

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



Markovovské procesy v slobodnom jazyku Python

DIPLOMOVÁ PRÁCA

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

Markovovské procesy v slobodnom jazyku Python

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program: Ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
Študijný odbor: Matematika
Školiace pracovisko: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci práce: doc. Mgr. Pavol Bokes, PhD.



Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Bc. Martina Hroncová
Študijný program: ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
(Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma)
Študijný odbor: matematika
Typ záverečnej práce: diplomová
Jazyk záverečnej práce: slovenský
Sekundárny jazyk: anglický

Názov: Markovovské procesy v slobodnom jazyku Python
Calculating moments of Markov processes in the free programming language Python

Anotácia: Momenty Markovovských procesov s lineárnym alebo linearizovaným šumom sa dajú vypočítať ako riešenia istého systému diferenciálnych rovníc. V diplomovej práci sa zameriame na formuláciu tohoto systému a jeho riešenie v slobodnom jazyku Python; použijú sa pritom predovšetkým knižnice NumPy, SciPy, Matplotlib, a SymPy. Práca je vhodná pre študentov s kladným vzťahom k jazyku Python.

Cieľ: Cieľom autorky je spracovať tématiku takzvaných momentových rovníc pre Markovovské procesy, venovať sa problematike numerického a symbolického riešenia algebrických a diferenciálnych rovníc v slobodnom jazyku Python, implementovať výpočty v jazyku Python a porovnať s manuálnymi výpočtami pre konkrétne systémy.

Vedúci: doc. Mgr. Pavol Bokes, PhD.
Katedra: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci katedry: prof. RNDr. Marek Fila, DrSc.
Dátum zadania: 12.01.2022

Dátum schválenia: 14.01.2022
prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
garant študijného programu

študent

vedúci práce

PodĎakovanie Týmto by som chcela poďakovať môjmu vedúcemu práce doc. Mgr. Pavlovi Bokesovi, PhD., za jeho pomoc, podporu, rady a usmernenia pri tvorení tejto záverečnej práce. Ďakujem rodine a blízkym za ich podporu a pomoc.

Abstrakt v štátnom jazyku

HRONCOVÁ, Martina: Markovovské procesy v slobodnom jazyku Python [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky; školiteľ: doc. Mgr. Pavol Bokes, PhD., Bratislava, 2023, počet strán 43.

V našej diplomovej práci sa zaoberáme modelovaním vlastností spojitých Markovovských procesov na modeloch chemických reakcií. Uvádzame fundamentálne základy z teórie Markovovských modelov a obyčajných diferenciálnych rovníc s využitím v matematickom modelovaní.

Naším cieľom je pokúsiť sa analyticky a numericky spočítať momenty Markovovských procesov s lineárnym alebo linearizovaným šumom, modelovať priebehy chemických reakcií a ich vlastností v slobodnom programovacom jazyku Python.

Kľúčové slová: Markovovské procesy, aplikácie diferenciálnych rovníc

Abstract

HRONCOVÁ, Martina: Calculating moments of Markov processes in the free programming language Python [Master Thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: doc. Mgr. Pavol Bokes, PhD., Bratislava, 2023, number of pages 43.

In our master's thesis, we focus on modeling the properties of continuous Markov processes on models of chemical reactions. We present the fundamental basics of Markov model theory and ordinary differential equations used in mathematical modeling.

Our goal is to attempt to analytically and numerically calculate moments of Markov processes with linear or linearized noise, model the progress of chemical reactions and their properties in the free programming language Python.

Keywords: Markov processes, application of differential equations

Obsah

Úvod	8
1 Úvod do Markovovských procesov a diferenciálnych rovníc	10
1.1 Markovova vlastnosť a Markovovské procesy	10
1.2 Spojité Markovovské procesy	12
1.3 Diferenciálne rovnice	14
2 Formulácia problému chemickej reakcie	19
2.1 Priebeh chemickej reakcie ako Markovov proces	19
2.2 Diferenciálna Chapman-Kolmogorovova rovnica chemickej reakcie	21
2.3 Formulácia diferenciálnych rovníc pre momenty Markovovských procesov .	23
2.3.1 Derivácia strednej hodnoty modelu	23
2.3.2 Derivácia disperzie modelu	24
3 Simulačné metódy Markovovských procesov	26
4 Modelovanie priebehu Markovovských procesov a ich momentov	28
4.1 Model chemickej reakcie	28
4.1.1 Výpočet momentov	29
4.1.2 Modelovanie priebehu reakcií	31
4.2 Model rastu buniek	34
Záver	40
Zoznam použitej literatúry	42
Príloha	44

Úvod

Modelovanie stochastických procesov patrí medzi kľúčové oblasti matematického modelovania. Jeho úlohou je matematické opisovanie náhodných procesov, ktoré sa vyskytujú v praktických aplikáciách. Vzhľadom na ich rozšírenie a mnohopočetné zastúpenie v praxi, je ich matematická interpretácia veľmi prospešná. Markovovské procesy sú významnou podmnožinou stochastických procesov. Majú zastúpenie v mnohých oblastiach, ako napríklad v biológii, chémii alebo v iných odvetviach prírodných vied. Ich matematická interpretácia a modelovanie môže prispieť k lepšiemu pochopeniu týchto procesov a ich následnej aplikácií v snahe opísať javy z reálneho sveta.

V tejto diplomovej práci sa zameriavame na skúmanie momentov spojených Markovovských procesov. Markovovské procesy sú podmnožinou stochastických procesov a často sa vyskytujú v bežnom svete. Vyznačujú sa špecifickou vlastnosťou, takzvanou Markovovou vlastnosťou, po ktorej nesú svoj názov. V praxi existuje mnoho príkladov ich výskytu a ich aplikácie nájdeme v matematických modeloch, ako napríklad v modeloch biochemických reakcií, finančných trhov alebo meteorologických javov.

V tejto práci sa budeme venovať práve biochemickým procesom. Práca uvádza základné poznatky a model na základe teoretických znalostí, pričom následne demonštruje jeho využitie na konkrétnych príkladoch.

V prvej kapitole práce uvádzame základné teoretické definície a vedomosti potrebné k pochopeniu problematiky Markovovských procesov a následne taktiež skúmanému modelu. Približujeme základné definície a poznatky z teórie stochastických procesov, Markovovských procesov a diferenciálnych rovníc. Kapitola čerpá najmä z [5] a [9], kde sa podrobnejšie venujú Markovovským reťazcom a ich aplikáciám. Základ k diferenciálnym rovniciam je možné nájsť v [3] a [11]. Uvádzame pojmy ako proces, reťazec, Markovovská vlastnosť, diferenciálna rovnica, riešenie diferenciálnej rovnice, sústava diferenciálnych rovníc a iné.

V druhej kapitole sa pozrieme bližšie na model stochastického procesu priebehu chemických reakcií. Zostrojíme jednoduchý model na základe modelu uvedeného v [1], ktorý pozostáva z jedinej chemickej reakcie. Na jeho príklade si ukážeme základný model. Ukážeme, ako je možné riešiť momenty Markovovských procesov pomocou systému obyčajných diferenciálnych rovníc a následne model podľa [10], [6] zovšeobecníme. Odvodíme si

hlavnú chemickú rovnicu modelu, vďaka ktorej následne odvodíme momenty tohto Markovského procesu. Základný model vychádza z [1], následne je rozšírený a všeobecne uvedený podľa [6].

Tretia kapitola sa venuje simulačným metódam Markovských procesov, pričom uvádzame Gillespieho algoritmus podľa [10]. Simulačné metódy ako Gillespieho algoritmus nám totiž vedú pomôcť s modelovaním situácie, kde matematické vyjadrenie systému nie je možné.

V poslednej kapitole si uvedieme konkrétne príklady využitia modelu momentov Markovských procesov. V prvom rade rozoberieme prípad danej chemickej reakcie pomocou matematickej teórie uvedenej v predchádzajúcich kapitolách. Model je praktickou ukážkou vyššie opísanej teórie a je jeho vhodnou demonštráciou. Model, ktorému sa v práci budeme venovať, obsahuje súbor viacerých reakcií. Pomocou grafických výstupov zhotovených pomocou slobodného programovacieho jazyka Python demoštrujeme analyticky získané výsledky. Tento systém obyčajných diferenciálnych rovníc je následne doplnený stochastickými simuláciami reakcií a porovnaním s empiricky získanými hodnotami momentov. Následne je uvádzaný model rastu buniek, ktorý ukazuje ďalšiu z možných aplikácií získaného modelu.

1 Úvod do Markovovských procesov a diferenciálnych rovníc

Pre pochopenie práce a jej výsledkov je nutné rozumieť základným pojmom týkajúcich sa Markovovských procesov a diferenciálnych rovníc.

V tejto kapitole uvádzame základné definície a lemy umožňujúce náhľad do témy a poskytujúce matematický základ využitý v modeloch uvedených v nasledujúcich kapitolách.

Začíname základnými definíciami o náhodných procesoch, Markovovských reťazcoch, následne prechádzame k sústave parciálnych diferenciálnych rovníc. Kapitola uvádza definície a teóriu zo zdrojov [5], [9], [3], [11].

1.1 Markovova vlastnosť a Markovovské procesy

K pochopeniu Markovovských procesov je nutné objasniť pojmy týkajúce sa náhodných procesov, ich vlastností ako napríklad samotnej Markovovskej vlastnosti, rovnako aj definovať procesy v diskretných a spojitých časoch. V kapitole uvádzame definície najmä z publikácií [5] a [9].

Definícia 1.1. [5] *Náhodný proces*

Náhodný proces $\{X_t\}_{t \in T}$ je systém, kde pre každé $t \in T$ je $X_t : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ náhodná premenná.

Definícia 1.2. [5] *Homogénny proces*

Ak podmienená pravdepodobnosť $P(X_{t_{n+1}} = j | X_{t_n} = j)$ závisí len od dĺžky intervalu $t_{n+1} - t_n$, teda presnejšie, ak pre každé $t \in T$, $s > 0$ a každé $i, j \in S$

$$P(X_{t+s} = j | X_t = i) = p_{ij}(s),$$

hovoríme, že reťazec je homogénny.

Vďaka homegenite je reťazec invariantný na časový posun.

Pomocou [5] uvádzame tiež pojem náhodný reťazec, ktorý je špecifickým prípadom náhodného procesu, v prípade, že je náhodný proces definovaný v diskretnom čase. Teda

všetky jednotlivé hodnoty v reťazci predstavujú stavy procesu v diskretných časových okamihoch.

Definícia 1.3. [5] *Markovova vlastnosť*

Hovoríme, že reťazec $\{X_t\}_{t \in T}$ má Markovovu vlastnosť alebo je Markovov, ak pre každé $n = 0, 1, 2, \dots$ a pre všetky časy $0 \leq t_0 \leq \dots \leq t_{n+1}$, $t_0, t_1, \dots, t_{n+1} \in T$, a pre všetky stavy $i_0, i_1, \dots, i_{n+1} \in S$ platí

$$P(X_{t_{n+1}} = i_{n+1} | X_{t_n} = i_n, \dots, X_{t_0} = i_0) = P(X_{t_{n+1}} = i_{n+1} | X_{t_n} = i_n)$$

Teda za podmienky, že $X_{t_n} = i_n$, je $X_{t_{n+1}}$ nezávislé od $X_{t_0}, \dots, X_{t_{n-1}}$.

Reťazce, ktoré majú Markovovu vlastnosť nazývame Markovovské reťazce.

Markovovské reťazce sú matematickým nástrojom používaným na modelovanie náhodných procesov, ktoré majú vďaka Markovovej vlastnosti, závislosti iba na predchádzajúcom stave, ale nie na celom predchádzajúcom priebehu.

V rámci Markovovských reťazcov sa zvyčajne predpokladá, že vývoj systému je opísaný určitou množinou stavov a že prechod medzi stavmi závisí iba na momentálnom stave, ale nie na histórii stavov. Týmto spôsobom Markovovské reťazce umožňujú modelovanie procesov, ktoré majú diskretný časový priebeh a ktoré sú náhodné a závisia iba na predchádzajúcom stave.

Definícia 1.4. [9] *Pravdepodobnosť prechodu*

Pravdepodobnosť $P(X_t = j | X_s = i) = p_{ij}(s, t)$ sa nazýva pravdepodobnosť prechodu zo stavu i v čase s do stavu j v čase t .

