

Nemnegatív dinamika nemlokális modellekben, reakcióhálózatokban és térbeli kiterjesztésekben

PhD disszertáció tézisei



Szerző:
Vághy Mihály András

Témavezető:
Dr. Kovács Mihály, DSc

Társ-témavezető:
Dr. Szederkényi Gábor, DSc

Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai és Bionikai Kar
Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori
Iskola

2025

1. Bevezetés

1.1. Nemnegatív és kinetikus rendszerek

A nemnegatív rendszerek a dinamikus rendszerek egy fontos részosztályát alkotják, melyeket az a tulajdonság jellemez, hogy nemnegatív kezdeti érték esetén a megoldás is nemnegatív marad. Ezen rendszerek elméleti vizsgálatát többek között kémiai, biológiai, populációdinamikai és járványterjedési modellek motiválják, ahol az állapotváltozók természetes módon nemnegatív értékűek az eredeti fizikai koordináta-rendszerben [17].

A kompartmentális modellek különböző egyedek (például molekulák, részecskék, járművek, emberek vagy információ) eloszlását és időbeli terjedését írják le diszkrét tárolóegységek (kompartmentek) között [17]. Ezek a kompartmentek leírhatnak fizikailag elkülönített alrendszereket, például összekapcsolt tartályokat, vagy absztrakt állapotokat, mint például egy betegség különböző stádiumai egy járványterjedési modellben. Ennek megfelelően a kompartmentális rendszerek alkalmazási területe rendkívül széles, beleértve a (bio)kémiai, farmakokinetikát, ökológiát, járványt és közlekedési modellezést is. Mivel a kompartmentális modellek állapotváltozói anyagmennyiségeket, különféle objektumok számát, vagy koncentrációkat írnak le, ezek a rendszerek természetüknél fogva a nemnegatív rendszerek osztályába tartoznak.

A kompartmentális modellek alapvető tulajdonságait széleskörűen tanulmányozták, különösen a megfigyelhetőség, irányíthatóság, realizálhatóság és identifikálhatóság szempontjából [18]. A lineáris kompartmentális rendszerek és analitikus megoldásaik vizsgálata kinetikus kontextusban is megtörtént, míg az általános, nemlineáris kompartmentális modellek kvalitatív tulajdonságait, például az egyensúlyi struktúrákat és stabilitást, többek között [19] tárgyalja. A kompartmentális modellek leíró képessége lehetővé teszi összetett dinamikai jelenségek modellezését is [18]. A hozzájuk társítható irányított gráfstruktúrák (kompartmentális gráfok) betekintést nyújtanak a rendszerek dinamikájába [19].

A kompartmentális modellekhez szorosan kapcsolódik a kémiai reakcióhálózatok (CRN-ek) vagy kinetikus rendszerek osztálya. A CRN-ek olyan dinamikus modellek, amelyekben absztrakt kémiai komplexek közötti átalakulásokat (reakciókat) definiálunk [20]. Eredetileg a fizikai kémiában alkalmazták őket, azonban a CRN-ek sokkal szélesebb körű, nem kémiai jellegű folyamatok leírására is alkalmasak. A reak-

cióhálózatok alkalmazási területe tehát messze túlmutat a (bio)kémiai alkalmazásokon: általános nemlineáris dinamikai rendszerek leírására is szolgálnak, amelyek képesek többek között több egyensúlyi állapot, nemlineáris oszcillációk, határciklusok vagy akár kaotikus viselkedés előállítására is [21]. Számos kompartmentális modell, például populációdinamikai vagy epidemiológiai rendszerek, természetes módon átírható kinetikus formába, és sok nem-kémiai modell is algoritmikusan átalakítható reakcióhálózattá [22].

A kémiai reakcióhálózatok elmélete mély eredményeket ért el a hálózat szerkezete és kvalitatív dinamikája közötti kapcsolatra vonatkozóan [20]. Ezen elmélet egyik központi problémája a perzisztencia vizsgálata, amely kulcsfontosságú a komplex kiegyensúlyozott hálózatok globális aszimptotikus stabilitásának bizonyításában. Ezekben a rendszerekben az egyensúlyi állapotban minden komplexbe bemenő reakciók összesített sebessége megegyezik a kimenő reakciókéval [23]. A tömeghatás kinetikájú CRN-ek stabilitásvizsgálatát leggyakrabban entrópiaszerű logaritmikus Ljapunov-függvényekkel végzik [24]. A kémiai reakcióhálózatok elméletének egy jelentős sejtése, a „Globális Attraktor Sejtés” szerint a komplex kiegyensúlyozott kinetikus rendszerek a nemnegatív ortánsban globálisan stabilak [25]. A sejtést bebizonyították egy erős komponensből álló reakciógráffal rendelkező reakcióhálózatokra [23]. További stabilitási eredmények is születtek nulla-deficienciájú hálózatokra, amelyek túlmutatnak a tömeghatás kinetikán, lehetővé téve időfüggő reakciósebességi együtthatók és általánosított Ljapunov-függvények használatát [26]. A riboszómaáramlási modellek stabilitásvizsgálata CRN-reprezentációkon keresztül szintén fontos kutatási irányként merült fel [27, 28].

