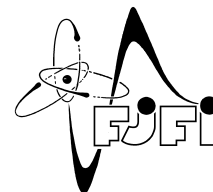


ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE  
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská



# **Matematické modelování evoluce patogenů**

## **Mathematical modelling of pathogen evolution**

Bakalářská práce

Autor: **Tomáš Růžek**  
Vedoucí práce: **doc. Ing. Luděk Berec, Dr.**  
Konzultant: **Ing. Miroslav Kolář, Ph.D.**  
Akademický rok: 2022/2023

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Student: Tomáš Růžek  
Studijní program: Matematické inženýrství  
Studijní specializace: Matematické modelování  
Název práce (česky): Matematické modelování evoluce patogenů  
Název práce (anglicky): Mathematical modelling of pathogen evolution

### Pokyny pro vypracování:

- 1) Představit vybraný matematický model obecné endemické infekční nemoci.
- 2) Představit metodu adaptivní dynamiky pro matematické modelování evoluce na úrovni fenotypů.
- 3) Diskutovat možné způsoby evoluce patogenů a s tím spojené trade-offs (znak podléhající evoluci negativně svázaný s jiným znakem).
- 4) Sestavit a studovat evoluční modely pro vybrané znaky patogenů podléhající evoluci.
- 5) Interpretovat získané výsledky.

Doporučená literatura:

- 1) U. Dieckmann, Adaptive dynamics of pathogen–host interactions. In: Adaptive Dynamics of Infectious Diseases. In 'Pursuit of Virulence Management', Cambridge University Press, 2002, 39–59.
- 2) S. A. H. Geritz, E. Kisdi, G. Mezsena, J.A.J. Metz, Evolutionarily singular strategies and the adaptive growth and branching of the evolutionary tree. Evolutionary Ecology 12, 1998, 35-57.
- 3) O. N. Bjørnstad, K. Shea, M. Krzywinski, N. Altman, The SEIRS model for infectious disease dynamics. Nature Methods 17, 2020, 557-558.
- 4) <https://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=analiza-a-modelovani-dynamickych-biologickych-dat--spojite-deterministicke-modely-i--epidemiologicke-modely>. Výuková e-learningové jednotka na portálu matematickabiologie.cz

Jméno a pracoviště vedoucího bakalářské práce:

doc. Ing. Luděk Berec, Dr.

Katedra matematiky, Přírodovědecká fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Branišovská 1760,, 370 05 České Budějovice

Jméno a pracoviště konzultanta:

Ing. Miroslav Kolář, Ph.D.

KM FJFI ČVUT v Praze, Trojanova 13, 120 00 Praha 2


Datum zadání bakalářské práce: 31.10.2022

Datum odevzdání bakalářské práce: 2.8.2023

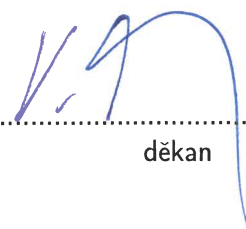
Doba platnosti zadání je dva roky od data zadání.

V Praze dne 31.10.2022

  
.....  
garant oboru

  
.....  
vedoucí katedry



  
.....  
děkan

*Poděkování:*

Chtěl bych zde poděkovat především svému školiteli docentovi Lud'kovi Berecovi za pečlivost, ochotu, vstřícnost a odborné i lidské zázemí při vedení mé bakalářské práce. Dále děkuji své rodině za podporu ve studiu.

*Čestné prohlášení:*

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně a uvedl jsem všechnu použitou literaturu.

V Praze dne 2. srpna 2023

Tomáš Růžek

*Název práce:*

## **Matematické modelování evoluce patogenů**

*Autor:* Tomáš Růžek

*Obor:* Matematické inženýrství

*Zaměření:* Matematické modelování

*Druh práce:* Bakalářská práce

*Vedoucí práce:* doc. Ing. Luděk Berec, Dr., Katedra matematiky, Přírodovědecká fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Branišovská 1760, 370 05 České Budějovice

*Konzultant:* Ing. Miroslav Kolář, Ph.D., KM FJFI ČVUT v Praze, Trojanova 13, 120 00 Praha 2

*Abstrakt:* Tato práce se zabývá matematickým modelováním evoluce patogenů v endemických modelech infekčních nemocí. Nejprve je zde představen a později upraven model SIR pro modelování epidemií. Poté je zde představena adaptivní dynamika jakožto metoda modelující evoluci patogenů. Tato metoda je založena na principu, zda-li je nová varianta patogenu schopna se šířit v prostředí s původním patogenem. Nakonec je tato metoda aplikována na dříve představený endemický model SEPIRAS. V práci je studována především evoluční výhodnost lehčího, či těžšího průběhu nemoci. Obdržené výsledky napovídají, že evolučně lepší jsou takové patogeny, které způsobují buď převážně lehčí, či těžší průběhy. Záleží na volbě ostatních vlastností a jejich provázanosti.

*Klíčová slova:* adaptivní dynamika, epidemický model SIR, mutant, rezident

*Title:*

## **Mathematical modelling of pathogen evolution**

*Author:* Tomáš Růžek

*Abstract:* This project focuses on the mathematical modeling of pathogen evolution in endemic models of infectious diseases. Initially, the SIR model for epidemic modeling is presented and then modified. Afterward, adaptive dynamics is presented as a method for modeling pathogen evolution. This method is based on the following principle: Is a new variant of a certain pathogen able to spread in an environment with the previous variant of the pathogen or not? This method is applied to the previously presented SEPIRAS model for endemic diseases. Finally, the project examines the evolutionary advantage of a milder or more severe course of the disease. The obtained results suggest that pathogens causing mainly milder or more severe courses of the disease are more evolutionary advanced. This outcome depends on other parameters of the pathogen and their interconnectedness.

*Key words:* adaptive dynamics, SIR epidemic model, mutant, resident

# Obsah

<b>Úvod</b>	<b>8</b>
<b>1 Epidemické a endemické modely</b>	<b>9</b>
1.1 SIR	9
1.1.1 Formulace modelu SIR	9
1.1.2 Numerické řešení modelu SIR	10
1.2 SIR s demografií	11
1.2.1 Formulace modelu SIR s demografií	11
1.2.2 Numerické řešení modelu SIR s demografií	11
1.2.3 Ekvilibrium modelu SIR s demografií	12
1.3 SEPIRAS	14
1.3.1 Formulace modelu SEPIRAS	15
1.3.2 Numerické řešení modelu SEPIRAS	16
1.3.3 Ekvilibrium modelu SEPIRAS	16
1.4 SEPIRAS se smrtelným patogenem	19
1.4.1 Formulace modelu SEPIRAS se smrtelným patogenem	20
1.4.2 Numerické řešení SEPIRAS se smrtelným patogenem	20
1.4.3 Ekvilibrium modelu SEPIRAS se smrtelným patogenem	21
<b>2 Adaptivní dynamika</b>	<b>23</b>
2.1 Základní definice	23
2.2 Základní předpoklady	23
2.3 Invaze mutanta	24
2.3.1 Kritérium invaze	24
2.4 Invazní diagramy	25
2.4.1 Grafická interpretace adaptivní dynamiky	25
2.5 Singulární body	27
2.5.1 Evoluční stabilita	27
2.5.2 Konvergenční stabilita	27
2.6 Trade-offy	28
<b>3 Aplikace adaptivní dynamiky</b>	<b>29</b>
3.1 Evoluční vývoj pravděpodobnost těžkého průběhu	29
3.1.1 Předpoklady	29
3.1.2 Singulární bod	30
3.1.3 Invazní diagramy	30
3.1.4 Interpretace výsledku	32

3.2	Evoluční vývoj doby strávené ve skupině E . . . . .	32
3.2.1	Předpoklady . . . . .	32
3.2.2	Singulární bod . . . . .	32
3.2.3	Invazní diagramy . . . . .	32
3.2.4	Interpretace výsledku . . . . .	33
3.3	Evoluční vývoj pravděpodobnosti těžkého průběhu na základě doby strávené ve skupině E	33
3.3.1	Předpoklady . . . . .	33
3.3.2	Singulární bod . . . . .	34
3.3.3	Invazní diagramy . . . . .	35
3.3.4	Interpretace výsledku . . . . .	35
3.4	Evoluční vývoj mortality způsobené infekcí . . . . .	35
3.4.1	Předpoklady . . . . .	36
3.4.2	Singulární bod . . . . .	36
3.4.3	Invazní diagramy . . . . .	37
3.4.4	Interpretace výsledku . . . . .	37
3.5	Evoluční vývoj mortality způsobené patogenem v závislosti na koeficientu nakažlivosti .	37
3.5.1	Předpoklady . . . . .	37
3.5.2	Singulární bod . . . . .	38
3.5.3	Invazní diagramy . . . . .	39
3.5.4	Interpretace výsledku . . . . .	39

**Závěr**

**40**

# Úvod

Matematické modelování biologických procesů je velice důležitá aplikace matematiky, neboť nám pomáhá pochopit svět kolem nás. Matematický popis nemocí má obzvláště dlouhodobou tradici, protože v určitých situacích se nás může bezprostředně týkat.

Cílem této práce je studovat nějakou nemoc, která může mít dva různé průběhy. Bud' lehký, nebo těžší, který může vyústit i ve smrt. V práci nás bude zajímat, jestli takováto nemoc evolučně tíhne spíše k vyššímu podílu lehkých, nebo těžších průběhů.

Abychom tohoto cíle mohli dosáhnout, nejprve si představíme základní epidemický model SIR. Jak v práci ukážeme, tento model se nebude hodit k modelování evoluce. Proto ho následně jistým způsobem upravíme na model SEPIRAS, který zohlední různé průběhy nemoci a zároveň bude mít vhodné vlastnosti vzhledem ke studiu evoluce.

Poté si představíme jeden ze způsobů, jak matematicky popsat evoluci, tzv. adaptivní dynamiku, hojně používanou také při studiu evoluce patogenů způsobujících infekční nemoci. Tato metoda spočívá v zodpovězení otázky, zda-li je evolučně pozměněný patogen schopen se šířit v hostitelské populaci s původním patogenem.

Nakonec budeme adaptivní dynamikou zkoumat evoluční proměny parametrů modelu SEPIRAS a diskutovat napočítané výsledky. Především již dříve zmíněnou pravděpodobnost těžšího průběhu nemoci.



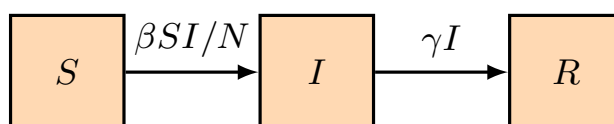
# Kapitola 1

## Epidemické a endemické modely

Pro modelování evoluce nějakého patogenu musíme nejprve popsat, jak patogen interaguje s hostitelskou populací. Proto si v této kapitole představíme nejprve tzv. epidemické modely popisující stav, kdy patogen se vyskytuje v hostitelské populaci ve vysoké míře jen po relativně krátkou dobu. Protože však evoluce je dlouhodobý proces, upravíme následně tyto modely tak, aby popisovaly interakci v dlouhodobějším horizontu. Takovéto modely vedou obvykle ke stavu, kdy je patogen trvale přítomen v hostitelské populaci, a nazývají se endemické. Endemické modely budeme v dalších kapitolách používat k modelování evoluce patogenů.

### 1.1 SIR

Začněme s epidemickým modelem SIR, který je popsán v [6]. Ačkoliv se jedná o jednoduchý model, tak téměř všechny moderní modely infekčních nemocí, včetně těch endemických, obsahují model SIR jako své jádro.



Obrázek 1.1: Schéma ilustrující model SIR.

#### 1.1.1 Formulace modelu SIR

Rozdělme hostitelskou populaci o velikosti  $N$  do tří skupin:

- **S** - Susceptible - vnímaví hostitelé, kteří se mohou nakazit,
- **I** - Infectious - hostitelé, kteří prodělávají infekci a mohou nakazit hostitele ze skupiny S,
- **R** - Recovered - hostitelé, kteří se uzdravili a jsou rezistentní vůči reinfekci (smrtelné infekce zatím neuvažujeme).

Předpokládejme, že se hostitelé náhodně mezi sebou potkávají. Každý hostitel má průměrně  $C$  kontaktů za jednotku času. Při takovémto kontaktu hostitele ze skupiny S a I uvažujeme pravděpodobnost přenosu nákazy  $p$ . Pak každý hostitel ze skupiny S má pravděpodobnost vyhnutí se nákaze  $(1 - p)^{C \frac{I}{N}}$ .

Naopak pravděpodobnost jeho nákazy je  $1 - (1 - p)^{C \frac{I}{N}}$ , což můžeme pro malé  $\frac{I}{N}$  díky Taylorově rozvoji aproximovat následovně:

$$1 - (1 - p)^{C \frac{I}{N}} \approx pC \frac{I}{N}. \quad (1.1)$$

Nyní souhrnně označme  $\beta = Cp$  a nazvěme  $\beta$  koeficientem přenosu. Dosavadní úvaha byla pro každého hostitele z S, proto celková rychlost přestupu z S do I bude  $\beta I \frac{S}{N}$ .

Dále uvažujme, že hostitel je infekční průměrně  $\frac{1}{\gamma}$  jednotek času, tedy bude opouštět skupinu I rychlostí  $\gamma$ .

Námi uvažovaný model SIR můžeme popsat následujícími diferenciálními rovnicemi, kde změně každé skupiny odpovídá jedna rovnice a kde na pravých stranách rovnic jsou rychlosti jednotlivých přestupů mezi skupinami zobrazených na obrázku 1.1:

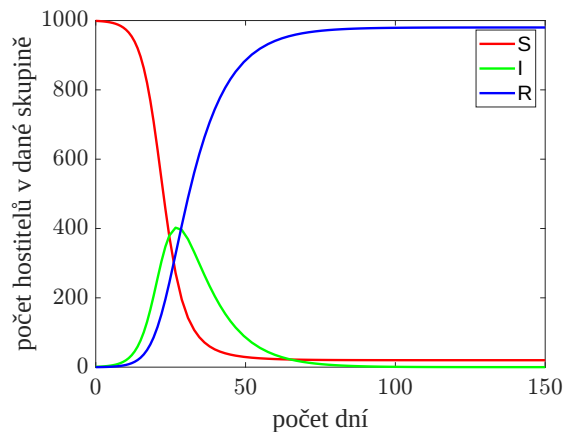
$$\frac{dS}{dt} = -\beta I \frac{S}{N}, \quad (1.2a)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta I \frac{S}{N} - \gamma I, \quad (1.2b)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (1.2c)$$

### 1.1.2 Numerické řešení modelu SIR

Soustavu obyčejných diferenciálních rovnic 1.2 vyřešíme numericky pro biologicky smysluplné hodnoty parametrů a počáteční podmínku charakterizující počátek epidemie.

