

Tematy prac magisterskich i doktorskich

Stochastyczna dynamika z opóźnieniami czasowymi
w grach ewolucyjnych oraz modelach ekspresji i regulacji genów

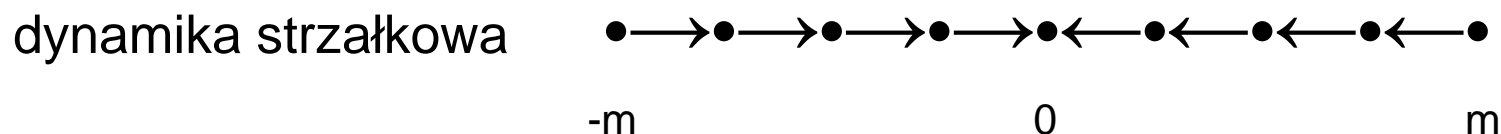
Jacek Miękisz
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki
Uniwersytet Warszawski

1 marca 2017

Przykład elementarny

Dlaczego opóźnienie czasowe może powodować powstawanie cykli

$$x(t) \in \{-m, -m+1, \dots, 0, \dots, m-1, m\} \quad t=0,1,\dots$$



wprowadźmy opóźnienie $0 < \tau < m$

$$x(t+1) = \begin{cases} x(t) + 1 & \text{if } x(t-\tau) < 0, \\ x(t) - 1 & \text{if } x(t-\tau) > 0, \\ x(t) & \text{if } x(t-\tau) = 0. \end{cases} \quad \begin{array}{l} \text{warunki początkowe} \\ x(0), x(-1), \dots, x(-\tau) \end{array}$$

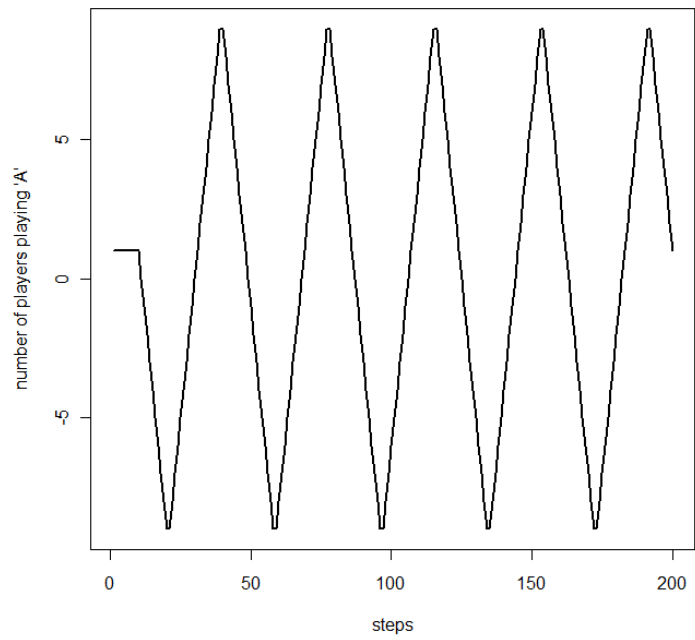
Pojawia się cykl stabilny o amplitudzie τ i okresie $4\tau + 2$

