



University of Zanjan

Department of Physics

Evolutionary Dynamics on Complex Networks

Doctoral Thesis Submitted in Partial
Fulfillment of The Requirements For The
Degree of Doctor of Science in
Physics

Suzan Farhang-Sardroodi

Supervisors:

Amir Hossein Darooneh

and

Mohammad Kohandel

2018

Advisor:

Moladad Nikbakht

Abstract

Complex networks are spread world wide. We deal with different kinds of complex networks such as biological networks, social networks, world wide webs and communication networks. Amazing complexities of these networks attract alot of attention. Generally a complex network is used to describe the structure and dynamics of a large population of individuals. One of the important dynamics in a population is evolution. Evolutionary dynamics presents those mathematical principles according to which life has evolved and continues to evolve. Since the 1950s biology and with it the study of evolution has grown enormously, driven by the quest to understand the world we live in.

Fixation is the replacement of an initially heterogeneous population with the offspring of just one individual. The probability of fixation and the average time that is required for a mutant to take over the population are two fundamental quantities in ecology and evolution. These quantities are directly affected by birth rates (fitness) and death rates of species. Fitness is the quantitative representation of natural and sexual selection within evolutionary biology. It can be defined either with respect to a genotype or to a phenotype in a given environment. In either case, it describes individual reproductive success and is equal to the average contribution to the gene pool of the next generation that is made by individuals of the specified genotype or phenotype. In a number of previous studies, the evolutionary properties of mutants have been investigated under the assumption that fitness values of different types were kept constant. It has been recently recognized, however, that fluctuating fitness values can have important effects on the fixation probability and time. The concept of fitness varying with respect to both genotype and environment is important in models of cancer initiation and progression, bacterial dynamics, and drug resistance. Unlike the traditional mathematical models, here we consider the case where the fitness of individuals are not constant and (1) is determined not only by its genotype but also by its location on graphs (the spatial case) and don't change in time (2) is determined by its genotype and is the same for all individuals in sub-population but is varying with time (temporal). For both case we assume that the fitness of species comes from the discrete symmetric probability distributions, such that fitness parameters are randomly selected to be $1 + \sigma$ or $1 - \sigma$, with $0 < \sigma < 1$. Given the fact that population structure plays a major role in evolutionary dynamics, one of the most recent challenges is to answer the question of how population struc-

ture affects the evolutionary properties of a system. To this end, we have considered two simple setups, circle and complete graph, and by using analytical calculations and stochastic numerical simulations, we have tried to show that the random selection of fitness has a significant effect on the probability and time of fixation.

keywords: Evolutionary Dynamics-Fixation pobability-Fixation time-Complete graph-Circle



گروه فیزیک

رساله

برای دریافت درجه دکتري

در رشته فیزیک

گرایش حالت جامد

ديناميك تكاملی بر روی سیستم‌های پیچیده

سوزان فرهنگ سردرودی

اساتید راهنما

امیر حسین درونه

و

محمد کهن‌دل

تابستان ۱۳۹۷

استاد مشاور

مولاداد نیکبخت

تقدیم به

پدر و مادر

عزیز و بزرگوارم که علیرغم تحمل سختی‌های فراوان
مسیر پرپیچ و خم کسب دانش و معرفت را برایم هموار نموده
و از دعای خیرشان بی‌نصیب نبوده‌ام.

و همسر

بزرگوارم که با صبر و شکیبایی خود زمینه‌ی مساعد
را برای نگارش این پایان‌نامه فراهم نموده است.

سپاس‌گزاری

مَنّت خدای را عزوجل که طاعتش موجب قربت است و به شکر اندرش مزید نعمت. هر نفسی که فرو می‌رود ممدّ حیات است و چون بر می‌آید مفرّج ذات. پس در هر نفسی دو نعمت موجود است و بر هر نعمتی شکری واجب.

از دست و زبان که برآید کز عهده شکرش به در آید
باران رحمت بی‌حسابش همه را رسیده و خوان نعمت بی‌دریغش همه جا کشیده، پرده‌ی ناموس بندگان
به گناه فاحش ندرد و وظیفه‌ی روزی به خطای منکر نبرد.
پس از ارادت خاضعانه به درگاه خداوند، لازم است از اساتید بزرگوار جناب آقای دکتر درونه، جناب آقای دکتر کهن‌دل و جناب آقای دکتر نیکبخت به خاطر سعه‌ی صدر و رهنمودهای دلسوزانه که در این پژوهش، مرا مورد لطف خود قرار داده‌اند و راهنمایی‌های لازم را نموده‌اند تشکر و قدردانی نمایم.

چکیده

در دنیای اطراف خود شاهد حضور شبکه‌های پیچیده‌ی زیادی هستیم، که از آن جمله می‌توان به شبکه‌های بیولوژیکی، اجتماعی، اقتصادی، ارتباطی، تکنولوژیکی و اطلاعاتی اشاره کرد. پیچیدگی‌های شگفت‌انگیز این شبکه‌ها توجه دانشمندان زیادی را به خود جلب می‌کند. به طور کلی یک شبکه‌ی پیچیده برای توصیف ساختار و یا دینامیک جمعیت زیادی از گونه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. یکی از دینامیک‌های حائز اهمیت جمعیت، دینامیک تکاملی است. دینامیک تکاملی بیانگر اصول ریاضی‌ای است که بر طبق آنها می‌توان تعیین کرد که کدام گونه تکامل یافته است و یا می‌تواند تکامل یابد. فرآیند تثبیت زمانی اتفاق می‌افتد که جمعیتی ناهمگون از گونه‌ها تنها با یک گونه‌ی غالب جایگزین شود. احتمال و زمان میانگین مورد نیاز برای تثبیت یک گونه‌ی جدید در داخل جمعیت، دو کمیت مهم در علم تکامل و بوم‌شناسی بوده که مستقیماً متأثر از برازش و نرخ مرگ گونه‌ها هستند.

برازش یک مفهوم محوری در شناخت نظریه‌ی تکامل است و به معنی توانایی یک گونه برای بقا و تولیدمثل است تا بتواند ژن‌های خود را به نسل بعدی انتقال دهد. در اکثریت مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی دینامیک تکاملی، برازش گونه‌ها کمیتی ثابت در نظر گرفته شده است. اما در سال‌های اخیر محققان دریافته‌اند که در طبیعت و در دنیای واقعی، برازش صرفاً کمیتی ثابت نیست و می‌تواند تحت تاثیر محیط اطراف خود (که اثر آنها را می‌توان به صورت نویز خارجی در نظر گرفت) کمیتی متغیر باشد. مفهوم تغییر برازش یک گونه در تناسب بامشخصه‌های آن گونه و محیط اطراف آن، در مدل‌های ابتلا و پیشرفت سرطان، دینامیک باکتریایی و مقاومت دارویی دارای اهمیت زیادی است.

در این پایان نامه فرض کرده ایم که برازش گونه‌ها کمیت ثابتی نیست و (۱) نه تنها وابسته به نوع آن است بلکه باتوجه به جایگاه آن گونه در داخل ساختار جمعیت، تعیین می‌شود و با گذر زمان ثابت می‌ماند (۲) مستقل از جایگاه گونه در ساختار جمعیت، با گذر زمان در طول نسل‌ها تغییر می‌کند.

در هر دو حالت فرض کرده ایم که مقادیر برازش برای گونه‌های مختلف از یک توزیع احتمالاتی دودویی به طور تصادفی تعیین می‌شوند. باتوجه به این واقعیت که ساختار جمعیت نقش اساسی در دینامیک تکاملی دارد یکی از چالش‌های اخیر پاسخ گویی به این سوال است که ساختار جمعیت چگونه بر روی دینامیک تکاملی تاثیر می‌گذارد. بدین منظور ما دو شبکه‌ی ساده‌ی دایره و کامل را در نظر گرفته ایم و با استفاده از محاسبات تحلیلی و شبیه‌سازی عددی نشان داده ایم که استفاده از برازش‌های متغیر (زمان-مکان) تاثیر قابل توجهی بر روی احتمال و زمان تثبیت گونه‌ها دارد.

واژگان کلیدی: دینامیک تکاملی - احتمال تثبیت - زمان تثبیت - شبکه‌ی دایره - شبکه‌ی کامل

فهرست

ج	فهرست تصاویر
۱	۱ مقدمه
۲	۱.۱ دینامیک تکاملی
۳	۲.۱ دینامیک تکاملی و اهمیت آن در شبکه‌های زیست‌شناختی
۷	۲ مفاهیم اصلی
۷	۱.۲ فرآیندهای تصادفی
۷	۱.۱.۲ فرآیندهای مارکوفی
۹	۲.۱.۲ فرم کانونیکی (روش ماتریس)
۱۱	۲.۲ مدل موران
۱۱	۱.۲.۲ رانش خنثی
۱۴	۲.۲.۲ گزینش خنثی
۱۵	۳.۲ مدل رایت-فیشر
۱۶	۴.۲ ساختار جمعیت
۱۷	۱.۴.۲ نظریه‌ی گراف تکاملی
۲۱	۲.۴.۲ تعادل بین گزینش و رانش
۲۱	۳.۴.۲ گراف‌های هم‌دما
۲۲	۴.۴.۲ فرآیند تثبیت
۲۵	۳ فرآیند تثبیت در سامانه‌ها با برآزش متغیر
۲۶	۱.۳ سامانه با برآزش وابسته به جایگاه
۲۷	۱.۱.۳ رهیافت تحلیلی
۳۲	۲.۱.۳ شبیه‌سازی
۳۳	۳.۱.۳ نتایج
۳۴	۴.۱.۳ گراف‌های دایروی کوچک: وابستگی به پارامترهای پیچیده

۵.۱.۳	گراف های کامل کوچک: میانگین زمان شرطی با افزایش مقدار انحراف	
۳۷	معیار کاش می یابد.	
۶.۱.۳	توزیع احتمالاتی برازش متفاوت برای گونه های مقیم و جهش یافته . . .	
۷.۱.۳	شبکه های بزرگتر	
۲.۳	سامانه با برازش وابسته به زمان	
۱.۲.۳	چرا و در چه زمانی سلول های جهش یافته دارای مزیت انتخابی هستند .	
۲.۲.۳	تأثیر نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان بر روی زمان تثبیت	
۳.۲.۳	شکست تقارن: رفتار غیر خطی سلول های جهش یافته ی خنثی	
۴.۲.۳	زمان تثبیت برای سامانه با نرخ تولد/مرگ متغیر با جایگاه	
۴	مروری برنتایج و بیان پیشنهادهای	۶۴
۱.۴	کارهای انجام یافته	۶۴
۲.۴	موضوعات پیش رو	۶۸
آ	خواص تکاملی گراف های چهار نودی	۷۰
۱.آ	گراف دایره	۷۰
۲.آ	گراف کامل	۷۳
۳.آ	روش ماتریس کانونیکی	۷۶
۴.آ	زمان تثبیت غیر شرطی	۷۶
۵.آ	تابع توزیع زمان	۷۷
۶.آ	نمود تولد-مرگ فرآیند موران	۷۸
۷.آ	مدل رایت-فیشر	۷۹
۸.آ	اثر چولگی توزیع برازش	۸۰
ب	محاسبه ی میانگین افزایش تعداد سلول های جهش یافته	۸۳
۱.ب	فرآیند تولد-مرگ بر روی گراف کامل	۸۳
۲.ب	فرآیند مرگ-تولد بر روی گراف کامل	۸۴
۳.ب	فرآیند تولد-مرگ بر روی گراف دایره	۸۵
۴.ب	فرآیند مرگ-تولد بر روی گراف دایره	۸۶
پ	دینامیک گونه ها با نرخ تولد/مرگ متغیر فضایی: شکست تقارن بین گونه های جهش یافته و مقیم	۸۷
مراجع		۹۱

فهرست تصاویر

۱.۲	مدل موران، مدل تصادفی ساده‌ای را برای مطالعه‌ی گزینش در جمعیت با اندازه‌ی محدود معرفی می‌کند. در هر گام زمانی دو گونه انتخاب می‌شود: یکی برای تولیدمثل و دیگری برای مرگ. فرزند سلول اول جایگزین سلول دوم که دچار مرگ شده است می‌شود.	۱۲
۲.۲	مدل رایت-فیشر. توزیع گونه‌ها در جمعیت در زمان $t + ۱$ تشکیل یافته از فرزندان جمعیت در زمان t می‌باشد. (i) عضوی را به طور تصادفی در نسل حاضر انتخاب می‌کنیم. (ii) تولیدمثل انجام یافته و گونه‌ای شبیه به گونه‌ی خود تولید کرده است. (iii) فرزند خود را به نسل بعد انتقال می‌دهد. این عمل به صورت تصادفی و تعداد N بار (جمعیت کل در نسل t) تکرار شده به طوری که اندازه‌ی جمعیت در نسل $t + ۱$ نیز برابر N خواهد بود.	۱۶
۳.۲	نظریه‌ی گراف تکاملی: اعضای جمعیت رؤوس گراف را اشغال می‌کنند و یال‌ها ارتباط بین رؤوس را تعیین می‌کنند.	۱۸
۴.۲	گراف کامل: فرآیند موران توسط گراف کامل با وزن یکسان معین می‌شود.	۱۹
۵.۲	گراف دایره جهت‌دار: این گراف دارای احتمال تثبیت یکسانی همانند فرآیند موران برای سلول جهش یافته است.	۲۰
۱.۳	شش حالت گذار و دو حالت جاذب چرخه‌ی مارکوفی برای گراف ۳ نودی $N = ۳$. رؤوس قرمز رنگ، سلول‌های جهش یافته را نشان می‌دهند و رؤوس آبی رنگ، سلول‌های مقیم را نشان می‌دهند. فرآیند با یک سلول جهش یافته آغاز می‌شود و تا رسیدن به یکی از حالات جاذب ادامه می‌یابد. فلش‌ها گذارهای ممکن را در بین حالات گذرای مارکوفی نشان می‌دهند.	۳۰
۲.۳	گراف‌های دایروی: وابستگی زمان تثبیت میانگین برای سلول‌های جهش یافته بر حسب انحراف معیار (فرآیند با یک سلول اولیه شروع شده است). (a): $N = ۳$ ، (b): $N = ۴$ ، (c): $N = ۵$ ، (d): $N = ۵$. نتایج برای سه حالت مختلف نشان داده شده است: برازش سلول‌های جهش یافته و مقیم باهم کاملاً همبسته، ناهمبسته و کاملاً ناهمبسته هستند.	۳۴

- ۳.۳ گراف‌های دایروی: تأثیر چولگی بر روی توزیع برازش : (a) در این پانل مفهوم چولگی برای توزیع احتمالاتی دوتایی برای برازش گونه‌ها توضیح داده شده است. به ازای مقدار میانگین ثابت (μ) برای برازش گونه‌ها و به ازای سه مقدار متفاوت برای واریانس، دو مقدار ممکن برازش با مقادیر x_1 و x_2 به عنوان تابعی از چولگی رسم شده است. : (b) به ازای همان سه مقدار واریانس، این بار، زمان تثبیت میانگین برای سلول‌های جهش‌یافته برای سامانه با اندازه جمعیت $N = 3$ به عنوان تابعی از چولگی برازش، رسم شده است. تأثیر مفهوم همبستگی در نمودارهای (c, d) نیز اضافه شده است، بطوریکه زمان تثبیت میانگین گونه‌های جهش‌یافته بر حسب تابعی از چولگی برای سه حالت مختلف همبستگی برازش‌ها: کاملاً همبسته، ناهمبسته و ناهمبسته‌ی کامل، رسم شده است. ۳۶
- ۴.۳ گراف‌های کامل با اندازه جمعیت کوچک: تأثیر همبستگی و چولگی. (a - c) در این پانل‌ها زمان تثبیت سلول‌های جهش‌یافته بر حسب تابعی از انحراف معیار برای $N = 4(a)$ و $N = 5(b)$ و $N = 6(c)$ رسم شده است. تأثیر چولگی توزیع احتمالاتی برازش برای $N = 6$ در پانل (d) نشان داده شده است، به طوریکه میانگین زمان تثبیت بر حسب تابعی از چولگی با میانگین $\mu = 1$ و انحراف معیار $\sigma^2 = 0.3$ رسم شده است. در تمام پانل‌ها، نتایج برای سه حالت مختلف نمایش داده شده است. مقادیر برازش سلول‌های مقیم و جهش‌یافته کاملاً همبسته، ناهمبسته و کاملاً ناهمبسته هستند. ۳۸
- ۵.۳ توزیع احتمالاتی مختلف برای گونه‌های جهش‌یافته و مقیم: زمان تثبیت شرطی میانگین بر روی گراف دایره و کامل با اندازه جمعیت $N = 3$. : (a) سلول‌های جهش‌یافته دارای برازش متغیر با میانگین یک و سلول‌های مقیم دارای برازش ثابت یک هستند. : (b) سلول‌های جهش‌یافته دارای برازش ثابت یک و سلول‌های مقیم دارای برازش متغیر با میانگین یک هستند. : (c) سلول‌های جهش‌یافته دارای برازش متغیر با میانگین ۱.۲ و سلول‌های مقیم دارای برازش متغیر با میانگین یک هستند. : (d) سلول‌های مقیم دارای برازش متغیر با میانگین ۱.۲ و سلول‌های جهش‌یافته دارای برازش متغیر با میانگین یک هستند. ۳۹
- ۶.۳ تأثیر برازش متغیر با جابگاه تنها برای یک گونه‌ی (جهش‌یافته یا مقیم) بر روی زمان تثبیت. پانل‌های (a, b) میانگین زمان تثبیت را بر روی گراف دایره نشان می‌دهند و پانل‌های (c, d) میانگین زمان تثبیت را بر روی گراف کامل با اندازه جمعیت $N = 6, 7$ نشان می‌دهند. خطوط نارنجی متناظر با برازش ثابت برای سلول‌های جهش‌یافته هستند، و خطوط آبی متناظر با برازش ثابت برای سلول‌های مقیم هستند. محور عمودی میانگین زمان تثبیت و محور افقی مقدار σ را نشان می‌دهد. ۴۱

- ۷.۳ تأثیر برآزش متغیر با جایگاه بر روی زمان تثبیت برای سلول‌های جهش‌یافته برای اندازه جمعیت $N = 6$. گراف دایره (a) گراف کامل. محور عمود زمان تثبیت میانگین را نشان می‌دهد و محور افقی مقدار σ را نشان می‌دهد. ۴۲
- ۸.۳ زمان تثبیت شرطی بر روی دو شبکه‌ی مختلف (a) دایره و (b) گراف کامل با اندازه جمعیت‌های $N = 5, 6, \dots, 9$ (خطوط نشان‌دهنده‌ی نتایج تحلیلی بدست آمده از روش ماتریس کانونیکی هستند و نقاط نشان‌دهنده‌ی نتایج شبیه‌سازی تصادفی دقیق هستند) و $N = 10, 12, 15, 20$ (نتایج شبیه‌سازی با میانگین‌گیری تصادفی). به ازای هر مقدار σ تعداد 10^6 نمونه‌گیری تصادفی انجام شده است. ۴۳
- ۹.۳ میانگین زمان تثبیت برای یک سلول جهش‌یافته‌ی تنها با برآزش تصادفی بر روی گراف‌های منظم با اندازه جمعیت $N = 9$ ، با درجات مختلف (تعداد همسایگی) برای هر نود. درجه‌ی هر نود در این نمودار برابر کمیت $2z$ تعریف شده است. خطوط نشان‌دهنده‌ی نتایج تحلیلی هستند و هر نقطه بر روی این خطوط، نشان‌دهنده‌ی نتایج شبیه‌سازی است که حول 10^6 نمونه‌ی مستقل میانگین‌گیری شده است. . . ۴۴
- ۱۰.۳ سامانه با نرخ تولد/مرگ وابسته به مکان در گراف کامل. خواص تکاملی سلول‌های جهش‌یافته تحت نرخ تولد/مرگ متغیر. پانل‌های (a) و (b) نتایج احتمال تثبیت را به ترتیب برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد نمایش می‌دهند و پانل‌های (c) و (d) نتایج مربوط به زمان تثبیت را به ترتیب برای این فرآیندها نشان می‌دهند. اندازه‌گراف‌ها $N = 5$ فرض شده است و نتایج حول 10^6 نمونه میانگین‌گیری شده‌اند. تمام اعداد نسبت به مقداری که در حالت بدون نویز خارجی بدست آمده است نرمالایز شده‌اند. ۴۵
- ۱۱.۳ سامانه با نرخ تولد/مرگ وابسته به مکان در گراف دایره. خواص تکاملی سلول‌های جهش‌یافته تحت نرخ تولد/مرگ متغیر. پانل‌های (a) و (b) نتایج احتمال تثبیت را به ترتیب برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد نمایش می‌دهند و پانل‌های (c) و (d) نتایج مربوط به زمان تثبیت را به ترتیب برای این فرآیندها نشان می‌دهند. اندازه‌گراف‌ها $N = 6$ فرض شده است و نتایج حول 10^6 نمونه میانگین‌گیری شده‌اند. تمام اعداد نسبت به مقداری که در حالت بدون نویز خارجی بدست آمده است نرمالایز شده‌اند. ۴۶

- ۱۲.۳ نمودار طرح‌وار برای نشان دادن تفاوت بین دو حالتی که (a) نرخ زاد و ولد گونه‌ها کمیت‌های متغیر با زمان هستند (b) و حالتی که نرخ زاد و ولد گونه‌ها کمیت‌های متغیر با جایگاه هستند. سلول‌های جهش‌یافته با ترکیب رنگ قرمز و سلول‌های مقیم با ترکیب رنگ آبی نشان داده می‌شوند. برای سادگی مکان چهار سلول جهش‌یافته را ثابت فرض کرده‌ایم جوری که با گذشت زمان تغییر نمی‌کنند (این مطلب در حالت کلی برقرار نیست). تغییرات رنگ نشان‌دهنده‌ی مقادیر نرخ زاد و ولد سلول‌ها هستند. نرخ تولد و مرگ گونه‌ها هر دو می‌توانند دو مقدار متفاوت به خود بگیرند. در (a) در هر گام زمانی تمامی سلول‌های جهش‌یافته و مقیم نرخ تولد یکسانی دارند که با تغییر گام این مقادیر تغییر خواهند کرد. در (b) هر دو سلول (جهش‌یافته یا مقیم) دارای مقدار برآزش (نرخ تولد) متفاوت خواهد بود که متناظر با جایگاه سلول تعیین می‌شوند اما با گذر زمان این مقادیر ثابت می‌مانند. ۴۸
- ۱۳.۳ خواص تکاملی سلول‌های جهش‌یافته با نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان بر روی گراف کامل پانل‌های (a) و (b) به ترتیب نتایج احتمال تثبیت برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد می‌باشد. پانل‌های (c) و (d) میانگین نتایج تثبیت برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد می‌باشند. از پارامتر $N = 5$ استفاده کرده‌ایم. نتایج حول 10^6 نمونه‌گیری، میانگین گرفته شده‌اند و نسبت به حالتی که هیچ نوفه‌ی خارجی وجود ندارد نرمالایز شده‌اند. ۴۹
- ۱۴.۳ خواص تکاملی سلول‌های جهش‌یافته با نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان بر روی گراف دایره پانل‌های (a) و (b) به ترتیب نتایج احتمال تثبیت برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد می‌باشد. پانل‌های (c) و (d) میانگین نتایج تثبیت برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد می‌باشند. از پارامتر $N = 6$ استفاده کرده‌ایم. نتایج حول 10^6 نمونه‌گیری، میانگین گرفته شده‌اند و نسبت به حالتی که هیچ نوفه‌ی خارجی وجود ندارد نرمالایز شده‌اند. ۵۰
- ۱۵.۳ زمان تثبیت برای سامانه‌هایی با برآزش متغیر. (a) تناظر بین زمان تثبیت برای گونه‌های جهش‌یافته با میانگین اختلاف برآزش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته برای نمونه‌هایی که منجر به تثبیت سلول‌های جهش‌یافته می‌شوند. (b) زمان انقراض بر حسب میانگین اختلاف برآزش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته برای نمونه‌هایی که منجر به انقراض سلول‌های جهش‌یافته شود. (c) نمودار هیستوگرام برای تابع توزیع زمان‌های تثبیت نمونه‌های متفاوت در حضور و غیاب نوفه‌ی خارجی. (d) زمان تثبیت بر حسب تعداد دفعات تغییر برآزش سلول‌های جهش‌یافته برای تعداد اجراهایی که برآزش گونه‌ها به صورت $[-1, +1]$ باشد و منجر به تثبیت سلول‌های جهش‌یافته می‌شوند. تعداد 10^6 نمونه‌گیری برای گراف با اندازه‌ی $N = 5$ انجام شد است. برآزش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته کاملاً باهم ناهمبسته است و مقدار انحراف معیار استاندارد برای آنها $\sigma = 0.8$ است. (فرآیند تولد-مرگ) ۵۵

- ۱۶.۳ نمودار طرح‌وار برای نشان دادن یک مسیر تکاملی ممکن برای سلول‌های جهش‌یافته در اقلیت که نقاط مساعد (نقاط با برازش بالا) را برای پیشروی انتخاب می‌کنند. در این نمودار نقاط نارنجی رنگ نقاطی هستند که برای سلول‌های جهش‌یافته مناسب هستند و نقاط آبی رنگ نقاط مناسب برای سلول‌های مقیم را نشان می‌دهند. مکان سلول‌های جهش‌یافته با حرف m نشان داده شده است و بقیه‌ی مکان‌های خالی بدون نشان، مکان‌های اشغال شده توسط سلول‌های مقیم را نشان می‌دهند. امکان توزیع دوباره برای سلول‌های مقیم وجود ندارد بطوریکه این سلول‌ها تنها نقاط مناسب را اشغال کنند (چرا که تعداد سلول‌های مقیم خیلی بیشتر از تعداد نقاط مساعد برای آنها است). در حالت کلی، این امر برای سلول‌های در اقلیت در مقایسه با سلول‌های در اکثریت راحت‌تر است که مکان‌های مساعدی را برای جایگذاری انتخاب کنند. ۵۹
- ۱۷.۳ میانگین برازش گونه‌های جهش‌یافته و مقیم با برازش وابسته به جایگاه در چندین گام زمانی با شروع از (a) یک سلول جهش‌یافته $m = 1$ (b) دو سلول جهش‌یافته ($m = 2$) سه سلول جهش‌یافته (d) شش سلول جهش‌یافته. تعداد کل سلول‌ها برابر $N = 9$ است. شبیه‌سازی برای نرخ تولد با مقدار تصادفی تحت فرآیند روزرسانی تولد-مرگ بر روی گراف دایره رخ داده است؛ به طوریکه تعداد 10^4 نمونه‌گیری در نظر گرفته شده است. ۶۰
- ۱۸.۳ نتایج مربوط به توزیع احتمالاتی برای زمان تثبیت گونه‌ها با برازش وابسته به جایگاه برای گراف‌های کامل و دایره با اندازه جمعیت $N = 9$. برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته با همدیگر کاملاً ناهمبسته هستند. مقدار نوفه‌ی خارجی برابر $\sigma = 0.8$ انتخاب شده است. برای هر پیکربندی برازش (که تعداد آنها در مجموع برابر 2^N است) تعداد ۱۰۰۰۰ نمونه‌گیری انجام شده است. ۶۱
- ۱۹.۳ زمان تثبیت برای پیکربندی‌های متفاوت برازش. تمام پیکربندی‌ها توسط تعداد نقاط با برازش بزرگتر از یک برای سلول‌های جهش‌یافته (یعنی نقاطی که برازش سلول جهش‌یافته در آن نقطه برابر $1 + \sigma$ است (نمودار افقی). مشخص می‌شوند. (a) گراف کامل (b) گراف دایره. گراف‌های موجود در بالای نمودارها مشارکت نسبی پیکربندی‌های برازش را در فرآیند تثبیت گونه‌های جهش‌یافته نشان می‌دهند. پارامترهای به کار برده شده همانند شکل (۱۸.۳) هستند. ۶۲
- ۲۰.۳ دینامیک یک دایره: زمان تثبیت سلول‌های جهش‌یافته با پیکربندی‌های برازشی با پنج مکان مساعد برای آنها. (a) : با طبقه‌بندی مقادیر زمان تثبیت گونه‌های جهش‌یافته در دو گروه آهسته و تند، نسبت نرخ رشد میانگین را برای این گونه‌ها بر حسب مکان‌های آنها بر روی گراف دایره رسم کرده‌ایم. (b) : نمودار زمان تثبیت بر حسب تعداد دفعات تغییر نرخ تولید مثل گونه‌های جهش‌یافته. کمیت‌ها مشابه کمیت‌های استفاده شده در شکل ۱۸.۳ است. ۶۳

- ۱.آ زمان جذب غیر شرطی برای جمعیت با اندازه‌ی $N = 33$ به عنوان تابعی از کسر اولیه‌ی سلول‌های جهش‌یافته. پانل (a) و (b) نتایج مربوط به گراف دایره و کامل را به ترتیب نشان می‌دهند. خطوط نشان‌دهنده‌ی نتایج تحلیلی با استفاده از روش ماتریسی است و هر نقطه بر روی این خطوط، حول 10^6 نمونه‌گیری مستقل از هم میانگین‌گیری شده است. ۷۶
- ۲.آ تابع توزیع زمان تثبیت برای یک سلول جهش‌یافته با ترکیب‌بندی‌های برازش متفاوت. پانل (a) و (b) نتایج را برای گراف‌های دایره و کامل با اندازه‌های $N = 4, 6, 8$ را نشان می‌دهد. ۷۷
- ۳.آ زمان تثبیت میانگین برای یک سلول جهش‌یافته به عنوان تابعی از انحراف معیار کمیت برازش برای فرآیندهای موران مرگ-تولد و تولد-مرگ برای جمعیت با اندازه‌های $N = 3, 4, 5$. نقاط نتایج حاصل از شبیه‌سازی تصادفی را نشان می‌دهند و خطوط نتایج حاصل از محاسبات تحلیلی را نشان می‌دهند. ۷۹
- ۴.آ میانگین زمان تثبیت سلول جهش‌یافته (نتایج حاصل از شبیه‌سازی عددی) به عنوان تابعی از انحراف معیار برای مدل رایت-فیشور با اندازه جمعیت $N = 3, 4, 5$ ۸۰
- ۵.آ میانگین زمان تثبیت برای سلول جهش‌یافته به عنوان تابعی از چولگی برای مدل موران با اندازه جمعیت $N = 3, 4, 6$ ردیف‌ها از بالا به پایین به ترتیب متناظر با فرآیند مرگ-تولد در دایره، تولد-مرگ در دایره، مرگ-تولد در گراف کامل و تولد-مرگ در گراف کامل هستند. در هر گرافی سه مورد بررسی شده است: (نقاط نارنجی) نشانگر مقادیر برازش برای گونه‌های جهش‌یافته و مقیم هستند که با هم در همبستگی کامل هستند؛ نقاط آبی نشانگر برازش‌های غیر هم‌بسته‌ی گونه‌های مقیم و گونه‌های جهش‌یافته هستند و نقاط سبز نشانگر برازش‌های کاملاً ناهمبسته هستند. دو نمودار در انتهای سمت راست ردیف‌های اول و دوم نشانگر رفتار غیر خطی میانگین زمان تثبیت برای سلول‌های جهش‌یافته است برای موردی که برازش گونه‌ها کاملاً ناهم‌بسته است. ۸۲
- پ.۱ میانگین افزایش تعداد سلول‌های جهش‌یافته در فرآیند مرگ-تولد بر روی گراف کامل ۸۸

پ.۲ شکست تقارن برای سلول‌های جهش‌یافته‌ی در اقلیت. (a) در این پانل یک ترکیب بندی خاص با گونه‌های کاملاً ناهمبسته، نشان داده شده است. ترکیب بندی اولیه، مقادیر برازش مشاهده شده را انتخاب می‌کند. در ترکیب بندی اولیه اشکال دایره، نشان‌دهنده‌ی گونه‌های مقیم هستند و اشکال مربعی، نشان‌دهنده‌ی گونه‌های جهش‌یافته هستند. مقادیر برازش مشاهده شده حول تمام نمونه‌ها، میانگین‌گیری شده اند. مقدار برازش میانگین اولیه در هر مکانی یک است. (b) مقادیر برازش میانگین بعد از بروز رسانی سامانه برای فرآیند تولد-مرگ. در این مثال، یک سلول جهش‌یافته‌ی تنها، ابتدا در مکان ۱ قرار داده می‌شود. میانگین برازش در مکان i با f_i نشان داده شده و بعد از یک‌بار فرآیند بروزرسانی با خطوط نقطه‌چین و بعد از دوبار فرآیند بروزرسانی با خطوط صاف نشان داده شده است. میانگین برازش در مکان اولیه بزرگتر از مقادیر برازش در مکان‌های دوم و سوم است. (c) برای فرآیند DB هم محاسبات به طور مشابه انجام شده است. مقدار انتظاری برازش بعد از یک بار فرآیند بروزرسانی در تمام مکان‌ها یک باقی می‌ماند.

فصل ۱

مقدمه

تئوری علمی تکامل در اواسط قرن نوزدهم توسط چارلز داروین^۱ با کتابی که درباره‌ی منشأ گونه‌ها (۱۸۵۹) نوشت، فرمول‌بندی شد. اما مفهوم کلیدی تکامل به سال‌های پیش از ۱۸۲۰ مربوط است، زمانی که هنوز این واژه حضور پررنگی در دنیای علم نداشت. تا اینکه در همان زمان دانشمند فرانسوی تبار، دامارک^۲ به بیان عقیده‌ی خود که گونه‌ها طی زمان و نسل‌ها تغییر می‌کنند و گونه‌های جدیدی را به وجود می‌آورند پرداخت. دامارک این ایده را در کتابی که در سال ۱۸۰۹ منتشر کرد مطرح کرد. اما او نظریه‌ی درستی برای اینکه نشان دهد چگونه گونه‌ها به هم تبدیل می‌شوند را ارائه نداد؛ این در حالی بود که داروین و والاس^۳ هرکدام به طور مستقل به تشریح موضوعی پرداختند.

داروین در کتاب خود انواع دلایل برای تغییر موجودات زنده و نیروی پیش‌برنده‌ی این تغییرات یعنی "انتخاب طبیعی" را مطرح کرده است. او به طور کلی بیان کرد که به دلیل کمبود منابع، موجودات زنده "در تنازع برای بقا" هستند. هر خصیصه‌ای که در بقا و توانایی تولیدمثل او تأثیرگذار باشد در طول نسل‌ها تحت فشار دائمی گزینش است، که به این روند انتخاب طبیعی گفته می‌شود.

تنها مسئله‌ای که داروین نتوانست آن را با فرمول‌بندی خود توضیح دهد، مسئله‌ی تنوع گونه‌ها در ساختاری از جمعیت است. بدین معنی که در یک ساختار، تنوع کافی در انواع گونه‌ها می‌تواند به منظور انجام عمل انتخاب طبیعی حفظ شود. این در حالی بود که داروین از نتایج آزمایشات مندل^۴ در زمینه‌ی گیاه‌شناسی اطلاع کافی نداشت.

فرمول‌بندی اولیه‌ی تئوری تکاملی و بسیاری از تحقیقات صدسال اول آن با تکامل ژنتیکی گونه‌ها در

^۱ Charles Darwin

^۲ Jean-Baptiste Lamarck

^۳ Alfred Russel Wallace

^۴ Botanist Gregor Mendel

ارتباط بوده است، اما اخیراً نظریه‌ی تکاملی به تمام زمینه‌های زیست‌شناسی و بسیاری از رشته‌های مربوط به علم زندگی توسعه پیدا کرده است. در هر محیطی که اطلاعات باز تولید شود، تکامل وجود دارد. مطالعه‌ی اصول ریاضی بنیادینی که راهنمای تکامل است، دینامیک تکاملی را تشکیل می‌دهد.

۱.۱ دینامیک تکاملی

دینامیک تکاملی مطالعه‌ی اصول ریاضی است که بر اساس آن موجودات زیست‌شناختی همانند ایده‌های فرهنگی تکامل پیدا می‌کنند. از سال ۱۹۵۰ زیست‌شناسی و به همراه آن مطالعه‌ی تکامل، به دنبال تلاش برای درک دنیایی که ما در آن زندگی می‌کنیم سریعاً پیشرفت داشته‌اند. هر مشاهده‌ای از یک موجود زنده باید در نهایت با توجه به مراحل تکامل آن موجود تفسیر شود. به دلیل پیشرفت‌های عظیم در قرن گذشته، تکامل به شاخه‌ی علمی مجزا که مبتنی بر مبانی دقیق علم ریاضی است، تبدیل شده است. تمام ایده‌ها در مورد فرآیندهای تکاملی می‌بایست در زمینه‌ی معادلات ریاضی دینامیک تکاملی مورد مطالعه قرار گیرند.

در این پایان‌نامه با استفاده از مفاهیم زیست‌شناسی و ریاضیات می‌خواهیم خواص تکاملی گونه‌های مختلف را مورد مطالعه قرار دهیم. در ابتدا سه کمیت اساسی که به عنوان سنگ بناهای تکامل هستند را معرفی می‌کنیم: تولیدمثل، انتخاب و جهش. این کمیت‌ها اساس معرف اصول سیستم‌های بیولوژیکی هستند. تکامل نیازمند جمعیتی از گونه‌ها است که بتوانند تولیدمثل کننده باشند. در محیط‌های مناسب، سیستم‌های بیولوژیکی مانند ویروس‌ها، و یا موجودات چند سلولی می‌توانند تولیدمثل کرده و گونه‌ی شبیه خود را ایجاد کنند. تولیدمثل کننده‌ها منحصراً موجودات بیولوژیکی نیستند بلکه می‌توانند یک عقیده، تکنیک، تدبیر در یک بازی و یا فرم‌های فرهنگی متفاوت باشند. گزینش زمانی اتفاق می‌افتد که گونه‌های مختلف برای بقا به رقابت باهم برخیزند. یک گونه ممکن است سریع‌تر از گونه‌ی دیگر تولید مثل کند و بنابراین شانس بیشتری برای پیروزی بر سایر افراد خواهد داشت. توانایی یک گونه برای تولیدمثل، "برازش" نام دارد. اینکه کدام گونه تولیدمثل کند به فرآیند "انتخاب" بستگی دارد. هرچه برازش گونه‌ای بیشتر باشد، احتمال انتخاب آن برای تولیدمثل بیشتر است. فرآیند تولیدمثل همیشه کامل و بدون نقص نیست بدین معنی که یک گونه شاید نتواند گونه‌ای تولید کند که از هر لحاظ شبیه خود باشد؛ بنابراین در این روند تولیدمثل منجر به ظهور گونه‌ی جدید خواهد شد. به گونه‌های جدید در سامانه، جهش یافته می‌گویند و به این عمل جهش گفته می‌شود. به بیان دیگر جهش‌ها در سیستم مسئول تولید انواع مختلف گونه‌ها هستند که می‌توانند در فرآیند انتخاب ارزیابی شوند و بنابراین موجب تازگی و تنوع در سیستم شوند.

۲.۱ دینامیک تکاملی و اهمیت آن در شبکه‌های زیست‌شناختی

دینامیک تکاملی یکی از فرآیندهای دینامیکی حائز اهمیت در مطالعه‌ی شبکه‌های پیچیده است. در هر محیطی که اطلاعاتی باز تولید شود، تکامل وجود دارد. با این توضیح می‌توان فهمید که گستره‌ی مفاهیم مربوط به دینامیک تکاملی تا چه اندازه وسیع است. فهم منشأ هنجارهای اجتماعی و رفتارهای غالب و تمایلات فرهنگی در شبکه‌های اجتماعی، درک نحوه‌ی توزیع ویروس در یک شبکه زنده و یا چگونگی عملکرد شبکه‌های کامپیوتری هر کدام می‌توانند یکی از هدف‌های مطالعه‌ی دینامیک تکاملی باشند. در این مطالعه ما بیشتر سعی کرده‌ایم بر روی شبکه‌های زیست‌شناختی تمرکز کنیم و به بررسی اهمیت دینامیک تکاملی بر روی این شبکه‌ها تمرکز کنیم.

دوبزهانسکی^۵ یکی از بزرگترین ژنتیک‌دانان معاصر می‌نویسد: هیچ چیز در زیست‌شناسی بدون دخالت نظریه‌ی تکامل معنایی ندارد. این گفته در مورد فهم ما از پدیده‌ی سرطان صادق است. سرطان با تولید یک سلول جهش‌یافته ایجاد می‌شود. این سلول با تقسیم به سلول‌های بیشتر، منجر به افزایش جمعیت سلول‌های جهش‌یافته می‌شود. این فرآیند گسترش کلونی نامیده می‌شود. به عبارت دیگر تمام فرآیند شروع و پیشرفت سرطان مربوط به انباشت جهش‌هایی است که اجازه می‌دهد سلول‌ها از روندهای قانونی طبیعی خارج شوند. این سلول‌ها سریعتر و بهتر از سلول‌های سالم رشد می‌کنند. بر طبق مفاهیم دینامیک تکاملی، گفته می‌شود که این گونه سلول‌ها دارای برآزش بزرگتری هستند. هر چقدر تعداد جهش‌های آنکوژنیک در داخل سلول بیشتر باشد، آنها بهتر می‌توانند در محیط اطراف خود رشد کنند و ژنوتایپ‌ها با برآزش کمتر را حذف کنند. سلول‌های سرطانی حتی می‌توانند تکامل‌پذیری خود را با محیط اطراف تطبیق دهند. به این معنی که سلول‌های ناپایدار ژنتیکی می‌توانند سریعتر تکامل پیدا کنند و بهتر از سلول‌های پایدار، با محیط پیرامون خود سازگار شوند. این امر می‌تواند در مواجهه با بسیاری از موانع انتخابی و تغییر محیط‌ها مهم باشد. موانع می‌تواند شامل اثرات مهاری که توسط محیط میکروسکوپی بافت یا یک سیستم ایمنی سازگار که می‌تواند به طور خاص انواع پروتئین‌های تومور را تشخیص دهد و پاسخ‌های جدیدی را به همراه تومور تحریک کند، باشد. شرایط زیستی بدن ما با گذشت زمان می‌تواند تغییر کند و ژنوتیپ‌های مختلف را مورد استفاده قرار دهد. یک مثال بارز، پیری است که با بالا رفتن سن انسان میزان آسیب دی ان ای^۶ که به عنوان یک فرآیند متابولیسم است، در بدن افزایش می‌یابد. تکامل سلول‌ها در چنین سامانه‌ی بیولوژیکی می‌تواند جزء اصلی مدل‌های ریاضی باشد که سعی در مطالعه‌ی آنها می‌شود. بیشتر این مدل‌ها به بررسی نیروهای انتخابی می‌پردازند که می‌تواند بی‌ثباتی

^۵ Theodosius Dobzhansky

^۶ DNA

ژنتیکی در سرطان را تشخیص دهد. آیا بی‌ثباتی به این دلیل انتخاب شده است که اجازه می‌دهد تکامل انطباق‌پذیری سریعتر سلول‌ها به عنوان یک نتیجه از توانایی افزایش یافته برای بدست آوردن جهش‌های آنکوژنیک باشد؟^۷ آیا بی‌ثباتی می‌تواند برازش سلول‌ها را کاهش دهد زیرا تمامیت ژنوم را از بین می‌برد؟ آیا افزایش سطح آسیب دی‌ان‌ای ممکن است برای سلول‌های ناپایدار انتخاب شود؟ راه‌های سرطان چیست؟ محوریت اصلی این مدل‌ها دو چیز است: معرفی ریاضیدانان به مدل‌سازی سرطان با استفاده از مفهوم تکامل و معرفی زیست‌شناسان سرطان به رویکردهای محاسباتی و ریاضیاتی.

