



**HAL**  
open science

# Approches déterministes et stochastiques de modélisation de l'hétérogénéité métabolique chez les bactéries

Josué Tchouanti Fotso

► **To cite this version:**

Josué Tchouanti Fotso. Approches déterministes et stochastiques de modélisation de l'hétérogénéité métabolique chez les bactéries. Probabilités [math.PR]. Institut Polytechnique de Paris, 2021. Français. NNT : 2021IPPAX062 . tel-03483700

**HAL Id: tel-03483700**

**<https://theses.hal.science/tel-03483700>**

Submitted on 16 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



INSTITUT  
POLYTECHNIQUE  
DE PARIS

NNT : 2021IPPAX062

Thèse de doctorat



# Approches déterministes et stochastiques de modélisation de l'hétérogénéité métabolique chez les bactéries

Thèse de doctorat de l'Institut Polytechnique de Paris  
préparée à l'École polytechnique

École doctorale n°574 École doctorale de mathématiques Hadamard (EDMH)  
Spécialité de doctorat : Mathématiques Appliquées

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 28/09/2021, par

**JOSUÉ TCHOUANTI FOTSO**

Composition du Jury :

Éva Löcherbach Professeur, Université Paris 1 (SAMM)	Présidente
Franco Flandoli Professore Ordinario, Scuola Normale Superiore di Pisa (Dipartimento di Matematica)	Rapporteur
Marie Doumic Ingénieure en Chef des Ponts et Forêts, Inria et Sorbonne Université (LJLL, UMR 7598)	Rapporteur
Vincent Bansaye Professeur, École polytechnique (CMAP, UMR 7641)	Examineur
Étienne Pardoux Professeur émérite, Aix Marseille Université (I2M)	Examineur
Sylvie Méléard Professeur, École polytechnique (CMAP, UMR 7641)	Directrice de thèse
Carl Graham Chargé de recherche CNRS, École polytechnique (CMAP, UMR 7641)	Co-directeur de thèse
Jérôme Harmand Directeur de recherche, INRAE (LBE)	Co-encadrant de thèse



## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à présenter ma profonde gratitude à Sylvie Méléard pour m'avoir encadré tout au long de ces trois années. Tu m'as guidé tout au long de cette thèse à la fois de manière très professionnelle mais aussi humaine. Je te suis très reconnaissant pour ta disponibilité, tes conseils et encouragements, mais aussi et surtout pour ta patience qui m'ont permis de mener à bien cette thèse. Tu m'as fait bénéficier de ta longue expérience pour mes premiers pas dans la recherche et pour cela je te dis un grand MERCI!

Je voudrais ensuite remercier Carl Graham et Jérôme Harmand qui ont co-encadré cette thèse. Nous avons commencé à réfléchir sur ces questions durant mon stage de Master 2, et depuis tout ce temps vous m'avez fait bénéficier de votre riche expérience. À Jérôme, j'aimerais dire toute ma gratitude pour m'avoir introduit dans les problématiques issues de la biotechnologie.

Je tiens à remercier très sincèrement Franco Flandoli et Marie Doumic qui m'ont fait l'honneur de rapporter ma thèse. Merci pour l'intérêt que vous avez eu pour mon travail, pour l'avoir relu avec attention et pour vos rapports. C'est aussi l'occasion pour moi de remercier Vincent Bansaye, Étienne Pardoux et Éva Locherbach qui ont bien voulu participer à mon jury de thèse. À Étienne, je tiens à témoigner ma gratitude pour le M2PSAV à Abidjan qui m'a permis de me plonger pleinement dans les probabilités et m'a conduit jusqu'ici.

Merci aux membres de la Chaire MMB avec lesquels nous avons passé d'excellents moments lors des rencontres de la chaire et des écoles de printemps à Aussois. Ces moments m'ont beaucoup apporté pour ma propre culture via des cours exceptionnels, des exposés mais aussi des rencontres et discussions.

Je voudrais aussi remercier les membres de l'ANR JANUS, et en particulier toute l'équipe de Toulouse sans laquelle ce travail n'aurait pas été possible. Merci pour le chaleureux accueil que vous m'avez réservé lors de mon séjour au TBI en septembre 2019, ce fut une expérience très enrichissante pour moi. Je nommerai tout particulièrement Muriel, Brice et Manon (dont la soutenance a précédé la mienne) qui ont su me présenter les idées du point de vue biologique de manière accessible et stimulante. Merci pour les nombreuses discussions que nous avons eu et pour votre disponibilité.

Je tiens à remercier l'équipe PEIPS dont les activités ont beaucoup contribué à ma propre culture mathématique. Je ne comprenais pas toujours tout dans les exposés qui y étaient fait mais j'ai pleinement profité de la belle atmosphère qui y régnait même pendant les confinements à répétition.



Merci à tous les membres du CMAP que j'ai eu la chance de connaître, permanents ou doctorants. J'ai adoré passer du temps avec vous, il règne une très belle atmosphère dans ce laboratoire. C'était moins cool durant les différents confinements mais je suis heureux que ça ait repris de plus belle. À Nasséra, Alexandra et toute l'équipe administrative je tiens à dire toute ma gratitude pour votre disponibilité.

Merci aux professeurs du M2PSAV à Abidjan, tout particulièrement à Modeste N'zi, responsable et acteur essentiel dans la mise en place et le fonctionnement de ce master. Je remercie aussi mes professeurs de l'Université de Dschang au Cameroun. Vos enseignements ont forgé la brique de base de ma culture mathématique et mon amour pour les probabilités.

Aux (ex-)doctorants du CMAP que j'ai eu la chance de connaître, je vous dis merci pour les supers moments que nous avons passé ensemble dans les bureaux, durant les séminaires des doctorants ou les déjeuners. Un merci particulier à mes aînés Céline, Fédor, Antoine, Heythem, Juliette et Martin qui m'ont accueilli à mon arrivée au Bureau 2010. Nous avons passé de très beaux moments dans ce bureau avant que la Covid ne vienne s'en mêler. Je tiens aussi à dire merci à Manon et Constantin qui y sont actuellement, pour les encouragements. À vous et aux nouveaux, je vous souhaite bonne chance et beaucoup de courage pour la suite. Je ne saurais ne pas remercier Adrien, Benoit et Félipe (qui est retourné au Chili). Nous avons commencé cette aventure à peu près au même moment. Je me souviendrai toujours que Benoit m'a fait goûter au tout premier fromage que j'ai apprécié, c'était à Orsay. Merci Adrien pour ton amitié, et ton écoute quelques fois où il m'arrivait de réfléchir à voix haute au bureau. Merci à toi Félipe pour les discussions que nous avons eu, et pour m'avoir initié à l'escalade. Ça m'a permis de m'évader un peu après les confinements. Je voudrais tout particulièrement remercier Corentin et Julie pour les encouragements. Je n'oublierai pas les super gateaux de Corentin que nous avons eu la chance de partager à l'époque où la Covid ne nous était pas encore tombée dessus. Je concluais ce paragraphe en remerciant mes "cadets de thèse" Claire (ma *sensei* de vélo et *senpai* d'escalade) et Ignacio, nous avons passé de très bons moments autour des équations et de la bouffe. Merci pour votre amitié, je vous souhaite beaucoup de courage pour la suite de votre propre aventure en thèse.

À mes « *dûrs combis* » Arsène, Georges, Brice Camel, Alphonse, les Joel (Dzokou et Njoya), Wilfried, Alfred, Jean-Thibaut, Ange, Dorchelle et Blandise. Merci pour tous les encouragements, les petites soirées de détente même en distanciel et la « *chop* ». Dans la même veine, je remercie les compatriotes

d'ECLA avec qui nous avons eu de merveilleux moments et avons "survécu" aux confinements.

Une mention très spéciale pour les « *vieux* » (Carmel et Landry) et les « *mères* » (Suzie et Glorie), franchement vous êtes spéciaux et je considère que ce travail est tout autant le votre que le mien. Bon juste un peu plus le mien quand même...

Merci à Henri que j'ai rencontré à Polytechnique et avec qui j'ai pu souvent m'évader dans la musique instrumentale après une longue période sans l'avoir pratiqué. Merci aussi à Namendra, Annie Brevet et Jean Brevet (de regrettée mémoire) qui au delà d'être mon collocataire et les propriétaires de mon logement respectivement, m'ont surtout beaucoup encouragé.

Je voudrais terminer par un grand merci à la merveilleuse famille de huit enfants dont je suis le septième. Merci à Rose Nguepnang (« *Méh Nzefô* ») ma grande-mère, David Fotso mon père et Marcéline Nguenang ma mère pour votre amour et votre soutien. Je ne saurais trouver les mots justes pour vous témoigner ma profonde gratitude. À mes frères et soeurs, Patrick, Gilbert, Josiane, Brice, Rose, Yves et Danielle (« *Ma Mayette!* ») auxquels j'ajoute Florence et son époux Engelbert, Calice, Judith, Josépha et son épouse Amandine, je vous adresse mes sincères remerciements pour tout votre soutien. Une mention très spéciale pour mes « *femmes* » Floriane et Charlotte, et mon « *beau* » Jean-Michel, franchement « *Après vous là c'est le virage seulement!* »... Encore merci pour tout !



# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>1</b>
1.1	Contexte général . . . . .	1
1.2	Hétérogénéité métabolique sur milieu mixte : approches macroscopiques de modélisation de la diauxie . . . . .	4
1.2.1	Résultats du Chapitre 2 . . . . .	4
1.2.2	Résultats du Chapitre 3 . . . . .	11
1.3	Approches de modélisation individu-centrée de l'hétérogénéité de l'expression génétique sur substrat simple . . . . .	17
1.3.1	Contexte biologique . . . . .	17
1.3.2	Résultats du Chapitre 4 . . . . .	18
1.3.3	Résultats du Chapitre 5 . . . . .	29
1.4	Perspectives . . . . .	43
 <b>I HÉTÉROGÉNÉITÉ MÉTABOLIQUE SUR MILIEU MIXTE : APPROCHES MACROSCOPIQUES DE MODÉLISATION DE LA DIAUXIE</b>		 <b>47</b>
<b>2</b>	<b>Mathematical modeling of the diauxic growth I</b>	<b>49</b>
2.1	Introduction . . . . .	50
2.2	The stochastic model . . . . .	52
2.3	How to simulate such a process? . . . . .	54
2.4	Large population approximation . . . . .	59
2.5	Heterogeneity and lag-phase sensitivity . . . . .	61
2.6	Conclusions . . . . .	64
<b>3</b>	<b>Mathematical modeling of the diauxic growth II : the glucose-xylose transition in a batch culture</b>	<b>67</b>
3.1	Le modèle . . . . .	68
3.1.1	Description . . . . .	68
3.1.2	Calibration du modèle . . . . .	70
3.2	Article associé . . . . .	75
 <b>II APPROCHES DE MODÉLISATION INDIVIDU-CENTRÉE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE SUR</b>		

<b>SUBSTRAT SIMPLE</b>	<b>97</b>
<b>4 Well posedness and stochastic derivation of a diffusion-growth-fragmentation equation in a chemostat</b>	<b>99</b>
4.1 Introduction . . . . .	100
4.2 The individual-based model and stochastic derivation . . . . .	103
4.2.1 Description . . . . .	103
4.2.2 Large population approximation and existence theorem	107
4.3 Uniqueness of the solution . . . . .	108
4.3.1 Decoupling and mild formulation of the limit system .	108
4.3.2 A simpler case of uniqueness . . . . .	112
4.3.3 The general case of uniqueness . . . . .	116
4.4 Existence of a function solution . . . . .	127
<b>5 Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire</b>	<b>141</b>
5.1 Introduction et construction du modèle . . . . .	141
5.1.1 Répartition inégale du contenu moléculaire à la division : comment modéliser les erreurs? . . . . .	143
5.1.2 Le modèle et quelques premières propriétés . . . . .	146
5.2 Divisions et morts lentes . . . . .	154
5.2.1 Approximation grande population . . . . .	155
5.2.2 Émergence de l'hétérogénéité dans le cas monomorphe	162
5.3 Divisions et morts rapides . . . . .	181
5.3.1 Introduction et hypothèses générales . . . . .	181
5.3.2 Les cas sous-critique et critique ( $\alpha \leq 2$ ) . . . . .	183
5.3.3 Le cas sur-critique ( $\alpha > 2$ ) . . . . .	201
<b>Annexes</b>	<b>213</b>
<b>A Compléments sur la propriété de tension</b>	<b>215</b>
A.1 Propriété de tension pour les processus à valeurs mesure : de la topologie vague à la topologie étroite . . . . .	215
<b>B Supplements to Chapter 4</b>	<b>219</b>
B.1 Proof of Theorem 4.2.1 . . . . .	219
B.1.1 Step 1 : Control of tails . . . . .	219
B.1.2 Step 2 : Tightness . . . . .	221
B.1.3 Step 3 : Identification of a limiting process . . . . .	223
B.2 Some properties of a specific SDE . . . . .	224
B.2.1 Proof of Lemma B.2.1 . . . . .	226

---

B.2.2 Proof of Lemma B.2.2 . . . . .	233
B.3 Difference operator and Besov spaces . . . . .	235
B.4 Estimates for the derivatives of the Gaussian density . . . . .	240
<b>Bibliographie</b>	<b>243</b>



# CHAPITRE 1

## Introduction

---

### 1.1 Contexte général

Cette thèse naît d'une collaboration étroite avec des chercheurs du Laboratoire de Biotechnologie de l'Environnement de l'INRAE à Narbonne, et de l'Institut de Biotechnologie de Toulouse, autour de la question de l'étude de l'hétérogénéité métabolique chez la bactérie *Escherichia coli*. En effet, les travaux de Jacques Monod au début des années quarante portant sur les cultures bactériennes sur milieu mixte (contenant deux ressources carbonées) avaient permis d'observer une croissance biphasique de la population à laquelle il donna le nom de *croissance diauxique* ou plus simplement *diauxie*. Il observa aussi que les deux phases de croissance étaient séparées par un décalage plus ou moins long en fonction des substrats utilisés, pendant lequel la population semblait rester constante avant le début de la deuxième phase de croissance. Cette phase de latence appelée *lag-diauxique* fut alors interprétée comme la période dont les cellules ont besoin pour produire les enzymes nécessaires à la croissance sur le second substrat.

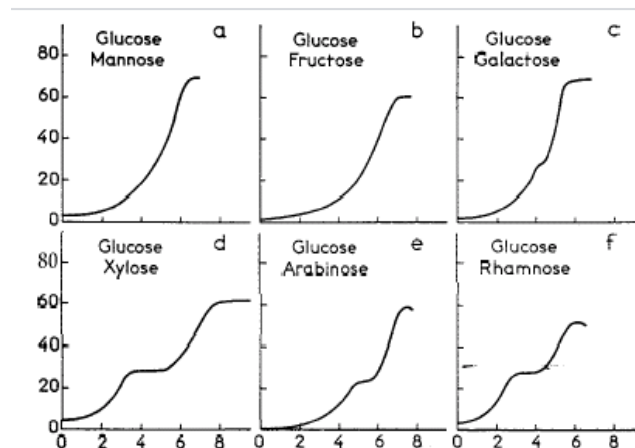


FIGURE 1.1 – Croissance d'*Escherichia coli* en présence de différentes paires de carbohydrates comme unique source de carbone dans un environnement synthétique [Monod 1942].



Si on a longtemps pensé que les comportements individuels dans les courbes de croissance observées par Monod étaient homogènes, les avancées technologiques récentes ont permis de montrer que certaines bactéries n'entament pas la seconde phase de croissance, allant parfois jusqu'à entrer dans un état ressemblant à de la dormance. À priori non mutationnel et non lié à un micro-environnement, ce phénomène semble universel puisqu'il a été observé au sein de cultures mono-souches bactériennes différentes [Solopova 2014, Kotte 2014, van Heerden 2014]. Pour les bioprocédés, ceci pose un problème de sous-optimalité des rendements basés sur la croissance de micro-organismes sur des substrats complexes [Delvigne 2014]. L'observation d'une telle hétérogénéité soulève aussi des questions sur son origine biologique qui reste encore partiellement élucidée aujourd'hui, son impact sur le développement de la population bactérienne et les capacités d'adaptation des individus à différents milieux de culture. Motivée par ces questions, cette thèse présente différentes approches de modélisation et de nouveaux résultats mathématiques en partant des résultats d'expérience menées en laboratoire par les collègues de l'Institut de Biotechnologie de Toulouse.

Très interdisciplinaire, la première partie est dédiée à la construction de nouveaux modèles mathématiques pour la diauxie prenant en compte l'hétérogénéité observée au niveau expérimental. Pour décrire les sous-populations observées, nous utilisons une approche compartimentale où les individus sont répartis en classes en fonction des substrats disponibles. Dans un premier temps, il est question de partir d'un modèle simple à partir duquel nous proposons une approximation de la durée du lag-diauxique. Nous procédons ensuite à une étude numérique de la sensibilité de cette durée de latence en fonction de certains paramètres (voir **Chapitre 2**). Dans un deuxième temps, nous proposons un modèle plus fin pour la transition glucose/xylose qui prend en compte l'expression d'une protéine qui pilote le métabolisme sur xylose. Nous proposons une calibration des paramètres de ce modèle sur la base des données expérimentales, qui nous permet d'apprécier l'impact de cette protéine à partir de populations différentes (voir **Chapitre 3**).

La deuxième partie de cette thèse est motivée par le rôle joué par les caractéristiques génétiques individuelles. Partant des questions biologiques sur l'émergence et l'impact de l'hétérogénéité métabolique, nous proposons deux approches de modélisation individu-centrées et élaborons des résultats de convergence en grande population. Une première approche s'intéresse à la distribution de la masse de protéine au sein de la population à l'échelle macroscopique. Nous montrons qu'elle peut être décrite par une solution fonction d'une équation de diffusion-croissance-fragmentation couplée à une ressource,

dont nous établissons des propriétés de régularité (voir **Chapitre 4**). Une deuxième approche s'intéresse plutôt à une modélisation multi-échelle de la dynamique de la population structurée suivant un système de densités volumiques de protéines. La vitesse des mécanismes démographiques permet de mettre en lumière différentes limites d'échelles allant d'une population macroscopique semblant être homogène mais cachant une sous-population hétérogène, à l'émergence de l'hétérogénéité expliquée par l'impact de petites erreurs de partage du contenu moléculaire à la division (voir **Chapitre 5**).

## Les bioréacteurs : le chémostat et le batch

Un bioréacteur ou réacteur biologique est une enceinte confinée contenant un milieu réactionnel sur lequel on fait croître une ou plusieurs espèces de microorganismes (bactéries, micro-algues, phytoplancton, ...etc.). Développé en 1950 par Novick & Szilard [Novick 1950] puis Monod [Monod 1950], le chémostat est un bioréacteur particulier pour lequel le milieu réactionnel est continuellement approvisionné et soutiré au même débit. Le volume du contenu étant par ce procédé maintenu constant, les bactéries sont en présence d'un substrat qui est en quantité limitée et donc la taille de la population est par le même fait contrôlée. L'alimentation se fait à partir d'un milieu nutritif ne contenant que de la ressource. Le milieu réactionnel quant à lui contient un mélange de bactéries et de substrats, mais aussi de l'eau et d'autres éléments non limitants. Il est continuellement agité pour que le contenu puisse être maintenu homogène, et sa température régulée pour être dans les meilleures conditions de croissance ( $37^{\circ}\text{C}$  pour *Escherichia coli*). Dans ce sens, le pH du milieu est lui aussi régulé et de l'air est injecté pour des cultures de bactéries aérobies. L'extraction du contenu du milieu réactionnel se fait aussi en continu et au même débit que son approvisionnement. Ce contenu étant homogène, le substrat et les bactéries sont simultanément extraits pour être récupérés dans un milieu receveur.

Tout est donc contrôlé pour que le seul facteur limitant pour la croissance de la population bactérienne dans le milieu réactionnel soit la ressource. De plus le volume étant maintenu constant, les cultures peuvent être faites sur des durées aussi longues que l'on souhaite, tant que la biomasse bactérienne n'est pas totalement soutirée. Les cultures faites dans les chémostats sont alors dites *continues*. Ceci en a fait un dispositif très important en microbiologie et en biotechnologie, mais aussi dans l'industrie dont des applications se trouvent par exemple dans le traitement des eaux usées [Bengtsson 2008].

Lorsqu'en particulier le débit d'approvisionnement (et donc d'extraction) est nul, on dit que le bioréacteur est en *mode fermé* et on parle de *batch*.

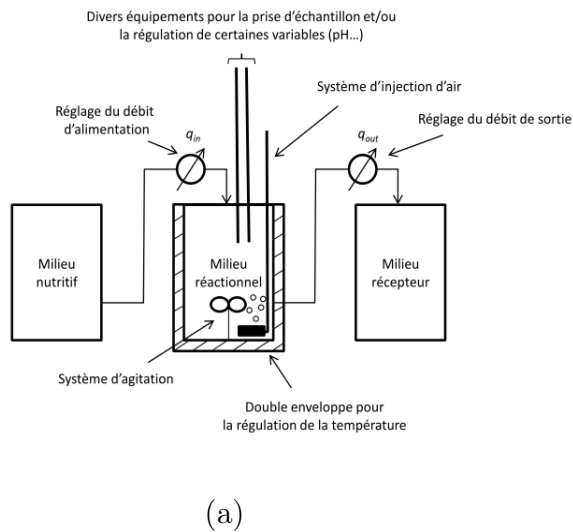


FIGURE 1.2 – (a) Schéma fonctionnel d'un bioréacteur (voir [Harmand 2017]); (b) Image d'un chimostat en laboratoire, prise au LBE-INRAE Narbone.

Le milieu réactionnel n'est alors sujet qu'aux mécanismes biologiques qui s'y opèrent aboutissant à la consommation du substrat jusqu'à ce que celui-ci s'épuise. Ce type de bioréacteur est lui aussi très utilisé en laboratoire pour l'étude des propriétés des microorganismes, et leur sensibilité aux changements d'environnements via des procédés de repiquage. C'est en particulier avec ce dispositif qu'ont travaillé les biologistes de l'Institut de Biotechnologie de Toulouse avec qui nous avons collaboré.

## 1.2 Hétérogénéité métabolique sur milieu mixte : approches macroscopiques de modélisation de la diauxie

### 1.2.1 Résultats du Chapitre 2

Ce chapitre présente les résultats de l'article intitulé "Bacterial metabolic Heterogeneity : From Stochastic to Deterministic Models", écrit en collaboration avec Carl Graham, Jérôme Harmand et Sylvie Méléard [Graham 2020] et paru en juillet 2020 dans *Mathematical Bioscience and Engineering*.

Dans ce chapitre, nous proposons un modèle relativement simple de la croissance bactérienne sur substrat mixte en partant des mécanismes individuels, puis montrons que ce modèle peut être approché en grande population par

un système d'équations différentielles. Nous en déduisons une loi de conservation nous permettant de donner une caractérisation approximative du lag-diauxique dont nous étudions la sensibilité en fonction des paramètres métaboliques et de la distribution initiale de la population.

### 1.2.1.1 Le modèle

On désigne par  $K \geq 1$  un paramètre d'échelle représentant la taille typique de la population initiale, et on considère que la culture est faite dans un batch contenant un mélange homogène de deux sucres que nous appellerons Sucre 1 (préférentiel) et Sucre 2. On suppose alors que la population est compartimentée en fonction du sucre que chaque individu métabolise et on note

$$N^K = (N_1^K, N_2^K)$$

le processus décrivant le nombre d'individu dans chacun de ces compartiments. On désigne aussi par

$$R^K = (R_1^K, R_2^K)$$

le processus décrivant la concentration massique de chacun de ces sucres et on prend en compte la présence d'un métabolite acide  $A^K$  produit de la consommation des sucres qui joue lui-même un rôle de substrat complémentaire pour les deux sous-populations (cas de l'acétate sur un mélange glucose/xylose).

On suppose alors que tout consommateur de Sucre 1 se divise au taux  $b_1(R_1^K(t), A^K(t))$  et tout consommateur de Sucre 2, au taux  $b_2(R_2^K(t), A^K(t))$ . Dans chaque cas, les cellules qui se divisent donnent naissance à une cellule fille du même compartiment. Par ailleurs, des transferts entre les deux compartiments de la population ont lieu à taux individuel  $\eta_1(R(t))$  pour une transition de la consommation de Sucre 1 à celle de Sucre 2, et à taux individuel  $\eta_2(R_1(t))$  pour la transition inverse. Enfin, nous modélisons la consommation des différentes ressources par les bactéries grâce aux équations suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dR_1^K}{dt}(t) = -\frac{\mu_1(R_1^K(t), A^K(t))}{q_1VK} N_1^K(t), \\ \frac{dR_2^K}{dt}(t) = -\frac{\mu_2(R_2^K(t), A^K(t))}{q_2VK} N_2^K(t), \\ \frac{dA^K}{dt}(t) = -\frac{\mu_3(A^K(t))}{q_3VK} (N_1^K(t) + N_2^K(t)) + \frac{\theta_1\mu_1(R_1^K(t), A^K(t))}{VK} N_1^K(t) \\ \quad + \frac{\theta_2\mu_2(R_2^K(t), A^K(t))}{VK} N_2^K(t). \end{cases} \quad (1.2.1)$$

Le premier terme dans chacune de ces équations modélise la consommation de la ressource correspondante par les bactéries avec les rendements en masse  $q_1, q_2$  et  $q_3$  pour les sucres et le métabolite respectivement. Les deuxième et troisième termes dans la troisième équation modélisent la synthèse du métabolite suite à la consommation de chaque sucre, avec les rendements en masse  $\theta_1, \theta_2$  correspondants. Le paramètre  $V > 0$  correspond au volume du batch. Les réponses fonctionnelles  $\mu_1(\cdot)$  et  $\mu_2(\cdot)$  sont supposées de type Michaelis-Menten (ou Monod [Monod 1950]), avec une inhibition du métabolite due à son acidité [Enjalbert 2017], et pour la même raison  $\mu_3(\cdot)$  est supposée de type Haldane [D'Adamo 1984]. On fait alors les choix

$$\begin{aligned}\mu_j(r_j, a) &= \bar{\mu}_j \frac{r_j}{\kappa_j + r_j} \cdot \frac{\lambda}{\lambda + a}, \quad j = 1, 2, \\ \mu_3(a) &= \bar{\mu}_3 \frac{a}{\kappa_3 + a} \cdot \frac{\lambda}{\lambda + a}.\end{aligned}$$

Les transferts quant à eux sont stimulés par la ressource cible. Le Sucre 1 étant préférentiel, on suppose qu'il inhibe les transitions vers la consommation du Sucre 2. Ce phénomène est connu des biologistes sous le nom de *répression catabolique* [Görke 2008]. Ceci amène le choix des taux de transfert

$$\eta_1(r) = \bar{\eta}_1 \frac{r_2}{k_1 + r_2} \cdot \frac{k_i}{k_i + r_1}, \quad \eta_2(r_1) = \bar{\eta}_2 \frac{r_1}{k_2 + r_1}. \quad (1.2.2)$$

Le processus de Markov  $(N^K, R^K, A^K)$  est donc l'unique solution de (1.2.1) couplé aux équations intégrales stochastiques

$$\left\{ \begin{aligned} N_1^K(t) &= N_1^K(0) + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+} \mathbb{1}_{\{z \leq b_1(R_1^K(s-), A^K(s-))N_1^K(s-)\}} \mathcal{N}_1^b(dz, ds) \\ &\quad - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+} \mathbb{1}_{\{z \leq \eta_1(R^K(s-))N_1^K(s-)\}} \mathcal{N}^-(dz, ds) \\ &\quad + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+} \mathbb{1}_{\{z \leq \eta_2(R_1^K(s-))N_2^K(s-)\}} \mathcal{N}^+(dz, ds), \\ N_2^K(t) &= N_2^K(0) + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+} \mathbb{1}_{\{z \leq b_2(R_2^K(s-), A^K(s-))N_2^K(s-)\}} \mathcal{N}_2^b(dz, ds) \\ &\quad - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+} \mathbb{1}_{\{z \leq \eta_2(R_1^K(s-))N_2^K(s-)\}} \mathcal{N}^+(dz, ds) \\ &\quad + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+} \mathbb{1}_{\{z \leq \eta_1(R^K(s-))N_1^K(s-)\}} \mathcal{N}^-(dz, ds), \end{aligned} \right. \quad (1.2.3)$$

où  $\mathcal{N}_1^b, \mathcal{N}_2^b, \mathcal{N}^+, \mathcal{N}^-$  sont des mesures ponctuelles de Poisson indépendantes sur  $\mathbb{R}_+^2$  d'intensité  $dzds$ . On munit alors l'espace probabilisé  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$  de la filtration complète continue à droite  $(\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$  engendrée par ces mesures ponctuelles. En considérant le processus renormalisé

$$n^K = \left( \frac{N_1^K}{VK}, \frac{N_2^K}{VK} \right), \quad (1.2.4)$$

qui décrit les densités de population par unité de volume pour chaque compartiment, on obtient le résultat de convergence suivant.

**Théorème 1.2.1** (Théorème 2.4.1). *Supposons que*

$$\forall \varepsilon > 0, \quad \mathbb{P} \left( \left\| (n^K(0), R^K(0), A^K(0)) - (n^0, r^0, a^0) \right\| > \varepsilon \right) \xrightarrow{K \rightarrow \infty} 0, \\ \sup_K \mathbb{E} \left( \left\| (n^K(0), R^K(0), A^K(0)) \right\| \right) < +\infty.$$

Soit  $(n(t), r(t), a(t))_{t \geq 0}$  l'unique solution avec pour condition initiale  $(n^0, r^0, a^0)$ , du système dynamique

$$\begin{cases} n_1'(t) = \{b_1(r_1(t), a(t)) - \eta_1(r(t))\}n_1(t) + \eta_2(r_1(t))n_2(t), \\ n_2'(t) = \{b_2(r_2(t), a(t)) - \eta_2(r_1(t))\}n_2(t) + \eta_1(r(t))n_1(t), \\ r_1'(t) = -\frac{\mu_1(r_1(t), a(t))}{q_1}n_1(t), \\ r_2'(t) = -\frac{\mu_2(r_2(t), a(t))}{q_2}n_2(t), \\ a'(t) = -\frac{\mu_3(a(t))}{q_3}(n_1(t) + n_2(t)) + \theta_1\mu_1(r_1(t), a(t))n_1(t) + \theta_2\mu_2(r_2(t), a(t))n_2(t). \end{cases} \quad (1.2.5)$$

Alors la suite de processus  $\{(n^K(t), R^K(t), A^K(t))_{t \geq 0}, K \geq 1\}$  converge en probabilité vers  $(n(t), r(t), a(t))_{t \geq 0}$  lorsque  $K \rightarrow \infty$ , au sens où

$$\forall T > 0, \forall \varepsilon > 0,$$

$$\mathbb{P} \left( \sup_{0 \leq t \leq T} \left\| (n^K(t), R^K(t), A^K(t)) - (n(t), r(t), a(t)) \right\| > \varepsilon \right) \xrightarrow{K \rightarrow \infty} 0.$$

La preuve de ce résultat utilise les arguments classiques de tension-identification développés dans Ethier-Kurtz [Ethier 1986]. De plus, ce modèle nous permet bien de retrouver l'hétérogénéité de la population observée par les biologistes, mais aussi la croissance diauxique telle qu'observée par Monod.

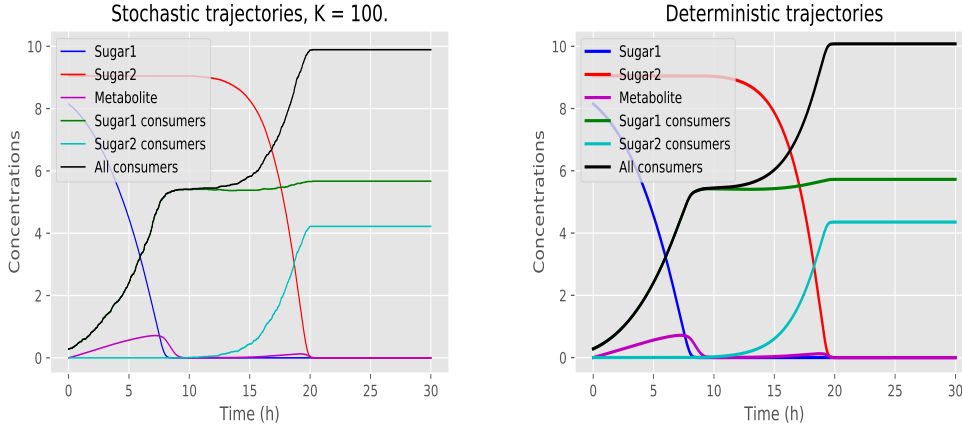


FIGURE 1.3 – Hétérogénéité métabolique. Croissance diauxique de la population totale et croissances des sous-populations pour des simulations du modèle stochastique avec  $K = 100$  (à gauche) et du modèle limite déterministe (à droite). Les trajectoires des ressources sont représentées dans chaque cas.

### 1.2.1.2 Sensibilité de la durée du lag-diauxique

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la conservation de la matière dans le milieu de culture. En effet, pour des taux de naissance additifs

$$b_j(r_j, a) = \mu_j(r_j, a) + \mu_3(a), \quad j = 1, 2,$$

on retrouve la loi de conservation en moyenne pour le modèle stochastique

$$\mathbb{E} \{ n_1^K(t) + n_2^K(t) + q_1(1 + \theta_1 q_3) R_1^K(t) + q_2(1 + \theta_2 q_3) R_2^K(t) + q_3 A^K(t) \} = C^{\text{ste}}, \quad (1.2.6)$$

et pour la limite déterministe on a

$$n_1(t) + n_2(t) + q_1(1 + \theta_1 q_3) r_1(t) + q_2(1 + \theta_2 q_3) r_2(t) + q_3 a(t) = C^{\text{ste}}. \quad (1.2.7)$$

En se limitant désormais au modèle déterministe en grande population, on remarque dans (1.2.7) que l'apport en matière pour la population totale durant le lag-diauxique est proportionnel à la quantité

$$q_1(1 + \theta_1 q_3) r_1(t) + q_3 a(t) \quad (1.2.8)$$

étant donné que durant cette phase les variations du Sucre 2 sont petites. On peut dès lors estimer cette période en considérant la durée  $\tau_\varepsilon > 0$  écoulée entre le moment où la quantité définie dans (1.2.8) atteint un seuil petit  $\varepsilon_1 > 0$ , et

le moment où l'accroissement de la taille de la population atteint un autre seuil  $\varepsilon_2 > 0$ . On pose de ce fait

$$\tau_\varepsilon = t_{\varepsilon_1, \varepsilon_2} - t_{\varepsilon_1}, \quad (1.2.9)$$

avec

$$t_{\varepsilon_1} = \inf \{t \geq 0 : q_1(1 + \theta_1 q_3)r_1(t) + q_3 a(t) \leq \varepsilon_1\},$$

$$t_{\varepsilon_1, \varepsilon_2} = \inf \{t \geq t_{\varepsilon_1} : n_1(t) + n_2(t) \geq n_1(t_{\varepsilon_1}) + n_2(t_{\varepsilon_1}) + \varepsilon_2\}.$$

La figure suivante illustre la construction de cet intervalle  $[t_{\varepsilon_1}, t_{\varepsilon_1, \varepsilon_2}]$  qui permet d'approcher le lag-diauxique.

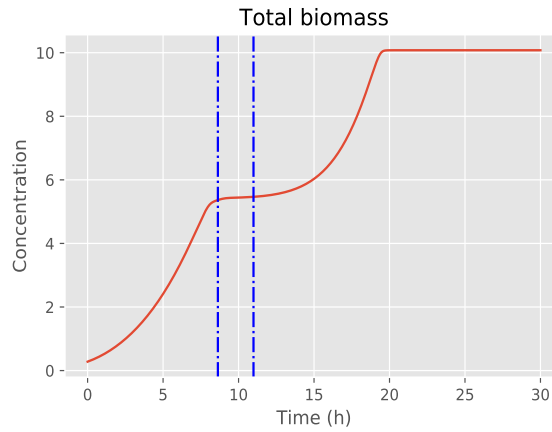


FIGURE 1.4 – Approximation du lag-diauxique par l'intervalle  $[t_{\varepsilon_1}, t_{\varepsilon_1, \varepsilon_2}]$  délimité par les pointillots bleus, pour  $\varepsilon_1 = 0.07$  et  $\varepsilon_2 = 0.10$ .

On fait alors varier les principaux paramètres métaboliques que sont le taux maximal de transfert  $\bar{\eta}_1$  de la consommation de glucose à la consommation de xylose, le paramètre d'inhibition  $k_i$  de ce transfert qui est dû à la repression catabolique définis par (1.2.2) et la distribution initiale de la population qui rend compte de l'histoire de la souche bactérienne avant le début de la culture (on considérera une variable  $\delta \in [0, 1]$  telle que  $(n_1(0), n_2(0)) = (\delta w, (1 - \delta)w)$  avec  $w > 0$  fixé). On illustre la dépendance du lag-diauxique en chacune de ces variables par les courbes de la Figure 1.5.

On en déduit que plus le paramètre de transfert  $\bar{\eta}_1$  est grand, plus la durée du lag-diauxique devient petite avec une décroissance très rapide lorsque  $\bar{\eta}_1$  est petit. Il en est de même pour le paramètre d'inhibition  $k_i$ , qui affecte considérablement la durée du lag-diauxique lorsque ses valeurs sont petites.



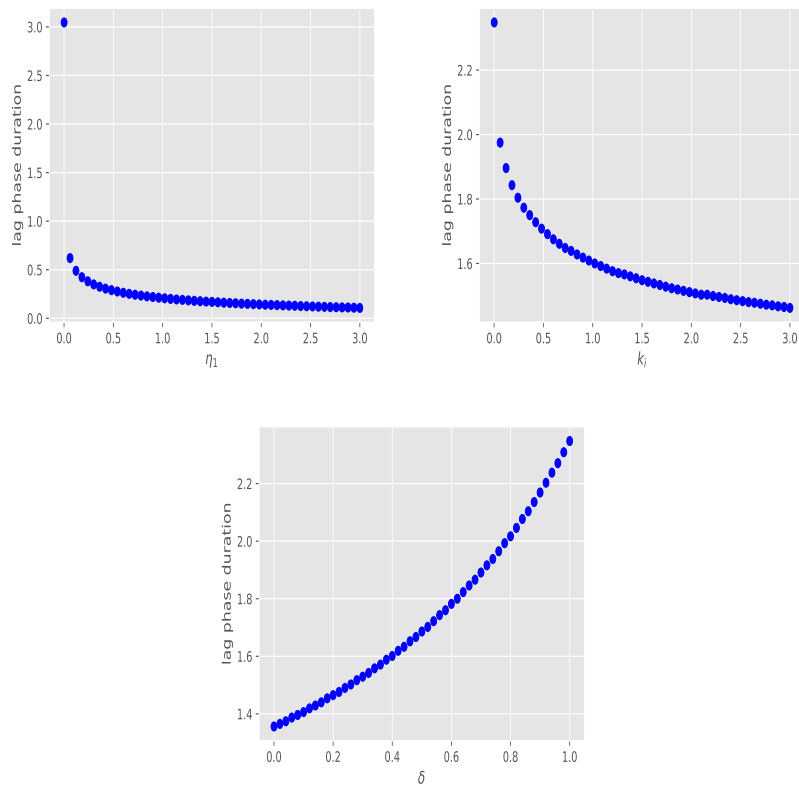


FIGURE 1.5 – Effets des changements du paramètre de transition  $\bar{\eta}_1$  (en haut à gauche), du paramètre d’inhibition  $k_i$  (en haut à droite) et de la proportion initiale de consommateurs de glucose  $\delta$  (en bas) sur le lag-diauxique (1.2.9). Dans cette dernière figure, la densité de population initiale est supposée valoir  $w = 0.28$

Ainsi la latence observée durant la diauxie est très sensible à une forte inhibition du substrat préférentiel Sucre 1 sur les transitions vers la consommation du Sucre 2. Enfin, on peut voir que la distribution initiale de la population, qui elle-même rend compte de l’histoire de la souche avant la culture, affecte considérablement la durée du lag-diauxique. Ceci est très intéressant pour la compréhension des variations de la durée de latence lorsqu’on procède à des repiquages d’une souche ayant crû dans un premier batch, vers un second batch aux propriétés différentes.

### 1.2.2 Résultats du Chapitre 3

Ce chapitre présente les résultats de l'article intitulé "Availability of the molecular switch *xylR* controls phenotypic heterogeneity and lag duration during *Escherichia coli* adaptation from glucose to xylose" écrit en collaboration avec Manon Barthe, Pedro Henrique Gomes, Carine Bideaux, Delphine Lestrade, Carl Graham, Jean-Philippe Steyer, Sylvie Méléard, Jérôme Harmand, Nathalie Gorret, Muriel Cocaign-Bousquet et Brice Enjalbert [Barthe 2020], et paru en décembre 2020 dans *mBio*. Nous insistons sur notre contribution portant sur la construction d'un modèle qui prend en compte l'expression de la protéine *xylR*, et l'estimation de quelques paramètres métaboliques pour deux souches différentes sur la base de données expérimentales.

Dans ce chapitre, nous nous intéressons à une culture en batch de souches bactériennes *Escherichia coli* sur un mélange homogène de glucose et xylose. Le métabolisme individuel sur chacun de ces sucres est assez simple et bien connu pour les biologistes. De plus, le glucose étant préférentiel, les bactéries ont tendance à le consommer en premier durant leur croissance sur un mélange de ces deux sucres. Or le métabolisme du xylose est piloté par différents groupes de gènes qui partagent le même promoteur<sup>1</sup>, lui-même contrôlé par une protéine nommée *xylR* [Song 1997, Desai 2010]. L'objectif de ce chapitre est de mettre en évidence l'impact de cette protéine sur la croissance de la population bactérienne et en particulier sur les transitions durant le lag-diauxique, en comparant les paramètres métaboliques pour une souche modifiée et une souche qui ne l'est pas. Pour cela, nous proposons une modification du modèle du chapitre précédent qui prend en compte le niveau d'expression de la protéine *xylR* chez chaque individu. À partir de données provenant de l'expérience, nous calibrons le modèle et trouvons des estimations de ces paramètres métaboliques nous permettant de mettre en évidence l'influence de cette protéine pour chaque souche.

#### 1.2.2.1 Le modèle

Comme dans le chapitre précédent, on considère une culture bactérienne sur un mélange homogène de deux sucres (glucose et xylose) dans un batch et on note  $K \geq 1$  un paramètre représentant la taille typique de la population initiale. On suppose que la population est compartimentée en fonction du sucre que chaque individu métabolise mais on néglige l'acétate qui joue le rôle de métabolite dans le modèle précédent car sa quantité résiduelle mesurée dans les expériences est très faible. Pour prendre en compte le rôle joué par

---

1. Segment de l'ADN qui contrôle l'expression d'un gène.

le niveau d'expression du facteur de transcription<sup>2</sup> *xylR*, on distingue deux types de consommateurs de glucose : ceux dont le niveau d'expression de cette protéine est faible (dont on note la classe  $X_1^K$ ) et ceux dont le niveau d'expression est fort (dont on notera la classe  $X_2^K$ ). Les consommateurs de xylose quant à eux sont supposés toujours avoir une forte expression de la protéine *xylR* en raison de la boucle de rétroaction qui est mise en place suite à l'ingestion du xylose et qui amplifie cette expression. On notera leur classe  $Y^K$ , et les concentrations des deux sucres (glucose et xylose) seront modélisées dans le même ordre par le processus

$$R^K = (R_1^K, R_2^K).$$

On suppose alors que tout consommateur de glucose se divise au taux  $b_1(R_1^K(t))$  et tout consommateur de xylose, au taux  $b_2(R_2^K(t))$ , pour donner naissance à deux cellules filles du même type. Cependant avec probabilité  $0 < \alpha < 1$ , un individu de la classe  $X_2^K$  donne naissance à un individu de la classe  $X_1^K$ . Par ailleurs, des transferts entre les trois compartiments de la population ont lieu à taux individuel  $\lambda(R(t))$  pour une transition de la classe  $X_1^K$  vers  $Y^K$ , à taux individuel  $(1+\theta)\lambda(R(t))$  pour la transition de la classe  $X_2^K$  vers  $Y^K$  où le paramètre d'amplification  $\theta > 0$  est lié à l'expression protéique forte, et enfin à taux individuel  $\eta(R(t))$  pour la transition de la classe  $Y^K$  vers  $X_2^K$ . Comme pour le modèle du chapitre 2, nous supposons que les taux de transfert sont de type Monod en la ressource cible, avec une inhibition du substrat préférentiel pour les transitions de la consommation du glucose à celle du xylose. On considère alors que

$$\lambda(r) = \bar{\lambda} \frac{r_2}{k_f + r_2} \cdot \frac{k_i}{k_i + r_1}, \quad \eta(r) = \bar{\eta} \frac{r_1}{k_d + r_1}.$$

Par ailleurs les taux de division sont aussi supposés de type Monod, soit

$$b_j(r_j) = \mu_j \frac{r_j}{k_j + r_j}, \quad j = 1, 2,$$

et les réponses fonctionnelles choisies de manière à ce que la dynamique des ressources garantisse la conservation de matière, i.e.,

$$\begin{cases} \frac{dR_1^K}{dt}(t) = -\frac{b_1(R_1^K(t))}{q_1 V K} (X_1^K(t) + X_2^K(t)), \\ \frac{dR_2^K}{dt}(t) = -\frac{b_2(R_2^K(t))}{q_2 V K} Y^K(t) \end{cases} \quad (1.2.10)$$

---

2. Protéine nécessaire à l'initiation de l'expression d'un gène.

où les paramètres  $q_1, q_2 > 0$  désignent les coefficients de rendement sur chacun des sucres et  $V > 0$  le volume du batch. En considérant les processus renormalisés par la taille typique de la population et le volume du batch

$$x^K = \left( \frac{X_1^K}{VK}, \frac{X_2^K}{VK} \right), y^K = \frac{Y^K}{VK}, \quad (1.2.11)$$

on obtient un théorème de convergence similaire au Théorème 1.2.1, où le modèle limite est décrit par le système dynamique

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = (b_1(r_1) - \lambda(r))x_1 + \alpha b_1(r_1)x_2 \\ \dot{x}_2 = ((1 - \alpha)b_1(r_1) - (1 + \theta)\lambda(r))x_2 + \eta(r)y \\ \dot{y} = (b_2(r_2) - \eta(r))y + \lambda(r)(x_1 + (1 + \theta)x_2) \\ \dot{r}_1 = -\frac{b_1(r_1)}{q_1}(x_1 + x_2) \\ \dot{r}_2 = -\frac{b_2(r_2)}{q_2}y \end{cases} \quad (1.2.12)$$

pour une condition initiale  $(x(0), y(0), r(0)) \in \mathbb{R}_+^2 \times \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+^2$  qui est la limite en loi de la suite  $\{(x^K(0), y^K(0), R^K(0)), K \geq 1\}$ . Les expériences menées par nos collègues biologistes étant faites sur des populations de très grande taille (de l'ordre de  $10^9$  individus), c'est ce modèle déterministe qui sera utilisé dans la suite pour procéder à une estimation des paramètres métaboliques.

### 1.2.2.2 Calibration du modèle

Afin de comprendre l'influence de la protéine xylR sur la dynamique de la population bactérienne, nos collaborateurs biologistes ont modifié une souche bactérienne en implantant à chaque individu un plasmide le faisant exprimer une fluorescence bleue lorsqu'il métabolise le glucose, et une fluorescence rouge lorsqu'il métabolise le xylose. Les copies du plasmide utilisé possédaient des sites de fixation de la protéine xylR, c'était donc des pièges pour cette protéine. À la suite d'une préculture sur du glucose, ils ont fait croître la population dans des batchs sur un mélange homogène de glucose et xylose avec différentes concentrations initiales en fonction de l'apport en carbone de chaque sucre. Ainsi, à intervalles de temps réguliers, ils ont mesuré les concentrations du batch en glucose, en xylose, en consommateurs de glucose et en consommateurs de xylose, pour des cultures avec respectivement 100% glucose, 80% glucose – 20% xylose, 60% glucose – 40% xylose, 40% glucose – 60% xylose, 20% glucose – 80% xylose et enfin 100% xylose. Ils ont par ailleurs réalisé une culture de la souche sans le plasmide (c'est la souche sauvage) et ont mesuré cette fois les

concentrations en glucose, en xylose et en biomasse bactérienne (les individus étant indistinguables sans fluorescence).

Avant de procéder à la calibration du modèle (1.2.12) sur la base des données relevées durant ces cultures, on s'intéresse à l'identifiabilité de ses paramètres. En effet, la notion d'identifiabilité fait référence à l'unicité du jeu de paramètres capable d'expliquer les données utilisées pour la calibration. Ceci étant en général difficile à vérifier théoriquement, il existe des procédés permettant de faire des vérifications numériques. L'une de ces méthodes consiste à générer des jeux de données à partir de choix aléatoires de paramètres tirés indépendamment. Ensuite il faudra utiliser des méthodes d'estimation des paramètres avec des initialisations aléatoires à partir de ces jeux de données, et comparer les estimations aux valeurs des paramètres qui ont été tirées pour générer les données.

Dans le cas des données relevées durant les expériences menées par nos collègues, les populations proviennent d'une préculture sur glucose. Ainsi à l'instant initial tous les individus sont rangés dans la classe des consommateurs de glucose avec une faible expression de la protéine xylR. Les autres compartiments de la population étant supposés vides au début de la culture et l'inhibition du glucose étant très forte, elles resteront avec un nombre négligeable d'individus jusqu'à ce que le glucose soit presque épuisé. Comme dans ce cas les transitions de la consommation du xylose à celle du glucose seront rares (car le taux sera petit), la classe des consommateurs de glucose avec une forte expression de la protéine xylR restera toujours négligeable. Il en résulte une perte des informations sur les paramètres liés à cette classe, et donc leur non identifiabilité. On contourne cette difficulté en négligeant cette sous-population et la quantité de consommateurs de xylose avant l'épuisement du glucose. On considère alors une approximation beaucoup plus simple du modèle (1.2.12) donnée par

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\tilde{x}}{dt} = [b_1(\tilde{s}_1) - \lambda(\tilde{s})] \tilde{x} \\ \frac{d\tilde{y}}{dt} = b_2(\tilde{s}_2)\tilde{y} + \lambda(\tilde{s})\tilde{x} \\ \frac{d\tilde{s}_1}{dt} = -\frac{b_1(\tilde{s}_1)}{q_1} \tilde{x} \\ \frac{d\tilde{s}_2}{dt} = -\frac{b_2(\tilde{s}_2)}{q_2} \tilde{y} \end{array} \right. \quad (1.2.13)$$

où :

- $\tilde{x}$  représente la classe des consommateurs de glucose,

- $\tilde{y}$  représente la classe des consommateurs de xylose,
- $\tilde{s}_1$  et  $\tilde{s}_2$  représentent les concentrations du batch en glucose et en xylose respectivement.

Le jeu de paramètres à estimer est désormais

$$\Theta = (\mu_1, k_1, \mu_2, k_2, \bar{\lambda}, k_f, k_i, q_1, q_2)$$

pour lequel il y a identifiabilité numérique pour les données sur la souche dont nous disposons.

Nous utilisons alors une méthode de type moindres carrés pour estimer ce paramètre en minimisant la distance entre les prédictions du modèle et les observations grâce à un algorithme d'optimisation stochastique nommé CMA-ES (Covariance Matrix Adaptation in Evolutionary Strategy) qui a été développé dans [Hansen 2001] et implémenté sous Python par l'équipe INRIA RandOpt.

Les données correspondant aux cultures sur 100% glucose, 100% xylose, 60% glucose – 40% xylose et 40% glucose – 60% xylose sont utilisées pour procéder à l'estimation du paramètre  $\Theta$ , et les données des deux cultures restantes (20% glucose – 80% xylose et 80% glucose – 20% xylose) sont utilisées pour valider l'estimation faite. La Figure 1.6 présente les résultats graphiques obtenus dans le cas de la souche avec plasmide.

Des estimations sur la souche sauvage permettent de justifier une forte altération des paramètres métaboliques par la présence de copies du plasmide qui piègent la protéine xylR. Les données révèlent une longueur du lag-diauxique d'environ une heure chez cette souche, contre une douzaine d'heures chez la souche avec plasmide. Les estimations quant à elles prévoient des transitions d'environ 86% des consommateurs de glucose vers le xylose chaque heure pour la souche sauvage, et moins de 0.2 pour mille par heure pour la souche avec plasmide. Ceci montre clairement le rôle primordial joué par le facteur de transcription xylR sur la capacité de la population à passer du glucose au xylose. Les résultats obtenus après estimation pour la souche sauvage sont représentés dans la Figure 1.7.

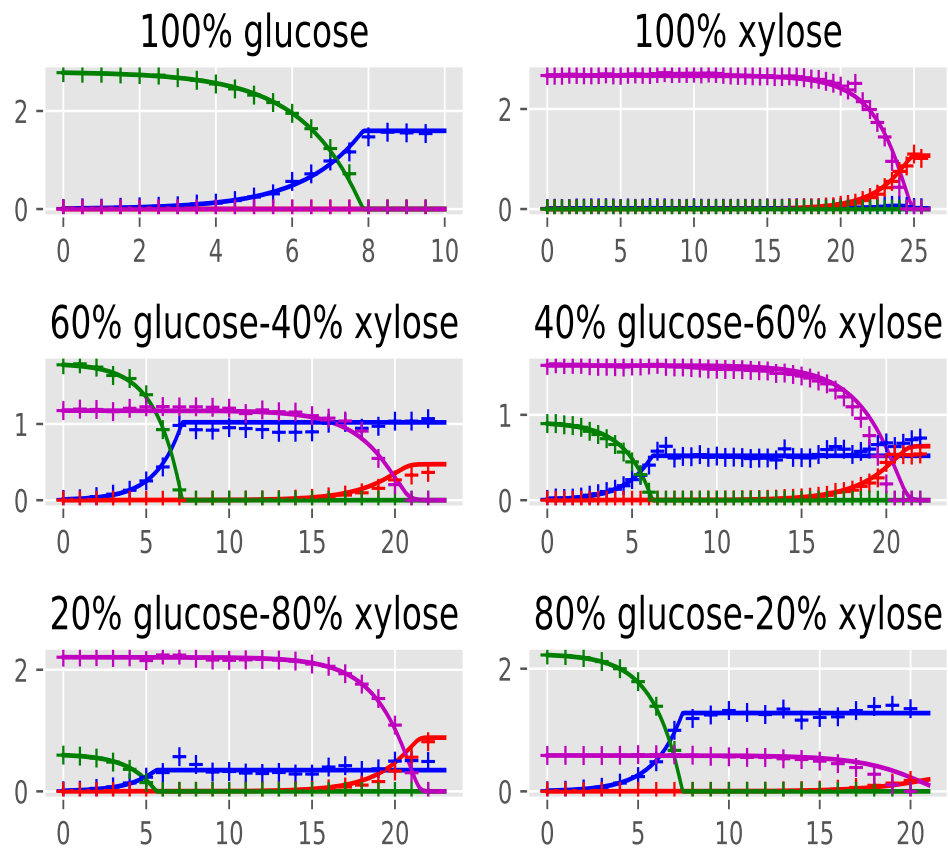


FIGURE 1.6 – Évolution au cours du temps des ressources et sous-populations pour une souche avec plasmide. Les croix représentent les données expérimentales et les lignes continues sont les simulations du modèle. La couleur verte correspond au glucose, le magenta au xylose, le bleu aux consommateurs de glucose et le rouge aux consommateurs de xylose.

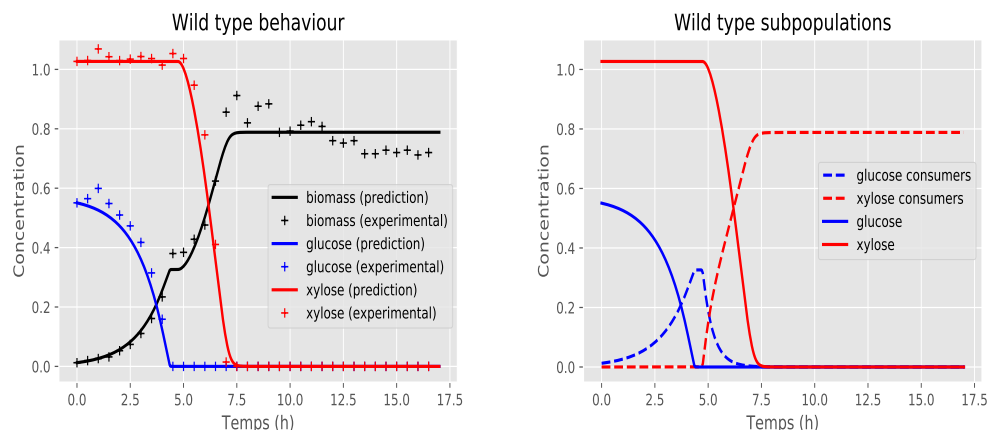


FIGURE 1.7 – Croissance diauxique chez la souche sauvage (à gauche). Évolution au cours du temps des ressources et sous-populations pour la souche sauvage (à droite).

### 1.3 Approches de modélisation individu-centrée de l'hétérogénéité de l'expression génétique sur substrat simple

#### 1.3.1 Contexte biologique

Chez les bactéries, le cycle cellulaire consiste en un ensemble d'étapes de développement pendant lesquelles, en fonction de l'environnement, elles synthétisent les éléments chimiques impliqués dans les mécanismes d'ingestion de ressource, de synthèse de biomasse et de reproduction par division cellulaire. Cela passe par l'expression de différents gènes codant pour les protéines qui pilotent les mécanismes sus-cités (cas du facteur de transcription *xyIR*). Ainsi au sein d'une population même initialement clonale, l'hétérogénéité de l'expression protéique (ou génétique) qui se caractérise par la diversité des niveaux d'expression de ces protéines, induit l'émergence de l'hétérogénéité métabolique [Labhsetwar 2013, Takhaveev 2018]. Ceci a pour effet de faire apparaître des différences au niveau des capacités individuelles à pouvoir se développer dans le milieu de culture [Şimşek 2018].

La modélisation de l'expression génétique a fait l'objet de beaucoup d'intérêt dans la littérature [Ay 2011, Raj 2008, Raser 2005, Lipniacki 2006]. Les modèles proposés sont en général conçus à l'échelle individuelle et sont basés sur le *dogme central de la biologie moléculaire* proposé en 1958 par Francis



Crick, qui décrit le processus par lequel les instructions sur l'ADN sont converties en protéines [Crick 1958, Crick 1970]. Il stipule en effet que la synthèse des protéines codées par des gènes sur la molécule d'ADN passe par une première étape dite de *transcription* ayant lieu dans le noyau bactérien et durant laquelle un segment de l'ADN est copié en ARN messager par une enzyme appelée ARN polymérase, puis une seconde étape dite de *traduction* ayant lieu dans le cytoplasme bactérien et durant laquelle les protéines sont synthétisées à partir de l'ARN messager sous l'action des ribosomes.

Dans ce sens, différentes approches de modélisation de l'expression protéique individuelle existent. Certaines consistent à considérer que la quantité de protéine est discrète, ce qui correspond à une étude dans l'échelle de temps de leur synthèse. Il y a dans ce cas une forte stochasticité liée au fait que dans cette échelle le nombre de molécules est faible [Lipniacki 2006, Herbach 2017]. D'autres approches consistent à les considérer comme des quantités continues pouvant être décrites par une équation différentielle ordinaire ou une équation différentielle stochastique. Ces cas correspondent typiquement à des moyennes sur les cas discrets ou à des limites d'échelle obtenues après une accélération de la dynamique du cas discret [Chen 1999]. Des modèles plus généraux existent aussi, prenant en compte des rétro-actions de la protéine sur l'ADN [Hasenauer 2014, Holehouse 2020] ou le phénomène dit de "burst" qui se caractérise par des synthèses simultanées de plusieurs protéines [Pájaro 2017, Lin 2016].

Les mécanismes démographiques étant beaucoup plus lents que les synthèses de protéines, il est raisonnable de considérer une approximation continue pour décrire la dynamique des protéines dans l'échelle de temps de la démographie. Cette approximation peut s'interpréter comme la masse de protéine individuelle (voir Chapitre 4) ou alors la densité volumique de protéine (voir Chapitre 5). De plus, lorsque la division cellulaire a lieu, la cellule mère se divise pour donner naissance à deux cellules filles qui se partagent son contenu moléculaire. S'il est communément admis que ce partage est fait de manière égale, des observations biologiques précises montrent le contraire, ce qui pourrait jouer un rôle très important pour l'émergence de l'hétérogénéité de l'expression génétique au sein d'une population pourtant initialement clonale [Sennerstam 1988].

### 1.3.2 Résultats du Chapitre 4

Ce chapitre présente les résultats de l'article [Tchouanti 2021] intitulé "Well posedness and stochastic derivation of a diffusion-growth-fragmentation equation in a chemostat" soumis au *Journal de l'École Polytechnique*.

### 1.3. Approches de modélisation individu-centrée de l'hétérogénéité de l'expression génétique sur substrat simple 19

Dans ce chapitre, nous étudions l'existence et l'unicité de la solution d'un système non-linéaire couplé constitué d'une équation de diffusion-croissance-fragmentation dégénérée et d'une équation différentielle ordinaire. Ce système résulte de la modélisation de la croissance, dans un chémostat, d'une population bactérienne structurée suivant une charge protéique correspondant typiquement à la masse de la protéine qui pilote le métabolisme individuel. Nous considérons cette quantité de protéine individuelle comme un trait phénotypique positif qui sera représenté par  $x \in \mathbb{R}_+$ . Le modèle s'écrit formellement

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Pour } (x, t) \in \mathbb{R}_+^* \times (0, T], \\ \partial_t u_t = \partial_x^2 (xQ(x, R_t)u_t) - \partial_x (\zeta(x, R_t)u_t) + \mathcal{G}^\dagger [b(\cdot, R_t)u_t] - d(x)u_t, \\ \dot{R}_t = D(r_{in} - R_t) - \lambda \int_0^\infty b(x, R_t)u_t(x)dx, \forall t \in (0, T], \\ \zeta(0, R_t)u_t(0) - \partial_x (xQ(x, R_t)u_t)|_{x=0} = 0, \forall t \in (0, T], \end{array} \right. \quad (1.3.1)$$

avec une condition initiale  $(u_0, R_0)$  donnée. Les deux premiers termes de droite dans la première équation sont liés à la dynamique du trait au cours de la durée de vie d'un individu. Le troisième terme quant à lui modélise sa fragmentation au moment de la division cellulaire selon l'opérateur

$$\mathcal{G}^\dagger[f](x) = -f(x) + \int_0^1 \frac{2}{\alpha} f\left(\frac{x}{\alpha}\right) \bar{m}(d\alpha),$$

où  $\bar{m}(d\alpha)$  est une mesure de probabilité à support dans  $]0, 1[$  et symétrique. Le dernier terme modélise la mort cellulaire qui peut être naturelle ou due à un soutirage. La deuxième équation modélise la dynamique de la ressource qui est injectée (avec une concentration  $r_{in} > 0$ ) et soutirée au même taux constant  $D > 0$ , ou alors consommée par la population. La troisième équation est une condition de flux nul sur le bord  $x = 0$ .

Ce modèle est une généralisation du modèle de croissance-fragmentation qui a été très étudié dans la littérature (voir Bertoin et *al.* [Bertoin 2003, Bertoin 2019, Bertoin 2016, Bertoin 2018], ou Doumic et *al.* [Dèbiec 2018, Doumic 2016, Doumic 2010] qui ont étudié son comportement asymptotique, ou Campillo-Fritsch [Campillo 2015] qui se sont intéressés à sa dérivation stochastique dans le cas d'un chémostat). En effet, le modèle prend en compte la présence d'une ressource dont la dynamique est basée sur le principe de fonctionnement du chémostat, mais aussi une diffusion du trait qui modélise le bruit intrinsèque résultant de très rapides synthèses et dégradations de la protéine considérée dans l'échelle démographique.

Nous construisons des solutions faibles du système (1.3.1) comme des approximations en grande population d'un modèle individu-centré où chaque individu est caractérisé par un trait phénotypique positif décrit par une diffusion, et couplé à une ressource. L'unicité de la solution faible est déduite des propriétés de régularité du semi-groupe de la dynamique stochastique du trait. On se heurte principalement à deux difficultés dont la dégénérescence du coefficient de diffusion et sa dépendance en la ressource. Nous terminons ce chapitre en montrant que la solution faible de l'équation (1.3.1) est une fonction Besov-régulière. Ce résultat se déduit de l'existence de densité pour les lois marginales du processus stochastique décrivant le trait.

### 1.3.2.1 Modèle individu-centré et résultat d'existence

On introduit le paramètre d'échelle  $K \geq 1$  correspondant à la taille typique de la population initiale. On note à chaque instant  $V_t^K$  et  $R_t^K$  la collection d'individus vivants et la concentration du chémostat en ressource respectivement. La population est décrite par le processus à valeurs mesure

$$\nu_t^K = \frac{1}{K} \sum_{i \in V_t^K} \delta_{X_t^{i,K}} \quad (1.3.2)$$

où  $X_t^{i,K}$  désigne le trait phénotypique de l'individu  $i \in V_t^K$ , et est décrit sur la durée de vie de cet individu par l'équation

$$dX_t^{i,K} = \zeta(X_t^{i,K}, R_t^K)dt + \sqrt{2X_t^{i,K}Q(X_t^{i,K}, R_t^K)} dW_t^i \quad (1.3.3)$$

où  $(W^i)_i$  est une famille de mouvements Browniens indépendants.

Par ailleurs un individu de trait  $x \geq 0$  se divise au taux  $b(x, R_t^K)$  ou meurt au taux  $d(x)$ . Au moment de la division, son contenu moléculaire est réparti de manière inégale entre ses deux filles de sorte que l'une reçoive une proportion aléatoire  $\alpha \in ]0, 1[$  et l'autre la proportion  $1 - \alpha$  restante. On peut donc résumer la fragmentation du trait à la division par le schéma suivant :

$$x_{\text{mère}} \xrightarrow{\text{donne naissance à}} x_{\text{fil}1} = \alpha x_{\text{mère}} \quad ; \quad x_{\text{fil}2} = (1 - \alpha)x_{\text{mère}}.$$

D'un individu à l'autre, les tirages de la proportion  $\alpha$  dans l'intervalle  $]0, 1[$  sont supposés indépendants, et on note  $m(d\alpha)$  sa loi.

Enfin, la ressource est continuellement injectée et soutirée au taux constant  $D > 0$ , ou ingérée par la population. Sa concentration à l'entrée du chémostat est notée  $r_{in}$ , et on considère qu'un individu de trait  $x \geq 0$  ingère une petite

### 1.3. Approches de modélisation individu-centrée de l'hétérogénéité de l'expression génétique sur substrat simple 21

quantité  $\lambda b(x, R_t^K)/K$  par unité de temps, où le paramètre  $\lambda > 0$  est connu sur le nom de coefficient de conversion biomasse-ressource. On décrit alors sa dynamique par l'équation différentielle

$$\dot{R}_t^K = D(r_{in} - R_t^K) - \lambda \int_0^\infty b(x, R_s^K) \nu_t^K(dx), \quad \forall t \geq 0. \quad (1.3.4)$$

Pour la condition initiale  $(\nu_0^K = \frac{1}{K} \sum_{i \in V_0^K} \delta_{X_0^{i,K}}, R_0)$  avec  $\#V_0^K < \infty$  et  $X_0^{i,K} \geq 0$  pour tout  $i \in V_0^K$ , les trajectoires du processus couplé  $(\nu^K, R^K)$  peuvent être représentées par le couplage de (1.3.4) et l'équation suivante pour tout  $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$

$$\begin{aligned} \langle \nu_t^K, f \rangle &= \langle \nu_0^K, f \rangle + \frac{1}{K} \int_0^t \sum_{i \in V_s^K} \sqrt{2X_s^{i,K} Q(X_s^{i,K}, R_s^K)} f'(X_s^{i,K}) dW_s^i \\ &+ \int_0^t \int_0^\infty \{ \zeta(x, R_s^K) f'(x) + x Q(x, R_s^K) f''(x) \} \nu_s^K(dx) ds \\ &+ \frac{1}{K} \iiint \int_{[0,t] \times \mathcal{J} \times [0,1]^2} 1_{\{i \in V_{s-}^K\} \cap \{z \leq b(X_{s-}^{i,K}, R_{s-}^K)/\bar{b}\}} \\ &\quad \left[ -f(X_{s-}^{i,K}) + f(\alpha X_{s-}^{i,K}) + f((1-\alpha)X_{s-}^{i,K}) \right] \mathcal{N}_1(d\alpha, dz, di, ds) \\ &- \frac{1}{K} \iiint \int_{[0,t] \times \mathcal{J} \times [0,1]} 1_{\{i \in V_{s-}^K\} \cap \{z \leq d(X_{s-}^{i,K})/\bar{d}\}} f(X_{s-}^{i,K}) \mathcal{N}_2(dz, di, ds). \end{aligned} \quad (1.3.5)$$

Dans cette équation,  $\bar{b}, \bar{d}$  représentent des majorants des taux de naissance et taux de mort. De plus  $\mathcal{N}_1, \mathcal{N}_2$  sont des mesures ponctuelles de Poisson indépendantes sur  $[0, 1] \times [0, 1] \times \mathcal{J} \times \mathbb{R}_+$  et  $[0, 1] \times \mathcal{J} \times \mathbb{R}_+$  d'intensités  $\bar{b}m(d\alpha)\eta(dz, di, ds)$  et  $\bar{d}\eta(dz, di, ds)$  respectivement, avec

$$\eta(dz, di, ds) = dz \left( \sum_{j \in \mathcal{J}} \delta_j(di) \right) ds.$$

Étant donné qu'on ne distingue pas spécifiquement les cellules filles à la division, on peut supposer que la loi  $m(d\alpha)$  est symétrique par rapport à  $1/2$ , quitte à considérer plutôt sa symétrisée définie par

$$\bar{m}(d\alpha) = \frac{1}{2}m(d\alpha) + \frac{1}{2}m(1-d\alpha)$$

où  $m(1-d\alpha)$  est la mesure image de  $m(d\alpha)$  par rapport à la fonction  $x \mapsto 1-x$ .

On introduit l'opérateur

$$\mathcal{G}[f](x) = -f(x) + 2 \int_0^1 f(\alpha x) \bar{m}(d\alpha), \forall f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}), \forall x \geq 0,$$

alors on a le résultat suivant.

**Théorème 1.3.1** (Théorème 4.2.1). *On suppose que  $(\nu_0^K, R_0^K) \xrightarrow{K \rightarrow \infty} (\nu_0, R_0)$  en loi, et*

$$\sup_K \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, 1 \rangle^{1+e} + \langle \nu_0^K, x \rangle \right] < +\infty. \quad (1.3.6)$$

*La suite de processus  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$  est tendue, et ses valeurs d'adhérence en loi  $(\nu, R)$  sont continues, satisfont  $\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1+x \rangle < \infty$  et le système*

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in [0, T], \forall f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}), \\ \langle \nu_t, f \rangle = \langle \nu_0, f \rangle + \int_0^t \int_0^\infty \left\{ \zeta(x, R_s) f'(x) + x Q(x, R_s) f''(x) \right. \\ \quad \left. + b(x, R_s) \mathcal{G}[f](x) - d(x) f(x) \right\} \nu_s(dx) ds \\ R_t = R_0 + \int_0^t \left\{ D(r_{in} - R_s) - \lambda \int_0^\infty b(x, R_s) \nu_s(dx) \right\} ds \end{array} \right. \quad (1.3.7)$$

*qui est une formulation faible de (1.3.1) avec la condition initiale  $(\nu_0, R_0)$ .*

Ce résultat montre que le système (1.3.1) admet au moins une solution mesure, d'où l'existence de solutions faibles qui sont les valeurs d'adhérence en loi de la suite de processus  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$ . Sa preuve s'adapte de Fournier et Méléard [Fournier 2004], Champagnat et Méléard [Champagnat 2007], Jourdain et al. [Jourdain 2012], et suit les étapes suivantes

- **Étape 1 : Contrôle uniforme de moments.** Il s'agit ici de montrer qu'à partir du contrôle de moment à l'instant initial (1.3.6) s'étend uniformément en temps et en  $K \geq 1$  sur le processus, au sens où pour tout  $T > 0$ ,

$$\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} \left[ \langle \nu_t^K, 1 \rangle^{1+e} + \langle \nu_t^K, x \rangle \right] \right\} < +\infty. \quad (1.3.8)$$

- **Étape 2 : Tension, contrôle uniforme des queues de distribution et continuité des valeurs d'adhérence.** Il est question ici de prouver que la suite de processus  $\{(\nu^K, R^K), K > 1\}$  est tendue pour la topologie étroite sur l'espace des mesures finies. Pour ce faire, nous commençons par montrer qu'elle est tendue pour la topologie vague à l'aide des critères de

### 1.3. Approches de modélisation individu-centrée de l'hétérogénéité de l'expression génétique sur substrat simple 23

Roelly-Coppoletta et Aldous [Roelly-Coppoletta 1986, Aldous 1978]. On en déduit grâce à l'étape précédente et le lemme de Fatou, que toute valeur d'adhérence en loi  $(\nu_t)_{t \in [0, T]}$  de la suite  $\{(\nu_t^K)_{t \in [0, T]}, K \geq 1\}$  pour la topologie vague satisfait la borne

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1 + x \rangle < +\infty.$$

Nous montrons ensuite que ces valeurs d'adhérence sont continues pour cette topologie en remarquant que les hauteurs de sauts sont de l'ordre de  $1/K$ , puis montrons qu'il existe une suite de fonctions régulières  $(f_n)_n$  permettant d'approcher les indicatrices sur les extérieurs des compacts, et telle que

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, f_n \rangle \right] = 0. \quad (1.3.9)$$

Cette propriété est suffisante pour justifier le passage de la continuité et tension pour la topologie vague à la continuité et tension pour la topologie étroite grâce au critère de Méléard-Roelly (voir [Méléard 1993, Jourdain 2012], Lemme A.1.1).

- Étape 3 : Description des valeurs d'adhérence. Il s'agit ici de montrer que toute valeur d'adhérence en loi  $(\nu, R)$  satisfait le système (1.3.7). Cela se déduit de la tension pour la topologie étroite et de la continuité des valeurs d'adhérence.

#### 1.3.2.2 Unicité

On procède au découplage de la formulation faible (1.3.7) en remarquant grâce au théorème de Cauchy-Lipschitz appliqué à l'équation différentielle décrivant la ressource que si  $\nu$  est connu alors  $R$  s'en déduit de manière unique. On adopte alors la notation

$$g[\nu](x, s) = g(x, R_s), \quad \forall g \in \mathcal{C}(\mathbb{R}_+^2, \mathbb{R}),$$

il ne reste plus qu'à prouver qu'il existe un unique processus continu  $\nu$  tel que  $\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1+x \rangle < \infty$  et

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in [0, T], \forall f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}), \\ \langle \nu_t, f \rangle = \langle \nu_0, f \rangle + \int_0^t \int_0^\infty \left( \zeta[\nu](x, s) f'(x) + x Q[\nu](x, s) f''(x) \right) \nu_s(dx) ds \\ \quad + \int_0^t \int_0^\infty \left( b[\nu](x, s) \mathcal{G}[f](x) - d(x) f(x) \right) \nu_s(dx) ds. \end{array} \right. \quad (1.3.10)$$

Pour cela, nous commençons par introduire la formulation mild de cette équation qui utilise le semi-groupe  $(P_{s,t}^\nu)_{s,t \geq 0}$  associé à la solution de l'équation différentielle stochastique non homogène

$$dX_t = \zeta[\nu](X_t, t) dt + \sqrt{2X_t Q[\nu](X_t, t)} dW_t \quad (1.3.11)$$

où  $W$  est un mouvement Brownien standard, et s'écrit

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \geq 0, \forall \phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \\ \langle \nu_t, \phi \rangle = \langle \nu_0, P_{0,t}^\nu \phi \rangle \\ \quad + \int_0^t \int_0^\infty \{ b[\nu](x, s) \mathcal{G}[P_{s,t-s}^\nu \phi](x) - d(x) P_{s,t-s}^\nu \phi(x) \} \nu_s(dx) ds. \end{array} \right. \quad (1.3.12)$$

On énonce alors le résultat d'unicité suivant.

**Théorème 1.3.2** (Théorèmes 4.3.1, 4.3.3). *Le système (1.3.10) admet une unique solution continue qui satisfait*

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1+x \rangle < \infty.$$

Nous prouvons ce résultat en distinguant deux cas :

- Si  $Q$  ne dépend pas de la ressource : Alors le découplage et le semi-groupe  $(P_{s,t}^\nu)_{s,t \geq 0}$  sont stables par rapport à  $\nu$  pour la distance de Kantorovich-Rubinstein  $\|\cdot\|_{\mathcal{L}\mathcal{B}}$  sur l'espace des mesures finies sur  $\mathbb{R}_+$ . Ceci se traduit par le fait que si  $\nu^1, \nu^2$  sont deux solutions de (1.3.10), alors pour toutes fonctions Lipschitziennes bornées  $\phi(x)$  et  $g(x, r)$ , on

a l'inégalité

$$\begin{aligned} \sup_{s \leq t} \left\{ \|g[\nu^1](\cdot, s) - g[\nu^2](\cdot, s)\|_\infty + \left\| \left( P_{s,t-s}^{\nu^1} - P_{s,t-s}^{\nu^2} \right) \phi \right\|_\infty \right\} \\ \leq C(\|g\|_{\text{Lip}} + \|\phi\|_{\text{Lip}}) \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\|_{\mathcal{LB}} du. \end{aligned} \quad (1.3.13)$$

L'unicité de la solution s'en déduit alors grâce à la formulation mild (1.3.12). Cette méthode s'inspire de [Fontbona 2015].

- Si  $Q$  dépend de la ressource : Alors on ne sait plus prouver l'inégalité (1.3.13). On procède par une méthode plus directe en notant  $\|\cdot\|$  la norme usuelle sur  $\mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  et  $\|\cdot\|$  la distance sur l'espace des mesures finies sur  $\mathbb{R}_+$  qui lui est associée. Alors pour tout  $t \geq 0$  et toute fonction  $f : (x, s) \mapsto f_s(x)$  dérivable en temps et deux fois dérivable en sa variable  $x \in \mathbb{R}_+$ , si  $\nu^1, \nu^2$  sont deux solutions de (1.3.10), alors on a

$$\begin{aligned} \langle \nu_t^1 - \nu_t^2, f_t \rangle &= \int_0^t \int_0^\infty \left\{ \partial_s f_s(x) + \zeta[\nu^1](x, s) \partial_x f_s(x) \right. \\ &\quad \left. + xQ[\nu^1](x, s) \partial_x^2 f_s(x) \right\} (\nu_s^1 - \nu_s^2)(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_0^\infty \left\{ (\zeta[\nu^1] - \zeta[\nu^2])(x, s) \partial_x f_s(x) \right. \\ &\quad \left. + (Q[\nu^1] - Q[\nu^2])(x, s) x \partial_x^2 f_s(x) \right\} \nu_s^2(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_0^\infty \left\{ b[\nu^1](x, s) \mathcal{G}[f_s](x) - d(x) f_s(x) \right\} (\nu_s^1 - \nu_s^2)(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_0^\infty \left\{ b[\nu^1] - b[\nu^2] \right\} (x, s) \mathcal{G}[f_s](x) \nu_s^2(dx) ds. \end{aligned} \quad (1.3.14)$$

Or le découplage est stable pour la distance  $\|\cdot\|$  au sens où pour toute fonction Lipschitzienne  $g(x, r)$ , on a l'inégalité

$$\sup_{s \leq t} \|g[\nu^1](\cdot, s) - g[\nu^2](\cdot, s)\|_\infty \leq C \|g\|_{\text{Lip}} \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\| du. \quad (1.3.15)$$

On en déduit qu'il suffit, pour tout  $\phi \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+)$ , de trouver une solution classique de l'équation

$$\partial_s f_s(x) + \zeta[\nu^1](x, s) \partial_x f_s(x) + xQ[\nu^1](x, s) \partial_x^2 f_s(x) = 0, \quad (x, t) \in \mathbb{R}_+ \times [0, t] \quad (1.3.16)$$



avec la condition terminale  $f_t = \phi$ , et telle que  $\|f_s\| \leq C\|\phi\|$  pour conclure que  $\nu^1 = \nu^2$  par le lemme de Gronwall grâce à la distance  $\|\cdot\|$ . Cependant l'équation (1.3.16) est dégénérée sur le bord  $x = 0$ , ce qui rend difficile la preuve de la régularité de ses solutions en  $x = 0$ . On a le résultat suivant.

**Théorème 1.3.3** (Théorème 4.3.2). *Soient  $t \in (0, T]$  et  $\phi \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ , le problème parabolique*

$$\begin{cases} \text{Pour } x > 0, s \in [0, t), \\ \partial_s f_s(x) + \zeta[\nu](x, s)\partial_x f_s(x) + xQ[\nu](x, s)\partial_x^2 f_s(x) = 0, \\ f|_{s=t} = \phi \text{ on } \mathbb{R}_+ \end{cases} \quad (1.3.17)$$

admet une unique solution dans le sous espace de  $\mathcal{C}([0, t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,2}([0, t] \times (0, \infty), \mathbb{R})$  constitué des fonctions  $f$  telles que

$$\exists C, p > 0, |\partial_x f_s(x)| + |\partial_x^2 f_s(x)| \leq C(1 + x^p), \forall s < t, \forall x > 0. \quad (1.3.18)$$

De plus, cette solution appartient à  $\mathcal{C}^{1,1}([0, t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ , est donnée par

$$f_s^\phi(x) = \mathbb{E} [\phi(X_{s,t}^{\nu,x})], \forall (s, x) \in [0, t] \times \mathbb{R}_+ \quad (1.3.19)$$

et satisfait

$$|f_s^\phi(x)| + |\partial_x f_s^\phi(x)| + |\partial_x^2 f_s^\phi(x)| \leq C_T \|\phi\|, \forall s < t, \forall x > 0. \quad (1.3.20)$$

La fonction  $f^\phi$  définie par (1.3.19) étant deux fois différentiable en sa variable spatiale partout sauf en 0 où elle ne l'est qu'une fois, on procède par un argument de régularisation en posant pour tout  $n \in \mathbb{N}$

$$f_s^{n,\phi}(x) = \int_0^\infty f_s^\phi(x+y)\rho_n(y)dy$$

où  $\rho_n(y) = n\rho(ny)$  pour tout  $y \in \mathbb{R}_+$  avec  $\rho \in \mathcal{C}^\infty(\mathbb{R}_+)$  à support dans  $[1, 2]$ . On retrouve facilement une borne similaire à (1.3.20) pour chaque  $f^{n,\phi}$  et qui est uniforme en  $n$ . Puisqu'en plus cette suite converge simplement vers  $f^\phi$ , on applique l'équation (1.3.14) à  $f^{n,\phi}$  et on prend le soin de contrôler uniformément la troisième intégrale avant de faire tendre  $n$  vers  $\infty$  par convergence dominée. On en déduit alors l'unicité par le lemme de Gronwall.

### 1.3.2.3 Existence de densité

Nous nous intéressons à présent à l'existence de densité pour le processus de population  $(\nu_t)_{t \geq 0}$ . Pour cela, nous utilisons la formulation mild (1.3.12) à partir de laquelle on peut voir qu'il suffit que les marginales des solutions de l'équation différentielle stochastique (1.3.11) admettent une densité par rapport à la mesure de Lebesgue. Pour cela, nous adaptons la méthode développée par Romito [Romito 2018] au cas d'une équation différentielle stochastique avec coefficient de diffusion localement Hölderien, qui assure qu'il existe une densité sur l'ensemble des points où le coefficient de diffusion est non dégénéré. Il faudra donc s'assurer qu'il n'y a pas d'atome en  $x = 0$  pour conclure que les marginales de la dynamique stochastique du trait sont à densité par rapport à la mesure de Lebesgue. On considère alors qu'il existe  $C, k, \beta > 0$  tels que

$$|Q(x, r) - Q(x, r')| \leq C(1 + x^k)|r - r'|^\beta, \forall x \geq 0, \forall r, r' \in (0, \bar{R}]$$

et on pose

$$\tilde{\sigma}_t(y) = \sqrt{yQ[\nu](y, t)}, \forall (y, t) \in \mathbb{R}_+ \times [0, T].$$

On a le résultat suivant.

**Proposition 1.3.1** (Proposition 4.4.1). *Il existe une unique fonction positive  $p_{s,t}^\nu(x, y)$  définie pour tout  $(t, x, y) \in [0, T] \times \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+$  et  $s < t$ , telle que pour toute fonction test  $\phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ ,*

$$P_{s,t-s}^\nu \phi(x) = \int_0^\infty p_{s,t}^\nu(x, y) \phi(y) dy. \quad (1.3.21)$$

De plus, si on pose

$$c_{\alpha,k} = \alpha \vee \frac{(k \vee 1)}{2} \quad \text{et} \quad \eta_{\alpha,\beta,m} = \beta \wedge \frac{1}{2} \wedge \frac{m - 3\alpha}{2m/\alpha} \quad (1.3.22)$$

pour tout  $0 < \alpha < 1$  et  $m > 3\alpha$ , alors la fonction

$$y \mapsto \tilde{\sigma}_t^m(y) p_{s,t}^\nu(x, y)$$

est, pour  $(x, t) \in \mathbb{R}_+ \times (0, T]$  et  $s < t$ , dans l'espace de Besov  $\mathcal{B}_{1,\infty}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}\eta_{\alpha,\beta,m}}(\mathbb{R}_+^*)$  et satisfait la borne

$$\sup_{s < t \leq T} \left\| \tilde{\sigma}_t^m p_{s,t}^\nu(x, \cdot) \right\|_{\mathcal{B}_{1,\infty}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}\eta_{\alpha,\beta,m}}(\mathbb{R}_+^*)} \leq C \left( 1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2} \right), \forall x \geq 0. \quad (1.3.23)$$

Comme mentionné plus haut, la preuve de ce résultat s'établit en deux étapes :

- Étape 1 : Non existence d'un atome en 0. On commence par remarquer que par le théorème de comparaison, on a presque sûrement  $X_{s,t}^x \geq X_{s,t}^0$  pour tout  $x \geq 0$ . Il suffit donc de montrer que  $X_{s,t}^0$  n'a pas d'atome en 0 pour  $s < t$ . On définit pour  $h > 0$

$$\chi_h(x) = \left(1 - \frac{x}{h}\right)$$

qui est une fonction convexe satisfaisant

$$\frac{1}{2}1_{[0,h/2]} \leq \chi_h \leq 1_{[0,h]}.$$

Par un argument de convexité [Lions 2006] et grâce au théorème de comparaison, on parvient à construire un processus homogène  $(Z_t^0)_{t \geq 0}$  dont les marginales sont absolument continues par rapport à la mesure de Lebesgue et tel que

$$\mathbb{E} [\chi_h(X_{s,t}^0)] \leq \mathbb{P}(Z_{t-s}^0 \leq h).$$

On en déduit que

$$\mathbb{P}(X_{s,t}^0 = 0) = \lim_{h \rightarrow 0} \mathbb{P}(X_{s,t}^0 \leq h/2) \leq 2 \lim_{h \rightarrow 0} \mathbb{E}[\chi_h(X_{s,t}^0)] = 0.$$

- Étape 2 : Existence de densité sur  $\mathbb{R}_+^*$ . Cette preuve est basée sur les propriétés des espaces de Besov  $\mathcal{B}_{1,\infty}^s(\mathbb{R})$  (voir Appendice B.3). Pour  $m \geq 1$  entier et  $h \in \mathbb{R}$ , on considère l'opérateur de différence défini pour tout  $f \in \mathcal{C}(\mathbb{R}, \mathbb{R})$  et  $x \in \mathbb{R}$  par

$$\Delta_h^m f(x) = \sum_{j=0}^m (-1)^{m-j} \binom{m}{j} f(x + jh).$$

Pour  $0 \leq s < t \leq T$  et  $x \in \mathbb{R}_+$ , nous construisons une approximation du processus  $(X_{s,u}^x)_{u \in [s,t]}$  qui est gaussienne sur un intervalle de temps de la forme  $[t - \varepsilon, t]$  lorsqu'on la conditionne à  $X_{s,t-\varepsilon}^x$ , avec  $0 < \varepsilon < t - s$ . Grâce à un choix judicieux de  $\varepsilon$ , nous en déduisons que pour tout  $0 < \alpha < 1$  et  $m > 3\alpha$ , on a pour tout  $h \in [-1, 1]$ ,

$$\mathbb{E}[\tilde{\sigma}_t^m(X_{s,t}^x) \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)] \leq C_T (1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2}) \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} |h|^{\alpha + \frac{2m}{2m+3\alpha} \eta_{\alpha,\beta,m}}. \quad (1.3.24)$$

Ceci entraîne grâce au Lemme B.3.4 que  $X_{s,t}^x$  est absolument continue par rapport à la mesure de Lebesgue sur  $\mathbb{R}_+^*$  avec une densité  $y \mapsto$

### 1.3. Approches de modélisation individu-centrée de l'hétérogénéité de l'expression génétique sur substrat simple 29

$p_{s,t}^\nu(x, y)$  telle que la fonction  $y \mapsto \tilde{\sigma}_t^m(y)p_{s,t}^\nu(x, y)$  appartienne à l'espace de Besov  $\mathcal{B}_{1,\infty}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}\eta_{\alpha,\beta,m}}(\mathbb{R}_+^*)$  et satisfait la borne (1.3.23).