Wprowadźmy stochastyczne zaburzenie

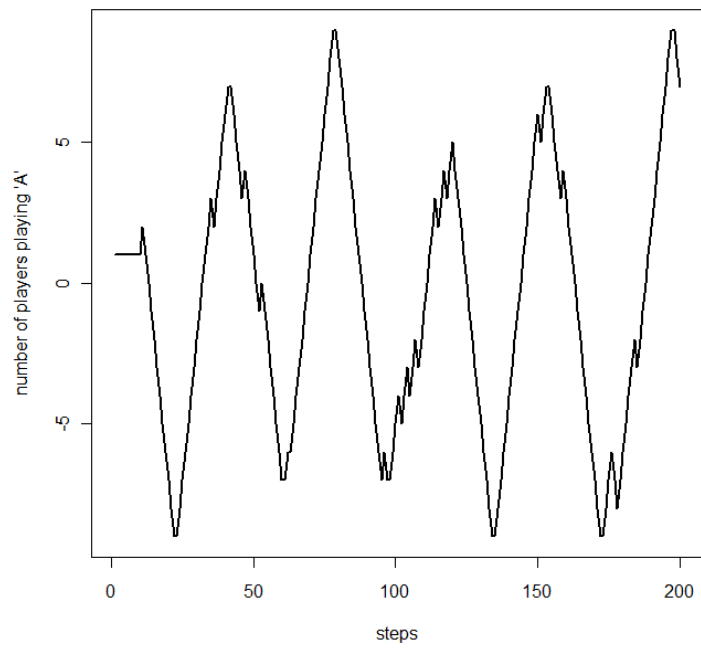
$$x(t+1) = \begin{cases} x(t) + 1 & \text{if } x(t-\tau) < 0, \\ x(t) - 1 & \text{if } x(t-\tau) > 0, \\ x(t) & \text{if } x(t-\tau) = 0. \end{cases} \quad \text{z prawdopodobieństwem } 1 - \varepsilon$$

$$x(t+1) = x(t) \quad \text{z prawdopodobieństwem } \varepsilon$$

Otrzymaliśmy prosty przykład dynamiki stochastycznej z opóźnieniem czasowym



$m = 20$ $T = 9$



$\varepsilon = 0.1$

jeżeli przez stan naszego układu w czasie t będziemy uważać $\tau + 1$ położeń

$$(x(t), x(t-1), x(t-2), \dots, x(t-\tau))$$

to otrzymamy ergodyczny łańcuch Markowa

z rozkładem stacjonarnym μ_ε i przestrzenią stanów Ω

Definicja

$x \in \Omega$ jest stochastycznie stabilny jeśli $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \mu_\varepsilon(x) > 0$ ($=1$)

Twierdzenie

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \mu_\varepsilon(\text{cykl}) = 1$$

Modele

Teoria gier ewolucyjnych

Deterministyczna dynamika replikatorowa

		A	B
U =	A	a	b
	B	c	d

$p_A(t)$ – liczba osobników grających strategią A w czasie t

$p_B(t)$ – liczba osobników grających strategią B w czasie t

$$x(t) = \frac{p_A(t)}{p_A(t) + p_B(t)}$$

$$U_A = ax + b(1-x)$$

$$U_B = cx + d(1-x)$$

$$U_{av} = xU_A + (1-x)U_B$$

Proponujemy

$$p_A(t+\varepsilon) = (1-\varepsilon)p_A(t) + \varepsilon p_A(t)U_A(t)$$

$$p_A(t+\epsilon) = (1-\epsilon)p_A(t) + \epsilon p_A(t)U_A(t)$$

$$p_B(t+\epsilon) = (1-\epsilon)p_B(t) + \epsilon p_B(t)U_B(t)$$

$$p(t+\epsilon) = (1-\epsilon)p(t) + \epsilon p(t)U_{av}(t)$$

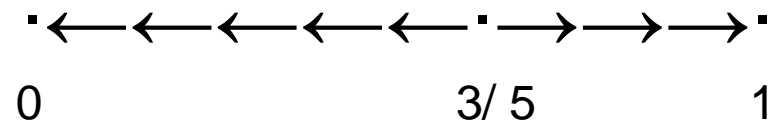
$$x(t + \epsilon) - x(t) = \epsilon \frac{x(t) [U_A(t) - U_{av}(t)]}{1 - \epsilon + \epsilon U_{av}(t)}$$

