

Estimer les effets des mutations sur la valeur sélective d'une bactérie

Jérémy Andréoletti et Nathanaël Boutillon
Projet encadré par Marie Doumic et Lydia Robert

8 février 2021

Résumé

Le but du projet est d'estimer les effets des mutations sur la valeur sélective d'une bactérie.

Dans un premier temps, nous présentons le contexte général dans lequel se place le projet ; nous parlons des expériences réalisées sur les données desquelles nous nous sommes basés. Nous présentons la modélisation mathématique et commençons à présenter l'interprétation de certains résultats.

Ensuite, nous

Dans une troisième partie, nous proposons une première méthode pour trouver la distribution des effets des mutations sur la valeur sélective (DFE : distribution of fitness effects). Nous calculons des bornes sur l'erreur commise.

Enfin, nous proposons un autre point de vue, celui de considérer le processus comme la solution d'une EDP avec un terme intégral. Nous proposons quelques pistes de réflexion pour l'étude de cette EDP et sur l'aide qu'elle pourrait nous fournir pour le calcul de la DFE.

Table des matières

1	Introduction	3
1.1	Contexte	3
1.2	Expériences	3
1.3	Modélisation mathématique	3
1.4	Dynamique poissonnienne des mutations	4
1.5	Tentative naïve pour déterminer la DFE	4
2	Simulations et tâtonnements	4
2.1	Simulations	4
2.2	Commentaire	4

3	Problème des moments	4
3.1	Détermination des moments	4
3.2	Estimation de la DFE	4
3.3	Bornes sur l'erreur commise	5
4	Étude d'une EDP	10
4.1	Nouveau point de vue sur le problème	10
4.2	Détermination de la DFE à partir de (4)	12
4.3	Lien avec un problème de fragmentation	12
4.4	Temps court, temps long?	12
A	Réplication des résultats	13
A.1	Dynamique poissonnienne des mutations	13
A.2	Calcul des premiers moments	13
B	Simulation	14

1 Introduction

1.1 Contexte

1.2 Expériences

Dans [1], les auteurs ont réalisé deux expériences :

1. μ MA (microfluidic mutation accumulation) : le but de cette expérience est de suivre l'évolution des taux de croissance de cellules sur de nombreuses générations et en supprimant les effets de la sélection naturelle ;
2. MV (mutation visualization) : le but de cette expérience est de repérer les mutations lorsqu'elles se produisent.

Détails de l'expérience μ MA

Détails de l'expérience MV

1.3 Modélisation mathématique

Notations On se place dans le cadre de l'expérience μ MA. Notons W_t le taux de croissance au temps $t \geq 0$ d'une lignée de cellule, et N_t le nombre de mutations qu'il y a eu sur cette lignée depuis le début de l'expérience. Notons

$$s_i = \frac{W_{t_{i-1}} - W_{t_i}}{W_{t_{i-1}}} \in]-\infty, 1]$$

l'effet relatif de la i^e mutation. On a en particulier :

$$\frac{W_t}{W_0} = \prod_{i=1}^{N_t} (1 - s_i) \tag{1}$$

Enfin, on note λ le taux de mutation, que l'on suppose constant.

Le but du projet est de répondre au problème suivant :

Énoncé du problème : Estimer la loi des s_i sachant (1), sachant que l'on peut mesurer expérimentalement W_t et sachant que N_t suit une loi de Poisson de paramètre λt .

Hypothèses On fait les hypothèses suivantes sur les cellules :

1. Les effets des mutations s_i sont indépendants et identiquement distribués ;
2. Les mutations arrivent selon une dynamique poissonnienne ;
3. Le taux de mutation λ est constant. En particulier, il ne dépend pas de la taille de la cellule ;

4. Le taux de croissance change instantanément après la mutation (on ne prend pas en compte la division des cellules) ;
5. Les taux de croissance des cellules ne changent que à cause des mutations.

Remarques.

1. L'hypothèse 1 permet de dire que la DFE, que l'on recherche, est bien définie ;
2. L'hypothèse 2 est justifiée par la section suivante.

