilne (jednostajnie względem x)
- A4 istnieje dokładnie jedno rozwiązanie \bar{x} układu zredukowanego $x' = f(x, \bar{y}(x))$, $x(0) = x_0$ takie, że $\bar{x}(t) \in \text{Int } \Omega$
- A5 y_0 należy do obszaru przyciągania punktu $\bar{y}(x_0)$

Twierdzenie Tichonowa

$$x'(t) = f(x, y)$$

$$\varepsilon y'(t) = g(x, y)$$

Metoda Tichonowa polega na redukcji złożonych układów z małym parametrem.

Twierdzenie

Przy powyższych założeniach istnieje $\varepsilon_0 > 0$ takie, że dla każdego $\varepsilon \in (0, \varepsilon_0]$ istnieje dokładnie jedno rozwiązanie $(x_\varepsilon(t), y_\varepsilon(t))$ pełnego układu na $[0, T]$ oraz

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} x_\varepsilon(t) = \bar{x}(t), \quad t \in [0, T]$$

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} y_\varepsilon(t) = \bar{y}(t), \quad t \in (0, T]$$

gdzie $(\bar{x}(t), \bar{y}(t))$ jest rozwiązaniem układu zredukowanego.

Twierdzenie Tichonowa daje warunki przy których rozwiązanie $(x_\varepsilon(t), y_\varepsilon(t))$ pełnego układu zbiega do $(\bar{x}(t), \bar{y}(t))$, gdzie

- \bar{y} jest rozwiązaniem równania algebraicznego $0 = g(x, y)$,
- \bar{x} jest rozwiązaniem równania $x' = f(x, \bar{y})$, $x(0) = x_0$ otrzymanego z pierwszego równania układu pełnego przez podstawienie stanu quasi-stacjonarnego \bar{y} w y .

Porównanie stabilności dodatniego stanu stacjonarnego

Rozważamy pełny układ

$$\varepsilon_1 x'_0 = \gamma_1(1 - x_0) - y_2 x_0$$

$$y'_1 = k(y_2 - y_1^2) + \delta_1(z - y_1)$$

$$\varepsilon_2 y'_2 = \theta(\gamma_1(1 - x_0) - x_0 y_2) - y_2 + y_1^2$$

$$z' = \delta_2(r_0 x_0 - z).$$

Twierdzenie

Istnieje dokładnie jeden dodatni stan stacjonarny układu pełnego, który jest asymptotycznie stabilny niezależnie od wartości parametrów.

Dowód

Macierz Jacobiego ma postać

$$\begin{bmatrix} -(\gamma_1 + 1)\varepsilon - \lambda & 0 & -\bar{x}_0\varepsilon & 0 \\ 0 & -(2k + \delta_1)\varepsilon_2 - \lambda & k\varepsilon_2 & \varepsilon_2\delta_1 \\ -\theta(\gamma_1 + 1) & 2 & -(\theta\bar{x}_0 + 1) - \lambda & 0 \\ \varepsilon_2\delta_2r_0 & 0 & 0 & -\varepsilon_2\delta_2 - \lambda \end{bmatrix},$$

gdzie $\varepsilon = \varepsilon_2/\varepsilon_1$.

- Wielomian charakterystyczny:

$$W(\lambda) = \lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4,$$

gdzie a_i są dodatnie.

- Sprawdzamy czy wszystkie wartości własne wielomianu $W(\lambda)$ są ujemne. Zgodnie z twierdzeniem Hurwitza wystarczy pokazać, że

$$a_1a_2a_3 > a_3^2 + a_1^2a_4.$$

Podsumowanie

- 1 Przedstawiliśmy analizę modelu Hes1 z dwoma opóźnieniami.
- 2 Przedstawiliśmy uogólnienie modelu ekspresji genu Hes1.
- 3 Udowodniliśmy istnienie zbioru niezmienniczego, istnienie i jednoznaczność rozwiązań.
- 4 Zaobserwowaliśmy, że liczba aktywnych miejsc wiązania czynników transkrypcyjnych jest istotna dla asymptotycznego zachowania rozwiązań modelu Hes1.
- 5 Porównaliśmy stabilność dodatniego stanu stacjonarneo.

Podsumowanie

- 1 Przedstawiliśmy analizę modelu Hes1 z dwoma opóźnieniami.
- 2 Przedstawiliśmy uogólnienie modelu ekspresji genu Hes1.
- 3 Udowodniliśmy istnienie zbioru niezmienniczego, istnienie i jednoznaczność rozwiązań.
- 4 Zaobserwowaliśmy, że liczba aktywnych miejsc wiązania czynników transkrypcyjnych jest istotna dla asymptotycznego zachowania rozwiązań modelu Hes1.
- 5 Porównaliśmy stabilność dodatniego stanu stacjonarneo.

Podsumowanie

- 1 Przedstawiliśmy analizę modelu Hes1 z dwoma opóźnieniami.
- 2 Przedstawiliśmy uogólnienie modelu ekspresji genu Hes1.
- 3 Udowodniliśmy istnienie zbioru niezmienniczego, istnienie i jednoznaczność rozwiązań.
- 4 Zaobserwowaliśmy, że liczba aktywnych miejsc wiązania czynników transkrypcyjnych jest istotna dla asymptotycznego zachowania rozwiązań modelu Hes1.
- 5 Porównaliśmy stabilność dodatniego stanu stacjonarneo.

Podsumowanie

- 1 Przedstawiliśmy analizę modelu Hes1 z dwoma opóźnieniami.
- 2 Przedstawiliśmy uogólnienie modelu ekspresji genu Hes1.
- 3 Udowodniliśmy istnienie zbioru niezmienniczego, istnienie i jednoznaczność rozwiązań.
- 4 Zaobserwowaliśmy, że liczba aktywnych miejsc wiązania czynników transkrypcyjnych jest istotna dla asymptotycznego zachowania rozwiązań modelu Hes1.
- 5 Porównaliśmy stabilność dodatniego stanu stacjonarneo.

Podsumowanie

- 1 Przedstawiliśmy analizę modelu Hes1 z dwoma opóźnieniami.
- 2 Przedstawiliśmy uogólnienie modelu ekspresji genu Hes1.
- 3 Udowodniliśmy istnienie zbioru niezmienniczego, istnienie i jednoznaczność rozwiązań.
- 4 Zaobserwowaliśmy, że liczba aktywnych miejsc wiązania czynników transkrypcyjnych jest istotna dla asymptotycznego zachowania rozwiązań modelu Hes1.
- 5 Porównaliśmy stabilność dodatniego stanu stacjonarneo.

Dziękuję za uwagę