

Příklady dynamických modelů: Populační modely

PA052 Lekce 5

lekce přidána v reakci na reálnou pandemickou situaci ve světě

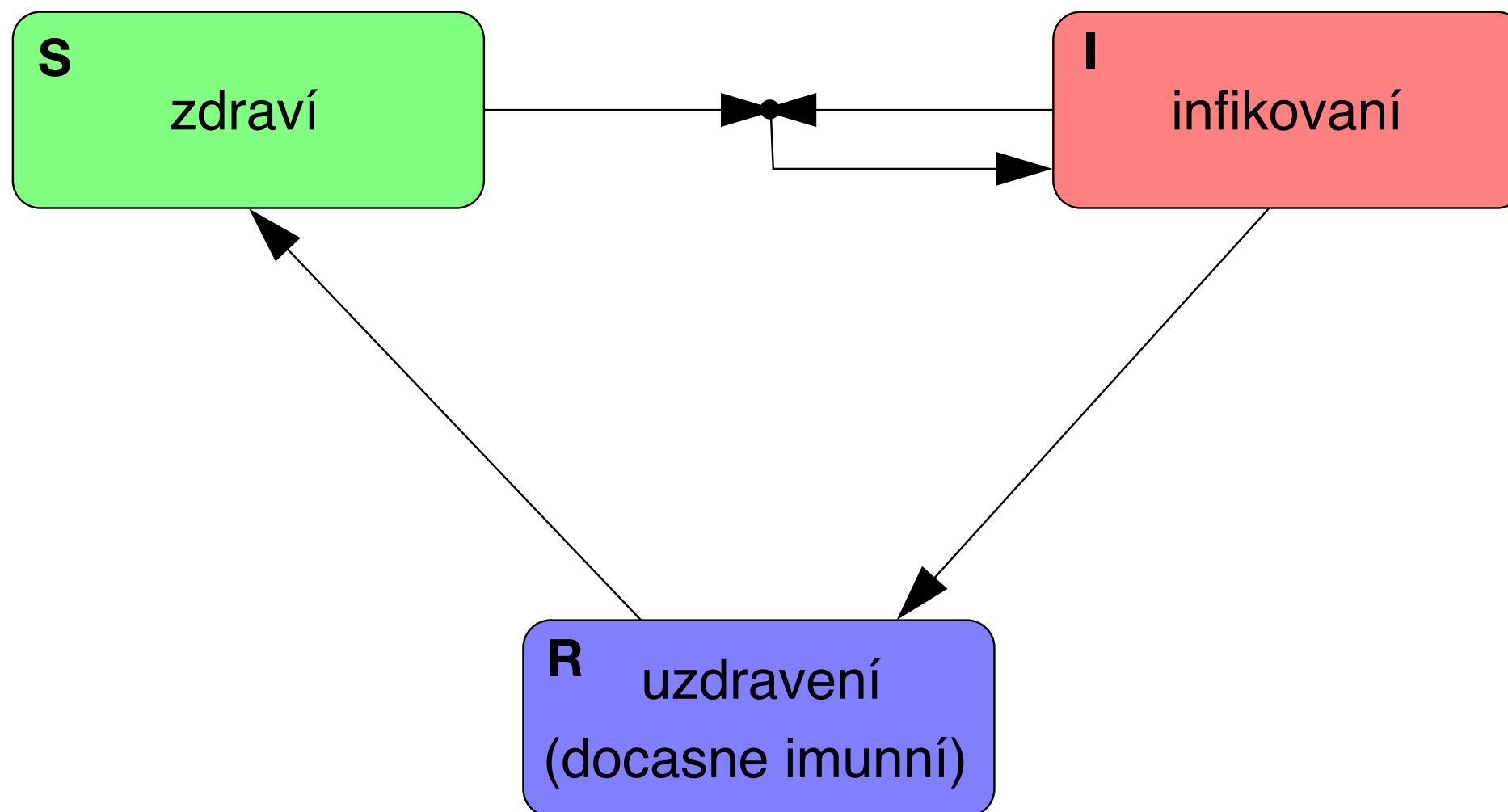
System šíření nákazy v populaci

- Interakční síť mezi třídami zdravých, nakažených a uzdravených jedinců v populaci
- Příklad nelineárního (makro)biologického systému se zpětnou vazbou
- Emergentní dynamické vlastnosti
 - např. oscilační chování (více vln nákaz za sebou)
- Aplikace mechanismů teorie dynamických systémů používaných ve výpočetní systémové biologii

Dynamické modely v epidemiologii

- Historicky rozvíjeno v oblasti matematické biologie
- Výchozí myšlenky — R. Ross, Kermack, McKendrick [1927]
- Princip spojitých dynamických modelů (tzv. kompartmentových modelů) používaných v systémové biologii (viz Lekce 4)

Model SIRS

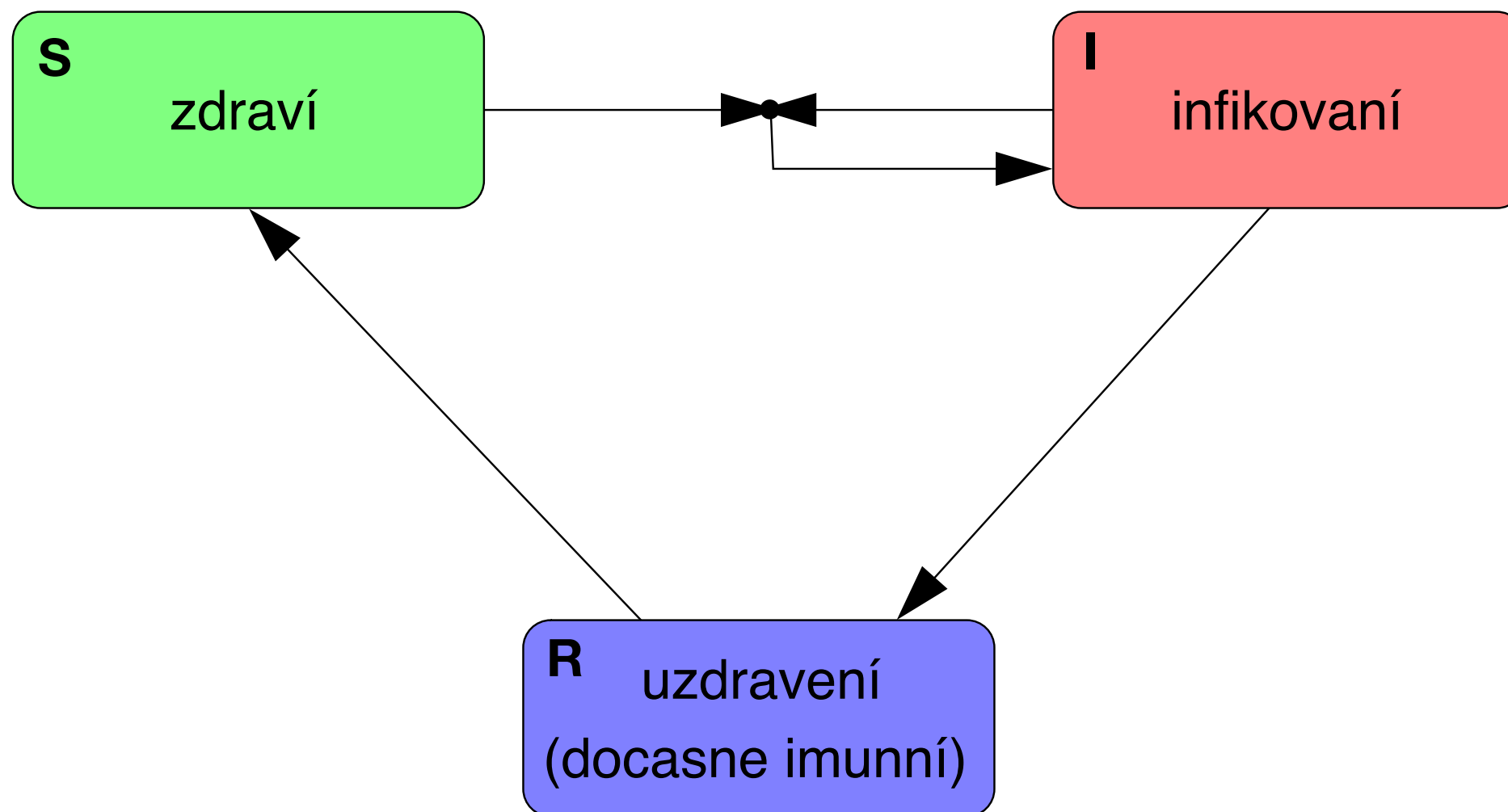


Tři kategorie populace jako interagující entity:

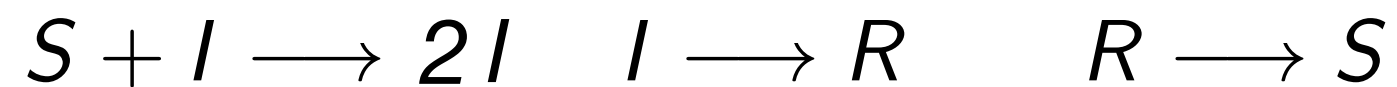
S: susceptible (zdraví), **I:** infected (infikovaní), **R:** recovered (uzdravení)

*Uniformně rozmístění (“dobře promíchání”) v **kompartimentu** dané oblasti, země, státu...*

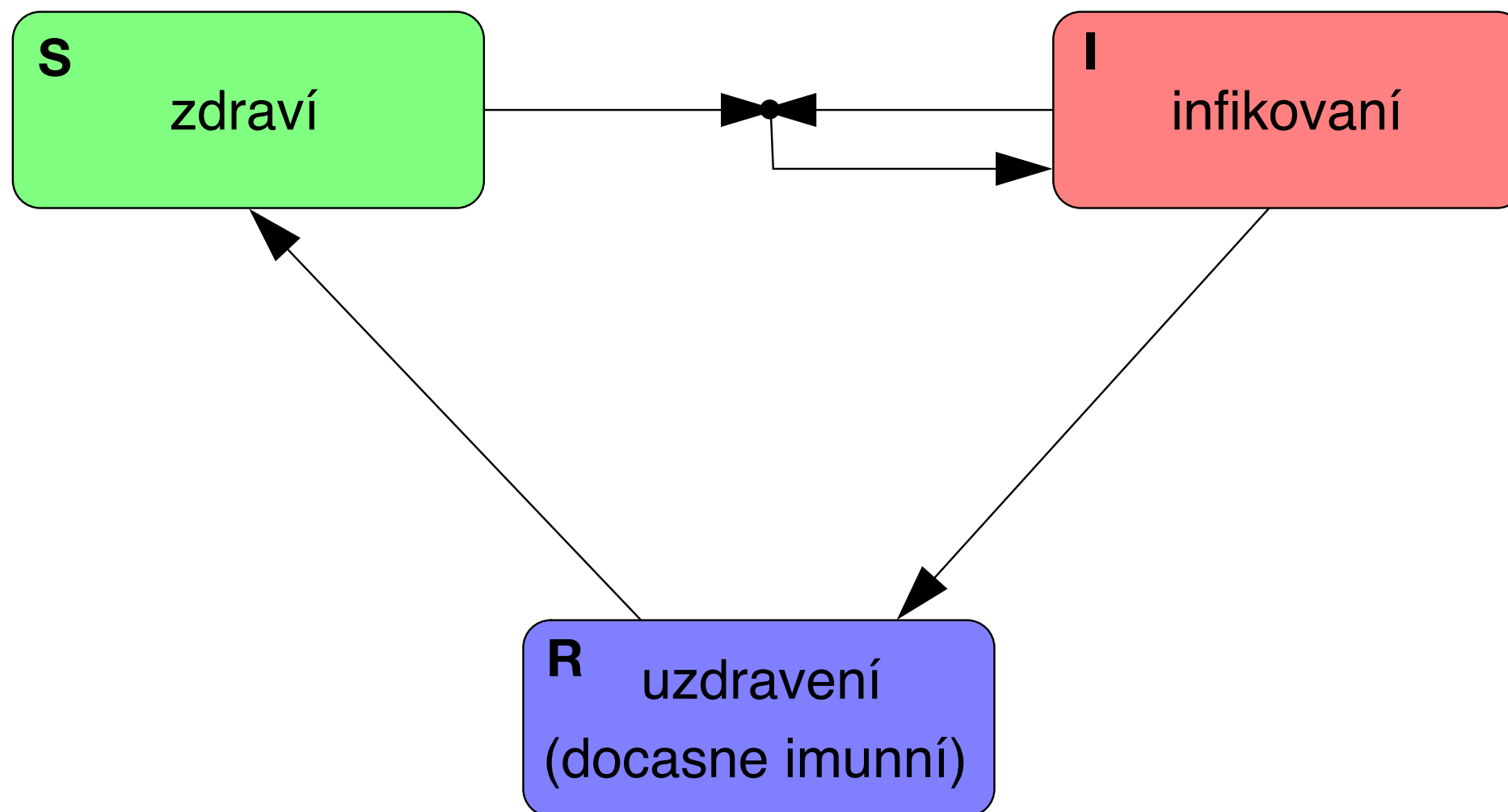
Model SIRS



Základní interakce:



Model SIRS

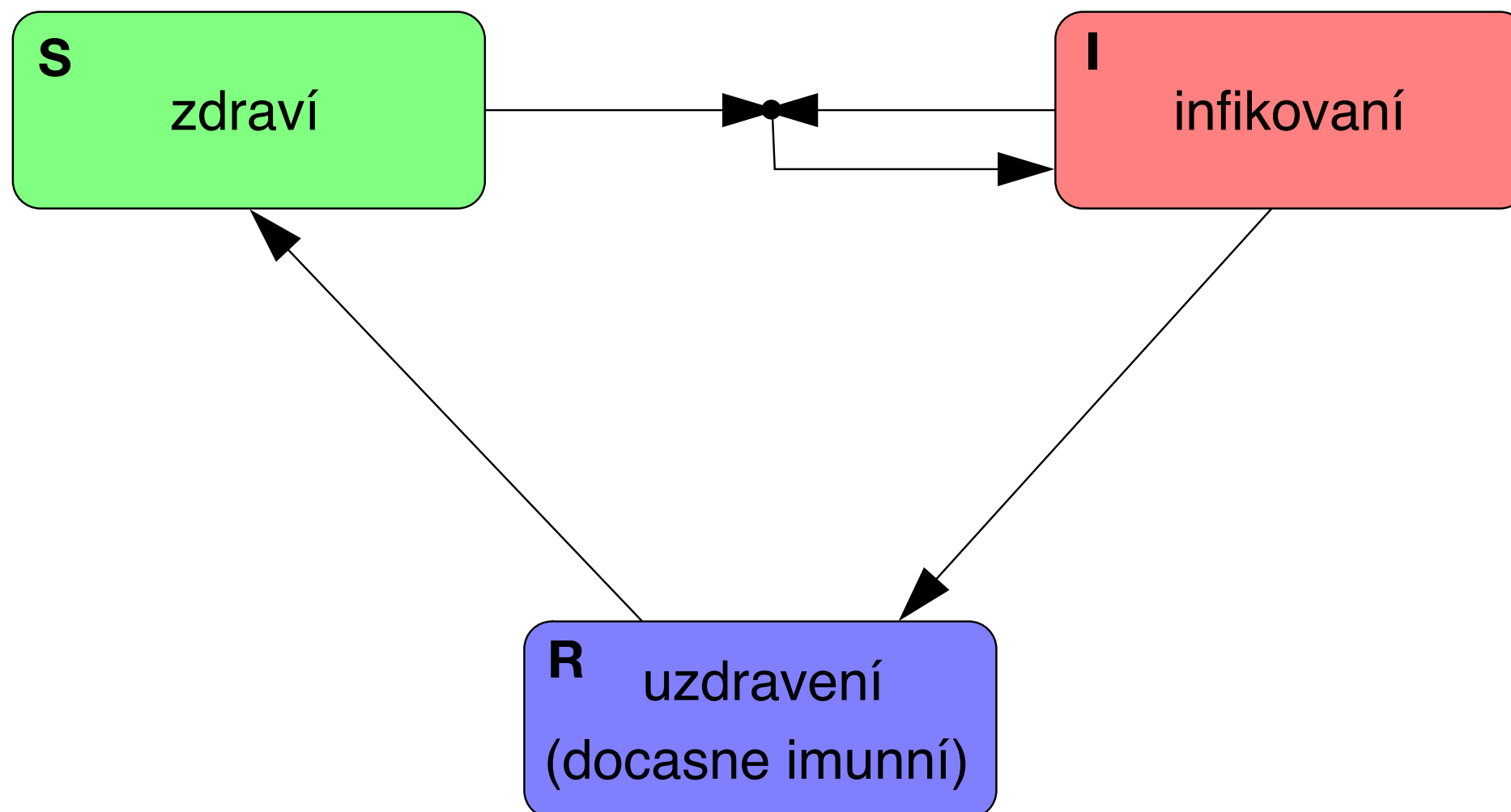


Tři závislé proměnné modelu:

S(t): susceptible (zdraví), **I(t)**: infected (infikovaní), **R(t)**: recovered (uzdravení)

*Význam odpovídajících proměnných je absolutní počet v daném **kompartmentu**.*

Model SIRS

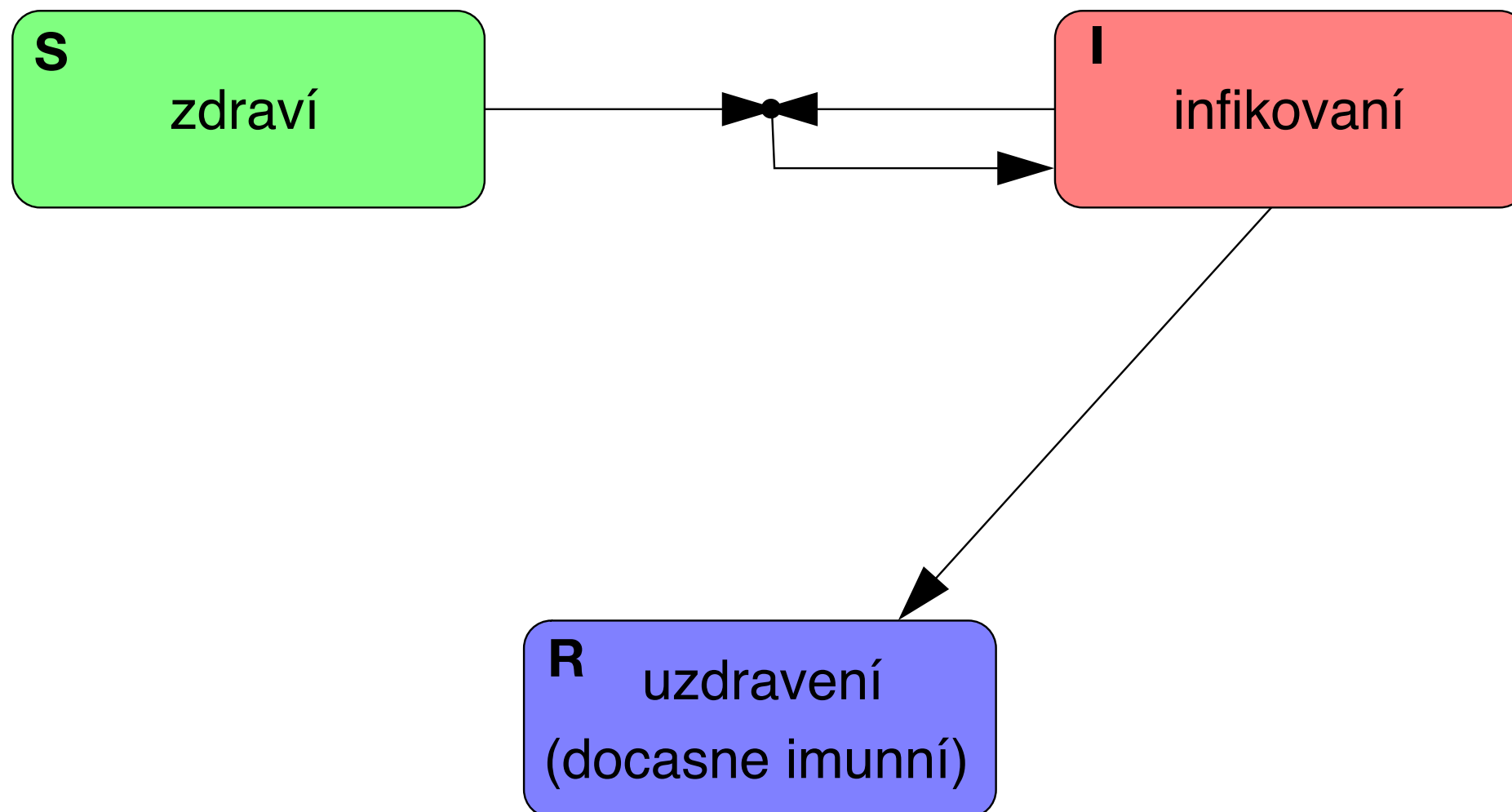


Konstantní velikost celkové populace:

$$S(t) + I(t) + R(t) = N, \quad N \dots \text{velikost populace}$$

v libovolném čase t je celková populace rovna N

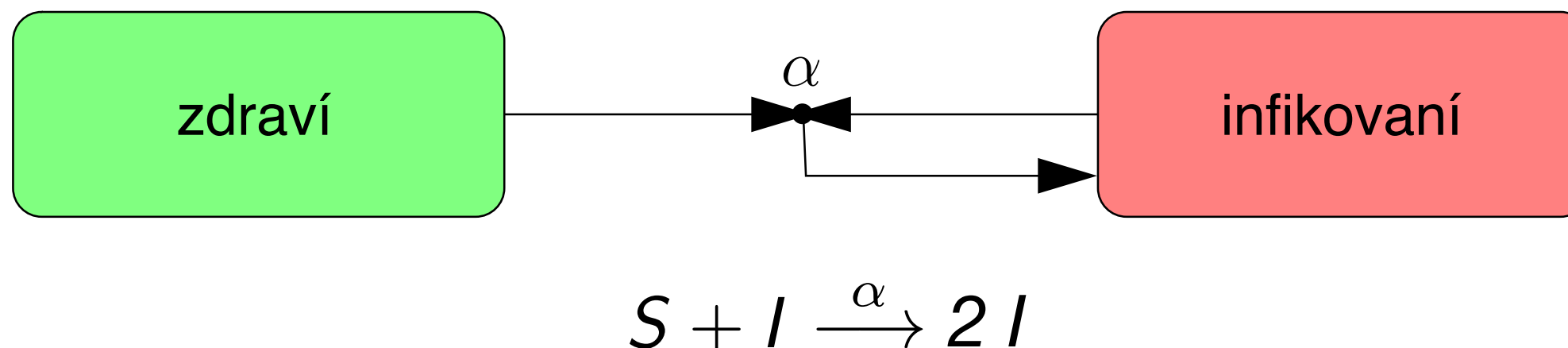
Model SIR



Zjednodušená varianta:

zisk permanentní imunity po vyléčení

Model SIR



Pravidlo dynamiky (deterministický model)

- Kolik nových nákaz za den?

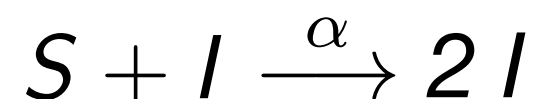
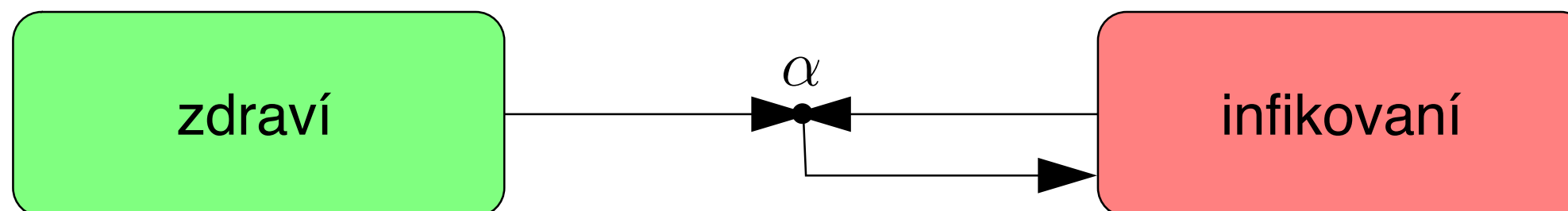
$$I(t + 1) = I(t) + f(S(t), I(t))$$

- v rámci populace přímá úměra vůči **S(t)** a **I(t)**

$$f(S(t), I(t)) = \alpha \times S(t) \times I(t)$$

α ... pravděpodobnost přenosu nákazy v populaci za den
(nákaza kontaktem, kontakt je binární operace, např. handshake)

Model SIR



Pravidlo dynamiky (deterministický model)

- Kolik nových nákaz za den?

$$I(t + 1) = I(t) + f(S(t), I(t))$$

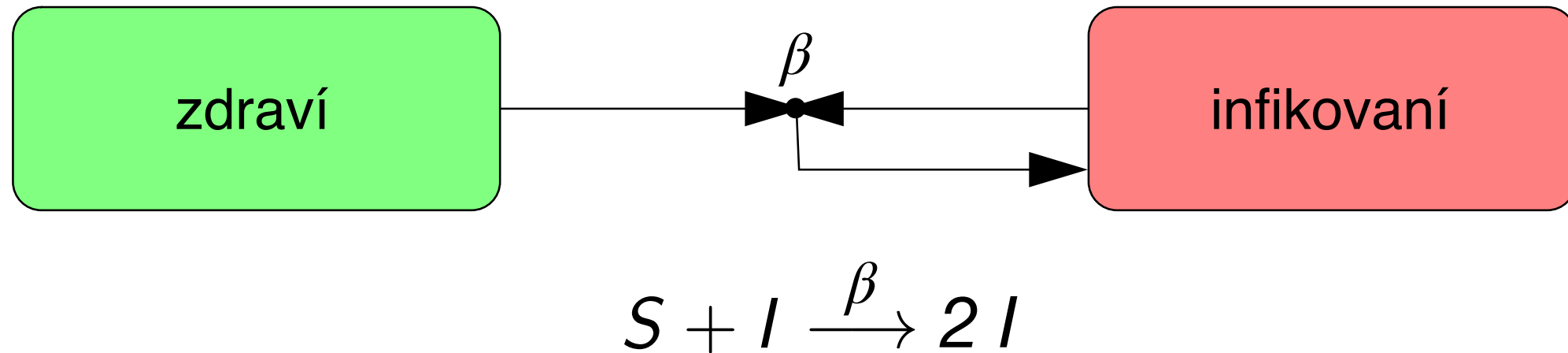
- v rámci populace přímá úměra vůči **S(t)** a **I(t)**

$$f(S(t), I(t)) = \alpha \times S(t) \times I(t)$$

α ... pravděpodobnost přenosu nákazy v populaci za den, $\alpha = \frac{\beta}{N}$

β ... očekávaný počet "šířících" kontaktů 1 člověka za 1 den

Model SIR



Pravidlo dynamiky (deterministický model)

- v rámci populace přímá úměra vůči **S(t)** a **I(t)**

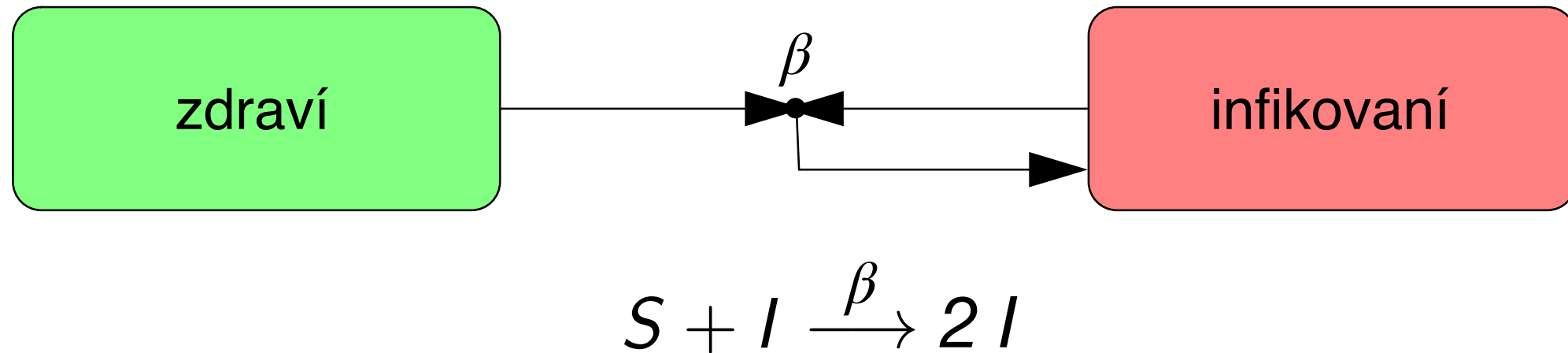
$$f(S(t), I(t)) = \frac{\beta}{N} \times S(t) \times I(t)$$

