

# Matematičko modeliranje bioloških sustava

---

**Pospišil, Nina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:690868>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-15**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET**  
**MATEMATIČKI ODSJEK**

Nina Pospišil

**MATEMATIČKO MODELIRANJE**  
**BIOLOŠKIH SUSTAVA**

Diplomski rad

Voditelj rada:  
prof. dr. sc. Igor Pažanin

Zagreb, rujan 2018.

Ovaj diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ pred ispitnim povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_, predsjednik
2. \_\_\_\_\_, član
3. \_\_\_\_\_, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom \_\_\_\_\_.

Potpisi članova povjerenstva:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

# Sadržaj

<b>Sadržaj</b>	<b>iii</b>
<b>Uvod</b>	<b>1</b>
<b>1 Matematički modeli u populacijskoj genetici</b>	<b>2</b>
1.1 Objašnjenje bioloških pojmova . . . . .	2
1.2 Relativne frekvencije genotipa i alela . . . . .	3
1.3 Genotip i frekvencija alela kod diploidne populacije . . . . .	4
1.4 Model nasumičnog parenja . . . . .	4
1.5 Pretpostavka beskonačne populacije . . . . .	6
1.6 Interakcija generacija . . . . .	6
1.7 Osnovni model nasumičnog parenja . . . . .	7
1.8 Dinamika evolucije . . . . .	10
<b>2 Dinamičko modeliranje infektivnih bolesti</b>	<b>12</b>
2.1 Uvod . . . . .	12
2.2 Osnovni SIR model . . . . .	13
2.3 Privremen imunitet : SIRS model za endemske bolesti . . . . .	15
2.4 SIR model s demografijom . . . . .	18
2.5 SIR model s mogućnosti cijepljenja . . . . .	20
2.6 SEIR model s latentnim periodom . . . . .	21
2.7 Dobno strukturiran SIR model . . . . .	21
2.8 Modeliranje transmisivnih bolesti . . . . .	23
<b>3 Kvantitativno modeliranje metaboličkih sustava</b>	<b>27</b>
3.1 Metabolički graf . . . . .	27
3.2 Elementarni putevi i ulazno-izlazne bioreakcije . . . . .	29
3.3 Analiza metaboličkog toka . . . . .	30
3.4 Primjena na CHO stanice . . . . .	31
3.5 Minimalan dinamički model bioreakcija . . . . .	34

*SADRŽAJ*

iv

**Bibliografija**

**37**

# Uvod

Ovaj rad donosi pregled matematičkih modela koji opisuju ponašanje određenih bioloških sustava. Posebna pažnja posvećena je izvodu i analizi modela značajnih u populacijskoj genetici, epidemiologiji i staničnoj dinamici.

U prvom dijelu rada proučavamo dinamiku genetičke strukture u populacijama, analiziramo učestalost gena i genotipova u prirodnim populacijama kao i čimbenike koji ih određuju. Predstavljamo osnovni model nasumičnog parenja s preciznim pretpostavkama o obrascima ponašanja prilikom parenja te analiziramo kako izbor partnera može utjecati na dinamiku evolucije.

U drugom poglavlju dajemo pregled matematičkih modela koji mogu objasniti neke epidemiološke fenomene te se u analizi modela osvrćemo na aktualnu temu strategije cijepljenja. Dani modeli opisuju dinamiku infektivnih bolesti, tj. onih bolesti čiji su uzročnici patogeni mikroorganizmi poput virusa, bakterija i drugih parazita.

Posljednje poglavlje posvećeno je staničnoj dinamici. Predstavljen je matematički precizan grafički prikaz metaboličkih procesa unutar stanice. S obzirom da se u stanici odvija puno procesa, cilj modela stanične dinamike je odrediti minimalan podskup bioreakcija unutar stanice koji će opisivati suštinu svih reakcija. Pronaći takav minimalan podskup bioreakcija ključan je radi efikasnosti izvođenja eksperimentalnih mjerenja u području stanične dinamike.

Sadržaj rada pretežno prati referencu [2]. Matematički alat korišten pri izvodu i analizi matematičkih modela moguće je pronaći u referencama [3] i [6].

# Poglavlje 1

## Matematički modeli u populacijskoj genetici

### 1.1 Objašnjenje bioloških pojmova

Populacijska genetika bavi se proučavanjem genetičke strukture populacije odnosno analizom učestalosti gena i genotipova u prirodnim populacijama kao i čimbenicima koji ih određuju. Populacija je skup jedinki iste vrste koje žive na određenom prostoru i pareći se izmjenjuju svoj genetički materijal. Potomci od roditelja nasljeđuju kodiranu informaciju u obliku nasljednih jedinica, smještenih u kromosomima, koje nazivamo genima. Mnoge životinjske i biljne stanice imaju diploidan broj kromosoma: kromosomi su razmješteni u parove, članovi para su jednakog izgleda i veličine te se na njima nalaze geni koji određuju iste osobine. Iznimka od navedenog može biti kromosom koji određuje spol. Jedna inačica gena zove se alel, a pojavljuju se u paru i čine jedno svojstvo. Za više informacija pogledati referencu [1]. U jednodomnim populacijama jedinka ima muške i ženske organe te se može pariti s bilo kojom drugom individuumom iz vrste te čak i sa samom sobom. Primjeri jednodomne biljke koje imaju muške i ženske jednospolne cvjetove su tikve, krastavac, breza. U dvodomnim populacijama, kao što su ljudi, pojedinci imaju muške ili ženske spolne organe, ali ne oboje. U našem modelu promatramo jednodomnu populaciju s diploidnim kromosomima s mogućim alelama određenog gena A i B. Genotip pojedinca u odnosu na ovaj gen je skup dva alela. S tom definicijom, moguća su tri genotipa AA, AB, BB pri čemu AB i BA smatramo istim genotipom. Dakle, pojedino slovo je oznaka alela dok genotip označavamo stringom.

## 1.2 Relativne frekvencije genotipa i alela

Pretpostavimo da promatramo populaciju i jednu od njenih mogućih genotipova  $G_1 \dots G_k$ . Relativna frekvenciju  $f_{G_1 \dots G_k}$  genotipa  $G_1 \dots G_k$  je:

$$f_{G_1 \dots G_k} = \frac{\text{broj jedinki s genotipom } G_1 \dots G_k}{\text{veličina populacije}}.$$

Kada u razmatranje uzmemo i vrijeme, s  $f_{G_1 \dots G_k}(t)$  označit ćemo relativnu frekvenciju genotipa u trenutku  $t$ .

**Primjer 1.2.1.** Promotrimo genotip za jednu osobinu dane populacije diploidne vrste s mogućim alelima  $A$  i  $a$ :

$AA, AA, AA, Aa, Aa, Aa, Aa, aa, aa, aa, aa.$

Danu populaciju predstavlja 12 jedinki od kojih troje za proučavanu osobinu ima genotip  $AA$ , a petero  $aa$ . Stoga vrijedi  $f_{AA} = 3/12 = 1/4$  i  $f_{aa} = 5/12$ .

Pri računanju relativne frekvencije određenog alela u populaciji bitan nam je samo kardinalan broj tog alela u genskom bazenu, a ne i njegov položaj unutar genotipa. Primjerice, za danu populaciju genski bazen za svojstvo  $l$  je string koji sadrži alele svake jedinke iz te populacije. Relativna frekvencija  $f_A$  alela  $A$  u genskom bazenu za svojstvo  $l$  definira se kao:

$$f_A = \frac{\text{broj alela } A \text{ u genskom bazenu za svojstvo } l}{\text{veličina genskog bazena za svojstvo } l}.$$

Ako promatramo svojstvo  $l$  diploidne vrste, onda svaka jedinka ima točno dva alela za svojstvo  $l$ . Slijedi da ako imamo  $N$  jedinki unutar populacije, tada je veličina pripadnog genskog bazena  $2N$ . Uzmemo li u obzir vrijeme,  $f_A(t)$  označava relativnu frekvenciju alela  $A$  u genskom bazenu za neko svojstvo u trenutku  $t$ .

**Primjer 1.2.2.** Razmotrimo populaciju iz Primjera 1.2.1. Genski bazen dane populacije za proučavano svojstvo sastoji se od  $24 (= 2 \times 12)$  slova. Od ukupno 24 slova njih 10 su aleli  $A$  pa je relativna frekvencija tog alela  $f_A = 10/24 = 5/12$ . Promotrimo sljedeću populaciju:

$AABb, AAbb, AAbb, AaBB, AaBB, Aabb, Aabb, aaBb, aaBB, aaBB, aabb, aabb,$

u kojoj aleli  $B$  i  $b$  određuju neko drugo svojstvo. Relativna frekvencija  $f_A$  ostaje nepromijenjena s obzirom da se genski bazen za prvo svojstvo nije promijenio, a kardinalan broj alela  $B$  i  $b$  u ovom je kontekstu irelevantan. Treba imati na umu da se pri računanju  $f_A$  ne dijeli s, 48, ukupnim brojem alela u populaciji. Prema gornjoj definiciji i razmatranju, frekvencija alela  $b$  iznosi  $f_b = 14/24$ .



### 1.3 Genotip i frekvencija alela kod diploidne populacije

Promatramo problem modeliranja frekvencije nekog svojstva kojeg određuju dva alela u diploidnim populacijama. Alele označavamo s  $A$  i  $a$ , a mogući genotipi su  $AA$ ,  $Aa$  i  $aa$ . S obzirom da postoje samo dva moguća alela, slijedi

$$f_A + f_a = 1. \quad (1.1)$$

U terminima mogućih kombinacija alela vrijedi:

$$f_{AA} + f_{Aa} + f_{aa} = 1. \quad (1.2)$$

Neka je  $N$  veličina populacije. S obzirom da je populacija diploidna, broj alela u genskom bazenu je  $2N$ . Zanima nas koliko ima alela  $A$  u genskom bazenu za promatrano svojstvo. Prema definiciji za  $f_{AA}$ , postoji  $Nf_{AA}$  genotipa  $AA$  u populaciji koji doprinose  $2Nf_{AA}$  alela  $A$  u genski bazen. Analogno, postoji  $Nf_{Aa}$  genotipova  $Aa$  koji u genski bazen doprinose  $Nf_{Aa}$  alela  $A$ . Iz definicije za  $f_A$  slijedi:

$$f_A = \frac{2Nf_{AA} + Nf_{Aa}}{2N} = f_{AA} + \frac{f_{Aa}}{2}. \quad (1.3)$$

Dakle, iz (1.1) i (1.2) slijedi veza između relativne frekvencije alela i mogućih genotipova:

$$f_A = f_{AA} + \frac{f_{Aa}}{2}, \quad f_a = f_{aa} + \frac{f_{Aa}}{2}. \quad (1.4)$$

Općenito, frekvencija genotipa ne može se prikazati pomoću frekvencija pojedinog alela, jer ona osim informacije o broju alela ovisi i o njihovoj distribuciji kod svake pojedine jedinke.

### 1.4 Model nasumičnog parenja

Središnje pitanje u modelima populacijske genetike glasi kolika je vjerojatnost da će potomak genotipa  $G$  imati opet genotip  $G$ . Navedeni problem svakako ovisi o pretpostavci koliko je vjerojatno da će se jedinke različitih genotipova međusobno pariti. Uvodimo model nasumičnog parenja iz kojega će proizaći principi za izračunavanje genotipa potomaka. U ovom kontekstu nasumično parenje znači da svaka fertilna individua ima jednaku šansu biti izabrana za stvaranje zajedničkog potomstva te je izbor partnera potpuno slučajan.

**Definicija 1.4.1.** *Nasumično parenje je stvaranje nove jedinke udruživanjem dvije gamete (jednog jaja i jednog spermija) odabrane iz fertilnog dijela populacije. Svaka gameta odabire se slučajnim odabirom roditelja te potom slučajnim odabirom njegove gamete. Izbor muške i ženske gamete međusobno je neovisan.*

Kod jednodomnih vrsta roditelji će biti birani iz iste populacije, dok će se kod dvodomnih vrsta jedan roditelj birati iz skupa mužjaka, a drugi iz skupa ženki.

