UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



KEIZEROV PARADOX: EXTINKCIA V MARKOVOVSKOM MODELI PRE LOGISTICKÝ POPULAČNÝ RAST V BLÍZKOSTI DETERMINISTICKEJ LIMITY

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Lukáš Kováč

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

KEIZEROV PARADOX: EXTINKCIA V MARKOVOVSKOM MODELI PRE LOGISTICKÝ POPULAČNÝ RAST V BLÍZKOSTI DETERMINISTICKEJ LIMITY

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program:	Ekonomicko-finačná matematika a modelovanie
Študijný odbor:	1114 Aplikovaná matematika
Školiace pracovisko:	Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Veduci práce:	Mgr. Pavol Bokes, PhD.

Bratislava 2018

Lukáš Kováč





Univerzita Komenského v Bratislave Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Študijný program: Študijný odbor:		Bc. Lukáš Kováč ekonomicko-finančná matematika a modelovanie (Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma) aplikovaná matematika				
				Tvp záverečn	ei práce:	diplomová slovenský
				Jazyk závere	čnej práce:	
Sekundárny j	azyk:	anglický				
Názov:	Keizerov parad rast v blízkost <i>Keizer's parad</i> growth close t	dox: Extinkcia v Markovovskom modeli pre logistický populačný i deterministickej limity. dox: Extinction in a Markovian model for logistic population he deterministic limit.				
Anotácia:	Pre determin bez ohľadu o stabilného sta Markovovský s deterministic hľadiska popu budeme skúm a tiež asympto	deterministický model logistického rastu ($x'=x(1-x)$) platí, že ohľadu na počiatočnú podmienku, populácia sa ustáli pri hodnote lného stacionárneho stavu x=1. V práci budeme uvažovať stochastický covovský model, ktorý je v limite veľkých čísiel konzistentný erministickým modelom logistického rastu, napriek tomu z dlhodobého iska populácia s istotou vyhynie (Keizerov paradox). Tento fenomén me skúmať numerickým riešením Chapman-Kolmogorovových rovníc ź asymptotickými metódami.				
Vedúci: Katedra: Vedúci kated	doc. Mg FMFI.K ry: prof. RN	r. Pavol Bokes, PhD. AMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky IDr. Daniel Ševčovič, DrSc.				
Dátum zadan	ia: 25.01.20	017				
Dátum schvá	lenia: 27.01.20	prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.				

študent

vedúci práce

garant študijného programu

Poďakovanie Rád by som sa poďakoval

- Pavlovi Bokesovi, za trpezlivosť, čas, ochotu a za rady a návrhy pri písaní tejto práce,
- všetkým učiteľom odboru mEMM, za profesionálny prístup, ochotu pomôcť a vysvetliť učivo a za vedomosti, ktoré som vďaka nim získal,
- vedeniu odboru a fakulty, za starostlivý výber učebných predmetov s ohľadom na ich uplatnenie v praxi.

Abstrakt

KOVÁC, Lukáš: Keizerov paradox: Extinkcia v Markovovskom modeli pre logistický populačný rast v blízkosti deterministickej limity [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; školiteľ: Mgr. Pavol Bokes, PhD., Bratislava, 2018, 36 s.

Práca sa zaoberá matematickým modelovaním vývoja populácie pomocou dvoch povahovo odlišných modelov. Prvým z nich je stochastický model založený na teórii markovovských reťazcov, ktorého populačnú dynamiku zabezpečujú intenzity pôrodnosti a úmrtnosti jedincov. Vhodnou substitúciou a aproximáciou odvodíme spojitý deterministický model s charakterom logistického rastu a so stabilným stacionárnym stavom. S rastúcim objemom systému idúcim k nekonečnu je stochastický model konzistentný s deterministickým, napriek tomu, že v dlhodobom horinzonte populácia v stochastickom modeli vyhynie s pravdepodobnosťou 1. Existenciu fundamentálne odlišných stacionárnych stavov napriek konzistencii oboch modelov v limite veľkých čísel v práci bližšie analyzujeme. Nájdeme pravdepodobnostné rozdelenia stacionárnych stavov a skúmame ich citlivosť na zmeny parametrov modelu. Na záver ohodnocujeme podobnosť oboch modelov s rastúcim objemom systému.

Kľúčové slová: Stochastický model, Deterministická aproximácia, Logistický rast, Markovovské reťazce, Stacionárne rozdelenie, Fano faktor, Celková variačná vzdialenosť

Abstract

KOVÁČ, Lukáš: Keizer's paradox: Extinction in a Markovian model for logistic population growth close to the deterministic limit [Graduation Thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: Mgr. Pavol Bokes, PhD., Bratislava, 2018, 36 p.

In this work we use two different mathematical models in order to simulate population growth. First one is a stochastic model based on Markov chain theory, in which population dynamics are represented by birth-death rates. By using proper substitution and approximation we derive continuous deterministic logistic growth model with stable stationary state. With system size closing to infinity stochastic model converges to deterministic despite the fact, that in long term population in stochastic model becomes extinct with certainty. In thesis we closely analyze this phenomenon, where two models consistent in system size limit have fundamentally different steady states. We find probabilistic distributions of these states and examine their sensitivity to alternation of parameters. In the end we evaluate similarity of the models with increasing system size.

Keywords: Stochastic model, Deterministic approximation, Logistic growth, Markov chains, Stacionary distribution, Fano factor, Total variation distance

Obsah

Ú	vod		7
1	Sto	chastický Markovovský model	9
	1.1	Tvorba modelu	9
	1.2	Konštrukcia systému diferenciálnych rovníc	9
	1.3	Numerické riešenie systému diferenciálnych rovníc	10
2	Spo	jitá aproximácia diskrétneho Markovovského procesu	12
	2.1	Formulácia aproximácie	12
	2.2	Stacionárny stav	15
3	Cit	livosť pravdepodobnostných rozdelení modelu a aproximácie na zm	enu
	par	ametrov	18
	3.1	Závislosť stacionárneho stavu od počiatočného podmienky	18
	3.2	Citlivosť pravdepodobnostných rozdelení na zmenu parametra ρ	22
4	Por	ovnanie modelu a aproximácie	25
	4.1	Vzdialenosť pravdepodobnostných rozdelení	25
	4.2	Výpočtová náročnosť modelov	28
Zá	ver		30
Pr	íloh	a A	34

Úvod

Matematické modelovanie je zastúpené v rôznych vedných disciplínach. Dôležitú úlohu zohráva aj v chémii a biológii, slúži napríklad na popísanie dynamiky v chemických reakciách. Najzaužívanejším matematickým modelom pre chemické rovnice je deterministický model založený na zákone účinku hmotnosti¹. Jeho výstupom je sústava diferenciálnych rovníc koncentrácií molekúl reaktantov vyskytujúcich sa v reakcii. V niektorých vnútrobunkových biochemických reakciách, napríklad pri regulácii génov alebo transdukcii² [10], je deterministický model nepostačujúci. Vhodnejším sa ukazuje diskrétny stochastický model, ktorý kladie dôraz na náhodnosť zrážok počas reakcie a na celočíselné množstvá molekúl reaktantov. Stochastický model je reprezentovaný sústavou diferenciálnych rovníc pre pravdepodobnostné rozdelenie počtov molekúl v čase, tzv. master rovnicou³.

