

Szegedi Tudományegyetem
Bolyai Intézet
Alkalmazott és Numerikus Matematika Tanszék

Küszöbdinamika egy időkésltetéses
sejtbiológiai logisztikus egyenletben

Készítette:
Glavosits Villő
MSc I. éves alkalmazott
matematikus szakos hallgató

Témavezető:
Dr. Röst Gergely
tanszékvezető
egyetemi docens

TDK dolgozat
Szeged, 2024

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés: logisztikus egyenletek késleltetéssel	3
2. A Baker-Röst egyenlet kiterjesztése	8
3. Átalakítás skaláris funkcionál-differenciálegyenletté	9
4. Alapvető matematikai tulajdonságok	11
4.1. Jól definiáltság	11
5. Pozitivitás és felülről korlátosság	15
6. Az egyensúlyi helyzetek és stabilitásuk	16
6.1. Az egyensúlyi helyzetek	16
6.2. Az egyensúlyi helyzetek stabilitása	17
7. Globális dinamika: kihalás vagy perzisztencia	20
7.1. Kihalás	20
7.2. Perzisztencia	20
8. Numerikus szimulációk és a paraméterek szerepe	23
9. Összegzés, saját eredmények	26
10. Köszönetnyilvánítás	27

1. Bevezetés: logisztikus egyenletek késleltetéssel

A populációdinamika a biológiai rendszerekben a populációk növekedésének, csökkenésének és változásának tanulmányozása. A populációk növekedését számos tényező befolyásolja, például a kapacitás, a szaporodás üteme, a verseny, a ragadozók, az élettartalom és a betegségek. A Malthus által tekintett $\frac{dP}{dt} = rP$ egyenletben a növekedés arányos a populáció méretével, ami exponenciális, minden határon túli növekedéshez vezet.

A valóságban azonban hosszabb időn át nem tud exponenciális növekedés fennmaradni. A populációk korlátos növekedésének modellezésére több matematikai modell is létezik, közülük az egyik legegyszerűbb a logisztikus egyenlet. Ez a modell tartalmazza az élőhely kapacitását (eltartó képesség), azaz a biológiai növekedést korlátozza az erőforrások mennyisége.

A logisztikus egyenlet a következő:

$$\frac{dP}{dt} = rP \left(1 - \frac{P}{K}\right),$$

ahol P a populáció mérete, r a szaporodás üteme, és K az eltartó képesség. Az egyenlet alapján egy kezdetben kicsi populáció gyors növekedést mutat, mivel az erőforrások bőségesek. Ahogy a populáció nő, a rendelkezésre álló erőforrások csökkennek, így a növekedés lelassul, és végül stabilizálódik a populáció mérete, amikor közel kerül az eltartó képességhez. A logisztikus egyenlet tehát nemcsak a növekedés kezdeti fázisát, hanem a hosszútávú populációdinamikát is képes modellezni.

A logisztikus egyenlet, amelyet először Verhulst fogalmazott meg az 1830-as években, jól modellezte a populációk korlátozott erőforrásokkal rendelkező környezetekben történő növekedését, ahol a növekedés kezdetben gyors volt, majd lassult, amikor a populáció elérte a környezet eltartó képességét. Azonban a logisztikus egyenlet sem tudta mindig leírni a populációk viselkedését, amelyek néha bonyolultabb dinamikát követtek. Megfigyelték, hogy bizonyos populációk nem mindig stabilizálódtak, hanem még állandó környezetben is oszcilláló, ciklikus viselkedést mutattak. A korai modellek ilyen viselkedést nem tudtak előrejelezni.

A Hutchinson-féle egyenlet 1948-ban [5] a következő formában jelent meg:

$$v'(t) = \alpha v(t) [1 - v(t - \tau)],$$

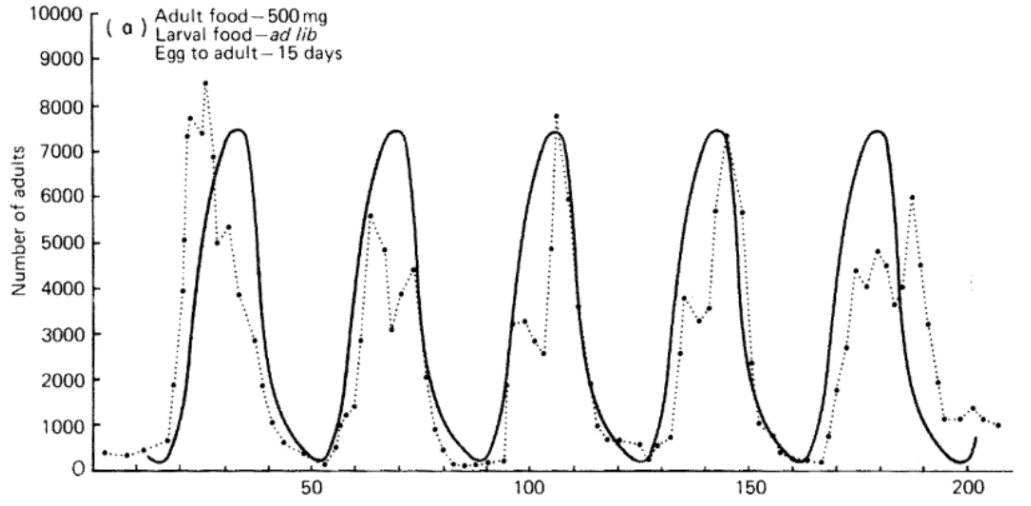
ahol a változók és paraméterek jelentése a következő:

- $v(t) = \frac{N(t)}{K}$, a populáció sűrűsége a t időpillanatban ($N(t)$ és a környezeti eltartóképesség (K) hányadosa).
- α : a populáció növekedési rátája,
- τ : az időbeli késleltetés, amely a populáció növekedésére ható visszacsatolás késleltetését modellelzi,
- $v(t - \tau)$: a populáció mérete egy korábbi időpillanatban, $t - \tau$ -nál, amely visszacsatolásként hat a növekedésre.

Ez a modell a logisztikus egyenlet továbbfejlesztett változata, amely a környezetre és a populáció növekedésére gyakorolt különböző hatásokat próbálja figyelembe venni. A második faktorban található $v(t - \tau)$ késleltetett tag okozza a megoldások oszcilláló viselkedését, amennyiben $\alpha\tau > \pi/2$. A késleltetés következtében a populáció növekedése meghaladhatja az eltartóképességet, ami a populáció periodikus ingadozását eredményezi.

Bár a Hutchinson-féle egyenlet jelentős előrelépést jelentett a logisztikus egyenlet után, biológiai szempontból több problémát is felvetett. Az egyenlet, bár képes volt oszcillációkat modellezni, túl egyszerűsített megközelítést adott a biológiai rendszerek dinamikájához. A fő probléma az volt, hogy a modell nem vette figyelembe az ökológiai rendszerek komplexitását és azokat a tényezőket, amelyek befolyásolják a populációk viselkedését. Sajnos a Hutchinson-féle egyenlet nem tartalmazott elegendő biológiai részletet ahhoz, hogy hűen tükrözze a valóságot. A fő kifogás az volt, hogy nem épül tisztán meghatározott születési és halálozási kifejezésekre, és a késleltetés pusztán fenomenológiai alapon lett behelyezve, a késleltetés nélküli és a késleltetett tagok szorzata biológiailag nem értelmezhető. Az egyenlet Lord Robert May érdeklődését is felkeltette, aki munkájában a matematikai modellt a Nicholson-féle oszcilláló légypopulációs adatsorra illesztette, ám paraméterei nem feleltek meg közvetlenül semmilyen valós biológiai paraméternek.

A model of Nicholson's blowfly cycles applied to predation theory



1. ábra. Itt látható a Nicholson légylárva-ciklusainak egy empirikus modellje szaggatott vonallal és a Hutchinson-féle modell a fekete gráffal. Elmondható, hogy ez a modell nem írja le kellő pontossággal a légylárvák ciklusait.