Neka  $S$  predstavlja populaciju iz koje je izabran roditelj. Zamislimo slučaj nasumičnog parenja u kojem prvo na slučajan način odabiremo roditelja iz skupa  $S$  te potom također slučajno odabiremo jednu od njegovih gameta. Neka  $p_A^S$  označava vjerojatnost da ta gameta ima alel  $A$ . Neka je  $f_A^S$  frekvencija alela  $A$  u populaciji  $S$ .

**Lema 1.4.2.** *Vrijedi:*

$$p_A^S = f_A^S. \quad (1.5)$$

*Dokaz.* Neka je  $f_{AA}^S$  frekvencija genotipa  $AA$  u populaciji. Neka  $Ax$  predstavlja sve genotipove za promatrano svojstvo koji na drugom mjestu nemaju  $A$  tj.  $x \neq A$  te neka je  $f_{Ax}^S$  frekvencija tog genotipa u populaciji  $S$ . Ako je za parenje odabrana jedinka s  $Ax$  genotipom tada pola njenih gameta sadrži  $A$ , a pola ne sadrži  $A$ . Dakle, vjerojatnost da njen potomak naslijedi alel  $A$  je  $1/2$ . Jedinka s genotipom  $AA$  prosljeđuje potomku alel  $A$  s vjerojatnošću  $1$ . Neka  $U$  predstavlja događaj u kojem slučajno odabran roditelj prosljeđuje alel  $A$  svom potomku. Tada vrijedi :

$$\begin{aligned} p_A^S &= \mathbb{P}(U) \\ &= \mathbb{P}(U \mid \text{roditelj je } AA) \mathbb{P}(\text{roditelj je } AA) + \mathbb{P}(U \mid \text{roditelj je } Ax) \mathbb{P}(\text{roditelj je } Ax) \\ &= 1 \times f_{AA}^S + \frac{1}{2} \times f_{Ax}^S = f_A^S \end{aligned}$$

□

**Primjer 1.4.3.** *Nasumično parenje jednodomnih vrsta u slučaju jednog svojstva kojeg određuju dva alela.*

*Promatramo nasumično parenje jednodomne vrste s mogućim genotipovima  $AA$ ,  $Aa$ ,  $aa$  te frekvencijama  $f_A$  i  $f_a$ . Neka su  $p_A^1$  i  $p_a^1 = 1 - p_A^1$  vjerojatnosti da muški roditelj prenese alel  $A$ , odnosno  $a$  na potomka. Analogno se definiraju vjerojatnosti  $p_A^2$  i  $p_a^2$  za ženskog roditelja. S obzirom da se u jednodomnim populacijama oba roditelja biraju iz iste populacije, slijedi  $p_A^1 = p_A^2 = f_A$  i  $p_a^1 = p_a^2 = f_a$ . Vjerojatnost da je genotip potomka nasumičnog parenja  $AA$  jednaka je vjerojatnosti da potomak dobije alel  $A$  od svakog roditelja, a pošto su oni birani nezavisno, vrijedi :*

$$\mathbb{P}(\text{potomak je } AA) = p_A^1 p_A^2 = f_A^2 = \left( f_{AA} + \frac{f_{Aa}}{2} \right)^2. \quad (1.6)$$

*Analogno,*

$$\mathbb{P}(\text{potomak je } aa) = p_a^1 p_a^2 = f_a^2 = \left( f_{aa} + \frac{f_{Aa}}{2} \right)^2. \quad (1.7)$$

Događaj u kojem nasumičnim parenjem nastaje potomak genotipa  $Aa$  unija je događaja u kojem potomak od prvog roditelja dobiva alel  $A$ , a od drugog  $a$ , što se događa s vjerojatnosti  $f_A f_a$  te događaja u kojem prvi roditelj sudjeluje s  $a$ , a drugi s  $A$  što se ponovno događa s vjerojatnosti  $f_A f_a$ . Dakle,

$$\mathbb{P}(\text{potomak je } Aa) = 2f_A f_a = 2 \left( f_{AA} + \frac{f_{Aa}}{2} \right) \left( f_{aa} + \frac{f_{Aa}}{2} \right) = 2f_A(1 - f_A). \quad (1.8)$$

Uočimo da definicija nasumičnog parenja podrazumijeva nezavisan odabir roditelja. Ako je vrsta jednodomna, oba roditelja biraju se iz istog skupa pa nezavisan odabir može dovesti i do toga da jednog roditelja odaberemo dva puta što praktično znači da je došlo do samooplodnje. S druge strane, za populaciju veličine  $N$  vjerojatnost samooplodnje je  $1/N$ . Čak i za umjereno velik  $N$  vjerojatnost samooplodnje je mala što pretpostavku nezavisnosti odabira partnera čini dobrom aproksimacijom čak i za vrste kod kojih samooplodnja nije moguća.

## 1.5 Pretpostavka beskonačne populacije

Promatramo populaciju potomaka nastalu nasumičnim parenjem dane populacije roditelja. Neka  $f_{G_1 \dots G_k}$  predstavlja relativnu frekvenciju genotipa populacije potomaka, a  $p_{G_1 \dots G_k}$  predstavlja vjerojatnost da je genotip  $G_1 \dots G_k$  nastao u jednom nasumičnom parenju. Pretpostavka beskonačne populacije tvrdi da za svaki genotip vrijedi identitet:

$$f_{G_1 \dots G_k} = p_{G_1 \dots G_k}. \quad (1.9)$$

Kako bismo razumjeli vezu s velikim populacijama, promotrimo stvaranje populacije potomaka uzastopnim nasumičnim parenjem te neka je  $f_{G_1 \dots G_k}^{(N)}$  frekvencija genotipa u prvih  $N$  nastalih potomaka. Ako su nasumična parenja nezavisna jedna od drugih, onda prema zakonu velikih brojeva vrijedi

$$\lim_{N \rightarrow \infty} f_{G_1 \dots G_k}^{(N)} = p_{G_1 \dots G_k}$$

s vjerojatnošću 1. U praksi, pretpostavka beskonačne populacije govori da je populacija toliko velika da je izraz (1.9) vrlo dobra aproksimacija.

## 1.6 Interakcija generacija

Način na koji jedinke ulaze i izlaze iz skupa fertilne populacije kroz vrijeme bitan je čimbenik kod modeliranja. Jednostavniji model pretpostavlja nepreklapajuće generacije. To znači da se jedinke iz generacije  $t$  pare samo s jedinkama svoje generacije te stvaraju

generaciju  $t+1$  te se nakon toga više ne razmnožavaju. Analogno, generacija  $t+1$  stvara generaciju  $t+2$  te se više ne razmnožava, itd. Nепреklapajući model dobro odgovara vrstama s godišnjim reproduktivnim ciklusom i sezonskim parenjem. Potpuno suprotan model je onaj u kojem se rođenja i smrti neprekidno događaju te je jedinka fertilna od samog rođenja. U tom slučaju nije moguće definirati različite generacije na isti način. Modeli između dvije navedene krajnosti sadrže generacijsku strukturu, ali dopuštaju parenje različitih generacija uz određena ograničenja. U ovom radu proučavamo samo nepreklapajuće modele.

## 1.7 Osnovni model nasumičnog parenja

Promatramo model evolucije relativne frekvencije genotipa u kojem je odabir partnera i gameta sasvim nasumičan, primarno za diploidne vrste kod kojih jedno svojstvo određuju dva alela. Pretpostavke modela su:

- nasumično parenje (1.10)

- nepreklapajuće generacije (1.11)

- beskonačne populacije (1.12)

- jednodomne vrste (1.13)

- nema selekcije, mutacije, migracije (1.14)

Značenje prve četiri pretpostavke objašnjeno je u prethodnim odjeljcima. Mutacije su slučajne promjene u alelima roditeljske gamete koje su posljedica fizičkih promjena pri kodiranju DNA do kojih može doći kopiranjem pogreške u mejozi ili zračenjem. Mutacije narušavaju opisan model za vjerojatnost prenošenja alela s roditelja na potomke. Migracije donose neke nove genotipove u populaciju. Selekcija se javlja kada određeni genotipovi imaju različit efekt na opstanak ili reproduktivni uspjeh. Dakle, kada postoji selekcija, frekvencija genotipova unutar generacije može se promijeniti kroz vrijeme. Kako ta generacije sazrijeva, jedinke manje sposobne za preživljavanje i reprodukciju izumiru iz čega zaključujemo da nasumično parenje ne vrijedi. U modelu će  $f_{AA}(t)$ ,  $f_{Aa}(t)$ ,  $f_{aa}(t)$ ,  $f_A(t)$ ,  $f_a(t)$  označavati frekvencije genotipova i alela u generaciji  $t$ ,  $t \geq 0$ . Model se sastoji od sustava diferencijskih jednadžbi prvog reda za frekvencije genotipova. Proučimo kako bismo odredili  $f_{AA}(t+1)$ , za bilo koji  $t \geq 0$ . Prema pretpostavci (1.10) generacija  $t+1$  nastaje nasumičnim parenjem roditelja generacije  $t$ , a  $f_{AA}(t)$  predstavlja frekvenciju genotipa  $AA$  kod potomaka generacije  $t$ . Prema pretpostavci (1.9) vrijedi:

$$f_{AA}(t+1) = \mathbb{P}(\text{nasumičnim parenjem generacije } t \text{ nastaje genotip } AA). \quad (1.15)$$

U Primjeru 1.4.3. pokazali smo da je ta vjerojatnost jednaka  $f_A^2(t)$ , a iz relacije (1.4) slijedi:

$$f_{AA}(t+1) = f_A^2(t) = \left( f_{AA}(t) + \frac{f_{Aa}(t)}{2} \right)^2. \quad (1.16)$$

Također,

$$f_{aa}(t+1) = f_a^2(t) = \left( f_{aa}(t) + \frac{f_{Aa}(t)}{2} \right)^2, \quad (1.17)$$

$$f_{Aa}(t+1) = 2f_A(t)f_a(t) = 2 \left( f_{AA}(t) + \frac{f_{Aa}(t)}{2} \right) \left( f_{aa}(t) + \frac{f_{Aa}(t)}{2} \right). \quad (1.18)$$

Jednadžbe (1.16), (1.17), (1.18) čine osnovni model nasumičnog parenja. Dobiveni sustav nelinearnih diferencijskih jednadžbi znatno ćemo pojednostaviti pomoću izraza (1.1) koji daje informaciju o relativnim frekvencijama alela. Dakle, iz (1.1) i (1.4) slijedi:

$$f_A(t+1) = f_{AA}(t+1) + \frac{f_{Aa}(t+1)}{2} = f_A^2(t) + f_A(t)f_a(t) = f_A(t)(f_A(t) + f_a(t)) = f_A(t). \quad (1.19)$$

Time smo model reducirali na jednostavan izraz:

$$f_A(t+1) = f_A(t).$$

Zaključujemo da je rješenje modela konstantno u vremenu tj.

$$f_A(t) = f_A(t-1) = \dots = f_A(0), \text{ za svaki } t \geq 0.$$

Prema osnovnom modelu za nasumično parenje, frekvencije alela se ne mijenjaju iz generaciju u generaciju. S obzirom da frekvencije alela, prema izrazu (1.4), određuju frekvencije genotipa, za svaki  $t \geq 1$  frekvencija genotipova ima konstantan iznos:

$$\begin{aligned} f_A(t) &= f_A(0) = f_{AA}(0) + \frac{f_{Aa}(0)}{2}, \\ f_a(t) &= 1 - f_A(t) = 1 - f_A(0), \\ f_{AA}(t+1) &= f_A^2(t) = f_A^2(0), \\ f_{Aa}(t+1) &= 2f_A(t)f_a(t) = 2f_A(0)f_a(0), \\ f_{aa}(t+1) &= f_a^2(t) = f_a^2(0). \end{aligned} \quad (1.20)$$

S obzirom na značaj ovog rezultata za daljnje modeliranje, izraz je dobio naziv Hardy-Weinbergov ekvilibrij u čast znanstvenika koji su ga prvi iskazali.

**Definicija 1.7.1.** *Frekvencije genotipova  $f_{AA}$ ,  $f_{aa}$ ,  $f_{Aa}$  koje zadovoljavaju  $f_{AA} + f_{aa} + f_{Aa} = 1$  zovu se Hardy-Weinbergov ekvilibrij ako postoji  $p$ ,  $0 \leq p \leq 1$  takav da :*

$$f_{AA} = p^2, \quad f_{aa} = (1-p)^2, \quad f_{Aa} = 2p(1-p).$$

Koristeći gornju definiciju, našu analizu možemo formulirati u sljedeći teorem.

