

Математички факултет

МАСТЕР РАД
**ПРОЦЕСИ РАЂАЊА И УМИРАЊА СА
ПРИМЕНАМА**

Студент:

Дајана Пановић

Ментор:

Јелена Јоцковић

Београд, 2018

Садржај:

Увод	1
1 Основни појмови	2
1.1 Увод у теорију случајних процеса	2
1.2 Марковљеви ланци	3
1.3 Матрице преласка вишег реда	5
1.4 Класификација стања ланаца Маркова	7
1.5 Марковљеви ланци у непрекидном времену	8
2 Процеси рађања и умирања	11
2.1 Пуасонов процес	11
2.2 Процес рађања	14
2.3 Џулов процес	18
2.4 Процеси рађања и умирања	20
2.5 Дужина временског интервала чекања процеса рађања и умирања	22
2.6 Диференцијалне једначине процеса рађања и умирања	24
2.7 Процеси рађања и умирања са апсорбујућим стањима	26
2.8 Очекивано време до апсорпције	28
2.9 Веза између Пуасоновог процеса и процеса рађања и умирања	31
3 Пример процеса рађања и умирања	32
3.1 Линеаран раст са имиграцијом	32
4 Модели популационе еволуције засновани на процесима рађања и умирања	33
4.1 Моранов модел - Основни облик	34
4.2 Моранов модел - уопштење	38
4.3 Моделирање хоризонталног трансфера гена	41
4.4 Стопе и обрасци дупликације гена и еволуција мултигених фамилија	45
5 Закључак	48
Литература	49

Увод

Математика је одувек била преплетена са осталим природним наукама и њен значај у многим другим дисциплинама је очигледан. Опште је познато и да су поједина подручја математике у потпуности или делимично развијена као одговор на захтеве биологије која је једна од дисциплина у којој је математика нашла широку примену.

У овом раду размотрићемо процесе рађања и умирања као и њихову примену у генетици. Ова врста процеса, са неким једноставним додацима, представља природан и формалан оквир за моделирање широког спектра биолошких процеса, као што су динамика популације, еволуција генома, соматичка еволуција канцера и слично. Модели рађања и умирања дозвољавају постављање многих питања формулисаних у погледу вероватноће стања процеса, стационарне расподеле, расподеле времена првог улаза у одређени скуп стања, вероватноће изумирања (екстинкције), итд. Резултати добијени овим моделима се могу упоредити са емпиријским подацима, што дозвољава спровођење великог броја статистичких тестова на основу којих смо и дошли до великог броја резултата.

Сви појмови који се појављују у раду ће бити формално описани, како математички тако и они који се тичу генетике. Ипак, фокус рада је на математичком приступу а више детаља о објашњеним биолошким елементима може се наћи у наведеној литератури.

1 Основни појмови

1.1 Увод у теорију случајних процеса

На самом почетку кроз пар основних дефиниција подсетићемо се основних појмова из теорије вероватноће и теорије случајних процеса. То су и појмови које ћемо надаље користити у тексту.

Дефиниција 1.1 Нека је дат простор вероватноћа (Ω, \mathcal{A}, P) , и нека је $(\mathbb{R}, \mathcal{B})$ пар чије су компоненте скуп реалних бројева и Борелова σ -алгебра подскупова скупа реалних бројева. Функција $X : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ зове се случајна величина, ако је мерљива у односу на сигма алгебре \mathcal{A} и \mathcal{B} , тј. ако за сваки Борелов скуп $B \in \mathcal{B}$ важи:

$$X^{-1}(B) = \{\omega : X(\omega) \in B\} \in \mathcal{A}.$$

Нека је $X : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ случајна величина дефинисана на простору вероватноћа (Ω, \mathcal{A}, P) и нека је $P_X : \mathcal{B} \rightarrow \mathcal{R}$ дефинисана са

$$P_X(B) = P\{\omega : X(\omega) \in B\} = P(X^{-1}(B)). \quad (1.1)$$

Лако се проверава да је функција P_X ненегативна, σ -адитивна и нормирана јединицом, другим речима да је вероватноћа.

Дефиниција 1.2 Функција $P_X : \mathcal{B} \rightarrow \mathcal{R}$ дефинисана помоћу једнакости (1.1) зове се расподела вероватноћа случајне величине X .

Дефиниција 1.3 Нека је дат простор вероватноћа (Ω, \mathcal{A}, P) , скуп индекса S и фамилија случајних величина

$$\{X_\nu : \Omega \rightarrow \mathbb{R} \mid \nu \in S\}$$

дефинисаних на датом простору вероватноћа. Случајне величине дате фамилије су (потпуно) независне, ако за свако $k \geq 2$, сваку k -торку $(\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_k)$ индекса из S и сваку k -торку (B_1, B_2, \dots, B_k) Борелових скупова на реалној правој важи једнакост

$$P\left(\bigcap_{j=1}^k \{X_{\nu_j} \in B_j\}\right) = \prod_{j=1}^k P\{X_{\nu_j} \in B_j\}$$

Дефиниција 1.4 *Фамилија случајних елемената $\{X_t, t \in T\}$ дефинисаних на неком простору вероватноћа (Ω, \mathcal{A}, P) , где је T бесконачан скуп зове се случајна функција.*

Скуп T назива се параметарски скуп. Ако је $T \subseteq \mathbb{R}$, онда се параметар $t \in T$ најчешће интерпретира као време, а случајна функција $\{X_t, t \in T\}$ зове се случајан процес. У зависности од тога да ли је T непрекидан или дискретан скуп случајне процесе делимо на непрекидне или дискретне.

Дефиниција 1.5 *При фиксираним $\omega \in \Omega$ функција $X_t(\omega)$, $t \in T$ зове се трајекторија случајног процеса $\{X_t, t \in T\}$.*

1.2 Марковљеви ланци

Централна тема овог рада су процеси рађања и умирања. Они се могу анализирати са више различитих становишта. Како су по својој природи процеси рађања и умирања уствари ланци Маркова у непрекидном времену, у овом поглављу ћемо скренути пажњу на основне карактеристике ове врсте процеса, како дискретних тако и оних са непрекидним временом. Такође, овде ћемо се подсетити и Пуасоновог процеса, а даље у раду ћемо скренути пажњу на његову везу са процесима рађања и умирања.

Дефиниција 1.6 (Марковљево својство) *За процес $\{X_n, n \in N_0\}$ каже се да има Марковљево својство уколико важи једнакост:*

$$\begin{aligned} P_{i,j}^{n,n+1} &= P\{X_{n+1} = j \mid X_n = i\} \\ &= P\{X_{n+1} = j \mid X_0 = i_0, \dots, X_{i-1} = i_{i-1}, X_n = i\}, \quad i_0, \dots, i, j \in Z, \end{aligned} \quad (1.2)$$

при чему се претпоставља да су обе условне вероватноће добро дефинисане. Вероватноћа $P_{i,j}^{n,n+1}$ (да се X_{n+1} нађе у стању j ако је $X_n = i$) назива се вероватноћа преласка за један корак.

Дефиниција 1.7 (Марковљев ланац) *Марковљев ланац $\{X_n, n \in N_0\}$ је стохастички процес чији је скуп стања $S = \{0, 1, 2, \dots\}$ коначан или пребројив скуп и који поседује Марковљево својство.*

Нека је X_n случајна величина која означава стање система у моменту n . Реализација i , $i \in S$ те величине је стање Марковљевог ланца у том моменту.

Нотација коју користимо нам говори да вероватноће преласка, у општем случају, не зависе само од почетног и крајњег стања већ и од тренутка у коме се тај прелаз дешава. У случају када пак, те вероватноће нису зависне од времена пишемо $P_{i,j}^{n,n+1} = P_{ij}$. Уобичајено је да се ове вероватноће уређују у матрицу облика:

$$P = \begin{bmatrix} P_{00} & P_{01} & P_{02} & \cdots \\ P_{10} & P_{11} & P_{12} & \cdots \\ P_{20} & P_{21} & P_{22} & \cdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{bmatrix},$$

која се назива матрица вероватноћа преласка за један корак.

Овакав процес назива се хомоген Марковљев ланац. Уколико није другачије наглашено, надаље ћемо радити са таквим ланцима. За поменуте вероватноће важе следеће релације:

$$P_{ij} \geq 0, \quad i, j = 0, 1, 2, \dots \quad (1.3)$$

$$\sum_{j=0}^{+\infty} P_{ij} = 1 \quad (1.4)$$

Релација (1.4) нам говори да процес може остати и у непромењеном стању.

Процес је у потпуности одређен када су вероватноће (1.2) познате и када се зна расподела случајне величине X_0 . Сада ћемо то и доказати.

Нека је $P\{X_0 = i\} = p_i$. Довољно је показати како се израчунавају вероватноће

$$P\{X_0 = i_0, \dots, X_n = i_n\}. \quad (1.5)$$

Према дефиницији условних вероватноћа важи:

$$P\{X_0 = i_0, \dots, X_n = i_n\} = P\{X_n = i_n \mid X_0 = i_0, \dots, X_{n-1} = i_{n-1}\} \cdot P\{X_0 = i_0, \dots, X_{n-1} = i_{n-1}\} \quad (1.6)$$

По дефиницији Марковљевог процеса важи:

$$P\{X_n = i_n \mid X_0 = i_0, \dots, X_{n-1} = i_{n-1}\} = P\{X_n = i_n \mid X_{n-1} = i_{n-1}\} = P_{i_{n-1}, i_n}. \quad (1.7)$$

Заменом (1.6) у (1.7) добијамо:

$$P\{X_0 = i_0, \dots, X_n = i_n\} = P_{i_{n-1}, i_n} P\{X_0 = i_0, \dots, X_{n-1} = i_{n-1}\}. \quad (1.8)$$

Настављањем истог поступка долазимо до једнакости:

$$P\{X_0 = i_0, \dots, X_n = i_n\} = P_{i_{n-1}, i_n} P_{i_{n-2}, i_{n-1}} \cdots P_{i_0, i_1} P_{i_0} \quad (1.9)$$

Пример: Сваки ген састављен је од одређеног броја међусобно независних јединица -нуклеотида). Нека је тај број N . Када се ћелија која садржи тај ген спрема за деобу, свака подјединица у оквиру гена раставља се на две да би обе половине подељене ћелије примиле исти број тих подјединица. При подели мутирана јединица дели се на две мутиране, а здрава на две здраве, при чему се након деобе јединице настале од исте ћелије не морају нужно наћи у различитим ћеркама ћелијама. Желимо да пратимо једну линију спуштања гена. Да бисмо то урадили размотримо Марковљев ланац са скупом стања $0, 1, 2, 3, \dots, N$. Ген је у стању i уколико се састоји од толико мутираних јединица.

Објаснићемо како се рачунају вероватноће P_{ij} . Претпоставимо да се родитељска ћелија налазила у стању i . Након деобе у њој се налази $2i$ мутираних јединица и $2N - 2i$ здравих. Свака ћерка ћелија наследиће по N "случајно" додељених јединица. Према закону хипергеометријске расподеле важи:

$$P_{ij} = \frac{\binom{2i}{j} \binom{2N-2i}{N-j}}{\binom{2N}{N}}.$$

Стања $j = 1, 2, \dots, N - 1$ називају се мешовита стања, а 0 и N чиста. Стање 0 значи да се одређена ћелија више неће делити на јединице које садрже мутације, а N да су у одређеној ћелији све јединице мутиране.

1.3 Матрице преласка вишег реда

Марковљев ланац је у потпуности одређен уколико су познате вероватноће преласка у једном кораку и расподела вероватноће процеса у почетном моменту. Анализа Марковљевих ланаца претежно подразумева израчунавање вероватноћа могућих реализација процеса, како у једном тако и у више корака. Сада ћемо објаснити како се рачунају вероватноће преласка у n корака:

$$P_{ij}(n) = P\{X_{m+n} = j \mid X_m = i\} \quad (1.10)$$

Матрица преласка у овом случају означава се са $P^{(n)}$.

Марковљево својство дозвољава нам да претходну вероватноћу $P_{ij}(n)$ изразимо преко P_{ij} . На који начин видећемо на конкретном примеру у случају процеса рађања и умирања.

Ако означимо $p_j = P\{X_0 = j\}$, $j = 0, 1, 2, \dots$, тада је вероватноћа да се процес нађе у стању k у n -том кораку дата са

$$p_k^{(n)} = \sum_{j=0}^{+\infty} p_j P_{jk}(n) = P\{X_n = k\}. \quad (1.11)$$

Осим тога, често се разматра асимптотско понашање вероватноће $P_{ij}(n)$ када $n \rightarrow +\infty$. Да би се оно лакше изучавало потребно је упознати се са класификацијом стања Марковљевих ланаца.

