

УДК: 51-76

## Эволюционная динамика для многомерного ландшафта приспособленности

М. Казарян<sup>1,a</sup>, Т. С. Якушкина<sup>2,b</sup>, Д. Б. Саакян<sup>3,c</sup>

<sup>1</sup>Армянский Национальный Политехнический Университет,  
375036, Армения, г. Ереван, ул. Теряна, 105  
Ереванский Государственный Университет, 375036, Армения, г. Ереван, ул. Алека Манукяна, 1  
<sup>2</sup>Национальный Исследовательский Университет «Высшая Школа Экономики»,  
105187, г. Москва, ул. Кирпичная, 33  
<sup>3</sup>Ереванский Физический Институт,  
375036, Армения, г. Ереван, ул. Братьев Алиханян, 2  
Институт физики, Академия Синика,  
11529, Тайвань, Нанканг

E-mail: <sup>a</sup> makarghazaryan@gmail.com, <sup>b</sup> tyakushkina@hse.ru, <sup>c</sup> saakian@phys.sinica.edu.tw

Получено 9 июня 2015 г.

В данной работе рассматривается одна из самых значимых моделей популяционной генетики — модель Кроу–Кимуры. В последнее десятилетие были исследованы модели с ландшафтами приспособленности малой размерности. Цель статьи состоит в анализе модели Кроу–Кимуры с многомерным ландшафтом приспособленности в рамках формализма Гамильтона–Якоби. Для случая однопикового ландшафта приспособленности выводятся точные аналитические выражения, которые подтверждаются численно.

Ключевые слова: модель Кроу–Кимуры, модели эволюции, многомерный ландшафт приспособленности

## Exact evolutionary dynamics on multi dimensional fitness landscape

M. Ghazaryan<sup>1</sup>, T. Yakushkina<sup>2</sup>, D. B. Saakian<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Engineering University of Armenia, Teryan St. 105, Yerevan 375036, Armenia  
Yerevan State University, Alek Manougian 1, Yerevan 375036, Armenia

<sup>2</sup>Faculty of Business Informatics, National Research University Higher School of Economics, Moscow 101000, Russia

<sup>3</sup>A.I. Alikhanyan National Science Laboratory (Yerevan Physics Institute) Foundation, 2 Alikhanian Brothers St., Yerevan 375036, Armenia  
Institute of Physics, Academia Sinica, Nankang, Taipei 11529, Taiwan

**Abstract.** — Crow Kimura model is one of the famous models of population genetics. Last decade models with low-dimensional fitness landscape have been investigated. We consider the Crow-Kimura model of evolutionary dynamics on multi-dimensional fitness landscape with a single peak. We deduce exact solution for the dynamics, confirmed well by the numerics.

Keywords: Model Crow-Kimura, Evolution model, Mutidimensional fitness landscape

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2016, vol. 7, no. 6, pp. 1269–1278 (Russian).

Работа выполнена при поддержке объединенного гранта между РФФИ и Taiwan National Council #12-01-92004ННС-а. Также авторы выражают благодарность русско-тайваньской коллаборации при поддержке гранта 101-2923-M-001-003-MY3, NCTS (North), и Academia Sinica за помощь в работе.

## Введение

Исследования моделей эволюции [1]–[4] занимают центральное место среди приложений методов теоретической физики к задачам биологии [5]–[20]. Решение таких моделей затрагивает широкий спектр современных подходов: от квантовой статистической механики [12], [14]–[17] до спин–стекольных моделей [11] и квантовой теории поля [14], [17]. В работах [18], [20] для аналитического решения моделей Эйгена и Кроу–Кимуры был предложен метод уравнений Гамильтона–Якоби, примененный в дальнейшем для усложненных модификаций эволюционных моделей [21], [22].

