H. SKRÓCONY OPIS PROJEKTU

1. Cel naukowy projektu

Wiele społecznych i biologicznych procesów można modelować jako systemy oddziałujących obiektów. Naszym celem jest wyprowadzenie makroskopowego zachowania takich układów z mikroskopowych oddziaływań pomiędzy poszczególnymi obiektami, takimi jak cząsteczki RNA i białka w biochemicznych reakcjach ekspresji i regulacji genów, zwierzęta w modelach ekologicznych i ewolucyjnych, czy też ludzie w procesach społecznych. Zazwyczaj układy takie opisywane są przez równania różniczkowe: równania kinetyki chemicznej opisujące zmiany koncentracji substratów i produktów w procesach biochemicznych, równania dynamiki replikatorowej opisujące ewolucję częstości występowania poszczególnych strategii w grach ewolucyjnych. Jednakże, w wielu komórkach, liczba molekuł białek i innych substancji może być bardzo mała [13], jak również populacje oddziałujących osobników w grach ewolucyjnych są skończone i niezbyt duże [18]. Zatem konstruując matematyczne modele opisujące takie układy powinniśmy także brać pod uwagę występowanie stochastycznych fluktuacji.

Dodatkowo, zazwyczaj zakłada się, że reakcje zachodzą błyskawicznie, a ich efekty są natychmiastowe. W rzeczywistości wszelkie procesy biochemiczne są rozciągnięte w czasie, a produkty reakcji pojawiają się po pewnym czasie od chwili jej rozpoczęcia. Podobnie w modelach ekologicznych, rezultaty oddziaływań pomiędzy osobnikami pojawiają się w przyszłości. W modelach społecznych, ludzie podejmują decyzje na podstawie informacji o zdarzeniach, które zaszły w przeszłości. Dlatego też jest bardzo ważne, abyśmy uwzględniali opóźnienia czasowe w konstrukcji matematycznych modeli procesów biologicznych i społecznych. W tym celu zajmiemy się ogólną teorią stochastycznych układów dynamicznych z opóźnieniami czasowymi, konstrukcją efektywnych technik przydatnych w badaniu takich układów.

Nasz projekt ma charakter interdyscyplinarny. Zainspirowani jesteśmy problemami i pytaniami w naukach biologicznych. Skonstruujemy odpowiednie matematyczne modele (lub zmodyfikujemy klasyczne modele): model ekspresji genu z ujemnym lub dodatnim sprzężeniem zwrotnym, przełączniki genetyczne z dwoma rodzajami rywalizujących białek, modele ekspresji genu i gier ewolucyjnych z wieloma opóźnieniami czasowymi. Doprowadzi to do interesujących pytań matematycznych. Aby na nie odpowiedzieć, rozwiniemy nowe matematyczne teorie i techniki: 1) Teorię osobliwych zaburzeń skokowych procesów Markowa, 2) Rozwinięcia niskotemperaturowe (wokół zerowego szumu) stacjonarnych rozkładów prawdopodobieństwa procesów stochastycznych nie spełniających warunków równowagi szczegółowej, 3) Matematyczne podstawy metody samouzgodnionego pola średniego oparte na optymalizacji w przestrzeni miar probabilistycznych.

Obiektami naszych badań będą równania różniczkowe i stochastyczne procesy skokowe z opóźnieniami czasowymi. Będziemy chcieli otrzymać ścisłe i przybliżone wyrażenia na stacjonarne rozkłady prawdopodobieństwa i ich charakterystyki, wartości oczekiwane i wariancje różnych zmiennych losowych, które charakteryzują badane procesy. Zmienne te opisywać mogą liczbę białek w komórkach lub liczbę osobników o określonym fenotypie, używających określonych strategii.

