
Procesy stochastyczne i ich zastosowania w modelach biofizycznych

Ewa Gudowska-Nowak

Streszczenie

Metody teorii procesów stochastycznych są współcześnie jednym z najbardziej rozwiniętych narzędzi badawczych w opisie dynamiki układów złożonych. W niniejszym wykładzie przedstawiony jest zarys teorii procesów losowych ze szczególnym omówieniem podstawowych własności tzw. dyfuzyjnych procesów Markowa na przykładzie matematycznej idealizacji ruchów Browna w ujęciu stochastycznych równań różniczkowych, zaproponowanym przez Paula Langevina i Mariana Smoluchowskiego. W dyskusji nad rolą fluktuacji wewnętrznych i szumów środowiskowych w układach nieliniowych opisana jest klasa zjawisk nazwanych popularnie "przejściami wymuszonymi szumem" oraz wykazana konstruktywna, porządkująca rola fluktuacji w ewolucji czasowej naturalnych układów dynamicznych na przykładach modelu wzrostu nowotworu i populacyjnych modeli genetycznych.

1.1. Procesy losowe: wprowadzenie

Przestrzeń probabilistyczną W tworzy trójka $\{\Omega, \mathcal{F}, P\}$ z pewnym niepustym zbiorem Ω (przestrzeń próbek, zbiór stanów elementarnych), σ -algebrą zdarzeń \mathcal{F} utworzoną z podzbiorów zbioru Ω oraz pewną miarą (funkcją) $P : \mathcal{F} \rightarrow [0, 1]$ o własnościach

1. Przestrzeń Ω zawiera wszystkie możliwe zdarzenia elementarne ω :
 $\Omega = \{\omega | \omega \in \Omega\}$.

2. σ -algebra \mathcal{F} jest zbiorem wszystkich analizowanych zdarzeń A :
 $\mathcal{F} = \{A | A \subseteq \Omega, A \in \mathcal{F}\}$, takich, że
- $\emptyset \in \mathcal{F}$
 - jeśli $A \in \mathcal{F}$, to także $A^c \equiv \Omega \setminus A \in \mathcal{F}$
 - jeżeli $A_1, A_2, \dots \in \mathcal{F}$, to $\bigcup_{i=1}^{\infty} A_i \in \mathcal{F}$
3. Miara prawdopodobieństwa P przypisuje prawdopodobieństwo $P(A)$ każdemu zdarzeniu $A \in \mathcal{F}$, przy czym
- $P(\Omega) = 1$
 - $P(\emptyset) = 0$
 - dla parami rozłącznych $A_1, A_2, \dots, A_k \in \mathcal{F}$ (tj. takich, że $A_i \cap A_j = \emptyset$ dla $i \neq j$), $P(\bigcup_{i=1}^{\infty} A_i) = \sum_{i=1}^{\infty} P(A_i)$ (przeliczalna addytywność)

Dowolną zmienną losową X można przedstawić jako funkcję $X(\omega)$ zdarzenia elementarnego ω należącego do przestrzeni próbek. Rodzinę zmiennych losowych $\{X(t) : t \in T\}$ indeksowanych parametrem t należącym do zbioru T nazywamy procesem stochastycznym. Najczęściej T jest odcinkiem (ograniczonym lub nie, domkniętym, otwartym lub jednostronnie otwartym) - wówczas t uważa się za "chwile czasu", a $X(t) = x$ za wartość procesu stochastycznego w danej chwili t . Zbiór możliwych wartości $X(t)$ może być przestrzenią mierzalną [1–3] i zwykle tworzy jedno - lub wielowymiarową przestrzeń euklidesową, którą nazywamy przestrzenią fazową (odpowiednio funkcje $X(t, \omega)$ odpowiadające ustalonemu ω nazywane są wtedy trajektoriami albo realizacjami procesu). Zadanie gęstości prawdopodobieństwa $p(x)$ zmiennej X pozwala obliczyć wartości oczekiwane dowolnej funkcji tej zmiennej. W szczególności, definiując proces stochastyczny jako $Y_X(t) = f(X, t)$ (wielkość $Y_x(t) = f(x, t)$ jest wówczas odpowiednio realizacją tego procesu [1]), wartość średnią obliczamy ze wzoru

$$E[Y(t) = f(x, t)] \equiv \langle Y(t) \rangle = \int f(x, t)p(x)dx. \quad (1.1)$$

W powyższej formule funkcja gęstości rozkładu prawdopodobieństwa (PDF) spełnia warunek normalizacyjny, $\int p(x)dx = 1$, a całkowanie przebiega po całym zbiorze wartości zmiennej losowej x . W podobny sposób interpretować należy pojawiające się w dalszej części tego omówienia całki bez podanych granic (obszarów) całkowania.

Ogólnie gęstość prawdopodobieństwa przyjęcia przez proces $X(t)$ wartości x w chwili czasu t można zapisać jako "jednopunktowe" prawdopodobieństwo $p_1(x, t) = \int \delta(x - X(t))p(x)dx$. Podanie łącznej gęstości prawdopodobieństwa

$p_n(x_1, t_1; \dots; x_n, t_n)$, że $X(t)$ przyjmie wartość x_1 w chwili czasu t_1 , wartość x_2 w chwili czasu t_2 , itd. całkowiec charakteryzuje dany proces stochastyczny [1–3]. Dodatkowo, korzystając z definicji Bayes'a definiujemy prawdopodobieństwo warunkowe $p_{1|1}(x_2, t_2|x_1, t_1)$ przyjęcia przez proces wartości x_2 w chwili czasu t_2 , jeżeli w momencie t_1 jego wartość wynosiła x_1 (oznacza to, że spośród wszystkich realizacji procesu $X(t)$ wybieramy te, które w chwili czasu t_1 przechodziły przez "punkt" x_1). Ustalenie wartości procesu $X(t)$ w różnych poprzednich chwilach czasowych pozwala na ogólniejszą definicję prawdopodobieństwa warunkowego

$$\begin{aligned} & p_{m|n}(x_{n+1}, t_{n+1}; \dots; x_{n+m}, t_{n+m}|x_1, t_1; \dots; x_n, t_n) = \\ & = \frac{p_{n+m}(x_1, t_1; \dots; x_n, t_n; x_{n+1}, t_{n+1}; \dots; x_{n+m}, t_{n+m})}{p_n(x_1, t_1; \dots; x_n, t_n)}. \end{aligned} \quad (1.2)$$

