

# **El modelo de cuasiespecies**

## **Un modelo para el estudio de la evolución viral a través de la mutación y la selección natural**



**Miguel Embid López**  
Trabajo de fin de grado de Matemáticas  
Universidad de Zaragoza

Director del trabajo: Carlos Gómez Ambrosi

1 de septiembre de 2024



# Summary

This thesis dives into the quasispecies model, a mathematical framework that offers a structured approach to understanding viral evolution, focusing on mutation and natural selection. The analysis centers around RNA viruses, which is a proper subject for such study due to their high mutation rates and simpler replication processes compared to DNA viruses.

The study begins by introducing the Eigen model, a foundational model in evolutionary biology that describes the behavior of populations over time when treating self replicating molecules. The Eigen model plays a central role in understanding how populations evolve when errors in replication (mutations) occur. The thesis presents two versions of this model: one in continuous time and one in discrete time. Both variations are used to explain how mutation and natural selection jointly influence the distribution of different species or genomes within a population, providing insights into the underlying evolutionary dynamics.

An important part of this analysis is the application of the Perron-Frobenius theorem, a mathematical tool that ensures the existence and uniqueness of equilibrium solutions under certain conditions. This theorem is crucial in determining the steady-state or equilibrium distribution of species within a population subjected to both mutation and selection processes. In this steady state, which is called the “quasispecies”, a specific distribution of the organisms tends to dominate the population. This concept contrasts with the traditional view where evolution leads to the survival of the single “fittest” organism; instead, the quasispecies framework suggests that evolution results in a population made up of a spectrum of organisms.

The thesis also explores an alternative model of viral evolution, the Crow-Kimura model. This model takes a different approach by decoupling the processes of mutation and replication, treating them as independent events. Unlike the Eigen model, where mutations occur during the replication process, the Crow-Kimura model allows mutations to happen at any point in the life cycle of an organism. This alternative perspective provides a broader understanding of how these processes might influence the evolution of populations in a different context.

The thesis then explores the two major results derived from the quasispecies theory. These results are key to understand the complexity of evolutionary dynamics in systems where mutation plays a significant role:

- **Absence of an Evolutionary Optimization Principle:** In classical evolutionary theory, particularly in Fisher's fundamental theorem of natural selection, it is said that a population will tend to increase its average fitness over time. This idea suggests that natural selection alone drives a population toward optimal fitness. However, the quasispecies model challenges this principle by showing that the presence of mutations can avoid that a population ever achieves an optimal fitness state. The continuous introduction of mutations into the population prevents the dominance of the fittest genome, leading instead to a more diverse distribution of genomes.
- **Error Threshold Phenomenon:** This is a crucial aspect of the quasispecies model. The error threshold refers to the maximum mutation rate that a population can sustain before losing genetic information. If the mutation rate goes above this limit, the replication process makes too many mistakes to reliably pass on working genetic material. This leads to a breakdown in the population's ability to maintain its evolutionary advantage. This phenomenon is particularly relevant to RNA viruses, which are known for their high mutation rates.

The mathematical analysis of these models is complemented by various simulations that help illustrate the behavior of populations under different initial states. Some of these simulations demonstrate how, under certain conditions, small variations in the initial distribution of genomes can lead to drastically different outcomes in the population's long-term equilibrium state. Meanwhile, other simulations show how, under the complementary conditions, the steady state only depends on the underlying system and all the possible initial states lead to the same stationary distribution.

Furthermore, the thesis highlights the importance of the balance between mutation and selection. While natural selection tends to favor organisms with higher fitness, mutations introduce variability that can prevent a population from being solely composed of the most fit organisms. This balance is essential for maintaining genetic diversity within the population, which in turn allows the population to adapt to changing environmental conditions. The quasispecies model thus provides a more refined view of evolution, where the goal is not simply to maximize fitness but to sustain a dynamic equilibrium between mutation and selection.

In conclusion, this thesis contributes to the field of evolutionary biology by applying rigorous mathematical models to the study of viral evolution. It provides valuable insights into how RNA viruses evolve, highlighting the role of mutation in shaping their genetic diversity. The quasispecies model offers a powerful framework for understanding the interplay between mutation and selection, challenging traditional views of evolution as a process of optimization.

# Índice general

<b>Summary</b>	<b>III</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Aproximación matemática al problema . . . . .	1
1.2. Presentación de los modelos . . . . .	2
1.2.1. Modelo de Eigen: tiempo continuo . . . . .	3
1.2.2. Modelo de Eigen: tiempo discreto . . . . .	3
1.2.3. Modelo de Crow-Kimura . . . . .	3
1.3. Teoría de Perron-Frobenius . . . . .	3
1.3.1. Cálculo de $\mathbf{p}$ mediante iteración de potencias . . . . .	4
<b>2. Modelo de Eigen</b>	<b>5</b>
2.1. Modelo con tiempo continuo . . . . .	5
2.1.1. Representación matricial del sistema de ecuaciones . . . . .	6
2.1.2. Solución del sistema de ecuaciones . . . . .	7
2.1.3. Ejemplos . . . . .	8
2.1.4. Existencia y unicidad de la solución de equilibrio . . . . .	9
2.1.5. Existencia de una solución estacionaria . . . . .	11
2.2. Modelo con tiempo discreto . . . . .	13
2.2.1. Relación entre las aptitudes de Malthus y de Wright . . . . .	13
2.2.2. Dinámica de las frecuencias relativas . . . . .	14
<b>3. Modelo de Crow-Kimura</b>	<b>15</b>
3.1. Análisis del modelo . . . . .	15
3.2. Relación con el modelo de Eigen . . . . .	16
<b>4. Dos resultados clave</b>	<b>17</b>
4.1. Ausencia de un principio de optimización evolutiva . . . . .	17
4.1.1. Preámbulo . . . . .	17
4.1.2. Análisis . . . . .	18
4.1.3. Ejemplos . . . . .	19
4.2. Fenómeno del umbral de error . . . . .	20
4.2.1. Espacio de secuencias binarias . . . . .	20
4.2.2. Dependencia de la dinámica con la probabilidad de mutación puntual . . . . .	20
4.2.3. Obtención analítica de una aproximación para el umbral de error . . . . .	22
<b>5. Conclusiones</b>	<b>24</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>25</b>



# Capítulo 1

## Introducción

La evolución biológica constituye un tema central en nuestra comprensión de la naturaleza. Aparece en la búsqueda de respuestas a cuestiones tan fundamentales como “de dónde venimos” o “cómo hemos llegado hasta aquí”. Pero no sólo se limita a un enfoque antropológico, sino que engloba a todos los seres vivos que habitan o han habitado la Tierra.

En los años veinte, Sewall Wright, J.B.S. Haldane y Ronald Fisher sentaron las bases de la genética de poblaciones, una aproximación matemática al enigma de la evolución biológica. Es evidente que se trata de un tema profundamente complejo, por lo que la implementación de modelos matemáticos requiere de la abstracción y la simplificación necesarias para llegar a la esencia del problema.

La conocida frase “la evolución avanza mediante la mutación y la selección” (“*evolution proceeds via mutation and selection*”, [1]) recoge con acierto el objeto de estudio de este trabajo. A continuación analizaremos estos dos factores como los principales catalizadores de la evolución biológica. Realmente, existen otros factores a los que también se atribuye un papel trascendental, como la recombinación, la migración o la deriva genética. Sin embargo, la mutación y la selección siempre han gozado de una posición privilegiada, pudiendo destacar por encima del resto si nos situamos en el marco adecuado.

Dicho marco corresponde a los organismos con reproducción asexual, donde no ocurre ningún tipo de recombinación. Profundizando más, en lo que a cadenas genéticas se refiere, el ARN encaja mejor en el marco seleccionado que el ADN, ya que su proceso de replicación suele ser significativamente más simple y directo. Además, las cadenas de ARN presentan una mayor propensión a la mutación, que se traduce en una mayor tasa de mutaciones, debido a su estructura sencilla y a la carencia de un mecanismo de reparación de errores tan eficiente como el del ADN. De esta forma, el análisis que desarrollaremos a continuación conecta con el estudio de los virus ARN, buscando en ellos claves que permitan avanzar en el campo de la evolución biológica.

### 1.1. Aproximación matemática al problema

Con el objetivo de modelizar matemáticamente la situación descrita, vamos a trabajar con secuencias binarias de longitud fija  $L$ . Aquí estamos realizando de nuevo una simplificación del problema bajo análisis. El ARN se pliega en el espacio tridimensional y está formado por una cadena de ribonucleótidos<sup>1</sup>, los cuales pueden ser de varios tipos, mientras que nosotros estamos restringiendo cada uno de ellos a dos posibles estados, 0 y 1. A pesar de que se pierde la diversidad que caracteriza las cadenas de ARN reales, esta simplificación aumenta en gran medida la facilidad para manejar e interpretar los resultados, que luego pueden ser generalizables a casos más complejos.

Al considerar solamente procesos de replicación y mutación, la longitud de la cadena no cambia, por lo que nuestro espacio de secuencias tiene  $n = 2^L$  elementos, denominados genomas. Podemos dotar a dicho espacio de una distancia  $h$ , la llamada *distancia de Hamming*, que, para dos cadenas binarias, se define como el número de posiciones con bits distintos. Por ejemplo,  $h((1,0,1,1),(1,1,0,1)) = 2$ . De esta manera, podemos considerar la evolución de una cadena como una trayectoria en este espacio, que suele estar caracterizado por distancias pequeñas, aún cuando la dimensión  $L$  es alta.

Cada genoma  $i$  tiene asociada una *aptitud*<sup>2</sup>  $r_i$ , que representa la habilidad de dicho organismo para sobrevivir y reproducirse en el ambiente en el que se encuentra. Así, esta magnitud recoge los proce-

<sup>1</sup>Cada ribonucleótido está formado por una base nitrogenada y una molécula de fosfato y ribosa (pertenecientes al esqueleto ribosa-fosfato). En la figura 1.1 que aparece a continuación se puede apreciar cómo se centra la atención en las bases nitrogenadas a la hora de modelizar matemáticamente la cadena.

<sup>2</sup>Existen distintos tipos de aptitudes según se trabaje con tiempo continuo o discreto. Con  $r$  se hace referencia a la aptitud de Malthus (tiempo continuo), mientras que  $\omega$  se refiere a la de Wright (tiempo discreto). Posteriormente se desarrollarán ambos conceptos, así como su conexión.

sos de replicación y selección natural. Por otro lado, respecto al proceso de mutación, se introduce la *probabilidad de mutación*  $v_{ij}$  del genoma  $j$  al genoma  $i$ . Aunque existen varios tipos de mutaciones, en este trabajo se van a tratar únicamente las mutaciones puntuales, que consisten en la sustitución de un ribonucleótido por otro. Si llamamos  $p$  a la probabilidad de que ocurra una mutación en una posición específica de una cadena, podemos relacionar la probabilidad de mutación entre dos genomas  $v_{ij}$  con dicha variable  $p$  mediante la siguiente igualdad:

$$v_{ij} = p^{h_{ij}} (1 - p)^{L - h_{ij}} \quad (1.1)$$

donde  $1 - p$  representa la probabilidad de que la copia de una posición se produzca correctamente y la distancia de Hamming  $h_{ij}$  es exactamente el número de cambios que ocurren en la transición desde  $j$  hasta  $i$ . Cabe apreciar que, con dicha igualdad, estamos asumiendo que la probabilidad  $p$  no depende del lugar de la cadena considerado y que cada mutación puntual es independiente del resto, lo cual no es más que otra simplificación del problema bajo estudio. Además, es importante destacar que, de esta forma, se obtiene una probabilidad de mutación simétrica, no dependiente del sentido en el que tiene lugar:  $j \rightarrow i$  e  $i \rightarrow j$  ocurren con igual probabilidad.

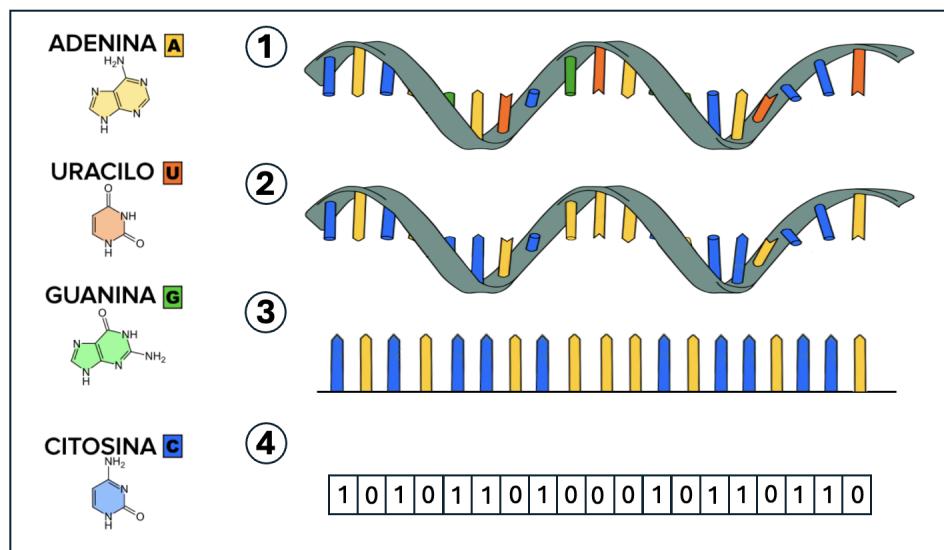


Figura 1.1: Simplificación de una cadena de ARN real hasta el tipo de cadena que tratan los modelos bajo estudio. En 1 se representa una cadena de ARN real, con la presencia de los cuatro tipos de bases nitrogenadas (A, U, G y C). En 2 se restringe la cantidad de tipos de bases nitrogenadas a dos solamente (A y C). En 3 se pierde la información tridimensional de la cadena, reduciéndola a una dimensión, y se elimina el esqueleto ribosa-fosfato. En 4 se almacena la información de la cadena de 3 en una secuencia binaria, asignándose el 0 a la adenina y el 1 a la citosina.

## 1.2. Presentación de los modelos

A lo largo de este análisis vamos a trabajar con dos enfoques distintos de la evolución biológica. De ellos surgen los dos modelos que vamos a estudiar y comparar: el modelo de Eigen [2, 1] y el modelo de Crow-Kimura [3, 1]. El primero entiende las mutaciones como errores en la replicación, por lo que éstas sólo se producen en el momento de la reproducción, y no durante el resto de la vida del organismo. Por otro lado, Crow y Kimura conciben la mutación y la replicación como eventos independientes. Es decir, para ellos las mutaciones suceden en cualquier fase de la vida de un organismo.

