Modélisation aléatoire et étude de la fixation d'un allèle délétère dans une population sexuée

Camille Coron

Ecole Polytechnique, Sylvie Méléard

18 Octobre 2010, Marseille

Les questions que l'on se pose

- Qu'est-ce qu'une petite population ?
- Quels sont les phénomènes biologiques caractéristiques d'une petite population ?
- A partir de quelle taille de population peut-on considérer que ces phénomènes sont négligeables ?
- Quelles sont les différences entre reproduction sexuée et asexuée ?

Le vortex d'extinction

Population de petite taille
$\Rightarrow$ Les allèles délétères se fixent plus fréquemment
$\Rightarrow$ La fitness de la population baisse
$\Rightarrow$ La taille de la population diminue.

L'accumulation de mutations délétères accélère l'extinction de la population.

Modélisation du vortex d'extinction

- Population de taille variable, sans hypothèse de grande taille.
- Population sexuée.
- Introduction de mutations délétères.
- Etude de la fixation de ces mutations.

Bibliographie

- Lande, R. : Risk of Population Extinction from fixation of New Deleterious Mutations. Evolution, Vol. 48, No. 5, (1994) pp.1460-1469.
- Champagnat, N., Lambert, A. : Evolution of Discrete Populations and the Canonical Diffusion of Adaptive Dynamics. The Annals of Applied Probability, Vol. 17, No. 1, (2007) pp.102-155

La population

- Population diploïde
- 1 gène
- 2 allèles, notés A et a.

$\Rightarrow$ 3 types : AA, Aa, et aa.
On appellera dorénavant ces types 1, 2, 3.
Population au temps t :

$$\nu_t := (k_t, m_t, n_t)$$

$N_t := k_t + m_t + n_t$ est la taille de la population au temps t,
$X_t := \frac{2n_t+m_t}{2(k_t+m_t+n_t)}$ est la proportion d'allèles a au temps t

Le modèle

Le processus ν est un processus de naissance et mort à trois types.

$$
\begin{tikzcd}
(k+1,m,n) & & & (k,m,n) \arrow[lll] \arrow[rrr] \arrow[dll] \arrow[drr] \arrow[ddl] \arrow[ddr] & & & (k-1,m,n) \\
& (k,m+1,n) & & & & (k,m-1,n) & \\
& & (k,m,n+1) & & (k,m,n-1) & &
\end{tikzcd}
$$

Les Naissances

- La ségrégation :

$$Aa \times Aa \begin{array}{l} \nearrow \\ \rightarrow \\ \searrow \end{array} \begin{array}{ll} AA & \text{probabilité } \frac{1}{4} \\ Aa & \text{probabilité } \frac{1}{2} \\ aa & \text{probabilité } \frac{1}{4} \end{array}$$

- Les types des individus impliqués influencent la capacité de reproduction.

Rencontre et naissance

- Une rencontre a lieu dans la population au temps t au taux bN_t tant que $N_t > 1$.
- Chaque couple d'individu est équiprobable.
- La rencontre donne lieu a une naissance avec une probabilité qui dépend des deux types mis en jeu :
  p_{ij} est la probabilité que deux individus de types i et$j$ donnent naissance à un autre individu lors de leur rencontre.

Les taux de naissance

Alors on peut déterminer le taux auquel un individu de type 1 naît dans la population dans l'état $(k, m, n) = \nu$:

$$b_1(\nu) = bN \times \frac{1}{\frac{N(N-1)}{2}} \left(p_{11} \frac{k(k-1)}{2} + \frac{p_{12}}{2} km + \frac{p_{22}}{4} \frac{m(m-1)}{2} \right)$$

$$= b_{11} \frac{k(k-1)}{N-1} + b_{12} \frac{km}{N-1} + b_{22} \frac{m(m-1)}{4(N-1)}.$$

$(b_{ij} = bp_{ij})$

Les morts

- Mort naturelle : Chaque individu de type i meurt de façon naturelle au taux d_i.
- Mort par compétition : Chaque individu de type i fait mourir par compétition chaque individu de type j au taux c_{ij}.
  Au total, au temps t, chaque individu de type 1 meurt au taux :

$$d^{(1)}(\nu_t) = d_1 + c_{11}(k_t - 1) + c_{21} m_t + c_{31} n_t.$$

- Pas de morts lorsque $N = 2$, pour éviter l'extinction de la population.