1.2. Megmaradási törvények

A lokális megmaradási és egyensúlyi törvényeket széles körben alkalmazzák az aerodinamikában, Euler-féle gázdinamikában [29], forgalmi modellezésben [30] és riboszómaáramlási rendszerek vizsgálatában [28]. Az utóbbi időben e modellekbe egyre gyakrabban építik be a nemlokalitást annak érdekében, hogy a valósághoz közelebb álló dinamikát írjanak le. Egy elterjedt megközelítés szerint a nemlokális sebességet térbeli konvolúcióval definiálják, amelyet például ellátási lánc modellekben [31] és forgalomáramlási rendszerekben [32] alkalmaztak. Ugyanakkor bizonyos nemlokális modellek nem őrzik meg a monotonitást, vagy megsértik a maximumelvet. E problémák kezelése érdekében alternatív

magfüggvény alapú megoldásokat is javasoltak [33, 34]. A nemlokális térbeli modellek közé tartozik például a peridinamika is, amelyhez számos új elméleti és alkalmazott eredmény kapcsolódik [35]. A párinterakciós nemlokális modellek egyik fő előnye, hogy megfelelő határátmenet (a nemlokális horizont eltűnése) esetén visszavezethetők a klasszikus lokális modellekre [36] - ez a tulajdonság más nemlokális modelleknél nem feltétlenül teljesül. Ezen előnyöknek köszönhetően a nemlokális modelleket széles körben alkalmazzák a peridinamika elméletében [37], valamint a nemlokális Allen–Cahn-egyenlet megfogalmazásában is [38].

1.3. Kvantumgráfok

Az elmúlt évtizedekben a metrikus gráfokon értelmezett differenciáloperátorok - az úgynevezett kvantumgráfok - számos alkalmazási területen jelentek meg, különösen olyan kvázi-egydimenziós jelenségek modellezésénél, mint például a szemcsés anyagok szupravezetése [39], klasszikus hullámterjedés hullámvezető hálózatokban [40], idegsejtek membránpotenciálja [41], sejtdifferenciálódás [42] vagy optimális irányítási problémák [43]. Ezek az alkalmazások modellezési szempontból gyakran kompartmentális modelleknek tekinthetők, ahol a különböző egységek közötti átmeneteket explicit módon parciális differenciálegyenletekkel írjuk le.

2. A dolgozat célkitűzései

A fenti bevezetés alapján doktori kutatásom célkitűzései az alábbiakban foglalhatók össze.

2.1. Nemlokális megmaradási törvények

A következőkben alábbi alakú nemlokális törvények félcsoportelméletével foglalkozunk:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \int_{\mathbb{R}^n} \sum_{i=1}^k \frac{\phi_i(u, \tau_{\beta_i(h)} u) - \phi_i(\tau_{-\beta_i(h)} u, u)}{\|\beta_i(h)\|_{\mathbb{R}^n}} \omega_i(\beta_i(h)) dh = 0, \text{ in } \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}_+;$$

$$u(x, 0) = u_0(x), \quad x \in \mathbb{R}, \quad (1)$$

ahol $\tau_{\pm h} u(x, t) = u(x \pm h, t)$ a megmaradó $u(x, t)$ mennyiség térbeli eltolását jelöli. A $\phi_i : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R}$ fluxusfüggvények az első változó szerint növekvők, a második szerint csökkenők, továbbá teljesítik a

$\phi_i(0,0) = 0$ egyenlőséget. Az $1 \leq k \leq n$ a részinterakciók számát jelöl, míg a $\beta_i : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}^n$ leképezések az alábbi alakúak:

$$\beta_i(h) = \sum_{j \in B_i} h_j e_j, \quad h = (h_1, h_2, \dots, h_n), \quad (2)$$

ahol a $B_i \subset \{1, 2, \dots, n\}$ nemüres és páronként diszjunkt halmazok olyanok, hogy $\bigcup_{i=1}^k B_i = \{1, 2, \dots, n\}$, illetve e_j a j -edik bázisvektor $\mathbb{R}^n$ -ben.

Az $\omega_i \in \mathcal{L}^1(\mathbb{R}^n) \cap \mathcal{L}^\infty(\mathbb{R}^n)$ magfüggvények nemnegatívak és teljesítik az $\|\omega_i(\beta_i(\cdot))\|_{\mathcal{L}^1(\mathbb{R}^n)} = 1$ egyenlőséget. Továbbá feltesszük, hogy a magfüggvények kompakt tartójúak és teljesül az alábbi feltétel valamelyike:

1. a tartó szimmetrikus az origóra és a megfüggvény páros, vagy
2. a tartó $\mathbb{R}_+^n$ részhalmaza úgy, hogy a lezártja tartalmazza az origót.

Célünk a fenti többdimenziós nemlokális modell jól definiált voltának bizonyítása félcsoportelmélet segítségével. Míg egydimenziós esetben ez más módszerrel már bizonyított [44], a félcsoport létezése és a többdimenziós általánosítás jelentős előrelépést jelent. Az eredményeket részletesen a disszertáció 3. fejezete ismerteti.