Теорема 1.8 *За произвољне природне бројеве n и m важе једначине Чепмен-Колмогорова:*

$$P_{ij}(n+m) = \sum_k P_{ik}(m) P_{kj}(n).$$

За матрице преласка важе једнакости:

$$P_{n+m} = P_n P_m, \quad P_n = P^{(n)},$$

где је $P^{(n)}$ n -ти степен матрице P .

Доказ: За догађаје A , B и C такве да је $P(BC) > 0$ важи једнакост: $P(AB | C) = P(A | BC)P(B | C)$.

Користећи ту једнакост и Марковљево својство добијамо да за вероватноћу P_{ij}^{n+m} важе једнакости:

$$\begin{aligned} P_{ij}(n+m) &= P\{X_{n+m} = j \mid X_0 = i\} \\ &= \sum_k P\{X_{n+m} = j, X_m = k \mid X_0 = i\} \\ &= \sum_k P\{X_{n+m} = j \mid X_m = k, X_0 = i\} P\{X_m = k \mid X_0 = i\} \\ &= \sum_k P\{X_{n+m} = j \mid X_m = k\} P\{X_m = k \mid X_0 = i\} \\ &= \sum_k P_{ik}(m) P_{kj}(n) \end{aligned}$$

Једнакости $P_{n+m} = P_n P_m$, $P_n = P^{(n)}$ су једноставне последице. ■

1.4 Класификација стања ланаца Маркова

Дефиниција 1.9 Нека је $\{X_n, n \in N_0\}$ Марковљев ланац са скупом стања S . За стање $j \in S$ кажемо да је *достижно* из стања $i \in S$ уколико је $P_{ij}(n) > 0$ за неки ненегативан број n . Уколико је и стање i *достижно* из j кажемо да стања међусобно комуницирају и пишемо $i \leftrightarrow j$.

Концепт међусобне комуникације је релација еквиваленције:

- $i \leftrightarrow i$ (рефлексивност) последица је дефиниције $P_{ij}^0 = \begin{cases} 1, & i = j \\ 0, & i \neq j \end{cases}$.
- Ако $i \leftrightarrow j$ онда и $j \leftrightarrow i$ (симетричност) по дефиницији међусобне комуникације.
- Уколико $i \leftrightarrow j$ и $j \leftrightarrow k$ онда $i \leftrightarrow k$ (транзитивност).

Доказ транзитивности: Из претпоставке $i \leftrightarrow j$ и $j \leftrightarrow i$ следи постојање бројева n и m таквих да $P_{ij}(n) > 0$ и $P_{jk}(m) > 0$. Према теорему (2.1) и једнакости (2.2) закључујемо да важи: $P_{ik}(n+m) = \sum_{r=0}^{+\infty} P_{ir}(n)P_{rk}(m) \geq P_{ij}(n)P_{jk}(m) > 0$.

Сада можемо скуп свих стања S разложити на класе еквиваленције. Једну класу еквиваленције чине сва стања која међусобно комуницирају.

Дефиниција 1.10 Нека је E подскуп скупа свих стања. Скуп E је затворен ако је вероватноћа да се из стања које припада скупу E пређе у стање које није у скупу E једнака 0. Ако затворен скуп садржи само једно стање за њега кажемо да је апсорбујуће. Скуп E је неразложив ако произвољна стања $i, j \in E$ међусобно комуницирају.

Дефиниција 1.11 Највећи заједнички делилац $d(i)$ бројева корака после којих је са строго позитивном вероватноћом могућ повратак у стање i зове се период тог стања:

$$d(i) = \text{НЗД}\{n : P_{ii}^n > 0\}.$$

Стање i је периодично уколико је $d(i) > 1$, односно непериодично уколико је $d(i) = 1$.

Дефиниција 1.12 Нека је $\{X_n, n \in N_0\}$ Марковљев ланац. За стање i кажемо да је повратно уколико је $P\{X_n = i \text{ за неко } i \geq 1 \mid X_0 = i\} = 1$. У супротном стање називамо пролазним. Повратно стање i је нул-повратно уколико је очекивано време до повратка у стање i при услову да се у почетном тренутку систем налазио у том стању, једнако бесконачности.

На крају поменимо да ако сваки елемент неког скупа стања има одређено својство, онда кажемо да тај скуп стања има то својство. На пример, ако су сва стања из скупа E периодична, тада и за скуп E кажемо да је периодичан.

Теорема 1.13 Нека стања i и j међусобно комуницирају. Стање i је пролазно (повратно) ако и само ако је стање j пролазно (повратно).

Доказ: Ако стања i и j међусобно комуницирају, онда постоје природни бројеви m и n , такви да важи $P_{ij}(m) = \alpha > 0$ и $P_{ji}(n) = \beta > 0$. На основу једначина Чепмен-Колмогорова добијамо да је:

$$P_{ii}(m+k+n) \geq P_{ij}(m)P_{jj}(k)P_{ji}(n) = \alpha\beta P_{jj}(k),$$

$$P_{jj}(m+k+n) \geq P_{ji}(n)P_{ii}(k)P_{ij}(m) = \alpha\beta P_{ii}(k).$$

Ако сумирамо претходне неједнакости по k , добијамо да редови $\sum_k P_{ii}(k)$ и $\sum_k P_{jj}(k)$ истовремено конвергирају или дивергирају. Тврђење сада једноставно следи из наредне теореме. ■

Теорема 1.14 Стање i је повратно ако и само ако $\sum_{n=1}^{+\infty} P_{ii}(n) = +\infty$.

Доказ овог тврђења може се пронаћи у књизи [1].

1.5 Марковљеви ланци у непрекидном времену

У претходним параграфима било је речи о Марковљевим ланцима у дискретном времену, тј. о процесима који зависе од дискретног параметра и који узимају вредности у неком пребројивом скупу. Међутим, многи процеси по својој природи могу мењати вредности у произвољним временским тренуцима. Такви процеси описују се фамилијом случајних величина $\{X(t), t \geq 0\}$, које зависе од параметра $t \in [0, +\infty)$ и које узимају вредности у неком скупу S . Скуп S може бити како пребројив, тако и непребројив, а сам процес може а и не мора имати Марковљево

својство, аналогно својству (1.1).

У овом параграфу размотрићемо случај када је скуп S пребројив и претпоставити да процес има Марковљево својство.

Пример: Посматра се извесна количина радиоактивног радијума Ra . Нека је n укупан број атома. Сваки од ових атома распада се после временског интервала случајне дужине τ , која има експоненцијалу расподелу са параметром $\lambda > 0$, тј. $P\{\tau \leq t\} = 1 - e^{-\lambda t}$, $t \geq 0$. Параметар λ повезан је са познатом константом полураспада T_0 и математичким очекивањем случајне величине τ , следећом једнакошћу:

$$E(\tau) = \frac{1}{\lambda} = \int_0^{+\infty} \lambda t e^{-\lambda t} dt = \frac{T_0}{\ln 2}.$$

Нека су атоми нумерисани бројевима $1, 2, \dots, n$ и нека је τ_k тренутак распада k -тог атома. Предпоставимо да су случајне величине $\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_n$ независне. Означимо са $T_1 < T_2 < \dots$ случајне тренутке у којима долази до распада атома. Случајна величина $T_1 = \min\{\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_n\}$ представља време чекања до појаве прве α -честице и има $\mathcal{E}(\lambda n)$ расподелу. Означимо са $X(t)$ број α -честица емитованих у интервалу $[0, t]$. На интервалу $[0, T_1)$ случајни процес $X(t)$ узима вредност 0, у тренутку T_1 долази до скока на нову вредност $X(T_1) = 1$ и задржава ту вредност на интервалу $[T_1, T_2)$, у тренутку T_2 долази до новог скока, итд. Расподела вероватноћа случајне величине $T_2 - T_1$ не зависи од тога који се атом распао у тренутку T_1 . Одредимо $P\{T_2 - T_1 > t \mid T_1 = \tau_n\}$. За свако $t \geq 0$ добијамо

$$P\{T_2 - T_1 > t \mid T_1 = \tau_n\} = P\left(\bigcap_{k=1}^{n-1} \{\tau_k - \tau_n > t\} \mid \bigcap_{k=1}^{n-1} \{\tau_k > \tau_n\}\right) = e^{-(n-1)\lambda t}.$$

Дакле, случајна величина $T_2 - T_1$ има експоненцијалну $\mathcal{E}((n-1)\lambda)$ расподелу.

С обзиром да нам је познато шта Марковљево својство представља за дискретне процесе прећи ћемо на природно уопштење овог својства код непрекидних процеса.

Нека је $\{X(t), t \geq 0\}$ случајан процес са пребројивим скупом стања S .

Дефиниција 1.15 *Случајан процес $\{X(t), t \geq 0\}$ има Марковљево својство, ако за све природне бројеве n , произвољне $i_1, i_2, \dots, i_{n-1}, j \in S$, и све тренутке $t_1 < t_2 <$*

... $< t_n$ важи једнакост:

$$P\{X(t_n) = j \mid X(t_1) = i_1, \dots, X(t_{n-1}) = i_{n-1}\} = P\{X(t_n) = j \mid X(t_{n-1}) = i_{n-1}\} \quad (1.12)$$

У том случају $\{X(t), t \geq 0\}$ зове се Марковљев ланац у непрекидном времену са пребројивим скупом стања S .

Примери Марковљевих ланаца у непрекидном времену су многобројни, а нама ће у фокусу бити Пуасонов процес, процес чистог рађања, као и процес рађања и умирања. Ове три врсте процеса биће детаљно размотрене даље у раду.

2 Процеси рађања и умирања

2.1 Пуасонов процес

Ову врсту процеса разматрамо да бисмо скренули пажњу на његову везу са процесом чистог рађања.

Пуасонов процес може бити посматран из више различитих углова. Ми ћемо овде одабрати приступ који нам највише одговара за даље разматрање процеса рађања и умирања. За емпиријску позадину ових процеса можемо узети распад честица, долазеће телефонске позиве, распад хромозома под дејством штетне радијације и слично.

Претпоставимо да су сви догађаји исте врсте, њихов број у интервалу дужине t означимо са $X(t)$ и претпоставимо да је процес који посматрамо хомоген Марковљев процес.

Означимо са:

- E_n - догађај да се у интервалу дужине t догодило тачно n промена стања посматраног процеса,
- $P_n(t) = P\{X(t) = n\}$ - вероватноћу догађаја E_n .
Поменути вероватноћа може да се интерпретира и као вероватноћа да процес који се у тренутку s налазио у произвољном стању E_j у интервали $(s, s + t)$ пређе у стање E_{j+n} .

Поделимо сада временски интервал на N подјединица дужине $h = N^{-1}$. Вероватноћа скока у било ком од ових интервала је $1 - P_0(h)$. Очекивани број интервала у којима се десио скок $h^{-1}(1 - P_0(h))$.

Интуитивно схватамо да ће када $h \rightarrow 0$ овај број конвергирати ка очекиваном броју скокова унутар произвољног јединичног интервала па је природно претпоставити да постоји $\lambda > 0$ такво да

$$h^{-1}(1 - P_0(h)) \rightarrow \lambda.$$

Физички посматрано, могући директни скокови су само из стања E_j у суседно стање E_{j+1} , што имплицира да очекивани број подинтервала дужине h који садржи више од једног скока тежи 0. Према томе, можемо претпоставити

$$h^{-1}(1 - P_0(h) - P_1(h)) \rightarrow 0.$$

Последња два израза еквивалентно можемо записати у следећем облику (редом):

$$P_0(h) = 1 - \lambda h + o(h), \quad P_1(h) = \lambda h + o(h),$$

где је $o(h)$ уобичајена ознака ($h^{-1}o(h) \rightarrow 0$ када $h \rightarrow 0$).

Претходно разматрање можемо формулисати као постулате Пуасоновог прецеса и то на следећи начин: Процес креће из тренутка 0 и стања E_0 .

(i) Директан прелаз из стања E_j могућ је само у стање E_{j+1} .

(ii) За произвољно стање E_j и произвољан временски тренутак t вероватноћа скока у кратком временском интервалу $(t, t+h)$ једнака је $\lambda h + o(h)$, док је вероватноћа за реализацију више од једног скока $o(h)$.

