

Modèles écoévolutifs pour le transfert horizontal de gènes

Sylvie Méléard, Ecole Polytechnique, France

Aussois, Chaire MMB, 2021



Co-auteurs et collaborateurs biologistes



S. Billiard



N. Champagnat



P. Collet



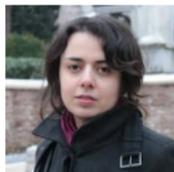
M. El Karoui



R. Fernandez-Lopez



R. Ferrière



S. Mirrahimi



C.V. Tran

Master students (simulations): L. Desfontaines, S. Krystal.

Plan du Cours

- Contexte biologique.
- Modèle individu-centré à deux traits.
- Le processus de population.
- Les échelles du TSS.
- Garder l'information des petites populations quand les mutations sont macroscopiquement présentes et dans des échelles de temps "assez courtes".
- Lien entre le modèle probabiliste et les équations de Hamilton-Jacobi.

Importance du hasard et variabilité individuelle

3 grandes sources de hasard.

- les mutations (réplication de l'ADN).
- la démographie des individus (naissance, mort, reproduction ou échange d'information, déplacements).
- les variations environnementales.

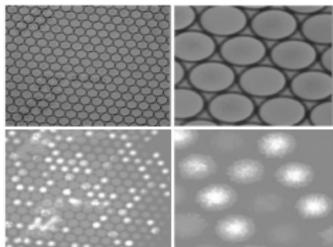
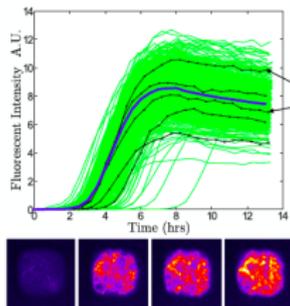
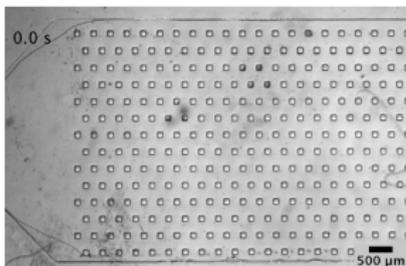


Importance des échelles de taille et de temps

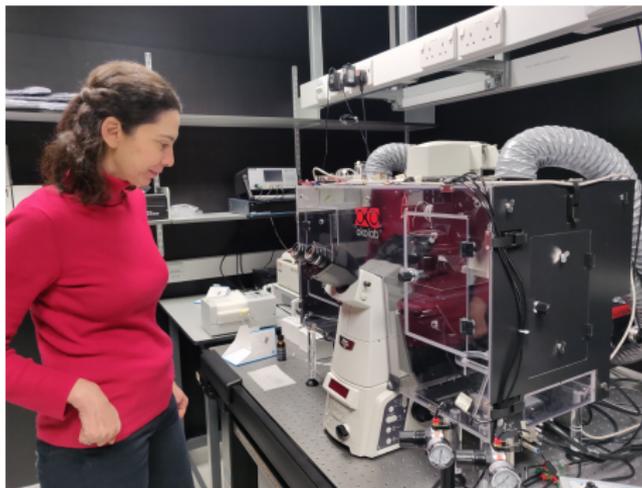
Expériences de Microfluidique - Variabilité de la croissance

Nous allons nous focaliser sur les bactéries.

(C. Baroud - J. Harmand)



Le microscope de Meriem



Adaptation et Evolution pour les micro-organismes (bactéries, cellules)

On suppose que les individus sont caractérisés par une information génétique ou phénotypique qui influence leur capacité à se reproduire ou leur probabilité de survie.

L'évolution de la distribution de ces caractéristiques génétiques résulte alors des principaux mécanismes suivants:

- **Hérédité.** Transmission verticale de cette information aux descendants dans la division cellulaire.
- **Mutation.** génère de la variabilité.
- **Selection.** Les individus ayant **une plus grande probabilité de survie** ou **une meilleure capacité à se reproduire** vont envahir la population au cours du temps (génétique des populations), de même que ceux qui sont **les plus aptes à survivre dans la compétition** avec les autres (écologie).
- **Transfert horizontal de gènes (THG):** Les bactéries ou cellules échangent de l'information génétique.

Transfert horizontal de gènes (THG)

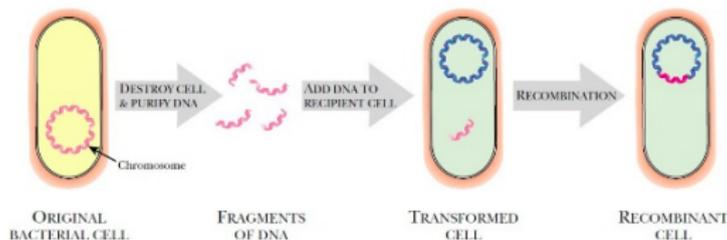
- Pour de nombreuses espèces, le transfert horizontal d'information (THG) est reconnu comme un processus important dans l'adaptation et l'évolution des micro-organismes.
- On a également une transmission horizontale chez d'autres populations: les comportements ou les traits culturels peuvent être socialement transmis entre des individus non apparentés chez les animaux et avoir un effet sur leur fitness.
- Néanmoins, la plupart des modèles évolutifs ne prennent pas en compte le transfert horizontal.

Transfert horizontal de gènes

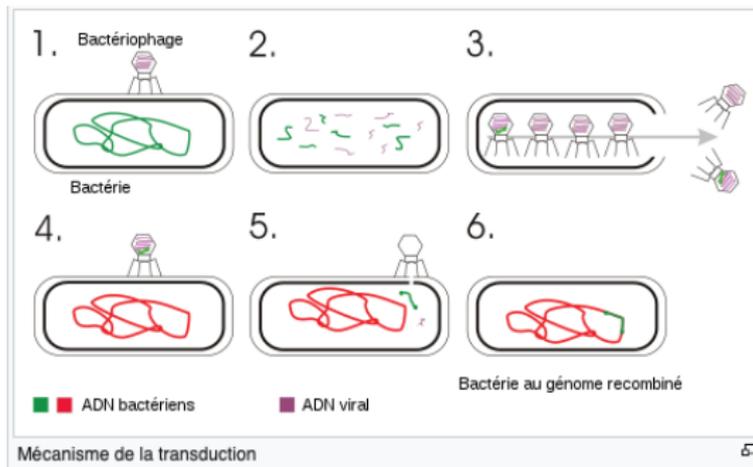
Il existe plusieurs mécanismes de transfert horizontal de gènes.

- Transformation

Certains filaments d'ADN pénètrent directement dans la cellule : absorption et incorporation directe du matériel génétique exogène depuis son environnement à travers la membrane cellulaire.



- **Transduction**: L'ADN bactérien est déplacé d'une bactérie à une autre par des virus (phages) qui affectent la cellule. Aucun contact physique entre les cellules.

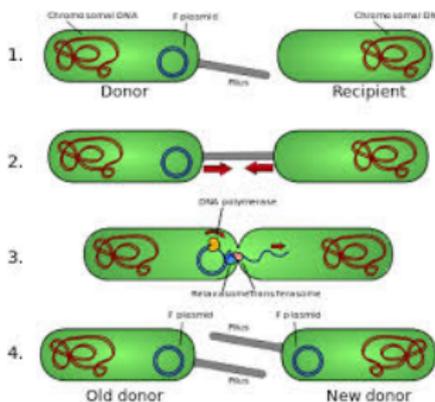


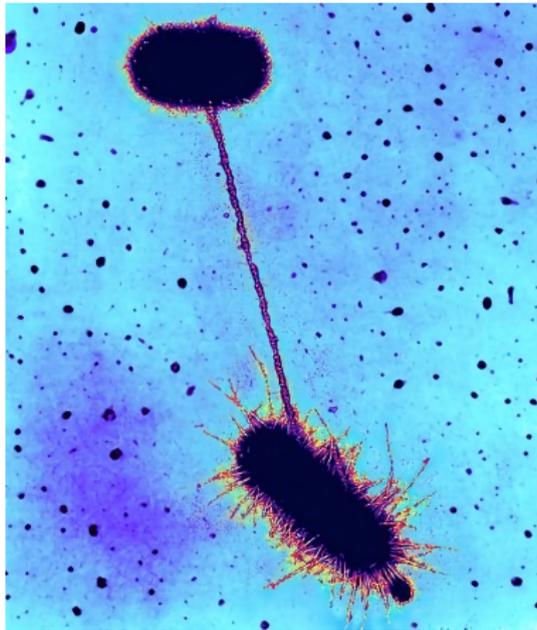
La transduction pourrait expliquer la grande diversité des phytoplanctons (Le paradoxe du plancton).

(Modèle de co-évolution: Ph. Cherabier, R. Ferrière, S. M. - Bioarxiv)

- **Conjugaison** : transfert de matériel génétique entre cellules bactériennes par contact direct de cellule à cellule. Nous nous concentrerons sur la **conjugaison des plasmides**.

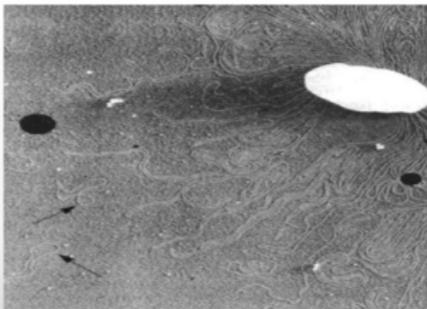
Plasmides: petits ADN circulaires à double brin, physiquement séparés de l'ADN chromosomique. Ils se répliquent d'une cellule à l'autre, indépendamment du chromosome.



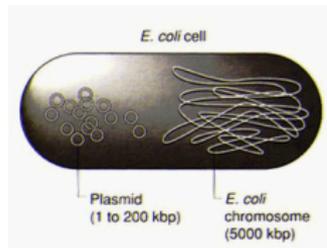


Plasmides dans E-Coli

Nombre de copies d'un plasmide dans une cellule : de 1 à des milliers.
Cela est coûteux pour la cellule.



The bacterial chromosome and bacterial plasmids, as shown in the electron microscope. The plasmids (arrow) are the circular structures, much smaller than the main chromosomal DNA.



- Le transfert de plasmides joue un rôle essentiel dans l'évolution, le maintien et la transmission de la virulence.

En effet, les plasmides sont connus pour transporter des pathogènes ou gènes de résistance aux antibiotiques.

