

**Évolution à deux vitesses d'une
population structurée sujette à sélection
naturelle**

Raphaël FORIEN
encadré par Amandine VÉBER et Frantz DEPAULIS

juin 2012

Introduction générale

Nous allons étudier un modèle probabiliste de génétique de populations. L'étude portera sur la fréquence d'un allèle mutant au sein d'une population sauvage, sous la pression évolutive de la sélection naturelle. Notre modèle fera intervenir la structure géographique de la population considérée, en considérant qu'elle est répartie en dèmes, ou sous-populations. La reproduction aura lieu à la fois au sein de chaque dème, et au sein de la population globale lorsqu'il y aura une migration. Nous tenterons d'étudier le comportement limite de la fréquence de l'allèle mutant au sein de la population totale lorsque le nombre de dèmes devient infini, en suivant la démarche adoptée par J. Wakeley et T. Takahashi dans leur article [WT03].

Le modèle que nous étudions présente un intérêt théorique, et ses applications directes sont limitées. Nous pourrions toutefois discuter de sa pertinence d'un point de vue biologique, et présenter une étude de simulations réalisées à partir de ce modèle.

Nous commençons par introduire les quelques notions mathématiques nécessaires à notre étude, puis nous présentons le comportement limite pour le modèle classique de population non structurée. Nous continuerons par l'étude du modèle de population structurée, qui reposera principalement sur une séparation d'échelles des temps. Enfin nous discuterons les hypothèses du modèle et présenterons une étude plus appliquée reprenant ce modèle.

Table des matières

1	Résultats préliminaires sur les processus à temps continu	3
1.1	Chaînes de Markov en temps continu	3
1.2	Diffusions	4
2	Résultats pour un modèle panmictique	7
2.1	Modèle de Wright-Fisher	7
2.2	Comportement pour des populations de taille infinie	8
3	Population structurée spatialement	11
3.1	Présentation du modèle	11
3.2	Équilibre au sein d'un dème	13
3.3	Théorème de convergence pour un espace d'états fini	18
3.4	Convergence à deux vitesses vers une diffusion	21
3.5	Évolution lente de la fréquence globale de l'allèle mutant	23
3.6	Évolution rapide de la déviation de Z^D par rapport à son équilibre 25	
3.7	Stabilité de la solution nulle de l'équation différentielle	27
4	Discussion des hypothèses du modèle	30
4.1	Influence de la sélection sur la reproduction	30
4.2	Uniformité de la sélection	31
4.3	Structure spatiale ou stepping-stone	31
5	Simulations numériques	33

Chapitre 1

Résultats préliminaires sur les processus à temps continu

Ici nous présentons les quelques notions mathématiques utiles pour notre propos.

1.1 Chaînes de Markov en temps continu

Donnons d'abord quelques rappels et extensions sur les chaînes de Markov à temps continu, en commençant par considérer des chaînes de Markov à valeurs dans un espace d'états discret.

Définition 1.1.1 (*Chaîne de Markov à espace d'états discret*)

Soit $(X_t)_{t \geq 0}$ un processus stochastique à valeurs dans un espace discret E . On dit que $(X_t)_{t \geq 0}$ est une chaîne de Markov de matrice de transition $\Pi(t)$ si :

$$\forall s, t \geq 0, \forall i, j \in E, \quad \mathbb{P}(X_{s+t} = j | X_s = i) = \Pi_{ij}(t)$$

Avec les conditions suivantes sur $\Pi(t)$:

1. $\Pi_{ij}(t) \geq 0$
2. $\sum_j \Pi_{ij}(t) = 1$
3. $\sum_k \Pi_{ik}(t)\Pi_{kj}(s) = \Pi_{ij}(t+s)$

À noter que Π peut également dépendre de s . Lorsque, comme ci-dessus, Π ne dépend pas de s , la chaîne de Markov est dite homogène.

Cette définition se généralise sans peine aux processus à valeurs dans un espace qui n'est pas discret, en introduisant une fonction P telle que $P(x, \bullet, t)$ soit

une mesure de probabilité sur l'espace en question. Une étude plus approfondie de ces processus est présentée dans l'ouvrage [KT81].

On définit maintenant le générateur d'un processus aléatoire markovien. Il nous sera utile pour caractériser les lois des processus que nous rencontrerons.

Définition 1.1.2 (Générateur d'une chaîne de Markov à temps continu)

Soit $(X_t)_{t \geq 0}$ une chaîne de Markov homogène à valeurs dans \mathbb{R} . Pour $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, on définit :

$$\mathcal{L}f(x) = \lim_{\delta t \downarrow 0} \frac{\mathbb{E}[f(X_{\delta t}) - f(x) | X_0 = x]}{\delta t}$$

si la limite existe.

Remarque. De manière équivalente :

$$\mathcal{L}f(x) = \left. \frac{d}{dt} \right|_{t=0} \mathbb{E}_x[f(X_t)]$$

Il est important de voir que si la limite existe pour une famille suffisante de fonctions f , le générateur infinitésimal caractérise la loi de $(X_t)_{t \geq 0}$.

1.2 Diffusions

Dans cette section, nous allons définir ce qu'est une diffusion et en donner quelques propriétés. Cette notion est centrale pour notre problème puisque les modèles de génétique des populations que nous allons étudier vont faire intervenir des processus qui, à la limite, deviendront des diffusions. Pour plus de détails sur les diffusions et les générateurs infinitésimaux, nous renvoyons à l'ouvrage [Dur08], au chapitre 7.

Définition 1.2.1 (Diffusion unidimensionnelle)

Un processus de diffusion est une chaîne de Markov à temps continu dont le générateur infinitésimal est :

$$\mathcal{L}f(x) = \frac{1}{2}a(x)\frac{d^2 f}{dx^2}(x) + b(x)\frac{df}{dx}(x)$$

Remarque. Il faut bien sûr que f soit deux fois dérivable pour obtenir cette expression.

Les coefficients $a(x)$ et $b(x)$ peuvent être interprétés en terme de variance et de dérive.

– Pour $f(y) = y$, on obtient :

$$\left. \frac{d}{dt} \right|_{t=0} \mathbb{E}_x[X_t] = b(x)$$

– Pour $f(y) = (y - x)^2$, on obtient :

$$\left. \frac{d}{dt} \right|_{t=0} \mathbb{E}_x[(X_t - x)^2] = a(x)$$

D'où la terminologie :

Définition 1.2.2 (Variance et dérive infinitésimales)

La dérive infinitésimale est notée $\mu(x)$ et est définie par : $\mu(x) = b(x)$. La variance infinitésimale est notée $\sigma^2(x)$ et est définie par : $\sigma^2(x) = a(x)$.

Remarque. On a alors, en notant $\Delta_h X_t = X_{t+h} - X_t$ l'accroissement de X_t sur un temps h :

$$\begin{cases} \mathbb{E}_x[\Delta_h X_0] = h\mu(x) + o(h) \\ \mathbb{E}_x[(\Delta_h X_0)^2] = h\sigma^2(x) + o(h) \end{cases}_{h \rightarrow 0}$$

La dérive infinitésimale quantifie donc la tendance moyenne d'évolution de X_t , tandis que la variance infinitésimale donne une idée de la fluctuation de X_h autour de X_0 .

Une autre propriété importante des diffusions est la continuité. Cette propriété sert parfois également de définition.

Proposition 1.2.1 (Continuité des diffusions)

Si $(X_t)_{t \geq 0}$ est une diffusion, alors $t \rightarrow X_t$ est continu presque sûrement.

Comme annoncé au début de la section, nous allons nous intéresser à des convergences vers des diffusions. Il nous faut donc caractériser cette convergence.

Théorème 1.1 (Convergence vers une diffusion)

Soit $\{(X_t^N)_{t \geq 0}, N \geq 1\}$ tel que, pour tout $N \in \mathbb{N}^*$, $(X_t^N)_{t \geq 0}$ soit une chaîne de Markov. Soit $(X_t)_{t \geq 0}$ une chaîne de Markov. On note \mathcal{L}_{X^N} le générateur infinitésimal du processus $(X_t^N)_{t \geq 0}$ et \mathcal{L}_X celui de $(X_t)_{t \geq 0}$. Alors :

$$\forall f, \forall x, \quad \mathcal{L}_{X^N} f(x) \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} \mathcal{L}_X f(x) \implies X^N \xrightarrow[N \rightarrow +\infty]{f.d.d.} X.$$

Ici *f.d.d.* (pour finite dimensional distributions) signifie que la convergence a lieu au sens des lois fini-dimensionnelles. C'est-à-dire que :

$$\forall t_1, \dots, t_n \in \mathbb{R}, \quad (X_{t_1}^N, \dots, X_{t_n}^N) \xrightarrow[N \rightarrow +\infty]{(loi)} (X_{t_1}, \dots, X_{t_n}).$$

En clair la convergence du générateur de X^N vers celui de X entraîne la convergence du processus X^N vers X au sens des lois marginales fini-dimensionnelles. À noter que l'on peut ajouter une hypothèse (dite critère de tension) qui permet d'obtenir la convergence en loi de la trajectoire $(X_t^N, t \geq 0)$ vers $(X_t, t \geq 0)$.

Chapitre 2

Résultats pour un modèle panmictique

2.1 Modèle de Wright-Fisher

Le modèle de Wright-Fisher (dans la version que nous allons considérer ici) décrit l'évolution d'une population de taille constante. Les générations sont discrètes, et à chaque étape, chaque "nouveau-né" choisit son parent au hasard au sein de l'échantillon présent à la génération précédente. On considère que les individus sont haploïdes, c'est à dire qu'un individu ne porte qu'une seule version d'un gène donné, et donc qu'un seul allèle. Chaque descendant hérite donc du génome de son unique parent (on ne tient pas compte d'éventuelles mutations). Ici nous allons nous intéresser à la fréquence d'un allèle mutant a par rapport à l'allèle sauvage A .