به عنوان مورد دیگر از کاربرد دینامیک تکاملی می‌توان به فعالیت سلول‌های B در^۸ سیستم ایمنی بدن اشاره کرد. سیستم ایمنی انطباقی مسئول ایجاد آنتی‌بادی‌های^۹ جدید است که قادر به هدف‌گیری تعداد تقریباً بی‌حد و حصر پاتوژن است. در پاسخ به یک عفونت، سلول‌های بنیادی B به مراکز ژرمینال^{۱۰} می‌روند جایی که کلون‌های جهش‌یافته‌ی آنها دچار بلوغ همبستگی^{۱۱} می‌شوند. همبستگی به میزان توانایی یک سلول برای آمیزش با سلول دیگر گفته می‌شود. مراکز ژرمینال از لحاظ بافت‌شناسی یکنواخت نیستند. و به دو ناحیه‌ی تاریک^{۱۲} و روشن^{۱۳} تقسیم شده‌اند. بعد از انجام تولیدمثل و جهش در ناحیه‌ی تاریک سلول‌های B به ناحیه‌ی روشن مهاجرت می‌کنند، جایی که آنها آنتی‌ژن‌های موجود بر روی سطح سلول‌های دندرتیک^{۱۴} B را مصرف می‌کنند. این سلول‌های سپس برای مقدار محدود سلول‌های کمک‌کننده T باهم به رقابت می‌پردازند و آنکه بر بقیه پیروز می‌شود به تکامل ادامه می‌دهد. با تعقیب سیگنال‌های تولیدمثل که توسط سلول‌های کمک‌کننده‌ی T ساطع می‌شود^{۱۵} تعداد زیادی از سلول‌های B به ناحیه‌ی تاریک برمی‌گردند تا عمل تولیدمثل را از سرگیرند؛ این در حالی است که^{۱۶} آنکوژن‌ها یا ژن‌های تومورزا، ژن‌های تغییر یافته‌ای هستند که در حالت عادی پروتئین‌هایی را، که در کنترل رشد و تکثیر سلول‌ها نقش دارند، بیان می‌کنند. این ژن‌ها در حالت عادی پروتئین‌های نامیده می‌شوند. ولی در صورت بروز جهش در پروتئین‌های آنها به آنکوژن‌ها تبدیل می‌شوند. آنکوژن‌ها باعث بروز سرطان می‌شوند. جهش‌هایی که پروتئین‌های آنها را به آنکوژن‌ها تبدیل می‌کنند، اغلب باعث بیان بیش از حد فاکتورهای کنترلی، افزایش تعداد ژن‌های کدکننده آنها یا تغییر فاکتورهای کنترلی بصورتی که فعالیت فاکتورها، افزایش یابد یا نیمه عمر آنها در سلول زیاد شود، می‌گردد.

^۸B cells

^۹آنتی‌بادی نوعی پروتئین است که در دستگاه ایمنی بدن، در پاسخ به حضور آنتی‌ژن خاصی، تولید می‌شود و در خون به گردش درمی‌آید یا در محل تولید باقی می‌ماند تا به آنتی‌ژن (معمولاً اجسام بیگانه همچون باکتری و ویروس و گاه حتی بافت طبیعی بدن یا یک ماده غذایی) حمله‌ور شود و آن را بی‌زیان سازد.

^{۱۰} مراکز ژرمینال میکرو دامنه‌هایی هستند که در آن سلول‌های B به منظور تولید آنتی‌بادی‌ها با میزان همبستگی بالاتری

بالغ شده‌اند

^{۱۱} Affinity maturation

^{۱۲} Dark zone/ DZ

^{۱۳} Light zone/ LZ

^{۱۴} Follicular dendritic cells

^{۱۵} T follicular helper cells

تعداد کمی از آنها به سلول‌های پلاسما^{۱۶} و حافظه^{۱۷} که تولیدکننده‌ی آنتی بادی هستند تبدیل شده‌اند در طی این مرحله آنتی‌بادی با همبستگی بالاتر زنده می‌ماند در حالی که آنتی‌بادی با همبستگی کمتر تحت عمل آپوپتوز یا مرگ سلولی قرار می‌گیرد. تکرار عمل جهش و انتخاب در سلول‌های B منجر به افزایش قدرت وابستگی آنها در طول زمان و کاهش تعداد کلون‌های آنها در فرآیند رقابت می‌شود؛ به طوری که تعداد کمی از کلون‌های موفق در نهایت باقی می‌مانند. این فرآیند تصادفی نمونه‌ی یک فرآیند تکاملی است که می‌تواند توسط مدل‌ای ریاضی با دینامیک ساده توضیح داده شود. به عنوان مثال می‌توان با استفاده از مدل تولد-مرگ موران نحوه‌ی تولید مثل و تقسیم سلول‌های B را مورد مطالعه قرار داد. تغییر میزان همبستگی سلول‌ها در مراکز ژرمینال، منجر به تغییر (افزایش یا کاهش) برازش آنها می‌شود. بنابراین مدل تولد-مرگ را می‌بایست در حضور یک نوفه‌ی خارجی که موجب تغییر نرخ تولد/مرگ سلول‌ها می‌شود، مدلبندی کرد.

هدف از این پایان‌نامه مطالعه‌ی رفتار تکاملی گونه‌های جهش‌یافته با نرخ تولد/مرگ متغیر بر روی ساختارهای متفاوت است؛ بنابراین روند زیر را دنبال خواهیم کرد:

۱. در فصل دوم ابتدا به مطالعه‌ی فرآیندهای تصادفی و بیان اصول ریاضی حاکم بر آنها خواهیم پرداخت و سپس با معرفی مدل‌های ریاضی ساده سعی در بررسی دینامیک تکاملی این فرآیندها می‌کنیم و در انتها کمیت‌هایی که با این دینامیک قابل بررسی هستند را معرفی می‌کنیم.

۲. یکی از سوالات چالش برانگیز دینامیک تکاملی بررسی تأثیر نرخ تولد/مرگ متغیر بر روی خواص تثبیت گونه‌های جهش یافته است. بدین منظور، در فصل سوم به مطالعه‌ی سامانه‌ها با برازش و نرخ مرگ متغیر پرداخته و ابتدا فرض کرده‌ایم که نرخ تولد/مرگ گونه‌ها علاوه بر نوع آنها بسته به جایگاه خود بر روی گراف و مستقل از زمان، تغییر خواهند کرد (وابسته به جایگاه). سپس حالتی را در نظر می‌گیریم که این بار نرخ تولد/مرگ گونه‌ها مستقل از جایگاه آنها با گذر زمان تغییر کند (وابسته به زمان).

۳. در پایان در فصل چهارم به مرور و جمع‌بندی مطالعات صورت گرفته پرداخته، سپس به بیان موضوعات قابل طرح در ادامه‌ی مسیر مطالعه می‌پردازیم.

۴. پیوست آ، ابتدا به نحوه‌ی محاسبه‌ی احتمال و زمان تثبیت برای گونه‌های جهش‌یافته با نرخ^{۱۶} پلاسما سل‌ها از تقسیم سلول‌های B حاصل می‌شوند. به این معنی که سلول پس از برخورد با آنتی‌ژن، تحریک و تقسیم می‌گردد که یکی از سلول‌های حاصل از تقسیم به پلاسما سل تبدیل می‌شود. ^{۱۷} سلول حاصل از تقسیم سلول‌های B در مراکز ژرمینال

تولد/مرگ وابسته به جایگاه بر روی گراف‌های چهار نودی (کامل و دایره) اختصاص یافته است. سپس نتایج شبیه‌سازی مربوط به زمان و احتمال تثبیت گونه‌های جهش‌یافته را برای فرآیند رایت-فیشر و نمود تولد-مرگ فرآیند موران نمایش می‌دهد. در نهایت اثر چولگی تابع توزیع برازش متغیر با جایگاه، را بر روی خواص تکاملی سیستم تحت فرآیندهای موران بررسی می‌کند.

۵. پیوست ب به محاسبه‌ی میانگین افزایش تعداد سلول‌های جهش‌یافته برای گراف‌های دایره و کامل تحت فرآیندهای بروز رسانی تولد-مرگ و مرگ-تولد پرداخته است.

۶. در پیوست پ به بیان تفاوت بین دینامیک تکاملی سلول‌های مقیم در اکثریت و سلول‌های جهش‌یافته‌ی در اقلیت، زمانی که دارای برازش متغیر با جایگاه هستند، خواهیم پرداخت.

فصل ۲

مفاهیم اصلی

۱.۲ فرآیندهای تصادفی

یک فرآیند تصادفی، تکامل زمانی یک متغیر تصادفی است. بنابراین اگر X یک متغیر تصادفی باشد، فرآیند تصادفی $X(t)$ خواهد بود. یک فرآیند تصادفی با معین کردن مجموعه‌ای از مقادیر ممکن که مجموعه حالات سیستم نامیده می‌شود و توزیع احتمالاتی حول این مجموعه، معین می‌شود. این مجموعه حالات می‌توانند گسسته (مانند تعداد مولکول‌های یک جزء در یک ترکیب) و یا پیوسته (مانند سرعت یک ذره براونی) یا چند بعدی (بردار) باشد.

۱.۱.۲ فرآیندهای مارکوفی

فرض کنید که $X := \{x_n\}, n \in N_0$ یک فرآیند تصادفی (وابسته به زمان) گسسته با فضای حالت قابل شمارش S باشد. در این صورت X یک زنجیره‌ی مارکوفی^۱ نامیده می‌شود اگر برای تمام $n \in N_0$ و حالات $i, j \in S$ و $i_0, \dots, i_{n-1}$ خاصیت زیر برقرار باشد:

$$P(x_{n+1} = j | x_n = i_n, x_{n-1} = i_{n-1}, \dots, x_0 = i_0) = P(x_{n+1} = j | x_n = i)$$

خاصیت بالا خاصیت مارکوفی نامیده می‌شود. فرآیند تصادفی که شرط بالا را برآورده می‌کند فرآیند مارکوفی با حافظه‌ی کوتاه‌مدت و یا همبستگی کوتاه‌برد نامیده می‌شود. به عبارت دیگر موقعیت سیستم در گام بعدی تنها وابسته به موقعیت آن در زمان حال است. در این رابطه $P(x_2 | x_1)$ احتمال شرطی

^۱Markov chain

است که با کمک رابطه‌ی زیر تعریف می‌شود:

$$P(x_1, t_1; x_2, t_2) = P(x_2, t_2 | x_1, t_1) P(x_1, t_1)$$

به عبارتی احتمال مشترک^۲ یافتن x_1 در زمان t_1 و x_2 در زمان t_2 مساوی است با احتمال یافتن x_1 در زمان t_1 ضربدر احتمال یافتن x_2 در زمان t_2 به شرطی که سیستم در زمان t_1 در حالت x_1 باشد.

تعریف ۱.۱.۲. فرض کنید x یک زنجیره‌ی مارکوفی با فضای حالت S ، باشد. در این صورت

$$T_{i \rightarrow j} := P(x_{n+1} = j | x_n = i)$$

احتمال گذار از حالت i به j را نشان می‌دهد که $n \in N_0, i, j \in S$

تعریف ۲.۱.۲. یک چرخه‌ی مارکوفی X مستقل از گام زمانی است اگر

$$P(x_{n+1} = j | x_n = i) = P(x_n = j | x_{n-1} = i) \quad \forall n \in N_0, i, j \in S \quad (1.2)$$

این بدین معنی است که احتمال گذار از حالت i به حالت j مستقل از گام زمانی $n \in N_0$ است.

تمام فرآیندهای مارکوفی در این نوشته مستقل از گام زمانی در نظر گرفته شده‌اند.

برای یک فرآیند مارکوفی، احتمال مشترک برای ۳ حالت ممکن ($n \geq 3$) می‌تواند به صورت زیر بیان

شود:

$$\begin{aligned} P(x_1; x_2; x_3) &= p(x_1; x_2) T(x_3 | x_1; x_2) \\ &= p(x_1) T(x_2 | x_1) T(x_3 | x_2) \end{aligned} \quad (2.2)$$

اگر از دو طرف رابطه نسبت به x_2 انتگرال بگیریم و از تعریف احتمال گذار استفاده کنیم، در نهایت خواهیم داشت:

^۲joint probability

$$T(x_3|x_1) = \int dx_2 T(x_3|x_2)T(x_2|x_1)$$

این معادله که معادله‌ی چپمن کولموگروف^۳ نامیده می‌شود بیان می‌دارد که یک فرآیند با شروع از حالت x_1 در زمان t_1 با گذار از تمام حالات میانی در زمان t_2 به حالت x_3 در زمان t_3 می‌رسد. به عبارت دیگر احتمال گذار از حالت ۱ به ۳ را می‌توان با استفاده از احتمال گذار از حالت ۱ به حالت میانی ۲ و سپس از حالت ۲ به حالت ۳ و جمع بر روی تمام حالات میانی ۲ در نظر گرفت. معادله‌ی چپمن-کولموگروف را می‌توان در حالت گسسته به صورت $T_{i \rightarrow j} = \sum_{k \in S} T_{i \rightarrow k} T_{k \rightarrow j}$ نیز در نظر گرفت.

تعریف ۳.۱.۲. فرض کنید که $S := |S|$ اندازه‌ی فضای حالت باشد. ما فضای حالت را محدود در نظر می‌گیریم اما مفهوم فضای حالت قابل بسط به فضای حالت قابل شمارش و از این رو قابل بسط به ماتریس‌ها با بعد نامحدود است.

ماتریس $P \in [0, 1]^{s \times s}$ که به صورت $P := \{t_{i,j}\}$ ، $i, j \in S$ تعریف می‌شود؛ که در آن احتمالات گذار با شرط $\sum_{j=1}^s t_{i,j} = 1$ است؛ ماتریس گذار چرخه‌ی مارکوفی X نامیده می‌شود.

تعریف ۴.۱.۲. حالت $r \in S$ حالت جاذب نامیده می‌شود اگر برای تمام حالات، داشته باشیم $s \in S$

$$t_{r,s} = 0 \quad (3.2)$$

و حالتی که جاذب نباشد، حالت گذار نامیده می‌شود. مجموعه حالات گذار را با نماد $T \subset S$ و مجموعه حالات جاذب را با نماد $R \subset S$ نمایش می‌دهیم. فرآیند مارکوفی را جاذب می‌نامیم اگر حداقل شامل یک حالت جاذب باشد، $(R \neq \emptyset)$ و بتوان از هر حالت سیستم، با عبور از حالات گذار به یکی از حالات جاذب رسید.

۲.۱.۲ فرم کانونیکی (روش ماتریس)

فرض کنید X یک فرآیند مارکوفی جاذب با ماتریس گذار $P \in [0, 1]^{s \times s}$ باشد. با دوباره‌سازی ستون‌های ماتریس، تعداد t حالت گذار چرخه‌ی مارکوفی در اولین بلوک ماتریس قرار می‌گیرد و تعداد r حالت

^۳Chapman-Kolmogorov

جاذب در آخرین بلوک؛ به طوریکه $r + t = s$. حال ماتریس گذار به صورت زیر درمی آید:

$$T_{s \times s} = \left(\begin{array}{c|c} Q & R \\ \hline O & I \end{array} \right),$$

که در این رابطه $Q \in [0, 1]^{t \times t}$, $R \in [0, 1]^{t \times s}$, I یک ماتریس واحد $r \times r$ و O یک ماتریس صفر $r \times t$ است.

تعریف ۵.۱.۲. ماتریس $N \in [0, 1]^{t \times t}$ که به صورت زیر تعریف می شود:

$$N := \sum_{n=0}^{\infty} Q^n \quad (4.2)$$

ماتریس اساسی فرآیند مارکوفی است بطوریکه Q° برابر ماتریس واحد است.

لم ۶.۱.۲. زمان انتظار^۴ ماتریس معکوس $(I - Q)$ به صورت زیر تعریف می شود

$$(I - Q)^{-1} = N \quad (5.2)$$

که در آن جزء ij ام N یعنی n_{ij} تعداد گام های زمانی موردانتظار است که سامانه با شروع از حالت i ام به حالت j ام گذار خواهد کرد.

تعریف ۷.۱.۲. n_{ij} را به ازای تمام حالات گذار $i, j \in T$ زمان مورد انتظار بودن در حالت j می نامند به شرطی که سامانه در ابتدا در حالت i باشد.

قضیه ۸.۱.۲. فرض کنید $i \in T$ یک حالت گذار و $j \in R$ یک حالت جاذب سامانه باشد در این صورت عضو i, j ام $\phi := N.R$ احتمال جذب در حالت j با شروع از حالت i است.

قضیه ۹.۱.۲. فرض کنید زمان جذب $\lambda^t \in R^{t \times 1}$ $\lambda^t := (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_t)^T$ یک بردار واحد باشد. در این صورت برای $\tau \in N^{t \times 1}$ که به صورت زیر تعریف می شود

$$\tau := N \lambda^t$$

عضو i ام τ_i ، تعداد گام های زمانی مورد انتظار سامانه با شروع از حالت i ام تا رسیدن به حالت جاذب است.

^۴ Sojourn

اثبات:

همان طور که قبلاً اشاره شد، تعداد گام‌های زمانی مورد انتظار برای جذب در حالت زام با شروع از حالت اولیه ی زام است. بنابراین جمع بر روی تمام زمان‌های ایستایی مورد انتظار^۵ در حالات گذار $\sum_{j=1}^t n_{i,j}$ ، منجر به تعداد گام‌های زمانی مورد انتظار در هر حالت گذار برای سیستم با شروع از حالت اولیه زام می‌شود. بنابراین داریم:

$$\tau_i = \sum_{j=1}^t n_{i,j} \quad \forall i \in T \quad (۶.۲)$$

بهترین روش برای مطالعه‌ی سیستم‌های بیولوژیکی در اولین قدم استفاده از دینامیک تعینی^۶ و سپس استفاده از دینامیک تصادفی است. دلیل این امر، امکان حل تحلیلی و توصیف راحت‌تر سامانه‌ها با معادلات دیفرانسیلی تعینی در مقایسه با سامانه‌ها با دینامیک تصادفی است. اما بیشتر تأثیرات بیولوژیکی در فرآیندهای تصادفی خود را نمایان می‌سازند. به عنوان مثال یکی از این تأثیرات رانش ژنتیکی^۷ است. رانش ژنتیکی تغییرات ایجاد شده در تعداد نسبی اشکال مختلف یک ژن در یک جمعیت، به واسطه‌ی بخت و شانس و نمونه‌گیری تصادفی است. رانش ژنتیکی می‌تواند به از میان رفتن برخی ژن‌ها منجر شود و از این‌رو توان کاهش تنوع ژنتیکی را دارد. اثر رانش ژنتیکی در جمعیت‌های کوچک، بیشتر است. هر چه جمعیت بزرگ‌تر باشد این فرآیند کمتر خود را نشان می‌دهد. بنابراین اندازه‌ی جمعیت نقش به‌سزایی در میزان اثربخشی این گونه فرآیندهای زیست‌شناختی دارد. در این نوشته سامانه‌ها با تعداد جمعیت محدود مورد مطالعه قرار گرفته است. از جمله مدل‌های کلاسیکی برای توصیف تکامل جمعیت با اندازه‌ی محدود، مدل رایت‌فیش و مدل موران هستند. در بخش بعد به جزئیات تحول دینامیکی از منظر این دو مدل خواهیم پرداخت.

۲.۲ مدل موران

۱.۲.۲ رانش خنثی

فرآیند موران یک فرآیند تصادفی است که در زیست‌شناسی برای توصیف دینامیک جمعیت با اندازه‌ی محدود مورد استفاده قرار می‌گیرد. این مدل برای اولین بار توسط پاتریک موران در سال ۱۹۵۸ به منظور بررسی فرآیندهای بیولوژیکی تکاملی مطرح شد. در این مدل ابتدا جمعیتی با اندازه‌ی محدود

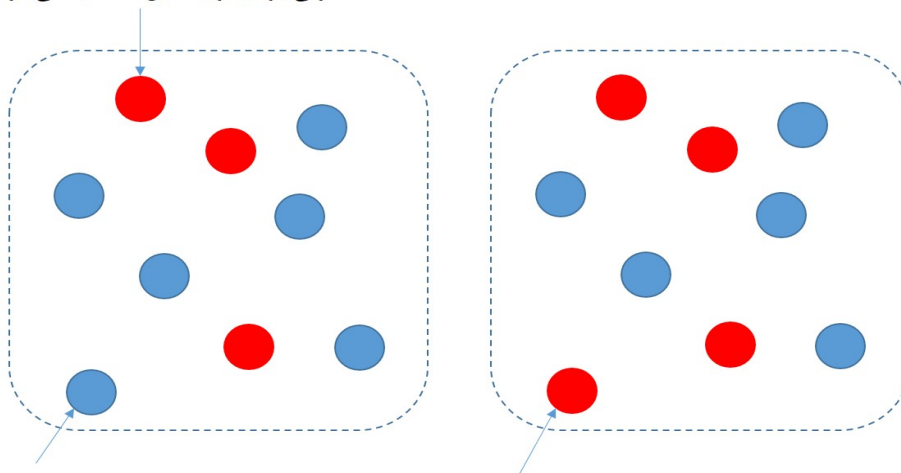
^۵Expected sojourn times

^۶Deterministic

^۷Genetic drift

N در نظر گرفته می‌شود. در ساده‌ترین حالت فرض می‌کنیم که جمعیت شامل دو گونه ۱ (که آنها را جمعیت جهش یافته‌ی نوظهور می‌نامیم) و گونه ۰ (که آنها را جمعیت مقیم می‌نامیم) است. در هر گام

سلولی برای تولید مثل انتخاب می‌شود.



سلولی برای مرگ...

فرزند سلول اول جایگزین دومی می‌شود.

شکل ۱.۲: مدل موران، مدل تصادفی ساده‌ای را برای مطالعه‌ی گزینش در جمعیت با اندازه‌ی محدود معرفی می‌کند. در هر گام زمانی دو گونه انتخاب می‌شود: یکی برای تولیدمثل و دیگری برای مرگ. فرزند سلول اول جایگزین سلول دوم که دچار مرگ شده است می‌شود.

زمانی یکی از اعضای جمعیت برای تولیدمثل به طور رندوم انتخاب می‌شود؛ سپس این عضو فرزند خود را جایگزین عضو دیگری که دچار مرگ شده است می‌کند. این عمل می‌تواند همزمان برای یک گونه اتفاق بیافتد. در این صورت یک گونه با گونه‌ی مشابه خود جایگزین می‌شود. به این عمل فرآیند به روزرسانی می‌گویند. فرآیند موران در حقیقت به صورت مجموعه‌ای از بروزرسانی‌ها، مدل‌بندی می‌شود. توالی این بروزرسانی‌های کوچک، بروز رسانی کل را که در اینجا به صورت فرآیند تولد-مرگ^۸ است، تشکیل می‌دهد. مدل موران صورت نمایشی دیگری به صورت فرآیند مرگ-تولد^۹ هم دارد. این فرآیند شبیه فرآیند تولد-مرگ است با این تفاوت که ترتیب عملیات بروزرسانی در آن عوض شده است. با تکرار عمل بروزرسانی در نهایت به یکی از حالات جاذب که در آن یکی از گونه‌ها بر دیگری غالب می‌شود، می‌رسیم. تنها کمیت تصادفی در این مدل، تعداد جمعیت جهش یافته‌ها با فضای حالت $S = \{0, \dots, N\}$ در هر گام زمانی می‌باشد. به علاوه این فرآیند یک فرآیند پایدار^{۱۰} است، بدین معنی که احتمال گذار از حالت

^۸Birth-death

^۹Death-birth

^{۱۰}Stationary

i ام به حالت j ام به زمان وابسته نیست اما تعداد موتانت‌ها می‌تواند در هر گام به اندازی یکی عوض شود. بنابراین تنها عناصر غیر صفر ماتریس گذار بین حالات است. ماتریس گذار به صورت ماتریس مثلثی زیر تعیین می‌شود

$$P = \begin{bmatrix} P_{0,0} & P_{0,1} & \dots & P_{0,N} \\ P_{1,0} & P_{1,1} & \dots & P_{1,N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ P_{N,0} & P_{N,1} & \dots & P_{N,N} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ P_1^- & 1 - P_1^- - P_1^+ & P_1^+ & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & P_{N-1}^+ \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

حالات $i = 0, i = N$ حالات جاذب سیستم هستند و بقیه‌ی حالت‌ها، حالات گذار سیستم می‌باشند. احتمال اینکه یکی از i سلول جهش‌یافته تمام جمعیت را فراگیرد به صورت زیر است:

$$\rho_i = P[\exists n : \rho_n = N | \rho_0 = i] \quad (7.2)$$

و احتمال اینکه یک سلول جهش یافته به حالت تثبیت برسد برابر است با:

$$\rho_1 = P[\exists n : \rho_n = N | \rho_0 = 1] \quad (8.2)$$

در این رابطه ρ_1 احتمال تثبیت یک سلول جهش‌یافته است. حال با استفاده از معادله‌ی چپمن-کولموگروف معادلات خطی زیر را در نظر می‌گیریم:

$$\rho_0 = 0$$

$$\rho_i = P_{i \rightarrow i-1} \rho_{i-1} + (1 - P_{i \rightarrow i-1} - P_{i \rightarrow i+1}) \rho_i + P_{i \rightarrow i+1} \rho_{i+1} \quad (9.2)$$

$$\rho_N = 1$$

به منظور یافتن جواب $\rho = (\rho_0, \rho_1, \dots, \rho_N)$ برای چنین سامانه‌ی خطی با شرایط $\rho_0 = 0$ و $\rho_N = 1$ ، از تغییر متغیر $y_i = \rho_i - \rho_{i-1}$ استفاده می‌کنیم. با جمع بستن بر روی آن به رابطه‌ی $\sum_{i=1}^N y_i = \rho_N - \rho_0 = 1$ می‌رسیم. با تعریف $\gamma_i = \frac{P_{i-1}^-}{P_i^+}$ به عنوان نرخ مرگ/تولد که متضمن مزیت نسبی گونه‌های

جهش یافته است) و با تقسیم طرفین رابطه‌ی (۹.۲) بر P_i^- داریم

$$y_{i+1} = \gamma_i y_i \quad \gamma_i = \rho_1 \prod_{j=1}^{i-1} \gamma_j \quad (10.2)$$

بنابراین احتمال تثبیت یک سلول جهش یافت به صورت زیر است:

$$\rho_1 = \frac{1}{1 + \sum_{i=1}^{N-1} \prod_{j=1}^i \gamma_j} \quad (11.2)$$

در حالتی که بررسی شد تمام گونه‌ها دارای نرخ تولد (برازش) و نرخ مرگ یکسانی بودند بنابراین هیچ گونه‌ای بر دیگری برتری برازش ندارد. در این حالت احتمالات گذار به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$P_{i,i-1} = \frac{N-i}{N} \frac{i}{N-1} \quad (12.2)$$

$$P_{i,i+1} = \frac{i}{N} \frac{N-i}{N-1} \quad (13.2)$$

$$P_{i,i-1} = \frac{i}{N} \frac{i-1}{N-1} + \frac{N-i}{N} \frac{N-i-1}{N-1} \quad (14.2)$$

چون $\gamma_i = 1$ است بنابراین احتمال تثبیت یک سلول جهش یافته در حالت رانش خنثی به صورت $\phi_1 = 1/N$ است. اگر سلول به یکی از حالات جاذب برسد برای همیشه در آن حالت باقی می‌ماند به عبارت دیگر جمعیت گونه‌های جهش یافته به طور رندوم وار تکامل می‌یابند اما در نهایت این افراد یا از بین می‌روند^{۱۱} و یا کل جمعیت را فرا می‌گیرند.^{۱۲}

۲.۲.۲ گزینش خنثی

حال فرآیندی را در نظر بگیرید که در آن برازش گونه‌ها با همدیگر متفاوت باشد بطوریکه جمعیت جهش یافته دارای برازش r و جمعیت مقیم دارای برازش ۱ باشد. اگر $r > 1$ باشد در این صورت گزینش، گونه‌ی جهش یافته را بر گونه‌ی مقیم ترجیح می‌دهد. از طرفی دیگر برای $r < 1$ ، گزینش گونه‌ی مقیم را بر جهش یافته ترجیح می‌دهد. در حد $r = 1$ سامانه به حالت خنثی تبدیل می‌شود که در زیر بخش

^{۱۱}Extinction

^{۱۲}Fixation

قبل به آن پرداخته شد. احتمالات گذار بین حالت‌ها به صورت زیر است:

$$P_{i,i-1} = \frac{N-i}{ri+N-i} \frac{i}{N-1} \quad (15.2)$$

$$P_{i,i+1} = \frac{ri}{ri+N-i} \frac{N-i}{N-1} \quad (16.2)$$

$$P_{i,i-1} = \frac{i}{ri+N-i} \frac{i-1}{N-1} + \frac{N-i}{ri+N-i} \frac{N-i-1}{N-1} \quad (17.2)$$

توجه کنید که نرخ مرگ برای تمام گونه‌ها یکسان فرض شده است. در این صورت نرخ تولد/مرگ به صورت $\gamma_i = 1/r$ است و احتمال تثبیت برای گونه‌ی جهش‌یافته با تعداد ادلیه‌ی یک عضو، به صورت زیر بدست می‌آید

$$\Phi_1 = \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^{N-1} r^{-j}} = \frac{1-r^{-1}}{1-r^{-N}} \quad (18.2)$$

برای سامانه‌هایی با اندازه جمعیت خیلی بزرگ $N \gg 1$ که برازش گونه‌های جهش‌یافته نیز بزرگ‌تر از واحد باشد ($r > 1$)، احتمال تثبیت به صورت زیر خواهد بود:

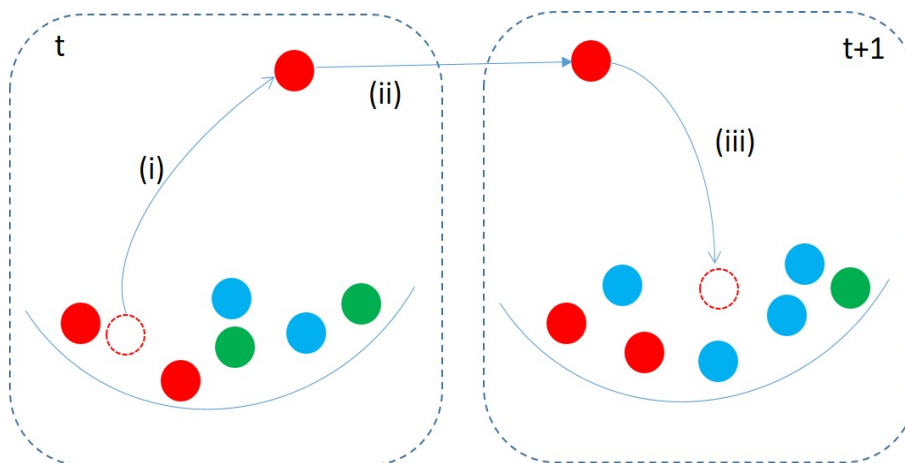
$$\Phi_1 = 1 - \frac{1}{r} \quad (19.2)$$

این رابطه نشان می‌دهد که $\Phi_1 \leq 1$ است. به عبارتی حتی برای جمعیت‌های خیلی بزرگ هیچ تضمینی وجود ندارد که گونه‌های جهش‌یافته با برازش بالا (مزیت انتخابی بیشتر) بر گونه‌های دیگر پیروز شده و تمام جمعیت را فرا بگیرند. این تفاوت عمده‌ی دینامیک تصادفی و تعینی است. در دینامیک تعینی مادامی که برازش گونه‌ی جهش‌یافته بزرگ‌تر از یک باشد، بر گونه‌های دیگر غالب شده و تمام جمعیت را فرا خواهد گرفت. اما در دینامیک تصادفی احتمال انقراض همیشه وجود دارد؛ حتی اگر اندازه‌ی جمعیت خیلی بزرگ باشد.

۳.۲ مدل رایت-فیشر

مدل کلاسیکی رایت-فیشر^{۱۳} به عنوان یک مدل تصادفی مهم دیگر در دینامیک تکاملی جمعیت است. این مدل همانند مدل موران توصیفی برای پدیده‌ی رانش خنثی است. در هر گام زمانی هر یک از

^{۱۳}wright-Fisher



شکل ۲.۲: مدل رایت-فیشِر. توزیع گونه‌ها در جمعیت در زمان $t + 1$ تشکیل یافته از فرزندان جمعیت در زمان t می‌باشد. (i) عضوی را به طور تصادفی در نسل حاضر انتخاب می‌کنیم. (ii) تولیدمثل انجام یافته و گونه‌ای شبیه به گونه‌ی خود تولید کرده است. (iii) فرزند خود را به نسل بعد انتقال می‌دهد. این عمل به صورت تصادفی و تعداد N بار (جمعیت کل در نسل t) تکرار شده به طوری که اندازه‌ی جمعیت در نسل $t + 1$ نیز برابر N خواهد بود.

اعضای جمعیت می‌تواند چندین عمل تولیدمثل را انجام دهد و سپس بلافاصله بمیرد؛ بنابراین طول عمر هر سلول برابر یک نسل است و جمعیت نسل بعد با نمونه‌گیری تصادفی از فرزندان نسل حاضر تشکیل می‌شود. برخلاف مدل موران که در آن هر سلولی می‌تواند تنها یک عمل تولیدمثل را انجام دهد و طول عمری برابر چندین نسل داشته باشد در این عمل، نسل‌ها با یکدیگر هم پوشانی دارند.

۴.۲ ساختار جمعیت

تاکنون ما دینامیک تکاملی جمعیت با ساختارهای همگن را در نظر گرفتیم؛ بدین معنی که تمام اعضای جمعیت در موقعیت‌های مکانی یکسان قرار داشته‌اند. اما حال می‌خواهیم یک چارچوب کلی برای بررسی اثر ساختار جمعیت بر روی دینامیک تکاملی را بررسی کنیم. ساختار جمعیت نقش اساسی در دینامیک تکاملی دارد. یکی دیگر از موضوعات مهم که مورد توجه دینامیک تکاملی است یافتن پاسخ برای این سوال است که چگونه ساختار جمعیت بر روی دینامیک تکاملی تاثیر دارد. بدین منظور تئوری گراف تکاملی^{۱۴} برای اولین بار توسط لیبرمن و همکارانش در سال ۲۰۰۵ پیشنهاد شد. این نظریه امکان مطالعه‌ی اثرات ساختاری جمعیت را بر روند دینامیک تکاملی سامانه‌ها فراهم می‌آورد. در این نظریه

^{۱۴}Evolutionary graph theory

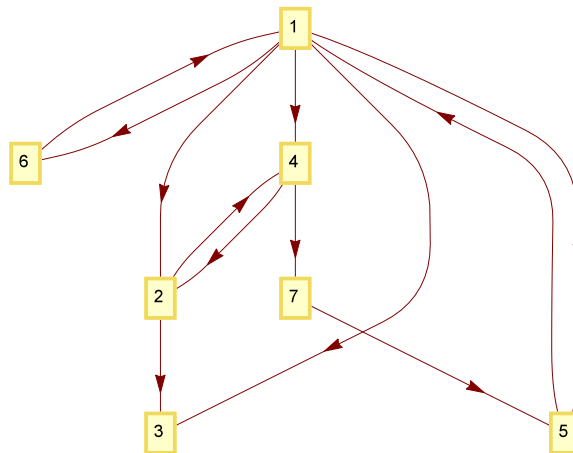
ساختار جمعیت توسط یک گراف توصیف می‌شود. هر رأسی از گراف توسط از جمعیت اشغال می‌شود. یال‌های گراف اندرکنش‌های بین اعضای جای گرفته در رأس‌ها را نشان می‌دهد. اگر یالی بین رئوس i, j داشته باشیم، به این معنی است که هر عضوی از طرفین یال، امکان جایگزینی عضو دیگر را دارد. به زبان فرهنگی یال به معنای تبادل اطلاعات بین رئوس i, j است. یک گراف می‌تواند ساختار فضایی بین گیاهان و حیوانات را در اکوسیستم آنها توصیف کند و یا می‌تواند ساختار و آرایش سلول‌ها را در یک ساختار چند سلولی توصیف کند.

ساختار بیشتر موجودات چند سلولی به صورت یک گراف پیچیده است که می‌تواند گسترش سرطان را به تعویق بیاورد. گراف در شبکه‌های اجتماعی، روابط بین انسان‌ها را نشان می‌دهد که چگونه منجر به تکامل فرهنگ و گسترش ایده‌ها و عقاید جدید می‌شود. واضح است که جوامع انسانی جوامع همگونی نیستند؛ افراد در بعضی موقعیت‌ها دارای نفوذ بیشتری نسبت به سایر افراد دارد. نظریه‌ی گراف قادر به پاسخگویی به سوالات مهمی همچون سوالات زیر است:

آیا گراف‌هایی وجود دارد که بتوانند نرخ تکامل را با افزایش احتمال تثبیت جهش‌های سودمند، سرعت ببخشند؟ از طرفی دیگر آیا می‌توان گراف‌هایی را یافت که احتمال تثبیت چنین جهش‌هایی را کاهش دهند؟ آیا گراف‌های معینی وجود دارند که به طور کل اثر گزینش را حذف کنند؟ در ابتدا سعی داریم معین کنیم که چقدر برای یک سلول جهش یافته شانس فراگیری جمعیت وجود دارد. در اینجا به این نکته توجه می‌کنیم که شانس فراگیر شدن به مکان اولیه‌ی جهش یافته نیز بستگی دارد و ساختار گراف در کل ممکن است تعادل بین رانش خنثی و گزینش طبیعی مشاهده شده در ساختارهای همگن را تغییر دهد.

۱.۴.۲ نظریه‌ی گراف تکاملی

فرض کنید $G = (V, E)$ یک گراف جهت‌دار باشد که در آن مطابق شکل ۳.۲، V مجموعه رئوس گراف و E مجموعه یال‌های آن است. بنابراین E یک زیرمجموعه $V \times V$ است که عناصر روی قطر اصلی آن صفر است. هر ساختار گرافی بر روی مجموعه رئوس $V = \{1, \dots, N\}$ ، کاملاً به وسیله‌ی ماتریس همسایگی گراف $w_{i,j}$ به ازای هر $i, j \in V \times V$ مشخص می‌شود. فرآیند تکاملی بر روی گراف G همچنین به وسیله‌ی یک فرآیند مارکوفی مشخص می‌شود. اما هر حالت این فرآیند اینک توسط یک مجموعه از رئوس $S \in S = p(V)$ که توسط سلول‌های جهش یافته و یا مقیم اشغال شده‌اند، نشان داده می‌شوند. موفقیت اعضای جمعیت توسط مقدار برازش آنها مشخص می‌شود. احتمالات گذار بین رأس‌های گراف با کمک ماتریس غیر صفر $W = (w_{i,j})$ تعیین می‌شود که عناصر این ماتریس یال‌های وزن‌داری هستند



شکل ۳.۲: نظریه‌ی گراف تکاملی: اعضای جمعیت رئوس گراف را اشغال می‌کنند و یال‌ها ارتباط بین رئوس را تعیین می‌کنند.

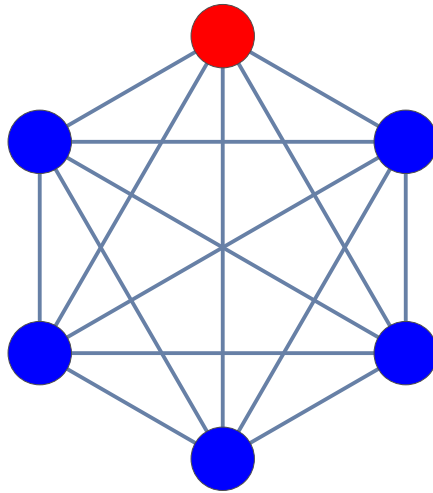
که احتمال جایگذاری فرزند نوع i را با گونه‌ی نوع j نشان می‌دهد. بنابراین فرآیند تکاملی بر روی گراف G می‌تواند توسط اعضای ماتریس W که می‌توان آن را ماتریس همسایگی نامید، مشخص شود. مطابق با شکل ۴.۲ جمعیت بدون ساختار را می‌توان به صورت گراف کامل نمایش داد. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، در گراف کامل بین هر دو رأس گراف یک یال وجود دارد و تمام یال‌ها دارای وزن یکسانی هستند. احتمال گذار بین حالت‌های $S, S' \in p(V)$ که کمیت‌های مستقل از زمانی هستند توسط روابط زیر برای این نوع گراف مشخص می‌شوند [۱۰]:

$$p_{i,i+1} = \frac{i(N-i)}{N^2}$$

$$p_{i,i} = 1 - p_{i,i+1} - p_{i,i-1}$$

$$p_{i,i-1} = \frac{i(N-i)}{N^2}$$

در این روابط $p_{i,i+1}, p_{i,i-1}$ به ترتیب احتمال افزایش و کاهش جمعیت گونه‌های جهش‌یافته (گونه‌ی نوع ۱) از مقدار i به $i-1, i+1$ است. توجه کنید که هر حالت این فرآیند مارکوفی توسط تعداد سلول‌های جهش‌یافته معین می‌شود. عناصر دیگر ماتریس گذار صفر هستند؛ بنابراین ماتریس گذار برای گراف کامل یک ماتریس سه قطری است. به عنوان یک نمونه ساده‌ی دیگر گراف دایره‌ی جهت دار را مطابق



شکل ۴.۲: گراف کامل: فرآیند موران توسط گراف کامل با وزن یکسان معین می‌شود.