- Le transfert de plasmides est l'une des raisons principales de la résistance bactérienne aux antibiotiques.
- Les plasmides artificiels sont largement utilisés comme vecteurs pour le clonage moléculaire (CRISPR/Cas 9).
- Les plasmides jouent aussi un rôle important dans la dégradation de certains composants (pesticides)

Remarque: Pour les micro-organismes, l'échelle de temps de l'évolution peut être très rapide (par rapport à l'échelle de temps humaine. . .).

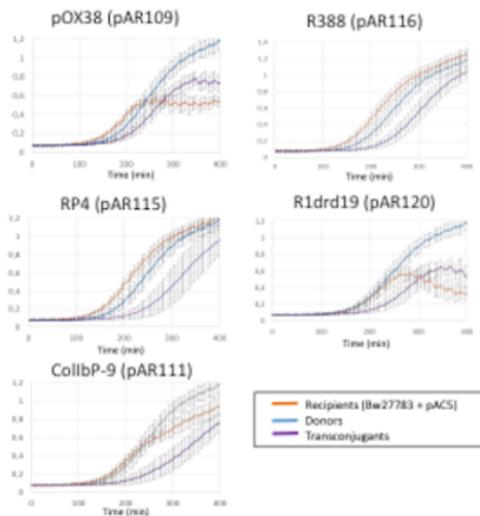
Par exemple, la bactérie E. Coli devient résistante à un antibiotique par un processus évolutif après environ 5 ans.

Pour un virus, c'est plus court (environ 6 mois).

Expériences et données

- Les plasmides sont coûteux et les cellules avec plasmides sont moins efficaces pour la reproduction.
- Population des receveurs *a* : ils ne reçoivent pas le plasmide. **Les cellules se divisent toutes les 20 mn.**
- Population de donneurs *A* : ils portent un plasmide codant pour la résistance à l'antibiotique AB1. **Le plasmide est coûteux et la division d'une cellule a lieu toutes les 22 mn.**

Données: R. Fernandez-Lopez et al.
Les populations *a* et *A* sont isolées et on peut mesurer leur taux de croissance par spectrophotométrie.



Comment les paramètres démographiques, le taux de transfert et l'environnement interagissent-ils dans le mécanisme d'évolution ?

Notre but

- Proposer un modèle général stochastique d'éco-évolution de la dynamique des populations avec division, mort, mutation, transfert horizontal et compétition.
- Intégrer les différentes échelles de taille et de temps.
- Comprendre les trade-off entre la croissance intrinsèque, la compétition et le transfert dans les mécanismes évolutifs.
- Etudier le maintien du polymorphisme et l'invasion ou l'élimination des caractères.
- Montrer comment le THG peut affecter radicalement les scénarios d'évolution.

Biologie adaptative

Comment décrire et quantifier les invasions successives de mutants favorables?

Hyphèses biologiques:

- **Grandes populations** - Mais on verra qu'on veut garder trace des petites populations.
- **mutations rares** - Elle peuvent être très rares (du point de vue populationnel) ou rares du point de vue individuel mais pas du point de vue populationnel.
- **Petites mutations** - Pour nous ça voudra dire que leur distribution admet au moins un moment d'ordre 2, voir des moments exponentiels dans une certaine échelle de taille.
- **Echelle de temps longue** - Là encore, on verra différentes échelles de temps.

Quelques références

- déterministes:

Théorie des jeux et systèmes dynamiques:

[Levin-Stewart-Rice 1979](#), [Anderson-May 1979](#),
Hofbauer-Sigmund 1990, Marrow-Law-Cannings 1992
Metz-Geritz-Meszéna et al. 1992, 1996, Diekmann 2004.

PDE:

Perthame-Barles-Mirrahimi 2007, 2009, Desvillettes-Jabin-Mischler-Raoul
2008,
[Hinow-Le Foll-Magal-Webb 2009](#), [Magal-Raoul 2015](#).

- ou stochastiques:

Dieckmann-Law 1996, 2000, Bolker-Paccala 1997, Kisdi 1999 Fournier-M.
2004, Champagnat-Ferrière-M. 2006, Champagnat 2006, Champagnat-M.
2010, [Novozhilov-Karev-Koonin 2005](#), [Tazyman-Bonhoeffer 2013](#),
[Billiard-Collet-Ferrière-M.-Tran 2016](#), 2018, [Champagnat-M.-Tran 2021](#).

Un modèle individu-centré avec deux traits

- K échelonne la taille de la population (Capacité de charge).
Grande population : $K \rightarrow \infty$.
- On considère une population structurée par un gène x avec deux allèles A et a : $x \in \{A, a\}$.
- La population au temps t est modélisée par le vecteur

$$(Z_t^{A,K}, Z_t^{a,K}) = \frac{1}{K} (N_t^{A,K}, N_t^{a,K}),$$

où $N_t^{A,K}$ et $N_t^{a,K}$ sont les nombres d'individus d'allèles respectivement A et a .

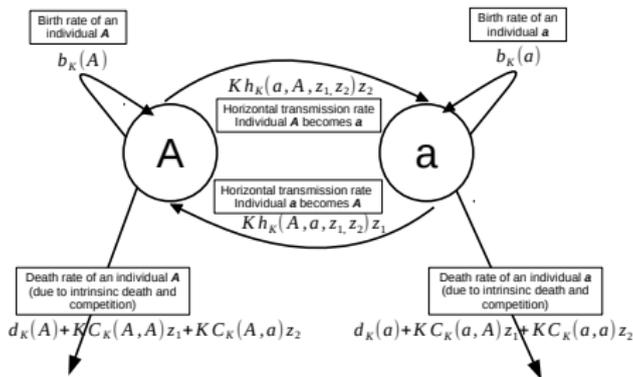
- Taux de division d'un individu de trait $x \in \{A, a\}$: $b(x)$.
- Taux de mort d'un individu de trait $x \in \{A, a\}$ au temps t ; $y \in \{A, a\}$ est l'autre trait:

$$d(x) + \frac{C(x, x)}{K} N_t^{x,K} + \frac{C(x, y)}{K} N_t^{y,K}.$$

TGH: conjugaison bactérienne

- Taux de transfert: dans la population (z_1, z_2) , un donneur transfère son trait x à un receveur de trait y au taux $h_K(x, y, z_1, z_2)$.
- Le receveur devient x .

La dynamique Markovienne



Le processus stochastique

Soit $F \in C_b(\mathbb{R}^2, \mathbb{R})$ une fonction test. Le générateur du processus $(Z_t^{A,K}, Z_t^{a,K})_{t \geq 0}$ est

$$\begin{aligned} LF(z_1, z_2) = & K z_1 b(A) \left(F\left(z_1 + \frac{1}{K}, z_2\right) - F(z_1, z_2) \right) \\ & + K z_2 b(a) \left(F\left(z_1, z_2 + \frac{1}{K}\right) - F(z_1, z_2) \right) \\ & + K z_1 \left(d(A) + C(A, A) z_1 + C(A, a) z_2 \right) \left(F\left(z_1 - \frac{1}{K}, z_2\right) - F(z_1, z_2) \right) \\ & + K z_2 \left(d(a) + C(a, A) z_1 + C(a, a) z_2 \right) \left(F\left(z_1, z_2 - \frac{1}{K}\right) - F(z_1, z_2) \right) \\ & + K^2 z_1 z_2 h_K(A, a, z_1, z_2) \left(F\left(z_1 + \frac{1}{K}, z_2 - \frac{1}{K}\right) - F(z_1, z_2) \right) \\ & + K^2 z_1 z_2 h_K(a, A, z_1, z_2) \left(F\left(z_1 - \frac{1}{K}, z_2 + \frac{1}{K}\right) - F(z_1, z_2) \right). \end{aligned}$$

De plus,

$$\mathbb{E}(\sup_{t \leq T} (M_t^{K,A} + M_t^{K,a})^2) \leq \frac{C}{K},$$

où $(M_t^{K,A}, M_t^{K,a})$ est la martingale qui contrôle la stochasticité (la variance) de $(Z_t^{A,K}, Z_t^{a,K})_{t \geq 0}$.

Limite en grande population

- On suppose que pour tous $x, y \in \{a, A\}$,

$$\lim_{K \rightarrow \infty} K h_K(x, y, z_1, z_2) = h(x, y, z_1, z_2) = \frac{\tau(x, y)}{\beta + \mu(z_1 + z_2)}.$$

Remarque expérimentale : *Le taux de TGH est densité-dépendant quand la taille de population est petite et fréquence-dépendant quand la taille de population est proche de sa capacité de charge.*

- Pour $\beta = 1, \mu = 0$ ou $\beta = 0, \mu = 1$ ou $\beta, \mu \neq 0$, on a les trois cas de taux de transfert densité-dépendant (DD), fréquence-dépendant (FD) ou de type Beddington-DeAngelis (BDA).

- Notons par

$$r(x) = b(x) - d(x)$$

le taux de croissance et par

$$\alpha(x, y) = \tau(x, y) - \tau(y, x)$$

le flux de transfert, qui peut être positif ou négatif.

Théorème (Kurtz, 1971)

Quand $K \rightarrow \infty$, le processus stochastique $(Z_t^{A,K}, Z_t^{a,K})_{t \geq 0}$ converge en probabilité vers la solution $(n_t^A, n_t^a)_{t \geq 0}$ du système d'EDO:

$$\frac{dn^A}{dt} = \left(r(A) - C(A, A)n^A - C(A, a)n^a + \frac{\alpha(A, a)}{\beta + \mu(n^A + n^a)} n^a \right) n^A$$
$$\frac{dn^a}{dt} = \left(r(a) - C(a, A)n^A - C(a, a)n^a - \frac{\alpha(A, a)}{\beta + \mu(n^A + n^a)} n^A \right) n^a.$$

Idee de la preuve Contrôle uniforme de moments ; Tension ;
Identification de la limite.
Unicité de la solution du système dynamique.

