

Échantillonnage dans une population structurée branchante

Aline Marguet

21 avril 2016



Un modèle pour décrire l'évolution d'une population de cellules

Population de cellules caractérisées par un trait (âge, nombre de parasites, taille, ...)

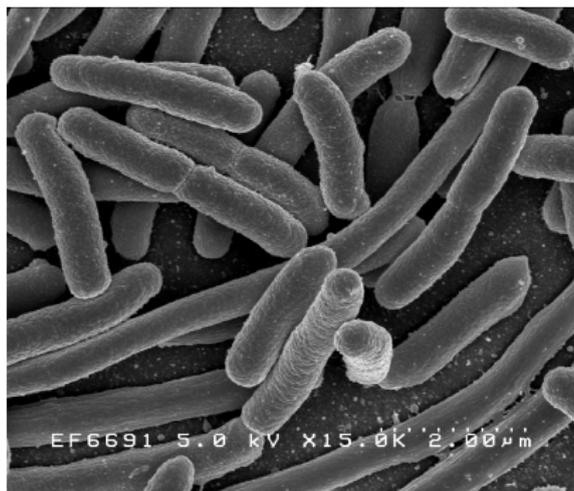


Image : NIAD

Description du modèle

- Le trait $(X_t^u)_{t \geq 0}$ de chaque individu u évolue suivant un processus de Markov de générateur $(\mathcal{G}_s)_{s \geq 0}$.

Description du modèle

- Le trait $(X_t^u)_{t \geq 0}$ de chaque individu u évolue suivant un processus de Markov de générateur $(\mathcal{G}_s)_{s \geq 0}$.
- Chaque individu u subit une division à un taux $B(X_t^u)$, i.e.

$$\mathbb{P}(\beta(u) > t | (X_s^u)_{s \leq t}) = \exp\left(-\int_0^t B(X_s^u) ds\right),$$

avec $\beta(u)$ le temps de division de la cellule u .

Description du modèle

- Le trait $(X_t^u)_{t \geq 0}$ de chaque individu u évolue suivant un processus de Markov de générateur $(\mathcal{G}_s)_{s \geq 0}$.
- Chaque individu u subit une division à un taux $B(X_t^u)$, i.e.

$$\mathbb{P}(\beta(u) > t | (X_s^u)_{s \leq t}) = \exp\left(-\int_0^t B(X_s^u) ds\right),$$

avec $\beta(u)$ le temps de division de la cellule u .

- À sa mort, un individu de trait x est remplacée par A_u descendants dont les traits à la naissance sont donnés par $(F_i^{(A_u)}(x, a))_{1 \leq i \leq A_u}$, avec a de loi uniforme sur $[0, 1]$.

Description du modèle

- Le trait $(X_t^u)_{t \geq 0}$ de chaque individu u évolue suivant un processus de Markov de générateur $(\mathcal{G}_s)_{s \geq 0}$.
- Chaque individu u subit une division à un taux $B(X_t^u)$, i.e.

$$\mathbb{P}(\beta(u) > t | (X_s^u)_{s \leq t}) = \exp\left(-\int_0^t B(X_s^u) ds\right),$$

avec $\beta(u)$ le temps de division de la cellule u .

- À sa mort, un individu de trait x est remplacée par A_u descendants dont les traits à la naissance sont donnés par $(F_i^{(A_u)}(x, a))_{1 \leq i \leq A_u}$, avec a de loi uniforme sur $[0, 1]$.
- Conditionnellement au trait de leur ancêtre, les descendants évoluent indépendamment les uns des autres.