Uogólnieniem funkcji charakterystycznej zmiennej losowej $\Phi(k) = \int e^{ikx} p(x) dx$ jest w przypadku procesów stochastycznych tzw. funkcjonał tworzący dla momentów [1–3]

$$G([k]) \equiv E[\exp(i \int_{-\infty}^{\infty} k(t) X(t) dt)], \quad (1.3)$$

który po rozwinięciu w szereg potęgowy względem k

$$G([k]) = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{i^m}{m!} \int k(t_1) \dots k(t_m) \langle X(t_1) \dots X(t_m) \rangle dt_1 \dots dt_m \quad (1.4)$$

pozwała na wyrażenie dowolnego momentu łącznego rozkładu zmiennych $X(t_1), \dots, X(t_k)$ jako współczynnika przy wyrazie $k(t_1) \dots k(t_k)$ w powyższym równaniu. Szczególną klasę procesów stochastycznych tworzą tzw. procesy Markowa, dla których zachodzi

$$p_{1|n-1}(x_n, t_n|x_1, t_1; \dots; x_{n-1}, t_{n-1}) = p_{1|1}(x_n, t_n|x_{n-1}, t_{n-1}), \quad (1.5)$$

gdzie $t_1 < t_2 < \dots < t_n$. Procesy takie są całkowiec scharakteryzowane przez "jednopunktową" funkcję PDF $p_1(x_1, t_1)$ oraz prawdopodobieństwo warunkowe $p_{1|1}(x_2, t_2|x_1, t_1)$, na przykład

$$\begin{aligned} p_3(x_3, t_3; x_2, t_2; x_1, t_1) & = p_2(x_1, t_1, x_2, t_2) p_{1|2}(x_3, t_3|x_2, t_2; x_1, t_1) \\ & = p_1(x_1, t_1) p_{1|1}(x_2, t_2|x_1, t_1) p_{1|1}(x_3, t_3|x_2, t_2). \end{aligned} \quad (1.6)$$

Scałkowanie powyższej tożsamości po x_2 i obustronne podzielenie przez $p_1(x_1, t_1)$ pozwala nam otrzymać (dla $t_1 < t_2 < t_3$) tzw. równanie Smoluchowskiego-Chapmana-Kołmogorowa, czyli tożsamość, którą muszą spełniać prawdopodobieństwa warunkowe (prawdopodobieństwa przejścia) procesu Markowa:

$$p_{1|1}(x_3, t_3|x_1, t_1) = \int p_{1|1}(x_3, t_3|x_2, t_2)p_{1|1}(x_2, t_2|x_1, t_1)dx_2. \quad (1.7)$$

O procesie $X(t)$ mówimy, że spełnia silny warunek Markowa [3], jeśli a) jest procesem Markowa, a ponadto b) rozkład zmiennych $X(t_1), X(t_2), \dots, X(t_m)$ jest identyczny z rozkładem $X(t_1 + \tau), X(t_2 + \tau), \dots, X(t_m + \tau)$ dla dowolnego (losowego) odcinka czasu τ .

Jednym z podstawowych procesów Markowa jest idealizacja tzw. ruchów Browna, w których zmienna $X(t)$ opisuje wypadkową współrzędną położenia ciężkiej cząstki poruszającej się w roztworze lekkich, losowo zderzających się z nią obiektów. W najprostszym przypadku jednowymiarowego ruchu wykonywanego na sieci, tzw. symetryczny (niewyróżniający kierunku ruchu) spacer losowy można opisać z użyciem sumy $Y_n = \sum_i^n x_i$ reprezentującej długość przebytej przez cząstkę drogi w n niezależnych statystycznie krokach o długości x_i losowanej z pewnego rozkładu. Rozkład sumy Y_n ma wówczas gęstość

$$p_{Y_n} = \int \dots \int \delta[y - (x_0 + x_1 \dots + x_n)]p(x_1) \dots p(x_n)dx_1 \dots dx_n, \quad (1.8)$$

z funkcją charakterystyczną daną przez $\Phi_{Y_n}(\omega) = \langle e^{i\omega Y_n} \rangle \equiv \Phi_x^n(\omega)$, gdzie

$$\Phi_x(\omega) = \int e^{i\omega x} \left(\frac{1}{2}\delta(x - \Delta x) + \frac{1}{2}\delta(x + \Delta x) \right) = \cos(\omega \Delta x) \quad (1.9)$$

Zakładając, że $n = t/\Delta t$, gdzie $\Delta t, \Delta x$ odpowiadają infinytezymalnym przyrostom czasu i drogi, średnią i drugi moment rozkładu zmiennej $Y_n = y$ możemy policzyć wprost z definicji funkcji charakterystycznej:

$$\langle y \rangle = 0 \quad \langle y^2 \rangle = \frac{t}{\Delta t} \Delta^2 x = \sigma^2 t. \quad (1.10)$$

Ponadto dla $\Delta t \rightarrow 0, \Delta x \rightarrow 0$ funkcja charakterystyczna uzbiegnia się do funkcji charakterystycznej rozkładu Gaussowskiego:

$$\begin{aligned} \Phi_{Y_n} &= [\cos(\omega \Delta x)]^{t/\Delta t} \approx \left(1 - \frac{\omega^2 \Delta^2 x}{2} + \dots \right)^{t/\Delta t} \\ &\rightarrow e^{-\frac{1}{2}\sigma^2 \omega^2 t}. \end{aligned} \quad (1.11)$$

Odwrotna transformata Fouriera $\mathcal{F}^{-1}[\Phi(\omega)] \equiv p(x, t)$ powyższego wzoru prowadzi do gęstości prawdopodobieństwa $p(x, t)$ spełniającego równanie dyfuzji Ficka:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(x, t) = \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} p(x, t). \quad (1.12)$$