L'existence d'un profil de densité pour l'unique solution de (1.3.10) s'en déduit grâce à la formulation mild (1.3.12). On a donc le résultat suivant.

**Théorème 1.3.4** (Théorème 4.4.1). *La mesure  $\nu_t$  admet une densité  $x \mapsto u_t(x)$  par rapport à la mesure de Lebesgue pour chaque  $t > 0$ . De plus, le couple  $(u, R)$  est caractérisé par le système*

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in (0, T], \forall x > 0, \\ u_t(x) = \langle \nu_0, p_{0,t}^u(\cdot, x) \rangle \\ \quad + \int_0^t \int_0^\infty \left[ b(x', R_s) \mathcal{G}[p_{s,t}^u(\cdot, x)](x') - d(x') p_{s,t}^u(x', x) \right] u_s(x') dx' ds \\ R_t = R_0 + \int_0^t \left\{ D(r_{in} - R_s) - \lambda \int_0^\infty b(x', R_s) u_s(x') dx' \right\} ds \end{array} \right. \quad (1.3.25)$$

et est l'unique solution de (1.3.1) dans  $\mathbb{L}^\infty((0, T], \mathbb{L}^1(\mathbb{R}_+, (1+x)dx) \times \mathbb{R})$ , au sens de la formulation faible (1.3.7) et pour la condition initiale  $(\nu_0, R_0)$ .

Par ailleurs, si  $k \in [0, 2)$  et il existe  $0 < \alpha < 1$  et  $m > 3\alpha$  tels que

$$c_{\alpha,k} + m/2 \leq 1, \quad (1.3.26)$$

alors on a  $\tilde{\sigma}^m u \in \mathbb{L}^\infty((0, T], \mathcal{B}_{1,\infty}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}\eta_{\alpha,\beta,m}}(\mathbb{R}_+^*))$ .

La notation  $p^u$  dans le système (1.3.25) fait référence à la densité  $p^\nu$  définie dans la Proposition 1.3.1.

#### 1.3.3 Résultats du Chapitre 5

Ce chapitre présente les résultats de travaux en cours, portant sur l'émergence de l'hétérogénéité au sein d'une population bactérienne structurée suivant des propriétés génétiques individuelles calquées sur les densités volumiques des protéines intervenant dans le métabolisme.

Dans ce chapitre, nous proposons une approche de modélisation individu-centrée proche de celle du chapitre précédent avec une population structurée suivant un trait phénotypique multi-dimensionnel et dont le nombre d'individu est de l'ordre de  $K \geq 1$ . Chacune des composantes du trait modélise l'expression d'un gène particulier via la densité volumique de la protéine pour laquelle il code. La prise en compte de la densité volumique des protéines

individuelles (au lieu de leurs masses) apporte une modification intéressante du mécanisme de fragmentation présenté dans le chapitre précédent. Nous considérons cette fois que les erreurs de fragmentation sont aléatoires et de petite variance (d'ordre  $\varepsilon_K^2 \rightarrow 0$  lorsque  $K \rightarrow \infty$ ). Notre objectif est d'étudier l'émergence de l'hétérogénéité phénotypique au sein de la population en distinguant le cas dans lequel les divisions et morts individuelles ont lieu dans l'échelle de temps typique, et celui dans lequel elles sont rapides.

Dans le premier cas, nous montrons que partant d'une population clonale, il n'y a pas d'hétérogénéité observable à l'échelle de la population parce que les effets des erreurs à la division sont négligeables dans cette échelle. Nous montrons de plus que si les variances de ces erreurs ne sont pas trop petites au sens où  $K^{-1/2} \ll \varepsilon_K \ll 1$ , alors on peut capturer une sous-population hétérogène dont le nombre d'individus tend vers l'infini mais est négligeable par rapport à la population totale.

Nous étudions ensuite le cas où les divisions et morts individuelles sont rapides, avec des taux d'ordre  $O(\varepsilon_K^{-\alpha})$  avec  $\alpha > 0$  et un taux de croissance d'ordre  $O(1)$ . Nous montrons alors que lorsque  $K\varepsilon_K^\alpha$  tend vers l'infini ou vers une constante non nulle, on peut obtenir des objets limites en fonction de la valeur de  $\alpha > 0$ , qui permettent de décrire la population lorsque  $K \rightarrow \infty$ . Le cas où  $K\varepsilon_K^\alpha$  tend vers 0 est quant à lui pathologique car il y a une accumulation des sauts dans cette échelle lorsque  $K \rightarrow \infty$ . Ainsi sous l'hypothèse que  $K\varepsilon_K^\alpha$  tende vers l'infini ou vers une constante non nulle, nous distinguons trois régimes :

- Un régime sous-critique (avec  $\alpha < 2$ ), dans lequel les effets des erreurs à la division s'estompent à la limite parce que les divisions et morts individuelles ne sont pas suffisamment rapides.
- Un régime critique (avec  $\alpha = 2$ ), dans lequel les divisions et morts individuelles sont suffisamment rapides pour maintenir les effets des erreurs à la division dans l'échelle typique. L'hétérogénéité au sein de la population émerge alors par un double effet de sauts et de diffusion du trait phénotypique tous deux liés aux propriétés de la loi des erreurs à la division.

Les approximations en grande population établies dans ces deux premiers cas utilisent les techniques développées dans Fournier-Méléard [Fournier 2004], Champagnat-Méléard [Champagnat 2007] et Jourdain et al. [Jourdain 2012].

- Un régime surcritique (avec  $\alpha > 2$ ), dans lequel les divisions et morts individuelles sont trop rapides par rapport à l'échelle de temps typique. En vérifiant que malgré cela la densité de population et le trait au sein

### 1.3. Approches de modélisation individu-centrée de l'hétérogénéité de l'expression génétique sur substrat simple 31

de celle-ci restent contrôlés, nous utilisons des méthodes de moyennisation développées par Kurtz [Kurtz 1992] pour trouver une caractérisation de la densité de la population totale et de la distribution du trait lorsque  $K \rightarrow \infty$ .

#### 1.3.3.1 Modélisation des erreurs à la division

Chaque individu est caractérisé par l'expression d'un système de gènes encodés dans le vecteur  $x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}_+^n$  décrivant les densités volumiques des protéines correspondantes. Au moment de la division, la masse de chacune de ces protéines et le volume de la bactérie sont fragmentés. Nous supposons cependant qu'au contraire du volume de la bactérie, les masses des protéines sont de manière imparfaite. Nous explicitons cela dans la Figure 1.8.

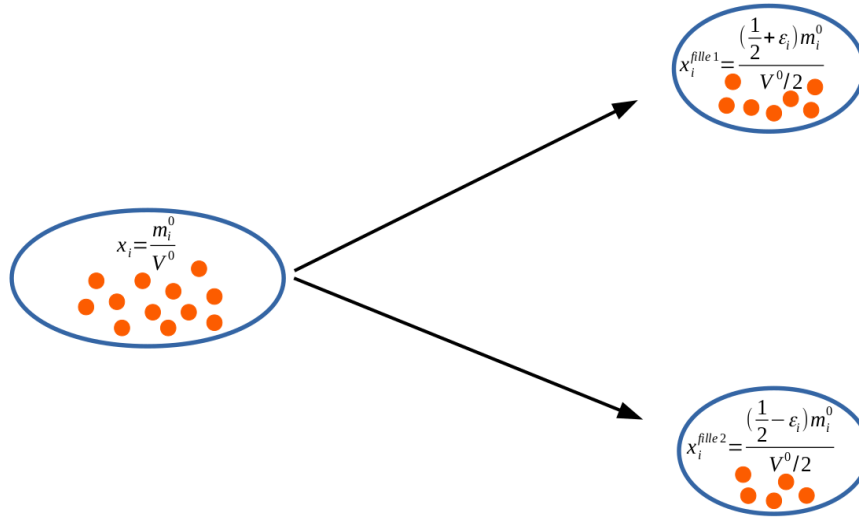


FIGURE 1.8 – Répartition inégale du contenu moléculaire à la division. On note  $x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}_+^n$  le trait de la cellule mère, et  $V^0$  son volume. Puisque les composantes du trait correspondent aux densités volumiques des protéines impliquées dans le métabolisme individuel, on peut écrire  $x_i = m_i^0/V^0$  pour  $i = 1, \dots, n$ , où  $m_i^0$  désigne la masse de la protéine associée à  $x_i$ . Au moment de la division, cette masse est fragmentée de sorte que l'une des cellules filles reçoive une proportion  $\frac{1}{2} + \varepsilon_i$  et l'autre  $\frac{1}{2} - \varepsilon_i$ , où  $\varepsilon_i \in ] -\frac{1}{2}, \frac{1}{2}[$  désigne l'erreur de fragmentation. Nous supposons que le volume de la cellule mère est quant à lui parfaitement fragmenté, de sorte que chacune des cellules filles ait un volume  $V^0/2$  à sa naissance.

En couplant toutes les protéines, on obtient la description vectorielle sui-

vante pour la division cellulaire

$$\underbrace{\begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix}}_{x_{\text{mère}}} \xrightarrow{\text{donne naissance à}} \underbrace{\begin{pmatrix} (1 + \lambda_1)x_1 \\ (1 + \lambda_2)x_2 \\ \vdots \\ (1 + \lambda_n)x_n \end{pmatrix}}_{x_{\text{filles1}}} ; \underbrace{\begin{pmatrix} (1 - \lambda_1)x_1 \\ (1 - \lambda_2)x_2 \\ \vdots \\ (1 - \lambda_n)x_n \end{pmatrix}}_{x_{\text{filles2}}} \quad (1.3.27)$$

où pour chaque  $i = 1, \dots, n$ , la quantité  $\lambda_i = 2\varepsilon_i \in ]-1, 1[$  est l'erreur commise lors de la division cellulaire. Pour des besoins pratiques, on choisit de ranger ces erreurs dans la matrice diagonale

$$\Lambda = \text{Diag}([\lambda_1, \dots, \lambda_n]) \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R}),$$

dont la diagonale est le vecteur  $(\lambda_1, \dots, \lambda_n)$ . Cette représentation permet de définir la distribution conjointe des erreurs commises à la division pour chaque coordonnée du trait, comme la loi permettant de faire des tirages de la matrice  $\Lambda$  dans l'ensemble

$$\mathbb{D}_n = \left\{ \Lambda \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R}) : \sup_{1 \leq i \leq n} |\Lambda_{ii}| < 1 \text{ et } \Lambda_{ij} = 0, i \neq j \right\}. \quad (1.3.28)$$

On note cette loi  $M_K(x, d\Lambda)$  pour une cellule mère de trait  $x \in \mathbb{R}_+^n$ , et on la suppose symétrique au sens où  $M_K(x, d\Lambda) = M_K(x, -d\Lambda)$ . Comme indiqué plus haut, nous nous intéressons à des populations pour lesquelles les erreurs sont de petite variance. On introduit alors une suite  $(\varepsilon_K)_{K \geq 1}$  qui tend vers 0 lorsque  $K \rightarrow \infty$ , et on considère deux types de tirages dans  $\mathbb{D}_n$  :

1. **Les tirages libres qui sont rares.** Avec une probabilité  $w(x)\varepsilon_K^2 \in [0, 1]$ , l'erreur commise à la division pour une cellule mère de trait  $x \in \mathbb{R}_+^n$  est tirée dans  $\mathbb{D}_n$  suivant une loi de probabilité symétrique  $\tilde{\rho}(x, d\Lambda)$ . Dans la suite, on qualifiera les erreurs liées à ce type de tirage par l'expression "erreur de forte amplitude" car la loi du tirage n'est pas influencée par le paramètre d'échelle  $K \geq 1$ .
2. **Les tirages contraints qui sont fréquents.** Avec probabilité  $1 - w(x)\varepsilon_K^2$ , l'erreur commise à la division pour une cellule mère de trait  $x \in \mathbb{R}_+^n$  est tirée dans  $\mathbb{D}_n$  suivant une loi de probabilité symétrique  $\tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda)$  satisfaisant les deux conditions suivantes<sup>3</sup> :

(a) Contrainte sur les moments d'ordre 2 : pour tout  $i = 1, \dots, n$ , la

---

3. Ces conditions seront un peu plus affinées dans la suite

suite de fonctions définies pour tout  $K \geq 1$  par

$$x \mapsto \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda) \quad (1.3.29)$$

converge simplement.

- (b) Contrainte sur les moments d'ordre 3 : pour tout  $i = 1, \dots, n$ , la suite de fonctions définies pour tout  $K \geq 1$  par

$$x \mapsto \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}|^3 \tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda) \quad (1.3.30)$$

converge simplement vers la fonction nulle.

La condition (a) implique que les variances des erreurs tirées suivant la loi  $\tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda)$  sont de l'ordre de  $O(\varepsilon_K^2)$ , et la condition (b) implique que leurs moments d'ordre 3 sont de l'ordre de  $o(\varepsilon_K^2)$ . On parlera alors dans ce cas d' "erreurs de petite amplitude" car les valeurs tirées suivant la loi  $\tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda)$  sont très proches de 0 avec très forte probabilité.

Les tirages sont supposés indépendants. La loi des erreurs à la division admet alors la décomposition suivante

$$M_K(x, d\Lambda) = \varepsilon_K^2 \rho(x, d\Lambda) + \Sigma_K(x, d\Lambda), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n \quad (1.3.31)$$

où on a posé

$$\rho(x, d\Lambda) = w(x) \tilde{\rho}(x, d\Lambda) \quad \text{et} \quad \Sigma_K(x, d\Lambda) = (1 - w(x) \varepsilon_K^2) \tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda).$$

Ainsi construite, les variances des erreurs commises à la division sont de l'ordre de  $O(\varepsilon_K^2)$  et on a

$$\varepsilon_K^2 \rho(x, \mathbb{D}_n) + \Sigma_K(x, \mathbb{D}_n) = 1, \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n.$$

Par ailleurs, la mesure  $\Sigma_K(x, d\Lambda)$  satisfait aussi les conditions (a)-(b) ci-dessus, et la condition (b) rend la décomposition (1.3.31) unique car la mesure  $\varepsilon_K^2 \rho(x, d\Lambda)$  ne peut la satisfaire comme c'est le cas pour  $\tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda)$  et  $\Sigma_K(x, d\Lambda)$ . On est alors en mesure de décrire le modèle dans sa totalité.

### 1.3.3.2 Le modèle

On désigne par  $V_t^K \subset \mathcal{J}$  (où  $\mathcal{J}$  est un ensemble abstrait dénombrable) et  $R_t^K$  respectivement la collection des cellules vivantes à l'instant  $t \geq 0$  et la concentration en ressource du milieu de culture. Un individu de trait  $x \in \mathbb{R}_+^n$  se divise au taux  $b_K(x, R_t^K)$  ou meurt au taux  $d_K(x, R_t^K)$ . Au moment de



sa division, son trait est fragmenté suivant le schéma décrit par (1.3.27) et la Figure 1.8, de sorte que ses deux cellules filles aient pour traits respectifs  $(\text{Id}_n + \Lambda)x$  et  $(\text{Id}_n - \Lambda)x$  avec  $\Lambda \sim M_K(x, d\Lambda)$  défini dans (1.3.31). Par ailleurs, le trait de tout individu  $i \in V_t^K$  évolue de manière déterministe entre deux évènements consécutifs (division ou mort), avec un drift

$$\zeta(x_t^{i,K}, R_t^K) = \left( \zeta_1(x_t^{i,K}, R_t^K), \dots, \zeta_n(x_t^{i,K}, R_t^K) \right).$$

On décrit alors la population par le processus à valeurs mesure

$$\nu_t^K = \frac{1}{K} \sum_{i \in V_t^K} \delta_{x_t^{i,K}}, \forall t \geq 0. \quad (1.3.32)$$

La dynamique de la ressource quant à elle est calquée sur le chémostat. Elle est donc introduite et extraite du milieu de culture à taux constant 1 avec une concentration  $r > 0$  à l'entrée, mais aussi consommée par les bactéries de sorte qu'un individu de trait  $x \in \mathbb{R}_+^n$  ingère une quantité  $\chi(x, R_t^K)/K$  par unité de temps. Elle est donc décrite par l'équation différentielle

$$\dot{R}_t^K = r - R_t^K - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_t^K) \nu_t^K(dx), \forall t \geq 0. \quad (1.3.33)$$

Ainsi pour toute condition initiale  $(\nu_0^K = \frac{1}{K} \sum_{i \in V_0^K} \delta_{x_0^{i,K}}, R_0^K)$ , le processus  $(\nu_t^K, R_t^K)_{t \geq 0}$  est l'unique processus Markovien de générateur infinitésimal défini pour  $\Phi_f(\nu, R) = \Phi(\langle \nu, f \rangle, R)$  avec  $\Phi \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}^2)$  et  $f \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+^n)$ , par

$$\begin{aligned} \mathcal{L}_K \Phi_f(\nu, R) &= \partial_1 \Phi(\langle \nu, f \rangle, R) \int_{\mathbb{R}_+^n} \zeta(x, R) \cdot \nabla f(x) \nu(dx) ds \\ &+ \partial_2 \Phi(\langle \nu, f \rangle, R) \left[ r - R - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R) \nu(dx) \right] \\ &+ K \int_{\mathbb{R}_+^n} b_K(x, R) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ \Phi_f \left( \nu + \frac{\delta_{(\text{Id}_n + \Lambda)x} + \delta_{(\text{Id}_n - \Lambda)x} - \delta_x}{K}, R \right) \right. \\ &\quad \left. - \Phi_f(\nu, R) \right] M_K(x, d\Lambda) \nu(dx) \\ &+ K \int_{\mathbb{R}_+^n} d_K(x, R) \left[ \Phi_f \left( \nu - \frac{\delta_x}{K}, R \right) - \Phi_f(\nu, R) \right] \nu(dx). \end{aligned} \quad (1.3.34)$$

Ce générateur se compose de quatre termes correspondant aux mécanismes qui ont été présentés plus haut. Le premier terme correspond à la dynamique des

### 1.3. Approches de modélisation individu-centrée de l'hétérogénéité de l'expression génétique sur substrat simple 35

traits entre les évènements de naissance et mort et le deuxième correspond à la dynamique de la ressource. Les deux derniers termes correspondent respectivement aux divisions avec les erreurs lors du partage du contenu moléculaire, et les morts. Les dynamiques entre les évènements de saut étant déterministes, on a à faire à un PDMP ("Piecewise Deterministic Markov Process", soit Processus de Markov Déterministe par Morceaux) à valeur mesure.

Par ailleurs, on trouve des bornes uniformes à la fois en temps et en  $K \geq 1$  sur la taille de la population et le moment d'ordre 1 du processus de population. Ceci permet de trouver des conditions sous lesquelles on peut espérer que ni la population, ni les traits n'explorent lorsque  $K \rightarrow \infty$ . Ce sont donc des conditions sous lesquelles on peut s'attendre à obtenir un objet limite. Cela se traduit par le résultat suivant.

**Proposition 1.3.2** (Corollaire 5.1.1). *On suppose que*

$$\sup_{K>1} \left\{ \|b_K - d_K\|_\infty + \frac{\|b_K + d_K\|_\infty}{K} \right\} < \infty. \quad (1.3.35)$$

*S'il existe  $p \geq 1$  tel que  $\sup_{K>1} \mathbb{E} [(\langle \nu_0^K, 1 \rangle)^p] < \infty$ , alors*

$$\sup_{K>1} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} (\langle \nu_t^K, 1 \rangle)^p \right\} < +\infty. \quad (1.3.36)$$

*Si de plus  $\sup_{K>1} \mathbb{E} [\langle \nu_0^K, \|x\| \rangle] < \infty$  et  $\sup_{K \geq 1} R_0^K \in \mathbb{L}^\infty$ , alors*

$$\sup_{K>1} \sup_{0 \leq t \leq T} \mathbb{E} [\langle \nu_t^K, \|x\| \rangle] < +\infty. \quad (1.3.37)$$

La preuve de (1.3.36) est relativement classique et s'adapte de [Champagnat 2007, Fontbona 2015, Fournier 2004, Tran 2008]. Celle de (1.3.37) est un peu plus compliquée et nécessite un argument de localisation car la fonction  $x \mapsto \|x\|$  est non bornée.

#### 1.3.3.3 Divisions et morts lentes

Nous nous intéressons au cas où les divisions et morts individuelles ont lieu dans l'échelle de temps typique, et considérons donc que leurs taux satisfont

$$b_K(x, R) = b(x, R) \quad ; \quad d(x, R) = d(x), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \forall R \in \mathbb{R}_+. \quad (1.3.38)$$

Ce choix de paramétrage vérifie bien la condition (1.3.35), donc implique les contrôles uniformes (1.3.36)-(1.3.37) dès que la taille totale et le moment

d'ordre 1 de la condition initiale sont contrôlés. Nous montrons le premier résultat suivant.

**Théorème 1.3.5** (Théorème 5.2.1). *On suppose que  $\{(\nu_0^K, R_0^K), K \geq 1\}$  converge en loi vers  $(\nu_0, R_0)$ , et il existe  $\varrho > 0$  tel que*

$$\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, 1 \rangle^{1+\varrho} \right] \quad ; \quad \sup_{K \geq 1} R_0^K \in \mathbb{L}^\infty. \quad (1.3.39)$$

*La suite de processus  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$  converge en loi vers le processus continu  $(\nu, R)$ , unique solution du système*

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in [0, T], \forall f \in \mathcal{C}_c^1(\mathbb{R}_+^n), \\ \langle \nu_t, f \rangle = \langle \nu_0, f \rangle + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [\zeta(x, R_s) \cdot \nabla f(x) + (b(x, R_s) - d(x)) f(x)] \nu_s(dx) ds \\ R_t = R_0 + \int_0^t \left\{ r - R_s - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_s) \nu_s(dx) \right\} ds. \end{array} \right. \quad (1.3.40)$$

Ce résultat nous montre qu'à l'échelle de la population totale, les effets des erreurs à la division s'estompent quand  $K \rightarrow \infty$ . Sa preuve suit les mêmes étapes que celle du Théorème 1.3.1 mais avec le contrôle de moment uniquement pour la densité de population totale, ce qui se déduit de (1.3.36)-(1.3.39). L'unicité de la valeur d'adhérence se déduit de la formulation mild de l'équation (1.3.40).

Une conséquence directe de ce résultat est qu'une population initialement  $N$ -morphique, pour  $N \geq 1$ , reste  $N$ -morphique au cours du temps avec des traits qui évoluent de manière déterministe. On a en effet le résultat suivant.

**Corollaire 1.3.1 (Le cas  $N$ -morphique, Corollaire 5.2.1).** *Pour toute condition initiale de la forme*

$$\left( \nu_0 = \sum_{i=1}^N \mathbf{u}_0^i \delta_{\mathbf{x}_0^i}, R_0 \right)$$

*avec  $\{\mathbf{x}_0^1, \dots, \mathbf{x}_0^N, \mathbf{u}_0^1, \dots, \mathbf{u}_0^N, R_0\} \subset \mathbb{R}_+^{(n+1)N+1}$ , l'unique solution de (1.3.40) s'écrit*

$$\nu_t = \sum_{i=1}^N \mathbf{u}_t^i \delta_{\mathbf{x}_t^i}, \forall t \geq 0. \quad (1.3.41)$$

### 1.3. Approches de modélisation individu-centrée de l'hétérogénéité de l'expression génétique sur substrat simple 37

Le processus  $(\mathbf{x}_t^1, \dots, \mathbf{x}_t^N, \mathbf{u}_t^1, \dots, \mathbf{u}_t^N, R_t)_{t \geq 0}$  est solution du système dynamique

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}_t^i = \zeta(\mathbf{x}_t^i, R_t), & i = 1, \dots, N \\ \dot{\mathbf{u}}_t^i = (b(\mathbf{x}_t^i, R_t) - d(\mathbf{x}_t^i))\mathbf{u}_t^i, & i = 1, \dots, N \\ \dot{R}_t = r - R_t - \sum_{j=1}^N \chi(\mathbf{x}_t^j, R_t)\mathbf{u}_t^j \end{cases} \quad (1.3.42)$$

avec la condition initiale  $(\mathbf{x}_0^1, \dots, \mathbf{x}_0^N, \mathbf{u}_0^1, \dots, \mathbf{u}_0^N, R_0)$ .

En particulier, aucune hétérogénéité n'est observable à l'échelle macroscopique dans le cas monomorphe ( $N = 1$ ). Pour étudier l'apparition d'une sous-population hétérogène, il ne faut considérer dans la population que les individus dont le trait est différent du trait commun et renormaliser cette population convenablement pour que les effets des erreurs à la division soient observables. On introduit alors une approximation régulière de la fonction  $x \mapsto 1_{\{x \neq 0\}}$  que nous notons  $\eta_c : \mathbb{R}_+^n \mapsto [0, 1]$ , et le processus  $(\mu^{c,K}, \mathbf{x}^K)$  défini par

$$\begin{aligned} \mathbf{x}_t^K &= \mathbf{x}_0 + \int_0^t \zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K) ds, \quad \forall t \geq 0, \\ \mu_t^{c,K} &= \frac{1}{K \varepsilon_K^2} \sum_{i \in V_t^K} \eta_c(x_t^{i,K} - \mathbf{x}_t^K) \delta_{x_t^{i,K}} \end{aligned} \quad (1.3.43)$$

où  $\mathbf{x}_0$  est le trait commun à tous les individus à l'instant initial. On a le résultat suivant.

**Théorème 1.3.6** (Théorème 5.2.2). *On suppose que  $\nu_0^K = \frac{\#V_0^K}{K} \delta_{\mathbf{x}_0}$ , et*

$$K^{-1/2} \ll \varepsilon_K \ll 1. \quad (1.3.44)$$

*Alors la suite de processus  $\{(\mu_t^{c,K}, \nu_t^K, \mathbf{x}_t^K, R_t^K)_{t \geq 0}, K \geq 1\}$  converge en loi vers l'unique processus continu  $(\mu_t^c, \nu_t, \mathbf{x}_t, R_t)_{t \geq 0}$  tel que  $(\nu_t, R_t)$  soit donné par le Corollaire 1.3.1 avec le trait commun*

$$\mathbf{x}_t = \mathbf{x}_0 + \int_0^t \zeta(\mathbf{x}_s, R_s) ds, \quad \forall t \geq 0, \quad (1.3.45)$$

*et pour toute fonction test  $f \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n)$  telle que  $\|x\| \|\nabla_1 f(x, y)\|$  soit borné*

et  $f(x, x) = 0, \forall x \in \mathbb{R}_+^n$ ,

$$\begin{aligned}
& \langle \mu_t^c, f(\cdot, \mathbf{x}_t) \rangle \\
&= \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ f(x, \mathbf{x}_s) [\zeta(x, R_s) - \zeta(\mathbf{x}_s, R_s)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - \mathbf{x}_s)) \right\} \mu_s^c(dx) ds \\
&+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, R_s) \cdot \nabla_1 f(x, \mathbf{x}_s) + \zeta(\mathbf{x}_s, R_s) \cdot \nabla_2 f(x, \mathbf{x}_s) \right. \\
&\qquad \qquad \qquad \left. + (b(x, R_s) - d(x)) f(x, \mathbf{x}_s) \right\} \mu_s^c(dx) ds \\
&+ 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s) \int_{\mathbb{D}_n} \eta_c(\Lambda x) f((\text{Id}_n + \Lambda)x, \mathbf{x}_s) \rho(x, d\Lambda) \nu_s(dx) ds.
\end{aligned} \tag{1.3.46}$$

Ce résultat montre que la sous population hétérogène a un nombre d'individus qui est de l'ordre de  $K\varepsilon_K^2 \rightarrow \infty$ , et est en fait créée par les individus de la grande population observée à l'échelle macroscopique, pour lesquels il y a eu des erreurs de forte amplitude à la division. On peut donc noter que les erreurs de petites amplitudes ne créent pas d'hétérogénéité observable dans cette échelle. Afin que la dernière intégrale dans (1.3.46) puisse fournir le maximum d'information, il faut que  $c > 0$  soit suffisamment petit pour que la fonction

$$\mathbb{R}_+^n \ni x \mapsto \frac{1}{\rho(x, \mathbb{D}_n)} \int_{\mathbb{D}_n} \eta_c(\Lambda x) \rho(x, d\Lambda)$$

prenne des valeurs significatives.

La preuve de ce résultat suit les mêmes étapes que celle du Théorème 1.3.5. Il y a cependant une difficulté majeure, qui vient de ce que pour toute fonction  $f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+^n)$ ,

$$\langle \mu_t^{c,K}, f \rangle = \frac{1}{\varepsilon_K^2} \langle \nu_t^K, \eta_c(\cdot - \mathbf{x}_t^K) f \rangle, \forall t \geq 0.$$

Il faut donc s'assurer que malgré le coefficient  $\varepsilon_K^{-2}$  qui tend vers l'infini, ce processus n'explose pas. Des développements limités nous permettent de vérifier cette propriété et de retrouver les étapes de la preuve du Théorème 1.3.5.

### 1.3.3.4 Divisions et morts rapides

Nous nous intéressons à présent au cas où les divisions et morts individuelles sont rapides, et nous considérons que leurs taux satisfont

$$b_K(x, R) = b(x, R) + \gamma(x, R)\varepsilon_K^{-\alpha} ; \quad d_K(x, R) = d(x) + \gamma(x, R)\varepsilon_K^{-\alpha} \quad (1.3.47)$$

pour  $\alpha > 0$ , où  $b, d, \gamma$  sont des fonctions positives continues et bornées. Dans ce cas la condition (1.3.35) est satisfaite si et seulement si la suite  $(K\varepsilon_K^\alpha)_{K \geq 1}$  n'admet pas 0 comme point d'accumulation. Les cas où cette suite converge vers une constante strictement positive se traite de manière similaire que celui où elle tend vers 1. Nous ne nous intéresserons donc qu'aux cas  $K\varepsilon_K^\alpha = 1$  ou  $K\varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty$ , qui rendent compte de la conservation ou non des effets du bruit. On introduit pour cela la fonction définie par

$$\gamma_\alpha(x, R) = \begin{cases} \gamma(x, R) & \text{si } K\varepsilon_K^\alpha = 1, \\ 0 & \text{si } K\varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty. \end{cases} \quad (1.3.48)$$

Les effets des erreurs étant de l'ordre de  $O(\varepsilon_K^2)$  et les taux de division et mort individuelles de l'ordre de  $O(\varepsilon_K^{-\alpha})$ , on distinguera trois régimes en fonction du signe de  $2 - \alpha$ . On a alors les résultats suivants.

**Théorème 1.3.7 (Cas sous-critique  $\alpha < 2$ , Théorème 5.3.1).** *On suppose que la suite de conditions initiales  $\{(\nu_0^K, R_0^K), K \geq 1\}$  converge en loi vers  $(\nu_0, R_0)$ , et il existe  $\varrho > 0$  tel que*

$$\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, 1 \rangle^{2+\varrho} \right] < \infty \quad ; \quad \sup_{K \geq 1} R_0^K \in \mathbb{L}^\infty.$$

*Alors la suite de processus  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$  est tendue et toute valeur d'adhérence en loi  $(\nu, R)$  de cette suite est à trajectoires continues, satisfait*

$$\mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1 \rangle^{2+\varrho} \right] < \infty,$$

et le problème de martingale :

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in [0, T], \forall f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n), \\ \langle \nu_t, f \rangle = \langle \nu_0, f \rangle + \mathcal{M}_t^{\alpha, f} \\ \quad + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [\zeta(x, R_s) \cdot \nabla f(x) + (b(x, R_s) - d(x))f(x)] \nu_s(dx) ds \\ R_t = R_0 + \int_0^t \left\{ r - R_s - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_s) \nu_s(dx) \right\} ds, \end{array} \right. \quad (1.3.49)$$

où  $\mathcal{M}^{\alpha, f}$  est une martingale continue de carré intégrable dont la variation quadratique est donnée par

$$\langle \mathcal{M}^{\alpha, f} \rangle_t = 2 \int_0^t \int_0^\infty \gamma_\alpha(x, R_s) f^2(x) \nu_s(dx) ds. \quad (1.3.50)$$

De plus, il y a unicité de cette valeur d'adhérence dans le cas  $K\varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty$  et donc convergence en loi de la suite  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$ .

Ce résultat montre que lorsque  $\alpha < 2$ , les mécanismes démographiques ne sont pas suffisamment rapides pour que les effets des erreurs à la division puissent être observables en grande population. Tout se passe donc comme si toutes les divisions étaient clonales.

Pour la suite, nous introduisons l'opérateur de sauts

$$\mathcal{A}_\rho f(x) = \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)] \rho(x, d\Lambda), \quad \forall f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+^n) \quad (1.3.51)$$

et les variances renormalisées

$$(\sigma_i^K)^2(x) = \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \Sigma_K(x, d\Lambda), \quad i = 1, \dots, n, \forall x \in \mathbb{R}_+^n. \quad (1.3.52)$$

On suppose que la suite des variances renormalisées  $((\sigma_1^K)^2, \dots, (\sigma_n^K)^2)$  converge localement uniformément vers  $(\sigma_1^2, \dots, \sigma_n^2)$ . Alors on a le deuxième résultat suivant.

**Théorème 1.3.8 (Cas critique  $\alpha = 2$ , Théorème 5.3.2).** *On suppose que la suite de conditions initiales  $\{(\nu_0^K, R_0^K), K \geq 1\}$  converge en loi vers  $(\nu_0, R_0)$ , et il existe  $\varrho > 0$  tel que*

$$\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, 1 \rangle^{2+\varrho} \right] < \infty \quad ; \quad \sup_{K \geq 1} R_0^K \in \mathbb{L}^\infty.$$

### 1.3. Approches de modélisation individu-centrée de l'hétérogénéité de l'expression génétique sur substrat simple 41

Alors la suite de processus  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$  est tendue et toute valeur d'adhérence en loi  $(\nu, R)$  de cette suite est à trajectoires continues, satisfait

$$\mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1 \rangle^{2+\varepsilon} \right] < \infty,$$

et le problème de martingale :

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in [0, T], \forall f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n), \\ \langle \nu_t, f \rangle = \langle \nu_0, f \rangle + \mathcal{M}_t^{\alpha, f} \\ \quad + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [\zeta(x, R_s) \cdot \nabla f(x) + (b(x, R_s) - d(x)) f(x)] \nu_s(dx) ds \\ \quad + 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s) \left[ \mathcal{A}_\rho f(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f(x) \right] \nu_s(dx) ds \\ R_t = R_0 + \int_0^t \left\{ r - R_s - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_s) \nu_s(dx) \right\} ds, \end{array} \right. \quad (1.3.53)$$

où  $\mathcal{M}^{\alpha, f}$  est une martingale continue de carré intégrable dont la variation quadratique est donnée par

$$\langle \mathcal{M}^{\alpha, f} \rangle_t = 2 \int_0^t \int_0^\infty \gamma_\alpha(x, R_s) f^2(x) \nu_s(dx) ds. \quad (1.3.54)$$

De plus, il y a unicité de cette valeur d'adhérence dans le cas  $K\varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty$  et donc convergence en loi de la suite  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$ .

Ce résultat montre que lorsque  $\alpha = 2$ , les mécanismes démographiques sont suffisamment rapides pour maintenir les effets des erreurs à la division dans l'échelle de temps typique. Ces erreurs induisent donc l'émergence de l'hétérogénéité par un double effet de sauts liés aux erreurs de forte amplitude, et de diffusion liée aux erreurs de petite amplitude.

Les preuves des Théorèmes 1.3.7 et 1.3.8 utilisent les mêmes arguments, et s'adaptent de [Bansaye 2015], Théorème 7.6. Les première et deuxième étapes sont similaires à celles du Théorème 1.3.5 et permettent de justifier la tension de la suite de processus pour la topologie étroite et la continuité du processus limite. La description de la dynamique de la ressource à la limite reste aussi inchangée. On déduit la description du processus à valeur mesures dans (1.3.49) et (1.3.53) en considérant la filtration canonique pour le processus  $(\nu, R)$ , et celle des processus  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$  pour lesquels on connaît bien la dé-



composition de Doob-Meyer. Quant à l'unicité de la valeur d'adhérence, elle se déduit de la formulation mild des systèmes limites dans le cas  $K\varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty$ .

Enfin, nous nous intéressons au cas surcritique ( $\alpha > 2$ ). Dans ce cas les effets des sauts sont rapides par rapport à l'échelle de temps typique. Cependant, les contrôles sur la densité de population totale et les traits (1.3.36)-(1.3.37) montrent que malgré cette vitesse, la population et les traits individuels n'explorent pas. On est donc dans un cas typique de dynamique lente-rapide. On introduit alors la suite de mesures d'occupation définies par

$$\Gamma^K(A \times [0, t]) = \int_0^t \nu_s^K(A) ds, \quad \forall t \geq 0, \forall A \subseteq \mathbb{R}_+^n \text{ mesurable.} \quad (1.3.55)$$

et nous étudions la convergence de la suite  $\{(\Gamma^K, R^K), K \geq 1\}$ . Les techniques de moyennisation développées par Kurtz [Kurtz 1992] et les méthodes classiques de compacité-unicité développées dans Ethier-Kurtz [Ethier 1986] permettent d'obtenir le résultat suivant.

**Théorème 1.3.9** (Théorème 5.3.3). *On suppose que*

$$\sup_{K \geq 1} \mathbb{E}[\langle \nu_0^K, 1 \rangle^{2+\varepsilon} + \langle \nu_0^K, \|x\| \rangle] < \infty \quad ; \quad \sup_{K \geq 1} R_0^K \in \mathbb{L}^\infty.$$

*Alors la suite  $\{(\Gamma^K, R^K), K > 1\}$  est relativement compacte et chacune de ses valeurs d'adhérences  $(\Gamma, R)$  satisfait les propriétés suivantes :*

1. *Il existe un processus  $(\nu_s)_{s \in [0, T]}$  à valeurs mesure tel que*

$$\mathbb{E} \left[ \int_0^T \langle \nu_s, 1 + \|x\| \rangle ds \right] < +\infty,$$

*et pour tout  $t \in [0, T]$ ,*

$$\left\{ \begin{array}{l} \Gamma(A \times [0, t]) = \int_0^t \nu_s(A) ds, \quad \forall A \subseteq \mathbb{R}_+^n \text{ mesurable,} \\ \langle \nu_t, 1 \rangle = \langle \nu_0, 1 \rangle + \int_0^t \langle \nu_s, b(\cdot, R_s) - d \rangle ds + \int_0^t \sqrt{2 \langle \nu_s, \gamma_\alpha(\cdot, R_s) \rangle} dW_s \\ R_t = R_0 + \int_0^t (r - R_s) ds - \int_0^t \langle \nu_s, \chi(\cdot, R_s) \rangle ds \end{array} \right. \quad (1.3.56)$$

*où  $W$  est un mouvement Brownien unidimensionnel.*

2. *Pour  $s \in [0, T]$  fixé, la mesure  $\nu_s(dx) / \langle \nu_s, 1 \rangle$  est une distribution sta-*

tionnaire du processus Markovien de générateur infinitésimal défini par

$$\mathcal{G}^s f(x) = \gamma(x, R_s) \left( \mathcal{A}_\rho f(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f(x) \right), \forall f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n). \quad (1.3.57)$$

Ainsi, à chaque instant, la distribution du trait au sein de la population correspond à une loi limite du processus Markovien de générateur infinitésimal (1.3.57) qui est paramétrée par la ressource à ce même instant. L'unicité de cette loi limite est encore une question ouverte. En effet, il en existe au moins une qu'on pourrait qualifier de limite triviale et qui est  $\delta_0$ . Pour cette loi en particulier, on a à l'instant  $s \in [0, T]$  considéré,

$$\nu_s = \langle \nu_s, 1 \rangle \delta_0. \quad (1.3.58)$$

Cependant, des simulations réalisées pour certains choix des paramètres laissent à penser que le processus  $(\nu_s)_{s \in [0, T]}$  a des profils différents de  $(\langle \nu_s, 1 \rangle \delta_0)_{s \in [0, T]}$ . Il y aurait donc sous certaines conditions d'autres lois limites pour le processus de générateur infinitésimal (1.3.57). Le résultat suivant donne une description un peu plus précise du processus à valeur mesures.

**Théorème 1.3.10** (Théorème 5.3.4). *Soit  $s \in [0, T]$ , on désigne par  $(X_t^s)_{t \geq 0}$  le processus stochastique de générateur infinitésimal  $\mathcal{G}^s$  défini par (1.3.57), et  $\mathbb{P}_x$  la probabilité conditionnellement à ce que sa condition initiale soit  $x \in \mathbb{R}_+^n$ . Alors sous  $\mathbb{P}_x$  avec  $x \in \mathbb{R}_+^n$  quelconque, le processus  $(X_t^s)_{t \geq 0}$  est une martingale dont les trajectoires restent dans l'orthant positif  $\mathbb{R}_+^n$ . Il existe donc une variable aléatoire  $X_\infty^s$  à valeurs dans  $\mathbb{R}_+^n$  telle que*

$$X_t^s \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{\mathbb{P}_x\text{-p.s.}} X_\infty^s. \quad (1.3.59)$$

Ainsi, il existe un processus  $(\pi_s)_{s \in [0, T]}$  à valeurs dans l'espace des mesures de probabilité sur  $\mathbb{R}_+^n$  tel que le processus  $(\nu_s)_{s \in [0, T]}$  satisfasse

$$\langle \nu_s, \phi \rangle = \langle \nu_s, 1 \rangle \int_{\mathbb{R}_+^n} \mathbb{E}_x[\phi(X_\infty^s)] \pi_s(dx), \forall s \in [0, T], \forall \phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+^n). \quad (1.3.60)$$

## 1.4 Perspectives

Dans cette thèse, nous proposons une hiérarchie de modèles nous permettant de comprendre l'hétérogénéité métabolique dans un environnement dynamique et sous deux aspects intéressants tant sur le plan théorique qu'expérimental.

Dans un premier temps, nous nous intéressons à la croissance diauxique dans un batch et proposons une description des transitions individuelles du sucre préférentiel vers le second sucre durant la phase de latence observée à l'échelle de la population. Les observations en batch mises en évidence dans le Chapitre 3 montrent un fort impact de la repression catabolique, avec pour conséquence une très faible population croissant sur le xylose tant que le glucose, préférentiel, est encore abondant. Une question intéressante à la suite de ce chapitre est l'étude du comportement en temps long du modèle (1.2.12), mais pour une culture continue (en chémostat). Cette question mathématique trouve tout son intérêt dans le fait que sur le plan biologique, elle apportera des précisions sur la diversité observée lorsque le milieu est alimenté en continu par les sucres. Le changement du batch pour un chémostat a pour effet l'ajout dans le modèle d'un terme de mort pour chaque compartiment de la population et des termes d'injection et d'extraction pour chaque sucre à taux  $D > 0$ . La population étant extraite du milieu avec la ressource, le taux de mort individuel correspond aussi à  $D$  (on néglige la mortalité naturelle). Si on note  $r_{in}^1, r_{in}^2 > 0$  les concentrations respectives de glucose et de xylose à l'entrée du chémostat, le système dynamique (1.2.12) modifié s'écrira

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = (b_1(r_1) - D - \lambda(r))x_1 + \alpha b_1(r_1)x_2 \\ \dot{x}_2 = ((1 - \alpha)b_1(r_1) - D - (1 + \theta)\lambda(r))x_2 + \eta(r)y \\ \dot{y} = (b_2(r_2) - D - \eta(r))y + \lambda(r)(x_1 + (1 + \theta)x_2) \\ \dot{r}_1 = D(r_{in}^1 - r_1) - \frac{b_1(r_1)}{q_1}(x_1 + x_2) \\ \dot{r}_2 = D(r_{in}^2 - r_2) - \frac{b_2(r_2)}{q_2}y. \end{cases} \quad (1.4.1)$$

L'étude de ce système est en cours, en collaboration avec Jérôme Harmand.

Dans un deuxième temps nous nous intéressons dans cette thèse à l'hétérogénéité de l'expression des gènes intervenant dans le métabolisme individuel. Nous considérons dans le Chapitre 4 un cas d'étude dans lequel nous nous intéressons à un seul gène et structurons la population suivant la masse individuelle de la protéine pour laquelle il code. Nous obtenons alors en grande population un modèle dit de diffusion-croissance-fragmentation avec ressource, qui généralise le modèle de croissance-fragmentation bien connu dans la littérature [Bertoin 2019, Doumic 2016, Campillo 2015]. Une question pertinente à la suite de ce chapitre est l'étude du comportement en temps long du modèle (1.3.1).

Dans la même veine, nous considérons dans le Chapitre 5 un cadre d'étude

de l'émergence de l'hétérogénéité de l'expression des gènes avec une structuration de la population suivant les densités volumiques des protéines pour lesquelles ces gènes codent. Dans le cas des naissances et morts individuelles lentes, nous montrons qu'à l'échelle de la population et dans un horizon de temps fini, il n'y a pas d'hétérogénéité observable. La question qu'on peut donc se poser est celle de savoir ce qui se passe si on observe la dynamique pendant longtemps. La Figure 1.9 ci-dessous montre deux régimes différents en fonction de l'échelle de la variance des erreurs à la division. On peut distinguer un cas dans lequel l'hétérogénéité semble émerger dans une échelle de temps longue, et un autre cas dans lequel la population semble rester clonale avec un trait dynamique. Une telle évolution clonale dans une échelle de temps longue fait immédiatement penser à l'équation canonique des dynamiques adaptatives [Champagnat 2011, Baar 2017, Dieckmann 1996], à la différence que les erreurs (ou mutations dans le jargon des dynamiques adaptatives) ont lieu à chaque division et affectent les deux descendants. Une idée naturelle est donc d'étudier l'évolution du trait au sein de la population dans les échelles de temps convenables. Pour cela, il nous sera très certainement nécessaire d'étudier le comportement en temps long du système dynamique (1.3.42) qui généralise le modèle classique de compétition dans le chémostat [Wolkowicz 1992, Rapaport 2018], mais aussi le temps d'extinction de la population grâce aux outils de la théorie des grandes déviations.

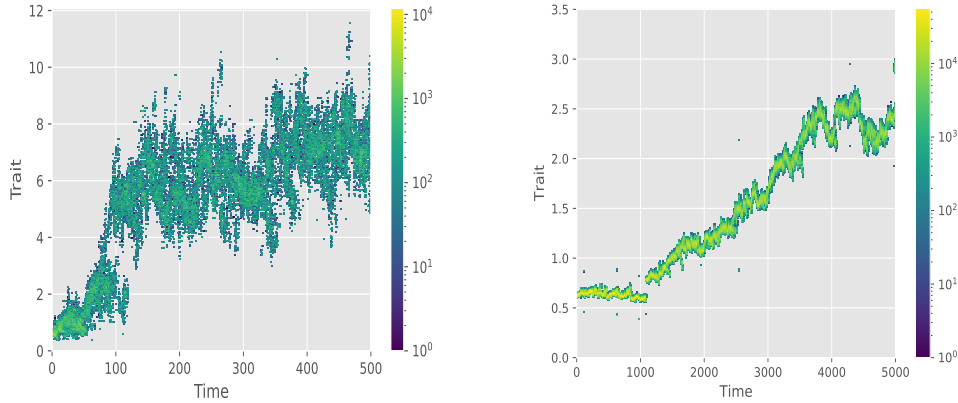


FIGURE 1.9 – Évolution du trait au sein de la population au cours de deux temps : (à gauche)  $K = 100$ ,  $\varepsilon_K = K^{-2/5}$ ; (à droite)  $K = 100$ ,  $\varepsilon_K = K^{-1}$ . Autres paramètres :  $\zeta \equiv 0$ ,  $b(x, R) = 54 \frac{xR}{(1+x)(1+R)}$ ,  $d(x) = 1$ ,  $\rho(x, d\Lambda) = \mathcal{L}\left(\frac{\sigma(x)X}{1+\sigma(x)|X|}\right)$ ,  $\Sigma_K(x, d\Lambda) = \mathcal{L}\left(\frac{\varepsilon_K \sigma(x)X}{1+\varepsilon_K \sigma(x)|X|}\right)$  avec  $\sigma(x) = \frac{x}{1+x^2}$ ,  $X \sim \mathcal{N}(0, 1)$

Dans le cas des naissances et morts rapides, nous pensons établir un résultat

d'unicité pour les problèmes de martingale obtenus à limite quand  $K \rightarrow \infty$  dans le cas critique. La principale difficulté réside dans la non-linéarité due à la dynamique de la ressource. Nous pensons aussi arriver à une caractérisation complète des valeurs d'adhérence obtenues dans le cas surcritique ( $\alpha > 2$ ).

## Première partie

# HÉTÉROGÉNÉITÉ MÉTABOLIQUE SUR MILIEU MIXTE : APPROCHES MACROSCOPIQUES DE MODÉLISATION DE LA DIAUXIE



# Mathematical modeling of the diauxic growth I

---

This chapter corresponds to the paper [Graham 2020] entitled "Bacterial metabolic heterogeneity : from stochastic to deterministic models" written in collaboration with Carl Graham, Jérôme Harmand and Sylvie Méléard and published in *Mathematical Bioscience and Engineering*.

## Abstract

We revisit the modeling of the diauxic growth of a pure microorganism on two distinct sugars which was first described by Monod. Most available models are deterministic and make the assumption that all cells of the microbial ecosystem behave homogeneously with respect to both sugars, all consuming the first one and then switching to the second when the first is exhausted. We propose here a stochastic model which describes what is called “metabolic heterogeneity”. It allows to consider small populations as in microfluidics as well as large populations where billions of individuals coexist in the medium in a batch or chemostat. We highlight the link between the stochastic model and the deterministic behavior in real large cultures using a large population approximation. Then the influence of model parameter values on model dynamics is studied, notably with respect to the lag-phase observed in real systems depending on the sugars on which the microorganism grows. It is shown that both metabolic parameters as well as initial conditions play a crucial role on system dynamics.

**keywords** : diauxic growth ; metabolic heterogeneity ; stochastic model ; deterministic model



## 2.1 Introduction

Described for the first time by Monod [Monod 1942], the diauxic growth consists in a biphasic growth in a bacterial population consuming two different sugars in a closed medium. The corresponding curve of biomass density at the macroscopic scale shows two distinct exponential phases separated by a “plateau” called lag-phase (see Figure 2.1). The explanation proposed by Monod is that the preferred sugar (which is in some sense “easier” to metabolize) is consumed first while the metabolic pathway allowing the consumption of the second one is suppressed. When the concentration of the first sugar becomes low enough, this repression is lifted. Then, the microorganism may produce the enzymes necessary to metabolize the second sugar : This is the lag-phase. The second exponential growth is observed until the second sugar is eventually consumed.

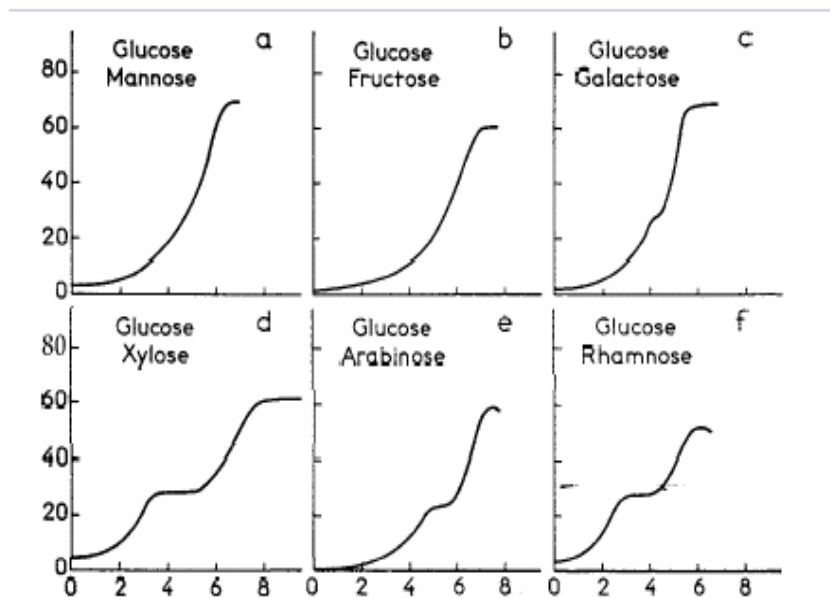


FIGURE 2.1 – Growth of *Escherichia coli* in the presence of different carbohydrate pairs serving as the only source of carbon in a synthetic medium [Monod 1942].

Until recently, it was admitted that the explanation given above was homogeneous within the cell population in the sense that each individual adopted exactly the same behavior at the same time : Each cell first consumed the sugar that was “easiest to metabolize” first, then the other one after a duration corresponding to the lag-phase. Such an assertion implies that

the latency time would simply be a constant depending only on the sugars involved. In order to better understand this phenomenon and test hypotheses, many models of diauxic growth have been proposed in the literature [Liquori 1981, Van Dedem 1975, Turon 2015]. All such models have in common to make the hypothesis that each cell of the microorganism under consideration exhibits the same behavior with respect to both substrates at a given time. In addition, most approaches make use of deterministic models that are not suited for low biomass densities.

However, recent investigations suggest that lag phases are controlled by the inoculum history and organized with heterogeneity among individual cells [Bertrand 2019]. This fact was called “metabolic heterogeneity”. Takhaveev and Heinemann [Takhaveev 2018] suggested that this heterogeneity could be induced by mechanisms linked to ecological factors, gene expression, and other inherent dynamics, or by interaction between individuals, which all also depend on environment changes.

In this paper, following the idea that there is an intrinsic heterogeneity of cells within the ecosystem—which yields a metabolic heterogeneity—we develop a stochastic model of diauxic growth. More precisely, we propose a model of a batch culture of a pure strain growing on two different sugars. In this model, the metabolic heterogeneity is modeled via the possible emergence of a subpopulation that consumes the second sugar while the first one is not yet totally consumed. In other words, all cells do not exhibit the same behavior with respect to each substrate at a given time. To be as close as possible to the observations, the model accounts for the fact that in such situations the acetate produced—which is a growth-inhibiting metabolite—is co-consumed by each cell, as shown by Enjalbert et al. [Enjalbert 2017]. One goal of this work is to link both stochastic and deterministic approaches in order to explain the observations available at different scales, and to study the main parameters that control the length of the lag-phase.

The paper is organized as follows. First, the stochastic model is presented. Secondly, its behavior for large populations is approximated, allowing us to write a model consisting in a set of deterministic differential equations. Then, the model is used to investigate the role of a number of model parameters and of initial conditions on the substrate consumption dynamics and on the length of the lag-phases. Eventually the main conclusions and perspectives are drawn. An appendix provides some additional information on proofs and simulations.

## 2.2 The stochastic model

First and foremost, let us introduce the parameter  $K > 0$  that scales the initial number of individuals. Indeed, the population size varies widely between different kinds of bacterial cultures, and may range from a few individuals in microfluidics (then  $K$  is very small) to billions or more in fermenters (then  $K$  is very large). Letting  $K$  increase to infinity allows to make the link between the stochastic model and the deterministic limit model for large populations

Let us consider two different substrates, Sugar 1 which is preferential and Sugar 2, and a stochastically described population of bacteria split into two compartments constituted respectively of Sugar 1 consumers and of Sugar 2 consumers. Let  $N_1^K(t)$  and  $N_2^K(t)$  denote respectively the numbers of individuals in each compartment and

$$N^K(t) = (N_1^K(t), N_2^K(t)), \quad t \geq 0.$$

Here we are introducing the specific scaling in which  $K$  can be seen as proportional to the carrying capacity of the medium and  $1/K$  as proportional to the individual biomass, and in order to capture the two subpopulation densities per unit of volume we introduce the rescaling

$$n^K(t) = (n_1^K(t), n_2^K(t)) = \left( \frac{N_1^K(t)}{VK}, \frac{N_2^K(t)}{VK} \right), \quad t \geq 0.$$

The mass concentration of each sugar is described by a continuous process

$$R^K(t) = (R_1^K(t), R_2^K(t)), \quad t \geq 0,$$

which corresponds in the same order to Sugar 1 and Sugar 2. We also take into account the mass concentration  $A^K(t)$  of a metabolite produced during the consumption of sugars by each individual and co-consumed with them. As an illustration, we may consider a mixed medium with glucose and xylose as Sugar 1 and Sugar 2, and acetate as the metabolite : Sugars are consumed sequentially, and when the preferential sugar glucose is abundant the xylose consumers switch to consume it ; the reverse transition is more complex and requires that an activated xylR protein binds to the DNA of each switching individual. The activation of this protein is caused by the presence of xylose but inhibited by glucose due to the catabolic repression.

We describe the complete culture medium by the Markov process

$$(n^K(t), R^K(t), A^K(t))_{t \geq 0} = (n_1^K(t), n_2^K(t), R_1^K(t), R_2^K(t), A^K(t))_{t \geq 0} \quad (2.2.1)$$

evolving as follows.

- **Demography.** An individual growing on Sugar 1 divides, due to Sugar 1 and metabolite co-consumption, at rate  $b_1(R_1^K(t), A^K(t))$ . Likewise, an individual growing on Sugar 2 divides at rate  $b_2(R_2^K(t), A^K(t))$  due to Sugar 2 and metabolite co-consumption. This results in the jumps transitions

$$\begin{aligned} n_1 &\longrightarrow n_1 + \frac{1}{VK} & \text{at rate } & b_1(R_1^K(t), A^K(t))VKn_1, \\ n_2 &\longrightarrow n_2 + \frac{1}{VK} & \text{at rate } & b_2(R_2^K(t), A^K(t))VKn_2. \end{aligned} \quad (2.2.2)$$

- **State transitions.** An individual growing on Sugar 1 switches its state in order to consume Sugar 2 at rate  $\eta_1(R^K(t))$ , which depends on both resources since this is inhibited by the catabolic repression due to Sugar 1, the preferential sugar. Likewise, an individual growing on Sugar 2 switches its metabolic state to consume Sugar 1 at rate  $\eta_2(R_1^K(t))$  which depends only on the abundance of Sugar 1. This results in the jumps transitions

$$\begin{aligned} (n_1, n_2) &\longrightarrow \left( n_1 - \frac{1}{VK}, n_2 + \frac{1}{VK} \right) & \text{at rate } & \eta_1(R^K(t))VKn_1, \\ (n_1, n_2) &\longrightarrow \left( n_1 + \frac{1}{VK}, n_2 - \frac{1}{VK} \right) & \text{at rate } & \eta_2(R_1^K(t))VKn_2. \end{aligned} \quad (2.2.3)$$

- **Resource dynamics.** These are linked to the biomass and metabolite synthesis by the biochemical reactions that happen continuously inside the batch. An individual growing on Sugar 1 consumes a small amount  $\mu_1(R_1^K(t), A^K(t))/q_1K$  of Sugar 1 and produces a small amount  $\theta_1\mu_1(R_1^K(t), A^K(t))/K$  of metabolite per unit of time, before dividing as a result of this consumption. Similarly, an individual growing on Sugar 2 consumes a small amount  $\mu_2(R_2^K(t), A^K(t))/q_2K$  of Sugar 2 and produces a small amount  $\theta_2\mu_2(R_2^K(t), A^K(t))/K$  of metabolite per unit of time, before dividing as a result of this consumption. Note that it could happen that the metabolite inhibits the consumption of sugars as is the case for acetate in glucose-xylose consumption, see Enjalbert et al. [Enjalbert 2017]. Finally, each individual consumes a small amount  $\mu_3(A^K(t))/q_3K$  of metabolite per unit of time by a separate independent pathway before dividing as a result of this consumption. This leads us to describe the resource dynamics by the dynamical sys-

tem

$$\begin{cases} \frac{dR_1^K}{dt}(t) = -\frac{\mu_1(R_1^K(t), A^K(t))}{q_1} n_1^K(t), \\ \frac{dR_2^K}{dt}(t) = -\frac{\mu_2(R_2^K(t), A^K(t))}{q_2} n_2^K(t), \\ \frac{dA^K}{dt}(t) = -\frac{\mu_3(A^K(t))}{q_3} (n_1^K(t) + n_2^K(t)) + \theta_1 \mu_1(R_1^K(t), A^K(t)) n_1^K(t) \\ \quad + \theta_2 \mu_2(R_2^K(t), A^K(t)) n_2^K(t). \end{cases} \quad (2.2.4)$$

The typical situation we will consider is the following. The initial conditions satisfy

$$n^K(0) = \left( \frac{\lfloor n_1^0 V K \rfloor}{V K}, \frac{\lfloor n_2^0 V K \rfloor}{V K} \right), \quad R^K(0) = r^0, \quad A^K(0) = 0,$$

in which  $(n^0, r^0) = (n_1^0, n_2^0, r_1^0, r_2^0)$  is fixed. The above rate functions involve Monod-type and classic inhibition functions and are of the forms

$$\begin{aligned} \mu_j(r_j, a) &= \bar{\mu}_j \frac{r_j}{\kappa_j + r_j} \cdot \frac{\lambda}{\lambda + a}, \quad j = 1, 2, & \mu_3(a) &= \bar{\mu}_3 \frac{a}{\kappa_3 + a} \cdot \frac{\lambda}{\lambda + a}, \\ \eta_1(r) &= \bar{\eta}_1 \frac{r_2}{k_1 + r_2} \cdot \frac{k_i}{k_i + r_1}, & \eta_2(r_1) &= \bar{\eta}_2 \frac{r_1}{k_2 + r_1}. \end{aligned}$$

Note that the terms of inhibition (due to the metabolite on each growth rate, and due to Sugar 1 on the switching rate) and their incidence are antagonistic. Indeed, decreasing any of the coefficients  $\lambda$  and  $k_i$  increase the repression on the corresponding mechanisms. In addition, since the sugars and the metabolite are co-consumed by independent pathways, the birth rates defined in the transitions (2.2.2) chosen as

$$b_j(r_j, a) = \mu_j(r_j, a) + \mu_3(a), \quad j = 1, 2, \quad (2.2.5)$$

ensure a conservation law on average :

$$\mathbb{E} \{ n_1^K(t) + n_2^K(t) + q_1(1 + \theta_1 q_3) R_1^K(t) + q_2(1 + \theta_2 q_3) R_2^K(t) + q_3 A^K(t) \} = C^{\text{st}}. \quad (2.2.6)$$

## 2.3 How to simulate such a process ?

In order to simulate the Markov process  $(X^K(t))_{t \geq 0} = (n^K(t), R^K(t), A^K(t))_{t \geq 0}$  defined in Eq (2.2.1) for various sets of parameters, we propose an algorithm

simulating numerically the differential system satisfied by the resources in between the jump instants, while the jump instants and the jump amplitudes are simulated directly in terms of the past. The ideas are based on first principles according to the Markov property.

The jump structure of  $(X^K(t))_{t \geq 0}$  can be described locally at each state  $x$  by the value  $\alpha(x) \geq 0$  of a jump rate function  $\alpha$  and if  $\alpha(x) > 0$  by a probability measure  $\pi(x, dh)$  for drawing the amplitudes of the jumps. More precisely, there are overall  $p \geq 1$  possible non-null jump amplitudes  $h_1, \dots, h_p$ , taken at each state  $x = (n, r, a)$  at respective rates  $\alpha_1(x) \geq 0, \dots, \alpha_p(x) \geq 0$ , and

$$\alpha(x) = \sum_{i=1}^p \alpha_i(x), \quad \pi(x, h_i) = \frac{\alpha_i(x)}{\alpha(x)}, \quad i = 1, \dots, p.$$

The strong Markov property yields interesting consequences for the construction of the process. The future of the process after each jump is independent from its past given the new state. Thus, in order to construct the process it is sufficient to be able to do so from time 0 until the first jump instant, and then iterate the procedure by considering each jump instant as a new time origin. Moreover, starting at time 0 the probability that the process  $(X^K(t))_{t \geq 0}$  has not jumped yet at time  $t > 0$  is given in terms of the rate function  $\alpha$  by

$$\exp\left(-\int_0^t \alpha(X^K(s)) ds\right).$$

This allows to construct the first jump instant as follows. If the non-decreasing continuous process  $(\Lambda(t))_{t \geq 0}$  and its left-continuous inverse  $(\Lambda^{-1}(t))_{t \geq 0}$  are defined by

$$\Lambda(t) = \int_0^t \alpha(X^K(s)) ds, \quad \Lambda^{-1}(t) = \inf\{u \geq 0 : \Lambda(u) \geq t\}, \quad (2.3.1)$$

and  $D$  is an exponential random variable of parameter 1, then

$$\mathbb{P}(\Lambda^{-1}(D) > t) = \mathbb{P}\left(D > \int_0^t \alpha(X^K(s)) ds\right) = \exp\left(-\int_0^t \alpha(X^K(s)) ds\right).$$

Hence, we can simulate the first jump instant  $T_1$  of the process by taking  $T_1 = \Lambda^{-1}(D)$  while simultaneously constructing the process on  $[0, T_1)$ . If  $X^K(T_1-) = x$  then  $X^K(T_1) = x + h$  for a jump amplitude  $h$  drawn according to  $\pi(x, dh)$ .

Using this construction directly for an actual simulation raises several issues.

The first problem is that we must be able to simulate the process  $(X^K(t))_{t \geq 0}$  up to the first jump instant. In the present situation this consists in simulating the components  $(R^K(t), A^K(t))_{t \geq 0}$  of the Markov process (2.2.1) by solving the differential system (2.2.4) in which the other components of (2.2.1) remain constant between jumps. This cannot be done exactly but can be approximated numerically quickly and with precision.

The second problem is that simultaneously to  $(R^K(t), A^K(t))_{t \geq 0}$  we must be able to compute the integral  $\Lambda(t)$  and its inverse  $\Lambda^{-1}(t)$  defined in Eq (2.3.1). This can be done numerically but is often costly in computer time and inefficient. This has a practical solution which we proceed to describe. We introduce a function  $\tilde{\alpha}$  such that  $\alpha \leq \tilde{\alpha}$  and that the corresponding  $\tilde{\Lambda}$  and that  $\tilde{\Lambda}^{-1}$  defined similarly to Eq (2.3.1) are simpler to compute than  $\Lambda$  and  $\Lambda^{-1}$ . We simulate the process  $(X^K(t))_{t \geq 0}$  by an acceptance-rejection method which proposes a jump from state  $x$  at rate  $\tilde{\alpha}(x)$  and accepts it with probability  $\alpha(x)/\tilde{\alpha}(x)$  and else rejects it. There are various ways to justify that this construction is correct. One of these is to consider the rejection as the introduction of a jump of amplitude 0 taken at the excessive rate  $\tilde{\alpha}(x) - \alpha(x)$  (the process does not actually jump, and this is called a “fictitious jump”) and reason as above. The simplest situation is when the dominating function  $\tilde{\alpha}$  is a constant. Then the true jump instants of  $(X^K(t))_{t \geq 0}$  constitute a thinning of a Poisson process of constant intensity  $\tilde{\alpha}$ , which can be easily simulated, in which a jump instant of this Poisson process taken when  $X^K(T_1-) = x$  is accepted with probability  $\alpha(x)/\tilde{\alpha}(x)$ .

Let us come back to our model and denote by  $\mathcal{L}(X^K(0))$  the distribution of the initial random vector  $X^K(0)$ , by  $\mathcal{E}(\lambda)$  the exponential law with parameter  $\lambda > 0$  and by  $\mathcal{U}([0, 1])$  the uniform law on  $[0, 1]$ . If we moreover denote by  $(\phi(x, t - t_0))_{t \geq t_0}$  the flow of the process  $(X^K(t))_{t \geq 0}$  from an initial condition  $X^K(t_0) = x$  until the next jump time, the above description can be summarized in the following algorithm.

**Algorithm :**

Simulate  $x_0 \sim \mathcal{L}(X^K(0))$

$T_0 \leftarrow 0$ ;

$k \leftarrow 0$ ;

**Repeat**

    Simulate  $\varepsilon_{k+1} \sim \mathcal{E}(\tilde{\alpha}(x_k))$ ;

$T_{k+1} \leftarrow T_k + \varepsilon_{k+1}$ ;

    Follow the flow  $(\phi(x_k, t - T_k))_{t \geq T_k}$  for resources, until the moment  $T_{k+1} \wedge T$ ;

$x_{k+1} \leftarrow \phi(x_k, T_{k+1} \wedge T - T_k)$ ;

**If**  $T_{k+1} < T$ , **then**

        Simulate  $U_{2k} \sim \mathcal{U}([0, 1])$ ;

**If**  $U_{2k} \tilde{\alpha}(x_{k+1}) \leq \alpha(x_{k+1})$ , **then**

$i \leftarrow 1$ ;

            Simulate  $U_{2k+1} \sim \mathcal{U}([0, 1])$ ;

$s \leftarrow \alpha_1(x_{k+1})$ ;

**While**  $i < p$  and  $U_{2k+1} \alpha(x_{k+1}) > s$ , **do**

$i \leftarrow i + 1$ ;

$s \leftarrow s + \alpha_i(x_{k+1})$ ;

**End\_While.**

$x_{k+1} \leftarrow x_{k+1} + h_i$ ;

**End\_If.**

**End\_If.**

$k \leftarrow k + 1$ ;

**Until**  $T_k \geq T$ .

To illustrate this model, we use the parameters described in Table 2.1 taken from recent batch experiments [Barthe 2020] for the sugars glucose and xylose<sup>1</sup>.

The subpopulation densities per unit of volume (or biomass concentrations) and the resources mass concentrations are expressed in  $g/L$ . For the typical case that will be illustrated in simulations, the volume is one liter and the default initial conditions are given by

$$n^0 = (0.28, 0.0), r^0 = (8.15, 9.05).$$

---

1. The data have been corrected and the parameters reestimated in the paper [Barthe 2020].



TABLE 2.1 – Parameters for the rate functions in the example.

Parameter	Biological signification	Default value for simulations	Units
$\bar{\mu}_1$	Maximal growth rate on Sugar 1	6.50e-01	$\text{h}^{-1}$
$\kappa_1$	Monod constant on Sugar 1	3.26e-01	g/L
$\lambda$	Inhibition coefficient due to the metabolite	4.70e-01	g/L
$\bar{\mu}_2$	Maximal growth rate on Sugar 2	5.70e-01	$\text{h}^{-1}$
$\kappa_2$	Monod constant on Sugar 2	4.68e-01	g/L
$\bar{\mu}_3$	Maximal growth rate on the metabolite	1.47e-01	$\text{h}^{-1}$
$\kappa_3$	Monod constant on the metabolite	6.45e-01	g/L
$\bar{\eta}_1$	Maximal switching rate from Sugar 1 to Sugar 2	2.04e-03	$\text{h}^{-1}$
$k_1$	Regulation coefficient of the Sugar 1 to Sugar 2 transition	1.20e-02	g/L
$k_i$	Inhibition coefficient of the Sugar 1 to Sugar 2 transition	1.03e-03	g/L
$\bar{\eta}_2$	Maximal switching rate from Sugar 2 to Sugar 1	6.60e-01	$\text{h}^{-1}$
$k_2$	Regulation coefficient of the Sugar 2 to Sugar 1 transition	4.50e-02	g/L
$q_1$	Individual yield on Sugar1	5.50e-01	$\text{g}_{\text{biomass}}/\text{g}_{\text{substrate}}$
$\theta_1$	Metabolite yield on Sugar1	6.00e-01	$\text{g}_{\text{substrate}}/\text{g}_{\text{biomass}}$
$q_2$	Individual yield on Sugar2	4.50e-01	$\text{g}_{\text{biomass}}/\text{g}_{\text{substrate}}$
$\theta_2$	Metabolite yield on Sugar2	5.60e-01	$\text{g}_{\text{substrate}}/\text{g}_{\text{biomass}}$
$q_3$	Individual yield on the metabolite	2.50e-01	$\text{g}_{\text{biomass}}/\text{g}_{\text{substrate}}$

Figure 2.2 shows that this model is able to predict the diauxic growth observed by Monod (Figure 2.1). This can be observed even for a small number of individuals. We additionally observe that the trajectories oscillate randomly for small  $K$  and become smoother as  $K$  becomes larger. This observation will be developed in the next section, in which the stochastic model will be shown to be approximated by a deterministic model when  $K$  increases to infinity.

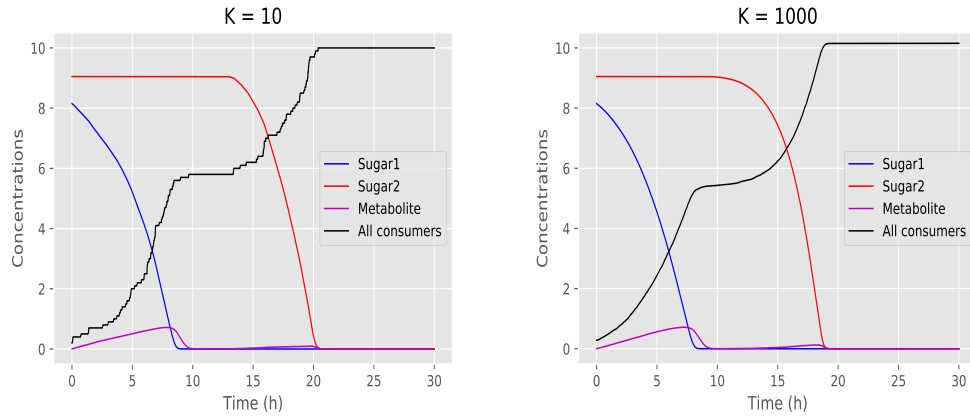


FIGURE 2.2 – Total population and resource concentrations for a small ( $K = 10$ ) and a moderately large ( $K = 1000$ ) population.

## 2.4 Large population approximation

The amplitude of any jump occurring in the population is bounded by a factor of the weight  $1/K$  attributed to a single individual and hence has a variance of order  $1/K^2$ . Moreover, the mean number of jumps per unit of time is of order  $K$ , the order of magnitude of the number of individuals. Heuristically, for a large population the process should approach a limit deterministic continuous process dictated by the mean values, with random oscillations around this limit corresponding to variances of order  $1/K$  and hence to standard deviations of order  $1/\sqrt{K}$ . We can build on these heuristics and prove that the stochastic model is indeed approximated by a deterministic model in the limit of large  $K$ . This yields the following deterministic limit.

**Theorem 2.4.1.** *Let us assume that*

$$\forall \varepsilon > 0, \quad \mathbb{P}\left(\|(n^K(0), R^K(0), A^K(0)) - (n^0, r^0, a^0)\| > \varepsilon\right) \xrightarrow{K \rightarrow \infty} 0,$$

and that  $\sup_K \mathbb{E}\left(\|(n^K(0), R^K(0), A^K(0))\|\right) < +\infty$ . Let  $(n(t), r(t), a(t))_{t \geq 0}$  be the unique solution with initial condition  $(n^0, r^0, a^0)$  of the differential system

$$\left\{ \begin{array}{l} n_1'(t) = \{b_1(r_1(t), a(t)) - \eta_1(r(t))\}n_1(t) + \eta_2(r_1(t))n_2(t), \\ n_2'(t) = \{b_2(r_2(t), a(t)) - \eta_2(r_1(t))\}n_2(t) + \eta_1(r(t))n_1(t), \\ r_1'(t) = -\frac{\mu_1(r_1(t), a(t))}{q_1}n_1(t), \\ r_2'(t) = -\frac{\mu_2(r_2(t), a(t))}{q_2}n_2(t), \\ a'(t) = -\frac{\mu_3(a(t))}{q_3}(n_1(t) + n_2(t)) + \theta_1\mu_1(r_1(t), a(t))n_1(t) + \theta_2\mu_2(r_2(t), a(t))n_2(t). \end{array} \right. \quad (2.4.1)$$

Then the stochastic process  $(n^K(t), R^K(t), A^K(t))_{t \geq 0}$  is approximated for large  $K$  by  $(n(t), r(t), a(t))_{t \geq 0}$  in the sense that for all  $T > 0, \varepsilon > 0$ ,

$$\mathbb{P} \left( \sup_{0 \leq t \leq T} \|(n^K(t), R^K(t), A^K(t)) - (n(t), r(t), a(t))\| > \varepsilon \right) \xrightarrow{K \rightarrow \infty} 0.$$

This theorem allows to explain on a rigorous basis the observations we have made on the simulations in the previous section. Before discussing the proof methods, let us address the important question of the range of validity of the approximation.

For small  $K$  and most notably for populations consisting of a few individuals, the deterministic system is not a good approximation of the stochastic model and does not provide a pertinent model for the population. On the contrary, when  $K$  is large enough for the approximation to be accurate, the deterministic system provides a pertinent model on which theoretical studies and numerical computations can be performed for qualitative and quantitative investigations on the population.

Therefore, it is fundamental to obtain a precise evaluation of the size of  $K$  required for the approximation to be tight and to assess the error made in terms of  $K$ . The heuristics given before the theorem indicate that the error terms should be of order  $1/\sqrt{K}$ . Under adequate assumptions on the initial conditions, this can be made rigorous through a functional central limit theorem : The process

$$\sqrt{K} \left( (n^K(t), R^K(t), A^K(t)) - (n(t), r(t), a(t)) \right), \quad t \geq 0,$$

converges as  $K$  goes to infinity to a Gaussian process of Ornstein-Uhlenbeck type, with mean and covariance structure expressed solely in terms of the limit process  $(n(t), r(t), a(t))_{t \geq 0}$  and of the variance of the jumps in a sufficiently

explicit fashion to be well evaluated. This allows to evaluate the minimal size of  $K$  required for a tight approximation and to provide confidence intervals on this, as well as the possibility for intermediate sizes of  $K$  to simulate the deterministic limit process and add to it fluctuations simulated according to this Gaussian process in order to obtain a tighter approximation.

The proofs of Theorem 2.4.1 and of the functional central limit theorem build on the heuristic explanation given before the theorem using probabilistic compactness-uniqueness methods. Ethier and Kurtz [Ethier 1986] is a classic book on the subject, and Anderson and Kurtz [Anderson 2015] and Bansaye and Méléard [Bansaye 2015] provide pedagogical expositions well suited to the present field of application.

We illustrate these convergence results in Figure 2.3, by the simulations of a hundred trajectories of the total biomass for the stochastic and the limiting model, for three increasing values of the scale parameter  $K$ .

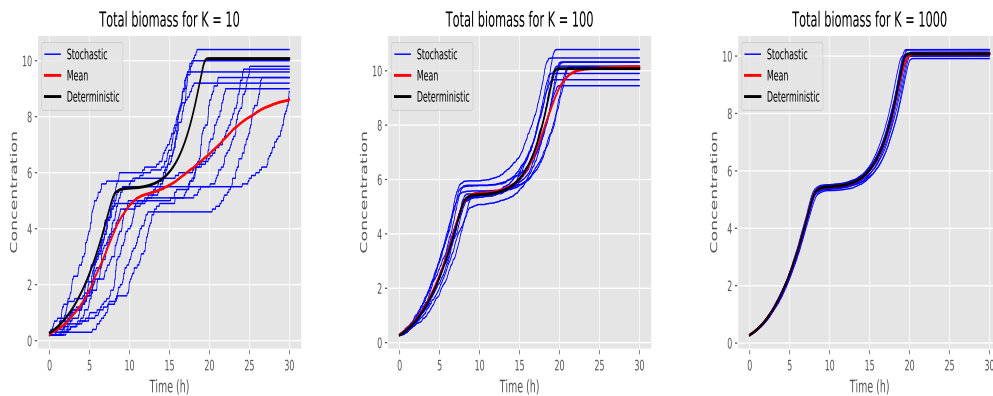


FIGURE 2.3 – Ten independent stochastic trajectories, the empirical mean over a hundred independent trajectories, and the deterministic limit simulated for each of the total populations in the cases  $K = 10$ ,  $K = 100$ , and  $K = 1000$ .

## 2.5 Heterogeneity and lag-phase sensitivity

As shown in Figure 2.4, the model is able to capture the heterogeneity of the population observed by biologists as well as the diauxic growth at the level of the total population size highlighted by Monod.

Furthermore, we are interested in how the metabolic parameters and initial conditions can influence the length of the lag-phase in the deterministic model.

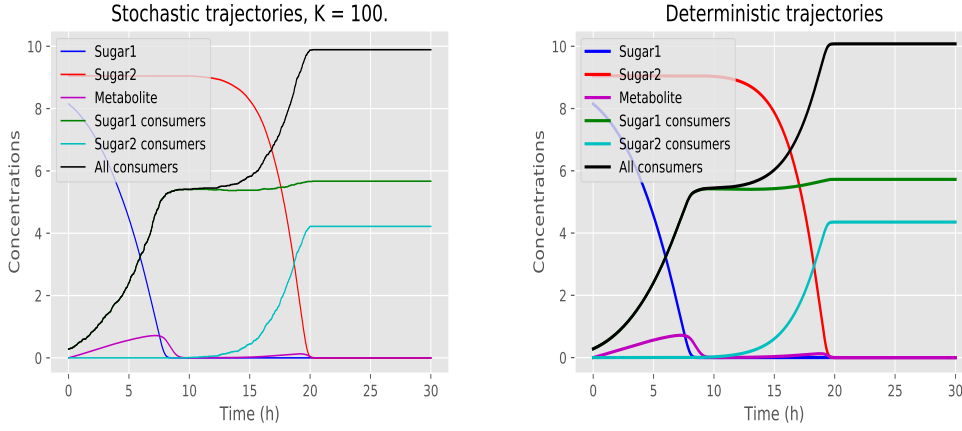


FIGURE 2.4 – Metabolic Heterogeneity. Diauxic growth of the total population and growths of the subpopulations for a simulation of the stochastic model with  $K = 100$  (left) and of the deterministic limit (right). The evolutions of the two resources are plotted for each.

We perform a sensitivity analysis by considering an approximation of the lag duration defined as the time elapsed between the instant when the intake of preferential sugar and metabolite reaches a minimum threshold  $\varepsilon_1 > 0$ , and the instant when a new phase of population growth is detected beyond another threshold  $\varepsilon_2 > 0$ . Note that as in Eq (2.2.6) for the birth rate (2.2.5) in the stochastic model, we have the following conservation law for the deterministic limit

$$n_1(t) + n_2(t) + q_1(1 + \theta_1 q_3)r_1(t) + q_2(1 + \theta_2 q_3)r_2(t) + q_3 a(t) = C^{st}. \quad (2.5.1)$$

Then, since Sugar 2 is almost constant during the lag-phase, the intake of the preferred sugar and metabolite is proportional to the quantity

$$q_1(1 + \theta_1 q_3)r_1(t) + q_3 a(t).$$

We then set

$$\tau_\varepsilon = t_{\varepsilon_1, \varepsilon_2} - t_{\varepsilon_1} \quad (2.5.2)$$

where

$$t_{\varepsilon_1} = \inf \{t \geq 0 : q_1(1 + \theta_1 q_3)r_1(t) + q_3 a(t) \leq \varepsilon_1\},$$

$$t_{\varepsilon_1, \varepsilon_2} = \inf \{t \geq t_{\varepsilon_1} : n_1(t) + n_2(t) \geq n_1(t_{\varepsilon_1}) + n_2(t_{\varepsilon_1}) + \varepsilon_2\}.$$

For all simulations of the deterministic model, we use the classical Runge-

Kutta numerical scheme of order 4. Figure 2.5 illustrates this construction of the interval  $[t_{\varepsilon_1}, t_{\varepsilon_1, \varepsilon_2}]$  approximating the lag phase.

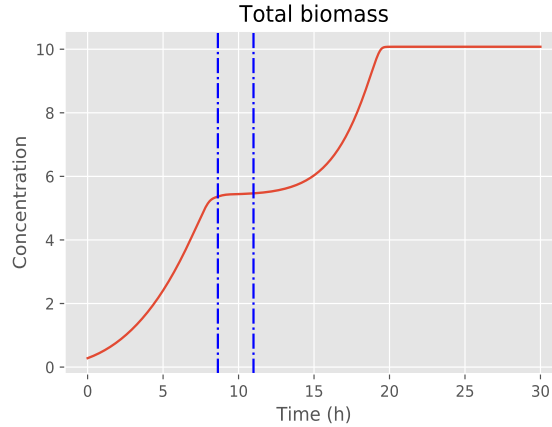


FIGURE 2.5 – Approximation of the lag-phase during the diauxic growth by the interval  $[t_{\varepsilon_1}, t_{\varepsilon_1, \varepsilon_2}]$  delimited by the blue dashed lines, for  $\varepsilon_1 = 0.07$  and  $\varepsilon_2 = 0.10$ .

We present several simulations in which we vary the values of the maximal switching rate  $\bar{\eta}_1$ , the inhibition coefficient  $k_i$  and the initial conditions in different intervals and plot the corresponding lag duration approximation. Figure 2.6 reveals that as the switching rate  $\bar{\eta}_1$  increases, the lag phase become considerably shorter. This is particularly noticeable for small values of this parameter. This is also the case for the inhibition coefficient  $k_i$  that affects the lag phase considerably for small values. Hence, the lag phase sensitivity is significant for strong inhibition. Finally, we consider varied initial conditions for the subpopulations which all have the same total population size, and observe that the lag phase duration seems to be well correlated to the initial proportion of sugar1 consumers. This situation is interesting in order to understand how the transplantation from a first culture medium to another could affect the lag.

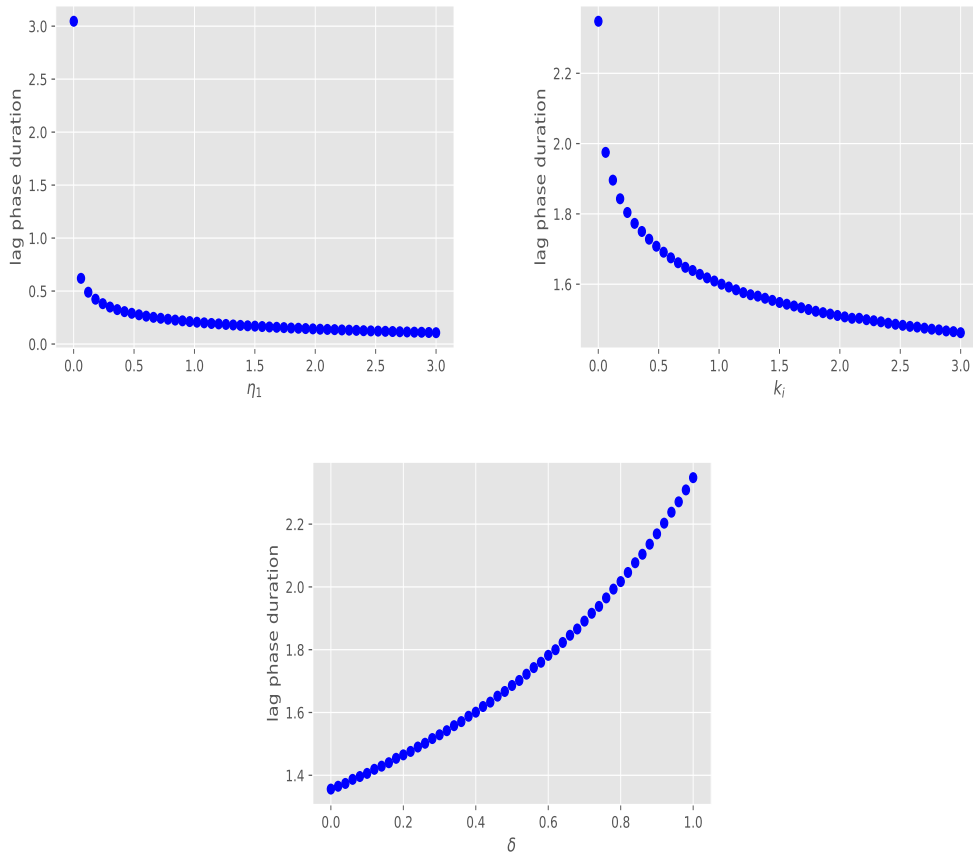


FIGURE 2.6 – Effects of changes in the switch parameter  $\bar{\eta}_1$  (left), in the inhibition coefficient  $k_i$  (center) and in the initial population (right) on the lag phase duration. In this last figure, the initial population is assumed to be  $(n_1(0), n_2(0)) = (\delta w, (1 - \delta)w)$  with  $w = 0.28$ .

## 2.6 Conclusions

In this paper, we proposed a stochastic model of diauxic growth of a microorganism on two different sugars. The model assumes that the individuals preferentially consume one of the sugars while the metabolic pathway allowing the consumption of the second one is repressed until the first sugar is exhausted. To account for the fact that all individual do not behave homogeneously with respect to the consumption of sugars—which is called metabolic heterogeneity—it is supposed that some individuals can switch their metabolism in such a way they can consume the second sugar while the first one is not totally exhausted. Thus the model involves two different subpopulations : the

---

first one which grows on the first sugar, and the second one, which emerges from the first subpopulation and consumes the second sugar. In addition, three resource variables with continuous dynamics are added : The two sugars, and the intermediate metabolite which is produced when the sugars are consumed and then re-consumed by both subpopulations. Then, the deterministic model that approximates the stochastic model dynamics is derived using a large population approximation. Using parameter values that are supposed to be close to those we can find in real experiments, for instance when *Escherichia coli* grows on both glucose (the preferential sugar) and xylose, we performed a number of simulations in order to investigate the influence of the most important parameters on the model dynamics. Further, we show the importance of the weighting factor  $K$ , which allows us to understand what is the population size starting from which the deterministic model can be used to approximate the stochastic model dynamics. Finally, it is shown that several parameters, such as the maximal switching rate  $\bar{\eta}_1$  from Sugar 1 to Sugar 2 consumption and the inhibition coefficient  $k_i$  of the Sugar 1 to Sugar 2 transition, as well as the initial conditions of the system significantly influence the lag-phase, allowing us to pave the way and to suggest strategies to minimize the lag-phase in practical experiments.

