

Pewne aspekty mechanizmów molekularnych cyklu komórkowego i wzrost diauksyczny w ujęciu matematycznym

Autoreferat rozprawy doktorskiej

Mateusz Dębowski

Celem rozprawy jest dokonanie matematycznego opisu cyklu komórkowego, uwzględniającego wpływ różnych białek na regulację czasu rozpoczęcia podziału komórki. Istotną rolę w owym opisie będzie odgrywało zachowanie diauksyczne. Rozprawa ta jest pierwszym, zdaniem autora, matematycznym opisem ważnego biologicznie wzrostu diauksycznego — na różnych poziomach, nie tylko w odniesieniu do cyklu komórkowego. Praca jest rozwinięciem metod zaproponowanych w publikacjach [1, 2, 3, 4]. Publikacja [5] wychodzi poza tematykę doktoratu, ale jest interesującą inspiracją do dalszych badań związanych z tematyką dotyczącą zachowania diauksycznego.

Cykl komórkowy

Cykl komórkowy jest jednym z najważniejszych procesów biologicznych zachodzących w komórkach różnorodnych żywych organizmów: od jednokomórkowych bakterii po wielokomórkowe ssaki [6]. Jest to uporządkowana sekwencja zdarzeń, w trakcie której komórki najpierw podwajają swoją masę, a następnie rozdzielają się na dwie komórki potomne. Mimo swojego znaczenia cykl komórkowy ciągle pozostaje procesem nie w pełni poznany. W szczególności dotyczy to patomechanizmów, które prowadzą do jego niewłaściwego przebiegu, co leży u podstaw szeregu chorób, przede wszystkim nowotworowych. W pracy doktorskiej zamieściłem uzyskane przeze mnie wyniki dotyczące regulacji cyklu komórkowego oraz zaobserwowanej w tym kontekście dynamiki diauksycznej wybranych aktywności enzymatycznych. Przy konstruowaniu modeli matematycznych bazowałem na jakościowych danych eksperymentalnych oraz korzystałem z wyników numerycznych jako inspiracji do formułowania hipotez biologicznych.

Cykl komórkowy Eukaryota dzieli się na cztery podstawowe fazy:

- M — inaczej mitozy, w której zachodzi właściwy podział komórki,
- G_1 — stanowiącą pośrednią fazę wzrostu między mitozą a fazą replikacji jądrowego DNA,
- S — inaczej syntezy, w której następuje replikacja jądrowego DNA,
- G_2 — będącą pośrednią fazą między zakończeniem replikacji jądrowego DNA a kolejną fazą M.

Fazy G_1 i G_2 dają komórce dodatkowy czas na wzrost i kontrolę poprawności dotychczasowych procesów składowych cyklu. Po fazie G_1 komórka podejmuje decydujący krok w celu zainicjowania replikacji DNA i zakończenia cyklu podziału. W szczególnie niesprzyjających

warunkach komórka zamiast wchodzić w fazę S może przejść w stan spoczynku — fazę G_0 , w której pozostaje do czasu poprawy warunków i wznowienia cyklu komórkowego lub śmierci. Faza G_2 zapewnia lukę bezpieczeństwa, pozwalając komórce upewnić się, że replikacja DNA jest poprawnie zakończona przed mitozą. Długość poszczególnych faz cyklu jest różna u różnych organizmów, a nawet w różnych komórkach w tym samym organizmie. Na przykład komórki wątroby dzielą się mniej więcej raz na rok, zaś komórki nabłonka wyściełającego jelito dzielą się częściej niż raz na dzień. Więcej szczegółów można znaleźć w książkach [6, 7]. W 2001 roku Leland Hartwell, Tim Hunt i Paul Nurse dostali nagrodę Nobla z fizjologii i medycyny za odkrycie kluczowych regulatorów cyklu komórkowego. Hartwell pokazał istnienie złożonego systemu białek regulatorowych, zwanego *układem kontroli cyklu komórkowego typu „checkpoint”*, który porządkuje i koordynuje zjawiska prowadzące do podziału komórki [8, 9]. Nurse wykazał, że głównym białkiem kierującym przebiegiem cyklu komórkowego jest p34cdc2, nazwane później CDK1, i że to samo białko kieruje cyklem komórkowym u wszystkich organizmów eukariotycznych [10, 11, 12]. Hunt wykazał, że białko nazwane cyklina jest pozytywnym regulatorem p34cdc2 (CDK1) i ulega akumulacji przed podziałem komórkowym, a następnie degradacji proteolitycznej. Zabezpiecza to przed niekontrolowanym podziałem komórkowym, gdyż do następnego podziału konieczna jest synteza i akumulacja nowej puli cykliny [13, 14]. Dzięki takiej regulacji molekularnej podział komórkowy jest procesem przebiegającym jednokierunkowo i staje się procesem nieodwracalnym.

