

Uniwersytet Warszawski  
Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki

Mateusz Dębowski

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

*rozprawa doktorska*

Promotor rozprawy:

**prof. dr hab. Mirosław Lachowicz**

Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki  
Uniwersytet Warszawski

Współpromotor rozprawy:

**prof. dr hab. Jacek Kubiak**

Instytut Genetyki i Rozwoju w Rennes  
CNRS/Uniwersytet Rennes

Promotor pomocniczy rozprawy:

**dr Zuzanna Szymańska**

Interdyscyplinarne Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego  
Uniwersytet Warszawski

Maj 2023 r.

Oświadczenie autora rozprawy:

w pełni świadom odpowiedzialności prawnej oświadczam, że niniejsza rozprawa została napisana przeze mnie samodzielnie.

.....  
*data*

.....  
*mgr Mateusz Dębowski*

Oświadczenie promotora rozprawy:

niniejsza rozprawa jest gotowa do oceny przez recenzentów.

.....  
*data*

.....  
*prof. dr hab. Mirosław Lachowicz*

Oświadczenie współpromotora rozprawy:

niniejsza rozprawa jest gotowa do oceny przez recenzentów.

.....  
*data*

.....  
*prof. dr hab. Jacek Kubiak*

Oświadczenie promotora pomocniczego rozprawy:

niniejsza rozprawa jest gotowa do oceny przez recenzentów.

.....  
*data*

.....  
*dr Zuzanna Szymańska*

## Podziękowania

Chciałbym bardzo serdecznie podziękować przede wszystkim moim Promotorom — profesorowi Mirosławowi Lachowiczowi, profesorowi Jackowi Kubiakowi oraz doktor Zuzannie Szymańskiej za zaangażowanie, poświęcony czas, wiele spotkań, setki wymienionych maili oraz nieograniczoną cierpliwość i wyrozumiałość. Niniejsza rozprawa doktorska nie powstałaby bez ich nieocenionej pomocy.

Chciałbym również bardzo podziękować mojej Rodzinie, w szczególności Żonie, Rodzicom oraz Bratu za okazywane wsparcie, nieustanną wiarę we mnie oraz naukę wytrwałości w dążeniu do postawionych celów.

Nie sposób nie wspomnieć o Przyjaciołach, na których mogłem polegać o każdej porze dnia i nocy.

Na koniec chciałbym jeszcze raz podziękować wszystkim naraz, gdyż tylko dzięki Wam byłem w stanie realizować w życiu motto: *Per aspera ad astra*.

# Spis treści

Streszczenie	6
Abstract	9
<b>1 Wprowadzenie</b>	<b>13</b>
1.1 Cykl komórkowy	13
1.2 Dynamika diauksyczna	15
1.3 Plan rozprawy	18
<b>2 Cykl komórkowy: oddziaływanie białek CDK1, PP2A, CDC25</b>	<b>19</b>
2.1 Wprowadzenie	19
2.2 Model biochemiczny	20
2.3 Model matematyczny	21
2.3.1 Rozszerzenie i modyfikacje modelu	28
2.4 Interpretacja wyników	30
<b>3 Cykl komórkowy: oddziaływanie CDK1 i CDC6</b>	<b>31</b>
3.1 Wprowadzenie	31
3.2 Model biochemiczny	32
3.3 Model matematyczny	34
3.4 Analiza matematyczna modelu	35
3.4.1 Podstawowe własności modelu	35
3.4.2 Stany stacjonarne	37
3.4.3 Stabilność stanów stacjonarnych	39
3.5 Symulacje numeryczne	55
3.6 Oszacowanie błędu	57
3.6.1 Drzewa ukorzenione i elementarne różniczki	58
3.6.2 Elementarne wagi	64
3.6.3 Oszacowanie błędu	67
3.6.4 Obliczenie błędu — wzrost diauksyczny	70
<b>4 Różne skale czasowe</b>	<b>77</b>
4.1 Wprowadzenie	77
4.2 Przypadek jednowymiarowy	78
4.2.1 Równanie dynamiki replikatorowej	86
4.3 Przypadek dwuwymiarowy	87
<b>5 Skala mezoskopowa</b>	<b>95</b>
5.1 Wprowadzenie	95
5.2 Równanie dynamiki replikatorowej	96

5.3	Model mezoskopowy . . . . .	97
5.4	Wzrost diauksyczny w przypadku zachowawczym . . . . .	102
5.5	Wzrost diauksyczny w przypadku niezachowawczym . . . . .	110
<b>6</b>	<b>Konkluzje i podsumowanie</b>	<b>115</b>

## Streszczenie

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 bardzo 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] może być natomiast inspiracją do dalszych badań dotyczących zachowania diauksycznego (por. rozdział 6).

*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.

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 podawano 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, którym się zajmowałem, 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 zajścia 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 model matematyczny prowadzi do możliwego wyjaśnienia tego zjawiska. 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 polegały na ściślejszej analizie dokonanych symulacji.

Kolejnym problemem było sformułowanie ogólnych warunków, kiedy rozwiązania równań różniczkowych mają wzrost diauksyczny. W przypadku jednowymiarowym sformułowałem warunek wystarczający, aby rozwiązanie miało wzrost diauksyczny. W przypadku dwuwymiarowym rozważałem szczególną sytuację, gdy w drugim równaniu występuje mały parametr. Pokazałem, że przy spełnieniu założeń twierdzenia Tichonowa–Wasiljewej 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. Nieliniowe modele, które zaproponowaliśmy, są opisane za pomocą równań całkowo-różniczkowych w dwóch przypadkach: zachowawczym i nie. Przy przejściu ze skali mezoskopowej do skali makroskopowej pojawiał się wzrost diauksyczny, obserwowany na poziomie makroskopowym.

Rozprawa jest rozszerzeniem metod zaproponowanych w następujących publikacjach autora:

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, cytowane w pracy jako [1].
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, cytowane w pracy jako [2].
3. M. Dębowski. Diauxic behaviour for biological processes at various timescales. *Math Meth Appl Sci*. 43:10569-10577, 2020, cytowane w pracy jako [3].
4. M. Lachowicz and M. Dębowski. Diauxic Growth at the Mesoscopic Scale. *Entropy*, 22, 1280–1291, 2020, cytowane w pracy jako [4].
5. M. Dębowski, M. Lachowicz, and Z. Szymańska. Microscopic description of DNA thermal denaturation. *Applied Mathematics and Computation*, 361:47-60, 2019, cytowane w pracy jako [5].

Kolejne rozdziały rozprawy są opracowane na podstawie wyników prac [1, 2, 3, 4]. W ostatnim rozdziale została omówiona praca [5], która wychodzi poza tematykę doktoratu, ale jest interesującą inspiracją do dalszych badań związanych z tematyką rozwijaną w rozprawie.

**Słowa kluczowe:** cykl komórkowy  
wzrost diauksyczny  
metody małego parametru  
skala makroskopowa  
skala mezoskopowa  
biomatematyka  
równania różniczkowe zwyczajne  
równania całkowo-różniczkowe  
analiza jakościowa

**Klasyfikacja tematyczna AMS:** 34D15  
34E13  
34E15  
45J05  
92B05  
92C37



# Some aspects of molecular mechanisms of the cell cycle and diauxic growth from a mathematical perspective

## Abstract

The aim of the dissertation is to make a mathematical description of the cell cycle, taking into account the influence of various proteins on the regulation of the time of the start of cell division. Diauxic behaviour will play an important role in this description. This dissertation is the first, in the author's opinion, mathematical description of a biologically very important diauxic growth at various levels of description, not only in relation to the cell cycle. The dissertation is an extension of the methods proposed in the publications [1, 2, 3, 4]. Additionally ref. [5] is an inspiration for a further study of diauxic behaviour for DNA in the case of denaturation — see Chapter 6.

*The cell cycle* is one of the most important biological processes in living organisms, from single cell bacteria to multicellular mammals [6] This is an ordered sequence of events in which cells first double in mass and then split into two daughter cells in the process named mitosis. Despite its importance, the regulation of the cell cycle is still not fully understood. In particular, this applies to pathological processes that lead to the improper course of the cell cycle, which is the basis of several diseases, especially cancer. In my doctoral thesis, I present the results I obtained regarding the regulation some aspects of the cell cycle and the diauxic dynamics of some activities observed in this context. When constructing mathematical models, I relied on qualitative experimental data and used numerical results as an inspiration to formulate biological hypotheses.

I described the regulation of the time of the cell entering the division phase in the cell cycle and the influence of the CDK1, PP2A and, additionally, CDC25 proteins on this process. In the laboratory headed by prof. Jacek Kubiak at the University of Rennes, three series of experiments were carried out, in the first series a CDK1 inhibitor was administered, in the second series a PP2A inhibitor was administered, and finally, in the third series, both inhibitors were administered simultaneously. In all experiments the moment of cell division induction was monitored. The experiments showed how CDK1 and PP2A control their enzyme activities. I proposed mathematical models describing the dynamics of CDK1, PP2A and CDC25. I wanted to check whether the obtained experimental data agree qualitatively with the simulation results, whether numerical analysis can help in understanding the complex interaction between CDK1 and PP2A and how it affects the time of entry into mitosis. This study has a preliminary nature and was limited only to numerical simulations.

The second research problem was to study the effect of the CDC6 protein on the change in the rate of cell division initiation. Recent experimental studies suggest that the CDC6 protein inhibits the formation of active complexes of the CDK1 connected with cyclin B, which is necessary for cell division to occur. Based on the experiments, it was hypothesized that diauxic growth of the active complexes of CDK1 kinase and cyclin B (CDK1/CYC<sub>B</sub>) is caused by protein CDC6. The proposed mathematical model leads to a possible explanation

of this phenomenon. I studied the properties of the model: stationary states, their positivity and stability. Next, I compared the numerical simulations with the experimental results. Based on numerical results, it was confirmed that activity of complexes of CDK1 and cyclin B have diauxic growth, which is the result of the effect of the CDC6 protein. I extended the above published results by an analysis of the global stability of the system of equations and a rigorous study of the error of the numerical method. The obtained results confirm strictly (i.e. mathematically) the diauxic behaviour. The methods used consisted in a rigorous analysis of the simulations performed.

The next problem was to formulate general conditions when solutions of differential equations have diauxic growth. In the one-dimensional case, I formulated a sufficient condition for the solution to have diauxic growth. In the two-dimensional case, I considered a particular case when there in the second equation a small parameter occurs. I proved that if the assumptions of the Tikhonov-Vasilyeva theorem are satisfied, then study of diauxic growth in such a system can be reduced to a one-dimensional case.

The last problem was to propose models in mesoscopic scale that lead to diauxic growth. The nonlinear models we proposed are described by integro-differential equations in two cases: conservative and not. At the transition from the mesoscopic scale to the macroscopic scale the diauxic growth occurs at the latter level.

Doctoral thesis is an extension of the methods proposed in the following author's publications:

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, cited in the dissertation as [1].
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, cited in the dissertation as [2].
3. M. Dębowski. Diauxic behaviour for biological processes at various timescales. *Math Meth Appl Sci.* 43:10569-10577, 2020, cited in the dissertation as [3].
4. M. Lachowicz and M. Dębowski. Diauxic Growth at the Mesoscopic Scale. *Entropy*, 22, 1280–1291, 2020, cited in the dissertation as [4].
5. M. Dębowski, M. Lachowicz, and Z. Szymańska. Microscopic description of DNA thermal denaturation. *Applied Mathematics and Computation*, 361:47-60, 2019, cited in the dissertation as [5].

The following chapters of the dissertation are based on the results of the articles [1, 2, 3, 4]. In the last chapter discusses paper [5], which goes beyond the topic of doctoral thesis, but is an interesting inspiration to further research related to the subject developed in the dissertation.

**Keywords:** cell cycle  
diauxic growth  
methods of small parameter  
macroscopic scale  
mesoscopic scale  
biomathematics  
ordinary differential equations  
integro-differential equations  
qualitative analysis

**Mathematics Subject Classification AMS:** 34D15  
34E13  
34E15  
45J05  
92B05  
92C37



# Rozdział 1

## Wprowadzenie

### 1.1 Cykl komórkowy

Cykl komórkowy jest to podstawowy mechanizm wykorzystywany przez wszystkie organizmy żywe do namnażania komórek, co przyczynia się do ich wzrostu. 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 fazę 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 wyścielającego 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 cykliną 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 syntetyzowana 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 CYCB. Taki kompleks, oznaczany następująco: CDK1/CYCB, występuje w dwóch stanach: aktywnym (CDK1/CYCB<sub>A</sub>) i nieaktywnym (CDK1/CYCB<sub>N</sub>). Aktywna fosfataza CDC25 (CDC25<sub>A</sub>) ma zdolność odłączenia grupy fosforylowej z CDK1/CYCB<sub>N</sub>, aktywując w ten sposób ten kompleks białkowy. Mówimy wtedy, że CDC25<sub>A</sub> defosforyluje CDK1/CYCB<sub>N</sub>, tworząc aktywny kompleks CDK1/CYCB<sub>A</sub>. Kompleks CDK1/CYCB<sub>A</sub> wywołuje kaskadę fosforylacji wielu substratów, które zmieniają charakter białek komórkowych, co decyduje o przejściu z interfazy w fazę M. Interakcja nieaktywnej fosfatazy CDC25 (CDC25<sub>N</sub>) z CDK1/CYCB<sub>A</sub> skutkuje aktywacją tej pierwszej. Powstaje w ten sposób bardzo silne dodatnie sprzężenie zwrotne pomiędzy CDC25 a CDK1, które kieruje bardzo szybką i wydajną aktywacją całej komórkowej puli CDK1 związanej z cykliną 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 syntetyzowana cyklina B łączy się z CDK1, tworząc nieaktywne kompleksy CDK1/CYCB<sub>N</sub>. 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/CYCB, 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/CYCB. Ostatnie prace pokazują, że w tym bardzo skomplikowanym i złożonym procesie przejścia z fazy G<sub>2</sub> do fazy M inny kompleks, a mianowicie CDK1/CYC A, może odgrywać bardzo istotną rolę w samej inicjacji procesu aktywacji CDK1/CYCB (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.

## 1.2 Dynamika diauksyczna

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 wzro-

stu 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 nauki 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 1.1** (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 1.1 jest sformalizowaniem i uogólnieniem intuicyjnej definicji proponowanej przez Monoda — por. [52].

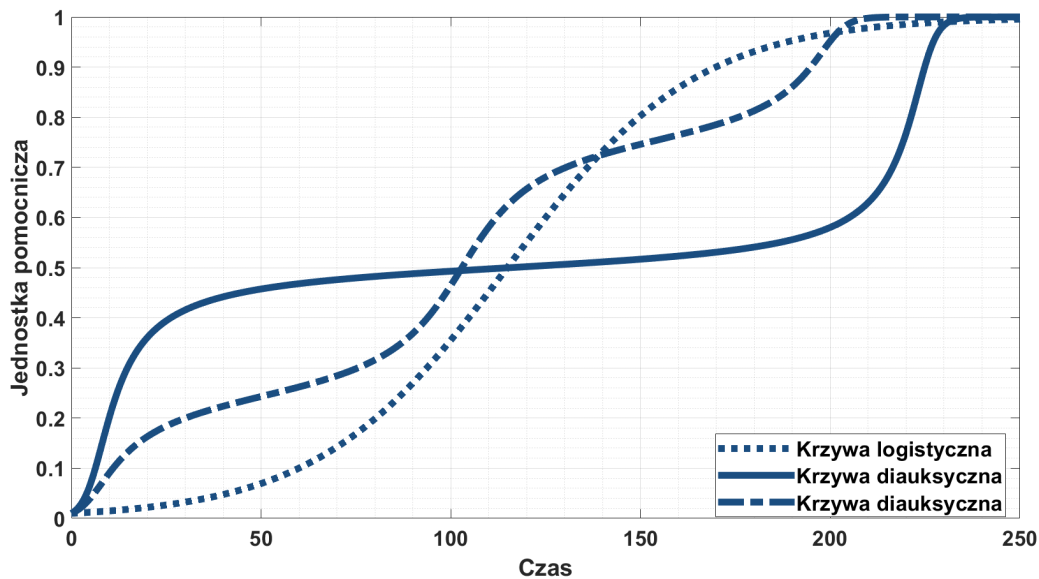
W kontekście rozprawy potrzebujemy jeszcze uściślić, jak będziemy rozumieć wzrost diauksyczny rozwiązania równania różniczkowego. Niech  $n \in \mathbb{N}$  i rozważmy równanie

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0, \quad (1.1)$$

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

**Definicja 1.2.** *Rozwiązanie  $x_j = x_j(t)$  równania (1.1) dla pewnego  $j \in \{1, 2, \dots, n\}$  ma wzrost diauksyczny, jeśli jest funkcją niemalejącą oraz ma  $k$  punktów przegięcia dla  $t > 0$ , gdzie  $k > 1$ ,  $k \in \mathbb{N}$ .*

W dalszej części pracy, mówiąc o krzywej o wzroście diauksycznym, będziemy mieli na myśli definicję 1.1, mówiąc zaś o rozwiązaniu o wzroście diauksycznym — definicję 1.2. Dla uproszczenia w symulacjach numerycznych krzywą o wzroście diauksycznym (definicja 1.1), jak również wykres rozwiązania o wzroście diauksycznym (definicja 1.2) będziemy nazywać *krzywą diauksyczną*. Rysunek 1.1 przedstawia porównanie krzywych: logistycznej i diauksycznych z różną liczbą punktów przegięcia.



Rys. 1.1. Porównanie trzech krzywych: logistycznej (linia kropkowana), diauksycznej z trzema punktami przegięcia (linia ciągła) oraz diauksycznej z pięcioma punktami przegięcia (linia przerywana)

## 1.3 Plan rozprawy

W rozdziale 2 omówiono wyniki opublikowane w pracy [1], które rozszerzyłem o twierdzenie 2.1 z dowodem. Rozdział ma charakter wstępu do tematyki modelowania cyklu komórkowego, dlatego znajduje się tam głównie analiza numeryczna kilku wersji modelu oraz porównanie wyników symulacji.

Rozdział 3 rozwija tematykę modelowania cyklu komórkowego i omawia pracę [2]. Zaproponowano model matematyczny, który przeanalizowano i przeprowadzono symulacje numeryczne. Wyniki pracy [2] zostały przeze mnie rozszerzone o:

- dowód twierdzenia 3.6,
- twierdzenie 3.8 z dowodem,
- opracowanie i przedstawienie metod zaprezentowanych w rozdziale 3.6,
- lemat 3.24 z dowodem.

W rozdziale 4 omówiono metody i rezultaty opisane w pracy [3], dotyczące wzrostu diauksycznego w przypadku jedno- i dwuwymiarowym. Wyniki rozszerzyłem o stwierdzenie 4.5 z dowodem.

Pracę [4] omówiono w rozdziale 5, gdzie przedstawiono modele w skali mezoskopowej, które mogą generować wzrost diauksyczny w skali makroskopowej. Stwierdzenie 5.5 jest dodatkowym wynikiem, opisanym w rozprawie.

Rozdział 6 zawiera podsumowanie oraz opis pracy [5], która jest inspiracją do dalszych badań związanych z tematyką doktoratu. Dodatkowo przedstawiono kilka różnych możliwych kierunków dalszych badań.

## Rozdział 2

# Cykl komórkowy: oddziaływanie białek CDK1, PP2A, CDC25

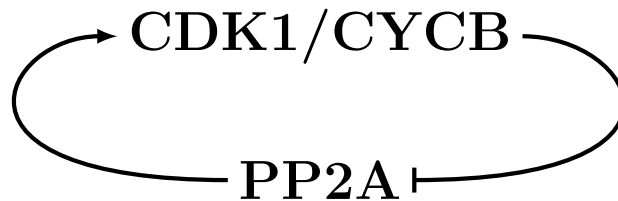
### 2.1 Wprowadzenie

Szlaki sygnałowe tworzą naturalne układy regulacji, mające na celu zapewnić z jednej strony oporność na losowe zmiany warunków (ang. *robustness*), czyli utrzymanie homeostazy układu, a z drugiej strony elastyczność (ang. *flexibility*) układu, tzn. wymuszenia właściwych zmian w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne bądź wewnętrzne. Białka CDK1, PP2A oraz CDC25 stanowią część szlaku sygnałowego regulującego przebieg cyklu komórkowego — a dokładniej odgrywają kluczową rolę w procesie indukcji mitozy. Za moment rozpoczęcia mitozy przyjmuje się chwilę osiągnięcia poziomu aktywnego CDK1 wystarczającego do ufosforylowania substratów koniecznych do przeprowadzenia podziału komórki. Białka CDK1 i PP2A tworzą układ wzajemnej regulacji, oparty o ujemne sprzężenie zwrotne [65]. Stężenie substratów fosforylowanych przez CDK1 i defosforylowanych przez PP2A zmienia się dynamicznie, zatem wyznaczenie początku mitozy w eksperymentach jest bardzo trudne i zwykle obarczone błędem [65]. Oporność regulacji czasu wejścia w mitozę obserwuje się przy podawaniu niewielkich dawek inhibitorów CDK1 i PP2A, czyli RO3306 oraz kwasu okadaikowego (OA), co w niewielkim stopniu odpowiednio opóźnia i przyspiesza proces podziału komórki. Dalej stwierdzono, że zależność czasu wejścia w mitozę (opóźnienie lub przyspieszenie) zmienia się odpowiednio do wielkości podanej dawki inhibitorów (ang. *dose-dependent*). Elastyczność regulacji jest obserwowana przy jednoczesnym dodaniu niewielkich dawek obu inhibitorów. Wtedy nawet nieznacząca dawka inhibitora OA ma istotny wpływ na przyspieszenie mitozy, inaczej niż w sytuacji, gdy nie ma RO3306 [65].

Ten rozdział ma zdecydowanie charakter wstępny. Celem sformułowania modelu matematycznego było głównie nawiązanie kontaktu z biologami i dogłębne zrozumienie sytuacji biologicznej — w jaki sposób czas rozpoczęcia mitozy zależy od dawek inhibitorów. Stąd zaproponowany model jest analizowany jedynie na poziomie symulacji komputerowych, wykonanych w programie MATLAB w wersji 2018B. Natomiast badanie cyklu komórkowego prowadzi do bardziej rozwiniętego modelu, który jest dokładnie analizowany w rozdziale 3.

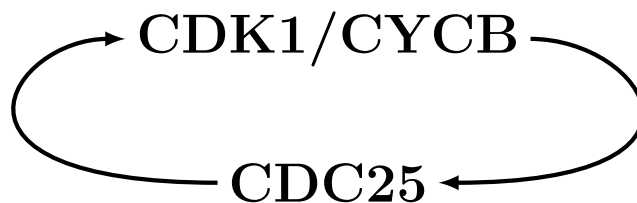
## 2.2 Model biochemiczny

CDK1 łączy się z cykliną B, tworząc kompleksy CDK1/CYCB, które mogą być w stanie nieaktywnym CDK1/CYCB<sub>N</sub> (ufosforylowanym) lub aktywnym CDK1/CYCB<sub>A</sub> (zdefosforylowanym). Aktywny kompleks CDK1/CYCB<sub>A</sub> fosforyluje wiele substratów, które są konieczne do wejścia w mitozę. Natomiast fosfataza PP2A ma działanie antagonistyczne, to znaczy defosforyluje większość tych substratów [66]. W uproszczeniu oznacza to, że zwiększenie ilości aktywnego kompleksu CDK1/CYCB<sub>A</sub> powoduje przyspieszenie mitozy, natomiast im więcej PP2A, tym później rozpoczyna się faza M. Fosfataza PP2A jest dodatkowo hamowana przez aktywny kompleks CDK1/CYCB<sub>A</sub> za pomocą procesu zawierającego kinazę Gwl (ang. Greatwall kinase) [67]. Zależność między CDK1/CYCB a PP2A możemy opisać schematycznie w następujący uproszczony sposób, który oddaje tylko ogólne tendencje przeciwnych aktywności CDK1 i PP2A: Z jednej strony większa ilość PP2A przyspiesza aktywację CDK1/CYCB<sub>N</sub>, a z drugiej — aktywny kompleks CDK1/CYCB<sub>A</sub> dezaktywuje fosfatazę PP2A. Tworzy się tak zwana pętla *ujemnego sprzężenia zwrotnego* (patrz rys. 2.1). Celem takiego uproszczenia jest zaproponowanie możliwie najprostszego modelu matematycznego, który pozwoli na lepsze zrozumienie oddziaływania białek CDK1 oraz PP2A.



Rys. 2.1. Schemat przedstawiający ujemne sprzężenie zwrotne między kinazą CDK1 a fosfatazą PP2A

Fosfataza CDC25 jest kolejnym podstawowym regulatorem mitozy. Występuje w stanie aktywnym (CDC25<sub>A</sub>) i nieaktywnym (CDC25<sub>N</sub>) i jest głównym aktywatorem kompleksu CDK1/CYCB, z którym tworzy pętlę  *dodatniego sprzężenia zwrotnego*. Oznacza to, że CDC25<sub>A</sub> aktywuje CDK1/CYCB<sub>N</sub> oraz aktywny CDK1/CYCB<sub>A</sub> aktywuje CDC25<sub>N</sub>. Schemat jest przedstawiony na rysunku 2.2.



Rys. 2.2. Schemat przedstawiający dodatnie sprzężenie zwrotne między kinazą CDK1 a fosfatazą CDC25

W 2014 roku profesor Jacek Kubiak wraz ze swoim zespołem z Instytutu Genetyki i Rozwoju Uniwersytetu Rennes pokazali eksperymentalnie, że zmiany ilości aktywnego

kompleksu CDK1/CYCB<sub>A</sub><sup>1</sup> lub PP2A wpływają na czas rozpoczęcia mitozy [65]. Eksperymenty polegały na obniżaniu aktywności CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz PP2A poprzez dodawanie odpowiednio inhibitora RO3306 oraz kwasu okadaikowego (OA). RO3306 hamuje aktywność CDK1/CYCB<sub>A</sub> i w ten sposób opóźnia rozpoczęcie mitozy. Wielkość opóźnienia jest zależna od wielkości dawki inhibitora RO3306 (ang. dose dependent). Analogicznie inhibitor OA hamuje PP2A, co indukuje wcześniejsze rozpoczęcie mitozy. Przyspieszenie mitozy również zależy od dawki OA, co oznacza, że niewielkie ilości inhibitorów mają niewielki wpływ na zmianę czasu rozpoczęcia mitozy. Mówimy wtedy, że system regulacji cyklu komórkowego charakteryzuje się pewną opornością. Ciekawe wyniki eksperymentów otrzymano, gdy dodano jednocześnie oba inhibitory RO3306 oraz OA. Zaobserwowano wtedy pośredni czas rozpoczęcia mitozy oraz dużo większe przyspieszenie mitozy przez małe ilości OA, które w poprzednim przypadku nie zmieniały czasu mitozy. Wskazuje to na szerokie możliwości korygowania (flexibility) czasu indukcji mitozy, które wynikają ze złożonych interakcji pomiędzy poszczególnymi regulatorami cyklu komórkowego biorącymi udział w tym procesie. Wyniki przeprowadzonych doświadczeń można zobaczyć na rysunkach 2, 3, 4, 5 w pracy [65].

## 2.3 Model matematyczny

W tym podrozdziale zaproponujemy model matematyczny opisujący interakcję pomiędzy kompleksem CDK1/CYCB a fosfatazą PP2A. Następnie zaproponujemy rozszerzenie tego modelu, uwzględniające wpływ fosfatazy CDC25. Dodatkowo rozważymy modyfikację rozszerzonego modelu zawierającą opóźnienie w aktywacji CDC25. We wszystkich przypadkach pokażemy symulacje komputerowe oraz porównamy numerycznie przedstawione wersje modelu.

Rozważmy następujące wielkości:

- $y_1 = y_1(t)$  — koncentracja aktywnego kompleksu CDK1/CYCB<sub>A</sub> w czasie  $t > 0$ . Koncentrację będziemy mierzyć w skali niemianowanej, jako ułamek wielkości charakterystycznej. Wtedy koncentracja nieaktywnej kinazy CDK1/CYCB<sub>N</sub> wyraża się przez  $1 - y_1$ ,
- $y_2 = y_2(t)$  — koncentracja fosfatazy PP2A w czasie  $t > 0$ ,
- $a_o$  — parametr opisujący koncentrację inhibitora OA,
- $a_r$  — parametr opisująca koncentrację inhibitora RO3306.

Proponujemy następujący układ równań różniczkowych zwyczajnych, opisujący oddziaływanie pomiędzy białkami CDK1/CYCB<sub>A</sub> a PP2A.

$$\begin{cases} \dot{y}_1 &= \alpha(1 - y_1)y_2 - a_r, \\ \dot{y}_2 &= -\beta y_1 y_2 - A(a_o, a_r), \end{cases} \quad (2.1)$$

---

<sup>1</sup>W literaturze biologicznej, a w szczególności w przytaczanej pracy [65], dla uproszczenia kompleksy CDK1/CYCB<sub>A</sub> nazywa się aktywną kinazą CDK1.

gdzie  $\alpha, \beta$  są danymi stałymi współczynnikami i  $A(a_o, a_r)$  jest funkcją opisującą działanie OA i RO3306 na PP2A. Z uwagi na warunki biologiczne rozważamy dane początkowe zadane przez

$$y_1(0) = 0 \quad \text{oraz} \quad y_2(0) = 1.$$

O funkcji  $A$  zakładamy:

- $A(0, 0) = 0$ ,
- $A(a_o, 0) = a_o$  dla  $a_o > 0$ ,
- $A(0, a_r) = 0$  dla  $a_r > 0$ ,
- $A(a_o, a_r) = a_o + \delta_1 a_o^{\delta_2} a_r^{\delta_3}$  dla  $a_o, a_r > 0$ , gdzie  $\delta_1 > 0$ ,  $\delta_2, \delta_3 \in (0, 1)$ .

Zakładamy ponadto, że  $\alpha \gg a_r$  oraz  $\beta \gg a_o$ , co odzwierciedla ilościową różnicę między CDK1, PP2A a ich inhibitorami.

Powyższe założenia o funkcji  $A$  czynią zadość obserwacjom biologicznym. Funkcja  $A$  przyjmuje wartość 0 przy braku inhibitorów OA i RO3306, to znaczy gdy  $a_o = a_r = 0$ . Gdy dodajemy tylko OA ( $a_o > 0$  oraz  $a_r = 0$ ), to jej wartość jest równa  $a_o$ , a gdy tylko RO3306 — wtedy jej wartość jest równa 0 ( $a_o = 0$  oraz  $a_r > 0$ ). Gdy dodajemy oba inhibitory OA i RO3306 ( $a_o, a_r > 0$ ), wtedy wartość  $A$  znacząco wzrasta, gdyż w eksperymentach zauważamy znaczące przyspieszenie czasu mitozy. Oznacza to, że wpływ równocześnie dodanych inhibitorów nie jest proporcjonalny do ilości dodanych inhibitorów, a znacznie większy — następuje pewien rodzaj wzmocnienia. Dlatego zaproponowana funkcja jest rosnącą, wklęsłą funkcją zmiennej  $a_o$ , a jej tempo wzrostu jest znacząco większe niż liniowe w okolicach  $a_o = 0$ , co — jak jesteśmy przekonani — odzwierciedla sytuację biologiczną.

Większa ilość aktywnego białka CDK1/CYCB<sub>A</sub> przyspiesza mitozę, zaś większa ilość białka PP2A opóźnia mitozę. Ponadto podczas przejścia między fazą G<sub>2</sub> a fazą M ilość CDK1/CYCB<sub>A</sub> wzrasta, a PP2A — maleje. Oznacza to, że wygodnie dla uproszczenia przyjąć, że czas  $T$  rozpoczęcia mitozy dany jest warunkiem

$$y_1(T) = y_2(T). \tag{2.2}$$

W modelu (2.1) pierwsze równanie opisuje wzrost koncentracji białka CDK1/CYCB<sub>A</sub> spowodowane ujemnym sprzężeniem zwrotnym z PP2A (wyrażenie  $\alpha(1 - y_1)y_2$ ) oraz obniżenie jej za pomocą inhibitora RO3306 (parametr  $a_r$ ). Drugie równanie opisuje obniżenie aktywności PP2A indukowane ujemnym sprzężeniem zwrotnym z CDK1 (wyrażenie  $-\beta y_1 y_2$ ) oraz działanie inhibitora OA (funkcja  $A$ ).

Poniższe twierdzenie pokazuje dolne oszacowanie na czas wejścia w mitozę.

**Twierdzenie 2.1.** *Załóżmy, że  $\alpha = \beta$ . Wtedy czas  $T$  wejścia w mitozę spełnia następujące oszacowanie  $T > T_1$ , gdzie*

$$T_1 = \frac{1}{\alpha + A(a_o, a_r) - a_r}.$$

*Dowód.* Niech  $y(t) = y_2(t) - y_1(t)$ . Wtedy  $y(0) = 1$  oraz  $y(t)$  jest malejąca, gdyż  $y_1(t)$  jest rosnąca, a  $y_2(t)$  – malejąca do czasu  $T$ . Policzmy pochodną  $\dot{y}$ . Mamy

$$\begin{aligned} \dot{y} &= \dot{y}_2 - \dot{y}_1 = -\alpha y_1 y_2 - A(a_o, a_r) - \alpha y_2 + \alpha y_1 y_2 + a_r = -\alpha y_2 - A(a_o, a_r) + a_r > \\ &> -\alpha - A(a_o, a_r) + a_r. \end{aligned}$$

Ostatnia nierówność wynika z tego, że funkcja  $y_2$  jest malejąca, więc  $y_2(t) < y_2(0) = 1$ . Po scałkowaniu otrzymujemy:

$$y(t) > (-\alpha - A(a_o, a_r) + a_r)t + 1.$$

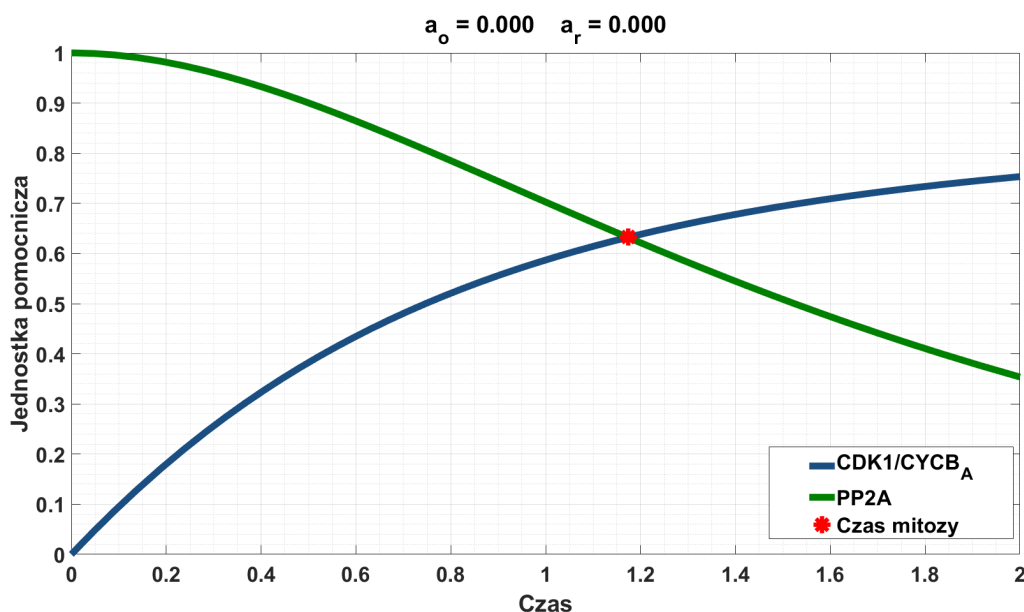
Niech  $T_1$  będzie czasem, dla którego prawa strona nierówności jest równa 0, czyli

$$T_1 = \frac{1}{\alpha + A(a_o, a_r) - a_r}.$$

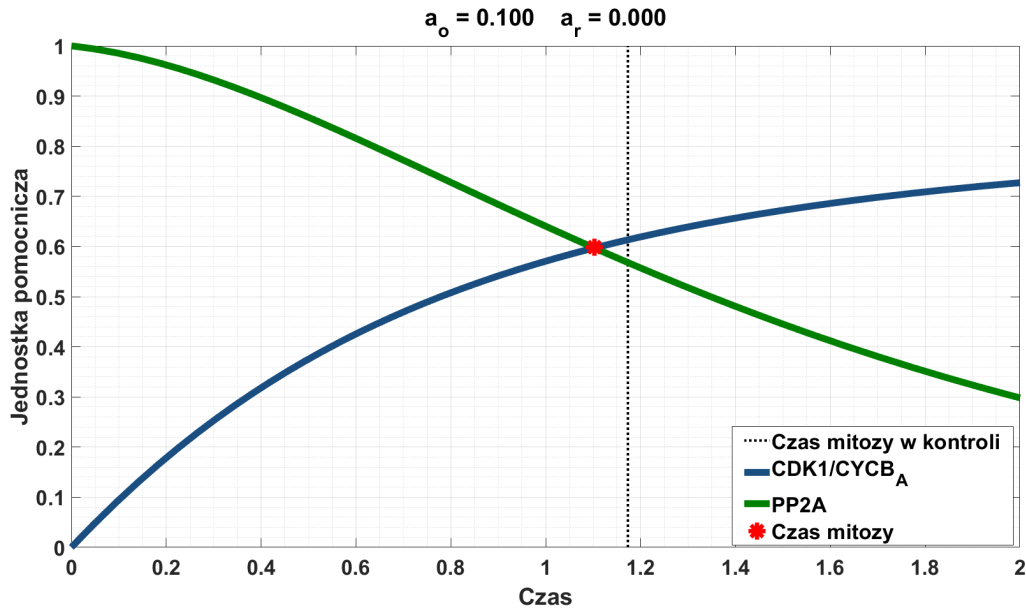
Wtedy  $y(T_1) > 0$ , wobec tego  $T > T_1$ , gdyż  $y$  jest malejąca. ■

Rysunek 2.3 przedstawia symulację komputerową modelu (2.1) w przypadku braku inhibitorów OA oraz RO3306 — przyjmujemy  $a_o = a_r = 0$ . W nagłówkach rysunków 2.3–2.10 będą umieszczane wartości parametrów  $a_o$  i  $a_r$ . Pozostałe wartości parametrów w symulacjach nie ulegały zmianie i przyjęliśmy:

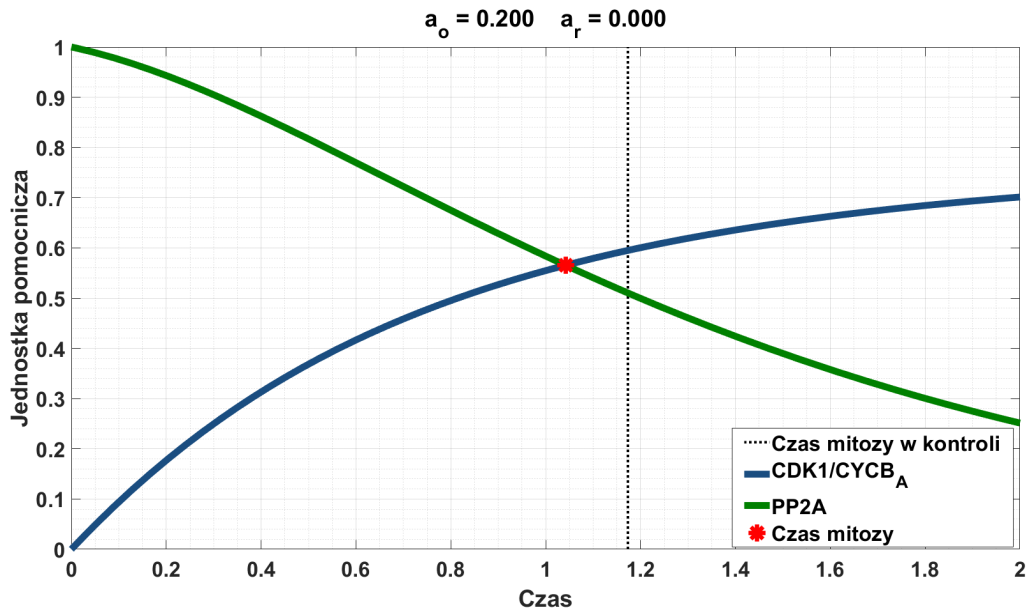
$$\alpha = 1, \quad \beta = 1, \quad \delta_1 = 1, \quad \delta_2 = \frac{1}{2}, \quad \delta_3 = \frac{1}{3}.$$



Rys. 2.3. Wykres koncentracji białek CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz PP2A w kontroli, to jest bez dodawania inhibitorów OA oraz RO3306. Punkt przecięcia krzywych jest to czas rozpoczęcia mitozy, który jest zdefiniowany przez (2.2)



Rys. 2.4. Wykres koncentracji białek CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz PP2A w przypadku dodania inhibitora OA. Obserwujemy, że czas mitozy jest przyspieszony w odniesieniu do kontroli

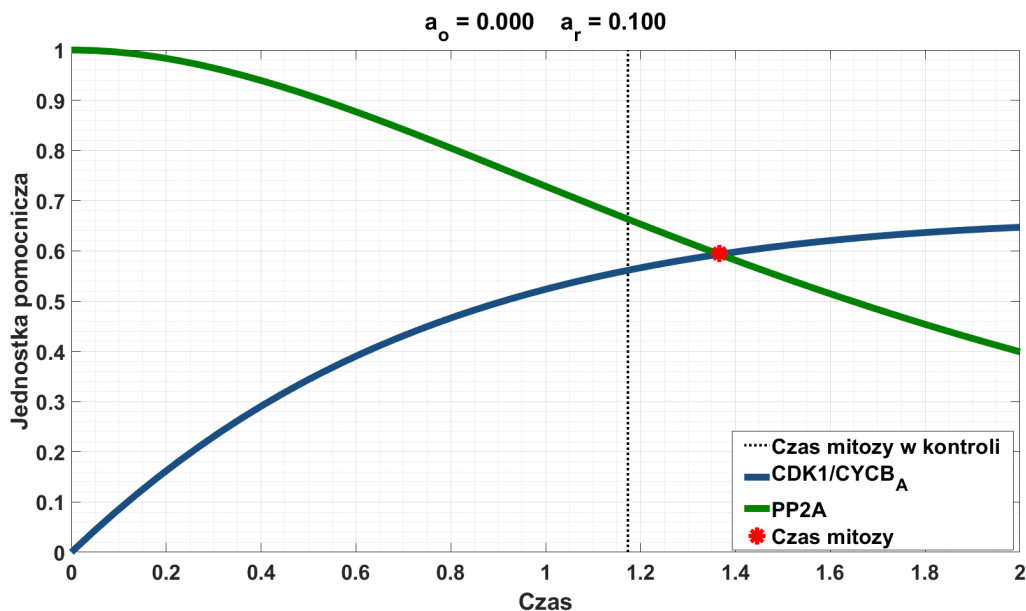


Rys. 2.5. Wykres koncentracji białek CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz PP2A w przypadku dodania większej ilości inhibitora OA niż w przypadku przedstawionym na rysunku 2.4. Obserwujemy, że czas mitozy jest w tym przypadku jeszcze wcześniej

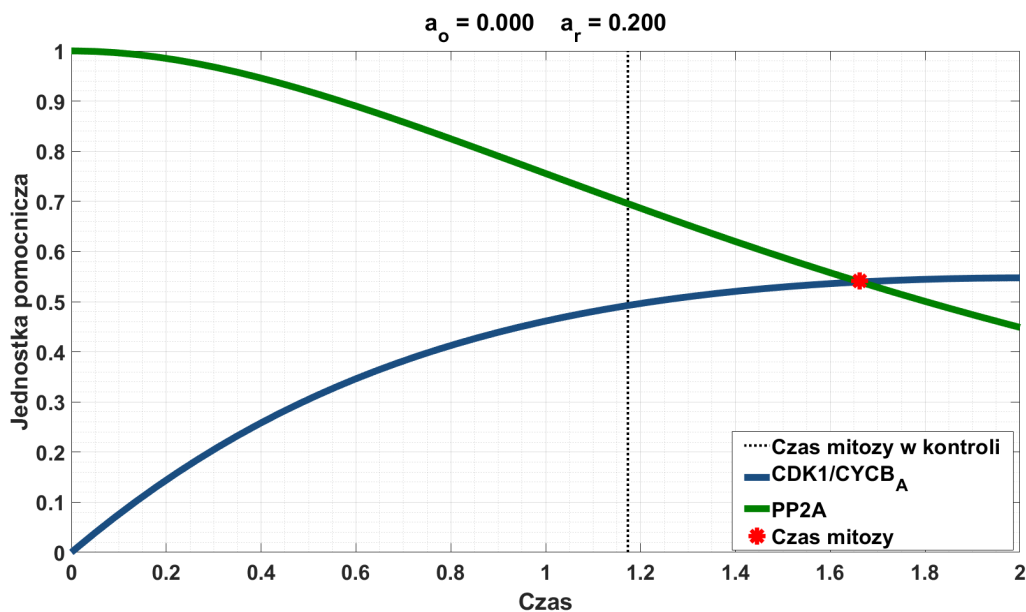
Na wykresach 2.4 i 2.5 widzimy przyspieszenie mitozy, oznaczanej czerwoną gwiazdką, przy zwiększaniu ilości inhibitora OA. Im większa ilość inhibitora, tym większe przyspieszenie czasu rozpoczęcia mitozy. Pionowa przerywana linia oznacza czas mitozy w przypadku



kontrolnym (bez oddziaływania inhibitorów) i pozwalana na porównanie czasów rozpoczęcia mitozy w różnych przypadkach.

