UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



POPULAČNÉ MODELOVANIE LIEKOVEJ REZISTENCIE MIKROBIÁLNYCH A RAKOVINOVÝCH BUNIEK

DIPLOMOVÁ PRÁCA

2024 Bc. Anna HLUBINOVÁ

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

POPULAČNÉ MODELOVANIE LIEKOVEJ REZISTENCIE MIKROBIÁLNYCH A RAKOVINOVÝCH BUNIEK

DIPLOMOVÁ PRÁCA

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

Bratislava 2024 **Bc. Anna HLUBINOVÁ**





Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Bc. Anna Hlubinová
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: Populačné modelovanie liekovej rezistencie mikrobiálnych a rakovinových buniek
Population modelling of drug resistance in microbial and cancer cells

Anotácia: Vznik rezistencie v populácii mikrobiálnych a rakovinových buniek je typicky pripisovaný náhodnej mutácii. Nové výsledky naznačujú, že k rezistencii môže viesť dočasná zmena genetického programu, ktorá je po liekovej intervencii upevnená epigenetickými zmenami. Projekt záverečnej práce sa bude venovať Luriovmu-Delbrückovmu fluktuačnému testu vo svetle týchto výsledkov.

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

Dátum zadania: 10.01.2023

Dátum schválenia: 11.01.2023 prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
garant študijného programu

.....
študent

.....
vedúci práce

Poďakovanie Touto cestou sa chcem poďakovať svojmu vedúcemu diplomovej práce Doc. Mgr. Pavlovi Bokesovi, PhD. za ochotu, pomoc, odborné rady a podnetné pripomienky, ktoré mi pomohli pri písaní tejto práce. Vďaka patrí aj mojej rodine za podporu počas celého štúdia.

Abstrakt

HLUBINOVÁ, Anna: Populačné modelovanie liekovej rezistencie mikrobiálnych a rakovinových buniek [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; vedúci práce: doc. Mgr. Pavol Bokes, PhD., Bratislava, 2024, 65 s.

Diplomová práca skúma delenie buniek v rastúcej populácii na základe Luriovho-Delbrückovho modelu, ktorý je často využívaný pri modelovaní liekovej rezistencie mikrobiálnych a rakovinových buniek. Model predpokladá existenciu dvoch fenotypov buniek, senzitívneho a rezistentného. Predpokladá sa, že počas rastu populácie môže u potomkov dôjsť s určitou pravdepodobnosťou k fenotypovej zmene. Master rovnica popisujúca pravdepodobnostné rozdelenie rezistentných buniek v populácii sa rieši metódou vytvárajúcej funkcie s využitím WKB priblíženia. V práci sa ukazuje, že v závislosti od parametrov modelu možno pravdepodobnostné rozdelenie rezistentných buniek aproximovať stabilným rozdelením (resp. jeho špeciálnym prípadom, normálnym rozdelením), alebo využitím teórie veľkých výchyliek. Pri veľkom súčte perturbačných parametrov je teória veľkých výchyliek schopná poskytnúť lepšiu zhodu s exaktným numerickým riešením v porovnaní s aproximáciou normálnym rozdelením. Platí to najmä na koncoch rozdelenia. Naopak, pre malý súčet perturbačných parametrov sa aproximácia všeobecným stabilným rozdelením javí ako presnejšia alternatíva v porovnaní s doteraz používanou aproximáciou Landauovým rozdelením. Tá totiž predstavuje iba limitný prípad všeobecného stabilného rozdelenia.

Kľúčové slová: stochastický Luriov-Delbrückov model, WKB priblíženie, centrálna limitná veta, stabilné rozdelenia, teória veľkých výchyliek.

Abstract

HLUBINOVÁ, Anna: Population modelling of drug resistance in microbial and cancer cells [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, 2024, 65 p.

This master thesis studies cell division in a growing population based on the Luria-Delbrück model, which is often used to model drug resistance in microbial and cancer cells. The model assumes the existence of two phenotypes of cells, a sensitive and a resistant one. It is assumed that phenotypic change may occur with some likelihood in the descendants as the population grows. The Master equation describing the probability distribution of resistant cells in the population is solved by using the generating function method with the WKB approximation. In this work, it is shown that, depending on the model parameters, the probability distribution of resistant cells can be approximated by a stable distribution (or its special case, the normal distribution) or by using the theory of large deviations. For a large sum of perturbation parameters, the large deviations theory is able to provide a better agreement with the exact numerical solution compared to the approximation by the normal distribution. This is particularly valid at the ends of the distribution. Conversely, for a small sum of perturbation parameters, the approximation by the general stable distribution appears to be a more accurate alternative compared to the previously used approximation by the Landau distribution. The latter represents only a limiting case of the general stable distribution.

Keywords: stochastic Luria-Delbrück model, WKB approximation, central limit theorem, stable distributions, large deviation theory.

Obsah

Zoznam použitých symbolov

Úvod **9**

1 Formulácia modelu **11**

1.1 Súčasný stav 11

1.2 Označenia 12

1.3 Formulácia v tvare diferenčnej rovnice 13

1.4 Formulácia v tvare diferenčno–diferenciálnej rovnice 15

2 Riešenie rovnice (11) v priblížení WKB **17**

2.1 Metóda WKB 17

2.2 WKB Ansatz pre vytvárajúcu funkciu $G_N(x)$ 18

2.3 Okrajové podmienky pre y(x) 21

2.3.1 Prípad $P_{N_0}(0) \neq 0$ a $P_{N_0}(N_0) \neq 0$ 21

2.3.2 Zložitejšie prípady 22

2.4 Zovšeobecnený Ansatz 25

2.5 Riešenie pre y(x) 27

2.5.1 Prípad $x \in (0, 1)$ 29

2.5.2 Prípad $x > 1$ 30

2.6 Asymptotický rozvoj $y(x)$ v okolí bodu $x = 1$ 32

2.6.1 Prípad $x \in (0, 1)$ 33

2.6.2 Prípad $x > 1$ 35

2.7 Porovnanie riešenia $y(x)$ s jeho asymptotickým rozvojom okolo bodu $x = 1$ 37

3 Porovnanie $P_N(m)$ so známymi rozdeleniami **39**

3.1 Normálne rozdelenie 39

3.2 Stabilné rozdelenie 41

3.3 Teória veľkých výchyliek 43

4 Výsledky **48**

4.1 Prípad $-1 < K < 0$ 48

4.2 Prípad $0 < K < \frac{1}{2}$ 50
4.3 Prípad $\frac{1}{2} < K < 1$ 53

Záver **59**

Zoznam použitej literatúry **62**

Prílohy

Zoznam použitých symbolov

N_0	Veľkosť počiatočnej populácie buniek
m_0	Veľkosť počiatočnej subpopulácie rezistentných buniek
N	Celkový počet buniek v populácii
m	Počet rezistentných buniek v populácii
$P_N(m)$	Pravdepodobnosť, že z N buniek je m buniek rezistentných
$\mathbb{P}_N$	Vektor všetkých pravdepodobností $P_N(m)$ pre $m = 0, \ldots, N$
μ	Mutačný koeficient
λ	Opravný koeficient
$G_N(x)$	Pravdepodobnostná vytvárajúca funkcia pre $P_N(m)$
$\varphi_N(t)$	Charakteristická funkcia pre $P_N(m)$
$(x)_n$	Pochhammerov symbol (rastúca faktorialová mocnina)
μ_{n}	Stredná hodnota normálneho rozdelenia
σ^2	Disperzia normálneho rozdelenia
$f_{\mathrm{Landau}}(x)$	Hustota Landauovho rozdelenia
$F_{\mathrm{Landau}}(x)$	Kumulatívna distribučná funkcia Landauovho rozdelenia
$\alpha, \beta, \gamma, \delta$	Parametre určujúce stabilné rozdelenie

Úvod

Motiváciou tejto diplomovej práce je Luriov-Delbrückov fluktuačný test [20] z roku 1943, ktorý ukázal, že vznik genetických mutácií v populácii buniek je dielom náhody. Skutočnosť, že výsledok experimentu mal pre spoločnosť veľký prínos, potvrdzuje aj fakt, že biofyzik Max Delbrück a mikrobiológ Salvador Luria získali za prácu [20] v roku 1969 Nobelovu cenu za fyziológiu alebo medicínu.

Postup pôvodného Luriovho-Delbrückovho experimentu [20], v ktorom sa skúmala rezistencia baktérií rodu *Escherichia coli* na baktériofág T1, je stručne predstavený napr. v bakalárskej práci [12]. Ukazuje sa, že kľúčová pri fluktuačných testoch je pozorovaná variabilita v počte rezistentných buniek pri opakovaných experimentoch. Tá je typicky veľmi veľká. Vysvetľujeme si to tým, že rezistencia je získaná bunkou v ranom štádiu rastu kolónie a prenášaná na jej veľa potomkov, čo v konečnom dôsledku potvrdzuje Darwinovu teóriu prirodzeného výberu.

Typicky sa pri podobných experimentoch predpokladá, že rezistentné bunky majú vyvinutú genetickú mutáciu a sú označované ako „mutanti“. Niekoľko štúdií (napr. [13], [22], [25]) však ukázalo, že stochastická expresia špecifických proteínov môže viesť k rezistencii na medikamentóznu terapiu, ktorá vzniká prechodne. V takom prípade sa bunky prepnú na rezistentné iba na niekoľko generácií a potom sa prepnú späť do stavu citlivého na lieky. V tejto diplomovej práci sa obmedzíme na štúdium tzv. štrukturálne symetrického modelu, v ktorom uvažujeme vratné prepínanie fenotypu buniek. Budeme pritom skúmať pravdepodobnostné rozdelenie počtu rezistentných buniek v kolónii buniek.

Práca voľne nadväzuje na bakalársku prácu [12] a článok [5], ktorý bol publikovaný niekoľko mesiacov neskôr a obsahuje podrobné teoretické odvodenia niektorých výsledkov, ktoré boli v bakalárskej práce iba numericky overené. Hlavným prínosom článku [5] je rozšírenie platnosti asymptotických aproximácií z článku [17] na doteraz neskúmaný štrukturálne symetrický model pre malé hodnoty perturbačných parametrov. Nadväznosť tejto diplomovej práce na uvedené zdroje však spočíva takmer výlučne v skúmaní rovnakého modelu a využití už odvodeného numerického riešenia. Cieľom práce je pomocou originálneho prístupu odvodiť nové a presnejšie aproximácie rozdelenia, ktoré budú fungovať pre oveľa širší rozsah modelových predpokladov.

V prvej kapitole začneme so zhrnutím súčasného stavu problematiky. Predstavíme

rôzne modely, ktoré boli v priebehu posledných desaťročí matematikmi skúmané [30] a zavedieme označenie, ktoré budeme v práci používať. Následne uvedieme formuláciu nami skúmaného modelu v tvare diferenčnej rovnice podobne ako v článku [17]. Ukážeme, že zavedením vytvárajúcej funkcie sme schopní model vyjadriť vo výhodnejšom tvare diferenčno-diferenciálnej rovnice.

Cieľom druhej kapitoly bude nájdenie riešenia uvedenej rovnice. Články [4], [7], či [11] naznačujú, že dobrý návrh na riešenie podobných rovníc poskytuje Wenzelova-Kramersova-Brillouinova (WKB) aproximácia. V tejto kapitole preto začneme s predstavením WKB teórie podľa knihy [7]. Následne WKB Ansatz použijeme na rovnicu popisujúcu náš model. Výsledkom druhej kapitoly bude nájdenie presných riešení rovnice pre vedúci rád ako aj ich asymptotických rozvojov.

Obsahom tretej kapitoly bude odvodenie troch aproximácií pre rozdelenie rezistentných buniek v populácii v závislosti od veľkosti perturbačných parametrov. Prvou aproximáciou bude normálne rozdelenie, pričom výsledok vedie na overenie zovšeobecnenej centrálnej limitnej vety. Druhou aproximáciou bude jeho všeobecnejšia verzia - stabilné rozdelenie. Motiváciou je známy výsledok z článku [17] obsahujúci Landauovo rozdelenie. V treťom prístupe aplikujeme tzv. teóriu veľkých výchyliek.

V poslednej, štvrtej, kapitole porovnáme aproximácie odvodené v tretej kapitole s numerickým riešením modelu pre rôzne voľby perturbačných parametrov a rozličné počiatočné podmienky. Na záver zhrnieme výsledky a porovnáme efektívnosť a presnosť jednotlivých aproximácií pre rôzne modelové situácie.

1 Formulácia modelu

1.1 Súčasný stav

Matematici už desaťročia skúmajú pozorovanú variabilitu vo fluktuačných testoch pri rôznych modelových predpokladoch a parametroch [30]. Stručné zhrnutie niekoľkých rôznych prístupov je uvedené v článku [5], z ktorého v tomto prehľade čerpáme.

Skúmaný model je buď semi-deterministický alebo plne stochastický [17]. V semi-deterministickom modeli je proliferácia deterministická a získavanie rezistencie stochastické [18]. V druhom prípade sú oba procesy stochastické. Plne stochastický model sa ďalej rozlišuje na model s pevným časom alebo s pevným počtom buniek. V prvom prípade sa počká do daného koncového času a potom sa vykoná meranie bunkovej populácie [2]. V druhom prípade sa meranie vykoná v momente, keď celková populácia buniek dosiahne vopred určenú úroveň [1]. Alternatívnym prístupom je pozrieť sa na podiel rezistentných buniek v populácii a nie na ich absolútny počet [24].

Vo väčšine modelov sa raz získaná rezistencia nikdy nestratí: potomok rezistentnej bunky je v takýchto modeloch s istotou tiež rezistentný. Takéto modely sú asymetrické, zatiaľ čo modely, v ktorých je možná obojsmerná zmena, sú štrukturálne symetrické. Možnosť „spätnej mutácie“ je navrhnutá v [16] a modelovaná deterministicky v [26]. Spätná mutácia je tiež prítomná v nedávnom inovatívnom modeli, ktorý kombinuje rast populácie s mutáciami v sekvencii nukleotidov [14]. Predpokladá sa, že strata rezistencie náhodnými zmenami v génovej expresii znižuje variabilitu v experimente s fluktuáciou [25].

Cieľom tejto práce je študovať rozdelenie pravdepodobnosti počtu rezistentných buniek v štrukturálne symetrickom, plne stochastickom fluktuačnom teste s pevnou populáciou. V tejto diplomovej práci voľne nadväzujeme na bakalársku prácu [12], v ktorej sme skúmali stochastický Luriov-Delbrückov experiment pre šírenie náhodnej mutácie v rastúcej populácii. Motiváciou bakalárskej práce [12] bol predovšetkým článok [17], v ktorom sa skúmal asymetrický Luriov-Delbrückov model. Hlavné výsledky článku [17] boli v bakalárskej práci numericky overené. V bakalárskej práci sme podrobnejšie odvodili regulárne riešenie z článku [17]. Okrem toho sme vysvetlili analógiu s Pólyovým urnovým modelom pre prípad zmiešanej počiatočnej populácie. Správnosť aproximácií sme podložili porovnaním s numerickými riešeniami.

Hlavným prínosom bakalárskej práce [12] však bolo skúmanie štrukturálne symetrického modelu. V bakalárskej práci sme pre takýto model odvodili Master rovnicu. Záverom práce bolo porovnanie numerických výsledkov s novoodvodenými aproximáciami pre prípad perturbačných parametrov blízkych nule.

Podrobné odvodenie týchto aproximácií presahovalo ciele bakalárskej práce a bolo predmetom článku [5]. Aproximácie, ktoré sú v tomto článku uvedené, sú založené na Landauovom rozdelení, ktoré patrí do triedy stabilných rozdelení. Pri porovnaní s numerickými výsledkami sa overilo, že novoodvodené aproximácie obsahujúce funkciu hustoty, resp. kumulatívnu funkciu Landauovho rozdelenia fungujú veľmi dobre aj na koncoch rozdelenia, t. j. pre veľmi malé počty rezistentných buniek v kolónii, ako aj pre veľmi veľké počty rezistentných buniek v kolónii.

V tejto diplomovej práci sa obmedzíme na skúmanie štrukturálne symetrického modelu, pričom cieľom je odvodiť nové výsledky pre prípady, ktoré sme doposiaľ neštudovali. Konkrétne ide o situáciu, kedy sú perturbačné parametre v modeli násobne väčšie, ako boli uvažované doposiaľ. Rovnako ako v bakalárskej práci, aj teraz budeme skúmať model pri rôznych počiatočných podmienkach a modelových parametroch.

1.2 Označenia

Na začiatok uvádzame označenia, ktoré sú konzistentné s označeniami v bakalárskej práci [12]. Narozdiel od bakalárskej práce, v diplomovej práci však ďalej nebudeme používať pre typ bunky prívlastky „zmutovaná“ a „nezmutovaná“, resp. „WT“ (wild-type) bunka. Namiesto toho budeme hovoriť o rezistentných bunkách (=„zmutované“) a senzitívnych bunkách (=„nezmutované“). Dôvodom je, že v poslednom čase sa čoraz častejšie skúma hypotéza, že rozdiely medzi bunkami vznikajú v dôsledku zmeny v expresii génov a nie na základe mutácie. Príkladom sú články [22] a [25].

Označme veľkosť počiatočnej populácie buniek ako N_0 a veľkosť počiatočnej subpopulácie rezistentných buniek označme ako m_0. Na proces delenia buniek sa budeme pozerať z hľadiska celkového počtu buniek N. Budeme predpokladať, že na dosiahnutie celkového počtu N buniek v kolónii je potrebných $N - N_0$ procesov zrodu. Symbolom μ označme mutačný koeficient, ktorý predstavuje pravdepodobnosť, že potomok delenej senzitívnej bunky je rezistentná bunka. Symbolom λ naopak označme opravný koeficient, ktorý pred-

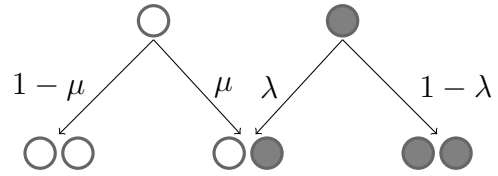
stavuje pravdepodobnosť, že potomok delenej rezistentnej bunky je senzitívna bunka.

Ďalej nech $P_N(m)$ je pravdepodobnosť, že z celkového počtu N buniek je m buniek rezistentných. Pod označením $\mathbb{P}_N$ potom rozumieme vektor všetkých pravdepodobností $\mathbb{P}_N = \Big(P_N(0), P_N(1), \ldots, P_N(m), \ldots, P_N(N)\Big)^T$. Keďže ide o vektor pravdepodobností náhodnej premennej, súčet zložiek vektora $\mathbb{P}_N$ sa rovná jednej.

1.3 Formulácia v tvare diferenčnej rovnice

Model v tvare diferenčnej rovnice bol podrobne odvodený v bakalárskej práci [12]. V článku [5] boli pridané schematické diagramy, ktoré uvádzame aj v tejto diplomovej práci.

Rast kolónie funguje nasledovne: V každom kroku procesu rastie počet buniek v populácii o jeden. Či je nová bunka senzitívna alebo rezistentná sa určuje pravdepodobnostne v závislosti od náhodne vybranej materskej bunky, ako je znázornené na Obr. 1. Guľôčky znázornené na Obr. 1 bielou farbou reprezentujú senzitívne bunky, zatiaľ čo čierna farba označuje rezistentné bunky. Šípky smerujúce z guľôčok v hornej vrstve (materské bunky) nadol znázorňujú štyri možné výsledky bunkového delenia. Pri dvoch procesoch zobrazených v ľavej časti obrázka môže mať senzitívna materská bunka potomka, ktorý je tiež senzitívny, alebo môže byť jej potomok rezistentný, pričom pravdepodobnosti sú $1 - \mu$ a μ. Pri dvoch procesoch zobrazených v pravej časti obrázka produkuje rezistentná bunka buď senzitívneho alebo rezistentného potomka, a to s pravdepodobnosťami λ a $1 - \lambda$.

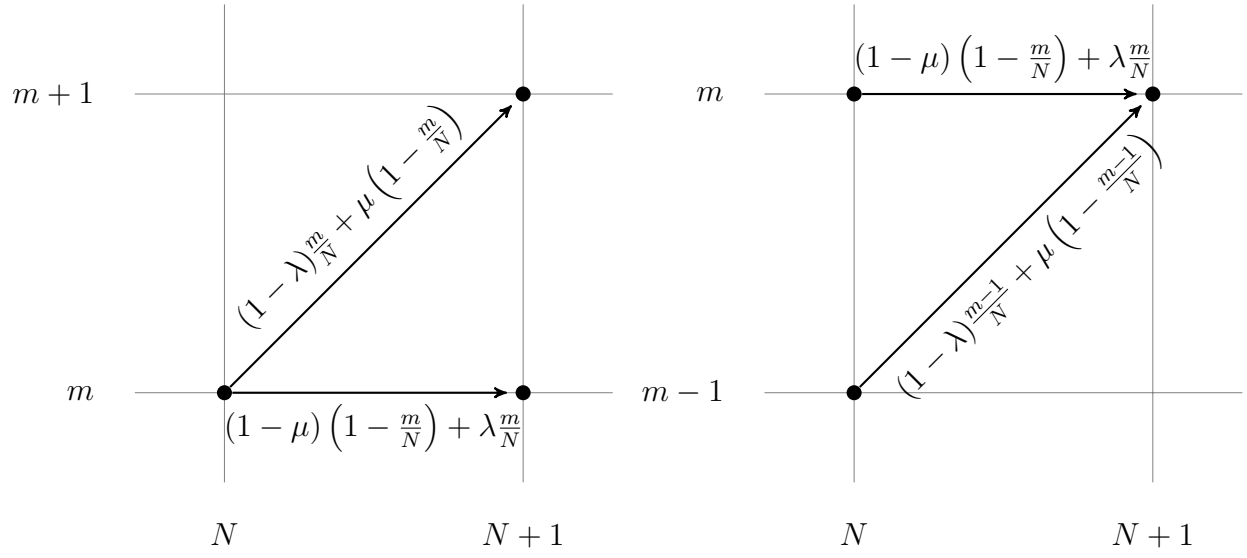


Obr. 1: Schematické zmázornenie rastu kolónie buniek v štrukturálne symetrickom modeli. Zdroj: Článok [5].

My skúmame počet rezistentných buniek v populácii. Po každom jednom delení pritom tento počet buď zostáva rovnaký, alebo sa zvýši o jeden. Pravdepodobnosti týchto dvoch možných prechodov sú uvedené na Obr. 2a, ktorý nazývame dopredný diagram. Uvažujme populáciu veľkosti N obsahujúcu m rezistentných buniek. Dopredný diagram ilustruje pravdepodobnosti, že jeden potomok sa stane senzitívnym alebo rezistentným.

Alternatívny pohľad nám dáva tzv. spätný diagram znázornený na Obr. 2b. Uvažujme populáciu veľkosti $N+1$ obsahujúcu m rezistentných buniek. Spätný diagram ilustruje pravdepodobnosti dvoch možných spôsobov, ktorými sa mohol tento stav dosiahnuť.

Celková veľkosť populácie N je teda nezávislá premenná, pričom počet rezistentných buniek $m = m(N)$ je časovo nehomogénny markovovský reťazec v diskrétnom „čase“ N.



(a) Dopredný diagram. **(b)** Spätný diagram.

Obr. 2: Dopredný a spätný diagram schematicky ilustrujú pravdepodobnosti prechodu pre markovovský reťazec. Parametre μ a λ sú pravdepodobnosť získania a straty rezistencie.

Napokon dostávame, že pravdepodobnosť $P_N(m)$, že v populácii veľkosti N je práve m buniek rezistentných, pričom $1 \leq m \leq N$, spĺňa rovnicu

$$\begin{aligned} P_{N+1}(m) = \frac{1}{N}\Big\{ & P_N(m-1)\Big[\mu(N-(m-1)) + (1-\lambda)(m-1)\Big] \\ & + P_N(m)\Big[(1-\mu)(N-m) + \lambda m\Big]\Big\}. \end{aligned} \tag{1}$$

Poznamenajme, že výrazy v hranatých zátvorkách v rovnici (1) sú úmerné pravdepodobnostiam prechodu zo spätného diagramu na Obr. 2b.