Remarque: Si il y a un seul type A, l'équation devient

$$\frac{dn^a}{dt} = \left(r(a) - C(a, a)n^a \right) n^a.$$

Il y a un unique équilibre stable :

$$\bar{n}^a = \frac{r(a)}{C(a, a)}.$$

Etude du système dynamique

- Si $C(A, A) > 0$ et $C(a, a) > 0$, alors $\phi(z^1, z^2) = \frac{1}{z^1 z^2}$ est une fonction de Dulac.
- Théorème de Dulac : le système n'a pas de cycle dans $(\mathbb{R}_+^*)^2$.
- Pour trouver les points fixes dans le quadrant positif : plus facile de considérer le système " taille de population et fréquences".

$$n(t) = x(t) + y(t) \quad ; \quad q(t) = \frac{x(t)}{x(t) + y(t)}.$$

$$\frac{dn}{dt} = n \left(q r(A) + (1 - q) r(a) - C_{AA} q^2 n - (C_{Aa} + C_{aA}) q(1 - q)n - C_{aa} (1 - q)^2 n \right)$$

$$\frac{dq}{dt} = q(1 - q) \left(r(A) - r(a) + nq(C_{aA} - C_{AA}) + n(1 - q)(C_{aa} - C_{Aa}) + \alpha(a, A) \frac{n}{\beta + \mu n} \right).$$

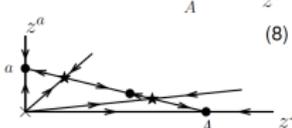
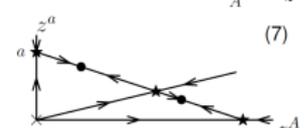
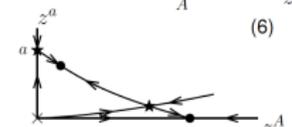
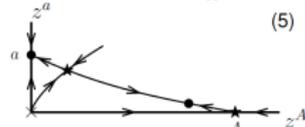
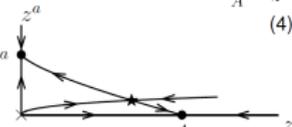
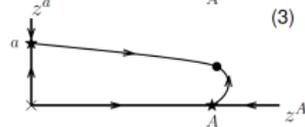
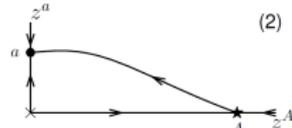
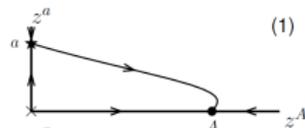
- On utilise les théorèmes de l'index de Poincaré et de Poincaré-Hopf pour obtenir les sources les puits.

Analyse de stabilité

Quand $\alpha(x, y) \neq 0$:

Figures (1)-(4) pour toutes les formes de TGH tandis que (5)-(6) ne sont pas possibles quand le TGH est (DD) et (7)-(8) sont seulement possibles pour un TGH (BDA).

Figures (5)-(8): suivant les conditions initiales, la population peut être stablement polymorphique ou peut fixer l'un des deux traits.



Le cas de TGH (FD) et C constant

- le système devient

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= n \left(q r(A) + (1 - q) r(a) - Cn \right) \\ \frac{dq}{dt} &= q(1 - q) \left(r(A) - r(a) + \alpha(A, a) \right).\end{aligned}$$

- On ne peut pas obtenir de co-existence.

Nous avons alors le principe de "Invasion-implique-Fixation" (IIF).

Le contexte évolutif - TGH (FD)

- Un mutant A arrive dans une population d'individus de type a à l'équilibre.
- La dynamique de la population mutante est celle d'un processus de Naissance et Mort dans l'environnement des \bar{n}^a individus de type a .
- Fitness d'invasion d'un individu de trait A dans une population résidente d'individus de trait a .

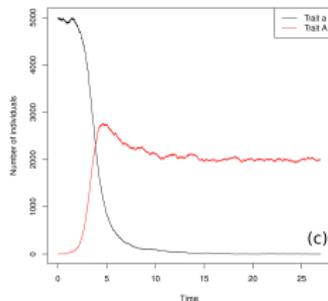
$$S(A; a) = f(A; a) + \alpha(A, a),$$

où $f(A; a) = r(A) - \frac{C_{Aa}}{C_{aa}} r(a)$ est la fitness usuelle.

- A peut envahir la population si et seulement si $S(A, a) > 0$.
- Trade-off entre les signes de $f(A; a)$ et de $\alpha(A, a)$.

Invasion, fixation ou co-existence pour un plasmide couteux

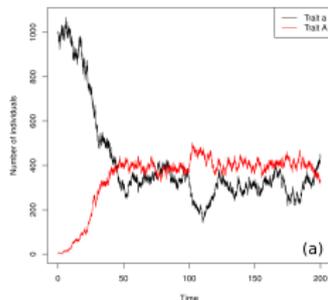
Transfert unilatéral (FD).



$$b(A) = 0.5 ; b(a) = 1 ; \tau(A, a) = \\ \alpha(A, a) = 0,7 ; K = 1000 ; \\ C = 1 ; d \equiv 0.$$

Fixation d'un mutant délétère.

Un mutant très couteux



$$b(A) = 0.8 ; b(a) = 1 ; \tau(A, a) = \\ \alpha(A, a) = 0.5 ; K = 5000 ; C_{Aa} = \\ C_{aa} = 2 ; C_{AA} = 4 ; C_{aA} = 1 ; d \equiv 0.$$

Polymorphisme.

- **Probabilité d'invasion de A dans une population résidente de type a :** $S(A; a) > 0$.

$$P_{Aa} = \frac{[S(A; a)]_+}{b(A) + \tau(A, a)} = \frac{[r(A) - C_{Aa} \frac{r(a)}{C_{aa}} + \tau(A, a)]_+}{b(A) + \tau(A, a)}.$$

Le transfert horizontal unilatéral accroît la probabilité d'invasion de A .

Temps pour que la taille de la population A soit d'ordre K : $\log K / S(A; a)$.

$$\mathbb{E}(Z_t) = Z_0 e^{S(A; a)t} = \varepsilon K \quad \text{et} \quad Z_0 = c.$$

- **Compétition (modélisation déterministe):** suit le système d'EDOs - Durée d'ordre 1.

- **Fixation** (quand le système déterministe converge vers $(\bar{n}^A, 0)$): processus de naissance et mort avec fitness négative $S(a; A) < 0$.

Durée d'ordre $\log K / |S(a; A)|$. ($\mathbb{E}(Z_t) = \varepsilon K e^{S(a; A)t} = c$.)

Les temps de fixation décroissent avec le transfert horizontal.

Revenons sur le processus à deux types

Cas de TGH (FD) (pour simplifier).

$$(Z_t^{A,K}, Z_t^{a,K}) = \frac{1}{K} (N_t^{A,K}, N_t^{a,K}),$$

$$Z_t^{A,K} = Z_0^{A,K} + \int_0^t P_K(Z_s^{A,K}, Z_s^{a,K}) ds + M_t^{K,A},$$

$$Z_t^{a,K} = Z_0^{a,K} + \int_0^t Q_K(Z_s^{A,K}, Z_s^{a,K}) ds + M_t^{K,a},$$

où $M^{K,A}$ and $M^{K,a}$ sont des martingales et P_K et Q_K convergent quand K tend vers l'infini vers P et Q définis par

$$P(u, v) = \left(r(A) - C(A, A)u - C(A, a)v + \frac{\alpha(A, a)}{(u+v)} v \right) u$$

$$Q(u, v) = \left(r(a) - C(a, A)u - C(a, a)v - \frac{\alpha(A, a)}{(u+v)} u \right) v.$$

On peut montrer que

$$\begin{aligned} & \mathbb{E}((M_t^{K,A})^2) \\ &= \frac{1}{K} \mathbb{E} \left(\int_0^t b(A) Z_s^{A,K} ds + \int_0^t (d(A) + C(A, A) Z_s^{A,K} + C(A, a) Z_s^{a,K}) Z_s^{A,K} ds \right. \\ & \quad \left. + \int_0^t K (h_K(A, a, Z_s^{A,K}, Z_s^{a,K}) + h_K(a, A, Z_s^{A,K}, Y_s^K)) Z_s^{A,K} Z_s^{a,K} ds \right); \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \mathbb{E}((M_t^{K,a})^2) \\ &= \frac{1}{K} \mathbb{E} \left(\int_0^t b(a) Z_s^{a,K} ds + \int_0^t (d(a) + C(a, A) Z_s^{A,K} + C(a, a) Z_s^{a,K}) Z_s^{a,K} ds \right. \\ & \quad \left. + \frac{1}{K} \int_0^t K (h_K(A, a, Z_s^{A,K}, Z_s^{a,K}) + h_K(a, A, Z_s^{A,K}, Z_s^{a,K})) Z_s^{A,K} Z_s^{a,K} ds \right); \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \mathbb{E}(M_t^{K,A} M_t^{K,a}) \\ &= -\frac{1}{K} \mathbb{E} \left(\int_0^t K (h_K(A, a, Z_s^{A,K}, Z_s^{a,K}) + h_K(a, A, Z_s^{A,K}, Z_s^{a,K})) Z_s^{A,K} Z_s^{a,K} ds \right). \end{aligned}$$

Quand $K \rightarrow \infty$, le processus stochastique $(Z_t^{A,K}, Z_t^{a,K})_{t \geq 0}$ converge en probabilité vers la solution $(n_t^A, n_t^a)_{t \geq 0}$ du système d'EDO:

$$\frac{dn^A}{dt} = \left(r(A) - C(A, A)n^A - C(A, a)n^a + \frac{\alpha(A, a)}{(n^A + n^a)} n^a \right) n^A$$

$$\frac{dn^a}{dt} = \left(r(a) - C(a, A)n^A - C(a, a)n^a - \frac{\alpha(A, a)}{(n^A + n^a)} n^A \right) n^a.$$

Définissons maintenant le processus de fluctuations:

$$(\eta_t^{K,A}, \eta_t^{K,a}) = (\sqrt{K}(Z_t^{A,K} - n_t^A, Z_t^{a,K} - n_t^a))_{K \in \mathbb{N}^*}.$$

On obtient

$$\eta_t^{K,A} = \sqrt{K}(Z_0^{A,K} - n_0^A) + \int_0^t \sqrt{K}(P_K(Z_s^{A,K}, Z_s^{a,K}) - P(n^A, n^a)) ds + \sqrt{K}M_t^{K,A},$$

$$\eta_t^{K,a} = \sqrt{K}(Z_0^{a,K} - n_0^a) + \int_0^t \sqrt{K}(Q_K(Z_s^{A,K}, Z_s^{a,K}) - Q(n^A, n^a)) ds + \sqrt{K}M_t^{K,a}.$$