Veta 1.5. [5] *Chapmanova-Kolmogorovova rovnosť*

Označme $p_{ij}(t) = P(X_t = j | X_0 = i)$ prvky matice prechodu $\mathbb{P}(t)$. Potom pre ľubovoľné $t \geq 0$, $s \geq 0$ a každé $i, j \in S$ platí

$$p_{ij}(t + s) = \sum_{k \in S} p_{ik}(s) p_{kj}(t)$$

Pre prípad konečného počtu stavov je zrejмый maticový zápis:

$$\mathbb{P}(t + s) = \mathbb{P}(t) \mathbb{P}(s)$$

Definícia 1.6. [5] *Počiatkové rozdelenie reťazca*

Nech $\{X_t\}_{t \geq 0}$ je Markovov reťazec. Rozdelenie pravdepodobnosti $\alpha = \{\alpha_j\}_{j \in S}$ také, že $P(X_0 = j) = \alpha_j$ pre $j \in S$, budeme nazývať počiatkovým rozdelením reťazca $\{X_t\}_{t \geq 0}$.

Definícia 1.7. [9] *Proces s diskretným a spojitým časom*

Náhodný proces $\{X_t, t \in T\}$ sa nazýva proces so spojitým časom, ak časový priestor T je interval. Ak množina T je spočítateľná, hovoríme, že ide o proces s diskretným časom, alebo o náhodnú postupnosť.

1.2 Spojité Markovovské procesy

Markovovské reťazce v spojitom čase sú obdobou Markovovských reťazcov v diskretnom čase, ale prechody medzi stavmi sa vyskytujú v spojitaj časovej doméne. Definícia Markovovského reťazca v spojitom čase hovorí, že je to náhodný proces, ktorý prechádza medzi stavmi v spojitaj časovej doméne a jeho prechody medzi stavmi sú podmienené momentálnym stavom a pravdepodobnosťou prechodu z tohto stavu do iného.

Definícia 1.8. [9] *Markovove reťazce so spojitým časom*

Náhodný proces $\{X_t, t \in T\}$, pre ktorý $S = \{0, 1, 2, \dots\}$, $T = \langle 0, \infty \rangle$ sa nazýva Markovov reťazec so spojitým časom, ak spĺňa Markovovskú vlastnosť (t.j. pre všetky $0 \leq t_1 < t_2 < \dots < t_n < s < t$) a ľubovoľné $i_1, i_2, \dots, i_n$, $i, j \in S$ platí

$$P(X_t = j | X_{t_1} = i_1, \dots, X_{t_n} = i_n, X_s = i) = P(X_t = j | X_s = i).$$

V tomto prípade sa stav Markovovského reťazca definuje ako stav v okamihu času t a prechody medzi stavmi sú definované pomocou tzv. funkcií intenzity prechodu, ktoré popisujú pravdepodobnosti prechodu zo stavu v čase t do stavu v čase $t + \Delta t$. Prechodové pravdepodobnostné funkcie môžu byť určené pomocou diferenciálnych rovníc, ktoré modelujú dynamiku Markovovského reťazca v spojitom čase.

Veta 1.9. [5] *Funkcia $p_{ij}(t)$ má pre $i \neq j$, $i, j \in S$, v bode $t = 0$ deriváciu sprava, pričom táto derivácia je konečná. Funkcia $p_{ii}(t)$ má v bode 0 deriváciu sprava, táto derivácia je v prípade konečného počtu stavov konečná, inak môže byť nekonečná.*

Definícia 1.10. [5] *Intenzita prechodu a matica intenzity prechodu*

Pre $i \neq j$ označíme

$$q_{ij} = \lim_{t \rightarrow 0+} \frac{p_{ij}(t)}{t}$$

a toto číslo budeme nazývať intenzitou prechodu z i do j . Číslo

$$-q_{ii} = q_i = \lim_{t \rightarrow 0+} \frac{1 - p_{ii}(t)}{t}$$

budeme nazývať intenzitou výstupu zo stavu i . Maticu $\mathbb{Q} = (q_{ij})_{i,j \in S}$ budeme nazývať maticou intenzít reťazca.

Intenzita prechodu v Markovovskom reťazci určuje rýchlosť, s akou Markovovský reťazec prechádza medzi rôznymi stavmi. Ide o pravdepodobnosť, že reťazec prejde z jedného stavu do druhého v malom časovom intervale, pokiaľ sa už nachádza v danom stave.

Ak sú intenzity prechodu procesu konštantné a v čase sa nemenia, teda intenzita prechodu zostáva rovnaká v každom časovom intervale, Markovov reťazec je homogénny.

Markovovské reťazce v spojitom čase sú často používané na modelovanie rôznych fyzikálnych a biologických systémov, ktoré majú spojitý časový priebeh. Príklady zahŕňajú Brownovské pohyby, elektrofyzikálne signály, biologické systémy a mnoho ďalších. Môžu byť aplikované v rôznych oblastiach, ako napríklad vo fyzike, biológii, ekonómii, informatike a mnohých ďalších oblastiach. Príkladmi môže byť:

- Modelovanie biologických systémov: modelovanie dynamiky biologických systémov, ako sú napríklad bunkové procesy a interakcie medzi proteínmi, procesy chemických reakcií a podobne. Táto práca sa zaoberá týmto typom aplikácií Markovovských reťazcov.
- Modelovanie finančných trhov: modelovanie fluktuácií cien finančných aktív. Tieto modely sa aplikujú v prípadoch modelovania riadenia rizika a pre predikciu budúcich hodnôt aktív.
- Predikcia dopravy: modelovanie pohybu dopravných prostriedkov v dopravných sieťach, predikcia pohybu vozidiel v reálnom čase. Tieto modely môžu byť použité na zlepšenie riadenia dopravy a minimalizovanie času stráveného v premávke.
- Modelovanie meteorologických javov: modelovanie zmeny teploty a zrážok alebo iných meteorologických javov. Tieto modely sa používajú pri predpovedaní počasia a na pozorovanie zmien v klíme.

- Analýza sietí: analýza rôznych typov sietí, ako sú napríklad sociálne siete a siete výpočtových zariadení. Tieto modely sa používajú na analýzu štruktúry a dynamiky sietí a na predpovedanie správania sa sietí v rôznych situáciách.

1.3 Diferenciálne rovnice

Diferenciálne rovnice sa používajú na popis mnohých javov v rôznych vedeckých disciplínach. Sú súčasťou matematického modelovania, kde sa môžu využívať na modelovanie závislosti medzi rôznymi veličinami, bežne v kontexte plynúceho času. Diferenciálne rovnice majú veľké zastúpenie v modeloch popisujúcich fyzikálne javy, ako napríklad pri popise pohybu telesa, kmitania pružiny, na určenie závislostí medzi veličinami ako napríklad medzi silou a zmenou rýchlosti. V oblasti biológie sa diferenciálne rovnice používajú napríklad na modelovanie rastu populácií alebo predpovedanie epidémií. V ekonomických a finančných vedách sa diferenciálne rovnice používajú na modelovanie správania finančných trhov a na predpovedanie vývoja cien a výnosov. Zaujímavou aplikáciou môže byť taktiež optimalizácia technických systémov, ako napríklad pri návrhoch dopravných prostriedkov, alebo iných technických zariadeniach, alebo pri predpovedaní správania materiálov.

Diferenciálne rovnice majú preto veľký význam v mnohých vedeckých disciplínach a sú dôležitým nástrojom na porozumenie a predpovedanie správania rôznych systémov.

Uvedme si základné definície z oblasti diferenciálnych rovníc, ktoré sú nevyhnutné na pochopenie modelov, ktorým sa práca nasledovne venuje.

Predtým ako sa pozrieme na samotný matematický model, je potrebné definovať základné pojmy súvisiace s obyčajnými diferenciálnymi rovnicami. S využitím vysokoškolských skrípt [3], [11] a [7] definujeme pojem obyčajnej diferenciálnej rovnice v jednom alebo viacerých rozmeroch, riešenie týchto rovníc, Cauchyho úlohu, ako i ekvibriá a ich typy.

Ako prvé si uvednieme obyčajné diferenciálne rovnice. Obyčajné diferenciálne rovnice sú rovnice, v ktorých je neznámou funkcia jednej premennej a v ktorých vystupujú aj derivácie tejto funkcie.

Definícia 1.11. [3] *Obyčajná diferenciálna rovnica* Nech je daná reálna funkcia reálnej premennej

$$y : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}, \quad \mathbb{R} \ni t \mapsto y(t).$$

Nech ďalej $n \in \mathbb{N}$ a nech je daná reálna funkcia $n + 2$ reálnych premenných

$$F : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}, \quad \mathbb{R}^{n+2} \ni (t, y(t), y'(t), y''(t), \dots, y^{(n)}(t)) \mapsto F[x, y, \dots, y^{(n)}],$$

kde symbolom $y^{(k)}$ rozumieme k -tu deriváciu funkcie y . Ak funkcia F závisí netriviálne od posledného argumentu, tak potom rovnicu

$$F[x, y(t), \dots, y^{(n)}(t)] = 0$$

s neznámou funkciou y nazývame obyčajná diferenciálna rovnica n -tého rádu (pre neznámu funkciu y).

Často sa stretávame s obyčajnou diferenciálnou rovnicou, ktorej N -tú deriváciu neznámej funkcie, $y^{(n)}$, vieme vyjadriť z rovnice explicitne. Rovnicu

$$y^{(n)} = f[t, y, \dots, y^{(n-1)}],$$

kde

$$f : \mathbb{R}^{n+1} \mapsto \mathbb{R},$$

nazývame obyčajná diferenciálna rovnica n -tého rádu v explicitnom tvare.

Pokiaľ existuje viacero závislých premenných (ktoré závisia od jednej a tej istej nezávislej premennej), hovoríme o sústave obyčajných diferenciálnych rovníc n -tého rádu. Definujeme ju následne pomocou [3]:

Definícia 1.12. [3] *Sústava obyčajných diferenciálnych rovníc. Nech*

$$Y : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^j, \quad \mathbb{R} \ni t \mapsto Y(t),$$

kde $j \in \mathbb{N}$. Nech ďalej

$$\widehat{F} : \mathbb{R} \times \underbrace{\mathbb{R}^j \times \dots \times \mathbb{R}^j}_{(n+1)krt} \rightarrow \mathbb{R}^j, \quad (t, Y(t), Y'(t), \dots, Y^{(n)}(t)) \mapsto \widehat{F}(t, Y, Y', \dots, Y^{(n)}).$$

Potom ak funkcia $\widehat{F}$ závisí netriviálne od posledného argumentu, tak vektorovú rovnicu

$$\widehat{F}[t, Y(t), Y'(t), \dots, Y^{(n)}(t)] = 0$$

nazývame sústavou obyčajných diferenciálnych rovníc.

Nasledujúca definícia hovorí, čo považujeme za riešenie obyčajnej diferenciálnej rovnice.

Definícia 1.13. [3] *Riešenie obyčajnej diferenciálnej rovnice. Nech $I \subset \mathbb{R}$ je interval a nech*

$$u : I \rightarrow \mathbb{R}$$

je n -krát diferencovateľná funkcia na intervale I , taká, že ak dosadíme u za y , tak rovnosť $F[t, y, \dots, y^{(n)}] = 0$ bude platiť ako identita pre všetky $t \in I$. Potom funkciu u nazývame riešenie obyčajnej diferenciálnej rovnice $F[t, y, \dots, y^{(n)}] = 0$ na intervale I .

Definícia 1.14. [7] *Cauchyho počiatočné podmienky a Cauchyho úloha. Majme zadané podmienky, ktoré musí spĺňať riešenie obyčajnej diferenciálnej rovnice $y^{(n)} = f[t, y, \dots, y^{(n-1)}]$:*

$$y(t_0) = c_0, y'(t_0) = c_1, \dots, y^{(n)}(t_0) = c_n.$$

Potom tieto podmienky pre neznámu funkciu y a jej derivácie nazývame Cauchyovské počiatočné podmienky. Pokiaľ úloha zahŕňa Cauchyovské počiatočné podmienky, nazývame ju Cauchyovská úloha.