Проследим аналогию между понятиями статистической физики и эволюционной теории (подробно о соответствии моделей на примере моделей Эйгена и Изинга можно найти в [8]). Для описания эволюции молекул ДНК в биологии используется образ пространства последовательностей, то есть пространства, элементами которого являются нуклеотидные цепочки определенной длины. Этот образ можно применить и для геномов, если вместо структурных единиц (нуклеотидов) рассматривать единицы наследственной информации — гены. Тогда расстояние между двумя точками в пространстве последовательностей равно количеству изменений генов (мутаций), которое отличает один геном от другого. Каждой точке пространства последовательностей соответствует величина приспособленности, характеризующая эффективность размножения организма с таким геномом. Функция, описывающая это соответствие, называется функцией приспособленности или фитнесом, а гиперповерхность, задаваемая этой функцией, — ландшафтом приспособленности. Если фитнес последовательности определяется через расстояние Хэмминга до единственной опорной последовательности, то ландшафт приспособленности называют симметричным. Здесь важно заметить, что в модели Кроу–Кимуры рассматриваются классы Хэмминга последовательностей, поэтому симметричность ландшафта означает совпадение значения функции приспособленности для всех последовательностей одного класса. Процесс эволюции генома в такой терминологии представим как движение по ландшафту приспособленности.

В анализируемых моделях эволюции геному ставится в соответствие конфигурация спинов конечного числа частиц, из которых состоит некоторая физическая система. Таким образом, состояние каждого нуклеотида или гена характеризуется значением соответствующего ему спина. Потенциальную энергию такой системы можно считать аналогом функции приспособленности. В теории эволюции понятие приспособленности является ключевым для определения основных характеристик эволюционного процесса или моделирования конкретных экспериментов. Предполагается, что функция приспособленности обладает свойствами самосогласованного скалярного поля в том смысле, что зависит от расстояния Хэмминга (количества мутаций) до некоторых опорных последовательностей и, таким образом, выражается только через осредненные характеристики спин-системы. Опираясь на существующие результаты анализа самосогласованных моделей в статистической физике [23], можно предположить, что системы такого типа имеют точное аналитическое решение, по крайней мере в стационарном случае. Например, в работе [14] получены аналитические выражения для некоторых характеристик стационарного состояния, в том числе для средней приспособленности. Значительно сложнее вычислить распределение генотипов популяции и эволюционную динамику. Многие исследования в этой области посвящены системам с симметричным ландшафтом [2]. В частности, точная динамика системы с однопиковым ландшафтом впервые выведена в статье [15]. В более поздних работах аналогичные методы были применены к системе со случайным ландшафтом приспособленности [24] и к некоторым близким задачам эволюционной теории [25]–[27]. Альтернативный подход, использующий уравнения Гамильтона–Якоби, был разработан в [20] для гладких ландшафтов приспособленности.

Поскольку в реальных биологических задачах ландшафты приспособленности не являются симметричными, то возникает необходимость рассматривать модели с многомерным ландшаф-

том [28]– [29], [21]– [22], то есть задавать функцию приспособленности на конечном числе подмножеств пространства последовательностей. В работе [17] была изучена модель с функцией приспособленности, зависящей от расстояния Хэмминга до  $d$  различных опорных последовательностей. Данная работа развивает это направление и посвящена эволюционной динамике системы с многомерным ландшафтом приспособленности.

## МОДЕЛЬ С МНОГОМЕРНЫМ ЛАНДШАФТОМ ПРИСПОСОБЛЕННОСТИ

### Формулировка эволюционной модели

Формализуем задачу в виде модифицированной модели Кроу–Кимуры, следуя работе [22]. Представим геном как последовательность из  $L$  генов, каждый из которых имеет два возможных варианта (аллеля). Поставим в соответствие каждому гену значение, характеризующее его состояние  $\pm 1$ :  $+1$  для дикого типа, то есть совпадающего с опорным состоянием гена,  $-1$  для мутантного типа. Положим, что геном разбивается на совокупность из  $K$  элементов длины  $L_n$ ,  $1 \leq n \leq K$ , при этом  $\sum_{n=1}^K L_n = L$ . Введем параметры, определяющие долю одного элемента в геноме

$$\lambda_n = \frac{L_n}{L}.$$

Если обозначить отдельную последовательность (или ее элемент) за  $S = (s_1, \dots, s_L)$ , где  $s_k = \pm 1$ ,  $1 \leq k \leq L$ , то расстояние Хэмминга между двумя такими цепочками  $S$  и  $\hat{S}$  равно

$$d(S, \hat{S}) = (L - \sum_{k=1}^L s_k \hat{s}_k) / 2.$$

В каждом из участков генома введем опорную конфигурацию длины  $L_n$ , в которой все значения равны  $+1$ :  $S_n^0 = (+1, \dots, +1)$ . Любой последовательности можно поставить в соответствие количество “ $-1$ ” значений в  $n$ -ом участке генома