2. Znaczenie projektu

Zazwyczaj opóźnienia czasowe wprowadzane są dość arbitralnie do równań różniczkowych, bez fundamentalnego mikroskopowego modelowania oddziaływań obiektów, których mają dotyczyć te równania. Przy modelowaniu biologicznych i społecznych procesów bardzo ważne jest branie pod uwagę przyczyny opóźnień czasowych. W niniejszym projekcie zbadamy mikroskopowe podstawy klasycznych równań z opóźnieniami czasowymi, skonstruujemy też nowe modele matematyczne. W skończonych (a także nieskończonych) populacjach, połączone efekty opóźnień czasowych i stochastycznych zaburzeń często prowadzą do nieoczekiwanych własności układów. Układy deterministyczne mogą posiadać kilka stanów stacjonarnych z odpowiednimi basenami przyciągania. W odpowiadających im modelach stochastycznych, niektóre z tych stanów mogą okazać się stochastycznie niestabilne. Dodatkowo, opóźnienia czasowe mogą zmieniać stochastyczną stabilność poszczególnych stanów [21, 22].

Klasyczny już przykład wskazujący na konieczność precyzyjnego modelowania matematycznego dotyczy modelu ekspresji genu z opóźnioną degradacją. W pracy [6] argumentowano, że połączone działania opóźnienia czasowego procesu degradacji i stochastycznych fluktuacji w procesach urodzin (produkcja białka z DNA) i śmierci (degradacja białka) prowadzą do oscylacji. W pracy [5] pokazaliśmy, że wszystkie okresowe rozwiązania tego modelu, przy istotnych biochemicznie warunkach początkowych, przyjmują wartości ujemne. W pracy [19] wykazaliśmy, że w poprawnie zbudowanym modelu (gdzie cząsteczki raz wybrane do degradacji nie mogą być do niej wybrane jeszcze raz) oscylacje nie występują. Dodatkowo w pracy [4] przeanalizowaliśmy modele deterministyczne zaproponowane

w [6] i pokazaliśmy, że w tym wypadku oscylacje mogą występować tylko w modelu, w którym sprzężenie zwrotne działa poprzez kompleksy cząstek a układ składa się z trzech nieliniowych równań różniczkowych z opóźnieniem. W niniejszym projekcie chcemy rozwinąć naszą metodę z [19] w zastosowaniu do innych modeli ekspresji i regulacji genów.

W grach ewolucyjnych, różniczkowe równanie replikatorowe opisuje ewolucję częstości występowania poszczególnych strategii [10, 11]. W grze dwuosobowej z dwiema strategiami i asymptotycznie stabilnym wewnętrznym punktem równowagi (mieszaną równowagą Nasha) po wprowadzeniu opóźnienia czasowego udowodniono, że punkt wewnętrzny jest stabilny dla małych opóźnień, natomiast dla dużych opóźnień punkt ten traci stabilność i zachodzi bifurkacja Hopfa [28]. Modelując taką grę na poziomie mikroskopowym (równania różnicowe na liczby osobników grających różnymi strategiami) udowodniliśmy, że w zależności od charakteru opóźnienia, po przejściu granicznym (z liczbą graczy do nieskończoności) otrzymujemy równanie i wynik z [28], albo inne klasy równań, dla których punkt stacjonarny jest asymptotycznie stabilny dla dowolnych opóźnień [1]. Powyższe wyniki udowodniliśmy w sposób bezpośredni, bez odwoływania się do standardowych twierdzeń teorii równań z opóźnionym argumentem. Jednym z celów niniejszego projektu jest rozwinięcie tej metody i zastosowanie jej w innych grach ewolucyjnych, zwłaszcza z wieloma asymptotycznie stabilnymi punktami stacjonarnymi i zaburzeniami stochastycznymi.

W sposób szczególny zajmiemy się układami z małymi opóźnieniami czasowymi. Jednym z celów naszego projektu będzie matematyczna analiza dynamiki układów stochastycznych z opóźnieniem gdy wielkość opóźnienia dąży do zera a także konstrukcja rozwinięcia (względem małego opóźnienia) miary stacjonarnej stochastycznych procesów skokowych. Analiza taka była ostatnio przeprowadzona w [12] dla ruchu Browna cząstek w granicy małej masy oraz dla obwodów elektrycznych z wejściowym kolorowym szumem i opóźnionym sprzężeniem zwrotnym [25]. Naszym ogólnym celem matematycznym będzie tutaj rozwinięcie teorii osobliwych zaburzeń dla skokowych procesów Markowa i zastosowanie jej w modelach z małym parametrem - małym opóźnieniem lub odwrotnością szybkości przełączania genu w układach ze sprzężeniem zwrotnym.

