

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/118



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1.Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z7-3658
Naslov projekta	Matematični modeli dinamike nalezljivih bolezni
Vodja projekta	29452 Barbara Boldin
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3400
Cenovni razred	A
Trajanje projekta	05.2010 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	2790 Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije Koper
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	7 INTERDISCIPLINARNE RAZISKAVE
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2.Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	1.01
- Veda	1 Naravoslovne vede
- Področje	1.01 Matematika

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3.Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Program projekta sestavlja pet problemov:

Dinamika HIV znotraj gostitelja. V začetni fazi okužbe HIV napada predvsem T celice s t.i. CCR5 receptorjem. Pri nekaterih posameznikih se v

poznejši fazi okužbe pojavijo variante virusa, ki uporabljajo t.i. CXCR4 koreceptor. Menjava koreceptorjev se zgodi pri približno 50% okuženih posameznikov in je pomemben indikator poteka okužbe, saj je povezana z upadom števila neokuženih T celic in z razvojem AIDSa. Naš cilj je s pomočjo matematičnih modelov odgovoriti na vprašanja: (i) zakaj virus v začetni fazi okužbe uporablja praviloma le CCR5 koreceptor? (ii) Zakaj se menjava ne zgodi pri vseh okuženih? (iii) Zakaj se menjava pri tako hitro mutirajočem virusu, kot je HIV, zgodi tako pozno? Dosedaj je bilo predlaganih več hipotez, nobena pa ni uspela pojasniti vseh treh omenjenih aspektov.

Razširitev teorije Adaptivne Dinamike. Teorija, ki je bila razvita v 90-ih za študij fenotipske evolucije predvideva, da je fitnes mutanta v danem okolju dvakrat odvedljiva funkcija fenotipov. Primeri iz ekologije in epidemiologije pa kažejo, da temu ni vedno tako, kar pomeni, da je obstoječo teorijo potrebno razvijati dalje. Motivacija za razširitev obstoječe teorije izvira iz preteklega dela kandidatke s področja evolucijske dinamike virusov.

Evolucija nalezljivih bolezni z več načini prenosa. Mnogi ekološko in ekonomsko pomembni patogeni organizmi so prenosljivi tako direktno kot tudi indirektno. Virusi gripe ter bakterije iz rodov *Bacillus* in *Clostridium* so primeri takih organizmov. Različni načini prenosa od patogenega organizma zahtevajo različne adaptacije, ki pogosto vodijo do nasprotujočih si selektivnih pritiskov. Naš cilj je s pomočjo matematičnih modelov preučiti, kako se ti različni selektivni pritiski razrešijo v teku evolucije in kakšni so možni poteki evolucije patogenov.

Konstruktivne metode iskanja evolucijskih točk razvejanja. Evolucijske točke razvejanja so pomembne za razumevanje diverzifikacije in sobivanja fenotipov v populacijah. Potreben (ne pa tudi zadosten) pogoj za njihov pojav je obstoj vsaj dveh spremenljivk, preko katerih poteka interakcija organizmov z okoljem. Kadar imamo opravka s kompleksnimi modeli postane tudi iskanje evolucijskih točk razvejanja zapleteno. Zato je pomembno, da imamo na voljo konstruktivne metode, ki povedo ali so evolucijske točke razvejanja v okviru danega modela možne. Namen podprojekta je take metode razviti in prikazati njihovo uporabo na primerih evolucijske dinamike virusov z različnimi načini prenosa.

Vpliv diverzitete imunskega sistema na evolucijo nalezljivih bolezni. Posamezniki se med seboj razlikujejo v več karakteristikah, ki vplivajo na širjenje infekcije (starost, socialni položaj itd.). Naš namen se je osredotočiti na razlike v odzivih imunskega sistema in odgovoriti na vprašanja: (i) kako razlike med gostitelji vplivajo na evolucijo nalezljivih bolezni in (ii) kako patogeni organizmi oblikujejo evolucijo diverzitete v odzivih imunskega sistema.

ANG

The project consists of five problems:

Within-host dynamics of HIV. In the initial stages of an infection, HIV predominantly infects cells with CCR5 receptor. In some hosts, strains emerge later on that use CXCR4 as co-receptor. This co-receptor switch occurs in about 50% of infections and is an important indicator of the course of infection because it is related with a drop in the number of uninfected T cells and progression to AIDS. With the use of models we aim to answer three questions: (i) why is CCR5 predominantly used in the initial stages, (ii) why doesn't the switch occur in all infected hosts and (iii) given the high mutation rate of HIV, why does the switch occur so late? Thus far, several hypotheses haven't been proposed, but none was able to explain all three aspects of the co-receptor switch.

An extension of the Adaptive Dynamics theory. The Adaptive Dynamics theory, developed in the 1990s to study phenotypic evolution assumes that the fitness of a mutant is twice differentiable as a function of resident and mutant strategies. Recent examples show that this may not always be the case and thus highlight the need for extending the framework. The motivation for this work stems from the candidate's work on the evolution of viruses.

Evolution of pathogens with different transmission routes. Several ecologically and economically important pathogens are transmitted directly as well as indirectly via an outside environment. Influenza viruses and bacterial genus *Bacillus* or *Clostridium* are examples of such pathogens. Different routes of transmission require different pathogen adaptations, which may lead to conflicting selection pressures. By using models we aim to study how such conflicting selection pressures are resolved in the course of evolution and describe the possible evolutionary scenarios.

Constructive methods for detecting evolutionary branching points. Evolutionary branching points are an important source of diversification and possible subsequent coexistence of phenotypes in populations. A necessary (but not sufficient) condition for the existence of such points is existence of at least two environmental variables that mediate interactions of different phenotypes. When dealing with complex models, branching points are difficult to find. Thus a constructive, rather than a trial and error, method is needed to detect points of evolutionary diversification. We aim to develop such methods and to demonstrate their use in models for evolutionary dynamics of viruses with multiple transmission routes.