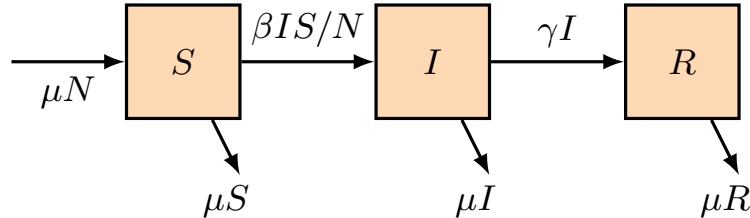


Obrázek 1.2: Řešení soustavy ODR 1.2 modelu SIR s parametry  $\beta = 0,4$  kontaktů / den a  $\frac{1}{\gamma} = 10$  dní a počátečními podmínkami  $N = 1000$ ,  $S(0) = N - 1$ ,  $I(0) = 1$  a  $R(0) = 0$ .

Z řešení zobrazeného na obrázku 1.2 můžeme vyčíst, že epidemie proběhne, po dvou měsících odezní a patogen z hostitelské populace vymizí. Takové chování modelu 1.2 dostaneme pro jakékoliv hodnoty parametrů  $\beta$  a  $\gamma$ , což lze také matematicky dokázat – viz [6]. Jak už jsme uvedli výše, tento model se nehodí k našim účelům pro modelování evoluce patogenů, neboť přítomnost patogenu není v hostitelské populaci zajištěna dlouhodobě. Pro dlouhodobou přítomnost patogenu v hostitelské populaci je zapotřebí započítat demografii hostitelské populace, díky které bude mít patogen neustálý přísun nových vnímavých hostitelů a nevyhyne po krátkém časovém úseku. Následující model tedy vylepšíme tímto směrem.

## 1.2 SIR s demografií

Vzhledem k tomu, že chceme sledovat evoluční změny vlastností patogenu, měli bychom do modelu implementovat demografii hostitelské populace. Učiníme tak stejně jako v [6].



Obrázek 1.3: Schéma ilustrující model SIR s demografií.

### 1.2.1 Formulace modelu SIR s demografií

Ponechme hostitelskou populaci o velikosti  $N$  rozdělenou do stejných skupin jako v modelu SIR. Uvažujme však, že přibývají noví hostitelé rychlostí  $\mu N$ , kde parametr  $\mu$  se nazývá natalita. Zároveň však předpokládejme, že jedinec v jakékoli skupině může zemřít z důvodu, který nesouvisí s nemocí. Abychom zajistili konstantnost celé hostitelské populace, zvolme přirozenou mortalitu stejně jako natalitu. Schéma tohoto modelu zobrazuje obrázek 1.3.

Diferenciální rovnice popisující tento model vypadají následovně:

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \beta I \frac{S}{N} - \mu S, \quad (1.3a)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta I \frac{S}{N} - \gamma I - \mu I, \quad (1.3b)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \quad (1.3c)$$

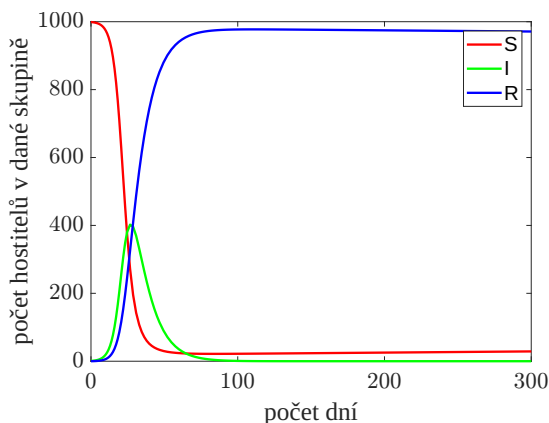
Uvědomme si, že celkový počet všech hostitelů je  $N = S + I + R$ . Pro jeho změnu platí:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = \mu N - \mu S - \mu I - \mu R = 0. \quad (1.4)$$

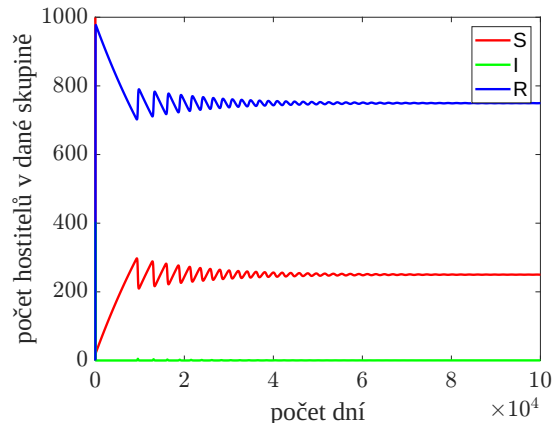
Celková hostitelská populace tedy zůstává opravdu konstantní.

### 1.2.2 Numerické řešení modelu SIR s demografií

Soustavu obyčejných diferenciálních rovnic 1.3 vyřešme numericky pro biologicky smysluplnou volbu parametrů a počáteční podmínky.



(a) Řešení soustavy ODR modelu SIR s demografií s malým rozsahem času.



(b) Řešení soustavy ODR modelu SIR s demografií s velkým rozsahem času.

Obrázek 1.4: Řešení soustavy ODR 1.3 modelu SIR s demografií s volbou parametrů  $\beta = 0,4$  kontaktů za den,  $\frac{1}{\gamma} = 10$  dní a  $\frac{1}{\mu} = 76 \cdot 365$  dní a počáteční podmínkou  $N = 1000$ ,  $S(0) = N - 1$ ,  $I(0) = 1$  a  $R(0) = 0$ .

Na obrázku 1.4a vidíme velmi podobný průběh epidemie jako při použití modelu SIR bez demografie. To je způsobené tím, že parametr  $\mu$  je oproti ostatním malý, tudíž řešení na krátkém časovém intervalu ovlivní málo, avšak po konci epidemické vlny vidíme pokles rezistentních a nárůst vnímavých hostitelů, který je způsoben obměnou populace.

Proto se podívejme na řešení soustavy rovnic 1.3 na dlouhém časovém intervalu, kdy demografie se stihne projevit. Toto řešení je zobrazené na obrázku 1.4b. Vidíme, že po první vlně, která není vidět, následuje spousta menších. Dále z numerického řešení se může zdát, že po nějaké době se velikosti skupin  $S$ ,  $I$  a  $R$  ustálí.

### 1.2.3 Ekvilibrium modelu SIR s demografií

Definujme tedy stav, kdy všechny skupiny modelu zachovávají konstantní velikost **ekvilibrum**. Jelikož v ekvilibriu velikosti skupin jsou konstantní, pak jejich derivace je nulová. Chceme-li tedy najít velikosti skupin v ekvilibriu, pak stačí položit pravé strany diferenciálních rovnic popisující model nule. Označme velikosti skupin v ekvilibriu hvězdičkou. Dostáváme tedy:

$$0 = \mu N^* - \beta I^* \frac{S^*}{N^*} - \mu S^*, \quad (1.5a)$$

$$0 = \beta I^* \frac{S^*}{N^*} - \gamma I^* - \mu I^*, \quad (1.5b)$$

$$0 = \gamma I^* - \mu R^*. \quad (1.5c)$$

Vzpomeňme si, že celková populace hostitelů zůstává konstantní, tudíž  $N^* = N$ . Z druhé rovnice soustavy 1.5 získáváme:

$$0 = I^* \left( \beta \frac{S^*}{N} - \gamma - \mu \right). \quad (1.6)$$

Tato rovnice je splněna buď pokud  $I^* = 0$ , nebo pokud  $\beta \frac{S^*}{N} = \gamma + \mu$ . V prvním případě  $I^* = 0$  implikuje  $R^* = 0$  a  $S^* = N$ , což by bylo triviální řešení nazývané se ekvilibriem bez infekce, které nás nezajímá. Ve druhém případě označme

$$R_0 := \frac{N}{S^*} = \frac{\beta}{\gamma + \mu}. \quad (1.7)$$

Tato konstanta  $R_0$  se nazývá **základní reprodukční číslo** a udává, kolik jedinců nakazí jeden nakažený hostitel v plně vnímavé hostitelské populaci.

Dosaďme do první rovnice právě získaný vztah  $S^* = \frac{N}{R_0}$  a vyjádřeme

$$I^* = N \frac{\mu}{\beta} (R_0 - 1). \quad (1.8)$$

Dosažením do třetí rovnice získáváme:

$$R^* = \frac{\gamma}{\mu} I^* = N \frac{\gamma}{\beta} (R_0 - 1). \quad (1.9)$$

Pro námi výše zvolené parametry po dosažení získáváme  $S^* = 250,0901$ ,  $I^* = 0,2702$  a  $R^* = 749,6396$ , což odpovídá numerickému řešení 1.4b.

Nyní zbývá zjistit, zda-li toto ekvilibrium je stabilní. Tuto informaci zjistíme z vlastních čísel soustavy 1.3. Pokud budou reálné části všech vlastních čísel menší než nula, pak ekvilibrium, pro které byla tato vlastní čísla napočítána, je stabilní.

Vlastní čísla tohoto ekvilibria jsou vlastní čísla Jacobiho matice funkce soustavy diferenciálních rovnic v tomto ekvilibriu. Tedy označme:

$$f := \begin{pmatrix} \frac{dS}{dt} \\ \frac{dI}{dt} \\ \frac{dR}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu N - \beta I \frac{S}{N} - \mu S \\ \beta I \frac{S}{N} - \gamma I - \mu I \\ \gamma I - \mu R \end{pmatrix}.$$

Napočítejme Jacobiho matici v námi nalezeném ekvilibriu, ve kterém je přítomný patogen.

$$\mathbb{J} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1^*}{\partial S} & \frac{\partial f_1^*}{\partial I} & \frac{\partial f_1^*}{\partial R} \\ \frac{\partial f_2^*}{\partial S} & \frac{\partial f_2^*}{\partial I} & \frac{\partial f_2^*}{\partial R} \\ \frac{\partial f_3^*}{\partial S} & \frac{\partial f_3^*}{\partial I} & \frac{\partial f_3^*}{\partial R} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\beta \frac{I^*}{N} - \mu & -\beta \frac{S^*}{N} & 0 \\ \beta \frac{I^*}{N} & \beta \frac{S^*}{N} - \mu - \gamma & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}.$$

Nyní spočítejme charakteristický polynom  $p(\lambda) = \det(\mathbb{J} - \lambda \mathbb{I})$ ,

$$p(\lambda) = (-\beta \frac{I^*}{N} - \mu - \lambda)(\beta \frac{S^*}{N} - \mu - \gamma - \lambda)(-\mu - \lambda) - (-\beta \frac{S^*}{N})(\beta \frac{I^*}{N})(-\mu - \lambda). \quad (1.10)$$

Pro nalezení vlastních čísel položme charakteristický polynom roven nule a řešme pro  $\lambda$ ,

$$0 = (-\mu - \lambda) \left( (-\beta \frac{I^*}{N} - \mu - \lambda)(\beta \frac{S^*}{N} - \mu - \gamma - \lambda) + \beta \frac{S^*}{N} \beta \frac{I^*}{N} \right). \quad (1.11)$$

První záporné vlastní číslo vidíme ihned  $\lambda_1 = -\mu$ . Nyní dosaďme za  $S^*$  a  $I^*$  hodnoty ekvilibria bez infekce a získáme rovnici:

$$0 = (-\mu - \lambda)(\beta - \mu - \gamma - \lambda), \quad (1.12)$$

ze které získáváme  $\lambda_2 = -\mu$  a  $\lambda_3 = \beta - \mu - \gamma$ . Pokud má být i třetí vlastní číslo záporné, pak  $\beta - \mu - \gamma < 0$ , tedy  $R_0 = \frac{\beta}{\mu + \gamma} < 1$  je podmínka stability tohoto ekvilibria.

Dále dosadíme-li endemické ekvilibrium, obdržíme:

$$0 = (-\beta \frac{\mu}{\beta} (R_0 - 1) - \mu - \lambda) (\frac{\beta}{R_0} - \mu - \gamma - \lambda) + \frac{\beta}{R_0} \beta \frac{\mu}{\beta} (R_0 - 1), \quad (1.13)$$

$$0 = \lambda^2 + \lambda \left( \mu R_0 + \mu - \frac{\beta}{R_0} + \gamma \right) + \mu^2 R_0 + \gamma \mu R_0 - \mu \frac{\beta}{R_0}, \quad (1.14)$$

při dosazení  $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$  získáváme kvadratickou rovnici:

$$0 = \lambda^2 + \lambda \mu R_0 + \mu(\gamma + \mu)(R_0 - 1). \quad (1.15)$$

Přičemž

$$\lambda_{2,3} = -\frac{\mu R_0}{2} \pm \frac{\sqrt{\mu^2 R_0^2 - 4\mu(\gamma + \mu)(R_0 - 1)}}{2} \quad (1.16)$$

Po úpravě

$$\lambda_{2,3} = \frac{\mu R_0}{2} \left( -1 \pm \sqrt{1 - 4 \frac{\mu(\gamma + \mu)(R_0 - 1)}{\mu^2 R_0^2}} \right). \quad (1.17)$$

Vzhledem k předchozímu výsledku, že pro  $R_0 < 1$  nastává ekvilibrium bez infekce, pak pro endemické ekvilibrium  $R_0 > 1$ , tedy z biologické podstaty parametrů platí, že  $4 \frac{\mu(\gamma + \mu)(R_0 - 1)}{\mu^2 R_0^2} > 0$ . Tudíž pod odmocninou jedničku snižují. Tím pádem je výraz pod odmocninou buď záporný, tedy odmocnina komplexní, tedy reálná část obou vlastních čísel záporná.

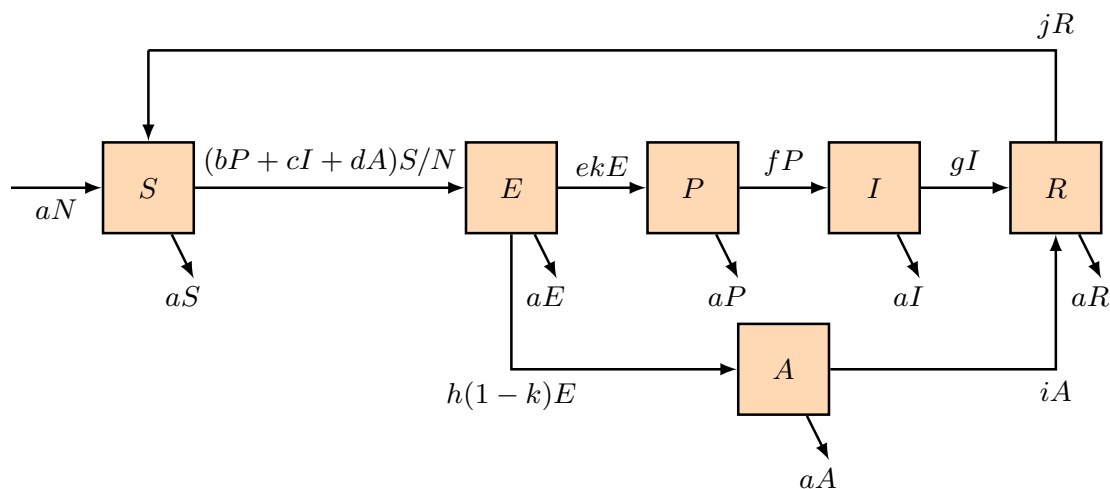
Nebo je výraz pod odmocninou kladný, tudíž odmocnina kladná, tedy v případě - získávám druhé vlastní číslo záporné. Třetí vlastní číslo (případ +) si vyžaduje ještě následující úvahu. Výraz pod odmocninou je kladný, ale menší než jedna (výše zmiňované snižování jedničky), pak k záporné jedničce v případě + přičítám číslo menší než 1 a i třetí vlastní číslo zůstane záporné. Tedy ve všech případech je endemické ekvilibrium stabilní.