W niniejszym projekcie rozwiniemy teorię pola średniego, stochastycznej stabilności oraz wspomnianych wyżej zaburzeń osobliwych skokowych procesów Markowa. Z drugiej strony, uzyskane wzory i matematyczne opisy zachowań mogą być bardzo użyteczne w biologii obliczeniowej do zrozumienia zależności pomiędzy różnymi biochemicznymi procesami, do kalibrowania różnych parametrów reakcji oraz do przyśpieszenia czasochłonnych symulacji komputerowych. W biologii ewolucyjnej wyniki nasze pozwolą na zrozumienie zależności wymierania pewnych fenotypów od rodzajów losowych zaburzeń i opóźnień czasowych.

3. Koncepcja i plan badań

Zbadamy łączne efekty opóźnień czasowych i zaburzeń stochastycznych w modelach ekspresji i regulacji genów. Będziemy jednocześnie analizować matematyczne problemy występujące w modelach biologii molekularnej (stochastyczne procesy biochemiczne) i ewolucyjnej (stochastyczne gry ewolucyjne). Takie podejście pozwoli nam na przenoszenie wypracowanych koncepcji i technik matematycznych pomiędzy modelami biologicznymi i społecznymi. Zbadamy matematyczne podstawy i stosowalność różnych przybliżeń i użyjemy ich modyfikacji w różnych modelach matematycznych. W szczególności poświęcimy naszą uwagę metodom samouzgodnionego pola średniego. Metody te były rozwinięte do badania układów wielu oddziałujących cząstek. Ostatnio z powodzeniem były zastosowane w układach biologicznych [20]. Będziemy też rozwijać koncepcję stochastycznej stabilności w zaburzonych losowo układach deterministycznych [8] oraz osobliwych zaburzeń skokowych procesów Markowa [12,25]. Uzyskane modyfikacje powyższych metod zastosujemy do badania zachowań wyżej przedstawionych układów.

Zadania badawcze:

1. **Wpływ opóźnień na zachowanie układów genetycznych ze sprzężeniami zwrotnymi**
   W najprostszym modelu stochastycznym regulacji genu, cząsteczki białka są produkowane bezpośrednio z DNA i mogą degradować. Dodatkowo, cząsteczki białka mogą wiązać się z odpowiednimi miejscami na DNA ograniczając lub aktywując produkcję białka. Opisujemy to czterema powiązanymi ze sobą skokowymi procesami Markowa odpowiadającymi produkcji i degradacji białka oraz przełączaniu się genu pomiędzy stanem związanym z białkiem i niezwiązanym. Jednym z celów tego zadania jest wyprowadzenie wyrażeń na wartość średnią i wariancję liczby cząsteczek białka w stanie stacjonarnym. Modele te były badane w różnego rodzaju przybliżeniach, w szczególności dla nieskończenie szybkiego przełączania, również w obecności opóźnień czasowych [14]. Naszym celem będzie matematyczna analiza pełnego modelu [20] i jego rozszerzeń z opóźnieniami czasowymi.

   W układach genetycznych z samoaktywacją oraz w przełącznikach genetycznych (gdzie dwa rodaje białek ograniczają wzajemnie swoją produkcję) dla pewnego zestawu parametrów, stacjonarny rozkład prawdopodobień-

stwa liczby cząsteczek białka może być bimodalny. Celem niniejszego zadania jest konstrukcja odpowiednich zmiennych opisujących bistabilności (przeskakiwanie układu pomiędzy dwoma stanami), wyprowadzenie wyrażeń na odpowiednie warunkowe wartości oczekiwane i wariancje oraz zbadanie wpływu opóźnień czasowych na zachowanie takich układów. W przypadku deterministycznym udowodniliśmy ogólne twierdzenia dotyczące istnienia i kierunku bifurkacji Hopfa dla układu ze sprzężeniem zwrotnym [3], natomiast dla ogólnej klasy zagadnień pokazaliśmy, że stan stacjonarny jest globalnie asymptotycznie stabilny [2]. Ciekawe wydaje się zbadanie wpływu na dynamikę rozwiązań stochastyki oraz szybkości przełączania genu.