(شکل ۵.۲ را در نظر بگیرید. ماتریس همسایگی برای این نوع گراف به صورت زیر تعیین می‌شود:

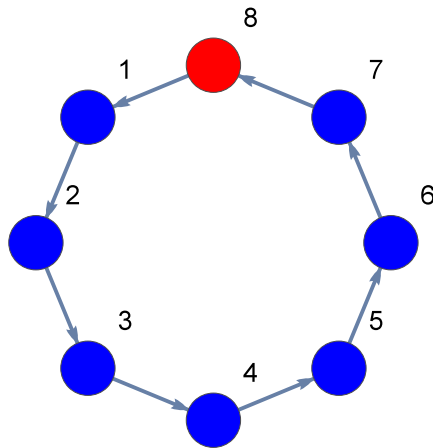
$$W = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

همان طور که ملاحظه می‌شود هر سلولی تنها با سلول کناری خود در ارتباط است، بنابراین تنها می‌تواند به صورت خوشه‌ای رشد کند. این امر محاسبه‌ی احتمال تثبیت را ساده می‌کند. فرض کنید در ابتدا تمام افراد از نوع گونه‌ی مقیم باشند. بعد از گذشت زمان، یک سلول جهش تولید می‌شود که برآزش نسبی r را دارد. این سلول جهش‌یافته شروع به تولیدمثل می‌کند که در نهایت یا خواهد مرد و یا تمام جمعیت را فرا خواهد گرفت. اگر تعداد جمعیت جهش‌یافته i باشد احتمال گذار از حالت i به حالت $i-1$ ، به صورت زیر خواهد بود

$$p_{i,i-1} = \frac{1}{N-i+ri} \quad (20.2)$$

به همین صورت احتمال افزایش جمعیت جهش‌یافته به صورت زیر خواهد بود

$$p_{i,i+1} = \frac{r}{N-i+ri} \quad (21.2)$$



شکل ۵.۲: گراف دایره جهت‌دار: این گراف دارای احتمال تثبیت یکسانی همانند فرآیند موران برای سلول جهش‌یافته است.

نسبت این دو احتمال به صورت است $\gamma_i = \frac{p_{i,i-1}}{p_{i,i+1}} = \frac{1}{r}$ و برابر آن چیزی است که در فرآیند موران با گزینش ثابت بدست آمده است. با استفاده از رابطه‌ی (۱۱.۲) احتمال تثبیت برای یک سلول جهش‌یافته به صورت زیر است:

$$\rho = \frac{1 - 1/r}{1 - 1/r^N} \quad (22.2)$$

بنابراین احتمال تثبیت یک سلول جهش‌یافته بر روی گراف دایره‌ی جهت‌دار برابر با احتمال تثبیت در فرآیند موران (بر روی گراف کامل) است. این امر در مورد گراف دایره‌ی بدون جهت نیز صادق است. ماتریس همسایگی در مورد این گراف به صورت زیر است:

$$W = \begin{bmatrix} 0 & 1/2 & 0 & \dots & 0 & 1/2 \\ 1/2 & 0 & 1/2 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1/2 \\ 1/2 & 0 & 0 & \dots & 1/2 & 0 \end{bmatrix}$$

توجه کنید که فرض شده است که وزن تمام یال‌ها با هم برابر است. به غیر از این گراف‌های ساده گراف‌های دیگری نیز وجود دارند که هر کدام توسط ماتریس همسایگی خود مشخص می‌شوند از این

جمله می‌توان به گراف‌های ستاره و خط اشاره کرد.

۲.۴.۲ تعادل بین گزینش و رانش

احتمال تثبیت سلول جهش‌یافته در فرآیند موران (بر روی گراف کامل) نوعی تعادل خاص بین گزینش طبیعی و رانش تصادفی تعریف می‌کند (معادله‌ی ۲۲.۲). اگر گراف G احتمال تثبیت یکسانی همانند فرآیند موران داشته باشد، در این صورت گفته می‌شود که این گراف هم ارز با فرآیند موران است؛ بدین معنی که گراف G دارای تعادل گزینشی و رانشی یکسانی با فرآیند موران است. اگر احتمال تثبیت سلول جهش‌یافته با برآزش بزرگتر از یک (جهش سودمند $r > 1$) بر روی گراف مورد نظر، بزرگتر از احتمال تثبیت در فرآیند موران باشد، یعنی $\rho_G > \rho_M$ ، در این صورت گفته می‌شود که گراف G فرآیند گزینش را به رانش ترجیح می‌دهد و احتمال تثبیت برای جهش مورد نظر کمیتی بزرگتر از احتمال تثبیت فرآیند موران است. بنابراین گراف مورد نظر یک تقویت‌کننده‌ی گزینش است. در مقابل اگر برای جهش سودمند احتمال تثبیت بر روی این گراف، کمتر از احتمال تثبیت آن بر روی گراف کامل باشد در این صورت این گراف عمل رانش را بر گزینش ترجیح می‌دهد و یک تضعیف‌کننده‌ی گزینش نامیده می‌شود. اگر به ازای هر مقداری از برآزش گونه‌های جهش‌یافته (r) احتمال تثبیت آنها برابر $1/N$ باقی بماند در این صورت آن گراف، قویترین مهارکننده‌ی گزینش است. گراف‌های جهت‌دار و بدون جهت دایره هر دو هم ارز با پروسه‌ی موران بر روی گراف کامل هستند. توجه کنید که این نوع طبقه‌بندی گراف‌ها بستگی عمده‌ای به نحوه‌ی بروز رسانی فرآیند تکاملی دارد (تولد-مرگ/ مرگ-تولد)؛ به عنوان مثال گراف ستاره اگرچه در فرآیند بروزرسانی تولد-مرگ، به صورت یک تقویت‌کننده‌ی احتمال عمل می‌کند، زمانی که فرآیند بروزرسانی به صورت مرگ-تولد تغییر یابد، این گراف یک تضعیف‌کننده‌ی احتمال برای سلول جهش‌یافته خواهد بود.

۳.۴.۲ گراف‌های هم‌دما

دمای یک رأس به صورت جمع تمام یال‌هایی که منجر به آن رأس می‌شوند به صورت زیر تعریف می‌شود

$$T_j = \sum_{i=1}^N w_{i,j} \quad (23.2)$$

یک رأس با دمای بالاتر اغلب بیشتر از یک رأس با دمای پایین‌تر تحت تغییر قرار می‌گیرد. اگر برای گرافی تمامی رئوس دمای یکسانی داشته باشند در این صورت آن گراف گراف هم‌دما نامیده می‌شود.

تعریف ۱.۴.۲. قضیه‌ی هم‌دما

یک گراف در صورتی دارای احتمال تثبیت یکسانی با فرآیند موران است که هم‌دما باشد.

برای فرآیندهای تولد-مرگ قضیه‌ی هم‌دما زمانی برقرار است که تمام سلول‌ها دارای نرخ مرگ یکسان باشند این در حالی است که برای فرآیندهای مرگ-تولد تمامی سلول‌ها می‌بایست دارای برازش یکسانی باشند.

۴.۴.۲ فرآیند تثبیت

تثبیت به معنای جایگذاری جمعیت ناهمگونی از گونه‌ها تنها با یک گونه‌ی غالب است. احتمال تثبیت و زمان تثبیت که کمیت‌های مورد نیاز یک سلول جهش‌یافته برای فراگیرشدن بر کل جمعیت است، به عنوان دو رکن اساسی در ژنتیک تکاملی است. این دو کمیت مدت‌ها موضوع مورد توجه بسیاری از فیزیکدانان و ریاضیدانان قرن اخیر با شروع از کارهای هالدین [۱]، فیشر [۲] و رایت [۳] و بخشی از فعالیت‌های کیمورا [۴، ۵، ۶] بوده است. مدل‌های تصادفی زیادی برای مطالعه‌ی تکامل در جمعیت‌ها با اندازه‌ی محدود مورد استفاده قرار گرفته است که شاید مهم‌ترین و مشهورترین آنها مدل رایت-فیشر و موران [۷] می‌باشد که در بخش قبل مورد مطالعه قرار گرفتند.

موضوع اساسی دیگری که مورد توجه دینامیک تکاملی است نقش ساختار جمعیت در تکامل گونه‌های مختلف است. این موضوع برای اولین بار توسط کیمورا و ویز [۶] مطرح شد. آنها اولین کسانی بودند که ساختار فضایی جمعیت را در مدلشان در نظر گرفتند. ماریوما خواص تثبیت گونه‌ها در مدل موران را بر روی ساختارهای فضایی منظم مطالعه کرد و دریافت که احتمال تثبیت مستقل از ساختار فضایی جمعیت است. به عنوان مثال، او نشان داد که احتمال تثبیت بر روی گراف‌های منظم همانند احتمال تثبیت بر روی جمعیت آمیخته (ساختار نیافته) است [۸، ۹]. بعدها لیبرمن و همکارانش موضوع را به گراف‌های دلخواه گسترش دادند [۱۰]. آنها نشان دادند که بعضی شبکه‌ها به عنوان تقویت‌کننده‌های احتمال و بعضی‌ها به صورت تضعیف‌کننده‌های احتمال عمل می‌کنند. بدین معنی که گراف‌های تقویت‌کننده، احتمال تثبیت برای جهش‌های مفید (جهش‌هایی که دارای مقادیر برازش بزرگتری نسبت به سایر گونه‌ها هستند) را افزایش و برای جهش‌های نامفید (جهش‌هایی که دارای مقادیر برازش کوچکتری نسبت به سایر گونه‌ها هستند) را کاهش می‌دهند. برعکس گراف‌های تضعیف‌کننده، احتمال تثبیت را برای جهش‌های مفید کاهش و برای جهش‌های نامفید افزایش می‌دهند [۱۱، ۱۲، ۱۳]. در مرجع [۱۴]، کامران کاوه و همکارانش خواص تکاملی گونه‌های جهش‌یافته را تحت فرآیندهای برورسانی تولد-مرگ و مرگ-تولد که به عنوان نموده‌های مختلفی از مدل موران هستند را بر روی گراف‌های مختلف، مورد

مطالعه قرار دادند. آنها نشان دادند که برای شبکه‌های فضایی دو بعدی و تک بعدی احتمالات تثبیت برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد به طور مشخصی متفاوت از یکدیگر است.

علاوه بر احتمال تثبیت، میانگین زمان تثبیت دومین مشخصه‌ی مهم فرآیندهای مرگ/تولد است. این مبحث، موضوع چالش برانگیز مطالعات اخیر زیادی بوده است. فرین و باکستر در مقاله‌ی خود میانگین زمان تثبیت یک سلول جهش یافته را برای دونوع گراف همگن و ناهمگن محاسبه کردند [۱۵]. آنها چهار نوع روش برورسانی مختلف برای فرآیندهای مرگ-تولد و تولد-مرگ بر روی گراف‌های ستاره و کامل را در نظر گرفتند. بسته به اینکه نرخ تولیدمثل و یا مرگ برای گونه‌ها، یکسان و یا متفاوت در نظر گرفته شود، نحوه‌ی برورسانی تغییر خواهد کرد. نشان داده شد که گراف ستاره برای هر دو فرآیند برورسانی تولد-مرگ (فرآیند تولد-مرگ که نرخ تولد گونه‌ها ثابت و نرخ مرگ آنها متفاوت از هم فرض شود و فرآیند تولد-مرگ که نرخ مرگ گونه‌ها ثابت و نرخ تولد آنها متفاوت از هم در نظر گرفته شود) یک تقویت‌کننده‌ی احتمال و برای هردو فرآیند برورسانی مرگ-تولد (نرخ مرگ ثابت، نرخ تولد متغیر و برعکس) یک تضعیف‌کننده‌ی احتمال است. برای مطالعات بیشتر در زمینه‌ی دینامیک تکاملی می‌توان به مقاله‌ی شاکارین و همکارانش [۱۶] اشاره کرد. در این مطالعه آنها مدل‌های اولیه‌ی نظریه‌ی گراف تکاملی و نحوه‌ی بسط آنها و همچنین محاسبات احتمال و زمان تثبیت را توصیف کرده‌اند. بروم و همکارانش [۱۷] نظریه‌ی بازی‌های تکاملی را بر روی جمعیت‌های ساختاریافته با اندازه‌ی محدود، مورد مطالعه قرار داده‌اند. جواب‌های دقیق برای احتمال و زمان تثبیت برای موردی که سلول‌های جهش‌یافته برآزش ثابت دارند و موردی که برآزش آنها تنها وابسته به بازی انجام شده بین افراد است بر روی گراف‌های دایره، کامل و ستاره ارائه شده است. در مرجع [۱۸] اهمیت زمان تثبیت برای محاسبه‌ی نرخ تکامل مورد مطالعه قرار گرفته و نشان داده شده است که جمعیت ساختاریافته‌ی ستاره، با وجود اینکه یک گراف تقویت‌کننده در فرآیند تولد-مرگ محسوب می‌شود اما در عین حال می‌تواند موجب تأخیر در تکامل گونه‌ها شود. هیندرسین و ترائولسن [۱۹] با استفاده از محاسبات تحلیلی، زمان تثبیت را برای چندین گراف کوچک محاسبه کردند. آنها نشان دادند که به طرز جالبی هیچ رابطه‌ی آشکاری بین احتمال و زمان تثبیت یک گونه وجود ندارد. اخیراً عسکری و آقابابایی-سامانی یک روش دقیقی را برای محاسبه‌ی تحلیلی زمان تثبیت برای سلول جهش یافته بر روی گراف‌های دایره و ستاره معرفی کردند [۲۰].

در بیشتر مطالعات قبلی، خواص تکاملی سلول‌های جهش یافته با فرض ثابت ماندن برآزش آنها مورد بررسی قرار گرفته است؛ اما اخیراً دانشمندان دریافته‌اند که نوسانات برآزش می‌تواند تاثیر مهمی بر روی احتمال و زمان تثبیت گونه‌ها داشته باشد. [۲۱، ۲۲]. ملبینگر و ورگاسول [۲۳] تأثیر تغییرات محیط را بر روی برآزش گونه‌ها در نظر گرفته و نشان دادند که تغییر در نرخ رشد، نقش مهمی در تکامل

گونه‌ها دارد و زمان تثبیت در حضور نوسانات وابسته به زمان محیط، کاهش می‌یابد. در مقاله‌ی [۲۴] انواع مختلف ناهمگونی جمعیت مورد مطالعه قرار گرفته و نشان داده شده است که اعضای جمعیت به سبب تعداد ارتباطاتی که با دیگران دارند از هم تفکیک داده می‌شوند. مرجع [۲۵] زمان تثبیت تحت حاکمیت هر دو فرآیند مرگ-تولد و تولد-مرگ را با انجام فرضیات زیادی بر روی ساختار شبکه‌ها، بازی بین گونه‌ها و تعریف برازش، مطالعه کرده‌است مرجع [۲۶] نشان داده است که تغییرات وابسته به زمان محیط می‌تواند سرنوشت سلول‌های جهش‌یافته را تحت تاثیر قرار دهد و بدین ترتیب نتیجه‌ی گزینش خنثی را تحت الشعاع قرار دهد. در واقع نشان داده شد که نوسانات وابسته به زمان می‌توانند تأثیر گزینش خنثی را کاهش دهند و در عین حال احتمال تثبیت گونه‌های جهش‌یافته را افزایش دهند، اگرچه این گونه‌ها به طور میانگین، به شدت زیان‌بار باشند.

در مرجع [۲۱] مهدی‌پور و همکارانش با استفاده از چندین مدل (چندین صورت مختلف مدل موران و مدل رایت-فیشر) احتمال تثبیت در جمعیت با اندازه‌ی ثابت را بررسی کرده‌اند، به طوریکه برازش گونه‌ها یک تابع تصادفی از انواع گونه‌ها و موقعیت فضایی آن‌ها است. بدین معنی که فرض کرده‌اند برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته از توابع توزیعی نتیجه می‌شود که در هر راس گراف مقداری ثابت و متفاوت دارد. موارد مختلفی بررسی شده است که شامل حالت‌هایی است که در آن برازش گونه‌های بر روی گراف‌های مختلف دایره و کامل، نسبت به هم همبسته یا ناهمبسته هستند. وقتی توزیع احتمال برای سلول‌های جهش‌یافته و مقیم یکسان باشد، مدل آن‌ها از ناهمگونی فضایی، مفهوم خنثی بودن را برای یک جهش نوظهور، باز تعریف می‌کند، به طوریکه سلول‌های جهش‌یافته با نرخ بالاتری نسبت به مقدار پیشگویی شده برای حالت خنثی، تثبیت می‌شوند. به ویژه آن‌ها دریافتند که احتمال تثبیت گونه‌ی جهش‌یافته (برای موردی که گونه‌های جهش‌یافته در اقلیت باشند) به طور عجیبی یک تابع افزایشی از مقدار نوفه‌ی خارجی است و این تاثیر با افزایش اندازه‌ی جمعیت زیاد می‌شود. به عبارت دیگر سلول‌های جهش‌یافته طوری رفتار می‌کنند که گویی گونه‌ی انتخاب شده هستند، اگرچه در حالت میانگین مقادیر برازش آن‌ها با مقادیر برازش گونه‌های مقیم یکسان است.

فصل ۳

فرآیند تثبیت در سامانه‌ها با برازش متغیر

مفهوم برازش به عنوان معیاری بر موفقیت گونه در فرآیند انتخاب طبیعی، کمیت اساسی در نظریه‌ی تکامل است. همان‌طور که پیش‌تر بدان اشاره شد، محیطی که گونه‌ها در آن تکامل می‌یابند تأثیر ژرفی بر روی فرآیند گزینش دارد. نرخ تولیدمثل و مرگ گونه‌ها مستقیماً متأثر از شرایط محیطی است که در آن قرار دارند. تأثیرات محیط را می‌توان به صورت یک نوفه‌ی خارجی بر روی برازش در نظر گرفت؛ که این تأثیرات می‌توانند ناشی از موقعیت فضایی، در ساختار جمعیت باشند (تأثیرات فضایی) و یا ناشی از تغییرات به سبب گذر زمان باشند (تأثیرات زمانی).

در جمعیت‌های ساختاریافته اعضا در موقعیت‌های فضایی یکسانی نسبت به یکدیگر قرار ندارند. این امر در بیشتر موارد می‌تواند موجب ایجاد تفاوت در برازش اعضا و تغییر نحوه‌ی عملکرد گزینش در بین آن‌ها گردد. به عنوان یک مثال زیست‌شناختی برای این واقعیت می‌توان به توزیع تعدادی از گیاهان در گستره‌ی خاک اشاره کرد. طبیعی است فرض کنیم که بعضی از نقاط خاک می‌توانند برای رشد گیاه بیشتر مطلوب بوده و بعضی دیگر شرایط خوبی برای رشد و تولیدمثل گیاه فراهم نکنند. لذا این گیاهان به عنوان اعضای یک جمعیت ساختار یافته، در نقاط مختلف دارای برازش متفاوت از یکدیگر خواهند بود. نمونه‌هایی از عوامل مؤثر بر برازش عبارتند از نور خورشید، نزدیکی به آب، کیفیت خاک، حضور سنگ‌ها و غیره. فرض کنید در حالی که برای گیاه مقیم حضور سنگ در خاک بسیار نامطلوب بوده، گیاه جهش یافته نسبت به حضور سنگ‌ها مقاوم‌تر است، اما بسیار حساس به نور خورشید است. بنابراین گونه‌ی جهش‌یافته به طور متفاوت به عوامل موجود در محیط پاسخ می‌دهد. در نتیجه، برازش دو زیر گونه در یک شبکه‌ی فضایی متفاوت خواهد بود و بسته به موقعیت آن در ساختار جمعیت و نوع گونه تعیین می‌شود. در حالی، که برازش گونه‌ی مقیم تنها با عدم وجود سنگ‌ها و برازش گونه‌ی جهش‌یافته تنها

به واسطه ی نور خورشید تعریف می شود، دو مجموعه برازش ها نسبت به هم هیچ گونه وابستگی ندارند و مستقل از هم تعیین می شوند. اگر هر دو عامل به نوعی در برازش گونه ها نقش بازی کنند در این صورت مقادیر برازش گیاهان، دارای درجه ای از همبستگی خواهند بود. ملاحظات مشابهی را می توان در مورد مسائل مختلف بیولوژیکی یافت.

با گذر زمان شرایط زیست محیطی می تواند دستخوش تغییر شود که این به نوبه ی خود در نرخ تولیدمثل و مرگ گونه ها می تواند تأثیر بگذارد. به عبارتی برازش گونه ها می تواند با گذشت زمان به طور تصادفی تغییر یابد. وجود تفاوت های مکانی و زمانی در محیط زندگی گونه ها و تأثیر قابل توجه این تفاوت ها بر روی برازش آن ها، نقش مهمی در دینامیک رقابتی افراد دارد. در این نوشته ما فرآیندهای تولد-مرگ^۱ و مرگ-تولد^۲ را به عنوان نمودهایی از فرآیند موران بر روی گراف های دایره و کامل مطالعه می کنیم. تأثیر فضایی و زمانی محیط را بر روی نرخ های تولد/مرگ بررسی کرده و فرض می کنیم که برازش گونه های مقیم و جهش یافته برآمده از یک توزیع احتمالاتی یکسان باشند. ما نشان می دهیم که بسته به ساختار جمعیت (که می تواند به صورت گراف دایره یا کامل باشد) گونه های جهش یافته یا مقیم می توانند بر یکدیگر پیروز شده و برای تولید مثل انتخاب شوند.

۱.۳ سامانه با برازش وابسته به جایگاه

جمعیتی با دو گونه ی A (سلول های مقیم) و گونه ی B (سلول های جهش یافته) تحت فرآیند مرگ-تولد موران در نظر بگیرید. در هر گام بروزرسانی، فرآیند مرگ بعد از فرآیند تولد اتفاق می افتد که در آن سلول از بین رفته جایگزین فرزند سلول همسایه ی خود می شود. نرخ مرگ تمام سلول ها یکسان در نظر گرفته شده است، بنابراین سلول ها به طور تصادفی برای جایگزینی و مرگ انتخاب می شوند. این در حالی است که برازش سلول ها متفاوت از هم بوده و هر سلول متناسب با برزش خود برای تولیدمثل انتخاب می شود. در ساده ترین حالت مدل موران برازش سلول ها تنها توسط نوع آنها تعیین می شود، به طوریکه سلول های مقیم و جهش یافته به ترتیب دارای مقادیر برازش r_A و r_B می باشند. مفهوم همسایگی توسط گرافی که بین رئوس آن یالها قرار دارند تعریف می شود. به عنوان مثال در گراف کامل تمام سلول ها با هم در ارتباط هستند و هر سلولی می تواند جایگزین سلول حذف شده، شود. مثال دیگر گراف دایره است که در آن هر سلول تنها دو همسایگی دارد.

در فرآیندهایی که اندازه ی جمعیت در آنها ثابت می ماند و دارای دو نوع زیر جمعیت می باشند، در غیاب

^۱BD

^۲DB

فرآیند جهش تنها دو حالت جاذب وجود دارد: حالتی که در آن تمامی سلول‌ها از نوع سلول‌های مقیم هستند و حالتی که تمام سلول‌ها از نوع سلول‌های جهش‌یافته هستند. با شروع از حالتی که در آن تعداد سلول‌های جهش‌یافته صفر نیست، اگر سیستم به حالتی برسد که تمامی سلول‌ها از نوع جهش‌یافته باشند در این صورت گفته می‌شود سلول‌های جهش‌یافته به حالت تثبیت رسیده‌اند، در غیر این صورت گفته می‌شود که آنها به کل از بین رفته‌اند. بر خلاف مدل موران ساده، در اینجا ما موردی را در نظر می‌گیریم که در آن برازش گونه‌ها، وابسته به محیط اطراف آنها باشد. در یک سیستم با اندازه‌ی جمعیت N برازش گونه‌ها نه تنها با نوع آن گونه‌ها بلکه با موقعیت فضایی هر گونه بر روی گراف تعیین می‌شود. فرض می‌کنیم که هر رأس گراف متناسب با یک مقدار برازش برای گونه‌ی مقیم و یک مقدار برای گونه‌ی جهش‌یافته است که متناظر با یک توزیع احتمالاتی، به طور تصادفی تولید شده‌اند و با زمان تغییر نمی‌کنند. توزیع احتمالاتی برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته ممکن است در حالت کلی با هم مساوی یا متفاوت باشند و مقداری که برای آنها انتخاب می‌شود ممکن است هم‌بسته، ناهم‌بسته و یا دارای درجه‌ای از همبستگی باشند. در اینجا ما توزیع گسسته دو مقداری متقارن را برای برازش گونه‌ها در نظر می‌گیریم. بدین منظور برازش گونه‌ها در هر مکانی به طور تصادفی از بین دو مقدار $1 + \sigma$ و $1 - \sigma$ انتخاب می‌شود. σ همان کمیتی است که ما آن را به عنوان نوفه‌ی خارجی در نظرمی‌گیریم و مقدار آن بین صفر و یک تغییر می‌کند.

علاوه بر فرمولبندی مرگ-تولد مدل موران که در بالا توصیف شد، همچنین نمود تولد-مرگ مدل موران و نیز مدل هاپلویدی رایت-فیشر در اینجا بررسی خواهد شد. نتایج این پایان‌نامه برای حالتی که برازش گونه‌ها منتظر با جایگاه آنها تعیین می‌شود، بیشتر مربوط به مدل مرگ-تولد موران است؛ نتایج بدست آمده از دو مدل دیگر مشابه بوده و در پیوست (آ) آورده شده است.

۱.۱.۳ رهیافت تحلیلی

به منظور یافتن میانگین زمان تثبیت شرطی از معادلات چپمن کولموگروف برای محاسبه‌ی خواص تثبیت یک سلول جهش‌یافته استفاده می‌کنیم. در جمعیتی با N سلول، در حدود $M = 2^N$ حالت مجزا برای چرخه‌ی مارکوفی موردنظر خواهیم داشت. چراکه اگر تعداد m تا سلول جهش‌یافته داشته باشیم، $0 \leq m \leq N$ ، در این صورت به تعداد $\frac{N!}{m!(N-m)!}$ ترکیب‌بندی مجزا خواهیم داشت، با جمع زدن بر روی این عبارت مقدار 2^N بدست می‌آید. به ازای هر ترکیبی از برازش گونه‌ها، γ ، احتمال گذار از حالت i به حالت j با کمیت $T_{i \rightarrow j}^\gamma$ نمایش داده می‌شود که در آن $j \leq M$ و $1 \leq i$ است. حالات جاذب و یا مجموعه حالات جاذب را با E نمایش می‌دهیم. در این مورد خاص E نشان‌دهنده‌ی حالت تثبیت سلول‌های

جهش یافته است. حالت جاذب دیگر را که در آن تمام سلول‌ها از نوع سلول‌های مقیم هستند (سلول‌های جهش یافته از بین رفته‌اند) را با E_1 نمایش می‌دهیم. با دنبال کردن روندی مشابه با روند انجام یافته در مرجع [۹]، احتمال جذب در حالت E با شروع از حالت i بعد از t گام زمانی و تحت ترکیب‌بندی برازش γ ، با $\rho_i^\gamma(t)$ نشان داده می‌شود. احتمال کل جذب در حالت E توسط رابطه‌ی زیر داده می‌شود:

$$\rho_i^\gamma = \sum_{t=0}^{\infty} \rho_i^\gamma(t).$$

برای این کمیت داریم:

$$\rho_i^\gamma = \sum_j T_{i \rightarrow j}^\gamma \rho_j^\gamma, \quad i \notin E, E_1, \quad (1.3)$$

که در آن جمع بر روی تمام مقادیر j حول تمام حالات چرخه‌ی مارکوفی انجام شده است و

$$\rho_E^\gamma = 1, \quad \rho_{E_1}^\gamma = 0. \quad (2.3)$$

این یک سیستم خطی از $M - 2$ معادله برای ρ_i^γ است (معادله‌ی چپمن کولموگروف). حال میانگین زمان تثبیت را با t_i^γ نمایش می‌دهیم و این به معنای زمان لازم برای جذب در حالت E با شروع از حالت i تحت ترکیب‌بندی γ است. بنابراین داریم

$$t_i^\gamma = \frac{\sum_{t=0}^{\infty} t \rho_i^\gamma(t)}{\sum_{t=0}^{\infty} \rho_i^\gamma(t)} = \frac{\sum_{t=0}^{\infty} t \rho_i^\gamma(t)}{\rho_i^\gamma},$$

با تغییر متغیر

$$\tau_i^\gamma = t_i^\gamma \rho_i^\gamma.$$

داریم

$$\rho_i^\gamma(t) = \sum_j T_{i \rightarrow j}^\gamma \rho_j^\gamma(t-1). \quad (3.3)$$

با تغییر شاخص جمع بدست می آوریم:

$$\sum_{t=0}^{\infty} t \rho_j^\gamma(t-1) = \sum_{t=0}^{\infty} (t+1) \rho_j^\gamma(t) = \tau_j^\gamma + \rho_j^\gamma.$$

با ضرب کردن طرفین معادله ی (۳.۳) در t و با جمع بستن بر روی آن از صفر تا بی نهایت بدست می آوریم:

$$\tau_i^\gamma = \sum_j T_{i \rightarrow j}^\gamma \tau_j^\gamma + \sum_j T_{i \rightarrow j}^\gamma \rho_j^\gamma,$$

یا به طور معادل

$$\tau_i^\gamma = \sum_j T_{i \rightarrow j}^\gamma \tau_j^\gamma + \rho_i^\gamma, \quad i \notin E, E_1, \quad (4.3)$$

که در اینجا جمع بر روی j در واقع جمع بر روی تمام حالات گذار می باشد و

$$\tau_E^\gamma = 0, \quad \tau_{E_1}^\gamma = 0. \quad (5.3)$$

صفر شدن کمیت $\tau_{E_1}^\gamma$ به دلیل صفر بودن احتمال $\rho_{E_1}^\gamma$ است و دلیل صفر شدن τ_E^γ به دلیل صفر بودن کمیت t_E^γ صفر است. با استفاده از معادلات (۱.۳) و (۴.۳) می توان کمیت های ρ_i^γ و τ_i^γ را به ازای تمام حالات گذار ($i \notin E, E_1$) محاسبه کرد. در اینصورت میانگین زمان تثبیت تحت پیکربندی γ به صورت زیر است:

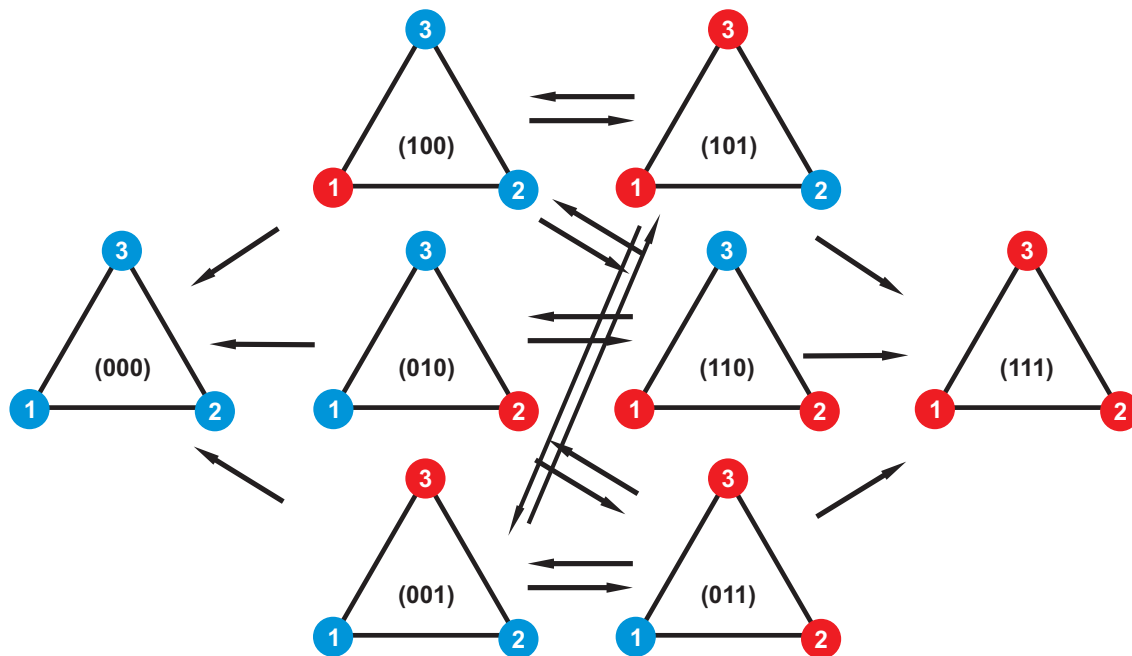
$$t_i^\gamma = \frac{\tau_i^\gamma}{\rho_i^\gamma}.$$

ما علاقه مند به محاسبه ی میانگین این کمیت حول تمام ترکیب بندی های ممکن برآزش γ هستیم، یعنی:

$$E_\gamma[t_i^\gamma] = E_\gamma \left[\frac{\tau_i^\gamma}{\rho_i^\gamma} \right]. \quad (6.3)$$

به عنوان مثال با استفاده از این نظریه ما سعی در محاسبه ی زمان تثبیت برای گراف دایره تحت فرآیند روزرسانی مرگ-تولد موران هستیم. ابتدا برای سادگی اندازه ی جمعیت را برابر $N = 3$ فرض می کنیم (در این مورد گراف کامل و دایره با هم برابر هستند)، اگر حالات چرخه ی مارکوی را با بردار $(n_1 n_2 n_3)$ نمایش دهیم، در این صورت $n_i = 1$ خواهد بود اگر جایگاه با یک سلول جهش یافته پر شود و $n_i = 0$ است اگر جایگاه با سلول مقیم پر شود؛ در این صورت دو حالت جاذب خواهیم داشت، حالت (000) حالتی است

که تماماً با سلول‌های مقیم پر شده است و حالت (۱۱۱) حالتی است که تماماً با سلول‌های جهش‌یافته پر شده است. حالات (۱۰۰) و (۰۱۰) و (۰۰۱) حالات چرخه‌ی مارکوفی با یک سلول جهش‌یافته هستند و حالات (۱۱۰) و (۰۱۱) و (۱۰۱) حالات با دو سلول جهش‌یافته هستند شکل (۱.۳). از نشانه‌گذاری (a, b, c)



شکل ۱.۳: شش حالت گذار و دو حالت جاذب چرخه‌ی مارکوفی برای گراف ۳ نودی $N = 3$. رئوس قرمز رنگ، سلول‌های جهش‌یافته را نشان می‌دهند و رئوس آبی رنگ، سلول‌های مقیم را نشان می‌دهند. فرآیند با یک سلول جهش‌یافته آغاز می‌شود و تا رسیدن به یکی از حالات جاذب ادامه می‌یابد. فلش‌ها گذارهای ممکن را در بین حالات گذرای مارکوفی نشان می‌دهند.

برای نشان دادن مقادیر برازش سلول‌های مقیم در موقعیت‌های $(1, 2, 3)$ استفاده می‌کنیم. مقادیر برازش سلول‌های جهش‌یافته در این موقعیت‌ها با $(\tilde{a}, \tilde{b}, \tilde{c})$ نمایش داده می‌شود. برای هر ترکیب‌بندی از برازش احتمال رسیدن به حالت جاذب E (حالتی با تمام سلول‌های جهش‌یافته) با شروع از حالت $(n_1 n_2 n_3)$ با $\rho_{n_1 n_2 n_3}$ نمایش داده می‌شود. با استفاده از فرمول‌های (۱.۳) و (۲.۳)، معادلات چپمن کولموگوروف برای

احتمال تثبیت تحت یک مجموعه از مقادیر ثابت برازش به صورت زیر است:

$$\begin{aligned}
 {}^3\rho_{100} &= \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+\tilde{b}}\rho_{101} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+\tilde{c}}\rho_{110} + \left(\frac{\tilde{b}}{\tilde{a}+\tilde{b}} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{a}+\tilde{c}}\right)\rho_{100}, \\
 {}^3\rho_{010} &= \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{c}}\rho_{110} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{a}}\rho_{011} + \left(\frac{\tilde{c}}{\tilde{b}+\tilde{c}} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{b}+\tilde{a}}\right)\rho_{010}, \\
 {}^3\rho_{001} &= \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+\tilde{a}}\rho_{011} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+\tilde{b}}\rho_{001} + \left(\frac{\tilde{a}}{\tilde{c}+\tilde{a}} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{c}+\tilde{b}}\right)\rho_{001}, \\
 {}^3\rho_{101} &= \frac{\tilde{b}}{\tilde{a}+\tilde{b}}\rho_{100} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{c}+\tilde{b}}\rho_{001} + 1 + \left(\frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+\tilde{b}} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+\tilde{b}}\right)\rho_{101}, \\
 {}^3\rho_{110} &= \frac{\tilde{c}}{\tilde{a}+\tilde{c}}\rho_{100} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{b}+\tilde{c}}\rho_{010} + 1 + \left(\frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+\tilde{c}} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{c}}\right)\rho_{110}, \\
 {}^3\rho_{011} &= \frac{\tilde{a}}{\tilde{b}+\tilde{a}}\rho_{010} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{c}+\tilde{a}}\rho_{001} + 1 + \left(\frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{a}} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+\tilde{a}}\right)\rho_{011}.
 \end{aligned} \tag{۷.۳}$$

توجه کنید که برای محاسبه‌ی مقادیر ماتریس گذار از فرمول زیر به منظور افزایش یا کاهش تعداد سلول‌های جهش‌یافته استفاده کرده‌ایم

$$\begin{aligned}
 W_{DB}^+(n_i) &= \frac{d_A(1-n_i)}{d_B \sum_k n_k + d_A \sum_k (1-n_k)} \frac{r_B \sum_j w_{ij} n_j}{(r_B - r_A) \sum_l w_{il} n_l + r_A}, \\
 W_{DB}^-(n_i) &= \frac{d_B n_i}{d_B \sum_k n_k + d_A \sum_k (1-n_k)} \frac{r_A \sum_j w_{ij} (1-n_j)}{(r_B - r_A) \sum_l w_{il} n_l + r_A}.
 \end{aligned}$$

میانگین احتمال تثبیت m سلول جهش‌یافته را حول تمام مجموعه ترکیب‌بندی‌های برازش سلول‌ها را با $\tilde{\rho}_m$ نمایش می‌دهیم. برای $N = 3$ اگر برازش سلول‌های مقیم و جهش‌یافته دارای توزیع احتمالاتی یکسانی باشند در این صورت میانگین احتمال تثبیت یک کمیت ثابت و مستقل از توزیع احتمالاتی خواهد بود [۲۱]:

$$\tilde{\rho}_1 = \frac{1}{3}, \quad \tilde{\rho}_2 = \frac{2}{3}, \tag{۸.۳}$$

که با مقدار $\rho_m = m/N$ در حالت خنثی برای حالت با برازش ثابت سلول‌ها هماهنگ است. توجه کنید که برای مقدار بزرگتر N (یعنی برای تمام $N > 3$) احتمال تثبیت سلول جهش‌یافته $\frac{m}{N}$ نخواهد بود بلکه وابسته به توزیع احتمالاتی برازش خواهد بود. به‌ویژه برای تعداد کم سلول‌های جهش‌یافته ($m < \frac{m}{N}$) احتمال تثبیت با واریانس توزیع احتمالاتی برازش افزایش می‌یابد [۲۱].

اگر کمیت $t_{n_1 n_2 n_3} = \tau_{n_1 n_2 n_3} / \rho_{n_1 n_2 n_3}$ میانگین زمان تثبیت مورد نیاز برای رفتن از حالت $(n_1 n_2 n_3)$ به حالت جاذب (۱۱۱) باشد، تحت یک ترکیب‌بندی ثابت برازش، تعداد ۶ معادله‌ی خطی چپمن کولموگوروف

را برای زمان تثبیت بدست می‌آوریم (معادلات (۴.۳) و (۵.۳) را ببینید):

$$\begin{aligned}
 \rho_{100} &= -\frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+\tilde{b}}\tau_{101} - \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+\tilde{c}}\tau_{110} + \left(1 + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+\tilde{b}} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+\tilde{c}}\right)\tau_{100}, \\
 \rho_{010} &= -\frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{c}}\tau_{110} - \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{a}}\tau_{011} + \left(1 + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{c}} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{a}}\right)\tau_{010}, \\
 \rho_{001} &= -\frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+\tilde{a}}\tau_{011} - \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+\tilde{b}}\tau_{101} + \left(1 + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+\tilde{a}} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+\tilde{b}}\right)\tau_{001}, \\
 \rho_{101} &= -\frac{b}{\tilde{a}+\tilde{b}}\tau_{100} - \frac{b}{\tilde{c}+\tilde{b}}\tau_{001} + \left(1 + \frac{b}{\tilde{a}+\tilde{b}} + \frac{b}{\tilde{c}+\tilde{b}}\right)\tau_{101}, \\
 \rho_{110} &= -\frac{c}{\tilde{a}+\tilde{c}}\tau_{100} - \frac{c}{\tilde{b}+\tilde{c}}\tau_{010} + \left(1 + \frac{c}{\tilde{a}+\tilde{c}} + \frac{c}{\tilde{b}+\tilde{c}}\right)\tau_{110}, \\
 \rho_{011} &= -\frac{a}{\tilde{b}+\tilde{a}}\tau_{010} - \frac{a}{\tilde{c}+\tilde{a}}\tau_{001} + \left(1 + \frac{a}{\tilde{b}+\tilde{a}} + \frac{a}{\tilde{c}+\tilde{a}}\right)\tau_{011}.
 \end{aligned} \tag{۹.۳}$$

بنابراین زمان تثبیت که حول تمام ترکیب‌بندی‌های برازش، میانگین گرفته شده است با استفاده از معادله‌ی (۶.۳) بدست می‌آید. برای $N = 3$ می‌توان معادلات فوق را به صورت تحلیلی حل کرد و سپس میانگین زمان تثبیت را با استفاده از معادله (۶.۳) بدست آورد. با استفاده از روش کدنویسی در نرم افزار متمتیکا ما قادر به تولید مجموعه معادلات برای هر N ای هستیم. (معادلات برای $N = 4$ در پیوست (آ) ارائه شده است). با این وجود، این روش فقط برای مقادیر کوچک N (به دلیل کثرت معادلات و ترکیب‌بندی‌ها) عملی است. برای شبکه‌های بزرگتر، به منظور پیدا کردن احتمال و زمان تثبیت، از روش ماتریس کانونی [۲۷] (پیوست (آ) را ببینید) یا شبیه‌سازی تصادفی برای پیدا کردن احتمال و میانگین زمان تثبیت استفاده کرده‌ایم.

