

Mutációk elterjedésének vizsgálata sztochasztikus populációgenetikai modellekben

Tóbiás András (BME-VIK SzIT), tobiasandrasj@gmail.com

társszerzők: Felix Hermann és Anton Wakolbinger (Goethe-Universität Frankfurt, Németo.),
Florin Boenkost (Universität Wien, Ausztria), Adrián González-Casanova (Arizona State
University, USA), Renato Soares dos Santos (UFMG, Belo Horizonte, Brazília)

Matematikus témaválasztó, 2024 | BME-TTK WJSZ, 2024.10.21.

Matematikusok a populációbiológiában

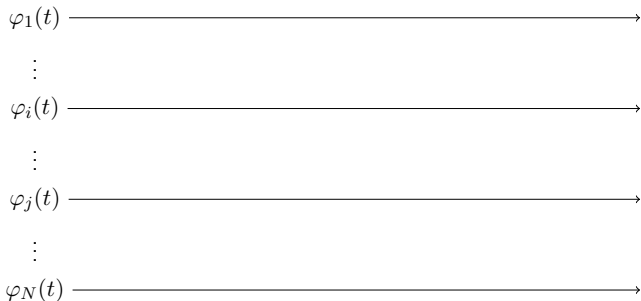
- ▶ Mihez kezdhet egy matematikus a populációbiológiában?
 - Általános és összetett biológiai modellek **egyszerűsített** változatainak matematikai formalizálása.
 - Kísérletek/ökoszisztémák leírása **véletlen**, egyed alapú modellekkel.
 - Az egyszerű modellekben tételek bizonyítása
 - a biológiából ismert eredmények matematikai igazolására vagy
 - eddig ismeretlen jelenségek, evolúciós tényezők azonosítása céljából → szerencsés esetben kísérletileg is ellenőrizhetők.
 - Sokszor bonyolultabb modellekre is érvényes következtetések. Esetenként statisztikailag igazolhatóak valódi evolúciós kísérletekben (pl. **Lenski-kísérlet**) vagy a természetben is.
 - Az állítások megsejtéséhez és a túl bonyolult állítások numerikus igazolásához hasznosak a **szimulációk**.

A biológiai modellekről kicsit konkrétan

- ▶ Gyakran BSc-s valszámos tárgyakból ismert típusú folyamatok:
 - diszkrét idejű Markov-láncok → [Wright–Fisher-modell](#) stb.
 - folytonos idejű Markov-láncok → pl. [Moran-modell](#)
 - elágazó folyamatok és egyéb születési–halálozási folyamatok
- ▶ Teljes populáció mérete $\rightarrow \infty \implies$ paraméterek (idő, mutációk gyakorisága, szelekciós előnye) megfelelő skálázásával határértékként érdekes folyamatokat kaphatunk:
 - determinisztikus (diffegyenlet-rendszerek, lásd Din. mod. bio.)
 - sztochasztikus, pl. Wright–Fisher-diffúzió, Kingman-koaleszcens
- ▶ A [véletlen](#) kisméretű részpopulációknál fontos szerepet játszik. (Pl. új mutáció \rightarrow Túlélés valószínűsége? Mutáns populáció növekedési rátája? Nem írható le differenciálegyenletekkel.)
- ▶ Populációgenetika vs. populációdinamika

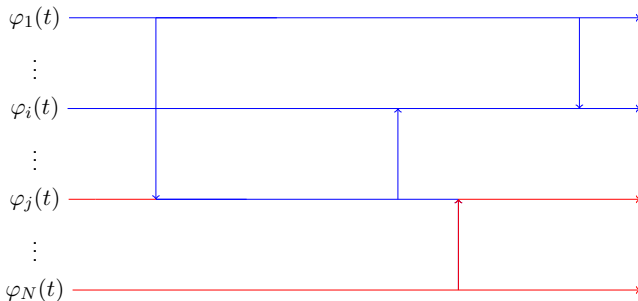
Egy konkrét példa: a Moran-modell

Haploid, ivartalanul szaporodó egyedek, állandó populációméret (N), folytonos idő. Pl.: kezdetben 2 semleges genotípus, a (piros) és A (kék). $\varphi_i(t)$: i -edik egyet fitnessze t -kor, kezdetben 0.