**Teorem 1.7.2.** *Pretpostavimo da vrijedi (1.10)-(1.14). Relativna frekvencija alela je konstantna te za sve generacije  $t \geq 1$  vrijedi da su frekvencije genotipova AA,Aa,aa u Hardy-Weinbergovom ekvilibriju,  $p = f_A(0) = f_{AA}(0) + \frac{f_{Aa}(0)}{2}$ .*

Dobiveni rezultat iznimno je važan u biologiji, naime, nasumično parenje u uvjetima bez selekcije očuvat će genetsku raznolikost. Nadalje, ako ponašanje neke populacije ne odgovara Hardy-Weinberg ekvilibriju, onda to ukazuje na to da nisu ispunjene sve pretpostavke modela. Primjerice, velike izolirane populacije u kojima je teoretski moguće nasumično parenje često ne održavaju ekvilibrij pod utjecajem selekcije i mutacije.

**Teorem 1.7.3.** *Populacija je u Hardy-Weinberg ekvilibriju ako i samo ako  $f_{Aa}^2 = 4f_{AA}f_{aa}$ .*

*Dokaz.* Neka  $x, y, z$  predstavlja relativnu frekvenciju genotipa AA,Aa,aa respektivno te  $p, q$  predstavlja relativnu frekvenciju alela A,odnosno a i vrijedi :  $p = x + \frac{y}{2}$ ,  $q = z + \frac{y}{2}$ ,  $p + q = 1$  Pretpostavimo da je populacija u Hardy-Weinberg ekvilibriju te vrijedi:

$$\begin{aligned}x &= p^2, \\y &= 2pq, \\z &= q^2.\end{aligned}$$

Slijedi,

$$4xz = 4p^2q^2 = (2pq)^2 = y^2.$$

Obratno, pretpostavimo da je  $y^2 = 4xz$ . Zbog  $p + q = 1$ , vrijedi:

$$x + y + z = (x + \frac{y}{2}) + (z + \frac{y}{2}) = p + q = 1 \Rightarrow y = 1 - x - z.$$

Koristeći supstituciju s početka dokaza dobivamo:

$$\begin{aligned}p^2 &= (x + \frac{y}{2})^2 = x^2 + xy + \frac{y^2}{4} = x^2 + xy + xz \\&= x^2 + x(1 - x - z) + xz = x^2 + x - x^2 - xz + xz = x, \\q^2 &= (z + \frac{y}{2})^2 = z^2 + zy + \frac{y^2}{4} = z^2 + zy + xz \\&= z^2 + z(1 - x - z) + xz = z^2 + z - zx - z^2 + xz = z.\end{aligned}$$

Iz pretpostavke  $y^2 = 4xz$  slijedi:

$$\begin{aligned}2pq &= 2(x + \frac{y}{2})(z + \frac{y}{2}) = 2(xz + \frac{yz}{2} + \frac{xy}{2} + \frac{y^2}{4}) = 2(\frac{y^2}{4} + \frac{yz}{2} + \frac{xy}{2} + \frac{y^2}{4}) \\&= 2(\frac{y^2}{2} + \frac{yz}{2} + \frac{xy}{2}) = y^2 + yz + xy = y(y + z + x) = y(1) = y.\end{aligned}$$

Time smo pokazali da populacija zadovoljava Hardy-Weinbergov ekvilibrij. □

## 1.8 Dinamika evolucije

Evolucija nastupa kada neka od Hardy-Weinberg pretpostavki nije ispunjena, primjerice, selekcija, mutacija ili migracija populacije. Analiziramo evoluciju frekvencije genotipova u slučaju postojanja selekcije. Pojednostavljeno, postoji vjerojatnost da se pri određenom genotipu ne ispolji očekivano svojstvo. Uvodimo oznake za relativne frekvencije alela u populaciji :

$$\begin{aligned} X &= \text{frekvencija genotipa AA} , \\ 2Y &= \text{frekvencija genotipa AB} , \\ Z &= \text{frekvencija genotipa BB} , \\ p &= X + Y = \text{relativna frekvencija alela A u populaciji} , \\ q &= 1 - p = Y + Z = \text{frekvencija alela B u populaciji} . \end{aligned}$$

Relativnu frekvenciju Hardy-Weinberg genotipova možemo izraziti na sljedeći način:

$$X = p^2, \quad 2Y = 2pq = 2p(1 - p), \quad Z = q^2 = (1 - p)^2.$$

Kao što je pokazano u prethodnom odjeljku, frekvencije alela kroz generacije ponašaju se na sljedeći način:

$$\begin{aligned} p_{n+1} = X_{n+1} + Y_{n+1} &= (X_n + Y_n)^2 + (X_n + Y_n)(Y_n + Z_n) = p_n^2 + p_n q_n = p_n(p_n + q_n) = p_n , \\ q_{n+1} &= q_n^2 + p_n q_n . \end{aligned}$$

Slijedi,

$$p_{n+1} + q_{n+1} = p_n^2 + 2p_n q_n + q_n^2 = (p_n + q_n)^2 = 1 .$$

Pretpostavimo da genotipovi imaju različite vjerojatnosti ispoljavanja. Tada je genetski bazen za sljedeću generaciju proporcionalan s

$$(1 + \rho)p_n^2 + 2(1 + \theta)p_n q_n + (1 + \tau)q_n^2. \quad (1.21)$$

Ovdje parametri  $\rho$ ,  $\theta$ ,  $\tau$  predstavljaju odstupanje od vjerojatnosti iz osnovnog modela. Slično, genetski bazen alela A proporcionalan je s

$$(1 + \rho)p_n^2 + (1 + \theta)p_n q_n. \quad (1.22)$$

Stoga, frekvenciju  $p_{n+1}$  možemo izraziti kao udio (1.22) u (1.21):

$$\frac{(1 + \rho)p_n^2 + (1 + \theta)p_n(1 - p_n)}{(1 + \rho)p_n^2 + 2(1 + \theta)p_n(1 - p_n) + (1 + \tau)(1 - p_n)^2}$$

što vodi do sljedeće iteracije

$$p_{n+1} = \frac{p_n + [\rho p_n^2 + \theta p_n(1 - p_n)]}{1 + \rho p_n^2 + 2\theta p_n(1 - p_n) + \tau(1 - p_n)^2}. \quad (1.23)$$

U slučaju da vrijedi  $\rho = \theta = \tau = 0$  tj. da nema selekcije, kao i u osnovnom modelu, očekujemo  $p_{n+1} = p_n$ . Želimo pronaći fiksne točke iteracije (1.23) takve da za  $p \in [0, 1]$  vrijedi

$$p = \frac{p + [\rho p^2 + \theta p(1 - p)]}{1 + \rho p^2 + 2\theta p(1 - p) + \tau(1 - p)^2} = f(p).$$

Trivijalne fiksne točke su  $p = 0$  i  $p = 1$ . Za  $p \neq 0$  vrijedi

$$\begin{aligned} \rho p^2 + 2\theta p(1 - p) + \tau(1 - p)^2 - \rho p - \theta(1 - p) &= 0 \\ \Rightarrow \theta(1 - p)(2p - 1) + \tau(1 - p)^2 - \rho p(1 - p) &= 0, \\ p(\rho - 2\theta + \tau) + \theta - \tau &= 0. \end{aligned}$$

Zaključujemo da je

$$p = \frac{\theta - \tau}{(\theta - \tau) + (\theta - \rho)}$$

treća fiksna točka iteracije (1.23) koja zadovoljava  $p \in [0, 1]$  ako i samo ako

$$\theta > \max\{\rho, \tau\} \text{ ili } \theta < \min\{\rho, \tau\}.$$

Stabilnost fiksnih točaka ovisi o vrijednosti  $f'(p)$ . Stabilnost ekvilibrija diferencijalnih jednadžbi komentira se uz pomoć faznih dijagrama. U ovom radu ne uzimamo konkretne vrijednosti parametara  $\theta, \rho, \tau$  već dajemo općenitu analizu za 4 moguća slučaja.

$$f'(0) = \frac{\theta + 1}{\tau + 1}, \quad f'(1) = \frac{\theta + 1}{\rho + 1}.$$

- Za  $\rho < \theta < \tau$  vrijedi  $f'(0) < 1$  i  $f'(1) > 1$  pa je  $p = 0$  stabilan, a  $p = 1$  nestabilan.
- Za  $\tau < \theta < \rho$  vrijedi  $f'(0) > 1$  i  $f'(1) < 1$  pa je  $p = 0$  nestabilan, a  $p = 1$  stabilan.
- Za  $\theta > \max\{\rho, \tau\}$  vrijedi  $f'(0) > 1$  i  $f'(1) > 1$  pa su  $p = 0$  i  $p = 1$  nestabilni ekvilibriji.
- Za  $\theta < \min\{\rho, \tau\}$  vrijedi  $f'(0) < 1$  i  $f'(1) < 1$  pa su  $p = 0$  i  $p = 1$  stabilni ekvilibriji.



## Poglavlje 2

# Dinamičko modeliranje infektivnih bolesti

### 2.1 Uvod

Cilj ovog poglavlja je izvod i analiza matematičkih modela značajnih u epidemiologiji. Pomoću promatranih modela objasniti ćemo određene epidemiološke fenomene te ćemo se kroz matematičku analizu modela osvrnuti na aktualnu temu strategije cijepljenja. U ovom radu proučavamo infektivne bolesti, odnosno, bolesti čiji su uzročnici patogeni mikroorganizmi, primjerice virusi, bakterije, gljive i drugi mikroparaziti. Ovisno o uzročniku, navodimo poznatije infektivne bolesti :

- Virusne infektivne bolesti: AIDS, vodene kozice, prehlada, denge groznica, hemoragijska groznica ebole, hepatitis, gripa, ospice, mononukleoza, zaušnjaci, dječja paraliza, rubeola, SARS, boginje, virusni meningitis, virusna upala pluća, virus zapadnog Nila, žuta groznica.
- Bakterijske infektivne bolesti: kolera, difterija, legionarska bolest, guba, lajmska bolest, hripavac, kuga, salmonela, šarlah, sifilis, tetanus, tuberkuloza, tifus.
- Parazitske infekcije: malarija, trakavica, toksoplazmoza.
- Prionske infektivne bolesti: Creutzfeldt-Jakobova bolest.

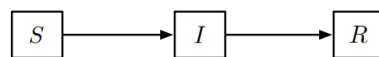
## 2.2 Osnovni SIR model

Prvi osnovni matematički model za epidemijske bolesti postavili su 1927. Kermac i McKendrick. Njihov model primjenjiv je za epidemijske bolesti relativno kratkog vijeka (u usporedbi sa životnim vijekom) koje se iznenada pojave te zaraze značajan dio populacije prije nego iščeznu. U osnovnom modelu populacija se dijeli u tri disjunktna skupa:

- skup neinficiranih jedinki podložnih zarazi
- skup jedinki zaraženih promatranim patogenim mikroorganizmom
- skup jedinki koje su se oporavile od infekcije te stekle trajni imunitet na promatranu bolest.

Uobičajeno se širenje bolesti prikazuje kompartmentalnim dijagramom (v. Slika 2.1).

Model je izveden uz tri glavne pretpostavke :



Slika 2.1: Kompartmentalni dijagram.

1. Populacija je zatvorena tj. nema rođenja, smrti i migracija.
2. Prostorna homogenost.
3. Bolest se prenosi kontaktom podložnih zarazi i inficiranih jedinki.