Zauważmy, że tak zdefiniowany proces reprezentuje również klasę tzw. "łańcuchów Markowa", tj. procesów, dla których zbiór wartości przyjmowanych przez proces jest dyskretnym zbiorem stanów, podobnie jak sama zmienna czasowa. Prawdopodobieństwo, że w chwili $n + 1$ zmienna taka znajduje się w stanie j pod warunkiem, że w chwili n znajdowała się w stanie i podane jest przez jednokrokowe prawdopodobieństwo przejścia $P_{ij}^{n, n+1} = Pr\{X_{n+1} = j | X_n = i\}$. Dla stacjonarnych łańcuchów Markowa $P_{ij}^{n, n+1} = P_{ij}$ jest niezależne od n , a macierz \mathbf{P} wyznacza ewolucję układu

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} P_{00} & P_{01} & \cdots & P_{0q} \\ P_{10} & P_{11} & \cdots & P_{1q} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ P_{p0} & P_{p1} & \cdots & P_{pq} \end{pmatrix}$$

przy warunkach $P_{ij} \geq 0$ oraz $\sum_{j=0}^{\infty} P_{ij} = 1$. Dla jednowymiarowego błędzenia przypadkowego macierz przejścia przyjmuje postać

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} r_0 & p_0 & 0 & 0 & \cdots \\ q_1 & r_1 & p_1 & 0 & \cdots \\ 0 & q_2 & r_2 & p_2 & \cdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \\ & & 0 & q_i & r_i & p_i & 0 \\ & & \ddots & & & & \ddots \end{pmatrix}$$

gdzie $q_i + p_i + r_i = 1$, $p_0 \geq 0$, $r_0 \geq 0$, $r_0 + p_0 = 1$. Przyjmując, że $X_n = i$, dla $i \geq 1$ prawdopodobieństwa przejścia dane są odpowiednio przez $Pr\{X_{n+1} = i + 1 | X_n = i\} = p_i$, $Pr\{X_{n+1} = i - 1 | X_n = i\} = q_i$, $Pr\{X_{n+1} = i | X_n = i\} = r_i$ i łącznie określają przebieg procesu.

1.2. Łańcuchy Markowa: zastosowanie w genetyce i radiobiologii

Łańcuchy Markowa są często wykorzystywane w modelowaniu genetycznym [4] przy określaniu fluktuacji w częstotliwości występowania danego genu pod

wpływem działania środowiskowego dryfu, spontanicznej mutacji i sił selekcji. Załóżmy, że haploidalna populacja rodzicielska zawiera N genów o allelach typu A i a , przy czym liczba osobników posiadających allel A wynosi i . W kolejnej generacji, przy założeniu, że liczba osobników nie zmienia się, odpowiednie prawdopodobieństwa wystąpienia alleli A i a rządzone są rozkładem Bernoulliego, t.j. macierz przejścia ma postać

$$Pr\{X_{n+1} = j | X_n = i\} = P_{ij} = \binom{N}{j} p_i^j q_i^{N-j}. \quad (1.13)$$

Fracja alleli typu A i a zmienia się pod wpływem mutacji $A \rightleftharpoons a$ występujących z prawdopodobieństwami α ($A \rightarrow a$) i β ($a \rightarrow A$). W następnej generacji oczekiwane frakcje typu A i a wynoszą odpowiednio $(\frac{i}{N})(1 - \alpha) + (1 - \frac{i}{N})\beta$ i $(\frac{i}{N})\alpha + (1 - \frac{i}{N})(1 - \beta)$. Jeśli dodatkowo przeżywalność typów A i a podlega selekcji (n.p. w populacji potomstwa typ A góruje nad typem a w stosunku $(1 + s) : 1$), oczekiwana frakcja A zmienia się zgodnie z równaniem 1.13, przy czym p_i wynosi

$$p_i = \frac{(1 + s)[i(1 - \alpha) + (N - i)\beta]}{(1 + s)[i(1 - \alpha) + (N - i)\beta] + [i\alpha + (N - i)(1 - \beta)]}. \quad (1.14)$$

Innym przykładem szerokiego zastosowania modelowania stochastycznego jest użycie złożonych procesów Poissona w radiobiologii [5–7]. DNA jest najbardziej promieniowrażliwą strukturą komórki eukariotycznej, odpowiedzialną za przechowywanie informacji genetycznej. Destrukcja DNA uruchamia w komórce procesy naprawcze, których wydajność może być istotnie ograniczona lub niemożliwa, jeśli powstałe uszkodzenia (wywołane jonizacją przecięcia podwójnej nici DNA) są zmasowane na odległościach rzędu nanometrów. Skutkiem wadliwych napraw DNA w komórce są zaburzenia w liczbie i budowie chromosomów, tj. aberracje chromosomalne. Mutacje chromosomalne powstające w ściśle określonym punkcie chromosomu na skutek bezpośredniego bądź pośredniego działania promieniowania jonizującego są zwykle zmianami nieodwracalnymi, mogą prowadzić do śmierci komórki bądź inicjacji procesów nowotworowych. Z tego powodu, badania radiobiologiczne mają fundamentalne znaczenie dla zrozumienia skutków oddziaływania promieniowania jonizującego z organizmami żywymi. Są też kluczowym elementem planowania terapii nowotworowej opartej na wiązках molekularnych oraz oceny naturalnego ryzyka radiologicznego, np. w załogowych lotach kosmicznych.

Niech zmienna przypadkowa X_i odpowiada liczbie aberracji powstałych w wyniku uderzenia w jądro komórkowe i -tej cząsteczki promieniowania jonizującego (np. fotonu, cząstki α , protonu lub jonu). Zakładając, że akty jo-

nizacji ośrodka biologicznego wywołane bombardowaniem jądra przez kolejne cząsteczki są wzajemnie niezależne, całkowitą liczbę powstałych aberracji możemy przedstawić jako sumę przypadkową niezależnych wkładów $Y_N = \sum_{i=0}^N X_i$, w której liczba N (reprezentująca na ogół zależną od czasu liczbę uderzeń cząsteczek jonizujących w jądro komórkowe) jest również zmienną przypadkową [4–6]. Funkcja generująca momenty dla zmiennej N ma postać $\Phi_N(s) \equiv E(s^N) = \sum_{n=0}^{\infty} P(N = n)s^n$, gdzie $\Phi : \mathcal{R} \rightarrow \mathcal{R}$ oraz s jest argumentem funkcji Φ . Przyjmujemy, że X_i są zmiennymi typu i.i.d (wzajemnie niezależne, losowane z identycznego rozkładu), dla których funkcja generująca $\Phi_{X_i}(s) = E(s^{X_i}) = \sum_{k=0}^{\infty} P(X_i = k)s^k$. Reguła Bayes'a oraz niezależność składników X_i pozwalają na wyrażenie funkcji generującej momenty zmiennej Y_N w postaci

$$\Phi_{Y_N}(s) = E(s^{Y_N}) = \sum_{n=0}^{\infty} \Phi_{X_i}^n(s)P(N = n) = \Phi_N(\Phi_{X_i}(s)). \quad (1.15)$$

