

O spinach i genach

Jacek MIĘKISZ*

Czego można się nauczyć, studiując na Wydziale Matematyki, Informatyki i Mechaniki UW?

Odpowiedź krótka: wszystkiego tego, co można sformułować precyzyjnie w języku matematyki, czyli wszystkiego.

Odpowiedź praktyczna: tego, czym się zajmują nasi pracownicy – kilka przykładów przedstawimy w tym i następnych artykułach.

Odpowiedź konkretna: na przykład, zachowania się układów wielu oddziałujących obiektów. Ja zajmuję się tym przez całe życie, ciągle tym samym, a jednak za każdym razem czymś innym. Na początku były to oddziałujące atomy oraz cząsteczki tworzące kryształy i inne ciała stałe, potem nastał czas graczy (czasami nazywanych agentami) – czyli ludzi lub zwierząt – w teorii gier ewolucyjnych, a teraz są to głównie białka w matematycznych modelach regulacji genów.

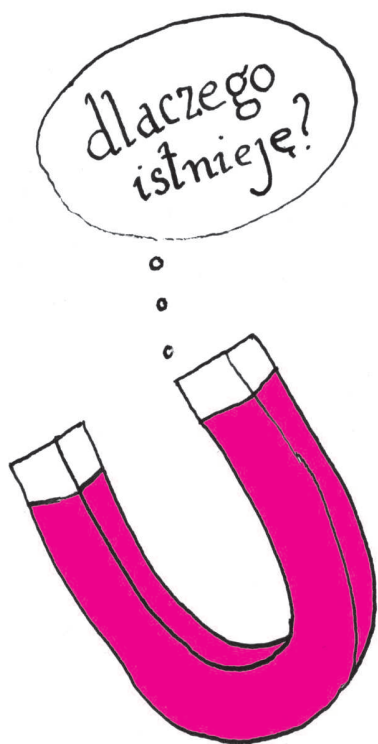
Każdy z tych obiektów oddziałuje z innymi obiektami znajdującymi się w pewnym sąsiedztwie. Zachowanie danego obiektu zależy od jego położenia, prędkości i innych charakterystyk, zwanych stanami tej cząstki lub osobnika, ale też od stanu obiektów, z którymi oddziałuje. Ruch oddziałujących cząstek opisują równania Newtona – równania różniczkowe II zasady dynamiki znane Wam z liceum (zapewne byliście nieświadomi, że spotkaliście już wtedy na swojej drodze równania różniczkowe). Przypomnijmy: zmiana stanu danego obiektu zależy od jego stanu i od stanów wszystkich obiektów, z którymi oddziałuje, a zmiana ich stanów zależy od stanu danego obiektu itd., itd. W tym momencie być może niektórym z Was przypominają się wypowiedzi Russella Crowe'a, czyli Johna Nasha z filmu *Piękny umysł*. Jak chcecie się dowiedzieć, czym różnią się równowagi Nasha oddziałujących graczy od stanów równowagowych oddziałujących cząstek w fizyce statystycznej, to przyjdźcie na nasz wydział, niecierpliwym polecam notatki do wykładu Modele matematyki stosowanej [1].

W układach bardzo wielu oddziałujących obiektów niemożliwe jest śledzenie każdego z nich, niemożliwe jest analityczne rozwiązanie odpowiednich równań, a nawet gdybyśmy rozwiązyali je numerycznie, to byłibyśmy przytłoczeni kosmiczną ilością danych liczbowych. Naszym celem może być obliczenie średniego zachowania, czyli – jak to mówią matematycy – wartości oczekiwanej. I to, niestety, też jest trudne zadanie.