$$\frac{dx}{dt} = x(U_A - U_{av}) = x(1 - x)(U_A - U_B)$$

$$dx/dt = x(1-x)(U_A - U_B)$$

Polowanie na jelenia

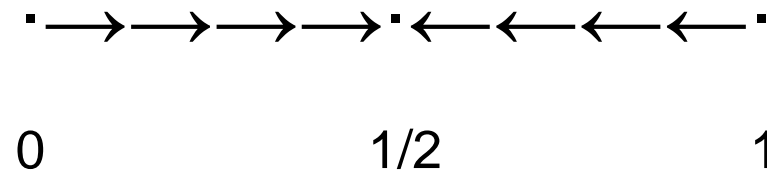
	J	Z
J	5	0
Z	3	3



wewnętrzny stan stacjonarny jest niestabilny

Gołąb - Jastrząb

	J	G
J	-1	2
G	0	1



wewnętrzny stan stacjonarny jest stabilny

Opóźnienie czasowe



Opóźnienie typu społecznego

Zakładamy, że gracze w czasie t replikują się proporcjonalnie do średniej wypłaty w czasie $t-\tau$

Proponujemy

$$p_i(t + \epsilon) = (1 - \epsilon)p_i(t) + \epsilon p_i(t)U_i(t - \tau); \quad i = A, B$$

$$p(t + \epsilon) = (1 - \epsilon)p(t) + \epsilon p(t)U'_{av}(t - \tau)$$

$$U'_{av}(t - \tau) = x(t)U_A(t - \tau) + (1 - x(t))U_B(t - \tau)$$

$$x(t + \epsilon) - x(t) = \epsilon \frac{x(t)[U_A(t - \tau) - U'_{av}(t - \tau)]}{1 - \epsilon + \epsilon U'_{av}(t - \tau)}$$

$$x(t + \epsilon) - x(t) = -\epsilon x(t)(1 - x(t))[x(t - \tau) - x^*] \frac{\delta}{1 - \epsilon + \epsilon U'_{av}(t - \tau)}$$

$$\delta = c - a + b - d$$

Odpowiednie równanie replikatorowe w czasie ciągłym ma następująca postać

$$\frac{dx(t)}{dt} = x(t)[U_A(t - \tau) - U'_{av}(t - \tau)]$$

może być też zapisane jako

$$\frac{dx(t)}{dt} = x(t)(1 - x(t))[U_A(t - \tau) - U_B(t - \tau)] = -\delta x(t)(1 - x(t))(x(t - \tau) - x^*)$$

Twierdzenie (Jan Alboszta i JM, J. Theor. Biol. 231: 175-179, 2004)

x^* jest asymptotycznie stabilny dla odpowiednio małego τ

x^* jest asymptotycznie niestabilny dla odpowiednio dużego τ

Opóźnienie czasowe typu biologicznego

Zakładamy, że dzieci rodzą się τ jednostek czasu po tym jak ich rodzice grali i otrzymali wypłaty.

Proponujemy

$$p_i(t + \epsilon) = (1 - \epsilon)p_i(t) + \epsilon p_i(t - \tau)U_i(t - \tau); \quad i = A, B$$

$$p(t + \epsilon) = (1 - \epsilon)p(t) + \epsilon p(t) \left[\frac{x(t)p_A(t - \tau)}{p_A(t)} U_A(t - \tau) + \frac{(1 - x(t))p_B(t - \tau)}{p_B(t)} U_B(t - \tau) \right]$$

$$x(t + \epsilon) - x(t) = \epsilon \frac{x(t - \tau)U_A(t - \tau) - x(t)U_{av}(t - \tau)}{(1 - \epsilon)\frac{p(t)}{p(t - \tau)} + \epsilon U_{av}(t - \tau)}$$

Twierdzenie (JA i JM, JTB 2004)