Proposition

La suite de processus $(\eta_t^{K,A}, \eta_t^{K,a})_{K \in \mathbb{N}^*}$ converge en loi vers l'unique solution continue de l'équation de diffusion

$$\begin{pmatrix} \eta_t^A \\ \eta_t^a \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \eta_0^A \\ \eta_0^a \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} M_t^A \\ M_t^a \end{pmatrix} + \int_0^t J(\eta_s^A, \eta_s^a) \begin{pmatrix} \eta_s^A \\ \eta_s^a \end{pmatrix} ds$$

où

$$J(u, v) = \begin{pmatrix} J_{11}(u, v) & J_{12}(u, v) \\ J_{21}(u, v) & J_{22}(u, v) \end{pmatrix}$$

avec

$$J_{11}(u, v) = r(A) - 2C(A, A)u - C(A, a)v + \alpha(A, a) \frac{v^2}{(u+v)^2}$$

$$J_{12}(u, v) = -C(A, a)u + \alpha(A, a) \frac{u^2}{(u+v)^2}$$

$$J_{21}(u, v) = -C(a, A)v + \alpha(a, A) \frac{v^2}{(u+v)^2}$$

$$J_{22}(u, v) = r(a) - 2C(a, a)v - C(a, A)u + \alpha(a, A) \frac{u^2}{(u+v)^2}.$$

De plus, la martingale continue en temps $(M_t^A, M_t^a)_{t \geq 0}$ vérifie:

$$\mathbb{E}((M_t^A)^2) =$$

$$\int_0^t \left[(b(A) + (d(A) + C(A, A)n_s^A + C(A, a)n_s^a))n_s^A + (\tau(A, a) + \tau(a, A)) \frac{n_s^A n_s^a}{(n_s^A + n_s^a)} \right] ds$$

$$\mathbb{E}((M_t^a)^2) =$$

$$\int_0^t \left[(b(a) + (d(a) + C(a, A)n_s^A + C(a, a)n_s^a))n_s^a + (\tau(A, a) + \tau(a, A)) \frac{n_s^A n_s^a}{(n_s^A + n_s^a)} \right] ds$$

$$\mathbb{E}(M_t^A M_t^a) = - \int_0^t (\tau(A, a) + \tau(a, A)) \frac{n_s^A n_s^a}{(n_s^A + n_s^a)} ds.$$

On peut montrer que $(M_t^A, M_t^a)_{t \geq 0}$ suit une loi gaussienne.

Le processus (η_t^A, η_t^a) est un processus de Ornstein-Uhlenbeck généralisé.

De l'observation des fluctuations des tailles de population, on peut espérer pouvoir récupérer de l'information sur les coefficients.

Fluctuations stochastiques dans un cas quasi-critique.

Supposons maintenant que le taux de naissance d'un individu de trait $x \in \{A, a\}$ soit donné par

$$\gamma(x) + \frac{\beta(x)}{K}$$

et que le taux de mort soit donné par

$$\gamma(x) + \frac{\rho(x)}{K} + \frac{C(x, x)N_t^{x,K}}{K^2} + \frac{C(x, y)N_t^{y,K}}{K^2}.$$

Les fonctions $\gamma(\cdot)$, $\beta(\cdot)$, $\rho(\cdot)$ sont continues positives.

Le taux de TGH a la forme

$$Kh_K(x, y, z_1, z_2) = \frac{\zeta + \frac{1}{K}\theta(x, y)}{(z_1 + z_2)}$$

où ζ est une constante positive et θ une fonction.

Si on fait la même limite que précédemment quand $K \rightarrow \infty$, on obtient une limite triviale.

Comme les effets démographiques sont rares, il faut attendre beaucoup plus longtemps pour les observer.

On veut capturer des taux de la forme $\frac{\beta}{K}$. Cela correspond à des temps d'ordre K .

On va regarder le processus de population au temps Kt .

Cela revient à multiplier les taux par K .

Proposition

Si $(Z_0^{A,K}, Z_0^{a,K})$ converge en loi vers (x_0, y_0) , alors le processus $((Z_{Kt}^{A,K}, Z_{Kt}^{a,K}), t \in [0, T])$ converge vers la solution du système différentiel stochastique

$$\begin{aligned}\bar{N}_t^A &= x_0 + \int_0^t \sqrt{2\gamma(A)\bar{N}_s^A} dB_s^A + \int_0^t \sqrt{\frac{2\zeta\bar{N}_s^A\bar{N}_s^a}{(\bar{N}_s^A + \bar{N}_s^a)}} dB_s^h \\ &+ \int_0^t \left[(\beta(A) - \rho(A) - C(A, A)\bar{N}_s^A - C(A, a)\bar{N}_s^a)\bar{N}_s^A + \frac{\theta(A, a) - \theta(a, A)}{(\bar{N}_s^A + \bar{N}_s^a)}\bar{N}_s^A\bar{N}_s^a \right] ds, \\ \bar{N}_t^a &= y_0 + \int_0^t \sqrt{2\gamma(a)\bar{N}_s^a} dB_s^a - \int_0^t \sqrt{\frac{2\zeta\bar{N}_s^A\bar{N}_s^a}{(\bar{N}_s^A + \bar{N}_s^a)}} dB_s^h \\ &+ \int_0^t \left[(\beta(a) - \rho(a) - C(a, A)\bar{N}_s^A - C(a, a)\bar{N}_s^a)\bar{N}_s^a - \frac{\theta(A, a) - \theta(a, A)}{(\bar{N}_s^A + \bar{N}_s^a)}\bar{N}_s^A\bar{N}_s^a \right] ds,\end{aligned}$$

où B^A , B^a et B^h sont des mouvements browniens indépendants.

Lien avec la diffusion de Wright-Fisher

Posons

$$N_t = \bar{N}_t^A + \bar{N}_t^a.$$

et

$$X_t = \frac{\bar{N}_t^A}{\bar{N}_t^A + \bar{N}_t^a}.$$

Pour simplifier, on va poser $\gamma(A) = \gamma(a) = \gamma$ et on va supposer que C est constant.

On obtient

$$N_t = N_0 + \int_0^t \left((\beta(A) - \rho(A))P_s + (\beta(a) - \rho(a))(1 - P_s) - CN_s \right) N_s ds \\ + \int_0^t \sqrt{2\gamma N_s} d\tilde{B}_s;$$

$$P_t = P_0 + \int_0^t \left\{ P_s(1 - P_s) \left[(\beta(A) - \rho(A)) - (\beta(a) - \rho(a)) + \theta(A, a) - \theta(a, A) \right] \right\} ds \\ + \int_0^t \sqrt{2\gamma \frac{P_s(1 - P_s)}{N_s}} d\tilde{B}_s.$$

Evolution - Le processus de population

- Le trait x appartient à un continuum, un sous-ensemble \mathcal{X} compact de \mathbb{R} .
- On a $N^K(t)$ individus pondérés par $\frac{1}{K}$ et de traits $(X_t^1, \dots, X_t^{N^K(t)})$.
- $N^K(0) \sim K$.

Divisions: Un individu de trait x se divise au taux $b(x)$.

p_K est la probabilité de mutation.

A chaque événement de division:

- avec probabilité $1 - p_K$, les cellules filles héritent du trait x .
- avec probabilité p_K , **mutation** pour l'une des filles.
- Le trait mutant v is choisi selon une **distribution Normale centrée en x** .

Mort: Chaque individu de trait x **meurt** au taux

$$d(x) + C \frac{N^K(t)}{K}.$$

$\frac{C}{K}$: pression de compétition entre deux individus.

TGH:

- On suppose que le trait x caractérise l'impact du plasmide.
- Stratégie de transfert: conjugaison avec **transfert (FD) unilatéral** : pour $y > x$, $(x, y) \rightarrow (y, y)$, et le taux de transfert d'un individu de trait x qui devient de trait y vaut

$$\frac{\tau(y, x)}{N^K(t)}.$$

La population est décrite par le processus markovien à valeurs mesures $(\nu_t^K, t \geq 0)$ défini par

$$\nu_t^K = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^{N^K(t)} \delta_{x_t^i}.$$

Hypothèses :

- Les fonctions b et d sont continues et bornées.
- Pour tout $x \in \mathcal{X}$, $r(x) = b(x) - d(x) > 0$ et $C > 0$.
- Pour tout $p \geq 2$, $\mathbb{E}(\langle \nu_0^K, 1 \rangle^p) < +\infty$.

Ces conditions de moment se propagent et impliquent l'existence et l'unicité du processus.

Grande population, échelle de temps $O(1)$

$K \rightarrow \infty$ et $p_K \rightarrow p$.

Proposition: Soit $T > 0$. If $\nu_0^K \rightarrow u_0(x)dx$ quand $K \rightarrow +\infty$, la suite $(\nu^K)_{K \geq 1}$ converge en probabilité dans $\mathbb{D}([0, T], \mathcal{M}_F(\mathbb{R}^d))$ vers $u \in \mathcal{C}([0, T], \mathcal{M}_F(\mathbb{R}^d))$ solution faible de

$$\begin{aligned} \partial_t u(t, x) = & (b(x)(1 - p) - d(x) - C * u(t, x))u(t, x) + p \int_{\mathcal{X}} b(y)m(y, x)u(t, y)dy \\ & + \frac{u(t, x)}{\|u(t, \cdot)\|_1} \int_{\mathcal{X}} \alpha(x, y)u(t, y)dy, \end{aligned}$$

avec $\alpha(x, y) = \tau(x, y) - \tau(y, x)$

et $C * u(t, x) = \int C(x, y)u(t, y)dy$, $\|u(t, \cdot)\|_1 = \int u(t, y)dy$.

Question ouverte: le comportement en temps long de cette équation.

$p_K \rightarrow 0$: **Les mutations disparaissent dans cette échelle de temps.**

Il va falloir attendre beaucoup plus longtemps pour voir ces mutations. On va étudier plusieurs échelles de temps.

Le contexte évolutif: la dynamique d'un mutant

- On se place dans le cas de TGH (FD) et C constant.
- La population résidente est composée d'individus de trait x à l'équilibre.
- Une mutation de trait y apparaît.
- La dynamique de la taille de la population de mutants est celle d'un processus de naissance et mort dans l'environnement des individus de trait x à l'équilibre.
- Fitness d'invasion des individus de trait y (taux de croissance initial):

$$S(y; x) = r(y) - r(x) + \tau(y, x) - \tau(x, y).$$

- y peut envahir la population si et seulement si $S(y; x) > 0$.
- Trade-off possible entre les signes des termes de croissance et de transfert.