Exemple. Soit par exemple un échantillon de 5 individus, dont trois portent l'allèle sauvage et deux sont des mutants :

$$[a, A, A, a, A]$$

Et à la génération suivante, le premier individu descend du premier de la génération ci-dessus, le deuxième descend également du premier, le troisième du troisième, le quatrième du quatrième et le cinquième du quatrième. On obtient alors à la génération suivante :

$$[a, a, A, a, a]$$

De manière plus générale :

Définition 2.1.1 (Modèle de Wright-Fisher avec sélection)

Soit $N \in \mathbb{N}^*$ la taille de la population considérée. $(Z_t)_{t \geq 0}$ est un processus aléatoire à valeurs dans $\{a, A\}^N$ tel que, à tout instant t , Z_t^i est le type de l'individu i . Si k est le nombre d'individus de type a à l'instant t , alors Z_{t+1} est caractérisé par :

$$\mathbb{P}(Z_{t+1}^i = a) = \frac{k(1+s)}{k(1+s) + N - k} \quad , \quad \mathbb{P}(Z_{t+1}^i = A) = \frac{N - k}{k(1+s) + N - k},$$

où les Z_{t+1}^i sont indépendants.

Le paramètre s est appelé coefficient de sélection.

- Si $s > 0$, a est avantageux.
- Si $s < 0$, a est délétère.

En clair chaque individu de la génération $t + 1$ choisit son parent au hasard, son choix étant biaisé par la proportion de mutants à la génération précédente ainsi que par l'action de la sélection naturelle.

On peut également se représenter ce modèle en imaginant que la génération t produit une infinité de descendants selon les proportions indiquées ci-dessus et que la génération $t + 1$ est tirée au hasard (chaque individu uniformément et indépendamment) au sein de cet ensemble de descendants potentiels.

Remarque. Ce processus est à temps discret, mais il peut être vu comme un processus à temps continu, constant sur les intervalles $[t, t + 1[$, pour t entier.

2.2 Comportement pour des populations de taille infinie

Nous allons nous intéresser au comportement de ce modèle lorsque N tend vers $+\infty$. On fait l'hypothèse que $\gamma = Ns$ reste constant. On va voir que la fréquence de l'allèle mutant va se comporter comme une diffusion (à valeurs dans $[0, 1]$).

On note donc X_t la fréquence de l'allèle a dans l'échantillon à l'instant t :

$$X_t = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \mathbb{1}_{Z_t^i = a}.$$

On effectue un changement de l'échelle des temps :

$$Z_t^N \stackrel{def}{=} Z_{\lfloor Nt \rfloor} \quad , \quad X_t^N \stackrel{def}{=} X_{\lfloor Nt \rfloor}.$$

Ainsi, plus la population augmente, plus le nombre d'étapes de reproduction par pas de temps est grand.

On peut alors énoncer le résultat de convergence :

Proposition 2.2.1 (Diffusion limite)

Supposons que $(Z_t)_{t \geq 0}$ évolue comme dans le modèle de Wright-Fisher donné précédemment et notons $(X_t^N)_{t \geq 0}$ la fréquence de l'allèle mutant, après changement d'échelle temporelle. En notant $\gamma = Ns$, on a :

$$X^N \xrightarrow[N \rightarrow +\infty]{f.d.d.} Y,$$

où Y est une diffusion sur $[0, 1]$ de dérive infinitésimale $\mu(x)$ et de variance infinitésimale $\sigma^2(x)$, données par :

$$\begin{cases} \mu(x) &= \gamma x(1-x) \\ \sigma^2(x) &= x(1-x). \end{cases}$$

Démonstration : Grâce au Théorème 1.1, il nous suffit de montrer :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}_x[X_{\frac{1}{N}}^N - x] &= \frac{1}{N}\gamma x(1-x) + o\left(\frac{1}{N}\right) \\ \mathbb{E}_x[(X_{\frac{1}{N}}^N - x)^2] &= \frac{1}{N}x(1-x) + o\left(\frac{1}{N}\right) \\ \mathbb{E}_x[(X_{\frac{1}{N}}^N - x)^k] &= o\left(\frac{1}{N}\right) \quad \forall k \geq 3 \end{aligned}$$

Car alors, le générateur infinitésimal de $(X_t^N)_{t \geq 0}$ converge vers celui de la diffusion Y pour les fonctions suffisamment dérivables. En effet, en faisant un développement de Taylor de la fonction à laquelle on applique le générateur, on fait apparaître les moments ci-dessus, et la convergence de ces moments suffit alors à vérifier les hypothèses du théorème 1.1.

– Pour la première égalité, la définition 2.1.1 donne directement l'espérance de $X_{\frac{1}{N}}^N = X_1$:

$$\mathbb{E}_x[X_{\frac{1}{N}}^N - x] = \frac{Nx(1+s)}{Nx(1+s) + N - Nx} - x$$

Qui se simplifie en :

$$\mathbb{E}_x[X_{\frac{1}{N}}^N - x] = \frac{1}{N}\gamma x(1-x) \frac{1}{\frac{\gamma x}{N} + 1}$$

D'où, en développant le dernier facteur :

$$\mathbb{E}_x[X_{\frac{1}{N}}^N - x] = \frac{1}{N}\gamma x(1-x) + o\left(\frac{1}{N}\right)$$

- Pour la seconde relation, on commence par voir que $N.X_1$ est exactement le nombre de mutants à la seconde génération, qui suit une loi binomiale. Sa variance est donc :

$$\mathbb{E}_x[(NX_1 - \mathbb{E}_x[NX_1])^2] = N \left(\frac{x(1+s)}{xs+1} \right) \left(1 - \frac{x(1+s)}{xs+1} \right)$$

On cherche le développement à l'ordre $\frac{1}{N}$, on utilise donc la relation $\gamma = Ns$ pour écrire :

$$\mathbb{E}_x[(X_1 - \mathbb{E}_x[X_1])^2] = \frac{1}{N}x(1-x) + o\left(\frac{1}{N}\right)$$

Or on a la formule bien connue :

$$\mathbb{E}_x [((X_1 - x) - \mathbb{E}_x[X_1 - x])^2] = \mathbb{E}_x [(X_1 - x)^2] - (\mathbb{E}_x[X_1 - x])^2$$

En remarquant que le terme de gauche est celui que l'on vient de calculer et que le dernier terme est un $o(1/N)$, on voit immédiatement :

$$\mathbb{E}_x[(X_{\frac{1}{N}} - x)^2] = \frac{1}{N}x(1-x) + o\left(\frac{1}{N}\right)$$

- La troisième relation s'obtient par des calculs similaires, que l'on ne détaillera pas. ■

Ce modèle donne un exemple de processus convergeant vers une diffusion. Nous renvoyons à l'ouvrage [Eth11] pour une description plus approfondie ainsi que pour la description d'autres modèles similaires.

Chapitre 3

Population structurée spatialement

Nous allons maintenant développer le cœur de notre étude. Le premier modèle que nous avons étudié ne tenait pas compte d'une éventuelle structure spatiale au sein de l'échantillon étudié. Nous allons ici étudier une population structurée. Nous allons considérer que la population est répartie en dèmes (ou îles) et qu'il y a régulièrement des migrations entre les dèmes. Nous n'allons pas donner de structure précise aux dèmes dans le sens où le dème d'origine d'un migrant n'aura pas d'influence sur son dème d'arrivée. On peut questionner la validité de cette hypothèse d'un point de vue biologique, mais ce modèle pourra trouver des applications par exemple pour des populations de virus.

Nous allons commencer par présenter le modèle étudié de manière détaillée et présenter l'étude réalisée par J. Wakeley et T. Takahashi dans leur article [WT03]. Nous allons utiliser un théorème de convergence à deux vitesses pour montrer que l'évolution au sein de chaque dème est rapide tandis que la fréquence globale de l'allèle mutant évolue plus lentement (on désigne par fréquence globale la proportion de la population entière portant l'allèle mutant). Nous concluerons que la fréquence globale de l'allèle mutant converge faiblement vers une diffusion lorsque le nombre de dèmes tend vers l'infini.

3.1 Présentation du modèle

Nous allons utiliser une reproduction du même type que celle du modèle de Wright-Fisher, mais chaque étape ne représentera qu'un unique événement de reproduction. Les individus sont toujours haploïdes et on étudie la fréquence d'un allèle mutant a par rapport à un allèle sauvage A . Voici le détail des étapes

qui permettent de passer de la configuration à l'instant $t - 1$ à celle de l'instant t .

Définition 3.1.1 (Modèle de population structurée)

L'échantillon considéré est constitué de D dèmes contenant chacun N individus. À chaque étape, un individu est choisi pour mourir et un autre pour se reproduire, son descendant prenant la place du mort.

On note λ_1 et λ_2 les taux de mortalité relatifs respectifs des individus de type sauvage et des mutants. Et on note $s_D = 1 - \frac{\lambda_2}{\lambda_1}$.

L'état de l'échantillon à l'instant $t - 1$ étant donné, la configuration à l'instant t est obtenue comme suit :

- Un dème d_t est choisi uniformément sur les D dèmes. C'est dans ce dème qu'un individu va mourir.
- On note i le nombre d'individus du dème d_t portant l'allèle mutant a à l'instant $t - 1$. L'individu M_t est alors choisi pour mourir avec la condition :

$$\mathbb{P}([M_t] = a) = \frac{\lambda_2 i}{\lambda_2 i + \lambda_1 (N - i)} \quad , \quad \mathbb{P}([M_t] = A) = \frac{\lambda_1 (N - i)}{\lambda_2 i + \lambda_1 (N - i)}$$

(où $[M_t]$ désigne le type de l'individu M_t)

- Il faut ensuite décider de l'origine de l'individu choisi pour se reproduire. On note m la probabilité qu'une migration ait lieu (on considère qu'elle est indépendante de t).
- S'il n'y a pas de migration, l'individu choisi pour se reproduire provient du même dème que l'individu choisi pour mourir, c'est-à-dire le dème d_t .
- S'il y a migration, l'individu choisi pour se reproduire provient d'un dème d'_t choisi uniformément parmi les D dèmes.
- Dans tous les cas, l'individu R_t qui se reproduit est choisi uniformément parmi les individus du dème choisi.

