

اتفاقات و تاخیر زمانی در بیان ژن و نظریه بازی تکاملی

Jacek Miekisz

موسسه ریاضیات و مکانیک کاربردی، دانشگاه ورشو، باناچا ۲، ۰۲-۰۹۷ ورشو، لهستان

تلفن: +48 22 5544469

آدرس پست الکترونیک: Miekisz@mimuw.edu.pl

پیشینه مقاله:

دریافت: ۴ فوریه ۲۰۱۰

دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۸ می ۲۰۱۰

پذیرش: ۲۱ ژوئن ۲۰۱۰

انتشار نسخه آنلاین: ۳۰ ژوئن ۲۰۱۰

چکیده

ما در مورد اثرات تصادفی (Stochasticity) و تاخیر زمانی (Time delay) در مدل های ساده دینامیک جمعیت بحث می کنیم. در مدل های اجتماعی، افراد به اطلاعات مربوط به وضعیت جمعیت در بعضی از زمان های گذشته واکنش نشان می دهند، و تاخیر زمانی کافی می تواند باعث نوسان شود. در مدل های بیولوژیکی، که برخی از تغییرات در زمان های گذشته در جمعیت اتفاق افتاده است، نوسانات ممکن است برای هر تاخیر زمانی وجود نداشته باشد. ما این ایده را در مدل های پیاده روی های (Walks) تصادفی تاخیری، بیان ژن و دینامیک جمعیت در نظریه بازی تکاملی توضیح می دهیم.

واژه های کلیدی: تاخیر زمان، دینامیک تصادفی، بیان ژن، نظریه بازی تکاملی

۱. مقدمه

بسیاری از فرآیندهای اجتماعی-اقتصادی و بیولوژیکی می توانند به عنوان سیستم های تعاملی اشیاء مدل سازی شوند. سپس ممکن است سعی کنید رفتار جهانی خود را از تعامل فردی بین نهادهای اساسی مانند حیوانات در مدل های اکولوژیکی و تکاملی، RNA و مولکول های پروتئین در واکنش های بیوشیمیایی بیان و تنظیم ژن و

افراد در فرآیندهای اجتماعی استخراج کنید. اگر تعداد اشیاء تعامل کوچک باشد، برای تجزیه و تحلیل زمان تکامل چنین سیستمی، ما باید از مدل تصادفی استفاده کنیم.

معمولا تصور می شود که واکنش ها بلافاصله صورت می گیرد و اثرات تعاملات فردی فوری است. در واقع، تمام فرآیندهای بیوشیمیایی زمان خاصی را می گیرند و بین آغاز واکنش و ظهور محصولات جدید در سیستم، تأخیر زمانی قابل توجهی وجود دارد. به طور مشابه، در مدل های اکولوژیکی نتایج تعاملات بین افراد ممکن است در آینده ظاهر شود و در مدل های اجتماعی افراد ممکن است اقدام کنند که بر اساس اطلاعات مربوط به وقایع گذشته، استراتژی های مناسب را انتخاب می کنند.

تاخیر زمانی ممکن است باعث ایجاد نوسانات در راه حل معادلات دیفرانسیل معمولی شود [۱-۵]. هدف اصلی این مقاله نشان دادن این است که حضور نوسانات بستگی به علل خاصی از تاخیر زمانی دارد. ما مدل هایی با تاخیر زمانی را به دو گروه تقسیم می کنیم. در مدل های اجتماعی که در آن افراد به اطلاعات مربوط به وضعیت جمعیت در برخی از زمان های اولیه واکنش نشان می دهند، در این صورت ما باید انتظارات نوسانات را داشته باشیم. در مدل های بیولوژیکی، که برخی از تغییرات در زمان های گذشته در جمعیت اتفاق افتاده است، نوسانات ممکن است برای هر تاخیر زمانی وجود نداشته باشد. ما عقایدمان را با دو نمونه بیان می کنیم: بیان ژن با تخریب تاخیری و یک بازی تکاملی با همزیستی پایدار از دو استراتژی.