Systém si demonštrujeme na jednoduchom príklade. Majme systém zložený z dvoch lineárnych obyčajných diferenciálnych rovníc:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax + by, \\ \frac{dy}{dt} &= cx + dy, \end{aligned} \tag{1}$$

Tento systém následne dokážeme zapísať v maticovom tvare $\mathbf{x}' = A\mathbf{x}$, kde

$$A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \tag{2}$$

a a, b, c, d sú konštanty. Riešenie takéhoto systému je možné napísať ako:

$$\mathbf{x}(t) = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}, \text{ kde } x = x(t), y = y(t).$$

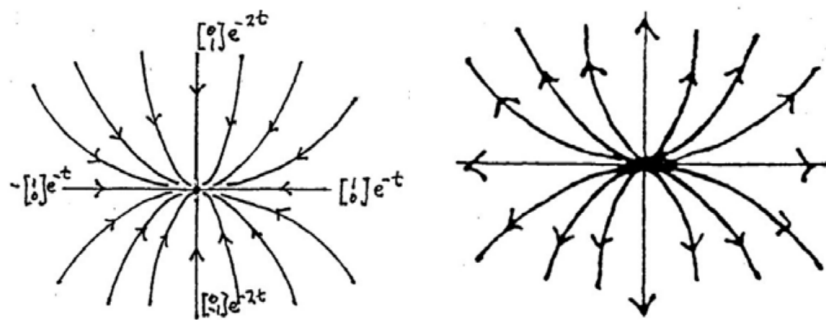
Definícia 1.15. [11] *Ekvilibrium.*

Ekvilibrium, inak povedané stacionárne riešenie dynamického systému, dostávame v bode (x_0, y_0) , pre ktorý platí:

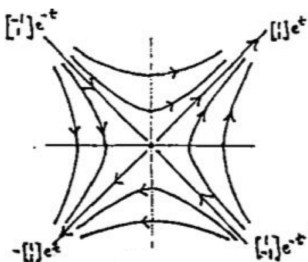
$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} x_0 \\ y_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Ako sa spomína v [11], podľa vlastných hodnôt matice A je ďalej možné určiť, či sa jedná o stabilný alebo nestabilný pevný bod. V prípade nestabilného bodu, odchýlenie z tohto bodu môže spôsobiť výraznú zmenu v trajektórii.

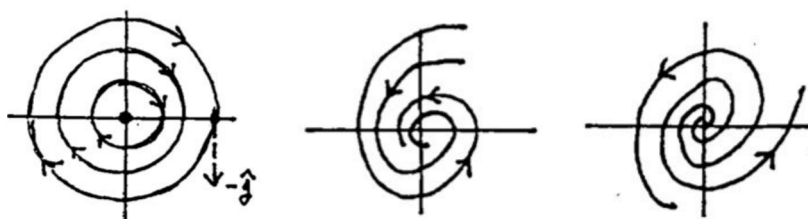
Pokiaľ sú vlastné hodnoty matice A $\lambda_{1,2} < 0$, jedná sa o je stabilný uzol. V prípade stabilného uzlu nemá malé odchýlenie od bodu ekvilibria veľký význam, pretože model sa vráti do tohto ekvilibria. Nestabilný uzol dostávame, ak $\lambda_{1,2} > 0$. Príklad stabilného a nestabilného uzlu vidíme na obrázku 1. V prípade, že $\lambda_1 > 0, \lambda_2 < 0$, dostávame nestabilný pevný bod typu sedlo, príklad ktorého môžeme vidieť na obrázku 2.



Obr. 1: [11] Stabilný (vľavo) a nestabilný (vpravo) uzol



Obr. 2: [11] Sedlo (nestabilný stacionárny bod)



Obr. 3: [11] Stacionárne body centrum (vľavo) a body so špirálovitou trajektóriou (stred a vpravo)

případe komplexných koreňov, kedy $\lambda_{1,2}$ majú nenulovú imaginárnu časť, stacionárny bod je typu špirály. Pokiaľ je navyše reálna časť stacionárneho bodu nulová, riešením je stacionarný bod typu centrum. Takáto situácia je znázornená na obrázku 3.

2 Formulácia problému chemickej reakcie

V tejto kapitole sa oboznámime s problematikou modelovania stochastických procesov s Markovovou vlastnosťou. Konkrétne sa budeme zaoberať modelom chemických reakcií, či už zloženej z jedného typu chemickej reakcie, na ktorom uvedieme základné vlastnosti takéhoto procesu, alebo viacerých, pre ktoré uvedieme všeobecný model. V kapitole sú odvodené momenty týchto procesov, ktoré následne skúmame v ďalšej kapitole.

V tejto časti sa odvolávame najmä na zdroje, venujúce sa popísaniu hlavnej chemickej rovnice [1], [10], [6]. Teoretický základ k problému chemických reakcií preberáme z článku [1]. Článok [10] uvádza príklady chemických reakcií a simulačné metódy ako je napríklad Gillespieho priama simulačná metóda, ktorú neskôr využívame pri simulovaní priebehu Markovovských modelov. [6] uvádza príklady chemických reakcií, teoretický základ k modelovaniu matematického problému, simulačné metódy.

Táto kapitola je syntézou vedomostí zachytených vo vyššie spomenutých prácach, pričom obsahuje detailné spracovanie témy momentov Markovovských procesov.

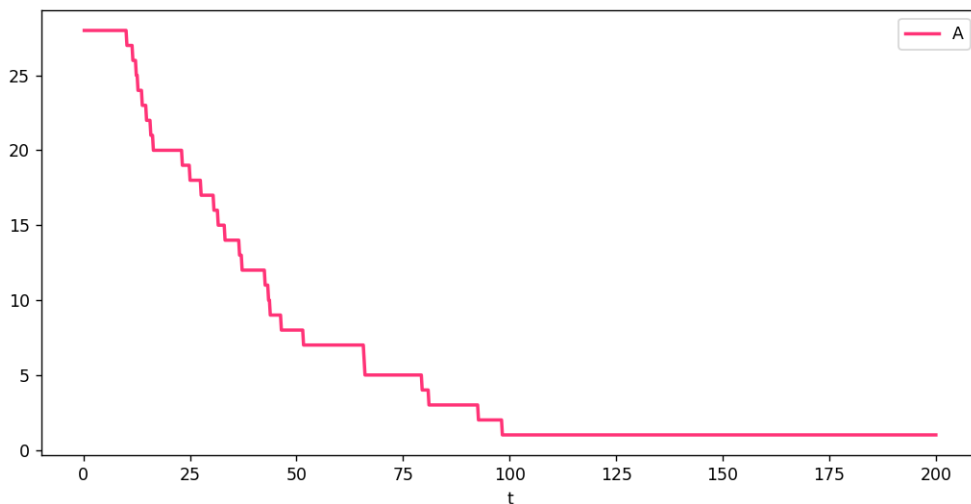
2.1 Priebeh chemickej reakcie ako Markovov proces

Na vysvetlenie problematiky uvádzame príklad stochastickej simulácie rozpadu. Budeme skúmať reakciu [1], [2], pri ktorej dochádza k rozpadu pozorovanej zlúčeniny na iné prvky alebo zlúčeniny. Nech A označuje pozorovanú zlúčeninu a k nech je rýchlostná konštanta reakcie. Symbolom $\emptyset$ označíme chemické zlúčeniny a prvky, ktoré z priebehu reakcie vzniknú, ale ktoré však ďalej nepozorujeme. Takúto chemickú reakciu sme schopní naznačiť nasledovne:



Rýchlostná konštanta k je definovaná tak, aby $k dt$ bolo rovné pravdepodobnosti, že pre náhodnú molekulu zlúčeniny A dôjde k reakcii (v takto uvedenom prípade, k rozkladu) v čase $[t, t + dt)$. Pravdepodobnosť, že v krátkom časovom momente $[t, t + dt)$ nastane len jedna daná reakcia, môže byť vyjadrená ako $A(t)k dt$, kde $A(t)$ predstavuje množstvo molekúl chemickej zlúčeniny A v čase t .

Na obrázku 4 vidíme priebeh jednej simulácie, ktorá by mohla zodpovedať priebehu takto zadanej redukcie. Rýchlostná konštanta je v tomto prípade $k_1 = 0.02$. Vďaka spô-



Obr. 4: Redukcia molekúl typu A pri rýchlostnej konštante $k_1 = 0.02$

sobu, akým je rýchlostná konštanta definovaná, vieme povedať, že pokiaľ by bola jej hodnota vyššia, znamenalo by to, že pravdepodobnosť nastatia reakcie je vyššia. Pozrime sa, ako je možné exaktne popísať priebeh reakcie a získať odhadovaný čas ďalšej reakcie.

Nech $g(A(t), s) ds$ vyjadruje pravdepodobnosť, že pri danom počte molekúl $A(t)$ nastane ďalšia reakcia v časovom intervale $[t + s, t + s + ds)$, kde ds je nekonečne malý časový krok. Nech $g_0(A(t), s)$ je pravdepodobnosť, že v časovom úseku $[t, t + s)$ reakcia nenastane. Potom platí:

$$g(A(t), s) ds = g_0(A(t), s) A(t + s) k ds$$

Vieme, že v čase $[t, t + s)$ k reakcii nedochádza, preto:

$$g_0(A(t), s) ds = g_0(A(t), s) A(t) k ds \quad (4)$$

Nech $\sigma > 0$. Potom pravdepodobnosť, že v časovom intervale $[t, t + \sigma + d\sigma)$ môžeme spočítať ako súčin pravdepodobností, že reakcia nenastane v čase $[t, t + \sigma)$ a nenastane ani v čase $[t + \sigma, t + \sigma + d\sigma)$. Teda:

$$g_0(A(t), \sigma + d\sigma) ds = g_0(A(t), s) [1 - A(t + \sigma) k d\sigma] \quad (5)$$

Kedže vieme, že reakcia v čase $[t, t + \sigma)$ nenastáva, platí $A(t + \sigma) = A(t)$. Preto môžeme napísať:

$$\begin{aligned}\frac{g_0(A(t), \sigma + d\sigma) - g_0(A(t), \sigma)}{d\sigma} &= -A(t)k g_0(A(t), \sigma) \\ \lim_{d\sigma \rightarrow 0} \frac{g_0(A(t), \sigma + d\sigma) - g_0(A(t), \sigma)}{d\sigma} &= \lim_{d\sigma \rightarrow 0} -A(t)k g_0(A(t), \sigma) \\ \frac{dg_0(A(t), \sigma)}{d\sigma} &= -A(t)k g_0(A(t), \sigma)\end{aligned}$$

Riešením takejto rovnice s počiatočnou podmienkou $g_0(A(t), 0) = 1$ potom dostávame:

$$g_0(A(t), \sigma) = e^{-A(t)k\sigma} \quad (6)$$

System (4) vieme preto zapísať ako:

$$g(A(t), s)ds = A(t)k e^{-A(t)k\sigma} ds \quad (7)$$

Nech $\tau \in (0, \infty)$ je náhodné číslo generované konzistentne vzhľadom k danej chemickej reakcii (3), pričom $t + \tau$ je čas v ktorom dochádza k ďalšej reakcii ak $A(t)$ je množstvo molekúl v čase t .

Majme funkciu

$$F(\tau) = e^{-A(t)k\tau}$$

Pokiaľ $\tau \in (0, \infty)$, potom $F(\tau) \in (0, 1)$. Pokiaľ je τ náhodné číslo generované v súlade s danou chemickou reakciou (3), potom číslo $F(\tau)$ je rovnomerne rozdelené na $(0, 1)$ [1]. Číslo τ vieme potom vyjadriť nasledovne:

$$\tau = \frac{1}{A(t)k} \ln \left(\frac{1}{F(\tau)} \right) \quad (8)$$

Vďaka vyjadreniu τ teda vieme vypočítať čas, v ktorom očakávame nastatie reakcie.

2.2 Diferenciálna Chapman-Kolmogorovova rovnica chemickej reakcie

Pomocou časti 2.1 sme ukázali riešenie vysvetľujúce výpočet času, v ktorom očakávame nastatie reakcie. V tejto časti sa pozrieme bližšie na vyjadrenie pravdepodobnosti pre množstvá molekúl v danom čase t . Budeme sa venovať reakcii (3).

Nech $p_n(t)$ vyjadruje pravdepodobnosť, že v čase t obsahuje systém n molekúl zlúčeniny A (teda $n = A(t)$). Nech dt je nekonečne malý časový krok, dostatočne malý na to, aby pravdepodobnosť nastatia jednej alebo dvoch reakcií reakcie v časovom intervale $[t, t + dt)$ bola zanedbateľná [1]. Aby sa množstvo molekúl v čase $A(t + dt)$ rovnalo n , v čase $[t, t + dt)$ reakcia nenastala a počet molekúl v čase $A(t) = n$, alebo reakcia (rozpad jednej molekuly zlúčeniny A) nastala a počet molekúl $A(t) = n + 1$. Preto:

$$\begin{aligned}
 p_n(t + dt) &= p_n(t)(1 - kn dt) + p_{n+1}k(n + 1) dt \\
 \frac{p_n(t + dt) - p_n(t)}{dt} &= k(n + 1)p_{n+1}(t) - knp_n(t) \\
 \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{p_n(t + dt) - p_n(t)}{dt} &= \lim_{dt \rightarrow 0} k(n + 1)p_{n+1}(t) - knp_n(t) \\
 \frac{dp_n(t)}{dt} &= k(n + 1)p_{n+1}(t) - knp_n(t)
 \end{aligned} \tag{9}$$

Podobne môžeme postupovať pri ľubovoľnom systéme chemických reakcií. Reakcie môžu obsahovať viacero pozorovaných zlúčením s viacerými reakciami, ktoré v roztoku môžu prebiehať. Systém pre viaceré zlúčeniny a ich reakcie si môžeme zaviesť nasledovne.