β ... očekávaný počet "přenosných" kontaktů 1 člověka za 1 den

$\frac{1}{\beta}$... průměrná doba mezi šířícími kontakty

(při nichž infikovaný jedinec nakazí dalšího jedince)

Model SIR

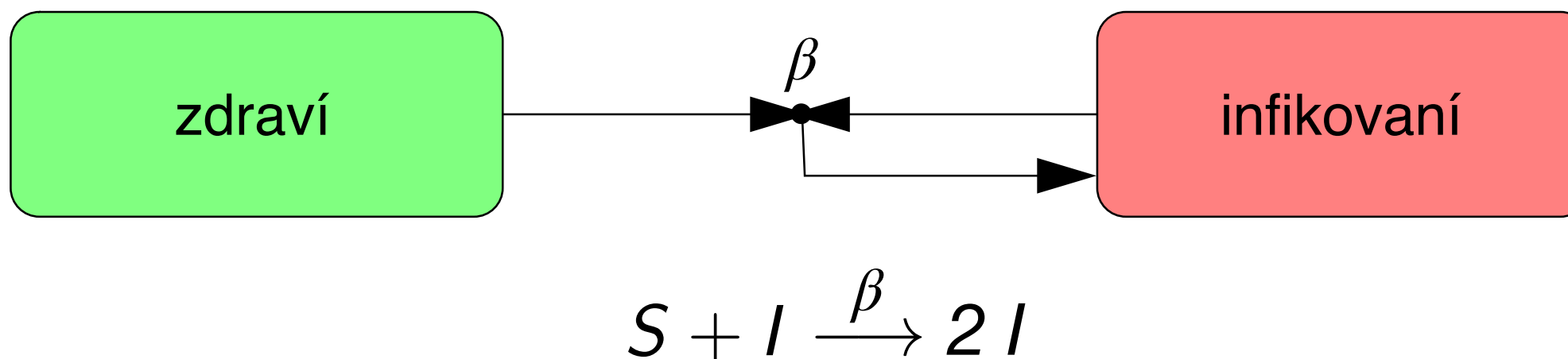


Pravidlo dynamiky (deterministický model ve spojitém čase)

- dynamika popsána diferenciálně ve spojitém čase:

$$\frac{dS}{dt} = -f(S(t), I(t)) \quad \frac{dI}{dt} = f(S(t), I(t))$$

Model SIR

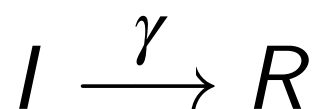
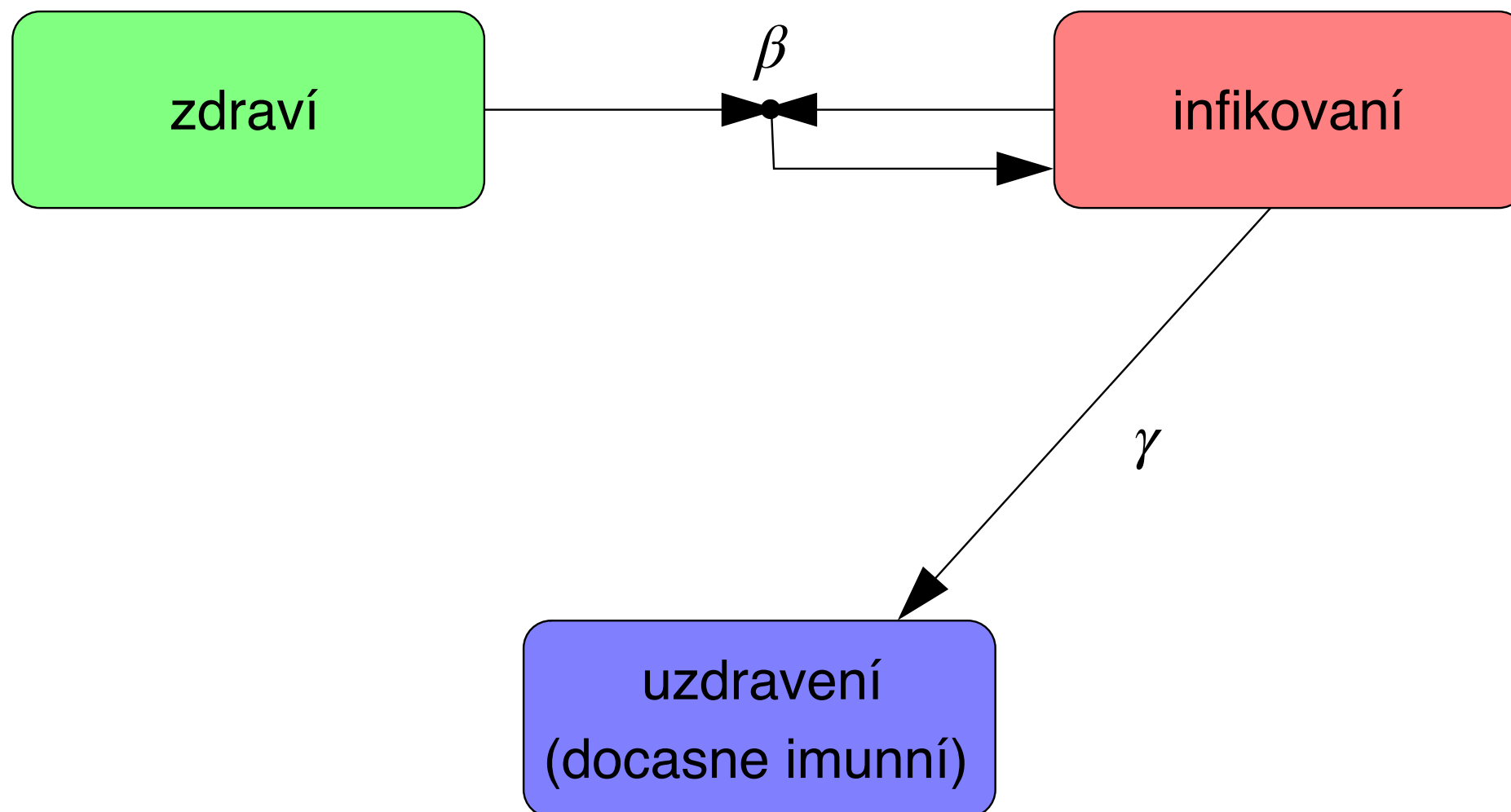


Pravidlo dynamiky (deterministický model ve spojitém čase)

- dynamika popsána diferenciálně ve spojitém čase:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta}{N} \times S(t) \times I(t) \qquad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N} \times S(t) \times I(t)$$

Model SIR



$$\frac{dI}{dt} = -\gamma \times I(t)$$

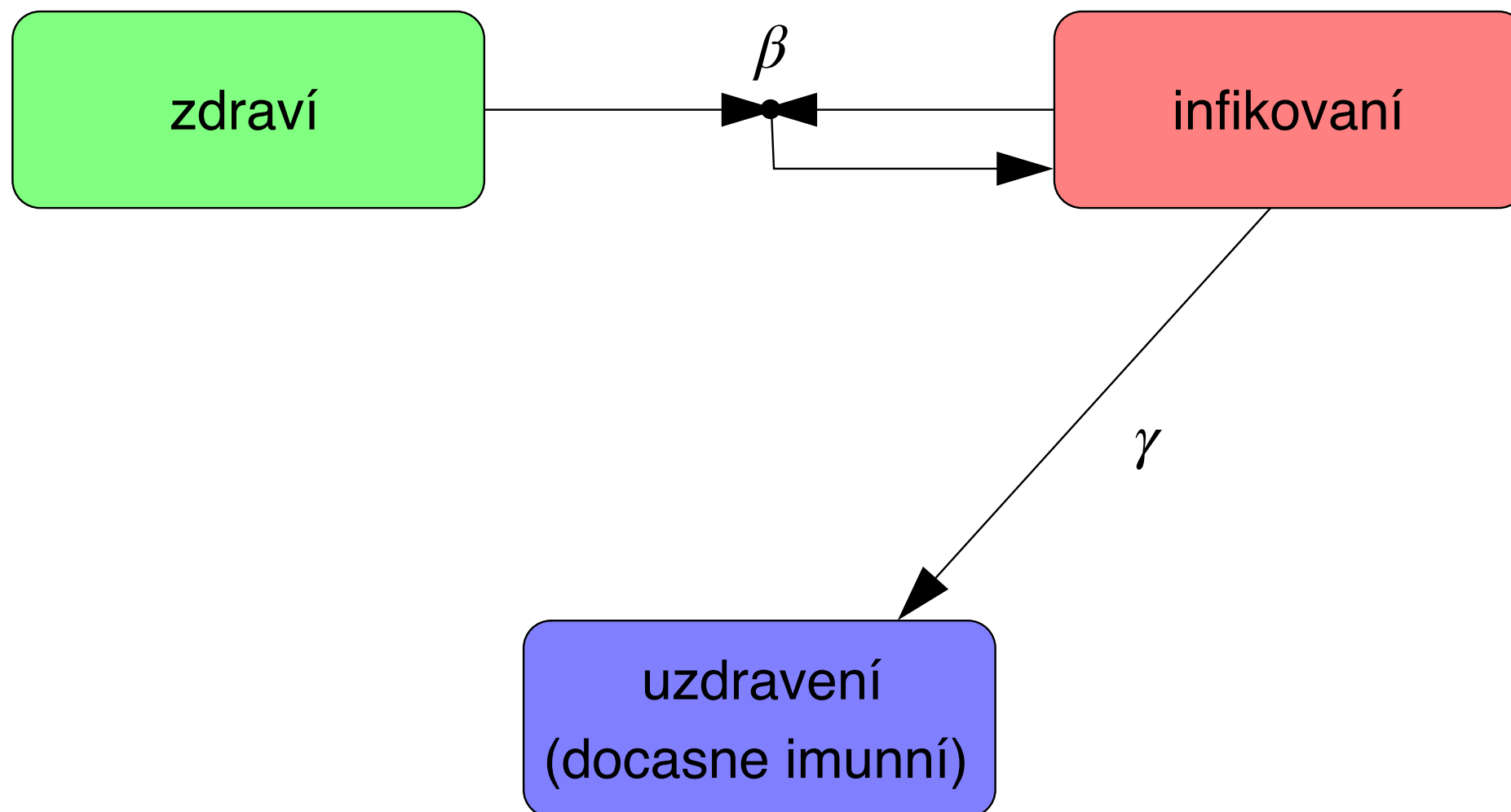
$$\frac{dR}{dt} = \gamma \times I(t)$$

γ ... očekávaná frekvence uzdravení

$$T_{inf} = \frac{1}{\gamma} \dots \text{průměrná doba vyléčení}$$

(od nákazy po ukončení infekčnosti)

Model SIR – shrnutí



$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta}{N} \times S(t) \times I(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N} \times S(t) \times I(t) - \gamma \times I(t)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma \times I(t)$$

Základní reprodukční číslo

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma} = \beta \times T_{inf}$$

kolik průměrně osob nakazí jeden infikovaný
(četnost kontaktu po dobu trvání infekčnosti)

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{R_0}{T_{inf} \times N} \times S(t) \times I(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{R_0}{T_{inf} \times N} \times S(t) \times I(t) - \frac{1}{T_{inf}} \times I(t) \qquad \frac{dR}{dt} = \frac{1}{T_{inf}} \times I(t)$$

Základní reprodukční číslo

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N} \times S(t) \times I(t) - \gamma \times I(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = I(t) \times \left(\frac{\beta}{N} \times S(t) - \gamma \right)$$

$$\frac{dI}{dt} = I(t) \times \left(\frac{R_0 \times \gamma}{N} \times S(t) - \gamma \right)$$

$$\frac{dI}{dt} = I(t) \times \gamma \times \left(\frac{R_0}{N} \times S(t) - 1 \right)$$

$$\frac{dI}{dt} < 0 \implies \frac{R_0}{N} \times S(t) - 1 < 0 \implies S(t) < \frac{N}{R_0}$$