Model predstavljamo s tri obične diferencijalne jednačbe :

$$\frac{dS}{dt} = -\beta IS, \quad (2.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I, \quad (2.2)$$

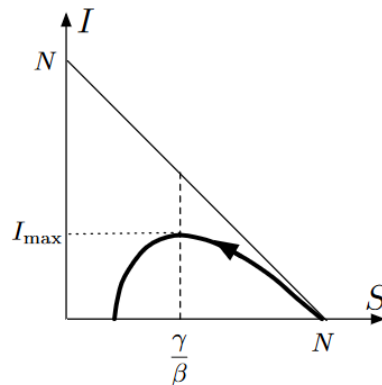
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad (2.3)$$

pri čemu S označava broj podložnih bolesti, I broj inficiranih jedinki i R broj imunih jedinki u vremenu  $t$ . Ukupna populacija  $N = S + I + R$  je po pretpostavci konstantna te vrijedi  $\frac{dN}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0$ . Izraz  $\beta IS$  predstavlja brzinu prijenosa bolesti kod kontakta podložnih i inficiranih jedinki. Smatra se da je ta stopa proporcionalna kardinalnosti oba

skupa jedinki s koeficijentom  $\beta$ . Parametar  $\gamma$  je stopa po kojoj se zaraženi pojedinci oporavljaju od bolesti.

Razmotrimo izbijanje epidemije u populaciji u kojoj je u početku zaraženo nekoliko jedinki. Početni uvjeti su :

$$S(0) \approx N, \quad I(0) = N - S(0) \approx 0, \quad R(0) = 0 .$$



Slika 2.2: Putanja epidemije.

Na Slici 2.2 prikazana je tipična putanja epidemije u I-S ravnini koju dobijemo rješavanjem postavljenog sustava. Ključno je zamijetiti da postoji maksimalna vrijednost funkcije  $I$  te se ona postiže za  $S = \gamma/\beta$  što znači da će doći do pojave epidemije i njenog širenja samo ako je  $S(0) \approx N$  veće od  $\gamma/\beta$  ili ekvivalentno

$$R_0 = \frac{N\beta}{\gamma} > 1.$$

Nadalje, broj zaraženih rast će sve dok se broj zdravih i podložnih bolesti ne smanji na  $\gamma/\beta$  te će padati nakon toga. Stoga, vrijednost  $R_0$  reprezentira prag za postizanje epidemije, a u literaturi se često zove i osnovni omjer reprodukcije. Dijeljenjem jednadžbe (2.2) s (2.1) dobivamo

$$\frac{dI}{dS} = \left( \frac{\gamma}{\beta S} - 1 \right).$$

Integriranjem nalazimo

$$I = \frac{\gamma}{\beta} \log S - S + C, \quad \text{pri čemu} \quad C \approx N - \frac{\gamma}{\beta} \log N. \quad (2.4)$$

Sada možemo izračunati maksimalan broj zaraženih jedinki kao

$$I_{\max} = N \left( 1 - \frac{1 + \log R_0}{R_0} \right).$$

Jednadžba (2.4) također implicira da  $I$  mora iščeznuti za neku pozitivnu vrijednost  $S$  tj. epidemijska putanja završava na  $S$  osi za neku pozitivnu vrijednost  $S$  kao što je i prikazano na Slici 2.2. Dakle, epidemija završava i prije nego su svi podložni bolesti zaraženi. Sada ćemo odrediti koliko podložnih bolesti ostaje nezaraženo ili ekvivalentno vrijednost  $R(\infty)$ . Dijeljenjem jednadžbe (2.1) s (2.3) dobivamo

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{\beta}{\gamma} S \Rightarrow S(R) = S(0)e^{-\frac{\beta}{\gamma}R} \approx Ne^{-\frac{\beta}{\gamma}R}.$$

Slijedi,

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I = \gamma(N - S - R) = \gamma \left( N - Ne^{-\frac{\beta}{\gamma}R} - R \right).$$

Stoga,

$$t \rightarrow \infty \Rightarrow I \rightarrow 0 \Rightarrow \frac{dR}{dt} = 0$$

$$\Rightarrow N[1 - e^{-\frac{\beta}{\gamma}R(\infty)}] = R(\infty). \quad (2.5)$$

Jednadžba (2.5) ima jedinstveno rješenje  $R(\infty)$  između 0 i  $N$  za  $R_0 > 1$ . S  $x = R(\infty)/N$  označavamo udio populacije koja se zarazila prije kraja epidemije. Rješavanjem jednadžbe (2.5) dolazimo do relacije koja povezuje  $R_0$  i  $x$ :

$$R_0 = -\frac{\log(1-x)}{x}$$

## 2.3 Privremen imunitet : SIRS model za endemske bolesti

Podsjetimo se najprije osnovnih definicija i rezultata vezanih za stabilnost autonomnih sustava. Promatramo proizvoljno rješenje autonomnog sustava

$$U' = f(U), \quad (2.6)$$

pri čemu je  $f : \Omega \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ . U daljnjem s  $|\cdot|$  označavamo normu na  $\mathbb{R}^n$ , a s  $\|\cdot\|$  induciranu matričnu normu.

**Definicija 2.3.1.** Kažemo da je rješenje  $\Phi$  sustava (2.6):

a) stabilno ako za svaki  $\varepsilon > 0$  postoji  $\delta > 0$  tako da za svako rješenje  $U$  sustava koje u početnom trenutku zadovoljava

$$|U(0) - \Phi(0)| < \delta$$

vrijedi

$$|U(x) - \Phi(x)| < \varepsilon, \quad x > 0.$$

b) asimptotski stabilno ako je stabilno i ako postoji  $\rho > 0$  tako da za svako rješenje  $U$  sustava

$$|U(0) - \Phi(0)| < \rho \implies \lim_{x \rightarrow \infty} [U(x) - \Phi(x)] = 0.$$

Pitanje stabilnosti je od iznimne važnosti u raznim primjenama zbog činjenice da početne uvjete sustava nikad ne možemo izmjeriti egzaktno.

**Lema 2.3.2.** Za svako rješenje  $\Phi$  linearnog autonomnog sustava vrijedi

$$U' = AU, \quad A \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R}) \quad (2.7)$$

vrijedi:  $\Phi$  je (asimptotski) stabilno ako i samo ako je stacionarno rješenje 0 (asimptotski) stabilno.

□

Zbog prethodne Leme, možemo govoriti o stabilnosti, asimptotskoj stabilnosti odnosno nestabilnosti linearnog autonomnog sustava, jer sva rješenja imaju jednako ponašanje. Iznosimo i sljedeći rezultat:

**Teorem 2.3.3.** Neka je  $A \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$  i  $\sigma(A)$  njen spektar. Tada je linearni autonomni sustav (2.7):

a) stabilan ako i samo ako

$$(\forall \lambda \in \sigma(A)) \quad (\operatorname{Re} \lambda \leq 0 \quad \& \quad \operatorname{Re} \lambda = 0) \implies a_\lambda = g_\lambda,$$

pri čemu je  $a_\lambda$  algebarska, a  $g_\lambda$  geometrijska kratnost svojstvene vrijednosti  $\lambda$ ,

b) asimptotski stabilan ako i samo ako

$$(\forall \lambda \in \sigma(A)) \quad \operatorname{Re} \lambda < 0.$$

□

Za više detalja o stabilnosti sustava pogledati referencu [6].

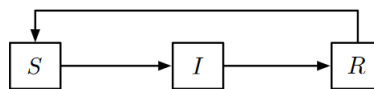
U ovom odjeljku opisujemo kako se osnovni Kermack-McKendrick model može prilagoditi za bolesti kod kojih je imunitet oporavljenih jedinki privremen za razliku od trajnog imuniteta u prethodnom modelu. U model uvodimo parametar  $\delta$  koji predstavlja stopu gubitka imuniteta (v. Sliku 2.3). SIRS model određen je sljedećim sustavom:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta IS + \delta R, \quad (2.8)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I, \quad (2.9)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \delta R. \quad (2.10)$$

Kao i ranije, populacija je konstantna  $N = S + R + I$ ,  $\frac{dN}{dt} = 0$ .



Slika 2.3: SIRS dijagram.

Ovaj sustav ima dva ekvilibrija tj. dva moguća ravnotežna rješenja koja zadovoljavaju  $\frac{dS}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dR}{dt} = 0$ .

Prvi ekvilibrij je onaj u kojem nema bolesti :

$$S^* = N, \quad I^* = 0, \quad R^* = 0.$$

Drugi ekvilibrij je endemska ravnoteža :

$$S^* = \frac{\gamma}{\beta}, \quad I^* = \frac{N - \frac{\gamma}{\beta}}{1 + \frac{\gamma}{\delta}}, \quad R^* = \frac{N - \frac{\gamma}{\beta}}{1 + \frac{\delta}{\gamma}}.$$

Endemski ekvilibrij postoji samo ako su  $S^*$ ,  $R^*$ ,  $I^*$  strogo pozitivni pa mora vrijediti :

$$R_0 = \frac{N\beta}{\gamma} > 1.$$

Primijetimo da je uvjet za endemsku ravnotežu SIRS modela u suglasju s uvjetom pojave epidemije u SIR modelu.

Radi analize putanja epidemije i stabilnosti ekvilibrija proučavamo sustav dvije obične diferencijalne jednačbe dobivene iz modela uz supstituciju  $R = N - S - I$  :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS + \delta(N - S - I), \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I.\end{aligned}$$

Jacobijeva matrica sistema u točki ekvilibrija  $(S^*, I^*)$  glasi:

$$J = \begin{pmatrix} -(\beta I^* + \delta) & -(\beta S^* + \delta) \\ \beta I^* & \beta S^* - \gamma \end{pmatrix}. \quad (2.11)$$

Ekvilibrij je asimptotski stabilan ako  $\text{tr}(J) < 0$  i  $\det(J) > 0$ .

Za ekvilibrij bez oboljelih ( $S^* = N, I^* = 0$ ) vrijedi

$$\text{tr}(J) = \beta N - \gamma - \delta, \quad \det(J) = -\delta(\beta N - \gamma).$$

Zaključujemo :

- ako je  $R_0 < 1$  tada  $\text{tr}(J) < 0$ ,  $\det(J) > 0$  te je ekvilibrij stabilan.
- ako je  $R_0 > 1$  tada je  $\det(J) < 0$  te je ekvilibrij nestabilan.

Za endemski ekvilibrij koji postoji samo ako  $R_0 > 1$  vrijedi

$$\text{tr}(J) = -(\beta I^* + \delta) < 0, \quad \det(J) = \beta I^*(\beta S^* + \delta) = \beta I^*(\gamma + \delta) > 0.$$

Dakle, endemski je ekvilibrij nužno stabilan ukoliko postoji.

## 2.4 SIR model s demografijom

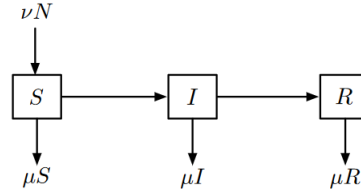
U ovom poglavlju upotpunit ćemo osnovni SIR model s demografskim elementima (v. Sliku 2.4). Kao što je prikazano dijagramom, uvodimo rođenja/imigracije po stopi  $\nu$  i smrti/emigracije po stopi  $\mu$  :

$$\frac{dS}{dt} = \nu N - \beta IS - \mu S, \quad (2.12)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I - \mu I, \quad (2.13)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \quad (2.14)$$

Kako bismo sačuvali pretpostavku konstantne populacije, pretpostavljamo  $\nu = \mu$ .



Slika 2.4: Kompartmentalni dijagram za SIR model s rođenjima (ili imigracijom) i smrtnosti (ili emigracijama).

Sustav ponovno ima dva ekvilibrija te je analiza vrlo slična prethodnom modelu. Prvi ekvilibrij je onaj u kojem nema bolesti :

$$S^* = N, \quad I^* = 0, \quad R^* = 0.$$

Drugi ekvilibrij je endemski ekvilibrij:

$$S^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta} \Rightarrow \frac{S^*}{N} = \frac{\gamma + \mu}{\beta N} = \frac{1}{R_0}, \quad I^* = \frac{\mu(N - S^*)}{\beta S^*} = \frac{\mu(R_0 - 1)}{\beta}.$$

Endemski ekvilibrij postoji samo ako  $S^* < N$  i  $I^* > 0$  što povlači da, kao i u prethodnim modelima, osnovni reprodukcijski omjer  $R_0$  mora biti veći od 1 :

$$R_0 = \frac{N\beta}{\gamma + \mu} > 1.$$

Jacobijeva matrica za podsustav (2.12)-(2.13), izračunata u točki ekvilibrija  $(S^*, I^*)$  glasi

$$J = \begin{pmatrix} -(\beta I^* + \mu) & -\beta S^* \\ \beta I^* & \beta S^* - \gamma - \mu \end{pmatrix}. \quad (2.15)$$

Lako se provjeri da je ekvilibrij bez bolesti stabilan ako  $R_0 < 1$  i nestabilan za  $R_0 > 1$ . Za endemski ekvilibrij koji postoji samo ako  $R_0 > 1$  vrijedi:

$$\text{tr}(J) = -(\beta I^* + \mu) = -\mu R_0 < 0, \quad \det(J) = \beta^2 I^* S^* = \mu(\gamma + \mu)(R_0 - 1) > 0.$$

Dakle, endemski je ekvilibrij nužno stabilan ako postoji. Nadalje, ako vrijedi sljedeća nejednakost, endemski ekvilibrij je žarište :

$$4\det(J) > (\text{tr}(J))^2 \Rightarrow 4\mu(\gamma + \mu)(R_0 - 1) > \mu^2 R_0^2.$$



## 2.5 SIR model s mogućnosti cijepljenja

Pokazat ćemo kako dosad opisan SIR model možemo nadograditi za modeliranje epidemijskih bolesti koje je moguće spriječiti cijepljenjem. Uvodimo novi parametar  $\sigma$  koji predstavlja stopu cijepljenja novorođenčadi.