2. **Równowaga szczegółowa w stochastycznych układach biologicznych**
W najprostszym modelu stochastycznym ekspresji genu bez regulacji, opisanym standardowym procesem urodzin i śmierci, spełniony jest warunek tak zwanej równowagi szczegółowej: w stanie stacjonarnym nie występują przepływy (jest on niezmienniczy ze względu na odwrócenie strzałki czasu). Zarówno regulacja jak i opóźnienia zaburzają równowagę szczegółową. Jednym z naszych celów jest konstrukcja rozwinięcia stacjonarnego rozkładu prawdopodobieństwa wokół równowagi szczegółowej dla układów stochastycznych z małymi opóźnieniami i szybkim przełączaniem genu. Będziemy chcieli uogólnić metodę zaproponowaną w [7]. Celem ogólnym jest konstrukcja rozwinięcia niskotemperaturowego dla układów nie spełniających równowagi szczegółowej w analogii do rozwinięcia niskotemperaturowego w klasycznych gazach sieciowych typu Isinga (teoria Pirogova-Sinai [23, 24, 26]). Wstępne wyniki zostały uzyskane w [15–17].
3. **Osobliwe zaburzenia skokowych procesów Markowa**
Zajmiemy się matematyczną analizą rozwinięcia miar stacjonarnych odpowiednich stochastycznych procesów skokowych względem małego opóźnienia i nieskończenie szybkiego przełączania genu. Rozwiniemy w tym celu metodę osobliwych zaburzeń generatorow skokowych procesów Markowa. Metoda osobliwych zaburzeń była zastosownana w [12] do badania stochastycznych równań różniczkowych opisujących ruch cząstek w granicy małej masy i w [25] do układów elektrycznych w granicy małej czasowej korelacji odpowiedniego procesu stochastycznego i małego opóźnienia.
4. **Stabilność stanów stacjonarnych w modelach z wieloma opóźnieniami**
Konstrukcja i zbadanie matematycznych własności modeli gier ewolucyjnych z wieloma opóźnieniami w kontekście możliwej zmiany położenia stanów stacjonarnych pod wpływem połączonych efektów opóźnień i losowych zaburzeń. Wstępne wyniki zostały uzyskane przez wnioskodawcę w deterministycznym modelu z opóźnieniami zależnymi od strategii. Zastosowanie formalizmu skokowych procesów Markowa (używanego w modelach ekspresji genów z wieloma opóźnieniami w Zadaniu 1) do gier ewolucyjnych z opóźnieniami czasowymi (procesy skokowe bez opóźnień były rozważane w grach ewolucyjnych w [27]).

4. Metodyka

Ogólna metodologia. Zainspirowani pytaniami i problemami z nauk biologicznych i społecznych, skonstruujemy i zbadamy matematyczne modele stochastycznych dynamik z opóźnieniami czasowymi. Rozwiązania i własności przykładowych modeli pomogą nam sformułować i udowodnić ogólne twierdzenia matematyczne. Użyjemy standardowych i zmodyfikowanych narzędzi matematycznych i technik oraz koncepcji, takich jak stochastyczna stabilność, metody fizyki statystycznej, w szczególności metodę samouzgodnionego pola średniego. Podobne techniki zastosujemy w modelach mikro (biologia molekularna) i modelach makro (biologia ewolucyjna).

Matematyczne narzędzia i techniki. Procesy biochemiczne i ewolucyjne są zazwyczaj modelowane układami równań różniczkowych zwyczajnych opisujących ewolucję czasową koncentracji różnych substancji w biologii komórkowej lub częstości występowania różnych strategii w teorii gier ewolucyjnych. Kiedy liczba biocząsteczek, lub odpowiednio osobników, jest mała, musimy w modelowaniu wziąć pod uwagę fluktuacje stochastyczne. W niniejszym projekcie będziemy konstruować i analizować odpowiednie łańcuchy Markowa z czasem dyskretnym i skokowe procesy Markowa (procesy urodzin i śmierci) z czasem ciągłym. Będziemy rozwijać matematyczne techniki badania układów wielu oddziałujących obiektów, takie jak stochastyczne zaburzenia układów dynamicznych [8], metodę samouzgodnionego pola średniego stosowaną powszechnie w mechanice statystycznej oraz teorię osobliwie zaburzonych skokowych procesów Markowa. Zmodyfikujemy odpowiednio te metody i zaadaptujemy do badania układów biologicznych, w szczególności z opóźnieniami czasowymi.

