

Approche numérique pour déterminer la possibilité d'invasion de populations mutantes dans un bioréacteur

Coralie Fritsch

IECL & CMAP

Fabien Campillo

Inria

Otso Ovaskainen

Université de Helsinki

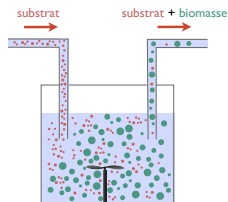
Réseau ModStatSAP
AgroParisTech, Paris
14 mars 2017

Le modèle

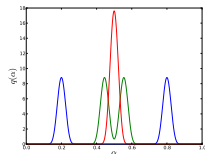
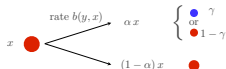
Une bactérie est caractérisée par

- un paramètre c du noyau de division
- sa masse x

et est soumise aux mécanismes suivants :



- ▶ **division** au taux $b(x)$ en 2 individus de masse αx et $(1 - \alpha)x$, où $\alpha \sim q(c, \alpha) d\alpha$



- ▶ **soutirage** au taux D
- ▶ **croissance** en masse des individus

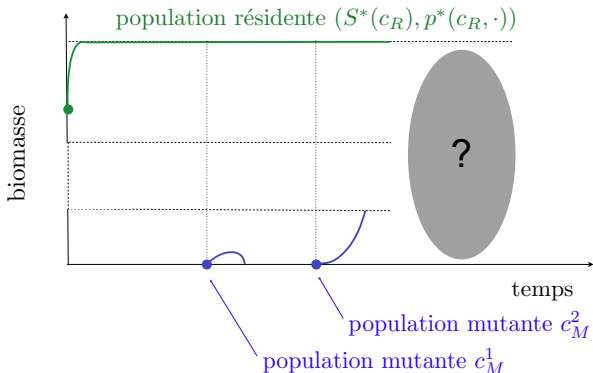
$$\dot{x}_t^i = g(S_t, x_t^i)$$

- ▶ **dynamique du substrat**

$$\dot{S}_t = D(s_{in} - S_t) - \frac{k}{V} \sum_{i=1}^{N_t} g(S_t, x_t^i)$$

Hypothèses

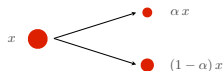
- ▶ **Population initiale monomorphique** de trait c_R
- ▶ **Grande population** : la population résidente est approchée par sa limite déterministe.
- ▶ **Mutations rares** : le chemostat est dans un voisinage de son équilibre $(S^*(c_R), p^*(c_R, \cdot))$ avant la mutation



Modèle de croissance-fragmentation-soutirage

Modèle simplifié de la population mutante

- ▶ **division** (sans mutation) au taux $b(x)$ en 2 individus αx et $(1 - \alpha)x$, où $\alpha \sim q(c_M, \alpha) d\alpha$



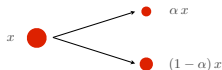
- ▶ **soutirage** au taux D
- ▶ **croissance** en masse des individus

$$\frac{d}{dt} x_t^i = g^*(x_t^i) \stackrel{\text{déf}}{=} g(S_{\text{res}}^*, x_t^i)$$

Modèle de croissance-fragmentation-soutirage

Modèle simplifié de la population mutante

- ▶ **division** (sans mutation) au taux $b(x)$ en 2 individus αx et $(1 - \alpha)x$, où $\alpha \sim q(c_M, \alpha) d\alpha$



- ▶ **soutirage** au taux D
- ▶ **croissance** en masse des individus

$$\frac{d}{dt} x_t^i = g^*(x_t^i) \stackrel{\text{d\u00e9f}}{=} g(S_{\text{res}}^*, x_t^i)$$

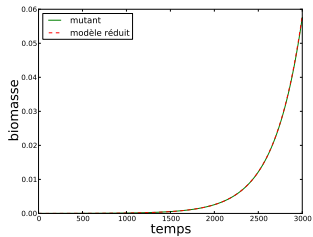
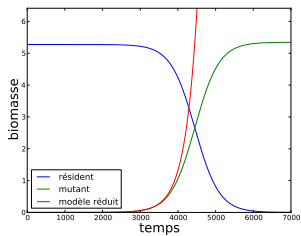
Modèle stochastique individu-centr\u00e9 :

$$\eta_t = \delta_{A_t(x_0)} - \iint_{[0, t] \times \mathbb{N}^*} \mathbf{1}_{\{j \leq N_{t-}\}} \delta_{A_{t-u}(X_{t-}^j)} \mathcal{N}_2(du, dj) \\ + \iiint_{[0, t] \times \mathbb{N}^* \times [0, 1]^2} \mathbf{1}_{\{j \leq N_{t-}\}} \mathbf{1}_{\{\theta \leq b(X_{t-}^j)/\bar{b}\}} \left[-\delta_{A_{t-u}(X_{t-}^j)} + \delta_{A_{t-u}(\alpha X_{t-}^j)} + \delta_{A_{t-u}((1-\alpha) X_{t-}^j)} \right] \mathcal{N}_1(du, dj, d\alpha, d\theta)$$

