Aplicaciones a Biología: Difusiones de Feller y Difusiones de Wright-Fisher

Iván Irving Rosas Domínguez

Centro de Investigación en Matemáticas, A.C.

8 de diciembre de 2023

Introducción

Tanto los procesos de ramificación como el modelo de Wright-Fisher surgen la Biología:

- Los procesos de ramificación modelan el crecimiento de una población, bajo ciertas hipótesis, como una cadena de Markov discreta.
- El modelo de Wright-Fisher a tiempo discreto estudia la frecuencia de una determinada característica en una población, bajo ciertas hipótesis.

Ambos tienen sus análogos en tiempo y espacio continuos.

Difusiones de Feller

Las difusiones de ramificación de Feller se pueden ver como la versión continua de los procesos de ramificación.

Definición

Sea $t \geq 0$ y supongamos que $X(0) > 0$ es una distribución. Entonces $X = (X(t))_{t \geq 0}$ es una difusión de Feller si cumple la siguiente ecuación diferencial estocástica:

$$dX(t) = \alpha X(t)dt + \sigma\sqrt{X(t)}dB(t),$$

donde $\alpha \in \mathbb{R}$, y $\sigma > 0$.

Existencia y unicidad de la solución

Nos percatamos de un problema. En el coeficiente de difusión,

$$\beta(x) = \sigma\sqrt{x}$$

no es Lipschitz-continua en cero. Luego, dado que $X(t)$ bien puede tomar el valor 0, no es claro en principio que exista solución a la ecuación.

Existencia y unicidad de la solución

Nos percatamos de un problema. En el coeficiente de difusión,

$$\beta(x) = \sigma\sqrt{x}$$

no es Lipschitz-continua en cero. Luego, dado que $X(t)$ bien puede tomar el valor 0, no es claro en principio que exista solución a la ecuación.

Sin embargo, se puede construir una (única) solución usando aproximaciones por medio de coeficientes que sí sean Lipschitz continuos.

Teorema

Sea $X(0) > 0$ una distribución inicial. La ecuación diferencial estocástica

$$dX(t) = \alpha X(t)dt + \sigma\sqrt{X(t)}dB(t),$$

tiene una única solución fuerte no negativa. Más aún, si $X(t)$ es dicha solución, y denotamos

$$\tau := \inf\left\{t \geq 0 : X(t) = 0\right\},$$

entonces $X(t) = 0$ para cualquier $t \geq \tau$. Es decir, 0 es un estado absorbente.

Sketch de la prueba:

Construimos la solución aproximando por procesos con coeficiente de difusión Lipschitz. Para cada $n \geq 1$, consideramos la siguiente EDE:

$$dX^n(t) = \alpha X^n(t)dt + \sigma\sqrt{\tfrac{1}{n} \vee X^n(t)}dB(t), \qquad X^n(0) = 0.$$

Notamos que el coeficiente de difusión de la ecuación anterior, $\beta_n(x) = \sigma\sqrt{\frac{1}{n} \vee x}$ es Lipschitz continuo (su derivada está acotada).

Luego, dado que $\mu_n(x) = \alpha x$, existe una única solución fuerte a la EDE anterior por el criterio de existencia y unicidad de soluciones fuertes.

Sketch de la prueba (cont.):

Denotamos $\tau_0 = 0$ y $\tau_n := \text{ínf}\, t > 0 : X^n(t) = \frac{1}{n}$, con $\text{ínf}(\emptyset) = \infty$.

Dado que $\frac{1}{n+1} \leq \frac{1}{n}$, para un $N \in \mathbb{N}$ fijo, y $t < \tau_N$, se tiene que X^n es solución de la misma ecuación que X^N, para cualquier $n \geq N$, pues resuelven la misma EDE.

Luego, $X^n(t) = X^N(t)$ para $t < \tau_N$,y para $n \geq N$.

Se tiene que $\tau_{n+1} \geq \tau_n$ para cualquier $n \geq 1$. Denotamos $\tau := \text{lím}_{n\to\infty} \tau_n$.