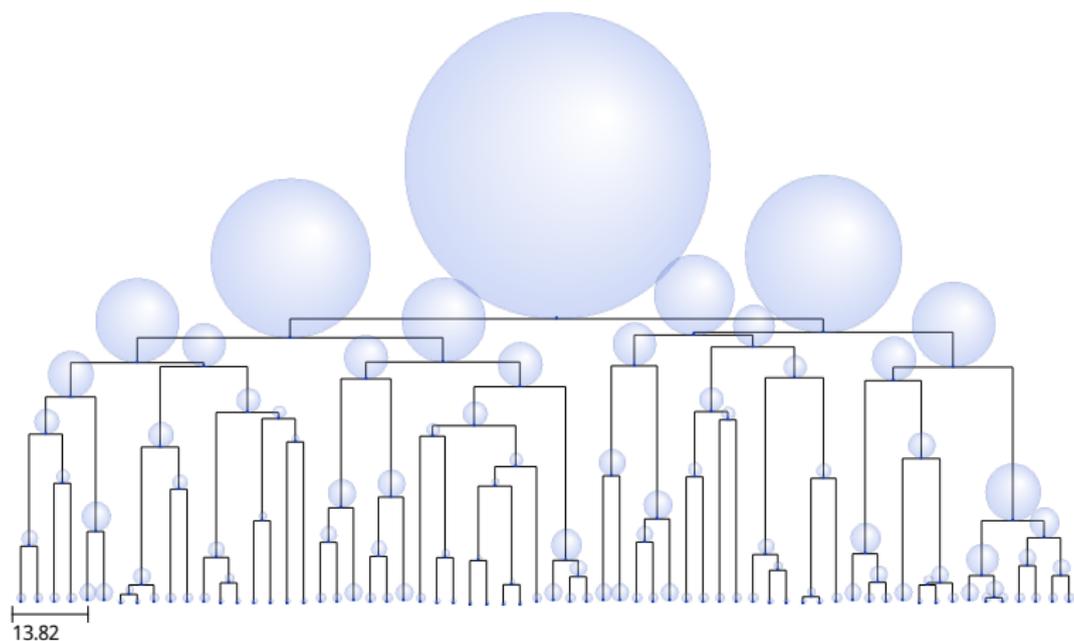


Figure – Généalogie descendante jusqu'au temps $T = 50$ d'une population de cellules structurée par la taille issue d'une cellule de taille 1. Chaque cellule croît exponentiellement à taux 0.01 et se divise à taux $B(x) = x$.

Suivant Fournier et Méléard (2004), on pose :

$$Z_t = \sum_{u \in V_t} \delta_{X_t^u},$$

- V_t : population en vie au temps t ,

Suivant Fournier et Méléard (2004), on pose :

$$Z_t = \sum_{u \in V_t} \delta_{X_t^u},$$

- V_t : population en vie au temps t ,
- $N_t = \#V_t$.

Description à l'aide d'un processus à valeurs mesures

Suivant Fournier et Méléard (2004), on pose :

$$Z_t = \sum_{u \in V_t} \delta_{X_t^u},$$

- V_t : population en vie au temps t ,
- $N_t = \#V_t$.

Pour la bonne définition du processus, deux jeux d'hypothèses sont considérés.

Hypothèse A

① Il existe $c_1, c_2 \geq 0$ et $\gamma \geq 0$ tels que pour tout $x \in \mathcal{X}$,

$$B(x) \leq c_1 |x|^\gamma + c_2.$$

Hypothèse A

- ① Il existe $c_1, c_2 \geq 0$ et $\gamma \geq 0$ tels que pour tout $x \in \mathcal{X}$,

$$B(x) \leq c_1 |x|^\gamma + c_2.$$

- ② Pour tout $t \geq 0$, il existe $\underline{x}(t) \in \mathcal{X}$ croissant en temps tel que pour tout $x \in \mathcal{X}$, si $A_u = k$ et a uniformément distribué sur $[0, 1]$. :

$$\sum_{i=1}^k F_i^{(k)}(x, a) \leq x \vee \underline{x}(t), \text{ p.s.}$$

Hypothèse A

- ① Il existe $c_1, c_2 \geq 0$ et $\gamma \geq 0$ tels que pour tout $x \in \mathcal{X}$,

$$B(x) \leq c_1 |x|^\gamma + c_2.$$

- ② Pour tout $t \geq 0$, il existe $\underline{x}(t) \in \mathcal{X}$ croissant en temps tel que pour tout $x \in \mathcal{X}$, si $A_u = k$ et a uniformément distribué sur $[0, 1]$. :

$$\sum_{i=1}^k F_i^{(k)}(x, a) \leq x \vee \underline{x}(t), \text{ p.s.}$$

- ③ Il existe $\bar{m} \geq 0$ tel que pour tout $x \in \mathcal{X}$,

$$m(x) = \sum_k k p_k(x) \leq \bar{m}.$$

Hypothèse B

Pour tout $T > 0$, il existe $b_1, b_2 \geq 0$ tels que pour tout $t \in [0, T]$ et $x \in \mathcal{X}$:

$$\mathcal{G}_t h_\gamma(x) \leq b_1 h_\gamma(x) + b_2,$$

avec γ défini précédemment et $h_\gamma(x) = |x|^\gamma = \left(\sum_{i=1}^d x_i\right)^\gamma$, pour $x \in \mathbb{R}_+^d$.

Hypothèse B

Pour tout $T > 0$, il existe $b_1, b_2 \geq 0$ tels que pour tout $t \in [0, T]$ et $x \in \mathcal{X}$:

$$\mathcal{G}_t h_\gamma(x) \leq b_1 h_\gamma(x) + b_2,$$

avec γ défini précédemment et $h_\gamma(x) = |x|^\gamma = \left(\sum_{i=1}^d x_i\right)^\gamma$, pour $x \in \mathbb{R}_+^d$.