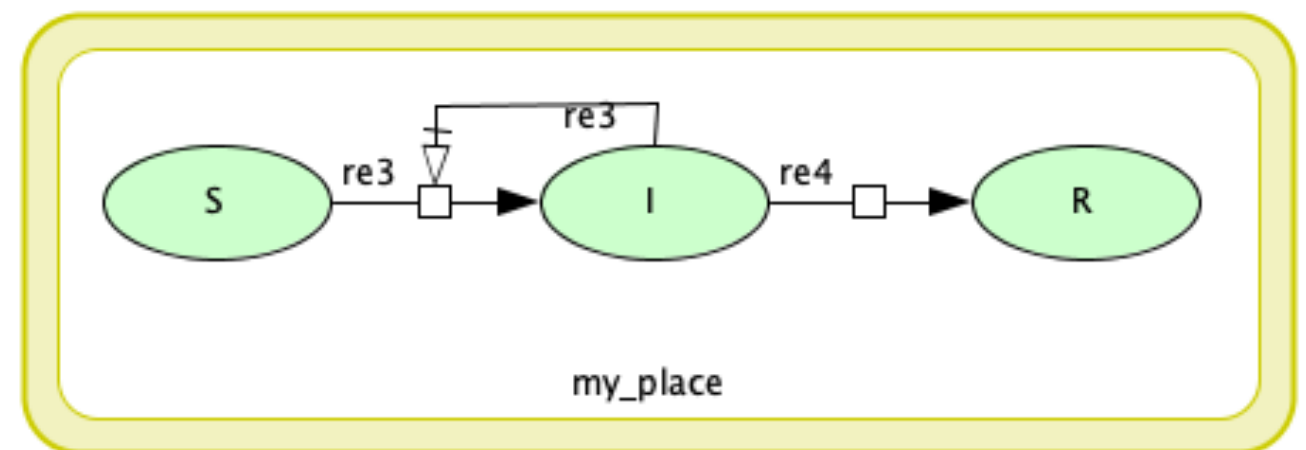
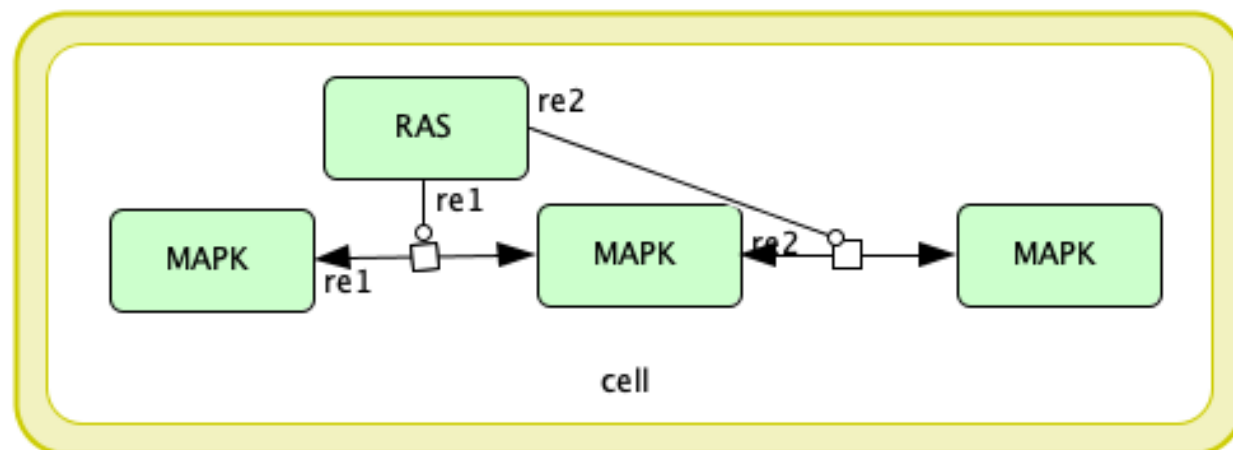
efekt tzv. stádní imunity (herd immunity)

Populační model vs. model buňky

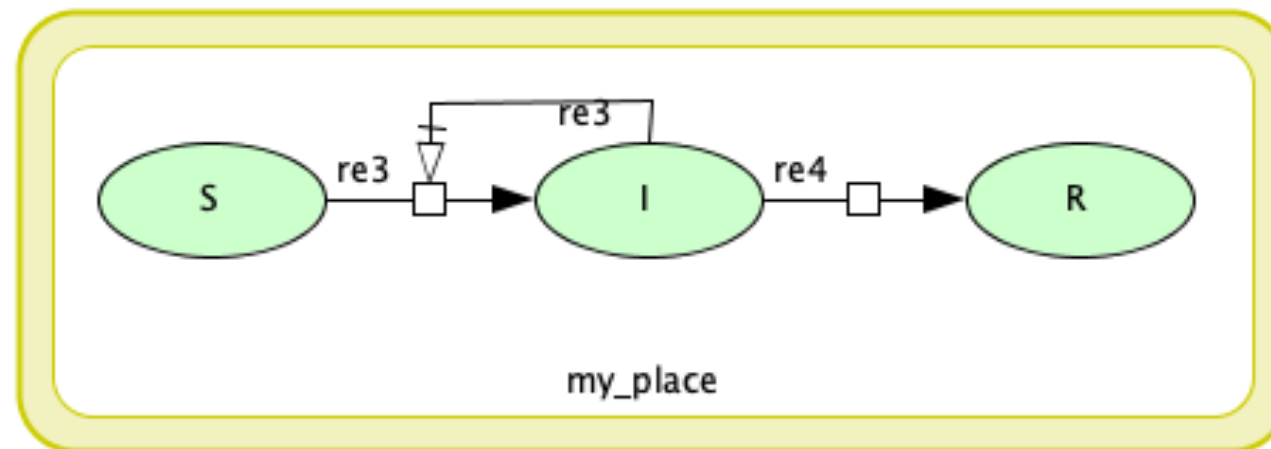
- Jedinci populace i molekuly dané substance uvažovány v kompartmentu
 - území/region vs. buňka
- Populace representována veličinou počtu jedinců
 - reálné hodnoty jsou umělou aproximací (průměrné hodnoty)
- Substance representována koncentrací v molarech (množství molekul v objemu)
 - reálné hodnoty vystihují “intenzitu” roztoku (situace v průměrné buňce)
- Dobrá promíchanost (v obou případech)
 - neustálý volný pohyb (každý objekt má stejnou šanci potkat libovolný jiný objekt)
- Interakce formou reaktivních událostí (v obou případech)
 - pravidla dynamiky řízená zákonem o aktivním působení hmoty (populace jako “materiál”)

Populační model vs. model buňky

- srovnejte např. s dynamikou jedné kaskády kináz v MAPK signální dráze
 - jednotlivé stavy kinázy (jednotlivé stavy populace)
 - k přenosu signálu je nutné mít aktivní protein Ras (přítomnost infikovaného jedince v populaci)
 - každá dílčí změna kinázy je reversibilní (v SIRS je reversibilita jen cyklická – ztráta imunity)

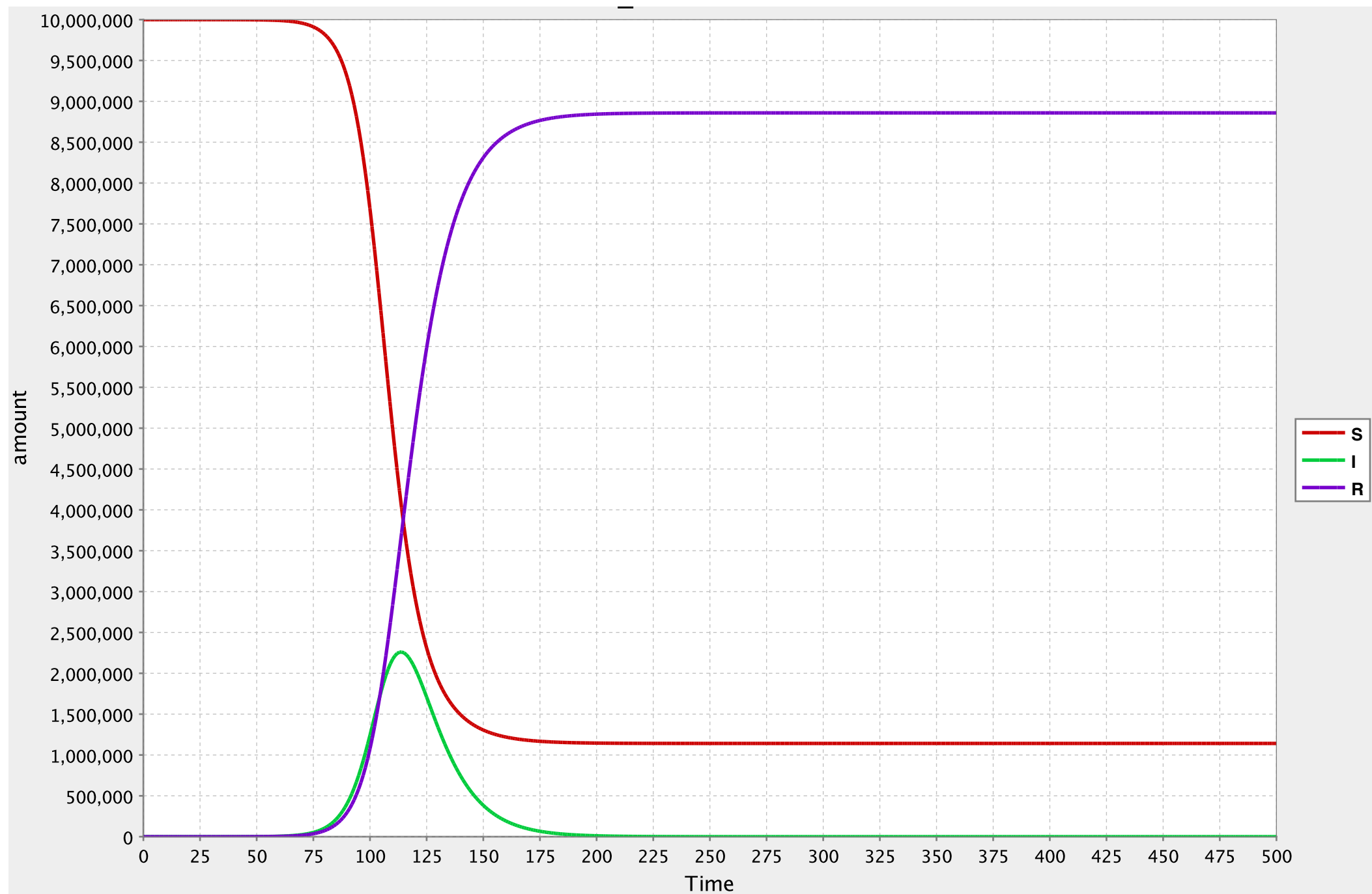


Implementace SIR v CellDesigner



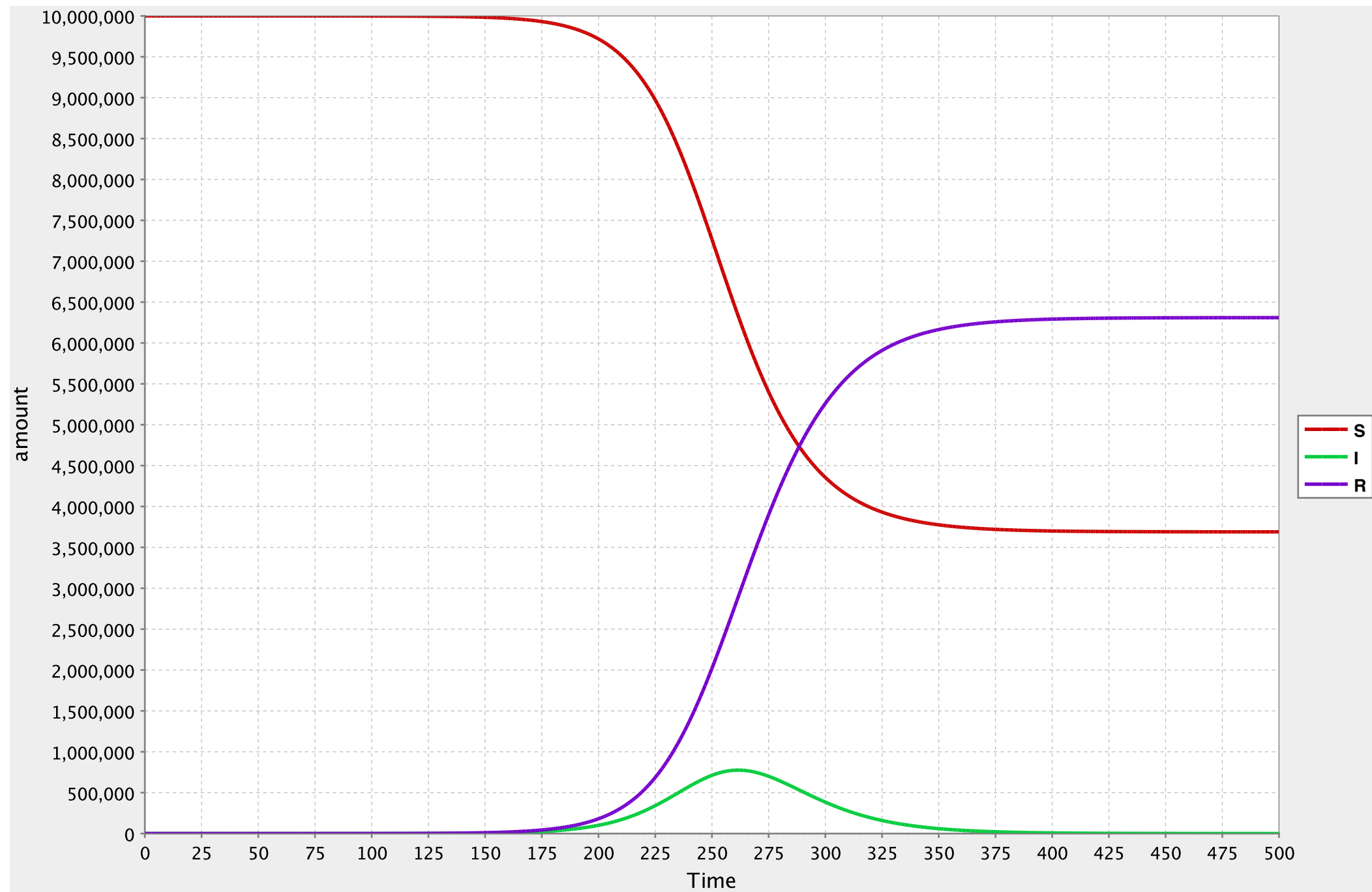
- <http://celldesigner.org>
- každá SBGN entity pool (zde typ “simple molecule”) odpovídá dobře promíchané substanci v daném kompartmentu
- reakce $S + I \rightarrow 2I$ representována jako modifikovaná (pozitivně regulovaná) reakce 1. řádu: $S \rightarrow I; I$
 - k provedení je třeba “substrátu” i “enzymu” v poměru 1:1
 - produktem je nová molekula “enzymu”