V druhej polovici 20.-teho storočia sa americký profesor biologických vied, Joel Keizer, zaoberal jednoduchou autokatalytickou reakciou [4]. Na reakciu aplikoval oba spomínané modely, pričom pozoroval zaujímavý fenomén. Stochastický model sa s rastúcou veľkosťou systému blíži k deterministickému, zatiaľ čo oba modely vykazujú povahovo odlišné stacionárne stavy. Z matematického hľadiska nemožno zameniť limity pre veľkosť systému a čas idúci k nekonečnu. Konvergenciu k deterministickému modelu s rastúcim objemom systému v minulosti dokázal Kurtz [5, 6]. Obdobnú chemickú reakciu a jej variácie rozvíjal Van Kampen [11], stacionárne stavy a časové škály bližšie študovali Vellela a Qian [12]. Kontroverzný úkaz pozorovaný v limitných hodnotách premenných dostal pomenovanie Keizerov paradox.

V práci problém prevedieme do oblasti biológie. Namiesto koncentrácie, respektíve množstva molekúl budeme modelovať množstvo jedincov v populácii. Pohyby v počte jedincov budú mať podobnú dynamiku ako spomínané chemické reakcie.

V prvej časti zostrojíme stochastický model pre počet jedincov pomocou teórie markovovských reťazcov [3]. Populačnú dynamiku budú zastupovať intenzity pôrodnosti a úmrtnosti. Zostrojíme maticu prechodov medzi stavmi v markovovom reťazci a odvo-

¹Law of Mass Action

²prenos DNA medzi bunkami

³master equation

díme sústavu diferenciálnych rovníc pre pravdepodobnostné rozdelenie počtu jedincov v čase. Nájdeme efektívnu numerickú metódu na riešenie systému a postup implementujeme v programovacom jazyku Matlab.

V druhej časti aplikujeme substitúciu použitú v [11], ktorá nám umožní modelovať výšku populácie ako spojitú premennú. Sústavu diferenciálnych rovníc transformujeme na diferenciálnu rovnicu pre spojitú hustotu pravdepodobnostného rozdelenia. Pomocou Taylorovho rozvoja odvodíme aproximáciu hustoty rozdelenia, reprezentovanú Fokker-Planckovou diferenciálnou rovnicou. Nájdeme parametre rozdelenia a ukážeme, že aproximácia má deterministický charakter logistického rastu. Následne nájdeme stacionárny stav rozdelenia a analyzujeme jeho vlastnosti.

V záverečnej časti práce sa budeme venovať pravdepodobnostným rozdeleniam stochastického modelu i jeho deterministickej aproximácie pre konkrétne zvolené parametre. Skúmať budeme vplyv počiatočnej podmienky a zmien hodnôt parametrov na tvar a vlastnosti pravdepodobnostných rozdelení. Na záver analyzujeme vzťahy medzi stochastickým a deterministickým modelom⁴ a celkovú variačnú vzdialenosť ich rozdelení [9] s rastúcim objemom systému.

 $^{^{4}}$ v práci na stochastický model často skrátene referujeme ako na model, na deterministický model odkazujeme pojmom aproximácia

1 Stochastický Markovovský model

1.1 Tvorba modelu

V nasledujúcej časti budeme predpokladať, že vývoj populácie sa správa ako homogénny spojitý Markovovský reťazec, kde množinu stavov predstavuje počet jedincov populácie. Medzi intenzitami prechodov budú figurovať nasledovné parametre:

 λ - intenzita pôrodnosti jedného jedinca

 μ - intenzita úmrt
nosti jedného jedinca, $\mu < \lambda$

 κ - intenzita neprirodzených úmrtí (jedného páru jedincov)

Na lepšie znázornenie procesu slúži nasledujúca schéma:



Z ľubovoľného stavu populácie n sa vieme dostať iba do susedných stavov n-1 a n+1. Intenzity pôrodnosti rastú lineárne s veľkosťou populácie, zatiaľ čo intenzita úmrtnosti závisí lineárne od miery parametra μ a kvadraticky od intenzity neprirodzených úmrtí κ . Parameter κ v sebe zahŕňa negatívne interakcie medzi jedincami v populácii, ktoré prudko narastajú so zvyšujúcou sa koncentráciou obyvateľstva.

1.2 Konštrukcia systému diferenciálnych rovníc

Na popísanie aktivity v jednotlivých stavoch je nutné zachytiť všetky vstupné a výstupné pohyby charakterizované intenzitami prechodov. Pre pravdepodobnostné rozdelenia v stavoch n a čase t dostávame sústavu rovníc:

$$\frac{dp_n(t)}{dt} = (n-1)\lambda p_{n-1}(t) + ((n+1)\mu + (n+1)n\kappa)p_{n+1}(t) - (n\lambda + n\mu + n(n-1)\kappa)p_n(t).$$
(1.1)

Substitúciou $t=\frac{\tau}{\lambda-\mu}$ upravíme na tzv. bezrozmerný tvar a dostávame

$$\frac{dp_n(\tau)}{d\tau} = (1+\rho)np_{n-1}(\tau) + (\rho(n+1)+\varepsilon(n+1)n)p_{n+1}(\tau) - ((1+\rho)n+\rho n+\varepsilon n(n-1))p_n(\tau),$$
(1.2)

kde $\rho=\frac{\mu}{\lambda-\mu}$
a $\varepsilon=\frac{\kappa}{\lambda-\mu}$ sú bezrozmerné veličiny. Maticovo zapíšeme ako

$$\frac{d\mathbb{P}(\tau)}{d\tau} = \mathbb{Q}^T \mathbb{P}(\tau), \quad n = 1, 2, 3, \dots,$$
(1.3)

kde

$$\mathbb{Q} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots \\ \rho & -(1+2\rho) & 1+\rho & \cdots & 0 & 0 & \cdots \\ 0 & 2\rho+2\varepsilon & -2(1+2\rho+\varepsilon) & \ddots & 0 & 0 & \cdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & \ddots & -(n-1)(1+2\rho+n\varepsilon) & (n-1)(1+\rho) & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & n\rho & -n(1+2\rho+(n+1)\varepsilon) & \ddots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots \end{pmatrix}$$
(1.4)

je matica intenzít prechodov medzi jednotlivými stavmi.