Pre úplnosť dodávame, že okrajové podmienky sú dané diferenčnými rovnicami

$$P_{N+1}(0) = (1-\mu)P_N(0), \tag{2}$$

$$P_{N+1}(N+1) = (1-\lambda)P_N(N), \tag{3}$$

ktorých riešeniami sú

$$P_N(0) = (1-\mu)^{N-N_0} P_{N_0}(0), \tag{4}$$

$$P_N(N) = (1-\lambda)^{N-N_0} P_{N_0}(N_0). \tag{5}$$

Počiatočnú podmienku často volíme v tvare

$$P_{N_0}(m) = \begin{cases} 1 & \text{ak } m = m_0, \\ 0 & \text{inak,} \end{cases} \tag{6}$$

t. j. vychádzame z počiatočnej populácie veľkosti N_0, z čoho m_0 buniek je rezistentných. Nie je to však jediná rozumná počiatočná podmienka. Ako sa neskôr ukáže, zaujímavé je napríklad uvažovať počiatočnú populáciu veľkosti $N_0 = 1$ so symetrickým počiatočným rozdelením pravdepodobnosti $\mathbb{P}_1 = (P_1(0), P_1(1)) = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$.

1.4 Formulácia v tvare diferenčno–diferenciálnej rovnice

Nie všetky diferenčné rovnice sú riešiteľné analyticky priamou iteráciou. K takým, ktoré jednoducho analyticky riešiteľné nie sú, patrí aj nami skúmaná rovnica (1). Neznamená to však, že neexistuje spôsob, akým sa k riešeniu dá dostať. Články [10] a [28] napríklad pre riešenie podobných rovníc navrhujú použiť všeobecnejší spôsob riešenia, a to zavedením vytvárajúcej funkcie.

Pravdepodobnostnú vytvárajúcu funkciu, ktorá sa zvykne nazývať aj generujúca funkcia, v našom prípade definujeme ako expanziu mocninového radu v spojitej premennej x s koeficientami pravdepodobností $P_N(m)$, t. j.

$$G_N(x) = \sum_{m=0}^{N} P_N(m) x^m. \tag{7}$$

Ako sa spomína v článku [28], užitočnosť generujúcej funkcie na riešenie hlavnej rovnice spočíva v tom, že zmení nekonečnú množinu obyčajných diferenciálnych rovníc (v našom prípade diferenčnú rovnicu (1)) do jednej parciálnej diferenciálnej rovnice (resp. jednej diferenčno-diferenciálnej rovnice).

Postup uvedený v prílohe B článku [28] aplikujeme na rovnicu (1). Začneme tým, že pôvodnú rovnicu (1) vynásobíme členom x^m a následne sčítame cez všetky možné počty rezistentných buniek m. Dostávame

$$\begin{aligned} \sum_{m=0}^{N} P_{N+1}(m) x^m = \frac{1}{N} \Bigg\{ & \sum_{m=1}^{N+1} P_N(m-1) x^m \Big[\mu(N-(m-1)) + (1-\lambda)(m-1) \Big] \\ & + \sum_{m=0}^{N} P_N(m) x^m \Big[(1-\mu)(N-m) + \lambda m \Big] \Bigg\}. \end{aligned} \tag{8}$$

Teraz na ľavej strave rovnice (8) vystupuje priamo vytvárajúca funkcia $G_{N+1}(x)$. Členy na pravej strane rovnice (8) ďalej upravujeme tak, aby v nich tiež vystupovala generujúca funkcia.

Prvý člen pravej strany rovnice (8) sa dá upraviť nasledovne

$$\begin{aligned}
&\frac{1}{N}\left\{\sum_{m=1}^{N+1} P_N(m-1)x^m\Big[\mu(N-(m-1))+(1-\lambda)(m-1)\Big]\right\}\\
&=\frac{1}{N}\left\{(1-\lambda-\mu)\sum_{m=1}^{N+1} P_N(m-1)x^m m+(\mu N+\mu-1+\lambda)\sum_{m=1}^{N+1} P_N(m-1)x^m\right\}\\
&=\frac{1}{N}\left\{(1-\lambda-\mu)\sum_{k=0}^{N} P_N(k)x^{k+1}(k+1)+(\mu N+\mu-1+\lambda)\sum_{k=0}^{N} P_N(k)x^{k+1}\right\}\\
&=\frac{1}{N}\left\{(1-\lambda-\mu)x\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}x}\Big(xG_N(x)\Big)+(\mu N+\mu-1+\lambda)xG_N(x)\right\}. \qquad (9)
\end{aligned}$$

V prvom kroku úprav sme členy iba preusporiadali a zoskupili ich tak, ako to bude v ďalšom výhodné. V druhom kroku sme na premenné v sumách použili substitúciu $k=m-1$. Týmto z druhej sumy dostávame priamo generujúcu funkciu $G_N(x)$ vynásobenú x a z prvej sumy dostávame deriváciu funkcie $xG_N(x)$ podľa x.

Druhý člen pravej strany rovnice (8) sa dá upraviť podobným spôsobom

$$\begin{aligned}
&\frac{1}{N}\left\{\sum_{m=0}^{N} P_N(m)x^m\Big[(1-\mu)(N-m)+\lambda m\Big]\right\}\\
&=\frac{1}{N}\left\{N(1-\mu)\sum_{m=0}^{N} P_N(m)x^m-(1-\lambda-\mu)\sum_{m=0}^{N} mP_N(m)x^m\right\}\\
&=\frac{1}{N}\left\{N(1-\mu)G_N(x)-(1-\lambda-\mu)x\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}x}\Big(G_N(x)\Big)\right\}. \qquad (10)
\end{aligned}$$

Sčítaním upravených členov a dosadením do pôvodnej rovnice (8) dostávame diferenčno–diferenciálnu rovnicu v tvare

$$G_{N+1}(x)=\frac{1}{N}\left\{(1-\lambda-\mu)x(x-1)\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}x}\Big(G_N(x)\Big)\right\}+G_N(x)\Big(1+(x-1)\mu\Big). \qquad (11)$$

Túto rovnicu možno alternatívne zapísať v tvare

$$N(G_{N+1}(x)-G_N(x))=(x-1)(\mu N+(1-\mu-\lambda)x\partial_x)G_N(x), \qquad (12)$$

ktorý je zhodný s tvarom uvedeným v článku [5].

Cieľom nasledujúcej kapitoly je nájsť riešenie uvedenej rovnice.

2 Riešenie rovnice (11) v priblížení WKB

V tejto kapitole nájdeme riešenie diferenčno-diferenciálnej rovnice (11), ktorá popisuje štrukturálne symetrický Luriov-Delbrückov model. Kľúčom k nájdeniu riešenia akejkoľvek zložitejšej diferenciálnej (ale aj diferenčno-diferenciálnej) rovnice je často určenie správneho Ansatzu – teda predpokladaného tvaru riešenia.

V článkoch [3], [4], či [11] sa ukazuje, že dobrý Ansatz pre rovnice podobné rovnici (11) poskytuje Wentzelova-Kramersova-Brillouinova (WKB) teória. V prvej podkapitole preto vysvetlíme, čo WKB teória je a kedy môžeme aproximácie nájdené týmto spôsobom použiť. Následne prejdeme k aplikácii WKB postupu na rovnicu (11) pre vytvárajúcu funkciu.

2.1 Metóda WKB

V tejto podkapitole budeme čerpať z knihy [7], kde je WKB teórii venovaná celá desiata kapitola. V knihe [7] sa ukazuje, že WKB teória je mocný nástroj na získanie globálnej aproximácie riešenia lineárnej diferenciálnej rovnice, ktorej najvyššia derivácia je vynásobená malým parametrom ε. V takomto prípade môže byť presným riešením rovnice ohromne zložitá funkcia. Ako sa však ukáže, príslušná WKB aproximácia má jednoduchú štruktúru, ktorá pozostáva z mocnín parametra ε násobených člen po člene exponenciálmi elementárnych integrálov algebraických funkcií a dobre známych špeciálnych funkcií.

Ako sa píše v knihe [7], WKB aproximáciu je vhodné použiť pre lineárne diferenciálne rovnice ľubovoľného rádu s rôznymi počiatočnými a okrajovými podmienkami, ale aj pre problémy vlastných hodnôt. Známy príklad je použitie WKB aproximácie pri riešení Schrödingerovej rovnice. Aproximácia môže byť tiež používaná na výpočet integrálov riešenia diferenciálnej rovnice. Najväčším obmedzením konvenčných techník WKB je fakt, že sú užitočné len pre lineárne rovnice.

Pod WKB aproximáciou sa zvyčajne rozumie exponenciálna aproximácia v tvare

$$y(x) \approx A(x)\mathrm{e}^{\frac{S(x)}{\varepsilon}}, \qquad \varepsilon \to 0+. \tag{13}$$

Tvar tejto exponenciálnej aproximácie však nie je najvhodnejší pre odvodenie asymptotických aproximácií, pretože amplitúda $A(x)$ a fáza $S(x)$ závisia implicitne od ε. Ukazuje

sa, že najlepšie je znázorniť závislosti funkcií $A(x)$ a $S(x)$ od ε explicitne pomocou ich mocinového rozvoja v ε. Potom môžeme tieto dva rozvoje spojiť do jedného exponenciálneho mocninového radu, čím pre kladné $y(x)$ dostávame

$$y(x) \approx \exp\left[\frac{1}{\varepsilon}\sum_{n=0}^{\infty}\varepsilon^n S_n(x)\right], \tag{14}$$

$$y(x) \approx \exp\left\{\frac{S_0(x)}{\varepsilon} + S_1(x) + \varepsilon S_2(x) + \varepsilon^2 S_3(x) + \dots\right\}. \tag{15}$$

V ďalšom výklade budeme vychádzať z tohto tvaru WKB aproximácie.

2.2 WKB Ansatz pre vytvárajúcu funkciu $G_N(x)$

V našom prípade chceme WKB aproximáciu použiť pri riešení diferenčno-diferenciálnej rovnice (11). V rovnici (11) je člen $\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}x}\Big(G_N(x)\Big)$ násobený členom $\frac{1}{N}$, pričom uvažujeme $N \to \infty$. Ak teda označíme $\varepsilon = \frac{1}{N}$, platí $\varepsilon \to 0$ a teda platí predpoklad pre použitie WKB aproximácie: najvyššia derivácia je násobená malým perturbačným parametrom ε.

WKB Ansatz v tvare jedného exponenciálneho mocninového radu (15) pre vytvárajúcu funkciu $G_N(x)$ teda je

$$G_N(x) \approx \exp\left(NS_0(x) + S_1(x) + \frac{1}{N}S_2(x) + \frac{1}{N^2}S_3(x) + \dots\right). \tag{16}$$

Pokiaľ v rovnici (16) využijeme Taylorov rozvoj funkcií

$$\exp\left(\frac{1}{N}S_p(x)\right) \approx 1 + \frac{1}{N}S_p(x) + \frac{1}{2N^2}S_p(x)^2 + \frac{1}{6N^3}S_p(x)^3 + \mathcal{O}\left(S_p(x)^3\right), \tag{17}$$

ktorý platí pre veľké N, dostávame

$$G_N(x) \approx \exp\left(NS_0(x)\right)\ \exp\left(S_1(x)\right)\left[1 + \frac{1}{N}S_2(x) + \frac{1}{N^2}\left(\frac{S_2(x)^2}{2} + S_3(x)\right) + \dots\right], \tag{18}$$

čo možno zapísať aj ako

$$G_N(x) \approx \left[B(x)\right]^N A(N,x). \tag{19}$$

Zaviedli sme pritom označenia

$$B(x) = \exp\left(S_0(x)\right), \tag{20}$$

$$\begin{aligned} A(N,x) &= A_0(x) + \frac{1}{N}A_1(x) + \frac{1}{N^2}A_2(x) + \dots \\ &= \exp\left(S_1(x)\right) + \frac{1}{N}\exp\left(S_1(x)\right)S_2(x) + \frac{1}{N^2}\exp\left(S_1(x)\right)\left(\frac{S_2(x)^2}{2} + S_3(x)\right) + \dots \end{aligned}$$

$$= \exp\left(S_1(x)\right) + \mathcal{O}\left(\frac{1}{N}\right). \tag{21}$$

Poznamenajme, že nakoľko nás zaujíma prípad $N \to \infty$, členy obsahujúce mocniny $\frac{1}{N}$ sú v limite oproti prvému členu zanedbateľne malé, a preto ich nemusíme uvažovať. Tak dostávame

$$A_0(x) = \exp\left(S_1(x)\right). \tag{22}$$

Ďalej poznamenajme, že Ansatz (19) sa v literatúre [10] označuje ako tzv. „quasi-powers“ Ansatz. Vyššie sme ukázali, že „quasi-powers“ Ansatz je asymptoticky ekvivalentný WKB Ansatzu (16). „Quasi-powers“ tvar aproximácie bude užitočný neskôr pri určení parametrov.

Nateraz sa však vráťme k WKB Ansatzu (16) pre vytvárajúcu funkciu $G_N(x)$ a nájdime funkcie $S_0(x), S_1(x), S_2(x), \ldots$, ktoré vo vzťahu vystupujú. Derivovaním WKB Ansatzu pre $G_N(x)$ dostávame

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}x}G_N(x) = \left(NS_0'(x) + S_1(x) + \frac{1}{N}S_2'(x) + \ldots\right) G_N(x). \tag{23}$$

Dosadením WKB Ansatzu (16) pre $G_{N+1}(x)$ do ľavej strany a derivácie (23) do pravej strany diferenčno-diferenciálnej rovnice (11) z predošlej kapitoly dostaneme

$$\begin{aligned}
&\exp\left((N+1)S_0(x) + S_1(x) + \frac{1}{N+1}S_2(x) + \ldots\right) \\
&\quad = \frac{1}{N}(1-\lambda-\mu)x(x-1)\left(NS_0'(x) + S_1(x) + \frac{1}{N}S_2'(x) + \ldots\right) G_N(x) \\
&\qquad + \Big(1 + (x-1)\mu\Big) G_N(x).
\end{aligned} \tag{24}$$

Ľavú stranu rovnice (24) môžeme ďalej upravovať

$$\begin{aligned}
&\exp\left((N+1)S_0(x) + S_1(x) + \frac{1}{N+1}S_2(x) + \ldots\right) \\
&= G_N(x)\exp\left(S_0(x) + \left(\frac{1}{N+1} - \frac{1}{N}\right)S_2(x) + \ldots\right) \\
&= G_N(x)\exp\left(S_0(x) - \frac{1}{N(N+1)}S_2(x) + \ldots\right) \\
&\sim G_N(x)\exp\left(S_0(x)\right)\left(1 - \frac{1}{N^2}\left(1 - \frac{1}{N} + \ldots\right)S_2(x) + \ldots\right) \\
&\sim G_N(x)\exp\left(S_0(x)\right)\left(1 - \frac{1}{N^2}S_2(x) + \ldots\right).
\end{aligned} \tag{25}$$

Zavedieme označenie

$$K = 1 - \lambda - \mu, \tag{26}$$

ktoré budeme odteraz často používať v celom ďalšom výklade. Okrem toho na zjednodušenie odvodenia v tejto kapitole zavedieme funkciu $f(x) = Kx(x-1)$.

Po dosadení výrazu (25) za ľavú stranu rovnice (24), skrátení $G_N(x)$ a využití novozavedeného označenia sa rovnica zjednoduší na

$$\exp\left(S_0(x)\right)\left(1 - \frac{1}{N^2}S_2(x) + \dots\right) \tag{27}$$

$$= f(x)\left[S_0'(x) + \frac{1}{N}S_1'(x) + \frac{1}{N^2}S_2'(x) + \dots\right] + (1 + (x-1)\mu) \tag{28}$$

$$= \left[f(x)S_0'(x) + 1 + (x-1)\mu\right] + \frac{1}{N}f(x)S_1'(x) + \frac{1}{N^2}f(x)S_2'(x) + \dots. \tag{29}$$

Porovnaním členov rovnakých rádov podľa $\frac{1}{N}$ dostávame rovnice

$$\exp\left(S_0(x)\right) \stackrel{!}{=} f(x)S_0(x)' + 1 + (x-1)\mu, \tag{30}$$

$$S_1'(x) \stackrel{!}{=} 0 \quad \Longrightarrow \quad S_1(x) = \text{const.} \tag{31}$$

$$-\exp\left(S_0(x)\right)S_2(x) \stackrel{!}{=} f(x)S_2'(x). \tag{32}$$

$$\vdots$$

Pokiaľ v rovnici (30) pre nultý rád využijeme označenie z (20), t. j. $B(x) = \exp\left(S_0(x)\right)$, dostávame

$$B(x) = f(x)\frac{B'(x)}{B(x)} + 1 + (x-1)\mu. \tag{33}$$

Po vynásobení faktorom $\frac{1}{B(x)}$ môžeme túto rovnicu prepísať na tvar

$$1 = f(x)\frac{B'(x)}{B^2(x)} + \left[1 + (x-1)\mu\right]\frac{1}{B(x)}. \tag{34}$$

Ak teraz zavedieme substitúciu

$$y(x) = \frac{1}{B(x)}, \tag{35}$$

dostávame rovnicu pre vedúci rád

$$1 = f(x)(-y'(x)) + \left[1 + (x-1)\mu\right]y(x). \tag{36}$$

Po preusporiadaní členov a spätnom vyjadrení $f(x)$ dostávame rovnicu

$$(1 - \lambda - \mu)x(x-1)y'(x) - \left[1 + (x-1)\mu\right]y(x) + 1 = 0. \tag{37}$$

Na druhej strane, z porovnania pre prvý rád (31) dostávame použitím (22) výsledok

$$A_0(x) = \exp\left(S_1(x)\right) = \text{const.} \equiv A_0. \tag{38}$$

To znamená, že môžeme písať

$$G_N(x) \approx \frac{A_0}{[y(x)]^N}. \tag{39}$$

Pripomeňme, že z definičnej rovnice (7) pre generujúcu funkciu vyplýva $G_N(1) = 1$. V ďalšom výklade naviac ukážeme, že $y(1) = 1$. Ak je derivácia $y'(1)$ konečná, tento výsledok mimochodom vyplýva priamo z rovnice (37).

Porovnaním výsledkov pre $G_N(1)$ a $y(1)$ dostávame, že konštanta $A_0 = 1$ a preto

$$G_N(x) \approx \frac{1}{[y(x)]^N}. \tag{40}$$

Teda na určenie generujúcej funkcie stačí nájsť takú funkciu $y(x)$, ktorá spĺňa rovnicu (37). Riešenie hľadáme pre $x > 0$. Okrajové podmienky pre $x = 0$ a $x \to \infty$ určíme z pravdepodobnostných úvah v nasledujúcej podkapitole.

2.3 Okrajové podmienky pre y(x)

Okrajové podmienky pre riešenie $y(x)$ odvodíme pre najjednoduchší prípad, kedy platí $P_{N_0}(0) \neq 0$ a zároveň $P_{N_0}(N_0) \neq 0$. To je splnené napríklad pre model s počiatočnou populáciou veľkosti $N_0 = 1$ a symetrickým počiatočným rozdelením $\mathbb{P}_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$. Následne ukážeme, akým spôsobom možno okrajové podmienky odvodiť v zložitejších prípadoch, kedy platí $P_{N_0}(0) = 0$ alebo $P_{N_0}(N_0) = 0$.

2.3.1 Prípad $P_{N_0}(0) \neq 0$ a $P_{N_0}(N_0) \neq 0$

Začnime s okrajovou podmienkou pre $y(0)$. Z definície vytvárajúcej funkcie (7) s využitím vzťahu (4) pre $P_N(0)$ dostávame, že v prípade $P_{N_0}(0) \neq 0$ platí

$$G_N(0) = \sum_{m=0}^{N} P_N(m)0^m = P_N(0) = (1-\mu)^{N-N_0} P_{N_0}(0). \tag{41}$$

Porovnaním (41) a (40) pre $x = 0$ dostávame

$$(1-\mu)^{N-N_0} P_{N_0}(0) \approx \frac{1}{[y(0)]^N}. \tag{42}$$

Z toho dostávame asymptoticky pre $N \to \infty$ okrajovú podmienku pre $y(0)$ v tvare

$$y(0) = \left(\frac{(1-\mu)^{N_0}}{P_{N_0}(0)}\right)^{\frac{1}{N}} \frac{1}{1-\mu} \;\longrightarrow\; \frac{1}{1-\mu}. \tag{43}$$

Pozrime sa teraz na opačnú okrajovú podmienku pre $y(x)$ v prípade, že $x \to \infty$. Ak platí $P_{N_0}(N_0) \neq 0$, možno vytvárajúcu funkciu (7) s využitím (5) pre $x \to \infty$ aproximovať pomocou výrazu

$$G_N(x) \approx P_N(N)x^N = (1-\lambda)^{N-N_0} P_{N_0}(N_0)x^N. \tag{44}$$

Porovnaním (44) a (40) dostávame

$$\frac{P_{N_0}(N_0)}{(1-\lambda)^{N_0}} \left[(1-\lambda)x\right]^N \approx \frac{1}{[y(x)]^N}. \tag{45}$$

Z toho dostávame asymptoticky pre $N \to \infty$ okrajovú podmienku pre $y(x)$ v tvare

$$\lim_{x\to\infty} y(x) = \lim_{x\to\infty} \left(\frac{(1-\lambda)^{N_0}}{P_{N_0}(N_0)}\right)^{\frac{1}{N}} \frac{1}{(1-\lambda)x} \longrightarrow \frac{1}{(1-\lambda)x}. \tag{46}$$

2.3.2 Zložitejšie prípady

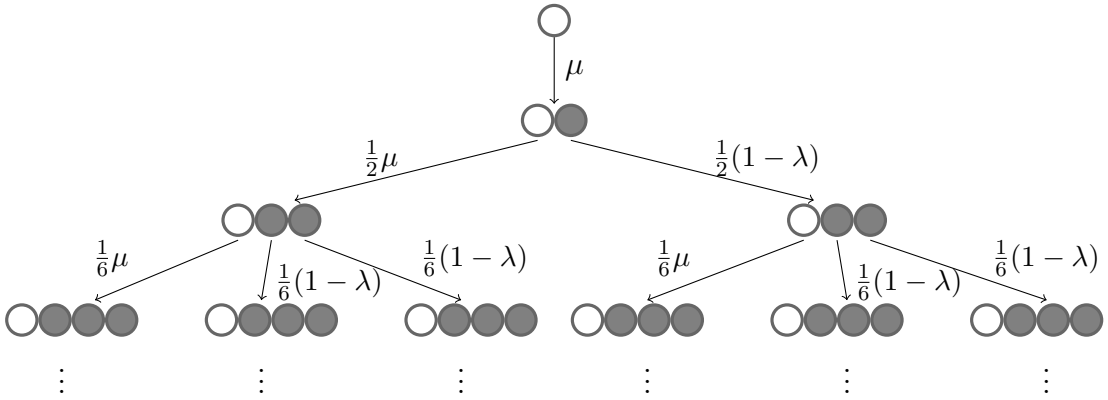
Okrajovú podmienku (43) pre $y(0)$ sme vyššie odvodili pre prípad, že platí $P_{N_0}(0) \neq 0$. Podobne okrajovú podmienku (46) pre $\lim_{x\to\infty} y(x)$ sme odvodili pre prípad, že platí $P_{N_0}(N_0) \neq 0$. Tvrdíme však, že uvedené okrajové podmienky (43) a (46) majú všeobecnú platnosť.