Érdekes módon, függetlenül Hutchinsontól, Wright (1955) egy korábbi, Lord Cherwell által írt, kéziratban maradt jegyzet nyomán kezdte el részletesen vizsgálni az alábbi késleltetett differenciálegyenletet, amelyet a prímuszok sűrűségének heurisztikus megközelítése inspirált:

$$u'(t) = -\alpha u(t - \tau)[1 + u(t)].$$

Ez az egyenlet Wright egyenleteként ismert, és ekvivalens formában állítható a késleltetett logisztikus egyenlettel, amely a változók megfelelő átalakításával érhető el:

$$u(t) = v(t) - 1.$$

Később Gurney (1980) [6] javasolta az alábbi egyenletet:

$$N(t) = aN(t - \tau)e^{-bN(t - \tau)} - \mu N(t),$$

amely, ma Nicholson légyegyenleteként ismert. Struktúrájában eltér a késleltetett logisztikai egyenlettől, és a kifejezések világos biológiai értelmezéssel bírnak, míg a késleltetés az a tojásrakás és a kikelés közötti, úgynevezett maturációs időszakot jelenti. Továbbá, ellentétben a késleltetett

logisztikus egyenlettel, Nicholson egyenlete nemcsak a ciklikus populációk megjelenését magyarázza, hanem azt is, hogy a felnőtt populáció két szaporodási aktivitás csúcsot mutat az egyes ciklusok alatt, ahogyan ez Nicholson adataiban is megfigyelhető volt.

Később számos kutató próbált biológiailag releváns késleltetett logisztikus típusú modellt konstruálni. A növekedési kifejezésbe beépített késleltetés révén Arino (2006) [7] és társai egy alternatív késleltetett logisztikai egyenletet dolgoztak ki, az alább látható módon:

$$N'(t) = \frac{\gamma \mu N(t - \tau)}{\mu e^{\mu \tau} + \kappa (e^{\mu \tau} - 1) N(t - \tau)} - \mu N(t) - \kappa N(t)^2,$$

mely modellt később elosztott késleltetésekkel is kiterjesztettek (Lin 2018). Ez a modell hasonlóan viselkedik mint a klasszikus logisztikus egyenlet, mivel mindig egyensúlyhoz konvergál és nem képes fenntartani periodikus oszcillációkat, azonban nagy késleltetések esetén a populáció kihalását okozza.

Baker és Röst egy sejtbiológiai folyamatból vezetett le késleltetett logisztikus egyenletet [1]. Az eredeti modell ágens alapú, amely egy K kapacitású rácson modellezi a rákos sejtek terjedését. A sejtpopulációt két alpopulációra osztjuk: mozgó és proliferáló sejtekre, ez az úgynevezett go-or-grow hipotézis. Minden egyes sejt egy rácsponthoz van rendelve, ahonnan elmozdulhat egy szomszédos pontra, vagy osztódásba kezdhet. Ha egy mozgó sejt megpróbál egy már elfoglalt pontra mozogni, a mozgási esemény megszakad. Hasonlóképpen, ha egy proliferáló sejt megpróbál egy már elfoglalt pontra utódot létrehozni, a proliferációs esemény megszakad. A sejtek egy konstans $r > 0$ rátával váltanak mozgó állapotból proliferáló állapotba egységnyi idő alatt. A váltás után a sejtek mozdulatlanok maradnak egy rögzített $\tau > 0$ ideig (ami azt az időt jelenti, amely alatt a sejtek végigmennek a sejtcikluson, hogy osztódjanak), majd megpróbálnak proliferálni, azzal, hogy egy leánysejtet helyeznek el a legközelebbi szomszédos rácspontok egyikére.

Az ágens alapú modell átlagtér-egyenletei a következőképpen írhatók fel:

$$\begin{aligned} m'(t) &= -rm(t) + rm(t - \tau) + rm(t - \tau) \cdot \left(\frac{K - p(t) - m(t)}{K} \right), \\ p'(t) &= rm(t) - rm(t - \tau). \end{aligned} \quad (1)$$

ahol m a mozgó sejtek sűrűsége, p a proliferáló sejtek sűrűsége, $K > 0$ a rácspontok száma, és a $'$ a t szerinti differenciálást jelöli. A p -egyenlet integrálása és m -egyenletbe helyettesítése, majd egy dimenziótlanító idő

és tér átskálázás után megkapjuk az itt látható Baker-Röst egyenletet:

$$x'(t) = -\rho x(t) + \rho x(t-1) \left(2 - \rho \int_{t-1}^t x(s) ds - x(t) \right),$$

ami egy biológiailag értelmes késleltett logisztikus egyenlet diszkrét és elosztott késleltetésekkel. A [1] cikk fő tanulsága, hogy ebben az egyenletben minden nemtriviális megoldás egy pozitív egyensúlyhoz konvergál, azonban ez a konvergencia rendkívül lassú, és rövidebb időskálán periodikus(nak tűnő) viselkedés, úgynevezett metastabil oszcillációk jellemzőek.

2. A Baker-Röst egyenlet kiterjesztése

Célunk a Baker-Röst modellt kiterjeszteni azzal, hogy a sejtek mind a mobilis, mind a proliferáló állapotukban meg is halhatnak. Ez a természetes sejthalál (apoptózis) mellett a rákos megbetegedés ellen használ kemoterápiás gyógyszer, illetve az immunrendszer reakciója miatt is bekövetkezhet.

A modellben szintén m a mozgó ágensek sűrűségét jelöli, p a proliferatív ágensek sűrűségét, és $K > 0$ a sejtter mérete, vagyis a rácson található helyek száma, amely a rendszer eltartó képességének felel meg.

Vezessük be a következő pozitív paramétereket: legyen μ_p a proliferáló sejtek és μ_m pedig a mozgó sejtek halálozási rátája.

A kiterjesztett modellünk így a következő:

$$m'(t) = -rm(t) + rm(t - \tau) \cdot e^{-\mu_p \tau} + rm(t - \tau) \cdot e^{-\mu_p \tau} \left(\frac{K - p(t) - m(t)}{K} \right) - \mu_m \cdot m(t), \quad (2)$$

$$p'(t) = rm(t) - rm(t - \tau) \cdot e^{-\mu_p \tau} - \mu_p \cdot p(t). \quad (3)$$

Az egyenletek azt tükrözik, hogy a mozgó ágensek egy egyedi sebességgel (r) proliferatívvá alakulnak, és ezt az állapotot egy meghatározott ideig (τ) fenntartják, amit a (4) egyenlet ír le. Amikor a sejtciklus befejeződik, a proliferatív sejtek ismét mozgékonyvá válnak, ezt az (3) egyenletben a $rm(t - \tau)e^{-\mu_p \tau}$ középső tag képviseli, ahol $e^{-\mu_p \tau}$ fejezi ki annak a valószínűségét, hogy egy osztódó sejt túlélte a proliferációs fázist.

Az (1) egyenlet utolsó tagja annak a valószínűségét fejezi ki, hogy a proliferáció során egy leánysejt egy üres rácshelyre kerülhet. A sejtosztódáshoz szükséges idő elteltével a leány ágens egy rácshelyre próbál kerülni, de ez csak akkor sikerül, ha az adott hely üres. Az üres hely valószínűsége t időben a következőképpen adható meg:

$$\frac{K - p(t) - m(t)}{K},$$

ahol K a sejtter teljes mérete, míg $K - p(t) - m(t)$ az üres helyek száma.

A proliferáció sebessége $rm(t - \tau)$ -vel arányos, mivel az osztódást éppen befejező sejtek τ idővel korábban váltak proliferatívvá. Ezért a sikeres sejtosztódások sebessége

$$rm(t - \tau) \cdot e^{-\mu_p \tau} \left(\frac{K - p(t) - m(t)}{K} \right)$$

ami hozzájárul a m populáció növekedéséhez, mivel feltételeztük, hogy a sejtek az osztódás végén a mozgó állapotba kerülnek.