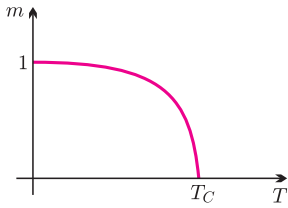
Nadszedł czas, aby przedstawić głównego aktora naszej opowieści – pole średnie. Otóż niezwykle prosty pomysł polega na tym, aby oddziaływanie danego obiektu z innymi obiektami przedstawić jako oddziaływanie danego obiektu z (nieznany) średnim otoczeniem wytworzonym przez pozostałe objekty. Powtórzmy: otrzymany w ten sposób układ to jeden obiekt oddziałujący z uśrednionym otoczeniem. W tak prostym układzie względnie łatwo jest obliczyć jego średni stan. Otrzymany wzór zawiera nieznaną wartość pola średniego. Możemy rozwiązać to równanie, czyli – jak mówią fizycy – samouzgodnić pole średnie, które musi być równe średniemu stanowi naszego wyjściowego obiektu.

Proste, nieprawdaż? Ale, jak powszechnie wiadomo, diabeł tkwi w konkretnych przykładach. Zobaczmy, że nie taki on straszny.

Przykład 1: Dlaczego istnieje magnes? Fizycy wiedzą, że podgrzany magnes traci swoje własności magnetyczne. Zjawisko to stara się wyjaśnić teoria ciała stałego, dział fizyki zajmujący się własnościami ciał makroskopowych. W bardzo dużym uproszczeniu przyjmujemy, że namagnesowanie ciała jest sumą wektorową małych magnesów związanych z jego poszczególnymi atomami. Z jednej strony, siły oddziaływań pomiędzy magnesikami prowadzą do ich ułożenia wzdłuż jednego kierunku. Sąsiednie magnesiki lubią układać się w tym samym kierunku (wtedy mają najmniejszą energię i tak – od sąsiada do sąsiada – ta chęć naśladowania trafia do wszystkich). Z drugiej strony, ruchy cieplne atomów



*Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki, Uniwersytet Warszawski



Rys. 1. Namagnesowanie jako funkcja temperatury.

zaburzają ten idealny porządek. Wynikiem tych dwóch przeciwstawnych oddziaływań jest ustalenie się równowagowego namagnesowania ciała. Wynikałoby z tego, że namagnesowanie jest malejącą funkcją temperatury, zbiegającą do zera wraz z jej wzrostem. Okazuje się jednak, jak to widzimy na rysunku 1, że istnieje temperatura krytyczna, tak zwana temperatura Curie, powyżej której ciało całkowicie traci własności magnetyczne – mamy do czynienia z przejściem fazowym. Nasze pierwsze ćwiczenie w używaniu pola średniego pozwoli nam wyjaśnić to niezwykle ciekawe i nieintuicyjne zjawisko.

Magnes matematyczny – ferromagnetyczny model Isinga. W modelu Isinga oddziałujące obiekty – magnesyki – umieszczone są w węzłach regularnej kraty sześciennej \mathbb{Z}^3 , gdzie \mathbb{Z} jest zbiorem liczb całkowitych. W każdym węźle $i \in \mathbb{Z}^3$ umieszczamy matematyczną reprezentację σ_i magnesyki, zmienną mogącą przyjmować dwie wartości: $+1$ (magnesik skierowany do góry) i -1 (magnesik skierowany do dołu). Zmienną σ_i nazywamy spinem w węźle i . Niech $\Lambda \subset \mathbb{Z}^3$ będzie skończonym podzbiorem węzłów naszej kraty. $\Omega_\Lambda = \{+1, -1\}^\Lambda$ jest zbiorem konfiguracji na Λ , czyli zbiorem wszystkich funkcji przypisujących węzłom spin skierowany do góry lub do dołu. A teraz najważniejsza rzecz: jak oddziałują ze sobą spiny. O tym mówi hamiltonian, czyli funkcja na Ω_Λ przypisująca energię konfiguracjom na Λ . Przyjmujemy, że oddziałują ze sobą spiny, które są najbliższymi sąsiadami,

$$H_\Lambda = - \sum_{\langle i,j \rangle, i,j \in \Lambda} \sigma_i \sigma_j - h \sum_{i \in \Lambda} \sigma_i,$$

gdzie $\langle i,j \rangle$ jest parą najbliższych sąsiadów, a $h > 0$ jest zewnętrznym polem magnetycznym.