Przez różniczkowanie $\Phi_{S_N}(s)$ i podstawienie $s = 0$, możemy otrzymać informację o rozkładzie sumy przypadkowej Y_N :

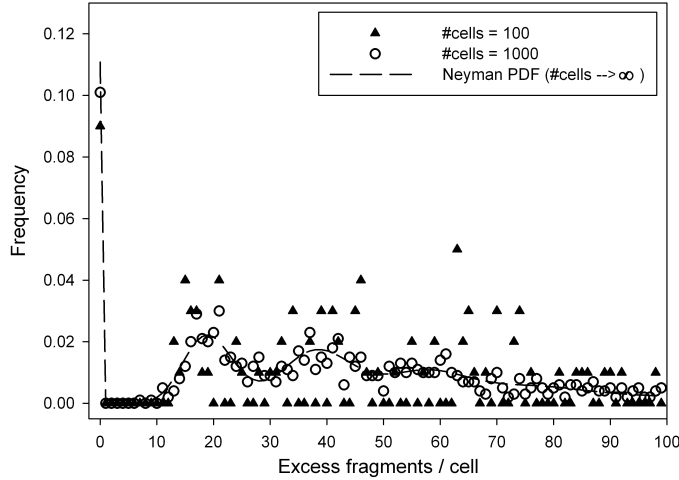
$$P(S_N = k) = \frac{F_{S_N}^{(k)}(s)}{k!} \Big|_{s=0}. \quad (1.16)$$

Znając $P(N = n)$, dla $k = 0$ powyższe równanie przyjmuje postać

$$\begin{aligned} P(S_N = 0) &= \sum_{n=0}^{\infty} P(N = n) \left(\sum_{j=0}^{\infty} P(X_i = j)0^j \right)^n \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} P(N = n) (P(X_i = 0))^n. \end{aligned} \quad (1.17)$$

Oczywiście dla znanego rozkładu $P(Y_N = k)$ (np. otrzymanego z doświadczalnie wyznaczonych histogramów częstotliwości występowania aberracji w analizowanej próbce komórek) i przy założeniu znajomości rozkładu $P(N = n)$ (określającego charakterystykę procesu uderzeń w tarczę promieniowania jonizującego), rekurencyjne użycie wzoru (1.17) pozwala na określenie $P(X_i = x)$ dla $x = 0, 1, 2, \dots$. Na przykład, z wyprowadzenia $P(X_i = 0)$ oraz $P(X_i = 1)$ z równania (1.17), w kolejnym kroku możemy oszacować

$$P(S_N = 1) = P(X_i = 1) \sum_{n=1}^{\infty} nP(N = n) (P(X_i = 0))^{n-1}. \quad (1.18)$$



Rysunek 1.1: Przykład rozkładu Neymana wysymulowanego w postaci sumy przypadkowej. Liczba składników sumy losowana jest z rozkładu Poissona o średniej $\lambda = 2.2$, zaś wtórny (statystycznie niezależny od rozkładu liczby elementów sumy) rozkład składników dany jest rozkładem Poissona o parametrze $\mu = 19.4$. Otrzymany histogram odpowiada modelowi rozkładu przecięć chromatyny pod wpływem ekspozycji komórek na promieniowanie jonizujące. Fluktuacje częstotliwości obserwowanych fragmentów na komórkę zależą od liczby komórek, dla której analizowany jest rozkład. Przy 1000 komórek poddanych analizie statystyczne fluktuacje rozkładu są znacznie mniejsze niż w przypadku 10-krotnie niższej populacji komórek. Istotną charakterystyką tego rozkładu jest jego wielomodalność: pik w okolicach zera odzwierciedla populację nietrafionych komórek, w których nie rozwijają się aberracje (brak nadmiarowych fragmentów chromatyny); kolejne lokalne maksimum rozkładu wskazuje na subpopulację trafionych komórek, w których obserwowane są fragmenty uszkodzonej chromatyny [5–7].

Zakładając, że $E(N) = \lambda$ jest średnią liczbą uderzeń cząsteczek jonizujących w jądro komórkowe, $Var(N) = \tau^2$ - wariancją tego rozkładu, a $E(X_i) = \mu$ - średnią liczbą aberracji powstałych w wyniku pojedynczego trafienia wyznaczoną z wariancją $Var(X_i) = \sigma^2$, średnią i wariancją rozkładu zmiennej Y_N dostajemy z równania (1.15):

$$E(S_N) = \frac{dF_{S_N}}{ds}(1) = \mu\lambda, \quad (1.19)$$

$$Var(S_N) = \frac{d^2 F_{S_N}}{ds}(1) + \frac{dF_{S_N}}{ds}(1) - \left(\frac{dF_{S_N}}{ds}(1) \right)^2 = \lambda\sigma^2 + \mu^2\tau^2. \quad (1.20)$$

W praktyce, rozkłady cząstek jonizujących padających na biologiczną tarczę (jądro komórkowe) są dobrze aproksymowane statystyką Poissona [4–7] z charakterystycznym parametrem średniej liczby trafień $E(N) = \lambda$ związanym z intensywnością energii rozproszonej w tarczy. W konsekwencji (patrz rys.(1.1)) formuła (1.15) może być zapisana w postaci reprezentatywnej dla tzw. statystyki Neyman'a [5–7], dla której

$$\Phi_{Y_N}(s) = e^{-\lambda(1-\Phi_{X_i}(s))}. \quad (1.21)$$

Przedstawione tu pokrótce podejście pozwala dowieść [6, 7], że obserwowane rozkłady uszkodzeń odzwierciedlają strukturę śladu (rozkład jonizacji) użytych do napromienienia wiązek molekularnych. Klasteryzacja przecięć podwójnoniciowych, w tym charakterystyczne rozkłady długości powstałych fragmentów DNA mogą być zrozumiane i przewidziane (np. z użyciem modeli Monte Carlo, [7]) przez konwolucję formy deponowanej w środowisku energii ze spodziewanym skutkiem biologicznym, oszacowanym na podstawie analizy uszkodzeń produkowanych przez fotony. Ponadto, obserwowane w populacjach naświetlanych komórek opóźnienie kinetyki cyklu mitotycznego jest skorelowane z liczbą aberracji wygenerowanych w komórce. Otrzymane tą drogą wyniki służą do poprawnego wprowadzenia parametrycznej miary względnej skuteczności biologicznej jonów i stanowią dziś ważny wkład w poprawę modeli efektywnej dawki w terapii protonowej i jonowej.