Model predstavljamo sljedećim sustavom:

$$\frac{dS}{dt} = (\mu - \sigma)N - \beta IS - \mu S, \quad (2.16)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I - \mu I, \quad (2.17)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \quad (2.18)$$

Ekvilibrij bez prisustva bolesti dan je s:

$$S^* = (1 - \frac{\sigma}{\mu})N = (1 - p)N, \quad I^* = 0.$$

pri čemu  $p$  označava udio cijepljene djece među novorođenčadi.

Endemski ekvilibrij glasi:

$$S^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta}, \quad I^* = \frac{\mu(N - S^*) - \sigma N}{\beta S^*}.$$

Smatramo da je bolest iskorijenjena ako je ekvilibrij bez prisustva bolesti jedini mogući stabilan ekvilibrij i ako endemski ekvilibrij ne postoji. Uvjeti za iskorijenje bolesti zadovoljeni su ako vrijedi sljedeća nejednakost:

$$p = \frac{\sigma}{\mu} > \left(1 - \frac{1}{R_0}\right).$$

Navedeni je rezultat osobito vrijedan pažnje, naime, ne moraju svi biti cijepljeni kako bi prevenirali epidemiju. Navedeno svojstvo naziva se imunitet krda, a praktično znači da ako je dovoljno ljudi cijepljeno protiv određene bolesti, zaštitit ćemo i one ljude koji nisu cijepljeni. Naime, u zajednici s velikim postotkom procijepljenosti virus neće lako nailaziti na osobe podložne zarazi što efikasno sprječava epidemiju. Napomenimo da je ovaj rezultat od značajne važnosti za zaštitu osoba koje se ne mogu cijepiti, primjerice zbog alergije, ili za imunokompromitirane osobe tj. one oštećenog imunološkog sustava. Istraživanja pokazuju da je minimalan prag procijepljenosti ( $p$ ) za sprječavanje nastanka epidemije oko 80% za vrlo ozbiljne bolesti kao što su velike boginje i dječja paraliza. S druge strane, prag od oko 92% potreban je za sprječavanje širenja dječjih bolesti kao što su ospice i hripavac. Zbog sve većeg straha od cijepljenja službene statistike pokazuju da je dosad vrlo stabilan postotak procijepljenosti u Hrvatskoj unazad pet godina pao preko šest posto. Sličan trend prisutan je i značajnije izražen u susjednim zemljama te je nažalost doveo do povratka ospica.

## 2.6 SEIR model s latentnim periodom

Latentni period je faza bolesti u kojoj je pojedinac zaražen određenim patogenom, ali još uvijek nije zarazan. Postojanje latentnog perioda modeliramo uvođenjem grupe ljudi  $E$ , koji se nalaze u latentnoj fazi, u sami model (v. Sliku 2.5). Novi parametar  $\eta$  reprezentira stopu prijelaza iz grupe  $E$  u grupu zaraznih  $I$ .

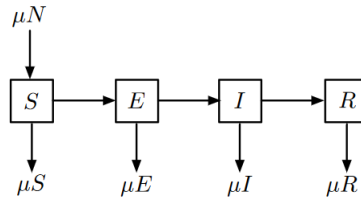
Jednadžbe modela glase:

$$\frac{dS}{dt} = (\mu - \sigma)N - \beta IS - \mu S, \quad (2.19)$$

$$\frac{dI}{dt} = \eta E - \gamma I - \mu I, \quad (2.20)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta IS - \eta E - \mu E, \quad (2.21)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \quad (2.22)$$



Slika 2.5: Kompartmentalni dijagram za SEIR model s latentnim periodom.

U ovom modelu prag za postizanje epidemije iznosi:

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu} \frac{\eta}{\eta + \mu}.$$

## 2.7 Dobno strukturiran SIR model

Postoje zarazne bolesti koje ne pogađaju cijelu populaciju s istom vjerojatnošću, stoga promatranje podložnih bolesti kao jedne homogene grupe neće dati zadovoljavajuće rezultate. Dobar primjer zaraznih bolesti za koje je potrebno model proširiti za heterogenu populaciju svakako su dječje zarazne bolesti te spolne zarazne bolesti. U ovom radu pretpostavit ćemo da je dob bitan faktor za razvoj bolesti tj. da se bolest razvija drugačije ovisno o

dobi osobe. Za početak predstavljamo najjednostavniji mogući model u kojem dijelimo populaciju na malodobne  $J$  i odrasle  $A$ :

$$\frac{dS_J}{dt} = -\lambda_J S_J,$$

$$\frac{dS_A}{dt} = -\lambda_A S_A,$$

$$\frac{dI_J}{dt} = \lambda_J S_J - \gamma I_J,$$

$$\frac{dI_A}{dt} = \lambda_A S_A - \gamma I_A,$$

$$\frac{dR_J}{dt} = \gamma I_J,$$

$$\frac{dR_A}{dt} = \gamma I_A.$$

Ovdje  $\lambda_{J/A}$  predstavlja vjerojatnost da će se malodobni/odrasli podložni bolesti zaraziti.

$$\lambda_J = \beta_{JJ} I_J + \beta_{JA} I_A,$$

$$\lambda_A = \beta_{AJ} I_J + \beta_{AA} I_A.$$

Kao što se vidi iz sustava, pretpostavljamo da do zaraze može doći interakcijom iste dobne skupine, ali i interakcijom malodobnih i odraslih. No, daljnju dinamiku bolesti promatramo odvojeno po dobnim skupinama. Sljedeći korak je u ovaj jednostavan model uvesti demografske komponente nataliteta i mortaliteta te proces starenja. Stopu po kojoj malodobni prelaze u skupinu odraslih označavamo s  $\alpha$ .

Imamo:

$$\frac{dS_J}{dt} = -\lambda_J S_J + \mu N - \alpha S_J,$$

$$\frac{dS_A}{dt} = -\lambda_A S_A - \mu S_A + \alpha S_J,$$

$$\frac{dI_J}{dt} = \lambda_J S_J - \gamma I_J - \alpha I_J,$$

$$\frac{dI_A}{dt} = \lambda_A S_A - \gamma I_A - \mu I_A + \alpha I_J,$$

$$\frac{dR_J}{dt} = \gamma I_J - \alpha R_J,$$

$$\frac{dR_A}{dt} = \gamma I_A - \mu R_A + \alpha R_J.$$

Dakako, ovo je i dalje pojednostavljen prikaz realne situacije jer prema predstavljenom modelu jednaku vjerojatnost za prijelaz u stariju skupinu imaju pojednici s jednom i deset godina. Za više detalja pogledati referencu [7].

## 2.8 Modeliranje transmisivnih bolesti

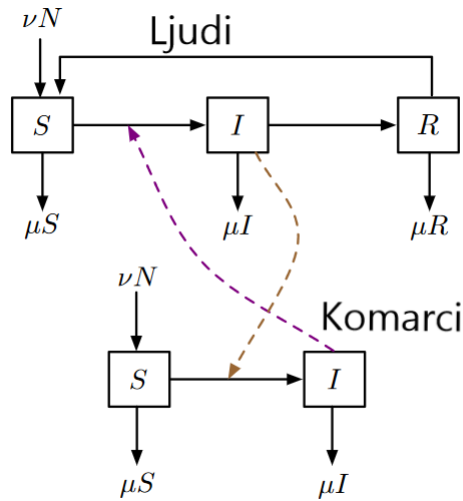
Transmisivne zarazne bolesti ili bolesti prenosive vektorima su one u kojima se osoba podložna bolesti zarazi ugrizom zaraženog komarca, a komarac se zarazi nakon ugriza zaražene osobe (v. Sliku 2.6). Tipični primjeri bolesti koje prenose vektori su malarija, žuta groznica i denga groznica. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacija od malarije godišnje oboli preko 200 000 ljudi, a oko 30% slučajeva završi smrtnim ishodom. S obzirom na globalno zatopljenje postoji velik rizik povratka malarije u zone u kojima je ona iskorijenjena. Postoji opravdana potreba za postavljanje modela visoke točnosti primjenjivog na duži vremenski period za konstantne i rastuće populacije. Predstaviti ćemo model u kojem nema pretpostavke o konstantnoj populaciji, tj. postoje smrtni slučajevi koji su direktna posljedica oboljenja. Stopa smrtnosti populacije vektora i ljudi ovisi o gustoći naseljenosti. Naime, modeli koji pretpostavljaju konstantnu populaciju dobri su za bolesti kratkog vijeka i bez značajne smrtnosti povezane uz bolest. Također, česta je pretpostavka da je trajanje imuniteta neovisno o izloženosti infektu. U našem slučaju, pojedinci koji žive u području vektorski prenosivih bolesti stalno su izloženi infektu te time razvijaju visoki imunitet koji se gubi tek izbjavanjem s tog područja. Populaciju ljudi u modelu dijelimo na podložne bolesti  $S_h$ , pojedince u latentnoj fazi bolesti  $E_h$ , zaražene i zarazne  $I_h$  te asimptomatski imune nosioce zaraze  $R_h$ . Postojanje asimptomatski imune skupine nosioca bolesti znatno otežava suzbijanje epidemije. Kod populacije vektora, u našem slučaju komaraca, nema grupe asimptomatski imunih jer se smatra da oni nužno umiru nakon zaraze.

U vremenu  $t$  ukupne populacije su :

$$N_h = S_h + E_h + I_h + R_h ,$$

$$N_v = S_v + E_v + I_v .$$

Model pretpostavlja da su svi novorođeni, ljudi i vektori, podložni bolesti te da nema vertikalnog prijenosa bolesti s majke na dijete. Parametri  $\lambda_h > 0$  i  $\lambda_v > 0$  prikazuju stopu nataliteta obje proučavane populacije, asimptomatski imuni gube imunitet po stopi  $\beta_h > 0$ , dok pojedinci iz skupine inkubiranih postaju zarazni po stopi  $\nu_h, \nu_v$ . Bolesni iz skupine  $I$  se po stopi  $r_h$  mogu oporaviti i prijeći u podložne bez stjecanja imuniteta ili prelaze u asimptomatski imune po stopi  $\alpha_h$  u kojoj ostaju do gubitka imuniteta. Stopa smrtnosti dana je strogo monotonim, rastućim, neprekidnim i diferencijabilnim funkcijama  $f_h(N_h)$  i  $f_v(N_v)$ . Zaraženi ljudi umiru po stopi  $\gamma_h > 0$ . Dinamika prijenosa malarije između ljudi i komaraca proizlazi iz činjenice da komarci grizu ljude. U daljnjem modeliranju uzimamo da komarac u jedinici vremena prosječno ugrize  $a_v$  ljudi. Nadalje, u svakom kontaktu inficiran čovjek može zaraziti podložnog komarca s vjerojatnošću  $c_{hv}$ , a asimptomatski imun čovjek s vjerojatnošću  $\hat{c}_{hv}$ . Analogno, komarac može zaraziti čovjeka s vjerojatnošću  $c_{vh}$ .



Slika 2.6: Kompartmentalni dijagram za transmisivne bolesti.