Alors, à l'instant t , l'individu M_t meurt et est remplacé par un individu en tout point semblable à l'individu R_t .

Remarque. Le coefficient s_D joue ici le même rôle que le coefficient s dans le modèle précédent. S'il est positif, l'allèle mutant est avantageux, et s'il est négatif, la mutation est délétère.

On peut remarquer que la sélection n'agit qu'au sein de chaque dème, et modifie uniquement le taux de mortalité des individus. De plus elle agit de la même manière dans tous les dèmes (il n'y a pas de dème où l'allèle mutant est délétère et d'autres où il est avantageux).

Nous allons résumer l'état de la population à l'instant t par la variable $Z^D(t)$, à valeurs dans $[0, 1]^{N+1}$, où $Z_i^D(t)$ est la proportion de dèmes contenant exactement i mutants à l'instant t , pour $0 \leq i \leq N$.

On s'intéressera également à la fréquence globale de l'allèle mutant dans la population, notée $X^D(t)$.

$$X^D(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N iZ_i^D(t)$$

Enfin, de manière analogue aux modèles précédents, nous allons noter γ le paramètre asymptotique de sélection :

$$\gamma = \frac{N}{2} \lim_{D \rightarrow +\infty} Ds_D$$

que l'on suppose non nul et fini.

Dans la suite nous allons commencer par étudier plus en détail le modèle à l'échelle d'un dème. Ensuite nous présenterons un théorème de convergence de processus dans le cas où l'espace d'états est fini. Ce théorème ne s'applique pas tel quel dans notre cas mais sa démonstration est à notre portée. Nous poursuivrons en présentant un théorème plus général de convergence vers une diffusion, que nous souhaitons appliquer à notre problème. Il nous faudra alors vérifier chacune de ses hypothèses, ce qui sera fait dans les dernières sections de ce chapitre.

3.2 Équilibre au sein d'un dème

Dans cette section, nous allons étudier l'évolution du nombre de mutants au sein d'un dème lorsque la fréquence globale de l'allèle mutant reste constante. Nous allons donc noter x cette fréquence. Cette hypothèse implique que les migrants ont toujours la même probabilité d'être des mutants. On peut alors trouver un équilibre (sous la forme d'une mesure invariante) pour le nombre de mutants au sein d'un dème, cet équilibre dépendant de x .

Le modèle que nous considérons est le même que celui présenté dans la section 3.1, à ceci près que l'individu choisi pour mourir appartient toujours au dème que l'on étudie.

Nous allons noter $i(t)$ le nombre de mutants dans le dème étudié à l'instant t . C'est une chaîne de Markov (pour le moment, t est à valeurs discrètes) dont nous allons calculer la matrice de transition. Nous allons voir que $i(t)$ est un processus de naissance et de mort (*birth and death process*) à espace d'états fini (il ne peut dépasser N). Il sera donc aisé de déterminer une mesure de probabilité invariante.

Commençons par calculer la probabilité que l'individu qui meurt soit de type a . D'après la définition 3.1.1 :

$$\mathbb{P}([M_t] = a \mid i(t-1) = i) = \frac{\lambda_2 i}{\lambda_2 i + \lambda_1 (N - i)}$$

On utilise la relation $s_D = 1 - \frac{\lambda_2}{\lambda_1}$ pour écrire :

$$\mathbb{P}([M_t] = a \mid i(t-1) = i) = \frac{(1 - s_D)i}{N - s_D i}$$

On développe pour s_D voisin de 0 :

$$\mathbb{P}([M_t] = a \mid i(t-1) = i) = \frac{i}{N} - s_D \frac{i(N-i)}{N^2} + \mathcal{O}(s_D^2)$$

Et bien sûr :

$$\mathbb{P}([M_t] = A \mid i(t-1) = i) = 1 - \frac{i}{N} + s_D \frac{i(N-i)}{N^2} + \mathcal{O}(s_D^2)$$

Passons maintenant à la matrice de transition. La définition 3.1.1 assure le caractère markovien de $i(t)$, qui est à valeurs dans $\{0, 1, \dots, N\}$. Notons P sa matrice de transition. Il n'est pas encore clair qu'elle est homogène, mais nous verrons que cela vient du fait que l'on considère que la fréquence globale de l'allèle mutant est constante. À chaque étape, un individu du dème meurt, qui peut être de type mutant ou sauvage, et est remplacé par un autre membre du dème ou bien par un migrant. Il est donc clair que le nombre de mutants au sein du dème ne peut au plus varier que de un à chaque étape.

D'où :

$$P(i, j) = 0 \quad \text{si } |i - j| > 1$$

Pour que le nombre de mutants augmente de un, il faut et il suffit qu'un individu de type A meurt et qu'il soit remplacé par un individu de type a :

$$P(i, i+1) = \mathbb{P}([M_t] = A \text{ et } [R_t] = a)$$

Or les variables M_t et R_t sont indépendantes, d'où :

$$P(i, i+1) = \left(1 - \frac{i}{N} + s_D \frac{i(N-i)}{N^2} + \mathcal{O}(s_D^2)\right) \mathbb{P}([R_t] = a)$$

On conditionne par l'événement de migration :

$$\begin{aligned} \mathbb{P}([R_t] = a) &= \mathbb{P}([R_t] = a \mid \text{migration}) m + \mathbb{P}([R_t] = a \mid \text{pas migration}) (1 - m) \\ &= xm + \frac{i}{N}(1 - m) \end{aligned}$$

Et on détermine $P(i, i-1)$ exactement de la même manière.

On obtient finalement la matrice de transition :

$$\left\{ \begin{array}{l} P(i, i+1) = \left(\frac{N-i}{N} + s_D \frac{i(N-i)}{N^2} \right) \left(mx + \frac{i}{N}(1-m) \right) + \mathcal{O}(s_D^2) \\ P(i, i-1) = \left(\frac{i}{N} - s_D \frac{i(N-i)}{N^2} \right) \left(m(1-x) + \frac{N-i}{N}(1-m) \right) + \mathcal{O}(s_D^2) \\ P(i, i) = 1 - P(i, i+1) - P(i, i-1) \\ P(i, j) = 0 \quad \text{si } |i-j| > 1 \end{array} \right.$$

On se trouve bien en présence d'un processus de naissance et de mort, à espace d'états fini. L'homogénéité en temps est bien assurée par le fait que x est constant.

Proposition 3.2.1 (Existence d'une mesure invariante)

Il existe une unique mesure de probabilité ν invariante pour ce processus. Elle est donnée par l'expression :

$$\nu(i) = \nu_0 \frac{P(0,1)P(1,2) \dots P(i-1,i)}{P(1,0)P(2,1) \dots P(i,i-1)} \quad \forall 0 \leq i \leq N$$

Où ν_0 est déterminé par le fait que ν doit être une mesure de probabilité.

Rappel. La condition pour que ν soit une mesure invariante est la suivante :

$$\nu P = P$$

De plus, on rappelle qu'une mesure μ sur l'espace d'états E est dite P -réversible si :

$$\forall x, y \in E \quad \mu(x)P(x, y) = \mu(y)P(y, x)$$

Et une mesure réversible est invariante.

Démonstration de la proposition : La chaîne de Markov $i(t)$ étant irréductible et à espace d'états fini, elle est automatiquement récurrente positive. Il existe donc une unique mesure de probabilité invariante ν .

Pour déterminer l'expression de ν , on cherche une mesure réversible. Vu la forme de la matrice de transition P , les seules conditions non triviales sont les suivantes :

$$\forall 0 \leq i < N \quad \nu(i)P(i, i+1) = \nu(i+1)P(i+1, i)$$

D'où la formule de récurrence :

$$\nu(i+1) = \nu(i) \frac{P(i, i+1)}{P(i+1, i)}$$

qui donne exactement la formule voulue. ■

Proposition 3.2.2 (Comportement asymptotique)

On note P^* la matrice de transition asymptotique (obtenue comme limite de P lorsque s_D tend vers 0), et ν^* la mesure de probabilité invariante correspondante. Alors :

$$\nu = \nu^* + \mathcal{O}(s_D)$$

En clair la mesure stationnaire de la proposition 3.2.1 peut être approximée par la mesure correspondant au processus asymptotique.

Démonstration : Par définition :

$$P = P^* + \mathcal{O}(s_D)$$

Et donc P^* est de la même forme que P . Le résultat de la proposition 3.2.1 s'applique donc à P^* :

$$\nu^*(i) = \nu_0^* \frac{P^*(0,1)P^*(1,2)\dots P^*(i-1,i)}{P^*(1,0)P^*(2,1)\dots P^*(i,i-1)}$$

Et en remplaçant les coefficients de P dans l'expression de ν_i , on obtient immédiatement :

$$\nu_i = \nu_i^* + \mathcal{O}(s_D)$$

D'où le résultat. ■

On a de plus la formule suivante pour ν^* :

$$\nu_i^* = \binom{N}{i} \frac{\Gamma\left(\frac{Nm}{1-m}\right) \Gamma\left(\frac{Nm x}{1-m} + i\right) \Gamma\left(\frac{Nm}{1-m}(1-x) + N - i\right)}{\Gamma\left(\frac{Nm}{1-m} + N\right) \Gamma\left(\frac{Nm x}{1-m}\right) \Gamma\left(\frac{Nm}{1-m}(1-x)\right)}$$

où Γ désigne la fonction gamma d'Euler.