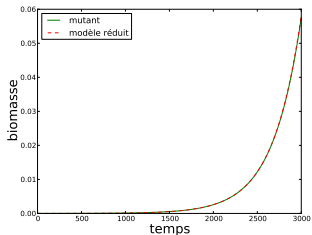
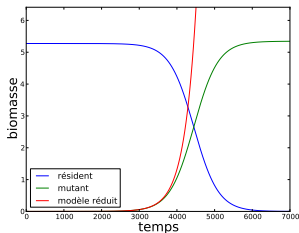
Mod\u00e8le d\u00e9terministe int\u00e9gro-diff\u00e9rentiel :

$$\frac{\partial}{\partial t} m_t(x) = -\frac{\partial}{\partial x} (g^*(x) m_t(x)) - (b(x) + D) m_t(x) + 2 \int_x^M \frac{b(z)}{z} q\left(c_M, \frac{x}{z}\right) m_t(z) dz$$

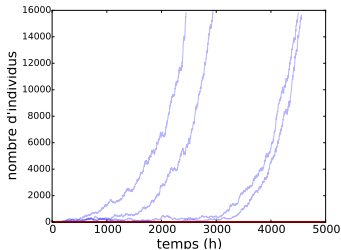
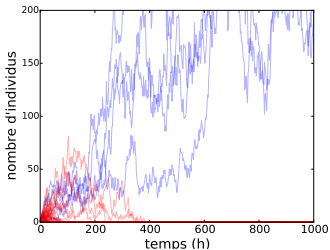
Modèle (déterministe) de chemostat vs modèle (déterministe) réduit



Modèle (déterministe) de chemostat vs modèle (déterministe) réduit



Modèle réduit stochastique



Fitness d'invasion

Modèle individu-centré : Probabilité de survie de la population

- ▶ $\mathbb{P}_{x_0}^{S_{\text{res}}^*}(\text{survie}) > 0$: la population peut envahir
- ▶ $\mathbb{P}_{x_0}^{S_{\text{res}}^*}(\text{survie}) = 0$: la population s'éteint p.s.

Fitness d'invasion

Modèle individu-centré : **Probabilité de survie** de la population

- ▶ $\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) > 0$: la population peut envahir
- ▶ $\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) = 0$: la population s'éteint p.s.

Modèle intégro-différentiel : **Taux de croissance exponentiel** $\Lambda_{S_{res}^*}$ de la population

- ▶ si $\Lambda_{S_{res}^*} > 0$ alors la population peut envahir
- ▶ si $\Lambda_{S_{res}^*} \leq 0$ alors la population ne peut pas envahir

Fitness d'invasion

Modèle individu-centré : **Probabilité de survie** de la population

- ▶ $\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) > 0$: la population peut envahir
- ▶ $\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) = 0$: la population s'éteint p.s.

$$\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) = 1 - p(x_0) \text{ où}$$

$$p(x_0) = \int_0^\infty D e^{-\int_0^t b(A_u(x_0)) du - D t} dt \\ + \int_0^\infty b(A_t(x_0)) e^{-\int_0^t b(A_u(x_0)) du - D t} \int_0^1 q(\alpha) p(\alpha A_t(x_0)) p((1 - \alpha) A_t(x_0)) d\alpha dt$$

Modèle intégro-différentiel : **Taux de croissance exponentiel** $\Lambda_{S_{res}^*}$ de la population

- ▶ si $\Lambda_{S_{res}^*} > 0$ alors la population peut envahir
- ▶ si $\Lambda_{S_{res}^*} \leq 0$ alors la population ne peut pas envahir

Fitness d'invasion

Modèle individu-centré : Probabilité de survie de la population

- ▶ $\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) > 0$: la population peut envahir
- ▶ $\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) = 0$: la population s'éteint p.s.

$$\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) = 1 - p(x_0) \text{ où}$$

$$p(x_0) = \int_0^\infty D e^{-\int_0^t b(A_u(x_0)) du - D t} dt \\ + \int_0^\infty b(A_t(x_0)) e^{-\int_0^t b(A_u(x_0)) du - D t} \int_0^1 q(\alpha) p(\alpha A_t(x_0)) p((1-\alpha) A_t(x_0)) d\alpha dt$$

Modèle intégro-différentiel : Taux de croissance exponentiel $\Lambda_{S_{res}^*}$ de la population