Из претходно наведеног показује се да важи

$$P_n(t) = \frac{(\lambda t)^n}{n!} e^{-\lambda t}$$

Да бисмо доказали ову једнакост претпоставимо да је $n \geq 1$ и да се у тренутку $t+h$ систем налази у стању E_n . Вероватноћа овог догађаја је $P_n(t+h)$ и он може да се догоди на три различита начина:

Први, да се до тренутка t систем налази у стању E_n , након чега и остаје у том стању у интервали $(t, t+h)$. Вероватноћа оваквог исхода је:

$$P_n(t)P_0(h) = P_n(t)(1 - \lambda h) + o(h).$$

Друга могућност је да се у тренутку t систем налазио у стању E_{n-1} , а да се у интервалу $(t, t+h)$ десио скок у E_n . Вероватноћа у овом случају једнака је

$$P_{n-1}(t)\lambda h + o(h).$$

Било које друго стање, осим наведена два, у тренутку t захтевало би више скокова између t и $t+h$, а вероватноћа таквог догађаја је $o(h)$.

Према томе, важи

$$P_n(t+h) = P_n(t)(1 - \lambda h) + P_{n-1}(t)\lambda h + o(h)$$

Ова релација може бити записана и у облику

$$\frac{P_n(t+h) - P_n(t)}{h} = -\lambda P_n(t) + \lambda P_{n-1}(t) + \frac{o(h)}{h}.$$

Када $h \rightarrow 0$ последњи члан тежи 0. С обзиром да лимес на левој страни једнакости постоји важи

$$P'_n(t) = -\lambda P_n(t) + \lambda P_{n-1}(t).$$

У случају када је $n = 0$ вероватноћа останка у том стању једнака је

$$P_0(t+h) = P_0(t)(1 - \lambda h) + o(h),$$

што нас доводи до

$$P'_0(t) = -\lambda P_0(t).$$

Из последње једнакости и претпоставке $P_0(0) = 1$ закључујемо да је $P_0(t) = e^{-\lambda t}$. Заменом $P_0(t)$ у једнакост $P'_n(t) = -\lambda P_n(t) + \lambda P_{n-1}(t)$ за $n = 1$ лако добијамо да је $P_1(t) = \lambda t e^{-\lambda t}$. Настављајући исти поступак, показује се да је у свим случајевима

$$P_n(t) = \frac{(\lambda t)^n}{n!} e^{-\lambda t}.$$

Пуасонов процес може се дефинисати и на следећи начин:

Дефиниција 2.1 (Пуасонов процес) *Случајан процес $\{X(t), t \geq 0\}$ називамо Пуасоновим процесом уколико има следећа својства:*

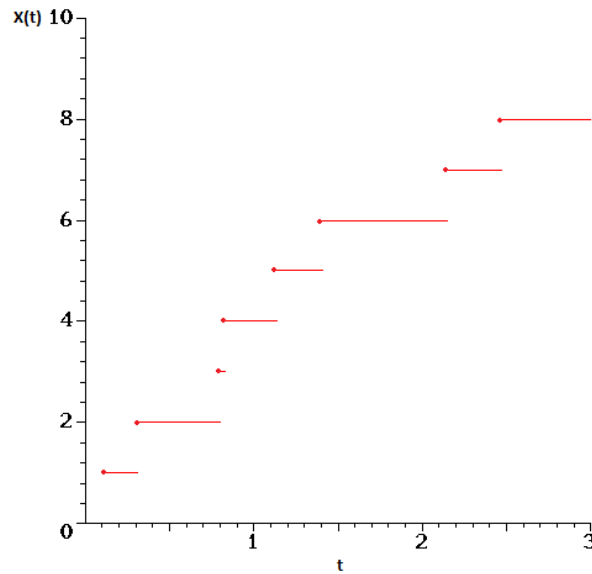
- (i) $X(0) = 0$ скоро сигурно
- (ii) Случајан процес X има независне прираштаје, тј. за све природне бројеве n и све реалне бројеве t_1, t_2, \dots, t_n , где је $0 = t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n$, следеће величине су независне:

$$X(t_k) - X(t_{k-1}), \quad k = 1, 2, \dots, n.$$

- (iii) Постоји неоппадајућа функција $\mu : [0, +\infty) \rightarrow [0, +\infty)$ која је непрекидна с десне стране, $\mu(0) = 0$ и таква да за произвољне $0 < s < t$ важи $X(t) - X(s) \in \mathcal{P}(\mu(t) - \mu(s))$. Функција μ зове се функција средње вредности Пуасоновог процеса.

- (iv) Скоро сигурно трајекторије Пуасоновог процеса непрекидне су са десне стране за $t \geq 0$ и имају леву граничну вредност за $t > 0$.

Постоје и друге еквивалентне дефиниције овог процеса али их сада нећемо наводити. Која од могућих дефиниција се користи при раду зависи од потреба. Дакле, Пуасонов процес нам говори о броју догађаја исте врсте у одређеном временском интервалу. Графички приказано, једна трајекторија овог процеса може имати облик:



2.2 Процес рађања

Процес рађања представља природно уопштење Пуасоновог процеса. Овим процесом могуће је описати догађаје код којих број реализација у одређеном временском интервалу $(t, t + h)$ зависи од броја реализација до тренутка t .

Као и Пуасонов, и процес рађања је неоппадајући процес. Формално, дефинишемо га на следећи начин:

Дефиниција 2.2 (Процес рађања) *Означимо са $\{\lambda_k\}$ низ позитивних бројева. Процес рађања дефинишемо као процес Маркова који задовољава следеће услове:*

$$(i) P\{X(t+h) - X(t) = 1 \mid X(t) = k\} = \lambda_k h + o_{1,k}(h), \quad h \rightarrow 0^+,$$

$$(ii) P\{X(t+h) - X(t) = 0 \mid X(t) = k\} = 1 - \lambda_k h + o_{2,k}(h),$$

$$(iii) P\{X(t+h) - X(t) < 0 \mid X(t) = k\} = 0, \quad k \geq 0,$$

$$(iv) X(0) = 0,$$

при чему су $o_{1,k}(h)$ и $o_{2,k}(h)$ међусобно различите функције за које важи $h^{-1}o_{j,k}(h) \rightarrow 0$, $h \rightarrow 0$, $j = 1, 2$

Овако дефинисан процес говори нам о броју рађања у одређеном временском интервалу. Другим речима, случајна величина $X(t)$, $t \geq 0$ представља број реализација процеса у временском сегменту $[0, t]$.

Претпоставимо да је $X(0) = 0$ и дефинишемо вероватноћу $P_n(t) = P\{X(t) = n\}$. На исти начин као код Пуасоновог процеса могу се извести следеће диференцијалне једначине:

$$P'_0(t) = -\lambda_0 P_0(t),$$

$$P'_n(t) = -\lambda_n P_n(t) + \lambda_{n-1} P_{n-1}(t), \quad n \geq 1,$$

при чему су почетни услови

$$P_0(0) = 1, \quad P_n(0) = 0, \quad n > 0.$$

Уколико је $h > 0$, $n \geq 1$, тада коришћењем закона потпуне вероватноће и постулата (iii) долазимо до следећих једнакости:

$$\begin{aligned} P_n(t+h) &= \sum_{k=0}^{+\infty} P_k(t) P\{X(t+h) = n \mid X(t) = k\} \\ &= \sum_{k=0}^{+\infty} P_k(t) P\{X(t+h) - X(t) = n - k \mid X(t) = k\} \\ &= \sum_{k=0}^n P_k(t) P\{X(t+h) - X(t) = n - k \mid X(t) = k\} \end{aligned}$$

Када је $k = 0, 1, 2, \dots, n-2$ важи

$$\begin{aligned} P\{X(t+h) - X(t) = n - k \mid X(t) = k\} &\leq P\{X(t+h) - X(t) \geq 2 \mid X(t) = k\} \\ &= o_{1,k}(h) + o_{2,k}(h) \end{aligned}$$

или

$$P\{X(t+h) - X(t) = n - k \mid X(t) = k\} = o_{3,n,k}(h), \quad k = 0, 1, 2, \dots, n - 2.$$

Према томе, вероватноћу $P_n(t+h)$ можемо записати у облику једнакости

$$\begin{aligned} P_n(t+h) &= P_n(t)(1 - \lambda_n h + o_{2,n}(h)) \\ &\quad + P_{n-1}(t)(\lambda_{n-1} h + o_{1,n-1}(h)) \\ &\quad + \sum_{k=0}^{n-1} P_k(t) o_{3,n,k}(h) \end{aligned}$$

односно,

$$P_n(t+h) - P_n(t) = P_n(t)(-\lambda_n h + o_{2,n}(h)) + P_{n-1}(t)(\lambda_{n-1} h + o_{1,n-1}(h)) + o_n(h),$$

где је,

$$\lim_{h \rightarrow 0} o_n(h) = 0,$$

јер је $o_n(h)$ ограничено сумом

$$\sum_{k=0}^{n-2} o_{3,n,k}(h)$$

која не зависи од t . Дељењем наведене релације са h и преласком на лимес када $h \rightarrow 0$ оправдавамо важење диференцијалних једначина

$$P'_0(t) = -\lambda_0 P_0(t),$$

$$P'_n(t) = -\lambda_n P_n(t) + \lambda_{n-1} P_{n-1}(t), \quad n \geq 1,$$

где се, прецизније, на левој страни налази десни извод. На слчан начин, уколико посматрамо интервал $(t-h, t)$ можемо показати да вероватноће $P_n(t)$ имају и леви извод који задовољава претходно наведене диференцијалне једначине.

Једначина $P'_0(t) = -\lambda_0 P_0(t)$ се лако решава и важи $P_0(t) = e^{-\lambda_0 t} > 0$.

Дефинишимо са τ_k случајну величину која означава време између k -тог и $(k+1)$ -вог рађања.

$$P_n(t) = P \left\{ \sum_{i=0}^{n-1} \tau_i \leq t < \sum_{i=0}^n \tau_i \right\}.$$

Величине τ_k називамо временима чекања.

Тренутак (моменат) k -тог исхода (или тренутак k -тог рађања како га још можемо назвати) означимо са

$$S_k = \sum_{i=0}^{k-1} \tau_i.$$

Већ смо видели да важи $P_0(t) = e^{-\lambda_0 t}$. На основу дефиниције функције расподеле

$$P\{\tau_0 \leq z\} = 1 - P\{X(z) = 0\} = 1 - e^{-\lambda_0 z},$$

долазимо до закључка да је је τ_0 експоненцијално расподељена случајна величина са параметром λ_0 . Слично се из постулата (i) – (iv) може показати да τ_k , $k > 0$ има експоненцијалну расподелу са параметром λ_k , као и да су величине τ_i међусобно независне (детаљан доказ може се наћи у књизи [2])

Карактеристична функција случајних величина S_n сада се може записати у облику

$$\varphi_n(\omega) \stackrel{\text{def}}{=} E(e^{i\omega S_n}) = \prod_{k=0}^{n-1} E(e^{i\omega \tau_k}) = \prod_{k=0}^{n-1} \frac{\lambda_k}{\lambda_k - i\omega}.$$

Одатле, у случају Пуасоновог процеса где је $\lambda_k = \lambda$ за све k закључујемо да случајне величине S_n имају гама расподелу реда n и средње вредности $\frac{n}{\lambda}$.

У случају када су $\lambda_n \geq 0$, систем једначина

$$P_0'(t) = -\lambda_0 P_0(t),$$

$$P_n'(t) = -\lambda_n P_n(t) + \lambda_{n-1} P_{n-1}(t), \quad n \geq 1,$$

можемо решити помоћу интеграционог фактора $e^{\lambda_n t}$, одакле добијамо

$$P_n(t) = \lambda_{n-1} e^{-\lambda_n t} \int_0^t e^{\lambda_n x} P_{n-1}(x) dx, \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

при чему је јасно да је $P_n(t) > 0$.

Међутим, још увек постоји могућност да је $\sum P_n(t) < 1$. Да би важило

$$\sum_{n=0}^{+\infty} P_n(t) = 1,$$

за све $t \geq 0$ фактори λ_n морају задовољити следећи услов

$$\sum_{n=0}^{+\infty} P_n(t) = 1 \Leftrightarrow \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{1}{\lambda_n} = +\infty.$$

Доказ ове релације може се наћи у књизи [3] а ми га овде нећемо наводити. Интуитиван аргумент за овај резултат је следећи: Време τ_k између узастопних реализација је експоненцијално расподељено (што смо и показали), са параметром λ_k . Стога, збир

$$\sum_n \frac{1}{\lambda_n}$$

представља очекивано време пре него што популација постане бесконачна. Уколико је тај збир коначан, онда је очекивано време да популација постане бесконачна коначно, а тада је за све $t > 0$ вероватноћа да $X(t) = +\infty$ позитивна.

2.3 Џулов процес

Један од основних примера процеса рађања је Џулов процес. Овај процес има широку примену и њега ћемо детаљно размотрити.