Pomimo że wiele różnych białek reguluje proces cyklu komórkowego, to główne mechanizmy regulatorowe działają podobnie we wszystkich fazach. W kontrolę cyklu komórkowego zaangażowane są głównie dwa, wspomniane wyżej, rodzaje białek: cykliny oraz enzymy zwane *kinazami białkowymi zależnymi od cyklin*, oznaczane CDKs (ang. cyclin dependent kinases). Przed wejściem komórki w fazę podziału cyklina jest syntezowana i kumuluje się w komórce. Bezpośrednio po pojawieniu się cząsteczki cykliny łączy się ona z kinazą CDK1, a następnie przy pomocy innych enzymów, a dokładniej fosfataz zmieniających kształt miejsca aktywnego kinazy, aktywowany jest kompleks kinaza CDK1/cyklina. Aktywna kinaza ma zdolność do fosforylowania innych białek, co z kolei zmienia ich właściwości biochemiczne, na przykład może aktywować lub inhibować właściwości enzymatyczne tych białek. Fosforylacja działa głównie przez zmiany konformacji trzeciorzędowej białek i stopnia ich hydrofobiczności lub hydrofilności, czyli w ostatecznym bilansie przez zmianę sposobów oddziaływania z innymi cząsteczkami aktywnymi biologicznie. Fosforylacja przez kinazy białkowe i defosforylacja białek przez fosfatazy, czyli równowaga fosforylacji białek, jest jednym z głównych sposobów regulacji ich aktywności biochemicznej. Dzięki temu proces fosforylacji/defosforylacji białek jest niezwykle ważnym czynnikiem regulującym fizjologię każdej komórki, a szczególnie jej cykl komórkowy. Dodatkowe szczegóły można znaleźć w książkach [6, 7].

Białkowy kompleks odpowiedzialny za przejście z fazy G_2 do fazy M jest zbudowany z kinazy CDK1 oraz cykliny B, oznaczanej jako CYC B. Taki kompleks, oznaczany następująco: CDK1/CYC B, występuje w dwóch stanach: aktywnym (CDK1/CYC B_A) i nieaktywnym (CDK1/CYC B_N). Aktywna fosfataza CDC25 (CDC25_A) ma zdolność odłączenia grupy fosforylowej z CDK1/CYC B_N, aktywując w ten sposób ten kompleks białkowy. Mówimy wtedy, że CDC25_A defosforyluje CDK1/CYC B_N, tworząc aktywny kompleks CDK1/CYC B_A. Kompleks CDK1/CYC B_A wywołuje kaskadę fosforylacji wielu substratów, które zmieniają charakter białek komórkowych, co decyduje o przejściu z interfazy w fazę M. Interakcja nieaktywnej fosfatazy CDC25 (CDC25_N) z CDK1/CYC B_A skutkuje aktywacją tej pierwszej. Powstaje w ten sposób bardzo silne dodatnie sprzężenie zwrotne pomiędzy CDC25 a CDK1, które kieruje bardzo szybko i wydajną aktywacją całej komórkowej puli CDK1 związanej z cyklina B podczas wejścia w fazę M. Więcej szczegółów można znaleźć w książkach [6, 7].

Podsumowując, na początku przejścia z fazy G_2 do fazy M enzymy CDC25 oraz CDK1 utrzymują równowagę. Stale syntezowana cyklina B łączy się z CDK1, tworząc nieaktywne kompleksy CDK1/CYC_{B_N}. Kompleksy te są nieaktywne, gdyż CDK1 pozostaje w stanie fosforylacji, powodującym brak aktywności tego enzymu. Uważa się, że w pewnym momencie następuje spontaniczna aktywacja pierwszej molekuly CDK1/CYC B, powodując następnie aktywację CDC25. Skutkuje to pozytywnym sprzężeniem zwrotnym pomiędzy CDK1 i CDC25, co wywołuje ogromne przyspieszenie biochemicznych reakcji prowadzących do pełnej aktywacji całej puli kompleksów CDK1/CYC B. Ostatnie prace pokazują, że w tym bardzo skomplikowanym i złożonym procesie przejścia z fazy G_2 do fazy M inny kompleks, a mianowicie CDK1/CYC A, może odgrywać bardzo istotną rolę w samej inicjacji procesu aktywacji CDK1/CYC B (zob. [15]).

Modelowanie matematyczne danego procesu czy zjawiska pozwala na przeformułowanie zrozumienia mechanizmów zachodzących w opisywanym procesie na naukę predykcyjną. Obecnie modele matematyczne pojawiają się w wielu dziedzinach nauki: w fizyce, ekonomii, chemii, biologii, epidemiologii, medycynie, naukach społecznych i innych. W kontekście rozprawy jesteśmy szczególnie zainteresowani modelowaniem w biomatematyce. W książkach [16, 17, 18, 19, 20] oraz skrypcie [21] można znaleźć podstawowe modele populacyjne, epidemiologiczne, biologiczne oraz przekrój metod stosowanych przy modelowaniu matematycznym.