U skladu s tim dolazimo do:

$$\frac{dS_h}{dt} = \lambda_h N_h + \beta_h R_h + r_h I_h - f_h(N_h) S_h - \left( \frac{c_{vh} a_v I_v}{N_h} \right) S_h,$$

$$\frac{dE_h}{dt} = \left(\frac{c_{vh}a_v I_v}{N_h}\right)S_h - (\nu_h + f_h(N_h))E_h,$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \nu_h E_h - (r_h + \alpha_h + \gamma_h + f_h(N_h))I_h,$$

$$\frac{dR_h}{dt} = \alpha_h I_h - (\beta_h + f_h(N_h))R_h,$$

$$\frac{dS_v}{dt} = \lambda_v N_v - f_v(N_v)S_v - \left(\frac{c_{hv}a_v I_h}{N_h}\right)S_v - \left(\frac{\hat{c}_{hv}a_v R_h}{N_h}\right)S_v,$$

$$\frac{dE_v}{dt} = \left(\frac{c_{hv}a_v I_h}{N_h}\right)S_v + \left(\frac{\hat{c}_{hv}a_v R_h}{N_h}\right)S_v - (\nu_v + f_v(N_v))E_v,$$

$$\frac{dI_v}{dt} = \nu_v E_v - f_v(N_v)I_v.$$

Dani model smatramo potpuno definiranim uz dogovor da razlomak s nazivnikom  $N_h$  iznosi nula u slučaju  $N_h = 0$ . Pretpostavljamo da su svi parametri modela pozitivni, a za nenegativne konstante  $\mu_h, \mu_v, \mu_{2h}, \mu_{2v}$  uzimamo

$$f_v(N_v) = \mu_v + \mu_{2v}N_v, \quad f_h(N_h) = \mu_h + \mu_{2h}N_h.$$

Time dobivamo da se obje populacije modeliraju Verhulst-Pearl logističkim modelom rasta ( $\frac{dN}{dt} = Nr - sN^2$ ) kada nema bolesti. Za detalje pogledati referencu [5]. Sređivanjem jednačbi sustava modela dobivamo sljedeće izraze za ukupnu populaciju :

$$\frac{dN_h}{dt} = \lambda_h N_h - f_h(N_h)N_h - \gamma_h I_h, \quad \frac{dN_v}{dt} = \lambda_v N_v - f_v(N_v)N_v.$$

U slučaju kada nema bolesti ( $\gamma_h = 0$ ) ravnotežno stanje ukupne populacije glasi:

$$N_h = \frac{\lambda_h - \mu_h}{\mu_{2h}}, \quad N_v = \frac{\lambda_v - \mu_v}{\mu_{2v}}.$$

Dakako, ravnoteža postoji ako vrijedi  $\lambda_h \geq \mu_h, \lambda_v \geq \mu_v$ .

Kod proučavanja nekonstantnih populacija radi lakše analize uvodimo nove varijable tj. promatramo udio pojedine grupe u ukupnoj populaciji:

$$u = \frac{S_h}{N_h}, \quad v = \frac{E_h}{N_h}, \quad w = \frac{I_h}{N_h}, \quad R = \frac{R_h}{N_h}, \quad x = \frac{S_v}{N_v}, \quad y = \frac{E_v}{N_v}, \quad z = \frac{I_v}{N_v}$$

Sada vrijedi  $u + v + w + R = 1$ ,  $x + y + z = 1$ . Zatim skaliramo vrijeme  $t$  s  $1/\mu_v$ , pri čemu vrijedi  $\tau = \mu_v t$ , kako bismo efektivno dobili da osnovna mjerna jedinica odgovara životnom vijeku komarca. Također, totalnu populaciju skaliramo ravnotežnim stanjem u slučaju  $\gamma_h = 0$  te dobivamo  $N_h = ((\lambda_h - \mu_h)/\mu_{2h})N_h^*$ ,  $N_v = ((\lambda_v - \mu_v)/\mu_{2v})N_v^*$ . Radi lakše analize uvodimo i nove parametre:

$$\begin{aligned} \tau = \mu_v t, \quad \lambda = \frac{\lambda_h}{\mu_v}, \quad \beta = \frac{\beta_h}{\mu_v}, \quad \gamma = \frac{\gamma_h}{\mu_v}, \quad \nu = \frac{\nu_v}{\mu_v}, \quad r = \frac{r_h}{\mu_v}, \\ \alpha = \frac{\alpha_h}{\mu_v}, \quad \epsilon = \frac{\mu u_h}{\mu_v}, \quad \xi(N_h, N_v) = \frac{c_{vh} a_v \mu u_{2h} (\lambda_v - \mu_v) N_v}{\mu_{2v} \mu u v (\lambda_h - \mu_h) N_h}, \\ a = \frac{\lambda_v}{\mu_v}, \quad b = \frac{c_{hv} a_v}{\mu u_v}, \quad c = \frac{\hat{c}_{hv} a_v}{\mu u_v}, \quad e = \frac{\nu_v}{\mu_v}. \end{aligned}$$

Početni sustav transformirali smo u:

$$\frac{du}{d\tau} = \lambda(1 - u) + \beta R + r w + \gamma w u - \xi u z,$$

$$\frac{dv}{d\tau} = \xi u z + \gamma v w - (v + \lambda)v,$$

$$\frac{dw}{d\tau} = \nu v + \gamma w^2 - (r + \alpha + \gamma + \lambda)w,$$

$$\frac{dR}{d\tau} = \alpha w + \gamma w R - (\beta + \lambda)R,$$

$$\frac{dx}{d\tau} = a(1 - x) - b x w - c x R,$$

$$\frac{dy}{d\tau} = (b w + c R)x - (e + a)y,$$

$$\frac{dz}{d\tau} = e y - a z.$$

Sada uočavamo prednost skaliranja podataka kroz gubitak funkcija  $f_h$  i  $f_v$  u sustavu našeg modela. Sukladno promjenama, mijenja se i jednadžba za ukupnu populaciju te sada glasi:

$$\frac{dN_h}{d\tau} = (\lambda - \epsilon)(1 - N_h)N_h - \gamma N_h w, \quad \frac{dN_v}{d\tau} = (a - 1)(1 - N_v)N_v.$$

Konačno, izjednačavanjem jednadžbi sustava s nulom te sređivanjem dobivamo prag za početak epidemije :

$$R_0 = \frac{\xi e v (\alpha c + b(\beta + \lambda))}{a(a + e)(\beta + \lambda)(\lambda + \nu)(\alpha + r + \gamma + \lambda)}.$$

## Poglavlje 3

# Kvantitativno modeliranje metaboličkih sustava

### 3.1 Metabolički graf

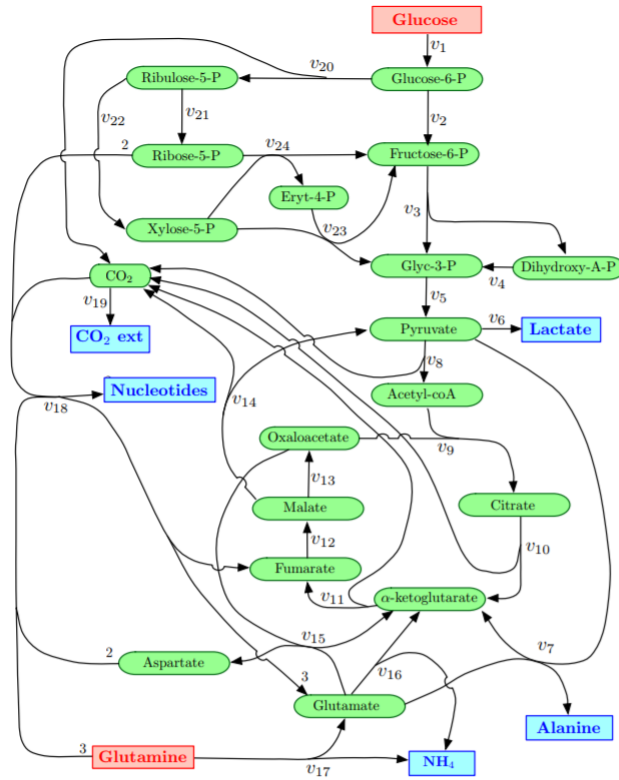
Metabolizam živih stanica grafički prikazujemo usmjerenim hipergrafom koji opisuje osnovne biokemijske reakcije koje se odvijaju unutar stanice (v. Sliku 3.1). Čvorovi grafa predstavljaju metabolite, a bridovi metaboličke procese. Metabolički graf sadrži dvije vrste čvorova: granične i unutrašnje. Granični čvorovi imaju ili samo ulazne ili samo izlazne bridove te se dalje dijele u početne i terminalne čvorove. U početnom čvoru nalazi se tvar koja se u metaboličkom procesu koristi, ali ne proizvodi. Terminalni čvor sadrži krajnji produkt metaboličkog procesa koji je proizveden, ali ne i korišten u daljnjem procesu. S druge strane, unutrašnji čvorovi nužno imaju ulazne i izlazne bridove te odgovaraju onim tvarima koje nastaju u metaboličkom procesu te se koriste u drugim unutarstaničnim reakcijama. U ovom radu pretpostavljamo da se stanice uzgajaju serijski u bioreaktoru s miješalom. Dinamiku reaktanata i produkata u bioreaktoru predstavljamo sljedećim običnim diferencijalnim jednažbama :

$$\frac{ds(t)}{dt} = -v_s(t)X(t), \quad (3.1)$$

$$\frac{dp(t)}{dt} = v_p(t)X(t), \quad (3.2)$$

pri čemu je  $X(t)$  koncentracija biomase u promatranoj stanici,  $s(t)$  je vektor koncentracije reaktanata, a  $p(t)$  vektor koncentracije produkata. Vektor  $v_s(t)$  predstavlja specifičnu stopu trošenja reaktanata, a  $v_p(t)$  specifičnu stopu proizvodnje produkata. U daljnjem tekstu izostavljamo indeks  $t$ . Stope  $v_s$  i  $v_p$  su zavisne, kvantitativno ovise o unutarstaničnom metabolizmu koji predstavljamo metaboličkim grafom. Kako bi posebno naglasili navedenu zavisnost, prihvaćena je tvrdnja da za svaki unutrašnji metabolit vrijedi da je neto suma u





Slika 3.1: Metabolički graf: pravokutnici predstavljaju granične čvorove, a elipse unutrašnje čvorove. Brojevi uz strelice označavaju stehiometrijske koeficijente.

procesima proizvodnje i potrošnje metabolita ponderirana stehiometrijskim koeficijentima jednaka nula. Tvrđnju matematički zapisujemo:

$$\mathbf{N}\mathbf{v} = 0, \quad \mathbf{v} \geq 0. \quad (3.3)$$

pri čemu je  $\mathbf{v} = (v_1, v_2, \dots, v_m)^T$  m-dimenzionalan vektor procesa i  $\mathbf{N} = [n_{ij}]$  je  $n \times m$  stehiometrijska matrica (m je broj procesa, a n je broj unutarnjih čvorova grafa). Preciznije, proces  $v_j$  označava stopu reakcije  $j$ , a nenul element  $n_{ij}$  stehiometrijski koeficijent metabolita  $i$  u reakciji  $j$ .

## 3.2 Elementarni putevi i ulazno-izlazne bioreakcije

Radi lakšeg razumijevanja daljnje analize, prisjetimo se definicija konveksnih skupova (v. referencu [4]).

**Definicija 3.2.1.** Skup  $C \subseteq \mathbb{R}^n$  je konus s vrhom u nuli ako za svaki  $x \in C$  i za svako  $\lambda \geq 0$  vrijedi  $\lambda x \in C$ . Ako je konus ujedno i konveksan skup, onda se zove konveksan konus.

**Definicija 3.2.2.** Neka je  $A \in \mathbb{R}^{m \times n}$ ,  $b \in \mathbb{R}^m$ . Skup  $P = \{x \in \mathbb{R}^n : Ax \leq b\}$  zovemo poliedar u  $\mathbb{R}^n$ . Nadalje, konveksan poliedar  $C = \{x \in \mathbb{R}^n : Ax \leq 0\}$  ujedno je i konus s vrhom u nuli te ga zovemo poliedarski konus.

**Definicija 3.2.3.** Politop u  $\mathbb{R}^n$  je konveksna ljuska konačno mnogo točaka iz  $\mathbb{R}^n$ , koje zovemo generatorima politopa.

