# Métastabilité entre les clics du cliquet de Müller

Aurélien Velleret
LAMA, université Gustave Eiffel (Marne-la-Vallée)

11 mars 2022, Séminaire du MAP5

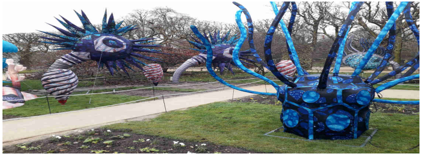
travail commun avec Mauro Mariani et Etienne Pardoux

# Le cliquet de Müller, de quoi parle-t-on?


Image obtenue par recherche d'Images

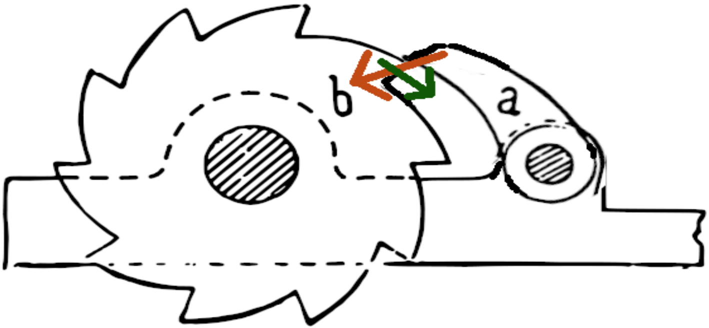
# Le cliquet de Müller, c'est pour qui?



Illuminations de cet hiver aux Jardins des Plantes

# Le cliquet de Müller, de quoi parle-t-on?




L'intuition correcte derrière le cliquet ("ratchet")

mullersratchet.wordpress.com/2012/08/14/why-mullers-ratchet/

# Le cliquet de Müller

Dans toute population, des mutations délétères émergent
-> A quel point les événements de leurs fixations sont-ils efficacement régulés dans un mode asexué de reproduction ?

Une description simplifiée de cette sélection purifiante:

- mutations uniquement délétères,
- loi de la descendance simplement décrite par le biais du nombre de mutations portées par le parent,
- mutations ajoutées indépendamment à chaque génération, à taux fixe

**Survie:** aucun “clic”, jusqu’au moment où la sous-population des individus sans mutations disparaît sans descendance similaire.

# Objectif théorique

Comparaison asymptotique de la survie ?

- Commencer par un modèle stochastique
  avec une notion de survie
- Comparer la probabilité de survie au temps $t$ :
  désignée par l'événement $\{t < \tau_\partial\}$ dans la limite **t** vers l'infini
  entre plusieurs conditions initiales :
  une trait générique $x \in \mathcal{X}$ face à une mesure de référence fixe $\zeta$.

$$\limsup_{t\to\infty} \sup_{x\in\mathcal{X}} \frac{\mathbb{P}_x(t < \tau_\partial)}{\mathbb{P}_\zeta(t < \tau_\partial)} < \infty.$$

Étape cruciale dans la preuve de la quasi-stationnarité :

$$\mathbb{P}_x(X_t \in dy,\ t < \tau_\partial) \sim e^{-\lambda t} h(x)\, \alpha(dy).$$

# Justification de la métastabilité dans la modélisation du cliquet de Müller

travail commun avec Mauro Mariani et Etienne Pardoux

# Outline

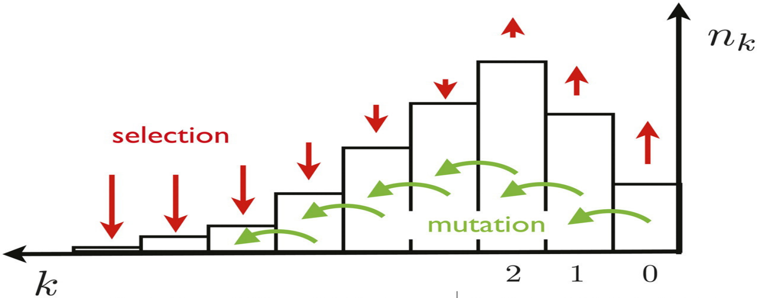
# Outline

# Le modèle discret

Le cadre illustratif dans *Metastability between the clicks of the Müller ratchet*:

- $N$ individus à chaque génération
- chaque progéniture choisit indépendamment son parent : la probabilité de choisir le parent $\ell$ avec $i$ mutations est proportionnelle à $e^{-\alpha i}$.
- les mutations du parent sont données à la descendance
- nombre de Poisson de mutations ajoutées

# Le modèle discret




Source: Fluctuations of Fitness Distributions and the Rate of Muller's Ratchet, by Richard A. Neher and Boris I. Shraiman

# Le modèle de dimension infinie

Le cadre principal dans notre preprint
*Metastability between the clicks of the Müller ratchet*:
Extension :

- petits effets sélectifs ($\alpha \to 0$),
  considéré avec un grand nombre de générations
- seulement garder la trace de la proportion $X_i$.
  d'individus porteurs de $i$ mutations ($i \in \mathbb{Z}_+$)
- petit taux de mutations -> $\lambda$.
- limite de grande population ($N \to \infty$),
  avec encore des fluctuations démographiques.

# Le modèle de dimension infinie, expression

Pour $i \in \mathbb{Z}_+$ :

$$\begin{aligned} dX_i(t) = \alpha(M_1(t) - i)\, X_i(t)\, dt + \lambda(X_{i-1}(t) - X_i(t))\, dt \\ + \sqrt{X_i(t)}\, dW_t^i - X_i(t)\, dW_t \end{aligned}$$

$$\text{où } W_t := \sum_{j=0}^{\infty} \int_0^t \sqrt{X_j(s)} dW_s^j, \quad M_1(t) := \sum_{i=0}^{\infty} i\, X_i(t),$$

avec $(W^i)_{i \geq 0}$ une famille de mouvements browniens mutuellement indépendants.

Etheridge, A., Pfaffelhuber, P., Wakolbinger, A.; How often does the ratchet click? Facts, heuristics, asymptotics, in: Trends in Stochastic Analysis, in: London Math. Soc. Lecture Notes Series, Cambridge Univ. Press, (2009)

# Le modèle continu simplifié

Réduction fini-dimensionnelle:
Pour $i \in [\![0, d]\!]$ :

$$dX_i(t) = \alpha(M_1(t) - i)\, X_i(t)\, dt + \lambda(X_{i-1}(t) - 1_{\{i<d\}} X_i(t))\, dt + \sqrt{X_i(t)}\, dW_t^i - X_i(t)\, dW_t$$

où $W_t := \sum_{j=0}^{d} \int_0^t \sqrt{X_j(s)} dW_s^j, \quad M_1(t) := \sum_{i=0}^{d} i\, X_i(t),$

# Projection uni-dimensionnelle

En régime de grande population, donc avec $\sigma$ petit,
temps de clics bien espacés:

$$dX_0(t) = (\alpha \hat{m}_1(X_0(t)) - \lambda) \cdot X_0(t)\, dt + \sigma \sqrt{X_0(t) \cdot (1 - X_0(t))}\, d\hat{W}_t^0,$$

où $\hat{W}^0$ est un Mouvement Brownien et où $\hat{m}_1(x)$ est à ajuster
par exemple en s'inspirant de :

Etheridge, A., Pfaffelhuber, P., Wakolbinger, A.; How often does the ratchet click? Facts, heuristics, asymptotics, in: Trends in Stochastic Analysis, in: London Math. Soc. Lecture Notes Series, Cambridge Univ. Press, (2009)

# Outline

# De quelle quasi-stationnarité est-il question?

Nous allons pouvoir être plus précis que :

$$\mathbb{P}_x(X_t \in dy,\ t < \tau_\partial) \sim e^{-\lambda t} h(x)\, \alpha(dy).$$