x^* jest asymptotycznie stabilny dla każdego opóźnienia τ

Stochastyczna dynamika skończonych populacji

n - liczba osobników

z_t - liczba osobników grających A w czasie t

$\Omega = \{0, \dots, n\}$ - przestrzeń stanów

selekcja

$z_{t+1} > z_t$ jeśli „średnia” z A $>$ „średnia z B

mutacje

Każdy osobnik może zmienić swoją strategię z prawdopodobieństwem ε

Klasyczny model, Kandori-Mailath-Rob, 1993

	A	B
A	a	b
B	c	d

$a > c$ i $d > b$, (A,A) i (B,B) – równowagi Nasha

A jest strategią efektywną, $a > d$

B jest strategią dominującą ze względu na ryzyko
 $c + d > a + b$

$$\pi_A(z_t) = \frac{a(z_t - 1) + b(n - z_t)}{n - 1}$$

$$\pi_B(z_t) = \frac{cz_t + d(n - z_t - 1)}{n - 1}$$

$$z_{t+1} > z_t \text{ if } \pi_A(z_t) > \pi_B(z_t)$$

$$z_{t+1} < z_t \text{ if } \pi_A(z_t) < \pi_B(z_t)$$

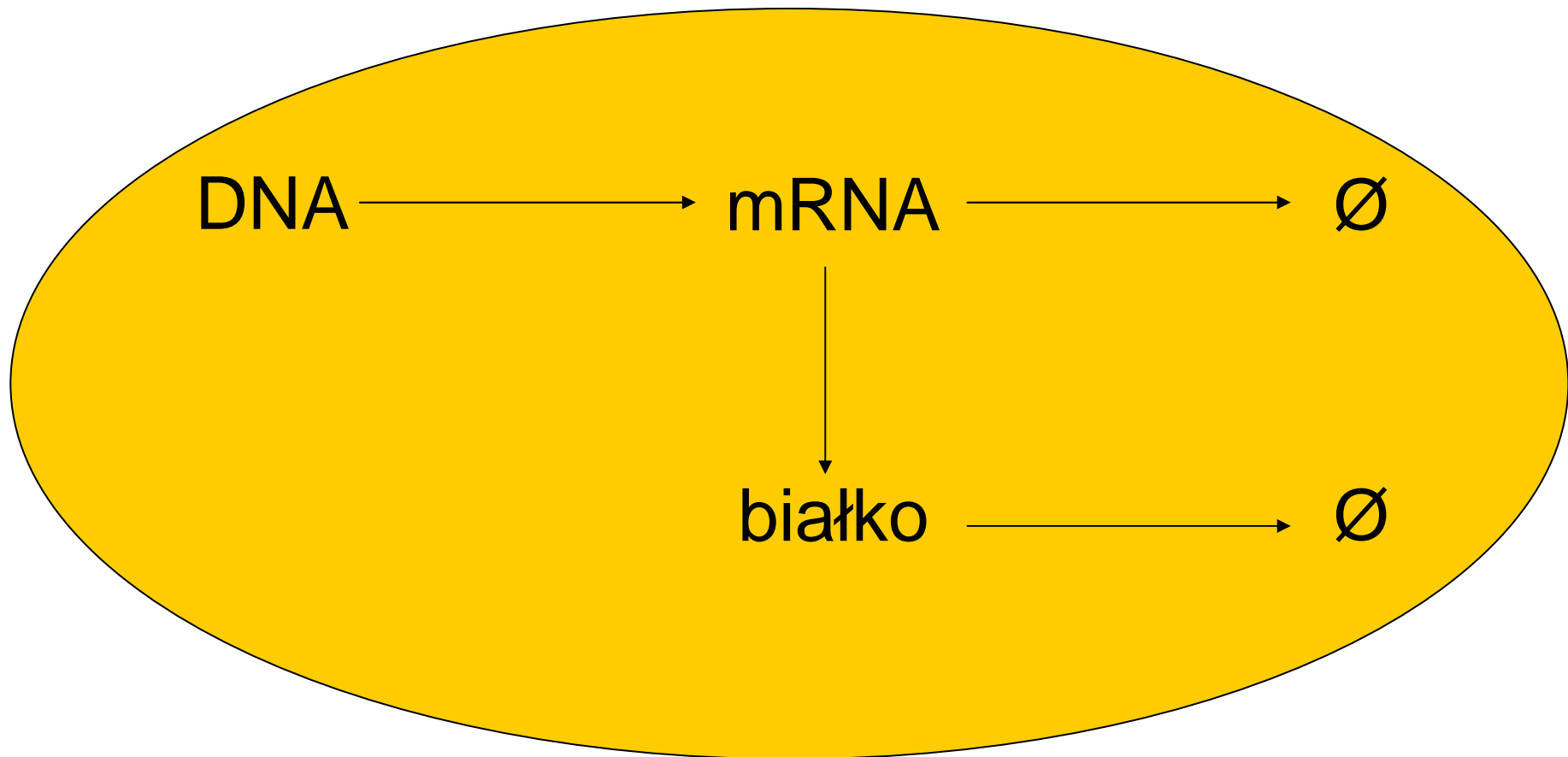
$$z_{t+1} = z_t \text{ if } \pi_A(z_t) = \pi_B(z_t)$$