Nech $x(t) = [A(t), B(t), \dots]^T$ označuje vektor reprezentujúci počet molekúl zlúčenín A , B , ... v čase t . Majme m chemických reakcií, ktoré môžu v čase $t \in [0, \infty)$ prebiehať.

Nech vektor v_i označuje zmenu množstva molekúl zlúčenín počas priebehu reakcie i ($i = 1, 2, \dots, m$).

Označme funciu $a_i(x(t))$ súčinu rýchlostnej konštanty k_i reakcie a zlúčenín reagujúcich v reakcii. Schématicky potom môžeme každú reakciu zapísať ako:

$$x(t) \xrightarrow{a_i(x(t))} x(t) + v_i \tag{10}$$

Funkcia $a_i(x(t))$ popisuje intenzitu prechodu v Markovovskom reťazci. V čase sa nemení, bez ohľadu na to, koľko času prešlo, chemická reakcia zostáva rovnaká. Vďaka tomu môžeme povedať, že ide o homogénny proces.

Vďaka tomu môžeme hlavnú chemickú rovnicu zapísať nasledovne [6]:

$$\frac{dp_n(t)}{dt} = \sum_i^m a_i(n - v_i)p_{n-v_i}(t) - \sum_i^m a_i(n)p_n(t), \tag{11}$$

kde $p_n(t) = P[x(t) = n]$.

Hlavná chemická rovnica opisuje celý priebeh chemickej reakcie, ktorá v systéme môže nastávať. Na jej základe pracujeme ďalej pri zhotovovaní modelu momentov Markovovských procesov.

2.3 Formulácia diferenciálnych rovníc pre momenty Markovovských procesov

Pomocou hlavnej chemickej rovnice (11), ktorá vhodne popisuje Markovovský proces pomocou diferenciálnych rovníc pokračujeme v skúmaní jeho momentov. Zameriame sa na strednú hodnotu a disperziu, teda prvý a druhý moment, ktoré nesú základné informácie o stochastickom procese.

2.3.1 Derivácia strednej hodnoty modelu

Nech $x(t)$ je Markovov proces. Označme strednú hodnotu procesu $E[x(t)]$. Potom:

$$\frac{dE[x(t)]}{dt} = \sum_n^\infty n \frac{dp_n(t)}{dt} \quad (12)$$

S využitím hlavnej chemickej rovnice (11) môžeme pokračovať ako

$$\begin{aligned} \frac{dE[x(t)]}{dt} &= \sum_n^\infty n \frac{dp_n(t)}{dt} \\ &= \sum_n^\infty n \sum_i^m a_i(n - v_i)p_{n-v_i}(t) - v_i a_i(k)p_n(t) \\ &= \sum_i^m \sum_n^\infty n a_i(n - v_i)p_{n-v_i}(t) - n v_i a_i(k)p_n(t) \end{aligned}$$

Vďaka homogenite a Markovovskej vlastnosti sme schopní výraz zjednodušiť a to posunom v stavovej premennej. Vieme, že pokiaľ je Markovov proces homogénny, je taktiež invariantný na posun.

Platí teda: $\sum_n^\infty n a_i(n - v_i)p_{n-v_i}(t) = \sum_n^\infty (n + v_i) a_i(n)p_n(t)$. Potom:

$$\begin{aligned}
&= \sum_i^m \sum_n^\infty (n + v_i) a_i(n) p_n(t) - n v_i a_i(n) p_n(t) \\
&= \sum_i^m v_i \sum_n^\infty a_i(n) p_n(t) \\
&= E \left[\sum_i^m v_i a_i(x(t)) \right] \\
\frac{dE[x(t)]}{dt} &= E[f(x(t))]
\end{aligned} \tag{13}$$

V lineárnom prípade je možné funkciu $f(x(t))$ zapísať nasledovne:

$$f(x(t)) = Ax(t) + b \quad A \in \mathbb{R}^{n \times n}, \quad b \in \mathbb{R}^n \tag{14}$$

teda:

$$\frac{dE[x(t)]}{dt} = E[f(x(t))] = f(E[x(t)]) = E[Ax(t) + b] = AE[x(t)] + b \tag{15}$$

2.3.2 Derivácia disperzie modelu

Označme disperziu procesu $E[x(t)]$. Vieme, že disperziu je možné vyjadriť pomocou strednej hodnoty, a preto vieme jej deriváciu zapísať ako:

$$\frac{d\Sigma}{dt} = \frac{dE[x(t)x^T(t)]}{dt} - \frac{d(E[x(t)]E[x^T(t)])}{dt} \tag{16}$$

Uved'me si prvý z členov (16). Ako uvádza [6]:

$$\frac{dE[x(t)x^T(t)]}{dt} = \sum_n^\infty n n^T \frac{dp_n(t)}{dt}$$

Potom:

$$\begin{aligned}
\frac{dE[x(t)x^T(t)]}{dt} &= \sum_n^\infty n n^T \sum_i^m [a_i(n - v_i) p_{n-v_i}(t) - a_i(k) p_n(t)] \\
&= \sum_i^m \sum_n^\infty [(n + v_i)(n + v_i)^T - n n^T] a_i(k) p_n(t) \\
&= \sum_i^m \sum_n^\infty n v_i^T a_i(n) p_n(t) + v_i n^T a_i(n) p_n(t) + v_i v_i^T a_i(n) p_n(t) \\
&= E[x(t)f^T(x(t))] + E[f(x(t))x^T(t)] + E\left[\sum_i^m v_i v_i^T a_i(x(t))\right]
\end{aligned}$$

kde funkcia $f(x(t))$ je funkcia vystupujúca vo vyjadrení derivácie strednej hodnoty (13).

Z definícií o kovariancii platí:

$$E[f(x(t))x^T(t)] = E[(f(x(t)) - E[f(x(t))])(x(t) - E[x(t)])^T] + E[f(x(t))]E[x^T(t)] \quad (17)$$

Preto:

$$\begin{aligned} \frac{dE[x(t)x^T(t)]}{dt} &= E[x(t)f^T(x(t))] + E\left[\sum_i^m v_i v_i^T a_i(x(t))\right] + E[f(x(t))]E[x^T(t)] \\ &\quad + E[(f(x(t)) - E[f(x(t))])(x(t) - E[x(t)])^T] \end{aligned}$$

Derivácia súčinu stredných hodnôt:

$$\begin{aligned} \frac{dE[x(t)]E[x^T(t)]}{dt} &= \frac{dE[x(t)]}{dt}E[x^T(t)] + \frac{dE[x^T(t)]}{dt}E[x(t)] \\ &= E[f(x(t))]E[x^T(t)] + E[x(t)]E[f^T(x(t))] \end{aligned}$$

Potom:

$$\begin{aligned} \frac{d\Sigma}{dt} &= \frac{dE[x(t)x^T(t)]}{dt} - \frac{d(E[x(t)]E[x^T(t)])}{dt} \\ &= E[x(t)f^T(x(t))] + E\left[\sum_i^m v_i v_i^T a_i(x(t))\right] + E[f(x(t))]E[x^T(t)] \\ &\quad + E[(f(x(t)) - E[f(x(t))])(x(t) - E[x(t)])^T] \\ &\quad - (E[f(x(t))]E[x^T(t)] + E[x(t)]E[f^T(x(t))]) \end{aligned}$$

Kedže funkcia f je lineárna, platí:

$$f(x(t)) - E[f(x(t))] = A(x(t) - E[x(t)]) \quad (18)$$

Vďaka čomu môžeme napísať:

$$\begin{aligned} \frac{d\Sigma}{dt} &= E[A(x(t) - E[x(t)])(x(t) - E[x(t)])^T] + E[x(t)f^T(x(t))] - E[x(t)]E[f^T(x(t))] \\ &\quad + E\left[\sum_i^m v_i v_i^T a_i(x(t))\right] \\ \frac{d\Sigma}{dt} &= A\Sigma + \Sigma A^T + E\left[\sum_i^m v_i v_i^T a_i(x(t))\right] \end{aligned} \quad (19)$$

3 Simulačné metódy Markovovských procesov

Simulačné metódy Markovovských procesov sa často používajú na generovanie náhodných vzoriek, ktoré sa potom používajú na modelovanie náhodných procesov a predpovedanie ich budúceho vývoja.

Samotné simulovanie Markovovských reťazcov má využitie v snahe demonštrovať priebeh procesu, je užitočné napríklad v prípade, ak neexistuje analytické riešenie diferenciálnych rovníc popisujúcich Markovovský proces.

Simulačné metódy Markovovských procesov sa preto využívajú v rôznych oblastiach, kde sú náhodné procesy zastúpené, ako napríklad v biológii, ekonómii, fyzike alebo iných odvetviach vedy a techniky.

V nami postavenom modeli budeme pre lepšie pochopenie procesu využívať Gillespieho algoritmus, vďaka ktorému budeme generovať priebehy chemických reakcií. Vďaka nemu budeme schopní porovnať analytické riešenie s numerickým riešením získaným práve vďaka simulovaným realizáciám priebehov reakcií.

Gillespieho algoritmus, tiež známy ako algoritmus Stochastic Simulation Algorithm (SSA), je numerická metóda, ktorá sa používa na simuláciu stochastických procesov, napríklad chemických reakcií. Bol vyvinutý v roku 1976 americkým biofyzikom Danielom T. Gillespiem a jeho využitie sa je rozšírené v oblasti chemického a biologického modelovania.

Gillespieho algoritmus môžeme použiť na modelovanie priebehu chemických reakcií, pri ktorých sa počet molekúl jednotlivých zložiek mení náhodne v čase. Pre každú reakciu v modeli sa určí pravdepodobnosť, že práve táto reakcia nastane, a tiež čas, kedy k nej dôjde. Tento čas sa určí pomocou tzv. exponenciálneho časovača, ktorý generuje náhodné čísla s exponenciálnym rozdelením.

Po určení času a reakcie, ktorá nastane, sa upraví počet molekúl každej zložky v modeli v súlade s reakčnými rovnicami a pokračuje sa ďalším krokom v simulácii. Postup sa opakuje, kým nie je dosiahnutý stanovený koniec simulácie.

Gillespieho algoritmus je veľmi presným nástrojom, ktorý umožňuje simulovať aj zložité chemické reakcie s mnohými medziproduktmi. Hlavnou výhodou tohto algoritmu je skutočnosť, že nevyžaduje žiadne predpoklady o rozdelení pravdepodobností času alebo počte molekúl, čím umožňuje simuláciu stochastických procesov aj v situáciách, kedy klasické deterministické modely zlyhávajú.

Definícia 3.1. [10] Gillespieho priama metóda

1. určíme si počiatočný čas ($t_0 = 0$, $t \in [0, T]$) a počiatočný bod $X = x_0$.
2. vypočítame hodnoty $a_i(X(t))$, kde $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ a hodnotu $a_0 = \sum_{i=1}^m a_i(X(t))$
3. náhodne zvolíme časový posun z rozdelenia $\Delta t \sim \text{Exp}[a_0(X)]$
4. ak platí, že $t + \Delta t > T$, potom nepokračujeme v simulácii, inak pokračujeme ďalším krokom
5. náhodne vyberieme číslo $j \in \{1, 2, \dots, m\}$. Takýmto spôsobom získam náhodnú reakciu, ktorá v danom časovom okamihu nastane. Platí, že $\mathbb{P}(j = 1) = a_1(X)/a_0(X)$, $\mathbb{P}(j = 2) = a_2(X)/a_0(X)$, ..., $\mathbb{P}(j = m) = a_m(X)/a_0(X)$
6. vygenerovanú reakciu j aplikujem, teda $X(t + \Delta t) = X(t) + v_j$. Posuniem sa do času $t + \Delta t$ a pokračujem krokom 2.

4 Modelovanie priebehu Markovovských procesov a ich momentov

V tejto kapitole sa venujeme odvodeniu systému momentových rovníc. V predchádzajúcich kapitolách sme uviedli teóriu potrebnú k pochopeniu modelu a odvodili model pre momenty Markovovských procesov. Doposiaľ predstavený model si v tejto časti ukážeme na konkrétnom príklade. Model, ktorý možno opísať pomocou (11) môže popisovať priebehy chemických reakcií, typy procesov vzniku a zániku buniek, alebo iné procesy s Markovovskou vlastnosťou. Analytické riešenie je doplnené stochastickými simuláciami a odhadom momentov pomocou simulácii.