Przykładowe modele

1. **Samoregulujący się gen**

W modelu stochastycznym samoregulującego sie genu, DNA może znajdować się w jednym z dwóch stanów: nie-

związanym 0 i związanym 1. Degradacja białek oznaczana jest przez γ. Rozważamy model z pojedynczą cząsteczką białka wiążącą się z DNA, intensywność wiązania jest dana przez βn, gdzie n jest liczbą niezwiązanych cząsteczek białka, intensywność zmiany stanu DNA na niezwiązany oznaczamy przez α. Stan układu jest opisywany przez $f_i(n,t)$, $i = 0,1$, łączne prawdopodobieństwo, że w czasie t liczba cząsteczek białka w systemie jest n, a DNA jest w stanie i. Wtedy dla $n \geq 1$ równania na $f_i(n,t)$, tak zwane równania M, mają następującą postać:

$$\frac{d}{dt}f_0(n,t) = k_0[f_0(n-1,t) - f_0(n,t)] + \gamma[(n+1)f_0(n+1,t) - nf_0(n,t)] - \beta n f_0(n,t) + \alpha f_1(n,t), \tag{1}$$

$$\frac{d}{dt}f_1(n,t) = k_1[f_1(n-1,t) - f_1(n,t)] + \gamma[nf_1(n+1,t) - (n-1)f_1(n,t)] + \beta n f_0(n,t) - \alpha f_1(n,t),$$

a dla $n = 0$ mamy $\frac{d}{dt}f_0(0,t) = -k_0 f_0(0,t) + \gamma f_0(1,t)$ i $f_1(0,t) = 0$.

Dla $k_0 = k_1$ można ściśle wyliczyć rozkład prawdopodobieństwa w stanie stacjonarnym, ponieważ skokowy proces Markowa spełnia w tym przypadku warunki tak zwanej równowagi szczegółowej, która jest równoważna odwracalności procesu w czasie. Jeśli $k_0 \neq k_1$, to równowaga szczegółowa nie zachodzi i zasadniczo trudno znaleźć wzory na rozkład prawdopodobieństwa stanu stacjonarnego, a nawet na jego momenty.

Przybliżenie samouzgodnionego pola średniego polega na zastąpieniu n w składnikach reprezentujących przełączanie DNA przez nieznaną wartość oczekiwaną. Uzyskano w ten sposób analityczne wyrażenia na momenty rozkładu w przypadku genu samorepresjonującego się ($k_1 = 0$) [20].

W przypadku genu samoaktywującego się, $k_1 > k_0$, βn zastępujemy przez $\beta_0 + \beta_2 n^2$. Dla odpowiedniego zakresu parametrów mogą pojawić się bimodalne stany stacjonarne. Takie i inne układy biologiczne ze złamaną symetrią (jak na przykład przełączniki genetyczne, gdzie dwa typy białek ograniczają wzajemnie swoją produkcję) wymagają nietrywialnych modyfikacji techniki pola średniego (Zadanie 1). Szczególnie w obecności opóźnień czasowych musimy rozszerzyć standardowe równania M o równania na czasowe funkcje korelacyjne.

Jednym z celów naszego projektu jest skonstruowanie systematycznego rozwinięcia wokół rozkładu prawdopodobieństwa stanu stacjonarnego spełniającego warunki równowagi szczegółowej, małym parametrem w modelu samorepresjonujacego się genu może być na przykład $k_0 - k_1$ (Zadanie 2).

Powyższe równania M mogą być zapisane jako $\frac{df}{dt} = Lf$, gdzie L jest generatorem procesu Markowa. W naszym projekcie rozwiniemy teorię osobliwie zaburzonych generatorów skokowych procesów Markowa (Zadanie 3). Podejście takie było stosowane dotychczas w przypadku procesów ciągłych, takich jak ruchy Browna [12, 25].