1.3 Numerické riešenie systému diferenciálnych rovníc

Systém lineárnych rovníc (1.3) je nekonečný. Aby sme mohli systém numericky vyriešiť, je nutné zvoliť dostatočne veľký hraničný stav Ω , vďaka ktorému bude systém rovníc ohraničený. Stav Ω bude pohlcujúci, nebudú v ňom figurovať žiadne výstupné intenzity a tento stav bude trvalý. Z toho dôvodu je potrebné zvoliť veľkosť stavu Ω tak, aby pravdepodobnosť jeho nastatia bola takmer nulová. Zároveň by bolo vhodné čo najviac obmedziť veľkosť systému (1.3), z dôvodu jednoduchosti a rýchlosti numerického výpočtu. Z numerických riešení sa ukazuje rozumným zvoliť hraničný stav Ω v závislosti od parametra ε^{-1} . Logické odôvodnenie môžeme nájsť v master rovnici (1.2), kde v prípade $n \cong \varepsilon^{-1}$, intenzity úmrtnosti začínajú prevažovať nad intenzitami pôrodnosti. Dostávame teda konečný systém

$$\frac{d\mathbb{P}(\tau)}{d\tau} = \mathbb{Q}^T \mathbb{P}(\tau), \quad n = 1, 2, 3, \dots, \Omega,$$
(1.5)

spolu s počiatočnou podmienkou

$$p_n(0) = \begin{cases} 1, & n = n_0, \\ 0, & n \neq n_0, \end{cases}$$
(1.6)

kde n_0 je počiatočný stav populácie.

V kapitole (1.1) sme predpokladali, že proces sa zo stavu n môže dostať iba do dvoch susedných stavov alebo zotrvať v samotnom stave n. Intenzity prechodov medzi mnohými dvojicami stavov budú nulové a matica prechodov \mathbb{Q} bude riedka, konkrétne trojdiagonálna, čo pomôže znížiť výpočtové nároky numerického riešenia. V programe Matlab vieme maticu \mathbb{Q} zapísať pomocou nasledovných príkazov.

```
n=[0:(omega-1)]';
q=(1+rho)*n;
q(omega)=0;
r=rho*n+eps*n.*(n-1);
r(omega)=0;
Q=spdiags([q,-q-r,r],-1:1,omega,omega);
```

Inou užitočnou informáciou je skutočnosť, že systém (1.5) je lineárny a jeho gradientom je samotná matica Q. Mnohé z numerický solverov majú možnosť zadať podobné dodatočné informácie, čo opäť zníži výpočtovú a časovú náročnosť problému. V programe Matlab implementujeme riešenie systému nasledovne:

options=odeset('Jacobian',Q);
[tau,p] = ode15s(@(tau,p) Q*p,tau,p0,options);

2 Spojitá aproximácia diskrétneho Markovovského procesu

V nasledujúcej kapitole odvodíme spojitú deterministickú aproximáciu markovovského modelu sformulovaného v kapitole (1).

2.1 Formulácia aproximácie

Master rovnicu (1.2) upravíme do tvaru

$$\frac{dp_n(\tau)}{d\tau} = (1+\rho)(\mathbb{E}^{-1}-1)np_n(\tau) + (\mathbb{E}-1)n(\rho+\varepsilon(n-1))p_n(\tau), \qquad (2.1)$$

kde n je nezávislá premenná, \mathbb{E} je operátor posunu a platí:

$$\mathbb{E}n = n + 1, \quad \mathbb{E}p_n(\tau) = p_{n+1}(\tau),$$

 $\mathbb{E}^{-1}n = n - 1, \quad \mathbb{E}^{-1}p_n(\tau) = p_{n-1}(\tau).$

Podobne ako v [11], populáciu budeme modelovať ako súčet dvoch zložiek

$$n(\tau) = \varepsilon^{-1}\phi(\tau) + \varepsilon^{-\frac{1}{2}}\xi(\tau), \qquad (2.2)$$

kde $\phi(\tau)$ je deterministická zložka, ktorá zaznamenáva koncentráciu, respektíve trend, akým sa populácia vyvíja. Náhodná premenná⁵ $\xi(\tau)$ predstavuje normálne rozdelené výchylky okolo tohto trendu. Zatiaľ čo $n(\tau) \in \mathbb{N}_0$ bola diskrétna premenná, premenné $\phi(\tau) \in \mathbb{R}_0^+$ a $\xi(\tau) \in \mathbb{R}$ sú spojité. Podobne k pravdepodobnostnému rozdeleniu $p_n(\tau)$ zoberieme jeho spojitý ekvivalent

$$p_n(\tau) = \Pi(\xi, \tau), \tag{2.3}$$

kde $\Pi(\xi, \tau)$ je funkcia hustoty. Pre deriváciu podľa časovej zložky platí

$$\frac{dp_n}{d\tau} = \frac{\partial\Pi}{\partial\tau} + \frac{\partial\Pi}{\partial\xi}\frac{d\xi}{d\tau} = \frac{\partial\Pi}{\partial\tau} - \varepsilon^{-\frac{1}{2}}\frac{d\phi}{d\tau}\frac{\partial\Pi}{\partial\xi}.$$
(2.4)

⁵Rovnakým označením n, respektíve ξ budeme označovať nezávislú premennú pravdepodobnostného rozdelenia, ako aj náhodný proces popísaný jej rozdelením.