## Acknowledgments

We warmly thank our biologist colleagues Manon Barthe, Muriel Cocaign and Brice Enjalbert who have brought this problem to our attention and shared fruitful discussions with us. This work has been supported by the Chair “Modélisation Mathématique et Biodiversité” of Veolia Environnement-École Polytechnique-Muséum national d’Histoire naturelle-Fondation X and by the ANR project JANUS (ANR-19-CE43-0004-01).





# Mathematical modeling of the diauxic growth II : the glucose-xylose transition in a batch culture

---

Ce chapitre correspond à l'article [Barthe 2020] intitulé "Availability of the molecular switch xylR controls phenotypic heterogeneity and lag duration during *Escherichia coli* adaptation from glucose to xylose" écrit en collaboration avec Manon Barthe, Pedro Henrique Gomes, Carine Bideaux, Delphine Les-trade, Carl Graham, Jean-Philippe Steyer, Sylvie Méléard, Jérôme Harmand, Nathalie Gorret, Muriel Cocaign-Bousquet et Brice Enjalbert, et publié dans *mBio*. Vous trouverez ici plus de détails sur le travail mathématique qui a été fait.

## Introduction

Le glucose et le xylose sont des sucres simples qui sont d'un très grand intérêt biologique. Si le métabolisme de la bactérie *Escherichia coli* sur chacun de ces sucres est connu, la transition glucose-xylose reste encore partiellement comprise. En effet, cultivés sur un mélange homogène de ces deux sucres, les individus d'une souche de bactérie *Escherichia coli* ont tendance à consommer le glucose en premier à cause d'un phénomène d'inhibition du glucose sur le xylose appelé répression catabolique [Görke 2008]. De plus, le métabolisme individuel sur le xylose est piloté par différents groupes de gènes qui partagent le même promoteur, lui même contrôlé par une protéine appelée xylR [Song 1997, Desai 2010]. Notre objectif est de mettre en évidence le rôle joué par cette protéine durant la phase de transition glucose-xylose, en comparant les paramètres métaboliques pour une souche modifiée et une souche qui ne l'est pas. Pour cela, nous proposons dans la partie 3.1 une modification du modèle présenté dans le chapitre précédent qui prend en compte le niveau d'expression de la protéine xylR chez les individus de la population. À partir

des données expérimentales, nous calibrons le modèle et trouvons des estimations des paramètres métaboliques nous permettant de mettre en évidence l'influence de cette protéine. L'article de biologie qui accompagne ce travail est joint dans la partie 3.2.

## 3.1 Le modèle

### 3.1.1 Description

Nous nous intéressons à une culture en batch d'une souche bactérienne de type *E. coli* sur du glucose et du xylose. On suppose que le nombre d'individu à l'instant initial est de l'ordre de  $K \geq 1$ , et que le passage de la consommation de glucose à la consommation du xylose est d'autant plus rapide que le niveau d'expression de la protéine xylR est élevé. On considère trois sous-populations :

- La classe  $X_1^K$  constituée des consommateurs de glucose à bas nombre de copies de la protéine xylR.
- La classe  $X_2^K$  constituée des consommateurs de glucose à haut nombre de copies de la protéine xylR.
- La classe  $Y^K$  constituée des consommateurs de xylose. Les individus de cette classe ont toujours un haut nombre de copies du xylR à cause d'une boucle de rétroaction positive initiée par l'ingestion du xylose.

Les concentrations du milieu de culture en substrat sont décrites par le processus

$$R^K(t) = (R_1^K(t), R_2^K(t)) \quad (3.1.1)$$

où la première composante représente le glucose et la deuxième le xylose. On introduit dès lors les mécanismes suivants

1. Division cellulaire : Un individu consommant du glucose se divise au taux  $b_1(R_1^K)$ , et un individu qui consomme du xylose se divise au taux  $b_2(R_2^K)$ . Lors de sa division, un consommateur de glucose de classe  $X_2^K$  donne naissance à une cellule fille de classe  $X_1^K$  avec probabilité  $0 < \alpha < 1$ . Les taux de division sont considérés de type Monod, soit

$$b_1(R_1^K) = \mu_1 \frac{R_1^K}{k_1 + R_1^K} \quad \text{et} \quad b_2(R_2^K) = \mu_2 \frac{R_2^K}{k_2 + R_2^K}. \quad (3.1.2)$$

2. Les transitions d'état : Pour chaque consommateur de glucose, la protéine xylR stimule le passage vers la consommation du xylose à taux  $\lambda(R^K)$  pour ceux de la classe  $X_1^K$  et  $(1+\theta)\lambda(R^K)$  pour ceux de la classe  $X_2^K$ . Ce passage est supposé d'autant plus fréquent qu'il y a du xylose dans le milieu, mais est inhibé par la présence du glucose en raison de

la repression catabolique. Pour cette raison, on choisit

$$\lambda(R^K) = \frac{\bar{\lambda}R_2^K}{k_f + R_2^K} \cdot \frac{k_i}{k_i + R_1^K}. \quad (3.1.3)$$

Par ailleurs, en présence de glucose, un individu de la classe  $Y^K$  migre vers la classe  $X_2^K$  au taux

$$\eta(R^K) = \frac{\bar{\eta}R_1^K}{k_d + R_1^K}. \quad (3.1.4)$$

3. Dynamique des ressources : Le glucose et le xylose sont consommés en continu par les bactéries qui y sont spécialisées. Elles sont donc décrites par le système différentiel suivant.

$$\begin{cases} \dot{R}_1^K = -\frac{b_1(R_1^K)}{q_1VK} (X_1^K + X_2^K) \\ \dot{R}_2^K = -\frac{b_2(R_2^K)}{q_2VK} Y^K \end{cases} \quad (3.1.5)$$

où  $V > 0$  est le volume du batch.

Les cultures étant faites sur de grandes populations, on considère comme dans le chapitre précédent les processus décrivant les tailles de chaque classe de la population renormalisées par le volume et la taille typique de la population. On pose alors

$$\left( x_1^K(t), x_2^K(t), y^K(t) \right) = \left( \frac{X_1^K(t)}{VK}, \frac{X_2^K(t)}{VK}, \frac{Y_1^K(t)}{VK} \right), \quad (3.1.6)$$

et par un argument similaire au Théorème 2.4.1 du chapitre précédent, ce modèle peut être approché en grande population ( $K \rightarrow \infty$ ) par le système dynamique

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = (b_1(r_1) - \lambda(r))x_1 + \alpha b_1(r_1)x_2 \\ \dot{x}_2 = ((1 - \alpha)b_1(r_1) - (1 + \theta)\lambda(r))x_2 + \eta(r)y \\ \dot{y} = (b_2(r_2) - \eta(r))y + \lambda(r)(x_1 + (1 + \theta)x_2) \\ \dot{r}_1 = -\frac{b_1(r_1)}{q_1}(x_1 + x_2) \\ \dot{r}_2 = -\frac{b_2(r_2)}{q_2}y \end{cases} \quad (3.1.7)$$

pour une condition initiale donnée  $(x_1(0), x_2(0), y(0), r(0))$ , avec les para-

### Chapitre 3. Mathematical modeling of the diauxic growth II : the 70 glucose-xylose transition in a batch culture

mètres suivants :

Paramètres	Signification
$\mu_1$	taux de croissance maximal des consommateurs de glucose
$k_1$	coefficient de Monod pour le glucose
$\mu_2$	taux de croissance maximal des consommateurs de xylose
$k_2$	coefficient de Monod pour le xylose
$\bar{\lambda}$	taux de migration maximal de la consommation du glucose à celle du xylose
$k_f$	coefficient de régulation de l'activation de la protéine xylR
$k_i$	coefficient d'inhibition des migrations de la consommation de glucose à celle du xylose
$\bar{\eta}$	taux de migration maximal de la consommation du xylose à celle du glucose
$k_d$	coefficient de régulation des migrations de la consommation de xylose à celle du glucose
$\alpha$	probabilité d'apparition d'un descendant de type $X_1$ à partir d'un parent de type $X_2$
$\theta$	coefficient d'amplification des transitions dûe à l'expression du xylR
$q_1$	coefficient de rendement sur glucose
$q_2$	coefficient de rendement sur xylose

### 3.1.2 Calibration du modèle

#### 3.1.2.1 Les données

Dans le but de comprendre l'influence de la protéine xylR sur la dynamique de la population bactérienne et en particulier sur le lag-diauxique, nos collaborateurs ont modifié une souche bactérienne en implantant à chaque individu un plasmide ayant pour effet de le faire produire une fluorescence bleue lorsqu'il consomme du glucose, et une fluorescence rouge lorsqu'il consomme du xylose. Le plasmide utilisé était aussi un piège pour les copies de la protéine xylR car possédait des sites de fixation pour cette protéine. Il ont ensuite fait une préculture de la souche bactérienne sur du glucose, avant d'introduire la population (de l'ordre de  $10^9$  individus) dans un batch avec du glucose et du xylose. Ils ont considéré différentes concentrations initiales pour chaque sucre en fonction de leur apport en carbone pour la population. Ils ont ainsi effectué des cultures sur des batch avec 100% glucose, 80% glucose – 20% xylose, 60% glucose – 40% xylose, 40% glucose – 60% xylose, 20% glucose – 80% xylose et 100% xylose. Pour chaque culture, il ont relevé à intervalles de temps régulier

les concentrations du batch en consommateurs de glucose, en consommateurs de xylose, en glucose et en xylose. Ils ont aussi réalisé une culture de la souche sans le plasmide (dite sauvage) et ont mesuré, toujours à intervalles de temps réguliers, les concentrations du batch en glucose, en xylose et en biomasse (les individus étant indistinguables sans fluorescence).

### 3.1.2.2 Identifiabilité et calibration

La notion d'identifiabilité renvoie à l'existence d'un unique jeu de paramètres pouvant expliquer les données utilisées pour l'estimation. Il est en général difficile de vérifier théoriquement que les paramètres d'un modèle sont identifiables. On peut cependant valider ou infirmer l'identifiabilité des paramètres grâce à des procédés numériques consistant à générer des jeux de données à partir de choix aléatoires et indépendants des paramètres. Ensuite il faudra estimer les paramètres à partir des données générées puis comparer les estimations aux valeurs qui ont été tirées pour générer les données.

Pour les données relevées durant les expériences menées par nos collaborateurs, la population vient d'une préculture sur glucose et n'a pas été en contact avec le xylose. On a donc une population initiale du type

$$(x_1(0), x_2(0), y(0)) = (x_1^0, 0, 0).$$

Les données révèlent par ailleurs qu'il y a une forte inhibition de la croissance sur le xylose par le glucose, ce qui a pour effet de maintenir les sous-populations  $(x_2, y)$  très petites avant que le glucose ne soit épuisé. Cependant une fois cette inhibition rompue, il n'y a plus suffisamment de glucose pour que les transitions aient lieu vers la classe  $x_2$ . On en déduit que cette classe reste toujours négligeable, ce qui a pour effet la perte d'information sur les paramètres qui lui sont liés et donc leur non indentifiabilité. On contourne cette difficulté en négligeant cette sous population et la quantité de consommateurs de xylose avant l'épuisement du glucose. On considère alors une approximation beaucoup plus simple du modèle (3.1.7), donnée par

$$\begin{cases} \frac{d\tilde{x}}{dt} = [b_1(\tilde{s}_1) - \lambda(\tilde{s})] \tilde{x} \\ \frac{d\tilde{y}}{dt} = b_2(\tilde{s}_2)\tilde{y} + \lambda(\tilde{s})\tilde{x} \\ \frac{d\tilde{s}_1}{dt} = -\frac{b_1(\tilde{s}_1)}{q_1} \tilde{x} \\ \frac{d\tilde{s}_2}{dt} = -\frac{b_2(\tilde{s}_2)}{q_2} \tilde{y} \end{cases} \quad (3.1.8)$$

où  $(\tilde{x}_t)_{t \geq 0}$  modélise la population totale de consommateurs de glucose,  $(\tilde{y}_t)_{t \geq 0}$  la population des consommateurs de xylose,  $(\tilde{s}_1(t))_{t \geq 0}$  la concentration en glucose, et  $(\tilde{s}_2(t))_{t \geq 0}$  la concentration en xylose. Nous utilisons une méthode de type moindres-carrés pour estimer le paramètre

$$\Theta = (\mu_1, k_1, \mu_2, k_2, \bar{\lambda}, k_f, k_i, q_1, q_2)$$

par minimisation de la distance entre le modèle (3.1.8) et les données expérimentales, à l'aide de l'algorithme d'optimisation stochastique CMA-ES développé dans [Hansen 2001] et implémenté sous Python par l'équipe INRIA RandOpt. Nous notons  $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{s})$  les données expérimentales.

1. **La souche avec plasmide.** Pour cette souche, on dispose de données sur chaque sous population et chaque ressource. On considère donc une fonction de coût du type

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_1(\Theta) = \sum_{i=1}^{N_1} \sum_{t \in \mathbb{T}_i^{(1)}} \left\{ c_1 (\tilde{x}^{i,\Theta}(t) - \bar{x}^i(t))^2 + c_2 (\tilde{y}^{i,\Theta}(t) - \bar{y}^i(t))^2 \right. \\ \left. + c_3 (\tilde{s}_1^{i,\Theta}(t) - \bar{s}_1^i(t))^2 + c_4 (\tilde{s}_2^{i,\Theta}(t) - \bar{s}_2^i(t))^2 \right\}. \end{aligned}$$

2. **La souche sauvage.** Dans ce cas, les sous-populations sont indiscernables et on considère une fonction de coût du type

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_2(\Theta) = \sum_{i=1}^{N_2} \sum_{t \in \mathbb{T}_i^{(2)}} \left\{ c'_1 (\tilde{x}^{i,\Theta}(t) + \tilde{y}^{i,\Theta}(t) - \bar{x}^i(t) - \bar{y}^{i,\Theta}(t))^2 \right. \\ \left. + c'_2 (\tilde{s}_1^{i,\Theta}(t) - \bar{s}_1^i(t))^2 + c'_3 (\tilde{s}_2^{i,\Theta}(t) - \bar{s}_2^i(t))^2 \right\}. \end{aligned}$$

Pour  $j = 1, 2$ , le terme  $N_j$  est le nombre d'expériences indépendantes et  $\mathbb{T}_i^{(j)}$  est le vecteur contenant les instants auxquels les données sont prélevées pour la  $i$ -ème expérience. Certains paramètres n'étant toujours pas identifiables chez la souche sauvage, on considère qu'ils ont la même valeur que pour la souche avec plasmide (ceux qui ont été réestimés sont marqués en gras dans le tableau ci-dessous). Nous procédons à l'estimation du paramètre  $\Theta$  pour la souche avec plasmide en utilisant les données de croissance sur les milieux 100% glucose, 100% xylose, 60% glucose – 40% xylose, 40% glucose – 60% xylose. Les données des cultures restantes

80% glucose – 20% xylose ; 20% glucose – 80% xylose

sont utilisées pour valider l'estimation (voir Figure 3.2). Les estimations obtenues sont présentées dans le tableau suivant.

Parametres	Estimations (Avec plasmide)	Estimations (Souche sauvage)	Unités
$\mu_1$	<b>6.50e-01</b>	<b>7.68e-01</b>	$h^{-1}$
$k_1$	5.70e-03	5.70e-03	$g \cdot L^{-1}$
$\mu_2$	<b>5.41e-01</b>	<b>5.87e-01</b>	$h^{-1}$
$k_2$	1.33e-01	1.33e-01	$g \cdot L^{-1}$
$\bar{\lambda}$	<b>2.02e-04</b>	<b>2.09e+00</b>	$h^{-1}$
$k_f$	<b>6.71e-01</b>	<b>1.59e-08</b>	$g \cdot L^{-1}$
$k_i$	<b>4.98e+00</b>	<b>8.57e-16</b>	$g \cdot L^{-1}$
$q_1$	5.70e-01	5.70e-01	$g_{biomasse} \cdot g_{glucose}^{-1}$
$q_2$	<b>4.00e-01</b>	<b>4.50e-01</b>	$g_{biomasse} \cdot g_{xylose}^{-1}$

Table 1 : Estimation des paramètres

Ces valeurs révèlent que la souche avec plasmide croît plus lentement que celle avec un plasmide vide (ou sauvage), quelque soit le substrat. De plus, leur incapacité à migrer immédiatement vers la consommation de xylose est fortement due au plasmide qui piège les copies de *xylR* (pour la souche avec plasmide) et à la répression catabolique qui induit une inhibition importante du glucose sur cette transition (pour la souche avec un plasmide vide ou sauvage). Dans ce dernier cas, le taux de migration est très élevé après épuisement du glucose. Beaucoup d'individus sont alors capables de migrer par unité de temps, d'où la courte phase de latence observée. Les Figures 3.1 et 3.2 présentent les résultats graphiques correspondants.

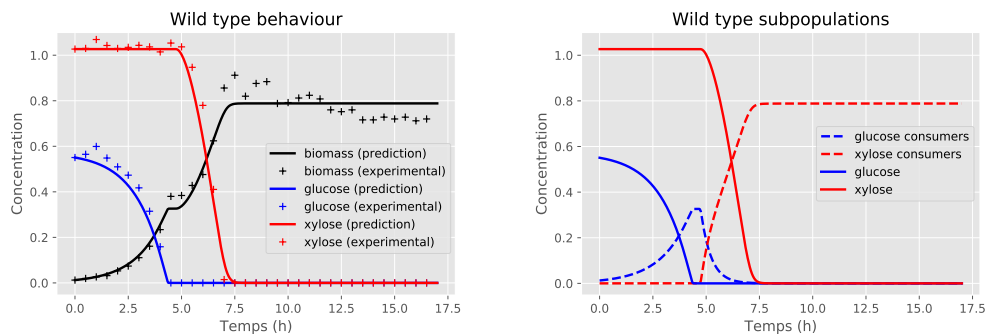


FIGURE 3.1 – Croissance diauxique chez la souche sauvage (à gauche). Évolution au cours du temps des ressources et sous-populations pour la souche sauvage (à droite).



Après la disparition du glucose à l'instant  $t_0$ , la proportion

$$p(t) = 1 - \exp\left(-\bar{\lambda} \int_{t_0}^t \frac{s_2(u)}{k_f + s_2(u)} du\right) \quad (3.1.9)$$

de la population résidente qui croît sur le glucose aura migré sur l'intervalle de temps  $[t_0, t)$ . Ainsi sur un milieu très riche en xylose, la proportion  $1 - e^{-\bar{\lambda}}$  de la population résidente migre chaque heure après la disparition du glucose. La Table 3.1 récapitule les conclusions sur les transitions pour les deux souches étudiées.

Souche	$1 - e^{-\lambda}$	Observations
Avec plasmide	2.02e-04	Alors $p(t) \leq 1 - e^{-\lambda(t-t_0)}$ , et donc moins de 2 individus sur 10.000 migrent chaque heure.
Plasmide vide (ou sauvage)	8.76e-01	Alors $p(t) \approx 1 - e^{-\bar{\lambda}(t-t_0)}$ , et donc environ 8760 individus sur 10.000 migrent chaque heure.

TABLE 3.1 – Proportion d'individus qui migrent chaque heure de la consommation de glucose à celle du xylose après la disparition du glucose.

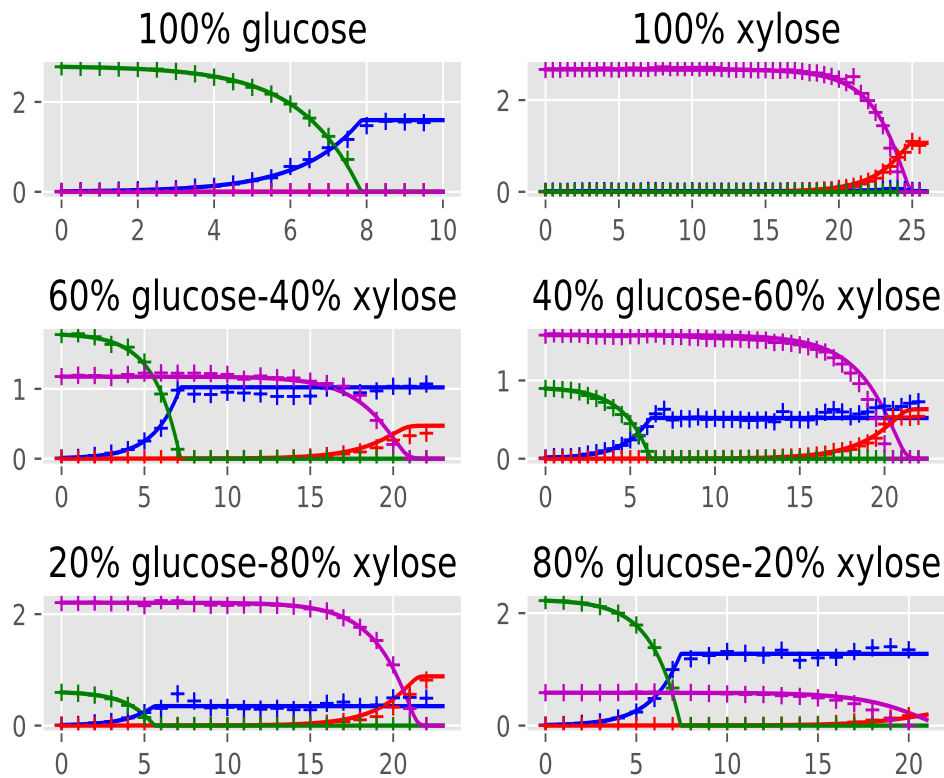


FIGURE 3.2 – Évolution au cours du temps des ressources et sous-populations pour une souche avec plasmide. Les croix représentent les données expérimentales et les lignes continues sont les simulations du modèle. La couleur verte correspond au glucose, le magenta au xylose, le bleu aux consommateurs de glucose et le rouge aux consommateurs de xylose.

## 3.2 Article associé



# Availability of the Molecular Switch XylR Controls Phenotypic Heterogeneity and Lag Duration during *Escherichia coli* Adaptation from Glucose to Xylose

Manon Barthe,<sup>a</sup> Josué Tchouanti,<sup>b</sup> Pedro Henrique Gomes,<sup>a</sup> Carine Bideaux,<sup>a</sup> Delphine Lestrade,<sup>c</sup> Carl Graham,<sup>b,d</sup> Jean-Philippe Steyer,<sup>e</sup> Sylvie Meleard,<sup>b,d,f</sup> Jérôme Harmand,<sup>e</sup> Nathalie Gorret,<sup>a</sup>  Muriel Coccagn-Bousquet,<sup>a</sup> Brice Enjalbert<sup>a</sup>

<sup>a</sup>TBI, Université de Toulouse, CNRS, INRAE, INSA, Toulouse, France

<sup>b</sup>CMAP, CNRS, Ecole Polytechnique, IP Paris, Palaiseau, France

<sup>c</sup>TWB, Université de Toulouse, CNRS, INRA, INSA, Ramonville-Saint-Agne, France

<sup>d</sup>Inria‡

<sup>e</sup>INRAE, Université de Montpellier, LBE, Narbonne, France

<sup>f</sup>Institut Universitaire de France‡

Muriel Coccagn-Bousquet and Brice Enjalbert contributed equally to this work.

**ABSTRACT** The glucose-xylose metabolic transition is of growing interest as a model to explore cellular adaptation since these molecules are the main substrates resulting from the deconstruction of lignocellulosic biomass. Here, we investigated the role of the XylR transcription factor in the length of the lag phases when the bacterium *Escherichia coli* needs to adapt from glucose- to xylose-based growth. First, a variety of lag times were observed when different strains of *E. coli* were switched from glucose to xylose. These lag times were shown to be controlled by XylR availability in the cells with no further effect on the growth rate on xylose. XylR titration provoked long lag times demonstrated to result from phenotypic heterogeneity during the switch from glucose to xylose, with a subpopulation unable to resume exponential growth, whereas the other subpopulation grew exponentially on xylose. A stochastic model was then constructed based on the assumption that XylR availability influences the probability of individual cells to switch to xylose growth. The model was used to understand how XylR behaves as a molecular switch determining the bistability set-up. This work shows that the length of lag phases in *E. coli* is controllable and reinforces the role of stochastic mechanism in cellular adaptation, paving the way for new strategies for the better use of sustainable carbon sources in bioeconomy.

**IMPORTANCE** For decades, it was thought that the lags observed when microorganisms switch from one substrate to another are inherent to the time required to adapt the molecular machinery to the new substrate. Here, the lag duration was found to be the time necessary for a subpopulation of adapted cells to emerge and become the main population. By identifying the molecular mechanism controlling the subpopulation emergence, we were able to extend or reduce the duration of the lags. This work is of special importance since it demonstrates the unexpected complexity of monoclonal populations during growth on mixed substrates and provides novel mechanistic insights with regard to bacterial cellular adaptation.

**KEYWORDS** adaptation, *Escherichia coli*, subpopulations, heterogeneity, metabolic transition

Microorganisms live in a competitive and fluctuating environment with frequent changes in the nature and availability of nutrients, thus requiring efficient

**Citation** Barthe M, Tchouanti J, Gomes PH, Bideaux C, Lestrade D, Graham C, Steyer J-P, Meleard S, Harmand J, Gorret N, Coccagn-Bousquet M, Enjalbert B. 2020. Availability of the molecular switch XylR controls phenotypic heterogeneity and lag duration during *Escherichia coli* adaptation from glucose to xylose. mBio 11:e02938-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02938-20>.

**Invited Editor** Pablo Ivan Nikel, Novo Nordisk Foundation Center for Biosustainability

**Editor** Sang Yup Lee, Korea Advanced Institute of Science and Technology

**Copyright** © 2020 Barthe et al. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Address correspondence to Muriel Coccagn-Bousquet, [coccagn@insa-toulouse.fr](mailto:coccagn@insa-toulouse.fr).

‡For Inria, see <https://www.inria.fr/>; for Institut Universitaire de France, see <https://www.iufrance.fr/>.

**Received** 20 October 2020

**Accepted** 10 November 2020

**Published** 22 December 2020

adaptation if they are to continue to grow and survive. Such changes trigger regrowth lag phases defined as the time needed to resume growth either after starvation when a substrate again becomes available (hereby named regrowth lag) or when the cells switch from one substrate to another (hereby named diauxic lag) (1–4). The latter occurs when bacteria are faced with mixed carbon sources. In such a case, they generally use the carbon sources sequentially, starting from their preferred source (1, 5, 6). Use of the secondary substrate is repressed by the preferred one via a mechanism called carbon catabolite repression (7). More particularly, when *Escherichia coli* cells are cultivated on glucose plus another substrate, their growth is described as diauxic, with exponential growth phases on each substrate interrupted by a diauxic lag phase of minimum or no growth, as first described by Jacques Monod (1). Sequential use is widely considered an adaptation to rapidly consume the most beneficial substrate. This is supported by the fact that carbon sources allowing the higher growth rates are the first to be consumed (5).

Unravelling the mechanisms behind metabolic adaptation is a long-term effort of the microbiology community. For decades, the lag phases before resuming growth have been considered an inevitable temporal constraint to produce the machinery required for growth on this substrate (1, 8, 9). The recent emergence of single cell technologies has undermined this assumption, as it has revealed differential behaviors in cells belonging to the same population when they switch from one substrate to another (10–14). Not all the cells are subject to growth lag: bimodality could be observed, with a fraction of the population not able to grow on the new substrate. This was proposed as a possible explanation for lag phases. However, the mechanisms causing microbial populations to end up in metabolically different phenotypes remain mostly unknown (15–17). The molecular explanations are so far very different from one study to another (17). A stringent response, cell-dependent variations of intracellular contents, low-concentration transcription factors, feedback regulatory circuits, catabolite repression, and epigenetic-related regulatory mechanisms have been reported to play a role so far, depending on the microorganism and conditions (12, 13, 16, 18–24). Due to this profusion of explanations, laying the foundations for metabolic adaptation will require further studies to better understand lag phases and adaptation mechanisms.

The glucose-to-xylose transition is a highly interesting model to explore lag phases in *E. coli*. This transition is of economic interest, since glucose and xylose are the two main compounds released during degradation of lignocellulose (one of the main renewable alternatives to the use of petrol or gasoline) (25–28). Xylose metabolism is simple, comprises only a few metabolic steps, and is well described, but the mechanisms involved in the switch from glucose to xylose remain to be elucidated. Xylose uptake is mediated through an ABC transporter (encoded by *xyIFGH*) or a symporter (XylE) (29, 30). Once in the cytoplasm, xylose is converted into xylulose by the xylose isomerase XylA (31, 32) and phosphorylated into xylulose-5-phosphate by the xylulokinase XylB (33) before entering the pentose phosphate pathway. Xylose metabolism involves two operons (catabolism operon *xyIAB* and transporter/regulatory operon *xyIFGHR*) that share the same promoter region and are both positively controlled by the XylR transcription factor. When *E. coli* cells are grown in batches on a mixture of glucose and xylose, they use glucose first and catabolite repression prevents the expression of the two *xyI* operons (34). Consequently, during growth on glucose, the concentration of XylR can be as low as one molecule per cell (35). Once the glucose is exhausted, an increase in the concentration of intracellular cyclic AMP (cAMP) leads to the formation of the cAMP receptor protein (CRP)-cAMP complex, thereby alleviating the glucose-mediated carbon catabolite repression of the promoters (7, 36, 37). Xylose then binds to and activates the transcription factor XylR, which conjointly with the CRP-cAMP complex, triggers the transcription of the *xyIAB* and *xyIFGHR* operons (34, 38). The binding of XylR-xylose to its own promoter triggers a positive loop that in turn, amplifies its own concentration up to 57 molecules per cell (35). This triggers the production of the enzymatic machinery required for xylose consumption (34).

**TABLE 1** *Escherichia coli* strains used in the study

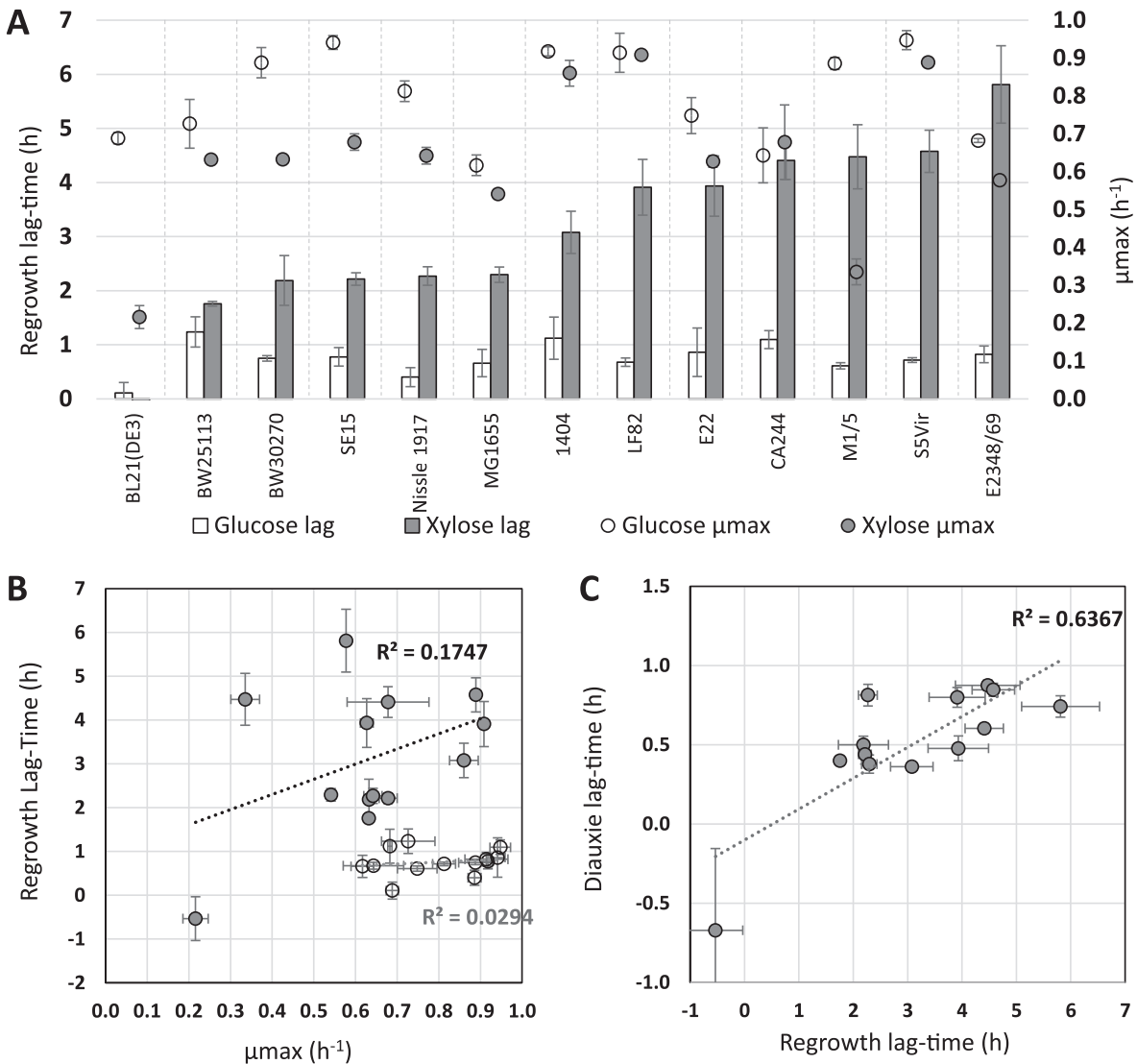
Strain	Phylogroup	Description	Reference or source
BW25113	A	K-12 derivative laboratory strain	55
MG1655	A	K-12 derivative laboratory strain	55
BL21(DE3)	A	Commercial strain for heterologous expression	New England BioLabs (catalog no. C2527)
BW30270	A	K-12 derivative laboratory strain	56
E22	B1	Rabbit enteropathogenic strain	57
S5Vir	B1	Sheep enteropathogenic strain	58
SP15	B2	Commensal strain from human feces	59
M1/5	B2	Commensal strain from human feces	60
Nissle 1917	B2	Human nonpathogenic probiotic strain	61
E2348/69	B2	Human prototype strain to study enteropathogenic <i>E. coli</i> biology (HG2)	62
LF82	B2	Human strain isolated from a patient with Crohn's disease (HG2)	63
CA244	B2	K-12 derivative laboratory strain	64
1404	C	Isolated from a septicemic calf	65

Interestingly, a bimodal induction response to xylose was reported for the *xylAB* promoter with an all or nothing expression (39).

In this study, we used both experimental and modeling approaches to investigate the role of XylR as a molecular switch, defined here as a molecule able to orientate the cellular metabolic fate in an “on/off” manner. We show that XylR promotes the cell's capacity to resume growth on xylose after the glucose is exhausted. XylR availability controls the length of the lag and influences the emergence of a subpopulation able to resume exponential growth on xylose. This work highlights the role of molecular switches in the establishment of phenotypic heterogeneity and proposes the glucose-xylose transition as a paradigm to understand lag phases and metabolic adaptation.

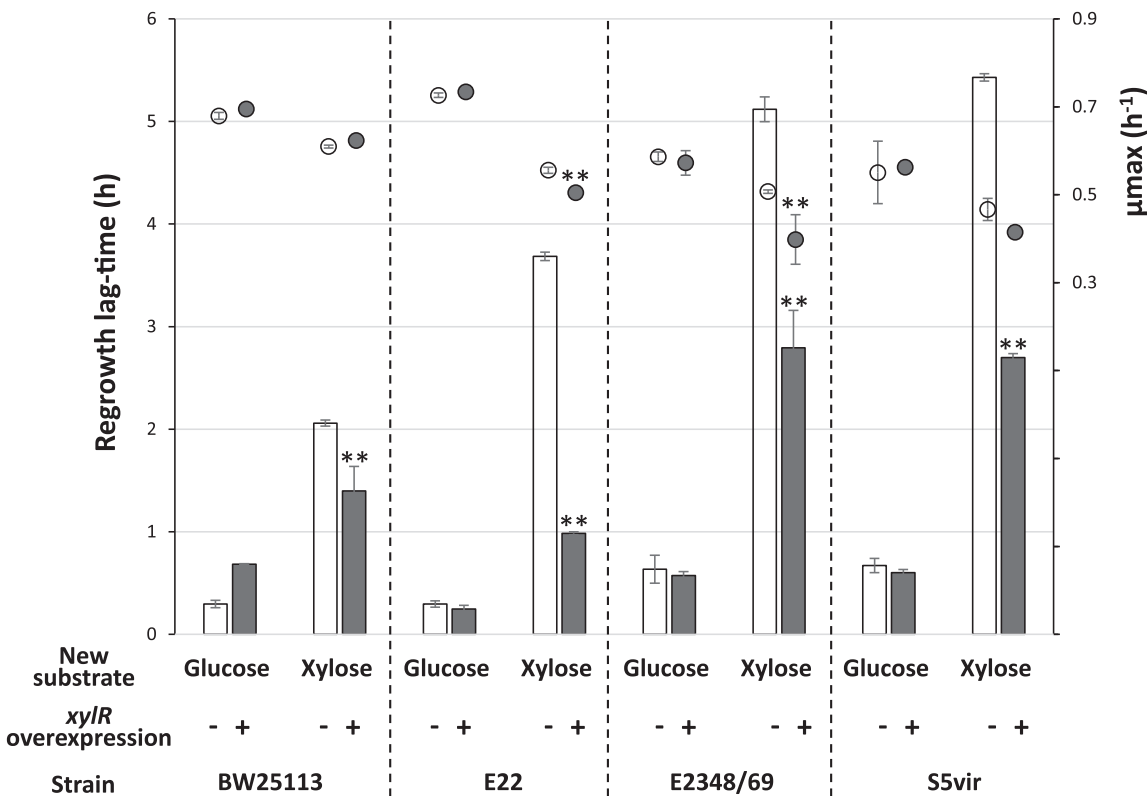
## RESULTS

**The lag time required to adapt to xylose depends on the genetic background of *E. coli*.** To check the consistency of the glucose-xylose transition, we first explored the variability of the lag duration in 13 *E. coli* strains selected for their origin, lifestyle, and phylogenetic group (Table 1). We quantified their capacity to resume growth on M9 minimal medium supplemented with either xylose or glucose as a control after overnight growth on glucose by measuring the regrowth lag time as previously described (40). On glucose, the regrowth lag times were homogeneous, and all the strains resumed growth with an average lag of  $0.80 \pm 0.24$  h, except for the *E. coli* BL21 (DE3) strain, which immediately started to grow again (lag time =  $0.11 \pm 0.19$  h) (Fig. 1A). The maximum growth rates ( $\mu_{\max}$ ) of each strain on glucose were also quantified and ranged from 0.62 to  $0.95 \text{ h}^{-1}$  (Fig. 1A). The regrowth lag times required to adapt to xylose proved to be significantly longer and varied more between strains: the lag times ranged from  $1.8 \pm 0.14$  h lag for *E. coli* BW25113 to as high as  $5.8 \pm 0.72$  h for strain E2348/69, while the BL21(DE3) strain, for an unknown reason, resumed growth even faster than its maximum growth rate after the switch (Fig. 1A). Maximum growth rates on xylose also proved to be more variable between strains than on glucose and ranged from 0.22 to  $0.91 \text{ h}^{-1}$  (Fig. 1A). No correlation was found between the maximum growth rates and regrowth lag times, either during the resumption of growth on glucose or on xylose (Fig. 1B). This indicates that growth rates and lag times are not linked. We also compared the regrowth lags resulting from resumption of growth on xylose after overnight growth on glucose with the diauxic lag observed during a diauxic growth on a glucose-xylose mix (Fig. 1C). The diauxic lags were about 6 times shorter, but the two types of lags were correlated. In conclusion, lag duration appears to be a specific trait of the strains and can last for more than 5 h.



**FIG 1** The length of the glucose-xylose lags in *E. coli* is background dependent. Thirteen different strains of *E. coli* were cultivated by switching strains previously grown on M9 glucose medium to 96-well microplates filled with 200  $\mu$ l of fresh M9 xylose or M9 glucose medium. (A) Lag times (bars) and maximum growth rates ( $\mu_{max}$ ) (circles) after the switch to glucose (white) or xylose (gray) for the 13 *E. coli* strains ( $n=9$  with 3 technical replicates for each of the 3 biological replicates). (B) Scatterplot of the regrowth lag time on xylose or glucose as a function of the maximum growth rate on xylose or glucose for each strain (gray circles for xylose, white circles for glucose). (C) Scatterplot of glucose-xylose diauxic lag times versus regrowth lag times (cells grown overnight on glucose switched to xylose). For diauxic growth, strains previously grown on glucose were transferred to a glucose-xylose M9 medium (12.5% glucose and 87.5% xylose). Diauxic lags were calculated as explained in Materials and Methods. The negative regrowth lag time calculated for the BL21 strain was due to a higher growth rate when this strain resumed growth on xylose than its maximum growth rate during its exponential growth on xylose. For diauxic lags,  $n=9$  for strains BW25113, 1404, LF82, and S5Vir, and  $n=6$  for strains MG1655, E2348/69, E22, BL21(DE3), BW3070, CA244, M1/5, Nissle 1917, and SP15 strains.

**XylR overexpression reduces the duration of the regrowth lag.** XylR is a crucial transcription factor to grow on xylose. To study the relationship between XylR expression and the duration of the regrowth lag, we overexpressed it in four of the *E. coli* wild-type strains (BW25113, E22, E2348, and S5Vir). These strains were transformed with the plasmid pMET219\_xylR that contains or does not contain the *xylR* gene under the control of the constitutive *E. coli* *cysG* promoter (41). Expression of *xylR* in cells harboring this plasmid will therefore be constant and not coupled with carbon catabolite repression or with the presence of xylose. As shown in Fig. 1, the ability of the strains to resume growth on glucose or on xylose was assessed after overnight growth on glucose (Fig. 2). No significant growth changes were observed with the pMET219\_xylR

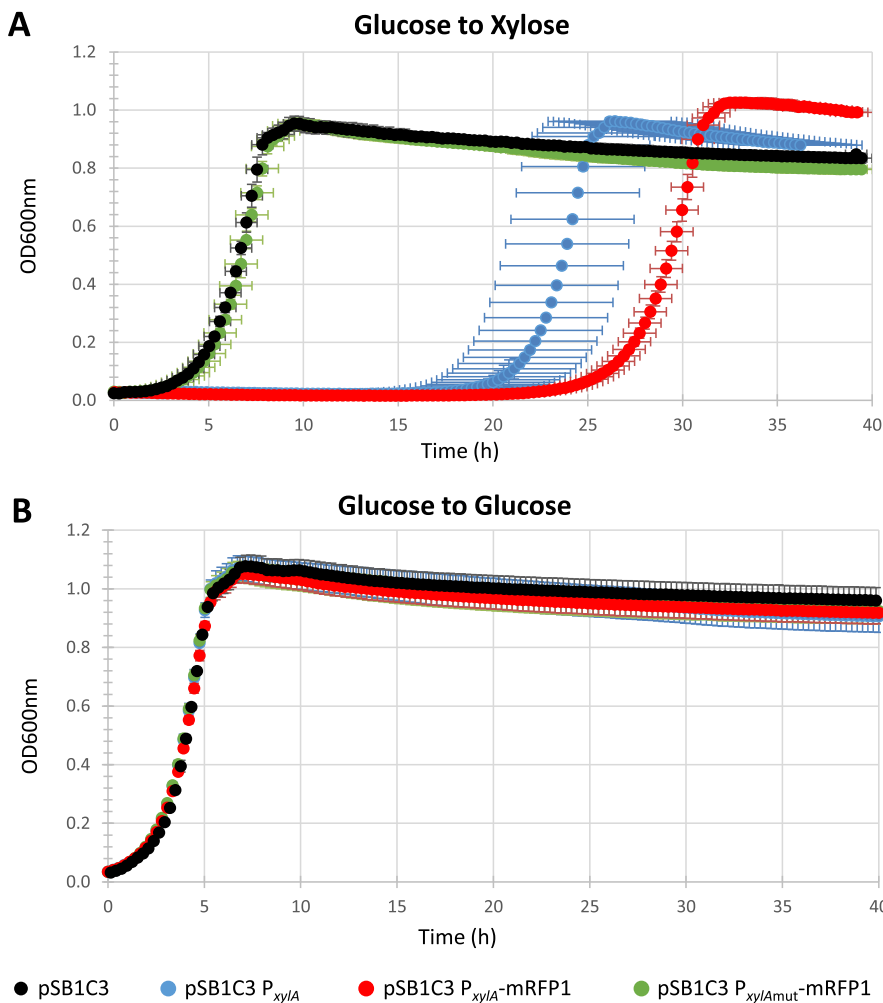


**FIG 2** XylR overexpression reduces regrowth lag time during the glucose-xylose shift of different *E. coli* strains. Strains carrying the pMET219 plasmid as a control (white symbols) or the same backbone plasmid with *xyIR* expression under the control of the *cysG* constitutive promoter (pMET219\_*xyIR*; gray symbols), were grown like those shown in Fig. 1A (9 biological replicates but for strain E22 without *xyIR* overexpression where  $n=6$ ; \*\* indicates a significant  $P$  value of  $<0.01$  compared to the control strain not overexpressing *xyIR*). The bars represent the lag time (in hours) before growth resumed. The circles represent the growth rates.

plasmid compared to the pMET219 plasmid, but there was a slight decrease in strains E22 and E2348/69 on xylose only (Fig. 2). All the strains containing the pMET219\_*xyIR* plasmid showed a significantly reduced regrowth lag time when resuming growth on xylose compared to the strain containing the empty control plasmid pMET219. This reduction was 13% in the BW25113 strain (which naturally presents a short lag time), 44% in S5Vir, 55% in E2348/69, and up to 60% in E22. No significant reduction in the lag duration was observed in the controls when switched to glucose. Our results thus show that *xyIR* overexpression is sufficient to reduce the regrowth lag time of *E. coli* strains resuming growth on xylose, without necessarily affecting the growth rate.

**XylR titration extends the regrowth lag.** Since increasing XylR concentration is sufficient to reduce the regrowth lag, reducing its probability to attach to its own promoter by decreasing its availability may lengthen the lag by preventing its positive retro-control. To test this hypothesis, we increased the number of XylR targets in the cells by multiplying the *xyIA* promoter in order to create a titration of the transcription factor and hence reduce its capacity to promote its own transcription through the positive-feedback regulatory loop. To this end, the *xyIA* promoter was placed on the pSB1C3 high-copy-number plasmid and introduced into the BW25113 strain. The capacity of this strain to resume growth on xylose was assessed after overnight growth on glucose (Fig. 3A). As expected, there was a marked increase in the lag duration from 1.7 h for the pSB1C3 plasmid without the construct to more than 19 h for the plasmid harboring the *xyIA* promoter with no impact on the maximum growth rate. The lag increased to 23 h in the *xyIA* promoter driving the expression of an mRFP1 red fluorescent reporter (RFP stands for red fluorescent protein). To confirm that the increase in the regrowth lag originated specifically from the interaction between XylR and its





**FIG 3** XylR titration modifies regrowth lag time. The ability of the *E. coli* BW25113 strain to resume growth with different plasmid constructs was assessed by switching cells after overnight culture on glucose to a 96-well microplate filled with 200  $\mu$ l of fresh M9 xylose (A) or M9 glucose (B) medium. The BW25113 strain (in black) with the empty pSB1C3 plasmid as a control, the BW25113 strain (in blue) with a pSB1C3 plasmid carrying the *xylA* promoter, the BW25113 strain (in red) with a pSB1C3 plasmid expressing the red fluorescent protein mRFP1 under the control of the *xylA* promoter, and the BW25113 strain (in green) with a pSB1C3 expressing mRFP1 under the control of a *xylA* promoter deprived of its XylR binding sites.  $n = 6$  for all conditions.

targets on the plasmid *xylA* promoter, we mutated the two XylR binding sites in the promoter sequence. As expected, these mutations completely stopped the increase in the lag. None of these mutations affected the resumption of growth on glucose (Fig. 3B). These results show that the regrowth lag duration can be extended by titration of XylR. This result and the previous one showing that increasing XylR concentration reduces the regrowth lag duration (Fig. 2) demonstrate that the lag in resuming growth on xylose depends on XylR availability.

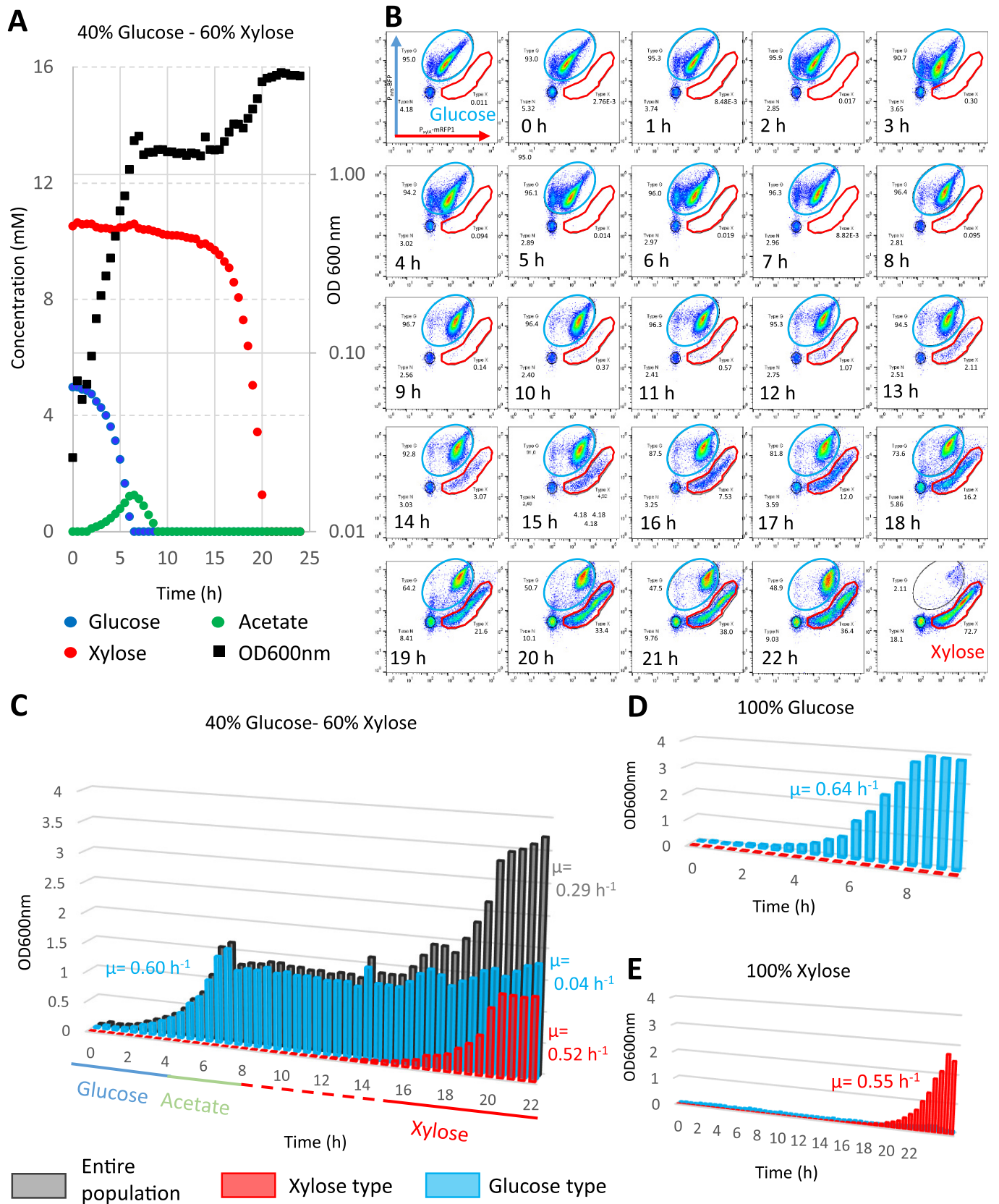
**Emergence of subpopulations during the glucose-to-xylose regrowth and diauxic lags.** In the previous experiment, we managed to dramatically extend the duration of the regrowth lag to more than 19 h without affecting the maximum growth rate on xylose. We wondered why the culture took so long to resume growth. On the one hand, this behavior is artifactual in the BW25113 strain since it is due to the presence of the plasmid. On the other hand, long lags up to 6 h were observed in other genetic backgrounds (Fig. 1). Since the presence of the plasmid allows us to investigate the capacity of individual cells to express the *xylAB* operon by flow cytometry and since bimodality has been reported for the *xylAB* promoter (39), we investigated the putative



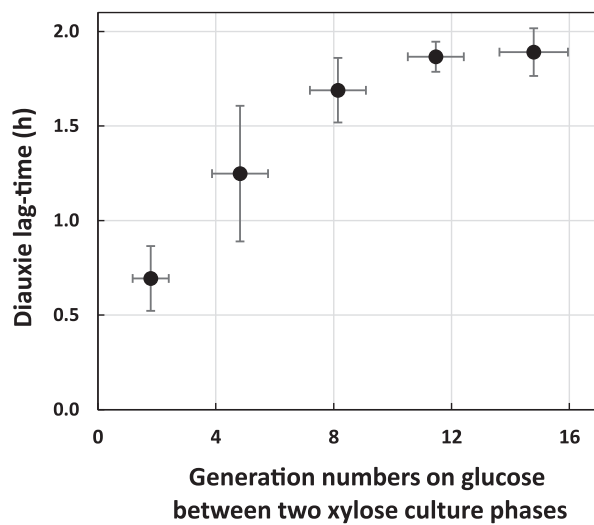
existence of subpopulations during glucose-to-xylose adaptation in the modified BW25113 strain. To this end, we used the high-copy-number plasmid described above that expresses the red fluorescent protein mRFP1 under the control of the *xylA* promoter (pSB1C3  $P_{xylA}$ -mRFP1) so that the reporter is expressed when the cells metabolize xylose (see Fig. S1 in the supplemental material). We also added a  $P_{ihfB}$ -mTagBFP construct to constitutively express the blue fluorescent protein (BFP) under the control of the *ihfB* promoter (41). This facilitated the detection of cells by flow cytometry. We also integrated the  $P_{ihfB}$ -mTagBFP construct in the bacterial chromosome but the fluorescence levels were insufficient to track subpopulations (data not shown). The pSB1C3  $P_{xylA}$ -mRFP1  $P_{ihfB}$ -mTagBFP plasmid was inserted into the BW25113 strain and grown in controlled aerobic batch conditions. Cultures with different glucose-to-xylose ratios totaling up to 90 mM (see “Growth media” in Materials and Methods) were performed, as well as 100% glucose or 100% xylose controls in M9 medium (see Fig. 4A for the 40% glucose and 60% xylose mix; see Fig. S2 for other mix ratios). With the 40% glucose and 60% xylose mix (Fig. 4A), a first exponential growth phase was observed associated with glucose consumption and acetate production. After the glucose was exhausted, acetate catabolism was observed, with no detectable biomass production, as described in reference 42. A transition phase lasting more than 10 h was then observed before the second exponential growth associated with xylose consumption, indicating that the plasmid construct extends the diauxic lag (Fig. 4A). This was also observed with the 100% xylose condition, indicating that the plasmid construct also increases the regrowth lag from glucose to xylose (Fig. 4E).

Flow cytometry analyses were performed with two-dimensional representation of the red inducible fluorescence versus the blue constitutive fluorescence (Fig. 4B). The cytometric profiles are displayed for growth on glucose or on xylose (the first and last graph, respectively), every hour during growth on the 40% glucose and 60% xylose mix. A constant patch of nonfluorescent cells and debris (in the black circles) representing less than 10% of the signals was always observed and hence no longer taken into consideration. The profiles obtained with growth on single substrates revealed that the strain profiles differed on glucose (in the blue gate) and on xylose (in the red gate). Although these profiles were not highly focused, probably due to cell-to-cell variations in the plasmid copy number, combined analyses of the two reporters provided a discriminating flow cytometry signature of cells growing on glucose or on xylose. These specific cell signatures were then used for population identification and quantification in the different sugar mixtures.

During growth on glucose and until its exhaustion after 7 h, the cytometric profile of the population was homogeneous and the population exhibited the same fluorescence pattern as the 100% glucose control (Fig. 4B). After glucose exhaustion (7 h), a new subpopulation gradually emerged with a cytometric pattern that matched the one obtained on the 100% xylose control. Very interestingly, the new xylose-specific population did not appear to derive from a global shift of the whole population but to emerge from individual cells following glucose exhaustion. Figure 4C shows the theoretical biomass of each subpopulation extrapolated from the percentages resulting from the flow cytometry data. This reveals the exponential growth of the new “xylose” subpopulation, with a growth rate of  $0.52 \text{ h}^{-1}$  equivalent to what was observed with the single population growing in the 100% xylose control ( $0.55 \text{ h}^{-1}$ ) (Fig. 4E). Consistent results were obtained with other mixes (Fig. S3), showing that the glucose/xylose ratio is not impacting the phenomenon. The original population that grew on glucose grew weakly or not at all during the xylose consumption phase ( $0.04 \text{ h}^{-1}$ ). The same representations for the 100% glucose control and the 100% xylose controls are shown in Fig. 4D and E with a homogeneous population profile on glucose and a long regrowth lag before the xylose subpopulation emerges on xylose. In conclusion, by titrating XylR availability, we observed the emergence of a subpopulation able to grow on xylose during the observed regrowth and diauxic phases, while the initial subpopulation that developed on glucose appeared to remain stable. The new emerging



**FIG 4** The length of the transition in the modified BW25113 strain is related to the emergence of a new subpopulation. Batch fermentations of the BW25113 strain transformed with the pSB1C3 plasmid carrying the  $P_{inhB}$ -BFP  $P_{xyIA}$ -mRFP1 construct were carried out in minimum medium of 90 mEqC and sampled at 30-min intervals. (A) Kinetics of substrate consumption and production and growth of the strain in M9 medium supplemented with a 40% (Continued on next page)



**FIG 5** Previous exposure to xylose creates a memory effect. The strain with the titration plasmid was grown on xylose and switched to a glucose-xylose mix on microplates with different concentrations of inoculant so that the number of generations on glucose differs between two growth phases on xylose. The duration of the diauxic lags are represented as a function of the number of generations on glucose. For each condition, four replicates were performed.  $n = 4$  for all generation numbers but the highest ( $n = 2$ ).

subpopulation thus starts from a small number of exponentially growing individuals, and not from the adaptation of the whole population. This behavior explains why the lags can last for many hours in the modified BW25113, i.e., until the new population is big enough to be detected.

**Xylose exposure creates a memory effect through XylR accumulation.** Since the glucose-to-xylose adaptation is controlled by the XylR availability in cells, growth on xylose should produce cells with a high XylR copy number which, in turn, should allow growth to resume faster when xylose is again usable, i.e., through a memory effect. This hypothesis was tested by using the titrated strain BW25113 with the pSB1C3  $P_{xylA}$ -mRFP1  $P_{ihfB}$ -mTagBFP plasmid and its extended lags. The strain was grown overnight on xylose (or glucose as a control) before switching to fresh medium with a mix of 12.5% glucose and 87.5% xylose in microplates with inoculation concentrations ranging from an optical density at 600 nm ( $OD_{600}$ ) of 0.1 to 0.00001. These different concentrations of inoculant allowed the cells to perform a range of generation numbers from 1.8 to 14.8 on glucose before the final growth phase on xylose. We hypothesized that a more recent exposure to xylose would enable faster resumption of growth when xylose again became usable (i.e., once the glucose was exhausted). In this way, we measured the diauxic time to resume growth on xylose following the glucose growth phase (Fig. 5). The diauxic lag appears much shorter using microplates than in bioreactors (as in Fig. 4A). For the five cultures pregrown on xylose and switched at different inoculum rates to the glucose-xylose mix, we found a clear positive correlation between the diauxic lag durations and the number of generations on glucose since the last exposure to xylose, indicating that even a couple of generations on glucose seems efficient. No impact on diauxic time was observed in the control with pregrowth on glucose before switching to the carbon mix (data not shown). The proportionality between the diauxic lag times and the generation number on glucose is likely related

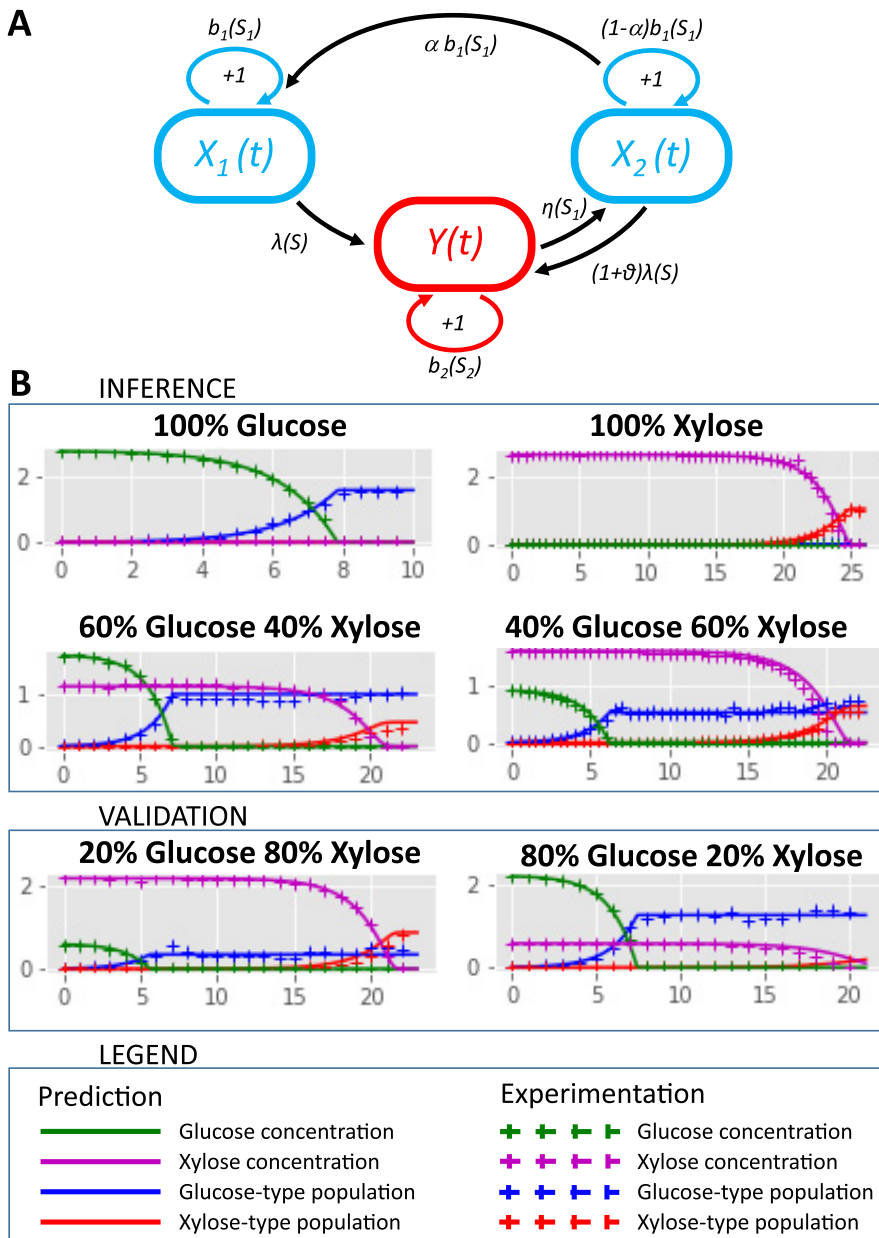
#### FIG 4 Legend (Continued)

glucose and 60% xylose mix. (B) Cytometric profiles of the 40% glucose–60% xylose batch over time. The y axis displays the blue fluorescence levels in arbitrary fluorescence units (a.f.u.), and the x axis displays the red fluorescence levels (a.f.u.). The blue gate represents the glucose population type as seen with the 100% glucose control. The red gate represents the xylose population type as seen with the 100% xylose control. (C) The theoretical biomass of each subpopulation was extrapolated from the percentages resulting from the flow cytometry analyses during growth on the 40% glucose and 60% xylose mix (glucose type cells in blue, xylose type cells in red, and the whole population in gray). (D) Same representation with 100% glucose growth. (E) Same representation with 100% xylose growth. Others substrate ratios are presented in Fig. S2 in the supplemental material.

to the XylR dilution in the daughter cells. This clearly identifies a “memory effect” when cells have been preexposed to xylose: XylR abundance in the cells that have been grown on xylose decreases when cells are not producing more XylR, as when grown on glucose, but remains higher than in cells that have never been exposed to xylose, hence facilitating the switch toward xylose consumption when this sugar is again available.

**Mathematical modeling of the transition highlights the effect of XylR quantity on the duration of the diauxic lag.** To formalize the mechanism linking XylR concentration, subpopulation, and the diauxic lag, a modeling approach was developed based on the results of cytometry obtained with the fluorescent reporter genes. The objective was to be able to predict the behavior of the nonfluorescent wild type for which modeling of the system was mandatory. The major phenomenon to be modeled is the appearance of the “xylose” subpopulation cells. From our experimental observations, they are clearly present 1.5 h after exhaustion of the glucose (8 h in Fig. 4B), and are very likely present in very small numbers soon after glucose exhaustion when the carbon catabolite repression is switched off. Based on our previous finding concerning the major role played by XylR concentration in the lag duration, our main hypothesis is that low XylR availability results in a low probability to trigger the XylR positive-feedback loop and hence, to switch to xylose consumption. We decided to opt for a stochastic model to account for the probability that a very limited number of cells is able to resume growth on xylose at the end of glucose consumption. This scenario is backed up by proteomic data showing that XylR is present at a rate of  $1 \pm 0.4$  copy per cell during growth on glucose and at  $57 \pm 8$  copies per cell on xylose (supplementary data file in reference 35). Thus, after glucose is exhausted, the single copy of XylR needs to find its target on the *xylAB* promoter to enable growth on xylose. Knowing that the pUC19-derived pSB1C3 is a high-copy-number plasmid, it seemed obvious that target multiplication reduces the probability of triggering the loop. Starting from these hypotheses, we built the model presented in Fig. 6A and fully described in Text S1 in the supplemental material. Basically, the model allows a population  $X_1$  with a low level of XylR to grow on glucose and to switch to growth on xylose only if glucose is exhausted and xylose is present. In this situation, cells from population  $X_1$  will turn at rate  $\lambda$  into cells with  $Y$  population features (i.e., xylose consumers with a high level of available XylR). Return to the initial  $X_1$  state is possible in the model if glucose again becomes available: the cells will transit through an  $X_2$  state characterized by a decrease in XylR content by dilution through cell division until the cells reach the XylR level of the  $X_1$  population. For a population close to a billion cells, the stochastic model is approximated by a deterministic dynamic system, making it easier to calibrate the parameters (Text S1). In other words, the core of the model remains stochastic to capture the appearance of the new subpopulation, but it could be approximated to a deterministic model once the number of individuals is high enough. This model was calibrated with data from culture with 100% glucose, 100% xylose, a 60% glucose-40% xylose mix and a 40% glucose-60% xylose mix. It accurately predicted these four conditions in terms of subpopulation distribution and substrate consumption as well as the data not used for the calibration from cultures with 80% glucose-20% xylose and 20% glucose-80% xylose mixes (Fig. 6B). Parameter calibrations made it possible to quantify the rate of appearance of xylose consumers ( $Y$ ) in the original population ( $X_1$ ) after glucose exhaustion to  $2.02 \times 10^{-04} \text{ h}^{-1}$ , i.e., about 2 cells over 10,000 per hour.

Next, the model was used to simulate the behavior of the wild-type strain throughout the diauxic; the structure of the model was retained, but the values of growth and substrate consumption rates specific to the strain were recalibrated. Very interestingly, the subpopulation balance appeared to be the inverse of what we observed with the strain carrying the pSB1C3  $P_{xylA}$ -mRFP1  $P_{I_{hfb}}$ -mTagBFP plasmid (Fig. S4). Indeed, without the plasmid, the individual rate of appearance of xylose consumers from the original population after glucose exhaustion was  $2.09 \text{ h}^{-1}$ , i.e., about 8,760 cells to over 10,000 per hour. This result is of particular interest, since it makes it possible to predict the behavior of the



**FIG 6** Modeling subpopulation behavior. (A) Scheme of the stochastic model. The diagram shows individual growth and transitions between cell types in the population.  $X_1$  corresponds to glucose consumers with the basal level of XylR,  $Y$  to xylose consumers with a high level of XylR, and  $X_2$  to glucose consumers that previously grew on xylose with an initially high but decreasing level of XylR. We assume that these mechanisms occur after a random time distributed according to an exponential law with the corresponding rates. Indeed, an individual that grows on glucose (class  $X_1$  or  $X_2$ ) divides at rate  $b_1(S_1)$  or switches to xylose consumption at rate  $\lambda(S)$  and  $(1+\theta)\lambda(S)$ , respectively. Specifically, in the  $X_2$  compartment, where cells have many *xylR* copies, each individual can give birth to a cell of the compartment  $X_1$ , with probability  $0 < \alpha < 1$  because of *xylR* dilution. In addition, an individual growing on xylose (class  $Y$ ) divides at rate  $b_2(S_2)$  or switches to glucose consumption (class  $X_2$ ) at rate  $\eta(S_1)$ , if glucose is abundant. (B) Validation and predictions of the model (solid lines) compared to the experimental data (crosses) during growth on six glucose-xylose mixes (glucose cell type in blue, xylose cell type in red, glucose in green, and xylose in violet). The conditions 80% glucose–20% xylose and 20% glucose–80% xylose were not used to estimate the model parameters. The lines represent predictions, whereas in the other conditions, they represent validation.

wild-type strain without the bias created by markers. The model allowed us to estimate that, by the time xylose was exhausted, 99.46% of the  $X_1$  population have shifted to xylose consumption. In a population of close to a billion cells, this predicts that about 5.4 million cells will remain in a dormant-like state.



## DISCUSSION

Lag times have long been considered adaptation periods for a microbial population to use a new resource. The recent interest of the microbiologist community in single cell analysis revealed a more complex reality concerning these lag phases. Here, we demonstrated that the main parameter governing the length of the regrowth or diauxic lag phases is not a temporal requirement to produce new machinery for growth on the following substrate but the availability of a specific transcription factor. In the glucose-xylose model we studied here, XylR accumulation is the master molecular switch governing the metabolic fate of the cells. Consequently, titration of XylR extends lag time, while overexpression of XylR reduces it. These effects are limited to lag durations and do not affect the maximum growth rates in general, very likely because XylR is not needed on glucose while its regulatory loop ensures that it is not limiting on xylose.

This positive-feedback loop of XylR on its own expression is the centerpiece of the system. It enables the creation of the bimodality in the cell population reported by Afroz et al. (39), with some of the cells able to trigger the loop and thus shift to full growth on xylose while the others fail to do so and remain in a dormant-like state. Such a regulatory design has already been described in microorganisms faced with other substrates (39, 43–46). The question that remains is what determines the metabolic fate of individual cells. Our results suggest that XylR availability is sufficient to explain all the phenotypes we observed. Yet, it would be remarkable if accumulation of a single protein could explain so much, especially in the light of all the different molecular explanations behind phenotypic heterogeneity in the substrate usage reported in the literature (12, 13, 16, 18–24). It would be interesting to study the noise in the expression of XylR and properties of the resulting distribution even if experimental XylR quantification at the single cell level remains a great experimental challenge. This could reveal the presence of cells with high levels of XylR even before glucose exhaustion but likely not large enough to trigger the loop since we never observed cells with a xylose signature during growth on glucose. Another source of heterogeneity could be the unequal distribution of transcription factor between the mother and daughter cells since the concentration of XylR is close to one copy per cell on glucose (35). Indeed, this would create cells depleted of XylR that would be unable to trigger the loop in the wild-type strain (47). Our results do not prove that parameters reported by others such as cell size, cell cycle phase at the moment of glucose exhaustion, cell age, ribosome availability, or ppGpp concentration have no effect on the adaptation from glucose to xylose. The fact that XylR overexpression does not produce regrowth lags with the same optimal duration in different strains, or the different lag durations observed between microplate and bioreactor cultures supports the hypothesis that other parameters are at stake here. It is for example rational to hypothesize a role for carbon catabolite repression in the process. The presence of CRP-cAMP on the promoter could be required for XylR to fix on its recognition sites or to create a slight increase in *xylR* promoter expression ensuring that XylR is over a limiting threshold to trigger the loop that most cells with the titration plasmid cannot overcome.

The model parameter estimation showed that most of the cells are not able to switch to xylose consumption in the mutant strain because of XylR titration, while the inverse situation was observed in the wild-type strain with only a small fraction of cells unable to switch. The cells that are unable to use the available substrate could be dormant cells. Such behavior has already been reported in other conditions when a population was faced with a new substrate (3, 12, 48). This was interpreted as an adaptive feature to minimize risk since the dormant cells are more resistant to environmental insults, including stresses or antibiotics (48–50). These cells are metabolically active with very slow buildup of biomass and reduced metabolite pools (50), which could match the very small growth rate observed for this subpopulation in our study. Even if the fraction of such cells is low in the wild-type strain, the model predicted that it nevertheless results in millions of individuals in the bacterial population as a whole.

**TABLE 2** Plasmids used in this study

Plasmid	Relevant characteristics	Reference
pSB1C3 mRFP1	Cloning vector of this study. pUC19-derived pMB1 ori, chloramphenicol resistance, with mRFP1 (FPbase identifier [ID] 5YCFA) coding sequence	iGEM part BBa_E1010
pSB1C3 mTagBFP	Cloning vector. pUC19-derived pMB1 ori, chloramphenicol resistance, with mTagBFP (FPbase ID BFJKS) coding sequence	iGEM part BBa_K592100
pSB1C3 P <sub>ihfBA</sub> -mTagBFP	pSB1C3 plasmid containing mTagBFP under the control of <i>ihfB</i> promoter	This study
pSB1C3 P <sub>xylA</sub> -mRFP1	pSB1C3 plasmid containing mRFP1 under the control of <i>xylA</i> promoter	This study
pSB1C3 P <sub>xylA</sub> -mut-mRFP1	pSB1C3 plasmid containing mRFP1 under the control of a mutated <i>xylA</i> promoter, mutations were introduced in <i>xylR</i> binding sites	This study
pSB1C3 P <sub>xylA</sub> -mRFP1 P <sub>ihfB</sub> -mTagBFP	pSB1C3 plasmid containing mTagBFP under the control of <i>ihfB</i> promoter and mRFP1 under the control of <i>xylA</i> promoter	This study
pSB1C3 P <sub>xylA</sub>	pSB1C3 plasmid containing <i>xylA</i> promoter	This study
pMET219	Plasmid pBR322 with tetR but ampR replaced by cmR. Negative control of the plasmid pMET219	Gift from Sébastien Nouaille
pMET219 P <sub>cysG</sub> -XylR	Plasmid pMET219 with tetR replaced by <i>xylR</i> under control of <i>cysG</i> promoter	This study

This reinforces the hypothesis that metabolic switches are related to antibiotic resistance (48).

To our knowledge, this is the first work exploring phenotypic heterogeneity in the use of substrate during diauxic batch fermentation of a monoclonal population in infinitely stirred bioreactor. Most studies have used microfluidic devices and/or manual switching of the cells from one condition to another, both being not ideal for analyzing responses to environmental changes that happen as a consequence of growth (51). This allows confirming that phenotypic heterogeneity in the use of the substrate observed at the scale of a few individual cells is also true in large populations growing naturally. Likewise, phenotypic heterogeneity has been reported to have an incidence on metabolic adaptation of a population from glycolytic to gluconeogenic substrates (13). Here, we report that the same incidence could be true for metabolic adaptation from glycolytic to glycolytic substrates.

Several applications of this work can be envisaged. It now appears possible to optimize lags to ensure the profitability or sustainability of biotechnological processes, for example, by reducing the length of lag phases. Our results point to two levers that could achieve this. The first is by preexposing the cells to the substrates they will use during the process to take advantage of the memory effect. The effect has indeed been observed with a variety of substrates (16, 22), and this solution appears to be both cheap and effective. The second solution is modifying the positive-feedback loop through overexpression of the limiting transcription factor as we did here or modifying the regulatory network. Indeed, such loops are not limited to the use of xylose but are reported with increasing frequency in adaptive phenomena (16, 17, 52, 53). Other levers very likely exist. For example, we observed here that the transition is faster during microplate culture than during well-controlled bioreactor culture even though we have no explanation for this as yet. Conversely, it would be interesting to extend the diauxic lag phase since this could promote the formation of dormant cells, which could be a key factor in ensuring the robustness of the strain during challenging bioprocesses or for strain storage. Finally, the extended duration of the glucose-xylose transition could be of fundamental interest to study the properties of dormant cells.

Last, it is now clear that lag phases (as well as the so-called “stationary phases”) are far more complex than originally thought by Jacques Monod in 1942 (54). Until the last decade, most interest focused on the exponential phases, and we are only now beginning to become aware of the subtle behavior of cells that are not growing, from the organization of subpopulations to persistence and maintenance costs.

## MATERIALS AND METHODS

All data are accessible on the INRAE platform (<https://doi.org/10.15454/XWCMZE>).

**Strains and plasmids.** All the strains used in this study are listed in Table 1.

All the plasmids used in this study are listed in Table 2. All the plasmids based on the pSB1C3

backbone were constructed through digestion and ligation. The *xyIA* promoter was obtained by amplification of 800 bp of the regulatory area of the gene upstream of its ATG from genomic DNA of the BW25113 strain. The *xyIA* mutated promoter was designed as shown in Fig. S5 in the supplemental material and obtained as a synthetic gene (Eurofins). EcoRI and XbaI restriction sites at the 5' end and SpeI restriction site at the 3' end were used for cloning on the chassis plasmid. Primers (Fig. S6) were designed from the sequences in the EcoCyc database obtained from Eurofins (France). For the construction of the double fluorescence plasmid, the pSB1C3 P<sub>ihfBA</sub>-mTagBFP was digested with EcoRI and SpeI to be ligated in the pSB1C3 P<sub>xyIA</sub>-mRFP1 linearized with EcoRI and XbaI digestion. The plasmids based on pBR322 were constructed by DNA HiFi assembly (New England Biolabs). Fragments were amplified from *E. coli* DNA or plasmid purification with 20 bp of homology between each fragment. For all constructs, transformants were selected on LB plates containing 40 mg/liter of chloramphenicol. The plasmids were checked by sequencing (Eurofins). Plasmids were then transformed into *E. coli* BW25113 strain.

**Growth media.** The cultures were grown in M9 medium containing 33.7 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 22 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 8.55 mM NaCl, 9.35 mM NH<sub>4</sub>Cl, 1 mM MgSO<sub>4</sub>, 0.3 mM CaCl<sub>2</sub>, 13.4 mM EDTA, 3.1 mM FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 0.62 mM ZnCl<sub>2</sub>, 76 μM CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, 42 μM CoCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, 162 μM H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, 8.1 μM MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, 1 μg · liter<sup>-1</sup> thiamine and carbon sources at 90 mMeqC (100% glucose, 100% xylose, 80% glucose plus 20% xylose, 60% glucose plus 40% xylose, 40% glucose plus 60% xylose, or 20% glucose plus 80% xylose). For the culture of strains containing plasmids, M9 medium was supplemented with 20 mg · liter<sup>-1</sup> chloramphenicol.

**Microplate cultivation.** Cells were pregrown overnight in 5-ml tubes with M9 medium with glucose (M9 glucose medium) at 37°C with agitation at 150 rpm. Overnight cultures were centrifuged at 5,000 rpm for 3 min, and pellets were suspended in M9 glucose medium or M9 xylose medium at an initial OD<sub>600</sub> of 0.05. The 96-well microplates were inoculated in triplicate with 200 μl of the cell suspensions or 200 μl of medium as a control. Microplates with lids were read at OD<sub>600</sub> at 17-min intervals for 24 h with a Versamax microplate reader (Molecular Devices, USA). Maximum growth rates μ<sub>max</sub> were determined during the exponential growth phase and estimated using the coefficient of the linear regression of the curve representing ln OD versus time.

Regrowth lag times were considered the difference in time needed to reach the same OD point in the exponential phase between growth with a time lag and growth that started immediately at the maximum growth rate, as defined by Enjalbert et al. (40). Diauxic lag was considered the time lost in comparison to hypothetical growth in which the first exponential phase is immediately followed by a second exponential phase. Formulas and demonstrations of how the lag was calculated are provided in Fig. S7.

Statistical validation was based on paired two-tailed Student's *t* tests, assuming equal or unequal variances according to the *F* test. Means were calculated from three biological replicates with three technical replicates each (*n* = 9).

**Batch cultivation.** Bioreactor batch cultures were performed in a Sartorius Biostat B plus bioreactor in 1 liter of M9 medium with 90 mMeqC of glucose and/or xylose mixes. The temperature was set at 37°C and pH at 7. Nonlimiting aeration conditions were obtained with an airflow set at 0.35 liter · min<sup>-1</sup> and adaptation of stirring to maintain pO<sub>2</sub> of >20%. Growth was assessed by OD<sub>600</sub> measurement at 30-min intervals with a LibraS4 spectrophotometer (Biochrom, UK). Glucose, xylose, and acetate concentrations were quantified by high-performance liquid chromatography (HPLC) (Agilent, USA) with an HPX 87H ion exclusion column (Bio-Rad) as described in reference 66.

**Flow cytometry.** Cells were sampled at 30-min intervals and immediately frozen at -20°C; tests showed that freezing has no influence on the level of fluorescence. After thawing and diluting in filtered 0.9% NaCl to obtain a cell concentration of 1 × 10<sup>6</sup> cells · ml<sup>-1</sup>, fluorescence intensities were measured with a Masquant VYB cytometer (Miltenyi Biotec, Germany) equipped with a 561-nm yellow laser for excitation of mRFP1 and a 405-nm purple laser for mTagBFP. Data acquisition was set at 40,000 events per sample. FlowJo X software was used for cytometry data analysis. A gate was created in the dot plot of the forward scatter channel (FSC-H) versus the side scatter channel (SSC-H) to distinguish bacteria from technical noise. A second gate was created in the dot plot of the SSC-H versus the SSC-A to select single cells. The mTagBFP fluorescence emissions were analyzed with the V1-H channel (BP450/25 nm) and the mRFP1 emissions with the Y2-H channel (BP615/10 nm). The OD<sub>600</sub> subpopulation was extrapolated from the total OD<sub>600</sub> population and the percentage of each subpopulation obtained in flow cytometry, based on blue and red fluorescence.

**Mathematical modeling.** A detailed description of the model, including its rationale, parameters, and code, is provided in Text S1 in the supplemental material.

**Memory effect experiment.** Cells were pregrown overnight in tubes containing 5 ml of M9 glucose medium or M9 xylose medium at 37°C with agitation (150 rpm). Cells were centrifuged at 5,000 rpm for 3 min, and pellets were suspended and inoculated when they reached an OD<sub>600</sub> of 0.1 in 100-ml Erlenmeyer flasks containing 20 ml of M9 glucose medium or M9 xylose medium. Once in the exponential phase (OD<sub>600</sub> of ca. 1), the cultures were diluted (theoretical OD<sub>600</sub>s of 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001 and 0.00001) and inoculated in duplicate in 96-well microplates in 200 μl of M9 glucose, M9 xylose, or M9 medium with 12.5% glucose and 87.5% xylose. Wells containing 200 μl of medium with no cells were used as a control. Microplates with a lid were read at OD<sub>600</sub> at 17-min intervals for 24 h with a Versamax microplate reader (Molecular Devices, USA). Two biological replicates each with two technical replicates were performed.

## SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental material is available online only.

**TEXT S1**, PDF file, 0.1 MB.



**FIG S1**, PDF file, 0.5 MB.

**FIG S2**, PDF file, 0.5 MB.

**FIG S3**, PDF file, 0.8 MB.

**FIG S4**, PDF file, 0.6 MB.

**FIG S5**, PDF file, 0.5 MB.

**FIG S6**, PDF file, 0.5 MB.

**FIG S7**, PDF file, 0.5 MB.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank Pierre Reitzer, Emmanuelle Marchaud, Sandrine Paisse, Valérie Laroute, Julie Lesage, Manon Costa, Julie Taba, and Sandrine Laguerre for their contributions to this work and J. P. Nougayrède for providing the strains.

This work was supported by the 3BCAR Carnot (project HME) and the ANR (project JANUS; ANR-19-CE43-0004-01). TWB (Toulouse White Biotechnology) and its staff members are gratefully acknowledged for allowing us access to their cytometry facilities. C. Graham, S. Méléard, and J. Tchouanti were supported by the Chair “Modélisation mathématique et Biodiversité” of Veolia-Ecole Polytechnique-Muséum National d’Histoire Naturelle-Fondation X.

## REFERENCES

- Monod J. 1949. The growth of bacterial cultures. *Annu Rev Microbiol* 3:371–394. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.03.100149.002103>.
- Madar D, Dekel E, Bren A, Zimmer A, Porat Z, Alon U. 2013. Promoter activity dynamics in the lag phase of *Escherichia coli*. *BMC Syst Biol* 7:136. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-7-136>.
- Jöers A, Tenson T. 2016. Growth resumption from stationary phase reveals memory in *Escherichia coli* cultures. *Sci Rep* 6:24055. <https://doi.org/10.1038/srep24055>.
- Chu D, Barnes DJ. 2016. The lag-phase during diauxic growth is a trade-off between fast adaptation and high growth rate. *Sci Rep* 6:25191. <https://doi.org/10.1038/srep25191>.
- Aidelberg G, Towbin BD, Rothschild D, Dekel E, Bren A, Alon U. 2014. Hierarchy of non-glucose sugars in *Escherichia coli*. *BMC Syst Biol* 8:133. <https://doi.org/10.1186/s12918-014-0133-z>.
- Ammar EM, Wang X, Rao CV. 2018. Regulation of metabolism in *Escherichia coli* during growth on mixtures of the non-glucose sugars: arabinose, lactose, and xylose. *Sci Rep* 8:609. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18704-0>.
- Görke B, Stülke J. 2008. Carbon catabolite repression in bacteria: many ways to make the most out of nutrients. *Nat Rev Microbiol* 6:613–624. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1932>.
- Wolfe AJ. 2005. The acetate switch. *Microbiol Mol Biol Rev* 69:12–50. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.1.12-50.2005>.
- Traxler MF, Chang D-E, Conway T. 2006. Guanosine 3',5'-bispyrophosphate coordinates global gene expression during glucose-lactose diauxie in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:2374–2379. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510995103>.
- Boulineau S, Tostevin F, Kiviet DJ, ten Wolde PR, Nghe P, Tans SJ. 2013. Single-cell dynamics reveals sustained growth during diauxic shifts. *PLoS One* 8:e61686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061686>.
- van Heerden JH, Wortel MT, Bruggeman FJ, Heijnen JJ, Bollen YJM, Planqué R, Hulshof J, O'Toole TG, Wahl SA, Teusink B. 2014. Lost in transition: start-up of glycolysis yields subpopulations of nongrowing cells. *Science* 343:1245114. <https://doi.org/10.1126/science.1245114>.
- Solopova A, van Gestel J, Weissing FJ, Bachmann H, Teusink B, Kok J, Kuipers OP. 2014. Bet-hedging during bacterial diauxic shift. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:7427–7432. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320063111>.
- Kotte O, Volkmer B, Radzikowski JL, Heinemann M. 2014. Phenotypic bistability in *Escherichia coli*'s central carbon metabolism. *Mol Syst Biol* 10:736. <https://doi.org/10.15252/msb.20135022>.
- Nikolic N, Schreiber F, Dal Co A, Kiviet DJ, Bergmiller T, Littmann S, Kuypers MMM, Ackermann M. 2017. Cell-to-cell variation and specialization in sugar metabolism in clonal bacterial populations. *PLoS Genet* 13:e1007122. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007122>.
- Bertrand RL. 2019. Lag phase is a dynamic, organized, adaptive, and evolvable period that prepares bacteria for cell division. *J Bacteriol* 201:e00697-18. <https://doi.org/10.1128/JB.00697-18>.
- Kaiser M, Jug F, Julou T, Deshpande S, Pfohl T, Silander OK, Myers G, van Nimwegen E. 2018. Monitoring single-cell gene regulation under dynamically controllable conditions with integrated microfluidics and software. *Nat Commun* 9:212. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02505-0>.
- Takhaviev V, Heinemann M. 2018. Metabolic heterogeneity in clonal microbial populations. *Curr Opin Microbiol* 45:30–38. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.02.004>.
- Martins BM, Locke JC. 2015. Microbial individuality: how single-cell heterogeneity enables population level strategies. *Curr Opin Microbiol* 24:104–112. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.01.003>.
- Axelrod K, Sanchez A, Gore J. 2015. Phenotypic states become increasingly sensitive to perturbations near a bifurcation in a synthetic gene network. *eLife* 4:e07935. <https://doi.org/10.7554/eLife.07935>.
- Amato SM, Brynildsen MP. 2015. Persister heterogeneity arising from a single metabolic stress. *Curr Biol* 25:2090–2098. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.06.034>.
- Yaginuma H, Kawai S, Tabata KV, Tomiyama K, Kakizuka A, Komatsuzaki T, Noji H, Imamura H. 2014. Diversity in ATP concentrations in a single bacterial cell population revealed by quantitative single-cell imaging. *Sci Rep* 4:6522. <https://doi.org/10.1038/srep06522>.
- Lambert G, Kussell E. 2014. Memory and fitness optimization of bacteria under fluctuating environments. *PLoS Genet* 10:e1004556. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004556>.
- Ito Y, Toyota H, Kaneko K, Yomo T. 2009. How selection affects phenotypic fluctuation. *Mol Syst Biol* 5:264. <https://doi.org/10.1038/msb.2009.23>.
- Dal Co A, Brannon C, Ackermann M. 2018. Division of labor in bacteria. *eLife* 7:e38578. <https://doi.org/10.7554/eLife.38578>.
- Eiteman MA, Lee SA, Altman E. 2008. A co-fermentation strategy to consume sugar mixtures effectively. *J Biol Eng* 2:3. <https://doi.org/10.1186/1754-1611-2-3>.
- Kim SM, Choi BY, Ryu YS, Jung SH, Park JM, Kim G-H, Lee SK. 2015. Simultaneous utilization of glucose and xylose via novel mechanisms in engineered *Escherichia coli*. *Metab Eng* 30:141–148. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2015.05.002>.
- Sievert C, Nieves LM, Panyon LA, Loeffler T, Morris C, Cartwright RA, Wang X. 2017. Experimental evolution reveals an effective avenue to release catabolite repression via mutations in XylR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:7349–7354. <https://doi.org/10.1073/pnas.1700345114>.
- Rossoni L, Carr R, Baxter S, Cortis R, Thorpe T, Eastham G, Stephens G. 2018. Engineering *Escherichia coli* to grow constitutively on D-xylose using the carbon-efficient Weimberg pathway. *Microbiology* 164:287–298. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000611>.
- Sumiya M, Davis EO, Packman LC, McDonald TP, Henderson PJ. 1995.