Démonstration : En utilisant l'expression des $P^*(i,j)$, on peut écrire :

$$\nu_i^* = \nu_0^* \binom{N}{i} \frac{\prod_{k=0}^{i-1} \left((1-m)\frac{k}{N} + mx \right)}{\prod_{k=1}^i \left((1-m)\frac{N-k}{N} + m(1-x) \right)}$$

On multiplie en haut et en bas par le facteur $\frac{N}{1-m}$, et on fait apparaître la fonction gamma d'Euler de manière à ce que les produits se simplifient grâce à la formule $x\Gamma(x) = \Gamma(x+1)$:

$$\nu_i^* = \nu_0^* \binom{N}{i} \frac{\Gamma\left(\frac{Nm x}{1-m}\right) \prod_{k=0}^{i-1} \left(k + \frac{Nm x}{1-m} \right) \Gamma\left(\frac{Nm(1-x)}{1-m} + N - i\right)}{\Gamma\left(\frac{Nm x}{1-m}\right) \Gamma\left(\frac{Nm(1-x)}{1-m} + N - i\right) \prod_{k=1}^i \left(N - k + \frac{Nm(1-x)}{1-m} \right)}$$

On obtient alors l'expression :

$$\nu_i^* = \nu_0^* \binom{N}{i} \frac{\Gamma\left(\frac{Nm x}{1-m} + i\right) \Gamma\left(\frac{Nm(1-x)}{1-m} + N - i\right)}{\Gamma\left(\frac{Nm x}{1-m}\right) \Gamma\left(\frac{Nm(1-x)}{1-m} + N\right)}$$

Le calcul de la somme des ν_i^* permet alors de déterminer la valeur de ν_0^* et ainsi de conclure. ■

Dans la suite, nous allons nous intéresser à la déviation entre $Z^D(t)$ et l'équilibre correspondant la fréquence globale $X^D(t)$, noté $\nu(t)$, dont l'expression est obtenue en remplaçant x par $X^D(t)$ dans la formule ci-dessus. Notons que l'on considère bien la mesure invariante asymptotique (lorsque D tend vers l'infini), mais calculée à partir de $X^D(t)$. Le terme $\nu(t)$ dépend donc de D uniquement par l'intermédiaire de X^D . Cette déviation sera mesurée par la variable $Y^D(t)$ définie par :

$$Y_i^D(t) = Z_i^D(t) - \nu_i(t) \quad , \quad 1 \leq i \leq D.$$

On peut alors calculer l'espérance et la variance du nombre de mutants au sein du dème considéré, suivant la loi ν^* .

Proposition 3.2.3 (*Espérance et variance du nombre de mutants*)

Si K est une variable aléatoire de loi ν^* , alors :

$$\begin{cases} \mathbb{E}_{\nu^*}[K] &= Nx \\ \mathbb{V}_{\nu^*}[K] &= \frac{N^2x(1-x)}{Nm+1-m} \end{cases}$$

Démonstration : Par définition :

$$\mathbb{E}_{\nu^*}[K] = \sum_{i=0}^N i \nu_i^*$$

En écrivant que $\nu^* P^* = \nu^*$, il vient :

$$\mathbb{E}_{\nu^*}[K] = \sum_{i=0}^N i \sum_{j=0}^N \nu_j^* P^*(j, i)$$

On intervertit les sommes :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}_{\nu^*}[K] &= \sum_{j=0}^N \nu_j^* ((j-1)P^*(j, j-1) + jP^*(j, j) + (j+1)P^*(j, j+1)) \\ &= \sum_{j=0}^N \nu_j^* \left[mx + j \left(1 - \frac{m}{N} \right) \right] \end{aligned}$$

En développant, on obtient :

$$\mathbb{E}_{\nu^*}[K] = mx + \left(1 - \frac{m}{N} \right) \mathbb{E}_{\nu^*}[K]$$

Ce qui donne :

$$\mathbb{E}_{\nu^*}[K] = Nx$$

La même technique, permet d'obtenir - après des calculs un peu plus longs - la formule pour $\mathbb{V}_{\nu^*}[K]$. ■

Nous allons à présent nous intéresser à la répartition des D dèmes dans les $N + 1$ classes de fréquences. Notons $r_i(t) = DZ_i(t)$ le nombre de dèmes contenant exactement i mutants, pour $0 \leq i \leq N$. Le vecteur (r_0, \dots, r_N) est donc une chaîne de Markov (on considère toujours que x est constant). Notons Q sa matrice de transition. À chaque génération, le dème contenant l'individu choisi pour mourir peut gagner ou perdre un mutant, ou bien conserver le même nombre de mutants.

Pour passer de la configuration $(\dots, r_i, r_{i+1}, \dots)$ à $(\dots, r_i - 1, r_{i+1} + 1, \dots)$, il faut et il suffit que le dème d_t où l'individu qui meurt est choisi soit l'un des r_i dèmes contenant i mutants - ce qui se produit avec probabilité $\frac{r_i}{D}$, et que le dème en question passe de i à $i + 1$ mutants. Il en va de même pour passer de $(\dots, r_{i-1}, r_i, \dots)$ à $(\dots, r_{i-1} + 1, r_i - 1, \dots)$. Enfin pour calculer la probabilité de garder la même configuration, il suffit de conditionner par la classe de fréquence du dème où l'individu qui meurt est choisi. On obtient la matrice de transition suivante.

$$\left\{ \begin{array}{l} Q((\dots, r_i, r_{i+1}, \dots), (\dots, r_i - 1, r_{i+1} + 1, \dots)) = \frac{r_i}{D} P(i, i + 1) \\ Q((\dots, r_{i-1}, r_i, \dots), (\dots, r_{i-1} + 1, r_i - 1, \dots)) = \frac{r_i}{D} P(i, i - 1) \\ Q((r_0, \dots, r_N), (r_0, \dots, r_N)) = \sum_{i=0}^N \frac{r_i}{D} P(i, i) \end{array} \right.$$

où tous les autres termes sont nuls.

Après cette étude préliminaire du modèle, nous allons présenter les théorèmes de convergence vers une diffusion qui vont nous permettre d'étudier l'évolution de la fréquence globale de l'allèle mutant.

3.3 Théorème de convergence pour un espace d'états fini

Nous allons ici présenter et démontrer un résultat important de convergence pour une suite de chaînes de Markov à espace d'états fini. Ce théorème est présenté dans l'article [Mö98], accompagné d'applications directes. Dans la section suivante, nous présenterons sa version en dimension infinie, qui permettra de traiter le modèle présenté précédemment.

Comme l'espace considéré est fini, les matrices de transition seront des matrices de taille finie. Nous allons utiliser la norme matricielle suivante :

$$\|A\| = \max_i \sum_j |a_{ij}|$$

Elle est multiplicative et les matrices stochastiques sont de norme 1.

Nous allons utiliser le lemme suivant.

Lemme 3.3.1

Soit $t \in \mathbb{R}_+^*$ fixé. Soit $(c_N)_{N \in \mathbb{N}}$ une suite de réels positifs de limite nulle. Soit A une matrice telle que :

$$\|A\| = 1$$

$$P = \lim_{m \rightarrow \infty} A^m \quad \text{existe}$$

Alors :

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{\|B\| \leq 1} \|(A + c_N B)^{\lfloor t/c_N \rfloor} - (P + c_N B)^{\lfloor t/c_N \rfloor}\| = 0$$

Si de plus $(B_N)_{N \in \mathbb{N}}$ est une suite de matrices telle que :

$$G = \lim_{N \rightarrow \infty} P B_N P \quad \text{existe}$$

Alors :

$$\lim_{N \rightarrow \infty} (A + c_N B_N)^{\lfloor t/c_N \rfloor} = P - I + e^{tG}$$

Remarque. On montre aisément que $P^2 = P$ et donc que P est un projecteur. On en déduit que $GP = G = PG$ et enfin, en développant l'exponentielle en série :

$$P - I + e^{tG} = P e^{tG} = e^{tG} P$$

La matrice G va jouer le rôle d'un générateur infinitésimal.

Démonstration : Soit $\epsilon > 0$. Il existe M tel que $\forall m \geq M, \|A^m - P\| \leq \epsilon$. Notons également $n = \lfloor t/c_N \rfloor$.

On commence par développer les deux termes à la puissance n :

$$\|(A + c_N B)^n - (P + c_N B)^n\| \leq \sum_{k=0}^n c_N^k \sum_{m_1 + \dots + m_{k+1} = n-k} \left\| A^{m_1} \prod_{j=2}^{k+1} B A^{m_j} - P^{m_1} \prod_{j=2}^{k+1} B P^{m_j} \right\|$$

On majore le terme dans la somme par :

$$\sum_{j=1}^{k+1} \|A^{m_j} - P^{m_j}\| \leq (k+1)\epsilon$$

si $m_j \geq M$ pour tout j , sinon on peut majorer ce terme par 2.

On en déduit :

$$\|(A + c_N B)^n - (P + c_N B)^n\| \leq \|A^n - P\| + S_1 + S_2$$

avec :

$$S_1 = \epsilon \sum_{k=1}^n \binom{n}{k} c_N^k (k+1)$$

et

$$S_2 = \sum_{k=1}^n c_N^k \sum_{\substack{m_1+\dots+m_{k+1}=n-k \\ \exists j/m_j < M}} 2$$

On conclut la première partie du lemme en majorant les deux termes S_1 et S_2 , ce que nous ne détaillons pas.

Le cœur de la preuve de la seconde partie réside dans l'expression suivante :

$$\begin{aligned} & (P + c_N B_N)^n - P + I - e^{tG} \\ = & \sum_{k=1}^n c_N^k \sum_{\substack{m_1+\dots+m_{k+1}=n-k \\ \exists j/m_j=0}} (P^{m_1} B_N P^{m_2} \dots B_N P^{m_{k+1}} - (P B_N P)^k) \\ + & \sum_{k=1}^n \left(c_N^k \binom{n}{k} (P B_N P)^k - \frac{t^k}{k!} G^k \right) \\ - & \sum_{k=n+1}^{\infty} \frac{t^k}{k!} G^k \end{aligned}$$

où chaque terme se majore sans difficulté autre que calculatoire.

La première partie du lemme permet alors de conclure. ■

Avec ce lemme nous sommes en mesure d'établir le théorème de convergence suivant.