Powstało wiele modeli matematycznych opisujących przebieg cyklu komórkowego celem jego lepszego zrozumienia, wyjaśnienia wielu procesów zachodzących podczas wzrostu komórki oraz zadawania nowych pytań naukowych dotyczących tego procesu. Część z tych modeli reprezentuje podejście stochastyczne, aby opisać niedeterministyczne aspekty cyklu i podkreślić, że szum jest istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg cyklu komórkowego (por. np. [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28]). Innym podejściem są modele deterministyczne, w których najczęstszym narzędziem są równania różniczkowe zwyczajne. W niektórych pracach autorzy rozważają olbrzymie układy równań różniczkowych, aby badać przejścia pomiędzy wszystkimi fazami cyklu komórkowego, biorąc pod uwagę wiele zmiennych, jakimi są różne białka i enzymy występujące w odpowiednich fazach. Analiza tego typu modeli opiera się zazwyczaj tylko na numeryce, (por. np. [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]). W pracach [37, 38, 39] można znaleźć modele opisujące aktywację CDK1 podczas wejścia w mitozę. Oprócz modeli wykorzystujących równania różniczkowe zwyczajne powstały też modele oparte na równaniach różniczkowych zwyczajnych z opóźnieniem, (por. np. [40, 41]). Interesujące wyniki zarówno numeryczne, jak i analityczne można znaleźć w pracach [42, 43, 44, 45, 46]. Na szczególną uwagę zasługują prace Ferrella i innych [47, 48], gdzie autorzy opisywali cykl komórkowy przy pomocy układów równań różniczkowych zwyczajnych, dowodząc oscylacyjnego charakteru cyklu, przełączeniowego zachowania aktywacji CDK1 oraz bistabilności całego układu. Modele te przyczyniły się do pełniejszego opisu i głębszego zrozumienia regulacji zjawiska przejścia z interfazy do fazy M i następnie wejścia w kolejną interfazę.

Wzrost diauksyczny

Wzrost logistyczny opisuje w skali makroskopowej ograniczony przyrost populacji. Charakterystyczną dynamikę można zaobserwować, badając różne procesy zachodzące w przyrodzie i naukach społecznych, na przykład w sztucznych sieciach neuronowych, w biologii, medycynie czy socjologii. Wzrost logistyczny jest typowym sposobem modelowania wzrostu guzów nowotworowych [49, 50, 51]. Prowadzi on do uzyskania krzywej o kształcie S , czyli sigmoidy.

Pojęcie wzrostu diauksycznego (ang. *diauxic* lub *diauxie*) wprowadził do światowej na-

uki laureat nagrody Nobla z 1965 roku, francuski biochemik, Jacques Monod. W 1949 roku, badając zachowanie bakterii pałeczki okrężnicy *Escherichia coli*, Monod zaobserwował charakterystyczną dynamikę wzrostu tych bakterii w hodowli statycznej (ang. batch culture) zawierającej mieszaninę dwóch źródeł węgla: glukozę i laktozę [52]. Wzrost ten, nazywany *wzrostem diauksycznym*, pierwotnie charakteryzowano jako taki, w którym możliwe jest wyodrębnienie dwóch oddzielnych faz ze wzrostem logistycznym. Zjawisko to jest spowodowane kolejnością metabolizmu cukrów obecnych w pożywce hodowlanej. Podczas spożywania pierwszego rodzaju cukru, najbardziej przydatnego dla metabolizmu komórek, następuje wzrost liczby bakterii aż do wyczerpania tego cukru w pożywce. Wtedy następuje faza równowagi namnażania i obumierania komórek, obserwowana jako wypłaszczenie krzywej logistycznej, podczas której komórki adaptują procesy metabolizmu wewnątrzkomórkowego do metabolizowania drugiego cukru. Następuje wtedy druga faza ze wzrostem logistycznym.

W ujęciu uogólnionym możliwe jest jednak rozważanie wzrostu diauksycznego z więcej niż dwiema fazami wzrostu logistycznego. Znaczenie dogłębnego zrozumienia dynamiki diauksycznej dostrzeżono również w środowisku naukowców zajmujących się modelowaniem matematycznym, przy czym autorzy interdyscyplinarni rozumieli i definiowali wzrost diauksyczny w sposób intuicyjny, to znaczy składający się z dwóch oddzielnych faz wzrostu. I tak: wzrost bakterii o dynamice diauksycznej opisywano na przykład za pomocą równań różniczkowych zwyczajnych [53, 54, 55]. Opracowano również kilka modeli matematycznych uwzględniających regulację genów w układach wzrostu drobnoustrojów na mieszanych substratach, zwłaszcza tych, które powodują wzrost diauksyczny [56, 57, 58, 59]. Wspomniane modele tworzone były w wielu wariantach: modele bilansu strumienia (ang. flux balance models), modele kinetyczne z zanikiem wzrostu (ang. kinetic models with growth dilution), modele kinetyczne z regulacją procesów wewnątrzkomórkowych (ang. kinetic models with regulation on the metabolic and/or genetic level) oraz modele z alokacją zasobów (ang. resource allocation models). Wszystkie pokazują diauksyczną dynamikę roztworu.