2.2. Általánosított riboszómaáramlási modellek dinamikai analízise

Vegyünk az előzőekben tárgyalt nemlokális megmaradási törvény egydimenziós változatát (1). A nemlokalitáss formálisan egy véges differencia becslés súlyozott kontinuumátlagával vezetjük be. A korlátos és nemnegatív $\omega \in \mathcal{L}^1(\mathbb{R})$ súlyfüggvény tartója $(0, \delta)$, ahol $\delta > 0$, illetve normája $\|\omega\|_{\mathcal{L}^1(\mathbb{R})} = 1$. A modell az alábbi alakban írható fel

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho}{\partial t} + \int_0^\delta \frac{F(\rho, \tau_h \rho) - F(\tau_{-h} \rho, \rho)}{h} \omega(h) dh &= r - s; \\ \rho(x, 0) &= \rho_0(x), \end{aligned} \quad (3)$$

ahol $\rho : \mathbb{R} \times (0, T) \mapsto \overline{\mathbb{R}}_+$ a megmaradó mennyiség adott térbeli pontban és időpillanatban, $F : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R}$ a fluxusfüggvény, $\tau_{\pm h} \rho(x, t) = \rho(x \pm h, t)$ térbeli eltolást jelöl és $r, s : \mathbb{R} \times (0, t) \times \mathbb{R}_+ \mapsto \mathbb{R}_+$ rendre be- és kimeneteket jelölnek.

A modell megfelelő véges térfogat módszerrel történő térbeli diszkrétizálása után egy formálisan kinetikus rendszert kapunk. Jelölje N_i és S_i rendre az i -edik cellában lévő részecskék és szabad helyek számát. Legyen f_i és b_i rendre az i -edik cella által befolyásolt, illetve az i -edik cellát befolyásoló cellák számát. A részecskeáramlás ekkor az alábbi reakciókkal írható le:

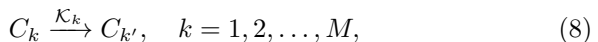


Az (4) reakció azt mutatja, hogy egy részecske $(i-j)$ -edik cellából az i -edik cellába áramlásakor a szabad helyek száma csökken az i -edik cellában és nő az $(i-j)$ -edikben, míg a részecskék száma fordítva változik. Az (5) reakció ugyanezt a folyamatot írja le az i -edik cellából az $(i+j)$ -edikbe. Végül az (6) és (7) reakciók a be- és kimenetek viselkedését írja le. Megjegyezzük, hogy az (4) és (5) redundánsak, ha az összes reakciót egyszerre tekintjük.

Ha $f_i = b_i = 1$ és a fluxusfüggvény $F(u, v) = u(1-v)$ alakú, azaz tömeghatás-kinetikának felel meg, akkor a fenti rendszer formálisan ekvivalens a szakirodalomban ismert riboszómaáramlási modellel [27]. E modellt három szempontból általánosítjuk. Először, általános gráfszerkezetet engedünk meg, bár az eredményeink többsége erősen összeüggő gráfokra vonatkozik. Másodszor, a korábbiaknál sokkal általánosabb osztályú átmeneti sebességeket engedünk meg, feltéve, hogy ezek kielégítik a fizikai megkorlátozásokból következő feltételeket. Végül időben változó reakciósebességi együtthatókat is vizsgálunk. A perzisztencia- és stabilitási eredményeket részletesen a disszertáció 4. fejezete ismerteti.

2.3. Késleltetett komplex kiegyensúlyozott reakcióhálózatok stabilitásának vizsgálata

Egy kinetikus model N darab $\mathcal{X} = \{X_1, X_2, \dots, X_N\}$ -el jelölt egyedet tartalmaz a hozzájuk tartozó vektorral $X = [X_1 \ X_2 \ \dots \ X_N]^\top$ egyetemben. Az egyedek elemi reakciólépéseken keresztül átalakulnak:



ahol $C_k = y_k^\top X$ és $C_{k'} = y_{k'}^\top X$ komplexeket jelölnek, melyek sztöchiometrikus együttható vektora $y_k, y_{k'} \in \overline{\mathbb{Z}}_+^N$, $k = 1, 2, \dots, M$. Az (8) átalakulás azt mondja, hogy egy elemi reakciólépés során a C_k reagens komplexből $C_{k'}$ komplex keletkezik.

Legyen $x(t) \in \overline{\mathbb{R}}_+^N$ az X -hez tartozó állapotvektor $t \geq 0$ időpillanatban (kémiai kontextusban x az egyedek koncentrációit jelöli). Ekkor a rendszer dinamikája:

$$\dot{x} = \sum_{k=1}^M \mathcal{K}_k(x)[y_{k'} - y_k], \quad x(0) \in \overline{\mathbb{R}}_+^N, \quad (9)$$

ahol $\mathcal{K}_k : \overline{\mathbb{R}}_+^N \rightarrow \overline{\mathbb{R}}_+$ a k -adik reakció ráta (sebesség) függvénye, mely meghatározza a reakció sebességét [20]. A reakciósebességi együtthatókra szokásos feltételeket teszünk fel a lokális megoldás létezésének és egyértelműségének, illetve a nemnegatív ortáns invarianciája érdekében.