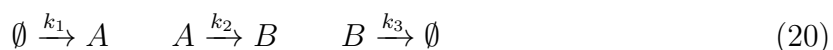
4.1 Model chemickej reakcie

Model, ktorým sa v tejto kapitole budeme zaoberať popisuje chemickú reakciu, v ktorej budeme pozorovať dva typy zlúčenín (označme si zlúčeniny A a B). Vedľajšie produkty a prípadné iné typy zlúčenín, ktoré by sa v roztoku mohli vyskytovať, ale ktoré zároveň nepozorujeme, vyjadríme pomocou $\emptyset$.

Nech v pozorovanom roztoku môžu prebehnúť nasledujúce reakcie:

- v roztoku vzniká zlúčenina A s rýchlostnou konštantou k_1
- z jednej molekuly zlúčeniny A vzniká jedna molekula zlúčeniny B s rýchlostnou konštantou k_2
- molekula zlúčeniny B sa redukuje s rýchlostnou konštantou k_3

Chemické reakcie môžeme schématicky zapísať nasledovne:



Nech $x(t) = [A(t), B(t)]^T$ je vektor množstva pozorovaných zlúčenín v čase t . Vektory popisujúce zmenu molekúl pri priebehu konkrétnych reakcií sú:

$$v_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad v_2 = \begin{bmatrix} -1 \\ 1 \end{bmatrix} \quad v_3 = \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} \quad (21)$$

Intenzity prechodu týchto reakcií sú:

$$a_1(x(t)) = k_1 \quad a_2(x(t)) = k_2 A(t) \quad a_3(x(t)) = k_3 B(t) \quad (22)$$

Intenzity prechodu reakcií môžeme všeobecne zapísať ako:

$$a_i = \alpha_i + \vec{c}_i^T x(t),$$

pričom vektor $\vec{c}_i$ obsahuje rýchlostné konštanty prislúchajúce ku konkrétnemu reaktantu danej reakcie.

Intenzity prechodu pre náš model potom vyzerajú nasledovne:

$$a_1(x(t)) = k_1 \quad a_2(x(t)) = \begin{bmatrix} k_2 & 0 \end{bmatrix} x(t) \quad a_3(x(t)) = \begin{bmatrix} 0 & k_3 \end{bmatrix} x(t) \quad (23)$$

Všeobecný vektorový zápis pre intenzity prechodu Markovovho reťazca je možné zapísať maticovo ako:

$$\vec{a} = \vec{\alpha}_0 + Cx(t) \quad C \in \mathbb{R}^{m \times n}, \quad b \in \mathbb{R}^n, \quad (24)$$

kde matica C je matica zostavená z vektorov $\vec{c}_i$.

Systém podľa (24) pre náš konkrétny model je:

$$\begin{bmatrix} \vdots \\ a \\ \vdots \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} k_1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ k_2 & 0 \\ 0 & k_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A(t) \\ B(t) \end{bmatrix} \quad (25)$$

4.1.1 Výpočet momentov

Pre výpočet momentov strednej hodnoty a disperzie použijeme teóriu vyplývajúcu z predchádzajúcej kapitoly.

Pomocou (13) dospejeme k výpočtu momentu strednej hodnoty. Vďaka lineárnosti problému môžeme tento moment zapísať formou (15). V našom prípade teda:

$$\begin{aligned}
f(x(t)) &= Ax(t) + b \\
&= VCx(t) + V\alpha_0 \\
&= \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ k_2 & 0 \\ 0 & k_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A(t) \\ B(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} -k_2A(t) + k_1 \\ k_2A(t) - k_3B(t) \end{bmatrix} \tag{26}
\end{aligned}$$

Kde matica C a vektor α_0 popisujú intenzity prechodu (24), matica V je matica vektorov popisujúcich zmenu molekúl zlúčenín (21).

Stacionárny bod nájdeme pomocou (1.15), vďaka čomu dostávame stabilný bod pre strednú hodnotu:

$$\begin{aligned}
0 &= \begin{bmatrix} -k_2A(t) + k_1 \\ k_2A(t) - k_3B(t) \end{bmatrix} \\
A(t) &= \frac{k_1}{k_2} \quad B(t) = \frac{k_1}{k_3} \tag{27}
\end{aligned}$$

Pozrime sa na deriváciu disperzie podľa (19):

$$\frac{d\Sigma}{dt} = A\Sigma + \Sigma A^T + E\left[\sum_i^m v_i v_i^T a_i(x(t))\right]$$

Pozrime sa bližšie na člen $E[\sum_i^m v_i v_i^T a_i(x(t))]$:

$$E\left[\sum_i^m v_i v_i^T a_i(x(t))\right] = \sum_i^m v_i v_i^T E[a_i(x(t))] = \sum_i^m v_i v_i^T a_i(E[x(t)])$$

Vďaka stacionárnemu bodu strednej hodnoty (27) môžeme súčet sčítateľ.

$$\begin{aligned}
E\left[\sum_i^m v_i v_i^T a_i(x(t))\right] &= \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} k_1 + \begin{bmatrix} 1 & -1 \\ -1 & 1 \end{bmatrix} k_2 E(A(t)) + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} k_3 E(B(t)) \\
&= \begin{bmatrix} k_1 + k_2 E(A(t)) & -k_2 E(A(t)) \\ -k_2 E(A(t)) & k_2 E(A(t)) + k_3 E(B(t)) \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} 2k_1 & -k_1 \\ -k_1 & 2k_1 \end{bmatrix}
\end{aligned} \tag{28}$$

Diferenciálna rovnica pre disperziu následne vyzerá nasledovne:

$$\frac{d\Sigma}{dt} = \begin{bmatrix} -k_2 & 0 \\ k_2 & -k_3 \end{bmatrix} \Sigma + \Sigma \begin{bmatrix} -k_2 & k_2 \\ 0 & -k_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 2k_1 & -k_1 \\ -k_1 & 2k_1 \end{bmatrix} \tag{29}$$

Z toho vyplýva výpočet stacionárneho bodu disperzie:

$$\begin{aligned}
\begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} -k_2 & 0 \\ k_2 & -k_3 \end{bmatrix} \Sigma + \Sigma \begin{bmatrix} -k_2 & k_2 \\ 0 & -k_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 2k_1 & -k_1 \\ -k_1 & 2k_1 \end{bmatrix} \\
\Sigma &= \begin{bmatrix} \frac{k_1}{k_2} & 0 \\ 0 & \frac{k_1}{k_3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} E(A(t)) & 0 \\ 0 & E(B(t)) \end{bmatrix}
\end{aligned} \tag{30}$$

Pri výpočte si môžeme všimnúť, že stacionárny bod disperzie vieme vyjadriť pomocou stacionárneho bodu strednej hodnoty. Takýto výsledok nie je dielom náhody, ale platí pre určité typy modelov, ako napríklad pre model v tejto práci [4].

4.1.2 Modelovanie priebehu reakcií

V prvej časti kapitoly sme sa venovali konkrétnemu príkladu modelu a podrobne ho popísali. Pokračovali sme analytickým výpočtom momentov modelu, našli stacionárne rozdelenie pre strednú hodnotu a disperziu skúmaných zlúčenín A a B . Pomocou získaných poznatkov môžeme následne prezentovať získané výsledky a demonštrovať ich na príklade.

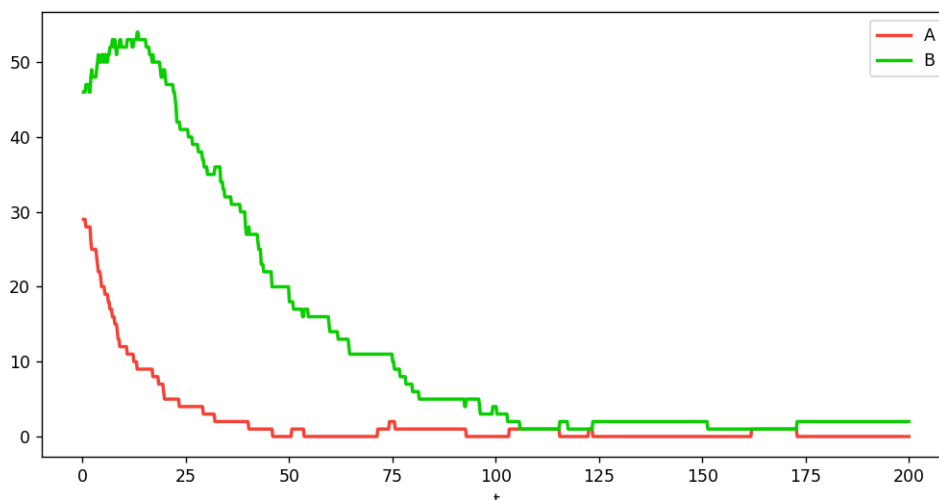
V tejto časti sa preto budeme venovať modelovaniu priebehu chemických reakcií. Na modelovanie využívame slobodný programovací jazyk Python.

Pri modelovaní priebehu chemickej reakcie je dôležité poznať diferenciálne rovnice, ktoré opisujú zmenu počtu molekúl v priebehu reakcie a počiatočné množstvo molekúl zlúčenín. Tieto rovnice môžeme následne použiť na vytvorenie matematického modelu reakcie a simuláciu jeho priebehu.

Nech rýchlostné koeficienty majú hodnoty: $k_1 = 0.04$, $k_2 = 0.07$, $k_3 = 0.03$.

Na modelovanie momentov chemickej reakcie používame diferenciálne rovnice pre strednú hodnotu (26) a disperziu (29).

Počiatočné množstvo molekúl zlúčenín (v čase $t = 0$) je: $A(0) = 30$, $B(0) = 45$.



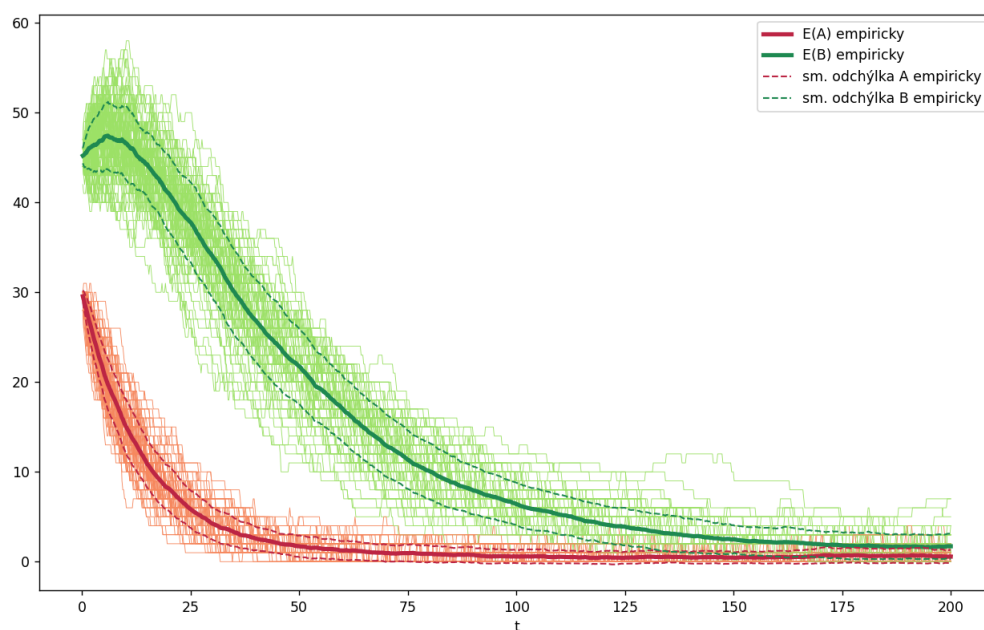
Obr. 5: Simulácia priebehu jednej reakcie

Na obrázku 5 vidíme simuláciu priebehu jednej reakcie. Na simuláciu bol použitý Gillespieho algoritmus (3.1).

Zlúčenina B vzniká jedine rozpadom zlúčeniny A . Vidíme, že množstvo molekúl B najprv narastá a neskôr klesá. Pokiaľ máme nejaké množstvo molekúl A , v roztoku môže prebiehať reakcia zmeny zlúčeniny A na zlúčeninu B . Postupným poklesom množstva zlúčeniny A postupne klesá aj vznik zlúčeniny B . Obidva typy zlúčenín sa totiž s nejakou pravdepodobnosťou redukujú.