Jediná vynechaná možnost je  $R_0 = 1$ . To znamená, že by v plně vnímavé populaci na jednoho infikovaného hostitele připadl průměrně jeden nově infikovaný, ale jelikož v hostitelské populaci je přítomný alespoň jeden infekční jedinec (aby mělo smysl bavit se o nějaké infekci), pak tento průměr bude ještě nižší jež jedna a vzhledem k náhodnosti procesu šíření patogen po nějaké době vymře.

### 1.3 SEPIRAS

Správě by se tento model měl jmenovat SEPIARS, aby název odpovídal jeho principu a pořadí jednotlivých fází infekce, ale vzhledem k lehčí výslovnosti použijeme název SEPIRAS.

Nyní změníme životní cyklus patogenu. Předpokládejme různé fáze infekce hostitele, různou závažnost infekce a časově omezenou rezistenci vůči reinfekci podobně jako v [2]. K zavedení časově omezené rezistence vůči infekci nás motivuje ne zcela ideální ekvilibrium obdržené v předchozím modelu. V ekvilibriu předchozího modelu bylo  $I^*$  menší než jedna, což by v naší malé populaci s naší volbou parametrů znamenalo, že vzhledem k náhodnosti celého jevu by dříve, nebo později nemoc vymizela.



Obrázek 1.5: Schéma ilustrující model SEPIRAS.

### 1.3.1 Formulace modelu SEPIRAS

Rozdělme hostitelskou populaci o velikosti  $N$  do šesti skupin podle toho, v jaké fázi infekce se daný hostitel nachází:

- **S** - Susceptible - vnímaví hostitelé, kteří se mohou nakazit při epidemiologicky významném kontaktu s nakažlivým hostitelem,
- **E** - Exposed - hostitelé, kteří byli vystaveni patogenu, jsou nakaženi, ale nejsou nakažliví. Z této skupiny dále pokračují do skupiny P, nebo A. Pravděpodobnost, že budou pokračovat do skupiny P označme  $k$  a střední dobu, kterou hostitelé v této skupině stráví před přesunem do skupiny P označme  $\frac{1}{e}$ , popřípadě  $\frac{1}{h}$  při přesunu do skupiny A,
- **P** - Preinfectious - hostitelé, kteří jsou již nakažliví, avšak ještě nevykazují symptomy nakažení, tudíž jsou méně nakažliví než infekční hostitelé v další fázi infekce. Koeficient jejich nakažlivosti označme  $b$ . Hostitelé této skupiny dále přecházejí do skupiny I po střední době strávené zde  $\frac{1}{f}$ ,
- **I** - Infectious - hostitelé v pozdější fázi infekce, kteří vykazují symptomy nakažení, tudíž jsou nakažlivější než hostitelé ze skupiny P. Jejich koeficient nakažlivosti označme  $c$ . Po uzdravení, které průměrně trvá  $\frac{1}{g}$  jednotek času, se z této skupiny hostitelé přesouvají do skupiny R,
- **R** - Recovered - hostitelé, kteří prodělali infekci a jsou imunní po nějakou omezenou dobu se střední hodnotou  $\frac{1}{j}$ , kdy po uplynutí této doby se vrací zpět mezi hostitele vnímavé vůči patogenu,
- **A** - Asymptomatic - asymptomaticní hostitelé, u kterých průběh infekce je mírný. Jsou nakažliví s koeficientem  $d$ , ale velice málo oproti skupinám P natož I. Z této skupiny se hostitelé přesouvají do skupiny R rychlostí  $i$ .

Dále předpokládáme demografii hostitelské populace s přirozenou mortalitou a natalitou  $a$ . Úmrtí v souvislosti s patogenem neuvažujeme, tudíž celková populace zůstává konstantní. Schéma vztahů jednotlivých skupin je zobrazeno na obrázku 3.9.

Diferenciální rovnice popisující tento model vypadají následovně:

$$\frac{dS}{dt} = aN + jR - \frac{S}{N}(bP + cI + dA) - aS, \quad (1.18a)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{S}{N}(bP + cI + dA) - (ke + (1 - k)h + a)E, \quad (1.18b)$$

$$\frac{dP}{dt} = keE - (f + a)P, \quad (1.18c)$$

$$\frac{dI}{dt} = fP - (g + a)I, \quad (1.18d)$$

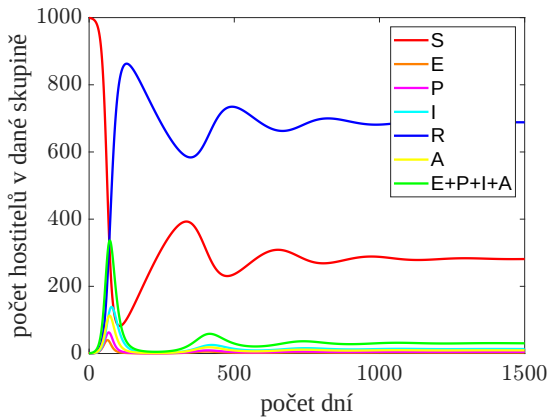
$$\frac{dR}{dt} = gI + iA - (j + a)R, \quad (1.18e)$$

$$\frac{dA}{dt} = (1 - k)hE - (i + a)A. \quad (1.18f)$$

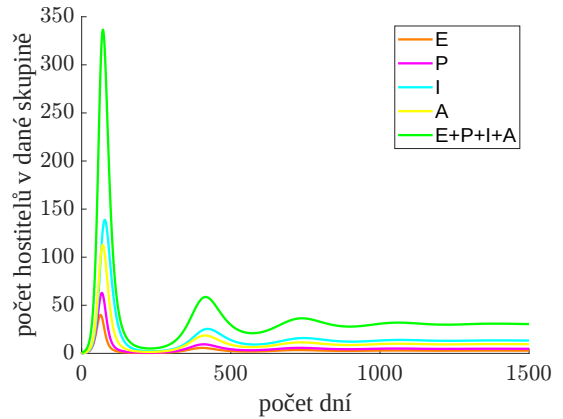
### 1.3.2 Numerické řešení modelu SEPIRAS

Soustavu obyčejných diferenciálních rovnic 1.18 řešíme numericky pro biologicky smysluplnou volbu parametrů.

Počáteční podmínku volíme jako počátek epidemie, kde  $S(0) = N - 1$ ,  $E(0) = 1$ ,  $P(0) = I(0) = R(0) = A(0) = 0$ .



(a) Řešení soustavy ODR modelu SEPIRAS.



(b) Řešení soustavy ODR modelu SEPIRAS bez S a R.

Obrázek 1.6: Řešení soustavy ODR 1.18 modelu SEPIRAS s parametry  $\frac{1}{a} = 76 \cdot 365$  dní,  $b = 0,2$  kontaktů za den,  $c = 0,4$  kontaktů za den,  $d = 0,05$  kontaktů za den,  $\frac{1}{e} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{f} = 5$  dní,  $\frac{1}{h} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{i} = 10$  dní,  $\frac{1}{g} = 14$  dní,  $\frac{1}{j} = 365$  dní a  $k = 0,5$  a počátečními podmínkami  $N = 1000$ ,  $S(0) = N - 1$ ,  $E(0) = 1$ ,  $P(0) = I(0) = R(0) = A(0) = 0$ .

Z obrázku 1.6 je patrné, že po několika vlnách epidemie se velikosti skupin hostitelů ustálí.

### 1.3.3 Ekvilibrum modelu SEPIRAS

Spočítejme velikosti skupin hostitelů v ekvilibriu. Opět, jako v předchozím modelu, získáváme konstantní velikost celkové hostitelské populace.

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dE}{dt} + \frac{dP}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} + \frac{dA}{dt} = 0.$$



Dále položením všech derivací rovno nule získáváme následující soustavu rovnic:

$$0 = aN + jR^* - \frac{S^*}{N}(bP^* + cI^* + dA^*) - aS^*, \quad (1.19a)$$

$$0 = \frac{S^*}{N}(bP^* + cI^* + dA^*) - (ke + (1 - k)h + a)E^*, \quad (1.19b)$$

$$0 = keE^* - (f + a)P^*, \quad (1.19c)$$

$$0 = fP^* - (g + a)I^* \quad (1.19d)$$

$$0 = gI^* + iA^* - (j + a)R^*, \quad (1.19e)$$

$$0 = (1 - k)hE^* - (i + a)A^*. \quad (1.19f)$$

Nejprve vyjádříme  $E^*$ .

$$E^* = \frac{S^*}{N} \frac{1}{ke + (1 - k)h + a} (bP^* + cI^* + dA^*). \quad (1.20)$$

Pak  $P^*$ .

$$P^* = \frac{ke}{f + a} E^* = \frac{S^*}{N} \frac{ke}{ke + (1 - k)h + a} \frac{1}{f + a} (bP^* + cI^* + dA^*), \quad (1.21)$$

po upravení získáváme:

$$P^* = \frac{S^* ke}{N(ke + (1 - k)h + a)(f + a) - S^* keb} (cI^* + dA^*). \quad (1.22)$$

Pak  $I^*$ .

$$I^* = \frac{f}{g + a} P^* = \frac{f}{g + a} \frac{S^* ke}{N(ke + (1 - k)h + a)(f + a) - S^* keb} (cI^* + dA^*), \quad (1.23)$$

po upravení získáváme:

$$I^* = \frac{S^* kefd}{\left(N(ke + (1 - k)h + a)(f + a) - S^* keb\right)(g + a) - S^* kefc} A^*. \quad (1.24)$$

Pak  $A^*$ .

$$A^* = \frac{(1 - k)h}{i + a} E^* = \frac{(1 - k)h S^*}{i + a} \frac{1}{N ke + (1 - k)h + a} (bP^* + cI^* + dA^*), \quad (1.25)$$

po upravení získáváme:

$$A^* = S^* \frac{d}{i + a} \frac{(1 - k)h(f + a)(g + a)}{\left(N(ke + (1 - k)h + a)(f + a) - S^* keb\right)(g + a) - S^* kefc} A^*. \quad (1.26)$$

Jelikož předpokládáme,  $A^* \neq 0$ , pak dostáváme rovnici pro  $S^*$ .

$$1 = S^* \frac{d}{i + a} \frac{(1 - k)h(f + a)(g + a)}{\left(N(ke + (1 - k)h + a)(f + a) - S^* keb\right)(g + a) - S^* kefc}. \quad (1.27)$$

po zavedení obdobného značení jako v předchozí podkapitole  $R_0 := \frac{N}{S^*}$  a upravení získáváme:

$$R_0 = \frac{ke}{(ke + (1-k)h + a)} \frac{b}{(f + a)} + \frac{ke}{(ke + (1-k)h + a)} \frac{f}{(f + a)} \frac{c}{(g + a)} + \frac{(1-k)h}{(ke + (1-k)h + a)} \frac{d}{(i + a)}. \quad (1.28)$$

Takto označené  $R_0$  je opravdu základní reprodukční číslo modelu SEPIRAS, jelikož jeho členy můžeme interpretovat následujícím způsobem.

První člen

$$R_{0P} := \frac{ke}{(ke + (1-k)h + a)} \frac{b}{(f + a)}, \quad (1.29)$$

obsahuje zlomek  $\frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)}$ , který odpovídá pravděpodobnosti, že se nakažený hostitel dostal do skupiny Preinfekčních hostitelů P, kde je jeho nakažlivost dána parametrem  $b$ , který udává, kolik ostatních hostitelů je schopen nakazit za jednotku času. Dále zlomek  $\frac{1}{(f+a)}$  udává, střední dobu strávenou ve skupině P.

Ve druhém členu

$$R_{0I} := \frac{ke}{(ke + (1-k)h + a)} \frac{f}{(f + a)} \frac{c}{(g + a)}, \quad (1.30)$$

zlomky  $\frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)}$  a  $\frac{f}{(f+a)}$  udávají pravděpodobnost, že se nakažený hostitel dostal do skupiny Infekčních hostitelů I přes skupiny E a P. Ve skupině I je ho nakažlivost dána parametrem  $c$ . Dále zlomek  $\frac{1}{(g+a)}$  udává střední dobu strávenou ve skupině I.

V posledním členu

$$R_{0A} := \frac{(1-k)h}{(ke + (1-k)h + a)} \frac{d}{(i + a)}, \quad (1.31)$$

zlomek  $\frac{(1-k)h}{(ke+(1-k)h+a)}$  udává pravděpodobnost, že se nakažený hostitel dostal do skupiny A, kde je ho nakažlivost je dána parametrem  $d$ . Dále zlomek  $\frac{1}{i+a}$  udává střední dobu strávenou ve skupině A.

Tedy získáváme:

$$S^* = \frac{N}{R_0} = \frac{N}{\frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{b}{(f+a)} + \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a)} + \frac{(1-k)h}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{d}{i+a}}. \quad (1.32)$$

Z první rovnice soustavy 1.19:

$$0 = aN + jR^* - \frac{S^*}{N}(bP^* + cI^* + dA^*) - aS^*, \quad (1.33)$$

můžeme tedy vyjádřit  $A^*$  jako:

$$A^* = N \frac{a}{d} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) R_{0A} \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}}. \quad (1.34)$$

Nyní již můžeme dosazením získat velikosti všech skupin hostitelů v ekvilibriu:

$$S^* = \frac{N}{R_0}, \quad (1.35a)$$

$$E^* = N \frac{a}{ke + (1-k)h + a} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}}, \quad (1.35b)$$

$$P^* = N \frac{a}{b} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) R_{0P} \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}}, \quad (1.35c)$$

$$I^* = N \frac{a}{c} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) R_{0I} \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}}, \quad (1.35d)$$

$$R^* = N \frac{a}{j} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \left( \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}} - 1 \right), \quad (1.35e)$$

$$A^* = N \frac{a}{d} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) R_{0A} \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}}. \quad (1.35f)$$

Z těchto výrazů lze ihned vidět podmínku pro existenci endemického ekvilibria  $R_0 > 1$ . Analýza existence a stability ekvilibria je zde stejná jako u předchozího modelu.

