

# Bellman-Harrisovi procesi

---

**Pandžić, Filip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:858352>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-28**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

Filip Pandžić

**BELLMAN-HARRISOVI PROCESI**

Diplomski rad

Voditelj rada:  
doc. dr. sc. Vanja Wagner

Zagreb, veljača, 2024.

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

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

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

Potpisi članova povjerenstva:

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

*Mojoj obitelji i posebno baki koja je držala upaljenu svijeću.*

# Sadržaj

<b>Sadržaj</b>	<b>iv</b>
<b>Uvod</b>	<b>1</b>
<b>1 Motivacijski primjeri</b>	<b>3</b>
<b>2 Osnovni pojmovi</b>	<b>5</b>
2.1 Teorija vjerojatnosti . . . . .	5
2.2 Funkcije izvodnice vjerojatnosti . . . . .	6
2.3 Slučajni procesi . . . . .	7
2.4 Pojmovi iz biologije . . . . .	8
<b>3 Galton-Watsonov proces</b>	<b>11</b>
3.1 Definicija . . . . .	11
3.2 Izumiranje . . . . .	12
3.3 Kritičnost i asimptotska svojstva . . . . .	15
3.4 Primjena modela u biologiji . . . . .	17
<b>4 Bellman-Harrisov proces</b>	<b>23</b>
4.1 Integralna jednačba . . . . .	23
4.2 Teorija obnavljanja . . . . .	25
4.3 Asimptotika momenata . . . . .	30
4.4 Kritičnost i asimptotska svojstva . . . . .	31
<b>5 Primjena Bellman-Harrisovog procesa u biologiji</b>	<b>35</b>
5.1 Modeliranje dinamike dijeljenja stanica . . . . .	35
<b>Bibliografija</b>	<b>41</b>

# Uvod

Teorija procesa grananja je područje matematike koje opisuje situacije u kojima jedinka postoji određeno vrijeme, nakon čega ju može zamijeniti jedna, dvije ili više jedinki sličnog ili različitog tipa. To je dobro razvijeno i aktivno područje istraživanja s praktičnim primjenama. Dalo je važne doprinose biologiji i medicini još od vremena kada je Francis Galton promatrao izumiranje imena među britanskim plemstvom u devetnaestom stoljeću. Nedavno su procesi grananja uspješno korišteni kako bi objasnili probleme u područjima molekularne biologije, stanične biologije, razvojne biologije, imunologije, evolucije, ekologije i medicine. Prvo poglavlje ovog rada daje primjere procesa grananja koji nas motiviraju za proučavanje teorije procesa grananja. U drugom poglavlju prikazane su definicije i rezultati iz područja matematike te uvod u biološke pojmove i koncepte koji su potrebni za razumijevanje rezultata i primjera u ostatku rada. Sljedeća poglavlja su podijeljena prema specifičnim područjima procesa grananja. Svako od tih poglavlja razvija matematičku pozadinu procesa i raspravlja o nekoliko primjena u biologiji. U trećem poglavlju se promatra najstariji, najjednostavniji i najpoznatiji proces grananja, Galton-Watsonov proces, koji je specifičan slučaj Bellman-Harrisovog procesa. Odrediti ćemo očekivani broj jedinki unutar generacije te metodu kako izračunati vjerojatnost izumiranja populacije. Također, promatrat će se asimptotsko ponašanje procesa. Zatim slijede primjeri iz područja biologije gdje se koristi modeliranje Galton-Watsonovim procesom. Četvrto poglavlje je posvećeno generaliziranom procesu grananja, Bellman-Harrisovom procesu koji je dobno ovisan. Prvo je potrebno izvesti integralnu jednadžbu za funkciju izvodnicu vjerojatnosti broja jedinki u nekom vremenu. Zatim ćemo uvesti teoriju obnavljanja kojom ćemo odrediti asimptotiku očekivanog broja jedinki u nekom vremenu. Na kraju poglavlja, promatraju se asimptotska svojstva procesa. U posljednjem poglavlju će se proučiti primjena Bellman-Harrisovog procesa u području biologije; doći ćemo do rezultata kojima možemo odrediti stopu rasta populacije te procjenu trajanja faza staničnog ciklusa.



# Poglavlje 1

## Motivacijski primjeri

Na samom početku, upoznajemo se sa primjerima koji se mogu modelirati upotrebom procesa grananja. Svojevremeno grananja nazivamo svojstvo procesa kada se može razložiti na potprocese koji su nezavisni međusobno i sa originalnim procesom te jednako distribuirani kao originalni proces. Iz primjera proizlaze pitanja koja nas motiviraju za daljnje proučavanje procesa grananja.

Jedan od najstarijih proučavanih problema koji se mogu modelirati procesima grananja je proces u kojem su jedinke bili muški pojedinci, nositelji plemićkih engleskih prezimena. Prezime ne bi preživjelo ako bi muški potomci umrli bez nasljednika. Može nas zanimati je li izumiranje plemićkog prezimena neizbježno u dugoročnom smislu i koliko će generacija proći prije nego dođe do izumiranja. To su tipična pitanja postavljena o procesu u kojem broj potomaka pojedinca može biti jednak nuli.

Različiti tip pitanja može se postaviti za procese dijeljenja bioloških stanica u laboratoriju s obiljem hranjivih tvari i dovoljno prostora. Dakle, rast populacije je osiguran dovoljno visokom stopom proliferacije. Tada nas zanima dugoročna stopa rasta te veličina i sastav populacije u određenom vremenu.

Važan primjer procesa grananja opisuje jedan od najvažnijih alata molekularne biologije, lančanu reakciju polimeraze (PCR). PCR je metoda korištena za proizvodnju velike količine genetskog materijala iz malog početnog uzorka. Reakcija ponavlja cikluse replikacije DNK u epruveti koja sadrži potrebne nukleotide, enzime, primere i DNK lanac. Jedna od karakteristika PCR procesa je stohastičnost amplifikacije. Nije svaka molekula uspješno replicirana u svakom ciklusu reakcije, što je rezultat brojnih molekularnih procesa koji se moraju dogoditi kako bi se kopirala DNK. Također, tijekom PCR amplifikacije može doći do mutacija, tj. promjena nukleotida u sekvencama DNK, koje donose raznolikost u molekulama DNK dobivenim reakcijom. Cilj je proučiti sekvencijsku raznolikost molekula DNK dobivenih mutacijama. Model PCR-a mora sadržavati model procesa replikacije i procesa mutacije. Koristimo model jednostrukih lanaca, što je pojednostavljenje



jer je DNK dvostrukog lanca. Proces replikacije metode PCR je opisan kao proces grananja. Reakcija se odvija kroz diskretne cikluse gdje se u svakom ciklusu proizvede kopija. U idealnom slučaju, PCR je proces binarne diobe s diskretnim vremenom što je poseban slučaj Galton-Watsonovog procesa (pogledati Poglavlje 3). Pretpostavljamo da PCR počinje sa  $S_0$  identičnih kopija jednostrukih lanaca. Neka je  $S_i$  broj lanaca prisutan nakon  $i$ -tog ciklusa. U ciklusu  $i$  svaki od  $S_{i-1}$  lanaca je amplificiran nezavisno od drugih s vjerojatnošću  $\lambda_i$ . Vjerojatnost  $\lambda_i$  možemo promatrati i kao proporciju amplificiranih lanaca u ciklusu  $i$ ; stoga se naziva učinkovitost u ciklusu  $i$ . Preciznije, učinkovitost ne ovisi samo o broju ciklusa, već o broju amplifikacija u prethodnim ciklusima i o uvjetima PCR-a. Ako pretpostavimo da slučajna varijabla  $S_i$  ovisi samo o  $\lambda_i$  i  $S_{i-1}$ , tada niz  $S_0, S_1, \dots, S_i, \dots$  tvori nehomogenu binarnu diobu. Ako je  $\lambda_i = \lambda$ , tj. vjerojatnost amplifikacije je jednaka u svakom ciklusu, tada je akumulacija lanaca dobivenih PCR-om Galton-Watsonov proces grananja. Budući da replikacija u PCR-u nije bez grešaka, dodajemo proces mutacije u model. Pretpostavljamo da mutacija nastaje na poziciji na kojoj još nije bilo mutacije. Nadalje, proces zamjene nukleotida modeliramo kao Poissonov proces s parametrom  $\mu$ , gdje je  $\mu$  stopa pogreške (stopa mutacije) PCR-a po ciljanom lancu i po replikaciji. Ovakav model ne dozvoljava paralelne mutacije ili mutacije unatrag. Takva pretpostavka je razumna jer se u praksi primjećuje samo mali broj mutacija.

Distribucija životnog vijeka jedinke  $\tau$  ima značajan utjecaj na ponašanje i analizu procesa. Kao što smo vidjeli maloprije, ako je  $\tau = 1$  (Galton-Watsonov proces), tada promatramo diskretna vremena. Ako je  $\tau$  proizvoljna nenegativna slučajna varijabla, tada proces nazivamo Bellman-Harrisov proces (pogledati Poglavlje 4), što je ujedno i tema ovog rada. U ovom slučaju, potomci mogu nastati u bilo kojem trenutku životnog vijeka jedinke.

# Poglavlje 2

## Osnovni pojmovi

U ovom poglavlju se uvode osnovne definicije i rezultati iz područja matematike te pojmovi iz biologije koji su potrebni za razumijevanje rezultata i primjera u ostatku rada. Kroz rad ćemo koristiti funkcije izvodnice, slučajne procese te općenito teoriju vjerojatnosti pomoću kojih ćemo opisati i analizirati Bellman-Harrisov proces. Rezultate u ovom poglavlju navodimo bez dokaza.

### 2.1 Teorija vjerojatnosti

Neka je  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$  vjerojatnosni prostor. Funkcija  $X : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$  zove se **slučajna varijabla** ako vrijedi  $\{X \leq x\} \in \mathcal{F}$  za sve  $x \in \mathbb{R}$ . Za  $k \in \mathbb{N}$ , definiramo  **$k$ -ti moment** od  $X$  kao  $\mu_k = \mathbb{E}(X^k)$ .

**Teorem 2.1.1.** [7, Tm. 5.6] Neka su  $X_1, \dots, X_n$  nezavisne diskretne slučajne varijable definirane na vjerojatnosnom prostoru  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$  te neka su  $g : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}$  i  $h : \mathbb{R}^{n-m} \rightarrow \mathbb{R}$  dvije funkcije. Tada su slučajne varijable  $g(X_1, \dots, X_m)$  i  $h(X_{m+1}, \dots, X_n)$  također nezavisne.

**Definicija 2.1.2.** Kažemo da niz slučajnih varijabli  $(X_n, n \in \mathbb{N})$ , definiran na vjerojatnosnom prostoru  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ , **konvergira gotovo sigurno** prema slučajnoj varijabli  $X$  ako je

$$\mathbb{P}\left(\left\{\omega \in \Omega : X(\omega) = \lim_{n \rightarrow \infty} X_n(\omega)\right\}\right) = 1.$$

To označavamo s  $X_n \xrightarrow{g.s.} X$ .

**Definicija 2.1.3.** Neka je  $1 \leq p < \infty$  i neka su  $X, X_1, X_2, X_3, \dots$  slučajne varijable definirane na vjerojatnosnom prostoru  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$  tako da vrijedi  $\mathbb{E}[X^p] < \infty$  i  $\mathbb{E}[X_n^p] < \infty$  za  $n \in \mathbb{N}$ . Kažemo da niz  $(X_n, n \in \mathbb{N})$  **konvergira u srednjem reda  $p$**  prema  $X$ , ako vrijedi

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E}[|X_n - X|^p] = 0.$$

**Teorem 2.1.4.** *Neka je  $X$  nenegativna slučajna varijabla. Tada za svaki  $a > 0$  vrijedi*

$$\mathbb{P}(X \geq a) \leq \frac{\mathbb{E}[X]}{a}.$$

## 2.2 Funkcije izvodnice vjerojatnosti

**Definicija 2.2.1.** *Neka je  $X$  nenegativna cjelobrojna slučajna varijabla (dakle, poprima vrijednosti u  $\mathbb{N}_0$ ) te neka je*

$$p_n = \mathbb{P}(X = n), \quad n \in \mathbb{N}_0.$$

Tada funkciju

$$P_X(s) = \sum_{n=0}^{\infty} p_n s^n$$

definiranu za sve  $s \in \mathbb{R}$  za koje gornji red apsolutno konvergira, nazivamo **funkcijom izvodnicom vjerojatnosti** slučajne varijable  $X$ .

Uočimo da funkcija izvodnica vjerojatnosti konvergira na  $[-1, 1]$ . Naime, prema usporednom kriteriju za  $s \in [-1, 1]$  imamo

$$|P_X(s)| = \left| \sum_{n=0}^{\infty} p_n s^n \right| \leq \sum_{n=0}^{\infty} |p_n s^n| \leq \sum_{n=0}^{\infty} p_n = 1.$$

Iz definicije funkcije izvodnice vjerojatnosti slijedi

$$P_X(1) = \sum_{n=0}^{\infty} p_n = 1, \quad P_X(0) = p_0 = \mathbb{P}(X = 0), \quad P_X(s) = \mathbb{E}[s^X].$$

**Propozicija 2.2.2.** [5, Prop. 1.5] (Svojstva funkcija izvodnica)

(i) Za sve  $n \in \mathbb{N}_0$  vrijedi

$$p_n = P_X^{(n)}(0)/n!,$$

pri čemu je  $P_X^{(n)}$   $n$ -ta derivacija funkcije  $P_X$ . Specijalno, funkcija izvodnica vjerojatnosti  $P_X$  jedinstveno određuje distribuciju slučajne varijable  $X$ .

(ii) Ako su  $X$  i  $Y$  nezavisne nenegativne cjelobrojne slučajne varijable, tada je

$$P_{X+Y}(s) = P_X(s)P_Y(s)$$

za sve  $s \in [-1, 1]$ .