Simulace SIR modelu v CellDesigner



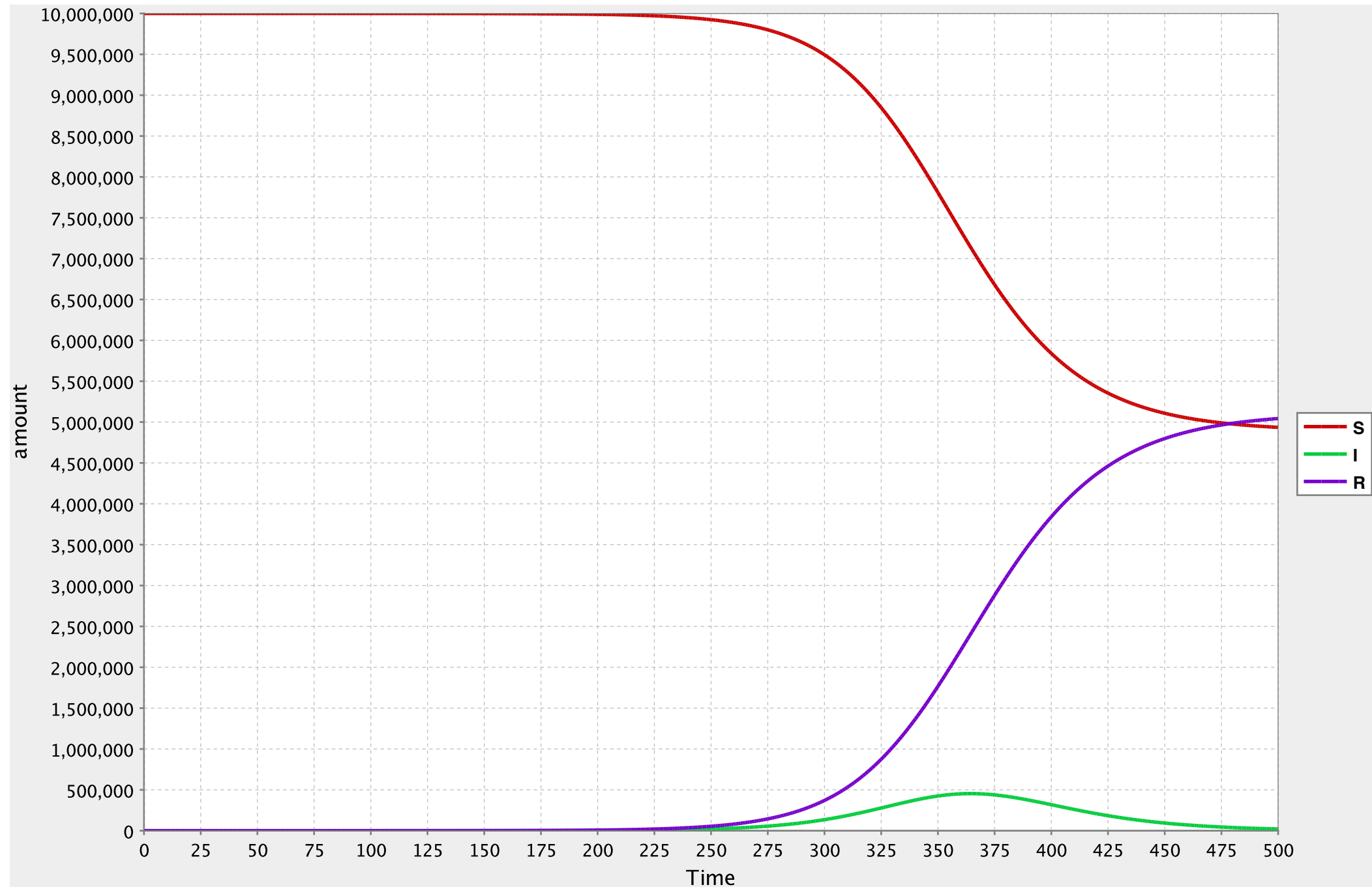
$$T_{inf} = 10 \text{ dní}, R_0 = 2.4$$

Simulace SIR modelu v CellDesigner



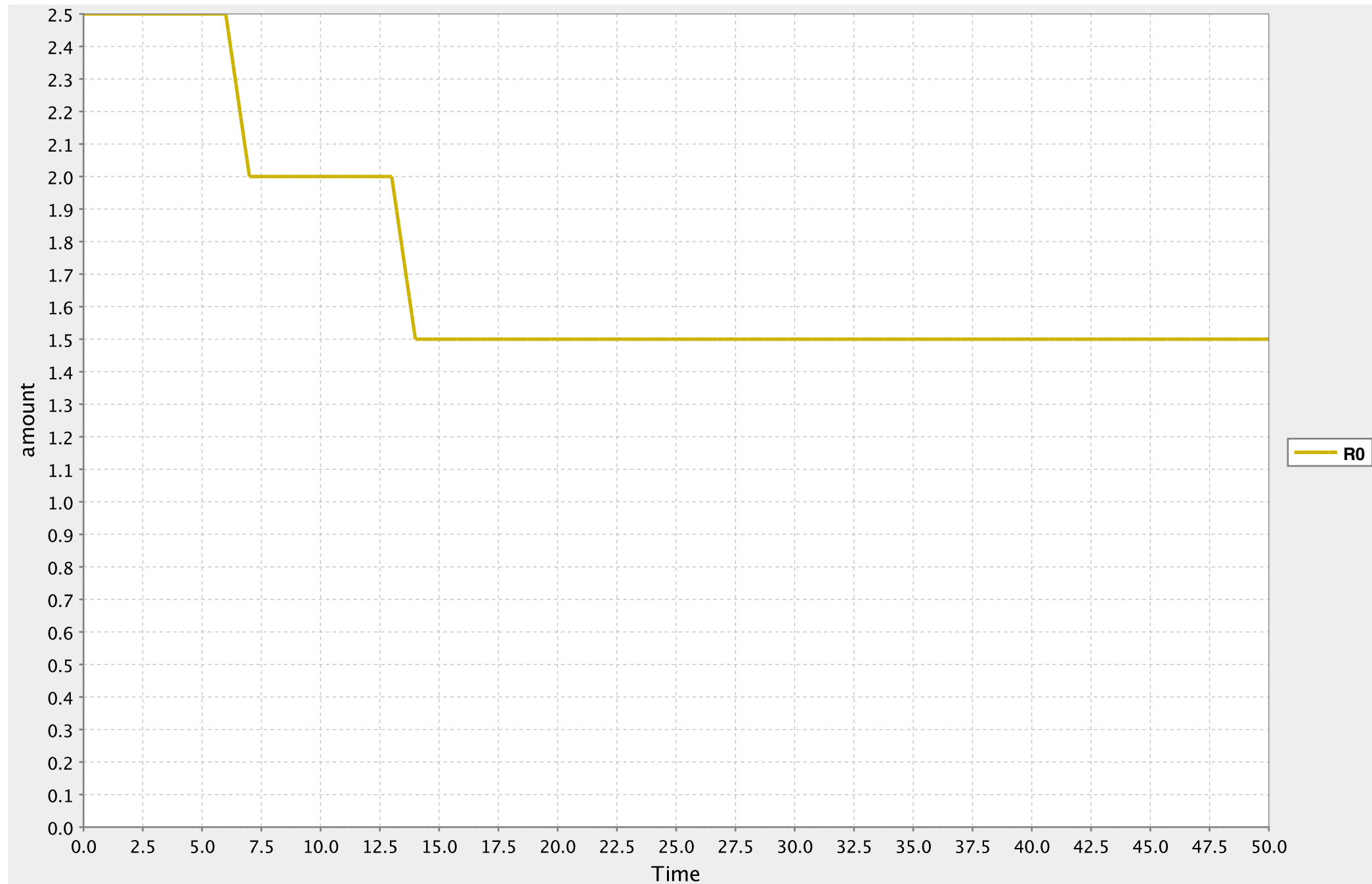
$$T_{inf} = 10 \text{ dní}, R_0 = 1.5$$

Simulace SIR modelu v CellDesigner



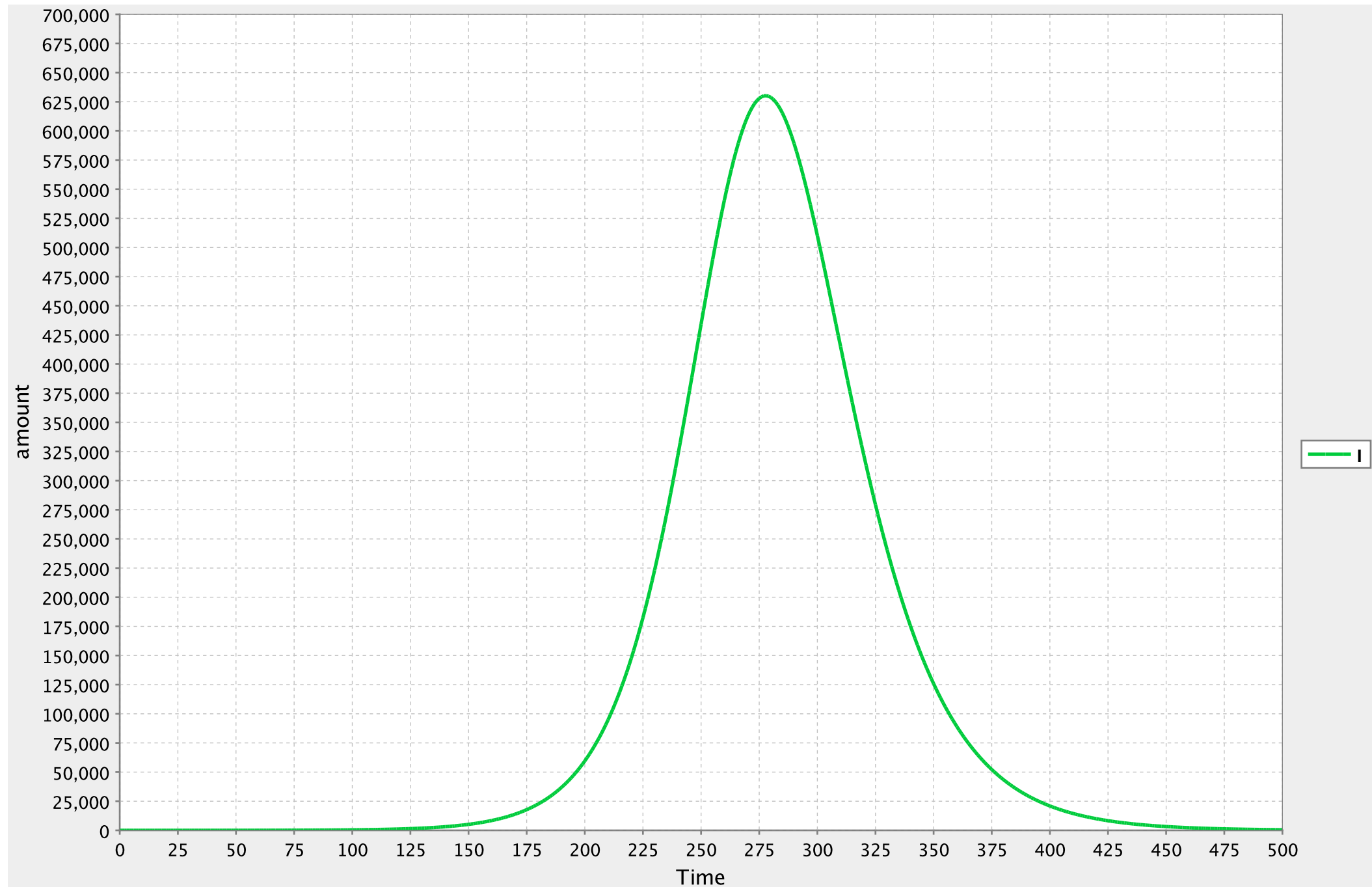
$$T_{inf} = 10 \text{ dní}, R_0 = 1.4$$

Simulace SIR modelu v CellDesigner



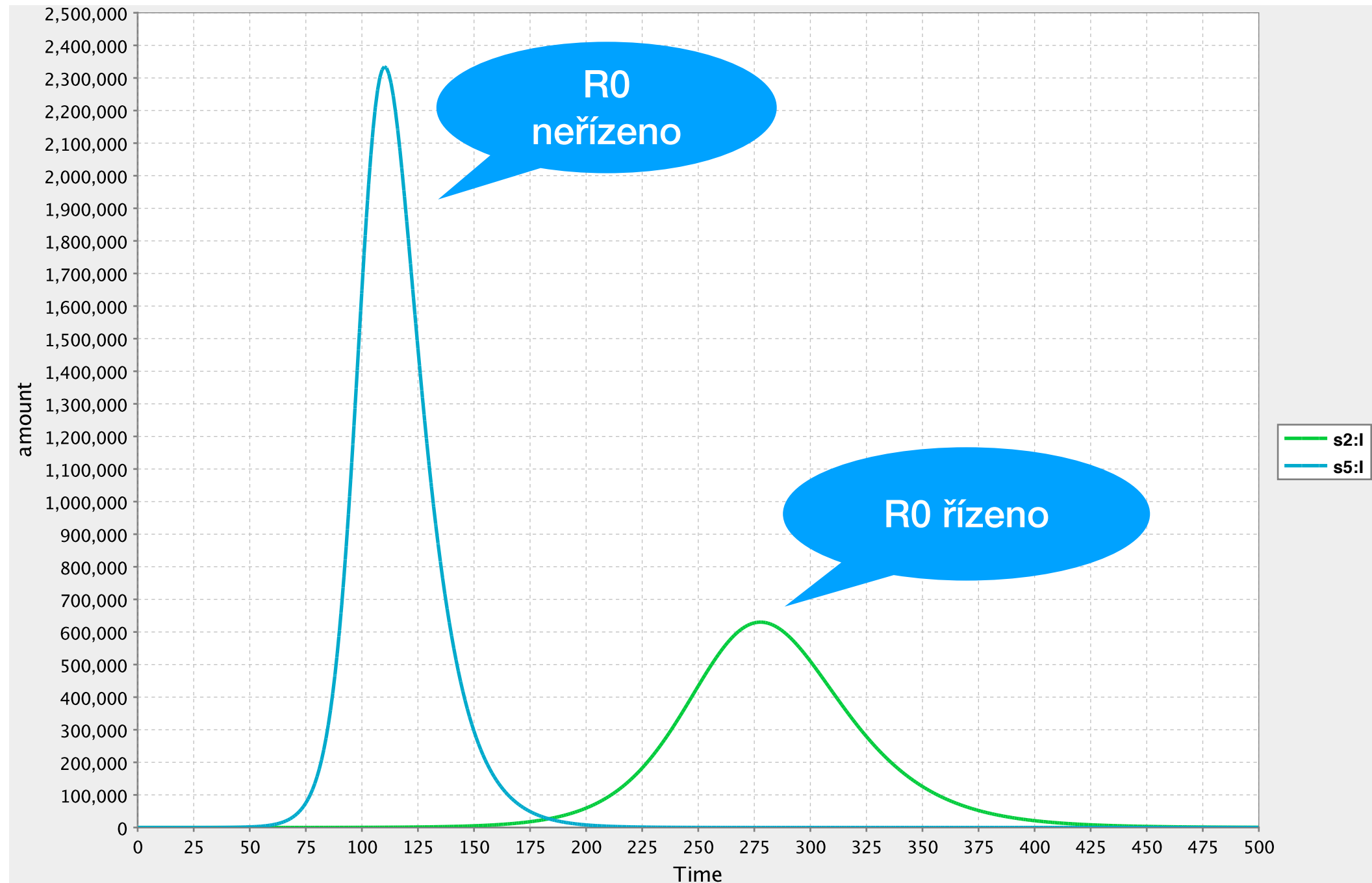
temporální program snižování R_0 (např. globální karanténa)