Uvažujme napríklad model s počiatočnou populáciou veľkosti $N_0 = 1$ a počiatočnou podmienkou $\mathbb{P}_1 = (1, 0)$, t. j. jedna senzitívna bunka na počiatku. V tomto prípade očividne platí $P_{N_0}(N_0) = 0$ a preto vyššie uvedený postup pre nájdenie okrajovej podmienky pre $\lim_{x\to\infty} y(x)$ nemožno použiť. Platí však $P_{N_0}(N_0 - 1) \neq 0$. Preto vytvárajúcu funkciu (7) možno pre $x \to \infty$ aproximovať

$$G_N(x) \approx P_N(N-1)x^{N-1}. \tag{47}$$

Hodnotu pravdepodobnosti $P_N(N-1)$, t. j. pravdepodobnosti, že z celkovej populácie veľkosti N je $N-1$ buniek rezistentných, pritom vieme jednoducho vyjadriť.

Nakoľko uvažujeme počiatočnú populáciu $N_0 = 1$, $m_0 = 0$, teda jedna senzitívna bunka na počiatku, je to pravdepodobnosť prípadu, že všetci potomkovia tejto jednej počiatočnej bunky budú rezistentní. Teda je to súčin pravdepodobností, že prvý potomok je rezistentný a pravdepodobnosti, že delená bunka vo všetkých ďalších deleniach bude mať zaručene rezistentného potomka. Tento proces je schematicky znázornený na Obr. 3.



Obr. 3: Ilustrácia výpočtu pravdepodobnosti $P_N(N-1)$ pri počiatočnej podmienke $N_0 = 1, m_0 = 0$. Biele guľôčky znázorňujú senzitívne bunky, čierne guľôčky znázorňujú rezistentné bunky.

Teda pravdepodobnosť $P_N(N-1)$ možno vyjadriť ako

$$P_N(N-1) = \frac{\mu}{1}\frac{\mu+(1-\lambda)}{2}\frac{\mu+2(1-\lambda)}{3}\frac{\mu+3(1-\lambda)}{4}\dots\frac{\mu+(N-2)(1-\lambda)}{N-1}, \tag{48}$$

resp. po úprave

$$P_N(N-1) = \frac{(1-\lambda)^{N-1}}{(N-1)!}\ \frac{\mu}{1-\lambda}\left(\frac{\mu}{1-\lambda}+1\right)\left(\frac{\mu}{1-\lambda}+2\right)\dots\left(\frac{\mu}{1-\lambda}+N-2\right). \tag{49}$$

V literatúre [29] sa *rastúca faktorialová mocnina* $x(x+1)(x+2)\dots(x+n-1)$ pre $n = 1, 2, 3, \dots$ značí sa ako $(x)_n$ a nazýva Pochhammerov symbol. Jeho asymptotický rozvoj pre $n \to \infty$ je podľa [29] nasledovný

$$(x)_n = \frac{\sqrt{2\pi}}{\Gamma(x)}\mathrm{e}^{-n}n^{x+n-\frac{1}{2}}\left(1+\mathcal{O}\left(\frac{1}{n}\right)\right), \qquad |n|\to\infty,\ |\mathrm{Arg}(a+n)|<\pi. \tag{50}$$

Označme v našom prípade ako Pochhammerov symbol výraz

$$\left(\frac{\mu}{1-\lambda}\right)_{N-1} := \frac{\mu}{1-\lambda}\left(\frac{\mu}{1-\lambda}+1\right)\left(\frac{\mu}{1-\lambda}+2\right)\dots\left(\frac{\mu}{1-\lambda}+N-2\right). \tag{51}$$

Potom asymptoticky pre $N \to \infty$ dostávame

$$\left(\frac{\mu}{1-\lambda}\right)_{N-1} = \frac{\sqrt{2\pi}}{\Gamma\left(\frac{\mu}{1-\lambda}\right)}\mathrm{e}^{-N+1}(N-1)^{\frac{\mu}{1-\lambda}+N-1-\frac{1}{2}}\left(1+\mathcal{O}\left(\frac{1}{n}\right)\right), \tag{52}$$

resp.

$$P_N(N-1) = \frac{(1-\lambda)^{N-1}}{(N-1)!}\frac{\sqrt{2\pi}}{\Gamma\left(\frac{\mu}{1-\lambda}\right)}\mathrm{e}^{-N+1}(N-1)^{\frac{\mu}{1-\lambda}+N-1-\frac{1}{2}}+\mathcal{O}\left(\frac{1}{n}\right), \tag{53}$$

čo vieme ďalej aproximovať.

Pomocou Stirlingovho vzorca na výpočet veľkých faktoriálov aproximujeme

$$(N-1)! = \sqrt{2\pi(N-1)}\left(\frac{N-1}{\mathrm{e}}\right)^{N-1} + \mathcal{O}\left(\frac{1}{n}\right). \tag{54}$$

Potom v lineárnej presnosti dostávame

$$P_N(N-1) \approx \frac{1}{\Gamma\left(\frac{\mu}{1-\lambda}\right)}(1-\lambda)^{N-1}(N-1)^{\frac{\mu}{1-\lambda}-1}. \tag{55}$$

Dosadením do (47) a využitím (40) dostávame

$$G_N(x) \approx \frac{1}{\Gamma\left(\frac{\mu}{1-\lambda}\right)}(N-1)^{\frac{\mu}{1-\lambda}-1}\left[(1-\lambda)x\right]^{N-1} \approx \frac{1}{y(x)^N}, \tag{56}$$

z čoho

$$y(x) \approx \left[\frac{\Gamma\left(\frac{\mu}{1-\lambda}\right)}{(N-1)^{\frac{\mu}{1-\lambda}-1}}\right]^{\frac{1}{N}} \times \left[\frac{1}{(1-\lambda)x}\right]^{\frac{N-1}{N}}. \tag{57}$$

Potom asymptoticky pre $N \to \infty$ platí

$$\lim_{x\to\infty} y(x) = \lim_{x\to\infty}\left[\frac{1-\lambda}{\mu}\right]^{\frac{1}{N}}\left[\frac{1}{\mathrm{e}^{\left(\frac{\mu}{1-\lambda}-1\right)\ln\left(\frac{N-1}{N}\right)}}\right]\frac{1}{(1-\lambda)x} \longrightarrow \frac{1}{(1-\lambda)x}, \tag{58}$$

kde sme využili aproximáciu Gamma funkcie okolo nuly v tvare

$$\Gamma(z) \approx \frac{1}{z} + \mathcal{O}(1). \tag{59}$$

To znamená, že výsledná okrajová podmienka (58) pre $\lim_{x\to\infty} y(x)$ je asymptoticky rovnaká ako podmienka (46) odvodená v jednoduchom prípade $P_{N_0}(N_0) \neq 0$.

Podobným spôsobom možno postupovať aj v prípade, že nie je splnená podmienka $P_{N_0}(0) \neq 0$. Uvažujme napríklad model s počiatočnou populáciou tvorenou jednou rezistentnou bunkou, t. j. $N_0 = 1$, $m_0 = 1$. Vytvárajúcu funkciu $G_N(x)$ možno v tomto prípade pre $x \to 0$ aproximovať

$$G_N(x) \approx P_N(1)x. \tag{60}$$

Nakoľko študujeme štrukturálne symetrický model, pravdepodobnosť $P_N(1)$ je po zámene mutačného a opravného koeficientu rovná pravdepodobnosti $P_N(N-1)$ danej rovnicou (55). To znamená

$$P_N(1) \approx \frac{1}{\Gamma\left(\frac{\lambda}{1-\mu}\right)}(1-\mu)^{N-1}(N-1)^{\frac{\lambda}{1-\mu}-1}. \tag{61}$$

Dosadením do (60) a využitím (40) dostávame

$$G_N(x) \approx \frac{1}{\Gamma\left(\frac{\lambda}{1-\mu}\right)}(1-\mu)^{N-1}(N-1)^{\frac{\lambda}{1-\mu}-1}\, x \approx \frac{1}{y(x)^N}, \tag{62}$$

z čoho asymptoticky pre $N \to \infty$ a malé x dostávame

$$y(x) = \left[\frac{1-\mu}{\lambda}\right]^{\frac{1}{N}} \left[\frac{(1-\mu)}{e^{\left(\frac{\lambda}{1-\mu}-1\right)\ln\left(\frac{N-1}{N}\right)}\, x}\right]^{\frac{1}{N}} \frac{1}{1-\mu} \longrightarrow \frac{1}{1-\mu}. \tag{63}$$

Teda výsledná okrajová podmienka (63) je asymptoticky zhodná s podmienkou (43) odvodenou v jednoduchom prípade $P_{N_0}(0) \neq 0$.

Na záver dodajme, že v prípade počiatočných podmienok, kedy buď $P_{N_0}(N_0 - k) = 0$ alebo $P_{N_0}(k) = 0$ pre $k = 0, 1, \ldots K$ nestačí ani vyššie uvedený postup a treba nájsť $P_{N_0}(N_0 - K - 1)$ resp. $P_{N_0}(K + 1)$, čo vyžaduje zložitejšie odvodzovacie postupy. Po tom, čo v podkapitole 2.5 odvodíme presné riešenie pre $y(x)$, však numericky overíme, že okrajové podmienky (43) a (46) majú všeobecnú platnosť.

2.4 Zovšeobecnený Ansatz

V časti 2.3.1 sme pre jednoduchý prípad, kedy $P_{N_0}(0) \neq 0$ a $P_{N_0}(N_0) \neq 0$ odvodili okrajové podmienky pre $y(x)$. V časti 2.3.2 sme naznačili, že odvodené výsledky budú platiť aj v zložitejších prípadoch. Poznamenajme však, že využitie aproximácie (40) v rovniciach (56) a (62) nebolo celkom korektné. Pokiaľ sa totiž pozrieme napríklad na aproximáciu (56), vidíme okrem mocniny v x navyše konštantu ako aj člen $(N-1)^{\frac{\mu}{1-\lambda}-1}$. Tieto členy však v aproximácii (40) nefigurujú. To nás motivuje uvažovať všeobecnejší návrh riešenia pre vytvárajúcu funkciu v tvare

$$G_N(x) \approx N^\rho R(x) \frac{1}{[y(x)]^N}. \tag{64}$$

Dosaďme nový Ansatz (64) do pôvodnej diferenčno-diferenciálnej rovnice (11) z prvej kapitoly. Dostávame rovnicu v tvare

$$\begin{aligned}
&(N+1)^\rho R(x) \frac{1}{[y(x)]^{N+1}} \\
&= \frac{N^\rho}{N} Kx(x-1) \left[R'(x) \frac{1}{[y(x)]^N} - NR(x) \frac{y'(x)}{[y(x)]^{N+1}}\right] + R(x) \frac{1}{[y(x)]^N} \left[1 + (x-1)\right],
\end{aligned} \tag{65}$$

ktorú môžeme upraviť na tvar

$$\left(1 + \frac{1}{N}\right)^\rho \frac{1}{y(x)} = \frac{1}{N} Kx(x+1) \frac{R'(x)}{R(x)} - Kx(x-1) \frac{y'(x)}{y(x)} + 1 + (x-1)\mu. \tag{66}$$

Prenásobením rovnice (66) funkciou $y(x)$, následným preusporiadaním členov rovnice a využitím aproximácie

$$\left(1 + \frac{1}{N}\right)^\rho \approx 1 + \frac{\rho}{N}, \tag{67}$$

ktorá platí pre $N \to \infty$, dostávame rovnicu v tvare

$$Kx(x-1)y'(x) - [1 + (x-1)\mu]\, y(x) + 1 + \frac{\rho}{N} = \frac{1}{N} Kx(x-1)\frac{R'(x)}{R(x)} y(x). \tag{68}$$

Pokiaľ nechceme meniť rovnicu (37) pre $y(x)$, dostávame rovnicu pre $R(x)$ v tvare

$$\rho = Kx(x-1)\frac{R'(x)}{R(x)} y(x), \tag{69}$$

ktorú riešime separáciou premenných

$$\frac{\rho}{K}\frac{\mathrm{d}x}{x(x-1)y(x)} = \frac{\mathrm{d}R(x)}{R(x)}, \tag{70}$$

$$\frac{\rho}{K}\int \frac{\mathrm{d}x}{x(x-1)y(x)} = \int \frac{\mathrm{d}R(x)}{R(x)} = \ln\left[R(x)\right] - C_0, \tag{71}$$

$$R(x) = C_1 \exp\left\{\frac{\rho}{K}\int \frac{\mathrm{d}x}{x(x-1)y(x)}\right\}. \tag{72}$$

Predpokladajme, že stále platí okrajová podmienka (46) pre $x \to \infty$. Potom musí platiť

$$\frac{1}{x(x-1)y(x)} \overset{!}{\approx} \frac{1}{x^2}(1-\lambda)x = \frac{1-\lambda}{x}, \tag{73}$$

$$\int \frac{\mathrm{d}x}{x(x-1)y(x)} \overset{!}{\approx} \int \frac{1-\lambda}{x}\mathrm{d}x = (1-\lambda)\ln x + C_2. \tag{74}$$

Dosadením do (72) dostávame, že ďalej musí platiť

$$R(x) = C_3 \exp\left\{\frac{\rho}{K}(1-\lambda)\ln x\right\} = C_3\; x^{\frac{\rho(1-\lambda)}{K}}. \tag{75}$$

Tvrdíme, že rozvoj (56) možno písať v tvare (64), kde

$$R(x) = \frac{1}{\Gamma\left(\frac{\mu}{1-\lambda}\right)}\frac{1}{(1-\lambda)x}. \tag{76}$$

Porovnaním s rovnicou (75) dostávame

$$C_3 = \frac{1}{\Gamma\left(\frac{\mu}{1-\lambda}\right)}\frac{1}{(1-\lambda)}, \tag{77}$$

$$\frac{\rho(1-\lambda)}{K} = -1. \tag{78}$$

Teda

$$\rho = -\frac{1-\lambda-\mu}{1-\lambda} = \frac{\mu}{1-\lambda} - 1. \tag{79}$$

Vidíme, že pre $x \to \infty$ sa rovnica (56) až na zámenu $N-1$ s N v základe skutočne zhoduje s Ansatzom (64) kde $R(x)$ je dané (76), ρ je dané (79) a okrajová podmienka je

(46). Nakoľko $N \to \infty$, najväčší člen binomického rozvoja výrazu $(N-1)^{\frac{\mu}{1-\lambda}-1}$ je práve $N^{\frac{\mu}{1-\lambda}-1}$, a preto zámena $N-1$ s N v základe nepredstavuje problém.

Poznamenajme ďalej, že voľbou hraníc $(0,1)$ sa stáva integrál (74) divergentným. Predpokladáme, že v okolí bodu $x=1$ do aproximácie vstupujú ďalšie členy a problém sa stáva tým pádom zložitejším. Uvedenou metódou sa k ďalším členom rozvoja dostať nevieme, a preto pri riešení tohto problému treba zvoliť inú metódu.

Nič to však nemení na tom, že vo všetkých prípadoch dostávame rovnicu pre $y(x)$ v tvare (37). Hľadanie riešenia uvedenej rovnice ako aj následne jeho asymptotického rozvoja je hlavným predmetom tejto kapitoly a sú mu venované nasledujúce časti.

2.5 Riešenie pre y(x)

Funkcia $y(x)$ má spĺňať rovnicu (37). Pri jej riešení uvažujeme $x > 0$, pričom rozlišujeme dva prípady, podľa toho, akú hodnotu nadobúda koeficient $K = 1-\lambda-\mu$.

I. V prípade, že platí $K = 0$, diferenciálna rovnica (37) sa zjednoduší na algebraickú rovnicu

$$-\left[1+(x-1)\mu\right] y(x) + 1 = 0, \tag{80}$$

ktorej riešením je

$$y(x) = \frac{1}{1-\mu+\mu x}. \tag{81}$$

Uvedomme si však, že ak $K = 0$, potom platí $\lambda = 1-\mu$. Vzhľadom na skúmaný model (pozri Obr. 1) teda nastáva situácia, kedy fenotyp potomka nezávisí od fenotypu materskej bunky. Inými slovami, pravdepodobnosť toho, že potomok je senzitívny (alebo rezistentný) je rovnaká v prípade, že materská bunka je senzitívna, ako v prípade, že materská bunka je rezistentná.

Tento prípad teda vedie k binomickému rozdeleniu, ktoré opisuje počet úspechov z N nezávislých experimentov, pričom každý experiment má len dva možné výsledky: úspech, ktorý nastane s pravdepodobnosťou p, alebo neúspech, ktorý nastane s pravdepodobnosťou $1-p$. Vytvárajúca funkcia binomického rozdelenia je potom definovaná ako

$$G_N(x) = (1-p+px)^N. \tag{82}$$

V našom prípade pod experimentom rozumieme zrod jednej bunky a pod úspechom rozumieme, že nová bunka je rezistentná. Potom pravdepodobnosť úspechu pri raste po-

pulácie je v každom kroku konštantne rovná μ a pravdepodobnosť neúspechu je rovná $1-\mu$. Vytvárajúca funkcia má potom tvar

$$G_N(x) = (1-\mu+\mu x)^N. \tag{83}$$

Teda v tomto špeciálnom prípade platí vo vzťahu (40) rovnosť, pričom riešenie $y(x)$ je dané (81).

II. V prípade, že platí $K \neq 0$, riešime lineárnu diferenciálnu rovnicu prvého rádu (37) v obvyklým spôsobom. To znamená, že rovnicu najprv upravíme na tvar

$$y'(x) + p(x)y(x) = q(x), \tag{84}$$

kde

$$p(x) = -\frac{1+(x-1)\mu}{Kx(x-1)}, \tag{85}$$

$$q(x) = -\frac{1}{Kx(x-1)}. \tag{86}$$

Rovnicu (84) následne prenásobíme členom $I(x) = \mathrm{e}^{\int p(x)\mathrm{d}x}$, pričom

$$\int p(x)\mathrm{d}x = -\frac{1}{K}\int \frac{1+(x-1)\mu}{x(x-1)}\mathrm{d}x = -\frac{1}{K}\int \frac{(x-1)(\mu-1)+x}{x(x-1)}\mathrm{d}x \tag{87}$$

$$= -\frac{1}{K}\int \frac{(\mu-1)}{x}\mathrm{d}x + \int \frac{\mathrm{d}x}{x-1} = -\frac{1}{K}\left[(\mu-1)\ln x + \ln|x-1|\right] + C_4, \tag{88}$$

$$I(x) = \mathrm{e}^{\int p(x)\mathrm{d}x} = C_5\mathrm{e}^{-\frac{1}{K}[(\mu-1)\ln x + \ln|x-1|]} = C_5\left(\frac{x^{\mu-1}}{|x-1|}\right)^{\frac{1}{K}}. \tag{89}$$

Dostávame

$$I(x)y'(x) + I(x)p(x)y(x) = I(x)q(x), \tag{90}$$

$$I(x)y'(x) + I'(x)y(x) = I(x)q(x). \tag{91}$$

Integrovaním vyššie uvedenej rovnice dostaneme

$$\int (y(x)I(x))'\mathrm{d}x = \int I(x)q(x)\mathrm{d}x, \tag{92}$$

$$y(x) = \frac{1}{I(x)}\left[\int I(x)q(x)\mathrm{d}x + C_6\right], \tag{93}$$

resp. po dosadení

$$y(x) = \frac{1}{K}\left(\frac{|x-1|}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}}\left[\int \frac{x^{\frac{\mu-1}{K}}}{x(1-x)|1-x|^{\frac{1}{K}}}\mathrm{d}x + C_6\right], \tag{94}$$

$$y(x) = \frac{1}{K}\left(\frac{|x-1|}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}}\left[\int \frac{x^{\frac{\lambda}{K}}}{|1-x|^{\frac{1}{K}+1}\,\operatorname{sgn}(1-x)}\mathrm{d}x + C_6\right], \tag{95}$$

$$y(x) = \frac{1}{K}\left(\frac{|1-x|}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}}\int_D^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{|1-t|^{\frac{1}{K}+1}\,\operatorname{sgn}(1-t)}\mathrm{d}t. \tag{96}$$

Potrebujeme ešte určiť konštantu D vystupujúcu v dolnej hranici integrálu v riešení (96). Nakoľko však v riešení vystupuje absolútna hodnota, konštantu D budeme hľadať zvlášť pre prípad $x \in (0,1)$ a zvlášť pre prípad $x > 1$. Naviac, hodnota D závisí od znamienka konštanty K.

2.5.1 Prípad $x \in (0,1)$

V prvom rade si uvedomme, že pre $x \in (0,1)$ sa výraz (96) zjednoduší na

$$y(x) = \frac{1}{K}\left(\frac{1-x}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}}\int_D^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t. \tag{97}$$

Uvažujme najprv $K > 0$. Náš odhad je, že potom $D = 0$. Tento tip ľahko overíme použitím okrajovej podmienky (43) pre $y(0)$. Ak by bol odhad $D = 0$ správny, muselo by totiž platiť

$$\lim_{x\to 0}\ \frac{1}{K}\left(\frac{1-x}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}}\int_0^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t \overset{!}{=} \frac{1}{1-\mu}. \tag{98}$$

Overme to výpočtom

$$\lim_{x\to 0}\ \frac{1}{K}\left(\frac{1-x}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}}\int_0^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t \tag{99}$$

$$\approx \lim_{x\to 0}\ \frac{1}{K}\frac{1}{x^{\frac{1-\mu}{K}}}\int_0^x t^{\frac{\lambda}{K}}\mathrm{d}t = \lim_{x\to 0}\ \frac{1}{K}\frac{1}{x^{\frac{1-\mu}{K}}}\left[\frac{t^{\frac{\lambda}{K}+1}}{\frac{\lambda}{K}+1}\right]_0^x = \lim_{x\to 0}\ \frac{1}{\lambda+K}\frac{x^{\frac{\lambda+K}{K}}}{x^{\frac{1-\mu}{K}}} = \frac{1}{1-\mu}. \tag{100}$$

Teda presné riešenie rovnice (37) je pre $x \in (0,1)$ a $K > 0$ dané vzťahom

$$y(x) = \frac{1}{K}\left(\frac{1-x}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}}\int_0^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t. \tag{101}$$

Z predošlého výkladu nám ostáva povinnosť overenia platnosti vzťahu $\lim_{x\to 1^-} = 1$. Skontrolujme to výpočtom

$$\lim_{x\to 1^-}\ \frac{1}{K}\left(\frac{1-x}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}}\int_0^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t \tag{102}$$

$$\approx \lim_{x\to 1^-}\ \frac{(1-x)^{\frac{1}{K}}}{K}\int_0^x \frac{1}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t = \lim_{x\to 1^-}\ \frac{(1-x)^{\frac{1}{K}}}{K}\int_{1-x}^1 \frac{1}{s^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}s \tag{103}$$

$$= \lim_{x\to 1^-} \frac{(1-x)^{\frac{1}{K}}}{K} \left[\frac{s^{-\frac{1}{K}}}{-\frac{1}{K}}\right]_{1-x}^{1} = \lim_{x\to 1^-} (1-x)^{\frac{1}{K}} \left[(1-x)^{-\frac{1}{K}} - 1\right] = 1. \tag{104}$$

V prípade, že $K < 0$, je náš odhad pre konštantu $D = 1$. Náš tip opäť overíme použitím okrajovej podmienky (43) pre $y(0)$. Počítajme preto limitu

$$\lim_{x\to 0} -\frac{1}{K}\left(\frac{1-x}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_x^1 \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t \tag{105}$$

$$\approx \lim_{x\to 0} -\frac{1}{K}\frac{1}{x^{\frac{1-\mu}{K}}} \int_x^1 t^{\frac{\lambda}{K}}\mathrm{d}t = \lim_{x\to 0} -\frac{1}{K}\frac{1}{x^{\frac{1-\mu}{K}}} \left[\frac{t^{\frac{\lambda}{K}+1}}{\frac{\lambda}{K}+1}\right]_x^1 = \lim_{x\to 0} \frac{1}{\lambda+K}\frac{x^{\frac{\lambda+K}{K}}}{x^{\frac{1-\mu}{K}}} = \frac{1}{1-\mu}. \tag{106}$$