Po dosazení výše zmíněných parametrů u obrázku 1.6 dostáváme:

$$S^* = 281,8719,$$

$$E^* = 2,8644,$$

$$P^* = 4,7731,$$

$$I^* = 13,3580,$$

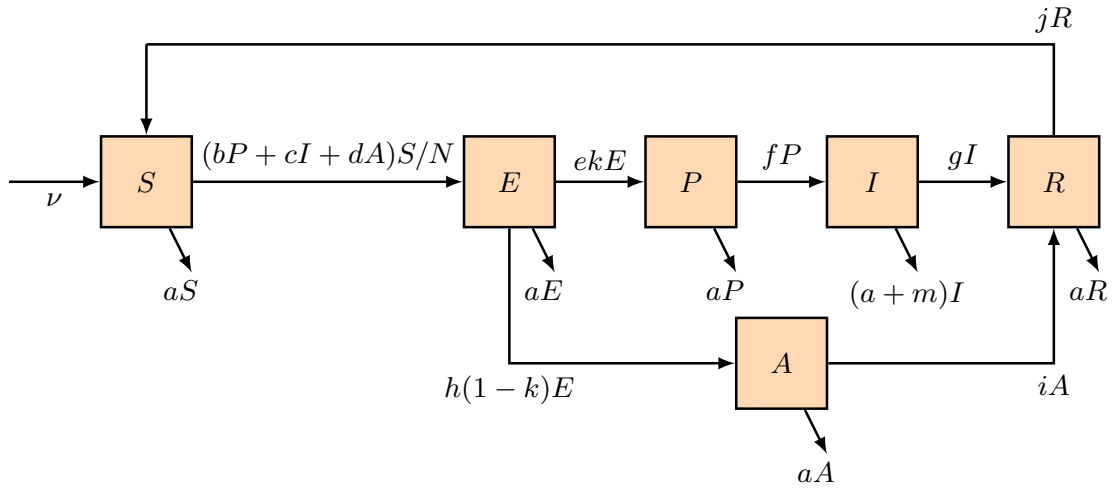
$$R^* = 687,5882,$$

$$A^* = 9,5445.$$

Což odpovídá numerickému řešení 1.6a.

## 1.4 SEPIRAS se smrtelným patogenem

Jelikož řada patogenů je letálních, upravme náš model tak, že hostitelé ve skupině I mohou zemřít na následky infekce.



Obrázek 1.7: Schéma ilustrující model SEPIRAS se smrtelným patogenem.

### 1.4.1 Formulace modelu SEPIRAS se smrtelným patogenem

Skupiny hostitelů ponechme jako v předchozím modelu s rozdílem, že ve skupině I může hostitel zemřít na následky infekce patogenem. Mortalitu způsobenou infekcí označme  $m$ .

Model, který je takto nastaven má však pro nás špatné ekvilibriální vlastnosti, protože změna celkové populace  $N$  je za přítomnosti patogenu záporná.  $\frac{dN}{dt} = -mI$ , tudíž v ekvilíbriu může nastat pouze situace  $I^* = 0$ , což je pro nás z hlediska dlouhodobého charakteru evoluce nezajímavý případ.

Upravme tedy demografii hostitelské populace následujícím způsobem. Rychlost, kterou přibývají noví jedinci zvolme nezávislou na aktuální populaci  $\nu = aN(0)$ . Tato natalita zůstane tedy po celou dobu vývoje populace konstantní a umožní nám, jak uvidíme později, nalezení pro nás zajímavého ekvilíbia.

Rovnice popisující tento model vypadají následovně:

$$\frac{dS}{dt} = \nu + jR - \frac{S}{N}(bP + cI + dA) - aS, \quad (1.36a)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{S}{N}(bP + cI + dA) - (ke + (1-k)h + a)E, \quad (1.36b)$$

$$\frac{dP}{dt} = keE - (f + a)P, \quad (1.36c)$$

$$\frac{dI}{dt} = fP - (g + a + m)I, \quad (1.36d)$$

$$\frac{dR}{dt} = gI + iA - (j + a)R, \quad (1.36e)$$

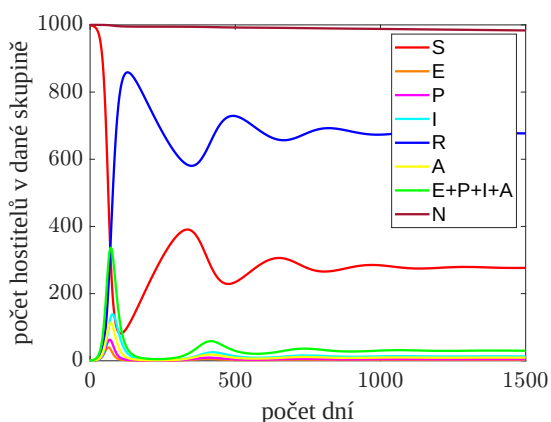
$$\frac{dA}{dt} = (1-k)hE - (i + a)A, \quad (1.36f)$$

$$N = S + E + P + I + R + A. \quad (1.36g)$$

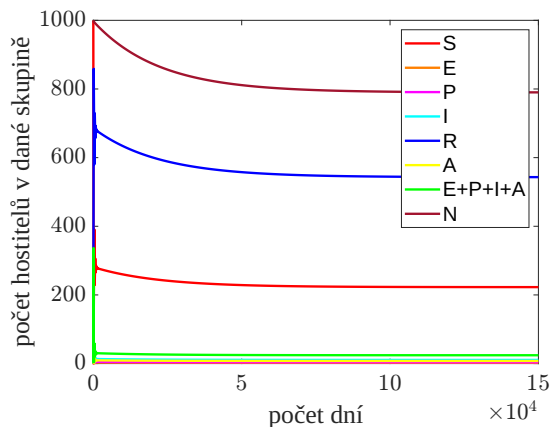
### 1.4.2 Numerické řešení SEPIRAS se smrtelným patogenem

Řešme soustavu rovnic 1.36 se stejnými parametry jako model SEPIRAS, přičemž  $m = 0,01 \cdot \frac{1}{14}$  za den a  $g = 0,99 \cdot \frac{1}{14}$  za den. Tyto parametry jsou zvoleny tak, že hostitel ve skupině I zůstane průměrně 14 dní a s jednoprocenní pravděpodobností zemře na infekci, nezemře-li přirozenou smrtí.

Počáteční podmínku volme jako počátek epidemie.



(a) Řešení soustavy ODR modelu SEPIRAS se smrtelným patogenem na malém časovém intervalu.



(b) Řešení soustavy ODR modelu SEPIRAS se smrtelným patogenem na velkém časovém intervalu.

Obrázek 1.8: Řešení soustavy ODR 1.18 modelu SEPIRAS se smrtelným patogenem s parametry  $\frac{1}{a} = 76 \cdot 365$  dní,  $b = 0,2$  kontaktů za den,  $c = 0,4$  kontaktů za den,  $d = 0,05$  kontaktů za den,  $\frac{1}{e} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{f} = 5$  dní,  $\frac{1}{h} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{i} = 10$  dní,  $g = 0,99 \cdot \frac{1}{14}$  za den,  $\frac{1}{j} = 365$  dní,  $k = 0,5$  a  $m = 0,01 \cdot \frac{1}{14}$  za den a počátečními podmínkami  $N(0) = 1000$ ,  $S(0) = N(0) - 1$ ,  $E(0) = 1$ ,  $P(0) = I(0) = R(0) = A(0) = 0$ .

Na obrázku 1.8a můžeme vidět podobný průběh jako v modelu SEPIRAS, avšak celková populace se časem začíná snižovat, proto se podívejme na náš model na delším časovém intervalu. Obrázek 1.8b nám ilustruje, že po nějakém čase se velikosti všech hostitelských skupin ustálí.

### 1.4.3 Ekvilibrium modelu SEPIRAS se smrtelným patogenem

Obdobným způsobem jako pro model SEPIRAS získáme ekvilibriální velikosti hostitelských skupin:

$$N^* = \frac{\nu \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}} \left( \frac{1}{ke + (1-k)h + a} + \frac{R_{0P}}{b} + \frac{R_{0I}}{c} + \left( R_{0I} \frac{g}{c} + R_{0A} \frac{i}{d} \right) \frac{1}{j+a} + \frac{R_{0A}}{d} \right)}{\left( 1 - \frac{1}{R_0} + a \frac{1}{R_0} \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}} \left( \frac{1}{ke + (1-k)h + a} + \frac{R_{0P}}{b} + \frac{R_{0I}}{c} + \left( R_{0I} \frac{g}{c} + R_{0A} \frac{i}{d} \right) \frac{1}{j+a} + \frac{R_{0A}}{d} \right) \right)}, \quad (1.37a)$$

$$S^* = \frac{N^*}{R_0}, \quad (1.37b)$$

$$E^* = \left( \nu - a \frac{N^*}{R_0} \right) \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}} \frac{1}{ke + (1-k)h + a}, \quad (1.37c)$$

$$P^* = \left( \nu - a \frac{N^*}{R_0} \right) \frac{R_{0P}}{b} \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}}, \quad (1.37d)$$

$$I^* = \left( \nu - a \frac{N^*}{R_0} \right) \frac{R_{0I}}{c} \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}}, \quad (1.37e)$$

$$R^* = \left( \nu - a \frac{N^*}{R_0} \right) \frac{1}{j+a} \left( R_{0I} \frac{g}{c} + R_{0A} \frac{i}{d} \right) \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}}, \quad (1.37f)$$

$$A^* = \left( \nu - a \frac{N^*}{R_0} \right) \frac{R_{0A}}{d} \frac{1}{1 - R_{0I} \frac{g}{c} \frac{j}{j+a} - R_{0A} \frac{i}{d} \frac{j}{j+a}}, \quad (1.37g)$$

přičemž:

$$R_0 = R_{0P} + R_{0I} + R_{0A}, \quad (1.38a)$$

$$R_{0P} = \frac{ke}{(ke + (1-k)h + a)} \frac{b}{(f + a)}, \quad (1.38b)$$

$$R_{0I} = \frac{ke}{(ke + (1-k)h + a)} \frac{f}{(f + a)} \frac{c}{(g + a + m)}, \quad (1.38c)$$

$$R_{0A} = \frac{(1-k)h}{(ke + (1-k)h + a)} \frac{d}{(i + a)}. \quad (1.38d)$$

Analýza existence a stability ekvilibrí je zde stejná jako u endemického modelu SIR.

Numericky pro výše zvolené parametry u obrázku 1.8:

$$S^* = 222,6561,$$

$$E^* = 2,2735,$$

$$P^* = 3,7885,$$

$$I^* = 10,6025,$$

$$R^* = 543,0234,$$

$$A^* = 7,5756,$$

$$N^* = 789,9197.$$

Toto dosazení do analytického řešení odpovídá numerickému řešení, které je zobrazené na obrázku 1.8b.

## Kapitola 2

# Adaptivní dynamika

V této kapitole si představíme metodu, kterou budeme studovat evoluci, která spočívá v následující myšlence.

Mějme nějaký patogen v hostitelské populaci. Pak nějakým způsobem (mutací či migrací z jiné hostitelské populace) se v hostitelské populaci objeví nová varianta stávajícího patogenu lišící se od původní varianty v nějaké vlastnosti. Nyní vyvstává otázka, která z těchto dvou variant je evolučně lepší. Tuto otázku se pokusíme zodpovědět tím, že budeme zkoumat, zda-li je nová varianta patogenu schopna se šířit v hostitelské populaci, která je s původní variantou v endemickém ekvilibriu. Pokud toho je schopna, pak tato nová varianta evolučně obstála, pokud toho nová varianta schopná není, pak vymizí. Bohužel adaptivní dynamika popisuje pouze začátek invaze nové varianty, tudíž o dalším vývoji a případné koexistenci nové i staré varianty patogenu nemůžeme na jejím základě nic říci.

Adaptivní dynamika popisuje přírodní jev s použitím diferenciálního počtu, proto celou dobu mlčky předpokládáme dostatečnou diferencovatelnost derivovaných výrazů.

Tato kapitola ve velké míře vychází z [4] a [5].

### 2.1 Základní definice

**Rezidentem** nazvěme původní patogen, který je v ekvilibriu v hostitelské populaci.

**Mutantem** nazvěme nový jiný patogen, který se objevil vedle rezidenta v hostitelské populaci.

Za předpokladu nezávislosti parametrů patogenu na stavu hostitelské populace, jak tomu je v našich modelech z první kapitoly, tak **Reprodukční číslo**  $R$  odpovídající nějakému patogenu je funkce vlastností patogenu ( $R_0$ ) a aktuální epidemické situace ( $\frac{S}{N}$ ), která vyjadřuje průměrný počet hostitelů, které nakazí jeden nakažený hostitel během své nákazy.

Díky jedinému rozdílu mezi  $R$  a  $R_0$ , že  $R_0$  je  $R$  v prvopočátku epidemie, kdy  $S = N$ , tedy  $\frac{S}{N} = 1$ , můžeme vyjádřit  $R$  pomocí  $R_0$  tak, že započítáme snížený počet nakazitelných hostitelů,

$$R = \frac{S}{N} R_0. \quad (2.1)$$

### 2.2 Základní předpoklady

Předpokládejme, že populace patogenů se evolučně vyvíjí mnohem rychleji než hostitelská populace. Tento předpoklad můžeme odůvodnit několika způsoby. Patogeny jsou jednodušší organismy s kratší genetickou informací, mají kratší životní cyklus a mají méně reparačních mechanismů při rozmnožování. Tudíž uvažujme pouze evoluční vývoj patogenu nikoliv vývoj jak patogenů tak hostitelů.

Evoluce je dlouhodobý děj, tudíž předpokládejme, že patogeny tvoří své přesné kopie a nový mutant vznikne až po dosažení ekvilibria původního patogenu.

Dále pro začátek uvažujme, že se evolučně vyvíjí pouze jedna vlastnost patogenu, která nezávisí na těch ostatních. Po hlubší analýze dospějeme však k závěru, že tento předpoklad vede k nezajímavým řešením a bude nutné ho zrevidovat (viz sekce 2.6).

## 2.3 Invaze mutanta

Mějme rezidenta v jeho ekvilibriu. Mutací rezidenta vznikne mutant. Charakterizujme reprodukčním číslem mutanta, jak se bude šířit v hostitelské populaci za přítomnosti rezidenta, přičemž použijeme, že v ekvilibriu rezidenta  $R_r = \frac{S_r^*}{N_r^*} R_{0r} = 1$ .

$$R_m = \frac{S_r^*}{N_r^*} R_{0m} = \frac{R_{0m}}{R_{0r}}, \quad (2.2)$$

kde  $R_m$  značí aktuální reprodukční číslo mutanta,  $S_r^*$  počet vnímavých hostitelů v ekvilibriu rezidenta,  $N_r^*$  počet všech hostitelů v ekvilibriu rezidenta a  $R_{0m}$  základní reprodukční číslo mutanta.

Nyní mohou nastat dva případy:

- $R_m \leq 1$  mutant se v ekvilibriu rezidenta nebude šířit a po nějaké době vyhyne,
- $R_m > 1$  mutant se v ekvilibriu rezidenta bude šířit a mutant je schopen invaze.

### 2.3.1 Kritérium invaze

Studujme vlastnost patogenu X, která je charakterizovaná hodnotou  $x$ . Tato vlastnost ovlivňuje jeho základní reprodukční číslo  $R_0 = R_0(x)$ . Z biologického hlediska má význam si zvolit vhodný interval hodnot, kterých může vlastnost X nabývat.