Hamiltonian w mechanice klasycznej oddziałujących cząstek jest sumą ich energii kinetycznych i energii potencjalnej oddziaływań między nimi. W powyższym wyrażeniu nie uwzględniamy energii kinetycznej.

Nasz układ spinowy podlega nieustannym ruchom cieplnym i w związku z tym nawet w równowadze jest układem stochastycznym. Powinniśmy więc określić prawdopodobieństwa przebywania układu w każdym z mikroskopowych stanów, czyli elementów zbioru Ω_Λ . Wszelkie makroskopowe wielkości fizyczne, takie jak energia czy namagnesowanie układu, są więc zmiennymi losowymi na Ω_Λ . Interesować nas będą wartości oczekiwane tych zmiennych losowych.

Wprowadzamy następujący rozkład prawdopodobieństwa,

$$\rho_{T,h,\Lambda}(X) = \frac{e^{-\frac{1}{T} H_\Lambda(X)}}{Z(T,h,\Lambda)},$$

gdzie T jest temperaturą układu, czyli miarą jego ruchów cieplnych, a

$$Z(T,h,\Lambda) = \sum_{X \in \Omega_\Lambda} e^{-\frac{1}{T} H_\Lambda(X)}$$

jest czynnikiem normalizującym prawdopodobieństwo. W fizyce $Z(T,h,\Lambda)$ nazywane jest sumą statystyczną, natomiast $\rho_{T,h,\Lambda}$ – wielkim rozkładem kanonicznym albo stanem Gibbsa. Ciekawy świata Czytelnik może znaleźć uzasadnienie wprowadzenia takiego, a nie innego rozkładu prawdopodobieństwa we wspomnianych już notatkach.

Definiujemy teraz zmienną losową namagnesowania układu:

$$M = \frac{1}{|\Lambda|} \sum_{i \in \Lambda} \sigma_i.$$

Aby uniknąć niepotrzebnych, drugorzędnych problemów technicznych, wprowadzamy okresowe warunki brzegowe, a więc zwiijamy Λ w trójwymiarowy torus. Na wartość oczekiwaną m zmiennej losowej M w stanie Gibbsa otrzymujemy wtedy wyrażenie

$$m = \frac{\sum_{X \in \Omega_\Lambda} \sigma_0(X) e^{\frac{1}{T} (\sum_{\langle i,j \rangle \in \Lambda} \sigma_i(X) \sigma_j(X) + h \sum_{i \in \Lambda} \sigma_i(X))}}{Z(T,h,\Lambda)},$$

gdzie 0 jest dowolnym węzłem, $0 \in \Lambda$.

Występowanie w sumie $\sum_{\langle i,j \rangle} \sigma_i \sigma_j$ iloczynów $\sigma_i \sigma_j$, a więc oddziaływań między spinami, nie pozwala znaleźć wzoru na m . Na pomoc przychodzi pole średnie. Zmieniamy σ_j w powyższych iloczynach na (nieznana) wartość oczekiwaną m . Każdy spin oddziałuje z sześcioma sąsiednimi spinami, co oznacza, że zastępujemy $\sum_{\langle i,j \rangle} \sigma_i \sigma_j$ przez $\sum_{i \in \Lambda} 3m \sigma_i$ (uwaga: aby nie uwzględniać dwa razy oddziaływania pomiędzy spinami w węzłach i i j piszemy 3 zamiast 6). Czytelnik łatwo zauważy, że zarówno licznik, jak i mianownik można przedstawić za pomocą odpowiednich iloczynów, i po prostych przekształceniach otrzymamy równanie