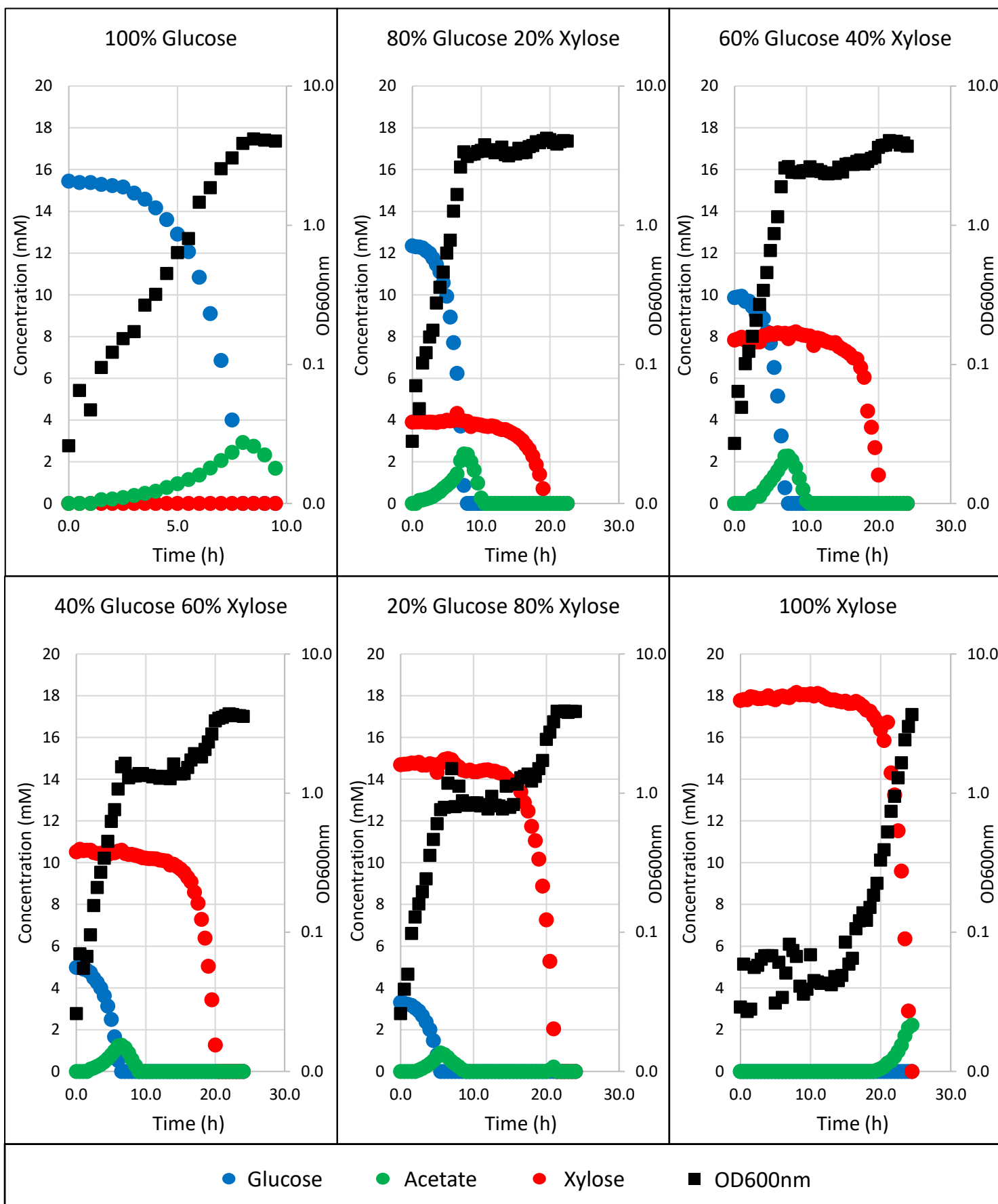
- Molecular genetics of a receptor protein for D-xylose, encoded by the gene *xylF*, in *Escherichia coli*. *Recept Channels* 3:117–128.
30. Sooriyaarachchi S, Ubhayasekera W, Park C, Mowbray SL. 2010. Conformational changes and ligand recognition of *Escherichia coli* D-xylose binding protein revealed. *J Mol Biol* 402:657–668. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.07.038>.
  31. Wovcha MG, Steuerwald DL, Brooks KE. 1983. Amplification of D-xylose and D-glucose isomerase activities in *Escherichia coli* by gene cloning. *Appl Environ Microbiol* 45:1402–1404. <https://doi.org/10.1128/AEM.45.4.1402-1404.1983>.
  32. Briggs KA, Lancashire WE, Hartley BS. 1984. Molecular cloning, DNA structure and expression of the *Escherichia coli* D-xylose isomerase. *EMBO J* 3:611–616. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1984.tb01856.x>.
  33. Lawlis VB, Dennis MS, Chen EY, Smith DH, Henner DJ. 1984. Cloning and sequencing of the xylose isomerase and xylulose kinase genes of *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* 47:15–21. <https://doi.org/10.1128/AEM.47.1.15-21.1984>.
  34. Song S, Park C. 1997. Organization and regulation of the D-xylose operons in *Escherichia coli* K-12: XylR acts as a transcriptional activator. *J Bacteriol* 179:7025–7032. <https://doi.org/10.1128/jb.179.22.7025-7032.1997>.
  35. Schmidt A, Kochanowski K, Vedelaar S, Ahrné E, Volkmer B, Callipo L, Knoops K, Bauer M, Aebersold R, Heinemann M. 2016. The quantitative and condition-dependent *Escherichia coli* proteome. *Nat Biotechnol* 34:104–110. <https://doi.org/10.1038/nbt.3418>.
  36. Deutscher J. 2008. The mechanisms of carbon catabolite repression in bacteria. *Curr Opin Microbiol* 11:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2008.02.007>.
  37. Shimizu K. 2013. Metabolic regulation of a bacterial cell system with emphasis on *Escherichia coli* metabolism. *ISRN Biochem* 2013:645983. <https://doi.org/10.1155/2013/645983>.
  38. Laikova ON, Mironov AA, Gelfand MS. 2001. Computational analysis of the transcriptional regulation of pentose utilization systems in the gamma subdivision of Proteobacteria. *FEMS Microbiol Lett* 205:315–322. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2001.tb10966.x>.
  39. Afroz T, Biliouris K, Kaznessis Y, Beisel CL. 2014. Bacterial sugar utilization gives rise to distinct single-cell behaviours. *Mol Microbiol* 93:1093–1103. <https://doi.org/10.1111/mmi.12695>.
  40. Enjalbert B, Cocaign-Bousquet M, Portais J-C, Letisse F. 2015. Acetate exposure determines the diauxic behavior of *Escherichia coli* during the glucose-acetate transition. *J Bacteriol* 197:3173–3181. <https://doi.org/10.1128/JB.00128-15>.
  41. Zhou K, Zhou L, Lim Q, Zou R, Stephanopoulos G, Too H-P. 2011. Novel reference genes for quantifying transcriptional responses of *Escherichia coli* to protein overexpression by quantitative PCR. *BMC Mol Biol* 12:18. <https://doi.org/10.1186/1471-2199-12-18>.
  42. Enjalbert B, Letisse F, Portais J-C. 2013. Physiological and molecular timing of the glucose to acetate transition in *Escherichia coli*. *Metabolites* 3:820–837. <https://doi.org/10.3390/metabo3030820>.
  43. Ozbudak EM, Thattai M, Lim HN, Shraiman BI, van Oudenaarden A. 2004. Multistability in the lactose utilization network of *Escherichia coli*. *Nature* 427:737–740. <https://doi.org/10.1038/nature02298>.
  44. Bhogale PM, Sorg RA, Veening J-W, Berg J. 2014. What makes the lac-pathway switch: identifying the fluctuations that trigger phenotype switching in gene regulatory systems. *Nucleic Acids Res* 42:11321–11328. <https://doi.org/10.1093/nar/gku839>.
  45. Guantes R, Benedetti I, Silva-Rocha R, de Lorenzo V. 2016. Transcription factor levels enable metabolic diversification of single cells of environmental bacteria. *ISME J* 10:1122–1133. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.193>.
  46. Koirala S, Wang X, Rao CV. 2016. Reciprocal regulation of L-arabinose and D-xylose metabolism in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 198:386–393. <https://doi.org/10.1128/JB.00709-15>.
  47. Robert L, Paul G, Chen Y, Taddei F, Baigl D, Lindner AB. 2010. Pre-dispositions and epigenetic inheritance in the *Escherichia coli* lactose operon bistable switch. *Mol Syst Biol* 6:357. <https://doi.org/10.1038/msb.2010.12>.
  48. Amato SM, Orman MA, Brynildsen MP. 2013. Metabolic control of persister formation in *Escherichia coli*. *Mol Cell* 50:475–487. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.04.002>.
  49. Veening J-W, Smits WK, Kuipers OP. 2008. Bistability, epigenetics, and bet-hedging in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 62:193–210. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.62.081307.163002>.
  50. Radzikowski JL, Vedelaar S, Siegel D, Ortega AD, Schmidt A, Heinemann M. 2016. Bacterial persistence is an active  $\sigma^S$  stress response to metabolic flux limitation. *Mol Syst Biol* 12:882. <https://doi.org/10.15252/msb.20166998>.
  51. Rosenthal AZ, Qi Y, Hormoz S, Park J, Li SH-J, Elowitz MB. 2018. Metabolic interactions between dynamic bacterial subpopulations. *eLife* 7:e33099. <https://doi.org/10.7554/eLife.33099>.
  52. Choi PJ, Cai L, Frieda K, Xie XS. 2008. A stochastic single-molecule event triggers phenotype switching of a bacterial cell. *Science* 322:442–446. <https://doi.org/10.1126/science.1161427>.
  53. Choudhury D, Gayen K, Saini S. 2018. Dynamic control of arabinose and xylose utilization in *E. coli*. *Can J Chem Eng* 96:1881–1887. <https://doi.org/10.1002/cjce.23197>.
  54. Monod J. 1942. *Recherches sur la croissance des cultures bactériennes*. Hermann & Cie, Paris, France.
  55. Baba T, Ara T, Hasegawa M, Takai Y, Okumura Y, Baba M, Datsenko KA, Tomita M, Wanner BL, Mori H. 2006. Construction of *Escherichia coli* K-12 in-frame, single-gene knockout mutants: the Keio collection. *Mol Syst Biol* 2:2006.0008. <https://doi.org/10.1038/msb4100050>.
  56. Datsenko KA, Wanner BL. 2000. One-step inactivation of chromosomal genes in *Escherichia coli* K-12 using PCR products. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:6640–6645. <https://doi.org/10.1073/pnas.120163297>.
  57. Marchès O, Nougayrède J-P, Boullier S, Mainil J, Charlier G, Raymond I, Pohl P, Boury M, De Rycke J, Milon A, Oswald E. 2000. Role of Tir and intimin in the virulence of rabbit enteropathogenic *Escherichia coli* serotype O103:H2. *Infect Immun* 68:2171–2182. <https://doi.org/10.1128/iai.68.4.2171-2182.2000>.
  58. Smith A, Kaczmar A, Bamford RA, Smith C, Frustaci S, Kovacs-Simon A, O'Neill P, Moore K, Paszkiewicz K, Titball RW, Pagliara S. 2018. The culture environment influences both gene regulation and phenotypic heterogeneity in *Escherichia coli*. *Front Microbiol* 9:1739. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01739>.
  59. Johnson JR, Johnston B, Kuskowski MA, Nougayrède J-P, Oswald E. 2008. Molecular epidemiology and phylogenetic distribution of the *Escherichia coli* pks genomic island. *J Clin Microbiol* 46:3906–3911. <https://doi.org/10.1128/JCM.00949-08>.
  60. Martin P, Marcq I, Magistro G, Penary M, Garcia C, Payros D, Boury M, Olier M, Nougayrède J-P, Audebert M, Chalut C, Schubert S, Oswald E. 2013. Interplay between siderophores and colibactin genotoxin biosynthetic pathways in *Escherichia coli*. *PLoS Pathog* 9:e1003437. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003437>.
  61. Revelles O, Millard P, Nougayrède J-P, Dobrindt U, Oswald E, Letisse F, Portais J-C. 2013. The carbon storage regulator (Csr) system exerts a nutrient-specific control over central metabolism in *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *PLoS One* 8:e66386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066386>.
  62. Iguchi A, Thomson NR, Ogura Y, Saunders D, Ooka T, Henderson IR, Harris D, Asadulghani M, Kurokawa K, Dean P, Kenny B, Quail MA, Thurston S, Dougan G, Hayashi T, Parkhill J, Frankel G. 2009. Complete genome sequence and comparative genome analysis of enteropathogenic *Escherichia coli* O127:H6 strain E2348/69. *J Bacteriol* 191:347–354. <https://doi.org/10.1128/JB.01238-08>.
  63. Miquel S, Peyretailade E, Claret L, de Vallée A, Dossat C, Vacherie B, Zineb EH, Segurens B, Barbe V, Sauvanet P, Neut C, Colombel J-F, Medigue C, Mojica FJM, Peyret P, Bonnet R, Darfeuille-Michaud A. 2010. Complete genome sequence of Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* strain LF82. *PLoS One* 5:e12714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012714>.
  64. Reuven NB, Deutscher MP. 1993. Multiple exoribonucleases are required for the 3' processing of *Escherichia coli* tRNA precursors in vivo. *FASEB J* 7:143–148. <https://doi.org/10.1096/fasebj.7.1.8422961>.
  65. Pérès SY, Marchès O, Daigle F, Nougayrède JP, Herault F, Tasca C, De Rycke J, Oswald E. 1997. A new cytolethal distending toxin (CDT) from *Escherichia coli* producing CNF2 blocks HeLa cell division in G2/M phase. *Mol Microbiol* 24:1095–1107. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.4181785.x>.
  66. Morin M, Ropers D, Cinquemani E, Portais J-C, Enjalbert B, Cocaign-Bousquet M. 2017. The Csr system regulates *Escherichia coli* fitness by controlling glycogen accumulation and energy levels. *mBio* 8:e01628-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01628-17>.

---

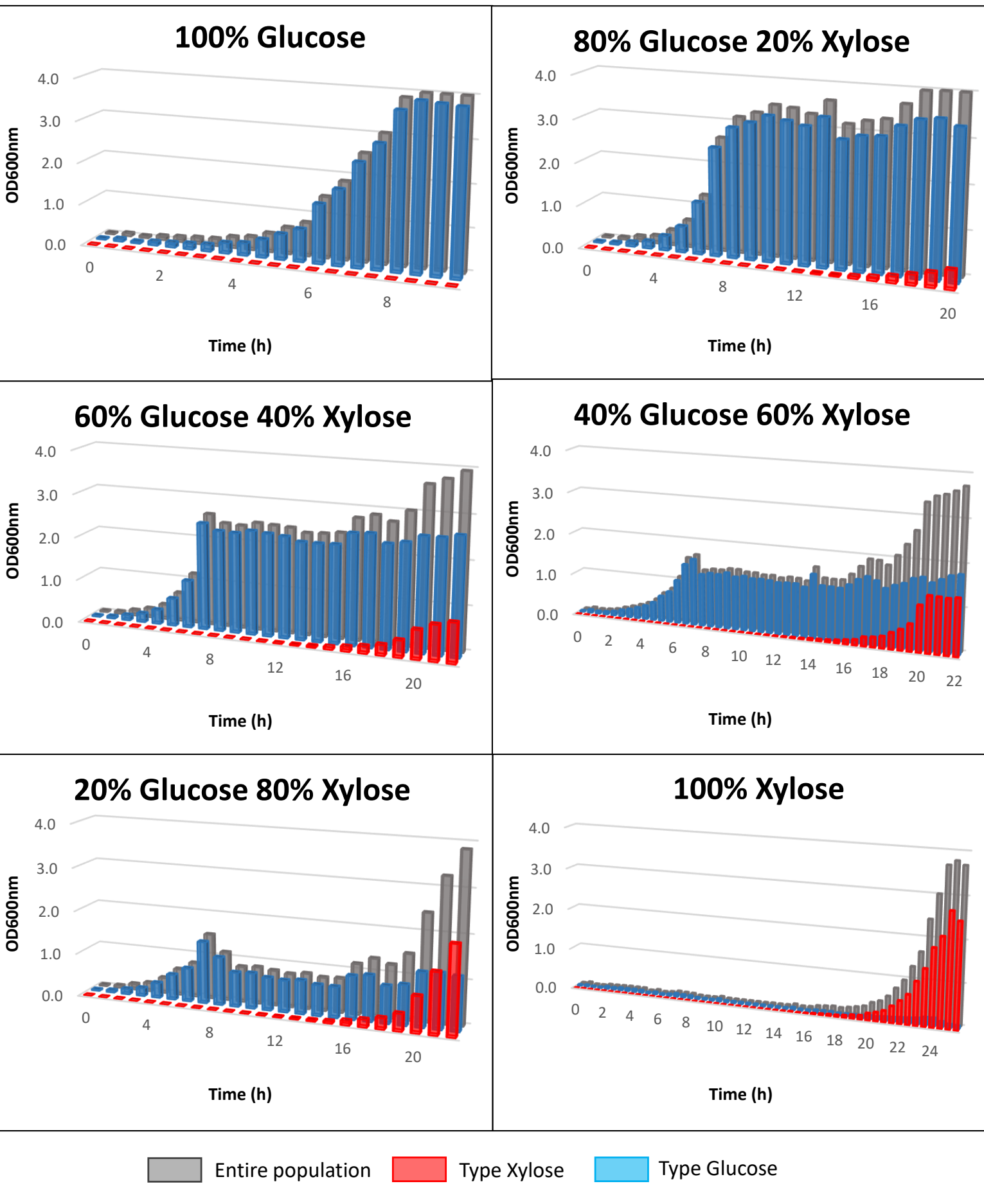
	Median signal intensity mRFP1 (u.a.f)	Median signal intensity mTagBFP (u.a.f)
Glucose medium	3.55	47.04
Xylose medium	120.00	44.47

---

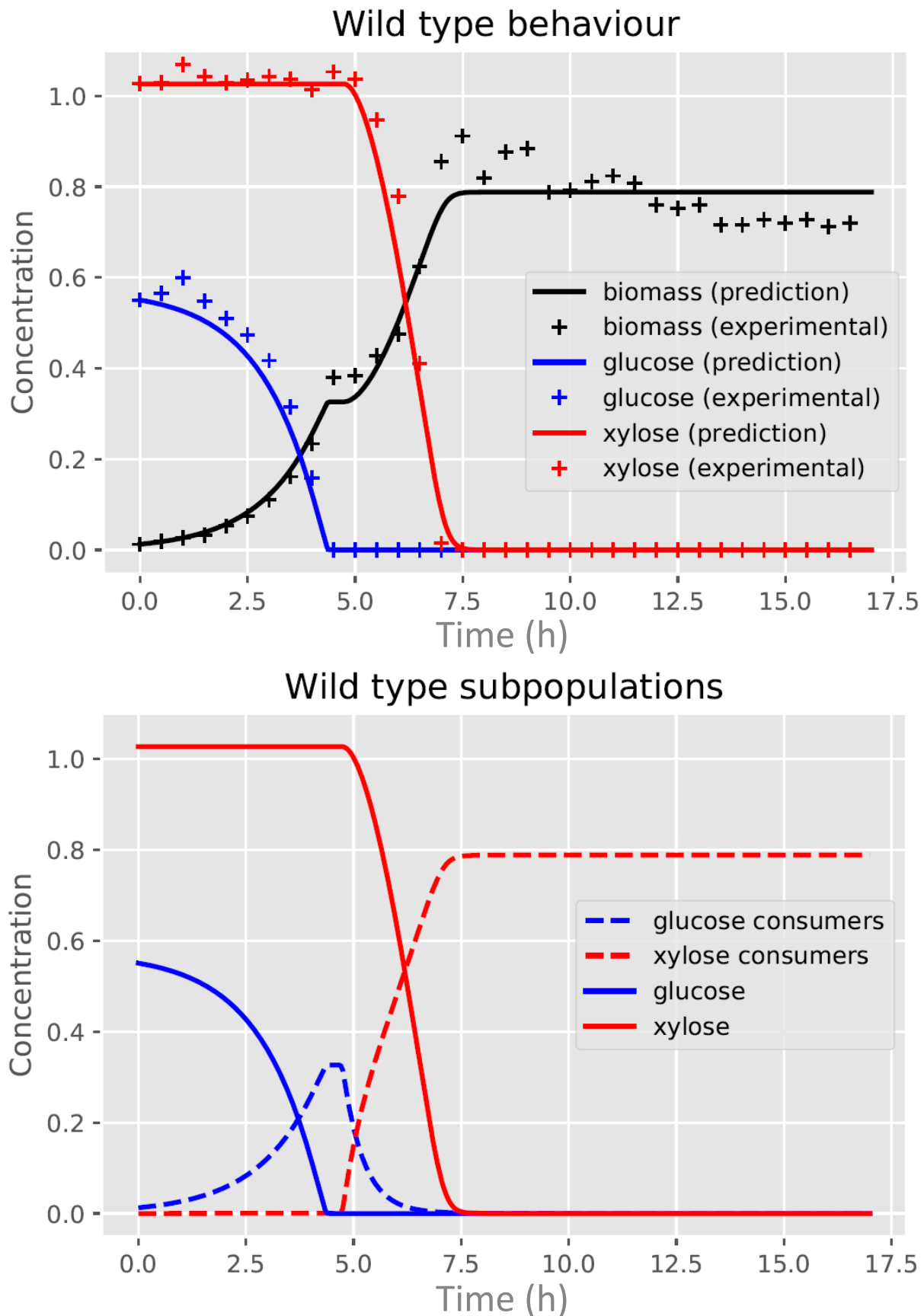
**Figure S1:** Median fluorescence intensity of *E. coli* BW25113 strain carrying the dual fluorescence plasmid pSB1C3 P<sub>xyIA</sub>-mRFP1 P<sub>ihfBA</sub>-mTagBFP in M9 glucose medium versus in M9 xylose medium. Fluorescence was measured by cytometry during the exponential growth phase. The Y2-A canal was used to quantify mRFP1 fluorescence intensity (inducible on xylose) and the V1-A canal to quantify mTagBFP fluorescence intensity (constitutive).



**Figure S2:** Kinetics of substrate consumption and production, and growth of the strain in M9 medium supplemented with a 100% glucose, 80% glucose and 20% xylose mix, 60% glucose and 40% xylose mix, 40% glucose and 60% xylose mix, 80% glucose and 20% xylose mix or 100% xylose. The marked variations in biomass observed under OD 0.1 are due to the technical limits of the spectrophotometer.

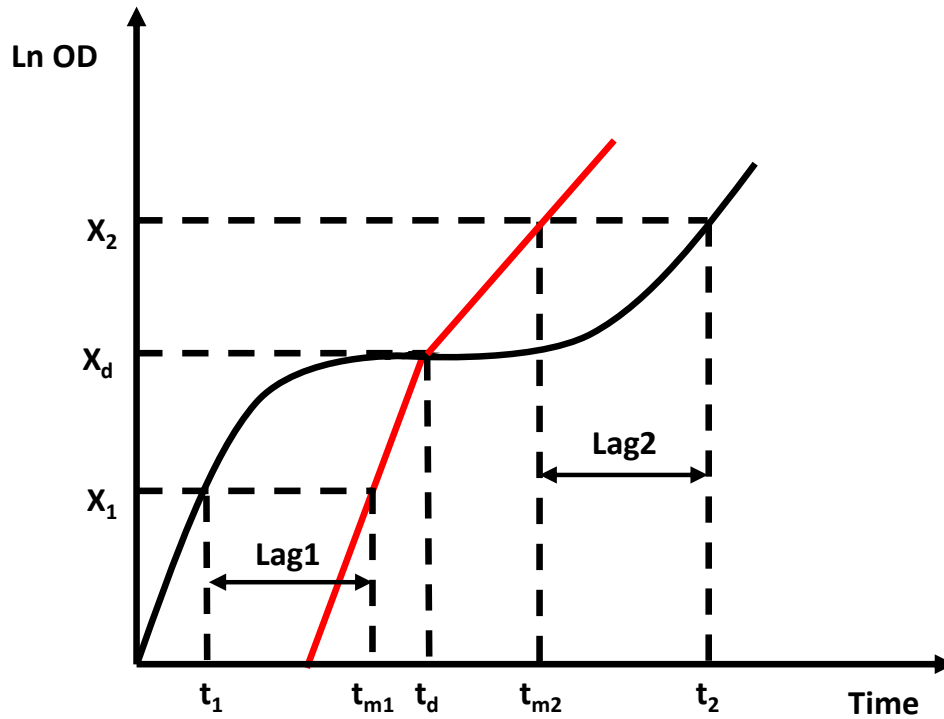


**Figure S3:** The biomass of each subpopulation extrapolated from the percentages resulting from the flow cytometry analyses during the growth on 100% glucose, 80% glucose and 20% xylose mix, 60% glucose and 40% xylose mix, 40% glucose and 60% xylose mix, 80% glucose and 20% xylose mix or 100% xylose (glucose type cells in blue, xylose type cells in red and the whole population in grey).



**Figure S4:** Behavior of wild type strain BW25113 on a glucose-xylose mix. Experimental and prediction data are presented for biomass concentration ( $\text{g.L}^{-1}$ ) and substrates ( $\text{g.L}^{-1}$ ) in the top row and prediction data for subpopulations in the bottom row of graphs.





### Figure S7: Demonstration of the diauxic lag formula

Here we consider the diauxic lag as the time lost in comparison to hypothetical growth where a first exponential phase is immediately followed by a second exponential phase (in red in the figure).

$X_d$ : a biomass point reached during the diauxic lag.

$\mu_{max1}$ : the maximal growth rate on the first substrate.

$\mu_{max2}$ : the maximal growth rate on the second substrate.

$X_1$ : biomass reached during the exponential growth on the first substrate at time  $t_1$  or at time  $t_{m1}$  if the growth rate was theoretically maximal until  $t_d$

$X_2$ : biomass reached during the exponential growth on the second substrate at time  $t_2$  or at time  $t_{m2}$  if the growth rate was theoretically maximal from  $t_d$ .

The diauxic lag is thus equal to lag1 ( $t_{m1}-t_1$ ) for the glucose growth phase plus lag2 ( $t_2 - t_{m2}$ ) for the xylose growth phase. Based on the formula proposed by Enjalbert (Enjalbert et al., 2015), we demonstrated the diauxic lag calculation as followed:

- Demonstration for lag1

$$\mu_{max1} = \ln(X_d/X_1)/(t_d-t_{m1}), \text{ thus } (t_d-t_{m1}) = \ln(X_d/X_1)/\mu_{max1}$$

$$\text{Given that } \text{Lag1} = (t_{m1}-t_1) = t_d-(t_d-t_{m1})-t_1$$

$$\text{Thus } (t_{m1}-t_1) = t_d-(\ln(X_d/X_1)/\mu_{max1}) - t_1$$

- Demonstration for lag2

$$\mu_{max2} = \ln(X_2/X_d)/(t_{m2}-t_d), \text{ thus } (t_{m2}-t_d) = \ln(X_2/X_d)/\mu_{max2}$$

$$\text{Given that } \text{lag2} = (t_2-t_{m2}) = (t_2-t_d)-(t_{m2}-t_d)$$

$$\text{Thus } (t_2-t_{m2}) = (t_2-t_d)-(\ln(X_2/X_d)/\mu_{max2})$$

Since diauxic lag = lag1+lag2

$$\text{Diauxic lag} = t_d-(\ln(X_d/X_1)/\mu_{max1})-t_1+(t_2-t_d)-(\ln(X_2/X_d)/\mu_{max2})$$

$$\text{So that Diauxic lag} = t_2-t_1-(\ln(X_d/X_1)/\mu_{max1})-(\ln(X_2/X_d)/\mu_{max2})$$

## Deuxième partie

# APPROCHES DE MODÉLISATION INDIVIDU-CENTRÉE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE SUR SUBSTRAT SIMPLE





# Well posedness and stochastic derivation of a diffusion-growth-fragmentation equation in a chemostat

---

This chapter corresponds to the paper [Tchouanti 2021] entitled "Well posedness and stochastic derivation of a diffusion-growth-fragmentation equation in a chemostat" submitted to *Journal de l'École polytechnique*.

## Abstract

We study the existence and uniqueness of the solution of a non-linear coupled system constituted of a degenerate diffusion-growth-fragmentation equation and a differential equation, resulting from the modeling of bacterial growth in a chemostat. This system is derived, in a large population approximation, from a stochastic individual-based model where each individual is characterized by a non-negative real valued trait described by a diffusion. Two uniqueness results are highlighted. They differ in their hypotheses related to the influence of the resource on individual trait dynamics, the main difficulty being the non-linearity due to this dependence and the degeneracy of the diffusion coefficient. Further we show that the semi-group of the stochastic trait dynamics admits a density by probabilistic arguments, that allows the measure solution of the diffusion-growth-fragmentation equation to be a function with a certain Besov regularity.

**Keywords** Diffusion-growth-fragmentation equation coupled with resource · Stochastic Feller-type diffusion · Mild formulation · Large population approximation · Existence of density

**Mathematics subject classification (2020)** Primary 35K65 · 60K35; Secondary 35K61

## 4.1 Introduction

Developped by Novick and Szilard [Novick 1950], and Monod [Monod 1950], the chemostat is a laboratory device used by biologists to raise the microorganisms and study their interactions while at the same time regulating the population size and the experimental medium. It consists in a culture in a container of constant volume in which a substrate is continuously injected and extracted at the same rate. In the literature, it is extensively used to study the population dynamics, their interactions and the adaptative behavior of microorganisms [Harmand 2017, Collet 2013, Champagnat 2014]. In this vein, we are interested in the dynamics of a structured asexual population (typically bacteria) coupled with a resource in chemostat. Each individual is characterized by a quantitative trait  $x \in \mathbb{R}_+$  which models a protein density and evolves according to a diffusion of which coefficients depend on the resource. The goal of this work is to show the existence and uniqueness of the solution of the large population dynamics described by the coupled system

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{For } (x, t) \in \mathbb{R}_+^* \times (0, T], \\ \partial_t u_t = \partial_x^2 (xQ(x, R_t)u_t) - \partial_x (\zeta(x, R_t)u_t) + \mathcal{G}^\dagger [b(\cdot, R_t)u_t] - d(x)u_t, \\ \dot{R}_t = D(r_{in} - R_t) - \lambda \int_0^\infty b(x, R_t)u_t(x)dx, \forall t \in (0, T] \\ \zeta(0, R_t)u_t(0) - \partial_x (xQ(x, R_t)u_t)|_{x=0} = 0, \forall t \in (0, T] \end{array} \right. \quad (4.1.1)$$

with a given initial condition  $(u_0, R_0)$ . The first two terms on the right side of the parabolic equation in this system are linked to the trait dynamics. The third one modelizes cellular division which is accompanied by a fragmentation of the trait according to the operator

$$\mathcal{G}^\dagger[f](x) = -f(x) + \int_0^1 \frac{2}{\alpha} f\left(\frac{x}{\alpha}\right) \bar{m}(d\alpha)$$

where  $\bar{m}(d\alpha)$  is a symmetric probability measure on  $]0, 1[$ , and the last term represents death. The second equation describes the resource supply and its extraction at the same rate  $D > 0$ . The last term corresponds to its consumption by the population. The third equation is a no-flux boundary condition which ensures the quantitative variable to remain non negative.

This model extends the well known growth-fragmentation model that has been extensively studied in the literature (see Bertoin et al. [Bertoin 2003, Bertoin 2019, Bertoin 2016, Bertoin 2018], or Doumic et al. [Dębiec 2018, Doumic 2016, Doumic 2010] who investigated the asymptotic properties of

the equation without resource, or Campillo and Fritsch [Campillo 2015] for its well posedness and stochastic derivation in a chemostat). Here, we also include the resource dynamics, and introduce a diffusion term that can be seen as an intrinsic noise resulting from very fast synthesis and degradations of the quantitative trait (see [Bansaye 2011] for a similar framework). The main difficulty to get a uniqueness result lies in the degeneracy and the dependence in resource of this term. In order to deal with it, we will develop an approach based on the regularity of the individual trait dynamics Markovian semi-group. As it will also depend on the solution, it will be necessary to show some regularity according to this dependence and the state variable. Such an approach has been developed in [Fontbona 2015] for a model without resource with Lipschitz continuous diffusion coefficient in the stochastic trait dynamics. Although this coefficient is less regular in our case, we show that it is possible to adapt their method when it does not depend on the resource dynamics. The general situation is more complicated because we are unable to get the Lipschitz dependence of the semi-group according to the solution, that holds in the previous case. We will then require more regularity and bounds on the coefficients in order to deal with this dependence thanks to the regularity of its generator.

Further, another major point consists in showing that the weak solution of the diffusion-growth-fragmentation equation is a function, even if the initial condition is a measure. Classically, it is directly linked to the quantitative trait stochastic dynamics. Then we will first show that at any time, the distribution of the trait admits a density with respect to the Lebesgue measure on  $\mathbb{R}_+$ , and extend the existence of the density to the solution thanks to a mild formulation of the equation. Again, the main difficulty lies in the degeneracy of the diffusion coefficient, but also its weaker regularity (locally Hölder continuous). We refer to Sato-Ueno [Sato 1965] (Theorem 2.1 and Appendix) when the diffusion term is uniformly elliptic, and Bouleau-Hirsch [Bouleau 1991] (Theorem 2.1.3, p162) when it is Lipschitz continuous. Here, we adapt the method developed by Romito [Romito 2018] for time dependent and locally Hölder continuous diffusion coefficients, to show that the density exists outside the degeneracy point 0. It remains to justify that the law of the trait at any time does not charge this very point, to conclude that the density exists on the entire non-negative real half-line.

The paper is then organized as follows : in Section 2, we show that (4.1.1) can be derived from an individual based model that describes each intrinsic dynamics and the resource. For that purpose, we propose a Markovian stochastic process that models the trait distribution within the population

coupled to the resource dynamics, given a parameter that scales the initial number of individuals. We show that when this scale parameter goes to infinity, the sequence of laws of the processes admits some limiting values which satisfies a weak formulation of (4.1.1). In Section 3, we show that the solution of this weak formulation is unique in a certain set of continuous measure valued processes and under suitable assumptions. We highlight two cases which only differs in the dependence or not of the diffusion term in the resource dynamics. As described here above, the method we use in those cases are based on the regularity of the semi-group of the stochastic process that describes the trait dynamics, according to the state variable and the way it depends on the solution. Finally, in Section 4, we show that this solution admits a density at any time with a Besov regularity. To summarize and including the resource dynamics, we prove that the only weak solution of (1) belongs to  $\mathbb{L}^\infty((0, T], \mathbb{L}^1(\mathbb{R}_+, (1+x)dx) \times \mathbb{R})$ .

**Notations** For later use, we introduce the following notations :

- $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+)$  is the space of finite measures on  $\mathbb{R}_+$ . It can be endowed with its vague (respectively weak) topology and denoted  $(\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+), \nu)$  (respectively  $(\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+), w)$ ), that is the weakest topology making all maps  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \ni \mu \mapsto \int_{\mathbb{R}_+} f(x)\mu(dx)$  continuous for any  $f \in \mathcal{C}_c(\mathbb{R}_+^n, \mathbb{R})$  (respectively  $f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ ).
- $\mathcal{M}$  is the subspace of  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+)$  constituted of the finite sums of Dirac masses, thus

$$\mathcal{M} = \left\{ \sum_{i=1}^n \delta_{x_i} : n \in \mathbb{N}, x_1, \dots, x_n \in \mathbb{R}_+ \right\}$$

- $\mathcal{P}(\mathcal{E})$  denotes the space of probability measures on a given measurable space  $\mathcal{E}$ .
- $\mathcal{LB}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  denotes the space of functions from  $\mathbb{R}_+$  to  $\mathbb{R}$  that are bounded and Lipschitz continuous. It is endowed with the norm  $\|\phi\|_{\mathcal{LB}} = \|\phi\|_{\text{Lip}} + \|\phi\|_\infty$  where

$$\|\phi\|_{\text{Lip}} = \inf \left\{ c > 0 : \frac{|\phi(x) - \phi(y)|}{|x - y|} \leq c, \forall x, y \in \mathbb{R}_+, x \neq y \right\}.$$

- $\mathcal{J}$  denotes an abstract countable set.
- The constant  $C > 0$  (or  $C_p$ ) can change one line to an other.

## 4.2 The individual-based model and stochastic derivation

In this section, we propose a stochastic individual-based model describing the population dynamics in the chemostat at the individual level with a carrying capacity  $K > 1$ . Our goal is to derive a weak solution of (4.1.1) from this stochastic model when  $K$  goes to infinity.

### 4.2.1 Description

Let us first introduce a scaling parameter  $K > 1$  that represents the carrying capacity of the environment. We assume that it is roughly proportional to the initial number of individuals. The bacterial population is described by a stochastic measure valued process  $(\nu_t^K)_{t \geq 0}$  with values in  $\frac{1}{K}\mathcal{M}$  given at any time by the sum of the Dirac masses at the trait of each living cell so that each individual has the same mass  $1/K$ , and the resource is described by a positive continuous process  $(R_t^K)_{t \geq 0}$  that corresponds to its mass concentration. Let us denote by  $V_t^K \subset \mathcal{J}$  the collection of the living cells at any time  $t \geq 0$ . Each individual is characterized by a positive trait that evolves during its life-time, and may give birth or die depending on its trait and the availability of the resource as described as follows :

Between jumps, the trait dynamics of an individual  $i \in V_{t-}^K$  is described by a non negative diffusion process  $X^{i,K}$  that modelizes its random evolution with a drift coefficient  $\zeta(x, r)$  and a degenerate diffusion coefficient  $\sqrt{2xQ(x, r)}$  during its life-time. We assume that for all  $x \geq 0$  and locally in  $r \geq 0$ ,

$$0 \leq Q(x, r) \leq \bar{Q}; \zeta(0, r) \geq 0. \quad (4.2.1)$$

Furthermore, an individual  $i \in V_{t-}^K$  with trait  $x \geq 0$  divides at rate  $b(x, R_{t-}^K)$  and its trait is split at the same time so that the mother cell stays with a random proportion  $\alpha \in ]0, 1[$  chosen according to the probability distribution  $m(d\alpha)$ , and the daughter starts its life with the remaining proportion  $1 - \alpha$ . We assume that the birth rate is bounded and there is no division without resource, thus for all  $x \geq 0$  and locally in  $r \geq 0$ ,

$$b(x, 0) = 0; 0 \leq b(x, r) \leq \bar{b}. \quad (4.2.2)$$

That individual dies at rate  $d(x)$  either by extraction at rate  $D > 0$  or by natural death. Let us assume that this rate is bounded so that for all  $x \geq 0$ ,

$$D \leq d(x) \leq \bar{d}. \quad (4.2.3)$$

Finally, the mechanisms of the resource dynamics are well known for a culture in chemostat and consist in a continuous supply of concentration  $r_{in}$  and extraction of the resource at rate  $D \geq 0$ , and its consumption by the microorganisms during their life-time with a small conversion rate  $\lambda/K$  from each individual to resource. Then,

$$R_t^K = R_0 + \int_0^t \left\{ D(r_{in} - R_s^K) - \frac{\lambda}{K} \sum_{i \in V_s^K} b(X_s^{i,K}, R_s^K) \right\} ds, \forall t \geq 0. \quad (4.2.4)$$

**Remark 4.2.1.** *The condition  $\zeta(0, r) \geq 0$  in (4.2.1) ensures that the trait is positive, since its diffusion coefficient vanishes and its drift is non-negative when it reaches 0. Similarly, the condition  $b(x, 0) = 0$  in (4.2.2) ensures that the process  $(R_t^K)_{t \geq 0}$  is positive, since its drift is positive when it reaches 0. Moreover, it follows from the comparison principle that*

$$R_t^K \leq r_{in} + (R_0 - r_{in})e^{-Dt} \leq r_{in} \vee R_0 \text{ for all } t \geq 0. \quad (4.2.5)$$

Then, one has a uniform bound on the resource dynamics, that is

$$\bar{R} = r_{in} \vee R_0. \quad (4.2.6)$$

In order to describe the coupled dynamics of the population and the resource, we introduce a probability space  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$  so that the initial condition  $(\nu_0^K, R_0)$  is almost surely  $\frac{1}{K} \mathcal{M} \times \mathbb{R}_+$ -valued for each  $K > 1$ . Let us also introduce a family  $\mathcal{W} = \{W^i, i \in \mathcal{J}\}$  of independent Brownian motions that is independent of the sequence of initial conditions  $\{(\nu_0^K, R_0), K > 1\}$ , and independent Poisson point measures  $\mathcal{N}_1(d\alpha, dz, di, ds), \mathcal{N}_2(dz, di, ds)$  on  $[0, 1] \times [0, 1] \times \mathcal{J} \times \mathbb{R}_+$  and  $[0, 1] \times \mathcal{J} \times \mathbb{R}_+$  with intensities  $\bar{b} m(d\alpha) \eta(dz, di, ds)$  and  $\bar{d} \eta(dz, di, ds)$  respectively, where

$$\eta(dz, di, ds) = dz \left( \sum_{j \in \mathcal{J}} \delta_j(di) \right) ds. \quad (4.2.7)$$

Those Poisson point measures are independent of the families  $\mathcal{W}$  and  $\{\nu_0^K, K > 1\}$ . We finally introduce the canonical filtration  $(\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$  generated by the sequence of initial conditions  $\{\nu_0^K, K > 1\}$ , the family of Brownian motions  $\mathcal{W}$  and the Poisson point measures  $\mathcal{N}_1, \mathcal{N}_2$ . This filtration is assumed to be complete and right continuous.

We are interested in the dynamics of a coupled stochastic process composed

of the  $\frac{1}{K}\mathcal{M}$ -valued process defined by

$$\nu_t^K = \frac{1}{K} \sum_{i \in V_t^K} \delta_{X_t^{i,K}}, \forall t \geq 0 \quad (4.2.8)$$

where  $X_t^{i,K}$  corresponds to the trait of the individual  $i \in V_t^K$  at time  $t \geq 0$ , and the continuous real valued process  $(R_t^K)_{t \geq 0}$ . The trait of the  $i$ -th individual satisfies the stochastic differential equation

$$dX_t^{i,K} = \zeta(X_t^{i,K}, R_t^K)dt + \sqrt{2X_t^{i,K}Q(X_t^{i,K}, R_t^K)}dW_t^i \quad (4.2.9)$$

during its life-time. The trajectories of this coupled stochastic process can be represented by the following system

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{for all } f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}), \\ \langle \nu_t^K, f \rangle = \langle \nu_0^K, f \rangle + \frac{1}{K} \int_0^t \sum_{i \in V_s^K} \sqrt{2X_s^{i,K}Q(X_s^{i,K}, R_s^K)} f'(X_s^{i,K}) dW_s^i \\ \quad + \int_0^t \int_0^\infty \{ \zeta(x, R_s^K) f'(x) + xQ(x, R_s^K) f''(x) \} \nu_s^K(dx) ds \\ \quad + \frac{1}{K} \iiint \int_{[0,t] \times \mathcal{J} \times [0,1]^2} \mathbb{1}_{\{i \in V_{s-}^K\} \cap \{z \leq b(X_{s-}^{i,K}, R_{s-}^K)/\bar{b}\}} \\ \quad \quad \quad \left[ -f(X_{s-}^{i,K}) + f(\alpha X_{s-}^{i,K}) + f((1-\alpha)X_{s-}^{i,K}) \right] \mathcal{N}_1(d\alpha, dz, di, ds) \\ \quad - \frac{1}{K} \iiint \int_{[0,t] \times \mathcal{J} \times [0,1]} \mathbb{1}_{\{i \in V_{s-}^K\} \cap \{z \leq d(X_{s-}^{i,K})/\bar{d}\}} f(X_{s-}^{i,K}) \mathcal{N}_2(dz, di, ds), \\ R_t^K = R_0 + \int_0^t \left\{ D(r_{in} - R_s^K) - \lambda \int_0^\infty b(x, R_s^K) \nu_s^K(dx) \right\} ds. \end{array} \right. \quad (4.2.10)$$

The first and the second integrals in the first equations correspond to the trait dynamics and follows from the Itô formula applied on (4.2.9), and the jumps correspond to births and deaths respectively. We refer to [Fournier 2004, Champagnat 2007] for the construction of a such process. Let us first make the following assumptions.

**Assumption 4.2.1.**

(A.1) *The coefficients  $\zeta(x, r)$ ,  $Q(x, r)$ ,  $b(x, r)$ ,  $d(x)$  are Lipschitz continuous for  $x \geq 0$  and  $r \in [0, \bar{R}]$ .*

(A.2) *Hypotheses (4.2.1), (4.2.2), (4.2.3) hold for  $r \in [0, \bar{R}]$ .*

Then we have the following result.



**Lemma 4.2.1.** *If there exist  $p, q \geq 1$  such that*

$$\sup_K \mathbb{E} \left( \langle \nu_0^K, x^p \rangle + \langle \nu_0^K, 1 \rangle^q \right) < \infty,$$

*then under Assumption 4.2.1 the following bound holds*

$$\sup_K \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} [\langle \nu_t^K, x^p \rangle + \langle \nu_t^K, 1 \rangle^q] \right\} < \infty \text{ for all } T > 0. \quad (4.2.11)$$

*In addition, the process  $(\nu_t^K)_{t \geq 0}$  admits the Doob-Meyer decomposition*

$$\langle \nu_t^K, f \rangle = \langle \nu_0^K, f \rangle + V_t^{K,f} + M_t^{K,f}, \forall t \geq 0, \forall f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}). \quad (4.2.12)$$

*where  $V^{K,f}$  is the process with finite variation defined by*

$$\begin{aligned} V_t^{K,f} &= \int_0^t \int_0^\infty \{ \zeta(x, R_s^K) f'(x) + x Q(x, R_s^K) f''(x) \} \nu_s^K(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_0^\infty b(x, R_s^K) \left[ -f(x) + \int_0^1 [f(\alpha x) + f((1-\alpha)x)] m(d\alpha) \right] \nu_s^K(dx) ds \\ &- \int_0^t \int_0^\infty d(x) f(x) \nu_s^K(dx) ds \end{aligned} \quad (4.2.13)$$

*and  $M^{K,f}$  a square integrable martingale of quadratic variation*

$$\begin{aligned} \langle M^{K,f} \rangle_t &= \frac{2}{K} \int_0^t \int_0^\infty x Q(x, R_s^K) |f'_s(x)|^2 \nu_s^K(dx) ds \\ &+ \frac{1}{K} \int_0^t \int_0^\infty d(x) f(x)^2 \nu_s^K(dx) ds \\ &+ \frac{1}{K} \int_0^t \int_0^\infty b(x, R_s^K) \int_0^1 \{ -f(x) + f(\alpha x) + f((1-\alpha)x) \}^2 m(d\alpha) \nu_s^K(dx) ds. \end{aligned} \quad (4.2.14)$$

The proof is relatively classical and similar to the one obtained in [Jourdain 2012, Champagnat 2007, Fontbona 2015, Tran 2008]. It is left to the reader.

**Remark 4.2.2.** *It follows from (4.2.14) that the quadratic variation of the martingale part of the above Doob-Meyer decomposition satisfies the property*

$$\langle M^{K,f} \rangle_t \leq C_T \frac{\|f\|_\infty^2 + \|f'\|_\infty^2}{K} \sup_{0 \leq u \leq T} \langle \nu_u^K, 1+x \rangle, \forall t \in [0, T]. \quad (4.2.15)$$

### 4.2.2 Large population approximation and existence theorem

In this section, we are interested in a large population approximation of the above stochastic model. The main result consists in showing that under suitable assumptions, the sequence of laws of the coupled stochastic dynamics of the population and resource is tight in the set of probability distributions  $\mathcal{P}(\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|)))$ , and the processes in its limiting values are the solutions of (4.1.1) in the weak sense. Let us make the following assumptions.

**Assumption 4.2.2.**

(A.1) *There exists  $\varrho > 0$  such that the initial conditions  $\nu_0^K \in \frac{1}{K}\mathcal{M}$  satisfy*

$$\sup_K \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, 1 \rangle^{1+\varrho} + \langle \nu_0^K, x \rangle \right] < +\infty.$$

(A.2) *The sequence  $\{\nu_0^K, K > 1\}$  converges in law in  $(\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+), w)$  towards a measure valued initial condition  $\nu_0 \in \mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+)$ .*

We introduce the symmetric probability distribution

$$\bar{m}(d\alpha) = \frac{1}{2}m(d\alpha) + \frac{1}{2}m(1 - d\alpha) \tag{4.2.16}$$

where  $m(1 - d\alpha)$  is the image measure of  $m(d\alpha)$  by the function  $\alpha \rightarrow 1 - \alpha$ , and consider the operator

$$\mathcal{G}[f](x) = -f(x) + 2 \int_0^1 f(\alpha x) \bar{m}(d\alpha), \forall f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}), \forall x \geq 0. \tag{4.2.17}$$

The main result of this section follows.

**Theorem 4.2.1.** *For  $T > 0$  and under Assumptions 4.2.1 and 4.2.2, the sequence of laws  $\{\mathcal{Z}^K = \mathcal{L}(\nu^K, R^K), K > 1\}$  is tight in the space of probability measures  $\mathcal{P}(\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|)))$ . In addition, each process  $(\nu, R)$  in the support of its limiting values is continuous, satisfies the bound*

$\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1 + x \rangle < \infty$  and the system

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in [0, T], \forall f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}), \\ \langle \nu_t, f \rangle = \langle \nu_0, f \rangle + \int_0^t \int_0^\infty \left\{ \zeta(x, R_s) f'(x) + x Q(x, R_s) f''(x) \right. \\ \qquad \qquad \qquad \left. + b(x, R_s) \mathcal{G}[f](x) - d(x) f(x) \right\} \nu_s(dx) ds \\ R_t = R_0 + \int_0^t \left\{ D(r_{in} - R_s) - \lambda \int_0^\infty b(x, R_s) \nu_s(dx) \right\} ds \end{array} \right. \quad (4.2.18)$$

that is a weak formulation of (4.1.1) with the initial condition  $(\nu_0, R_0)$ .

**Remark 4.2.3.** Equation (4.1.1) has therefore at least one weak solution.

The proof of Theorem 4.2.1 is relatively classical and uses the techniques developed in [Aldous 1978, Roelly-Coppoletta 1986, Champagnat 2007, Jourdain 2012, Fournier 2004, Fontbona 2015] or [Bansaye 2015], Theorem 7.4. It consists in three main steps : a uniform control of trait distribution tails in the population, the tightness of the sequence of laws  $\{\mathcal{Z}^K, K > 1\}$  and identification of the limit. It is detailed in Appendix B.1.

## 4.3 Uniqueness of the solution

In this section, we show that there exists a unique solution of the system (4.2.18). The main difficulties are the degeneracy of the diffusion coefficient and the non linearity of the drift and diffusion coefficients. Then we will first of all proceed by a decoupling of this system in order to get only one non-linear equation on the measure-valued process and establish some important properties of that decoupling. Secondly, we will write a mild formulation of this equation with continuous test functions thanks to the semigroup of the individual trait. Finally, we will use the properties of this semigroup to show in two different cases that the system (4.2.18) admits a unique solution.

### 4.3.1 Decoupling and mild formulation of the limit system

Let us start with the following results that ensure us that the decoupling makes sense, so that the limit system (4.2.18) could be resumed in only one equation that describes the process  $(\nu_t)_{t \in [0, T]}$  for the given initial condition  $(\nu_0, R_0)$ .

**Proposition 4.3.1.** *If  $(\nu, R) \in \mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$  is a solution of (4.2.18), then the process  $(R_t)_{t \in [0, T]}$  is completely defined by the measure valued process  $(\nu_t)_{t \in [0, T]}$  in the sense that if  $(\nu_t)_{t \in [0, T]}$  is given, then  $(R_t)_{t \in [0, T]}$  exists and is unique. More precisely, at any time  $t \geq 0$  the quantity  $R_t$  is characterized by the history of the measure valued process  $\nu$  until the time  $t$ .*

*Proof.* Given the process  $(\nu_t)_{t \in [0, T]}$ , the resource dynamics is described by the equation

$$R_t = R_0 + \int_0^t F^\nu(s, R_s) ds, \quad \forall t \in [0, T] \quad (4.3.1)$$

with

$$F^\nu(t, r) = D(r_{in} - r) - \lambda \int_0^\infty b(x, r) \nu_t(dx), \quad (t, r) \in [0, T] \times \mathbb{R}. \quad (4.3.2)$$

Since  $F^\nu(t, 0) = Dr_{in} > 0$ , each solution of (4.3.1) is non-negative. In addition,

$$b(x, r) = |b(x, r) - b(x, 0)| \leq r \|b\|_{\text{Lip}}.$$

Then if we set

$$\rho_T^\nu = \lambda \|b\|_{\text{Lip}} \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1 \rangle, \quad (4.3.3)$$

we obtain the inequality

$$(D + \rho_T^\nu) \left[ \frac{Dr_{in}}{D + \rho_T^\nu} - r \right] = D(r_{in} - r) - \rho_T^\nu r \leq F^\nu(t, r) \leq D(r_{in} - r).$$

Thanks to the comparison theorem for ordinary differential equations, that implies that each solution of (4.3.1) satisfies the bound

$$\frac{Dr_{in}}{D + \rho_T^\nu} + \left( R_0 - \frac{Dr_{in}}{D + \rho_T^\nu} \right) e^{-(D + \rho_T^\nu)t} \leq R_t \leq r_{in} + (R_0 - r_{in}) e^{-Dt}.$$

We deduce the bound property

$$R_0 e^{-(D + \rho_T^\nu)T} \leq R_t \leq r_{in} \vee R_0 \leq \bar{R}, \quad \forall t \in [0, T]. \quad (4.3.4)$$

Moreover, for all  $t \in [0, T]$  and  $r_1, r_2 \in [0, \bar{R}]$ ,

$$\begin{aligned} |F^\nu(t, r_1) - F^\nu(t, r_2)| &= |D(r_2 - r_1) + \lambda \int_0^\infty [b(x, r_2) - b(x, r_1)] \nu_t(dx)| \\ &\leq D|r_1 - r_2| + \lambda \int_0^\infty |b(x, r_1) - b(x, r_2)| \nu_t(dx) \\ &\leq (D + \rho_T^\nu) |r_1 - r_2| \end{aligned}$$

It then follows from the Cauchy-Lipschitz Theorem that the equation (4.3.1) admits a unique solution.  $\square$

The limit system (4.2.18) is then decoupled by introducing the new notation

$$g[\nu](x, t) = g(x, R_t), \forall (x, t) \in \mathbb{R}_+ \times [0, T] \quad (4.3.5)$$

for each continuous function  $g(x, r)$ . This notation is consistent with the regularity according to the first variable. Indeed, if  $g(x, r)$  is of class  $\mathcal{C}^k$  in its first variable with continuous derivatives, then the function  $g[\nu](x, t)$  will be as well. Moreover, the function  $F^\nu$  given in (4.3.2) being continuous, the trajectory  $t \rightarrow R_t$  is differentiable and then for each  $g(x, r)$  of class  $\mathcal{C}^1$  in its second variable, the function  $g[\nu](x, t)$  will be as well. We then introduce the following lemma whose proof is left to the reader.

**Lemma 4.3.1.** *Let  $(x, r) \mapsto g(x, r)$  be a function of class  $\mathcal{C}^1$  on  $\mathbb{R}_+ \times [0, \bar{R}]$ , then for each  $M > 0$ , the local Lipschitz property holds*

$$|g[\nu](x, s) - g[\nu](y, t)| \leq C_{M,T} (|x - y| + |t - s|), \forall s, t \leq T, \forall x, y \in [0, M]. \quad (4.3.6)$$

We can now rewrite equation (4.2.18) in the equivalent form

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in [0, T], \forall f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}), \\ \langle \nu_t, f \rangle = \langle \nu_0, f \rangle + \int_0^t \int_0^\infty \left( \zeta[\nu](x, s) f'(x) + x Q[\nu](x, s) f''(x) \right) \nu_s(dx) ds \\ \quad + \int_0^t \int_0^\infty \left( b[\nu](x, s) \mathcal{G}[f](x) - d(x) f(x) \right) \nu_s(dx) ds. \end{array} \right. \quad (4.3.7)$$

In order to get the mild formulation of this system, let us consider for a given solution  $(\nu_t)_{t \in [0, T]}$  of (4.3.7) the stochastic differential equation

$$dX_t = \zeta[\nu](X_t, t) dt + \sqrt{2X_t Q[\nu](X_t, t)} dW_t \quad (4.3.8)$$

that admits for every  $x \geq 0$  and  $s \in [0, T]$  a unique weak solution that starts at  $x$  at time  $s \geq 0$  (see Lemma B.2.1 in Appendix B.2). This solution is almost surely non negative at any time and satisfies the control of moments

$$\forall p > 0, \mathbb{E}_{x,s} \left\{ \sup_{s \leq u \leq T} (X_u)^p \right\} \leq C_{p,T} (1 + x^p) \quad (4.3.9)$$

(see Lemma B.2.1). Let us denote by  $(X_{s,t}^{\nu,x})_{t \in [s, T]}$  its trajectory,  $(P_{s,t}^\nu)_{s, t \geq 0}$  its

semigroup defined by

$$P_{s,t}^\nu \phi(x) = \mathbb{E} [\phi(X_{s,s+t}^{\nu,x})], \forall \phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \quad (4.3.10)$$

and  $(L_s^\nu)_{s \in [0, T]}$  its infinitesimal generator that satisfies

$$L_s^\nu f(x) = \zeta[\nu](x, s) f'(x) + xQ(x) f''(x), \forall f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}). \quad (4.3.11)$$

We then have the following result.

**Lemma 4.3.2.** *Equation (4.3.7) admits the mild formulation*

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \geq 0, \forall \phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \\ \langle \nu_t, \phi \rangle = \langle \nu_0, P_{0,t}^\nu \phi \rangle \\ \quad + \int_0^t \int_0^\infty \{b[\nu](x, s) \mathcal{G}[P_{s,t-s}^\nu \phi](x) - d(x) P_{s,t-s}^\nu \phi(x)\} \nu_s(dx) ds. \end{array} \right. \quad (4.3.12)$$

*Proof.* It classically follows from equation (4.3.7), that for each test function  $f_s(x) = f(s, x) \in \mathcal{C}^{1,2}([0, T] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  and  $t \in [0, T]$ ,

$$\langle \nu_t, f_t \rangle = \langle \nu_0, f_0 \rangle + \int_0^t \int_0^\infty \left\{ \partial_s f_s(x) + L_s^\nu f_s(x) + b[\nu](x, s) \mathcal{G}[f_s](x) - d(x) f_s(x) \right\} \nu_s(dx) ds. \quad (4.3.13)$$

In addition, for each test function  $\phi \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ , the function

$$f_s(x) = P_{s,t-s}^\nu \phi(x), \forall (s, x) \in [0, t] \times \mathbb{R}_+$$

is a solution of the problem

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_s f_s(x) + L_s^\nu f_s(x) = 0, (s, x) \in [0, t] \times \mathbb{R}_+ \\ f|_{s=t} = \phi \text{ sur } \mathbb{R}_+. \end{array} \right.$$

We then use this function in (4.3.13) and obtain (4.3.12) for  $\phi \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ . It is easily extended by a density argument to continuous and bounded test functions.  $\square$

We also have the following property on the semi-group, which means that it is consistent with the linear space  $\mathcal{LB}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  :

**Lemma 4.3.3.** *The operator  $P_{s,t}^\nu$  satisfies the uniform property*

$$\sup_{t+s \leq T} |P_{s,t}^\nu \phi(x) - P_{s,t}^\nu \phi(y)| \leq C \|\phi\|_{Lip} |x - y|, \forall \phi \in \mathcal{LB}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}). \quad (4.3.14)$$

*Proof.* For all  $s, t \geq 0$  such that  $s + t \leq T$  and  $x, y \geq 0$ , we have

$$\begin{aligned} |P_{s,t}^\nu \phi(x) - P_{s,t}^\nu \phi(y)| &= |\mathbb{E} [\phi(X_{s,t+s}^{\nu,x}) - \phi(X_{s,t+s}^{\nu,y})]| \\ &\leq \mathbb{E} (|\phi(X_{s,t+s}^{\nu,x}) - \phi(X_{s,t+s}^{\nu,y})|) \\ &\leq \|\phi\|_{\text{Lip}} \mathbb{E} (|X_{s,t+s}^{\nu,x} - X_{s,t+s}^{\nu,y}|) \end{aligned}$$

where  $(X_{s,u}^{\nu,x})_{u \in [s,T]}$  and  $(X_{s,u}^{\nu,y})_{u \in [s,T]}$  satisfy the stochastic differential equation (4.3.8) with the same Brownian motion. It then follows from Lemma B.2.1 in Appendix B.2 that

$$|P_{s,t}^\nu \phi(x) - P_{s,t}^\nu \phi(y)| \leq C \|\phi\|_{\text{Lip}} |x - y|, \forall s + t \leq T.$$

□

### 4.3.2 A simpler case of uniqueness

In this section, we show a uniqueness result when the diffusion coefficient does not depend on the resource dynamics. The method is adapted from that of [Fontbona 2015] with a local Hölder continuous diffusion coefficient for the stochastic differential equation that describes the individual trait dynamics. Let us introduce the distance on  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+)$  defined by

$$\|\mu_1 - \mu_2\|_{\mathcal{LB}} = \sup_{\phi \in \mathcal{CB}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}); \|\phi\|_{\mathcal{LB}} \leq 1} \langle \mu_1 - \mu_2, \phi \rangle, \forall \mu_1, \mu_2 \in \mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+). \quad (4.3.15)$$

We start with the following results that highlight the consistence of the decoupling and the semigroup according to the solution considered.

**Lemma 4.3.4.** *Let  $(x, r) \mapsto g(x, r)$  be a Lipschitz continuous fonction from  $\mathbb{R}_+ \times [0, \bar{R}]$  to  $\mathbb{R}$  and  $\nu^1, \nu^2 \in \mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+), w))$  be two solutions of (4.3.7), then for all  $t \in [0, T]$ ,*

$$\sup_{(x,s) \in \mathbb{R}_+ \times [0,t]} |g[\nu^1](x, s) - g[\nu^2](x, s)| \leq C \|g\|_{\text{Lip}} \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\|_{\mathcal{LB}} du. \quad (4.3.16)$$

*Proof.* Let us denote by  $R^{\nu^1}$  and  $R^{\nu^2}$  the processes that are solutions of (4.3.1) for  $\nu^1$  and  $\nu^2$  respectively, for the same initial condition  $R_0$ . Then thanks to the decoupling formula (4.3.5) we have for all  $t \in [0, T]$  and  $(x, s) \in \mathbb{R}_+ \times [0, t]$ ,

$$|g[\nu^1](x, s) - g[\nu^2](x, s)| = |g(x, R_s^{\nu^1}) - g(x, R_s^{\nu^2})| \leq \|g\|_{\text{Lip}} |R_s^{\nu^1} - R_s^{\nu^2}|. \quad (4.3.17)$$

In addition, it follows from (4.3.1) that

$$\begin{aligned}
|R_s^{\nu^1} - R_s^{\nu^2}| &= \left| D \int_0^s (R_u^{\nu^2} - R_u^{\nu^1}) du \right. \\
&\quad \left. - \lambda \left[ \int_0^\infty b(x, R_u^{\nu^1}) \nu_u^1(dx) - \int_0^\infty b(x, R_u^{\nu^2}) \nu_u^2(dx) \right] du \right| \\
&\leq \int_0^s \left\{ D |R_u^{\nu^2} - R_u^{\nu^1}| + \lambda \int_0^\infty |b(x, R_u^{\nu^2}) - b(x, R_u^{\nu^1})| \nu_u^1(dx) \right. \\
&\quad \left. + \lambda \left| \int_0^\infty b(x, R_u^{\nu^2}) (\nu_u^2 - \nu_u^1)(dx) \right| \right\} du \\
&\leq \left( D + \|b\|_{\text{Lip}} \lambda \sup_{0 \leq z \leq T} \langle \nu_z^1, 1 \rangle \right) \int_0^s |R_u^1 - R_u^2| du \\
&\quad + \lambda (\bar{b} + \|b\|_{\text{Lip}}) \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\|_{\mathcal{LB}} du
\end{aligned}$$

and by the Gronwall lemma, for all  $s \leq t$ ,

$$|R_s^{\nu^1} - R_s^{\nu^2}| \leq \lambda (\bar{b} + \|b\|_{\text{Lip}}) \exp \left\{ \left( D + \|b\|_{\text{Lip}} \lambda \sup_{0 \leq z \leq T} \langle \nu_z^1, 1 \rangle \right) T \right\} \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\|_{\mathcal{LB}} du.$$

We introduce this inequality in (4.3.17) to obtain (4.3.16).  $\square$

**Lemma 4.3.5.** *For each  $\phi \in \mathcal{LB}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  and  $\nu^1, \nu^2 \in \mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+), w))$  two solutions of (4.3.7), one has*

$$\sup_{s \leq t} \left\| \left( P_{s,t-s}^{\nu^1} - P_{s,t-s}^{\nu^2} \right) \phi \right\|_\infty \leq C \|\phi\|_{\text{Lip}} \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\|_{\mathcal{LB}} du. \quad (4.3.18)$$

*Proof.* For all  $0 \leq s \leq t \leq T$  and  $x \geq 0$ , we have

$$\begin{aligned}
\left| P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi(x) - P_{s,t-s}^{\nu^2} \phi(x) \right| &= \left| \mathbb{E} \left[ \phi(X_{s,t}^{\nu^1,x}) - \phi(X_{s,t}^{\nu^2,x}) \right] \right| \\
&\leq \mathbb{E} \left( \left| \phi(X_{s,t}^{\nu^1,x}) - \phi(X_{s,t}^{\nu^2,x}) \right| \right) \\
&\leq \|\phi\|_{\text{Lip}} \mathbb{E} \left( \left| X_{s,t}^{\nu^1,x} - X_{s,t}^{\nu^2,x} \right| \right)
\end{aligned} \quad (4.3.19)$$

where  $(X_{s,u}^{\nu^1,x})_{u \in [s,T]}$  and  $(X_{s,u}^{\nu^2,x})_{u \in [s,T]}$  satisfy (4.3.8) with the same Brownian



motion. In addition for all  $s \leq t' \leq t$  and  $\varepsilon > 0$ ,

$$\begin{aligned}
 & \int_s^{t'} \mathbb{1}_{\{0 < X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x} \leq \varepsilon\}} \frac{d \langle X_{s,\cdot}^{\nu^1,x} - X_{s,\cdot}^{\nu^2,x} \rangle_u}{X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x}} \\
 &= \int_s^{t'} \mathbb{1}_{\{0 < X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x} \leq \varepsilon\}} \frac{2 \left| \sqrt{X_{s,u}^{\nu^1,x} Q(X_{s,u}^{\nu^1,x})} - \sqrt{X_{s,u}^{\nu^2,x} Q(X_{s,u}^{\nu^2,x})} \right|^2}{X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x}} du \\
 &\leq 2 \int_s^{t'} \mathbb{1}_{\{0 < X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x} \leq \varepsilon\}} \frac{\left| X_{s,u}^{\nu^1,x} Q(X_{s,u}^{\nu^1,x}) - X_{s,u}^{\nu^2,x} Q(X_{s,u}^{\nu^2,x}) \right|}{X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x}} du \\
 &\leq 2 \int_s^{t'} \mathbb{1}_{\{0 < X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x} \leq \varepsilon\}} \frac{\left| (X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x}) Q(X_{s,u}^{\nu^1,x}) + X_{s,u}^{\nu^2,x} (Q(X_{s,u}^{\nu^1,x}) - Q(X_{s,u}^{\nu^2,x})) \right|}{X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x}} du \\
 &\leq 2 \int_s^{t'} \mathbb{1}_{\{0 < X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x} \leq \varepsilon\}} (\bar{Q} + C X_{s,u}^{\nu^2,x}) du < +\infty.
 \end{aligned}$$

We deduce thanks to [Revuz 1998], Ch. IX, lemma 3.3 that the process  $X_{s,\cdot}^{\nu^1,x} - X_{s,\cdot}^{\nu^2,x}$  has a zero local time at 0 and the Tanaka formula gives for all  $s \leq t' \leq t$

$$\left| X_{s,t'}^{\nu^1,x} - X_{s,t'}^{\nu^2,x} \right| = \int_s^{t'} \text{sign}(X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x}) d(X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x}).$$

Thanks to the control of moments (B.2.2) in Lemma B.2.1, that implies

$$\begin{aligned}
 & \mathbb{E} \left( \left| X_{s,t'}^{\nu^1,x} - X_{s,t'}^{\nu^2,x} \right| \right) \\
 &= \mathbb{E} \left( \int_s^{t'} \text{sign}(X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x}) \left[ \zeta[\nu^1](X_{s,u}^{\nu^1,x}, u) - \zeta[\nu^2](X_{s,u}^{\nu^2,x}, u) \right] du \right) \\
 &\leq \mathbb{E} \left( \int_s^{t'} \left| \zeta[\nu^1](X_{s,u}^{\nu^1,x}, u) - \zeta[\nu^2](X_{s,u}^{\nu^2,x}, u) \right| du \right) \\
 &\leq \int_s^{t'} \mathbb{E} \left( \left| \zeta[\nu^1] - \zeta[\nu^2] \right| (X_{s,u}^{\nu^1,x}, u) \right) du + \|\zeta[\nu^2]\|_{\text{Lip}} \int_s^{t'} \mathbb{E} \left( \left| X_{s,u}^{\nu^1,x} - X_{s,u}^{\nu^2,x} \right| \right) du.
 \end{aligned}$$

Thanks to Lemma 4.3.4 and Gronwall's Lemma, it follows that

$$\mathbb{E} \left( \left| X_{s,t'}^{\nu^1,x} - X_{s,t'}^{\nu^2,x} \right| \right) \leq C(t-s) e^{\|\zeta\|(t'-s)} \int_s^{t'} \|\nu_u^1 - \nu_u^2\|_{\mathcal{LB}} du.$$

We inject this inequality for  $t' = t$  in (4.3.19) to obtain (4.3.18).  $\square$

The main result for this part follows :

**Theorem 4.3.1.** *Under Assumptions 4.2.1 and 4.2.2, the system (4.2.18) admits a unique solution in  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$ . In addition, it satisfies the bound*

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1 + x \rangle < \infty.$$

*Proof.* The existence of the solution and the bound comes from Theorem 4.2.1 here above. It then suffices to show that the solution is unique. For that purpose, let us assume that there exist two solutions denoted  $(\nu^1, R^1)$  and  $(\nu^2, R^2)$  in  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$ . Then it follows from (4.3.12) that for all test function  $\phi \in \mathcal{LB}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ ,

$$\begin{aligned} \langle \nu_t^1 - \nu_t^2, \phi \rangle &= \left\langle \nu_0, \left( P_{0,t}^{\nu^1} - P_{0,t}^{\nu^2} \right) \phi \right\rangle \\ &+ \int_0^t \int_0^\infty \left\{ b[\nu^1](x, s) \mathcal{G}[P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi](x) - d(x) P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi(x) \right\} (\nu_s^1 - \nu_s^2)(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_0^\infty \left\{ b[\nu^1](x, s) \mathcal{G} \left[ \left( P_{s,t-s}^{\nu^1} - P_{s,t-s}^{\nu^2} \right) \phi \right](x) \right. \\ &\quad \left. - d(x) \left( P_{s,t-s}^{\nu^1} - P_{s,t-s}^{\nu^2} \right) \phi(x) \right\} \nu_s^2(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_0^\infty \mathcal{G}[P_{s,t-s}^{\nu^2} \phi](x) \left\{ b[\nu^1](x, s) - b[\nu^2](x, s) \right\} \nu_s^2(dx) ds. \end{aligned} \tag{4.3.20}$$

Furthermore, the operator  $\mathcal{G}$  is consistent with the linear space  $\mathcal{LB}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ . Indeed, for all test function  $f \in \mathcal{LB}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  we have

$$|\mathcal{G}[f](x)| \leq |f(x)| + 2 \int_0^1 |f(\alpha x)| \bar{m}(d\alpha) \leq 3 \|f\|_\infty, \forall x \geq 0$$

and for all  $x, y \geq 0$ ,

$$\begin{aligned} |\mathcal{G}[f](x) - \mathcal{G}[f](y)| &= \left| f(x) - f(y) + 2 \int_0^1 [f(\alpha x) - f(\alpha y)] \bar{m}(d\alpha) \right| \\ &\leq |f(x) - f(y)| + 2 \int_0^1 |f(\alpha x) - f(\alpha y)| \bar{m}(d\alpha) \\ &\leq 2 \|f\|_{\text{Lip}} |x - y|. \end{aligned}$$

Hence, we can deduce from Lemma 4.3.5 that for each  $s \leq t$  the function

$$\mathbb{R}_+ \ni x \mapsto b[\nu^1](x, s) \mathcal{G}[P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi](x) - d(x) P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi(x)$$

is in  $\mathcal{LB}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  so that

$$\begin{aligned} \left\| b[\nu^1](\cdot, s) \mathcal{G}[P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi] - d(\cdot) P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi \right\|_{\mathcal{LB}} &= \left\| b[\nu^1](\cdot, s) \mathcal{G}[P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi] - d(\cdot) P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi \right\|_{\infty} \\ &\quad + \left\| b[\nu^1](\cdot, s) \mathcal{G}[P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi] - d(\cdot) P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi \right\|_{\text{Lip}} \\ &\leq (3\bar{b} + \bar{d}) \|\phi\|_{\infty} + 2\bar{b} \|P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi\|_{\text{Lip}} + 3\|\phi\|_{\infty} \|b\|_{\text{Lip}} \\ &\leq (3\bar{b} + \bar{d} + 3\|b\|_{\text{Lip}}) \|\phi\|_{\infty} + 2\bar{b} C \|\phi\|_{\text{Lip}} \end{aligned}$$

and then

$$\left\| b[\nu^1](\cdot, s) \mathcal{G}[P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi] - d(\cdot) P_{s,t-s}^{\nu^1} \phi \right\|_{\mathcal{LB}} \leq C \|\phi\|_{\mathcal{LB}}, \forall s \leq t.$$

With equation (4.3.20) and Lemmas 4.3.5, 4.3.4, that implies that

$$\langle \nu_t^1 - \nu_t^2, \phi \rangle \leq C \|\phi\|_{\mathcal{LB}} \left( 1 + \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^2, 1 \rangle \right) \int_0^t \|\nu_s^1 - \nu_s^2\|_{\mathcal{LB}} ds.$$

It follows that for all  $t \in [0, T]$

$$\begin{aligned} \|\nu_t^1 - \nu_t^2\|_{\mathcal{LB}} &= \sup_{\phi \in \mathcal{LB}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}); \|\phi\|_{\mathcal{LB}} \leq 1} \langle \nu_t^1 - \nu_t^2, \phi \rangle \\ &\leq C \left( 1 + \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^2, 1 \rangle \right) \int_0^t \|\nu_s^1 - \nu_s^2\|_{\mathcal{LB}} ds \end{aligned}$$

and by Gronwall's lemma, we deduce that  $\nu_t^1 = \nu_t^2$  for all  $t \in [0, T]$ . We conclude that  $(\nu^1, R^1) = (\nu^2, R^2)$ .  $\square$

We saw that for this method, the control on the difference  $P_{s,t-s}^{\nu^1} - P_{s,t-s}^{\nu^2}$  given in Lemma 4.3.5 is very important. However, in the general situation where the diffusion coefficient of the individual trait dynamics depends on the resource, we are not able to get such an inequality. In the following section, we suggest another method for this general case that requires more regularity on the coefficients.

### 4.3.3 The general case of uniqueness

In this section, we show a more complicated uniqueness result for (4.2.18) in the general case where the diffusion coefficient depends on the resource dynamics. As in the previous section, the method consists in building a solution of an underlying parabolic partial differential equation in order to remove the derivatives of the test function. We need this function to be regular enough.

Let us then introduce the new distance on  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+)$  defined by

$$\|\mu^1 - \mu^2\| = \sup_{\phi \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}); \|\phi\| \leq 1} \langle \mu^1 - \mu^2, \phi \rangle, \forall \mu^1, \mu^2 \in \mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \quad (4.3.21)$$

where

$$\|\phi\| = \|\phi\|_\infty + \|\phi'\|_\infty + \|\phi''\|_\infty, \forall \phi \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}). \quad (4.3.22)$$

We consider the additional assumptions.

**Assumption 4.3.1.**

(A.1)  $\zeta \in \mathcal{C}^2(\mathbb{R}_+ \times [0, \bar{R}], \mathbb{R})$  is such that

$$\|\partial_x \zeta\|_\infty + \|\partial_r \zeta\|_\infty + \|\partial_x^2 \zeta\|_\infty < +\infty,$$

(A.2)  $Q \in \mathcal{C}^2(\mathbb{R}_+ \times [0, \bar{R}], \mathbb{R})$  is such that

$$\|\partial_x Q\|_\infty + \|\partial_r Q\|_\infty + \|\partial_x^2(xQ)\|_\infty < +\infty,$$

(A.3)  $b \in \mathcal{C}^{2,1}(\mathbb{R}_+ \times [0, \bar{R}], \mathbb{R})$  is such that

$$\|\partial_x b\|_\infty + \|\partial_r b\|_\infty + \|\partial_x^2 b\|_\infty < +\infty,$$

(A.4)  $d \in \mathcal{C}^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  is such that  $\|d'\|_\infty + \|d''\|_\infty < +\infty$ ,

(A.5)  $Q(x, r) > 0$  for all  $(x, r) \in (0, \infty) \times (0, \bar{R}]$ .

Let us start with an important result that states the regularity and some bounds of the semigroup of the stochastic individual trait dynamics.

**Theorem 4.3.2.** *Under (A.1), (A.2), (A.5) in Assumption 4.3.1, for given  $t \in (0, T]$  and a test function  $\phi \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ , the parabolic problem*

$$\begin{cases} \partial_s f_s(x) + \zeta[\nu](x, s) \partial_x f_s(x) + xQ[\nu](x, s) \partial_x^2 f_s(x) = 0, x > 0, s \in [0, t) \\ f|_{s=t} = \phi \text{ on } \mathbb{R}_+ \end{cases} \quad (4.3.23)$$

*admits a unique solution in the subspace of  $\mathcal{C}([0, t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,2}([0, t) \times (0, \infty), \mathbb{R})$  constituted of functions  $f$  that satisfy*

$$\exists C, p > 0, |\partial_x f_s(x)| + |\partial_x^2 f_s(x)| \leq C(1 + x^p), \forall s < t, \forall x > 0. \quad (4.3.24)$$

*In addition, this solution belongs to  $\mathcal{C}^{1,1}([0, t) \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ , is given by*

$$f_s^\phi(x) = \mathbb{E} [\phi(X_{s,t}^{\nu, x})], \forall (s, x) \in [0, t) \times \mathbb{R}_+ \quad (4.3.25)$$

and satisfies the property

$$|f_s^\phi(x)| + |\partial_x f_s^\phi(x)| + |\partial_x^2 f_s^\phi(x)| \leq C_T \|\phi\|, \forall s < t, \forall x > 0. \quad (4.3.26)$$

*Proof.* We split this proof into the following steps :

**Step 1 : Uniqueness and characterization of the solution.** Let us consider that the system (4.3.23) admits a solution  $(s, x) \mapsto f_s(x)$  in  $\mathcal{C}([0, t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,2}([0, t] \times (0, \infty), \mathbb{R})$  that satisfies the polynomial bound (4.3.24). Then its time derivative satisfies the property

$$|\partial_s f_s(x)| \leq C(1 + x^{1+p}), \forall s < t, \forall x > 0. \quad (4.3.27)$$

Since this solution is not differentiable on the straight line  $x = 0$ , we consider the regularising sequence defined for each integer  $n \geq 1$  by

$$\rho_n(x) = n\rho(nx), \forall x \geq 0$$

such that

$$\rho \in \mathcal{C}_c^\infty(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}), \rho \geq 0, \text{Supp}(\rho) \subseteq [1, 2] \text{ et } \int_0^\infty \rho(y)dy = 1,$$

and we introduce the sequence of functions defined by

$$f_s^n(x) = \int_0^\infty f_s(x+y)\rho_n(y)dy, \forall s \in [0, t], \forall x \in \mathbb{R}_+. \quad (4.3.28)$$

Then for each  $n \geq 1$  we have  $f^n \in \mathcal{C}([0, t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,\infty}([0, t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  that converges pointwise towards  $f$  on  $[0, t] \times \mathbb{R}_+$  as  $n \rightarrow \infty$ . In addition, it satisfies on  $[0, t] \times (0, \infty)$

$$\begin{aligned} \partial_s f_s^n(x) &= \int_0^\infty \partial_s f_s(x+y)\rho_n(y)dy \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} \partial_s f_s(x), \\ \partial_x f_s^n(x) &= \int_0^\infty \partial_x f_s(x+y)\rho_n(y)dy \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} \partial_x f_s(x), \\ \partial_x^2 f_s^n(x) &= \int_0^\infty \partial_x^2 f_s(x+y)\rho_n(y)dy \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} \partial_x^2 f_s(x), \end{aligned}$$

and the following uniform bound holds

$$|\partial_s f_s^n(x)| + |\partial_x f_s^n(x)| + |\partial_x^2 f_s^n(x)| \leq C(1 + x^{1+p}), \forall s < t, \forall x > 0. \quad (4.3.29)$$

It follows from the Itô formula that

$$\begin{aligned} f_t^n(X_{s,t}^x) &= f_s^n(x) + \int_s^t \left\{ \partial_u f_u^n(X_{s,u}^x) + X_{s,u}^x Q[\nu](X_{s,u}^x, u) \partial_x^2 f_u^n(X_{s,u}^x) \right\} du \\ &\quad + \int_s^t \partial_x f_u^n(X_{s,u}^x) dX_{s,u}^x \end{aligned} \tag{4.3.30}$$

of which the local martingale part in the last term is a true martingale thanks to (4.3.9) and (4.3.29). Then for all  $0 < \varepsilon \leq 1$ ,

$$\begin{aligned} \mathbb{E} [f_t^n(X_{s,t}^x)] &= f_s^n(x) + \mathbb{E} \int_s^t \left\{ \partial_u f_u^n(X_{s,u}^x) + \zeta[\nu](X_{s,u}^x, u) \partial_x f_u^n(X_{s,u}^x) \right. \\ &\quad \left. + X_{s,u}^x Q[\nu](X_{s,u}^x, u) \partial_x^2 f_u^n(X_{s,u}^x) \right\} du \\ &= f_s^n(x) + \mathbb{E} \left( \int_s^t \left\{ \partial_u f_u^n(X_{s,u}^x) + \zeta[\nu](X_{s,u}^x, u) \partial_x f_u^n(X_{s,u}^x) \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + X_{s,u}^x Q[\nu](X_{s,u}^x, u) \partial_x^2 f_u^n(X_{s,u}^x) \right\} 1_{\{X_{s,u}^x \leq \varepsilon\}} du \right) \\ &\quad + \mathbb{E} \left( \int_s^t \left\{ \partial_u f_u^n(X_{s,u}^x) + \zeta[\nu](X_{s,u}^x, u) \partial_x f_u^n(X_{s,u}^x) \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + X_{s,u}^x Q[\nu](X_{s,u}^x, u) \partial_x^2 f_u^n(X_{s,u}^x) \right\} 1_{\{X_{s,u}^x > \varepsilon\}} du \right) \end{aligned}$$

Let us denote by  $I_\varepsilon^n$  the first expectation in the last equality, and  $J_\varepsilon^n$  the second one. It follows from the bound (4.3.29) that

$$|I_\varepsilon^n| \leq C \mathbb{E} \left[ \int_s^t \{1 + (X_{s,u}^x)^{1+p}\} 1_{\{X_{s,u}^x \leq \varepsilon\}} du \right] \leq C \mathbb{E} \left\{ \int_s^t 1_{\{X_{s,u}^x \leq \varepsilon\}} du \right\} \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} 0$$

and by the dominated convergence theorem,

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow \infty} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} J_\varepsilon^n &= \mathbb{E} \left[ \int_s^t \left\{ \partial_u f_u(X_{s,u}^x) + \zeta[\nu](X_{s,u}^x, u) \partial_x f_u(X_{s,u}^x) \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + X_{s,u}^x Q[\nu](X_{s,u}^x, u) \partial_x^2 f_u(X_{s,u}^x) \right\} 1_{\{X_{s,u}^x > 0\}} du \right] = 0. \end{aligned}$$

Hence, by the dominated convergence theorem again, we have

$$\mathbb{E} [\phi(X_{s,t}^{\nu,x})] = \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E} [f_t^n(X_{s,t}^{\nu,x})] = \lim_{n \rightarrow \infty} f_s^n(x) = f_s(x), \forall s \leq t, \forall x \geq 0$$

that is the Feynman-Kac characterization (4.3.25). The uniqueness follows and it only suffices now to show that a such solution exists.