Po substitúcii a dosadení do rovnice (2.1) dostávame

$$\frac{\partial \Pi}{\partial \tau} - \varepsilon^{-\frac{1}{2}} \frac{d\phi}{d\tau} \frac{\partial \Pi}{\partial \xi} = (1+\rho) (\mathbb{E}^{-1}-1) (\varepsilon^{-1}\phi + \varepsilon^{-\frac{1}{2}}\xi) \Pi
+ (\mathbb{E}-1) (\varepsilon^{-1}\phi + \varepsilon^{-\frac{1}{2}}\xi) (\rho + \varepsilon (\varepsilon^{-1}\phi + \varepsilon^{-\frac{1}{2}}\xi - 1)) \Pi.$$
(2.5)

Operátor \mathbb{E} transformuje n na n+1, potom aj ξ na $\xi + \varepsilon^{\frac{1}{2}}$. Rozvinutím funkcie \mathbb{E} do Taylorovho rozvoja dostaneme

$$\mathbb{E} = 1 + \varepsilon^{\frac{1}{2}} \frac{\partial}{\partial \xi} + \frac{1}{2} \varepsilon \frac{\partial^2}{\partial \xi^2} + o(\varepsilon^{\frac{3}{2}}).$$
(2.6)

Dosadením do (2.5) máme

$$\frac{\partial\Pi}{\partial\tau} - \varepsilon^{-\frac{1}{2}} \frac{d\phi}{d\tau} \frac{\partial\Pi}{\partial\xi} = (1+\rho) \left(-\varepsilon^{\frac{1}{2}} \frac{\partial}{\partial\xi} + \frac{1}{2} \varepsilon \frac{\partial^{2}}{\partial\xi^{2}} - o(\varepsilon^{\frac{3}{2}}) \right) (\varepsilon^{-1}\phi + \varepsilon^{-\frac{1}{2}}\xi) \Pi \\
+ \left(\varepsilon^{\frac{1}{2}} \frac{\partial}{\partial\xi} + \frac{1}{2} \varepsilon \frac{\partial^{2}}{\partial\xi^{2}} + o(\varepsilon^{\frac{3}{2}}) \right) (\varepsilon^{-1}\phi + \varepsilon^{-\frac{1}{2}}\xi) (\rho + \varepsilon(\varepsilon^{-1}\phi + \varepsilon^{-\frac{1}{2}}\xi - 1)) \Pi.$$
(2.7)

Upravíme na tvar

$$\frac{\partial\Pi}{\partial\tau} = \varepsilon^{-\frac{1}{2}} \left(\frac{d\phi}{d\tau} - (1+\rho)\phi + \rho\phi + \phi^2 \right) \frac{\partial\Pi}{\partial\xi}
+ \varepsilon^0 \left((1+\rho) \left(\frac{1}{2}\phi \frac{\partial^2\Pi}{\partial\xi^2} - \frac{\partial}{\partial\xi} (\xi\Pi) \right) + (\rho + 2\phi) \frac{\partial}{\partial\xi} (\xi\Pi) + \frac{1}{2} (\phi(\rho+\phi)) \frac{\partial^2\Pi}{\partial\xi^2} \right) + o(\varepsilon^{\frac{1}{2}}) .$$
(2.8)

Koncentráciu obyvateľstva ϕ podmienime, aby bol člen pri ráde $\varepsilon^{-\frac{1}{2}}$ nulový. Dostávame diferenciálnu rovnicu pre koncentráciu populácie charakteristickú pre logistický rast

$$\frac{d\phi}{d\tau} = \phi^2 - \phi. \tag{2.9}$$

Rovnica je separovateľná, môžme ju upraviť do tvaru

$$\frac{d\phi}{\phi^2 - \phi} = d\tau. \tag{2.10}$$

Integrovaním dostaneme

$$\ln\left(\frac{\phi}{1-\phi}\right) = \tau + c \tag{2.11}$$

a postupnými úpravami dostaneme všeobecné riešenie

$$\phi(\tau) = \frac{1}{1 + ce^{-\tau}}.$$
(2.12)

Zvoľme počiatočnú výchylku $\xi(0) = 0$. Potom z počiatočnej podmienky $n(0) = n_0$ a zo vzťahu (2.2) máme počiatočnú podmienku pre $\phi(\tau)$

$$\phi(0) = \phi_0, \tag{2.13}$$

kde $\phi_0 = \varepsilon n_0$. Pre rovnicu (2.9) vieme nájsť explicitné riešenie

$$\phi(\tau) = \frac{1}{1 + (\phi_0^{-1} - 1)e^{-\tau}}.$$
(2.14)

Vo vzťahu (2.8) je člen pri $\varepsilon^{-\frac{1}{2}}$ nulový. Ak zanedbáme $o(\varepsilon^{\frac{1}{2}})$, dostaneme aproximáciu

$$\frac{\partial\Pi}{\partial\tau} = (2\phi - 1)\frac{\partial}{\partial\xi}(\xi\Pi) + \frac{1}{2}\phi(\phi + 2\rho + 1)\frac{\partial^2\Pi}{\partial\xi^2},$$
(2.15)

ktorá je lineárnou Fokker-Planckovou rovnicou a jej riešením je podľa [11] Gaussián. Funkcia $\Pi(\xi, \tau)$ je zároveň hustotou náhodnej premennej ξ , ktorá je tým pádom z normálneho rozdelenia. Na jednoznačné určenie rozdelenia nám postačuje stredná hodnota a disperzia, respektíve prvý a druhý moment náhodnej premennej. Oba momenty dokážeme vyjadriť bez nutnosti hľadania explicitného riešenia Fokker-Planckovej rovnice pomocou nasledovného postupu. Obe strany rovnice (2.15) vynásobime premennou ξ a následne zintegrujeme cez ξ .

$$\int_{-\infty}^{\infty} \xi \frac{\partial \Pi}{\partial \tau} d\xi = (2\phi - 1) \int_{-\infty}^{\infty} \xi(\dot{\xi}\Pi) d\xi + \frac{1}{2}\phi(\phi + 2\rho + 1) \int_{-\infty}^{\infty} \xi \frac{\partial^2 \Pi}{\partial \xi^2} d\xi.$$
(2.16)

Zámenou derivácie s integrálom⁶ na ľavej strane rovnice dostávame deriváciu strednej hodnoty. Vo výrazoch na pravej strane použijeme integráciu per-partes.

$$\frac{dE[\xi]}{dt} = (2\phi - 1)\left(\left[\xi^2\Pi\right]_{-\infty}^{\infty} - \int_{-\infty}^{\infty}\xi\Pi d\xi\right) + \frac{1}{2}\phi(\phi + 2\rho + 1)\left(\left[\xi\frac{\partial\Pi}{\partial\xi}\right]_{-\infty}^{\infty} - \int_{-\infty}^{\infty}\frac{\partial\Pi}{\partial\xi}d\xi\right).$$
(2.17)

Po úpravách dostaneme diferenciálnu rovnicu pre strednú hodnotu ξ

$$\frac{dE[\xi]}{dt} = (1 - 2\phi)E[\xi].$$
(2.18)

Podobným princípom po vynásobení (2.15) ξ^2 a integrovaním máme

$$\int_{-\infty}^{\infty} \xi^2 \frac{\partial \Pi}{\partial \tau} d\xi = (2\phi - 1) \int_{-\infty}^{\infty} \xi^2 (\dot{\xi} \Pi) d\xi + \frac{1}{2} \phi (\phi + 2\rho + 1) \int_{-\infty}^{\infty} \xi^2 \frac{\partial^2 \Pi}{\partial \xi^2} d\xi.$$
(2.19)