Egy konkrét példa: a Moran-modell

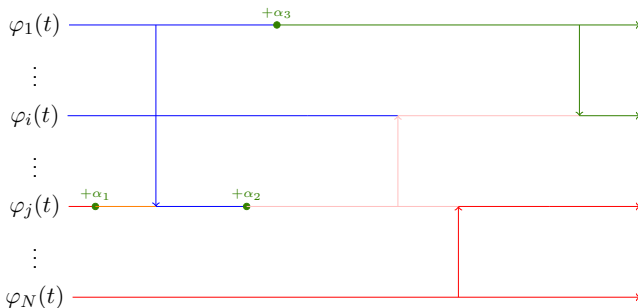
Haploid, ivartalanul szaporodó egyedek, állandó populációméret (N), folytonos idő. Pl.: kezdetben 2 semleges genotípus, a (piros) és A (kék). $\varphi_i(t)$: i -edik egyet fitnessze t -kor, kezdetben 0.



semleges nyilak: $\frac{1}{N}$ rátával páronként,

Egy konkrét példa: a Moran-modell

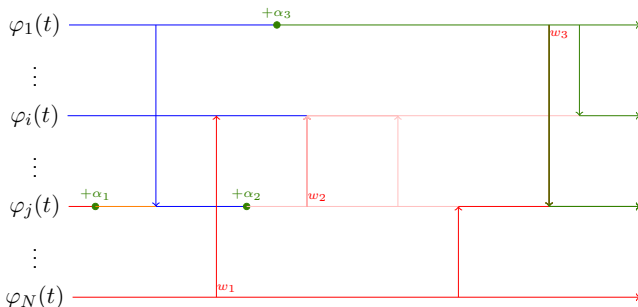
Haploid, ivartalanul szaporodó egyedek, állandó populációméret (N), folytonos idő.



semleges nyilak: $\frac{1}{N}$ rátával páronként, mutációk: $\frac{\mu N}{N}$ egyedenként, α_i véletlen,

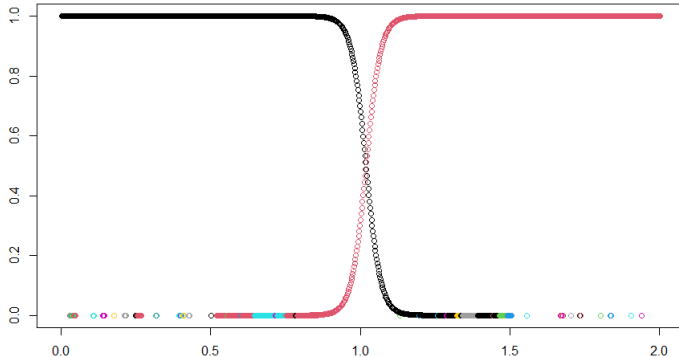
Egy konkrét példa: a Moran-modell

Haploid, ivartalanul szaporodó egyedek, állandó populációméret (N), folytonos idő.



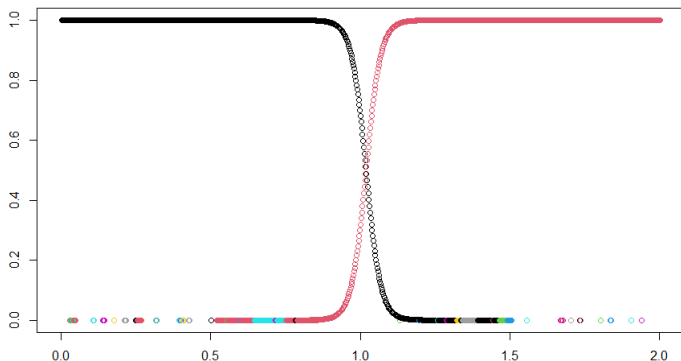
semleges nyilak: $\frac{1}{N}$ rátával páronként, mutációk: $\frac{\mu N}{N}$ egyedenként, α_i véletlen,
 az n -edik csak akkor hatályos, ha a támadó szelektív előnye $> w_n$