**Step 2 : Construction of a regular solution.** A bound property for the second derivative in  $x$  of a solution is difficult to obtain directly from the characterization in equation (4.3.25) because the diffusion coefficient of the stochastic differential equation (4.3.8) is not differentiable. Here we suggest another method. We start with the equation that would be satisfied by the first derivative in  $x$  of the solution we are aiming to construct. Let us then introduce the new system

$$\begin{cases} \text{For } x > 0, s \in [0, t), \\ \partial_s g_s(x) + h(x, s) \partial_x g_s(x) + xQ[\nu](x, s) \partial_x^2 g_s(x) = -\partial_x \zeta[\nu](x, s) g_s(x), \\ g|_{s=t} = \phi' \text{ sur } \mathbb{R}_+ \end{cases} \quad (4.3.31)$$

where

$$h(x, s) = \zeta[\nu](x, s) + \partial_x(xQ[\nu])(x, s), \forall (s, x) \in [0, t] \times \mathbb{R}_+ \quad (4.3.32)$$

that is differentiable, Lipschitz continuous in  $x$  uniformly in  $s$  thanks to (A.1), (A.2) in Assumption 4.3.1, and satisfies

$$h(0, s) = \zeta[\nu](0, s) + Q[\nu](0, s) \geq 0, \forall s \in [0, t].$$

We also introduce the function defined by

$$g_s^\phi(x) = \mathbb{E}_{x,s} \left[ \phi'(Y_t) e^{\int_s^t \partial_x \zeta[\nu](Y_u, u) du} \right], \forall x \geq 0, \forall s \leq t \quad (4.3.33)$$

where

$$dY_u = h(Y_u, u) du + \sqrt{2Y_u Q[\nu](Y_u, u)} dW_u, \forall u \leq t. \quad (4.3.34)$$

Equation (4.3.34) admits a unique weak solution for any deterministic non-negative initial condition and initial time (see Lemma B.2.1 in Appendix B.2). It is shown in the same appendix that there is strong existence, and then we can choose the right continuous and completed canonical filtration of the given Brownian motion  $W$  that we will denote  $(\mathcal{F}_t^W)_{t \in [0, T]}$ . The notation  $\mathbb{E}_{x,s}$  refers to the expectation conditioned by the initial time  $s < t$  and the initial condition  $Y_s = x \geq 0$ . The function  $(x, s) \mapsto g_s^\phi(x)$  is well defined because  $\phi'$  and  $\partial_x \zeta$  are bounded thanks to (A.1) in Assumption 4.3.1. In addition, it is

continuous on  $[0, t] \times \mathbb{R}_+$  and satisfies for all  $x, y \geq 0$  and  $s_1, s_2 \leq t$ ,

$$\begin{aligned} |g_{s_1}^\phi(x) - g_{s_2}^\phi(y)| &\leq C_T (\|\phi'\|_\infty + \|\phi''\|_\infty) \\ &\quad \times \left[ |x - y| + (1 + x)^{1/2} |s_1 - s_2|^{1/2} + (1 + x) |s_1 - s_2| \right] \end{aligned} \quad (4.3.35)$$

(see Lemma B.2.1 in Appendix B.2). We construct a classical solution for (4.3.31) by restricting the problem on increasingly greater intervals over which it is uniformly parabolic. Let us then introduce two monotonous sequences  $(\varepsilon_n)_n, (m_n)_n$  of positive real numbers that converge towards 0 and  $\infty$  respectively, and satisfy  $\varepsilon_0 < m_0$ . It follows from the property (4.3.4) and (A.5) in Assumption 4.3.1 that

$$\forall n \in \mathbb{N}, \exists a_n > 0, Q[\nu](x, s) \geq a_n, \forall (x, s) \in [\varepsilon_n, m_n] \times [0, t].$$

For each  $n$ , we consider the restricted system

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{For } (s, x) \in [0, t] \times (\varepsilon_n, m_n) \\ \partial_s g_s(x) + h(x, s) \partial_x g_s(x) + x Q[\nu](x, s) \partial_x^2 g_s(x) = -\partial_x \zeta[\nu](x, s) g_s(x), \\ g_s(x) = g_s^\phi(x), (s, x) \in [0, t] \times \{\varepsilon_n, m_n\} \\ g|_{s=t} = \phi' \text{ sur } [\varepsilon_n, m_n], \end{array} \right. \quad (4.3.36)$$

that has Lipschitz continuous coefficients (see Lemma 4.3.1), and compatible continuous boundary and final values. It then admits a unique classical solution in  $\mathcal{C}([0, t] \times [\varepsilon_n, m_n], \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,2}([0, t] \times (\varepsilon_n, m_n), \mathbb{R})$  thanks to [Friedman 1975], Theorem 3.6 p138, that is characterized by the Feynman-Kac formula

$$g_s^n(x) = \mathbb{E}_{x,s} \left\{ \phi'(Y_t) e^{\int_s^t \partial_x \zeta[\nu](Y_u, u) du} \mathbb{1}_{\{\tau_n=t\}} \right\} + \mathbb{E}_{x,s} \left\{ g_{\tau_n}^\phi(Y_{\tau_n}) e^{\int_s^{\tau_n} \partial_x \zeta[\nu](Y_u, u) du} \mathbb{1}_{\{\tau_n < t\}} \right\} \quad (4.3.37)$$

(see [Friedman 1975], Theorem 5.2, p147). The stopping time  $\tau_n$  represents the minimum between the final time  $t$  and the hitting time of the boundary  $\{\varepsilon_n, m_n\}$  by the stochastic process  $(Y_u)$ . Further, it follows from (4.3.33) that

$$\begin{aligned} &\mathbb{E}_{x,s} \left\{ g_{\tau_n}^\phi(Y_{\tau_n}) e^{\int_s^{\tau_n} \partial_x \zeta[\nu](Y_u, u) du} \mathbb{1}_{\{\tau_n < t\}} \right\} \\ &= \mathbb{E}_{x,s} \left\{ \mathbb{E}_{Y_{\tau_n}, \tau_n} \left[ \phi'(Y_t) e^{\int_{\tau_n}^t \partial_x \zeta[\nu](Y_u, u) du} \right] e^{\int_s^{\tau_n} \partial_x \zeta[\nu](Y_u, u) du} \mathbb{1}_{\{\tau_n < t\}} \right\} \end{aligned}$$



and thanks to the strong Markov property,

$$\begin{aligned} & \mathbb{E}_{x,s} \left\{ g_{\tau_n}^\phi(Y_{\tau_n}) e^{\int_s^{\tau_n} \partial_x \zeta[\nu](Y_u, u) du} \mathbb{1}_{\{\tau_n < t\}} \right\} \\ &= \mathbb{E}_{x,s} \left\{ \mathbb{E}_{x,s} \left[ \phi'(Y_t) e^{\int_{\tau_n}^t \partial_x \zeta[\nu](Y_u, u) du} \middle| \mathcal{F}_{\tau_n}^W \right] e^{\int_s^{\tau_n} \partial_x \zeta[\nu](Y_u, u) du} \mathbb{1}_{\{\tau_n < t\}} \right\} \\ &= \mathbb{E}_{x,s} \left\{ \phi'(Y_t) e^{\int_s^t \partial_x \zeta[\nu](Y_u, u) du} \mathbb{1}_{\{\tau_n < t\}} \right\}. \end{aligned}$$

As  $\tau_n \leq t$  a.s, that implies with (4.3.37) that  $g^n = g^\phi$  on  $[0, t] \times [\varepsilon_n, m_n]$ . As  $n$  becomes larger and larger, we deduce that  $g^\phi \in \mathcal{C}([0, t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,2}([0, t] \times (0, \infty), \mathbb{R})$  and is a classical solution of (4.3.31). Furthermore, it follows from its definition that

$$|g_s^\phi(x)| \leq \|\phi'\|_\infty e^{\|\partial_x \zeta\|_\infty (t-s)}, \quad \forall (s, x) \in [0, t] \times \mathbb{R}_+, \quad (4.3.38)$$

and the inequality (4.3.35) implies that for all  $x > 0$  and  $s \in [0, t]$ ,

$$|\partial_x g_s^\phi(x)| = \lim_{y \rightarrow x} \left| \frac{g_s^\phi(y) - g_s^\phi(x)}{y - x} \right| \leq C_T (\|\phi'\|_\infty + \|\phi''\|_\infty). \quad (4.3.39)$$

Then let us introduce for a given  $\theta > 0$  the function defined for all  $(s, x) \in [0, t] \times \mathbb{R}_+$  by

$$f_s^{\theta, \phi}(x) = \phi(\theta) + \int_s^\theta \left\{ \zeta[\nu](\theta, u) g_u^\phi(\theta) + \theta Q[\nu](\theta, u) \partial_x g_u^\phi(\theta) \right\} du + \int_\theta^x g_s^\phi(y) dy, \quad (4.3.40)$$

that is in  $\mathcal{C}^{0,1}([0, t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,3}([0, t] \times (0, \infty), \mathbb{R})$  and satisfies

$$\partial_x f_s^{\theta, \phi} = g^\phi \quad \text{and} \quad f_{|s=t}^{\theta, \phi} = \phi.$$

Then thanks to (4.3.38), (4.3.39) we have the bound

$$|\partial_x f_s^{\theta, \phi}(x)| + |\partial_x^2 f_s^{\theta, \phi}(x)| \leq C_T (\|\phi'\|_\infty + \|\phi''\|_\infty), \quad \forall x > 0, \forall s < t \quad (4.3.41)$$

that corresponds to the condition (4.3.24) with some  $p > 0$ . The parameter  $\theta$  is chosen positive to ensure that it is possible to swap the integral and time derivative symbols in the last term of (4.3.40), given that we know nothing

about  $\partial_s g_s^\phi$  in the neighbourhood of 0. Hence for all  $(s, x) \in [0, t] \times (0, \infty)$ ,

$$\begin{aligned}
\partial_s f_s^{\theta, \phi}(x) &= -\left\{ \zeta[\nu](\theta, s) g_s^\phi(\theta) + \theta Q[\nu](\theta, s) \partial_x g_s^\phi(\theta) \right\} + \int_\theta^x \partial_s g_s^\phi(y) dy \\
&= -\left\{ \zeta[\nu](\theta, s) g_s^\phi(\theta) + \theta Q[\nu](\theta, s) \partial_x g_s^\phi(\theta) \right\} \\
&\quad - \int_\theta^x \left\{ h(y, s) \partial_y g_s^\phi(y) + y Q[\nu](y, s) \partial_y^2 g_s^\phi(y) + \partial_y \zeta[\nu](y, s) g_s^\phi(y) \right\} dy \\
&= -\left\{ \zeta[\nu](\theta, s) g_s^\phi(\theta) + \theta Q[\nu](\theta, s) \partial_x g_s^\phi(\theta) \right\} \\
&\quad - \int_\theta^x \partial_y \left\{ \zeta[\nu] g^\phi + y Q[\nu] \partial_y g^\phi \right\}(y, s) dy \\
&= -\left\{ \zeta[\nu](x, s) g_s^\phi(x) + x Q[\nu](x, s) \partial_x g_s^\phi(x) \right\}.
\end{aligned}$$

That implies that the function  $(s, x) \mapsto \partial_s f_s^{\theta, \phi}(x)$  can be continuously extended on the straight line  $x = 0$  by setting

$$\partial_s f_s^{\theta, \phi}(0) = -\zeta[\nu](0, s) g_s^\phi(0), \quad \forall s \leq t, \quad (4.3.42)$$

and then satisfies the bound

$$|\partial_s f_s^{\theta, \phi}(x)| \leq C (\|\phi'\|_\infty + \|\phi''\|_\infty) (1 + x), \quad \forall (s, x) \in [0, t] \times \mathbb{R}_+ \quad (4.3.43)$$

thanks to (4.3.38), (4.3.39). In addition, for all  $s \in [0, t]$ ,  $x \geq 0$ ,

$$\partial_s f_s^{\theta, \phi}(x) + \zeta[\nu](x, s) \partial_x f_s^{\theta, \phi}(x) + x Q[\nu](x, s) \partial_x^2 f_s^{\theta, \phi}(x) 1_{\{x > 0\}} = 0, \quad (4.3.44)$$

with the final condition  $f_{|s=t}^{\theta, \phi} = \phi$  on  $\mathbb{R}_+$ . The function  $(s, x) \mapsto f_s^{\theta, \phi}(x)$  is then in  $\mathcal{C}([0, t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,1}([0, t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,2}([0, t] \times (0, \infty), \mathbb{R})$  and is a solution of the problem (4.3.23) that satisfies the bound (4.3.24). Hence the **Step 1** here above holds and the Feynman-Kac characterization (4.3.25) follows so that the solution is independant of the choice of  $\theta$ . Let us now denote it by  $f_s^\phi(x)$ , then

$$|f_s^\phi(x)| \leq \|\phi\|_\infty, \quad \forall (s, x) \in [0, t] \times \mathbb{R}_+ \quad (4.3.45)$$

and the bound (4.3.26) follows thanks to the inequality (4.3.41).  $\square$

We now state the following result whose proof is similar to the one of Lemma 4.3.4.

**Lemma 4.3.6.** *Let  $(x, r) \mapsto g(x, r)$  be a fonction from  $\mathbb{R}_+ \times [0, \bar{R}]$  to  $\mathbb{R}$  that is Lipschitz continuous in  $x$  uniformly in  $r$ , and  $\nu^1, \nu^2 \in \mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+), w))$*

be two solutions of (4.3.7), then

$$\sup_{(x,s) \in \mathbb{R}_+ \times [0,t]} |g[\nu^1](x,s) - g[\nu^2](x,s)| \leq C \|g\|_{Lip} \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\| du, \forall t \in [0, T]. \quad (4.3.46)$$

The uniqueness result can then be stated.

**Theorem 4.3.3.** *Under Assumptions 4.2.1, 4.2.2 and 4.3.1, the system (4.2.18) admits a unique solution in  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$  that satisfies*

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1 + x \rangle < +\infty.$$

*Proof.* The existence and the bound follow from Theorem 4.2.1. It then suffices to show that the solution is unique. Let  $\phi \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  and  $(\nu^1, R^1), (\nu^2, R^2) \in \mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$  be two solutions of (4.2.18) such that  $\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^1 + \nu_t^2, 1 + x \rangle < +\infty$ . We denote by  $f_s^\phi(x)$  the solution of (4.3.23) in the previous theorem for  $\nu = \nu^1$  and the final condition  $\phi$ . As in (4.3.28), we regularize this solution by setting

$$f_s^{n,\phi}(x) = \int_0^\infty f_s^\phi(x+y) \rho_n(y) dy, \quad \forall (s,x) \in [0,t] \times \mathbb{R}_+.$$

That allows us to approximate  $f_s^\phi(x)$  and its derivatives by a sequence of functions that are smooth enough. Let us recall that  $f^{n,\phi} \in \mathcal{C}([0,t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,\infty}([0,t] \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  for all  $n \geq 1$ . It follows from the bounds (4.3.26), (4.3.43) that for all  $x \geq 0, s < t$ ,

$$|\partial_s f_s^{n,\phi}(x)| \leq \int_0^\infty |\partial_s f_s^\phi(x+y)| \rho_n(y) dy \leq C (\|\phi'\| + \|\phi''\|) (1+x) \quad (4.3.47)$$

and

$$\begin{aligned} & |f_s^{n,\phi}(x)| + |\partial_x f_s^{n,\phi}(x)| + |\partial_x^2 f_s^{n,\phi}(x)| \\ & \leq \int_0^\infty \left( |f_s^\phi(x+y)| + |\partial_x f_s^\phi(x+y)| + |\partial_x^2 f_s^\phi(x+y)| \right) \rho_n(y) dy. \end{aligned}$$

We deduce that

$$|f_s^{n,\phi}(x)| + |\partial_x f_s^{n,\phi}(x)| + |\partial_x^2 f_s^{n,\phi}(x)| \leq C_T \|\phi\|. \quad (4.3.48)$$

Hence for each  $j = 1, 2$ , we have

$$\begin{aligned} \langle \nu_t^j, f_t^{n,\phi} \rangle &= \langle \nu_0, f_0^{n,\phi} \rangle + \int_0^t \int_0^\infty \left\{ \partial_s f_s^{n,\phi}(x) + \zeta[\nu^j](x, s) \partial_x f_s^{n,\phi}(x) \right. \\ &\quad \left. + xQ[\nu^j](x, s) \partial_x^2 f_s^{n,\phi}(x) \right\} \nu_s^j(dx) ds \\ &\quad + \int_0^t \int_0^\infty \{ b[\nu^j](x, s) \mathcal{G}[f_s^{n,\phi}](x) - d(x) f_s^{n,\phi}(x) \} \nu_s^j(dx) ds, \end{aligned}$$

which implies that

$$\begin{aligned} \langle \nu_t^1 - \nu_t^2, f_t^{n,\phi} \rangle &= \int_0^t \int_0^\infty \left\{ \partial_s f_s^{n,\phi}(x) + \zeta[\nu^1](x, s) \partial_x f_s^{n,\phi}(x) \right. \\ &\quad \left. + xQ[\nu^1](x, s) \partial_x^2 f_s^{n,\phi}(x) \right\} (\nu_s^1 - \nu_s^2)(dx) ds \\ &\quad + \int_0^t \int_0^\infty \left\{ (\zeta[\nu^1] - \zeta[\nu^2])(x, s) \partial_x f_s^{n,\phi}(x) \right. \\ &\quad \left. + (Q[\nu^1] - Q[\nu^2])(x, s) x \partial_x^2 f_s^{n,\phi}(x) \right\} \nu_s^2(dx) ds \\ &\quad + \int_0^t \int_0^\infty \{ b[\nu^1](x, s) \mathcal{G}[f_s^{n,\phi}](x) - d(x) f_s^{n,\phi}(x) \} (\nu_s^1 - \nu_s^2)(dx) ds \\ &\quad + \int_0^t \int_0^\infty \{ b[\nu^1] - b[\nu^2] \} (x, s) \mathcal{G}[f_s^{n,\phi}](x) \nu_s^2(dx) ds. \end{aligned}$$

In addition, the operator  $\mathcal{G}$  is an endomorphism of  $(\mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}), \|\cdot\|)$ . Indeed, it is obviously linear and satisfies for all  $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$

$$\begin{aligned} \|\mathcal{G}[f]\|_\infty &= \sup_{x \geq 0} \left| -f(x) + 2 \int_0^1 f(\alpha x) \bar{m}(d\alpha) \right| \leq 3\|f\|_\infty, \\ \|\partial_x \mathcal{G}[f]\|_\infty &= \sup_{x \geq 0} \left| -f'(x) + 2 \int_0^1 \alpha f'(\alpha x) \bar{m}(d\alpha) \right| \leq 2\|f'\|_\infty, \\ \|\partial_x^2 \mathcal{G}[f]\|_\infty &= \sup_{x \geq 0} \left| -f''(x) + 2 \int_0^1 \alpha^2 f''(\alpha x) \bar{m}(d\alpha) \right| \leq \kappa \|f''\|_\infty, \end{aligned}$$

with

$$\kappa = 1 + 2 \int_0^1 \alpha^2 \bar{m}(d\alpha).$$

Then

$$\|\mathcal{G}[f]\| \leq (3 + \kappa) \|f\|, \quad \forall f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}). \quad (4.3.49)$$

We deduce that for each  $s < t$  and  $n \geq 1$ , the function  $\mathbb{R}_+ \ni x \mapsto b[\nu^2](x, s)\mathcal{G}[f_s^{n,\phi}](x) - d(x)f_s^{n,\phi}(x)$  is in  $C_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  and satisfies

$$\begin{aligned} \|b[\nu^2](\cdot, s)\mathcal{G}[f_s^{n,\phi}] - d(\cdot)f_s^{n,\phi}\| &= \|b[\nu^2](\cdot, s)\mathcal{G}[f_s^{n,\phi}] - d(\cdot)f_s^{n,\phi}\|_\infty \\ &\quad + \|\partial_x(b[\nu^2](\cdot, s)\mathcal{G}[f_s^{n,\phi}] - d(\cdot)f_s^{n,\phi})\|_\infty \\ &\quad + \|\partial_x^2(b[\nu^2](\cdot, s)\mathcal{G}[f_s^{n,\phi}] - d(\cdot)f_s^{n,\phi})\|_\infty \\ &\leq \|b\|_\infty \|\mathcal{G}[f_s^{n,\phi}]\|_\infty + \|d\|_\infty \|f_s^{n,\phi}\|_\infty + \|\partial_x b\|_\infty \|\mathcal{G}[f_s^{n,\phi}]\|_\infty \\ &\quad + \|b\|_\infty \|\partial_x \mathcal{G}[f_s^{n,\phi}]\|_\infty + \|\partial_x d\|_\infty \|f_s^{n,\phi}\|_\infty + \|d\|_\infty \|\partial_x f_s^{n,\phi}\|_\infty \\ &\quad + \|\partial_x^2 b\|_\infty \|\mathcal{G}[f_s^{n,\phi}]\|_\infty + 2\|\partial_x b\|_\infty \|\partial_x \mathcal{G}[f_s^{n,\phi}]\|_\infty + \|b\|_\infty \|\partial_x^2 \mathcal{G}[f_s^{n,\phi}]\|_\infty \\ &\quad + \|\partial_x^2 d\|_\infty \|f_s^{n,\phi}\|_\infty + 2\|\partial_x b\|_\infty \|\partial_x f_s^{n,\phi}\|_\infty + \|d\|_\infty \|\partial_x^2 f_s^{n,\phi}\|_\infty \\ &\leq C \|f_s^{n,\phi}\|. \end{aligned}$$

Thanks to the uniform bound (4.3.48), we obtain

$$\|b[\nu^2](\cdot, s)\mathcal{G}[f_s^{n,\phi}] - d(x)f_s^{n,\phi}\| \leq C_T \|\phi\|, \quad \forall s \in [0, t].$$

It follows that

$$\begin{aligned} \langle \nu_t^1 - \nu_t^2, f_t^{n,\phi} \rangle &\leq \int_0^t \int_0^\infty \left\{ \partial_s f_s^{n,\phi}(x) + \zeta[\nu^1](x, s) \partial_x f_s^{n,\phi}(x) \right. \\ &\quad \left. + xQ[\nu^1](x, s) \partial_x^2 f_s^{n,\phi}(x) \right\} (\nu_s^1 - \nu_s^2)(dx) ds \\ &\quad + \int_0^t \int_0^\infty \left\{ (\zeta[\nu^1] - \zeta[\nu^2])(x, s) \partial_x f_s^{n,\phi}(x) \right. \\ &\quad \left. + (Q[\nu^1] - Q[\nu^2])(x, s) x \partial_x^2 f_s^{n,\phi}(x) \right\} \nu_s^2(dx) ds \\ &\quad + C_T \|\phi\| \int_0^t \|\nu_s^1 - \nu_s^2\| ds \\ &\quad + \int_0^t \int_0^\infty \{b[\nu^1] - b[\nu^2]\}(x, s) \mathcal{G}[f_s^{n,\phi}](x) \nu_s^2(dx) ds. \end{aligned}$$

By the dominated convergence theorem that can be applied because of the uniform bounds (4.3.47), (4.3.48), and thanks to the equation (4.3.44), we

obtain as  $n \rightarrow \infty$

$$\begin{aligned}
\langle \nu_t^1 - \nu_t^2, \phi \rangle &\leq \int_0^t \int_0^\infty \left\{ (\zeta[\nu^1] - \zeta[\nu^2])(x, s) \partial_x f_s^\phi(x) \right. \\
&\quad \left. + (Q[\nu^1] - Q[\nu^2])(x, s) x \partial_x^2 f_s^\phi(x) \mathbf{1}_{\{x>0\}} \right\} \nu_s^2(dx) ds \\
&\quad + C_T \|\phi\| \int_0^t \|\nu_s^1 - \nu_s^2\| ds \\
&\quad + \int_0^t \int_0^\infty \{b[\nu^1] - b[\nu^2]\}(x, s) \mathcal{G}[f_s^\phi](x) \nu_s^1(dx) ds.
\end{aligned} \tag{4.3.50}$$

We deduce from this inequality, the bound (4.3.26) and Lemma 4.3.6, that

$$\langle \nu_t^1 - \nu_t^2, \phi \rangle \leq C_T \|\phi\| \left[ 1 + \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^1 + \nu_s^2, 1 + x \rangle \right] \int_0^t \|\nu_s^1 - \nu_s^2\| ds, \forall t \in [0, T]$$

and then

$$\|\nu_t^1 - \nu_t^2\| \leq C_T \left[ 1 + \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^1 + \nu_s^2, 1 + x \rangle \right] \int_0^t \|\nu_s^1 - \nu_s^2\| ds.$$

By the Gronwall lemma, we finally obtain  $\nu_t^1 = \nu_t^2$  for all  $t \in [0, T]$ . We conclude that  $(\nu^1, R^1) = (\nu^2, R^2)$ .  $\square$

## 4.4 Existence of a function solution

In this section, we use the mild formulation (4.3.12) to show that under suitable assumptions the solution of the decoupled equation (4.3.7) admits a density with respect to the Lebesgue measure. This density will then be the solution of (4.1.1) in the weak sense given by (4.2.18). We first make the following general assumptions.

### Assumption 4.4.1.

(A.1) *There exists  $\underline{c} > 0$  such that  $Q(x, r), \zeta(x, r) \geq \underline{c}, \forall (x, r) \in \mathbb{R}_+ \times (0, \bar{R}]$ .*

(A.2)  *$Q(x, r)$  is bounded, positive for all  $(x, r) \in (0, \infty) \times (0, \bar{R}]$  and*

$$|Q(x, r) - Q(x, r')| \leq C(1 + x^k) |r - r'|^\beta, \forall x \geq 0, \forall r, r' \in (0, \bar{R}]$$

*with  $C, k > 0$  and  $\beta \in (0, 1]$ .*

(A.3)  *$\zeta(x, r), Q(x, r) \in \mathcal{C}(\mathbb{R}_+ \times (0, \bar{R}], \mathbb{R})$  are Lipschitz continuous in  $x \in \mathbb{R}_+$ , uniformly in  $r \in (0, \bar{R}]$ .*

**Chapitre 4. Well posedness and stochastic derivation of a  
128 diffusion-growth-fragmentation equation in a chemostat**

We easily verify that the above assumption (A.2) implies that the decoupled function  $Q[\nu]$  satisfies the same Hölder property in its time variable. Indeed, it follows from (4.3.1) that for all  $x \geq 0$  and  $s, t \in [0, T]$ ,

$$|Q[\nu](x, t) - Q[\nu](x, s)| = |Q(x, R_t) - Q(x, R_s)| \leq C(1+x^k)|R_t - R_s|^\beta \leq C(1+x^k)|t-s|^\beta.$$

For the sake of simplicity, we introduce the function

$$\tilde{\sigma}_t(y) = \sqrt{yQ[\nu](y, t)}, \quad \forall (y, t) \in \mathbb{R}_+ \times [0, T] \quad (4.4.1)$$

that will be important in the sequel. We have the preliminary result

**Proposition 4.4.1.** *Under Assumption 4.4.1, there exists a unique non negative function  $p_{s,t}^\nu(x, y)$  defined for all  $(t, x, y) \in [0, T] \times \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+$  and  $s < t$ , such that for all test functions  $\phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ ,*

$$P_{s,t-s}^\nu \phi(x) = \int_0^\infty p_{s,t}^\nu(x, y) \phi(y) dy. \quad (4.4.2)$$

In addition, if we set

$$c_{\alpha,k} = \alpha \vee \frac{(k \vee 1)}{2} \quad \text{and} \quad \eta_{\alpha,\beta,m} = \beta \wedge \frac{1}{2} \wedge \frac{m-3\alpha}{2m/\alpha} \quad (4.4.3)$$

for any  $0 < \alpha < 1$  and  $m > 3\alpha$ , then the function

$$y \mapsto \tilde{\sigma}_t^m(y) p_{s,t}^\nu(x, y)$$

is, for any  $(x, t) \in \mathbb{R}_+ \times (0, T]$  and  $s < t$ , in the Besov space  $\mathcal{B}_{1,\infty}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}\eta_{\alpha,\beta,m}}(\mathbb{R}_+^*)$  (defined in Appendix B.3) and satisfies the bound

$$\sup_{s < t \leq T} \left\| \tilde{\sigma}_t^m p_{s,t}^\nu(x, \cdot) \right\|_{\mathcal{B}_{1,\infty}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}\eta_{\alpha,\beta,m}}(\mathbb{R}_+^*)} \leq C (1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2}), \quad \forall x \geq 0. \quad (4.4.4)$$

*Proof.* Basically, the left term in (4.4.2) is defined by

$$P_{s,t-s}^\nu \phi(x) = \mathbb{E} [\phi(X_{s,t}^x)], \quad \forall x \geq 0, \forall 0 \leq s < t \leq T.$$

The proof then consists in showing that the random variable  $X_{s,t}^x$  for fixed  $x \geq 0$  and  $0 \leq s < t \leq T$  admits a density with respect to the Lebesgue measure. As the diffusion coefficient in equation (4.3.8) is degenerate at  $x = 0$ , we will first verify that there is no atom at this point and secondly show that there is a density on the open set  $\mathbb{R}_+^*$ .

**Step 1 : No atom on the boundary  $\{0\}$ .** Let us first notice that for all  $x \geq 0$  and  $0 \leq s < T$ , it follows from the comparison theorem that  $X_{s,t}^0 \leq X_{s,t}^x$  a.s for all  $t \in (s, T]$ . It then suffices to show that  $X_{s,t}^0$  does not have an atom at  $\{0\}$ .

Let us introduce for  $h > 0$  the convex continuous and decreasing function

$$\chi_h(x) = \left(1 - \frac{x}{h}\right)_+.$$

Then as  $h \rightarrow 0$ , the sequence  $(\chi_h)_{h>0}$  converges toward  $1_{\{x=0\}}$ . In addition, we have

$$\frac{1}{2}1_{[0,h/2]} \leq \chi_h \leq 1_{[0,h]} \text{ on } \mathbb{R}_+ \quad (4.4.5)$$

and the function defined for fixed  $t \in (0, T]$  by

$$u_h(x, s) = \mathbb{E}_{x,s} [\chi_h(X_{s,t}^x)], \forall (x, s) \in \mathbb{R}_+^* \times [0, t] \quad (4.4.6)$$

is a classical solution of the partial differential equation

$$\partial_s u_h + \zeta[\nu](x, s)\partial_x u_h + xQ[\nu](x, s)\partial_x^2 u_h = 0 \text{ on } \mathbb{R}_+^* \times [0, t]. \quad (4.4.7)$$

Our aim is to show that  $\mathbb{P}(X_{s,t}^0 = 0) = \lim_{h \rightarrow 0} u_h(0, s) = 0$  for all  $s \in [0, t]$ . For that purpose, let us first notice that the function  $u_h$  is convex since its initial condition  $\chi_h$  is also convex (see [Lions 2006]). It follows thanks to (A.1) in Assumption 4.4.1 that

$$\partial_s u_h + \zeta[\nu](x, s)\partial_x u_h + \underline{c}x\partial_x^2 u_h \leq 0 \text{ on } \mathbb{R}_+^* \times [0, t]. \quad (4.4.8)$$

It follows from the Maximum principle that  $u_h \leq \bar{u}_h$  where

$$\bar{u}_h(x, s) = \mathbb{E} [\chi_h(Y_{s,t}^x)]$$

with

$$dY_t = \zeta[\nu](Y_t, t)dt + \sqrt{2\underline{c}Y_t}dW_t.$$

The function  $\bar{u}_h$  is, indeed, a classical solution of the partial differential equation

$$\partial_s \bar{u}_h + \zeta(x, s)\partial_x \bar{u}_h + \underline{c}x\partial_x^2 \bar{u}_h = 0, \text{ on } \mathbb{R}_+^* \times [0, t]$$

with the same terminal condition  $\chi_h$ . Further, thanks to (A.1) in Assumption 4.4.1, it follows from the comparison theorem for stochastic differential equations that  $Y_{s,t}^x \geq Z_{s,t}^x$  a.s, where

$$dZ_t = \underline{c}dt + \sqrt{2\underline{c}Z_t}dW_t. \quad (4.4.9)$$



Since  $\chi_h$  is decreasing we obtain

$$\bar{u}_h(x, s) \leq \tilde{u}_h(x, s) := \mathbb{E} [\chi_h(Z_{s,t}^x)],$$

and thanks to (4.4.5),

$$\frac{1}{2}F_{s,t}^x(h/2) \leq u_h(x, s) \leq \tilde{u}_h(x, s) \leq \tilde{F}_{s,t}^x(h) \quad (4.4.10)$$

where  $F_{s,t}^x$  and  $\tilde{F}_{s,t}^x = \tilde{F}_{t-s}^x$  are the cumulative distribution functions of the random variables  $X_{s,t}^x$  and  $Z_{s,t}^x$  respectively. Further it directly follows from the autosimilarity property of the Brownian motion and the uniqueness in law of the solution of (4.4.9) given the initial condition, that

$$cZ_{t/c}^{x/c} = Z_t^x \text{ in law, } \forall c > 0, \forall t, x \in \mathbb{R}_+.$$

We deduce that specifically for  $x = 0$ ,

$$\tilde{F}_t^0(y) = \tilde{F}_{t/c}^0(y/c), \forall t, y \geq 0, \forall c > 0$$

and then there exists a function  $G : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$  such that

$$\tilde{F}_t^0(y) = G(y/t), \forall y \geq 0, \forall t > 0. \quad (4.4.11)$$

Since  $\tilde{F}^0$  is a weak solution of

$$\begin{cases} \partial_t \tilde{F}_t^0 - c \partial_y (y \partial_y \tilde{F}_t^0) + c \partial_y \tilde{F}_t^0 = 0 \\ (\tilde{F}_t^0(y))|_{t=0} = 1, \forall y \geq 0, \end{cases} \quad (4.4.12)$$

we consider the time changing  $\bar{F}_t(y) = \tilde{F}_{t/c}(y)$  and  $\bar{G}(y) = G(cy)$ , then we have

$$\partial_t \bar{F}_t - \partial_y (y \partial_y \bar{F}_t) + \partial_y \bar{F}_t = 0$$

with the same initial condition as (4.4.12). One deduce with (4.4.11), that

$$-y \bar{G}'(y) + \bar{G}'(y) - (y \bar{G}'(y))' = 0$$

whose general solution is given by

$$\bar{G}(y) = a_1 + a_2 e^{-y}, \forall y > 0$$

with  $a_1, a_2 \in \mathbb{R}$ . Coming back to the cumulative distribution function of  $Z_t^0$ ,

we get

$$\tilde{F}_t^0(y) = \bar{G} \left( \frac{y}{\underline{c}t} \right) \xrightarrow{y \rightarrow 0} a_1 + a_2. \quad (4.4.13)$$

Since  $(Z_t^0)_{t \in [s, T]}$  is a non-negative semi-martingale with a zero local time at 0 (see Lemma B.2.1, Appendix B.2), it follows from the Tanaka formula that

$$\int_0^t 1_{\{Z_u^0=0\}} dZ_u^0 = \int_0^t 1_{\{Z_u^0=0\}} d(Z_u^0)^+ = \int_0^t 1_{\{Z_u^0=0\}} \left( 1_{\{Z_u^0>0\}} dZ_u^0 + \frac{1}{2} dL_u^0(Z^0) \right) = 0,$$

and then

$$0 = \int_0^t 1_{\{Z_u^0=0\}} \left[ \underline{c} du + \sqrt{2\underline{c}Z_u^0} dW_u \right] = \underline{c} \int_0^t 1_{\{Z_u^0=0\}} du.$$

We deduce by taking the expectation, that

$$\int_0^t \mathbb{P}(Z_u^0 = 0) du = 0, \quad \forall t \in (s, T].$$

Noticing that  $\mathbb{P}(Z_u^0 = 0) = \tilde{F}_u^0(0)$ , we conclude that  $a_1 + a_2 = 0$  in (4.4.13). It follows thanks to (4.4.10) that

$$\mathbb{P}(X_{s,t}^0 = 0) = \lim_{h \rightarrow 0} F_{s,t}^0(h/2) \leq 2 \lim_{h \rightarrow 0} \tilde{F}_{t-s}^0(h) = 0, \quad \forall t \in (s, T].$$

Then for all test function  $\phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ ,

$$\mathbb{E} [\phi(X_{s,t}^x)] = \phi(0) \underbrace{\mathbb{P} [X_{s,t}^x = 0]}_{=0} + \mathbb{E} \left[ \phi(X_{s,t}^x) 1_{\{X_{s,t}^x > 0\}} \right],$$

and then it suffices to show that the random variable  $X_{s,t}^x$  has a density with respect to the Lebesgue measure on  $\mathbb{R}_+^*$ , to conclude that it has a density on  $\mathbb{R}_+$ .

**Step 2 : Existence of a density on  $\mathbb{R}_+^*$ .** We adapt the proof developed by Romito [Romito 2018], Proposition 3.1 in the case of non homogeneous and non bounded coefficients. It consists in showing the sufficient condition given in Lemma B.3.4 (see Appendix B.3) with a suitable function. For that purpose, we introduce for a given initial time  $s \in [0, T)$ , a fixed time  $t \in (s, T]$  and  $0 < \varepsilon < t - s$ , the non negative function

$$\sigma_{t-\varepsilon, t}(y) = \sqrt{\frac{y}{\varepsilon} \int_{t-\varepsilon}^t Q[\nu](y, u) du}, \quad \forall y \geq 0 \quad (4.4.14)$$

**Chapitre 4. Well posedness and stochastic derivation of a  
132 diffusion-growth-fragmentation equation in a chemostat**

---

that satisfy with  $\tilde{\sigma}_t$  defined in (4.4.1) the two following properties :

$$\begin{aligned} \text{(P1)} : \tilde{\sigma}_t(y) + \sigma_{t-\varepsilon,t}(y) &\leq Cy^{1/2}, \forall y \geq 0, \\ \text{(P2)} : |\tilde{\sigma}_t(x) - \tilde{\sigma}_t(y)| + |\sigma_{t-\varepsilon,t}(x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}(y)| &\leq C(1 + x^{1/2})|x - y|^{1/2}, \forall x, y \geq 0. \end{aligned} \quad (4.4.15)$$

Let  $m \geq 1$ ,  $0 < \alpha < 1$  and  $h \in [-1, 1]$ , our aim is to show that the inequality (B.3.7) holds for the random variable  $X_{s,t}^x$  with the function  $y \mapsto \tilde{\sigma}_t^m(y)$ . Indeed, for any  $\phi \in \mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})$ ,

$$\begin{aligned} \mathbb{E} [\tilde{\sigma}_t^m(X_{s,t}^x) \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)] &= \mathbb{E} [\{\tilde{\sigma}_t^m(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t}^x)\} \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)] \\ &\quad + \mathbb{E} [\sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t}^x) \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)]. \end{aligned} \quad (4.4.16)$$

Thanks to (A.2) in Assumption 4.4.1, we obtain

$$\begin{aligned} |\tilde{\sigma}_t^m(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t}^x)| &\leq |\tilde{\sigma}_t(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}(X_{s,t}^x)| \sum_{j=0}^{m-1} |\sigma_{t-\varepsilon,t}(X_{s,t}^x)|^j |\tilde{\sigma}_t(X_{s,t}^x)|^{m-1-j} \\ &\leq C \left( \sqrt{\frac{X_{s,t}^x}{\varepsilon} \int_{t-\varepsilon}^t |Q[\nu](X_{s,t}^x, t) - Q[\nu](X_{s,t}^x, u)| du} \right) (X_{s,t}^x)^{\frac{m-1}{2}} \\ &\leq C \left( \sqrt{\frac{1}{\varepsilon} \int_{t-\varepsilon}^t (t-u)^\beta du} \right) (1 + (X_{s,t}^x)^k)^{1/2} (X_{s,t}^x)^{\frac{m}{2}} \\ &\leq C (1 + (X_{s,t}^x)^{k/2}) (X_{s,t}^x)^{\frac{m}{2}} \varepsilon^{\beta/2}. \end{aligned}$$

It follows from the moment property (4.3.9) and the property 1. of Lemma B.3.1 (see Appendix B.3) that the first term in the right side of (4.4.16) satisfies

$$\mathbb{E} [\{\tilde{\sigma}_t^m(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t}^x)\} \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)] \leq C(1 + x^{\frac{m+k}{2}}) |h|^\alpha \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \varepsilon^{\beta/2}. \quad (4.4.17)$$

In order to get a good control on the second term of the same equation, we introduce the following new process

$$\forall u \in [s, t], Y_{s,u}^{\varepsilon,x} = \begin{cases} X_{s,u}^x & \text{if } u \leq t - \varepsilon, \\ X_{s,t-\varepsilon}^x + \int_{t-\varepsilon}^u \sqrt{2X_{s,t-\varepsilon}^x Q[\nu](X_{s,t-\varepsilon}^x, u)} dW_u & \text{if } u > t - \varepsilon. \end{cases}$$

This process is continuous and Gaussian on the interval  $(t - \varepsilon, t]$  when it is conditioned by  $X_{t-\varepsilon}^x$ . Then,

$$\begin{aligned} \mathbb{E} [\sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t}^x) \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)] &= \mathbb{E} [\{\sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x)\} \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)] \\ &\quad + \mathbb{E} [\sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x) \{\Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x) - \Delta_h^m \phi(Y_{s,t}^{\varepsilon,x})\}] \\ &\quad + \mathbb{E} [\sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x) \Delta_h^m \phi(Y_{s,t}^{\varepsilon,x})]. \end{aligned} \quad (4.4.18)$$

It now suffices to show that each term of this decomposition can be well controlled. For the first one, it follows from (4.4.15) and the property 1. of Lemma B.3.1 (see Appendix B.3) that

$$\begin{aligned} &\mathbb{E} [\{\sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x)\} \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)] \\ &\leq C|h|^\alpha \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \mathbb{E} [|\sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x)|] \\ &\leq C|h|^\alpha \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \mathbb{E} \left[ |\sigma_{t-\varepsilon,t}(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}(X_{s,t-\varepsilon}^x)| \right. \\ &\quad \left. \times \sum_{j=0}^{m-1} |\sigma_{t-\varepsilon,t}(X_{s,t}^x)|^j |\sigma_{t-\varepsilon,t}(X_{s,t-\varepsilon}^x)|^{m-1-j} \right] \\ &\leq C|h|^\alpha \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \mathbb{E} \left[ |\sigma_{t-\varepsilon,t}(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}(X_{s,t-\varepsilon}^x)| \sup_{0 \leq u \leq t} (X_{s,u}^x)^{\frac{m-1}{2}} \right] \\ &\leq C|h|^\alpha \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \mathbb{E} \left[ |X_{s,t}^x - X_{s,t-\varepsilon}^x|^{1/2} \sup_{0 \leq u \leq t} (1 + (X_{s,u}^x)^{\frac{m}{2}}) \right]. \end{aligned}$$

Thanks to the Cauchy-Schwartz inequality and the moment property (4.3.9),

$$\begin{aligned} &\mathbb{E} [\{\sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x)\} \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)] \\ &\leq C|h|^\alpha \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \mathbb{E} [|X_{s,t}^x - X_{s,t-\varepsilon}^x|]^{1/2} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq u \leq t} (1 + (X_{s,u}^x)^m) \right]^{1/2} \\ &\leq C(1 + x^{m/2}) |h|^\alpha \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \mathbb{E} [|X_{s,t}^x - X_{s,t-\varepsilon}^x|]^{1/2}. \end{aligned}$$

In addition, for all  $s \leq t - \varepsilon \leq r \leq t$ ,

$$|X_{s,r}^x - X_{s,t-\varepsilon}^x| \leq \int_{t-\varepsilon}^r |\zeta[\nu](X_{s,u}^x, u)| du + \sup_{t-\varepsilon \leq r' \leq r} \left| \int_{t-\varepsilon}^{r'} \sqrt{2X_{s,u}^x Q[\nu](X_{s,u}^x, u)} dW_u \right|.$$

Then, thanks to the Burkholder-Davis-Gundy inequality and the moment property (4.3.9),

$$\begin{aligned}
 \mathbb{E} [ |X_{s,r}^x - X_{s,t-\varepsilon}^x| ] &\leq C \left\{ \varepsilon \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq t} (1 + X_{s,u}^x) \right] \right. \\
 &\quad \left. + \mathbb{E} \left[ \left( \int_{t-\varepsilon}^r 2X_{s,u}^x Q[\nu](X_{s,u}^x, u) du \right)^{1/2} \right] \right\} \\
 &\leq C \left\{ \varepsilon \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq t} (1 + X_{s,u}^x) \right] + \varepsilon^{1/2} \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq t} (X_{s,u}^x)^{1/2} \right] \right\} \\
 &\leq C(1+x)\varepsilon^{1/2}.
 \end{aligned} \tag{4.4.19}$$

That implies for the first term in the right side of (4.4.18) that

$$\mathbb{E} [ \{ \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t}^x) - \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x) \} \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x) ] \leq C(1+x^{\frac{m+1}{2}}) |h|^\alpha \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \varepsilon^{1/4}. \tag{4.4.20}$$

The second one satisfies, thanks to (P1) in (4.4.15), the property 2. of Lemma B.3.1 (see Appendix B.3), the Hölder inequality and the moment property (4.3.9),

$$\begin{aligned}
 &\mathbb{E} [ \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x) \{ \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x) - \Delta_h^m \phi(Y_{s,t}^{\varepsilon,x}) \} ] \\
 &\leq C \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \mathbb{E} \left[ |X_{s,t}^x - Y_{s,t}^{\varepsilon,x}|^\alpha \sup_{s \leq u \leq t} (X_{s,u}^x)^{m/2} \right] \\
 &\leq C \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \mathbb{E} [ |X_{s,t}^x - Y_{s,t}^{\varepsilon,x}| ]^\alpha \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq t} (X_{s,u}^x)^{m/2(1-\alpha)} \right]^{1-\alpha} \\
 &\leq C(1+x^{m/2}) \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \mathbb{E} [ |X_{s,t}^x - Y_{s,t}^{\varepsilon,x}| ]^\alpha
 \end{aligned}$$

On the other hand,

$$\begin{aligned}
 |X_{s,t}^x - Y_{s,t}^{\varepsilon,x}| &\leq \int_{t-\varepsilon}^t |\zeta[\nu](X_{s,u}^x, u)| du \\
 &+ \sup_{t-\varepsilon \leq t' \leq t} \left| \int_{t-\varepsilon}^{t'} \left[ \sqrt{2X_{s,u}^x Q[\nu](X_{s,u}^x, u)} - \sqrt{2X_{s,t-\varepsilon}^x Q[\nu](X_{s,t-\varepsilon}^x, u)} \right] dW_u \right|,
 \end{aligned}$$

and thanks to the Burkholder-Davis-Gundy, the Hölder inequalities and (4.3.9),

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} [|X_{s,t}^x - Y_{s,t}^{\varepsilon,x}|] &\leq C\varepsilon \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq t} (1 + X_{s,u}^x) \right] \\
&\quad + \mathbb{E} \left[ \left( \int_{t-\varepsilon}^t \left| \sqrt{2X_{s,u}^x Q[\nu](X_{s,u}^x, u)} - \sqrt{2X_{s,t-\varepsilon}^x Q[\nu](X_{s,t-\varepsilon}^x, u)} \right|^2 du \right)^{1/2} \right] \\
&\leq C\varepsilon \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq t} (1 + X_{s,u}^x) \right] \\
&\quad + C \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq t} (1 + X_{s,u}^x)^{1/2} \left( \int_{t-\varepsilon}^t |X_{s,u}^x - X_{s,t-\varepsilon}^x| du \right)^{1/2} \right] \\
&\leq C\varepsilon \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq t} (1 + X_{s,u}^x) \right] \\
&\quad + C \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq t} (1 + X_{s,u}^x) \right]^{1/2} \mathbb{E} \left[ \int_{t-\varepsilon}^t |X_{s,u}^x - X_{s,t-\varepsilon}^x| du \right]^{1/2} \\
&\leq C(1 + x^{1/2}) \left\{ (1 + x^{1/2})\varepsilon + \mathbb{E} \left[ \int_{t-\varepsilon}^t |X_{s,u}^x - X_{s,t-\varepsilon}^x| du \right]^{1/2} \right\}.
\end{aligned}$$

The last term in the right side is well controlled thanks to (4.4.19), so that

$$\mathbb{E} \left[ \int_{t-\varepsilon}^t |X_{s,u}^x - X_{s,t-\varepsilon}^x| du \right] = \int_{t-\varepsilon}^t \mathbb{E} [|X_{s,u}^x - X_{s,t-\varepsilon}^x|] du \leq C(1 + x)\varepsilon^{3/2},$$

that implies for the second term in the decomposition (4.4.18) that

$$\mathbb{E} [\sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x) \{ \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x) - \Delta_h^m \phi(Y_{s,t}^{\varepsilon,x}) \}] \leq C(1 + x^{\alpha+m/2}) \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \varepsilon^{3\alpha/4}. \tag{4.4.21}$$

Finally, by conditioning by  $X_{t-\varepsilon}^x$ , the third and last term of that decomposition satisfies

$$\begin{aligned}
&\mathbb{E} [\sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x) \Delta_h^m \phi(Y_{s,t}^{\varepsilon,x})] \\
&= \mathbb{E} \left[ \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(X_{s,t-\varepsilon}^x) \Delta_h^m \phi \left( X_{s,t-\varepsilon}^x + \int_{t-\varepsilon}^t \sqrt{2X_{s,t-\varepsilon}^x Q[\nu](X_{s,t-\varepsilon}^x, u)} dW_u \right) \right] \\
&= \mathbb{E} \left\{ \mathbb{E} \left[ \sigma_{t-\varepsilon,t}^m(y) \Delta_h^m \phi \left( y + \int_{t-\varepsilon}^t \sqrt{2y Q[\nu](y, u)} dW_u \right) \right] \Big|_{y=X_{s,t-\varepsilon}^x} \right\}
\end{aligned}$$

The expression inside the second expectation is zero if  $y = 0$ , and for  $y > 0$  it satisfies

$$\int_s^t \sqrt{2yQ[\nu](y, u)} dW_u \sim \mathcal{N}(0, 2\varepsilon\sigma_{t-\varepsilon, t}^2(y)).$$

Thanks to properties 3. and 4. of Lemma B.3.1 (see Appendix B.3), that implies

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ \sigma_{t-\varepsilon, t}^m(y) \Delta_h^m \phi \left( y + \int_s^t \sqrt{2yQ[\nu](y, u)} dW_u \right) \right] \\ &= \sigma_{t-\varepsilon, t}^m(y) \int_{-\infty}^{+\infty} \Delta_h^m \phi(y+z) g_t^{\varepsilon, y}(z) dz \\ &= \sigma_{t-\varepsilon, t}^m(y) \int_{-\infty}^{+\infty} \phi(y+z) \Delta_{-h}^m g_t^{\varepsilon, y}(z) dz \\ &\leq \sigma_{t-\varepsilon, t}^m(y) \|\phi\|_{\infty} \|\Delta_{-h}^m g_t^{\varepsilon, y}\|_{L^1} \\ &\leq \sigma_{t-\varepsilon, t}^m(y) |h|^m \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \|\partial_z^m g_t^{\varepsilon, y}\|_{L^1} \end{aligned}$$

where

$$g_t^{\varepsilon, y}(z) = \frac{1}{2\sigma_{t-\varepsilon, t}(y)\sqrt{\pi\varepsilon}} \exp \left[ -\frac{z^2}{4\varepsilon\sigma_{t-\varepsilon, t}^2(y)} \right].$$

Further,

$$\|\partial_z^m g_t^{\varepsilon, y}\|_{L^1} \leq \frac{C_m}{\varepsilon^{m/2} \sigma_{t-\varepsilon, t}^m(y)}$$

(see Lemma B.4.1 in Appendix B.4), and then

$$\mathbb{E} \left[ \sigma_{t-\varepsilon, t}^m(y) \Delta_h^m \phi \left( y + \int_s^t \sqrt{2yQ[\nu](y, u)} dW_u \right) \right] \leq C_m |h|^m \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \varepsilon^{-m/2}.$$

The following control on the third term of the decomposition (4.4.18) follows :

$$\mathbb{E} \left[ \sigma_{t-\varepsilon, t}^m(X_{s, t-\varepsilon}^x) \Delta_h^m \phi(Y_{s, t}^{\varepsilon, x}) \right] \leq C |h|^m \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \varepsilon^{-m/2}. \quad (4.4.22)$$

Mixing (4.4.20), (4.4.21) and (4.4.22), it follows from the decomposition (4.4.18) that

$$\mathbb{E} \left[ \sigma_{t-\varepsilon, t}^m(X_{s, t}^x) \Delta_h^m \phi(X_{s, t}^x) \right] \leq C \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \left[ |h|^\alpha \varepsilon^{1/4} + \varepsilon^{3\alpha/4} + |h|^m \varepsilon^{-m/2} \right],$$

and then with (4.4.17), we obtain

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ \tilde{\sigma}_t^m(X_{s, t}^x) \Delta_h^m \phi(X_{s, t}^x) \right] \\ \leq C \left( 1 + x^{\alpha+m/2} + x^{\frac{m+1}{2}} + x^{\frac{m+k}{2}} \right) \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \left[ |h|^\alpha \varepsilon^{\frac{1}{2}(\beta \wedge \frac{1}{2})} + \varepsilon^{3\alpha/4} + |h|^m \varepsilon^{-m/2} \right]. \end{aligned}$$

We choose for  $h \neq 0$

$$\varepsilon = (t - s) \frac{|h|^{\frac{2m}{m+3\alpha/2}}}{1 + |h|^{\frac{2m}{m+3\alpha/2}}} \in ]0, t - s[.$$

Then since  $|h| \leq 1$ , we get with (4.4.3)

$$\begin{aligned} & \mathbb{E} [\tilde{\sigma}_t^m(X_{s,t}^x) \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)] \\ & \leq C(1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2}) \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \left[ |h|^\alpha \left( (t - s) \frac{|h|^{\frac{2m}{m+3\alpha/2}}}{1 + |h|^{\frac{2m}{m+3\alpha/2}}} \right)^{\frac{1}{2}(\beta \wedge \frac{1}{2})} \right. \\ & \quad \left. + \left( (t - s) \frac{|h|^{\frac{2m}{m+3\alpha/2}}}{1 + |h|^{\frac{2m}{m+3\alpha/2}}} \right)^{3\alpha/4} + |h|^m \left( (t - s) \frac{|h|^{\frac{2m}{m+3\alpha/2}}}{1 + |h|^{\frac{2m}{m+3\alpha/2}}} \right)^{-m/2} \right] \\ & \leq C(1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2}) \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \left[ (t - s)^{\frac{1}{2}(\beta \wedge \frac{1}{2})} |h|^{\alpha + \frac{1}{2}(\beta \wedge \frac{1}{2}) \frac{2m}{m+3\alpha/2}} \right. \\ & \quad \left. + (t - s)^{3\alpha/4} |h|^{\frac{3\alpha}{4} \frac{2m}{m+3\alpha/2}} + \left( \frac{2}{t - s} \right)^{m/2} |h|^{m - \frac{m}{2} \frac{2m}{m+3\alpha/2}} \right] \\ & \leq C(1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2}) \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \left[ |h|^{\alpha + \frac{1}{2}(\beta \wedge \frac{1}{2}) \frac{2m}{m+3\alpha/2}} + |h|^{\frac{3\alpha}{4} \frac{2m}{m+3\alpha/2}} + |h|^{m - \frac{m}{2} \frac{2m}{m+3\alpha/2}} \right] \\ & \leq C(1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2}) \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \left[ |h|^{\alpha + (\beta \wedge \frac{1}{2}) \frac{2m}{2m+3\alpha}} + |h|^{\frac{3\alpha m}{2m+3\alpha}} \right] \\ & \leq C(1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2}) \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} \left[ |h|^{\alpha + (\beta \wedge \frac{1}{2}) \frac{2m}{2m+3\alpha}} + |h|^{\alpha + \alpha \frac{m-3\alpha}{2m+3\alpha}} \right]. \end{aligned}$$

It follows with (4.4.3) that for  $m > 3\alpha$ ,

$$\mathbb{E} [\tilde{\sigma}_t^m(X_{s,t}^x) \Delta_h^m \phi(X_{s,t}^x)] \leq C(1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2}) \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} |h|^{\alpha + \frac{2m}{2m+3\alpha} \eta_{\alpha,\beta,m}} \quad (4.4.23)$$

and for  $m > 3\alpha$ , we have

$$\alpha < \alpha + \frac{2m}{2m+3\alpha} \eta_{\alpha,\beta,m} < m.$$

We deduce from Lemma B.3.4 (see Appendix B.3) and hypothesis (A.2) in Assumption 4.4.1 that the random variable  $X_{s,t}^x$  admits a density with respect to the Lebesgue measure on  $\mathbb{R}_+^*$ . In addition, if we denote by  $y \mapsto p_{s,t}^\nu(x, y)$  its density, then the function  $y \mapsto \tilde{\sigma}_t^m(y) p_{s,t}^\nu(x, y)$  is in the Besov space  $\mathcal{B}_{1,\infty}^{\frac{2m}{2m+3\alpha} \eta_{\alpha,\beta,m}}(\mathbb{R}_+^*)$  and, as the right term in (4.4.23) is uniform in time and  $c_{\alpha,k} \geq 0$ , it satisfies the bound (4.4.4).  $\square$

This result shows that despite the degenerescence of the diffusion coefficient



in (4.3.8), the law of the solution of this equation is regularized. This property is very important because it induces a regularization of the measure  $\nu_t$  as we will show in the following result.

**Theorem 4.4.1.** *Under the assumptions of Theorems 4.3.1 or 4.3.3, and Assumption 4.4.1, the measure  $\nu_t$  admits a density  $x \mapsto u_t(x)$  with respect to the Lebesgue measure for each  $t > 0$ . In addition, the couple  $(u, R)$  is characterized by the mild system*

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in (0, T], \forall x > 0, \\ u_t(x) = \langle \nu_0, p_{0,t}^u(\cdot, x) \rangle \\ \quad + \int_0^t \int_0^\infty [b(x', R_s) \mathcal{G}[p_{s,t}^u(\cdot, x)](x') - d(x') p_{s,t}^u(x', x)] u_s(x') dx' ds \\ R_t = R_0 + \int_0^t \left\{ D(r_{in} - R_s) - \lambda \int_0^\infty b(x', R_s) u_s(x') dx' \right\} ds \end{array} \right. \quad (4.4.24)$$

and is the unique solution of (4.1.1) in  $\mathbb{L}^\infty((0, T], \mathbb{L}^1(\mathbb{R}_+, (1+x)dx) \times \mathbb{R})$ , in the sense given by (4.2.18) for the initial condition  $(\nu_0, R_0)$ .

Furthermore, if  $k \in [0, 2)$  and there exist  $0 < \alpha < 1$  and  $m > 3\alpha$  such that

$$c_{\alpha,k} + m/2 \leq 1, \quad (4.4.25)$$

then we have  $\tilde{\sigma}^m u \in \mathbb{L}^\infty((0, T], \mathcal{B}_{1,\infty}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}} \eta^{\alpha,\beta,m}(\mathbb{R}_+^*))$ .

The notation  $p^u$  in the above mild system (4.4.24) refers to the density  $p^\nu$  defined in Proposition 4.4.1.

*Proof of Theorem 4.4.1.* For a given non negative function  $\phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}_+)$  it follows from the mild formulation that

$$\begin{aligned} \langle \nu_t, \phi \rangle &= \int_0^\infty \int_0^\infty \phi(y) p_{0,t}^\nu(x, y) dy \nu_0(dx) \\ &+ \int_0^t \int_0^\infty \left\{ b[\nu](x, s) \left[ - \int_0^\infty \phi(y) p_{s,t}^\nu(x, y) dy + 2 \int_0^1 \int_0^\infty \phi(y) p_{s,t}^\nu(\alpha x, y) dy \bar{m}(d\alpha) \right] \right. \\ &\quad \left. - d(x) \int_0^\infty \phi(y) p_{s,t}^\nu(x, y) dy \right\} \nu_s(dx) ds \\ &\leq \int_0^\infty \underbrace{\left( \int_0^\infty p_{0,t}^\nu(x, y) \nu_0(dx) + 2\bar{b} \int_0^t \int_0^\infty \int_0^1 p_{s,t}^\nu(\alpha x, y) \bar{m}(d\alpha) \nu_s(dx) ds \right)}_{H_t^\nu(y)} \phi(y) dy \end{aligned}$$

In addition, the function  $y \mapsto H_t^\nu(y)$  is non negative and belongs to  $\mathbb{L}^1(\mathbb{R}_+)$ . Indeed,

$$\begin{aligned} \int_0^\infty H_t^\nu(y)dy &= \int_0^\infty \int_0^\infty p_{0,t}^\nu(x,y)dy \nu_0(dx) \\ &\quad + 2\bar{b} \int_0^t \int_0^\infty \int_0^1 \int_0^\infty p_{s,t}^\nu(\alpha x,y)dy \bar{m}(d\alpha) \nu_s(dx) ds \\ &= \langle \nu_0, 1 \rangle + 2\bar{b} \int_0^t \langle \nu_s, 1 \rangle ds < +\infty. \end{aligned}$$

We deduce that for all  $t > 0$ , the measure  $\nu_t$  is absolutely continuous with respect to the Lebesgue measure. We denote by  $u_t$  its density, then Theorems 4.3.1 and 4.3.3 imply that  $u \in \mathbb{L}^\infty((0, T], \mathbb{L}^1(\mathbb{R}_+, (1+x)dx))$ . The notation  $p^u$  therefore makes sense. The mild system (4.4.24) directly follows from the mild formulation (4.3.12) and the representation (4.4.2). Indeed, for all non negative functions  $\phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  and  $t > 0$ ,

$$\begin{aligned} \int_0^\infty u_t(x)\phi(x)dx &= \int_0^\infty \int_0^\infty \phi(y)p_{0,t}^u(x,y)dy \nu_0(dx) \\ &\quad + \int_0^t \int_0^\infty \left\{ b(x, R_s) \left[ - \int_0^\infty \phi(y)p_{s,t}^u(x,y)dy + 2 \int_0^1 \int_0^\infty \phi(y)p_{s,t}^u(\alpha x,y)dy \bar{m}(d\alpha) \right] \right. \\ &\quad \quad \quad \left. - d(x) \int_0^\infty \phi(y)p_{s,t}^u(x,y)dy \right\} u_s(x) dx ds \\ &= \int_0^\infty \left( \int_0^\infty p_{0,t}^u(x,y) \nu_0(dx) \right) \phi(y) dy \\ &\quad + \int_0^\infty \left( \int_0^t \int_0^\infty \left\{ b(x, R_s) \left[ -p_{s,t}^u(x,y) + 2 \int_0^1 p_{s,t}^u(\alpha x,y) \bar{m}(d\alpha) \right] \right. \right. \\ &\quad \quad \quad \left. \left. - d(x)p_{s,t}^u(x,y) \right\} u_s(x) dx ds \right) \phi(y) dy. \end{aligned}$$

We obtain the mild system (4.4.24), that implies for all  $(x, t) \in \mathbb{R}_+^* \times (0, T]$ , that

$$\begin{aligned} \tilde{\sigma}_t^m(x)u_t(x) &= \langle \nu_0, \tilde{\sigma}_t^m(x)p_{0,t}^u(\cdot, x) \rangle \\ &\quad + \int_0^t \int_0^\infty [b(x', R_s)\mathcal{G}[\tilde{\sigma}_t^m(x)p_{s,t}^u(\cdot, x)](x') - d(x')\tilde{\sigma}_t^m(x)p_{s,t}^u(x', x)] u_s(x') dx' ds. \end{aligned}$$

Then, it follows from Lemma B.3.2 that

$$\begin{aligned} \|\tilde{\sigma}_t^m u_t\|_{\mathcal{B}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}}\eta_{\alpha,\beta,m}(\mathbb{R}_+^*)} &\leq \int_0^\infty \|\tilde{\sigma}_t^m p_{0,t}^u(x', \cdot)\|_{\mathcal{B}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}}\eta_{\alpha,\beta,m}(\mathbb{R}_+^*)} \nu_0(dx') \\ &+ \int_0^t \int_0^\infty \left\{ b(x', R_s) \left[ \|\tilde{\sigma}_t^m p_{s,t}^u(x', \cdot)\|_{\mathcal{B}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}}\eta_{\alpha,\beta,m}(\mathbb{R}_+^*)} \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + 2 \int_0^1 \|\tilde{\sigma}_t^m p_{s,t}^u(\alpha'x', \cdot)\|_{\mathcal{B}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}}\eta_{\alpha,\beta,m}(\mathbb{R}_+^*)} \bar{m}(d\alpha') \right] \right. \\ &\quad \left. + d(x') \|\tilde{\sigma}_t^m p_{s,t}^u(x', \cdot)\|_{\mathcal{B}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}}\eta_{\alpha,\beta,m}(\mathbb{R}_+^*)} \right\} u_s(x') dx' ds. \end{aligned}$$

Thanks to (4.4.4), this implies that for  $\alpha \in ]0, 1[$  and  $m > 3\alpha$

$$\begin{aligned} \sup_{0 < t \leq T} \|\tilde{\sigma}_t^m u_t\|_{\mathcal{B}^{\frac{2m}{2m+3\alpha}}\eta_{\alpha,\beta,m}(\mathbb{R}_+^*)} &\leq \int_0^\infty (1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2}) \nu_0(dx) \\ &+ C \int_0^T \int_0^\infty (1 + x^{c_{\alpha,k} + m/2}) u_s(x) dx ds. \end{aligned}$$

The right term in this inequality is finite if (4.4.25) holds. Furthermore it suffices to replace  $\nu_t$  by  $u_t(x)dx$  for all  $t > 0$  in the limiting problem (4.2.18) to get  $u$  as the unique weak function solution of (4.1.1).  $\square$

## Acknowledgement

I would like to thank Sylvie Méléard and Carl Graham for their continual guidance during this work. I also thank Pierre-Louis Lions and Sylvie Méléard for fruitful exchanges and discussions. This work has been supported by the Chair “Modélisation Mathématique et Biodiversité” of Veolia-École Polytechnique-Muséum national d’Histoire naturelle-Fondation X.

# Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire

---

Ce chapitre présente les résultats de travaux en cours, portant sur l'émergence de l'hétérogénéité au sein d'une population bactérienne structurée suivant des propriétés génétiques individuelles calquées sur les densités volumiques des protéines intervenant dans le métabolisme.

## 5.1 Introduction et construction du modèle

Chez les bactéries, le cycle cellulaire consiste en un ensemble d'étapes de développement pendant lesquelles, en fonction de l'environnement, celles-ci synthétisent les éléments chimiques impliqués dans les mécanismes d'ingestion de ressource, de synthèse de biomasse et de reproduction par division cellulaire. Cela passe par l'expression de différents gènes codant pour les protéines qui pilotent les mécanismes sus-cités. Lors d'une division cellulaire, ce contenu moléculaire est partagé entre les deux cellules filles. S'il est communément admis que ce partage est fait de manière égale, des observations biologiques précises montrent le contraire, ce qui pourrait jouer un rôle important en faveur de l'émergence de l'hétérogénéité de l'expression des gènes au sein d'une population même initialement clonale [Sennerstam 1988, Evans 2020]. Cette hétérogénéité a pour effet de faire apparaître toute une diversité de comportements métaboliques, et donc des différences au niveau des capacités individuelles à pouvoir se développer dans le milieu de culture [Labhsetwar 2013, Şimşek 2018, Takhaveev 2018]. Dans ce chapitre, nous nous intéressons à son émergence dans les cas d'erreurs de partage moléculaire à la division avec petite variance. Les questions au centre de nos préoccupations sont de savoir dans quelles échelles de temps et de taille peut-elle émerger, et sinon comment évolue le niveau d'expression commun à tous les individus.

## Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de 142 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire

Nous nous intéressons à une population asexuée de taille typique  $K \geq 1$ , dont l'aptitude individuelle à survivre ou se reproduire dépend à la fois de la disponibilité d'une ressource et d'un trait quantitatif multi-dimensionnel. Chacune des composantes de ce trait modélise l'expression d'un gène via la densité volumique de la protéine pour laquelle il code. Nous considérons donc que le trait est dynamique et à coordonnées positives durant la vie de chaque individu, et que les erreurs commises au moment des divisions cellulaires sont de petite variance (d'ordre  $\varepsilon_K^2 \rightarrow 0$  lorsque  $K \rightarrow \infty$ ). Notre objectif est d'étudier l'émergence de l'hétérogénéité dans le cas de divisions et morts individuelles se réalisant dans l'échelle de temps typique et le cas dans lequel ces mécanismes sont rapides.

Dans le premier cas (voir la partie 5.2), nous montrons que partant d'une population clonale il n'y a pas d'hétérogénéité observable à l'échelle de la population parce que les effets des erreurs à la division sont négligeables dans cette échelle. Nous montrons de plus que si ces erreurs ne sont pas trop petites au sens où  $K^{-1/2} \ll \varepsilon_K \ll 1$ , alors on peut capturer une sous-population hétérogène dont le nombre d'individus tend vers l'infini mais est négligeable par rapport à la population totale.

Nous étudions ensuite dans la partie 5.3 le cas où les divisions et morts individuelles sont rapides avec des taux d'ordre  $O(\varepsilon_K^{-\alpha})$  où  $\alpha > 0$ , et un taux de croissance d'ordre  $O(1)$ . Nous montrons alors que lorsque  $K\varepsilon_K^\alpha$  tend vers l'infini ou vers une constante non nulle, on peut obtenir des objets limites en fonction de la valeur de  $\alpha > 0$  qui permettent de décrire la population lorsque  $K \rightarrow \infty$ . Le cas où  $K\varepsilon_K^\alpha$  tend vers 0 est quant à lui pathologique car il y a une accumulation des sauts dans cette échelle lorsque  $K \rightarrow \infty$ . Ainsi sous l'hypothèse que  $K\varepsilon_K^\alpha$  tende vers l'infini ou une constante non nulle, nous distinguons trois régimes : un régime sous-critique (avec  $\alpha < 2$ ) dans lequel les effets des erreurs à la division s'estompent à la limite parce que les divisions et morts individuelles ne sont pas suffisamment rapides ; un régime critique (avec  $\alpha = 2$ ) dans lequel les divisions et morts individuelles sont suffisamment rapides pour maintenir les effets des erreurs à la division dans l'échelle typique, de manière à faire émerger l'hétérogénéité au sein de la population par un double effet de sauts et de diffusion du trait phénotypique tous deux liés aux propriétés de la loi des erreurs à la division ; enfin un cas surcritique (avec  $\alpha > 2$ ) dans lequel les divisions et morts individuelles sont trop rapides par rapport à l'échelle de temps typique. En vérifiant que malgré cela la densité de population et le trait au sein de celle-ci restent contrôlés, nous utilisons des méthodes de moyennisation développées par Kurtz [Kurtz 1992] pour trouver une caractérisation de la densité de la population totale et de la distribution du trait lorsque  $K \rightarrow \infty$ .

Avant d'y arriver, situons d'abord le cadre mathématique de cette étude par une description précise de la loi des erreurs commises durant le partage du contenu moléculaire à la division et du modèle que nous proposons pour étudier la dynamique de la population bactérienne. Nous prenons aussi en compte l'environnement dans lequel cette population baigne que nous considérerons homogène avec une ressource limitante. Par souci de simplicité, la dynamique de la ressource sera calquée sur celle du chémostat.

### 5.1.1 Répartition inégale du contenu moléculaire à la division : comment modéliser les erreurs ?

Chaque individu est caractérisé par l'expression d'un système de gènes encodée dans le vecteur  $x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}_+^n$  décrivant les densités volumiques des protéines correspondantes. Au moment de la division, la masse de chacune de ces protéines et le volume de la bactérie sont fragmentés. Nous supposons cependant qu'au contraire du volume de la bactérie, les masses des protéines le sont de manière imparfaite. Nous explicitons cela dans la Figure 5.1.

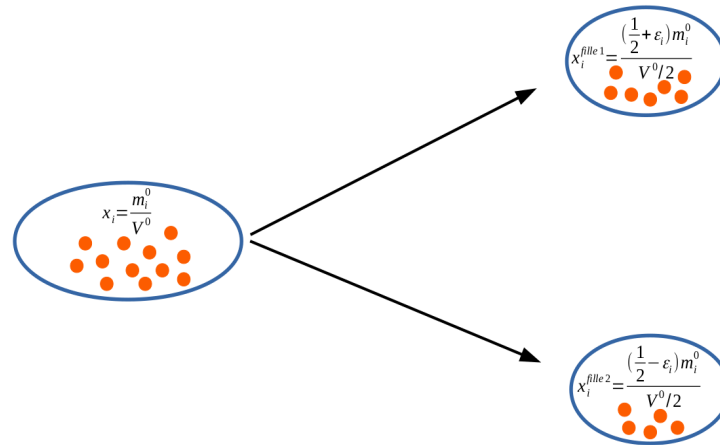


FIGURE 5.1 – Répartition inégale du contenu moléculaire à la division. On note  $x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}_+^n$  le trait de la cellule mère, et  $V^0$  son volume. Puisque les composantes du trait correspondent aux densités volumiques des protéines impliquées dans le métabolisme individuel, on peut écrire  $x_i = m_i^0 / V^0$  pour  $i = 1, \dots, n$ , où  $m_i^0$  désigne la masse de la protéine associée à  $x_i$ . Au moment de la division, cette masse est fragmentée de sorte que l'une des cellules filles reçoive une proportion  $\frac{1}{2} + \varepsilon_i$  et l'autre  $\frac{1}{2} - \varepsilon_i$ , où  $\varepsilon_i \in ] -\frac{1}{2}, \frac{1}{2}[$  désigne l'erreur de fragmentation. Nous supposons que le volume de la cellule mère est quant à lui parfaitement fragmenté, de sorte que chacune des cellules filles ait un volume  $V^0/2$  à sa naissance.

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
144 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

En couplant toutes les protéines, on obtient la description vectorielle suivante pour la division cellulaire

$$\underbrace{\begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix}}_{x_{\text{mère}}} \xrightarrow{\text{donne naissance à}} \underbrace{\begin{pmatrix} (1 + \lambda_1)x_1 \\ (1 + \lambda_2)x_2 \\ \vdots \\ (1 + \lambda_n)x_n \end{pmatrix}}_{x_{\text{filie1}}} ; \underbrace{\begin{pmatrix} (1 - \lambda_1)x_1 \\ (1 - \lambda_2)x_2 \\ \vdots \\ (1 - \lambda_n)x_n \end{pmatrix}}_{x_{\text{filie2}}} \quad (5.1.1)$$

où pour chaque  $i = 1, \dots, n$ , la quantité  $\lambda_i = 2\varepsilon_i \in ]-1, 1[$  est l'erreur commise lors de la division cellulaire. Pour des besoins pratiques, on choisit de ranger ces erreurs dans la matrice diagonale

$$\Lambda = \text{Diag}([\lambda_1, \dots, \lambda_n]) \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R}),$$

dont la diagonale est le vecteur  $(\lambda_1, \dots, \lambda_n)$ . Cette représentation permet de définir la distribution conjointe des erreurs commises à la division pour chaque coordonnée du trait, comme la loi permettant de faire des tirages de la matrice  $\Lambda$  dans l'ensemble

$$\mathbb{D}_n = \left\{ \Lambda \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R}) : \sup_{1 \leq i \leq n} |\Lambda_{ii}| < 1 \text{ et } \Lambda_{ij} = 0, i \neq j \right\}. \quad (5.1.2)$$

On note cette loi  $M_K(x, d\Lambda)$  pour une cellule mère de trait  $x \in \mathbb{R}_+^n$ , et on la suppose symétrique au sens où  $M_K(x, d\Lambda) = M_K(x, -d\Lambda)$ . Comme indiqué plus haut, nous nous intéressons à des populations pour lesquelles les erreurs sont de petite variance. On introduit alors une suite  $(\varepsilon_K)_{K \geq 1}$  qui tend vers 0 lorsque  $K \rightarrow \infty$ , et on considère deux types de tirages dans  $\mathbb{D}_n$  :

1. **Les tirages libres qui sont rares.** Avec une probabilité  $w(x)\varepsilon_K^2 \in [0, 1]$ , l'erreur commise à la division pour une cellule mère de trait  $x \in \mathbb{R}_+^n$  est tirée dans  $\mathbb{D}_n$  suivant une loi de probabilité symétrique  $\tilde{\rho}(x, d\Lambda)$ . Dans la suite, on qualifiera les erreurs liées à ce type de tirage par l'expression "erreur de forte amplitude" car la loi du tirage n'est pas influencée par le paramètre d'échelle  $K \geq 1$ .
2. **Les tirages contraints qui sont fréquents.** Avec probabilité  $1 - w(x)\varepsilon_K^2$ , l'erreur commise à la division pour une cellule mère de trait  $x \in \mathbb{R}_+^n$  est tirée dans  $\mathbb{D}_n$  suivant une loi de probabilité symétrique  $\tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda)$  satisfaisant les deux conditions suivantes<sup>1</sup> :

- (a) Contrainte sur les moments d'ordre 2 : pour tout  $i = 1, \dots, n$ , la

---

1. Ces conditions seront un peu plus affinées dans la suite.

suite de fonctions définies pour tout  $K \geq 1$  par

$$x \mapsto \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda) \quad (5.1.3)$$

converge simplement quand  $K \rightarrow \infty$ .

- (b) Contrainte sur les moments d'ordre 3 : pour tout  $i = 1, \dots, n$ , la suite de fonctions définies pour tout  $K \geq 1$  par

$$x \mapsto \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}|^3 \tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda) \quad (5.1.4)$$

converge simplement vers la fonction nulle quand  $K \rightarrow \infty$ .

La condition (a) implique que les variances des erreurs tirées suivant la loi  $\tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda)$  sont de l'ordre de  $O(\varepsilon_K^2)$ , et la condition (b) implique que leurs moments d'ordre 3 sont de l'ordre de  $o(\varepsilon_K^2)$ . On parlera alors dans ce cas d' "erreurs de petite amplitude" car les valeurs tirées suivant la loi  $\tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda)$  sont très proches de la matrice nulle avec très forte probabilité.

Les tirages sont supposés indépendants. La loi des erreurs à la division admet alors la décomposition suivante

$$M_K(x, d\Lambda) = \varepsilon_K^2 \rho(x, d\Lambda) + \Sigma_K(x, d\Lambda), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n \quad (5.1.5)$$

où on a posé

$$\rho(x, d\Lambda) = w(x) \tilde{\rho}(x, d\Lambda) \quad \text{et} \quad \Sigma_K(x, d\Lambda) = (1 - w(x) \varepsilon_K^2) \tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda).$$

Ainsi construite, les variances des erreurs commises à la division sont de l'ordre de  $O(\varepsilon_K^2)$  et on a

$$\varepsilon_K^2 \rho(x, \mathbb{D}_n) + \Sigma_K(x, \mathbb{D}_n) = 1, \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n. \quad (5.1.6)$$

Par ailleurs, la mesure  $\Sigma_K(x, d\Lambda)$  satisfait aussi les conditions (a)-(b) ci-dessus, et la condition (b) rend la décomposition (5.1.5) unique car la mesure  $\varepsilon_K^2 \rho(x, d\Lambda)$  ne peut la satisfaire comme c'est le cas pour  $\tilde{\Sigma}_K(x, d\Lambda)$  et  $\Sigma_K(x, d\Lambda)$ . On est alors en mesure de décrire le modèle dans sa totalité.

**Quelques notations :** Dans toute la suite, on considérera la norme suivante dans  $\mathbb{R}^n$ ,

$$\|x\| = \sum_{i=1}^n |x_i|, \quad \forall x \in \mathbb{R}^n.$$



**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
146 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

Sa restriction à  $\mathbb{R}_+^n$  présente l'avantage d'être régulière. Nous adoptons aussi les notations suivantes pour quelques quantités liées à la loi des erreurs commises à la division :

- Opérateur de saut pour les erreurs de forte amplitude

$$\mathcal{A}_\rho f(x) = \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)] \rho(x, d\Lambda), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \forall f \in \mathbb{L}^\infty(\mathbb{R}_+^n). \quad (5.1.7)$$

- Variances renormalisées des erreurs de petite amplitude

$$(\sigma_i^K)^2(x) = \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \Sigma_K(x, d\Lambda), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \forall i = 1, \dots, n. \quad (5.1.8)$$

- Moments d'ordre 3 renormalisés des erreurs de petite amplitude

$$(\theta_i^K)^3(x) = \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}|^3 \Sigma_K(x, d\Lambda), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \forall i = 1, \dots, n. \quad (5.1.9)$$

### 5.1.2 Le modèle et quelques premières propriétés

On désigne par  $V_t^K \subset \mathcal{J}$  (où  $\mathcal{J}$  est un ensemble abstrait dénombrable) et  $R_t^K$  respectivement la collection des cellules vivantes à l'instant  $t \geq 0$  et la concentration en ressource du milieu de culture. Un individu de trait  $x \in \mathbb{R}_+^n$  se divise au taux  $b_K(x, R_t^K)$  ou meurt au taux  $d_K(x, R_t^K)$ . Au moment de sa division, son trait est fragmenté suivant le schéma décrit par (5.1.1) et la Figure 5.1, de sorte que ses deux cellules filles aient pour traits respectifs  $(\text{Id}_n + \Lambda)x$  et  $(\text{Id}_n - \Lambda)x$  avec  $\Lambda \sim M_K(x, d\Lambda)$  définie dans (5.1.5). Par ailleurs, le trait de tout individu  $i \in V_t^K$  évolue de manière déterministe entre deux sauts consécutifs (division ou mort), avec un drift

$$\zeta(x_t^{i,K}, R_t^K) = \left( \zeta_1(x_t^{i,K}, R_t^K), \dots, \zeta_n(x_t^{i,K}, R_t^K) \right).$$

La dynamique de la ressource quant à elle est calquée sur le chémostat. Elle est donc introduite et extraite du milieu de culture à taux constant 1 avec une concentration d'entrée  $r > 0$ , mais aussi consommée par les bactéries de sorte qu'un individu de trait  $x \in \mathbb{R}_+^n$  ingère une quantité  $\chi(x, R_t^K)/K$  par unité de temps. Elle est donc décrite par l'équation différentielle

$$\dot{R}_t^K = r - R_t^K - \sum_{i \in V_t^K} \chi(x_t^{i,K}, R_t^K), \quad \forall t \geq 0. \quad (5.1.10)$$

Pour donner une représentation mathématique rigoureuse de la dynamique couplée de la population et de l'environnement modélisé par la ressource, nous

faisons les hypothèses suivantes

**HYPOTHÈSE 5.1.1.**

(A.1) Les fonctions  $b_K, d_K$  et  $\chi$  sont continues et positives,

(A.2) Les fonctions  $\zeta, \chi$  sont Lipschitziennes,

(A.3)  $\zeta_j(x - x_j e_j, R) \geq 0$  pour  $j = 1, \dots, n$  et  $\chi(x, 0) = 0, \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \forall R \geq 0$ ,

(A.4)  $0 \leq b_K(x, R) \leq \bar{b}_K$  et  $0 \leq d_K(x, R) \leq \bar{d}_K, \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \forall R \geq 0$ ,

(A.5) Il existe une mesure positive  $Q(d\Lambda)$  sur  $\mathbb{D}_n$  telle que

$$M_K(x, d\Lambda) = m_K(x, \Lambda)Q(d\Lambda) \text{ et } \bar{m}_K(\Lambda) := \sup_{x \in \mathbb{R}_+^n} m_K(x, \Lambda) \in \mathbb{L}^1(\mathbb{D}_n, Q(d\Lambda)).$$

L'hypothèse (A.1) est assez naturelle. Les hypothèses (A.2)-(A.3) assurent l'existence, l'unicité et la positivité de la solution du modèle entre des sauts consécutifs. En effet si on note  $(T_k)_{k \in \mathbb{N}}$  les instants de saut du processus, alors pour  $k \in \mathbb{N}$  et conditionnellement à  $T_k < \infty$ , le modèle sur l'intervalle de temps  $[T_k, T_{k+1})$  se réduit au système dynamique obtenu en couplant (5.1.10) au système

$$\dot{x}_t^{i,K} = \zeta(x_t^{i,K}, R_t^K), \quad i \in V_{T_k}^K. \quad (5.1.11)$$

Puisqu'aux instants de saut les traits sont dilatés avec un coefficient positif, on conclut qu'ils restent positifs à tout instant. L'hypothèse (A.4) assure la non accumulation des sauts.

On considère un espace probabilisé  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$  et pour  $K \geq 1$ , on introduit des mesures ponctuelles de Poisson  $\mathcal{N}_1^K(d\Lambda, d\theta, dz, di, ds)$  et  $\mathcal{N}_2^K(dz, di, ds)$  sur  $\mathbb{D}_n \times [0, 1] \times [0, 1] \times \mathcal{J} \times \mathbb{R}_+$  et  $[0, 1] \times \mathcal{J} \times \mathbb{R}_+$  d'intensités  $\bar{b}_K \bar{m}_K(\Lambda) Q(d\Lambda) d\theta \kappa(dz, di, ds)$  et  $\bar{d}_K \kappa(dz, di, ds)$  respectivement, où

$$\kappa(dz, di, ds) = dz \left( \sum_{j \in \mathcal{J}} \delta_j(di) \right) ds.$$

Ces mesures ponctuelles sont supposées indépendantes entre elles mais aussi des données initiales  $\{(x_0^{i,K})_{i \in V_0^K}, R_0^K\} \subset \mathbb{R}_+$  avec  $\#V_0^K < \infty$  p.s. On munit l'espace probabilisé  $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$  de la filtration canonique complétée  $\mathcal{F}^K = (\mathcal{F}_t^K)_{t \geq 0}$  engendrée par la famille des conditions initiales et les mesures ponctuelles définies ci-dessus, puis on introduit le processus défini par

$$\nu_t^K = \frac{1}{K} \sum_{i \in V_t^K} \delta_{x_t^{i,K}}, \quad \forall t \geq 0 \quad (5.1.12)$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
148 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

qui est à valeur dans  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n)$ . Étant donnée la condition initiale

$$\left( \nu_0^K = \frac{1}{K} \sum_{i \in V_0^K} \delta_{x_0^{i,K}}, R_0^K \right),$$

les trajectoires du processus couplé  $(\nu_t^K, R_t^K)_{t \in [0, T]}$  décrit ci-dessus peuvent être représentées par le système

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \geq 0, \forall f \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+^n), \\ \langle \nu_t^K, f \rangle = \langle \nu_0^K, f \rangle + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla f(x) \nu_s^K(dx) ds \\ \quad + \frac{1}{K} \iiint\limits_{[0, t] \times \mathcal{J} \times [0, 1]^2 \times \mathbb{D}_n} \mathbb{1}_{\{i \in V_{s-}^K\} \cap \{z \leq b_K(x_{s-}^{i,K}, R_{s-}^K) / \bar{b}_K\} \cap \{\theta \leq m_K(x_{s-}^{i,K}, \Lambda) / \bar{m}_K(\Lambda)\}} \\ \quad \left[ -f(x_{s-}^{i,K}) + f((\text{Id}_n + \Lambda)x_{s-}^{i,K}) + f((\text{Id}_n - \Lambda)x_{s-}^{i,K}) \right] \mathcal{N}_1^K(d\Lambda, d\theta, dz, di, ds) \\ \quad - \frac{1}{K} \iiint\limits_{[0, t] \times \mathcal{J} \times [0, 1]} \mathbb{1}_{\{i \in V_{s-}^K\} \cap \{z \leq d_K(x_{s-}^{i,K}, R_{s-}^K) / \bar{d}_K\}} f(x_{s-}^{i,K}) \mathcal{N}_2^K(dz, di, ds), \\ R_t^K = R_0^K + \int_0^t \left\{ r - R_s^K - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_s^K) \nu_s^K(dx) \right\} ds. \end{array} \right. \quad (5.1.13)$$

Nous nous référons à [Champagnat 2007, Fournier 2004] pour l'algorithme de construction d'une tel processus. On en déduit les contrôles et la décomposition de Doob-Meyer présentés dans le résultat suivant. Cette décomposition permet de distinguer la tendance que va suivre le processus décrivant la population, et les effets du bruit.

**Proposition 5.1.1.** *La ressource satisfait la borne uniforme*

$$\sup_{t \geq 0} R_t^K \leq r \vee R_0^K. \quad (5.1.14)$$

Par ailleurs, s'il existe  $p \geq 1$  tel que  $\mathbb{E}[\langle \nu_0^K, 1 \rangle^p] < \infty$ , alors pour tout  $T > 0$  :

1. *La masse totale satisfait le contrôle de moment*

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq s \leq T} (\langle \nu_s^K, 1 \rangle)^p \right] &\leq C_{p, T} \mathbb{E} \left[ 1 + (\langle \nu_0^K, 1 \rangle)^p \right] \\ &\quad \times \exp \left( C_{p, T} T \left[ \|b_K - d_K\|_\infty^p + \frac{\|b_K + d_K\|_\infty^p}{K^p} \right] \right). \end{aligned} \quad (5.1.15)$$

De plus, le processus  $(\nu_t^K)_{t \geq 0}$  admet la décomposition

$$\langle \nu_t^K, f \rangle = \langle \nu_0^K, f \rangle + \mathcal{V}_t^{K,f} + \mathcal{M}_t^{K,f}, \forall t \geq 0, \forall f \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+^n) \quad (5.1.16)$$

où  $\mathcal{V}^{K,f}$  est le processus à variations finies défini par

$$\begin{aligned} \mathcal{V}_t^{K,f} &= \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla f(x) + (b_K(x, R_s^K) - d_K(x, R_s^K)) f(x) \right\} \nu_s^K(dx) ds \\ &\quad + 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b_K(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)] M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \end{aligned} \quad (5.1.17)$$

et  $\mathcal{M}^{K,f}$  est une  $\mathcal{F}^K$ -martingale de carré intégrable, de variation quadratique

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{M}^{K,f} \rangle_t &= \frac{1}{K} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b_K(x, R_s^K) \\ &\quad \times \int_{\mathbb{D}_n} [-f(x) + f((\text{Id}_n + \Lambda)x) + f((\text{Id}_n - \Lambda)x)]^2 M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\ &\quad + \frac{1}{K} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} d_K(x, R_s^K) f^2(x) \nu_s^K(dx) ds. \end{aligned} \quad (5.1.18)$$

2. Si de plus  $\mathbb{E} [\langle \nu_0^K, \|x\| \rangle] < \infty$  et  $R_0^K \in \mathbb{L}^\infty$ , alors

$$\begin{aligned} \sup_{0 \leq t \leq T} \mathbb{E} [\langle \nu_t^K, \|x\| \rangle] &\leq C_T \mathbb{E} [\langle \nu_0^K, 1 + \|x\| \rangle] \\ &\quad \times \exp \left( C_T T [1 + \|b_K - d_K\|_\infty + \|R_0^K\|_{\mathbb{L}^\infty}] \right). \end{aligned} \quad (5.1.19)$$

La preuve du premier point de ce résultat est relativement classique, et se fait de manière similaire aux bornes uniformes établies dans [Fontbona 2015, Tran 2008, Fournier 2004, Champagnat 2007]. Le deuxième point quant à lui est un peu plus compliqué car la norme est non bornée, on procède donc par localisation.