$$l_n = L_n \frac{1 - m_n}{2},$$

где  $m_n = \sum_{i=1}^{L_n} s_i / L_n$  меняется в интервале  $[-1, 1]$  и является аналогом намагниченности. Введение переменных  $l_1, \dots, l_K$ , имеющих смысл количества мутаций во всех участках генома, позволяет перейти от пространства последовательностей к классам Хэмминга. Если для каждого элемента пространства последовательностей вычислить набор значений  $m_1, \dots, m_K$ , то фитнес будет задан функцией этих переменных  $f(m_1, \dots, m_K)$ . В данной работе ландшафт приспособленности считается симметричным, поэтому для всех последовательностей в классе Хэмминга с параметрами  $l_1, \dots, l_K$  значение функции приспособленности одинаково и равно  $f(m_1, \dots, m_K)$ . Обозначим фитнес такого класса  $r_{l_1, \dots, l_K} \equiv Lf(m_1, \dots, m_K)$ .

В работах [14; 15] показана связь между функцией приспособленности и Гамильтонианом взаимодействия спинов в модели Изинга для самосогласованного поля, что позволяет решать эволюционные модели методами статистической физики. Введем вероятности  $\hat{p}(m_1, \dots, m_K, t)$  отдельных геномов с параметрами  $m_1, \dots, m_K$  в момент времени  $t$ , то есть содержащихся в классе Хэмминга  $l_1, \dots, l_K$ . Сформулированные выше допущения позволяют написать сравнительно простую систему уравнений для модели, описанной через вероятности для классов

$p(l_1, \dots, l_K, t)$ , равные  $P(m_1, \dots, m_K)$  – сумме вероятностей всех геномов с одинаковым значением  $\hat{p}(m_1, \dots, m_K, t)$  :

$$p(l_1, \dots, l_K, t) \equiv P(m_1, \dots, m_K) = \hat{p}(m_1, \dots, m_K, t) \prod_{n=1}^K \binom{L_n}{l_n}.$$

Пусть параметр  $\mu$  определяет интенсивность мутации в системе. Тогда, с учетом симметрии задачи (все геномы с одинаковым значением  $l_1, \dots, l_K$  имеют одинаковые вероятности), динамика системы описывается уравнениями [22]:

$$\begin{aligned} \frac{dp(l_1, \dots, l_K, t)}{dt} &= (r_{l_1, \dots, l_K} - LR)p(l_1, \dots, l_K, t) - L\mu p(l_1, \dots, l_K, t) \\ &+ \mu \sum_{\beta=\pm 1, 1 \leq n \leq K} L_n x_\beta(l_n - \beta, L_n) p(l_1, \dots, l_n - \beta, \dots, l_K, t), \end{aligned} \tag{1}$$

$$R = \frac{1}{L} \sum_{0 \leq l_n \leq L_n} p(l_1, \dots, l_K, t) r_{l_1, \dots, l_K}.$$

Коэффициенты  $x_\pm(l, L)$  имеют вид:

$$x_-(l, L) = \frac{l}{L}, \quad x_+(l, L) = \frac{L-l}{L},$$

где в качестве  $L$  полагается длина отдельных участков генома  $L_n$ , а в качестве  $l$  – параметр  $l_n$ . Более подробные комбинаторные вычисления для  $x_\pm(l, L)$  можно найти в [4; 14]. Заметим, что при  $K = 1$  система (1) сводится к общей модели Кроу–Кимуры [4].

Не ограничивая общности, можно удерживать только линейные члены уравнения (1), учитывая  $P(m_1, \dots, m_K, t) \equiv p(l_1, \dots, l_K, t)$  и  $m_n = 1 - 2l_n/L_n, 1 \leq n \leq K$ :

$$\begin{aligned} \frac{dP(m_1, \dots, m_K, t)}{dt} &= L(f(m_1, \dots, m_K) - \mu) P(m_1, \dots, m_K, t) \\ &+ \mu \sum_{\beta=\pm 1, 1 \leq n \leq K} L_n \left( \frac{1 + \beta m_n}{2} + \frac{1}{L_n} \right) P(m_1, \dots, m_n + \frac{2\beta}{L_n}, \dots, m_K, t). \end{aligned} \tag{2}$$

