

1 Un premier modèle : un modèle déterministe

1.1 Étude de la solution

Q1. La constantes a s'exprime en $pg \cdot s^{-1}$ (picogrammes par seconde) tandis que l'unité de b , c et d est s^{-1} .

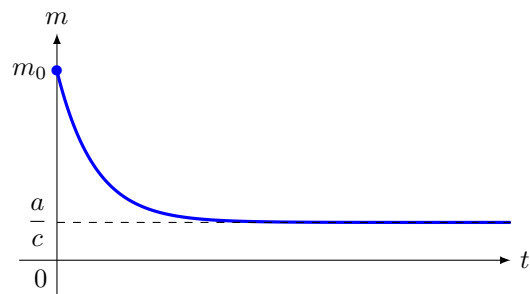
Q2. Si la constante c augmente, l'ARN messenger se dégrade plus vite, impliquant une diminution de m puis de p .

- Q3. 1. Puisque $c > 0$, on trouve immédiatement que $m_\infty = \frac{a}{c}$.
2. Une équation de la tangente à la courbe représentative de m en 0 est :

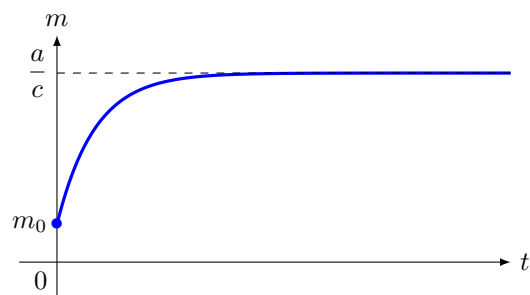
$$y = m'(0)(t - 0) + m(0) = (a - cm_0)t + m_0.$$

On a utilisé la première équation différentielle du système (1) pour déterminer $m'(0)$.

3. Si $m_0 > \frac{a}{c}$, le graphe de m a pour allure :



et si $m_0 < \frac{a}{c}$, le graphe de m a pour allure :



- Q4. 1. Puisque $c > 0$, on trouve immédiatement que $p_\infty = \frac{ab}{cd}$.

Il s'agit de la quantité (masse !) de protéines à l'équilibre du système ; elle est d'autant plus élevée que le sont le flux de la transcription et la vitesse de traduction, et d'autant moins élevée que les vitesses de dégradation de l'ARN messenger et de la protéine ne sont élevées.

2. Si le rapport $\frac{a}{c}$ est constant, p_∞ est une fonction linéaire croissante en $\frac{b}{d}$: plus le rapport entre la vitesse de réaction de traduction et celle de dégradation de la protéine, plus il y aura de protéines.
3. Si le rapport $\frac{b}{d}$ est constant, p_∞ est une fonction linéaire croissante en $\frac{a}{c}$: plus le rapport entre le flux de transcription et la vitesse de dégradation de l'ARN messenger, plus il y aura de protéines.

1.2 Résolution en découplant par changement de base

Q5. Le système (1) devient ici :

$$\begin{cases} \frac{dm}{dt} = a - m \\ \frac{dp}{dt} = m - 2p. \end{cases}$$

Ainsi :

$$A\vec{x} + B = \begin{pmatrix} -m + a \\ m - 2p \end{pmatrix} = \frac{d\vec{x}}{dt}.$$

- Q6. 1. La matrice A est triangulaire inférieure, on peut donc lire son spectre sur la diagonale : elle admet deux valeurs propres distinctes -1 et -2 . Puisque $A \in \mathcal{M}_2(\mathbb{R})$, A est diagonalisable en vertu de la condition suffisante de diagonalisabilité.

On vérifie sans difficulté que les vecteurs $\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$ et $\begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$ sont vecteurs propres de A , respectivement associés aux valeurs propres -1 et -2 .