## Convergence exponentielle en variation totale !

Il existe $h$ positive bornée sur $\mathcal{X}$ et une mesure de probabilité $\alpha$ tels que $\int_{\mathcal{X}} h(x)\alpha(dx) = 1$ et

$$\sup_{x \in \mathcal{X}} \left\| e^{\lambda t}\, \mathbb{P}_x(X_t \in dy,\ t < \tau_\partial) - h(x)\, \alpha(dy) \right\|_{TV} \leq C\, e^{-\gamma t}$$

# Pour quel espace d'état?

Dans le modèle discret,
$x = \sum_{k=1}^{N} \delta_{d_k} \in \mathcal{X}$ couvre toute configuration possible de $N$ individus (avec nombres de mutations $d_k \in \mathbb{N}$ spécifiés)

Dans le modèle fini-dimensionnel,
$x = (x_i)_{i \in [\![0,d]\!]} \in \mathcal{X}$ couvre toute configuration possible de $d$ composantes (positives, strictement pour la coordonnée 0 et dont la somme fait 1)

Dans le modèle infini-dimensionnel,
on requiert en plus un moment d'ordre 6 fini: $\sum_{i=0}^{\infty} i^6 \, x_i < \infty$ (hypothèse technique pour définir les outils).

# Propriétés à vérifier? 1/2

On repart des critères proposés dans mes preprints
*Unique Quasi-Stationary Distribution, with a possibly stabilizing extinction*
*Exponential quasi-ergodicity for processes with discontinuous trajectories*

On a recours à une décomposition de l'espace d'états, pour s'approcher de plus en plus des bords et de l'infini:

**$(A0_S)$ Décomposition de l'espace d'état**

$(\mathcal{D}_n)_{n\geq 1}$ définit une séquence de fermés emboîtés dans $\mathcal{X}$,
au sens où :$\forall\, n,\ \mathcal{D}_n \subset int(\mathcal{D}_{n+1})$.

# Propriétés à vérifier? 2/2

- $(A1)$ **Mélange**, par minoration locale du semi-groupe via une mesure de référence $\zeta$ (style Doeblin)
- $(A2)$ **Échappée des transitoires**, éloignement du bord (par répulsion ou contre-absorption), élimination des grands mutants, estimée de survie
- $(A3)$ **Comparaison asymptotique de survie**, estimée en temps long $$\limsup_{t\to\infty} \sup_{x\in\mathcal{X}} \frac{\mathbb{P}_x(t<\tau_\partial)}{\mathbb{P}_\zeta(t<\tau_\partial)} < \infty.$$
- $(A3_F)$ **Absorption avec contrôle des échecs**, pour se ramener à un contrôle d'événements sur une période de temps finie.

# Hypothèse 1

## $(A1)$ "Mélange"

Pour une mesure de probabilité $\zeta \in \mathcal{M}_1(\mathcal{X})$ (vue comme paramètre à ajuster) :

$$\forall\, n \geq 1, \qquad \exists\, m > n,\ \exists\, t,\ c > 0, \qquad \forall\, x \in \mathcal{D}_n,$$

$$\mathbb{P}_x\left(X_t \in dx\ ;\ t < \tau_\partial\,,\ \forall\, s \leq t,\ X_s \in \mathcal{D}_m\right) \geq c\, \zeta(dx).$$

Le choix de $\zeta$ est ici partiellement implicite : à densité sur un nombre infini de dimensions !