Simulace SIR modelu v CellDesigner



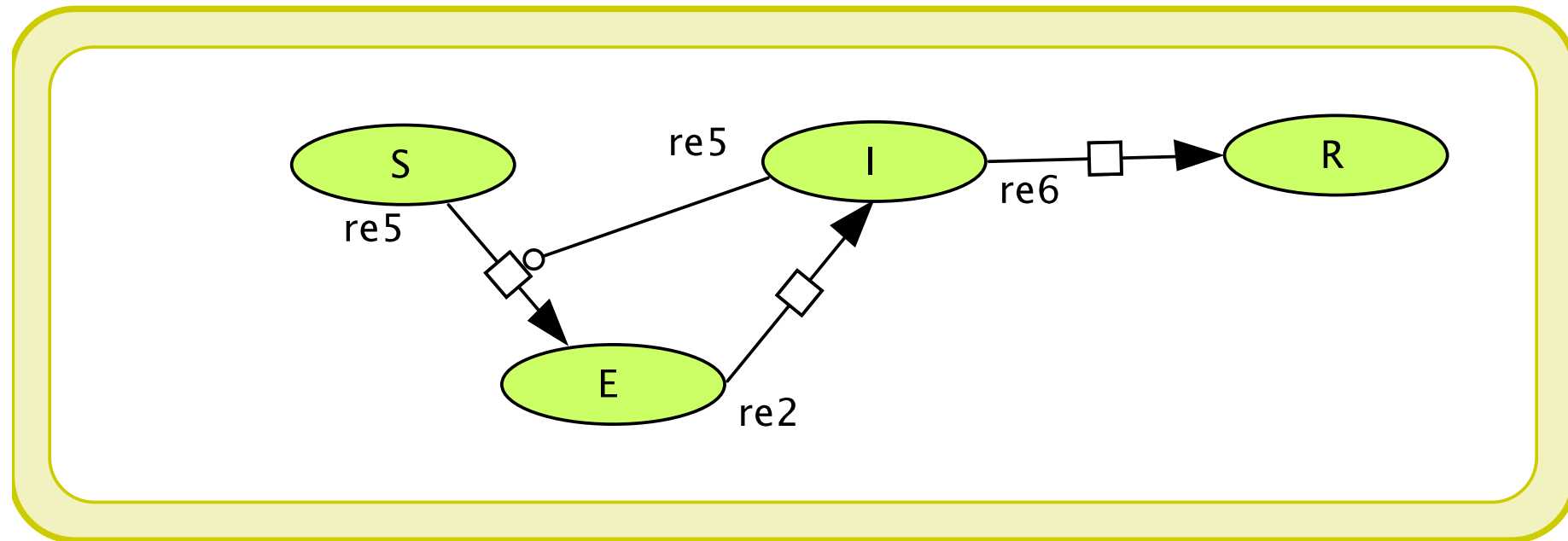
$T_{inf} = 10$ dní, R_0 postupně snižováno dle předch. slidu

Simulace SIR modelu v CellDesigner



$T_{inf} = 10$ dní, R_0 konst. vs. postupně snižováno

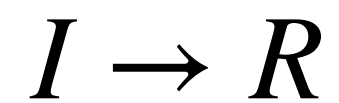
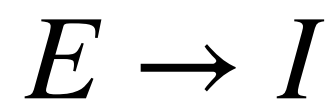
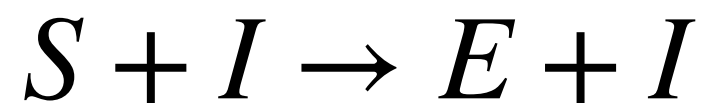
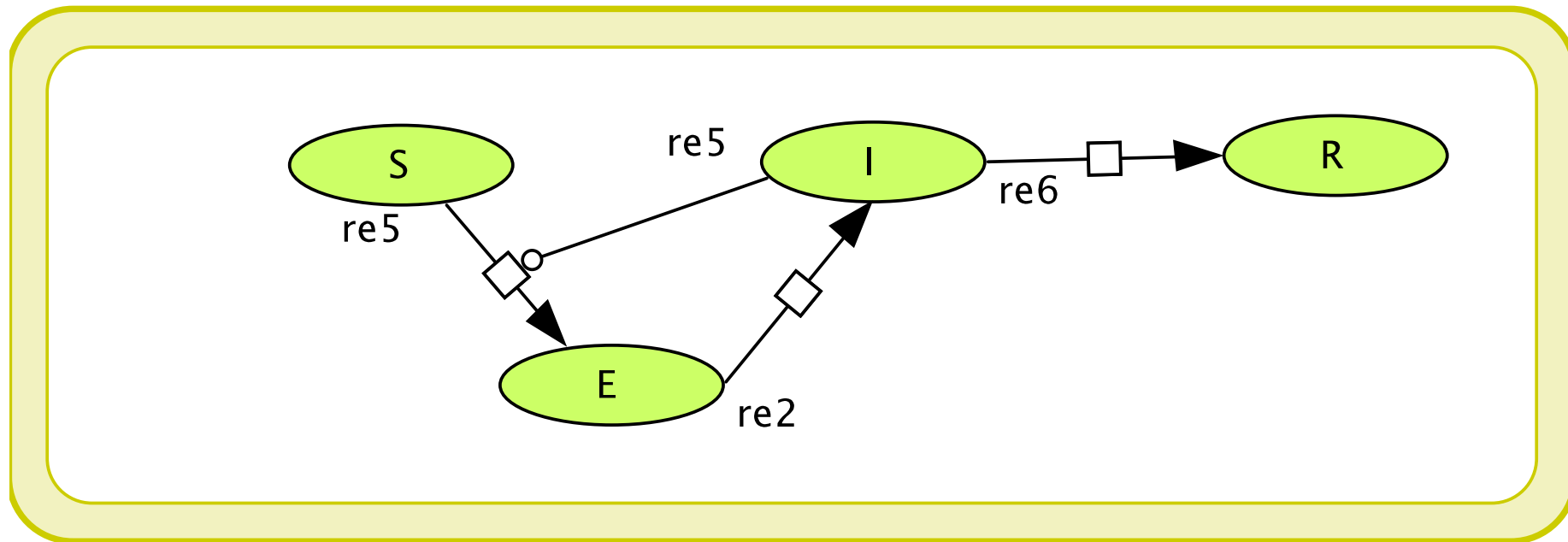
Rozšíření SIR modelu – SEIR



zavedení nové kategorie: E ... exponovaní (exposed)

infekce se přenese na exponovaného, ale **projeví se až po inkubační době** T_{inc}

Rozšíření SIR modelu – SEIR

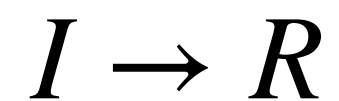
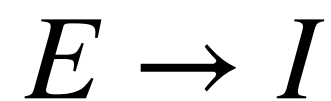
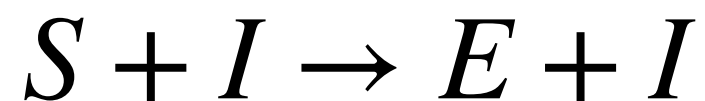
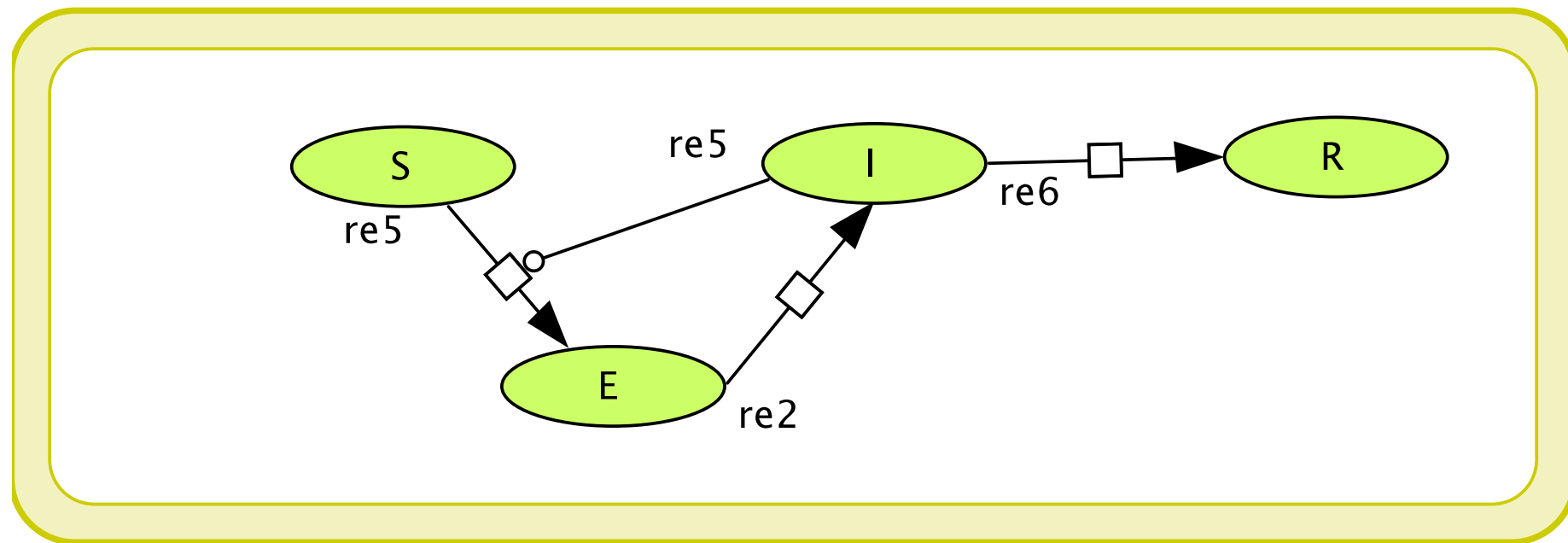