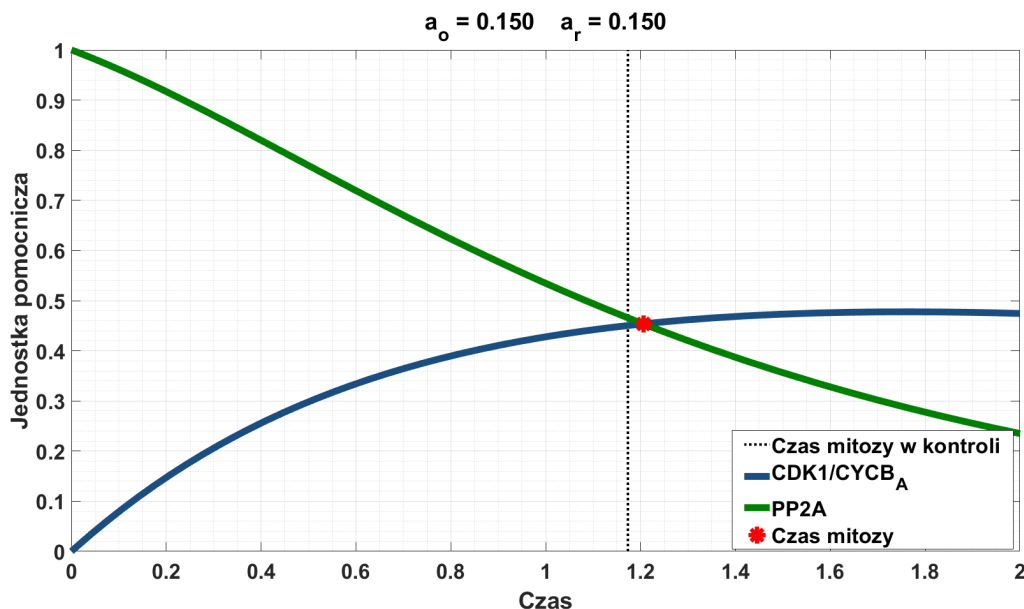


Rys. 2.6. Wykres koncentracji białek CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz PP2A w przypadku dodania inhibitora RO3306. Obserwujemy, że czas mitozy jest opóźniony w odniesieniu do kontroli



Rys. 2.7. Wykres koncentracji białek CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz PP2A w przypadku dodania większej ilości inhibitora RO3306 niż w przypadku przedstawionym na rysunku 2.6. Obserwujemy, że czas mitozy jest w tym przypadku jeszcze bardziej opóźniony

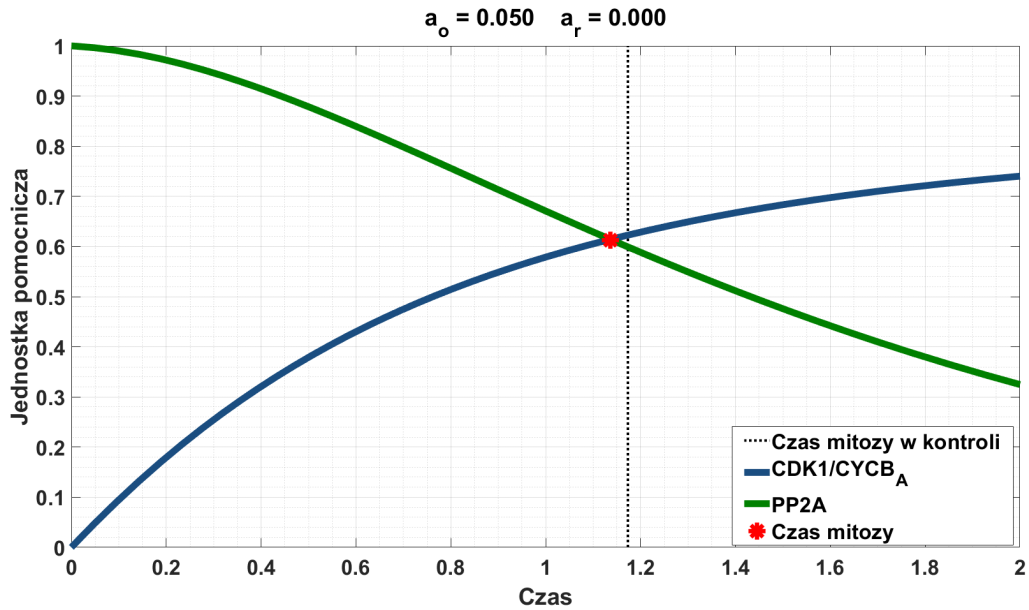
Na wykresach 2.6 i 2.7 widzimy opóźnienie mitozy przy zwiększaniu ilości inhibitora RO3306. Im większa ilość inhibitora, tym większe opóźnienie czasu rozpoczęcia mitozy. Wykres 2.8 przedstawia osiągnięcie pośredniego czasu mitozy przy równoczesnym dodaniu inhibitorów OA oraz RO3306.



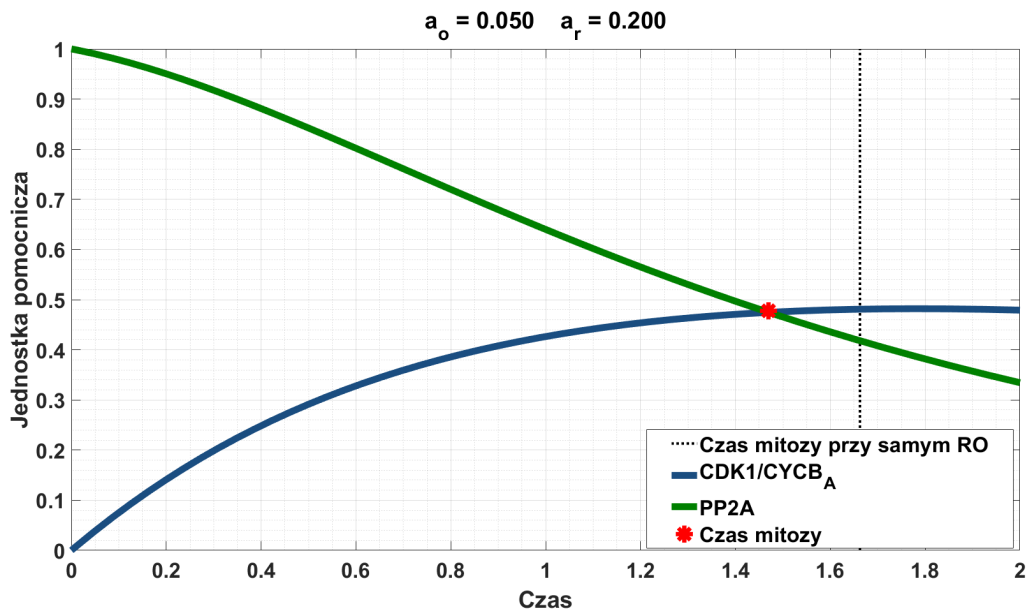
Rys. 2.8. Wykres koncentracji białek CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz PP2A w przypadku dodania równocześnie obu inhibitorów OA oraz RO3306. Obserwujemy, że pośredni czas mitozy — w tym przypadku występuje niewielkie opóźnienie w odniesieniu do kontroli

Rysunek 2.9 pokazuje oporność systemu regulacji cyklu komórkowego, czyli oporność zmian koncentracji na niewielkie zaburzenie małą dawką OA. Przy zastosowaniu dawki mniejszej niż w symulacji przedstawionej na rysunku 2.4 obserwujemy dużo mniejsze przyspieszenie mitozy (proporcjonalne do zastosowanej dawki). Rysunek 2.10 przedstawia elastyczność systemu regulacji cyklu komórkowego, którą możemy zaobserwować, gdy dodamy równocześnie małą dawkę inhibitora OA oraz taką samą jak poprzednio dawkę inhibitora RO3306. Wtedy na wykresie można zauważyć znaczące przyspieszenie mitozy w odniesieniu do czasu mitozy, gdy dodamy tylko sam inhibitor RO3306 — patrz rys. 2.7. Ta sama dawka inhibitora OA raz w niewielkim stopniu przyspiesza mitozę, a raz — znacząco, w zależności od obecności drugiego inhibitora. Symulacje pokazują dobrą zgodność jakościową z eksperymentami.

Z symulacji możemy odczytać, że wyznaczone dolne ograniczenie  $T_1$  czasu  $T$  w twierdzeniu 2.1 jest jego dobrym przybliżeniem. Możemy więc na podstawie symulacji numerycznych przyjąć, że  $T \approx \frac{1}{\alpha + A(a_o, a_r) - a_r}$ . Wtedy widzimy, że przy zwiększaniu  $a_o$  wartość  $A(a_o, a_r)$  wzrasta, więc  $T$  maleje, czyli mitozę przyspiesza. Ponadto przy zwiększaniu  $a_r$  mianownik ułamka  $\frac{1}{\alpha + A(a_o, a_r) - a_r}$  maleje, więc  $T$  rośnie, a zatem mitozę się opóźnia. Jest to zgodne z otrzymanymi eksperymentami biologicznymi oraz symulacjami numerycznymi.



Rys. 2.9. Wykres koncentracji białek CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz PP2A w przypadku dodania niewielkiej ilości inhibitora OA. Obserwujemy, że czas mitozy jest przyspieszony w odniesieniu do kontroli, jednak dużo mniejszy niż w przypadku  $a_o = 0.1$  przedstawionym na rysunku 2.4



Rys. 2.10. Wykres koncentracji białek CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz PP2A w przypadku dodania niewielkiej ilości inhibitora OA oraz inhibitora RO3306. Obserwujemy znaczące przyspieszenie mitozy w porównaniu do sytuacji przedstawionej na rysunku 2.9

### 2.3.1 Rozszerzenie i modyfikacje modelu

Rozszerzymy model (2.1), uwzględniając interakcję z CDC25. Oznaczmy koncentrację aktywnego CDC25 w czasie  $t$  zmienną  $y_3 = y_3(t)$ . Wtedy koncentracja nieaktywnego CDC25 wyraża się za pomocą  $1 - y_3$ .

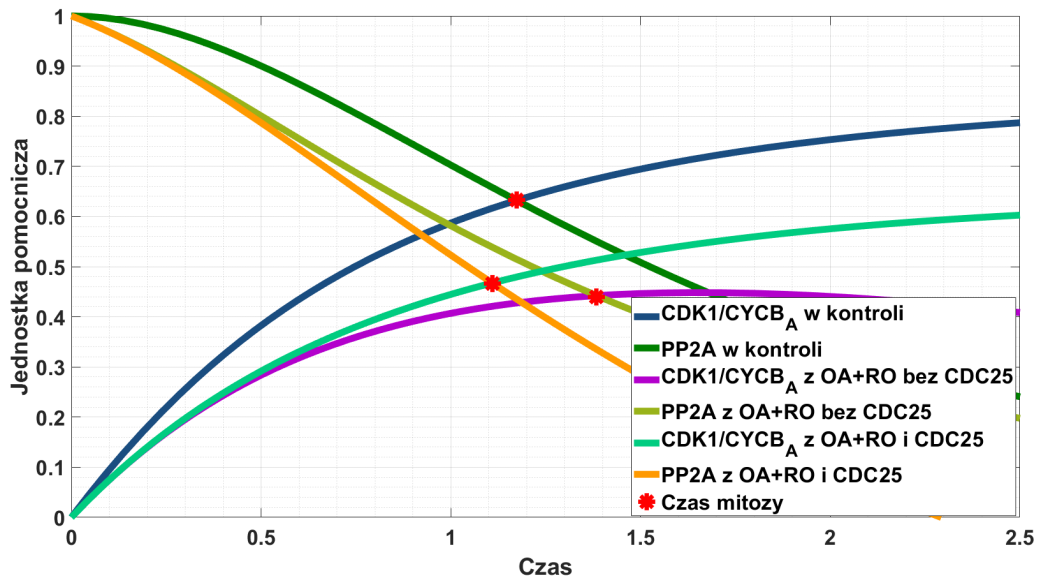
Rozszerzony model ma następującą postać

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = \alpha(1 - y_1)y_2 + \gamma(1 - y_1)y_3 - a_r, \\ \dot{y}_2 = -\beta y_1 y_2 - A(a_o, a_r), \\ \dot{y}_3 = \omega y_1(1 - y_3) \end{cases} \quad (2.3)$$

z warunkiem początkowym  $y_1(0) = 0$ ,  $y_2(0) = 1$  oraz  $y_3(0) = 0$ . Parametry  $\alpha, \beta, \gamma, \omega$  są dodatnimi stałymi. Uwzględnienie interakcji z fosfatazą CDC25 przejawia się dodatkowym równaniem (na  $y_3$ ) oraz wyrażeniem  $\gamma(1 - y_1)y_3$  w pierwszym równaniu. Są to wyrażenia opisujące dodatnie sprzężenie zwrotne z CDK1.

Czas wejścia w mitozę będziemy wyznaczać na podstawie warunku (2.2). W symulacjach będziemy porównywać modele i przyjęliśmy następujące wartości parametrów:

$$\alpha = 1, \quad \beta = 1, \quad \gamma = 1, \quad \omega = 1, \quad a_r = 0.2, \quad a_o = 0.1, \quad \delta_1 = 1, \quad \delta = \frac{1}{2}, \quad \delta = \frac{1}{3}.$$



Rys. 2.11. Porównanie czasów mitozy w trzech różnych sytuacjach: bez inhibitorów (kontrola), z dwoma inhibitorami (OA+RO bez CDC25) oraz z dwoma inhibitorami i uwzględnieniem wpływu CDC25 (OA+RO i CDC25). Mitoza w przypadku kontrolnym rozpoczyna się szybciej niż w przypadku dodatnia inhibitorów. Uwzględnienie wpływu CDC25 skutkuje przyspieszeniem mitozy do czasu zbliżonego do kontroli

Symulacje numeryczne dla rozszerzonego modelu (2.3), jak również modelu (2.2) pokazane są na rysunku 2.11. Widzimy na nim, że uwzględnienie dodatkowej aktywacji

CDK1/CYCB<sub>A</sub> przez wpływ CDC25 przyspieszyło mitozę w porównaniu do modelu (2.1). Jest to jedyna istotna różnica widoczna w symulacjach tych dwóch modeli. Wykresy krzywych dla obu modeli są do siebie zbliżone. Wyniki numeryczne są zgodne z obserwacjami biologicznymi, na których uwzględnianie CDC25 przyspieszało czas mitozy.

Przeprowadzono eksperymenty badające aktywność CDC25, których wyniki przedstawia rysunek 8 w [1]. Wynika z nich, że w przypadku jednoczesnego dodania obu inhibitorów obserwujemy opóźnienie w aktywacji fosfatazy CDC25. Sugeruje to, aby dokonać modyfikacji rozszerzonego modelu (2.3) tak, by uwzględnić to początkowe opóźnienie aktywacji. W tym celu weźmy zamiast parametru  $\gamma$  funkcję  $\gamma(t)$ , która ma charakter przełączeniowy z 0 do dodatniej wartości  $\psi$ . Rozważmy dwie możliwości: gdy  $\gamma(t)$  jest funkcją ciągłą ( $\gamma(t) = \gamma_1(t)$ ) oraz gdy jest funkcją nieciągłą (skokową,  $\gamma(t) = \gamma_2(t)$ ). Modyfikacja modelu (2.3) ma następującą postać

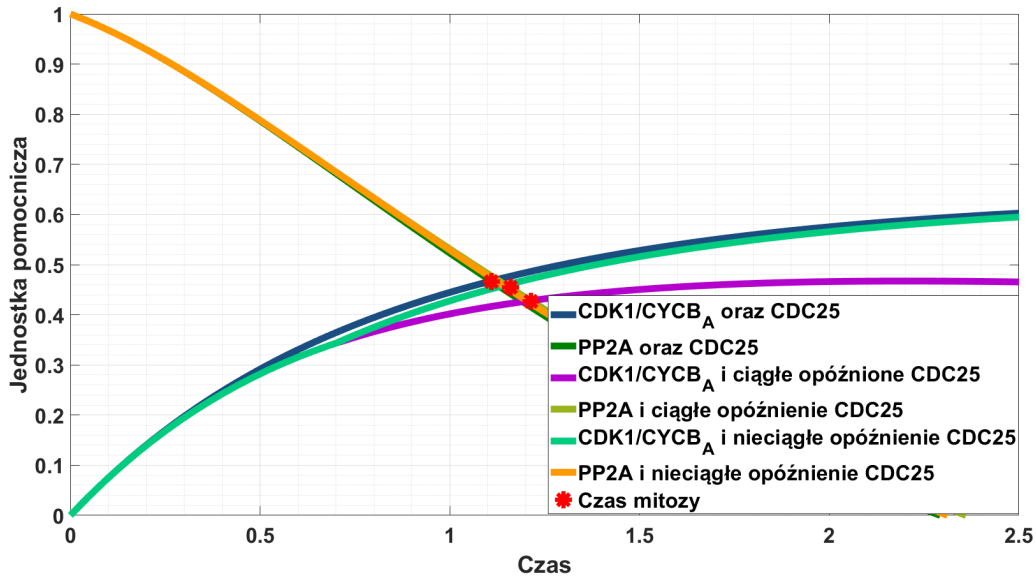
$$\begin{cases} \dot{y}_1 = \alpha(1 - y_1)y_2 + \gamma_i(1 - y_1)y_3 - a_r, \\ \dot{y}_2 = -\beta y_1 y_2 - A(a_o, a_r), \\ \dot{y}_3 = \omega y_1(1 - y_3) \end{cases} \quad (2.4)$$

dla  $i = 1, 2$ , gdzie

$$\gamma_1(t) = \begin{cases} 0, & t < \tau, \\ \psi \cdot \frac{t - \tau}{t - \tau + 1}, & t \geq \tau, \end{cases} \quad (2.5)$$

$$\gamma_2(t) = \begin{cases} 0, & t < \tau, \\ \psi, & t \geq \tau, \end{cases} \quad (2.6)$$

dla dodatnich stałych  $\psi, \tau$ .



Rys. 2.12. Porównanie czasów wejścia w mitozę, gdy dodajemy oba inhibitory w trzech sytuacjach uwzględniających wpływ CDC25: bez opóźnienia, z opóźnieniem z funkcją ciągłą oraz nieciągłą. Uwzględnienie opóźnienia w aktywacji CDC25 skutkuje opóźnieniem mitozy

Rysunek 2.12 przedstawia symulację porównującą czasy wejścia w mitozę w przypadku obu inhibitorów dodawanych jednocześnie w trzech przypadkach: gdy uwzględniamy wpływ CDC25 bez opóźnienia, z opóźnieniem z funkcją ciągłą i nieciągłą. Wtedy czas wejścia w mitozę w przypadku rozpatrywania opóźnienia jest podobny, niezależnie od wyboru funkcji. Jest on również niewiele opóźniony w stosunku do czasu mitozy w przypadku rozważania interakcji CDC25 bez opóźnienia.

Rysunki 2.11 i 2.12 przedstawiają wykresy  $CDK1/CYC B_A$  oraz PP2A we wszystkich wariantach z jednoczesnym dodaniem obu inhibitorów OA i RO3306. Można z nich odczytać, że czas mitozy jest zbliżony we wszystkich wariantach: sytuacji kontrolnej i z dodaniem obu inhibitorów z uwzględnieniem CDC25 w każdej z rozważanych postaci. Ponadto w każdej wersji krzywe są jakościowo zbliżone do siebie.

## 2.4 Interpretacja wyników

Celem zaproponowanego modelu (2.1) oraz jego rozszerzenia (2.3) i modyfikacji (2.4) było sprawdzenie, czy otrzymane dane z eksperymentów zgodzą się jakościowo z wynikami symulacji oraz czy analiza numeryczna może pomóc w zrozumieniu zależności w oddziaływaniu między  $CDK1/CYC B_A$  a PP2A i jak to oddziaływanie wpływa na czas wejścia w mitozę. Dla uproszczenia czas wejścia w mitozę zdefiniowaliśmy jako przecięcie krzywych  $CDK1$  oraz PP2A. W rzeczywistości punkt rozpoczęcia mitozy jest zdefiniowany jako minimalny poziom aktywnej kinazy  $CDK1/CYC B_A$ , która jest wystarczająca, by wywołać fosforylację odpowiednich substratów do rozpoczęcia mitozy. Koncentracja substratów fosforylowanych przez  $CDK1/CYC B_A$  i defosforylowanych przez PP2A zmienia się dynamicznie, zatem nawet w eksperymentach biologicznych musimy arbitralnie wybrać czas, który uznamy za rozpoczęcie mitozy — por. [65]. Symulacje zaprezentowane w tym rozdziale pokazują, jak inhibitory RO3306 oraz OA zmieniają krzywe aktywności  $CDK1/CYC B_A$  oraz PP2A, a w konsekwencji czas wejścia w mitozę we wszystkich wariantach: gdy dodawany jest sam inhibitor RO3306, gdy dodawany jest sam inhibitor OA oraz gdy dodawane są jednocześnie oba inhibitory. Wyniki numeryczne również pokazały, że minimalna dawka OA nie powoduje znaczących zmian w czasie wejścia w mitozę, podczas gdy ta sama dawka OA w połączeniu z RO3306 dużo bardziej przyspiesza mitozę. Jest to zgodne z wynikami eksperymentów, co utwierdza nas w przekonaniu o trafności modelu. Symulacje rozszerzonego modelu (2.3), który uwzględnia wpływ CDC25, pokazują przyspieszenie czasu wejścia w mitozę, ale nie pokazują znaczących różnic na krzywych  $CDK1/CYC B_A$  i PP2A. Dodatkowo, aby dokładniej opisać zależność między  $CDK1/CYC B_A$ , PP2A, CDC25, rozważaliśmy zmodyfikowany model (2.4). Symulacje pokazały, że czas mitozy się delikatnie opóźnia. Opóźnienie w formie funkcji ciągłej oraz nieciągłej nie powoduje różnicy w czasie mitozy ani dynamice krzywych  $CDK1/CYC B_A$ , PP2A. Zatem pierwszy model (2.1) poprawnie odzwierciedla proces wpływu interakcji  $CDK1$  i PP2A na czas wejścia w mitozę. Bardziej rozbudowane modele, to jest rozszerzony (2.3) i zmodyfikowany (2.4), pokazują dokładniej dynamikę analizowanego procesu, ale nie zmieniają znacząco wyników numerycznych.

# Rozdział 3

## Cykl komórkowy: oddziaływanie CDK1 i CDC6

### 3.1 Wprowadzenie

W tym rozdziale opiszę wpływ białka CDC6 na aktywację kompleksów CDK1/CYCB<sub>N</sub>, czyli na czasową regulację mitozy. APTaza CDC6 jest aktywna głównie w fazie S i odpowiada za inicjację replikacji DNA, więc zbadanie jej znaczenia podczas innej fazy jest interesujące z biologicznego punktu widzenia — por. [6, 7].

Rozdział ten jest najważniejszą częścią mojej rozprawy doktorskiej z dwóch powodów. Pierwszym jest zaproponowany model matematyczny, dzięki któremu można lepiej poznać i zrozumieć ciekawy proces biologiczny. Drugim powodem jest inspiracja do ścisłego opisu matematycznego wzrostu diauksycznego (zob. definicje 1.1 i 1.2), który zostanie zaprezentowany w rozdziałach 4 i 5. Profesor Jacek Kubiak wraz ze swoim zespołem z Instytutu Genetyki i Rozwoju Uniwersytetu Rennes, na podstawie badań doświadczalnych zaprezentowanych w pracach [2, 68, 69], postawił następującą hipotezę biologiczną.

**Hipoteza 3.1.** *Białko CDC6 jest odpowiedzialne za wzrost diauksyczny (zob. definicję 1.1) stężenia aktywnych kompleksów kinazy CDK1 z cykliną B (CDK1/CYCB<sub>A</sub>) w czasie inicjacji mitozy.*

Hipoteza ta prowadzi do istotnego wykorzystania metod modelowania matematycznego w opisie świata biologicznego. Rzeczywiście nie wydaje się, aby szczegóły procesu biologicznego mogły być odkryte lepiej niż przez właściwy model matematyczny.

Doświadczenia, w których możemy dostrzec wzrost diauksyczny CDK1/CYCB<sub>A</sub>, można również znaleźć na przykład w: [45] — rysunek 1V; [70] — rysunki 1A, 2A prawy, 3A prawy; [71] — rysunek 2A; [72] — rysunki 1A, 2A, 3A i 6A; [73] — rysunki 2A, 3A, 6A oraz 7A,B; [74] — rysunki 6A i 7B; a także [75] — rysunek 1A,B.

Hipoteza 3.1 wyrażona w języku matematycznym oznacza, że zmienna określająca stężenie białek CDK1/CYCB<sub>A</sub> ma wzrost diauksyczny (zob. definicję 1.1). Oznaczałoby to, że stężenie białek CDK1/CYCB<sub>A</sub> rośnie, po czym następuje zahamowanie tego wzrostu, które

jest spowodowane działaniem białka CDC6, a następnie ponownie stężenie rośnie aż do rozpoczęcia mitozy. W podrozdziale 3.2 przedstawię prawdopodobne reakcje, które mogą wyjaśniać działanie CDC6, oraz biochemiczny model je uwzględniający. W podrozdziale 3.3 przedstawię makroskopowy model matematyczny, będący układem ośmiu nieliniowych równań różniczkowych zwyczajnych, który został zaproponowany w pracy [2].

Następnie w podrozdziale 3.4 przedstawię analizę matematyczną modelu matematycznego: wyznaczę stany stacjonarne, ich stabilność lokalną i globalną. Wyjściowy układ równań różniczkowych zwyczajnych  $8 \times 8$  jest jednak na tyle skomplikowany, że nie wydaje się możliwe bezpośrednio pokazanie wzrostu diauksycznego poprzez analizę jakościową (oczywiście analiza ilościowa tym bardziej nie wchodzi w grę). Zatem proponuję tu inne podejście, które w zasadzie podobne jest do „dowodów wspomaganych komputerowo”, por. np. [76, 77, 78], dotyczących dziwnego atraktora Lorentza.

W podrozdziałach 3.5 i 3.6 zbadam zachowanie drugiej pochodnej zmiennej określającej stężenie  $CDK1/CYCB_A$ . Odpowiednie zmiany znaku drugiej pochodnej (z dodatniej na ujemną lub odwrotnie) będą określały wystąpienie punktów przegięcia, a tym samym wzrostu diauksycznego (więcej niż 1 punkt przegięcia — definicja 1.1). Najpierw w podrozdziale 3.5 przeprowadzę obliczenia numeryczne wykonane w programie MATLAB w wersji R2018B, wykorzystując przy tym schemat Rungego-Kutty 4 rzędu. Następnie w podrozdziale 3.6 przeanalizuję dokładnie, w sposób ścisły maksimum błędu, jaki może być popełniony przy obliczeniach numerycznych. Pokażę, że maksymalny błąd nie wpływa na jakościowe zachowanie drugiej pochodnej zmiennej określającej stężenie  $CDK1/CYCB_A$ , to znaczy osiągnięte wartości dodatnie oraz ujemne są co do wartości bezwzględnej większe niż maksymalny błąd. W rezultacie otrzymuję ścisły wynik mówiący o zachowaniu drugiej pochodnej. Na poziomie biologicznym oznacza to, że stężenie białek  $CDK1/CYCB_A$  ma dwa etapy wzrostu, które są oddzielone zatrzymaniem aktywacji dzięki oddziaływaniu białka CDC6. Najnowsze eksperymenty również potwierdzają badaną hipotezę oraz dodatkowo nowe badania pokazały, że białko CDC6 współpracuje z białkiem o nazwie Xic1 [79].

## 3.2 Model biochemiczny

Podczas fazy  $G_2$  następuje stabilny wzrost stężenia CYCB. Cyklina CYCB łączy się z białkiem CDK1, tworząc nieaktywne kompleksy. Aktywna fosfataza  $CDC25_A$  aktywuje kompleks  $CDK1/CYCB_N$ , co skutkuje wzrostem stężenia  $CDK1/CYCB_A$ . Podobnie aktywny kompleks  $CDK1/CYCB_A$  aktywuje nieaktywną fosfatazę  $CDC25_N$ , zwiększając stężenie  $CDC25_A$ . Tworzy się pętla dodatniego sprzężenia zwrotnego pomiędzy  $CDK1/CYCB_A$  a  $CDC25_A$  — por. rys. 2.2. Gdy zostanie osiągnięta odpowiednia wartość progowa stężenia aktywnego białka  $CDK1/CYCB_A$ , następuje wejście w fazę M — zob. książki [6, 7].

Dokładny proces biologiczny, jaki zachodzi pomiędzy białkami CDC6 a CDK1 podczas wejścia w mitozę, nie jest znany, dlatego proponuję reakcje, które prawdopodobnie mogą być odpowiedzialne za pojawienie się wzrostu diauksycznego białka  $CDK1/CYCB_A$ .

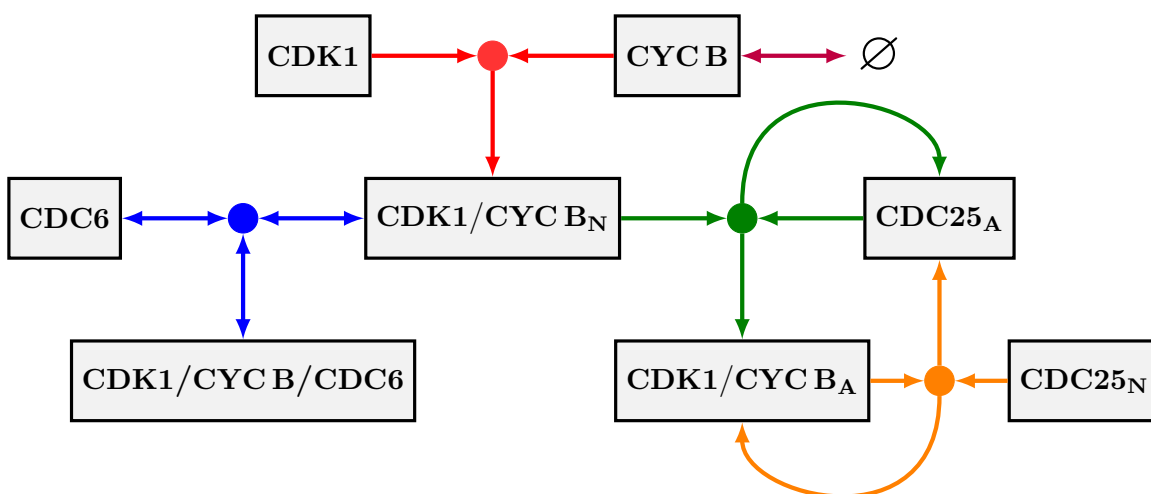
Przypuszczamy, że CDC6 łączy się  $CDK1/CYCB_N$ , tworząc w ten sposób nowe kompleksy  $CDK1/CYCB/CDC6$ , uniemożliwiając fosfatazie  $CDC25_A$  aktywację  $CDK1/CYCB_N$ .



Z drugiej strony kompleksy CDK1/CYCB/CDC6 stale rozpadają się z powrotem na CDC6 i CDK1/CYCB<sub>N</sub>.

W fazie S istnieje podobny mechanizm, opisujący interakcję między CDK1 a CDC6. Gdy stężenie aktywnych kompleksów CDK1/CYCB<sub>A</sub> jest niskie, wtedy większość CDC6 nie jest ufosforylowana, natomiast wraz ze wzrostem aktywności tych kompleksów wzrasta również stężenie ufosforylowanych CDC6 (zob. [80]). Przypuszczamy, że podobne interakcje mogą zachodzić między CDK1 i CDC6 w fazie M, i dlatego prawdopodobne jest, że proces tworzenia kompleksów CDK1/CYCB/CDC6 jest nieliniowy.

Celem lepszego zobrazowania tego skomplikowanego procesu opisane wyżej reakcje można przedstawić w postaci schematu reakcji — rysunek 3.1.

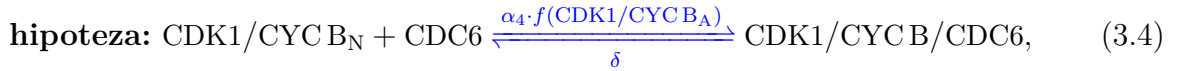
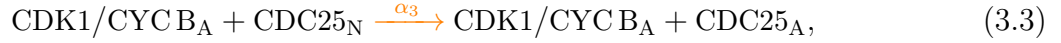
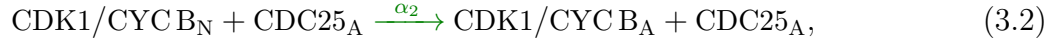


Rys. 3.1. Diagram reakcji rozważanego procesu. Kolory strzałek i kropek odpowiadają kolorom równań w reakcjach (3.1)–(3.5)

Na rysunku 3.1 kolorem fioletowym zaznaczono proces wzrostu stężenia cykliny B oraz jej degradacji. Kolor czerwony odpowiada reakcji tworzenia nieaktywnego kompleksu CDK1/CYCB<sub>N</sub>. Kolorami zielonym i pomarańczowym zaznaczono reakcje wynikające z pętli dodatniego sprzężenia zwrotnego między CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz CDC25. Kolorami niebieskim oznaczono prawdopodobne reakcje, które mogą zachodzić między CDC6 a CDK1/CYCB<sub>N</sub>.

Teraz przedstawimy biochemiczny model, czyli układ reakcji biochemicznych, które zostały wyżej opisane oraz przedstawione na diagramie na rysunku 3.1. Kolory strzałek odpowiadają kolorom reakcji na diagramie. Kolor czerwony, czyli reakcja tworzenia nieaktywnych kompleksów CDK1/CYCB<sub>N</sub>, jest to reakcja (3.1). Reakcje (3.2) i (3.3) (kolory zielony i pomarańczowy) przedstawiają dodatnie sprzężenie zwrotne między CDK1/CYCB<sub>A</sub> oraz CDC25. Reakcja (3.4) (kolor niebieski, oznaczona dodatkowo słowem **hipoteza**) jest to prawdopodobna reakcja, która może wyjaśniać oddziaływanie białka CDC6 i tym samym potwierdzać hipotezę 3.1. Jest wysoce prawdopodobne, że proces tworzenia kompleksów CDK1/CYCB/CDC6 jest nieliniowy, co skutkuje zależnością współczynnika reakcji od

pewnej nieliniowej funkcji  $f$ , która zależy od stężenia  $\text{CDK1/CYCB}_A$ . Kolor fioletowy odpowiada reakcji (3.5), która opisuje wzrost stężenia cykliny B, jak również jej degradację. Mamy następujących pięć reakcji (reakcje (3.1)–(3.5)).



Reakcje (3.1)–(3.3) oraz reakcja (3.5) odpowiadają znanym biologicznym procesom, natomiast reakcja (3.4) opisuje prawdopodobną reakcję wyjaśniającą hipotezę 3.1.

### 3.3 Model matematyczny

Przedstawimy teraz makroskopowy model przekształcający biochemiczny układ pięciu reakcji (3.1)–(3.5) w układ ośmiu równań różniczkowych zwyczajnych o następujących zmiennych

$$\begin{aligned} x &= \text{CDK1}, \quad x_a = \text{CDK1/CYCB}_A, \quad x_n = \text{CDK1/CYCB}_N, \quad y_a = \text{CDC25}_A, \\ y_n &= \text{CDC25}_N, \quad z = \text{CDC6}, \quad w = \text{CDK1/CYCB/CDC6}, \quad c = \text{CYCB}. \end{aligned}$$

Mamy

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\alpha_1 x c, \\ \dot{x}_a &= \alpha_2 x_n y_a, \\ \dot{x}_n &= \alpha_1 x c - \alpha_2 x_n y_a - \alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w, \\ \dot{y}_a &= \alpha_3 x_a y_n, \\ \dot{y}_n &= -\alpha_3 x_a y_n, \\ \dot{z} &= -\alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w, \\ \dot{w} &= \alpha_4 f(x_a) x_n z - \delta w, \\ \dot{c} &= -\alpha_1 x c + \beta (K_{\text{CYCB}} - c), \end{aligned} \quad (3.6)$$

gdzie  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \beta, \delta$  są dodatnimi parametrami,  $K_{\text{CYCB}}$  jest maksymalnym możliwym stężeniem cykliny B, a funkcja  $f$  jest nieliniowa ograniczona. Typową funkcją używaną przy modelowaniu nieliniowej zależności jest funkcja Hilla — zob. [81]. Funkcja  $f$  ma więc następującą postać

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

gdzie  $\nu$  jest dodatnim współczynnikiem,  $k$  jest współczynnikiem Hilla,  $\nu_{\text{th}}$  jest wartością, w której następuje przełączenie (tzw. progowa wartość), zaś  $\omega$  jest tempem reakcji dla  $x_a = 0$ .

Z uwagi na biologiczne warunki rozważamy następujące dane początkowe

$$\begin{aligned}
x(0) &= K_{\text{CDK1}} - \varepsilon_{x_a} - \varepsilon_{x_n} - \varepsilon_w > 0, \\
x_a(0) &= \varepsilon_{x_a} \ll K_{\text{CDK1}}, \\
x_n(0) &= \varepsilon_{x_n} \ll K_{\text{CDK1}}, \\
y_a(0) &= \varepsilon_{y_a} \ll K_{\text{CDC25}}, \\
y_n(0) &= K_{\text{CDC25}} - \varepsilon_{y_a}, \\
z(0) &= K_{\text{CDC6}} - \varepsilon_w, \\
w(0) &= \varepsilon_w \ll \min\{K_{\text{CDK1}}, K_{\text{CDC6}}\}, \\
c(0) &= 0.
\end{aligned} \tag{3.7}$$

Dodając do siebie równania pierwsze, drugie, trzecie i siódme układu (3.6), otrzymujemy

$$\dot{x} + \dot{x}_a + \dot{x}_n + \dot{w} = 0. \tag{3.8}$$

Podobnie po dodaniu równań czwartego i piątek oraz szóstego i siódmego dostajemy

$$\dot{y}_a + \dot{y}_n = 0, \tag{3.9}$$

$$\dot{z} + \dot{w} = 0. \tag{3.10}$$

Możemy stąd zapisać następujące prawo zachowania dla układu (3.6)

$$\begin{aligned}
x_a + x_n + x + w &= K_{\text{CDK1}}, \\
y_a + y_n &= K_{\text{CDC25}}, \\
z + w &= K_{\text{CDC6}},
\end{aligned} \tag{3.11}$$

gdzie  $K_{\text{CDK1}}$ ,  $K_{\text{CDC25}}$ ,  $K_{\text{CDC6}}$  oznaczają stałe, dane w czasie początkowym.

## 3.4 Analiza matematyczna modelu

### 3.4.1 Podstawowe własności modelu

W tym podrozdziale przeprowadzimy podstawową analizę matematyczną modelu (3.6). Wyznamy stany stacjonarne, ich stabilność lokalną oraz globalną. Zaczniemy od ubezwymirowania układu (3.6), to jest odniesienia wszystkich zmiennych do ich charakterystycznych wartości. W tym celu wprowadzimy następujące podstawienie

$$\begin{aligned}
x^* &= \frac{x}{K_{\text{CDK1}}}, & x_a^* &= \frac{x_a}{K_{\text{CDK1}}}, & x_n^* &= \frac{x_n}{K_{\text{CDK1}}}, & w^* &= \frac{w}{K_{\text{CDK1}}}, \\
z^* &= \frac{z}{K_{\text{CDK1}}}, & c^* &= \frac{c}{K_{\text{CYCB}}}, & y_a^* &= \frac{y_a}{K_{\text{CDC25}}}, & y_n^* &= \frac{y_n}{K_{\text{CDC25}}}, \\
\alpha_1^* &= \frac{\alpha_1 K_{\text{CYCB}}}{\beta}, & \alpha_2^* &= \frac{\alpha_2 K_{\text{CDC25}}}{\beta}, & \alpha_3^* &= \frac{\alpha_3 K_{\text{CDK1}}}{\beta}, & \alpha_4^* &= \frac{\alpha_4 K_{\text{CDK1}}}{\beta}, \\
\alpha_5^* &= \frac{\alpha_1 K_{\text{CDK1}}}{\beta}, & \nu_{th}^* &= \frac{\nu_{th}}{K_{\text{CDK1}}}, & \gamma &= \frac{K_{\text{CDC6}}}{K_{\text{CDK1}}}, & t^* &= \beta t, \quad \delta^* = \frac{\delta}{\beta}, \\
\varepsilon_{y_a}^* &= \frac{\varepsilon_{y_a}}{K_{\text{CDC25}}}, & \varepsilon_{x_a}^* &= \frac{\varepsilon_{x_a}}{K_{\text{CDK1}}}, & \varepsilon_{x_n}^* &= \frac{\varepsilon_{x_n}}{K_{\text{CDK1}}}, & \varepsilon_w^* &= \frac{\varepsilon_w}{K_{\text{CDK1}}}.
\end{aligned} \tag{3.12}$$

Wtedy układ (3.6) możemy zapisać w następującej postaci, gdzie dla uproszczenia pominiemy gwiazdki

$$\begin{aligned}
\dot{x} &= -\alpha_1 x c, \\
\dot{x}_a &= \alpha_2 x_n y_a, \\
\dot{x}_n &= \alpha_1 x c - \alpha_2 x_n y_a - \alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w, \\
\dot{y}_a &= \alpha_3 x_a y_n, \\
\dot{y}_n &= -\alpha_3 x_a y_n, \\
\dot{z} &= -\alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w, \\
\dot{w} &= \alpha_4 f(x_a) x_n z - \delta w, \\
\dot{c} &= -\alpha_5 x c + 1 - c,
\end{aligned} \tag{3.13}$$

z funkcją  $f$  daną wzorem

$$f(x) = \omega + \frac{\nu x^k}{\nu_{\text{th}}^k + x^k}, \quad k \in \mathbb{N}. \tag{3.14}$$

Dane początkowe (3.7) po podstawieniu (3.12) zapisujemy następująco

$$\begin{aligned}
x(0) &= 1 - \varepsilon_{x_a} - \varepsilon_{x_n} - \varepsilon_w > 0, \\
x_a(0) &= \varepsilon_{x_a} \ll 1, \\
x_n(0) &= \varepsilon_{x_n} \ll 1, \\
y_a(0) &= \varepsilon_{y_a} \ll 1, \\
y_n(0) &= 1 - \varepsilon_{y_a}, \\
z(0) &= \gamma - \varepsilon_w, \\
w(0) &= \varepsilon_w \ll \min\{1, \gamma\}, \\
c(0) &= 0.
\end{aligned} \tag{3.15}$$

Prawo zachowania (3.11) również zachodzi dla układu (3.13) w następującej formie

$$\begin{aligned}
x_a + x_n + x + w &= 1, \\
y_a + y_n &= 1, \\
z + w &= \gamma.
\end{aligned} \tag{3.16}$$

Z powyższych praw zachowania oraz gładkości i globalnej lipschitzowskości prawej strony układu (3.13) wynika, że rozwiązania istnieją globalnie i są jednoznaczne. Nieujemność danych początkowych (3.15) oraz postać prawej strony układu (3.13) gwarantują w oczywisty sposób nieujemność rozwiązań dla każdego  $t > 0$  (wyrażenia ze znakiem minus są przemnożone przez odpowiednią zmienną). Wykorzystując dodatkowo prawo zachowania (3.16), otrzymujemy ograniczoność rozwiązań, to znaczy dla każdego  $t > 0$  zachodzi

$$\begin{aligned}
x(t), x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), c(t) &\in [0, 1], \\
z(t) &\in [0, \gamma], w(t) \in [0, \min(1, \gamma)].
\end{aligned} \tag{3.17}$$

Zdefiniujmy teraz następujący zbiór

$$\Omega = (0, 1)^5 \times (0, \gamma) \times (0, \min(1, \gamma)) \times (0, 1). \tag{3.18}$$

Z uwagi na (3.17) zbiór  $\Omega$  jest zbiorem niezmienniczym układu (3.13).

### 3.4.2 Stany stacjonarne

Zajmiemy się teraz wyznaczeniem stanów stacjonarnych układu (3.13) z danymi początkowymi (3.15). Zachodzi następujące stwierdzenie.

**Stwierdzenie 3.2.** *Układ (3.13) z danymi początkowymi (3.15) ma w zbiorze  $\bar{\Omega}$  dwa stany stacjonarne:*

1.  $S_1 = (0, 0, 1 - \gamma + \bar{z}, 0, 1, \bar{z}, \gamma - \bar{z}, 1),$

2.  $S_2 = (0, 1, 0, 1, 0, \gamma, 0, 1),$

gdzie  $\bar{z} = \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} + \sqrt{\left(1 - \gamma + \frac{\delta}{\alpha_4 \omega}\right)^2 + \frac{4\gamma\delta}{\alpha_4 \omega}} \right).$

*Dowód.* Najpierw sprowadzimy układ (3.13) do układu z mniejszą liczbą równań. W tym celu przekształćmy prawo zachowania (3.16) do następującej postaci

$$\begin{aligned} x_n &= 1 - x_a - x - w, \\ y_n &= 1 - y_a, \\ w &= \gamma - z. \end{aligned} \tag{3.19}$$

Podstawiając (3.19) do układu (3.13), otrzymujemy zredukowany układ równań

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\alpha_1 x c, \\ \dot{x}_a &= \alpha_2 (1 - \gamma + z - x_a - x) y_a, \\ \dot{y}_a &= \alpha_3 x_a (1 - y_a), \\ \dot{z} &= -\alpha_4 f(x_a) (1 - \gamma + z - x_a - x) z + \delta (\gamma - z), \\ \dot{c} &= -\alpha_5 x c + (1 - c). \end{aligned} \tag{3.20}$$

Teraz wyznaczmy stany stacjonarne układu (3.20). Oznaczmy je przez  $(\bar{x}, \bar{x}_a, \bar{y}_a, \bar{z}, \bar{c})$ . Mamy zatem

$$\begin{aligned} -\alpha_1 \bar{x} \bar{c} &= 0, \\ \alpha_2 (1 - \gamma + \bar{z} - \bar{x}_a - \bar{x}) \bar{y}_a &= 0, \\ \alpha_3 \bar{x}_a (1 - \bar{y}_a) &= 0, \\ -\alpha_4 f(\bar{x}_a) (1 - \gamma + \bar{z} - \bar{x}_a - \bar{x}) \bar{z} + \delta (\gamma - \bar{z}) &= 0, \\ -\alpha_5 \bar{x} \bar{c} + (1 - \bar{c}) &= 0. \end{aligned} \tag{3.21}$$

Z piątego równania układu (3.21) wnioskujemy, że  $\bar{c} \neq 0$ . Następnie z pierwszego równania układu (3.21) otrzymujemy  $\bar{x} = 0$ , a dalej  $\bar{c} = 1$ . Z drugiego równania układu (3.21) otrzymujemy dwa przypadki:  $\bar{y}_a = 0$  oraz  $\bar{y}_a \neq 0$ .

I)  $\bar{y}_a = 0$ . Wtedy z trzeciego równania układu (3.21) otrzymujemy  $\bar{x}_a = 0$ . Wstawiając wyznaczone wartości do czwartego równania układu (3.21) oraz pamiętając, że  $f(0) = \omega$ , dostajemy następujące równanie

$$-\alpha_4\omega(1 - \gamma + \bar{z})\bar{z} + \delta(\gamma - \bar{z}) = 0. \quad (3.22)$$

Jest to równanie kwadratowe i ma ono dwa rozwiązania

$$\begin{aligned} \bar{z}_1 &= \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} - \sqrt{\left(\gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega}\right)^2 + \frac{4\delta\gamma}{\alpha_4\omega}} \right), \\ \bar{z}_2 &= \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} + \sqrt{\left(\gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega}\right)^2 + \frac{4\delta\gamma}{\alpha_4\omega}} \right). \end{aligned}$$

Rozwiązanie  $\bar{z}_1$  jest ujemne, ponieważ mamy następujące oszacowania

$$\gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} - \sqrt{\left(\gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega}\right)^2 + \frac{4\delta\gamma}{\alpha_4\omega}} < \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} - \left| \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} \right| \leq 0.$$

Oznacza to, że  $\bar{z}_1$  nie spełnia ograniczenia (3.17), więc należy odrzucić to rozwiązanie. Zbadamy teraz, czy rozwiązanie  $\bar{z}_2$  spełnia ograniczenia (3.17). Mamy następujące oszacowania

$$\gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} + \sqrt{\left(\gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega}\right)^2 + \frac{4\delta\gamma}{\alpha_4\omega}} > \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} + \left| \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} \right| \geq 0.$$

Zatem  $\bar{z}_2$  jest dodatnie. Sprawdźmy, czy zachodzi drugie ograniczenie  $\bar{z}_2 \leq \gamma$ . Mamy następujące oszacowania

$$\begin{aligned} &\frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} + \sqrt{\left(\gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega}\right)^2 + \frac{4\delta\gamma}{\alpha_4\omega}} \right) < \\ &< \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} + \sqrt{\left(\gamma + 1 + \frac{\delta}{\alpha_4\omega}\right)^2} \right) = \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} + 1 + \gamma + \frac{\delta}{\alpha_4\omega} \right) = \gamma. \end{aligned}$$

Oznacza to, że  $\bar{z}_2 < \gamma$ . Zatem stanem stacjonarnym układu (3.20) jest

$$\tilde{S}_1 = (\bar{x}, \bar{x}_a, \bar{y}_a, \bar{z}, \bar{c}) = (0, 0, 0, \bar{z}, 1), \quad (3.23)$$

gdzie  $\bar{z} = \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega} + \sqrt{\left(\gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4\omega}\right)^2 + \frac{4\delta\gamma}{\alpha_4\omega}} \right)$ . Wykorzystując podstawienie (3.19), otrzymujemy stan stacjonarny układu (3.13)

$$S_1 = (\bar{x}, \bar{x}_a, \bar{x}_n, \bar{y}_a, \bar{y}_n, \bar{z}, \bar{w}, \bar{c}) = (0, 0, 1 - \gamma + \bar{z}, 0, 1, \bar{z}, \gamma - \bar{z}, 1), \quad (3.24)$$

gdzie  $\bar{z} = \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} + \sqrt{\left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} \right)^2 + \frac{4\delta\gamma}{\alpha_4 \omega}} \right)$ .