۲.۱.۳ شبیه‌سازی

معادلات شرح داده‌شده در بالا تنها برای شبکه‌های نسبتاً کوچک کاربرد عملی دارند. با افزایش اندازه‌ی شبکه N تعداد معادلات به صورت $2N - 2$ برای گراف کامل و به صورت $N(N - 1)$ برای گراف دایره زیاد می‌شوند. به جای حل این معادلات جبری، از روش شبیه‌سازی عددی تصادفی استفاده می‌کنیم. در شبیه‌سازی عددی ما جمعیت را ساختاریافته و بر روی یک گراف در نظر می‌گیریم، به طوریکه هر رأس گراف با یک سلول مقیم یا جهش‌یافته جایگزین شده است. برای هر شبیه‌سازی، مقادیر برازش سلول‌های مقیم و جهش‌یافته به ترتیب از توزیع احتمالاتی مربوط به خود بدست می‌آیند. این مقادیر متناسب با رئوس گراف (به عنوان جایگاه سلول) هستند و تا پایان عمل شبیه‌سازی ثابت باقی می‌مانند. از آنجا که مقادیر برازش به صورت تصادفی با استفاده از توزیع دوگانه $(1 + \sigma, 1 - \sigma)$ برای هر سلول در هر رأسی

از گراف انتخاب می‌شوند، بنابراین تعداد 2^N ترکیب‌بندی برازش خواهیم داشت.

با یک سلول جهش‌یافته (سلول نوع B) و $N-1$ سلول مقیم (سلول‌های نوع A) به عنوان شرایط اولیه، شبیه‌سازی را آغاز می‌کنیم. در هر گام زمانی، تا زمانی که جمعیت گونه‌های جهش‌یافته یا مقیم کل جمعیت را فرا نگرفته‌اند، سلولی به طور تصادفی برای مرگ و جایگزینی، انتخاب شده و یکی از سلول‌های همسایه‌ی آن با احتمال متناسب با برازش خود برای تقسیم و تولیدمثل انتخاب می‌شود. شبیه‌سازی زمانی متوقف می‌شود که سلول‌های جهش‌یافته یا بر کل جمعیت پیروز شده و آنها را فرا گیرند و یا به کل از بین بروند. اگر سلول‌های جهش‌یافته به عنوان گونه‌های غالب انتخاب شوند (فرآیند تثبیت)، در اینصورت با شمردن تعداد دفعات بروزرسانی تا عمل تثبیت، زمان تثبیت برای گونه‌ی مورد نظر بدست می‌آید. این فرآیند چندین بار برای هر ترکیب‌بندی از برازش تکرار می‌شود. میانگین زمان تثبیت برای هر پیکربندی، مجموع تمام زمان‌های تثبیت است که توسط تعداد نمونه‌های موفقیت آمیز طی شده‌اند. به عبارتی، مجموع تعداد دفعات اجرایی است که منجر به تثبیت سلول‌های جهش‌یافته شده است. به طور کلی زمان تثبیت، میانگین زمان تثبیت حول تمام پیکربندی‌های ممکن برای برازش گونه‌ها است. دشواری محاسباتی با این رویکرد از این واقعیت ناشی می‌شود که برای برخی از پیکربندی‌های برازش، احتمال تثبیت سلول جهش‌یافته بسیار کم است. برای چنین پیکربندی‌هایی پس از اجرای شبیه‌سازی به دفعات، فرآیند تثبیت هرگز اتفاق نمی‌افتد، در این صورت این پیکربندی در محاسبه‌ی زمان تثبیت شرکت نخواهند کرد. پیکربندی‌ها با احتمالات تثبیت کم، احتمال کمی برای تثبیت شدن دارند و لذا موجب خطا در نتایج عددی خواهند شد. به منظور جلوگیری از این امر، برای هر پیکربندی به تعداد بیش از 10^6 بار اجرای مستقل انجام می‌دهیم. در نتیجه روند شبیه‌سازی بسیار کند خواهد بود. برای شبکه‌های بزرگتر به جای محاسبات جامع که در بالا شرح داده شد، از یک روش نمونه‌گیری مشابه آنچه در مرجع [۲۱] انجام شده است استفاده می‌کنیم. از آنجایی که لیست کردن تمام پیکربندی‌های برازش به لحاظ محاسباتی کاری بسیار دشوار است، ما تنها یک زیر مجموعه‌ای از نمونه‌هایی با مقادیر تصادفی برازش را در نظر می‌گیریم. برای هر نمونه، شبیه‌سازی را برای یک سلول جهش‌یافته تا فرآیند تثبیت آن اجرا می‌کنیم. بنابراین زمان تثبیت به صورت تقریبی، میانگین حول تمام زمان‌های تثبیت بدست آمده برای این پیکربندی‌ها است.

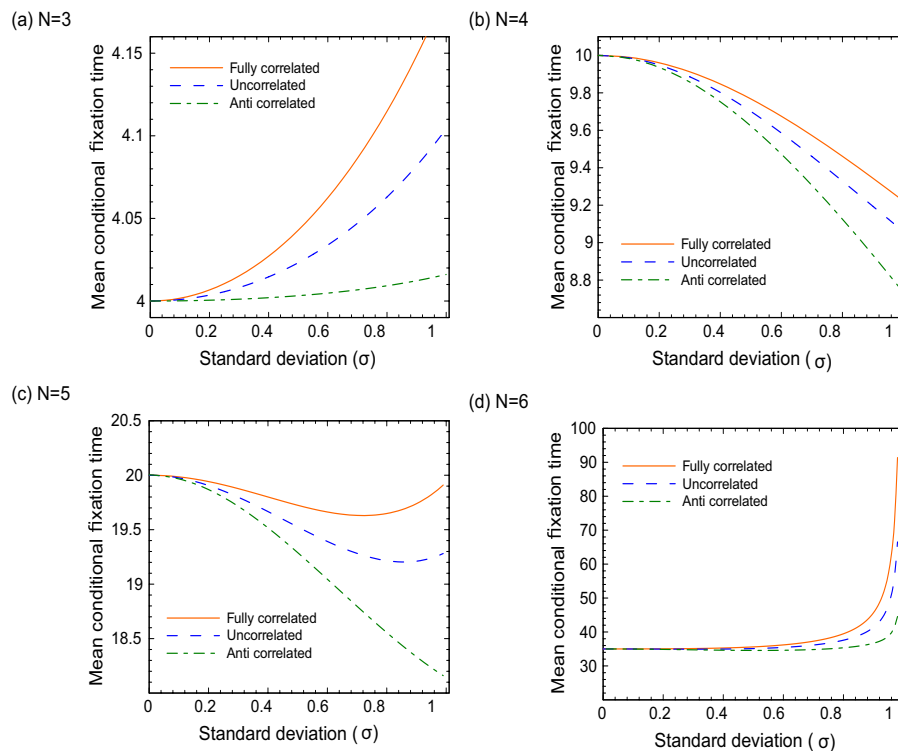
۳.۱.۳ نتایج

نتایجی که در این قسمت ارائه شده است بیشتر برای مدل موران مرگ-تولد است، برای صورت دیگر مدل موران (تولد-مرگ) و مدل رایت-فیشتر نتایجی با رفتارات مشابه در پیوست (آ) آورده شده است.

۴.۱.۳ گراف‌های دایروی کوچک: وابستگی به پارامترهای پیچیده

با استفاده از معادلات چپمن-کولموگروف که در فصل دوم راجع به آنها بحث شد، میانگین زمان تثبیت را بر روی گراف‌های دایروی محاسبه می‌کنیم.

وابستگی به انحراف معیار. فرض کنید مقادیر برازش برای گونه‌های جهش‌یافته و مقیم دارای توزیع احتمالاتی یکسان باشند. توزیع احتمالاتی که ما برای مقادیر برازش گونه‌ها در نظر گرفته‌ایم یک توزیع دو مقداری با مقادیر $1 + \sigma$ و $1 - \sigma$ است. در شکل ۲.۳ محاسبات را برای $N = 3$ تا $N = 6$ پانلهای (a) – (d) انجام داده‌ایم و نمودار میانگین زمان تثبیت را بر حسب انحراف معیار σ رسم کرده‌ایم. کمیت



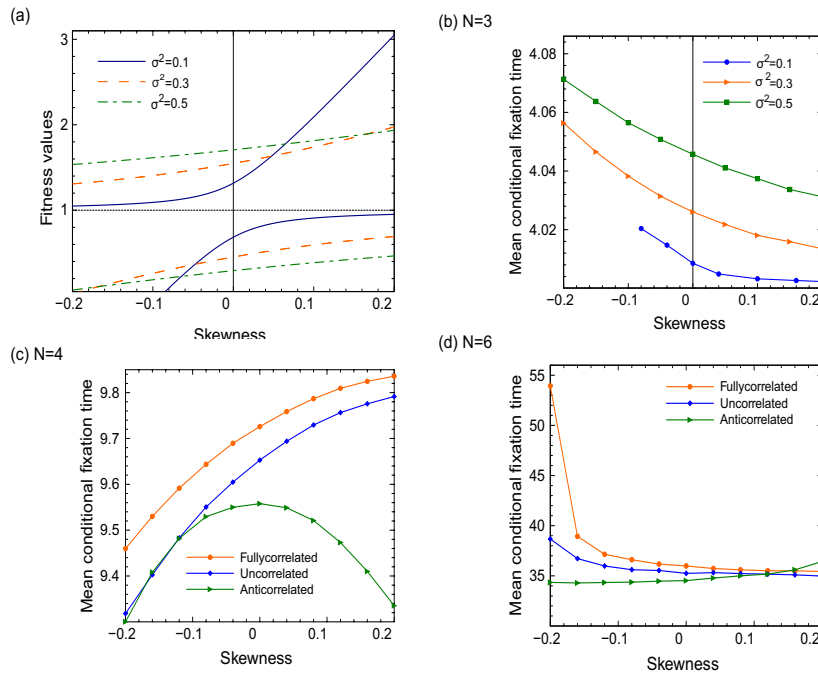
شکل ۲.۳: گراف‌های دایروی: وابستگی زمان تثبیت میانگین برای سلول‌های جهش‌یافته بر حسب انحراف معیار (فرآیند با یک سلول اولیه شروع شده است). (a) : $N = 3$, (b) : $N = 4$, (c) : $N = 5$, (d) : $N = 6$. نتایج برای سه حالت مختلف نشان داده شده است: برازش سلول‌های جهش‌یافته و مقیم باهم کاملاً همبسته، ناهمبسته و کاملاً ناهمبسته هستند.

σ می‌تواند به عنوان میزان نوفه‌ی خارجی در سیستم تفسیر شود. ابتدا حالتی را در نظر می‌گیریم که در آن مقادیر برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته به طور مستقل از یک تابع توزیع یکسان بدست می‌آیند (خطوط آبی رنگ در شکل ۲.۳). ملاحظه می‌کنیم حتی برای جمعیت با اندازه‌ی $N = 3$ ، میانگین زمان تثبیت وابسته به مقدار نوفه‌ی خارجی است. این امر مخالف چیزی است که برای میانگین احتمال

تثبیت (معادله ی ۸.۳) داشتیم. چرا که احتمال تثبیت برای مدل موران مرگ-تولد کمیته مستقل از σ است. جالب توجه است که نحوه ی وابستگی، با تغییر اندازه ی جمعیت تغییر می کند. الگوهای زیر در رفتار زمان تثبیت شرطی دیده می شود: در $\sigma = 0$ مقادیر ۳۵، ۲۰، ۱۰، ۴ به ترتیب برای $N = 3, 4, 5, 6$ بدست می آیند. به ازای مقادیر غیر صفر σ توزیع احتمالاتی زمان تثبیت در پیوست (آ) آورده شده است. همان طور که انتظار می رود، برای مقادیر بزرگ تر N فرآیند تثبیت طولانی تر می شود و توزیع احتمالاتی زمان های تثبیت هم به تناسب بزرگتر می شود. در نهایت در شکل ۲.۳ متوجه می شویم که با افزایش مقدار σ میانگین زمان تثبیت شرطی برای $N = 3$ افزایش و برای $N = 4$ کاهش یافته و برای $N = 5$ یک رفتار غیر خطی از خود نشان می دهد و برای $N = 6$ سریعاً افزایش می یابد. در ادامه نشان خواهیم داد که برای مقادیر بزرگتر N میانگین زمان تثبیت تابعی افزایشی از مقدار σ است.

تأثیر همبستگی. در شکل ۲.۳ تأثیر همبستگی بین مقادیر برازش گونه های مقیم و جهش یافته مورد مطالعه قرار گرفته است. همچنان که در قسمت های قبلی بدان اشاره شد، خطوط آبی رنگ مربوط به حالتی است که مقادیر برازش گونه های مقیم و جهش یافته به طور مستقل از هم تعیین می شوند. خطوط سبز رنگ حالتی را نشان می دهند که در آن مقادیر برازش گونه ها با هم کاملاً ناهمبسته است (به طوریکه اگر برازش گونه ی جهش یافته در یک مکان معین برابر $1 - \sigma$ باشد، برازش سلول مقیم برابر $1 + \sigma$ خواهد بود و برعکس. در نهایت، خطوط نارنجی رنگ مربوط به حالتی است که مقادیر برازش گونه ها با هم همبسته اند، به طوریکه گونه های جهش یافته در هر نقطه بر روی گراف دارای مقادیر برازش یکسانی با گونه های مقیم هستند. مشاهده می کنیم که میانگین زمان تثبیت شرطی معمولاً برای حالتی که برازش گونه ها با یکدیگر در همبستگی کامل اند، بزرگترین مقدار و در حالتی که کاملاً ناهمبسته هستند کمترین مقدار را دارند. جالب توجه است که، تأثیر نوفه ی خارجی حتی برای حالت با همبستگی کامل اثر خود را بر روی زمان تثبیت حفظ می کند و برای موردی که اندازه ی جمعیت برابر $N = 3, 6$ است، بیشترین مقدار را دارد. در مرجع [۲۱] نشان داده شده است که احتمال تثبیت سلول های جهش یافته در حالتی که برازش گونه ها در همبستگی کامل با یکدیگر قرار داشته باشند، به ازای تمام مقادیر $N \geq 3$ برابر $1/N$ باقی می ماند؛ اما برای زمان تثبیت همان طور که مشاهده می کنید حتی وقتی برازش گونه های مقیم عیناً شبیه برازش گونه های جهش یافته است، نوفه ی خارجی تأثیرگذار بوده و مقدار زمان تثبیت با σ تغییر می کند.

تأثیر چولگی. در ادامه می خواهیم تأثیر چولگی توزیع احتمالاتی برازش را بر روی زمان تثبیت بررسی کنیم. این بار نیز نتایج را با استفاده از یک توزیع احتمالاتی برازش دو مقداره با مقادیر x_1, x_2 توضیح



شکل ۳.۳: گراف‌های دایروی: تأثیر چولگی بر روی توزیع برازش : (a) در این پانل مفهوم چولگی برای توزیع احتمالاتی دوتایی برای برازش گونه‌ها توضیح داده شده است. به ازای مقدار میانگین ثابت (μ) برای برازش گونه‌ها و به ازای سه مقدار متفاوت برای واریانس، دو مقدار ممکن برازش با مقادیر x_1 و x_2 به عنوان تابعی از چولگی رسم شده است. : (b) به ازای همان سه مقدار واریانس، این بار، زمان تثبیت میانگین برای سلول‌های جهش‌یافته برای سامانه با اندازه جمعیت $N = 3$ به عنوان تابعی از چولگی برازش، رسم شده است. تأثیر مفهوم همبستگی در نمودارهای (c, d) نیز اضافه شده است، بطوریکه زمان تثبیت میانگین گونه‌های جهش‌یافته بر حسب تابعی از چولگی برای سه حالت مختلف همبستگی برازش‌ها: کاملاً همبسته، ناهمبسته و ناهمبسته‌ی کامل، رسم شده است.

می‌دهیم. فرض می‌کنیم $p(x_1) = p$, $p(x_2) = 1 - p$ است به طوریکه چولگی برابر رابطه‌ی زیر است

$$S = p_1(x_1 - \mu)^3 + p_2(x_2 - \mu)^3, \quad \mu = p_1x_1 + p_2x_2.$$

مقادیر p, x_1, x_2 را بر حسب میانگین μ و واریانس σ^2 و چولگی s به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

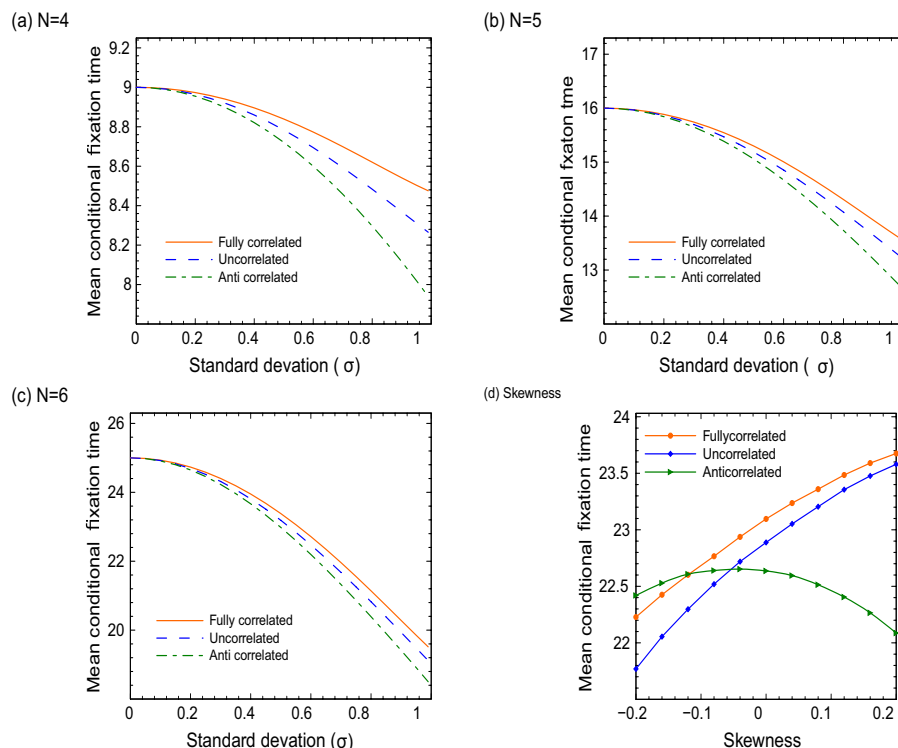
$$x_{1,2} = \frac{2\mu\sigma^2 + S \mp \sqrt{4\sigma^6 + S^2}}{2\sigma^2}, \quad p = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{S}{\sqrt{4\sigma^6 + S^2}} \right). \quad (10.3)$$

به ازای مقادیر صفر چولگی تفاوت مقادیر x_1 و x_2 از مقدار میانگین با هم یکسان است (شکل (a) (3.3))،

در حالی که برای مقادیر مثبت چولگی x_1 نزدیک مقدار میانگین و x_2 کمیت بزرگ و نامحتملی است. با فرض اینکه گونه‌های مقیم و جهش‌یافته دارای توابع توزیع برازشی یکسان هستند میانگین زمان تثبیت شرطی را برای چنین توزیع‌هایی محاسبه می‌کنیم. شکل (b) ۳.۳ نتایج را برای $N = 3$ نشان می‌دهد. همان‌طور که ملاحظه می‌کنید در یک چنین سیستمی میانگین زمان تثبیت یک تابع کاهشی بر حسب چولگی است. این امر به نوبه‌ی خود نشان می‌دهد که تأثیر نوفه‌ی خارجی به ازای مقادیر منفی برازش بیشترین مقدار را به خود می‌گیرد (تأثیر در زمان تثبیت). پانل‌های (c, d) در شکل (۳.۳) وابستگی زمان تثبیت را به چولگی به‌ترتیب برای دو حالت $N = 4, 6$ نشان می‌دهند. ظاهراً نتایج برای $N = 4$ تا حدودی بر خلاف نتایج برای موارد $N = 3, 6$ است بدین معنی که زمان تثبیت یک تابع افزایشی بر حسب چولگی برای $N = 4$ است و تنها یک الگو در رفتار زمان تثبیت برای حالتی که برازش‌ها با هم ناهمبسته یا در ناهمبستگی کامل قرار داشته باشند، برای این مورد همانند مورد $N = 3$ بدون تغییر می‌ماند. همانند آنچه برای حالت $N = 3$ داشتیم، تأثیر نوفه‌ی خارجی که بر روی برازش گونه‌ها اعمال می‌شود و موجب تأخیر در زمان تثبیت آنها می‌شود، بیشتر به ازای مقادیر منفی چولگی خود را نشان می‌دهد. شرح جزئیات تأثیر چولگی در پیوست (آ) آورده شده است.

۵.۱.۳ گراف‌های کامل کوچک: میانگین زمان شرطی با افزایش مقدار انحراف معیار کاش می‌یابد.

تا کنون تمام محاسباتی که انجام شده است بر روی گراف‌های دایروی کوچک بوده است. در ادامه می‌خواهیم همین محاسبات را برای گراف کامل نیز امتحان کنیم. در شکل (۴.۳) محاسبات را برای گراف‌های کامل با اندازه جمعیت $N = 4, 6$ (پانل‌های $(a - c)$) انجام داده و وابستگی میانگین زمان تثبیت بر روی σ را نشان داده‌ایم. مخالف نتایجی که برای گراف‌های دایروی داشتیم، نوع وابستگی زمان برای گراف‌های کامل با افزایش اندازه‌ی جمعیت تغییر نمی‌کند. همان‌طور که انتظار می‌رود برای $\sigma = 0$ مقادیر ثابت ۲۵, ۱۶, ۹ برای زمان تثبیت بدست می‌آیند. با افزایش مقدار σ ، مقدار زمان تثبیت کاهش می‌یابد. همچنان که در ادامه خواهیم دید به ازای مقادیر بزرگتر N ، میانگین زمان تثبیت بر حسب σ یک تابع کاهشی است. این نتیجه یک نتیجه‌ی کلی است. در پیوست (آ) ما محاسبات را برای بدست آوردن میانگین زمان تثبیت بر روی گراف کامل به فرآیند تولد-مرگ مدل موران و مدل هاپلوییدی رایت-فیشر گسترش داده‌ایم. در این موارد نیز حتی زمان تثبیت بر حسب σ یک تابع کاهشی است. تأثیر مفهوم همبستگی بین مقادیر برازش گونه‌های مقیم و جهش یافته در شکل ۴.۳ در پانل‌های $(c) - (a)$ نشان داده شده است. همانند آنچه برای گراف‌های دایروی داشتیم، میانگین زمان تثبیت برای حالتی که برازش

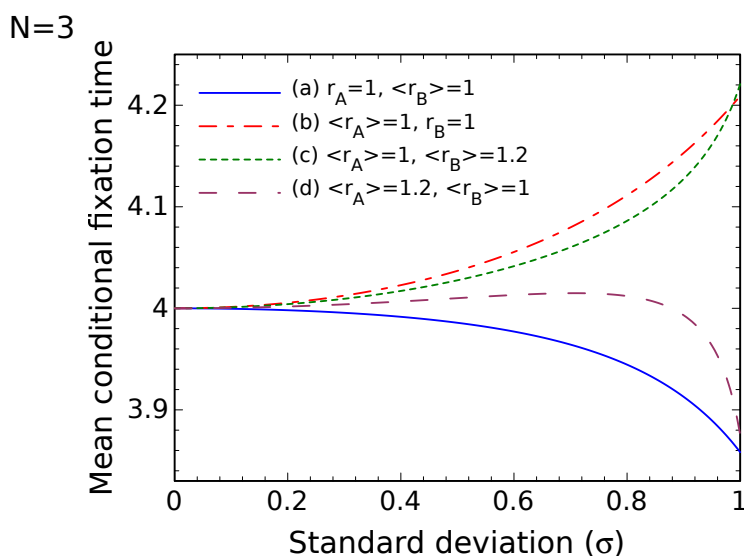


شکل ۴.۳: گراف های کامل با اندازه جمعیت کوچک: تأثیر همبستگی و چولگی. (a-c) در این پانل ها زمان تثبیت سلول های جهش یافته بر حسب تابعی از انحراف معیار برای $N = 4$ (a) و $N = 5$ (b) و $N = 6$ (c) رسم شده است. تأثیر چولگی توزیع احتمالاتی برازش برای $N = 6$ در پانل (d) نشان داده شده است، به طوریکه میانگین زمان تثبیت بر حسب تابعی از چولگی با میانگین $\mu = 1$ و انحراف معیار $\sigma^2 = 0.3$ رسم شده است. در تمام پانل ها، نتایج برای سه حالت مختلف نمایش داده است. مقادیر برازش سلول های مقیم و جهش یافته کاملاً همبسته، ناهمبسته و کاملاً ناهمبسته هستند.

گونه های مقیم و جهش یافته با هم در همبستگی کامل باشند، بیشترین مقدار و برای حالتی که با هم در ناهمبستگی کامل باشند، کمترین مقدار را دارد. شکل (d) (۴.۳) وابستگی زمان تثبیت به چولگی را برای مورد $N = 6$ نشان می دهد (سایر مقادیر N رفتار مشابهی از خود نشان می دهند). رفتار میانگین زمان تثبیت بر حسب چولگی به لحاظ کیفی، شبیه چیزی است که برای گراف های دایروی داشتیم. در نهایت در پیوست (آ) توزیع احتمالاتی زمان تثبیت برای مقادیر غیر صفر σ مطالعه شده است. همانند آنچه در مورد گراف های دایروی با اندازه ی کوچک داشتیم، توزیع زمان تثبیت با افزایش N پهن تر می شود.

۶.۱.۳ توزیع احتمالاتی برازش متفاوت برای گونه‌های مقیم و جهش‌یافته

تاکنون ما فرض کرده‌ایم که توزیع احتمالاتی برازش برای گونه‌های مقیم و جهش‌یافته یکسان است. در این زیر بخش ما حالت‌هایی را در نظر می‌گیریم که در آنها گونه‌های مختلف دارای توزیع برازشی مختلفی باشند و دو مورد را بررسی می‌کنیم: در پانل‌های (a, b) فرض کرده‌ایم که تنها یکی از گونه‌ها دارای برازش متغیر باشد و گونه‌ی دیگر دارای برازش ثابت باشد. مقدار میانگین برازش برای هر دو مورد یکسان است. در پانل‌های (c, d) فرض شده است که هر دو گونه دارای برازش متغیر با میانگین متفاوت باشند، بطوریکه یکی از گونه‌ها دارای میانگین برازشی بیشتر از دیگری است. بنابراین دارای مزیت انتخابی بیشتری خواهد بود. نتایج این گونه فرضیات برای گراف $N = 3$ در شکل ۵.۳ نشان داده شده است. همچنان که ملاحظه



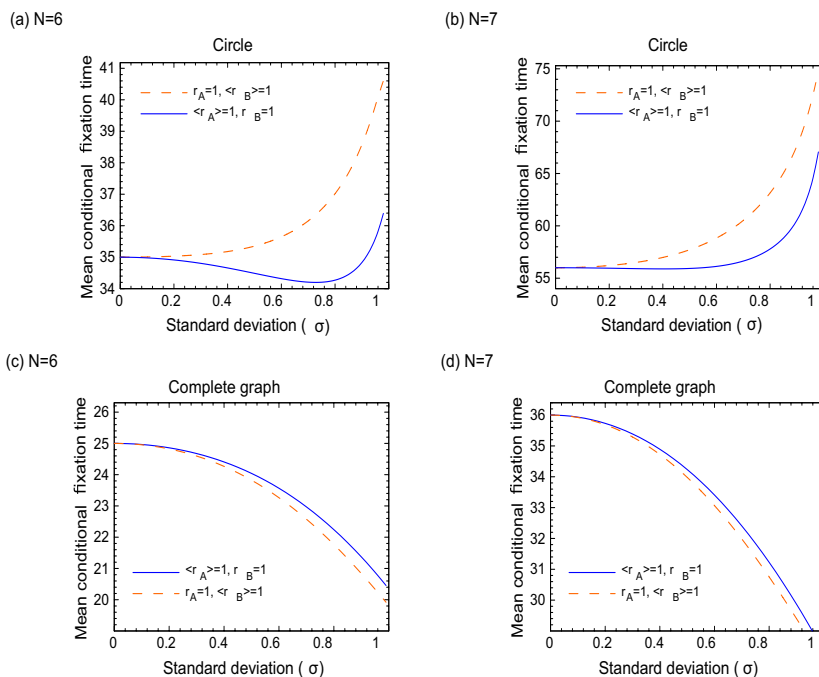
شکل ۵.۳: توزیع احتمالاتی مختلف برای گونه‌های جهش‌یافته و مقیم: زمان تثبیت شرطی میانگین بر روی گراف دایره و کامل با اندازه جمعیت $N = 3$: (a) سلول‌های جهش‌یافته دارای برازش متغیر با میانگین یک و سلول‌های مقیم دارای برازش ثابت یک هستند. (b) سلول‌های جهش‌یافته دارای برازش ثابت یک و سلول‌های مقیم دارای برازش متغیر با میانگین یک هستند. (c) سلول‌های جهش‌یافته دارای برازش متغیر با میانگین ۱.۲ و سلول‌های مقیم دارای برازش متغیر با میانگین یک هستند. (d) سلول‌های مقیم دارای برازش متغیر با میانگین ۱.۲ و سلول‌های جهش‌یافته دارای برازش متغیر با میانگین یک هستند.

می‌کنید بسته به اینکه برازش کدام گونه متغیر باشد و یا دارای مزیت انتخابی بیشتری باشد، رفتار زمان تثبیت بر حسب انحراف معیار σ متفاوت خواهد بود. برای مورد (a) که تنها برازش گونه‌های جهش‌یافته متغیر است و مورد (d) که گونه‌های مقیم دارای مزیت انتخابی (برازش متغیر با میانگین بیشتر از یک)

است، میانگین زمان تثبیت یک تابع کاهشی بر حسب انحراف معیار خواهد بود. برای مورد (b) که در آن گونه‌های جهش‌یافته دارای مقدار برازش ثابت یک هستند و گونه‌های مقیم دارای برازش متغیر با میانگین یک هستند و مورد (c) که در آن گونه‌های جهش‌یافته دارای مزیت انتخابی هستند، زمان تثبیت میانگین یک تابع افزایشی بر حسب انحراف معیار خواهد بود. جالب است بدانیم که نتایج به ازای مقادیر بیشتر برای اندازه جمعیت N ، صادق نیست و با افزایش مقدار N ، پیچیدگی‌های رفتاری از بین می‌رود. به این صورت که هر چهار حالت یک نوع رفتار کیفی را برای وابستگی زمان تثبیت به σ ، نشان می‌دهند و تنها عامل مهم ایجاد تفاوت، نوع شبکه‌ای است که فرآیند مارکوفی در آن روی می‌دهد. در شکل (۶.۳)، اندازه‌ی جمعیت را به $N = 6, 7$ افزایش می‌دهیم و مواردی را بررسی می‌کنیم که تنها یکی از گونه‌ها (مقیم یا جهش‌یافته) دارای برازش متغیر باشد و گونه‌ی دیگر دارای برازش ثابت با میانگین برازشی یکسان باشد. پانل‌های (d)، (c)، متناظر با گراف‌های کامل هستند و واضح است که افزایش نوفه‌ی خارجی موجب تسریع فرآیند تثبیت می‌شود. پانل‌های (b)، (a)، نتایج مربوط به گراف‌های دایره را نشان می‌دهد. در حالی که برای موردی که گونه‌های مقیم دارای برازش متغیر و گونه‌های جهش‌یافته دارای برازش ثابتی هستند، رفتار زمان بر حسب انحراف معیار غیر خطی است. برای مقادیر بزرگتر N ، این رفتار از بین رفته و نتیجه‌ی کلی برای گراف دایره این است که وجود نوفه‌ی خارجی موجب تأخیر در فرآیند تثبیت می‌شود. شکل ۷.۳ موردی را بررسی می‌کند که هم گونه‌های مقیم و هم گونه‌های جهش‌یافته هر دو دارای برازش اما با مقادیر میانگین متفاوت هستند. دوباره در این موارد نیز وجود نوفه‌ی خارجی موجب تأخیر در روند تثبیت گراف‌های دایره‌ی شده، (پانل (a)) و موجب تسریع در روند تثبیت برای گراف‌های کامل می‌شود (پانل (b)). این نتایج مشابه نتایج بدست آمده در بخش‌های قبلی برای گراف کامل و دایره هستند. توضیح برای نتایج بالا را تا بخش بعدی به تعویق می‌اندازیم.

۷.۱.۳ شبکه‌های بزرگتر

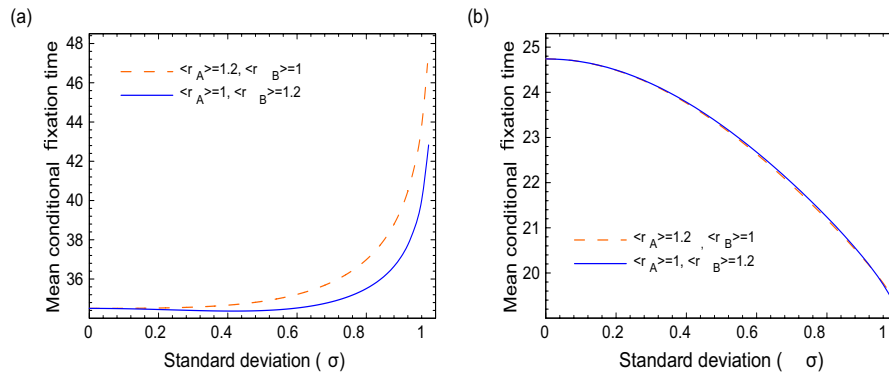
به منظور بررسی تأثیر برازش متغیر بر روی میانگین زمان تثبیت برای شبکه‌های بزرگتر به روش شبیه‌سازی تصادفی روی می‌آوریم. دوباره گراف‌های کامل و دایره را با اندازه‌های متفاوت در نظر می‌گیریم. نتایج ارائه شده تنها مربوط به مدل مرگ-تولد است که در آن برازش گونه‌ها با استفاده از یک تابع توزیع یکسان تعیین می‌شود. تابع توزیع مزبور یک تابع توزیع دو مقداره با مقادیر $1 + \sigma$ و $1 - \sigma$ و با میانگین یک است. در ابتدا تأثیر برازش متغیر را بر روی میانگین زمان تثبیت یک سلول جهش‌یافته بر روی گراف کامل و دایره با اندازه جمعیت‌های متفاوت بررسی می‌کنیم (شکل ۸.۳). همچنان که انتظار می‌رود با افزایش اندازه‌ی جمعیت، زمان تثبیت سلول‌های جهش‌یافته افزایش می‌یابد. بعلاوه برای گراف‌های کامل



شکل ۶.۳: تأثیر برآزش متغیر با جابگاه تنها برای یک گونه‌ی (جهش‌یافته یا مقیم) بر روی زمان تثبیت. پانل‌های (a, b) میانگین زمان تثبیت را بر روی گراف دایره نشان می‌دهند و پانل‌های (c, d) میانگین زمان تثبیت را بر روی گراف کامل با اندازه جمعیت $N = 6, 7$ نشان می‌دهند. خطوط نارنجی متناظر با برآزش ثابت برای سلول‌های جهش‌یافته هستند، و خطوط آبی متناظر با برآزش ثابت برای سلول‌های مقیم هستند. محور عمودی میانگین زمان تثبیت و محور افقی مقدار σ را نشان می‌دهد.

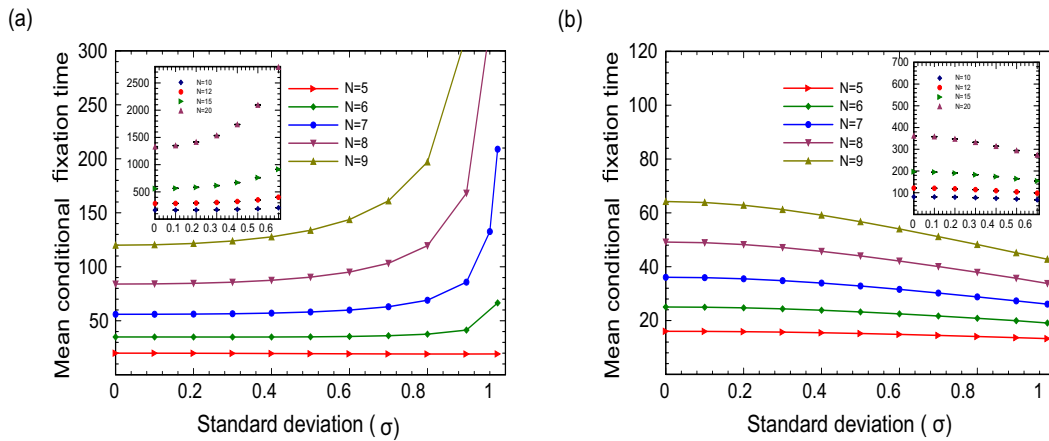
و دایره با اندازه جمعیت مساوی، فرآیند تثبیت بر روی گراف کامل سریعتر از گراف دایره روی می‌دهد. این واقعیت عجیبی نیست؛ به این دلیل که تعداد راه‌های موجود برای گسترش سلول‌های جهش‌یافته بر روی گراف کامل در مقایسه با گراف دایره که در آن سلول‌های جهش‌یافته تنها می‌توانند به صورت خوشه‌ای رشد کنند، به طوریکه تنها دو مسیر ممکن برای رشد وجود دارد، خیلی بیشتر است.

سپس وابستگی میانگین زمان تثبیت شرطی را به مقدار نوفه‌ی خارجی بررسی می‌کنیم. یادآوری می‌کنیم که در مورد گراف دایره (شکل (۲.۳)) برای $N = 3$ زمان تثبیت با افزایش مقدار σ افزایش می‌یابد. برای $N = 4$ تابع زمان برحسب σ کاهش می‌یابد و برای $N = 5$ رفتار غیر خطی دارد و دوباره به ازای $N = 6$ یک تابع افزایشی است. (شکل (a) (۸.۳)). همان‌طور که ملاحظه می‌کنید میانگین زمان تثبیت با افزایش انحراف معیار، افزایش می‌یابد. جالب توجه است که نتایج برای گراف کامل خیلی متفاوت است (شکل (b) (۸.۳)). در این نوع گراف، تابع زمان بر حسب انحراف معیار برای جمعیت‌ها با اندازه‌ی متفاوت، یک تابع کاهشی است. توجیح این فرآیند تقریباً بدیهی است، همان‌طور که در بالا بدان اشاره شد، برای



شکل ۷.۳: تأثیر برآزش متغیر با جایگاه بر روی زمان تثبیت برای سلول‌های جهش‌یافته برای اندازه جمعیت $N = 6$. (a) گراف دایره (b) گراف کامل. محور عمود زمان تثبیت میانگین را نشان می‌دهد و محور افقی مقدار σ را نشان می‌دهد.

گراف دایره جمعیت سلول‌های جهش‌یافته تنها در دو سمت بر روی گراف دایره گسترش می‌یابند. این مسیر ممکن است منجر به فراگیر شدن سلول‌های جهش‌یافته شود. حضور مناطق مرده (مناطق که شامل یک سری مقادیر برآزشی کم برای سلول‌های جهش‌یافته هستند) می‌تواند به عنوان عاملی برای کند کردن فرآیند تثبیت به کار روند. چرا که هیچ راه دیگری برای عبور سلول‌های جهش‌یافته حول این مناطق وجود ندارد اما در گراف‌های کامل راه‌های عبوری زیادی وجود دارد که با گذشتن از آنها، سلول جهش‌یافته می‌تواند به تثبیت برسد چرا که هر سلول همسایه‌ی سلول دیگر است و تمام سلول‌ها با یکدیگر در ارتباط هستند. حضور چندین منطقه با برآزش کم مانع عبور سلول‌های جهش‌یافته همانند آنچه در گراف دایره داشتیم نمی‌شود. برای یک گرافی که به طور کامل در آن نودها با یکدیگر در ارتباط هستند حضور نوفه‌ی خارجی بر روی برآزش موجب افزایش احتمال حضور مسیرهای خوش‌شانس برای فرآیند تثبیت می‌شود (مناطق خوش‌شانس مناطقی هستند که دارای پیکربندی‌های برآزشی بزرگتر از یک برای گونه‌های جهش‌یافته هستند). این امر موجب کاهش در مقدار انتظاری زمان تثبیت می‌شود (شکل (b) ۸.۳). توجه کنید که برای گراف‌های دایروی کوچک، وابستگی میانگین زمان تثبیت بر روی مقدار نوفه‌ی خارجی کمتر به چشم می‌خورد چرا که برای شبکه‌های خیلی کوچک تفاوت بین تعداد مسیرهای منتهی به تثبیت بر روی گراف دایره و کامل به اندازه‌ی وقتی که جمعیت بزرگتر است فاحش نیست. توجیه‌های ارائه شده برای رفتار زمان تثبیت در حضور نوفه‌ی خارجی همچنین برای حالت‌هایی که توزیع احتمالاتی برای سلول‌های مقیم و جهش‌یافته متفاوت است نیز برقرار هستند. بر فرض مثال برای موردی که در بخش قبل راجع به آن بحث شد: (i) میانگین مقدار برآزش برای گونه‌های مقیم و جهش‌یافته یکسان است اما تنها یکی از گونه‌ها دارای برآزش متغیر با واریانس غیر صفر است، گونه‌ی

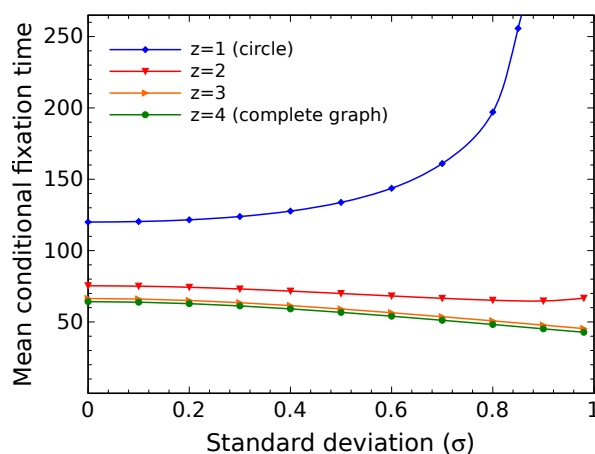


شکل ۸.۳: زمان تثبیت شرطی بر روی دو شبکه‌ی مختلف (a) دایره و (b) گراف کامل با اندازه جمعیت‌های $N = 5, 6, \dots, 9$ (خطوط نشان‌دهنده‌ی نتایج تحلیلی بدست آمده از روش ماتریس کانونیکی هستند و نقاط نشان‌دهنده‌ی نتایج شبیه‌سازی تصادفی دقیق هستند) و $N = 10, 12, 15, 20$ (نتایج شبیه‌سازی با میانگین‌گیری تصادفی). به ازای هر مقدار σ تعداد 10^6 نمونه‌گیری تصادفی انجام شده است.