Sketch de la prueba (cont.):

Definimos al proceso X de la siguiente manera:

$$\begin{cases} X(t \wedge \tau) = X^{n+1}(t) & \text{si } \tau_n \leq t \leq \tau_{n+1} \\ X(t) = 0 & \text{si } t > \tau \text{ (si es que } \tau = \infty). \end{cases}$$

Luego, recordando el siguiente

Teorema (Yamada-Watanabe)

En $\mathbb{R}$, si $\mu(x)$ es Lipschitz y $\sigma(x)$ es $\alpha-$Hölder continua, con $\alpha \geq \frac{1}{2}$, entonces existe una solución fuerte a la ecuación y esta es única.

al satisfacer X dicha condición, se tiene lo buscado. $\blacksquare$

Algunas propiedades

Pensando en $X(t)$ como el tamaño de una población, un par de preguntas que nos podemos hacer sobre la solución son:

- ¿Qué sucede con $X(t)$ cuando $t \to \infty$?
- ¿Es probable que la población se extinga?

Contestamos a continuación ambas.

Propiedad de martingala y comportamiento límite.

La solución a la ecuación anterior resulta ser una martingala (no negativa) al ponderarla por un factor exponencial. Como consecuencia, tiene un límite no trivial.

Teorema

Sea $X(t)$ la solución a la ecuación de difusión de Feller. Supongamos que $X(0) > 0$. Entonces $\mathbb{E}[X(t)] = X(0)e^{-\alpha t}$.

Además, si $\alpha > 0$, se cumple que $X(t)e^{-\alpha t}$ es una martingala no negativa que converge casi seguramente a un límite no trivial cuando $t \longrightarrow \infty$.

Sketch de la prueba

Primero debemos mostrar que $X(t)$ es en efecto integrable. Se sabe que las integrales de Itô solo son, en general, martingalas locales, por lo que

$$\int_0^t \sqrt{X(s)}B(s)$$

es una mgla. local. Sea $(T_n)_{n\geq 1}$, $T_n := \text{ínf}\{t \geq 0 : X(t) \geq n\}$. Esta es una sucesión de tiempos de paro que es localizante para la integral. Usando tal sucesión, la ecuación de difusión de Feller toma la siguiente forma integral:

$$X(t \wedge T_n) - X(0) = \alpha \int_0^{t\wedge T_n} X(s)ds + \sigma \int_0^{t\wedge T_n} \sqrt{X(s)}dB(s)$$

Sketch de la prueba (cont.)

$T_n := \inf\{t \geq 0 : X(t) \geq n\}$ implica $t \leq T_n \implies X(t) \leq n$. Tomando esperanzas y usando que X es martingala local,

$$\mathbb{E}\left[X(t \wedge T_n)\right] = X(0) + \alpha \mathbb{E}\left[\int_0^t X(s) ds\right]$$

y usando desigualdades y Fubini,

$$\begin{aligned} X(0) + \alpha \mathbb{E}\left[\int_0^{t \wedge T_n} X(s) ds\right] &\leq X(0) + \alpha \mathbb{E}\left[\int_0^t X(s \wedge T_n) ds\right] \\ &= X(0) + \alpha \int_0^t \mathbb{E}\left[X(s \wedge T_n)\right] ds \\ &\leq X(0) e^{\alpha t}, \end{aligned}$$

donde usamos la desigualdad de Grownwall en el último paso.

Sketch de la prueba (cont.)

Usando la continuidad de X y Fatou,

$$E(X(t)) = \mathbb{E}\left[\liminf_{n\to\infty} X(t\wedge T_n)\right] \leq \liminf_{n\to\infty} \mathbb{E}\left[X(t\wedge T_n)\right] \leq X(0)e^{\alpha t}.$$

Probamos ahora que

$$M(t) := \int_0^t \sqrt{X(s)}dB(s)$$

en efecto es Mgla. Calculando su variación cuadrática, se tiene que

$$\mathbb{E}\left[[M,M](t)\right] = \mathbb{E}\left[\int_0^t X(s)ds\right] < Ce^{\alpha t},$$

donde hemos usado la desigualdad anterior. Luego, M es una martingala local, que se anula en cero, y tal que $\mathbb{E}\left[\sqrt{[M,M](t)}\right] < \infty$ para cualquier t. Entonces M es una martingala uniformemente integrable en $[0, T]$, $T > 0$.

Sketch de la prueba (cont.)