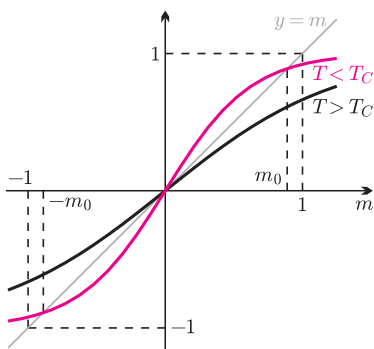
$$\operatorname{tgh} x = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}}$$

$$m = \operatorname{tgh} \frac{3m + h}{T}.$$

Zauważmy, że zewnętrzne pole magnetyczne h zostało zmodyfikowane przez średnie pole $3m$, które interpretujemy jako efektywne pole pochodzące z uśrednienia oddziaływań danego spinu. Jesteśmy w szczególności zainteresowani przypadkiem zerowego pola zewnętrznego, $h = 0$, to znaczy namagnesowaniem spontanicznym. Aby dostać w takim przypadku samouzgodnioną wartość m , musimy rozwiązać równanie

$$(1) \quad m = \operatorname{tgh} \frac{3m}{T}.$$

Możemy je rozwiązać graficznie. Znajdujemy przecięcie wykresu funkcji $f(m) = \operatorname{tgh} \frac{3m}{T}$ i linii prostej $y = m$ (patrz rysunek 2). Łatwo zauważyć, że dla $T > 3$ oba wykresy przecinają się tylko w jednym punkcie $m = 0$. Jeśli jednak $T < T_C = 3$, wykresy przecinają się w trzech punktach i w ten sposób dostajemy trzy rozwiązania: $m = 0$ i $m = \pm m_0(T)$, gdzie $m_0(T)$ jest dodatnim namagnesowaniem. T_C jest krytyczną temperaturą Curie, w której zachodzi przejście fazowe. Rysunek 1 to wniosek z rysunku 2; nasz cel został osiągnięty.



Rys. 2. Graficzne rozwiązanie równania pola średniego (1).

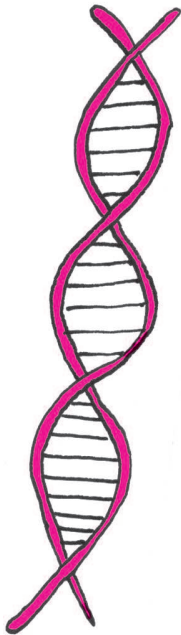
Można udowodnić, że dla $T < T_C$ rozwiązanie $m = 0$ jest termodynamicznie niestabilne. Współlistnienie dwóch rozwiązań $m = \pm m_0(T)$ jest wynikiem symetrii hamiltonianu (w przypadku zerowego pola zewnętrznego, $h = 0$) ze względu na odwrócenie spinów $\sigma_i \rightarrow -\sigma_i$. Oznacza to, że w temperaturze niższej od krytycznej współlistniają dwa makroskopowe stany równowagowe naszego magnesu.

Przykład 2: Samoograniczający się gen. Produkcja białek w komórkach jest wynikiem różnych biochemicznych procesów. Umożliwiają one różnicowanie się komórek i ich odpowiedź na zmieniające się środowisko. O tym, jakie białko powstanie, decyduje informacja genetyczna zapisana w DNA. W najprostszym modelu produkcji białka, czyli – jak to mówią biologzy – ekspresji genu, w każdym momencie może zajść jedno z dwóch zdarzeń: produkcja lub degradacja jednej cząsteczki białka. Opisujemy to matematycznie stochastycznymi procesami urodzin i śmierci. W procesie takim stan komórki w każdej chwili jest określony przez liczbę cząsteczek białka. Zmiany stanu w czasie zachodzą z odpowiednimi prawdopodobieństwami. Zakładamy, że jeśli w czasie t w komórce było n cząsteczek białka, to

- Prawdopodobieństwo produkcji (urodzin) jednej cząsteczki w odcinku czasowym $(t, t + h)$ wynosi $kh + o(h)$,
- Prawdopodobieństwo degradacji (śmierci) jednej cząsteczki w odcinku czasowym $(t, t + h)$ wynosi $\gamma nh + o(h)$,
- Prawdopodobieństwo wystąpienia więcej niż jednej zmiany (reakcji) w odcinku czasowym $(t, t + h)$ wynosi $o(h)$,

gdzie k i γ to intensywności produkcji i degradacji, a $o(h)$ jest wielkością mniejszego rzędu niż h , to znaczy $\lim_{h \rightarrow 0} o(h)/h = 0$.