Wzrost diauksyczny jest obserwowany nie tylko przy wzroście bakterii. Dla szeregu zagadnień, takich jak regresje nieliniowe i sieci neuronowe, opis za pomocą funkcji logistycznych wydaje się niewystarczający [60, 61]. Istnieją problemy, dla których użycie funkcji z podwójnym wzrostem logistycznym jest bardziej adekwatne. W szczególności tego typu funkcje rozważano przy opisywaniu kinetyki enzymów [62], profilowaniu zmęczenia [63] czy normalizacji wyniku [64] w systemach biometrycznych.

W mojej pracy wzrost diauksyczny pojawił się, gdy badana była rola białka CDC6 w regulacji czasu rozpoczęcia mitozy w systemie *in vitro* utworzonym z zarodków *Xenopus laevis*. Na podstawie danych eksperymentalnych została sformułowana hipoteza, że białko CDC6 jest odpowiedzialne za wzrost diauksyczny aktywności kompleksów CDK1 z cykliną B.

Celem dalszego opisu matematycznego zdefiniujemy ściśle, w jaki sposób będziemy rozumieć wzrost diauksyczny w dalszej części rozprawy.

Definicja 1 (wzrost diauksyczny). *Niemalejąca funkcja $x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$ ma wzrost diauksyczny, jeśli ma k punktów przegięcia, gdzie $k > 1$, $k \in \mathbb{N}$.*

Zaproponowana definicja 1 jest sformalizowaniem i uogólnieniem intuicyjnej definicji proponowanej przez Monoda — por. [52].

W kontekście rozprawy potrzebujemy jeszcze uściślić, jak będziemy rozumieć wzrost diauksyczny rozwiązania równania różniczkowego. Niech $n \in \mathbb{N}$ i rozważmy równanie

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0, \quad (1)$$

gdzie $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$. Wprowadźmy następującą definicję

Definicja 2. Rozwiązanie $x_j = x_j(t)$ równania (1) dla pewnego $j \in \{1, 2, \dots, n\}$ ma wzrost diauksyczny, jeśli jest funkcją niemalejącą oraz ma k punktów przegięcia dla $t > 0$, gdzie $k > 1$, $k \in \mathbb{N}$.

Wyniki rozprawy

Pierwszym problemem badawczym w mojej pracy było opisanie regulacji czasu wejścia komórki w fazę podziału w cyklu komórkowym oraz wpływu białek CDK1, PP2A i dodatkowo CDC25 na wspomniany proces. W laboratorium kierowanym przez prof. Jacka Kubiaka na Uniwersytecie Rennes przeprowadzono trzy serie doświadczeń. W pierwszej serii podawano inhibitor CDK1, w drugiej inhibitor PP2A i wreszcie w trzeciej podawano oba inhibitory jednocześnie. We wszystkich doświadczeniach monitorowano moment indukcji podziału komórki. Doświadczenia te zobrazowały, w jaki sposób CDK1 i PP2A wzajemnie kontrolują swoje aktywności enzymatyczne. Zaproponowałem serię modeli matematycznych opisujących dynamikę CDK1, PP2A i CDC25. Chciałem sprawdzić, czy otrzymane dane eksperymentalne zgadzają się jakościowo z wynikami symulacji oraz czy analiza numeryczna może pomóc w zrozumieniu złożonej wzajemnej interakcji między CDK1 i PP2A oraz jej wpływu na czas wejścia w mitozę. Badania w tym zakresie miały charakter wstępny i ograniczyły się tylko do symulacji komputerowych.

Drugim zagadnieniem było zbadanie wpływu białka CDC6 na zmianę tempa rozpoczęcia podziału komórki. Niedawne badania eksperymentalne sugerują, że białko CDC6 hamuje pojawianie się aktywnych kompleksów wspomnianej uprzednio kinazy CDK1 związanej z cykliną B, która jest konieczna do zajęcia podziału komórki. Na podstawie eksperymentów została postawiona hipoteza, że za wzrost diauksyczny aktywności kompleksów kinazy CDK1 i cykliny B ($CDK1/CYC B_A$) odpowiada białko CDC6. Zaproponowany został następujący model matematyczny, który prowadzi do możliwego wyjaśnienia tego zjawiska.