3. Átalakítás skaláris funkcionál-differenciálegyenletté

Alakítsuk az egyenletrendszer egyenletté. Ezt úgy tesszük, hogy a (2) egyenletet integrálegyenletté alakítjuk és behelyettesítjük az (1) egyenletbe. Ezután normalizáljuk a kapott kifejezést és megkapjuk az új késleltetett logisztikus egyenletet. A (2) egyenlet:

$$p'(t) = rm(t) - rm(t - \tau)e^{-\mu_p \tau} - \mu_p p(t).$$

Az egyenlet mindkét oldalából vonjunk le $(\mu_p p(t))$ -t:

$$\frac{dP(t)}{dt} + \mu_p p(t) = rm(t) - rm(t - \tau)e^{-\mu_p \tau}.$$

Az egyenlet mindkét oldalát szorozzuk meg $e^{\mu_p t}$ -vel.

$$e^{\mu_p t} \frac{dP(t)}{dt} + \mu_p e^{\mu_p t} p(t) = e^{\mu_p t} (rm(t) - rm(t - \tau)e^{-\mu_p \tau})$$

Ekkor, a láncszabály szerint

$$\underbrace{e^{\mu_p t} \cdot \frac{dp(t)}{dt} + \mu_p e^{\mu_p t} \cdot p(t)}_{\frac{d}{dt} (e^{\mu_p t} p(t))} = e^{\mu_p t} (rm(t) - rm(t - \tau) \cdot e^{-\mu_p \tau}),$$

mivel $\frac{d}{dt} e^{\mu_p t} = \mu_p e^{\mu_p t}$. Integrálás után megkapjuk az

$$e^{\mu_p t} p(t) = \int e^{\mu_p t} (rm(t) - rm(t - \tau)e^{-\mu_p \tau}) dt$$

egyenletet. Vizsgáljuk meg az egyenlet bal oldalát, ami legyen I:

$$\begin{aligned} I &= \int e^{\mu_p t} (rm(t) - rm(t - \tau)e^{-\mu_p \tau}) dt \\ &= \int (e^{\mu_p t} \cdot rm(t)) dt - \int (rm(t - \tau)e^{\mu_p t} \cdot e^{-\mu_p \tau}) dt = \\ &= r \left(\int (e^{\mu_p t} m(t)) dt - \int (m(t - \tau) \cdot e^{\mu_p(t - \tau)}) dt \right) \\ &= r \int_{t-\tau}^t m(s) e^{\mu_p s} ds. \end{aligned}$$

Így megkapjuk az említett integrálegyenletet, ami

$$p(t) = r e^{-\mu_p t} \int_{t-\tau}^t m(s) e^{\mu_p s} ds.$$

Most helyettesítsük ezt a $p(t)$ kifejezést az m -egyenletbe:

$$m'(t) = -rm(t) + re^{-\mu_p t} m(t - \tau) + re^{-\mu_p t} m(t - \tau) \cdot \left(\frac{K - \frac{r}{e^{\mu_p t}} \int_{t-\tau}^t m(s) e^{\mu_p s} ds - m(t)}{K} \right) - \mu_m \cdot m(t).$$

Legyen $M(t) = \frac{m(t)}{K}$. Ekkor

$$M'(t) = -rM(t) + re^{-\mu_p t} M(t - \tau) + re^{-\mu_p t} M(t - \tau) \cdot \left(1 - \frac{r}{e^{\mu_p t}} \int_{t-\tau}^t M(s) e^{\mu_p s} ds - M(t) \right) - \mu_m \cdot M(t).$$

Vonjunk össze:

$$M'(t) = -(r + \mu_m) M(t) + re^{-\mu_p \tau} M(t - \tau) \left(2 - M(t) - \frac{r}{e^{\mu_p t}} \int_{t-\tau}^t M(s) e^{\mu_p s} ds \right)$$

Most pedig egyre normálunk, azaz legyenek:

$$T = \frac{t}{\tau}, \quad x(T) = M(t),$$

$$\frac{dx(T)}{dT} = \tau \frac{dM(t)}{dt},$$

$$M(t - \tau) = M(\tau T - \tau) = M(\tau(T - 1)) = x(T - 1)$$

Így azt kapjuk, hogy:

$$\frac{1}{\tau} x'(T) = -(r + \mu_m) x(T) + re^{-\mu_p \tau} x(T - 1) \left(2 - x(T) - \frac{r\tau}{e^{\mu_p \tau T}} \int_{T-1}^T x(s) e^{\mu_p \tau s} ds \right)$$

Mindkét oldalt szorozzuk meg τ -val:

$$x'(T) = -\tau(r + \mu_m) x(T) + re^{-\mu_p \tau} \tau x(T - 1) \left(2 - x(T) - \frac{r\tau}{e^{\mu_p \tau T}} \int_{T-1}^T x(s) e^{\mu_p \tau s} ds \right).$$

Így megkaptuk a kívánt egyenletet.

4. Alapvető matematikai tulajdonságok

Az $a = \tau(r + \mu_m)$, $b = re^{-\mu_p \tau} \tau$ jelölésekkel elemezzük a skaláris differenciálegyenletet, diszkrét, és elosztott késleltetésekkel. Az egyenletünk tehát az alábbi:

$$x'(t) = -ax(t) + bx(t-1) \left(2 - x(t) - \frac{r\tau}{e^{\mu_p \tau t}} \int_{t-1}^t x(s) e^{\mu_p \tau s} ds \right). \quad (4)$$

Jelölje $C = C([-1, 0], \mathbb{R})$ a $[-1, 0]$ intervallumon lévő folytonos valós értékű függvények szupremum normával ellátott Banach terét. Ekkor a (4) egyenlet a $x'(t) = f(x_t)$ alakú, ahol a C -ben lévő x_t megoldásszegmens a következő módon van definiálva:

$$x_t(s) = x(t+s), \quad s \in [-1, 0]. \quad (5)$$

Ekkor az $f : C \rightarrow \mathbb{R}$ a következővel adódik:

$$f(\phi) = -a\phi(0) + b\phi(-1) \left(2 - r\tau \int_{-1}^0 \phi(s) e^{\mu_p \tau s} ds - \phi(0) \right), \quad (6)$$

és a kezdeti adatokat a következővel határozzuk meg:

$$x_0 = \phi \in C. \quad (7)$$

4.1. Jól definiáltság

A (4), (7) egyenletek megoldása alatt egy olyan $x(t)$ folytonos függvényt értünk, amely valamely $[-1, A)$ intervallumon értelmezett, ahol $0 < A \leq \infty$, és amely differenciálható a $(0, A)$ intervallumon, kielégíti a (4) egyenletet a $(0, A)$ intervallumon, valamint a (7) kezdeti feltételt a $[-1, 0]$ intervallumon.

4.1. Lemma. Minden $\phi \in C$ -ben létezik a (4), (7) kezdeti érték-problémának egy $[-1, A)$ intervallumon definiált egyedi megoldása bizonyos $0 < A \leq \infty$ -ra, amely folytonosan függ a kezdeti adatoktól.

Bizonyítás. Emlékezzünk vissza a funkcionális differenciálegyenletek létezésének és egyediségének standard tételére (Smith 2011). Ellenőrizzük, hogy az f -re érvényes-e a lokális Lipschitz-tulajdonság, azaz bármely $M > 0$ esetén van olyan $L > 0$, hogy

$$|f(\phi) - f(\psi)| \leq L \|\phi - \psi\|, \text{ amikor } \|\phi\| < M, \|\psi\| < M.$$

Adott a következő f függvény:

$$f(\phi) = -a\phi(0) + b\phi(-1) \left(2 - r\tau \int_{-1}^0 \phi(s)e^{\mu\tau s} ds - \phi(0) \right).$$

Először írjuk fel $f(\phi)$ -t és $f(\psi)$ -t:

$$f(\phi) = -a\phi(0) + b\phi(-1) \left(2 - r\tau \int_{-1}^0 \phi(s)e^{\mu\tau s} ds - \phi(0) \right),$$

$$f(\psi) = -a\psi(0) + b\psi(-1) \left(2 - r\tau \int_{-1}^0 \psi(s)e^{\mu\tau s} ds - \psi(0) \right).$$

Most tekintsük a különbséget:

$$|f(\phi) - f(\psi)| = \left| -a(\phi(0) - \psi(0)) + b \left(\phi(-1) \left(2 - r\tau \int_{-1}^0 \phi(s)e^{\mu\tau s} ds - \phi(0) \right) - \psi(-1) \left(2 - r\tau \int_{-1}^0 \psi(s)e^{\mu\tau s} ds - \psi(0) \right) \right) \right|.$$