Получим решение системы (1) [30], [31] в виде:

$$p(l_1, \dots, l_K, t) = \frac{P(l_1, \dots, l_K, t)}{\sum_{n_1, \dots, n_K} P(n_1, \dots, n_K, t)}.$$

Следуя работе [18], используем подстановку:

$$P(m_1, \dots, m_K, t) = \exp[Lu(m_1, \dots, m_K, t)].$$

С относительной точностью  $1/L$  переходим к уравнению Гамильтона–Якоби [22]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u(m_1, \dots, m_K, t)}{\partial t} + H(m_1, \dots, m_K; \frac{\partial u}{\partial m_1}, \dots, \frac{\partial u}{\partial m_K}) &= 0, \quad \hat{P}_i = \frac{\partial u}{\partial m_i}, \quad i = 1, \dots, K, \\ -H(m_1, \dots, m_K; \hat{P}_1, \dots, \hat{P}_K) &= f(m_1, \dots, m_K) - \mu + \mu \sum_{1 \leq n \leq K} \lambda_n \left( \frac{1 + m_n}{2} e^{2\hat{P}_n/\lambda_n} + \frac{1 - m_n}{2} e^{-2\hat{P}_n/\lambda_n} \right). \end{aligned} \tag{3}$$

При выводе последнего уравнения использована цепочка равенств

$$p(l_1, \dots, l_n + 1, \dots, l_K, t) =$$

$$p(l_1, \dots, l_n, \dots, l_K, t) \exp(Lu(m_1, \dots, m_n - 2/L_n, \dots, m_K, t) - Lu(m_1, \dots, m_n, \dots, m_K, t)) = \\ p(l_1, \dots, l_n, \dots, l_K, t) \exp\left(-2 \frac{\partial u(m_1, \dots, m_n, \dots, m_K, t)}{\lambda_n \partial m_n}\right).$$

Определим среднюю приспособленность популяции

$$R = \frac{1}{L} \sum_{0 \leq l_n \leq L_n} p(l_1, \dots, l_K, t) r_{l_1, \dots, l_K}. \quad (4)$$

Если уравнение Гамильтона-Якоби имеет асимптотическое решение

$$u(m_1, \dots, m_K, t) = R_0 t + u(m_1, \dots, m_K), \quad (5)$$

то для средней приспособленности популяции (4) получаем

$$R = R_0.$$

Рассмотрение асимптотического решения уравнения Гамильтона-Якоби вида (5) в работе [22] позволило вывести следующее выражение для  $R$ :

$$R \geq \max_{m_1, \dots, m_K} [U(m_1, \dots, m_n)], \\ U(m_1, \dots, m_K) = f(m_1, \dots, m_K) + \sum_{1 \leq n \leq K} \lambda_n \sqrt{1 - m_n^2} - 1. \quad (6)$$

## Модель эволюции с многомерным ландшафтом приспособленности и слабым действием отбора

Рассмотрим эволюционный процесс (2) с отсутствующим или пренебрежимо слабым действием отбора и единственной начальной конфигурацией с вероятностью 1.

Для случая  $K = 1$  и количества мутаций  $L \frac{(1-m)}{2}$  (где  $m$  — аналог намагниченности) ранее было получено следующее аналитическое выражение [15], выведенное с помощью квантово-механического формализма :

$$P(m, t) = \exp \left[ L \left( \frac{1+m}{2} \ln \cosh(\mu t) + \frac{1-m}{2} \ln \sinh(\mu t) - \mu t \right) \right]. \quad (7)$$

Используя (7), запишем выражение для вероятности участка генома с номером  $n$  и количеством мутаций  $L_n(1 - m_n)/2$  в момент времени  $t$ :

$$p(l_1, \dots, l_K, t) \equiv P(m_1, \dots, m_K, t) = \exp \left[ L \left( -\mu t + \ln \cosh(\mu t) \sum_{n=1}^K \lambda_n \frac{1+m_n}{2} + \ln \sinh(\mu t) \sum_{n=1}^K \lambda_n \frac{1-m_n}{2} \right) \right]. \quad (8)$$

## Динамика системы при однопиковом ландшафте приспособленности

Рассмотрим ландшафт приспособленности, заданный единственной (пиковой) конфигурацией с положительной приспособленностью:

$$r_{l_1, \dots, l_K} = J \delta_{l_1, 0} \dots \delta_{l_K, 0},$$

Таким образом есть ненулевая приспособленность при  $m_n = 1$ , остальные конфигурации имеют нулевую приспособленность.