$$z_{t+1} = z_t \text{ if } z_t = 0 \text{ or } z_t = n$$

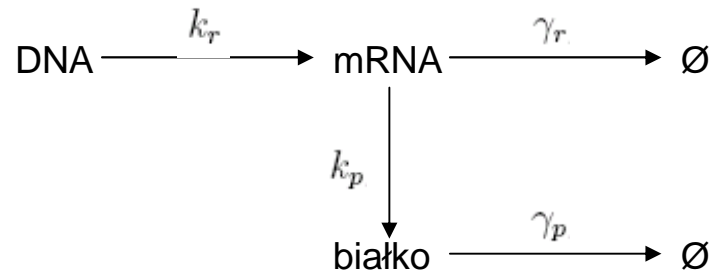
Twierdzenie Dla dostatecznie dużych n , B jest stochastycznie stabilne

Ekspresja i regulacja genów

Komórka matematyczna



Poziom makroskopowy



ρ_r - gęstość mRNA

ρ_p - gęstość białka

W stanie stacjonarnym mamy

$$\frac{d\rho_r}{dt} = k_r - \gamma_r \rho_r$$

$$\frac{d\rho_p}{dt} = k_p \rho_r - \gamma_p \rho_p$$

$$\rho_r = \frac{k_r}{\gamma_r} \quad \rho_p = \frac{k_p k_r}{\gamma_p \gamma_r}$$

Poziom mikroskopowy

r - liczba cząsteczek mRNA

p - liczba cząsteczek białka

prawdopodobieństwo zajścia w czasie $(t, t+h)$

transkrypcji $(r \rightarrow r + 1)$ $k_r h + o(h)$

translacji $(p \rightarrow p + 1)$ $r k_p h + o(h)$

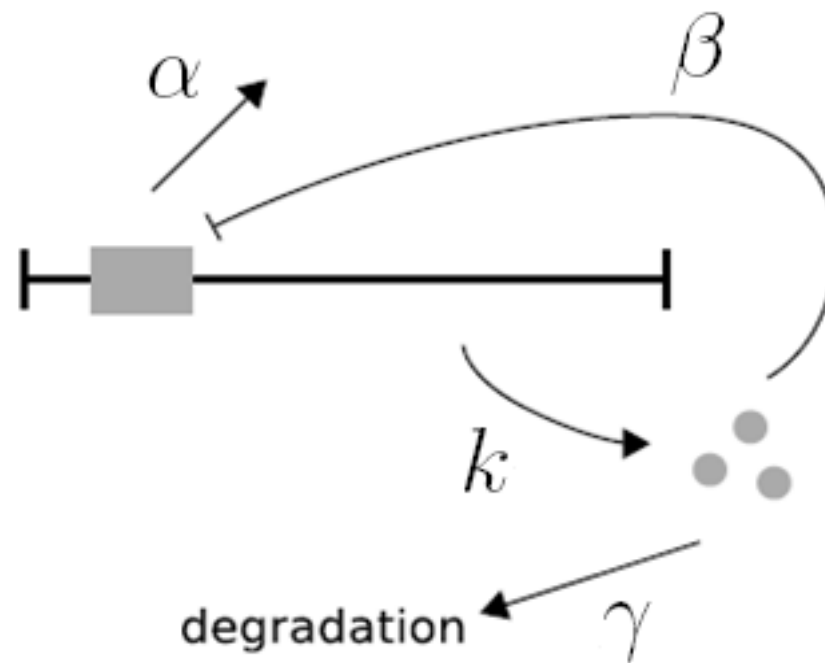
degradacji mRNA $(r \rightarrow r - 1)$ $r \gamma_r h + o(h)$