The role of immune system in pathogen evolution. Individuals in host populations differ in several aspects important to the spread of infections (say, age or social status). We aim to focus on differences in hosts' immune response and to answer the questions: (i) how do the differences in host responses shape the course of pathogen evolution and (ii) how do, in turn, pathogens shape the diversification of host immune responses.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Opis realizacije petih točk programa:

Dinamika HIV znotraj gostitelja. V prvem letu trajanja raziskovalnega projekta smo se ukvarjali s študijem dinamike virusa HIV znotraj okuženega gostitelja, natančneje s problemom spremembe koreceptorja, ki ga HIV uporablja za vstop v celico. V začetni fazi okužbe HIV napada predvsem T celice s t.i. CCR5 receptorjem. Pri nekaterih posameznikih se v poznejši fazi okužbe pojavijo variante virusa, ki uporabljajo drugačen koreceptor, in sicer t.i. CXCR4 koreceptor. Menjava koreceptorjev se zgodi pri približno 50% okuženih posameznikov in je pomemben indikator poteka okužbe, saj je povezana z upadom števila še neokuženih T celic in z razvojem AIDSa. Pojav menjave koreceptorjev pri HIV je predstavljal uganko iz več vidikov. Prvič, zakaj virus v začetni fazi okužbe uporablja praviloma le CCR5 koreceptor? Zakaj se menjava koreceptorjev ne zgodi pri vseh okuženih? In nenazadnje, zakaj se menjava pri tako hitro mutirajočem virusu, kot je HIV, zgodi tako pozno? V zadnjih letih je bilo predlaganih kar nekaj hipotez, nobena pa ni uspela pojasniti vseh aspektov menjave koreceptorjev. Naša hipoteza je bila, da menjavo koreceptorjev lahko razložimo kot posledico kombinacije populacijske in evolucijske dinamike znotraj gostitelja. To hipotezo smo uspeli potrditi. V sodelovanju s teoretičnim biologom dr. Samuelom Alizonom (Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses, IRD Montpellier) smo zgradili matematični model, ki vključuje heterogenost okolja (HIV lahko okuži različne tipe celic) ter prostorsko strukturo znotraj gostitelja (virus lahko najdemo v različnih tkivih in v krvi). Z upoštevanjem populacijske in evolucijske dinamike smo uspeli pokazati (tako z matematično analizo modela kot tudi s simulacijami poteka okužbe pri različnih začetnih stanjih okužbe), da vse zgoraj omenjene aspekte menjave koreceptorjev res lahko pojasnimo kot posledico adaptacije virusa na heterogeno okolje znotraj gostitelja. Študija je objavljena v reviji *Journal of*

Evolutionary Biology [1], rezultati pa so bili predstavljeni na več znanstvenih srečanjih, med drugim na '8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB 2011)' v Krakovu na Poljskem.

Razširitev teorije Adaptivne Dinamike. Klasična teorija Adaptivne dinamike, ki je bila v 90-ih letih prejšnjega stoletja razvita za študij fenotipske evolucije privzema, da je fitness mutanta v danem okolju dvakrat odvedljiva funkcija fenotipov mutanta in obstoječih strategij. Nedavni primeri iz ekologije in epidemiologije [2] pa kažejo, da tem predpostavkam ni vedno zadoščeno. Z drugimi besedami, zadnje raziskave kažejo potrebo po razširitvi obstoječe teorije. V sodelovanju s prof. dr. O. Diekmannom z Univerze Utrecht na Nizozemskem smo pokazali, da v primeru, ko fitness mutanta ni dvakrat odvedljiva funkcija fenotipov rezidenta in mutanta, lahko poleg t.i. evolucijsko stabilnih točk (ESS) in strategij, ki so dovzetne za invazije vseh bližnjih mutantov, najdemo tudi evolucijsko singularne točke, ki so zaščitene pred invazijami večjih fenotipov in dovzetne za invazije manjših (ali obratno). Aplikacije s področja evolucijske dinamike virulentnosti nalezljivih bolezni kažejo, da take točke v določenih primerih delujejo kot končne točke evolucije, lahko pa delujejo tudi kot točke evolucijskega razvejanja. Da bi ugotovili, kdaj take strategije delujejo kot evolucijske točke razvejanja je potrebno določiti ukrivljenost t.i. izoklin v okolici evolucijsko singularne točke. Analitični kriterij, ki nam pove kdaj v določeni populaciji lahko pričakujemo diverzifikacijo sevov je ključnega pomena za razumevanje in kontrolo virulentnosti virusov in, bolj splošno, za razumevanje pogojev pri katerih lahko v populacijah pričakujemo diverzifikacijo in sobivanje različnih fenotipov. V članku [3], poslanem v objavo znanstveni reviji *Journal of Mathematical Biology* razvijemo popolno klasifikacijo evolucijsko singularnih strategij pri nekoliko manj restriktivnih pogojih za fitness ter uporabo razširjene teorije prikažemo na modelih evolucijske dinamike nalezljivih bolezni. Rezultati so bili že predstavljeni na znanstvenem srečanju na Univerzi Helsinki, Barbara Boldin bo aprila 2013 rezultate predstavila kot vabljen predavateljica na konferenci v Leidnu na Nizozemskem (<http://www.lorentzcenter.nl/lc/web/2013/548/info.php3?wsid=548&venue=Oort>)

Evolucija nalezljivih bolezni z več načini prenosa. Mnogi ekološko in ekonomsko pomembni patogeni organizmi so prenosljivi tako direktno od enega gostitelja do drugega kot tudi indirektno (denimo preko okužene vode, zemlje ali okuženih stanovanjskih površin). Virusi gripe ter bakterije iz rodov *Bacillus* in *Clostridium* so primeri takih organizmov. Znano je tudi, da se znotraj enega gostitelja HIV prenaša tako direktno (t.j. iz ene celice na drugo), kot tudi indirektno preko prostih virusov v krvnem obtoku. Različni načini prenosa od patogenega organizma zahtevajo različne adaptacije, ki pogosto vodijo do nasprotujočih si selektivnih pritiskov. V sodelovanju z dr. Evo Kisdi z Univerze Helsinki smo s pomočjo matematičnih modelov preučevali, kako se ti različni selektivni pritiski razrešijo v teku evolucije in kakšni so možni poteki evolucije patogenih organizmov. Pokazali smo, da je poleg evolucije generalistov (t.j. sevov, ki dobro izkoriščajo oba načina prenosa) ter evolucijske bistabilnosti (t.j. situacije, kjer pride do evolucije seva, ki je bodisi pretežno direktno prenosljiv bodisi pretežno okoljsko prenosljiv, končen rezultat pa je odvisen od virulentnosti začetnega seva), pogost tudi pojav t.i. evolucijskih točk razvejanja. Le te so zelo pomembne, saj služijo kot točka diverzifikacije patogenih organizmov. Naš model lahko pojasni sobivanje zelo virulentnih in razmeroma blagih oblik patogenih organizmov v populacijah, kar je značilno denimo za virus ptičje gripe in tudi številne druge organizme. Študija je objavljena v znanstveni reviji *Evolution* [4], rezultate raziskave pa sva z dr. Evo Kisdi predstavili tudi na konferenci '8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB 2011)' v Krakovu na Poljskem.