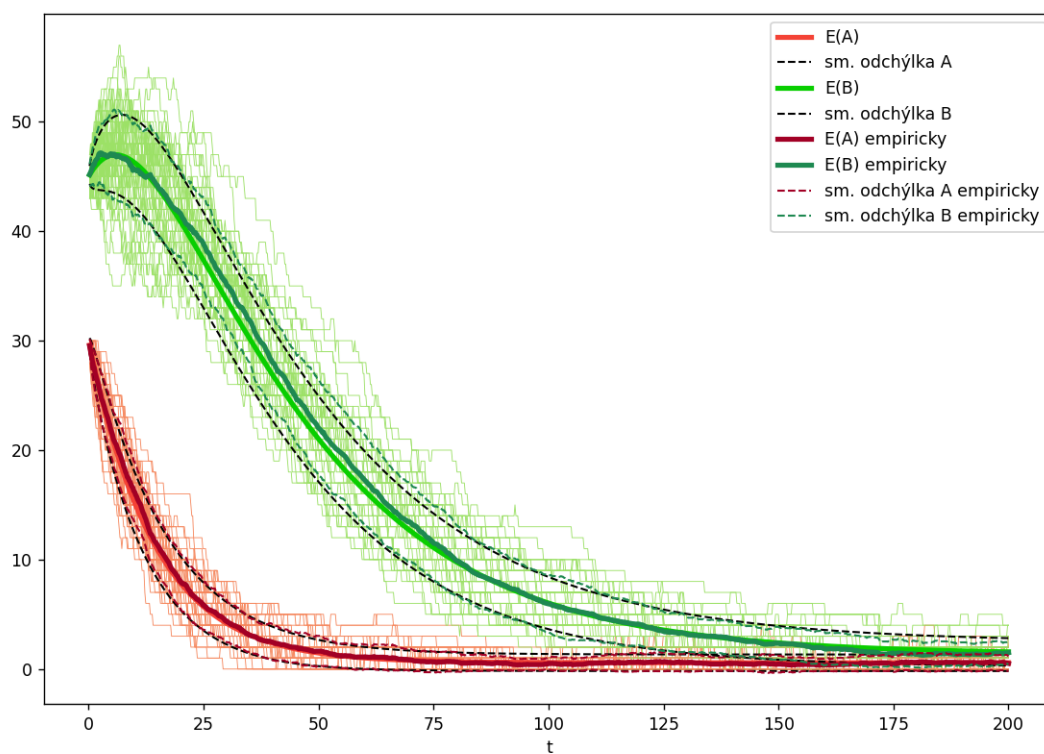
Pozrime sa na viacero simulácií reakcie. Na obrázku 6 vidíme priebeh 100 simulácií reakcií. Obrázok zároveň znázorňuje empiricky získanú strednú hodnotu a smerodajnú odchýlku v sledovanom čase priebehu reakcie.

Porovnajme empiricky získané momenty s analytickým riešením, ktorému sme sa venovali v teoretickej časti. V našom prípade ide o systém (26), (29). Obrázok 7 porovnáva



Obr. 6: Graf strednej hodnoty a smerodajnej odchýlky chemickej reakcie na základe simulácií

analytický výsledok voči momentom získaným empiricky zo simulácií.



Obr. 7: Graf strednej hodnoty a smerodajnej odchýlky chemickej reakcie na základe simulácií a analytického výpočtu (50 simulácií)

Všimnime si, že na obrázkoch 6 a 7 sú znázornené stredné hodnoty a následne smerodajné odchýlky. Naša sústava obsahuje však vyjadrenie diferenciálnej rovnice popisujúcej disperziu. Platí však, že ak σ^2 je disperzia, potom σ je smerodajná odchýlka. Obrázky v práci zobrazujú smerodajné odchýlky.

Reakcia naďalej prebieha až do prípadného minútia látky, z ktorej molekuly A vznikajú alebo pokiaľ nenastane iný dôvod zastavenia reakcie. Pokiaľ sa však reakcia z nejakého externého dôvodu neukončí, priemerné množstvo molekúl v roztoku sa časom stabilizuje na hodnotách (27), čo v našom prípade znamená, že

$$A(t) = \frac{0,04}{0,07} \doteq 0,5714 \quad B(t) = \frac{0,04}{0,03} \doteq 1,3333 \quad (31)$$

4.2 Model rastu buniek

Ďalšou možnou aplikáciou modelu môže byť simulácia rastu buniek. Modelovanie rastu buniek pomocou matematických modelov a simulácií je často využívané v biologických a lekárskech výskumoch. Tieto modely môžu byť použité na predpovedanie vývoja a správania buniek v určitých podmienkach, čím môžu pomôcť výskumníkom výrazne ušetriť čas a náklady. Presné pozorovanie buniek môže byť často časovo alebo finančne náročné, v niektorých prípadoch dokonca nemožné a to napríklad v prípadoch, kedy sa bunky meraním a skúmaním ich vlastností ničia [8]. Modely odhadujúce správanie sa buniek preto zohrávajú kľúčovú úlohu v biologických a medicínskych oblastiach ako je napríklad onkológia, kde vývoj rakovinových buniek je nevyhnutné monitorovať a presne sledovať.

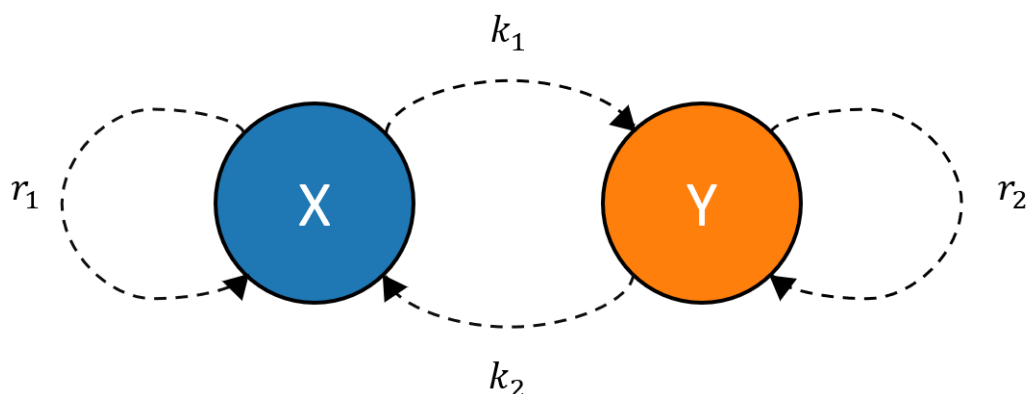
Ďalšou výhodou použitia matematického modelu je, že môže byť použitý pri odhadovaní budúceho vývoja rastu a populácie buniek a určiť optimálne podmienky pre rast a množenie buniek. Príkladom môže byť medicínsky výskum, kde sa môže použiť simulácia na testovanie nových liekov na bunkách, aby sa zistilo, aký vplyv bude mať daný liek na ich rast a prežitie.

Vďaka matematickému modelovaniu a simuláciám rastu buniek môžu byť výsledky výskumu presnejšie a overiteľnejšie, a to aj v prípade, keď meranie populácie buniek by bolo zložité alebo náročné.

Predstavme si teda situáciu zostavenú z rastu dvoch typov buniek X a Y . V každej bunke môžu nastať dva typy procesov:

- bunka sa rozmnoží bunkovým delením - rozdelením materskej bunky vznikajú dve nové dcérske bunky
- bunka môže zmeniť svoj typ na druhý typ bunky.

Predpokladajme, že bunky sa môžu deliť alebo meniť svoj typ bez ohľadu na dĺžku svojej existencie [8].



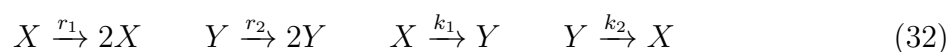
Obr. 8: Schéma procesov buniek

Obrázok A.14 popisuje správanie sa buniek. Rýchlostná konštanta r_1 popisuje pravdepodobnosť bunkového delenia buniek X . Podobne, rýchlostná konštanta r_2 pre bunky typu Y . Konštanty k_1 a k_2 popisujú prechody medzi bunkovými stavmi, k_1 zmenu buniek typu X a bunky typu Y , konštanta k_2 naopak.

Takýto model pozostáva jedine z množenia alebo zmeny typu buniek. Obidva typy buniek majú rovnaké možnosti správania sa. Taktiež si môžeme všimnúť, že vo vyššie popísanom systéme bunky nijakým spôsobom nezanikajú, ich počet sa počas celú dobu sledovania nemení alebo narastá.

Takáto situácia nemá stabilný pevný bod. Množstvo buniek exponenciálne rastie počas celého času sledovania a v priebehu času narastá až do nekonečna. Modelujeme vývoj populácie buniek teda na určitom časovom úseku.

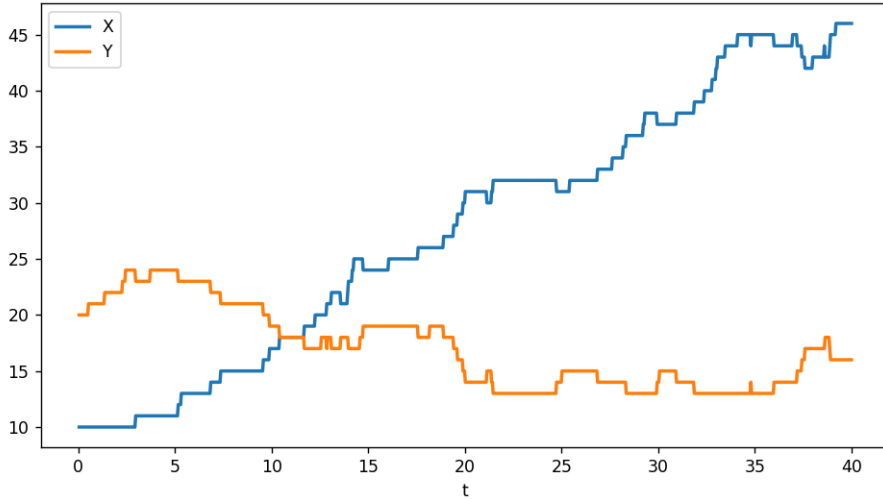
Napriek tomu, že model rastu buniek môže pôsobiť odlišne, je ho taktiež možné zapísať doteraz uvádzanou schémou rovnako, ako pri príklade chemických reakcií. Zo schémy na obrázku A.14 vieme teda prejsť k zápisu:



Rovnice pre výpočet momentov potom sú:

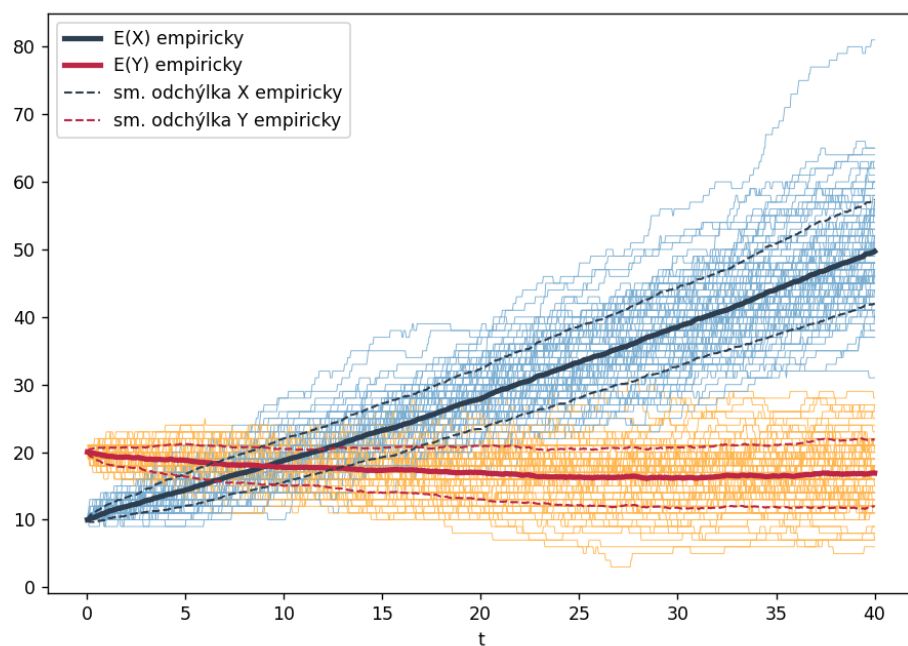
$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} &= \frac{dE}{dt} = \begin{bmatrix} -k_1 & k_2 \\ k_1 & -k_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X(t) \\ Y(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} r_1 \\ r_2 \end{bmatrix} \\ \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} &= \frac{d\Sigma}{dt} = \begin{bmatrix} -k_1 & k_2 \\ k_1 & -k_2 \end{bmatrix} \Sigma + \Sigma \begin{bmatrix} -k_1 & k_1 \\ k_2 & -k_2 \end{bmatrix} \\ &+ \begin{bmatrix} r_1 + k_1 E_0(X) + k_2 E_0(Y) & -k_1 E_0(X) - k_2 E_0(Y) \\ -k_1 E_0(X) - k_2 E_0(Y) & r_2 + k_1 E_0(X) + k_2 E_0(Y) \end{bmatrix}, \end{aligned} \quad (33)$$

kde $E_0(X)$ je stacionárny bod strednej hodnoty pre molekuly typu X a $E_0(Y)$ je stacionárny bod strednej hodnoty pre molekuly typu Y .