(iii) Vrijedi

$$\mathbb{E}[X] = P'_X(1^-) = \lim_{s \rightarrow 1^-} P'_X(s) \in [0, \infty],$$

i općenitije

$$\mathbb{E}[X(X-1)\cdots(X-n+1)] = P_X^{(n)}(1^-) = \lim_{s \rightarrow 1^-} P_X^{(n)}(s).$$

**Propozicija 2.2.3.** [5, Prop. 1.8](Slučajne sume) Neka je  $(X_n)_{n \geq 1}$  niz nezavisnih i jednako distribuiranih nenegativnih cjelobrojnih slučajnih varijabli koji je nezavisan od nenegativne cjelobrojne slučajne varijable  $N$ . Ako je

$$S_N := X_1 + \cdots + X_N \quad (\text{uz } S_0 := 0),$$

tada je

$$P_{S_N}(s) = P_N(P_{X_1}(s)), \quad s \in [-1, 1].$$

Nadalje, vrijedi

$$\mathbb{E}[S_N] = \mathbb{E}[N]\mathbb{E}[X_1].$$

## 2.3 Slučajni procesi

Definicije u ovom potpoglavlju su preuzete iz [6] i [9].

**Definicija 2.3.1.** Neka je  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$  vjerojatnosni prostor, a  $S$  (najviše) prebrojiv skup (tzv. skup stanja). **Slučajan proces** s prostorom stanja  $S$  (i diskretnim vremenom) je niz slučajnih varijabli  $(X_n)_{n \geq 0}$  na  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$  s vrijednostima u  $S$ .

Neka je  $(X_n)_{n \geq 0}$  slučajan proces. **Prijelazna vjerojatnost** stanja  $i$  u stanje  $j$  je

$$p_{ij} = \mathbb{P}(X_{n+1} = j \mid X_n = i).$$

**Distribucija** na  $S$  je svaki vektor  $\lambda = (\lambda_i : i \in S)$  tako da je  $\lambda_i \geq 0$ ,  $\forall i \in S$  te vrijedi  $\sum_{i \in S} \lambda_i = 1$ . **Stohastička matrica** (na  $S$ ) je svaka matrica  $P = (p_{ij} : i, j \in S)$  tako da je  $p_{ij} \geq 0$ ,  $\forall i, j \in S$ , te  $\sum_{j \in S} p_{ij} = 1$ ,  $\forall i \in S$ , tj.  $i$ -ti redak  $(p_{ij} : j \in S)$  je distribucija na  $S$ , za sve  $i$ .

**Definicija 2.3.2.** Neka je  $\lambda = (\lambda_i : i \in S)$  distribucija, a  $P = (p_{ij} : i, j \in S)$  stohastička matrica. Slučajni proces  $(X_n)_{n \geq 0}$  s vrijednostima u  $S$  je **Markovljev lanac (ML)** s početnom distribucijom  $\lambda$  i prijelaznom matricom  $P$  ako vrijedi

$$(i) \mathbb{P}(X_0 = i) = \lambda_i, \quad \forall i \in S;$$

(ii) Za sve  $n \geq 0$  i sve  $i_0, \dots, i_{n-1}, i, j \in S$  vrijedi

$$\mathbb{P}(X_{n+1} = j \mid X_n = i, X_{n-1} = i_{n-1}, \dots, X_0 = i_0) = p_{ij}, \quad (2.1)$$

ako je lijeva strana dobro definirana (tj. događaj na koji uvjetujemo ima pozitivnu vjerojatnost).

U tom slučaju kraće kažemo da je  $(X_n)_{n \geq 0}$   $(\lambda, P)$ -ML. (2.1) se tipično naziva "Markovljevo svojstvo".

Definiramo **prvo vrijeme povratka** u stanje  $i \in S$  s

$$T_i^{(1)} = \min\{n \geq 1 : X_n = i\},$$

uz konvenciju  $\min \emptyset = +\infty$ . Za stanje  $i \in S$  kažemo da je **povratno** ako vrijedi  $\mathbb{P}_i(T_i^{(1)} < \infty) = 1$ , dok u suprotnom, tj. ako je  $\mathbb{P}_i(T_i^{(1)} < \infty) < 1$ , kažemo da je stanje  $i$  **prolazno**.

**Definicija 2.3.3.** Neka je  $(\Omega, \mathcal{F})$  prostor elementarnih događaja.

(a) Familija  $\mathbb{F} = (\mathcal{F}_n : n \geq 0)$   $\sigma$ -podalgebri od  $\mathcal{F}$  takvih da je  $\mathcal{F}_n \subset \mathcal{F}_{n+1}$ , za svaki  $n \geq 0$  zove se **filtracija**.

(b) Slučajni proces  $X = (X_n : n \geq 0)$  zove se **adaptiran** s obzirom na filtraciju  $\mathbb{F} = (\mathcal{F}_n : n \geq 0)$  ako je za svaki  $n \geq 0$  slučajna varijabla  $X_n$   $\mathcal{F}_n$ -izmjeriva.

(c) Neka je  $X = (X_n : n \geq 0)$  slučajni proces. Za  $n \geq 0$  definiramo  $\mathcal{F}_n^0 := \sigma(X_0, X_1, \dots, X_n)$ . Tada se filtracija  $\mathbb{F}^0 = (\mathcal{F}_n^0 : n \geq 0)$  zove **prirodna filtracija** od  $X$ .

**Definicija 2.3.4.** Slučajni proces  $(X_n)_{n \geq 0}$  nazivamo **martingalom** (obzirom na prirodnu filtraciju) ako je  $\mathbb{E}(|X_0|) < \infty$  i

$$\mathbb{E}(X_{n+1} | X_n, X_{n-1}, \dots, X_1, X_0) = X_n.$$

## 2.4 Pojmovi iz biologije

Glavna primjena procesa grananja je u području genetike, biologije i demografije. Kako bi mogli bolje razumjeti opisane situacije u primjerima koji su navedeni u ovom radu, potrebno je znanje nekih pojmova i procesa iz područja biologije.

**Stanica** je osnovna strukturalna i funkcionalna jedinica života. **Proliferacija** je ubrzano umnožavanje stanica. **Stanična dioba** je vrsta biološkog procesa u kojem se roditeljska stanica dijeli u dvije ili više stanica kćeri. **Mitoza** je prva faza diobe tjelesnih stanica u kojoj stanica udvostručuje svoj genski materijal i zatim ga razdvaja u dvije identične polovice. **Polimer** je kemijska tvar građena od golemih molekula sastavljenih od vrlo mnogo

strukturnih jedinica koje se ponavljaju. **Gen** je sastavljen od nukleotida i sadrži nasljednu informaciju za izgradnju živog organizma, a njihova **amplifikacija** je povećanje broja kopija gena u stanici. **Nukleotidi** su jedinice nukleinskih kiselina i posrednici u reakcijama prijenosa energije u stanicama. **Deoksiribonukleinska kiselina** (DNK) je dugačak polimer nukleotida A, T, G i C u obliku dvostruke spiralne zavojnice koja sadrži genetski materijal. **Replikacija** je duplikacija DNK. Dva lanca DNK se razdvajaju i svaka služi kao predložak za kodiranje komplementarne sekvence nukleotida. Rezultat su dvije nove DNK sekvence, svaka je dvostruka i sadržava jedan stari lanac i jedan novi. **Mutacija** je promjena u sekvenci DNK, tj. genskog materijala. **Protočna citometrija** je metoda za analizu distribucije količine molekule u populaciji stanica. **Rak** je populacija stanica koje se nastavljaju dijeliti i preživljavati pod uvjetima u kojima bi se normalne stanice prestale dijeliti. Rak obično potječe od jedne stanice. Kako se potomci jedne stanice razmnožavaju, mogu razviti mutacije i stjecati nove karakteristike. **Kromosom** je linearna struktura u organizmu koja sadrži DNK i proteine te je vidljiva pod mikroskopom tijekom mitoze. Sadrži sekvence DNK (gene) koje kodiraju proteine te sekvence DNK koje ne kodiraju proteine. Među sekvencama koje ne kodiraju proteine, postoje **centromeri** nužni za razdvajanje sestrinskih kromatida (koje grade kromosom) tijekom mitoze.



## Poglavlje 3

# Galton-Watsonov proces

U ovom poglavlju opisujemo specifičan slučaj Bellman-Harrisovog procesa, Galton-Watsonov proces. Cilj poglavlja je upoznati i analizirati proces grananja koji je manje zahtjevan kako bi nakon toga mogli lakše prijeći na generalizirani proces, Bellman-Harrisov proces.

### 3.1 Definicija

Galton-Watsonov proces je najstariji, najjednostavniji i najpoznatiji proces grananja. Opisano je na sljedeći način. Promatramo populaciju jedinki koje imaju jednak životni vijek i on iznosi 1. Populacija započinje sa jednom jedinkom (predak) u trenutku  $n = 0$ . U trenutku smrti  $n = 1$  ta jedinka daje slučajan broj potomaka po zadanoj vjerojatnosnoj distribuciji i ti potomci čine prvu generaciju. U trenutku  $n = 2$ , jedinke prve generacije daju slučajan broj potomaka nezavisno od drugih jedinki i s istom fiksnom distribucijom, i tako dalje. Sada formaliziramo matematički model koji opisuje prethodno opisanu populaciju.

**Definicija 3.1.1.** *Neka je  $(Z_{n,i} : n, i \geq 1)$  niz nezavisnih i jednako distribuiranih nenegativnih cjelobrojnih slučajnih varijabli. **Jednostavni proces grananja** (ili **Galton-Watsonov proces**)  $(Z_n : n \geq 0)$  je definiran na sljedeći način*

$$\begin{aligned}Z_0 &= 1 \\Z_1 &= Z_{1,1} \\Z_2 &= Z_{2,1} + Z_{2,2} + \cdots + Z_{2,Z_1} \\&\dots \\Z_n &= Z_{n,1} + Z_{n,2} + \cdots + Z_{n,Z_{n-1}}\end{aligned}$$

pri čemu  $Z_n = 0$  povlači  $Z_{n+k} = 0$  za sve  $k \geq 1$ . Slučajnu varijablu  $Z_n$  interpretiramo kao broj jedinki u  $n$ -toj generaciji, a  $Z_{n,i}$  kao broj potomaka u  $n$ -toj generaciji nastalih od  $i$ -tog potomka iz  $(n - 1)$ -generacije.



Galton-Watsonov proces možemo zapisati i na sljedeći način

$$Z_n = \sum_{i=1}^{Z_{n-1}} Z_{n,i}, \quad (3.1)$$

pa je  $Z_n$  zapravo suma slučajnog broja nezavisnih i jednako distribuiranih slučajnih varijabli kao u Propoziciji 2.2.3. Naime, uz  $N = Z_{n-1}$  i  $X_i = Z_{n,i}$ , slučajna suma  $S_N$  je jednaka  $Z_n$ . Bitno je uočiti da za svaki  $n \geq 1$ , broj sumanada  $N = Z_{n-1}$  ovisi samo o slučajnim varijablama  $Z_{k,i}$  za  $k = 0, \dots, n-1$  i  $i \geq 1$ , pa je po pretpostavci nezavisan od niza  $(X_i, i \geq 1) = (Z_{n,i}, i \geq 1)$ . Takav zapis će nam biti koristan za vjerojatnosnu analizu procesa.

Zbog pretpostavke o jednakoj distribuciji broja potomaka za sve jedinke, distribucija Galton-Watsonovog procesa je potpuno određena distribucijom slučajne varijable  $Z_{n,i} \sim Z_{1,1} = Z_1$  koju nazivamo **distribucija potomaka**. Označimo sa  $P$  njenu funkciju izvodnicu vjerojatnosti, sa  $P_n = P_{Z_n}$  funkciju izvodnicu vjerojatnosti slučajne varijable  $Z_n$  te

$$p_k = \mathbb{P}(Z_1 = k), \quad k \in \mathbb{N}_0.$$

**Propozicija 3.1.2.** *Za sve  $n \geq 1$  vrijedi*

$$P_n = \underbrace{P \circ \dots \circ P}_n.$$

*Specijalno, za sve  $n \geq 1$  i sve  $s \in [-1, 1]$*

$$P_n(s) = P_{n-1}(P(s)) = P(P_{n-1}(s)). \quad (3.2)$$

*Dokaz.* Tvrdnju ćemo dokazati indukcijom. Za  $n = 1$  tvrdnja je trivijalna. Pretpostavimo  $n \geq 2$  i da tvrdnja vrijedi za  $n-1$ . Sada imamo

$$P_n = P_{Z_{n-1}} \circ P_{Z_{n,1}} = P_{n-1} \circ P = \underbrace{P \circ \dots \circ P}_{n-1} \circ P = \underbrace{P \circ \dots \circ P}_n = P \circ P_{n-1},$$

gdje smo u prvoj jednakosti iskoristili Propoziciju 2.2.3, u drugoj činjenicu da  $Z_{n,1} \sim Z_1$ , a u trećoj i zadnjoj smo iskoristili pretpostavku indukcije.  $\square$

## 3.2 Izumiranje

Općenito jedan od najbitnijih događaja kod analize procesa grananja je izumiranje populacije. Taj događaj možemo napisati na sljedeći način

$$\bigcup_{n=1}^{\infty} \{Z_n = 0\}.$$

Drugim riječima, broj jedinki u svakoj generaciji je jednak 0. **Vjerojatnost izumiranja procesa grananja** označimo sa

$$\pi = \mathbb{P}(\cup_{n=1}^{\infty} \{Z_n = 0\}).$$

Uočimo da je  $\{Z_n = 0 : n \in \mathbb{N}\}$  neopadajući niz događaja, tj. vrijedi  $\{Z_1 = 0\} \subseteq \{Z_2 = 0\} \subseteq \{Z_3 = 0\} \subseteq \dots$ , pa zbog neprekidnosti vjerojatnosti na neopadajuće događaje slijedi

$$\pi = \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{P}(Z_n = 0).$$

Zanimat će nas pod kojim uvjetima će proces grananja sigurno izumrijeti, tj.  $\pi = 1$ , i pod kojim uvjetima je  $\pi < 1$  te kako pronaći  $\pi$  u ovom slučaju.