En particulier, si on a :

$$\begin{aligned} \mathcal{G}_t f(x) &= r(x, t)f'(x) + \sigma^2(x, t)f''(x) \\ &\quad + \tau(x, t) \int_{\mathcal{X}} (f(x+y) - f(x))Q(x, t, dy), \end{aligned}$$

l'hypothèse précédente est vérifiée si $r(x, t) \leq a_r x + b_r$,
 $\sigma(x, t) \leq a_\sigma x + b_\sigma$, $\tau(x, t) \leq a_\tau x + b_\tau$, et $\int_{\mathcal{X}} y^\gamma Q(x, t, dy) \leq C$.

Trait d'un individu échantillonné

On cherche à décrire la loi de

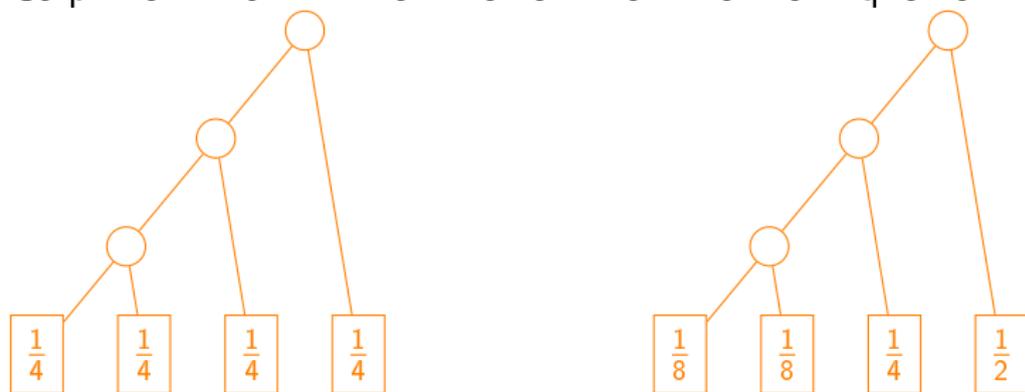
$$\left(X_s^{U(t)} \right)_{s \leq t} \sim \left(\frac{1}{N_t} \sum_{u \in V_t} \delta_{X_s^u} \right)_{s \leq t}$$

Trait d'un individu échantillonné

On cherche à décrire la loi de

$$\left(X_s^{U(t)} \right)_{s \leq t} \sim \left(\frac{1}{N_t} \sum_{u \in V_t} \delta_{X_s^u} \right)_{s \leq t}$$

Ce processus est différent de celui de la cellule étiquetée.



- Le processus discret
 - Chauvin et Rouault (1988) : notion d'arbre biaisé par la taille,
 - Lyons, Peres, Pemantle (1995) : théorème de Kesten-Stigum,
 - Kurtz, Lyons, Peres Pemantle (1997), Athreya (2000) : extensions multitypes,

- Le processus discret
 - Chauvin et Rouault (1988) : notion d'arbre biaisé par la taille,
 - Lyons, Peres, Pemantle (1995) : théorème de Kesten-Stigum,
 - Kurtz, Lyons, Peres Pemantle (1997), Athreya (2000) : extensions multitypes,
- Cadre spectral
 - Georgii et Baake (2003) : étude du trait des ancêtres d'un individu typique dans un cadre spectral,
 - Hardy et Harris (2006) : notion d'épine,

- Le processus discret
 - Chauvin et Rouault (1988) : notion d'arbre biaisé par la taille,
 - Lyons, Peres, Pemantle (1995) : théorème de Kesten-Stigum,
 - Kurtz, Lyons, Peres Pemantle (1997), Athreya (2000) : extensions multitypes,
- Cadre spectral
 - Georgii et Baake (2003) : étude du trait des ancêtres d'un individu typique dans un cadre spectral,
 - Hardy et Harris (2006) : notion d'épine,
- Approche avec un processus auxiliaire
 - Bansaye, Delmas, Marsalle, Tran (2011) : modèle continu dans le cas neutre, loi des grands nombres,
 - Cloez (2011) : extension au cas non-neutre du modèle de Bansaye et al. à l'aide de la théorie spectrale.

Théorème

Pour tout $t > 0$, $x \in \mathcal{X}$, $s \leq t$ et pour toute fonction mesurable positive $F : \mathbb{D}([0, t], \mathcal{X}) \rightarrow \mathbb{R}$ on a :

$$\mathbb{E}_{t_0, x_0} \left[\sum_{u \in V_t} F(X_s^u, s \leq t) \right] = \mathbb{E}_{t_0, x_0}(N_t) \mathbb{E} \left[F(Y_s^{(t)}, s \leq t) \mid Y_{t_0}^{(t)} = x_0 \right],$$

avec $(Y_s^{(t)})_{s \leq t}$ processus de Markov inhomogène de générateurs infinitésimaux $(\mathcal{A}_s^{(t)})_{s \leq t}$ donnés par :

$$\mathcal{A}_s^{(t)} f(x) = \tilde{\mathcal{G}}_{s,t} f(x) + \tilde{B}_{s,t}(x) \left(\int_{\mathcal{X}} (f(y) - f(x)) \tilde{P}_{s,t}(x, dy) \right).$$