Alkalmazzuk a háromszög-egyenlőtlenséget:

$$|f(\phi) - f(\psi)| \leq -a|\phi(0) - \psi(0)| + b \left| \phi(-1) \left(2 - r\tau \int_{-1}^0 \phi(s)e^{\mu\tau s} ds - \phi(0) \right) - \psi(-1) \left(2 - r\tau \int_{-1}^0 \psi(s)e^{\mu\tau s} ds - \psi(0) \right) \right|.$$

Egy $M > 0$ konstans esetén legyen $\|\phi\| < M$ és $\|\psi\| < M$, ekkor a következő becslésekkel rendelkezünk

$$|f(\phi) - f(\psi)| \leq -a\|\phi - \psi\| + 2b\|\phi - \psi\| + b|\phi(-1)| \left(r\tau \int_{-1}^0 \phi(s)e^{\mu\tau s} ds + \phi(0) \right) - \psi(-1) \left(r\tau \int_{-1}^0 \psi(s)e^{\mu\tau s} ds + \psi(0) \right) |.$$

Alkalmazzuk a teve-szabályt és a háromszög - egyenlőtlenséget:

$$\begin{aligned}
|f(\phi) - f(\psi)| &\leq -a\|\phi - \psi\| + 2b\|\phi - \psi\| \\
&\quad + b\left|\phi(-1)\left(r\tau \int_{-1}^0 \phi(s)e^{\mu\tau s} ds + \phi(0)\right) - \psi(-1)\left(r\tau \int_{-1}^0 \phi(s)e^{\mu\tau s} ds + \phi(0)\right)\right| \\
&\quad + b\left|\psi(-1)\left(r\tau \int_{-1}^0 \phi(s)e^{\mu\tau s} ds + \phi(0)\right) - \psi(-1)\left(r\tau \int_{-1}^0 \psi(s)e^{\mu\tau s} ds + \psi(0)\right)\right|.
\end{aligned}$$

Ezeket a becsléseket összevonva azt kapjuk, hogy:

$$\begin{aligned}
|f(\phi) - f(\psi)| &\leq (2b - a)\|\phi - \psi\| \\
&\quad + b\left|\phi(-1) - \psi(-1)\right|\left|r\tau \int_{-1}^0 \phi(s)e^{\mu\tau s} ds + \phi(0)\right| \\
&\quad + \left|\psi(-1)\right|\left|r\tau \int_{-1}^0 (\phi(s) - \psi(s))e^{\mu\tau s} ds + (\phi(0) - \psi(0))\right|.
\end{aligned}$$

Alkalmazzuk az integrálok közéérték tételét az adott kifejezésre. Legyen $c \in [-1, 0]$ olyan, hogy:

$$\left|\int_{-1}^0 \phi(s)e^{\mu\tau s} ds\right| \leq e^{\mu\tau c}\|\phi\|.$$

Ez alapján a becslés kifejezése módosul:

$$\begin{aligned}
|f(\phi) - f(\psi)| &\leq (2b - a)\|\phi - \psi\| \\
&\quad + b\left|\phi(-1) - \psi(-1)\right|\left|r\tau e^{\mu\tau c}\|\phi\| + \phi(0)\right| \\
&\quad + \left|\psi(-1)\right|\left|r\tau e^{\mu\tau c}\|\phi - \psi\| + (\phi(0) - \psi(0))\right|.
\end{aligned}$$

Így azt kaptuk, hogy:

$$\begin{aligned}
|f(\phi) - f(\psi)| &\leq \left((2b - a) + b\left(r\tau e^{\mu\tau c}M + M\right) + bM\left(r\tau e^{\mu\tau c} + 1\right)\right)\|\phi - \psi\| \\
&= \left((2b - a) + 2b\left(r\tau e^{\mu\tau c}M + M\right)\right)\|\phi - \psi\|
\end{aligned}$$

Így $L = \left((2b - a) + 2b\left(r\tau e^{\mu\tau c}M + M\right)\right)$ lesz a Lipschitz konstans.

A megoldások létezése, egyértelműsége és folytonos függése a kezdeti adatoktól az általános elméletből következik, így a problémánk jól-definiált.

□

A biológiai korlátok miatt csak a nem-negatív megoldások érdekelnek minket, azaz $x_0(s) \geq 0, s \in [-1, 0]$. Pontosabban, olyan megoldásokat vizsgálunk, amelyeknél $x_0 \in \Omega$, ahol

$$\Omega := \left\{ \phi \in C : \phi(s) \geq 0 \text{ ha } s \in [-1, 0] \text{ és } \phi(0) + r\tau \int_{-1}^0 \phi(s) e^{\mu_p \tau(s-t)} ds \leq 1 \right\}.$$

Ez a halmaz valójában megfelel a biológiailag értelmezhető fázistérnek, mivel egy olyan megoldás esetén, amelyre $x_t \in \Omega$,

$$\theta(t) := x(t) + r\tau \int_{t-1}^t x(s) e^{\mu_p \tau(s-t)} ds$$

a teljes sejtsűrűséget jelenti (figyelembe véve az összes mobil és proliferáló sejtet), amelynek a nemdimenziós modellben nulla és egység között kell lennie. A fázistérként a $\Omega \subseteq C$ részhalmazt, a biológiailag megvalósítható állapotok halmazát fogjuk használni, tehát megjegyezzük, hogy a Ω függ a paraméterektől.

5. Pozitivitás és felülről korlátosság

5.1. Tétel. *A Ω halmaz pozitívan invariáns.*

Bizonyítás. Az állítás ekvivalens azzal, hogy $x(t)$ nemnegatív, $\theta(t)$ pedig 0 és 1 között marad. Legyen $w(t) = 1 - \theta(t)$, ami az üres helyek számát fejezi ki. Az x egyenlete így a következő:

$$x'(t) = -\tau(r + \mu_m)x(t) + r\tau e^{-\mu_p\tau}x(t-1)(1 + w(t)).$$

Deriváljuk $\theta(t)$ -t idő szerint:

$$\begin{aligned}\theta'(t) &= -\tau(r + \mu_m)x(t) + r\tau e^{-\mu_p\tau}x(t-1) \left(2 - x(t) - \int_{t-1}^t x(s)e^{\mu_p\tau(s-t)}ds \right) \\ &\quad + r\tau x(t) - r\tau x(t-1)e^{-\mu_p\tau} - \mu_p r\tau^2 \int_{t-1}^t x(s)e^{-\mu_p\tau(s-t)}ds.\end{aligned}$$

Most deriváljuk $w(t)$ -t t -szerint. Így a $\theta'(t)$ -re kapott kifejezést és $w'(t) = -\theta'(t)$ -t felhasználva egyszerűsítés után a következő kifejezést kapjuk

$$w'(t) = -r\tau e^{-\mu_p\tau}x(t-1)w(t) + \tau\mu_m x(t) + \mu_b\tau^2 r \int_{t-1}^t x(b)e^{\mu_p\tau(s-t)}ds.$$

Az (x, w) rendszerre teljesül a pozitivitást garantáló, általános invariancia-elv (lásd *Smith 2011, 3.4-es tétel*), mivel $x_t \geq 0, w(t) \geq 0$ esetén amennyiben $x(t) = 0$, akkor $x'(t) \geq 0$, illetve amennyiben $w(t) = 0$, akkor $w'(t) \geq 0$. Tehát $x(t)$ és $w(t)$ is nem-negatív marad. Ha $x(t)$ nem-negatív akkor viszont $\theta(t)$ is nem-negatív, ha pedig $w(t)$ nem-negatív akkor $\theta(t) \leq 1$. Ezzel Ω invarianciáját beláttuk.

□

Ennek következtében, ha a megoldás $\phi \in \Omega$ kezdeti értékből indul, akkor az globálisan létezik, azaz az $[-1, \infty)$ intervallumon, és $x_t^\phi \in \Omega$ teljesül minden $t \geq 0$ esetén. Az x_t^ϕ jelölés itt azt hangsúlyozza, hogy a megoldás a kezdeti adatként megadott ϕ -hez tartozik, vagyis $x_0 = \phi$.