Týmto sme ukázali, že okrajová podmienka (43) je splnená. Preto presné riešenie rovnice (37) je pre $x \in (0,1)$ a $K < 0$ dané vzťahom

$$y(x) = -\frac{1}{K}\left(\frac{1-x}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_x^1 \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t. \tag{107}$$

Opäť overme, že platí $\lim_{x\to 1^-} = 1$ pomocou výpočtu

$$\lim_{x\to 1^-} -\frac{1}{K}\left(\frac{1-x}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_x^1 \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t \tag{108}$$

$$\approx \lim_{x\to 1^-} -\frac{(1-x)^{\frac{1}{K}}}{K} \int_x^1 \frac{1}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t = \lim_{x\to 1^-} -\frac{(1-x)^{\frac{1}{K}}}{K} \int_0^{1-x} \frac{1}{s^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}s \tag{109}$$

$$= \lim_{x\to 1^-} -\frac{(1-x)^{\frac{1}{K}}}{K} \left[\frac{s^{-\frac{1}{K}}}{-\frac{1}{K}}\right]_0^{1-x} = \lim_{x\to 1^-} (1-x)^{\frac{1}{K}}(1-x)^{-\frac{1}{K}} = 1. \tag{110}$$

2.5.2 Prípad $x > 1$

V prípade, že $x > 1$, je situácia mierne zložitejšia. Keby bola konštanta $D \geq 1$, rovnica (96) pre $x > 1$ nadobudne tvar

$$y(x) = -\frac{1}{K}\left(\frac{x-1}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_D^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t, \tag{111}$$

resp. po vymenení hraníc integrálu tvar

$$y(x) = \frac{1}{K}\left(\frac{x-1}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_x^D \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t. \tag{112}$$

Na druhej strane, keby $D < 1$, výraz (96) sa pre $x > 1$ zmení na

$$y(x) = \frac{1}{K}\left(\frac{x-1}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \left[\int_D^1 \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(1-t)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t + \int_1^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t\right]. \tag{113}$$

Opäť ako prvý uvažujme prípad $K > 0$. Náš tip na konštantu D je v tomto prípade $D = \infty$. Na overenie tentokrát použijeme opačnú okrajovú podmienku (58) pre $x \to \infty$. Ak by bol odhad $D = \infty$ správny, muselo by platiť

$$\lim_{x\to\infty} \frac{1}{K}\left(\frac{x-1}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_x^\infty \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t \stackrel{!}{=} \frac{1}{(1-\lambda)x}. \tag{114}$$

Platnosť vyššie uvedeného limitného vzťahu však vieme overiť jednoduchým výpočtom

$$\lim_{x\to\infty} \frac{1}{K}\left(\frac{x-1}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_x^\infty \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t \tag{115}$$

$$\approx \lim_{x\to\infty} \frac{1}{K}\left(\frac{x}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_x^\infty \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{t^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t = \lim_{x\to\infty} \frac{1}{K}x^{\frac{\mu}{K}}\left[\frac{t^{\frac{\lambda-1}{K}}}{\frac{\lambda-1}{K}}\right]_x^\infty \tag{116}$$

$$= \lim_{x\to\infty} \frac{1}{\lambda-1}\left(-x^{\frac{\mu+\lambda-1}{K}}\right) = \frac{1}{(1-\lambda)x}. \tag{117}$$

Teda presné riešenie rovnice (37) je pre $x > 1$ a $K > 0$ dané vzťahom

$$y(x) = \frac{1}{K}\left(\frac{x-1}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_x^\infty \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t. \tag{118}$$

Aj v tomto prípade naviac overme, že platí $\lim_{x\to 1^+} = 1$. Naozaj:

$$\lim_{x\to 1^+} \frac{1}{K}\left(\frac{x-1}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_x^\infty \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t \tag{119}$$

$$\approx \lim_{x\to 1^+} \frac{(x-1)^{\frac{1}{K}}}{K} \int_x^\infty \frac{1}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t = \lim_{x\to 1^+} \frac{(x-1)^{\frac{1}{K}}}{K} \int_{x-1}^\infty \frac{1}{s^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}s \tag{120}$$

$$= \lim_{x\to 1^+} \frac{(x-1)^{\frac{1}{K}}}{K}\left[\frac{s^{-\frac{1}{K}}}{-\frac{1}{K}}\right]_{x-1}^\infty = \lim_{x\to 1^+} (x-1)^{\frac{1}{K}}(x-1)^{-\frac{1}{K}} = 1. \tag{121}$$

V prípade, že $K < 0$, odhadujeme, že treba voliť konštantu $D = 1$. Tento tip znovu overíme pomocou okrajovej podmienky (58) pre $x \to \infty$. Počítajme preto limitu

$$\lim_{x\to\infty} -\frac{1}{K}\left(\frac{x-1}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_1^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t \tag{122}$$

$$\approx \lim_{x\to\infty} -\frac{1}{K}\left(\frac{x}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_1^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{t^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t = \lim_{x\to\infty} -\frac{1}{K}x^{\frac{\mu}{K}}\left[\frac{t^{\frac{\lambda-1}{K}}}{\frac{\lambda-1}{K}}\right]_1^x \tag{123}$$

$$= \lim_{x\to\infty} -\frac{x^{\frac{\mu}{K}}}{1-\lambda}\left(x^{\frac{\lambda-1}{K}} - 1\right) = \frac{1}{(1-\lambda)x}. \tag{124}$$

Teda riešenie rovnice (37) má pre $x > 1$ a $K < 0$ tvar

$$y(x) = -\frac{1}{K}\left(\frac{x-1}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_1^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t. \tag{125}$$

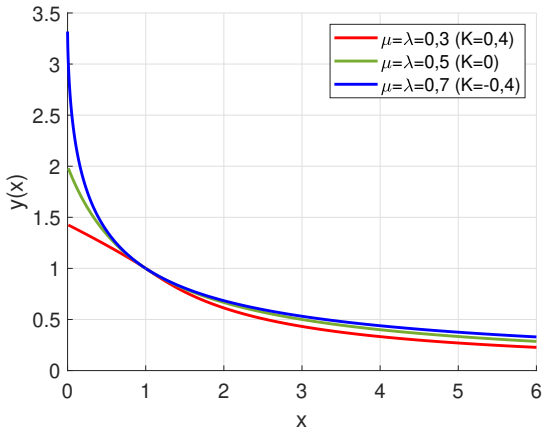
Rovnako ako v predošlých prípadoch, aj teraz overme, že platí $\lim_{x\to 1^+} = 1$. Počítajme

$$\lim_{x\to 1^+} -\frac{1}{K}\left(\frac{x-1}{x^{1-\mu}}\right)^{\frac{1}{K}} \int_1^x \frac{t^{\frac{\lambda}{K}}}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t \tag{126}$$

$$\approx \lim_{x\to 1^+} -\frac{(x-1)^{\frac{1}{K}}}{K} \int_1^x \frac{1}{(t-1)^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}t = \lim_{x\to 1^+} -\frac{(x-1)^{\frac{1}{K}}}{K} \int_0^{x-1} \frac{1}{s^{\frac{1}{K}+1}}\mathrm{d}s \tag{127}$$

$$= \lim_{x\to 1^+} -\frac{(x-1)^{\frac{1}{K}}}{K} \left[\frac{s^{-\frac{1}{K}}}{-\frac{1}{K}}\right]_0^{x-1} = \lim_{x\to 1^+} (x-1)^{\frac{1}{K}}(x-1)^{-\frac{1}{K}} = 1. \tag{128}$$

Na Obr. 4 je znázornený priebeh funkcie $y(x)$ pre tri rôzne hodnoty K. Červenou krivkou je znázornené riešenie pre voľbu parametrov $\mu = \lambda = 0{,}3$, t. j. pre $K = 0{,}4 > 0$. Konkrétne, pre $x \in (0,1)$ to je riešenie (101) a pre $x > 1$ zase (118). Zelená krivka predstavuje špeciálne jednoduché riešenie (81) pre prípad $\mu = \lambda = 0{,}5$, t. j. pre $K = 0$. Modrou krivkou je znázornené riešenie pre prípad $\mu = \lambda = 0{,}7$, t. j. pre $K = -0{,}4 < 0$. Konkrétne, ide o riešenie (107) pre $x \in (0,1)$ a o riešenie (125) pre $x > 1$.



Obr. 4: Riešenie $y(x)$ rovnice (37) pre rôzne hodnoty K.

Obr. 4 potvrdzuje, že analytické výpočty limít $\lim_{x\to 1} y(x)$ uvedené vyššie boli správne a skutočne pre funkciu $y(x)$ platí $y(1) = 1$. Teda aproximácia (40) generujúcej funkcie v časti 2.2 je korektná. V nasledujúcej podkapitole budeme hľadať rozvoj nájdeného riešenia pre $y(x)$ v okolí bodu $x = 1$.

2.6 Asymptotický rozvoj $y(x)$ v okolí bodu $x = 1$

Cieľom tejto podkapitoly je nájsť asymptotický rozvoj presného riešenia diferenčno-diferenciálnej rovnice pre vedúci rád (11) okolo $x = 1$.

Zaveďme označenie

$$a = \frac{\lambda}{K}, \tag{129}$$

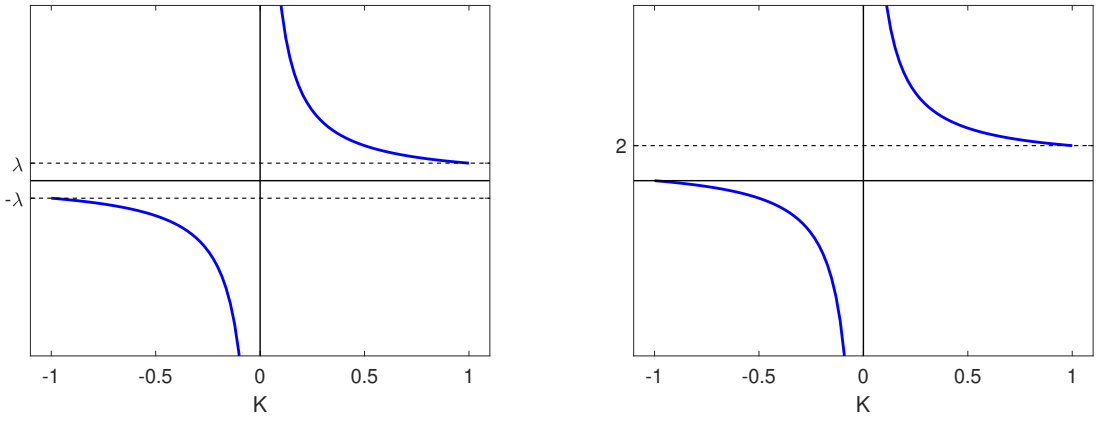
$$b = \frac{1+K}{K} = 1 + \frac{1}{K}. \tag{130}$$

Pripomeňme tiež, že $K = 1 - \lambda - \mu$, pričom $0 \leq \mu \leq 1$ ako aj $0 \leq \lambda \leq 1$. Teda pre K platí ohraničenie $-1 \leq K \leq 1$. Pre K z daného intervalu je potom dôležité uvedomiť si, aké hodnoty môžu nadobúdať výrazy a a b. Platí

$$K \in [-1, 0) \implies a \in (-\infty, -\lambda], \quad b \in (-\infty, 0], \tag{131}$$

$$K \in (0, 1] \implies a \in [\lambda, \infty), \quad b \in [2, \infty). \tag{132}$$

Obor hodnôt výrazov a a b je znázornený na Obr. 5.



(a) Obor hodnôt výrazu $a = \frac{\lambda}{K}$.

(b) Obor hodnôt výrazu $b = 1 + \frac{1}{K}$.

Obr. 5: Obor hodnôt výrazov označených ako a resp. b.

Rozvoj riešenia $y(x)$ budeme hľadať osobitne pre prípad $x \in (0, 1)$, t. j. pre $x \to 1^-$ a osobitne pre prípad $x > 1$, t. j. $x \to 1^+$. Obmedzíme sa pritom na prípad $K > 0$.

2.6.1 Prípad $x \in (0, 1)$

Začnime s hľadaním asymptotického rozvoja pre $x \to 1^-$. To znamená, že budeme aproximovať riešenie dané rovnicou (101). Po označení $\delta = 1 - x$ a substitúcii $s = 1 - t$ dostávame pre $\delta \to 0$ riešenie

$$y(\delta) = \frac{1}{K} \frac{\delta^{\frac{1}{K}}}{(1-\delta)^{\frac{1-\mu}{K}}} \int_\delta^1 \frac{(1-s)^a}{s^b} \mathrm{d}s. \tag{133}$$

Označme

$$I = \int_{\delta}^{1} \frac{(1-s)^a}{s^b} \mathrm{d}s. \tag{134}$$

Naším cieľom teraz je čo najpresnejšie určiť, čomu sa rovná takto definovaný integrál I pre malé hodnoty δ. Keďže priamo $\delta = 0$ do hranice integrálu dosadiť nemôžeme (pretože takýto integrál vďaka mocnine b v menovateli diverguje), budeme postupovať iným spôsobom.

Jednou možnosťou je riešiť integrál I analyticky rozdelením na dva integrály, využitím Taylorovho rozvoja a ďalších aproximácií. Tento postup je pomerne zdĺhavý a vedie k menej presnému výsledku. Výsledok totiž obsahuje integrál, ktorý musíme počítať numericky. Analytický postup riešenia integrálu I uvádzame v prílohe A.2.

Druhou možnosťou je riešiť integrál I pomocou matematického softvéru *Mathematica*. Zvoľme tento spôsob. Výstup programu je uvedený v prílohe A.1. Dostávame riešenie integrálu I vyjadrené pomocou neúplnej Beta funkcie v tvare

$$I = \int_{\delta}^{1} \frac{(1-s)^a}{s^b} \mathrm{d}s = -B(\delta, 1-b, 1+a) + \frac{\Gamma(1+a)\Gamma(1-b)}{\Gamma(2+a-b)}, \tag{135}$$

ktoré platí za podmienok $0 < \delta < 1$ a $a > -1$. Poznamenajme, že prvá podmienka je pre $x \in (0,1)$ splnená. Naviac, nakoľko sme sa obmedzili na prípad $K > 0$, z Obr. 5a vidíme, že platí $a > \lambda > 0$. Teda aj druhá podmienka je splnená.

Rozvoj riešenia (135) podľa sofvéru Mathematica potom je

$$I = \int_{\delta}^{1} \frac{(1-s)^a}{s^b} \mathrm{d}s \approx \frac{\Gamma(1+a)\Gamma(1-b)}{\Gamma(2+a-b)} + \frac{1}{\delta^b}\left[\frac{\delta}{b-1} - \frac{a\delta^2}{b-2} + \frac{a(a-1)\delta^3}{2(b-3)} + \dots\right]. \tag{136}$$

Označením konštanty

$$C = \frac{\Gamma(1+a)\Gamma(1-b)}{\Gamma(2+a-b)} = \frac{\Gamma\left(\frac{1-\mu}{1-\lambda-\mu}\right)\Gamma\left(\frac{-1}{1-\lambda-\mu}\right)}{\Gamma\left(\frac{-\mu}{1-\lambda-\mu}\right)} = B\left(\frac{1-\mu}{1-\lambda-\mu}, \frac{-1}{1-\lambda-\mu}\right) \tag{137}$$

a následným dosadením rozvoja (136) do (133) dostávame aproximáciu $y(\delta)$ pre $\delta \to 0$ do druhého rádu v tvare

$$y(\delta) = \frac{1}{K}\frac{\delta^{\frac{1}{K}}}{(1-\delta)^{\frac{1-\mu}{K}}}\left[C + \frac{1}{\delta^{\frac{1}{K}}}\left[\frac{1}{b-1} - \frac{a\delta}{b-2} + \frac{a(a-1)\delta^2}{2(b-3)} + \dots\right]\right], \tag{138}$$

$$y(\delta) = \frac{1}{K}\frac{1}{(1-\delta)^{\frac{1-\mu}{K}}}\left[C\delta^{\frac{1}{K}} + \frac{1}{b-1} - \frac{a\delta}{b-2} + \frac{a(a-1)\delta^2}{2(b-3)} + \dots\right], \tag{139}$$

$$y(\delta) = \frac{1}{(1-\delta)^{\frac{1-\mu}{K}}}\left[1 - \frac{a}{K(b-2)}\delta + \frac{C}{K}\delta^{\frac{1}{K}} + \frac{a(a-1)}{2K(b-3)}\delta^2 + \dots\right]. \tag{140}$$

Využitím Taylorovho rozvoja výrazu

$$\frac{1}{(1-\delta)^{\frac{1-\mu}{K}}} = 1 + \frac{1-\mu}{K}\delta + \frac{1}{2}\left(\frac{1-\mu}{K}\right)\left(\frac{1-\mu+K}{K}\right)\delta^2 + \mathcal{O}(\delta^3), \tag{141}$$

ktorý platí pre $\delta \to 0$, dostávame

$$y(\delta) = \left[1 + \frac{1-\mu}{K}\delta + \frac{1}{2}\left(\frac{1-\mu}{K}\right)\left(\frac{1-\mu+K}{K}\right)\delta^2 + \mathcal{O}(\delta^3)\right] \tag{142}$$

$$\times \left[1 - \frac{a}{K(b-2)}\delta + \frac{C}{K}\delta^{\frac{1}{K}} + \frac{a(a-1)}{2K(b-3)}\delta^2 + \dots\right], \tag{143}$$

čo sa dá napísať ako

$$y(\delta) = 1 + \left(-\frac{a}{K(b-2)} + \frac{1-\mu}{K}\right)\delta \tag{144}$$

$$+ \left(\frac{a(a-1)}{2K(b-3)} - \frac{1-\mu}{K}\frac{a}{K(b-2)} + \frac{1}{2}\frac{1-\mu}{K}\frac{1-\mu+K}{K}\right)\delta^2 + \frac{M}{K}\delta^{\frac{1}{K}} + \dots. \tag{145}$$

Nakoniec teda dostávame rozvoj funkcie $y(\delta)$ pre malé hodnoty δ do druhého rádu v tvare

$$y(\delta) = 1 + \frac{\mu}{\lambda+\mu}\delta + \frac{\mu\,(\lambda+2\mu-1)}{(\lambda+\mu)(2\lambda+2\mu-1)}\delta^2 + \frac{C}{K}\delta^{\frac{1}{K}} + \dots \tag{146}$$

V uvedenom rozvoji vystupujú celočíselné mocniny $\delta^0, \delta^1, \delta^2, \dots, \delta^n, \dots$, ale aj anomálne mocniny $\delta^{\frac{1}{K}}, \delta^{\frac{1}{K}+1}, \dots, \delta^{\frac{1}{K}+n}, \dots$. Pre náš účel je dostatočné uvažovať najväčšie tri členy rozvoja. V závislosti od hodnoty K to budú buď členy $\delta^0, \delta^1, \delta^2$ (pre $-1 < K < \frac{1}{2}$), alebo členy $\delta^0, \delta^1, \delta^{\frac{1}{K}}$ (pre $\frac{1}{2} < K < 1$).

Po spätnej substitúcii do premennej x a zavedením označenia

$$R = \frac{\mu}{\lambda+\mu}, \tag{147}$$

$$S = \frac{\mu\,(\lambda+2\mu-1)}{(\lambda+\mu)(2\lambda+2\mu-1)}, \tag{148}$$

$$T = \frac{C}{K}, \tag{149}$$

dostávame rozvoj v premennej x v tvare

$$y(x) = 1 + R(1-x) + S(1-x)^2 + T(1-x)^{\frac{1}{K}} + \dots. \tag{150}$$

2.6.2 Prípad $x > 1$

Pozrime sa teraz na asymptotický rozvoj pre $x \to 1^+$. V tomto prípade budeme aproximovať riešenie dané rovnicou (118). Po označení $\delta = x - 1$ a substitúcii $s = t - 1$

dostávame pre $\delta \to 0$ riešenie

$$y(\delta) = \frac{1}{K} \frac{\delta^{\frac{1}{K}}}{(1+\delta)^{\frac{1-\mu}{K}}} \int_{\delta}^{\infty} \frac{(1+s)^a}{s^b} \mathrm{d}s. \tag{151}$$

Podobne ako v predošlom prípade, naším cieľom opäť je určiť, čomu sa rovná integrál

$$I' = \int_{\delta}^{\infty} \frac{(1+s)^a}{s^b} \mathrm{d}s \tag{152}$$

pre hodnoty $\delta \to 0$. Znovu na to využijeme softvér *Mathematica*, pričom výstup je uvedený v prílohe A.1. Dostávame riešenie integrálu I' vyjadrené pomocou neúplnej Beta funkcie v tvare

$$I' = \int_{\delta}^{\infty} \frac{(1+s)^a}{s^b} \mathrm{d}s = -(-1)^{a-b} B\left(-\frac{1}{\delta}, b-a-1, 1-a\right), \tag{153}$$

ktoré platí za podmienok $a-b<-1$ a $\delta>0$. Poznamenajme, že podmienka $a-b<-1$ je ekvivalentná podmienke $\lambda<1$, ktorá je splnená z definície. Podobne, pre $x>1$ je splnená aj druhá podmienka $\delta>0$.

Rozvoj riešenia (153) podľa softvéru Mathematica potom je

$$I' = \int_{\delta}^{\infty} \frac{(1+s)^a}{s^b} \mathrm{d}s \approx \frac{\Gamma(1-b)\Gamma(b-a-1)}{\Gamma(-a)} + \frac{1}{\delta^b}\left[\frac{\delta}{b-1} + \frac{a\delta^2}{b-2} + \frac{a(a-1)\delta^3}{2(b-3)} + \dots\right]. \tag{154}$$

Označením konštanty

$$C' = \frac{\Gamma(1-b)\Gamma(b-a-1)}{\Gamma(-a)} = \frac{\Gamma\left(\frac{-1}{1-\lambda-\mu}\right)\Gamma\left(\frac{1-\lambda}{1-\lambda-\mu}\right)}{\Gamma\left(\frac{-\lambda}{1-\lambda-\mu}\right)} = B\left(\frac{-1}{1-\lambda-\mu}, \frac{1-\lambda}{1-\lambda-\mu}\right) \tag{155}$$

a následným dosadením rozvoja (154) do (151) dostávame

$$y(\delta) = \frac{1}{K} \frac{1}{(1+\delta)^{\frac{1-\mu}{K}}} \left[C'\delta^{\frac{1}{K}} + \frac{1}{b-1} + \frac{a\delta}{b-2} + \frac{a(a-1)\delta^2}{2(b-3)} + \dots\right]. \tag{156}$$

Využitím Taylorovho rozvoja (141) dostávame

$$y(\delta) = \left[1 - \frac{1-\mu}{K}\delta + \frac{1}{2}\frac{1-\mu}{K}\frac{1-\mu+K}{K}\delta^2 + \mathcal{O}(\delta^3)\right] \tag{157}$$

$$\times \left[1 + \frac{a}{K(b-2)}\delta + \frac{C'}{K}\delta^{\frac{1}{K}} + \frac{a(a-1)}{2K(b-3)}\delta^2 + \dots\right]. \tag{158}$$

Po úprave dostávame vzťah

$$y(\delta) = 1 - \frac{\mu}{\lambda+\mu}\delta + \frac{\mu\,(\lambda+2\mu-1)}{(\lambda+\mu)(2\lambda+2\mu-1)}\delta^2 + \frac{C'}{K}\delta^{\frac{1}{K}} + \dots. \tag{159}$$

Po spätnej substitúcii do premennej x a využitím značenia z predošlej časti ako aj označenia $T' = C'/K$ dostávame vzťah

$$y(x) = 1 - R(x-1) + S(x-1)^2 + T'(x-1)^{\frac{1}{K}} + \dots, \tag{160}$$

$$y(x) = 1 + R(1-x) + S(1-x)^2 + T'(x-1)^{\frac{1}{K}} + \dots. \tag{161}$$

Porovnajme teraz rozvoj (150), ktorý platí pre $x \to 1^-$ s rozvojom (161), ktorý platí pre $x \to 1^+$. Vidíme, že rozvoje sa líšia iba v poslednom uvedenom člene. Kým v prvom prípade je to člen $T(1-x)^{\frac{1}{K}}$, pre druhý prípad to je člen $T'(x-1)^{\frac{1}{K}}$. Teda rozvoje vo všeobecnosti rovnaké nie sú. V špeciálnom prípade, kedy $\mu = \lambda$, však platí $C = C'$ (a teda aj $T = T'$) o čom sa dá rýchlo presvedčiť dosadením $a = \frac{\mu}{1-2\mu}$, $b = 1 + \frac{1}{1-2\mu}$ do (137) a (155) a ich porovnaním.