$$f(S(t), I(t)) = \alpha \times S \times I$$

$$f(E(t)) = \delta \times E$$

$$f(I(t)) = \gamma \times I$$

Rozšíření SIR modelu – SEIR

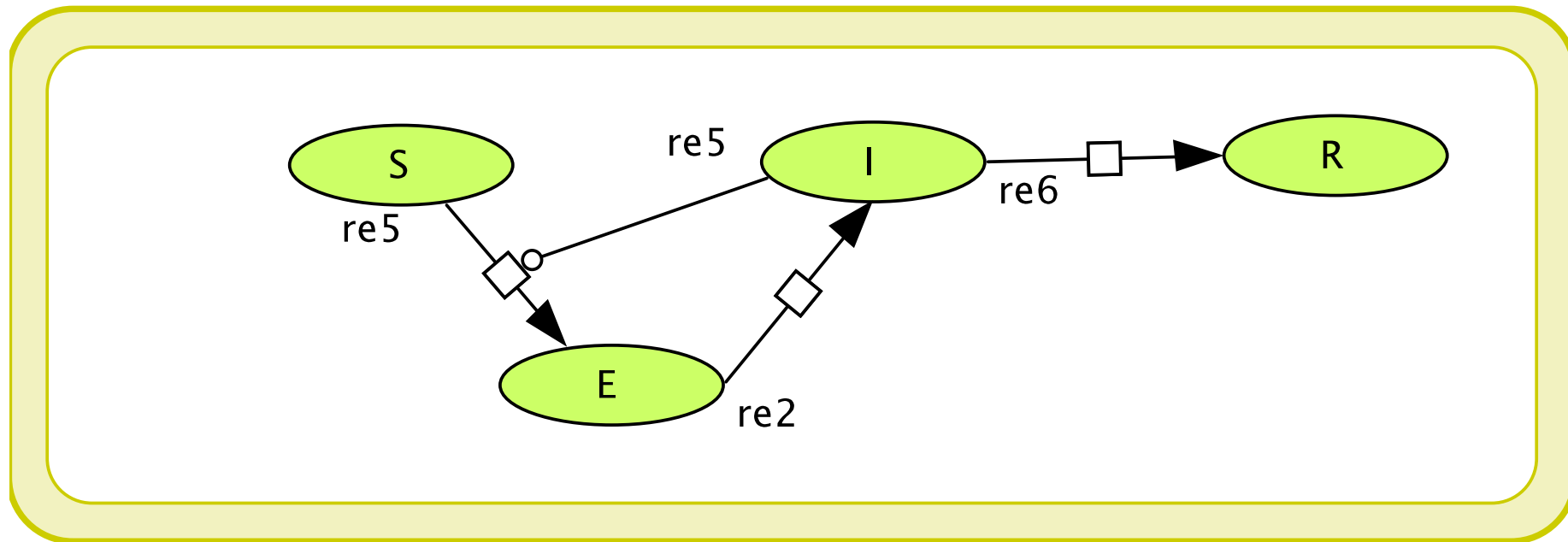


$$f(S(t), I(t)) = \frac{R_0}{T_{inf}} \times \frac{1}{N} \times S \times I$$

$$f(E(t)) = \frac{1}{T_{inc}} \times E$$

$$f(I(t)) = \frac{1}{T_{inf}} \times I$$

Rozšíření SIR modelu – SEIR



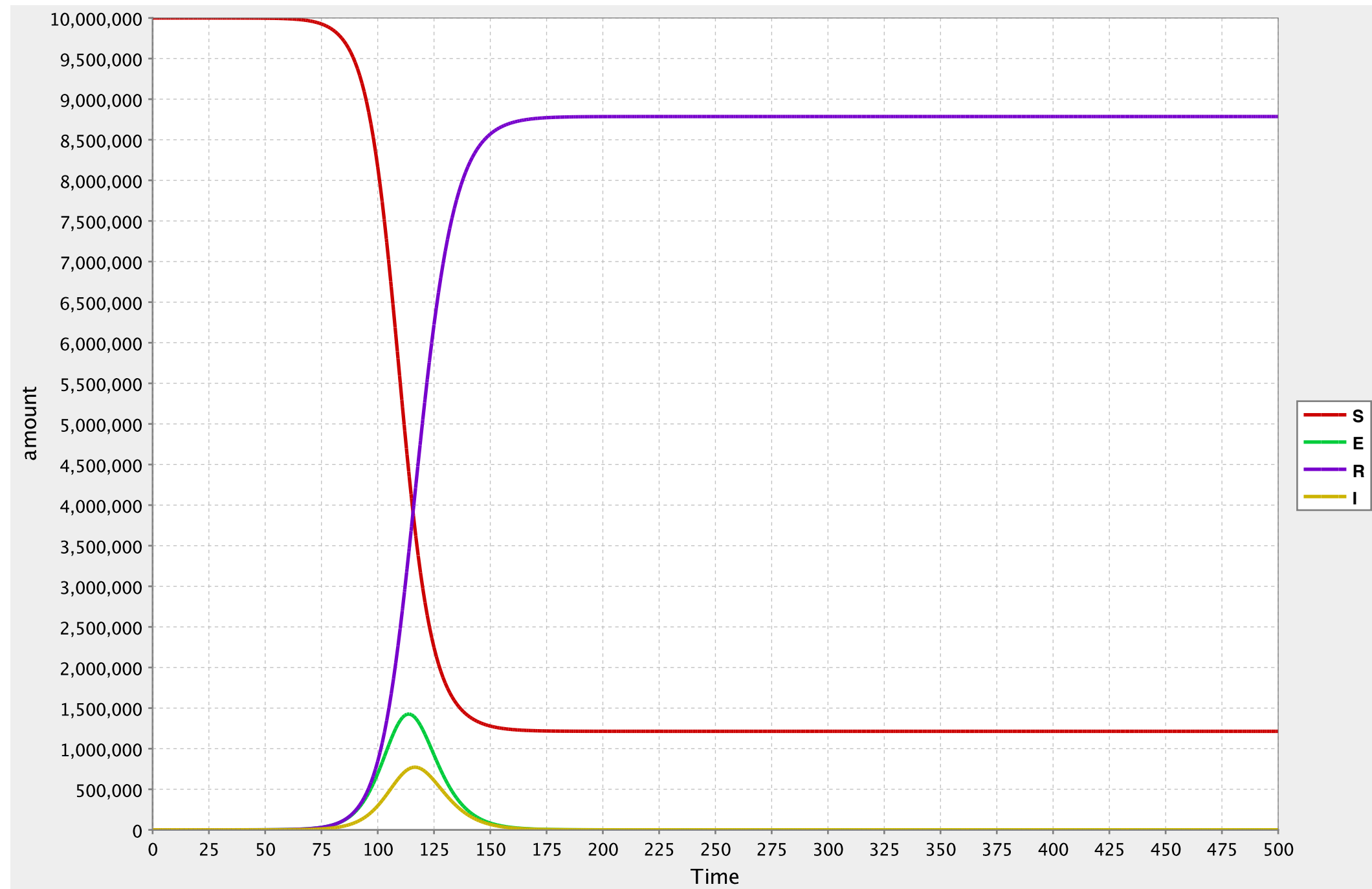
$$\frac{dS}{dt} = -\frac{R_0}{T_{inf}} \times \frac{1}{N} \times S \times I$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{1}{T_{inc}} \times E - \frac{1}{T_{inf}} \times I$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{R_0}{T_{inf}} \times \frac{1}{N} \times S \times I - \frac{1}{T_{inc}} \times E$$

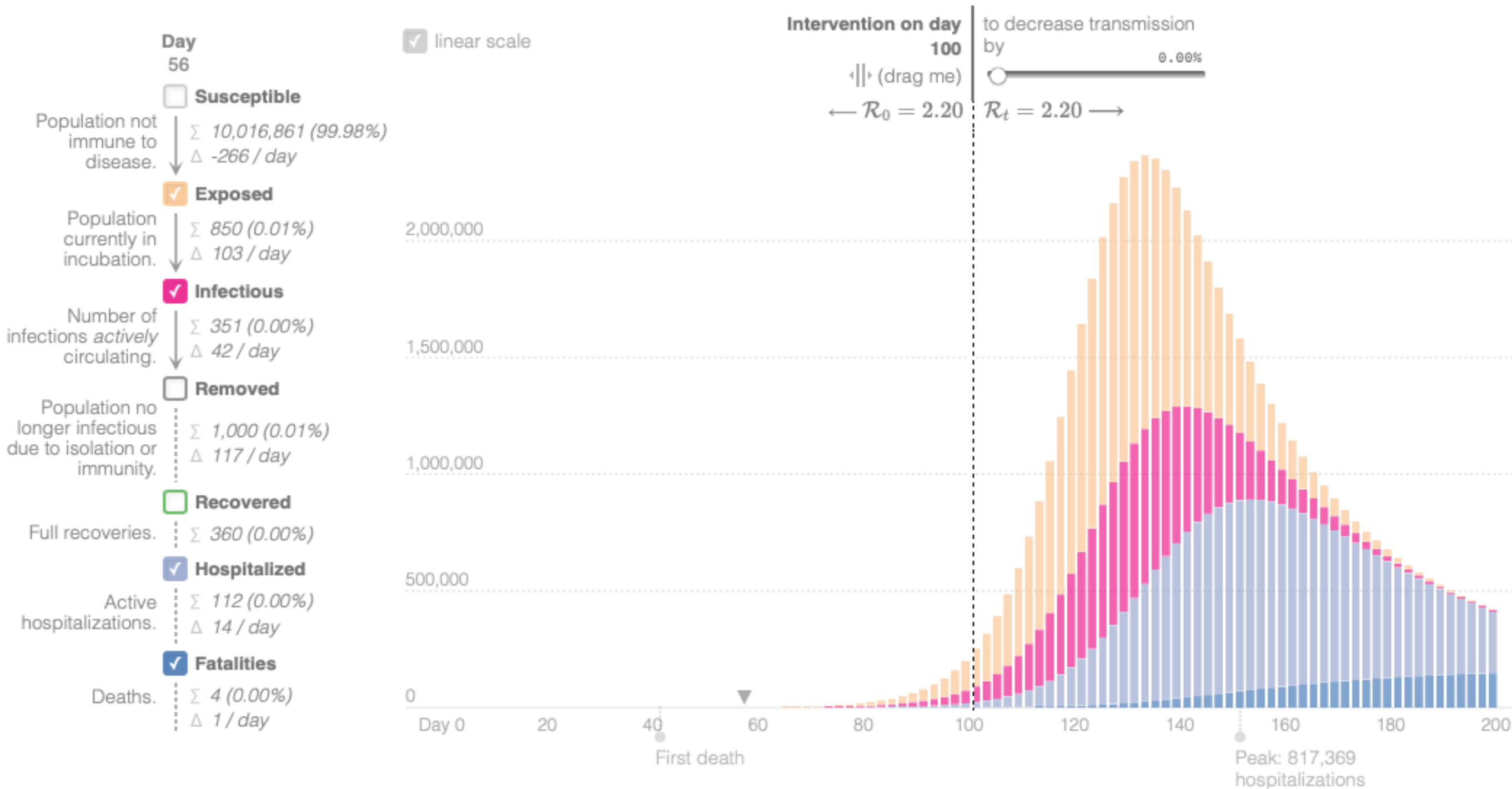
$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{T_{inf}} \times I$$

Simulace SEIR modelu v CellDesigner



$$T_{inf} = 2.9 \text{ dní}, T_{inc} = 5.2 \text{ dní}, R_0 = 2.4$$

Příklad z praxe: epidemie COVID19



<http://gabgoh.github.io/COVID/index.html>

Příklad z praxe: epidemie COVID19

- studie COVID19 na základě dat získaných *údajně* ve Wuhanu a dalších provinciích Číny:
 - [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)
 - využití modelu SEIR
- estimace R_0 pro COVID19 na lodi Princess Cruise
 - <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.033>
- obecná problematika estimace R_0
 - <https://medium.com/data-for-science/epidemic-modeling-101-or-why-your-covid19-exponential-fits-are-wrong-97aa50c55f8>
 - https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/1/17-1901_article
 - <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000282>

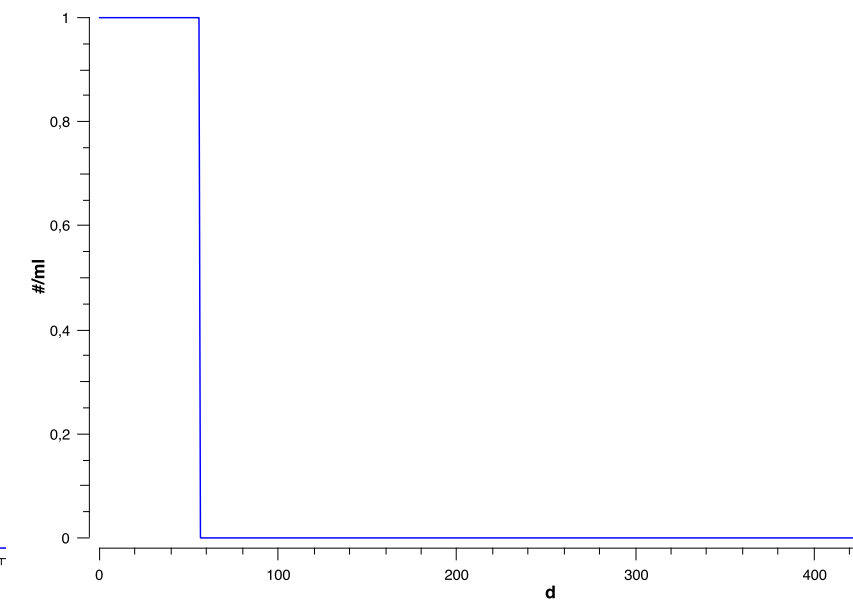
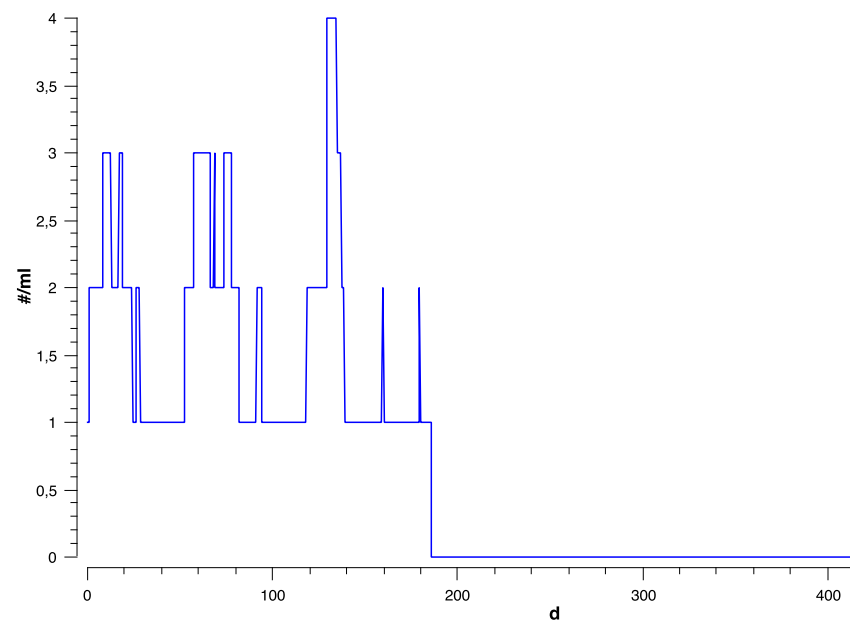
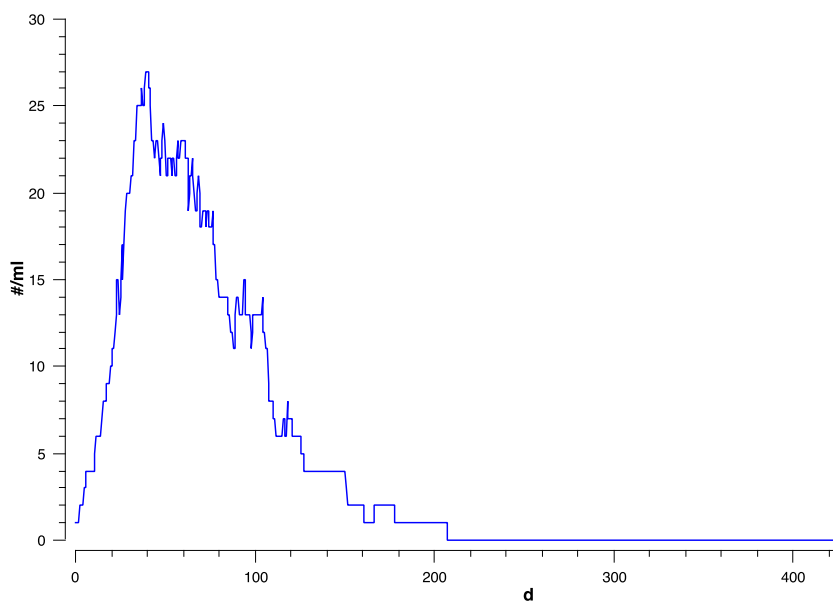
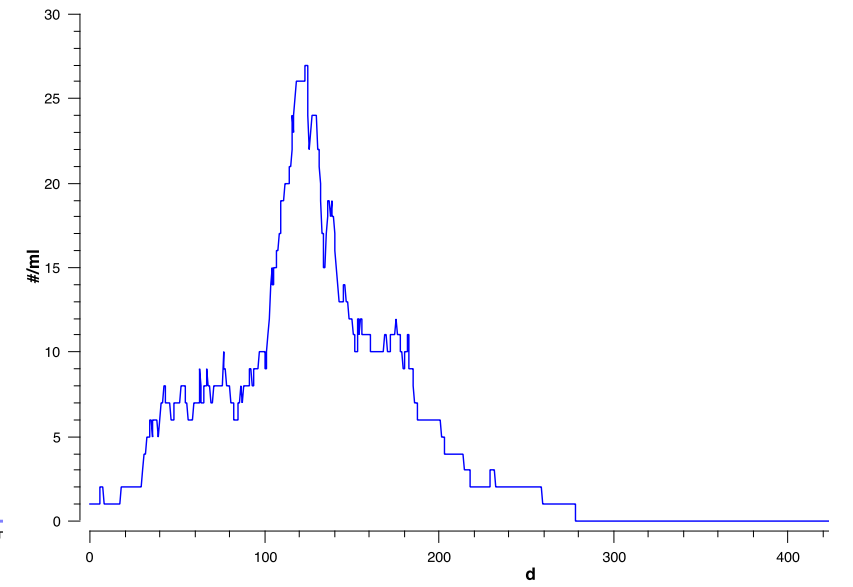
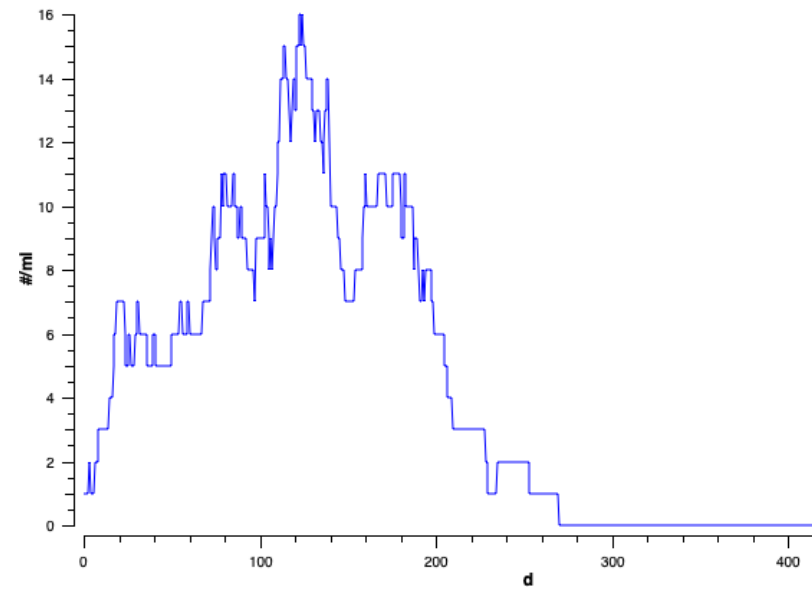
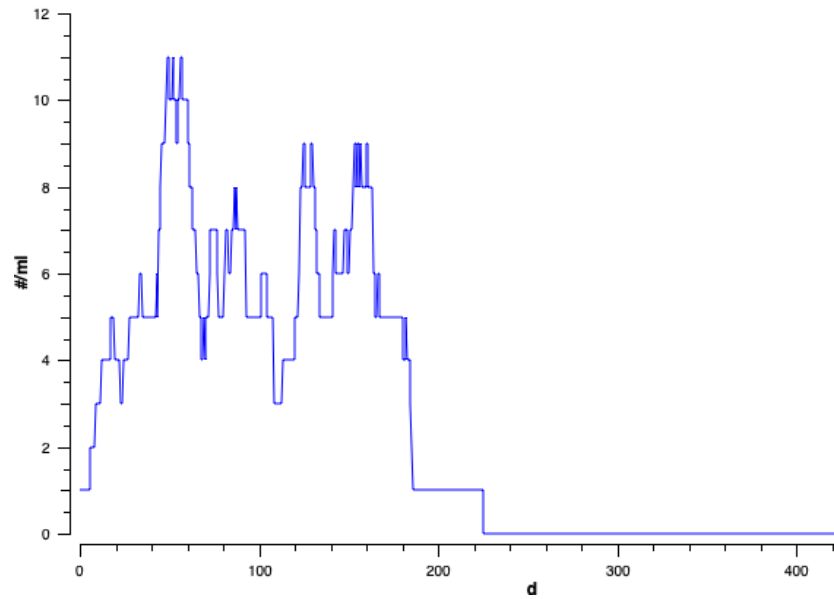
Další varianty modelu SIR