Egy sikeres (és pár sikertelen) mutánsinvázió



1. ábra. A rezidens (fekete) és a mutáns (piros) populáció aránya. Mutáns születése \rightarrow látható növekedésének kezdete: $\frac{\ln N}{\alpha_i s_N}$ idő. Helycsere: $\frac{\text{konstans}}{s_N}$. Volt rezidens kipusztulásáig: további $\frac{\ln N}{\alpha_i s_N}$.

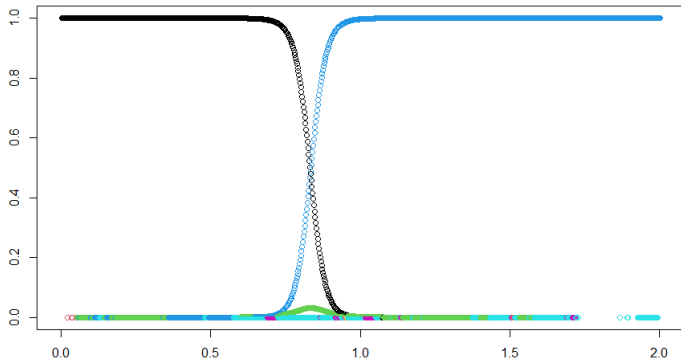
Egy sikeres (és pár sikertelen) mutánsinvázió



1. ábra. Ha egy mutáns az inváziója kezdeti szakaszát túléli, akkor nagy valószínűséggel exponenciális növekedésnek indul.
(Ismerős a Covid-19 variánsainak történetéből?)

Klonális interferencia

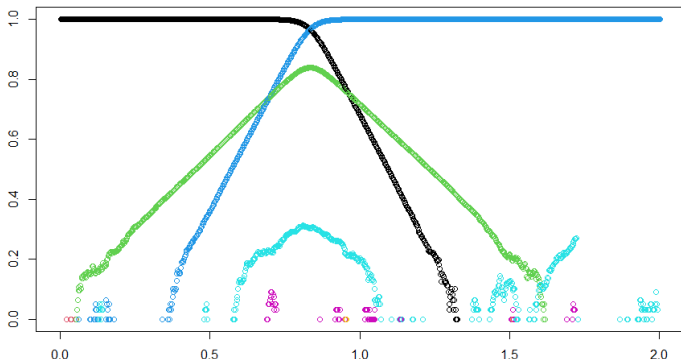
$$(s_N = \frac{1}{\ln N})$$



2. ábra. Testvérharc: a zöld mutáns szülője is a fekete rezidens. Amint a kék (erősebb) populáció rezidenssé válik, a zöld csökkenni kezd.

Klonális interferencia

$$(s_N = \frac{1}{\ln N})$$



3. ábra. Logaritmusos arányok az előző ábrán látható szituációban.
 Kb. exponenciális növekedés/csökkenés ott \Leftrightarrow kb. lineáris itt.
 Egy részpopuláció $\alpha \in]0, 1]$ magasságban van \Leftrightarrow mérete $\approx N^\alpha$.

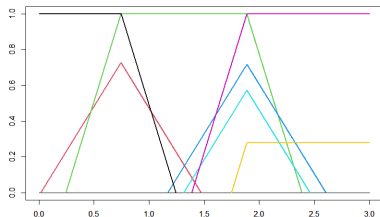
A határértékként fellépő folyamat

Legyen a mutánsok szelekciós előnye N -től független: $s_N = s > 0$ szorozva egy, a mutánstól függő véletlen pozitív számmal.

Legyen a generációnkénti mutációgyakoriság $\mu_N = \text{konstans} / \ln N$.