A continuación presentamos las ecuaciones que recogen estas dos perspectivas. En general, se va a considerar el tiempo como una variable continua, por lo que trabajaremos con ecuaciones diferenciales. Sin embargo, para el caso de Eigen, también vamos a contemplar la discretización del tiempo, fragmentándolo en generaciones.

### 1.2.1. Modelo de Eigen: tiempo continuo

Llamando  $z_i$  a la frecuencia absoluta del genoma  $i$  (la cantidad de organismos dentro de la población considerada que poseen el genoma  $i$ ), la ecuación diferencial que rige este modelo es la siguiente:

$$\dot{z}_i(t) = \sum_{j=1}^n v_{ij} r_j z_j(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (1.2)$$

donde  $r_i$  es la aptitud de Malthus, con dimensiones de  $[tiempo]^{-1}$ , y las probabilidades de mutación cumplen la siguiente condición:  $\sum_{i=1}^n v_{ij} = 1$ .

### 1.2.2. Modelo de Eigen: tiempo discreto

En este caso, debido a la discretización del tiempo, se tiene la siguiente ecuación:

$$z_i(t + \tau) = \sum_{j=1}^n v_{ij} \omega_j z_j(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (1.3)$$

donde  $\tau$  representa la duración de una generación y  $\omega_i$  es la aptitud de Wright, que es adimensional. Aquí las probabilidades de mutación también cumplen la condición de  $\sum_{i=1}^n v_{ij} = 1$ .

### 1.2.3. Modelo de Crow-Kimura

Con este modelo se recupera la continuidad del tiempo, pero se desacopla la mutación de la replicación de la siguiente forma:

$$\dot{z}_i(t) = r_i z_i(t) + \sum_{j=1}^n m_{ij} z_j(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (1.4)$$

donde  $r_i$  es de nuevo la aptitud de Malthus y  $(m_{ij})$  es una matriz relacionada con las probabilidades de mutación que cumple las siguientes condiciones:  $m_{ij} \geq 0 \forall i \neq j$  y  $m_{jj} = -\sum_{i \neq j} m_{ij}$ . Más adelante analizaremos dicha matriz en profundidad.

## 1.3. Teoría de Perron-Frobenius

La Teoría de Perron-Frobenius va a ser fundamental durante el análisis de los tres modelos presentados. Nos va a permitir asegurar la existencia y unicidad de soluciones de equilibrio y de soluciones estacionarias bajo ciertos supuestos. A continuación se enuncian los Teoremas de Perron y de Perron-Frobenius [4, 5]. Pero antes, recordemos que las definiciones de matriz positiva, primitiva e irreducible:

- $\mathbf{A} = (a_{ij})$  es positiva ( $\mathbf{A} > 0$ ) si  $a_{ij} > 0 \forall i, j$ .
- $\mathbf{A} \geq 0$  es primitiva si  $\exists k > 0$  tal que  $\mathbf{A}^k > 0$ .
- $\mathbf{A} \geq 0$  es irreducible si  $\forall i, j \exists k > 0$  tal que  $(\mathbf{A}^k)_{ij} > 0$ .

En consecuencia, que una matriz sea positiva implica que también sea primitiva, y que una matriz sea primitiva implica que también sea irreducible. Ninguna de las implicaciones inversas se cumplen en general.

**Teorema 1.1** (Perron). *Si  $\mathbf{A}$  es una matriz positiva, entonces se cumplen las siguientes afirmaciones:*

1. *El radiopectral  $\rho$  de  $\mathbf{A}$  es positivo y es un valor propio simple de  $\mathbf{A}$ .*
2.  *$\mathbf{A}$  tiene un único autovector a derecha positivo  $\mathbf{p}$  con autovalor  $\rho$  tal que  $\|\mathbf{p}\|_1 = 1$ , y un único autovector a izquierda positivo  $\mathbf{q}$  con autovalor  $\rho$  tal que  $\|\mathbf{q}\|_1 = 1$ .*

3. No existen otros autovectores no negativos de  $\mathbf{A}$  (ni a izquierda ni a derecha), excepto múltiplos positivos de  $\mathbf{p}$  o  $\mathbf{q}$ , independientemente del autovalor asociado.
4.  $\rho$  es el único autovalor en la circunferencia espectral de  $\mathbf{A}$ .
5.  $\exists \lim_{k \rightarrow \infty} (\mathbf{A}/\rho)^k = \mathbf{p}\mathbf{q}^T/\mathbf{q}^T\mathbf{p}$ .

**Teorema 1.2** (Perron-Frobenius). Si  $\mathbf{A}$  es primitiva, también se cumplen todas las afirmaciones enumeradas en el Teorema de Perron, mientras que si  $\mathbf{A}$  es irreducible, sólo podemos asegurar el cumplimiento de las afirmaciones 1, 2 y 3, mientras que las otras dos fallan en general.

Llamaremos *autovalor de Perron* a  $\rho$ , mientras que  $\mathbf{p}$  será el *autovector de Perron a derecha* y  $\mathbf{q}$  será el *autovector de Perron a izquierda*.

### 1.3.1. Cálculo de $\mathbf{p}$ mediante iteración de potencias

Sea  $\mathbf{x}_0 \geq 0$  con  $\mathbf{x}_0 \neq 0$  y definamos la sucesión  $(\mathbf{x}_k)_{k=0,1,2,\dots}$  de forma que  $\mathbf{x}_k = \mathbf{A}^k \mathbf{x}_0 \forall k > 0$ . Entonces por el Teorema de Perron-Frobenius, si  $\mathbf{A}$  es primitiva, podemos asegurar que  $\exists \lim_{k \rightarrow \infty} \mathbf{x}_k/\rho^k = \lim_{k \rightarrow \infty} \mathbf{A}^k \mathbf{x}_0/\rho^k = \frac{\mathbf{q}^T \mathbf{x}_0}{\mathbf{q}^T \mathbf{p}} \mathbf{p}$ .

Además, como la 1-norma es continua, también podemos asegurar que  $\exists \lim_{k \rightarrow \infty} \|\mathbf{x}_k\|_1/\rho^k = \frac{\mathbf{q}^T \mathbf{x}_0}{\mathbf{q}^T \mathbf{p}} > 0$ . Por lo tanto, sabemos que  $\exists \lim_{k \rightarrow \infty} \mathbf{x}_k/\|\mathbf{x}_k\|_1 = \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{\mathbf{x}_k/\rho^k}{\|\mathbf{x}_k\|_1/\rho^k} = \mathbf{p}$ .

# Capítulo 2

## Modelo de Eigen

En este capítulo analizaremos el modelo de Eigen en profundidad, primero considerando el tiempo como variable continua y luego como variable discreta. De esta forma, a continuación podremos comparar ambas variantes, así como la conexión entre las dos aptitudes que las caracterizan: la aptitud de Malthus y la de Wright.

### 2.1. Modelo con tiempo continuo

En primer lugar, retomemos la ecuación principal que describe este modelo, ya introducida en el capítulo anterior, y analicemos su significado:

$$\dot{z}_i(t) = \sum_{j=1}^n v_{ij} r_j z_j(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (2.1)$$

Como ya se ha comentado previamente, la variable  $z_i$  representa la frecuencia absoluta del genoma  $i$ . Si nos fijamos en la ecuación diferencial, la derivada temporal  $\dot{z}_i$  nunca es negativa, ya que cada uno de los términos presentes en el sumatorio,  $v_{ij}$ ,  $r_j$  y  $z_j$ , son siempre mayores o iguales que cero. Por lo tanto, todas las funciones  $z_i(t)$  son crecientes. Además, dichas variables son recursivas, en el sentido que sus incrementos dependen intrínsecamente de sus valores actuales (en el lado derecho de la ecuación hay una dependencia lineal con  $\{z_j\}_{j=1, \dots, n}$ ). Estas dos características indican que se está considerando un tiempo de vida infinito para los organismos de la población considerada. Se trata evidentemente de una idealización, pero puede representar una aproximación adecuada cuando dicho tiempo de vida es mucho mayor que el marco temporal en el que tiene lugar este proceso de reproducción ( $t_{vida} \gg t_{max} - t_{min}$ ).

En un instante de tiempo  $t$ , el crecimiento de la subpoblación con genoma  $i$  proviene de dos orígenes de distinta tipología. El sumatorio de la ecuación diferencial se puede dividir en dos términos:  $v_{ii} r_i z_i(t)$  y  $\sum_{j \neq i} v_{ij} r_j z_j(t)$ . El primero recoge las reproducciones de los organismos  $i$  que se producen correctamente y el segundo aquellas reproducciones de organismos de otro tipo que, fruto de un error en la replicación genética, acaban contribuyendo a la subpoblación de tipo  $i$ . Así, en el instante  $t$ , cada subpoblación  $i$  produce  $r_i z_i(t) dt$  “hijos”, y las probabilidades de mutación  $v_{ij}$  establecen cómo se reparten dichos hijos entre las distintas subpoblaciones.

Ahora, transformemos la ecuación (2.1) para obtener la dinámica de las frecuencias relativas, que representaremos mediante la notación  $x_i$ . Para ello, primero definamos  $x_i$  en función de  $\{z_j\}_{j=1, \dots, n}$ , así como la magnitud  $\bar{r}(t)$ , que llamaremos *aptitud media de Malthus*:

$$x_i(t) = \frac{z_i(t)}{\sum_{j=1}^n z_j(t)} \quad \text{y} \quad \bar{r}(t) = \sum_{i=1}^n r_i x_i(t)$$

Derivemos respecto al tiempo la ecuación que define  $x_i$ :

$$\dot{x}_i(t) = \frac{\dot{z}_i(t)}{\sum_{j=1}^n z_j(t)} - \frac{z_i(t)}{(\sum_{j=1}^n z_j(t))^2} \sum_{j=1}^n \dot{z}_j(t)$$

Sustituyamos  $\dot{z}_i(t)$  por la parte derecha de la ecuación (2.1):

$$\dot{x}_i(t) = \frac{\sum_{j=1}^n v_{ij} r_j z_j(t)}{\sum_{j=1}^n z_j(t)} - \frac{z_i(t)}{(\sum_{j=1}^n z_j(t))^2} \sum_{j=1}^n \dot{z}_j(t) = \sum_{j=1}^n v_{ij} r_j x_j(t) - \frac{\sum_{j=1}^n \dot{z}_j(t)}{\sum_{j=1}^n z_j(t)} x_i(t)$$

Desarrollemos el coeficiente del segundo sumando:

$$\frac{\sum_{j=1}^n \dot{z}_j(t)}{\sum_{j=1}^n z_j(t)} = \frac{\sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n v_{jk} r_k z_k(t)}{\sum_{j=1}^n z_j(t)}$$

Cambiemos el orden de los sumatorios y utilicemos la propiedad de  $\sum_{i=1}^n v_{ij} = 1$ :

$$\frac{\sum_{j=1}^n \dot{z}_j(t)}{\sum_{j=1}^n z_j(t)} = \frac{\sum_{k=1}^n r_k z_k(t) \sum_{j=1}^n v_{jk}}{\sum_{j=1}^n z_j(t)} = \frac{\sum_{k=1}^n r_k z_k(t)}{\sum_{j=1}^n z_j(t)} = \sum_{k=1}^n r_k x_k(t) = \bar{r}(t)$$

Utilizando este resultado obtenemos la ecuación que describe el modelo de Eigen con frecuencias relativas:

$$\dot{x}_i(t) = \sum_{j=1}^n v_{ij} r_j x_j(t) - \bar{r}(t) x_i(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (2.2)$$

Si comparamos esta ecuación con la ecuación (2.1) podemos apreciar una diferencia importante: la presencia de un segundo término, aquel relacionado con la aptitud media de Malthus, que “frena” el crecimiento de  $x_i$ . Trabajar con frecuencias relativas es especialmente interesante, ya que es equivalente a trabajar con una población cuyo tamaño se impone que se mantenga constante. Esto sucede porque  $\sum_{i=1}^n x_i(t) = 1 \forall t$ , y reescalando dichas frecuencias con una constante arbitraria  $K$ :  $x'_i = Kx_i \forall i$ , se obtiene una “muestra” de tamaño  $K$ . De esta forma, se puede interpretar el cambio a frecuencias relativas como la adición de presión selectiva al sistema, cuyo efecto queda expresado por el segundo término de la ecuación (2.2).

### 2.1.1. Representación matricial del sistema de ecuaciones

A continuación, introduciremos la notación necesaria para representar las ecuaciones del modelo en su forma matricial. Esto facilitará la utilización de la Teoría de Perron-Frobenius y la obtención de las soluciones exactas del sistema. Cabe aclarar que se utilizará el estilo tipográfico “negrita” para denotar las variables que correspondan a vectores o matrices<sup>1</sup>, y así distinguirlas de las variables escalares.

En primer lugar,  $\mathbf{z} = (z_1, \dots, z_n)^T$  y  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)^T$  serán los vectores correspondientes a las frecuencias totales y relativas, respectivamente. El vector  $\mathbf{r} = (r_1, \dots, r_n)^T$  suele recibir el nombre de *paisaje de aptitudes de Malthus*, y  $\mathbf{R} = \text{diag}(r_1, \dots, r_n)$  es la matriz que resulta de introducir dicho vector en su diagonal y completarla con ceros en el resto de posiciones. Por último, la *matriz de mutación*  $\mathbf{V} = (v_{ij})_{i,j=1,\dots,n}$  es la matriz de probabilidades de transición de la cadena de Markov discreta asociada al modelo bajo estudio. Dicha matriz es estocástica por columnas, es decir, los valores de cada columna suman 1.

Con esta notación, la ecuación (2.1) adquiere la siguiente forma:

$$\dot{\mathbf{z}}(t) = \mathbf{V}\mathbf{R}\mathbf{z}(t) = \mathbf{A}\mathbf{z}(t) \quad (2.3)$$

donde hemos llamado  $\mathbf{A}$  a la matriz resultante de la multiplicación entre  $\mathbf{V}$  y  $\mathbf{R}$ . Cabe destacar que, fijada una matriz  $\mathbf{A} = (a_{ij})_{i,j=1,\dots,n}$  no negativa cualquiera que cumpla la condición  $\sum_{i=1}^n a_{ij} > 0 \forall j$  (al ser  $\mathbf{V}$  una matriz estocástica por columnas, esta suma es igual a  $r_j$ ) y conocido el paisaje de aptitudes de Malthus, queda únicamente determinada la matriz de mutación  $\mathbf{V}$ . Esto se puede demostrar fácilmente estableciendo  $v_{ij} = a_{ij}/r_j$ .