 $^{^{6}}$ zámena je možná vďaka vyhovujúcim vlastnostiam hustoty normálneho rozdelenia

Po integrácii per-partes

$$\frac{dE[\xi^2]}{dt} = (2\phi - 1) \left(\left[\xi^3 \Pi \right]_{-\infty}^{\infty} - \int_{-\infty}^{\infty} 2\xi^2 \Pi d\xi \right) + \frac{1}{2} \phi(\phi + 2\rho + 1) \left(\left[\xi^2 \frac{\partial \Pi}{\partial \xi} \right]_{-\infty}^{\infty} - \int_{-\infty}^{\infty} 2\xi \frac{\partial \Pi}{\partial \xi} d\xi \right)$$
(2.20)

a následných úpravách dostávame diferenciálnu rovnicu pre druhý moment

$$\frac{dE[\xi^2]}{dt} = (2 - 4\phi)E[\xi^2] + \phi(\phi + 2\rho + 1).$$
(2.21)

Funkciu $\phi(\tau)$ sme explicitne vyjadrili v (2.14), počiatočné podmienky získame vďaka skutočnosti, že premenná $\xi(\tau)$ je v čase $\tau = 0$ nenáhodná a platí

$$E[\xi(0)] = 0, \quad E[\xi^2(0)] = 0.$$
 (2.22)

Nasledujúci kód nájde numerické riešenia v programe Matlab:

```
phi0=eps*n0;
phi=@(tau) 1./(exp(log(1/phi0-1) - tau) + 1);
odeE = @(tau,Exi)(1-2*phi(tau))*Exi;
[tau,Exi] =ode45(odeE,tau,0);
odeE2 = @(tau,Dxi)(2-4*phi(tau))*Dxi+phi(tau)*(phi(tau)+2*rho+1);
[tau,E2xi] =ode45(odeE2,tau,0);
```

Našli sme parametre rozdelenia náhodnej výchylky ξ , následne môžme spätným dosadením do (2.2) nájsť približné rozdelenie populácie $n(\tau)$

$$n(\tau) \sim N\left(\varepsilon^{-1}\phi(\tau), \varepsilon^{-1}E[\xi^2(\tau)]\right).$$
(2.23)

2.2 Stacionárny stav

Dôležitým poznatkom o aproximácii je aj situácia po ustálení pravdepodobnostného rozdelenia. Zaujíma nás, k akým hodnotám konvergujú parametre rozdelenia pre čas idúci do nekonečna, hľadáme

$$n^* = \lim_{\tau \to \infty} n(\tau). \tag{2.24}$$

Nutnou podmienkou existencie stacionárneho riešenia je konvergencia funkcie hustoty $\phi(\tau)$, od ktorej závisí stredná hodnota rozdelenia. Funkciu $\phi(\tau)$ sme vyjadrili v (2.14),

limitu vypočítame ako

$$\phi^* = \lim_{\tau \to \infty} \phi(\tau) = \lim_{\tau \to \infty} \frac{1}{1 + (\phi_0^{-1} - 1)e^{-\tau}} = 1.$$
 (2.25)

Vo výraze pre disperziu $n(\tau)$ vystupuje druhý moment náhodnej premennej $\xi(\tau)$, pre ktorý nemáme explicitný vzťah. Využijeme fakt, že druhý moment je v stacionárnom stave konštantný. Potom platí

$$\lim_{\tau \to \infty} \frac{dE[\xi^2]}{dt} = 0.$$
(2.26)

Zlimitovaním diferenciálne rovnice (2.21) a využitím (2.26) dostávame

$$0 = (2 - 4\phi^*)E^*[\xi^2] + \phi^*(\phi^* + 2\rho + 1), \qquad (2.27)$$

kde

$$E^*[\xi^2] = \lim_{\tau \to \infty} E[\xi(\tau)^2].$$
 (2.28)

Úpravou (2.27) a použitím (2.25) dostávame limitu druhého momentu $\xi(\tau)$

$$E^*[\xi^2] = 1 + \rho. \tag{2.29}$$

Stacionárne rozdelenie n^* vieme vyjadriť⁷ z (2.23) ako

$$n^* \sim N\left(\varepsilon^{-1}\phi^*, \varepsilon^{-1}E^*[\xi^2]\right). \tag{2.30}$$

Dosadením (2.25) a (2.29) máme

$$n^* \sim N\left(\varepsilon^{-1}, \varepsilon^{-1}(1+\rho)\right).$$
 (2.31)

Jednou z charakteristík pravdepodobnostného rozdelenia je tzv. Fano faktor [2], definovaný ako

$$F = \frac{\sigma_W^2}{\mu_W},\tag{2.32}$$

kde σ_W^2 a μ_W sú variancia a stredná hodnota náhodného procesu na časovom okne W. Na Fano faktor sa dá pozerať ako na pomer šumu k signálu. Vyjadruje mieru spoľahlivosti, s akou môže byť odhadnutá náhodná premenná, ktorá na časovom okne W obsahuje v priemere μ_W náhodných udalostí. Ak je časové okno zvolené na nekonečno,

 $^{^7 {\}rm limitn\acute{e}}$ prechody môžeme použiť vďaka vhodným vlastnostiam normálneho rozdelenia

ako v našom prípade, Fano faktor nazývame aj pojmom index disperzie. Fano faktor pre aproximáciu v stacionárnom stave vyjadríme ako

$$F = \frac{\varepsilon^{-1}(1+\rho)}{\varepsilon^{-1}} = 1+\rho.$$
 (2.33)

Fano faktor rovný jednej je charakteristický pre Poissonovo rozdelenie, ktoré má strednú hodnotu zhodnú s disperziou. Rozdelenie, ktoré má vo Fano faktore šum navyše sa nazýva nadmerne rozptýlené⁸.

V nasledujúcich kapitolách odvodené diferenciálne rovnice a ich numerické výpočty implementujeme v programe Matlab. Zobrazíme tvar pravdepodobnostných rozdelení pre rôzne hodnoty parametrov vo viacerých časových okamihoch.

 $^{^{8}}$ over-dispersed

3 Citlivosť pravdepodobnostných rozdelení modelu a aproximácie na zmenu parametrov

V kapitole (1) sme odvodili numerický výpočet pravdepodobnostného rozdelenia populácie v modeli. V kapitole (2) sme skonštruovali aproximáciu a rozdelenie, podľa ktorého sa riadi. V nasledujúcej kapitole budeme sledovať priebeh rozdelenia populácie pre konkrétne zvolené parametre. Pozorovať budeme predovšetkým situáciu po ustálení rozdelení a vplyv parametrov modelu na rýchlosť konvergencie, tvar rozdelení a stacionárneho stavu.