Označimo sa  $m$  očekivani broj potomaka jedne jedinke. Zbog pretpostavke o jednakoj distribuiranosti potomaka  $Z_{n,i}$  vrijedi  $m = \mathbb{E}[Z_1] = \mathbb{E}[Z_{n,i}]$  za sve  $n, i \in \mathbb{N}$  i pretpostavimo nadalje da je to očekivanje konačno.

**Lema 3.2.1.** *Za sve  $n \in \mathbb{N}$  vrijedi*

$$\mathbb{E}[Z_n] = m^n.$$

*Dokaz.* Koristeći (3.1) i Propoziciju 2.2.3 dobivamo da za sve  $n \in \mathbb{N}$

$$\mathbb{E}[Z_n] = \mathbb{E}[Z_{n-1}] \mathbb{E}[Z_{n,1}] = \mathbb{E}[Z_{n-1}] \mathbb{E}[Z_1] = \mathbb{E}[Z_{n-1}] m = \mathbb{E}[Z_{n-2}] m^2 = \dots = \mathbb{E}[Z_0] m^n = m^n.$$

□

Sada možemo uočiti:

- (i)  $\mathbb{E}[Z_n] \rightarrow 0$ , za  $m < 1$ ,
- (ii)  $\mathbb{E}[Z_n] = 1$ , za  $m = 1$ ,
- (iii)  $\mathbb{E}[Z_n] \rightarrow \infty$ , za  $m > 1$ .

Sljedeći teorem nam govori da vjerojatnost izumiranja ovisi o parametru  $m$  (očekivani broj potomaka jedne jedinke) te nam ujedno govori i kako. Navodimo ga bez dokaza, a on se može pronaći u [5].

**Teorem 3.2.2.** [5, Tm. 2.3](Fundamentalni teorem)

- (i) *Vjerojatnost izumiranja  $\pi$  je najmanje rješenje jednadžbe*

$$P(s) = s \text{ na } [0, 1].$$

- (ii) *Ako je  $m \leq 1$ , onda je  $\pi = 1$  (osim ako je  $\mathbb{P}(Z_1 = 1) = 1$ ). Ako je  $m > 1$ , onda je  $\pi < 1$ .*

Sada slijedi propozicija koja govori da Galton-Watsonov proces zadovoljava Markovljevo svojstvo.

**Propozicija 3.2.3.** *Galton-Watsonov proces  $Z = (Z_n : n \in \mathbb{N}_0)$ , definiran na vjerojatnom prostoru  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ , je Markovljev lanac s vrijednostima u  $\mathbb{N}_0$ .*

*Dokaz.* Neka je  $n \in \mathbb{N}$  proizvoljan i neka su  $i_0, i_1, \dots, i_n \in \mathbb{N}_0$  proizvoljni. Računamo

$$\begin{aligned} \mathbb{P}(Z_n = i_n \mid Z_{n-1} = i_{n-1}, \dots, Z_1 = i_1, Z_0 = 1) &= \mathbb{P}\left(\sum_{j=1}^{Z_{n-1}} Z_{n,i} = i_n \mid Z_{n-1} = i_{n-1}, \dots, Z_1 = i_1, Z_0 = 1\right) \\ &= \mathbb{P}\left(\sum_{j=1}^{i_{n-1}} Z_{n,i} = i_n \mid Z_{n-1} = i_{n-1}, \dots, Z_1 = i_1, Z_0 = 1\right) \\ &= \mathbb{P}\left(\sum_{j=1}^{i_{n-1}} Z_{n,i} = i_n\right) \end{aligned}$$

U prvij jednakosti koristimo (3.1) i činjenicu da je uvjetna vjerojatnost dobro definirana jedino za  $i_0 = 1$ . U drugoj jednakosti koristimo činjenicu da su slučajne varijable  $Z_{n,1}, \dots, Z_{n,i_{n-1}}$  nezavisne od slučajnih varijabli  $Z_0, \dots, Z_{n-1}$ . Nezavisnost proizlazi iz toga što su slučajne varijable  $Z_0, \dots, Z_{n-1}$  funkcije familije slučajnih varijabli  $\{Z_{t,j} : 1 \leq t \leq n-1, j \geq 1\}$ , tj. proizlazi iz korištenja Teorema 2.1.1. Analogno se pokaže jednakost

$$\mathbb{P}(Z_n = i_n \mid Z_{n-1} = i_{n-1}) = \mathbb{P}\left(\sum_{j=1}^{i_{n-1}} Z_{n,i} = i_n\right).$$

□

Promotrimo vjerojatnost da se proces ne vrati u dano stanje  $k \in \mathbb{N}$ . Dobije se sljedeće

$$\mathbb{P}\{Z_{n+i} \neq k, \text{ for all } i \geq 1 \mid Z_n = k\} \geq \begin{cases} p_k = p_0^k, & p_0 > 0 \\ 1 - p_{kk} = 1 - p_1^k, & p_0 = 0 \end{cases} > 0. \quad (3.3)$$

Naime, ako je  $p_0 > 0$ , jedan od načina da se proces ne vrati u stanje  $k$  je da proces izumre u jednom koraku (to se dogodi sa vjerojatnošću  $p_0^k$ ). Ako to nije moguće (tj.  $p_0 = 0$ ), uočavamo da jedan od načina da se proces ne vrati u stanje  $k$  je to da se ne vrati u jednom koraku (to se dogodi sa vjerojatnošću  $1 - p_1^k$ ). Iz nejednakosti (3.3) i Teorema 3.2.2 slijedi teorem. Detaljni raspis se može pronaći u [4].

**Teorem 3.2.4.** [4, Tm. 3] *Sva stanja procesa  $(Z_n)_{n \geq 0}$  su prolazna osim 0. Vrijedi  $\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{P}\{Z_n = k\} = 0$  i  $\mathbb{P}\{\lim_{n \rightarrow \infty} Z_n = k\} = 0$ , za  $k \geq 1$  te*

$$\mathbb{P}\{\lim_{n \rightarrow \infty} Z_n = 0\} = 1 - \mathbb{P}\{\lim_{n \rightarrow \infty} Z_n = \infty\} = \pi.$$

### 3.3 Kritičnost i asimptotska svojstva

Ako je  $m$  manji od 1, jednak 1, ili veći od 1, tada proces nazivamo **subkritičnim**, **kritičnim**, ili **superkritičnim**, respektivno. Prema Teoremu 2.1.1 subkritični i kritični proces eventualno izumru sa vjerojatnošću 1. To je iznenađujuće u slučaju kritičnog procesa za kojeg je očekivana vrijednost od  $\{Z_n\}$  konstanta. Ranije u povijesti proučavanja procesa grananja, napomenuto je da ova nestabilnost Galton-Watsonovog procesa proturječi ponašanju bioloških populacija koje nastoje postići ravnotežu sa okolinom. No, kasnije ćemo primjerima pokazati da fenomeni izumiranja i nestabilnosti nisu kontradiktorni pravilima biologije.

Granični teoremi za Galton-Watsonov proces su bitni za mnoge primjene. Također, sugeriraju što očekivati u složenijim procesima. Granični zakoni su različiti u subkritičnom, kritičnom i superkritičnom slučaju. U superkritičnom slučaju, rast je asimptotski eksponencijalan i slučajna varijabla  $Z_n/m^n$  gotovo sigurno konvergira k nekoj slučajnoj varijabli  $W$ . Kao posljedicu toga,  $Z_n$  možemo aproksimirati s  $Wm^n$  za velike  $n$ . U subkritičnom i kritičnom slučaju, vjerojatnost izumiranja je 1 i limes od  $Z_n/m^n$  je 0 pa ćemo morati uvjetovati nepostojanje izumiranja.

#### Superkritični proces

Glavna činjenica korištena u ovom slučaju je da je proces  $\{Z_n/m^n\}$  martingal, što je pokazano u (3.4).

**Teorem 3.3.1.** [1, Tm. 1] *Ako je  $\{X_n, n \geq 0\}$  nenegativan martingal tako da  $\mathbb{E}(X_n) < \infty$  za sve  $n$ , tada postoji slučajna varijabla  $X$  sa konačnim očekivanjem tako da  $X_n \xrightarrow{g.s.} X$ .*

Stavimo

$$W_n := \frac{Z_n}{m^n}.$$

Tada je  $\mathbb{E}(W_n) = 1$  zbog Leme 3.2.1 i

$$\mathbb{E}(W_{n+1}|W_n) = m^{-(n+1)}\mathbb{E}(Z_{n+1}|Z_n) = m^{-(n+1)}mZ_n = W_n. \quad (3.4)$$

Budući da je Galton-Watsonov proces Markovljev lanac, tada

$$\mathbb{E}(Z_{n+1}|Z_n, Z_{n-1}, \dots, Z_1, Z_0) = \mathbb{E}(Z_{n+1}|Z_n).$$

Zbog linearnosti očekivanja, analogno svojstvo vrijedi i za  $\{W_n\}$ , tj.

$$\mathbb{E}(W_{n+1}|W_n, W_{n-1}, \dots, W_1, W_0) = \mathbb{E}(W_{n+1}|W_n).$$

Po Teoremu 3.3.1 sada imamo

**Teorem 3.3.2.** *Ako je  $0 < m = P'(1^-) < \infty$ , tada postoji slučajna varijabla  $W$  takva da  $W_n \xrightarrow{g.s.} W$ .*

Za kritični i subkritični proces,  $W \equiv 0$  zato što je  $\pi = 1$ . Dakle,  $W$  može biti nedegenerirana samo ako je  $m > 1$ . Uz pretpostavku o konačnosti varijance broja potomaka, uvjet  $m > 1$  postaje i dovoljan za  $W \not\equiv 0$ .

**Teorem 3.3.3.** *[1, Tm. 2] Ako je  $m > 1$ ,  $\sigma^2 < \infty$ , i  $Z_0 \equiv 1$ , tada*

$$(i) \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E}(W_n - W)^2 = 0;$$

$$(ii) \mathbb{E}(W) = 1, \text{Var}(W) = \sigma^2 / (m^2 - m);$$

$$(iii) \mathbb{P}\{W = 0\} = \pi = \mathbb{P}\{Z_n = 0 \text{ za neki } n\}.$$

### Subkritični proces

Kako bi promatrali asimptotska svojstva u subkritičnom procesu uvjetovat ćemo nepostojanje izumiranja, tj. promatramo proces  $\{Z_n | Z_n > 0\}$ . Vjerojatnost da proces ne izumre je  $1 - p_0 = 1 - P_n(0)$ . Sljedeći rezultat daje vrijednost prema kojoj ta vjerojatnost konvergira.

**Teorem 3.3.4.** *[4, Tm. 7](Yaglom) Ako je  $m < 1$ , tada  $\mathbb{P}\{Z_n = j | Z_n > 0\}$  konvergira prema funkciji gustoće čija funkcija izvodnica  $B(s)$  zadovoljava*

$$B[P(s)] = mB(s) + (1 - m).$$

Također vrijedi

$$1 - P_n(0) \sim \frac{m^n}{B'(1^-)}, \quad n \rightarrow \infty.$$

### Kritični proces

Kao što smo vidjeli, vjerojatnost izumiranja u ovom slučaju je također 1. Ponovo uvjetujemo nepostojanje izumiranja, promatrat ćemo proces  $\{Z_n/n | Z_n > 0\}$ . Započinjemo sa lemom:

**Lema 3.3.5.** *[4, Lema 3] Ako je  $m = \mathbb{E}(Z_1) = 1$  i  $\sigma^2 = \text{Var}(Z_1) < \infty$ , tada*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \left( \frac{1}{1 - P_n(t)} - \frac{1}{1 - t} \right) = \frac{\sigma^2}{2}$$

*uniformno na  $[0, 1)$ .*

Asimptotsko ponašanje vjerojatnosti preživljenja,  $\mathbb{P}\{Z_n > 0\}$ , pronalazimo uvrštavanjem  $t = 0$  u prethodnu lemu:

$$\mathbb{P}(Z_n > 0) = 1 - P_n(0) \sim \frac{2}{n\sigma^2}, \quad n \rightarrow \infty.$$

Po istom principu, očekivanje procesa uz uvjet preživljenja zadovoljava

$$\mathbb{E}(Z_n | Z_n > 0) = \frac{1}{\mathbb{P}(Z_n > 0)} \sim \frac{n\sigma^2}{2}, \quad n \rightarrow \infty,$$

gdje je jednakost dobivena iz

$$1 = \mathbb{E}[Z_n] = \mathbb{E}(Z_n | Z_n > 0)\mathbb{P}(Z_n > 0) + 0 \cdot \mathbb{P}(Z_n = 0).$$

Prethodno nam sugerira da bi mogao postojati granični zakon za proces  $\{Z_n/n | Z_n > 0\}$ . Sljedeći teorem govori da taj proces ima eksponencijalnu distribuciju kada  $n \rightarrow \infty$ .

**Teorem 3.3.6.** [1, Tm. 2] *Ako je  $m = 1$  i  $\sigma^2 < \infty$ , tada*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{P}\left\{\frac{Z_n}{n} > z \mid Z_n > 0\right\} = \exp\left(-\frac{2z}{\sigma^2}\right), \quad z \geq 0.$$

## 3.4 Primjena modela u biologiji

U nastavku dajemo dva primjera iz područja biologije gdje se koristi modeliranje Galton-Watsonovim procesom. Prvi primjer prikazuje primjenu teorije o Galton-Watsonovom procesu kako bi došli do izraza koji nam govori hoće li populacija izumrijeti. U drugom primjeru ćemo vidjeti primjenu Teorema 3.3.4 (Yaglom) za analizu asimptotskog ponašanja subkritičnog procesa.

### Primjer 3.4.1. (Prag Preživljenja)

U ovom primjeru promatramo sposobnost dugih biomolekula (polimernih lanaca) sačinjenih od manjih jedinica (nukleotida) da se reproduciraju bez pogreške.