2. Dynamika replikatorowa w grach ewolucyjnych

Dynamika replikatorowa opisuje ewolucję częstości występowania poszczególnych strategii [10, 11]. Dla gier z dwoma strategiami, zmiana w czasie częstości występowania pierwszej strategii, z opóźnieniami czasowymi zależnymi od strategii, może być zapisana w następujący sposób:

$$\frac{dx}{dt} = x(1-x)(f_1(t-\tau_1) - f_2(t-\tau_2)), \tag{2}$$

gdzie f_1 i f_2 są średnimi wypłatami odpowiednich strategii.

Dla skończonych populacji proponujemy następujące równania:

$$p_i(t+\varepsilon) = (1-\varepsilon)p_i(t) + \varepsilon p_i(t-\tau_i)U_i(t-\tau_i); \;\; i = 1,2, \tag{3}$$

gdzie $p_i(t)$, $i = 1,2$, jest liczbą osobników używajacych w czasie t strategii 1 and 2. Można pokazać, że (3) nie prowadzi do (2) w granicy $\varepsilon \to 0$ [1].

Zbadamy wpływ opóźnień czasowych i stochastycznych zaburzeń na stany stacjonarne w powyższej i innych dynamikach z wieloma opóźnieniami czasowymi (Zadanie 4).

Matematyczna analiza modeli i zjawisk badanych w naszym projekcie będzie wspomagana symulacjami komputerowymi mającymi na celu odkrywanie nowych zjawisk i zależności oraz weryfikację różnych przybliżonych metod.

Organizacja projektu. Poza kierownikiem, wykonawcą projektu będzie dr hab. Marek Bodnar, specjalista od teorii równań różniczkowych z opóźnieniami czasowymi, Chcielibyśmy skoncentrować w sposób efektywny nasze silne strony i różne doświadczenia do systematycznego rozwinięcia matematycznej teorii stochastycznych układów dynamicznych z opóźnieniami czasowymi. Jednocześnie chcielibyśmy zainspirować i wciągnąć do badań młodych ludzi. Temu celowi służy zaplanowane wsparcie finansowe dla czterech magistrantów i jednego doktoranta.

Rezultaty projektu będą ogłaszane na międzynarodowych i krajowych konferencjach oraz opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Rozwinięta zostanie współpraca międzynarodowa. Zadanie 2 będzie realizowane w ścisłej współpracy z Christianem Maes (specjalista w konstrukcji nierównowagowej mechaniki statystycznej) z Uniwersytetu w Leuven, Belgia. Zadanie 3 będzie realizowane w ścisłej współpracy z Janem Wehrem (specjalista w stochastycznych równaniach różniczkowych i ich zastosowaniach) z Uniwersytetu w Arizonie. Na zaproszenie kierownika tego projektu wygłosili oni cykle wykładów na naszym Wydziale, poświęcone odpowiednio nierównowagowej mechanice statystycznej oraz matematyce i fizyce dyfuzji, które cieszyły się ogromnym zainteresowaniem wśród studentów. Zamierzamy też zaprosić Tobiasa Galla z Uniwersytetu w Manchester oraz Ofera Bihama z Hebrew University w Jerozolimie do współpracy w Zadaniu 1 i Jorge Pacheco z Uniwersytetu w Lizbonie w Zadaniu 4.

5. Literatura

[1] J. Alboszta, J. Miękisz. Stability of evolutionarily stable strategies in discrete replicator dynamics with time delay. *J. Theor. Biol.* 231: 175–179 (2004).

[2] M. Bodnar. General model of a cascade of reactions with time delays: global stability analysis. *J. Diff. Eqs.* 259: 777–795 (2015).

[3] M. Bodnar, A. Bartłomiejczyk. Stability of delay induced oscillations in gene expression of Hes1 protein model. *Non. Anal. Real World Applications* 13: 2228–2239 (2012).

[4] M. Bodnar, U. Foryś, J. Poleszczuk. Analysis of biochemical reactions models with delays. *J. Math. Anal. Appl.* 376: 74–83 (2011).