A reakcióhálózatok elméletében kiemelt szerepet játszik a tömgethatáskinetika, ahol a reakciósebességi együtthatók az alábbi alakú monom-függvények:

$$\mathcal{K}_k(x) = \kappa_k \prod_{i=1}^N x_i^{[y_k]_i}, \quad k = 1, 2, \dots, M \quad (10)$$

ahol a $k_i > 0$, $i = 1, 2, \dots, M$, számok a reakciósebességi együtthatók. Tehát ebben az esetben a rendszer dinamikája

$$\dot{x}(t) = \sum_{k=1}^M \kappa_k x^{y_k}(t)(y_{k'} - y_k). \quad (11)$$

Az ilyen rendszerek stabilitása jól vizsgálható az alábbi entrópiaszerrű logaritmikus Ljapunov-függvényekkel

$$V(x, \bar{x}) = \sum_{i=1}^N \left(x_i \log \frac{x_i}{\bar{x}_i} + \bar{x}_i - x_i \right), \quad (12)$$

ahol $\bar{x}$ a pozitív egyensúlyi pont.

Célunk a létező stabilitási eredmények általánosítása nem tömgethatáskinetikákra, például Michaelis-Menten vagy Hill-típusú esetekre, valamint diszkrét időbeli késleltetéseket tartalmazó rendszerekre. A

késleltetések bevezetésének motivációja például expliciten nem modellezett alhálózatok vagy reakció-kaszkádok helyettesítése. Ennek érdekében alábbi formájú rendszereket vizsgálunk:

$$\dot{x}(t) = \sum_{k=1}^M \kappa_k \left(\gamma^{y_k}(x(t - \tau_k)) y_{k'} - \gamma^{y_k}(x(t)) y_k \right), \quad (13)$$

ahol $\tau_k \geq 0$ a diszkrét késleltetéseket jelöli és a $\gamma : \overline{\mathbb{R}}_+^N \mapsto \overline{\mathbb{R}}_+^N$ függvényeket elemenként definiáljuk a $\gamma_i \in C^1(\mathbb{R})$ növekvő függvények segítségével. Ez a rendszerosztály számos fontos esetet tartalmaz, illetve reakciósebességi együtthatók szorzatalakja lehetővé teszi a különböző logaritmus azonosságok alkalmazását a számolások során.

A sejtésünk az volt, hogy ezek a rendszerek aszimptotikusan stabilak a pozitív sztöchiometriai osztályokon belül, hasonlóan a tömeghatárú esethez. Az eredményeket részletesen a disszertáció 2. fejezete ismerteti.

2.4. Génregulációs hálózatok PIDE modellje

Egy n különböző génből álló génregulációs hálózatot tekintünk, melynek jelölése $G = \{DNA_1, DNA_2, \dots, DNA_n\}$, illetve mely n darab $X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ -el jelölt fehérjét fejez ki. Az hozzájuk tartozó mRNS-k jele $M = \{mRNA_1, mRNA_2, \dots, mRNA_n\}$. A molekuláris biológia azon dogmáját követjük, miszerint a gén utasításait transzkripció után az mRNS-ek tartalmazzák, melyekből transzláció során keletkeznek a fehérjék. Az mRNS és fehérje molekulák folytonos számát rendre $\mathbf{m}, \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ jelöli. Az adott DNA_i -hez tartozó promoterről feltesszük, hogy aktív és inaktív állapotok között váltakozik, melyek jele rendre $DNA_{i,\text{on}}$ és $DNA_{i,\text{off}}$. Az átváltást különböző fehérjék kötődése szabályozza. Az általánosság kedvéért bármely fehérje serkentheti és gátolhatja bármely gént. Ezt a mechanizmust általában többváltozós Hill-függvényekkel írjuk le.

A fenti feltételek mentén a fehérjék számának $p(t, \mathbf{x})$ sűrűségfüggvényének időbeli változását az alábbi parciális integro-differenciál egyenlettel (PIDE) írhatjuk le:

$$\begin{aligned} \frac{\partial p(t, \mathbf{x})}{\partial t} = & \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial x_i} [\gamma_x^i(\mathbf{x}) x_i p(t, \mathbf{x})] \\ & + \sum_{i=1}^n k_m^i \int_0^{x_i} \beta_i(x_i - y_i) c_i(\mathbf{y}_i) p(t, \mathbf{y}_i) dy_i, \end{aligned} \quad (14)$$

ahol $\mathbf{y}_i = \mathbf{x} + (y_i - x_i)\mathbf{e}_i$, a c_i függvények általános Hill-függvények és a β_i függvények az alábbi alakban írhatók:

$$\beta_i(x) = \frac{1}{b_i} \exp \left[-\frac{x_i}{b_i} \right] - \delta(x). \quad (15)$$

A modell megfelelő véges térfogat módszerrel történő térbeli diszkretizálása után egy formálisan kinetikus rendszert kapunk, melynek reakcióhálózata erősen összekötött. Bár a fő motivációnk a hatékony szimuláció volt, a diszkretizált modell kvalitatív analízisre is hasznosnak bizonyult. Az eredményeket részletesen a disszertáció 5. fejezete ismerteti.