Из уравнения (6) при подстановке  $m_1 = \dots = m_K = 1$  получаем, что в стационарном состоянии система обладает средней приспособленностью на стадии отбора (“селективная” фаза по классификации Эйгена, где большая часть популяции имеет геномы, близкие к пиковому геному [1; 3]), и получаем для средней приспособленности

$$R = J - \mu.$$

В остальных случаях наблюдается фаза, в которой все конфигурации в популяции имеют примерно одинаковые вероятности и средняя приспособленность равна нулю:

$$R = 0.$$

Таким образом, можно сформулировать условие нахождения системы в селективной фазе:

$$J > \mu. \quad (9)$$

Рассмотрим неравенство (9) при условии, что начальное распределение в популяции задано единственной произвольной конфигурацией с ненулевой вероятностью —  $m_1, \dots, m_K$ . Для этого случая необходимо вычислить время, за которое подавляющее большинство популяции начнет стремиться к пиковой конфигурации. Разделим динамику на две части: при  $t < t_1$  опустим функцию приспособленности в уравнении (1) и используем выражение (8), при  $t > t_1$  учтем приспособленность и пренебрежем мутацией (диффузионной компонентой). Тогда выражение

$$p(0, \dots, 0, t) = p(0, \dots, 0, t_1) \exp[L(J - \mu)(t - t_1)]$$

примет вид

$$p(0, \dots, 0, t) = \exp \left[ L \left( -\mu t + \ln \cosh(\mu t_1) \sum_{n=1}^K \lambda_n \frac{1 + \bar{m}_n}{2} + \ln \sinh(\mu t_1) \sum_{n=1}^K \lambda_n \frac{1 + \bar{m}_n}{2} \right) + J(t - t_1) \right]. \quad (10)$$

Условие экстремума по  $t_1$  дает:

$$\tanh(\mu t_1) \sum_{n=1}^K \lambda_n \frac{1 + \bar{m}_n}{2} + \frac{1}{\tanh(\mu t_1)} \sum_{n=1}^K \lambda_n \frac{1 + \bar{m}_n}{2} - \frac{J}{\mu} = 0 \quad (11)$$

Пиковая конфигурация будет доминировать в популяции начиная с момента времени  $t$ , когда выражение в показателе (10) обращается в ноль:

$$-\mu t + \ln \cosh(\mu t_1) \sum_{n=1}^K \lambda_n \frac{1 + \bar{m}_n}{2} + \ln \sinh(\mu t_1) \sum_{n=1}^K \lambda_n \frac{1 + \bar{m}_n}{2} + J(t - t_1) = 0. \quad (12)$$

Тогда уравнения (11), (12) определяют характерное время релаксации.

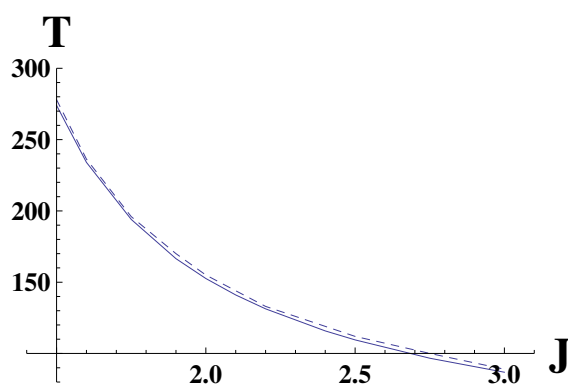


Рис. 1. Период релаксации до пиковой конфигурации в двумерной модели с параметрами  $L = 200$ ,  $\lambda_1 = \lambda_2 = 0.5$ ,  $m_1 = 0.5$ ,  $m_2 = 0.5$ ,  $\mu = 1$ . Сплошная линия соответствует аналитическим результатам (11),(12), пунктирная линия — численным расчетам.

## Динамика системы с малой долей популяции в пиковой конфигурации

Заметим, что результаты предыдущей секции применимы, если в начальном распределении популяции число последовательностей в пиковой конфигурации экспоненциально мало. Рассмотрим далее начальное распределение, в котором относительная численность пиковых конфигураций в начальный момент составляет  $x_0$  и имеет порядок  $\sim 1/L$ .