*Preuve.* Il suit de l'équation décrivant la trajectoire de la ressource dans (5.1.13) que

$$\dot{R}_t^K \leq r - R_t^K, \forall t \geq 0.$$

Ainsi il suit du théorème de comparaison pour les équations différentielles que pour tout  $t \geq 0$

$$R_t^K \leq r + (R_0^K - r)e^{-t} \leq r \vee R_0^K.$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
150 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

Soient à présent les familles de temps d'arrêts définies par

$$S_N^K := \inf \{t \geq 0 : \langle \nu_t^K, 1 \rangle > N\} \text{ et } \tau_N^K := \inf \{t \geq 0 : \langle \nu_t^K, \|x\| \rangle > N\} \quad (5.1.20)$$

qui sont toutes deux croissantes en  $N > 1$ . Alors en réécrivant la première équation dans (5.1.13) avec  $f \equiv 1$ , puis en compensant les mesures ponctuelles de Poisson et en arrêtant la dynamique au temps d'arrêt  $S_N^K$ , on obtient

$$\langle \nu_{t \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle = \langle \nu_0^K, 1 \rangle + \int_0^{t \wedge S_N^K} \langle \nu_s^K, b_K(\cdot, R_s^K) - d_K(\cdot, R_s^K) \rangle ds + \mathcal{M}_{t \wedge S_N^K}^K, \forall t \geq 0$$

où  $(\mathcal{M}_{t \wedge S_N^K})_{t \geq 0}$  est une martingale de carré intégrable dont la variation quadratique satisfait

$$\langle \mathcal{M}_{\cdot \wedge S_N^K}^K \rangle_t = \frac{1}{K} \int_0^{t \wedge S_N^K} \int_{\mathbb{R}_+^n} (b_K(x, R_s^K) + d_K(x, R_s^K)) \nu_s^K(dx) ds.$$

On en déduit que pour tout  $0 \leq t \leq T$ ,

$$\langle \langle \nu_{t \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle \rangle^p \leq C_{p,T} \left[ \langle \langle \nu_0^K, 1 \rangle \rangle^p + \|b_K - d_K\|_\infty^p \int_0^{t \wedge S_N^K} \langle \langle \nu_s^K, 1 \rangle \rangle^p ds + |\mathcal{M}_{t \wedge S_N^K}^K|^p \right]$$

puis en passant successivement au suprémum et l'espérance,

$$\begin{aligned} & \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq s \leq t} \langle \langle \nu_{s \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle \rangle^p \right] \\ & \leq C_{p,T} \mathbb{E} \left[ \langle \langle \nu_0^K, 1 \rangle \rangle^p + \|b_K - d_K\|_\infty^p \int_0^{t \wedge S_N^K} \langle \langle \nu_s^K, 1 \rangle \rangle^p ds + \sup_{0 \leq s \leq t} |\mathcal{M}_{s \wedge S_N^K}^K|^p \right] \\ & \leq C_{p,T} \mathbb{E} \left[ \langle \langle \nu_0^K, 1 \rangle \rangle^p + \|b_K - d_K\|_\infty^p \int_0^t \langle \langle \nu_{s \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle \rangle^p ds + \sup_{0 \leq s \leq t} |\mathcal{M}_{s \wedge S_N^K}^K|^p \right]. \end{aligned}$$

Il suit donc de l'inégalité de Burkholder-Davis-Gundy appliquée au dernier

terme dans l'espérance que

$$\begin{aligned}
& \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq s \leq t} (\langle \nu_{s \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle)^p \right] \\
& \leq C_{p,T} \left\{ \mathbb{E} \left[ (\langle \nu_0^K, 1 \rangle)^p + \|b_K - d_K\|_\infty^p \int_0^t (\langle \nu_{s \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle)^p ds \right] + \mathbb{E} \left[ \langle \mathcal{M}^K \rangle_{t \wedge S_N^K}^{p/2} \right] \right\} \\
& \leq C_{p,T} \mathbb{E} \left[ (\langle \nu_0^K, 1 \rangle)^p + \|b_K - d_K\|_\infty^p \int_0^t (\langle \nu_{s \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle)^p ds \right. \\
& \quad \left. + \left( \frac{\|b_K + d_K\|_\infty}{K} \int_0^t (\langle \nu_{s \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle) ds \right)^{p/2} \right] \\
& \leq C_{p,T} \mathbb{E} \left[ 1 + (\langle \nu_0^K, 1 \rangle)^p + \left( \|b_K - d_K\|_\infty^p + \frac{\|b_K + d_K\|_\infty^p}{K^p} \right) \int_0^t (\langle \nu_{s \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle)^p ds \right] \\
& \leq C_{p,T} \mathbb{E} \left[ 1 + (\langle \nu_0^K, 1 \rangle)^p + \left( \|b_K - d_K\|_\infty^p + \frac{\|b_K + d_K\|_\infty^p}{K^p} \right) \int_0^t \sup_{0 \leq u \leq s} (\langle \nu_{u \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle)^p ds \right].
\end{aligned}$$

On obtient par le lemme de Gronwall pour tout  $t \geq 0$

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq s \leq t} (\langle \nu_{s \wedge S_N^K}^K, 1 \rangle)^p \right] & \leq C_{p,T} \mathbb{E} \left[ 1 + (\langle \nu_0^K, 1 \rangle)^p \right] \\
& \quad \times \exp \left( C_{p,T} \left[ \|b_K - d_K\|_\infty^p + \frac{\|b_K + d_K\|_\infty^p}{K^p} \right] \right)
\end{aligned} \tag{5.1.21}$$

et il suit de l'indépendance du terme de droite en  $N$  que  $S_N^K \xrightarrow[N \rightarrow \infty]{} +\infty$  p.s. On retrouve alors (5.1.15) par convergence monotone lorsque  $N \rightarrow \infty$  et en prenant  $t = T$ . La décomposition de Doob-Meyer (5.1.16) avec (5.1.17)-(5.1.15) s'en déduit directement en compensant les mesures ponctuelles de Poisson dans la première équation dans (5.1.13) puis en remarquant que pour des fonctions  $f \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+^n)$  la partie martingale locale a une variation quadratique contrôlée par la masse totale.

Pour  $\psi \in \mathcal{C}_b^\infty(\mathbb{R}_+^n)$  tel que  $\psi \equiv 0$  sur la boule fermée  $\overline{B(0,1)}$ ,  $\psi \equiv 1$  sur  $B^c(0,2)$  et  $0 \leq \psi \leq 1$  (voir le lemme d'Urysohn), on considère la suite de fonctions définies par

$$\psi_k(x) = \psi \left( \frac{x}{k} \right), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n \tag{5.1.22}$$

qui converge simplement vers 0 lorsque  $k \rightarrow \infty$ . Elle sera très importante dans toute la suite. On réécrit à présent la première équation dans (5.1.13) avec  $f = 1 + \|\cdot\| (1 - \psi_k) \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+^n)$ , puis on compense les mesures ponctuelles de Poisson et on arrête la dynamique au temps d'arrêt  $S_N^K \wedge \tau_N^K$  pour obtenir

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
152 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

pour tout  $t \geq 0$

$$\begin{aligned}
\langle \nu_{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K}^K, 1 + \|\cdot\|(1 - \psi_k) \rangle &= \langle \nu_0^K, 1 + \|\cdot\|(1 - \psi_k) \rangle + \mathcal{M}_{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K}^{k,K} \\
&+ \int_0^{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K} \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, R_s^K) \cdot \left( (1 - \psi_k(x)) \sum_{j=1}^n e_j - \frac{\|x\|}{k} \nabla \psi(x/k) \right) \right. \\
&\quad \left. + (b_K(x, R_s^K) - d_K(x, R_s^K))(1 + \|x\|(1 - \psi_k(x))) \right\} \nu_s^K(dx) ds \\
&+ 2 \int_0^{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K} \int_{\mathbb{R}_+^n} b_K(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left\{ \|(\text{Id}_n + \Lambda)x\|(1 - \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x)) \right. \\
&\quad \left. - \|x\|(1 - \psi_k(x)) \right\} M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds
\end{aligned}$$

où  $(\mathcal{M}_{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K}^{k,K})_{t \geq 0}$  est une martingale de carré intégrable étant donné que la fonction  $1 + \|\cdot\|(1 - \psi_k)$  est bornée. Ainsi en passant à l'espérance et en faisant tendre  $k \rightarrow \infty$  on a par convergence dominée grâce à (5.1.15),

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left[ \langle \nu_{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K}^K, 1 + \|x\| \rangle \right] &= \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, 1 + \|x\| \rangle \right] \\
&+ \mathbb{E} \left[ \int_0^{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K} \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \sum_{j=1}^n \zeta_j(x, R_s^K) \right. \right. \\
&\quad \left. \left. + (b_K(x, R_s^K) - d_K(x, R_s^K))(1 + \|x\|) \right\} \nu_s^K(dx) ds \right].
\end{aligned} \tag{5.1.23}$$

Or étant donné que la fonction  $\zeta$  est Lipschitzienne, on a grâce à (5.1.14)

$$\|\zeta(x, R_t^K)\| \leq C(1 + \|x\| + R_t^K) \leq C(1 + \|R_0^K\|_{\mathbb{L}^\infty})(1 + \|x\|), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \quad \forall t \geq 0.$$

L'équation (5.1.23) entraîne alors que

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left[ \langle \nu_{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K}^K, 1 + \|x\| \rangle \right] &\leq \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, 1 + \|x\| \rangle \right] \\
&\quad + C(1 + \|b_K - d_K\|_\infty + \|R_0^K\|_{\mathbb{L}^\infty}) \mathbb{E} \left[ \int_0^{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K} \langle \nu_s^K, 1 + \|x\| \rangle ds \right] \\
&\leq \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, 1 + \|x\| \rangle \right] \\
&\quad + C(1 + \|b_K - d_K\|_\infty + \|R_0^K\|_{\mathbb{L}^\infty}) \int_0^t \mathbb{E} \left[ \langle \nu_{s \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K}^K, 1 + \|x\| \rangle \right] ds,
\end{aligned}$$

puis par le lemme de Gronwall,

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ \langle \nu_{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K}^K, \|x\| \rangle \right] &\leq \mathbb{E} \left[ \langle \nu_{t \wedge S_N^K \wedge \tau_N^K}^K, 1 + \|x\| \rangle \right] \\ &\leq C \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, 1 + \|x\| \rangle \right] \exp \left( Ct [1 + \|b_K - d_K\|_\infty + \|R_0^K\|_{\mathbb{L}^\infty}] \right). \end{aligned}$$

Le dernier terme à droite ne dépendant pas de  $N$ , on en déduit aisément que  $S_N^K \wedge \tau_N^K \xrightarrow[N \rightarrow \infty]{} \infty$  p.s et on retrouve (5.1.19) par le lemme de Fatou en faisant tendre  $N \rightarrow \infty$  puis en passant au suprémum en  $t \in [0, T]$ .  $\square$

Ce résultat nous montre que pour  $K \geq 1$  fixé, la ressource, la taille de la population et les traits sont contrôlés uniformément en temps une fois qu'ils le sont à l'instant initial. De plus ce contrôle est aussi uniforme en  $K \geq 1$  dès que c'est le cas pour la condition initiale. On traduit cela par le résultat suivant qui est une conséquence immédiate de la proposition ci-dessus.

**Corollaire 5.1.1.** *Si  $\sup_{K \geq 1} R_0^K \in \mathbb{L}^\infty$ , alors il existe  $\bar{R} > 0$  déterministe tel que*

$$\sup_{t \geq 0} R_t^K \leq \bar{R} \text{ p.s.} \quad (5.1.24)$$

Par ailleurs, on suppose que

$$\sup_{K \geq 1} \left\{ \|b_K - d_K\|_\infty + \frac{\|b_K + d_K\|_\infty}{K} \right\} < \infty. \quad (5.1.25)$$

S'il existe  $p \geq 1$  tel que  $\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} [(\langle \nu_0^K, 1 \rangle)^p] < \infty$ , alors

$$\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} (\langle \nu_t^K, 1 \rangle)^p \right\} < +\infty. \quad (5.1.26)$$

Si de plus  $\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} [\langle \nu_0^K, \|x\| \rangle] < \infty$  et  $\sup_{K \geq 1} R_0^K \in \mathbb{L}^\infty$ , alors

$$\sup_{K \geq 1} \sup_{0 \leq t \leq T} \mathbb{E} [\langle \nu_t^K, \|x\| \rangle] < +\infty. \quad (5.1.27)$$

La condition (5.1.25) semble assez générale au vu des décompositions (5.1.17)-(5.1.18). On déduit par ailleurs de la formule d'Itô grâce au système (5.1.13), le générateur du processus couplé  $(\nu^K, R^K)$  qui est défini pour tout  $(\nu, R) \in \mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}_+$  et  $\Phi_f(\nu, R) = \Phi(\langle \nu, f \rangle, R)$  avec  $\Phi \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}^2)$ ,



$f \in C_b^1(\mathbb{R}_+^n)$ , par

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}_K \Phi_f(\nu, R) &= \partial_1 \Phi(\langle \nu, f \rangle, R) \int_{\mathbb{R}_+^n} \zeta(x, R) \cdot \nabla f(x) \nu(dx) ds \\
 &+ \left[ r - R - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R) \nu(dx) \right] \partial_2 \Phi(\langle \nu, f \rangle, R) \\
 &+ K \int_{\mathbb{R}_+^n} b_K(x, R) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ \Phi_f \left( \nu + \frac{\delta_{(\text{Id}_n + \Lambda)x} + \delta_{(\text{Id}_n - \Lambda)x} - \delta_x}{K}, R \right) \right. \\
 &\qquad \qquad \qquad \left. - \Phi_f(\nu, R) \right] M_K(x, d\Lambda) \nu(dx) \\
 &+ K \int_{\mathbb{R}_+^n} d_K(x, R) \left[ \Phi_f \left( \nu - \frac{\delta_x}{K}, R \right) - \Phi_f(\nu, R) \right] \nu(dx).
 \end{aligned} \tag{5.1.28}$$

Ce générateur se compose de quatre termes correspondant aux mécanismes qui ont été présentés plus haut. Le premier terme correspond à la dynamique des traits entre les événements de naissance et mort et le deuxième correspond à la dynamique de la ressource. Les deux derniers termes correspondent respectivement aux divisions avec les erreurs lors du partage du contenu moléculaire, et aux morts. Les dynamiques entre les événements de saut étant déterministes, on a à faire à un PDMP ("Piecewise Deterministic Markov Process" ou Processus de Markov Déterministe par Morceaux) à valeur mesure.

## 5.2 Divisions et morts lentes

Dans cette partie, nous nous intéressons au contexte de divisions et morts cellulaires se déroulant dans l'échelle de temps typique. Nous considérons dès lors le choix de paramétrage suivant :

$$b_K(x, R) = b(x, R) \quad ; \quad d_K(x, R) = d(x), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \forall R \in \mathbb{R}_+, \tag{5.2.1}$$

sous lequel la condition (5.1.25) est vérifiée. Notre but est de pouvoir décrire la population à l'échelle macroscopique, et dans le cas monomorphe, décrire la sous-population hétérogène dans la bonne échelle lorsqu'elle émerge. Pour cela, nous faisons les hypothèses suivantes :

### HYPOTHÈSE 5.2.1.

(A.1) *L'HYPOTHÈSE 5.1.1 est satisfaite.*

(A.2) *Les fonctions  $b, d, \chi$  sont Lipschitziens bornés.*

(A.3) La suite  $\{(\nu_0^K, R_0^K), K > 1\}$  converge en loi dans  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}$  vers une limite  $(\nu_0, R_0)$ .

(A.4) Les conditions initiales satisfont

$$\exists \varrho > 0 \text{ tel que } \sup_{K>1} \mathbb{E}[\langle \nu_0^K, 1 \rangle^{1+\varrho}] < +\infty \text{ et } \sup_{K>1} R_0^K \in \mathbb{L}^\infty.$$

L'hypothèse (A.4) ci-dessus permet d'étendre les contrôles sur le suprémum de la ressource et le moment d'ordre  $1 + \varrho$  du suprémum de la densité de population totale sur tout intervalle de temps du type  $[0, T]$  comme indiqué dans (5.1.24)-(5.1.26), i.e.,

$$\sup_{t \geq 0} R_t^K \leq \bar{R} \text{ p.s.} \quad (5.2.2)$$

$$\sup_{K>1} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} (\langle \nu_t^K, 1 \rangle)^{1+\varrho} \right] < +\infty, \quad (5.2.3)$$

où la borne  $\bar{R} > 0$  est déterministe.

### 5.2.1 Approximation grande population

Nous nous intéressons à une approximation en grande population de la dynamique décrite par (5.1.13). Pour cela, nous commençons par introduire l'hypothèse suivante sur la loi des erreurs :

**HYPOTHÈSE 5.2.2.** *On suppose que la décomposition (5.1.5) est telle que*

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \left\| \left\| x_i \int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}| \Sigma_K(\cdot, d\Lambda) \right\| \right\|_\infty = 0, \forall i = 1, \dots, n.$$

Alors on a le théorème de convergence suivant.

**Théorème 5.2.1.** *Sous HYPOTHÈSE 5.2.1 et HYPOTHÈSE 5.2.2, la suite de processus  $\{(\nu^K, R^K), K > 1\}$  converge en loi dans l'espace de Skorohod  $\mathbb{D}([0, T], \mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R})$  vers le processus continu  $(\nu, R)$ , unique solution du système*

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in [0, T], \forall f \in \mathcal{C}_c^1(\mathbb{R}_+^n), \\ \langle \nu_t, f \rangle = \langle \nu_0, f \rangle + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [\zeta(x, R_s) \cdot \nabla f(x) + (b(x, R_s) - d(x)) f(x)] \nu_s(dx) ds \\ R_t = R_0 + \int_0^t \left\{ r - R_s - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_s) \nu_s(dx) \right\} ds. \end{array} \right. \quad (5.2.4)$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
156 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

*Preuve.* La preuve de ce résultat utilise les techniques développées dans Fournier-Méléard [Fournier 2004], Champagnat-Méléard [Champagnat 2007] et Jourdain et al. [Jourdain 2012]. Elle consiste en les étapes suivantes :

**Étape 1 : Contrôles uniformes de moments** Il sont déjà établis dans (5.2.2)-(5.2.3).

**Étape 2 : Tension, contrôle uniforme des queues de distribution et continuité des valeurs d'adhérence** On commence par montrer que la suite de lois  $\{\mathcal{Z}^K = \mathcal{L}(\nu^K, R^K), K > 1\}$  est tendue dans l'espace des distributions  $\mathcal{P}(\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}, \nu \otimes |\cdot|)))$  grâce aux critères de Roelly-Coppoletta et d'Aldous [Aldous 1978, Roelly-Coppoletta 1986]. Pour ce faire nous considérons une fonction  $f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n)$  et allons montrer que la suite  $\{(\langle \nu^K, f \rangle, R^K), K \geq 1\}$  est tendue dans  $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}^2)$ . Commençons par remarquer grâce à (5.1.18) et (5.2.3), que

$$\mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |\mathcal{M}^{K,f}|^2 \right] \leq C \mathbb{E} [\langle \mathcal{M}^{K,f} \rangle_T] \leq \frac{C}{K} \int_0^T \mathbb{E} [\langle \nu_s^K, 1 \rangle] ds \xrightarrow{K \rightarrow \infty} 0. \quad (5.2.5)$$

La partie martingale dans la décomposition de Doob-Meyer (5.1.16) est donc tendue car converge dans  $\mathbb{L}^2$  vers 0 localement uniformément en temps. Concernant la partie à variation finie, on déduit de (5.1.17) que

$$|\mathcal{V}_t^{K,f}| \leq C_f \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds.$$

Avec (5.2.2), cette relation implique la borne uniforme

$$\sup_{K > 1} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} \left[ R_t^K + |\mathcal{V}_t^{K,f}| \right] \right\} < +\infty.$$

Par ailleurs, il suit de la deuxième équation dans (5.1.13), et de (5.1.17), que pour tout  $\beta > 0$  et tout temps d'arrêt  $\tau$  tel que  $\tau \leq \tau + \beta \leq T$ , on a

$$|R_{\tau+\beta}^K - R_\tau^K| + |\mathcal{V}_{\tau+\beta}^{K,f} - \mathcal{V}_\tau^{K,f}| \leq C_f \int_\tau^{\tau+\beta} (1 + \langle \nu_s^K, 1 \rangle) ds \leq C_f \beta \left[ 1 + \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^K, 1 \rangle \right],$$

ce qui est une condition suffisante pour le critère de tension d'Aldous. Ainsi la suite  $\{(\langle \nu^K, f \rangle, R^K), K \geq 1\}$  est tendue dans l'espace de Skorohod  $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}^2)$ . On conclut donc grâce au critère de Roelly-Coppoletta que la suite de lois  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$  est tendue dans  $\mathcal{P}(\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}, \nu \otimes |\cdot|)))$ .

Soit  $(\nu, R)$  une valeur d'adhérence de cette suite, remarquons que les pro-

cessus  $\{R^K, K \geq 1\}$  et l'application

$$\mu \mapsto \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \mu_t - \mu_{t-}, f \rangle$$

définie sur  $\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), v))$  sont continus. Puisque les tailles des sauts du processus  $(\langle \nu^K, f \rangle, R^K)$  sont de l'ordre de  $O(1/K)$ , on en déduit que  $(\nu, R) \in \mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, v \otimes |\cdot|))$ . Pour des besoins de simplicité, nous considérons la même notation que la suite pour faire référence à la sous-suite dont  $(\nu, R)$  est la limite. Le trait étant non borné, il nous faut vérifier qu'on a un contrôle uniforme des queues de distribution du trait au sein de la population pour conclure grâce au critère de Méléard-Roelly [Méléard 1993] de la tension pour la topologie étroite. Soit donc la suite de fonctions  $(\psi_k)_{k>1}$  définie dans (5.1.22), il ne reste qu'à montrer que

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, \psi_k \rangle \right] = 0 \quad (5.2.6)$$

puis conclure grâce au Lemme A.1.1 que la suite  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$  est tendue dans  $\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$  et que ses valeurs propres sont dans  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$ . Pour ce faire, on a

$$\begin{aligned} \langle \nu_t^K, \psi_k \rangle &= \langle \nu_0^K, \psi_k \rangle + \mathcal{M}_t^{K, \psi_k} \\ &+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \frac{1}{k} \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla \psi(x/k) + (b(x, R_s^K) - d(x)) \psi_k(x) \right\} \nu_s^K(dx) ds \\ &+ 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} [\psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) - \psi_k(x)] M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds. \end{aligned}$$

En passant au suprémum, on obtient pour tout  $t \in [0, T]$

$$\begin{aligned} \sup_{0 \leq s \leq t} \langle \nu_s^K, \psi_k \rangle &\leq \langle \nu_0^K, \psi_k \rangle + C \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \left( 1 + \frac{\|x\|}{k} \right) \|\nabla \psi\|(x/k) + \psi_k(x) \right\} \nu_s^K(dx) ds \\ &+ 2\bar{b} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \int_{\mathbb{D}_n} |\psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) - \psi_k(x)| M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds + \sup_{0 \leq s \leq t} |\mathcal{M}_s^{K, \psi_k}| \end{aligned}$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
158 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

et en passant à l'espérance, il suit du lemme de Gronwall que

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^K, \psi_k \rangle \right\} &\leq C \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, \psi_k \rangle + \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \left( 1 + \frac{\|x\|}{k} \right) \|\nabla \psi\|(x/k) \nu_s^K(dx) ds \right. \\ &\quad + \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \int_{\mathbb{D}_n} |\psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) - \psi_k(x)| M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\ &\quad \left. + \sup_{0 \leq s \leq T} |\mathcal{M}_s^{K, \psi_k}| \right] e^{CT}. \end{aligned} \quad (5.2.7)$$

Si on fait tendre  $K \rightarrow \infty$  dans le terme de droite, alors les premier et deuxième termes convergeront vers des limites qui s'obtiennent en remplaçant  $\nu^K$  par la valeur d'adhérence  $\nu$ . Cela se justifie par le fait que ces termes sont uniformément intégrables grâce au contrôle de moment (5.2.3), la suite des conditions initiales converge pour la topologie étroite, et  $\nabla \psi$  est à support compact. Le dernier terme quant à lui tend vers 0 par un argument similaire à (5.2.5). On a par ailleurs que

$$|\psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) - \psi_k(x)| \leq C \|\nabla \psi_k\|_\infty \sum_{i=1}^n x_i |\Lambda_{ii}| \quad (5.2.8)$$

On en déduit grâce à l'HYPOTHÈSE 5.2.2 que le troisième terme à droite dans (5.2.7) tend vers 0 quand  $K \rightarrow \infty$ . On en déduit finalement que

$$\limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^K, \psi_k \rangle \right\} \leq C \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0, \psi_k \rangle + \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \left( 1 + \frac{\|x\|}{k} \right) \|\nabla \psi\|(x/k) \nu_s(dx) ds \right],$$

et enfin le contrôle des queues de distribution

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^K, \psi_k \rangle \right\} = 0. \quad (5.2.9)$$

**Étape 3 : Description des valeurs d'adhérence** Afin d'identifier ces valeurs d'adhérence, on introduit pour  $f \in \mathcal{C}_c^1(\mathbb{R}_+^n)$  et  $t \in [0, T]$  fixés, les fonctions définies pour tout  $(\mu, z) \in \mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times [0, \bar{R}], w \otimes |\cdot|))$  par

$$\begin{aligned} \Phi_t^f(\mu, z) &= \mu_t - \mu_0 - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, z_s) \cdot \nabla f(x) + (b(x, z_s) - d(x)) f(x) \right\} \mu_s(dx) ds, \\ \Phi_t(\mu, z) &= z_t - z_0 - \int_0^t \left\{ r - z_s - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, z_s) \mu_s(dx) \right\} ds. \end{aligned} \quad (5.2.10)$$

Ces fonctions sont continues et satisfont grâce à (5.1.13) et (5.1.16)

$$\begin{aligned}\Phi_t^f(\nu^K, R^K) &= 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)] M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\ &\quad + \mathcal{M}_t^{K,f}, \\ \Phi_t(\nu^K, R^K) &= 0.\end{aligned}$$

On en déduit grâce à (5.1.5), HYPOTHÈSE 5.2.2 et (5.2.5), que

$$\begin{aligned}\mathbb{E} \left[ \left| \Phi_t^f(\nu^K, R^K) \right| \right] &\leq \mathbb{E} \left[ 2\bar{b} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \int_{\mathbb{D}_n} |f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)| M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \right. \\ &\quad \left. + \left| \mathcal{M}_t^{K,f} \right| \right] \\ &\leq \mathbb{E} \left[ 2\bar{b} \|f\|_\infty \|\rho(\cdot, \mathbb{D}_n)\|_\infty \varepsilon_K^2 \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds \right. \\ &\quad \left. + 2\bar{b} C_f \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \|\Lambda x\| \Sigma(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds + \left| \mathcal{M}_t^{K,f} \right| \right] \\ &\leq C \mathbb{E} \left[ \left( \varepsilon_K^2 + \sum_{i=1}^n \left\| x_i \int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}| \Sigma_K(\cdot, d\Lambda) \right\|_\infty \right) \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds + \left| \mathcal{M}_t^{K,f} \right| \right] \xrightarrow{K \rightarrow \infty} 0.\end{aligned}$$

Ainsi grâce au lemme de Fatou, on a

$$\mathbb{E} \left[ \left| \Phi_t^f(\nu, R) \right| + |\Phi_t(\nu, R)| \right] \leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \left| \Phi_t^f(\nu^K, R^K) \right| \right] + \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ |\Phi_t(\nu^K, R^K)| \right] = 0,$$

ce qui nous donne le système (5.2.4).

**Étape 4 : Unicité de la valeur d'adhérence** On étend classiquement la première équation du système (5.2.4) aux fonctions test différentiables  $(s, x) \mapsto f_s(x)$  telles que  $\partial_s f + \zeta \cdot \nabla_x f$  soit borné. On a dans ce cas

$$\begin{aligned}\langle \nu_t, f(t, \cdot) \rangle &= \langle \nu_0, f(0, \cdot) \rangle \\ &\quad + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \partial_s f(s, x) + \zeta(x, R_s) \cdot \nabla_x f(s, x) + (b(x, R_s) - d(x)) f(s, x) \right\} \nu_s(dx) ds.\end{aligned}$$

On prend en particulier pour  $t \geq 0$  et  $\phi \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+^n)$ , la fonction

$$f(s, x) = \phi(X_{s,t}^x), \quad \forall (s, x) \in [0, t] \times \mathbb{R}_+^n \quad (5.2.11)$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
160 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

où  $(X_{s,t}^x)_{t \in [s,T]}$  est l'unique solution du système différentiel

$$\dot{X}_t = \zeta(X_t, R_t), \quad \forall t \geq 0$$

qui part de  $x \in \mathbb{R}_+^n$  à l'instant  $s < T$ . Alors

$$\partial_s f(s, x) + \zeta(x, R_s) \cdot \nabla f(s, x) = 0, \quad \forall (x, s) \in \mathbb{R}_+^n \times [0, t]; \quad f(\cdot, t) = \phi,$$

et on en déduit la formulation mild

$$\langle \nu_t, \phi \rangle = \langle \nu_0, \phi(X_{0,t}^x) \rangle + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} (b(x, R_s) - d(x)) \phi(X_{s,t}^x) \nu_s(dx) ds. \quad (5.2.12)$$

Remarquons par ailleurs que le processus  $X_{s,\cdot}^x$  dépend de la ressource et donc de la solution du système (5.2.4). On considère alors deux solutions  $(\nu^1, R^1)$  et  $(\nu^2, R^2)$ , puis  $X_{s,\cdot}^{1,x}$  et  $X_{s,\cdot}^{2,x}$  les processus associés pour la définition de la formulation mild. On introduit aussi la distance de Kantorovich-Rubinstein définie par

$$\|\nu^1 - \nu^2\| = \sup_{\|\phi\|_\infty \vee \|\phi\|_{\text{Lip}} \leq 1} \langle \mu^1 - \mu^2, \phi \rangle. \quad (5.2.13)$$

Dans un premier temps, il suit de (A.2) dans l'hypothèse 5.1.1 que pour tout  $0 \leq s \leq t$

$$\begin{aligned} |X_{s,t}^{1,x} - X_{s,t}^{2,x}| &\leq C \int_s^t \left\{ |X_{s,u}^{1,x} - X_{s,u}^{2,x}| + |R_u^1 - R_u^2| \right\} du, \\ |R_t^1 - R_t^2| &\leq \int_0^t \left\{ |R_u^1 - R_u^2| + \left| \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_u^1) \nu_u^1(dx) - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_u^2) \nu_u^2(dx) \right| \right\} du \\ &\leq C \left( 1 + \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^2, 1 \rangle \right) \int_0^t \left\{ |R_u^1 - R_u^2| + \|\nu_u^1 - \nu_u^2\| \right\} du. \end{aligned}$$

On en déduit par le lemme de Gronwall que

$$|X_{s,t}^{1,x} - X_{s,t}^{2,x}| + |R_t^1 - R_t^2| \leq C \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\| du. \quad (5.2.14)$$

Ainsi, en utilisant la formulation mild ci-dessus on obtient pour tout  $\phi$  tel que  $\|\phi\|_\infty \vee \|\phi\|_{\text{Lip}} \leq 1$ ,

$$\begin{aligned} \langle \nu_t^1 - \nu_t^2, \phi \rangle &= \langle \nu_0, \phi(X_{0,t}^{1,\cdot}) - \phi(X_{0,t}^{2,\cdot}) \rangle \\ &+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} (b(x, R_s^1) - d(x)) \phi(X_{s,t}^{1,x}) (\nu_s^1 - \nu_s^2)(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ (b(x, R_s^1) - d(x)) \phi(X_{s,t}^{1,x}) - (b(x, R_s^2) - d(x)) \phi(X_{s,t}^{2,x}) \right\} \nu_s^2(dx) ds \\ &\leq C \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^2, 1 \rangle \int_0^t \|\nu_s^1 - \nu_s^2\| ds. \end{aligned}$$

On passe au suprémum en  $\phi$  dans l'inégalité, puis le lemme Gronwall permet de conclure que pour tout  $t \in [0, T]$ , on a  $\|\nu_t^1 - \nu_t^2\| = 0$ , donc  $\nu^1 = \nu^2$ . L'unicité pour la ressource se déduit alors de (5.2.14).  $\square$

Ce résultat nous montre qu'en grande population et dans l'échelle de temps typique, les effets des erreurs commises à la division s'estompent. Une conséquence directe qui en découle est qu'une population initialement  $N$ -morphique, pour  $N \geq 1$ , le reste au cours du temps avec des traits qui évoluent de manière déterministe. Cela se traduit par le résultat suivant.

**Corollaire 5.2.1 (Le cas  $N$ -morphique).** *Pour toute condition initiale de la forme*

$$\left( \nu_0 = \sum_{i=1}^N \mathbf{u}_0^i \delta_{\mathbf{x}_0^i}, R_0 \right) \in \mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}_+$$

avec  $\{\mathbf{x}_0^1, \dots, \mathbf{x}_0^N, \mathbf{u}_0^1, \dots, \mathbf{u}_0^N, R_0\} \subset \mathbb{R}_+^{(n+1)N+1}$ , l'unique solution de (5.2.4) s'écrit

$$\nu_t = \sum_{i=1}^N \mathbf{u}_t^i \delta_{\mathbf{x}_t^i}, \forall t \geq 0. \quad (5.2.15)$$

Le processus  $(\mathbf{x}_t^1, \dots, \mathbf{x}_t^N, \mathbf{u}_t^1, \dots, \mathbf{u}_t^N, R_t)_{t \geq 0}$  est solution du système dynamique

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}_t^i = \zeta(\mathbf{x}_t^i, R_t), & i = 1, \dots, N \\ \dot{\mathbf{u}}_t^i = (b(\mathbf{x}_t^i, R_t) - d(\mathbf{x}_t^i)) \mathbf{u}_t^i, & i = 1, \dots, N \\ \dot{R}_t = r - R_t - \sum_{j=1}^N \chi(\mathbf{x}_t^j, R_t) \mathbf{u}_t^j \end{cases} \quad (5.2.16)$$

avec la condition initiale  $(\mathbf{x}_0^1, \dots, \mathbf{x}_0^N, \mathbf{u}_0^1, \dots, \mathbf{u}_0^N, R_0)$ .



## 5.2.2 Émergence de l'hétérogénéité dans le cas monomorphe

On déduit du système (5.2.16) qu'une population initialement monomorphe (telle que  $N = 1$ ) le restera à l'échelle de la population totale (d'ordre  $K$ ) et dans l'échelle de temps typique. En d'autres termes, l'hétérogénéité de la population n'est pas observable dans ces échelles, et le trait commun à tous les individus évoluera dans le temps suivant l'équation différentielle

$$\mathbf{x}_t = \mathbf{x}_0 + \int_0^t \zeta(\mathbf{x}_s, R_s) ds, \quad \forall t \geq 0, \quad (5.2.17)$$

où  $\mathbf{x}_0$  désigne ce trait à l'instant initial. Nous nous proposons de capturer la sous-population hétérogène cachée dans la population totale, que nous définissons comme celle dont les traits sont loin du trait commun. Les hétérogénéités étant dues aux erreurs à la division avec une loi qui est symétrique, leurs effets décrits par le dernier terme de (5.1.17) sont de l'ordre de  $O(\varepsilon_K^2)$ . La sous-population hétérogène est donc de l'ordre de  $K\varepsilon_K^2$ , ce qui n'a d'intérêt que lorsque cette suite tend vers l'infini (population abondante). Pour décrire cette sous-population, nous supposons dans le modèle microscopique que le support de  $\nu_0^K$  est  $\{\mathbf{x}_0\}$  et on introduit la suite de processus définie pour chaque  $K \geq 1$  comme l'unique solution de l'équation différentielle

$$\mathbf{x}_t^K = \mathbf{x}_0 + \int_0^t \zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K) ds, \quad \forall t \geq 0. \quad (5.2.18)$$

Le rôle de ce processus sera d'approcher le processus défini par (5.2.17) pour le modèle microscopique. Pour distinguer les individus dont les traits sont loin de ce trait, on introduit ce que nous appellerons un "puits de rayon  $c > 0$  au point 0" qui est une approximation régulière de la fonction  $1_{\{x \neq 0\}}$ , et que nous définissons comme une fonction  $\eta_c : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  telle que :

- $\eta_c$  est une fonction positive et symétrique au sens où

$$\eta_c(x) = \eta_c(-x), \quad \forall x \in \mathbb{R}^n.$$

- $\eta_c \in \mathcal{C}^3(\mathbb{R}^n)$  avec  $\eta_c(0) = 0$ ,  $\eta_c(x) > 0$  pour tout  $x \neq 0$ , et  $\eta_c \equiv 1$  pour tout  $\|x\| > c$ .
- La fonction  $\mathbb{R}_+^n - \{0\} \ni x \mapsto \|x\| \nabla_x \log(\eta_c(x))$  est bornée.

**Exemple 5.2.1.** On construit un exemple de "puits de rayon  $c > 0$  au point 0" en prenant

$$\eta_c(x) = \eta \left( \frac{\|x\|^2}{c^2} \right), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n$$

avec  $\eta \in \mathcal{C}^3(\mathbb{R}_+)$  strictement croissante telle que  $\eta(0) = 0$ ,  $\eta \equiv 1$  sur  $[1, \infty)$  et

$$z\eta'(z) \leq C\eta(z), \forall z \in [0, 1].$$

Un choix relativement simple est donné par

$$\eta(z) = \begin{cases} z^4 h(1-z) & \text{si } 0 \leq z \leq 1, \\ 1 & \text{si } z > 1, \end{cases}$$

où on a posé  $h(z) = 20z^3 + 10z^2 + 4z + 1$ .

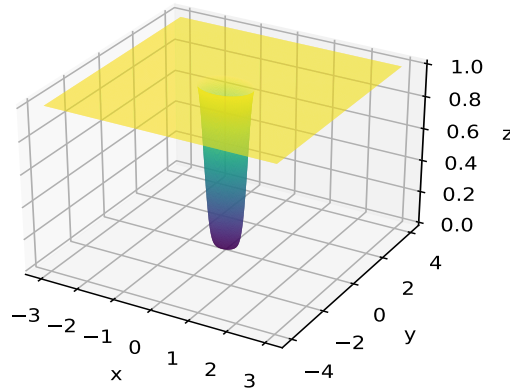


FIGURE 5.2 – Puits de rayon  $c = 0.75$  au point 0 en dimension  $n = 2$ .

Pour  $c > 0$ , nous introduisons le nouveau processus défini par

$$\mu_t^{c,K} = \frac{1}{K \varepsilon_K^2} \sum_{i \in V_t^K} \eta_c(x_t^{i,K} - \mathbf{x}_t^K) \delta_{x_t^{i,K}}, \forall t \geq 0. \quad (5.2.19)$$

La quantité  $\eta_c(x_t^{i,K} - \mathbf{x}_t^K)$  représente la masse qu'on attribue à l'individu  $i \in V_t^K$ . Elle vaut 1 quand le trait de cet individu est suffisamment loin de l'approximation du trait commun, et est petite lorsqu'il en est proche. Ce terme nous permet ainsi d'exclure les individus dont le trait coïncide avec le trait commun et de donner peu de poids à ceux dont les traits en sont trop proches. Le processus  $(\mu_t^{c,K})_{t \geq 0}$  pour  $K$  assez grand et  $c > 0$  suffisamment petit, permet donc de donner une bonne description de la population hétéro-

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
164 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

gène. Pour en donner une approximation en grande population, nous faisons les hypothèses suivantes.

**HYPOTHÈSE 5.2.3.**

(A.1) *La population initiale est monomorphe, i.e.,*

$$\nu_0^K = \frac{\#V_0^K}{K} \delta_{\mathbf{x}_0}.$$

(A.2) *La décomposition (5.1.5) est de telle que*

$$\sup_{K>1} \|x_i \sigma_i^K\|_\infty < +\infty, \forall i = 1, \dots, n, \quad (5.2.20)$$

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \|x_i \theta_i^K\|_\infty = 0, \forall i = 1, \dots, n, \quad (5.2.21)$$

$$x \mapsto \rho(x, d\Lambda) \in \mathcal{M}_F(\mathbb{D}_n) \text{ est continue.} \quad (5.2.22)$$

Les fonctions  $\sigma_i^K, \theta_i^K$  ci-dessus sont définies dans (5.1.8)-(5.1.9) respectivement. L'hypothèse (A.2) ci-dessus est beaucoup plus forte que l'HYPOTHÈSE 5.2.2. En effet, il suit de l'inégalité de Cauchy-Schwartz et de (5.1.6) que pour tout  $x \in \mathbb{R}_+^n$ ,

$$\int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}| \Sigma_K(x, d\Lambda) \leq (\Sigma_K(x, \mathbb{D}_n))^{1/2} \left( \int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}|^2 \Sigma_K(x, d\Lambda) \right)^{1/2} \leq \varepsilon_K \sigma_i^K(x),$$

et par suite

$$\left\| x_i \int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}| \Sigma_K(\cdot, d\Lambda) \right\|_\infty \leq \varepsilon_K \|x_i \sigma_i^K\|_\infty. \quad (5.2.23)$$

On a alors le résultat suivant.

**Théorème 5.2.2.** *On admet l'HYPOTHÈSE 5.2.1, l'HYPOTHÈSE 5.2.3, et la condition*

$$K^{-1/2} \ll \varepsilon_K \ll 1. \quad (5.2.24)$$

Alors la suite de processus  $\{(\mu_t^{c,K}, \nu_t^K, \mathbf{x}_t^K, R_t^K)_{t \geq 0}, K > 1\}$  converge en loi dans l'espace de Skorohod  $\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n)^2 \times \mathbb{R}^2, w \otimes w \otimes |\cdot| \otimes |\cdot|))$  vers une limite déterministe  $(\mu_t^c, \nu_t, \mathbf{x}_t, R_t)_{t \geq 0}$  où le processus limite  $(\mathbf{x}_t)_{t \geq 0}$  est le trait commun décrit par (5.2.17),  $(\nu_t, R_t)_{t \geq 0}$  est donné par le Corollaire 5.2.1 et  $(\mu_t^c)_{t \geq 0}$  est l'unique processus continu satisfaisant pour toute fonction test

$f \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n)$  telle que  $\|x\|\nabla_1 f(x, y)$  soit borné et  $f(x, x) = 0, \forall x \in \mathbb{R}_+^n$ ,

$$\begin{aligned} \langle \mu_t^c, f(\cdot, \mathbf{x}_t) \rangle &= \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ f(x, \mathbf{x}_s) [\zeta(x, R_s) - \zeta(\mathbf{x}_s, R_s)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - \mathbf{x}_s)) \right\} \mu_s^c(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, R_s) \cdot \nabla_1 f(x, \mathbf{x}_s) + \zeta(\mathbf{x}_s, R_s) \cdot \nabla_2 f(x, \mathbf{x}_s) \right\} \mu_s^c(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} (b(x, R_s) - d(x)) f(x, \mathbf{x}_s) \mu_s^c(dx) ds \\ &+ 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s) \int_{\mathbb{D}_n} \eta_c(\Lambda x) f((\text{Id}_n + \Lambda)x, \mathbf{x}_s) \rho(x, d\Lambda) \nu_s(dx) ds. \end{aligned} \quad (5.2.25)$$

L'unicité dans cette équation est au sens où si  $\mu^{1,c}, \mu^{2,c} \in \mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), w))$  sont deux solutions, alors

$$\mu_t^{1,c} = \mu_t^{2,c} \quad \text{dans } \mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n - \{\mathbf{x}_t\}), \forall t \geq 0. \quad (5.2.26)$$

On sait donc décrire grâce à (5.2.25), la sous-population hétérogène cachée dans la population qui est observée à l'échelle macroscopique. La première intégrale dans cette équation est un terme de correction des dynamiques, lié à la variation du poids accordé à chaque individu. La deuxième quant à elle décrit l'évolution des traits individuels et la troisième, les mécanismes démographiques au sein de cette sous-population. Enfin, la quatrième intégrale décrit la migration des individus provenant de la population macroscopique dont les traits sont suffisamment altérés par les erreurs de grande amplitude à la division. On peut dès lors noter que les erreurs de petites amplitudes ne génèrent pas d'hétérogénéité observable dans cette échelle. Aussi, l'apport provenant de la population macroscopique est d'autant plus important que  $c > 0$  est choisi suffisamment petit pour que la fonction

$$\mathbb{R}_+^n \ni x \mapsto \frac{1}{\rho(x, \mathbb{D}_n)} \int_{\mathbb{D}_n} \eta_c(\Lambda x) \rho(x, d\Lambda)$$

prenne des valeurs significatives dans  $[0, 1]$ .

La preuve de ce résultat suit les mêmes étapes de celle du Théorème 5.2.4. On peut cependant remarquer que les équations décrivant le processus  $(\nu_t^K, \mathbf{x}_t^K, R_t^K)_{t \geq 0}$  ne dépendent pas de  $(\mu_t^{c,K})_{t \geq 0}$ , on peut donc étudier sa convergence quand  $K \rightarrow \infty$  indépendamment. Le Théorème 5.2.1 montre que la suite  $\{(\nu_t^K, R_t^K)_{t \geq 0}, K \geq 1\}$  converge en loi vers  $(\nu_t, R_t)_{t \geq 0}$  défini dans le Corollaire 5.2.1. Nous allons donc nous intéresser à la suite  $\{(\mathbf{x}_t^K)_{t \geq 0}, K \geq 1\}$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
166 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

d'une part, puis  $\{(\mu_t^{c,K})_{t \geq 0}, K \geq 1\}$  d'autre part. Par ailleurs, une difficulté majeure de cette preuve réside dans le fait que pour tout  $f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+^n)$ ,

$$\langle \mu_t^{c,K}, f \rangle = \frac{1}{K\varepsilon_K^2} \sum_{i \in V_t^K} \eta_c(x_t^{i,K} - \mathbf{x}_t^K) f(x_t^{i,K}) = \frac{1}{\varepsilon_K^2} \langle \nu_t^K, \eta_c(\cdot - \mathbf{x}_t^K) f \rangle. \quad (5.2.27)$$

Il faut donc préalablement s'assurer que le processus n'explose pas lorsque  $K$  tend vers l'infini. On commence donc par établir les résultats intermédiaires suivants.

**Lemme 5.2.1.** *Soit  $T > 0$ . Sous les hypothèses du Théorème 5.2.2, on a*

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |\mathbf{x}_t^K - \mathbf{x}_t| \right] = 0. \quad (5.2.28)$$

**Proposition 5.2.1.** *Soit  $T > 0$ . Sous les hypothèses du Théorème 5.2.2, le processus  $(\mu_t^{c,K} \otimes \delta_{\mathbf{x}_t^K})_{t \geq 0}$  admet la décomposition de Doob-Meyer*

$$\langle \mu_t^{c,K} \otimes \delta_{\mathbf{x}_t^K}, f \rangle = \mathcal{V}_t^{c,K,f} + \mathcal{M}_t^{c,K,f}, \quad \forall t \geq 0, \forall f \in \mathcal{C}_b^{3,1}(\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n). \quad (5.2.29)$$

La partie à variation finie  $\mathcal{V}^{c,K,f}$  est telle que si on pose

$$\begin{aligned} U_t^{c,K,f} &= \mathcal{V}_t^{c,K,f} \\ &- \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ f(x, \mathbf{x}_s^K) [\zeta(x, R_s^K) - \zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - \mathbf{x}_s^K)) \right\} \mu_s^{c,K}(dx) ds \\ &- \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla_1 f(x, \mathbf{x}_s^K) + \zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K) \cdot \nabla_2 f(x, \mathbf{x}_s^K) \right\} \mu_s^{c,K}(dx) ds \\ &- \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} (b(x, R_s^K) - d(x)) f(x, \mathbf{x}_s^K) \mu_s^{c,K}(dx) ds \\ &- 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \eta_c((\text{Id}_n + \Lambda)x - \mathbf{x}_s^K) f((\text{Id}_n + \Lambda)x, \mathbf{x}_s^K) \rho(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \end{aligned} \quad (5.2.30)$$

alors on a

$$|U_t^{c,K,f}| \leq C \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds, \quad \forall t \in [0, T] \quad ; \quad \lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} |U_t^{c,K,f}| \right\} = 0. \quad (5.2.31)$$

La variation quadratique de la partie martingale  $\mathcal{M}^{c,K,f}$  satisfait

$$\langle \mathcal{M}^{c,K,f} \rangle_t \leq \frac{C}{K\varepsilon_K^2} \int_0^t \langle \mu_s^{c,K} + \nu_s^K, 1 \rangle ds, \quad \forall t \in [0, T]. \quad (5.2.32)$$

*Preuve du Lemme 5.2.1.* On considère la famille de temps d'arrêts définie pour tout  $N \in \mathbb{N}$  par

$$\Delta_N^K = \inf\{t \geq 0 : |\mathbf{x}_t^K - \mathbf{x}_t| > N\}.$$

Cette famille est croissante en  $N$ , donc converge presque sûrement vers une limite éventuellement infinie que nous notons  $\Delta_\infty^K$  lorsque  $N \rightarrow \infty$ . On déduit de (5.2.17)-(5.2.18) que pour tout  $t \in [0, T]$ ,

$$\begin{aligned} \left| \mathbf{x}_{t \wedge \Delta_N^K}^K - \mathbf{x}_{t \wedge \Delta_N^K} \right| &\leq \int_0^{t \wedge \Delta_N^K} [\zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K) - \zeta(\mathbf{x}_s, R_s)] ds \\ &\leq C \int_0^{t \wedge \Delta_N^K} [|\mathbf{x}_s^K - \mathbf{x}_s| + |R_s^K - R_s|] ds \\ &\leq C \left[ \int_0^t |\mathbf{x}_{s \wedge \Delta_N^K}^K - \mathbf{x}_{s \wedge \Delta_N^K}| ds + \int_0^T |R_s^K - R_s| ds \right]. \end{aligned}$$

On déduit du lemme de Gronwall puis en passant au suprémum que

$$\sup_{0 \leq t \leq T \wedge \Delta_N^K} |\mathbf{x}_t^K - \mathbf{x}_t| \leq C \int_0^T |R_s^K - R_s| ds.$$

Le terme de droite étant intégrable et indépendant de  $N$ , on en déduit que  $\Delta_\infty^K = +\infty$  p.s, et par suite

$$\limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |\mathbf{x}_t^K - \mathbf{x}_t| \right] \leq C \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \int_0^T |R_s^K - R_s| ds \right].$$

Or il suit de (5.2.2) et du Théorème 5.2.1 que

$$\limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \int_0^T |R_s^K - R_s| ds \right] = 0,$$

donc on retrouve (5.2.28). □

*Preuve de la Proposition 5.2.1.* Soit  $T > 0$  et  $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+^n)$ . Il suit de (5.1.16)–(5.1.18), (5.2.18) et (5.2.27) que le processus  $(\mu_t^{c,K} \otimes \delta_{\mathbf{x}_t^K})_{t \geq 0}$  admet la décomposition de Doob-Meyer (5.2.29), avec la partie à variations finies donnée

par

$$\begin{aligned}
\mathcal{V}_t^{c,K,f} &= \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K) \nabla_2 f(x, \mathbf{x}_s^K) \mu_s^{c,K}(dx) ds \\
&+ \frac{1}{\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ -f(x, \mathbf{x}_s^K) \zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K) \cdot \nabla \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) \right. \\
&\quad + \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla (\eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) f(x, \mathbf{x}_s^K)) \\
&\quad \left. + (b(x, R_s^K) - d(x)) \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) f(x, \mathbf{x}_s^K) \right\} \nu_s^K(dx) ds \\
&+ \frac{2}{\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ \eta_c((\text{Id}_n + \Lambda)x - \mathbf{x}_s^K) f((\text{Id}_n + \Lambda)x, \mathbf{x}_s^K) \right. \\
&\quad \left. - \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) f(x, \mathbf{x}_s^K) \right] M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds
\end{aligned} \tag{5.2.33}$$

et la partie martingale qui a pour variation quadratique

$$\begin{aligned}
\langle \mathcal{M}^{K,f} \rangle_t &= \frac{1}{K \varepsilon_K^4} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ -(\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \right. \\
&\quad + (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + \Lambda)x) \\
&\quad \left. + (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n - \Lambda)x) \right]^2 M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\
&+ \frac{1}{K \varepsilon_K^4} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} d(x) (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))^2(x) \nu_s^K(dx) ds.
\end{aligned} \tag{5.2.34}$$

Dans un premier temps, intéressons-nous à la partie à variation finie. En développant le deuxième terme dans la deuxième intégrale de (5.2.33), on obtient

$$\begin{aligned}
\zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla (\eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) f(x, \mathbf{x}_s^K)) &= f(x, \mathbf{x}_s^K) \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) \\
&+ \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla_1 f(x, \mathbf{x}_s^K).
\end{aligned}$$

De plus, il suit de la formule de Taylor que pour tout  $x \in \mathbb{R}_+^n$  et  $\Lambda \in \mathbb{D}_n$ ,

$$\begin{aligned}
(\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + \Lambda)x) &= (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \\
&+ \nabla (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \cdot \Lambda x \\
&+ \sum_{i=1}^n x_i^2 \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + a\Lambda)x) da.
\end{aligned} \tag{5.2.35}$$

On en déduit que

$$\begin{aligned}
\mathcal{V}_t^{c,K,f} &= \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ f(x, \mathbf{x}_s^K) [\zeta(x, R_s^K) - \zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - \mathbf{x}_s^K)) \right\} \mu_s^{c,K}(dx) ds \\
&+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla_1 f(x, \mathbf{x}_s^K) + \zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K) \cdot \nabla_2 f(x, \mathbf{x}_s^K) \right. \\
&\quad \left. + (b(x, R_s^K) - d(x)) f(x, \mathbf{x}_s^K) \right\} \mu_s^{c,K}(dx) ds \\
&+ 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ \eta_c((\text{Id}_n + \Lambda)x - \mathbf{x}_s^K) f((\text{Id}_n + \Lambda)x, \mathbf{x}_s^K) \right. \\
&\quad \left. - \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) f(x, \mathbf{x}_s^K) \right] \rho(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\
&+ \frac{2}{\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \sum_{i=1}^n x_i^2 \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \\
&\quad \left( \int_0^1 (1-a) \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K)) ((\text{Id}_n + a\Lambda)x) da \right) \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds,
\end{aligned}$$

donc le processus  $U^{c,K,f}$  défini par (5.2.30) satisfait

$$\begin{aligned}
U_t^{c,K,f} &= -2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \rho(x, \mathbb{D}_n) \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) f(x) \nu_s^K(dx) ds \\
&+ \frac{2}{\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \sum_{i=1}^n x_i^2 \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \\
&\quad \left( \int_0^1 (1-a) \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K)) ((\text{Id}_n + a\Lambda)x) da \right) \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\
&= U_1^{c,K,f}(t) + U_2^{c,K,f}(t)
\end{aligned}$$

où on a posé

$$\begin{aligned}
U_1^{c,K,f}(t) &= -2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \rho(x, \mathbb{D}_n) \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) f(x, \mathbf{x}_s^K) \nu_s^K(dx) ds \\
&+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \sum_{i=1}^n x_i^2 \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \underbrace{\varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \Sigma_K(x, d\Lambda)}_{(\sigma_i^K)^2(x)} \nu_s^K(dx) ds
\end{aligned}$$



et

$$U_2^{c,K,f}(t) = \frac{2}{\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \sum_{i=1}^n x_i^2 \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \left[ \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K)) ((\text{Id}_n + a\Lambda)x) - \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \right] da \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds.$$

Alors il suit de (5.1.6) et (5.2.20) que pour tout  $t \geq 0$ ,

$$\begin{aligned} |U_1^{c,K,f}(t)| &\leq 2\bar{b} \|\rho(\cdot, \mathbb{D}_n)\|_\infty \|f\|_\infty \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) \nu_s^K(dx) ds \\ &\quad + \bar{b} \sum_{i=1}^n \|x_i \sigma_i^K\|_\infty^2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} |\partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x)| \nu_s^K(dx) ds. \end{aligned}$$

On en déduit d'une part que

$$|U_1^{c,K,f}(t)| \leq \left( 2\bar{b} \|\rho(\cdot, \mathbb{D}_n)\|_\infty \|f\|_\infty \|\eta_c\|_\infty + \bar{b} \sum_{i=1}^n \|\partial_{x_i}^2 (\eta_c f)\|_\infty \sup_{K \geq 1} \|x_i \sigma_i^K\|_\infty^2 \right) \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds, \quad (5.2.36)$$

et d'autre part en passant au suprémum puis à l'espérance,

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |U_1^{c,K,f}(t)| \right] &\leq 2\bar{b} \|\rho(\cdot, \mathbb{D}_n)\|_\infty \|f\|_\infty \mathbb{E} \left[ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) \nu_s^K(dx) ds \right] \\ &\quad + \bar{b} \sum_{i=1}^n \left( \sup_{K \geq 1} \|x_i \sigma_i^K\|_\infty^2 \right) \mathbb{E} \left[ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} |\partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x)| \nu_s^K(dx) ds \right]. \end{aligned}$$

Or il suit du Théorème 5.2.1 et de (5.2.28) que la suite  $\{(\nu^K, \mathbf{x}^K), K \geq 1\}$  converge en loi vers  $(\nu, \mathbf{x})$  défini par (5.2.4) et (5.2.17). Comme  $\eta_c \in \mathcal{C}_b^3(\mathbb{R}_+^n)$  et  $f \in \mathcal{C}_b^{3,1}(\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n)$ , on a par uniforme intégrabilité

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) \nu_s^K(dx) ds \right] = \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \eta_c(x - \mathbf{x}_s) \nu_s(dx) ds,$$

$$\begin{aligned} \lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} |\partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x)| \nu_s^K(dx) ds \right] \\ = \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} |\partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s) f(\cdot, \mathbf{x}_s))(x)| \nu_s(dx) ds. \end{aligned}$$

De plus, pour chaque  $s \in [0, T]$ , le support de  $\nu_s$  est  $\{\mathbf{x}_s\}$  et  $\eta_c(0) = \partial_{x_i} \eta_c(0) = \partial_{x_i}^2 \eta_c(0) = 0, \forall i = 1, \dots, n$  par symétrie. On en déduit que les limites ci-dessus sont nulles, donc

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |U_1^{c,K,f}(t)| \right] = 0. \quad (5.2.37)$$

Intéressons nous à présent à  $U_2^{c,K,f}(t)$ . Il suit de l'inégalité des accroissements finis que

$$\begin{aligned} |\partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + a\Lambda)x) - \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x)| \\ \leq Ca \|\nabla(\partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K)))\|_\infty \|\Lambda x\|. \end{aligned}$$

Comme  $\Lambda \in \mathbb{D}_n$ ,  $a \in [0, 1]$ ,  $\eta_c \in \mathcal{C}_b^3(\mathbb{R}_+^n)$  et  $f \in \mathcal{C}_b^{3,1}(\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n)$ , on en déduit que pour tout  $x \in \mathbb{R}_+^n$ ,

$$|\partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + a\Lambda)x) - \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x)| \leq C \sum_{j=1}^n |\Lambda_{jj}| x_j.$$

En remplaçant dans l'expression de  $U_2^{c,K,f}(t)$ , on obtient pour tout  $t \geq 0$

$$\left| U_2^{c,K,f}(t) \right| \leq \frac{C\bar{b}}{\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \sum_{i,j=1}^n x_i^2 x_j \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 |\Lambda_{jj}| \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds,$$

puis par l'inégalité de Hölder,

$$\begin{aligned} \left| U_2^{c,K,f}(t) \right| &\leq \frac{C\bar{b}}{\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left( \sum_{i,j=1}^n \int_{\mathbb{D}_n} x_i^3 |\Lambda_{ii}|^3 \Sigma_K(x, d\Lambda) \right)^{2/3} \\ &\quad \times \left( \sum_{i,j=1}^n \int_{\mathbb{D}_n} x_j^3 |\Lambda_{jj}|^3 \Sigma_K(x, d\Lambda) \right)^{1/3} \nu_s^K(dx) ds \\ &\leq C\bar{b}n \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \sum_{i=1}^n x_i^3 \varepsilon_K^{-2} \underbrace{\int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}|^3 \Sigma_K(x, d\Lambda)}_{(\theta_i^K)^3(x)} \nu_s^K(dx) ds \end{aligned}$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
172 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

On en déduit que

$$\left| U_2^{c,K,f}(t) \right| \leq C\bar{b}n \left( \sum_{i=1}^n \|x_i \theta_i^K\|_\infty^3 \right) \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds.$$

et grâce à (5.2.21) et (5.2.3),

$$\left| U_2^{c,K,f}(t) \right| \leq C\bar{b}n \left( \sum_{i=1}^n \sup_{K \geq 1} \|x_i \theta_i^K\|_\infty^3 \right) \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds ; \lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \left| U_2^{c,K,f}(t) \right| \right] = 0. \quad (5.2.38)$$

Avec (5.2.36) puis (5.2.37), on retrouve (5.2.31).

Intéressons nous à présent à la partie martingale de la décomposition (5.2.29). Nous avons vu que sa variation quadratique est donnée par (5.2.34). Ainsi grâce à (5.1.5) et (5.2.27), on a

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{M}^{c,K,f} \rangle_t &= \frac{1}{K\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K)) ((\text{Id}_n + \Lambda)x) \right. \\ &\quad + (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K)) ((\text{Id}_n - \Lambda)x) \\ &\quad \left. - (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \right]^2 \rho(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\ &+ \frac{1}{K\varepsilon_K^4} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K)) ((\text{Id}_n + \Lambda)x) \right. \\ &\quad + (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K)) ((\text{Id}_n - \Lambda)x) \\ &\quad \left. - (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \right]^2 \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\ &+ \frac{1}{K\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} d(x) \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) f^2(x, \mathbf{x}_s^K) \mu_s^{c,K}(dx) ds \end{aligned}$$

puis

$$\langle \mathcal{M}^{c,K,f} \rangle_t = A_1^{c,K,f}(t) + A_2^{c,K,f}(t) + A_3^{c,K,f}(t),$$

avec

$$\begin{aligned} A_1^{c,K,f}(t) &= \frac{1}{K\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K)) ((\text{Id}_n + \Lambda)x) \right. \\ &\quad \left. + (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K)) ((\text{Id}_n - \Lambda)x) - (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \right]^2 \rho(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_2^{c,K,f}(t) &= \frac{1}{K\varepsilon_K^4} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left\{ -(\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))^2(x) \right. \\
&\quad + \left[ (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + \Lambda)x) \right. \\
&\quad + (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n - \Lambda)x) \\
&\quad \left. \left. - (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \right]^2 \right\} \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\
A_3^{c,K,f}(t) &= \frac{1}{K\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [b(x, R_s^K) \Sigma_K(x, \mathbb{D}_n) + d(x)] \eta_c(x - \mathbf{x}_s^K) f^2(x, \mathbf{x}_s^K) \mu_s^{c,K}(dx) ds.
\end{aligned}$$

Alors pour tout  $t \geq 0$ ,

$$|A_1^{c,K,f}(t)| \leq \frac{C\bar{b}\|\rho(\cdot, \mathbb{D}_n)\|_\infty}{K\varepsilon_K^2} \|\eta_c\|_\infty^2 \|f\|_\infty^2 \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds \quad (5.2.39)$$

et grâce à (5.1.6),

$$|A_3^{c,K,f}(t)| \leq \frac{\bar{b} + \bar{d}}{K\varepsilon_K^2} \|\eta_c\|_\infty \|f\|_\infty^2 \int_0^t \langle \mu_s^{c,K}, 1 \rangle ds. \quad (5.2.40)$$

Il nous suffit à présent de prouver que le même type de borne pour  $A_2^{c,K,f}(t)$ . Pour cela, nous commençons par le réécrire sous la forme

$$\begin{aligned}
A_2^{c,K,f}(t) &= \frac{1}{K\varepsilon_K^4} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + \Lambda)x) \right. \\
&\quad \left. + (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n - \Lambda)x) \right] \\
&\quad \times \left[ (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + \Lambda)x) + (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n - \Lambda)x) \right. \\
&\quad \left. - 2(\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \right] \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds,
\end{aligned}$$

ce qui implique que

$$\begin{aligned}
|A_2^{c,K,f}(t)| &\leq \frac{2\bar{b}\|\eta_c\|_\infty \|f\|_\infty}{K\varepsilon_K^4} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \int_{\mathbb{D}_n} \left| (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + \Lambda)x) \right. \\
&\quad \left. + (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n - \Lambda)x) - 2(\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \right| \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds.
\end{aligned} \quad (5.2.41)$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
174 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

En réécrivant la formule de Taylor (5.2.35) pour  $\Lambda \in \mathbb{D}_n$  puis  $-\Lambda$ , on obtient

$$\begin{aligned} & (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + \Lambda)x) + (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n - \Lambda)x) \\ &= 2(\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))(x) \\ &+ \sum_{i=1}^n x_i^2 \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \left[ \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + a\Lambda)x) \right. \\ &\quad \left. + \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n - a\Lambda)x) \right] da. \end{aligned}$$

En introduisant cette égalité dans (5.2.41), on a

$$\begin{aligned} |A_2^{c,K,f}(t)| &\leq \frac{2\bar{b}\|\eta_c\|_\infty\|f\|_\infty}{K\varepsilon_K^4} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \sum_{i=1}^n x_i^2 \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \\ &\quad \times \int_0^1 (1-a) \left| \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n + a\Lambda)x) \right. \\ &\quad \left. + \partial_{x_i}^2 (\eta_c(\cdot - \mathbf{x}_s^K) f(\cdot, \mathbf{x}_s^K))((\text{Id}_n - a\Lambda)x) \right| da \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\ &\leq \frac{C}{K\varepsilon_K^2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \sum_{i=1}^n x_i^2 \varepsilon_K^{-2} \underbrace{\int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \Sigma_K(x, d\Lambda)}_{(\sigma_i^K)^2(x)} \nu_s^K(dx) ds \\ &\leq \frac{C}{K\varepsilon_K^2} \left( \sum_{i=1}^n \|x_i \sigma_i^K\|_\infty^2 \right) \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds, \end{aligned}$$

et on conclut grâce à (5.2.20) que

$$|A_2^{c,K,f}(t)| \leq \frac{C}{K\varepsilon_K^2} \left( \sum_{i=1}^n \sup_{K \geq 1} \|x_i \sigma_i^K\|_\infty^2 \right) \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds. \quad (5.2.42)$$

On retrouve alors (5.2.32) en sommant les inégalités (5.2.39), (5.2.40) et (5.2.42).  $\square$

Nous pouvons à présent prouver le Théorème 5.2.2 en suivant les étapes présentées dans la preuve du Théorème 5.2.1. Le Lemme 5.2.1 montre que la suite de processus  $\{\mathbf{x}^K, K \geq 1\}$  converge dans  $\mathbb{L}^1$  localement uniformément en temps. Ainsi la suite  $\{(\nu^K, \mathbf{x}^K, R^K), K \geq 1\}$  converge vers  $(\nu, \mathbf{x}, R)$  et il ne reste qu'à étudier la convergence de la suite  $\{\mu^{c,K}, K \geq 1\}$ .

*Preuve du Théorème 5.2.2.* Nous distinguons les différentes étapes suivantes.

**Étape 1 : Contrôle de moment des masses totales** La décomposition (5.2.29) avec  $f \equiv 1$  donne grâce à (5.2.30)–(5.2.32),

$$\begin{aligned} \langle \mu_t^{c,K}, 1 \rangle &= \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ f(x, \mathbf{x}_s^K) [\zeta(x, R_s^K) - \zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - \mathbf{x}_s^K)) \right\} \mu_s^{c,K}(dx) ds \\ &\quad + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ (b(x, R_s^K) - d(x)) \right\} \mu_s^{c,K}(dx) ds + \mathcal{M}_t^{c,K,1} \\ &\quad + 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \eta_c((\text{Id}_n + \Lambda)x - \mathbf{x}_s^K) \rho(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds + U_t^{c,K,1} \\ &\leq C \int_0^t \langle \mu_s^{c,K} + \nu_s^K, 1 \rangle ds + \mathcal{M}_t^{c,K,1}. \end{aligned}$$

On en déduit que

$$\left( \langle \mu_t^{c,K}, 1 \rangle \right)^{1+\varrho} \leq C \left[ \int_0^t \langle \mu_s^{c,K} + \nu_s^K, 1 \rangle^{1+\varrho} ds + |\mathcal{M}_t^{c,K,1}|^{1+\varrho} \right]$$

et en passant au suprémum puis à l'espérance, on obtient grâce à l'inégalité de Burkholder-Davis-Gundy,

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq s \leq t} \left( \langle \mu_s^{c,K}, 1 \rangle \right)^{1+\varrho} \right] &\leq C \mathbb{E} \left\{ \int_0^t \langle \mu_s^{c,K} + \nu_s^K, 1 \rangle^{1+\varrho} ds + \sup_{0 \leq s \leq t} |\mathcal{M}_s^{K,1}|^{1+\varrho} \right\} \\ &\leq C \mathbb{E} \left\{ \int_0^t \langle \mu_s^{c,K} + \nu_s^K, 1 \rangle^{1+\varrho} ds + \left( \langle \mathcal{M}^{K,1} \rangle_t \right)^{\frac{1+\varrho}{2}} \right\} \\ &\leq C \mathbb{E} \left\{ 1 + \int_0^t \langle \mu_s^{c,K} + \nu_s^K, 1 \rangle^{1+\varrho} ds + \left( \langle \mathcal{M}^{K,1} \rangle_t \right)^{1+\varrho} \right\} \\ &\leq C \mathbb{E} \left\{ 1 + \sup_{0 \leq s \leq T} \left( \langle \nu_s^K, 1 \rangle \right)^{1+\varrho} + \int_0^t \langle \mu_s^{c,K}, 1 \rangle^{1+\varrho} ds \right\} \\ &\leq C \left\{ 1 + \mathbb{E} \left( \sup_{0 \leq s \leq T} \left( \langle \nu_s^K, 1 \rangle \right)^{1+\varrho} \right) \right. \\ &\quad \left. + \int_0^t \mathbb{E} \left( \sup_{0 \leq u \leq s} \langle \mu_u^{c,K}, 1 \rangle^{1+\varrho} \right) ds \right\}. \end{aligned}$$

Ceci implique grâce à (5.2.3) et au lemme de Gronwall que

$$\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq s \leq T} \left( \langle \mu_s^{c,K}, 1 \rangle \right)^{1+\varrho} \right] \leq C \sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left( 1 + \sup_{0 \leq s \leq T} \left( \langle \nu_s^K, 1 \rangle \right)^{1+\varrho} \right) < +\infty. \quad (5.2.43)$$

**Étape 2 : Tension, contrôle uniforme des queues de distribution et**

**continuité des valeurs d'adhérence** Nous allons d'abord montrer que la suite  $\{\mu^{c,K}, K \geq 1\}$  est tendue dans  $\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), \nu))$ . En effet, d'après le critère de Roelly, il suffit que la suite de processus  $\{\langle \mu^{c,K}, f \rangle, K \geq 1\}$  soit tendue dans  $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R})$  pour tout  $f \in \mathcal{C}_c^3(\mathbb{R}_+^n)$ . Or pour de telles fonctions, la décomposition de Doob-Meyer (5.2.29) devient

$$\langle \mu_t^{c,K}, f \rangle = \bar{U}_t^{c,K,f} + U_t^{c,K,f} + \mathcal{M}_t^{c,K,f}, \forall t \geq 0$$

où on a posé

$$\begin{aligned} \bar{U}_t^{c,K,f} &= \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ f(x) [\zeta(x, R_s^K) - \zeta(\mathbf{x}_s^K, R_s^K)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - \mathbf{x}_s^K)) \right\} \mu_s^{c,K}(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla f(x) + (b(x, R_s^K) - d(x)) f(x) \right\} \mu_s^{c,K}(dx) ds \\ &+ 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \eta_c((\text{Id}_n + \Lambda)x - \mathbf{x}_s^K) f((\text{Id}_n + \Lambda)x) \rho(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds. \end{aligned} \quad (5.2.44)$$

Or il suit de (5.2.31), (5.2.32) et (5.2.43) que

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} \left[ |U_t^{c,K,f}| + |\mathcal{M}_t^{c,K,f}| \right] \right\} = 0, \quad (5.2.45)$$

donc il ne reste plus qu'à montrer que la suite de processus  $\{\bar{U}^{c,K,f}, K \geq 1\}$  est tendue. Nous avons recours pour cela au critère d'Aldous. En effet, pour  $f \in \mathcal{C}_b^3(\mathbb{R}_+^n)$  on a la borne

$$\left| \bar{U}_t^{c,K,f} - \bar{U}_s^{c,K,f} \right| \leq C \int_s^t \langle \mu_u^{c,K} + \nu_u^K, 1 \rangle du$$

qui implique grâce à (5.2.3) et (5.2.43) que d'une part

$$\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |\bar{U}_t^{c,K,f}| \right] \leq C \sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left[ \int_0^T \langle \nu_s^K + \mu_s^{c,K}, 1 \rangle ds \right] < +\infty,$$

et d'autre part, pour tout réel  $\beta > 0$  et tout temps d'arrêt  $\tau$  tel que  $\tau + \beta \leq T$ , on a

$$\begin{aligned} \sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left( \left| \bar{U}_{\tau+\beta}^{c,K,f} - \bar{U}_\tau^{c,K,f} \right| \right) &\leq C \sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left( \int_\tau^{\tau+\beta} \langle \mu_u^{c,K} + \nu_u^K, 1 \rangle du \right) \\ &\leq C\beta \sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_s^K + \mu_s^{c,K}, 1 \rangle \right] < +\infty \end{aligned}$$

qui est une condition suffisante pour le critère d'Aldous. On en déduit que la suite  $\{\bar{U}^{c,K,f}, K \geq 1\}$  est aussi tendue dans  $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R})$ , d'où la tension de la suite  $\{\mu^{c,K}, K \geq 1\}$  par le critère de Roelly-Coppoletta. De plus, pour tout  $f \in \mathcal{C}_c^3(\mathbb{R}_+^n)$ , on a

$$\sup_{0 \leq t \leq T} |\langle \mu_t^{c,K} - \mu_{t-}^{c,K}, f \rangle| \leq \frac{\|\eta_c\|_\infty \|f\|_\infty}{K \varepsilon_K^2} \xrightarrow{K \rightarrow \infty} 0.$$

On en déduit que les valeurs d'adhérence en loi de la suite  $\{\mu^{c,K}, K \geq 1\}$  sont à trajectoires dans  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), v))$ .

Pour le contrôle des queues de la suite de processus, nous considérons à nouveau la suite de fonctions définies par  $\psi_k(x) = \psi(x/k)$ ,  $\forall x \in \mathbb{R}_+^n$  avec  $\psi \in \mathcal{C}^\infty(\mathbb{R}^n)$  tel que  $0 \leq \psi \leq 1$ ,  $\psi \equiv 0$  sur  $\bar{B}(0, 1)$  et  $\psi \equiv 1$  sur  $(B(0, 2))^c$ . Soit  $(\mu_t^c)_{t \in [0, T]}$  une valeur d'adhérence de la suite  $\{\mu^{c,K}, K \geq 1\}$  pour la topologie vague. Par souci de simplicité, on garde la même notation indicielle pour la sous-suite qui converge vers  $\mu^c$ . Alors en remarquant (par construction de  $\eta_c$ ) que la fonction

$$(x, y, z) \mapsto [\zeta(x, z) - \zeta(y, z)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - y))$$

est bornée puisque le drift  $\zeta$  est Lipschitzien, il suit de la décomposition (5.2.29) et de (5.2.44) que pour tout  $t \geq 0$ ,

$$\begin{aligned} \langle \mu_t^{c,K}, \psi_k \rangle &= \bar{U}_t^{c,K,\psi_k} + U_t^{c,K,\psi_k} + \mathcal{M}_t^{c,K,\psi_k} \\ &\leq C \left\{ \int_0^t \langle \mu_s^{c,K}, \psi_k \rangle ds + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left(1 + \frac{\|x\|}{k}\right) \nabla \psi\left(\frac{x}{k}\right) \mu_s^{c,K}(dx) ds \right. \\ &\quad \left. + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \int_{\mathbb{D}_n} \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) \rho(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \right\} + U_t^{c,K,\psi_k} + \mathcal{M}_t^{c,K,\psi_k}. \end{aligned}$$

En passant au suprémum puis à l'espérance, on en déduit que

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq t} \langle \mu_s^{c,K}, \psi_k \rangle \right\} &\leq \int_0^t \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq u \leq s} \langle \mu_u^{c,K}, \psi_k \rangle \right\} du \\ &\quad + \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq T} [ |U_s^{c,K,\psi_k}| + |\mathcal{M}_s^{c,K,\psi_k}| ] \right\} \\ &\quad + C \mathbb{E} \left\{ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \left(1 + \frac{\|x\|}{k}\right) \nabla \psi\left(\frac{x}{k}\right) \mu_s^{c,K}(dx) ds \right. \\ &\quad \left. + \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \int_{\mathbb{D}_n} \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) \rho(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \right\} \end{aligned}$$



**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
178 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

qui implique par le lemme de Gronwall que

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \mu_s^{c,K}, \psi_k \rangle \right\} &\leq C \left( \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq T} [ |U_s^{c,K, \psi_k}| + |\mathcal{M}_s^{c,K, \psi_k}| ] \right\} \right. \\ &\quad + \mathbb{E} \left\{ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \left( 1 + \frac{\|x\|}{k} \right) \nabla \psi \left( \frac{x}{k} \right) \mu_s^{c,K}(dx) ds \right. \\ &\quad \left. \left. + \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \int_{\mathbb{D}_n} \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) \rho(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \right\} \right). \end{aligned}$$

En faisant tendre  $K \rightarrow \infty$ , le premier terme à droite de l'inégalité tend vers 0 et les autres termes convergent par uniforme intégrabilité. On a alors

$$\begin{aligned} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \mu_s^{c,K}, \psi_k \rangle \right\} &\leq C \mathbb{E} \left\{ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \left( 1 + \frac{\|x\|}{k} \right) \nabla \psi \left( \frac{x}{k} \right) \mu_s^c(dx) ds \right. \\ &\quad \left. + \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \int_{\mathbb{D}_n} \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) \rho(x, d\Lambda) \nu_s(dx) ds \right\}, \end{aligned}$$

puis par convergence dominée,

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \mu_s^{c,K}, \psi_k \rangle \right\} = 0. \quad (5.2.46)$$

On en déduit grâce au Lemme A.1.1 que la suite de processus  $\{\mu^{c,K}, K \geq 1\}$  est tendue pour la topologie étroite et ses valeurs d'adhérences sont à trajectoires dans  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), w))$ .

**Étape 3 : Identification et unicité de la limite** Nous allons montrer que la suite  $\{\mu^{c,K}, K \geq 1\}$  admet une unique valeur d'adhérence, et que cette dernière est l'unique processus continu  $\mu^c$  qui satisfait l'équation (5.2.25).

Commençons par remarquer que de manière générale la fonction

$$\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+ \ni (x, y, z) \mapsto [\zeta(x, z) - \zeta(y, z)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - y))$$

n'est pas continue, mais juste bornée (par construction de  $\eta_c$ ). Ses points de discontinuité sont sur le produit  $\Delta_{n \times n} \times \mathbb{R}_+$ , où on a noté

$$\Delta_{n \times n} := \{(x, x) : x \in \mathbb{R}_+^n\}.$$

Soit donc  $f \in \mathcal{C}_c^{3,1}(\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n)$  tel que  $f \equiv 0$  sur  $\Delta_{n \times n}$ . Alors la fonctionnelle

définie par

$$\begin{aligned}
\Phi_t^f(\mu^1, \mu^2, z^1, z^2) &= \langle \nu^1 \otimes \delta_{z_t^1}, f \rangle \\
&- \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ f(x, z_s^1) [\zeta(x, z_s^2) - \zeta(z_s^1, z_s^2)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - z_s^1)) \right\} \mu_s^1(dx) ds \\
&- \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, z_s^2) \cdot \nabla_1 f(x, z_s^1) + \zeta(z_s^1, z_s^2) \cdot \nabla_2 f(x, z_s^1) \right. \\
&\quad \left. + (b(x, z_s^2) - d(x)) f(x, z_s^1) \right\} \mu_s^1(dx) ds \\
&- 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, z_s^2) \int_{\mathbb{D}_n} \eta_c((\text{Id}_n + \Lambda)x - z_s^1) f((\text{Id}_n + \Lambda)x, z_s^1) \rho(x, d\Lambda) \mu_s^2(dx) ds.
\end{aligned} \tag{5.2.47}$$

est continue sur  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n))^2 \times \mathbb{R}_+ \times [0, \bar{R}])$ . Or, il suit de (5.2.30) que

$$\Phi_t^f(\mu^{c,K}, \nu^K, \mathbf{x}^K, R^K) = U_t^{c,K,f} + \mathcal{M}_t^{c,K,f}.$$

On en déduit par le lemme de Fatou grâce à (5.2.31) et (5.2.32), que

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left[ \left| \Phi_t^f(\mu^c, \nu, \mathbf{x}, R) \right| \right] &\leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \left| \Phi_t^f(\mu^{c,K}, \nu^K, \mathbf{x}^K, R^K) \right| \right] \\
&\leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \left| U_t^{c,K,f} \right| + \left| \mathcal{M}_t^{c,K,f} \right| \right] = 0,
\end{aligned}$$

ce qui implique que  $\Phi_t^f(\mu^c, \nu, \mathbf{x}, R) = 0$ , c'est à dire (5.2.25). Il ne reste donc plus qu'à montrer que cette équation admet une unique solution.

On étend classiquement cette équation à toute fonction test différentiable  $f_s(x, y)$  telle que  $\partial_s f + \zeta(x, R_s) \cdot \nabla_1 f + \zeta(y, R_s) \cdot \nabla_2 f$  soit bornée, et  $f \equiv 0$  sur  $[0, T] \times \Delta_{n \times n}$ . On a dans ce cas

$$\begin{aligned}
&\langle \mu_t^c \otimes \delta_{\mathbf{x}_t}, f_s \rangle \\
&= \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ f_s(x, y) [\zeta(x, R_s) - \zeta(y, R_s)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - y)) \right\} \mu_s^c \otimes \delta_{\mathbf{x}_s}(dx, dy) ds \\
&+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \partial_s f_s(x, y) + \zeta(x, R_s) \cdot \nabla_1 f_s(x, y) + \zeta(y, R_s) \cdot \nabla_2 f_s(x, y) \right. \\
&\quad \left. + (b(x, R_s) - d(x)) f_s(x, y) \right\} \mu_s^c \otimes \delta_{\mathbf{x}_s}(dx, dy) ds \\
&+ 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s) \int_{\mathbb{D}_n} \eta_c(\Lambda x) f_s((\text{Id}_n + \Lambda)x, \mathbf{x}_s) \rho(x, d\Lambda) \nu_s(dx) ds.
\end{aligned}$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
180 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

Pour  $t > 0$  fixé, on considère la fonction

$$f_s^\phi(x, y) = \phi(X_{s,t}^x, X_{s,t}^y), \forall s \in [0, t], \forall x, y \in \mathbb{R}_+^n \quad (5.2.48)$$

pour  $\phi \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+^n)$  satisfaisant

$$\phi(x, x) = 0, \forall x \in \mathbb{R}_+^n,$$

où  $(X_{s,t}^x)_{t \geq s}$  et  $(X_{s,t}^y)_{t \geq s}$  sont les solutions du système dynamique non autonome

$$\dot{X}_t = \zeta(X_t, R_t), t \geq 0$$

qui partent respectivement de  $x \in \mathbb{R}_+^n$  et  $y \in \mathbb{R}_+^n$  à l'instant  $s \geq 0$ . On a alors

$$\begin{aligned} \partial_s f_s^\phi(x, y) + \zeta(x, R_s) \cdot \nabla_1 f_s^\phi(x, y) + \zeta(y, R_s) \cdot \nabla_2 f_s^\phi(x, y) &= 0, \forall x, y \in \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n, \forall s \in [0, t], \\ f_s^\phi \Big|_{s=t} &\equiv \phi \text{ et } f_s^\phi(x, x) = 0, \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \end{aligned}$$

et par suite

$$\begin{aligned} \langle \mu_t^c \otimes \delta_{\mathbf{x}_t}, \phi \rangle &= \langle \mu_0^c \otimes \delta_{\mathbf{x}_0}, f_0^\phi \rangle \\ &+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n} \left\{ f_{s,t}^\phi(x, y) [\zeta(x, R_s) - \zeta(\mathbf{x}_s, R_s)] \cdot \nabla \log(\eta_c(x - \mathbf{x}_s)) \right\} \mu_s^c \otimes \delta_{\mathbf{x}_s}(dx, dy) ds \\ &+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} (b(x, R_s) - d(x)) f_s^\phi(x, y) \mu_s^c \otimes \delta_{\mathbf{x}_s}(dx, dy) ds \\ &+ 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s) \int_{\mathbb{D}_n} \eta_c(\Lambda x) f_s^\phi((\text{Id}_n + \Lambda)x, \mathbf{x}_s) \rho(x, d\Lambda) \nu_s(dx) ds \end{aligned} \quad (5.2.49)$$

qui s'étend à toute fonction test  $\phi \in \mathbb{L}^\infty(\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n)$  telle que  $\phi(x, x) = 0, \forall x \in \mathbb{R}_+^n$ . On munit  $\mathcal{M}_F((\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n) - \Delta_{n \times n})$  de la distance en variation totale que nous noterons  $\|\cdot\|_{n, \text{TV}}$ . Soient  $\mu^{1,c} \otimes \delta_{\mathbf{x}}, \mu^{2,c} \otimes \delta_{\mathbf{x}} \in \mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$  deux éventuelles solutions de (5.2.49), alors les fonctions test mesurables bornées et nulles sur  $\Delta_{n \times n}$  permettent bien de retrouver leur restriction sur  $(\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n) - \Delta_{n \times n}$ . On en déduit grâce à (5.2.49) que pour tout  $\phi \in \mathbb{L}^\infty(\mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n)$  tel que  $\|\phi\|_\infty \leq 1$  et  $\phi \equiv 0$  sur  $\Delta_{n \times n}$ ,

$$\langle (\mu_t^{1,c} - \mu_t^{2,c}) \otimes \delta_{\mathbf{x}_t}, \phi \rangle \leq C \int_0^t \|\mu_s^{1,c} - \mu_s^{2,c}\|_{n, \text{TV}} ds$$

et on conclut par le lemme de Gronwall que  $\mu_t^{1,c} = \mu_t^{2,c}$  sur  $\mathbb{R}_+^n - \{\mathbf{x}_t\}$  pour tout  $t \geq 0$ .  $\square$

## 5.3 Divisions et morts rapides

### 5.3.1 Introduction et hypothèses générales

Dans cette partie, nous considérons le cas dans lequel les naissances et morts individuelles sont rapides, mais de sorte que le taux de croissance reste dans l'échelle typique afin qu'il n'y ait pas explosion de la taille de population. On fait alors le nouveau choix de paramétrage

$$\begin{aligned} b_K(x, R) &= b(x, R) + \gamma(x, R)\varepsilon_K^{-\alpha}, \\ d_K(x, R) &= d(x) + \gamma(x, R)\varepsilon_K^{-\alpha} \end{aligned} \quad (5.3.1)$$

pour  $\alpha > 0$ , où  $b, d, \gamma$  sont des fonctions positives continues et bornées. Soit  $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+^n)$ , la formule de Taylor nous donne pour tout  $x \in \mathbb{R}_+^n$  et  $\Lambda \in \mathbb{D}_n$ ,

$$\begin{aligned} f((\text{Id}_n + \Lambda)x) &= f(x) + \nabla f(x) \cdot \Lambda x \\ &+ \sum_{i=1}^n x_i^2 \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \partial_{x_i}^2 f((\text{Id}_n + a\Lambda)x) da. \end{aligned} \quad (5.3.2)$$

On réécrit alors la décomposition de Doob-Meyer (5.1.16) avec une partie à variation finie donnée pour tout  $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+^n)$  par

$$\begin{aligned} \mathcal{V}_t^{K,f} &= \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla f(x) + [b(x, R_s^K) - d(x)] f(x) \right\} \nu_s^K(dx) ds \\ &+ 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)] M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\ &+ 2\varepsilon_K^{2-\alpha} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \left\{ \mathcal{A}_\rho f(x) \right. \\ &\quad \left. + \sum_{i=1}^n x_i^2 \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \partial_{x_i}^2 f((\text{Id}_n + a\Lambda)x) da \Sigma_K(x, d\Lambda) \right\} \nu_s^K(dx) ds \end{aligned} \quad (5.3.3)$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
182 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

(où  $\mathcal{A}_\rho$  est l'opérateur de sauts défini par (5.1.7)), et la variation quadratique du terme martingale donnée par

$$\begin{aligned}
 \langle \mathcal{M}^{K,f} \rangle_t &= \frac{1}{K} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ f((\text{Id}_n + \Lambda)x) \right. \\
 &\quad \left. + f((\text{Id}_n - \Lambda)x) - f(x) \right]^2 M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\
 &+ \frac{1}{K} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} d(x) f^2(x) \nu_s^K(dx) ds \\
 &+ \frac{1}{K \varepsilon_K^\alpha} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \left\{ f^2(x) \right. \\
 &\quad \left. + \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) + f((\text{Id}_n - \Lambda)x) - f(x)]^2 M_K(x, d\Lambda) \right\} \nu_s^K(dx) ds.
 \end{aligned} \tag{5.3.4}$$

Ces équations mettent en lumière l'importance de deux suites :  $\varepsilon_K^{2-\alpha}$  qui quantifie la vitesse des effets des erreurs à la division sur la dynamique, et  $K \varepsilon_K^\alpha$  qui rend compte des effets du bruit lié aux sauts rapides. Afin que les sauts n'explodent pas, il sera important dans la suite que cette dernière suite tende vers l'infini ou vers une constante strictement positive. Ainsi l'hypothèse de contrôle des taux (5.1.25) sera satisfaite.