Pozostało sprawdzić, czy  $S_1$  należy do zbioru niezmienniczego  $\bar{\Omega}$ , zdefiniowanego wzorem (3.18). W tym celu wystarczy wykazać, że  $\bar{x}_n = 1 - \gamma + \bar{z} \geq 0$ , równoważnie  $\bar{z} \geq \gamma - 1$ . Jeśli  $\gamma \geq 1$ , to z dodatniości  $\bar{z}$  mamy  $\bar{z} > 0 \geq \gamma - 1$ . Jeśli zaś  $\gamma < 1$ , to mamy następujące oszacowania

$$\begin{aligned} \bar{z} &= \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} + \sqrt{\left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} \right)^2 + \frac{4\delta\gamma}{\alpha_4 \omega}} \right) > \\ &> \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} + \sqrt{\left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} \right)^2 + \frac{4\delta\gamma}{\alpha_4 \omega} - \frac{4\delta}{\alpha_4 \omega}} \right) = \\ &= \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} + \sqrt{\left( \gamma - 1 + \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} \right)^2} \right) = \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 + \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} + \gamma - 1 + \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} \right) = \\ &= \gamma - 1. \end{aligned}$$

Wykazaliśmy więc, że  $S_1 \in \bar{\Omega}$ .

- II)  $\bar{y}_a \neq 0$ . Wtedy z drugiego równania układu (3.21) mamy  $1 - \gamma + \bar{z} - \bar{x}_a - \bar{x} = 0$ . Wstawiając to do czwartego równania układu (3.21), otrzymujemy  $\bar{z} = \gamma$ . Pamiętając, że  $\bar{x} = 0$ , dostajemy  $\bar{x}_a = 1$ . Następnie z trzeciego równania układu (3.21) obliczamy  $\bar{y}_a = 1$ . Zatem stanem stacjonarnym układu (3.20) jest

$$\tilde{S}_2 = (\bar{x}, \bar{x}_a, \bar{y}_a, \bar{z}, \bar{c}) = (0, 1, 1, \gamma, 1). \quad (3.25)$$

Wykorzystując podstawienie (3.19), otrzymujemy stan stacjonarny układu (3.13)

$$S_2 = (\bar{x}, \bar{x}_a, \bar{x}_n, \bar{y}_a, \bar{y}_n, \bar{z}, \bar{w}, \bar{c}) = (0, 1, 0, 1, 0, \gamma, 0, 1). \quad (3.26)$$

Natychmiast widać, że  $S_2 \in \bar{\Omega}$ .

■

### 3.4.3 Stabilność stanów stacjonarnych

W tym podrozdziale zbadamy lokalną stabilność stanów stacjonarnych  $S_1$  i  $S_2$ , zdefiniowanych wzorami (3.24) i (3.26), oraz sformułujemy i udowodnimy twierdzenie opisujące ogólne warunki zbieżności rozwiązań układu (3.13) do stanu  $S_1$  lub stanu  $S_2$ . Zaczniemy od badania stabilności lokalnej przez sformułowanie i udowodnienie następującego twierdzenia.

**Twierdzenie 3.3.** *Stany stacjonarne  $S_1$  oraz  $S_2$  układu (3.13), zdefiniowane wzorami (3.24) i (3.26), są odpowiednio niestabilne i lokalnie asymptotycznie stabilne.*

*Dowód.* Dla uproszczenia rachunków zajmiemy się badaniem stabilności stanów stacjonarnych  $\tilde{S}_1$  i  $\tilde{S}_2$  zredukowanego układu (3.20), zdefiniowanych wzorami (3.23) i (3.25). Badanie stabilności lokalnej przeprowadzimy za pomocą metody linearyzacji. Macierz Jacobiego układu (3.20) ma następującą postać

$$J = \begin{bmatrix} -\alpha_1 c & 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 x \\ -\alpha_2 y_a & -\alpha_2 y_a & \alpha_2(1 - \gamma + z - x_a - x) & \alpha_2 y_a & 0 \\ 0 & \alpha_3(1 - y_a) & -\alpha_3 x_a & 0 & 0 \\ \alpha_4 f(x_a)z & A_1 & 0 & A_2 & 0 \\ -\alpha_5 c & 0 & 0 & 0 & -1 - \alpha_5 x \end{bmatrix},$$

gdzie

$$\begin{aligned} A_1 &= -\alpha_4 f'(x_a)(1 - \gamma + z - x_a - x)z + \alpha_4 f(x_a)z, \\ A_2 &= -\alpha_4 f(x_a)(1 - \gamma + z - x_a - x) - \alpha_4 f(x_a)z - \delta. \end{aligned}$$

Wyznamy teraz kolejno macierze Jacobiego dla stanów  $\tilde{S}_1$  oraz  $\tilde{S}_2$ , a następnie zbadamy znaki ich wartości własnych.

### I. Stabilność stanu stacjonarnego $\tilde{S}_1$

Łatwo policzyć, że  $f(0) = \omega$ ,  $f'(0) = 0$ , a wtedy macierz Jacobiego dla stanu stacjonarnego  $\tilde{S}_1$  ma następującą postać

$$J(\tilde{S}_1) = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_2(1 - \gamma + \bar{z}) & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_3 & 0 & 0 & 0 \\ a_4 \omega \bar{z} & \alpha_4 \omega \bar{z} & 0 & -\alpha_4 \omega(1 - \gamma + 2\bar{z}) - \delta & 0 \\ -\alpha_5 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}.$$

Macierz  $J(\tilde{S}_1)$  jest macierzą blokową, więc również  $J(\tilde{S}_1 - \lambda \mathbb{I})$  jest taką macierzą. Skorzystamy teraz z twierdzenia mówiącego, że wyznacznik macierzy blokowej jest równy iloczynowi wyznaczników bloków. Możemy to zapisać następująco

$$\det(J(\tilde{S}_1) - \lambda \mathbb{I}) = \det(P_1 - \lambda \mathbb{I}) \cdot \det(P_2 - \lambda \mathbb{I}) \cdot \det(P_3 - \lambda \mathbb{I}), \quad (3.27)$$

gdzie

$$\begin{aligned} P_1 &= [-\alpha_1], \\ P_2 &= \begin{bmatrix} 0 & \alpha_1(1 - \gamma + \bar{z}) & 0 \\ \alpha_3 & 0 & 0 \\ \alpha_4 \omega \bar{z} & 0 & -\alpha_4 \omega(1 - \gamma + 2\bar{z}) - \delta \end{bmatrix}, \\ P_3 &= [-1]. \end{aligned}$$

Oznaczmy przez  $w_A(\lambda)$  wielomian charakterystyczny macierzy  $A$ . Wtedy z równania (3.27) mamy

$$w_{J(\tilde{S}_1)}(\lambda) = w_{P_1}(\lambda) \cdot w_{P_2}(\lambda) \cdot w_{P_3}(\lambda). \quad (3.28)$$



Wielomian charakterystyczny macierzy  $P_2$  jest następujący

$$w_{P_2}(\lambda) = \lambda^2 \left( -\alpha_4 \omega(1 - \gamma + 2\bar{z}) - \delta - \lambda \right) + \left( \alpha_4 \omega(1 - \gamma + 2\bar{z}) + \delta + \lambda \right) \alpha_1 \alpha_3 (1 - \gamma + \bar{z}).$$

Wartość wielomianu  $w_{P_2}$  dla  $\lambda = 0$  wynosi

$$w_{P_2}(0) = \alpha_1 \alpha_3 (1 - \gamma + \bar{z}) \left( \alpha_4 \omega(1 - \gamma + 2\bar{z}) + \delta \right).$$

Pamiętamy, że  $S_1 \in \bar{\Omega}$ , więc  $\bar{z} > \gamma - 1$ , czyli  $1 - \gamma + \bar{z} > 0$ . Dalej mamy  $1 - \gamma + 2\bar{z} > 1 - \gamma + \bar{z} > 0$ , więc  $w_{P_2}(0) > 0$ . Ponieważ współczynnik przy  $\lambda^3$  jest ujemny, to

$$\lim_{\lambda \rightarrow \infty} w_{P_2}(\lambda) = -\infty.$$

Z własności Darboux istnieje  $\lambda_0 > 0$  takie, że  $w_{P_2}(\lambda_0) = 0$ . Zatem macierz  $J(\tilde{S}_1)$  ma dodatnią wartość własną, co oznacza, że stan stacjonarny  $\tilde{S}_1$  jest niestabilny.

## II. Stan stacjonarny $\tilde{S}_2$

Macierz Jacobiego dla stanu stacjonarnego  $\tilde{S}_2$  ma następującą postać

$$J(\tilde{S}_2) = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_2 & -\alpha_2 & 0 & \alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_3 & 0 & 0 \\ \alpha_4 f(1)\gamma & \alpha_4 f(1)\gamma & 0 & -\alpha_4 f(1)\gamma - \delta & 0 \\ -\alpha_5 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}.$$

$J(\tilde{S}_2)$  jest macierzą blokową, stąd również  $J(\tilde{S}_2 - \lambda \mathbb{I})$  jest taką macierzą. Możemy więc napisać analogiczną równość do równości (3.27):

$$\det \left( J(\tilde{S}_2) - \lambda \mathbb{I} \right) = \det(R_1 - \lambda \mathbb{I}) \cdot \det(R_2 - \lambda \mathbb{I}) \cdot \det(R_3 - \lambda \mathbb{I}), \quad (3.29)$$

gdzie

$$\begin{aligned} R_1 &= [-\alpha_1], \\ R_2 &= \begin{bmatrix} -\alpha_2 & 0 & \alpha_2 \\ 0 & -\alpha_3 & 0 \\ \alpha_4 f(1)\gamma & 0 & -\alpha_4 f(1)\gamma - \delta \end{bmatrix}, \\ R_3 &= [-1]. \end{aligned}$$

Z równania (3.29) otrzymujemy

$$w_{J(\tilde{S}_2)}(\lambda) = w_{R_1}(\lambda) \cdot w_{R_2}(\lambda) \cdot w_{R_3}(\lambda). \quad (3.30)$$

Wielomian charakterystyczny  $w_{R_2}$  macierzy  $R_2$  jest równy

$$w_{R_2}(\lambda) = -\lambda^3 - v_2 \lambda^2 - v_1 \lambda - \alpha_2 \alpha_3 \delta,$$

gdzie

$$\begin{aligned} v_1 &= \alpha_3 \alpha_4 f(1) \gamma + \alpha_2 \delta + \alpha_3 \delta + \alpha_2 \alpha_3, \\ v_2 &= \alpha_4 f(1) \gamma + \delta + \alpha_2 + \alpha_3. \end{aligned} \quad (3.31)$$

Chcemy określić znak części rzeczywistej pierwiastków wielomianu  $w_{R_2}$ , więc dla wygody możemy zbadać wielomian  $\tilde{w}_{R_2} = -w_{R_2}$ . Wtedy

$$\tilde{w}_{R_2} = \lambda^3 + v_2 \lambda^2 + v_1 \lambda + \alpha_2 \alpha_3 \delta,$$

gdzie  $v_1$  i  $v_2$  są zdefiniowane wzorem (3.31). W dalszej analizie przydatny będzie następujący lemat.

**Lemat 3.4.** *Dany jest unormowany wielomian trzeciego stopnia*

$$w(x) = x^3 + a_2 x^2 + a_1 x + a_0.$$

*Pierwiastki wielomianu w mają ujemne części rzeczywiste wtedy i tylko wtedy, gdy  $a_0 > 0$ ,  $a_1 > 0$ ,  $a_2 > 0$  oraz  $a_1 a_2 > a_0$ .*

*Dowód.* Wykorzystamy kryterium Routha-Hurwitza (tw. 4 w rozdziale XV w [82] lub tw. 5.1 w [18]), którego treść jest następująca

**Twierdzenie 3.5** (kryterium Routha-Hurwitza). *Dany jest unormowany wielomian stopnia  $n$*

$$w(x) = x^n + a_{n-1} x^{n-1} + \dots + a_1 x + a_0.$$

*Definiujemy  $n$  macierzy zwanych macierzami Hurwitza:*

$$\begin{aligned} H_1 &= [a_{n-1}], \quad H_2 = \begin{bmatrix} a_{n-1} & 1 \\ a_{n-3} & a_{n-2} \end{bmatrix}, \quad H_3 = \begin{bmatrix} a_{n-1} & 1 & 0 \\ a_{n-3} & a_{n-2} & a_{n-1} \\ a_{n-5} & a_{n-4} & a_{n-3} \end{bmatrix}, \quad \dots \\ H_n &= \begin{bmatrix} a_{n-1} & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_{n-3} & a_{n-2} & a_{n-1} & \dots & 0 \\ a_{n-5} & a_{n-4} & a_{n-3} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_0 \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

*gdzie  $a_{n-j} = 0$ , jeśli  $j > n$ . Wtedy wszystkie pierwiastki wielomianu w mają ujemną część rzeczywistą wtedy i tylko wtedy, gdy*

$$\det H_j > 0 \quad \text{dla} \quad j = 1, 2, \dots, n.$$

Stosując powyższe kryterium dla  $n = 3$ , dostajemy trzy nierówności:

$$\det [a_2] > 0, \quad \det \begin{bmatrix} a_2 & 1 \\ a_0 & a_1 \end{bmatrix} > 0, \quad \det \begin{bmatrix} a_2 & 1 & 0 \\ a_0 & a_1 & a_2 \\ 0 & 0 & a_0 \end{bmatrix} > 0.$$

Po obliczeniu wyznaczników otrzymujemy

$$a_2 > 0, \quad a_2 a_1 - a_0 > 0, \quad a_0(a_2 a_1 - a_0) > 0. \quad (3.32)$$

Z drugiej i trzeciej nierówności stwierdzamy, że  $a_0 > 0$ , a następnie z pierwszej i drugiej nierówności otrzymujemy  $a_1 > 0$ . Zatem z nierówności (3.32) wynikają nierówności

$$a_0 > 0, \quad a_1 > 0, \quad a_2 > 0, \quad a_2 a_1 > a_0. \quad (3.33)$$

Wynikanie odwrotne jest oczywiste, więc nierówności (3.33) są równoważne nierównościom (3.32), a zatem są równoważne temu, że pierwiastki wielomianu  $w$  mają ujemne części rzeczywiste. ■

Współczynniki wielomianu  $\tilde{w}_{R_2}$  są dodatnie oraz

$$v_2 v_1 = (\alpha_3 \alpha_4 f(1) \gamma + \alpha_2 \delta + \alpha_3 \delta + \alpha_2 \alpha_3)(\alpha_4 f(1) \gamma + \delta + \alpha_2 + \alpha_3) > \alpha_2 \alpha_3 \delta,$$

gdzie ostatnia nierówność wynika z dodatniości wszystkich stałych. Zatem z lematu 3.4 wszystkie pierwiastki wielomianu  $\tilde{w}_{R_2}$  mają ujemne części rzeczywiste.

Wartości własne macierzy  $R_1$  oraz  $R_3$  wynoszą odpowiednio  $-\alpha_1$  i  $-1$ , więc są ujemne. Oznacza to, że każda wartość własna macierzy  $J(\tilde{S}_2)$  jest ujemna, więc stan stacjonarny  $\tilde{S}_2$  jest asymptotycznie stabilny.

Z podstawienia (3.19) wnioskujemy, że stany stacjonarne  $S_1$  i  $S_2$  mają taką samą stabilność jak odpowiednio stany  $\tilde{S}_1$  i  $\tilde{S}_2$ . Oznacza to, że stan stacjonarny  $S_1$  jest niestabilny, zaś stan stacjonarny  $S_2$  jest asymptotycznie stabilny. ■

Twierdzenie 3.3 ma charakter lokalny, dlatego w dalszej części opiszemy ogólne warunki zbieżności rozwiązań układu (3.13) do stanu  $S_1$  lub  $S_2$ . Sformułujmy teraz następujące twierdzenie.

**Twierdzenie 3.6.** *Dany jest układ (3.13) z warunkiem początkowym*

$$(x(0), x_a(0), x_n(0), y_a(0), y_n(0), z(0), w(0), c(0)) \in \bar{\Omega}$$

*oraz spełnione są równości*

$$\begin{aligned} x(0) + x_a(0) + x_n(0) + w(0) &= 1, \\ y_a(0) + y_n(0) &= 1, \\ z(0) + w(0) &= \gamma > 0. \end{aligned}$$

Wtedy

(i) *jeśli  $x_a(0) > 0$  lub  $y_a(0) > 0$ , to*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x(t), x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t), c(t)) = S_2,$$

(ii) jeśli  $x_a(0) = 0 = y_a(0)$ , to

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x(t), x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t), c(t)) = S_1.$$

Przytoczymy twierdzenia, które wykorzystamy w dowodzie powyższego twierdzenia. Zaczniemy od twierdzenia, które można znaleźć w [18] (wn. 2.1) oraz w [83] (tw. A.16, wn. A.18).

**Twierdzenie 3.7.** *Załóżmy, że funkcja  $f(t)$  ma skończoną granicę w nieskończoności oraz  $f'(t)$  jest jednostajnie ciągła. Wówczas  $f'(t) \rightarrow 0$ , gdy  $t \rightarrow \infty$ .*

Dowód tego twierdzenia można znaleźć w [83] (tw. A.16). Pomocne również będzie poniższe twierdzenie, które sformułujemy wraz z dowodem.

**Twierdzenie 3.8.** *Dany jest układ równań różniczkowych z warunkiem początkowym*

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, \dots, x_n), & x_1(0) &= \hat{x}_1, \\ &\vdots & &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, \dots, x_n), & x_n(0) &= \hat{x}_n, \end{aligned} \quad (3.34)$$

gdzie  $f_i : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  spełniają warunek Lipschitza dla  $i = 1, 2, \dots, n$ . Załóżmy, że rozwiązania  $x_1, \dots, x_n$  zagadnienia Cauchy'ego (3.34) globalnie istnieją oraz

$$\begin{aligned} f_1(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_k, \tilde{x}_{k+1}, \dots, \tilde{x}_n) &= 0, \\ &\vdots \\ f_k(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_k, \tilde{x}_{k+1}, \dots, \tilde{x}_n) &= 0 \end{aligned} \quad (3.35)$$

dla dowolnych  $\tilde{x}_{k+1}, \dots, \tilde{x}_n$ . Wtedy dla każdego  $i \in \{1, \dots, k\}$  zachodzi

$$x_i(t) = \hat{x}_i \quad \text{dla } t > 0. \quad (3.36)$$

*Dowód.* Rozważmy układ równań różniczkowych z warunkiem początkowym

$$\begin{aligned} \dot{x}_{k+1} &= f_{k+1}(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_k, x_{k+1}, \dots, x_n), & x_{k+1}(0) &= \hat{x}_{k+1}, \\ &\vdots & &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_k, x_{k+1}, \dots, x_n), & x_n(0) &= \hat{x}_n. \end{aligned} \quad (3.37)$$

Układ (3.37) spełnia założenia twierdzenia Picarda-Lindelöfa, więc ma jednoznaczne rozwiązanie, oznaczone przez  $\bar{x}_{k+1}(t), \dots, \bar{x}_n(t)$ . Wtedy  $(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_k, \bar{x}_{k+1}(t), \dots, \bar{x}_n(t))$  spełnia zagadnienie (3.34). Rzeczywiście, dla  $i = 1, \dots, k$  mamy

$$\dot{x}_i = \frac{d}{dt} \hat{x}_i = 0 = f_i(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_k, \bar{x}_{k+1}, \dots, \bar{x}_n),$$

gdzie ostatnia równość wynika z założenia (3.35), natomiast dla  $i = k+1, \dots, n$  równość

$$\dot{x}_i = \frac{d}{dt} \bar{x}_i = f_i(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_k, \bar{x}_{k+1}, \dots, \bar{x}_n)$$

zachodzi wprost z rozważania układu (3.37). Następnie z twierdzenia Picarda-Lindelöfa zastosowanego tym razem do układu (3.34) stwierdzamy, że  $(\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_k, \bar{x}_{k+1}(t), \dots, \bar{x}_n(t))$  jest jedynym rozwiązaniem tego układu, co oznacza, że dla każdego  $i \in \{1, \dots, k\}$  zachodzi

$$x_i(t) = \hat{x}_i \quad \text{dla } t > 0. \quad (3.38)$$

■

Możemy teraz przejść do dowodu twierdzenia 3.6.

*Dowód.* Dowód przeprowadzimy w czterech krokach. W pierwszych trzech krokach, podzielonych na przypadki i podprzypadki, udowodnimy punkt (i), zaś w kroku czwartym przedstawimy dowód punktu (ii).

**Krok I.** W pierwszym kroku zajmiemy się zmiennymi  $x$  oraz  $c$ . Są one odseparowane od pozostałych zmiennych, więc rozważmy następujący układ równań różniczkowych:

$$\begin{cases} \dot{x} = -\alpha_1 xc, \\ \dot{c} = -\alpha_5 xc + 1 - c. \end{cases} \quad (3.39)$$

Weźmy zbiór  $A = (0, 1)^2$ . Wtedy układ (3.39) ma dokładnie jeden punkt stacjonarny  $(\bar{x}, \bar{c}) = (0, 1) \in \bar{A}$ . Niech  $G(x, c) = (-\alpha_1 xc, -\alpha_5 xc + 1 - c)$ . Weźmy funkcję  $\rho : A \rightarrow \mathbb{R}$  daną wzorem  $\rho(x, c) = -\frac{1}{xc}$ . Wtedy otrzymujemy

$$\operatorname{div}(\rho G) = \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{-\alpha_1 xc}{-xc} \right) + \frac{\partial}{\partial c} \left( \frac{-\alpha_5 xc + 1 - c}{-xc} \right) = \frac{1}{xc^2} > 0. \quad (3.40)$$

Z kryterium Dulaca-Bendixsona (tw. II.11 w [17]) dowolne rozwiązanie startujące z punktu ze zbioru  $A$  zmierza do punktu  $(0, 1)$ . Oznacza to, że

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} c(t) = 1.$$

Pozostało zbadać, co się dzieje, gdy  $(x(0), c(0)) \in \partial A$ . Rozważymy w tym celu cztery przypadki.

- I.1.** Gdy  $x(0) = 1$  oraz  $c(0) \in (0, 1)$ , to  $\dot{x}(0) = -\alpha_1 c(0) < 0$ . Wtedy istnieje  $t_0 > 0$  takie, że  $(x(t_0), c(t_0)) \in A$ , więc  $(x(t), c(t)) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} (0, 1)$ .
- I.2.** Gdy  $x(0) > 0$  oraz  $c(0) = 1$ , to  $\dot{x}(0) = -\alpha_1 x(0) < 0$  oraz  $\dot{c}(0) = -\alpha_5 x(0) < 0$ , więc istnieje  $t_0 > 0$  takie, że  $(x(t_0), c(t_0)) \in A$ , co implikuje  $(x(t), c(t)) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} (0, 1)$ .
- I.3.** Jeśli  $x(0) > 0$  i  $c(0) = 0$ , to  $\dot{c}(0) = 1 > 0$ , więc istnieje  $t_0 > 0$  takie, że  $x(t_0) > 0$  oraz  $\dot{x}(t_0) < 0$ . Zatem istnieje  $t_1 > 0$  takie, że  $(x(t_1), c(t_1)) \in A$ , a stąd  $(x(t), c(t)) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} (0, 1)$ .

**I.4.** Ostatni przypadek to  $x(0) = 0$  i  $c(0) < 1$ . Wtedy  $\dot{c}(0) = 1 - c(0) > 0$ , a stąd  $c(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 1$ . Z pierwszego równania układu (3.39) mamy

$$x(t) = x(0) \exp\left(-\int_0^t \alpha_1 c(s) ds\right). \quad (3.41)$$

Wstawiając  $x(0) = 0$  do równania (3.41), otrzymujemy  $x(t) = 0$  dla każdego  $t \geq 0$ .

Pokazaliśmy zatem, że jeśli  $(x(0), c(0)) \in \bar{A}$ , to

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} c(t) = 1. \quad (3.42)$$

**Krok II.** Dla uproszczenia wprowadźmy oznaczenie

$$B = (0, 1)^2 \times [0, 1]^2 \times (0, \gamma) \times (0, \min(1, \gamma)).$$

Rozważymy teraz zmienne  $x_a, x_n, y_a, y_n, z$  oraz  $w$  przy założeniu, że

$$(x_a(0), x_n(0), y_a(0), y_n(0), z(0), w(0)) \in B.$$

**II.1.** Zajmiemy się teraz zmienną  $y_n$ . Z piątego równania układu (3.13) dostajemy

$$y_n(t) = y_n(0) \exp\left(-\int_0^t \alpha_3 x_a(s) ds\right). \quad (3.43)$$

Zauważmy, że  $\dot{x}_a(t) = \alpha_2 x_n(t) y_a(t) \geq 0$  dla  $t > 0$ , więc funkcja  $x_a$  jest niemalejąca, a to z kolei oznacza, że  $x_a(t) \geq x_a(0) > 0$  dla  $t > 0$ . Oszacujmy wyrażenie (3.43) w dwóch przypadkach.

**II.1.a.** Jeśli  $y_n(0) > 0$ , to

$$y_n(t) \leq y_n(0) \exp\left(-\int_0^t \alpha_3 x_a(0) ds\right) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0. \quad (3.44)$$

Z dodatniości  $y_n(t)$  oraz (3.44), a dalej z prawa zachowania (3.19) otrzymujemy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} y_n(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} y_a(t) = 1.$$

**II.1.b.** Jeśli  $y_n(0) = 0$ , to z (3.43) mamy  $y_n(t) = 0$  dla  $t > 0$ , a dalej z prawa zachowania (3.19) mamy  $y_a(t) = 1$  dla każdego  $t > 0$ .

Pokazaliśmy zatem, że

$$\lim_{t \rightarrow \infty} y_n(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} y_a(t) = 1. \quad (3.45)$$

**II.2.** Teraz przejdziemy do rozważenia zmiennej  $x_a$ . Wiemy, że funkcja  $x_a$  jest dodatnia, ograniczona oraz niemalejąca, zatem jej granica w nieskończoności istnieje. Oznaczmy ją przez  $g$ , czyli

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_a(t) = g < \infty. \quad (3.46)$$

Z drugiego równania układu (3.13) oraz ograniczoności zmiennych mamy

$$\begin{aligned} |\ddot{x}_a| &= |\alpha_2 \dot{x}_n y_a + \alpha_2 x_n \dot{y}_a| = \\ &= \alpha_2 |(\alpha_1 x c - \alpha_2 x_n y_a - \alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w) y_n + x_n \alpha_3 x_a y_n| \leq \\ &\leq \alpha_1 \alpha_2 + \alpha_2^2 + \alpha_2 \alpha_3 + \alpha_2 \alpha_4 f(1) + \delta < \infty. \end{aligned} \quad (3.47)$$

Oznacza to, że funkcja  $\dot{x}_a$  jest globalnie lipschitzowska, a stąd jednostajnie ciągła. Spełnia więc założenia twierdzenia 3.7, a stąd otrzymujemy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \dot{x}_a(t) = 0. \quad (3.48)$$

**II.3.** Rozważmy teraz zmienną  $x_n$ . Korzystając z granicy ilorazu funkcji, drugiego równania układu (3.13) oraz przywołując obliczone granice (3.45) oraz (3.48), otrzymujemy:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_n(t) = \frac{\lim_{t \rightarrow \infty} \alpha_2 x_n(t) y_a(t)}{\alpha_2 \lim_{t \rightarrow \infty} y_a(t)} = \frac{\lim_{t \rightarrow \infty} \dot{x}_a(t)}{\alpha_2 \lim_{t \rightarrow \infty} y_a(t)} = \frac{0}{\alpha_2} = 0. \quad (3.49)$$

Wykażemy teraz, że funkcja  $x_n$  spełnia założenia twierdzenia 3.7. Na podstawie obliczonej granicy (3.49) stwierdzamy, że granica w nieskończoności istnieje i jest skończona. Oszacujmy  $\ddot{x}_n$ , wykorzystując ograniczoność zmiennych (3.17). Mamy zatem

$$\begin{aligned} |\ddot{x}_n| &\leq \alpha_1 |\dot{x}c + x\dot{c}| + \alpha_2 |\dot{x}_n y_a + x_n \dot{y}_a| + \\ &\quad + \alpha_4 |f'(x_a) \dot{x}_a x_n z + f(x_a) \dot{x}_n z + f(x_a) x_n \dot{z}| + \delta |\dot{w}| \leq \\ &\leq \alpha_1 (\alpha_1 x c^2 + x (\alpha_1 x c + 1 + c)) + \\ &\quad + \alpha_2 (\alpha_1 x c + \alpha_2 x_n y_a + \alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w) y_a + \\ &\quad + \alpha_2 x_n \alpha_3 x_a y_n + \alpha_4 \frac{k \nu x_a^{k-1} \nu_{th}^k}{(\nu_{th}^k + x_a^k)^2} \alpha_2 x_n y_a x_n z + \\ &\quad + \alpha_4 f(x_a) x_n (\alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w) + \\ &\quad + \alpha_4 f(x_a) (\alpha_1 x c + \alpha_2 x_n y_a + \alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w) z + \\ &\quad + \delta (\alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w) \leq \\ &\leq \alpha_1 (2\alpha_1 + 2) + \alpha_2 (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_4 f(1) + \delta \max(1, \gamma)) + \alpha_2 \alpha_3 + \\ &\quad + \alpha_4 \alpha_2 \frac{k \nu}{\nu_{th}^k} + \alpha_4 f(1) (\alpha_1 + \alpha_2 + 2\alpha_4 f(1) + 2\delta \max(1, \gamma)) + \\ &\quad + \delta (\alpha_4 f(1) + \delta \max(1, \gamma)) < \\ &< \infty. \end{aligned} \quad (3.50)$$

Oznacza to, że funkcja  $\dot{x}_n$  jest jednostajnie ciągła, więc rzeczywiście założenia twierdzenia 3.7 są spełnione. Mamy stąd

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \dot{x}_n(t) = 0. \quad (3.51)$$

**II.4.** Teraz zajmijmy się zmienną  $w$ . Korzystając z (3.16) oraz obliczonych do tej pory granic (3.42), (3.46), (3.49), otrzymujemy:

$$1 = \lim_{t \rightarrow \infty} \left( x(t) + x_a(t) + x_n(t) + w(t) \right) = 0 + g + 0 + \lim_{t \rightarrow \infty} w(t).$$

A stąd otrzymujemy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} w(t) = 1 - g. \quad (3.52)$$

**II.5.** W tym podpunkcie zajmijmy się wyliczeniem wartości granicy  $g$  zdefiniowanej wzorem (3.46). Wstawiając obliczone wartości (3.42), (3.49), (3.51), (3.52) do trzeciego równania układu (3.13), mamy:

$$0 = \lim_{t \rightarrow \infty} \dot{x}_n(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \left( \alpha_1 x c - \alpha_2 x_n y_a - \alpha_4 f(x_a) x_n z + \delta w \right) = \delta(1 - g). \quad (3.53)$$

Otrzymujemy więc

$$g = 1. \quad (3.54)$$

Wstawiając (3.54) do (3.46) i (3.52) oraz korzystając dodatkowo z (3.11), dostajemy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_a(t) = 1, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} w(t) = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = \gamma. \quad (3.55)$$

Podsumowując, pokazaliśmy, że jeśli  $(x_a(0), x_n(0), y_a(0), y_n(0), z(0), w(0)) \in B$ , to zachodzą (3.45), (3.49), (3.55), co możemy zapisać następująco

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

**Krok III.** Teraz rozważymy zmienne  $x_a, x_n, y_a, y_n, z$  oraz  $w$  w przypadku, gdy

$$(x_a(0), x_n(0), y_a(0), y_n(0), z(0), w(0)) \in \partial B.$$

W tym celu rozważymy następujące przypadki.

**III.1.** Jeśli  $x_a(0) \in (0, 1)$  i  $y_a(0) \in [0, 1]$ , to  $y_n(0) \in [0, 1]$ . Dodatkowo:

**III.1.a.** Jeśli  $x_n(0) = 0$ ,  $z(0) \in (0, \gamma)$  oraz  $w(0) \in (0, \min(1, \gamma))$ , to

$$\dot{x}_n(0) \geq \delta w(0) > 0.$$

Zatem istnieje  $t_0 > 0$ , takie że

$$(x_a(t_0), x_n(t_0), y_a(t_0), y_n(t_0), z(t_0), w(t_0)) \in B,$$

więc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$



**III.1.b.** Jeśli  $x_n(0) = 0$ ,  $z(0) = \gamma$ , to  $w(0) = 0$  i dalej z (3.16) mamy  $x(0) > 0$ .  
Rozważmy jeszcze 2 przypadki ze względu na wartość  $c(0)$ .

- Gdy  $c(0) > 0$ , to  $\dot{x}_n(0) = \alpha_1 x(0) c(0) > 0$ , więc istnieje  $t_0 > 0$ , takie że  $x_n(t_0) > 0$ . Jeśli dodatkowo  $z(t_0) = \gamma$ , to  $w(t_0) = 0$  i dalej mamy

$$\dot{z}(t_0) = -\alpha_4 f(x_a(t_0)) x_n(t_0) \gamma < 0 \quad \text{oraz} \quad \dot{w}(t_0) = -\dot{z}(t_0) > 0.$$

Oznacza to, że istnieje  $t_1 > t_0$ , takie że

$$(x_a(t_1), x_n(t_1), y_a(t_1), y_n(t_1), z(t_1), w(t_1)) \in B,$$

więc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

Jeśli zaś  $z(t_0) \in (0, \gamma)$ , to  $w(t_0) \in (0, \min(1, \gamma))$ , więc mamy

$$(x_a(t_0), x_n(t_0), y_a(t_0), y_n(t_0), z(t_0), w(t_0)) \in B,$$

z czego otrzymujemy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

- Gdy natomiast  $c(0) = 0$ , to  $\dot{c}(0) = 1$ , więc istnieje  $t_0 > 0$ , takie że  $c(t_0) > 0$  i dalej postępujemy analogicznie jak wyżej.

**III.1.c.** Jeśli  $x_n(0) = 0$ ,  $z(0) = 0$ , to  $w(0) = \gamma$  (tylko dla  $\gamma < 1$ ) i dalej mamy

$$\dot{x}_n(0) \geq \delta \gamma > 0, \quad \dot{z}(0) = \delta \gamma > 0 \quad \text{oraz} \quad \dot{w}(0) = -\dot{z}(0) < 0.$$

Oznacza to, że istnieje  $t_0 > 0$ , takie że

$$(x_a(t_0), x_n(t_0), y_a(t_0), y_n(t_0), z(t_0), w(t_0)) \in B,$$

zatem

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

**III.1.d.** Jeśli  $x_n(0) \in (0, 1)$ ,  $z(0) = \gamma$ , to  $w(0) = 0$  i dalej mamy

$$\dot{z}(0) = -\alpha_4 f(x_a(0)) x_n(0) \gamma < 0 \quad \text{oraz} \quad \dot{w}(0) = -\dot{z}(0) > 0.$$

Oznacza to, że istnieje  $t_0 > 0$ , takie że

$$(x_a(t_0), x_n(t_0), y_a(t_0), y_n(t_0), z(t_0), w(t_0)) \in B,$$

więc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

**III.1.e.** Jeśli  $x_n(0) \in (0, 1)$ ,  $z(0) = 0$ , to  $w(0) = \gamma$  (tylko dla  $\gamma < 1$ ) i wtedy mamy

$$\dot{z}(0) = \delta\gamma > 0 \quad \text{oraz} \quad \dot{w}(0) = -\dot{z}(0) < 0.$$

Oznacza to, że istnieje  $t_0 > 0$ , takie że

$$(x_a(t_0), x_n(t_0), y_a(t_0), y_n(t_0), z(t_0), w(t_0)) \in B,$$

więc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

**III.2.** Jeśli  $x_a(0) = 1$  i  $y_a(0) \in [0, 1]$ , to  $y_n(0) \in [0, 1]$ ,  $x_n(0) = 0$ ,  $w(0) = 0$ ,  $z(0) = \gamma$  oraz  $x(0) = 0$ . Wtedy układ (3.13) spełnia założenia twierdzenia 3.8, gdzie  $x_1 = x$ ,  $x_2 = x_a$ ,  $x_3 = x_n$ ,  $x_4 = z$ ,  $x_5 = w$  i  $k = 5$ . Oznacza to, że  $x(t) = 0$ ,  $x_a(t) = 1$ ,  $x_n(t) = 0$ ,  $z(t) = \gamma$  oraz  $w(t) = 0$  dla każdego  $t > 0$ . Ponadto z (3.42) oraz (3.45) otrzymujemy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x(t), x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t), c(t)) = S_2.$$

**III.3.** Jeśli  $x_a(0) = 0$  i  $y_a(0) \in (0, 1]$ , to  $y_n(0) \in [0, 1)$ . Dodatkowo:

**III.3.a.** Jeśli  $x_n(0) \in (0, 1)$ ,  $z(0) \in (0, \gamma)$ , to  $w(0) \in (0, \min(1, \gamma))$  i dalej mamy

$$\dot{x}_a(0) = \alpha_2 x_n(0) y_a(0) > 0.$$

Oznacza to, że istnieje  $t_0 > 0$ , takie że

$$(x_a(t_0), x_n(t_0), y_a(t_0), y_n(t_0), z(t_0), w(t_0)) \in B,$$

więc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

**III.3.b.** Jeśli  $x_n(0) = 0$ ,  $z(0) \in (0, \gamma)$ ,  $w(0) \in (0, \min(1, \gamma))$ , to

$$\dot{x}_n(0) \geq \delta w(0) > 0.$$

Wtedy istnieje  $t_0 > 0$ , takie że  $x_n(t_0) > 0$ , a stąd

$$\dot{x}_a(t_0) = \alpha_2 x_n(t_0) y_a(t_0) > 0.$$

Oznacza to, że istnieje  $t_1 > t_0$ , takie że

$$(x_a(t_1), x_n(t_1), y_a(t_1), y_n(t_1), z(t_1), w(t_1)) \in B,$$

więc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

**III.3.c.** Jeśli  $x_n(0) = 0$ ,  $z(0) = \gamma$ , to  $w(0) = 0$  oraz  $x(0) = 1$ . Wtedy analogicznie jak w przypadku **III.1.b** stwierdzamy, że istnieje  $t_0 > 0$ , takie że  $x(t_0) > 0$  oraz  $c(t_0) > 0$ . Stąd otrzymujemy

$$\dot{x}_n(t_0) \geq \alpha_2 x(t_0) c(t_0) > 0,$$

więc istnieje  $t_1 > t_0$ , takie że  $x_n(t_1) > 0$ , co dalej implikuje

$$\dot{x}_a(t_1) = \alpha_2 x_n(t_1) y_a(t_1) > 0.$$

Oznacza to, że istnieje  $t_2 > t_1$ , dla którego  $x_a(t_2) > 0$ . Pozostałe zmienne rozważamy dalej tak samo jak w przypadku **III.1.b**. W tym przypadku również otrzymujemy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

**III.3.d.** Jeśli  $x_n(0) = 0$ ,  $z(0) = 0$  oraz  $w(0) = \gamma$  (tylko dla  $\gamma \leq 1$ ), to

$$x_n(0) \geq \delta\gamma > 0, \quad \dot{z}(0) = \delta\gamma > 0 \quad \text{oraz} \quad \dot{w}(0) = -\dot{z}(0) < 0.$$

Wtedy istnieje  $t_0 > 0$ , takie że  $x_n(t_0) > 0$ , a stąd

$$\dot{x}_a(t_0) = \alpha_2 x_n(t_0) y_a(t_0) > 0.$$

Oznacza to, że istnieje  $t_1 > t_0$ , takie że

$$(x_a(t_1), x_n(t_1), y_a(t_1), y_n(t_1), z(t_1), w(t_1)) \in B,$$

więc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

**III.3.e.** Jeśli  $x_n(0) \in (0, 1)$ ,  $z(0) = \gamma$ , to  $w(0) = 0$  i dalej

$$\dot{x}_a(0) = \alpha_2 x_n(0) y_a(0) > 0, \quad \dot{z}(0) = -\alpha_4 \omega x_n(0) \gamma < 0, \quad \dot{w}(0) = -\dot{z}(0) > 0.$$

Oznacza to, że istnieje  $t_0 > 0$ , takie że

$$(x_a(t_0), x_n(t_0), y_a(t_0), y_n(t_0), z(t_0), w(t_0)) \in B,$$

więc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

**III.3.f.** Jeśli  $x_n(0) \in (0, 1)$ ,  $z(0) = 0$ , to  $w(0) = \gamma$  (tylko dla  $\gamma \leq 1$ ) i dalej mamy

$$\dot{x}_a(0) = \alpha_2 x_n(0) y_a(0) > 0, \quad \dot{z}(0) = \delta \gamma > 0 \quad \text{oraz} \quad \dot{w}(0) = -\dot{z}(0) < 0.$$

Oznacza to, że istnieje  $t_0 > 0$ , takie że

$$(x_a(t_0), x_n(t_0), y_a(t_0), y_n(t_0), z(t_0), w(t_0)) \in B,$$

więc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

**III.3.g.** Jeśli  $x_n(0) = 1$ , to  $x(0) = 0$ ,  $w(0) = 0$ ,  $z(0) = \gamma$  i dalej

$$\begin{aligned} \dot{x}_a(0) &= \alpha_2 y_a(0) > 0, & \dot{x}_n(0) &\leq -\alpha_4 \omega \gamma < 0, \\ \dot{z}(0) &= -\alpha_4 \omega \gamma < 0 & \text{oraz} & \dot{w}(0) = -\dot{z}(0) > 0. \end{aligned}$$

Oznacza to, że istnieje  $t_0$ , takie że

$$(x_a(t_0), x_n(t_0), y_a(t_0), y_n(t_0), z(t_0), w(t_0)) \in B,$$

więc

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t)) = (1, 0, 1, 0, \gamma, 0).$$

Pokazaliśmy zatem, że jeśli  $x_a(0) > 0$  lub  $y_a(0) > 0$ , to

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x(t), x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t), c(t)) = S_2.$$

**Krok IV.** Teraz udowodnimy przypadek (ii). Załóżmy, że  $x_a(0) = 0 = y_a(0)$ . Układ (3.13) z danymi początkowymi  $x_a(0) = 0$  i  $y_a(0) = 0$  spełnia założenia twierdzenia 3.8, gdzie  $x_1 = x_a$ ,  $x_2 = y_a$  i  $k = 2$ . Oznacza to, że  $x_a(t) = 0$  oraz  $y_a(t) = 0$  dla  $t > 0$ . Wtedy korzystając z (3.16), mamy  $y_n(t) = 1$  oraz  $x_n(t) = 1 - \gamma - x(t) + z(t)$  dla  $t > 0$ . Pozostaje nam do zbadania następujące równanie

$$\dot{z} = -\alpha_3 \omega (1 - \gamma - x + z) z + \delta (\gamma - z) \quad (3.56)$$

z warunkiem początkowym  $z(0) \in [0, \gamma]$ . Funkcja  $x = x(t)$  jest funkcją czasu, wobec tego prawą stronę równania (3.56) możemy zapisać jako funkcję zmiennych  $z$  oraz  $t$ , wprowadzając oznaczenie

$$G(z, t) = -\alpha_3 \omega (1 - \gamma - x - z) z + \delta (\gamma - z). \quad (3.57)$$

Równanie (3.56) zapiszemy wtedy przy zadanej funkcji  $x(t)$  w postaci

$$\dot{z} = G(z, t), \quad z(0) \in [0, \gamma]. \quad (3.58)$$

Przypomnijmy, że w (3.42) otrzymaliśmy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0.$$

Możemy to przeformułować następująco

$$\forall \eta > 0 \exists t_1 > 0 \forall t > t_1 \quad x(t) \in \left(0, \frac{\eta}{\alpha_3 \omega \gamma}\right). \quad (3.59)$$

Wtedy dla  $t > t_1$  prawą stronę równania (3.56) szacujemy najpierw z dołu

$$-\alpha_3 \omega (1 - \gamma - x + z)z + \delta(\gamma - z) > -\alpha_3 \omega (1 - \gamma + z)z + \delta(\gamma - z),$$

a następnie z góry, pamiętając przy tym, że  $z \leq \gamma$ ,

$$\begin{aligned} -\alpha_3 \omega (1 - \gamma - x + z)z + \delta(\gamma - z) &< -\alpha_3 \omega (1 - \gamma + z)z + \delta(\gamma - z) + \frac{\alpha_3 \omega z \eta}{\alpha_3 \omega \gamma} \leq \\ &\leq -\alpha_3 \omega (1 - \gamma + z)z + \delta(\gamma - z) + \eta. \end{aligned}$$

Oznacza to, że zachodzi

$$\forall \eta > 0 \exists t_1 > 0 \forall t > t_1 \quad G_1(z) < G(z, t) < G_2(z, \eta), \quad (3.60)$$

gdzie  $G_1(z) = -\alpha_3 \omega (1 - \gamma + z)z + \delta(\gamma - z)$ ,  $G_2(z, \eta) = -\alpha_3 \omega (1 - \gamma + z)z + \delta(\gamma - z) + \eta$  oraz  $G = G(z, t)$  jest zdefiniowane w (3.57).

Rozważmy równanie

$$\dot{v}_1 = G_1(v_1), \quad v_1(t_1) = z(t_1). \quad (3.61)$$

Przypomnijmy, że z równania (3.22) mamy

$$G_1(\bar{z}) = 0,$$

gdzie  $\bar{z} = \frac{1}{2} \left( \gamma - 1 - \frac{\delta}{\alpha_4 \omega} + \sqrt{\left(1 - \gamma + \frac{\delta}{\alpha_4 \omega}\right)^2 + \frac{4\gamma\delta}{\alpha_4 \omega}} \right)$ , i jest to jedyny dodatni stan stacjonarny równania (3.61). Łatwo zauważyć, że

- jeśli  $0 \leq v_1 < \bar{z}$ , to  $\dot{v} = G_1(v) > 0$ ,
- jeśli  $v_1 > \bar{z}$ , to  $\dot{v} = G_1(v) < 0$ .