1.3. Proces dyfuzji Markowa

Ciągły w czasie proces stochastyczny o silnych własnościach markowowskich, którego realizacje (trajektorie) $X(t)$ są niemal zawsze ciągłymi funkcjami t nosi nazwę procesu dyfuzji [4, 8, 9]. Zauważmy, że większość procesów Markowa, w tym np. proces Poissona spełniają własność

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} Pr\{|X(h) - x| > \epsilon | X(0) = x\} = \lambda(x, \epsilon) \quad (1.22)$$

z nieujemną funkcją $\lambda(x, \epsilon)$. W przeciwieństwie do tej obserwacji, każdy proces dyfuzji stochastycznej spełnia następujący warunek Dynkina [4]: Dla każdego $\epsilon > 0$

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} Pr\{|X(h) - x| > \epsilon | X(0) = x\} \rightarrow 0, \quad \epsilon > 0 \quad (1.23)$$

co sugeruje, że w procesie takim duże zmiany (przyrosty) przekraczające ustaloną wartość ϵ są mało prawdopodobne na dostatecznie krótkich przedziałach czasowych. Wartości średniej i wariancji infinitesimalnych przyrostów $\Delta_h X(t) \equiv X(t+h) - X(t)$ w procesie dyfuzji spełniają warunki:

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} E[\Delta_h X(t) | X(t) = x] = f(x, t) \quad (1.24)$$

oraz

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} E[(\Delta_h X(t))^2 | X(t) = x] = \sigma^2(x, t). \quad (1.25)$$

Występujące tu funkcje $f(x, t)$ oraz $\sigma^2(x, t)$ noszą odpowiednio miano infinitesimalnych współczynników dryfu i dyfuzji. Pomocnym przy analizie asymptotycznej zbieżności do procesów dyfuzji jest lemat uwzględniający warunki Dynkina: Jeśli standardowy proces spełnia wymaganie [4, 9].

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} E[(\Delta_h X(t))^p | X(t) = x] = 0 \quad (1.26)$$

dla pewnego $p > 2$ w zakresie jednorodnych zmiennych $x \in (l, r)$ oraz dla $t \in [0, N]$, to spełniony jest także warunek Dynkina (1.23). Wiele pokrewnych procesów do pewnego oryginalnego procesu dyfuzji Markowa $\{X(t), t > 0\}$ można wyprowadzić używając transformacyjnej formuły Ito [4] z użyciem ściśle rosnącej funkcji $g(X(t)) = Y(t)$. Jeśli proces $\{X(t), t > 0\}$ jest dyfuzją o parametrach dryfu $f(x, t)$ i dyfuzji $g^2(x, t)$, to $Y(t)$ definiuje pochodny proces dyfuzji o parametrach infinitesimalnych

$$\begin{aligned} f_Y(y) &= \frac{1}{2} \sigma^2(x) g''(x) + f(x) g'(x) \\ \sigma_Y^2(y) &= \sigma^2(x) [g'(x)]^2 \end{aligned} \quad (1.27)$$

Dla przykładu rozważmy wcześniej omówiony model genetyczny, w którym przeskalowujemy odpowiednio parametry sił mutacji i selekcji: $\alpha = \tilde{\alpha}/N$, $\beta = \tilde{\beta}/N$, $s = \gamma/N$ definiując jednocześnie $Y_N(\tau) = \frac{X([N\tau])}{N}$. Tym samym proces $Y_N(\tau)$ opisuje frakcję alleli typu A w badanej populacji dla czasów $N\tau$. Analiza przyrostów $\Delta Y_N(\tau, h) \equiv \frac{X([N\tau+1]) - X([N\tau])}{N}$ pozwala na oszacowanie zbieżności

$$\begin{aligned} \sigma_y^2(y) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} E[(\Delta_N Y_N(\tau, h))^2 | Y_N(\tau) = y] = y(1-y) \\ f_Y(y) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} E[\Delta_N Y_N(\tau, h) | Y_N(\tau) = y] = -\tilde{\alpha}y + (1-y)\tilde{\beta} + \gamma y(1-y) \end{aligned} \quad (1.28)$$

gdzie $h = 1/N$. Zatem odpowiednie przeskalowanie dyskretnych procesów Markowa (łańcuchów Markowa, czy gałązkowych procesów typu "urodzin i śmierci") prowadzi do procesów dyfuzji stochastycznej. Definiując $P(t, x, y) = Pr\{X(t) \leq y | X(0) = x\}$, $p(t, x, y) = dP(t, x, y)/dt$ i używając równania Smoluchowskiego-Chapmana-Kolmogorova

$$P(t_1 + t_2, x, y) = \int_{\Omega} P(t_1, z, y)P(t_2, x, z)dz, \quad (1.29)$$

przy założeniu, że badane prawdopodobieństwo $P(t + \tau, x, y)$ różni się niewiele od $P(t, x, y)$ dla dostatecznie krótkich przyrostów czasu τ , możemy wyprowadzić dyfuzyjne równanie ewolucji na funkcję gęstości rozkładu prawdopodobieństwa $p(t, x, y)$:

$$\frac{\partial p(t, x, y)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial y}(f(y, t)p(t, x, y)) + \frac{1}{2}\frac{\partial^2}{\partial y^2}(\sigma^2(y, t)p(t, x, y)). \quad (1.30)$$