Konstruktivne metode iskanja evolucijskih točk razvejanja. Evolucijske točke razvejanja so zelo pomembne za razumevanje diversifikacije sevov nekega virusa v populaciji ter, bolj splošno, za razumevanje sobivanja različnih fenotipov v dani populaciji. Potreben (ne pa tudi zadosten) pogoj za njihov pojav je obstoj vsaj dveh spremenljivk, preko katerih poteka interakcija organizmov z okoljem (t.i. 'environmental feedback variables'). Kadar imamo opravka s kompleksnimi matematičnimi modeli za opis nekega biološkega pojava postane tudi iskanje evolucijskih točk razvejanja zapleteno. Zato je pomembno, da imamo na voljo konstruktivne metode, ki nam povedo ali so evolucijske točke razvejanja v okviru nekega matematičnega modela možne. Z drugimi besedami, potrebujemo metode, ki nam povedo ali določen matematični model lahko ponudi razlago za diverzifikacijo fenotipov v neki populaciji. V sodelovanju z dr. Evo Kisdi smo tako kot nadaljevanje prej opisanega projekta razvili metodo, ki nam omogoča študij vpliva t.i. spremenljivk okolja na evolucijo patogenih organizmov, ki se v dani populaciji širijo tako direktno kot tudi indirektno. Čeprav je naša aplikacija s področja evolucije nalezljivih bolezni, pa je razvita metoda uporabna tudi za številne druge evolucijske modele. Rezultati raziskave so

objavljeni v reviji *Journal of Mathematical Biology* [5], v posebni številki v čast enemu najbolj uglednih matematičnih biologov, prof.dr. O. Diekmannu.

Vpliv diverzitete imunskega sistema na evolucijo nalezljivih bolezni. Zadnja od tematik raziskovalnega projekta zadeva študij evolucije nalezljivih bolezni v heterogenih populacijah. Bolj natančno, zanima nas evolucija virulentnosti virusov v populacijah, kjer se posamezniki med seboj razlikujejo po odzivnosti imunskega sistema. Da bi ugotovili, kako takšne razlike med posamezniki vplivajo na evolucijo patogenov, smo formulirali gnezdeni matematični model pri katerem model dinamike virusa znotraj gostitelja vgradimo v model, ki opisuje dinamiko virusa na nivoju populacije. Kot prvi korak v analizi smo privzeli, da je posameznikov 'tip' imunskega sistema določen ob rojstvu. Prvi rezultati kažejo, da taka heterogenost vodi do zmanjšanja virulentnosti patogenih organizmov v populaciji. Raziskave so še v teku.

Viri:

- [1] A. Alizon, B. Boldin: *Within-host viral evolution in a heterogeneous environment: insights into the HIV co-receptor switch*. *Journal of Evolutionary Biology*, Vol. 23 (2010), pp. 2625-2635
- [2] B. Boldin, O. Diekmann: *Superinfections can induce evolutionarily stable coexistence of pathogens*. *Journal of Mathematical Biology*, Volume 56 (2008), Issue 5, pp. 635-672.
- [3] B. Boldin, O. Diekmann: *An extension of the classification of evolutionarily singular strategies in Adaptive Dynamics*. Submitted to the *Journal of Mathematical Biology*
- [4] B. Boldin, É. Kisdi: *On the evolutionary dynamics of pathogens with direct and environmental transmission*. *Evolution*, Vol. 66, No. 8, (2012), pp. 2514-2527.
- [5] É. Kisdi & B. Boldin: *A construction method to study the role of incidence in the adaptive dynamics of pathogens with direct and environmental transmission*. *Journal of Mathematical Biology*, Volume 66 (2013), Issue 4-5, pp. 1021–1044

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Zastavljeni raziskovalni cilji so bili v celoti doseženi. Predloženemu predlogu raziskovalnega programa, ki je vseboval tri raziskovalne probleme, smo dodali še dva problema. Tudi oba dodatna problema smo v sodelovanju z dr. Evo Kisdi z Univerze Helsinki v celoti preučili in rezultate raziskav objavili v odličnih znanstvenih revijah (glej točko 4).

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Prvotnemu raziskovalnemu programu smo dodali še dva raziskovalna problema, ki smo ju že v celoti preučili in rezultate objavili v uglednih znanstvenih revijah (glej točke 4 in 5). Drugih sprememb ni bilo.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	1024420948	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Evolucijska dinamika nalezljivih bolezni z direktno in okoljsko prenosljivostjo
		ANG	On the evolutionary dynamics of pathogens with direct and environmental transmission
	Opis	SLO	Številni pomembni patogeni so prenosljivi na več različnih načinov. V članku preučujemo evolucijsko dinamiko patogenov, ki so prenosljivi tako direktno kot tudi indirektno preko zunanega okolja. Različni načini prenosa od mikroorganizmov zahtevajo različne adaptacije, kar pogosto vodi do nasprotujočih si selekcijskih pritiskov. V članku preučimo, kako se taki nasprotujoči si pritiski razrešijo v teku evolucije in določimo pogoje pri katerih pričakujemo diverzifikacijo sevov v populaciji. Naša analiza razkrije tako evolucijske točke razvejanja in posledično evolucijo specialistov, kot tudi evolucijsko bistabilnost in evolucijo patogenov generalistov, na potek evolucije pa pomembno vpliva ekologija populacije gostiteljev. Naša analiza