Oznacza to, że

$$\lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = \bar{z}. \quad (3.62)$$

Teraz rozważmy równanie, w którym  $\eta$  potraktujemy jako ustalony parametr

$$\dot{v}_2 = G_2(v_2, \eta), \quad v_2(t_1) = z(t_1). \quad (3.63)$$

Zauważmy, że przyjmując  $\eta = 0$ , mamy

$$G_2(z, 0) = -\alpha_3\omega(1 - \gamma + z)z + \delta(\gamma - z) = G_1(z).$$

Możemy więc równanie (3.61) zapisać w postaci

$$\dot{v}_1 = G_1(v_1, 0), \quad v_1(t_1) = z(t_1). \quad (3.64)$$

Korzystając z twierdzenia o ciągłej zależności rozwiązań równania od parametru, stwierdzamy, że

$$\forall \varepsilon > 0 \exists \eta_0 > 0 \forall \eta \in (0, \eta_0) \exists t_1 > 0 \forall t > t_1 \quad v_2(t, \eta) < v_1(t) + \varepsilon. \quad (3.65)$$

Porównamy teraz asymptotyczne zachowanie rozwiązania  $z = z(t)$  równania (3.58) z rozwiązaniem  $v_1 = v_1(t)$  równania (3.61) oraz rozwiązaniem  $v_2 = v_2(t, \eta)$  równania (3.63). Zastosujemy twierdzenie Czapyłgina-Perrona o nierównościach różniczkowych (tw. 3.1 w [84]) do równań (3.58), (3.61) oraz (3.63). Założenia tego twierdzenia są spełnione, ponieważ zachodzi nierówność (3.60) oraz  $v_1(t_1) = z(t_1) = v_2(t_1)$ , więc otrzymujemy

$$\forall \eta > 0 \exists t_1 > 0 \forall t_1 > t \quad v_1(t) \leq z(t) \leq v_2(t, \eta). \quad (3.66)$$

Łącząc nierówności (3.65) oraz (3.66), dostajemy

$$\forall \varepsilon > 0 \exists \eta_0 > 0 \forall \eta \in (0, \eta_0) \exists t_1 > 0 \forall t > t_1 \quad v_1(t) \leq z(t) \leq v_2(t, \eta) \leq v_1(t) + \varepsilon. \quad (3.67)$$

Możemy to zapisać w postaci

$$\forall \varepsilon > 0 \exists t_1 > 0 \forall t > t_1 \quad v_1(t) \leq z(t) \leq v_1(t) + \varepsilon. \quad (3.68)$$

Z (3.62) i (3.68) stwierdzamy, że

$$\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v_1(t) = \bar{z} \quad (3.69)$$

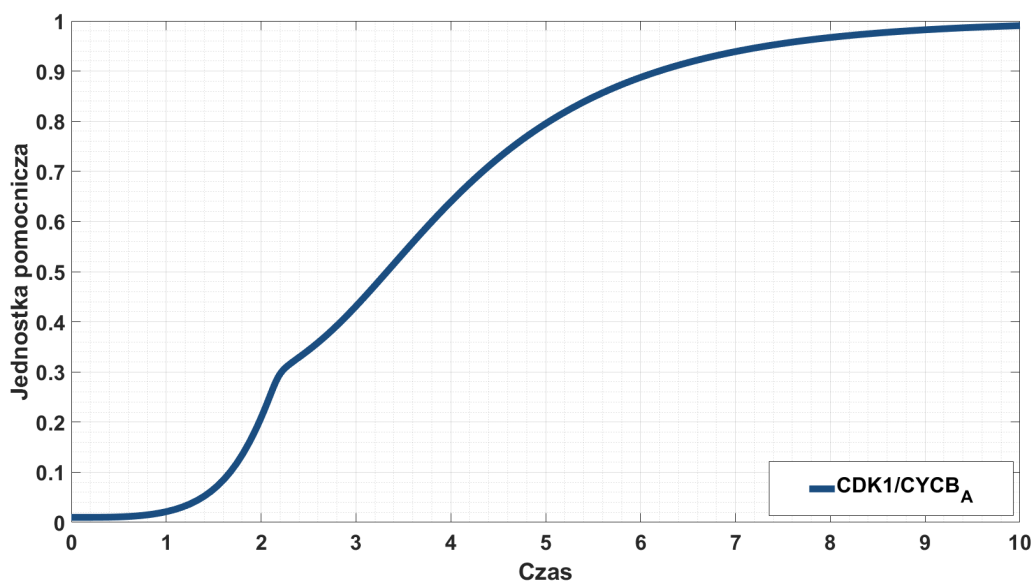
Dalej z (3.19) mamy  $w(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \gamma - \bar{z}$ ,  $x_n(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 1 - \gamma + \bar{z}$ . Pamiętając, że zachodzi (3.42), mamy

$$(x(t), x_a(t), x_n(t), y_a(t), y_n(t), z(t), w(t), c(t)) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} S_1.$$

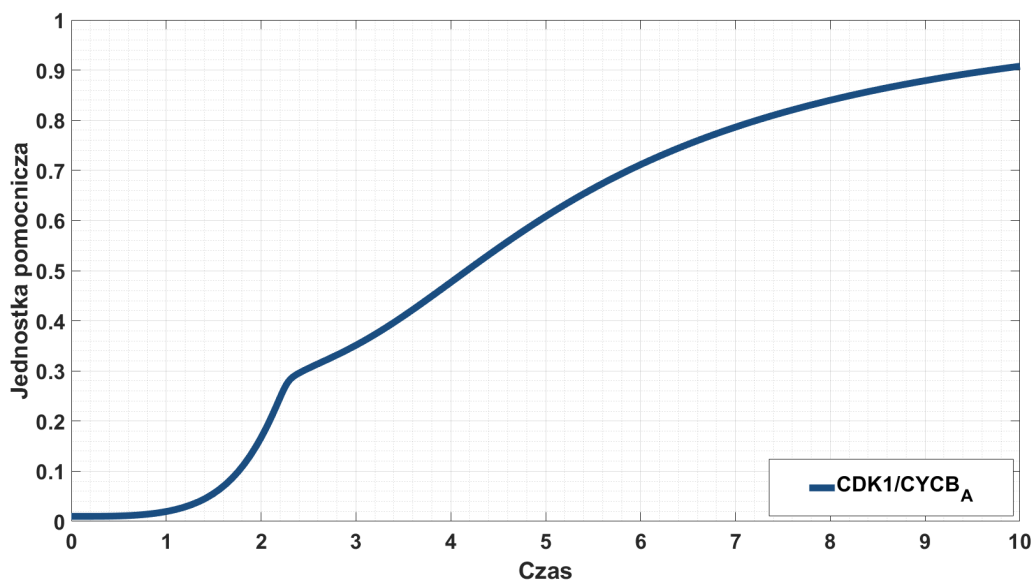
■

### 3.5 Symulacje numeryczne

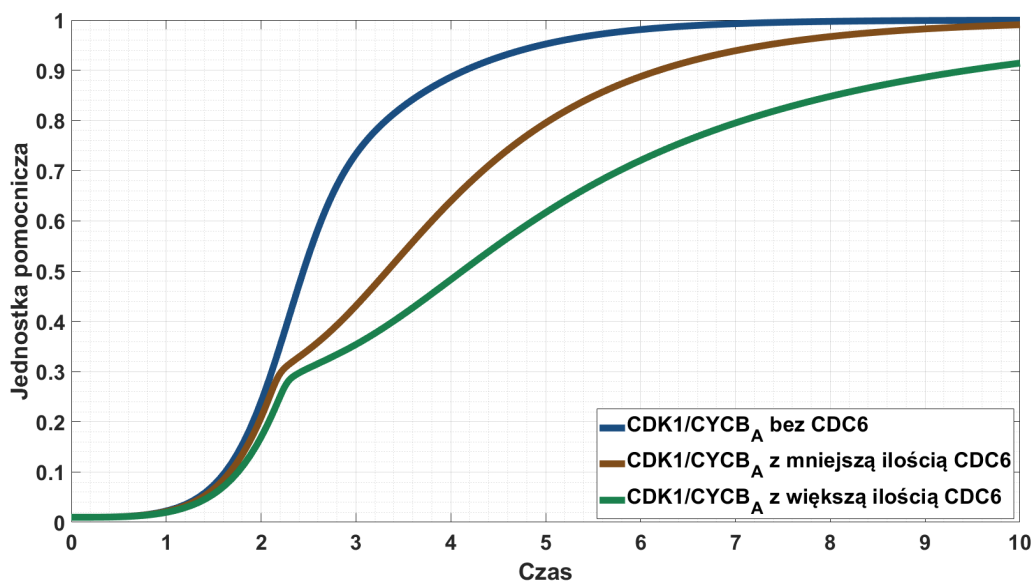
Symulacje zostały przeprowadzone w programie MATLAB w wersji 2018B dla modelu (3.20). Na rysunku 3.2 możemy zaobserwować trzy punkty przegięcia krzywej opisującej stężenie kompleksów  $CDK1/CYCB_A$ . Oznacza, że ta krzywa ma wzrost diauksyczny — por. definicję 1.1. Wykres został wykonany dla modelu uwzględniającego wpływ białka CDC6. Na rysunku 3.3 również można zobaczyć trzy punkty przegięcia krzywej  $CDK1/CYCB_A$ , co implikuje jej wzrost diauksyczny. Tym razem nachylenie krzywej jest mniejsze, co jest efektem silniejszego wpływu białka CDC6. Dla potwierdzenia hipotezy 3.1 została również wykonana symulacja z wyłączeniem interakcji białek CDK1 i CDC6. Jej wyniki można zobaczyć na rysunku 3.4. Widzimy tam porównanie stężenia aktywnych kompleksów  $CDK1/CYCB_A$  w zależności od wpływu CDC6. Gdy CDC6 nie oddziałuje na CDK1, wtedy nie obserwujemy wzrostu diauksycznego i następuje szybka aktywacja kompleksów CDK1 z cykliną B, prowadząc do mitozy. Wskazuje to na istotną rolę białka CDC6 przy wzroście diauksycznym. Gdy CDC6 wchodzi w interakcje z białkiem CDK1, następuje spowolnienie wzrostu w aktywacji kompleksów  $CDK1/CYCB$ , a tym samym mitoza rozpoczyna się później — na rysunku jest to środkowa krzywa. Jeśli natomiast zwiększymy współczynnik oddziaływania CDC6 i CDK1, wtedy aktywacja kompleksów CDK1 z cykliną B jest spowolniona i rozpoczęcie mitozy opóźnia się jeszcze bardziej — zielona krzywa na wykresie. Zaprezentowane symulacje komputerowe potwierdzają istotną rolę białka CDC6 podczas fazy M i jego prawdopodobne powodowanie wzrostu diauksycznego.



Rys. 3.2. Wykres stężenia aktywnego kompleksu  $CDK1/CYCB_A$  przy obecności białka CDC6



Rys. 3.3. Wykres stężenia aktywnego kompleksu CDK1/CYCB<sub>A</sub> przy obecności większej ilości białka CDC6



Rys. 3.4. Wykres stężenia aktywnego kompleksu CDK1/CYCB<sub>A</sub> przy braku obecności białka CDC6

W przeprowadzonych symulacjach parametry miały następujące wartości

$$\alpha_1 = 1, \quad \alpha_2 = 8, \quad \alpha_3 = 2, \quad \alpha_5 = 1, \quad \delta = 5, \quad \gamma = 1, \quad \omega = 0.1, \quad \nu = 7, \quad (3.70)$$

$$\nu_{th} = 0,3, \quad k = 20, \quad \varepsilon_{x_a} = 0,01, \quad \varepsilon_{y_a} = 0,01, \quad \varepsilon_w = 0,01.$$



Wartość parametru  $a_4$  zmieniała się ze względu na rozważanie różnego poziomu interakcji białek CDC25 i CDK1. Symulacja przedstawiona na rysunku 3.2 została przygotowana z wartością  $\alpha_4 = 7$ , na rysunku 3.3 — z wartością  $\alpha_4 = 20$ . Rysunek 3.4 przedstawia trzy krzywe, które kolejno zostały wykonane dla wartości parametru odpowiednio  $\alpha_4 = 0, 7, 20$ .

## 3.6 Oszacowanie błędu

W tym podrozdziale przedstawię ogólne metody badania błędu schematów Rungego-Kutty, z czego oszacowanie na błąd obliczę dla schematu Rungego-Kutty 4 rzędu. Następnie wykorzystam obliczony błąd do oszacowania obliczeń numerycznych, by mieć ścisły dowód istnienia wzrostu diauksycznego zmiennej  $x_a$ .

Rozważmy następujący autonomiczny układ równań różniczkowych zwyczajnych

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= f_1(y_1, y_2, \dots, y_n), \\ \dot{y}_2 &= f_2(y_1, y_2, \dots, y_n), \\ &\vdots \\ \dot{y}_n &= f_n(y_1, y_2, \dots, y_n), \end{aligned} \tag{3.71}$$

gdzie funkcje  $f_i$  są klasy  $C^5$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ . Wprowadzając następujące oznaczenia

$$\mathbf{y} = [y_1, y_2, \dots, y_n]^T \quad \text{oraz} \quad \mathbf{f} = [f_1, f_2, \dots, f_n]^T,$$

układ (3.71) możemy zapisać w postaci

$$\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{f}(\mathbf{y}), \tag{3.72}$$

gdzie funkcja  $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  jest klasy  $C^5$ .

Niech  $m$  będzie ustaloną liczbą całkowitą nieujemną. Przez  $\mathbf{y}_m$  oznaczmy przybliżenie rozwiązania równania (3.72) schematem Rungego-Kutty w punkcie  $t_m = t_0 + mh$ , gdzie  $h$  jest ustalonym parametrem zwanym *krokiem całkowania*. Teraz dla ustalonego  $r \in \mathbb{N}$  zapiszmy ogólną postać  $r$ -poziomowego schematu Rungego-Kutty (patrz [85, 86]):

$$\mathbf{y}_{m+1} = \mathbf{y}_m + h \sum_{j=1}^r b_j \mathbf{g}_m^{(j)}, \tag{3.73}$$

gdzie

$$\mathbf{g}_m^{(j)} = \mathbf{f} \left( \mathbf{y}_m + h \sum_{k=1}^r a_{jk} \mathbf{g}_m^{(k)} \right). \tag{3.74}$$

Współczynniki  $a_{ij}$  oraz  $b_j$  dla  $i, j = 1, 2, \dots, r$  są to parametry schematu Rungego-Kutty.

Naszym celem jest znalezienie błędu przybliżenia rozwiązania za pomocą schematu Rungego-Kutty w czasie  $t_m$ , czyli szukamy

$$\mathcal{E}_m := \|\mathbf{y}(t_m) - \mathbf{y}_m\|, \tag{3.75}$$

gdzie  $\|\cdot\|$  rozumiemy jako maksimum z modułów współrzędnych, jedną z równoważnych norm. Aby znaleźć  $\mathcal{E}_m$ , musimy najpierw znaleźć lokalny błąd metody w jednym kroku (tzw. *truncation error*). Jest to różnica  $\mathcal{E}_{m+1}^{\text{tr}} := \|\mathbf{y}(t_{m+1}) - \mathbf{y}_{m+1}\|$  przy założeniu, że  $\mathbf{y}_m = \mathbf{y}(t_m)$ . Różnicę tę obliczymy poprzez zbadanie rozwinięć Taylora wokół punktu  $t_m$  funkcji  $\mathbf{y}(t_{m+1})$  oraz  $\mathbf{y}_{m+1}$ . Będziemy badać taki schemat, który jest 4 rzędu, więc zgodnie z definicją wyrazy w rozwinięciach  $\mathbf{y}(t_m)$  oraz  $\mathbf{y}_m$  w szeregi Taylora są takie same do 4 rzędu. Oznacza to, że znalezienie błędu w jednym kroku wiąże się z porównaniem wyrazów 5 rzędu — por. [87]. Obliczenie tych wyrazów wprost jest bardzo żmudne, czasochłonne i trudne w prezentacji, więc wykorzystamy metody zaprezentowane przez Butchera w jego pracach — zob. np. [85, 86]. Butcher pokazał, że wyrażenia występujące przy obliczaniu pochodnych w rozwinięciu w szereg Taylora można utożsamić z pewnymi grafami, a dokładnie z drzewami ukorzenionymi. Zabieg ten pozwala wprowadzić nowe funkcje zwane *elementarnymi różniczkami*, które opisują w krótki i elegancki sposób rozwinięcie w szereg Taylora. Warto nadmienić, że przed Butcherem byli już autorzy, którzy w ten sposób opisywali pochodne (zob. [88, 89]) — jednak to Butcher zrobił to w sposób pełny i powiązał ze schematami Rungego-Kutty.

### 3.6.1 Drzewa ukorzenione i elementarne różniczki

W tym podrozdziale przytoczę podstawowe definicje i zdefiniuję odpowiednie funkcje potrzebne do zastosowania metod Butchera, które można znaleźć np. w [90, 91].

**Definicja 3.9** (graf spójny). *Graf  $(V, E)$  o wierzchołkach ze zbioru  $V$  i krawędziach ze zbioru  $E$  nazywamy spójnym, jeśli każde dwa wierzchołki są połączone ścieżką.*

**Definicja 3.10** (graf acykliczny). *Graf  $(V, E)$  o wierzchołkach ze zbioru  $V$  i krawędziach ze zbioru  $E$  nazywamy acyklicznym, jeśli nie występują w nim cykle, to znaczy każde dwa wierzchołki połączone są maksymalnie jedną ścieżką.*

**Definicja 3.11** (drzewo ukorzenione). *Drzewem ukorzenionym  $\mathcal{T}$  nazywamy skierowany graf  $(V, E)$  o wierzchołkach ze zbioru  $V$  i krawędziach ze zbioru  $E$ , który jest acykliczny i spójny oraz ma wyróżniony wierzchołek, zwany korzeniem.*

Z powyższych definicji wynika, że drzewo ukorzenione to taki graf, w którym każde dwa wierzchołki połączone są dokładnie jedną ścieżką.

Dla przejrzystości niech zbiorem wierzchołków  $V$  będzie skończony podzbiór zbioru liczb naturalnych  $V \subset \mathbb{N}$ . Najczęściej wierzchołkiem 0 będziemy oznaczać korzeń drzewa. Zbiór krawędzi  $E$  będziemy rozumieć w następujący sposób

$$E = \{(x, y) \in V^2 : \text{wierzchołki } x \text{ i } y \text{ są połączone krawędzią}\}.$$

**Definicja 3.12** (liście). *Wierzchołki stopnia 1 różne od korzenia w drzewie ukorzenionym  $\mathcal{T}$  nazywamy liśćmi.*

**Definicja 3.13** (przodek i potomek). *W drzewie  $\mathcal{T}$  o korzeniu  $r$  przodkiem wierzchołka  $w \neq r$  nazywamy każdy wierzchołek  $v$  na ścieżce z korzenia  $r$  do  $w$ . I odwrotnie, jeśli  $v$  jest przodkiem  $w$ , to mówimy, że  $w$  jest potomkiem  $v$ .*

**Definicja 3.14** (poddrzewo). Dla danego drzewa ukorzonego  $\mathcal{T}$  o korzeniu  $r$  poddrzewem  $\mathcal{T}_v$  nazywamy taki podgraf drzewa  $\mathcal{T}$ , który jest drzewem o korzeniu  $v \neq r$  i którego wierzchołki są wszystkimi potomkami wierzchołka  $v$ .

Rodzinę drzew ukorzenionych będziemy oznaczać przez  $\mathfrak{T}$ . Zdefiniujemy teraz trzy funkcje na drzewach ukorzenionych.

**Definicja 3.15.** Dane jest drzewo ukorzone  $\mathcal{T}$  o wierzchołkach  $V$  i krawędziach  $E$ .

- Rzędem drzewa  $\mathcal{T}$  nazywamy funkcję  $r : \mathfrak{T} \rightarrow \mathbb{N}$  daną wzorem  $r(\mathcal{T}) = |V|$ , gdzie  $|\cdot|$  oznacza moc zbioru.
- Symetrią drzewa  $\mathcal{T}$  nazywamy funkcję  $\sigma : \mathfrak{T} \rightarrow \mathbb{N}$  daną wzorem  $\sigma(\mathcal{T}) = |\mathcal{A}|$ , gdzie

$$\mathcal{A} = \{h : V \xrightarrow[\text{na}]{1-1} V : (x, y) \in E \Leftrightarrow (h(x), h(y)) \in E\},$$

- Gęstością drzewa  $\mathcal{T}$  nazywamy funkcję  $\gamma : \mathfrak{T} \rightarrow \mathbb{N}$  daną wzorem  $\gamma(\mathcal{T}) = \prod_{v \in V} r(\mathcal{T}_v)$ , gdzie  $\mathcal{T}_v$  oznacza poddrzewo o korzeniu  $v$ .

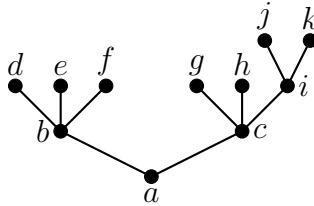
Dla zilustrowania definicji 3.15 rozważmy następujący przykład.

**Przykład 3.16.** Dane jest drzewo  $\mathcal{T}$  o wierzchołkach  $V$  i krawędziach  $E$ :

$$V = \{a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k\},$$

$$E = \{(a, b), (a, c), (b, d), (b, e), (b, f), (c, g), (c, h), (c, i), (i, j), (i, k)\}.$$

Drzewo  $\mathcal{T}$  można graficznie przedstawić w następujący sposób:



Warto w tym miejscu dodać, że korzeniem jest tutaj wierzchołek  $a$ , natomiast liśćmi są wierzchołki:  $d, e, f, g, h, j, k$ .

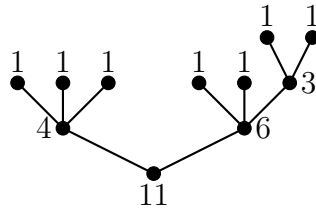
Obliczmy teraz wartości funkcji  $r, \sigma, \gamma$  dla naszego drzewa. Mamy  $r(\mathcal{T}) = 11$ , gdyż  $|V| = 11$ . Następnie wyznaczymy  $\sigma(\mathcal{T})$ . Łatwo zauważyć, że do zbioru  $\mathcal{A}$  należą takie funkcje  $h$ , które są permutacjami  $V$  generowanymi przez: permutacje zbioru  $\{b, c\}$ , permutacje zbioru  $\{d, e, f\}$ , permutacje zbioru  $\{g, h\}$  lub permutacje zbioru  $\{j, k\}$ . Dostajemy więc  $|\mathcal{A}| = 2! \cdot 3! \cdot 2! \cdot 2! = 48$ , a dalej  $\sigma(\mathcal{T}) = 48$ . Teraz obliczmy  $\gamma(\mathcal{T})$ . Łatwo zauważyć, że poddrzewa, których korzeniami są liście drzewa  $\mathcal{T}$ , mają rząd 1, zatem u nas

$$r(\mathcal{T}_x) = 1 \quad \text{dla} \quad x \in \{d, e, f, g, h, j, k\}.$$

Poddrzewo o korzeniu  $b$  składa się z czterech wierzchołków:  $b, d, e, f$ , więc  $r(\mathcal{T}_b) = 4$ . Analogicznie obliczamy  $r(\mathcal{T}_i) = 3$ ,  $r(\mathcal{T}_c) = 6$  oraz  $r(\mathcal{T}_a) = 11$ . Mamy zatem

$$\gamma(\mathcal{T}) = 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 4 \cdot 3 \cdot 6 \cdot 11 = 528.$$

Powyższe obliczenia można przedstawić graficznie, gdzie przy danym wierzchołku zapisujemy rząd poddrzewa o korzeniu w tym wierzchołku. Zobaczmy



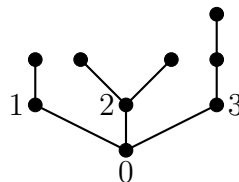
Teraz wystarczy wymnożyć wszystkie liczby i otrzymamy  $\sigma(\mathcal{T})$ .

Dla każdego drzewa ukorzonego  $\mathcal{T}$  o korzeniu  $r$  możemy wprowadzić notację w następujący sposób. Po usunięciu korzenia z drzewa  $\mathcal{T}$  rozpada się ono na  $s$  mniejszych poddrzew  $\mathcal{T}_{a_1}, \mathcal{T}_{a_2}, \dots, \mathcal{T}_{a_s}$ , gdzie  $s$  oznacza stopień korzenia  $r$ , zaś  $a_1, a_2, \dots, a_s$  są to wierzchołki połączone krawędzią z  $r$ . I odwrotnie, dla danych drzew o korzeniach  $a_1, a_2, \dots, a_s$  możemy zbudować drzewo  $\mathcal{T}$  o korzeniu  $r$  poprzez dołączenie do zbioru wierzchołków drzew  $\mathcal{T}_{a_1}, \mathcal{T}_{a_2}, \dots, \mathcal{T}_{a_s}$  wierzchołka  $r$ , a do zbioru krawędzi następujących krawędzi:  $(r, a_1), (r, a_2), \dots, (r, a_s)$ . Istnieje więc jednoznaczna odpowiedniość pomiędzy drzewem  $\mathcal{T}$  a drzewami  $\mathcal{T}_{a_1}, \mathcal{T}_{a_2}, \dots, \mathcal{T}_{a_s}$ . Będziemy wtedy pisać

$$\mathcal{T} = [\mathcal{T}_{a_1}, \mathcal{T}_{a_2}, \dots, \mathcal{T}_{a_s}]. \quad (3.76)$$

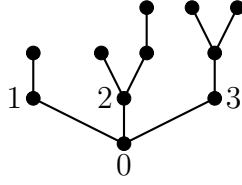
Spójrzmy na następujące dwa przykłady, w których dla uproszczenia napiszemy nazwy wierzchołków tylko przy korzeniu oraz wierzchołkach połączonych krawędzią z korzeniem.

**Przykład 3.17.** Rozważmy drzewo ukorzone następującej postaci



Wtedy drzewa  $\mathcal{T}_1, \mathcal{T}_2, \mathcal{T}_3$  są następujące:  $\mathcal{T}_1 = \begin{array}{c} \bullet \\ | \\ \bullet \end{array}$ ,  $\mathcal{T}_2 = \begin{array}{c} \bullet \\ \diagup \quad \diagdown \\ \bullet \end{array}$ ,  $\mathcal{T}_3 = \begin{array}{c} \bullet \\ | \\ \bullet \\ | \\ \bullet \end{array}$ .

**Przykład 3.18.** Tym razem mamy dane trzy drzewa  $\mathcal{T}_1 = \begin{array}{c} \bullet \\ | \\ \bullet \end{array}$ ,  $\mathcal{T}_2 = \begin{array}{c} \bullet \\ \diagup \quad \diagdown \\ \bullet \end{array}$ ,  $\mathcal{T}_3 = \begin{array}{c} \bullet \\ | \\ \bullet \\ | \\ \bullet \end{array}$ . Wtedy  $\mathcal{T}$  ma następującą postać



Bezpośrednio z definicji  $[\mathcal{T}]$  mamy następującą własność rzędu drzewa:

$$r(\mathcal{T}) = r([\mathcal{T}_1, \dots, \mathcal{T}_s]) = 1 + \sum_{j=1}^s r(\mathcal{T}_j). \quad (3.77)$$

Teraz możemy przejść do zdefiniowania elementarnej różniczki (def. 310A w [86]).

**Definicja 3.19** (elementarna różniczka). *Dla danego drzewa  $\mathcal{T}$  oraz funkcji  $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ , która jest gładka, elementarną różniczką nazywamy funkcję  $\mathbf{F}(\mathcal{T})(\mathbf{y})$  zdefiniowaną w następujący, rekurencyjny sposób:*

- dla drzewa rzędu 1, czyli dla  $\mathcal{T} = \bullet$ :

$$\mathbf{F}(\bullet)(\mathbf{y}) = \mathbf{f}(\mathbf{y}), \quad (3.78)$$

- dla drzewa rzędu większego niż 1:

$$\mathbf{F}(\mathcal{T})(\mathbf{y}) = \sum_{j_1=1}^n \sum_{j_2=1}^n \cdots \sum_{j_s=1}^n \frac{\partial^s \mathbf{f}}{\partial y_{j_1} \partial y_{j_2} \cdots \partial y_{j_s}}(\mathbf{y}) \mathbf{F}_{j_1}(\mathcal{T}_1)(\mathbf{y}) \mathbf{F}_{j_2}(\mathcal{T}_2)(\mathbf{y}) \cdots \mathbf{F}_{j_s}(\mathcal{T}_s)(\mathbf{y}), \quad (3.79)$$

gdzie  $\mathcal{T} = [\mathcal{T}_1, \mathcal{T}_2, \dots, \mathcal{T}_s]$  oraz  $\mathbf{F}_j$  oznacza  $j$ -tą współzrędną elementarnej różniczki  $\mathbf{F}$ .

Dla zobrazowania powyższej definicji wyznaczmy elementarne różniczki dla wszystkich drzew rzędu 2 i 3. Dla drzewa  $\mathcal{T} = \mathbf{!}$ , które oczywiście jest jedynym drzewem o rzędzie równym 2, mamy  $s = 1$  oraz  $\mathbf{!} = [\bullet]$ . Stąd otrzymujemy

$$\mathbf{F}(\mathbf{!})(\mathbf{y}) = \sum_{j_1=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial y_{j_1}}(\mathbf{y}) \mathbf{F}_{j_1}(\bullet)(\mathbf{y}) = \sum_{j_1=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial y_{j_1}}(\mathbf{y}) \mathbf{f}(\mathbf{y})_{j_1}. \quad (3.80)$$

Popatrzmy na drzewa ukorzenione o rzędzie 3. Mamy dwa takie drzewa:  $\mathbf{V}$  oraz  $\mathbf{!}$ . Dla  $\mathcal{T} = \mathbf{V}$  mamy  $s = 2$  oraz  $\mathbf{V} = [\bullet, \bullet]$ . Natomiast dla  $\mathcal{T} = \mathbf{!}$  mamy  $s = 1$  oraz  $\mathbf{!} = [\mathbf{!}]$ . Mamy zatem

$$\begin{aligned} \mathbf{F}(\mathbf{V})(\mathbf{y}) &= \sum_{j_1=1}^n \sum_{j_2=1}^n \frac{\partial^2 \mathbf{f}}{\partial y_{j_1} \partial y_{j_2}}(\mathbf{y}) \mathbf{F}_{j_1}(\bullet) \mathbf{F}_{j_2}(\bullet) = \\ &= \sum_{j_1=1}^n \sum_{j_2=1}^n \frac{\partial^2 \mathbf{f}}{\partial y_{j_1} \partial y_{j_2}}(\mathbf{y}) \mathbf{f}(\mathbf{y})_{j_1} \mathbf{f}(\mathbf{y})_{j_2}. \end{aligned} \quad (3.81)$$

Do obliczenia kolejnej elementarnej różniczki wykorzystamy wzór (3.80):

$$\mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \mathbf{1} \\ \vdots \\ \mathbf{1} \end{array} \right) (\mathbf{y}) = \sum_{j_1=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial y_{j_1}} (\mathbf{y}) \mathbf{F}_{j_1} \left( \begin{array}{c} \mathbf{1} \\ \vdots \\ \mathbf{1} \end{array} \right) (\mathbf{y}) = \sum_{j=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial y_j} (\mathbf{y}) \left( \sum_{j_1=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial y_{j_1}} (\mathbf{y}) \mathbf{f}(\mathbf{y})_{j_1} \right)_j. \quad (3.82)$$

W taki sposób możemy obliczyć elementarne różniczki dla innych drzew ukorzenionych. Obliczmy teraz rozwinięcie w szereg Taylora funkcji  $\mathbf{y}$ , spełniającej równanie (3.72), do wyrazów trzeciego rzędu, aby zobaczyć powiązanie z elementarnymi różniczkami. W tym celu obliczmy pochodne  $\ddot{\mathbf{y}}$  oraz  $\frac{d^3}{dt^3} \mathbf{y}$ .

$$\ddot{\mathbf{y}} = \frac{d}{dt} \mathbf{f}(\mathbf{y}) = \sum_{j=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial y_j} (\mathbf{y}) \mathbf{f}(\mathbf{y})_j = \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \mathbf{1} \\ \vdots \\ \mathbf{1} \end{array} \right) (\mathbf{y}), \quad (3.83)$$

gdzie ostatnia równość wynika ze wzoru (3.80). Przedstawiliśmy pochodną  $\dot{\mathbf{y}}$  za pomocą elementarnej różniczki dla drzewa o rzędzie 2. Podobny rachunek wykonamy teraz dla pochodnej trzeciego rzędu, wykorzystując wzory (3.81) oraz (3.82):

$$\begin{aligned} \frac{d^3}{dt^3} \mathbf{y} &= \frac{d}{dt} \sum_{j=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial y_j} (\mathbf{y}) \mathbf{f}(\mathbf{y})_j = \sum_{j_1=1}^n \sum_{j_2=1}^n \frac{\partial^2 \mathbf{f}}{\partial y_{j_1} \partial y_{j_2}} (\mathbf{y}) \mathbf{f}(\mathbf{y})_{j_1} \mathbf{f}(\mathbf{y})_{j_2} + \\ &+ \sum_{j=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial y_j} (\mathbf{y}) \left( \sum_{j_1=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial y_{j_1}} (\mathbf{y}) \mathbf{f}(\mathbf{y})_{j_1} \right)_j = \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \mathbf{V} \\ \vdots \\ \mathbf{V} \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \mathbf{1} \\ \vdots \\ \mathbf{1} \end{array} \right) (\mathbf{y}). \end{aligned} \quad (3.84)$$

Powyższe rachunki sugerują, że podobna własność będzie zachodzić dla pochodnych wyższych rzędów. Okazuje się, że prawdziwe jest następujące twierdzenie (tw. 311D w [86]):

**Twierdzenie 3.20.** *Rozwinięcie funkcji  $\mathbf{y}(t)$ , która spełnia układ (3.72), w szereg Taylora wokół punktu  $t = t_m$  ma następującą postać zapisaną przy użyciu elementarnych różniczek*

$$\mathbf{y}(t_{m+1}) = \mathbf{y}(t_m + h) = \mathbf{y}(t_m) + \sum_{j=1}^5 h^j \sum_{\mathcal{T} \in \mathfrak{S}: r(\mathcal{T})=j} \frac{1}{\sigma(\mathcal{T}) \gamma(\mathcal{T})} \mathbf{F}(\mathcal{T})(\mathbf{y}) + O(h^6), \quad (3.85)$$

gdzie funkcje  $r$ ,  $\sigma$  oraz  $\gamma$  są zdefiniowane w definicji 3.15.

W powyższym twierdzeniu rozwinięcie Taylora jest do wyrazów rzędu 5, co jest zgodne z uwagami poczynionymi we wstępie tego rozdziału. W celu napisania dokładnego rozwinięcia Taylora musimy wyznaczyć wartości funkcji  $\sigma$  oraz  $\gamma$  dla wszystkich ukorzenionych drzew o rzędzie nie większym niż 5. Takich drzew jest siedemnaście i dla każdego z łatwością możemy wyznaczyć wartości tych funkcji wprost z definicji 3.15. Wyniki są przedstawione w poniższej tabeli.

$\mathcal{T}$	$r(\mathcal{T})$	$\sigma(\mathcal{T})$	$\gamma(\mathcal{T})$	$\mathcal{T}$	$r(\mathcal{T})$	$\sigma(\mathcal{T})$	$\gamma(\mathcal{T})$
	1	1	1		5	24	5
	2	1	2		5	2	10
	3	2	3		5	2	15
	3	1	6		5	1	30
	4	6	4		5	2	20
	4	1	8		5	6	20
	4	2	12		5	1	40
	4	1	24		5	2	60
					5	1	120

Tab. 3.1. Wartości funkcji  $\sigma$  oraz  $\gamma$  dla drzew o rzędzie nie większym niż 5

Pokażemy dla przykładu, jak obliczamy wartości funkcji  $r$ ,  $\sigma$  oraz  $\gamma$  dla drzewa  $\mathcal{T} = \begin{matrix} & & & & \\ & & & & \bullet \\ & & & & / \backslash \\ & & & & \bullet \end{matrix}$ . Mamy 5 wierzchołków, więc  $r \left( \begin{matrix} & & & & \\ & & & & \bullet \\ & & & & / \backslash \\ & & & & \bullet \end{matrix} \right) = 5$ . Przy obliczaniu  $\sigma \left( \begin{matrix} & & & & \\ & & & & \bullet \\ & & & & / \backslash \\ & & & & \bullet \end{matrix} \right)$  zauważmy, że symetrie są wyznaczone tylko przez permutacje dwóch liści: lewego i środkowego. Zatem  $\sigma \left( \begin{matrix} & & & & \\ & & & & \bullet \\ & & & & / \backslash \\ & & & & \bullet \end{matrix} \right) = 2$ . Natomiast  $\gamma \left( \begin{matrix} & & & & \\ & & & & \bullet \\ & & & & / \backslash \\ & & & & \bullet \end{matrix} \right) = 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 4 = 8$ .

Podstawmy obliczone wartości z powyższej tabeli do wzoru (3.85). Otrzymujemy

$$\begin{aligned}
\mathbf{y}(t_{m+1}) = & \mathbf{y}(t_m) + h\mathbf{F}(\bullet)(\mathbf{y}) + \frac{h^2}{2}\mathbf{F}(\begin{matrix} \bullet \\ | \\ \bullet \end{matrix})(\mathbf{y}) + \frac{h^3}{6} \left( \mathbf{F}(\begin{matrix} \bullet \\ / \backslash \\ \bullet \end{matrix})(\mathbf{y}) + \mathbf{F}(\begin{matrix} \bullet \\ | \\ \bullet \\ | \\ \bullet \end{matrix})(\mathbf{y}) \right) + \\
& + \frac{h^4}{24} \left( \mathbf{F}(\begin{matrix} \bullet \\ / \backslash \\ \bullet \end{matrix})(\mathbf{y}) + 3\mathbf{F}(\begin{matrix} \bullet \\ / \backslash \\ \bullet \end{matrix})(\mathbf{y}) + \mathbf{F}(\begin{matrix} \bullet \\ / \backslash \\ \bullet \end{matrix})(\mathbf{y}) + \mathbf{F}(\begin{matrix} \bullet \\ | \\ \bullet \\ | \\ \bullet \end{matrix})(\mathbf{y}) \right) + \\
& + \frac{h^5}{120} \left( \mathbf{F}(\begin{matrix} \bullet \\ / \backslash \\ \bullet \end{matrix})(\mathbf{y}) + 6\mathbf{F}(\begin{matrix} \bullet \\ / \backslash \\ \bullet \end{matrix})(\mathbf{y}) + 4\mathbf{F}(\begin{matrix} \bullet \\ / \backslash \\ \bullet \end{matrix})(\mathbf{y}) + \right.
\end{aligned} \tag{3.86}$$

$$\begin{aligned}
& + 4\mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \bullet \\ \diagdown \quad \diagup \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + 3\mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \bullet \\ \diagdown \quad \bullet \quad \diagup \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \bullet \\ \diagdown \quad \bullet \quad \bullet \quad \diagup \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + 3\mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \bullet \\ \bullet \quad \bullet \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \\
& + \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \bullet \\ \bullet \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \bullet \\ \bullet \\ \bullet \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + O(h^6).
\end{aligned}$$

### 3.6.2 Elementarne wagi

W tym podrozdziale przytoczymy definicję *elementarnej wagi*, potrzebnej do napisania twierdzenia o rozwinięciu w szereg Taylora funkcji  $\mathbf{y}_{m+1}$  wokół punktu  $t = t_m = t_0 + mh$ , analogicznego do twierdzenia 3.20 (def. 312A w [86]).

**Definicja 3.21.** Niech  $a_{ij}$  oraz  $b_j$  dla  $i, j = 1, 2, \dots, r$  będą parametrami  $r$ -poziomowego schematu Rungego-Kutty. Elementarną wagą dla danego drzewa  $\mathcal{T}$  nazywamy funkcję  $\Phi : \mathfrak{T} \rightarrow \mathbb{R}$  zdefiniowaną  $i = 1, 2, \dots, r$  w następujący, rekurencyjny sposób:

- dla drzewa rzędu 1, czyli dla  $\mathcal{T} = \bullet$ :

$$\widehat{\Phi}_i(\bullet) = 1, \quad (3.87)$$

- dla drzewa rzędu większego niż 1:

$$\Phi_i(\mathcal{T}) = \sum_{j=1}^r a_{ij} \widehat{\Phi}_j(\mathcal{T}), \quad (3.88)$$

$$\widehat{\Phi}_i(\mathcal{T}) = \prod_{j=1}^r \Phi_i(\mathcal{T}_j), \quad \text{gdzie } \mathcal{T} = [\mathcal{T}_1, \mathcal{T}_2, \dots, \mathcal{T}_s], \quad (3.89)$$

$$\Phi(\mathcal{T}) = \sum_{i=1}^r b_i \widehat{\Phi}_i(\mathcal{T}), \quad (3.90)$$

gdzie funkcje  $\Phi_i, \widehat{\Phi}_i : \mathfrak{T} \rightarrow \mathbb{R}$  są pomocniczymi funkcjami.

Od razu sformułujemy twierdzenie, które pokazuje, jakie jest rozwinięcie w szereg Taylora funkcji  $\mathbf{y}_{m+1}$  — przybliżenia uzyskanego metodą Rungego-Kutty. Dowód poniższego twierdzenia można znaleźć w [86].

**Twierdzenie 3.22.** Rozwinięcie funkcji  $\mathbf{y}_{m+1}$ , zdefiniowanej wzorem (3.73) w szereg Taylora wokół punktu  $t = t_m$  ma następującą postać zapisaną przy użyciu elementarnych różniczek

$$\mathbf{y}_{m+1} = \mathbf{y}_m + \sum_{j=1}^5 h^j \sum_{\mathcal{T} \in \mathfrak{T}: r(\mathcal{T})=j} \frac{\Phi(\mathcal{T})}{\sigma(\mathcal{T})} \mathbf{F}(\mathcal{T})(\mathbf{y}) + O(h^6), \quad (3.91)$$

gdzie funkcje  $r$  i  $\sigma$  są zdefiniowane w definicji 3.15, zaś  $\Phi$  jest elementarną wagą.



W powyższym twierdzeniu musimy znać wartości elementarnych wag dla wszystkich siedemnastu drzew rzędu nie większego niż pięć. Wyznaczając te wagi, zobrazujemy, w jaki sposób używać rekurencyjnej definicji 3.21. Zaczniemy od wyliczenia  $\Phi(\bullet)$ . Korzystając ze wzorów (3.87) i (3.90), mamy

$$\Phi(\bullet) = \sum_{i=1}^r b_i \cdot \widehat{\Phi}_i(\bullet) = \sum_{i=1}^r b_i. \quad (3.92)$$

Teraz obliczymy  $\Phi(\uparrow)$ . Zaczniemy od wyznaczenia  $\widehat{\Phi}_i(\bullet)$ , korzystając ze wzoru (3.88):

$$\widehat{\Phi}_i(\bullet) = \sum_{j=1}^r a_{ij} \cdot \widehat{\Phi}_j(\bullet) = \sum_{j=1}^r a_{ij}. \quad (3.93)$$

W dalszej części rozdziału dla uproszczenia wprowadzimy oznaczenie  $c_i := \sum_{j=1}^r a_{ij}$ . Wstawiając (3.93) do wzoru (3.89) i korzystając z (3.93), dostajemy

$$\widehat{\Phi}_i(\uparrow) = \widehat{\Phi}_i([\bullet]) = \Phi_i(\bullet) = c_i. \quad (3.94)$$

Teraz po wstawieniu (3.94) do wzoru (3.90) otrzymujemy

$$\Phi(\uparrow) = \sum_{i=1}^r b_i \widehat{\Phi}_i(\uparrow) = \sum_{i=1}^r b_i c_i. \quad (3.95)$$

Obliczmy teraz  $\Phi(\mathbf{V})$ . Ze wzorów (3.89) oraz (3.93) mamy

$$\widehat{\Phi}_i(\mathbf{V}) = \widehat{\Phi}_i([\bullet, \bullet]) = \Phi_i(\bullet) \cdot \Phi_i(\bullet) = c_i^2. \quad (3.96)$$

Wstawiając (3.96) do wzoru (3.90), dostajemy

$$\Phi(\mathbf{V}) = \sum_{i=1}^r b_i \widehat{\Phi}_i(\mathbf{V}) = \sum_{i=1}^r b_i c_i^2. \quad (3.97)$$

Przejdźmy do wyznaczenia  $\Phi(\uparrow\uparrow)$ . Kolejno ze wzorów (3.89), (3.88) oraz (3.94) otrzymujemy

$$\widehat{\Phi}_i(\uparrow\uparrow) = \widehat{\Phi}_i([\uparrow]) = \Phi_i(\uparrow) = \sum_{j=1}^r a_{ij} \widehat{\Phi}_j(\uparrow) = \sum_{j=1}^r a_{ij} c_j. \quad (3.98)$$

Podstawiając (3.98) do wzoru (3.90), mamy

$$\Phi(\uparrow\uparrow) = \sum_{i=1}^r b_i \widehat{\Phi}_i(\uparrow\uparrow) = \sum_{i=1}^r b_i \sum_{j=1}^r a_{ij} c_j = \sum_{i,j=1}^r b_i a_{ij} c_j. \quad (3.99)$$

W analogiczny sposób wyznaczamy elementarne wagi dla drzew o większych rzędach. Poniższa tabela przedstawia elementarne wagi dla drzew o rzędzie nie większym niż 5. Ponadto w tabeli zamieszczamy też konkretne wartości elementarnych wag dla 4-poziomowego schematu Rungego-Kutty o następujących wartościach parametrów:

$$\begin{aligned}
r = 4, \quad b_1 = \frac{1}{6}, \quad b_2 = \frac{1}{3}, \quad b_3 = \frac{1}{3}, \quad b_4 = \frac{1}{6}, \quad a_{jk} = 0 \quad \text{dla} \quad j \leq k, \\
a_{21} = \frac{1}{2}, \quad a_{31} = 0, \quad a_{32} = \frac{1}{2}, \quad a_{41} = a_{42} = 0, \quad a_{43} = 1, \\
c_1 = 0, \quad c_2 = \frac{1}{2}, \quad c_3 = \frac{1}{2}, \quad c_4 = 1.
\end{aligned} \tag{3.100}$$

$\mathcal{T}$	$\Phi(\mathcal{T})$	wartość $\Phi(\mathcal{T})$	$\mathcal{T}$	$\Phi(\mathcal{T})$	wartość $\Phi(\mathcal{T})$
	$\sum_{i=1}^r b_i$	1		$\sum_{i=1}^r b_i c_i^4$	$\frac{5}{24}$
	$\sum_{i=1}^r b_i c_i$	$\frac{1}{2}$		$\sum_{i,j=1}^r b_i c_i^2 a_{ij} c_j$	$\frac{5}{48}$
	$\sum_{i=1}^r b_i c_i^2$	$\frac{1}{3}$		$\sum_{i,j=1}^r b_i c_i a_{ij} c_j^2$	$\frac{1}{16}$
	$\sum_{i,j=1}^r b_i a_{ij} c_j$	$\frac{1}{6}$		$\sum_{i,j,k=1}^r b_i c_i a_{ij} a_{jk} c_k$	$\frac{1}{24}$
	$\sum_{i=1}^r b_i c_i^3$	$\frac{1}{4}$		$\sum_{i=1}^r b_i \left( \sum_{j=1}^r a_{ij} c_j \right)^2$	$\frac{1}{16}$
	$\sum_{i,j=1}^r b_i c_i a_{ij} c_j$	$\frac{1}{8}$		$\sum_{i,j=1}^r b_i a_{ij} c_j^3$	$\frac{1}{24}$
	$\sum_{i,j=1}^r b_i a_{ij} c_j^2$	$\frac{1}{12}$		$\sum_{i,j,k=1}^r b_i a_{ij} c_j a_{jk} c_k$	$\frac{1}{48}$
	$\sum_{i,j,k=1}^r b_i a_{ij} a_{jk} c_k$	$\frac{1}{24}$		$\sum_{i,j,k=1}^r b_i a_{ij} a_{jk} c_k^2$	$\frac{1}{48}$
				$\sum_{i,j,k,l=1}^r b_i a_{ij} a_{jk} a_{kl} c_l$	0

Tab. 3.2. Wartości elementarnych wag dla drzew o rzędzie nie większym niż 5.