Une première échelle de mutations rares: mutations très rares

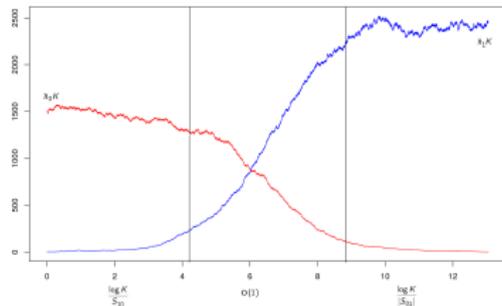
(Metz et al. 1996, Champagnat 2006).

Hypothèse:

$$Kp_K \rightarrow 0 \quad : \quad \log K \ll \frac{1}{Kp_K} \ll e^{KV}, \quad \forall V > 0.$$

Cette hypothèse nous permet d'avoir une séparation des échelles de temps, entre les phases de compétition et les arrivées de mutations.

On a vu que dans le cas de TGH (FD) avec C constant, on a "Invasion Implique Fixation" et le temps pour arriver à la fixation est d'ordre $\log K$.



Avant la première mutation, $K \rightarrow \infty$

- $\frac{1}{K} N_t^{K,x}$ proche de $\bar{n}(x)$.
- **Grandes déviations:** le temps nécessaire pour quitter un voisinage de cet équilibre se comporte en $\exp(KV)$, avec $V > 0$.
- Si $\frac{1}{K\rho_K} \ll e^{KV}$, la première mutation a lieu avant ce temps de sortie, avec grande probabilité.
- Avant ce temps de sortie, le taux de mutation à partir du trait x est proche de $\rho_K b(x) K \bar{n}(x)$.
- sur l'échelle de temps $\frac{t}{K\rho_K}$: $b(x) \bar{n}(x)$.
- **entre les temps 0 et 4** (voir Figure): le nombre de mutants de trait y est proche d'un processus de branchement de taux de naissance $b(y) + \tau(y, x)$ et de taux de mort $d(y) + C(y, x)\bar{n}(x) + \tau(x, y)$.

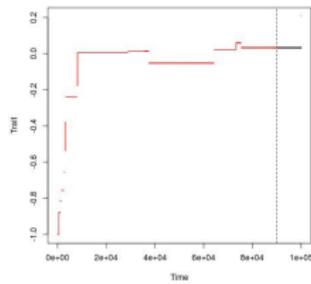
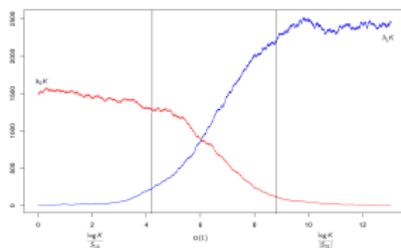
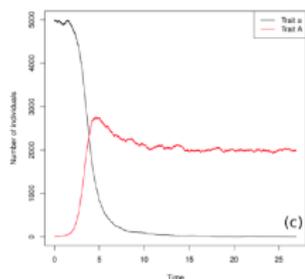
Probabilité de survie : $[S(y; x)]_+ / (b(y) + \tau(y, x))$.

- Echelle de temps entre 0 et 12 (voir figure): $\log K$.
- **Dans l'échelle de temps des mutations:** saut de $\bar{n}(x)$ bacteries de trait x à $\bar{n}(x + h)$ bacteries de trait $x + h$.
- Si $\log K \ll \frac{1}{K^{\mu_K}}$, la mutation suivante apparaîtra après ces 3 phases avec grande probabilité.
- On réitère la procédure par des arguments markoviens.
- \implies succession de phases d'invasion rapides et d'occurrence de mutations rares .
- A l'échelle de temps des mutations $\frac{1}{K^{\mu_K}}$, le processus de population est proche d'un processus de saut décrivant les substitutions successives de traits.

Théorème (TSS)

Le processus de population pris *au temps* $\frac{t}{K\rho_K}$ converge, quand K tend vers l'infini vers un processus de Markov de saut pur, qui saute de \bar{n}_x individus de trait x à \bar{n}_y individus de trait y , où y est choisi suivant la loi normale des mutations, au taux

$$b(x) \bar{n}_x \frac{[S(y; x)]_+}{b(y) + \tau(y, x)}.$$



(S. Billiard - C. Smadi)

On peut écrire la dynamique du processus limite. Son support est \mathcal{X} et à chaque instant t , il a la structure

$$\bar{n}_{X_t} \delta_{X_t}.$$

Le processus $(X_t, t \in [0, T])$ a alors le générateur suivant (en écrivant $y = x + h$).

Si φ est une fonction test bornée,

$$L\varphi(x) = b(x) \bar{n}_x \int_{\mathcal{X}} \frac{[S(x+h;x)]_+}{b(x+h) + \tau(x+h,x)} (\varphi(x+h) - \varphi(x)) \mathcal{N}(x, \sigma^2(x))(dh).$$

Supposons maintenant que les amplitude de mutations soient paramétrées par un coefficient $\varepsilon > 0$ qui a vocation à tendre vers 0. On fait le changement de variable

$$h \longrightarrow \varepsilon h.$$

Alors

$$L_\varepsilon \varphi(x) = b(x) \bar{n}_x \int_{\mathcal{X}} \frac{[S(x+\varepsilon h;x)]_+}{b(x+\varepsilon h) + \tau(x+\varepsilon h,x)} (\varphi(x+\varepsilon h) - \varphi(x)) \mathcal{N}(x, \sigma^2(x))(dh).$$

On a alors

$$S(x + \varepsilon h; x) = r(x + \varepsilon h) - r(x) + \tau(x + \varepsilon h, x) - \tau(x, x + \varepsilon h).$$

Quand $\varepsilon \rightarrow 0$,

$$S(x + \varepsilon h; x) = \varepsilon h \left(r'(x) + \partial_1 \tau(x, x) - \partial_2 \tau(x, x) \right) + o(\varepsilon).$$

Il est facile de voir que dans la limite le générateur est approché par:

$$\varepsilon^2 \bar{n}_x \left(r'(x) + \partial_1 \tau(x, x) - \partial_2 \tau(x, x) \right) \varphi'(x) \sigma^2(x).$$

Si on se place maintenant dans la **nouvelle échelle de temps** t/ε^2 , le générateur devient alors

$$\mathcal{L}\varphi(x) = \bar{n}_x \sigma^2(x) \left(r'(x) + \partial_1 \tau(x, x) - \partial_2 \tau(x, x) \right) \varphi'(x).$$

On a ainsi montré que quand les mutations sont d'ordre ε , le processus $(X_{t/\varepsilon^2}^\varepsilon, t \in [0, T])$ converge vers la dynamique déterministe $(x_t, t \in [0, T])$ solution de

$$x'(t) = \bar{n}_{x(t)} \sigma^2(x(t)) \left(r'(x(t)) + \partial_1 \tau(x(t), x(t)) - \partial_2 \tau(x(t), x(t)) \right).$$

Equation canonique de la dynamique adaptative.

Remarque: En faisant un développement limité à un ordre supérieur, on peut également montrer que

$$X(t) \sim x(t) + G(\varepsilon, t),$$

où le processus $G(\varepsilon, t)$ modélise des fluctuations gaussiennes.

Scénario Evolutionnaire - Sans TGH

Un modèle jouet : $x \in [0, 4]$. $b(x) = 4 - x$; $d \equiv 1$, $C(x, y) \equiv C$ and

$$\bar{n}_x = \frac{3 - x}{C} .$$

- La fitness d'invasion est donnée par

$$f(y; x) = r(y) - r(x) = x - y > 0 \iff y < x .$$

Un trait mutant y envahira la population $\iff y < x$.

L'évolution conduit au trait 0.

Simulations:

- $C = 0,5$; $p = 0,03$; $\sigma = 0,1$; $K = 1000$.
- Etat initial : 1000 individuals with trait 1.
Equilibre : $1000 \times \frac{b(1)-d(1)}{C} = 4000$ individus.
- Trait optimal 0. Equilibre : $1000 \times \frac{b(0)-d(0)}{C} = 6000$ individus.

$$\tau = 0$$

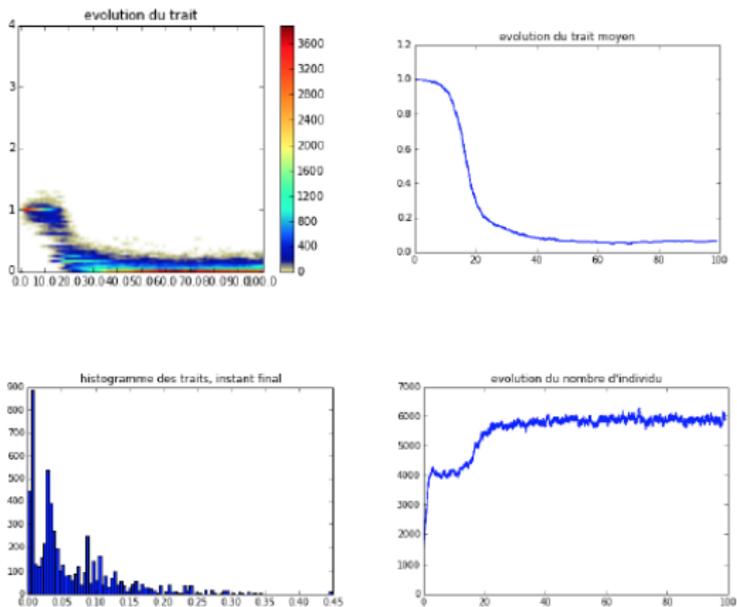


FIGURE 7 – Simulations pour $\tau = 0$.

Scénario Evolutionnaire - Avec TGH

- On considère un TGH (FD) unilatéral avec $\tau(x, y) = \tau \mathbf{1}_{x > y}$.

Le transfert favorise les grands traits: **on a un trade-off entre reproduction et transfert.**

On a

$$\begin{aligned} S(y; x) &= r(y) - r(x) + \alpha(y, x) \\ &= x - y + \tau \frac{y - x}{|y - x|} \end{aligned}$$

$$S(y; x) > 0 \iff y > x \text{ and } \tau > y - x \text{ or } x > y \text{ and } x - y > \tau.$$

Grandes valeurs de τ : l'évolution peut conduire la population à des traits de plus en plus grands et même au suicide évolutionnaire.