Razmotrimo polimerni lanac od  $\nu$  nukleotida. Ako pretpostavimo da postoji fiksna vjerojatnost  $p$  da se pojedini nukleotid ispravno kopira, tada je vjerojatnost da je kopija cijelog lanca ispravna jednaka  $p^\nu$ . Pretpostavimo da se lanac replicira u jednoj jedinici vremena. Tijekom jedne generacije, molekula ili preživi (s vjerojatnošću  $w$ ) i proizvodi kopiju, koja je ispravna s vjerojatnošću  $p^\nu$ , ili se uništi s vjerojatnošću  $1 - w$ . Dana molekula daje 0, 1 ili 2 molekule istog tipa nakon jedne jedinice vremena sa vjerojatnostima  $1 - w$ ,  $w(1 - p^\nu)$  i  $w p^\nu$ , redom. Populacija molekula bez pogrešaka modelira se Galton-Watsonovim procesom grananja

$$Z_n = \sum_{i=1}^{Z_{n-1}} Z_{n,i},$$

Slučajnu varijablu  $Z_n$  interpretiramo kao broj molekula u  $n$ -toj generaciji, a  $Z_{n,i}$  kao broj kopija u  $n$ -toj generaciji nastalih od  $i$ -te molekule iz  $(n-1)$ -generacije. Tada je pripadajuća funkcija izvodnica

$$P(s) = (1 - w) + w(1 - p^v)s + wp^v s^2.$$

Zbog fiksne distribuiranosti kopija, očekivani broj je

$$m = \mathbb{E}[Z_1] = \mathbb{E}[Z_{n,i}] = 0 \cdot (1 - w) + 1 \cdot w(1 - p^v) + 2 \cdot wp^v = w(1 + p^v).$$

Ova biomolekula je sačuvana s pozitivnom vjerojatnošću samo u slučaju superkritičnog procesa, tj. kada je  $m = w(1 + p^v) > 1$ . Iz toga slijedi

$$p^v > \frac{1 - w}{w}.$$

Prema Teoremu 3.2.2,  $\pi$  je najmanje rješenje jednadžbe  $P(s) = s$ , pa rješavanjem jednadžbe  $P(\pi) = \pi$  dobivamo  $\pi = (1 - w)/(wp^v)$  te slijedi da je vjerojatnost preživljenja jednaka  $1 - (1 - w)/(wp^v)$ . Prema drugom dijelu fundamentalnog teorema, gornja nejednakost implicira da možemo promatranjem duljine molekule  $v$  zaključiti hoće li populacija sigurno izumrijeti ( $\pi = 1$ ) ili postoji šansa preživljenja ( $\pi < 1$ ). Iz nejednakosti možemo odrediti gornju granicu za duljinu molekule tako da vjerojatnost izumiranja nije 1. Ako je  $v$  veći od tog praga, tada će populacija izumrijeti.

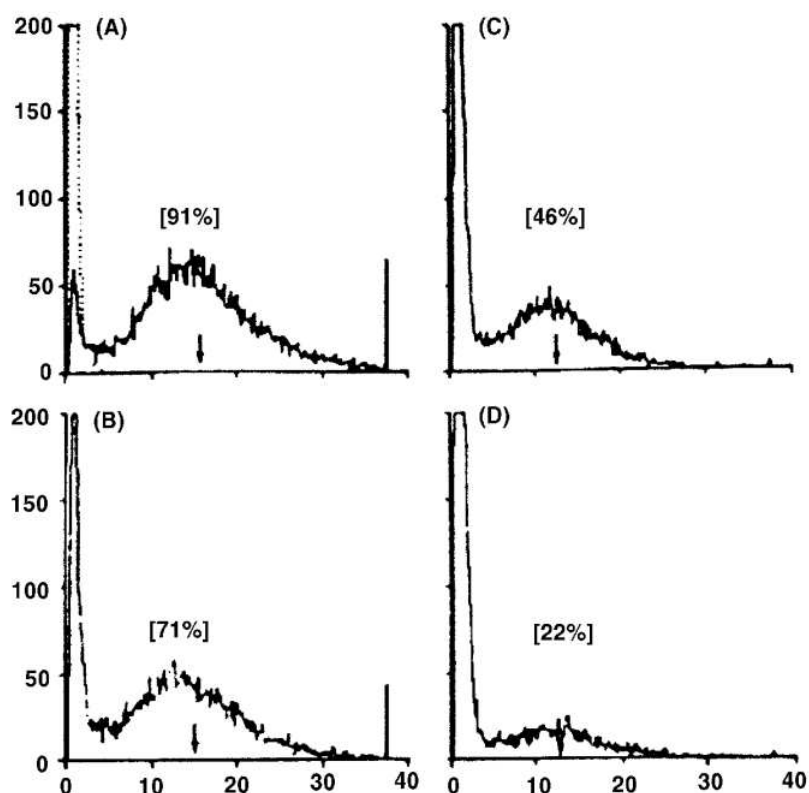
#### **Primjer 3.4.2.** (*Amplifikacija gena*)

Amplifikacija gena je povećanje broja kopija tog gena u stanici. Povećanje gena koji kodiraju enzim dihidrofolat reduktazu (DHFR) povezano je sa staničnom otpornošću na antikancerogeni lijek metotreksat (MTX).

Otporna populacija s povećanim brojem kopija gena DHFR po stanici može se dobiti nakon što se osjetljiva populacija uzgaja u sve većim koncentracijama lijeka. Povećana otpornost je korelirana s povećanim brojem kopija gena na malim ekstrakromosomskim DNK elementima. Ti elementi su vidljivi pod mikroskopom i slični su parovima malih kromosoma; nazivaju se dvostruki minijturni kromosomi. Broj DHFR gena na dvostrukim minijturnim kromosomima u stanici može rasti ili padati tijekom svake diobe stanice. To je zato što su dvostruki minijturni kromosomi acentrični (tj. nemaju centromere poput pravih kromosoma). Centromeri su potrebni za proces mitoze kako bi vjerno odvajali kromosome u potomke stanica.

U populacijama stanica s dvostrukim minijturnim kromosomima, kako povećana otpornost na lijek, tako i povećanje broja kopija gena su reverzibilni. Klasični eksperiment koji potvrđuje ovo uključuje prijenos otporne populacije stanica u okolinu bez lijeka. Kada se ove populacije uzgajaju u odsutnosti lijeka, postupno gube otpornost na lijek, gubeći dodatne kopije gena. Populacijska distribucija broja kopija po stanici može se procijeniti eksperimentalnom tehnikom nazvanom protočna citomerija. U opisanim eksperimentima,

značajne su dvije karakteristike tih distribucija. Prvo, kao što se očekuje, udio stanica s povećanim genima smanjuje se s vremenom. Drugo, manje očito, oblik distribucije broja kopija gena unutar podpopulacije stanica s povećanim genima čini se stabilnim dok se gubi otpornost. Ta stabilna distribucija prikazana je na slici 3.1, preuzetoj iz [4, Slika 3.5]. Distribucija stanica s povećanim genima zadržava svoj oblik; samo se područje ispod distribucije postupno smanjuje dok se vrh koji odgovara osjetljivim stanicama povećava.



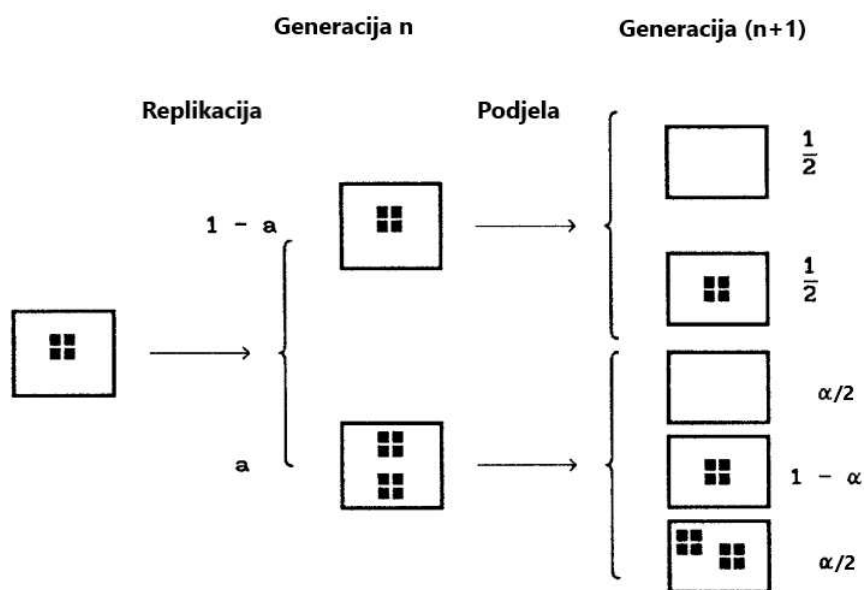
Slika 3.1: Gubitak amplificiranih kopija DHFR gena tijekom rasta stanice u okolini bez MTX-a.  $x$ -os predstavlja razinu fluorescencije (stanična struktura se oboji fluorescentnom bojom, koristi se u biologiji radi praćenja stanica), a  $y$ -os broj kopija gena po stanici. Vrijednosti u zagradama predstavljaju postotke stanica s brojem kopija gena većim od onih za osjetljive stanice. (A) Točkasta linija, osjetljive stanice; neprekidna linija, otporne stanice. (B) 17 generacija stanica bez MTX-a. (C) 34 generacije stanica bez MTX-a. (D) 47 generacija stanica bez MTX-a.

Promatramo stanicu, slučajno odabranog jednog njezinog potomka, zatim slučajno odabranog potomka tog potomka, i tako dalje. Stanica  $n$ -te generacije sadrži  $Z_n$  dvostrukih



minijturnih kromosoma koji nose DHFR gene. Tijekom života stanice, svaki dvostruki minijturni kromosom se ili replicira s vjerojatnošću  $a$ , ili se ne replicira s vjerojatnošću  $1 - a$ , nezavisno od drugih dvostrukih minijturnih kromosoma. Zatim, tijekom diobe stanice, dvostruki minijturni kromosomi se raspodijele između potomaka. Ako nije bio repliciran, dodjeljuje se jednom od potomaka s vjerojatnošću  $1/2$ . Ako je bio repliciran, onda se oba primjerka dodjeljuju prvom potomku s vjerojatnošću  $\alpha/2$ , ili drugom potomku s vjerojatnošću  $\alpha/2$ , ili se ravnomjerno podijele između oba potomka s vjerojatnošću  $1 - \alpha$ . Podjela je grafički prikazana na Slici 3.2 preuzetoj iz [4, Slika 3.6]. Napomenimo da se oba primjerka nezavisno dijele između potomaka samo kada je  $\alpha = 1/2$ . Inače, ili preferiraju dodijelu istom potomku ( $\alpha > \frac{1}{2}$ ) ili različitim ( $\alpha < \frac{1}{2}$ ). Tada, slučajno odabrani potomak u procesu sadrži jedno od sljedećeg:

- Nijednu kopiju originalnog dvostrukog minijturnog kromosoma s vjerojatnošću  $(1 - a)/2 + a\alpha/2$ ,
- Jednu kopiju originalnog dvostrukog minijturnog kromosoma s vjerojatnošću  $(1 - a)/2 + a(1 - \alpha)$ ,
- Obje kopije originalnog dvostrukog minijturnog kromosoma s vjerojatnošću  $a\alpha/2$ .



Slika 3.2: Reprerentacija amplifikacije i deamplifikacije gena koji se nalaze na dvostrukim minijturnim kromosomima. Pravokutnici predstavljaju stanicu, a četiri crna kvadratića predstavljaju jedan dvostruki minijturni kromosom.

Stoga, broj dvostrukih minijaturnih kromosoma u  $n$ -toj generaciji je Galton-Watsonov proces sa funkcijom izvodnicom

$$P_n(s) = d + (1 - b - d)s + bs^2,$$

gdje su  $b = a\alpha/2$  i  $d = (1 - a)/2 + a\alpha/2$  vjerojatnosti amplifikacije i deamplifikacije gena, redom. Budući da dvostruki minijaturni kromosomi postupno nestaju iz populacije stanica, pretpostavlja se da deamplifikacija premašuje amplifikaciju, tako da je proces subkritičan. Tj.

$$b < d \quad \text{i} \quad m = P'_n(1^-) = 1 + b - d < 1.$$

Nazvat ćemo stanicu otpornom ako nosi barem jedan dvostruki minijaturni kromosom koji sadrži DHFR gen. Inače, nazivat ćemo ju osjetljivom. U eksperimentima opisanim ranije, populacija stanica otpornih na MTX, prethodno uzgajana tijekom  $N$  generacija u okolini koja sadrži MTX, sastoji se samo od stanica s barem jednom kopijom DHFR gena (tj.  $Z_N > 0$ ). Stoga je broj kopija gena po stanici distribuiran kao proces  $\{Z_N | Z_N > 0\}$ . Ako je  $N$  velik, tada, budući da je proces subkritičan, prema Teoremu 3.3.4, ova distribucija ima funkciju izvodnicu  $B(s)$  koja zadovoljava jednadžbu iz teorema. Iz istog teorema, procjena  $1 - P_n(0)$  daje distribuciju broja kopija gena. Jer je  $m$  očekivani broj kopija u jednoj stanici i jer se u svakoj generaciji odvija dioba stanica, otporna stanica raste faktorom  $2m$  "u prosjeku" u svakoj generaciji.

Nakon  $N$  početnih generacija, otporna stanica se prenese u okolinu bez MTX-a. Ukupan broj stanica sada raste faktorom 2 u svakoj generaciji, dok prosječni broj otpornih stanica i dalje raste faktorom  $2m$ . Označimo s  $R(n)$  i  $S(n)$  redom broj otpornih i osjetljivih stanica u populaciji,  $n$  generacija nakon prijenosa stanica u medij bez MTX-a;  $r(n) = R(n)/[R(n) + S(n)]$  je udio otpornih stanica. Prema Teoremu 3.3.4 vrijedi

$$R(n) \sim \frac{(2m)^{N+n}}{B'(1^-)},$$

a jer je  $N$  velik u usporedbi s  $n$ , možemo staviti

$$R(n) \approx (2m)^n R(0).$$

Analogno, broj osjetljivih stanica je

$$S(n) \approx 2^n [S(0) + R(0)(1 - m^n)],$$

stoga,

$$\frac{r(n)}{r(0)} \approx m^n.$$

Ovo znači da se udio otpornih stanica smanjuje (jer  $m < 1$ ) geometrijski, dok distribucija broja kopija gena među otpornim stanicama ostaje kao distribucija iz Yaglomovog teorema. Ovo ponašanje je u skladu s eksperimentalnim podacima sa Slike 3.1.