2. Tout le travail a été effectué à la question précédente. En choisissant $\lambda_1 = -1$ et $\lambda_2 = -2$, on obtient :

$$P = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}$$

3. On trouve immédiatement que :

$$P^{-1} = \frac{1}{\det P} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -1 & 1 \end{pmatrix}.$$

Q7. D'après la question précédente

$$\begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \end{pmatrix} = \vec{z} = P^{-1}\vec{x} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m \\ p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} m \\ -m + p \end{pmatrix}.$$

Ainsi :

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = \frac{dm}{dt} = -m + a = -z_1 + a \\ \frac{dz_2}{dt} = -\frac{dm}{dt} + \frac{dp}{dt} = 2m - 2p - a = -2z_2 - a. \end{cases}$$

Q8. On reconnaît des équations différentielles linéaires du premier ordre à coefficients constants. Il existe donc deux constantes C_1 et C_2 telles que :

$$z_1 : t \mapsto C_1 e^{-t} + a \text{ et } z_2 : t \mapsto C_2 e^{-2t} - \frac{a}{2}.$$

Déterminons C_1 et C_2 à l'aide des conditions initiales :

$$C_1 + a = z_1(0) = m_0 \text{ et } C_2 - \frac{a}{2} = z_2(0) = -m_0 + p_0.$$

Ainsi :

$$C_1 = m_0 - a \text{ et } C_2 = p_0 - m_0 + \frac{a}{2},$$

et :

$$z_1 : t \mapsto (m_0 - a)e^{-t} + a \text{ et } z_2 : t \mapsto \left(p_0 - m_0 + \frac{a}{2}\right)e^{-2t} - \frac{a}{2}.$$

Q9. Il vient immédiatement que :

$$\begin{pmatrix} m \\ p \end{pmatrix} = \vec{x} = P\vec{z} = \begin{pmatrix} z_1 \\ z_1 + z_2 \end{pmatrix}.$$

On trouve donc le résultat demandé.

Q10. On aurait pu résoudre l'équation différentielle à la première ligne de (1) : c'est une équation différentielle linéaire d'ordre 1 à coefficients constants. On pouvait ensuite résoudre l'équation différentielle à la seconde ligne en injectant la solution obtenue pour m . On obtiendrait une équation différentielle linéaire d'ordre 1 avec second membre, qu'on aurait résolu par variation de la constante.

2 Un second modèle : un modèle probabiliste

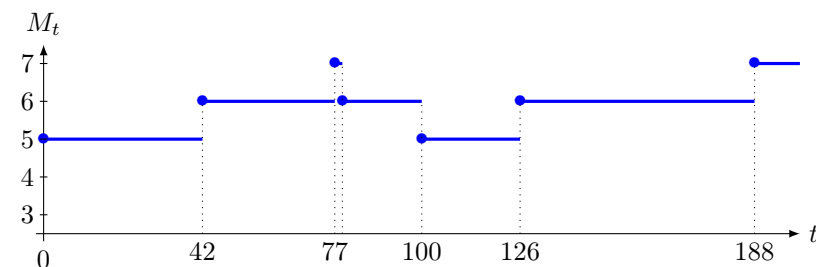
2.1 Introduction du modèle

Q11. 1. Après 3 minutes, il y a eu :

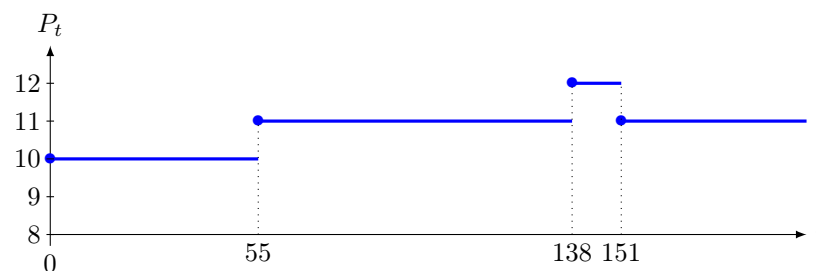
- 3 transcription donc apparition de 3 brin d'ARNm ;
- 2 traduction donc apparition de 2 protéines ;
- 2 dégradation d'ARN messager ;
- 1 dégradation de protéine.

Il reste donc $5 + 3 - 2 = 6$ brins d'ARN messager et $10 + 2 - 1 = 11$ protéines.

2. On trace la trajectoire $t \mapsto M_t$ ci-dessous :



On trace la trajectoire $t \mapsto P_t$ ci-dessous :



Q12. S'il y a eu :

- transcription d'un brin d'ADN (A), alors $M_{T_k} = M_{T_{k-1}} + 1$ et $P_{T_k} = P_{T_{k-1}}$;
- traduction d'un brin d'ARNm (B), alors $M_{T_k} = M_{T_{k-1}}$ et $P_{T_k} = P_{T_{k-1}} + 1$;
- dégradation d'un brin d'ARNm (C), alors $M_{T_k} = M_{T_{k-1}} - 1$ et $P_{T_k} = P_{T_{k-1}}$;
- dégradation d'une protéine (D), alors $M_{T_k} = M_{T_{k-1}}$ et $P_{T_k} = P_{T_{k-1}} - 1$.