6. Az egyensúlyi helyzetek és stabilitásuk

6.1. Az egyensúlyi helyzetek

Határozzuk meg a rendszer egyensúlyi helyzetét. Legyen x^* egyensúlyi helyzet. Ekkor

$$0 = -\tau(r + \mu_m)x^* + \tau r e^{-\mu_p \tau} \cdot x^* \left(2 - x^* - \frac{\tau r x^*}{e^{\mu_p \tau T}} \int_{T-1}^T e^{\mu_p \tau s} ds \right)$$

teljesül. Így

$$0 = -\tau x^* \left((r + \mu_m) - r e^{-\mu_p \tau} \left(2 - x^* - \frac{\tau r x^*}{e^{\mu_p \tau T}} \int_{T-1}^T e^{\mu_p \tau s} ds \right) \right).$$

Ekkor az egyik egyensúlyi helyzet $x^* = 0$. Vizsgáljuk tovább, ha $x^* \neq 0$, így az egyenletet osszuk el a $-\tau x^*$ -el. Így kapjuk, hogy

$$0 = r + \mu_m - r e^{-\mu_p \tau} \left(2 - x^* - \frac{\tau r x^*}{e^{\mu_p \tau T}} \int_{T-1}^T e^{\mu_p \tau s} ds \right).$$

Integrálás után az alábbi adódik:

$$0 = r + \mu_m - r e^{-\mu_p \tau} \left(2 - x^* - \frac{\tau r x^*}{e^{\mu_p \tau T}} \cdot \frac{e^{\mu_p \tau T} - e^{\mu_p \tau (T-1)}}{\mu_p \tau} \right).$$

Ekkor a zárójelben lévő kifejezés:

$$\left(-\frac{e^{\mu_p \tau T}}{e^{\mu_p \tau T}} \cdot r x^* \left(\frac{1 - e^{-\mu_p \tau}}{\mu_p} \right) - x^* + 2 \right) = - \left(1 + r \cdot \frac{1 - e^{-\mu_p \tau}}{\mu_p} \right) x^* + 2.$$

Ennek eredményeképpen

$$0 = r + \mu_m + r e^{-\mu_p \tau} \left(-2 + \left(1 + r \cdot \frac{1 - e^{-\mu_p \tau}}{\mu_p} \right) x^* \right)$$

Zárójelfelbontás után

$$0 = r + \mu_m - 2r e^{-\mu_p \tau} + r e^{-\mu_p \tau} \left(1 + r \cdot \frac{1 - e^{-\mu_p \tau}}{\mu_p} \right) x^*$$

kifejezést kapjuk. Rendezés után megkapjuk a nemnulla, pozitív

$$x^* = \frac{-(r + \mu_m - 2r e^{-\mu_p \tau}) \mu_p}{\mu_p r e^{-\mu_p \tau} + r^2 e^{-\mu_p \tau} - r^2 e^{-2\mu_p \tau}}$$

egyensúlyi helyzetet. Határozzuk meg, hogy mikor létezik a pozitív egyensúly.

6.1. Tétel. Az

$$x^* = \frac{-(r + \mu_m - 2re^{-\mu_p \tau}) \mu_p}{\mu_p r e^{-\mu_p \tau} + r^2 e^{-\mu_p \tau} - r^2 e^{-2\mu_p \tau}}$$

pozitív egyensúlyi helyzet pontosan akkor létezik, ha teljesül az

$$\frac{r + \mu_m}{2re^{-\mu_p \tau}} = \frac{a}{2b} < 1.$$

egyenlőtlenség.

Bizonyítás. Azt szeretnénk kiszámolni, hogy mely paraméterekre lesz az

$$x^* = x^* = \frac{-(r + \mu_m - 2re^{-\mu_p \tau}) \mu_p}{\mu_p r e^{-\mu_p \tau} + r^2 e^{-\mu_p \tau} - r^2 e^{-2\mu_p \tau}} > 0.$$

A nevező mindig pozitív, tehát elég a számlálót vizsgálni. Azaz pontosan akkor létezik a pozitív egyensúlyi helyzet, ha

$$r + \mu_m < 2re^{-\mu_p \tau}.$$

□

6.2. Az egyensúlyi helyzetek stabilitása

6.2. Lemma. Az egyenletnek az $x^* = 0$ mindig egyensúlyi helyzete, amely instabil, ha

$$\frac{2re^{-\mu_p \tau}}{r + \mu_m} = \frac{2b}{a} > 1$$

és stabil, ha

$$\frac{2re^{-\mu_p \tau}}{r + \mu_m} = \frac{2b}{a} < 1.$$

Bizonyítás. Az egyenlet linearizáltja az $x = 0$ körül:

$$x'(t) = -ax(t) + 2bx(t-1),$$

ahol a viselkedést a karakterisztikus egyenlet gyökei határozzák meg. Keressük a megoldást $x(t) = e^{\lambda t}$ alakban. Behelyettesítve az egyenletbe a következőt kapjuk meg:

$$\lambda e^{\lambda t} = -ae^{\lambda t} + 2be^{\lambda(t-1)}.$$

Az $e^{\lambda t}$ -t egyszerűsítve:

$$\lambda = -a + 2be^{-\lambda}.$$

Ez a karakterisztikus egyenlet, amely meghatározza a az egyensúly stabilitását. A Hal Smith könyv 4.5 fejezete alapján, ha $2b > a$ akkor létezik egy pozitív karakterisztikus gyök, tehát 0 instabil, míg $2b < a$ esetén minden komplex gyök a negatív valósrésztű félsíkon van, és a 0 egyensúlyi helyzet stabil. $\square$

Most vizsgáljuk meg a pozitív egyensúlyi helyzetet:

1. Sejtés. Az egyenletnek az

$$x^* = \frac{-(r + \mu_m - 2re^{-\mu_p \tau}) \mu_p}{\mu_p r e^{-\mu_p \tau} + r^2 e^{-\mu_p \tau} - r^2 e^{-2\mu_p \tau}}$$

egyensúlyi helyzet létezik és stabil, ha

$$\frac{2re^{-\mu_p \tau}}{r + \mu_m} = \frac{2b}{a} > 1.$$

Legyen $\phi(t) = x(t) - x_*$. Az $x(t) = x_* + \phi(t)$ behelyettesítése az eredeti egyenletbe a következő kifejezést adja:

$$\begin{aligned} f(x_* + \phi) &= -a(x^* + \phi(0)) + b(x^* + \phi(-1))(2 - x^* - \phi(0) - r\tau \int_{-1}^0 (x^* + \phi(s))e^{\mu_p \tau s} ds) \\ &= -a(x^* + \phi(0)) + b(x^* + \phi(-1)) \\ &\quad (2 - x^* - \phi(0) - r\tau \left(\int_{-1}^0 x^* e^{\mu_p \tau s} ds + \int_{-1}^0 \phi(s) e^{\mu_p \tau s} ds \right)) \\ &= L(\phi) + g(\phi), \end{aligned}$$

ahol a lineáris rész:

$$L(\phi) = -(a + bx^*)\phi(0) + b\phi(-1) \left(2 - x^* - r\tau \int_{-1}^0 x^* e^{\mu_p \tau s} ds \right) - br\tau x^* \int_{-1}^0 \phi(s) e^{\mu_p \tau s} ds$$

és

$$g(\phi) = -b\phi(-1)\phi(0) - br\tau \int_{-1}^0 \phi(s) e^{\mu_p \tau s} ds \phi(-1).$$

Viszont tudjuk, hogy $\lim_{\|\phi\| \rightarrow 0} \frac{|g(\phi)|}{\|\phi\|} = 0$, ezért a lineáris variációs egyenlet az

$$y'(t) = -(a + bx^*)y(t) + by(t-1) \left(2 - x^* - r\tau \int_{t-1}^t e^{\mu_p \tau(s-t)} ds \right) - br\tau x^* \int_{t-1}^t e^{\mu_p \tau(s-t)} y(s) ds.$$

A karakterisztikus egyenletet az $y(t) = e^{\lambda t}$ alakú megoldásokon keresztül keressük, ezért alkalmazva ezt a helyettesítést azt kapjuk, hogy

$$y'(t) = -(a + bx^*)e^{\lambda t} + be^{\lambda t}e^{-\lambda} \left(2 - x^* - \frac{rx^*}{\mu_p} (1 - e^{-\mu_p \tau}) - e^{\lambda t} \frac{rb\tau x^*}{\mu_p \tau + \lambda} (1 - e^{\mu_p \tau} e^{-\lambda}) \right)$$