3.1 Závislosť stacionárneho stavu od počiatočného podmienky

Za účelom pozorovania vplyvu počiatočnej podmienky si zvolíme konkrétne parametre modelu:

$$\rho = 10, \quad \varepsilon = 0.01. \tag{3.1}$$

Hraničný stav Ω zvolíme na hodnotu
 $3\varepsilon^{-1}$ a počiatočná populácia bude vo výšk
e $n_0=50.$



Obr. 1: Pravdepodobnostné rozdelenia pre počiatočnú podmienku $n_0 = 50$

Na obrázku 1 je zachytených niekoľko časových okamihov pravdepodobnostného rozdelenia stavu populácie v Markovovskom stochastickom modeli a jeho aproximácii.

Pravdepodobnostné rozdelenia sa pomerne rýchlo dostanú do kvázistacionárneho stavu. Aproximácia sa v tomto stave ustáli, zatiaľ čo pravdepodobnosť vyhynutia populácie v Markovovskom modeli bude pomalým tempom narastať a v limite nastane s pravdepodobnosťou 1. Podľa teórie Markovovských reťazcov [3] je tento jav zrozumiteľný, keďže reťazec obsahuje spočítateľne veľa navzájom dosiahnuteľných stavov a jediným stacionárnym stavom je stav vyhynutia populácie⁹. Prerušovanými čiarami sú na obrázku 1 znázornené stredné hodnoty rozdelenia, v prípade stochastického modelu stredné hodnoty očistené od pravdepodobnosti vyhynutia populácie.

Na obrázku 1 si môžme všimnúť pozitívny sklon rozdelenia stochastického modelu v prvotných časových okamihoch. Tento fenomén nie je spôsobený polohou počiatočnej podmienky vzhľadom na kvázistacionárny stav, ako uvidíme pri zmene počiatočného stavu populácie na hodnotu $n_0 = 200$ (viď obr. 2).

 $^{{}^{9}}$ Kvôli ohraničeniu systému diferenciálnych rovníc v kapitole (2) sme za pohlcujúci určili aj stav Ω . Konečný stav bol však vhodne navolený a jeho existencia signifikantne neovplyvní konvergenciu pravdepodobnostného rozdelenia.



Obr. 2: Pravdepodobnostné rozdelenia pre počiatočnú podmienku $n_0 = 200$

Z obrázku 2 môžeme usúdiť, že kvázistacionárny stav je rovnaký pre ľubovoľnú počiatočnú podmienku. pre limitu strednej hodnoty aproximácie sme v kapitole (2) odvodili vzťah

$$E(n^*) = \varepsilon^{-1}.\tag{3.2}$$

Nakoľko stredná hodnota aproximácie v dlhodobom horizonte závisí iba od parametra

 ε , počiatočná podmienka stacionárny stav skutočne neovplyvňuje. Veľkosť počiatočnej populácie pôsobí iba na pravdepodobnosť vyhynutia populácie v Markovovskom modeli a rýchlosť jej konvergencie.

3.2 Citlivosť pravdepodobnostných rozdelení na zmenu parametra ρ

V limitnom rozdelení pre aproximáciu (2.31) parameter ρ nevystupuje v strednej hodnote, avšak priamo úmerne ovplyvňuje varianciu rozdelenia. Očakávame, že znižovaním parametra ρ sa budú obe rozdelenia zužovať.



Obr. 3: Model a aproximácia pri hodnote parametra $\rho = 1$

Na obrázku 3 sú zobrazené rozdelenia pre hodnotu parametra $\rho = 1$ s rovnakými počiatočnými podmienkami a rozsahmi osí ako na obrázku 2. Môžeme usúdiť, že zmena parametra ρ vplýva na disperziu oboch rozdelení počas celého procesu. Rozdiely v oboch obrázkoch naznačujú, že rýchlosť konvergencie do stacionárneho stavu¹⁰

 $^{^{10}\}mathbf{v}$ prípade stochastického modelu sa jedná o kvázi
stacionárny stav

sa nezmenila, avšak poklesla rýchlosť nárastu pravdepodobnosti zániku populácie v stochastickom modeli.



Obr. 4: Pravdepodobnosť vyhynutia populácie pre rôzne hodnoty ρ

Obrázok 4 obsahuje pravdepodobnosti vyhynutia populácie v stochastickom modeli pre rôzne hodnoty parametra ρ . Po ustálení rozdelenia v kvázistacionárnom stave narastá pravdepodobnosť zániku približne lineárne a strmosť krivky má pozitívnu koreláciu s hodnotou ρ . Dôvod môžeme nájsť v substitúcii

$$\rho = \frac{\mu}{\lambda - \mu} \tag{3.3}$$

použitej v kapitole 1. Hodnota parametra ρ narastá, ak stúpne miera úmrtnosti μ alebo klesne intenzita pôrodnosti λ . V oboch prípadoch je odôvodnené urýchlenie vymierania populácie.

V záverečnej kapitole budeme analyzovať podobnosť oboch rozdelení s rastúcim objemom systému¹¹. Sústrediť sa budeme na voľby parametrov a časové obdobia, pri ktorých sú model a aproximácia konzistentné.

 $^{^{11}{\}rm objem}$ systému je nepriamo úmerný parametru ε

4 Porovnanie modelu a aproximácie

4.1 Vzdialenosť pravdepodobnostných rozdelení

V nasledujúcej časti sa budeme sústrediť na rozdiely medzi pravdepodobnostnými rozdeleniami. Na ohodnotenie rozdielnosti modelu a jeho aproximácie použijeme rôzne spôsoby a metriky. Medzi najzákladnejšie spôsoby vyčíslenia vzdialenosti patrí absolútna a relatívna odchýlka.



Obr. 5: Vývoj absolútnej odchýlky medzi aproximáciou a modelom

Obrázok 5 obsahuje absolútne odchýlky¹² medzi rozdeleniami aproximácie a modelu v rôznych časových okamihoch. Parametre modelu sú navolené na hodnotách $n_0 = 200$, $\rho = 10$ a $\varepsilon = 0.01$. Podľa obrázku 5 sa zdá, že rozdiely medzi aproximáciou a modelom s časom narastajú, čo by mohlo byť spôsobené odlišnosťou ich limitných stacionárnych stavov. Avšak spomínané rozdiely by sa mali prejavovať až v dlhodobom časovom horizonte. Pozrieme sa, ako rozdelenia reagujú na zmenu parametra ε , následný dopad na kvalitu aproximácie a časový vývoj absolútnej odchýlky.