2.2 Tirage aléatoire de la réaction

Q13. Le taux de réaction R_t est un indicateur de l'intensité de réaction dans le système : plus il est élevé, plus les réactions ont été fréquentes.

Q14. Lorsque M_t augmente à P_t constant la proportion de brins d'ARN messenger augmente par rapport à celle de protéines ou de la quantité permanente d'ADN donc plus la probabilité de l'événement B (et C) est élevée (et plus celles de A et D diminue).

Q15. 1. La fonction `mystere` simule la réalisation d'une variable aléatoire suivant la loi de Bernoulli de paramètre p car l'événement $[X \geq 1-p]$ est de probabilité p lorsque X suit la loi uniforme sur $[0, 1[$.

2. Pour tout $i \in \llbracket 0, I-1 \rrbracket$, on a :

$$\begin{aligned} & \mathbb{P} \left(U \in \left[\sum_{j=0}^{i-1} p_j, \sum_{j=0}^i p_j \right] \right) \\ &= \mathbb{P} \left(U \leq \sum_{j=0}^i p_j \right) - \mathbb{P} \left(U \leq \sum_{j=0}^{i-1} p_j \right) \\ &= \sum_{j=0}^i p_j - \sum_{j=0}^{i-1} p_j \quad (\text{car ces deux sommes appartiennent à } [0, 1]) \\ &= p_i = \mathbb{P}(X=a_i). \end{aligned}$$

En simulant une variable aléatoire U suivant la loi uniforme sur $[0, 1[$, on obtient une réalisation u ; on cherche alors la valeur de i pour laquelle u appartient à

l'intervalle $\left[\sum_{j=0}^{i-1} p_j, \sum_{j=0}^i p_j \right]$ et on renvoie la valeur a_i associée.

3.

def loi_discrete_finie(liste_p):

```
I = len(liste_p)
X = random()
pcumul = 0
for i in range(I):
    pcumul = pcumul + liste_p[i]
    if X <= pcumul:
        return i
```

Q16.

```
def reaction(Mt,Pt):
    evenement = "ABCD"
    Rt = a + (b+c)Mt + dPt
    liste_p = [a/Rt, b*Mt/Rt, cMt/Rt, dPt/Rt]
    i = loi_discrete_finie(liste_p)
    return evenement[i]
```

2.3 Modélisation de la durée entre deux réactions

Q17. 1. Pour tous $t, s > 0$, on a :

$$\begin{aligned} \mathbb{P}_{[\Delta_k > t]}(\Delta_k \geq t+s) &= \frac{\mathbb{P}([\Delta_k > t] \cap [\Delta_k \geq t+s])}{\mathbb{P}(\Delta_k > t)} \\ &= \frac{1 - \mathbb{P}(\Delta_k \geq t+s)}{1 - \mathbb{P}(\Delta_k \leq t)} \\ &= \frac{e^{-r_{t_{k-1}}(t+s)}}{e^{-r_{t_{k-1}}t}} \\ &= e^{-r_{t_{k-1}}s} \\ &= \mathbb{P}(\Delta_k \geq s). \end{aligned}$$

2. On choisit une loi exponentielle pour modéliser la durée avant la réaction suivante car cette famille de lois est sans mémoire comme l'illustre le résultat (15) de la question précédente.

Q18. On sait que $\mathbb{E}(\Delta_k) = \frac{1}{r_{t_{k-1}}}$. Plus la quantité $r_{t_{k-1}}$ est élevée, plus il y a eu des réactions et donc plus le temps entre deux réactions consécutives est faible. En choisissant $r_{t_{k-1}}$ comme paramètre de la loi, la durée moyenne avant la prochaine réaction, $\frac{1}{r_{t_{k-1}}}$, est d'autant plus faible que $r_{t_{k-1}}$ est élevé.

Q19. Remarquons que Δ est à valeurs positives. Si $t < 0$, $\mathbb{P}(\Delta \leq 0) = 0$. Si $t \geq 0$, alors :

$$\mathbb{P}(\Delta \leq t) = \mathbb{P}(U \geq e^{-\mu t}) = 1 - e^{-\mu t} \text{ car } e^{-\mu t} \in [0, 1].$$

On reconnaît la fonction de répartition d'une loi usuelle : Δ suit la loi exponentielle de paramètre μ .