- ▶ si $\Lambda_{S_{res}^*} > 0$ alors la population peut envahir
- ▶ si $\Lambda_{S_{res}^*} \leq 0$ alors la population ne peut pas envahir

$$\begin{aligned} \mathcal{G}\hat{u}(x) &= \Lambda_{S_{res}^*} \hat{u}(x) & \mathcal{G}m_t(x) &= -\frac{\partial}{\partial x} (g^*(x) m_t(x)) - (b(x) + D) m_t(x) \\ \mathcal{G}^*\hat{v}(x) &= \Lambda_{S_{res}^*} \hat{v}(x) & &+ 2 \int_x^M \frac{b(z)}{z} q\left(\frac{x}{z}\right) m_t(z) dz \end{aligned}$$

Fitness d'invasion

Modèle individu-centré : Probabilité de survie de la population

- ▶ $\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) > 0$: la population peut envahir
- ▶ $\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) = 0$: la population s'éteint p.s.

$$\mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) = 1 - p(x_0) \text{ où}$$

$$p(x_0) = \int_0^\infty D e^{-\int_0^t b(A_u(x_0)) du - D t} dt \\ + \int_0^\infty b(A_t(x_0)) e^{-\int_0^t b(A_u(x_0)) du - D t} \int_0^1 q(\alpha) p(\alpha A_t(x_0)) p((1-\alpha) A_t(x_0)) d\alpha dt$$

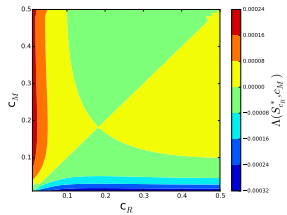
Modèle intégro-différentiel : Taux de croissance exponentiel $\Lambda_{S_{res}^*}$ de la population

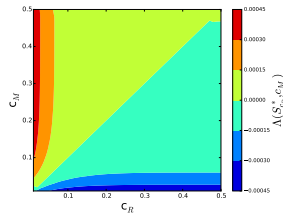
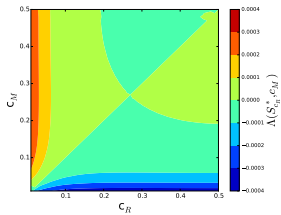
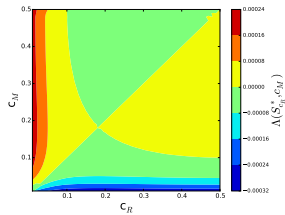
- ▶ si $\Lambda_{S_{res}^*} > 0$ alors la population peut envahir
- ▶ si $\Lambda_{S_{res}^*} \leq 0$ alors la population ne peut pas envahir

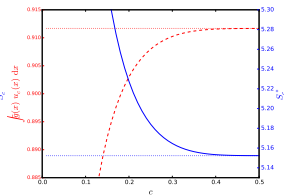
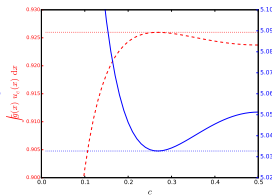
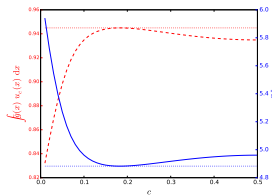
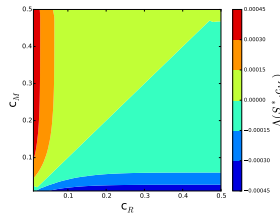
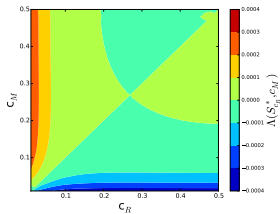
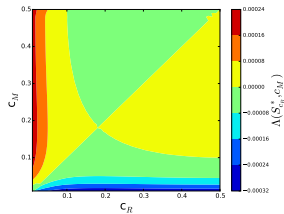
$$\begin{aligned} \mathcal{G}\hat{u}(x) &= \Lambda_{S_{res}^*} \hat{u}(x) & \mathcal{G}m_t(x) &= -\frac{\partial}{\partial x} (g^*(x) m_t(x)) - (b(x) + D) m_t(x) \\ \mathcal{G}^*\hat{v}(x) &= \Lambda_{S_{res}^*} \hat{v}(x) & &+ 2 \int_x^M \frac{b(z)}{z} q\left(\frac{x}{z}\right) m_t(z) dz \end{aligned}$$

Théorème (Campillo, Champagnat, Fritsch, *J. Math. Biol.*, 2016)

$$\forall x_0, \mathbb{P}_{x_0}^{S_{res}^*}(\text{survie}) > 0 \quad \iff \quad \Lambda_{S_{res}^*} > 0$$







Théorème (Campillo, Champagnat, Fritsch, *Comm. Math. Sc.*, 2017)

Si

1. $x \mapsto b(x)$ croissant
2. $g(S, x) = \mu(S) \tilde{g}(x)$

alors $\Lambda_{S^1} < \Lambda_{S^2} \iff \mu(S^1) < \mu(S^2)$, i.e.