# Hypothèse 2

## (A2) "Echappée d'un domaine transitoire "

Etant donné $\rho > \rho_S$, il existe $E \subset \mathcal{D}_\ell$ tel que, avec $\tau_E \ := \inf\left\{t \geq 0 \ ; \ X_t \in E\right\}$ :

$$\sup_{\{x \in \mathcal{X}\}} \ \mathbb{E}_x \left(\exp\left[\rho\left(\tau_E \wedge \tau_\partial\right)\right]\right) < \infty,$$

où nous définissons comme un taux de survie :

$$\rho_S := \sup\left\{\rho \geq 0 \ ; \ \sup_{L \geq 1} \liminf_{t > 0} \ e^{\rho t}\, \mathbb{P}_\zeta(t < \tau_\partial \wedge T_{\mathcal{D}_L}) = 0\right\} \vee 0.$$

Contrôle des moments et de la distance aux bords (où la diffusion est singulière)

# Hypothèse 3

**(A3) " Comparaison asymptotique de la survie"**

$$\limsup_{t\to\infty} \sup_{x\in\mathcal{D}_E} \frac{\mathbb{P}_x(t<\tau_\partial)}{\mathbb{P}_\zeta(t<\tau_\partial)} < \infty$$

Grâce à cette estimation, à condition que $T$ soit assez grand :

$$\mu A_t(dx) \geq d \times \zeta(dx) \Rightarrow \mu A_{t+T}(dx) \geq c\, d \times \zeta A_T(dx),$$

$$\text{où } \mu A_t(dx) := \mathbb{P}_\mu\left(X_t \in dx \mid t<\tau_\partial\right)$$

# "Absorption avec échecs"

## $(A3_F)$ : "Absorption avec échecs"

Avec les notations précédentes $\zeta$, $E$, et $\rho > \rho_S$ :

$$\forall \epsilon \in (0,\, 1),\ \exists\, t > 0,\ \exists\, c > 0, \quad \forall x \in E,$$
$$U = \infty,\ \mathbb{P}_x\text{-p.s. sur } \{t \wedge \tau_\partial \leq U\}$$
$$\text{avec } \mathbb{P}_x(t < \tau_\partial \wedge U) \leq \epsilon \exp(-\rho\, t)$$
$$\text{et pour un temps d'arrêt}\, V \ :$$
$$\mathbb{P}_x\big(X(U) \in dx \ ;\ U < t\big) \leq c\, \mathbb{P}_\zeta\big(X(V) \in dx \ ;\ V < \tau_\partial\big),$$

+ des conditions de régularité de cette définition de $U$ par rapport à $x$ afin que la propriété de Markov puisse être satisfaite.

# Preuve de la comparaison asymptotique de survie dans le modèle discret 1/2

$$\limsup_{t\to\infty} \sup_{x\in\mathcal{X}} \frac{\mathbb{P}_x(t < \tau_\partial)}{\mathbb{P}_\zeta(t < \tau_\partial)} < \infty ?$$

Si le processus peut "facilement" atteindre un état $x$ à partir de la condition initiale $\zeta$, alors la survie depuis $x$ entraîne la survie depuis $\zeta$. Ainsi :

$$\limsup_{t\to\infty} \sup_{x\in F} \frac{\mathbb{P}_x(t < \tau_\partial)}{\mathbb{P}_\zeta(t < \tau_\partial)} < \infty.$$

est valide pour tout ensemble fini $F$.

# Preuve de la comparaison asymptotique de survie dans le modèle discret 2/2

Dans tout ensemble fini $F$, le nombre de mutations portées par un individu reste borné !

$\tau_E$ : temps de première atteinte de :

$$E := \{\text{aucun individu avec plus de } L \text{ mutations}\}.$$

$\tau_\partial \wedge \tau_E$ a un moment exponentiel avec un exposant plus grand que le taux asymptotique de survie depuis $\zeta$.