Pour rendre compte du maintien ou pas des effets du bruit lié aux sauts rapides, nous considérons la fonction suivante

$$\gamma_\alpha(x, R) = \begin{cases} \gamma(x, R) & \text{si } K \varepsilon_K^\alpha = 1, \\ 0 & \text{si } K \varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty. \end{cases} \tag{5.3.5}$$

Par souci de simplicité, tous les cas où  $K \varepsilon_K^\alpha$  converge vers une constante strictement positive sont encodés dans  $K \varepsilon_K^\alpha = 1$ .

La partie à variation finie (5.3.3) nous laisse distinguer trois cas suivant que le paramètre  $\alpha$  soit plus petit, égal ou supérieur à la valeur critique 2. On considère dans toute la suite les hypothèses :

**HYPOTHÈSE 5.3.1.**

- (A.1) *L'HYPOTHÈSE 5.1.1 est satisfaite.*
- (A.2) *Les fonctions  $b, d, \chi$  sont Lipschitziennes bornées.*
- (A.3) *La vitesse des naissances et morts est telle que*

$$K \varepsilon_K^\alpha = 1 \text{ ou } K \varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty.$$

(A.4) *Il existe  $\varrho > 0$  tel que les conditions initiales satisfont*

$$\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} [\langle \nu_0^K, 1 \rangle^{2+\varrho}] < \infty \text{ et } \sup_K R_0^K \in \mathbb{L}^\infty. \quad (5.3.6)$$

(A.5) *La suite de conditions initiales  $\{(\nu_0^K, R_0^K), K \geq 1\}$  converge en loi vers  $(\nu_0, R_0)$  dans  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}$ .*

Les hypothèses (A.3)-(A.4) assurent un contrôle uniforme en  $K$  et en temps de la densité de population totale et de la ressource. En effet, elles impliquent grâce à (5.1.24) et (5.1.26) que

$$\sup_{t \geq 0} R_t^K \leq \bar{R}, \quad (5.3.7)$$

$$\sup_{K \geq 1} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} (\langle \nu_s^K, 1 \rangle)^{2+\varrho} \right] < \infty \quad (5.3.8)$$

où  $\bar{R} > 0$  est une constante déterministe. Dans la suite, les hypothèses énoncées sont indépendantes d'une sous partie à l'autre.

### 5.3.2 Les cas sous-critique et critique ( $\alpha \leq 2$ )

Dans ces cas, les effets des erreurs à la division restent dans l'échelle typique malgré la rapidité des divisions et morts. Pour déterminer une approximation en grande population, nous introduisons le nouveau groupe d'hypothèses suivant.

#### **HYPOTHÈSE 5.3.2.**

(A.1) *La décomposition (5.1.5) est de telle que :*

$$(A.1.1) \quad \|\rho(x, d\Lambda) - \rho(y, d\Lambda)\|_{TV} \leq C\|x - y\|, \forall x, y \in \mathbb{R}_+^n.$$

$$(A.1.2) \quad x \mapsto x_i \int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}| \rho(x, d\Lambda) \text{ est bornée, } \forall i = 1, \dots, n.$$

$$(A.1.3) \quad (\sigma_i^K)^2 \xrightarrow{K \rightarrow \infty} \sigma_i^2 \text{ localement uniformément, } \forall i = 1, \dots, n.$$

$$(A.1.4) \quad \sup_{K \geq 1} \|x_i \sigma_i^K\|_\infty < +\infty, \forall i = 1, \dots, n.$$

$$(A.1.5) \quad \lim_{K \rightarrow \infty} \|x_i \theta_i^K \sqrt[3]{\gamma}\|_\infty = 0, \forall i = 1, \dots, n.$$

(A.2) *Les fonctions  $\gamma$  et  $x_i \sigma_i \sqrt{\gamma}$ , pour  $i = 1, \dots, n$ , sont Lipschitziennes.*

Les deux résultats principaux de cette partie sont les suivants.

**Théorème 5.3.1 (Cas sous-critique  $\alpha < 2$ ).** *Sous l'HYPOTHÈSE 5.3.1 et (A.1.4) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2, la suite de processus  $\{(\nu^K, R^K), K > 1\}$  est tendue dans  $\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$  et toute valeur d'adhérence en loi  $(\nu, R)$  de cette suite est continue, satisfait  $\mathbb{E} [\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1 \rangle^{2+\varepsilon}] < \infty$ , et le problème de martingale :*

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in [0, T], \forall f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n, \mathbb{R}), \\ \langle \nu_t, f \rangle = \langle \nu_0, f \rangle + \int_0^t \langle \nu_s, \zeta(\cdot, R_s) \cdot \nabla f + (b(\cdot, R_s) - d(\cdot))f \rangle ds + \mathcal{M}_t^{\alpha, f} \\ R_t = R_0 + \int_0^t \left\{ r - R_s - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_s) \nu_s(dx) \right\} ds, \end{array} \right. \quad (5.3.9)$$

où  $\mathcal{M}^{\alpha, f}$  est une martingale continue de carré intégrable dont la variation quadratique est donnée par

$$\langle \mathcal{M}^{\alpha, f} \rangle_t = 2 \int_0^t \int_0^\infty \gamma_\alpha(x, R_s) f^2(x) \nu_s(dx) ds. \quad (5.3.10)$$

De plus, il y a unicité de cette valeur d'adhérence dans le cas déterministe ( $K\varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty$ ) et donc convergence en loi de la suite  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$ .

**Théorème 5.3.2 (Cas critique  $\alpha = 2$ ).** *Sous l'HYPOTHÈSE 5.3.1 et l'HYPOTHÈSE 5.3.2, la suite de processus  $\{(\nu^K, R^K), K > 1\}$  est tendue dans  $\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$  et toute valeur d'adhérence en loi  $(\nu, R)$  de cette suite est continue, satisfait  $\mathbb{E} [\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, 1 \rangle^{2+\varepsilon}] < \infty$ , et le problème de martingale :*

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall t \in [0, T], \forall f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n, \mathbb{R}), \\ \langle \nu_t, f \rangle = \langle \nu_0, f \rangle + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [\zeta(x, R_s) \cdot \nabla f(x) + (b(x, R_s) - d(x))f(x)] \nu_s(dx) ds \\ \quad + 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s) \left[ \mathcal{A}_\rho f(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f(x) \right] \nu_s(dx) ds + \mathcal{M}_t^{\alpha, f} \\ R_t = R_0 + \int_0^t \left\{ r - R_s - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_s) \nu_s(dx) \right\} ds, \end{array} \right. \quad (5.3.11)$$

où  $\mathcal{M}^{\alpha, f}$  est une martingale continue de carré intégrable dont la variation quadratique est donnée par

$$\langle \mathcal{M}^{\alpha, f} \rangle_t = 2 \int_0^t \int_0^\infty \gamma_\alpha(x, R_s) f^2(x) \nu_s(dx) ds. \quad (5.3.12)$$

De plus, il y a unicité de cette valeur d'adhérence dans le cas déterministe ( $K\varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty$ ) et donc convergence en loi de la suite  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$ .

Le Théorème 5.3.1 montre que si  $\alpha < 2$ , alors les mécanismes démographiques ne sont pas suffisamment rapides pour que les effets des erreurs commises à la division soient observables. Ainsi pour une population initialement clonale, il n'y a pas d'émergence d'hétérogénéité. Lorsque  $\alpha = 2$  (voir Théorème 5.3.2), les mécanismes démographiques sont suffisamment rapides pour que les effets des erreurs commises à la division soient observables à l'échelle de la population. Cela a pour effet de faire émerger de l'hétérogénéité par des sauts de trait liés aux erreurs de forte amplitude via l'opérateur  $2\gamma\mathcal{A}_\rho$ , et de la diffusion liée aux erreurs de petite amplitude via l'opérateur  $\gamma \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2 \partial_{x_i}^2$ . Les preuves de ces résultats sont à peu près similaires, s'adaptent de [Bansaye 2015], Théorèmes 7.4 et 7.6, et suivent les mêmes étapes que celle du Théorème 5.2.1. Nous allons cependant préciser quelques points importants.

### 5.3.2.1 Tension et contrôle uniforme des queues de distribution

Nous commençons par le contrôle des variations des parties à variation finie et martingale données respectivement par (5.3.3) et (5.3.4).

**Lemme 5.3.1.** Soient  $0 \leq s \leq t \leq T$  et  $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+^n)$ . Sous l'HYPOTHÈSE 5.3.1, on a

$$\langle \mathcal{M}^{K,f} \rangle_t - \langle \mathcal{M}^{K,f} \rangle_s \leq \frac{C}{K\varepsilon_K^\alpha} \|f\|_\infty^2 \int_s^t \langle \nu_u^K, 1 \rangle du. \quad (5.3.13)$$

Si de plus (A.1.4) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2 est satisfaite, alors pour  $f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n)$ ,

$$|R_t^K - R_s^K| + |\psi_t^{K,f} - \psi_s^{K,f}| \leq C_f \int_s^t (1 + \langle \nu_u^K, 1 \rangle) du. \quad (5.3.14)$$

*Preuve.* L'inégalité (5.3.13) se déduit immédiatement de (5.3.4). On revient



**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
186 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

sur l'équation (5.3.3), alors pour tout  $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+^n)$ ,

$$\begin{aligned} \left| \mathcal{V}_t^{K,f} - \mathcal{V}_s^{K,f} \right| &\leq \int_s^t \left\{ |\zeta(x, R_u^K) \cdot \nabla f(x)| + |[b(x, R_u^K) - d(x)]f(x)| \right\} \nu_u^K(dx) du \\ &+ 2 \int_s^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_u^K) \int_{\mathbb{D}_n} |f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)| M_K(x, d\Lambda) \nu_u^K(dx) du \\ &+ 2\varepsilon_K^{2-\alpha} \int_s^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_u^K) \left| \mathcal{A}_\rho f(x) \right. \\ &\quad \left. + \sum_{i=1}^n x_i^2 \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \partial_{x_i}^2 f((\text{Id}_n + a\Lambda)x) da \Sigma_K(x, d\Lambda) \right| \nu_u^K(dx) du. \end{aligned}$$

En particulier pour  $f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n)$  et grâce à (5.3.7), la fonction  $(x, u) \mapsto |\zeta(x, R_u^K) \cdot f(x)|$  est bornée uniformément en  $K$ . On en déduit que

$$\left| \mathcal{V}_t^{K,f} - \mathcal{V}_s^{K,f} \right| \leq C_f \left[ \int_s^t \langle \nu_u^K, 1 \rangle du + \int_s^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \underbrace{\sum_{i=1}^n x_i^2 \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \Sigma_K(x, d\Lambda)}_{(\sigma_i^K)^2(x)} \nu_s^K(dx) ds \right],$$

et enfin grâce à (A.1.4) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2,

$$\left| \mathcal{V}_t^{K,f} - \mathcal{V}_s^{K,f} \right| \leq C_f \left( 1 + \sum_{i=1}^n \sup_{K \geq 1} \|x_i \sigma_i^K\|_\infty^2 \right) \int_s^t \langle \nu_u^K, 1 \rangle du, \quad \forall f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n). \quad (5.3.15)$$

Par ailleurs, on a pour la ressource

$$\begin{aligned} |R_t^K - R_s^K| &= \left| \int_s^t \left\{ r - R_u^K - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_u^K) \nu_u^K(dx) \right\} du \right| \\ &\leq (r + \bar{R} + \|\chi\|_\infty) \int_s^t (1 + \langle \nu_u^K, 1 \rangle) du, \end{aligned}$$

qui implique avec (5.3.15) l'inégalité (5.3.14). □

On a alors le résultat de tension suivant.

**Proposition 5.3.1.** *Sous les hypothèses des Théorèmes 5.3.1 et 5.3.2, la suite de lois  $\{\mathcal{Z}^K = \mathcal{L}(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$  est tendue dans  $\mathcal{P}(\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|)))$  et ses valeurs d'adhérence sont à support dans  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$ .*

*Preuve.* La preuve de ce résultat se fait en trois étapes dont : la tension pour la topologie vague, qui se déduit immédiatement des contrôles (5.3.13)-(5.3.14)

grâce aux critères de Roelly-Coppolletta, Aldous et Rebolledo [Roelly-Coppolletta 1986, Aldous 1978, Joffe 2012]; ensuite la continuité des valeurs d'adhérence pour cette topologie, qui est aussi immédiate étant donné que le processus décrivant la ressource est continu et par construction,

$$\forall f \in \mathbb{L}^\infty(\mathbb{R}_+^n), \sup_{0 \leq t \leq T} |\langle \nu_t^K - \nu_{t-}^K, f \rangle| \leq \frac{\|f\|_\infty}{K} \xrightarrow{K \rightarrow \infty} 0;$$

et enfin le contrôle uniforme des queues de distribution du trait au sein de la population qui permet de retrouver à la fois la continuité des valeurs d'adhérence pour la topologie étroite mais aussi la tension pour cette topologie grâce au critère de Roelly-Méléard [Méléard 1993] (voir Lemme A.1.1). Nous nous intéressons donc uniquement à ce dernier point.

On réintroduit la suite de fonctions  $(\psi_k)_{k \geq 1}$  définie par (5.1.22) approchant les indicatrices sur les extérieurs de compacts. Rappelons que

$$\psi_k(x) = \psi\left(\frac{x}{k}\right), \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \forall k \geq 1,$$

avec  $\psi \in \mathcal{C}^\infty(\mathbb{R}_+^n)$  tel que  $0 \leq \psi \leq 1$ ,  $\psi \equiv 0$  sur la boule fermée  $\overline{B(0,1)}$ , et  $\psi \equiv 1$  sur  $(B(0,2))^c$ . Soit  $(\nu, R)$  une valeur d'adhérence en loi, de la suite de processus  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$  pour la topologie vague. Nous considérons une sous-suite qui converge en loi vers cette valeur d'adhérence, et gardons la même notation indicielle en  $K \geq 1$  par souci de simplicité. Il nous suffit alors de montrer que

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, \psi_k \rangle \right] = 0 \quad (5.3.16)$$

pour achever la preuve. Pour cela, commençons par nous intéresser à la partie à variation quadratique (5.3.3).

En effet, on a pour tout  $k \geq 1$ ,

$$\begin{aligned} \mathcal{V}_t^{K, \psi_k} &= \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \frac{1}{k} \zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla \psi(x/k) + (b(x, R_s^K) - d(x)) \psi_k(x) \right\} \nu_s^K(dx) ds \\ &+ 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} [\psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) - \psi_k(x)] M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds + U_k^{\alpha, K}(t) \end{aligned}$$

où on a posé

$$\begin{aligned}
 U_k^{\alpha,K}(t) &= 2\varepsilon_K^{2-\alpha} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \left\{ \mathcal{A}_\rho \psi_k(x) \right. \\
 &\quad \left. + \sum_{i=1}^n x_i^2 \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \partial_{x_i}^2 \psi_k((\text{Id}_n + a\Lambda)x) da \Sigma_K(x, d\Lambda) \right\} \nu_s^K(dx) ds.
 \end{aligned} \tag{5.3.17}$$

On en déduit grâce à (5.1.5) et  $\|\psi_k(x) - \psi_k(y)\|_\infty \leq \frac{C}{k} \|\nabla \psi\|_\infty \|x - y\|$  pour tout  $x, y \in \mathbb{R}_+^n$ , que

$$\begin{aligned}
 \mathcal{V}_t^{K,f} &\leq C \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \left(1 + \frac{\|x\|}{k}\right) \|\nabla \psi\|(x/k) + \psi_k(x) \right\} \nu_s^K(dx) ds \\
 &\quad + C \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left[ \varepsilon_K^2 \rho(x, \mathbb{D}_n) + \frac{1}{k} \sum_{i=1}^n x_i \int_{D_n} |\Lambda_{ii}| \Sigma_K(x, d\Lambda) \right] \nu_s^K(dx) ds + U_k^{\alpha,K}(t),
 \end{aligned}$$

qui devient avec (5.2.23) et (A.1.4) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2,

$$\begin{aligned}
 \mathcal{V}_t^{K,f} &\leq C \left\{ \int_0^t \langle \nu_s^K, \psi_k \rangle ds + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left(1 + \frac{\|x\|}{k}\right) \|\nabla \psi\|(x/k) \nu_s^K(dx) ds \right. \\
 &\quad \left. + \varepsilon_K \left[ \varepsilon_K + \frac{1}{k} \sum_{i=1}^n \sup_{K \geq 1} \|x_i \sigma_i^K\|_\infty \right] \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds \right\} + U_k^{\alpha,K}(t).
 \end{aligned} \tag{5.3.18}$$

Nous allons à présent montrer que

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |U_k^{\alpha,K}(t)| \right] = 0. \tag{5.3.19}$$

Dans le cas sous-critique ( $\alpha < 2$ ), il suit de (5.3.17) que

$$|U_k^{\alpha,K}(t)| \leq C \varepsilon_K^{2-\alpha} \left( 1 + \sum_{i=1}^n \|x_i \sigma_i^K\|_\infty \right) \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds,$$

ce qui implique (5.3.19) grâce à (A.1.4) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2.

Dans le cas critique ( $\alpha = 2$ ), on a

$$\begin{aligned}
U_k^{\alpha,K}(t) &= 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \left\{ \mathcal{A}_\rho \psi_k(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \varepsilon_K^{-2} \underbrace{\int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \Sigma_K(x, d\Lambda)}_{(\sigma_i^K)^2(x)} \partial_{x_i}^2 \psi_k(x) \right. \\
&\quad + \sum_{i=1}^n x_i^2 \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \left[ \partial_{x_i}^2 \psi_k((\text{Id}_n + a\Lambda)x) \right. \\
&\quad \quad \left. \left. - \partial_{x_i}^2 \psi_k(x) \right] da \Sigma_K(x, d\Lambda) \right\} \nu_s^K(dx) ds,
\end{aligned}$$

ce qui implique que

$$\begin{aligned}
|U_k^{\alpha,K}(t)| &\leq C \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ |\mathcal{A}_\rho \psi_k(x)| + \sum_{i=1}^n \gamma(x, R_s^K) \left[ x_i^2 (\sigma_i^K)^2(x) |\partial_{x_i}^2 \psi_k(x)| \right. \right. \\
&\quad \left. \left. + \sum_{j=1}^n x_i^2 x_j \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 |\Lambda_{jj}| \Sigma_K(x, d\Lambda) \right] \right\} \nu_s^K(dx) ds.
\end{aligned}$$

Or  $\partial_{x_i}^2 \psi_k = k^{-2} \partial_{x_i}^2 \psi(x/k)$  et grâce à l'inégalité de Hölder, on a

$$\begin{aligned}
&\sum_{i,j=1}^n \gamma(x, R_s^K) x_i^2 x_j \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 |\Lambda_{jj}| \Sigma_K(\cdot, d\Lambda) \\
&= \sum_{i,j=1}^n \int_{\mathbb{D}_n} (\gamma(x, R_s^K) x_i^3 |\Lambda_{ii}|^3)^{2/3} (\gamma(x, R_s^K) x_j^3 |\Lambda_{jj}|^3)^{1/3} \Sigma_K(\cdot, d\Lambda) \\
&\leq n \sum_{i=1}^n \gamma(x, R_s^K) x_i^3 \underbrace{\int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}|^3 \Sigma_K(x, d\Lambda)}_{\varepsilon_K^2 (\theta_i^K)^3(x)}.
\end{aligned}$$

De plus, il suit de (A.1.2) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2 que

$$|\mathcal{A}_\rho \psi_k(x)| \leq \int_{\mathbb{D}_n} |\psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) - \psi_k(x)| \rho(x, d\Lambda) \leq C \frac{\|\nabla \psi\|_\infty}{k}.$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
190 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

On en déduit que

$$\begin{aligned}
 |U_k^{\alpha,K}(t)| &\leq C \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \frac{\|\nabla\psi\|_\infty}{k} \right. \\
 &\quad \left. + \sum_{i=1}^n \gamma(x, R_s^K) \left[ \frac{x_i^2}{k^2} (\sigma_i^K)^2(x) |\partial_{x_i}^2 \psi(x/k)| + x_i^3 (\theta_i^K)^3(x) \right] \right\} \nu_s^K(dx) ds \\
 &\leq C \left\{ \frac{1}{k} + \sum_{i=1}^n \left[ \frac{\|x_i \sigma_i^K\|_\infty^2}{k^2} + \|x_i \theta_i^K \sqrt[3]{\gamma}\|_\infty^3 \right] \right\} \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds.
 \end{aligned}$$

En passant au suprémum en  $t \in [0, T]$ , puis à la limite pour  $K \rightarrow \infty$  suivi de  $k \rightarrow \infty$ , on retrouve (5.3.19) grâce à (5.3.8), (A.1.4) et (A.1.5) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2.

Ainsi si dans (5.3.18) on pose

$$\begin{aligned}
 A_k^{\alpha,K}(t) &= C \left\{ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left( 1 + \frac{\|x\|}{k} \right) \|\nabla\psi\|(x/k) \nu_s^K(dx) ds \right. \\
 &\quad \left. + \varepsilon_K \left[ \varepsilon_K + \frac{1}{k} \sum_{i=1}^n \sup_{K \geq 1} \|x_i \sigma_i^K\|_\infty \right] \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds \right\} + U_k^{\alpha,K}(t),
 \end{aligned}$$

alors on peut écrire

$$\mathcal{Y}_t^{K,\psi_k} \leq C \int_0^t \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds + A_k^{\alpha,K}(t), \quad \forall t \geq 0. \quad (5.3.20)$$

Puisque  $\nabla\psi$  est à support compact, on a

$$\begin{aligned}
 \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |A_k^{\alpha,K}(t)| \right] &\leq C \mathbb{E} \left[ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \left( 1 + \frac{\|x\|}{k} \right) \|\nabla\psi\|(x/k) \nu_s(dx) ds \right] \\
 &\quad + \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |U_k^{\alpha,K}(t)| \right]
 \end{aligned}$$

et grâce à (5.3.19),

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |A_k^{\alpha,K}(t)| \right] = 0. \quad (5.3.21)$$

On en déduit que

$$\langle \nu_t^K, \psi_k \rangle \leq \langle \nu_0^K, \psi_k \rangle + C \int_0^t \langle \nu_s^K, \psi_k \rangle ds + A_k^{\alpha, K}(t) + \mathcal{M}_t^{K, \psi_k}, \forall t \geq 0, \quad (5.3.22)$$

puis en appliquant le lemme de Gronwall après passage à l'espérance, on obtient

$$\mathbb{E} [\langle \nu_t^K, \psi_k \rangle] \leq C \mathbb{E} \left[ \langle \nu_0^K, \psi_k \rangle + \sup_{0 \leq s \leq T} |A_s^{\alpha, K}| \right] e^{Ct},$$

et par suite

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \int_0^T \langle \nu_s^K, \psi_k \rangle ds \right] = 0. \quad (5.3.23)$$

Intéressons nous à présent à la partie martingale dont la variation quadratique est donnée par (5.3.4) et considérons le processus défini par

$$B_k^{\alpha, K}(t) = \langle \mathcal{M}^{K, \psi_k} \rangle_t - \frac{2}{K \varepsilon_K^\alpha} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \psi_k^2(x) \nu_s^K(dx) ds, \forall t \geq 0. \quad (5.3.24)$$

Alors en revenant à (5.3.22) et en passant cette fois au suprémum en temps avant l'espérance, on obtient grâce à l'inégalité de Burkholder-Davis-Gundy, (5.3.24) et l'inégalité  $\psi_k^2 \leq \psi_k$ , que

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, \psi_k \rangle \right] &\leq \mathbb{E} [\langle \nu_0^K, \psi_k \rangle] \\ &\quad + \mathbb{E} \left[ C \int_0^T \langle \nu_s^K, \psi_k \rangle ds + \sup_{0 \leq t \leq T} |A_t^{\alpha, K}| \right. \\ &\quad \left. + \left( B_k^{\alpha, K}(T) + \frac{2}{K \varepsilon_K^\alpha} \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \psi_k^2(x) \nu_s^K(dx) ds \right)^{1/2} \right] \\ &\leq \mathbb{E} [\langle \nu_0^K, \psi_k \rangle] + \mathbb{E} \left[ C \int_0^T \langle \nu_s^K, \psi_k \rangle ds + \sup_{0 \leq t \leq T} |A_t^{\alpha, K}| \right] \\ &\quad + C \left\{ \mathbb{E} \left[ |B_k^{\alpha, K}(T)| \right]^{1/2} + \mathbb{E} \left[ \int_0^T \langle \nu_s^K, \psi_k \rangle ds \right]^{1/2} \right\}. \end{aligned}$$

Avec (5.3.23), on en déduit que

$$\limsup_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, \psi_k \rangle \right] \leq \limsup_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ |B_k^{\alpha, K}(T)| \right]^{1/2}.$$

Ainsi pour achever la preuve, il nous suffit de montrer que le terme à droite

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
192 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

de cette inégalité est nul. En effet, il suit de (5.3.4) que

$$\begin{aligned}
 B_k^{\alpha, K}(T) &= \frac{1}{K} \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left[ \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) \right. \\
 &\quad \left. + \psi_k((\text{Id}_n - \Lambda)x) - \psi_k(x) \right]^2 M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\
 &+ \frac{1}{K} \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} d(x) \psi_k^2(x) \nu_s^K(dx) ds \\
 &+ \frac{1}{K \varepsilon_K^\alpha} \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left\{ -\psi_k^2(x) \right. \\
 &\quad \left. + [\psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) + \psi_k((\text{Id}_n - \Lambda)x) - \psi_k(x)]^2 \right\} M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds,
 \end{aligned}$$

et par suite

$$\begin{aligned}
 |B_k^{\alpha, K}(T)| &\leq \frac{C}{K} \int_0^T \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds \\
 &+ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left\{ -\psi_k^2(x) \right. \\
 &\quad \left. + [\psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) + \psi_k((\text{Id}_n - \Lambda)x) - \psi_k(x)]^2 \right\} M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\
 &\leq \frac{C}{K} \int_0^T \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds \\
 &+ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left\{ \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) + \psi_k((\text{Id}_n - \Lambda)x) \right\} \\
 &\quad \times \left\{ \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) + \psi_k((\text{Id}_n - \Lambda)x) - 2\psi_k(x) \right\} M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds.
 \end{aligned}$$

Ainsi avec la décomposition de la loi des erreurs (5.1.5), on obtient

$$\begin{aligned}
|B_k^{\alpha,K}(T)| &\leq C \left( \frac{1}{K} + \varepsilon_K^2 \right) \int_0^T \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds \\
&\quad + \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} \left\{ \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) + \psi_k((\text{Id}_n - \Lambda)x) \right\} \\
&\quad \times \left\{ \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) + \psi_k((\text{Id}_n - \Lambda)x) - 2\psi_k(x) \right\} \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\
&\leq C \left( \frac{1}{K} + \varepsilon_K^2 \right) \int_0^T \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds \\
&\quad + C \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \int_{\mathbb{D}_n} \left| \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) + \psi_k((\text{Id}_n - \Lambda)x) - 2\psi_k(x) \right| \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds.
\end{aligned}$$

Or, grâce à la formule de Taylor (5.3.2), on a

$$\begin{aligned}
&\left| \psi_k((\text{Id}_n + \Lambda)x) + \psi_k((\text{Id}_n - \Lambda)x) - 2\psi_k(x) \right| \\
&\leq \sum_{i=1}^n x_i^2 \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \left| \partial_{x_i}^2 \psi_k((\text{Id}_n + a\Lambda)x) + \partial_{x_i}^2 \psi_k((\text{Id}_n - a\Lambda)x) \right| da \\
&\leq \frac{1}{k^2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \left| \partial_{x_i}^2 \psi((\text{Id}_n + a\Lambda)x) + \partial_{x_i}^2 \psi((\text{Id}_n - a\Lambda)x) \right| da \\
&\leq \frac{C}{k^2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \Lambda_{ii}^2.
\end{aligned}$$

On en déduit que

$$\begin{aligned}
|B_k^{\alpha,K}(T)| &\leq C \left\{ \left( \frac{1}{K} + \varepsilon_K^2 \right) \int_0^T \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds \right. \\
&\quad \left. + \frac{1}{k^2} \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \sum_{i=1}^n x_i^2 \underbrace{\int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \Sigma_K(x, d\Lambda)}_{\varepsilon_K^2 (\sigma_i^K)^2(x)} \nu_s^K(dx) ds \right\} \\
&\leq C \left( \frac{1}{K} + \varepsilon_K^2 + \frac{\varepsilon_K^2}{k^2} \sum_{i=1}^n \|x_i \sigma_i^K\|_\infty^2 \right) \int_0^T \langle \nu_s^K, 1 \rangle ds,
\end{aligned}$$

puis grâce à (5.3.8) et (A.1.4) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2, on a

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ |B_k^{\alpha,K}(T)| \right] = 0,$$



ce qui achève la preuve.  $\square$

### 5.3.2.2 Caractérisation des valeurs d'adhérence

Le procédé d'identification de la dynamique de la ressource à la limite est similaire à ce qui a été fait dans la preuve du Théorème 5.2.1. Lorsque  $K\varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty$ , il en est de même pour le processus à valeur mesure limite, de sorte que l'on retrouve facilement les systèmes (5.3.9) et (5.3.11) avec la martingale nulle. Nous nous intéressons donc uniquement au cas où  $K\varepsilon_K^\alpha = 1$  et  $\alpha = 2$ , sachant que la preuve pour  $\alpha < 2$  est similaire.

Soient  $f \in \mathcal{C}_c^3(\mathbb{R}_+^n)$  et  $(\nu, R) \in \mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$  une valeur d'adhérence de la suite  $\{(\nu^K, R^K), K \geq 1\}$ . Notre objectif est de montrer que le processus  $(\mathcal{M}_t^{\alpha, f})_{t \in [0, T]}$  défini dans (5.3.11) est une martingale dont la variation quadratique est donnée par (5.3.12). Pour ce faire, nous considérons la filtration  $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_s)_{s \geq 0}$  engendrée par le processus  $(\nu, R)$ , alors pour chaque  $s > 0$  la tribu  $\mathcal{F}_s$  est engendrée par la famille

$$\left\{ \phi_1(\nu_{s_1}, R_{s_1}) \dots \phi_p(\nu_{s_p}, R_{s_p}) : p \in \mathbb{N}^*, \right. \\ \left. \phi_1, \dots, \phi_p \in \mathcal{C}_b(\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}), 0 \leq s_1 \leq \dots \leq s_p < s \right\}.$$

Ainsi pour montrer que  $\mathcal{M}^{\alpha, f}$  est une  $\mathcal{F}$ -martingale, il nous suffit de vérifier que pour toute suite d'instants  $0 \leq s_1 \leq \dots \leq s_p < s < t \leq T$  avec  $p \in \mathbb{N}^*$ , et toute suite de fonctions continues et bornées  $\phi_1, \dots, \phi_p$  définies sur  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}$ , on a

$$\mathbb{E} \left[ \phi_1(\nu_{s_1}, R_{s_1}) \dots \phi_p(\nu_{s_p}, R_{s_p}) \left\{ \mathcal{M}_t^{\alpha, f} - \mathcal{M}_s^{\alpha, f} \right\} \right] = 0.$$

On pose donc pour tout  $(\mu, z) \in \mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|))$ ,

$$\begin{aligned} \Pi(\mu, z) = & \phi_1(\mu_{s_1}, z_{s_1}) \dots \phi_p(\mu_{s_p}, z_{s_p}) \left\{ \langle \mu_t, f \rangle - \langle \mu_s, f \rangle - \int_s^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left[ \zeta(x, z_u) \cdot \nabla f(x) \right. \right. \\ & + (b(x, z_u) - d(x)) f(x) \\ & \left. \left. + 2\gamma(x, z_u) \left( \mathcal{A}_\rho f(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f(x) \right) \right] \mu_u(dx) du \right\}. \end{aligned} \quad (5.3.25)$$

Alors d'après (5.3.11),

$$\Pi(\nu, R) = \phi_1(\nu_{s_1}, R_{s_1}) \dots \phi_p(\nu_{s_p}, R_{s_p}) \left\{ \mathcal{M}_t^{\alpha, f} - \mathcal{M}_s^{\alpha, f} \right\},$$

donc notre objectif est de montrer que

$$\mathbb{E}[\Pi(\nu, R)] = 0.$$

Pour ce faire, nous commençons par introduire la décomposition

$$|\mathbb{E}[\Pi(\nu, R)]| \leq A_1^K + A_2^K + A_3^K \quad (5.3.26)$$

avec

$$\begin{aligned} A_1^K &= |\mathbb{E}[\Pi(\nu, R)] - \mathbb{E}[\Pi(\nu^K, R^K)]|, \\ A_2^K &= \left| \mathbb{E} \left[ \Pi(\nu^K, R^K) - \phi_1(\nu_{s_1}^K, R_{s_1}^K) \dots \phi_p(\nu_{s_p}^K, R_{s_p}^K) \left( \mathcal{M}_t^{K,f} - \mathcal{M}_s^{K,f} \right) \right] \right|, \\ A_3^K &= \left| \mathbb{E} \left[ \phi_1(\nu_{s_1}^K, R_{s_1}^K) \dots \phi_p(\nu_{s_p}^K, R_{s_p}^K) \left( \mathcal{M}_t^{K,f} - \mathcal{M}_s^{K,f} \right) \right] \right|. \end{aligned}$$

La fonction  $\Pi$  étant continue sur  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n) \times [0, \bar{R}], w \otimes |\cdot|))$ , et la suite de variables aléatoires  $\{\Pi(\nu^K, R^K), K > 1\}$  uniformément intégrable grâce à (5.3.8), on conclut que

$$\lim_{K \rightarrow \infty} A_1^K = 0. \quad (5.3.27)$$

Par ailleurs  $(\mathcal{M}_t^{K,f})_{t \geq 0}$  étant une martingale, on a

$$A_3^K = 0. \quad (5.3.28)$$

Enfin, le deuxième terme satisfait grâce à (5.3.3),

$$\begin{aligned} A_2^K &= \left| \mathbb{E} \left[ \Pi(\nu^K, R^K) \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \phi_1(\nu_{s_1}^K, R_{s_1}^K) \dots \phi_p(\nu_{s_p}^K, R_{s_p}^K) \left( \langle \nu_t^K, f \rangle - \langle \nu_s^K, f \rangle - \mathcal{V}_t^{K,f} + \mathcal{V}_s^{K,f} \right) \right] \right| \\ &\leq 2 \|\phi_1\|_\infty \dots \|\phi_p\|_\infty \\ &\quad \times \mathbb{E} \left\{ \left| \int_s^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_u^K) \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)] M_K(x, d\Lambda) \nu_u^K(dx) du \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + \int_s^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_u^K) \sum_{i=1}^n x_i^2 \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \partial_{x_i}^2 f((\text{Id}_n + a\Lambda)x) da \Sigma_K(x, d\Lambda) \nu_u^K(dx) du \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \frac{1}{2} \int_s^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_u^K) \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f(x) \nu_u^K(dx) du \right| \right\} \end{aligned}$$

donc

$$\begin{aligned}
 A_2^K &\leq C \mathbb{E} \left\{ \int_s^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left[ \varepsilon_K^2 \rho(x, \mathbb{D}_n) + \sum_{i=1}^n x_i \int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}| \Sigma(x, d\Lambda) \right] \nu_u^K(dx) du \right. \\
 &\quad + \int_s^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \sum_{i=1}^n \gamma(x, R_u^K) x_i^3 \varepsilon_K^{-2} \underbrace{\int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}|^3 \Sigma_K(x, d\Lambda)}_{(\theta_i^K)^3(x)} \nu_u^K(dx) du \\
 &\quad \left. + \frac{1}{2} \int_s^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \sum_{i=1}^n \gamma(x, R_u^K) x_i^2 |\sigma_i^2 - (\sigma_i^K)^2| (x) \partial_{x_i}^2 f(x) \nu_u^K(dx) du \right\} \\
 &\leq C \left\{ (\varepsilon_K^2 + \varepsilon_K) \left[ 1 + \sum_{i=1}^n \|x_i \sigma_i^K\|_\infty \right] \right. \\
 &\quad \left. + \sum_{i=1}^n \left( \|x_i \theta_i^K \sqrt[3]{\gamma}\|_\infty^3 + \|(\sigma_i^2 - (\sigma_i^K)^2) \partial_{x_i}^2 f\|_\infty \right) \right\} \mathbb{E} \left[ \int_s^t \langle \nu_u^K, 1 \rangle du \right].
 \end{aligned}$$

On déduit de (5.3.8) que l'espérance qui est dans le terme de droite peut être majorée par une constante indépendante de  $K$ , d'où

$$A_2^K \leq C \left\{ (\varepsilon_K^2 + \varepsilon_K) \left[ 1 + \sum_{i=1}^n \|x_i \sigma_i^K\|_\infty \right] + \sum_{i=1}^n \left( \|x_i \theta_i^K \sqrt[3]{\gamma}\|_\infty^3 + \|(\sigma_i^2 - (\sigma_i^K)^2) \partial_{x_i}^2 f\|_\infty \right) \right\}.$$

Comme  $f$  est à support compact, il suit de (A.1.3) dans HYPOTHÈSE 5.3.2 que

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \|(\sigma_i^2 - (\sigma_i^K)^2) \partial_{x_i}^2 f\|_\infty = 0,$$

et on déduit avec (A.1.4) et (A.1.5) que

$$\lim_{K \rightarrow \infty} A_2^K = 0. \tag{5.3.29}$$

Ainsi, on a bien  $\mathbb{E}[\Pi(\nu, R)] = 0$  et donc le processus  $(\mathcal{M}_t^{\alpha, f})_{t \geq 0}$  défini dans (5.3.11) est une martingale pour  $f \in \mathcal{C}_c^3(\mathbb{R}_+^n)$ , ce qui s'étend facilement aux fonctions tests  $f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n)$  grâce à (5.3.8). Par un argument similaire, on

déduit que le processus défini pour  $f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n)$  par

$$\begin{aligned} & \langle \nu_t, f \rangle^2 - \langle \nu_0, f \rangle^2 - 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s) f^2(x) \nu_s(dx) ds \\ & - 2 \int_0^t \langle \nu_s, f \rangle \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, R_s) \cdot \nabla f(x) + (b(x, R_s) - d(x)) f(x) \right. \\ & \quad \left. + 2\gamma(x, R_s) \left[ \mathcal{A}_\rho f(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \partial_{x_i}^2 f(x) \right] \right\} \nu_s(dx) ds \end{aligned} \quad (5.3.30)$$

est une martingale. Or en appliquant la formule d'Itô au processus  $(\langle \nu_t, f \rangle)_{t \geq 0}$  grâce à la première équation de (5.3.11), on trouve que

$$\begin{aligned} & \langle \nu_t, f \rangle^2 - \langle \nu_0, f \rangle^2 - \langle \mathcal{M}^{\alpha, f} \rangle_t - 2 \int_0^t \langle \nu_s, f \rangle \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ \zeta(x, R_s) \cdot \nabla f(x) + (b(x, R_s) - d(x)) f(x) \right. \\ & \quad \left. + 2\gamma(x, R_s) \left[ \mathcal{A}_\rho f(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \partial_{x_i}^2 f(x) \right] \right\} \nu_s(dx) ds \end{aligned} \quad (5.3.31)$$

est une martingale locale. On retrouve alors (5.3.12) par unicité de la décomposition en semi-martingale. Il reste maintenant à prouver qu'il y a unicité pour le système (5.3.11)-(5.3.12).

### 5.3.2.3 Unicité de la valeur d'adhérence dans le cas $K\varepsilon_K^\alpha \rightarrow \infty$

Nous ne traiterons que le cas  $\alpha = 2$ , sachant que le cas  $\alpha < 2$  s'en déduit en prenant  $\gamma \equiv 0$  dans cette preuve. On étend classiquement l'équation du processus de population dans le système (5.3.11) avec la martingale nulle à toute fonction test bornée  $(s, x) \mapsto f(s, x)$  dans  $\mathcal{C}^{1,2}([0, T] \times \mathbb{R}_+^n)$  et telle que la fonction

$$(s, x) \mapsto \partial_s f(s, x) + \zeta(x, R_s) \cdot \nabla f_s(x) + \gamma(x, R_s) \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f_s(x)$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
198 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

soit bornée. On a dans ce cas

$$\begin{aligned} \langle \nu_t, f_t \rangle &= \langle \nu_0, f_0 \rangle + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left[ \partial_s f_s(x) + \zeta(x, R_s) \cdot \nabla f_s(x) \right. \\ &\quad \left. + \gamma(x, R_s) \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f_s(x) \right] \nu_s(dx) ds \\ &\quad + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [2\gamma(x, R_s) \mathcal{A}_\rho f_s(x) + (b(x, R_s) - d(x)) f_s(x)] \nu_s(dx) ds. \end{aligned}$$

Pour  $t > 0$  et  $\phi \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+^n)$ , on considère la fonction

$$f_s^\phi(x) = \mathbb{E}[\phi(X_{s,t}^x)], \quad \forall s \in [0, t], \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \quad (5.3.32)$$

où  $(X_{s,t}^x)_{t \geq s}$  est l'unique solution de l'équation différentielle stochastique

$$dX_t = \zeta(X_t, R_t) dt + \sqrt{2\gamma(X_t, R_t)} \Sigma(X_t) dW_t^{(n)}$$

qui part de  $x$  à l'instant  $s \geq 0$ . On a posé  $W^{(n)} = (W^1, \dots, W^n)$  un mouvement Brownien  $n$ -dimensionnel et

$$\Sigma(x) = \text{Diag}([x_1 \sigma_1(x), \dots, x_n \sigma_n(x)]), \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n. \quad (5.3.33)$$

Il y a bien existence et unicité de la solution car les coefficients sont Lipschitziens, et on a

$$\begin{aligned} \partial_s f_s(x) + \zeta(x, R_s) \cdot \nabla f_s(x) + \gamma(x, R_s) \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f_s(x) &= 0, \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \forall s \in [0, t] \\ f_s^\phi \Big|_{s=t} &= \phi \quad \text{sur } \mathbb{R}_+^n. \end{aligned}$$

On en déduit la formulation mild

$$\langle \nu_t, \phi \rangle = \langle \nu_0, f_0^\phi \rangle + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [2\gamma(x, R_s) \mathcal{A}_\rho f_s^\phi(x) + (b(x, R_s) - d(x)) f_s^\phi(x)] \nu_s(dx) ds \quad (5.3.34)$$

qui s'étend à toute fonction test  $\phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+^n)$ . Remarquons que le processus  $X_{s,\cdot}^x$  dépend de la ressource donc de la solution du système (5.3.11). Soient donc deux éventuelles solutions  $(\nu^1, R^1)$  et  $(\nu^2, R^2)$  pour ce système,  $X_{s,\cdot}^{1,x}$  et  $X_{s,\cdot}^{2,x}$  les processus associés construits avec le même mouvement Brownien, et  $f^{1,\phi}, f^{2,\phi}$  les fonctions associées. On considère à nouveau la distance de

Kantorovich-Rubinstein définie sur  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n)$  par

$$\|\mu^1 - \mu^2\| = \sup_{\|\phi\|_\infty \vee \|\phi\|_{\text{Lip}} \leq 1} \langle \mu^1 - \mu^2, \phi \rangle. \quad (5.3.35)$$

Dans un premier temps, on a pour tout  $x, y \in \mathbb{R}_+^n$

$$\begin{aligned} \|X_{s,t}^{1,x} - X_{s,t}^{2,y}\| &\leq \|x - y\| + \int_s^t \|\zeta(X_{s,u}^{1,x}, R_u^1) - \zeta(X_{s,u}^{2,y}, R_u^2)\| du \\ &+ \left\| \int_s^t \left[ \sqrt{2\gamma(X_{s,u}^{1,x}, R_u^1)} \Sigma(X_{s,u}^{1,x}, R_u^1) - \sqrt{2\gamma(X_{s,u}^{2,y}, R_u^2)} \Sigma(X_{s,u}^{2,y}, R_u^2) \right] dW_u^{(n)} \right\| \end{aligned}$$

et il suit de (A.2) dans l'HYPOTHÈSE 5.1.1 et (A.2) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2, que pour tout  $0 \leq s \leq t \leq T$

$$\begin{aligned} &\mathbb{E} \left[ \|X_{s,t}^{1,x} - X_{s,t}^{2,y}\|^2 \right] \\ &\leq C \mathbb{E} \left\{ \|x - y\|^2 + \int_s^t \left[ \left\| \zeta(X_{s,u}^{1,x}, R_u^1) - \zeta(X_{s,u}^{2,x}, R_u^2) \right\|^2 \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + \sum_{i=1}^n \left( \sqrt{2\gamma(X_{s,u}^{1,x}, R_u^1)} \Sigma_{ii}(X_{s,u}^{1,x}, R_u^1) - \sqrt{2\gamma(X_{s,u}^{2,x}, R_u^2)} \Sigma_{ii}(X_{s,u}^{2,x}, R_u^2) \right)^2 \right] du \right\} \\ &\leq C \left\{ \|x - y\| + \int_s^t \left[ \mathbb{E} \left( \|X_{s,u}^{1,x} - X_{s,u}^{2,y}\|^2 \right) + |R_u^1 - R_u^2|^2 \right] du \right\}. \end{aligned}$$

On en déduit par le lemme de Gronwall que

$$\mathbb{E} \left[ \|X_{s,t}^{1,x} - X_{s,t}^{2,y}\|^2 \right] \leq C \left[ \|x - y\|^2 + \int_s^t |R_u^1 - R_u^2|^2 du \right]. \quad (5.3.36)$$

Par ailleurs, l'équation sur la ressource nous donne

$$\begin{aligned} |R_t^1 - R_t^2| &\leq \int_0^t \left\{ |R_u^1 - R_u^2| + \left| \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_u^1) \nu_u^1(dx) - \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_u^2) \nu_u^2(dx) \right| \right\} du \\ &\leq C \left( 1 + \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^2, 1 \rangle \right) \int_0^t \left\{ |R_u^1 - R_u^2| + \|\nu_u^1 - \nu_u^2\| \right\} du, \end{aligned}$$

et par le lemme de Gronwall,

$$|R_t^1 - R_t^2| \leq C \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\| du. \quad (5.3.37)$$

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
200 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

Avec (5.3.36), ceci implique que

$$\left(\mathbb{E} \left[ |X_{s,t}^{1,x} - X_{s,t}^{2,y}|^2 \right]\right)^{1/2} \leq C \left[ \|x - y\| + \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\| du \right]. \quad (5.3.38)$$

En particulier si on prend  $\nu^1 = \nu^2$ , on en déduit que pour toute fonction test  $\phi$  Lipschitzienne bornée,  $f^{1,\phi}$  (et donc  $f^{2,\phi}$ ) est aussi Lipschitzienne bornée et satisfait

$$\|f_s^{1,\phi}\|_\infty \leq \|\phi\|_\infty \quad ; \quad \|f_s^{1,\phi}\|_{\text{Lip}} \leq C \|\phi\|_{\text{Lip}}. \quad (5.3.39)$$

Si on prend plutôt  $x = y$ , on déduit de (5.3.38) que

$$|f_s^{1,\phi}(x) - f_s^{2,\phi}(x)| \leq C \|\phi\|_{\text{Lip}} \int_0^t \|\nu_u^1 - \nu_u^2\| du, \quad \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \forall s \in [0, t]. \quad (5.3.40)$$

Soit donc  $\phi$  une fonction Lipschitzienne bornée telle que  $\|\phi\|_\infty \vee \|\phi\|_{\text{Lip}} \leq 1$ , alors il suit de la formulation mild (5.3.34) que

$$\begin{aligned} \langle \nu_t^1 - \nu_t^2, \phi \rangle &= \langle \nu_0, f_0^{1,\phi} - f_0^{2,\phi} \rangle \\ &+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [2\gamma(x, R_s^1) \mathcal{A}_\rho f_s^{1,\phi}(x) + (b(x, R_s^1) - d(x)) f_s^{1,\phi}(x)] (\nu_s^1 - \nu_s^2)(dx) ds \\ &+ \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \left\{ 2(\gamma(x, R_s^1) \mathcal{A}_\rho f_s^{1,\phi}(x) - \gamma(x, R_s^2) \mathcal{A}_\rho f_s^{2,\phi}(x)) \right. \\ &\quad \left. + (b(x, R_s^1) - d(x)) f_s^{1,\phi}(x) - (b(x, R_s^2) - d(x)) f_s^{2,\phi}(x) \right\} \nu_s^2(dx) ds. \end{aligned} \quad (5.3.41)$$

Or il suit de (A.1.1) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2 que pour  $f$  Lipschitzienne bornée et  $x, y \in \mathbb{R}_+^n$ ,

$$\begin{aligned} |\mathcal{A}_\rho f(x) - \mathcal{A}_\rho f(y)| &= \left| \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)] \rho(x, d\Lambda) \right. \\ &\quad \left. - \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)y) - f(y)] \rho(y, d\Lambda) \right| \\ &= \left| \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f((\text{Id}_n + \Lambda)y) + f(y) - f(x)] \rho(x, d\Lambda) \right. \\ &\quad \left. + \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)y) - f(y)] (\rho(x, d\Lambda) - \rho(y, d\Lambda)) \right| \\ &\leq 2\|f\|_{\text{Lip}} \rho(x, \mathbb{D}_n) \|x - y\| + 2\|f\|_\infty \|\rho(x, \cdot) - \rho(y, \cdot)\|_{TV} \\ &\leq 2(\|f\|_{\text{Lip}} \|\rho(\cdot, \mathbb{D}_n)\|_\infty + C\|f\|_\infty) \|x - y\|. \end{aligned}$$

On en déduit que  $\mathcal{A}_\rho f$  est Lipschitzienne bornée et satisfait

$$\|\mathcal{A}_\rho f\|_\infty \leq C\|f\|_\infty \quad ; \quad \|\mathcal{A}_\rho f\|_{\text{Lip}} \leq C(\|f\|_\infty + \|f\|_{\text{Lip}}).$$

Avec (5.3.37), (5.3.39), (5.3.40) et (5.3.41), on en déduit que

$$\langle \nu_t^1 - \nu_t^2, \phi \rangle \leq C \left( 1 + \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_s^2, 1 \rangle \right) \int_0^t \|\nu_s^1 - \nu_s^2\| ds.$$

On passe au suprémum en  $\phi$  dans cette inégalité, puis le lemme de Gronwall permet de conclure que pour tout  $t \in [0, T]$  on a  $\|\nu_t^1 - \nu_t^2\| = 0$ , donc  $\nu^1 = \nu^2$ . L'unicité pour la ressource se déduit alors de (5.3.37).

### 5.3.3 Le cas sur-critique ( $\alpha > 2$ )

Dans ce cas, la partie à variation finie (5.3.3) est rapide. Toutefois, le Corollaire 5.1.1 assure que dès qu'ils sont contrôlés convenablement à l'instant initial, la masse totale du processus de population et les traits n'explorent pas lorsque  $K \rightarrow \infty$ . Indépendamment de l'HYPOTHÈSE 5.3.2 introduite dans la sous partie précédente, on considère les hypothèses suivantes.

#### HYPOTHÈSE 5.3.3.

(A.1) *La condition initiale satisfait*

$$\sup_{K>1} \mathbb{E} [\langle \nu_0^K, \|x\| \rangle] < +\infty.$$

(A.2) *La décomposition (5.1.5) est de telle que :*

$$(A.2.1) \quad \mathcal{A}_\rho(\mathcal{C}(\mathbb{R}_+^n)) \subseteq \mathcal{C}(\mathbb{R}_+^n).$$

$$(A.2.2) \quad (\sigma_i^K)^2 \rightarrow \sigma_i^2 \in \mathcal{C}(\mathbb{R}_+^n) \text{ localement uniformément, } \forall i = 1, \dots, n.$$

$$(A.2.3) \quad \forall i \in \llbracket 1, n \rrbracket, \forall x \in \mathbb{R}_+^n, \sup_{K \geq 1} |x_i^2 (\sigma_i^K)^2(x)| \leq C(1 + \|x\|).$$

$$(A.2.4) \quad \lim_{K \rightarrow \infty} \left\| x_i^{2/3} \theta_i^K \sqrt[3]{\gamma} \right\|_\infty = 0, \forall i = 1, \dots, n.$$

L'hypothèse (A.1) assure un contrôle uniforme sur l'évolution du trait au sein de la population (voir Eq. (5.1.27)) donné par

$$\sup_{K>1} \sup_{0 \leq t \leq T} \mathbb{E} [\langle \nu_t^K, \|x\| \rangle] < +\infty. \quad (5.3.42)$$

C'est ce contrôle de moment du trait au sein de la population qui permet de donner un peu plus de liberté aux variances et moments d'ordre 3 renormalisés



**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
202 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

dans (A.2.3) et (A.2.4) ci-dessus comparativement à (A.1.4) et (A.1.5) dans l'HYPOTHÈSE 5.3.2.

On est donc dans un cas typique de dynamique lente-rapide où la taille de population et la ressource évoluent lentement alors que la dynamique du trait au sein de la population est rapide mais contrôlée. Il est difficile dans ce cas de parler de tension pour la topologie de Skorohod comme dans les cas précédents en raison de la dynamique rapide. On va alors s'intéresser à la suite des mesures d'occupation définies par

$$\Gamma^K(A \times [0, t]) = \int_0^t \nu_s^K(A) ds, \forall t \geq 0, \forall A \subseteq \mathbb{R}_+^n \text{ Borélien} \quad (5.3.43)$$

puis étudier la convergence de la suite

$$\{(\Gamma^K, R^K), K \geq 1\}$$

dans  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n \times [0, T]) \times \mathcal{C}([0, T], \mathbb{R})$  pour  $T > 0$ . On a le résultat suivant.

**Théorème 5.3.3.** *Sous l'HYPOTHÈSE 5.3.1 et l'HYPOTHÈSE 5.3.3, la suite  $\{(\Gamma^K, R^K), K > 1\}$  est relativement compacte dans  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n \times [0, T]) \times \mathcal{C}([0, T], \mathbb{R})$  et chacune de ses valeurs d'adhérence  $(\Gamma, R)$  satisfait les propriétés suivantes :*

1. *Il existe un processus prévisible  $(\nu_s)_{s \in [0, T]}$  à valeurs dans  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n)$  tel que*

$$\mathbb{E} \left[ \int_0^T \langle \nu_s, 1 + \|x\| \rangle ds \right] < +\infty \quad (5.3.44)$$

*et pour tout  $t \in [0, T]$ ,*

$$\left\{ \begin{array}{l} \Gamma(A \times [0, t]) = \int_0^t \nu_s(A) ds, \forall A \subseteq \mathbb{R}_+^n \text{ mesurable,} \\ \langle \nu_t, 1 \rangle = \langle \nu_0, 1 \rangle + \int_0^t \langle \nu_s, b(\cdot, R_s) - d \rangle ds + \int_0^t \sqrt{2 \langle \nu_s, \gamma_\alpha(\cdot, R_s) \rangle} dW_s \\ R_t = R_0 + \int_0^t (r - R_s) ds - \int_0^t \langle \nu_s, \chi(\cdot, R_s) \rangle ds \end{array} \right. \quad (5.3.45)$$

*où  $W$  est un mouvement Brownien unidimensionnel.*

2. *Pour  $s \in [0, T]$  fixé, la mesure  $\nu_s(dx) / \langle \nu_s, 1 \rangle$  est une distribution stationnaire du processus Markovien de générateur infinitésimal défini par*

$$\mathcal{G}^s f(x) = \gamma(x, R_s) \left( \mathcal{A}_\rho f(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f(x) \right), \forall f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n). \quad (5.3.46)$$

Ce résultat donne une description, lorsque  $K \rightarrow \infty$ , de la population totale, du trait au sein de celle-ci et de la ressource à la limite. À chaque instant, le trait est distribué suivant la loi limite du processus Markovien de générateur infinitésimal défini par (5.3.46) qui est paramétré par la ressource à ce même instant. Dans le but d'obtenir une description plus précise du processus  $(\nu_s)_{s \in [0, T]}$ , nous nous intéressons au processus associé à ce générateur. La ressource n'y jouant qu'un rôle de paramètre, nous introduisons pour  $s \in [0, T]$  fixé, la nouvelle notation

$$\gamma^s(x) = \gamma(x, R_s), \forall x \in \mathbb{R}_+^n.$$

De plus, on considère la fonction définie par <sup>2</sup>

$$\mathbb{R}_+^n \ni x \mapsto \Sigma(x) = \text{Diag}([x_1 \sigma_1(x), \dots, x_n \sigma_n(x)]) \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R}). \quad (5.3.47)$$

Par ailleurs, il suit de (A.5) dans l'HYPOTHÈSE 5.1.1 que

$$\rho(x, d\Lambda) = \rho(x, \Lambda)Q(d\Lambda) \quad \text{et} \quad \bar{\rho}(\Lambda) := \sup_{x \in \mathbb{R}_+^n} \rho(x, \Lambda) \in \mathbb{L}^1(\mathbb{D}_n, Q(d\Lambda)).$$

On est alors en mesure de décrire les processus Markoviens dont le générateur est donné par (5.3.46). Ce sont d'après Lepeltier-Marchal [Lepeltier 1976], les solutions de l'équation différentielle stochastique

$$\begin{aligned} dX_t^s &= \sqrt{\gamma^s(X_t^s)} \Sigma(X_t^s) dW_t^{(n)} \\ &+ \int_E \Lambda X_{t-}^s \mathbf{1}_{\{z \leq \gamma^s(X_{t-}^s)\} \cap \{\theta \leq \rho(X_{t-}^s, \Lambda) / \bar{\rho}(\Lambda)\}} \mathcal{N}(dz, d\Lambda, d\theta, dt) \end{aligned} \quad (5.3.48)$$

où  $W^{(n)} = (W^1, \dots, W^n)$  désigne un mouvement Brownien  $n$ -dimensionnel et  $\mathcal{N}(dz, d\Lambda, d\theta, dt)$  est une mesure ponctuelle de Poisson sur  $E \times \mathbb{R}_+$  avec  $E = \mathbb{R}_+ \times \mathbb{D}_n \times [0, 1]$ , d'intensité  $dz \bar{\rho}(\Lambda) Q(d\Lambda) d\theta dt$  et indépendante de  $W^{(n)}$ . De plus étant donné que les coefficients sont à croissance linéaire, on obtient classiquement le contrôle de moment

$$\mathbb{E}_x \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |X_t^s|^2 \right] < +\infty. \quad (5.3.49)$$

Or pour tout  $x \in \mathbb{R}_+^n$ , la mesure  $\rho(x, d\Lambda)$  est symétrique. Ainsi, si on compense

---

2. Pour  $v \in \mathbb{R}_+^n$ , la notation  $\text{Diag}(v)$  fait référence à la matrice carrée diagonale, dont les éléments de la diagonale sont les composantes de  $v$  dans l'ordre.

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
204 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

la mesure ponctuelle de Poisson  $\mathcal{N}(dz, d\Lambda, d\theta, dt)$ , on obtient

$$\begin{aligned} X_t^s &= X_0^s + \int_0^t \sqrt{\gamma^s(X_u^s)} \Sigma(X_u^s) dW_u^{(n)} \\ &+ \int_0^t \int_E \Lambda X_{u-}^s \mathbb{1}_{\{z \leq \gamma^s(X_{u-}^s)\} \cap \{\theta \leq \rho(X_{u-}^s, \Lambda) / \bar{\rho}(\Lambda)\}} \tilde{\mathcal{N}}(dz, d\Lambda, d\theta, du) \\ &+ \int_0^t \gamma(X_u^s) \underbrace{\int_{\mathbb{D}_n} \Lambda X_u^s \rho(X_u^s, d\Lambda)}_{=0} du \end{aligned}$$

On en déduit avec (5.3.49) que pour tout  $x \in \mathbb{R}_+^n$  et conditionnellement à  $X_0^s = x$ , le processus  $(X_t^s)_{t \geq 0}$  est une vraie martingale. On note  $\mathbb{P}_x$  la probabilité conditionnellement à  $\{X_0^s = x\}$ , alors on a le deuxième résultat suivant.

**Théorème 5.3.4.** *Sous les hypothèses du Théorème 5.3.3 et sous  $\mathbb{P}_x$  avec  $x \in \mathbb{R}_+^n$  quelconque, les trajectoires de la martingale  $(X_t^s)_{t \geq 0}$  restent dans l'orthant positif  $\mathbb{R}_+^n$ . Il existe donc une variable aléatoire  $X_\infty^s$  à valeurs dans  $\mathbb{R}_+^n$  et un processus  $(\pi_s)_{s \in [0, T]}$  à valeurs dans  $\mathcal{P}(\mathbb{R}_+^n)$  tels que*

$$X_t^s \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{\mathbb{P}_x\text{-p.s.}} X_\infty^s, \quad (5.3.50)$$

$$\langle \nu_s, \phi \rangle = \langle \nu_s, 1 \rangle \int_{\mathbb{R}_+^n} \mathbb{E}_x[\phi(X_\infty^s)] \pi_s(dx), \quad \forall s \in [0, T], \forall \phi \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+^n). \quad (5.3.51)$$

L'unicité du processus  $(\nu_s, R_s)_{s \in [0, T]}$  est une question ouverte. En effet, si le processus  $X^s$  part de 0 alors il y demeure. Ainsi  $\delta_0$  est une distribution stationnaire triviale pour le processus  $X^s$ . Pour cette loi en particulier, on a à l'instant  $s \in [0, T]$ ,

$$\nu_s = \langle \nu_s, 1 \rangle \delta_0.$$

Cependant les simulations présentées dans la Figure 5.3 laissent à penser que le processus  $(\nu_s)_{s \in [0, T]}$  peut avoir des profils différents de  $(\langle \nu_s, 1 \rangle \delta_0)_{s \in [0, T]}$ . Ainsi, il pourrait y avoir d'autres lois limites pour le processus de générateur (5.3.46).

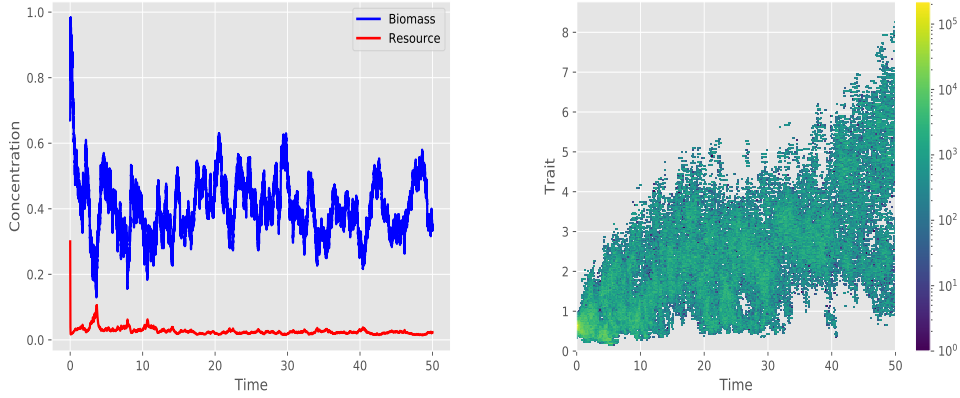


FIGURE 5.3 – Simulations de l'évolution au cours du temps de la taille de population, de la ressource et des traits dans un cas unidimensionnel :  $K = 300$ ,  $\varepsilon_K = K^{-1/3}$ ,  $\alpha = 3$ ,  $\zeta \equiv 0$ ,  $b(x, R) = 54 \frac{xR}{(1+x)(1+R)}$ ,  $d(x) = 1$ ,  $\gamma(x, R) = 2.1 \frac{xR}{(1+x^2)(1+R)}$ ,  $\rho(x, d\Lambda) = \mathcal{L}\left(\frac{\sigma(x)X}{1+\sigma(x)|X|}\right)$ ,  $\Sigma_K(x, d\Lambda) = \mathcal{L}\left(\frac{\varepsilon_K \sigma(x)X}{1+\varepsilon_K \sigma(x)|X|}\right)$  avec  $\sigma(x) = \frac{x}{1+x^2}$ ,  $X \sim \mathcal{N}(0, 1)$ .

### 5.3.3.1 Preuve du Théorème 5.3.3

La preuve de ce résultat utilise la méthode de moyennisation de problème de martingale développée par Kurtz [Kurtz 1992]. On la subdivise en différentes étapes ainsi qu'il suit :

**Étape 1 : Relative compacité.** La relative compacité de la suite de processus  $\{R^K, K > 1\}$  dans  $\mathcal{C}([0, T], \mathbb{R})$  suit de la borne (5.3.7) et de l'inégalité

$$|R_t^K - R_s^K| \leq C(t-s) \left[ 1 + \sup_{0 \leq u \leq T} \langle \nu_u^K, 1 \rangle \right]$$

qui se déduit de l'équation de la ressource dans (5.1.13). Ainsi, pour tout  $\beta > 0$  et tout temps d'arrêt  $\tau$  tel que  $\tau + \beta \leq T$ , on a

$$\sup_{K > 1} \mathbb{E} [ |R_{\tau+\beta}^K - R_\tau^K| ] \leq C\beta$$

grâce à (5.3.8). On en déduit que la suite  $\{R^K, K \geq 1\}$  est relativement compacte par le critère de tension d'Aldous (see [Aldous 1978]). Pour la suite de mesures d'occupation  $\{\Gamma^K, K > 1\}$ , nous utilisons le critère de relative compacité de Kurtz [Kurtz 1992], Lemme 1.1 consistant à montrer que pour

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
206 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

tout  $\beta > 0$  on peut toujours trouver  $t \in [0, T]$  et un compact  $A \subset \mathbb{R}_+^n$  tels que

$$\sup_{K>1} \mathbb{P}[\Gamma^K([0, t] \times A)^c > \beta] < \beta. \quad (5.3.52)$$

En remarquant que

$$([0, t] \times A)^c = (]t, T] \times \mathbb{R}_+^n) \cup ([0, t] \times A^c)$$

et en prenant  $A = \{x \in \mathbb{R}_+^n : \|x\| \leq a\}$  avec  $a > 0$ , on a

$$\begin{aligned} \mathbb{P}[\Gamma^K([0, t] \times A)^c > \beta] &\leq \frac{1}{\beta} \mathbb{E}[\Gamma^K([0, t] \times A)^c] \\ &= \frac{1}{\beta} \mathbb{E}[\Gamma^K(]t, T] \times \mathbb{R}_+^n) + \Gamma^K([0, t] \times A^c)] \\ &\leq \frac{C}{\beta} \left\{ (T-t) \sup_{0 \leq s \leq T} \mathbb{E}[\langle \nu_s^K, 1 \rangle] + \int_0^T \mathbb{E}[\nu_s^K(A^c)] ds \right\}. \end{aligned}$$

Or il suit de l'inégalité de Markov que pour tout  $s \in [0, T]$ ,

$$\nu_s^K(A^c) \leq \frac{1}{a} \langle \nu_s^K, \|x\| \rangle.$$

On en déduit que

$$\mathbb{P}[\Gamma^K([0, t] \times A)^c > \beta] \leq \frac{C}{\beta} \left\{ (T-t) \sup_{0 \leq s \leq T} \mathbb{E}[\langle \nu_s^K, 1 \rangle] + \frac{1}{a} \int_0^T \mathbb{E}[\langle \nu_s^K, \|x\| \rangle] ds \right\}.$$

On retrouve la condition (5.3.52) grâce au contrôle uniforme de la densité de population totale et du trait (5.3.42), en prenant  $t$  suffisamment proche de  $T$  et  $a > 0$  suffisamment grand. La suite de mesures  $\{\Gamma^K, K > 1\}$  est donc relativement compacte dans  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n \times [0, T])$ . Dans toute la suite, on notera  $(\Gamma, R) \in \mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n \times [0, T]) \times \mathcal{C}([0, T], \mathbb{R})$  une valeur d'adhérence de la suite  $\{(\Gamma^K, R^K), K > 1\}$ . Pour des besoins de simplicité, on gardera la notation  $(\Gamma^K, R^K)$  pour la sous-suite dont elle est la limite.

**Étape 2 : Équation de la masse totale** On considère la sous-suite des densités de population totales définie par  $\{(N_t^K = \langle \nu_t^K, 1 \rangle)_{t \geq 0}, K > 1\}$ . Alors on déduit de (5.1.16) que

$$N_t^K = \langle \nu_0^K, 1 \rangle + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} (b(x, R_s^K) - d(x)) \Gamma^K(dx, ds) + \mathcal{M}_t^K$$

où  $\mathcal{M}^K$  est une martingale de carré intégrable de variation quadratique

$$\langle \mathcal{M}^K \rangle_t = \frac{1}{K\varepsilon_K^\alpha} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [2\gamma(x, R_s^K) + \varepsilon_K^\alpha (b(x, R_s^K) + d(x))] \Gamma^K(dx, ds), \quad \forall t \in [0, T].$$

Les outils classiques développés dans Éthier & Kurtz [Éthier 1986] permettent de justifier la tension de cette suite de processus, puis d'identifier toute valeur d'adhérence  $(N_t)_{t \geq 0}$  grâce à l'étape 1 ci-dessus, de sorte que

$$\left( N_t - \langle \nu_0, 1 \rangle - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} (b(x, R_s) - d(x)) \Gamma(dx, ds) \right)_{t \in [0, T]} \quad (5.3.53)$$

est une martingale de carré intégrable dont la variation quadratique est donnée par

$$\left( 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma_\alpha(x, R_s) \Gamma(dx, ds) \right)_{t \in [0, T]}. \quad (5.3.54)$$

Par ailleurs, on déduit de l'égalité  $\Gamma^K(\mathbb{R}_+^n, ds) = N_s^K ds$  que

$$\Gamma(\mathbb{R}_+^n, ds) = N_s ds. \quad (5.3.55)$$

Le Lemme 1.4 de [Kurtz 1992] entraîne alors qu'il existe un processus prévisible  $(\nu_s)_{s \in [0, T]}$  tel que

$$\Gamma(dx, ds) = \nu_s(dx) ds \quad \text{et} \quad N_s = \langle \nu_s, 1 \rangle \quad \text{ds-p.p.}$$

On retrouve (5.3.45) en introduisant ces égalités dans (5.3.53) et (5.3.54).

**Étape 3 : Contrôle sur la mesure limite** Il suit du lemme de Fatou que pour tout  $k > 0$ ,

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ \int_0^T \langle \nu_s, 1 + \|x\| \wedge k \rangle ds \right] &\leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} (1 + \|x\| \wedge k) \Gamma^K(dx, ds) \right] \\ &\leq \sup_{K > 1} \mathbb{E} \left[ \int_0^T \langle \nu_s^K, 1 + \|x\| \rangle ds \right]. \end{aligned}$$

On conclut par convergence monotone en faisant tendre  $k \rightarrow \infty$  que

$$\mathbb{E} \left[ \int_0^T \langle \nu_s, 1 + \|x\| \rangle ds \right] \leq \sup_{K > 1} \mathbb{E} \left[ \int_0^T \langle \nu_s^K, 1 + \|x\| \rangle ds \right] < +\infty.$$

**Étape 4 : Caractérisation de la mesure limite.** Il suit de la décomposition de Doob-Meyer (5.1.16) avec (5.3.3)-(5.3.4) que pour tout  $f \in \mathcal{C}_c^3(\mathbb{R}_+^n)$ ,

$$\begin{aligned}
\mathcal{M}_t^{K,f} &= \langle \nu_t^K, f \rangle - \langle \nu_0^K, f \rangle \\
&\quad - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} [\zeta(x, R_s^K) \cdot \nabla f(x) + (b(x, R_s^K) - d(x))f(x)] \nu_s^K(dx) ds \\
&\quad - 2 \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R_s^K) \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)] M_K(x, d\Lambda) \nu_s^K(dx) ds \\
&\quad - 2 \varepsilon_K^{2-\alpha} \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \left\{ \mathcal{A}_\rho f(x) \right. \\
&\quad \left. + \sum_{i=1}^n x_i^2 \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \partial_{x_i}^2 f((\text{Id}_n + a\Lambda)x) da \Sigma_K(x, d\Lambda) \right\} \nu_s^K(dx) ds
\end{aligned} \tag{5.3.56}$$

est une martingale. On en déduit que

$$\begin{aligned}
\mathcal{M}_t^{K,f} &= \langle \nu_t^K, f \rangle - \langle \nu_0^K, f \rangle - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \Phi^{K,f}(x, R_s^K) \nu_s^K(dx) ds \\
&\quad - \int_0^t [\mathcal{R}_1^{K,f}(\nu_s^K, R_s^K) + \mathcal{R}_2^{K,f}(\nu_s^K, R_s^K)] ds
\end{aligned} \tag{5.3.57}$$

avec

$$\Phi^{K,f} = \Phi_f^0 + \varepsilon_K^{2-\alpha} \Phi_f^1, \tag{5.3.58}$$

où

$$\Phi_f^0(x, R) = \zeta(x, R) \cdot \nabla f(x) + (b(x, R) - d(x))f(x), \tag{5.3.59}$$

$$\Phi_f^1(x, R) = 2\gamma(x, R) \left[ \mathcal{A}_\rho f(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f(x) \right]. \tag{5.3.60}$$

On a aussi les termes résiduels

$$\begin{aligned}
\mathcal{R}_1^{K,f}(\nu, R) &= 2 \varepsilon_K^{2-\alpha} \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R) \sum_{i=1}^n x_i^2 \left[ -\frac{1}{2} \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f(x) \right. \\
&\quad \left. + \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) \partial_{x_i}^2 f((\text{Id}_n + a\Lambda)x) da \Sigma_K(x, d\Lambda) \right] \nu(dx)
\end{aligned}$$

$$\mathcal{R}_2^{K,f}(\nu, R) = 2 \int_{\mathbb{R}_+^n} b(x, R) \int_{\mathbb{D}_n} [f((\text{Id}_n + \Lambda)x) - f(x)] M_K(x, d\Lambda) \nu(dx). \tag{5.3.61}$$

On en déduit que

$$\begin{aligned}
& \int_0^T |\mathcal{R}_1^{K,f}(\nu_s^K, R_s^K)| ds \\
& \leq 2\varepsilon_K^{2-\alpha} \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \sum_{i=1}^n x_i^2 \left[ \frac{1}{2} |(\sigma_i^K)^2(x) - \sigma_i^2(x)| |\partial_{x_i}^2 f(x)| \right. \\
& \quad \left. + \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 \int_0^1 (1-a) |\partial_{x_i}^2 f((\text{Id}_n + a\Lambda)x) - \partial_{x_i}^2 f(x)| \Sigma_K(x, d\Lambda) \right] \nu_s^K(dx) ds \\
& \leq C\varepsilon_K^{2-\alpha} \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s^K) \sum_{i=1}^n x_i^2 \left[ |(\sigma_i^K)^2(x) - \sigma_i^2(x)| |\partial_{x_i}^2 f(x)| \right. \\
& \quad \left. + \sum_{j=1}^n x_j \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} \Lambda_{ii}^2 |\Lambda_{jj}| \Sigma_K(x, d\Lambda) \right] \nu_s^K(dx) ds \\
& \leq C\varepsilon_K^{2-\alpha} \int_0^T \int_{\mathbb{R}_+^n} \sum_{i=1}^n \left[ x_i^2 |(\sigma_i^K)^2(x) - \sigma_i^2(x)| |\partial_{x_i}^2 f(x)| \right. \\
& \quad \left. + \underbrace{\gamma(x, R_s^K) x_i^3 \varepsilon_K^{-2} \int_{\mathbb{D}_n} |\Lambda_{ii}|^3 \Sigma_K(x, d\Lambda)}_{(\theta_i^K)^3(x)} \right] \nu_s^K(dx) ds
\end{aligned}$$

et étant donné que  $f$  est à support compact,

$$\begin{aligned}
\int_0^T |\mathcal{R}_1^{K,f}(\nu_s^K, R_s^K)| ds & \leq C\varepsilon_K^{2-\alpha} \sum_{i=1}^n \left[ \left\| ((\sigma_i^K)^2 - \sigma_i^2) \partial_{x_i}^2 f \right\|_\infty \right. \\
& \quad \left. + \|x_i^{2/3} \theta_i^K \sqrt[3]{\gamma}\|_\infty^3 \right] \int_0^T \langle \nu_s^K, \|x\| \rangle ds.
\end{aligned} \tag{5.3.62}$$

Le deuxième terme résiduel quant à lui satisfait,

$$\int_0^T |\mathcal{R}_2^{K,f}(\nu_s^K, R_s^K)| ds \leq C\varepsilon_K \int_0^T \langle \nu_s^K, \|x\| \rangle ds. \tag{5.3.63}$$

La décomposition (5.3.57) avec le drift défini grâce à (5.3.58) et les termes résiduels met bien en avant les conflits d'échelle qui sont en évidence dans ce modèle. On peut en effet distinguer dans (5.3.59) les informations que l'on garde sur le système dans l'échelle de temps typique. L'opérateur défini par (5.3.60) met en avant l'influence de la composante rapide des naissances et morts. Celle-ci consiste précisément en la génération de l'hétérogénéité dans l'expression du trait via des sauts d'une part, et une diffusion d'autre part. Les termes résiduels quant à eux s'estompent quand  $K \rightarrow \infty$ . On a alors grâce



**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
210 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

à (5.3.8) et (5.3.42),

$$\begin{aligned} & \lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \varepsilon_K^{\alpha-2} \int_0^T \left| \int_{\mathbb{R}_+^n} \Phi_f^0(x, R_s^K) \nu_s^K(dx) \right| ds \right\} = 0, \\ & \lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \varepsilon_K^{\alpha-2} \int_0^T \left[ |\mathcal{R}_1^{K,f}(\nu_s^K, R_s^K)| + |\mathcal{R}_2^{K,f}(\nu_s^K, R_s^K)| \right] ds \right\} = 0, \\ & \sup_{K > 1} \mathbb{E} \left[ \int_0^T \left| \int_{\mathbb{R}_+^n} \Phi_f^1(x, R_s^K) \nu_s^K(dx) \right|^{1+\varepsilon} ds \right] < +\infty. \end{aligned}$$

On conclut par un argument similaire au Théorème 2.1 de [Kurtz 1992], que pour tout  $t \in [0, T]$  et  $f \in \mathcal{C}_c^3(\mathbb{R}_+^n)$

$$\int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s) \left( \mathcal{A}_\rho f(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f(x) \right) \nu_s(dx) ds = 0$$

qui s'étend à tout  $f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n)$ . On en déduit que pour  $ds$ -presque tout  $s \in [0, T]$ , on a

$$\int_{\mathbb{R}_+^n} \gamma(x, R_s) \left( \mathcal{A}_\rho f(x) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \sigma_i^2(x) \partial_{x_i}^2 f(x) \right) \nu_s(dx) = 0, \forall f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n)$$

et donc la mesure  $\nu_s(dx)$  est une mesure stationnaire du processus Markovien dont le générateur infinitésimal est défini dans (5.3.46).

**Étape 5 : Identification de la ressource.** Remarquons que

$$R_t^K = R_0^K + \int_0^t (r - R_s^K) ds - \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, R_s^K) \Gamma^K(dx, ds).$$

Alors, en posant pour tout  $(H, z) \in \mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n \times [0, T]) \times \mathcal{C}(\mathbb{R}_+, [0, \bar{R}])$

$$\Phi_t(z, H) = z_t - z_0 - \int_0^t (r - z_s) ds + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \chi(x, z_s) H(dx, ds), \quad (5.3.64)$$

on a

$$\Phi_t(R^K, \Gamma^K) = 0.$$

Comme  $\Phi_t$  est continue, cette inégalité implique avec le lemme de Fatou que

$$\mathbb{E} [|\Phi_t(R, \Gamma)|] \leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} [|\Phi_t(R^K, \Gamma^K)|] = 0.$$

## 5.3.3.2 Preuve du Théorème 5.3.4

Nous allons montrer que pour toute condition initiale  $x \in \mathbb{R}_+^n$  et tout indice  $i \in \llbracket 1, n \rrbracket$ , si  $x_i \geq 0$  alors  $X_t^{s,i} \geq 0$  p.s. Pour ce faire, on note que d'après (5.3.48) on a

$$dX_t^{s,i} = \sqrt{\gamma^s(X_t^s)} X_t^{s,i} \sigma_i(X_t^s) dW_t^i + \int_E \Lambda_{ii} X_{t-}^{s,i} 1_{\{z \leq \gamma^s(X_{t-}^s)\} \cap \{\theta \leq \rho(X_{t-}^s, \Lambda) / \bar{\rho}(\Lambda)\}} \mathcal{N}(d\beta, dz, d\Lambda, d\theta, dt).$$

Soient donc  $T_0 = 0$  et  $(T_k)_{k>1}$  la suite des instants de saut de ce processus. Alors entre deux instants consécutifs  $T_k$  et  $T_{k+1}$ , on a

$$dX_t^{s,i} = \sqrt{\gamma^s(X_t^s)} X_t^{s,i} \sigma_i(X_t^s) dW_t^i$$

et par suite

$$X_t^{s,i} = X_{T_k}^{s,i} \exp \left( -\frac{1}{2} \int_{T_k}^t \gamma(X_u^s) \sigma_i^2(X_u^s) du + \int_{T_k}^t \sqrt{\gamma^s(X_u^s)} \sigma_i(X_u^s) dW_u^i \right)$$

pour tout  $t \in [T_k, T_{k+1})$  et  $\forall k \in \mathbb{N}$ . Ainsi dès que la condition initiale est positive il en est de même pour tout le processus jusqu'au prochain instant de saut. À cet instant précis, le processus est dilaté avec un coefficient strictement positif donc reste aussi strictement positif. On en déduit ainsi de proche en proche que ses trajectoires restent dans  $\mathbb{R}_+^n$ . Ainsi le processus  $(X_t^s)_{t \geq 0}$  est une martingale  $n$ -dimensionnelle à coordonnées positives, donc elle converge presque-sûrement sous  $\mathbb{P}_x$  vers une variable aléatoire que nous noterons  $X_\infty^s$  elle-même à valeurs dans  $\mathbb{R}_+^n$ .

Par ailleurs, les distributions stationnaires du processus  $X^s$  sont les limites en temps des solutions des équations du type

$$\langle \xi_t^s, f \rangle = \langle \xi_0^s, f \rangle + \int_0^t \int_{\mathbb{R}_+^n} \mathcal{G}^s f(x) \xi_u^s(dx) du, \quad \forall t \geq 0, \forall f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+^n) \quad (5.3.65)$$

paramétrées par une condition initiale  $\xi_0^s \in \mathcal{P}(\mathbb{R}_+^n)$ . On déduit de la formule d'Itô appliquée à  $X^s$  que  $\xi_t^s$  est la loi de  $X_t^s$  pour chaque  $t \geq 0$ . Cette équation admet la formulation mild suivante :

$$\langle \xi_t^s, \phi \rangle = \int_{\mathbb{R}_+^n} \mathbb{E}_x [\phi(X_t^s)] \xi_0^s(dx), \quad \forall \phi \in \mathbb{L}^\infty(\mathbb{R}_+^n). \quad (5.3.66)$$

Étant donné qu'on a  $X_t^s \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{\mathbb{P}_x\text{-p.s.}} X_\infty^s$  quelque soit  $x \in \mathbb{R}_+^n$ , on en déduit (5.3.51)

**Chapitre 5. Modélisation multi-échelle de l'hétérogénéité de  
212 l'expression génétique : partage inégal du contenu moléculaire**

---

par convergence dominée en faisant tendre  $t \rightarrow \infty$  pour des fonctions tests continues.

# Annexes



# Compléments sur la propriété de tension

## A.1 Propriété de tension pour les processus à valeurs mesure : de la topologie vague à la topologie étroite

On considère une suite de fonctions  $(f_k)_{k \in \mathbb{N}} \subset \mathcal{C}(\mathbb{R}_+^n)$  telle qu'il existe  $a_k, b_k \xrightarrow[k \rightarrow \infty]{} +\infty$  avec  $a_k < b_k$ ,  $0 \leq f_k \leq 1$ ,  $f_k \equiv 0$  sur la boule fermée  $\overline{B(0, a_k)}$  et  $f_k \equiv 1$  sur  $(B(0, b_k))^c$ . De telles fonctions permettent de faire des approximations continues des indicatrices sur les extérieurs de compacts. On a le résultat suivant.

**Lemme A.1.1.** *Soient  $T > 0$  et  $\{(\nu_t^K)_{t \geq 0}, K \geq 1\}$  une suite de processus càd-làg à valeurs dans  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n)$ . Supposons que*

- i. La suite de lois  $\{\mathcal{Z}^K = \mathcal{L}((\nu_t^K)_{t \geq 0}), K \geq 1\}$  est tendue dans l'espace des lois de probabilité  $\mathcal{P}(\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), v)))$ , et ses valeurs propres d'adhérence  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), v))$ .*
- ii. De toute sous-suite de la suite  $\{(\nu_t^K)_{t \geq 0}, K \geq 1\}$ , on peut extraire une sous-sous-suite que nous notons toujours  $\{(\nu_t^K)_{t \geq 0}, K \geq 1\}$  qui vérifie la propriété de contrôle des queues de distribution suivante :*

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, f_k \rangle \right] = 0. \quad (\text{A.1.1})$$

*Alors la suite  $\{\mathcal{Z}^K = \mathcal{L}((\nu_t^K)_{t \geq 0}), K \geq 1\}$  est tendue dans  $\mathcal{P}(\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), w)))$  et ses valeurs d'adhérence chargent  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), w))$ .*

La preuve de ce résultat est développée dans [Jourdain 2012] et dans [Bansaye 2015], Preuve du Théorème 7.4.

*Preuve.* Soit  $\nu$  une valeur d'adhérence en loi de la suite  $\{(\nu_t^K)_{t \geq 0}, K \geq 1\}$ , alors d'après *i.*, les trajectoires de  $\nu$  sont dans  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), v))$ . Par souci de simplicité, on garde la notation  $\{\nu^K, K \geq 1\}$  pour une sous-suite

qui converge en loi vers cette valeur d'adhérence et pour laquelle (A.1.1) est valide. Il suit du Lemme de Fatou que pour  $k, l \in \mathbb{N}$ ,

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, (1 - f_l) f_k \rangle \right] &\leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, (1 - f_l) f_k \rangle \right] \\ &\leq \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, f_k \rangle \right]. \end{aligned}$$

En faisant tendre  $l \rightarrow \infty$ , on en déduit par le théorème de Beppo-Levi appliqué au terme de gauche que

$$\mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, f_k \rangle \right] \leq \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, f_k \rangle \right]$$

et grâce à A.1.1,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, f_k \rangle \right] \leq \lim_{n \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, f_k \rangle \right] = 0.$$

On peut donc extraire une sous-suite  $(\sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, f_{k_p} \rangle)_p$  qui converge presque sûrement vers 0, donc les trajectoires de  $\nu$  sont dans  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+^n), w))$ .

On en déduit que la convergence en loi de la suite  $\{\nu^K, K \geq 1\}$  vers  $\nu$  a aussi lieu pour la topologie étroite si et seulement si la suite des masses totales  $\{\langle \nu^K, 1 \rangle, K \geq 1\}$  converge vers  $\langle \nu, 1 \rangle$  dans l'espace de Skorohod  $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R})$  (voir [Méléard 1993]). On considère donc une fonction  $\Phi : \mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}) \rightarrow \mathbb{R}$  Lipschitzienne, et  $k \in \mathbb{N}$ . Alors,

$$\begin{aligned} |\mathbb{E} [\Phi (\langle \nu^K, 1 \rangle) - \Phi (\langle \nu, 1 \rangle)]| &\leq \mathbb{E} |\Phi (\langle \nu^K, 1 \rangle) - \Phi (\langle \nu^K, 1 - f_k \rangle)| \\ &\quad + |\mathbb{E} [\Phi (\langle \nu^K, 1 - f_k \rangle) - \Phi (\langle \nu, 1 - f_k \rangle)]| \\ &\quad + \mathbb{E} |\Phi (\langle \nu, 1 - f_k \rangle) - \Phi (\langle \nu, 1 \rangle)| \\ &\leq C_\Phi \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, f_k \rangle + \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, f_k \rangle \right\} \\ &\quad + |\mathbb{E} [\Phi (\langle \nu^K, 1 - f_k \rangle) - \Phi (\langle \nu, 1 - f_k \rangle)]| \end{aligned}$$

La fonction  $1 - f_k$  étant continue et à support compact, on déduit de *i.* que

$$\lim_{K \rightarrow \infty} |\mathbb{E} [\Phi (\langle \nu^K, 1 - f_k \rangle) - \Phi (\langle \nu, 1 - f_k \rangle)]| = 0.$$

Il suit que pour tout  $k \in \mathbb{N}$

$$\begin{aligned} \limsup_{K \rightarrow \infty} |\mathbb{E} [\Phi (\langle \nu^K, 1 \rangle) - \Phi (\langle \nu, 1 \rangle)]| \\ \leq C_\Phi \left[ \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, f_k \rangle \right\} + \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t, f_k \rangle \right\} \right], \end{aligned}$$

et grâce à (A.1.1)

$$\limsup_{K \rightarrow \infty} |\mathbb{E} [\Phi (\langle \nu^K, 1 \rangle) - \Phi (\langle \nu, 1 \rangle)]| = 0.$$

La sous-suite  $\{(\langle \nu_t^K, 1 \rangle)_{t \in [0, T]}, K > 1\}$  converge donc en loi vers le processus  $(\langle \nu_t, 1 \rangle)_{t \in [0, T]}$ . On conclut que la sous-suite  $\{\nu^K, K \geq 1\}$  converge en loi vers  $\nu$  pour la topologie étroite, donc la suite de lois  $(\mathcal{Z}^K)_K$  est tendue pour cette topologie. □





# Supplements to Chapter 4

---

## B.1 Proof of Theorem 4.2.1

### B.1.1 Step 1 : Control of tails

Since the individual trait is unbounded, we need to get a control on the measure valued process tails. We then have the following lemma that is adapted from [Jourdain 2012].