Le processus auxiliaire

Si $m(x, dy) = \sum_{i=1}^2 P_i(x, dy)$ et $m(t, t_0, x_0) = \mathbb{E}_{t_0, x_0}(N_t)$,

Le processus auxiliaire

Si $m(x, dy) = \sum_{i=1}^2 P_i(x, dy)$ et $m(t, t_0, x_0) = \mathbb{E}_{t_0, x_0}(N_t)$,

- l'évolution du trait est donnée par :

$$\tilde{\mathcal{G}}_{s,t} f(x) = \frac{\mathcal{G}_s(m(t, s, \cdot) f)(x) - f(x) \mathcal{G}_s(m(t, s, \cdot))(x)}{m(t, s, x)}$$

Le processus auxiliaire

Si $m(x, dy) = \sum_{i=1}^2 P_i(x, dy)$ et $m(t, t_0, x_0) = \mathbb{E}_{t_0, x_0}(N_t)$,

- l'évolution du trait est donnée par :

$$\tilde{\mathcal{G}}_{s,t} f(x) = \frac{\mathcal{G}_s(m(t, s, \cdot) f)(x) - f(x) \mathcal{G}_s(m(t, s, \cdot))(x)}{m(t, s, x)}$$

- les individus meurent à un taux accéléré :

$$\tilde{B}_{s,t}(x) = B(x) \int_{\mathcal{X}} \frac{m(t, s, y)}{m(t, s, x)} m(x, dy),$$

Le processus auxiliaire

Si $m(x, dy) = \sum_{i=1}^2 P_i(x, dy)$ et $m(t, t_0, x_0) = \mathbb{E}_{t_0, x_0}(N_t)$,

- l'évolution du trait est donnée par :

$$\tilde{\mathcal{G}}_{s,t} f(x) = \frac{\mathcal{G}_s(m(t, s, \cdot) f)(x) - f(x) \mathcal{G}_s(m(t, s, \cdot))(x)}{m(t, s, x)}$$

- les individus meurent à un taux accéléré :

$$\tilde{B}_{s,t}(x) = B(x) \int_{\mathcal{X}} \frac{m(t, s, y)}{m(t, s, x)} m(x, dy),$$

- le trait de l'unique descendant est choisi selon le noyau de probabilité :

$$\tilde{P}_{s,t}(x, dy) = \frac{m(t, s, y)}{m(t, s, x)} m(x, dy) \left(\int_{\mathcal{X}} \frac{m(t, s, y)}{m(t, s, x)} m(x, dy) \right)^{-1}.$$

Exemples

- Dans le cas neutre, $B \equiv b$, on retrouve les résultats de Bansaye et al. :

$$\mathcal{A}f(x) = \mathcal{G}f(x) + 2b \int_x (f(y) - f(x)) \frac{m(x, dy)}{2}$$

Exemples

- Dans le cas neutre, $B \equiv b$, on retrouve les résultats de Bansaye et al. :

$$\mathcal{A}f(x) = \mathcal{G}f(x) + 2b \int_x (f(y) - f(x)) \frac{m(x, dy)}{2}$$

- Dans le cas d'une croissance des cellules exponentielle à taux a et d'une division binaire à taux $B(x) = x$, on a :

$$m(t, s, x) = 1 + \frac{x}{a} \left(e^{a(t-s)} - 1 \right),$$

et :

$$\mathcal{A}_s^{(t)} f(x) = axf'(x) + x \left(1 + \frac{1}{1 + \frac{x}{a} (e^{a(t-s)} - 1)} \right) \left(f\left(\frac{x}{2}\right) - f(x) \right).$$

Hypothèse C

Il existe un compact $K \subset \mathcal{X}$ tel que pour tout $t \geq 0$, il existe $\varepsilon(t) > 0$ tel que :

$$\inf_{x \in K} \mathbb{P}_x(N(t) > 0) > \varepsilon(t).$$

Théorème

Sous les hypothèses A, B et C, pour toute distribution initiale $\nu_n \in \mathcal{M}(\mathcal{X}^n)$ de la forme $\sum_{i=1}^n \delta_{X_0}$, avec $X_0 \sim \nu$ à support dans K et pour tout $t \geq 0$, la suite $\left(X_{[0,t]}^{U(t),n} \right)_{n \geq 0}$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0, t], \mathcal{X})$ vers $Y_{[0,t]}^{(t)}$ sur l'événement de non-extinction jusqu'au temps t .

Perspectives

- Estimation statistique du taux de division,
- Application à un modèle de switch génétique,
- Application à un modèle de vieillissement cellulaire.