2.5. Tartomány dekompozíciós módszerek elliptikus problémákra metrikus gráfokon

Egy kvantumgráf olyan G metrikus gráf, melynek éleit elliptikus differenciáloperátorral látjuk el, illetve a csúcsokban bizonyos peremfeltételeket írunk elő. A gráf egy véges V csúshalmazból és egy véges E élhalmazból áll. Feltételezzük, hogy a gráf egyszerű, azaz nem tartalmaz párhuzamos éleket vagy hurkokat. Jelölje $n = |V|$ és $m = |E|$ rendre a csúcsok és élek számát. A gráfot irányítotttnak tekintjük, azaz minden élhez tartozik egy tetszőleges és rögzített irány, így meghatározató egy kezdő és végcsúcs is. Minden $\mathbf{e} \in E$ élhez egy véges $\ell_{\mathbf{e}} \in (0, \infty)$ hosszt és $x \in [0, \ell_{\mathbf{e}}]$ lokális koordinátát rendelünk.

Egy G metrikus gráfon értelmezett u függvényt az éleken definiált függvények vektoraként definiálunk $u = (u_{\mathbf{e}})_{\mathbf{e} \in E}$, és egy megfelelő szorzattér elemének tekintjük. Jelölje $u_{\mathbf{e}}(\mathbf{v})$ az u függvény értékét a $\mathbf{v} \in V$ csúcsban az $\mathbf{e} \in E$ él mentén.

A csomóponti feltételek definiálásához legyen $E_{\mathbf{v}}$ a $\mathbf{v} \in V$ csúccsal szomszédos élek halmaza, illetve $d_{\mathbf{v}} = |E_{\mathbf{v}}|$ a $\mathbf{v} \in V$ csúcs fokszáma. Jelölje $\text{int}(G)$ azon csúcsok halmazát, melyekre $d_{\mathbf{v}} > 1$ és $\partial G = V \setminus \text{int}(G)$ halmazt. Olyan megoldásokat keresünk, melyek folytonosak G mentén és kielégítik az alábbi Neumann-Kirchhoff feltételt:

$$\sum_{\mathbf{e} \in E_{\mathbf{v}}} u'_{\mathbf{e}}(\mathbf{v}) = 0, \quad \mathbf{v} \in V, \quad (16)$$

ahol a deriváltakat az élek csúcsból kifelé mutató irányában vesszük. Változó a diffúziós együttható vagy a vezetőképesség esetén, melynek jele $c = (c_{\mathbf{e}})_{\mathbf{e} \in E}$, a Neumann-Kirchhoff feltétel az alábbi módon adható

meg:

$$\sum_{e \in E_v} c_e(v) u'_e(v) = 0, \quad v \in V. \quad (17)$$

Ha $d_v = 1$, akkor ez a klasszikus Neumann-féle zérus peremfeltételt adja.

A feltételek kompaktabb megadásához vezessük be a következőket. Legyen

$$U(v) = (u_e(v))_{e \in E_v} \in \mathbb{R}^{d_v} \quad (18)$$

a $v \in V$ csúcsbeli értékeket tartalmazó vektor és

$$I_v = \begin{bmatrix} 1 & -1 & & \\ & \ddots & \ddots & \\ & & 1 & -1 \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{(d_v-1) \times d_v}. \quad (19)$$

Ekkor $I_v U(v) = 0 \in \mathbb{R}^{d_v-1}$ azt fejezi ki, hogy az adott csúcsban minden él mentén megegyeznek a függvényértékek. Hasonlóan definiáljuk az

$$U'(v) = (u'_e(v))_{e \in E_v} \in \mathbb{R}^{d_v}, \quad (20)$$

csúcsbeli iránymenti deriváltak vektorát és a diffúziós együtthatók csúcsértékét tartalmazó

$$C(v)^\top = (c_{e_1}(v) \ c_{e_2}(v) \ \dots \ c_{e_{d_v}}(v)) \in \mathbb{R}^{1 \times d_v} \quad (21)$$

sorvektort. Ekkor $C(v)^\top U'(v) = 0$ azt fejezi ki, hogy u kielégíti a Neumann-Kirchhoff feltételt az adott csúcsban.

Ekkor a kvantumgráf formálisan felírható a következő rendszerrel:

$$\begin{cases} -(c_e u'_e)'(x) + p_e(x) u_e(x) = f_e(x), & x \in (0, \ell_e), \ e \in E, \ (a) \\ 0 = I_v U(v), & v \in \text{int}(G), \ (b) \\ 0 = C(v)^\top U'(v), & v \in V, \ (c) \end{cases} \quad (22)$$

ahol a $p = (p_e)_{e \in E}$ függvény potenciált reprezentál.

Célunk az (22) megoldásának véges elemes közelítése. Az [45] cikkben olyan speciális véges elemet vezettek be a csúcsokban, mely csillag alakú tartóval rendelkezik a csúcshoz kapcsolódó élek mentén, biztosítva ezzel a megoldás folytonosságát. Azonban a kapcsolódó mátrixok mérete gyorsan növekedhet, illetve elveszíti az egydimenziós problémákra jellemző sávós szerkezetét. Célünk egy átfedésmentes tartomány dekompozíciós módszerk tervezése ezen hátrányok enyhítésére. Az eredményeket részletesen a disszertáció 6. fejezete ismerteti.