1.4 Dynamique poissonnienne des mutations

1.5 Tentative naïve pour déterminer la DFE

2 Simulations et tâtonnements

2.1 Simulations

2.2 Commentaire

3 Problème des moments

3.1 Détermination des moments

3.2 Estimation de la DFE

Nous avons vu qu'il était possible de déterminer les moments de la loi de S à partir de la donnée de la distribution des $W_t, t \geq 0$. Maintenant, nous allons tenter de trouver la loi de S à partir des moments de S : cela s'appelle le problème des moments.

Estimation de la fonction caractéristique À partir de tous les moments de S , on peut calculer la fonction caractéristique de la loi de S , grâce à l'expression suivante :

$$\varphi_S(\xi) := \mathbb{E} \left[e^{i\xi S} \right] = \mathbb{E} \left[\sum_{k=0}^{+\infty} \frac{(iS\xi)^k}{k!} \right] = \sum_{k=0}^{+\infty} \frac{(i\xi)^k}{k!} \mathbb{E} [S^k]$$

Il est légal d'inverser la somme et l'espérance car on fait l'hypothèse que S est bornée. On a alors, pour tout $N \in \mathbb{N}$:

$$\begin{aligned} \varphi_S(\xi) &:= \mathbb{E} \left[e^{i\xi S} \right] = \sum_{k=0}^N \frac{(i\xi)^k}{k!} \mathbb{E} [S^k] + \sum_{k=N+1}^{+\infty} \frac{(i\xi)^k}{k!} \mathbb{E} [S^k] \\ &= \sum_{k=0}^N \frac{(i\xi)^k}{k!} m_k + \sum_{k=0}^N \frac{(i\xi)^k}{k!} (\mathbb{E} [S^k] - m_k) + \sum_{k=N+1}^{+\infty} \frac{(i\xi)^k}{k!} \mathbb{E} [S^k] \end{aligned}$$

où m_0, \dots, m_n sont les moments que l'on a estimés par la méthode de la section précédente.

Notons

$$\hat{\varphi}_X(\xi) = \sum_{k=0}^N \frac{(i\xi)^k}{k!} m_k$$

qui est la meilleure estimation que l'on peut avoir de la fonction caractéristique à partir des N premiers moments.

Estimation de la DFE On remarque que, si la loi de S a une densité f :

$$\varphi_X(\xi) = 2\pi \mathcal{F}^{-1} f(\xi)$$

À partir de la fonction caractéristique φ_S , on peut donc trouver la densité f de S :

$$f(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{\mathbb{R}} \varphi_S(\xi) e^{-ix\xi} d\xi$$

Seulement, on ne connaît que les $N+1 > 0$ premiers moments, chacun avec une certaine erreur $(\varepsilon_k)_{0 \leq k \leq N}$. Ainsi, on ne va calculer $\varphi_S(\xi)$ avec une erreur raisonnable que pour $\xi \leq A$, ce qui induira une erreur sur l'estimation de f .

Notons \hat{f} la fonction que l'on calcule par cette méthode, qui est une estimation de f :

$$\hat{f}(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{|\xi| \leq A} \hat{\varphi}_S(\xi) e^{-ix\xi} d\xi \quad (2)$$

3.3 Bornes sur l'erreur commise

On remarque que l'estimation (2) de la DFE f contient trois approximations :

1. l'erreur de régularisation qui consiste à ne pas considérer $\xi > A$;
2. l'erreur sur le calcul de $\hat{\varphi}_S$ qui consiste à ne considérer que les N premiers moments ;
3. l'erreur sur l'estimation des moments considérés.

Nous retrouverons ces trois erreurs dans la borne suivante sur l'erreur entre \hat{f} et f :

Proposition 3.1.