# Complexité du modèle à dimension infinie

- Continuum d'états
- Quelle mesure sur l'espace de dimension infinie
  avec pour projection une densité Lebesgue sur chaque coordonnée?
- Regroupement de $(X_i)_{i \geq k}$ en $X_{(k)} := \sum_{i \geq k} X_i$
  se ramener à un système en dimension finie
  par la transformation de Girsanov
  en dehors d'un événement de probabilité assez faible $(\epsilon e^{-\rho t})$

(contrôle de l'exceptionalité des irrégularités)

# Contrôle des irrégularités

On part d'une condition initiale après sortie du domaine transitoire, donc assez régulière.
En temps très court, on s'attend alors à pouvoir préserver une bonne régularité (pour les contrôles par Girsanov), c'est-à-dire:

- Pas de remontée rapide des moments (même conditionnellement à la dynamique de $X_0$)
- $X_0$ à une distance minorée de ses bords 0 et 1
- La descendance des types regroupés à l'instant initial vouée à rapidement disparaître
  $\Rightarrow$ perte de dépendance dans ces types
  (à une légère variation de densité près)

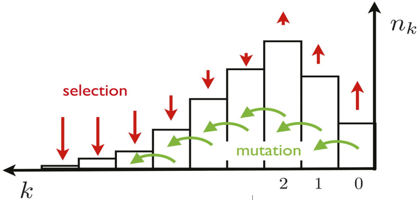
# Sommaire

Extensions attendues :

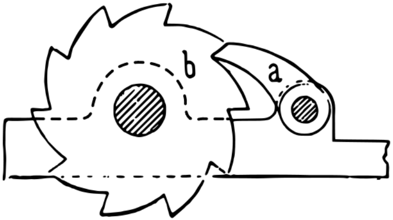
- Grandes déviations
- Quantification plus précise des taux de convergence et d'extinction
- Etude plus précise du lien avec la projection 1D

- Cas d'un continuum entre les tailles de mutations?
- Adaptation à d'autres processus de diffusion sur un nombre infini de coordonnées?

# Merci de votre attention




Source: Fluctuations of Fitness Distributions and the Rate of Muller's Ratchet, by Richard A. Neher and Boris I. Shraiman




Les transparents seront accessible via mon site web:

`https://www.normalesup.org/~velleret/`

# Références 1/3

Proposition du modèle et interprétations biologiques


- Haigh, J.; The accumulation of deleterious genes in a population — Müller's ratchet, Theoret. Population Biol. 14, 251–267 (1978)
- Maynard Smith, J.; The Evolution of Sex, Cambridge University Press (1978)
- Müller, H. J.; The relation of recombination to mutational advance, Mutat. Res., V.1, pp.2-9 (1996)

# Références 2/3

Estimation du taux de clic, recul mathématique et validation numérique de la projection uni-dimensionnelle


- Etheridge, A., Pfaffelhuber, P., Wakolbinger, A.; How often does the ratchet click? Facts, heuristics, asymptotics, in: Trends in Stochastic Analysis, in: London Math. Soc. Lecture Notes Series, Cambridge Univ. Press, (2009)
- Pfaffelhuber, P., Staab, P.R., Wakolbinger, A.; Müller's ratchet with compensatory mutations, Ann. Appl. Probab., V.22, N.5, pp.2108–2132 (2012)
- Metzger, J.J., Eule, S.; Distribution of the Fittest Individuals and the Rate of Müller's Ratchet in a Model with Overlapping Generations. PLoS ComputBiol V9, N11 (2013)

# Références 3/3

Validation théorique des propriétés du modèle en dimension infinie

- Audiffren, J., Pardoux, E.; Müller's ratchet clicks in finite time, Stoch. Proc. and their Appl., V.123, pp. 2370–2397 (2013)
- Velleret, A.; Unique Quasi-Stationary Distribution, with a possibly stabilizing extinction, `https://arxiv.org/abs/1802.02409`
- Velleret, A.; Exponential quasi-ergodicity for processes with discontinuous trajectories, `https://arxiv.org/abs/1902.01441`
- M. Mariani, E. Pardoux, A. Velleret; Metastability between the clicks of the Muller ratchet, `arxiv.org/abs/2007.14715`.