A karakterisztikus egyenletet $y(t) = e^{\lambda t}$ alakban keressük, ezért alkalmazva a helyettesítést azt kapjuk, hogy

$$y'(t) = -(a + bx^*)e^{\lambda t} + be^{\lambda t}e^{-\lambda} \left(2 - x^* - \frac{rx^*}{\mu_p} (1 - e^{-\mu_p \tau}) \right) - e^{\lambda t} \frac{rb\tau x^*}{\mu_p \tau + \lambda} (1 - e^{\mu_p \tau} e^{-\lambda})$$

Egyszerűsítve $e^{\lambda t}$ -vel azt kapjuk, hogy

$$\lambda = -(a + bx^* + be^{-\lambda} \left(2 - x^* - \frac{rx^*}{\mu_p} (1 - e^{-\mu_p \tau}) \right) - \frac{rb\tau x^*}{\mu_p \tau + \lambda} (1 - e^{\mu_p \tau} e^{-\lambda}))$$

Szorozzuk meg mindkét oldalt $(\mu_p \tau + \lambda)$ -val, így azt kapjuk, hogy

$$0 = P(\lambda) + e^{-\lambda} Q(\lambda),$$

ahol

$$P(\lambda) = -\lambda^2 - (\mu_p \tau + a + bx^*)\lambda - (a + bx^* \mu_p \tau + rb\tau x^*)$$

$$Q(\lambda) = 2b\mu_p \tau - b\mu_p \tau x^* - brx^* \tau (1 - e^{-\mu_p \tau}) + rbx^* e^{-\mu_p \tau} + \lambda \left(2 - x^* - \frac{rx^*}{\mu_p} - (1 - e^{-\mu_p \tau}) \right).$$

A továbbiakban a Kuang könyv 4.1. tételét kellene alkalmazni, amely szerint

6.3. Tétel. Tegyük fel, hogy a karakterisztikus egyenletben $P(\lambda)$ és $Q(\lambda)$ analitikus függvények $\operatorname{Re} \lambda > 0$ -ban, és teljesítik az alábbi feltételeket:

1. $P(\lambda)$ és $Q(\lambda)$ -nak nincs közös képzetes gyöke;
2. $P(-iy) = \overline{P(iy)}$, $Q(-iy) = \overline{Q(iy)}$ valós y esetén;
3. $P(0) + Q(0) \neq 0$;
4. $\limsup \left\{ \left| \frac{Q(\lambda)}{P(\lambda)} \right| : |\lambda| \rightarrow \infty, \operatorname{Re} \lambda \geq 0 \right\} < 1$;
5. $F(y) \equiv |P(iy)|^2 - |Q(iy)|^2$ valós y esetén legfeljebb véges számú valós zérussal rendelkezik.

7. Globális dinamika: kihalás vagy perzisztencia

7.1. Kihalás

7.1. Tétel. Ha $\frac{2b}{a} < 1$, akkor a populáció kihal, vagyis $x(t) \rightarrow 0$ amint $t \rightarrow \infty$.

Bizonyítás.

$$x'(t) = -ax(t) + bx(t-1) \left(2 - x(t) - \frac{r\tau}{e^{\mu_p \tau t}} \int_{t-1}^t x(s) e^{\mu_p \tau s} ds \right) \quad (8)$$

egyenlet esetén, mivel a megoldás nem-negatív,

$$x'(t) \leq -ax(t) + 2bx(t-1).$$

Mivel ebben az egyenlőtlenségben a jobboldal $x(t-1)$ -ben nem csökken, teljesül a standard összehasonlítási elv feltétele (lásd Hal Smith könyv, 3.6. tétel). Emiatt a nemlineáris egyenlet megoldásait dominálják a lineáris egyenlet megoldásai, amelyek viszont nullába tartanak, hiszen $\frac{2b}{a} < 1$ miatt a nulla lineárisan stabil. A nemlineáris egyenlet tetszőleges nem-negatív megoldása közrefogható a nullával és a lineáris egyenlet azonos kezdeti értékből induló megoldásával, ami viszont nullába konvergál. Tehát minden nem-negatív megoldás nullába konvergál. □

7.2. Perzisztencia

7.2. Tétel. Ha $\frac{2b}{a} > 1$, akkor a (4) egyenlet erősen egyenletesen perzisztens, azaz létezik egy olyan, a kezdeti adatoktól független $\delta > 0$, hogy bármely $x^\phi(t)$, $\phi(0) > 0$ megoldás esetén

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \geq \delta.$$

Bizonyítás. Legyen

$$g(\phi) = b\phi(-1) \left(2 - \phi(0) - r\tau \int_{-1}^0 \phi(s) e^{\mu_p \tau s} ds \right).$$

akkor a (4) egyenlet a következőképpen írható fel

$$x'(t) = -ax(t) + g(x_t).$$

A konstans variációs formulából bármely $\sigma > \omega > 0$ esetén a következőket kapjuk

$$x(\sigma) = e^{-a(\sigma-\omega)} \left(x(\omega) + \int_{\omega}^{\sigma} e^{a(s-\omega)} g(x_s) ds \right)$$

mivel ha megvizsgáljuk a homogén egyenletet, akkor azt kapjuk, hogy

$$x'(t) = -ax(t)$$

amiből

$$x(t) = ce^{-at}$$

kapjuk. Ekkor

$$\frac{d}{dt}(ce^{-at}) = -ax(t) + g(x_t)$$

Alkalmazzuk a fent kapott kifejezést, így

$$c'e^{-at} - ace^{-at} = -ace^{-at} + g(x_t).$$

Így azt kapjuk, hogy

$$c'(t) = g(x_t)e^{at},$$

ahol

$$c = \int_{\omega}^{\sigma} e^{at} g(x_t) ds + c(\omega).$$

Visszahelyettesítve:

$$x(t) = e^{-a(\sigma-\omega)} \left(\int_{\omega}^{\sigma} e^{a(s-\omega)} g(x_t) ds + x(\omega) \right).$$

A $x_{\infty} = \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t)$ jelölést használjuk, az x^{ϕ} pedig egy adott megoldást jelöli a ϕ kezdeti függvényvel. Tegyük fel a tétel állításának ellenkezőjét indirekten. Így van egy ϕ_n sorozat, hogy $\lim_{n \rightarrow \infty} x_{\infty}^{\phi_n} = 0$. Legyen $q \in (0, 1)$ úgy, hogy $q^4 > 1/2$ (bármely $q > 0.841$ megfelelő). Ezután létezik egy $T_n \rightarrow \infty$, hogy $x^{\phi_n}(t) \in [qx_{\infty}^{\phi_n}, 1]$ minden $t > T_n - 1$ -hez. Továbbá van egy $t_n > T_n + n$, így $x^{\phi_n}(t_n) \in [qx_{\infty}^{\phi_n}, q^{-1}x_{\infty}^{\phi_n}]$. Az $x = x^{\phi_n}$, $\sigma = t_n$ és $\omega = T_n$ értékekkel a konstans variációs formula adja, hogy

$$x^{\phi_n}(t_n) = e^{-a(t_n-T_n)} \left(x^{\phi_n}(T_n) + \int_{T_n}^{t_n} e^{a(s-T_n)} g(x_s^{\phi_n}) ds \right).$$

Az integrál közéérték tételt alkalmazva van egy olyan $\eta_n \in [T_n, t_n]$, hogy

$$e^{-at_n} \int_{T_n}^{t_n} e^{as} g(x_s^{\phi_n}) ds = e^{-at_n} g(x_{\eta_n}^{\phi_n}) \int_{T_n}^{t_n} e^{as} ds = g(x_{\eta_n}^{\phi_n}) a^{-1} (1 - e^{a(T_n-t_n)}).$$

Ezután a következő összefüggés áll fenn

$$x^{\phi_n}(t_n) = e^{-a(t_n-T_n)} x^{\phi_n}(T_n) + g(x_{\eta_n}^{\phi_n}) a^{-1} (1 - e^{a(T_n-t_n)}).$$