Por otro lado, la ecuación (2.2), describiendo la dinámica de las frecuencias relativas, adquiere la siguiente forma:

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{V}\mathbf{R}\mathbf{x}(t) - \bar{r}(t)\mathbf{x}(t) = \mathbf{A}\mathbf{x}(t) - \bar{r}(t)\mathbf{x}(t) \quad (2.4)$$

que recibe el nombre de *ecuación acoplada de mutación-selección* y donde  $\bar{r} = \mathbf{r} \cdot \mathbf{x}$ . Cabe mencionar que esta ecuación se mantiene invariante bajo transformaciones del tipo  $r_j \rightarrow cr_j \forall j$  (con  $c > 0$ ), siempre que reescalamos consecuentemente el tiempo:  $t \rightarrow t/c$ .

<sup>1</sup>Los vectores se denotarán con letras minúsculas y las matrices con letras mayúsculas.

### 2.1.2. Solución del sistema de ecuaciones

Con el objetivo de resolver la ecuación acoplada de mutación-selección, (2.4), definamos primero la siguiente función:

$$f(t) = \exp\left(-\int_0^t \bar{r}(\tau) d\tau\right)$$

Dicha función, al ser definida mediante una exponencial, es positiva en todo su dominio, por lo que nos permite definir un nuevo vector  $\mathbf{y}(t)$  únicamente determinado por  $\mathbf{x}(t)$  de la siguiente manera:

$$\mathbf{y}(t) = \frac{1}{f(t)} \mathbf{x}(t) \iff \mathbf{x}(t) = f(t) \mathbf{y}(t) \quad (2.5)$$

Implementando dicho cambio de variable en la ecuación (2.4) se consigue linealizar el problema

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = f(t) \dot{\mathbf{y}}(t) + \dot{f}(t) \mathbf{y}(t) = f(t) [\dot{\mathbf{y}}(t) - \bar{r}(t) \mathbf{y}(t)]$$

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A}\mathbf{x}(t) - \bar{r}(t)\mathbf{x}(t) = f(t) [\mathbf{A}\mathbf{y}(t) - \bar{r}(t)\mathbf{y}(t)]$$

ya que, al combinar las dos ecuaciones precedentes, se obtiene un sistema de ecuaciones diferenciales lineal que describe la dinámica de  $\mathbf{y}(t)$ :

$$\dot{\mathbf{y}}(t) = \mathbf{A}\mathbf{y}(t) \quad (2.6)$$

cuyo estado inicial es  $\mathbf{y}(0) = \mathbf{x}(0)$ , porque  $f(0) = 1$ .

La solución de la ecuación (2.6) es bien conocida:

$$\mathbf{y}(t) = \exp(t\mathbf{A})\mathbf{x}(0) \quad (2.7)$$

Con el fin de desarrollar la expresión de dicha solución, expresemos la matriz  $\mathbf{A}$  en su forma canónica de Jordan:  $\mathbf{P}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{P} = \mathbf{J}$ , donde  $\mathbf{P}$  es una matriz regular adecuada y  $\mathbf{J}$  tiene la siguiente forma:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \mathbf{J}_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \mathbf{J}_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \mathbf{J}_m \end{pmatrix}, \quad \text{donde } \mathbf{J}_k = \begin{pmatrix} \lambda_k & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \lambda_k & 1 \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & \lambda_k \end{pmatrix} \quad \forall k = 1, \dots, m$$

donde  $\{\lambda_1, \dots, \lambda_m\}$  son los autovalores de  $\mathbf{A}$  (contados tantas veces como la multiplicidad geométrica del autovalor en cuestión<sup>2</sup>). Definamos el vector  $\mathbf{w}(t) = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{y}(t)$  para transformar el sistema de la siguiente manera:

$$\dot{\mathbf{w}}(t) = \mathbf{P}^{-1}\dot{\mathbf{y}}(t) = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{y}(t) = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{P}\mathbf{w}(t) = \mathbf{J}\mathbf{w}(t)$$

donde  $\mathbf{w}(0) = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{y}(0) = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{x}(0)$ .

Si  $d_k$  es el orden del bloque de Jordan  $\mathbf{J}_k$ , entonces el vector  $\mathbf{w}(t)$  se divide en  $m$  partes:  $\mathbf{w} = (\mathbf{w}_1^T \cdots \mathbf{w}_m^T)^T$ , de forma que cada  $\mathbf{w}_k$  tiene  $d_k$  componentes. Así, el sistema anterior se puede expresar como  $m$  subsistemas independientes:

$$\dot{\mathbf{w}}_k(t) = \mathbf{J}_k \mathbf{w}_k(t), \quad k = 1, \dots, m$$

Cada uno de estos subsistemas tiene la siguiente solución:

$$\mathbf{w}_k(t) = \exp(t\mathbf{J}_k)\mathbf{w}_k(0)$$

<sup>2</sup> $\{\lambda_1, \dots, \lambda_m\}$  no tienen por qué tomar todos valores distintos, puede haber repeticiones. Por ejemplo, si 2 es autovalor de  $\mathbf{A}$  con multiplicidad geométrica 3, habrá tres  $\lambda_k$  que tomen el valor 2, cada una con su bloque de Jordan asociado.

Es bien sabida la expresión que toma la exponencial de un bloque de Jordan, que en este caso es la siguiente:

$$\exp(t\mathbf{J}_k) = e^{\lambda_k t} \begin{pmatrix} 1 & t & \frac{t^2}{2!} & \cdots & \frac{t^{d_k-1}}{(d_k-1)!} \\ 0 & 1 & t & \cdots & \frac{t^{d_k-2}}{(d_k-2)!} \\ 0 & 0 & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & t \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

por lo que las componentes del “subvector”  $\mathbf{w}_k(t)$  adquieren la siguiente forma analítica:

$$w_{k,l}(t) = e^{\lambda_k t} \sum_{j=0}^{d_k-1} c_{k,l+j} \frac{t^j}{j!} \quad (2.8)$$

donde  $c_{k,l} = w_{k,l}(0)$ , recordando que  $\mathbf{w}(0) = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{x}(0)$ .

Una vez alcanzada dicha expresión, utilicémosla para recuperar la expresión de la solución  $\mathbf{x}(t)$ . Volviendo a la igualdad (2.5) que define  $\mathbf{y}(t)$  y recordando que  $\sum_i x_i(t) = 1 \forall t$ , obtenemos que  $f(t) = \sum_i y_i(t) \forall t$ . Como  $\mathbf{y}(t) = \mathbf{P}\mathbf{w}(t)$ :

$$\mathbf{x}(t) = \frac{\mathbf{P}\mathbf{w}(t)}{\sum_{i=1}^n (\mathbf{P}\mathbf{w}(t))_i} = \frac{\mathbf{P}\mathbf{w}(t)}{\sum_{i=1}^n \mathbf{P}_i \mathbf{w}(t)} \quad (2.9)$$

donde  $\mathbf{P}_i$  es la fila  $i$  de  $\mathbf{P}$  y  $\mathbf{w}(t)$  se comporta según la expresión (2.8).

En el caso particular de que  $\mathbf{A}$  sea diagonalizable, se simplifica significativamente la expresión de la solución del sistema, ya que todos los bloques de Jordan tienen orden 1, y por lo tanto:

$$w_k(t) = c_k e^{\lambda_k t}, \quad k = 1, \dots, n \implies y_i(t) = \sum_{j=1}^n c_j e^{\lambda_j t} p_{ij}, \quad i = 1, \dots, n \quad (2.10)$$

obteniéndose la consecuente forma para  $\mathbf{x}(t)$ :

$$x_i(t) = \frac{\sum_{j=1}^n c_j e^{\lambda_j t} p_{ij}}{\sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n c_j e^{\lambda_j t} p_{kj}}, \quad i = 1, \dots, n \quad (2.11)$$

donde  $\mathbf{c} = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{x}(0)$ .

### 2.1.3. Ejemplos

Con el objetivo de ilustrar el tipo de dinámicas que se obtienen con este modelo, se van a llevar a cabo dos simulaciones, en las que se va a resolver numéricamente la ecuación (2.4) imponiéndose dos condiciones iniciales distintas sobre el mismo sistema. Cabe apreciar que también se podrían utilizar las expresiones exactas de las soluciones, alcanzadas en el apartado anterior, pero computacionalmente resulta más sencilla y eficiente la aproximación numérica.

La población elegida para dichos ejemplos cuenta con la presencia de cinco especies, es decir, de cinco genomas distintos, y está regida por la matriz de mutación y el paisaje de aptitudes siguientes:

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} 0.8 & 0.04 & 0.03 & 0.005 & 0.006 \\ 0.14 & 0.9 & 0.02 & 0.005 & 0.03 \\ 0.05 & 0.045 & 0.92 & 0.03 & 0.06 \\ 0.004 & 0.01 & 0.027 & 0.95 & 0.004 \\ 0.006 & 0.005 & 0.003 & 0.01 & 0.9 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{r} = \begin{pmatrix} 2 \\ 4 \\ 5.2 \\ 6 \\ 8 \end{pmatrix}$$

Estas dos matrices dan lugar a la siguiente expresión de  $\mathbf{A}$ :

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 1.6 & 0.16 & 0.156 & 0.03 & 0.048 \\ 0.28 & 3.6 & 0.104 & 0.03 & 0.24 \\ 0.1 & 0.18 & 4.784 & 0.18 & 0.48 \\ 0.008 & 0.04 & 0.1404 & 5.7 & 0.032 \\ 0.012 & 0.02 & 0.0156 & 0.06 & 7.2 \end{pmatrix}$$

Obtengamos las dinámicas que resultan de imponer sobre este sistema dos condiciones iniciales diametralmente opuestas. En primer lugar, vamos a asignar en  $t = 0$  el 100 % de la población a la especie con la menor aptitud, la especie 1:  $\mathbf{x}(0) = (1, 0, 0, 0, 0)^T$ . En segundo lugar, será la especie con la mayor aptitud, la 5, la que partirá con el peso de toda la población:  $\mathbf{x}(0) = (0, 0, 0, 0, 1)^T$ . La figura a continuación muestra la evolución del sistema en estos dos casos:

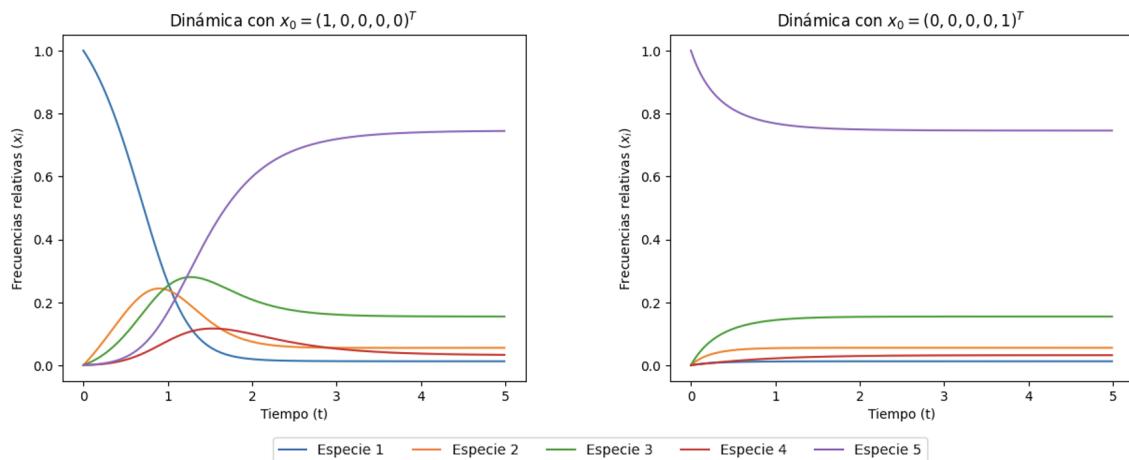


Figura 2.1: Comparación entre las dos dinámicas que sigue el sistema escogido cuando parte de dos condiciones iniciales muy distintas, la primera con la única presencia de la especie con la menor aptitud y la segunda con la única presencia de la especie con la mayor aptitud.

En la figura 2.1 se observan dos dinámicas muy diferentes. Sin embargo, ambas parecen alcanzar el mismo estado de equilibrio. Esto nos lleva a pensar que quizás se pueda asegurar, bajo ciertas condiciones, la existencia de una solución estacionaria independiente de las condiciones iniciales. Este será nuestro objeto de estudio durante los dos próximos apartados.

Por otro lado, aunque pueda resultar contraintuitivo, la figura 2.1 ejemplifica cómo el orden de las aptitudes no determina completamente el orden de las frecuencias relativas en el estado final. Es decir, una especie con menor aptitud que otra puede acabar teniendo un mayor peso en la distribución de equilibrio. Es precisamente esto lo ocurre en nuestro ejemplo con las especies 3 y 4.

#### 2.1.4. Existencia y unicidad de la solución de equilibrio

Imponiendo la condición de irreducibilidad sobre la matriz  $\mathbf{A}$ , veamos a continuación cómo existe un estado de equilibrio, que además es único.

Gracias al Teorema de Perron-Frobenius, sabemos que  $\mathbf{A}$  tiene un autovalor positivo, simple e igual al radiopectral de  $\mathbf{A}$ , que llamaremos  $\lambda_1$  sin pérdida de generalidad. También sabemos que existe un autovector para dicho autovalor que es positivo y cuya 1-norma es la unidad. Podemos suponer sin pérdida de generalidad que dicho autovector, que no es sino el autovector de Perron a derecha de  $\mathbf{A}$ , es  $\mathbf{p}_1$ , la primera columna de  $\mathbf{P}$ , ya que  $\lambda_1$  es un autovalor simple. Además, no hay autovectores no negativos<sup>3</sup>

<sup>3</sup>La característica vectorial “no negativo” significa que todas las componentes del vector considerado son mayores o iguales a 0.

de  $\mathbf{A}$  que no sean múltiplos de  $\mathbf{p}_1$ . Por lo tanto, y como  $\mathbf{p}_1 > 0$  y  $\|\mathbf{p}_1\|_1 = 1$ ,  $\mathbf{p}_1$  pertenece al interior del simplex  $S_n$  y es el único autovector de  $\mathbf{A}$  que lo hace.