## Poglavlje 4

# Bellman-Harrisov proces

U ovom poglavlju promatramo generalizirani proces grananja koji broji ukupan broj aktivnih čestica u danom trenutku. Proces u početku ima jednu jedinku nastalu u trenutku  $t = 0$  koja je aktivna neko (pozitivno) slučajno vrijeme  $\tau$  s funkcijom distribucije  $G(\tau)$ . Po umiranju, jedinka se podijeli na slučajan broj identičnih jedinki, čiji je životni vijek nezavisan i jednako distribuiran s funkcijom distribucije  $G$ . Broj potomaka svake jedinke je slučajan i jednako distribuiran kao i broj potomaka originalne jedinke. Česta pretpostavka na distribuciju životnog vijeka je da vrijedi  $G(0) = 0$ , što sprječava proces da stvara beskonačno mnogo generacija u nultom vremenu. Označimo broj jedinki u trenutku  $t$  s  $Z(t)$ , stoga, promatramo slučajni proces  $\{Z(t), t \geq 0\}$ . Procese ovog tipa uveli su Bellman i Harris, stoga naziv Bellman-Harrisovi procesi, a širu primjenu su našli u biologiji i epidemiologiji, specijalno u modeliranju rasta populacija i širenja zaraznih bolesti. Također se naziva i dobn ovisan proces grananja. Dobro poznati specijalni primjer ovih procesa, Galton-Watsonov proces, u kojem sve jedinke imaju isti životni vijek, smo obradili u prethodnom poglavlju. Cilj ovog poglavlja je analizirati općenite Bellman-Harrisove procese, točnije odrediti integralnu jednadžbu za funkciju izvodnicu vjerojatnosti broja jedinki u trenutku  $t$ , te korištenjem teorije obnavljanja odrediti asimptotiku očekivanog broja jedinki u trenutku  $t$ .

### 4.1 Integralna jednadžba

Slijedi izvod integralne jednadžbe za funkciju izvodnicu vjerojatnosti broja jedinki u Bellman-Harrisovom procesu. Budući da je ovo jedna od najvažnijih jednadžbi u teoriji procesa grananja i jer ima posljedice u nekim drugim granama primijenjene matematike (teorija obnavljanja, deterministička dinamika populacija i druge), pružamo potpuni izvod.

Pretpostavimo da je životni vijek pretka jednak  $\tau$ . Tada, za vremena  $t < \tau$ , proces se sastoji od jedne jedinke, pretka. Za vremena  $t \geq \tau$ , broj jedinki u procesu jednak je zbroju

jedinki u svim potprocesima koji započinju potomcima pretka u prvoj generaciji, tj.

$$Z(t) = \begin{cases} \sum_{i=1}^X Z_i(t - \tau), & t \geq \tau \\ 1, & t < \tau, \end{cases} \quad (4.1)$$

gdje je  $X$  broj potomaka pretka u prvoj generaciji i  $Z_i(t - \tau)$  su nezavisne i jednako distribuirane kopije procesa započete tim potomcima u vremenu  $\tau$  gdje  $i$  označava  $i$ -tog potomka. Označimo s  $F(s, t)$  funkciju izvodnicu vjerojatnosti od  $Z(t)$  koja je jednaka

$$F(s, t) = \sum_{k=0}^{\infty} \mathbb{P}(Z(t) = k) s^k = \sum_{k=0}^{\infty} p_k s^k,$$

a s  $P$  funkciju izvodnicu vjerojatnosti broja potomaka jedinke. Jer slučaj  $Z(t) = \infty$  nije eliminiran, moguće je  $F(1, t) < 1$ . Međutim, i u ovom slučaju su zadovoljena osnovna svojstva funkcije izvodnice vjerojatnosti. Sljedeći teorem daje integralnu jednadžbu koju zadovoljava funkcija izvodnica  $F$ .

**Teorem 4.1.1.** *Funkcija izvodnica  $F$  zadovoljava integralnu jednadžbu*

$$F(s, t) = s[1 - G(t)] + \int_{[0, t]} P[F(s, t - u)] dG(u), \quad (4.2)$$

gdje  $t \geq 0$  i  $s \in [0, 1]$ .

*Dokaz.* Alternativni zapis od  $F$  je

$$F(s, t) = \mathbb{E} [s^{Z(t)}] = \int_{\Omega} s^{Z(t, \omega)} d\mathbb{P}(\omega).$$

Tada  $F$  možemo napisati kao

$$F(s, t) = \int_{\{\tau > t\}} s^Z d\mathbb{P} + \sum_{k=0}^{\infty} \int_{\{\tau \leq t, X=k\}} s^Z d\mathbb{P}. \quad (4.3)$$

Zato što je  $Z(t) = 1$  za  $\tau > t$ , tada imamo

$$\int_{\{\tau > t\}} s^Z d\mathbb{P} = s\mathbb{P}(\tau > t) = s[1 - G(t)].$$

Razmotrimo  $\Omega$  kao produktni prostor  $\Omega' \times \Omega_1 \times \Omega_2 \times \dots$ . Neka je  $\mathbb{P}'$  vjerojatnosna mjera nad parom  $(\tau, X)$  i  $\mathbb{P}_i$  vjerojatnosna mjera na  $\Omega_i$ . Sada možemo iskoristiti (4.1). Ako je  $\tau$  fiksna, tada je  $Z_i(t - \tau, \cdot)$  funkcija na  $\Omega_i$  i stoga, ako je  $k \in \mathbb{N}$  proizvoljan, slijedi

$$\int_{\{\tau \leq t, X=k\}} s^Z d\mathbb{P} = \int_{\{\tau \leq t, X=k\}} d\mathbb{P}'(\tau, X) \int_{\Omega_1} s^{Z_1(t-\tau)} d\mathbb{P}_1 \dots \int_{\Omega_k} s^{Z_k(t-\tau)} d\mathbb{P}_k.$$

Svaki od integrala  $\int_{\Omega_i} s^{Z_i(t-\tau)} d\mathbb{P}_i$  je jednak  $F(s, t - \tau)$ , budući da je vjerojatnosna mjera  $d\mathbb{P}_i$  jednaka kao  $d\mathbb{P}$ . Stoga, zadnja jednakost je jednaka  $p_k \int_{[0,t]} [F(s, t - u)]^k dG(u)$ . Isto vrijedi ako je  $k = 0$ . Tvrdnja teorema je dobivena uvrštavanjem u desnu stranu jednadžbe (4.3).  $\square$

Općenito je nemoguće pronaći egzaktna rješenja integralne jednadžbe. Međutim, Galton-Watsonov proces, kao posebni slučaj, opisan je jednostavnijom jednadžbom.

**Primjer 4.1.2.** (*Galton-Watsonov proces*) *Pretpostavimo*

$$G(t) = \begin{cases} 0, & t < T \\ 1, & t \geq T, \end{cases}$$

tj. životni vijek svih jedinki je identičan i jednak je  $T \in \mathbb{R}_+$ . Integralna jednadžba (4.2) sada poprima oblik:

$$F(s, t) = \begin{cases} P[F(s, t - T)], & t \in [T, \infty) \\ s, & t \in [0, T), \end{cases}$$

što povlači da je  $F(s, t)$  jednako  $P_n(s)$  ako je  $t \in [nT, (n + 1)T)$  i da je proces  $\{Z(nT) : n \in \mathbb{N}_0\}$  Galton-Watsonov proces sa funkcijom izvodnicom  $P(s)$ .

Teorem 4.1.1 govori da funkcija izvodnica vjerojatnosti od  $Z(t)$  zadovoljava integralnu jednadžbu (4.2), ali ne kaže da je rješenje jedinstveno niti da vrijedi  $Z(t) < \infty$ . Jedinstvenost ćemo pokazati u sljedećem potpoglavlju gdje uvodimo potrebne rezultate, a dokaz konačnosti od  $Z(t)$  se može pronaći u [4].

## 4.2 Teorija obnavljanja

Teorija jednadžbe obnavljanja igra veliku ulogu u analizi asimptotskog ponašanja Bellman-Harrisovog procesa zbog toga što su momenti procesa rješenja obnavljajućih linearnih integralnih jednadžbi.

**Definicija 4.2.1.** *Neka su  $F(t)$  i  $G(t)$  ograničene neopadajuće funkcije na  $[0, \infty]$ .  $n$ -tu konvoluciju funkcije  $G(t)$  same sa sobom označavamo s*

$$G^{*n}(t) = \underbrace{G(t) * \cdots * G(t)}_n, \quad t \geq 0$$

gdje je konvolucija funkcija  $F$  i  $G$  jednaka

$$F(t) * G(t) = \int_{[0,t]} F(t - \tau) dG(\tau).$$

Specijalno,  $G^{*0}(t) = 1$  za  $t \geq 0$ .

Konvolucija funkcije distribucije  $G$  same sa sobom je funkcija distribucije zbroja nezavisnih slučajnih varijabli  $X_1$  i  $X_2$  čije su funkcije distribucije jednake  $G$ . Naime, za  $t \geq 0$  vrijedi

$$\begin{aligned} \mathbb{P}(X_1 + X_2 \leq t) &= \int \int_{\{(x,y) \in \mathbb{R}_+ : x+y \leq t\}} dG(x)dG(y) = \int_{x=0}^t \int_{y=0}^{t-x} dG(y)dG(x) \\ &= \int_0^t G(t-x)dG(x) = G^{*2}(t). \end{aligned}$$

Prethodno svojstvo vrijedi i za proizvoljni  $n \in \mathbb{N}$ . Definirajmo funkciju obnavljanja

$$U_m(t) = \sum_{n=0}^{\infty} m^n G^{*n}(t), \quad t \geq 0, \quad (4.4)$$

gdje je  $G$  distribucija na  $[0, \infty)$  i  $m$  je pozitivna konstanta.

**Lema 4.2.2.** *Ako je  $mG(0) < 1$ , tada je  $U_m(t) < \infty$  za svaki  $t < \infty$  i ograničena je na konačnim intervalima.*

*Dokaz.* Neka su  $\{Y_i : i \in \mathbb{N}\}$  nezavisne slučajne varijable s funkcijom distribucije  $G(t)$ , i neka je  $S_n = Y_1 + \dots + Y_n$ ,  $n \geq 1$ . Tada

$$\begin{aligned} m^n G^{*n}(t) &= m^n \mathbb{P}(S_n \leq t) = m^n \mathbb{P}(e^{-\theta S_n} \geq e^{-\theta t}) \quad \text{za } \theta \geq 0, \\ &\leq m^n e^{\theta t} \mathbb{E}(e^{-\theta S_n}) = e^{\theta t} [m \mathbb{E}(e^{-\theta Y_1})]^n, \end{aligned} \quad (4.5)$$

gdje smo u prvoj jednakosti koristili svojstvo  $n$ -te konvolucije, nejednakost slijedi iz Teorema 2.1.4, a u zadnjoj jednakosti je iskorištena nezavisnost i jednaka distribuiranost varijabli. Jer je  $mG(0) = mG(0^+) < 1$ , uzmimo  $t_0$  dovoljno blizu nule. Tada

$$r := m \mathbb{E}[e^{-\theta Y_1}] = m \int_0^{\infty} e^{-\theta t} dG(t) \leq mG(t_0) + m e^{-\theta t_0} < 1$$

za  $\theta$  dovoljno velik. Sada iz (4.5) slijedi  $U_m(t) \leq e^{\theta t} (1-r)^{-1}$ , čime je tvrdnja dokazana.  $\square$

Sada možemo pokazati jedinstvenost od  $F(s, t)$ . Između ostalog, koristit će se Lagrangeov teorem srednje vrijednosti koji govori da za funkciju  $f$ , neprekidnu na  $[a, b]$  i derivabilnu na  $\langle a, b \rangle$ , postoji točka  $c \in \langle a, b \rangle$  tako da vrijedi

$$f'(c) = \frac{f(b) - f(a)}{b - a},$$

gdje su  $a$  i  $b$  realni brojevi tako da je  $a < b$ . Pretpostavimo da postoji još jedno rješenje  $F'(s, t)$  integralne jednadžbe (4.2) te označimo  $m = P'(1^-)$ . Uvrštavanjem integralne jednadžbe imamo

$$\begin{aligned} |F(s, t) - F'(s, t)| &= \left| \int_0^t P[F(s, t - y)]dG(y) - \int_0^t P[F'(s, t - y)]dG(y) \right| \quad (4.6) \\ &\leq \int_0^t |P[F(s, t - y)] - P[F'(s, t - y)]|dG(y) \\ &\leq m \int_0^t |F(s, t - y) - F'(s, t - y)|dG(y), \end{aligned}$$

gdje smo u drugoj nejednakosti iskoristili Lagrangeov teorem srednje vrijednosti i činjenicu da je  $c \leq 1$  te da je  $P'$  rastuća funkcija. Jer su  $F$  i  $F'$  funkcije izvodnice vjerojatnosti, vrijedi  $|F(s, t) - F'(s, t)| \leq 1$ . Sada imamo

$$|F(s, t) - F'(s, t)| \leq m \int_0^t dG(y) = mG(t).$$

Kada iskoristimo ovu gornju granicu za izraz unutar integrala u (4.6), dobivamo

$$|F(s, t) - F'(s, t)| \leq m \int_0^t mG(t - y)dG(y) = m^2 G^{*2}(t).$$

Ponavljajući ovaj postupak, slijedi  $|F - F'| \leq m^i G^{*i}(t)$  za bilo koji  $i$ . No,  $\lim_{i \rightarrow \infty} m^i G^{*i}(t) = 0$  za bilo koji  $t$  prema Lemi 4.2.2, što povlači  $|F - F'| = 0$ .

