# Modelo estocástico para mutação com extinção em massa sobre $\mathbb{T}_d^+$

Carolina Grejo

ICMC - USP

Escola Latino Americana de Matemática 2018

# Colaboradores

**Fábio Lopes**

**Fábio Machado**

**Alejandro Roldán-Correa**

# Motivação

→ Diferentes modelos tem sido propostos para entender o papel das taxas de mutação na habilidade de certos patógenos evitarem o sistema imunológico de seus hospedeiros.

→ Propomos um modelo matemático simples de modo que

- As mutações geram tipos de patógenos com um *fitness* maior do que o de seus ancestrais.
- O sistema imunológico elimina de uma vez todos os patógenos de um mesmo tipo, mas somente depois de eliminar todos os tipos ancestrais de menor *fitness*.

# Índice

1 Modelo

2 Resultados

3 Provas

# Descrição do modelo

- Modelo de mutação e seleção natural de partículas sobre a árvore $\mathbb{T}_d^+$.

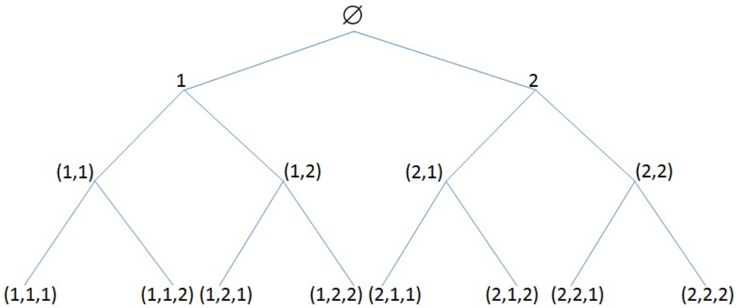


Figure: Representação dos vértices de $\mathbb{T}_2^+$

# Descrição do modelo

- Cada sítio de $\mathbb{T}_d^+$ pode estar vazio ou ocupado por uma partícula (representando um patógeno).
- As partículas localizadas no nível $i$ da árvore são do **tipo** $i$.
- Cada partícula do tipo $i$ gera novas partículas (mutações) do tipo $i+1$, segundo um processo de Poisson de taxa $\lambda$.
  1. As novas partículas são colocadas aleatoriamente em um dos $d$ vizinhos mais próximos do nível $i+1$.
  2. A partícula gera mutações até que morra ou até que todos os seus $d$ vizinhos mais próximos estejam ocupados.
- Cada **tipo** de partícula tem um tempo de vida exponencial de taxa 1, que começa a contar somente quando seu **progenitor** morre.
- No tempo $t = 0$ existe somente uma partícula no sistema, localizada na raiz.

# Comentários

**Observação**

*A dinâmica deste modelo combina as seguintes ideias:*

1) O sistema imunológico é capaz de livrar-se, depois de um tempo exponencial, de todos os patógenos de um tipo determinado de uma vez, como em *Schinazi and Schweinsberg* (2008).
2) Um patógeno está em risco somente depois que seu progenitor morre, como em *Aldous e Krebs* (1990).
3) Enquanto somente considerarmos mutações que trazem algum tipo de melhora aos patógeno, os tipos menos aptos morrem primeiro, como em *Guiol, Machado e Schinazi* (2011).

# Índice

1 Modelo

2 Resultados

3 Provas

# Notação e definição

## Notação

*Denotamos por* $\eta_t \in \{0,1\}^{\mathbb{T}_d^+}$ *o estado dos vértices de* $\mathbb{T}_d^+$*, em termos da ocupação, no tempo* $t$.