Q20.

```
def duree(Mt,Pt):
    Rt = a + (b+c)Mt + dPt
    U = random()
    return -np.log(U)/Rt
```

2.4 Simulation de trajectoire - Algorithme de Gillespie

Q21. On recopie et complète le code ci-dessous :

```
1 def trajectoire(tmax):
2     liste_T = [0]
3     liste_M = [m0]
4     liste_P = [p0]
5     i=0
6
7     while liste_T[i] < tmax:
8         Delta = duree(liste_M[i],liste_P[i])
9         liste_T.append(liste_T[i] + Delta)
10        typeR = duree(liste_M[i],liste_P[i])
11        if typeR=='A':
12            liste_M.append(liste_M[i]+1)
13            liste_P.append(liste_P[i])
14        elif typeR=='B':
15            liste_M.append(liste_M[i])
16            liste_P.append(liste_P[i]+1)
17        elif typeR=='C':
18            liste_M.append(liste_M[i]-1)
19            liste_P.append(liste_P[i])
20        else :
21            liste_M.append(liste_M[i]-1)
22            liste_P.append(liste_P[i])
23        i = i+1
24    liste_T[i] = tmax
25    liste_M[i] = liste_M[i-1]
26    liste_P[i] = liste_P[i-1]
27
28    return [liste_T,liste_M,liste_P]
```

Les lignes 24, 25 et 26 ajoutent la valeur des trajectoires à l'instant tmax.

3 Limite grande population

3.1 Propriétés théoriques

Q22. Deux trajectoires ne partagent pas nécessairement tous leurs instants de réaction. Pour pouvoir calculer la moyenne de deux trajectoires issues de cette fonction, il faut fusionner les listes des instants de réaction (à la manière du tri fusion).

- Q23.
1. Cette partie se place dans le cas où l'instant considéré de `liste_T1` précède celui de `liste_T2` et stocke les valeurs des deux trajectoires au plus petit instant dans les listes correspondantes.
 2. Cette partie se place dans le cas où l'instant considéré de `liste_T1` est égale à celui de `liste_T2` et stocke les valeurs des deux trajectoires à cet instant.
Ce cas de figure arrive nécessairement à la première et la dernière itération puisque les listes d'instant coïncident aux premier et dernier instants.
 3. La fonction `aligne` renvoie une liste de cinq listes : la réunion triée des listes des instants `liste_T1` et `liste_T2`, ainsi que la liste des deux trajectoires aux instants de la réunion des listes des instants nouvellement calculée.

Q24.

```
def moyennes(tmax,n):
    for i in range(n):
        [liste_T,liste_M,liste_P] = trajectoire(tmax)
        if i==0:
            nbmoy = 1
            Tmoy = liste_T
            Mmoy = liste_M
            Pmoy = liste_P
        else:
            [Tmoy,Mmoy,Pmoy,liste_M,liste_P] \
            = aligne(Tmoy,Mmoy,Pmoy,liste_T,liste_M,liste_P)
            for i in range(len(Tmoy)):
                Mmoy[i] = (nbmoy*Mmoy[i]+liste_M[i])/(nbmoy+1)
                Pmoy[i] = (nbmoy*Pmoy[i]+liste_P[i])/(nbmoy+1)
            nbmoy = nbmoy+1
    return [Tmoy,Mmoy,Pmoy]
```

Q25. L'égalité (18) se traduit de la manière suivante : la trajectoire moyenne du modèle probabiliste est la solution du modèle déterministe. C'est cohérent car le modèle déterministe fait l'hypothèse implicite que la quantité de protéine est assimilable à un flux et donc que le nombre de cellules est grand.

La variance d'une trajectoire ne dépend pas du temps, la variabilité est donc une qualité intrinsèque de la population bactérienne. Plus celle-ci est grande et plus la trajectoire sur un site peut être différente de celle des autres sites

Q26. Par linéarité de l'espérance, $\overline{P}_t$ admet une espérance, égale à :

$$\mathbb{E}(\overline{P}_t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbb{E}(P_t^{(i)}) = p(t).$$

En moyenne, sur un très grand nombre d'observations P_t estime bien $p(t)$.