Por lo tanto, la ecuación de Feller en forma integral se vuelve:

$$X(t) = X(0) + \alpha \int_0^t X(s)ds + \sigma \int_0^t \sqrt{X(s)}dB(s),$$

y tomando esperanzas,

$$E(X(t)) = E(X(0)) + \alpha\mathbb{E}\left[\int_0^t X(s)ds\right] = \mathbb{E}\left[X(t)\right] + \alpha \int_0^t E(X(s))ds,$$

por lo que haciendo $f(t) = E(X(t))$, tenemos que

$$f(t) = \mathbb{E}\left[X(0)\right] + \alpha \int_0^t f(s)ds.$$

Escribiendo la ecuación en forma diferencial, y resolviendo, tenemos que $\mathbb{E}\left[X(t)\right] = X(0)e^{\alpha t}$.

Sketch de la prueba (cont.)

Finalmente, para ver que $X(t)e^{-\alpha t}$ es Mgla, procedemos de manera estándar: usamos integración por partes, y se tiene que

$$U(t) = X(t)e^{-\alpha t} = X(0) + \sigma \int_0^t e^{-\alpha s} \sqrt{X(s)} dB(s).$$

Se tiene que U es una integral de Itô y por lo tanto es mgla. local. Pero

$$\mathbb{E}\left[[U, U](t)\right] = \sigma^2 \int_0^t e^{-\alpha s} ds < \infty, \qquad t \in [0, \infty).$$

Luego, $U(t)$ no sólo es Mgla. u.i. en $[0, T]$, es cuadrado integrable en $[0, T]$. Más aún, si $\alpha > 0$, entonces $U \in M^2([0, \infty))$, por lo que al ser u.i., converge a un límite no trivial. ■

Probabilidad de extinción

Es natural preguntarse por el comportamiento a largo plazo. Este es el contenido del siguiente

Teorema

Sea $X(t)$ la solución de la ecuación de la difusión de Feller. Supongamos que $X(0) = x > 0$. Entonces la probabilidad de extinción está dada por

$$\mathbb{P}\,(\text{Extinción}) = \begin{cases} e^{-\frac{2\alpha}{\sigma^2}x} & \text{si } \alpha > 0, \\ 1 & \text{si } \alpha \leq 0. \end{cases}$$

Sketch de la prueba

Sean $T_0 := \text{ínf } t \geq 0 : X(t) = 0$ y $T_b := \{t \geq 0 : X(t) = b\}$. Las probas de salida de $[0, b]$ están dadas por

$$\mathbb{P}_x\left(T_0 < T_b\right) = \frac{S(b) - S(x)}{S(a) - S(0)},$$

donde $S(x)$ la función de escala está dada por

$$S(x) = \int_{x_1}^{x} \exp\left\{-\int_{x_0}^{u} \frac{2\alpha}{\sigma^2} dy\right\} du = Ke^{-\frac{2\alpha x}{\sigma^2}} + L,$$

donde K y L son constantes que dependen de los puntos positivos x_0, x_1 y α, σ.

Sketch de la prueba (cont.)

Simplificando,

$$\mathbb{P}_x(T_0 < T_b) = \frac{e^{-cx} - e^{-cb}}{1 - e^{-cb}}, \qquad c = \frac{2\alpha}{\sigma^2}$$

Luego, la probabilidad de extinción está dada por el límite cuando b tiende a $+\infty$. Denotando por $T_\infty =: \text{lím}_{b\to\infty} T_b$,

$$\mathbb{P}_x(T_0 < T_\infty) = \lim_{b\to\infty} P_x(T_0 < T_b) = \begin{cases} e^{-\frac{2\alpha}{\sigma^2}x} & \text{si } \alpha > 0 \\ 1 & \text{si } \alpha \leq 0 \end{cases}$$

donde T_∞ es el tiempo de explosión, el cual será infinito si la explosión no ocurre.

Pero usando el test de explosión de Feller, no hay explosión y $T_\infty = \infty$. ∎

Difusiones de Wright-Fisher

El análogo a tiempo continuo de la cadena de Wright-Fisher. Trabajamos a continuación con base en las siguientes hipótesis:

- Supongamos que tenemos una población de tamaño fijo $N \in \mathbb{N}$,
- Tenemos solamente dos características (alelos) a estudiar: A y a,
- Los individuos pueden mutar de la característica A hacia a a tasa $\frac{\gamma_a}{N}$,
- Los individuos pueden mutar de la característica a a la A a tasa $\frac{\gamma_A}{N}$.