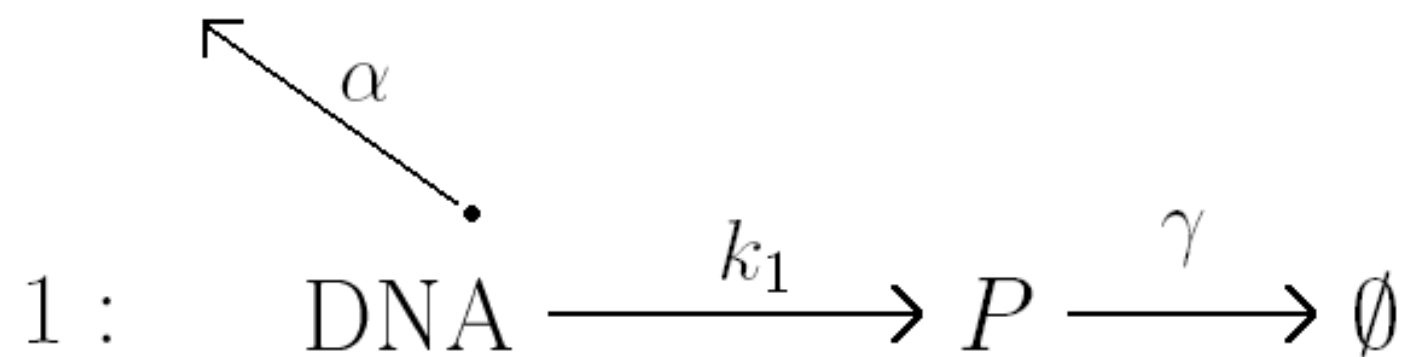
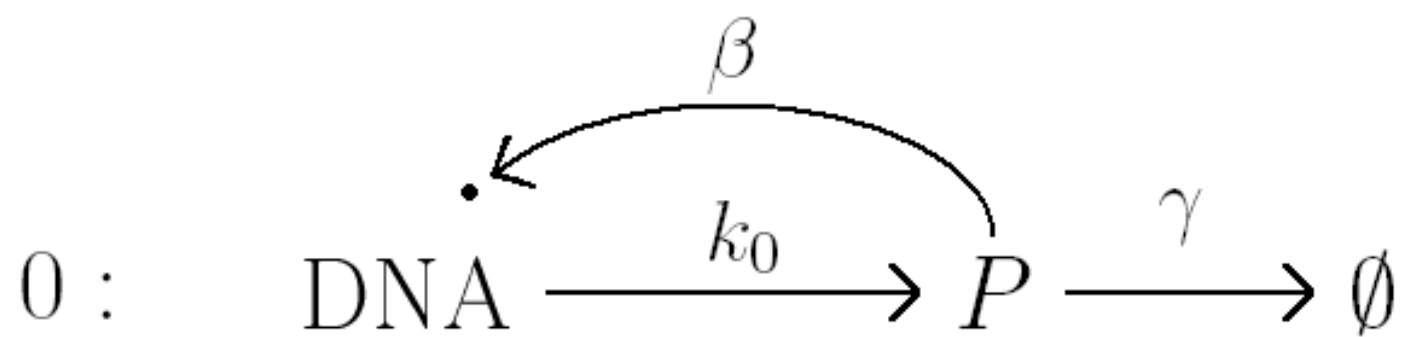
degradacji białka $(p \rightarrow p - 1)$ $p \gamma_p h + o(h)$