Ce qui nous intéresse

Calcul de la probabilité de fixation d'une mutation délétère qui vient d'apparaître dans la population.

$\Rightarrow$ Etat initial de la population : $(k, 1, 0)$.

Etude de l'évolution de cette probabilité en fonction de k.

Hypothèses sur la mutation

- a allèle mutant
- On suppose que la mutation est petite et qu'elle n'agit que sur les taux de mort naturelle des individus :

$$d_1 = d, \quad d_2 = d + \delta, \quad d_3 = d + \delta',$$

$$b_{ij} = b, \quad c_{ij} = c \quad \forall i, j$$

On veut calculer la probabilité pour que l'allèle mutant se fixe, lorsque δ et δ' sont très proches de zéro.

- Nécessairement, un des deux allèles se fixe dans la population.

$u_{k,m,n}^{\delta,\delta'}$:= probabilité que ce soit le mutant (a) qui se fixe sachant que la population part de l'état (k, m, n).

- Cas neutre : $(X_t)_t = \left(\frac{m_t+2n_t}{2N_t}\right)_t$ martingale, donc

$$u_{k,m,n}^{0,0} = \frac{2n+m}{2(k+m+n)}.$$

- Déviation du cas neutre (petite mutation) : (δ, δ') proche de $(0, 0)$.

$$u_{k,m,n}^{\delta,\delta'} = \frac{2n+m}{2(k+n+m)} - \delta v_{k,m,n} - \delta' v'_{k,m,n} + o(|\delta| + |\delta'|).$$

Développement limité de u par rapport à δ et δ'

- $u^{\delta,\delta'}_{k,m,n} = \frac{2n+m}{2(k+n+m)} - \delta v_{k,m,n} - \delta' v'_{k,m,n} + o(|\delta| + |\delta'|)$.
- Justification du développement limité : On a une formule pour $u^{\delta,\delta'}_{k,m,n}$.

$$u^{\delta,\delta'}_{k,m,n} = \sum_{n' \in \mathbb{N} \setminus \{0,1\}} \sum_{(i_1,..i_l) \in \mathcal{C}_{(k,m,n) \to (0,0,n')}} \pi^{\delta,\delta'}_{i_1 i_2} \ldots \pi^{\delta,\delta'}_{i_{l-1} i_l}$$

- $|v_{k,m,n}| < C(k+m+n)$, et $|v'_{k,m,n}| < C'(k+m+n)$.

On prend $\delta' = 0$. On note

$$u^{\delta}_{k,m,n} := u^{\delta,0}_{k,m,n}$$

Equation de Kolmogorov forward et Propriété de Markov

$$
\begin{aligned}
u^\delta_{k,m,n} &= p_{(k,m,n)\to(k+1,m,n)}\, u^\delta_{k+1,m,n} \\
&+ p_{(k,m,n)\to(k,m+1,n)}\, u^\delta_{k,m+1,n} \\
&+ p_{(k,m,n)\to(k,m,n+1)}\, u^\delta_{k,m,n+1} \\
&+ p_{(k,m,n)\to(k-1,m,n)}\, u^\delta_{k-1,m,n} \\
&+ p_{(k,m,n)\to(k,m-1,n)}\, u^\delta_{k,m-1,n} \\
&+ p_{(k,m,n)\to(k,m,n-1)}\, u^\delta_{k,m,n-1}, \text{ soit} \\
(L^\delta u^\delta)_{k,m,n} &= 0.
\end{aligned}
$$

$$u^\delta_{k,m,n} = \frac{2n+m}{2(k+m+n)} - \delta v_{k,m,n} + o(\delta).$$

Equation pour v

$$(L^0 v)_{k,m,n} = \frac{m(k-n)}{2N(N-1)},$$

avec $N = k + m + n$.

$$|v_{k,m,n}| < C(k+m+n)$$

Idées

On veut résoudre :

$$(L^0 v)_{k,m,n} = m(k-n)f(N).$$

On cherche sous la forme

$$v_{k,m,n} = P(k,m,n)g(N),$$

où P est un polynôme. On essaie avec

$$P(k,m,n) = m(k-n).$$

On trouve

$$(L^0 v)_{k,m,n} = m(k-n)x_N + (k-n)(N^2-(k-n)^2)y_N$$

Un début de solution

On trouve qu'une solution de la forme :

$$v_{k,m,n} = \frac{m(k-n)}{N} x_N + (k-n)\frac{N^2-(k-n)^2}{N^2} y_N$$

conviendrait à condition que $z_N := \begin{pmatrix} x_N \\ y_N \end{pmatrix}$ soit borné (en N) et solution d'une équation de récurrence de la forme :

$$\begin{cases} B_N z_{N+1} = C_N z_N + D_N z_{N-1} + f_N & \forall N \geqslant 4 \\ B_3 z_4 = \tilde{C}_3 z_3 + f_3 \end{cases}$$

B_N, C_N, D_N, f_N, et $\tilde{C}_3$ sont connus.