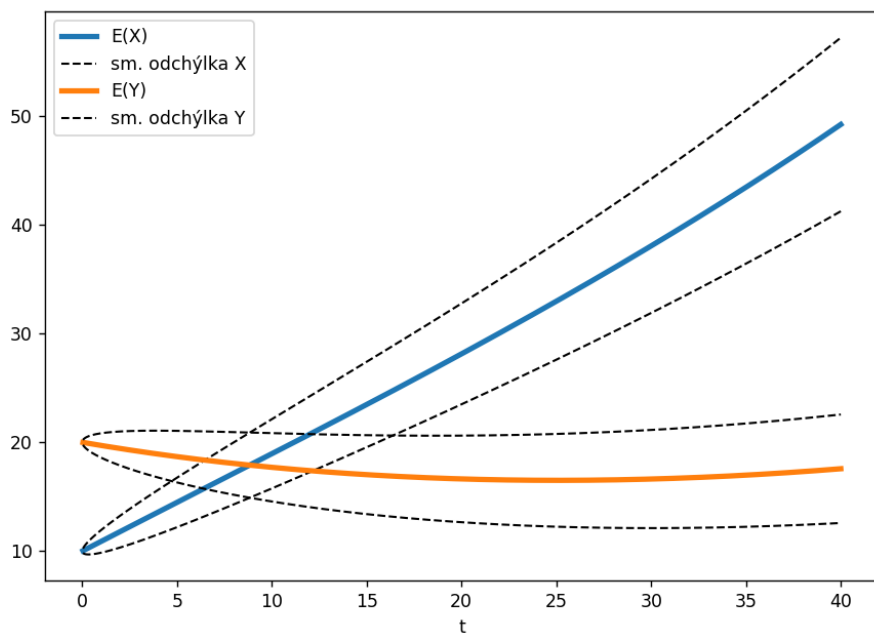


Obr. 9: Simulácia rastu buniek

Pozrime sa na samotný priebeh rastu buniek. Empirickú strednú hodnotu a disperziu odhadnutú na základe simulácií môžeme vidieť na obrázku 10, ktorý zachytáva 100 simulácií priebehov rastu buniek. Vidíme, že nárast buniek X je výraznejší. Takýto výsledok korešponduje s výberom konštánt. Schopnosť deliť sa majú v tomto modeli obidva typy buniek rovnakú. Môžeme povedať, že sa delia s rovnakou intenzitou. Ich schopnosť prechádzať na bunky opačného typu má ale odlišnú intenzitu. Keďže $k_1 < k_2$, výsledkom tohto vzťahu medzi rýchlostnými konštantami je, že bunky typu X majú menšiu pravdepodobnosť prechodu na bunky typu Y . Vzhľadom na rovnaké konštanty $r_1 = r_2$, ich delenie je rovnaké, z čoho nám vyplýva, že nárast buniek typu X by mal byť výraznejší. Takýto výsledok demoštrujú aj simulácie.



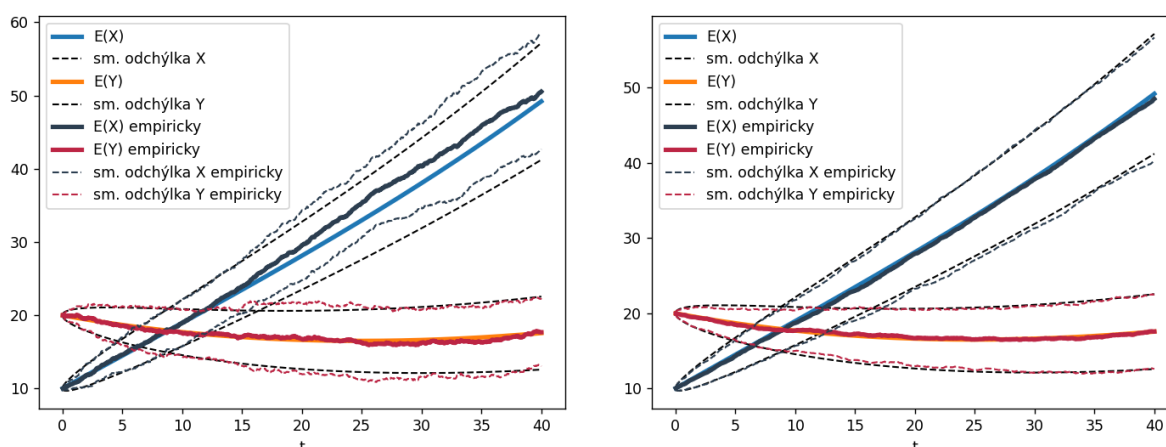
Obr. 10: Graf strednej hodnoty a smerodajnej odchýlky rastu buniek na základe 100 simulácií



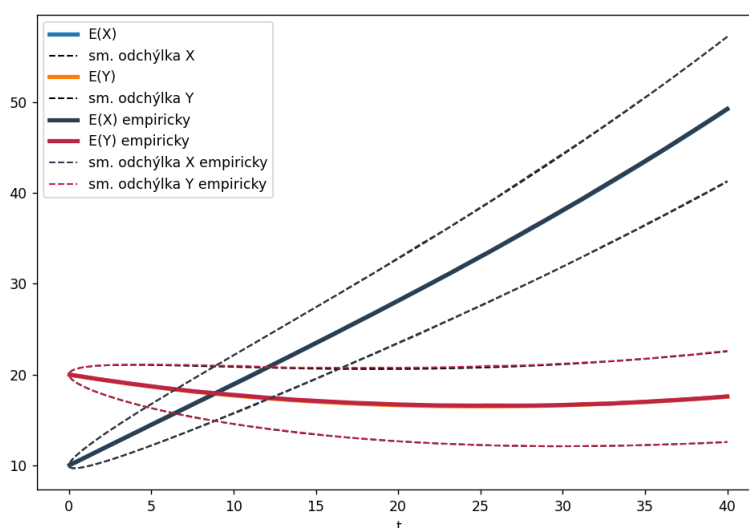
Obr. 11: Graf strednej hodnoty a smerodajnej odchýlky rastu buniek získanej analyticky

Porovnajme výsledky získané zo simulácií s analyticky získanými výsledkami. Na obrázku 12 môžeme vidieť toto porovnanie pri rôznom množstve simulácií. Pri vyššom množstve simulácií nám narastá presnosť a empirické riešenie sa približuje k analytickému.

Získanie analytického modelu môžeme vnímať ako ťažšiu cestu k získaniu výsledkov,



Obr. 12: Graf strednej hodnoty a smerodajnej odchýlky rastu buniek získanej na základe 30 (vľavo) a 150 (vpravo) simulácií



Obr. 13: Graf strednej hodnoty a smerodajnej odchýlky rastu buniek získanej na základe 10 000 simulácií

vzhľadom na jeho vyššiu náročnosť v snahe vyjadriť závislosti matematicky. Jeho výhodou však je jeho presnosť, a rýchlosť výpočtu. V prípade všeobecne zostrojených modelov s viacerými možnými aplikáciami je možné už skonštruovaný model využívať ďalej na rôznych príkladoch Markovovských procesov.

Modely chemickej reakcie alebo rastu buniek sú príkladmi aplikácií modelov diferenciálnych rovníc zostavených na základe Markovovských procesov. Samotná aplikácia môže byť samozrejme rozšírená o iné príklady použitia. Výhodou nami používaného modelu je

tiež jeho jednoduché prispôsobenie v prípade zmeny dynamiky reakcií, pri pridaní, odebraní alebo zmeny reakcií v modeli, pri zmene množstva druhov pozorovaných látok a podobne.

V praxi môžu nájsť využitie pri snahe odhadnúť priebeh a výsledok Markovovských procesov, ktorý by inak mohlo byť náročné, nákladné alebo časovo zaťažujúce skúmať exaktne. Pri správnej voľbe modelu, vhodnosti jeho parametrov a jeho obšírnosti môžu byť modely zostavené z diferenciálnych rovníc užitočným nástrojom na popis udalostí v reálnom svete.

Záver

V diplomovej práci sme sa venovali téme momentov Markovovských procesov, uviedli sme nutnú teóriu na ich pochopenie, ktorú sme následne aplikovali na príklade priebehu chemických reakcií a rastu buniek. Cieľom práce bolo priblížiť tematiku takzvaných momentových rovníc Markovovských procesov, venovať sa problematike numerického a symbolického riešenia algebraických a diferenciálnych rovníc s implementáciou v slobodnom jazyku Python. Cieľ považujeme za splnený, pričom v prvých kapitolách uvádzame teóriu a následne model momentov Markovovských procesov, ktorý dopĺňame príkladom z praxe. Výsledky prezentujeme pomocou algebraických výpočtov, a výpočtov zhotovených pomocou programovacieho jazyka Python v poslednej kapitole.

V kapitole 1 sme si uviedli základné poznatky z teórie náhodných procesov, Markovovských procesov a teórie diferenciálnych rovníc v časti. Uviedli sme definície nevyhnutné pre pochopenie práce a to definície náhodných procesov (1.1) a Markovovských procesov (1.8), základné poznatky z oblasti diferenciálnych rovníc (1.3). Obsahom kapitoly bol matematický základ potrebný na porozumenie problematiky a samotnému modelu, na ktorý je práca zameraná. Uvádzame však aj iné príklady využitia Markovovských procesov v rôznych oblastiach vedy.

V druhej kapitole sa venujeme samotnému matematickému modelu chemických reakcií. Model je podrobne popísaný a následne skúmaný. Od schématického označenia (3) prechádza k exaktným matematickým odvodeniam pre momentové rovnice Markovovských procesov (13), (19). Uvádzame diferenciálnu Chapman-Kolmogorovovu rovnicu chemickej reakcie (11). Ako príklad uvažujeme jedinú chemickú reakciu s jednou pozorovanou zlúčeninou, ktorého príklad graficky zobrazujeme na obrázku 4 a následne jeho rozšírenie na model obsahujúci viacero chemických reakcií a pozorovaných zlúčenín (10). Model je uvedený všeobecne a je možné ho aplikovať na rôzne druhy matematických problémov.

Tretia kapitola je teoretickou kapitolou, ktorá uvádza Gillespieho algoritmus ako metódu na vytváranie simulácii Markovovských reťazcov a ktorú následne používame v ďalšej kapitole v snahe priblížiť problematiku, ktorej sa venujeme. Hovoríme o jeho využití najmä v prírodných vedách a uvádzame jeho definíciu (3.1).

Štvrtá kapitola demonštruje model na konkrétnych príkladoch. Uvádza modely v súlade s predchádzajúcimi kapitolami.

V prvom prípade sa venuje modelu chemických reakcií, kde uvádza konkrétny model, analytický výpočet jeho momentov (26) a (29) pomocou teórie diferenciálnych rovníc. Uvádza stabilný bod systému (27), (30). Riešenie je doplnené grafickými výstupmi riešenými v programovacom jazyku Python. Obsahuje zobrazenia simulácií priebehov chemických reakcií alebo rastu buniek a numerické riešenia momentových rovníc pre tieto modely. Na obrázkoch 7 a 11 modeluje momenty procesu získané pomocou analytického riešenia. Získané výsledky následne porovnáva s momentami strednej hodnoty a disperzie (respektíve smerodajnej odchýlky) získanej na základe simulácií generovaných pomocou Gillespieho algoritmu, ktoré môžeme vidieť na obrázku 12 a 13.