Feltételeztük, hogy $x^{\phi_n}(t_n) \rightarrow 0$, ezért $e^{-a(t_n-T_n)} x^{\phi_n}(T_n) \rightarrow 0$ és $(1 - e^{a(T_n-t_n)}) \rightarrow 1$ ha $n \rightarrow \infty$, szükségszerűen $g(x_{\eta_n}^{\phi_n}) \rightarrow 0$ ha $n \rightarrow \infty$. Mivel $x_{\eta_n}^{\phi_n} \in \Omega$, akkor $g(x_{\eta_n}^{\phi_n}) \geq b x_{\eta_n}^{\phi_n}(-1)$, és így, $x^{\phi_n}(\eta_n - 1) \rightarrow 0$ ha $n \rightarrow \infty$. Ezt követően azt állítjuk, hogy

$$\left(2 - x^{\phi_n}(\eta_n) - \frac{r\tau}{e^{\mu_p \tau t}} \int_{-1}^0 x^{\phi_n}(\eta_n + s) e^{\mu_p \tau s} ds\right) \rightarrow 2 \text{ amint } n \rightarrow \infty.$$

Az $x'(t) \geq -ax(t)$ egyenlőtlenségből, megállapítjuk, hogy $x^{\phi_n}(\eta_n + s) \leq e^a x^{\phi_n}(\eta_n - 1)$ ha $s \in [-1, 0]$. Azaz,

$$x^{\phi_n}(\eta_n) + \frac{r\tau}{e^{\mu_p \tau t}} \int_{-1}^0 x^{\phi_n}(\eta_n + s) e^{\mu_p \tau s} ds \leq e^{r\tau} x^{\phi_n}(\eta_n - 1) \left(1 + \frac{r\tau}{e^{\mu_p \tau t}}\right),$$

és a jobb oldal már megmutattuk, hogy nullához tart.

Elég nagy n esetén érvényes a $g(x_{\eta_n}^{\phi_n}) \geq 2bq^2 x_{\infty}^{\phi_n}$ becslés, és $(1 - e^{a(T_n-t_n)}) > q$, ezért azt kapjuk, hogy

$$q^{-1} x_{\infty}^{\phi_n} \geq x^{\phi_n}(t_n) \geq 2ba^{-1} q^3 x_{\infty}^{\phi_n}$$

Azt találjuk, hogy $1 \geq 2q^4$, ami ellentmond a választott q értéknek. $\square$

8. Numerikus szimulációk és a paraméterek szerepe

A fentiek alapján elmondható, hogy a küszöbparamétertől függően a populáció sorsa kétféleképpen alakulhat: vagy kihal a populáció vagy perzisztens lesz, utóbbi esetben azt sejtjük hogy a pozitív egyensúlyhoz konvergálnak a nemtriviális megoldások. A kimenetet valóban a küszöbérték határozza meg, hiszen az (4) egyenletnek az $x^* = 0$ mindig egyensúlyi helyzete, amely instabil, ha

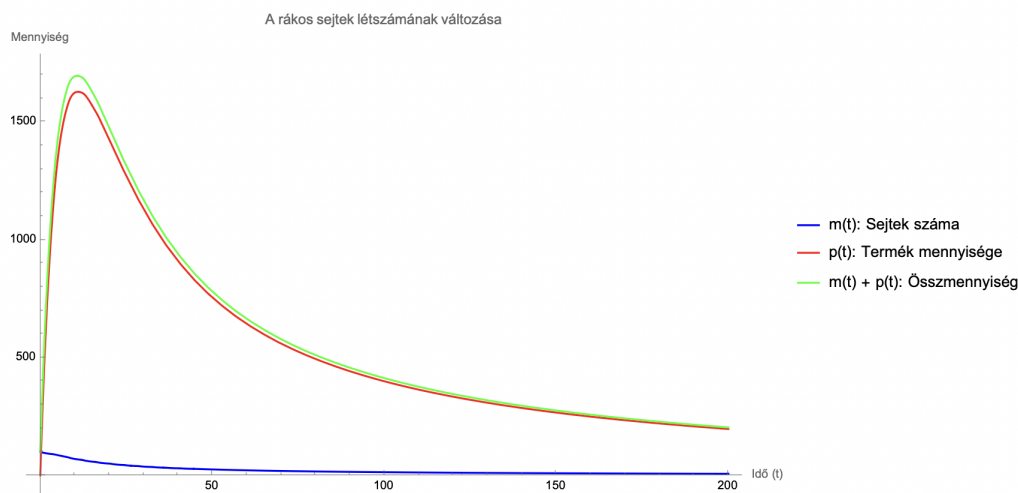
$$\frac{2re^{-\mu_p\tau}}{r + \mu_m} = \frac{2b}{a} > 1$$

és stabil, ha

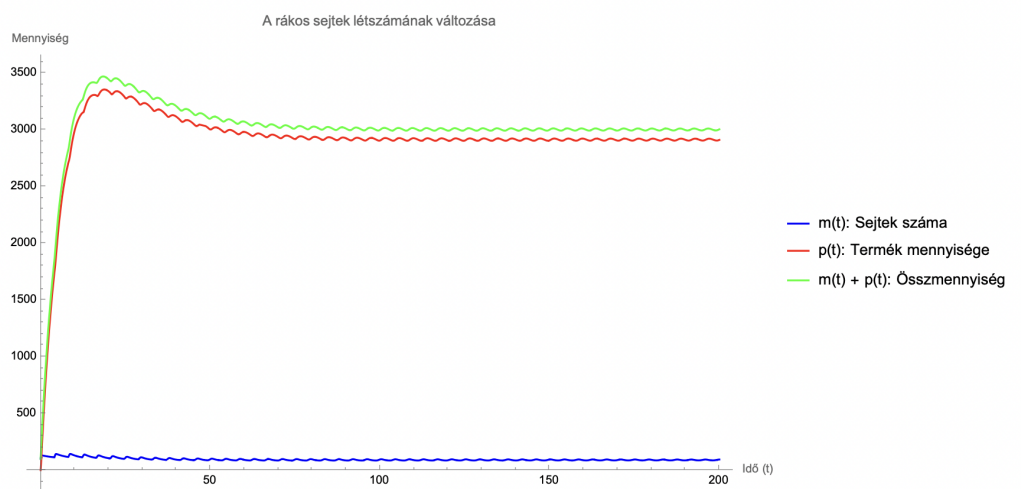
$$\frac{2re^{-\mu_p\tau}}{r + \mu_m} = \frac{2b}{a} < 1.$$

Emellett pontosan akkor létezik a pozitív egyensúlyi helyzet, amikor

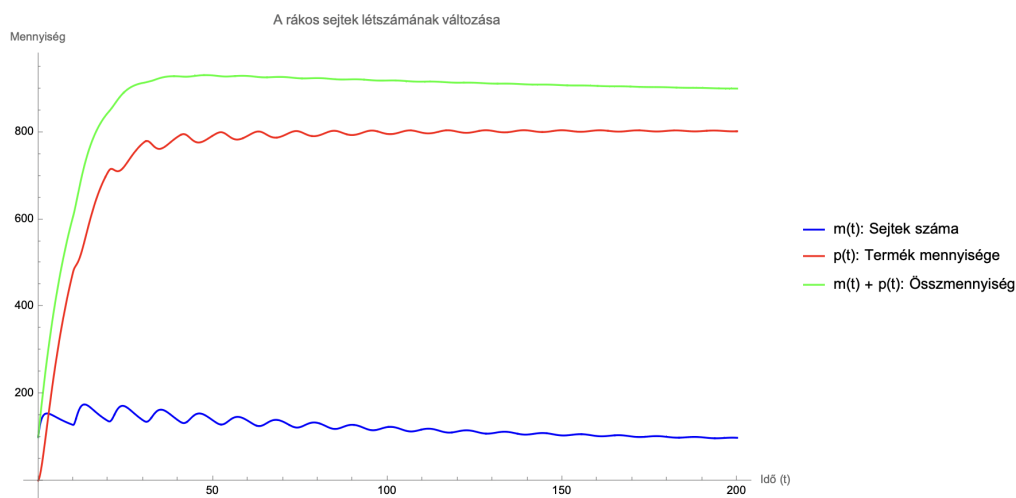
$$\frac{2re^{-\mu_p\tau}}{r + \mu_m} = \frac{2b}{a} > 1.$$



2. ábra. A rákos sejtek populációjának változásának szimulációját láthatjuk $r = 10.5, K = 5000, \tau = 3.26, \mu_p = 0.12, \mu_m = 0.608$ paraméterekkel. Azt figyelhetjük meg, hogy a rákos sejtek kihálnak.