- modely zahrnující vitalitu — růst-zánik populace (birth and dead)
- MSIR (zahrnutí pasivní imunity získané po narození na nějakou dobu)
- modely zahrnující tzv. přenašeče (carriers), jedinci, kteří šíří, ale nemají příznaky
- modely implicitně uvažující parametr četnosti kontaktu měnící se v čase
- modely rozšířené o vakcinovanou část populace
- modely zahrnující mobilitu populací

Problémy modelování

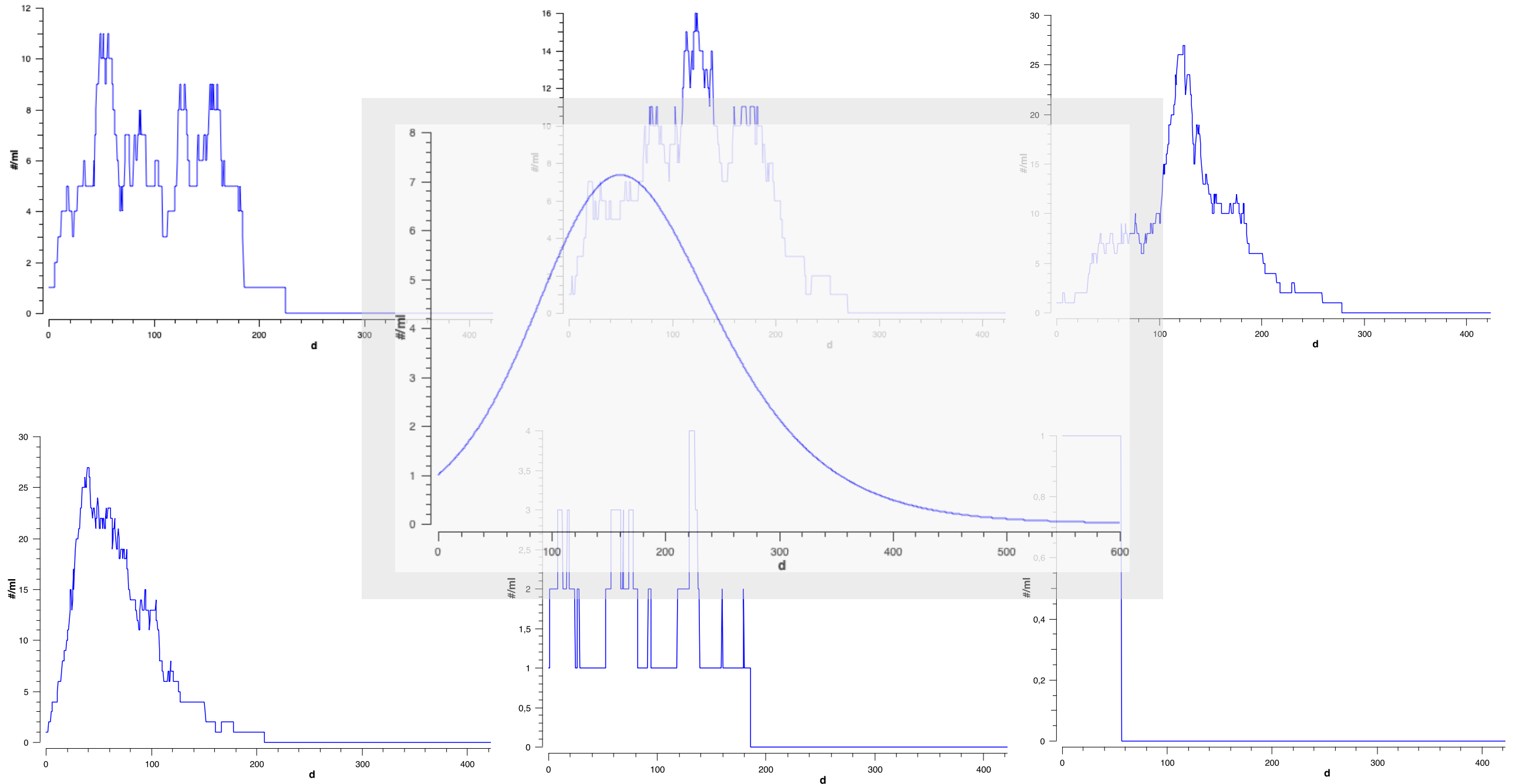
- průměrné chování populace (nezahrnuje různou lokální distribuci nákazy)
 - lze využít stochastické modely (ve spojitém čase, viz Lekce 4)
- obtížné získávání parametrů ze zkreslených dat (reálná data nejsou k dispozici, pouze zlomek případů je evidován)
 - těžko řešitelné v praxi

Příklady stochastické simulace



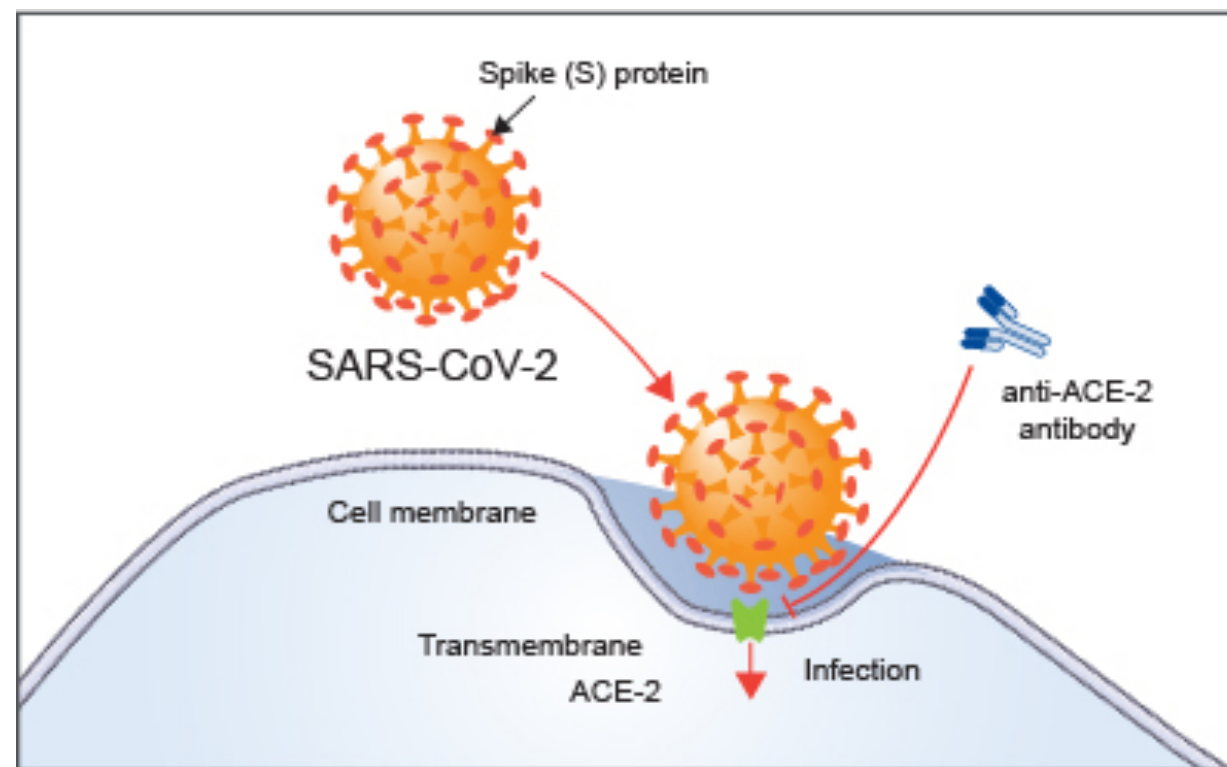
$N = 100$, iniciální podmínky i parametry ve všech případech shodné

Příklady stochastické simulace



$N = 100$, iniciální podmínky i parametry ve všech případech shodné

Systemová biologie a COVID19



<https://www.rndsystems.com/resources/articles/ace-2-sars-receptor-identified>

<https://www.livescience.com/how-coronavirus-infects-cells.html>

Systemová biologie a COVID19

- dráhy související s vnikem a přítomností viru v lidské buňce nejsou zatím k dispozici
- detailní model by vysvětlil chování infikované buňky a ukázal možnosti léčby
- současný výzkum cílí na vstupní bod buněk dýchací tkáně — receptor ACE2 (postup neřeší situaci v případě, kdy již virus v buňce je přítomen)
 - <https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260>
 - <https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444>
- jednou z cest je posun v SB imunologické odezvy (velmi komplikované — účastní se více typů buněk...nejde o úroveň jedné buňky...)
 - <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00320/full>
 - <https://reactome.org/PathwayBrowser/#/R-HSA-168256>

Užitečné odkazy

- model nákazy COVID19 na Slovensku
 - deterministický model v diskrétním čase ($t \rightarrow t + 1$)
 - <https://izp.sk/covid-19/>
 - https://izp.sk/wp-content/uploads/2020/04/CRN_IZP_29-3-2020_final4.pdf
 - model zahrnuje mobilitu populace
 - diskrétní model přináší možné matematicko-numerické komplikace, tzv. nestability (spojitá proměnná vs. diskrétní čas; např. nestabilní chování logistického růstu pro určité parametry, viz <https://geoffboeing.com/2015/03/chaos-theory-logistic-map/>)
- veřejná data o COVID19 v ČR
 - <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>

Shrnutí

- epidemiologie pomocí abstraktních nástrojů paradigmatu systémové biologie
- ukazuje universální použití přístupu SB — od obecného modelu chování populace po detailní chování jednotlivých buněk a jejich okolí
- využití typů modelů diskutovaných v předchozí lekci
- cvičení: CellDesigner a populační modely šíření infekce