			tako pojasni sobivanje sevov pri številnih patogenih z več načini prenosa (denimo virusih gripe) in opozori na pomembnost upoštevanja populacijske dinamike gostitelja pri omejevanju virulentnosti patogenih organizmov.
		ANG	A number of ecologically and economically important pathogens exhibit a complex transmission dynamics that involves distinct transmission modes. In this paper, we study the evolutionary dynamics of pathogens for which transmission includes direct host-to-host as well as indirect environmental transmission. Different routes of infection spread require specific adaptations of the parasite, which may result in conflicting selection pressures. Using the framework of Adaptive dynamics, we investigate how these conflicting selection pressures are resolved in the course of evolution and determine the conditions for evolutionary diversification of pathogen strains. We show that evolutionary branching and subsequent evolution of specialist strains occurs in wide parameter regions but evolutionary bi-stability and evolution of generalist pathogens are possible as well. Our analysis reveals that the relative contributions of direct and environmental transmission, as well as the underlying ecological dynamics, play a crucial role in shaping the course of pathogen evolution. Our findings may explain the coexistence of high and low virulence strains observed in several pathogenic organisms using different transmission modes (e.g., influenza viruses) and highlight the importance of considering ecological dynamics in virulence management.
		Objavljeno v	Society for the Study of Evolution.; Evolution; 2012; Vol. 66, iss. 8; str. 2514-2527; Impact Factor: 5.146; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.624; A': 1; WoS: GU, HT, KM; Avtorji / Authors: Boldin Barbara, Kisdi Éva
		Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	1024287316	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Evolucijska dinamika virusov v heterogenem okolju znotraj gostitelja: nova spoznanja o menjavi koreceptorjev pri virusu HIV
		ANG	Within-host viral evolution in a heterogeneous environment: insights into the HIV co-receptor switch
	Opis	SLO	Ko virus okuži gostitelja, se znajde v heterogenem in prostorsko strukturiranem okolju, ta raznolikost pa vpliva tako na potek infekcije, kot tudi na evolucijsko dinamiko virusa. V članku s pomočjo matematičnih modelov preučujemo populacijsko in evolucijsko dinamiko virusa znotraj gostitelja. Z uporabo modela na posebnem primeru virusa HIV pokažemo, da naš model kot prvi lahko pojasni vse glavne aspekte menjave koreceptorjev, ki jo opazimo pri nekaterih posameznikih okuženih s HIV. Menjavo koreceptorjev torej lahko razumemo kot posledico adaptacije virusa v heterogenem okolju znotraj gostitelja.
		ANG	A virus infecting a host faces a heterogeneous and a spatially structured environment. Using a mathematical model that incorporates two types of target cells and spatial structuring, we investigate conditions for viral within-host diversification. We show that branching occurs for a wide range of parameters but that it always requires some spatial structure. Applying our model to the case of HIV, we show that it captures three main properties of the co-receptor switch observed in many HIV infections: the initial dominance of virus strains that infect CCR5+ cells, the late switch in some (but, importantly, not all) HIV infections and the associated drop in the number of uninfected T-cells. This suggests that the co-receptor switch could result from gradual adaptation of the virus population to target cell heterogeneity. More generally, we argue that evolutionary ecology can help us better understand the course of some infections.
			Birkhäuser; Journal of evolutionary biology; 2010; Vol. 23, no. 12; str. 2625-2635; Impact Factor: 3.656; Srednja vrednost revije / Medium

	Objavljeno v		Category Impact Factor: 2.52; A': 1; WoS: GU, HT, KM; Avtorji / Authors: Alizon Samuel, Boldin Barbara	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID		1024441940	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Konstruktivne metode za študij vpliva incidence v evolucijski dinamiki patogenov z direktno in okoljsko prenosljivostjo	
		ANG	A construction method to study the role of incidence in the adaptive dynamics of pathogens with direct and environmental transmission	
	Opis	SLO	V članku preučujemo evolucijsko dinamiko virulentnosti patogenih organizmov, ki so prenosljivi tako z direktnimi stiki med gostitelji, kot tudi preko zunanega okolja. Model vključuje številne funkcije, ki podajo zvezo med virulentnostjo organizma in ostalimi lastnostmi mikroorganizma (prenosljivostjo itd.) ter dve incidenčni funkciji, ki opisujeta kontakte med gostitelji in kontakte gostitelja s patogeni v okolju. Namesto da bi naredili a priori predpostavke o teh funkcijah, predstavimo konstruktivno metodo, ki nam najprej pove pri katerih pogojih pričakujemo optimizacijski model. V drugem delu konstrukcijsko metodo nadgradimo in izpeljemo pogoje, pri katerih v populaciji pričakujemo evolucijsko razvejanje in sobivanje sevov v populaciji. Predstavljena konstrukcijska metoda je uporabna tudi za številne druge eko-evolucijske modele.	
		ANG	We study the adaptive dynamics of virulence of a pathogen transmitted both via direct contacts between hosts and via free pathogens that survive in the environment. The model is very flexible with a number of trade-off functions linking virulence to other pathogen-related parameters and with two incidence functions that describe the contact rates between hosts and between a host and free pathogens. Instead of making a priori particular assumptions about the shapes of these functions, we introduce a construction method to create specific pairs of incidence functions such that the model becomes an optimization model. Unfolding the optimization model leads to coexistence of pathogen strains and evolutionary branching of virulence. The construction method is applicable to a wide range of eco-evolutionary models.	
	Objavljeno v		Springer; Journal of mathematical biology; 2013; Vol. 66, issue 4/5; str. 1021-1044; Impact Factor: 2.963; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.096; A': 1; WoS: CU, MC; Avtorji / Authors: Kisdi Éva, Boldin Barbara	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID		Ni določen	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Razširitev klasifikacije evolucijsko singularnih strategij v Adaptivni Dinamiki	
		ANG	An extension of the classification of evolutionarily singular strategies in Adaptive Dynamics	
	Opis	SLO	V članku razširimo obstoječo klasifikacijo evolucijsko singularnih strategij v Adaptivni Dinamiki	
			The existing classification of evolutionarily singular strategies in Adaptive Dynamics assumes an invasion exponent that is differentiable twice as a function of both the resident and the invading trait. Motivated by nested models for studying the evolution of infectious diseases, we consider an extended framework in which the selection gradient exists (so the definition of evolutionary singularities extends verbatim), but where the invasion fitness may lack the smoothness necessary for the classification `a la Geritz et al. We derive the classification of singular strategies with respect to their convergence stability and invasibility and determine the condition for the existence of nearby dimorphisms. In addition to evolutionarily stable strategies (ESSs) and invadable strategies, we observe	