Zaved' me značení:  $x_r$  je hodnota této vlastnosti rezidenta a  $x_m$  je hodnota této vlastnosti mutanta. Dále  $R_{0r} = R_{0r}(x_r)$  a  $R_{0m} = R_{0m}(x_m)$ . Rovnice 2.2 přechází na

$$R_m(x_r, x_m) = \frac{R_{0m}(x_m)}{R_{0r}(x_r)}. \quad (2.3)$$

Díky této rovnici dokážeme tedy zhodnotit evoluční střet libovolného rezidenta s libovolným mutantem s hodnotami vlastnosti X z námi zvoleného intervalu.

Díky předpokladu malých evolučních změn  $x$  můžeme ospravedlnit použití Taylorova rozvoje ve druhé proměnné pro funkci  $R_m(x_r, x_m)$  na okolí  $x_r$ :

$$R_m(x_r, x_m) = R_m(x_r, x_r) + \frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r)(x_m - x_r) + O((x_m - x_r)^2). \quad (2.4)$$

Zbytek  $O((x_m - x_r)^2)$  zanedbáme a vyhodnotíme první člen :

$$R_m(x_r, x_r) = \frac{R_{0m}(x_r)}{R_{0r}(x_r)} = \frac{R_{0r}(x_r)}{R_{0r}(x_r)} = 1. \quad (2.5)$$

Zde jsme použili  $R_{0m}(x_r) = R_{0r}(x_r)$ , protože jak mutant, tak rezident se řídí stejným modelem a jejich jediný rozdíl je v hodnotě vlastnosti X.



Dostáváme tedy pro  $x_m$  z okolí  $x_r$ :

$$R_m(x_r, x_m) = 1 + \frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r)(x_m - x_r). \quad (2.6)$$

Jelikož nás zajímá, vztah  $R_m(x_r, x_m)$  k 1, zajímá nás tedy pouze člen  $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r)(x_m - x_r)$ .

Buď:

- $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r) > 0$ , pak budou evolučně převládat mutanti s  $x_m > x_r$  a populace patogenů se bude dál evolučně vyvíjet,
- $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r) < 0$ , pak budou evolučně převládat mutanti s  $x_m < x_r$  a evoluce patogenů se bude dál vyvíjet,
- $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r) = 0$ . Zatím o tomto případě nedokážeme nic říci, ale jedná se o evolučně zajímavý případ, který podrobněji prozkoumáme později v podkapitole 2.5.

## 2.4 Invazní diagramy

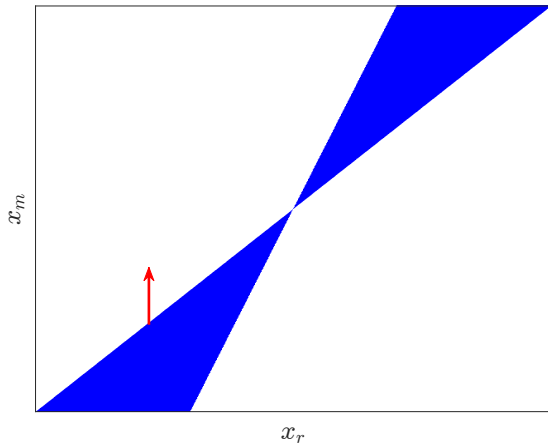
Evoluci popisujeme pomocí funkce  $R_m(x_r, x_m) : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ , kterou porovnáváme s jedničkou. Podívejme se tedy na definiční obor této funkce a o jeho prvcích rozhodněme, zobrazí-li je naše funkce  $R_m$  pod nebo nad jedničku. Získáme tím tak tzv. **invazní diagram**, kde barevně vyznačujeme body, kde je mutant schopen se šířit, tedy  $R_m(x_r, x_m) > 1$ .

Interpretujeme dosavadní postup v řeči těchto diagramů.

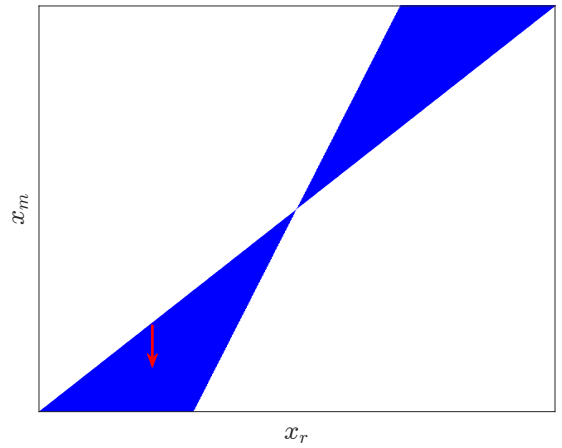
### 2.4.1 Grafická interpretace adaptivní dynamiky

- Zvolme libovolného rezidenta s hodnotou znaku  $X$   $x_r$ . Když je v hostitelské populaci přítomný pouze on, pak vlastně stojí sám proti sobě a v ekvilibriu  $R_m(x_r, x_r) = 1$ . Ve schématu jsme na diagonále  $(x_r, x_r)$ .
- Mutací rezidenta vznikne mutant. Z předpokladu malých mutačních změn je hodnota znaku  $X$  mutantu  $x_m$  blízká hodnotě znaku  $X$  rezidenta  $x_r$ . Z diagonály se posuneme po vertikále do  $(x_r, x_m)$ . Viz obrázky 2.1a a 2.1b.
- Vyhodnotíme vztah rezident-mutant:
  - není-li daný bod označen barevně, pak se mutant šířit nemůže ( $R_m(x_r, x_m) < 1$ ). Posuneme se vertikálně zpět na diagonálu. Mutant s invazí neuspěl. Viz obrázek 2.1a,
  - naopak, je-li bod  $(x_r, x_m)$  označen barevně (viz obrázek 2.1b), pak se mutant může šířit v hostitelské populaci na úkor rezidenta. Mutant se stane novým rezidentem. Posuneme se horizontálně na diagonálu na  $(x_m, x_m)$ . Viz obrázek 2.1c.

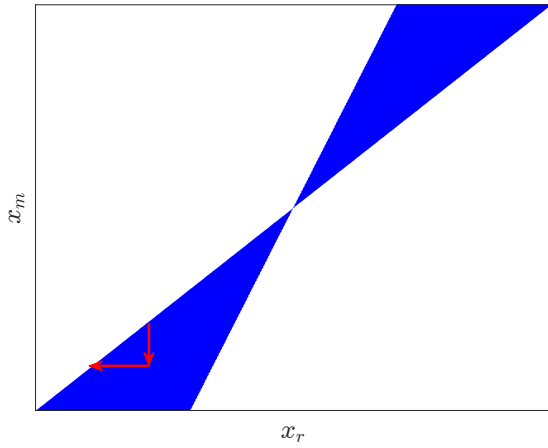
Pokud  $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r) > 0$  odpovídá tomu, že  $R_m$  ve vertikálním směru roste, tudíž obarvená bude část nad diagonálou a následně se hodnota znaku  $X$   $x_r$  posune vpravo. Příklad  $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r) < 0$  je charakterizován tím, že diagram je obarvený pod diagonálou a hodnota znaku  $X$   $x_r$  se posune vlevo. Poslední případ  $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r) = 0$  indikuje, že ve vertikálním směru je lokální extrém funkce  $R_m(x_r, x_m)$ , kde na  $x_r$  nahlížím jako na pevný parametr a na  $x_m$  jako na proměnnou. Buď jak pod diagonálou, tak nad ní je barva, či není ani pod ní ani nad ní. To, jaký případ nastává uvidíme v další podkapitole.



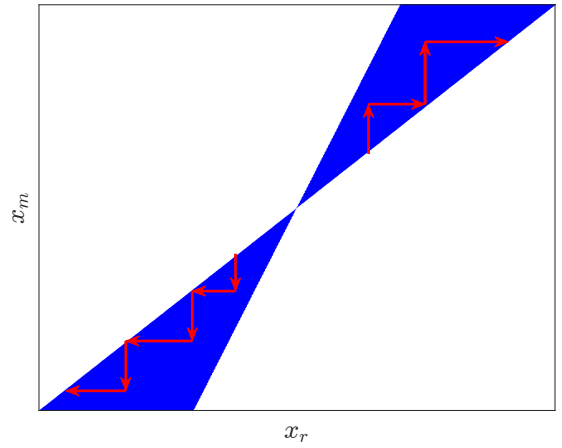
(a) Invazní diagram neúspěšné invaze.



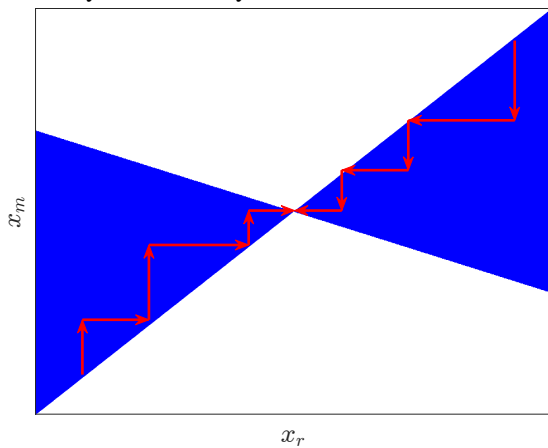
(b) Invazní diagram úspěšné invaze.



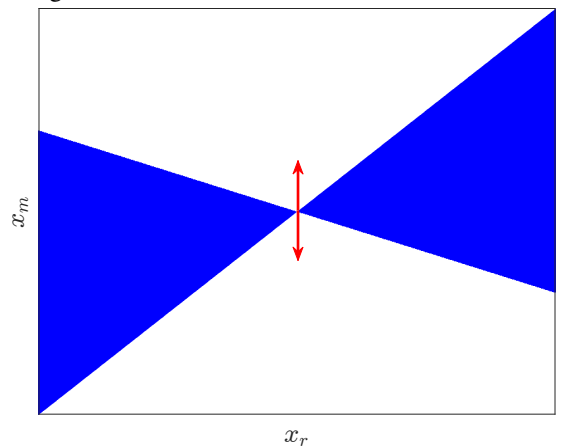
(c) Invazní diagram nahrazení rezidenta mutantem, který se stává novým rezidentem.



(d) Invazní diagram konvergenčně nestabilního singulárního bodu.



(e) Invazní diagram konvergenčně i evolučně stabilního singulárního bodu.



(f) Invazní diagram bodu evoluční stability.

Obrázek 2.1: Vizualizace principu invazních diagramů.

## 2.5 Singulární body

Nyní prozkoumejme singulární případ  $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r) = 0$  pomocí Taylorova rozvoje druhého řádu, abychom zjistili vztah  $R_m$  k 1.

### 2.5.1 Evoluční stabilita

Zkoumejme, jak dál se bude populace patogenů evolučně vyvíjet na okolí singulárního bodu.

Rozved' me  $R_m(x_r, x_m)$  pomocí Taylorova rozvoje druhého řádu v druhé proměnné na okolí  $x_r$ :

$$R_m(x_r, x_m) = 1 + \frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r)(x_m - x_r) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_m^2}(x_r, x_r)(x_m - x_r)^2 + O((x_m - x_r)^3). \quad (2.7)$$

Dosaď me 0 za první derivaci a zanedbejme zbytek.

$$R_m(x_r, x_m) = 1 + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_m^2}(x_r, x_r)(x_m - x_r)^2. \quad (2.8)$$

Jelikož druhá mocnina je vždy kladná, o schopnosti invaze mutanta rozhodne znaménko u druhé derivace.

Označme tuto derivaci  $E := \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_m^2}(x_r, x_r)$ .

- $E > 0$ , pak každý mutant s hodnotou znaku  $X$   $x_m$  z okolí  $x_r$  evolučně nahradí rezidenta. Znak  $X$  se tedy bude vyvíjet dále od hodnoty  $x_r$ . Takovýto bod je tedy **evolučně nestabilní**.
- $E < 0$ , pak rezident se hodnotou  $x_r$  znaku  $X$  nemá ve svém okolí takového rezidenta, který by ho byl schopen evolučně nahradit. Znak  $X$  s hodnotou  $x_r$  je **evolučně stabilní**.

Jedná se o standardní nevyčerpávající klasifikaci, která je ale pro většinu případů postačující. Ne-standardní případy blíže popisuje [3].

### 2.5.2 Konvergenční stabilita

Nyní zkoumejme, jak dopadne interakce rezident-mutant pro rezidenty z okolí singulárního bodu. Jestliže existuje okolí singulárního bodu  $x^*$ , že do populace rezidentů  $x_r$  dokáže vstoupit mutant charakterizovaný  $x_m$ , přičemž  $x_r < x_m < x^*$ , nebo  $x_r > x_m > x^*$  (tedy vyhraje ta varianta patogenu, která je blíže singulárnímu bodu), pak takový bod je **konvergenčně stabilní**. Pokud naopak vyhrává varianta vzdálenější singulárnímu bodu, jedná se o **konvergenčně nestabilní** bod.

Pro konvergenčně stabilní bod platí: na levém okolí  $x^*$   $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_m) > 0$ , resp. na pravém okolí  $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_m) < 0$ , kde  $x_r < x_m$ , resp.  $x_r > x_m$ . Tedy  $\frac{\partial R_m}{\partial x_m}$  je tedy klesající na okolí  $x^*$  v proměnné  $x_r$ , tedy  $\frac{\partial}{\partial x_r} \frac{\partial R_m}{\partial x_m} < 0$ .

$$0 > \frac{\partial}{\partial x_r} \left( \frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r) \right) = \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_r \partial x_m}(x_r, x_r) + \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_m^2}(x_r, x_r). \quad (2.9)$$

Navíc využijeme toho, že všude na diagonále je  $R_m$  konstantní, tudíž derivace ve směru diagonály je 0.

$$0 = D_{(1,1)}^2 R_m = \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_r^2} + 2 \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_r \partial x_m} + \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_m^2}, \quad (2.10)$$

tedy

$$2 \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_r \partial x_m} = -\frac{\partial^2 R_m}{\partial x_r^2} - \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_m^2}. \quad (2.11)$$

Po dosazení do 2.9 získáme:

$$0 > -\frac{\partial^2 R_m}{\partial x_r^2} + \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_m^2}. \quad (2.12)$$

Uvědomme si, že celou dobu jsme byli na okolí  $x^*$ , tedy konvergenční stabilita bodu  $x^*$  je charakterizována tím, že

$$0 > -\frac{\partial^2 R_m}{\partial x_r^2}(x^*, x^*) + \frac{\partial^2 R_m}{\partial x_m^2}(x^*, x^*) =: K. \quad (2.13)$$

Na základě konvergenční a evoluční stability rozlišujeme několik základních typů singulárních bodů (viz tabulka 2.1).

Typ singulárního bodu	E	K
Atraktor	< 0	< 0
Repelent	> 0	> 0
Bod větvení	> 0	< 0
Rajská zahrada	< 0	> 0

Tabulka 2.1: Typy singulárních bodů.