$$\begin{aligned} \text{invasion possible du mutant} &\iff \mu(S_{mut}^*) < \mu(S_{res}^*) \\ &\iff S_{mut}^* < S_{res}^* \quad \text{si } \mu \text{ croissant} \end{aligned}$$

Théorème (Campillo, Champagnat, Fritsch, *Comm. Math. Sc.*, 2017)

Si

1. $x \mapsto b(x)$ croissant
2. $g(S, x) = \mu(S) \tilde{g}(x)$

alors $\Lambda_{S^1} < \Lambda_{S^2} \iff \mu(S^1) < \mu(S^2)$, i.e.

$$\begin{aligned} \text{invasion possible du mutant} &\iff \mu(S_{mut}^*) < \mu(S_{res}^*) \\ &\iff S_{mut}^* < S_{res}^* \quad \text{si } \mu \text{ croissant} \end{aligned}$$

Théorème (Campillo, Champagnat, Fritsch, *Comm. Math. Sc.*, 2017)

Si

1. $x \mapsto b(S, x)$ croissant ; $S \mapsto b(S, x)$ croissant
2. $\forall x, S \mapsto g(S, x)$ croissant
3. $S \mapsto \frac{b(S, x)}{g(S, x)}$ décroissant

alors $S \mapsto \Lambda_S$ est croissant.

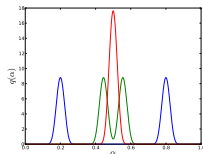
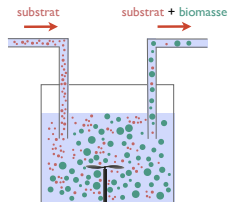
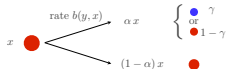
Le modèle

Une bactérie est caractérisée par

- un paramètre c du noyau de division
- sa masse x

et est soumise aux mécanismes suivants :

- ▶ **division** au taux $b(x)$ en 2 individus de masse αx et $(1 - \alpha)x$, où $\alpha \sim q(c, \alpha) d\alpha$



- ▶ **soutirage** au taux D
- ▶ **croissance** en masse des individus

$$\dot{x}_t^i = g(S_t, x_t^i)$$

- ▶ **dynamique du substrat**

$$\dot{S}_t = D(s_{\text{in}} - S_t) - \frac{k}{V} \sum_{i=1}^{N_t} g(S_t, x_t^i)$$

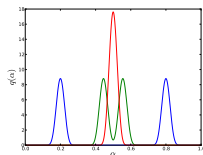
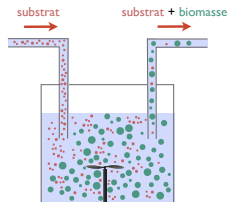
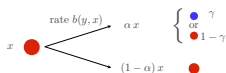
Le modèle

Une bactérie est caractérisée par

- un paramètre c du noyau de division
- sa masse x
- un paramètre x_{div} du taux de division

et est soumise aux mécanismes suivants :

- ▶ **division** au taux $b(x_{\text{div}}, x)$ en 2 individus de masse αx et $(1 - \alpha)x$, où $\alpha \sim q(c, \alpha) d\alpha$



- ▶ **soutirage** au taux D
- ▶ **croissance** en masse des individus

$$\dot{x}_t^i = g(S_t, x_t^i)$$

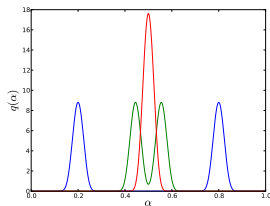
- ▶ **dynamique du substrat**

$$\dot{S}_t = D(s_{\text{in}} - S_t) - \frac{k}{V} \sum_{i=1}^{N_t} g(S_t, x_t^i)$$

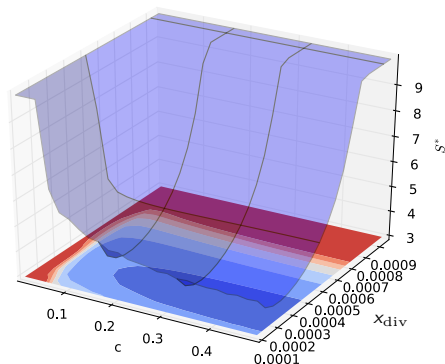
Évolution du mécanisme de division (proportion + masse de division)

On étudie l'évolution de (c, x_{div}) où
 c : la proportion moyenne de la plus
petite bactérie fille

x_{div} : masse minimale de division.



$$b(x) = 201_{\{x \geq x_{\text{div}}\}}$$



Le minimum est atteint pour

$$x_{\text{div}} = 0.00024 \quad c = 0.5$$