więcej niż jednej reakcji $o(h)$

proces urodzin i śmierci

Auto-represja genów w komórce



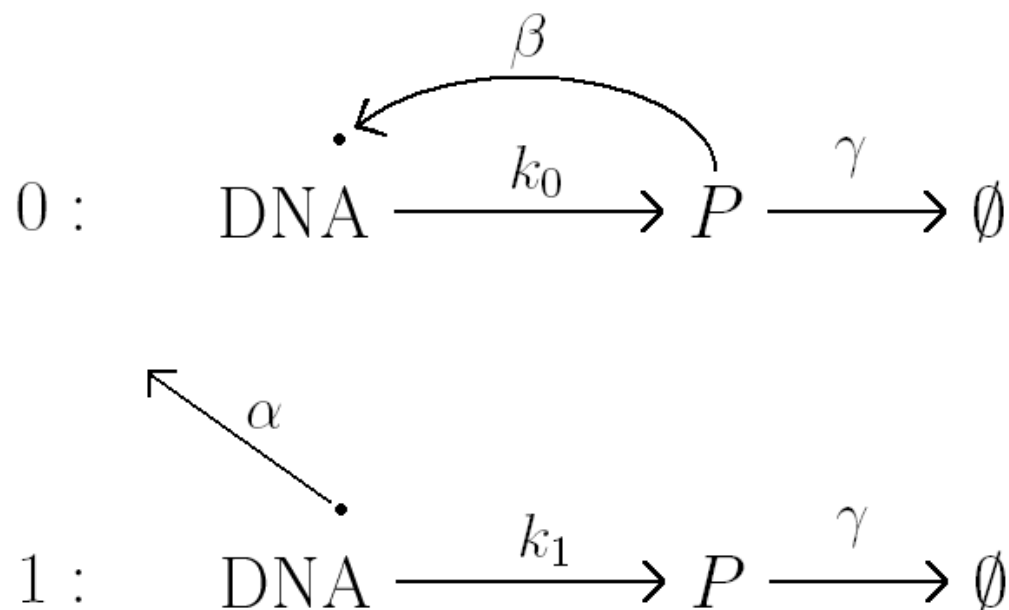


Równania Mistrzów

$f_0(n, t), f_1(n, t)$ prawdopodobieństwo, że w komórce jest n cząsteczek białka i gen jest odpowiednio w stanie 0 lub 1 w czasie t

$$\frac{df_0(n, t)}{dt} = k_0[f_0(n-1) - f_0(n)] + \gamma[(n+1)f_0(n+1) - nf_0(n)] - \beta \cdot nf_0(n) + \alpha f_1(n)$$

$$\frac{df_1(n, t)}{dt} = k_1[f_1(n-1) - f_1(n)] + \gamma[nf_1(n+1) - (n-1)f_1(n)] + \beta \cdot nf_0(n) - \alpha f_1(n)$$



Tematy prac magisterskich

1. Wpływ heterogenicznych opóźnień czasowych na stochastyczna stabilność w niesymetrycznych grach ewolucyjnych
2. Zbadanie prawdopodobieństw wymierania strategii w grach ewolucyjnych z opóźnieniami czasowymi
3. Wpływ opóźnień czasowych procesu translacji na wariancję liczby białek w stanie stacjonarnym
4. Wpływ opóźnień czasowych procesu transkrypcji na zachowanie się układów bi-stabilnych

Dodatkowe motywacje

4 stypendia magisterskie, 800 PLN przez 9 miesięcy

1 stypendium doktorskie, 2500 PLN przez 24 miesiące

w ramach grantu NCN OPUS

Opóźnienia czasowe w stochastycznych modelach biologicznych

kierownik: Jacek Miękiś, współwykonawca: Marek Bodnar

Zadania badawcze grantu

Wpływ opóźnień na zachowanie układów genetycznych ze sprzężeniami zwrotnymi

Równowaga szczegółowa w stochastycznych układach biologicznych

Osobliwe zaburzenia skokowych procesów Markowa

Stabilność stanów stacjonarnych w modelach z wieloma opóźnieniami

Dziękuję za uwagę

wiecej na

<https://www.mimuw.edu.pl/~miekisz>