Entonces se puede aproximar la frecuencia de los individuos del tipo A, denotado por $X(t)$, por medio de la difusión de Wright-Fisher:

Definición

Sean $\gamma_a, \gamma_A \geq 0$, y supongamos una distribución inicial $0 < X(0) < 1$. Entonces $X = (X(t))_{t \geq 0}$ es una difusión de Wright-Fisher si X cumple la siguiente ecuación diferencial estocástica:

$$dX(t) = (-\gamma_a X(t) + \gamma_A (1 - X(t)))dt + \sqrt{X(t)(1 - X(t))}dB(t),$$

Cuando ocurre que $X(t) = 0$ ó $X(t) = 1$ para algún $t > 0$, se interpreta que en la población se fijó una de las dos características.

Tres casos a estudiar:

Dependiendo de los coeficientes γ_1, γ_2, se pueden distinguir tres casos a estudiar en esta difusión:

- Si $\gamma_a = \gamma_A = 0$, no existe posibilidad de mutación.
- Si $\gamma_a = 0$ y $\gamma := \gamma_A > 0$, hay mutación unilateral.
- Si $\gamma_a, \gamma_A > 0$, hay mutación bilateral.

Estudiamos brevemente cada uno de los tres casos.

Caso 1: población sin mutación

En este caso, suponemos que no existen mutaciones. La EDE se convierte en

$$dX(t) = \sqrt{X(t)(1 - X(t))}dB(t), \qquad 0 < X(0) < 1.$$

Nos preguntamos qué propiedades cumple $X(t)$ una solución a la ecuación anterior:

- ¿Cuáles son las probabilidades de fijación?
- ¿Cuál es el tiempo medio de fijación de una de las características?

Probabilidades y tiempos medios de fijación

Teorema

Sea $X(t)$ una difusión de Wright-Fisher sin mutación. Supongamos que $X(0) = x \in (0, 1)$. Si el estado $X(t) = 1$, indica que la característica A se fijó en la población, y $X(t)$=0 lo mismo para la característica a, se tiene que

- $\mathbb{P}_x$(La característica A se fijó) $= \mathbb{P}_x(T_0 < T_1) = x$,
- Tiempo medio de fijación de la característica A empezando en x $= \mathbb{E}_x[T_0] = -2((1-x)\ln(1-x) + x\ln(x))$.

Sketch de la prueba

Para probar

$$\mathbb{P}_x(\text{La característica A se fijó}) = \mathbb{P}_x(T_0 < T_1) = x,$$

se calcula la función de escala de $X(t)$. Notamos que, como $\mu(x) = 0$, entonces

$$S(x) = \int_{x_1}^{x} \exp\left\{ - \int_{x_0}^{u} \frac{2\mu(s)}{\sigma^2(s)} ds \right\} du = x$$

Luego,

$$\mathbb{P}_x(T_b < T_a) = \frac{x-a}{b-a}, \qquad 0 \leq a < x < b \leq 1$$

Tomando $a = 0$, $b = 1$, se tiene lo buscado.

El tiempo esperado de salida de la difusión del intervalo $[0,1]$ está dado por la solución a la ecuación diferencial $v(0) = v(1) = 0$, y $Lv = -1$.

El generador infinitesimal del proceso $L_t f$ está dado por

$$L_t f(x) = \mu(x)\partial_x f(x) + \frac{1}{2}\sigma^2(x)\partial_{xx} f(x) = 0 + \frac{x(1-x)}{2} f''(x),$$

por lo que tenemos que resolver la ecuación diferencial

$$\begin{cases} \frac{x(1-x)}{2} v''(x) = -1 & \text{si } 0 < x < 1, \\ v(0) = v(1) = 0 \end{cases}$$

Resolviendo la EDO de segundo orden anterior, utilizando que

$$\int_0^t ln(x) = xln(x) - x,$$

se tiene que

$$v(x) = \mathbb{E}_x\left[\tau_{a,A}\right] = -2((1-x)\ln(1-x) + x\ln(x))$$

Caso 2: población con mutación unilateral.

En este caso, suponemos que solamente una característica puede mutar hacia la otra, pero no al revés.

Matemáticamente, esto se traduce en que, por ejemplo, $\gamma_A = 0$ y $\gamma := \gamma_a > 0$, por lo que la EDE se transforma ahora en

$$dX(t) = -\gamma X(t)dt + \sqrt{X(t)(1 - X(t))}dB(t), \qquad 0 < X(0) < 1.$$

Nuevamente nos preguntamos algunas propiedades de la solución $X(t)$ a este nuevo proceso.