Soient $A > 0$, $N \geq 1$, $k \geq 2$. On a alors :

$$(\forall x \in \mathbb{R}) \quad \left| \hat{f}(x) - f(x) \right| \leq \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3$$

avec :

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= \frac{\|f^{(k)}\|_1}{2\pi^2(k-1)A^{k-1}} \\ \alpha_2 &= \frac{A^{N+1}}{\pi(N+1)!} \mathbb{E} \left[S^N (e^{AS-1}) \right] \\ \alpha_3 &= \frac{\|\varepsilon(N)\|_{\infty} (e^A - 1)}{\pi} \end{aligned}$$

où $\|\varepsilon(N)\|_{\infty}$ est l'erreur maximale commise sur le calcul des N premiers moments.

Démonstration. On peut décomposer $f(x)$ selon la régularisation des coefficients ξ et l'estimation de $\varphi_S(\xi)$:

$$\begin{aligned}
f(x) &= \frac{1}{2\pi} \int_{\mathbb{R}} \varphi_S(\xi) e^{-ix\xi} d\xi \\
&= \frac{1}{2\pi} \int_{|\xi| \leq A} \varphi_S(\xi) e^{-ix\xi} d\xi + \underbrace{\frac{1}{2\pi} \int_{|\xi| > A} \varphi_S(\xi) e^{-ix\xi} d\xi}_{a_1} \\
&= \frac{1}{2\pi} \int_{|\xi| \leq A} \left(\hat{\varphi}_S(\xi) + \sum_{k=0}^N \frac{(i\xi)^k}{k!} (\mathbb{E}[S^k] - m_k) + \sum_{k=N+1}^{+\infty} \frac{(i\xi)^k}{k!} \mathbb{E}[S^k] \right) e^{-ix\xi} d\xi + a_1 \\
&= \underbrace{\frac{1}{2\pi} \int_{|\xi| \leq A} \hat{\varphi}_S(\xi) e^{-ix\xi} d\xi}_{\hat{f}(x)} + a_1 + \underbrace{\frac{1}{2\pi} \int_{|\xi| \leq A} \sum_{k=N+1}^{+\infty} \frac{(i\xi)^k}{k!} \mathbb{E}[S^k] e^{-ix\xi} d\xi}_{a_2} \\
&\quad + \underbrace{\frac{1}{2\pi} \int_{|\xi| \leq A} \sum_{k=0}^N \frac{(i\xi)^k}{k!} (\mathbb{E}[S^k] - m_k) e^{-ix\xi} d\xi}_{a_3} \\
&= \hat{f}(x) + a_1 + a_2 + a_3
\end{aligned}$$

On obtient donc comme majoration de l'erreur d'approximation de f , pour $x \in \mathbb{R}$ et $\alpha_i = |a_i|$:

$$|f(x) - \hat{f}(x)| = |a_1 + a_2 + a_3| \leq |a_1| + |a_2| + |a_3| = \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3$$

où

- α_1 est l'erreur que l'on commet en omettant de calculer $\varphi_S(\xi)$ pour $\xi > A$ (erreur de régularisation).

$$\alpha_1 = \frac{1}{2\pi} \left| \int_{|\xi| > A} \varphi_S(\xi) e^{-ix\xi} d\xi \right|$$

Pour tout $k \geq 1$: $2\pi (\mathcal{F}^{-1}(f^{(k)}))(\xi) = (-i\xi)^k \varphi(\xi)$ donc :

$$\begin{aligned}
4\pi^2 \alpha_1 &= \left| \int_{|\xi| > A} \frac{1}{(-i\xi)^k} 2\pi \mathcal{F}^{-1}(f^{(k)})(\xi) e^{-ix\xi} d\xi \right| \\
&\leq \int_{|\xi| > A} \frac{1}{|\xi|^k} \underbrace{\left| \mathcal{F}^{-1}(f^{(k)})(\xi) \right|}_{\leq \|f^{(k)}\|_1} d\xi \\
&\leq 2\|f^{(k)}\|_1 \int_{\xi > A} 1/(\xi^k) d\xi
\end{aligned}$$

On a donc, pour tout $k \geq 1$:

$$\alpha_1 \leq \frac{\|f^{(k)}\|_1}{2\pi^2(k-1)A^{k-1}}$$

Pour que cette borne soit bonne, il faut d'une part faire certaines hypothèse sur f , d'autre part prendre A assez grand ;