		ANG	what we call one-sided ESSs: singular strategies that are invadable from one side of the singularity but uninvadable from the other. Studying the regions of mutual invasibility in the vicinity of a one-sided ESS, we discover that two isoclines spring in a tangent manner from the singular point at the diagonal of the Mutual Invasibility Plot. The curvature of the two isoclines (i.e. the way in which they unfold) determines whether these onesided ESSs act as ESSs or as branching points. Since the curvature is not uniquely determined by the monomorphic invasion exponent we conclude that, contrary to the standard setting of Adaptive Dynamics, the fate of dimorphisms nearby a singular strategy can, in general, not be deduced from the monomorphic invasion exponent. We demonstrate our findings on a specific example from evolutionary epidemiology.
	Objavljeno v		Poslano v objavo v Journal of Mathematical Biology
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID		Še ni določen Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Eko-evolucijski cikli virulentnosti patogenih organizmov
		ANG	Eco-evolutionary cycles of pathogen virulence under selective predation
	Opis	SLO	V članku preučujemo dinamiko patogenih organizmov v ekosistemih kjer ena populacija pleni na drugo, okuženi gostitelji pa so bolj izpostavljeni plenjenju.
		ANG	We investigate eco-evolutionary cycles in the joint dynamics of pathogen virulence and predator population density when hosts carrying virulent infections are exposed to increased risk of predation. We introduce a new technique to find trade-off functions under which the model exhibits limit cycles; this technique provides a constructive proof that the system is able to generate limit cycles, and can be applied to other eco-evolutionary models as well. We also study a concrete example in detail to confirm that eco-evolutionary cycles occur in a significant part of the parameter space and to briefly explore other evolutionary outcomes in the same model.
	Objavljeno v		Poslano v objavo v Journal of Theoretical Biology
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

			Družbeno-ekonomski dosežek
1.	COBISS ID		1024348500 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Širjenje infekcij prebavil: primer Enterotoxigenic Escherichia coli
		ANG	Persistence and Spread of Gastro-Intestinal Infections: the Case of Enterotoxigenic Escherichia coli in Piglets
	Opis	SLO	Vabljen predavatelj na ECMTB 2011 ob prevzemu nagrade Lee Segel
		ANG	Lee Segel invited lecture (ECMTB 2011)
	Šifra		E.02 Mednarodne nagrade
	Objavljeno v		2011; Avtorji / Authors: Boldin Barbara
	Tipologija		3.16 Vabljen predavatelj na konferenci brez natisa
2.	COBISS ID		1024347988 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Dinamika virusov v heterogenem okolju znotraj gostitelja: vpogled v menjavo koreceptorjev pri HIV
		ANG	Within-host viral evolution in a heterogeneous environment: insights

			into the HIV co-receptor switch
Opis	SLO	Predavanje na "8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB 2011)"	
	ANG	Lecture at 8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB 2011)	
Šifra	B.04 Vabljeno predavanje		
Objavljeno v	s. n.; Book of abstracts; 2011; Str. 115; Avtorji / Authors: Boldin Barbara		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
3.	COBISS ID	1024348244	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Evolucijsko sobivanje patogenih organizmov	
	ANG	The curse of the pharaoh hypothesis revisited : Evolutionary coexistence of parasite strains.	
Opis	SLO	Predavanje na "8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB 2011)"	
	ANG	Lecture at the 8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB 2011)	
Šifra	B.06 Drugo		
Objavljeno v	s. n.; Book of abstracts; 2011; Str. 501; Avtorji / Authors: Kisdi Éva, Boldin Barbara		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
4.	COBISS ID	1024379476	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Razširitev klasifikacije evolucijsko singularnih strategij v Adaptivni Dinamiki	
	ANG	An extension of the classification of evolutionarily singular strategies in Adaptive dynamics	
Opis	SLO	Vabljeno predavanje na Univerzi Helsinki	
	ANG	Invited lecture at University of Helsinki Biomatematics Day	
Šifra	B.04 Vabljeno predavanje		
Objavljeno v	2011; Avtorji / Authors: Boldin Barbara		
Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi		
5.	COBISS ID	1024488532	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Igre v naravi	
	ANG	Games of nature	
Opis	SLO	Predavanje v okviru "FAMNITovi Izleti v matematično vesolje"	
	ANG	Invited lecture in the series "FAMNITovi Izleti v matematično vesolje"	
Šifra	B.04 Vabljeno predavanje		
Objavljeno v	Univerza na Primorskem; 2013; Avtorji / Authors: Boldin Barbara		
Tipologija	3.25 Druga izvedena dela		

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

1. Barbara Boldin je na konferenci '8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology' (ECMTB 2011) v Krakovu prevzela nagrado 'Lee Segel award for best student paper', ki jo je leta 2010 dobila za članek
 B. Boldin: Persistence and spread of gastrointestinal infections: the case of enterotoxigenic Escherichia coli in piglets. Bulletin of Mathematical Biology, Volume 70 (2008), No.7, pp. 2077-2101.

Nagrado podeljuje Society for Mathematical Biology.

Vir: <http://www.smb.org/prizes/index.shtml>

2. Barbara Boldin je bila na volitvah European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB) izvoljena v upravni odbor ESMTB za obdobje 2012-2017, na prvem sestanku upravnega odbora februarja 2012 pa izvoljena kot tajnica ESMTB za obdobje 2012-2014.

Vir: <http://www.esmtb.org/>

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Raziskovalni projekt je imel dva osnovna namena:

1. s formulacijo in analizo matematičnih modelov prispevati k razumevanju kompleksnih bioloških procesov in
2. razviti nove metode za analizo različnih matematičnih modelov v ekologiji, epidemiologiji in evoluciji.

