

Streszczenie pracy doktorskiej

Kawałkami deterministyczne procesy Markowa w modelach biologicznych

Andrzej Tomski

Promotor: prof. dr hab. Ryszard Rudnicki

W rozprawie zajmujemy się modelami biologicznymi opartymi o kawałkami deterministyczne procesy Markowa. Teoria tej klasy procesów stochastycznych została stworzona przez M.H.A Davisa w 1984 roku. Na kawałkami deterministyczne procesy Markowa możemy patrzeć, jak na zjawiska modelowane w sposób deterministyczny poprzez układy równań różniczkowych, które zostają stochastycznie zaburzone. Omawiane zaburzenie polega na przełączaniu między sobą dwóch lub więcej układów dynamicznych z pewnymi zadanymi funkcjami intensywności przełączania. W kawałkami deterministycznym procesie Markowa intensywności te mogą zależeć od aktualnego położenia punktu w przestrzeni fazowej. Do badania asymptotyki długoczasowej tych procesów używamy półgrup Markowa.

Rozprawa jest uporządkowana następująco. W rozdziale II wprowadzamy najpierw podstawowe definicje związane zarówno z samym procesem, jak i z narzędziami do badania jego rozkładów oraz asymptotyki długoczasowej. W drugiej części tego rozdziału podajemy przykłady modeli biologicznych, które tak są opisane. W rozdziale III znajduje się pierwszy ze zbadanych przez autora modeli; dwuwymiarowy model inhibicji enzymów, opisujący współzależność dwóch typów substancji: enzymu oraz inhibitora, który na enzym działa hamująco. Aktywność inhibitora jest sterowana przez kawałkami deterministyczny proces Markowa. Pod względem matematycznym, badamy proces, w którym układ dynamiczny ma tylko kawałkami różniczkowalne prawe strony. Dowodzimy, że półgrupa Markowa związana z procesem jest asymptotycznie stabilna. Ponadto, w ostatniej części tego rozdziału sprawdzamy poprawność naszych wyników, tworząc symulacje rozważanego modelu w środowisku Wolfram Mathematica w oparciu o stochastyczny algorytm Gillespiego, by zobrazować trajektorie procesu oraz przybliżyć jego rozkład po upływie dostatecznie dużego czasu. Rozdział IV dotyczy drugiego ze zbadanych przez autora modeli - modelu ekspresji genów z trzema

typami cząsteczek (fazami dojrzewania genu): pre-mRNA, mRNA oraz białek. Dowodzimy ponownie, że półgrupa Markowa związana z procesem jest asymptotycznie stabilna. Co więcej, ze względu na bogatszą dynamikę takiego układu, pojawiają się pewne dodatkowe efekty jakościowe: bistabilność i obecność cyklu granicznego. Otrzymany wynik można łatwo rozszerzyć na model z większą ilością faz biorących udział w procesie ekspresji genu. W następnej części tego rozdziału uzyskany wynik sprawdzono symulacyjnie, przy pomocy rozszerzenia wspomnianego wcześniej kodu na możliwość analizy modeli w wyższych wymiarach niż wymiar 2. Pytanie, jakie zawsze pojawia się przy modelowaniu procesów biologicznych, dotyczy dopasowania danych eksperymentalnych do zbudowanego modelu. W przypadku naszego procesu najciekawsza wydaje się kwestia, jak dobrać odpowiednio funkcje intensywności przejścia między stanami aktywności bądź nieaktywności. Rozdział V zawiera krótkie omówienie narzędzi bioinformatycznych przygotowanych przy współudziale autora, opartych o dane eksperymentalne: Seqinspector i AnnoGene. Ostatni rozdział zawiera podsumowanie uzyskanych wyników i dalsze perspektywy badawcze.

Andrzej Tomski
Andrzej Tomski

Rozprawa jest oparta o następujące publikacje:

1. A. Tomski: *The Dynamics of Enzyme Inhibition Controlled by Piecewise Deterministic Markov Process*. Springer Proceedings in Mathematics and Statistics: Semigroups of Operators 113 - Theory and Applications, 299-316 (2015)
2. R. Rudnicki, A. Tomski: *On a stochastic gene expression with pre-mRNA, mRNA and protein contribution*. Przyjęta do druku w J. Theor. Biol. (2015)
3. A. Tomski, M. Piechota, R. Przewłocki: *AnnoGene: RESTful web service to annotate genomic features*. J. Appl. Comput. Sci. Methods Vol. 6, No. 2, 101-110 (2014)
4. M. Piechota, M. Korostyński, J. Ficek, A. Tomski, R. Przewłocki: *Seqinspector: position-based navigation through the ChIP-seq data landscape to identify gene expression regulators*. Wstępnie przyjęta do BMC Bioinf., narzędzie dostępne online na <http://seqinspector.cremag.org> (2015)

This dissertation is devoted to the class of biological models, which are based on piecewise deterministic Markov processes (PDMP). The theory for this class of stochastic processes was first introduced in the literature by M.H.A. Davis in 1984. We can treat PDMP as the family of processes, which are in some sense stochastically perturbed dynamical systems. This kind of perturbation switches between two or more dynamical systems with some given switching intensity functions. In the case of PDMP those functions can depend on the current position of the point in the phase space. To investigate long-time behaviour of the process, we use the theory of Markov semigroups.

Our work is organised as follows. In the first part of section II we introduce basic definitions connected with the process and with the tools to investigate its distributions and its long-time behaviour. In the second part of this Section we mention some examples of biological models described by PDMP. In section III we introduce first of the investigated models: two-dimensional model of enzyme inhibition. This model describes the dependence between the enzyme and its inhibitor, which stops the enzyme. Here the inhibitor's population size is regulated by PDMP. In terms of mathematics, we investigate our process in the case, where the dynamical system has only partially differentiable right sides. We prove that the involved Markov semigroup is asymptotically stable. In the last part of this Section we perform numerical simulations of investigated system, by simulating the model in Wolfram Mathematica. We use Gillespie's approach to visualize trajectories of the process and to approximate its distributions after sufficiently long time. In section IV we introduce the second investigated model: the model of gene expression with the presence of three crucial types of the particles (maturation stages): pre-mRNA, mRNA and protein. We prove again that the involved Markov semigroup is asymptotically stable. Moreover, due to the richer dynamics of the three-dimensional model, new quantitative effects appear: bistability and the existence of the limit cycle. Our result can be easily expanded with some new phases, which take place in the gene expression process. We perform again many numerical simulations to show the trajectories and distributions of the process. During a modelling task, there goes the question about fitting parameters of our models to experimental data. In the case of PDMP it seems to be the most interesting, how to choose