اخیرا در [۶] بحث شد که اثرات ترکیبی تاخیر زمانی تخریب پروتئین و تصادف ممکن است باعث ایجاد رفتار نوسانی در مدل های ساده بیان ژن شود. در [۷] نشان داده شده است که اگر فرض شود که فرایند تخریب مصرف می شود، یعنی مولکول هایی که شروع به تخریب می کنند نمی توانند در فرایندهای دیگر شرکت کنند، در نتیجه رفتار نوسانگر در چنین سیستمی وجود ندارد. نکته اصلی در اینجا این است که اگرچه مولکولهای پروتئینی در آینده به طور کامل تخریب می شوند، اما در حال حاضر وضعیت سیستم را تغییر داده اند. ما می گوئیم این مدل ها از نوع بیولوژیکی هستند. با این حال، اگر ما مدل را تغییر دهیم و مولکولهای پروتئینی را برای تخریب انتخاب کنیم، ما هیچ تغییری را در یک زمان اولیه مشاهده نمی کنیم، بنابراین ما یک پیاده روی تصادفی با تاخیر در مدل اجتماعی به دست می آوریم [۸،۹]. در چنین پیاده روی تصادفی، نوسانات برای تاخیرهای کافی بسیار وجود دارد. ما در اینجا این دو مدل را مقایسه می کنیم و نشان می دهیم که آنها در حد تداوم زمان کوتاه معادل هستند. ما یک بیان تحلیلی برای واریانس تعداد مولکولهای پروتئین در یک مدل ساده بیان ژن با تخریب تاخیر زمانی استخراج می کنیم.

ما همچنین دو مدل تئوری بازی تکاملی را با همزیستی ثابت دو استراتژی در دینامیک تکرار کننده بحث خواهیم کرد [۱۰، ۱۱]. در مدل اجتماعی، بازیکنان تقلید مخالفان را در نظر می گیرند که به طور متوسط حقوق بازی هایی که برخی از زمان ها انجام شده اند را به حساب آورده است. در مدل بیولوژیکی، بازیکنان جدید از والدینی که در گذشته بازی کرده اند، متولد می شوند. ما نشان می دهیم که در اولین نوع دینامیک نقطه ثابت برای ضریب زمان کوتاه ضعیف است و برای آن ها ناپایدار است. با این حال، در نوع دوم دینامیک، نقطه ثابت به طور ضمنی برای هر تاخیر زمانی، ثابت است.

۲. پیاده روی تصادفی با تاخیر زمانی

یکی از ساده ترین مدل هایی که شامل هر دو تصادف و تاخیر زمانی می باشد، پیاده روی تصادفی با تاخیر است [۸، ۹]. در چنین پیاده روی، احتمال وقوع گذر در زمان t به موقعیت والکر یا پیاده رونده در زمان $t - \tau$ بستگی دارد. در [۸] یک پیاده روی تصادفی با تاخیر در نظر گرفته شده است، جایی که در نبود تاخیر، انتقال به سمت مبدأ (یک نقطه ثابت) بیشتر از انتقال بیرونی احتمال دارد، انتقال دیگر موقعیت ها احتمالاً مستقل است. نویسندگان نشان دادند که میانگین جابجایی مربع والکر یا پیاده رونده یعنی واریانس، به یک مقدار ثابت در یک نوسانگر برای تاخیرهای زمانی بزرگ و در یک روش تکاملی برای افراد کوچک است. علاوه بر این، این مقدار ثابت یک تابع خطی از تاخیر است و ضریب تناسب یک تابع خطی از احتمال انتقال است. در [۹]، احتمال انتقال به سمت مبدأ به صورت خطی با فاصله از مبدأ تا فاصله ای که از آن ثابت بود، افزایش می یابد همانطور که در مدل قبلی تعیین شده است. ثابت شده که در حالت ثابت، تابع تکاملی خودکار از موقعیت والکر، $\langle X_t X_t \rangle$ τ ، $-\tau$ مستقل است و $\langle X_t X_t - u \rangle$ دارای رفتار نوسانی به عنوان تابع u برای تاخیر زیاد است. آنالوگ مداوم (در زمان و مکانی) از جهات تصادفی تاخیری در [۹، ۱۲، ۱۳] مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. معادله لانگوین زیر مورد بررسی قرار گرفت.