- α_2 est l'erreur que l'on commet en omettant dans notre calcul les moments d'ordre plus grand que $N + 1$.

$$\alpha_2 = \frac{1}{2\pi} \left| \int_{|\xi| \leq A} \sum_{k=N+1}^{+\infty} \frac{(i\xi)^k}{k!} \mathbb{E}[S^k] e^{-ix\xi} d\xi \right|$$

On a :

$$\begin{aligned} 2\pi\alpha_2 &\leq \int_{-A}^A \left| \sum_{k=N+1}^{+\infty} \frac{(i\xi)^k}{k!} \mathbb{E}[S^k] \right| e^{-i\xi x} d\xi \\ &\leq \int_{-A}^A \sum_{k=N+1}^{+\infty} \frac{|\xi|^k}{k!} \mathbb{E}[S^k] d\xi = 2 \int_0^A \sum_{k=N+1}^{+\infty} \frac{\xi^k}{k!} \mathbb{E}[S^k] d\xi \\ &\leq 2 \sum_{k=N+1}^{+\infty} \frac{A^{k+1}}{(k+1)!} \mathbb{E}[S^k] = 2\mathbb{E} \left[\frac{1}{S} \sum_{k=N+1}^{+\infty} \frac{(AS)^{k+1}}{(k+1)!} \right] \end{aligned}$$

D'après la formule de Taylor avec reste intégral :

$$\begin{aligned} \sum_{k=N+2}^{+\infty} \frac{(AS)^k}{k!} &= e^{AS} - \sum_{k=0}^{N+1} \frac{(AS)^k}{k!} \\ &= \sum_{k=0}^{N+1} \frac{(AS)^k}{k!} + \int_0^{AS} \frac{(AS-t)^{N+1} e^t}{(N+1)!} dt - \sum_{k=0}^{N+1} \frac{(AS)^k}{k!} \\ &= \int_0^{AS} \frac{(AS-t)^{N+1} e^t}{(N+1)!} dt = \frac{(AS-t)^{N+1} (e^{AS} - 1)}{(N+1)!} \end{aligned}$$

d'où :

$$\alpha_2 \leq 2\mathbb{E} \left[\frac{(AS)^{N+1} (e^{AS} - 1)}{2\pi S (N+1)!} \right] = \frac{A^{N+1}}{\pi (N+1)!} \mathbb{E} [S^N (e^{AS} - 1)]$$

Pour que cette borne soit bonne, il faut prendre A assez petit et N assez grand ;

- α_3 est l'erreur que l'on commet qui provient des erreurs sur le calcul des moments.

$$\alpha_3 = \frac{1}{2\pi} \left| \int_{|\xi| \leq A} \sum_{k=0}^N \frac{(i\xi)^k}{k!} (\mathbb{E}[S^k] - m_k) e^{-ix\xi} d\xi \right|$$

On a :

$$\begin{aligned}
2\pi\alpha_3 &\leq \int_{-A}^A \sum_{k=0}^N \left| \frac{(i\xi)^k}{k!} (\mathbb{E}[S^k] - m_k) e^{-i\xi x} \right| d\xi \\
&\leq 2\|\varepsilon\|_\infty \int_0^A \sum_{k=0}^N \xi^k / (k!) d\xi \quad \text{brutal} \\
&\leq 2\|\varepsilon\|_\infty \int_0^A e^\xi d\xi
\end{aligned}$$

Avec :

$$\|\varepsilon\|_\infty = \max_{k=1,\dots,N} \left\{ \mathbb{E}[S^k] - m_k \right\}$$

On a donc :

$$\alpha_3 \leq \frac{\|\varepsilon\|_\infty (e^A - 1)}{\pi}$$

□

Optimisation du paramètre A On remarque que α_1 diminue quand A augmente, mais α_3 augmente quand A augmente. La proposition suivante donne la borne que l'on obtient lorsque l'on prend le meilleur compromis pour A .

Proposition 3.2.