Претпоставимо да је почетни број чланова популације $X(0) = N$. Нека је вероватноћа да сваки од чланова популације у интервалу дужине h да новог члана $\beta h + o(h)$, ($\beta > 0$). Уколико не постоји интеракција између чланова популације, односно уколико су међусобно независни важи

$$\begin{aligned} P\{X(t+h) - X(t) = 1 \mid X(t) = n\} &= \binom{n}{1} (\beta h + o(h))(1 - \beta h + o(h))^{n-1} \\ &= n\beta h + o_n(h), \end{aligned}$$

при чему је у овом случају $\lambda_n = n\beta$. Систем диференцијалних једначина

$$\begin{aligned} P'_0(t) &= -\lambda_0 P_0(t), \\ P'_n(t) &= -\lambda_n P_n(t) + \lambda_{n-1} P_{n-1}(t), \quad n \geq 1, \end{aligned}$$

у случају $N = 1$ постаје

$$P'_n(t) = -\beta(nP_n(t) - (n-1)P_{n-1}(t)), \quad n = 1, 2, \dots$$

Под почетним условима

$$P_0(0) = 1, \quad P_n(0) = 0, \quad n = 2, 3, \dots$$

решење овог система је

$$P_n(t) = e^{-\beta t}(1 - e^{-\beta t})^{n-1}, \quad n \geq 1.$$

Функција генератриса у овом случају дефинисана је на следећи начин

$$\begin{aligned} f(s) &\stackrel{\text{def}}{=} \sum_{n=1}^{+\infty} P_n(t) s^n \\ &= se^{-\beta t} \sum_{n=1}^{+\infty} \left[(1 - e^{-\beta t}) s \right]^{n-1} \\ &= \frac{se^{-\beta t}}{1 - (1 - e^{-\beta t})s}. \end{aligned}$$

Вратимо се на случај када је $X(0) = N$ (N је број чланова популације у почетном тренутку). Како смо претпоставили њихову међусобну независност на ову популацију можемо гледати као на збир N независних Џулових процеса, при чему сваки почиње са 1 чланом. Стога, уколико је

$$P_{Nn}(t) = P\{X(t) = n \mid X(0) = N\},$$

и уколико је

$$f_N(s) = \sum_{n=N}^{+\infty} P_{Nn}(t) s^n$$

важе следеће једнакости

$$\begin{aligned} f_N(s) &= [f(s)]^N \\ &= \left[\frac{se^{-\beta t}}{1 - (1 - e^{-\beta t})s} \right]^N \\ &= (se^{-\beta t})^N \sum_{m=0}^{+\infty} \binom{m + N - 1}{m} (1 - e^{-\beta t})^m s^m \\ &= \sum_{n=N}^{+\infty} \binom{n - 1}{n - N} (e^{-\beta t})^N (1 - e^{-\beta t})^{n-N} s^n, \end{aligned}$$

при чему смо искористили

$$(1 - x)^{-N} = \sum_{m=0}^{+\infty} \binom{m + N - 1}{m} x^m.$$

Узимајући у обзир добијену једнакост, као и да је

$$f_N(s) = \sum_{n=N}^{+\infty} P_{Nn}(t) s^n$$

закључујемо да коефицијент испред s^n мора бити $P_{Nn}(t)$, па важи

$$P_{Nn}(t) = \binom{n-1}{n-N} \left(e^{-\beta t}\right)^N \left(1 - e^{-\beta t}\right)^{n-N}, \quad n = N, N+1, \dots$$

Приметимо следеће: Џулов процес јако подсећа на Пуасонов, али та два процеса нису иста. Разлика је у интензитету:

Код Пуасоновог процеса интензитет $\lambda_n = \lambda = \text{const.}$. Са друге стране код Џуловог процеса $\lambda_n = n\beta$ односно зависи од n .

2.4 Процеси рађања и умирања

Јасна генерализација процеса рађања које смо претходно размотрили је да дозволимо да вредност $X(t)$ осим што може да расте (што тумачимо као рађање), може и да опада (умирање). Сваким новим рађањем број чланова популације се повећава за 1. Сваким новим умирањем број чланова популације се смањује за 1. То значи да процес који је у моменту t био у стању n може променити стање и у $n+1$ и у $n-1$.

Дефиниција 2.3 (*Постулати процеса рађања и умирања*) Предпоставимо да посматрамо случајан процес $\{X(t), t \geq 0\}$ са могућим стањима $0, 1, 2, \dots$ и вероватноћама преласка $P_{ij}(t)$ где је

$$P_{ij}(t) = P\{X(t+s) = j \mid X(s) = i\}.$$

Додатно, претпоставимо да вероватноће $P_{ij}(t)$ задовољавају:

$$(1) \quad P_{i,i+1}(h) = \lambda_i h + o(h), \quad h \rightarrow 0, \quad i \geq 0$$

$$(2) \quad P_{i,i-1}(h) = \mu_i h + o(h), \quad h \rightarrow 0, \quad i \geq 0$$

$$(3) \quad P_{i,i}(h) = 1 - (\lambda_i + \mu_i)h + o(h), \quad h \rightarrow 0, \quad i \geq 0$$

$$(4) \quad P_{ij}(0) = \delta_{ij}, \quad \delta_{ij} = \begin{cases} 1, & i = j \\ 0, & i \neq j \end{cases}$$

$$(5) \quad \mu_0 = 0, \quad \lambda_0 > 0, \quad \mu_i, \lambda_i > 0, \quad i = 1, 2, \dots$$

Величина $o(h)$ у сваком од наведених случајева може да зависи од i .

Матрица облика

$$A = \begin{bmatrix} -\lambda_0 & \lambda_0 & 0 & 0 & \cdots \\ \mu_1 & -(\lambda_1 + \mu_1) & \lambda_1 & 0 & \cdots \\ 0 & \mu_2 & -(\lambda_2 + \mu_2) & \lambda_2 & \cdots \\ 0 & 0 & \mu_3 & -(\lambda_3 + \mu_3) & \cdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{bmatrix}$$

назива се инфинитезимална матрица (или инфинитезимални генератор) процеса. Параметри λ_i и μ_i називају се, редом, интензитети рађања и умирања. У постулатима 1 и 2 претпоставили смо да уколико процес креће из стања i тада су вероватноће да дође до промене стања у јако малом интервалу времена пропорционалне дужини тог интервала.

Како су $P_{ij}(t)$ вероватноће важи $P_{ij}(t) \geq 0$ и $\sum_j P_{ij}(t) = 1$. Користећи Марковљево својство процеса можемо извести једначине Чепмен-Колмогорова:

$$P_{ij}(t+s) = \sum_{k=0}^{+\infty} P_{ik}(t)P_{kj}(s).$$

Ове једначине нам говоре следеће: Да би се процес померио из стања i у стање j у временском интервалу дужине $t+s$, $X(t)$ треба прво да се помери у неко стање k за време t , а потом из стања k у стање j за преостало време s .

За сада смо поменули само вероватноће преласка $P_{ij}(t)$. Такође, често је од интереса и вероватноћа $P\{X(t) = n\}$, а да би смо њу израчунали морамо прецизирати расподелу вероватноћа почетног стања. У том случају важи

$$P\{X(t) = n\} = \sum_{i=0}^{+\infty} q_i P_{in}(t),$$

где је

$$q_i = P\{X(0) = i\}.$$

2.5 Дужина временског интервала чекања процеса рађања и умирања

Уз помоћ претходних претпоставки можемо одредити расподелу вероватноће случајне величине τ_i , $i = 0, 1, 2$, која представља време чекања (до промене стања) случајне величине $X(t)$ која се налази у стању i . Нека је:

$$P\{\tau_i \geq t\} = G_i(t).$$

Коришћењем Марковљевог својства, када $h \rightarrow 0$ долазимо до следећих једнакости

$$G_i(t+h) = G_i(t)G_i(h) = G_i(t)(P_{ii}(h) + o(h)) = G_i(t)(1 - (\lambda_i + \mu_i)h) + o(h)$$

или, другачије записано

$$\frac{G_i(t+h) - G_i(t)}{h} = -(\lambda_i + \mu_i)G_i(t) + o(1).$$

Због тога важи следећа једнакост

$$G'_i(t) = -(\lambda_i + \mu_i)G_i(t).$$

Уколико искористимо услов да је $G_i(0) = 1$ решење ове једначине је

$$G_i(t) = e^{-(\lambda_i + \mu_i)t},$$

што нам говори да случајне величине τ_i имају експоненцијалну расподелу са средњом вредношћу $(\lambda_i + \mu_i)^{-1}$. (Приметимо да наведени доказ није комплетан јер је коришћена интуитивна претпоставка $G_i(h) = P_{ii}(h) + o(h)$, чији се формалан доказ може наћи у књизи [4].) Према постулатима 1 и 2, у временском интервалу дужине h прелаз се дешава из стања i у стање $i+1$ са вероватноћом $\lambda_i h + o(h)$, и из стања i у $i-1$ са вероватноћом $\mu_i h + o(h)$, што нас доводи до следећег закључка:

Уколико се у моменту t десио прелаз, вероватноћа тог прелазу у стање $i+1$ је $\lambda_i(\lambda_i + \mu_i)^{-1}$, а у стање $i-1$ је $\mu_i(\lambda_i + \mu_i)^{-1}$.

Еволуција процеса $X(t)$ може се описати на следећи начин: Процес борави у стању i одређен временски период. Дужина тог временског интервала моделира се случајном величином која је експоненцијално расподељена са параметром $(\lambda_i + \mu_i)$. Када напушта стање i процес може прећи или у стање $i+1$ или у $i-1$ са вероватноћама $\lambda_i(\lambda_i + \mu_i)^{-1}$ и $\mu_i(\lambda_i + \mu_i)^{-1}$ редом. Овакво кретање је аналогно случајном лутању са тим што се за разлику од случајног лутања промене стања могу десити у било

ком моменту.

Традиционалан начин конструисања процеса рађања и умирања је дефинисањем параметара рађања у умирања $\{\lambda_i, \mu_i\}_{i=0}^{+\infty}$. Реализација процеса одређује се на следећи начин:

Претпоставимо да је $X(0) = i$. Јединка проводи одређено време у стању i након чега се са вероватноћом $\lambda_i(\lambda_i + \mu_i)^{-1}$ помера у стање $i + 1$, и са вероватноћом $\mu_i(\lambda_i + \mu_i)^{-1}$ у стање $i - 1$. Даље, јединка проводи одређен временски период у новом стању након чега пређе у неко од нових суседних стања. И тако даље... На процес можемо гледати и на следећи начин: посматрамо вредност t_1 из експоненцијалне расподеле са параметром $(\lambda_i + \mu_i)$ која представља време проведено у иницијалном стању i . Потом, бацимо новчић. Нека је вероватноћа главе $p_i = \lambda_i(\lambda_i + \mu_i)^{-1}$. Уколико се појави глава прелази се у стање $i + 1$. У супротном прелази се у стање $i - 1$. У стању $i + 1$ посматрамо вредност t_2 из експоненцијалне расподеле са параметром $(\lambda_{i+1} + \mu_{i+1})$ које означава време проведено у новом стању, $i + 1$. Уколико честица након првог прелаза пређе у стање $i - 1$, аналогно посматрамо t'_2 из експоненцијалне расподеле са параметром $(\lambda_{i-1} + \mu_{i-1})$. Након завршетка другог чекања, истом логиком прелази се наредно стање итд.

За фиксирано $\omega \in \Omega$ исход претходно описаног процеса можемо записати на следећи начин:

$$X(t, \omega) = \begin{cases} i, & 0 < t < t_1, \\ i + 1, & t_1 < t < t_1 + t_2 \\ i, & t_1 + t_2 < t < t_1 + t_2 + t_3, \\ \dots & \end{cases},$$

где су t_1, t_2, \dots реализовани тренуци промене стања система. На овај начин одговарајућим узорковањем из експоненцијалне и биномне расподеле добијамо једноставну реализацију овог процеса. Сада је могуће доделити овом скупу реализација процеса вероватносну меру на такав начин да $P_{ij}(t)$ задовољава услове

$$\sum_{j=0}^{+\infty} P_{ij}(t) = 1$$

и

$$P_{ij}(t + s) = \sum_{k=0}^{+\infty} P_{ik}(t)P_{kj}(s).$$

Претходна конструкција процеса је од кључног значаја зато што инфинитезимални параметри не морају јединствено да одређују стохастички процес за који важе последње две једнакости и постулати процеса рађања и умирања.