$$\frac{dx}{dt} = -\beta x(t - \tau) + \xi_t, \quad (2.1)$$

جایی که X یک متغیر مداوم است که موقعیت والکر را نشان می دهد و ξ_t یک شوک تصادفی غیرقابل همبستگی یعنی

$$\langle \xi_t \xi_s \rangle = \delta(t - s)$$

در ارائه دقیق، معادله فوق دارای فرم معادله Ito است.

$$dx = -\beta x(t - \tau)dt + dW, \quad (2.2)$$

جایی که W روند استاندارد Wiener با مقدار صفر مورد انتظار و واریانس واحد است. در [۱۲]، واریانس ثابت چنین فرایندی محاسبه شد،

$$\text{Var}(x) = \frac{1 + \sin \beta \tau}{2\beta \cos \beta \tau}. \quad (2.3)$$

برای تاخیر زمان کم، خطی سازی از (۲,۳) به ما می دهد:

$$\text{Var}(x) = \frac{1}{2\beta}(1 + \beta \tau). \quad (2.4)$$

توسعه های تاخیری کوچک و معادلات فوکر-پلانک مورد آنالیز قرار گرفته اند [۱۳,۱۴] در جایی که در آن سیستم های تاخیر اصلی با معادلات دیفرانسیل تصادفی غیرقابل تأخیری مشابهت دارند.

در بخش بعد ما یک رویکرد متفاوت داریم. برای توصیف نوسانات در سیستم های محدود از اشیاء/ افراد، ما تکامل زمان را با فرآیندهای مناسب تولد و مرگ مدل سازی می کنیم. ما در مورد مدل های ساده تصادفی بیان ژن بحث خواهیم کرد. در مدل اول، مولکولهای mRNA تولید می شوند و در معرض تخریب تاخیری زمانی قرار می گیرند. ما چنین فرآیند تصادفی را با پیاده روی تصادفی تاخیری که در بالا شرح داده شده، مقایسه خواهیم کرد و تفاوت های اساسی بین این دو مدل را مورد بحث قرار خواهیم داد. ما نشان خواهیم داد که در حد کوتاه، هر دو مدل معادل هستند و ما مجدداً معادله (۲,۴) را بدست می آوریم.

۳. تخریب تاخیری

در ساده ترین سیستم تخریب تولید، مولکول های mRNA تولید شده و با شدت های ثابت کاهش می یابد. اجازه بدهید با $x(t)$ غلظت مولکولهای mRNA را در زمان t نشان دهیم. معادله کلاسیک سینتیک شیمیایی، یعنی تکامل زمان $x(t)$ ، به این صورت است:

$$\frac{dx}{dt} = k - \gamma x(t), \quad (3.1)$$

جایی که k شدت تولید و γ شدت تخریب است.

اکنون فرض کنید که فرآیند تخریب چندین ساعت طول می کشد، یعنی مولکول ها به طور کامل تخریب شده اند τ واحد زمان پس از تخریب تاخیر باعث می شود. ما وسوسه می شویم که یک چنین پدیده ای را با معادله دیفرانسیل زمان تاخیر زیر [۶] مدل کنیم:

$$\frac{dx}{dt} = k - \gamma x(t - \tau). \quad (3.2)$$

پس از تغییر ساده متغیر X ، و تغییر $x \rightarrow x - k/\gamma$ ، ما یک اصطلاح قطعی را در (۲,۱) بدست می آوریم. مدل‌های راه انداز تاخیری و معادله لانگوین مانند (۲,۱) به درستی فرآیندهای واقعی را توصیف می کنند اگر سرعت تغییر اندازه جمعیت در زمان t بستگی به اندازه جمعیت در برخی از زمان های اولیه $t - \tau$ داشته باشد اما در جمعیت زمان $t - \tau$ هیچ تغییری وجود ندارد. ما ممکن است به چنین مدل هایی از نوع اجتماعی اشاره کنیم.

