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

Camille Coron

École Polytechnique, Sylvie Méléard

Chaire Modélisation Mathématique et Biodiversité

1er Septembre 2010

Les questions que l'on se pose

- Qu'est-ce qu'une petite population ?
- Quels sont les phénomènes caractéristiques d'une petite population ?
- À partir de quelle taille de population ces phénomènes sont-ils négligeables ?
- Quelles sont les différences entre reproduction sexuée et asexuée ?

Le vortex d'extinction

Population de petite taille
$\Rightarrow$ Les allèles délétères se fixent fréquemment.
$\Rightarrow$ La fitness de la population baisse.
$\Rightarrow$ La taille de la population diminue.
$\Rightarrow$ L'accumulation de mutations délétères accélère la mort de la population.

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

Le modèle

Le processus ν est un processus de naissance et mort à 3 types.

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

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}.

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

La ségrégation

- Le brassage génétique :

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

- 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 p_{ij} qui dépend des deux types mis en jeu.

Les taux de naissance

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

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

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

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

Ce qui nous intéresse

Calcul de la probabilité de fixation d'une mutation délétère lorsque la population part de l'état $(k, 1, 0)$.

Hypothèses

- 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.

- On suppose que l'un des allèles se fixe avant l'extinction de la population : pas de morts possibles dans les états $(1,1,0)$, $(0,1,1)$, $(1,0,1)$, ou $(0,2,0)$.

$u_{k,m,n}^{\delta,\delta'}$:= 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 $(0, 0)$.

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

Développement limité de u par rapport à δ

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

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

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

On prend $\delta' = 0$:

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

Equation de Kolmogorov forward et Propriété de Markov

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

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

Equation pour v

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

avec $N = k + m + n$.

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

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 et solution d'une équation 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, $\tilde{C}_3$ 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 : $B_N z_{N+1} = (C_N + K_N) z_N + g_N$, avec

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

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

Pour certains paramètres (b, d, c)

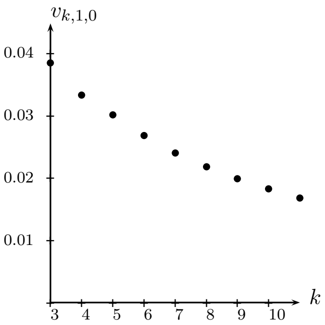
- On montre que si b et assez petit devant c, alors on a bien l'inversibilité (par récurrence) de la matrice $C_N + K_N$ pour tout N.
- On montre aussi qu'il existe bien une solution bornée de l'équation de récurrence simple.
- On peut exhiber grâce à Maple la condition initiale z_3 pour des paramètres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

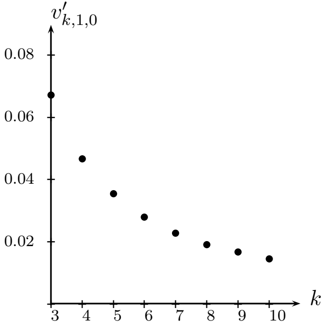
$$\Rightarrow v_{k,m,n} = \frac{m(k-n)}{N} x_N + (k-n)\frac{N^2-(k-n)^2}{N^2} y_N$$

Les conditions initiales

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

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





Travaux en cours

- Échelle : mutations rares, accélération du temps.
- Convergence vers le "Trait Substitution Sequence".
- Mise en valeur de l'accélération de la mort d'une petite population à cause des mutations délétères ?