2.6 Диференцијалне једначине процеса рађања и умирања

У случају Пуасоновог процеса и процеса рађања вероватноће преласка $P_{ij}(t)$ задовољавале су систем диференцијалних једначина који је познат као обрнут систем Коломогоровљевих једначина. Код процеса рађања и умирања једначине су дате са:

$$\begin{aligned} P'_{0j}(t) &= -\lambda_0 P_{0j}(t) + \lambda_0 P_{1j}(t), \\ P'_{ij}(t) &= \mu_i P_{i-1,j}(t) - (\lambda_i + \mu_i) P_{ij}(t) + \lambda_i P_{i+1,j}(t), \quad i \geq 1, \end{aligned}$$

при чему је почетни услов $P_{ij}(0) = \delta_{ij}$.

Једначине у овом случају добијају се на следећи начин:

$$\begin{aligned} P_{ij}(t+h) &= \sum_{k=0}^{+\infty} P_{ik}(h) P_{kj}(t) \\ &= P_{i,i-1}(h) P_{i-1,j}(t) + P_{i,i}(h) P_{ij}(t) + P_{i,i+1}(h) P_{i+1,j}(t) + \sum_{k'} P_{ik}(h) P_{kj}(t), \end{aligned}$$

при чему последња сумација иде по свим $k \neq i-1, i, i+1$. Користећи постулате 1, 2 и 3 процеса рађања и умирања долазимо до следећих (не)једнакости:

$$\begin{aligned} \sum_{k'} P_{ik}(h) P_{kj}(t) &\leq \sum_{k'} P_{ik}(h) \\ &= 1 - (P_{i,i}(h) + P_{i,i-1}(h) + P_{i,i+1}(h)) \\ &= 1 - [1 - (\lambda_i + \mu_i)h + o(h) + \mu_i h + o(h) + \lambda_i(h) + o(h)] \\ &= o(h), \end{aligned}$$

па је,

$$P_{ij}(t+h) = \mu_i h P_{i-1,j}(t) + (1 - (\lambda_i + \mu_i)h) P_{ij}(t) + \lambda_i h P_{i+1,j}(t) + o(h).$$

Уколико преbacимо $P_{ij}(t)$ са леве стране и поделимо једначину са h таквим да $h \rightarrow 0$, добијамо следећу једнакост

$$P'_{ij}(t) = \mu_i P_{i-1,j}(t) - (\lambda_i + \mu_i) P_{ij}(t) + \lambda_i P_{i+1,j}(t).$$

Обрнут систем Колмогоровљевих једначина извели смо разлагањем интервала $(0, t + h)$ на два дела

$$(0, h) \text{ и } (h, t + h),$$

где је h позитивно и мало, и испитивали сваки период засебно. Код процеса рађања и умирања до резултата долазимо разлагањем временског интервала $(0, t + h)$ на

$$(0, t) \text{ и } (t, t + h).$$

Овим гледиштем, под нешто строжим условима можемо извести и следећи систем диференцијалних једначина

$$\begin{aligned} P'_{i0}(t) &= -\lambda_0 P_{i0}(t) + \mu_1 P_{i1}(t), \\ P'_{ij}(t) &= \lambda_{j-1} P_{i,j-1}(t) - (\lambda_j + \mu_j) P_{ij}(t) + \mu_{j+1} P_{i,j+1}(t), \quad j \geq 1, \end{aligned} \quad (2.1)$$

са истим почетним условом $P_{ij}(0) = \delta_{ij}$.

Овај систем познат је под називом директан Колмогоровљев систем.

Пре него што пређемо на неке од примера, продискутујмо понашање вероватноћа $P_{ij}(t)$ за велико t . Може се показати да гранична вредност

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} P_{ij}(t) = p_j$$

постоји, да је независан од полазног стања i , као и да важе једначине

$$\begin{aligned} -\lambda_0 p_0 + \mu_1 p_1 &= 0, \\ \lambda_{j-1} p_{j-1} - (\lambda_j + \mu_j) p_j + \mu_{j+1} p_{j+1} &= 0, \quad j \geq 1. \end{aligned} \quad (2.2)$$

Приметимо да је ово у ствари претходни систем једначина са нулираном левом страном. Конвергенција суме $\sum_j p_j$ следи из тога сто је $\sum_j p_{ij}(t) = 1$. Уколико је $\sum_j p_j = 1$ тада низ $\{p_j\}$ називамо стационарним вероватноћама.

Увођењем следећих ознака

$$\pi_0 = 1, \quad \pi_j = \frac{\lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{j-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_j}, \quad j \geq 1,$$

добијемо једнакост

$$p_1 = \lambda_0 \mu_1^{-1} p_0 = \pi_1 p_0.$$

Уколико претпоставимо да је $p_k = \pi_k p_0$ за $k = 1, \dots, j$ важе следеће једнакости:

$$\begin{aligned}\mu_{j+1}p_{j+1} &= (\lambda_j + \mu_j)\pi_j p_0 - \lambda_{j-1}\pi_{j-1}p_0 \\ &= \lambda_j p_j p_0 + (\mu_j \pi_j - \lambda_{j-1} \pi_{j-1})p_0 \\ &= \lambda_j \pi_j p_0,\end{aligned}$$

и коначно

$$p_{j+1} = \pi_{j+1} p_0.$$

Да би низ $\{p_j\}$ дефинисао вероватноће мора да важи $\sum_j p_j = 1$. Уколико је $\sum_k \pi_k < +\infty$ важи

$$p_j = \frac{\pi_j}{\sum_k \pi_k}, \quad j = 0, 1, 2, \dots$$

Уколико је $\sum_k \pi_k = +\infty$ тада је $p_j = 0$ за све $j = 0, 1, 2, \dots$ и у том случају немамо стационарну расподелу вероватноћа.

2.7 Процеси рађања и умирања са апсорбујућим стањима

У овом поглављу ћемо размотрити процесе рађања и умирања код којих је $\lambda_0 = 0$. Овај услов нам каже да је нулто стање апсорбујуће. Када се деси прелаз из стања 1, јединка се помера у стање 2 са вероватноћом $\lambda_1/(\lambda_1 + \mu_1)$, или се "зароби" у стању 0 са вероватноћом $\mu_1/(\lambda_1 + \mu_1)$. Важан пример оваквог процеса је линеаран процес са имиграцијом који ћемо ускоро детаљно размотрити.

Вероватноћа апсорпције у нулто стање:

Од значаја нам је израчунавање вероватноће апсорпције у стање 0 из неког стања i . Ово није сигуран догађај јер се стање система заувек може кретати између стања 1, 2, 3, ..., или тежити бесконачности.

Нека је u_i ($i = 1, 2, 3, \dots$) вероватноћа апсорпције у стање 0 из иницијалног стања i . Можемо извести рекурзивну формулу за u_i разматрањем могућих стања након једног преласка. Знамо да први прелаз подразумева покрете

$$\begin{aligned}i &\rightarrow i+1 && \text{са вероватноћом } \frac{\lambda_i}{\lambda_i + \mu_i}, \\ i &\rightarrow i-1 && \text{са вероватноћом } \frac{\mu_i}{\lambda_i + \mu_i}.\end{aligned}$$

Одатле директно добијамо следећу везу

$$u_i = \frac{\lambda_i}{\lambda_i + \mu_i} u_{i+1} + \frac{\mu_i}{\lambda_i + \mu_i} u_{i-1}, \quad i \geq 0.$$

Други начин да добијемо исти резултат је прелазак на случајно лутање које је повезано са датим процесом рађања и умирања. Специфично за процесе рађања и умирања је да их испитујемо само у моментима преласка из стања у стање. Нека је $\{Y_n\}_{n=0}^{+\infty}$ ланац Маркова код кога је $Y_0 = X_0$ иницијално стање, а Y_n ($n \geq 1$) стање након n -те промене. Матрица вероватноћа преласка за један корак у овом случају има облик

$$P = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & \cdots \\ q_1 & 0 & p_1 & 0 & \cdots \\ 0 & q_2 & 0 & p_2 & \cdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{bmatrix},$$

где је

$$p_i = \frac{\lambda_i}{\lambda_i + \mu_i} = 1 - q_i \quad (i \geq 1).$$

Вероватноћа апсорпције у нулто стање за додељено случајно лутање иста је као за одговарајући процес рађања и умирања јер оба процеса имају идентичне прелазе.

Вратимо се на одређивање вероватноћа u_i , при услову да је $u_0 = 1$ и $0 \leq u_i \leq 1$ ($i \geq 1$):

$$u_i = \frac{\lambda_i}{\lambda_i + \mu_i} u_{i+1} + \frac{\mu_i}{\lambda_i + \mu_i} u_{i-1}, \quad i \geq 0,$$

па је

$$(u_{i+1} - u_i) = \frac{\mu_i}{\lambda_i} (u_i - u_{i-1}), \quad (i \geq 1).$$

Уколико дефинишемо $v_i = u_{i+1} - u_i$ добијамо следећу везу

$$v_i = \frac{\mu_i}{\lambda_i} v_{i-1}, \quad (i \geq 1).$$

Итерације последње релације доводе нас до формуле

$$u_{i+1} - u_i = v_i = \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right) v_0, \quad i \geq 1.$$

Сумирањем ових једнакости од $i = 1$ до $i = m$ добијамо

$$u_{m+1} - u_1 = (u_1 - 1) \sum_{i=1}^m \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right), \quad m \geq 1.$$

Како је u_m по својој природи ограничено са 1, видимо да уколико је

$$\sum_{i=1}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right) = +\infty$$

тада мора бити $u_1 = 1$ и $u_m = 1$ за све $m \geq 2$. Другим речима уколико важи последња једнакост тада је апсорпција у нулто стање скоро сигурна, из било ког почетног стања.

Претпоставимо да је $0 < u_1 < 1$; Тада је, наравно,

$$\sum_{i=1}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right) < +\infty.$$

Очигледно, u_m је опадајуће по m јер прелазак у стање 0 из стања m захева више међупрелаза што је m веће.

Вратимо се на једнакост

$$u_{m+1} - u_1 = (u_1 - 1) \sum_{i=1}^m \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right), \quad m \geq 1.$$

Уколико пустимо да $m \rightarrow +\infty$ можемо изразити u_1 :

$$u_1 = \frac{\sum_{i=1}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right)}{1 + \sum_{i=1}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right)},$$

а ПОТОМ и u_{m+1} :

$$u_{m+1} = \frac{\sum_{i=m+1}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right)}{1 + \sum_{i=1}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right)}, \quad m \geq 1.$$

2.8 Очекивано време до апсорпције

Сада ћемо размотрити проблем одређивања очекиваног времена до апсорпције полазећи из стања m . Предпоставимо да важи услов

$$\sum_{i=1}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right) = +\infty$$

односно да је апсорпција извесна. Приметимо да у овом случају не можемо да се пребацимо на разматрање адекватног случајног лутања из разлога што је време проведено у неком стању релевантно за нашу калкулацију.

Нека је ω_i средње време апсорпције полазећи из стања i . Узимајући у обзир могућа стања преласка и чињеницу да је је средње време чекања у стању i $(\lambda_i + \mu_i)^{-1}$ закључујемо да важи следећа једнакост

$$\omega_i = \frac{1}{\lambda_i + \mu_i} + \frac{\lambda_i}{\lambda_i + \mu_i} \omega_{i+1} + \frac{\mu_i}{\lambda_i + \mu_i} \omega_{i-1}, \quad i \geq 1,$$

при чему је $\omega_0 = 0$. Увођењем смене $z_i = \omega_i - \omega_{i+1}$ добијамо следећу релацију

$$z_i = \frac{1}{\lambda_i} + \frac{\mu_i}{\lambda_i} z_{i-1}, \quad i \geq 1.$$

Итерирањем уведене смене долазимо до наредних веза:

$$z_m = \frac{1}{\lambda_m} + \frac{\mu_m}{\lambda_m} \frac{1}{\lambda_{m-1}} + \frac{\mu_m \mu_{m-1}}{\lambda_m \lambda_{m-1}} z_{m-2},$$

односно

$$z_m = \sum_{i=1}^m \frac{1}{\lambda_i} \prod_{j=i+1}^m \frac{\mu_j}{\lambda_j} + \left(\prod_{j=1}^m \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right) z_0.$$

$\left(\text{Производ } \prod_{j=m+1}^m \mu_j / \lambda_j \text{ интерпретира се као } 1. \right)$

У терминима ω_m имамо

$$\omega_m - \omega_{m+1} = \sum_{i=1}^m \frac{1}{\lambda_i} \prod_{j=i+1}^m \frac{\mu_j}{\lambda_j} - \omega_1 \prod_{j=1}^m \frac{\mu_j}{\lambda_j}, \quad m \geq 1. \quad (2.3)$$

Наведена релација се може преформулисати увођењем наредне везе:

$$\sum_{i=1}^m \frac{1}{\lambda_i} \prod_{j=i+1}^m \frac{\mu_j}{\lambda_j} = \prod_{j=1}^m \frac{\mu_j}{\lambda_j} \sum_{i=1}^m \rho_i,$$

где је

$$\rho_i = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_{i-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_i}.$$

Сада (2.3) можемо записати као

$$\left(\prod_{j=1}^m \frac{\lambda_j}{\mu_j} \right) (\omega_m - \omega_{m+1}) = \sum_{i=1}^m \rho_i - \omega_1.$$

Приметимо да нам овај израз каже да ако је $\sum_{i=1}^{+\infty} \rho_i = +\infty$ онда мора бити и $\omega_1 = +\infty$. У ствари, евидентно је да је $\omega_m < \omega_{m+1}$ за све m и ово својство би било нарушено уколико би претпоставили супротно, да је ω_1 коначно.