Podstawmy wartości z tabel 3.1 oraz 3.2 do wzoru (3.91)

$$\mathbf{y}_{m+1} = \mathbf{y}_m + h\mathbf{F}(\bullet)(\mathbf{y}) + \frac{h^2}{2}\mathbf{F}(\updownarrow)(\mathbf{y}) + \frac{h^3}{6} \left( \mathbf{F}(\vee)(\mathbf{y}) + \mathbf{F}(\updownarrow)(\mathbf{y}) \right) +$$

$$\begin{aligned}
& + \frac{h^4}{24} \left( \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \swarrow \searrow \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + 3\mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \downarrow \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \Upsilon \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \downarrow \\ \downarrow \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) \right) + \\
& + \frac{h^5}{120} \left( \frac{25}{24} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \swarrow \searrow \bullet \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \frac{25}{4} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \swarrow \bullet \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \frac{15}{4} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \Upsilon \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \right. \\
& + 5\mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \downarrow \\ \downarrow \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \frac{15}{4} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \downarrow \downarrow \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \frac{5}{6} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \Upsilon \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \frac{5}{2} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \Upsilon \\ \downarrow \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \\
& \left. + \frac{5}{4} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \Upsilon \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) \right) + O(h^6). \tag{3.101}
\end{aligned}$$

### 3.6.3 Oszacowanie błędu

W tym podrozdziale obliczymy błąd przybliżenia 4-poziomową metodą Rungego-Kutty dla układu (3.72).

Zacniemy od obliczenia błędu metody Rungego-Kutty w jednym kroku. Porównamy w tym celu rozwinięcia (3.86) i (3.101), zakładając przy tym, że  $\mathbf{y}(t_m) = \mathbf{y}_m$ . Pomijamy też wyrazy rzędu większego niż 5, to jest pomijamy  $O(h^6)$ , gdyż nie wpływają one znacząco na obliczenie błędu — por. podrozdział 318 w [86].

$$\begin{aligned}
\mathcal{E}_{m+1}^{\text{tr}} = \|\mathbf{y}(t_{m+1}) - \mathbf{y}_{m+1}\| &= \frac{h^5}{120} \left\| -\frac{1}{24} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \swarrow \searrow \bullet \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) - \frac{1}{4} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \swarrow \bullet \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \right. \\
& + \frac{1}{4} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \Upsilon \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) - \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \downarrow \\ \downarrow \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) - \frac{3}{4} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \downarrow \downarrow \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \frac{1}{6} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \Upsilon \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \\
& \left. + \frac{1}{2} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \Upsilon \\ \downarrow \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) - \frac{1}{4} \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \Upsilon \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) + \mathbf{F} \left( \begin{array}{c} \downarrow \\ \downarrow \\ \bullet \end{array} \right) (\mathbf{y}) \right\|. \tag{3.102}
\end{aligned}$$

Aby obliczyć błąd  $\mathcal{E}_{m+1}^{\text{tr}}$ , potrzebujemy dokładnie oszacować wyrażenie (3.102). W tym celu sformułujemy lemat, w którym oszacujemy elementarne różniczki dla dowolnego drzewa  $\mathcal{T}$ . Do lematu będziemy potrzebować następującego założenia.

**Założenie 3.23.** Niech  $n \in \mathbb{N}$ . Dla danej funkcji  $\mathbf{f} : A \rightarrow \mathbb{R}^n$ , gdzie  $A \subseteq \mathbb{R}^n$ , określmy liczby  $M$  i  $L$  tak, by dla każdego  $\mathbf{y} \in A$  zachodziły następujące oszacowania:

$$\begin{aligned} \|\mathbf{f}(\mathbf{y})\| &\leq M, \\ \left\| \frac{\partial^s \mathbf{f}}{\partial y_{j_1} \partial y_{j_2} \dots \partial y_{j_s}}(\mathbf{y}) \right\| &\leq \frac{L^s}{M^{s-1}} \end{aligned} \quad (3.103)$$

dla  $s \in \mathbb{N}$ ,  $j_1, \dots, j_s \in \{1, \dots, n\}$ .

**Lemat 3.24.** Przypuśćmy, że funkcja  $\mathbf{f}$  będzie taka, że założenie 3.23 będzie zachodzić. Wtedy dla dowolnego drzewa  $\mathcal{T} \in \mathfrak{T}$  zachodzi następująca nierówność

$$\|\mathbf{F}(\mathcal{T})\| \leq (nL)^{r(\mathcal{T})-1} M. \quad (3.104)$$

*Dowód.* Przeprowadzimy dowód indukcyjnie ze względu na rząd drzewa  $\mathcal{T}$ , czyli  $r(\mathcal{T})$ . Niech  $r(\mathcal{T}) = 1$ . Wtedy  $\mathcal{T} = \bullet$  i z definicji 3.19 oraz nierówności (3.103) mamy

$$\|\mathbf{F}(\bullet)(\mathbf{y})\| = \|\mathbf{f}(\mathbf{y})\| \leq M = (nL)^0 M = (nL)^{r(\bullet)-1} M.$$

Zatem pierwszy krok indukcyjny jest spełniony. Niech teraz  $k \in \mathbb{N}$ . Przypuśćmy, że teza zachodzi dla wszystkich drzew  $\mathcal{T} \in \mathfrak{T}$  takich, że  $r(\mathcal{T}) \leq k$ . Rozważmy teraz dowolne drzewo  $\mathcal{T} \in \mathfrak{T}$  takie, że  $r(\mathcal{T}) = k + 1$ . Wtedy z definicji 3.19

$$\begin{aligned} \|\mathbf{F}(\mathcal{T})\| &= \left\| \sum_{j_1, j_2, \dots, j_s=1}^n \frac{\partial^s \mathbf{f}}{\partial y_{j_1} \partial y_{j_2} \dots \partial y_{j_s}}(\mathbf{y}) \mathbf{F}(\mathcal{T}_1)(\mathbf{y}) \mathbf{F}(\mathcal{T}_2)(\mathbf{y}) \dots \mathbf{F}(\mathcal{T}_s)(\mathbf{y}) \right\| \leq \\ &\leq \sum_{j_1, j_2, \dots, j_s=1}^n \left\| \frac{\partial^s \mathbf{f}}{\partial y_{j_1} \partial y_{j_2} \dots \partial y_{j_s}}(\mathbf{y}) \mathbf{F}(\mathcal{T}_1)(\mathbf{y}) \mathbf{F}(\mathcal{T}_2)(\mathbf{y}) \dots \mathbf{F}(\mathcal{T}_s)(\mathbf{y}) \right\|, \end{aligned} \quad (3.105)$$

gdzie  $s$  jest stopniem korzenia drzewa  $\mathcal{T}$  oraz  $\mathcal{T} = [\mathcal{T}_1, \mathcal{T}_2, \dots, \mathcal{T}_s]$ . Ze wzoru (3.77) mamy  $r(\mathcal{T}_j) \leq k$  dla  $j = 1, 2, \dots, s$ , więc do elementarnych różniczek występujących w (3.105) możemy zastosować założenie indukcyjne:  $\|\mathbf{F}(\mathcal{T}_j)\| \leq (nL)^{r(\mathcal{T}_j)-1} M$  dla  $j = 1, 2, \dots, s$ . Ze wzoru (3.77) mamy także  $1 + \sum_{j=1}^s r(\mathcal{T}_j) = r(\mathcal{T}) = k + 1$ . Stąd możemy dalej szacować, korzystając ze wzoru (3.103):

$$\begin{aligned} \|\mathbf{F}(\mathcal{T})\| &\leq \sum_{j_1, j_2, \dots, j_s=1}^n \frac{L^s}{M^{s-1}} \prod_{j=1}^s (nL)^{r(\mathcal{T}_j)-1} M = n^s \frac{L^s}{M^{s-1}} (nL)^{-s + \sum_{j=1}^s r(\mathcal{T}_j)} M^s = \\ &= (nL)^k M = (nL)^{r(\mathcal{T})-1} M. \end{aligned} \quad (3.106)$$

Ostatnia równość kończy krok indukcyjny, a tym samym kończy cały dowód. ■

Możemy teraz przejść do oszacowania  $\mathcal{E}_{m+1}^{\text{tr}}$ . We wzorze (3.102) argument każdej elementarnej różniczki jest drzewem rzędu 5, więc z lematu 3.24 mamy oszacowanie  $\|\mathbf{F}(\mathcal{T})\| \leq (nL)^4 M$ . Stąd

$$\mathcal{E}_{m+1}^{\text{tr}} \leq \frac{h^5}{120} \left( \frac{1}{24} + \frac{1}{4} + \frac{1}{4} + 1 + \frac{3}{4} + \frac{1}{6} + \frac{1}{2} + \frac{1}{4} + 1 \right) (nL)^4 M = \frac{101}{2880} h^5 (nL)^4 M. \quad (3.107)$$

Powyższa nierówność jest prawdziwa dla każdego  $m \in \mathbb{N}$ . Mając obliczony błąd metody w jednym kroku (truncation error), wyznaczmy błąd globalny metody, dany wzorem (3.75). Błąd  $\mathcal{E}_m$  spełnia następującą nierówność rekurencyjną

$$\mathcal{E}_{m+1} \leq (1 + h\mathcal{L})\mathcal{E}_m + \mathcal{E}_{m+1}^{\text{tr}}, \quad (3.108)$$

gdzie  $h$  jest krokiem całkowania, zaś  $\mathcal{L}$  jest stałą Lipschitza wybranego schematu Rungego-Kutty. Powyższa nierówność wynika wprost z definicji błędu lokalnego (w jednym kroku) i globalnego (por. rozdział 5.2 w [92]). Skoro nierówność (3.107) zachodzi dla każdego  $m \in \mathbb{N}$ , to możemy napisać następującą nierówność rekurencyjną

$$\mathcal{E}_{m+1} \leq (1 + h\mathcal{L})\mathcal{E}_m + \mathcal{E}^{\text{tr}}, \quad (3.109)$$

gdzie  $\mathcal{E}^{\text{tr}} \leq \frac{101}{2880}h^5(nL)^4M$ . Pokażemy indukcyjnie, że

$$\mathcal{E}_m \leq (1 + h\mathcal{L})^m \mathcal{E}_0 + \frac{(1 + h\mathcal{L})^m - 1}{h\mathcal{L}} \mathcal{E}^{\text{tr}}. \quad (3.110)$$

Dla  $m = 0$  mamy

$$\mathcal{E}_1 \leq (1 + h\mathcal{L})\mathcal{E}_0 + \frac{1 + h\mathcal{L} - 1}{h\mathcal{L}} \mathcal{E}^{\text{tr}} = (1 + h\mathcal{L})\mathcal{E}_0 + \mathcal{E}^{\text{tr}},$$

co jest prawdziwe ze wzoru (3.109). Załóżmy teraz, że nierówność (3.110) jest prawdziwa dla pewnego  $m \in \mathbb{N}$ . Wtedy ze wzoru (3.109) i założenia indukcyjnego mamy

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_{m+1} &\leq (1 + h\mathcal{L}) \left( (1 + h\mathcal{L})^m \mathcal{E}_0 + \frac{(1 + h\mathcal{L})^m - 1}{h\mathcal{L}} \mathcal{E}^{\text{tr}} \right) + \mathcal{E}^{\text{tr}} = \\ &= (1 + h\mathcal{L})^{m+1} \mathcal{E}_0 + \frac{(1 + h\mathcal{L})^{m+1} - 1 - h\mathcal{L}}{h\mathcal{L}} \mathcal{E}^{\text{tr}} + \mathcal{E}^{\text{tr}} = \\ &= (1 + h\mathcal{L})^{m+1} \mathcal{E}_0 + \frac{(1 + h\mathcal{L})^{m+1} - 1}{h\mathcal{L}} \mathcal{E}^{\text{tr}}. \end{aligned} \quad (3.111)$$

Ostatnia równość kończy krok indukcyjny i zarazem cały dowód. Zauważmy teraz, że w kroku zerowym nie popełniamy błędu, więc  $\mathcal{E}_0 = 0$ . Możemy uprościć oszacowanie błędu we wzorze (3.110) do następującego

$$\mathcal{E}_m \leq \frac{(1 + h\mathcal{L})^m - 1}{h\mathcal{L}} \mathcal{E}^{\text{tr}}. \quad (3.112)$$

Połączmy oszacowania (3.107) i (3.112), finalnie otrzymując

$$\mathcal{E}_m \leq \frac{(1 + h\mathcal{L})^m - 1}{h\mathcal{L}} \cdot \frac{101}{2880} h^5 (nL)^4 M \leq \frac{101}{2880\mathcal{L}} (\exp(hm\mathcal{L}) - 1) h^4 n^4 L^4 M. \quad (3.113)$$

### 3.6.4 Obliczenie błędu — wzrost diauksyczny

Wykorzystamy oszacowanie (3.113), aby obliczyć błąd przybliżenia metodą Rungego-Kutty rozwiązań modelu (3.20), a następnie oszacujemy błąd popełniany przy liczeniu drugiej pochodnej funkcji  $x_a$ . W ten sposób pokażemy, że zmienna  $x_a$  ma wzrost diauksyczny — por. definicja 1.2. Zmienne  $x$  i  $c$  układu (3.20) są odseparowane, więc na podstawie wzoru (3.42) możemy zredukować rozważany układ poprzez podstawienie  $x = 0$  i  $c = 1$  celem uproszczenia późniejszych rachunków. Otrzymamy w ten sposób układ trzech równań różniczkowych

$$\begin{aligned}\dot{x}_a &= \alpha_2(1 - \gamma + z - x_a)y_a, \\ \dot{y}_a &= \alpha_3x_a(1 - y_a), \\ \dot{z} &= -\alpha_4f(x_a)(1 - \gamma + z - x_a)z + \delta(\gamma - z),\end{aligned}\tag{3.114}$$

gdzie funkcja  $f$  jest dana wzorem (3.14), natomiast warunki początkowe są następujące

$$x_a(0) = \varepsilon_{x_a}, \quad y_a(0) = \varepsilon_{y_a}, \quad z(0) = \gamma - \varepsilon_w,$$

gdzie stałe  $\varepsilon_{x_a}, \varepsilon_{y_a}, \varepsilon_w$  są takie jak w (3.15). Będziemy badać błąd przybliżenia rozwiązania, jaki otrzymamy dla modelu (3.114) przy następujących wartościach parametrów:

$$\begin{aligned}\alpha_2 = 2, \quad \alpha_3 = 1, \quad \alpha_4 = 1, \quad \delta = 3,8, \quad \omega = 0, \quad \gamma = 1, \quad k = 8, \\ \nu_{\text{th}} = 0,3, \quad \nu = 2, \quad \varepsilon_{x_a} = 0,05, \quad \varepsilon_{y_a} = 0,05, \quad \varepsilon_w = 0,01.\end{aligned}\tag{3.115}$$

Po podstawieniu wartości parametrów (3.115) do układu (3.114) otrzymujemy

$$\begin{aligned}\dot{x}_a &= 2(z - x_a)y_a, \\ \dot{y}_a &= x_a(1 - y_a), \\ \dot{z} &= -f(x_a)(z - x_a)z + 3,8(1 - z),\end{aligned}\tag{3.116}$$

gdzie  $f(x_a) = \frac{2x_a^8}{(0,3)^8 + x_a^8}$  oraz

$$x_a(0) = 0,05, \quad y_a(0) = 0,05, \quad z(0) = 0,99.$$

Wyznamy teraz wartości wszystkich stałych wstępujących w oszacowaniu (3.113), których część jest zdefiniowana w założeniu 3.23. U nas mamy:

$$\mathbf{f}(x_a, y_a, z) = [f_1(x_a, y_a, z), f_2(x_a, y_a, z), f_3(x_a, y_a, z)]^T,\tag{3.117}$$

gdzie

$$\begin{aligned}f_1(x_a, y_a, z) &= 2(z - x_a)y_a, \\ f_2(x_a, y_a, z) &= x_a(1 - y_a), \\ f_3(x_a, y_a, z) &= -f(x_a)(z - x_a)z + 3,8(1 - z).\end{aligned}$$

Łatwo widać, że

$$n = 3.\tag{3.118}$$

Teraz obliczymy wartość stałej  $M$ . Korzystając z (3.17), możemy dla każdego  $(x_a, y_a, z) \in [0, 1]^3$  kolejno oszacować

$$\begin{aligned} |f_1(x_a, y_a, z)| &= 2|z - x_a||y_a| \leq 2, \\ |f_2(x_a, y_a, z)| &= |x_a||1 - y_a| \leq 1. \end{aligned}$$

Do funkcji  $f_3$  użyjemy subtelniejszego oszacowania. Z jednej strony mamy

$$\begin{aligned} f_3(x_a, y_a, z) &= -f(x_a)(z - x_a)z + 3,8(1 - z)z \leq \\ &\leq z(-f(x_a)(z - x_a) - 3,8) + 3,8 \leq 3,8, \end{aligned} \quad (3.119)$$

gdzie ostatnia nierówność wynika z faktu, że wyrażenie w nawiasie jest ujemne, a z drugiej strony mamy też

$$\begin{aligned} f_3(x_a, y_a, z) &= -\frac{2x_a^8}{(0,3)^8 + x_a^8}(z - x_a)z + 3,8(1 - z) \geq \\ &\geq -\frac{2x_a^8}{(0,3)^8 + x_a^8}(z - x_a)z \geq -2. \end{aligned} \quad (3.120)$$

Oznacza to, że  $|f_3(x_a, y_a, z)| \leq 3,8$ , a stąd

$$\|\mathbf{f}(x_a, y_a, z)\| = \max\{|f_1(x_a, y_a, z)|, |f_2(x_a, y_a, z)|, |f_3(x_a, y_a, z)|\} \leq 3,8$$

dla każdego  $(x_a, y_a, z) \in [0, 1]^3$ , więc

$$M = 3,8. \quad (3.121)$$

Teraz wyznaczmy stałą  $L$  tak, aby zachodziły nierówności z założenia (3.23), które zapiszemy w następującej postaci

$$\left| \frac{\partial^{j_1+j_2+j_3}}{\partial x_a^{j_1} \partial y_a^{j_2} \partial z^{j_3}} f_i \right| \leq \frac{L^{j_1+j_2+j_3}}{M^{j_1+j_2+j_3-1}} \quad (3.122)$$

dla  $i = 1, 2, 3$  oraz  $j_1 + j_2 + j_3 \leq 5$ . Zauważmy, że łatwo otrzymujemy nierówności, które zachodzą dla każdego  $(x_a, y_a, z) \in [0, 1]^3$ :

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial f_1}{\partial x_a} \right| &= |-2y_a| \leq 2, & \left| \frac{\partial f_1}{\partial y_a} \right| &= |2(z - x_a)| \leq 2, & \left| \frac{\partial f_1}{\partial z} \right| &= |2y_a| \leq 2, \\ \left| \frac{\partial f_2}{\partial x_a} \right| &= |1 - y_a| \leq 1, & \left| \frac{\partial f_2}{\partial y_a} \right| &= |-x_a| \leq 1, & \left| \frac{\partial f_2}{\partial z} \right| &= 0, \\ \left| \frac{\partial^2 f_1}{\partial x_a \partial y_a} \right| &= |-2| = 2, & \left| \frac{\partial^2 f_1}{\partial y_a \partial z} \right| &= |2| = 2, & \left| \frac{\partial^2 f_2}{\partial x_a \partial y_a} \right| &= |-1| = 1. \end{aligned} \quad (3.123)$$

Ponadto nietrudno zauważyć, że

$$\left| \frac{\partial^{j_1+j_2+j_3} f_1}{\partial x_a^{j_1} \partial y_a^{j_2} \partial z^{j_3}} \right| = 0 \quad \text{dla} \quad j_1 + j_2 + j_3 \geq 2 \quad \text{i} \quad (j_1, j_2, j_3) \notin \{(1, 1, 0), (0, 1, 1)\}. \quad (3.124)$$

Analogicznie policzymy dla  $f_2$ :

$$\left| \frac{\partial^{j_1+j_2+j_3} f_2}{\partial x_a^{j_1} \partial y_a^{j_2} \partial z^{j_3}} \right| = 0 \quad \text{dla} \quad j_1 + j_2 + j_3 \geq 2 \quad \text{i} \quad (j_1, j_2, j_3) \neq (1, 1, 0). \quad (3.125)$$

Teraz zbadamy pochodne  $f_3$ . Otrzymujemy

$$\left| \frac{\partial^{j_1+j_2+j_3} f_3}{\partial x_a^{j_1} \partial y_a^{j_2} \partial z^{j_3}} \right| = 0 \quad \text{dla} \quad j_2 \geq 1 \quad \text{lub} \quad j_3 \geq 3. \quad (3.126)$$

Ze względu na skomplikowaną postać funkcji  $f_3$  do oszacowania pozostałych pochodnych wspomagałem się programem WolframAlpha, w którym wykonywałem obliczenia symboliczne i szukałem maksymalnych wartości odpowiednich funkcji. Poniżej zamieszczam otrzymane nierówności.

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial f_3}{\partial x_a} \right| &\leq 8,84, & \left| \frac{\partial^2 f_3}{\partial x_a^2} \right| &\leq 106,2, & \left| \frac{\partial^3 f_3}{\partial x_a^3} \right| &\leq 3771, \\ \left| \frac{\partial^4 f_3}{\partial x_a^4} \right| &\leq 112584, & \left| \frac{\partial^5 f_3}{\partial x_a^5} \right| &\leq 5730000, & \left| \frac{\partial f_3}{\partial z} \right| &\leq 6,8, \\ \left| \frac{\partial^2 f_3}{\partial x_a \partial z} \right| &\leq 22,4, & \left| \frac{\partial^3 f_3}{\partial x_a^2 \partial z} \right| &\leq 267, & \left| \frac{\partial^4 f_3}{\partial x_a^3 \partial z} \right| &\leq 8878,5, \\ \left| \frac{\partial^5 f_3}{\partial x_a^4 \partial z} \right| &\leq 271383, & \left| \frac{\partial^2 f_3}{\partial z^2} \right| &\leq 4, & \left| \frac{\partial^3 f_3}{\partial x_a \partial z^2} \right| &\leq 27,1, \\ \left| \frac{\partial^4 f_3}{\partial x_a^2 \partial z^2} \right| &\leq 322, & \left| \frac{\partial^5 f_3}{\partial x_a^3 \partial z^2} \right| &\leq 10259. \end{aligned} \quad (3.127)$$

Aby zaszły nierówności (3.122), należy dobrać stałą  $L$  tak, by zachodziły następujące nierówności:

$$\begin{aligned} L &\geq \max\{2; 1; 8,84\} = 8,84, \\ \frac{L^2}{M} &\geq \max\{2; 1; 106,2; 4\} = 106,2, \\ \frac{L^3}{M^2} &\geq \max\{3771; 267; 27,1\} = 3771, \\ \frac{L^4}{M^3} &\geq \max\{112584; 8878,5; 322\} = 112584, \\ \frac{L^5}{M^4} &\geq \max\{5730000; 271383; 10259\} = 5730000. \end{aligned}$$



Podstawmy obliczoną wartość  $M$  — wzór (3.121) — otrzymując

$$\begin{aligned} L &\geq 8,84, \\ L^2 &\geq 106,2 \cdot 3,8 = 403,56 \Rightarrow L \geq 20,1, \\ L^3 &\geq 3771 \cdot (3,8)^2 = 54453,24 \Rightarrow L \geq 38, \\ L^4 &\geq 112584 \cdot (3,8)^3 = 6177709,248 \Rightarrow L \geq 50, \\ L^5 &\leq 5730000 \cdot (3,8)^4 = 1194782928 \Rightarrow L \geq 65,4. \end{aligned}$$

Dostajemy

$$L = \max\{8,84; 20,1; 38; 50; 65,4\} = 65,4. \quad (3.128)$$

Teraz wyznaczmy stałą Lipschitza  $\mathcal{L}$  schematu Rungego-Kutty 4 rzędu ze współczynnikami o wartościach zadanych przez (3.100) zastosowanego do układu (3.116). Dla tego schematu stała Lipschitza jest taka sama jak stała Lipschitza funkcji  $\mathbf{f}$  zadanej przez (3.117) — por. [92]. Z oszacowań (3.123), (3.126) i (3.127) mamy

$$\begin{aligned} \mathcal{L} &= \max \left\{ \left| \frac{\partial f_1}{\partial x_a} \right|, \left| \frac{\partial f_1}{\partial y_a} \right|, \left| \frac{\partial f_1}{\partial z} \right|, \left| \frac{\partial f_2}{\partial x_a} \right|, \left| \frac{\partial f_2}{\partial y_a} \right|, \left| \frac{\partial f_2}{\partial z} \right|, \left| \frac{\partial f_3}{\partial x_a} \right|, \left| \frac{\partial f_3}{\partial y_a} \right|, \left| \frac{\partial f_3}{\partial z} \right| \right\} \leq \\ &\leq \max \{2; 1; 8,84; 6,8\} = 8,84. \end{aligned} \quad (3.129)$$

Ostatnimi stałymi ze wzoru (3.113), które wyznaczymy są krok całkowania i liczba  $m$ . W symulacjach przypiszmy tym parametrom następujące wartości:

$$h = \frac{1}{100000}, \quad m = 200000. \quad (3.130)$$

Podstawmy wszystkie obliczone stałe wyrażone wzorami (3.118), (3.121), (3.128), (3.129), (3.130) do oszacowania na błąd globalny metody Rungego-Kutty 4 rzędu (3.113), dostając

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_{200000} &\leq \frac{101}{2880 \cdot 8,84} \cdot \left( \exp \left( \frac{1}{100000} \cdot 200000 \cdot 8,84 \right) - 1 \right) \left( \frac{1}{100000} \cdot 3 \cdot 65,4 \right)^4 \cdot 3,8 < \\ &< \frac{101}{25459,2} \cdot \exp(17,7) \cdot \left( \frac{196,2}{10000} \right)^4 \cdot 3,8 \leq \frac{11}{100000}. \end{aligned}$$

Program MATLAB, w którym wykonywałem symulacje komputerowe, korzysta z podwójnej precyzji, więc dla tak dobranych wartości  $h$  i  $m$  w (3.130) można zaniedbać błąd zaokrąglenia — por. [93]. Ostatecznie dla  $m \leq 200000$  mamy następujące oszacowania:

$$\begin{aligned} |x_a(t_m) - \hat{x}_a(t_m)| &< \frac{11}{100000}, \\ |y_a(t_m) - \hat{y}_a(t_m)| &< \frac{11}{100000}, \\ |z(t_m) - \hat{z}(t_m)| &< \frac{11}{100000}, \end{aligned} \quad (3.131)$$

gdzie  $\hat{x}_a$ ,  $\hat{y}_a$ ,  $\hat{z}$  są rozwiązaniami otrzymanymi za pomocą metody Rungego-Kutty, natomiast  $t_m = mh$ .

Możemy przejść do obliczenia błędu przybliżenia drugiej pochodnej funkcji  $x_a$ . Mamy więc

$$\begin{aligned}\ddot{x}_a &= 2(\dot{z} - \dot{x}_a)y_a + 2(z - x_a)\dot{y}_a = -2f(x_a)(z - x_a)y_a z + 7,6(1 - z)y_a \\ &\quad - 2(z - x_a)y_a^2 + 2(z - x_a)x_a(1 - y_a) = \\ &= -2f(x_a)y_a z^2 + 2f(x_a)x_a y_a z + 7,6y_a - 7,6y_a z - 2y_a^2 z + \\ &\quad + 2x_a y_a^2 + 2x_a z - 2x_a y_a z - 2x_a^2 + 2x_a^2 y_a.\end{aligned}\tag{3.132}$$

Na podstawie (3.132) możemy napisać przybliżenie drugiej pochodnej  $\ddot{x}_a$  oznaczane przez  $\ddot{\hat{x}}_a$ :

$$\begin{aligned}\ddot{\hat{x}}_a &= -2f(\hat{x}_a)\hat{y}_a\hat{z}^2 + 2f(\hat{x}_a)\hat{x}_a\hat{y}_a\hat{z} + 7,6\hat{y}_a - 7,6\hat{y}_a\hat{z} - 2\hat{y}_a^2\hat{z} + \\ &\quad + 2\hat{x}_a\hat{y}_a^2 + 2\hat{x}_a\hat{z} - 2\hat{x}_a\hat{y}_a\hat{z} - 2\hat{x}_a^2 + 2\hat{x}_a^2\hat{y}_a.\end{aligned}\tag{3.133}$$

Naszym celem jest zbadanie różnicy  $|\ddot{x}_a - \ddot{\hat{x}}_a|$ . Zanim przejdziemy do jej wyznaczenia, przekształćmy (3.131) do następującej postaci, w której dla uproszczenia pominiemy zależność od  $t_m$ :

$$\begin{aligned}\hat{x}_a &< x_a + \kappa, \\ \hat{y}_a &< y_a + \kappa, \\ \hat{z} &< z + \kappa,\end{aligned}\tag{3.134}$$

gdzie  $\kappa = \frac{11}{100000}$ . Przejdźmy do oszacowania  $|\ddot{x}_a - \ddot{\hat{x}}_a|$ . Mamy

$$\begin{aligned}|\ddot{x}_a - \ddot{\hat{x}}_a| &= \left| -2f(x_a)y_a z^2 + 2f(x_a)x_a y_a z + 7,6y_a - 7,6y_a z - 2y_a^2 z + \right. \\ &\quad \left. + 2x_a y_a^2 + 2x_a z - 2x_a y_a z - 2x_a^2 + 2x_a^2 y_a \right. \\ &\quad \left. + 2f(\hat{x}_a)\hat{y}_a\hat{z}^2 - 2f(\hat{x}_a)\hat{x}_a\hat{y}_a\hat{z} - 7,6\hat{y}_a + 7,6\hat{y}_a\hat{z} + 2\hat{y}_a^2\hat{z} \right. \\ &\quad \left. - 2\hat{x}_a\hat{y}_a^2 - 2\hat{x}_a\hat{z} + 2\hat{x}_a\hat{y}_a\hat{z} + 2\hat{x}_a^2 - 2\hat{x}_a^2\hat{y}_a \right| \leq \\ &\leq \left| 2f(\hat{x}_a)\hat{y}_a\hat{z}^2 - 2f(x_a)y_a z^2 \right| + \left| 2f(\hat{x}_a)\hat{x}_a\hat{y}_a\hat{z} - 2f(x_a)x_a y_a z \right| + \\ &\quad + \left| 7,6\hat{y}_a - 7,6y_a \right| + \left| 7,6\hat{y}_a\hat{z} - 7,6y_a z \right| + \left| 2\hat{y}_a^2\hat{z} - 2y_a^2 z \right| + \\ &\quad + \left| 2\hat{x}_a\hat{y}_a^2 - 2x_a y_a^2 \right| + \left| 2\hat{x}_a\hat{z} - 2x_a z \right| + \left| 2\hat{x}_a\hat{y}_a\hat{z} - 2x_a y_a z \right| + \\ &\quad + \left| 2\hat{x}_a^2 - 2x_a^2 \right| + \left| 2\hat{x}_a^2\hat{y}_a - 2x_a^2 y_a \right|.\end{aligned}$$

Wykorzystując (3.134), możemy dalej szacować

$$\begin{aligned}
|\ddot{x}_a - \ddot{\hat{x}}_a| &\leq \left| 2f(x_a + \kappa)(y_a + \kappa)(z + \kappa)^2 - 2f(x_a)y_az^2 \right| + \\
&\quad + \left| 2f(x_a + \kappa)(x_a + \kappa)(y_a + \kappa)(z + \kappa) - 2f(x_a)x_ay_az \right| + \\
&\quad + |7,6(y_a + \kappa) - 7,6y_a| + |7,6(y_a + \kappa)(z + \kappa) - 7,6y_az| + \\
&\quad + \left| 2(y_a + \kappa)^2(z + \kappa) - 2y_a^2z \right| + \left| 2(x_a + \kappa)(y_a + \kappa)^2 - 2x_ay_a^2 \right| \\
&\quad + \left| 2(x_a + \kappa)(z + \kappa) - 2x_az \right| + \left| 2(x_a + \kappa)(y_a + \kappa)(z + \kappa) - 2x_ay_az \right| + \\
&\quad + \left| 2(x_a + \kappa)^2 - 2x_a^2 \right| + \left| 2(x_a + \kappa)^2(y_a + \kappa) - 2x_a^2y_a \right|.
\end{aligned}$$

Z monotoniczności funkcji  $f$  mamy  $f(x_a) < f(x_a + \kappa) = \frac{2(x_a + \kappa)^8}{(0,3)^8 + (x_a + \kappa)^8} < 2$ . Wykorzystamy te nierówności w dalszym obliczaniu różnicy  $|\ddot{x}_a - \ddot{\hat{x}}_a|$ . Otrzymujemy

$$\begin{aligned}
|\ddot{x}_a - \ddot{\hat{x}}_a| &\leq 4 \left| \kappa z^2 + 2\kappa^2 z + \kappa^3 + 2\kappa y_a z + \kappa^2 y_a \right| + \\
&\quad + 4 \left| \kappa(x_ay_a + y_az + zx_a) + \kappa^2(x_a + y_a + z) + \kappa^3 \right| + \\
&\quad + 7,6 |\kappa| + 7,6 \left| \kappa(y_a + z) + \kappa^2 \right| + 2 \left| y_a^2 \kappa + 2y_az \kappa + 2y_a \kappa^2 + z \kappa^2 + \kappa^3 \right| + \\
&\quad + 2 \left| 2x_ay_a \kappa + x_a \kappa^2 + y_a^2 \kappa + 2y_a \kappa^2 + \kappa^3 \right| + 2 \left| \kappa(x_a + z) + \kappa^2 \right| + \\
&\quad + 2 \left| \kappa(x_ay_a + y_az + zx_a) + \kappa^2(x_a + y_a + z) + \kappa^3 \right| + 2 \left| 2x_a \kappa + \kappa^2 \right| + \\
&\quad + 2 \left| x_a^2 \kappa + 2x_ay_a \kappa + 2x_a \kappa^2 + y_a \kappa^2 + \kappa^3 \right| \leq \\
&\leq 4 \cdot \left( 3\kappa + 4 \cdot \frac{\kappa}{1000} \right) + 4 \cdot \left( 3\kappa + 4 \cdot \frac{\kappa}{1000} \right) + 7,6\kappa + 7,6 \cdot \left( 2\kappa + \frac{\kappa}{1000} \right) + \\
&\quad + 2 \cdot \left( 3\kappa + 4 \cdot \frac{\kappa}{1000} \right) + 2 \cdot \left( 2\kappa + 5 \cdot \frac{\kappa}{1000} \right) + 2 \cdot \left( 2\kappa + \frac{\kappa}{1000} \right) + \\
&\quad + 2 \cdot \left( 3\kappa + 4 \cdot \frac{\kappa}{1000} \right) + 2 \cdot \left( 2\kappa + \frac{\kappa}{1000} \right) + 2 \cdot \left( 3\kappa + 4 \cdot \frac{\kappa}{1000} \right) = \\
&\leq 76,8\kappa + 0,1\kappa = 76,9\kappa = \frac{76,9 \cdot 11}{100000} = \frac{845,9}{100000} < \frac{9}{1000}.
\end{aligned}$$

Pokazaliśmy, że dla  $m \leq 200000$  mamy

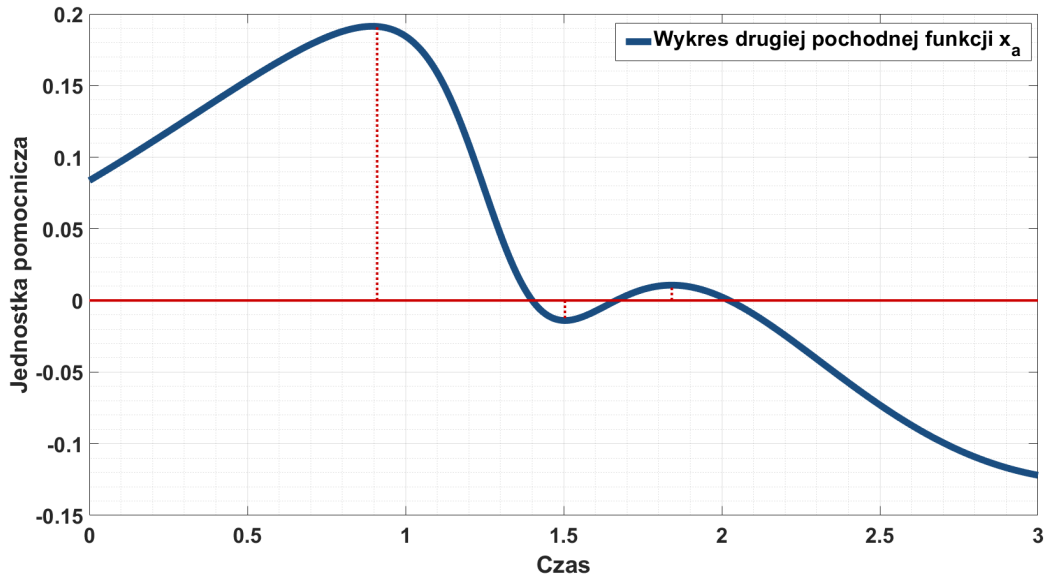
$$|\ddot{x}_a(t_m) - \ddot{\hat{x}}_a(t_m)| \leq \frac{9}{1000}. \quad (3.135)$$

Rysunek 3.5 przedstawia wykres drugiej pochodnej funkcji  $x_a$ . Na czerwono zaznaczono ekstrema lokalne drugiej pochodnej, które są w następujących punktach:

$$t_{91000} = 0,91, \quad t_{150415} = 1,50415, \quad t_{184189} = 1,84189.$$

Z programu MATLAB odczytujemy obliczone wartości w tych punktach:

$$\ddot{\hat{x}}_a(0,91) = 0,1912, \quad \ddot{\hat{x}}_a(1,50415) = -0,0139, \quad \ddot{\hat{x}}_a(1,84189) = 0,0106. \quad (3.136)$$



Rys. 3.5. Wykres drugiej pochodnej funkcji  $x_a$  z zaznaczonymi ekstremami lokalnymi

Łącząc wzory (3.135) oraz (3.136), otrzymujemy

$$\begin{aligned}
 \ddot{x}_a(0,91) &> \ddot{\hat{x}}_a(0,91) - \frac{9}{1000} > 0, \\
 \ddot{x}_a(1,50415) &< \ddot{\hat{x}}_a(1,50415) + \frac{9}{1000} < 0, \\
 \ddot{x}_a(1,84189) &> \ddot{\hat{x}}_a(1,84189) - \frac{9}{1000} > 0.
 \end{aligned} \tag{3.137}$$

Oznacza to, że istnieją takie punkty  $s_1 \in (0,91; 1,50415)$  oraz  $s_2 \in (1,50415; 1,84189)$ , że

$$\ddot{x}_a(s_1) = 0 \quad \text{oraz} \quad \ddot{x}_a(s_2) = 0.$$

Funkcja  $x_a$  ma zatem co najmniej 2 punkty przegięcia, więc ma wzrost diauksyczny. Pokazaliśmy, że błąd metody Rungego-Kutty 4 rzędu jest mniejszy niż wartości otrzymane z symulacji numerycznych, więc występuje odpowiednia liczba zmian znaków pochodnej.

# Rozdział 4

## Różne skale czasowe

### 4.1 Wprowadzenie

Modelowanie procesów biologicznych, społecznych czy epidemiologicznych często prowadzi do złożonych układów z dużą liczbą równań różniczkowych, w których występują parametry o wartościach zróżnicowanych do tego stopnia, że można wręcz mówić o różnych skalach tych parametrów. Wynika to z uwzględnienia w jednym modelu procesów, których szybkości znacznie się od siebie różnią. Prowadzi to do wyodrębnienia dwóch lub więcej skal czasowych, najczęściej szybkiej i wolnej. Symulacje numeryczne tego typu modeli nie są wiarygodne ze względu na występowanie dużych i małych parametrów i związanych z tym artefaktów numerycznych, dokładniej występowaniem zjawiska sztywności modelu (ang. *stiffness*) [94, 95, 96]. W wielu przypadkach występuje dominująca skala czasowa (tak zwana  $\mathcal{O}(1)$ ), dzięki czemu można zredukować liczbę równań, korzystając na przykład z metod małego parametru [97], nie redukując przy tym dynamiki modelu. Analizując modele opisujące zjawiska, w których występują procesy w różnych skalach czasowych, badałem warunki wystarczające do wystąpienia dynamiki diauksycznej. W 2019 roku zaproponowałem model matematyczny, który dostarcza wiarygodnego wyjaśnienia wyników eksperymentalnych, w których zaobserwowano, że dynamika aktywacji kompleksów białka CDK1 z cykliną B podczas cyklu komórkowego ma charakter diauksyczny [2]. W rozdziale 3 opisałem wspomniany wyżej model, przeprowadziłem też jego analizę matematyczną i numeryczną oraz dowód wspomagany komputerowo, gdzie pokazałem występowanie wzrostu diauksycznego.

Zainspirowany uzyskanymi rezultatami skupiłem się na stworzeniu sformalizowanego opisu matematycznego dynamiki diauksycznej. Za pomocą metod małego parametru pokazałem, że badanie istnienia wzrostu diauksycznego dla zmiennej o wolniejszej dynamice w modelu dwuwymiarowym można uprościć do badania dynamiki diauksycznej rozwiązania równania różniczkowego jednej zmiennej. W podrozdziale 4.2 przeprowadzę analizę wzrostu diauksycznego w przypadku jednowymiarowym. Zaproponuję warunek wystarczający na wystąpienie dynamiki diauksycznej, a także podam dokładne liczby punktów przegięcia w zależności od danych początkowych. W następnym podrozdziale 4.3 porównam rozwiąza-

nie układu równań z małym parametrem z rozwiązaniem układu zredukowanego do jednej zmiennej, pokazując, że wzrost diauksyczny jest niezmiennikiem takiej redukcji.

Przedstawione w tym rozdziale wyniki ukazały się w pracy [3], która zgodnie z wiedzą autora, po raz pierwszy proponuje podstawy matematyczne dynamiki diauksycznej.

## 4.2 Przypadek jednowymiarowy

Zacniemy od scharakteryzowania warunków istnienia dynamiki diauksycznej w jednowymiarowym układzie autonomicznym. Niech  $f : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}$  będzie funkcją ciągłą spełniającą następujące warunki:

$$(a) \quad f(0) = f(1) = 0, \quad (4.1a)$$

$$(b) \quad f(x) > 0 \quad \forall x \in (0, 1), \quad (4.1b)$$

$$(c) \quad f \in C^2([0, 1]), \quad (4.1c)$$

$$(d) \quad |f'(x)| + |f''(x)| > 0 \quad \text{dla każdego } x \in [0, 1], \quad (4.1d)$$

przy czym pochodne  $f'(0)$ ,  $f'(1)$ ,  $f''(0)$ ,  $f''(1)$  rozumiemy jako pochodne jednostronne, to znaczy

$$\begin{aligned} f'(0) &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{f(h) - f(0)}{h}, & f'(1) &= \lim_{h \rightarrow 0^-} \frac{f(1+h) - f(1)}{h}, \\ f''(0) &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{f'(h) - f'(0)}{h}, & f''(1) &= \lim_{h \rightarrow 0^-} \frac{f'(1+h) - f'(1)}{h}, \end{aligned}$$

Rozważmy następujące zagadnienie Cauchy'ego

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x), \\ x(0) &= x_0, \end{aligned} \quad (4.2)$$

gdzie  $x_0 \in (0, 1)$ .

Na podstawie definicji 1.2, aby określić, kiedy rozwiązanie  $x = x(t)$  zagadnienia Cauchy'ego (4.2) ma wzrost diauksyczny, musimy zająć się analizą punktów przegięcia funkcji  $x = x(t)$  w przedziale  $t > 0$ . W tym celu zdefiniujemy zbiór  $\mathbb{W}_1$  w następujący sposób:

$$\mathbb{W}_1 = \{x \in [0, 1] : f'(x) = 0\}.$$

Możemy wtedy sformułować poniższe stwierdzenie.

**Stwierdzenie 4.1.** *Zbiór  $\mathbb{W}_1$  jest skończony.*

*Dowód.* Przypuśćmy nie wprost, że zbiór  $\mathbb{W}_1$  jest nieskończony. Zbiór  $\mathbb{W}_1$  jest ograniczony ( $\mathbb{W}_1 \subset [0, 1]$ ) oraz domknięty (jako przeciwobraz zbioru domkniętego  $\{0\}$ ), więc jest zwarty. Istnieje zatem w tym zbiorze zbieżny ciąg  $(a_n)_{n \in \mathbb{N}}$  wraz jego granicą  $a_\infty = \lim_{n \rightarrow \infty} a_n$ . Na mocy (4.1c) obliczamy  $f''(a_\infty)$ . Mamy

$$f''(a_\infty) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{f'(a_n) - f'(a_\infty)}{a_n - a_\infty} = \frac{0}{a_n - a_\infty} = 0.$$

Z otrzymanej równości wnioskujemy, że  $|f'(a_\infty)| + |f''(a_\infty)| = 0$ , a to przeczy założeniu 4.1d. Oznacza to, że  $\mathbb{W}_1$  jest zbiorem skończonym. ■

Dalej zdefiniujemy

$$\mathbb{W} = \{x \in (0, 1) : \exists \varepsilon > 0 \quad \forall \eta_1, \eta_2 \in (0, \varepsilon) \quad f'(x - \eta_1) \cdot f'(x + \eta_2) < 0\}.$$

Do zbioru  $\mathbb{W}$  należą punkty z przedziału  $(0, 1)$ , w których pochodna zmienia znak. Bezpośrednio z definicji zbiorów  $\mathbb{W}_1$  oraz  $\mathbb{W}$  wnioskujemy, że  $\mathbb{W} \subseteq \mathbb{W}_1$ , więc ze stwierdzenia 4.1 natychmiast wnioskujemy, że  $\mathbb{W}$  jest zbiorem skończonym. Oznaczmy liczbę jego elementów oznaczmy przez  $n$ . Możemy zatem napisać

$$\mathbb{W} = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}, \tag{4.3}$$

gdzie  $0 < x_1 < x_2 < \dots < x_n < 1$ .