$\tau = 0,2$ - Presque pas de modification

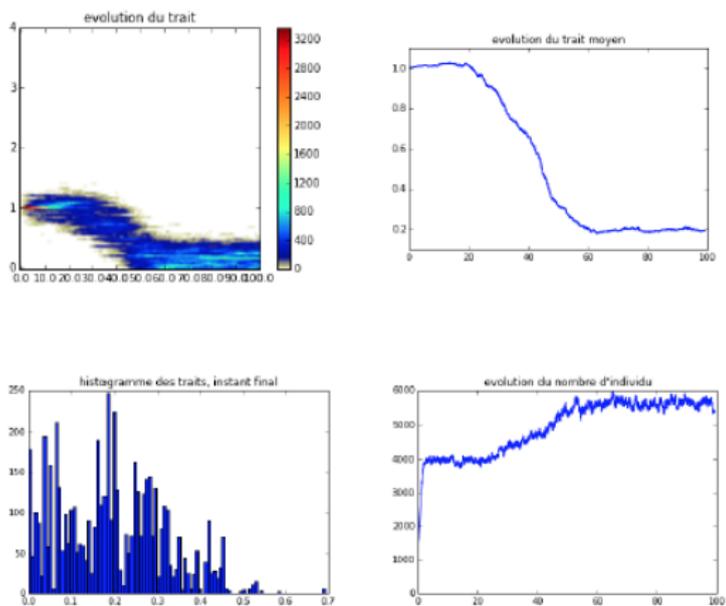


FIGURE 8 – Simulations pour $\tau = 0.2$

$\tau = 1$ - Suicide évolutionnaire

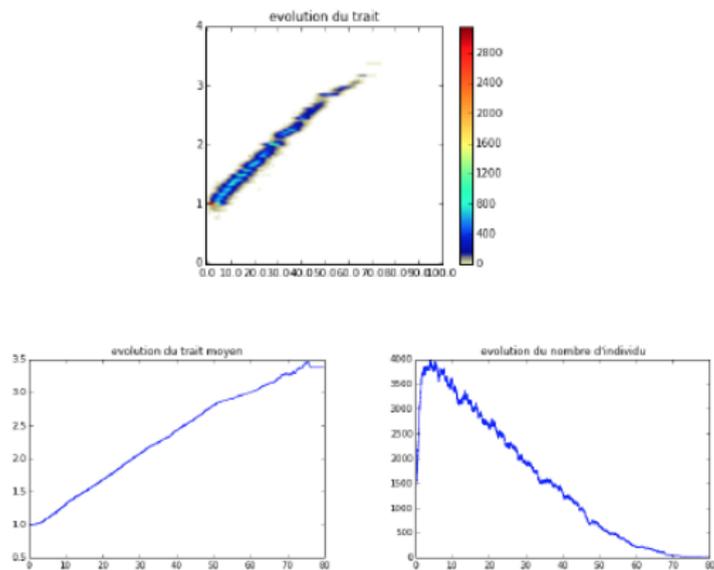


FIGURE 17 – Simulations pour $\tau = 1$

Taux intermédiaire : $\tau = 0,6$

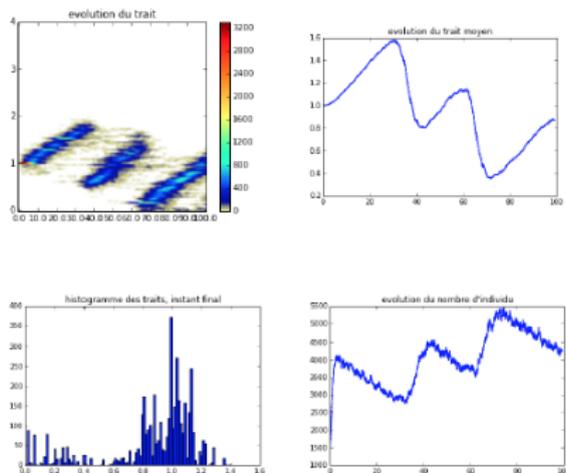


FIGURE 9 – Simulations pour $\tau = 0.6$ sur un temps de 100

- La taille de la population décroît. Pour un trait donné x , la taille à l'équilibre vaut $N_{eq} = \frac{b(x)-d}{C} \times 1000 = 2000(3-x)$.
- On observe l'apparition brutale de nouvelles "souches".

$$\tau = 0,7$$

4 simulations avec les mêmes paramètres. Les différences sont dues à la possibilité pour un mutant de créer une nouvelle souche.

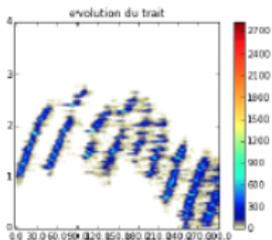


FIGURE 12 – simulation 1

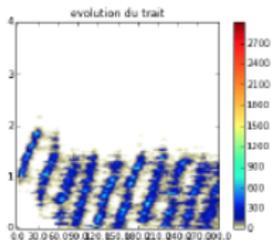
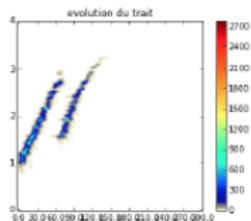
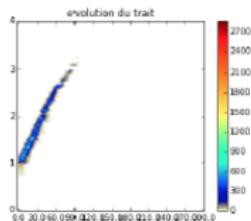


FIGURE 13 – simulation 2



Mutations rares, mais pas si rares

Pour toutes les simulations, nous avons choisi une probabilité de mutation égale à 0.03 avec $K = 1000$.

KP_K n'est pas petit !

Le temps avant une re-émergence semble assez court.

Nous ne sommes pas dans les hypothèses précédentes (celles de la dynamique adaptative).

Notre but: mieux comprendre les comportements qu'on vient d'observer, en particulier **la re-émergence de traits** qui semble correspondre à des populations presque éteintes.

Difficulté: **garder trace de petites populations dans des approximations "grande population"**. C'est un challenge en soi.

Un modèle discret - Mutations moins rares et échelle de temps en $\log K$

avec N. Champagnat et C.V. Tran (AAP 2021)

(Durrett, Mayberry 2011 - Bovier, Coquille, Smadi 2019).

- L'espace des traits $[0, 4]$ est discrétisé: $\delta > 0$ est fixé.

$$x = i\delta \in [0, 4], \quad i \in \{0, \dots, \lfloor \frac{4}{\delta} \rfloor\}.$$

- **Divisions:** taux $b(x) = 4 - x$

- Probabilité $p_K = K^{-\alpha}$ avec $0 < \alpha < 1$: mutant de trait $x + \delta$.
- Probabilité $1 - K^{-\alpha}$: reproduction clonale.

Notons que $Kp_K = K^{1-\alpha}$ tend vers l'infini.

- **Morts:** taux $d(x) = 1 + C \frac{N_t^K}{K}$.
- **THG:** conjugaison unilatérale FD: $(x, y) \rightarrow (y, y)$ au taux $(\tau/N^K)\mathbf{1}_{y>x}$.
- La fitness est donnée par $S(y; x) = x - y + \tau \text{sign}(y - x)$.
- **Taille initiale des populations:**

$$\lfloor \frac{3K}{C} \rfloor, \quad \lfloor K^{1-\alpha} \rfloor, \dots, \lfloor K^{1-i\alpha} \rfloor, \dots, 0, \dots, 0.$$

Résurgences possibles: on a besoin de suivre les petites populations, de taille K^β , sur l'échelle de temps $\log K$.

(convention: $\beta = 0$ signifie extinction).

Remarque : si $N_{i\delta}^K \sim CK^{\beta_i^K}$, alors $\beta_i^K \sim \frac{\log(1 + N_{i\delta}^K)}{\log K}$.

Notre but est d'étudier, pour tout $i \in \{0, 1, \dots, \lfloor 4/\delta \rfloor\}$, le comportement asymptotique du processus

$$\left(\frac{\log(1 + N_{i\delta}(s \log K))}{\log K}, s \in [0, T] \right)$$

quand $K \rightarrow +\infty$.

Exposants pour les processus de naissance et mort

- Une petite population de trait y dans une population résidente de trait x avec $y < x$ se comporte comme un processus de branchement avec taux de naissance et mort respectivement :

$$4 - y \quad \text{et} \quad 1 + \frac{CN_x^K(t)}{K} + \tau.$$

Lemme

Considérons un processus de naissance et mort linéaire (branchement) $(Z_t^K)_{t \geq 0}$ de taux b et d , issu de la condition initiale de taille $[K^\beta - 1]$ (avec $\beta \leq 1$).

Alors,

$$\left(\frac{\log(1 + Z_s^K)}{\log K}, s \in [0, T] \right) \xrightarrow{K \rightarrow +\infty} ((\beta + s(b - d)) \vee 0, s \in [0, T]),$$

uniformément sur tout $[0, T]$, en probabilité.

Notons que $\mathbb{E}(Z_t^K) = K^\beta e^{(b-d)t}$. La preuve est facile pour $b - d \geq 0$, plus technique pour $b - d < 0$ puisque l'on doit contrôler des événements d'extinction après un certain temps.

Exposants pour les processus de naissance et mort avec immigration

Une petite population de trait y dans une population résidente de trait x , avec $y = x + \delta$, se comporte comme un processus de branchement de taux:

$$4 - y + \tau \quad \text{et} \quad 1 + \frac{CN_x^K(t)}{K}.$$

Mais y peut aussi recevoir une contribution de x due aux mutations: $N_x^K(t)K^{-\alpha}$.

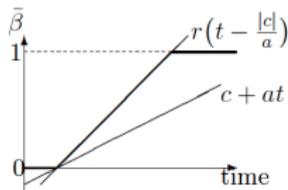
Lemme précédent: $N_x^K(s \log K)$ se comporte comme K^{c+as} pour des constantes $a, c \in \mathbb{R}$.

Lemme

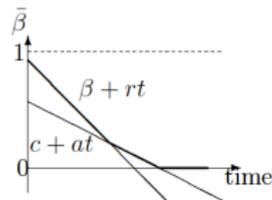
Hypothèses du lemme précédent + immigration au taux $K^c e^{at}$, pour $a, c \in \mathbb{R}$. On suppose que $c \leq \beta$ et soit $\beta > 0$, soit $c \neq 0$. Alors,

$$\left(\frac{\log(1 + Z_{s \log K}^K)}{\log K}, s \in [0, T] \right) \xrightarrow{K \rightarrow +\infty} ((\beta + s(b-d)) \vee (c + as) \vee 0, s \in [0, T]),$$

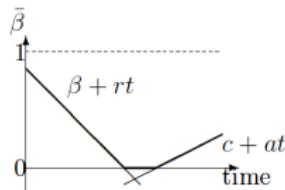
uniformément sur tout $[0, T]$ et en probabilité.