**Lemma B.1.1.** *Let  $T > 0$ , if a subsequence of  $\left\{(\nu_t^K)_{t \geq 0}, K > 1\right\}$  converges in law in the Skorohod space  $\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+), \nu))$  then its limit  $(\nu_t)_{t \in [0, T]}$  satisfies*

$$\mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} [\langle \nu_t, 1 \rangle^{1+\varepsilon} + \langle \nu_t, x \rangle] \right\} < \infty. \quad (\text{B.1.1})$$

*In addition, there exists a decreasing sequence of inscreasing functions  $(f_n)_{n \geq 1} \subset \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  such that  $f_n = 0$  on  $[0, n-1]$  and  $f_n = 1$  on  $[n, \infty)$ , which satisfies*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, f_n \rangle \right\} = 0. \quad (\text{B.1.2})$$

*Proof of Lemma B.1.1.* In order to show (B.1.1), we approximate the functions  $x \mapsto 1$  and  $x \mapsto x$  by an increasing sequence of continuous and compact supported functions in order to use the convergence assumption for the vague topology. We then introduce the uniformly bounded sequence of continuous functions defined for  $n \in \mathbb{N}^*$  by

$$\phi_n(x) = \begin{cases} 1 & \text{if } 0 \leq x < n-1, \\ n-x & \text{if } n-1 \leq x < n, \\ 0 & \text{if } x \geq n. \end{cases}$$

that converges increasingly pointwise towards the constant function  $x \mapsto 1$ . It follows from the Fatou lemma that holds thanks to the convergence of the sequence of measure valued process for the vague topology, that we have for

all  $n \in \mathbb{N}$

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} [\langle \nu_t, \phi_n \rangle^{1+\varrho} + \langle \nu_t, x \phi_n \rangle] \right\} &\leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} [\langle \nu_t^K, \phi_n \rangle^{1+\varrho} + \langle \nu_t^K, x \phi_n \rangle] \right\} \\ &\leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} [\langle \nu_t^K, 1 \rangle^{1+\varrho} + \langle \nu_t^K, x \rangle] \right\}. \end{aligned}$$

As  $n \rightarrow \infty$  in this inequality, we obtain by monotony

$$\mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} [\langle \nu_t, 1 \rangle^{1+\varrho} + \langle \nu_t, x \rangle] \right\} \leq \sup_K \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} [\langle \nu_t^K, 1 \rangle^{1+\varrho} + \langle \nu_t^K, x \rangle] \right\} < \infty.$$

In order to show (B.1.2), we approximate the indicator of the outside of the integers limited compacts by a non-increasing and uniformly bounded sequence of regular functions, in order to control the tails of the distributions  $\{\mathcal{Z}^K, K > 1\}$ . Let us introduce the sequence  $(f_n)_n$  such that  $f_0 = 1$ , and for each  $n \geq 1$  the function  $f_n$  is null on the interval  $[0, n-1]$  and identically equal to 1 on  $[n, \infty)$ . The restriction of  $f_n$  on  $[n-1, n]$  is constructed so that the function  $f_n$  is non-decreasing and twice differentiable with its derivatives uniformly bounded. One can for exemple consider the polynomial  $w(x) = x^3(6x^2 - 15x + 10)$  and set

$$f_n(x) = w(0 \vee (x - n + 1) \wedge 1), \quad \forall n \geq 1 \quad (\text{B.1.3})$$

which are indeed in  $\mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  with uniformly bounded derivatives. It then follows that for all  $s \leq t \leq T$

$$\begin{aligned} \langle \nu_s^K, f_n \rangle &\leq \langle \nu_0^K, f_n \rangle + M_s^{K, f_n} + \int_0^s \int_0^\infty \{ \zeta(x, R_u^K) f_n'(x) + x Q(x, R_s^K) f_n''(x) \} \nu_u^K(dx) du \\ &\quad + \int_0^s \int_0^\infty \left\{ b(x, R_u^K) \int_0^1 [f_n(\alpha x) + f_n((1-\alpha)x)] m(d\alpha) \right\} \nu_u^K(dx) du \\ &\leq \langle \nu_0^K, f_n \rangle + A_T^{K, f_n} + \bar{b} \int_0^s \langle \nu_u^K, f_n \rangle du + \sup_{0 \leq u \leq T} |M_u^{K, f_n}| \end{aligned}$$

where

$$A_T^{K, f_n} := C \int_0^T \langle \nu_u^K, (1+x)(\partial_x f_n + |\partial_{xx} f_n|) \rangle du.$$

The sequence  $(A_T^{K, f_n})_{K>1}$  is uniformly integrable according to  $K$  and converges in law towards the random variable  $C \int_0^T \langle \nu_u, (1+x)(\partial_x f_n + |\partial_{xx} f_n|) \rangle du$  as  $K \rightarrow \infty$  because the function  $x \mapsto (1+x)(\partial_x f_n + |\partial_{xx} f_n|)(x)$  is continuous

with compact support. We have

$$\mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq t} \langle \nu_s^K, f_n \rangle \right\} \leq \mathbb{E} \left\{ \langle \nu_0^K, f_n \rangle + A_T^{K, f_n} + \sup_{0 \leq u \leq T} |M_u^{K, f_n}| \right\} + \bar{b} \int_0^t \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq u \leq s} \langle \nu_u^K, f_n \rangle \right\} ds$$

that induces thanks to Gronwall's lemma that

$$\mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq t} \langle \nu_s^K, f_n \rangle \right\} \leq \mathbb{E} \left\{ \langle \nu_0^K, f_n \rangle + A_T^{K, f_n} + \sup_{0 \leq u \leq T} |M_u^{K, f_n}| \right\} e^{\bar{b}t}.$$

As  $K \rightarrow \infty$ , it follows from (4.2.15) and the Doob inequality that the right term with the martingale converges towards 0. In addition the remaining terms in the expectation are uniformly integrable and converge in law, then

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \limsup_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \sup_{0 \leq s \leq T} \langle \nu_s^K, f_n \rangle \right\} \leq e^{\bar{b}T} \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left\{ \langle \nu_0, f_n \rangle + C \int_0^T \langle \nu_u, (1+x)(\partial_x f_n + |\partial_{xx} f_n|) \rangle du \right\} = 0.$$

□

### B.1.2 Step 2 : Tightness

Given the above Lemma B.1.1, the tightness of the sequence of laws  $\{\mathcal{Z}^K = \mathcal{L}(\nu^K, R^K), K > 1\}$  follows. It is adapted from [Bansaye 2015], Theorem 7.4 and uses Lemma A.1.1.

**Proposition B.1.1.** *The sequence of laws  $\{\mathcal{Z}^K = \mathcal{L}(\nu^K, R^K), K > 1\}$  is tight in the space of probability measures  $\mathcal{P}(\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, w \otimes |\cdot|)))$  for all  $T > 0$ .*

*Proof.* Let us first endow the measure space  $\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+)$  with its vague topology and prove the tightness property for the sequence  $\{\mathcal{Z}^K = \mathcal{L}(\nu^K, R^K), K > 1\}$ . By noticing that  $\mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  is a dense subspace of  $\mathcal{C}_0(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  for the topology of uniform convergence on compact sets, it suffices according to [Roelly-Coppoletta 1986] to show that for each test function  $f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  the sequence of processes  $\left\{ \left( \langle \nu_t^K, f \rangle, R_t^K \right)_{t \geq 0}, K > 1 \right\}$  is tight in the Skorohod space  $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}^2)$ . First, remember that we have the decomposition

$$\langle \nu_t^K, f \rangle = \langle \nu_0^K, f \rangle + V_t^{K, f} + M_t^{K, f}$$

and thanks to (4.2.15),

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \langle M^{K,f} \rangle_t = 0, \forall t \geq 0.$$

It then directly follows from Doob's inequality that the sequence of martingales  $\{M^{K,f}, K > 1\}$  converges in  $\mathbb{L}^2$  toward 0 locally uniformly in time. This sequence is then tight in the Skorohod space  $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R})$ , and all we need to prove now is the tightness of the other sequences  $\{V^{K,f}, K > 1\}$  and  $\{R^K, K > 1\}$ . For that purpose, we use the Aldous criterion (see [Aldous 1978]), that consists in showing the uniform controls

$$\begin{aligned} \text{(a)} \quad & \sup_K \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |V_t^{K,f}| \right] < \infty, \\ \text{(b)} \quad & \sup_K \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} |R_t^K| \right] < \infty \end{aligned}$$

and showing that the Aldous condition holds for  $(R_t^K, V_t^{K,f})_{t \geq 0}$ . The assertions (a) and (b) are immediate. Indeed,

$$R_t^K \leq r \vee R_0 = \bar{R}, \forall t \geq 0$$

and thanks to the boundedness of the test function,

$$\sup_{0 \leq t \leq T} |V_t^{K,f}| \leq C_f \sup_{0 \leq t \leq T} \left[ \langle \nu_t^K, 1 \rangle + |M_t^{K,f}| \right].$$

Let us now consider  $\varepsilon > 0$  and a stopping time  $\tau$  that satisfies  $\tau + \varepsilon \leq T$ , then

$$\begin{aligned} \mathbb{E} (|R_{\tau+\varepsilon}^K - R_\tau^K|) &\leq \mathbb{E} \left( \int_\tau^{\tau+\varepsilon} \left| D(r_{in} - R_s^K) - \lambda \int_0^\infty b(x, R_s^K) \nu_s^K(dx) \right| ds \right) \\ &\leq \varepsilon \left[ D(r_{in} + \bar{R}) + \lambda \bar{b} \mathbb{E} \left( \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, 1 \rangle \right) \right]. \end{aligned}$$

By a similar computation, we obtain

$$\mathbb{E} \left( |V_{\tau+\varepsilon}^{K,f} - V_\tau^{K,f}| \right) \leq C\varepsilon \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, 1 + x \rangle \right],$$

that implies the Aldous condition thanks to Lemma 4.2.1. The sequence of law  $(\mathcal{Z}^K)_K$  is then tight and by the Prokhorov's theorem one can extract from each sub-sequence, a sub-sub-sequence that converges in  $\mathcal{P}(\mathbb{D}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, \nu \otimes |\cdot|)))$ . Let us denote by  $\mathcal{Z}$  a limit value of this sequence, and for simplicity

of the notation,  $(\mathcal{Z}^K)_K$  a sub-sequence that converges towards  $\mathcal{Z}$ . For each  $K > 1$  we have

$$\sup_{0 \leq s \leq T} \sup_{f \in L^\infty(\mathbb{R}_+), \|f\|_\infty \leq 1} |\langle \nu_t^K, f \rangle - \langle \nu_{t-}^K, f \rangle| \leq 1/K. \tag{B.1.4}$$

We then deduce from the continuity of the mapping

$$\mu \mapsto \sup_{0 \leq t \leq T} |\langle \mu_t, f \rangle - \langle \mu_{t-}, f \rangle|$$

for  $f \in \mathcal{C}_c(\mathcal{E} \times \mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ , that the limiting law  $\mathcal{Z}$  only charges the linear space  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, \nu \otimes |\cdot|))$ . With Lemmas B.1.1 and A.1.1, we conclude that the sequence of laws  $\{\mathcal{Z}^K, K \geq 1\}$  is tight for the weak topology and its limit values charge  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, \omega \otimes |\cdot|))$ . □

### B.1.3 Step 3 : Identification of a limiting process

We are here interested in the characterization of a process  $(\nu_t, R_t)_{t \in [0, T]}$  whose law is a limiting value of the sequence  $\{\mathcal{Z}^K, K > 1\}$ . Given the operator defined in (4.2.17), we have the following result

**Proposition B.1.2.** *Let us denote by  $\mathcal{Z}$  a limiting value of the sequence of distributions  $\{\mathcal{Z}^K, K > 1\}$ . Then a process  $(\nu, R)$  of law  $\mathcal{Z}$  satisfies (4.2.18).*

*Proof.* First and foremost, let  $f \in \mathcal{C}_c^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  be a test function and  $t \in [0, T]$  a fixed time. We introduce the following real-valued functions defined for  $(\mu, r)$  in the subset of  $\mathcal{C}([0, T], (\mathcal{M}_F(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}, \omega \otimes |\cdot|))$  constituted of processes that satisfy  $|r| \leq \bar{R}$

$$\begin{aligned} \Phi_t^f(\mu, r) &= \langle \mu_t, f \rangle - \langle \mu_0, f \rangle - \int_0^t \int_0^\infty \{ \zeta(x, r_s) f'(x) + x Q(x, r_s) f''(x) \} \mu_s(dx) ds \\ &\quad - \int_0^t \int_0^\infty \{ b(x, r_s) \mathcal{G}[f](x) - d(x) f(x) \} \mu_s(dx) ds \\ \Phi_t(\mu, r) &= r_t - r_0 - \int_0^t \left\{ D(r_{in} - r_s) - \lambda \int_0^\infty b(x, r_s) \mu_s(dx) \right\} ds. \end{aligned}$$

We are aiming to show that

$$\mathbb{E} \left[ \left| \Phi_t^f(\nu, R) \right|^2 + \left| \Phi_t(\nu, R) \right| \right] = 0. \tag{B.1.5}$$

For this purpose, we first note that the function  $\Phi_t$  defined as above is conti-

nuous and

$$\Phi_t(\nu^K, R^K) = 0.$$

It then follows by the Fatou lemma that

$$\mathbb{E} |\Phi_t(\nu, R)| \leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} |\Phi_t(\nu^K, R^K)| = 0.$$

Futhermore, the terms in the integrals in the expression of the function  $\Phi_t^f$  are continuous and bounded, then this function is continuous. In addition, it follows from the decomposition (4.2.12) that

$$\Phi_t^f(\nu^K, R^K) = M_t^{K,f}$$

and then thanks to the Fatou lemma and Doob's inequality,

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[ \left( \Phi_t^f(\nu, R) \right)^2 \right] &\leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \left( \Phi_t^f(\nu^K, R^K) \right)^2 \right] \\ &\leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq s \leq t} |M_s^{K,f}|^2 \right] \leq C \liminf_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E} [\langle M^{K,f} \rangle_t]. \end{aligned}$$

We now deduce from (4.2.15) that

$$\mathbb{E} \left[ \left( \Phi_t^f(\nu, R) \right)^2 \right] \leq \liminf_{K \rightarrow \infty} \frac{C}{K} \mathbb{E} \left[ \sup_{0 \leq t \leq T} \langle \nu_t^K, 1+x \rangle \right] = 0. \quad (\text{B.1.6})$$

Let us now consider  $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  and the  $(f_n)_n$  defined in (B.1.3) that is, with the sequence of its derivatives of first and second order, uniformly bounded. We deduce from (B.1.6) and (B.1.1) that a.s,

$$\Phi_t^f(\nu, R) = \lim_{n \rightarrow \infty} \Phi_t^{(1-f_n)f}(\nu, R) = 0.$$

□

## B.2 Some properties of a specific SDE

Let us introduce two continuous functions  $h(x, s), q(x, s) \in \mathcal{C}(\mathbb{R}_+ \times [0, T], \mathbb{R})$  that satisfy the following assumption.

### Assumption B.2.1.

(A.1) *Boundary condition* : for all  $s \leq [0, T]$ ,

$$h(0, s) \geq 0.$$

(A.2) *Lipschitz condition* : for all  $x, y \geq 0$  and  $s \in [0, T]$ ,

$$|h(x, s) - h(y, s)| + |q(x, s) - q(y, s)| \leq C|x - y|.$$

(A.3) *Bound property* : for all  $x \geq 0$  and  $s \in [0, T]$ ,

$$0 \leq q(x, s) \leq \bar{q}.$$

Then we have the following results

**Lemma B.2.1.** *There is weak existence and uniqueness, and strong existence for the stochastic differential equation*

$$dZ_u = h(Z_u, u)du + \sqrt{2Z_u q(Z_u, u)}dW_u, \forall u \leq T. \tag{B.2.1}$$

The solution  $(Z_{s,u}^x)_{u \in [s, T]}$  that starts at time  $s < T$  at the position  $x \geq 0$ , has a zero local time at 0, is almost surely non negative at any time and satisfies the moment estimate

$$\mathbb{E} \left\{ \sup_{s \leq u \leq T} (Z_{s,u}^x)^p \right\} \leq C_{p,T}(1 + x^p), \forall p > 0. \tag{B.2.2}$$

In addition, for all  $x_1, x_2 \geq 0$  and  $s_1, s_2 \leq T$ , we have for all  $u \leq T$

$$\mathbb{E} (|Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}|) \leq C_T \left( |x_1 - x_2| + (1 + x_1 + x_2)|s_1 - s_2| + |1 + x_1 + x_2|^{1/2}|s_1 - s_2|^{1/2} \right), \tag{B.2.3}$$

where  $(Z_{s_1,u}^{x_1})_{u \in [s_1, T]}$ ,  $(Z_{s_2,u}^{x_2})_{u \in [s_2, T]}$  are assumed to be built with the same Brownian motion, and satisfies  $Z_{s_j,u}^{x_j} = x_j$  for all  $u \leq s_j$  with  $j = 1, 2$ .

**Lemma B.2.2.** *Let  $p(x) \in \mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  and  $a(x, s) \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}_+ \times [0, T], \mathbb{R})$  such that*

$$|a(x, s) - a(y, s)| \leq \bar{a}|x - y|, \forall x, y \geq 0, \forall s \leq T,$$

then for a given  $t \leq T$ , the function defined by

$$w_s(x) = \mathbb{E} \left[ p(Z_{s,t}^x) e^{\int_s^t a(Z_{s,u}^x, u) du} \right], \forall (s, x) \in [0, t] \times \mathbb{R}_+ \tag{B.2.4}$$



satisfy for all  $s_1, s_2 \leq t$  and  $x_1, x_2 \geq 0$  the following inequality

$$|w_{s_1}(x_1) - w_{s_2}(x_2)| \leq C_T (\|p\|_\infty + \|p'\|_\infty) \left\{ |x_1 - x_2| + (1 + x_1)^{1/2} |s_1 - s_2|^{1/2} + (1 + x_1) |s_1 - s_2| \right\}. \quad (\text{B.2.5})$$

### B.2.1 Proof of Lemma B.2.1

We split this proof into the several steps.

**Existence and uniqueness :** According to [Ikeda 1988], Theorem 1.1 it suffices to show that we have weak existence and pathwise uniqueness to conclude that there is weak existence and uniqueness, and strong existence. In addition it follows from the previous paragraph that this solution will be well defined at any time. The stochastic differential equation (B.2.1) is non homogeneous with continuous coefficients, then the coupled process  $(Z_u, u)_{u \geq 0}$  satisfies an homogeneous stochastic differential equation with continuous coefficients. We then have weak existence for each initial condition  $x \geq 0$  and initial time  $s \in [0, T]$  thanks to [Ikeda 1988], Theorem 2.3, p173. Furthermore, for  $x, y \geq 0$  and  $s \leq u \leq T$  we have by hypothesis

$$|h(x, u) - h(y, u)| \leq C|x - y|,$$

and thanks to the inequality  $|\sqrt{a} - \sqrt{b}| \leq \sqrt{|a - b|}$ ,  $\forall a, b \geq 0$ ,

$$\begin{aligned} \left| \sqrt{xq(x, u)} - \sqrt{yq(y, u)} \right| &\leq |xq(x, u) - yq(y, u)|^{1/2} \\ &= |(x - y)q(x, u) + y(q(x, u) - q(y, u))|^{1/2} \\ &\leq (\bar{q} + Cy)^{1/2} |x - y|^{1/2}. \end{aligned}$$

It follows that for all  $N > 0$  and  $s \leq u \leq T$ ,

$$\left| \sqrt{xq(x, u)} - \sqrt{yq(y, u)} \right| \leq (\bar{q} + CN)^{1/2} |x - y|^{1/2}, \quad \forall x, y \in [0, N]$$

that implies pathwise uniqueness by a localisation argument (see [Yamada 1971]).

**Moment estimate and positiveness :** Notice that the solution that we constructed in the previous paragraph is well defined until it becomes negative or explodes. In order to get well defined terms for all times, we introduce the

new equation

$$d\tilde{Z}_u = h(|\tilde{Z}_u|, u)du + \sqrt{2|\tilde{Z}_u|q(|\tilde{Z}_u|, u)} dW_u, \forall u \leq T \quad (\text{B.2.6})$$

for which there is weak existence and pathwise uniqueness by an argument similar to the one in the previous paragraph, but only until explosion time. It follows from the continuity of the function  $h(x, s)$  and hypothesis (A.2) of Assumption B.2.1 that

$$|h(x, s)| \leq C(1 + x), \forall x \geq 0, \forall s \leq T.$$

For given  $x \geq 0$  and  $s \leq t$ , we consider the sequence of stopping times defined by

$$\lambda_N = \inf\{v \geq s : |\tilde{Z}_{s,v}^x| > N\} \wedge T, N > 1$$

that converges increasingly. Then for  $p \geq 2$  and  $v \in [s, T]$  we have

$$|\tilde{Z}_{s,v \wedge \lambda_N}^x|^p \leq C_p \left\{ x^p + \int_s^{v \wedge \lambda_N} |h(|\tilde{Z}_{s,u}^x|, u)|^p du + \left| \int_s^{v \wedge \lambda_N} \sqrt{2|\tilde{Z}_{s,u}^x|q(|\tilde{Z}_{s,u}^x|, u)} dW_u \right|^p \right\}$$

that implies that

$$\begin{aligned} \sup_{s \leq u \leq v \wedge \lambda_N} |\tilde{Z}_{s,u}^x|^p &\leq C_p \left\{ x^p + \int_s^{v \wedge \lambda_N} |h(|\tilde{Z}_{s,u}^x|, u)| du \right. \\ &\quad \left. + \sup_{s \leq u \leq v} \left( \left| \int_s^{u \wedge \lambda_N} \sqrt{2|\tilde{Z}_{s,u}^x|q(|\tilde{Z}_{s,u}^x|, u)} dW_u \right|^p \right) \right\} \\ &\leq C_p \left\{ x^p + \int_s^{v \wedge \lambda_N} [1 + |\tilde{Z}_{s,u}^x|^p] du \right. \\ &\quad \left. + \sup_{s \leq u \leq v} \left( \left| \int_s^{u \wedge \lambda_N} \sqrt{2|\tilde{Z}_{s,u}^x|q(|\tilde{Z}_{s,u}^x|, u)} dW_u \right|^p \right) \right\}. \end{aligned}$$

It follows from the Doob inequality that

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left\{ \sup_{s \leq u \leq v} \left( \left| \int_s^{u \wedge \lambda_N} \sqrt{2|\tilde{Z}_{s,u}^x|q(|\tilde{Z}_{s,u}^x|, u)} dW_u \right|^p \right) \right\} \\
\leq C_p \mathbb{E} \left\{ \left( \int_s^{v \wedge \lambda_N} 2|\tilde{Z}_{s,u}^x|q(|\tilde{Z}_{s,u}^x|, u) du \right)^{p/2} \right\} \\
\leq 2^{p/2} C_p \bar{Q}^{p/2} \mathbb{E} \left\{ \left( \int_s^{v \wedge \lambda_N} |\tilde{Z}_{s,u}^x| du \right)^{p/2} \right\} \\
\leq 2^{p/2} C_p \bar{Q}^{p/2} \mathbb{E} \left\{ \left( \int_s^v |\tilde{Z}_{s,u \wedge \lambda_N}^x| du \right)^{p/2} \right\} \\
\leq 2^{p/2} C_p \bar{Q}^{p/2} \mathbb{E} \left\{ \int_s^v |\tilde{Z}_{s,u \wedge \lambda_N}^x|^{p/2} du \right\} \\
\leq 2^{p/2} C_p \bar{Q}^{p/2} \mathbb{E} \left\{ \int_s^v [1 + |\tilde{Z}_{s,u \wedge \lambda_N}^x|^p] du \right\}
\end{aligned}$$

and then

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq v \wedge \lambda_N} |\tilde{Z}_{s,u}^x|^p \right] &\leq C_p \left\{ x^p + \mathbb{E} \left( \int_s^v [1 + |\tilde{Z}_{s,u \wedge \lambda_N}^x|^p] du \right) \right\} \\
&\leq C_p \left\{ x^p + \int_s^v \left[ 1 + \mathbb{E} \left\{ \sup_{s \leq z \leq u \wedge \lambda_N} |\tilde{Z}_{s,z}^x|^p \right\} \right] du \right\}.
\end{aligned}$$

Hence, we obtain for all  $v \in [s, T]$

$$1 + \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq v \wedge \lambda_N} |\tilde{Z}_{s,u}^x|^p \right] \leq C_p \left\{ 1 + x^p + \int_s^v \left[ 1 + \mathbb{E} \left\{ \sup_{s \leq z \leq u \wedge \lambda_N} |\tilde{Z}_{s,z}^x|^p \right\} \right] du \right\},$$

and thanks to the Gronwall lemma,

$$\mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq v \wedge \lambda_N} |\tilde{Z}_{s,u}^x|^p \right] \leq C_p (1 + x^p) e^{C_p(v-s)}.$$

If we assume that there exists  $T_0 < T$  such that

$$\mathbb{P} \left\{ \lim_N \lambda_N < T_0 \right\} > 0,$$

then for all  $v \in [T_0, T]$ , we will have

$$N^p \mathbb{P} \left\{ \lim_N \lambda_N < T_0 \right\} \leq \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq v \wedge \lambda_N} |\tilde{Z}_{s,u}^x|^p \right] \leq C_p (1 + x^p) e^{C_p(v-s)}.$$

That is impossible because the left side term tends towards infinity as  $N \rightarrow \infty$ . It follows that  $\lambda_N \xrightarrow{a.s.} T$  and by the monotone convergence theorem,

$$\mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq v} |\tilde{Z}_{s,u}^x|^p \right] \leq C_p (1 + x^p) e^{C_p(v-s)}, \forall v \in [s, T].$$

It then suffices to take  $v = T$ . The case  $0 < p < 2$  is obviously solved thanks to the Hölder inequality

$$\mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq T} |\tilde{Z}_{s,u}^x|^p \right] \leq \left( \mathbb{E} \left[ \sup_{s \leq u \leq T} |\tilde{Z}_{s,u}^x|^2 \right] \right)^{p/2} \leq C_{p,T}(1 + x^p).$$

The process  $(\tilde{Z}_{s,u}^x)_{u \in [s, T]}$  is then well defined at any time and satisfies a moment estimate similar to (B.2.2). We will now show that this process is almost surely non negative, and then by uniqueness this will imply that it is a modification of the process  $(Z_{s,u}^x)_{u \in [s, T]}$ . Indeed, the following decomposition holds

$$\tilde{Z}_{s,t}^x = (\tilde{Z}_{s,t}^x)_+ - (\tilde{Z}_{s,t}^x)_-, \forall t \in [s, T] \tag{B.2.7}$$

and it follows from the Tanaka formula that

$$(\tilde{Z}_{s,t}^x)_- = - \int_s^t 1_{\{\tilde{Z}_{s,t}^x \leq 0\}} d\tilde{Z}_{s,t}^x + \frac{1}{2} L_t^0(\tilde{Z}_{s,\cdot}^x). \tag{B.2.8}$$

For  $\varepsilon > 0$ ,

$$\int_s^t 1_{\{0 < \tilde{Z}_{s,u}^x \leq \varepsilon\}} \frac{d\langle \tilde{Z}_{s,\cdot}^x \rangle_u}{\tilde{Z}_{s,u}^x} = 2 \int_s^t 1_{\{0 < \tilde{Z}_{s,u}^x \leq \varepsilon\}} q(\tilde{Z}_{s,u}^x, u) du < \infty \text{ p.s.},$$

and the the local time  $L_t^0(Y_{s,\cdot}^x)$  is zero almost surely (see [Revuz 1998], Ch. IX, Lemma 3.3). Equation (B.2.8) becomes

$$(\tilde{Z}_{s,t}^x)_- = - \int_s^t 1_{\{\tilde{Z}_{s,u}^x \leq 0\}} h(-\tilde{Z}_{s,u}^x, u) du - \int_s^t 1_{\{\tilde{Z}_{s,u}^x \leq 0\}} \sqrt{-2\tilde{Z}_{s,u}^x} q(-\tilde{Z}_{s,u}^x, u) dW_u$$

where the second term in the right side of the equality is a true martingale thanks to the moment estimate that we previously stated. It then follows from

the hypothesis (A.1) and (A.2) in Assumption B.2.1 that

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left[ (\tilde{Z}_{s,t}^x)_- \right] &= -\mathbb{E} \left( \int_s^t 1_{\{\tilde{Z}_{s,u}^x \leq 0\}} h(-\tilde{Z}_{s,u}^x, u) du \right) \\
&\leq -\mathbb{E} \left( \int_s^t 1_{\{\tilde{Z}_{s,u}^x \leq 0\}} \left[ h(-\tilde{Z}_{s,u}^x, u) - h(0, u) \right] du \right) \\
&\leq C \mathbb{E} \left( \int_s^t 1_{\{\tilde{Z}_{s,u}^x \leq 0\}} \left| \tilde{Z}_{s,u}^x \right| du \right) \\
&\leq C \int_s^t \mathbb{E} \left[ (\tilde{Z}_{s,u}^x)_- \right] du
\end{aligned}$$

and hence by the Gronwall lemma,

$$\mathbb{E} \left[ (\tilde{Z}_{s,t}^x)_- \right] = 0, \forall t \in [s, T]$$

thus,

$$\forall t \in [s, T], (\tilde{Z}_{s,t}^x)_- = 0 \text{ p.s.}$$

We deduce that the stochastic process  $(\tilde{Z}_{s,t}^x)_{t \in [s, T]}$  is almost surely non negative at any time, and it is possible to remove the absolute values in (B.2.6) to conclude by a uniqueness argument that

$$\forall t \in [s, T], \tilde{Z}_{s,t}^x = Z_{s,t}^x \text{ p.s.}$$

The stochastic process  $(Z_{s,t}^x)_{t \in [s, T]}$  is then almost surely non negative at any time, satisfies the moment estimate (B.2.2) and has a zero local time at 0.

**Dependence on initial conditions :** Thanks to the strong existence, it is possible to construct two solutions  $(Z_{s_1, v}^{x_1})_{v \in [s_1, T]}$  and  $(Z_{s_2, v}^{x_2})_{v \in [s_2, T]}$  on the same filtered probability space and with the same Brownian motion, for all  $x_1, x_2 \geq 0$  and  $0 \leq s_1 \leq s_2 \leq T$ . Those solutions are well extended on  $[0, T]$  if we set

$$Z_{s_j, v}^{x_j} = x_j, \forall v \in [0, s_j], j = 1, 2.$$

Hence, it follows from the Tanaka formula that for all  $s_2 \leq v \leq T$ ,

$$\begin{aligned}
|Z_{s_1, v}^{x_1} - Z_{s_2, v}^{x_2}| &= |Z_{s_1, s_2}^{x_1} - x_2| + \int_{s_2}^v \text{sign}(Z_{s_1, u}^{x_1} - Z_{s_2, u}^{x_2}) d(Z_{s_1, u}^{x_1} - Z_{s_2, u}^{x_2}) + l_v^0(Z_{s_1, \cdot}^{x_1} - Z_{s_2, \cdot}^{x_2})
\end{aligned} \tag{B.2.9}$$

where  $l_v^0(Z_{s_1, \cdot}^{x_1} - Z_{s_2, \cdot}^{x_2})$  is the local time of the process  $Z_{s_1, \cdot}^{x_1} - Z_{s_2, \cdot}^{x_2}$  at 0 up to time  $v$ . Furthermore, thanks to the inequality  $|\sqrt{a} - \sqrt{b}| \leq \sqrt{|a - b|}$ ,  $\forall a, b \geq 0$

again, we have for  $\varepsilon > 0$ ,

$$\begin{aligned}
& \int_{s_2}^v 1_{\{0 < Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2} \leq \varepsilon\}} \frac{d \langle Z_{s_1,\cdot}^{x_1} - Z_{s_2,\cdot}^{x_2} \rangle_u}{Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}} \\
&= \int_{s_2}^v 1_{\{0 < Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2} \leq \varepsilon\}} \frac{2 \left| \sqrt{Z_{s_1,u}^{x_1} q(Z_{s_1,u}^{x_1}, u)} - \sqrt{Z_{s_2,u}^{x_2} q(Z_{s_2,u}^{x_2}, u)} \right|^2}{Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}} du \\
&\leq 2 \int_{s_2}^v 1_{\{0 < Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2} \leq \varepsilon\}} \frac{|Z_{s_1,u}^{x_1} q(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) - Z_{s_2,u}^{x_2} q(Z_{s_2,u}^{x_2}, u)|}{Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}} du \\
&\leq 2 \int_{s_2}^v 1_{\{0 < Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2} \leq \varepsilon\}} \\
&\quad \times \frac{|(Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}) q(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) + Z_{s_2,u}^{x_2} (q(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) - q(Z_{s_2,u}^{x_2}, u))|}{Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}} du \\
&\leq 2 \int_{s_2}^v 1_{\{0 < Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2} \leq \varepsilon\}} (\bar{q} + CZ_{s_2,u}^{x_2}) du.
\end{aligned}$$

That implies that for all  $v \in [s_2, T]$

$$\int_{s_2}^v 1_{\{0 < Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2} \leq \varepsilon\}} \frac{d \langle Z_{s_1,\cdot}^{x_1} - Z_{s_2,\cdot}^{x_2} \rangle_u}{Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}} \leq 2 \int_{s_2}^v (\bar{q} + CZ_{s_2,u}^{x_2}) du < \infty \text{ a.s.}$$

We then deduce thanks to [Revuz 1998], Ch. IX, lemma 3.3 that the local time  $l_v^0(Z_{s_1,\cdot}^{x_1} - Z_{s_2,\cdot}^{x_2})$  is zero almost surely, and it follows from (B.2.9) that

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} |Z_{s_1,v}^{x_1} - Z_{s_2,v}^{x_2}| &\leq \mathbb{E} (|Z_{s_1,s_2}^{x_1} - x_2|) \\
&\quad + \mathbb{E} \int_{s_2}^v \text{sign}(Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}) [h(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) - h(Z_{s_2,u}^{x_2}, u)] du \\
&\leq \mathbb{E} (|Z_{s_1,s_2}^{x_1} - x_2|) + A \int_{s_2}^v \mathbb{E} (|Z_{s_1,v}^{x_1} - Z_{s_2,v}^{x_2}|) du
\end{aligned}$$

which implies by the Gronwall lemma that

$$\mathbb{E} |Z_{s_1,v}^{x_1} - Z_{s_2,v}^{x_2}| \leq \mathbb{E} (|Z_{s_1,s_2}^{x_1} - x_2|) e^{A(v-s_2)}, \forall v \in [s_2, T]. \quad (\text{B.2.10})$$

We are now interested in what happens for  $s_1 \leq v \leq s_2$ . Indeed,

$$\begin{aligned}
& \mathbb{E} \left( \left| Z_{s_1,v}^{x_1} - Z_{s_2,v}^{x_2} \right| \right) \\
&= \mathbb{E} \left\{ \left| x_1 + \int_{s_1}^v h(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) du + \int_{s_1}^v \sqrt{2Z_{s_1,u}^{x_1} q(Z_{s_1,u}^{x_1}, u)} dW_u - x_2 \right| \right\} \\
&\leq \mathbb{E} \left\{ |x_1 - x_2| + \int_{s_1}^v |h(Z_{s_1,u}^{x_1}, u)| du + \left| \int_{s_1}^v \sqrt{2Z_{s_1,u}^{x_1} q(Z_{s_1,u}^{x_1}, u)} dW_u \right| \right\} \\
&\leq |x_1 - x_2| + C \int_{s_1}^{s_2} [1 + \mathbb{E}(Z_{s_1,u}^{x_1})] du \\
&\quad + \mathbb{E} \left\{ \sup_{s_1 \leq v \leq s_2} \left| \int_{s_1}^v \sqrt{2Z_{s_1,u}^{x_1} q(Z_{s_1,u}^{x_1}, u)} dW_u \right| \right\}
\end{aligned}$$

and thanks to the Doob inequality,

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left\{ \sup_{s_1 \leq v \leq s_2} \left| \int_{s_1}^v \sqrt{2Z_{s_1,u}^{x_1} q(Z_{s_1,u}^{x_1}, u)} dW_u \right| \right\} &\leq \mathbb{E} \left\{ \left| \int_{s_1}^{s_2} 2Z_{s_1,u}^{x_1} q(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) du \right|^{1/2} \right\} \\
&\leq \sqrt{2\bar{q} \mathbb{E} \left( \int_{s_1}^{s_2} Z_{s_1,u}^{x_1} du \right)} \\
&\leq \sqrt{2\bar{q} |s_1 - s_2| \mathbb{E} \left( \sup_{s_1 \leq u \leq T} Z_{s_1,u}^{x_1} \right)}.
\end{aligned}$$

Hence, we have for all  $v \in [s_1, s_2]$ ,

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left( \left| Z_{s_1,v}^{x_1} - Z_{s_2,v}^{x_2} \right| \right) &\leq |x_1 - x_2| + C \int_{s_1}^{s_2} [1 + \mathbb{E}(Z_{s_1,u}^{x_1})] du \\
&\quad + \sqrt{2\bar{q} |s_1 - s_2| \mathbb{E} \left( \sup_{s_1 \leq u \leq T} Z_{s_1,u}^{x_1} \right)}
\end{aligned}$$

which implies that for all  $v \in [s_1, s_2]$ ,

$$\mathbb{E} \left( \left| Z_{s_1,v}^{x_1} - Z_{s_2,v}^{x_2} \right| \right) \leq |x_1 - x_2| + C_1(1 + x_1)|s_1 - s_2| + C_2|1 + x_1|^{1/2}|s_1 - s_2|^{1/2}. \tag{B.2.11}$$

We finally obtain without any order on  $s_1, s_2 \in [0, T]$ ,  $x_1, x_2 \geq 0$  that for all  $v \in [s_1 \wedge s_2, T]$

$$\begin{aligned}
\mathbb{E} \left( \left| Z_{s_1,v}^{x_1} - Z_{s_2,v}^{x_2} \right| \right) &\leq C_T \left\{ |x_1 - x_2| + (1 + x_1 + x_2)|s_1 - s_2| \right. \\
&\quad \left. + |1 + x_1 + x_2|^{1/2}|s_1 - s_2|^{1/2} \right\}
\end{aligned}$$

that is easily extended for  $v \in [0, T]$ .

### B.2.2 Proof of Lemma B.2.2

Let us first introduce the decomposition

$$|w_{s_1}(x_1) - w_{s_2}(x_2)| \leq |w_{s_1}(x_1) - w_{s_2}(x_1)| + |w_{s_2}(x_1) - w_{s_2}(x_2)| \quad (\text{B.2.12})$$

thanks to the triangular inequality. Furthermore, by considering that  $s_1 \leq s_2$ , we have

$$\begin{aligned} |w_{s_1}(x_1) - w_{s_2}(x_1)| &\leq \mathbb{E} \left( \left| p(Z_{s_1,t}^{x_1}) e^{\int_{s_1}^t a(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) du} - p(Z_{s_2,t}^{x_1}) e^{\int_{s_2}^t a(Z_{s_2,u}^{x_1}, u) du} \right| \right) \\ &\leq \mathbb{E} \left( \left| p(Z_{s_1,t}^{x_1}) - p(Z_{s_2,t}^{x_1}) \right| e^{\int_{s_1}^t a(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) du} \right) \\ &\quad + \mathbb{E} \left( \left| p(Z_{s_1,t}^{x_1}) \right| \left| e^{\int_{s_1}^t a(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) du} - e^{\int_{s_2}^t a(Z_{s_2,u}^{x_1}, u) du} \right| \right) \\ &\leq e^{\|a\|_\infty(t-s_1)} \|p'\|_\infty \mathbb{E} (|Z_{s_1,t}^{x_1} - Z_{s_2,t}^{x_1}|) \\ &\quad + \|p\|_\infty \left\{ \mathbb{E} \left( \left| e^{\int_{s_1}^t a(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) du} - e^{\int_{s_1}^t a(Z_{s_2,u}^{x_1}, u) du} \right| \right) \right. \\ &\quad \left. + \mathbb{E} \left( \left| e^{\int_{s_1}^t a(Z_{s_2,u}^{x_1}, u) du} - e^{\int_{s_2}^t a(Z_{s_2,u}^{x_1}, u) du} \right| \right) \right\} \\ &\leq e^{\|a\|_\infty(t-s_1)} \left[ \|p'\|_\infty \mathbb{E} (|Z_{s_1,t}^{x_1} - Z_{s_2,t}^{x_1}|) \right. \\ &\quad \left. + \|p\|_\infty \left\{ \mathbb{E} \left( \left| e^{\int_{s_1}^t [a(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) - a(Z_{s_2,u}^{x_1}, u)] du} - 1 \right| \right) \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + \mathbb{E} \left( \left| e^{-\int_{s_1}^{s_2} a(Z_{s_2,u}^{x_1}, u) du} - 1 \right| \right) \right\} \right]. \end{aligned}$$

Let us set for all  $s_1 \leq v \leq t$

$$V_{s_1, s_2}^{x_1}(v) = e^{\int_{s_1}^v [a(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) - a(Z_{s_2,u}^{x_1}, u)] du} - 1,$$

then

$$V_{s_1, s_2}^{x_1}(v) = \int_{s_1}^v [a(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) - a(Z_{s_2,u}^{x_1}, u)] V_{s_1, s_2}^x(u) du + \int_{s_1}^v [a(Z_{s_1,u}^{x_1}, u) - a(Z_{s_2,u}^{x_1}, u)] du$$

that implies that,

$$|V_{s_1, s_2}^{x_1}(v)| \leq 2\|a\|_\infty \int_{s_1}^v |V_{s_1, s_2}^x(u)| du + \bar{a} \int_{s_1}^v |Z_{s_1,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_1}| du$$



and thanks to the Gronwall lemma,

$$|V_{s_1, s_2}^{x_1}(v)| \leq \bar{a} e^{2\|a\|_\infty(v-s_1)} \int_{s_1}^t |Z_{s_1, u}^{x_1} - Z_{s_2, u}^{x_1}| du, \forall v \in [s_1, t].$$

We show by a similar argument that

$$\left| e^{-\int_{s_1}^{s_2} a(Y_{s_2, u}^x, u) du} - 1 \right| \leq e^{\|a\|_\infty|s_1-s_2|} \|a\|_\infty |s_1 - s_2|.$$

Hence, one can write for all  $x_1 \geq 0, s_1 \leq s_2 \leq t$

$$\begin{aligned} |w_{s_1}(x_1) - w_{s_2}(x_1)| &\leq e^{\|a\|_\infty(t-s_1)} \left\{ \|p'\|_\infty \mathbb{E}(|Z_{s_1, t}^{x_1} - Z_{s_2, t}^{x_1}|) \right. \\ &\quad \left. + \|p\|_\infty \left[ \bar{a} e^{2\|a\|_\infty(t-s_1)} \int_{s_1}^t \mathbb{E}(|Z_{s_1, u}^{x_1} - Z_{s_2, u}^{x_1}|) du + e^{\|a\|_\infty|s_1-s_2|} \|a\|_\infty |s_1 - s_2| \right] \right\} \end{aligned}$$

and thanks to Lemma B.2.1, we have for all  $s_1, s_2 \leq t$

$$|w_{s_1}(x_1) - w_{s_2}(x_1)| \leq C_T (\|p\|_\infty + \|p'\|_\infty) \left\{ (1+x_1)^{1/2} |s_1 - s_2|^{1/2} + (1+x_1) |s_1 - s_2| \right\}. \quad (\text{B.2.13})$$

In addition, for  $x_1, x_2 \geq 0$  and  $s_2 \leq t$ ,

$$\begin{aligned} |w_{s_2}(x_1) - w_{s_2}(x_2)| &\leq \mathbb{E} \left( \left| p(Z_{s_2, t}^{x_1}) e^{\int_{s_2}^t a(Z_{s_2, u}^{x_1}, u) du} - p(Z_{s_2, t}^{x_2}) e^{\int_{s_2}^t a(Z_{s_2, u}^{x_2}, u) du} \right| \right) \\ &\leq \mathbb{E} \left( |p(Z_{s_2, t}^{x_1}) - p(Z_{s_2, t}^{x_2})| e^{\int_{s_2}^t a(Z_{s_2, u}^{x_1}, u) du} \right) \\ &\quad + \mathbb{E} \left( |p(Z_{s_2, t}^{x_2})| e^{\int_{s_2}^t a(Z_{s_2, u}^{x_2}, u) du} \left| e^{\int_{s_2}^t [a(Z_{s_2, u}^{x_1}, u) - a(Z_{s_2, u}^{x_2}, u)] du} - 1 \right| \right) \\ &\leq e^{\|a\|_\infty(t-s_2)} \left\{ \|p'\|_\infty \mathbb{E}(|Z_{s_2, t}^{x_1} - Z_{s_2, t}^{x_2}|) \right. \\ &\quad \left. + \|p\|_\infty \mathbb{E} \left( \left| e^{\int_{s_2}^t [a(Z_{s_2, u}^{x_1}, u) - a(Z_{s_2, u}^{x_2}, u)] du} - 1 \right| \right) \right\}. \end{aligned}$$

Let us now set for all  $s_2 \leq v \leq t$

$$U_{s_2, v}^{x_1, x_2} = e^{\int_{s_2}^v [a(Y_{s_2, u}^{x_1}, u) - a(Z_{s_2, u}^{x_2}, u)] du} - 1,$$

then

$$U_{s_2, v}^{x_1, x_2} = \int_{s_2}^v [a(Z_{s_2, u}^{x_1}, u) - a(Z_{s_2, u}^{x_2}, u)] U_{s_2, u}^{x_1, x_2} du + \int_{s_2}^v [a(Z_{s_2, u}^{x_1}, u) - a(Z_{s_2, u}^{x_2}, u)] du$$

that implies that

$$|U_{s_2,v}^{x_1,x_2}| \leq 2\|a\|_\infty \int_{s_2}^v |U_{s_2,u}^{x_1,x_2}| du + \bar{a} \int_{s_2}^t |Z_{s_2,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}| du$$

and thanks to the Gronwall lemma,

$$|U_{s_2,v}^{x_1,x_2}| \leq \bar{a} e^{2\|a\|_\infty(v-s_2)} \int_{s_2}^t |Z_{s_2,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}| du, \forall v \in [s_2, t].$$

Hence for all  $x_1, x_2 \geq 0, s_2 \leq t$  we have

$$|w_{s_2}(x_1) - w_{s_2}(x_2)| \leq e^{\|a\|_\infty(t-s_2)} \left\{ \|p'\|_\infty \mathbb{E} (|Z_{s_2,t}^{x_1} - Z_{s_2,t}^{x_2}|) + \bar{a} e^{2\|a\|_\infty(t-s)} \|p\|_\infty \int_{s_2}^t \mathbb{E} (|Z_{s_2,u}^{x_1} - Z_{s_2,u}^{x_2}|) du \right\}$$

and thanks to Lemma B.2.1,

$$|w_{s_2}(x_1) - w_{s_2}(x_2)| \leq C_T (\|p\|_\infty + \|p'\|_\infty) |x_1 - x_2|, \forall x_1, x_2 \geq 0, \forall s_2 \leq t. \tag{B.2.14}$$

Finally, the inequality (B.2.5) follows from (B.2.12), (B.2.13) and (B.2.14).

### B.3 Difference operator and Besov spaces

For  $\alpha \in ]0, 1[$ , we denote by  $\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})$  the Hölder-Zygmund space that is the set of real valued functions on  $\mathbb{R}$  such that

$$\|f\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} = \|f\|_\infty + \sup_{x,y \in \mathbb{R}, x \neq y} \frac{|f(x) - f(y)|}{|x - y|^\alpha} < \infty.$$

We also introduce the difference operator defined for all  $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ , for given  $m \geq 1$  integer and  $h \in \mathbb{R}$  as

$$\forall x \in \mathbb{R}, \Delta_h^1 f(x) = f(x + h) - f(x); \Delta_h^m f(x) = \Delta_h^1(\Delta_h^{m-1} f)(x), \text{ pour } m > 1.$$

that is, by a recurrence argument,

$$\Delta_h^m f(x) = \sum_{j=0}^m (-1)^{m-j} \binom{m}{j} f(x + jh) \tag{B.3.1}$$

with the following properties.

**Lemma B.3.1.** *Let  $m \geq 1$  be an integer,  $\alpha \in ]0, 1[$ ,  $h \in \mathbb{R}$  and  $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ , then :*

1. *If  $f \in \mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})$ ,*

$$\|\Delta_h^m f\|_\infty \leq C_m |h|^\alpha \|f\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})}. \quad (\text{B.3.2})$$

2. *If  $f \in \mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})$ ,*

$$|\Delta_h^m f(x) - \Delta_h^m f(y)| \leq C_m \|f\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} |x - y|^\alpha, \forall x, y \in \mathbb{R}. \quad (\text{B.3.3})$$

3. *If  $f \in \mathcal{C}^m(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ ,*

$$\|\Delta_h^m f\|_{\mathbb{L}^1} \leq C_m |h|^m \|\partial_x^m f\|_{\mathbb{L}^1} \quad (\text{B.3.4})$$

4. *If  $f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}, \mathbb{R})$  and  $g : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  is an integrable function, then for all  $a \in \mathbb{R}$ ,*

$$\int_{\mathbb{R}} \Delta_h^m f(x+a)g(x)dx = \int_{\mathbb{R}} f(x+a)\Delta_{-h}^m g(x)dx \quad (\text{B.3.5})$$

*Proof.* For  $0 < \alpha < 1$ ,  $h \in \mathbb{R}$  and an integer  $m \geq 1$ ,

1. *If  $f \in \mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})$ , we proceed by a recurrence argument on  $m \geq 1$ . Indeed,*

$$\|\Delta_h^1 f\|_\infty = \sup_{x \in \mathbb{R}} |f(x+h) - f(x)| \leq |h|^\alpha \|f\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})}$$

and if we assume that the property holds at range  $m$ , we get

$$\|\Delta_h^{m+1} f\|_\infty = \sup_{x \in \mathbb{R}} |\Delta_h^m f(x+h) - \Delta_h^m f(x)| \leq 2C_m |h|^\alpha \|f\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})}$$

that corresponds to the property with  $C_{m+1} = 2C_m$ . We deduce that it holds for each integer  $m \geq 1$ .

2. *If  $f \in \mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})$ , then thanks to (B.3.1) we get for all  $x, y \in \mathbb{R}$ ,*

$$|\Delta_h^m f(x) - \Delta_h^m f(y)| \leq \sum_{j=0}^m \binom{m}{j} |f(x+jh) - f(y+jh)| \leq 2^m \|f\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})} |x-y|^\alpha.$$

3. *We proceed by a recurrence argument to show firstly that*

$$(\mathbf{P}) : \forall m \geq 1, \Delta_h^m f(x) = h^m \int_0^m H_m(t) \partial_x^m f(x+th) dt, \text{ if } f \in \mathcal{C}^m(\mathbb{R}, \mathbb{R})$$

where  $H_m$  is bounded and does not depend on  $f$ . Indeed for  $f \in$

$\mathcal{C}^1(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ , then

$$\begin{aligned} \Delta_h^{m+1} f(x) &= f(x+h) - f(x) \\ &= \int_x^{x+h} f'(t) dt \\ &= h \int_0^1 f'(x+th) dt \end{aligned}$$

and hence  $H_1(t) = 1$ . We now assume that the property holds at range  $m$ , then if  $f \in \mathcal{C}^{m+1}(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ ,

$$\begin{aligned} \Delta_h^{m+1} f(x) &= \Delta_h^m f(x+h) - \Delta_h^m f(x) \\ &= h^m \int_0^m H_m(t) [\partial_x^m f(x+(1+t)h) - \partial_x^m f(x+th)] dt \\ &= h^m \int_0^m H_m(t) \int_{x+th}^{x+(1+t)h} \partial_x^{m+1} f(u) du dt \\ &= h^{m+1} \int_0^m H_m(t) \int_t^{1+t} \partial_x^{m+1} f(x+uh) du dt \\ &= h^{m+1} \int_0^m H_m(t) \int_0^{m+1} \partial_x^{m+1} f(x+uh) 1_{\{u \in [t, 1+t]\}} du dt \\ &= h^{m+1} \int_0^{m+1} \underbrace{\left( \int_0^m H_m(t) 1_{\{u \in [t, 1+t]\}} dt \right)}_{= H_{m+1}(u)} \partial_x^{m+1} f(x+uh) du \end{aligned}$$

where the function  $H_{m+1}$  is bounded and does not depend on  $f$ . We deduce that the property **(P)** holds, and then for all  $f \in \mathcal{C}^m(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ ,

$$\|\Delta_h^m f\|_{\mathbb{L}^1} \leq |h|^m \|H_m\|_\infty \int_{\mathbb{R}} \int_0^m |\partial_x^m f(x+th)| dt dx = m \|H_m\|_\infty |h|^m \|\partial_x^m f\|_{\mathbb{L}^1}.$$

4. Let  $f \in \mathcal{C}_b(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ , and  $g : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  an integrable function and  $a \in \mathbb{R}$ ,

then by changing variables in the integral

$$\begin{aligned} \int_{\mathbb{R}} \Delta_h^m f(x+a)g(x)dx &= \sum_{j=0}^m (-1)^{m-j} \binom{m}{j} \int_{\mathbb{R}} f(x+a+jh)g(x)dx \\ &= \sum_{j=0}^m (-1)^{m-j} \binom{m}{j} \int_{\mathbb{R}} f(x+a)g(x-jh)dx \\ &= \int_{\mathbb{R}} f(x+a)\Delta_{-h}^m g(x)dx \end{aligned}$$

□

The difference operator allows to define the Besov spaces  $\mathcal{B}_{1,\infty}^s(\mathbb{R})$  as the set of function  $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  that satisfy for  $m > s$

$$\|f\|_{\mathcal{B}_{1,\infty}^s} := \|f\|_{\mathbb{L}^1(\mathbb{R})} + \sup_{|h| \leq 1} |h|^{-s} \|\Delta_h^m f\|_{\mathbb{L}^1(\mathbb{R})} < \infty$$

(see Triebel [Triebel 1983] Theorem 2.5.12, or [Triebel 1992] Theorem 2.6.1). The following result follows

**Lemma B.3.2.** *Let  $(E, \mathcal{F}_E, \mu)$  be a measured space where  $\mu$  is a positive measure. Let  $(x, y) \mapsto f(x, y)$  an integrable function on  $\mathbb{R} \times E$ , then if we denote by*

$$\Phi_f(x) = \int_E f(x, y)\mu(dy), \forall x \geq 0$$

we have for all  $s > 0$ ,

$$\|\Phi_f\|_{\mathcal{B}_{1,\infty}^s(\mathbb{R})} \leq \int_E \|f(\cdot, y)\|_{\mathcal{B}_{1,\infty}^s(\mathbb{R})}\mu(dy). \quad (\text{B.3.6})$$

*Proof.* Let  $s > 0$ , then it follows from Fubini theorem that

$$\|\Phi\|_{\mathbb{L}^1(\mathbb{R})} = \int_{\mathbb{R}} \left| \int_E f(x, y)\mu(dy) \right| dx \leq \int_E \|f(\cdot, y)\|_{\mathbb{L}^1(\mathbb{R})}\mu(dy).$$

Similarly, for any  $m > s$  and  $h \in [-1, 1]$ ,

$$\|\Delta_h^m \Phi\|_{\mathbb{L}^1(\mathbb{R})} = \int_{\mathbb{R}} \left| \int_E (\Delta_h^m f(\cdot, y))(x)\mu(dy) \right| dx \leq \int_E \|\Delta_h^m f(\cdot, y)\|_{\mathbb{L}^1(\mathbb{R})}\mu(dy).$$

The result directly follows by taking the supremum in  $h$  and summing the above inequalities. □

Furthermore, the above definition of Besov spaces allows a sufficient condi-

tion for the existence of a density for random variables given by the following result

**Lemma B.3.3** ([Romito 2018], Lemma A.1). *Let  $X$  be a real valued random variable. If there are an integer  $m \geq 1$ , a real number  $\theta > 0$ , a real  $\alpha > 0$ , with  $\alpha < \theta < m$ , and a constant  $K > 0$  such that for every  $\phi \in \mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})$  and  $h \in \mathbb{R}$  with  $|h| \leq 1$ ,*

$$\mathbb{E} [\Delta_h^m \phi(X)] \leq K|h|^\theta \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})},$$

*then  $X$  has a density  $f_X$  with respect to the Lebesgue measure on  $\mathbb{R}$ . Moreover  $f_X \in \mathcal{B}_{1,\infty}^{\theta-\alpha}(\mathbb{R})$  and*

$$\|f\|_{\mathcal{B}_{1,\infty}^{\theta-\alpha}} \lesssim 1 + K.$$

The consequence that follows gives a sufficient condition that will be used in the paper

**Lemma B.3.4.** *Let  $X$  be a real valued random variable. For a given non negative real valued function  $\sigma(x)$  such that  $\sigma(X) \in \mathbb{L}^1$  with  $\mathbb{E}[\sigma(X)] \neq 0$ , if there exists an integer  $m \geq 1$ , a real number  $\theta > 0$ , a real  $\alpha > 0$  with  $\alpha < \theta < m$ , and a constant  $K > 0$  such that for every  $\phi \in \mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})$  and  $h \in \mathbb{R}$  with  $|h| \leq 1$ ,*

$$\mathbb{E} [\sigma(X)\Delta_h^m \phi(X)] \leq K|h|^\theta \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})}, \tag{B.3.7}$$

*then  $X$  admits a density  $f_X$  on  $\{x : \sigma(x) \neq 0\}$ . In addition, if we denote by  $f_X$  its density on this set, then the function  $x \mapsto \sigma(x)f_X(x)$  is in the Besov space  $\mathcal{B}_{1,\infty}^{\theta-\alpha}(\mathbb{R})$  and satisfies the bound*

$$\|\sigma f_X\|_{\mathcal{B}_{1,\infty}^{\theta-\alpha}(\mathbb{R})} \lesssim K + \mathbb{E}[\sigma(X)] \tag{B.3.8}$$

*Proof.* Let us denote by  $\mu(dx)$  the law of  $X$  and set

$$\nu(dx) = \sigma(x)\mu(dx)$$

that is a non negative finite measure by assumption. Then it follows from (B.3.7) that

$$\mathbb{E} [\sigma(X)\Delta_h^m \phi(X)] = \|\nu\|_{\mathbb{L}^1} \int_0^\infty \Delta_h^m \phi(x) \frac{\nu(dx)}{\|\nu\|_{\mathbb{L}^1}} = \|\nu\|_{\mathbb{L}^1} \mathbb{E} [\Delta_h^m \phi(Y)]$$

where  $Y$  is a real valued random variable of law  $\nu(dy)/\|\nu\|_{\mathbb{L}^1}$ . It follows from (B.3.7) that

$$\mathbb{E} [\Delta_h^m \phi(Y)] \leq \frac{K}{\|\nu\|_{\mathbb{L}^1}} |h|^\theta \|\phi\|_{\mathcal{C}_b^\alpha(\mathbb{R})}$$

that implies thanks to Lemma B.3.3 that the probability measure  $\nu(dy)/\|\nu\|_{\mathbb{L}^1}$  admits a density  $g_X \in \mathcal{B}_{1,\infty}^{\theta-\alpha}(\mathbb{R})$  with respect to the Lebesgue measure on  $\mathbb{R}$  that satisfies the bound

$$\|g_X\|_{\mathcal{B}_{1,\infty}^{\theta-\alpha}(\mathbb{R})} \lesssim 1 + \frac{K}{\|\nu\|_{\mathbb{L}^1}}.$$

Then  $\mu(dx)$  admits a density  $f_X$  on the set  $\{x : \sigma(x) \neq 0\}$  that is defined by

$$f_X(x) = \frac{\|\nu\|_{\mathbb{L}^1}}{\sigma(x)} g_X(x)$$

and the bound (B.3.8) follows.  $\square$

## B.4 Estimates for the derivatives of the Gaussian density

We are interested in the density of a centered Gaussian random variable with variance  $\sigma^2$ , that is

$$g_\sigma(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma^2}\right), \forall x \in \mathbb{R}.$$

We have the following result

**Lemma B.4.1.** *For each integer  $m \geq 1$ ,*

$$\|\partial_x^m g_\sigma\|_{\mathbb{L}^1} \leq \frac{C_m}{\sigma^m}$$

where the constant  $C_m$  does not depend on  $\sigma$ .

*Proof.* Because of its exponential factor, let us set

$$\partial_x^m g_\sigma(x) = \frac{P_m^\sigma(x)}{\sigma^m} \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma^2}\right), \forall x \in \mathbb{R}, \forall m \geq 1.$$

Then  $P_1^\sigma(x) = -x/\sigma$  and

$$P_{m+1}^\sigma = \sigma \partial_x P_m^\sigma - \frac{x}{\sigma} P_m^\sigma$$

that implies that each  $P_m^\sigma$  is a polynomial, thus

$$P_m^\sigma(x) = \sum_{k=0}^m A_k^m(\sigma) x^k$$

with

$$\begin{aligned}
 A_0^{m+1}(\sigma) &= \sigma A_1^m(\sigma), \\
 A_k^{m+1}(\sigma) &= \sigma(k+1)A_{k+1}^m(\sigma) - \frac{1}{\sigma}A_{k-1}^m(\sigma), \quad k = 1, \dots, m-1 \\
 A_m^{m+1}(\sigma) &= -\frac{1}{\sigma}A_{m-1}^m(\sigma) \\
 A_{m+1}^{m+1}(\sigma) &= -\frac{1}{\sigma}A_m^m(\sigma)
 \end{aligned}$$

We easily verify by a recurrence argument on  $m \geq 1$  that

$$\forall m \geq 1, |A_k^m(\sigma)| \leq \frac{C_m}{\sigma^k} \text{ pour } k = 1, \dots, m$$

and then

$$\|\partial_x^m g_\sigma\|_{\mathbb{L}^1} = \frac{1}{\sigma^m} \int_{\mathbb{R}} |P_m^\sigma(x)| g_\sigma(x) dx \leq \frac{1}{\sigma^m} \sum_{k=0}^m |A_k^m(\sigma)| \int_{\mathbb{R}} |x|^k g_\sigma(x) dx \leq \frac{C_m}{\sigma^m}$$

□





# Bibliographie

- [Aldous 1978] David Aldous. *Stopping times and tightness*. Ann. Probab., vol. 6, pages 335–340, 1978. (Cité en pages 23, 108, 156, 187, 205 et 222.)
- [Anderson 2015] David F. Anderson et Thomas G. Kurtz. Stochastic analysis of biochemical systems. Springer, 2015. (Cité en page 61.)
- [Ay 2011] Ahmet Ay et David N. Arnosti. *Mathematical modeling of gene expression : a guide for the perplexed biologist*. Crit Rev Biochem Mol Biol., vol. 46, no. 2, pages 137–51, 2011. (Cité en page 17.)
- [Baar 2017] Martina Baar, Anton Bovier et Nicolas Champagnat. *From stochastic, individual-based models to the canonical equation of adaptive dynamics in one step*. Annales of Applied Probability, vol. 27, no. 2, pages 1093–1170, 2017. (Cité en page 45.)
- [Bansaye 2011] Vincent Bansaye et Viet Chi Tran. *Branching Feller diffusion for cell division with parasite infection*. ALEA, Latin American Journal of Probability and Mathematical Statistics, vol. 8, pages 95–127, 2011. (Cité en page 101.)
- [Bansaye 2015] Vincent Bansaye et Sylvie M el ard. Stochastic models for structured populations : Scaling limits and long time behavior. Springer, 2015. (Cité en pages 41, 61, 108, 185, 215 et 221.)
- [Barthe 2020] Manon Barthe, Josu  Tchouanti, Pedro Henrique Gomes, Carine Bideaux, Delphine Lestrade, Carl Graham, Jean-Philippe Steyer, Sylvie M el ard, Jérôme Harmand, Nathalie Gorret, Muriel Coccagn-Bousquet et Brice Enjalbert. *Availability of the molecular switch XylR controls phenotypic heterogeneity and lag duration during Escherichia coli adaptation from glucose to xylose*. mBio, vol. 11, no. 6, 2020. (Cité en pages 11, 57 et 67.)
- [Bengtsson 2008] Simon Bengtsson, Jakob Hallquist, Alan Werker et Thomas Welander. *Acidogenic fermentation of industrial waste waters : Effects of Chemostat retention time and pH on volatile fatty acids production*. Biochemical Engineering Journal, vol. 40, no. 3, pages 492–499, 2008. (Cité en page 3.)
- [Bertoin 2003] Jean Bertoin. *The asymptotic behavior of fragmentation processes*. J. Eur. Math. Soc. (JEMS), vol. 5, no. 4, pages 395–416, 2003. (Cité en pages 19 et 100.)

- [Bertoin 2016] Jean Bertoin et Alexander R. Watson. *Probabilistic aspects of critical growth-fragmentation equations*. Adv. Appl. Prob., vol. 48, pages 37–61, 2016. (Cité en pages 19 et 100.)
- [Bertoin 2018] Jean Bertoin et Alexander R. Watson. *A probabilistic approach to spectral analysis of growth-fragmentation equations*. J. Func. Anal., vol. 274, no. 8, pages 2163–2204, 2018. (Cité en pages 19 et 100.)
- [Bertoin 2019] Jean Bertoin. *On a Feynman-Kac approach to growth-fragmentation semigroups and their asymptotic behaviors*. J. Funct. Anal., vol. 277, no. 11, 2019. (Cité en pages 19, 44 et 100.)
- [Bertrand 2019] Robert L. Bertrand. *Lag Phase is a Dynamic, Organized, Adaptive, and Evolvable Period That Prepares bacteria for Cell Division*. Journal of Bacteriology, vol. 201, no. 7, pages e00697–18, March 2019. (Cité en page 51.)
- [Bouleau 1991] Nicolas Bouleau et Francis Hirsch. Dirichlet forms and analysis on wiener space. de Gruyter Studies in Mathematics 14, 1991. (Cité en page 101.)
- [Campillo 2015] Fabien Campillo et Coralie Fritsch. *Weak Convergence of a Mass-Structured Individual-Based Model*. Appl Math Optim, vol. 72, pages 37–73, 2015. (Cité en pages 19, 44 et 101.)
- [Champagnat 2007] Nicolas Champagnat et Sylvie Méléard. *Invasion and adaptive evolution for individual-based spatially structured populations*. Journal of Mathematical Biology, vol. 55, pages 147–188, 2007. (Cité en pages 22, 30, 35, 105, 106, 108, 148, 149 et 156.)
- [Champagnat 2011] Nicolas Champagnat et Sylvie Méléard. *Polymorphic evolution sequence and evolutionary branching*. Probability Theory and Related Fields, vol. 151, no. 1-2, pages 45–94, 2011. (Cité en page 45.)
- [Champagnat 2014] Nicolas Champagnat, Pierre-Emmanuel Jabin et Sylvie Méléard. *Adaptation in a stochastic multi-resources chemostat model*. Journal de Mathématiques Pures et Appliquées, vol. 101, no. 6, pages 755–788, 2014. (Cité en page 100.)
- [Chen 1999] Ting Chen, Hongyu He et George Church. *Modeling Gene Expression with Differential Equations*. Pacific Symposium on Biocomputing, vol. 4, no. 29, pages 29–40, 1999. (Cité en page 18.)
- [Collet 2013] Pierre Collet, Servet Martínez et Sylvie Méléard. *Stochastic Models for a Chemostat and Long-time behavior*. Adv. Appl. Prob., vol. 45, pages 822–836, 2013. (Cité en page 100.)
- [Crick 1958] Francis Crick. *On protein synthesis*. Symp Soc Exp Biol, vol. 12, pages 138–63, 1958. (Cité en page 18.)

- [Crick 1970] Francis Crick. *Central dogma of molecular biology*. Nature, vol. 227, no. 5258, pages 561–3, 1970. (Cité en page 18.)
- [Şimşek 2018] Emrah Şimşek et Minsu Kim. *The emergence of metabolic heterogeneity and diverse growth responses in isogenic bacterial cells*. The ISME Journal, vol. 12, pages 1199–1209, 2018. (Cité en pages 17 et 141.)
- [D’Adamo 1984] P. D. D’Adamo, A. F. Rozich et A. F. Gaudy. *Analysis of growth data with inhibitory carbon source*. Biotechnol. Bioeng., vol. 26, pages 397–804, 1984. (Cité en page 6.)
- [Dębiec 2018] Tomasz Dębiec, Marie Doumic, Piotr Gwiazda et Emil Wiedemann. *Relative entropy method for measure solutions of the growth-fragmentation equation*. SIAM J. Math. Anal., vol. 50, no. 6, pages 5811–5824, 2018. (Cité en pages 19 et 100.)
- [Delvigne 2014] Frank Delvigne, Quentin Zune, Alvaro R. Lara, Waleed Al-Soud et Søren J. Sørensen. *Metabolic variability in bioprocessing : implications of microbial phenotypic heterogeneity*. Trends in Biotechnology, vol. 32, no. 12, pages 608–616, 2014. (Cité en page 2.)
- [Desai 2010] Tasha A. Desai et Christopher V. Rao. *Regulation of Arabinose and Xylose Metabolism in Escherichia coli*. Applied and Environmental Microbiology, vol. 76, no. 5, page 1524–1532, 2010. (Cité en pages 11 et 67.)
- [Dieckmann 1996] Ulf Dieckmann et Richard Law. *The dynamical theory of coevolution : a derivation from stochastic ecological processes*. Journal of Mathematical Biology, vol. 34, pages 579–612, 1996. (Cité en page 45.)
- [Doumic 2010] Marie Doumic et Pierre Gabriel. *Eigen elements of a general aggregation-fragmentation model*. Math. Models Methods Appl. Sci., vol. 20, no. 5, pages 757–783, 2010. (Cité en pages 19 et 100.)
- [Doumic 2016] Marie Doumic et Miguel Escobedo. *Time asymptotics for a critical case in fragmentation and growth-fragmentation equations*. Kinet. Relat. Models, vol. 9, no. 2, pages 251–297, 2016. (Cité en pages 19, 44 et 100.)
- [Enjalbert 2017] Brice Enjalbert, Pierre Millard, Mickael Dinciaux, Jean-Charles Portais et Fabien Létisse. *Acetate fluxes in E. coli are determined by the thermodynamic control of the Pta-AckA pathway*. Scientific Reports, vol. 7, no. 42135, 2017. (Cité en pages 6, 51 et 53.)
- [Ethier 1986] Stewart N. Ethier et Thomas G. Kurtz. *Markov processes : Characterization and convergence*. John Wiley & Sons, Inc., 1986. (Cité en pages 7, 42, 61 et 207.)

- [Evans 2020] Trent D. Evans et Fuzhong Zhang. *Bacterial metabolic heterogeneity : origins and applications in engineering and infectious disease*. Current Opinion in Biotechnology, vol. 64, pages 183–189, 2020. (Cité en page 141.)
- [Fontbona 2015] Joaquin Fontbona et Sylvie Méléard. *Non local Lotka-Volterra system with cross-diffusion in an heterogeneous medium*. Journal of Mathematical Biology, vol. 70, no. 4, pages 829–854, 2015. (Cité en pages 25, 35, 101, 106, 108, 112 et 149.)
- [Fournier 2004] Nicolas Fournier et Sylvie Méléard. *A Microscopic Probabilistic Description of a Locally Regulated Population and Macroscopic Approximation*. The Annals of Applied Probability, vol. 14, no. 4, pages 1880–1919, 2004. (Cité en pages 22, 30, 35, 105, 108, 148, 149 et 156.)
- [Friedman 1975] Avner Friedman. Stochastic differential equations and applications, volume 1. Academic Press, Inc. (LONDON) LTD., 1975. (Cité en page 121.)
- [Görke 2008] Boris Görke et Jörg Stülke. *Carbon catabolite repression in bacteria : many ways to make the most out of nutrients*. Nature Reviews Microbiology, vol. 6, pages 613–624, 2008. (Cité en pages 6 et 67.)
- [Graham 2020] Carl Graham, Jérôme Harmand, Sylvie Méléard et Josué Tchouanti. *Bacterial metabolic heterogeneity : from stochastic to deterministic models*. Mathematical Biosciences and Engineering, vol. 17, no. 5, pages 5120–5133, 2020. (Cité en pages 4 et 49.)
- [Hansen 2001] Nikolaus Hansen et Andreas Ostermeier. *Completely derandomized self-adaptation in evolution strategies*. Evolutionary computations, vol. 9, no. 2, 2001. (Cité en pages 15 et 72.)
- [Harmand 2017] Jérôme Harmand, Claude Lobry, Alain Rapaport et Tewfik Sari. Le chémostat : Théorie mathématique de la culture de micro-organismes, volume 1. 2017. (Cité en pages 4 et 100.)
- [Hasenauer 2014] Jan Hasenauer, Verena Wolf, Atefeh Kazeroonian et Fabian J. Theis. *Method of conditional moments (MCM) for the Chemical Master Equation : A unified framework for the method of moments and hybrid stochastic-deterministic models*. Journal of Mathematical Biology, vol. 69, no. 3, pages 687–735, 2014. (Cité en page 18.)
- [Herbach 2017] Ulysse Herbach, Arnaud Bonnaïffoux, Thibault Espinasse et Olivier Gandrillon. *Inferring gene regulatory networks from single-cell data : a mechanistic approach*. BMC Systems Biology, vol. 11, no. 105, 2017. (Cité en page 18.)

- [Holehouse 2020] James Holehouse, Zhixing Cao et Ramon Grima. *Stochastic Modeling of Autoregulatory Genetic Feedback Loops : A Review and Comparative Study*. Biophysical Journal, vol. 118, no. 7, pages 1517–1525, 2020. (Cité en page 18.)
- [Ikeda 1988] Nobuyuki Ikeda et Shinzo Watanabe. *Stochastic differential equations and diffusion processes*. North-Holland Mathematical Library, 1988. (Cité en page 226.)
- [Joffe 2012] A. Joffe et M. Métivier. *Weak convergence of sequences of semimartingales with applications to multitype branching processes*. Adv. Appl. Probab., vol. 18, pages 20–65, 2012. (Cité en page 187.)
- [Jourdain 2012] Benjamin Jourdain, Sylvie Méléard et Wojbor A. Woyczynski. *Lévy flights in evolutionary ecology*. Journal of Mathematical Biology, vol. 65, pages 677–707, 2012. (Cité en pages 22, 23, 30, 106, 108, 156, 215 et 219.)
- [Kotte 2014] Oliver Kotte, Benjamin Volkmer, Jakub L Radzikowski et Matthias Heinemann. *Phenotypic bistability in Escherichia coli's central carbon metabolism*. Mol Sys Biol, vol. 10, no. 736, 2014. (Cité en page 2.)
- [Kurtz 1992] Thomas G. Kurtz. *Averaging for Martingale Problems and Stochastic Approximation*. Applied Stochastic Analysis, pages 186–209, 1992. (Cité en pages 31, 42, 142, 205, 207 et 210.)
- [Labhsetwar 2013] Piyush Labhsetwar, John Andrew Cole, Elijah Roberts, Nathan D. Price et Zaida A. Luthey-Schulten. *Heterogeneity in protein expression induces metabolic variability in a modeled Escherichia coli population*. Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 110, no. 34, pages 14006–14011, 2013. (Cité en pages 17 et 141.)
- [Lepeltier 1976] J.-P Lepeltier et B. Marchal. *Problème des martingales et équations différentielles stochastiques associées à un opérateur intégral-différentiel*. Annales de l'I.H.P. Probabilités et statistiques, vol. 12, no. 1, pages 43–103, 1976. (Cité en page 203.)
- [Lin 2016] Yen Ting Lin et Tobias Galla. *Bursting noise in gene expression dynamics : linking microscopic and mesoscopic models*. Journal of The Royal Society Interface, vol. 13, no. 114, 2016. (Cité en page 18.)
- [Lions 2006] Pierre-Louis Lions et Marek Musiela. *Convexity of solutions of parabolic equations*. C. R. Acad. Sci. Paris, vol. 342, pages 915–921, 2006. (Cité en pages 28 et 129.)
- [Lipniacki 2006] Tomasz Lipniacki, Pawel Paszek, Anna Marciniak-Czochra, Allan R Brasier et Marek Kimmel. *Transcriptional stochasticity in*

- gene expression*. Journal of Theoretical Biology, vol. 238, no. 2, pages 348–67, 2006. (Cité en pages 17 et 18.)
- [Liquori 1981] A. M. Liquori, A. Monroy, E. Parisi et A. Tripiciano. *A theoretical Equation for Diauxic Growth and Its Application to the Kinetics of the Early Development of the Sea Urchin Embryo*. Differentiation, vol. 20, pages 174–175, 1981. (Cité en page 51.)
- [Méléard 1993] Sylvie Méléard et Sylvie Roelly. *Sur les convergences étroite ou vague de processus à valeurs mesures*. C. R. Acad. Sci. Paris Sér. I Math., vol. 317, pages 785–788, 1993. (Cité en pages 23, 157, 187 et 216.)
- [Monod 1942] Jacques Monod. Recherches sur la croissance des cultures bactériennes. Hermann & Cie, Paris, 1942. (Cité en pages 1 et 50.)
- [Monod 1950] Jacques Monod. *La technique de culture continue, théorie et applications*. Annales de l’Institut Pasteur, vol. 79, no. 4, pages 390–410, 1950. (Cité en pages 3, 6 et 100.)
- [Novick 1950] Aaron Novick et Leo Szilard. *Description of the Chemostat*. Science, vol. 112, no. 2920, pages 715–716, 1950. (Cité en pages 3 et 100.)
- [Pájaro 2017] Manuel Pájaro, Antonio A. Alonso, Irene Otero-Muras et Carlos Vázquez. *Stochastic Modeling and Numerical Simulation of Gene Regulatory Networks with Protein Bursting*. Journal of Theoretical Biology, vol. 421, pages 51–70, 2017. (Cité en page 18.)
- [Raj 2008] Arjun Raj et Alexander van Oudenaarden. *Nature, nurture, or chance : Stochastic gene expression and its consequences*. Cell, vol. 135, no. 2, pages 216–26, 2008. (Cité en page 17.)
- [Rapaport 2018] Alain Rapaport et Mario Veruete. *A new proof of the competitive exclusion principle in the chemostat*. Discrete and Continuous Dynamical Systems-B, vol. 24, no. 8, pages 3755–3764, 2018. (Cité en page 45.)
- [Raser 2005] Jonathan M. Raser et Erin K. O’Shea. *Noise in gene expression : origins, consequences, and control*. Science, vol. 309, no. 5743, pages 2010–3, 2005. (Cité en page 17.)
- [Revuz 1998] Daniel Revuz et Marc Yor. Continuous martingales and brownian motion. Springer, 1998. (Cité en pages 114, 229 et 231.)
- [Roelly-Coppoletta 1986] Sylvie Roelly-Coppoletta. *A criterion of convergence of measure-valued processes : application to measure branching processes*. Stoch.Stoch. Rep., vol. 17, pages 43–65, 1986. (Cité en pages 23, 108, 156, 187 et 221.)



- [Romito 2018] Marco Romito. *A simple method for the existence of a density for stochastic evolutions with rough coefficients*. Electronic Journal of Probability, vol. 23, 2018. (Cité en pages 27, 101, 131 et 239.)
- [Sato 1965] K. Sato et T. Ueno. *Multi-dimensional diffusion and the Markov process on the boundary*. vol. 4, no. 3, pages 529–605, 1965. (Cité en page 101.)
- [Sennerstam 1988] Roland Sennerstam. *Partition of protein (mass) to sister cell pairs at mitosis : a re-evaluation*. Journal of Cell Science, vol. 90, no. Pt 2, pages 301–6, 1988. (Cité en pages 18 et 141.)
- [Solopova 2014] Ana Solopova, Jordi Van Gestel, Franz J. Weissing, Herwig Bachmann, Bas Teusink, Jan Kok et Oscar P. Kuipers. *Bet-hedging during bacterial diauxic shift*. PNAS, vol. 111, no. 20, pages 7427–7432, 2014. (Cité en page 2.)
- [Song 1997] S. Song et C. Park. *Organization and regulation of the D-xylose operons in Escherichia coli K-12 : XylR acts as a transcriptional activator*. Journal of Bacteriology, vol. 179, no. 22, pages 7025–32, 1997. (Cité en pages 11 et 67.)
- [Takhaveev 2018] Vakil Takhaveev et Matthias Heinemann. *Metabolic heterogeneity in clonal microbial populations*. Current Opinion in Microbiology, vol. 45, pages 30–38, 2018. (Cité en pages 17, 51 et 141.)
- [Tchouanti 2021] Josué Tchouanti. *Well posedness and stochastic derivation of a diffusion-growth-fragmentation equation in a chemostat*. Submitted to Journal de l'École polytechnique, 2021. (Cité en pages 18 et 99.)
- [Tran 2008] Viet Chi Tran. *Large Population Limit and Time Behaviour of a Stochastic Particle Model Describing an Age-structured Population*. ESAIM : Probability and Statistics, EDP Sciences, vol. 12, pages 345–386, 2008. (Cité en pages 35, 106 et 149.)
- [Triebel 1983] Hans Triebel. *Theory of function spaces*. Monographs in Mathematics, vol. 78, Birkhäuser Verlag, Basel, 1983. (Cité en page 238.)
- [Triebel 1992] Hans Triebel. *Theory of function spaces ii*. Monographs in Mathematics, vol. 84, Birkhäuser Verlag, Basel, 1992. (Cité en page 238.)
- [Turon 2015] Violette Turon. *Coupling dark fermentation with microalgal heterotrophy : influence of fermentation metabolites mixtures, light, temperature and fermentation bacteria on microalgae growth*. PhD thesis, Université de Montpellier, 2015. (Cité en page 51.)
- [Van Dedem 1975] G. Van Dedem et M. Moo-Young. *A Model of Diauxic growth*. Biotechnology and Bioengineering, vol. 17, pages 1301–1312, 1975. (Cité en page 51.)



- [van Heerden 2014] Johan H van Heerden, Meike T. Wortel, Frank J. Bruggeman, Joseph J. Heijnen, Yves J. M. Bollen, Robert Planqué, Josephus Hulshof, Tom G. O’Toole, S. Aljoscha Wahl et Bas Teusink. *Lost in Transition : Start-Up of Glycolysis Yields Subpopulations of Nongrowing Cells*. *Science*, vol. 343, no. 6174, page 1245114, 2014. (Cité en page 2.)
- [Wolkowicz 1992] Gail S. K. Wolkowicz et Zhiqi Lu. *Global Dynamics of a Mathematical Model of Competition in the Chemostat : General response functions and differential death rates*. *SIAM J. Appl. Math.*, vol. 52, no. 1, pages 222–233, 1992. (Cité en page 45.)
- [Yamada 1971] Toshio Yamada et Shinzo Watanabe. *On the uniqueness of solutions of stochastic differential equations*. *J. Math. Kyoto Univ.* (JMKYAZ) 11-3, pages 553–563, 1971. (Cité en page 226.)

**Titre :** Approches déterministes et stochastiques de modélisation de l'hétérogénéité métabolique chez les bactéries.

**Mots clés :** Modèles individu-centrés, Systèmes dynamiques, Limites d'échelle, Hétérogénéité métabolique, Diauxie.

**Résumé :** Cette thèse porte sur la compréhension de l'hétérogénéité métabolique au sein de populations bactériennes grâce à des approches de modélisation déterministes et stochastiques. Dans un premier temps, nous nous intéressons à l'étude de la croissance diauxique pour une souche d'*Escherichia coli* cultivée sur un mélange homogène de glucose et xylose dans un batch. Nous commençons par un modèle compartimental simple dans lequel nous séparons la population en deux classes en fonction du sucre métabolisé. Nous donnons dans ce cas une approximation du lag-diauxique dont nous étudions numériquement la sensibilité par rapport aux paramètres métaboliques. Nous proposons ensuite un second modèle compartimental basé sur les observations et données expérimentales recueillies par nos collaborateurs de l'Institut de Biotechnologie de Toulouse qui mettent en lumière l'impact d'une protéine nommée xylR sur la transition glucose/xylose. Grâce à l'algorithme d'optimisation stochastique CMA-ES, nous calibrons ce modèle pour deux souches bactériennes différentes dont l'une sauvage et l'autre modifiée, ce qui nous permet de quantifier l'impact de la disponibilité de cette protéine. Motivée par les questions biologiques sur l'émergence et l'impact de l'hétérogénéité métabolique, la deuxième partie de cette thèse s'intéresse au rôle joué par les caractéristiques génétiques individuelles. Nous proposons deux approches de modélisation individu-centrées et établissons des résultats de convergence en grande population pour des cultures continues. Une première approche s'intéresse à la dynamique de la population bactérienne structurée suivant la masse d'une protéine

jouant un rôle central dans le métabolisme du substrat (cas du xylR pour le xylose). Nous montrons qu'à l'échelle macroscopique, la distribution de cette masse de protéine au sein de la population peut être décrite par une solution fonction d'une équation de diffusion-croissance-fragmentation couplée à une ressource, et dont nous établissons des propriétés de régularité Besov. Une dernière approche s'intéresse à une modélisation multi-échelle de la dynamique de la population structurée en fonction des densités volumiques des protéines codées par un système de gènes intervenant dans le métabolisme individuel. Nous supposons que des erreurs de petites variances sont commises lors de la fragmentation des protéines au moment de la division cellulaire, puis distinguons un régime lent et un régime rapide en fonction de la vitesse des mécanismes démographiques. Dans le régime lent, nous montrons qu'une population N-morphique le demeure à l'échelle macroscopique avec des traits dynamiques. En particulier dans le cas monomorphique ( $N = 1$ ), nous décrivons une sous-population hétérogène cachée dans la population macroscopique. Dans le régime rapide, on distingue trois cas : un cas sous-critique dans lequel une population N-morphique le demeure comme dans le régime lent, à la différence qu'il peut y avoir conservation du bruit à l'échelle macroscopique ; un cas critique dans lequel les effets des erreurs à la division sont observables dans l'échelle typique et expliquent l'émergence de l'hétérogénéité par un double effet de sauts et de diffusion du trait ; un cas surcritique dans lequel la dynamique couplée de la population et de la ressource devient lente/rapide.

**Title :** Deterministic and stochastic approaches to modeling bacterial metabolic heterogeneity.

**Keywords :** Individual based models, Dynamical systems, Scaling limits, metabolic heterogeneity, Diauxic growth.

**Abstract :** This thesis focuses on understanding metabolic heterogeneity in bacterial populations using deterministic and stochastic modeling approaches. Firstly, we are interested in the study of the diauxic growth for a strain of *Escherichia coli* grown on a homogeneous mixture of glucose and xylose in a batch. We start with a simple compartmental model in which we separate the population into two classes according to the sugar metabolized. In this case, we give an approximation of the lag-phase duration and we study numerically its sensitivity with respect to the metabolic parameters. We then propose a second compartmental model based on observations and experimental data collected by our collaborators at the Toulouse Biotechnology Institute which highlight the impact of a protein named xylR on the glucose/xylose transition. Using the CMA-ES stochastic optimization algorithm, we calibrate this model for two different bacterial strains, one wild type and the other modified, which allows us to quantify the impact of the availability of this protein. Motivated by biological questions on the emergence and impact of metabolic heterogeneity, the second part of this thesis focuses on the role played by individual genetic characteristics. We then propose two individual-based modeling approaches and establish convergence results in large populations for continuous cultures. The first approach focuses on the dynamics of the bacterial population structured according to the mass of a protein playing a central role in the metabolism of the substrate (as xylR for xylose). We show that at the macroscopic scale, the distribution

of this protein mass within the population can be described by a function solution of a diffusion-growth-fragmentation equation coupled with a resource, and for which we establish Besov regularity properties. A final approach focuses on a multi-scale modeling of the population dynamics structured according to the volume densities of proteins encoded by a gene system involved in individual metabolism. We assume that errors of small variance are made in protein fragmentation during cell division, and then distinguish between a slow and a fast regime depending on the speed of the demographic mechanisms. In the slow regime, we show that an N-morphic population remains so at the macroscopic scale with dynamic traits. In particular in the monomorphic case ( $N = 1$ ), we describe an heterogeneous subpopulation hidden in the macroscopic population. In the fast regime, we distinguish three cases: a subcritical case in which an N-morphic population remains so as in the slow regime, with the difference that there may be noise conservation at the macroscopic scale; a critical case in which the effects of the errors at the division are significant in the typical scale and explain the emergence of heterogeneity by a double effect of jumps and diffusion of the trait; a supercritical case in which the coupled dynamics of the population and the resource become slow/fast. In this last case, we use the so-called averaging methods to describe the distribution of the trait within the population at any time as a limit in law of a martingale with non negative coordinates.