Gyorsítsuk fel az időt $\ln N$ -szeresére \Rightarrow egy sikeres invázió véges (N -től lényegében nem függő) hosszúságú ideig tart.

Mi a felgyorsított logaritmikus populációméreték „határértéke”, amint $N \rightarrow \infty$?



- ▶ Szakaszonként lineáris függvények \rightarrow mutáns populációméreték kitevői. Kitevő = 1 \rightarrow az adott részpopuláció a rezidens.

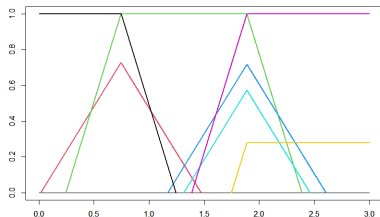
A határértékként fellépő folyamat

Legyen a mutánsok szelekciós előnye N -től független: $s_N = s > 0$ szorozva egy, a mutánstól függő **véletlen** pozitív számmal.

Legyen a **generációnkénti** mutációgyakoriság $\mu_N = \text{konstans} / \ln N$.

Gyorsítsuk fel az időt $\ln N$ -szeresére \Rightarrow egy sikeres invázió véges (N -től lényegében nem függő) hosszúságú ideig tart.

Mi a felgyorsított logaritmikus populációméreték „határértéke”, amint $N \rightarrow \infty$?



- ▶ Mutánsok születési ideje és szelekciós előnye még mindig **véletlen**, de ezek a függvényeket egyértelműen meghatározzák. **Szülő=rezidens.**

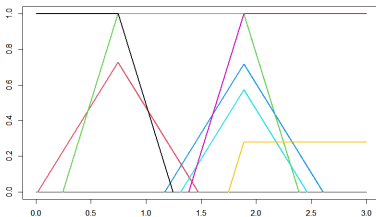
A határértékként fellépő folyamat

Legyen a mutánsok szelekciós előnye N -től független: $s_N = s > 0$ szorozva egy, a mutánstól függő véletlen pozitív számmal.

Legyen a generációnkénti mutációgyakoriság $\mu_N = \text{konstans} / \ln N$.

Gyorsítsuk fel az időt $\ln N$ -szeresére \Rightarrow egy sikeres invázió véges (N -től lényegében nem függő) hosszúságú ideig tart.

Mi a felgyorsított logaritmikusan méretezett populációméretek „határértéke”, amint $N \rightarrow \infty$?



- ▶ **Törések** időpontjai: amikor a rezidens populáció megváltozik (vagyis valamelyik mutáns magassága eléri az 1-et).

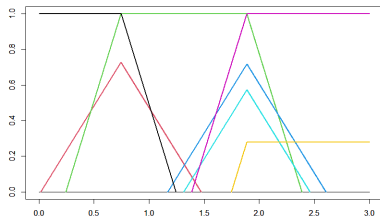
A határértékként fellépő folyamat

Legyen a mutánsok szelekciós előnye N -től független: $s_N = s > 0$ szorozva egy, a mutánstól függő véletlen pozitív számmal.

Legyen a generációnkénti mutációgyakoriság $\mu_N = \text{konstans} / \ln N$.

Gyorsítsuk fel az időt $\ln N$ -szeresére \Rightarrow egy sikeres invázió véges (N -től lényegében nem függő) hosszúságú ideig tart.

Mi a felgyorsított logaritmikus populációméreték „határértéke”, amint $N \rightarrow \infty$?



- ▶ Sejtés: nemcsak a Moran-modellben igaz a konvergencia, hanem diszkrét idejű modellekben is \rightarrow lehetséges BSc-/MSc-téma.

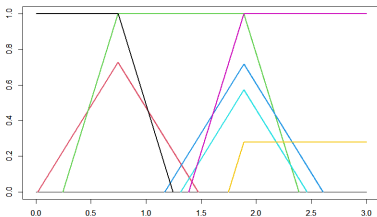
A határértékként fellépő folyamat

Legyen a mutánsok szelekciós előnye N -től független: $s_N = s > 0$ szorozva egy, a mutánstól függő véletlen pozitív számmal.