Probabilidades y tiempos medios de fijación

Dependiendo de γ_a, A se puede fijar, aún cuando A puede mutar a a.

Teorema

Sea $X(t)$ la solución a la EDE de Wright-Fisher con mutación unilateral. Supongamos que $X(0) = x \in (0,1)$. Entonces, interpretando al estado 0 como que la característica a se fijó en la población,

- La función de escala está dada por:

$$S(x) = \begin{cases} \frac{1-(1-x)^{1-2\gamma}}{1-2\gamma} & \text{si } \gamma \neq \frac{1}{2}, \\ -\log(1-x) & \text{si } \gamma = \frac{1}{2}. \end{cases}$$

- Si $\gamma \geq \frac{1}{2}$, entonces

$$\mathbb{P}_x(\text{La característica A se fijó}) = \mathbb{P}\left(T_1 < T_0\right) = \lim_{b \to 1} \mathbb{P}\left(T_b < T_0\right) = 0$$

y además, $\mathbb{E}_x\left[T_0 \wedge T_1\right] < \infty$. En consecuencia, $\mathbb{P}_x\left(T_0 < \infty\right) = 1$.

Teorema (continuación)

- Si $\gamma < \frac{1}{2}$, entonces se puede ver que, definiendo $T = T_0 \wedge T_1$,

$$\mathbb{E}_x [T] < \infty,$$

pero bien puede suceder que $\mathbb{P}_x (T_1 < \infty) > 0$.

Caso 3: población con mutación bilateral

En este caso, suponemos que es posible una característica se transforme en la otra y viceversa conforme el tiempo pasa. Esto se representa con el hecho de que $\gamma_1, \gamma_2 > 0$ y con ello, la EDE está en su forma completa

$$\begin{cases} dX(t) = (-\gamma_1 X(t)) + \gamma_2(1 - X(t))dt + \sqrt{X(t)(1 - X(t))}dB(t), \\ 0 < X(0) < 1. \end{cases}$$

Nos hacemos la misma pregunta que antes con respecto a la solución de esta ecuación.

Lo interesante de este proceso y a diferencia de los primeros, es que si X es la solución a la EDE, ni a ni A tienen probabilidad positiva de fijación, y además, X admite una distribución estacionaria.

Teorema

Sea $X(t)$ la solución a la EDE de Wright-Fisher con mutación bilateral. Entonces X posee una distribución estacionaria con densidad dada por

$$\pi(x) = \frac{1}{\beta(2\gamma_a, 2\gamma_A)}(1-x)^{2\gamma_a - 1}x^{2\gamma_A - 1},$$

esto es, X tiene a la distribución $Beta(2\gamma_a, 2\gamma_A)$ como distribución estacionaria.

Demostración.

Para probar

$$\mathbb{P}_x(\text{La característica A se fijó}) = \mathbb{P}_x(T_0 < T_1) = x,$$

se calcula la función de escala de $X(t)$. Notamos que, como $\mu(x) = 0$, entonces

$$S(x) = \int_{x_1}^{x} \exp\left\{-\int_{x_0}^{u} \frac{2\mu(s)}{\sigma^2(s)} ds\right\} du = x$$

Luego,

$$\mathbb{P}_x(T_b < T_a) = \frac{x-a}{b-a}, \qquad 0 \leq a < x < b \leq 1$$

Tomando $a = 0$, $b = 1$, se tiene lo buscado.
El tiempo esperado de salida de la difusión del intervalo $[0,1]$ está dado por la solución a la ecuación diferencial $v(0) = v(1) = 0$, y $Lv = -1$.
El generador infinitesimal del proceso $L_t f$ está dado por

$$L_t f(x) = \mu(x)\partial_x f(x) + \frac{1}{2}\sigma^2(x)\partial_{xx} f(x) = 0 + \frac{x(1-x)}{2} f''(x),$$

Referencias I

- Klebaner, F. (2012). *An Introduction to Stochastic Calculus with Applications*. (3ra ed.) England: Imperial College Press.
- S. Karlin, H. Taylor (1981. *A second course in Stochastic Processess*). Nueva York: Academic Press, Inc.