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= -\alpha_1 x c, \\
 \dot{x}_a &= \alpha_2 x_n y_a, \\
 \dot{x}_n &= \alpha_1 x c - \alpha_2 x_n y_a - \alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w, \\
 \dot{y}_a &= \alpha_3 x_a y_n, \\
 \dot{y}_n &= -\alpha_3 x_a y_n, \\
 \dot{z} &= -\alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w, \\
 \dot{w} &= \alpha_4 f(x_a) x_n z - \delta w, \\
 \dot{c} &= -\alpha_1 x c + \beta(K_{CYCB} - c),
 \end{aligned} \tag{2}$$

gdzie zmienne x , x_a , x_n , y_a , y_n , z , w , c oznaczają kolejno stężenia CDK1, $CDK1/CYC B_A$, $CDK1/CYC B_N$, $CDC25_A$, $CDC25_N$, $CDC6$, $CDK1/CYC B/CDC6$, $CYC B$, stałe $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \beta, \delta$ są dodatnimi parametrami, K_{CYCB} jest maksymalnym możliwym stężeniem cykliny B, a funkcja f jest nieliniowa i ograniczona. Typową funkcją używaną przy modelowaniu nieliniowej zależności jest funkcja Hilla — zob. [65]. Funkcja f ma więc następującą postać

$$f(x_a) = \omega + \frac{\nu x_a^k}{\nu_{th}^k + x_a^k},$$

gdzie ν jest dodatnim współczynnikiem, k jest współczynnikiem Hilla, ν_{th} jest wartością, w której następuje przełączenie (tzw. progowa wartość), zaś ω jest tempem reakcji dla $x_a = 0$.

Zbadałem własności modelu: stany stacjonarne, ich dodatniość i stabilność. W dalszej kolejności porównałem symulacje numeryczne z wynikami eksperymentów. Na podstawie wyników numerycznych zostało potwierdzone, że aktywność kompleksów CDK1 i cykliny B ma wzrost diauksyczny, który jest wynikiem działania białka CDC6. Powyższe opublikowane wyniki rozszerzyłem o analizę globalnej stabilności układu równań oraz ściśle badanie błędu metody numerycznej. W rezultacie otrzymane wyniki potwierdzają ściśle (tzn.

matematycznie) zachowanie diauksyczne. Stosowane metody, polegające na ścisłej analizie dokonanych symulacji, korzystały z elementarnych różniczek reprezentowanych za pomocą drzew i pochodziły od Butchera (zob. [66]).

Kolejnym problemem było sformułowanie ogólnych warunków, kiedy rozwiązania równań różniczkowych mają wzrost diauksyczny. Rozważałem następujący przypadek jednowymiarowy

$$\dot{x} = f(x), \quad x(0) = x_0 \in (0, 1), \quad (3)$$

przy założeniach

- $f(0) = f(1) = 0$,
- $f(x) > 0 \quad \forall x \in (0, 1)$,
- $f \in C^2([0, 1])$,
- $|f'(x)| + |f''(x)| > 0$ dla każdego $x \in [0, 1]$.

Sformułowałem warunek wystarczający, aby rozwiązanie równania (3) miało wzrost diauksyczny. Ponadto pokazałem, jak liczba punktów przegięcia rozwiązania równania (3) dla $t > 0$ zależy od warunku początkowego.

W przypadku dwuwymiarowym rozważałem szczególną sytuację, gdy w drugim równaniu występuje mały parametr, tj. rozważałem następujący układ równań różniczkowych

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y), \\ \dot{y} &= \frac{1}{\varepsilon} g(x, y), \end{aligned} \quad (4)$$

gdzie $\varepsilon > 0$ jest małym parametrem, zaś o funkcjach f i g zakładamy, że

$$f, g : \mathcal{U} \times \mathcal{V} \rightarrow \mathbb{R},$$

- są klasy C^3 względem zmiennych x oraz y w zbiorze $\mathcal{U} \times \mathcal{V}$,
- $f(0, 0) = g(0, 0) = 0$,
- f i g wraz ze wszystkimi pochodnymi (do trzeciego rzędu) są ograniczone w $\mathcal{U} \times \mathcal{V}$,

gdzie \mathcal{U} jest zwartym podzbiorem \mathbb{R} , a \mathcal{V} jest ograniczonym, otwartym podzbiorem \mathbb{R} .

Pokazałem, że przy spełnieniu założeń twierdzenia Tichonowa–Wasiljewej (zob. [67]) badanie wzrostu diauksycznego w takim układzie można zredukować do przypadku jednowymiarowego.