Para buscar las soluciones de equilibrio, imponemos  $\dot{\mathbf{x}}(t) = 0$  en la igualdad (2.4) y obtenemos la siguiente ecuación de equilibrio:

$$\mathbf{Ax}^* = \bar{r}\mathbf{x}^* \quad (2.12)$$

Consecuentemente, una condición necesaria para que una solución sea de equilibrio es que se trate de un autovector de  $\mathbf{A}$ . De esta forma, como  $\mathbf{p}_1$  es el único autovector perteneciente al simplex  $S_n$ ,  $\mathbf{p}_1$  es nuestro único candidato. Supongamos  $\mathbf{x}^* = \mathbf{p}_1$  y veamos cómo  $\bar{r} = \lambda_1$ :

$$\bar{r} = \sum_{j=1}^n r_j p_{j1} = \sum_{j=1}^n \left( \sum_{i=1}^n a_{ij} \right) p_{j1} = \sum_{i=1}^n \left( \sum_{j=1}^n a_{ij} p_{j1} \right) = \sum_{i=1}^n \lambda_1 p_{i1} = \lambda_1$$

donde se ha utilizado la propiedad  $\sum_{i=1}^n a_{ij} = r_j$  y que  $\mathbf{Ap}_1 = \lambda_1 \mathbf{p}_1$ .

Así, queda demostrado que  $\mathbf{p}_1$  es solución de la ecuación de equilibrio 2.12, la única en el simplex  $S_n$  y, por lo tanto, la única en nuestro sistema.

#### – Ejemplo con varios estados de equilibrio:

En el siguiente apartado analizaremos un ejemplo en el que se cumple la condición de irreducibilidad de la matriz  $\mathbf{A}$  y, por tanto, se tiene una única solución de equilibrio. Pero antes veamos, mediante el ejemplo a continuación, cómo la reducibilidad de  $\mathbf{A}$  puede conducir a la existencia de varios estados de equilibrio. Se van a utilizar las siguientes matrices  $\mathbf{V}$  y  $\mathbf{R}$ :

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} 0.9 & 0.05 & 0 & 0 & 0 \\ 0.1 & 0.95 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.97 & 0.08 & 0.1 \\ 0 & 0 & 0.03 & 0.92 & 0.05 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.84 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{r} = \begin{pmatrix} 7 \\ 4 \\ 5.2 \\ 6 \\ 8 \end{pmatrix}$$

que dan lugar a una matriz  $\mathbf{A}$  que no cumple la condición de irreducibilidad:

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 6.3 & 0.2 & 0 & 0 & 0 \\ 0.7 & 3.8 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 5.044 & 0.48 & 0.8 \\ 0 & 0 & 0.156 & 5.52 & 0.4 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 6.72 \end{pmatrix}$$

$\mathbf{A}$  tiene cinco autovalores distintos:  $\lambda_1 = 6.355$ ,  $\lambda_2 = 3.745$ ,  $\lambda_3 = 4.919$ ,  $\lambda_4 = 5.645$  y  $\lambda_5 = 6.72$ . En consecuencia, podemos asegurar que  $\mathbf{A}$  es diagonalizable y que todas las columnas de  $\mathbf{P}$  son autovectores:

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} 0.964 & -0.078 & 0 & 0 & 0 \\ 0.264 & 0.997 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.968 & -0.624 & 0.482 \\ 0 & 0 & 0.251 & -0.781 & 0.333 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.810 \end{pmatrix}$$

Gracias a la ecuación (2.12), sabemos que dicha matriz  $\mathbf{P}$  recoge todos los posibles estados de equilibrio que puede alcanzar este sistema. Se puede apreciar cómo existen varios autovectores de  $\mathbf{A}$  no negativos y linealmente independientes, lo cual sólo puede ocurrir para matrices reducibles, según el Teorema de Perron-Frobenius:

$$\mathbf{p}_1 = \frac{1}{1.228} \begin{pmatrix} 0.964 \\ 0.264 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.785 \\ 0.215 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{p}_4 = \frac{1}{-1.405} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -0.624 \\ -0.781 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0.444 \\ 0.556 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{p}_5 = \frac{(0 \ 0 \ 0.482 \ 0.333 \ 0.810)^T}{1.625} = (0 \ 0 \ 0.297 \ 0.205 \ 0.499)^T$$

Se han normalizado dichos autovectores para que pertenezcan al simplex  $S_n$ .

A continuación, veamos cómo una variación pequeña sobre las condiciones iniciales puede cambiar drásticamente el estado de equilibrio alcanzado. Sobre el sistema descrito se van a imponer las siguientes dos condiciones de equilibrio:  $\mathbf{x}(0) = (0.1, 0.35, 0.55, 0, 0)^T$  y  $\mathbf{x}(0) = (0.09, 0.35, 0.55, 0, 0.01)^T$ . A partir de ellas, se obtienen estas dos dinámicas:

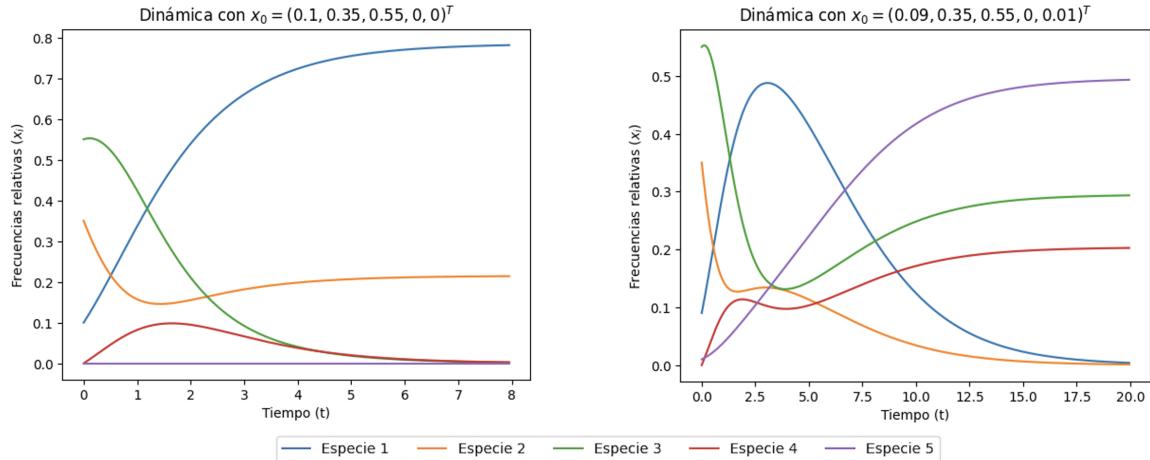


Figura 2.2: Comparación entre las dos dinámicas que sigue el sistema escogido partiendo de dos condiciones iniciales cercanas entre sí. Nótese el cambio en las escalas de los ejes X e Y.

En la figura 2.2 se puede observar cómo con  $\mathbf{x}(0) = (0.1, 0.35, 0.55, 0, 0)^T$  se alcanza el estado  $\mathbf{p}_1$  en  $t \rightarrow \infty$ . Sin embargo, una variación en la condición inicial de módulo  $\|\Delta\mathbf{x}(0)\|_1 = 0.02$  es suficiente para trasladar al sistema a otro estado de equilibrio muy distinto, el descrito por  $\mathbf{p}_5$ .

### 2.1.5. Existencia de una solución estacionaria

La condición de irreducibilidad es suficiente para asegurar la existencia y unicidad de la solución de equilibrio, pero esto no asegura que dicho estado se alcance en  $t \rightarrow \infty$ . Para poder garantizar que se alcanza dicho estado, es decir, que existe una solución estacionaria, necesitamos restringir aún más el dominio de las matrices  $\mathbf{A}$ . Veamos cómo la condición de que  $\mathbf{A}$  sea primitiva es suficiente para ello.

Si  $\mathbf{A}$  es primitiva, el Teorema de Perron-Frobenius asegura que  $\lambda_1$  es el único autovalor de  $\mathbf{A}$  en la circunferencia espectral de  $\mathbf{A}$ , es decir,  $|\lambda_1| > |\lambda_i| \forall i \neq 1$ . Además, como el autovalor  $\lambda_1$  es simple, su espacio propio generalizado tiene dimensión 1, quedando reducido el “subvector”  $\mathbf{w}_1$  descrito en la ecuación (2.8) a un escalar de la siguiente forma:

$$w_1(t) = c_1 e^{\lambda_1 t}$$

donde  $c_1$  es la “cantidad” de  $\mathbf{p}_1$  presente en el estado inicial  $\mathbf{x}(0) = \mathbf{P}\mathbf{c} = c_1\mathbf{p}_1 + c_2\mathbf{p}_2 + \dots + c_n\mathbf{p}_n$ .

Resulta conveniente explicar por qué podemos asegurar que el valor de  $c_1$  no es nulo. Ya habíamos comentado que la matriz  $\mathbf{P}$  tiene como columnas los autovectores y autovectores generalizados (a derecha) de  $\mathbf{A}$ . Esto es así porque  $\mathbf{P}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{P} = \mathbf{J} \implies \mathbf{A}\mathbf{P} = \mathbf{P}\mathbf{J}$ . De manera similar,  $\mathbf{P}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{P} = \mathbf{J} \implies \mathbf{P}^{-1}\mathbf{A} = \mathbf{J}\mathbf{P}^{-1}$ . Es decir, las filas de  $\mathbf{P}^{-1}$  son autovectores y autovectores generalizados a izquierda de  $\mathbf{A}$ . El Teorema de Perron-Frobenius asegura la existencia y unicidad de un autovector a izquierda  $\mathbf{q}$  tal que su autovalor asociado sea  $\lambda_1$ , sus componentes sean todas positivas y  $\|\mathbf{q}\|_1 = 1$ . Como  $\mathbf{P}^{-1}\mathbf{A} = \mathbf{J}\mathbf{P}^{-1}$  y  $\lambda_1$  es simple, sabemos que la primera fila de  $\mathbf{P}^{-1}$  debe ser también un autovector a izquierda de  $\mathbf{A}$  con autovalor  $\lambda_1$ , y por lo tanto un múltiplo de  $\mathbf{q}$ ,  $\mu\mathbf{q}$ . Partiendo del hecho de que  $\mathbf{P}^{-1}\mathbf{P} = \mathbf{I}_n$ , obtenemos lo siguiente:

$$\mu\mathbf{q}^T\mathbf{p}_1 = 1 \implies \mu = \frac{1}{\mathbf{q}^T\mathbf{p}_1}$$

De esta forma, la primera fila de  $\mathbf{P}^{-1}$  es  $\frac{\mathbf{q}^T}{\mathbf{q}^T \mathbf{p}_1}$ . Como  $\mathbf{c} = \mathbf{P}^{-1} \mathbf{x}(0)$ , la primera componente  $c_1 = \frac{\mathbf{q}^T \mathbf{x}(0)}{\mathbf{q}^T \mathbf{p}_1}$  será siempre mayor que 0, por ser  $\mathbf{q}$  un vector positivo y  $\mathbf{x}(0)$  un vector no negativo con al menos una componente no nula (requisito para que se cumpla  $\sum_i x_i = 1$ ).

Recordemos que  $\mathbf{p}_1$  es positivo, por lo que el denominador de la expresión (2.9),  $\sum_{i=1}^n \mathbf{P}_i \mathbf{w}(t)$ , tendrá un término de la forma  $\alpha \exp(\lambda_1 t)$  con  $\alpha = c_1$  exactamente. Esto ocurre porque la única componente de  $\mathbf{w}(t)$  con la exponencial de  $\lambda_1 t$  es la primera,  $w_1(t)$ , y al ser  $(\mathbf{P}_i)_{i=1, \dots, n}$  las filas de  $\mathbf{P}$ , el sumando del denominador con  $\exp(\lambda_1 t)$  adquiere la siguiente forma:

$$\sum_{i=1}^n p_{i1} w_1(t) = w_1(t) \sum_{i=1}^n p_{i1} = w_1(t) \sum_{i=1}^n |p_{i1}| = w_1(t) \|\mathbf{p}_1\|_1 = w_1(t) = c_1 e^{\lambda_1 t}$$

donde se ha utilizado que  $p_{i1} = |p_{i1}| \forall i$  por ser  $\mathbf{p}_1$  positivo y que su 1-norma es la unidad. De esta forma, como el resto de sumandos del denominador estarán dominados por exponenciales de otros autovalores,  $e^{\lambda_i t}$ , y  $|\lambda_1| > |\lambda_i| \forall i \neq 1$ , el denominador tenderá a infinito (positivo o negativo) con el siguiente comportamiento:

$$\sum_{i=1}^n \mathbf{P}_i \mathbf{w}(t) \sim c_1 e^{\lambda_1 t}, \quad t \rightarrow \infty \quad (2.13)$$

Por otro lado, el numerador de la expresión (2.9) se puede desarrollar del siguiente modo:

$$\mathbf{P} \mathbf{w}(t) = w_1(t) \mathbf{p}_1 + w_2(t) \mathbf{p}_2 + \dots + w_n(t) \mathbf{p}_n$$

por lo que, al dividirlo por la expresión (2.13), sólo preservará su componente asociada a  $\mathbf{p}_1$  cuando  $t$  tienda a infinito, que resultará ser  $\frac{w_1(t)}{w_1(t)} \mathbf{p}_1 = \mathbf{p}_1$ .

En resumen, hemos demostrado que si  $\mathbf{A}$  es primitiva, existe un estado estacionario, que es la solución de equilibrio obtenida en el apartado anterior:

$$\mathbf{x}(t) = \frac{\mathbf{P} \mathbf{w}(t)}{\sum_{i=1}^n (\mathbf{P} \mathbf{w}(t))_i} \longrightarrow \mathbf{p}_1, \quad t \rightarrow \infty \quad (2.14)$$

Esta solución de equilibrio,  $\mathbf{p}_1$ , que se alcanza en  $t \rightarrow \infty$  es precisamente lo que se conoce como *cuasiespecie* [6], lo que da nombre a la teoría que se está estudiando en este trabajo. A modo de conclusión se podría decir que no tiene lugar la selección de la especie más apta, sino la selección de la cuasiespecie del sistema.