[5] U. Foryś, M. Bodnar, J. Poleszczuk. Negativity of delayed induced oscillations in a simple linear DDE. *Appl. Math. Lett.* 24: 982–986 (2011).

[6] D. Bratsun, D. Volfson, L. Tsimring, J. Hasty. Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 14593–14598 (2005).

[7] M. Colangeli, C. Maes, B. Wynants. A meaningful expansion around detailed balance. *J. Phys. A* 44: 095001 (2011).

[8] M. Freidlin, A. Wentzell. *Random Perturbations of Dynamical Systems* Springer Verlag, New York (1984).

[9] K. Gopalsamy. *Stability and Oscillations in Delay Differential Equations of Population*. Springer (1992).

[10] J. Hofbauer, K. Sigmund. *Evolutionary Games and Population Dynamics*. Cambridge: Cambridge University Press (1998).

[11] J. Hofbauer, K. Sigmund. Evolutionary game dynamics. *Bull. Amer. Math. Soc.* 40: 479-519 (2003).

[12] S. Hottovy, G. Volpe, J. Wehr, Noise-induced drift in stochastic differential equations with arbitrary friction and diffusion in the Smoluchowski-Kramers limit. *J. Stat. Phys.* 146: 762-773 (2012).

[13] M. Komorowski, J. Miękisz, M.P.H. Stumpf. Decomposing noise in biochemical signalling systems highlights the role of protein degradation, *Biophys. J.* 104: 1783–1793 (2013).

[14] L. F. Lafuerza, R. Toral. Stochastic description of delayed systems. *Phil. Trans. R. Soc. A* 371: 20120458 (2013).

[15] C. Maes, K. Netocny. Heat bounds and the blowtorch theorem. *Annales Henri Poincaré* 14: 1193-1202 (2013).

[16] C. Maes, W. O'Kelly de Galway. A low temperature analysis of the boundary driven Kawasaki Process. *J. Stat. Phys.* 153: 991-1007 (2013).

[17] C. Maes, K. Netocny, W. O'Kelly de Galway. Low temperature behavior of non-equilibrium multilevel systems. *Journal of Physics A: Math. Theor.* 47: 035002 (2014).

[18] J. Miękisz. Evolutionary game theory and population dynamics. *Lecture Notes in Mathematics* 1940: 269–316 (2008).

[19] J. Miękisz, J. Poleszczuk, M. Bodnar, U. Foryś. Stochastic models of gene expression with delayed degradation. *Bull. Math. Biol.* 73: 2231–2247 (2011).

[20] J. Miękisz, P. Szymańska. Gene expression in self-repressing system with multiple gene copies. *Bull. Math. Biol.* 75: 317–330 (2013).

[21] J. Miękisz, S. Wesołowski. Stochasticity and time delays in evolutionary games. *Dyn. Games Appl.* 1: 440–448 (2011).

[22] J. Miękisz, M. Matuszak, and J. Poleszczuk, Stochastic stability in three-player games with time delays, Dynamic Games and Applications 4: 489-498 (2014)

[23] J. Miękisz. The decomposition property and equilibrium states of ferromagnetic lattice systems. *Commun. Math. Phys.* 109: 353-367 (1987).

[24] J. Miękisz. Low temperature equilibrium states of ferromagnetic lattice systems. *J. Phys. A.: Math. Gen.* 21: 1679-1688 (1988).

[25] G. Pesce, A. McDaniel, S. Hottovy, J. Wehr, G. Volpe. Stratonovich-to-Itô transition in noisy systems with multiplicative feedback. *Nature Communications* 4: 2733 (2013).

[26] S. A. Pirogov, Ya. Sinai. Phase diagrams of classical lattice systems. *Teor. Mat. Fiz.* 25: 358–369 (1975).

[27] Y. Tao, R. Cressman. Stochastic fluctuations through intrinsic noise in evolutionary game dynamics. *Bull.Math. Biol.* 69: 1377–1399 (2007).

[28] Y. Tao, Z. Wang. Effect of time delay and evolutionarily stable strategy. *J. Theor. Biol.* 187: 111–116 (1997).