Asymptotický rozvoj riešenia $y(x)$ bude dôležitý pri odvodzovaní aproximácií rozdelenia $P_N(m)$, čo je obsahom nasledujúcej kapitoly. Predtým ako sa k tomu dostaneme, je zaujímavé pozrieť sa na porovnanie rozvojov nájdených v tejto podkapitole okolo bodu $x = 1$ s presným riešením z podkapitoly 2.5.

2.7 Porovnanie riešenia $y(x)$ s jeho asymptotickým rozvojom okolo bodu $x = 1$

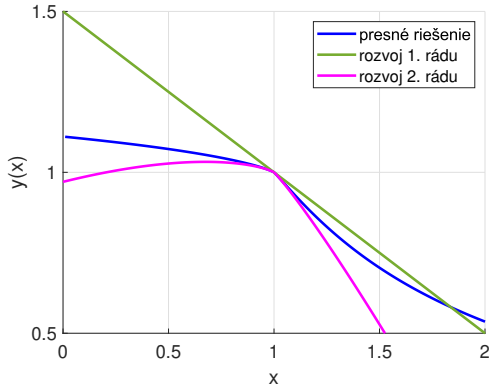
Na Obr. 6 je znázornené porovnanie presného riešenia $y(x)$ (modrá čiara) s asymptotickým rozvojom $y(x)$ prvého (zelená čiara) a druhého (fialová čiara) rádu v x okolo bodu $x = 1$ pre rôzne zvolené μ a λ. Pod rádom rozvoja pritom rozumieme počet najväčších členov v rozvoji okrem konštanty. Teda rozvoj druhého rádu obsahuje okrem konštanty dva ďalšie členy v x. V závislosti od voľby koeficientov μ a λ pritom rozlišujeme niekoľko prípadov.

Obr. 6a a Obr. 6b zobrazujú voľbu parametrov $\mu = \lambda = 0{,}1$, resp. $\mu = \lambda = 0{,}2$, t. j. v oboch prípadoch platí $\frac{1}{2} < K < 1$. To znamená, že pre hodnoty x blízke $x = 1$ platí $(1-x)^{\frac{1}{K}} \gg (1-x)^2$. Preto rozvoj riešenia $y(x)$ (daný (150) pre $x \in (0,1)$ a (161) pre $x > 1$) druhého rádu obsahuje členy $(1-x)^0, (1-x)^1, (1-x)^{\frac{1}{K}}$. Presné riešenie je v týchto prípadoch dané vzťahom (101) pre $x \in (0,1)$ a vzťahom (118) pre $x > 1$.

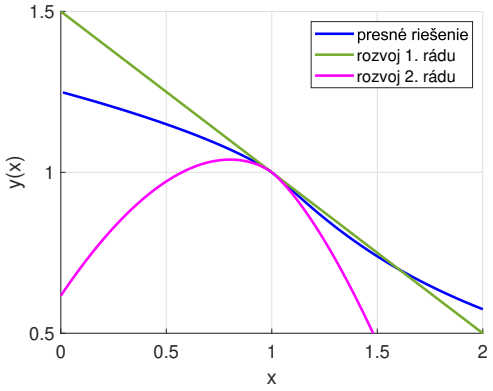
Na Obr. 6c je zobrazená voľba parametrov $\mu = \lambda = 0{,}3$, teda platí $0 < K < \frac{1}{2}$. To znamená, že pre x blízke $x = 1$ platí $(1-x)^{\frac{1}{K}} \ll (1-x)^2$. Preto rozvoj riešenia $y(x)$

druhého rádu obsahuje členy $(1-x)^0, (1-x)^1, (1-x)^2$, a teda do druhého rádu sú rozvoje (150) a (161) zhodné. Presné riešenie je opäť dané vzťahom (101) pre $x \in (0,1)$ a vzťahom (118) pre $x > 1$.

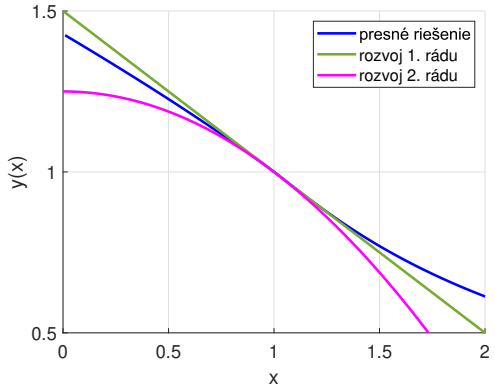
V prípade, že $\mu = \lambda = 0{,}7$ (pozri Obr. 6d), platí $K < 0$. Presné riešenie rovnice $y(x)$ je potom dané vzťahom (107) pre $x \in (0,1)$ a vzťahom (125) pre $x > 1$. Poznamenajme, že pri výpočte integrálu I, resp. I' v sme sa v predošlej kapitole obmedzili na prípad $K > 0$. Obr. 6d však ukazuje, že rozvoj do druhého rádu poskytuje dobrú aproximáciu aj pre prípad $K < 0$. Problém nastáva pri členoch vyššieho rádu.



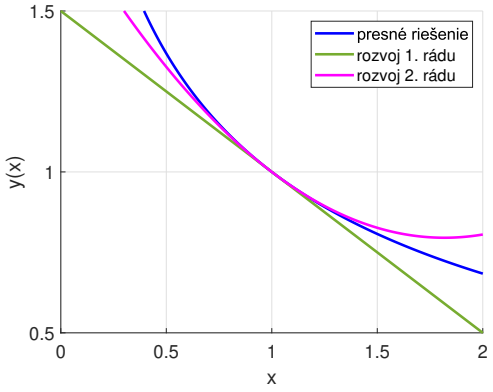
(a) Parametre: $\mu = \lambda = 0{,}1$, t. j. $K = 0{,}8$.



(b) Parametre: $\mu = \lambda = 0{,}2$, t. j. $K = 0{,}6$.



(c) Parametre: $\mu = \lambda = 0{,}3$, t. j. $K = 0{,}4$.



(d) Parametre: $\mu = \lambda = 0{,}7$, t. j.$K = -0{,}4$.

Obr. 6: Porovnanie presného riešenia $y(x)$ s asymptotickým rozvojom prvého a druhého rádu okolo bodu $x = 1$ pre rôzne zvolené μ a λ.

3 Porovnanie $P_N(m)$ so známymi rozdeleniami

Cieľom tejto kapitoly je v závislosti od hodnoty K, t. j. od súčtu mutačného koeficientu μ a opravného koeficientu λ, odvodiť tri aproximácie pravdepodobnostného rozdelenia $P_N(m)$. Sú nimi normálne rozdelenie, stabilné rozdelenie a aproximácia nájdená pomocou teórie veľkých výchyliek. Každej aproximácii sa budeme venovať v samostatnej podkapitole. Bez ujmy na všeobecnosti skúmajme asymptotický rozvoj (150) pre prípad $x \in (0, 1)$.

3.1 Normálne rozdelenie

Očakávame, že pre $0 < K < \frac{1}{2}$, bude dobrou aproximáciou nami skúmaného pravdepodobnostného rozdelenia $P_N(m)$ normálne rozdelenie so strednou hodnotou μ_{n} a disperziou σ^2. Dolný index „n“ pri strednej hodnote zavádzame, aby nedošlo k zámene s mutačným koeficientom označeným μ.

Charakteristická funkcia normálne rozdelenej náhodnej premennej má pritom známy tvar

$$\varphi(t) = \exp\left\{it\mu_{\mathrm{n}} - \frac{1}{2}\sigma^2 t^2\right\}. \tag{162}$$

Na druhej strane, charakteristickú funkciu $\varphi_N(t)$ nami skúmanej náhodnej premennej možno aproximovať pomocou funkcie $y(x)$ ako

$$\varphi_N(t) = \sum_m P_N(m)\mathrm{e}^{itm} = G_N(\mathrm{e}^{it}) \approx \frac{1}{[y(\mathrm{e}^{it})]^N} = \exp\left\{-N \ln\left[y(\mathrm{e}^{it})\right]\right\}. \tag{163}$$

Potrebujeme preto vyjadriť hodnotu logaritmu $\ln[y(\mathrm{e}^{it})]$.

Pripomeňme, že pre $0 < K < \frac{1}{2}$ má rozvoj riešenia (150) s presnosťou do druhého rádu tvar

$$y(x) = 1 + R(1-x) + S(1-x)^2 + \dots. \tag{164}$$

Potom

$$\ln[y(x)] = R(1-x) + \left(S - \frac{R^2}{2}\right)(1-x)^2 + \dots, \tag{165}$$

kde sme využili Taylorov rozvoj výrazu

$$\ln(1+x) = x - \frac{x^2}{2} + \frac{x^3}{3} + \dots \tag{166}$$

v bode $x = 0$. Substitúciou $x = \mathrm{e}^{\mathrm{i}t}$ a využitím Taylorovho rozvoja výrazu

$$1 - \mathrm{e}^{it} = -it + \frac{t^2}{2} + \dots . \tag{167}$$

v bode $t = 0$ ďalej dostávame pre charakteristickú funkciu aproximáciu

$$\ln\left[y(\mathrm{e}^{it})\right] = -Rit + (R^2 + R - 2S)\frac{t^2}{2} + \dots . \tag{168}$$

Teda po dosadení (168) do (163) dostávame

$$\varphi_N(t) \approx \exp\left\{RNit - \frac{N}{2}(R^2 + R - 2S)t^2\right\}. \tag{169}$$

Pokiaľ teda očakávame, že dobrú aproximáciu pravdepodobnostného rozdelenia $P_N(m)$ poskytne normálne rozdelenie, strednú hodnotu μ_{n} a disperziu σ^2 takéhoto normálneho rozdelenia dostaneme porovnaním charakteristických funkcií (169) a (162) ako

$$\mu_{\mathrm{n}} = RN = \frac{\mu}{\lambda + \mu}N, \tag{170}$$

$$\sigma^2 = (R^2 + R - 2S)N = \frac{\lambda\mu}{(\lambda + \mu)^2(2\lambda + 2\mu - 1)}N. \tag{171}$$

Aby bola disperzia σ^2 reálna, musí platiť $\sigma^2 > 0$, z čoho vyplýva podmienka $K < \frac{1}{2}$. To je dôvodom, prečo pre $K > \frac{1}{2}$ nemá zmysel uvažovať aproximáciu normálnym rozdelením.

Na záver poznamenajme, že nájdené parametre normálneho rozdelenia sa zhodujú s výsledkom Príkladu 7.3 (Randomized play-the-winner) z článku [15] po adaptácii na náš model. Ďalej si uvedomme, že ak bude aproximácia pre veľký systém fungovať dobre, overíme tým novým spôsobom platnosť centrálnej limitnej vety v zovšeobecnenom tvare.

O zovšeobecnenom tvare hovoríme, pretože náš model nespĺňa podmienky klasickej centrálnej limitnej vety. Tá totiž hovorí, že súčet veľkého počtu nezávislých a identicky rozdelených (iid) náhodných premenných s konečným stredom a varianciou sa asymptoticky blíži k normálnemu rozdeleniu.

Na náš model sa pritom môžeme pozrieť dvojako. Pokiaľ za náhodné premenné zoberieme počty pribúdajúcich rezistentných buniek, potom naozaj skúmame súčet náhodných premenných. Problém je, že tieto premenné sú korelované. Preto hovoríme o zovšeobecnenej centrálnej limitnej vete pre korelované náhodné premenné.

Druhou možnosťou je rozumieť centrálnu limitnú vetu v kontexte veľkých systémov v náhodných procesoch. Presnosť aproximácie budeme skúmať v nasledujúcej kapitole porovnaním s numerickým riešením.

3.2 Stabilné rozdelenie

V prípade, že $\frac{1}{2} < K < 1$, rozvoj do druhého rádu obsahuje člen s anomálnou mocninou $\frac{1}{K}$. Očakávame, že pravdepodobnostné rozdelenie $P_N(m)$ bude v tomto prípade dobre aproximované triedou tzv. *stabilných rozdelení*. Motivujú nás výsledky z článku [5], v ktorom bol skúmaný štrukturálne symetrický model pre malé hodnoty μ a λ (rádovo 10^{-3}). Ukázalo sa, že rozdelenie pravdepodobnosti $P_N(m)$ sa v tomto prípade dá veľmi dobre aproximovať stabilným rozdelením, ktorého parametrizácia v notácii [21] je $S(1, 1, \frac{\pi}{2}, 0; 1)$. Takéto rozdelenie je známe ako *Landaouvo rozdelenie.*

V článku [5] sme ukázali, že pre malé hodnoty koeficientov μ a λ a počiatočnú podmienku $N_0 = 1, m_0 = 0$ funguje veľmi dobre aproximácia daná

$$P_N(m) \sim \frac{1}{\mu N} f_{\text{Landau}}\left(\frac{m}{\mu N} - \ln \mu N\right) F_{\text{Landau}}\left(\frac{N-m}{\lambda N} - \ln \lambda N\right), \tag{172}$$

kde $f_{\text{Landau}}(x)$ je hustota Landauovho rozdelenia daná vzťahom

$$f_{\text{Landau}}(x) = \frac{1}{\pi} \int_0^\infty \exp(-v(x + \ln v)) \sin(\pi v) \mathrm{d}v \tag{173}$$

a $F_{\text{Landau}}(x) = \int_{-\infty}^{x} f_{\text{Landau}}(y)\mathrm{d}y$ je kumulatívna distribučná funkcia Landauovho rozdelenia. Výsledky z článku [5] nás motivujú nájsť všeobecnejšiu aproximáciu využívajúcu stabilné rozdelenia, ktorá by mohla fungovať aj pre väčšie hodnoty koeficientov μ a λ.

Stabilné rozdelenia sú v teórii pravdepodobnosti a štatistiky matematickými modelmi, ktoré popisujú špeciálny druh pravdepodobnostných rozdelení. Charakterizujú také pravdepodobnostné rozdelenia, ktoré sa nezmenia, ak sa spojí viacero nezávislých a rovnako rozdelených náhodných premenných. Dobrým zdrojom pre štúdium stabilných rozdelení je kniha [21]. Stručnejší prehľad v slovenčine je uvedený v tretej kapitole bakalárskej práce [12].

Stabilné rozdelenia majú význam v rôznych oblastiach, od ekonometrie a financií cez fyziku až po biológiu. Vo finančníctve sa stabilné rozdelenia používajú napríklad na modelovanie cien akcií, úrokových sadzieb a iných finančných veličín [6]. Ich využitie vo fyzike je napríklad pri modelovaní rozptylu svetla a mnohých iných fyzikálnych javov, najmä jadrovej a časticovej fyziky [19]. Pre nás je najzaujímavejšia aplikácia v biológii, kde sa stabilné rozdelenia používajú na modelovanie rastových procesov a iných biologických javov [17].

Pripomeňme, že pre $K > \frac{1}{2}$ má rozvoj riešenia (150) s presnosťou do druhého rádu tvar

$$y(x) = 1 + R(1-x) + T(1-x)^{\frac{1}{K}} + \dots. \tag{174}$$

Potom

$$\ln\left[y(x)\right] = R(1-x) + T(1-x)^{\frac{1}{K}} + \dots, \tag{175}$$

pričom sme využili Taylorov rozvoj (166). Substitúciou $x = \mathrm{e}^{it}$ a využitím Taylorovho rozvoja (167) ďalej dostávame

$$\ln\left[y(\mathrm{e}^{it})\right] = -Rit + T(-it)^{\frac{1}{K}} + \dots. \tag{176}$$

Dosadením výrazu (176) do vzťahu (163) dostávame pre charakteristickú funkciu $\varphi_N(t)$ aproximáciu

$$\varphi_N(t) \approx \exp\left\{-N \ln\left[y(\mathrm{e}^{it})\right]\right\} = \exp\left\{NRit - NT(-it)^{\frac{1}{K}} + \dots\right\}. \tag{177}$$

Všimnime si, že v aproximácii vystupuje odmocnina z komplexného čísla $(-it)^{\frac{1}{K}}$. Nakoľko $t \in \mathbb{R}$, uvedená odmocnina vyzerá inak pre $t > 0$ a inak pre $t < 0$. Pre $t > 0$ totiž hľadáme odmocninu z komplexného čísla v dolnej polrovine komplexnej roviny. Naopak, pre $t < 0$ leží odmocnina v hornej polrovine komplexnej roviny. Pripomeňme, že komplexné číslo $z \in \mathbb{C}$ možno písať v tvare $z = |z|\mathrm{e}^{i\varphi}$. Potom K-ta odmocnina z komplexného čísla z je

$$z^{\frac{1}{K}} = |z|^{\frac{1}{K}} \mathrm{e}^{i\left(\frac{\varphi}{K} + \frac{2\pi n}{K}\right)}. \tag{178}$$

V našom prípade pre voľbu vetvy $n = 0$ dostávame

$$(-it)^{\frac{1}{K}} = |t|^{\frac{1}{K}} \left[\cos\left(\frac{\pi}{2K}\right) - i\,\mathrm{sign}(t)\sin\left(\frac{\pi}{2K}\right)\right]. \tag{179}$$

Teda charakteristickú funkciu možno aproximovať

$$\varphi_N(t) \approx \exp\left\{NRit - NT|t|^{\frac{1}{K}}\left[\cos\left(\frac{\pi}{2K}\right) - i\,\mathrm{sign}(t)\sin\left(\frac{\pi}{2K}\right)\right] + \dots\right\}, \tag{180}$$

$$\varphi_N(t) \approx \exp\left\{NRit - NT\cos\left(\frac{\pi}{2K}\right)|t|^{\frac{1}{K}}\left[1 - i\,\mathrm{sign}(t)\tan\left(\frac{\pi}{2K}\right)\right] + \dots\right\}. \tag{181}$$

Poznamenajme že, striktne vzaté, priblíženie (181) neplatí vo všeobecnom prípade $T \neq T'$. Napriek tomu ho budeme používať pre všetky hodnoty μ a λ.

Nakoľko predpokladáme aproximáciu stabilným rozdelením, potrebujeme poznať všeobecný tvar charakteristickej funkcie takýchto rozdelení. Nasledujúcu definíciu preberáme z [12]:

Veta 3.1. *Náhodná premenná X s parametrizáciou $\mathbf{S}(\alpha, \beta, \gamma, \delta; 1)$ má charakteristickú funkciu*

$$\varphi_X(t) = \mathrm{E}\left[\mathrm{e}^{itX}\right] = \begin{cases} \exp\left(i\delta t - \gamma^\alpha |t|^\alpha \left[1 - i\beta \operatorname{sign}(t) \tan\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right)\right]\right) & \alpha \neq 1, \\ \exp\left(i\delta t - \gamma|t| \left[1 + i\beta \frac{2}{\pi} \operatorname{sign}(t) \log|t|\right]\right) & \alpha = 1. \end{cases} \tag{182}$$

Porovnaním charakteristickej funkcie (181) nami skúmanej náhodnej premennej s definíciou (182) dostávame hodnoty parametrov

$$\begin{aligned} \alpha &= \frac{1}{K}, & \gamma &= \left[NT \cos\left(\frac{\pi}{2K}\right)\right]^K, \\ \beta &= 1, & \delta &= RN. \end{aligned} \tag{183}$$

Ak teda očakávame, že rozdelenie pravdepodobnosti bude pre $\frac{1}{2} < K < 1$ dobre aproximované stabilným rozdelením, takéto stabilné rozdelenie bude mať parametre $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ uvedené vyššie. Či bol náš predpoklad správny, overíme v nasledujúcej kapitole pri porovnaní s numerickými výsledkami.

Poznamenajme tiež, že normálne rozdelenie $\mathbf{N}(\mu, \sigma^2)$ je špeciálnym stabilným rozdelením, pričom $\alpha = 2$. Pri takejto voľbe parametra α nemá parameter β na rozdelenie žiaden vplyv. Parameter β totiž v tomto prípade násobí nulový výraz $\tan\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right)$. Obvykle sa však berie $\beta = 0$. Parameter γ súvisí s disperziou σ^2 normálneho rozdelenia cez vzťah $\gamma = \frac{\sigma}{2}$ a parameter δ je rovný strednej hodnote μ_n normálneho rozdelenia.

3.3 Teória veľkých výchyliek

V teórii veľkých výchyliek sa skúma exponenciálny pokles pravdepodobností veľkých fluktuácií v náhodných systémoch [27]. Tieto pravdepodobnosti sú veľmi dôležité v mnohých oblastiach ako napríklad štatistika, financie alebo medicína, pretože často poskytujú cenné informácie o veľkých fluktuáciách náhodného systému okolo jeho najpravdepodobnejšieho stavu. Predpokladáme, že teória veľkých výchyliek by mohla poskytnúť dobrú aproximáciu rozdelenia pravdepodobnosti aj v nami skúmanom štrukturálne symetrickom Luriovom-Delbrückovom modeli. V tejto podkapitole tak začneme s uvedením základov spomínanej teórie. Následne teóriu aplikujeme na model skúmaný v tejto práci.

Hoci v štatistickej fyzike sa koncept známy ako teória veľkých výchyliek používal napríklad pri počítaní entropie už v 19. storočí [9], ako prvý s matematickou formuláciou teórie veľkých výchyliek prišiel v 30. rokoch 20. storočia švédsky matematik a štatistik

Harald Cramér [8]. Z matematického hľadiska sa dá teória veľkých výchyliek opísať ako teória, ktorá sa zaoberá exponenciálnym poklesom pravdepodobností veľkých výchyliek v stochastických procesoch. Môžeme ju tiež vnímať ako isté rozšírenie Cramérovej vety týkajúcej sa vzoriek priemerov náhodných premenných alebo ako rozšírenie alebo upresnenie Zákona veľkých čísel a Centrálnej limitnej vety.

V tejto podkapitole vychádzame z článku [27]. V uvedenom článku sa na niekoľkých príkladoch v úvodnej kapitole ukazuje, že základným kameňom teórie veľkých odchýlok je exponenciálna aproximácia v tvare

$$P_N(a) \approx \mathrm{e}^{-NI(a)}, \tag{184}$$

kde $P_N(a)$ je pravdepodobnosť, N je typicky veľký parameter a $I(a)$ je spojitá funkcia nazývaná *funkcia výchyliek*. Aproximácia (184) sa objavuje v problémoch zahŕňajúcich mnoho náhodných premenných tak často, že pre ňu zavedieme názov *princíp veľkých výchyliek*. Poznamenajme, že definícia v tvare (184) je iba intuitívna – v článku [27] sú vysvetlené detaily, ako napríklad, čo treba rozumieť pod pravdepodobnosťou $P_N(a)$, alebo pod symbolom „$\approx$“.

Jednou z možností ako v praxi nájsť funkciu výchyliek $I(a)$ je využiť tzv. Gärtnerovu-Ellisovu vetu [27]. Zjednodušená verzia tejto vety s označením konzistentným so zbytkom práce je uvedená nižšie.