### – Ejemplo:

Materialicemos la explicación anterior con un ejemplo. Para ello, se va a utilizar el siguiente sistema con tres especies:

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} 0.8 & 0.04 & 0.03 \\ 0.15 & 0.9 & 0 \\ 0.05 & 0.06 & 0.97 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{r} = \begin{pmatrix} 3 \\ 5.5 \\ 5 \end{pmatrix} \implies \mathbf{A} = \begin{pmatrix} 2.4 & 0.22 & 0.15 \\ 0.45 & 4.95 & 0 \\ 0.15 & 0.33 & 4.85 \end{pmatrix}$$

La matriz  $\mathbf{A}$  es primitiva, pues  $\mathbf{A}^2$  es positiva. Sus autovalores son  $\lambda_1 = 2.356$ ,  $\lambda_2 = 5.037$  y  $\lambda_3 = 4.807$ , con los siguientes autovectores asociados:

$$\mathbf{v}_1 = \begin{pmatrix} 0.985 \\ -0.171 \\ 0.037 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{v}_2 = \begin{pmatrix} 0.089 \\ 0.46 \\ 0.884 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{v}_3 = \begin{pmatrix} 0.048 \\ -0.150 \\ 0.987 \end{pmatrix}$$

Se puede observar cómo en este caso sólo puede existir un autovector no negativo con la unidad como 1-norma, el resultante de normalizar  $\mathbf{v}_2$ , y que su autovalor,  $\lambda_2$ , es positivo y es el único en la circunferencia espectral. Todo ello es consecuencia de que  $\mathbf{A}$  sea primitiva. Simulemos la dinámica de este sistema con 5 condiciones iniciales diversas para ilustrar cómo todos los casos convergen al mismo estado de equilibrio, dado por  $\frac{\mathbf{v}_2}{\|\mathbf{v}_2\|_1} = (0.062, 0.321, 0.617)^T$ :

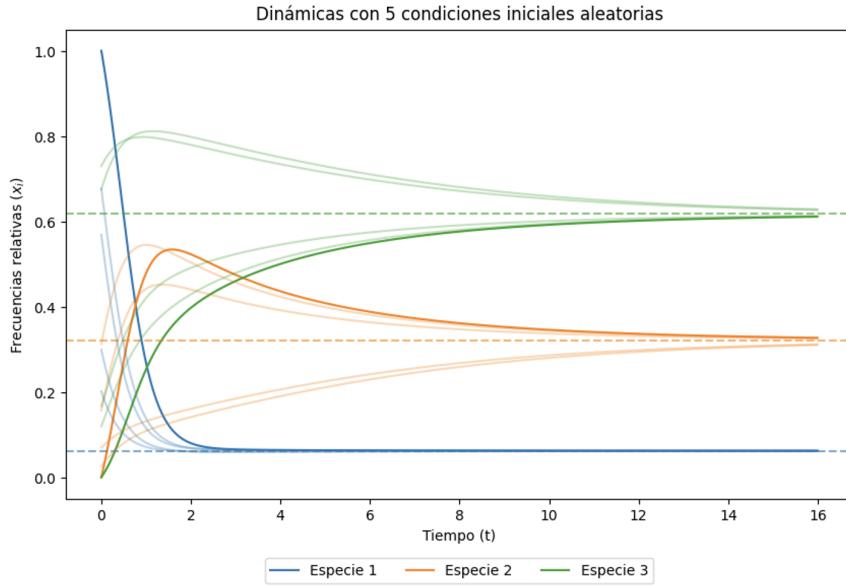


Figura 2.3: Las líneas continuas sólidas corresponden a la simulación con  $\mathbf{x}(0) = (1, 0, 0)^T$ . Las líneas continuas con mayor transparencia corresponden a otras 4 simulaciones con condiciones iniciales aleatorias. Las líneas discontinuas muestran el estado  $\frac{v_2}{\|v_2\|_1}$ .

## 2.2. Modelo con tiempo discreto

Ahora se va a estudiar la adaptación del modelo anterior a un tiempo discreto, en el que se salta de una generación a la siguiente, separadas por un intervalo “intergeneracional” de longitud  $\tau$ . Para comenzar, recordemos la ecuación que captura la dinámica del sistema en este caso:

$$z_i(t + \tau) = \sum_{j=1}^n v_{ij} \omega_j z_j(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (2.15)$$

Se puede apreciar cómo la principal diferencia con la ecuación del caso continuo está en las aptitudes utilizadas. Por lo tanto, analicemos en primer lugar la conexión entre las aptitudes de Malthus y de Wright.

### 2.2.1. Relación entre las aptitudes de Malthus y de Wright

Para facilitar el análisis simplifiquemos los sistemas utilizados considerando únicamente una especie (o tipo de genoma) en la población. De esta manera, las ecuaciones de la dinámica del sistema en ambos casos se reducen a las siguientes:

$$\dot{z}_c(t) = r z_c(t), \quad z_d = \omega z_d(t)$$

donde se ha utilizado el subíndice  $c$  para hacer referencia al caso continuo y el subíndice  $d$  para el caso discreto.

La solución de la primera ecuación es  $z_c(t) = \exp(rt)z_c(0)$ , mientras que la de la segunda es  $z_d(n\tau) = \omega^n z_d(0)$ . Para generalizar la solución del caso discreto y utilizar la misma variable temporal realicemos el siguiente cambio:  $t = n\tau$ , que resulta en la siguiente expresión para la solución:  $z_d(t) = \omega^{t/\tau} z_d(0)$ . Partiendo del mismo estado inicial, igualando ambas soluciones y evaluándolas en el tiempo  $t = \tau$ , al fin de la generación inicial, se obtiene fácilmente la relación entre ambas aptitudes:

$$z_c(\tau) = z_d(\tau) \implies \exp(r\tau)z_c(0) = \omega z_d(0) \implies \omega = \exp(r\tau)$$

Por lo tanto, se puede observar una dependencia exponencial. Sin embargo, en los casos en los que el intervalo “intergeneracional” es corto, se puede aproximar dicha relación a una lineal:  $\omega \approx 1 + r\tau$ , cuando  $\tau^2 \approx 0$ .

Este resultado es generalizable a un sistema con más de una especie, en el que las aptitudes de Malthus y de Wright de cada genoma se relacionarían de la siguiente forma:

$$\mathbf{W} = \exp(\tau \mathbf{R}) \approx \mathbf{I}_n + \tau \mathbf{R} \quad \text{cuando } \tau^2 \approx 0 \quad (2.16)$$

donde, al igual que se ha definido  $\mathbf{R}$  previamente,  $\mathbf{W} = \text{diag}(\omega_1, \dots, \omega_n)$  es la matriz que resulta de insertar el *paisaje de aptitudes de Wright* en su diagonal.

## 2.2.2. Dinámica de las frecuencias relativas

A continuación, partamos de la ecuación (2.15) para obtener la ecuación que describe la dinámica que siguen las frecuencias relativas en el caso discreto:

$$\begin{aligned} x_i(t + \tau) &= \frac{z_i(t + \tau)}{\sum_{i=1}^n z_i(t + \tau)} = \frac{\sum_{j=1}^n v_{ij} \omega_j z_j(t)}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n v_{ij} \omega_j z_j(t)} = \frac{\sum_{j=1}^n v_{ij} \omega_j z_j(t)}{\sum_{j=1}^n \omega_j z_j(t) \sum_{i=1}^n v_{ij}} = \frac{\sum_{j=1}^n v_{ij} \omega_j z_j(t)}{\sum_{j=1}^n \omega_j z_j(t)} = \\ &= \frac{\sum_{i=1}^n z_i(t)}{\sum_{i=1}^n z_i(t)} \cdot \frac{\sum_{j=1}^n v_{ij} \omega_j z_j(t)}{\sum_{j=1}^n \omega_j z_j(t)} = \frac{\sum_{j=1}^n v_{ij} \omega_j x_j(t)}{\sum_{j=1}^n \omega_j x_j(t)} \end{aligned}$$

Definiendo la *aptitud media de Wright*,  $\bar{\omega}(t) = \sum_{i=1}^n \omega_i x_i(t)$ , obtenemos la ecuación definitiva para la dinámica de las frecuencias relativas:

$$x_i(t + \tau) = \frac{1}{\bar{\omega}(t)} \sum_{j=1}^n v_{ij} \omega_j x_j(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (2.17)$$

Asimismo, podemos plantear dicho sistema de ecuaciones en su forma matricial:

$$\mathbf{x}(t + \tau) = \frac{1}{\bar{\omega}(t)} \mathbf{V} \mathbf{W} \mathbf{x}(t) \quad (2.18)$$

Nótese que  $\|\mathbf{V} \mathbf{W} \mathbf{x}(t)\|_1 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n v_{ij} \omega_j x_j(t) = \sum_{j=1}^n \omega_j x_j(t) \sum_{i=1}^n v_{ij} = \sum_{j=1}^n \omega_j x_j(t) = \bar{\omega}(t)$ , donde se ha utilizado que  $\mathbf{W}$  es una matriz estocástica. Por lo tanto, la ecuación (2.18) se puede desarrollar de la siguiente forma:

$$\mathbf{x}(t + \tau) = \frac{\mathbf{V} \mathbf{W} \mathbf{x}(t)}{\|\mathbf{V} \mathbf{W} \mathbf{x}(t)\|_1} = \frac{\mathbf{z}(t + \tau)}{\|\mathbf{z}(t + \tau)\|_1} = \frac{\mathbf{V} \mathbf{W} \mathbf{z}(t)}{\|\mathbf{V} \mathbf{W} \mathbf{z}(t)\|_1}$$

Y como  $\mathbf{z}(t + \tau) = \mathbf{V} \mathbf{W} \mathbf{z}(t)$ , si  $\mathbf{V} \mathbf{W}$  es primitiva, podemos aplicar el resultado del apartado 1.3.1 y asegurar la llegada a un estado estacionario:  $\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbf{x}(t) = \mathbf{p}$ , donde  $\mathbf{p}$  es el autovector de Perron de  $\mathbf{V} \mathbf{W}$ .

# Capítulo 3

## Modelo de Crow-Kimura

En este capítulo analizaremos el modelo de Crow-Kimura con tiempo continuo. Posteriormente, estudiaremos su relación con el modelo de Eigen.

### 3.1. Análisis del modelo

Comencemos por recordar cuál es la ecuación que caracteriza al modelo y qué significado tiene:

$$\dot{z}_i(t) = r_i z_i(t) + \sum_{j=1}^n m_{ij} z_j(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (3.1)$$

donde de nuevo se utiliza el paisaje de aptitudes de Malthus  $\mathbf{r}$ . Sin embargo, para capturar el proceso de mutación se hace uso de otra matriz distinta de  $\mathbf{V}$ , la matriz  $(m_{ij})$ , denotada por  $\mathbf{M}$ . Se trata de la matriz de tasa de transiciones de la cadena de Markov continua asociada al sistema, que por lo tanto cumple las condiciones  $m_{ij} \geq 0 \forall i \neq j$  y  $\sum_{i=1}^n m_{ij} = 0 \forall j$ .

La introducción de esta matriz  $\mathbf{M}$  refleja el cambio en el punto de vista respecto a la mutación que llevan a cabo Crow y Kimura. Mientras el primer sumando de la ecuación (3.1) recoge el proceso de replicación, el segundo sumando recoge el de mutación, desprovisto de aptitudes  $r_i$ . De esta forma, se desacoplan ambos procesos. Si comparamos dicha ecuación con la (2.1) del modelo de Eigen continuo, podemos observar cómo con Eigen se agrupa toda la dinámica en un único sumatorio, considerándose la replicación también un tipo de mutación,  $i \rightarrow i$ . Mientras tanto, con Crow-Kimura, al distinguir ambos procesos reservando la multiplicación por  $r_i$  tan sólo para la replicación, se logra su independencia. Resumiendo, ahora la mutación sucede de forma independiente a la replicación, pudiendo ocurrir en un instante en el que la cadena no se está reproduciendo<sup>1</sup>.

A continuación, manipulemos dicha ecuación para obtener la que recoge la dinámica de las frecuencias relativas según el modelo de Crow-Kimura:

$$\dot{x}_i(t) = \frac{\dot{z}_i(t)}{\sum_{j=1}^n z_j(t)} - \frac{z_i(t)}{(\sum_{j=1}^n z_j(t))^2} \sum_{j=1}^n \dot{z}_j(t) = r_i x_i(t) + \sum_{j=1}^n m_{ij} x_j(t) - \frac{z_i(t)}{(\sum_{j=1}^n z_j(t))^2} \sum_{j=1}^n \dot{z}_j(t)$$

Desarrollemos el sumatorio del último término:

$$\sum_{i=1}^n \dot{z}_i(t) = \sum_{i=1}^n r_i z_i(t) + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n m_{ij} z_j(t) = \sum_{i=1}^n r_i z_i(t) + \sum_{j=1}^n z_j(t) \sum_{i=1}^n m_{ij} = \sum_{i=1}^n r_i z_i(t)$$

donde se ha utilizado el hecho de que  $\mathbf{M}$  es una *Q-matriz*<sup>2</sup>. Dividiendo dicha expresión por  $\sum_{j=1}^n z_j(t)$  obtenemos la aptitud media de Malthus,  $\bar{r}(t)$ , e implementando este desarrollo en la ecuación anterior llegamos a lo siguiente:

$$\dot{x}_i(t) = (r_i - \bar{r}(t)) x_i(t) + \sum_{j=1}^n m_{ij} x_j(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (3.2)$$

conocida como la ecuación desacoplada de mutación-selección.

<sup>1</sup>Al estar trabajando con tiempo continuo (y no con generaciones), puede resultar difícil intuir conceptualmente esta afirmación. Conviene imaginar el caso discreto, donde la replicación sucede en instantes concretos (en los cambios de generación) y la mutación en todos los instantes por igual, y luego entender el modelo de Crow-Kimura como el límite de esta interpretación, cuando  $\tau \rightarrow 0$ , siendo  $\tau$  el tiempo intergeneracional.

<sup>2</sup>Se llama Q-matriz a una matriz  $\mathbf{M}$  que cumple las condiciones  $m_{ij} \geq 0 \forall i \neq j$  y  $\sum_{i=1}^n m_{ij} = 0 \forall j$  [7].

Resulta conveniente resaltar que, aunque en general se esté haciendo referencia al efecto de las aptitudes  $\mathbf{r}$  con conceptos como “replicación” o “reproducción”, las aptitudes  $\mathbf{r}$  también engloban el fenómeno de selección natural. Por ejemplo, si el genoma  $i$  tiene una tasa de replicación de cuatro “hijos” por segundo, pero dos de esos cuatro hijos no prosperan, debido a la selección natural, su aptitud final será  $r_i = 2 \text{ s}^{-1}$ .