Za dani metabolički graf, skup  $S$  dopustivih procesa je skup vektora  $\mathbf{v}$  koji zadovoljavaju uvjet (3.3). Dakle, svaki dopustiv vektor  $\mathbf{v}$  mora biti nenegativan te pripadati jezgri matrice  $\mathbf{N}$ . Stoga zaključujemo da je skup  $S$  šiljasti poliedarski konus dobiven kao presjek jezgre matrice  $\mathbf{N}$  i nenegativnog kvadranta. To znači da se svaki vektor metaboličkih procesa može zapisati kao nenegativna linearna kombinacija vektora  $e_i$  koji predstavljaju rub poliedarskog konusa i čine jedinstvenu konveksnu bazu prostora metaboličkih procesa :

$$\mathbf{v} = w_1 e_1 + w_2 e_2 + \dots + w_p e_p, \quad w_i \geq 0. \quad (3.4)$$

Nenegativna matrica  $\mathbf{E}$  dimenzija  $m \times p$  sa stupcima  $e_i$  zadovoljava jednakost  $\mathbf{NE} = 0$ . Vektor  $\mathbf{v}$  sada možemo zapisati u matričnom obliku:

$$\mathbf{v} = \mathbf{E}\mathbf{w}, \quad \mathbf{w} = (w_1, w_2, \dots, w_p)^T. \quad (3.5)$$

U primjeni, vektori  $e_i$  konveksne baze predstavljaju najjednostavniji metabolički put od reaktanata do produkata, a zovemo ih ekstremnim putevima (ExPa) ili osnovnim tokovima metaboličke mreže (EFM).

Proučimo osnovni model (3.1) i (3.2) kako bismo odredili vezu specifične stope potrošnje reaktanata  $v_s$  i proizvodnje produkata  $v_p$  s metaboličkim grafom. Jasno je da su  $v_s$  i  $v_p$  linearna kombinacija nekih metaboličkih tokova. Kako bismo to zapisali potrebno je definirati matrice  $N_s$  i  $N_p$  koje predstavljaju stehiometrijske koeficijente tih određenih tokova:

$$v_s = N_s v, \quad v_p = N_p v. \quad (3.6)$$

Osnovni model sada možemo zapisati kao:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} s \\ p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -N_s \\ N_p \end{pmatrix} \mathbf{E}\mathbf{w}X = K_e w X, \quad (3.7)$$

gdje je

$$K_e = \begin{pmatrix} -N_s \\ N_p \end{pmatrix} \mathbf{E} \quad (3.8)$$

stehiometrijska matrica skupa bioreakcija određenih osnovnim tokom metaboličke mreže (EFM). Jednadžba (3.7) predstavlja dinamički model bioprocesa kojeg određuje stehiometrijska matrica  $K_e$  i specifična stopa reakcija  $\mathbf{w}$ .

Svakako treba obratiti pažnju na potencijalno velik broj različitih bioreakcija koje možemo generirati iz osnovnog metaboličkog toka (EFM). Taj broj može biti poprilično velik jer raste s povećanjem metaboličke mreže. U praksi se pokazuje da je čak i za ograničen broj osnovnih metaboličkih tokova broj mogućih bioreakcija iz modela puno veći od onog što možemo objasniti eksperimentalnim podacima. Stoga postoji jasna potreba za redukcijom dimenzije problema određivanjem minimalnog podskupa bioreakcija koje mogu što bolje opisati dostupne eksperimentalne podatke.

### 3.3 Analiza metaboličkog toka

Analizu metaboličkog toka čini određivanje dopustivih tokova  $\mathbf{v}$  koji zadovoljavaju ravnotežni uvjet  $\mathbf{N}\mathbf{v}=\mathbf{0}$  uz dodatna linearna ograničenja dobivena iz eksperimentalnih mjerenja. Dakle, sada imamo rezultate mjerenja prikupljene u vektoru  $\mathbf{v}_m$  za kojeg smatramo da je linearna funkcija nepoznatih metaboličkih tokova te zapisujemo:

$$\mathbf{v}_m = N_m \mathbf{v}, \quad (3.9)$$

pri čemu je  $N_m$  poznata matrica dimenzija  $\dim(\mathbf{v}_m) \times n$ . Iz jednadžbi (3.1)-(3.9) dobivamo osnovnu jednadžbu metaboličke analize toka.

$$\Sigma \begin{pmatrix} \mathbf{v} \\ 1 \end{pmatrix} = 0, \quad \Sigma = \begin{pmatrix} N & 0 \\ N_m & -\mathbf{v}_m \end{pmatrix}, \quad \mathbf{v} \geq 0. \quad (3.10)$$

Za dani metabolički graf i skup mjerenja, rješenje MFA problema definirano je kao prostor  $\mathcal{F}$  dopustivih tokova tj. skup nenegativnih vektora  $\mathbf{v}$  koji zadovoljavaju sustav homogenih linearnih jednadžbi i nejednadžbi (3.10). Za svaki dopustiv vektor  $\mathbf{v}$  vrijedi da nenegativni vektor  $(\mathbf{v}^T 1)$  pripada jezgri matrice  $\Sigma$ . Stoga je skup  $\mathcal{F}$  politop u pozitivnom kvadrantu  $\mathbb{R}_+^m$  pa se svaki dopustiv tok  $\mathbf{v}$  može zapisati kao konveksna kombinacija nenegativne baze vektora  $\mathbf{f}_i$  koji čine bridove poliedarskog konusa i jedinstvenu konveksnu bazu prostora toka  $\mathcal{F}$ . Drugim riječima, rješenje analize metaboličkih tokova je prostor dopustivih tokova  $\mathcal{F}$  definiran na sljedeći način:

$$\mathcal{F} = \left\{ \mathbf{v} : \mathbf{v} = \sum_{i=1}^q w_i \mathbf{f}_i, w_i \geq 0, \sum_{i=1}^q w_i = 1 \right\}. \quad (3.11)$$

Najmanji hiperpravokutni skup podataka koji zatvara  $\mathcal{F}$  u  $\mathbb{R}^m$  zove se spektar toka, a defini-  
nira se kao:

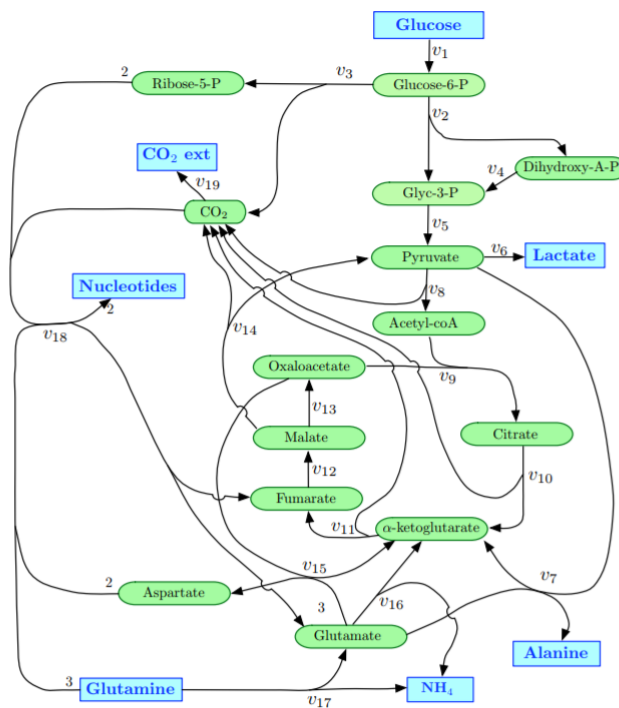
$$\mathcal{F}_o = \left\{ \mathbf{v} : v_i^{\min} \leq v_i \leq v_i^{\max} \right\}, \quad (3.12)$$

gdje su  $v_i^{\min}$  i  $v_i^{\max}$  definirani iz konveksne baze vektora na sljedeći način:

$$v_i^{\min} = \min\{f_{ki}, k = 1, \dots, p\}, \quad v_i^{\max} = \max\{f_{ki}, k = 1, \dots, p\}, \quad (3.13)$$

pri čemu je  $f_{ki}$  i-ti element baznog vektora  $f_k$ .

### 3.4 Primjena na CHO stanice



Slika 3.2: Metabolički graf CHO stanice

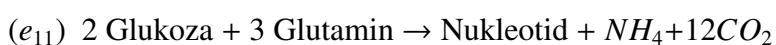
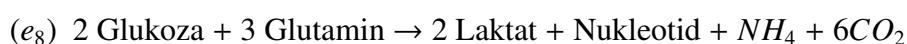
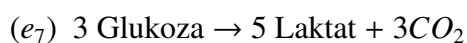
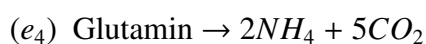
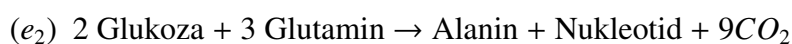
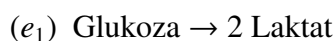
Na primjeru jajne stanice kineskog hrčka (CHO) primjenjujemo dosad opisanu meto-  
dologiju analize metaboličkih tokova. Stanice se uzgajaju serijski u mediju bez seruma pri  
čemu se tikvice u kojima se uzgajaju miješaju. Stanični metabolizam za vrijeme faze rasta

predstavljamo metaboličkim grafom prikazanom na Slici 3.2 koji opisuje dio metabolizma odgovornog za iskorištenje dva glavna energetska nutrijenta glukoze i glutamin. Metabolizam aminokiselina dobivenih iz kulture staničnog medija ovdje je izostavljen. Graf uključuje put glikolize, put pentoza-fosfata i Krebsov ciklus. Nadalje, pretpostavljamo da se dio glutamina koristi za stvaranje nukleotida koji se skupljaju u jednu vrstu s jednakim udjelom purina i pirimidina.

Promatran metabolički graf CHO stanice čine :

- dva reaktanta: glukoza i glutamin
- pet produkata: Laktat,  $CO_2$ ,  $NH_4$ , Alanin, Nukleotidi
- $n = 18$  unutrašnjih metabolita: Glucose-6-phosphate, Fructose-6-phosphate, Dihydroxyacetone-phosphate, Glyceraldehyde-3 phosphate, Pyruvate, Acetyl-coA, Citrate,  $\alpha$ -ketoglurate, Fumarate, Malate, Oxaloacetate, Aspartate, Glutamate,  $CO_2$ , Ribose-5-Phosphate, Ribulose-5-Phosphate, Xylose-5-Phosphate, Erythrose-4-Phosphate
- $m = 24$  metaboličkih tokova označenih s  $v_1 - v_{24}$  na Slici 3.1

Bez smanjenja općenitosti, svi unutrašnji metaboliti koji nisu locirani na ključnim točkama izostavljeni su iz grafa. Stehiometrijska matrica dana je u Tablici 3.3, a matrice  $N_s$  i  $N_p$  u Tablicama 3.4 i 3.5. Zadani metabolički graf ima 11 elementarnih tokova danih u Tablici 3.6 iz kojih dobivamo sljedeći skup bioreakcija:



	$v_1$	$v_2$	$v_3$	$v_4$	$v_5$	$v_6$	$v_7$	$v_8$	$v_9$	$v_{10}$	$v_{11}$	$v_{12}$
Glucose-6-P	1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fructose-6-P	0	1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glyc-3-P	0	0	1	1	-1	0	0	0	0	0	0	0
Dihydroxy-A-P	0	0	1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyruvate	0	0	0	0	1	-1	-1	-1	0	0	0	0
Acetyl-coA	0	0	0	0	0	0	0	1	-1	0	0	0
Citrate	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-1	0	0
$\alpha$ -ketoglutarate	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	-1	0
Fumarate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-1
Malate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Oxaloacetate	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0
Glutamate	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0
Aspartate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ribulose-5-P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ribose-5-P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Xylose-5-P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erythrose-4-P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CO <sub>2</sub>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0

	$v_{13}$	$v_{14}$	$v_{15}$	$v_{16}$	$v_{17}$	$v_{18}$	$v_{19}$	$v_{20}$	$v_{21}$	$v_{22}$	$v_{23}$	$v_{24}$
Glucose-6-P	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0
Fructose-6-P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Glyc-3-P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Dihydroxy-A-P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyruvate	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acetyl-coA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Citrate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\alpha$ -ketoglutarate	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Fumarate	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Malate	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oxaloacetate	1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutamate	0	0	-1	-1	1	3	0	0	0	0	0	0
Aspartate	0	0	1	0	0	-2	0	0	0	0	0	0
Ribulose-5-P	0	0	0	0	0	0	0	1	-1	-1	0	0
Ribose-5-P	0	0	0	0	0	-2	0	0	1	0	0	-1
Xylose-5-P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-1	-1
Erythrose-4-P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	1
CO <sub>2</sub>	0	1	0	0	0	0	-1	1	0	0	0	0

Slika 3.3: Stehiometrijska matrica  $N$ .