Promatrajmo sada funkciju obnavljanja. Jednostavno se provjeri da  $U_m(t)$  zadovoljava integralnu jednadžbu

$$U_m(t) = 1 + m \int_0^t U_m(t - y)dG(y), \quad t \geq 0.$$

Trebamo pokazati da je desna strana jednaka  $U_m(t)$ . Naime, uvrštavanjem (4.4) i korištenjem definicije  $n$ -te konvolucije, imamo

$$\begin{aligned} 1 + m \int_0^t \sum_{n=0}^{\infty} m^n G^{*n}(t - y)dG(y) &= 1 + \sum_{n=0}^{\infty} m^{n+1} \int_0^t G^{*n}(t - y)dG(y) \\ &= m^0 G^{*0}(t) + \sum_{n=0}^{\infty} m^{n+1} G^{*(n+1)}(t) \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} m^n G^{*n}(t) \\ &= U_m(t). \end{aligned}$$



Općenitije, promotrimo jednadžbu obnavljanja

$$H(t) = \xi(t) + m \int_0^t H(t-y)dG(y), \quad t \geq 0, \quad (4.7)$$

gdje  $\xi(t)$  zadana ograničena izmjeriva funkcija na  $[0, \infty)$ , a  $H(t)$  nepoznata funkcija. Očito

$$H(t) = (\xi * U_m)(t) = \int_0^t \xi(t-y)dU_m(t)$$

zadovoljava (4.7). Uočimo da je prethodni izraz dobro definiran jer je  $U_m$  neopadajuća ograničena funkcija. Ako su  $H_1(t)$  i  $H_2(t)$  dva rješenja od (4.7) koja su ograničena na konačnim intervalima, tada  $h(t) = |H_1(t) - H_2(t)|$  zadovoljava

$$h(t) \leq m \int_0^t h(t-y)dG(y).$$

Analognim postupkom korištenim kod pokazivanja jedinstvenosti od  $F(s, t)$  dobivamo

$$h \leq h * mG \leq h * m^n G^{*n}, \text{ za bilo koji } n.$$

Premi Lemi 4.2.2 je  $m^n G^{*n}(t) \rightarrow 0$  kada  $n \rightarrow \infty$ . Sada zaključujemo da je  $h(t) = 0$ . Time smo pokazali sljedeću lemu.

**Lema 4.2.3.**  $H = \xi * U_m$  je jedinstveno rješenje jednadžbe

$$H(t) = \xi(t) + m \int_0^t H(t-y)dG(y), \quad t \geq 0,$$

te je ograničeno na konačnim intervalima.

**Definicija 4.2.4.** Neka je  $X$  slučajna varijabla.  $X$  ima **rešetkastu distribuciju** ako postoje realni brojevi  $a$  i  $b$  tako da vrijedi

$$\mathbb{P}(X \in a + b\mathbb{Z}) = 1.$$

**Definicija 4.2.5.** Funkcija  $z : [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$  je **direktno Riemann integrabilna** ako vrijedi  $\sum_{n=1}^{\infty} m_n(h) < \infty$  i  $\sum_{n=1}^{\infty} M_n(h) < \infty$  za dovoljno mali  $h$ , gdje su  $m_n(h) = \min_{(n-1)h \leq t \leq nh} z(t)$  i  $M_n(h) = \sup_{(n-1)h \leq t \leq nh} z(t)$ , te ako vrijedi

$$\lim_{h \rightarrow 0} h \left( \sum_{n=1}^{\infty} M_n(h) - \sum_{n=1}^{\infty} m_n(h) \right) = 0.$$

Dokaz sljedećeg teorema se može pronaći u [1].

**Teorem 4.2.6.** [1, Tm. 1] Pretpostavimo  $m = 1$  i neka je  $\gamma = \int_0^\infty t dG(t) \leq \infty$ .

(i) Ako  $\xi_0 = \lim_{t \rightarrow \infty} \xi(t)$  postoji, tada rješenje od (4.7) zadovoljava

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{H(t)}{t} = \frac{\xi_0}{\gamma}.$$

(ii) Ako je  $\xi$  direktno Riemann integrabilna i  $G(t)$  nije rešetkasta, tada

$$\lim_{t \rightarrow \infty} H(t) = \frac{1}{\gamma} \int_0^\infty \xi(y) dy.$$

**Definicija 4.2.7.** Maltuzijanski parametar za  $m$  i  $G$  je korijen jednadžbe

$$m \int_0^\infty e^{-\alpha y} dG(y) = 1.$$

Označavamo ga s  $\alpha = \alpha(m, G)$ .

Uobičajeno značenje Maltuzijanskog parametra je da je to konstanta u eksponencijalnoj funkciji koja opisuje stopu rasta populacije. Ovdje se koristi u općenitijem smislu i opisuje brzinu konvergencije rješenja jednadžbe. Zbog monotonosti lijeve strane, takav korijen je jedinstven ako postoji. Napomenimo da za  $m \geq 1$ , Maltuzijanski parametar uvijek postoji i nenegativan je. Ako je  $m < 1$ , tada  $\alpha$  ne mora postojati, a ako postoji onda je negativan. Neka su

$$H_\alpha(t) = e^{-\alpha t} H(t), \quad dG_\alpha(t) = m e^{-\alpha t} dG(t), \quad \xi_\alpha(t) = e^{-\alpha t} \xi(t),$$

kada  $\alpha$  postoji. Tada jednadžbu (4.7) možemo pomnožiti s  $e^{-\alpha t}$  pa slijedi

$$H_\alpha(t) = \xi_\alpha(t) + \int_0^t H_\alpha(t-y) dG_\alpha(y), \quad t \geq 0,$$

što je jednadžba oblika (4.7) uz  $m = 1$ . Korištenjem drugog dijela Teorema 4.2.6 dobivamo sljedeće svojstvo od  $H(t)$ .

**Teorem 4.2.8.** Ako Maltuzijanski parametar  $\alpha(m, G)$  postoji i  $e^{-\alpha t} \xi(t)$  je direktno Riemann integrabilna te  $G$  nije rešetkasta i  $mG(0) < 1$ , tada rješenje  $H$  od (4.7) zadovoljava

$$H(t) \sim e^{\alpha t} \left( \int_0^\infty e^{-\alpha y} \xi(y) dy \right) \left( m \int_0^\infty y e^{-\alpha y} dG(y) \right)^{-1}.$$

### 4.3 Asimptotika momenata

Kako bi izveli jednadžbu za očekivani broj jedinki u procesu u trenutku  $t > 0$

$$\mathbb{E}[Z(t)] = \mu(t) = \left. \frac{\partial F(s, t)}{\partial s} \right|_{s=1},$$

potrebno je opravdati parcijalnu derivaciju unutar integrala u (4.2). Za  $0 \leq s < 1$  je dopuštena i daje

$$\begin{aligned} \frac{\partial F(s, t)}{\partial s} &= 1 - G(t) + \int_0^t P'[F(s, t - y)] \frac{\partial F(s, t - y)}{\partial s} dG(y) \\ &\leq 1 - G(t) + m \int_0^t \frac{\partial F(s, t - y)}{\partial s} dG(y), \end{aligned} \quad (4.8)$$

gdje je  $m = P'(1^-)$ . Iteriranjem nejednakosti dobivamo

$$\begin{aligned} \frac{\partial F(s, t)}{\partial s} &\leq 1 - G(t) + m[1 - G(t)] * dG(t) + m^2[1 - G(t)] * dG^{*2}(t) \\ &\quad + \dots + m^k[1 - G(t)] * dG^{*k}(t) + m^{k+1} \frac{\partial F(s, t)}{\partial s} * dG^{*(k+1)}(t), \end{aligned} \quad (4.9)$$

gdje prepoznajemo funkciju obnavljanja. Prema Lemi 4.2.2, ona je ograničena na konačnim intervalima. Tada, jer je  $\partial F/\partial s$  ograničena za fiksni  $s$ , zadnji izraz u (4.9) teži k 0 kada  $k \rightarrow \infty$ . Puštanjem  $k \rightarrow \infty$ , imamo

$$\frac{\partial F(s, t)}{\partial s} \leq [1 - G(t)] * U_m(t).$$

Kada  $s \rightarrow 1^-$ ,  $\partial F(s, t)/\partial s$  konvergira prema  $\mu(t)$  koje je, prema prethodnoj nejednakosti, ograničeno na konačnim intervalima. Stoga, smijemo promatrati limes kada  $s \rightarrow 1^-$  unutar integrala na desnoj strani u (4.8). Time slijedi sljedeći rezultat.

**Teorem 4.3.1.**  $\mathbb{E}[Z(t)] = \mu(t)$  je jedinstveno rješenje od

$$\mu(t) = 1 - G(t) + m \int_0^t \mu(t - y) dG(y), \quad (4.10)$$

koje je ograničeno na konačnim intervalima.

Iz Leme 4.2.3 slijedi jedinstvenost te

$$\mu(t) = [1 - G(t)] * U_m(t) = \sum_{k=0}^{\infty} m^k [G^{*k}(t) - G^{*(k+1)}(t)],$$

gdje druga jednakost slijedi iz (4.9). Možemo izvesti slične jednadžbe za  $k$ -te momente od  $Z(t)$  mnogostrukim parcijalnim deriviranjem funkcije izvodnice  $F(s, t)$  po  $s$ . Jednadžba za  $\mu(t)$  je obnavljajućeg tipa. Teorem 4.2.8, primijenjen na (4.10), daje asimptotsko ponašanje očekivanog broja jedinki u trenutku  $t$ .

**Teorem 4.3.2.** *Pretpostavimo  $mG(0) < 1$ .*

(i) *Ako je  $m = 1$ , tada je  $\mu(t) = 1$ .*

(ii) *Ako je  $m > 1$  i  $G$  nije rešetkasta, tada*

$$\mu(t) \sim ce^{\alpha t}, \quad t \rightarrow \infty, \quad (4.11)$$

*gdje je  $\alpha$  Maltuzijanski parametar za  $(m, G)$  i*

$$c = \frac{\int_0^\infty e^{-\alpha y}[1 - G(y)]dy}{m \int_0^\infty ye^{-\alpha y}dG(y)} = \frac{m - 1}{\alpha m^2 \int_0^\infty ye^{-\alpha y}dG(y)}. \quad (4.12)$$

(iii) *Ako je  $m < 1$  i Maltuzijanski parametar  $\alpha(m, G)$  postoji te  $\int_0^\infty ye^{-\alpha y}dG(y) < \infty$ , tada (4.11) i (4.12) vrijede za  $\alpha < 0$ .*

## 4.4 Kritičnost i asimptotska svojstva

U ovom potpoglavlju promatramo asimptotska svojstva Bellman-Harrisovog procesa u superkritičnom, kritičnom i subkritičnom slučaju, kao što smo promatrali i za Galton-Watsonov proces.

### Superkritični proces

U superkritičnom slučaju ( $m > 1$ ), kada Maltuzijanski parametar uvijek postoji, asimptotsko ponašanje Bellman-Harrisovog procesa je slično ponašanju njegovog očekivanog broja jedinki u trenutku  $t$  te je slično ponašanju Galton-Watsonovog procesa. Definirajmo slučajnu varijablu

$$W(t) = \frac{Z(t)}{ce^{\alpha t}}, \quad c = \frac{m - 1}{\alpha m^2 \int_0^\infty ye^{-\alpha y}dG(y)}.$$

Iz Teorema 4.3.2 i linearnosti očekivanja odmah vidimo

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{E}[W(t)] = \frac{1}{ce^{\alpha t}} \lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{E}[Z(t)] = 1.$$

Izvod izraza za  $\text{Var}(W)$ , koji se spominje u sljedećem teoremu, može se pronaći u [2].

**Teorem 4.4.1.** *Pretpostavimo da je  $m > 1$ ,  $P''(1^-) < \infty$ ,  $mG(0) < 1$  i da  $G$  nije rešetkasta distribucija. Tada,  $W(t)$  konvergira u srednjem reda 2 prema slučajnoj varijabli  $W$ , kada  $t \rightarrow \infty$ , i vrijedi  $E[W] = 1$  te*

$$\text{Var}(W) = \frac{[m + P''(1^-)] \int_0^\infty e^{-2\alpha y} dG(y) - 1}{1 - m \int_0^\infty e^{-2\alpha y} dG(y)} > 0.$$

*Dokaz.* Dokaz konvergencije u srednjem reda 2 se može pronaći u [2], koriste se rezultati koji nisu od velike važnosti za temu ovog rada.

Već smo pokazali

$$\mathbb{E}[W] = \lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{E}[W(t)] = 1.$$

Sada pokazujemo  $\text{Var}(W) > 0$ . Prvo ćemo iskoristiti Schwarzovu nejednakost kako bi pokazali da je brojnik veći od 0;

$$\begin{aligned} [m + P''(1^-)] \int_0^\infty e^{-2\alpha y} dG(y) &= \sum_{k=0}^\infty k^2 p_k \int_0^\infty e^{-2\alpha y} dG(y) \\ &\geq \left( \sum_{k=0}^\infty k p_k \right)^2 \left( \int_0^\infty e^{-\alpha y} dG(y) \right)^2 = m^2 \left( \frac{1}{m} \right)^2 = 1, \end{aligned} \tag{4.13}$$

pa slijedi  $[m + P''(1^-)] \int_0^\infty e^{-2\alpha y} dG(y) - 1 \geq 0$ . Nadalje,

$$1 - m \int_0^\infty e^{-2\alpha y} dG(y) > 1 - m \int_0^\infty e^{-\alpha y} dG(y) = 0.$$

Slijedi da je razlomak pozitivan pa je  $\text{Var}(W) > 0$ . □

## Kritični proces

Kada je  $m = 1$ , imamo analogon teorema za kritični Galton-Watsonov proces. Prvo ćemo iskazati teorem koji se koristi u njegovom dokazu.