Сада претпоставимо да је $\sum_{i=1}^{+\infty} \rho_i < +\infty$. Када $m \rightarrow +\infty$ важи

$$\omega_1 = \sum_{i=1}^{+\infty} \rho_i - \lim_{m \rightarrow +\infty} \left(\prod_{j=1}^m \frac{\lambda_j}{\mu_j} \right) (\omega_m - \omega_{m+1}).$$

Могуће је доказати да важи (више детаља у књизи [3].)

$$\lim_{m \rightarrow +\infty} \left(\prod_{j=1}^m \frac{\lambda_j}{\mu_j} \right) (\omega_m - \omega_{m+1}) = 0$$

и тада је, у ствари

$$\omega_1 = \sum_{i=1}^{+\infty} \rho_i.$$

Претходну дискусију можемо формулисати у облику следеће теореме:

Теорема 2.4 *Претпоставимо да су параметри процеса рађања и умирања λ_n и μ_n , $n \geq 1$, где је $\lambda_0 = 0$, тако да је 0 апсорбујуће стање. Вероватноћа апсорпције у стање 0 из иницијалног стања m је*

$$\begin{cases} \frac{\sum_{i=m}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \mu_j / \lambda_j \right)}{1 + \sum_{i=1}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \mu_j / \lambda_j \right)}, & \sum_{i=1}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right) < +\infty \\ 1, & \sum_{i=1}^{+\infty} \left(\prod_{j=1}^i \frac{\mu_j}{\lambda_j} \right) = +\infty \end{cases}$$

Средње време до апсорпције је

$$\begin{cases} +\infty, & \sum_{i=1}^{+\infty} \rho_i = +\infty, \\ \sum_{i=1}^{+\infty} \rho_i + \sum_{r=1}^{m-1} \left(\prod_{k=1}^r \frac{\mu_k}{\lambda_k} \right) \sum_{j=r+1}^{+\infty} \rho_j, & \sum_{i=1}^{+\infty} \rho_i < +\infty \end{cases}$$

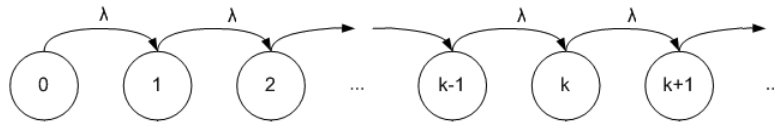
где је

$$\rho_i = (\lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_{i-1}) / (\mu_1 \mu_2 \dots \mu_i).$$

2.9 Веза између Пуасоновог процеса и процеса рађања и умирања

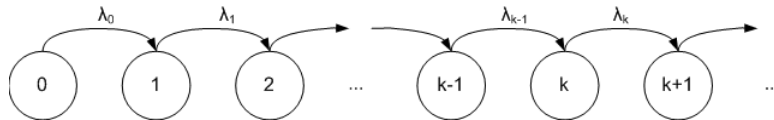
Наредни дијаграми говоре о односу претходно обрађених процеса. Хомоген Пуасонов процес је процес чистог рађања, а процес чистог рађања је подслучај процеса рађања и умирања.

1. Хомоген Пуасонов процес:



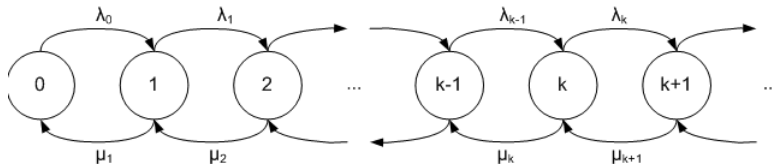
$$\lambda_i = \lambda, \mu_i = 0 \quad \forall i \geq 0$$

2. Процес рађања:



$$\mu_i = 0 \quad \forall i \geq 0$$

3. Процес рађања и умирања



3 Пример процеса рађања и умирања

3.1 Линеаран раст са имиграцијом

Процес рађања и умирања назива се линеарним процесом уколико је $\lambda_n = n\lambda + a$ и $\mu_n = n\mu$ при чему је $\lambda, \mu, a > 0$. Овакав процес природно се појављује у биологији, где се често користи за моделирање еволуције популације (броја јединки популације у одређеном временском тренутку). Уколико је тренутна бројност популације n тада је средњи раст популације $\lambda n + a$. Слично, вероватноћа да се величина популације смањи за 1 у неком малом временском интервалу је $\mu n t + o(t)$. Фактор λn представља природан раст популације, узимајући у обзир њену тренутну величину, док параметар a може да се интерпретира као екстерни фактор који утиче на величину популације (на пример имиграције). Компонента μn која представља интензитет умирања има јасну интерпретацију.

Заменимо вредности параметара λ_n и μ_n у Колмогоровљеве диферецијалне једначине:

$$P'_{i0}(t) = -aP_{i0}(t) + \mu P_{i1}(t),$$

$$P'_{ij}(t) = (\lambda(j-1) + a)P_{i,j-1}(t) - ((\lambda + \mu)j + a)P_{ij}(t) + \mu(j+1)P_{i,j+1}(t), \quad j \geq 1.$$

Уколико сада, помножимо j -ту вероватноћу са j и сумирамо добијамо следећу очекивану вредност

$$EX(t) = M(t) = \sum_{j=1}^{+\infty} jP_{ij}(t)$$

која задовољава диференцијалну једначину

$$M'(t) = a + (\lambda - \mu)M(t),$$

са полазним условом $M(0) = i$ уколико је $X(0) = i$. Решење ове диференцијалне једначине је

$$M(t) = at + i, \quad \lambda = \mu$$

$$M(t) = \frac{a}{\lambda - \mu} e^{(\lambda - \mu)t} - 1 + i e^{\lambda - \mu} t, \quad \lambda \neq \mu.$$

Други моменат или дисперзија у овом случају могу бити израчунати на сличан начин.

Интересантно је приметити и да $M(t) \rightarrow +\infty$ када $\lambda \geq \mu$, док је за велика t у

случају када је $\lambda < \mu$ средња вредност величине популације приближно

$$\frac{a}{\mu - \lambda}.$$

4 Модели популационе еволуције засновани на процесима рађања и умирања

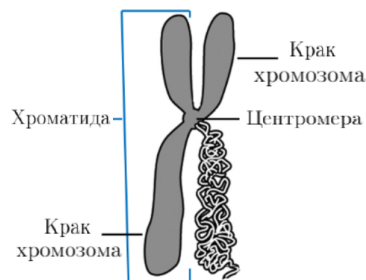
Популациона генетика бави се проучавањем генетске структуре популације, односно анализом учесталости гена у природним популацијама. Пре него што пређемо на конкретне примере (о којима се више детаља може наћи у [5] и [6]) упознајмо се са основним појмовима који ће се надаље користити.

Дефиниција 4.1 *Ген је физичка и функционална јединица наслеђивања која преноси наследну поруку из генерације у генерацију. Чини га целовит део ДНК потребан за синтезу једног протеина или једног молекула РНК. Ген за одређено својство увек се налази на истом месту (локусу) на хромозому.*

Дефиниција 4.2 *Различити облици једног истог гена називају се алели. Гени који образују алеле називају се полиморфни гени.*

Дефиниција 4.3 *Скуп гена које садржи једна ћелија назива се геном.*

Дефиниција 4.4 *Хромозоми су танке завојнице гена (носиоци генетичке информације).*



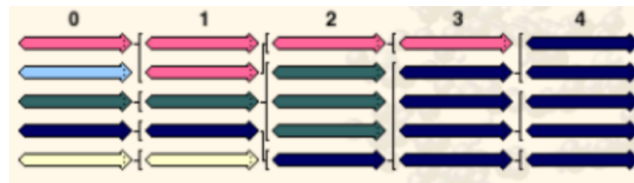
Дефиниција 4.5 *Место на хромозому где се налази ген назива се локус.*

Дефиниција 4.6 *Спарени пар хромозома исте дужине величине и функције називамо хомологим генима.*

Дефиниција 4.7 *Хетерозигодност је присуство различитих генских алела на истом локусу на пару хомологих хромозома*

Дефиниција 4.8 *Мутација је квалитативна и/или квантитативна промена у генетском материјалу. Организам са мутацијом назива се мутант.*

Дефиниција 4.9 *Када се у популацији не дешавају мутације, сваки алел може или да потпуно изумре, или да се фиксира односно успостави 100% фреквенцију у популацији што називамо фиксацијом. Процес изумирања или фиксације алела у једном популацији називамо генетичким дрифтом.*



На слици изнад, можемо видети пример фиксације гена за боју код ваљкастих црва. У почетку у популацији се појављује 5 различитих боја док се након одређеног времена 4 боје изгубе а једна, плава, фиксира.

4.1 Моранов модел - Основни облик

Један од главних циљева теоријске популационе генетике јесте истраживање промена у геному популације под утицајем различитих еволуционих фактора као што су селекција, мутације, миграције и слично. У основи теоријских истраживања често се налазе детерминистички и стохастички математички модели. Детерминистички модели су применљиви када је величина популације веома велика, а када се коначна величина популације не може игнорисати, треба искористити стохастичке моделе. Поред тога, одређени проблеми могу бити решени само употребом стохастичких поставки.

За даље разматрање претпоставимо да радимо са системима које имају следеће карактеристике:

- Величина популације је константна, једнака N ,
- Сваки локус може имати два типа алела, A и a ,
- Јединке са различитим алелима могу се разликовати по прилагодљивости, тј. неке јединке имају селективну предност над другим.

Нека од најчешћих питања на која популациона генетика покушава да да одговор тичу се еволуције/понашања неког фиксiranог генског алела. Од интереса су:

- Вероватноћа да се у тренутку t у популацији налази тачно $n \in \mathbb{N}$ јединки са посматраним алелом,
- Вероватноћа да посматрани алел изумре,
- Вероватноћа фиксације посматраног алела,
- Очекивано време до изумирања или фиксације,
- Стационарне расподеле посматраних система...

У основи већине радова који дају могуће одговоре на претходно наведена питања налазе се два стохастичка модела:

- Брајт-Фишеров модел који се користи за описивање популација са дискретном, сезонском репродукцијом при чему се свака јединка у процесу размножавања може “поделити“ на $m \in \mathbb{N}$ јединки.
- Моранов модел који је најприменљивији за популације са непрекидном репродукцијом и преклапајућим генерацијама, код којих се у процесу размножавања јединка дели на тачно две нове.

У оба модела променљива коју посматрамо јесте број јединки у популацији које имају посматрани алел. Оба модела понашају се слично, и дају исте резултате када $N \rightarrow +\infty$. Када је величина популације коначна ова два модела знатно се разликују. Надаље, у тексту, детаљно ћемо описати Моранов модел. Након тога у наредним примерима видећемо нека од могућих уопштења.

Моранов модел је важан из два разлога: прво, насупрот Брајт-Фишеровом моделу, може се применити на организме са преклапајућим генерацијама. Друго, многи резултати који могу бити добијени само приближно у Брајт-Фишеровом моделу, у Морановом моделу се могу тачно извести. Моран је за свој модел рекао да је једноставнији јер се из било ког стања систем може померити само у суседна, што

олакшава математичку анализу модела.

Једна од могућих формулација Морановог модела представља непрекидан процес рађања и умирања, са нелинеарним интензитетима и коначним простором стања.