Powyższe (adwansowane) równanie Fokkera-Plancka stowarzyszone jest z cofniętym w czasie równaniem Kolmogorowa:

$$\frac{\partial p(t, x, y)}{\partial t} = f(x, t)\frac{\partial}{\partial x}p(t, x, y) + \frac{1}{2}\sigma^2(x, t)\frac{\partial^2}{\partial x^2}p(t, x, y). \quad (1.31)$$

1.4. Równanie Langevina: Dynamika układu stymulowana szumami środowiskowymi

Biorąc pod uwagę charakter zmian przyrostów położenia w procesie dyfuzji stochastycznej, możliwe jest fenomenologiczne opisanie ruchu z użyciem stochastycznego równania różniczkowego (równania Langevina):

$$dx = f(x, t) + \sigma(x, t)dW(t) \quad (1.32)$$

gdzie $dW(t)$ oznacza infinitezymalny, podlegający statystyce Gaussa przyrost procesu Wienera, dla którego $\langle W(t) \rangle = 0$ oraz $\langle W(s)W(t) \rangle = \min(t, s)$, zaś rozumiana w sensie uogólnionym pochodna czasowa jest idealizacją "białego szumu Gaussa", $\xi(t) \propto \dot{W}(t)$. Kluczowym w interpretacji rozwiązań równania Langevina jest zrozumienie całki stochastycznej [8, 10] postaci $\int_0^t \sigma(s)dW(s)$, której oszacowanie zależy od wyboru pośredniego punktu podziału odcinka czasu $\tau_i = \alpha t_i + (1 - \alpha)t_{i-1}$, $0 \leq \alpha \leq 1$. Wybór $\alpha = 0$ lub odpowiednio $\alpha = 1/2$ prowadzi do całek stochastycznych w interpretacji Ito ($\alpha = 0$) lub Stratonovicha ($\alpha = 1/2$). Należy podkreślić, że z matematycznego punktu widzenia wybór taki jest całkowicie arbitralny [4, 9–11] i zależy ściśle od wyboru modelu badanego zjawiska. W przypadku szumów kolorowych, których przyrosty w czasie

są skorelowane, można dowieść asymptotycznie (dla znikających czasów korelacji szumu) zbieżności procesu do dyfuzji stochastycznej spełniającej równanie Langevina w interpretacji Stratonovicha [12]. Przyrosty dx opisane równaniem (1.32) mają rozkład, którego gęstość spełnia równania Fokkera-Plancka (FPE) i Kolmogorova (KE), przy czym w interpretacji Stratonovicha multiplikatywny charakter szumu w równaniu (1.32) prowadzi do zmodyfikowanego członu dryfu $f_S(x, t) = f(x, t) + \frac{1}{2}\sigma'(x, t)\sigma(x, t)$, gdzie $\sigma'(x, t) = \partial_x\sigma(x, t)$.

Wpływy szumów środowiskowych na ewolucję układu dynamicznego mogą być prześledzone w analizie rozwiązań stochastycznych równań różniczkowych (bądź odpowiadających im równań dyfuzji FPE i KE). Założmy, że deterministyczna siła dryfu ma postać $f(x, t) = h(x) + \lambda_t g(x)$, t.j. jest zależna od pewnego parametru λ podlegającemu czasowym fluktuacjom przypadkowym opisanym białym szumem Gaussowskim $\lambda_t = \lambda + \sigma\xi(t)$, co prowadzi do równania Langevina

$$dx = [h(x) + \lambda g(x)]dt + \sigma g(x) \circ dW_t \quad (1.33)$$

gdzie σ jest miarą intensywności szumu $\xi(t)$, a całka drugiego członu w powyższym równaniu interpretowana jest w sensie Stratonovicha. Równanie FPE stowarzyszone z równaniem Langevina przyjmuje wówczas postać

$$\frac{\partial p(t, x, y)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial y} \left[f(y, t) + \frac{\sigma^2}{2} g'(y)g(y) \right] p(t, x, y) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial y^2} (\sigma^2(y, t)p(t, x, y)) \quad (1.34)$$

i przy założeniu znikania strumienia prawdopodobieństwa na granicach przedziału określoności badanego procesu dyfuzji prowadzi do długoczasowych rozwiązań stacjonarnych ($p_s(y) \equiv \lim_{t \rightarrow \infty} p(t, x, y)$) danych wzorem

$$p_s(y) = \mathcal{N} g^{-1}(y) \exp \left(\frac{2}{\sigma^2} \int^y \frac{f(u)}{g^2(u)} du \right) \quad (1.35)$$

z normalizacją \mathcal{N} . W wielu sytuacjach modelowych modalność i kształt funkcji stacjonarnego rozkładu prawdopodobieństwa $p_s(y)$ zmienia się w zakresie zmienności intensywności szumu σ . Dla przykładu, przeanalizujemy powtórnie model genetyczny z parametrami mutacji $\tilde{\alpha} = \tilde{\beta} = 1/2$:

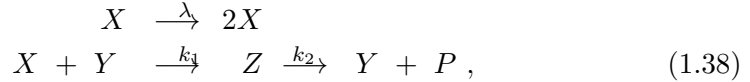
$$dx = \left[\frac{1}{2} - x + \gamma x(1-x) \right] dt + \sigma x(1-x) \circ dW_t \quad (1.36)$$

Stacjonarne rozwiązanie równania FPE przyjmuje wówczas postać [9]

$$p_s(y) = \mathcal{N} y^{-1}(1-y)^{-1} \exp \left(\frac{2}{\sigma^2} \left[-\frac{1}{2y(1-y)} - \gamma \ln \left(\frac{1-x}{x} \right) \right] \right). \quad (1.37)$$

Jeśli średnia wartość parametru selekcji $\gamma = 0$, funkcja $p_s(y)$ zmienia się z jednomodalnego rozkładu symetrycznego wokół $y = 1/2$ dla wartości $\sigma^2 < 4$ do dwumodalnego rozkładu z ekstremami w punktach $y_{1,2} = 1/2(1 \pm [1 - 4/\sigma^2]^{1/2})$ dla $\sigma^2 > 4$. Ta zmiana kształtu rozkładu gęstości prawdopodobieństwa oraz pojawienie się nowych ekstremów nieistniejących dla rozwiązań deterministycznych problemu $dx = f(x, t)dt$, a wymuszonych obecnością sił fluktuacyjnych w układzie, klasyfikowana jest jako zmiana stanu generowana szumem. Obecność szumów środowiskowych jest zatem istotnym elementem decydującym o pojawianiu się nowych rozwiązań stacjonarnych w ewolucji układu dynamicznego i może wpływać na zmianę kierunkowości procesów przez zmianę względnej stabilności stanów stacjonarnych.