Zoznam použitej literatúry

- [1] Erban R., Chapman S. J., Maini P. K.: *A practical guide to stochastic simulations of reaction-diffusion processes*, paper, University of Oxford, 2007
- [2] Erban R., Chapman S. J., Maini P. K.: *Supplementary Material for 'Simulation and inference algorithms for stochastic biochemical reactions networks: from basic concepts to state-of-the-art'*, article, University of Oxford, 2019
- [3] Demetrian M.: *Obyčajné diferenciálne rovnice*, Skriptá, Univerzita Komenského, 2013
- [4] Gadgil, C., Lee, C.H. Othmer, H.G.: *A stochastic analysis of first-order reaction networks*, Bull. Math. Biol. 67, 901–946 (2005).: <https://doi.org/10.1016/j.bulm.2004.09.009>
- [5] Janková K., Kilianová S., Brunovský P., Bokes P.: *Markovove reťazce a ich aplikácie*, skriptá, Univerzita Komenského, 2014
- [6] Lestas I., Paulsson J., E Ross N., Vinnicombe G.: *Noise in gene regulatory networks*, článok, 2007
- [7] Mojsej I.: *Obyčajné diferenciálne rovnice*, učebný materiál, Prírodovedecká fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika, 2013, dostupné na internete (1.5.2021): https://umv.science.upjs.sk/analyza/texty/predmety/eMAN3b/dif_rovnice.pdf
- [8] Saint-Antoine M., Singh A. : *Moment-Based Estimation of State-Switching Rates in Cell Populations*, paper, University of Delaware
- [9] Skřivánková V., Hančová M.: *Náhodné procesy a ich aplikácie*, Prírodovedecká fakulta UPJŠ Košice, 2018, dostupné na internete (15.10.2020): <https://unibook.upjs.sk/img/cms/2018/pf/nahodne-procesy-web.pdf>
- [10] Warne DJ, Baker RE, Simpson MJ: *Simulation and inference algorithms for stochastic biochemical reaction networks: from basic concepts to state-of-the-art*, article, J. R. Soc., 2019
- [11] *Qualitative Behavior: Phase Portraits - Trace-Determinant Diagram*, učebný materiál, Massachusset Institute of Technology, 2011, dostupné na internete (4.5.2021):

<https://ocw.mit.edu/courses/mathematics/18-03sc-differential-equations-fall-2011/unit-iv-first-order-systems/qualitative-behavior-phase-portraits/>

Príloha

Na znázornenie výsledkov a numerické riešenia zobrazené v práci sme používali kód zostavený v slobodnom programovacom jazyku Python. Prikladáme kód a nastavenie pre spomínané modely uvedené v kapitole 4, teda model rastu buniek 4.2 a model chemickej reakcie 4.1.

```
### INICIALIZACIA KONSTANT & funkciei diferencii RAST BUNIEK
#####
cas = 100 # aký dlhý čas sledujeme
krok = 1000 # počet časových krokov
t = np.linspace(0, cas, krok) # od 0 po "cas" s počtom krokov "krok"
time_dim = len(t)

# inicializacia modelu rastu buniek
x0 = np.array([10, 20]) # vektor množstva látok v t = 0, zároveň hodnota E(x) v case t=0
dim_x = len(x0) # dimenzia vektoru x, počet zlúčenín
D0 = np.zeros((1, dim_x ** 2)) # disperzia na úvod, transformovaná na vektor (praca v odeint)
vektor0 = np.array(x0.tolist() + D0.flatten().tolist())
print(vektor0)
#legenda pre grafy
legenda = ["E(X)", "E(Y)", "sm. odchýlka X", "sm. odchýlka Y"]
legenda_prvkov = ['X', 'Y']
paleta = [ "#1f77b4", "#ff7f0d", "#78add2", "#FFB54B"]
paleta_sim = [ "#2C3E50", "#BC2544", "#000000"] #stred h X, Y a disperzie

k = np.array([0.02, 0.02, 0.01, 0.04]) # vektor rýchlostných rastu buniek
# f(Ex) = V*d0 + V*C*(Ex) = b + A*(Ex)
# intenzity = d0 + C(x)
d0 = np.array([0, 0, 0, 0])
V = np.array([[1, 0, -1, 1], [0, 1, 1, -1]])
C = np.array([[k[0], 0], [0, k[1]], [k[2], 0], [0, k[3]]])
A = np.dot(V, C)
b = np.dot(V, d0)

dim_V = len(V[0])
```

Obr. A.14: Inicializácia modelu rastu buniek

Program na modelovanie Markovovských momentov, konkrétne model chemických reakcií:

```

# Momenty Markovovskych procesov v slobodnom programovacom jazyku Python
# DIPLOMOVA PRACA
# Bc. Martina Hroncova

# KNIZNICE
#####
# importing numpy

import numpy as np
import scipy as sp
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.integrate import odeint
import statistics as st

### INICIALIZACIA KONSTANT & funkcii diferencii mark. momentov
#####
cas = 200 # aky dlhy cas sledujeme
krok = 1000 # pocet casovych krokov
t = np.linspace(0, cas, krok) # od 0 po "cas" s poctom krokov "krok"
time_dim = len(t)

# inicializacia chem reakcie
x0 = np.array([30, 45]) # vektor mnozstva latok v t = 0, zaroven hodnota
E(x) v case t=0
dim_x = len(x0) # dimenzia vektoru x, pocet zlucenin
D0 = np.zeros((1, dim_x ** 2)) # disperzia na uvod, transformovana na
vektor (praca v odeint)
vektor0 = np.array(x0.tolist() + D0.flatten().tolist())
print(vektor0)

k = np.array([0.04, 0.07, 0.03]) # vektor rychlostnych konstant reakcie
# f(Ex) = V*d0 + V*C*(Ex) = b + A*(Ex)
# intenzity = d0 + C(x)
d0 = np.array([k[0], 0, 0])
V = np.array([[1, -1, 0], [0, 1, -1]])
C = np.array([[0, 0], [k[1], 0], [0, k[2]]])
A = np.dot(V, C)
b = np.dot(V, d0)

dim_V = len(V[0])

#legendy pre grafy
legenda = ["E(A)", "E(B)", "sm. odchylka A", "sm. odchylka B"]
legenda_prvkov = ['A', 'B']
paleta = [ "#F44336", "#09CE00", "#f6885e", "#9ce166"] #TODO: sleduj TODOS
paleta_sim = [ "#A20025", "#1E8951", "#000000"] #stred h A, B a disperzie

### MODEL
#####

def model(t, vektor):
    M = vektor[0:(dim_x)]
    D = vektor[dim_x:((dim_x) + dim_x ** 2)]
    D = D.reshape(dim_x, dim_x)

    # stredna hodnota
    E = np.dot(V, d0) + np.dot(np.dot(V, C), M) #dMdt = V*d0 +V*C*E(x)

    # k vypoctu disperzie

```

```

a = np.zeros((dim_V, 1))
suma = np.zeros((dim_x, dim_x))
for i in range(dim_V):
    v = V[:, i].reshape(dim_x, 1)
    v_T = V[:, i].reshape(1, dim_x)
    a[i] = d0[i] + np.dot(C[i, :], M)
    suma = suma + (a[i] * np.dot(v, v_T))

# disperzia
DD = np.dot(A, D) + np.dot(D, A.transpose()) + suma
DD = DD.reshape(dim_x ** 2, 1).flatten() # reshapne do vektora, ktory
vie odeint spracovat

vektor_out = np.array(E.tolist() + DD.flatten().tolist())

return vektor_out

# STACIONARNE BODY:
def stacionar():
    E_stac = sp.linalg.solve(A, - b)

    a = np.zeros((dim_V, 1))
    suma = np.zeros((dim_x, dim_x))
    for i in range(dim_V):
        v = V[:, i].reshape(dim_x, 1)
        v_T = V[:, i].reshape(1, dim_x)
        a[i] = d0[i] + np.dot(C[i, :], E_stac)
        suma = suma + (a[i] * np.dot(v, v_T))

    DD_stac = sp.linalg.solve_continuous_lyapunov(A, - suma)
    DD_stac = DD_stac.reshape(dim_x ** 2, 1).flatten()

    stac_body = np.array(E_stac.tolist() + DD_stac.flatten().tolist())
    print(a)
    return stac_body

### MODELOVANIE PRIEBEHU (vysledok, funkcie)
#####

#vysledok:
result = odeint(model, vektor0, t, tfirst=True)

#vypis vysledku:
print("stacionarne body")
print(stacionar())
print("result")
print(result)

#vykresluje analytický získané riešenie
def grafy():
    for i in range(dim_x):
        plt.plot(t[1:], result[1:, i], color = paleta[i], linewidth=3,
label=legenda[i]) #label='' ??? #TODO: paleta
        plt.plot(t[1:], result[1:, i] + np.sqrt((result[1:, (i+1) * dim_x +
(i)])), 'k--', linewidth=1.2, label=legenda[dim_x + i]) #missuje to **1/2
        plt.plot(t[1:], result[1:, i] - np.sqrt((result[1:, (i+1) * dim_x +
(i)])), 'k--', linewidth=1.2)
    plt.xlabel("t")
    plt.legend(legenda)

```

```

#v prípade grafov v dvoch dimenziach (X,Y) je mozne vykreslit
def graf_XY(X,Y):
    plt.plot(X, Y)
    plt.xlabel(legenda_prvkov[0])
    plt.ylabel(legenda_prvkov[1])
    plt.show()

#generuj priebehy
def cmarkov(S, d0, C, x0, iter_max=np.inf):
    t_cur = 0.0
    x_cur = x0
    iter = 1
    t_index = 1
    M = S.shape[0]
    N = S.shape[1]
    x = np.zeros((M, len(t)))
    while t_cur < t[-1] and iter <= iter_max:
        rate = np.sum(d0 + np.dot(C,x_cur))
        if rate > 0:
            t_cur += np.random.exponential(1/rate)
            j = np.random.choice(N, 1, p=(d0 + np.dot(C,x_cur))/rate)
        else:
            t_cur = np.inf
            j = 1

        while t_index < len(t) and t[t_index] < t_cur:
            x[:, t_index] = x_cur
            t_index += 1

        x_cur += S[:, j].flatten()
        iter += 1

    return x

def cmarkovsample(K, S, d0, C, x0, iter_max=np.inf):
    sam = np.zeros((S.shape[0], K))
    for k in range(K):
        x = cmarkov(S, d0, C, x0, iter_max)
        #sam[:, k] = x[:, k]
        for i in range(dim_x):
            plt.plot(t[1:], x[i, 1:], linewidth=0.5)
        plt.xlabel("t")
    plt.show()

    return sam

#vykresluje realizaciu simulacie:
x = cmarkov(V, d0, C, x0)
fig, axs = plt.subplots(dim_x, 1)
for i in range(dim_x):
    axs[i].plot(t[1:], x[i, 1:], label=legenda_prvkov[i], color =
paleta[i])
    axs[i].set_title(legenda_prvkov[i])
plt.show()

for i in range(dim_x):
    plt.plot(t[1:], x[i, 1:], linewidth=2.0, color = paleta[i],
label=legenda_prvkov[i])
    axs[i].set_title(legenda_prvkov[i])

```

```

plt.xlabel("t")
plt.legend()
plt.show()

# def grafy_priebehy generuje K priebehov, zapisuje ich a kresli
def grafy_priebehy(K, momenty, empiricky, sim): #TODO: paleta
    priebehy = np.zeros((K, time_dim * dim_x))
    for i in range(1,K):
        x = cmarkov(V, d0, C, [30, 45]) # TODO: vzdy checkni ci mas
        spravne fixnuty bod
        priebehy[i, :] = x.flatten()
        if sim ==1:
            for i in range(dim_x):
                plt.plot(t[1:], x[i, 1:], color=paleta[dim_x + i],
linewidth=0.5)
                axs[i].set_title(legenda_prvkov[i])
                plt.xlabel("t")

    if momenty ==1:
        grafy()

    if empiricky == 1:
        stred_h = np.zeros((dim_x, time_dim))
        odchylka = np.zeros((dim_x, time_dim))

        for i in range(time_dim):
            for j in range(dim_x):
                priemer = st.mean(priebehy[1:, (j*time_dim) + i])
                smer_odch = np.float64(st.stdev(priebehy[1:, (j*time_dim) +
i]))

                stred_h[j][i] = priemer
                odchylka[j][i] = smer_odch
        print("stred_h:")
        print(stred_h)
        # plotting
        for j in range(dim_x):
            plt.plot(t[1:], stred_h[j][1:], color=paleta_sim[j],
linewidth=3, label=legenda[j] + " empiricky")
            plt.plot(t[1:], stred_h[j][1:] + odchylka[j][1:],
color=paleta_sim[j], linestyle='dashed', linewidth=1.2,
label="sm. odchylka " + legenda[j] + " empiricky")
            plt.plot(t[1:], stred_h[j][1:] - odchylka[j][1:],
color=paleta_sim[j], linestyle='dashed', linewidth=1.2)
        plt.legend()
        plt.show()

### VYKRESLOVANIE VYSLEDKOV
#####

#vykresli 2D
if dim_x ==2:
    graf_XY(result[1:, 0], result[1:, 1])

#momenty = 1 - vykresli analyticke momenty
#empiricky = 1 - vykresli empiricky pocitane momenty
#sim = 1 - vykresli simulacie (choose wisely)
grafy_priebehy(100, momenty = 1, empiricky = 1, sim = 1)

```