 $^{^{12}}$ obrázok priebehu relatívnej odchýlky pre rovnaké hodnoty parametrov sa nachádza v prílohe ${\rm A}$



Obr. 6: Pravdepodobnostné rozdelenia pre rôzne hodnoty parametra ε

Obrázok 6 zachytáva pravdepodobnostné rozdelenia po ustálení pri dvoch rozdielnych hodnotách¹³ parametra ε . Zároveň je na obrázku zobrazená absolútna a relatívna odchýlka aproximácie od modelu v rovnakom časovom okamihu. Z obrázku sa zdá, že s klesajúcou hodnotou ε rastie kvalita aproximácie, zdanie ale môže byť spôsobené

 $^{^{13}}$ pravdepodnostné rozdelenia pre viacero hodnôt parametra ε sa nachádzajú v prílohe A

rôznymi rozsahmi súradnicových osí.

Aby sme dokázali ohodnotiť celkovú mieru zhody aproximácie a modelu v jednotlivých časových okamihoch, použijeme metriku zvanú celková variačná vzdialenosť¹⁴ pravdepodobnostných rozdelení, definovanú v [9].

Definícia 4.1. Celková variačná vzdialenosť medzi dvomi pravdepodobnostnými rozdeleniami μ a ν na množine udalostí Ω je definovaná ako

$$CVV(\mu,\nu) = \sup_{A \in \Omega} |\mu(A) - \nu(A)|.$$
(4.1)

Za účelom zníženia výpočtových nárokov využijeme pomocnú vetu, naformulovanú a dokázanú v [7]:

Veta 4.2. Nech μ a ν sú pravdepodobnostné rozdelenia na množine udalostí Ω . Potom pre celkovú variačnú vzdialenosť platí

$$CVV(\mu,\nu) = \frac{1}{2} \sum_{x \in \Omega} |\mu(x) - \nu(x)|.$$
(4.2)

Namiesto hľadania supréma môžeme celkovú variačnú vzdialenosť vypočtovo nenáročne získať pomocou ℓ_1 -normy rozdielu pravdepodobnostných rozdelení.



Obr. 7: Casový vývoj celkovej variačnej vzdialenosti pre rôzne hodnoty parametra ε

¹⁴voľný preklad termínu Total variation distance

Obrázok 7 zaznamenáva blízkosť pravdepodobnostných rozdelení aproximácie a modelu v čase pomocou celkovej variačnej vzdialenosti. Pre všetky hodnoty ε bol ako počiatočný stav populácie zvolený $n_0 = 100$. Nakoľko s poklesom parametra ε rastie veľkosť systému a množstvo stavov, je zmysluplné porovnať aj ℓ_2 -normu odchýlok, ktorá nízkym hodnotám priradí menšiu váhu. Vývoj ℓ_2 -noriem odchýlok sa nachádza v prílohe A.

V článkoch [5, 6] bolo dokázané, že pri modelovaní priebehu chemických rovníc stochastické modely založené na master rovnici s rastúcim objemom systému¹⁵ konvergujú k deterministickým, postaveným na zákone účinku hmotnosti¹⁶. Naše modely spomínanú vlastnosť zdieľajú a z obrázka 7 vidíme, že už pre ε na úrovni 10⁻³ je medzi modelmi v strednodobom horizonte¹⁷ výrazne nízka celková variačná vzdialenosť.

4.2 Výpočtová náročnosť modelov

Na záver uvádzame výpočtové časy potrebné na numerické riešenie systémov diferenciálnych rovníc v programe Matlab. Deterministický model obsahoval diferenciálnu rovnicu pre druhý moment¹⁸ náhodnej premennej ξ . Stochastický model riešil systém s veľkosťou rovnou počtu stavov.

V nasledujúcej tabuľke sa nachádzájú časové nároky na výpočet pravdepodobnostných rozdelení z kapitoly (3.1) pre rôzne hodnoty ε .

ε	\mathcal{D}	S	\mathcal{S}_{g}
0.01	0.0120 s	$0.5060 \ \mathrm{s}$	$0.0860~{\rm s}$
0.005	0.0120 s	$1.2850 \ { m s}$	0.1140 s
0.001	0.0120 s	$60.7520 \ s$	$0.5680 \mathrm{\ s}$

Znakom \mathcal{D} je označený deterministický model, \mathcal{S} predstavuje stochastický model a \mathcal{S}_g sú časy riešenia systému v prípade, že využijeme znalosť matice gradientov. Numerické výpočty boli vykonané na počítači s nasledovnými parametrami:

Čas do zániku je bližšie sledovaný v práci [12]

 $^{^{15}\}text{ekvivalentné s}\,\varepsilon$ idúcim k0

¹⁶Law of Mass Action

¹⁷Pod pojmom strednodobý horizont rozumieme čas od ustálenia v kvázistacionárnom stave až do výrazného nárastu pravdepodobnosti vyhynutia populácie(experimentálne na úrovni $\tau \sim (\rho \varepsilon)^{-1}$).

 $^{^{18}\}mathrm{prv}\circ$ moment sa dal vyjadriť explicitne

4.2 Výpočtová náročnosť modelov

program	Matlab (v. R2016a)	
solver	ode15s	
OS	Windows 7	
CPU	Intel Core 2 Quad Q6600, 2.4 GHz	
RAM	6 GB DDR2, 800 MHz	

Záver

V práci sme sa zaoberali modelovaním počtu jedincov v populácii. Na úvod sme predstavili stochastický model založený na teórii markovovských procesov. Pomocou aproximácie sme odvodili spojitý deterministický model, hustotu jeho pravdepodobnostného rozdelenia a limitný stacionárny stav. Na záver sme analyzovali vývoj pravdepodobnostných rozdelení v čase a ich citlivosť na zmenu parametrov a počiatočnej podmienky. Skúmali sme podobnosť pravdepodobnostných rozdelení a výpočtové nároky na ich nájdenie v závislosti od rastúcej veľkosti systému.

Medzi výhody deterministického modelu patrí predovšetkým výpočtová nenáročnosť. Počet diferenciálnych rovníc nutných k nájdeniu pravdepodobnostných rozdelení závisí od počtu populácií¹⁹ v modeli, výpočtové nároky sa s rastom veľkosti systému nemenia. Systémy je možné v niektorých prípadoch vyriešiť explicitne, prípadne vyjadriť pomocou konkrétnych rozdelení. Poznanie rozdelenia vedie k zníženiu pamäťových i výpočtových nárokov počas riešenia i následnej práci s rozdeleniami. Namiesto skladovania celých pravdepodobnostných rozdelení je postačujúce pamätať si charakteristické parametre rozdelenia a na pravdepodobnostné rozdelenie zavolať pomocou hustoty, prípadne iných jemu typických funkcií.