También se puede observar que, como consecuencia del desacople mutación-selección, la ecuación (3.2) es invariante bajo transformaciones del tipo  $r_j \rightarrow r_j + c \forall j$  (con  $c > 0$ ).

Para finalizar este apartado, por completitud, escribamos las ecuaciones que describen la dinámica de las frecuencias absolutas y relativas según el modelo de Crow-Kimura en su forma matricial:

$$\dot{\mathbf{z}} = (\mathbf{R} + \mathbf{M})\mathbf{z} \quad (3.3)$$

$$\dot{\mathbf{x}} = (\mathbf{R} + \mathbf{M})\mathbf{x} - \bar{r}\mathbf{x} \quad (3.4)$$

### 3.2. Relación con el modelo de Eigen

Se puede demostrar que si  $\mathbf{M}$  es una Q-matriz, entonces  $\exp(\mathbf{M}\tau)$  es una matriz estocástica  $\forall \tau \geq 0$  ([7], Teorema 2.1.2). Por tanto, puede ser interesante estudiar la aplicación del modelo de Eigen discreto al caso en el que la matriz de mutación sigue la siguiente expresión:  $\mathbf{V} = \exp(\mathbf{M}\tau)$ , donde  $\mathbf{M}$  es la matriz de tasa de transiciones que caracteriza al modelo de Crow-Kimura.

A continuación veamos cómo el modelo de Crow-Kimura emerge naturalmente del modelo de Eigen discreto en el límite  $\tau \rightarrow 0$ , es decir, cuando el “intervalo intergeneracional” tiende a cero. Ya se ha visto en el apartado 2.2.1 que, en dicho caso límite, la aproximación  $\mathbf{W} \approx \mathbf{I}_n + \tau\mathbf{R}$  es válida. Procediendo análogamente con la matriz de mutación, también resulta válida la aproximación  $\mathbf{V} = \exp(\mathbf{M}\tau) \approx \mathbf{I}_n + \tau\mathbf{M}$ . Expresando sendas aproximaciones elemento por elemento quedan de la siguiente forma:  $\omega_j \approx 1 + r_j\tau$  y  $v_{ij} \approx \delta_{ij} + m_{ij}\tau$ .

Así, según el modelo de Eigen discreto, la frecuencia absoluta  $z_i(t + \tau) = \sum_{j=1}^n v_{ij}\omega_j z_j(t)$  se puede desarrollar de la siguiente manera:

$$z_i(t + \tau) = \sum_{j=1}^n (\delta_{ij} + m_{ij}\tau)(1 + r_j\tau)z_j(t) = (1 + m_{ii}\tau)(1 + r_i\tau)z_i(t) + \sum_{j \neq i} m_{ij}\tau(1 + r_j\tau)z_j(t)$$

Despreciando ahora los términos con  $\tau^2$  (porque  $\tau \rightarrow 0$ ) queda lo siguiente:

$$z_i(t + \tau) = (1 + m_{ii}\tau + r_i\tau)z_i(t) + \sum_{j \neq i} m_{ij}\tau z_j(t)$$

Ahora, a partir de esta expresión, calculemos  $\dot{z}_i(t)$  aplicando la definición de derivada:

$$\begin{aligned} \dot{z}_i(t) &= \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{z_i(t + \tau) - z_i(t)}{\tau} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{(m_{ii} + r_i)\tau z_i(t) + \tau \sum_{j \neq i} m_{ij}z_j(t)}{\tau} = (m_{ii} + r_i)z_i(t) + \sum_{j \neq i} m_{ij}z_j(t) = \\ &= r_i z_i(t) + \sum_{j=1}^n m_{ij}z_j(t) \end{aligned}$$

Se ha llegado a la ecuación (3.1) que caracteriza al modelo de Crow-Kimura, demostrándose que dicho modelo surge del modelo de Eigen discreto cuando se hace tender a cero el “intervalo intergeneracional”.

# Capítulo 4

## Dos resultados clave

Una vez analizados los principales modelos con los que se estudia la teoría de cuasiespecies, retomemos el primero de ellos, el modelo de Eigen con tiempo continuo, para alcanzar dos resultados de cierta importancia que surgen de dicha teoría: la ausencia de un principio de optimización evolutiva y el fenómeno del *umbral de error*.

### 4.1. Ausencia de un principio de optimización evolutiva

En 1930, Ronald Fisher enunció el *Teorema fundamental de la selección natural*, que dice lo siguiente: “la tasa de incremento en la aptitud media de una población es igual a su varianza genética en aptitud, siempre que la selección natural sea el único proceso que actúe sobre la población”. En la teoría de cuasiespecies no sólo se considera la selección natural, sino que también se incluye la mutación genética, por lo que los supuestos bajo los que Fisher enunció el teorema no se cumplen, y queda por ver si su validez puede extenderse o no a este caso más general.

A continuación, de la mano del modelo de Eigen, vamos a comprobar cómo una incorrecta interpretación de dicho modelo puede conducir al principio de optimización evolutiva, idea alineada con el Teorema fundamental de Fisher, tal y como ocurre en las publicaciones de M. Eigen, P. Schuster y B. Küppers [8, 9].

#### 4.1.1. Preámbulo

Si partimos de las  $n$  especies correspondientes a cada una de las componentes del vector  $\mathbf{x}(t)$  y realizamos el siguiente cambio de coordenadas:

$$\mathbf{u}(t) = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{x}(t) \iff \mathbf{x}(t) = \mathbf{P}\mathbf{u}(t) \quad (4.1)$$

la ecuación (2.4) de la dinámica del sistema se transforma de la siguiente manera:

$$\dot{\mathbf{u}}(t) = \mathbf{P}^{-1}\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{P}\mathbf{J}\mathbf{P}^{-1}\mathbf{x}(t) - \bar{r}(t)\mathbf{P}^{-1}\mathbf{x}(t) \implies \dot{\mathbf{u}}(t) = \mathbf{J}\mathbf{u}(t) - \bar{r}(t)\mathbf{u}(t) \quad (4.2)$$

cuya única solución de equilibrio, tal y como hemos demostrado en el apartado 2.1.4, es  $\mathbf{u}^* = \mathbf{e}_1$ .

Si además la matriz  $\mathbf{A}$  es diagonalizable, la ecuación anterior se puede escribir por componentes de manera sencilla:

$$\dot{u}_i(t) = (\lambda_i - \bar{r}(t))u_i(t), \quad i = 1, \dots, n \quad (4.3)$$

Si al supuesto de que  $\mathbf{A}$  sea diagonalizable añadimos también que  $\sum_i p_{ij} \neq 0 \forall j$ , tal y como se hace en las publicaciones de M. Eigen, P. Schuster y B. Küppers [8, 9], podemos transformar la matriz  $\mathbf{P}$  de forma que cada columna (o autovector)  $\mathbf{p}_j$  esté normalizada (según la 1-norma), dividiéndola por  $\sum_{i=1}^n p_{ij}$ . Así,  $\sum_{i=1}^n p_{ij} = 1 \forall j$  y las componentes de  $\mathbf{u}(t)$  sumen la unidad:

$$1 = \sum_{i=1}^n x_i(t) = \sum_{i=1}^n (\mathbf{P}\mathbf{u}(t))_i = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n p_{ij}u_j(t) = \sum_{j=1}^n u_j(t) \sum_{i=1}^n p_{ij} = \sum_{j=1}^n u_j(t)$$

Además, otra consecuencia de esta transformación es la siguiente:

$$\begin{aligned} \bar{r}(t) &= \sum_{i=1}^n r_i x_i(t) = \sum_{i=1}^n r_i (\mathbf{P}\mathbf{u}(t))_i = \sum_{i=1}^n r_i \sum_{j=1}^n p_{ij}u_j(t) = \sum_{j=1}^n u_j(t) \sum_{i=1}^n r_i p_{ij} = \sum_{j=1}^n u_j(t) \sum_{i=1}^n \left( \sum_{s=1}^n a_{si} \right) p_{ij} = \\ &= \sum_{j=1}^n u_j(t) \sum_{s=1}^n (\mathbf{A}\mathbf{p}_j)_s = \sum_{j=1}^n u_j(t) \sum_{s=1}^n \lambda_j p_{sj} = \sum_{j=1}^n u_j(t) \lambda_j \sum_{s=1}^n p_{sj} = \sum_{j=1}^n \lambda_j u_j(t) \end{aligned}$$

Resumiendo, el vector  $\mathbf{u}(t)$  que se ha definido (utilizando una matriz  $\mathbf{P}$  adecuada) y que sigue la dinámica descrita en la ecuación (4.2) cumple que  $\sum_{j=1}^n u_j(t) = 1$  y  $\sum_{j=1}^n \lambda_j u_j(t) = \bar{r}(t)$ , propiedades notablemente similares a las cumplidas por el vector  $\mathbf{x}(t)$  de frecuencias relativas. Cabe apreciar, sin embargo, que no se puede asegurar su no negatividad, es decir, puede haber componentes que adquieran valores negativos.

Cada una de estas componentes de  $\mathbf{u}(t)$  son combinaciones lineales de las especies iniciales (aquellas recogidas por las componentes de  $\mathbf{x}(t)$  y correspondientes a los distintos genomas existentes). Si estudiamos el caso diagonalizable, la ecuación (4.3) refleja cómo, al trabajar con  $\mathbf{u}(t)$ , las dinámicas ya no están acopladas mediante el proceso de mutación<sup>1</sup>, aunque sí mediante la aptitud media. Por otro lado, si estudiamos el caso primitivo, podemos observar cómo en el límite  $t \rightarrow \infty$  sólo sobrevive la primera componente de  $\mathbf{u}(t)$ , siendo justo ésta la que recoge la cuasiespecie del sistema.

#### 4.1.2. Análisis

La similitud que guarda el vector  $\mathbf{u}(t)$  con los vectores de frecuencias relativas nos lleva a definir la “cuasiesperanza” y la “cuasivarianza” de los autovalores de  $\mathbf{A}$ ,  $\lambda$ , de la siguiente manera:

$$\langle\langle E(\lambda) \rangle\rangle = \bar{\lambda}(t) = \sum_{i=1}^n \lambda_i u_i(t) \quad (4.4)$$

$$\langle\langle Var(\lambda) \rangle\rangle = \sum_{i=1}^n (\lambda_i - \bar{\lambda}(t))^2 u_i(t) \quad (4.5)$$

donde se puede observar que  $\bar{r}(t) = \bar{\lambda}(t)$ .

Ahora desarrollemos la derivada temporal de la aptitud media para ver que es igual a la cuasivarianza de  $\lambda$ :

$$\begin{aligned} \dot{\bar{r}}(t) &= \dot{\bar{\lambda}}(t) = \sum_{i=1}^n \lambda_i \dot{u}_i(t) = \sum_{i=1}^n \lambda_i (\lambda_i - \bar{r}(t)) u_i(t) = \sum_{i=1}^n \lambda_i (\lambda_i - \bar{\lambda}(t)) u_i(t) = \sum_{i=1}^n \lambda_i^2 u_i(t) - \sum_{i=1}^n \lambda_i \bar{\lambda}(t) u_i(t) = \\ &= \sum_{i=1}^n \lambda_i^2 u_i(t) - \bar{\lambda}^2(t) = \sum_{i=1}^n (\lambda_i^2 - \bar{\lambda}^2(t)) u_i(t) \end{aligned}$$

donde se ha utilizado la ecuación (4.3) para sustituir  $\dot{u}_i(t)$ <sup>2</sup>. Falta comprobar que  $\sum_{i=1}^n (\lambda_i^2 - \bar{\lambda}(t)^2) u_i(t) = \sum_{i=1}^n (\lambda_i - \bar{\lambda}(t))^2 u_i(t)$ :

$$\sum_{i=1}^n (\lambda_i - \bar{\lambda}(t))^2 u_i(t) = \sum_{i=1}^n (\lambda_i^2 + \bar{\lambda}^2(t) - 2\lambda_i \bar{\lambda}) u_i(t) = \sum_{i=1}^n (\lambda_i^2 + \bar{\lambda}^2(t) - 2\bar{\lambda}^2(t)) u_i(t) = \sum_{i=1}^n (\lambda_i^2 - \bar{\lambda}^2(t)) u_i(t)$$

donde se ha llevado a cabo el mismo procedimiento que el requerido en el desarrollo inmediatamente anterior. De esta forma, acabamos de probar el siguiente resultado:

$$\dot{\bar{r}}(t) = \langle\langle Var(\lambda) \rangle\rangle \quad (4.6)$$

En las publicaciones de M. Eigen, P. Schuster y B. Küppers [8, 9] se asume que las variables  $u_i(t)$  son no negativas y que los autovalores  $\lambda_i$  de  $\mathbf{A}$  son reales. Tomando como ciertos dichos supuestos, la cuasivarianza de  $\lambda$  sería siempre no negativa y podríamos asegurar que  $\dot{\bar{r}}(t) \geq 0 \forall t$ . Es decir, podríamos asegurar que la aptitud media  $\bar{r}(t)$  es una función monótonamente creciente con el tiempo  $t$  que alcanza su valor máximo,  $\lambda_1$ , con su llegada al estado de equilibrio, a la formación de la cuasiespecie (si se tiene el caso primitivo). En otras palabras, la selección natural y la mutación genética estarían actuando sobre el sistema mejorando cada vez más su aptitud, haciéndole evolucionar hacia la combinación de especies que mayor capacidad para sobrevivir presenta.

<sup>1</sup>Esta afirmación hace referencia al hecho de que en la ecuación que describe la dinámica de la componente  $j$  sólo aparece la variable  $u_j$ , ya no hay un sumatorio que liga dicha dinámica a otras componentes.

<sup>2</sup>Nótese que al utilizar la ecuación (4.3) nos estamos situando necesariamente en el caso diagonalizable.

Esto último puede entenderse como un principio de optimización evolutiva, como una generalización de la idea del Teorema fundamental de Fisher a casos que, además de la selección, también contemplan la mutación. Sin embargo, los supuestos  $u_i(t) \geq 0$  y  $\lambda_i \in \mathbb{R}$  son falsos, no podemos asegurar que se cumplan dichas condiciones. Por lo tanto, en general no se tiene un principio de optimización evolutiva y puede haber sistemas que, bajo los efectos de la mutación y la selección, evolucionen a aptitudes más bajas de las que se tenían.