Jako przykład, omówmy pokrótce tzw. model wzrostu populacji komórek nowotworowych rozwijającej się w konkurencji do naturalnych procesów obronnych organizmu (odpowiedź immunologiczna). Schemat kinetyczny modelu [9, 13–15] można przedstawić w postaci:



gdzie X oznacza liczbę komórek nowotworowych zaś Y etykietuje komórki układu odpornościowego, które przed erydykacją komórek nowotworowych tworzą w pierw kompleks Z ze zwalczaną komórką. W wyniku procesu "trawienia" nowotworu, komórki układu immunologicznego wracają do puli komórek Y , a obumarłe komórki nowotworowe zasilają nieaktywną grupę P . Liczba komórek $Y + Z + E$ pozostaje stała. Wprowadzając zamianę zmiennych

$$x = \frac{k_1 x}{k_2}, \quad \theta = \frac{k_2}{k_1}, \quad \beta = \frac{k_1 E}{\lambda}, \quad t = \lambda t, \quad (1.39)$$

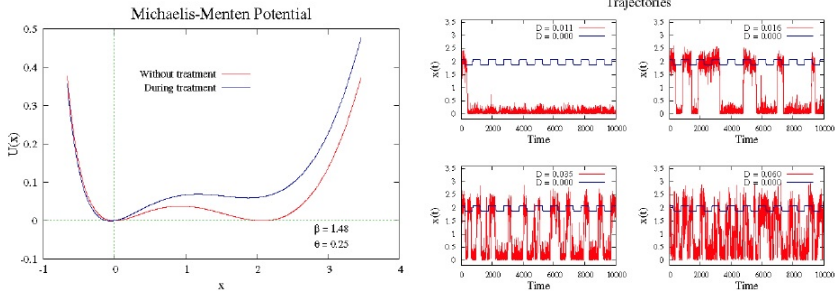
powyższy schemat kinetyczny można sprowadzić do równania Langevina z addytywnym, białym szumem Gaussa o intensywności D , reprezentującym przypadkowe zmiany koncentracji x pod wpływem czynników środowiskowych:

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{dU(x)}{dx} + \xi(t), \quad (1.40)$$

gdzie

$$U(x) = -\frac{x^2}{2} + \frac{\theta x^3}{3} + \beta x - \beta \ln(x + 1), \quad (1.41)$$

Rysunek (1.3) przedstawia kształt funkcji $U(x)$ wyznaczającej deterministyczny dryf (uogólnioną siłę) w równaniu dynamicznym (1.40). Wzajemne położenie stanów stacjonarnych badanego układu może ulec zmianie pod wpływem akcji



Rysunek 1.2: Kształt pseudo-potencjału (lewy panel, czerwona linia) $U(x)$ dla parametrów $\beta = 1.48$, $\theta = 0.25$ modelu wzrostu nowotworu. Niska ($x = 0$) i niezerowa ($x \approx 2.13$) koncentracja komórek nowotworowych reprezentowana są przez dwa minima niemal symetrycznego potencjału. Przy włączonej terapii odbywającej się cyklicznie w czasie, kształt potencjału ulega zmianie, a stan $x \approx 2.13$ traci stabilność w stosunku do stanu o zerowej koncentracji komórek nowotworowych. Prawy panel: stochastyczne i deterministyczne trajektorie modelu. Przy zerowej intensywności szumu $D = 0$ trajektoria zlokalizowana jest w stanie o niezerowej koncentracji nowotworu (prawe minimum potencjału). Dodatkowy słaby szum środowiskowy ($D = 0.011$) prowadzi do spontanicznej ekstynkcji populacji komórek nowotworowych. Dalszy wzrost intensywności szumu ($D = 0.016$) skutkuje nawrotem choroby z pojawieniem się efektu rezonansu stochastycznego dla $D = 0.035$ [13].

terapeutycznej (np. naświetlania), która prowadzona jest cyklicznie w czasie, co modelowane jest dodatkowym wkładem do pseudo-potencjału

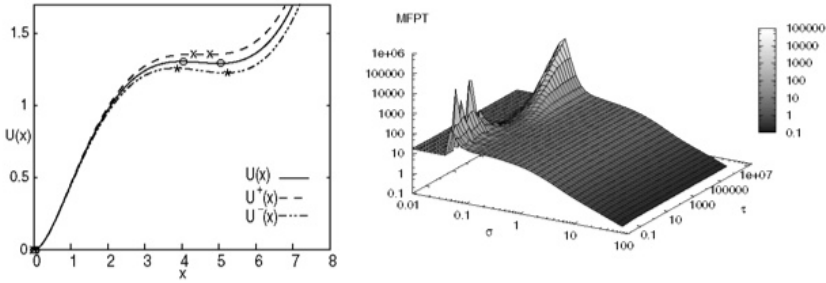
$$U_d(x, t) = Ax[1 - \Theta(\cos(2\pi\nu t))]. \quad (1.42)$$

W rezultacie opisujące proces równanie Langevina przyjmuje postać

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\frac{d(U(x) + U_d(x, t))}{dx} + \xi(t) \\ &= x(1 - \theta x) - \frac{\beta x}{x + 1} - A[1 - \Theta(\cos(2\pi\nu t))] + \xi(t) \end{aligned}$$

Analiza rozwiązań tego układu ze względu na zakres zmienności parametrów i intensywności szumów przypadkowych pozwala na określenie warunków, w których mogą pojawić się niepożądane, periodyczne nawroty choroby. Jeśli dodatkowo założymy, że przedmiotem modelowania jest wzmocnienie bądź osłabienie akcji immunologicznej (co reprezentowane jest skorelowaną w czasie zmianą wysokości bariery pomiędzy stanami bliskiej zeru i niezerowej koncentracji

komórek nowotworowych – patrz rysunek (1.3)), w dynamicznym zachowaniu układu pojawią się efekty wzmocnienia stabilności stanu metastabilnego oraz rezonansowego dostrojenia do akcji szumu. W tym ostatnim przypadku, przy pewnym wyborze zakresu zmienności parametrów [16] widoczna jest synergia czasu korelacji τ szumu bariery potencjału oraz intensywności σ fluktuacji środowiskowych $\xi(t)$.