Prvi cilj smo realizirali z obravnavo dveh problemov. Pri študiju dinamike virusa HIV znotraj gostitelja smo z matematično analizo modelov ter numeričnimi simulacijami pokazali, da lahko menjavo koreceptorjev pri virusu HIV (in vse posledice te menjave) razumemo kot posledico adaptacije virusa na heterogeno okolje znotraj okuženega gostitelja [1]. Z obravnavo eko-evolucijske dinamike virusov z različnimi načini prenosa pa smo pokazali, da ekološka dinamika populacije gostiteljev pomembno vpliva tako na evolucijo virulentnosti sevov patogenih organizmov kot tudi na to, ali evolucija vodi do razvoja generalistov ali specialistov [4]. Sklepi obeh študij so tako prispevali k razumevanju poteka infekcije pri posamezniki okuženih s HIV ter k razumevanju evolucijske dinamike patogenih organizmov in predstavljajo kvalitetne prispevke tudi za nadaljne empirične študije.

Drugi cilj smo dosegli z obravnavo dveh problemov. Prvi zadeva razširitev obstoječe teorije Adaptivne Dinamike, ki je bila v 90-ih letih prejšnjega stoletja razvita za študij fenotipske evolucije. Čeprav klasična teorija Adaptivne Dinamike predstavlja pomemben prispevek v evolucijski biologiji (kar kažejo tudi številne aplikacije te teorije pri različnih problemih iz ekologije in epidemiologije), pa zadnje raziskave kažejo na potrebo po razširitvi obstoječe teorije, predvsem za bolj kompleksne matematične modele, ki upoštevajo različne nivoje naravne selekcije [2]. V članku [3] smo obstoječo teorijo razširili in uporabo prikazali na gnezdenih modelih za študij evolucije virusov. Nove matematične metode smo razvili tudi v članku [5], kjer predstavljene tehnike omogočajo študij vpliva t.i. spremenljivk okolja (angl. environmental feedback variables) na evolucijo fenotipov.

Reference:

- [1] A. Alizon, B. Boldin: Within-host viral evolution in a heterogeneous environment: insights into the HIV co-receptor switch. *Journal of Evolutionary Biology*, Vol. 23 (2010), pp. 2625-2635
- [2] B. Boldin, O. Diekmann: Superinfections can induce evolutionarily stable coexistence of pathogens. *Journal of Mathematical Biology*, Volume 56 (2008), Issue 5, pp. 635-672.
- [3] B. Boldin, O. Diekmann: An extension of the classification of evolutionarily singular strategies in Adaptive Dynamics. Submitted to the *Journal of Mathematical Biology*
- [4] B. Boldin, É. Kisdi: On the evolutionary dynamics of pathogens with direct and environmental transmission. *Evolution*, Vol. 66, No. 8, (2012), pp. 2514-2527.
- [5] Kisdi, É. & Boldin B: A construction method to study the role of incidence in the adaptive dynamics of pathogens with direct and environmental transmission. *Journal of Mathematical Biology*, Volume 66 (2013), Issue 4-5, pp. 1021-1044

ANG

The research project had two basic aims:

1. to contribute to our understanding of complex biological phenomena by formulating and analyzing mathematical models
2. to develop new mathematical tools and methods for the analysis of various models in ecology, epidemiology and evolution.

The first goal was achieved with the analysis of two problems. By studying the within-host dynamics of HIV we showed that the co-receptor switch in HIV patients (and all of its important clinical implications) can be understood as a consequence of the adaptation of the virus to the heterogeneous environment within an infected host [1]. We furthermore investigated the eco-evolutionary dynamics of pathogens that are transmitted both directly from one host to another as well as indirectly via an outside environment (contaminated water, soil, household surfaces etc.). Our analysis revealed that the underlying ecological dynamics of the host has important consequences for the evolution of pathogen virulence as well for the evolution of specialism/generalism. Both studies thus shed new light on important biological and medical problems and provide good foundations for further empirical work.

Our second goal was achieved by studying two problems. The first concerns an extension of the theory of Adaptive Dynamics. Adaptive Dynamics was developed in the 1990s to study phenotypic evolution. While the classical Adaptive Dynamics theory represents an important contribution to evolutionary biology (this fact is supported by an increasing number of applications in ecology and epidemiology), some recent examples [2] showed a need for an extension of the existing framework. In [3], we extended the Adaptive Dynamics framework and applied our results to nested models for studying evolution of viruses. New methods were developed also in [5], where we presented new techniques for investigating the role of environmental feedback variables in eco-evolutionary models.

References:

- [1] A. Alizon, B. Boldin: Within-host viral evolution in a heterogeneous environment: insights into the HIV co-receptor switch. *Journal of Evolutionary Biology*, Vol. 23 (2010), pp. 2625-2635
- [2] B. Boldin, O. Diekmann: Superinfections can induce evolutionarily stable coexistence of pathogens. *Journal of Mathematical Biology*, Volume 56 (2008), Issue 5, pp. 635-672.
- [3] B. Boldin, O. Diekmann: An extension of the classification of evolutionarily singular strategies in Adaptive Dynamics. Submitted to the *Journal of Mathematical Biology*
- [4] B. Boldin, É. Kisdi: On the evolutionary dynamics of pathogens with direct and environmental transmission. *Evolution*, Vol. 66, No. 8, (2012), pp. 2514-2527.
- [5] Kisdi, É. & Boldin B: A construction method to study the role of incidence in the adaptive dynamics of pathogens with direct and environmental transmission. *Journal of Mathematical Biology*, Volume 66 (2013), Issue 4-5, pp. 1021-1044

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Matematika in biologija sta že nekaj desetletij prepleteni znanstveni disciplini: matematični modeli predstavljajo pomembno orodje pri razumevanju kompleksnih bioloških procesov, problemi iz biologije in medicine pa lahko motivirajo matematične raziskave in pogosto vodijo do zanimivih odkritij.

V Sloveniji je razvoj matematične biologije še na samem začetku: raziskovalcev s tega področja je malo, v izobraževanju matematično modeliranje v biologiji najdemo le redko. Zato so interdisciplinarni projekti s področja matematične biologije zelo pomembni za razvoj področja v Sloveniji. V okviru podoktorskega projekta smo krepili raziskovalno sodelovanje Univerze na Primorskem z univerzami, ki sodijo v sam svetovni vrh na področju matematične biologije (med drugim z Univerzo Utrecht in Univerzo Helsinki). Poleg tega s predavanji na različnih srečanjih po Sloveniji skušamo strokovnjakom iz različnih naravoslovnih ved predstaviti uporabnost matematike v biologiji in medicini ter okrepiti sodelovanje med matematiki ter znanstveniki s področja medicine in biologije.