Théorème 3.1 (Convergence sur un espace d'états fini)

Soit $(X_r^N)_{r \in \mathbb{N}}$ une suite de chaînes de Markov homogènes définies sur le même espace de probabilité et à valeurs dans le même espace fini. Soit Π_N la matrice de transition de la chaîne X_N . On suppose que les trois conditions suivantes sont vérifiées :

1. $A = \lim_{N \rightarrow \infty} \Pi_N$ existe et $\Pi_N \neq A$ à partir d'un certain rang.
2. $P = \lim_{m \rightarrow \infty} A^m$ existe.
3. $G = \lim_{N \rightarrow \infty} P B_N P$ existe, avec $B_N = \frac{\Pi_N - A}{\|\Pi_N - A\|}$

on pose par ailleurs $c_N = \|\Pi_N - A\|$.

Si de plus la suite des lois initiales $\mathbb{P}_{X^N(0)}$ converge faiblement vers une mesure de probabilité μ , alors :

$$\left(X_{\lfloor t/c_N \rfloor}^N \right)_{t \geq 0} \xrightarrow[N \rightarrow \infty]{f.d.d.} (X_t)_{t \geq 0}$$

Où $(X_t)_{t \geq 0}$ est une chaîne de Markov de loi initiale μ , de matrice de transition $\Pi(t) = P e^{tG}$ et de générateur infinitésimal G .

Remarque. Les hypothèses 1 et 3 ne sont pas aussi fortes qu'il n'y paraît. En effet, $\|\Pi_N\| = 1$ pour tout entier N , la convergence de la suite $(\Pi_N)_{N \in \mathbb{N}}$ est

donc assurée, au moins pour une sous-suite. alors $\|B_N\| = 1$, et donc il existe une sous-suite vérifiant ces deux conditions.

Les hypothèses du théorème sont telles que $\Pi_N = A + c_N B_N$. On voit donc que le processus $(X_r^N)_{r \in \mathbb{N}}$ se décompose sur deux échelles de temps : A représente l'évolution rapide tandis que la seconde partie donne l'évolution plus lente. La matrice P peut alors être vue comme la projection sur l'état d'équilibre du processus représenté par A . La première partie du lemme 3.3.1 nous permet alors de dire qu'asymptotiquement, on peut considérer que l'évolution rapide est instantanée.

L'expression de la matrice de transition asymptotique $\Pi(t) = P e^{tG}$ peut être également interprétée dans ce sens :

$$\pi_{ij}(t) = \sum_k p_{ik} [e^{tG}]_{kj}$$

Il n'y a en général qu'un petit nombre d'états tels que p_{ik} soit non nul. Le processus asymptotique réalise donc des sauts instantanés - de l'état i vers l'état k - dictés par la matrice P ; puis évolue suivant un processus markovien de générateur infinitésimal G .

Remarque. Le fait que $(X_t)_{t \geq 0}$ soit de générateur infinitésimal G vient de la forme de sa matrice de transition $\Pi(t)$:

$$\lim_{t \downarrow 0} \frac{\Pi(t) - \Pi(0^+)}{t} = \lim_{t \downarrow 0} \frac{P - I + e^{tG} - P}{t} = \lim_{t \downarrow 0} \frac{e^{tG} - I}{t} = G$$

Démonstration du théorème 3.1 : D'après le lemme 3.3.1 :

$$\lim_{N \rightarrow \infty} (A + c_N B_N)^{\lfloor t/c_N \rfloor} = P - I + e^{tG}$$

ce qui s'écrit avec les données du théorème :

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \Pi_N^{\lfloor t/c_N \rfloor} = \Pi(t), \forall t > 0$$

Cela veut exactement dire que les lois fini-dimensionnelles de $(X_{\lfloor t/c_N \rfloor}^N)_{t \geq 0}$ convergent vers celles de $(X_t)_{t \geq 0}$. ■

3.4 Convergence à deux vitesses vers une diffusion

Nous allons maintenant présenter la version en dimension infinie du théorème 3.1. Le théorème va porter sur la convergence de deux processus, X^N et Y^N , tous deux fonctions d'un processus Z^N , où les deux processus ne convergeront pas à la même vitesse. Qualitativement, Y^N quantifiera l'écart par rapport à un équilibre rapide, tandis que X^N convergera plus lentement vers une diffusion.

Théorème 3.2 (Convergence à deux vitesses vers une diffusion)

Pour tout $N \in \mathbb{N}$, soit $(Z_k^N)_{k \in \mathbb{N}}$ une chaîne de Markov homogène, à valeurs dans un espace métrique E . Soient $\Phi_N : E \rightarrow \mathbb{R}$ et $\Psi_N : E \rightarrow \mathbb{R}^n$ deux suites de fonctions continues et uniformément bornées. On définit X^N et Y^N par :

$$X_k^N = \Phi_N(Z_k^N) \quad , \quad Y_k^N = \Psi_N(Z_k^N) \quad \forall k \geq 0$$

Soient $(\epsilon_N)_{N \in \mathbb{N}}$ et $(\delta_N)_{N \in \mathbb{N}}$ deux suites telles que :

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \delta_N = 0 \quad , \quad \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{\epsilon_N}{\delta_N} = 0$$

Supposons que les hypothèses suivantes soient vérifiées :

1. $\frac{1}{\epsilon_N} \mathbb{E}_z [X_1^N - x] = b(x, y) + o(1)$
2. $\frac{1}{\epsilon_N} \mathbb{E}_z [(X_1^N - x)^2] = a(x, y) + o(1)$
3. $\frac{1}{\epsilon_N} \mathbb{E}_z [(X_1^N - x)^4] = o(1)$
4. $\frac{1}{\delta_N} \mathbb{E}_z [Y_{i1}^N - y_i] = c_i(x, y) + o(1)$
5. $\frac{1}{\delta_N} \mathbb{V}_z [Y_{i1}^N] = o(1)$

lorsque $N \rightarrow \infty$, uniformément en $z \in E$, avec a , b et c continues.

Supposons de plus que $c(x, 0) = 0$, et que la solution $Y = 0$ de l'équation différentielle suivante est globalement asymptotiquement stable, uniformément en (x, y) .

$$\begin{cases} \frac{dY}{dt} = c(x, Y(t, x, y)) \\ Y(0, x, y) = y \end{cases}$$

C'est à dire que la solution Y de cette équation différentielle est définie pour tout (t, x, y) et $\lim_{t \rightarrow \infty} \sup_{x, y} |Y(t, x, y)| = 0$.

On suppose enfin que la loi initiale de X^N converge vers une mesure de probabilité μ .

On a alors les deux conclusions :

$$\left(X_{\lfloor t/\epsilon_N \rfloor}^N \right)_{t \geq 0} \xrightarrow[N \rightarrow \infty]{f.d.d.} (X_t)_{t \geq 0}$$

où $(X_t)_{t \geq 0}$ est une diffusion sur \mathbb{R} , de loi initiale μ , et de générateur infinitésimal :

$$\mathcal{L}f(x) = \frac{1}{2} a(x, 0) \frac{d^2 f}{dx^2}(x) + b(x, 0) \frac{df}{dx}(x)$$

et d'autre part :

$$Y_{\lfloor t_N/\delta_N \rfloor}^N \xrightarrow[N \rightarrow \infty]{(loi)} 0$$

pour $(t_N)_{N \in \mathbb{N}}$ une suite de réels positifs telle que $\lim t_N = \infty$.

Une démonstration de ce théorème peut être trouvée dans l'article [EN80].

3.5 Évolution lente de la fréquence globale de l'allèle mutant

Nous allons ici montrer que les hypothèses du théorème 3.2 concernant la convergence lente de X^D sont vérifiées. C'est-à-dire :

1. $\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z [X^D(1) - x] = b(x, y) + o(1)$
2. $\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z [(X^D(1) - x)^2] = a(x, y) + o(1)$
3. $\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z [(X^D(1) - x)^4] = o(1)$

Pour cela, nous allons utiliser une formule explicite pour les moments de X^D , ainsi que les expressions des coefficients $P(i, j)$ et les propriétés de la distribution asymptotique ν^* mentionnées à la proposition 3.2.3.

À chaque génération, X^D ne peut varier que de $\frac{1}{ND}$:

$$X^D(1) = \begin{cases} x - \frac{1}{ND} & \text{avec probabilité } \sum_{i=0}^N z_i P(i, i-1) \\ x + \frac{1}{ND} & \text{avec probabilité } \sum_{i=0}^N z_i P(i, i+1) \\ x & \text{sinon} \end{cases}$$

On a donc une formule explicite pour les moments de X^D :

$$\mathbb{E}_z [(X^D(1) - x)^k] = \begin{cases} \frac{1}{(ND)^k} \sum_{i=0}^N z_i [P(i, i+1) - P(i, i-1)] & \text{si } k \text{ est impair} \\ \frac{1}{(ND)^k} \sum_{i=0}^N z_i [P(i, i+1) + P(i, i-1)] & \text{si } k \text{ est pair} \end{cases}$$

Pour obtenir les deux premières conditions, on remplace les coefficients $P(i, j)$ par leur expression, donnée à la section 3.2.