- Atraktor je singulární bod, který je jak evolučně, tak konvergenčně stabilní. Evoluce postupně postupuje jeho směrem a když ho dosáhne, tak už v něm zůstane.
- Repelent je singulární bod, který je jak evolučně, tak konvergenčně nestabilní.
- Bod větvení je singulární bod, který je evolučně nestabilní, ale konvergenčně stabilní. Evoluce táhne jeho směrem, ale při jeho dosažení může dojít k evolučnímu větvení.
- Rajská zahrada je singulární bod, který je evolučně stabilní, ale konvergenčně nikoliv. Je-li ho dosaženo, pak se evoluční změna zastaví, ale nelze se do něj postupně dostat.

## 2.6 Trade-offy

Dosud jsme předpokládali, že jednotlivé vlastnosti patogenu, které popisujeme parametry, jsou nezávislé. Reálně tomu tak není. Třeba když patogen zvýší svou nakažlivost tím, že se více namnoží, pak ale více vyčerpá hostitele, který pak na následky infekce spíše zemře. Zvýší se tedy i mortalita způsobená infekcí.

Tohoto přiblížení dosáhneme tak, že dané parametry, třeba  $y$  a  $z$ , funkčně provážeme. Zavedeme nový parametr  $x$  a předchozí parametry  $y$  a  $z$  budou funkcemi tohoto nového parametru, neboli  $y = y(x)$  a  $z = z(x)$ .

Potřebu zavedení trade-offů podtrhnou i výsledky, které obdržíme v následující kapitole bez jejich implementace.

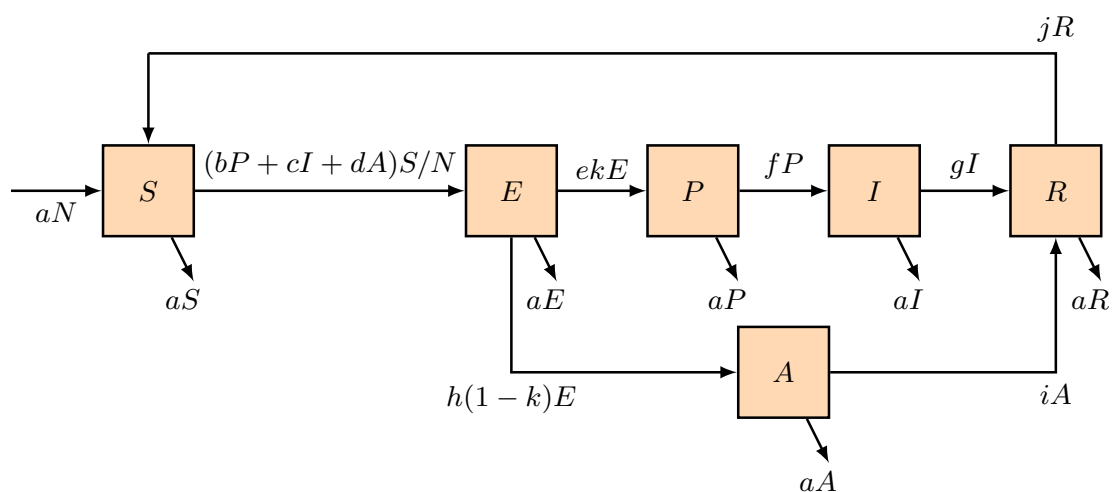
## Kapitola 3

# Aplikace adaptivní dynamiky

V této kapitole budeme aplikovat metodu adaptivní dynamiky na endemické modely z první kapitoly.

### 3.1 Evoluční vývoj pravděpodobnost těžkého průběhu

Uvažujme model SEPIRAS (pro připomenutí obrázek 3.1), který je především založen na dvou typech různých průběhů infekce. Buď hostitel prodělá lehký, nebo těžší průběh infekce. Pravděpodobnost těžšího průběhu jsme označili  $k$ .



Obrázek 3.1: Schéma ilustrující model SEPIRAS.

#### 3.1.1 Předpoklady

Jelikož  $k$  je pravděpodobnost, tak volbu intervalu, ze kterého  $k$  může být, máme velice jednoduchou, tedy  $k \in [0, 1]$ . Pravděpodobnost těžšího průběhu nemoci způsobené rezidentem označme  $k_r$ , a mutantem  $k_m$ .

### 3.1.2 Singulární bod

Vytvořme funkci charakterizující schopnost invaze mutanta.

$$R_m(k_r, k_m) = \frac{R_{0m}(k_m)}{R_{0r}(k_r)}, \quad (3.1)$$

$$= \frac{\frac{k_m e}{(k_m e + (1 - k_m)h + a)} \frac{b}{(f + a)} + \frac{k_m e}{(k_m e + (1 - k_m)h + a)} \frac{f}{(f + a)} \frac{c}{(g + a)} + \frac{(1 - k_m)h}{(k_m e + (1 - k_m)h + a)} \frac{d}{(i + a)}}{\frac{k_r e}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)} \frac{b}{(f + a)} + \frac{k_r e}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)} \frac{f}{(f + a)} \frac{c}{(g + a)} + \frac{(1 - k_r)h}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)} \frac{d}{(i + a)}}. \quad (3.2)$$

Hledejme singulární bod. Nejprve napočítejme derivaci  $\frac{\partial}{\partial k_m} R_m$  na diagonále.

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_m}{\partial k_m}(k_r, k_r) &= \left( \frac{e}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)} \frac{b}{(f + a)} - \frac{k_r e}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)^2} \frac{b}{(f + a)} \right) (e - h) \\ &+ \frac{e}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)} \frac{f}{(f + a)} \frac{c}{(g + a)} - \frac{k_r e}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)^2} \frac{f}{(f + a)} \frac{c}{(g + a)} (e - h) \\ &+ \frac{-h}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)} \frac{d}{(i + a)} - \frac{(1 - k_r)h}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)^2} \frac{d}{(i + a)} (e - h) \Big). \quad (3.3) \\ &\cdot \frac{1}{\frac{k_r e}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)} \frac{b}{(f + a)} + \frac{k_r e}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)} \frac{f}{(f + a)} \frac{c}{(g + a)} + \frac{(1 - k_r)h}{(k_r e + (1 - k_r)h + a)} \frac{d}{(i + a)}}. \end{aligned}$$

Položme tuto derivaci rovnou nule:

$$\frac{\partial R_m}{\partial k_m}(k_r, k_r) = 0. \quad (3.4)$$

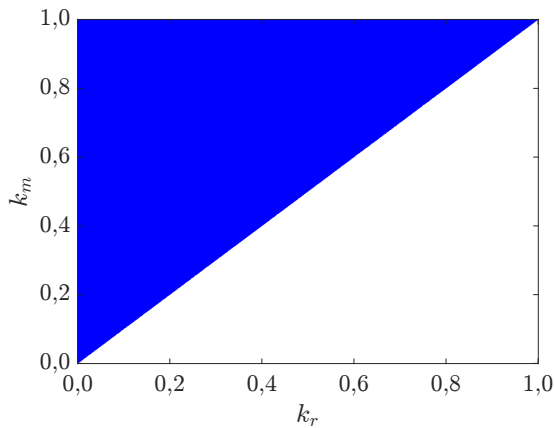
Po upravení obdržíme následující rovnici:

$$0 = \left( b(g + a) + fc \right) \left( (h + a)e(i + a) \right) - \left( a + e \right) \left( hd(f + a)(g + a) \right). \quad (3.5)$$

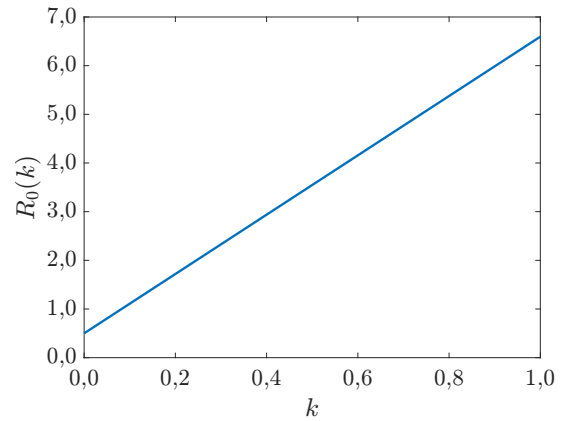
Odtud vidíme, že nelze najít takové  $k_r$ , aby  $\frac{\partial}{\partial k_m} R_m(k_r, k_r) = 0$ , tedy nemůžeme najít singulární bod.

### 3.1.3 Invazní diagramy

Absence singulárního bodu je patrná i z invazních diagramů.



(a) Invazní diagram pro  $k \in [0, 1]$ .

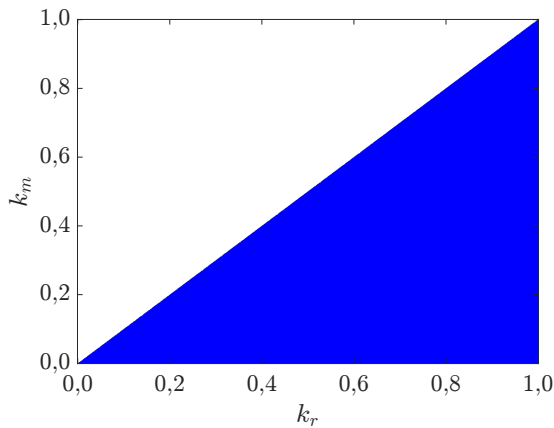


(b) Graf závislosti  $R_0$  na  $k$ .

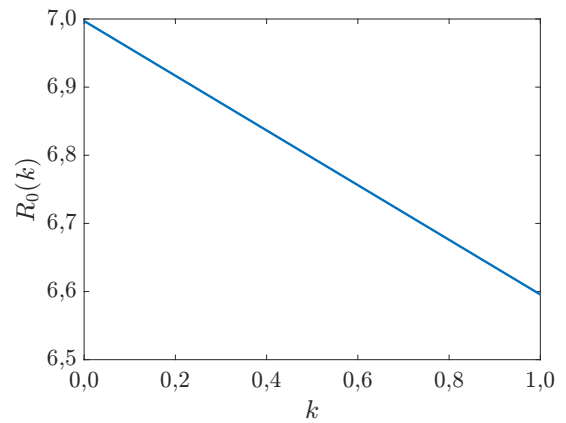
Obrázek 3.2: Vizualizace evoluce pravděpodobnosti těžšího průběhu nemoci v modelu SEPIRAS s volbou parametrů  $\frac{1}{a} = 76 \cdot 365$  dní,  $b = 0,2$  kontaktů za den,  $c = 0,4$  kontaktů za den,  $d = 0,05$  kontaktů za den,  $\frac{1}{e} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{f} = 5$  dní,  $\frac{1}{h} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{i} = 10$  dní,  $\frac{1}{g} = 14$  dní,  $\frac{1}{j} = 365$  dní a  $k \in [0, 1]$ .

Při této volbě parametrů se patogeny evolučně vyvíjejí tak, že hodnota jejich parametru  $k$  roste k 1.

Pokud změníme volbu parametrů tak, že uděláme asymptotickou cestu mnohem nakažlivější, tedy  $d = 0,7$  kontaktů za den (namísto  $d = 0,05$  kontaktů za den), získáme následující výsledek. Kdy evoluce bude preferovat patogeny s nižším  $k$ .



(a) Invazní diagram pro  $k \in [0, 1]$ .



(b) Graf závislosti  $R_0$  na  $k$ .

Obrázek 3.3: Vizualizace evoluce pravděpodobnosti těžšího průběhu nemoci v modelu SEPIRAS s volbou parametrů  $\frac{1}{a} = 76 \cdot 365$  dní,  $b = 0,2$  kontaktů za den,  $c = 0,4$  kontaktů za den,  $d = 0,7$  kontaktů za den,  $\frac{1}{e} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{f} = 5$  dní,  $\frac{1}{h} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{i} = 10$  dní,  $\frac{1}{g} = 14$  dní,  $\frac{1}{j} = 365$  dní a  $k \in [0, 1]$ .

Při této volbě ostatních parametrů bude evoluce směřovat ke  $k = 0$ .

Díky rovnici 3.5 můžeme zjistit prahovou hodnotu koeficientu nakažlivost  $d$ , kdy se mění z pohledu patogenu výhodnost lehké, či těžší infekce. Stačí její pravou stranu položit rovnou nule a následně vyjá-

dřít  $d$ :

$$d = \frac{(b(g+a) + fc)(h+a)e(i+a)}{(a+e)(f+a)(g+a)h} \approx 0,6598. \quad (3.6)$$

### 3.1.4 Interpretace výsledku

Z právě získaných výsledků můžeme usuzovat, že parametr je buď evolučně výhodný nebo nevýhodný, a proto je potřeba ho maximalizovat popř. minimalizovat. Z volby parametrů u diagramů je rozdíl v nakažlivosti v případě asymptotického průběhu. Tím jsme měnili výhodnost lehkého či těžšího průběhu vzhledem ke schopnosti šíření a tím vždy udělali jednu, nebo druhou cestu evolučně výhodnější. Na základě toho evoluce tíhla k hraničním hodnotám  $k = 1$ , nebo  $k = 0$ .

## 3.2 Evoluční vývoj doby strávené ve skupině E

Zkoumejme, jak se bude evolučně vyvíjet doba strávená v době E v modelu SEPIRAS.

### 3.2.1 Předpoklady

Předpokládejme, že průměrná doba  $x$  strávená ve skupině E (pokud nenastane přirozená smrt) nezávisí na tom, zda-li hostitel poté prodělá lehký nebo těžší průběh infekce, tedy  $x = \frac{1}{h} = \frac{1}{e}$ . Dále zvolme vhodný interval pro tuto dobu, třeba  $x \in [0, 30]$  dní. Zaved' me obvyklé značení zkoumaného parametru pro rezidenta  $x_r$  a pro mutanta  $x_m$ .

### 3.2.2 Singulární bod

Vytvořme funkci charakterizující schopnost invaze mutanta,

$$R_m(x_r, x_m) = \frac{R_{0m}(x_m)}{R_{0r}(x_r)} \quad (3.7)$$

$$= \frac{\frac{k \frac{1}{x_m}}{(k \frac{1}{x_m} + (1-k) \frac{1}{x_m} + a)} \frac{b}{(f+a)} + \frac{k \frac{1}{x_m}}{(k \frac{1}{x_m} + (1-k) \frac{1}{x_m} + a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a)} + \frac{(1-k)h \frac{1}{x_m}}{(k \frac{1}{x_m} + (1-k) \frac{1}{x_m} + a)} \frac{d}{(i+a)}}{\frac{k \frac{1}{x_r}}{(k \frac{1}{x_r} + (1-k) \frac{1}{x_r} + a)} \frac{b}{(f+a)} + \frac{k \frac{1}{x_r}}{(k \frac{1}{x_r} + (1-k) \frac{1}{x_r} + a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a)} + \frac{(1-k) \frac{1}{x_r}}{(k \frac{1}{x_r} + (1-k) \frac{1}{x_r} + a)} \frac{d}{(i+a)}}. \quad (3.8)$$

Napočítejme  $\frac{\partial}{\partial x_m} R_m$  na diagonále,

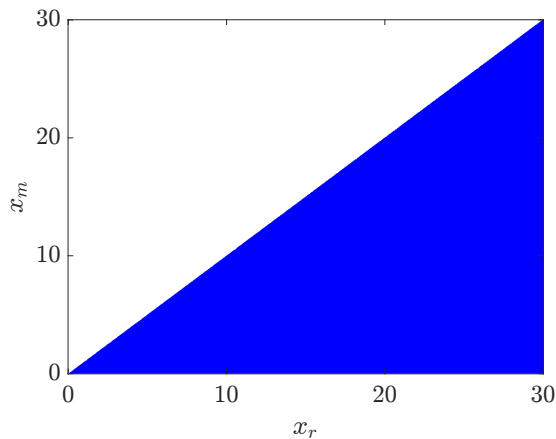
$$\frac{\partial}{\partial x_m} R_m(x_r, x_r) = \frac{-a}{(1 + ax_r)}. \quad (3.9)$$

Odtud můžeme ihned vidět, že díky kladnosti všech parametrů z biologické podstaty bude tato derivace vždy záporná, tedy evolučně je pro patogen výhodnější mít co nejmenší  $x$ .