ANG

Mathematics and biology have long been intertwined disciplines: mathematical models are important tools for understanding complex biological phenomena and, in turn, problems in biology and medicine can motivate research in mathematics and often lead to interesting results.

In Slovenia, mathematical biology is still in its infancy: researches in the field of mathematical biology are scarce and mathematical modeling in biology is rarely found among university courses. Interdisciplinary projects like this are thus all the more important for the development of mathematical biology in Slovenia. During the course of the research project we built scientific collaboration between the University of Primorska and some universities that rank among the

best in the world in the field of mathematical biology (among others, University of Utrecht and University of Helsinki). In addition, we presented our research results in various scientific events in Slovenia. Such presentations introduce the use of mathematics in biology and medicine to experts in different fields of life sciences and hopefully encourage collaboration between mathematicians and researchers in the field of biology and medicine.

11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09 Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10 Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11 Razvoj nove storitve		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12 Izboljšanje obstoječe storitve		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13 Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14 Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15 Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16 Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

12.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	

G.03.04.	Drugo:		☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj						
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja		☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja		☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave		☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti		☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe		☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:		☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete		☐	☐	☐	☐	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj		☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture						
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura		☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura		☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura		☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:		☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva		☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:		☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
		1.	
		2.	
		3.	
		4.	
		5.	
	Komentar		
	Ocena		

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³

14.1. Izjemni znanstveni dosežek

Objava v ugledni znanstveni reviji Evolution:

B. Boldin, É. Kisdi: On the evolutionary dynamics of pathogens with direct and environmental transmission. Evolution, Vol. 66, No. 8, (2012), pp. 2514-2527

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

V počastitev pomembnega raziskovalnega dela, ki ga je Lee Segel prispeval na področju matematične biologije Springer v sodelovanju z Society for Mathematical Biology vsako drugo leto podeli Lee Segel nagrade.

Leta 2010 je nagrado Lee Segel award for best student paper prejela dr. Barbara Boldin za članek "Persistence and spread of gastro-intestinal infections: the case of enterotoxigenic Escherichia coli in piglets",

objavljen leta 2008 v ugledni znanstveni reviji Bulletin of Mathematical Biology.

Barbara Boldin je leta 2011 ob prejemu nagrade na konferenci "8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology" imela tudi vabljen predavanje, v katerem je predstavila rezultate raziskave.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza na Primorskem, Fakulteta za
matematiko, naravoslovje in
informacijske tehnologije Koper

Barbara Boldin

ŽIG

Kraj in datum: Ljubljana 1.3.2013

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/118

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

2A-AF-45-7E-B3-5A-70-8D-B5-A8-99-CE-FE-3F-35-0A-A3-78-A5-F7

VEDA: Interdisciplinarne raziskave

Področje: Matematika, Biologija

Dosežek: Barbara Boldin dobitnica nagrade Lee Segel

Vir: <http://www.smb.org/prizes/index.shtml>,

<http://www.smb.org/publications/newsletter.shtml>



V počastitev pomembnega raziskovalnega dela, ki ga je Lee Segel prispeval na področju matematične biologije Springer v sodelovanju z Society for Mathematical Biology vsako drugo leto podeli Lee Segel nagrado.

Leta 2010 je nagrado

„Lee Segel award for best student paper “

prejela

dr. Barbara Boldin

za članek

Persistence and spread of gastro-intestinal infections: the case of enterotoxigenic Escherichia coli in piglets

objavljen leta 2008 v ugledni znanstveni reviji Bulletin of Mathematical Biology.

VEDA: Interdisciplinarne raziskave

Področje: Matematika, Biologija

Dosežek: Barbara Boldin dobitnica nagrade Lee Segel

Vir: <http://www.smb.org/prizes/index.shtml>,

<http://www.smb.org/publications/newsletter.shtml>



V počastitev pomembnega raziskovalnega dela, ki ga je Lee Segel prispeval na področju matematične biologije Springer v sodelovanju z Society for Mathematical Biology vsako drugo leto podeli Lee Segel nagrado.

Leta 2010 je nagrado

„Lee Segel award for best student paper“

prejela

dr. Barbara Boldin

za članek

Persistence and spread of gastro-intestinal infections: the case of enterotoxigenic Escherichia coli in piglets

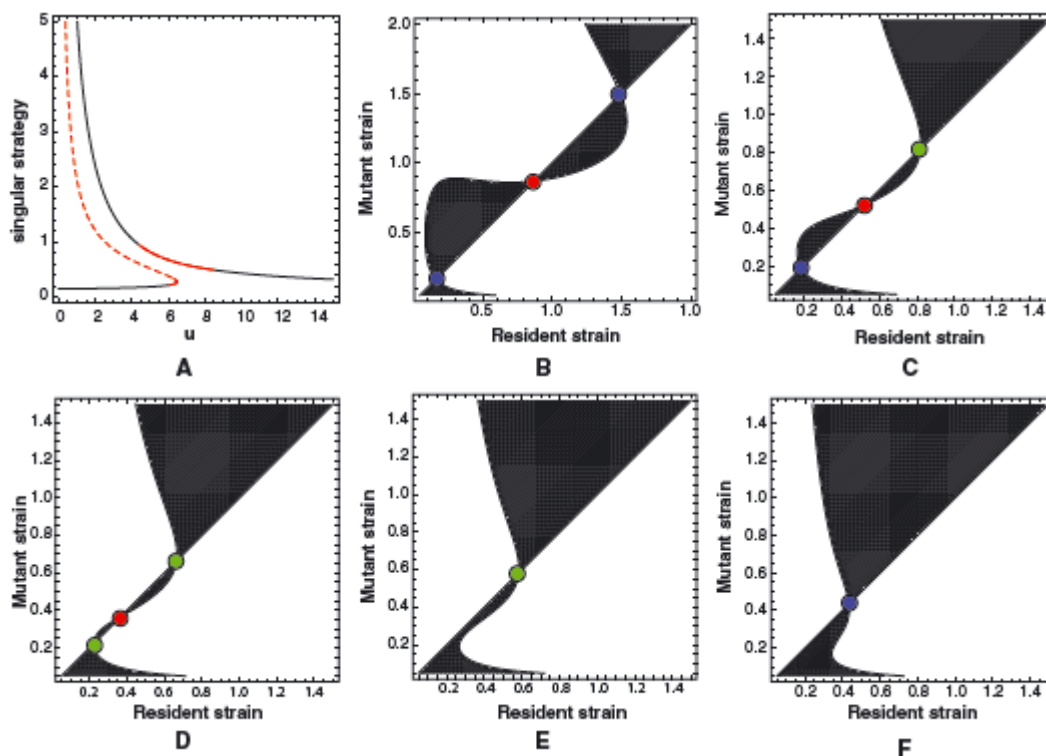
objavljen leta 2008 v ugledni znanstveni reviji Bulletin of Mathematical Biology.