Дефиниција 4.10 (Моранов модел) *Претпоставимо да се популација константне величине састоји од N међусобно независних јединки. Свака јединка у популацији може имати један од два типа алела A или a . Животни век сваке јединке је случајна величина са експоненцијалном расподелом и очекивањем 1 за a и $1 + s$ за A . Након изумирања, свака јединка се обавезно мења новом. Замена се врши случајним одабиром неке од јединки из популације (укључујући и ону која умире). Свака јединка има исту вероватноћу да буде одабрана.*

Посматрамо случајан процес $\{X(t), t > 0\}$. Нека је $X(t)$ број јединки популације које имају алел a у датом моменту. (Процес се може дефинисати и као број јединки у популацији које су типа A при чему се због симетричности ништа суштински неће променити.)

Дефиниција 4.11 *Вредност $s \in (-1, +\infty)$ из претходне дефиниције назива се коефицијент селекције и представља предност коју један тип алела има у односу на други.*

Променљива коју посматрамо је број алела типа a у популацији. Рецимо да има n копија алела a и $N - n$ копија алела A и да је животни век сваке јединке у складу са претходном дефиницијом. С обзиром да је модел који посматрамо процес рађања и умирања, прво ћемо дефинисати интензитете рађања и умирања. Означимо их са λ_n и μ_n , редом. Један биолошки систем се може описати кроз неколико параметара, као што су величина популације, тренутни број јединки које носе алел a , селективна предност a над A (или обрнуто) и сл. па тако и ми желимо да наше интензитете λ_n и μ_n , изразимо преко ових величина. Важе следеће формуле:

$$\lambda_n = (1 + s)(N - n)p_n, \quad \mu_n = n(1 - p_n), \quad (4.1)$$

где је p_n вероватноћа да избор резултира са a ако постоји n копија ових алела у популацији.

Објашњење формула:

- λ_n је интензитет преласка из стања n у стање $n + 1$. Да би процес из стања n прешао у стање $n + 1$ једна јединка типа A мора да умре и да се замени са a . У популацији има $N - n$ јединки типа A , све су независне и њихов животни век је случајна величина са експоненцијалном расподелом. Очекивано време до изумирање прве такве јединке је (минимум независних експоненцијално расподељених случајних величина) $(1 + s)(N - n)$.
- μ_n је интензитет преласка из стања n у стање $n - 1$. Да би процес из стања n прешао у стање $n - 1$ једна јединка типа a мора да умре и да се замени са A . У популацији има n јединки типа a , све су независне и експоненцијално расподељене. Очекивано време до изумирање прве такве јединке је $1 \cdot n$.

На почетку смо претпоставили да се након изумирања сваке јединке нова бира у складу са униформном расподелом. Уколико претпоставимо да у оквиру популација нема мутација, тада је вероватноћа $p_n = n/N$. Ако претпоставимо да стопа мутације из a у A јесте v , а из A у a јесте u , онда важи:

$$p_n = \frac{n}{N}(1 - v) + \frac{N - n}{N}u.$$

Први део формуле односи се на случај када је случајно одабрана замена типа a која не мутира (остаје a) а друга половина формуле односи се на случај када је замена иницијално била A је у моменту одабира мутирала.

Ако је $v \neq 0$ и $u \neq 0$, ми се сусрећемо са процесима рађања и умирања са рефлектујућим границама. То значи да ће се због мутација процес не може задржати ни у стању 0 ни у стању N . У том случају $\lambda_0 \neq 0$ и $\mu_N \neq 0$. Присуство таквих стања значи да постоји стационарна расподела која се лако нумерички изражава. Више детаља о томе у наредном примеру.

Ако претпоставимо да нема мутација, онда је $\lambda_0 = 0$ и $\mu_N = 0$ што значи да су границе апсорбујућа стања. У овом случају, можемо изучавати судбину појединачних мутација. Једно од главних питања у овој ситуацији јесте вероватноћа фиксације, тј. вероватноћа да се нова мутација прошири кроз читаву популацију.

Математички гледано, ово може бити изражено као вероватноћа достизања апсорбујућег стања N пре достизања апсорбујућег стања 0 . Вероватноћа да се систем нађе у стању N (вероватноћа фиксације) ако на почетку постоји само једно a , јесте

$$P_{fix} = \frac{1}{1 + \sum_{i=1}^{N-1} \prod_{n=1}^i \frac{\mu_n}{\lambda_n}}$$

Наведена једнакост добија је једноставним рекурзивним рачуном.

Користећи једначину (4.1) са претпоставком $u = v = 0$, $s \neq 0$, лако се добија

$$P_{fix} = \rho(s) = \frac{1 - (1 + s)^{-1}}{1 - (1 + s)^{-N}} \approx \frac{1 - e^{-s}}{1 - e^{-sN}} \quad (4.2)$$

Ако је $s = 0$, P_{fix} је гранична вредност претходног израза када $s \rightarrow 0$, тј. $P_{fix} = 1/N$.

4.2 Моранов модел - уопштење

Управо описани модел подразумевао је да је животни век сваке јединке експоненцијалне расподеле са очекивањем 1. Уведимо сада мало општију претпоставку. Нека модел модел који посматрамо има следеће карактеристике:

- Популација се састоји од N чланова при чему је сваки члан или генетског типа a или A ,
- Стање случајног процеса $X(t)$ представља број a -индивидуа у тренутку t ,
- Вероватноћа да се стање промени у временском интервалу $(t, t+h)$ је $\lambda h + o(h)$, а вероватноћа да се догоде две или више промена у датом интервалу $o(h)$.

Последња претпоставка је оно што се разликује у односу на претходни пример. Она нам говори да животни век појединачне јединке нема очекивање 1, већ $\frac{\lambda}{N}$ (за неко $\lambda \in \mathbb{R}$).

Промене у структури популације дешавају се на исти начин као у претходном примеру:

Индивидуа се замењује другом, изабраном на случајан начин из популације.

Нека је $X(t) = n$. Тада је у случају када нема мутација вероватноћа да се a -индивидуа замени n/N , док је вероватноћа да се A -индивидуа замени $1 - n/N$.

Даље, рађање се одвија по истим правилима као у претходном примеру.

Означимо са u вероватноћу да a мутира у A , а са v вероватноћу да A мутира

у a . Овако описан стохастички процес је процес рађања и умирања чији су интензитети рађања и умирања дати следећим једнакостима:

$$\lambda_n = \lambda \left(1 - \frac{n}{N}\right) \left[\frac{n}{N}(1-u) + \left(1 - \frac{n}{N}\right)v \right]$$

$$\mu_n = \lambda \frac{n}{N} \left[\frac{n}{N}u + \left(1 - \frac{n}{N}\right)(1-v) \right], \quad 0 \leq n \leq N.$$

Наведени интензитети изгледају прилично компликовано, али с'обзиром да представљају уопштење интензитета из претходног примера и објашњење за њих је аналогно претходном објашњењу.

У примеру изнад видели смо како се израчунава вероватноћа фиксације. Аналогно се израчунава и вероватноћа изумирања. У овом примеру видећемо шта се дешава са стационарним вероватноћама $\{p_k\}_{k=0}^N$ када величина популације $N \rightarrow +\infty$, а вероватноће мутације u и v теже 0, при чему је

$$uN \rightarrow k_1, \quad vN \rightarrow k_2, \quad 0 < k_1, k_2 < +\infty.$$

Трансформишимо скуп стања процеса на интервал $[0,1]$, дефинисањем нових стања n/N . У наредним корацима ћемо прво изразити вероватноће π_k где је $k = \lfloor xN \rfloor$ а x , $0 < x < 1$ фиксирана тачка. Ове вероватноће иницијално су дефинисане у делу 2.6. Наког тога доћи ћемо и до стационарне расподеле $\{p_k\}_{k=0}^N$.

Имајући у виду наведене релације важи

$$\lambda_n = \frac{\lambda(N-n)}{N^2}(1-u-v)n \left(1 + \frac{a}{n}\right),$$

при чему је a константа која износи

$$a = \frac{Nv}{1-u-v},$$

и где је

$$\mu_n = \frac{\lambda(N-n)}{N^2}(1-u-v)n \left(1 + \frac{b}{N-n}\right),$$

при чему је

$$b = \frac{Nu}{1 - u - v}.$$

Тада важи

$$\begin{aligned} \log \pi_k &= \sum_{n=0}^{k-1} \log \lambda_n - \sum_{n=1}^k \log \mu_n \\ &= \sum_{n=1}^{k-1} \log \left(1 + \frac{a}{n}\right) - \sum_{n=1}^{k-1} \log \left(1 + \frac{b}{N-n}\right) \\ &\quad + \log Na - \log(N-k)k \left(1 + \frac{b}{N-k}\right). \end{aligned}$$

Сада, користећи израз

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

могуће је записати

$$\sum_{n=1}^{k-1} \log \left(1 + \frac{a}{n}\right) = a \sum_{n=1}^{k-1} \frac{1}{n} + c_k,$$

где је c_k коначан када $k \rightarrow +\infty$. Стога, користећи асимптотску релацију

$$\sum_{n=1}^{k-1} \frac{1}{n} \sim \log k$$

имамо да је

$$\sum_{n=1}^{k-1} \log \left(1 + \frac{a}{n}\right) \sim \log(k^a) + c_k$$

када $k \rightarrow +\infty$. На сличан начин добија се и релација

$$\sum_{n=1}^{k-1} \log \left(1 + \frac{b}{N-n}\right) \sim \log \left(\frac{N^b}{(N-k)^b}\right) + d_k$$

при чему је d_k је коначан када $k \rightarrow +\infty$.

Користећи претходно наведене релације имамо

$$\log \pi_k \sim \log \left(C_k \frac{k^a (N-k)^b Na}{N^b (N-k)k} \right), \quad (4.1)$$

када $k \rightarrow +\infty$, где је $C_k = c_k + d_k$ и тежи C када $k \rightarrow +\infty$. Приметимо да $a \rightarrow k_2$ и $b \rightarrow k_1$ када $N \rightarrow +\infty$. Како је $k = [xN]$ за $N \rightarrow +\infty$ важи

$$\pi_k \sim C k_2 N^{k_2-1} x^{k_2-1} (1-x)^{k_1-x}. \quad (4.2)$$

Сада, из претходно наведеног закључујемо да важи

$$\pi_k \sim a C_k k^{a-1} \left(1 - \frac{k}{N}\right)^{b-1}.$$

Одатле,

$$\frac{1}{N^a} \sum_{k=0}^{N-1} \pi_k \sim \frac{a}{N} \sum_{k=0}^{N-1} C_k \left(\frac{k}{N}\right)^{a-1} \left(1 - \frac{k}{N}\right)^{b-1}.$$

Како $C_k \rightarrow C$ када k тежи ка $+\infty$ приметимо да је десни део релације Риманова сума од

$$k_2 C \int_0^1 x^{k_2-1} (1-x)^{k_1-x} dx.$$

Тако је

$$\sum_{i=0}^N \pi_i \sim N^{k_2} k_2 C \int_0^1 x^{k_2-1} (1-x)^{k_1-1} dx,$$

па је резултујућа расподела на $[0,1]$

$$p_k = \frac{\pi_k}{\sum \pi_i} \sim \frac{1}{N} \frac{x^{k_2-1} (1-x)^{k_1-1}}{\int_0^1 x^{k_2-1} (1-x)^{k_1-1} dx} \sim \frac{x^{k_2-1} (1-x)^{k_1-1} dx}{\int_0^1 x^{k_2-1} (1-x)^{k_1-1} dx}$$

јер $dx \sim 1/N$.

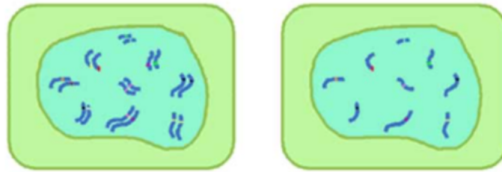
Ово је бета расподела са параметрима k_1 и k_2 .

4.3 Моделирање хоризонталног трансфера гена

Дефиниција 4.12 *Прокариотска ћелија је ћелија која нема јасно одређен регион који садржи DNK (немају једро).*

Дефиниција 4.13 *Еукариотска ћелија је ћелија која има јасно одређен регион који садржи DNK (једро).*

Дефиниција 4.14 *Хаплоидне ћелије су ћелије које садрже само 1 сет хромозома. Пример хаплоидне ћелије је полна ћелија. Насупрот њих постоје и диплоидне са два сета хромозома од којих један потиче од “оца” а један од “мајке”. Диплоидне ћелије су на пример телесне ћелије. На слици лево пример диплоидне ћелије, на слици десно пример хаплоидне ћелије.*



Дефиниција 4.15 *У процесима размножавања (бесполог или полног) генетички материјал родитеља се предаје потомству тзв. вертикалним преношењем. Међутим, постоје механизми преношења генетичког материјала са једног генома на други, а да се при томе то не одвија директно у процесу размножавања. Тај процес назива се хоризонтално преношење гена. Неколико је различитих механизма којима се може вршити овај трансфер међу прокариотама. То су конјугација, трансформација и трансдукција.*

- конјугација-која се одиграва путем непосредног контакта две ћелије- једне која предаје другој генетички материјал.
- трансформација-узимање слободних молекула DNK из животне средине.
- трансдукција- која се одиграва посредством бактерија и вируса

Велики број спроведених истраживања показао је да се без сумње, хоризонтални трансфер гена (HTG) дешава у бројним случајевима, а најчешће је присутан у еволуцији прокариота и једноћелијских еукариота. Међутим, ригорозан квалитативан рачун удела хоризонтално трансформисаних секвенци у геному неке популације је јако тежак, различити приступи кроз историју доводили су до различитих резултата а то ка огромним разликама у мишљењима о улози HTG -а у еволуцији. Од концепта да HTG у потпуности обликује геном прокариота до резервисаних виђења HTG -а, као релативно мало значајног фактора еволуције.