Ostatnim rozważanym problemem było zaproponowanie modeli w skali mezoskopowej, które prowadzą do wzrostu diauksycznego. Dla danego elementu rozważaliśmy mikroskopowy stan $u \in \mathbb{U} \subset \mathbb{R}^d$, $d \in \{1, 2, \dots\}$ oraz jego rozkład $f = f(t, u)$ w czasie $t \geq 0$. Ewolucję gęstości prawdopodobieństwa $f = f(t, u)$ opisaliśmy za pomocą następującego równania (por. [68])

$$\frac{\partial}{\partial t} f(t, u) = Q[f](t, u), \quad t > 0, \quad u \in \mathbb{U}, \quad (5)$$

gdzie

$$Q[f](t, u) = \int_{\mathbb{U}} \left(f(t, v) T[f(t, \cdot)](v, u) - f(t, u) T[f(t, \cdot)](u, v) \right) dv. \quad (6)$$

Operator nieliniowy Q opisuje interakcje między elementami, powodujące zmianę stanu u . Operator $T[f](u, v)$ mierzy tempo, z jakim stan u danego elementu zmienia się w stan v .

Nieliniowe modele, które zaproponowaliśmy, różniły się postacią operatora T oraz założeniami, co zostało zobrazowane w dwóch przypadkach: zachowawczym i nie. Przy przejściu ze skali mezoskopowej do skali makroskopowej (zob. [67, 69, 70]) pojawiał się wzrost diauksyczny, obserwowany na poziomie makroskopowym.

Literatura

- [1] M. Dębowski, M. El Dika, J. Malejczyk, R. Zdanowski, C. Prigent, J. P. Tassan, M. Kloc, M. Lachowicz, and J. Z. Kubiak. Flexibility vs. robustness in cell cycle regulation of timing of M-phase entry in *Xenopus laevis* embryo cell-free extract. *Internat. J. Develop. Biol.*, 60:305–314, 2016.
- [2] M. Dębowski, Z. Szymańska, J. Z. Kubiak, and M. Lachowicz. Mathematical Model Explaining the Role of CDC6 in the Diauxic Growth of CDK1 Activity during the M-Phase of the Cell Cycle. *Cells*, 8(12):15–37, 2019.
- [3] M. Dębowski. Diauxic behaviour for biological processes at various timescales. *Math Meth Appl Sci.*, 43(18):10569–10577, 2020.
- [4] M. Lachowicz and M. Dębowski. Diauxic growth at the mesoscopic scale. *Entropy*, 22(11):1280–1291, 2020.
- [5] M. Dębowski, M. Lachowicz, and Z. Szymańska. Microscopic description of DNA thermal denaturation. *Appl. Math. Computation*, 361:47–60, 2019.
- [6] B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter. *Essential Cell Biology*. Garland Science/Taylor & Francis Group, 2004.
- [7] D. O. Morgan. *The Cell Cycle: Principles of Control*. Oxford University Press, 2007.
- [8] L. H. Hartwell. Defects in a cell cycle checkpoint may be responsible for the genomic instability of cancer cells. *Cell*, 71(4):543–546, 1992.
- [9] T. A. Weinert, G. L. Kiser, and L. H. Hartwell. Mitotic checkpoint genes in budding yeast and the dependence of mitosis on DNA replication and repair. *Genes Dev.*, 8(6):652–665, 1994.
- [10] P. Nurse. Cell cycle control genes in yeast. *Trends Genet.*, 1:51–55, 1985.
- [11] B. Stern and P. Nurse. A quantitative model for the cdc2 control of S phase and mitosis in fission yeast. *Trends Genet.*, 12(9):345–350, 1996.
- [12] J. Wuarin and P. Nurse. Regulating S Phase: CDKs, Licensing and Proteolysis. *Cell*, 85(6):785–787, 1996.
- [13] T. Evans, E. T. Rosenthal, J. Youngblom, D. Distel, and T. Hunt. Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell*, 33(2):389–396, 1983.
- [14] J. Minshull, J. J. Blow, and T. Hunt. Translation of cyclin mRNA is necessary for extracts of activated *Xenopus* eggs to enter mitosis. *Cell*, 56(6):947–956, 1989.
- [15] S. Vigneron, L. Sundermann, J. C. Labbé, L. Pintard, O. Radulescu, A. Castro, and T. Lorca. Cyclin A-Cdk1-dependent phosphorylation of Bora is the triggering factor promoting mitotic entry. *Dev. Cell*, 45:637–650, 2018.
- [16] J. D. Murray. *Wprowadzenie do biomatematyki*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2006.
- [17] R. Rudnicki. *Modele i metody biologii matematycznej. Część I: modele deterministyczne*. Instytut Matematyczny PAN, Warszawa, 2014.