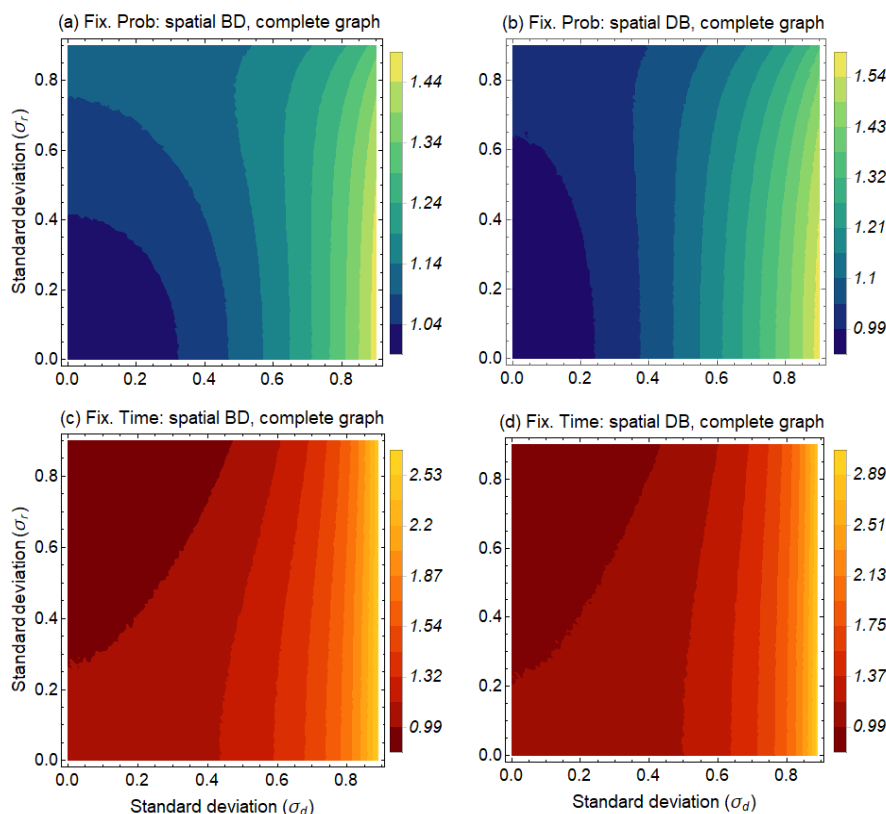
دیگر دارای برازش ثابت است. (ii) هر دو گونه مقادیر برازش تصادفی دارند اما میانگین توزیع برازشی یک گونه بیشتر یا کمتر از گونه‌ی دیگر است. در تمام موارد مشاهده شده است که برای مقادیر به اندازه‌ی کافی بزرگ، میانگین زمان تثبیت برای گونه‌های جهش‌یافته بر حسب σ یک تابع افزایشی برای گراف دایره و یک تابع کاهش‌ی برای گراف کامل است. به منظور فهم تغییرات ناگهانی در رفتار زمان تثبیت برای گراف‌های کوچک (شکل ۵.۳) و گراف‌های بزرگ (شکل‌های ۶.۳ و ۷.۳) ابتدا شکل‌های (b) (۶.۳) و (a) (۷.۳) را که توصیف‌کننده‌ی گراف‌های دایره‌ی بزرگ هستند و شامل چهار مورد (a, b, c, d) موجود در شکل ۵.۳ هستند را در نظر می‌گیریم. تمام این شکل‌ها افزایش زمان تثبیت را بر حسب نوفه‌ی خارجی نشان می‌دهند که با پیش‌بینی ما برای گراف دایره هماهنگی دارند. سپس شکل‌های (a) (۶.۳) و (b) (۷.۳) را در نظر می‌گیریم که توصیف‌کننده‌ی رفتار زمان تثبیت برای شبکه‌های کامل بزرگ‌تر هستند. دوباره این شکل‌ها هر چهار مورد (a, b, c, d) را شامل می‌شوند و نشان‌دهنده‌ی رفتار کاهش‌ی زمان تثبیت بر حسب نوفه‌ی خارجی هستند. این واقعیت هم با پیش‌بینی ما برای گراف کامل هم‌خوانی دارد. توجه کنید که برای گراف با اندازه جمعیت $N = 3$ که در شکل (۵.۳) راجع به آن بحث شده است، گرافی است که در عین حال هم دایره است هم کامل. به این دلیل که وقتی بر روی آن سلول‌های جهش‌یافته دارای مزیت انتخابی هستند گراف طوری رفتار می‌کند که گویی گراف دایره است و در حالتی که سلول‌های مقیم دارای مزیت انتخابی هستند گراف طوری رفتار می‌کند که گویی گراف کامل است. برای شبکه‌ها

با اندازه‌ی بیشتر این پیچیدگی‌های رفتاری از بین می‌رود و نتایج با پیش‌بینی‌های ما سازگاری دارد. به عنوان آخرین مطلب مورد بررسی، نتایج میانگین زمان تثبیت را برای گراف‌های منظم با درجات مختلف (شکل ۹.۳) مقایسه می‌کنیم.

درجه‌ی هر نود به تعداد همسایگان آن نود که باهم در ارتباط هستند گفته می‌شود. با تعریف کمیت z ، به عنوان نصف درجه‌ی هر نود، برای گراف با اندازه‌ی ۹ پارامتر $z = ۱$ متناظر با ساختار گراف دایره است که هر نود تنها با نزدیکترین همسایگی‌های خود در ارتباط است؛ $z = ۲$ متناظر با گراف دایره است که در آن هر نود با دومین همسایگی‌های نزدیک خود نیز در ارتباط است و غیره. در نهایت $z = ۴$ متناظر با گراف کامل خواهد بود. افزایش مقدار z موجب کاهش زمان تثبیت میانگین بر حسب تابعی از σ می‌شود. در واقع با افزایش z ، تابع زمان، رفتار خود را از حالت افزایشی به کاهشی تغییر می‌دهد. همچنین رفتار میانگین زمان تثبیت به عنوان تابعی از تعداد اولیه سلول‌های جهش‌یافته در پیوست (آ مورد بررسی قرار گرفته است. زمان تثبیت غیر شرطی که در واقع زمان مورد نیاز برای رسیدن به یکی از حالات جاذب است (تمام سلول‌ها یا از نوع مقیم باشند یا از نوع جهش‌یافته) مورد بررسی قرار گرفته است. این نتایج با نتایج قبلی ما در مورد زمان تثبیت شرطی هماهنگی دارد به طوریکه میانگین زمان جذب غیر شرطی با افزایش نوفه‌ی خارجی برای گراف دایره، افزایش و برای گراف کامل، کاهش می‌یابد. تاکنون ما تنها اثر برازش وابسته به جایگاه را بر روی زمان تثبیت گونه‌های جهش‌یافته تحت فرآیند



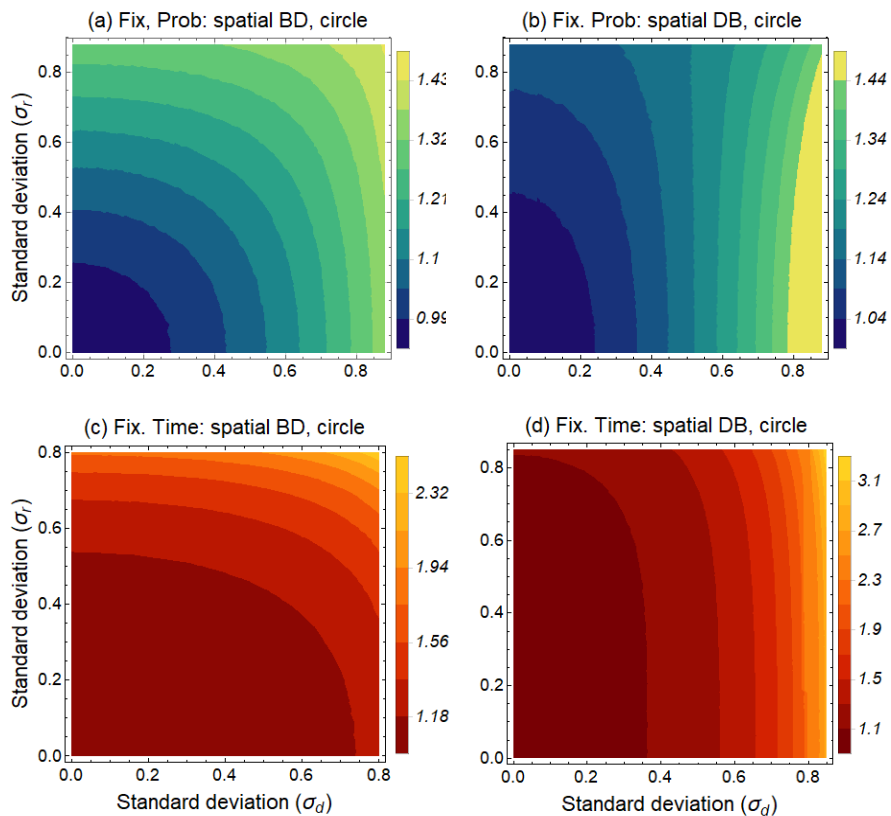
شکل ۹.۳: میانگین زمان تثبیت برای یک سلول جهش‌یافته تنها با برازش تصادفی بر روی گراف‌های منظم با اندازه جمعیت $N = ۹$ ، با درجات مختلف (تعداد همسایگی) برای هر نود. درجه‌ی هر نود در این نمودار برابر کمیت z تعریف شده است. خطوط نشان‌دهندی نتایج تحلیلی هستند و هر نقطه بر روی این خطوط، نشان‌دهندی نتایج شبیه‌سازی است که حول $۱۰^۶$ نمونه‌ی مستقل میانگین‌گیری شده است.



شکل ۱۰.۳: سامانه با نرخ تولد/مرگ وابسته به مکان در گراف کامل. خواص تکاملی سلول‌های جهش‌یافته تحت نرخ تولد/مرگ متغیر. پانل‌های (a) و (b) نتایج احتمال تثبیت را به ترتیب برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد نمایش می‌دهند و پانل‌های (c) و (d) نتایج مربوط به زمان تثبیت را به ترتیب برای این فرآیندها نشان می‌دهند. اندازه گراف ها $N = 5$ فرض شده است و نتایج حول 10^6 نمونه میانگین‌گیری شده‌اند. تمام اعداد نسبت به مقداری که در حالت بدون نویز خارجی بدست آمده است نرمالایز شده‌اند.

مرگ-تولد مورد مطالعه قرار دادیم، اما علاوه بر برازش گونه‌ها، نرخ مرگ آنها نیز می‌تواند در نتیجه‌ی تأثیرات محیط خارج کمیته متغیر باشد. در ادامه ما سعی کرده‌ایم که تأثیرات نرخ مرگ متغیر با جایگاه سلول را هم بر روی زمان و هم بر روی احتمال تثبیت گونه‌ها بررسی کنیم. همانند برازش، نرخ مرگ گونه‌ها را نیز کمیته متغیر و بر گرفته از یک توزیع احتمالاتی فرض می‌کنیم و سیستم را علاوه بر فرآیند مرگ-تولد، تحت بروزرسانی فرآیند تولد-مرگ نیز در نظر می‌گیریم. نتایج برای خواص تکاملی سلول‌های جهش‌یافته در شکل (۱۰.۳) برای گراف دایره و در شکل (۱۱.۳) برای گراف کامل آورده شده است. محاسبات عددی را، همانند آنچه قبلاً فرض کرده‌ایم، تنها با یک سلول جهش‌یافته در میان انبوهی از سلول‌های مقیم آغاز می‌کنیم

همانطور که در شکل مشاهده می‌کنیم، نحوه‌ی رفتار زمان تثبیت بر حسب انحراف معیار توزیع نرخ



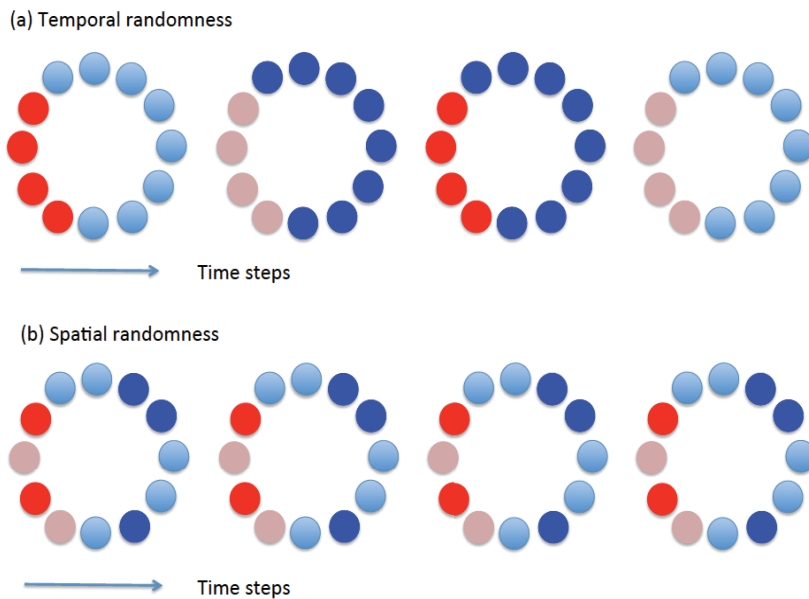
شکل ۱۱.۳: سامانه با نرخ تولد/مرگ وابسته به مکان در گراف دایره. خواص تکاملی سلول‌های جهش‌یافته تحت نرخ تولد/مرگ متغیر. پانل‌های (a) و (b) نتایج احتمال تثبیت را به ترتیب برای فرآیندهای تولد-مرگ و تولد-نمایش می‌دهند و پانل‌های (c) و (d) نتایج مربوط به زمان تثبیت را به ترتیب برای این فرآیندها نشان می‌دهند. اندازه گراف ها $N = 6$ فرض شده است و نتایج حول 10^6 نمونه میانگین‌گیری شده‌اند. تمام اعداد نسبت به مقداری که در حالت بدون نویز خارجی بدست آمده است نرمالایز شده‌اند.

تولد با نتایج بحث شده در قسمت بالا، در هماهنگی کامل است. دیده می‌شود که هم برای فرآیند مرگ-تولد و هم برای فرآیند تولد-مرگ احتمال تثبیت برای سلول جهش‌یافته (تا زمانی که در اقلیت باشد) برای روی گراف‌های کامل و دایره به صورت تابع افزایشی از انحراف معیار σ_r است. این وابستگی در فرآیند تولد-مرگ (شکل ۱۰.۳ (a) و ۱۱.۳ (a)) خود را بیشتر از آنچه در فرآیند مرگ-تولد وجود دارد نمایان می‌کند (پانل (b) در هر دو شکل را ببینید). در حالی که رفتار احتمال تثبیت مستقل از ساختار گرافی است که فرآیند تکامل بر روی آن انجام می‌گیرد، رفتار میانگین زمان تثبیت بر حسب انحراف معیار به طور متفاوتی وابسته به نوع گرافی است که سلول‌ها بر روی آن قرار گرفته‌اند. همان‌طور که پیشتر ملاحظه کردیم هر چقدر اثر نوفه‌ی خارجی بر روی برازش گونه‌ها بیشتر شود در این حالت زمان به تثبیت رسیدن سلول‌های جهش‌یافته بر روی گراف کامل تسریع شده و بر روی گراف دایره کند می‌شود.

به عبارت دیگر با افزایش انحراف معیار، تابع زمان تثبیت برای گراف کامل کاهشی است (شکل ۱۰.۳ $((c, d))$ و برای گراف دایره افزایشی خواهد بود (شکل ۱۱.۳ $((c, d))$). حال با مشاهدهی تأثیرات برازش متغیر بر روی خواص تثبیت می‌خواهیم نحوه‌ی عملکرد احتمال و زمان تثبیت را با فرض متغیر بودن نرخ مرگ گونه‌ها بررسی کنیم. در اینجا نیز رفتارهای مشابهی را همانند آنچه در فرض متغیر بودن نرخ تولد داشتیم، می‌بینیم: برای هر دو فرآیند تولد-مرگ و مرگ-تولد و برای هر دو گراف کامل و دایره، احتمال تثبیت یک تابع افزایشی بر حسب انحراف معیار توزیع نرخ مرگ است (شکل‌های (a, b) (۱۰.۳) و (a, b) (۱۱.۳)) نشان‌دهنده‌ی افزایش در راستای افقی هستند. در مقایسه با انحراف معیار نرخ تولد σ_r ، افزایش انحراف معیار نرخ مرگ σ_d تأثیر بیشتری بر روی احتمال تثبیت گونه‌ی جهش‌یافته دارد. بر خلاف احتمال تثبیت، رفتار زمان تثبیت در راستای σ_d ، کاملاً متفاوت از رفتار آن در راستای σ_r است. با افزایش σ_d ، زمان تثبیت سلول جهش‌یافته، هم در فرآیند مرگ-تولد و هم در فرآیند تولد-مرگ، نه تنها بر روی گراف دایره بلکه بر روی گراف کامل هم افزایش می‌یابد. این بدین معنی است که با افزایش اثر نوفه‌ی خارجی بر روی نرخ مرگ، فرآیند تثبیت هم برای گراف کامل و هم برای گراف یک بعدی دایره کند می‌شود.

۲.۳ سامانه با برازش وابسته به زمان

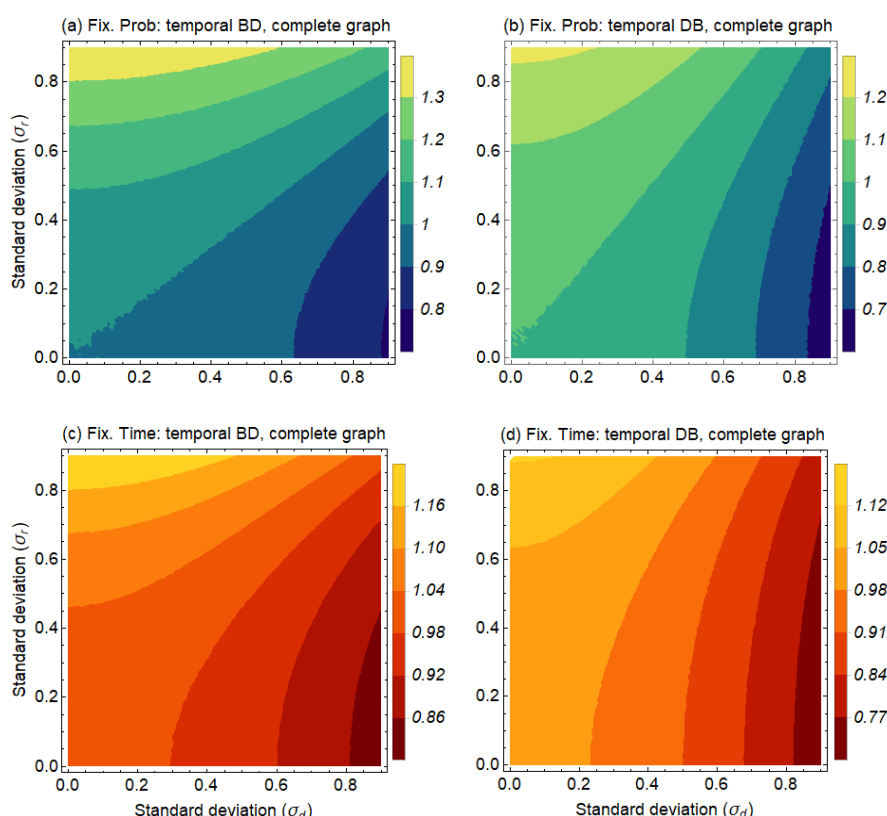
با توجه به اهمیت تأثیر برازش متغیر در دینامیک تکاملی، در این بخش می‌خواهیم سیستم با نرخ تولد (برازش) و نیز نرخ مرگ متغیر با زمان را تحت مدل موران مورد بررسی قرار دهیم. در این فرآیند در هر گام زمانی نرخ تولیدمثل و مرگ گونه‌های مقیم (r_A, d_A) و گونه‌های جهش‌یافته (r_B, d_B) مستقل از جایگاه هر سلول به طور تصادفی با استفاده از یک تابع توزیع دوتایی تعیین می‌شوند. در شکل (۱۲.۳) ما فرض کرده‌ایم که تابع توزیع برای نرخ تولد سلول‌ها با هم یکسان و تابع توزیع نرخ مرگ آنها نیز با همدیگر یکسان است. همانند بخش قبل ما علاقمند به یافتن احتمال و زمان تثبیت برای گونه‌های جهش‌یافته هستیم. با شروع از یک سلول جهش‌یافته، برای موردی که انحراف معیار تابع توزیع نرخ تولد سلول‌های مقیم و جهش‌یافته σ_r است و انحراف معیار تابع توزیع نرخ مرگ سلول‌ها σ_d است می‌توان خواص تکاملی گونه‌ها را بررسی کرد. همانند قسمت قبل، از یک تابع توزیع دو مقداری متقارن برای بدست آوردن نرخ تولد/مرگ استفاده می‌کنیم. بدین معنی که مقدار نرخ تولد/مرگ گونه‌ها می‌تواند دو مقدار متفاوت $1 + \sigma$ و $1 - \sigma$ را به خود بگیرد. نتایج این محاسبات برای گراف کامل در شکل ۱۳.۳ و برای گراف دایره در شکل ۱۴.۳ آورده شده است، جایی که توزیع نرخ تولد و مرگ، توابع دو مقداره بوده و چولگی آنها نیز صفر است. نرخ تولد و مرگ گونه‌ها در هر گام زمانی با احتمال مساوی $\frac{1}{2}$ برابر



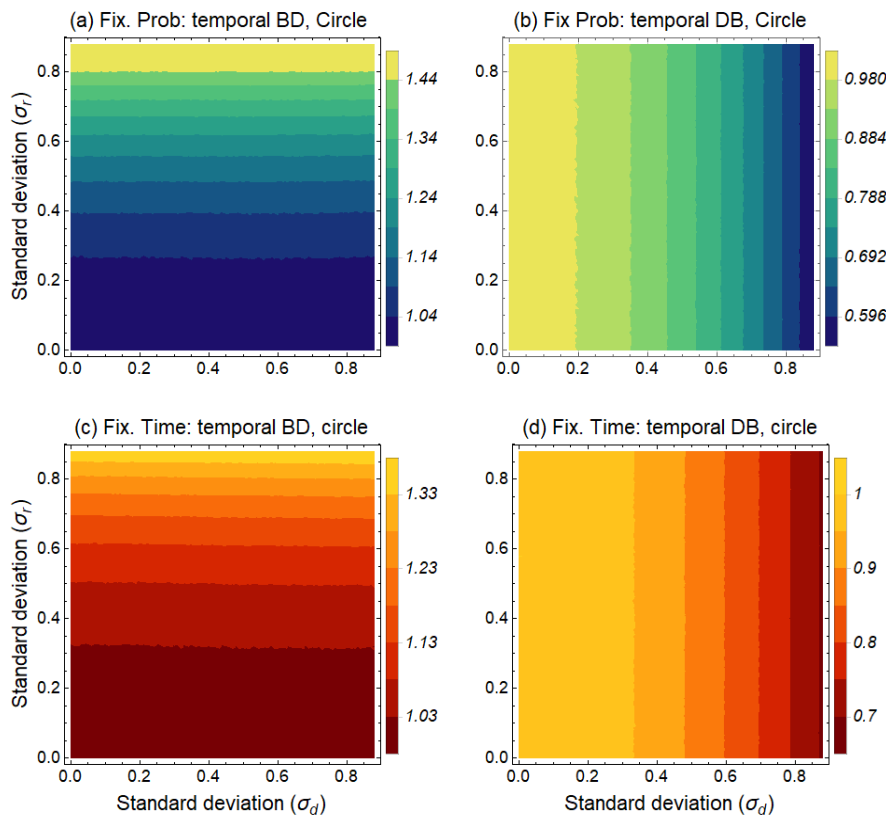
شکل ۱۲.۳: نمودار طرح‌وار برای نشان دادن تفاوت بین دو حالتی که (a) نرخ زاد و ولد گونه‌ها کمیت‌های متغیر با زمان هستند (b) و حالتی که نرخ زاد و ولد گونه‌ها کمیت‌های متغیر با جایگاه هستند. سلول‌های جهش‌یافته با ترکیب رنگ قرمز و سلول‌های مقیم با ترکیب رنگ آبی نشان داده می‌شوند. برای سادگی مکان چهار سلول جهش‌یافته را ثابت فرض کرده‌ایم جوری که با گذشت زمان تغییر نمی‌کنند (این مطلب در حالت کلی برقرار نیست). تغییرات رنگ نشان‌دهنده‌ی مقادیر نرخ زاد و ولد سلول‌ها هستند. نرخ تولد و مرگ گونه‌ها هر دو می‌توانند دو مقدار متفاوت به خود بگیرند. در (a) در هر گام زمانی تمامی سلول‌های جهش‌یافته و مقیم نرخ تولد یکسانی دارند که با تغییر گام این مقادیر تغییر خواهند کرد. در (b) هر دو سلول (جهش‌یافته یا مقیم) دارای مقدار برآزش (نرخ تولد) متفاوت خواهد بود که متناظر با جایگاه سلول تعیین می‌شوند اما با گذر زمان این مقادیر ثابت می‌مانند.

از σ_r و σ_d برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد نشان داده شده است. در همین شکل پانل‌های (a) و (b) شکل (۱۳.۳)، میانگین احتمال تثبیت به عنوان تابعی از σ_r و σ_d برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد نشان داده شده است. در همین شکل پانل‌های (c) و (d) نتایج مربوط به میانگین زمان تثبیت را به عنوان تابعی از انحراف معیار نرخ تولد/مرگ نشان می‌دهند. مشاهده می‌کنیم که هماهنگی با نتایج بدست آمده در مرجع [۲۳] احتمال تثبیت یک تابع افزایشی از σ_r است. به عبارت دیگر سلول‌های جهش‌یافته در اقلیت، در راستای σ_r یک مزیت انتخابی را تجربه می‌کنند. میانگین زمان تثبیت بر حسب σ_r یک تابع افزایشی است. نتیجه‌ی جالب توجه زمانی بدست می‌آید که میزان نوفه‌ی خارجی را بر روی نرخ مرگ افزایش می‌دهیم. در این حالت سلول‌های جهش‌یافته در اقلیت، دارای مزیت انتخابی نیستند، به عبارت دیگر احتمال تثبیت گونه‌های جهش‌یافته

در راستای افق کاهش است. توضیح برای این پدیده را تا بخش بعدی به تعویق می‌اندازیم و مطالب گفته شده را برای گراف دایره هم بررسی می‌کنیم. با بررسی شکل (۱۴.۳) متوجه الگوهای بسیار متفاوت در احتمال و زمان تثبیت سلول‌های جهش‌یافته بر روی گراف دایره می‌شویم. محدودیت‌های فضایی که توسط هندسه‌ی دایره‌ی اعمال می‌شوند، هر گونه اثر انتخابی را برای موردی که نرخ مرگ گونه‌ها در فرآیند تولد-مرگ، کمیتی متغیر با زمان و نرخ تولد گونه‌ها در فرآیند مرگ-تولد، کمیتی متغیر با زمان است را حذف می‌کند. اما رفتار توابع احتمال و زمان در جهات دیگر شبیه رفتار آنها در گراف کامل است.



شکل ۱۳.۳: خواص تکاملی سلول‌های جهش‌یافته با نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان بر روی گراف کامل. پانل‌های (a) و (b) به ترتیب نتایج احتمال تثبیت برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد می‌باشد. پانل‌های (c) و (d) میانگین نتایج تثبیت برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد می‌باشند. از پارامتر $N = 5$ استفاده کرده‌ایم. نتایج حول 10^6 نمونه‌گیری، میانگین گرفته شده‌اند و نسبت به حالتی که هیچ نوفه‌ی خارجی وجود ندارد نرمالایز شده‌اند.



شکل ۱۴.۳: خواص تکاملی سلول‌های جهش‌یافته با نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان بر روی گراف دایره پانل‌های (a) و (b) به ترتیب نتایج احتمال تثبیت برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد می‌باشد. پانل‌های (c) و (d) میانگین نتایج تثبیت برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد می‌باشند. از پارامتر $N = 6$ استفاده کرده‌ایم. نتایج حول 10^6 نمونه‌گیری، میانگین گرفته شده‌اند و نسبت به حالتی که هیچ نوفه‌ی خارجی وجود ندارد نرمالایز شده‌اند.

۱.۲.۳ چرا و در چه زمانی سلول‌های جهش‌یافته دارای مزیت انتخابی هستند

به منظور فهم مستقیم رفتار سلول‌های جهش‌یافته با نرخ تولد/مرگ متغیر، ما سعی در محاسبه‌ی مقدار انتظاری افزایش تعداد سلول‌های جهش‌یافته داریم. فرض کنید که در ابتدا تنها به تعداد m تا سلول جهش‌یافته در بین سلول‌های مقیم وجود داشته باشند. کمیت‌های $P_{+i}^{(1)}$ و $P_{-i}^{(1)}$ احتمال افزایش و یا کاهش تعداد سلول‌های جهش‌یافته به اندازه‌ی i در هر گام زمانی هستند. اندیس بالایی در این نوشتار، نشانگر تعداد گام‌های زمانی پیموده شده است. بنابراین افزایش انتظاری تعداد سلول‌های جهش‌یافته بعد از یک‌بار فرآیند روزرسانی به صورت زیر است:

$$Q^{(1)} = \langle P^{(1)}(+1) - P^{(1)}(-1) \rangle,$$

که در این رابطه میانگین حول تمام نمونه‌گیری‌ها انجام شده است. در حالت کلی، افزایش انتظاری در تعداد سلول‌های جهش‌یافته بعد از n بار فرآیند برورسانی به صورت زیر است:

$$Q^{(n)} = \left\langle \sum_{i=-n}^n iP^{(n)}(i) \right\rangle.$$

محاسبات برای بدست آوردن تقریبی کمیت $Q^{(1)}$ در پیوست ب آورده شده است. خلاصه‌ای از نتایج برای احتمال تثبیت برای حالتی که نرخ تولد/مرگ گونه‌ها مستقل از جایگاه آنها در گراف با زمان تغییر می‌کنند در جدول (۱.۳) آورده شده است.

نرخ مرگ متغیر با زمان	نرخ تولید متغیر با زمان	
غیر مفید برای گراف کامل و خنثی برای گراف دایره	مفید	فرآیند تولد-مرگ
غیر مفید	مفید برای گراف کامل و خنثی برای گراف دایره	فرآیند مرگ-تولد

جدول ۱.۳: خلاصه‌ی نتایج برای احتمال تثبیت گونه‌هایی با نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان. مفهوم “مفید” بدین معنی است که سلول‌های جهش‌یافته‌ی در اقلیت دارای مزیت انتخابی می‌باشند (به عبارتی احتمال تثبیت آنها بیشتر از حالت خنثی است). مفهوم “غیر مفید” بدین معنی است که سلول‌های جهش‌یافته‌ی در اقلیت دارای مزیت انتخابی نمی‌باشند و دارای احتمال تثبیت کمتر از حالت خنثی هستند.

چگونه می‌توان این پدیده را توضیح داد که برای وقتی که نرخ تولد گونه‌ها بر طبق زمان تغییر می‌کند، سلول‌های جهش‌یافته‌ی در اقلیت، دارای مزیت انتخابی و در حالی که نرخ مرگ آنها متغیر زمانی است سلول‌های در اکثریت دارای مزیت انتخابی هستند (این امر برای هر دو مدل تولد-مرگ و مرگ-تولد مدل موران بر روی گراف کامل صادق است)؟

ابتدا فرآیند تولد-مرگ را بر روی گراف کامل در نظر می‌گیریم. با استفاده از معادلات (ب.۱) و (ب.۵) بر روی گراف کامل، مشاهده می‌کنیم که احتمال افزایش جمعیت سلول‌های جهش‌یافته به اندازه‌ی یک واحد در فرآیند تولد-مرگ با فرض ثابت بودن نرخ مرگ، برابر با احتمال کاهش تعداد سلول‌های

جهش یافته در فرآیند مرگ-تولد با فرض ثابت بودن نرخ تولد گونه‌ها است. بدین معنی که:

$$Q_{BD,\sigma_r}^{(1)} = \left\langle \frac{r_B - r_A}{mr_B + (N - m)r_A} \times \frac{m(N - m)}{N^2} \right\rangle, \quad (11.3)$$

$$-Q_{DB,\sigma_d}^{(1)} = \left\langle \frac{d_B - d_A}{md_B + (N - m)d_A} \times \frac{m(N - m)}{N^2} \right\rangle. \quad (12.3)$$

برای فرآیند تولد-مرگ معادله‌ی (۱۱.۳). شامل کسری از برازش کل مربوط به گونه‌های جهش یافته منهای کسری از برازش کل مربوط به گونه‌های مقیم است حالتی را فرض کنید که در آن $m < N/2$ باشد. اگر در یک موقعیت خاص سلول‌های جهش یافته دارای نرخ تولد کوچکتری نسبت به سلول‌های مقیم باشند، در این صورت تفاوت بین نرخ تولد سلول‌های جهش یافته و مقیم در مقابل نرخ تولد کل جمعیت سنجیده می‌شود که تقریباً به علت حضور تعداد بیشتری از گونه‌ها با مزیت انتخابی، کمیت بزرگی است. اما اگر گونه‌های جهش یافته دارای برازش بیشتری نسبت به گونه‌های مقیم باشند در این صورت نرخ تولد گونه‌های جهش یافته با نرخ تولد کل گونه‌ها سنجیده می‌شود که به علت حضور کم رنگ گونه‌های در اکثریت، کمیت کوچکتری است. این اتفاقات منجر به مشارکت بیشتر سلول‌های جهش یافته با نرخ تولد سریع می‌شود که در حالت کلی منجر به مقدار مثبت برای افزایش میانگین آنها می‌شود. به منظور نشان دادن دقیق‌تر این مطلب، فرآیند تولد-مرگ را با نرخ تولد متغیر گونه‌ها در نظر بگیرید. فرض کنید نرخ تولد گونه‌ها به صورت $r_A = a, r_B = b$ باشد به طوریکه $b > a$ است. در این صورت سهم آنها در محاسبه‌ی کمیت $Q_{BD,\sigma_r}^{(1)}$ مقدار مثبتی است. بر عکس، موقعیت متضاد زمانی است که نرخ تولد گونه‌ها عوض شود به این صورت که در هر گام زمانی نرخ آنها به صورت زیر تغییر کند: $r_A = b, r_B = a$ در این صورت سهم این نوع انتخاب در محاسبه‌ی کمیت $Q_{BD,\sigma_r}^{(1)}$ منفی خواهد بود. با در نظر گرفتن مجموع سهم هر دو مورد، برای کمیت $Q^{(1)}$ داریم:

$$\frac{(b - a)^2(N - 2m)}{ab(N + m(b/a - 1))(N - m(1 - a/b))}. \quad (13.3)$$

با توجه به فرض انجام یافته‌ی $b > a$ و $m < N$ ، هر دو جمله در مخرج کسر بالا تا زمانی که $m < N/2$ مثبت خواهد شد با جمع بستن بر روی تمام مقادیر ممکن a و b با شرط $b > a$ ، می‌توان شاهد بود که افزایش انتظاری این کمیت برای $m < N/2$ مثبت است. این بحث‌ها نشان می‌دهد که برای هر توزیع احتمالاتی برای نرخ‌های تولد، گونه‌های جهش یافته تا زمانی که در اقلیت باشند، ($m < N/2$) دارای مزیت انتخابی هستند. به روش مشابه می‌توان راجع به فرآیند مرگ-تولد نیز بحث کرد زمانی که نرخ مرگ را کمیتی متغیر فرض کرده و نرخ تولد را کمیتی ثابت در نظر بگیریم. در این حالت تازمانی که

جمعیت جهش‌یافته در اقلیت باشند برای انتخاب مساعد نیستند. دو حالت دیگر برای گراف کامل (یعنی فرآیند تولد-مرگ با نرخ مرگ متغیر و فرآیند مرگ-تولد با نرخ تولد متغیر) دارای توجیحی به روش مشابه هستند. این توضیحات زمانی که گراف دایره را بررسی می‌کنیم در دو حالت نقض می‌شود. بر روی گراف دایره که هر سلول تنها با دو همسایه‌ی نزدیک خود در ارتباط است، حالت خنثی زمانی اتفاق می‌افتد که کمیتی را که در گام دوم فرآیند بروزرسانی نقش بازی می‌کند، متغیر با زمان در نظر بگیریم؛ به عبارتی نرخ مرگ را در فرآیند تولد-مرگ و نرخ تولد را در فرآیند مرگ-تولد متغیر با زمان در نظر بگیریم. روندی که در گام دوم فرآیندهای بروزرسانی اتفاق می‌افتد تنها بین دو سلول که با هم در رقابت هستند، روی می‌دهد؛ بنابراین بحث اقلیت و اکثریت در این موارد معنی ندارد. این امر موجب می‌شود که دینامیک سلول‌های جهش‌یافته برای فرآیندهای تولد-مرگ با نرخ مرگ متغیر و برای فرآیندهای مرگ-تولد با نرخ تولد متغیر در حالت خنثی باقی بماند.

۲.۲.۳ تأثیر نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان بر روی زمان تثبیت

نتایج زمان تثبیت برای گونه‌های جهش‌یافته در حالتی که سلول‌ها دارای نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان هستند در جدول (۲.۳) آورده شده است. همان‌گونه که در این جدول مشاهده می‌کنیم رفتار زمان

نرخ مرگ متغیر با زمان	نرخ تولد متغیر با زمان	
کاهش برای گراف کامل و ثابت برای گراف دایره	افزایش	فرآیند تولد-مرگ
کاهش	افزایش برای گراف کامل و ثابت برای گراف دایره	فرآیند مرگ-تولد

جدول ۲.۳: خلاصه‌ی نتایج برای میانگین زمان تثبیت برای گونه‌هایی با نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان. اصطلاحات "افزایش، کاهش، ثابت" تغییرات میانگین زمان تثبیت را با افزایش نوفه‌ی خارجی نشان می‌دهند.

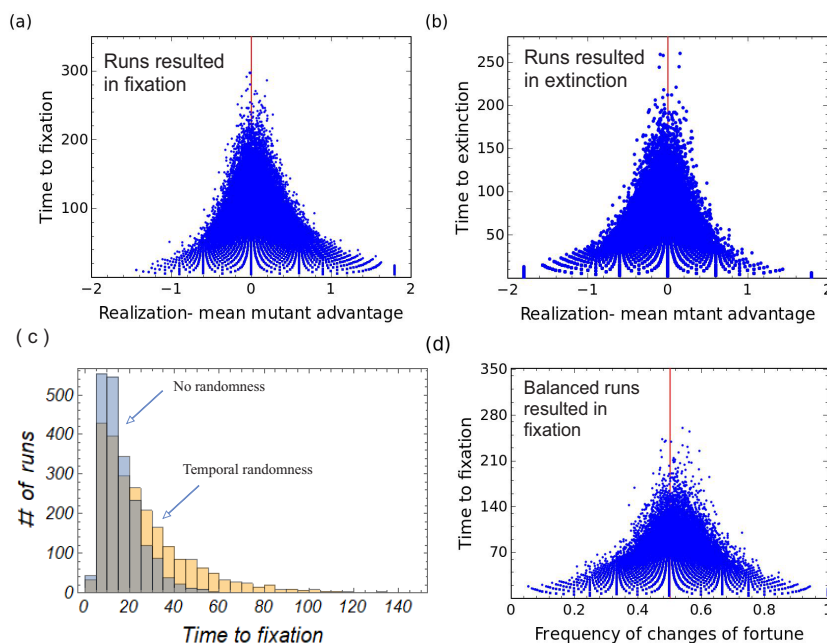
تثبیت دقیقاً مشابه با رفتار احتمال تثبیت است، بدین معنی که: زمانی که گونه‌های جهش‌یافته دارای مزیت انتخابی هستند و بنابراین احتمال تثبیت آنها افزایش می‌یابد، در این صورت میانگین زمان تثبیت آنها نیز افزایش می‌یابد و زمانی که احتمال تثبیت گونه‌های جهش‌یافته یک تابع کاهشی است، زمان تثبیت آنها نیز یک تابع کاهشی خواهد بود. این پدیده تا حدودی به نظر نقیض می‌رسد: اگرچه احتمال تثبیت گونه‌های جهش‌یافته برای وقتی که نرخ تولد/مرگ آنها کمیت‌های متغیر با زمان هستند بیشتر

از احتمال تثبیت برای حالتی است که نرخ گونه‌ها ثابت و باهم برابر است (حالت حثی)، اما در عین حال، زمان تثبیت آنها بیشتر از حالت حثی است. پیشتر بدان اشاره شد که هیچ رابطه‌ی مشخصی بین احتمال و زمان تثبیت گونه‌ها وجود ندارد [۱۹]. علت افزایش زمان تثبیت را می‌توان با در نظر گرفتن حالات مختلف برای نرخ تولد/مرگ گونه‌ها توجیح کرد. ابتدا فرض کنید که تنها فرآیند تولد-مرگ با نرخ تولد متغیر با زمان را در نظر بگیریم. کمیت $\{r_B^{(n)} - r_A^{(n)}\}$ را برای نمونه‌های مختلف در نظر بگیرید که در این کمیت نشان بالایی اشاره به گام زمانی دارد. از نقطه نظر سلول‌های جهش‌یافته، یک سری مناطق خوش شانس و بد شانس می‌توانند در حین فرآیند گسترش سلول‌ها وجود داشته باشند. مناطق خوش‌شانس مناطقی هستند که دارای مقادیر مثبت برای کمیت $\{r_B - r_A\}$ هستند و مناطق بدشانس دارای مقادیر منفی برای این کمیت هستند. توجه کنید که چنین توالی‌هایی از مناطق خوش‌شانس و بدشانس منجر به ایجاد زمان تثبیت طولانی نیستند. بدین معنی که اگرچه توالی‌های خوش‌شانس منجر به تثبیت نسبتاً سریع برای گونه‌های جهش‌یافته و توالی‌های بدشانس منجر به از بین رفتن گونه‌های جهش‌یافته می‌شوند؛ اما آنچه در مجموع موجب طولانی شدن زمان تثبیت برای گونه‌های جهش‌یافته می‌شود تعداد متعادلی از مناطق خوش‌شانس و بدشانس است. در شکل (a) (۱۵.۳) ما زمان تثبیت T را برای نمونه‌های مختلف با پیکربندی‌های متفاوت برازش، برحسب میانگین اختلاف برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته بررسی کرده‌ایم:

$$\frac{1}{T} \sum_{n=1}^T (r_B^{(n)} - r_A^{(n)}),$$

این کمیت برابر اختلاف برازش گونه‌ها برای هر نمونه است که حول گام‌های زمانی، میانگین‌گیری شده است. هر نقطه در این شکل متناظر با یک نمونه‌ی خاص است که منجر به تثبیت گونه‌های جهش‌یافته می‌شود. به طور مشابه شکل (b) (۱۵.۳) عمل مشابهی را برای نمونه‌گیری‌های مختلف نشان می‌دهد که منجر به از بین رفتن گونه‌های جهش‌یافته شده است. مشاهده می‌کنیم که مقادیر مثبت این کمیت در این نمودارها با تثبیت گونه‌های جهش‌یافته و مقادیر منفی با انقراض این گونه‌ها متناظر است. مقادیر مثبت و منفی این کمیت متناظر با زمان‌های تثبیت و انقراض کوتاه‌تر است اما در حالتی که زمان تثبیت و انقراض گونه‌ها طولانی است این کمیت نزدیک به صفر بوده که متناظر با حالتی است که ما آن را حالت تعادل می‌نامیم. شکل (c) (۱۵.۳) نتایج عددی، توزیع احتمالاتی زمان تثبیت برای سیستم‌هایی با نرخ تولد متغیر با زمان را با توزیع احتمالاتی زمان تثبیت برای سیستم‌ها در محیط بدون نوفه مقایسه کرده است. برای پارامترهایی که در اینجا استفاده شده است، میانگین زمان تثبیت در حالت بدون نوفه‌ی خارجی برابر ۱۶ و در حضور نوفه برابر ۲۵.۳۰۲ است. با توجه به این نمودار، چون تعداد توالی‌های در حال تعادل موجب افزایش زمان تثبیت می‌شود، در پانل (d) تنها چنین اجراهای متعادل را در نظر گرفته‌ایم.