3. Új tudományos eredmények

I. Tézis

Nemlineáris operátor félcsoporthok elméletével igazoltam, hogy többdimenziós nemlokális megmaradási törvények egy osztálya jól definiált egy széles fluxusfüggvény- és kezdetiérték-osztály esetén. Továbbá megmutattam, hogy az egyértelmű enyhe megoldás kielégít egy nemlokális Kružkov-típusú entropia egyenlőtlenséget, illetve több előnyös kvalitatív tulajdonsággal rendelkezik.

Az eredményeket részletesen a 3. fejezet ismerteti.

Kapcsolódó publikáció: [7].

II. Tézis

Új eredményeket bizonyítottam két fontos kinetikus rendszer-osztályra vonatkozóan.

II.a Tézis

Bevezettem az általánosított riboszómaáramlási modellek fogalmát, a meglévő irodalmi modellek gráfszerkezetének és átmeneti rátáinak általánosításával. Megmutattam, hogy ezek a modellek nemlokális megmaradási törvények véges térfogatos közelítéseiként is értelmezhetők. Igazoltam, hogy erősen összekötött stuktúrával rendelkező ribszorómaáramlási modellek aszimptotikusan stabilak a lineáris megmaradási törvény szintfelületeire nézve. Továbbá bebizonyítottam, hogy időben változó reakciósebességi együtthatókkal rendelkező erősen összefüggő modellek perzisztensek és bemenet-állapot stabilak.

Az eredményeket részletesen a 4. fejezet ismerteti.

Kapcsolódó publikációk: [3, 4, 5, 6][13].

II.b Tézis

Igazoltam, hogy késleltetett, komplex kiegyensúlyozott, nem tömeghatás-kinetikájú reakcióhálózatok kvázi-termostatikusak, azaz minden pozitív sztöchiometriai osztály pontosan egy pozitív egyensúlyi pontot tartalmaz. Továbbá megmutattam,

hogy ezek a rendszerek kvázi-termodinamikusak is, azaz minden pozitív egyensúlyi pont aszimptotikusan stabil a saját sztöchiometriai osztályára nézve.

Az eredményeket részletesen a 2. fejezet ismerteti.

Kapcsolódó publikáció: [11].

III. Tézis

Hatékony véges térfogat módszert terveztem egy többdimenziós génregulációs hálózatokat leíró PIDE-modell diszkretizálására, mely formálisan kinetikus rendszert eredményez. Igazoltam, hogy a térben diszkretizált modellnek létezik pontosan egy, globálisan aszimptotikusan stabil egyensúlyi állapota. Ezen modellt felhasználva külső változók időfüggvényeit kiszámító szabályozási módszereket terveztem populációszintű irányításokhoz, melyek képesek a modell által leírt molekulaszám-eloszlás várható értékét előírt célállapotba vezetni.

Az eredményeket részletesen az 5. fejezet ismerteti.

Kapcsolódó publikációk: [8][14, 16].

IV. Tézis

Kidolgoztam egy átfedésmentes Neumann-Neumann típusú tartomány dekompozíciós módszert metrikus gráfokon értelmezhető elliptikus problémákra. Absztrakt Schwarz-iterációk segítségével igazoltam, hogy a módszer lineáris konvergenciasebességgel tart a véges elemes megoldáshoz a felosztás finomságától függetlenül.

Az eredményeket részletesen a 6. fejezet ismerteti.

Kapcsolódó publikáció: [10].

4. Jövőbeni tervek

A fenti eredmények több lehetséges további kutatási irány alapjául szolgálhatnak, többek között:

- A 2. fejezet eredményei felhasználhatók a komplex kiegyensúlyozott rendszerek stabilitásának vizsgálatára eloszlott késleltetések esetén. A vizsgált modellosztály egy jelentős korlátozása,

hogy egy adott anyagfajtaához csak egy típusú reakció ráta tartozik. Ez például kizárja annak lehetőségét, hogy egy anyag egy reakcióban tömeghatás, míg egy másikban Hill-kinetikát kövessen. Tudomásunk szerint ilyen eredmények még nem találhatók az irodalomban, így fontos kiterjesztés lenne.

- A 4. fejezet eredményei kiterjeszthetők nem erősen összefüggő riboszómaáramlási modellekre, valamint diszkrét vagy eloszlott késleltetéseket is tartalmazó modellekre. A környezetre nézve nyitott rendszerek is vizsgálhatók, különféle valós alkalmazások által motivált szabályozási problémák megoldása céljából.
- Az 5. fejezet eredményei alapján megvalósítható a génregulációs hálózatok véges térfogatos diszkretizációja kettőnél több fehérjére is. A diszkretizáció lehetőséget ad modell redukcióra és további szabályozási eljárások fejlesztésére.
- A 6. fejezetben szereplő Neumann–Neumann iteráció implementálható nem élalapú tartomány dekompozícióra is. Az elméleti eredmények kiterjeszthetők átfedő felosztások konvergenciájának igazolására. A módszer alkalmazható például metrikus gráfokon értelmezett Whittle–Matérn típusú véletlen mezők hatékony generálására. A fő kihívás ezekben a modellekben a fehér zaj generálása, amelyhez szükséges a tömegmátrix kiszámítása és Cholesky-felbontása. Ez a probléma enyíthető a tömegmátrix diagonális közelítését alkalmazva, így a fehér zaj tartományonként triviálisan generálható.