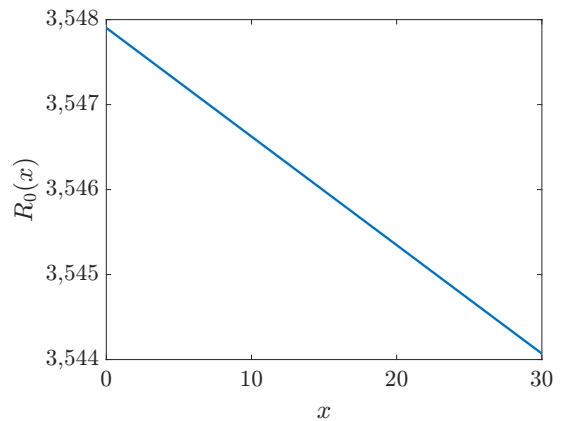
### 3.2.3 Invazní diagramy

Evoluční vývoj směrem k malým hodnotám je patrný i z invazního diagramu.





(a) Invazní diagram pro  $x \in [0, 30]$ .



(b) Graf závislosti  $R_0$  na  $x$ .

Obrázek 3.4: Vizualizace evoluce pravděpodobnosti těžkého průběhu v modelu SEPIRAS s volbou parametrů  $\frac{1}{a} = 76 \cdot 365$  dní,  $b = 0,2$  kontaktů za den,  $c = 0,4$  kontaktů za den,  $d = 0,05$  kontaktů za den,  $\frac{1}{e} = x$  dní,  $\frac{1}{f} = 5$  dní,  $\frac{1}{h} = x$  dní,  $\frac{1}{i} = 10$  dní,  $\frac{1}{g} = 14$  dní,  $\frac{1}{j} = 365$  dní,  $k = 0,5$  a  $x \in [0, 30]$ .

### 3.2.4 Interpretace výsledku

Dostali jsme očekávaný výsledek, protože hostitelé ve skupině E nejsou nakažliví, tudíž doba strávená v této skupině nijak pozitivně neovlivní počet nově nakažených hostitelů. Pokud však hostitel během svého pobytu v E zemře přirozenou smrtí, pak se nedostane do další fáze infekce, ve které by byl nakažlivý, tím pádem nepřispěje k šíření nákazy. Proto je pro patogen výhodné minimalizovat dobu strávenou v E. Vidíme také z obrázku 3.4b, že evoluční výhodnost na tomto parametru závisí málo, protože je ovlivněna parametry demografie hostitelské populace, které jsou obvykle malé.

## 3.3 Evoluční vývoj pravděpodobnosti těžkého průběhu na základě doby strávené ve skupině E

Nezajímavost obou předchozích výsledků nás motivuje implementovat do našeho modelu trade-off. Předpokládejme stále model SEPIRAS. Opět zavedme parametr  $x$ , který značí průměrnou dobu strávenou ve skupině E, v případě, že nenastane přirozená smrt hostitele. Dále uvažujme, že parametr  $k$  je nějakou funkcí nového parametru, tedy  $k = k(x)$ .

### 3.3.1 Předpoklady

Zvolme dostatečně velký interval pro hodnoty parametru,  $x \in [0, 30]$  dní.

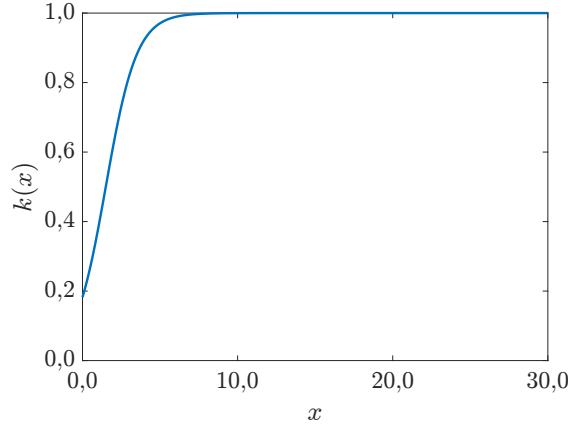
Jelikož modelujeme pravděpodobnost lehkého, či těžšího průběhu v závislosti na době strávené v E, nemá v modelu SEPIRAS smysl uvažovat různé parametry  $e$  a  $h$ , tedy  $e = h$ . Ze zavedení parametru  $x$  je zřejmé, že  $h = e = e(x) = \frac{1}{x}$ .

Uvažujme trade-off takový, že delší doba strávená ve skupině E znamená vyšší pravděpodobnost těžšího a nakažlivějšího průběhu. Biologicky bychom to mohli ospravedlnit následovně. Ve skupině E není hostitel infekční (např. kolem sebe nekašle), tedy nemá symptomy, tudíž jeho imunitní systém nezačal s infekcí bojovat. Patogen se v hostiteli zatím pouze skrývá a pomalu se množí tak, aby si ho nevšiml imunitní systém hostitele. Patogen se rozhodne projevit až po nějaké době  $x$ . Čím je tato doba delší,

tím je patogen více namnožen, tím více dá zabrat imunitnímu systému, tedy se zvýší pravděpodobnost těžšího průběhu.

V duchu této úvahy o množení (exponenciálním procesu) a namnožení se do určité saturace, použijme funkci trade-offu založenou na logistické funkci.

$$k = \frac{1}{1 + \exp(-x + 1,5)}. \quad (3.10)$$



Obrázek 3.5: Funkce trade-offu závislosti  $k$  na  $x$ .

Funkce byla zvolena tak, aby pro odpovídala dříve pevně voleným parametrům tak, aby pro  $\frac{1}{h} = \frac{1}{e} = 1,5$  dne byla pravděpodobnost  $k = 0,5$ . Obdobně, jako v předchozí podkapitole, označme  $x_r, e_r, h_r$  a  $k_r$  hodnoty příslušných parametrů u rezidenta a  $x_m, e_m, h_m$  a  $k_m$  u mutanta.

### 3.3.2 Singulární bod

Vytvořme funkci charakterizující schopnost invaze mutanta a hned ji pro zjednodušení upravme.

$$R_m(x_r, x_m) = \frac{\frac{1}{(1+ax_m)} \left( \frac{1}{1+\exp(-x_m+1,5)} \left( \frac{b}{(f+a)} + \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a)} - \frac{d}{(i+a)} \right) + \frac{d}{(i+a)} \right)}{\frac{1}{(1+ax_r)} \left( \frac{1}{1+\exp(-x_r+1,5)} \left( \frac{b}{(f+a)} + \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a)} - \frac{d}{(i+a)} \right) + \frac{d}{(i+a)} \right)}. \quad (3.11)$$

Napočítejme derivaci  $\frac{\partial}{\partial k_x} R_m$  na diagonále,

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r) &= \frac{-a}{(1+ax_r)^2} \left( \frac{1}{1+\exp(-x_r+1,5)} \left( \frac{b}{(f+a)} + \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a)} - \frac{d}{(i+a)} \right) + \frac{d}{(i+a)} \right) \\ &+ \frac{1}{(1+ax_r)} \left( \frac{\exp(-x_r+1,5)}{(1+\exp(-x_r+1,5))^2} \left( \frac{b}{(f+a)} + \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a)} - \frac{d}{(i+a)} \right) \right) \\ &\cdot \frac{1}{\frac{1}{(1+ax_r)} \left( \frac{1}{1+\exp(-x_r+1,5)} \left( \frac{b}{(f+a)} + \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a)} - \frac{d}{(i+a)} \right) + \frac{d}{(i+a)} \right)}. \end{aligned} \quad (3.12)$$

Hledejme singulární bod  $x_r$  položením této derivace nule,

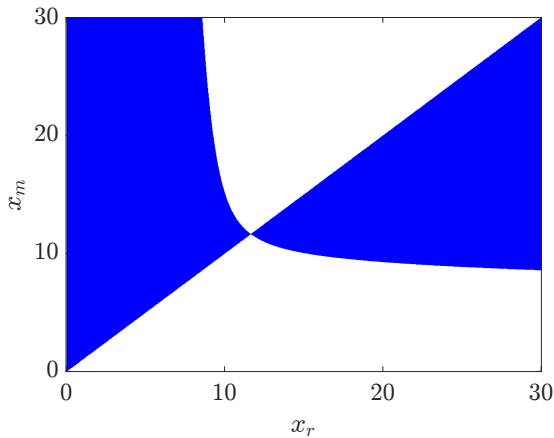
$$\frac{\partial R_m}{\partial x_m}(x_r, x_r) = 0. \quad (3.13)$$

Po úpravách získáváme následující rovnici:

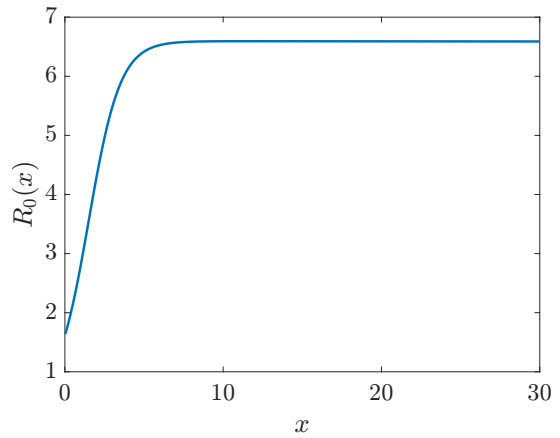
$$\frac{ad}{(i+a)} \frac{1}{\left(\frac{b}{(f+a)} + \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a)} - \frac{d}{(i+a)}\right)} = \frac{-a}{1 + \exp(-x_r + 1,5)} + (1 + ax_r) \frac{\exp(-x_r + 1,5)}{(1 + \exp(-x_r + 1,5))^2}. \quad (3.14)$$

Pro její složitý tvar ji vyřešíme numericky na námi zvoleném intervalu  $x_r \in [0, 30]$  s parametry stejnými jako v první kapitole (viz též obrázek 3.6). Dostáváme řešení  $x_r \approx 11,6522$  dne, tedy  $k_r \approx 0,99996$ .

### 3.3.3 Invazní diagramy



(a) Invazní diagram pro  $x \in [0, 30]$ .



(b) Graf závislosti  $R_0$  na  $x$ .

Obrázek 3.6: Vizualizace evoluce pravděpodobnosti těžšího průběhu závislé na době strávené v E v modelu SEPIRAS s volbou parametrů  $\frac{1}{a} = 76 \cdot 365$  dní,  $b = 0,2$  kontaktů za den,  $c = 0,4$  kontaktů za den,  $d = 0,05$  kontaktů za den,  $\frac{1}{e} = x$  dní,  $\frac{1}{f} = 5$  dní,  $\frac{1}{h} = x$  dní,  $\frac{1}{i} = 10$  dní,  $\frac{1}{g} = 14$  dní,  $\frac{1}{j} = 365$  dní,  $k = \frac{1}{1 + \exp(-x+1,5)}$  a  $x \in [0, 30]$ .

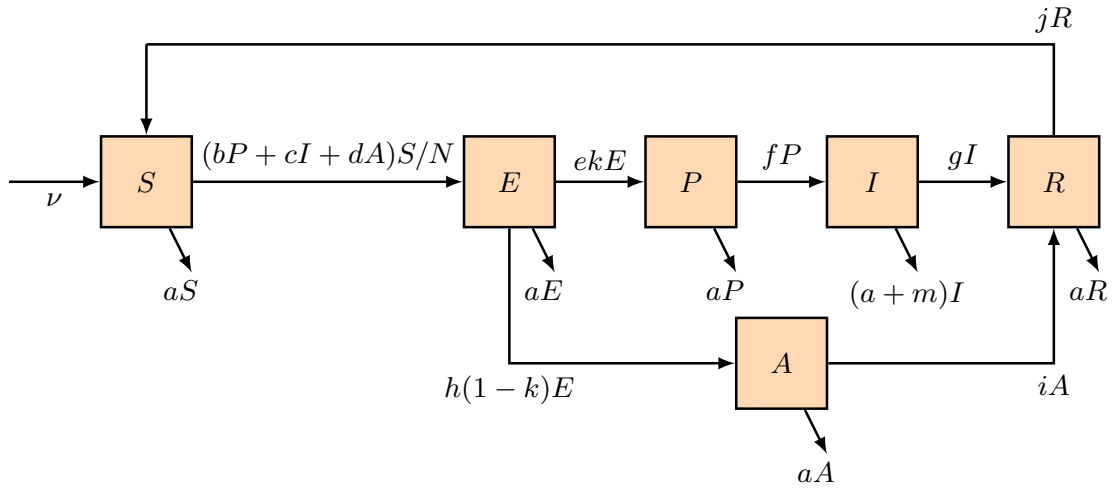
Z invazního diagramu je patrné, že za našich současných předpokladů jsme našli singulární bod, který odpovídá průměrné době strávené ve skupině E mezi jedenácti a dvanácti dny. Tento singulární bod je evolučně i konvergenčně stabilní.

### 3.3.4 Interpretace výsledku

Za předpokladu trade-offu charakterizovaného rovnicí 3.10 a parametrů z obrázku 3.6 bude evoluce postupem času tihnout k průměrné době strávené v E  $x \approx 11,7$  dní, přičemž pravděpodobnost těžšího průběhu bude velice vysoká  $k = 0,99996$ .

## 3.4 Evoluční vývoj mortality způsobené infekcí

Uvažujme model SEPIRAS se smrtelným patogenem (viz obrázek 3.7) a zkoumejme, jak se bude evolučně vyvíjet parametr mortality způsobené infekcí  $m$ .



Obrázek 3.7: Schéma ilustrující model SEPIRAS se smrtelným patogenem.

### 3.4.1 Předpoklady

Předpokládejme interval hodnot, kterých může parametr  $m$  nabývat,  $m \in [0, 10]$ . Interval volíme takto, protože chceme pokrýt i možnost, že téměř každý hostitel z I zemře na infekci, která by odpovídala  $m = 10$ , přičemž tato rychlost opouštění skupiny I by byla mnohem větší než rychlost uzdravování  $g = \frac{1}{14}$ .

Označme  $m_r$  mortalitu způsobenou rezidentem a  $m_m$  mutantem.