در این نمودار زمان تثبیت را متناظر با میانگین تعداد دفعاتی که مقدار برازش گونه‌های جهش‌یافته از حالت مفید $(1 + \sigma)$ به نامفید $(1 - \sigma)$ و برعکس تبدیل می‌شود را رسم کرده‌ایم. آنچه از شکل برمی‌آید انحراف نمودار به سمت راست است که این به نوبه‌ی خود نشان دهنده‌ی این واقعیت است که نقاطی که دارای بیشترین تعداد دفعات تغییر هستند، در عین حال متناظر با زمان تثبیت طولانی هستند.



شکل ۳.۲.۳: زمان تثبیت برای سامانه‌هایی با برازش متغیر. (a) تناظر بین زمان تثبیت برای گونه‌های جهش‌یافته با میانگین اختلاف برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته برای نمونه‌هایی که منجر به تثبیت سلول‌های جهش‌یافته می‌شوند. (b) زمان انقراض بر حسب میانگین اختلاف برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته برای نمونه‌هایی که منجر به انقراض سلول‌های جهش‌یافته شود. (c) نمودار هیستوگرام برای تابع توزیع زمان‌های تثبیت نمونه‌های متفاوت در حضور و غیاب نوفه‌ی خارجی. (d) زمان تثبیت بر حسب تعداد دفعات تغییر برازش سلول‌های جهش‌یافته برای تعداد اجرایی که برازش گونه‌ها به صورت $[-1, +1]$ باشد و منجر به تثبیت سلول‌های جهش‌یافته می‌شوند. تعداد 10^6 نمونه‌گیری برای گراف با اندازه‌ی $N = 5$ انجام شد است. برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته کاملاً باهم ناهمبسته است و مقدار انحراف معیار استاندارد برای آنها $\sigma = 0.8$ است. (فرآیند تولد-مرگ)

۳.۲.۳ شکست تقارن: رفتار غیر خطی سلول‌های جهش‌یافته‌ی خنثی

در این بخش می‌خواهیم با ارائه‌ی خلاصه‌ای از نتایج مربوط به احتمال تثبیت گونه‌های جهش‌یافته که دارای نرخ تولد/مرگ متغیر با جایگاه سلول‌ها هستند (جدول ۳.۳)، رفتار آن را بر حسب کمیت $Q^{(n)}$

توجیح کنیم. بدین منظور دینامیک آماری سلول‌های جهش‌یافته را مورد مطالعه قرار داده‌ایم. میانگین افزایش تعداد سلول‌های جهش‌یافته بعد از n فرآیند بروزرسانی $Q^{(n)}$ توسط معادله‌ی (۱.۲.۳)

نرخ مرگ متغیر با زمان	نرخ تولد متغیر با زمان	
غیر مفید	مفید	فرآیند تولد-مرگ
غیر مفید	مفید	فرآیند مرگ-تولد

جدول ۳.۳: خلاصه‌ای از نتایج احتمال تثبیت برای گونه‌ها با برآزش متغیر با جایگاه. اصطلاحات به کار برده شده شبیه همان اصطلاحاتی است که در جدول ۱.۳ آورده شده است.

تعریف شده است. همان‌طور که قبلاً هم نشان داده شد، در حالتی که نرخ تولد/مرگ گونه‌ها به طور تصادفی (با گذشت زمان یا با جایگاه سلول) تغییر می‌کند، کمیت $Q^{(1)}$ نشان‌دهنده‌ی رفتار تکاملی سامانه است. به ویژه اگر سلول‌های جهش‌یافته در اقلیت دارای مزیت انتخابی باشند، در این صورت برای $m < N/2$ ، $Q^{(1)} > 0$ است. در این قسمت محاسبات کمیت $Q^{(1)}$

به صورت زیر برای نرخ تولد/مرگ متغیر با مکان تکرار می‌شود: (a) : فرآیند تولد-مرگ، گراف دایره. در این مورد کمیت $Q^{(1)}$ ، مساوی با صفر است؛ بنابراین میانگین افزایش جمعیت سلول‌های جهش‌یافته را بعد از دوبار فرآیند بروزرسانی بررسی می‌کنیم. در این صورت اگر $m < N/2$ باشد $Q^{(2)} > 0$ خواهد بود و اگر $m > N/2$ باشد در این صورت $Q^{(2)} < 0$ خواهد بود که این امر نشان‌دهنده‌ی مزیت انتخابی سلول‌های جهش‌یافته در اقلیت است.

(b) : فرآیند مرگ-تولد، گراف کامل. در این حالت اگر تنها نرخ تولد گونه‌ها کمیتی متغیر با جایگاه سلول باشد و نرخ مرگ کمیتی ثابت برای تمام سلول‌ها باشد در این صورت $Q^{(1)} = 0$ و $Q^{(2)} = 0$ خواهد بود. بنابراین ما مجبور هستیم که میانگین افزایش تعداد سلول‌های جهش‌یافته را بعد از سه گام زمانی، بررسی کنیم. در این حالت برای $N = 3$ ، به ازای هر مقداری از m کمیت $Q^{(3)} = 0$ ، به ازای $m < N/2$ کمیت $Q^{(3)} > 0$ و به ازای $m > N/2$ کمیت $Q^{(3)} < 0$ خواهد بود. این امر همچنان نشان‌دهنده‌ی مزیت انتخابی سلول‌های جهش‌یافته در اقلیت، برای مورد $N > 3$ است. اگر تنها نرخ مرگ گونه‌ها را کمیتی تصادفی در نظر بگیریم در این حالت برای $N \geq 3$ و $m < N/2$ ، $Q^{(2)}$ یک تابع افزایشی خواهد بود.

(c) : فرآیند مرگ-تولد بر روی گراف کامل، اگر تنها نرخ تولد یکی از گونه‌ها متغیر فرض شود (گونه‌ی جهش‌یافته یا مقیم). در این حالت تنها کافی است که یک گام زمانی را در نظر بگیریم. اگر برآزش گونه‌های جهش‌یافته به طور تصادفی انتخاب شوند در این صورت به ازای تمام مقادیر m ، $Q^{(1)} < 0$ خواهد بود که این امر نشان می‌دهد که در محیطی که سلول‌های مقیم در اکثریت، دارای مقدار برآزش

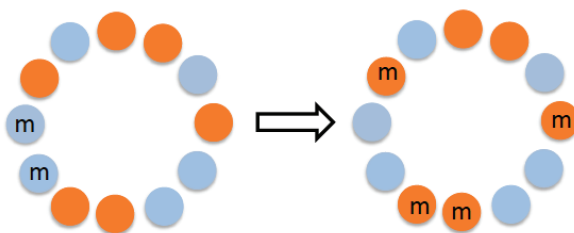
معینی هستند، سلول‌های جهش‌یافته با برازش متغیر، برای گزینش، مورد مناسبی نیستند. حال اگر برعکس برازش سلول‌های جهش‌یافته را کمیتی معین و ثابت و برازش سلول‌های مقیم را کمیتی متغیر در نظر بگیریم در این حالت به نتیجه‌ی متضادی می‌رسیم. بدین معنی که به ازای تمام مقادیر m ، $Q^{(1)} > 0$ است و سلول‌های جهش‌یافته‌ی در اقلیت، دارای مزیت انتخابی هستند.

به منظور ارائه‌ی دلیل برای روند مشاهده شده در رفتار احتمال تثبیت یادآوری می‌کنیم که در حالتی که نرخ تولد/مرگ گونه‌ها کمیت‌های متغیر با زمان هستند در این حالت مقادیر نرخ تولد/مرگ با هم در هم‌بستگی مکانی هستند. بدین معنی که اگرچه نرخ تولد/مرگ برای گونه‌های مختلف متفاوت است اما سلول‌ها با گونه‌ی یکسان دارای نرخ تولد/مرگ مساوی با همدیگر هستند (شکل (a) (۱۲.۳) را ببینید). رقابت بین گونه‌های مقیم و جهش‌یافته رخ می‌دهد و منجر به موفقیت یکی از آنها می‌شود (معادلات (۱۱.۳-۱۲.۳) و معادله‌ی (۱۳.۳) نشان‌دهنده‌ی چنین فرآیندی هستند). در حالتی که گونه‌ها دارای نرخ تولد/مرگ متغیر با جایگاه سلول هستند، بین سلول‌های موجود در یک گونه که در موقعیت‌های فضایی متفاوت از هم قرار دارند هیچگونه وابستگی وجود ندارد شکل (b) (۱۲.۳). بنابراین اگر فرآیند روزرسانی را برای گونه‌ها بررسی کنیم، مفهوم اقلیت از بین می‌رود. تمام سلول‌ها دارای برازش متغیر تصادفی می‌باشند، طوریکه گویا تعداد گونه‌ها بیش از دو گونه است (مثلاً در شکل (b) (۱۲.۳) مثل این است که چهار تا گونه داریم، که این مقدار می‌تواند با تغییر نحوه‌ی توزیع تغییر کنید). حال اگر چنین فرآیند روزرسانی را در یک ردیف زمانی در نظر بگیریم متوجه همبستگی خاصی بین برازش سلول‌ها خواهیم بود. متفاوت از حالتی که نرخ تولد گونه‌ها کمیتی متغیر با زمان بود، مقدار برازش سلول‌ها در مکان‌های مختلف با گذر زمان برای یک نمونه‌گیری ثابت می‌ماند که این امر خود را با در نظر گرفتن بیش از یکبار فرآیند روزرسانی، نشان می‌دهد. همین واقعیت ما را علاقه‌مند به بررسی افزایش مقدار میانگین سلول‌های جهش‌یافته بعد از بیش از یکبار فرآیند روزرسانی می‌کند. با گذشت زمان سلول‌های مقیم و جهش‌یافته در فضا دوباره توزیع می‌شوند. این فرآیند یک روند جهت‌دار در جهت افزایش مقدار میانگین برازش گونه‌ها است. بدین منظور گراف دایره را برای سادگی در نظر بگیرید. مقادیر برازش سلول‌های مقیم و جهش‌یافته را به صورت کاملاً ناهمبسته در نظر بگیرید، بدین معنی که هر نودی در گراف دارای یک مقدار بزرگتر از یک (کوچکتر از یک) برای سلول‌های جهش‌یافته و یک مقدار کوچکتر از یک (بزرگتر از یک) برای سلول‌های مقیم است. ما ادعا می‌کنیم با چنین فرآیند روزرسانی، هر تغییری که در آرایش فضایی سلول‌ها رخ دهد با احتمال زیاد موجب افزایش برازش آنها می‌شود. در حالت کلی، سلول با برازش بالا احتمال زیادی برای تولیدمثل دارد و سلول با برازش کمتر احتمال کمی برای تولیدمثل دارد و بنابراین احتمال مرگ آن بیشتر است (چرا که تولیدمثل سلول را از مرگ نجات می‌دهد). مرگ یک سلول با

برازش کم اگر با سلول همانند خود جایگزین شود، منجر به هیچ تغییری در سامانه نمی‌شود؛ اما اگر با سلول دیگری گونه‌ی دیگری که از نوع خود نیست و دارای برازش بزرگتری است جایگزین شود، منجر به افزایش در مقدار کل برازش در مکان مزبور می‌شود. بنابراین با هر بار فرآیند روزرسانی، مقدار انتظاری برازش کل در هر رأس گراف افزایش می‌یابد. این در عمل بدان معنی است که سلول‌ها در فضا جوری دوباره توزیع می‌شوند که تمایل دارند نقاط مساعد (نقاط با برازش بالا) با برازش بالا را اشغال کنند. حال واضح است که با بیان این مطلب که معمولاً سلول‌ها تمایل دارند مقدار برازش بیشتری را بدست بیاورند، سلول‌های در اقلیت مزیت بیشتری نسبت به سلول‌های در اکثریت دارند. به‌علاوه چون تعداد نقاط مساعد و نامساعد به طور میانگین برای پیکربندی‌های مختلف، مقدار یکسانی است، بنابراین احتمال یافتن یک ترکیب‌بندی به طوریکه تعداد اقلیت دارای مزیت انتخابی باشند بیشتر از احتمال یافتن پیکربندی‌هایی است که در آنها تعداد اکثریت دارای میانگین برازش بالایی هستند. این پدیده در شکل ۱۶.۳ به صورت طرح وار نشان داده شده است. در این شکل نقاط نارنجی رنگ نقاط مساعد برای گونه‌های جهش‌یافته و نقاط آبی نقاط مساعد برای گونه‌های مقیم هستند. با شروع از یک شرایط اولیه با دو سلول جهش‌یافته شاهد یک مسیر ممکن برای رشد و توزیع دوباره‌ی سلول‌های جهش‌یافته و اشکال نقاط مساعد هستیم. این امر برای سلول‌های مقیم که در اکثریت هستند امکان‌پذیر نیست، چرا که در هر پیکربندی از برازش بعضی از آنها مجبور به اشغال نقاط نامساعد هستند (چرا که تعداد آنها بیشتر از تعداد نقاط مساعد است). بحث‌های مشابهی را می‌توان با کمی تغییر در مورد سیستم‌هایی با برازش کاملاً ناهمبسته در مورد گراف کامل نیز به کار برد. شکل ۱۷.۳ نشان‌دهنده‌ی میانگین نرخ تولیدمثل جمعیت جهش‌یافته و مقیم است که حول تمام نمونه‌ها در هر گام زمانی میانگین‌گیری شده است. در پانل (a) با یک سلول جهش‌یافته در میان سلول‌های مقیم در اکثریت شروع به شبیه‌سازی کرده‌ایم و در پانل (d) با تعداد بیشتری سلول جهش‌یافته (اکثریت) آغاز به کار کرده‌ایم. همان‌طور که مشاهده می‌کنیم میانگین نرخ رشد جمعیت در اقلیت خیلی سریعتر از حالتی است که تعداد آنها در اکثریت باشد.

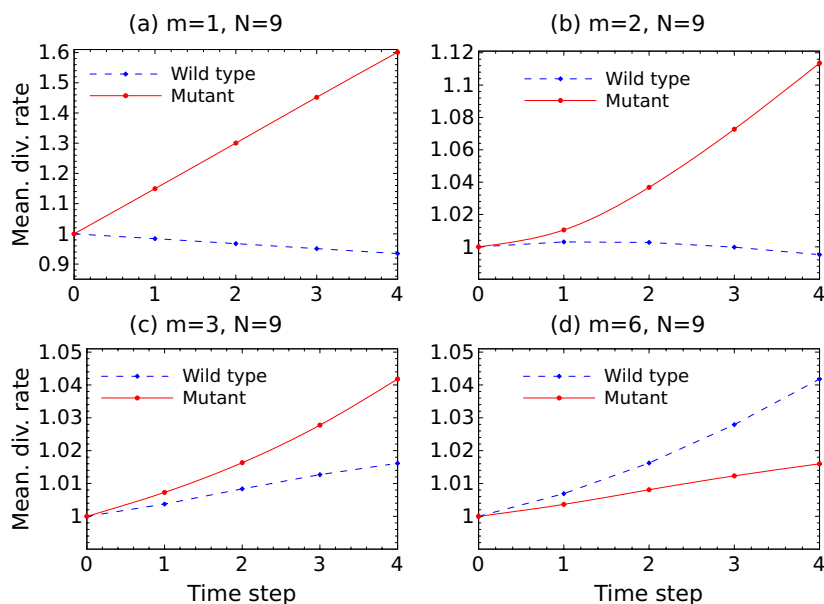
۴.۲.۳ زمان تثبیت برای سامانه با نرخ تولد/مرگ متغیر با جایگاه

نتایج برای میانگین زمان تثبیت برای مدلی که در آن نرخ تولد/مرگ گونه‌ها کمیت متغیر وابسته به جایگاه است در جدول (۴.۳) آورده است. همان‌طور که ملاحظه می‌کنید ارتباط بین احتمال و زمان تثبیت برای این حالت تا اندازه‌ای متفاوت از موردی است که در آن نرخ تولد گونه‌ها متغیر زمانی بود. احتمال تثبیت چه با فرض متغیر بودن فقط نرخ تولد و ثابت بودن نرخ مرگ و چه برعکس با ثابت بودن نرخ تولد و متغیر بودن نرخ مرگ، بر روی هر دو گراف دایره و کامل کمیتی افزایشی است؛ اما در مورد



شکل ۱۶.۳: نمودار طرح‌وار برای نشان دادن یک مسیر تکاملی ممکن برای سلول‌های جهش‌یافته در اقلیت که نقاط مساعد (نقاط با برازش بالا) را برای پیشروی انتخاب می‌کنند. در این نمودار نقاط نارنجی رنگ نقاطی هستند که برای سلول‌های جهش‌یافته مناسب هستند و نقاط آبی رنگ نقاط مناسب برای سلول‌های مقیم را نشان می‌دهند. مکان سلول‌های جهش‌یافته با حرف m نشان داده شده است و بقیه مکان‌های خالی بدون نشان، مکان‌های اشغال شده توسط سلول‌های مقیم را نشان می‌دهند. امکان توزیع دوباره برای سلول‌های مقیم وجود ندارد بطوریکه این سلول‌ها تنها نقاط مناسب را اشغال کنند (چرا که تعداد سلول‌های مقیم خیلی بیشتر از تعداد نقاط مساعد برای آنها است). در حالت کلی، این امر برای سلول‌های در اقلیت در مقایسه با سلول‌های در اکثریت راحت‌تر است که مکان‌های مساعدی را برای جایگذاری انتخاب کنند.

زمان تثبیت، رفتار آن بر روی گراف دایره‌طوری است که گویا با افزایش نوفه‌ی خارجی مقدار آن افزایش می‌یابد. ما قبلاً راجع به این مطلب صحبت کردیم و علت این امر را با توجه به وجود موانعی که فرآیند تثبیت را کند می‌کنند، توضیح دادیم. برای گراف کامل اگر تنها نرخ مرگ گونه‌ها کمیتی متغیر با زمان فرض شود در این صورت این امر موجب تأخیر در امر تثبیت خواهد شد اما اگر نرخ تولد را کمیتی متغیر با جایگاه در نظر بگیریم در این صورت زمان تثبیت با افزایش نوفه‌ی خارجی کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر این امر موجب افزایش سرعت فرآیند تثبیت خواهد شد. این حالت تنها موردی است که رفتار احتمال تثبیت و زمان تثبیت بر حسب انحراف معیار نرخ تولد/مرگ متفاوت از همدیگر هستند. در شکل (۱۸.۳) همان‌طور که مشاهده می‌شود، بین توزیع احتمالاتی تابع زمان تثبیت بر روی گراف کامل و دایره با اندازه‌ی یکسان تفاوت فاحشی وجود دارد. شکل (۱۹.۳) نشان می‌دهد که پیکربندی‌های متفاوت برازش، متناظر با مقادیر زمان تثبیت متفاوت هستند. برای هر دو گراف کامل (پانل (a)) و دایره (پانل (b)) تنها پیکربندی‌ها با پنج نقطه‌ی مساعد برای سلول‌های جهش‌یافته (نقاط با برازش بالا) یا بیشتر، سهم بیشتری را در فرآیند تثبیت بازی می‌کنند. این نتیجه بدیهی است، چرا که پیکربندی‌هایی که دارای نقاط نامساعد زیادی برای سلول‌های جهش‌یافته هستند موجب انقراض آنها شده و در فرآیند تثبیت شرکت نمی‌کنند. برای پیکربندی‌هایی با ۵ نقطه‌ی مساعد یا بیشتر، هر چه قدر تعداد نقاط مساعدی که

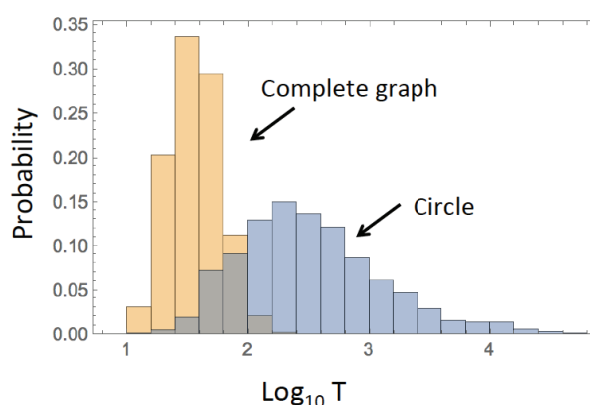


شکل ۱۷.۳: میانگین برآزش گونه‌های جهش‌یافته و مقیم با برآزش وابسته به جایگاه در چندین گام زمانی با شروع از (a) یک سلول جهش یافته $m = 1$ (b) دو سلول جهش‌یافته $(m = 2)$ (c) سه سلول جهش‌یافته (d) شش سلول جهش‌یافته. تعداد کل سلول‌ها برابر $N = 9$ است. شبیه‌سازی برای نرخ تولد با مقدار تصادفی تحت فرآیند روزرسانی تولد-مرگ بر روی گراف دایره رخ داده است؛ به طوریکه تعداد 10^4 نمونه‌گیری در نظر گرفته شده است.

به سلول‌های جهش‌یافته اختصاص داده می‌شود بیشتر باشد، زمان تثبیت به همان اندازه کوتاه‌تر خواهد بود. این واقعیت بسیار عجیبی نیست چرا که پیکربندی‌های مساعد برای سلول‌های جهش‌یافته تمایل به تثبیت بسیار سریع دارند. در اینجا یک تفاوت عمده بین فرآیند تثبیت بر روی گراف دایره و کامل وجود دارد. برای گراف دایره کاهش زمان تثبیت، وقتی تعداد نقاط مساعد برای سلول‌های جهش‌یافته از پنج به نه افزایش می‌یابد سریع‌تر رخ می‌دهد (محور عمودی زمان به صورت لگاریتمی تغییر می‌کند)؛ بنابراین پیکربندی با ۵ نقطه‌ی مکانی مساعد برای سلول‌های جهش‌یافته دارای بیشترین سهم در طولانی‌کردن زمان تثبیت دارد. به این دلیل، در شکل (۲۰.۳) به طور خاص بر روی پیکربندی‌هایی تمرکز کرده‌ایم که دقیقاً ۵ نقطه‌ی مساعد برای سلول‌های جهش‌یافته دارند. در پانل (a) پیکربندی‌هایی را که دارای سریع‌ترین و کندترین زمان تثبیت هستند، از هم جدا کرده‌ایم و به طور دقیق پیکربندی‌های برآزشی هر گروه را مورد مطالعه قرار داده‌ایم. مشاهده می‌کنیم که برای گروه با فرآیند تثبیت با سرعت کم، نرخ تولد گونه‌ی جهش‌یافته در مکان اولیه‌ی شروع (سلول جهش‌یافته در آغاز در مکان شروع یک قرار دارد) و همسایگی نزدیک آن (از هر دو سمت) برابر $1 + \sigma$ است بنابراین این نقاط، نقاط مساعد برای رشد

	نرخ مرگ متغیر با زمان	نرخ تولید متغیر با زمان
افزایش	کاهش برای گراف کامل و افزایش برای گراف دایره	فرآیند تولد-مرگ
افزایش	کاهش برای گراف کامل و افزایش برای گراف دایره	فرآیند مرگ-تولد

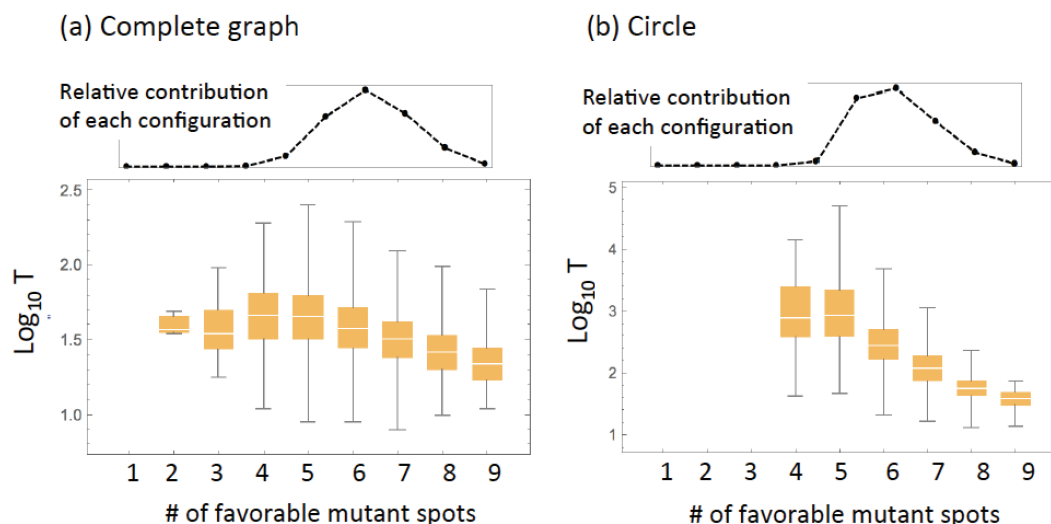
جدول ۴.۳: خلاصه‌ی نتایج برای میانگین زمان تثبیت برای گونه‌هایی با نرخ تولد/مرگ متغیر با جایگاه. اصطلاحات به کار برده شده هماهنگ با اصطلاحات جدول ۱.۳ است.



شکل ۱۸.۳: نتایج مربوط به توزیع احتمالاتی برای زمان تثبیت گونه‌ها با برازش وابسته به جایگاه برای گراف‌های کامل و دایره با اندازه جمعیت $N = 9$. برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته با همدیگر کاملاً ناهمبسته هستند. مقدار نوفه‌ی خارجی برابر $\sigma = 0.9$ انتخاب شده است. برای هر پیکربندی برازش (که تعداد آنها در مجموع برابر 2^N است) تعداد ۱۰۰۰۰ نمونه‌گیری انجام شده است.

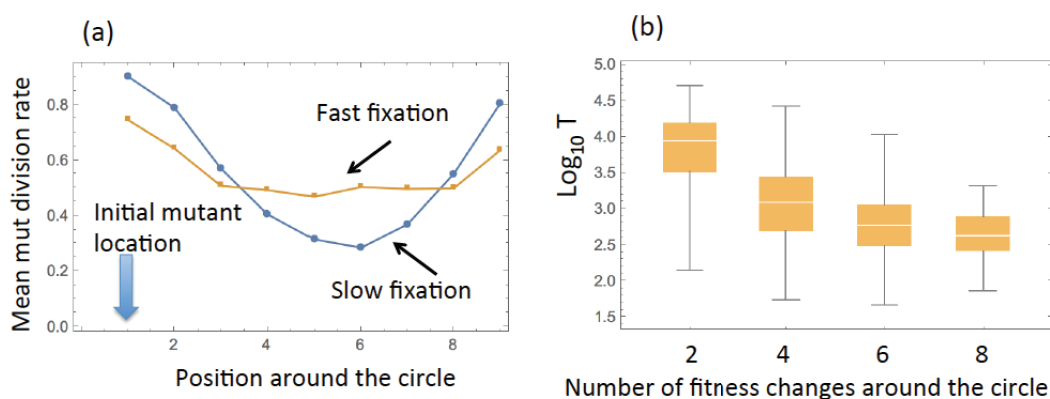
سلول جهش‌یافته هستند. در حالی که سایر نقاط (بجز نقاط اول و همسایگی آن) دارای برازش نامساعد $1 - \sigma$ برای سلول‌های جهش‌یافته هستند؛ این نقاط متناظر با مناطق مرده هستند که در بالا راجع به آنها صحبت کردیم. سلول‌های جهش‌یافته حول مناطق مساعد (حول نقطه‌ی اول) بسیار سریع رشد می‌کنند اما به محض رسیدن به مناطق مرده یا نامساعد، فرآیند تثبیت کند می‌شود (توجه کنید که نرخ تولد میانگین در مکان یک‌ام برای سلول جهش‌یافته بسیار بالا است، اما در مکان‌های دیگر نرخ تولد بسیار پایین است و بنابراین احتمال انقراض بسیار سریع برای سلول‌های جهش‌یافته وجود دارد).

حال اگر گروه پیکربندی‌هایی را در نظر بگیریم که در آن فرآیند تثبیت سریع روی می‌دهد، می‌بینیم که در حالی که نرخ تولد در مکان اولیه‌ی سلول جهش‌یافته هنوز تقریباً بالاست (بنابه دلیل مشابه)، نقاطی که دورتر از نقطه‌ی اولیه قرار دارند به اندازه‌ی یکسان مساعد یا نامساعد هستند که منجر به نرخ تولد



شکل ۱۹.۳: زمان تثبیت برای پیکربندی‌های متفاوت برازش. تمام پیکربندی‌ها توسط تعداد نقاط با برازش بزرگتر از یک برای سلول‌های جهش‌یافته (یعنی نقاطی که برازش سلول جهش‌یافته در آن نقطه برابر $1 + \sigma$ است (نمودار افقی)). مشخص می‌شوند. (a) گراف کامل (b) گراف دایره. گراف‌های موجود در بالای نمودارها مشارکت نسبی پیکربندی‌های برازش را در فرآیند تثبیت گونه‌های جهش‌یافته نشان می‌دهند. پارامترهای به کار برده شده همانند شکل (۱۸.۳) هستند.

میانگین $1/2$ می‌شوند. این پیکربندی‌ها متناظر با نرخ‌های تولیدمثل برای سلول‌های جهش‌یافته هستند که غالباً از حالت مساعد به نامساعد و برعکس تغییر می‌کنند؛ به طوریکه هیچ منطقه‌ی مرده‌ی بزرگی (منطقه‌ای با تعداد نقاط نامساعد زیاد) در آنجا وجود ندارد. این دقیقاً همان چیزی است که ما در شکل (b) (۲۰.۳) می‌بینیم. برای هر پیکربندی که دارای ۵ نقطه‌ی مساعد می‌باشد، ما تعداد دفعاتی را که در آن برازش گونه‌ها از $1 + \sigma$ به $1 - \sigma$ و برعکس تغییر می‌کند را محاسبه کرده‌ایم و سپس تمام اجراها را بر حسب آن گروه‌بندی کرده‌ایم. مشاهده می‌کنیم که برای اجراهایی که تنها دو بار در آنها مقدار برازش بین این مقادیر تغییر می‌کند (اجراهایی که دارای منطقه‌ی مرگ بیشتری هستند)، زمان تثبیت دارای بیشترین مقدار است و این مقدار به محض افزایش تعداد دفعات تغییر، سریعاً کاهش می‌یابد.



شکل ۲۰.۳: دینامیک یک دایره: زمان تثبیت سلول‌های جهش‌یافته با پیکربندی‌های برازشی با پنج مکان مساعد برای آنها. (a): با طبقه‌بندی مقادیر زمان تثبیت گونه‌های جهش‌یافته در دو گروه آهسته و تند، نسبت نرخ رشد میانگین را برای این گونه‌ها بر حسب مکان‌های آنها بر روی گراف دایره رسم کرده‌ایم. (b): نمودار زمان تثبیت بر حسب تعداد دفعات تغییر نرخ تولید مثل گونه‌های جهش‌یافته. کمیت‌ها مشابه کمیت‌های استفاده شده در شکل ۱۸.۳ است.

فصل ۴

مروری بر نتایج و بیان پیشنهادها

در این فصل می‌خواهیم به صورت خلاصه به جمع‌بندی کارهای انجام یافته و نتایج به‌دست آمده و بحث در مورد کارهای آینده بپردازیم.

۱.۴ کارهای انجام یافته

یکی از موضوعاتی که مورد توجه نظریه پردازان دینامیک تکاملی برای تقریباً ۱۰۰ سال بوده است تولید و گسترش گونه‌های جهش‌یافته است. کمیت‌های مهمی که در تکامل این گونه‌ها، نقش اساسی دارند احتمال و زمان تثبیت آن‌ها تحت فرضیات متفاوت است. در بیشتر مطالعات قبلی ویژگی‌های تکاملی سلول‌های جهش‌یافته تحت این فرضیه مطرح می‌شد که نرخ تولد/مرگ گونه‌ها مقادیر ثابتی هستند اما اخیراً مشاهده شده است که نوسانات نرخ تولد و مرگ گونه‌ها می‌تواند تأثیر مهمی بر روی زمان و احتمال تثبیت آنها بگذارد. در این پایان‌نامه ما چندین مدل برای رشد جمعیت با اندازه‌ی ثابت (دو مدل تولد-مرگ و مرگ-تولد موران و مدل هاپلویدی رایت-فیشِر) را در نظر گرفتیم که در آنها نرخ تولد/مرگ سلول‌ها کمیتی ثابت نبوده و نه تنها بر حسب گونه‌ی آنها بلکه (۱) بسته به جایگاه گونه‌ها بر روی گراف می‌توانند مقادیر متفاوتی به خود بگیرند و با گذشت زمان تغییری نکنند (متغیر فضایی) و (۲) مستقل از جایگاه هر سلول با گذشت زمان تغییر کنند (متغیر زمانی). در هر دو مورد ما فرض کردیم که مقادیر نرخ زاد و ولد گونه‌ها با استفاده از یک توزیع احتمالاتی دو مقداره با مقادیر گسسته‌ی بزرگتر و کوچکتر از یک تعیین شوند. تغییر در نرخ تولد/مرگ گونه‌ها را می‌توان متأثر از تغییرات محیط اطراف سلول دانست که به صورت یک نوفه‌ی خارجی بر آنها اعمال می‌شود و موجب ایجاد تفاوت در خواص تکاملی سیستم می‌شود. مفهوم نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان و یا منغیر با جایگاه، به طور قابل اهمیتی بر روی

دینامیک رقابتی جمعیت تأثیر می‌گذارد و موجب یک سری مشاهدات قابل توجهی می‌شود. قبل از اینکه به خلاصه‌ی نتایج بپردازیم می‌خواهیم با ارائه‌ی یک مثال نشان دهیم که روند ما برای متغیر فرض کردن نرخ تولد/مرگ، ریشه در مسائل زیست‌شناختی دارد. یک کاربرد مهم از نظریه‌ی استفاده شده در این مطالعه، دینامیک سلول‌های سرطانی است که پیشتر نیز بدان اشاره کردیم. به خوبی شناخته شده است که سلول‌های سرطانی توسط یک محیط بسیار پیچیده و ناهمگن [۲۸] که شامل استروما^۱ نکروتیک^۲ و رگ‌های خونی^۳ هستند احاطه شده‌اند. توزیع مناطق اکسیژن و هیپوکسیک^۴ بسیار ناهمگن است [۲۹] و مواد مغذی به صورت پیچیده‌ای در بین سلول‌ها توزیع شده‌اند به طوری که در حالت کلی هیچ دو توموری شبیه هم و در موقعیت‌های یکسانی قرار ندارند. [۳۰] تومورها متناسب با مناطق آسیب‌زده در اطراف خود، با یکدیگر مقایسه می‌شوند [۳۱]. بدین معنی که آنها مقادیر زیادی از واسطه‌های التهابی^۵ (سیتوکین‌ها^۶، کموکین‌ها^۷ و عوامل رشد) تولید می‌کنند؛ سپس این مولکول‌ها سلول‌های نفوذی به نام تومور را جذب می‌کنند که شامل ماکروفاژها^۸، سلول‌های سرکوبگر میلوئال^۹، سلول‌های استرومای مزانشیمال^{۱۰} و مونوسیت‌های تکثیر *TIE2* هستند. این جمعیت سلول‌های غیر بدخیم به تشکیل یک محیط زیست غنی و ناهمگن تومور کمک می‌کنند. [۳۲] به منظور فهم دینامیک گزینشی جمعیت سلول‌های سرطانی در یک چنین محیطی ما نمی‌توانیم خود را محدود به مدل‌های کلاسیکی بکنیم به طوری که گونه‌های مقیم و جهش‌یافته دارای نرخ تولد/مرگ یکسان و ثابتی باشند. در این پایان‌نامه ما دیدگاه واقع‌گرایانه‌ای از دینامیک سرطان را ارائه می‌دهیم و مقادیر نرخ تولد/مرگ گونه‌ها را نه تنها توسط نوع گونه بلکه بسته به محیط اطراف آن تعیین می‌کنیم. بنابراین نرخ تولد/مرگ گونه‌ها کمیته متغیر

^۱ Stroma: the supportive tissue of an epithelial organ, tumour, gonad, etc., consisting of connective tissues and blood vessels

^۲ Necrotic: the death of most or all of the cells in an organ or tissue due to disease, injury, or failure of the blood supply.

^۳ Blood vessels

^۴ Hypoxic: deficiency in the amount of oxygen reaching the tissues.

^۵ inflammatory mediators

^۶ Cytokines: are cell signalling molecules that aid cell to cell communication in immune responses and stimulate the movement of cells towards sites of inflammation, infection and trauma.

^۷ Chemokines: are a family of small cytokines, or signaling proteins secreted by cells.

^۸ Macrophage: a large phagocytic cell found in stationary form in the tissues or as a mobile white blood cell, especially at sites of infection.

^۹ myeloid-derived suppressor cells: MDSC (myeloid-derived suppressor cells) are a heterogeneous group of immune cells from the myeloid lineage (a family of cells that originate from bone marrow stem cells).

^{۱۰} Mesenchymal stromal cells: are multipotent stromal cells that can differentiate into a variety of cell types.

خواهد بود.

در ابتدا خواص تکاملی سامانه‌ها را با این فرض که نرخ تولد/مرگ گونه‌ها کمیتی متغیر هستند و بسته به جایگاه سلول در ساختار گراف تعیین می‌شوند، بررسی کردیم. بدین منظور حالات متفاوتی را مورد مطالعه قرار دادیم که در آن فرضیه‌هایی که در مورد نرخ تولد/مرگ گونه‌های مقیم و جهش‌یافته در نظر گرفتیم متفاوت است:

- توزیع احتمالاتی برای برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته با هم یکسان است (بر روی چولگی و تقارن تمرکز کرده‌ایم).

- نحوه‌ی انتخاب مقدار برازش برای گونه‌های مختلف، متفاوت است، بطوریکه اگر یکی از گونه‌ها دارای برازش معین باشد گونه‌ی دیگر دارای برازش متغیر با مقدار میانگین یکسان (با گونه‌ی اول) خواهد بود.

- توزیع احتمالاتی برازش‌ها متفاوت است، بطوریکه یک گونه نسبت به دیگری دارای مزیت انتخابی است (دارای میانگین بزرگتری است).

تمام فرضیات بالا برای دو گراف کامل و دایره اعمال شده‌اند و نتایج مشاهده شده به طور کاملاً روشنی، متفاوت از یکدیگر هستند. همان‌طور که قبلاً مشاهده کردیم نوسانات محیط پیرامون سلول که موجب ایجاد نوفه‌ی خارجی بر روی نرخ تولد/مرگ گونه‌ها و در نتیجه موجب تغییر آنها می‌شود، تأثیر زیادی بر روی زمان تثبیت سلول‌های جهش‌یافته می‌گذارد. یک الگوی واضح زمانی مشاهده شد که ما رفتار سلول‌های جهش‌یافته را بر روی این دو گراف (کامل و دایره) بررسی کردیم. مشاهده کردیم که وجود نوفه‌ی خارجی بر روی نرخ تولد گونه‌ها، موجب تأخیر در زمان تثبیت گونه‌های جهش‌یافته بر روی گراف دایره می‌شود (حداقل برای مقادیر w ای که بیشتر از یک حد آستانه باشند) و موجب تسریع زمان تثبیت در گراف کامل می‌شود. دلیل این پدیده را بدین صورت توصیف کردیم که برای گراف دایره (تک بعدی) مناطق مرده (مناطق با برازش کمتر) به صورت تصادفی با بستن راه‌های ممکن منتهی به حالت تثبیت، موجب تأخیر در فرآیند تثبیت می‌شوند؛ اما برای گراف کامل متغیر فرض کردن برازش موجب ایجاد مناطق خوش‌شانس (مناطق با برازش بالا) می‌شود و فرآیند تثبیت را سرعت می‌بخشد. این الگوهای رفتاری برای تمام حالات گفته شده در بالا صادق است بجز برای گراف‌های دایروی بسیار کوچک با اندازه جمعیت ($N \leq 5$) که شاهد یک سری پیچیدگی‌های رفتاری در محاسبه‌ی زمان تثبیت گونه‌های جهش‌یافته می‌شویم. بجز این مورد، این روند در رفتار زمان تثبیت، در حالت کلی، برای هر نوع توزیع احتمالاتی متفاوت برای گونه‌های مقیم و جهش‌یافته صادق است.

سپس وقتی تأثیر هم‌بستگی را بررسی کردیم، مشاهده کردیم که هم برای گراف دایره و هم برای گراف کامل، زمان تثبیت برای وقتی که برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته با یکدیگر در هم‌بستگی کامل

است، بیشترین مقدار را به خود می‌گیرد و برای حالتی که برآزش گونه‌ها در ناهمبستگی کامل است، کوچکترین مقدار را دارد. در نهایت اگر توزیع احتمالاتی برای برآزش گونه‌ها دارای چولگی باشد، در این صورت مقادیر بزرگ منفی چولگی، تأثیر نوفه‌ی خارجی را که بر روی برآزش گونه‌ها اعمال می‌شود، در محاسبه‌ی میانگین زمان تثبیت بالا می‌برند. نتایج بدست آمده برای گراف با هر اندازه جمعیت کوچک و بزرگ صادق است. پیش‌بینی می‌کنیم که حتی برای گراف‌ها با اندازه جمعیت کوچک، کاربردهای زیست‌شناختی جالبی وجود دارد.