Как и в предыдущих случаях, вычислим аналитически динамику: изменяя масштаб времени  $t \rightarrow tL$  и удерживая в уравнении (1) только следующие члены

$$dx/dt = (J - \mu)x - Jx^2,$$

где за  $x$  обозначена вероятность пиковой последовательности.

Тогда мы получаем

$$x(t) = \frac{J - \mu}{J} \frac{1}{\exp[-(J - 1)(t - t_0)] + 1}, \quad (13)$$

где  $t_0$  связано с начальным значением  $x_0$  через выражение

$$x_0 = \frac{J - \mu}{J} \frac{1}{\exp[-(J - 1)t_0] + 1}. \quad (14)$$

На Рис.(2) показано сравнение численных расчетов и аналитического решения.

## Заключение

В данной работе было получено решение для динамики эволюционной модели в многомерном пространстве. Исследована модель со свободной диффузией в пространстве последовательностей и модель с ненулевым отбором при однопиковой функции приспособленности. Было рассмотрено два случая начального распределения в популяции: последовательности с ненулевым расстоянием Хэмминга до пиковой конфигурации и начальная вероятность пиковой конфигурации. Оба случая решены аналитически с относительной точностью  $O(1/L)$ . Главное наше допущение — однопиковая функции приспособленности, применяемая биологами как грубое приближение к реальности [32]. Но те же математические результаты остаются корректными для случайной функции приспособленности [33], которая довольно распространена в моделях вирусологии [34]. Результат более ранней работы [15] получил широкое применение к различным задачам эволюционной биологии. Мы предполагаем, что выводы, представленные в данной статье для более реалистичного с точки зрения биологии случая — многомерного ландшафта приспособленности — также будут полезны для практического применения.



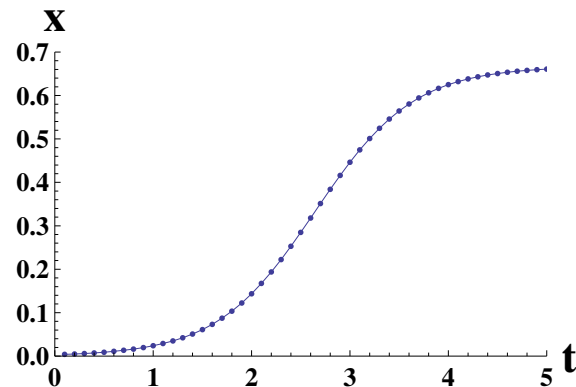


Рис. 2. Вероятность пиковой конфигурации  $\nu$  по отношению ко времени  $t$  для двумерной модели с параметрами  $L = 200, \lambda_1 = \lambda_2 = 0.5, m_1 = 0.5, m_2 = 0.5, \mu = 1$ . Начальное значение задано  $x(0) = 0.005$ . Сплошная линия соответствует аналитическим результатам (13), точечная — численным.

## Список литературы

1. *M. Eigen*, Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules // *Naturwissenschaften*. — 1971. — 58, 465.
2. *J. Swetina, and P. Schuster*, Self-replication with errors — A model for polynucleotide replication // *Biophys. Chem.* — 1982. — 16, 329.
3. *M. Eigen, J. S. McCaskill, and P. Schuster*, The molecular quasi-species // *Adv. Chem. Phys.* — 1989. — 75, 149.
4. *J.F. Crow and M. Kimura*, An Introduction to Population Genetics Theory // Harper Row. — New York, 1970.
5. *L. Peliti*, Introduction to the Statistical Theory of Darwinian Evolution // *cond-mat/9712027*.
6. *E. Baake and W. Gabriel*, Biological evolution through mutation, selection, and drift: an introductory review // *Ann. Review Comp. Phys.* — 2000. — 7, 203.
7. *B. Drossel*, Biological evolution and statistical physics // *Advances in Physics* — 2001. — 50, 209.
8. *I. Leuthausser*, Statistical mechanics of Eigen's model // *J. Stat. Phys.* — 1987. — 48, 343.
9. *P. Tarazona*, Error threshold for molecular quasispecies as phase transitions: from simple landscapes to spin-glass models // *Phys. Rev. A* — 1992. — 45, 6038.
10. *H. Woodcock, P. G. Higgs*, Population Evolution on a Multiplicative Single-Peak Fitness Landscape // *J. Theor. Biol.* — 1996. — 179 61.
11. *S. Franz and L. Peliti*, Error threshold in simple landscapes // *J. Phys. A* — 1997. — 30, 4481.
12. *E. Baake, M. Baake, and H. Wagner*, Ising quantum chain is equivalent a model of biological evolution // *Phys. Rev. Lett.* — 1997. — 78, 559.
13. *D. Alves, J.F. Fontanari* Error threshold in finite populations // *Phys.Rev.E.* — 1998. — 57:7008.
14. *E. Baake and H. Wagner*, Mutation–selection models solved exactly with methods of statistical mechanics // *Genet. Res.* — 2001. — 78, 93.
15. *D.B. Saakian, and C.-K. Hu*, Eigen model as a quantum spin chain: Exact dynamics // *Phys. Rev. E.* — 2004 — 69, 021913.
16. *D.B. Saakian, and C.-K. Hu*, Eigen model as a quantum spin chain: Exact dynamics // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 2006. — 103, 4935.
17. *D.B. Saakian, E. Munoz, C.-K. Hu, and M.W. Deem*, Quasispecies theory for multiple-peak fitness landscapes // *Phys. Rev. E.* — 2006 — 73, 041913.