Oznaczmy przez $f(n, t)$ prawdopodobieństwo tego, że w komórce w chwili t jest n cząsteczek białka. Naszym celem jest znalezienie wzoru na wartość stacjonarną, czyli niezależną od czasu $f(n)$, albo przynajmniej na wartość średnią liczby cząsteczek białka, $\sum_{n=0}^{\infty} n f(n)$. Aby coś obliczyć, trzeba na to coś ułożyć równanie i, oczywiście, potem je rozwiązać. By w komórce było n cząsteczek



w chwili $t + h$, powinno być $n - 1$ cząsteczek w chwili t i jedna cząsteczka powinna być wyprodukowana w czasie h lub $n + 1$ cząsteczek w chwili t i jedna cząsteczka powinna zdegradować w czasie h lub n cząsteczek w chwili t i nic nie powinno się zdarzyć w czasie h .

Możemy napisać wyrażenie na prawdopodobieństwo całkowite:

$$\begin{cases} f(n, t + h) = khf(n - 1, t) + (n + 1)\gamma hf(n + 1, t) + (1 - kh - n\gamma h)f(n, t) + o(h), & \text{dla } n \geq 1, \\ f(0, t + h) = \gamma hf(1, t) + (1 - kh)f(0, t) + o(h). \end{cases}$$

Przenosimy teraz $f(n, t)$ na lewą stronę, dzielimy przez h , przechodzimy do granicy $h \rightarrow 0$, dostajemy pochodną jako granicę ilorazu różnicowego, czyli po prostu prędkość zmian prawdopodobieństwa, i ostatecznie otrzymujemy nieskończony układ równań różniczkowych zwyczajnych:

$$(2) \quad \begin{cases} \frac{df(n, t)}{dt} = kf(n - 1, t) + (n + 1)\gamma f(n + 1, t) - (k + n\gamma)f(n, t), & n \geq 1, \\ \frac{df(0, t)}{dt} = \gamma f(1, t) - kf(0, t), \end{cases}$$

powiedzmy, z warunkiem początkowym $f(0, 0) = 1$. Jest to słynne równanie M.

Nie będziemy go rozwiązywać. Interesować nas będzie stan stacjonarny $f(n)$, w którym wpływy i wypływy w księgowaniu prawdopodobieństw równoważą się. Funkcja $f(n)$ jest rozwiązaniem nieskończonego układu równań algebraicznych, opisujących **równowagę globalną**, uzyskanych z (2) przez przyrównanie do zera pochodnych czasowych.

Rozwiążemy powyższy układ równań krok po kroku. Z równania na $f(0)$ dostajemy $kf(0) = \gamma f(1)$, z równania na $f(1)$ i uwzględnieniu poprzedniej relacji dostajemy $kf(1) = 2\gamma f(2)$. Czytelniku, proszę, sprawdź, że dla dowolnego $n > 1$ mamy $kf(n) = (n + 1)\gamma f(n + 1)$. Łatwo zrozumieć, dlaczego relacje takie nazywamy warunkami **równowagi szczegółowej**. Teraz już szybko zdążamy do mety, czyli do wzoru na rozkład prawdopodobieństwa $f(n)$. Wyznaczamy kolejno z powyższych wzorów $f(n) = f(0)(k/\gamma)^n/n!$ i po uwzględnieniu warunku, że suma wszystkich prawdopodobieństw musi być równa 1, otrzymujemy

$$f(n) = \frac{\left(\frac{k}{\gamma}\right)^n}{n!} e^{-\frac{k}{\gamma}}.$$

Jest to słynny rozkład Poissona.