Rysunek 1.3: Lewy panel: potencjał dla modelu nowotworu (1.38). Gwiazdkami, kółkami i krzyżykami oznaczono minima i maksima trzech konfiguracji dla różnych wartości dwustanowego szumu moltiplicatywnego w parametrze β . Prawy rysunek przedstawia współlistnienie efektu wzmocnienia stabilności w obecności szumu (NES) oraz rezonansowej aktywacji (RA) na trójwymiarowym wykresie średniego pierwszego czasu przejścia (MFPT) zaprezentowanego w funkcji intensywności szumu dychotomicznego σ oraz jego czasu korelacji τ . Wydłużenie czasu ucieczki trajektorii ze stanu metastabilnego potencjału dowodzi wzmocnienia stabilności tego stanu w obecności szumu. Z kolei dla pewnych wartości intensywności szumu addytywnego i czasu korelacji fluktuacji bariery obserwowane jest minimum w funkcji MFPT - dostrojenie się układu do tych warunków skutkuje najkrótszym czasem ucieczki ze stanu metastabilnego, [13, 16].

1.5. Podsumowanie

Fluktuacje i procesy stochastyczne stanowią dzisiaj spójny fragment fizyki statystycznej i termodynamiki nierównowagowej. Analiza stochastycznych równań różniczkowych oraz równań transportu dyfuzyjnego dostarcza narzędzi opisu różnorodnych procesów dynamicznych, w których czynnik probabilistyczny w istotny sposób wpływa na ewolucję układu. Współcześnie analiza stochastyczna szeregiem czasowych znajduje zastosowania w finansach, analizie i detekcji

sygnału, opisie kinetyki chemicznej, teorii informacji, neurobiologii, modelowaniu biofizycznym i socjologicznym. Najbardziej poruszającym elementem tych zastosowań jest dowiedziona konstruktywna rola fluktuacji i szumów w tworzeniu nowych ścieżek ewolucji układów dynamicznych, w których obecność przypadkowych fluktuacji może generować nowe stany stacjonarne i prowadzić do spontanicznego tworzenia się struktur uporządkowanych.

Podziękowania

Autorka składa podziękowania swoim współpracownikom i przyjaciołom: Bartkowi Dybcowi, Ani Ochab-Marcinek, Joasi Deperas-Standyło, Sylvii Ritter, Łukaszowi Kuśmierzowi, Alessandro Fiasconaro i Bernardo Spagnolo.

Autor

Ewa Gudowska-Nowak

Centrum Badań Systemów Złożonych im. Marka Kaca oraz Instytut Fizyki im. M. Smoluchowskiego,
Wydział Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej,
Uniwersytet Jagielloński, ul. Reymonta 4, 30-059 Kraków,
monografia.czm@mif.pg.gda.pl

Bibliografia

- [1] N.G. Van Kampen *Procesy stochastyczne w fizyce i chemii*, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa, 1990.
- [2] I.N. Kowalenko, N.J. Kuzniecowa, W.M. Szurienkow *Procesy stochastyczne*, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa, 1989.
- [3] P. Billingsley, *Prawdopodobieństwo i miara*, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2012.
- [4] H. M. Taylor and S. Karlin, *An introduction to stochastic modelling*, Academic Press, New York, 1998.
- [5] J. Deperas-Standyło, R. Lee, E. Nasonova, S. Ritter, E. Gudowska-Nowak *Production and distribution of aberrations in resting or cycling human lymphocytes following Fe-ion or Cr-ion irradiation: Emphasis on single track effects*, Advances in Space Research, 50:584–597, 2012.
- [6] E. Gudowska-Nowak, R. Lee, E. Nasonova, S. Ritter, M. Scholz, *Effect of LET and track structure on the statistical distribution of chromosome aberrations*, Advances in Space Research, 50:1070–1075, 2007.

- [7] J. Deperas-Standylo, R. Lee, A. Ayriyan, E. Nasonova, S. Ritter, E. Gudowska-Nowak, *Time-course of aberrations and their distribution: impact of LET and track structure*, Eur. Phys. J. D 60:93–99, 2010.
- [8] W. Paul, J. Baschnagel, *Stochastic processes: From physics to finance*, Springer Verlag, Berlin, 1999.
- [9] W. Horsthemke, R. Lefever, *Noise-induced transitions*, Springer Verlag, Berlin, 1984.
- [10] B. Oksendale, *Stochastic differential equations*, Springer Verlag, Berlin, 2003.
- [11] W. T. Coffey, Yu. P. Kalmykov, J.T. Waldron, *The Langevin Equation*, World Scientific, Singapore, 2004.
- [12] E. Wong, M. Zakai, *On the convergence of ordinary integrals to stochastic integrals*, Ann. Math. Stat. 36:1560–1570, 1965.
- [13] B. Spagnolo, A. Fiasconaro, N. Pizzolato, D. Valenti, D. Persano Adorno, P. Caldara, A. Ochab-Marcinek, E. Gudowska-Nowak *Cancer growth dynamics: stochastic models and noise-induced effects*, AIP Conference Series, 1129:539–544, 2009.
- [14] A. Fiasconaro, A. Ochab-Marcinek, B. Spagnolo, E. Gudowska-Nowak, *Monitoring noise-resonant effects in cancer growth influenced by external fluctuations and periodic treatment*, Eur. J. Phys. B 65:436–442, 2008.
- [15] A. Ochab-Marcinek, E. Gudowska-Nowak, *Population growth and control in stochastic model of cancer development*, Physica A, 343: 557–572, 2004.
- [16] A. Fiasconaro, B. Spagnolo, A. Ochab-Marcinek, E. Gudowska-Nowak *Co-occurrence of resonant activation and noise-enhanced stability in a model of cancer growth in the presence of immune response* Phys. Rev. E 74:041904, 2006.