## Definição

*Se todas as partículas são eventualmente removidas de* $\mathbb{T}_d^+$*, com probabilidade 1, dizemos que o processo* $\eta_t$ ***morre****. Caso contrário, dizemos que o processo* ***sobrevive****.*

# Resultados

**Theorem (1)**

*Para $d \geq 2$ fixo e*

$$\lambda_c(d) := \inf\left\{\lambda : \inf_{0<u<1} \frac{\lambda}{u(1-u)}\left[1-\left(\frac{\lambda}{\lambda+u}\right)^d\right] > 1\right\},$$

*temos que*

i. *Se $\lambda < \lambda_c(d)$ então o processo $\eta_t$ morre.*
ii. *Se $\lambda > \lambda_c(d)$ então o processo $\eta_t$ sobrevive.*

# Resultados

**Theorem (2)**

*Para $d \geq 2$ fixo, $\mathcal{B}$ um ramo infinito de $\mathbb{T}_d^+$ e*

$$\lambda_s(d) := \inf\left\{\lambda : d - 2\lambda\left[1 - \left(\frac{\lambda}{\lambda+1}\right)^d\right] < 0\right\}$$

*temos que:*

i. *Se $\lambda \leq \lambda_s(d)$ então o processo $\eta_t$ morre ao longo de $\mathcal{B}$.*

ii. *Se $\lambda > \lambda_s(d)$ então o processo $\eta_t$ sobrevive ao longe de $\mathcal{B}$.*

# Resultados

Algumas aproximações numéricas para $\lambda_c(d)$ e $\lambda_s(d)$.

| $d$ | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\lambda_c(d)$ | 0.29335 | 0.26103 | 0.25333 | 0.25107 | 0.2504 | 0.2501 |
| $\lambda_s(d)$ | 1.6180 | 2.2406 | 2.8650 | 3.4904 | 4.1165 | 4.7429 |

## Observação

*Para* $\lambda \in (\lambda_c(d), \lambda_s(d)]$ *o processo* $\eta_t$ *se extingue ao longo de qualquer ramo infinito, mas sobrevive em* $\mathbb{T}_d^+$.

# Índice

1 Modelo

2 Resultados

3 Provas

# Provas

**Notações:**

- $N = \{1, ..., d\}$
- $\mathcal{N} = \cup_{n=0}^{\infty} N^n$: conjunto de $n$-uplas finitas com entradas em $N$ (com $N^0 = \emptyset$)

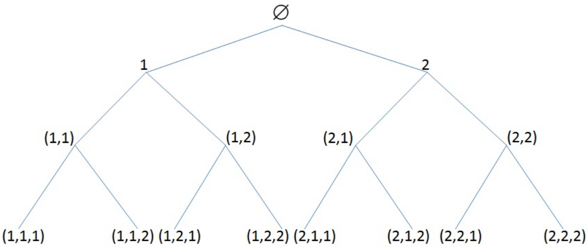


Figure: Representação dos vértices de $\mathbb{T}_2^+$.

# Prova - Teorema 1

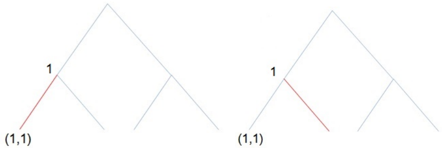


Figure: Formas de ocupar a posição $n = (1,1)$, dado que a partícula $n = 1$ já nasceu. As arestas vermelhas representam a primeira mutação.

→ Sejam $X_i$, $i = 1, ..., d$, v. a. independentes com distribuição Gama de parâmetros $i$ e $\lambda$.

→ Seja W a v. a. com distribuição de probabilidade dada por

$$\mathbb{P}(W \leq w) = \frac{1}{d}\left[\sum_{i=1}^{d} \mathbb{P}(X_i \leq w)\right], \quad w \geq 0$$

→ Podemos pensar a v. a. $W$ como o **tempo** necessário para que um vértice fixo receba um filho de uma partícula de seu vértice vizinho.

# Prova - Teorema 1 (Morte na árvore $\mathbb{T}_d^+$)

- $\{W_i\}$ cópias independentes da v. a. $W$.
- $\{K_i\}$ v. a. independentes e exponencialmente distribuídas com parâmetro 1.