Uvažujme reálnu náhodnú premennú A_N parametrizovanú prirodzeným číslom N, ktorá v našom prípade predstavuje relatívne zastúpenie rezistentných buniek v populácii veľkosti N. Nech realizácie náhodnej premennej A_N sú hodnoty $a = \frac{m}{N}$. Platí $a \in (0, 1)$. Definujme ako $L(k)$ tzv. *škálovanú kumulatívnu vytvárajúcu funkciu* A_N pomocou limity

$$L(k) = \lim_{N\to\infty} \frac{1}{N} \ln\langle \mathrm{e}^{NkA_N}\rangle, \tag{185}$$

kde $k \in \mathbb{R}$ a symbol $\langle\cdot\rangle$ označuje strednú hodnotu

$$\langle \mathrm{e}^{NkA_N}\rangle = \mathbb{E}\left[\mathrm{e}^{km}\right]. \tag{186}$$

Gärtnerova-Ellisova veta potom hovorí, že ak $L(k)$ existuje a je diferencovateľná pre všetky $k \in \mathbb{R}$, potom A_N spĺňa princíp veľkých výchyliek, teda platí

$$P_N(a) \approx C\ \mathrm{e}^{-NI(a)}. \tag{187}$$

Pritom C je normalizačná konštanta a $I(a)$ je tzv. *funkcia výchyliek* daná Legendrovou–Fenchelovou transformáciou [23] funkcie $L(k)$

$$I(a) = \sup_{k\in\mathbb{R}}\{ka - L(k)\}. \tag{188}$$

V praxi je pre naše účely hľadanie supréma ekvivalentné hľadaniu maxima.

Aplikujme teóriu na náš model. Počítajme teda strednú hodnotu $\mathbb{E}\left[\mathrm{e}^{km}\right]$. Uvedomme si pritom, že medzi strednou hodnotu a vytvárajúcou funkciou $G_N(x)$ platí vzťah

$$\mathbb{E}\left[\mathrm{e}^{km}\right] = \sum_{m=0}^{N} P_N(m)\mathrm{e}^{km} = G_N(\mathrm{e}^k). \tag{189}$$

Na druhej strane, funkciu $G_N(\mathrm{e}^k)$ možno využitím vzťahu (40) aproximovať ako

$$G_N(\mathrm{e}^k) \approx \left[y(\mathrm{e}^k)\right]^{-N}. \tag{190}$$

Spojením vzťahov (189) a (190) dostávame

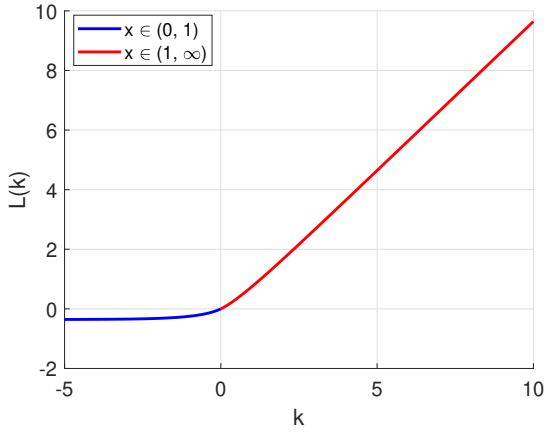
$$\mathbb{E}\left[\mathrm{e}^{km}\right] \approx \left[y(\mathrm{e}^k)\right]^{-N}. \tag{191}$$

Potom funkciu $L(k)$ vieme aproximovať ako

$$L(k) = \lim_{N\to\infty}\frac{1}{N}\ln\mathbb{E}\left[\mathrm{e}^{km}\right] \approx \lim_{N\to\infty}\frac{1}{N}\ln\left[\left[y(\mathrm{e}^k)\right]^{-N}\right] = -\ln\left[y(\mathrm{e}^k)\right], \tag{192}$$

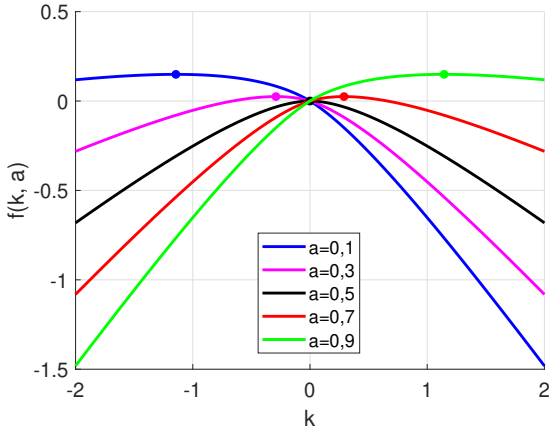
pričom riešenia $y(x)$ v závislosti od hodnoty K a od hodnoty x boli nájdené v časti 2.5.

Ako príklad je na Obr. 7 znázornený priebeh funkcie $L(k)$. Zvolili sme pritom parametre $\mu = \lambda = 0{,}3$, t. j. $K = 0{,}4 > 0$. Nakoľko existujú dva predpisy pre presné riešenie rovnice (37) v závislosti od hodnôt x, na grafoch sme tieto dve vetvy farebne rozlíšili. Pre $x \in (0, 1)$ je riešenie $y(x)$ dané vzťahom (101) a znázornené modrou čiarou, pre $x > 1$ je riešenie $y(x)$ dané vzťahom (118) a znázornené červenou čiarou.



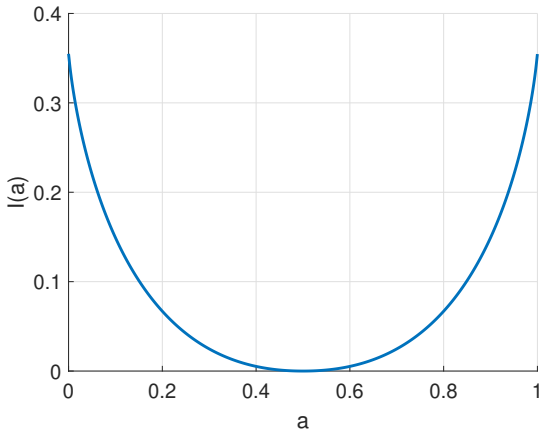
Obr. 7: Graf funkcie $L(k) = -\ln y(\mathrm{e}^k)$. Parametre: $\lambda = \mu = 0{,}3$.

Označme ďalej funkciu $f(k,a) = ka - \lambda(k)$. Nakoľko funkcia výchyliek $I(a)$ je daná pomocou vzťahu (188) ako $\sup_{k\in\mathbb{R}} f(k,a)$, bude užitočné zobraziť priebeh funkcie $f(k,a)$ pre niekoľko fixných hodnôt a. Porovnanie je zobrazené na Obr. 8, pričom guľôčkami sú znázornené hodnoty maxima funkcie $f(k,a) \to \max_k$ pre päť fixne zvolených hodnôt a. Pre konzistentnosť opäť volíme hodnoty parametrov $\mu = \lambda = 0{,}3$. Interpoláciou cez maximá na Obr. 8 dostávame očakávaný tvar funkcie výchyliek $I(a)$.



Obr. 8: Grafy funkcie $f(k,a) = ka - L(k)$ pre päť fixných hodnôt a. Guľôčkami sú znázornené hodnoty maxima funkcie $f(k,a) \to \max_k$ pre fixné a. Parametre: $\lambda = \mu = 0{,}3$.

Samotná funkcia výchyliek $I(a)$ daná vzťahom (188) je potom zobrazená na Obr. 9. Všimnime si, že v tomto prípade pozorujeme, že funkcia $I(a)$ je symetrická. Symetria súvisí so zhodnou voľbou parametrov λ a μ. Z toho istého dôvodu sú osovo súmerné okolo $k = 0$ aj dvojice kriviek $f(k,a)$ pre hodnoty a a $1-a$ na Obr. 8.



Obr. 9: Graf funkcie výchyliek $I(a) = \sup_{k\in\mathbb{R}}\{ka - L(k)\}$. Parametre: $\lambda = \mu = 0{,}3$.

Ostáva nám ešte overiť, či sú splnené predpoklady Gärtnerovej-Ellisovej vety. Pozrime sa na to, či je škálovaná kumulatívna vytvárajúca funkcia $L(k)$ daná vzťahom (192) diferencovateľná pre všetky $k \in \mathbb{R}$. Vzhľadom na predpis funkcie $L(k)$ je jej diferencovateľnosť pre $x > 0$ ekvivalentná diferencovateľnosti funkcie $y(x)$. Z podkapitoly 2.5 poznáme riešenia $y(x)$ v závislosti od hodnôt x a K. Vidíme, že pre $x \in (0, 1)$ ako aj pre $x > 1$ s diferencovateľnosťou funkcie $y(x)$ nie je problém. Jediný bod, v ktorom by funkcia $y(x)$ nemusela byť diferencovateľná je bod $x = 1$, v ktorom sa riešenia vetvia. Počítajme preto prvú deriváciu rozvoja (150) v bode $x = 1^-$. Dostávame výsledok

$$y'(x)|_{x=1^-} = -R = -\frac{\mu}{\lambda + \mu}. \tag{193}$$

Taký istý výsledok dostávame aj pre rozvoj (161) v bode $x = 1^+$. Teda funkcia $y(x)$ je v bode $x = 1$ diferencovateľná nezávisle od hodnôt parametrov μ a λ. Predpoklady Gärtnerovej-Ellisovej vety preto splnené sú a aproximácia by mala fungovať.

Ak sa však bližšie pozrieme na Obr. 6a kde $K = 0{,}8$, na prvý pohľad sa nám zdá, že presné riešenie $y(x)$ sa v bode $x = 1$ „láme“. Inými slovami, vyzerá to tak, že derivácia v bode $x = 1^-$ nie je rovná derivácii v bode $x = 1^+$. Naviac, pre rastúce K sa zlom javí ako ešte evidentnejší. Máme preto hypotézu, že pre hodnoty $K \to 1$ sú funkcie $y(x)$ v bode $x = 1$ „blízko nediferencovateľnosti“. To môže v konečnom dôsledku spôsobiť pomalú konvergenciu nájdenej aproximácie (187) k numerickému riešeniu. O tom, či je naša hypotéza pravdivá a ako presne aproximácia (187) v nami skúmanom modeli funguje, sa presvedčíme v nasledujúcej kapitole pri porovnaní s numerickými výsledkami.

4 Výsledky

V tejto kapitole porovnáme aproximácie rozdelenia $P_N(m)$, ktoré boli odvodené v predošlej kapitole, s numerickými výsledkami. Numerická implementácia Luriovho-Delbrückovho štrukturálne symetrického modelu bola sčasti predmetom bakalárskej práce [12]. V prílohách práce [12] sú okrem podrobného postupu numerickej implementácie modelu uvedené aj ukážkové zdrojové kódy v matematickom softvéri *Matlab*. Všetky numerické výsledky uvedené v tejto kapitole boli vytvorené modifikáciou pôvodných kódov.

Naopak, všetky teoretické aproximácie sú v predkladanej práci implementované nanovo. Nakoľko sme však pri implementácii odvodených aproximácií v softvéri *Matlab* nevyužívali žiadne zložité funkcie, technickým detailom sa v tejto práci venovať nebudeme.

Grafické porovnania v tejto kapitole ukážu, ako presné dané aproximácie sú pre rôzne hodnoty mutačného koeficientu μ a opravného koeficientu λ, rôzne zvolenú počiatočnú podmienku $\mathbb{P}_{N_0}$, či rozličnú veľkosť konečnej populácie N_{final}. V závislosti od hodnoty $K = 1 - \mu - \lambda$ budeme rozlišovať tri prípady.

4.1 Prípad $-1 < K < 0$

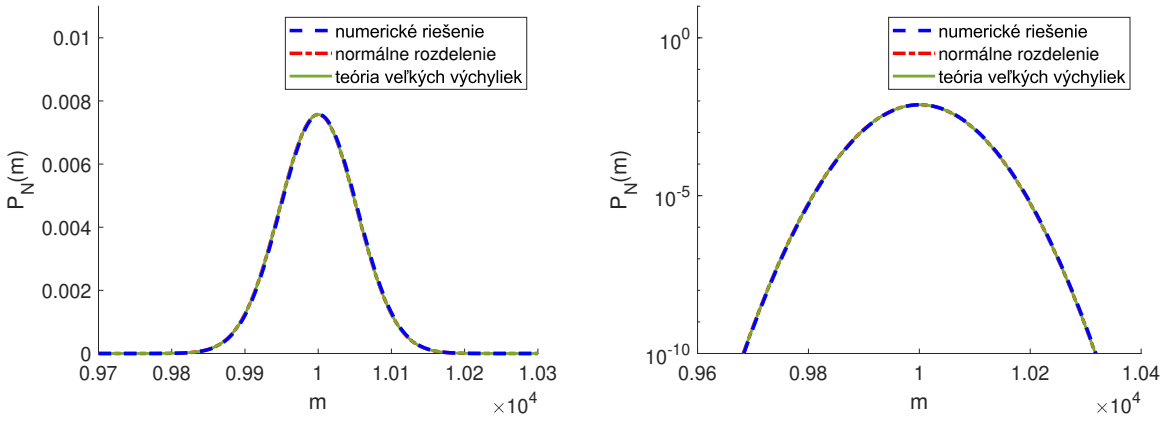
Uvažujeme najskôr prípad $-1 < K < 0$, t. j. súčet perturbačných parametrov je veľký a leží v rozmedzí $1 < \mu + \lambda < 2$. Riešenie rovnice $y(x)$ je v tomto prípade dané vzťahom (107) pre $x \in (0, 1)$ a vzťahom (125) pre $x > 1$. Pripomeňme, že pri odvodzovaní rozvojov riešenia $y(x)$ okolo bodu $x = 1$ sme sa v časti 2.6 obmedzili na prípad $K > 0$. Obr. 6d však naznačil, že nájdené rozvoje druhého rádu by mohli dobre aproximovať riešenie $y(x)$ aj v prípade, že $K = -0{,}4 < 0$.

To nás motivuje uvažovať aproximáciu rozdelenia pravdepodobnosti $P_N(m)$ z podkapitoly 3.1 pomocou normálneho rozdelenia. V tejto podkapitole sme odvodili, že stredná hodnota μ_{n} takého normálneho rozdelenia, ktoré by malo dobre aproximovať rozdelenie $P_N(m)$, je daná (170) a disperzia σ^2 je daná (171).

Naviac, v podkapitole 3.3 sme ukázali, že alternatívny pohľad poskytuje tzv. teória veľkých výchyliek. Predpokladáme, že aproximácia nájdená týmto spôsobom by taktiež mohla fungovať dobre. Zaručiť by to mala Gärtnerova-Ellisova veta, pričom v predošlej časti sme overili, že jej predpoklady sú splnené.

Príklad 1: Na Obr. 10 je znázornené porovnanie priebehu výsledného vektora $\mathbb{P}_N$ vypo-

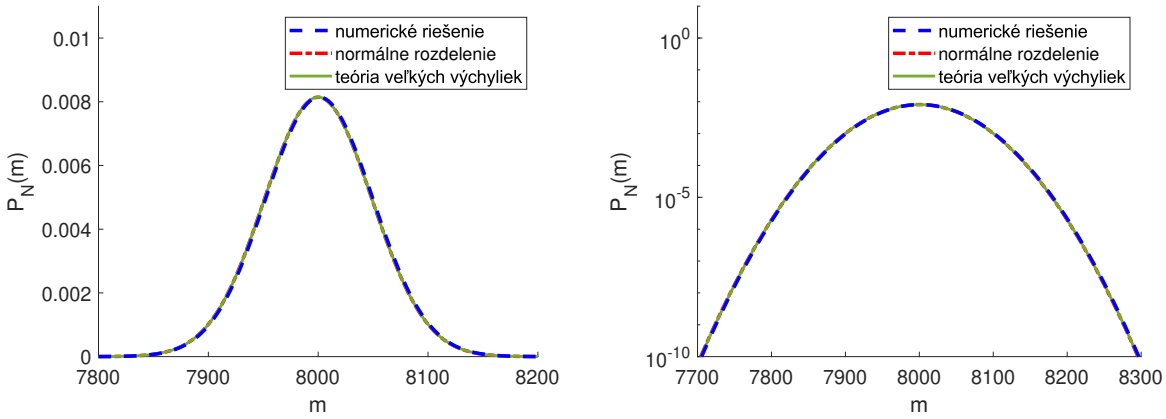
čítaného numericky (modrá čiarkovaná krivka), hustoty normálneho rozdelenia (červená bodkočiarkovaná krivka) a aproximácie metódou veľkých výchyliek (zelená krivka) v čase, keď populácia obsahuje $N = 2 \times 10^4$ buniek, pričom $\mu = \lambda = 0{,}7$ a počiatočné rozdelenie je dané vektorom $\mathbb{P}_1 = (P_1(0), P_1(1)) = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$. Pre lepšiu prehľadnosť graf vykresľujeme v dvoch škálach. V lineárnej škále je prehľadnejšie znázornený vrchol krivky, zatiaľ čo v prípade logaritmickej škály pre $P_N(m)$ môžno lepšie skúmať konce rozdelenia. Všetky tri krivky na obrázku takmer splývajú, preto vyhlasujeme, že obe aproximácie v tomto prípade fungujú skutočne veľmi dobre. Naviac si všimnime, že nakoľko platí $\mu = \lambda$, stredná hodnota rozdelenia je podľa vzťahu (170) rovná $\mu_n = \frac{N}{2} = 10^4$. Inými slovami, ak sú perturbačné parametre μ a λ zhodné, potom vo veľkej populácii očakávame rovnaký počet senzitívnych a rezistentných buniek.



(a) Lineárna škála pre $P_N(m)$. **(b)** Logaritmická škála pre $P_N(m)$.

Obr. 10: Porovnanie vektora pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaného numericky, hustoty normálneho rozdelenia so strednou hodnotou (170) a disperziou (171) a aproximácie pomocou teórie veľkých výchyliek. Parametre: $N_0 = 1$, $\mathbb{P}_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$, $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$, $\mu = \lambda = 0{,}7$, t. j. $K = -0{,}4$.

Príklad 2: Zaujímavé je, že pre $-1 < K < 0$, numerické riešenie splýva s oboma aproximáciami bez ohľadu na voľbu konkrétnych hodnôt perturbačných parametrov μ a λ ako aj pri rôznej voľbe počiatočnej podmienky. Potvrdzuje to Obr. 11 kde sme volili parametre $\mu = 0{,}6$, $\lambda = 0{,}9$, počiatočná populácia veľkosti $N_0 = 3$ má počiatočné rozdelenie $\mathbb{P}_1 = (0{,}4; 0{,}1; 0{,}5; 0)$ a rozdelenie aproximujeme v čase, keď populácia obsahuje $N = 2 \times 10^4$ buniek. Tiež si všimnime, že rozdelenie síce je symetrické, avšak nakoľko $\mu \neq \lambda$, pre strednú hodnotu platí $\mu_n = \frac{\mu}{\lambda+\mu} N = 8000 \neq \frac{N}{2}$.



(a) Lineárna škála pre $P_N(m)$. **(b)** Logaritmická škála pre $P_N(m)$.

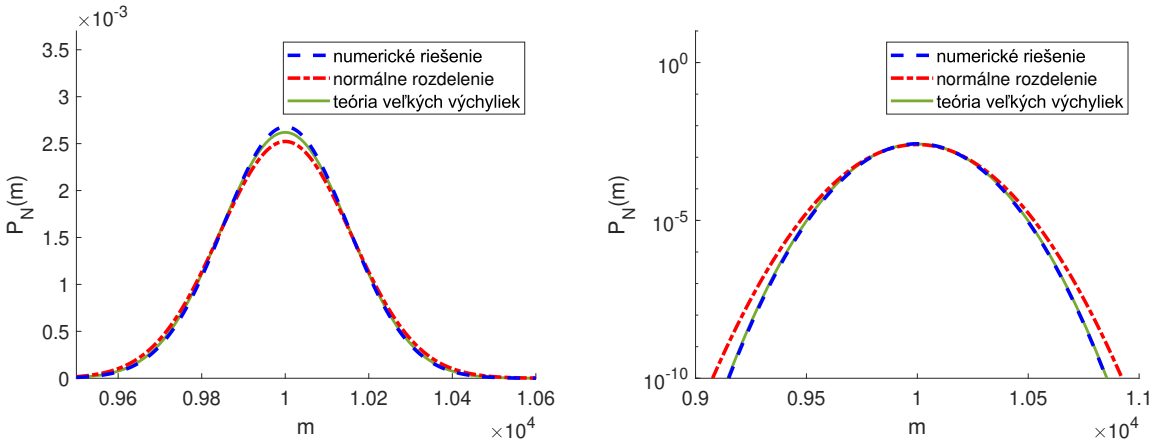
Obr. 11: Porovnanie vektora pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaného numericky, hustoty normálneho rozdelenia so strednou hodnotou (170) a disperziou (171) a aproximácie pomocou teórie veľkých výchyliek. Parametre: $N_0 = 3$, $\mathbb{P}_1 = (0{,}4; 0{,}1; 0{,}5; 0)$, $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$, $\mu = 0{,}6$, $\lambda = 0{,}9$, t. j. $K = -0{,}5$.

4.2 Prípad $0 < K < \frac{1}{2}$

V prípade, že $0 < K < \frac{1}{2}$, sa súčet perturbačných parametrov nachádza v rozmedzí $\frac{1}{2} < \mu + \lambda < 1$. Pre $x \in (0, 1)$ je riešenie $y(x)$ dané vzťahom (101) a rozvoj riešenia pre $x \to 1^-$ daný vzťahom (150). Pre $x > 1$ je riešenie $y(x)$ dané vzťahom (118) a rozvoj riešenia pre $x \to 1^+$ daný vzťahom (161). V podkapitole 3.1 sme pre hodnoty K v danom rozmedzí odvodili aproximáciu pomocou normálneho rozdelenia. V podkapitole 3.3 sme na nájdenie aproximácie využili teóriu veľkých výchyliek. Porovnaním oboch aproximácií s numerickým riešením zisťujeme, že na rozdiel od predošlého prípadu, pre tento prípad pozorujeme zmeny v správaní pre rôznu voľbu parametrov μ, λ a rôznu počiatočnú podmienku.

Príklad 1: Skúmajme najprv model s počiatočnou populáciou veľkosti $N_0 = 1$ a symetrickým počiatočným rozdelením $\mathbb{P}_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$. Na Obr. 12 je znázornené porovnanie priebehu výsledného vektora $\mathbb{P}_N$ vypočítaného numericky (modrá čiarkovaná krivka), hustoty normálneho rozdelenia (červená bodkočiarkovaná krivka) a aproximácie metódou veľkých výchyliek (zelená krivka) v čase, keď populácia obsahuje $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$ buniek. Vidíme, že pre symetrickú počiatočnú podmienku a rovnako veľký mutačný a opravný koeficient (v tomto prípade $\mu = \lambda = 0{,}3$) sú všetky tri krivky symetrické.

Zo zobrazenia v lineárnej škále pre $P_N(m)$ sa dá povedať, že až na vrchol rozdelenia, obe aproximácie fungujú veľmi slušne. Tým empiricky overujeme platnosť zovšeobecnenej centrálnej limitnej vety pre náhodné procesy. Zo zobrazenia v logaritmickej škále pre $P_N(m)$ však pozorujeme odchýlky hustoty normálneho rozdelenia od numerického riešenia na koncoch rozdelenia. Naopak, aproximácia nájdená využitím teórie veľkých výchyliek vykazuje aj v týchto oblastiach takmer dokonalú presnosť. Túto skutočnosť považujeme za veľký prínos aproximácie nájdenej metódou veľkých výchyliek.