**Teorem 4.4.2.** *[1, Tm. 1] Ako je  $m = 1$ ,  $\sigma^2 = P''(1^-) < \infty$ ,  $\int_0^\infty t dG(t) = \gamma < \infty$  i  $t^2[1 - G(t)] \rightarrow 0$  kada  $t \rightarrow \infty$ , tada je*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left[ \frac{\sigma^2}{2\gamma} (1-s)t + 1 \right] \left[ \frac{1 - F(s, t)}{1-s} \right] = 1$$

*uniformno za  $0 \leq s < 1$ .*

Dokaz prethodnog teorema se može pronaći u [1]. Sljedeći teorem govori da proces  $\{Z(t)/t : t \geq 0\}$  ima eksponencijalnu distribuciju kada  $t \rightarrow \infty$ .

**Teorem 4.4.3.** *Ako je  $m = 1$ ,  $\sigma^2 = P''(1^-) < \infty$ ,  $\int_0^\infty t dG(t) = \gamma < \infty$  i  $t^2[1 - G(t)] \rightarrow 0$  kada  $t \rightarrow \infty$ , tada vrijedi*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{P} \left\{ \frac{Z(t)}{t} > z \mid Z(t) > 0 \right\} = \exp \left( -\frac{2\gamma z}{\sigma^2} \right), \quad z \geq 0. \quad (4.14)$$

*Dokaz.* Funkciju  $\phi$ , definiranu kao  $\phi(s) = \int_0^\infty e^{-st} f(t) dt$ , nazivamo Laplaceovom transformacijom funkcije  $f$ .

Laplaceova transformacija distribucije  $Z(t)/t$ , uvjetovana nepostojanjem izumiranja, je

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ e^{-y \frac{Z(t)}{t}} \mid Z(t) > 0 \right] &= 1 - \frac{1 - F \left( e^{-\frac{y}{t}}, t \right)}{1 - F(0, t)} \\ &= 1 - \frac{\left[ \frac{\sigma^2}{2\gamma} (1 - e^{-\frac{y}{t}}) t + 1 \right] \left[ \frac{1 - F \left( e^{-\frac{y}{t}}, t \right)}{1 - e^{-\frac{y}{t}}} \right]}{\left[ \frac{\sigma^2}{2\gamma} t + \frac{1}{1 - e^{-\frac{y}{t}}} \right] [1 - F(0, t)]}. \end{aligned}$$

Kada  $t \rightarrow \infty$ , prema Teoremu 4.4.2, brojnik teži prema 1, a nazivnik prema  $1 + \frac{2\gamma}{y\sigma^2}$ . Dakle,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ e^{-y \frac{Z(t)}{t}} \mid Z(t) > 0 \right] = 1 - \frac{1}{1 + \frac{2\gamma}{y\sigma^2}} = \frac{1}{1 + \frac{y\sigma^2}{2\gamma}}.$$

Tvrđnja slijedi iz svojstva Laplaceove transformacije koje kaže da ako niz transformacija nad distribucijama konvergira prema limesu, tada je taj limes transformacija neke distribucije i vrijedi da niz distribucija konvergira prema toj distribuciji.  $\square$

### Subkritični proces

U slučaju subkritičnog Bellman-Harrisovog procesa, vrijedi analogon Yaglomovog teorema za Galton-Watsonov proces. Preskačemo dokaz zbog njegove opširnosti.

**Teorem 4.4.4.** [1, Tm. 1] *Neka je  $\{Z(t) : t \geq 0\}$  Bellman-Harrisov proces grananja tako da je  $m < 1$  i  $\sum_{j=1}^\infty (j \log j) p_j < \infty$ . Pretpostavimo da je distribucija životnog vijeka jednaka  $G$  i da Maltuzijanski parametar  $\alpha(m, G)$  postoji te  $\int_0^\infty t e^{-\alpha t} dG(t) < \infty$ . Tada*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{P}(Z(t) = k \mid Z(t) > 0) = b_k$$

*postoji za svaki  $k \geq 1$  te vrijedi  $\sum_{k=1}^\infty b_k = 1$  i  $\sum_{k=1}^\infty k b_k < \infty$ .*



## Poglavlje 5

# Primjena Bellman-Harrisovog procesa u biologiji

U ovom poglavlju proučiti ćemo primjenu Bellman-Harrisovog procesa u području biologije. Već smo pokazali situacije koje su se mogle opisati Galton-Watsonovim procesom, ali u praksi je često subjekt promatranja složeniji (npr. stanice sa različitim životnim vijekom) i tada ne možemo modelirati Galton-Watsonovim procesom. U primjeru ćemo vidjeti kako se ciklus stanične diobe modelira Bellman-Harrisovim procesom.

### 5.1 Modeliranje dinamike dijeljenja stanica

Vremensko razdoblje između rođenja stanice i njezine podjele naziva se vremenom staničnog ciklusa. Tijekom života svake stanice, možemo razlikovati nekoliko faza. Prva faza je rođenje dviju potomaka stanica pri podjeli, također nazvana mitozom koju označavamo sa  $M$ . Vremenski period između rođenja nove stanice i početka sinteze DNA naziva se prva interfaza, skraćeno  $G_1$ . Razdoblje sinteze DNA nazivamo drugom interfazom i označavamo sa  $S$ . Vremenski period između  $S$  i sljedeće mitoze nazivamo trećom interfazom i označavamo sa  $G_2$ . Nakon  $G_2$ , tijekom sljedeće  $M$  faze, stanica se dijeli kako bi formirala dvije nove stanice. Sekvenca faza  $M$ ,  $G_1$ ,  $S$ ,  $G_2$  i  $M$  ponavlja se u potomcima svake sljedeće generacije. Trajanje faze  $G_1$  obično je najvarijabilniji dio staničnog ciklusa. Stanice koje imaju duže vrijeme staničnog ciklusa, bilo zbog genetike, okoline ili razvojnog puta, obično imaju jednako produljene  $G_1$  faze. Relativno trajanje faza staničnog ciklusa u rastućoj populaciji stanica može se odrediti iz brzine kojom se stanice nakupljaju u jednoj fazi staničnog ciklusa kad su blokirane specifičnim lijekom, a taj proces nazivamo statmokineza.

Životni vijek i veličina do koje stanice narastu prije diobe nisu jednaki za sve stanice nekog tipa. Kako bi se procijenili parametri kinetike staničnog ciklusa, koristi se eks-



periment statmokineze. Kada se stanična dioba blokira specifičnim lijekom, stanice se postupno nakupljaju u mitozu, ispražnjavajući postmitotsku fazu  $G_1$ , a s vremenom, i fazu  $S$ . Uzorak nakupljanja u mitozu ovisi o kinetičkim parametrima staničnog ciklusa i koristi se za procjenu tih parametara.

Sljedeći izraz je opažen za populacije stanica koje imaju eksponencijalni rast (detaljnije u [3]). Pretpostavimo da populacija stanica raste kao  $e^{\lambda t}$ . Definirajmo funkciju akumulacije

$$g(t) = \ln[1 + f_M(t)],$$

gdje je  $f_M(t)$  udio stanica u mitozu u vremenu  $t$  nakon početka eksperimenta. Često je početni dio grafa od  $g(t)$  pravac, čiji je nagib jednak  $\lambda$ . Prema tome, parametar brzine rasta  $\lambda$ , koji je inverzno povezan s trajanjem staničnog ciklusa, može se pronaći u eksperimentu relativno kratkog trajanja, u kojem se prati samo dio stanica u mitozu. U sofisticiranijim verzijama eksperimenta statmokineze, koristeći protočnu citomeriju, moguće je pratiti udio stanica u svakoj fazi staničnog ciklusa i time procijeniti više parametara.

Promotrimo prvo distribuciju životnog vijeka. Često je potrebno razmatrati broj jedinki ne samo u cijelom procesu,  $Z(t)$ , nego i u podskupovima procesa. Pretpostavimo da je za svaku jedinku u procesu životni vijek  $\tau$  zbroj dvije nezavisne slučajne varijable;  $\tau_1$  i  $\tau_2$ . Ovo implicira  $G = G_1 * G_2$ , gdje je  $G_i$  funkcija distribucije za  $\tau_i$ . Preciznije, pretpostavimo da je životni vijek jedinke sastavljen od dvije faze gdje prva faza traje  $\tau_1$ , a druga faza  $\tau_2$ . Zanima nas broj jedinku  $X(u, t)$  u vremenu  $t$ , koji su u prvoj fazi i imaju preostalo vrijeme, veće od  $u$ , za napustiti prvu fazu. Analogon jednadžbe (4.2) zadovoljava funkcija izvodnica vjerojatnosti

$$F(s; u, t) = \int_0^t P[F(s; u, t - \tau)] dG(\tau) + s[1 - G_1(t + u)] + [G_1(t + u) - G(t)], \quad (5.1)$$

gdje su  $t, u \geq 0$  i  $s \in [0, 1]$ .

Sada predstavljamo model staničnog ciklusa temeljen na Bellman-Harrisovom procesu. Izvodimo metodu kojom se analizira eksperiment statmokineze i koja ne ovisi o funkcionalnoj formi distribucije životnog vijeka stanice. Promatrane stanice slijede pravila Bellman-Harrisovog procesa s pripadajućom funkcijom izvodnicom  $f(s) = s^2$ . Životni vjekovi stanica su nezavisne i jednako distribuirane slučajne varijable zajedničkog naziva  $T$ .  $T$  je jednak zbroju dvije nezavisne slučajne varijable  $T_1$  i  $T_2$ , s gustoćama  $p_1$  i  $p_2$ , respektivno. Nakon mitoze, svi potomci ulaze u prvu fazu koja traje  $T_1$ . Nakon izlaska iz prve faze, stanica ulazi u drugu fazu s trajanjem  $T_2$ . Zatim se stanica dijeli i oba potomka ponovo ulaze u prvu fazu. Pretpostavlja se da su na početku eksperimenta ( $t = 0$ ), kada su diobe blokirane, stanice već rasle dugo vremena  $t_0$ . Nakon  $t_0$  ukupan broj stanica ostaje nepromijenjen, ali se nastavlja prijelaz iz prve u drugu fazu. Stoga, broj stanica koje ostaju u prvoj fazi u vremenu  $t$  nakon  $t_0$  jednak je  $X(t, t_0)$ . Udio  $f_1(t)$  je definiran sa

$$f_1(t) = \frac{\mathbb{E}[X(t, t_0)]}{\mathbb{E}[Z(t_0)]}, \quad (5.2)$$

gdje je  $Z(t_0)$  broj stanica u vremenu  $t_0$  (tj. broj jedinki u Bellman-Harrisovom procesu). Funkciju  $f_1(t)$  nazivamo funkcijom izlaza iz prve faze. Uobičajeni oblik funkcije izlaza možemo vidjeti na Slici 5.1, preuzetoj iz [3, Slika 4]. Funkcija prirasta u drugoj fazi je tada  $f_2(t) = 1 - f_1(t)$ .

**Propozicija 5.1.1.** [3, Prop. 1] *Funkcija izlaza iz prve faze ima asimptotsku formu*

$$f_1(t) = \lim_{t_0 \rightarrow \infty} \frac{\mathbb{E}[X(t, t_0)]}{\mathbb{E}[Z(t_0)]} = 2[1 - P_1(t) - \alpha_1(t)], \quad (5.3)$$

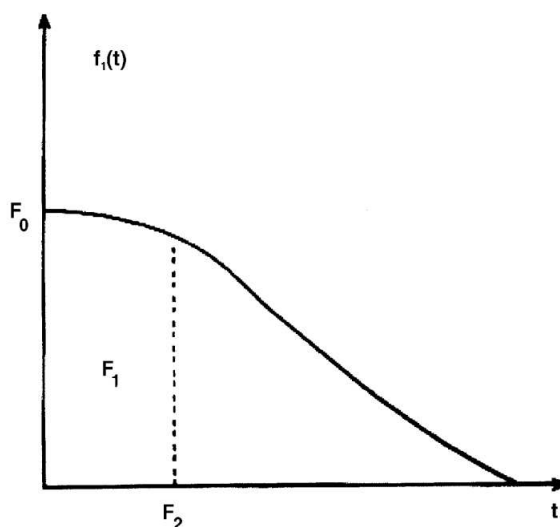
gdje je  $P_1(t)$  repna funkcija distribucije  $\mathbb{P}(T_1 > t)$  slučajne varijable  $T_1$  i

$$\alpha_1(t) = e^{\lambda t} \int_t^{\infty} p_1(u) e^{-\lambda u} du.$$

$\lambda$  je Maltuzijanski parametar koji je jedinstveno rješenje jednadžbe

$$2 \int_0^{\infty} e^{-\lambda y} d(P_1 * P_2)(y) = 1.$$

Detaljan dokaz se može pronaći u [3]. Ukratko, kako bi pronašli asimptotiku od  $f_1(t)$ , moramo pronaći asimptotiku od  $\mathbb{E}[X(t, t_0)]$  kada  $t_0 \rightarrow \infty$ . Prvo primjenjujemo jednadžbu (5.1) kako bi pronašli integralnu jednadžbu za  $\mathbb{E}[X(t, t_0)]$ . Nakon toga, primjenjujemo Teorem 4.2.8 kako bi dobili asimptotsko ponašanje.



Slika 5.1: Funkcija izlaza  $f_1(t)$ .  $F_0$  je udio stanica u stanju eksponencijalnog rasta u prvoj fazi.  $F_1$  je površina ispod  $f_1(t)$ .  $F_2$  je koordinata središta mase grafa.

Sljedeća dva korolara opisuju svojstva funkcija izlaza i prirasta. Prvi korolar pokazuje da se prva dva momenta slučajne varijable  $T_1$  mogu pronaći kao rješenja jednadžbi koje uključuju  $F_0$ ,  $F_1$  i  $F_2$ , koji se mogu izračunati iz grafa funkcije izlaza  $f_1(t)$ . Također, pokazuje kako invertirati odnos (5.3) u svrhu računanja repne funkcije distribucije od  $T_1$ , gdje je funkcija izlaza zadana.