علاوه بر بررسی رفتار زمان تثبیت برای حالتی که نرخ تولد گونه‌ها کمیت‌های متغیر باشند، همچنین رفتار احتمال تثبیت برای گونه‌های جهش‌یافته را زمانی که نرخ تولد/مرگ گونه‌ها کمیت‌های متغیر وابسته به جایگاه سلول باشند را نیز مورد مطالعه قرار دادیم. فرض کردیم که نرخ تولد گونه‌ها و نیز نرخ مرگ آنها از یک تابع توزیع دوتایی متقارن پیروی می‌کنند که مستقل از همدیگر هستند. بدین معنی که نرخ تولد گونه‌ها در هر مکان دارای دو مقدار $1 + \sigma_r$ و $1 - \sigma_r$ و نرخ مرگ آنها نیز در هر مکان برابر $1 + \sigma_d$ و $1 - \sigma_d$ است. افزایش نوفه‌ی خارجی بر روی نرخ تولد-مرگ گونه‌ها موجب افزایش احتمال تثبیت گونه‌های جهش‌یافته می‌شود. این امر مستقل از نحوه‌ی بروز رسانی (تولد-مرگ و مرگ-تولد)، هم برای گراف دایره و هم برای گراف کامل برقرار است. رفتار زمان تثبیت برای گراف دایره همانند رفتار احتمال تثبیت برای این نوع گراف است. این در حالی است که برای گراف کامل رفتار احتمال تثبیت در راستای σ_r متفاوت است؛ بدین معنی که افزایش نوفه‌ی خارجی در راستای σ_r موجب کاهش زمان تثبیت می‌شود. بنابراین همان‌طور که مشاهده می‌شود هیچ رابطه‌ی مشخص و دقیقی بین احتمال و زمان تثبیت گونه‌ها وجود ندارد. این دو کمیت که موفقیت سلول‌های جهش‌یافته را در فراگیری جمعیت می‌سنجند، می‌توانند برای گراف‌ها با ساختارهای مختلف، به طور مثبت و یا منفی با یکدیگر همبسته باشند. برای گراف دایره افزایش نوفه‌ی خارجی موجب افزایش زمان تثبیت و کندتر شدن فرآیند می‌شود اما در عین حال احتمال فراگیری گونه‌ی جهش‌یافته را افزایش می‌دهد؛ برای گراف کامل افزایش نوفه‌ی خارجی روند تثبیت را کندتر و احتمال آن را افزایش می‌دهد. در ادامه همچنین اثر نوفه‌ی خارجی را بر روی نرخ مرگ گونه‌ها نیز در نظر گرفتیم و رفتار احتمال و زمان تثبیت را برحسب انحراف معیار تابع توزیع احتمالاتی نرخ مرگ بررسی کرده‌ایم. با افزایش مقدار σ_d احتمال و زمان تثبیت گونه‌های جهش‌یافته افزایش می‌یابند. حالت دوم را طوری در نظر گرفته‌ایم که در آن نرخ تولد/مرگ گونه‌ها کمیت‌های متغیر با زمان باشند. بدین صورت که برای گونه‌های مقیم و جهش‌یافته، نرخ تولد-مرگ آنها به صورت مستقل از جایگاه آنها در گراف، با گذشت زمان تغییر کنند. فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد موران را بر روی گراف‌های کامل و دایره در نظر گرفته‌ایم و دوباره با فرض اینکه برآزش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته از

یک توزیع احتمالاتی یکسان پیروی می‌کنند، نشان دادیم که بسته به اینکه ساختار جمعیت از چه نوع گرافی باشد، گونه‌های جهش‌یافته و یا مقیم می‌توانند دارای مزیت انتخابی باشند.

دینامیک تکاملی سامانه‌ها بر حسب اینکه نرخ تولد/مرگ گونه‌ها متغیر زمانی و یا مکانی باشد بسیار متفاوت از همدیگر خواهد بود. برای وقتی که نرخ تولد/مرگ گونه‌ها متغیر زمانی باشند بنابه فرمولبندی دقیق قوانین بروزرسانی، سلول‌های جهش‌یافته در اقلیت می‌توانند دارای مزیت انتخابی باشند، نباشند و یا در حالت خنثی قرار بگیرند. بر خلاف این واقعیت برای وقتی که برآزش گونه‌ها متغیر با جایگاه است، سلول‌های جهش‌یافته در اقلیت، همیشه دارای مزیت انتخابی هستند.

میانگین زمان تثبیت برای سلول‌های جهش‌یافته با افزایش نوفه‌ی خارجی بر روی نرخ تولد گونه‌ها (متغیر زمانی)، افزایش می‌یابد و با افزایش نوفه بر روی نرخ مرگ، کاهش می‌یابد. در مقابل، برای حالتی که نرخ تولد/مرگ گونه‌ها کمیت‌های متغیر با زمان هستند، زمان تثبیت با افزایش نوفه‌ی خارجی برای نرخ مرگ، افزایش می‌یابد. تفاوت اصلی بین دو حالتی که نرخ زاد و ولد گونه‌ها متغیر فضایی یا زمانی باشند به نوعی نحوه‌ی همبستگی متفاوتی است که در سیستم رخ می‌دهد. در فرآیندی که نرخ تولد/مرگ گونه‌ها متغیر زمانی هستند، سلول‌های جهش‌یافته به طور مکانی با یکدیگر همبسته هستند (بدین معنی که در هر گام زمانی نرخ تولد/مرگ گونه‌های مقیم با یکدیگر و نرخ تولد/مرگ گونه‌های جهش‌یافته با یکدیگر برابر هستند)؛ اما تحت فرآیندی که در آن نرخ تولد/مرگ گونه‌ها متغیر فضایی هستند، بدین معنی که مقدار برآزش گونه‌ها در هر مکان تغییر می‌کند، یک همبستگی زمانی بین سلول‌های جهش‌یافته و مقیم وجود دارد.

۲.۴ موضوعات پیش‌رو

در مدل‌های بررسی شده برای دینامیک جمعیت تنها رشد جمعیت را در نتیجه‌ی زاد و ولد بین گونه‌ها در نظر گرفتیم. اما جمعیت‌ها معمولاً به چندین زیر جمعیت با گونه‌های مختلف تقسیم می‌شوند که مهاجرت بین این زیر جمعیت‌ها می‌تواند موجب ایجاد تغییراتی در روند تکاملی سامانه و رشد جمعیت بشود. تأثیر مهاجرت بر روی گسترش چنین جمعیت‌هایی توجه محققان زیادی را در گرایش‌های مختلف به خود جلب کرده است. نحوه‌ی انجام مهاجرت بین زیر جمعیت‌ها می‌تواند به راه‌های مختلفی صورت بگیرد. اگر مهاجرت را تنها به صورت عمل جایگزینی سلول‌ها با یکدیگر در نظر بگیریم در این صورت می‌تواند موجب تغییر نحوه‌ی توزیع سلول‌ها بر روی گراف شود و بنابراین به نوبه‌ی خود موجب تأخیر یا تسریع در فرآیند تثبیت سلول‌های جهش‌یافته شود. این تأثیر بر روی گراف دایره که تحت عمل بروزرسانی مرگ-تولد قرار می‌گیرد بیشتر خود را نشان می‌دهد. در ادامه می‌توان عمل مهاجرت را در

کنار مدل‌های بروزرسانی موران و رایت-فیشر در نظر گرفت و خواص تکاملی سیستم با نرخ تولد/مرگ متغیر با جایگاه یا زمان، تحت تاثیر مهاجرت گونه‌ها بررسی کرد.

در مدل‌هایی که بررسی کردیم ما تنها دو گونه‌ی مختلف را (گونه‌ی مقیم و جهش‌یافته) برای سادگی در نظر گرفته و دینامیک تکاملی آن را بررسی کردیم. اما در دنیای واقعی رقابت برای زنده ماندن در بین تعداد گونه‌های زیادی رخ می‌دهد که تحت تأثیر محیط اطراف خود دارای نرخ تولد/مرگ متغیری هستند. به عنوان یک مثال زیست‌شناختی برای گفته‌ی خود می‌توان به گسترش سلول‌های B پیش‌تر در مورد آنها مفصلاً بحث کردیم، اشاره کرد. با ارائه‌ی یک مدل ریاضی ساده می‌توان نحوه‌ی تغییر چگالی آنتی‌بادی‌ها با گذشت زمان را در طول فرآیند بلوغ وابستگی بررسی کرد. فرض می‌کنیم که گونه‌ها با نرخ تولد/مرگ متغیر با زمان برای بقا با یکدیگر به رقابت می‌پردازند. نرخ تولد/مرگ گونه‌ها را (مستقل از جایگاه آنها در گراف) برآمده از یک توزیع احتمالاتی مختلف در نظر می‌گیریم که می‌توانند با گذشت نسل تغییر کنند. به طور عمده می‌توان بر روی مفاهیم احتمال حضور گونه‌های مختلف به عنوان تابع زمان ($r = 1, 2, \dots$) و میانگین تنوع گونه‌های مختلف (که نشان می‌دهد چگونه میانگین تنوع سلولی با زمان تغییر می‌کند) که مفاهیم قابل توجه در تکامل یک گونه هستند، تمرکز کرد.

پیوست آ

خواص تکاملی گراف‌های چهار نودی

در این پیوست ما به مطالعه‌ی خواص تکاملی گونه‌های جهش‌یافته، زمانی که برازش آنها کمیت‌های متغیر وابسته به جایگاه سلول‌ها هستند می‌پردازیم. ساختار جمعیت را منحصرأ به صورت گراف‌های دایره و کامل با اندازه جمعیت چهار در نظر می‌گیریم.

۱.آ گراف دایره

گراف دایره‌ی چهار نودی دارای ۱۴ حالت گذار برای فرآیند مارکوفی است. بنابراین تعداد چهار تا احتمال تثبیت $\rho_{n_1 n_2 n_3 n_4}$ و زمان تثبیت $\tau_{n_1 n_2 n_3 n_4}$ برای یک، دو و سه سلول جهش‌یافت خواهیم داشت. معادلات

بازگشتی چپمن کولموگوروف برای احتمالات تثبیت به صورت زیر است:

$$\begin{aligned}
 {}^4\rho_{1000} &= \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c}\rho_{1100} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c}\rho_{1001} + \left(\frac{\tilde{a}+3c}{\tilde{a}+c}\right)\rho_{1000}, \\
 {}^4\rho_{0100} &= \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d}\rho_{1100} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d}\rho_{0110} + \left(\frac{\tilde{b}+3d}{\tilde{b}+d}\right)\rho_{0100}, \\
 {}^4\rho_{0010} &= \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a}\rho_{0110} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a}\rho_{0011} + \left(\frac{\tilde{c}+3a}{\tilde{c}+a}\right)\rho_{0010}, \\
 {}^4\rho_{0001} &= \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b}\rho_{0101} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b}\rho_{0011} + \left(\frac{\tilde{d}+3b}{\tilde{d}+b}\right)\rho_{0001}, \\
 {}^2\rho_{1100} &= \frac{c}{\tilde{a}+c}\rho_{1000} + \frac{d}{\tilde{b}+d}\rho_{0100} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d}\rho_{1110} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c}\rho_{1101}, \\
 {}^2\rho_{1001} &= \frac{c}{\tilde{a}+c}\rho_{1000} + \frac{b}{\tilde{d}+b}\rho_{0001} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c}\rho_{1101} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b}\rho_{1011}, \\
 {}^2\rho_{0011} &= \frac{a}{\tilde{c}+a}\rho_{0010} + \frac{b}{\tilde{d}+b}\rho_{0001} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b}\rho_{1011} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a}\rho_{0111}, \\
 {}^2\rho_{0110} &= \frac{d}{\tilde{b}+d}\rho_{0100} + \frac{a}{\tilde{c}+a}\rho_{0010} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d}\rho_{1110} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a}\rho_{0111}, \\
 {}^4\rho_{1110} &= \frac{d}{\tilde{b}+d}\rho_{1100} + \frac{d}{\tilde{b}+d}\rho_{0110} + \left(\frac{d+3\tilde{b}}{d+\tilde{b}}\right)\rho_{1110} + 1, \\
 {}^4\rho_{1101} &= \frac{c}{\tilde{a}+c}\rho_{1100} + \frac{c}{\tilde{a}+c}\rho_{1001} + \left(\frac{c+3\tilde{a}}{c+\tilde{a}}\right)\rho_{1101} + 1, \\
 {}^4\rho_{1011} &= \frac{b}{\tilde{d}+b}\rho_{1001} + \frac{b}{\tilde{d}+b}\rho_{0011} + \left(\frac{b+3\tilde{d}}{b+\tilde{d}}\right)\rho_{1011} + 1, \\
 {}^4\rho_{0111} &= \frac{a}{\tilde{c}+a}\rho_{0110} + \frac{a}{\tilde{c}+a}\rho_{0011} + \left(\frac{a+3\tilde{c}}{a+\tilde{c}}\right)\rho_{0111} + 1. \tag{1.آ}
 \end{aligned}$$

معادلات بازگشتی برای احتمال تثبیت معادلات مستقلی هستند، اما معادلات بازگشتی برای یافتن زمان تثبیت، معادلات مستقلی نبوده و نیازمند دانستن مقدار احتمال تثبیت بدست آمده هستند. بدین صورت

که:

$$\begin{aligned}
\forall \rho_{1000} &= -\frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c}\tau_{1100} - \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c}\tau_{1001} + \left(\frac{\forall \tilde{a}+c}{\tilde{a}+c}\right)\tau_{1000}, \\
\forall \rho_{0100} &= -\frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d}\tau_{1100} - \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d}\tau_{0110} + \left(\frac{\forall \tilde{b}+d}{\tilde{b}+d}\right)\tau_{0100}, \\
\forall \rho_{0010} &= -\frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a}\tau_{0110} - \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a}\tau_{0011} + \left(\frac{\forall \tilde{c}+a}{\tilde{c}+a}\right)\tau_{0010}, \\
\forall \rho_{0001} &= -\frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b}\tau_{1001} - \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b}\tau_{0011} + \left(\frac{\forall \tilde{d}+b}{\tilde{d}+b}\right)\tau_{0001}, \\
\forall \rho_{1100} &= -\frac{c}{\tilde{a}+c}\tau_{1000} - \frac{d}{\tilde{b}+d}\tau_{0100} - \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d}\tau_{1110} - \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c}\tau_{1101} + \forall \tau_{1100}, \\
\forall \rho_{1001} &= -\frac{c}{\tilde{a}+c}\tau_{1000} - \frac{b}{\tilde{d}+b}\tau_{0001} - \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c}\tau_{1101} - \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b}\tau_{1011} + \forall \tau_{1001}, \\
\forall \rho_{0011} &= -\frac{a}{\tilde{c}+a}\tau_{0010} - \frac{b}{\tilde{d}+b}\tau_{0001} - \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b}\tau_{0111} - \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a}\tau_{0111} + \forall \tau_{0011}, \\
\forall \rho_{0110} &= -\frac{d}{\tilde{b}+d}\tau_{0100} - \frac{a}{\tilde{c}+a}\tau_{0010} - \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d}\tau_{1110} - \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a}\tau_{0111} + \forall \tau_{0110}, \\
\forall \rho_{1110} &= -\frac{d}{\tilde{b}+d}\rho_{1100} - \frac{d}{\tilde{b}+d}\tau_{0110} + \left(\frac{\forall d+\tilde{b}}{\tilde{b}+d}\right)\tau_{1110}, \\
\forall \rho_{1101} &= -\frac{c}{\tilde{a}+c}\tau_{1100} - \frac{c}{\tilde{a}+c}\tau_{1001} + \left(\frac{\forall c+\tilde{a}}{\tilde{a}+c}\right)\tau_{1101}, \\
\forall \rho_{1011} &= -\frac{b}{\tilde{d}+b}\tau_{1001} - \frac{b}{\tilde{d}+b}\tau_{0011} + \left(\frac{\forall b+\tilde{d}}{\tilde{b}+d}\right)\tau_{1011}, \\
\forall \rho_{0111} &= -\frac{a}{\tilde{c}+a}\tau_{0110} - \frac{a}{\tilde{c}+a}\tau_{0011} + \left(\frac{\forall a+\tilde{c}}{\tilde{c}+a}\right)\tau_{0111}.
\end{aligned} \tag{۲.آ}$$

میانگین زمان لازم برای فراگیر شدن یک سلول جهش یافته بر کل جمعیت ، میانگین زمان های تثبیت با شروع از یک سلول جهش یافته است، برای مثال کمیت τ_{1000}/ρ_{1000} که زمان شرطی لازم برای تثبیت سلول جهش یافته ی تنها می باشد، حول هر چهار حالت ممکنه که تنها شامل یک سلول جهش یافته می باشند، میانگین گرفته می شود.

۲.آ گراف کامل

معادلات بازگشتی چپمن کولموگروف برای محاسبه‌ی احتمال تثبیت بر روی گراف کامل دارای ۱۶ حالت

گذار مارکوفی است که به صورت زیر هستند:

$$\begin{aligned}
 \Psi_{\rho_{1000}} &= \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c+d}\rho_{1100} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c+b}\rho_{1001} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+d+b}\rho_{1010} \\
 &\quad + \left(\frac{c+d}{\tilde{a}+c+d} + \frac{c+b}{\tilde{a}+c+b} + \frac{b+d}{\tilde{a}+d+b}\right)\rho_{1000}, \\
 \Psi_{\rho_{0100}} &= \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d+c}\rho_{1100} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d+a}\rho_{0110} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+c+a}\rho_{0101} \\
 &\quad + \left(\frac{c+a}{\tilde{b}+c+a} + \frac{c+d}{\tilde{b}+c+d} + \frac{a+d}{\tilde{b}+d+a}\right)\rho_{0100}, \\
 \Psi_{\rho_{0010}} &= \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a+d}\rho_{0110} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a+b}\rho_{0011} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+d+b}\rho_{0010} \\
 &\quad + \left(\frac{a+d}{\tilde{c}+a+d} + \frac{a+b}{\tilde{c}+a+b} + \frac{b+d}{\tilde{c}+d+b}\right)\rho_{0010}, \\
 \Psi_{\rho_{0001}} &= \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b+c}\rho_{0101} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b+a}\rho_{0011} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+c+a}\rho_{0010} \\
 &\quad + \left(\frac{a+c}{\tilde{d}+a+c} + \frac{b+c}{\tilde{d}+b+c} + \frac{a+b}{\tilde{d}+b+a}\right)\rho_{0001}, \\
 \Psi_{\rho_{1100}} &= \frac{c+d}{\tilde{a}+c+d}\rho_{1000} + \frac{c+d}{\tilde{b}+d+c}\rho_{0100} + \frac{\tilde{a}+\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{a}+d}\rho_{1110} + \frac{\tilde{a}+\tilde{b}}{\tilde{a}+\tilde{b}+c}\rho_{1101} \\
 &\quad + \left(\frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c+d} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d+c} + \frac{d}{\tilde{b}+\tilde{a}+d} + \frac{c}{\tilde{a}+\tilde{b}+c}\right)\rho_{1100}, \\
 \Psi_{\rho_{1001}} &= \frac{c+b}{\tilde{d}+c+b}\rho_{0001} + \frac{c+b}{\tilde{a}+b+c}\rho_{1000} + \frac{\tilde{a}+\tilde{d}}{\tilde{a}+\tilde{d}+c}\rho_{1101} + \frac{\tilde{a}+\tilde{d}}{\tilde{a}+\tilde{d}+b}\rho_{0111} \\
 &\quad + \left(\frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c+b} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b+c} + \frac{b}{\tilde{d}+\tilde{a}+b} + \frac{c}{\tilde{a}+\tilde{d}+c}\right)\rho_{1001}, \\
 \Psi_{\rho_{0110}} &= \frac{a+d}{\tilde{b}+a+d}\rho_{0100} + \frac{a+d}{\tilde{c}+d+a}\rho_{0010} + \frac{\tilde{b}+\tilde{c}}{\tilde{b}+\tilde{c}+d}\rho_{1110} + \frac{\tilde{b}+\tilde{c}}{\tilde{b}+\tilde{c}+a}\rho_{0111} \\
 &\quad + \left(\frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+a+d} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+d+a} + \frac{d}{\tilde{b}+\tilde{c}+d} + \frac{a}{\tilde{c}+\tilde{b}+a}\right)\rho_{0110}, \\
 \Psi_{\rho_{0011}} &= \frac{a+b}{\tilde{c}+a+b}\rho_{0010} + \frac{a+b}{\tilde{d}+a+b}\rho_{0001} + \frac{\tilde{c}+\tilde{d}}{\tilde{c}+\tilde{d}+b}\rho_{0111} + \frac{\tilde{c}+\tilde{d}}{\tilde{c}+\tilde{d}+a}\rho_{0111} \\
 &\quad + \left(\frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a+b} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+a+b} + \frac{b}{\tilde{c}+\tilde{d}+b} + \frac{a}{\tilde{c}+\tilde{d}+a}\right)\rho_{0011}, \\
 \Psi_{\rho_{1010}} &= \frac{d+b}{\tilde{a}+b+d}\rho_{1000} + \frac{d+b}{\tilde{c}+b+d}\rho_{0010} + \frac{\tilde{a}+\tilde{c}}{\tilde{a}+\tilde{c}+d}\rho_{1110} + \frac{\tilde{a}+\tilde{c}}{\tilde{a}+\tilde{c}+b}\rho_{0111} \\
 &\quad + \left(\frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+b+d} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+b+d} + \frac{d}{\tilde{a}+\tilde{c}+d} + \frac{b}{\tilde{a}+\tilde{c}+b}\right)\rho_{1010},
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\forall \rho_{\circ\circ\circ\circ} &= \frac{a+c}{\tilde{b}+a+c} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{a+c}{\tilde{d}+a+c} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{\tilde{b}+\tilde{d}}{\tilde{b}+\tilde{d}+a} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{\tilde{b}+\tilde{d}}{\tilde{b}+\tilde{d}+c} \rho_{\circ\circ\circ\circ} \\
&\quad + \left(\frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+a+c} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+a+c} + \frac{a}{\tilde{b}+\tilde{d}+a} + \frac{c}{\tilde{b}+\tilde{d}+c} \right) \rho_{\circ\circ\circ\circ}, \\
\forall \rho_{\circ\circ\circ\circ} &= \frac{d}{\tilde{b}+\tilde{a}+d} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{d}{\tilde{b}+\tilde{c}+d} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{d}{\tilde{a}+\tilde{c}+d} \rho_{\circ\circ\circ\circ} \\
&\quad + \left(\frac{\tilde{a}+\tilde{c}}{\tilde{a}+\tilde{c}+d} + \frac{\tilde{a}+\tilde{b}}{\tilde{a}+\tilde{b}+d} + \frac{\tilde{b}+\tilde{c}}{\tilde{b}+\tilde{c}+d} \right) \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \mathbb{I}, \\
\forall \rho_{\circ\circ\circ\circ} &= \frac{c}{\tilde{b}+\tilde{a}+c} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{c}{\tilde{a}+\tilde{d}+c} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{c}{\tilde{b}+\tilde{d}+c} \rho_{\circ\circ\circ\circ} \\
&\quad + \left(\frac{\tilde{a}+\tilde{b}}{\tilde{a}+\tilde{b}+c} + \frac{\tilde{a}+\tilde{d}}{\tilde{a}+\tilde{d}+c} + \frac{\tilde{b}+\tilde{d}}{\tilde{b}+\tilde{d}+c} \right) \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \mathbb{I}, \\
\forall \rho_{\circ\circ\circ\circ} &= \frac{b}{\tilde{d}+\tilde{a}+b} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{b}{\tilde{d}+\tilde{c}+b} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{b}{\tilde{a}+\tilde{c}+b} \rho_{\circ\circ\circ\circ} \\
&\quad + \left(\frac{\tilde{a}+\tilde{d}}{\tilde{a}+\tilde{d}+b} + \frac{\tilde{c}+\tilde{d}}{\tilde{c}+\tilde{d}+b} + \frac{\tilde{c}+\tilde{a}}{\tilde{a}+\tilde{c}+b} \right) \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \mathbb{I}, \\
\forall \rho_{\circ\circ\circ\circ} &= \frac{a}{\tilde{b}+\tilde{c}+a} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{a}{\tilde{d}+\tilde{c}+a} \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \frac{a}{\tilde{b}+\tilde{d}+a} \rho_{\circ\circ\circ\circ} \\
&\quad + \left(\frac{\tilde{b}+\tilde{c}}{\tilde{b}+\tilde{c}+a} + \frac{\tilde{d}+\tilde{c}}{\tilde{d}+\tilde{c}+a} + \frac{\tilde{b}+\tilde{d}}{\tilde{b}+\tilde{d}+a} \right) \rho_{\circ\circ\circ\circ} + \mathbb{I}.
\end{aligned}$$

(۳.آ)

از طرفی معادلات بازگشتی زمان تثبیت نیز به صورت بدست می آیند:

$$\begin{aligned}
\forall \rho_{\circ\circ\circ\circ} &= -\frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c+d} \tau_{\circ\circ\circ\circ} - \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c+b} \tau_{\circ\circ\circ\circ} - \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+d+b} \tau_{\circ\circ\circ\circ} \\
&\quad + \left(\mathbb{I} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c+d} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+c+b} + \frac{\tilde{a}}{\tilde{a}+d+b} \right) \tau_{\circ\circ\circ\circ}, \\
\forall \rho_{\circ\circ\circ\circ} &= -\frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d+c} \tau_{\circ\circ\circ\circ} - \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d+a} \tau_{\circ\circ\circ\circ} - \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+c+a} \tau_{\circ\circ\circ\circ} \\
&\quad + \left(\mathbb{I} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d+c} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+d+a} + \frac{\tilde{b}}{\tilde{b}+c+a} \right) \tau_{\circ\circ\circ\circ}, \\
\forall \rho_{\circ\circ\circ\circ} &= -\frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a+d} \tau_{\circ\circ\circ\circ} - \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a+b} \tau_{\circ\circ\circ\circ} - \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+d+b} \tau_{\circ\circ\circ\circ} \\
&\quad + \left(\mathbb{I} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a+d} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+a+b} + \frac{\tilde{c}}{\tilde{c}+d+b} \right) \tau_{\circ\circ\circ\circ}, \\
\forall \rho_{\circ\circ\circ\circ} &= -\frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b+c} \tau_{\circ\circ\circ\circ} - \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b+a} \tau_{\circ\circ\circ\circ} - \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+c+a} \tau_{\circ\circ\circ\circ} \\
&\quad + \left(\mathbb{I} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b+c} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+b+a} + \frac{\tilde{d}}{\tilde{d}+c+a} \right) \tau_{\circ\circ\circ\circ},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\varphi_{\rho_{1100}} &= -\frac{c+d}{\tilde{a}+c+d}\tau_{1000} - \frac{c+d}{\tilde{b}+d+c}\tau_{0100} - \frac{\tilde{a}+\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{a}+d}\tau_{1110} - \frac{\tilde{a}+\tilde{b}}{\tilde{a}+\tilde{b}+c}\tau_{1101} \\
&\quad + \left(\frac{c+d}{\tilde{a}+c+d} + \frac{c+d}{\tilde{b}+d+c} + \frac{\tilde{a}+\tilde{b}}{\tilde{b}+\tilde{a}+d} + \frac{\tilde{a}+\tilde{b}}{\tilde{a}+\tilde{b}+c}\right)\tau_{1100}, \\
\varphi_{\rho_{1001}} &= -\frac{c+b}{\tilde{d}+c+b}\tau_{0001} - \frac{c+b}{\tilde{a}+b+c}\tau_{1000} - \frac{\tilde{a}+\tilde{d}}{\tilde{a}+\tilde{d}+c}\tau_{1101} - \frac{\tilde{a}+\tilde{d}}{\tilde{a}+\tilde{d}+b}\tau_{1011} \\
&\quad + \left(\frac{b+c}{\tilde{a}+c+b} + \frac{b+c}{\tilde{d}+b+c} + \frac{\tilde{a}+\tilde{d}}{\tilde{d}+\tilde{a}+b} + \frac{\tilde{a}+\tilde{d}}{\tilde{a}+\tilde{d}+c}\right)\tau_{1001}, \\
\varphi_{\rho_{0110}} &= -\frac{a+d}{\tilde{b}+a+d}\tau_{0100} - \frac{a+d}{\tilde{c}+d+a}\tau_{0010} - \frac{\tilde{b}+\tilde{c}}{\tilde{b}+\tilde{c}+d}\tau_{1110} - \frac{\tilde{b}+\tilde{c}}{\tilde{b}+\tilde{c}+a}\tau_{0111} \\
&\quad + \left(\frac{a+d}{\tilde{b}+a+d} + \frac{a+d}{\tilde{c}+d+a} + \frac{\tilde{b}+\tilde{c}}{\tilde{b}+\tilde{c}+d} + \frac{\tilde{b}+\tilde{c}}{\tilde{c}+\tilde{b}+a}\right)\tau_{0110}, \\
\varphi_{\rho_{0011}} &= -\frac{a+b}{\tilde{c}+a+b}\tau_{0001} - \frac{a+b}{\tilde{d}+a+b}\tau_{0010} - \frac{\tilde{c}+\tilde{d}}{\tilde{c}+\tilde{d}+b}\tau_{1011} - \frac{\tilde{c}+\tilde{d}}{\tilde{c}+\tilde{d}+a}\tau_{0111} \\
&\quad + \left(\frac{a+b}{\tilde{c}+a+b} + \frac{a+b}{\tilde{d}+a+b} + \frac{\tilde{c}+\tilde{d}}{\tilde{c}+\tilde{d}+b} + \frac{\tilde{c}+\tilde{d}}{\tilde{c}+\tilde{d}+a}\right)\tau_{0011}, \\
\varphi_{\rho_{1010}} &= -\frac{d+b}{\tilde{a}+b+d}\tau_{1000} - \frac{d+b}{\tilde{c}+b+d}\tau_{0010} - \frac{\tilde{a}+\tilde{c}}{\tilde{a}+\tilde{c}+d}\tau_{1110} - \frac{\tilde{a}+\tilde{c}}{\tilde{a}+\tilde{c}+b}\tau_{1011} \\
&\quad + \left(\frac{b+d}{\tilde{a}+b+d} + \frac{b+d}{\tilde{c}+b+d} + \frac{\tilde{a}+\tilde{c}}{\tilde{a}+\tilde{c}+d} + \frac{\tilde{a}+\tilde{c}}{\tilde{a}+\tilde{c}+b}\right)\tau_{1010}, \\
\varphi_{\rho_{0101}} &= -\frac{a+c}{\tilde{b}+a+c}\tau_{0100} - \frac{a+c}{\tilde{d}+a+c}\tau_{0001} - \frac{\tilde{b}+\tilde{d}}{\tilde{b}+\tilde{d}+a}\tau_{0111} - \frac{\tilde{b}+\tilde{d}}{\tilde{b}+\tilde{d}+c}\tau_{1101} \\
&\quad + \left(\frac{a+c}{\tilde{b}+a+c} + \frac{a+c}{\tilde{d}+a+c} + \frac{\tilde{b}+\tilde{d}}{\tilde{b}+\tilde{d}+a} + \frac{\tilde{b}+\tilde{d}}{\tilde{b}+\tilde{d}+c}\right)\tau_{0101}, \\
\varphi_{\rho_{1110}} &= -\frac{d}{\tilde{b}+\tilde{a}+d}\tau_{1100} - \frac{d}{\tilde{b}+\tilde{c}+d}\tau_{0110} - \frac{d}{\tilde{a}+\tilde{c}+d}\tau_{1010} \\
&\quad + \left(1 + \frac{d}{\tilde{a}+\tilde{c}+d} + \frac{d}{\tilde{a}+\tilde{b}+d} + \frac{d}{\tilde{b}+\tilde{c}+d}\right)\tau_{1110}, \\
\varphi_{\rho_{1101}} &= -\frac{c}{\tilde{b}+\tilde{a}+c}\tau_{1100} - \frac{c}{\tilde{a}+\tilde{d}+c}\tau_{1001} - \frac{c}{\tilde{b}+\tilde{d}+c}\tau_{0101} \\
&\quad + \left(1 + \frac{c}{\tilde{a}+\tilde{b}+c} + \frac{c}{\tilde{a}+\tilde{d}+c} + \frac{c}{\tilde{b}+\tilde{d}+c}\right)\tau_{1101}, \\
\varphi_{\rho_{1011}} &= -\frac{b}{\tilde{d}+\tilde{a}+b}\tau_{1001} - \frac{b}{\tilde{d}+\tilde{c}+b}\tau_{0011} - \frac{b}{\tilde{a}+\tilde{c}+b}\tau_{1010} \\
&\quad + \left(1 + \frac{b}{\tilde{a}+\tilde{d}+b} + \frac{b}{\tilde{c}+\tilde{d}+b} + \frac{b}{\tilde{a}+\tilde{c}+b}\right)\tau_{1011}, \\
\varphi_{\rho_{0111}} &= -\frac{a}{\tilde{b}+\tilde{c}+a}\tau_{0110} - \frac{a}{\tilde{d}+\tilde{c}+a}\tau_{0011} - \frac{a}{\tilde{b}+\tilde{d}+a}\tau_{0101} \\
&\quad + \left(1 + \frac{a}{\tilde{b}+\tilde{c}+a} + \frac{a}{\tilde{d}+\tilde{c}+a} + \frac{a}{\tilde{b}+\tilde{d}+a}\right)\tau_{0111}.
\end{aligned}$$

(۴.آ)

با توجه به پیچیدگی‌های این معادلات عملاً امکان حل آنها برای بدست آوردن زمان و احتمال تثبیت برای سلول جهش‌یافته وجود ندارد؛ بدین منظور به روش ماتریس کانونیک روی می آوریم.

۳.آ روش ماتریس کانونیکی

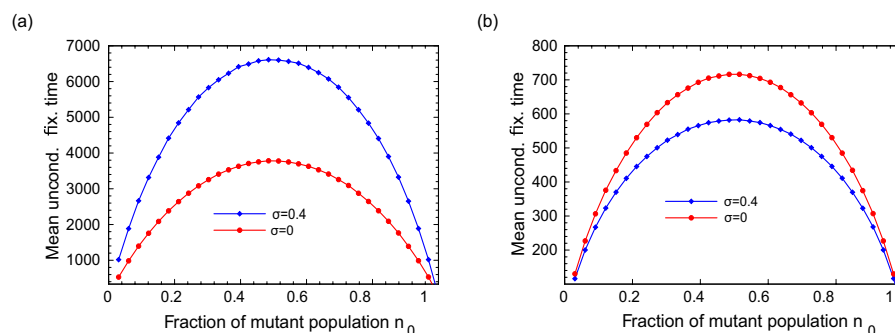
با پیروی از روش ماتریس که در فصل دوم مفصلاً شرح داده شد، می‌توان با استفاده از فرم کانونیکی ماتریس گذار خواص تکاملی یک سلول جهش‌یافته را به طور دقیق محاسبه کرد [۲۷، ۱۹، ۹]. برای گراف ۳-نودی با برازش متغیر در هر نود به طور کلی می‌توان ماتریس کانونیکی زیر را نوشت.

$$T = \begin{pmatrix} \text{states} & (100) & (010) & (001) & (101) & (110) & (011) & (000) & (111) \\ \begin{matrix} 100 \\ 010 \\ 001 \\ 101 \\ 110 \\ 011 \\ 000 \\ 111 \end{matrix} & \begin{matrix} \frac{b}{\tau(a+b)} + \frac{c}{\tau(a+c)} \\ 0 \\ 0 \\ \frac{b}{\tau(a+b)} \\ \frac{c}{\tau(a+c)} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} & \begin{matrix} 0 \\ \frac{c}{\tau(b+c)} + \frac{a}{\tau(b+a)} \\ 0 \\ 0 \\ \frac{c}{\tau(b+c)} \\ \frac{a}{\tau(b+a)} \\ 0 \\ 0 \end{matrix} & \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ \frac{a}{\tau(c+a)} + \frac{b}{\tau(c+b)} \\ \frac{a}{\tau(c+a)} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} & \begin{matrix} \frac{\bar{a}}{\tau(a+b)} \\ 0 \\ \frac{\bar{c}}{\tau(c+b)} \\ \frac{\bar{a}}{\tau(a+b)} + \frac{\bar{c}}{\tau(c+b)} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} & \begin{matrix} \frac{\bar{a}}{\tau(a+c)} \\ \frac{\bar{b}}{\tau(b+c)} \\ 0 \\ 0 \\ \frac{\bar{a}}{\tau(a+c)} + \frac{\bar{b}}{\tau(b+c)} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} & \begin{matrix} 0 \\ \frac{\bar{b}}{\tau(b+a)} \\ \frac{\bar{c}}{\tau(c+a)} \\ 0 \\ 0 \\ \frac{\bar{b}}{\tau(b+a)} + \frac{\bar{c}}{\tau(c+a)} \\ 0 \\ 0 \end{matrix} & \begin{matrix} \frac{1}{\tau} \\ \frac{1}{\tau} \\ \frac{1}{\tau} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{matrix} & \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\tau} \\ \frac{1}{\tau} \\ \frac{1}{\tau} \\ 0 \\ 1 \end{matrix} \end{pmatrix} \quad (5.A)$$

با استفاده از قضایای ۸.۱.۲ و ۹.۱.۲ نیز می‌توان احتمال و زمان تثبیت را محاسبه کرد. نتایج به دست آمده عیناً مشابه نتایج حاصل از معادلات چپمن کولموگوروف خواهد بود.

۴.آ زمان تثبیت غیر شرطی

در این بخش ما علاقه‌مند به بررسی رفتار تثبیت گونه‌های جهش‌یافته بر حسب تعداد اولیه‌ی آنها می‌باشیم. به‌جای شروع با یک سلول اولیه‌ی جهش‌یافته‌ی نوظهور در داخل جمعیتی از سلول‌های مقیم،



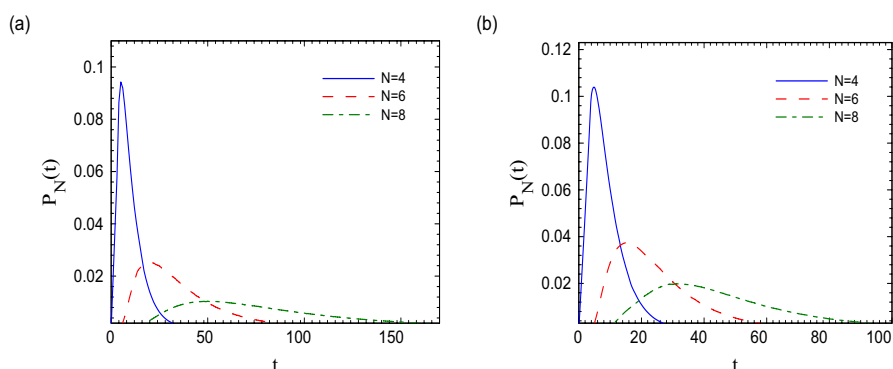
شکل ۴.آ: زمان جذب غیر شرطی برای جمعیت با اندازه‌ی $N = 33$ به عنوان تابعی از کسر اولیه‌ی سلول‌های جهش‌یافته. پانل (a) و (b) نتایج مربوط به گراف دایره و کامل را به ترتیب نشان می‌دهند. خطوط نشان‌دهنده‌ی نتایج تحلیلی با استفاده از روش ماتریسی است و هر نقطه بر روی این خطوط، حول 10^6 نمونه‌گیری مستقل از هم میانگین‌گیری شده است.

می‌توان فرآیند مارکوفی را با تعداد اولیه‌ی بیشتری از سلول‌های جهش‌یافته آغاز کرد. در این بخش، زمان میانگین تثبیت غیرشرطی لازم برای رسیدن به یکی از حالات جاذب فرآیند مارکوفی (حالتی که سلول‌های جهش‌یافته بر کل جمعیت غالب شده‌اند و حالتی که سلول‌های مقیم کل جمعیت را فرا گرفته‌اند) مورد مطالعه قرار گرفته است.

در شکل ۱.آ کسر اولیه‌ی تعداد سلول‌های جهش‌یافته را با n_0 نشان می‌دهیم. میانگین زمان تثبیت غیرشرطی یک تابع متقارن است که دارای مقدار ماکزیمم در $n_0 = \frac{1}{2}$ است (به طوریکه این نکته دورترین نقطه از هر دو حالت جاذب می‌باشد). با بررسی اثر متغیر بودن برازش گونه‌ها می‌توان دریافت که زمان تثبیت غیرشرطی با افزایش نوفه‌ی خارجی بر روی برازش گونه‌ها بر روی گراف دایره (شکل (a) ۱.آ) افزایش و بر روی گراف کامل (شکل (b) ۱.آ) کاهش می‌یابد که با نتایج داخل متن در توافق کامل است.

۵.آ تابع توزیع زمان

در شکل ۲.آ تابع توزیع زمان تثبیت برای یک سلول جهش‌یافت برای $N = 4$ و $N = 6$ ، به ترتیب در پانل‌های (a) و (b) نمایش داده شده است. مقدار انحراف معیار برای برازش متغیر گونه‌ها در فرآیند



شکل ۲.آ: تابع توزیع زمان تثبیت برای یک سلول جهش‌یافته با ترکیب‌بندی‌های برازش متفاوت. پانل (a) و (b) نتایج را برای گراف‌های دایره و کامل با اندازه‌های $N = 4, 6, 8$ را نشان می‌دهد.