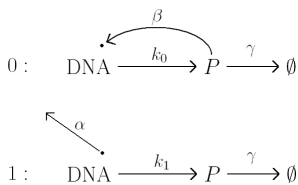
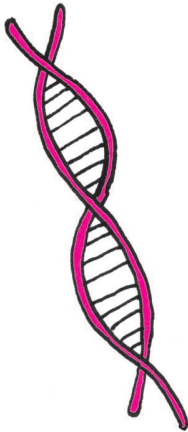
Ale życie, czyli biologia, nie jest takie proste. Okazuje się, że bardzo często gen sam siebie ogranicza. Dzieje się to w ten sposób, że cząsteczka białka może związać się z pewną częścią DNA zwaną promotorem i ograniczyć jego ekspresję, czyli produkcję następnych cząsteczek. W modelu matematycznym przyjmujemy, że DNA może znajdować się w dwóch stanach: stanie związanym, oznaczanym przez 1 i w stanie wolnym 0. W stanie wolnym produkcja białka zachodzi z intensywnością k_0 , a w stanie związanym – z intensywnością k_1 (rysunek 3).

Stan naszej komórki jest teraz dodatkowo opisany przez $f_i(n)$, $i \in \{0, 1\}$, i jest łącznym prawdopodobieństwem tego, że w komórce w chwili t jest n cząsteczek białka, a DNA jest w stanie i . Wtedy dla $n \geq 1$ równanie M ma następującą postać:

$$\begin{cases} \frac{df_0(n, t)}{dt} = k_0 f_0(n - 1, t) + (n + 1)\gamma f_0(n + 1, t) - (k_0 + n\gamma)f_0(n, t) + \alpha f_1(n, t) - n\beta f_0(n, t), \\ \frac{df_1(n, t)}{dt} = k_1 f_1(n - 1, t) + n\gamma f_1(n + 1, t) - (k_1 + (n - 1)\gamma)f_1(n, t) - \alpha f_1(n, t) + n\beta f_0(n, t), \end{cases}$$

gdzie α jest intensywnością odłączenia białka od promotora, a β intensywnością przyłączania. Zauważmy, że zgodnie z obserwacjami biologicznymi związana cząsteczka białka nie ulega degradacji.

Okazuje się, że powyższego układu równań nie możemy rozwiązać nawet w stanie stacjonarnym. Łatwo sprawdzić, że nie są spełnione warunki równowagi szczegółowej. I znowu na pomoc przychodzi pole średnie. Zastępujemy n w składnikach opisujących przełączanie się genu między dwoma stanami przez jego nieznaną wartość oczekiwaną.



Rys. 3. Samoograniczający się gen, α , β , k_1 , γ są odpowiednio intensywnościami odłączania i przyłączania białka do promotora, produkcji i degradacji białka.

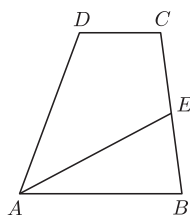


Literatura

- [1] Portal Matematyka Stosowana, <http://mst.mimuw.edu.pl/>.
- [2] Jacek Mięgisz i Paulina Szymańska, *Gene expression in self-repressing system with multiple gene copies*, Bull. Math. Biol. 75 (2013), 317–330, <https://www.mimuw.edu.pl/~miegisz/bmselfreg.pdf>, rozszerzona wersja pracy magisterskiej P. Szymańskiej.
- [3] Jacek Mięgisz i Paulina Szymańska, *On spins and genes*, Mathematica Applicanda 40 (2012), 15–25, <https://www.mimuw.edu.pl/~miegisz/ongenesandspins.pdf>.



Zadania



Niestety, nadal nie umiemy rozwiązać równania M w stanie stacjonarnym (brak równowagi szczegółowej nadal nam doskwiera), ale przynajmniej dostajemy – tak jak w modelu Isinga – równanie (dokładniej: układ równań) na nieznaną wartość oczekiwaną. Rozwiązujemy równania i dostajemy wzór na wartość oczekiwaną liczby cząsteczek białka w stanie stacjonarnym, a to zawsze cieszy matematyków i mamy nadzieję, że również będzie cieszyć biologów. Kończy nam się czas i przestrzeń przeznaczona na rozważania o polu średnim dla samoograniczającego się genu, zaciekawionych Czytelników odsyłamy znowu do naszych notatek i do artykułu naukowego [1, 2], a także do [3].