18. *D. B. Saakian*, A new method for the solution of models of biological evolution: Derivation of exact steady-state distributions // *Journal of statistical physics*, —2007 — 128, 781.
19. *J.-M. Park and M. W. Deem*, Phase diagrams of quasispecies theory with recombination and horizontal gene transfer // *Phys. Rev. Lett.* —2007.— 98, 058101.
20. *D. B. Saakian, O. Rozanova, and A. Akmetzhanov*, Exactly solvable dynamics of the Eigen and the Crow-Kimura model // *Phys. Rev. E.* —2008. — **78**, 041908.
21. *Zh. Avetisyan, D. B. Saakian*, Recombination in one and two dimensional fitness landscapes // *Phys.Rev.E.* —2010. — 81, 051916.
22. *Z. Kirakosyan, D. B. Saakian, and C.-K. Hu*, Biological evolution in a multidimensional fitness landscape // *Phys. Rev. E.* —2012. —86, 031920.
23. *R. J. Baxter*, Exactly Solvable Models in Statistical Mechanics // Academic Press— London, 1982.
24. *D. B. Saakian, J. F. Fontanari*, Evolutionary dynamics on rugged fitness landscapes: Exact dynamics and information theoretical aspects // *Phys. Rev. E.* —2009. — 80, 041903.
25. *A. G. M. Neves*, Detailed analysis of an Eigen quasispecies model in a periodically moving sharp-peak landscape // *Phys. Rev. E.* —2010. — 82, 031915.
26. *M. Ancliff and J. M. Park*, Optimal mutation rates in dynamic environments: The eigen model // *Phys. Rev. E.* —2010. — 82, 021904.
27. *W. Gill*, Exact analysis of unsteady convective diffusion // *J. of Korean Phys. Society.* —2010. — 57, 287.
28. *A. Perelson and C. Macken*, Protein evolution on partially correlated landscapes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. —92, 9657.
29. *S. Seetharaman, K. Jain* Evolutionary dynamics on strongly correlated fitness landscapes // *Phys. Rev. E.* — 2010. — 82, 031109.
30. *C. J. Thompson and J. L. McBride*, On the generation of information as motive power for molecular evolution // *Mathematical Biosciences.* —1974. — 21, 127.
31. *B. L. Jones, R. H. Enns, and R. S. Rangnekar*, On the theory of selection of coupled macromolecular systems // *Bull. Math. Biol.* —1976. — 38, 15.
32. *V. Gupta, N. M. Dixit*, Scaling law characterizing the dynamics of the transition of HIV-1 to error catastrophe // *Phys. Biology* —2015 —**12**, 054001.
33. *Z. Kirakosyan, D. B. Saakian, and C.-K. Hu*, Evolution models with lethal mutations on symmetric or random fitness landscapes. // *Phys. Rev. E.* —2010. —**82**, 011904.
34. *R. Sanjuan, A. Moya, and S. F. Elena*, The distribution of fitness effects caused by single-nucleotide substitutions in an RNA virus // *PNAS* —2004 — 101, 8396.