A probabilidade de que uma partícula nasça em um vértice do $k-$ésimo nível de $\mathbb{T}_d^+$ é igual a

$$\mathbb{P}\left(\sum_{i=1}^{j} W_i < \sum_{i=1}^{j} K_i,\ j = 1, ..., k\right).$$

# Prova - Teorema 1 (Morte na árvore $\mathbb{T}_d^+$)

$\mathbb{E}$ (número total de partículas nascidas no processo) =

$$
\begin{aligned}
&= \sum_{\bar{n}\in\mathcal{N}} \mathbb{E}[\mathbb{I}\{\text{uma partícula nasce em } \bar{n}\}] \\
&= \sum_{k\geq 1} d^k \mathbb{P}\left(\sum_{i=1}^{j} W_i < \sum_{i=1}^{j} K_i,\ j=1,...,k\right) \\
&\leq \sum_{k\geq 1} d^k \mathbb{P}\left(\sum_{i=1}^{k} W_i < \sum_{i=1}^{k} K_i\right) \\
&\leq \sum_{k\geq 1} d^k \mathbb{E}\left(e^{u(\sum_{i=1}^{k} K_i - \sum_{i=1}^{k} W_i)}\right), \\
&= \sum_{k\geq 1} \left[\frac{\lambda}{u(1-u)}\left[1-\left(\frac{\lambda}{\lambda+u}\right)^d\right]\right]^k,
\end{aligned}
$$

# Prova - Teorema 1 (Morte na árvore $\mathbb{T}_d^+$)

Então,

$$\mathbb{E}\,(\text{número total de partículas nascidas no processo}) < \infty$$

se

$$\sum_{k \geq 1} \left[ \frac{\lambda}{u(1-u)} \left[ 1 - \left( \frac{\lambda}{\lambda + u} \right)^d \right] \right]^k < \infty.$$

Assim, se

$$\inf_{0<u<1} \left\{ \frac{\lambda}{u(1-u)} \left[ 1 - \left( \frac{\lambda}{\lambda + u} \right)^d \right] \right\} < 1,$$

o processo morre.

# Prova - Teorema 1 (Sobrevivência na árvore $\mathbb{T}_d^+$)

**Lema (Resultado Auxiliar)**

*Seja $Z_1, Z_2, \ldots$ v. a. i.i.d. com $\mathbb{E}[Z] < 0$ e $\mathbb{P}[Z > 0] > 0$. Seja $\mathbb{E}[e^{uZ}] = \psi(u)$ finita em alguma vizinhança de 0, e seja $\rho = \inf_{u>0} \psi(u)$. Então,*

$$\lim_{k\to\infty} \frac{1}{k} \log \mathbb{P}\left[\sum_{i=1}^{k} Z_i > 0, j = 1, \ldots, k.\right] = \log \rho.$$

Em nosso modelo, temos $Z_i = K_i - W_i$, $i = 1, ..., n$. A probabilidade que nasça uma partícula em um vértice fixado no $k-$ésimo nível pode ser escrita como

$$\mathbb{P}\left(\sum_{i=1}^{j} Z_i > 0,\ j = 1, ..., k\right).$$

# Prova - Teorema 1 (Sobrevivência na árvore $\mathbb{T}_d^+$)

Pelo Lema,

$$lim_{k\to\infty}\frac{1}{k}\log\mathbb{P}\left(\sum_{i=1}^{j} Z_i > 0,\ j=1,\dots,k\right) =$$

$$= \log\left[\inf_{0<u<1}\left\{\frac{\lambda}{u(1-u)}\left[1-\left(\frac{\lambda}{\lambda+u}\right)^d\right]\right\}\right].$$

Suponha que, para $\delta > 0$,

$$\inf_{0<u<1}\left\{\frac{\lambda}{u(1-u)}\left[1-\left(\frac{\lambda}{\lambda+u}\right)^d\right]\right\} = 1+\delta.$$

# Prova - Teorema 1 (Sobrevivência na árvore $\mathbb{T}_d^+$)

Tomando $\epsilon = \delta/2$, exite $K \in \mathbb{N}$ para todo $k \geq K$

$$\begin{aligned} & \mathbb{E}[\text{número de partículas do tipo } k] \\ = \quad & d^k \mathbb{P}\left( \sum_{i=1}^{j} Z_i > 0, \; j = 1, \ldots, k \right) \\ > \quad & \left[ \inf_{0<u<1} \left\{ \frac{\lambda}{u(1-u)} \left[ 1 - \left( \frac{\lambda}{\lambda + u} \right)^d \right] \right\} - \epsilon \right]^k \\ = \quad & (1 + \delta/2)^k > 1. \end{aligned}$$