D'une part :

$$P(i, i+1) - P(i, i-1) = m \left(x - \frac{i}{N} \right) + s_D \frac{i(N-i)}{N^2} + \mathcal{O}(s_D^2)$$

On écrit alors que $z_i = \nu_i + y_i$:

$$\sum_{i=0}^N z_i [P(i, i+1) - P(i, i-1)] = \sum_{i=0}^N (\nu_i + y_i) \left[m \left(x - \frac{i}{N} \right) + s_D \frac{i(N-i)}{N^2} \right] + \mathcal{O}(s_D^2)$$

en développant, il vient :

$$\begin{aligned} \sum_{i=0}^N z_i [P(i, i+1) - P(i, i-1)] &= mx \sum_{i=0}^N \nu_i - m \frac{1}{N} \mathbb{E}_{\nu^*}[K] + s_D \frac{1}{N} \mathbb{E}_{\nu^*}[K] \\ &\quad - s_D \frac{1}{N^2} \mathbb{E}_{\nu^*}[K^2] + \sum_{i=0}^N m \left(x - \frac{i}{N}\right) y_i \\ &\quad + s_D \sum_{i=0}^N \frac{i(N-i)}{N^2} y_i + \mathcal{O}(s_D^2) \end{aligned}$$

Or $\sum_{i=0}^N \nu_i = 1$, $\mathbb{E}_{\nu^*}[K] = Nx$ et $\mathbb{E}_{\nu^*}[K^2] = \frac{N^2 x(1-x)}{Nm+1-m} + (Nm)^2$. Cette expression se simplifie alors de la manière suivante :

$$\sum_{i=0}^N z_i [P(i, i+1) - P(i, i-1)] = s_D x(1-x) \frac{(N-1)m}{Nm+1-m} + \sum_{i=0}^N \tilde{\beta}_i y_i + \mathcal{O}(s_D^2)$$

où $\tilde{\beta}_i = m \left(x - \frac{i}{N}\right) + s_D \frac{i(N-i)}{N^2}$.

D'autre part :

$$P(i, i+1) + P(i, i-1) = m \left(x - \frac{i}{N}\right) \left(1 - \frac{2i}{N}\right) + \frac{2i(N-i)}{N^2} + \mathcal{O}(s_D)$$

Par la même méthode que ci-dessus, mais en développant seulement à l'ordre 1, on obtient :

$$\sum_{i=0}^N z_i [P(i, i+1) + P(i, i-1)] = 2x(1-x) \frac{Nm}{Nm+1-m} + \sum_{i=0}^N \tilde{\alpha}_i y_i + \mathcal{O}(s_D)$$

On en déduit, en reprenant l'expression des moments de X^D :

$$\mathbb{E}_z \left[(X^D(1) - x)^2 \right] = \frac{1}{(ND)^2} \left[2x(1-x) \frac{Nm}{Nm+1-m} + \sum_{i=0}^N \tilde{\alpha}_i y_i \right] + \mathcal{O}\left(\frac{s_D}{D^2}\right)$$

On voit clairement ici que ϵ_D doit être proportionnel à $\frac{1}{D^2}$. On pose donc :

$$\epsilon_D = \frac{2}{(ND)^2} \frac{Nm}{Nm+1-m}$$

et :

$$a(x, y) = x(1-x) + \sum_{i=0}^N \alpha_i y_i$$

où les α_i sont fonction de N , m et x .

On a alors :

$$\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z \left[(X^D(1) - x)^2 \right] = a(x, y) + o(1)$$

ce qui correspond à la seconde équation que nous voulions établir. Pour la première, on reprend l'expression de ϵ_D :

$$\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z [X^D(1) - x] = \frac{ND}{2} \frac{Nm + 1 - m}{Nm} \left[s_D x(1-x) \frac{(N-1)m}{Nm + 1 - m} + \sum_{i=0}^N \tilde{\beta}_i y_i \right] + \mathcal{O}(s_D)$$

Or on a posé $\gamma = \frac{N}{2} \lim_{D \rightarrow \infty} Ds_D$, il vient donc :

$$\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z [X^D(1) - x] = \gamma x(1-x) \frac{(N-1)}{N} + \sum_{i=0}^N \beta_i y_i + o(1)$$

Il apparaît alors qu'il faut poser :

$$b(x, y) = \gamma x(1-x) \frac{(N-1)}{N} + \sum_{i=0}^N \beta_i y_i$$

et on a montré la première équation :

$$\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z [X^D(1) - x] = b(x, y) + o(1)$$

Enfin, la troisième équation que nous devons établir découle de l'expression des moments de X^D et du fait que ϵ_D est proportionnel à $\frac{1}{D^2}$:

$$\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z [(X^D(1) - x)^4] = o(1)$$

3.6 Évolution rapide de la déviation de Z^D par rapport à son équilibre

Nous allons à présent établir la convergence rapide de $Y^D(t)$. Pour cela nous devons vérifier les hypothèses du théorème 3.2 concernant cette variable. C'est-à-dire :

1. $\frac{1}{\delta_D} \mathbb{E}_z [Y_i^D(1) - y_i] = c_i(x, y) + o(1)$
2. $\frac{1}{\delta_D} \mathbb{V}_z [Y_i^D(1)] = o(1)$

Pour cela commençons par écrire :

$$\mathbb{E}_z [Y_i^D(1) - y_i] = \mathbb{E}_z [Z_i^D(1) - z_i] - \mathbb{E}_z [\nu_i(1) - \nu_i]$$

et étudions chaque terme séparément.

D'après l'étude menée dans la section 3.2, on peut expliciter le premier terme :

$$\mathbb{E}_z [Z_i^D(1) - z_i] = \frac{1}{D}(z_{i-1}P(i-1, i) + z_{i+1}P(i+1, i)) - \frac{1}{D}(z_iP(i, i+1) + z_iP(i, i-1))$$

en développant à l'aide de la relation $P = P^* + \mathcal{O}(s_D)$, on obtient :

$$\mathbb{E}_z [Z_i^D(1) - z_i] = \frac{1}{D}[z_{i-1}P^*(i-1, i) + z_i(P^*(i, i) - 1) + z_{i+1}P^*(i+1, i)] + \mathcal{O}\left(\frac{s_D}{D}\right)$$

Intéressons nous maintenant au second terme. L'expression de ν_i^* , donnée à la section 3.2 permet d'écrire, en redéveloppant à l'aide de la formule $s\Gamma(s) = \Gamma(s+1)$:

$$\nu_i(1) = \binom{N}{i} \frac{\Gamma\left(\frac{Nm}{1-m}\right)}{\Gamma\left(\frac{N}{1-m}\right)} \prod_{j=0}^{i-1} \left(\frac{NmX^D(1)}{1-m} + j\right) \times \prod_{k=0}^{N-i-1} \left(\frac{Nm(1-X^D(1))}{1-m} + k\right)$$

Posons alors $X^D(1) = x + \Delta x$. En développant, on peut écrire $\nu_i(1)$ sous la forme :

$$\nu_i(1) = \nu_i + \sum_{j=1}^{2N} C_{i,j}(\Delta x)^j$$

où les $C_{i,j}$ ne dépendent que de N , m et x , et pas de D . On voit alors apparaître les moments de X^D , que l'on a calculé dans la section 3.5. On y a vu que :

$$\mathbb{E}_z [(X^D(1) - x)^k] = \begin{cases} \mathcal{O}\left(\frac{s_D}{D^k}\right) & \text{si } k \text{ est impair} \\ \mathcal{O}\left(\frac{1}{D^k}\right) & \text{si } k \text{ est pair} \end{cases}$$

D'où :

$$\mathbb{E}_z [\nu_i(1) - \nu_i] = \mathcal{O}\left(\frac{s_D}{D}\right)$$

Alors, en utilisant le fait que $y_i = z_i - \nu_i$ et que, par définition, $\nu_{i-1}P^*(i-1, i) + \nu_i[P^*(i, i) - 1] + \nu_{i+1}P^*(i+1, i) = 0$, on obtient la relation suivante :

$$\mathbb{E}_z [Y_i^D(1) - y_i] = \frac{1}{D} \left(\sum_{j=0}^N y_j P^*(j, i) - y_i \right) + \mathcal{O}\left(\frac{s_D}{D}\right)$$

Pour conclure, nous prenons $\delta_D = \frac{1}{D}$. Alors il vient :

$$\frac{1}{\delta_D} \mathbb{E}_z [Y_i^D(1) - y_i] = c_i(x, y) + o(1)$$

en posant :

$$c_i(x, y) = \sum_{j=0}^N y_j P^*(j, i) - y_i$$

La deuxième relation que nous souhaitons obtenir ne pose pas de difficulté particulière. Commençons par majorer la variance de $Y^D(1)$:

$$\mathbb{V}_z [Y_i^D(1)] \leq 2\mathbb{V}_z [Z_i^D(1)] + 2\mathbb{V}_z [\nu_i(1)]$$

On peut ensuite majorer la variance de chaque terme par son moment d'ordre deux.

$$\mathbb{V}_z [Y_i^D(1)] \leq 2\mathbb{E}_z [(Z_i^D(1) - z_i)^2] + 2\mathbb{E}_z [(\nu_i(1) - \nu_i)^2]$$

Or, d'une génération à la suivante, Z^D ne peut varier que de $\frac{1}{D}$, le premier terme est donc proportionnel à $\frac{1}{D^2}$. Le calcul de $\nu_i(1)$ ci-dessus permet de majorer le second terme. On obtient bien :

$$\frac{1}{\delta_D} \mathbb{V}_z [Y_i^D(1)] = o(1)$$

3.7 Stabilité de la solution nulle de l'équation différentielle

Nous allons ici vérifier une dernière hypothèse du théorème 3.2. Nous allons montrer que la solution de l'équation différentielle suivante :

$$\begin{cases} \frac{dY_i}{dt} = c_i(x, Y(t, x, y)) & \forall i \\ Y(0, x, y) = y \end{cases}$$

converge toujours vers zéro lorsque t tend vers l'infini. Rappelons l'expression de $c(x, y)$:

$$c_i(x, y) = \sum_{j=0}^N y_j P^*(j, i) - y_i = y(P^* - I)$$

Nous allons changer de fonction et poser $Z_i(t) = Y_i(t, x, y) + \nu_i$, x et y étant fixés, où ν désigne la solution de l'équation $\nu P^* = \nu$. Cette fonction est solution de la même équation différentielle, avec pour condition initiale $Z(0) = y + \nu$. On a donc :

$$\frac{dZ}{dt} = Z(t)(P^* - I)$$

En étudiant les valeurs propres de la matrice $P^* - I$, on montre qu'elles sont toutes négatives, que 0 est valeur propre, de multiplicité 1, et ν en est un vecteur

propre de valeur propre 0. Ceci implique que $Z(t)$ converge lorsque $t \rightarrow \infty$. La limite doit alors vérifier :

$$Z_\infty(P^* - I) = 0$$

Donc la limite est proportionnelle à ν . Comme la somme des coefficients de $Z(t)$ est toujours 1, on a :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} Z(t) = \nu$$

indépendamment des conditions initiales. Ceci montre que la solution nulle de l'équation différentielle considérée est globalement asymptotiquement stable.