	$v_1$	$v_2$	$v_3$	$v_4$	$v_5$	$v_6$	$v_7$	$v_8$	$v_9$	$v_{10}$	$v_{11}$	$v_{12}$
Glucose	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutamine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	$v_{13}$	$v_{14}$	$v_{15}$	$v_{16}$	$v_{17}$	$v_{18}$	$v_{19}$	$v_{20}$	$v_{21}$	$v_{22}$	$v_{23}$	$v_{24}$
Glucose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glutamine	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0

Slika 3.4: Matrica  $N_s$ .

Uočimo da su elementarne bioreakcije ( $e_9$ ) i ( $e_{10}$ ) identične, ali se razlikuju po putu od reaktanta do produkta. Nadalje, stehiometrijska matrica danog skupa bioreakcija može se dobiti matričnim produktom:

	$v_1$	$v_2$	$v_3$	$v_4$	$v_5$	$v_6$	$v_7$	$v_8$	$v_9$	$v_{10}$	$v_{11}$	$v_{12}$
Lactate	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
NH <sub>4</sub>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alanine	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
CO <sub>2</sub>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nucleotides	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	$v_{13}$	$v_{14}$	$v_{15}$	$v_{16}$	$v_{17}$	$v_{18}$	$v_{19}$	$v_{20}$	$v_{21}$	$v_{22}$	$v_{23}$	$v_{24}$
Lactate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NH <sub>4</sub>	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Alanine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CO <sub>2</sub> ext	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Nucleotides	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

 Slika 3.5: Matrica  $N_p$ .

$$K_e = \begin{pmatrix} -N_s \\ N_p \end{pmatrix} \mathbf{E}.$$

### 3.5 Minimalan dinamički model bioreakcija

Promatramo slučaj u kojem je sustav (3.10) u potpunosti određen te ima jedinstveno rješenje koje možemo zapisati pomoću konveksne baze kao što je prikazano u (3.4). No, čak i kad je vektor toka  $\mathbf{v}$  koji zadovoljava jednadžbu (3.10) jedinstven, njegova dekompozicija pomoću (3.4) nije jedinstvena s obzirom da je skup bioreakcija iz (3.7) preodređen. Koristeći (3.5), sustav (3.10) ekvivalentan je sustavu:

$$\begin{pmatrix} NE \\ N_m E \end{pmatrix} \mathbf{w} = \begin{pmatrix} 0 \\ v_m \end{pmatrix}, \quad \mathbf{w} \geq 0. \quad (3.14)$$

Uočimo da je prva jednadžba  $NE\mathbf{w} = 0$  trivijalno zadovoljena neovisno o  $\mathbf{w}$  s obzirom da je  $NE = 0$  po definiciji. Sustav jednadžbi (3.14) možemo reducirati na drugu jednadžbu:

$$N_m E \mathbf{w} = v_m, \quad \mathbf{w} \geq 0 \quad (3.15)$$

ili ekvivalentno,

$$(N_m E \quad -v_m) \begin{pmatrix} \mathbf{w} \\ 1 \end{pmatrix} = 0, \quad \mathbf{w} \geq 0. \quad (3.16)$$

Iz gornjeg zapisa jasno je da skup dopustivih stopa reakcija  $\mathbf{w}$  koji zadovoljava (3.16) također čini konveksan politop. Stoga postoji skup odgovarajućih rubnih vektora takvih da

	$e_1$	$e_2$	$e_3$	$e_4$	$e_5$	$e_6$	$e_7$	$e_8$	$e_9$	$e_{10}$	$e_{11}$
$v_1$	1	2	0	0	0	2	3	2	1	3	2
$v_2$	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
$v_3$	1	0	0	0	0	0	2	0	1	2	0
$v_4$	1	0	0	0	0	0	2	0	1	2	0
$v_5$	2	0	0	0	0	0	5	0	2	5	0
$v_6$	2	0	1	0	0	1	5	2	0	0	0
$v_7$	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
$v_8$	0	1	0	1	0	0	0	0	2	5	2
$v_9$	0	1	0	1	0	0	0	0	2	5	2
$v_{10}$	0	1	0	1	0	0	0	0	2	5	2
$v_{11}$	0	4	1	2	1	3	0	3	2	5	5
$v_{12}$	0	5	1	2	1	4	0	4	2	5	6
$v_{13}$	0	3	0	1	0	2	0	2	2	5	4
$v_{14}$	0	2	1	1	1	2	0	2	0	0	2
$v_{15}$	0	2	0	0	0	2	0	2	0	0	2
$v_{16}$	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
$v_{17}$	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
$v_{18}$	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1
$v_{19}$	0	9	2	5	2	6	3	6	6	18	12
$v_{20}$	0	2	0	0	0	2	3	2	0	3	2
$v_{21}$	0	2	0	0	0	2	1	2	0	1	2
$v_{22}$	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0
$v_{23}$	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
$v_{24}$	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0

Slika 3.6: Matrica E elementarnih tokova.

je bilo koja proizvoljna konveksna kombinacija oblika:

$$\mathbf{w} = \sum_i z_i \mathbf{h}_i, \quad z_i \geq 0, \quad \sum_i z_i = 1 \quad (3.17)$$

nužno dopustiv  $\mathbf{w}$  koji zadovoljava (3.16). Vektori  $\mathbf{h}_i$  konveksne baze imaju važno svojstvo. Naime, broj ne nul komponenata najviše je jednak broju izmjerenih stopa izlučivanja reaktanata i proizvodnje produkata tj. dimenziji vektora  $\mathbf{v}_m$ . Svaki vektor  $\mathbf{h}_i$  partikularno je rješenje od  $\mathbf{w}$  sustava (3.16), ili ekvivalentno, pomoću njega možemo računati distribuciju toka  $\mathbf{v}$  koja zadovoljava (3.14):

$$\mathbf{v} = \mathbf{E}\mathbf{h}_i, \quad \forall i. \quad (3.18)$$

Dakako, ne-nul komponenta vektora  $\mathbf{h}_i$  interpretira se kao težina odgovarajućih doprinosa pripadnog elementarnog toka u računu distribucije toka  $\mathbf{v}$ . Istovremeno možemo ih interpretirati i kao specifične stope bioreakcija određenih elementarnim tokovima uključenih u dinamički model (3.7). Svaki vektor konveksne baze  $\mathbf{h}_i$  donosi dvije informacije; koji



elementarni tokovi, a potom i koje bioreakcije dovoljno dobro mogu objasniti mjerenja  $\mathbf{v}_m$ . Elementarne tokove (EFM) određujemo prema poziciji ne-nul komponenata vektora  $\mathbf{h}_i$ , a vrijednosti istih komponenata daju nam stopu reakcije odgovarajuće bioreakcije. Za svaki bazni vektor  $\mathbf{h}_i$  definiramo matricu selekcije  $\mathbf{S}_i$  kojom selektiramo željene bioreakcije. Time smo reducirali dinamički model (3.7) do minimalne forme:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \mathbf{s} \\ \mathbf{p} \end{pmatrix} = \mathbf{K}_i \mathbf{r}_i X, \quad (3.19)$$

pri čemu  $\mathbf{K}_i = \mathbf{K}_e \mathbf{S}_i$  i  $\mathbf{r}_i = (\mathbf{S}_i)^T \mathbf{h}_i$  respektivno označavaju stehiometrijsku matricu i vektor specifične stope reakcije minimalnog skupa bioreakcija.

Zaključujemo da nam računanje vektora  $\mathbf{h}_i$  konveksne baze omogućava određivanje minimalnog dinamičkog modela potrebnog za opis stanične dinamike koji je kompatibilan s metaboličkim grafom i eksperimentalnim mjerenjima.

# Bibliografija

- [1] H. Baker, *Mathematical Modeling of Population Genetics*, Senior Research Projects. 178., Disertacija, Southern Adventist University, 2014.
- [2] G. Bastin, *Lectures on Mathematical Modelling of Biological Systems*, skripta, GBIO, 2012., <https://perso.uclouvain.be/georges.bastin/lectures-bio.pdf>, posjećena 13.07.2018.
- [3] W.E. Boyce, *Differential equations: An introduction to modern methods and applications*, John Wiley & Sons, 2010.
- [4] L.Čaklović, *Geometrija linearnog programiranja*, Element, Zagreb, 2010.
- [5] G. A. Ngwa, *Modelling the dynamics of endemic malaria in growing populations*, Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B **4** (2004.), 1173–1202.
- [6] Z. Tutek, M. Vrdoljak, *Obične diferencijalne jednadžbe*, skripta, PMF - MO, 2009., <https://web.math.pmf.unizg.hr/nastava/odif/predavanja.html>, posjećena 13.07.2018.
- [7] A. A. King, H. J. Wearing, *Age structured models*, skripta, Departments of Ecology and Evolutionary Biology and Mathematics, University of Michigan, 2011.

# Sažetak

U ovom radu predstavljani su matematički modeli za tri biološka sustava. Proučavanjem evolucije populacije, stanične dinamike i razvoja epidemijskih bolesti dolazimo do zaključka da navedene biološke sustave dobro opisuju sustavi običnih diferencijalnih jednažbi.

U analizi modela populacijske genetike dolazimo do zaključka da nasumično parenje uz ostale pretpostavke osnovnog modela nasumičnog parenja vode do očuvanja genetičke raznolikosti unutar populacije. Kada neka od pretpostavki modela nije ispunjena smatramo da dolazi do evolucije genetičke strukture populacije.

S obzirom na globalno zatopljenje i sve većeg straha od cijepljenja postoji izrazita potreba za preciznim modelima razvoja epidemijskih bolesti. S time na umu, pokazali smo na koji način za svaku bolest za koju postoji cjepivo možemo izračunati potrebnu procijepljenost za efikasno sprječavanje epidemije.

Zadnje poglavlje daje vrlo važnu informaciju za efikasna istraživanja na području stanične dinamike. Kako bi se smanjili troškovi eksperimentalnih mjerenja za potrebe istraživanja stanične dinamike, kvantitativni model metaboličkih sustava određuje minimalan broj unutarstaničnih bioreakcija koji opisuju sve značajne bioreakcije te stanice.

# Summary

This thesis presents mathematical models for three biological systems. The analysis of biological systems in population genetics, epidemiology and cellular dynamics has led us to the conclusion that they can be well described by ordinary differential equations.

Population genetic model analysis showed that random pairing with other assumptions of the basic model of random mating leads to the preservation of genetic diversity within the population. When some of the assumptions of the model are not fulfilled, we consider the evolution of the genetic structure of the population.

The aim of the second chapter is to give an elementary introduction to mathematical models that are used to explain epidemiologic phenomena and to assess vaccination strategies. Given the present trends in global warming, there is a need to predict the dynamics and transmission of mosquito-borne diseases with greater accuracy and over longer periods of time, both in constant and growing populations.

In metabolic flux analysis an important issue concerns the number of distinct bioreactions that are generated when computing the EFMs. It may become very large because it combinatorially increases with the size of the underlying metabolic network. Therefore, there is clearly a need for reducing the model size as much as possible and trying to determine a minimal subset of bioreactions that are able to fully describe the available experimental data.

# Životopis

Rođena sam 23.06.1995. godine u Zagrebu. Nakon završene Osnovne škole Bukovac upisala sam XV. gimnaziju u Zagrebu. Preddiplomski sveučilišni studij matematike, na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu, upisala sam 2013. godine te završila 2016. Iste godine obrazovanje nastavljam upisom diplomskog studija Financijske i poslovne matematike, također na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. Od 2017. godine sam stipendistica Privredne banke Zagreb d.d.