Legyen a generációnkénti mutációgyakoriság $\mu_N = \text{konstans} / \ln N$.

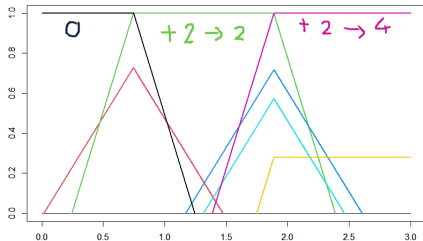
Gyorsítsuk fel az időt $\ln N$ -szeresére \Rightarrow egy sikeres invázió véges (N -től lényegében nem függő) hosszúságú ideig tart.

Mi a felgyorsított logaritmikus populációméreték „határértéke”, amint $N \rightarrow \infty$?



- A konvergenciát beláttuk abban az esetben, amikor az α_i -k eloszlása nem függ N -től. 0-hoz tartó α_i -k esete \rightarrow lehetséges PhD-téma.

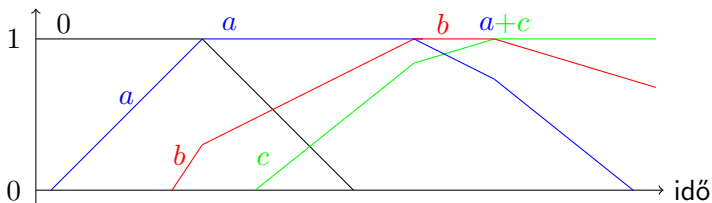
Az evolúció sebessége



Kérdés: a határértékként fellépő folyamatban milyen sebességgel növekszik az aktuális rezidens populáció fitnessze ($t \mapsto F(t)$)?

Állítás („NSZET”): Ha az α_i fitnessnövekmények várható értéke véges, akkor létezik $\bar{v} \in (0, \infty)$: $\lim_{t \rightarrow \infty} R_t/t = \bar{v}$, majdnem biztosan. Különben $\lim_{t \rightarrow \infty} R_t/t = \infty$ m.b.

Az evolúció sebessége



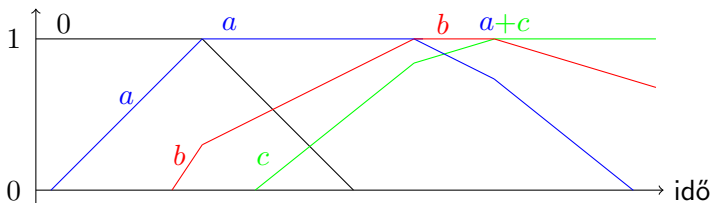
Kérdés: a határértékként fellépő folyamatban milyen sebességgel növekszik az aktuális rezidens populáció fitnessze ($t \mapsto F(t)$)?

A \bar{v} sebesség kiszámítása általában nehéz, zárt képletet csak determinisztikus és konstans α_i esetén ismerünk.

Pontos numerikus sebességértékeket csak **szimulációktól**, jó közelítést pedig **heurisztikáktól** várhatunk.

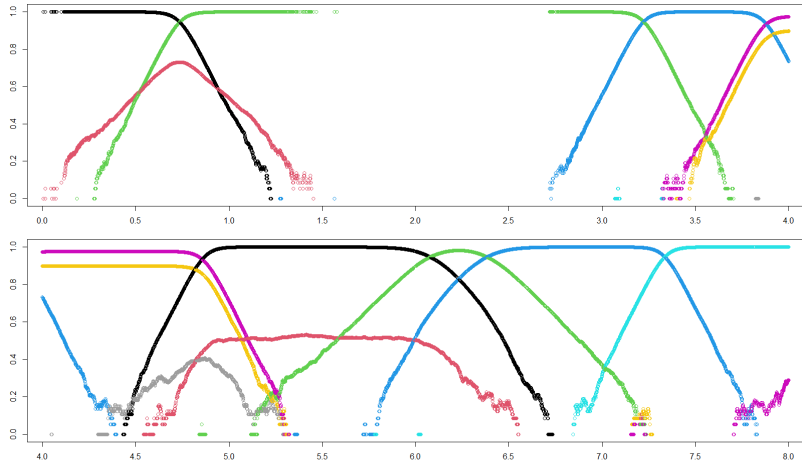
→ Lehetséges PhD-/MSc-téma.