**Korolar 5.1.2.** [3, Prop. 2] *Pretpostavimo da funkcija gustoće  $p_1$  postoji, da je ograničena te da postoje njezina prva dva momenta. Tada,*

$$\begin{aligned} F_0 &= f_1(0) = 2(1 - q_1), \\ F_1 &= \int_0^\infty f_1(u)du = 2 \left[ \mathbb{E}(T_1) - \frac{1 - q_1}{\lambda} \right], \\ F_2 &= \left[ \int_0^\infty u f_1(u)du \right] F_1^{-1} = \left[ \mathbb{E}(T_1^2) - \frac{2}{\lambda} \mathbb{E}(T_1) + \frac{2}{\lambda} (1 - q_1) \right] F_1^{-1}, \\ P_1(t) &= 1 - \frac{f_1(t) - [df_1(t)/dt]\lambda^{-1}}{2}, \end{aligned}$$

gdje je  $q_1 = \alpha_1(0)$ . Funkcija izlaza pretpostavlja se u svojoj asimptotskoj formi kao u prethodnoj propoziciji.

Iz prethodnog korolara tada slijedi

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(T_1) &= \frac{1}{2} \left( F_1 + \frac{F_0}{\lambda} \right), \\ \mathbb{E}(T_1^2) &= F_1 F_2 + \frac{F_1}{\lambda}, \end{aligned} \tag{5.4}$$

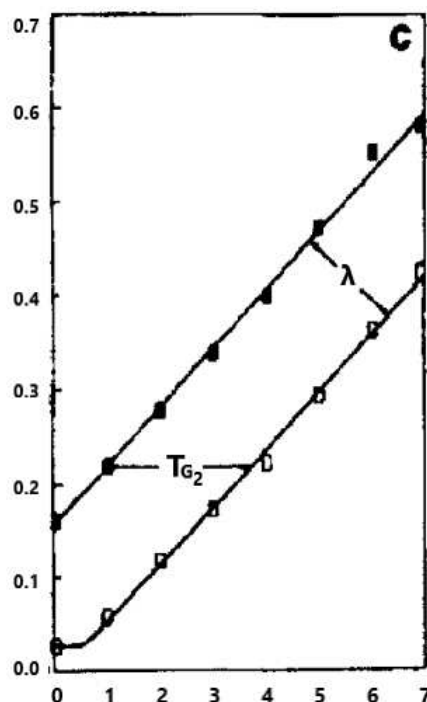
pa se sada lako odredi standardna devijacija od  $T_1$ . Drugi korolar govori da je Maltuzijanski parametar jednak nagibu linearnog dijela funkcije akumulacije  $g(t)$ . Označimo minimalno vrijeme boravka u prvoj fazi sa  $T_{\min}$ .

**Korolar 5.1.3.** [3, Prop. 3] *Vrijedi  $g(t) = \lambda t + \ln(2q_1)$ ,  $t \leq T_{\min}$ , ako i samo ako je  $p_1(t) = 0$ ,  $t \leq T_{\min}$ .*

Ako znamo  $\lambda$  i ako imamo funkciju izlaza za prvu fazu (tj. vrijednosti  $f_1(0)$ ,  $f_1(t_1)$ ,  $\dots$ ,  $f_1(t_n)$ ), za niz vremenskih točaka  $0, t_1, \dots, t_n$ ), moguće je primijeniti Korolar 5.1.2 kako bi se procijenilo trajanje prve faze. To se može učiniti na dva načina. Prvi način je da se izračunaju  $F_0$ ,  $F_1$  i  $F_2$  iz podataka funkcije izlaza pa se nađu izrazi za  $\mathbb{E}(T_1)$ ,  $\mathbb{E}(T_1^2)$  i  $q_1$  iz prve tri jednadžbe iz korolara. Drugi način je da se koristi zadnja jednadžba iz korolara kako bi konstruirali neparametarsku procjenu distribucije  $P_1(t)$  iz opaženih vrijednosti  $f_1(0)$ ,  $f_1(t_1)$ ,  $\dots$ ,  $f_1(t_n)$ , i aproksimiranih vrijednosti  $df_1(0)/dt$ ,  $df_1(t_1)/dt$ ,  $\dots$ ,  $df_1(t_n)/dt$ . Slijedi primjer u kojem se određuje trajanje faza staničnog ciklusa. Detaljnije se može vidjeti u [8].

**Primjer 5.1.4.** (Analiza podataka za kultivirane stanice eritroleukemije)

Proveden je eksperiment statmokineze nad stanicama eritroleukemije. Slika 5.2, preuzeta iz [8], prikazuje funkcije akumulacija faza  $M$  i  $G_2 + M$ .

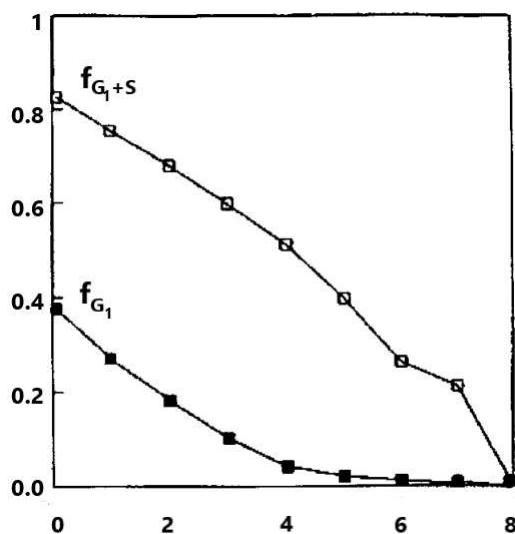


Slika 5.2: Funkcije akumulacije  $\ln(1 + f_M)$  (donja krivulja) i  $\ln(1 + f_{G_2+M})$  (gornja krivulja) gdje je na  $x$ -osi vrijeme u satima.

Nagibi linearnih dijelova ovih funkcija daju procjenu Maltuzijanskog parametra. Jer su nagibi identični, označimo ih zajedničkom veličinom  $\lambda$ , a ona iznosi 0.062. Slika 5.3, preuzeta iz [8], prikazuje funkcije izlaza iz faza  $G_1$  i  $G_1 + S$ . Neka su  $T_1$  i  $T_S$  vremena trajanja faza  $G_1$  i  $S$ , respektivno. Udio stanica u prvoj fazi označavamo s  $F_0$ , a iznosi 0.38. Površinu ispod funkcije izlaza iz prve faze označavamo s  $F_1$  i ona iznosi 0.82. Korištenjem jednadžbe (5.4) možemo odrediti očekivano trajanje faze  $G_1$ :

$$\mathbb{E}(T_1) = \frac{1}{2} \left( F_1 + \frac{F_0}{\lambda} \right) = \frac{1}{2} \left( 0.82 + \frac{0.38}{0.062} \right) \approx 3.5 \text{ h.}$$

Udio stanica u fazi  $G_1 + S$  iznosi 0.83. Površina ispod funkcije izlaza iz te faze iznosi 3.83.



Slika 5.3: Funkcije izlaza iz faza  $G_1$  (donja krivulja) i  $G_1 + S$  (gornja krivulja) gdje je na  $x$ -osi vrijeme u satima.

Očekivano trajanja faze  $G_1 + S$  je tada

$$\mathbb{E}(T_1 + T_S) = \frac{1}{2} \left( 3.83 + \frac{0.83}{0.062} \right) \approx 8.6 \text{ h.}$$

Sada lako odredimo očekivano trajanje faze  $S$ :

$$\mathbb{E}(T_S) = \mathbb{E}(T_1 + T_S) - \mathbb{E}(T_1) \approx 8.6 - 3.5 = 5.1 \text{ h.}$$

# Bibliografija

- [1] K. B. Athreya i P. E. Ney, *Branching Processes*, Dover Publications, 1972.
- [2] T. E. Harris, *The Theory of Branching Processes*, Springer-Verlag, Berlin, 1963.
- [3] M. Kimmel, *Nonparametric analysis of stathmokinesis*, Mathematical Biosciences, 1985.
- [4] M. Kimmel i D. Axelrod, *Branching Processes in Biology*, Springer-Verlag, New York, 2015.
- [5] R. Mrazović i H. Planinić, *Markovljevi lanci - vježbe*, PMF-Matematički odjel, Zagreb.
- [6] H. Planinić, *Markovljevi lanci - predavanja*, PMF-Matematički odjel, Zagreb, 2024.
- [7] N. Sandrić i Z. Vondraček, *Vjerojatnost - predavanja*, PMF-Matematički odjel, Zagreb, 2019.
- [8] F. Traganos i M. Kimmel, *The stathmokinetic experiment: A single-parameter and multiparameter flow cytometric analysis*, Methods in Cell Biology, 1990.
- [9] Z. Vondraček, *Slučajni procesi - predavanja*, PMF-Matematički odjel, Zagreb, 2010.



# Sažetak

U uvodnom poglavlju se upoznajemo sa procesima iz područja biologije koji se mogu modelirati upotrebom procesa grananja. Iz opisanih primjera proizlaze pitanja koja nas motiviraju za daljnje proučavanje tih procesa.

U drugom poglavlju se uvode osnovne definicije i rezultati koji su potrebni za razumijevanje rezultata i primjera u ostatku rada. Obuhvaćaju teoriju vjerojatnosti, slučajne procese i funkcije izvodnice vjerojatnosti. Kako je glavna primjena procesa grananja u biologiji, dana su i objašnjenja pojmova iz biologije koji se spominju u primjerima.

U trećem poglavlju se promatra specifičan slučaj Bellman-Harrisovog procesa, Galton-Watsonov proces. Proces opisuje populaciju jedinki koje imaju jednak životni vijek i svaka daje slučajan broj potomaka nezavisno od drugih s istom fiksnom distribucijom. Odredili smo očekivani broj jedinki unutar generacije te dali Fundamentalni teorem koji govori kako odrediti vjerojatnost izumiranja populacije. Zatim smo proučili asimptotsko ponašanje procesa. Na kraju poglavlja su dana dva primjera primjene modela u biologiji. Prvi primjer prikazuje kako odrediti izraz koji govori hoće li populacija izumrijeti koristeći teoriju Galton-Watsonovog procesa. U drugom primjeru se primjenjuje Yaglomov teorem za analizu asimptotskog ponašanja subkritičnog procesa.

Četvrto poglavlje posvećeno je generaliziranom procesu grananja, Bellman-Harrisovom procesu, koji broji ukupan broj aktivnih čestica u danom trenutku. Počinje od jedne jedinke u trenutku  $t = 0$  koja je aktivna neko slučajno vrijeme  $\tau$  s funkcijom distribucije  $G(\tau)$ . Po umiranju, jedinka se podijeli na slučajan broj identičnih jedinki, čiji je životni vijek nezavisan i jednako distribuiran s funkcijom distribucije  $G$ . Broj potomaka svake jedinke je slučajan i jednako distribuiran kao i broj potomaka originalne jedinke. Izveli smo integralnu jednadžbu za funkciju izvodnicu vjerojatnosti broja jedinki u trenutku  $t$  te smo, korištenjem teorije obnavljanja, odredili asimptotiku očekivanog broja jedinki u trenutku  $t$ . Na kraju smo proučili asimptotska svojstva Bellman-Harrisovog procesa.

U posljednjem poglavlju proučavamo primjenu Bellman-Harrisovog procesa u području biologije. Preciznije, promatramo eksperiment statmokineze, tj. blokiranje stanične diobe kako bi se stanice postupno nakupljale u fazi mitoze staničnog ciklusa. Modeliranjem staničnog ciklusa Bellman-Harrisovim procesom dolazimo do rezultata kojima možemo odrediti stopu rasta populacije te procjenu trajanja faza ciklusa.





# Summary

In the opening chapter, we familiarize ourselves with processes from biology that can be modeled using branching processes. The described examples raise questions that motivate further exploration of these processes.

The second chapter introduces basic definitions and results necessary for understanding the claims and examples in the rest of the thesis. It encompasses the theory of probability, random processes, and probability generating functions. As the main application of branching processes is in biology, explanations of mentioned biological concepts are also provided.

The third chapter examines a specific case of the Bellman-Harris process, the Galton-Watson process. The process describes a population of individuals with equal lifespans, each producing a random number of offspring independently of others, with the same fixed distribution. We determine the expected number of individuals within a generation and provide the Fundamental Theorem, which explains how to determine the probability of extinction. We then study the asymptotics of the process. The chapter concludes with two examples applying the model in biology. The first example illustrates how to determine an expression predicting whether the population will go extinct using the theory of the Galton-Watson process. In the second example, Yaglom's theorem is applied to analyze the asymptotic behavior of a subcritical process.

The fourth chapter is dedicated to the generalized branching process, the Bellman-Harris process, which counts the total number of active particles at a given moment. It starts with a single individual at time  $t = 0$  that is active for some random time  $\tau$  with the distribution function  $G(\tau)$ . After death, the individual splits into a random number of identical individuals, each with an independent and identically distributed lifespan with the distribution function  $G$ . The number of offspring for each individual is random and identically distributed as the number of offspring of the original individual. We derive an integral equation for the probability generating function of the number of individuals at time  $t$  and, using renewal theory, determine the asymptotics of the expected number of individuals at time  $t$ . Finally, we study the asymptotic properties of the Bellman-Harris process.

In the last chapter, we investigate the application of the Bellman-Harris process in

the field of biology. More precisely, we observe the experiment of stathmokinesis, i.e., blocking cell division to allow cells to gradually accumulate in the mitotic phase of the cell cycle. By modeling the cell cycle with the Bellman-Harris process, we obtain results that enable us to determine the population growth rate and estimate the duration of the cycle phases.

# Životopis

Rođen sam 25. svibnja 2000. u Dugom Selu. Pohađao sam Osnovnu školu Ivana Benkovića u Dugom Selu, a zatim upisujem XV. gimnaziju u Zagrebu. Preddiplomski studij Matematika, istraživački smjer, na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu upisujem 2018. godine. Preddiplomski studij završavam 2021. godine, nakon kojeg upisujem diplomski studij Matematička statistika na istom fakultetu.