O innych ciekawych zastosowaniach matematyki można przeczytać w artykułach Marka Bodnara, Urszuli Foryś i Pawła Matejka w sierpniowym numerze *Delty* w 2014 roku oraz Witolda Sadowskiego w numerze grudniowym. I oczywiście przeczytajcie w tym numerze artykuł Tadeusza Płatkowskiego o dylematach społecznych, Wojciecha Niemiry o spacerach i polimerach oraz Piotra Dittwalda o (nie)prawdopodobnych izotopach. I do zobaczenia na Banacha (wejście od Pasteura).

Redaguje Tomasz TKOCZ

M 1456. W trapezie $ABCD$ boki AB i CD są równoległe oraz $AB = 2 \cdot CD$. Punkt E jest środkiem boku BC (rys. obok). Udowodnić, że jeśli w czworokąt $AECD$ można wpisać okrąg, to $AB = BC$.

Rozwiązanie na str. 15

M 1457. Niech x_1, \dots, x_n będą liczbami rzeczywistymi dodatnimi, przy czym $n \geq 3$. Dla wygody przyjmijmy dodatkowo, że $x_{n+1} = x_1$, $x_{n+2} = x_2$.

(a) Udowodnić, że

$$(1) \quad \sum_{k=1}^n \frac{x_k}{x_{k+1} + x_{k+2}} \geq \sum_{k=1}^n \frac{x_{k+1}}{x_k + x_{k+1}}.$$

(b) Wykazać, że jeśli dodatkowo ciąg $(x_k)_{k=1}^n$ jest monotoniczny, to

$$(2) \quad \sum_{k=1}^n \frac{x_k}{x_{k+1} + x_{k+2}} \geq \sum_{k=1}^n \frac{x_k}{x_k + x_{k+1}},$$

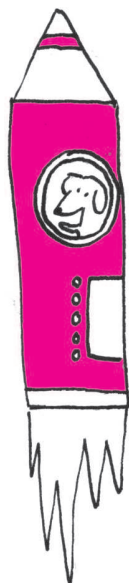
oraz

$$(3) \quad \sum_{k=1}^n \frac{x_k}{x_{k+1} + x_{k+2}} \geq \frac{n}{2}.$$

Rozwiązanie na str. 13

M 1458. Rozstrzygnąć, czy dla każdej liczby całkowitej $n \geq 3$ można wybrać n punktów na płaszczyźnie tak, aby odległość między każdymi dwoma była co najwyżej 1 i była równa 1 dla dokładnie n par punktów.

Rozwiązanie na str. 12



Przygotował Michał NAWROCKI

F 879. Z południowego i z północnego bieguna ziemskiego wystrzelono równocześnie rakiety z jednakowymi prędkościami początkowymi, skierowanymi poziomo. Po 3 godzinach i 20 minutach rakiety znalazły się w maksymalnej odległości od siebie. Znaleźć tę maksymalną odległość. Przyjąć, że przyspieszenie ziemskie wynosi $g = 10 \text{ m/s}^2$, a Ziemia jest kulą o promieniu $R = 6400 \text{ km}$.
Rozwiązanie na str. 14

F 880. Czasową zależność natężenia pola elektrycznego fali elektromagnetycznej o częstotliwości kołowej $\omega = 2 \cdot 10^{16} \text{ s}^{-1}$ i amplitudzie modulowanej z częstotliwością $\Omega = 2 \cdot 10^{15} \text{ s}^{-1}$ można zapisać jako $E = A(1 + \cos \Omega t) \cos \omega t$ (gdzie A to stała). Znaleźć maksymalną energię elektronów „wybijanych” przez taką falę z atomów gazowego wodoru, dla którego energia jonizacji wynosi $W_i = 13,5 \text{ eV}$.
Rozwiązanie na str. 16