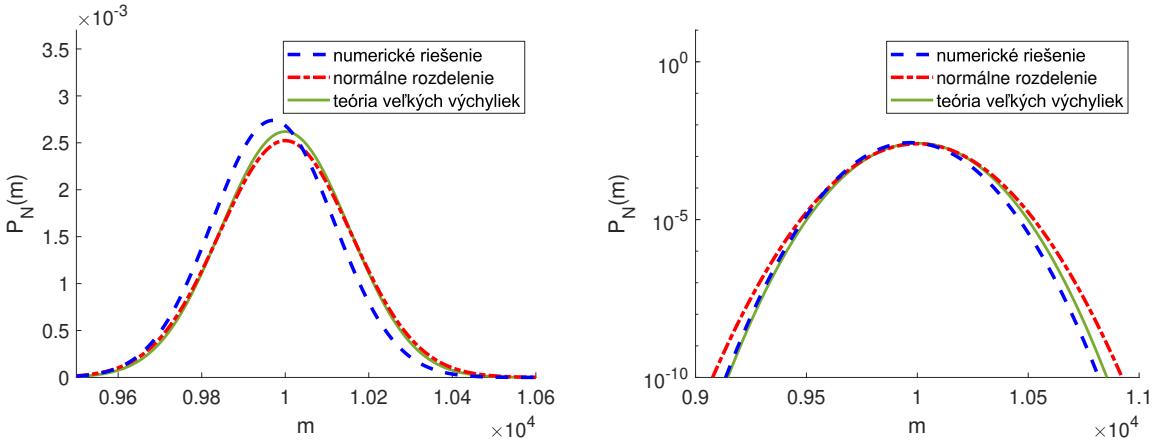


(a) Lineárna škála pre $P_N(m)$. **(b)** Logaritmická škála pre $P_N(m)$.

Obr. 12: Porovnanie vektora pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaného numericky, hustoty normálneho rozdelenia so strednou hodnotou (170) a disperziou (171) a aproximácie pomocou teórie veľkých výchyliek. Parametre: $N_0 = 1$, $\mathbb{P}_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$, $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$, $\mu = \lambda = 0{,}3$, t. j. $K = 0{,}4$.

Príklad 2: Pri zachovaní hodnôt všetkých parametrov z predošlého príkladu zmeňme počiatočnú podmienku na nesymetrickú $\mathbb{P}_1 = (1, 0)$. Uvažujme teda jednu senzitívnu bunku na počiatku. Na Obr. 13 je znázornené porovnanie numerického riešenia a oboch skúmaných aproximácií. Nakoľko aproximácie nezávisia od počiatočnej podmienky, oproti Obr. 12 ostali nezmenené. Zmenilo sa však numerické riešenie, ktoré v tomto prípade nie je symetrické okolo stredu intervalu pre m, ale jeho vrchol je posunutý mierne vľavo.

Máme podozrenie, že tento posun je spôsobený nedostatočne veľkou konečnou populáciou N_{final}. Pokiaľ sú totiž perturbačné parametre rovnaké, v limite pre veľké N by rozdelenie pravdepodobnosti $P_N(m)$ malo byť symetrické, a to nezávisle od voľby počiatočnej podmienky. Pokiaľ však začneme s asymetrickou počiatočnou podmienkou, istý čas potrvá, kým sa táto anomália vytratí.

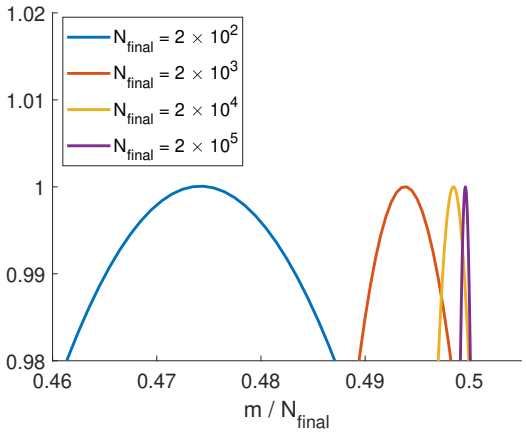


(a) Lineárna škála pre $P_N(m)$.

(b) Logaritmická škála pre $P_N(m)$.

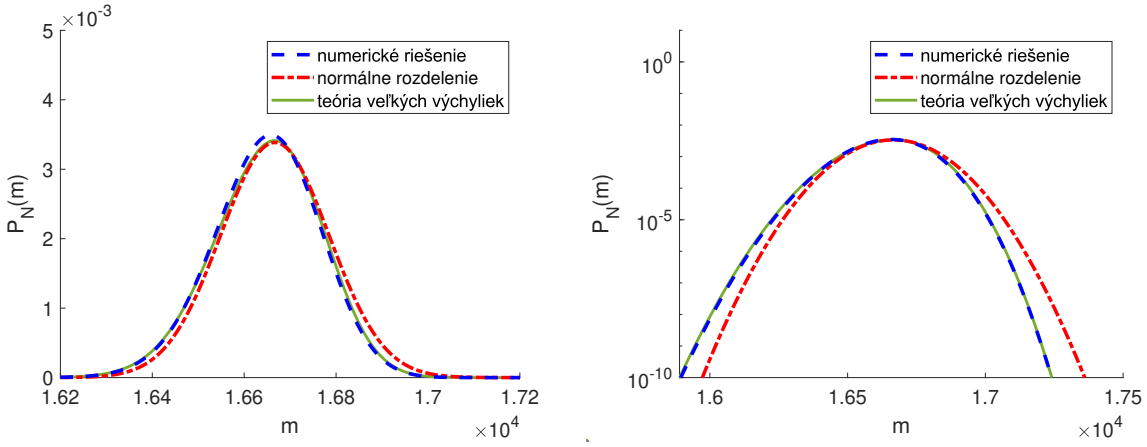
Obr. 13: Porovnanie vektora pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaného numericky, hustoty normálneho rozdelenia so strednou hodnotou (170) a disperziou (171) a aproximácie pomocou teórie veľkých výchyliek. Parametre: $N_0 = 1$, $\mathbb{P}_1 = (1, 0)$, $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$, $\mu = \lambda = 0{,}3$, t. j. $K = 0{,}4$.

Túto úvahu potvrdzuje Obr. 14, na ktorom je znázornené porovnanie normalizovaných vektorov $\mathbb{P}_N$ získaných numericky pre zväčšujúce sa N_{final}. Na osi x je znázornený podiel rezistentných buniek m v populácii veľkosti N_{final} a na osi y je znázornená pravdepodobnosť $P_N(m)$, ktorú sme normalizovali tak, aby jej maximum bolo pre všetky krivky rovnaké. Teda po normalizácii viac nejde o pravdepodobnosť v pravom zmysle slova, nakoľko plocha pod krivkami nie je rovná jednej. Avšak dostávame dobrú ilustráciu avizovaného posunu vrcholu kriviek do bodu $\frac{m}{N_{\text{final}}} = 0{,}5$ zľava pre zväčšujúce sa N_{final}.



Obr. 14: Porovnanie vektorov pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaných numericky pre rôzne hodnoty $N_{\text{final}} = 2 \times 10^2, 2 \times 10^3, 2 \times 10^4, 2 \times 10^5$. Parametre: $N_0 = 1$, $\mathbb{P}_1 = (1, 0)$, $\mu = \lambda = 0{,}3$, t. j. $K = 0{,}4$.

Príklad 3: Na Obr. 15 je znázornený príklad, kedy perturbačné parametre nie sú rovnako veľké. Pre ilustráciu sme zvolili hodnoty $\mu = 0{,}5$ a $\lambda = 0{,}1$. Zo zobrazenia v logaritmickej škále pre $P_N(m)$ vidno zreteľný rozdiel medzi (z definície symetrickou) aproximáciou pomocou normálneho rozdelenia a nesymetrickou aproximáciou nájdenou pomocou teórie veľkých výchyliek. Tá v tomto prípade s numerickým riešením opäť splýva takmer dokonalo. Poznamenajme, že ak by sme sa pozerali iba na zobrazenie v lineárnej škále, mohli by sme aproximáciu normálnym rozdelením mylne považovať za podobne presnú.



(a) Lineárna škála pre $P_N(m)$. **(b)** Logaritmická škála pre $P_N(m)$.

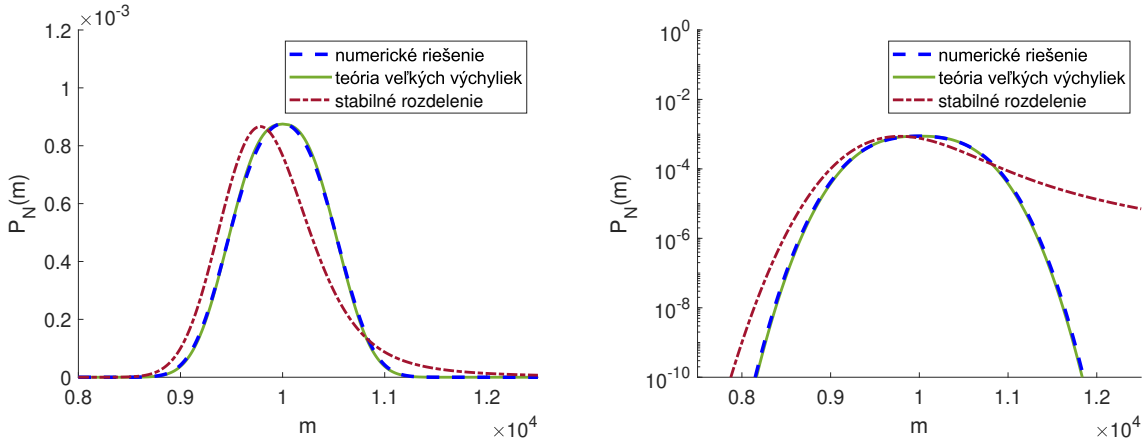
Obr. 15: Porovnanie vektora pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaného numericky, hustoty normálneho rozdelenia so strednou hodnotou (170) a disperziou (171) a aproximácie pomocou teórie veľkých výchyliek. Parametre: $N_0 = 1$, $\mathbb{P}_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$, $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$, $\mu = 0{,}5$, $\lambda = 0{,}1$, t. j. $K = 0{,}4$.

4.3 Prípad $\frac{1}{2} < K < 1$

V prípade, že platí $\frac{1}{2} < K < 1$, leží súčet perturbačných parametrov v rozmedzí $0 < \mu + \lambda < \frac{1}{2}$. Rozvoj do druhého rádu riešenia $y(x)$ okolo bodu $x = 1$ pritom obsahuje člen s anomálnou mocninou $\frac{1}{K}$. Ako bolo spomenuté, aproximácia normálnym rozdelením v tomto prípade zlyhá. Namiesto nej by však mala fungovať aproximácia všeobecným stabilným rozdelením s parametrami (183) odvodenými v podkapitole 3.2. Presnosť tejto aproximácie porovnáme so známym výsledkom (172) využívajúcim Landauovo rozdelenie. Naviac sa ukáže, že pre hodnoty súčtu K blízke $\frac{1}{2}$ funguje stále veľmi dobre aproximácia rozdelenia pravdepodobnosti $P_N(m)$ pomocou teórie veľkých výchyliek.

Príklad 1: Uvažujme počiatočnú populáciu veľkosti $N_0 = 1$ so symetrickým počiatočným rozdelením $\mathbb{P}_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$ a rovnako veľkými perturbačnými parametrami $\mu = \lambda = 0{,}2$. Teda hodnota $K = 0{,}6$ leží na dolnom konci uvažovaného intervalu. Na Obr. 16 je znázornené porovnanie priebehu výsledného vektora $\mathbb{P}_N$ vypočítaného numericky (modrá čiarkovaná krivka), hustoty stabilného rozdelenia s parametrami $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ danými (183) (bordová bodkočiarkovaná krivka) a aproximácie metódou veľkých výchyliek (zelená krivka) v čase, keď populácia obsahuje $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$ buniek.

Porovnanie naznačuje, že teória veľkých výchyliek funguje aj pre túto voľbu parametrov takmer dokonalo. Naopak, stabilné rozdelenie neposkytuje dobrú aproximáciu numerického riešenia. Na to máme dve zdôvodnenia. V prvom rade, pre malé hodnoty perturbačných parametrov μ a λ pozorujeme výrazný vplyv voľby počiatočnej podmienky na konečné numerické riešenie. To ukážeme na ďalších príkladoch. Druhá hypotéza je, že pre K blízke $\frac{1}{2}$ sa rozvoj riešenia (150) skomplikuje pridaním členov vyšších rádov.

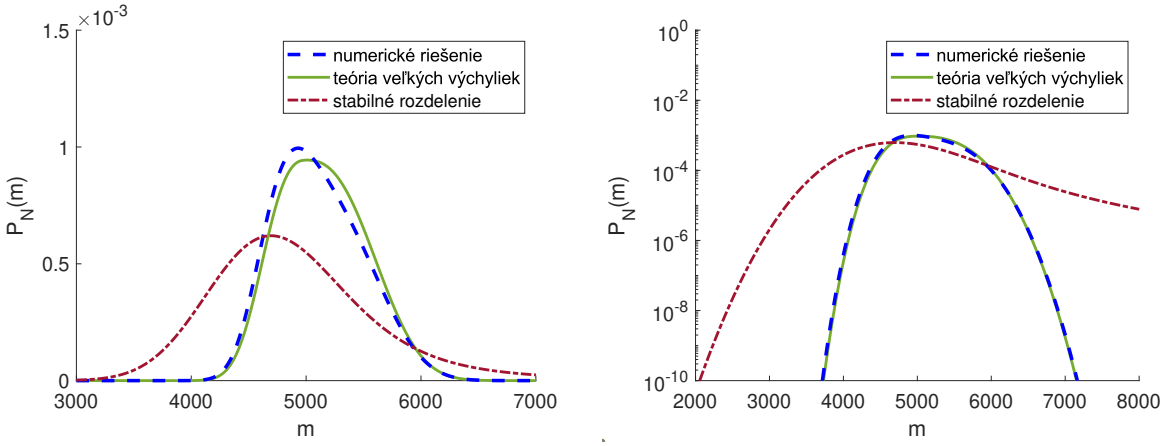


(a) Lineárna škála pre $P_N(m)$.

(b) Logaritmická škála pre $P_N(m)$.

Obr. 16: Porovnanie vektora pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaného numericky, hustoty stabilného rozdelenia s parametrami (183) a aproximácie pomocou teórie veľkých výchyliek. Parametre: $N_0 = 1$, $\mathbb{P}_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$, $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$, $\mu = \lambda = 0{,}2$, t. j. $K = 0{,}6$.

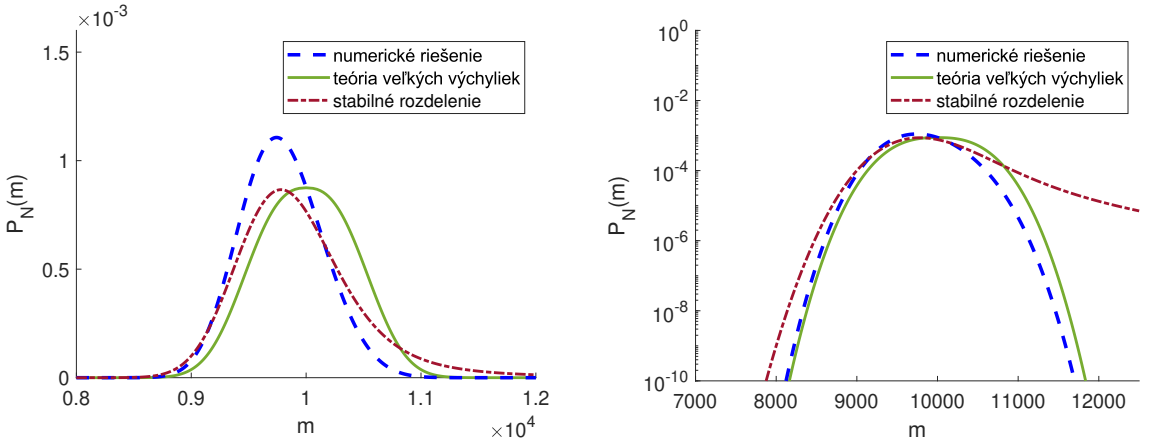
Príklad 2: Zmeňme oproti príkladu 1 hodnoty perturbačných parametrov. Nech $\mu = 0{,}1$ a $\lambda = 0{,}3$. Teda koeficient K ostane nezmenený, no numerické riešenie prestane byť symetrické. Na Obr. 17 pozorujeme skutočnosť, že teória veľkých výchyliek neprestáva najmä na koncoch rozdelenia poskytovať veľmi dobrú aproximáciu. Stabilné rozdelenie naopak, podobne ako v predošlom príklade, zlyháva.



(a) Lineárna škála pre $P_N(m)$. **(b)** Logaritmická škála pre $P_N(m)$.

Obr. 17: Porovnanie vektora pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaného numericky, hustoty stabilného rozdelenia s parametrami (183) a aproximácie pomocou teórie veľkých výchyliek. Parametre: $N_0 = 1$, $\mathbb{P}_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$, $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$, $\mu = 0{,}1$, $\lambda = 0{,}3$, t. j. $K = 0{,}6$.

Príklad 3: V tomto príklade oproti príkladu 1 zmeníme počiatočnú podmienku zo symetrickej $\mathbb{P}_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$ na nesymetrickú $\mathbb{P}_1 = (1, 0)$. Keďže aproximácia stabilným rozdelením ani pomocou teórie veľkých výchyliek nezávisí od voľby počiatočnej podmienky, jediná krivka, ktorá sa zmení, je krivka popisujúca numerické riešenie. Na Obr. 18 pozorujeme, že vrchol modrej čiarkovanej krivky znázorňujúcej numerické riešenie sa posunul do bodu, kde má vrchol aj bordová bodkočiarkovaná krivka popisujúca stabilné rozdelenie.



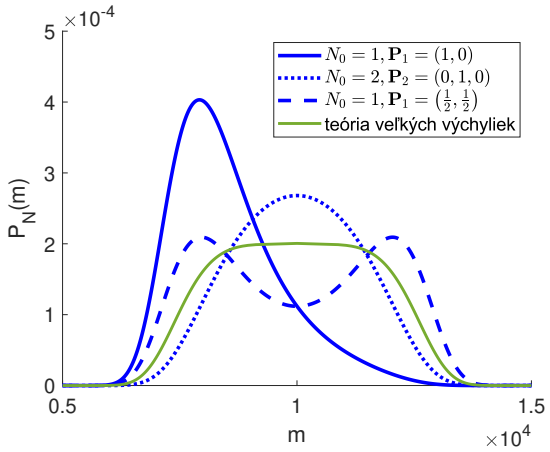
(a) Lineárna škála pre $P_N(m)$. **(b)** Logaritmická škála pre $P_N(m)$.

Obr. 18: Porovnanie vektora pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaného numericky, hustoty stabilného rozdelenia s parametrami (183) a aproximácie pomocou teórie veľkých výchyliek. Parametre: $N_0 = 1$, $\mathbb{P}_1 = (1, 0)$, $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$, $\mu = \lambda = 0{,}2$, t. j. $K = 0{,}6$.

Táto skutočnosť spolu s hypotézou o zlej aproximácii stabilným rozdelením v okolí hodnôt $K = \frac{1}{2}$ nám dáva nádej na lepšiu presnosť aproximácie v prípade počiatočnej podmienky $\mathbb{P}_1 = (1, 0)$ a väčšej hodnoty koeficientu K.

Príklad 4: Ako bolo spomenuté, pre $K > \frac{1}{2}$ pozorujeme vplyv počiatočnej podmienky na numerické riešenie. Ilustruje to Obr. 19, na ktorom sú porovnané numerické riešenia pre tri rôzne počiatočné podmienky spolu s aproximáciou pomocou teórie veľkých výchyliek. Perturbačné parametre sme zvolili $\mu = \lambda = 0{,}1$, t. j. $K = 0{,}8$. Modrou plnou čiarou je znázornené numerické riešenie pre počiatočnú populáciu tvorenú jednou senzitívnou bunkou, modrou bodkovanou čiarou je znázornené riešenie pre počiatočnú populáciu tvorenú jednou senzitívnou a jednou rezistentnou bunkou a modrá čiarkovaná čiara znázorňuje numerické riešenie vychádzajúce z populácie tvorenej jednou bunkou, ktorá je s pravdepodobnosťou $\frac{1}{2}$ senzitívna a s pravdepodobnosťou $\frac{1}{2}$ rezistentná. Vo všetkých prípadoch sa na populáciu pozeráme v čase, kedy má konečná populácia veľkosť $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$.

Zaujímavý je tvar numerického riešenie pre voľbu symetrickej počiatočnej podmienky $\mathbb{P}_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$. Rozdelenie v tomto prípade obsahuje dve lokálne maximá. Všimli sme si, že vznik dvoch maxím v rozdelení je pre zväčšujúce sa K postupný a graduje. Dve zrkadlové maximá v riešení pre rovnako veľké perturbačné parametre si vysvetľujeme pravdepodobnostnou voľbou fenotypu počiatočnej bunky: Ak je počiatočná bunka senzitívna, pre malé perturbačné parametre, bude jej potomok s väčšou pravdepodobnosťou opäť senzitívny. Opačne to platí pre prípad, že je počiatočná bunka rezistentná.

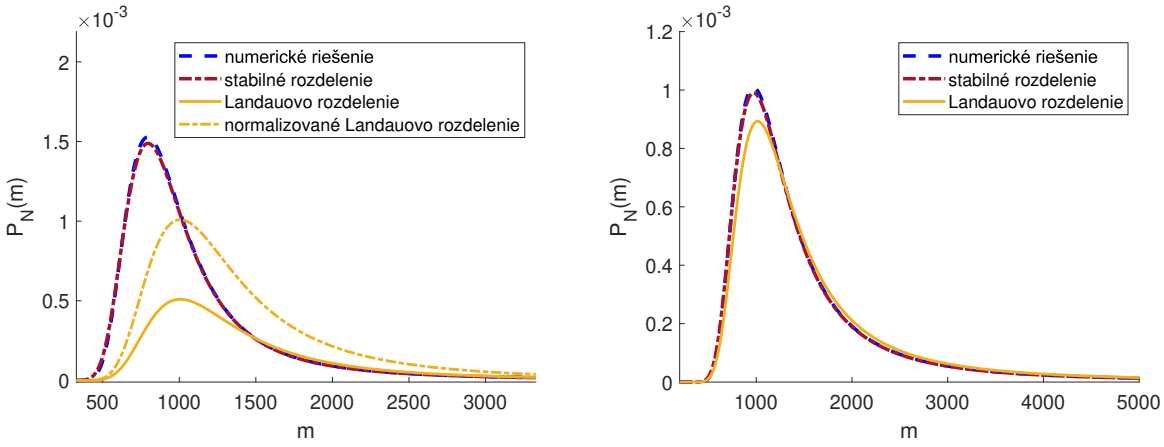


Obr. 19: Porovnanie vektorov pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaných numericky pre tri rôzne počiatočné podmienky s aproximáciou pomocou teórie veľkých výchyliek. Parametre: $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$, $\mu = \lambda = 0{,}1$, t. j. $K = 0{,}8$.

Pri pohľade na Obr. 19 sa nám však môže naskytnúť otázka, či pre väčšiu konečnú populáciu N_{final} lokálne maximá napokon nesplynú. Inými slovami, pýtame sa, či rozdiely medzi numerickými riešeniami nie sú spôsobené iba nedostatočne veľkou voľbou N_{final}. Porovnanie pre voľbu $N_{\text{final}} = 2 \times 10^5$, ktorá je ešte výpočtovo zvládnuteľná, tomu však nenasvedčuje (výsledok je kvalitatívne podobný ako na Obr. 19, preto ho neuvádzame). Voľba oveľa väčšej hodnoty N_{final} je bohužiaľ výpočtovo náročná. Túto hypotézu teda nevieme potvrdiť.

Ako ilustruje Obr. 19, numerické riešenie pre $K \to 1$ vo veľkej miere závisí od počiatočnej podmienky. Aproximáciu pomocou teórie veľkých výchyliek však počiatočná podmienka neovplyvní, preto nie je prekvapivé, že táto teória prestane pre $K \to 1$ fungovať. Tento fakt podporuje aj hypotézu o pomalej konvergencii aproximácie (150) k numerickému riešeniu pre $K \to 1$.

Príklad 5: Príklad 3 nás motivuje aproximovať numerické riešenie pre počiatočnú podmienku $\mathbb{P}_1 = (1, 0)$ a $K \to 1$ pomocou stabilného rozdelenia. Obr. 20 ukazuje, že to je dobrý nápad: Modrá čiarkovaná krivka znázorňujúca numerické riešenie je takmer totožná bordovej bodkočiarkovanej krivke, ktorá reprezentuje stabilné rozdelenie.