A szerző folyóirat publikációi

- [1] **M. A. Vághy**, G. Szlobodnyik, and G. Szederkényi, „Kinetic realization of delayed polynomial dynamical models,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 52, pp. 45–50, 2019, Q2.
- [2] **M. A. Vághy** and G. Szederkényi, „Realization of linearly conjugate and uncertain kinetic systems with time delay,” *MATCH Commun. Math. Comput. Chem*, vol. 85, pp. 635–668, 2021, Q1.
- [3] **M. A. Vághy**, M. Kovács, and G. Szederkényi, „Kinetic discretization of one-dimensional nonlocal flow models,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 55, no. 20, pp. 67–72, 2022, Q3.
- [4] G. Szederkényi, B. Ács, G. Lipták, and **M. A. Vághy**, „Persistence and stability of a class of kinetic compartmental models,” *Journal of Mathematical Chemistry*, vol. 60, no. 4, pp. 1001–1020, 2022, Q2.
- [5] **M. A. Vághy** and G. Szederkényi, „Lyapunov stability of generalized ribosome flows,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 55, pp. 56–61, 2022, Q3.
- [6] —, „Persistence and stability of generalized ribosome flow models with time-varying transition rates,” *PLoS ONE*, vol. 18, no. 7, 2023, Q1.
- [7] **M. A. Vághy** and M. Kovács, „Nonlinear semigroups for nonlocal conservation laws,” *Partial Differential Equations and Applications*, vol. 4, no. 32, 2023, Q2.
- [8] **M. A. Vághy**, I. Otero-Muras, M. Pájaro, and G. Szederkényi, „A Kinetic Finite Volume Discretization of the Multidimensional PIDE Model for Gene Regulatory Networks,” *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 86, no. 2, 2024, Q1.
- [9] G. Szederkényi, D. Kocsis, **M. A. Vághy**, D. Czárán, P. Sasvári, M. Lengyel, M. B. Naszlady, F. Kreis, I. Antal, R. Csépanyi-Kömi, and F. Erdő, „Mathematical modeling of transdermal delivery of topical drug formulations in a dynamic microfluidic diffusion chamber in health and disease,” *PLoS ONE*, vol. 19, no. 4, p. e0299501, 2024, Q2.

- [10] **M. A. Vághy** and M. Kovács, „Neumann-Neumann type domain decomposition of elliptic problems on metric graphs,” *BIT Numerical Mathematics*, vol. 65, no. 2, 2025.
- [11] **M. A. Vághy** and G. Szederkényi, „Asymptotic stability of delayed complex balanced reaction networks with non-mass action kinetics,” *Journal of Nonlinear Science*, vol. 35, no. 1, p. 20, 2025, Q1.
- [12] G. Molnár, **M. A. Vághy**, and G. Szederkényi, „Stability of biochemical reaction networks with general kinetics and distributed time delays,” *Journal of Mathematical Chemistry*, 2025.

A szerző konferencia publikációi

- [13] **M. A. Vághy** and G. Szederkényi, „Hamiltonian representation of generalized ribosome flow models,” in *European Control Conference - ECC*, 2022.
- [14] **M. A. Vághy**, I. Otero-Muras, and G. Szederkényi, „Analysis and control of gene regulation network models using kinetic semi-discretization,” in *European Control Conference - ECC*, 2024.
- [15] C. L. Laczkó, **M. A. Vághy**, and M. Kovács, „A transferable PINN-based method for quantum graphs with unseen structure,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 59, no. 1, p. 67–72, 2025.
- [16] C. Fernández, H. Faquir, **M. A. Vághy**, M. Pájaro, G. Szederkényi, and I. Otero-Muras, „PIDE models for efficient control of stochastic gene regulatory circuits,” *IFAC-PapersOnLine*, 2025, to appear.