### 3.4.2 Singulární bod

Nejprve vytvořme funkci charakterizující schopnost invaze mutantů,

$$R_m(k_r, k_m) = \frac{R_{0m}(m_m)}{R_{0r}(m_r)} \quad (3.15)$$

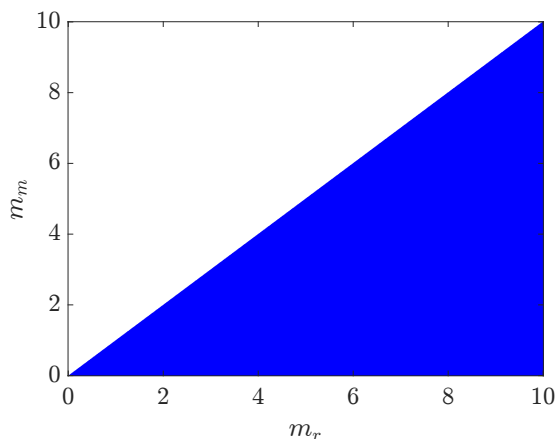
$$= \frac{\frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{b}{(f+a)} + \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a+m_m)} + \frac{(1-k)h}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{d}{(i+a)}}{\frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{b}{(f+a)} + \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a+m_r)} + \frac{(1-k)h}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{d}{(i+a)}}. \quad (3.16)$$

Dále hledíme singulární bod, kde derivace ve směru  $m_m$  na diagonále bude nulová, napočítáním této derivace.

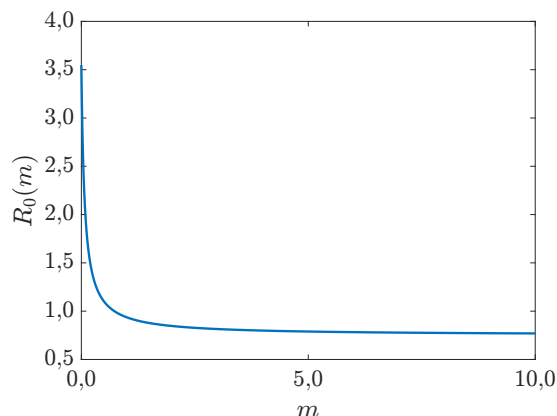
$$\frac{\partial R_m}{\partial m_m}(m_r, m_r) = \frac{-\frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a+m_r)^2}}{\frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{b}{(f+a)} + \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{c}{(g+a+m_r)} + \frac{(1-k)h}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{d}{(i+a)}}. \quad (3.17)$$

Odtud vidíme, že pro konečné hodnoty  $m_r$ , natož pro hodnoty z námi zvoleného intervalu, nulovosti nelze dosáhnout. Přičemž z kladnosti všech ostatních parametrů je vidět, že tato derivace bude vždy záporná, tudíž znak  $m$  se bude vyvíjet směrem k nižším hodnotám.

### 3.4.3 Invazní diagramy



(a) Invazní diagram pro  $m \in [0, 10]$ .



(b) Graf závislosti  $R_0$  na  $m$ .

Obrázek 3.8: Vizualizace evoluce mortality způsobené patogenem v modelu SEPIRAS se smrtelným patogenem s volbou parametrů  $\frac{1}{a} = 76 \cdot 365$  dní,  $b = 0,2$  kontaktů za den,  $c = 0,4$  kontaktů za den,  $d = 0,05$  kontaktů za den,  $\frac{1}{e} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{f} = 5$  dní,  $\frac{1}{h} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{i} = 10$  dní,  $\frac{1}{g} = 14$  dní,  $\frac{1}{j} = 365$  dní,  $k = 0,5$  a  $m \in [0, 10]$  dní.

### 3.4.4 Interpretace výsledku

Jak z analytického řešení, tak z invazního diagramu je patrné, že evoluce povede k  $m = 0$ . Tento výsledek je očekávaný, protože není v zájmu patogenu, aby vyčerpával své hostitele tak, aby jich ubývalo, tudíž má evoluční snahu svého hostitele nezabýjet. Tento scénář je ale nereálný, protože ve světě kolem sebe pozorujeme velké množství dlouhodobě přítomných smrtelných nemocí, které by podle právě obdrženého výsledku neměly existovat. Abychom dostali výsledek bližší skutečnosti, musíme do evolučního modelu implementovat nějaký trade-off zohledňující následující princip. Pokud patogen bude zdroje z hostitele málo vyčerpávat, sice dosáhne toho, že hostitel přežije a po nějaké době bude moci být znovu infikován, ale na druhou stranu nebude mít zdroje z hostitele pro sebe v takovém množství, aby se maximálně namnožil. Naopak v případě přílišného vyčerpání hostitele patogen se více namnoží a bude více nakažlivý, ale zase zvýší pravděpodobnost, že hostitel nepřežije.

## 3.5 Evoluční vývoj mortality způsobené patogenem v závislosti na koeficientu nakažlivosti

Na základě diskuse předešlého výsledku funkčně provažme parametry nakažlivosti  $b, c, d$  s mortalitou způsobenou infekcí  $m$ .

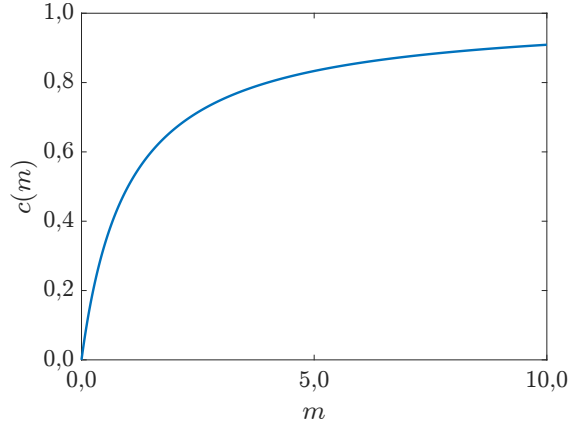
### 3.5.1 Předpoklady

Ponechme stejný interval pro parametr  $m \in [0, 10]$  dní.

Propojme parametry nakažlivosti různých skupin tak, aby jejich poměr odpovídal nám dříve zvoleným parametrům. Tedy  $b = b_0c = 0,5 \cdot c$  a  $d = d_0c = 0,125 \cdot c$ .

Nyní zvolme funkci trade-offu stejně jako ve třetím příkladu [4],

$$c(m) = \frac{m}{m+1}. \quad (3.18)$$



Obrázek 3.9: Funkce trade-offu - závislost  $c$  na  $m$ .

### 3.5.2 Singulární bod

Vytvořme funkci charakterizující schopnost invaze mutanta,

$$R_m(m_r, m_m) = \frac{\frac{m_m}{m_m+1} \cdot \left( \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{b_0}{(f+a)} + \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{1}{(g+a+m_m)} + \frac{(1-k)h}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{d_0}{(i+a)} \right)}{\frac{m_r}{m_r+1} \cdot \left( \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{b_0}{(f+a)} + \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{1}{(g+a+m_r)} + \frac{(1-k)h}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{d_0}{(i+a)} \right)}. \quad (3.19)$$

Dále pro nalezení singulárního bodu napočítejme derivaci  $\frac{\partial}{\partial m_m} R_m$  na diagonále,

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_m}{\partial m_m}(m_r, m_r) &= \frac{1}{(m_r+1)^2} \left( \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{b_0}{(f+a)} + \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{1}{(g+a+m_r)} + \right. \\ &+ \left. \frac{(1-k)h}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{d_0}{(i+a)} \right) - \frac{m_r}{m_r+1} \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{1}{(g+a+m_r)^2} \\ &\cdot \frac{1}{\frac{m_r}{m_r+1} \left( \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{b_0}{(f+a)} + \frac{ke}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{f}{(f+a)} \frac{1}{(g+a+m_r)} + \frac{(1-k)h}{(ke+(1-k)h+a)} \frac{d_0}{(i+a)} \right)}. \end{aligned} \quad (3.20)$$

Položme tuto derivaci rovnou nule a řešme pro  $m_r$ ,

$$0 = \frac{\partial R_m}{\partial m_m}(m_r, m_r). \quad (3.21)$$

Po úpravách, při kterých využijeme kladnosti parametrů, dojdeme ke kvadratické rovnici,

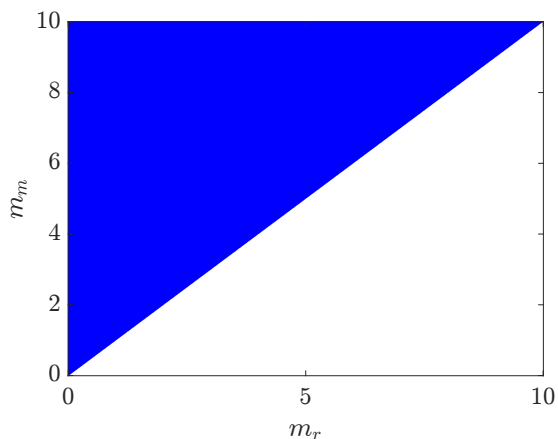
$$0 = (T - )m_r^2 + (2gT + 2aT)m_r + (g^2T + a^2T + 2agT + g + a), \quad (3.22)$$

kde jsme pro zkrácení označili  $T = \left( \frac{b_0}{f} + \frac{(f+a)}{f} \frac{(1-k)h}{ke} \frac{d_0}{(i+a)} \right)$ .

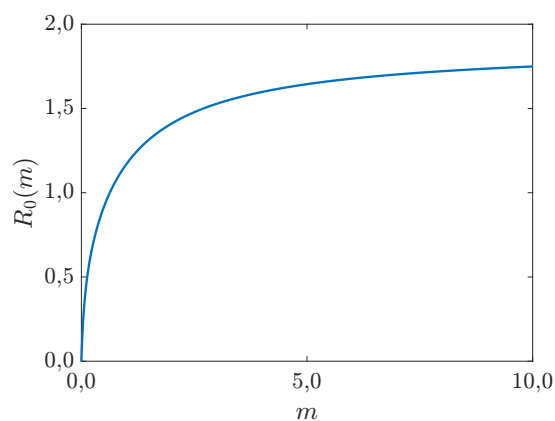
Pro naši volbu parametrů je však diskriminant záporný  $D \approx -0.7094$ , tudíž nemůžeme najít singulární bod.

### 3.5.3 Invazní diagramy

Absence singulárního bodu je patrná i z invazního diagramu.



(a) Invazní diagram pro  $m \in [0, 10]$ .



(b) Graf závislosti  $R_0$  na  $m$ .

Obrázek 3.10: Vizualizace evoluce mortality způsobené patogenem modelu SEPIRAS se smrtelným patogenem s volbou parametrů  $\frac{1}{a} = 76 \cdot 365$  dní,  $b = 0,5 \cdot c$ ,  $c = \frac{m}{m+1}$  kontaktů za den,  $d = 0,125 \cdot c$ ,  $\frac{1}{e} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{f} = 5$  dní,  $\frac{1}{h} = 1,5$  dne,  $\frac{1}{i} = 10$  dní,  $\frac{1}{g} = 14$  dní,  $\frac{1}{j} = 365$  dní,  $k = 0,5$  a  $m \in [0, 10]$ .

### 3.5.4 Interpretace výsledku

I přes zavedení trade-offu jsme nenalezli singulární bod, tudíž evoluce bude tíhnout k maximálním hodnotám  $m$ .

To, že jsme nenalezli singulární bod se stejnou funkcí jako v [4] je nejspíš způsobeno jiným endemickým modelem. Oproti modelu studovanému v [4] máme model s asymptotickou cestou, ve které patogen není smrtelný. Z toho můžeme usuzovat, že vyšší nakažlivost za cenu vyšší mortality v modelu SEPIRAS se smrtelným patogenem je stále evolučně výhodnější, protože asymptotická cesta zajistí dostatečné rozšíření patogenu.

# Závěr

Tato práce se zabývala základy matematického popisu evoluce patogenů.

Začali jsme představením několika matematických modelů popisujících chování patogenu v hostitelské populaci. Zaměřili jsme se především na dlouhodobý charakter těchto modelů. Pokročilejší modely ukázaly, že po nějaké době se množství patogenu v hostitelské populaci ustálí a poté ve zhruba konstantní míře cirkuluje v hostitelské populaci.

Druhá kapitola se zabývala modelováním evoluce. Představili jsme si zde adaptivní dynamiku v řeči evoluce patogenů. Za našeho zjednodušujícího předpokladu, že vlastnosti zkoumaného patogenu nezávisí na čase nebo stavu hostitelské populace, adaptivní dynamika přešla v maximalizaci základního reprodukčního čísla  $R_0$ .

Ve třetí kapitole jsme poznatky z obou předchozích kapitol spojili a studovali jsme evoluční vývoj našich modelů popisujících chování patogenu v hostitelské populaci. Dospěli jsme k závěru, že pro netriviální výsledky je nutné uvažovat různé vztahy mezi jednotlivými vlastnostmi patogenu. Jinak parametry dosahují prahových hodnot, které jsou biologicky možné.

Co se týče evoluční výhodnosti způsobování lehčího či těžšího průběhu nemoci, tak jsme viděli, že bez předpokladu trade-offu záleží na ostatních vlastnostech patogenu. Na základě jejich volby evoluce pak tíhla k variantám patogenu, které způsobovaly buď čistě lehčí, či těžší průběh. Při uvažování určitého trade-offu jsme dospěli k nehraniční hodnotě, avšak i ta byla velice blízko jedné, tedy skoro každý průběh by byl těžší. Z výpočtu bylo patrné, že výsledek závisí na zvolené funkci trade-offu. Proto se zde nabízí zpětná analýza, kdy budeme pozorovat nějakou nemoc v populaci, přičemž stanovíme poměr lehčích a těžších průběhů. Na základě tohoto výsledku poté přijdeme s nějakou funkcí trade-offu, která by odpovídala pozorované situaci.

Představená adaptivní dynamika jako matematický model evoluce je založena na určitých předpokladech. Tyto předpoklady nejsou však v každé situaci splněny. V takových případech je nutné použít alternativní matematické přístupy. Například evoluční teorii her, populační či kvantitativní genetiku nebo simulační přístup.



# Literatura

- [1] Nicolas Bacaër. *A short history of mathematical population dynamics*, volume 618. Springer, 2011.
- [2] Ottar N Bjørnstad, Katriona Shea, Martin Krzywinski, and Naomi Altman. The seirs model for infectious disease dynamics. *Nature methods*, 17(6):557–559, 2020.
- [3] Barbara Boldin and Odo Diekmann. An extension of the classification of evolutionarily singular strategies in adaptive dynamics. *Journal of mathematical biology*, 69:905–940, 2014.
- [4] Ulf Dieckmann. Adaptive dynamics of pathogen-host interactions. 2002.
- [5] Stefan AH Geritz, E Kisdi, Géza Mesze´ NA, and Johan AJ Metz. Evolutionarily singular strategies and the adaptive growth and branching of the evolutionary tree. *Evolutionary ecology*, 12:35–57, 1998.
- [6] Matt J Keeling and Pejman Rohani. Introduction to simple epidemic models. *Modeling infectious diseases in humans and animals*, pages 15–53, 2008.