(a) Parametre: $\mu = 0{,}01$, $\lambda = 0{,}1$. **(b)** Parametre: $\mu = \lambda = 0{,}01$.

Obr. 20: Porovnanie vektora pravdepodobnosti $\mathbb{P}_N$ získaného numericky, hustoty stabilného rozdelenia s parametrami (183) a Landauovej aproximácie (172) (resp. jej normalizovanou verziou). Parametre: $N_0 = 1$, $\mathbb{P}_1 = (1, 0)$, $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$.

Naopak aproximácia (172), ktorá využíva Landauovo rozdelenie poskytuje dobrú aproximáciu iba pre hodnoty K veľmi blízko $K = 1$. Potvrdzuje to Obr. 20b, kde $K =$

0,98. Na Obr. 20a však už pre $K = 0{,}89$ pozorujeme zlyhanie Landauovej aproximácie. V tomto prípade dokonca žltá plná krivka nepredstavuje pravdepodobnosť, pretože plocha pod ňou nie je rovná jednej. Túto skutočnosť spôsobuje kumulatívna distribučná funkcia $F_{\text{Landau}}\left(\frac{N-m}{\lambda N} - \ln \lambda N\right)$, ktorá bola v článku [5] pridaná do pôvodnej aproximácie z článku [17] pre nesymetrický model. Ako možno vidieť na Obr. 20a, nepomôže ani tento člen z aproximácie odstrániť, čo je ekvivalentné normalizovaniu aproximácie tak, aby plocha pod krivkou bola rovná jednej. Na to, aby normalizovaná aproximácia znázornená žltou čiarkovanou čiarou fungovala, by zrejme bolo potrebné upraviť aj argument hustoty Landauovho rozdelenia v aproximácii (172).

Na záver poznamenajme, že v prípade, že sú perturbačné parametre rádovo menšie, vykazuje Landauova aproximácia vysokú presnosť. Toto tvrdenie potvrdzuje aj článok [5], ktorý skúmal práve takýto scenár.

Záver

V predkladanej práci sme sa venovali štúdiu štrukturálne symetrického plne stochastického Luriovho-Delbrückovho modelu pre propagáciu náhodnej mutácie v populácii buniek. Skúmaný model bol odvodený v bakalárskej práci [12] a ďalej študovaný v článku [5]. V modeli sme uvažovali vratné prepínanie medzi senzitívnym a rezistentným fenotypom bunky, pričom symbolom μ sme označili mutačný koeficient a symbolom λ sme označili opravný koeficient. Hlavným zámerom tejto práce bolo odvodiť nové aproximácie rozdelenia $P_N(m)$, ktoré sú aplikovateľné na širšie spektrum modelových predpokladov a poskytujú vysokú presnosť.

V prvej kapitole sme zhrnuli súčasný stav problematiky a predstavili sme rôzne variácie Luriovho-Delbrückovho modelu. Následne sme formulovali nami skúmaný model v tvare diferenčnej rovnice (1). Zavedením konceptu vytvárajúcej funkcie (7) sme dokázali prejsť k formulácii Master rovnice v tvare (11). Táto formulácia bola pre naše účely výhodnejšia.

Druhá kapitola sa zaoberala hľadaním riešenia diferenčno-diferenciálnej rovnice (11) pomocou Wenzelovej-Kramersovej-Brillouinovej (WKB) aproximácie (15). Potvrdilo sa, že WKB aproximácia (16) pre vytvárajúcu funkciu je v tomto prípade asymptoticky ekvivalentná tzv. „quasi-powers“ aproximácii (19). Dôležitým výsledkom bolo nájdenie vzťahu (40) medzi generujúcou funkciou a funkciou $y(x)$. Ukázalo sa totiž, že na určenie aproximácie generujúcej funkcie stačí nájsť takú funkciu $y(x)$, ktorá spĺňa rovnicu (37). Využitím okrajových podmienok (43) a (46) sme napokon takúto funkciu našli, pričom riešenie záviselo od hodnoty parametra $K = 1 - \mu - \lambda$.

Ďalším krokom bolo nájdenie asymptotického rozvoja riešenia $y(x)$ okolo bodu $x = 1$. Ukázalo sa, že rozvoje (150) pre $x \to 1^-$ a (161) pre $x \to 1^+$ obsahujú okrem celočíselných mocnín aj anomálne mocniny typu $\frac{1}{K}$. Presnosť asymptotických rozvojov pre rôznu voľbu perturbačných parametrov sme ilustrovali na Obr. 6 pomocou porovnania s presným riešením $y(x)$.

V závislosti od hodnoty K sme v tretej kapitole odvodili tri aproximácie pravdepodobnostného rozdelenia $P_N(m)$ počtu rezistentných buniek m v populácii veľkosti N. V prípade, že $0 < K < \frac{1}{2}$, poskytovalo dobrú aproximáciu normálne rozdelenie so strednou hodnotu (170) a disperziou (171). Naopak, v prípade, že $\frac{1}{2} < K < 1$, sme vďaka anomálnej mocnine $\frac{1}{K}$ aproximovali pravdepodobnostné rozdelenie pomocou všeobecného

stabilného rozdelenia s parametrami (183). Následne sme predstavili koncept teórie veľkých výchyliek. Overili sme, že sú splnené predpoklady Gärtnerovej-Ellisovej vety, a preto by mal platiť princíp veľkých výchyliek (187). Naviac sme ukázali, že v našom modeli možno škálovanú kumulatívnu distribučnú funkciu $L(k)$ vyjadriť pomocou už nájdeného riešenia $y(x)$ cez vzťah (192).

V záverečnej kapitole sme odvodené aproximácie rozdelenia $P_N(m)$ porovnali s numerickým riešením pri rôznych modelových predpokladoch. Vo väčšine prípadov sme rozdelenie $P_N(m)$ skúmali v čase, keď populácia obsahovala $N_{\text{final}} = 2 \times 10^4$ buniek.

Obr. 10 a 11 potvrdili, že pre $-1 < K < 0$ poskytuje veľmi dobrú aproximáciu nielen teória veľkých výchyliek, ale aj normálne rozdelenie. Tým sme overili platnosť zovšeobecnenej centrálnej limitnej vety. Naviac sa ukázalo, že v týchto prípadoch aproximácie fungujú nezávisle od konkrétnych hodnôt perturbačných parametrov ako aj od voľby počiatočnej podmienky.

V prípade, že $0 < K < \frac{1}{2}$, sme na Obr. 14 ukázali vplyv voľby veľkosti konečnej populácie N_{final} na numerické riešenie. Táto ilustrácia naznačila, že pre obrovskú konečnú populáciu buniek v tomto prípade numerické riešenie zrejme nezávisí od voľby konkrétnej počiatočnej podmienky. V logaritmickej škále sa tiež ukázalo, že teória veľkých výchyliek poskytuje výbornú aproximáciu na koncoch rozdelenia, kde normálne rozdelenie zlyháva. Ilustruje to napr. Obr. 15a. Tento fakt považujeme za veľký prínos uvedenej teórie.

Pri ďalšom zväčšovaní hodnoty K sme aproximáciu normálnym rozdelením nahradili aproximáciu pomocou všeobecného stabilného rozdelenia. Ukázalo sa, že pre $K \to \frac{1}{2}^+$, teória veľkých výchyliek neprestáva poskytovať efektívnu aproximáciu. Ilustruje to Obr. 17. Tento koncept však začal mať problémy pre zväčšujúce sa K. Máme hypotézu, že to súvisí s veľkým vplyvom počiatočnej podmienky na rozdelenie, ktorý je ilustrovaný na Obr. 19.

Na druhej strane, pre hodnoty $K \to 1$ a počiatočnú populáciu tvorenú jednou senzitívnou bunkou, veľkú presnosť vykazuje aproximácia všeobecným stabilným rozdelením. Obr. 20a naviac ukazuje, že pre istú voľbu perturbačných parametrov sme našli lepšiu aproximáciu, ako poskytuje doteraz používaná aproximácia (172) využívajúca Landauovo rozdelenie.

V tejto práci sme úspešne demonštrovali, že nami odvodené aproximácie predstavujú

prínos pre hlbšie pochopenie štrukturálne symetrického Luriovho-Delbrückovho modelu. Odvodené aproximácie pokrývajú takmer celý rozsah možných hodnôt perturbačných parametrov, čím prekonávajú doteraz dostupné metódy a rozširujú možnosti analýzy.

Aj keď sme dosiahli značný pokrok, zároveň sme identifikovali niekoľko oblastí, ktoré vyžadujú ďalší výskum. Jednou z nich je presnejšie pochopenie správania sa modelu v okolí kritickej hodnoty $K = \frac{1}{2}$, s ktorým súvisí aj aproximácia stabilným rozdelením. Ďalšou oblasťou, kde vidíme potenciál na zlepšenie, je optimalizácia algoritmu na nájdenie numerického riešenia. Ak by sme dokázali zvýšiť konečnú populáciu na hodnoty výrazne väčšie ako $N_{\text{final}} = 2 \times 10^5$, mohlo by byť zaujímavé skúmať vplyv počiatočných podmienok v prípade $\frac{1}{2} < K < 1$.

Zoznam použitej literatúry

[1] Angerer, W. P.: *An explicit representation of the Luria-Delbrück distribution*, Journal of Mathematical Biology 42 (2001) 145–174, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1007/s002850000053

[2] Antal, T., Krapivsky, P. L.: *Exact solution of a two-type branching process: Models of tumor progression*, J. Stat. Mech. 8 (2011), dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.48550/arXiv.1105.1157

[3] Assaf M., Meerson B., Sasorov P.V.: *Large fluctuations in stochastic population dynamics: momentum-space calculations*, J. Stat. Mech. 7 (2010), dostupné na internete (12.02.2024): https://doi.org/10.1088/1742-5468/2010/07/P07018

[4] Bokes., P.: *Exact and WKB-approximate distributions in a gene expression model with feedback in burst frequency, burst size, and protein stability*, Discrete and Continuous Dynamical Systems - B 27 (2021), dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1101/2020.10.27.357368

[5] Bokes, P., Hlubinová, A., Singh, A.: *Reversible Transitions in a Fluctuation Assay Modify the Tail of Luria–Delbrück Distribution*, Axioms 12 (2023), dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.3390/axioms12030249

[6] Borak, S., Härdle, W. K., Weron, R.: *Stable Distributions*, SFB 649 Discussion Paper 8, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, 2005, dostupné na internete (03.01.2024): https://ssrn.com/abstract=2894444

[7] Bender, C. M., Orszag, S. A.: *Advanced Mathematical Methods for Scientists and Engineers*, McGraw-Hill, 1978

[8] Cramér, H., Touchette. H.: *On a new limit theorem in probability theory (Translation of 'Sur un nouveau théorème-limite de la théorie des probabilités'*, 2022, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.48550/arXiv.1802.05988

[9] Ellis, R. S.: *The theory of large deviations: from Boltzmann's 1877 calculation to equilibrium macrostates in 2D turbulence*, Physica D: Nonlinear Phenomena 133

(1999), 106-136, dostupné na internete (22.04.2024): https://doi.org/10.1016/S0167-2789(99)00101-3

[10] Flajolet, P., Gabarro, J., Pekari, H.: *Analytic urns*, Annals of Probability 33 (2005), 1200-1233, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1214/009117905000000026

[11] Hinch, R., Chapman, S. J.: *Exponentially slow transitions on a Markov chain: the frequency of Calcium Sparks*, European Journal of Applied Mathematics 16 (2005), 427-446, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1017/S0956792505006194

[12] Hlubinová, A.: *Modelovanie šírenia náhodnej mutácie v rastúcej populácii*, bakalárska práca, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky Univerzity Komenského, Bratislava, 2022, dostupné na internete (03.01.2024): https://opac.crzp.sk/?fn=detailBiblioForm&sid=62A48EA6D8C294D555C5B3542714

[13] Chang, Ch. E., Jen, J., Jiang, S. et al.: *Ontogeny and Vulnerabilities of Drug-Tolerant Persisters in HER2+ Breast Cancer*, Cancer Discov 12 (2022) 12, 1022–1045, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1265

[14] Cheek, D., Antal, T.: *Genetic composition of an exponentially growing cell population*, Stochastic Processes and their Applications 130 (2020), 6580-6624, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1016/j.spa.2020.06.003

[15] Janson, S.: *Functional limit theorems for multitype branching processes and generalized Pólya urns*, Stochastic Processes and their Applications 110 (2004), 177-245, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1016/j.spa.2003.12.002

[16] Jolly, C., Cook, A. J. L., Raferty, J. et al.: *Measuring bidirectional mutation*, Journal of Theoretical Biology 246 (2007), 269-277, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2006.12.034

[17] Kessler, D. A., Levine, H.: *Large population solution of the stochastic Luria-Delbrück evolution model*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United

States of America 110 (2013), 11682-11687, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1073/pnas.1309667110

[18] Keller, P., Antal, T.: *Mutant number distribution in an exponentially growing population*, J. Stat. Mech. (2015), dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.48550/arXiv.1410.3307

[19] Landau, L. D.: *On the energy loss of fast particles by ionization*, Journal of Physics (USSR) 8 (1944), 201–205

[20] Luria, S. E., Delbrück M.: *Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance*, Genetics 28 (1943), 491-511, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1093/genetics/28.6.491

[21] Nolan, J. P.: *Univariate Stable Distributions*, Springer, Cham, 2020

[22] Shaffer, S., Dunagin, M., Torborg, S. et al.: *Rare cell variability and drug-induced reprogramming as a mode of cancer drug resistance*, Nature 546 (2017), 431–435, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1038/nature22794

[23] Rockafellar, R. T.: *Convex Analysis*, Princeton University Press, Princeton, 1970

[24] Saint-Antoine, M., Singh, A,: *Moment-Based Estimation of State-Switching Rates in Cell Populations*, bioRxiv (preprint, 2022), dostupné na internete (03.01.2023): https://doi.org/10.1101/2022.01.06.475260

[25] Shaffer, S., Emert, B. L., Hueros, R. A. et al.: *Memory Sequencing Reveals Heritable Single-Cell Gene Expression Programs Associated with Distinct Cellular Behaviors*, Cell Press 182 (2020), 947-959, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.003

[26] Sorace, R., Komarova, N. L.: *Accumulation of neutral mutations in growing cell colonies with competition*, Journal of Theoretical Biology 314 (2012), 84-94, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.08.015

[27] Touchette, H.: *The large deviation approach to statistical mechanics*, Physics Reports 478 (2009), 1-69, dostupné na internete (18.01.2024): https://doi.org/10.1016/j.physrep.2009.05.002

[28] Walczak, A. M., Mugler, A., Wiggins, C. H.: *Analytic methods for modeling stochastic regulatory networks*, Methods Mol. Biol. 880 (2012), 273-322, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.48550/arXiv.1005.2648

[29] Wolfram research: *Pochhammer*, dostupné na internete (03.01.2024): https://functions.wolfram.com/GammaBetaErf/Pochhammer/introductions/FactorialBinomials/ShowAll.html

[30] Zheng Q.: *Progress of a half century in the study of the Luria-Delbrück distribution*, Mathematical biosciences 162 (1999), 1–32, dostupné na internete (03.01.2024): https://doi.org/10.1016/S0025-5564(99)00045-0

Prílohy

Príloha A

Pri hľadaní asymptotického rozvoja riešenia $y(x)$ okolo bodu $x = 1$ sme v časti 2.6 riešili integrál I vyjadrený vzťahom (134) (pre prípad $x \in (0, 1)$), resp. integrál I' vyjadrený vzťahom (152) (pre prípad $x > 1$) pomocou softvéru *Mathematica*. V časti A.1 tejto prílohy pre úplnosť uvádzame výstup zo softvéru *Mathematica*. V časti A.2 uvádzame alternatívny analytický výpočet integrálu I.

A.1 Výstup zo softvéru *Mathematica*

```
In[•]:= Integrate[(1 - s)^alpha / s^beta, {s, delta, 1}, Assumptions → delta > 0 && delta < 1 && alpha > -1]
Out[•]= -Beta[delta, 1 - beta, 1 + alpha] + Gamma[1 + alpha] Gamma[1 - beta] / Gamma[2 + alpha - beta]

In[•]:= Series[%, {delta, 0, 3}]
Out[•]= Gamma[1 + alpha] Gamma[1 - beta] / Gamma[2 + alpha - beta] + delta^-beta (delta / (-1 + beta) - alpha delta^2 / (-2 + beta) + O[delta]^3)

        Integrate[(1 + s)^alpha / s^beta, {s, delta, Infinity}, Assumptions → delta > 0 && alpha - beta < -1]
Out[•]= -(-1)^(alpha-beta) Beta[-1/delta, -1 - alpha + beta, 1 + alpha]

In[•]:= FullSimplify[Series[%, {delta, 0, 3}, Assumptions → delta < 1 && delta > 0]]
Out[•]= Gamma[1 - beta] Gamma[-1 - alpha + beta] / Gamma[-alpha] + delta^-beta (delta / (-1 + beta) + alpha delta^2 / (-2 + beta) + (-1 + alpha) alpha delta^3 / (2 (-3 + beta)) + O[delta]^4)
```

Obr. A.21: Výpočet integrálov (134) a (152) z časti 2.6 pomocou softvéru *Mathematica*.

A.2 Analytický výpočet integrálu I

Alternatívny postup riešenia ukážeme pri výpočte integrálu

$$I = \int_{\delta}^{1} \frac{(1-s)^a}{s^b} \mathrm{d}s. \tag{A.1}$$

Na začiatok pripomeňme, že Taylorov rozvoj výrazu $(1-s)^a$ okolo bodu $s = 0$ je

$$(1-s)^a \sim 1 - as + \frac{1}{2}(a-1)as^2 - \frac{1}{6}(a-2)(a-1)as^3 + \mathcal{O}(s^4) \tag{A.2}$$

V závislosti od toho, koľko členov Taylorovho rozvoja v čitateli integrálu I odčítame a následne pričítame, dostaneme konečnú hodnotu I pre rôzne K, resp. b.

Skúsme ako prvé zobrať dva členy rozvoja, t. j. $1 - as$. Dostávame

$$I = \int_{\delta}^{1} \frac{(1-s)^a - (1-as) + (1-as)}{s^b} \mathrm{d}s. \tag{A.3}$$

Integrál I potom rozdelíme na dva integrály

$$I = \int_\delta^1 \frac{(1-s)^a - (1-as)}{s^b}\mathrm{d}s + \int_\delta^1 \frac{(1-as)}{s^b}\mathrm{d}s, \tag{A.4}$$

pričom prvý z integrálov rozdelíme na ďalšie dva podľa hraníc a druhý označíme ako J. Dostávame

$$I = \int_0^1 \frac{(1-s)^a - (1-as)}{s^b}\mathrm{d}s - \int_0^\delta \frac{(1-s)^a - (1-as)}{s^b}\mathrm{d}s + J \tag{A.5}$$

Integrál označený ako J vieme pritom ľahko vypočítať rozložením na dva jednoduché integrály

$$J = \int_\delta^1 \frac{(1-as)}{s^b} = \int_\delta^1 s^{-b}\mathrm{d}s - a\int_\delta^1 s^{1-b}\mathrm{d}s. \tag{A.6}$$

V tomto momente je potrebné rozlíšiť dva prípady:

I. $b = 2$: Ide o špeciálny prípad, pretože $b = 2 \iff K = 1 \iff \lambda = \mu = 0$. Vtedy tiež $a = 0$. V tomto prípade sa však celá rovnica (133) zjednoduší na

$$y(\delta) = \frac{\delta}{1-\delta}\int_\delta^1 \frac{\mathrm{d}s}{s^2} = \frac{\delta}{1-\delta}\left[-\frac{1}{s}\right]_\delta^1 = \frac{\delta}{1-\delta}\left(\frac{1}{\delta} - 1\right) = 1. \tag{A.7}$$

Teda výsledok je konštantná funkcia $y(x) = 1$.

I. $b \neq 2$: V tomto prípade počítame

$$J = \left[\frac{s^{1-b}}{1-b}\right]_\delta^1 - a\left[\frac{s^{2-b}}{2-b}\right]_\delta^1 \tag{A.8}$$

$$J = \left(\frac{1}{1-b} - \frac{a}{2-b}\right) - \frac{\delta^{1-b}}{1-b} + \frac{a\delta^{2-b}}{2-b}. \tag{A.9}$$

Potom integrál

$$\begin{aligned} I = \int_0^1 \frac{(1-s)^a - (1-as)}{s^b}\mathrm{d}s + \frac{1}{1-b} - \frac{a}{2-b} \\ - \frac{\delta^{1-b}}{1-b} + \frac{a\delta^{2-b}}{2-b} - \int_0^\delta \frac{(1-s)^a - (1-as)}{s^b}\mathrm{d}s. \end{aligned} \tag{A.10}$$

Označme ďalej

$$L = \int_0^1 \frac{(1-s)^a - (1-as)}{s^b}\mathrm{d}s. \tag{A.11}$$

Tvrdíme, že integrál L je konečný iba pre $b < 3$, t. j. $K > \frac{1}{2}$. Využitím Taylorovho rozvoja (A.2) do druhého rádu totiž dostávame

$$\int_0^\delta \frac{(1-s)^a - (1-as)}{s^b}\mathrm{d}s \sim \frac{1}{2}a(a-1)\int_0^\delta \frac{\mathrm{d}s}{s^{b-2}} + \mathcal{O}(\delta^3). \tag{A.12}$$

z čoho vidíme, že integrál diverguje pre $b \geq 3$, t. j. pre $K < \frac{1}{2}$.

Poznamenajme, že odčítaním a následným pričítaním nie prvých dvoch, ale prvých troch členov Taylorovho rozvoja v čitateli integrálu I, by sme dostali riešenie konečné pre $b < 4$, t. j. $K > \frac{1}{3}$. Využitím rozvoja s presnosťou rádovo vyššou dostávame konečné riešenie pre $b < 5$, t. j. $K > \frac{1}{4}$ atď. pre ďalšie spresňovanie.

Označme ďalej

$$M = L + \frac{1}{1-b} - \frac{a}{2-b}. \tag{A.13}$$

Uvedomme si, že v M nevystupuje δ, teda M je konštanta až na parametre μ, λ. Potom vzťah (A.10) pre integrál I možno písať v tvare

$$I \approx M - \frac{1}{1-b}\frac{1}{\delta^{\frac{1}{K}}} + \frac{a}{2-b}\frac{\delta}{\delta^{\frac{1}{K}}} - \frac{a(a-1)}{2(3-b)}\frac{\delta^2}{\delta^{\frac{1}{K}}} \tag{A.14}$$

$$I \approx M + \frac{1}{\delta^b}\left[\frac{\delta}{b-1} - \frac{a\delta^2}{b-2} + \frac{a(a-1)\delta^3}{2(b-3)}\right]. \tag{A.15}$$

Porovnaním (A.15) so vzťahom (136) získaným druhým spôsobom dostávame, že nakoľko členy s mocninami δ sú zhodné, rovnať sa musia aj hodnoty konštánt z oboch postupov, t. j. má platiť $M \equiv C$. Numerickým výpočtom integrálu L vystupujúceho v konštante M v riešení pre (A.15) sme sa o tom presvedčili. Pripomeňme však, že integrál L konverguje iba pre $K > \frac{1}{2}$ a jeho hodnotu vieme vypočítať iba numericky, pričom môžu vznikať odchýlky. Na druhej strane, konštanta C vďaka vyjadreniu (137) v tvare neúplnej Beta funkcie funguje pre akékoľvek $K > 0$. Teda softvér Mathematica poskytol v tomto zmysle presnejšie riešenie.

Poznamenajme, že podobným spôsobom možno analyticky riešiť integrál I' vyjadrený vzťahom (152) pre prípad $x > 1$. Dostali by sme konštantu M', ktorá by bola ekvivalentná konštante C'.