Hivatkozások

- [17] W. M. Haddad, V. Chellaboina, and Q. Hui, *Nonnegative and Compartmental Dynamical Systems*. Princeton University Press, 2010.
- [18] R. F. Brown, „Compartmental system analysis: State of the art,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-27, no. 1, pp. 1–11, jan 1980.
- [19] J. A. Jacquez and C. P. Simon, „Qualitative theory of compartmental systems,” *SIAM Review*, vol. 35, no. 1, pp. 43–79, 1993.
- [20] M. Feinberg, *Foundations of Chemical Reaction Network Theory*. Springer, 2019.
- [21] P. Érdi and J. Tóth, *Mathematical Models of Chemical Reactions. Theory and Applications of Deterministic and Stochastic Models*. Manchester, Princeton: Manchester University Press, Princeton University Press, 1989.
- [22] G. Craciun, M. D. Johnston, G. Szederkényi, E. Tonello, J. Tóth, and P. Y. Yu, „Realizations of kinetic differential equations,” *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 17, no. 1, pp. 862–892, 2019.
- [23] D. F. Anderson, „A proof of the Global Attractor Conjecture in the single linkage class case,” *SIAM Journal on Applied Mathematics*, vol. 71, pp. 1487–1508, 2011.
- [24] F. Horn and R. Jackson, „General mass action kinetics,” *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, vol. 47, no. 2, p. 81–116, 1972.
- [25] G. Craciun, „Toric differential inclusions and a proof of the global attractor conjecture,” *arXiv preprint arXiv:1501.02860*, 2015.
- [26] M. Chaves, „Input-to-state stability of rate-controlled biochemical networks,” *SIAM Journal on Control and Optimization*, vol. 44, pp. 704–727, 2005.
- [27] M. Margaliot and T. Tuller, „Stability analysis of the ribosome flow model,” *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, vol. 9, no. 5, pp. 1545–1551, 2012.

- [28] A. Raveh, Y. Zarai, M. Margaliot, and T. Tuller, „Ribosome Flow Model on a Ring,” *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, vol. 12, no. 6, pp. 1429–1439, 2015.
- [29] R. J. LeVeque, *Numerical Methods for Conservation Laws*. Basel: Birkhäuser, 1991, vol. 57.
- [30] F. Kessels, *Traffic Flow Modelling: Introduction to Traffic Flow Theory Through a Genealogy of Models*. Springer International Publishing, 2019.
- [31] A. Keimer, G. Leugering, and T. Sarkar, „Analysis of a system of nonlocal balance laws with weighted work in progress,” *Journal of Hyperbolic Differential Equations*, vol. 15, no. 3, pp. 375–406, 2018.
- [32] P. Goatin and S. Scialanga, „Well-posedness and finite volume approximations of the LWR traffic flow model with non-local velocity,” *Networks and Heterogeneous Media*, vol. 11, no. 1, pp. 107–121, 2016.
- [33] Q. Du, J. R. Kamm, R. B. Lehoucq, and M. L. Parks, „A new approach for a nonlocal, nonlinear conservation law,” *SIAM Journal on Applied Mathematics*, vol. 72, no. 1, pp. 464–487, Jan. 2012.
- [34] A. Keimer and L. Pflug, „On approximation of local conservation laws by nonlocal conservation laws,” *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, vol. 475, no. 2, pp. 1927–1955, 2019.
- [35] F. Bobaru, J. T. Foster, P. H. Geubelle, and S. A. Silling, Eds., *Handbook of Peridynamic Modeling*. Chapman and Hall/CRC, 2016.
- [36] Q. Du and Z. Huang, „Numerical solution of a scalar one-dimensional monotonicity-preserving nonlocal nonlinear conservation law,” *Journal of Mathematical Research with Applications*, vol. 36, no. 1, pp. 1–18, 2017.
- [37] S. Alimov and A. Yuldasheva, „Solvability of Singular Equations of Peridynamics on Two-Dimensional Periodic Structures,” *Journal of Peridynamics and Nonlocal Modeling*, vol. 5, no. 2, pp. 241–259, 2021.

- [38] C. Yao, H. Fan, Y. Zhao, Y. Shi, and F. Wang, „Fast algorithm for nonlocal allen–cahn equation with scalar auxiliary variable approach,” *Applied Mathematics Letters*, vol. 126, p. 107805, 2022.
- [39] S. Alexander, „Superconductivity of networks. A percolation approach to the effects of disorder,” *Physical Review B*, vol. 27, no. 3, p. 1541–1557, 1983.
- [40] C. Flesia, R. Johnston, and H. Kunz, „Localization of classical waves in a simple model,” *Physical Review A*, vol. 40, no. 7, p. 4011–4018, 1989.
- [41] G. Kallianpur and R. Wolpert, „Infinite dimensional stochastic differential equation models for spatially distributed neurons,” *Applied Mathematics & Optimization*, vol. 12, pp. 125–172, 1984.
- [42] H. Cho, K. Ayers, L. de Pillis, Y.-H. Kuo, J. Park, A. Ranudskaya, and R. Rockne, „Modelling acute myeloid leukaemia in a continuum of differentiation states,” *Letters in Biomathematics*, vol. 5, pp. 69–98, 2018.
- [43] V. Mehandiratta, M. Mehra, and G. Leugering, „Optimal Control Problems Driven by Time-Fractional Diffusion Equations on Metric Graphs: Optimality System and Finite Difference Approximation,” *SIAM Journal on Control and Optimization*, vol. 59, no. 6, p. 4216–4242, 2021.
- [44] Q. Du, Z. Huang, and P. G. LeFloch, „Nonlocal conservation laws. A new class of monotonicity-preserving models,” *SIAM Journal on Numerical Analysis*, vol. 55, no. 5, pp. 2465–2489, 2017.
- [45] M. Arioli and M. Benzi, „A finite element method for quantum graphs,” *IMA Journal of Numerical Analysis*, vol. 38, no. 3, p. 1119–1163, 2018.