Az evolúció sebessége



Kérdés: a határértékként fellépő folyamatban milyen sebességgel növekszik az aktuális rezidens populáció fitnessze ($t \mapsto F(t)$)?

Az igazi Moran-modell



A konvergencia sebessége (Moran-modell)

- ▶ Láttuk: a Moran-modell **folytonos idejű** populációmodell.
- ▶ A korábban látott szimulációk valójában egy (megfelelően felgyorsított) **diszkrét idejű** modellből származnak, ahol minden generációban az összes egyed egyszerre szaporodik. (Ez a **Cannings-modellek** egy fajtája.)
- ▶ **Folytonos idő** \Rightarrow **nagyobb számítási kapacitás** szükséges. Itt: Cannings $\rightarrow 2 \times 10^9$, Moran $\rightarrow 5 \times 10^5$ populációméret.
- ▶ Kisebb populációméret \Rightarrow nagyobb eltérés a határértéktől.
 - Pl.: egy mutáns szülője nem a rezidens.
 - Pl.: nagyobb fluktuációk, a lineáristól jobban eltérő szakaszok.
 - Szélsőséges esetben a szimuláció nem segít a bizonyítandó matematikai állítások megsejtésében.

A Moran-szimulációk fejlesztése

A közelmúltban megjelentek véletlen, egyed alapú, folytonos idejű populációmodellek hatékonyabb szimulációjára szolgáló, nyilvánosan elérhető programcsomagok.

Cél (lehetséges feladat TTK-s hallgatóknak is):

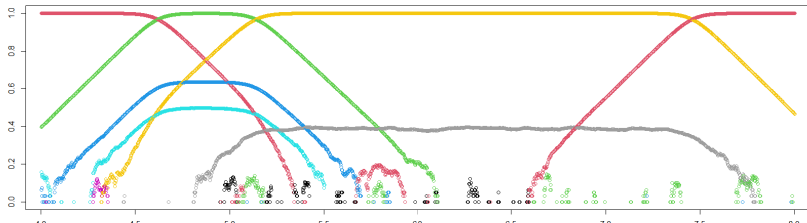
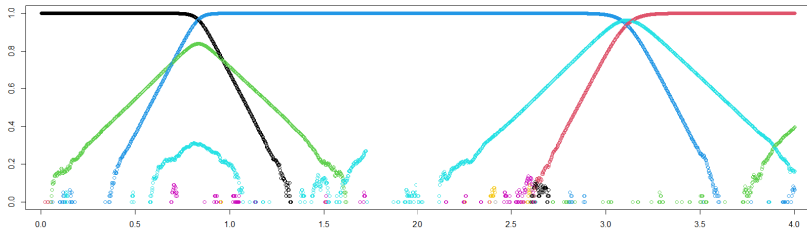
- ▶ ilyen programcsomagok alkalmazása Moran-modellre és szükség esetén továbbfejlesztése → nagyobb populáció szimulálása.
- ▶ Tavalyi BSc-szakdolgozattéma: az IBMPopSim programcsomag alkalmazása → sokfajta populáció szimulálásához hasznos, de a Moran-modell esetén a szakdolgozat eredményei alapján sajnos nem sokat segít.
- ▶ Más módszerekkel, csomagokkal gyorsítani a szimulációt??

Köszönöm a figyelmet!

Email: tobiasandrasj@gmail.com

SzIT-es témakiírások: <https://cs.bme.hu/oktatas/temakiiras.html>

A cikkünk (kézirát) elérhető itt: <https://arxiv.org/abs/2407.00793>



Köszönet Felix Hermann társszerzőmnek a prezentációban látható szimulációkért.