mgr Przemysław Rafał Paździorek
Instytut Matematyczny PAN

Asymptotyczne zachowanie stochastycznych modeli różnicowania się komórek macierzystych

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska podejmuje problematykę badania wpływu stochastycznych zaburzeń na deterministyczny model różnicowania się komórek macierzystych oraz badania asymptotycznego zachowania powstałych w ten sposób modeli stochastycznych. Podstawą badań jest następujący układ równań różniczkowych:

$$\begin{aligned}
\frac{dc_1}{dt} &= (2a_1 s(t) - 1)p_1 c_1(t) - \mu_1 c_1, \\
\frac{dc_2}{dt} &= (2a_2 s(t) - 1)p_2 c_2(t) + 2(1 - a_1 s(t))p_1 c_1(t) - \mu_2 c_2(t), \\
&\vdots \\
\frac{dc_n}{dt} &= 2(1 - a_{n-1} s(t))p_{n-1} c_{n-1}(t) - \mu_n c_n(t).
\end{aligned} \tag{1}$$

opisujący proces różnicowania się komórek macierzystych regulowany jedną cytokiną. Zmienne $c_1(t), c_2(t), \dots, c_n(t)$ opisują odpowiednio wielkość populacji komórek macierzystych, komórek w i-tym stadium zróżnicowania dla $i = 2, \dots, n-1$ oraz komórek zróżnicowanych. Parametry $p_1, p_2, \dots, p_{n-1}$ oznaczają współczynniki podziału komórek w kolejnych podpopulacjach, $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n$ oznaczają współczynniki śmierci komórek a przez $a_1, a_2, \dots a_{n-1}$ oznaczamy frakcję samo-odnowy w i-tym stadium zróżnicowania. Układ (1) przedstawiony został przez Annę Marciniak-Czochrę w pracy [1].

Do badań przedstawionych w rozprawie wykorzystana została dwu-wymiarowa wersja modelu (1). Przedstawione zostaną dwa przypadki wprowadzenia zaburzeń stochastycznych, z których powstały: układ stochastycznych równań różniczkowych oraz kawałkami deterministyczny proces

Markowa. W rozprawie zawarty został rozdział teoretyczny poświęcony faktom z teorii; półgrup Markowa, procesów stochastycznych, kawałkami deterministycznych procesów Markowa. W rozdziale teoretycznym zawarte zostały również informacje o związkach tych procesów z półgrupami Markowa.

W pierwszym przypadku zmieniono model deterministyczny na stochastyczny przez dodanie członu dyfuzyjnego i otrzymano następujący układ stochastycznych równań różniczkowych:

$$\begin{aligned} d\xi_1(t) &= \left(\frac{2a}{1+k\xi_2(t)} - 1\right) p\xi_1(t)dt + \alpha_1\xi_1(t)dW_{1,t}, \\ d\xi_2(t) &= \left(2\left(1 - \frac{a}{1+k\xi_2(t)}\right) p\xi_1(t) - \mu\xi_2(t)\right) dt + \alpha_2\xi_2(t)dW_{2,t}. \end{aligned} \tag{2}$$

Zakładając dodatkowo, że procesy W_1, W_2 są nieskorelowane oraz, że α_1, α_2 są większe od zera. Układ (2) zostaje przebadany, zostaje pokazane istnienie rozwiązań oraz kilka faktów na temat zachowania się trajektorii tego procesu. Głównym wynikiem rozprawy dotyczącym układu (2) jest zbadanie asymptotycznego zachowania się rozkładu tego procesu. W tym celu wykorzystywana zostaje teoria półgrup operatorów Markowa, której zarys przedstawiony zostaje w pracy. W naszym przypadku występują trzy różne możliwe zachowania w czasie dążącym do nieskończoności: asymptotyczna stabilność - gdy istnieje gęstość niezmiennicza dla półgrupy Markowa generowanej przez układ (2) oraz kolejne iteraty tej półgrupy zbiegają do tej gęstości; wymiatanie ze zbioru - gdy trajektorie procesu, są "wymiatane" z rodziny zbiorów zwartych, co jest równoznaczne z tym, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że trajektorie procesu pozostaną długi czas w danym zbiorze jest bliskie zeru; wymiatanie do zera - gdy rozkład graniczny jest singularny a trajektorie procesu są wymiatane ze zbiorów różnych niż dowolnie małe sąsiedztwo zera. Ponieważ w ogólnym przypadku asymptotyczne zachowania półgrup Markowa nie muszą się wykluczać, bardzo przydatnym sformułowaniem jest alternatywa Foguela, która podaje warunki, dla których półgrupa jest asymptotycznie stabilna albo wymiatająca. W przypadku niezdegenerowanych stochastycznych równań różniczkowych alternatywa Foguela jest łatwa do sprawdzenia i pokazane zostaje, że półgrupa Markowa związana z układem (2) jest albo asymptotycznie stabilna albo wymiatająca. W celu pokazania, że półgrupa nie jest wymiatająca wykorzystuje się teorie funkcji Hasminskiíego która jest odpowiednikiem funkcjonału Lapunowa w teorii równań różniczkowych zwyczajnych. W pracy pokazana jest ogólna metoda konstrukcji funkcji Hasminskiíego oraz dokładna konstrukcja funkcji Hasminskiíego dla układu (2). Sformułowane zostaje następujące twierdzenie o asymptotycznej stabilności układu (2):