## Observação

- *Uma partícula do tipo $(n-1)k$ pode ter no máximo $d^{nk}$ mutações do tipo $nk$.*
- *O número esperado de partículas do tipo $nk$, mutações de uma partículas do tipo $(n-1)k$, é maior do que 1.*

# Prova - Teorema 1 (Sobrevivência na árvore $\mathbb{T}_d^+$)

**Definição**

*Seja $\{Y_n\}_{n\geq 1}$ tal que $Y_n$ é o número de partículas do tipo nk nascidas no processo $\eta_t$.*

- Da definição, $Y_0 = 1$ e $\{Y_n\}_{n\geq 1}$ domina um processo Galton-Watson com número médio de descendentes $\mathbb{E}[Y_1]$.
- Como $\mathbb{E}[Y_1] > 1$, o processo $\{Y_n\}_{n\geq 1}$ sobrevive com probabilidade positiva e, consequentemente, $\eta_t$ sobrevive.

# Prova - Teorema 2 (Processo sobre um ramo $\mathcal{B}$ de $\mathbb{T}_d^+$)

- $X(t)$: o número de partículas em $\mathcal{B}$ no tempo $t \geq 0$
- $\{B_i\}_{i \geq 1}$ família de v.a. i.i.d. com distribuição exponencial de taxa $\lambda$
- $K_1$ v.a. com distribuição exponencial de taxa 1.

# Prova - Teorema 2 (Processo sobre um ramo $\mathcal{B}$ de $\mathbb{T}_d^+$)

Denotemos por $X_n$ o processo a tempo discreto imerso em $X(t)$. Este é uma Cadeia de Markov de nascimento e morte com probabilidades de transição:

$$\begin{aligned} p_k &:= \mathbb{P}(X_{n+1} = k+1 | X_n = k) \\ &= \frac{1}{d}\left[\mathbb{P}(B_1 < K_1) + \mathbb{P}(B_1 + B_2 < K_1) + \cdots + \mathbb{P}\left(\sum_{i=1}^{d} B_i < K_1\right)\right] \\ &= \frac{1}{d}\left[\frac{\lambda}{1+\lambda} + \left(\frac{\lambda}{1+\lambda}\right)^2 + \cdots + \left(\frac{\lambda}{1+\lambda}\right)^d\right] \\ &= \frac{\lambda}{d}\left[1 - \left(\frac{\lambda}{1+\lambda}\right)^d\right] \end{aligned}$$

e

$$q_k := \mathbb{P}(X_{n+1} = k-1 | X_n = k) = 1 - p_k.$$

# Prova - Teorema 2 (Processo sobre um ramo $\mathcal{B}$ de $\mathbb{T}_d^+$)

Assim, a prova do Teorema 2 se reduz a um problema de sobrevivência de uma Cadeia de Markov de nascimento e morte. É conhecido que $(X_n)$ morre se, e somente se,

$$\sum_{k=1}^{\infty} \prod_{i=1}^{k} \left( \frac{q_i}{p_i} \right) = \sum_{k=1}^{\infty} \left( \frac{q_1}{p_1} \right)^k = +\infty.$$

Isto implica que $X(t)$morre se, e somente se,

$$\frac{q_1}{p_1} \geq 1.$$

# Bibliografia

- H. Guiol, F. P. Machado and R. B. Schinazi (2011), **A stochastic model of evolution**. Markov Process. Related Fields, 17, no. 2, 253-258.
- D. Aldous and W. Krebs (1990), **The birth-and-assassination process**. Statistics & Probability Letters, 10, no. 5, 427-430.
- R. Schinazi and J. Schweinsberg (2008), **Spatial and non-spatial stochastic models for immune response**, Markov Process. Related Fields 14, 255-276.
- R. Schinazi (1999), **Classical and Spatial Stochastic Processes**. Birkhäuser.
- C. Grejo, F. Lopes, F. Machado and A. Roldan–Correa, (2017). **A stochastic model for evolution with mass extinction on** $\mathbb{T}_d^+$. arXiv:1710.11150

# Obrigada!