Supposons que :

- *l'on soit capable de calculer un nombre arbitrairement grand de moments de f avec une erreur bornée par $\varepsilon > 0$;*
- *il existe $k \in \mathbb{N}$ tel que $d_k = \|f^{(k)}\|_1 < +\infty$;*

Alors on a, pour tout $x \in \mathbb{R}$:

$$|f(x) - \hat{f}(x)| \sim \left| \frac{1}{\pi \ln(\varepsilon)} \right| \quad \text{quand } \varepsilon \rightarrow 0$$

Démonstration. On traite d'abord le cas particulier $k = 2$, pour introduire les idées.

1. Cas particulier $k = 2$: on a donc une erreur que l'on peut majorer par

$$\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 \leq \alpha_N(A) = \frac{d_2}{2\pi^2 A} + \frac{A^{N+1}}{(N+1)! \pi} \mathbb{E}[S^N (e^{AS} - 1)] + \frac{\|\varepsilon\|_\infty(N)(e^A - 1)}{\pi}$$

Supposons que l'on soit capable de prendre $N \rightarrow \infty$, avec une erreur sur les moments $\|\varepsilon\|_\infty(N)$ bornée par $\varepsilon > 0$. De cette manière, on a $\alpha_2 = 0$. Posons $x = d_2/(2\pi^2)$ et $y = \varepsilon/\pi$.

On a alors :

$$\alpha_N(A) \xrightarrow{N \rightarrow \infty} \alpha(A) = x/A + y(e^A - 1)$$

donc $\alpha'(A) = -x/A^2 + ye^A$. On veut A tel que α soit minimum, c'est-à-dire $\alpha'(A) = 0$ d'où :

$$A^2 e^A = x/y$$

On obtient alors le paramètre A qui minimise la borne :

$$A = 2W\left(\frac{\sqrt{x/y}}{2}\right) = 2W\left(\sqrt{\frac{d_2}{8\pi\varepsilon}}\right)$$

avec W la fonction W de Lambert telle que $z = W(z)e^{W(z)}$.

2. Pour k général, on a les mêmes calculs, mais avec $x = \frac{d_k}{2\pi^2(k-1)}$, ce qui donne :

$$A = 2W\left(\sqrt{\frac{d_k}{8\pi\varepsilon(k-1)}}\right)$$

3. Regardons maintenant le comportement de A quand $\varepsilon \rightarrow 0$. Comme, quand $z \rightarrow \infty$:

$$W(z) = \ln z - \ln \ln z + o(1)$$

on a

$$A_\varepsilon = \ln\left(\frac{d_k}{8(k-1)\pi\varepsilon}\right) - \ln \ln\left(\frac{d_k}{8(k-1)\pi\varepsilon}\right) + o(1) = \ln(1/\varepsilon) - \ln \ln(1/\varepsilon) + o(1)$$

d'où :

$$\alpha(A_\varepsilon) = y(e^{A_\varepsilon} - 1) + \frac{x}{A_\varepsilon^{k-1}} = \frac{\varepsilon}{\pi} e^{A_\varepsilon} + o(1) = \frac{1}{\pi \ln\left(\frac{1}{\varepsilon}\right)} + o(1)$$

d'où, quand $\varepsilon \rightarrow 0$:

$$\alpha(A_\varepsilon) \sim |1/(\pi \ln(\varepsilon))|$$

ce qui permet de conclure la proposition. □

Commentaire Nous pouvons faire les remarques et les commentaires suivants :

1. On est capable de borner la norme infinie entre la DFE réelle f et la DFE estimée \hat{f} . Les bornes que l'on obtient ne sont pas optimales.
2. Sous des hypothèses très favorables, la norme infinie se comporte comme $\left|\frac{1}{\ln \varepsilon}\right|$, ce qui est une décroissance très lente de la borne (d'autant plus qu'il est largement exagéré de supposer que l'on sera capable de calculer les moments avec une grande précision) ;
3. Toutefois, la norme infinie n'est pas forcément la plus pertinente dans notre situation. On pourrait penser à d'autres méthode pour mesurer la distance entre ces deux distributions : par exemple, la norme L^2 , la distance de Kolmogorov, ou la divergence de Kullback-Leibler. L'objectif de la partie suivante est de présenter une nouvelle méthode pour estimer la DFE.