برعکس، در مدل تولید تخریب ما برخی از مولکول ها در زمان $t - \tau$ تغییر می کنند و بنابراین آنها را نمی توان برای تخریب مجدد انتخاب کرد، بنابراین به صورتی که آنها فعال نیستند و نمی توان دوباره در محاسبه نرخ آینده تغییر اندازه جمعیت به حساب آورد. معادله دیفرانسیل (۳,۲) این را به حساب نمی آورد. تحرک مولکول ها در غلظت در زمان آینده تاثیر می گذارد و در عین حال ممکن است دوباره در فرایند تخریب دیگر شرکت کنند. بنابراین ممکن است چندین بار از سیستم حذف شوند و این ممکن است تاثیر منفی جمعیت را که در مدل های بیولوژیکی غیر قابل قبول است، افزایش دهد. این یک مشکل تکرار شونده است که راه حل معادلات دیفرانسیل تاخیر با شرایط اولیه مثبت ممکن است منفی باشد [۱۵].

در [۷] ما یک روش جدید برای رسیدگی به تاخیر زمانی در سیستم های بیولوژیکی ایجاد کردیم. این بر مبنای تقسیم واکنش ها به مصرف کنندگان و غیر مصرف کنندگان است [۱۶,۱۷]. ما آن را به مدل های بیان ساده ژن با تخریب تاخیری اعمال کردیم. هنگامی که یک مولکول شروع به تضعیف می کند، ما آن را غیر فعال می دانیم (نمی تواند در یک واکنش دیگر شرکت کند) اما هنوز در سیستم است و از این رو قابل مشاهده است. چنین واکنشی، مصرف کننده (Consuming) نامیده می شود. اجازه دهید ما با X غلظت مولکول های فعال و غلظت تمام مولکول های موجود در سیستم را نشان دهیم. ما به معادلات زیر برای X و Y می رسیم:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k - \gamma x(t), \\ \frac{dy}{dt} &= k - \gamma x(t - \tau). \end{aligned} \quad (3.3)$$

چنین سیستم معادلات را می توان به راحتی حل کرد. آن به هیچ وجه رفتار چرخه ای [۷] در مقایسه با (۳,۲) نشان نمی دهد، جایی که برای τ حیاتی جمعیت دو شاخه Hopf تحت تاثیر قرار می گیرد و یک چرخه محدود وجود دارد [۱-۵]. در بسیاری از موارد، فرایندهای بیوشیمیایی در مقادیر کوچک اتفاق می افتد و ممکن است تنها چند مولکول باشد. بنابراین رویکرد قطعی در مورد غلظت ماکروسکوپی مولکول ها نامناسب است. تعداد کمی از مولکول هایی که در بیان ژن دخیل هستند، موجب نوسانات قابل توجهی در تصادف می شوند. برای توجه به چنین نوسانات، بسیاری از مدل های تصادفی شامل مستر (Master)، فوکر پلانک (Fokker-Planck) و معادلات لانگوین (Langevin) [۱۸-۲۶] مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و فرآیند تولد و مرگ مناسب با الگوریتم Gillespie شبیه سازی شد [۲۷]. دینامیک تصادفی با تاخیر زمانی اخیرا در [۱۲, ۹, ۸, ۶, ۲۸-۱۴, ۳۲] مورد بررسی قرار گرفته است. در [۶]، نویسندگان استدلال کردند که تصادفات ترکیبی و تاخیر زمانی باعث نوسانات در بیان ژن با تخریب تاخیری می شوند.

در [۷]، ما از یک رویکرد تابع تولیدی برای معادلات Master مربوط به (۳,۳) استفاده کردیم و نشان دادیم که واریانس تعداد کل مولکول های mRNA در حالت ثابت برابر با مقدار مورد انتظار است.