Par indépendance des trajectoires, on a :

$$\mathbb{V}(\overline{P}_t) = \frac{1}{n^2} \sum_{i=1}^n \mathbb{V}(P_t^{(i)}) = \frac{\sigma^2}{n} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} 0.$$

Par la loi des grands nombres, on retrouve que la moyenne empirique des trajectoires va se rapprocher, lorsque n augmente, de la trajectoire moyenne, i.e. la solution déterministe.

3.2 Application à la problématique de survie de la population de bactéries

Q27. L'antibiotique affecte le flux de transcription d'ADN en le diminuant : il inhibe l'action de l'ADN. On s'attend à ce que quand la dose d'antibiotique tend vers l'infini la probabilité d'extinction de la bactérie augmente, idéalement qu'elle tende vers 1.

Q28. D'après la question 4, $p^* = \frac{ab}{cd}$ et $p_\infty = \frac{ae^{-\theta}}{cd}$. Ainsi :

$$p^* - p_\infty = \frac{ab(1 - e^{-\theta})}{cd}.$$

Q29. Soit $i \in \mathbb{N}^*$. L'inégalité (21) est l'application directe de l'inégalité de Bienaymé-Tchebychev à la variable aléatoire $P_t^{(i)}$ car son espérance est $p(t)$, sa variance est σ^2 et car $p^* - p(t) > 0$ (p tend vers p_∞ en croissant).

Puisqu'on a l'inclusion ci-dessous :

$$\left[P_t^{(i)} - p(t) \geq p^* - p_\infty \right] \subset \left[\left| P_t^{(i)} - p(t) \right| \geq p^* - p(t) \right],$$

il vient que :

$$\mathbb{P}\left(P_t^{(i)} - p(t) \geq p^* - p(t)\right) \leq \mathbb{P}\left(\left| P_t^{(i)} - p(t) \right| \geq p^* - p(t)\right) \leq \frac{\sigma^2}{(p^* - p(t))^2}.$$

Q30. Puisque p est une fonction croissante sur $\mathbb{R}_+$ qui tend vers p_∞ et puisque $p_\infty < p^*$, $(p^* - p(t))^2 \geq (p^* - p_\infty)^2$. Ainsi :

$$\mathbb{P}\left(P_t^{(i)} - p(t) \geq p^* - p_\infty\right) \leq \frac{\sigma^2}{(p^* - p(t))^2} \leq \frac{\sigma^2}{(p^* - p_\infty)^2} = \left(\frac{\sigma cd}{ab(1 - e^{-\theta})}\right)^2.$$

Q31. L'extinction a lieu si, et seulement si, la capacité de chaque cellule n'arrive pas au seuil p^* , i.e. si, et seulement si, l'événement ci-dessous est réalisé :

$$\bigcap_{i=1}^n \left(P_t^{(i)} < p^* \right).$$

Par indépendance des trajectoires, on trouve que :

$$\mathbb{P}(\text{Extinction}) = \prod_{i=1}^n \left(P_t^{(i)} < p^* \right) = \left[1 - \mathbb{P}\left(P_t^{(1)} \geq p^*\right) \right]^n.$$

D'après la question précédente, il vient que :

$$\mathbb{P}(\text{Extinction}) \geq \left[1 - \left(\frac{\sigma cd}{ab(1 - e^{-\theta})} \right)^2 \right]^n.$$

$$\text{Q32. } \lim_{\theta \rightarrow \infty} \left[1 - \left(\frac{\sigma cd}{ab(1 - e^{-\theta})} \right)^2 \right]^n = \left[1 - \left(\frac{\sigma cd}{ab} \right)^2 \right]^n.$$

Q33. D'après la question précédente,

$$\lim_{\theta \rightarrow \infty} \mathbb{P}(\text{Extinction}) \geq \left[1 - \left(\frac{\sigma cd}{ab} \right)^2 \right]^n.$$

Lorsque la variabilité est faible, la probabilité que la population de bactérie survive est plus faible, en effet la trajectoire de la quantité de protéine n'a pas la possibilité de suffisamment s'écarter de la solution déterministe qui se trouve strictement sous la valeur critique p^* . Le terme σ peut donc être interprété comme un indice de résilience ou capacité du milieu à survivre aux changements. On ne trouve pas une probabilité certaine, soit parce que la borne mathématique n'est pas assez précise (c'est le cas ici) soit parce que l'antibiotique ne permet pas à lui seul de garantir l'extinction de la bactérie.

* *

*