Stochastický model je príznačný svojou schopnosťou vystihnúť náhodnú povahu pôrodov, úmrtí a interakcií v populácii²⁰. Realistickejší prístup stochastického modelu sa prejaví najmä pri nižšom objeme systému, kde už malé náhodné odchýlky v pôrodnosti/úmrtnosti dokážu zásadne ovplyvniť priebeh procesu. Náhodnosť rastom objemu systému stráca vplyv, nakoľko sa reálne počty pôrodov/úmrtí blížia k svojím stredným hodnotám. Skutočnosť, že riešenie sa vo všeobecnosti neriadi známym pravdepodobnostným rozdelením nemusí byť vždy iba nevýhodou. Možnosť modelovania rozdelenia populácie bez rámcovania do "pekného" rozdelenia môže viesť k realistickejším výsledkom.

Stochastický model naráža na svoje limity s rastom veľkosti systému a počtu stavov z dôvodu prudkého nárastu výpočtovej náročnosti. Problém sa dá čiastočne vyriešiť uvedením dodatočných informácií o systéme diferenciálnych rovníc a následnej mož-

 $^{^{19}\}mathbf{v}$ prípade chemickej rovnice od počtu reaktantov

 $^{^{20}\}mathbf{v}$ prípade chemických reakcií náhodnú povahu zrážok molekúl reaktantov

nosti použitia "silnejších" numerických metód. V našom modeli sme využili znalosť matice gradientov, čo viedlo k rádovému zníženiu výpočtového času.

V práci sme ohodnocovali podobnosť oboch modelov. Skúmali sne hodnoty parametrov a časové horizonty, pri ktorých sa dajú oba modely považovať za ekvivalentné a môžeme využívať všetky ich pozitívne vlastnosti. Pozorovali sme odlišné správanie sa modelov v dlhodobom horizonte, napriek zdanlivej podobnosti ich stacionárnych rozdelení.

Výsledky z práce sa dajú aplikovať aj v iných vedných odvetviach. Odvodené modely dokážu popísať dynamiku v niektorých autokatalitických reakciách v biochémii, či špecifických úlohách teórie hromadnej obsluhy. Postup konštrukcie deterministickej aproximácie z master rovnice (viď kapitola (2.1)) je možné analyticky zopakovať pri modeloch s rôznym charakterom a dynamikou. V analýze modelov je možné pokračovať napríklad skúmaním očakávaných časov do extinkcie, či bližším rozoberaním problému zámeny časovej a objemovej limity pomocou teórie matematickej analýzy.

Zoznam použitej literatúry

- Beischke J., Weber P., Sarafoff N., Beekes M., Giese A., Kretzschmar H.: Autocatalytic self-propagation of misfolded prion protein, Proceedings of the National Academy of Sciences, 101 (2004), s. 12207–12211.
- [2] Fano U.: Ionization Yield of Radiations. II. The Fluctuations of the Number of Ions, Physical Review 72, 26 (1947)
- [3] Janková K., Brunovský P., Kilianová S., Bokes P.: Markovove reťazce a ich aplikácie, Epos (2015)
- [4] Keizer J.: Statistical Thermodynamics of Nonequilibrium Processes, Springer-Verlag (1987)
- [5] Kurtz T. G.: Limit theorems for sequences of jump Markov processes approximating ordinary differential processes, Journal of Applied Probability, 8 (1971), s. 344–356
- [6] Kurtz T. G.:, The relationship between stochastic and deterministic models for chemical reactions, The Journal of Chemical Physics, 57 (1972), s. 2976–2978
- [7] Levin D. A., Peres Y., Wilmer E. L.: Markov Chains and Mixing Times, 2nd. rev. ed., AMS (2017), Proposition 4.2, s. 48
- [8] Qian H., Bishop L. M.: The chemical master equation approach to nonequilibrium steadystate of open biochemical systems: Linear single-molecule enzyme kinetics and nonlinear biochemical reaction networks, International Journal of Molecular Sciences, 11 (2010), s. 3472–3500.
- [9] Rosenberg D.: Stein's method and applications, učebné materiály (2007), dostupné na inernete (8.6.2008): http://www.stat.berkeley.edu/~ sourav/Lecture2.pdf
- [10] Trumpower B. L., Gennis R. B.: Energy Transduction by Cytochrome Complexes in Mitochondrial and Bacterial Respiration: The Enzymology of Coupling Electron Transfer Reactions to Transmembrane Proton Translocation, Annual Review of Biochemistry, Vol. 63 (1994), s. 675-716

- [11] Van Kampen N. G.: Stochastic processes in physics and chemistry, 3rd ed., Elsevier (2007)
- [12] Vellela M., Qian H.: A Quasistationary Analysis of a Stochastic Chemical Reaction: Keizer's Paradox, Bulletin of Mathematical Biology 69 (2007), s. 1727–1746

Príloha A

V prílohe uvádzame dodatočné ukážky pravdepodobnostných rozdelení pri variácii parametrov modelu a dodatočné grafy charakterizujúce vzťahy medzi modelmi.



Obr. A.8: Pravdepodobnostné rozdelenia pre rôzne hodnoty parametra ε

Na obrázku A.8 sú pozorovateľné radikálnejšie rozdiely v podobnosti rozdelení s poklesom parametra $\varepsilon.$



Obr. A.9: Vývoj relatívnej odchýlky medzi aproximáciou a modelom

Obrázok A.9 zaznamenáva časový priebeh relatívnej odchýlky medzi modelmi počítanej ako

$$\delta p(\tau) = \frac{|p_D(\tau) - p_S(\tau)|}{p_D(\tau) + p_S(\tau)},$$
(A.1)

kde $p_D(\tau)$ a $p_S(\tau)$ sú pravdepodobnostné rozdelenia deterministického, respektíve stochastického modelu.



Obr. A.10: Vývoj ℓ_2 -normy absolútnej odchýlky

S poklesom parametra ε rastie veľkosť systému a množstvo stavov a je zmysluplné porovnať aj ℓ_2 -normu odchýlok, ktorá nízkym hodnotám priradí menšiu váhu. Podľa obrázka A.10 je vplyv hodnoty ε ešte výraznejší ako v prípade ℓ_1 -normy.