A continuación se detallan dos ejemplos: uno en el que se cumplen las condiciones anteriormente mencionadas y, en consecuencia, se tiene una optimización evolutiva, y otro en el que no se cumplen y permite observar un contraejemplo para la extensión del Teorema fundamental de Fisher<sup>3</sup>.

#### 4.1.3. Ejemplos

Retomemos el sistema descrito en el ejemplo del apartado 2.1.5, y recordemos que en dicho sistema el autovector de Perron era  $\mathbf{v}_2$ , con autovalor asociado  $\lambda_2 = 5.037$ . Impongamos dos condiciones iniciales distintas:  $\mathbf{x}(0) = \frac{0.5\mathbf{v}_1+0.4\mathbf{v}_2+0.1\mathbf{v}_3}{\|0.5\mathbf{v}_1+0.4\mathbf{v}_2+0.1\mathbf{v}_3\|_1} = (0.664, 0.002, 0.335)^T$  y  $\mathbf{x}(0) = \frac{2\mathbf{v}_1+2\mathbf{v}_2-\mathbf{v}_3}{\|2\mathbf{v}_1+2\mathbf{v}_2-\mathbf{v}_3\|_1} = (0.868, 0.124, 0.008)^T$ . Es decir, se tienen las condiciones  $\mathbf{u}(0) = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{x}(0) = (0.5, 0.4, 0.1)^T$  y  $\mathbf{u}(0) = (2/3, 2/3, -1/3)^T$ . La figura 4.1 muestra las dinámicas que siguen las componentes de  $\mathbf{u}(t)$ , así como la aptitud media,  $\bar{r}(t)$ , en estas dos situaciones.

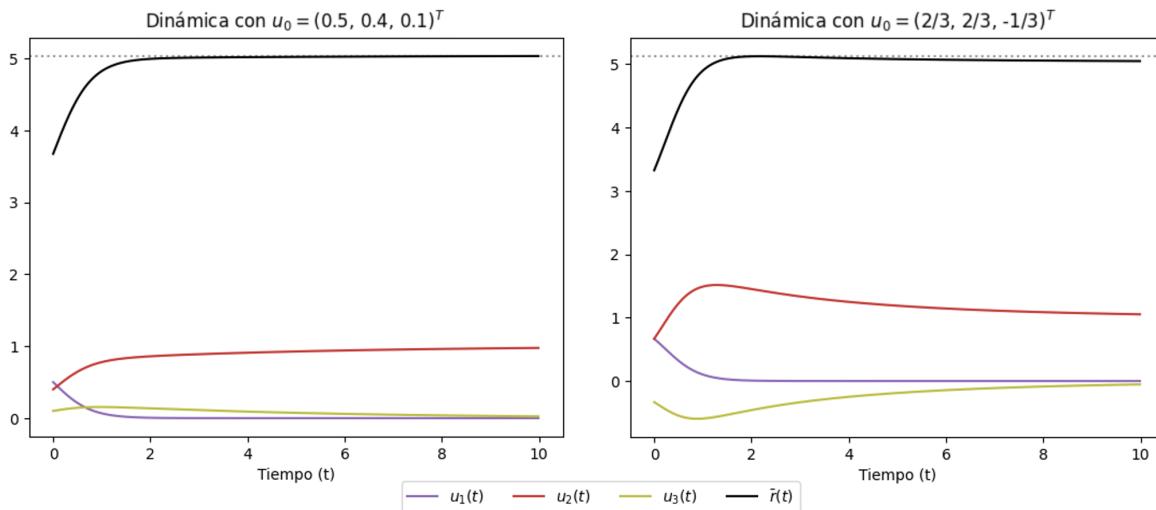


Figura 4.1: Comportamiento de las componentes de  $\mathbf{u}(t)$  del sistema descrito partiendo de dos condiciones iniciales distintas, con la correspondiente evolución de la aptitud media de la población. La línea punteada gris representa el máximo valor alcanzado por la aptitud media.

En el primer caso, el vector  $\mathbf{u}(t)$  toma en todo momento valores positivos, conduciendo a un aumento progresivo de la aptitud media  $\bar{r}(t)$ , tal y como se deduce de la ecuación (4.6). Sin embargo, en el segundo caso, la condición inicial impuesta permite que la tercera componente de  $\mathbf{u}(t)$  tome a partir de cierto punto valores negativos suficientemente grandes como para que  $\text{Var}(\lambda)$  sea negativa.

Dicha figura también muestra cómo en ambos casos la única componente de  $\mathbf{u}(t)$  que sobrevive es la segunda, la correspondiente al autovector de Perron, y cómo en ambos casos la aptitud media tiende asintóticamente al autovalor  $\lambda_2$ . La diferencia radica en que en el primer caso dicha asintota nunca se alcanza, mientras que en el segundo se sobrepasa momentáneamente. Este segundo caso es un contraejemplo claro para la extensión del Teorema fundamental de Fisher: la población en su proceso evolutivo mediante mutación y selección alcanza en cierto instante una capacidad para sobrevivir que no logra mantener en el tiempo, empeorando gradualmente hasta estabilizarse.

<sup>3</sup>Que en un sistema concreto las condiciones  $u_i(t) \geq 0$  y  $\lambda_i \in \mathbb{R}$  no se cumplan no implica necesariamente que no se tenga una optimización evolutiva. Habrá casos en los que se tenga y casos en los que no.

## 4.2. Fenómeno del umbral de error

Seguidamente, vamos a tratar el fenómeno del umbral de error, un fenómeno por el que, una vez traspasado cierto umbral en la probabilidad de mutación, la transmisión de información entre generaciones se vuelve ineficaz y no se alcanza la formación de una cuasiespecie. Pero antes, veamos las herramientas que nos van a permitir analizar dicho fenómeno.

### 4.2.1. Espacio de secuencias binarias

En la sección 1.1, en la que se explica la aproximación matemática al problema bajo estudio, se modelizan las cadenas de ARN como secuencias binarias de longitud fija  $L$ . Esto permite tener una mayor intuición conceptual del problema tratado. Sin embargo, nótese que en los desarrollos llevados a cabo hasta el momento esta simplificación no ha sido necesaria. Hasta ahora, tan sólo se requería de un conjunto completo de genomas y las probabilidades de mutación entre ellos, sin entrar en detalle sobre la fisionomía de dichas cadenas. De hecho, la matriz de mutación no tenía ni por qué ser simétrica, a diferencia de lo que ocurre si estamos en un contexto de secuencias binarias y consideramos la siguiente igualdad:

$$v_{ij} = p^{h_{ij}}(1-p)^{L-h_{ij}} \quad (4.7)$$

Esta vez, para tratar el fenómeno del umbral de error, sí que vamos a realizar dicha simplificación y nos vamos a situar en el espacio de las secuencias binarias de longitud  $L$  dotado de la distancia de Hamming,  $h$ . Ahora, la probabilidad de mutación entre dos cadenas sí que está regida por la ecuación (4.7), lo que conlleva ciertas consecuencias positivas para nuestro análisis.

Resulta razonable suponer  $\mathbf{r} > 0$  y  $0 < p < 1$ . Bajo estos supuestos, la matriz  $\mathbf{V}$  es positiva y, por ser  $\mathbf{R} = \text{diag}(r_1, \dots, r_n)$ ,  $\mathbf{A} = \mathbf{VR}$  también es positiva. Todas las matrices positivas son primitivas, por lo que, de la mano del Teorema de Perron-Frobenius, sabemos que en este caso siempre se alcanza un estado estacionario (la cuasiespecie), aquel obtenido en el apartado 2.1.5.

Por otro lado, veamos cómo la simetría de  $\mathbf{V}$  implica que los autovalores de  $\mathbf{A}$  sean reales. Consideremos el espacio  $\mathbb{R}^n$  dotado del siguiente producto interno, dado por  $\mathbf{r}$ :  $\langle \mathbf{x}, \mathbf{y} \rangle_{\mathbf{r}} = \sum_{i=1}^n x_i r_i y_i = \mathbf{x}^T \mathbf{R} \mathbf{y}$ . Como  $\mathbf{V}^T = \mathbf{V}$ , se tiene que  $\mathbf{A}^T \mathbf{R} = \mathbf{R}^T \mathbf{V}^T \mathbf{R} = \mathbf{R} \mathbf{V} \mathbf{R} = \mathbf{R} \mathbf{A}$  (se ha utilizado que  $\mathbf{R}$  es diagonal y, por tanto, también simétrica) y que la multiplicación a izquierda por  $\mathbf{A}$  es un operador autoadjunto en este espacio:

$$\langle \mathbf{A} \mathbf{x}, \mathbf{y} \rangle_{\mathbf{r}} = (\mathbf{A} \mathbf{x})^T \mathbf{R} \mathbf{y} = \mathbf{x}^T \mathbf{A}^T \mathbf{R} \mathbf{y} = \mathbf{x}^T \mathbf{A}^T \mathbf{R} \mathbf{y} = \mathbf{x}^T \mathbf{R} \mathbf{A} \mathbf{y} = \langle \mathbf{x}, \mathbf{A} \mathbf{y} \rangle_{\mathbf{r}}$$

Así, por ser  $\mathbf{A}$  un operador autoadjunto, podemos asegurar que sus autovalores son reales y que es diagonalizable ortogonalmente, en el sentido de que existe una base de autovectores ortonormales respecto al producto interno definido.

### 4.2.2. Dependencia de la dinámica con la probabilidad de mutación puntual

A continuación, vamos a llevar a cabo numerosas simulaciones modificando el valor que toma la probabilidad de mutación puntual  $p$ . En lo que respecta al paisaje de aptitudes, se va a utilizar una de las configuraciones más conocidas y estudiadas: el paisaje con un sólo pico (SPL<sup>4</sup>). En dicha configuración, la secuencia con todo ceros es llamada *secuencia maestra* y tiene una aptitud mucho mayor que el resto de secuencias, denominadas *mutantes* y que coinciden en aptitud. De esta forma, la secuencia maestra presenta una ventaja evolutiva frente a las mutantes, que se pueden interpretar como errores de replicación, versiones menos aptas a las que se puede llegar mediante mutaciones de la secuencia maestra.

Recordemos del apartado anterior que, al trabajar en el espacio de secuencias binarias descrito, sabemos con certeza que la matriz  $\mathbf{A}$  es primitiva. Luego existe un único estado de equilibrio para cada sistema, que siempre se alcanza, asintóticamente. De esta forma, podemos desviar nuestra atención de

<sup>4</sup>Single-peak landscape.

las condiciones iniciales (pues todas conducen a la misma solución estacionaria) y del estado transitorio de las simulaciones, para centrarnos en la cuasiespecie que se forma cuando  $t \rightarrow \infty$ .

Como las condiciones iniciales “no importan”, impongamos siempre la misma: aquella con dominancia total de la secuencia maestra en  $t = 0$ . De esta manera, surgen naturalmente clases de simetría, grupos de mutantes que siguen exactamente la misma dinámica.

Ilustremos esto último con un ejemplo. Si trabajamos con cadenas de 3 ribonucleótidos ( $L = 3$ ) y asignamos aptitudes y condiciones iniciales homogéneas a todos los mutantes, se tiene una completa simetría entre las secuencias a distancia 1 de la secuencia maestra [000]: [100], [010] y [001]. Podemos denominar dicha clase como *clase de mutación 1*. Ocurre lo mismo con las secuencias a distancia 2 de la maestra: [110], [101] y [011], que será la *clase 2*. Por completitud, llamaremos *clase 0* a la formada únicamente por [000].

En el espacio de cadenas de longitud  $L$ , la distancia de Hamming a la secuencia maestra recorre los valores entre 0 y  $L$ . Por lo tanto, la partición descrita divide dicho espacio en  $L + 1$  clases de mutación. Seguidamente se representan los estados estacionarios alcanzados en función del valor que toma la probabilidad de mutación puntual  $p$ . Primero se hará con  $L = 3$  y posteriormente con  $L = 8$  y  $L = 10$ .

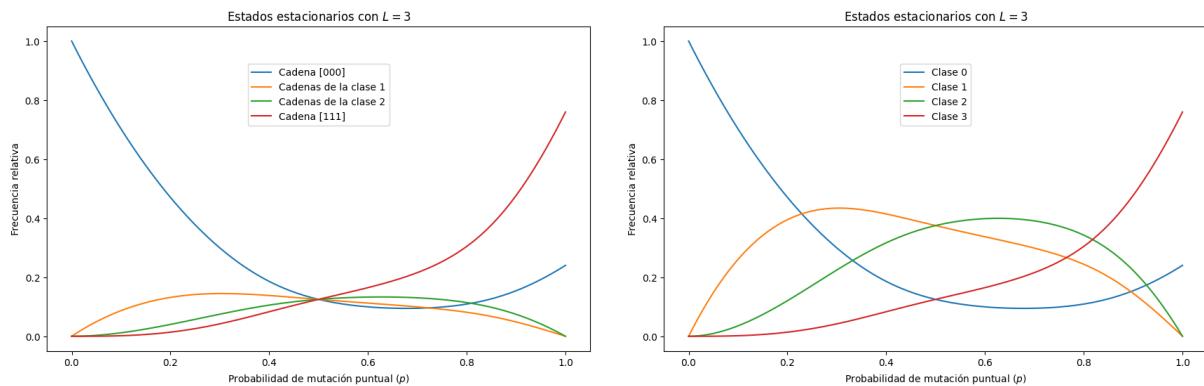


Figura 4.2: Estados estacionarios alcanzados con  $L = 3$  según el valor de  $p$ . En la imagen de la izquierda se representan las frecuencias relativas las distintas cadenas, de forma individual, mientras que en la imagen de la derecha se muestran las frecuencias relativas de las clases (que pueden agrupar varias cadenas). Se ha utilizado el paisaje de aptitudes SPL:  $r_0 = 10$ ,  $r_i = 1 \forall i \neq 0$ .

Expliquemos la figura recién representada. En la imagen de la izquierda se representan las frecuencias relativas de las cadenas, de forma individual. Debido a la simetría comentada previamente, se produce un solapamiento de las líneas correspondientes a cadenas de la misma clase. De esta manera, en vez de aparecer  $2^3 = 8$  líneas, sólo aparecen  $3 + 1 = 4$ . En consecuencia, si se suman los valores que toman las líneas para una determinada  $p$ , en general dicha suma no da 1. Por lo tanto, la gráfica resultante es confusa, debido al solapamiento mencionado. Para lograr una mayor claridad, se muestra a derecha la frecuencia relativa de las clases de mutación, donde la frecuencia de la clase  $N$  se obtiene multiplicando la frecuencia relativa de una de sus cadenas por el tamaño de dicha clase,  $\binom{L}{N}$ .