La nouvelle équation

$$\begin{cases} B_N z_{N+1} = C_N z_N + D_N z_{N-1} + f_N & \forall N \geqslant 4 \\ B_3 z_4 = \tilde{C}_3 z_3 + f_3 \end{cases}$$

- On cherche une solution bornée.
- Si elle existe elle est unique.
- relation de récurrence double + conditions initiales $\Rightarrow$ relation de récurrence simple.

La récurrence simple

- Récurrence simple :

$$B_N z_{N+1} = (C_N + K_N) z_N + \sum_{k=3}^{N} (-1)^{N-k} E(k,N) f_k,$$

avec

$$\begin{cases} K_N = D_N (C_{N-1} + K_{N-1})^{-1} B_{N-1} & \forall N \geqslant 4 \\ K_3 = \tilde{C}_3 - C_3 \end{cases}$$

- Valable à condition que $K_N + C_N$ soit inversible pour tout $N \geqslant 3$.

Pour certains (b, d, c) puis pour tous

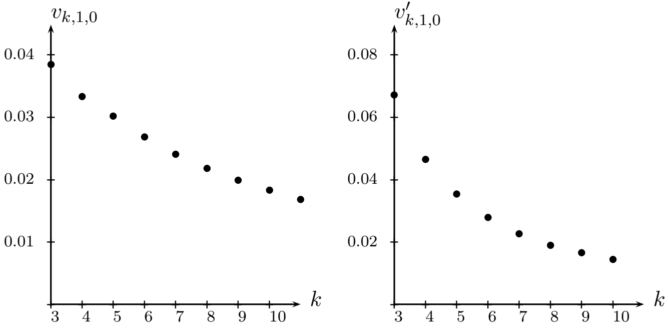
- On montre que si b et assez petit devant c, alors on a bien l'inversibilité (par récurrence) de la matrice $C_N + K_N$ pour tout N.
- On montre aussi qu'il existe bien une solution bornée de l'équation de récurrence simple.
- On peut exhiber la condition initiale z_3 pour des paramètres (b, d, c) donnés.
- Pour tous (k, m, n), $v_{k,m,n}$ est une fonction analytique de b.

$$\Rightarrow v_{k,m,n} = \frac{m(k-n)}{N} x_N + (k-n)\frac{N^2-(k-n)^2}{N^2} y_N$$

Résultats numériques

- $b = 10$, $d = 1$, $c = 1$.

On trouve les valeurs suivantes pour $v_{k,1,0}$ et $v'_{k,1,0}$:



L'echelle mutation rares

- Taux de mutation : $\gamma\mu$
- Noyau de mutation : Toutes les mutations font augmenter le taux de mort de d à $d+\delta$.
- Echelle :
  - $\gamma \to 0$
  - $t \to t/\gamma$
- Convergence vers le "Trait Substitution Sequence".

Travaux en cours

- Mise en valeur, sous cette échelle, du vortex d'extinction.
- Tracé de l'évolution de l'espérance du temps à partir duquel la taille de la population est en moyenne deux fois plus faible, en fonction de b.
- Détermination d'une "taille seuil" au-delà de laquelle le vortex d'extinction est négligeable.
- Comparer les résultats dans les cas où :
  - $\delta = 0$
  - $\delta = \delta'/2$

Limites et Perspectives

- Problèmes :
  - Calculs de Maple très longs
- Limites de l'échelle :
  - Ne prend pas en compte l'interaction entre les gènes
  - Ne tient pas compte du temps de fixation
- Projets :
  - Calcul de l'espérance du nombre de mutations délétères qui se fixent avant la mort de la population
  - Prendre en compte le fait que lorsque beaucoup de mutations délétères se sont fixées, les mutations positives deviennent plus probables.