Twierdzenie 1 *Niech* $(\xi_1(t), \xi_2(t))$ *będzie rozwiązaniem układu (2) oraz załóżmy, że*

$$(2a-1)p - \frac{\alpha_1^2}{2} > 0. \tag{3}$$

Wówczas, półgrupa Markowa $\{P(t)\}_{t\geq 0}$ *generowana przez proces stochastyczny* $(\xi_1(t), \xi_2(t))$ *jest asymptotycznie stabilna.*

Jeżeli warunek przedstawiony w powyższym twierdzeniu nie jest spełniony wykazano również, że proces $\xi_1(t)$ zmierza do zera z prawie na pewno. Proces $\xi_1(t)$ opisuje populacje komórek macierzystych. Korzystając z biologicznych założeń mówiących, że populacja komórek dorosłych jest utrzymywana tylko poprzez napływ różnicujących się komórek można sformułować wniosek, że jeśli warunek (3) nie jest spełniony to wówczas obie populacje wymrą.

W przypadku drugim rozważane jest stochastyczne zaburzenie parametru frakcji samoodnowy "a" dwu-wymiarowej wersji układu (1). Powodem zaburzania tego parametru są jego własności biologiczne oraz to, że jego wartość ma bezpośredni wpływ na stabilność stochastycznego układu (2) oraz układu deterministycznego. Założono, że parametr samoodnowy jest procesem stochastycznym $a(t)$ przyjmującym dwie wartości $0 < a_0 < \frac{1}{2} < a_1 < 1$ z częstotliwościami odpowiednio q_1, q_0, które są większe od zera. W taki sposób z modelu stochastycznego powstał kawałkami deterministyczny proces Markowa, którego trajektorie można opisać następującym układem:

$$\begin{aligned} x_0'(t) &= \left(\frac{2a(t)}{1+kx_1(t)} - 1\right) p x_0(t) \\ x_1'(t) &= 2\left(1 - \frac{a(t)}{1+kx_1(t)}\right) p x_0(t) - \mu x_1(t). \end{aligned} \tag{4}$$

W rozprawie zbadane zostaje zachowanie trajektorii procesu opisanego układem (4) i skonstruowany jest zbiór A, do którego wszystkie trajektorie wejdą po odpowiednio długim czasie i już z niego nie wyjdą. Graficznie wykazane zostaje, że dla dowolne punkty należące do atraktora A poza punktem

$(0, 0)$ mogą się komunikować poprzez trajektorie procesu (4). Przy wykorzystaniu tego faktu, warunku typu Hörmandera dla kawałkami deterministycznych procesów Markowa, oraz faktów z teorii półgrup Markowa pokazane zostaje, że półgrupa związana z kawałkami deterministycznym procesem Markowa opisanym modelem (4) jest albo asymptotycznie stabilna albo wymiatana do zera. Głównym wynikiem dotyczącym modelu (4) jest znalezienie warunków, dla których związana z nim półgrupa Markowa jest asymptotycznie stabilna. W rozprawie sformułowane zostaje następujące twierdzenie o asymptotycznej stabilności kawałkami deterministycznego procesu opisanego układem (4):

Twierdzenie 2 *Niech $\{P(t)\}_{t\geq 0}$ będzie półgrupą generowaną przez układ (4) i niech parametry a_0, a_1, q_0, q_1, spełniają poniższą nierówność*

$$(2a_1 - 1)q_0 + (2a_0 - 1)q_1 > 0. \tag{5}$$

Wówczas, półgrupa $\{P(t)\}_{t\geq 0}$ jest asymptotycznie stabilna. Co więcej, jej gęstość niezmiennicza f_* ma nośnik w $\mathbb{A} = A \times \{a_0, a_1\}$.

W celu wykluczenia wymiatania wykorzystuje się równanie typu Fokkera-Plancka opisujące gęstości procesu (4)oraz badane są "$-\alpha$"-momenty tego procesu.

Końcowa część pracy poświęcona zostaje symulacjom numerycznym ośmiowymiarowego układu stochastycznych równań różniczkowych powstałego w sposób analogiczny jak układ dwu-wymiarowy oraz dwu-wymiarowego układu stochastycznych równań i kawałkami deterministycznego procesu Markowa. W symulacjach przedstawione zostają zachowania trajektorii procesów badanych w pracy w przypadkach asymptotycznej stabilności oraz wymiatania półgrup z nimi związanych. Przedstawione zostają również symulacje wpływu zaburzeń na różnych poziomach zróżnicowania. Na podstawie symulacji trajektorii tych procesów oraz symulacji ich gęstości formułowane zostają wnioski na temat wpływu stochastycznych zaburzeń działających na różnych poziomach zróżnicowania na proces odnowy populacji komórek zróżnicowanych. Przedstawione zostaje również porównanie wpływu zaburzeń na proces różnicowania składający się z dwóch stadiów różnicowania i z wielu stadiów różnicowania.

Literatura

[1] A. Marciniak-Czochra, T. Stiehl, *Mathematical models of hematopoietic reconstruction after stem cell transplantation*, In "Model Based Parameter Estimation: Theory and Applications" Bock, H.G., Carraro, T., Jeager, W., Koerkel, S., Rannacher, R., Schloeder, J.P., (Eds.) Contributions in Mathematical and Computational Sciences, Vol. 3, Springer Verlag. To appear.