Conclusion

Nous avons vérifié toutes les hypothèses du théorème 3.2 :
Les deux échelles de temps correspondant à notre modèle sont :

$$\delta_D = \frac{1}{D} \quad , \quad \epsilon_D = \frac{2}{(ND)^2} \frac{Nm}{Nm + 1 - m}$$

et nous avons montré que :

1. $\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z [X^D(1) - x] = b(x, y) + o(1)$
2. $\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z [(X^D(1) - x)^2] = a(x, y) + o(1)$
3. $\frac{1}{\epsilon_D} \mathbb{E}_z [(X^D(1) - x)^4] = o(1)$
4. $\frac{1}{\delta_D} \mathbb{E}_z [Y_i^D(1) - y_i] = c_i(x, y) + o(1)$
5. $\frac{1}{\delta_D} \mathbb{V}_z [Y_i^D(1)] = o(1)$

lorsque $D \rightarrow \infty$, avec :

$$a(x, y) = x(1 - x) + \sum_{i=0}^N \alpha_i y_i \quad , \quad b(x, y) = \gamma x(1 - x) \frac{(N - 1)}{N} + \sum_{i=0}^N \beta_i y_i$$

$$c_i(x, y) = \sum_{j=0}^N y_j P^*(j, i) - y_i$$

Nous avons de plus vérifié la stabilité de la solution nulle de l'équation différentielle définie par $y' = c(x, y)$.

Nous pouvons donc conclure que $\left(X_{[t/\epsilon_D]}^D \right)_{t \geq 0}$ converge faiblement (au sens des lois marginales fini-dimensionnelles) vers une diffusion de générateur infini-tésimal :

$$\mathcal{L}f(x) = \frac{1}{2} x(1 - x) \frac{d^2 f}{dx^2}(x) + \gamma \frac{N - 1}{N} x(1 - x) \frac{df}{dx}(x)$$

On peut remarquer que ce générateur est très proche de celui que l'on avait obtenu à la proposition 2.2.1 pour une population panmictique. Toutefois l'échelle de temps est différente, et dépend de m par l'intermédiaire du facteur $\frac{Nm}{Nm+1-m}$. Lorsque m se rapproche de 1, ce facteur devient également proche de 1. De plus, la diffusion limite pour une population structurée fait intervenir un facteur $\frac{N-1}{N}$ dans le terme de dérive due à la sélection. Ce facteur diminue l'intensité de la sélection pour des valeurs de N petites. Il peut s'interpréter comme une conséquence du fait que la sélection n'agit qu'au sein des dèmes, et pas globalement. Si à la limite, $N = 1$, la sélection naturelle n'a plus d'effet, et pour cause, il n'y a plus de diversité au sein des dèmes.

Chapitre 4

Discussion des hypothèses du modèle

Nous allons à présent reprendre le modèle de population structurée que nous avons considéré pour discuter de la pertinence de ses hypothèses.

4.1 Influence de la sélection sur la reproduction

Dans notre modèle, le fait de porter l'allèle a ou A n'a d'influence que sur la probabilité de mourir. Mais selon les situations, on peut considérer que le phénotype mutant modifie la capacité à se reproduire plutôt que la mortalité. Il faudrait alors considérer un modèle légèrement différent. L'individu qui se reproduit serait choisi au sein d'un dème, selon la même loi que l'individu choisi pour mourir dans notre modèle. Les deux coefficients λ_1 et λ_2 représenteraient alors les taux de fertilité relatifs respectifs du type sauvage et du type mutant. Pour que le coefficient de sélection s_D garde le même sens - positif si l'allèle mutant est avantageux, négatif sinon - il faut poser : $\lambda_2 = (1 + s_D)\lambda_1$. Ce changement de signe par rapport au modèle précédent permet de faire en sorte que, pour un coefficient s_D positif, le taux de fertilité du type mutant soit supérieur à celui du type sauvage. Un individu serait alors choisi pour mourir au hasard uniformément parmi les individus du même dème avec probabilité $1 - m$ et d'un autre dème - lui même choisi uniformément - avec probabilité m .

Ce changement d'hypothèse ne doit pas sensiblement affecter nos résultats. En effet, l'expression suivante - établie dans la section 3.2 - reste vraie :

$$P(i, i + 1) = \mathbb{P}([M_t] = A \text{ et } [R_t] = a)$$

et les deux événements sont toujours indépendants. On peut rapidement vérifier que l'expression de $\mathbb{P}([M_t] = A)$ correspond à celle que l'on avait pour $\mathbb{P}([R_t] = A)$, et que l'expression de $\mathbb{P}([R_t] = a)$ correspond à celle de $\mathbb{P}([M_t] = a)$. On interchange donc les expressions de $P(i, i + 1)$ et de $P(i, i - 1)$. Les mêmes raisonnements devraient alors pouvoir s'appliquer et mener aux mêmes types de résultats.

4.2 Uniformité de la sélection

Dans notre modèle, nous avons considéré que la sélection agissait de la même manière dans tous les dèmes (le coefficient s_D était le même partout). Bien sûr, sans cette hypothèse, les calculs auraient été bien plus techniques, mais elle mérite tout de même d'être discutée. L'intérêt d'une structure géographique peut dans certains cas résider dans les différences de pression sélective selon les régions, menant à la fixation de différents allèles dans chaque environnement.

On observe également des cas où le phénomène de migration empêche la fixation de l'allèle qui serait normalement sélectionné. On pourrait par exemple considérer que s_D est négatif partout sauf dans un dème, où il est positif, et voir l'influence de cette modification sur la diffusion limite. On dit lorsque le coefficient de sélection n'est pas le même partout qu'il y a sélection locale.

Notre modèle ne prend donc pas en compte les spécificités de la sélection au sein de chaque dème.

4.3 Structure spatiale ou stepping-stone

Une des principales limites de notre modèle réside dans la manière dont est modélisée la migration. En effet, lorsqu'il y a migration, le migrant peut venir de n'importe lequel des D dèmes. Les dèmes ne sont pas structurés et les migrations ne sont pas limitées à des transferts entre dèmes voisins. Le terme de structure *géographique* n'est donc pas vraiment approprié.

Il existe un autre type de modèle qui intègre une structure géographique des dèmes et n'autorise des migrations qu'entre dèmes voisins. C'est le cas du modèle stepping-stone de Kimura, qui est par exemple présenté en détails dans l'ouvrage [Eth11].

Notre hypothèse est d'autant plus discutable que nous considérons un nombre infini de dèmes. Pour un petit nombre de dèmes, notre hypothèse est acceptable, mais c'est moins sûr pour un nombre arbitrairement grand de dèmes.

Toutefois notre modèle peut correspondre à certaines situations rencontrées en biologie. Le fait que les échanges de migrants peuvent avoir lieu entre tous

les dèmes peut se rapprocher d'un modèle d'une population de virus. Les dèmes correspondent aux hôtes, au sein desquels les virus se reproduisent. Les hôtes pouvant se déplacer et entrer en contact avec n'importe quel autre hôte, il n'y a pas de raison de limiter les migrations à certains dèmes. Mais les études numériques en épidémiologie susceptibles d'être comparées à notre modèle sont difficiles à trouver.

Le modèle du stepping-stone peut trouver une application dans la détection de structure spatiale et la détermination de taux de migration. La mesure ne s'effectue pas directement sur le locus sélectionné, mais sur l'entourage neutre du locus concerné (le terme locus désigne un emplacement d'intérêt sur le génome). En effet, lorsque l'allèle mutant avantageux apparaît, sa fréquence augmente dans la population, il y a alors une perte de diversité génétique au niveau des loci liés à l'allèle sélectionné, puisque les fragments d'ADN voisins du locus avantageux sont transmis avec lui. Cette corrélation n'est pas totale car il peut y avoir recombinaison. Cet effet s'appelle l'auto-stop (ou *hitchhiking* en anglais). Un modèle spatial de type stepping-stone étudiant l'effet d'auto-stop est présenté dans l'article [KM11]. Il montre notamment que l'effet d'auto-stop diminue avec la distance. En effet, il suffit que le migrant mutant qui colonise un nouveau dème ne porte pas la séquence neutre liée au gène sélectionné pour casser l'effet d'auto-stop.

Chapitre 5

Simulations numériques

Mise en évidence de la séparation d'échelles de temps par simulations numériques

Dans leur article [WC03], J. Wakeley et J.L. Cherry donnent plusieurs arguments montrant qu'il est raisonnable d'estimer que la fréquence globale de l'allèle mutant évolue beaucoup plus lentement que sa fréquence au sein de chaque dème. Ils reprennent exactement le même modèle que celui que nous avons étudié. Ils donnent des arguments laissant penser que, dans le cas d'un grand nombre de dèmes et avec une sélection faible, la loi de la fréquence de l'allèle au sein d'un dème - notée x_i pour le dème i - peut se calculer en considérant que la fréquence globale - notée \bar{x} dans cet article - reste constante. Des simulations numériques viennent ensuite confirmer la validité de cette hypothèse. Toutes les simulations sont effectuées avec les paramètres $D = 1000$, $N = 100$, $m = 0.01$, $s = 0.001$.

Dans un premier temps, les auteurs montrent que dans l'hypothèse où la sélection est faible, la loi de la fréquence de l'allèle mutant au sein du dème considéré doit être approximée par une densité de probabilité de la forme $Cx^{a-1}(1-x)^{b-1}$. Cette loi est ensuite comparée à la distribution obtenue en effectuant une simulation du modèle et en comptant le nombre de dèmes contenant un nombre donné de mutants. Le résultat, comme le montre la Figure 1 de [WC03] (reproduite en annexe 1), s'approche de la densité écrite plus haut. La loi déterminée pour la fréquence x_i permet également de calculer $\mathbb{E}[x_i(1-x_i)]$ comme une fonction de \bar{x} . Là encore, les résultats théoriques correspondent très bien aux résultats des simulations (cf 2 en annexe).