(a): $c < \beta = 0, 0 < a < r$



(b): $0 < c < \beta, r < a < 0$



(c): $c < 0 < \beta, r < 0 < a$

Cas de trois traits (1)

Trois traits: $0, \delta, 2\delta$. Supposons que

$$\delta < \tau < 2\delta < 3 < 4 < 3\delta.$$

Rappelons que $0 < \alpha < 1$ et que $S(y; x) = x - y + \tau \text{sign}(y - x)$.

Au temps $s_0 = 0$, $\beta^K(0) = (1, 1 - \alpha, (1 - 2\alpha) \vee 0)$ et $N_0^K(0) = \frac{3K}{C}$.

- **Trait δ :**

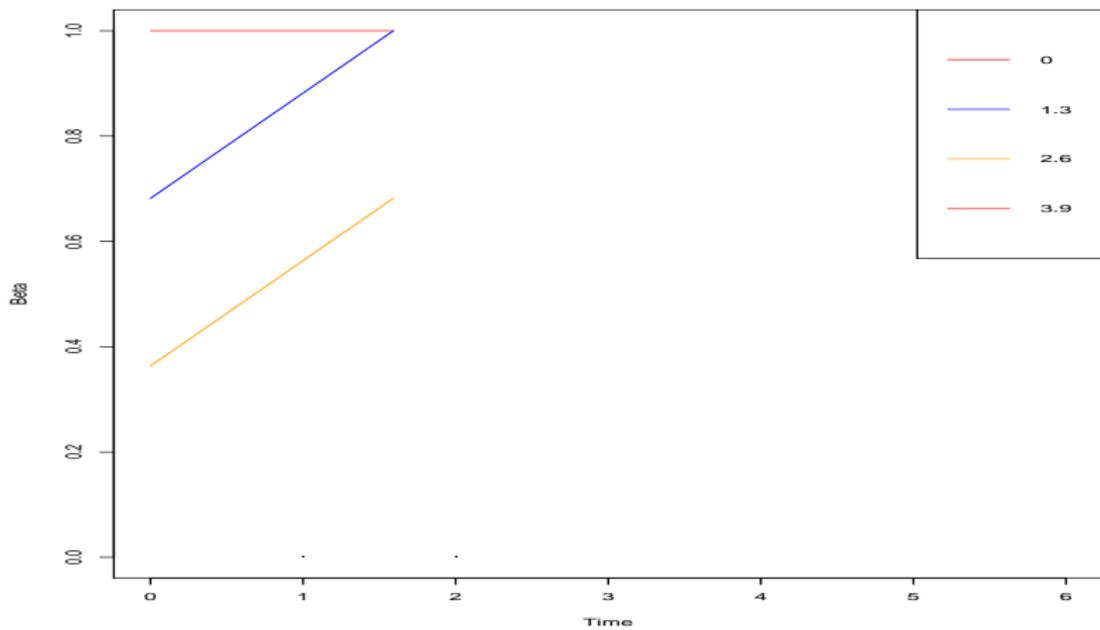
- $\beta_1(0) = 1 - \alpha$
- $S(\delta; 0) = \tau - \delta > 0$

$$\beta_1(s) = (1 - \alpha) + (\tau - \delta)s \quad (\geq 1 - \alpha)$$

- **Trait 2δ :**

- $\beta_2(0) = 1 - 2\alpha$
- $S(2\delta; 0) = \tau - 2\delta < 0 \rightarrow \tilde{\beta}_2(t) = (1 - 2\alpha) + (\tau - 2\delta)t$
- Mais il y a des mutations à partir du trait δ :

$$\beta_2(s) = (1 - 2\alpha) + (\tau - \delta)s \quad (\geq 1 - 2\alpha)$$



$$\delta = 1.3, \alpha = 0.32, \tau = 1.5.$$

Cas de trois traits (2)

Au temps $s_1 = \frac{\alpha}{\tau - \delta}$, les traits 0 et δ ont tous les deux l'exposant 1:

$$\beta_0(s_1) = \beta_1(s_1) = 1 ; \beta_2(s_1) = 1 - \alpha.$$

↪ invasion implique fixation: un seul trait dominant.

- **Trait 0:**

- $S(0; \delta) = \delta - \tau < 0$, et $\beta_0(s) = 1 - (\tau - \delta)(s - s_1)$.

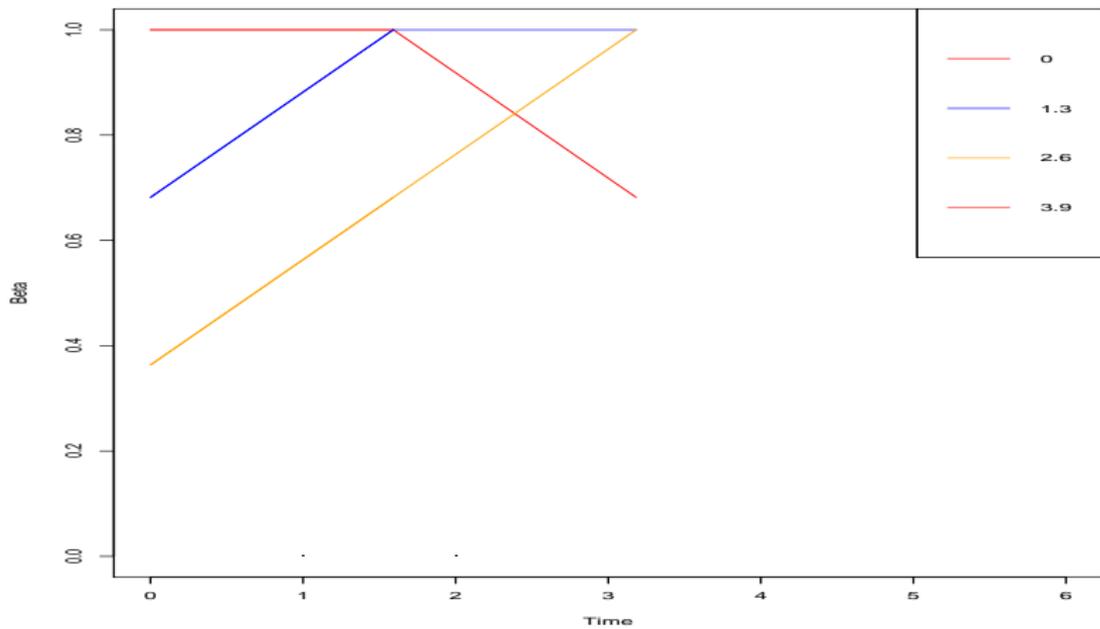
- **Trait δ :**

- $N_1(s_1) = \frac{(3-\delta)K}{C}$

- **Trait 2δ :**

- $S(2\delta; \delta) = \tau - \delta > 0 \rightarrow \beta_2(s) \geq 1 - \alpha$

$$\beta_2(s) = (1 - \alpha) + (\tau - \delta)(s - s_1)$$



$$\delta = 1.3, \alpha = 0.32, \tau = 1.5.$$

Cas de trois traits (3)

Au temps $s_2 = \frac{\alpha}{\tau - \delta} + \frac{\alpha}{\tau - \delta}$, $\beta_0(s_2) = 1 - \alpha$; $\beta_1(s_2) = \beta_2(s_2) = 1$.

- **Trait 0:**

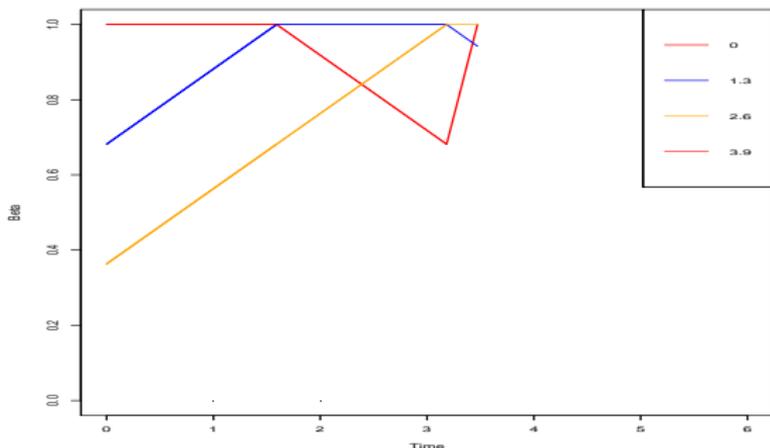
- $S(0; 2\delta) = 2\delta - \tau > 0$,

$$\beta_0(s) = (1 - \alpha) + (2\delta - \tau)(s - s_2)$$

- **Trait δ :**

- $S(\delta; 2\delta) = \delta - \tau < 0$,

$$\beta_1(s) = \max\left[1 - (\tau - \delta)(s - s_2), (1 - 2\alpha) + (2\delta - \tau)(s - s_2)\right]$$



Cas de trois traits (4)

Supposons que $0 < \tau - \delta < 2\delta - \tau$.

Au temps $s_3 = \frac{2\alpha}{\tau - \delta} + \frac{\alpha}{2\delta - \tau}$, $\beta_0(s_3) = 1 = \beta_2(s_3)$ et $\beta_1(s_3) = 1 - \alpha \frac{\tau - \delta}{2\delta - \tau}$.

- **Trait δ :**

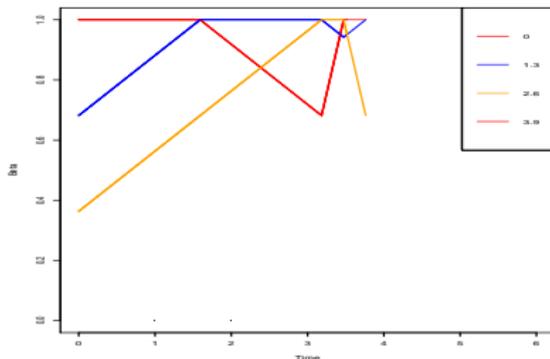
- $S(\delta, 0) = \tau - \delta > 0$,

$$\beta_1(s) = 1 + \frac{\delta - \tau}{2\delta - \tau} \alpha + (\tau - \delta)(s - s_3)$$

- **Trait 2δ :**

- $S(2\delta, 0) = \tau - 2\delta < 0$

$$\beta_2(s) = \max \left[1 + (\tau - 2\delta)(s - s_3), 1 - \frac{\delta \alpha}{2\delta - \tau} + (\tau - \delta)(s - s_3) \right]$$



Cas de trois traits (5)

Au temps $s_4 = \frac{2\alpha}{\tau-\delta} + \frac{2\alpha}{2\delta-\tau}$, $\beta_0(s_4) = 1 = \beta_1(s_4)$; $\beta_2(s_4) = 1 - \alpha$.