VEDA Interdisciplinarne raziskave

Področje: Matematika, Biologija

Dosežek: B. Boldin, É. Kisdi: **On the evolutionary dynamics of pathogens with direct and environmental transmission**

Vir: . Evolution, Vol. 66, No. 8, (2012), pp. 2514-2527.



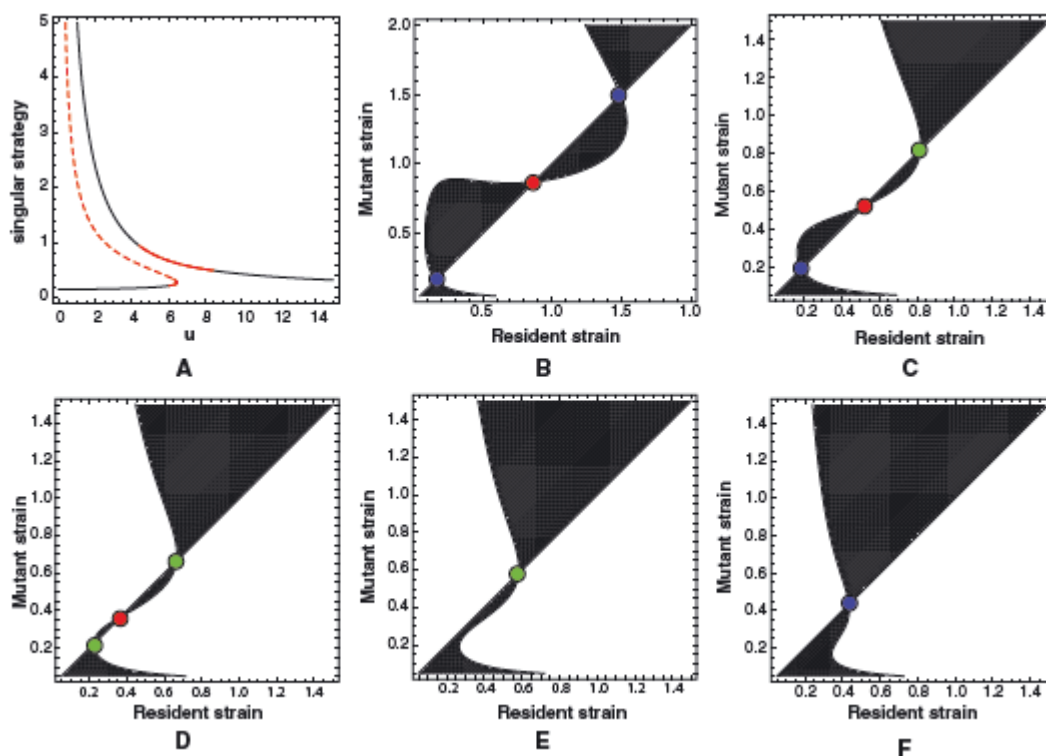
Številni ekološko in ekonomsko pomembni patogeni organizmi izkazujejo kompleksno dinamiko, ki pogosto vključuje različne načine prenosa. V članku Barbara Boldin (Univerza na Primorskem) in Eva Kisdi z Univerze Helsinki preučujeta eko-evolucijsko dinamiko patogenih organizmov, ki so prenosljivi tako direktno kot tudi indirektno preko zunanjega okolja. Različni načini prenosa od parazitov zahtevajo različne adaptacije, ki pogosto vodijo do nasprotujočih si selekcijskih pritiskov. Avtorici v članku preučita, kako se ti selekcijski pritiski razrešijo v teku evolucije, kdaj lahko pričakujemo evolucijo patogenov specialistov oziroma generalistov, pri katerih pogojih pričakujemo evolucijsko razvejanje in posledično sobivanje različnih sevov, ter kako je virulentnost sevov v populaciji odvisna od ekološke dinamike populacije gostiteljev in interakcij gostitelja s patogeni v okolju. Avtorici prideta do zanimivih zaključkov, ki pomembno prispevajo k našemu razumevanju eko-evolucijske dinamike nalezljivih bolezni in imajo implikacije za kontrolo virulentnosti patogenih organizmov v različnih populacijah.

VEDA Interdisciplinarne raziskave

Področje: Matematika, Biologija

Dosežek: B. Boldin, É. Kisdi: **On the evolutionary dynamics of pathogens with direct and environmental transmission**

Vir: . Evolution, Vol. 66, No. 8, (2012), pp. 2514-2527.



Številni ekološko in ekonomsko pomembni patogeni organizmi izkazujejo kompleksno dinamiko, ki pogosto vključuje različne načine prenosa. V članku Barbara Boldin (Univerza na Primorskem) in Eva Kisdi z Univerze Helsinki preučujeta eko-evolucijsko dinamiko patogenih organizmov, ki so prenosljivi tako direktno kot tudi indirektno preko zunanjega okolja. Različni načini prenosa od parazitov zahtevajo različne adaptacije, ki pogosto vodijo do nasprotujočih si selekcijskih pritiskov. Avtorici v članku preučita, kako se ti selekcijski pritiski razrešijo v teku evolucije, kdaj lahko pričakujemo evolucijo patogenov specialistov oziroma generalistov, pri katerih pogojih pričakujemo evolucijsko razvejanje in posledično sobivanje različnih sevov, ter kako je virulentnost sevov v populaciji odvisna od ekološke dinamike populacije gostiteljev in interakcij gostitelja s patogeni v okolju. Avtorici prideta do zanimivih zaključkov, ki pomembno prispevajo k našemu razumevanju eko-evolucijske dinamike nalezljivih bolezni in imajo implikacije za kontrolo virulentnosti patogenih organizmov v različnih populacijah.