4 Étude d'une EDP

Dans cette partie, nous présentons une modélisation du problème par une EDP sur la densité de la loi de $\ln W_t$. D'après l'EDP, nous aurons une expression explicite de la loi de $\ln(1 - S)$.

Nous commençons par introduire l'EDP (3), puis nous déduisons une expression explicite pour la loi de $\ln(1 - S)$; ensuite, nous faisons le lien avec un problème de fragmentation; ensuite, nous étudierons le comportement des solutions de l'EDP en temps court et en temps long.

4.1 Nouveau point de vue sur le problème

Transformations initiales D'après (1), on a, tant que $W_t > 0$:

$$\ln W_t = \sum_{i=1}^{N_t} \ln(1 - s_i)$$

On fait les deux hypothèses suivantes :

1. Pour tout $t > 0$, la loi de $\ln W_t$ peut s'écrire :

$$m(t)\delta_\infty + u(t, \cdot)$$

où $m(t)$ représente la probabilité qu'une cellule soit morte au temps t et $u(t, \cdot) \in C^\infty(\mathbb{R})$;

2. La loi de $\ln(1 - S)$ peut s'écrire :

$$\mu\delta_{-\infty} + f(\cdot)$$

où μ est le taux de mutations létales et $f(\cdot) \in C^\infty(\mathbb{R})$ est la « densité » de la loi de $\ln(1 - s)$ sans prendre en compte les mutations létales : ainsi, $\int f = 1 - \mu$.

Remarquons tout de suite que l'on peut déduire la DFE à partir de la donnée de f et du taux de mutations létales.

Introduction du modèle Soit λ le taux de mutation. Considérons :

$$\partial_t u(t, x) = \lambda \left(\int_{\mathbb{R}} f(x - y) u(t, y) dy - \int_{\mathbb{R}} f(y) u(t, x) dy \right) - \lambda \mu u(t, x)$$

Cette expression est plutôt naturelle; elle peut se comprendre ainsi :

changement de densité de fitness entre t et $t + dt$
 = taux de mutations \times (gens qui arrivent sur ma fitness – gens qui partent de ma fitness)
 – gens qui meurent

où μ est le taux de mortalité (qui comprend la mortalité due à la sénescence et la mortalité due aux mutations létales).

Faisons quelques transformations pour simplifier l'expression. Comme $\int_{\mathbb{R}} f(y) dy = 1 - \mu$:

$$\partial_t u(t, x) = \lambda \left(\int_{\mathbb{R}} f(x - y) u(t, y) dy - (1 - \mu) u(t, x) \right) - \lambda \mu u(t, x)$$

soit :

$$\partial_t u(t, x) = \lambda(f * u(t))(x) - \lambda u(t, x)$$

que l'on notera, en notant $u_t(\cdot) = (u(t))(\cdot) = u(t, \cdot)$:

$$\partial_t u_t(x) = \lambda(f * u_t)(x) - \lambda u_t(x) \quad (3)$$

Vérification On veut vérifier que cette EDP est crédible. Pour cela, on peut par exemple vérifier que le nombre total de cellules $N(t)$ décroît comme $\exp(-\lambda\mu t)$:

$$\begin{aligned} N'(t) \partial_t \left(\int_{\mathbb{R}} u(t, x) dx \right) &= \int_{\mathbb{R}} \partial_t u = \lambda \int_{\mathbb{R}} \left(\int_{\mathbb{R}} f(y) (u(t, x-y) - u(t, x)) dy - \mu u(t, x) \right) dx \\ &= \lambda \int_{\mathbb{R}} f(y) \left(\int_{\mathbb{R}} u(t, x-y) dx - \int_{\mathbb{R}} u(t, x) dx \right) dy - \lambda\mu \int_{\mathbb{R}} u(t, x) dx \\ &= -\lambda\mu \int_{\mathbb{R}} u(t, x) dx = -\lambda\mu t \end{aligned}$$

ce qui donne, comme prévu :

$$N(t) = e^{-\lambda\mu t} N(0)$$

Estimation de la DFE On peut mesurer u et on aimerait estimer f , en sachant que l'EDP ci-dessus est vérifiée : on connaît donc la solution mais on ne connaît pas l'EDP. On a la proposition suivante :

Proposition 4.1.