En la figura 4.2 se puede observar una característica significativa, la presencia de tres tipos de replicación: *replicación directa*, *estocástica* y *complementaria* [10]. La replicación directa se tiene en el intervalo  $0 \leq p < 0.5$ , donde la secuencia maestra, al ser más apta, alcanza la mayor frecuencia relativa. Lógicamente, al aumentar  $p$ , se introducen cada vez más errores y disminuye la presencia de dicha secuencia maestra en la cuasiespecie. Ello se debe a que existe sólo una cadena apta, frente a las siete mutantes, menos aptas; por lo tanto, todos los errores en la replicación de la secuencia maestra llevan a una secuencia mutante, pero no se produce el caso contrario: sólo una pequeña proporción de las replicaciones con error de las secuencias mutantes llevan a la secuencia maestra.

Por otro lado, la replicación estocástica se observa en  $p = 0.5$ . Llegado este punto, en una replicación cada ribonucleótido tiene la misma probabilidad de replicarse correctamente que incorrectamente. Consecuentemente, el proceso de replicación “no tiene dirección” y todas las secuencias presentan la misma frecuencia relativa en el estado estacionario.

Respecto a la replicación complementaria, ésta ocurre en  $0.5 < p \leq 1$ , cuando hay más ribonucleótidos que se replican incorrectamente que correctamente. En cada paso temporal, las cadenas con la secuencia maestra se reproducen mucho más que el resto (por tener una aptitud mucho mayor), pero, como  $p > 0.5$ , este aumento de la población nutre en mayor medida a los mutantes que a la propia secuencia maestra. Siguiendo un argumento similar al del párrafo anterior, como hay siete secuencias mutantes y sólo una maestra, sólo una pequeña parte de la población transferida de las cadenas maestras a las mutantes retorna más tarde a la maestra. Por todo ello, en el estado estacionario hay mutantes con mayor frecuencia relativa que la secuencia maestra.

A continuación se muestran los estados estacionarios alcanzados con  $L = 8$  y  $L = 10$  según el valor de  $p$ . Para lograr una mayor claridad, se representan las frecuencias relativas de las clases de mutación en lugar de las de las cadenas individualmente.

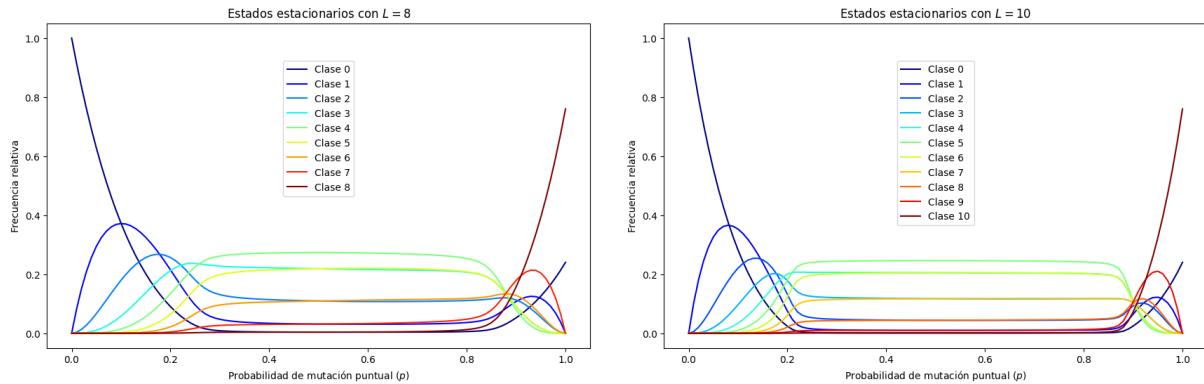


Figura 4.3: Estados estacionarios alcanzados con  $L = 8$  y  $L = 10$  según el valor de  $p$ . Se ha utilizado el paisaje de aptitudes SPL:  $r_0 = 10$ ,  $r_i = 1 \forall i \neq 0$ .

En la figura 4.3 de nuevo se pueden apreciar los tres tipos de replicación introducidos anteriormente. Sin embargo, el incremento en la longitud  $L$  provoca que cambien los intervalos en los que se tiene cada uno de estos tipos de replicación. La principal razón radica en que ha aumentado considerablemente el número de secuencias mutantes. Por ejemplo, con  $L = 10$  se sigue teniendo una única secuencia maestra pero  $2^{10} - 1 = 1023$  secuencias mutantes, adelantando significativamente la llegada de la replicación estocástica y prologándola más allá de  $p = 0.5$ .

El valor de la probabilidad de mutación puntual que caracteriza la primera transición, de replicación directa a replicación complementaria, es conocido como *umbral de error* y se representa con  $p_c$  [11]. Esta probabilidad de mutación puntual marca el momento en el que la replicación ya no es lo suficientemente precisa como para que se produzca una transmisión de información trascendental. A partir de dicho punto, la información no se transmite correctamente y la secuencia más apta deja de tener una posición privilegiada en la cuasiespecie.

#### 4.2.3. Obtención analítica de una aproximación para el umbral de error

Para aproximar el valor de  $p_c$  vamos a utilizar la teoría de perturbaciones de orden cero. La matriz de mutación  $\mathbf{V}$  presenta la expresión  $(1 - p)^L$  en todos los elementos de su diagonal, mientras que aquellos fuera de la diagonal tienen expresiones del tipo  $p^{h_{ij}}(1 - p)^{L - h_{ij}}$ , donde la distancia de Hamming  $h_{ij}$  siempre es mayor que cero. Por lo tanto, si nos encontramos en la transición desde replicación directa hasta replicación estocástica y con valores de  $L$  suficientemente grandes,  $p$  será sustancialmente menor que 0.5 y los elementos de la diagonal de  $\mathbf{V}$  serán mucho mayores que el resto.

Esta clásica aproximación consiste en aproximar los elementos de fuera de la diagonal a 0:  $v_{ij} = 0 \forall i \neq j$ , ya que se consideran dichos elementos como una perturbación sobre el sistema y se toma el orden cero, que no es más que eliminarlos. De esta forma,  $\mathbf{V}^{(0)} = \text{diag}((1 - p)^L, \dots, (1 - p)^L)$  y  $\mathbf{A}^{(0)} = \text{diag}(a_{11}^{(0)}, \dots, a_{nn}^{(0)}) = \text{diag}(r_1(1 - p)^L, \dots, r_n(1 - p)^L)$ , donde el superíndice (0) hace referencia a que se está aproximando a orden cero.

Supongamos sin pérdida de generalidad que la primera aptitud,  $r_1$ , es la que es mayor que el resto, por lo que se tiene que el autovalor de Perron de  $\mathbf{A}^{(0)}$  es  $a_{11}^{(0)} = r_1(1-p)^L$ . En el apartado 2.1.4 se demostró que en el estado estacionario la aptitud media  $\bar{r}$  es igual al autovalor de Perron de  $\mathbf{A}$ . Por lo tanto, en el estado estacionario de nuestra aproximación  $\bar{r}^{(0)} = a_{11}^{(0)}$ .

Utilicemos esta última igualdad para obtener la expresión aproximada de la frecuencia relativa de la secuencia maestra en el estado estacionario,  $\hat{x}_1^{(0)}$ , donde el acento circunflejo refleja la condición de estacionario. Cabe apreciar que se va a omitir el superíndice (0) para lograr una mayor claridad. Por último, antes de comenzar el desarrollo, definamos las siguientes cantidades: la aptitud media de los mutantes  $\bar{r}_{-1} = \frac{\sum_{i=2}^n r_i \hat{x}_i}{\sum_{i=2}^n \hat{x}_i}$  y la *superioridad* de la secuencia maestra  $\sigma_1 = \frac{r_1}{\bar{r}_{-1}}$ .

$$\bar{r}_{-1} = \frac{\sum_{i=2}^n r_i \hat{x}_i}{1 - \hat{x}_1} \iff \bar{r}_{-1} - \bar{r}_{-1} \hat{x}_1 = \sum_{i=2}^n r_i \hat{x}_i = \bar{r} - r_1 \hat{x}_1 \iff \hat{x}_1 (r_1 - \bar{r}_{-1}) = \bar{r} - \bar{r}_{-1}$$

Por lo tanto, se obtiene que  $\hat{x}_1^{(0)} = \frac{\bar{r} - \bar{r}_{-1}}{r_1 - \bar{r}_{-1}} = \frac{r_1(1-p)^L - \bar{r}_{-1}}{r_1 - \bar{r}_{-1}}$ . Dividiendo tanto el numerador como el denominador por  $r_1$  llegamos a la siguiente expresión para  $\hat{x}_1^{(0)}$ :

$$\hat{x}_1^{(0)} = \frac{(1-p)^L - \sigma_1^{-1}}{1 - \sigma_1^{-1}} \quad (4.8)$$

Nuestra aproximación para el umbral de error vendrá dada por el valor de  $p$  que hace que  $\hat{x}_1^{(0)}$  se anule:  $0 = \frac{(1-\tilde{p})^L - \sigma_1^{-1}}{1 - \sigma_1^{-1}} \iff (1-\tilde{p})^L - \sigma_1^{-1} = 0$ , por lo que  $\tilde{p}_c = 1 - \sigma_1^{-1/L} \approx \frac{\ln \sigma_1}{L}$ . Esta última aproximación surge de quedarnos con el primer orden de la expansión de Taylor de  $\sigma_1^{-\beta}$ , pues  $\beta = 1/L$  toma valores cercanos a cero cuando consideramos cadenas largas, lo cual era una de nuestras premisas. En el caso de que el paisaje de aptitudes sea del tipo SPL,  $\bar{r}_{-1} = r_2$  y  $\sigma_1 = r_1/r_2$ , lo cual facilita significativamente la computación de  $\tilde{p}_c$ .

Apliquemos ahora esta expresión a los ejemplos mostrados en el apartado anterior (4.2.2). En los tres casos la superioridad de la secuencia maestra es  $\sigma_1 = 10/1 = 10$ . Para  $L = 3$ ,  $\tilde{p}_c = 1 - 10^{-1/3} = 0.54$ , mientras que, para  $L = 8$ ,  $\tilde{p}_c = 0.25$  y, para  $L = 10$ ,  $\tilde{p}_c = 0.21$ . Si observamos las figuras 4.2 y 4.3 se aprecia una precisión notable en la obtención del umbral de error, mayor para los casos de  $L = 8$  y  $L = 10$ , por ser cadenas más largas.

# Capítulo 5

## Conclusiones

En este trabajo se ha abordado matemáticamente un problema biológico real de gran complejidad, la evolución genética. Para ello, se ha acotado, simplificado y, por último, modelizado dicho problema, creando el marco propicio para posteriormente utilizar herramientas matemáticas como la Teoría de Perron-Frobenius en el desarrollo de la cuestión.

En primer lugar, se ha analizado el modelo de Eigen. Mediante su desarrollo tanto en tiempo continuo como en tiempo discreto, se ha logrado describir la dinámica de las frecuencias de los diferentes genomas en una población cuando las mutaciones ocurren como errores en la replicación. Asimismo, la aplicación de la teoría de Perron-Frobenius ha permitido asegurar la existencia y unicidad de una solución estacionaria bajo ciertas condiciones, es decir, demostrándose que la población tiende a estabilizarse siguiendo una distribución relativa conocida como cuasiespecie.

Con el modelo de Crow-Kimura, se ha abordado la mutación de manera desacoplada de la replicación. Esta perspectiva complementa el enfoque del modelo de Eigen y permite una mayor flexibilidad en la representación de la dinámica evolutiva. A pesar de la diferencia fundamental que presenta respecto a este otro modelo, se han observado similitudes significativas que los conectan matemáticamente.

Un punto central del trabajo ha sido el estudio de dos características fundamentales de la teoría de cuasiespecies: la ausencia de un principio de optimización evolutiva y el fenómeno del umbral de error. La ausencia de un principio de optimización evolutiva implica que, en estos sistemas, no siempre se maximiza la aptitud media de la población, un hecho que contrasta con el Teorema fundamental de Fisher. Este resultado es crucial para entender la complejidad de los procesos evolutivos en entornos con altas tasas de mutación, donde las dinámicas genéticas no siguen un camino directo hacia la optimización.

El umbral de error, por otro lado, impone un límite crítico en la tasa de mutación: si esta es demasiado alta, la transmisión de información genética se vuelve ineficaz, y la población pierde su coherencia genética. Este fenómeno está íntimamente relacionado con la paradoja de Eigen, que plantea el equilibrio necesario entre la fidelidad en la replicación y la variabilidad genética para que la evolución sea efectiva. Así, el umbral de error actúa como un límite práctico que restringe la evolución biológica, revelando las tensiones entre estabilidad genética y adaptabilidad evolutiva.

# Bibliografía

- [1] Baake, E., & Gabriel, W. (2000). Biological evolution through mutation, selection, and drift: An introductory review. *Annual Reviews of Computational Physics*, 7, 203-264.
- [2] Eigen, M. (1971). Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften*, 58, 465-523.
- [3] Crow, J. F. (2017). An introduction to population genetics theory. *Scientific Publishers*.
- [4] Meyer, C. D. (2023). Matrix analysis and applied linear algebra. *Society for Industrial and Applied Mathematics*.
- [5] Seneta, E. (2006). Non-negative matrices and Markov chains. *Springer Science & Business Media*.
- [6] Nowak, M. A. (2006). Evolutionary dynamics: exploring the equations of life. *Harvard University Press*.
- [7] Norris, J. R. Markov Chains (1997). *Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics*.
- [8] Eigen, M., & Schuster, P. (1977). A principle of natural self-organization. *Naturwissenschaften*, 64(11), 541-565.
- [9] Küppers, B. (1979). Some remarks on the dynamics of molecular self-organization. *Bulletin of Mathematical Biology*, 41, 803-812.
- [10] Swetina, J., & Schuster, P. (1982). Self-replication with errors: A model for polynucleotide replication. *Biophysical chemistry*, 16(4), 329-345.
- [11] Schuster, P. (2011). Mathematical modeling of evolution. Solved and open problems. *Theory in Biosciences*, 130, 71-89.