**Stwierdzenie 4.2.** *Liczba  $n$  (liczba elementów zbioru  $\mathbb{W}$ ) jest nieparzysta.*

*Dowód.* Pokażemy najpierw, że  $n > 0$ . Z założeń (4.1a) oraz (4.1b) widzimy, że istnieje  $\varepsilon > 0$ , takie że  $f'(x) > 0$  dla każdego  $x \in (0, \varepsilon)$  oraz  $f'(x) < 0$  dla każdego  $x \in (1 - \varepsilon, 1)$ . Na mocy powyższego, z założenia (4.1c) oraz skończoności  $\mathbb{W}$  wnioskujemy, że istnieje  $x^* \in (0, 1)$  oraz  $\delta > 0$  taka, że  $f'(x^* + \eta) \cdot f'(x^* - \eta) < 0$  dla każdego  $\eta \in (0, \delta)$ . Zatem  $x^* \in \mathbb{W}$ , co oznacza, że  $\mathbb{W}$  jest zbiorem niepustym. Przypuśćmy nie wprost, że liczba  $n$  jest parzysta, czyli  $n = 2m$  dla pewnej liczby naturalnej  $m$ . Wtedy z definicji  $\mathbb{W}$  i powyższych rozważań stwierdzamy, że

- $f'(x) > 0$  dla  $x \in (0, x_1) \cup (x_2, x_3) \cup \dots \cup (x_{2m}, 1)$ ,
- $f'(x) < 0$  dla  $x \in (x_1, x_2) \cup (x_3, x_4) \cup \dots \cup (x_{2m-1}, x_{2m})$ .

W szczególności mamy  $f'(x) > 0$  dla  $x \in (x_{2m}, 1)$  oraz  $f'(x) < 0$  dla  $x \in (1 - \varepsilon, 1)$ . Otrzymana sprzeczność dowodzi, że liczba  $n$  jest liczbą nieparzystą. ■

Następujące twierdzenie pokazuje ściśle powiązanie liczby punktów przegięcia rozwiązania  $x = x(t)$  zagadnienia Cauchy'ego (4.2) z elementami zbioru  $\mathbb{W}$ .

**Twierdzenie 4.3.** *Załóżmy, że (4.1a), (4.1b), (4.1c), (4.1d) są spełnione. Wtedy liczba punktów przegięcia rozwiązania  $x = x(t)$  zagadnienia Cauchy'ego (4.2) dla  $t > 0$  wynosi*

- $n$ , jeśli  $x_0 \in (0, x_1)$ ,
- $n - k$ , jeśli  $x_0 \in [x_k, x_{k+1})$ , gdzie  $k \in \{1, 2, \dots, n - 1\}$ ,
- $0$ , jeśli  $x_0 \in [x_n, 1)$ ,

gdzie  $x_1, x_2, \dots, x_n$  są zdefiniowane w (4.3).

*Dowód.* Badając punkty przegięcia, należy sprawdzić, kiedy druga pochodna zmienia znak. Dla  $t > 0$  mamy

$$\ddot{x}(t) = \frac{d}{dt}\dot{x}(t) = \frac{d}{dt}f(x) = f'(x) \cdot \dot{x} = f'(x)f(x).$$

Z założenia (4.1b) stwierdzamy, że  $\ddot{x}(t)$  zmienia znak wtedy i tylko wtedy, gdy  $f'(x)$  zmienia znak, czyli w punktach  $x_1, x_2, \dots, x_n$  należących do zbioru  $\mathbb{W}$ . Na podstawie założeń (4.1a), (4.1b) i (4.1c) rozwiązanie  $x = x(t)$  zagadnienia Cauchy'ego (4.2) jest jednoznaczne oraz jest rosnącą funkcją dla  $t \geq 0$ , taką że

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 1.$$

Wobec tego  $x(t) \in [x_0, 1)$  oraz dla każdego  $x^* \in [x_0, 1)$  istnieje dokładnie jedno  $t^* \geq 0$ , takie że  $x(t^*) = x^*$ . Oznacza to, że jeśli dla jakiegoś  $t^* > 0$  mamy  $x(t^*) \in \mathbb{W}$ , to w punkcie  $t = t^*$  funkcja  $x(t)$  ma punkt przegięcia. Mamy zatem następujące przypadki.

- Jeśli  $x_0 \in (0, x_1)$ , to wtedy istnieje  $t_l > 0$  takie, że  $x(t_l) = x_l$  dla każdego  $l \in \{1, 2, \dots, n\}$ . Wtedy liczba punktów przegięcia wynosi  $n$ .
- Jeśli  $x_0 \in [x_k, x_{k+1})$ , gdzie  $k \in \{1, 2, \dots, n-1\}$ , wtedy istnieje  $t_l > 0$  takie, że  $x(t_l) = x_l$  dla każdego  $l \in \{k+1, k+2, \dots, n\}$ . Zatem liczba punktów przegięcia wynosi tyle, ile punktów ze zbioru  $\mathbb{W}$  jest osiąganym. W tym przypadku są to punkty  $x_{k+1}, x_{k+2}, \dots, x_n$  i jest ich  $n - k$ .
- Jeśli  $x_0 \in [x_n, 1)$ , wtedy dla każdego  $x \in (x_n, 1)$  mamy  $f'(x) < 0$ . Oznacza to, że liczba punktów przegięcia wynosi 0.

■

Popatrzmy teraz na wypukłość rozwiązania  $x = x(t)$  zagadnienia Cauchy'ego (4.2) w prawym otoczeniu punktu  $t = 0$ . Wiemy, że  $f'(x) < 0$  w lewym otoczeniu punktu  $x = 1$ , więc dla  $x_0 \in (x_n, 1)$  funkcja  $x(t)$  jest wklęsła dla każdego  $t > 0$ , więc w szczególności w prawym otoczeniu punktu  $t = 0$  również. Zmniejszając wartość  $x_0$ , zwiększamy liczbę punktów przegięcia funkcji  $x(t)$ , co oznacza, że wypukłość funkcji  $x(t)$  w prawym otoczeniu punktu  $t = 0$  zależy od liczby punktów przegięcia. Łatwo stwierdzić, że jeśli liczba punktów przegięcia jest parzysta, to funkcja  $x(t)$  w prawym otoczeniu punktu  $t = 0$  jest wklęsła, natomiast jeśli liczba ta jest nieparzysta —  $x(t)$  jest wypukła. Na podstawie stwierdzenia 4.2 oraz twierdzenia 4.3 otrzymujemy, że

- Jeśli  $x_0 \in (0, x_1)$ , to liczba punktów przegięcia wynosi  $n$ , co jest liczbą nieparzystą.
- Jeśli  $x_0 \in (x_k, x_{k+1})$ , to liczba punktów przegięcia wynosi  $n - k$ , co jest liczbą nieparzystą dla  $k$  parzystego oraz liczbą parzystą dla  $k$  nieparzystego.
- Jeśli  $x_0 \in (x_n, 1)$ , to liczba punktów przegięcia wynosi 0, co jest liczbą parzystą.

Podsumujmy to w poniższym wniosku.



**Wniosek 4.4.** *Mamy następujące dwie sytuacje:*

- $x(t)$  jest funkcją wypukłą w prawym otoczeniu punktu  $t = 0$  (rys. 4.1), gdy

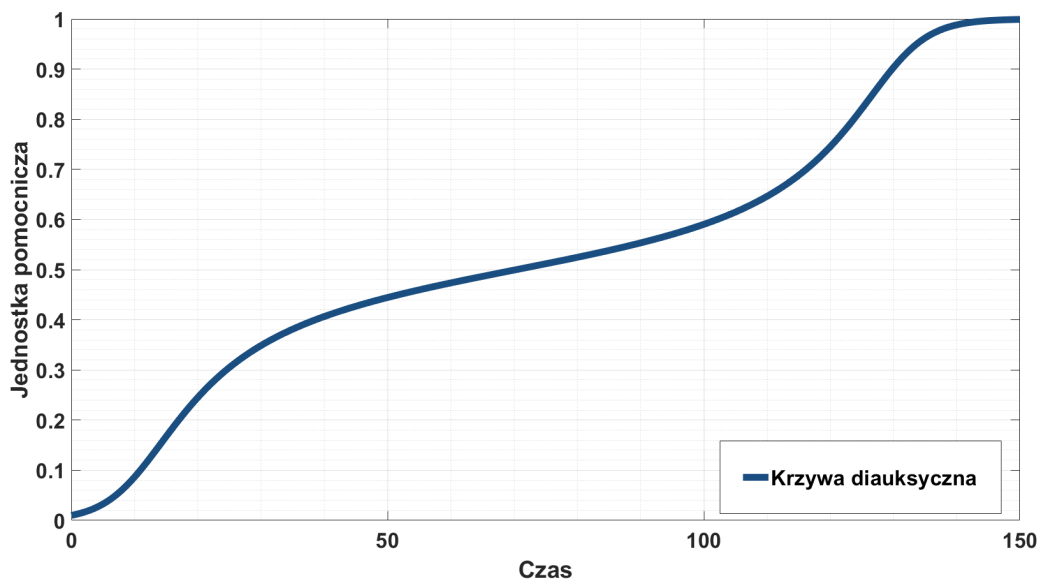
$$x_0 \in (0, x_1) \cup (x_2, x_3) \cup \dots \cup (x_{n-1}, x_n),$$

- $x(t)$  jest funkcją wklęsłą w prawym otoczeniu punktu  $t = 0$  (rys. 4.2), gdy

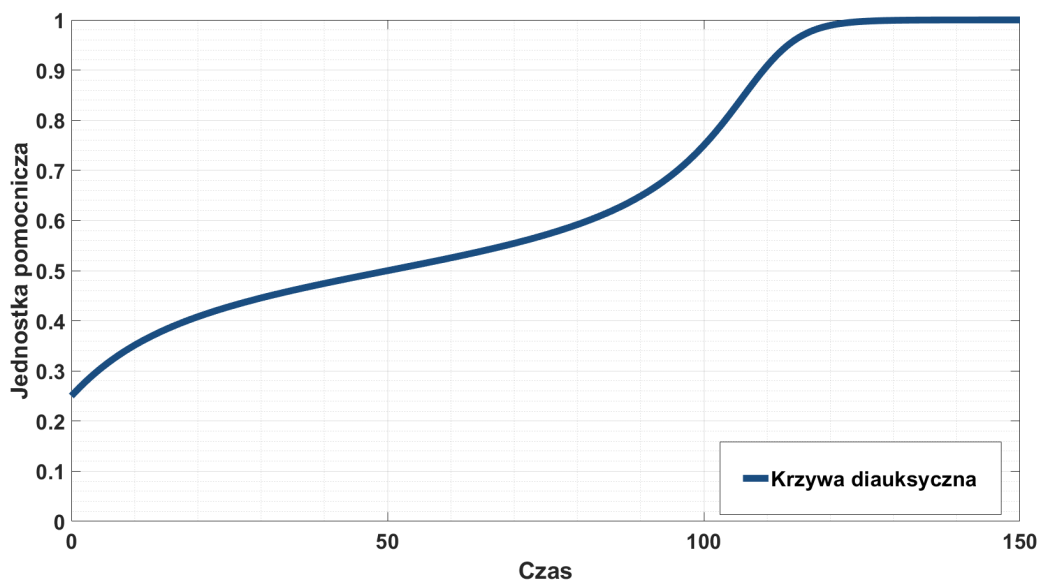
$$x_0 \in (x_1, x_2) \cup (x_3, x_4) \cup \dots \cup (x_n, 1),$$

gdzie  $n$  jest zdefiniowane jak we wzorze (4.3).

Poniższe rysunki obrazują dwie sytuacje opisane w powyższym wniosku. Rysunek 4.1 przedstawia krzywą, która jest wypukła w prawym otoczeniu punktu  $t = 0$ , natomiast na rysunku 4.2 możemy zobaczyć, że krzywa w otoczeniu punktu  $t = 0$  jest wklęsła.



Rys. 4.1. Przykład krzywej diauksycznej, która jest wypukła w prawym otoczeniu punktu  $t = 0$ . Krzywa ma 3 punkty przegięcia, a  $x_0 \in (0, x_1)$ , gdzie  $x_1$  jest zdefiniowane jak w (4.3)



Rys. 4.2. Przykład krzywej diauksycznej, która jest wklęsła w prawym otoczeniu punktu  $t = 0$ . Krzywa ma 2 punkty przegięcia, a  $x_0 \in (x_1, x_2)$ , gdzie  $x_1$  i  $x_2$  są zdefiniowane jak w (4.3)

Rozważmy szczególną postać funkcji  $f$  w równaniu (4.2):

$$f(x) = x(1-x)g(x). \quad (4.4)$$

Sformułujemy stwierdzenie, w którym zaprezentujemy pewną klasę funkcji  $g$ , dla których rozwiązanie zagadnienia Cauchy'ego (4.2) ma wzrost diauksyczny.

**Stwierdzenie 4.5.** Niech  $g : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}$  będzie ciągłą funkcją o następujących własnościach:

- (a)  $g(x) > 0$  dla każdego  $x \in (0, 1)$ ,
- (b)  $g \in C^2([0, 1])$ , przy czym pochodne  $g'(0)$ ,  $g'(1)$ ,  $g''(0)$ ,  $g''(1)$  rozumiemy jako pochodne jednostronne, to znaczy

$$\begin{aligned} g'(0) &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{g(h) - g(0)}{h}, & g'(1) &= \lim_{h \rightarrow 0^-} \frac{g(1+h) - g(1)}{h}, \\ g''(0) &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{g'(h) - g'(0)}{h}, & g''(1) &= \lim_{h \rightarrow 0^-} \frac{g'(1+h) - g'(1)}{h}, \end{aligned}$$

- (c)  $g$  ma dokładnie  $k$  minimów  $0 < \alpha_1 < \alpha_2 < \dots < \alpha_k < 1$ , dokładnie  $k - 1$  maksimów  $\beta_i \in (\alpha_i, \alpha_{i+1})$  dla  $i \in \{1, 2, \dots, k-1\}$  oraz istnieją  $\beta_0 \in (0, \alpha_1)$  i  $\beta_k \in (\alpha_k, 1)$ , które spełniają

$$g(\alpha_j) \leq \omega < \min \left\{ \frac{\beta_j(1-\beta_j)g(\beta_j)}{\alpha_j(1-\alpha_j)}, \frac{\beta_{j-1}(1-\beta_{j-1})g(\beta_{j-1})}{\alpha_j(1-\alpha_j)} \right\}$$

gdzie  $j \in \{1, \dots, k\}$  oraz  $\omega > 0$  jest odpowiednio małe.

Wtedy rozwiązanie  $x = x(t)$  zagadnienia Cauchy'ego (4.2) z warunkiem początkowym  $x_0 \in (0, x_1)$  i funkcją  $f$  zdefiniowaną jak w (4.4) ma  $2k + 1$  punktów przegięcia w  $[0, +\infty)$ .

*Dowód.* Na podstawie twierdzenia 4.3, aby wyznaczyć liczbę punktów przegięcia zagadnienia Cauchy'ego 4.2, musimy ustalić liczbę elementów zbioru  $\mathbb{W}$ . W tym celu obliczymy pochodną funkcji  $f$ , zdefiniowanej wzorem (4.4) — założenie (b) gwarantuje odpowiednią gładkość funkcji  $g$ , a tym samym funkcji  $f$ . Obliczmy

$$f'(x) = (x(1-x)g(x))' = (1-2x)g(x) + x(1-x)g'(x). \quad (4.5)$$

Założenie (a) gwarantuje, że  $f(x) > 0$  dla każdego  $x \in (0, 1)$ , więc funkcja  $x$  jest rosnąca. Z założenia (c) dla każdego  $j \in \{1, 2, \dots, k\}$  i dostatecznie małej  $\omega > 0$  mamy:

$$\begin{aligned} f(\alpha_j) &= \alpha_j(1-\alpha_j)g(\alpha_j) \leq \alpha_j(1-\alpha_j)\omega < \beta_j(1-\beta_j)g(\beta_j) = f(\beta_j), \\ f(\alpha_j) &= \alpha_j(1-\alpha_j)g(\alpha_j) \leq \alpha_j(1-\alpha_j)\omega < \beta_{j-1}(1-\beta_{j-1})g(\beta_{j-1}) = f(\beta_{j-1}), \\ f(0) &= 0 < f(\beta_0), \quad f(1) = 0 < f(\beta_k). \end{aligned}$$

Z twierdzenia Lagrange'a o wartości średniej i z powyższych nierówności otrzymujemy, że

- istnieje  $\xi_0 \in (0, \beta_0)$ , takie że

$$f'(\xi_0) = \frac{f(\beta_0) - f(0)}{\beta_0 - 0} > 0,$$

- istnieje  $\xi_i \in (\alpha_i, \beta_i)$  dla  $i \in \{1, 2, \dots, k\}$ , takie że

$$f'(\xi_i) = \frac{f(\beta_i) - f(\alpha_i)}{\beta_i - \alpha_i} > 0,$$

- istnieje  $\zeta_i \in (\beta_{i-1}, \alpha_i)$  dla  $i \in \{1, 2, \dots, k\}$ , takie że

$$f'(\zeta_i) = \frac{f(\alpha_i) - f(\beta_{i-1})}{\alpha_i - \beta_{i-1}} < 0,$$

- istnieje  $\zeta_k \in (\beta_k, 1)$ , takie że

$$f'(\zeta_k) = \frac{f(1) - f(\beta_k)}{1 - \beta_k} < 0.$$

Pochodna funkcji  $f$  na podstawie założenia (b) ma własność Darboux. Oznacza to, że

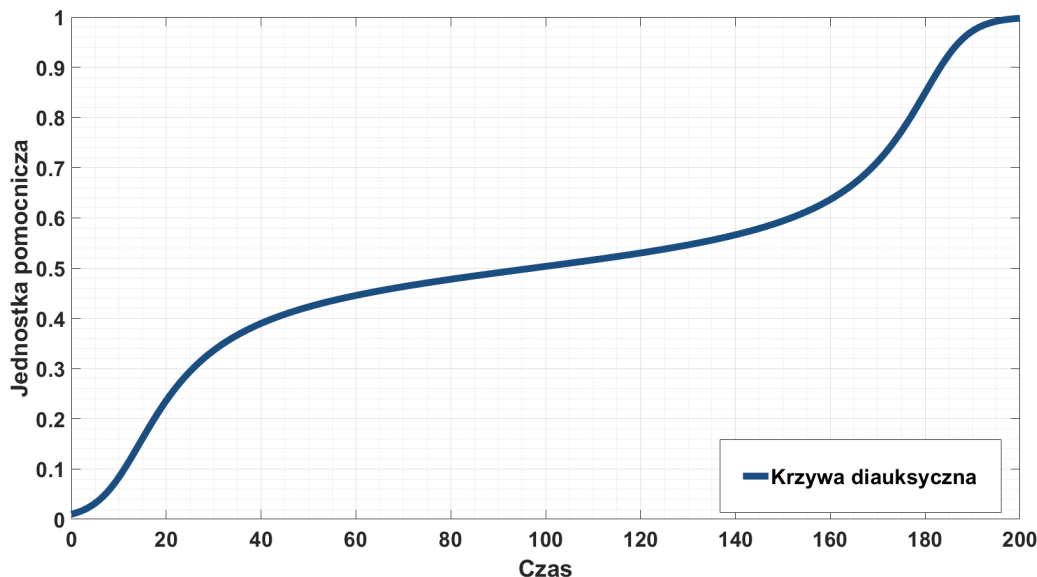
- istnieje  $x_j \in (\xi_{j-1}, \zeta_{j-1})$  dla  $j \in \{1, 2, \dots, k+1\}$ , takie że  $f'(x_j) = 0$  oraz dla  $x = x_j$  następuje zmiana znaku pochodnej,
- istnieje  $x_{k+1+j} \in (\zeta_{j-1}, \xi_j)$  dla  $j \in \{1, 2, \dots, k\}$ , takie że  $f'(x_{k+1+j}) = 0$  oraz dla  $x = x_{k+1+j}$  następuje zmiana znaku pochodnej.

Wynika stąd, że dla funkcji  $f$ , zdefiniowanej wzorem (4.4) punkty  $x_1, x_2, \dots, x_{2k+1}$  są elementami zbioru  $\mathbb{W}$ , to jest

$$\mathbb{W} = \{x_1, x_2, \dots, x_{2k+1}\}.$$

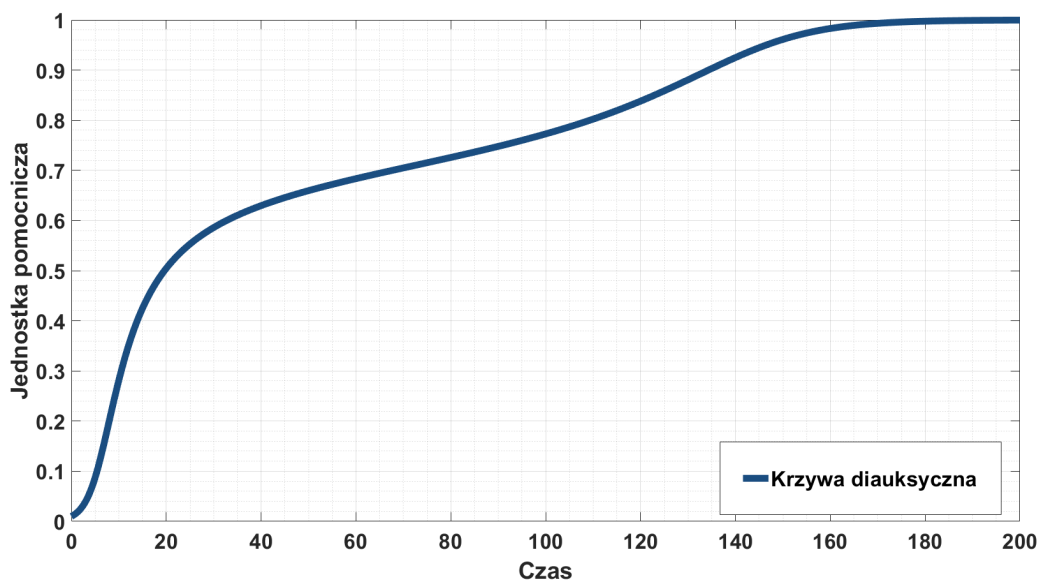
Z twierdzenia 4.3 otrzymujemy, że jeśli  $x_0 \in (0, x_1)$ , to liczba punktów przegięcia rozwiązania  $x = x(t)$  zagadnienia Cauchy'ego (4.2) w  $[0, +\infty)$  jest równa  $n$ , czyli liczbie elementów zbioru  $\mathbb{W}$ , więc u nas  $n = 2k + 1$ . ■

**Przykład 4.6.** Niech  $g(x) = (x - \alpha)^2 + \omega$ , gdzie  $\alpha \in (0, 1)$  oraz  $\omega > 0$  jest odpowiednio małe. Funkcja  $g$  jest funkcją kwadratową i ma jedno minimum  $\alpha_1 = \alpha$ . Oznacza to, że liczba  $k$  ze stwierdzenia 4.5 jest równa 1, więc zgodnie z tezą tego stwierdzenia rozwiązanie  $x = x(t)$  zagadnienia Cauchy'ego (4.2) dla  $t > 0$  z warunkiem początkowym  $x_0 \in (0, x_1)$  i funkcją  $f$  zdefiniowaną jak w (4.4) ma  $2k + 1 = 3$  punkty przegięcia — zobacz rysunki 4.3 oraz 4.4.

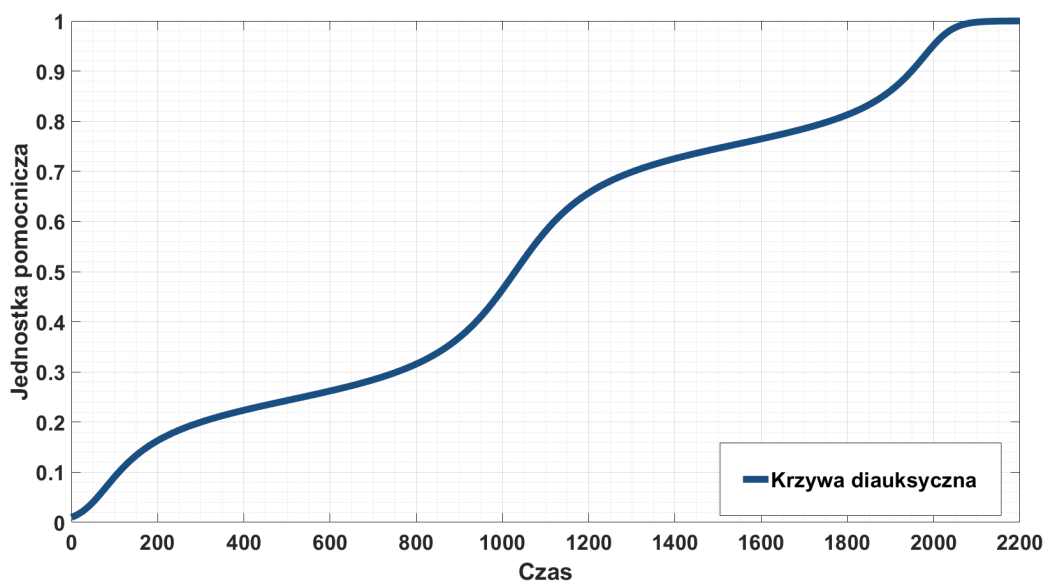


Rys. 4.3. Wykres krzywej diauksycznej z przykładu 4.6, która ma 3 punkty przegięcia, zaś  $x_0 \in (0, x_1)$ , gdzie  $x_1$  jest takie jak w (4.3). Wartości parametrów wykorzystane w symulacji:  $\alpha = 0,5$ ,  $\omega = 0,005$ ,  $x_0 = 0,01$

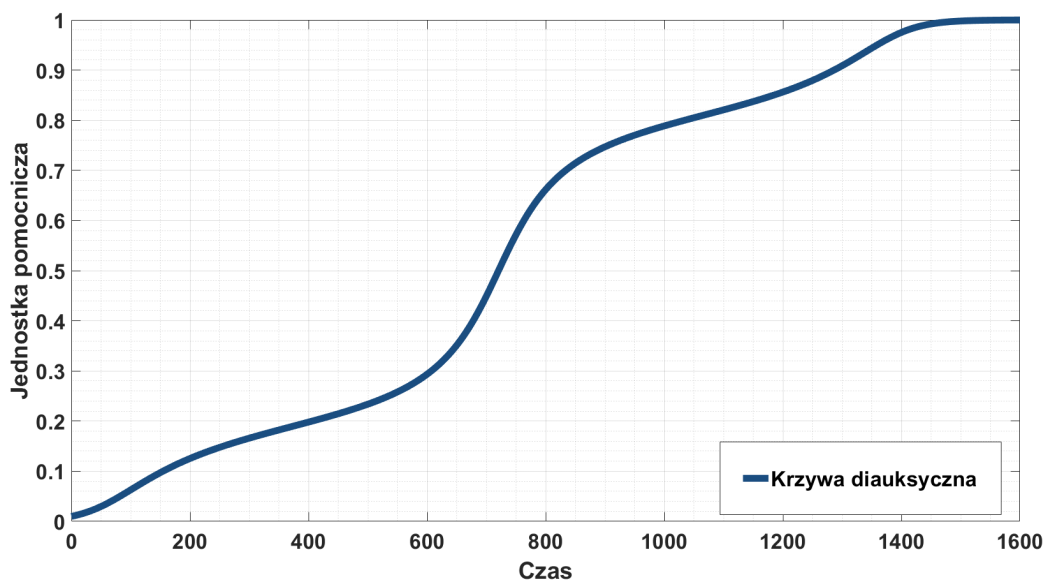
**Przykład 4.7.** Niech  $g(x) = (x - \alpha)^2(x - \beta)^2 + \omega$ , gdzie  $0 < \alpha < \beta < 1$  oraz  $\omega > 0$  jest odpowiednio małe. Funkcja  $g$  ma dwa minima:  $\alpha_1 = \alpha$  oraz  $\alpha_2 = \beta$ , czyli  $k = 2$  w stwierdzeniu 4.5, i dalej wnioskujemy, że rozwiązanie  $x = x(t)$  zagadnienia Cauchy'ego (4.2) dla  $t > 0$  z warunkiem początkowym  $x_0 \in (0, x_1)$  i funkcją  $f$  zdefiniowaną jak w (4.4) ma  $2k + 1 = 5$  punktów przegięcia — zobacz rysunki 4.5 oraz 4.6.



Rys. 4.4. Wykres krzywej diauksycznej z przykładu 4.6, która ma 3 punkty przegięcia, zaś  $x_0 \in (0, x_1)$ , gdzie  $x_1$  jest takie jak w (4.3). Wartości parametrów wykorzystane w symulacji:  $\alpha = 0,7$ ,  $\omega = 0,01$ ,  $x_0 = 0,01$



Rys. 4.5. Przykład krzywej diauksycznej, opisanej w przykładzie 4.7, która ma 5 punktów przegięcia, zaś  $x_0 \in (0, x_1)$ , gdzie  $x_1$  jest zdefiniowane jak w (4.3). Podczas symulacji przyjęliśmy następujące wartości parametrów:  $\alpha = 0,25$ ,  $\beta = 0,75$ ,  $\omega = 0,001$  oraz  $x_0 = 0,01$



Rys. 4.6. Przykład krzywej diauksycznej, opisaney w przykladzie 4.7, która ma 5 punktów przegięcia, zaś  $x_0 \in (0, x_1)$ , gdzie  $x_1$  jest zdefiniowane jak w (4.3). Podczas symulacji przyjęliśmy następujące wartości parametrów:  $\alpha = 0,2$ ,  $\beta = 0,8$ ,  $\omega = 0,002$  oraz  $x_0 = 0,01$

Przykłady 4.6 i 4.7 są szczególnymi przypadkami równań dynamiki replikatorowej w ewolucyjnych grach z wieloma graczami. Przykład 4.6 odnosi się do gier trzyosobowych (porównaj podrozdział 4.2.1), zaś przykład 4.7 — do gier pięciosobowych [98, 99, 100].

### 4.2.1 Równanie dynamiki replikatorowej

Rozważmy grę ewolucyjną z dwiema strategiami  $\uparrow$  oraz  $\downarrow$  w nieskończonej populacji. Zmienne  $x$  oraz  $1 - x$  są częstościami wyboru odpowiednio strategii  $\uparrow$  oraz  $\downarrow$ . W przypadku trzech graczy rozważmy następującą macierz wypłat

	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$
$\uparrow$	$a_1$	$a_2$	$a_3$
$\downarrow$	$b_1$	$b_2$	$b_3$

gdzie  $a_i, b_i, i = 1, 2, 3$ , są odpowiednimi wypłatami gracza wierszowego, to jest grającego strategią wskazaną przez wiersz przeciwko strategiom wybranym przez dwóch pozostałych graczy — wskazanych przez kolumnę. Dla uproszczenia założymy, że wszystkie wypłaty są liczbami nieujemnymi.

Wyznamy teraz ewolucję częstości wyboru strategii  $\uparrow$ , to jest  $x = x(t)$ . Częstość wyboru strategii  $\downarrow$  wyraża się za pomocą  $1 - x(t)$ , więc w dalszej części będziemy rozważać tylko ewolucję  $x$ . W tym celu napiszemy równanie dynamiki replikatorowej [99]. Zgodnie z postulatem Darwina tempo wzrostu liczby graczy wybierających daną strategię (u nas

$\uparrow$ ) w populacji jest proporcjonalne (przyjmuje się dla uproszczenia, że równe) do wypłaty tej strategii [100]. W języku częstości postulat ten ma następującą formę: tempo zmiany  $\dot{x}/x$  częstości strategii  $\uparrow$  w populacji jest różnicą między wypłatą strategii  $\uparrow$  a średnią wypłatą w populacji. Na tej podstawie możemy napisać następujące równanie dynamiki replikatorowej

$$\frac{dx}{dt} = x(u(\uparrow) - \bar{u}), \quad (4.6)$$

gdzie  $u(S)$  jest wypłatą strategii  $S$ , zaś  $\bar{u}$  – średnią wypłatą w całej populacji. Zauważmy, że  $\bar{u} = xu(\uparrow) + (1-x)u(\downarrow)$  i podstawmy to prawej strony równania (4.6), otrzymując

$$u(\uparrow) - \bar{u} = u(\uparrow) - xu(\uparrow) - (1-x)u(\downarrow) = (1-x)(u(\uparrow) - u(\downarrow)). \quad (4.7)$$

Wyznamy

$$\begin{aligned} u(\uparrow) &= x^2 a_1 + 2x(1-x)a_2 + (1-x)^2 a_3 = (a_1 - 2a_2 + a_3)x^2 + (2a_2 - 2a_3)x + a_3, \\ u(\downarrow) &= x^2 b_1 + 2x(1-x)b_2 + (1-x)^2 b_3 = (b_1 - 2b_2 + b_3)x^2 + (2b_2 - 2b_3)x + b_3. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Wstawiamy otrzymany wynik do równania (4.7), a następnie całość do (4.6), otrzymując ostatecznie następujące równanie dynamiki replikatorowej

$$\frac{dx}{dt} = x(1-x)(ax^2 + bx + c), \quad (4.9)$$

gdzie  $a = a_1 - 2a_2 + a_3 - b_1 + 2b_2 - b_3$ ,  $b = 2(a_2 - a_3 - b_2 + b_3)$  oraz  $c = a_3 - b_3$ .

Dla następujących wypłat:

$$\begin{aligned} a_1 &= 1 + \alpha^2 + \omega, & a_2 &= a_3 = \alpha^2 + \omega, \\ b_1 &= 4\alpha, & b_2 &= 2\alpha, & b_3 &= 0, \end{aligned}$$

gdzie  $\alpha \in (0, 1)$ ,  $\omega > 0$  jest odpowiednio małe, równanie (4.9) przyjmuje postać z przykładu 4.6, więc jego rozwiązanie może mieć wzrost diauksyczny.

Analogicznie rozumowanie można przeprowadzić dla gier ewolucyjnych z większą liczbą graczy, otrzymując równania replikatorowe, których rozwiązania będą miały więcej niż trzy punkty przegięcia. Powyższe rachunki pokazują, że równania replikatorowe są typowym przykładem i naturalną motywacją do rozważania funkcji w postaci zdefiniowanej w stwierdzeniu 4.5.

### 4.3 Przypadek dwuwymiarowy

Rozważmy następujący układ dwóch równań różniczkowych

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y), & x(0) &= x_0, \\ \dot{y} &= g(x, y), & y(0) &= y_0, \end{aligned} \quad (4.10)$$

zakładając, że

$$f(0, 0) = g(0, 0) = 0. \quad (4.11)$$

Analogicznie jak w poprzednim podrozdziale — na podstawie definicji 1.2 będziemy badać liczbę punktów przegięcia pierwszej zmiennej  $x = x(t)$  rozwiązania  $(x, y) = (x(t), y(t))$  zagadnienia Cauchy’ego (4.10) dla  $t > 0$ , aby określić, czy rozwiązanie ma wzrost diauksyczny.

**Założenie 4.8.** *Przypuśćmy, że funkcje  $f$  i  $g$ ,*

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

- są klasy  $C^3$  względem zmiennych  $x$  oraz  $y$  w zbiorze  $\mathcal{U} \times \mathcal{V}$ ,
- $f$  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  $\mathbb{R}$ .

Rozważmy dwuwymiarowy układ z dwiema różnymi skalami czasowymi. Będziemy badać wzrost diauksyczny zmiennej  $x = x(t)$  o skali czasowej  $\mathcal{O}(1)$ . Niech dany będzie następujący układ:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y) \\ \dot{y} &= \frac{1}{\varepsilon} g(x, y), \end{aligned} \quad (4.12)$$

gdzie  $\varepsilon$  jest małym, dodatnim parametrem.

Gdy w drugim równaniu układu (4.12) przeniesimy  $\varepsilon$  na lewą stronę i podstawimy  $\varepsilon = 0$ , otrzymamy następujący układ *zdegenerowany*

$$\begin{aligned} \dot{\bar{x}} &= f(\bar{x}, \bar{y}), \quad \bar{x}(0) = x_0, \\ 0 &= g(\bar{x}, \bar{y}). \end{aligned} \quad (4.13)$$

**Założenie 4.9.** *Załóżmy, że istnieje rozwiązanie  $\bar{y} = \phi(\bar{x}) \in \mathcal{V}$  drugiego równania układu (4.13) dla  $\bar{x} \in \mathcal{U}$ , takie że*

- $\phi(\bar{x})$  jest funkcją ciągłą w  $\mathcal{U}$ ,
- istnieje  $\delta > 0$  taka, że

$$g(x, y) \neq 0 \quad \text{dla} \quad 0 < |y - \phi(x)| < \delta, \quad x \in \mathcal{U}.$$

Uwzględniając powyższe założenie 4.9 zdegenerowany układ (4.13), możemy przekształcić do równania *zredukowanego*

$$\dot{\bar{x}} = f(\bar{x}, \phi(\bar{x})), \quad \bar{x}(0) = x_0. \quad (4.14)$$



**Założenie 4.10.** *Przypuśćmy, że funkcja  $\bar{x} \mapsto f(\bar{x}, \phi(\bar{x}))$  spełnia warunek Lipschitza względem zmiennej  $\bar{x}$  w zbiorze  $\mathcal{U}$ . Dodatkowo założymy, że istnieje jednoznaczne rozwiązanie  $\bar{x}(t)$  równania zredukowanego (4.14) na skończonym odcinku czasu  $[0, T]$ , gdzie  $T > 0$ , takie że*

$$\forall t \in (0, T) \quad \bar{x}(t) \in \text{Int}\mathcal{U}.$$

Rozważmy jeszcze następujące pomocnicze równanie

$$\frac{d\hat{y}}{d\tau} = g(x_0, \hat{y}), \quad \hat{y}(0) = y_0. \quad (4.15)$$

**Założenie 4.11.** *Założymy, że rozwiązanie  $\hat{y} = \hat{y}(\tau)$  równania (4.15) spełnia*

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \hat{y}(\tau) = \phi(x_0)$$

oraz  $\hat{y}(\tau) \in \mathcal{V}$  dla każdego  $\tau \geq 0$ .

**Założenie 4.12.** *Założymy, że*

$$\frac{\partial g}{\partial y}(x, \phi(x)) < 0,$$

dla  $x \in \mathcal{U}$ .

Chcemy porównać liczbę punktów przegięcia dwóch rozwiązań: rozwiązania  $x = x(t)$  układu (4.12) oraz rozwiązania  $\bar{x} = \bar{x}(t)$  równania zdegenerowanego (4.13) dla  $t > 0$ . W tym celu porównamy drugie pochodne tych rozwiązań, formułując i dowodząc następującego twierdzenia.

**Twierdzenie 4.13.** *Niech założenia 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 oraz 4.12 będą spełnione. Wtedy istnieją  $\varepsilon_0 > 0$  i dodatnia stała  $c$  takie, że dla każdego  $\varepsilon \in (0, \varepsilon_0]$  istnieje jednoznaczne rozwiązanie  $(x(t), y(t))$  układu (4.12) na  $[0, T]$  oraz*

$$|\ddot{x}(t) - \ddot{\bar{x}}(t)| < c\varepsilon \quad \text{dla } t \in [\alpha, T], \alpha > 0.$$

*Dowód.* Założenia 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 i 4.12 implikują, że zachodzi twierdzenie Tichonowa–Wasiljewej (tw. 3.6.1. w [97]). Wynika z niego, że istnieją  $\varepsilon_0 > 0$  oraz dodatnia stała  $d$  takie, że dla każdego  $\varepsilon \in (0, \varepsilon_0]$  istnieje jednoznaczne rozwiązanie  $(x(t), y(t))$  układu (4.12) na  $[0, T]$  oraz

$$\begin{aligned} |x(t) - \bar{x}(t) - \varepsilon \bar{x}_1(t)| &\leq d\varepsilon^2, \\ |y(t) - \bar{y}(t) - \varepsilon \bar{y}_1(t)| &\leq d\varepsilon^2, \end{aligned} \quad (4.16)$$

dla każdego  $t \in [\alpha, T]$ ,  $\alpha > 0$ , gdzie  $(\bar{x}(t), \bar{y}(t))$  jest rozwiązaniem układu zdegenerowanego (4.13) oraz  $(\bar{x}_1(t), \bar{y}_1(t))$  spełniają następujące równania

$$\begin{aligned} \dot{\bar{x}}_1 &= \bar{x}_1 f_x(\bar{x}, \bar{y}) + \bar{y}_1 f_y(\bar{x}, \bar{y}), \\ \dot{\bar{y}}_1 &= \bar{x}_1 g_x(\bar{x}, \bar{y}) + \bar{y}_1 g_y(\bar{x}, \bar{y}), \end{aligned} \quad (4.17)$$

gdzie  $f_x, f_y$  oznaczają pochodne cząstkowe funkcji  $f$  odpowiednio względem  $x$  oraz  $y$ . Chcemy oszacować  $|\ddot{x}(t) - \ddot{\bar{x}}(t)|$ . Mamy

$$\begin{aligned} |\ddot{x}(t) - \ddot{\bar{x}}(t)| &= \left| f_x(x, y)\dot{x}(t) + f_y(x, y)\dot{y}(t) - f_x(\bar{x}, \bar{y})\dot{\bar{x}}(t) - f_y(\bar{x}, \bar{y})\dot{\bar{y}}(t) \right| \leq \\ &\leq \underbrace{|f_x(x, y)f(x, y) - f_x(\bar{x}, \bar{y})f(\bar{x}, \bar{y})|}_{=: \mathfrak{J}_1} + \underbrace{\left| \frac{1}{\varepsilon} f_y(x, y)g(x, y) - f_y(\bar{x}, \bar{y})\dot{\bar{y}}(t) \right|}_{=: \mathfrak{J}_2} \end{aligned}$$

Osobno szacujemy z góry  $\mathfrak{J}_1$  oraz  $\mathfrak{J}_2$ . Zaczniemy od  $\mathfrak{J}_1$ .

$$\begin{aligned} \mathfrak{J}_1 &= |f_x(x, y)f(x, y) - f_x(x, y)f(\bar{x}, \bar{y}) + f_x(x, y)f(\bar{x}, \bar{y}) - f_x(\bar{x}, \bar{y})f(\bar{x}, \bar{y})| \leq \\ &\leq |f_x(x, y)| \cdot |f(x, y) - f(\bar{x}, \bar{y})| + |f(\bar{x}, \bar{y})| \cdot |f_x(x, y) - f_x(\bar{x}, \bar{y})|. \end{aligned} \quad (4.18)$$

Na mocy założenia 4.8 otrzymujemy, że funkcje  $f$  i  $f_x$ :

- są ograniczone w  $\mathcal{U} \times \mathcal{V}$ , to znaczy dla każdych  $(x, y) \in \mathcal{U} \times \mathcal{V}$  zachodzą nierówności

$$|f(x, y)| \leq M_1 \quad \text{oraz} \quad |f_x(x, y)| \leq M_2, \quad (4.19)$$

gdzie  $M_1, M_2$  są dodatnimi stałymi,

- spełniają warunek Lipschitza w  $\mathcal{U} \times \mathcal{V}$ , to znaczy dla każdych  $(x, y), (\bar{x}, \bar{y}) \in \mathcal{U} \times \mathcal{V}$  mamy nierówności

$$\begin{aligned} |f(x, y) - f(\bar{x}, \bar{y})| &\leq L_1 (|x - \bar{x}| + |y - \bar{y}|), \\ |f_x(x, y) - f_x(\bar{x}, \bar{y})| &\leq L_2 (|x - \bar{x}| + |y - \bar{y}|), \end{aligned} \quad (4.20)$$

gdzie  $L_1$  i  $L_2$  są stałymi Lipschitza.

Podstawiamy (4.19) i (4.20) do (4.18), otrzymując

$$\mathfrak{J}_1 \leq (L_1 M_2 + L_2 M_1) (|x - \bar{x}| + |y - \bar{y}|). \quad (4.21)$$

Z nierówności (4.16) możemy wywnioskować, że

$$\begin{aligned} x(t) &= \bar{x}(t) + \varepsilon \bar{x}_1(t) + \varepsilon^2 r_1(t, \varepsilon), \\ y(t) &= \bar{y}(t) + \varepsilon \bar{y}_1(t) + \varepsilon^2 r_2(t, \varepsilon), \end{aligned} \quad (4.22)$$

gdzie  $r_1(t, \varepsilon), r_2(t, \varepsilon)$  są ograniczonymi funkcjami dla dowolnych  $(t, \varepsilon) \in [\alpha, T] \times (0, \varepsilon_0]$ . Zatem istnieją dodatnie stałe  $N_1, N_2$  takie, że dla dowolnych  $(t, \varepsilon) \in [\alpha, T] \times (0, \varepsilon_0]$  zachodzą nierówności

$$|r_1(t, \varepsilon)| \leq N_1, \quad |r_2(t, \varepsilon)| \leq N_2. \quad (4.23)$$

Stąd i z założenia 4.8 (ograniczoność zbiorów  $\mathcal{U}$  i  $\mathcal{V}$ ) mamy

$$\begin{aligned} |x(t) - \bar{x}(t)| &= |\varepsilon \bar{x}_1(t) + \varepsilon^2 r_1(t, \varepsilon)| \leq U_1 \varepsilon + N_1 \varepsilon^2 = K_1 \varepsilon, \\ |y(t) - \bar{y}(t)| &= |\varepsilon \bar{y}_1(t) + \varepsilon^2 r_2(t, \varepsilon)| \leq U_2 \varepsilon + N_2 \varepsilon^2 = K_2 \varepsilon, \end{aligned} \quad (4.24)$$

gdzie  $U_1$  and  $U_2$  są dodatnimi stałymi oraz  $K_1 = U_1 + N_1 \varepsilon > 0$ ,  $K_2 = U_2 + N_2 \varepsilon > 0$ . Podstawmy (4.24) do (4.21), dostając ostatecznie oszacowanie na  $\mathfrak{J}_1$

$$\mathfrak{J}_1 \leq (L_1 M_2 + L_2 M_1)(K_1 + K_2) \varepsilon = c_1 \varepsilon, \quad (4.25)$$

gdzie  $c_1 = (L_1 M_2 + L_2 M_1)(K_1 + K_2) > 0$ .