L'expression de la diffusion limite permet par ailleurs de définir une taille de population efficace N_e ainsi qu'un coefficient de sélection effectif s_e . L'ar-

ticle compare alors la loi de la fréquence globale \bar{x} après un nombre donné de générations à celle du modèle de Wright-Fisher correspondant à cette taille de population efficace et à ce coefficient de sélection (3 en annexe). Il compare également la loi du temps de fixation ou de disparition de l'allèle mutant (l'instant où tous les individus portent le même allèle), et son espérance pour un certain nombre de paramètres. Les prédictions sont très proches des résultats obtenus par simulation comme le montrent les Figures 3 et 4, ainsi que le Tableau 2, reproduits en annexe, 4 et 5.

Ces résultats sont confirmés par le résultat de notre étude du modèle de population structurée, qui démontre le phénomène de séparation d'échelles de temps.

Conclusion

Nous avons ainsi déterminé une diffusion correspondant au comportement limite de la fréquence globale d'un allèle mutant au sein d'une population structurée avec migration, pour un grand nombre de dèmes. Ce résultat a été obtenu par une étude fine de la dynamique à l'échelle d'un dème et l'établissement d'une séparation d'échelles de temps. La fréquence globale évoluant lentement tandis que l'équilibre au sein du dème s'établit beaucoup plus rapidement. Nous avons supposé une sélection faible (inversement proportionnelle au nombre de dèmes) et uniforme (pas de différence d'un dème à l'autre). La diffusion obtenue présente des similitudes avec celle correspondant à une population non structurée, mais avec une taille de population supérieure, une sélection plus faible et une échelle de temps différente. Des raffinements de ce modèle sont envisageables pour étudier plus finement la structure des populations.

Annexe

Résultats des simulations numériques

Nous reproduisons ici les graphiques obtenus par J. Wakeley et J.L. Cherry dans leur article [WC03].

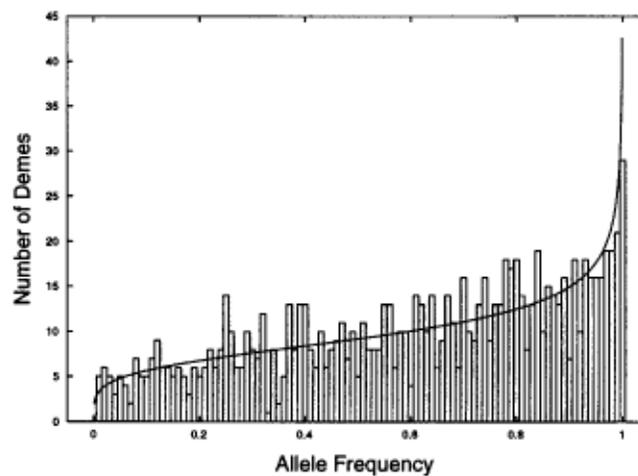


FIGURE 1 – Distribution observée des fréquences alléliques au sein des dèmes à un instant donné d’une simulation (barres) comparée à la densité de probabilité attendue (courbe).

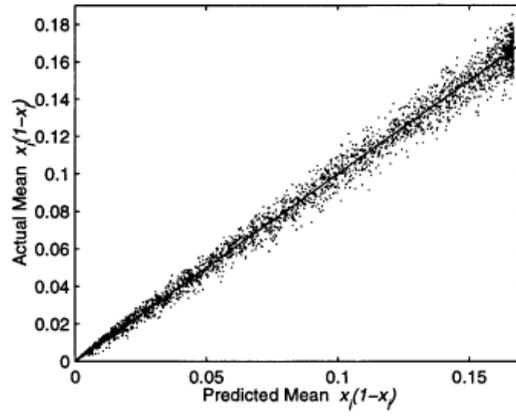


FIGURE 2 – Moyenne obtenue de $x_i(1-x_i)$ en fonction de sa moyenne attendue. Chaque point représente un instant d’une simulation. Les points proviennent de 100 simulations indépendantes, débutant toutes avec $x_i = 1/2$ pour tout i .

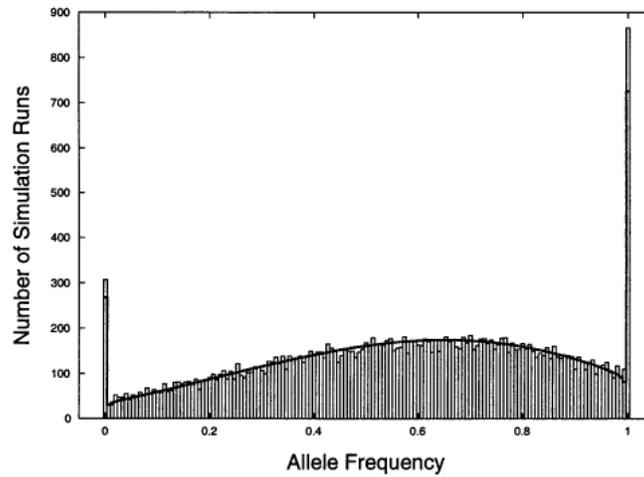


FIGURE 3 – Distribution de la fréquence globale après 5000 générations pour 20000 simulations indépendantes (barres) comparée à la prédiction théorique. La prédiction est obtenue par itération de la matrice de transition d’une population suivant un modèle de Wright-Fisher avec $N = 150$ et $N_s = N_e s_e$, avec une échelle des temps dilatée par un facteur 100 (car $N_e = 15000$).

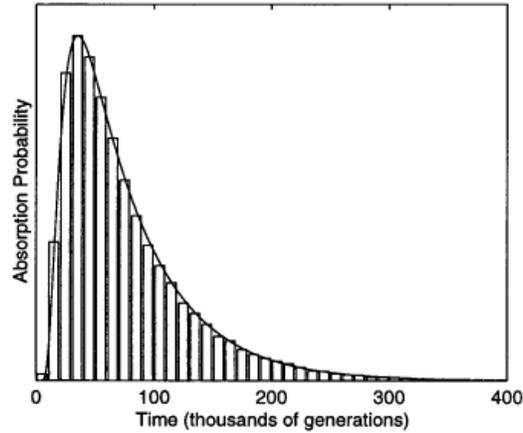


FIGURE 4 – Distribution du temps d’absorption (fixation ou disparition) pour 50000 simulations (barres) comparée à la prédiction théorique (courbe). La prédiction est obtenue par itération de la matrice de transition d’une population suivant un modèle de Wright-Fisher.

TABLE 2

Predicted and observed mean absorption and fixation times for an allele present in a single copy, with $D = 100$ and $N = 100$

Migration rate	Selection coefficient	Nm	$N\zeta_\zeta = NDs$	Predicted mean absorption time	Observed mean absorption time	Predicted mean fixation time	Observed mean fixation time
$m = 0.1$	$s = 0$	10	0	21.4	20.3 ± 0.1	20,999	$20,170 \pm 327$
	$s = 0.0001$	10	1	23.4	22.2 ± 0.4	19,931	$18,847 \pm 614$
	$s = 0.0005$	10	5	27.2	26.9 ± 0.4	11,620	$11,877 \pm 138$
$m = 0.01$	$s = 0.001$	10	10	28.8	27.8 ± 0.4	7,391	$7,307 \pm 47$
	$s = 0$	1	0	30.6	25.7 ± 0.2	29,999	$30,110 \pm 518$
	$s = 0.0001$	1	1	33.5	28.9 ± 0.2	28,473	$28,397 \pm 281$
$m = 0.001$	$s = 0.0005$	1	5	38.9	34.2 ± 0.3	16,600	$16,424 \pm 85$
	$s = 0.001$	1	10	41.1	35.3 ± 0.4	10,559	$10,417 \pm 53$
	$s = 0$	0.1	0	122.5	73.2 ± 0.7	119,994	$121,379 \pm 2,110$
$m = 0.0001$	$s = 0.0001$	0.1	1	133.9	83.0 ± 1.1	113,893	$114,134 \pm 1,819$
	$s = 0.0005$	0.1	5	155.6	105.1 ± 0.7	66,400	$65,548 \pm 245$
	$s = 0.001$	0.1	10	164.6	112.7 ± 0.9	42,236	$41,028 \pm 118$
$m = 0.0001$	$s = 0$	0.01	0	1,041	556 ± 19	1,019,949	$1,027,879 \pm 55,420.2$
	$s = 0.0001$	0.01	1	1,138	608 ± 14	968,093	$934,624 \pm 23,741$
	$s = 0.0005$	0.01	5	1,323	801 ± 20	564,400	$568,132 \pm 6,749$
	$s = 0.001$	0.01	10	1,399	899 ± 17	359,004	$352,044 \pm 2,290$

Bibliographie

- [Dur08] Rick Durrett. *Probability Models for DNA Sequence Evolution*. Springer, 2008.
- [EN80] S.N. Ethier and Thomas Nagylaki. Diffusion approximation of markov chains with two time scales and applications to population genetics. *Applied Probability*, 1980.
- [Eth11] Alison Etheridge. *Some Mathematical Models from Population Genetics*. Springer, 2011.
- [KM11] Yuseob Kim and Takahiro Maruki. Hitchhiking effect on a beneficial mutation spreading in a subdivided population. *Genetics*, 2011.
- [KT81] Samuel Karlin and Howard M. Taylor. *A Second Course in Stochastic Processes*. Academic Press, 1981.
- [Mö98] M. Möhle. A convergence theorem for markov chains arising in population genetics and the coalescent with selfing. *Applied Probability*, 1998.
- [WC03] John Wakeley and Joshua L. Cherry. A diffusion approximation for selection and drift in a subdivided population. *Genetics*, 2003.
- [WT03] John Wakeley and Tsuyoshi Takahashi. The many-demes limit for selection and drift in a subdivided population. *Theoretical Population Biology*, 2003.