موران برابر $7/10$ و مقدار میانگین آن برابر یک است. مناسب‌ترین تابع توزیع متناظر است با تابع توزیع با دو پارامتر r و p و به صورت زیر:

$$f(k; r, p) = P_N(t = k) = \binom{k+r-1}{k} \cdot (1-p)^r p^k, \quad k = 0, 1, 2, \dots$$

که در آن $r = \frac{\mu^*}{s^* - \mu}$ است و $p = \frac{s^* - \mu}{s^*}$ است و μ ، s به ترتیب مقدار میانگین و انحراف معیار برای زمان تثبیت هستند. در پانل‌های (a) و (b): خط آبی تابع توزیع را برای $N = 4$ ، خط قرمز تابع توزیع را برای $N = 6$ و خط سبز تابع توزیع را برای $N = 8$ نشان می‌دهد. پارامترهای نظیر تابع توزیع در جدول‌های ۱.آ و ۲.آ برای گراف دایره و کامل با اندازه‌های مختلف آورده شده است. مطلب مهمی که به چشم

جدول ۱.آ: گراف دایره

اندازه‌ی گراف	μ	s	r	p
۴	۹.۳۴۲۵	۶.۱۹۹۷	۳	۰.۷۵۶۹۴
۶	۲۷.۷۵۴	۲۰.۳۲	۲	۰.۹۳۲۷۸
۸	۷۱.۸۰۶	۵۱.۴۷۷	۲	۰.۹۷۲۹

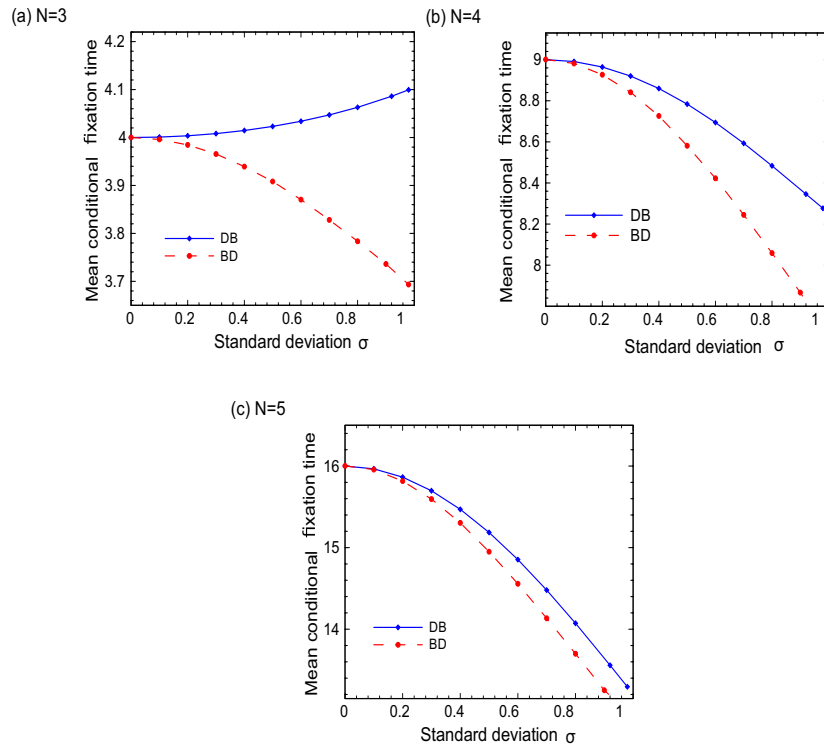
جدول ۲.آ: گراف کامل

اندازه‌ی گراف	μ	σ	r	p
۴	۷.۶۱۱۳	۵.۱۸۸۶	۳	۰.۷۱۷۲۸
۶	۲۳.۲۶۲	۱۴.۲۷	۳	۰.۸۸۵۷۷
۸	۴۵.۰۴	۲۶.۸۵۶	۳	۰.۹۳۷۵۵

می‌خورد این است که هرچقدر N بزرگتر می‌شود میانگین زمان تثبیت برای جمعیت جهش‌یافته بزرگتر می‌شود. به عبارت دیگر زمان بیشتری طول می‌کشد تا یک سلول جهش‌یافته بتواند به تثبیت برسد.

۶.آ نمود تولد-مرگ فرآیند موران

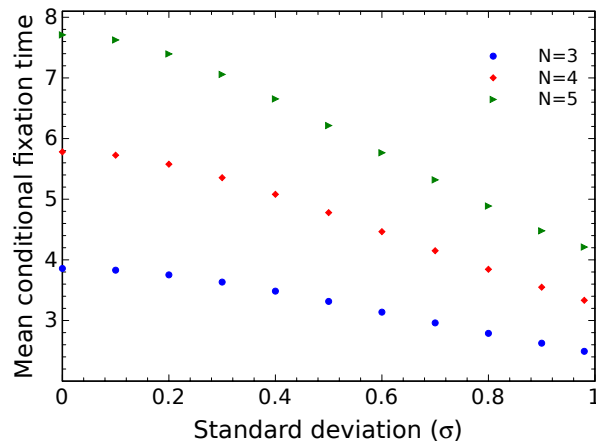
در این فرآیند برای گراف کامل ابتدا یک سلول برای تقسیم، متناسب با برآزش خود انتخاب می‌شود و سپس سلولی از همسایگی آن به طور تصادفی برای مرگ انتخاب می‌شود و توسط فرزند سلول اول جایگزین می‌شود. فرض ما بر این است که سلولی که دچار تولد شده است نمی‌تواند همزمان دچار مرگ هم بشود. نتایج برای فرآیندهای روزرسانی تولد-مرگ و مرگ-تولد در شکل ۳.آ باهم مقایسه شده‌اند. همان طور که مشاهده می‌شود، برای فرآیند تولد-مرگ، به ازای هر اندازه جمعیتی، افزایش نوفه‌ی خارجی بر روی نرخ تولد گونه‌ها، زمان تثبیت سلول جهش‌یافته را افزایش می‌دهد. این در حالی است که برای فرآیند مرگ-تولد بعد از یک حد آستانه‌ای برای اندازه جمعیت ($N = 3$)، چنین اتفاقی می‌افتد و میانگین زمان تثبیت برای سلول جهش‌یافته تابعی نزولی از σ_r خواهد بود.



شکل ۳.آ: زمان تثبیت میانگین برای یک سلول جهش‌یافته به عنوان تابعی از انحراف معیار کمیت برازش برای فرآیندهای موران مرگ-تولد و تولد-مرگ برای جمعیت با اندازه‌های $N = 3, 4, 5$. نقاط نتایج حاصل از شبیه‌سازی تصادفی را نشان می‌دهند و خطوط نتایج حاصل از محاسبات تحلیلی را نشان می‌دهند

۷.آ مدل رایت-فیشر

مدل هاپلویدی رایت-فیشر را به عنوان مدل کلاسیکی دیگری برای بررسی ساختار جمعیت با اندازه‌ی ثابت در نظر می‌گیریم. با در نظر گرفتن تعداد N نود برای گراف، هر نودی توسط مقدار برازش تصادفی بین نمونه‌های مختلف (برازش نودها برای هر نمونه‌ای ثابت است) مشخص می‌شود. جمعیت نسل بعد با نمونه‌گیری تصادفی از جمعیت نسل حاضر تعیین می‌شود. زمان تثبیت میانگین برای سلول جهش‌یافته برای مدل هاپلویدی رایت-فیشر به عنوان تابعی از انحراف معیار استاندارد در شکل ۴.آ نشان داده شده است. میانگین زمان تثبیت در این مدل، همانند مدل تولد-مرگ موران، مستقل از هر N ای به صورت تابع کاهشی از σ است.

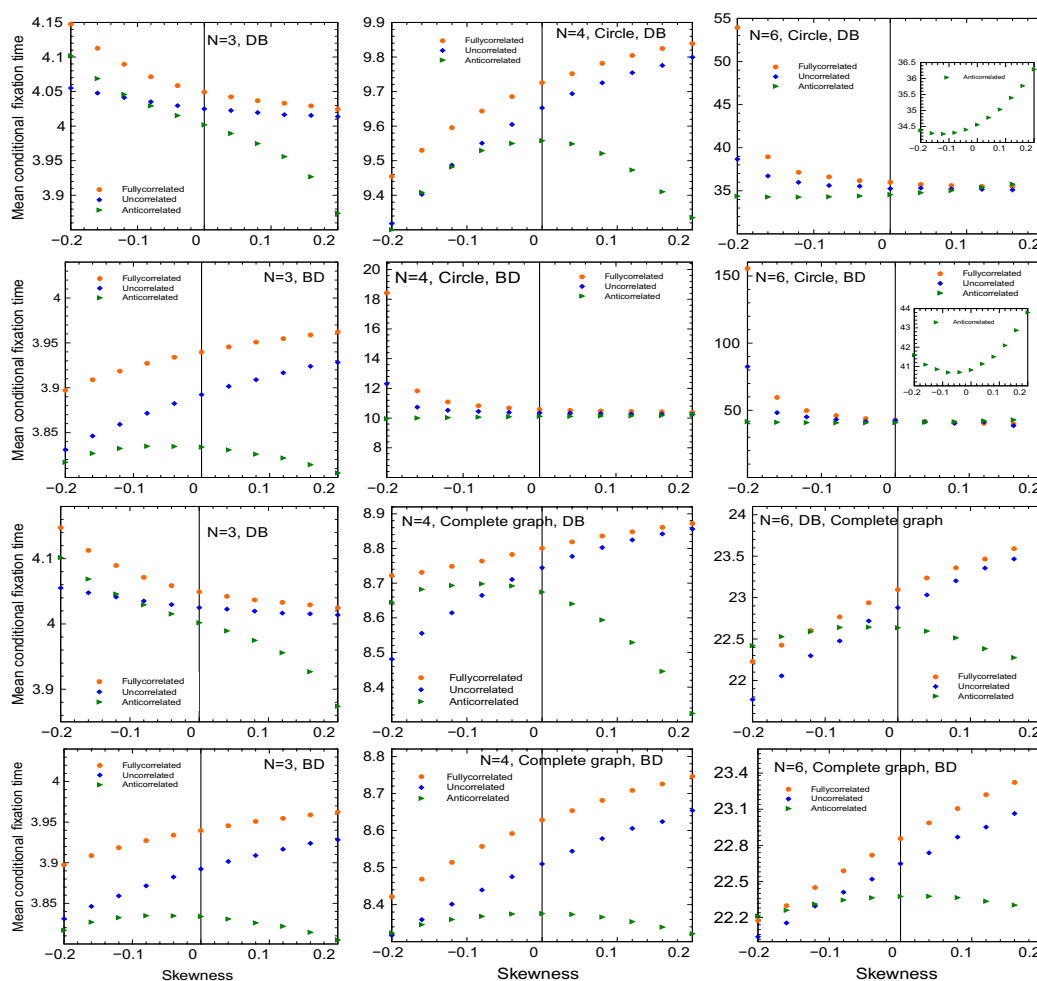


شکل ۴.آ: میانگین زمان تثبیت سلول جهش‌یافته (نتایج حاصل از شبیه‌سازی عددی) به عنوان تابعی از انحراف معیار برای مدل رایت-فیشور با اندازه جمعیت $N = 3, 4, 5$.

۸.آ اثر چولگی توزیع برازش

در داخل متن اصلی تأثیر چولگی بر روی زمان تثبیت گونه‌های جهش‌یافته مورد مطالعه قرار گرفت. در این بخش می‌خواهیم تحلیل عمیق‌تری برای روند مشاهده شده‌ی رفتار زمان بر حسب چولگی را مورد مطالعه قرار دهیم. همچنان که قبلاً بدان اشاره کردیم در حالت‌هایی که برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته در همبستگی کامل با یکدیگر هستند و حالتی که برازش آنها با همدیگر ناهمبسته است، رفتار سیستم بر حسب چولگی خطی خواهد بود. به منظور بررسی بیشتر وابستگی زمان تثبیت به چولگی، رفتار آن را در چهار مدل: مرگ-تولد و تولد-مرگ برای گرافهای دایره و کامل برای مقادیر بزرگ‌تر N در شکل ۵.آ به صورت سیستماتیک بررسی می‌کنیم. با بررسی نمودارها در این شکل متوجه یک الگوی مشخصی در رفتار زمان می‌شویم که هرچه اندازه‌ی جمعیت N بزرگ‌تر باشد، این الگو خود را بیشتر نمایان می‌کند. اگرچه تفاوت رفتار زمان بر حسب چولگی برای مقادیر بزرگ‌تر N برای فرآیندهای تولد-مرگ و مرگ-تولد کاهش می‌یابد اما رفتار آن برای گراف دایره و گراف کامل، متفاوت از همدیگر باقی می‌ماند. برای حالتی که توزیع برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته با همدیگر ناهمبسته یا در همبستگی کامل هستند، زمان تثبیت بر حسب چولگی برای گراف دایره یک تابع کاهشی است و برای گراف کامل یک تابع افزایشی است. در ناحیه‌ای که برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته باهم کاملاً ناهمبسته است، رفتار غیر خطی زمان برای مقادیر بزرگ‌تر N همچنان روند خود را حفظ می‌کند. (جالب توجه است که جهت تقعر منحنی برای گراف دایره متفاوت از گراف کامل است) به علاوه مقادیر مثبت و منفی بزرگ چولگی مشابه با یکدیگر بر حسب زمان تثبیت، عمل می‌کنند. این پدیده دارای یک توضیح شهودی می‌باشد. فرض

کنید که سلول‌های مقیم دارای برآزشی برآمده از توزیع احتمالاتی باشند که دارای یک چولگی مثبت بزرگ باشد. در این حالت مقادیر برآزش شامل مقادیر x_1 که کمتر از یک هستند ($x_1 < 1$) و مقادیر x_2 که خیلی بیشتر از ۱ هستند، خواهد بود ($x_2 > 1$). در حالتی که برآزش سلول‌های مقیم و جهش‌یافته بایکدیگر کاملاً ناهمبسته است، مقادیر برآزش سلول‌های جهش‌یافته در ناحیه‌ی x_1 برابر $1 > (x_1 - 2)$ خواهد بود (بیشتر از یک) و در ناحیه‌ی x_2 برابر $1 < (x_2 - 2)$ خواهد بود. در این صورت برآزش گونه‌های جهش‌یافته دارای واریانس و میانگین یکسان با برآزش گونه‌های مقیم است، ولی چولگی آن مقدار منفی چولگی سلول‌های مقیم خواهد بود. بدین معنی که وقتی برآزش سلول‌های مقیم و جهش‌یافته باهم کاملاً ناهمبسته است، چولگی مثبت سلول‌های مقیم متناظر با چولگی منفی سلول‌های جهش‌یافته است (با مقدار مطلق برابر). به بیان دیگر مقادیر مثبت و منفی چولگی همیشه در چنین سیستمی وجود دارد. توجه کنید که تقارن دقیقی در چنین سیستمی وجود ندارد، چون در ابتدا ما با تعداد $N - 1$ سلول مقیم و یک سلول جهش‌یافته شروع می‌کنیم بنابراین بیشتر سلول‌ها از نوع سلول‌های مقیم هستند و تأثیر چولگی هر چه قدر تعداد سلول‌های جهش‌یافته افزایش می‌یابد بیشتر می‌شود. با افزایش مقدار مطلق چولگی در هر دو جهت مثبت و منفی رفتار مشابهی در عملکرد تابع زمان تثبیت دیده می‌شود.



شکل ۵.آ: میانگین زمان تثبیت برای سلول جهش‌یافته به عنوان تابعی از چولگی برای مدل موران با اندازه جمعیت $N = 3, 4, 6$ ردیف‌ها از بالا به پایین به ترتیب متناظر با فرآیند مرگ-تولد در دایره، تولد-مرگ در دایره، مرگ-تولد در گراف کامل و تولد-مرگ در گراف کامل هستند. در هر گرافی سه مورد بررسی شده است: (نقاط نارنجی) نشانگر مقادیر برازش برای گونه‌های جهش‌یافته و مقیم هستند که با هم در همبستگی کامل هستند؛ نقاط آبی نشانگر برازش‌های غیر هم‌بسته‌ی گونه‌های مقیم و گونه‌های جهش‌یافته هستند و نقاط سبز نشانگر برازش‌های کاملاً ناهم‌بسته هستند. دو نمودار در انتهای سمت راست ردیف‌های اول و دوم نشانگر رفتار غیر خطی میانگین زمان تثبیت برای سلول‌های جهش‌یافته است برای موردی که برازش گونه‌ها کاملاً ناهم‌بسته است.

پیوست ب

محاسبه‌ی میانگین افزایش تعداد

سلول‌های جهش‌یافته

در داخل متن ما راجع به کمیت $Q^{(1)}$ صحبت کردیم. در این پیوست، قصد داریم نحوی محاسبه‌ی کمیت $Q^{(1)}$ را تحت فرآیندهای بروزرسانی مختلف برای گراف‌های دایره و کامل شرح دهیم

ب.۱ فرآیند تولد-مرگ بر روی گراف کامل

احتمال افزایش (کاهش) تعداد سلول‌های جهش‌یافته به اندازه‌ی یک واحد به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$P^{(1)}(+1) = \frac{mr_B}{mr_B + (N-m)r_A} \times \frac{(N-m)d_A}{(N-m)d_A + (m-1)d_B}, \quad (\text{ب.۱})$$

$$P^{(1)}(-1) = \frac{(N-m)r_A}{mr_B + (N-m)r_A} \times \frac{md_B}{(N-m-1)d_A + md_B}. \quad (\text{ب.۲})$$

کمیت‌های r_A, r_B کمیت‌هایی هستند که به صورت تصادفی با استفاده از یک تابع توزیع به صورت مستقل از هم تعیین می‌شوند. به منظور محاسبه‌ی کمیت $Q^{(1)}$ ، (معادله‌ی (۱.۲.۳))، از تقریب زیر استفاده می‌کنیم:

$$\left\langle \frac{R}{S} \right\rangle = \frac{\mu_R}{\mu_S} - \frac{Cov(R, S)}{\mu_S^2} + \frac{Var(S)\mu_R}{\mu_S^3}. \quad (\text{ب.۳})$$

داریم:

$$Cov(r_A, r_B) = Cov(r_A, d_A) = 0, Var(d_A) = Var(d_B) = \sigma_d^2, Var(r_A) = Var(r_B) = \sigma_r^2$$

همچنین نیاز به دانستن دو کمیت دیگر برای همبستگی به صورت هستیم:

$$Cov(d_A r_B, d_A r_A) = \sigma_d^2, \quad Cov(d_A r_B, d_B r_B) = \sigma_r^2,$$

$$Cov(d_A r_B, d_A r_B) = \sigma_r^2 \sigma_d^2 + \sigma_d^2 + \sigma_r^2, \quad Cov(d_A r_B, d_B r_A) = 0,$$

حال با انجام دادن یک سری محاسبات ریاضی کمیت زیر را بدست می‌آوریم:

$$Q^{(1)} = \frac{m(N-m)(N-2m)}{N(N-1)} \left(\frac{\sigma_r^2}{N} - \frac{N-3}{(N-1)^2} \sigma_d^2 - \frac{2((N-m)^2 + m^2)}{N^2(N-1)^2} \sigma_r^2 \sigma_d^2 \right). \quad (4.ب)$$

حال با فرض $\sigma_r = 0$ که بدین معنی است که تنها نرخ مرگ گونه‌ها را کمیتی تصادفی در نظر گرفته‌ایم.

داریم:

$$Q^{(1)} = -\frac{m(N-m)(N-2m)}{N(N-1)} \times \frac{N-3}{(N-1)^2} \sigma_d^2,$$

مشاهده می‌کنیم که با فرض اینکه اندازه‌ی جمعیت بزرگتر از سه باشد، ($N > 3$)، کمیت $Q^{(1)}$ به ازای

$m < N/2$ کمیتی منفی است و به ازای $m > N/2$ کمیتی مثبت است. حال اگر این بار تنها نرخ تولد

گونه‌ها را کمیتی رندوم در نظر بگیریم بدین معنی که $\sigma_d = 0$ در این صورت بدست می‌آوریم:

$$Q^{(1)} = \frac{m(N-m)(N-2m)}{N(N-1)} \times \frac{\sigma_r^2}{N},$$

مشاهده می‌کنیم که این کمیت به ازای $m < N/2$ مقدار مثبت و به ازای $m > N/2$ مقدار منفی به خود

می‌گیرد. این نتیجه برای $N \geq 3$ برقرار است و دقیقاً مخالف نتایج بالا است.

۲.ب فرآیند مرگ-تولد بر روی گراف کامل

احتمال افزایش و یا کاهش تعداد سلول‌های جهش‌یافته به صورت زیر است:

$$P^{(1)}(+1) = \frac{(N-m)d_A}{(N-m)d_A + md_B} \times \frac{mr_B}{mr_B + (N-m-1)r_A}, \quad (5.ب)$$

$$P^{(1)}(-1) = \frac{md_B}{(N-m)d_A + md_B} \times \frac{(N-m)r_A}{(m-1)r_B + (N-m)r_A}. \quad (6.ب)$$

با استفاده از روش مشابه که در قسمت بالا توصیف شد، بعد از انجام یک سری محاسبات جبری برای کمیت $Q^{(1)}$ بدست می‌آوریم:

$$Q^{(1)} = \frac{m(N-m)(N-2m)}{N(N-1)} \left(\frac{N-3}{(N-1)^2} \sigma_r^2 - \frac{\sigma_d^2}{N} - \frac{2((N-m)^2 + m^2)}{N^2(N-1)^2} \sigma_r^2 \sigma_d^2 \right).$$

حال برای حالتی که تنها نرخ تولد گونه‌ها کمیتی تصادفی فرض شود یعنی $\sigma_d = 0$ در این صورت کمیت زیر را بدست می‌آوریم:

$$Q^{(1)} = \frac{m(N-m)(N-2m)}{N(N-1)} \times \frac{N-3}{(N-1)^2} \sigma_r^2,$$

این کمیت به ازای $m < N/2$ کمیتی مثبت و به ازای $m > N/2$ کمیتی منفی است به شرطی که $N > 3$. حال برعکس، اگر فرض کنیم $\sigma_r = 0$ داریم

$$Q^{(1)} = -\frac{m(N-m)(N-2m)}{N(N-1)} \times \frac{\sigma_d^2}{N},$$

در این حالت کمیت مقدار متوسط افزایش تعداد سلول‌های جهش یافته برای $N \geq 3$ به ازای $m < N/2$ کمیتی منفی و به ازای $m > N/2$ کمیتی مثبت است.

۳.ب فرآیند تولد-مرگ بر روی گراف دایره

در این صورت احتمال افزایش و یا کاهش تعداد سلول‌های جهش یافته به صورت زیر است:

$$P^{(1)}(+1) = \begin{cases} \frac{2r_B}{mr_B + (N-m)r_A} \times \frac{d_A}{d_A + d_B}, & 1 < m \leq N-1, \\ \frac{r_B}{r_B + (N-1)r_A}, & m = 1. \end{cases}$$

$$P^{(1)}(-1) = \begin{cases} \frac{2r_A}{mr_B + (N-m)r_A} \times \frac{d_B}{d_A + d_B}, & 1 \leq m < N-1, \\ \frac{r_A}{r_A + (N-1)r_B}, & m = N-1. \end{cases}$$

حال با استفاده از تقریبی که در بخش قبل توضیح دادیم (ب.۳) داریم

$$Q^{(1)} = \begin{cases} \frac{(N-2m)(2+\sigma_d^2)\sigma_r^2}{2N^2}, & 1 < m < N-1, \\ \frac{(N-2)(2+\sigma_d^2/N)\sigma_r^2}{2N^2}, & m = 1 \\ -\frac{(N-2)(2+\sigma_d^2/N)\sigma_r^2}{2N^2}, & m = N-1. \end{cases}$$

همان طور که دیده می شود این کمیت به ازای $\sigma_r = 0$ صفر است. و به ازای $\sigma_d = 0$ برای $m < N/2$ داریم $Q^{(1)} > 0$ و به ازای $m > N/2$ داریم $Q^{(1)} < 0$.

ب.۴ فرآیند مرگ-تولد بر روی گراف دایره

برای این حالت احتمال افزایش (کاهش) تعداد سلول های جهش یافته به صورت زیر است:

$$P^{(1)}(+1) = \begin{cases} \frac{2d_A}{(N-m)d_A+md_B} \times \frac{r_B}{r_A+r_B}, & 1 \leq m < N-1, \\ \frac{d_A}{(N-1)d_B+d_A}, & m = N-1. \end{cases}$$

$$P^{(1)}(-1) = \begin{cases} \frac{2d_B}{(N-m)d_A+md_B} \times \frac{r_A}{r_A+r_B}, & 1 < m \leq N-1, \\ \frac{d_B}{(N-1)d_A+d_B}, & m = 1. \end{cases}$$

در این حالت بدست می آوریم:

$$Q^{(1)} = \begin{cases} \frac{-(N-2m)(2+\sigma_r^2)\sigma_d^2}{2N^2}, & 1 < m < N-1, \\ -\frac{(N-2)(2+\sigma_r^2/N)\sigma_d^2}{2N^2}, & m = 1, \\ \frac{(N-2)(2+\sigma_r^2/N)\sigma_d^2}{2N^2}, & m = N-1. \end{cases}$$

برخلاف فرآیند تولد-مرگ، مقدار انتظاری افزایش به ازای وقتی که تنها نرخ تولد گونه ها کمیتی تصادفی است ($\sigma_d = 0$)، صفر است. اما اگر تنها نرخ مرگ گونه ها را کمیتی تصادفی در نظر بگیریم در این حالت داریم برای $m > N/2$ و $Q^{(1)} > 0$ و برای $m < N/2$ و $Q^{(1)} < 0$.

پیوست پ

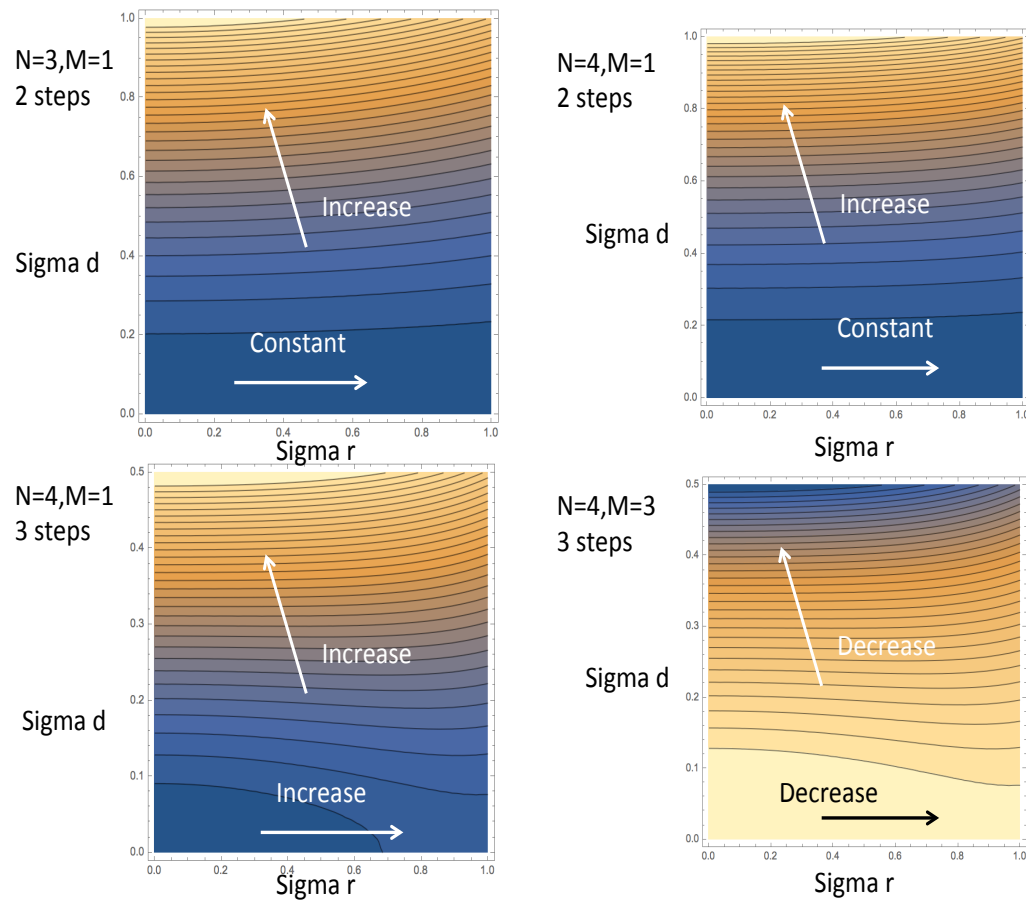
دینامیک گونه‌ها با نرخ تولد/مرگ متغیر

فضایی: شکست تقارن بین گونه‌های

جهش‌یافته و مقیم

در این قسمت می‌خواهیم راجع به سلول‌هایی که به لحاظ تعداد در اقلیت قرار دارند بیشتر صحبت کنیم. گونه‌های جهش‌یافته را در مکان‌های $1, \dots, M$ با شرط $M < N/2$ در نظر بگیرید. در حالتی که برازش گونه‌ها متغیر زمانی هستند، با در نظر گرفتن تمام پیکربندی‌های ممکن برای برازش، می‌توان بلافاصله دریافت که کدام گونه‌ها در اقلیت هستند (حتی اگر پیشتر اطلاعی در مورد مکان‌های سلول‌های جهش‌یافته نداشته باشیم). در هر پیکربندی تنها دو مقدار برای برازش به چشم می‌خورد، که با توجه به تعدا کم یکی از مقادیر برازش، می‌توان متوجه حضور گونه‌های جهش‌یافته در اقلیت پی‌برد.

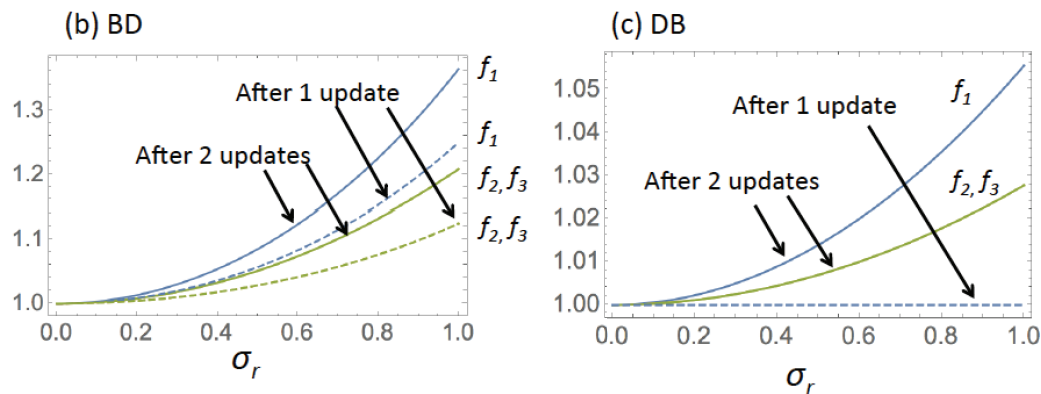
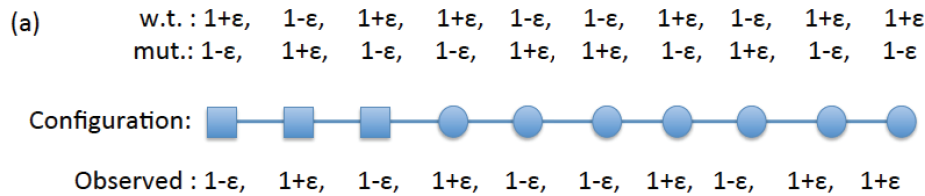
سپس حالتی را در نظر می‌گیریم که در آن سلول‌های جهش‌یافته دارای برازش متغیر با جایگاه سلول هستند و به طور تصادفی با استفاده از یک تابع توزیع دوتایی تعیین می‌شوند. سلول‌های مقیم دارای برازش ثابت و معین هستند. در این مورد نیز به راحتی می‌توان به وجود سلول‌های جهش‌یافته در اقلیت پی‌برد. چرا که رفتار سلول‌های در اقلیت متفاوت از رفتار آنها در اکثریت است. در حالت کلی این امر در مورد سامانه‌هایی که در آنها برازش گونه‌های مقیم و جهش‌یافته به طور متفاوت از هم توزیع شده‌اند (حتی با مقدار میانگین مساوی) برقرار است. در نهایت حالتی را در نظر می‌گیریم که در آن گونه‌های جهش‌یافته و مقیم دارای برازش متغیر فضایی هستند به طوریکه برازش آنها در هر مکان



شکل پ.۱: میانگین افزایش تعداد سلول‌های جهش یافته در فرآیند مرگ-تولد بر روی گراف کامل

دارای توزیع یکسان و مستقل از مکان‌های دیگر است. این امر در شکل (a) (پ.۲) توضیح داده شده است. در این شکل یک نوع ترکیب‌بندی خاص از مقادیر برازش بررسی شده است. برازش گونه‌ها با همدیگر کاملاً ناهمبسته است و برای گونه‌های جهش‌یافته توسط خانه‌های مربعی و برای سلول‌های مقیم توسط خانه‌های دایروی نشان داده شده است. با بررسی مقادیر برازش مشاهده‌شده، تشخیص اینکه چه سلول‌هایی جهش‌یافته هستند کاری بسیار دشوار است. اما با دسترسی به این اطلاعات برای چندین گام زمانی، امکان تشخیص اینکه چه مکان‌هایی توسط سلول‌های جهش‌یافته پر شده‌اند و چه مکان‌هایی توسط سلول‌های مقیم، وجود دارد. با گذار زمانی از یک حالت به حالت دیگر مقادیر برازشی که به هر مکانی اختصاص داده شده است ثابت می‌ماند. هم‌بستگی زمانی مقادیر برازش، برای تشخیص مکان گونه‌های جهش‌یافته کمک می‌کند. در شکل (b) (پ.۲) مقادیر برازش مشاهده شده، حول تمام نمونه‌های موجود، بعد از یک‌بار یا دوبار فرآیند روزرسانی تولد-مرگ در سیستمی با اندازه جمعیت $N = 3$ میانگین‌گیری شده است. گونه‌ها دارای مقدار برازش متغیر تصادفی می‌باشند. مقدار انتظاری نرخ تولد در مکان یک‌بار توسط خطوط نقطه‌چین آبی رنگ و در مکان‌های دوم و سوم توسط خطوط نقطه‌چین سبز رنگ نشان

داده شده است. ملاحظه می‌کنیم که در غیاب نوفه‌ی خارجی، $\sigma_r = 0$ ، میانگین مقادیر برازش برابر یک است اما به محض افزایش نوفه، مقدار انتظاری برازش (نرخ تولید) افزایش می‌یابد. دلیل این امر به این صورت است که: وقتی فرآیند بروزرسانی اتفاق می‌افتد نقاطی که دارای برازش بیشتری هستند تمایل بیشتری به تولید دارند (و بنابراین دچار مرگ نمی‌شوند و با برازش بالا باقی می‌مانند) در حالی که نقاط با برازش کم تمایل کمی به تولید مثل دارند و اگر بمیرند با احتمال زیاد با گونه‌هایی جایگزین می‌شوند که دارای برازش بالایی در آن مکان هستند (یا حداقل دارای برازش مساوی هستند). به علاوه می‌توان مشاهده کرد که در اقلیت بودن گونه‌ها به این واقعیت سرعت می‌بخشد چرا که مرگ سلول‌های جهش‌یافته با برازش کم منجر به جایگزینی با سلول مقیم می‌شود (چرا که این سلول‌ها در اکثریت قرار دارند) و بنابراین شانس بیشتری برای افزایش برازش در مکان مزبور دارند. این امر برای سلول‌های در اکثریت، زیاد برقرار نیست چرا که وقتی سلول‌های در اکثریت با برازش کم دچار مرگ می‌شوند ممکن است که با سلول هم نوع خود که در اکثریت قرار دارند و دارای برازش کمی هستند، جایگزین شود. بنابراین تغییری در برازش دیده نمی‌شود. در شکل (b) (پ. ۲) می‌توان دید که مقادیر برازش میانگین مشاهده‌شده در مکان ۱ (نقطه‌ی اولیه برای سلول‌های جهش‌یافته) نسبت به مکان‌های دیگر سریعتر افزایش می‌یابد. این بدین معنی است که بعد از یک بار فرآیند بروزرسانی می‌توان موقعیت اولیه‌ی سلول جهش‌یافته را با نگاه کردن به میانگین برازش مشاهده‌شده (که بیشترین مقدار است) پیدا کرد. این پدیده برای تمام گراف‌ها با اندازه‌ی $N \geq 3$ و با شروع از هر مکان اولیه (برای سلول جهش‌یافته) صادق است. گفته‌های بالا حتی وقتی که نرخ مرگ گونه‌ها کمیتی متغیر است نیز برقرار است. در این مورد میانگین نرخ گونه‌ها بعد از یک‌بار عمل بروزرسانی کاهش می‌یابد و این کاهش برای سلول‌های جهش‌یافته‌ی در اقلیت بیشتر اتفاق می‌افتد. در فرآیند مرگ-تولد بعد از یک‌بار عمل بروزرسانی می‌توان تنها شاهد تفاوت بین مقادیر برازش برای جایگاه‌های مختلف برای وقتی که نرخ مرگ گونه‌ها کمیتی متغیر است، بود.



شکل پ.۲: شکست تقارن برای سلول‌های جهش‌یافته‌ی در اقلیت. (a) در این پانل یک ترکیب بندی خاص با گونه‌های کاملاً ناهمبسته، نشان داده شده است. ترکیب بندی اولیه، مقادیر برازش مشاهده شده را انتخاب می‌کند. در ترکیب بندی اولیه اشکال دایره، نشان‌دهنده‌ی گونه‌های مقیم هستند و اشکال مربعی، نشان‌دهنده‌ی گونه‌های جهش‌یافته هستند. مقادیر برازش مشاهده‌شده حول تمام نمونه‌ها، میانگین‌گیری شده‌اند. مقدار برازش میانگین اولیه در هر مکانی یک است. (b) مقادیر برازش میانگین بعد از بروز رسانی سامانه برای فرآیند تولد-مرگ. در این مثال، یک سلول جهش‌یافته‌ی تنها، ابتدا در مکان ام ۱ قرار داده می‌شود. میانگین برازش در مکان i ام با f_i نشان داده شده و بعد از یک‌بار فرآیند بروز رسانی با خطوط نقطه‌چین و بعد از دوبار فرآیند بروز رسانی با خطوط صاف نشان داده شده است. میانگین برازش در مکان اولیه بزرگتر از مقادیر برازش در مکان‌های دوم و سوم است. (c) برای فرآیند DB هم محاسبات به طور مشابه انجام شده است. مقدار انتظاری برازش بعد از یک بار فرآیند بروز رسانی در تمام مکان‌ها یک باقی می‌ماند.

مراجع

- [1] Haldane J. A mathematical theory of natural and artificial selection, part V: selection and mutation. Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society. 1927;23(07):838–844.
- [2] Fisher RA. The evolution of dominance in certain polymorphic species. The American Naturalist. 1930;64(694):385–406.
- [3] Wright S. Evolution in Mendelian populations. Genetics. 1931;16(2):97–159.
- [4] Kimura M. Some problems of stochastic processes in genetics. The Annals of Mathematical Statistics. 1957;28(4):882–901.
- [5] Kimura M. On the probability of fixation of mutant genes in a population. Genetics. 1962;47(6):713–719.
- [6] Kimura M, Weiss GH. The stepping stone model of population structure and the decrease of genetic correlation with distance. Genetics. 1964;49(4):561–576.
- [7] Moran PAP. Random processes in genetics. Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society. 1958;54(1):60–71.
- [8] Maruyama T. A Markov process of gene frequency change in a geographically structured population. Genetics. 1974;76(2):367–377.
- [9] Maruyama T. A simple proof that certain quantities are independent of the geographical structure of population. Theoretical Population Biology. 1974;5(2):148–154.
- [10] Lieberman E, Hauert C, Nowak MA. Evolutionary dynamics on graphs. Nature. 2005;433(7023):312–316.

- [11] Broom M, Rychtář J. An analysis of the fixation probability of a mutant on special classes of non-directed graphs. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2008;464(2098):2609–2627.
- [12] Houchmandzadeh B, Vallade M. The fixation probability of a beneficial mutation in a geographically structured population. *New Journal of Physics*. 2011;13(7):073020.
- [13] Nowak MA. *Evolutionary dynamics: Exploring the equations of life*. Cambridge: Harvard University Press. 2006.
- [14] Kaveh k, Komarova NL, Kohandel M. The duality of spatial death–birth and birth–death processes and limitations of the isothermal theorem. *Royal Society Open Science*. 2015;2(4):140465.
- [15] Frean MR, Baxter GJ. Death-birth ordering and suppression of fitness in networks. Working paper: <http://homepages.mcs.vuw.ac.nz/marcus/manuscripts/FreanBaxterJTB.pdf>. 2008.
- [16] Shakarian P, Roos P, Johnson A. A review of evolutionary graph theory with applications to game theory. *Biosystems*. 2012;107(2):66–80.
- [17] Broom M, Hadjichrysanthou C, Rychtar J. Evolutionary games on graphs and the speed of the evolutionary process. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2010;466(2117):1327–1346.
- [18] Frean M, Rainey PB, Traulsen, A. The effect of population structure on the rate of evolution. *Proceedings of the Royal Society of London B*. 2013;280(1762):20130211.
- [19] Hindersin L, Traulsen A. Counterintuitive properties of the fixation time in network-structured populations. *Journal of the Royal Society Interface*. 2014;11(99):20140606.
- [20] Askari M, Samani KA. Analytical calculation of average fixation time in evolutionary graphs. *Physical Review E*. 2015;92(4):042707.
- [21] Mahdipour-Shirayeh A, Darooneh AH, Long AD, Komarova NL, Kohandel M. Genotype by random environmental interactions gives an advantage to non-favored minor alleles. *Scientific Reports*. 2017;7:5193.
- [22] Manem VSK, Kaveh K, Kohandel M, Sivaloganathan S. Modeling invasion dynamics with spatial random-fitness due to micro-environment. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140234.

- [23] Melbinger A, Vergassola M. The impact of environmental fluctuations on evolutionary fitness functions. *Scientific Reports*. 2015;5:15211.
- [24] Maciejewski W, Fu F, Hauert C. Evolutionary game dynamics in populations with heterogeneous structures. *PLOS Computational Biology*. 2014;10(4):e1003567.
- [25] Altrock PM, Traulsen A, Nowak MA. Evolutionary games on cycles with strong selection. *Physical Review E*. 2017;95(2):022407.
- [26] Cvijović I, Good BH, Jerison ER, Desai MM. Fate of a mutation in a fluctuating environment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(36):E5021–E5028.
- [27] Grinstead CM, Snell JL. Introduction to probability. American Mathematical Soc. 2012.
- [28] Graves EE, Maity A, Le QT. The tumor micro environment in non–small-cell lung cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 2010;20(3):156–163.
- [29] Li XF, Carlin S, Urano M, Russell J, Ling CC, O’Donoghue JA. Visualization of hypoxia in microscopic tumors by immuno fluorescent microscopy. *Cancer Research*. 2007;67(16):7646–7653.
- [30] Huang T, Civelek AC, Li J, Jiang H, Ng CK, Postel GC, Shen B, Li XF. Tumor micro environment–dependent 18F-FDG, 18F-fluorothymidine, and 18F-misonidazole uptake: a pilot study in mouse models of human non–small cell lung cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(8):1262–1268.
- [31] Harold FD. Tumors: wounds that do not heal. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(26):1650–1659.
- [32] Spaeth E, Klopp A, Dembinski J, Andreeff M, Marini F. Inflammation and tumor micro environments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells. *Gene Therapy*. 2008;15(10):730–8.