3. ábra. A rákos sejtek populációjának változásának szimulációját láthatjuk $r = 10, K = 5000, \tau = 4, \mu_p = 0.1, \mu_m = 0.1$ paraméterekkel. Azt figyelhetjük meg, hogy a rákos sejtek populációjának száma oszcillál, de magyon lassan tart a pozitív egyensúlyi helyethez..



4. ábra. A rákos sejtek populációjának változásának szimulációját láthatjuk $r = 10.5, K = 5000, \tau = 4, \mu_p = 0.1, \mu_m = 0.7$ paraméterekkel. Megfigyelhetjük, hogy a populáció tart a pozitív egyensúlyi helyezethez.

Elmondható, hogy a küszöbparamétert többféleképpen is változtathatjuk, akár a késleltetés növelése, akár a két halálozási ráta bármelyikének növelése által 1 alá vihető a küszöbparaméter.

A küszöbparaméter értéke többféleképpen is módosítható úgy, hogy az 1 alá csökkenjen. Ehhez a tört értékét kell csökkenteni, amely elérhető az alábbiak valamelyikével: csökkentjük az r növekedési sebességet, növeljük az μ_p első halálozási rátát, növeljük az μ_m második halálozási rátát, vagy növeljük a τ időkéseletetés mértékét. Ezek a tényezők külön-külön vagy kombinálva is befolyásolhatják a küszöbparaméter értékét.

Ezek a változtatások határozzák meg, hogy az egyenlet bal oldala 1-nél nagyobb vagy kisebb lesz-e.

A rákos sejtek osztódásának és halálozásának dinamikáját leíró egyenletben az egyes paraméterek megváltoztatásával lehetőség nyílik a tumornövekedés szabályozására. Ha az egyenlet bal oldalát 1-nél nagyobbá kívánjuk tenni, növelni kell a növekedési sebességet (r), vagy csökkenteni az első halálozási rátát (μ_p), a második halálozási rátát (μ_m), és az időkéseletetést (τ). Ezzel szemben, ha az egyenlet bal oldalát 1-nél kisebbé szeretnénk tenni, csökkenteni kell r -t, vagy növelni μ_p -t, μ_m -t és τ -t.

A rákos sejtek vizsgálatakor a cél gyakran az, hogy a tumornövekedést kontrolláljuk, és megakadályozzuk a sejtosztódás túlzott gyorsulását. Ehhez fontos megérteni az egyes paraméterek biológiai jelentőségét és azok befolyásolásának lehetséges módjait.

A növekedési sebesség (r) a rákos sejtek osztódási ütemét határozza meg. Ennek csökkentése kulcsfontosságú a tumornövekedés lassításában. Ez elérhető például sejtosztódásgátló gyógyszerek alkalmazásával, amelyek célzottan beavatkoznak a sejtciklusba, így akadályozva a sejtek szaporodását.

Az első halálozási ráta (μ_p) a rákos sejtek programozott sejthalálát, vagyis apoptózist jellemzi. Az apoptózis fokozása a rákkezelések egyik hatékony stratégiája, amelyet például immunterápiák vagy apoptózist indukáló molekulák segítségével érhetünk el. Ezzel szemben az apoptózis csökkentése kedvezőtlen lenne, mivel ez növelné a túlélő rákos sejtek számát, hozzájárulva a tumornövekedéshez.

A második halálozási ráta (μ_m) a sejtpusztulás másodlagos mechanizmusait, például az oxigénhiányt vagy az immunválaszt írja le. Ennek növelése szintén fontos cél lehet, mivel elősegítheti a tumormikrokörnyezet romlását, így gátolva a daganat fejlődését.

Az időkéseletetés (τ) a sejtosztódási ciklus időbeni eltolódását jelenti. A sejtciklus lassításával, például a DNS-replikáció blokkolásával vagy sejtciklus szabályozó molekulák gátlásával, növelhető az időkéseletetés, ami a tumornövekedés lassulásához vezethet. Ezzel szemben az időkéseletetés csökkentése a sejtek gyorsabb osztódását eredményezheti, amely a tumornövekedést tovább gyorsítja.

Ezen paraméterek tudatos szabályozása alapvető szerepet játszik a rákos megbetegedések kezelésében, mivel lehetőséget nyújt a sejtosztódási és sejthalálozási folyamatok befolyásolására.

9. Összegzés, saját eredmények

A dolgozat célja Ruth E. Baker és Röst Gergely késleltetett logisztikus egyenletének kiterjesztése volt a sejthalál lehetőségével, azaz kiegészítve a modellt a szaporodó és a mozgó sejtek halálozási rátáival.

Kiterjesztettem a modellt a megfelelő halálozási rátákkal úgy, hogy ez biológiailag is értelmezhető legyen.

Átalakítottam a rendszert egy skaláris nemlineáris funkcionál-differenciálegyenletté, amely diszkrét és elosztott késleltetéseket is tartalmaz, majd megmutattam hogy a kezdeti érték probléma jól definiált.

Meghatároztam a biológiailag értelmes megoldások fázisterét, és megmutattam hogy ez pozitív invariáns, így a megoldások globális létezése is adódik.

Meghatároztam a rendszer egyensúlyi helyzeteit és egy küszöbparamétert, amellyel meghatározhatjuk, hogy létezik-e a pozitív egyensúlyi helyzet, illetve az $x^* = 0$ egyensúlyi helyzet stabilitása is ugyanettől a küszöbparamétertől függ.

Ezután igazoltam, hogy a rendszer globális dinamikája szintén a küszöbparamétertől függ, amely eldönti hogy kihal-e a populáció vagy pedig perzisztens marad.

Megvizsgáltam az egyes biológiai paraméterek szerepét a globális dinamikában, és az eredményeket numerikus szimulációkkal illusztráltam.

10. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Röst Gergelynek, aki szakértelmével, értékes tanácsaival segített végig a dolgozatom elkészítése során.

Szüleimnek is köszönettel tartozom, akik mindig hittek bennem és bátorítottak a tanulmányaim során. Köszönöm, hogy mindig a legerősebb támaszaim voltatok az életemben.

Végezetül, de nem utolsósorban szeretnék köszönetet mondani Máténak, hogy mindig mellettem álltál, és hogy bátorítottál a nehéz pillanatokban.

Hivatkozások

- [1] R. E. Baker and G. Röst, *Global Dynamics of a Novel Delayed Logistic Equation Arising from Cell Biology*, Journal of Nonlinear Science, **30** (2020): 397–418. DOI: 10.1007/s00332-019-09577-w.
- [2] Hal Smith, *An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to the Life Sciences*, Texts in Applied Mathematics, Volume **57**, Springer Science+Business Media, New York, 2010. ISBN: 978-1-4419-7645-1, DOI: 10.1007/978-1-4419-7646-8.
- [3] Yang Kuang, *Delay Differential Equations: With Applications in Population Dynamics*, Mathematics in Science and Engineering, Volume **191**, Academic Press, San Diego, CA, 1993. ISBN: 0-12-427610-5.
- [4] Nicolas Bacaër, *A Short History of Mathematical Population Dynamics*, Springer, Berlin, 2011.
- [5] G. E. Hutchinson, *Circular Causal Systems in Ecology*, Annals of the New York Academy of Sciences, **50** (1948): 221–246.
- [6] W. S. C. Gurney, S. P. Blythe, and R. M. Nisbet, *Nicholson’s Blowflies Revisited*, Nature, **287**(5777) (1980): 17–21.
- [7] J. Arino, L. Wang, and G. S. Wolkowicz, *An Alternative Formulation for a Delayed Logistic Equation*, Journal of Theoretical Biology, **241**(1) (2006): 109–119.
- [8] J. L. Readshaw and W. R. Cuff, *A Model of Nicholson’s Blowfly Cycles and Its Relevance to Predation Theory*, Journal of Animal Ecology, **49** (1980): 1005–1010.