- [18] M. Martcheva. *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. Springer, New York, 2015. ISBN 978-1-4899-7612-3.
- [19] F. Brauer and C. Castillo-Chavez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer, 2012.
- [20] A. Friedman and C. Y. Kao. *Mathematical Modeling of Biological Processes*. Springer, 2014.
- [21] U. Foryś. *Modelowanie matematyczne w biologii i medycynie*, 2011.
- [22] D. A. Ball, N. R. Adames, N. Reischmann, D. Barik, C. T. Franck, J. J. Tyson, and J. Pecoud. Measurement and modeling of transcriptional noise in the cell cycle regulatory network. *Cell Cycle*, 12(19):3203–3218, 2013.
- [23] S. Braunewell and S. Bornholdt. Superstability of the yeast cell-cycle dynamics: ensuring causality in the presence of biochemical stochasticity. *J. Theor. Biol.*, 245:638–643, 2007.
- [24] H. Ge, H. Qian, and M. Qian. Synchronized dynamics and nonequilibrium steady states in a stochastic yeast cell-cycle network. *Math. Biosci.*, 211:132–152, 2008.
- [25] S. Kar, W. T. Baumann, M. R. Paul, and J. J. Tyson. Exploring the roles of noise in the eukaryotic cell cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106(6):6471–6476, 2009.
- [26] I. Mura and A. Csikász-Nagy. Stochastic Petri Net extension of a yeast cell cycle model. *J. Theor. Biol.*, 254:850–860, 2008.
- [27] Y. Okabe and M. Sasai. Stable stochastic dynamics in yeast cell cycle. *Biophys. J.*, 93:3451–3459, 2007.
- [28] Y. Zhang, M. Qian, Q. Ouyang, M. Deng, F. Li, and C. Tang. Stochastic model of the yeast cell-cycle network. *Physica D*, 219:35–39, 2006.
- [29] B. D. Aguda and Y. Tang. The kinetics origins of the restriction point in the mammalian cell cycle. *Cell Prolif.*, 32:321–335, 1999.
- [30] M. T. Borisuk and J. J. Tyson. Bifurcation analysis of a model of mitotic control in frog eggs. *J. Theor. Biol.*, 195:69–85, 1998.
- [31] K. C. Chen, L. Calzone, A. Csikász-Nagy, F. R. Cross, B. Novak, and J. J. Tyson. Integrative analysis of cell cycle control in budding yeast. *Mol. Biol. Cell*, 15:3841–3862, 2004.
- [32] A. Ciliberto, B. Novak, and J. J. Tyson. Mathematical model of the morphogenesis checkpoint in budding yeast. *J. Cell Biol.*, 163:1243–1254, 2003.
- [33] B. Li, B. Shao, C. Yu, Q. Ouyang, and H. Wang. A mathematical model for cell size control in fission yeast. *J. Theor. Biol.*, 264:771–781, 2010.
- [34] B. Novak and J. J. Tyson. Modeling the cell division cycle: M-phase trigger, oscillations, and size control. *J. Theor. Biol.*, 165:101–134, 1993.
- [35] B. Novak and J. J. Tyson. Numerical analysis of a comprehensive model of M-phase control in xenopus oocyte extracts and intact embryos. *J. Cell Sci.*, 106:1153–1168, 1993.
- [36] B. Novak and J. J. Tyson. Modeling the control of DNA replication in fission yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 94:9147–9152, 1997.