Soit $u \in \cdot$ une solution classique de (3). Pour tout $x \in \mathbb{R}$:

$$f(x) = \mathcal{F}^{-1} \left(\xi \mapsto \frac{\partial_t (\mathcal{F} u_t(\xi))}{\lambda \mathcal{F} u_t(\xi)} + 1 \right) \quad (4)$$

Démonstration. En prenant la transformée de Fourier des deux côtés dans (3), on a :

$$\mathcal{F}(\partial_t u_t)(\xi) = \lambda \mathcal{F} f(\xi) \mathcal{F} u_t(\xi) - \lambda \mathcal{F} u_t(x)$$

soit :

$$(\partial_t \mathcal{F} u_t)(\xi) = \lambda \mathcal{F} f(\xi) \mathcal{F} u_t(\xi) - \lambda \mathcal{F} u_t(x)$$

et donc :

$$\begin{aligned} \mathcal{F} f(\xi) &= \frac{\partial_t \mathcal{F} u_t(\xi)}{\lambda \mathcal{F} u_t(\xi)} + 1 \\ &= \frac{1}{\lambda} \partial_t \ln(\mathcal{F} u_t(\xi)) + 1 \end{aligned}$$

Ainsi :

$$f(x) = \mathcal{F}^{-1} \left(\frac{1}{\lambda} \partial_t \ln(\mathcal{F} u_t(\xi)) + 1 \right) (x)$$

□

4.2 Détermination de la DFE à partir de (4)

L'expression (4) donne une forme explicite pour $f(x)$. Il faut, pour l'exploiter, être capable de calculer la valeur, pour chaque ξ , de

$$a_\xi = \frac{\partial_t \mathcal{F}u_t(\xi)}{\mathcal{F}u_t(\xi)}$$

Il est intéressant de remarquer que $a_\xi \in \mathbb{C}$ ne dépend pas du temps. Cela permet d'affirmer que :

$$\mathcal{F}u_t(\xi) = e^{a_\xi t} \mathcal{F}u_0(\xi)$$

et donc :

$$|\mathcal{F}u_t(\xi)| = e^{\Re(a_\xi)t} |\mathcal{F}u_0(\xi)| \quad \text{et} \quad \arg(\mathcal{F}u_t(\xi)) = \arg \mathcal{F}u_0(\xi) + t \Im(a_\xi)$$

On a donc deux expressions valables pour tout $t \in \mathbb{R}_+$:

$$\begin{aligned} \ln |\mathcal{F}u_t(\xi)| &= \ln |\mathcal{F}u_0(\xi)| + t \times \Re(a_\xi) \\ \arg(\mathcal{F}u_t(\xi)) &= \arg \mathcal{F}u_0(\xi) + t \times \Im(a_\xi) \end{aligned}$$

Traçons ces deux fonctions de t et vérifions qu'elles sont affines ; si c'est le cas, leurs pentes nous donneront la partie réelle et la partie imaginaire de a_ξ .

4.3 Lien avec un problème de fragmentation

4.4 Temps court, temps long ?

Références

- [1] Robert et al., *Mutation dynamics and fitness effects followed in single cells*, Science 359, 1283–1286, 16 March 2018
- [2] Doumic, Escobedo, *Time asymptotics for a critical case in fragmentation and growth-fragmentation equations*, submitted 2015
- [3] Beal et al., *The Division of Amyloid Fibrils : Systematic Comparison of Fibril Fragmentation Stability by Linking Theory with Experiments*, iScience, 25 September 2020

A Réplication des résultats

A.1 Dynamique poissonnienne des mutations

A.2 Calcul des premiers moments

B Simulation