Teraz przejdziemy do oszacowania  $\mathfrak{J}_2$ . Mamy

$$\begin{aligned} \mathfrak{J}_2 &= \left| \frac{1}{\varepsilon} f_y(x, y) - f_y(x, y) \dot{y}(t) + f_y(x, y) \dot{y}(t) - f_y(\bar{x}, \bar{y}) \dot{y}(t) \right| \leq \\ &\leq |f_y(x, y)| \cdot \left| \frac{1}{\varepsilon} g(x, y) - \dot{y}(t) \right| + |\dot{y}(t)| \cdot |f_y(x, y) - f_y(\bar{x}, \bar{y})| \end{aligned} \quad (4.26)$$

Z reguły łańcuchowej zastosowanej do drugiego równania układu zdegenerowanego (4.13) dostajemy

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} g(\bar{x}, \bar{y}) &= 0, \\ g_x(\bar{x}, \bar{y}) \dot{\bar{x}}(t) + g_y(\bar{x}, \bar{y}) \dot{\bar{y}}(t) &= 0, \\ g_x(\bar{x}, \bar{y}) f(\bar{x}, \bar{y}) + g_y(\bar{x}, \bar{y}) \dot{\bar{y}}(t) &= 0. \end{aligned}$$

Z ostatniej równości wyznaczamy  $\dot{\bar{y}}(t)$ .

$$\dot{\bar{y}} = -\frac{g_x(\bar{x}, \bar{y}) f(\bar{x}, \bar{y})}{g_y(\bar{x}, \bar{y})}. \quad (4.27)$$

Z założenia 4.12 i zwartości zbioru  $\mathcal{U}$  istnieje  $\lambda > 0$  taka, że  $g_y(\bar{x}, \bar{y}) < -\lambda$  dla  $\bar{y} = \phi(\bar{x})$  i  $\bar{x} \in \mathcal{U}$ . Biorąc wartość bezwzględną z obu stron równania (4.27) oraz wykorzystując powyższą nierówność, otrzymujemy dla  $t \in [\alpha, T]$

$$|\dot{\bar{y}}(t)| = \left| \frac{g_x(\bar{x}, \bar{y}) f(\bar{x}, \bar{y})}{g_y(\bar{x}, \bar{y})} \right| \leq \frac{|g_x(\bar{x}, \bar{y})| |f(\bar{x}, \bar{y})|}{\lambda}. \quad (4.28)$$

Z założenia 4.8 otrzymujemy analogiczne nierówności jak (4.19) i (4.20):

- funkcje  $f_y$ ,  $g_x$  oraz  $g_y$  są ograniczone w  $\mathcal{U} \times \mathcal{V}$ , to znaczy dla każdych  $(x, y) \in \mathcal{U} \times \mathcal{V}$  zachodzą nierówności

$$|f_y(x, y)| \leq M_3, \quad |g_x(x, y)| \leq M_4, \quad |g_y(x, y)| \leq M_5, \quad (4.29)$$

gdzie  $M_3$ ,  $M_4$ ,  $M_5$  są dodatnimi stałymi,

- $f_y$  spełnia warunek Lipschitza w  $\mathcal{U} \times \mathcal{V}$ , to znaczy dla każdych  $(x, y), (\bar{x}, \bar{y}) \in \mathcal{U} \times \mathcal{V}$  mamy nierówność

$$|f_y(x, y) - f_y(\bar{x}, \bar{y})| \leq L_3 (|x - \bar{x}| + |y - \bar{y}|), \quad (4.30)$$

gdzie  $L_3$  jest stałą Lipschitza.

Podstawiamy (4.28), (4.29) i (4.30) do (4.26), otrzymując

$$\mathfrak{J}_2 \leq M_3 \left| \frac{1}{\varepsilon} g(x, y) - \dot{y}(t) \right| + \frac{M_1 M_4 L_3}{\lambda} (|x - \bar{x}| + |y - \bar{y}|). \quad (4.31)$$

Po uwzględnieniu oszacowania (4.24) otrzymujemy

$$\mathfrak{J}_2 \leq M_3 \left| \frac{1}{\varepsilon} g(x, y) - \dot{y}(t) \right| + \frac{M_1 M_4 L_3}{\lambda} (K_1 + K_2) \varepsilon. \quad (4.32)$$

Korzystając z założenia 4.11 i równań (4.22), rozwijamy  $g(x, y)$  w szereg Taylora wokół punktu  $(\bar{x}, \bar{y})$

$$\begin{aligned} g(x, y) &= g(\bar{x} + \varepsilon \bar{x}_1 + \varepsilon^2 r_1(t, \varepsilon), \bar{y} + \varepsilon \bar{y}_1 + \varepsilon^2 r_2(t, \varepsilon)) = \\ &= g(\bar{x}, \bar{y}) + (\varepsilon \bar{x}_1 + \varepsilon^2 r_1(t, \varepsilon)) g_x(\bar{x}, \bar{y}) + (\varepsilon \bar{y}_1 + \varepsilon^2 r_2(t, \varepsilon)) g_y(\bar{x}, \bar{y}) + R(t, \varepsilon) = \\ &= \varepsilon (\bar{x}_1 g_x(\bar{x}, \bar{y}) + \bar{y}_1 g_y(\bar{x}, \bar{y})) + \varepsilon^2 (r_1(t, \varepsilon) g_x(\bar{x}, \bar{y}) + r_2(t, \varepsilon) g_y(\bar{x}, \bar{y})) + R(t, \varepsilon). \end{aligned}$$

gdzie  $|R(t, \varepsilon)| \leq K \varepsilon^2$ ,  $K > 0$ . Następnie, wykorzystując drugie równanie z (4.17), a potem nierówności (4.23) i (4.29), mamy

$$\begin{aligned} &\left| \frac{1}{\varepsilon} g(x, y) - \dot{y}(t) \right| = \\ &= \left| \bar{x}_1 g_x(\bar{x}, \bar{y}) + \bar{y}_1 g_y(\bar{x}, \bar{y}) + \varepsilon (r_1(t, \varepsilon) g_x(\bar{x}, \bar{y}) + r_2(t, \varepsilon) g_y(\bar{x}, \bar{y})) + \frac{R(t, \varepsilon)}{\varepsilon} - \dot{y}(t) \right| \leq \\ &\leq \varepsilon (|r_1(t, \varepsilon)| |g_x(\bar{x}, \bar{y})| + |r_2(t, \varepsilon)| |g_y(\bar{x}, \bar{y})|) + K \varepsilon \leq \varepsilon (N_1 M_4 + N_2 M_5 + K). \end{aligned}$$

Ostatecznie dostajemy następującą nierówność

$$\mathfrak{J}_2 \leq M_3 (N_1 M_4 + N_2 M_5 + K) \varepsilon + \frac{M_1 M_4 K_3}{\lambda} L_3 (K_1 + K_2) \varepsilon = c_2 \varepsilon,$$

gdzie  $c_2 = M_3 (N_1 M_4 + N_2 M_5 + K) + \frac{M_1 M_4 K_3}{\lambda} L_3 (K_1 + K_2) > 0$ . Dalej wnioskujemy, że

$$|\ddot{x}(t) - \ddot{\bar{x}}(t)| \leq \mathfrak{J}_1 + \mathfrak{J}_2 \leq c_1 \varepsilon + c_2 \varepsilon = (c_1 + c_2) \varepsilon, \quad (4.33)$$

co zachodzi dla każdego  $t \in [\alpha, T]$ . ■

Na podstawie twierdzenia 4.13 stwierdzamy, że jeśli rozwiązanie  $\bar{x} = \bar{x}(t)$  równania zredukowanego (4.14) ma punkty przegięcia, to zmienna  $x = x(t)$  w równaniu (4.12) również ma takie punkty. Chcemy odnieść równanie zredukowane (4.14) do przypadku jednowymiarowego (4.2), dlatego poczynimy dodatkowe założenie, analogiczne do (4.1a) i (4.1b).

**Założenie 4.14.** *Przypuśćmy, że  $f(1, \phi(1)) = 0$  oraz  $f(x, \phi(x)) > 0$  dla  $x \in (0, 1)$ .*

Prowadzi to do następującego wniosku.

**Wniosek 4.15.** *Przy założeniach 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12 oraz 4.14 jeśli rozwiązanie  $\bar{x} = \bar{x}(t)$  równania zredukowanego (4.14) ma wzrost diauksyczny, to pierwsza zmienna rozwiązania  $(x, y) = (x(t), y(t))$  układu z małym parametrem (4.12) również ma wzrost diauksyczny.*

Zastosujmy powyższy wniosek w następującym przykładzie.

**Przykład 4.16.** *Niech*

$$\begin{aligned} \dot{x} &= x(1-x) \left( (y-\alpha)^2 + \omega \right), & x(0) &= x_0 \in \mathcal{U}, \\ \dot{y} &= \frac{1}{\varepsilon}(x-y), & y(0) &= y_0 \in \mathcal{V}, \end{aligned} \quad (4.34)$$

gdzie  $\alpha \in (0, 1)$ ,  $0 < \omega \ll 1$ . Wtedy spełnione są wszystkie założenia wniosku 4.15, to jest założenia 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12 oraz 4.14. Rzeczywiście, funkcje

$$f(x, y) = x(1-x) \left( (y-\alpha)^2 + \omega \right) \quad \text{oraz} \quad g(x, y) = x - y$$

są wielomianami zmiennych  $x$  i  $y$ . Biorąc  $\mathcal{U} = [0, 1]$ ,  $\mathcal{V} = (0, 1)$ , widzimy, że założenie 4.8 jest spełnione w oczywisty sposób. Układ zdegenerowany (4.13) ma postać

$$\begin{aligned} \dot{\bar{x}} &= \bar{x}(1-\bar{x}) \left( (\bar{y}-\alpha)^2 + \omega \right), & \bar{x}(0) &= x_0 \in \mathcal{U}, \\ 0 &= \bar{x} - \bar{y}. \end{aligned}$$

Wtedy  $\bar{y} = \phi(\bar{x}) = \bar{x}$ . Funkcja  $\phi$  jest ciągła oraz dla  $0 < y - \phi(x) < \delta$  zachodzi  $g(x, y) \neq 0$ . Oznacza to, że założenie 4.9 jest spełnione. Równanie zredukowane (4.14) przyjmuje postać

$$\dot{\bar{x}} = \bar{x}(1-\bar{x}) \left( (\bar{x}-\alpha)^2 + \omega \right), \quad \bar{x}(0) = x_0 \in \mathcal{U}. \quad (4.35)$$

Wtedy funkcja  $x \mapsto \bar{x}(1-\bar{x}) \left( (\bar{x}-\alpha)^2 + \omega \right)$  spełnia warunek Lipschitza, gdyż jest wielomianem określonym na zwartym zbiorze. Stanami stacjonarnymi równania (4.35) są:  $\bar{x} = 0$  oraz  $\bar{x} = 1$ , zaś  $\bar{x}(1-\bar{x}) \left( (\bar{x}-\alpha)^2 + \omega \right) > 0$  dla  $\bar{x} \in (0, 1)$ . Oznacza to, że  $\bar{x}(t) \in (0, 1) = \text{Int}\mathcal{U}$  dla każdego  $t > 0$ . Zatem założenie 4.10 jest spełnione. Teraz podstawmy do równania pomocniczego (4.15) naszą funkcję  $g$ . Otrzymamy

$$\frac{d\hat{y}}{d\tau} = x_0 - \hat{y}, \quad \hat{y}(0) = y_0. \quad (4.36)$$

Rozwiązaniem równania (4.36) jest funkcja

$$\hat{y}(\tau) = x_0 + e^{-\tau}(y_0 - x_0).$$

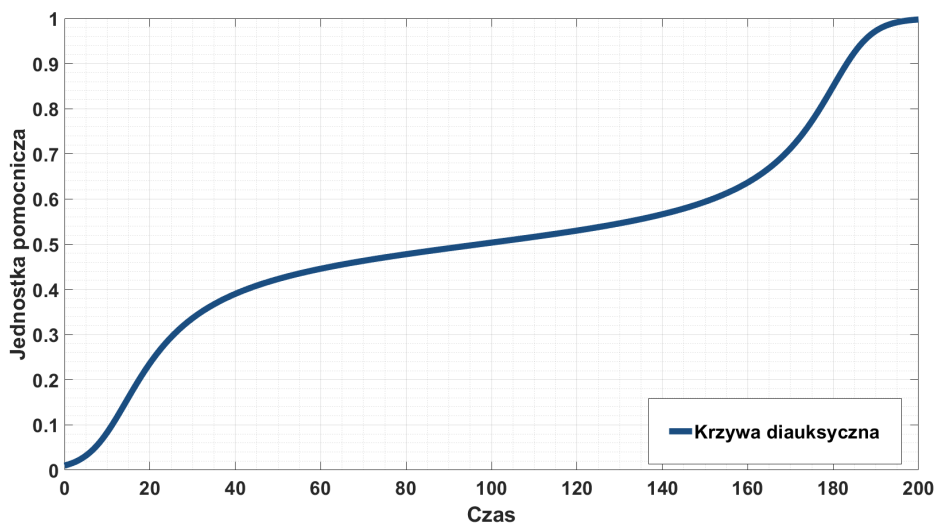
Łatwo Obliczyć, że

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \hat{y}(\tau) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} x_0 + e^{-\tau}(y_0 - x_0) = x_0.$$

Implikuje to spełnienie założenia 4.11. Następujący prosty rachunek pokazuje, że założenie 4.12 również zachodzi

$$\frac{\partial g}{\partial y}(x, \phi(x)) = \frac{\partial}{\partial y}(x - y) \Big|_{y=x} = -1 < 0.$$

Obliczmy  $f(1, \phi(1)) = f(1, 1) = 0$  oraz  $f(x, \phi(x)) = f(x, x) = x(1 - x)((x - \alpha)^2 + \omega) > 0$  dla  $x \in (0, 1)$ , więc założenie 4.14 również jest spełnione. Ponadto na podstawie stwierdzenia 4.5 i przykładu 4.6 wiemy, że rozwiązanie równania zdegenerowanego (4.13) ma wzrost diauksyczny, a dokładnie ma 3 punkty przegięcia. Oznacza to, że wszystkie założenia wniosku 4.15 są spełnione, więc pierwsza zmienna rozwiązania  $(x, y) = (x(t), y(t))$  układu (4.12) ma wzrost diauksyczny (a dokładnie 3 punkty przegięcia) — zob. rys. 4.7.



Rys. 4.7. Wykres rozwiązania układu z małym parametrem zaprezentowanego w przykładzie 4.16, które ma wzrost diauksyczny (3 punkty przegięcia). Podczas symulacji przyjęliśmy następujące wartości parametrów:  $\alpha = 0,5$ ,  $\omega = 0,005$ ,  $\varepsilon = 0,01$  oraz  $x_0 = 0,01$ . Możemy zaobserwować, że dla małej wartości parametru  $\varepsilon$  wykres jest bardzo zbliżony do wykresu 4.3

# Rozdział 5

## Skala mezoskopowa

### 5.1 Wprowadzenie

W naukach przyrodniczych do opisu złożonych procesów zwykle używa się równań, które obrazują ewolucję gęstości pewnej populacji w czasie lub przestrzeni. Jest to spojrzenie *makroskopowe*. W wielu przypadkach takie podejście nie daje zadowalających wyników i właściwsze jest wzięcie pod uwagę interakcji między pojedynczymi elementami [101, 102, 103, 104, 105, 106, 107] — wyróżniamy tu podejścia *mezoskopowe* i *mikroskopowe*. Możemy zatem wyróżnić trzy skale opisu:

- skala makroskopowa,
- skala mezoskopowa,
- skala mikroskopowa.

**Skala makroskopowa** skupia się na opisie zachodzących procesów przyrodniczych na poziomie gęstości populacji lub podpopulacji. Językiem matematycznym używanym w tej skali są najczęściej układy równań różniczkowych lub równania reakcji-dyfuzji. W rozdziałach 2 oraz 3 zaproponowałem modele w skali makroskopowej. W rozdziale 4 rozważałem w tej skali wzrost diauksyczny rozwiązań równań jednowymiarowych oraz równań dwuwymiarowych z małym parametrem.

Opisując proces w **skali mezoskopowej**, patrzymy na poziomie testowego, statystycznego, uśrednionego osobnika. Częstym narzędziem matematycznym wykorzystywanym w tej skali są kinetyczne równania typu Boltzmann'a oraz powiązane z nimi nieliniowe ciągłe półgrupy. W **skali mikroskopowej** opisujemy interakcje między konkretnymi elementami, korzystając ze skokowych procesów Markowa, prowadzących do stochastycznych ciągłych półgrup.

Okazuje się, że możliwe są przejścia między skalami przy opisie jednego procesu, dające zbliżone wyniki. Głównym założeniem jest graniczne przejście z  $n$  do nieskończoności, gdzie  $n$  jest liczbą oddziałujących ze sobą osobników. Całą strukturę takich przejść między skalami można znaleźć w [97, 108, 109].

Chociaż wzrost diauksyczny, podobnie jak logistyczny, odnosi się do skali makroskopowej, ciekawe wydaje się pytanie, czy modele w skali mezoskopowej lub mikroskopowej mogą skutkować wzrostem diauksycznym. W tym rozdziale opisuję wyniki opublikowane w pracy [4], która jest pierwszym krokiem w kierunku opracowania modeli mezoskopowych prowadzących do wzrostu diauksycznego w skali makroskopowej. Proponujemy różne nieliniowe modele mezoskopowe, zarówno w przypadku zachowawczym, jak i nie, które prowadzą bezpośrednio do niektórych wzrostów diauksycznych.

## 5.2 Równanie dynamiki replikatorowej

Rozważmy ponownie zdefiniowaną w podrozdziale 4.2.1 grę ewolucyjną z dwiema strategiami  $\uparrow$  oraz  $\downarrow$  w nieskończonej populacji.

Przypomnijmy macierz wypłat:

	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$
$\uparrow$	$a_1$	$a_2$	$a_3$
$\downarrow$	$b_1$	$b_2$	$b_3$

gdzie  $a_i, b_i, i = 1, 2, 3$  są odpowiednimi wypłatami gracza wierszowego (dla uproszczenia nieujemnymi).

W odróżnieniu od podrozdziału 4.2.1 rozważmy dwie funkcje:  $\mu = \mu(t)$  oraz  $\nu = \nu(t)$ , oznaczające gęstość graczy wybierających odpowiednio strategię  $\uparrow$  oraz  $\downarrow$ . Zauważmy, że prawdopodobieństwo wyboru strategii  $\uparrow$  w czasie  $t$  wynosi  $\frac{\mu(t)}{\mu(t)+\nu(t)}$ , zaś prawdopodobieństwo wyboru strategii  $\downarrow$  wynosi  $\frac{\nu(t)}{\mu(t)+\nu(t)}$ . W ten sposób możemy obliczyć wypłaty dla każdej z dwóch strategii. Niech  $u(S)$  oznacza wypłatę strategii  $S$ . Wtedy

$$\begin{aligned} u(\uparrow) &= a_1 \left( \frac{\mu}{\mu + \nu} \right)^2 + 2a_2 \frac{\mu\nu}{(\mu + \nu)^2} + a_3 \left( \frac{\nu}{\mu + \nu} \right)^2, \\ u(\downarrow) &= b_1 \left( \frac{\mu}{\mu + \nu} \right)^2 + 2b_2 \frac{\mu\nu}{(\mu + \nu)^2} + b_3 \left( \frac{\nu}{\mu + \nu} \right)^2. \end{aligned} \quad (5.1)$$

Przypomnijmy, że postulat Darwina głosi, iż tempo zmiany gęstości graczy wybierających daną strategię jest proporcjonalne (dla uproszczenia równe) do tej gęstości i do wypłaty tej strategii [100, 110]. Mamy więc

$$\begin{aligned} \dot{\mu} &= \mu u(\uparrow), \\ \dot{\nu} &= \nu u(\downarrow). \end{aligned} \quad (5.2)$$

Podstawmy obliczone wypłaty strategii (5.1) do (5.2), rozważając przy tym dodatkowo śmiertelność graczy ze współczynnikiem  $\kappa > 0$ , analogicznie jak w [110]:

$$\begin{aligned} \dot{\mu} &= \mu \left( a_1 \left( \frac{\mu}{\mu + \nu} \right)^2 + 2a_2 \frac{\mu\nu}{(\mu + \nu)^2} + a_3 \left( \frac{\nu}{\mu + \nu} \right)^2 - \kappa(\mu + \nu) \right), \\ \dot{\nu} &= \nu \left( b_1 \left( \frac{\mu}{\mu + \nu} \right)^2 + 2b_2 \frac{\mu\nu}{(\mu + \nu)^2} + b_3 \left( \frac{\nu}{\mu + \nu} \right)^2 - \kappa(\mu + \nu) \right). \end{aligned} \quad (5.3)$$



Niech  $x(t) = \frac{\mu(t)}{\mu(t)+\nu(t)}$ . Wtedy  $1 - x(t) = \frac{\nu(t)}{\mu(t)+\nu(t)}$ . Zauważmy, że  $x$  jest częstością wyboru strategii  $\uparrow$ . Obliczmy ewolucję  $x$ . Mamy

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \frac{d}{dt} \frac{\mu}{\mu + \nu} = \frac{\dot{\mu}(\mu + \nu) - \mu(\dot{\mu} + \dot{\nu})}{(\mu + \nu)^2} = \frac{1}{(\mu + \nu)^2} (\dot{\mu}\nu - \dot{\nu}\mu) = \\ &= \frac{\mu\nu}{(\mu + \nu)^2} \left( (a_1 - b_1) \left( \frac{\mu}{\mu + \nu} \right)^2 + (2a_2 - 2b_2) \frac{\mu\nu}{(\mu + \nu)^2} + (a_3 - b_3) \left( \frac{\nu}{\mu + \nu} \right)^2 \right) = \quad (5.4) \\ &= x(1 - x) \left( (a_1 - b_1)x^2 + (2a_2 - 2b_2)x(1 - x) + (a_3 - b_3)(1 - x)^2 \right) = \\ &= x(1 - x) \left( (a_1 - b_1 + 2a_2 - 2b_2 + a_3 - b_3)x^2 + 2(a_2 - b_2 - a_3 + b_3)x + a_3 - b_3 \right). \end{aligned}$$

Otrzymaliśmy w ten sposób równanie dynamiki replikatorowej, które jest identyczne jak w (4.9).

### 5.3 Model mezoskopowy

Dla statystycznego lub testowego elementu określamy mikroskopowy stan  $u \in \mathbb{U}$ , gdzie  $\mathbb{U} \subset \mathbb{R}^d$ ,  $d \in \{1, 2, \dots\}$ . Niech funkcja  $f = f(t, u)$  będzie rozkładem stanu  $u$  w czasie  $t \geq 0$ . Będziemy badać ewolucję w czasie gęstości prawdopodobieństwa  $f$ . Wektor  $u \in \mathbb{U}$  może opisywać stan biologiczny, aktywność, opinię, stan socjologiczny testowego elementu — zobacz [97, 108, 111, 112, 113].

Ewolucję w czasie opiszemy za pomocą następującego nieliniowego równania całkowo-różniczkowego typu Boltzmanna [113]

$$\frac{\partial}{\partial t} f(t, u) = Q[f](t, u), \quad t > 0, \quad u \in \mathbb{U}, \quad (5.5)$$

gdzie

$$Q[f](t, u) = \int_{\mathbb{U}} \left( f(t, v) T[f(t, \cdot)](v, u) - f(t, u) T[f(t, \cdot)](u, v) \right) dv. \quad (5.6)$$

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  $v$ . W pracy [114] rozważane było równanie z dwiema możliwymi wartościami stanu  $u$ .

Powstały różne modele matematyczne, które różnią się operatorem  $T$ . Proces modelowania prowadzi do właściwego wyboru tego operatora. Rozważmy kilka konkretnych postaci operatora  $T$ .

**Przypadek 1.** *Niech*

$$T[f(t, \cdot)](u, v) = \beta(u, v) f^\gamma(t, v), \quad u, v \in \mathbb{U},$$

gdzie  $\gamma$  jest zadaną liczbą całkowitą większą niż 1.

Operator  $Q$  zdefiniowany w (5.6) ma wtedy postać

$$Q[f](t, u) = f^\gamma(t, u) \int_{\mathbb{U}} \beta(v, u) f(t, v) dv - f(t, u) \int_{\mathbb{U}} \beta(u, v) f^\gamma(t, v) dv. \quad (5.7)$$

W powyższym przypadku współczynnik zmiany ze stanu  $u$  do stanu  $v$ , wyrażany za pomocą operatora  $T$ , jest proporcjonalny do  $\gamma$ -tej potęgi prawdopodobieństwa stanu  $v$ . Im większe jest to prawdopodobieństwo, tym większa jest szansa zmiany. Parametr  $\gamma$  określa poziom wrażliwości interakcji: im większa wartość  $\gamma$ , tym bardziej wrażliwe są interakcje. Jądro interakcji  $\beta$  operatora  $T$  opisuje tendencję osobnika do zmiany stanu. W szczególności jądro może zawęzić interakcję tylko do stanów sobie bliskich — zobacz [115].

W pracy [113] rozważane były modele, w których operator  $T$  został zdefiniowany jak w przypadku 1. Badania tych modeli były prowadzone w różnych kierunkach. Na przykład w pracach [116] oraz [117] autorzy rozważali, kiedy rozwiązania globalnie istnieją, a kiedy wybuchają, opisując przy tym zachowanie tłumy w populacji. W pracy [115] rozważania były zwrócone w kierunku tworzenia się rozkładu bimodalnego, który często występuje przy modelowaniu politycznych upodobań. Podobne wyniki można zobaczyć w pracy [118], gdzie rozważane były kinetyczne modele dynamiki opinii dla społeczeństw konformistycznych i antykonformistycznych.

Istnieje bogata literatura, w której wykonana została analiza matematyczna przypadku 1. W pracy [113] zostało pokazane globalne istnienie w jednorodnej przestrzeni dla  $\gamma \in (0, 1)$ , natomiast przypadek  $\gamma > 1$  był rozważany w pracach [115, 116, 117]. Zauważmy, że dla  $\gamma = 1$  oraz funkcji  $\beta$  symetrycznej operator  $Q$  przyjmuje postać

$$Q[f](t, u) = f(t, u) \int_{\mathbb{U}} \beta(v, u) f(t, v) dv - f(t, u) \int_{\mathbb{U}} \beta(v, u) f(t, v) dv = 0.$$

Oznacza to, że w takim przypadku model (5.5) się trywializuje, więc w dalszej części nie będziemy rozważać tego przypadku.

Przytoczmy teraz stwierdzenie dotyczące podstawowych własności rozwiązań równania (5.5), gdzie operator  $Q$  ma postać (5.7).

**Stwierdzenie 5.1.** *Niech  $\gamma > 1$  oraz*

$$\beta \in L_\infty(\mathbb{U} \times \mathbb{U}). \quad (5.8)$$

*Jeśli  $f_0$  jest gęstością prawdopodobieństwa taką, że  $f_0 \in L_\infty(\mathbb{U})$ , wtedy istnieje  $T > 0$  takie, że rozwiązanie  $f = f(t, \cdot)$  równania (5.5) z operatorem  $Q$  postaci (5.7) istnieje i jest jednoznaczne w  $L_\infty(\mathbb{U}) \cap L_1(\mathbb{U})$  na przedziale  $[0, T)$ . Rozwiązanie jest dodatnie oraz zachowuje normę w  $L_1$  (to znaczy jest gęstością prawdopodobieństwa) na  $[0, T)$ . Ponadto*

- (a) *rozwiązanie w zależności od danych początkowych jest albo globalne ( $T = \infty$ ), albo lokalne ( $T < \infty$ );*
- (b) *przy dodatkowym założeniu, że  $\beta$  jest funkcją symetryczną, rozwiązanie ma skończoną normę w  $L_p$  na  $[0, T)$  dla każdego  $p > 1$  oraz funkcje  $t \mapsto \|f(t, \cdot)\|_p$  są rosnące dla  $t \in [0, T)$ , gdzie  $\|\cdot\|_p$  oznacza normę w przestrzeni  $L_p$ .*

*Dowód.* Pierwsza część stwierdzenia, tj. istnienie i jednoznaczność, dodatniość, globalność lub lokalność rozwiązania, pochodzi bezpośrednio ze [113], a dowód jest standardowy i opiera się na spełnieniu warunku Lipschitza przez operator  $Q$ . Część (b) stwierdzenia wynika z oszacowań analogicznych jak w [113] oraz [118], które przytoczymy poniżej. Niech  $\lambda(x) = x^p$  dla  $p > 1$ . Ponadto  $\beta$  jest funkcją symetryczną, więc  $\beta(u, v) = \beta(v, u)$  dla każdych  $u, v \in \mathbb{U}$ . Mamy zatem

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{U}} \lambda(f(t, u)) du &= \int_{\mathbb{U}} \lambda'(f(t, u)) \cdot \frac{d}{dt} f(t, u) du = \\ &= \int_{\mathbb{U}} \lambda'(f(t, u)) \cdot \left( f^\gamma(t, u) \int_{\mathbb{U}} \beta(v, u) f(t, v) dv - f(t, u) \int_{\mathbb{U}} \beta(u, v) f^\gamma(t, v) dv \right) du = \quad (5.9) \\ &= \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \lambda'(f(t, u)) \beta(u, v) f(t, u) f(t, v) (f^{\gamma-1}(t, u) - f^{\gamma-1}(t, v)) dv du. \end{aligned}$$

Teraz zamieńmy ze sobą zmienne  $u \leftrightarrow v$  i wykonajmy analogiczny rachunek do (5.9), otrzymując

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{U}} \lambda(f(t, v)) dv &= \\ &= \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \lambda'(f(t, v)) \beta(u, v) f(t, u) f(t, v) (f^{\gamma-1}(t, v) - f^{\gamma-1}(t, u)) dv du. \end{aligned} \quad (5.10)$$

Zauważmy, że  $\int_{\mathbb{U}} \lambda(f(t, u)) du = \int_{\mathbb{U}} \lambda(f(t, v)) dv$ , więc dodając do siebie równania (5.9) i (5.10), dostajemy

$$\begin{aligned} 2 \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{U}} \lambda(f(t, u)) du &= \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \lambda'(f(t, u)) \beta(u, v) f(t, u) f(t, v) (f^{\gamma-1}(t, u) - f^{\gamma-1}(t, v)) dv du + \\ &+ \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \lambda'(f(t, v)) \beta(u, v) f(t, u) f(t, v) (f^{\gamma-1}(t, v) - f^{\gamma-1}(t, u)) dv du = \\ &= \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \beta(u, v) f(t, u) f(t, v) (f^{\gamma-1}(t, u) - f^{\gamma-1}(t, v)) \left( \lambda'(f(t, u)) - \lambda'(f(t, v)) \right) dv du. \end{aligned}$$

Teraz pokażemy, że wyrażenia w nawiasach są tego samego znaku. Bez straty ogólności założymy, że dla ustalonego  $t > 0$  mamy  $f(t, u) > f(t, v)$ . Wtedy również zachodzi  $f^{\gamma-1}(t, u) - f^{\gamma-1}(t, v) > 0$ , gdyż  $\gamma > 1$ . Funkcja  $\lambda(x) = x^p$  jest funkcją rosnącą i wypukłą dla  $x > 0$ , gdy  $p > 1$ , więc pochodna  $\lambda'$  też jest funkcją rosnącą, co oznacza, że  $\lambda'(f(t, u)) - \lambda'(f(t, v)) > 0$ . Powyższe rozważania prowadzą do konkluzji, że

$$\int_{\mathbb{U}} \lambda(f(t, u)) du > 0 \quad \forall t \in [0, T]. \quad (5.11)$$

Oznacza to, że funkcja  $t \mapsto \|f(t, \cdot)\|_p$ , gdzie  $p > 1$ , jest funkcją rosnącą dla  $t \in [0, T]$ . ■

Sformułujmy dodatkowo stwierdzenie w sytuacji, gdy  $\gamma = 1$  oraz funkcja  $\beta$  nie jest funkcją symetryczną, a dowolną funkcją spełniającą (5.8).

**Stwierdzenie 5.2.** *Niech  $\gamma = 1$  oraz niech założenie (5.8) będzie spełnione. Jeśli  $f_0$  jest gęstością prawdopodobieństwa, wtedy dla każdego  $T > 0$  rozwiązanie  $f = f(t, \cdot)$  równania (5.5) z operatorem  $Q$  postaci (5.7) istnieje i jest jednoznaczne w  $L_1(\mathbb{U})$  na odcinku  $[0, T]$ . Rozwiązanie jest dodatnie oraz zachowuje normę w  $L_1$  (to znaczy jest gęstością prawdopodobieństwa) na  $[0, T]$ . Ponadto jeśli  $f_0 \in L_\infty(\mathbb{U})$ , to rozwiązanie  $f$  należy do  $L_\infty(\mathbb{U})$  na zbiorze  $[0, T]$ .*

Dowód powyższego stwierdzenia jest standardowy i wykorzystuje własności Lipschitza operatora  $Q$ . Więcej szczegółów można znaleźć w [119].

Stwierdzenia 5.1 oraz 5.2 gwarantują, że rozwiązanie  $f = f(t, \cdot)$  równania (5.5) z operatorem  $Q$  postaci (5.7) należy do przestrzeni  $L_\infty(\mathbb{U})$ . Jednak potrzebujemy pewnej gładkości rozwiązań. W tym celu rozważmy następujące przestrzenie Banacha: przestrzeń Sobolewa  $W^{m,p}(\mathbb{U})$  (podprzestrzeń  $L_p(\mathbb{U})$ ) oraz przestrzeń  $C_B^m(\mathbb{U})$  funkcji  $m$ -krotnie różniczkowalnych z ograniczoną słabą pochodną wraz ze standardowymi normami, oznaczonymi odpowiednio przez  $\|\cdot\|_p^{(m)}$  oraz  $\|\cdot\|_{[B]}^{(m)}$  — zob. [120].

Niech  $X^{(m)} = W^{m,1}(\mathbb{U}) \cap C_B^m(\mathbb{U})$ ,  $m = 0, 1, 2, \dots$  oraz norma  $\|\cdot\|^{(m)}$  będzie zdefiniowana wzorem

$$\|\cdot\|^{(m)} = \|\cdot\|_p^{(m)} + \|\cdot\|_{[B]}^{(m)}, \quad m = 0, 1, 2, \dots$$

W szczególności dla  $m = 0$  piszemy  $X = X^{(0)} = L_1(\mathbb{U}) \cap L_\infty(\mathbb{U})$  oraz  $\|\cdot\| = \|\cdot\|^{(0)}$ .

**Stwierdzenie 5.3.** *Niech założenia stwierdzenia 5.1 będą spełnione, a także dodatkowo założymy, że dla ustalonego  $m \in \mathbb{N}$  mamy  $f_0 \in X^{(m)}$  oraz*

$$\int_{\mathbb{U}} \beta(u, v) g(v) dv \in X^{(m)} \quad \text{dla każdego } g \in X^{(m)}. \quad (5.12)$$

Wtedy rozwiązanie  $f = f(t, \cdot)$  równania (5.5) z operatorem  $Q$  postaci (5.7) dla każdego  $t \in [0, T]$  spełnia  $f(t, \cdot) \in X^{(m)}$ .

Dowód powyższego stwierdzenia jest standardowy i opiera się na lipschitzowskiej ciągłości w  $X^{(m)}$  — zob. [118].

Teraz spójrzmy na ogólniejszą postać operatora  $T$  we wzorze (5.6).

**Przypadek 2.** *Dla  $u, v \in \mathbb{U}$  oraz  $\gamma \in \mathbb{N}$  określamy*

$$\begin{aligned} T[f(t, \cdot)](u, v) &= A_0(v, u) \alpha_0(u) + \\ &+ \sum_{j=1}^{\gamma} \underbrace{\int_{\mathbb{U}} \dots \int_{\mathbb{U}}}_{j \times} A_j(v, u, v_1, \dots, v_j) \alpha_j(u, v_1, \dots, v_j) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j. \end{aligned} \quad (5.13)$$

Człony  $A_j(u, v, v_1, \dots, v_j)$  możemy interpretować jako prawdopodobieństwo zmiany stanu elementu z  $v$  do  $u$ , spowodowane interakcją z elementami o stanach  $v_1, v_2, \dots, v_j$  dla  $j = 1, 2, \dots, \gamma$ . Człony  $a_j(v, v_1, \dots, v_j)$  będziemy rozumieli jako współczynniki interakcji pomiędzy elementem ze stanem  $v$  a elementami o stanach  $v_1, v_2, \dots, v_j$  dla  $j = 1, 2, \dots, \gamma$ . Funkcje  $A_0$  i  $a_0$  opisują stochastyczną zmianę stanu bez jakiegokolwiek interakcji. Naturalnie jest zatem przyjąć, że dla  $j = 1, 2, \dots, \gamma$  zachodzi

$$\int_{\mathbb{U}} A_j(u, v, v_1, \dots, v_j) du = 1 \quad \text{oraz} \quad \int_{\mathbb{U}} A_0(u, v) du = 1. \quad (5.14)$$

Wyznamy teraz operator  $Q$  zdefiniowany w (5.6), gdy operator  $T$  jest taki jak w przypadku 2. Mamy więc

$$\begin{aligned} Q[f](t, u) &= \int_{\mathbb{U}} f(t, v) A_0(u, v) \alpha_0(v) dv + \\ &+ \int_{\mathbb{U}} f(t, v) \sum_{j=1}^{\gamma} \underbrace{\int_{\mathbb{U}} \dots \int_{\mathbb{U}}}_{j \times} A_j(u, v, v_1, \dots, v_j) \alpha_j(v, v_1, \dots, v_j) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j dv \\ &- f(t, u) \int_{\mathbb{U}} A_0(v, u) a_0(u) dv \\ &- f(t, u) \int_{\mathbb{U}} \sum_{j=1}^{\gamma} A_j(v, u, v_1, \dots, v_j) a_j(u, v_1, \dots, v_j) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j dv \end{aligned}$$

Wykorzystując wzór (5.14), możemy uprościć wyrażenie na operator  $Q$

$$\begin{aligned} Q[f](t, u) &= \int_{\mathbb{U}} f(t, v) A_0(u, v) \alpha_0(v) dv - f(t, u) a_0(u) + \\ &+ \sum_{j=1}^{\gamma} \underbrace{\int_{\mathbb{U}} \dots \int_{\mathbb{U}}}_{(j+1) \times} A_j(u, v, v_1, \dots, v_j) \alpha_j(v, v_1, \dots, v_j) \times \\ &\quad \times f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j \\ &- f(t, u) \sum_{j=1}^{\gamma} \underbrace{\int_{\mathbb{U}} \dots \int_{\mathbb{U}}}_{j \times} a_j(u, v_1, \dots, v_j) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j. \end{aligned} \quad (5.15)$$

Rozważmy jeszcze szczególną postać operatora  $Q$  danego wzorem (5.15). Przyjmijmy  $a_j \equiv 0$  dla  $j = 0, 1, \dots, \gamma - 1$  oraz dla uproszczenia oznaczmy  $A := A_\gamma$ ,  $a := a_\gamma$ . Wtedy

otrzymujemy następującą postać operatora  $Q$

$$\begin{aligned}
Q[f](t, u) &= \underbrace{\int_{\mathbb{U}} \dots \int_{\mathbb{U}}}_{(\gamma+1) \times} A(u, v, v_1, \dots, v_\gamma) \alpha(v, v_1, \dots, v_\gamma) \times \\
&\quad \times f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_\gamma) dv dv_1 \dots dv_\gamma \quad (5.16) \\
&\quad - f(t, u) \underbrace{\int_{\mathbb{U}} \dots \int_{\mathbb{U}}}_{\gamma \times} a(u, v_1, \dots, v_\gamma) f(t, v_1) \dots f(t, v_\gamma) dv_1 \dots dv_\gamma.
\end{aligned}$$

Równanie (5.5) z operatorem  $Q$  zdefiniowanym za pomocą wzoru (5.15) lub (5.16) może opisywać dynamikę  $N$  oddziałujących na siebie osobników dla  $N \rightarrow \infty$  — zobacz [97, 108]. Równanie (5.5) z operatorem  $Q$  postaci (5.15) może odnosić się do interakcji  $j$  elementów, gdzie  $j = 1, 2, \dots, \gamma$ , zaś równanie (5.5) z operatorem  $Q$  postaci (5.16) możemy odnieść do interakcji  $\gamma$  elementów.

Sformułujmy teraz stwierdzenie wraz z odpowiednim założeniem (które uwzględnia założenie (5.14)) dotyczącym istnienia i jednoznaczności rozwiązania równania (5.5) z operatorem  $Q$  zadany przez (5.15). Poniższe założenie prowadzi do przypadku zwanego *zachowawczym* lub *probabilistycznym*.

**Założenie 5.4.** Niech  $\gamma$  będzie liczbą naturalną oraz

$$\begin{aligned}
A_j \geq 0, \quad \alpha_j \geq 0, \quad \alpha_j \in L_\infty(\mathbb{U}^{j+1}), \\
\int_{\mathbb{U}} A_j(u, v, v_1, \dots, v_j) du = 1 \quad \text{dla każdego } (v, v_1, \dots, v_j) \in \mathbb{U}^{j+1} \\
\text{takiego, że } \alpha_j(v, v_1, \dots, v_j) > 0, \quad \forall j = 1, \dots, \gamma.
\end{aligned}$$

**Stwierdzenie 5.5.** Niech założenie 5.4 będzie spełnione. Jeśli  $f_0$  jest gęstością prawdopodobieństwa, wtedy dla każdego  $T > 0$  rozwiązanie  $f = f(t, \cdot)$  równania (5.5), gdzie operator  $Q$  jest dany przez (5.15), istnieje i jest jednoznaczne w  $L_1(\mathbb{U})$  na odcinku  $[0, T]$ . Rozwiązanie jest dodatnie oraz zachowuje normę w  $L_1$  (to znaczy jest gęstością prawdopodobieństwa) na  $[0, T]$ . Ponadto jeśli  $f_0 \in L_\infty(\mathbb{U})$ , to rozwiązanie  $f$  należy do  $L_\infty(\mathbb{U})$  na zbiorze  $[0, T]$ .

Dowód powyższego stwierdzenia, podobnie jak stwierdzenia 5.1, jest standardowy i wykorzystuje własności Lipschitza operatora  $Q$ . Więcej szczegółów można znaleźć w [119].

## 5.4 Wzrost diauksyczny w przypadku zachowawczym

W tym podrozdziale skupimy się na badaniu wzrostu dystrybuanty otrzymanej z rozwiązania mezoskopowego równania (5.5) z operatorem  $Q$  zdefiniowanym przez (5.15). Dla uproszczenia załóżmy, że  $\mathbb{U} = [0, \infty)$  oraz  $\gamma = 3$ .

Pokażemy, że przy pewnych założeniach na funkcje  $A_j, \alpha_j, j \leq 3$ , rozwiązanie  $f = f(t, u)$  prowadzi do rozkładu

$$F(t, u) = \int_0^u f(t, \tilde{u}) d\tilde{u}, \quad (5.17)$$

który charakteryzuje się wzrostem diauksycznym dla  $t > 0$  przy dostatecznie dużym  $u > 0$ .

**Założenie 5.6.** Załóżmy, że dla  $j = 1, 2, 3$  mamy

$$\alpha_j(v, v_1, \dots, v_j) = j! \eta_j \chi(v_1 \leq v) \prod_{k=1}^{j-1} \chi(v_{k+1} \leq v_k) \quad \text{dla każdego } v, v_1, \dots, v_j \in \mathbb{U}, \quad (5.18)$$

gdzie  $\chi(\text{prawda}) = 1$ ,  $\chi(\text{fałsz}) = 0$  oraz  $\eta_j$  są dodatnimi stałymi, a także

$$\int_0^u A_j(\tilde{u}, v, v_1, \dots, v_j) d\tilde{u} = \chi(v_1 \leq u) \quad \text{dla każdego } u, v, v_1, \dots, v_j \in \mathbb{U}. \quad (5.19)$$

Ponadto załóżmy, że

$$\alpha_0(u) = \eta_0 \quad \text{dla każdego } u \in \mathbb{U}, \quad (5.20)$$

$$\int_0^u A_0(\tilde{u}, v) d\tilde{u} = \zeta(u) \quad \text{dla każdego } u \geq u_0 \quad \text{oraz } v \in \mathbb{U}, \quad (5.21)$$

gdzie  $u_0 > 0$  jest daną stałą,  $\eta_0$  jest dodatnim parametrem oraz  $\zeta$  jest rosnącą funkcją taką, że  $\zeta(0) = 0$  oraz  $\lim_{u \rightarrow \infty} \zeta(u) = 1$ .