Прве еволуционо-теоријске анализе хоризонталног трансфера гена у микробиолошкој популацији ослањале су се на Моранов модел. Касније је Моранов модел мало помало надограђиван да би смо добили “Општи модел хоризонталног трансфера гена“, који је и данас актуелан. У том приступу, нарочито су изражени покушаји да се идентификују услови под којим хоризонтално трансферисана секвенца може бити фиксирана или барем унета у значајан део популације.

Опис модела:

Претпоставимо да се популација састоји од N јединки, од којих свака припада једној од две групе- инфизиране или неинфизиране. Број елемената у популацији је фиксан. То значи да сваки пут када се нека јединка размножи (подели на две) истовремено нека друга јединка у популацији изумре. Претпоставимо да се јединке у популацији могу инфизирати или деобом инфизиране јединке или хоризонталним трансфером гена. Процес $\{X(t), t > 0\}$ који посматрамо нам каже колико је инфизираних јединки популације у датом тренутку.

Модел укључује пет параметара: стопу у складу са којом постојеће јединке популације мутирају - u (инактивациона стопа мутације), коефицијент селекције s , стопу инвазије за коју сматрамо да је константна и износи $N\gamma$ (стопу са којом јединке популације добијају нови ген из друге популације- интра популационо инфизирање), стопу унутарпопулационог хоризонталног преноса инфекције по зараженој јединки θ и величину популације N .

Интензитети преласка за овако дефинисан модел су

$$\lambda_n = [(1 + s)(1 - u)n + \gamma N] \frac{N - n}{N + 1} + \Theta \frac{n(N - n)}{N}$$

$$\mu_n = [N - n + u(1 + s)n] \frac{n}{N + 1}$$

Из наведених једначина, закључујемо да радимо са процесом рађања и умирања са коначним простором стања и рефлектујућим границама. Ово значи да постоји стационарна расподела за коју се може наћи добра апроксимација. Извођење стационарне расподеле показано је на претходном примеру па овде неће бити детаљно обрађено.

Објашњење параметара транзиције:

- λ_n :

Процес прелази из стања n у стање $n + 1$ уколико се инфицирана јединица подели (и не деси се мутација), или уколико дође до упада неке нове инфициране јединице у популацију. У том случају величина популације је $N + 1$ што значи да једна јединка мора да се одстрани. Једини кандидат налази се међу неинфицираним јединкама којих има $N - n$. Друга могућност је да се једна од неинфицираних јединки којих има $N - n$ инфицира унутарпопулационим преносом, а како постоји n инфицираних јединки стопа по којој се инфекција дешава је Θn .

- μ_n :

Процес прелази из стања n у стање $n - 1$ када се неинфицирана јединица подели на две, или када се инфицирана јединица подели али једна од ћерки подлегне мутацији. У овом случају, из популације се мора избацити инфицирана ћелија. Вероватноћа за избацивање инфициране ћелије у овом случају је $n/(N + 1)$.

Неки од закључака до којих је дођено описаним моделом:

1. Ако су стопе ових процеса незанемарљиве, хоризонтално трансферисане секвенце се заиста фиксирају или бар опстају у значајном делу прималаца популације током дужег времена
2. Фиксација или трајност хоризонтално трансферисаних гена у популацији може бити постигнута различитим путевима: она се дешава или услед високих стопа инвазије или високих стопа инфекције, или знатне селективне вредности.

Уопштено, моделирани резултати су у складу са представом да *HTG* може бити кључна сила у еволуцији, барем код прокариотских организама. Више о томе може се наћи у радовима [5] и [6].

4.4 Стопе и обрасци дупликације гена и еволуција мултигених фамилија

Дефиниција 4.16 *Дупликација је врста промене у геному која подразумева удвајање делова хромозома. Ове промене су видљиве под микроскопом за разлику од мутација које се не могу уочити.*

- *Тандем дупликација представља више промена једне поред друге на једном хромозому.*
- *Блок дупликација промена која је захватила већи број гена.*

Дефиниција 4.17 *Мултигена фамилија је колекција истих или сличних гена у погледу функције настала од једног заједничког претка-гена. Мултигена фамилија настаје у процесу дупликације и број гена у њој може доста да варира.*

Дефиниција 4.18 *Паралогени ген је ген настао дупликацијом гена при чему је у процесу настанка мутацијом добио неко ново својство.*

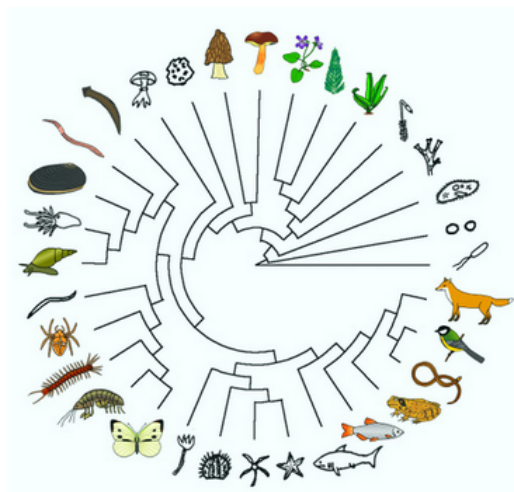
Дакле примарни ген који се дуплирао је најчешће тај који има селективну предност и остаје непромењен у смислу функције док је дупликат (паралогени ген) подложен често и већем броју мутација.

Дефиниција 4.19 *Псеудогени су нефункционални сродници гена. Немају способност преношења информације. Такође настају у процесу дупликације.*

Дефиниција 4.20 *Филогенија је дугорочни развој врста, од момента када су настале па кроз еволуцију.*

*Филогенетика је научна дисциплина које се бави проучавањем односа различитих група организама (кроз еволуцију). Тај однос се најчешће приказује у виду филогенецког дрвета где се на свакој **линији** налазе организми који су сродни (у генетском смислу имају нешто заједничко).*

Један од главних механизма еволуције генома је удвајање гена. Нарочито је изражена код вишећелијских организама чије ћелије поседују формирано једро, код којих тај механизам подстиче развој бројних мултигених фамилија. Начин еволуције гена са мултигеним фамилијама тема је многих теоријских и емпиријских истраживања.



Удвајање гена у овом примеру разматраћемо на случају паралогених гена. То су гени настали у процесу дупликације. С обзиром да нису оригинали, већ дупликати неких других секвенци релативно су нестабилни, односно подложни су разним мутацијама, које могу бити како негативне тако и позитивне за ћелију.

Први покушаји да се поменути феномен објасни познати су под називом договорена еволуција. Ова теорија узима у обзир идеју о постојању корективног механизма који шири мутације међу паралогеним генима у мултигеној фамилији, што се може узети као тачно. Међутим, договорена еволуција поред тога заговара и становиште да се чланови мултигене фамилије не развијају независно један од другог (зависни су). То се у пракси показало као нетачно и ова теорија је брзо отпала.

Након договорене еволуције предложен је еволуциони модел рађања и умирања. Под овим моделом, паралогени гени су створени различитим механизмима у процесу дупликације. Неки од дупликата мутирају и функционално се раздвајају док други губе своју функцију (постају псеудогени) и на крају се изобличују до непрепознатљивости. Крајњи резултат овог начина еволуције је мултигена фамилија која се састоји од мешавине дивергирајућих група гена, са јако сличним секвенцама унутар групе и знатним бројем псеудогена. Главна разлика између еволуционог процеса рађања и умирања и договорене еволуције је, да је код договорене еволуције, гени у мултигеној фамилији еволуирају зависно један од другог. Резултати филогенетских студија многих других фамилија гена доследни су предвиђањима еволуционог модела рађања и умирања.

Еволуциони модел рађања и умирања мултигених фамилија, иако првобитно теоријски, дозвољава употребу класичне теорије процеса рађања и умирања у процени

интензитета дупликације и губитка гена (треба напоменути да се дупликација гена иде заједно са процесом губитка - делеција. Да би се на једном хромозому неки део дуплирао он мора бити преузет од неког другог хромозома који тај део губи. Из тог разлога ова два процеса стално иду заједно); нарочито је таква анализа изведена за еволуцију кичмењака у задњих 500 милиона година. Овај проблем је блиско повезан са проблемом реконструкције филогеније.

Почетна претпоставка у филогенетици је обично та да у кратком временском размаку, свака постојећа линија има исту вероватноћу да се растави на две или изумре као и свака друга линија. Под претпоставком да су интензитети рађања и умирања за сваку линију константни, овај модел је процес рађања и умирања са непрекидним временом и линеарним интензитетима транзиције:

$$\lambda_n = \lambda n, \quad \mu_n = \mu n$$

Модел рађања и умирања повезује број постојећих линија $X(T)$ и број линија $X(t)$ у тренутку $t > T$, које преживљавају или имају бар једног потомка у тренутку t , што је приказано формулом

$$\frac{X(t)}{X(T)} = \frac{\lambda - \mu}{\lambda e^{(\lambda - \mu)(T-t)} - \mu}$$

Ако филогенија може бити реконструисана из доступних података, онда је могуће цртање графика броја појединачних линија наспрам времена. То омогућава процену интензитета рађања и умирања линија, нпр. методом најмањих квадрата.

Доћи до резултата из овог примера није нимало једноставно. Он захтева мало озбиљнију анализу. Више детаља може се наћи у литератури [5].

5 Закључак

Математичко моделирање одувек је настојало да нађе компромис између једноставности поступка и захтева реалности. Са једне стране имамо јако сложене биолошке системе, морамо их формално описати, што може водити до веома компикованих математичких прорачуна, а са друге стране тежимо што једноставнијим математичким моделима. Једна од таквих погодних класа модела су процеси рађања и умирања које смо у овом раду приказали кроз употребу примера из неколико различитих области биологије.

Корисност теорије процеса рађања и умирања произилази из њене две кључне карактеристике. Прво, широки опсег основних биолошких процеса може бити описан преко елементарних догађаја, који се могу поистоветити са догађајима рађања и умирања. Овде спада актуелно рађање нове јединке, ћелијска деоба, мутација, дупликација гена, хоризонтални трансфер гена из једне јединке у популацији на другу (или из једне популације у другу), појава нових линија (нпр. врста) у генеалогiji и остало. Друго, ова математичка теорија је добро проучена, релативно лака, многи резултати су познати, а техника је флексибилна и лако се може интуитивно схватити. Још једна од погодности ове врсте процеса огледа се у њиховој могућности надограђивања и генерализације што отвара врата описивању још већег броја различитих процеса у генетици. Једно од таквих проширења је процес рађања и умирања са иновацијама који је развијен у сврху анализе еволуције фамилија гена.

Чини се да ће са веома брзим развојем науке, која прикупља све више и више података и информација о генској експресији, интеракцији између гена, о регулаторним мрежама и слично, улога математичког моделирања у новој интегративној биологији бити непоходна и растућа у будућности. Верује се да ће процеси рађања и умирања обухватити суштински део математичког оквира за ову нову врсту биологије.

Литература

- [1] Др Павле Младеновић, *Вероватноћа и статистика*, Математички факултет, Београд, 2008
- [2] Samuel Karlin, Howard M. Taylor, *A first course in stochastic processes*, Academic press, 1975
- [3] William Feller, *An introduction to probability theory and its applications*, Princeton university, 1950
- [4] Samuel Karlin, Howard M. Taylor, *The second course in stochastic processes*, Academic press, 1981
- [5] Kubo J, Isawa, Y. *Inferring the rates of branching and extinction from molecular phylogenies.* ,*Evolution* 1995;49:694–704, 1995.
- [6] Artem S. Novozhilov, Georgy P. Karev and Eugene V. Koonin, *Biological applications of the theory of birth-and-death processes*, Briefings in bioinformatics, 2005