- [37] G. Charvin, C. Oikonomou, E. D. Siggia, and F. R. Cross. Origin of irreversibility of cell cycle start in budding yeast. *PLoS Biol.*, 8, 2010.
- [38] A. Goldbeter. A minimal cascade model for the mitotic oscillator involving cyclin and cdc2 kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88:9107–9111, 1991.
- [39] A. Goldbeter and J. M. Guilmot. Arresting the mitotic oscillator and the control of cell proliferation: insights from a cascade model for cdc2 kinase activation. *Experientia*, 52:212–216, 1996.
- [40] S. Busenberg and B. Tang. Mathematical models of the early embryonic cell cycle: the role of MPF activation and cyclic degradation. *J. Math. Biol.*, 32:573–596, 1994.
- [41] J. Srividhya and M. S. Gopinathan. A simple time delay model for eukaryotic cell cycle. *J. Theor. Biol.*, 241:617–627, 2006.
- [42] D. Angeli, J. E. Ferrell Jr, and E. D. Sontag. Detection of multistability, bifurcation, and hysteresis in the large class of biological positive-feedback systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101(7):1822–1827, 2004.
- [43] J. B. Chang and J. E. Ferrell Jr. Mitotic trigger waves and the spatial coordination of the *Xenopus* cell cycle. *Nature*, 500:603–607, 2013.
- [44] J. R. Pomerening, Sontag, E. D., and J. E. Ferrell Jr. Building a cell cycle oscillator: hysteresis and bistability in the activation of Cdc2. *Nat. Cell Biol.*, 5(4):346–351, 2003.
- [45] J. R. Pomerening, S. Y. Kim, and J. E. Ferrell Jr. System-level dissection of the cell cycle oscillator: bypassing positive feedback produces damped oscillations. *Cell*, 122:565–578, 2005.
- [46] N. B. Trunnell, A. C. Poon, S. Y. Kim, and J. E. Ferrell Jr. Ultrasensitivity in the regulation of Cdc25c by Cdk1. *Mol. Cell*, 41:263–274, 2011.
- [47] J. E. Ferrell Jr, J. R. Pomerening, S. Y. Kim, N. B. Trunnell, W. Xiong, C. Y. Huang, and E. M. Machleder. Simple, realistic models of complex biological processes: positive feedback and bistability in a cell fate switch and a cell cycle oscillator. *FEBS Lett.*, 583:3999–4005, 2009.
- [48] J. E. Ferrell Jr, T. Y. Tsai, and Q. Yang. Modeling the cell cycle: why do certain circuits oscillate? *Cell*, 144(6):874–885, 2011.
- [49] U. Ledzewicz, J. Munden, and H. Schättler. Scheduling of angiogenic inhibitors for Gompertzian and logistic tumor growth models. *Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B*, 12(2):415–438, 2009.
- [50] U. Foryś, J. Poleszczuk, and T. Liu. Logistic tumor growth with delay and impulsive treatment. *Math. Popul. Stud.*, 21(3):146–158, 2014.
- [51] M. J. Piotrowska and M. Bodnar. Logistic equation with treatment function and discrete delays. *Math. Popul. Stud.*, 21(3):166–183, 2014.
- [52] J. Monod. The Growth of Bacterial Cultures. *Annu. Rev. Microbiol.*, 3:371–394, 1949.
- [53] T. Chohji, T. Sawada, Y. Nakamura, and S. Kuno. Mathematical model for diauxic growth of microorganisms in mixed substrate medium. *J. Chem. Eng. Jpn*, 17(5):478–485, 1984.

- [54] G. Van Dedem and M. Moo-Young. A model for diauxic growth. *Biotechnol. Bioeng.*, 17:1301–1312, 1975.
- [55] A. I. Casasús, R. K. Hamilton, S. A. Svoronos, and B. Koopman. A simple model for diauxic growth of denitrifying bacteria. *Water Res.*, 39(9):1914–1920, 2005.
- [56] A. Narang. The dynamical analogy between microbial growth on mixtures of substrates and population growth of competing species. *Biotechnol. Bioeng.*, 59(1):116–121, 1998.
- [57] A. Narang. Comparative analysis of some models of gene regulation in mixed-substrate microbial growth. *J. Theor. Biol.*, 242(2):481–501, 2006.
- [58] A. Narang and S. S. Pilyugin. Bacterial gene regulation in diauxic and non-diauxic growth. *J. Theor. Biol.*, 244:326–348, 2007.
- [59] A. Kremling, J. Geiselmann, D. Ropers, and H. de Jong. An ensemble of mathematical models showing diauxic growth behaviour. *BMC Syst. Biol.*, 12(82), 2018.
- [60] J. S. Long. *Regression Models for Categorical and Limited Dependent Variables*. Sage Publications, London, 1997. ISBN 9780803973749.
- [61] B. D. Ripley. *Pattern Recognition and Neural Networks*. Cambridge University Press, Cambridge, 1997. ISBN 9781139927314.
- [62] W. G. Bardsley and R. E. Childs. Sigmoid curves, non-linear double-reciprocal plots and allosterism. *Biochem. J.*, 149:313–328, 1975.
- [63] S. P. Cairns, D. M. Robinson, and Loiselle D. S. Double-sigmoid model for fitting fatigue profiles in mouse fast- and slow-twitch muscle. *Exp. Physiol.*, 93(7):851–862, 2008.
- [64] A. Jain, K. Nandakumar, and A. Ross. Score normalization in multimodal biometric systems. *Pattern Recognit.*, 38:2270–2285, 2005.
- [65] J. Monod, J. Wyman, and J. P. Changeux. On the nature of allosteric transition: A plausible model. *J. Mol. Biol.*, 12:88–118, 1965.
- [66] J. C. Butcher. *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations*. John Wiley & Sons, Nowy Jork, 2008.
- [67] J. Banasiak and M. Lachowicz. *Methods of small parameter in mathematical biology*. Birkhäuser, Boston, 2014.
- [68] M. Parisot and M. Lachowicz. A kinetic model for the formation of swarms with non-linear interactions. *Kinet. Relat. Models*, 9(1):131–164, 2016.
- [69] M. Lachowicz. Individually-based markov processes modeling nonlinear systems in mathematical biology. *Nonlinear Anal. Real World Appl.*, 12:2396–2407, 2011.
- [70] M. Lachowicz. Microscopic, mesoscopic and macroscopic descriptions of complex systems. *Prob. Engin. Mech.*, 26:54–60, 2011.