Oczywiście z założenia 5.6 wynika założenie 5.4, więc rozważany przypadek jest zachowawczy. Aby otrzymać równanie na dystrybuantę  $F(t, u)$ , musimy scałkować obustronnie równanie (5.5) względem drugiej zmiennej po przedziale  $[0, u]$ . Otrzymamy wtedy

$$\frac{\partial}{\partial t} F(t, u) = \int_0^u Q[f](t, \tilde{u}) d\tilde{u}, \quad (5.22)$$

gdzie  $Q$  jest zadane przez (5.15). Przekształcimy teraz prawą stronę tak, by mieć jawną zależność od  $F$ .

$$\begin{aligned} \int_0^u Q[f](t, \tilde{u}) d\tilde{u} &= \int_0^u \int_0^\infty f(t, v) A_0(\tilde{u}, v) \alpha_0(v) dv d\tilde{u} - \int_0^u f(t, \tilde{u}) a_0(\tilde{u}) d\tilde{u} + \\ &+ \sum_{j=1}^3 \int_0^u \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} A_j(\tilde{u}, v, v_1, \dots, v_j) \alpha_j(v, v_1, \dots, v_j) \times \\ &\quad \times f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j d\tilde{u} \end{aligned} \quad (5.23)$$

$$- \sum_{j=1}^3 \int_0^u f(t, \tilde{u}) \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} a_j(\tilde{u}, v_1, \dots, v_j) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j d\tilde{u}.$$

Powyższa postać operatora  $Q$  ma 4 składniki. Przekształćmy każdy z nich osobno. Na mocy stwierdzenia 5.5 mamy, że jeśli  $f_0$  jest gęstością prawdopodobieństwa, to rozwiązanie równania (5.6) z prawą stroną zadaną przez (5.15) jest również gęstością prawdopodobieństwa dla każdego  $t \in [0, T)$ . Oznacza to, że w dalszej części możemy zakładać, że  $\|f\|_1 = 1$ . Zaczniemy od pierwszego składnika. Wykorzystując (5.20) oraz (5.21), otrzymujemy

$$\begin{aligned} \int_0^u \int_0^\infty f(t, v) A_0(\tilde{u}, v) \alpha_0(v) dv d\tilde{u} &= \int_0^\infty \eta_0 f(t, v) \int_0^u A_0(\tilde{u}, v) d\tilde{u} dv = \\ &= \eta_0 \int_0^\infty f(t, v) \zeta(u) dv = \eta_0 \zeta(u) \|f\|_1 = \eta_0 \zeta(u). \end{aligned} \quad (5.24)$$

Przejdźmy teraz do drugiego składnika. Korzystając z (5.20) oraz (5.17), mamy

$$\int_0^u f(t, \tilde{u}) \alpha_0(\tilde{u}) d\tilde{u} = \eta_0 \int_0^u f(t, \tilde{u}) d\tilde{u} = \eta_0 F(t, u). \quad (5.25)$$

Przy trzecim składniku przekształćmy samo wyrażenie znajdujące się pod znakiem sumy. Wykorzystamy przy tym (5.18) oraz (5.19), otrzymując

$$\begin{aligned} \int_0^u \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} A_j(\tilde{u}, v, v_1, \dots, v_j) \alpha_j(v, v_1, \dots, v_j) \times \\ \times f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j d\tilde{u} = \\ = j! \eta_j \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} \chi(v_1 \leq u) \chi(v_1 \leq v) \prod_{k=1}^{j-1} \chi(v_{k+1} \leq v_k) \times \\ \times f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j = \\ = j! \eta_j \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} (1 - \chi(v < v_1)) \chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) \times \\ \times f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j = \end{aligned} \quad (5.26)$$



$$\begin{aligned}
&= j! \eta_j \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} \chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) \times \\
&\quad \times f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j \\
&- j! \eta_j \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} \chi(v < v_1) \chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) \times \\
&\quad \times f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j.
\end{aligned}$$

Zapisałiśmy powyższe wyrażenie (5.26) jako różnicę dwóch wyrażeń, które przekształcimy osobno. Mamy

$$\begin{aligned}
&\underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} \chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j = \\
&= \int_0^\infty f(t, v) dv \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j = \\
&= \|f\|_1 \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j = \\
&= \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j.
\end{aligned} \tag{5.27}$$

Rozważmy funkcję  $h(v_1, \dots, v_j) = f(t, v_1) \dots f(t, v_j)$ . Zauważmy, że jest ona symetryczna:

$$h(v_{\sigma(1)}, \dots, v_{\sigma(j)}) = f(t, v_{\sigma(1)}) \dots f(t, v_{\sigma(j)}) = f(t, v_1) \dots f(t, v_j) = h(v_1, \dots, v_j), \tag{5.28}$$

gdzie  $\sigma : \{1, 2, \dots, j\} \rightarrow \{1, 2, \dots, j\}$  jest dowolną permutacją. Oznacza to, że

$$\begin{aligned}
&\underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_{\sigma(j)} \leq v_{\sigma(j-1)} \leq \dots \leq v_{\sigma(1)} \leq u) f(t, v_{\sigma(1)}) \dots f(t, v_{\sigma(j)}) dv_1 \dots dv_j = \\
&= \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j.
\end{aligned} \tag{5.29}$$

Niech  $\mathcal{H}$  oznacza zbiór wszystkich permutacji zbioru  $\{1, 2, \dots, j\}$ . Wtedy zachodzi

$$\sum_{\sigma \in \mathcal{H}} \chi(v_{\sigma(j)} \leq v_{\sigma(j-1)} \leq \dots \leq v_{\sigma(1)} \leq u) = \prod_{k=1}^j \chi(v_k \leq u). \quad (5.30)$$

Na podstawie równań (5.28) i (5.30) możemy obliczyć, że

$$\begin{aligned} \sum_{\sigma \in \mathcal{H}} \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_{\sigma(j)} \leq v_{\sigma(j-1)} \leq \dots \leq v_{\sigma(1)} \leq u) f(t, v_{\sigma(1)}) \dots f(t, v_{\sigma(j)}) dv_1 \dots dv_j &= (5.31) \\ &= \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \left( \sum_{\sigma \in \mathcal{H}} \chi(v_{\sigma(j)} \leq v_{\sigma(j-1)} \leq \dots \leq v_{\sigma(1)} \leq u) \right) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j = \\ &= \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \prod_{k=1}^j \chi(v_k \leq u) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j = \prod_{k=1}^j \int_0^u f(t, v_k) dv_k = \\ &= \prod_{k=1}^j F(t, u) = (F(t, u))^j. \end{aligned}$$

Liczba permutacji zbioru  $\{1, 2, \dots, j\}$  jest równa mocy zbioru  $\mathcal{H}$  i wynosi  $j!$ . Zatem na podstawie (5.29) oraz (5.31) stwierdzamy, że

$$j! \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j = (F(t, u))^j. \quad (5.32)$$

Teraz zajmijmy się drugim wyrażeniem ze wzoru (5.26). Podobnie jak w (5.28) funkcja

$$\tilde{h}(v, v_1, v_2, \dots, v_j) = f(t, v) \cdot f(t, v_1) \cdot \dots \cdot f(t, v_j)$$

jest symetryczna, więc

$$\begin{aligned} \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_{\rho(j)} \leq \dots \leq v_{\rho(1)} \leq v_{\rho(0)} \leq u) f(t, v_{\rho(0)}) \dots f(t, v_{\rho(j)}) dv_0 \dots dv_j &= \\ &= \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_0 \leq v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v_0) \dots f(t, v_j) dv_0 \dots dv_j, \end{aligned} \quad (5.33)$$

gdzie  $v_0 = v$  oraz  $\rho : \{0, 1, \dots, j\} \rightarrow \{0, 1, \dots, j\}$  jest dowolną permutacją. Zauważmy, że

$$\begin{aligned} \chi(v < v_1)\chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq v) &= \chi(v \leq v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) + \\ &+ \chi(v_j \leq v \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_1 \leq u) + \dots + \chi(v_j \leq v_{j-1} \leq \dots \leq v_2 \leq v \leq v_1 \leq u). \end{aligned} \quad (5.34)$$

Wykorzystując równości (5.33) oraz (5.34), mamy

$$\begin{aligned} &\underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} \chi(v < v_1)\chi(v_j \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j = \\ &= \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} \chi(v \leq v_j \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j + \\ &+ \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} \chi(v_j \leq v \leq v_{j-1} \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j + \\ &+ \dots + \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} \chi(v_j \leq \dots \leq v \leq v_1 \leq u) f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j = \\ &= j \cdot \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} \chi(v \leq v_j \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j. \end{aligned} \quad (5.35)$$

Postępując teraz analogicznie jak w (5.30) i (5.31), otrzymujemy w wyniku równość podobną jak w (5.32), tj.

$$\begin{aligned} &j \cdot \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} \chi(v \leq v_j \leq \dots \leq v_1 \leq u) f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j = \\ &= \frac{j}{(j+1)!} \int_0^u f(t, v) dv \prod_{k=1}^j \int_0^u f(t, v_k) dv_k = \frac{j}{(j+1)!} (F(t, u))^{j+1}. \end{aligned} \quad (5.36)$$

Podstawmy otrzymane rezultaty (5.32) oraz (5.36) do (5.26):

$$\begin{aligned}
& \int_0^u \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{(j+1) \times} A_j(\tilde{u}, v, v_1, \dots, v_j) \alpha_j(v, v_1, \dots, v_j) \times \\
& \qquad \qquad \qquad \times f(t, v) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv dv_1 \dots dv_j d\tilde{u} = \quad (5.37) \\
& = \eta_j (F(t, u))^j - \frac{j \cdot j! \cdot \eta_j}{(j+1)!} (F(t, u))^{j+1} = \\
& = \eta_j \left( (F(t, u))^j - (F(t, u))^{j+1} \right) + \frac{\eta_j}{j+1} (F(t, u))^{j+1}.
\end{aligned}$$

Pozostał nam do przekształcenia czwarty składnik wyrażenia (5.23). Mamy

$$\begin{aligned}
& \int_0^u f(t, \tilde{u}) \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} f(t, \tilde{u}) \alpha_j(\tilde{u}, v_1, \dots, v_j) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j d\tilde{u} = \\
& = j! \eta_j \int_0^u \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_1 \leq \tilde{u}) \prod_{k=1}^{j-1} \chi(v_{k+1} \leq v_k) f(t, \tilde{u}) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j d\tilde{u} = \\
& = j! \eta_j \int_0^u \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_j \leq \dots \leq v_1 \leq \tilde{u} \leq u) f(t, \tilde{u}) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j d\tilde{u}.
\end{aligned}$$

Uzyskaliśmy analogiczne wyrażenie jak we wzorze (5.32), zatem otrzymujemy

$$\begin{aligned}
& j! \eta_j \int_0^u \underbrace{\int_0^\infty \dots \int_0^\infty}_{j \times} \chi(v_j \leq \dots \leq v_1 \leq \tilde{u} \leq u) f(t, \tilde{u}) f(t, v_1) \dots f(t, v_j) dv_1 \dots dv_j d\tilde{u} = \quad (5.38) \\
& = \frac{j! \eta_j}{(j+1)!} (F(t, u))^{j+1} = \frac{\eta_j}{j+1} (F(t, u))^{j+1}.
\end{aligned}$$

Podstawmy teraz przekształcone składniki (5.24), (5.25), (5.37) oraz (5.38) do (5.23):

$$\begin{aligned}
& \int_0^u Q[f](t, \tilde{u}) d\tilde{u} = \eta_0 \zeta(u) - \eta_0 F(t, u) + \\
& + \sum_{j=1}^3 \eta_j \left( (F(t, u))^j - (F(t, u))^{j+1} \right) + \frac{\eta_j}{j+1} (F(t, u))^{j+1} - \frac{\eta_j}{j+1} (F(t, u))^{j+1} = \quad (5.39) \\
& = \eta_0 \zeta(u) - \eta_0 F(t, u) + \sum_{j=1}^3 \eta_j \left( (F(t, u))^j - (F(t, u))^{j+1} \right).
\end{aligned}$$

Rozważając ewolucję  $F(t, u)$ , potraktujmy  $u$  jako ustalony parametr. Wtedy możemy wprowadzić oznaczenie  $x(t) = F(t, u)$  i korzystając z (5.39), zapisać równanie (5.22) w postaci

$$\dot{x} = \eta_0 \zeta(u) - \eta_0 x + \eta_1(x - x^2) + \eta_2(x^2 - x^3) + \eta_3(x^3 - x^4),$$

co po prostych przekształceniach prowadzi do następującej postaci

$$\dot{x} = -\eta_3 x^4 + (\eta_3 - \eta_2)x^3 + (\eta_2 - \eta_1)x^2 + (\eta_1 - \eta_0)x + \eta_0 \zeta(u). \quad (5.40)$$

Równanie (5.40) jest jednowymiarowe i jego prawa strona jest wielomianem stopnia 4 (lub w pełnej ogólności — stopnia  $\gamma + 1$ ). Na podstawie podrozdziału 4.2 możemy dobrać tak parametry  $\eta_0, \eta_1, \eta_2, \eta_3$ , by funkcja  $x = x(t)$  miała wzrost diauksyczny dla  $t > 0$  i dostatecznie dużego  $u \in \mathbb{U}$ . Obrazuje to poniższe stwierdzenie.

**Stwierdzenie 5.7.** *Niech  $\eta_0 > \eta_1$  oraz  $\eta_2 + \eta_3 > 4\eta_0$ . Wtedy dla dostatecznie dużego  $u \in \mathbb{U}$  rozwiązanie równania (5.40) ma wzrost diauksyczny dla  $t > 0$ .*

*Dowód.* Na podstawie równości (5.21), z założenia 5.9 dla dostatecznie dużego  $u$  możemy równanie (5.40) zapisać w postaci

$$\dot{x} = -\eta_3 x^4 + (\eta_3 - \eta_2)x^3 + (\eta_2 - \eta_1)x^2 + (\eta_1 - \eta_0)x + \eta_0 = (1 - x)w(x), \quad (5.41)$$

gdzie  $w(x) = \eta_3 x^3 + \eta_2 x^2 + \eta_1 x + \eta_0$ . Wtedy dla  $t > 0$  mamy

$$\ddot{x} = (1 - x)w'(x)\dot{x} - w(x)\dot{x} = x(1 - x)w(x)((1 - x)w'(x) - w(x)) = x(1 - x)w(x)p(x),$$

gdzie  $p(x) = (1 - x)w'(x) - w(x)$ . Zauważmy, że skoro  $x \in (0, 1)$ , to znak drugiej pochodnej  $\ddot{x}$  jest taki sam jak znak  $p(x)$ . Skoro  $\eta_0 > \eta_1$ , to mamy

$$p(0) = w'(0) - w(0) = \eta_1 - \eta_0 < 0. \quad (5.42)$$

Teraz wykorzystajmy  $\eta_2 + \eta_3 > 4\eta_0$  w poniższym rachunku

$$\begin{aligned} p\left(\frac{1}{2}\right) &= \left(1 - \frac{1}{2}\right)w'\left(\frac{1}{2}\right) - w\left(\frac{1}{2}\right) = \frac{3}{8}\eta_3 + \frac{\eta_2}{2} + \frac{\eta_1}{2} - \frac{\eta_3}{8} - \frac{\eta_2}{4} - \frac{\eta_1}{2} - \eta_0 = \\ &= \frac{\eta_2 + \eta_3}{4} - \eta_0 > 0. \end{aligned} \quad (5.43)$$

Obliczmy jeszcze  $p(1)$ :

$$p(1) = -w(1) = -(\eta_3 + \eta_2 + \eta_1 + \eta_0) < 0. \quad (5.44)$$

Na podstawie nierówności (5.42), (5.43) oraz (5.44) istnieją  $x_1 \in (0, \frac{1}{2})$  oraz  $x_2 \in (\frac{1}{2}, 1)$ , takie że  $p(x_1) = p(x_2) = 0$  oraz w tych punktach następuje zmiana znaku  $p$ . Funkcja  $x = x(t)$  jest funkcją rosnącą, gdyż prawa strona równania (5.41) jest dodatnia dla  $x \in (0, 1)$  oraz  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 1$ . Zatem dla każdego  $x^* \in [x_0, 1)$  istnieje dokładnie jedno  $t^* \geq 0$ , takie że  $x(t^*) = x^*$ . Wobec tego istnieją takie punkty  $t_1, t_2 > 0$ , że  $x(t_1) = x_1$  oraz  $x(t_2) = x_2$  i w tych punktach jest zmiana znaku drugiej pochodnej  $x$ . Wskazaliśmy więc 2 punkty przegięcia, zatem funkcja  $x = x(t)$  ma wzrost diauksyczny dla  $t > 0$ . ■

Pokazaliśmy w ten sposób, że model mezoskopowy w przypadku zachowawczym może generować wzrost diauksyczny obserwowany w skali makroskopowej. W rezultacie obserwowany w stwierdzeniu 5.7 wzrost ma charakter typu „wklęsły–wypukły–wklęsły”. W opisach zjawisk ekologicznych pojawia się efekt Alleego, polegający na wymieraniu mało licznych populacji [19]. Tu występuje efekt „słabego” wzrostu (funkcja jest wklęsła). Może mieć to interesujące konsekwencje w modelowaniu zjawisk przyrodniczych.

## 5.5 Wzrost diauksyczny w przypadku niezachowawczym

Rozważmy teraz przypadek niezachowawczy modelu (5.5) z operatorem  $Q$  zdefiniowanym przez (5.16). W tym celu zastąpimy założenie 5.4 bardziej ogólnym.

**Założenie 5.8.** Niech  $\gamma$  będzie liczbą naturalną oraz

$$\begin{aligned} A \geq 0, \quad \alpha \geq 0, \quad \alpha \in L_\infty(\mathbb{U}^{\gamma+1}), \\ A(\cdot, v, v_1, \dots, v_\gamma) \in L_1(\mathbb{U}) \quad \text{dla każdego } (v, v_1, \dots, v_\gamma) \in \mathbb{U}^{\gamma+1} \\ \text{takiego, że } \alpha(v, v_1, \dots, v_\gamma) > 0. \end{aligned}$$

Rozłóżmy zbiór  $\mathbb{U}$  na sumę dwóch dowolnych, mierzalnych (w sensie Lebesgue’a) zbiorów  $\mathbb{U}_*$  oraz  $\mathbb{U}^*$  o dodatniej mierze i niepustym przecięciu:

$$\mathbb{U} = \mathbb{U}_* \cup \mathbb{U}^* \quad \text{oraz} \quad \mathbb{U}_* \cap \mathbb{U}^* = \emptyset.$$

Dla danego rozwiązania  $f$  równania (5.5) z operatorem  $Q$  zdefiniowanym przez (5.16) rozważmy dwie wielkości

$$\int_{\mathbb{U}_*} f(t, v) dv \quad \text{oraz} \quad \int_{\mathbb{U}^*} f(t, v) dv,$$

które możemy odnieść do funkcji  $\mu(t)$  oraz  $\nu(t)$  zdefiniowanych w podrozdziale 5.2. Wprowadzimy zatem oznaczenie

$$\mu(t) := \int_{\mathbb{U}_*} f(t, u) du, \quad \nu(t) := \int_{\mathbb{U}^*} f(t, u) du. \quad (5.45)$$

Naśladując [121], załóżmy, że współczynnik interakcji  $\alpha$  zależy bezpośrednio od funkcji  $f$ . Podobnie jak poprzednim podrozdziale 5.4 przyjmijmy, że  $\gamma = 3$ . Sformułujmy to wraz z dodatkowymi założeniami na  $A$  w następującej postaci

**Założenie 5.9.** Załóżmy, że

1.

$$\alpha = \alpha(f(t); v_1, v_2, v_3) = \frac{\kappa}{\left(\int_{\mathbb{U}} f(t, u) du\right)^2},$$

2.  $A = A(u, v_1, v_2, v_3)$  jest takie, że

$$(a) \int_{\mathbb{U}_*} A(u, v_1, v_2, v_3) du = \frac{a_1}{\kappa}, \text{ jeśli } v_1, v_2, v_3 \in \mathbb{U}_*;$$

$$(b) \int_{\mathbb{U}_*} A(u, v_1, v_2, v_3) du = \frac{2a_2}{3\kappa}, \text{ jeśli } v_i \in \mathbb{U}^* \text{ dla pewnego } i = 1, 2, 3 \text{ oraz } v_j \in \mathbb{U}_* \text{ dla każdego } j = 1, 2, 3 \text{ takiego, że } j \neq i;$$

$$(c) \int_{\mathbb{U}_*} A(u, v_1, v_2, v_3) du = \frac{a_3}{3\kappa}, \text{ jeśli } v_i \in \mathbb{U}_* \text{ dla pewnego } i = 1, 2, 3 \text{ oraz } v_j \in \mathbb{U}^* \text{ dla każdego } j = 1, 2, 3 \text{ takiego, że } j \neq i;$$

$$(d) \int_{\mathbb{U}^*} A(u, v_1, v_2, v_3) du = \frac{b_1}{3\kappa}, \text{ jeśli } v_i \in \mathbb{U}^* \text{ dla pewnego } i = 1, 2, 3 \text{ oraz } v_j \in \mathbb{U}_* \text{ dla każdego } j = 1, 2, 3 \text{ takiego, że } j \neq i;$$

$$(e) \int_{\mathbb{U}^*} A(u, v_1, v_2, v_3) du = \frac{2b_2}{3\kappa}, \text{ jeśli } v_i \in \mathbb{U}_* \text{ dla pewnego } i = 1, 2, 3 \text{ oraz } v_j \in \mathbb{U}^* \text{ dla każdego } j = 1, 2, 3 \text{ takiego, że } j \neq i;$$

$$(f) \int_{\mathbb{U}^*} A(u, v_1, v_2, v_3) du = \frac{b_3}{\kappa}, \text{ jeśli } v_1, v_2, v_3 \in \mathbb{U}^*,$$

gdzie  $a_1, a_2, a_3, b_1, b_2, b_3, \kappa$  są dodatnimi stałymi.

Łatwo zauważyć, że założenie 5.9 implikuje założenie 5.8. Sformułujmy teraz twierdzenie, w którym zobaczymy, że model (5.5) może wygenerować wzrost diauksyczny, nawet gdy nie mamy założeń o zachowawczości.

**Twierdzenie 5.10.** Niech założenie 5.9 będzie spełnione oraz niech  $f_0 \in L_1(\mathbb{U})$  będzie takie, że

$$f_0 \geq 0 \quad \text{oraz} \quad \int_{\mathbb{U}_*} f_0(u) du > 0.$$

Wtedy dla każdego  $t > 0$  istnieje jednoznaczne rozwiązanie  $f = f(t, \cdot) \in L_1(\mathbb{U})$  równania (5.5) z prawą stroną zadaną przez (5.16). Ponadto możemy dobrać tak parametry (wypłaty)  $a_1, a_2, a_3, b_1, b_2, b_3$ , aby funkcja dana wzorem  $\frac{\mu(t)}{\mu(t)+\nu(t)}$ , gdzie  $\mu(t), \nu(t)$  są zdefiniowane wzorem (5.45), miała wzrost diauksyczny.

*Dowód.* Oczywiście jest, że prawa strona równania (5.5) zdefiniowana za pomocą (5.16) spełnia lokalny warunek Lipschitza w  $L_1(\mathbb{U})$ . Wtedy istnieje jednoznaczne rozwiązanie  $f = f(t, \cdot) \in L_1(\mathbb{U})$ . Wykazanie nieujemności rozwiązania jest analogiczne jak w stwierdzeniu 5.5. Zbadajmy teraz ewolucję  $\mu$  oraz  $\nu$ . W tym celu musimy scałkować raz po  $\mathbb{U}_*$ , a raz  $\mathbb{U}^*$ , analogicznie do (5.22). Mamy więc

$$\begin{aligned} \dot{\mu} &= \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{U}_*} f(t, u) du = \int_{\mathbb{U}_*} \frac{d}{dt} f(t, u) du = \int_{\mathbb{U}_*} Q[f](t, u) du, \\ \dot{\nu} &= \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{U}^*} f(t, u) du = \int_{\mathbb{U}^*} \frac{d}{dt} f(t, u) du = \int_{\mathbb{U}^*} Q[f](t, u) du. \end{aligned} \tag{5.46}$$

Podstawmy teraz założenie 5.9 do operatora  $Q$ , otrzymując

$$\begin{aligned}
\int_{\mathbb{U}_*} Q[f](t, u) &= \int_{\mathbb{U}_*} \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} A(u, v_1, v_2, v_3) \alpha(f(t); v_1, \dots, v_3) \times \\
&\quad \times f(t, v_1) f(t, v_2) f(t, v_3) dv_1 dv_2 dv_3 du \\
&- \int_{\mathbb{U}_*} f(t, u) \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} a(f(t); v_1, v_2, v_3) f(t, v_1) f(t, v_2) f(t, v_3) dv_1 dv_2 dv_3 du = \\
&= \frac{\kappa}{\left( \int_{\mathbb{U}} f(t, u) du \right)^2} \left( \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}_*} A(u, v_1, v_2, v_3) f(t, v_1) f(t, v_2) f(t, v_3) du dv_1 dv_2 dv_3 \right. \\
&\quad \left. - \int_{\mathbb{U}_*} f(t, u) du \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} f(t, v_1) f(t, v_2) f(t, v_3) dv_1 dv_2 dv_3 \right).
\end{aligned} \tag{5.47}$$

Zauważmy, że

$$\int_{\mathbb{U}} f(t, u) du = \int_{\mathbb{U}_*} f(t, u) du + \int_{\mathbb{U}^*} f(t, u) du = \mu(t) + \nu(t) = \mu + \nu. \tag{5.48}$$

Obliczmy jeszcze

$$\begin{aligned}
&\int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}} \int_{\mathbb{U}_*} A(u, v_1, v_2, v_3) du f(t, v_1) f(t, v_2) f(t, v_3) dv_1 dv_2 dv_3 = \\
&= \left( \int_{\mathbb{U}_*} + \int_{\mathbb{U}^*} \right) \left( \int_{\mathbb{U}_*} + \int_{\mathbb{U}^*} \right) \left( \int_{\mathbb{U}_*} + \int_{\mathbb{U}^*} \right) \int_{\mathbb{U}_*} A(u, v_1, v_2, v_3) \times \\
&\quad \times f(t, v_1) f(t, v_2) f(t, v_3) du dv_1 dv_2 dv_3 = \\
&= \frac{a_1}{\kappa} \int_{\mathbb{U}_*} \int_{\mathbb{U}_*} \int_{\mathbb{U}_*} f(t, v_1) f(t, v_2) f(t, v_3) dv_1 dv_2 dv_3 + \\
&\quad + \frac{2a_2}{3\kappa} \cdot 3 \int_{\mathbb{U}_*} \int_{\mathbb{U}_*} \int_{\mathbb{U}^*} f(t, v_1) f(t, v_2) f(t, v_3) dv_1 dv_2 dv_3 + \\
&\quad + \frac{a_3}{3\kappa} \cdot 3 \int_{\mathbb{U}_*} \int_{\mathbb{U}^*} \int_{\mathbb{U}^*} f(t, v_1) f(t, v_2) f(t, v_3) dv_1 dv_2 dv_3 = \\
&= \frac{a_1 \mu^3(t)}{\kappa} + \frac{2a_2 \mu^2(t) \nu(t)}{\kappa} + \frac{a_3 \mu(t) \nu^2(t)}{\kappa} = \frac{a_1 \mu^3}{\kappa} + \frac{2a_2 \mu^2 \nu}{\kappa} + \frac{a_3 \mu \nu^2}{\kappa}.
\end{aligned} \tag{5.49}$$

Po wstawieniu (5.48) oraz (5.49) do (5.47) otrzymujemy

$$\begin{aligned}
\int_{\mathbb{U}_*} Q[f](t, u) &= \frac{\kappa}{(\mu + \nu)^2} \left( \frac{a_1 \mu^3}{\kappa} + \frac{2a_2 \mu^2 \nu}{\kappa} + \frac{a_3 \mu \nu^2}{\kappa} - \mu(\mu + \nu)^3 \right) = \\
&= \mu \left( \frac{a_1 \mu^2}{(\mu + \nu)^2} + \frac{2a_2 \mu \nu}{(\mu + \nu)^2} + \frac{a_3 \nu^2}{(\mu + \nu)^2} - \kappa(\mu + \nu) \right).
\end{aligned} \tag{5.50}$$



W taki sam sposób obliczamy  $\int_{\mathbb{U}^*} Q[f](t, u) du$ , otrzymując ostatecznie

$$\int_{\mathbb{U}^*} Q[f](t, u) = \nu \left( \frac{b_1 \mu^2}{(\mu + \nu)^2} + \frac{2b_2 \mu \nu}{(\mu + \nu)^2} + \frac{b_3 \nu^2}{(\mu + \nu)^2} - \kappa(\mu + \nu) \right). \quad (5.51)$$

Podstawmy (5.50) oraz (5.50) do (5.46), dostając

$$\begin{aligned} \dot{\mu} &= \mu \left( \frac{a_1 \mu^2}{(\mu + \nu)^2} + \frac{2a_2 \mu \nu}{(\mu + \nu)^2} + \frac{a_3 \nu^2}{(\mu + \nu)^2} - \kappa(\mu + \nu) \right), \\ \dot{\nu} &= \nu \left( \frac{b_1 \mu^2}{(\mu + \nu)^2} + \frac{2b_2 \mu \nu}{(\mu + \nu)^2} + \frac{b_3 \nu^2}{(\mu + \nu)^2} - \kappa(\mu + \nu) \right). \end{aligned} \quad (5.52)$$

Zauważmy, że otrzymaliśmy takie same równania jak w (5.3). Na podstawie podrozdziału 5.2 oznacza to, że  $x = \frac{\mu}{\mu + \nu}$  spełnia równanie replikatorowe (5.4), które możemy otrzymać, rozważając ewolucyjną trzyosobową grę z dwiema strategiami — tak jak w podrozdziale 4.2.1. Pokazaliśmy tam, że można dobrać tak wypłaty  $a_1, a_2, a_3, b_1, b_2, b_3$ , by rozwiązanie  $x = x(t)$  miało wzrost diauksyczny dla  $t > 0$ . ■



## Rozdział 6

# Konkluzje i podsumowanie

W rozdziałach 2 oraz 3 były zaproponowane modele opisujące pewne procesy zachodzące w cyklu komórkowym. Na podstawie eksperymentów w rozdziale 3 zaproponowana została hipoteza, której główną częścią był wzrost diauksyczny aktywności białka CDK1 — głównego regulatora mitozy. To stało się inspiracją do dalszego skupienia się na stworzeniu opisu matematycznego wzrostu diauksycznego. W tym celu najpierw w rozdziale 3.6 zostały przytoczone ściśle metody badania błędu numerycznego, by móc przeprowadzić dowód o charakterze obliczeń wspomaganym komputerowo. Pokazano w nim, że obserwowany na symulacjach wzrost diauksyczny rozwiązań modelu proponowanego w rozdziale 3 rzeczywiście występuje. W rozdziale 4 w przypadku równań jednowymiarowych zostały pokazane warunki implikujące wystąpienie wzrostu diauksycznego wraz z konkretnymi zależnościami liczby punktów przegięcia od warunków początkowych. Następnie rozważane były równania dwuwymiarowe z małym parametrem. Zostało wykazane, że przy spełnieniu założeń twierdzenia Tichonowa–Wasiljewej [97] jeśli układ jednowymiarowy otrzymany poprzez redukcję układu z małym parametrem ma wzrost diauksyczny, to również zmienna o skali czasowej  $\mathcal{O}(1)$  układu dwuwymiarowego ma taki wzrost. Opisy matematyczne w rozdziałach 2, 3, 4 były prowadzone w skali makroskopowej. W rozdziale 5 rozważane były modele w skali mezoskopowej, które mogą generować wzrost diauksyczny. Zostało zaproponowanych kilka nieliniowych modeli, zachowawczych i niezachowawczych, które mogą być powiązane z gramami ewolucyjnymi o dwóch strategiach z wieloma graczami.

Badanie wzrostu diauksycznego jest ciekawym i nowym zagadnieniem matematycznym o dużym znaczeniu biologicznym. Wiadomo, że istnienie punktów przegięcia rozwiązań przekłada się na istotne wnioski biologiczne. Już w przypadku jednego punktu przegięcia można odróżnić zachowanie np. mioglobiny i hemoglobiny, gdy w przypadku tej pierwszej brak wewnętrznych oddziaływań skutkuje brakiem punktów przegięcia, a drugiej — wewnętrzne oddziaływania pomiędzy miejscami wiązania powodują pojawienie się punktu przegięcia. Podobna sytuacja jest dla enzymów klasycznych i enzymów allosterycznych — por. [122]. Pokazuje to wyraźnie, że właściwą metodą modelowania powinien być sposób uwzględniający różne skale opisu i wzrost diauksyczny na poziomie makroskopowym. Praca ta, oprócz opisu istotnej sytuacji biologicznej, proponuje sposób badania wzrostu diauksycznego. Wyniki należy uznać za wstępne. Autor ma nadzieję, że badania te będą

kontynuowane w kolejnych publikacjach.

W podrozdziale 4.3, aby otrzymać wzrost diauksyczny, zastosowano metody małego parametru do układu dwóch równań. Nasuwa to następny kierunek dalszej pracy, mianowicie uogólnienie metod małego parametru na szerszą klasę równań. Późniejsze uogólnienie może polegać na opracowaniu ogólnych metod badania wzrostu diauksycznego dla modeli wielowymiarowych, gdzie nie występują małe parametry — czyli uogólnienie wynikające z podrozdziału 4.2, w którym badane było równanie jednowymiarowe. Jeszcze inna droga dalszych badań może polegać na generalizacji metod z podrozdziału 3.6, w którym oszacowano błąd metody Rungego-Kutty, by móc uzyskać ścisły dowód istnienia wzrostu diauksycznego.

Dalszą perspektywą jest naturalne pytanie o wzrost diauksyczny w skali mikroskopowej. Na chwilę obecną to pytanie pozostaje otwarte. W kontekście modelowania DNA warto spojrzeć na wykres 7.14 z książki [122], na którym można zobaczyć, że dla sekwencji typu A-T, C-G, A-T, C-G itd. mamy wzrost logistyczny (jeden punkt przegięcia), natomiast dla sekwencji A-T, A-T, ..., A-T C-G, C-G, ..., C-G mamy wzrost diauksyczny (trzy punkty przegięcia). Wskazuje to na konieczność modelowania denaturacji DNA na poziomie mikroskopowym.

W pracy [5] zaproponowaliśmy model denaturacji DNA w skali mikroskopowej. Kwas deoksyrybonukleinowy (w skrócie DNA) jest to dwuniciowy polimer (związek wielkocząsteczkowy), który jest nośnikiem informacji genetycznej żywych organizmów. DNA składa się z dwóch łańcuchów (nici) zawiniętych wokół wspólnej osi o kształcie podwójnej helisy — jest to model Watsona-Cricka [123]. Każda nić DNA jest zbudowana z pewnej sekwencji czterech baz: adeniny (A), cytozyny (C), guaniny (G) i tyminy (T). Dwa łańcuchy są ze sobą połączone za pomocą wiązań wodorowych, które występują tylko pomiędzy następującymi parami baz: adeniną i tyminą oraz cytozyną i guaniną. Pierwsze typy wiązań (A-T) są to podwójne wiązania wodorowe, zaś drugie typy (G-C) są to potrójne wiązania wodorowe. Więcej informacji można znaleźć w książce [6].

Denaturacja DNA jest to proces rozdzielania nici DNA poprzez zrywanie wiązań wodorowych za pomocą podgrzewania, mechanicznych oddziaływań lub na przykład niskiego stężenia soli [124]. Topnienie DNA jest to proces denaturacji DNA za pomocą wysokiej temperatury. *Krzywą topnienia* DNA nazywamy wykres funkcji procentu zerwanych wiązań w zależności od temperatury. Argument, dla którego ta funkcja przyjmuje wartość  $\frac{1}{2}$ , nazywamy *temperaturą topnienia*, czyli jest to taka temperatura, w której połowa wiązań została zerwana.

Proces topnienia DNA jest fundamentem procedury PCR (ang. polymerase chain reaction). Polega ona na powielaniu łańcuchów DNA z małej ilości materiału genetycznego. Dzieje się tak w wyniku wielokrotnego podgrzewania i oziębiania DNA, czyli wielokrotnego topnienia i hybrydyzacji (procesu odwrotnego do topnienia) oraz syntezy DNA [125, 126, 127]. Procedura PCR okazała się przełomową metodą w wielu dziedzinach życia. W medycynie pozwala na przykład znaleźć mutacje w genach lub wykryć zainfekowane organizmy. W zoologii i paleontologii technika PCR jest używana w badaniach nad zachowaniem zwierząt, klasyfikacji taksonomicznej czy analizie genetycznej zwierząt i roślin. PCR ma bardzo ważne zastosowanie także w kryminologii i kryminalistyce przy identyfika-

cji osób zaginionych lub profilowaniu DNA, używanego na przykład podczas prowadzenia śledztw [128, 129, 130]. Pokazuje to, że badanie denaturacji DNA jest bardzo ważne i modelowanie matematyczne może pomóc lepiej zrozumieć ten proces. Zaproponowany przez nas w pracy [5] mikroskopowy model denaturacji DNA opisuje wzajemne oddziaływanie sąsiednich wiązań na siebie, jak również opisuje wpływ temperatury na te wiązania. W wyniku przejścia z opisu mikroskopowego do makroskopowego (por. podrozdział 5.1) otrzymaliśmy równanie, które charakteryzuje się wzrostem logistycznym. Problemem otwartym jest zagadnienie, czy otrzymane w przejściu między tymi skalami równanie może generować rozwiązanie o wzroście diauksycznym. Jednym z możliwych kierunków dalszych badań jest wzięcie w modelowaniu pod uwagę interakcji nie tylko sąsiednich najbliższych wiązań, ale również tych dalszych.

Podsumowując, w rozprawie został przedstawiony podstawowy opis matematyczny wzrostu diauksycznego dla pewnej klasy szczególnych przypadków: równania jednowymiarowe, równania dwuwymiarowe z małym parametrem oraz równania w skali mezoskopowej. Najważniejszym kolejnym celem jest poszerzenie opisu klasy równań, które będą generować wzrost diauksyczny.



# Bibliografia

- [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. Peccoud. 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 allostherism. *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] M. El Dika, D. Dudka, C. Prigent, J. P. Tassan, M. Kloc, and J. Z. Kubiak. Control of timing of embryonic M-phase entry and exit is differentially sensitive to CDK1 and PP2A balance. *Int. J.Dev. Biol.*, 58:767–774, 2014.
- [66] T. Hunt. On the regulation of protein phosphatase 2A and its role in controlling entry into and exit from mitosis. *Advances in Biological Regulation*, 53:173–178, 2013.
- [67] T. Lorca and A. Castro. The greatwall kinase: a new pathway in the control of the cell cycle. *Oncogene*, 32:537–543, 2013.
- [68] G. Marteil, J. P. Gagné, E. Borsuk, L. Richar-Parpaillon, G. G. Poirier, and J. Z. Kubiak. Proteomics reveals a switch in CDK1-associated proteins upon m-phase exit during the *Xenopus laevis* oocyte to embryo transition. *Int. J. Biochem*, 44:53–64, 2012.
- [69] M. El Dika, K. Laskowska-Kaszub, M. Koryto, D. Dudka, C. Prigent, J. P. Tassan, M. Kloc, Z. Polanski, E. Borsuk, and J. Z. Kubiak. CDC6 controls dynamics of

- the first embryonic M-phase entry and progression via CDK1 inhibition. *Dev. Biol.*, 396(1):67–80, 2014.
- [70] S. A. Walter, T. M. Guadagno, and J. E. Ferrell Jr. Induction of G2-Phase Arrest in Xenopus Egg Extracts by Activation of p42 Mitogen-activated Protein Kinase. *Mol. Biol. Cell*, 8:2157–2169, 1997.
- [71] J. C. Bitangcol, A. S.-S. Chau, E. Stadnick, M. J. Lohka, B. Dicken, and E. K. Shibuya. Activation of the p42 Mitogen-activated Protein Kinase Pathway Inhibits Cdc2 Activation and Entry into M-Phase in Cycling Xenopus Egg Extracts. *Mol. Biol. Cell*, 9:451–467, 1999.
- [72] F. Chesnel, F. Vignaux, L. Richard-Parpaillon, A. Huguet, and J. Z. Kubiak. Differences in regulation of the first two M-phases in Xenopus laevis embryo cell-free extracts. *Dev. Biol.*, 285:358–375, 2005.
- [73] F. Chesnel, F. Bazile, A. Pascal, and J. Z. Kubiak. Cyclin B dissociation from MPF precedes its degradation upon MPF inactivation in mitotic extracts of xenopus laevis embryos. *Cell Cycle*, 5(15):1687–98, 2006.
- [74] F. Bazile, A. Pascal, A. Karaiskou, F. Chesnel, and J. Z. Kubiak. Absence of reciprocal feedback between MPF and ERK2 MAP kinase in mitotic Xenopus laevis embryo cell-free extract. *Cell Cycle*, 6:489–496, 2007.
- [75] D Pérez-Mongiovi, P Chang, and E Houliston. A propagated wave of MPF activation accompanies surface contraction waves at first mitosis in Xenopus. *J. Cell Sci.*, 111:385–393, 1998.
- [76] K. Mischaikow and M. Mrozek. Chaos in the Lorenz equations: a computer assisted proof. II. Details. *Math. Comp.*, 67(223):1023–1046, 1998.
- [77] W. Tucker. The Lorenz attractor exists. *C. R. Acad. Sci.*, 328(12):1197–1202, 1999.
- [78] W. Tucker. A rigorous ODE solver and Smale’s 14th problem. *Found. Comput. Math.*, 2(1):53–117, 2002.
- [79] M. El Dika, D. Dudka, M. Kloc, and J. Z. Kubiak. CDC6 as A Key Inhibitory Regulator of CDK1 Activation Dynamics and The Timing of Mitotic Entry and Progression. *Preprints.org*, 2023051093, 2023.
- [80] A. Al-Zain, L. Schroeder, A Sheglov, and A. E. Ikui. Cdc6 degradation requires phosphodegron created by GSK-3 and Cdk1 for SCFCdc4 recognition in Saccharomyces cerevisiae. *Mol. Biol. Cell*, 26(14):2609–19, 2015.
- [81] J. Monod, J. Wyman, and J. P. Changeux. On the nature of allosteric transition: A plausible model. *J. Mol. Biol.*, 12:88–118, 1965.
- [82] F. R. Gantmacher. *The theory of matrices*, volume 2. AMS Chelsea Publishing, Providence, 1959.
- [83] H. R. Thieme. *Mathematics in population biology*. Princeton University Press, Princeton, NJ, 2003.
- [84] R. Rabczuk. *Elementy nierówności różniczkowych*. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Poznań, 1976.
- [85] J. C. Butcher. Coefficients for the study of Runge-Kutta integration processes. *Journal of the Australian Mathematical Society*, 3(2):185–201, 1963.

- [86] J. C. Butcher. *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations*. John Wiley & Sons, Nowy Jork, 2008.
- [87] M. Lotkin. On the Accuracy of Runge-Kutta's Method. *Mathematical Tables and Other Aids to Computation*, 5(35):128–133, 1951.
- [88] O. Veblen. *Analysis Situs*. American Mathematical Society, 1931.
- [89] R. H. Merson. An operational method for the study of integration processes. In *Data Processing and Automatic Computing Machines*. Weapons Research Establishment, 1957.
- [90] J. A. Bondy and U. S. R. Murty. *Graph Theory*. Springer, 2008.
- [91] R. J. Wilson. *Wprowadzenie do teorii grafów*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2007.
- [92] A. Palczewski. *Równania różniczkowe zwyczajne. Teoria i metody numeryczne z wykorzystaniem programy rachunków symbolicznych*. Wydawnictwo WNT, Warszawa, 2004.
- [93] K Atkinson, W Han, and D Stewart. *Numerical solution of ordinary differential equations*. John Wiley & Sons Inc, 2009.
- [94] L. A. Segel and M. Slemrod. The Quasi-Steady-State Assumption: A Case Study in Perturbation. *SIAM Review*, 31(3):446–477, 1989.
- [95] J. Banasiak, E. Kimba Phongi, and M. Lachowicz. A singularly perturbed SIS model with age structure. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 10(3):499–521, 2013.
- [96] P. Auger, R. Bravo de la Parra, J. C. Poggiale, E. Sánchez, and L. Sanz. Aggregation methods in dynamical systems and applications in population and community dynamics. *Physics of Life Reviews*, 5(2):79–105, 2008.
- [97] J. Banasiak and M. Lachowicz. *Methods of small parameter in mathematical biology*. Birkhäuser, Boston, 2014.
- [98] C. S. Gokhale and A. Traulsen. Evolutionary multiplayer games. *Dyn. Games Appl.*, 4(468):2270–2285, 2014.
- [99] J. Hofbauer and K. Sigmund. *Evolutionary Games and Population Dynamics*. Cambridge University Press, 1998.
- [100] T. Płatkowski. *Skrypt: wstęp do teorii gier*, 2012.
- [101] N. Bellomo and G. Forni. Dynamics of tumor interaction with the host immune system. *Math. Comput. Model.*, 20:107–122, 1994.
- [102] N. Bellomo and L. Preziosi. Modelling and mathematical problems related to tumour evolution and its interaction with immune system. *Math. Comput. Model.*, 32:413–453, 2000.
- [103] N. Bellomo and G. Forni. Looking for new paradigms towards a biological-mathematical theory of complex multicellular systems. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 16:1001–1029, 2006.
- [104] N. Bellomo, Ph. K. Maini, and N. L. Martin. On the foundation of cancer modelling: selected topics, speculations and perspectives. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 18:593–646, 2008.
- [105] M. Lachowicz. General population systems. Macroscopic limit of a class of stochastic semigroups. *J. Math. Anal. Appl.*, 307:585–605, 2005.

- [106] M. Lachowicz. Stochastic semigroups and coagulation equations. *Ukrainian Math. J.*, 57:770–777, 2005.
- [107] M. Lachowicz. Micro and meso scales of description corresponding to a model of tissue invasion by solid tumours. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 15:1667–1683, 2005.
- [108] M. Lachowicz. Individually-based markov processes modeling nonlinear systems in mathematical biology. *Nonlinear Anal. Real World Appl.*, 12:2396–2407, 2011.
- [109] M. Lachowicz. Microscopic, mesoscopic and macroscopic descriptions of complex systems. *Prob. Engin. Mech.*, 26:54–60, 2011.
- [110] R. Durrett and S. Levin. The importance of being discrete (and spatial). *Theor. Popul. Biol.*, 46:363–394, 1994.
- [111] G. Ajmone Marsan, N. Bellomo, and L. Gibelli. Stochastic evolutionary differential games towards a system of behavioral social dynamics. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 26:1051–1093, 2016.
- [112] N. Bellomo, S. De Nigris, D. Knopoff, M. Morini, and P. Terna. Swarms dynamics towards a systems approach to social sciences and behavioral economy. *Netw. Heterog. Media*, 15:353–368, 2020.
- [113] M. Parisot and M. Lachowicz. A kinetic model for the formation of swarms with nonlinear interactions. *Kinet. Relat. Models*, 9(1):131–164, 2016.
- [114] J. Banasiak and M. Lachowicz. On macroscopic limit of a kinetic model of alignment. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 23:2647–2670, 2013.
- [115] M. Lachowicz, H. Leszczyński, and K. A. Topolski. Self-organization with small range interactions: equilibria and creation of bipolarity. *Appl. Math. Comput.*, 343:156–166, 2013.
- [116] M. Lachowicz, H. Leszczyński, and M. Parisot. A simple kinetic equation of swarm formation: Blow-up and global existence. *Appl. Math. Lett.*, 57:104–107, 2016.
- [117] M. Lachowicz, H. Leszczyński, and M. Parisot. Blow-up and global existence for a kinetic equation of swarm formation. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 27(6):1153–1175, 2017.
- [118] M. Lachowicz, H. Leszczyński, and E. Puźniakowska-Gałuch. Diffusive and anti-diffusive behavior for kinetic models of opinion dynamics. *Symmetry*, 11:1024, 2019.
- [119] M. Lachowicz and H. Leszczyński. Modeling asymmetric interactions in economy. *Mathematics*, 8:523, 2020.
- [120] R. A. Adams. *Sobolev Spaces*. Academic Press, New York, USA, 1975.
- [121] M. Lachowicz, A. Quartarone, and T. Ryabukha. Stability of solutions of kinetic equations corresponding to the replicator dynamics. *Kinet. Relat. Models*, 7:109–119, 2014.
- [122] C. J. Thomson. *Mathematical Statistical Mechanics*. Princeton University Press, Princeton, NJ, USA, 1979.
- [123] J. D. Watson and F. H. C. Crick. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171:737–738, 1953.
- [124] A. Maity, A. Singh, and N. Singh. Differential stability of DNA based on salt concentration. *Eur. Biophys. J.*, 46:33–40, 2017.

- [125] T. C. Lorenz. Polymerase Chain Reaction: Basic Protocol Plus Troubleshooting and Optimization Strategies. *J. Vis. Exp.*, 63:3998, 2012.
- [126] R. G. Rutledge and D. Stewart. A kinetic-based sigmoidal model for the polymerase chain reaction and its application to high-capacity absolute quantitative real-time PCR. *BMC Biotechnol.*, 8:47, 2008.
- [127] R. G. Rutledge and D. Stewart. Critical evaluation of methods used to determine amplification efficiency refutes the exponential character of real-time PCR. *BMC Mol. Biol.*, 9:96, 2008.
- [128] T. M. Powledge. The polymerase chain reaction. *Adv. Physiol. Educ.*, 28:44–50, 2004.
- [129] J. L. Tymoczko, J. M. Berg, and L. Stryer. *Biochemistry. A short course*. W. H. Freeman, 2011.
- [130] E. P. Solomon, L. R. Berg, and D. W. Martin. *Biology (9th ed.)*. Brooks/Cole, 2011.