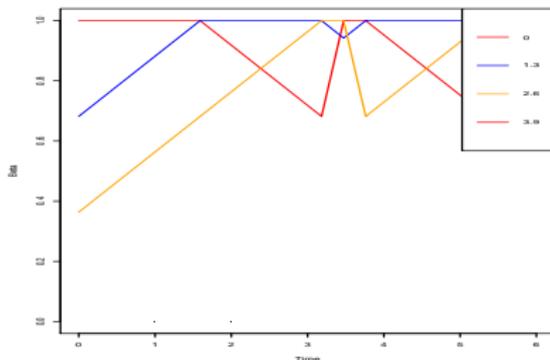
- **Trait 0:**

- $S(0; \delta) = \delta - \tau < 0$,

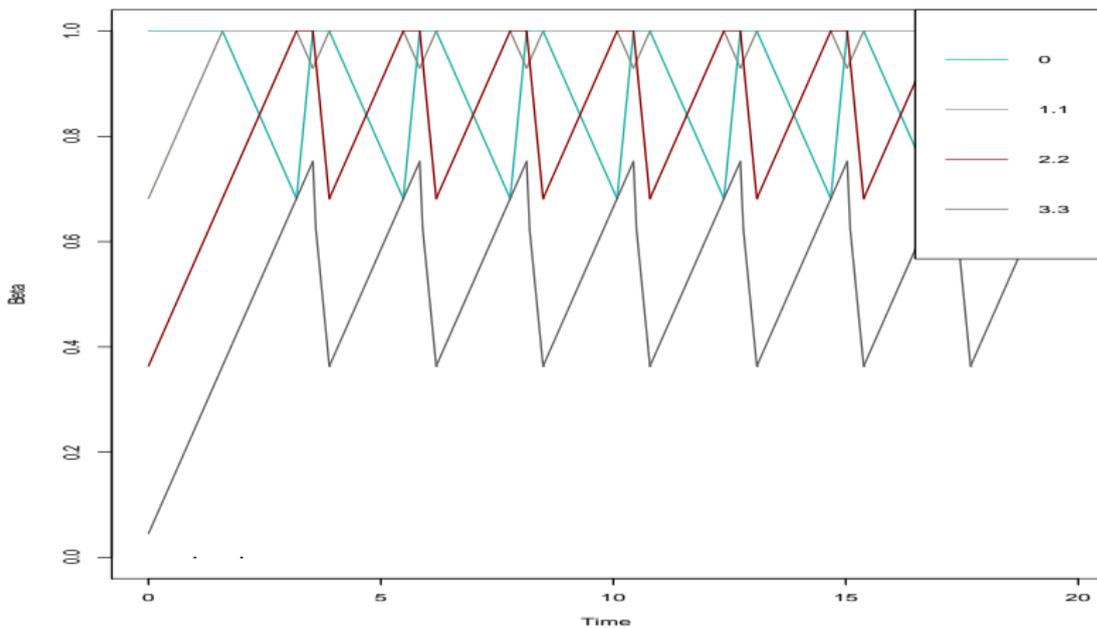
- **Trait 2δ :**

- $S(2\delta; \delta) = \tau - \delta > 0$

Même situation que au temps s_1 . Dans cas, le système est périodique.

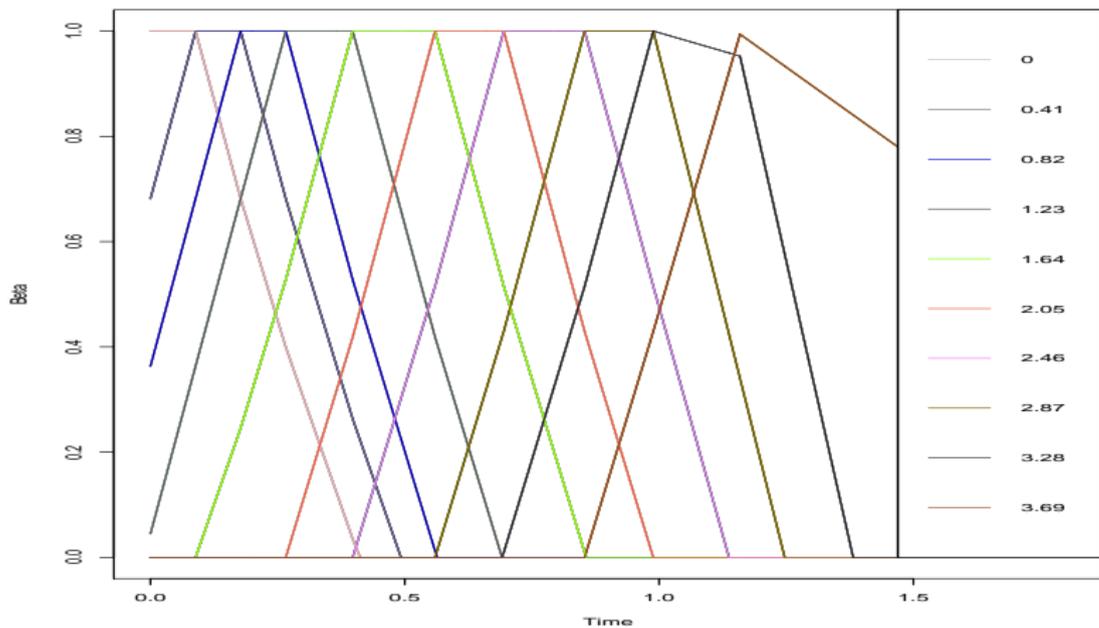


Comportement asymptotique (1)



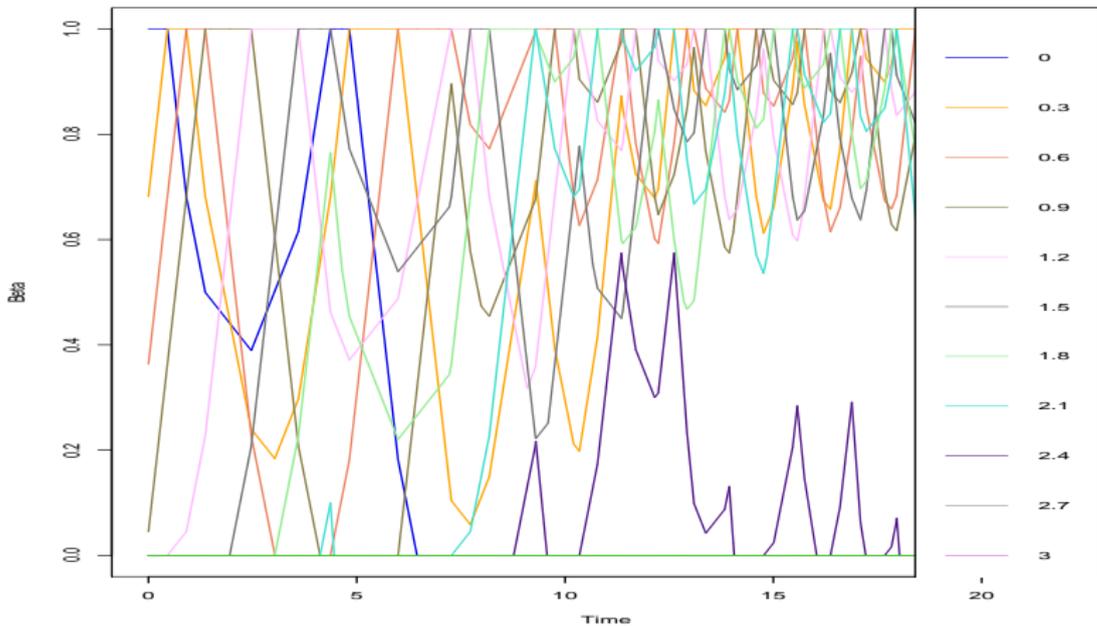
$$\delta = 1.1, \alpha = 0.32, \tau = 1.3.$$

Comportement asymptotique (2)



$$\delta = 0.41, \alpha = 0.32, \tau = 4.$$

Comportement asymptotique (3)



$$\delta = 0.3, \alpha = 0.32, \tau = 1.$$

Résultat principal

Théorème

Pour $i \in \{0, 1, \dots, \lfloor 4/\delta \rfloor\}$,

$$\left(\frac{\log(1 + N_{i\delta}(s \log K))}{\log K}, s \in [0, T] \right) \xrightarrow{K \rightarrow +\infty} (\beta_i(s), s \in [0, T])$$

uniformément sur $[0, T]$, en probabilité,

où β_i is *continue, affine par morceaux et solution du système d'EDO* avec $\beta_i(0) = (1 - i\alpha) \vee 0$

et où *les changements de pente* des exposants $(\beta_0(s), \dots, \beta_{\lfloor 4/\delta \rfloor}(s))$ peuvent avoir lieu aux temps où

- un nouvel exposant atteint 1 \rightsquigarrow *changement du trait résident*
- un nouvel exposant atteint 0 \rightsquigarrow *extinction du trait*
- la pente d'un exposant qui était dirigée par sa fitness devient dirigée par ses mutations

La dynamique de β est caractérisée par une succession d'intervalles déterministes $[s_{k-1}, s_k]$, $k \geq 1$, délimités par des changements de traits résidents.

Ces derniers sont uniques à part aux temps s_k ; ils sont notés $i_k^*(t)\delta$.

$$s_k = \inf\{t > s_{k-1}, \exists i \neq i_k^*, \beta_i(t) = \beta_{i_k^*}(t)\}.$$

Nous posons

$$i_{k+1}^* = \arg \max_{i \neq i_k^*} \beta_i(s_k).$$

Les fonctions β_i sont définies pour tout $t \in [s_{k-1}, s_k]$ par

$$\beta_0(t) = \left[\mathbf{1}_{\beta_0(s_{k-1}) > 0} \left(\beta_0(s_{k-1}) + \int_{s_{k-1}}^t S(0; i_k^* \delta) ds \right) \right] \vee 0$$

et pour tout $i \in \{1, \dots, [\frac{4}{\delta}]\}$,

$$\beta_i(t) = \left(\beta_i(s_{k-1}) + \int_{s_{k-1}}^t S(i\delta; i_k^* \delta) ds \right) \vee (\beta_{i-1}(t) - \alpha) \vee 0.$$

Suicide évolutionnaire ou résurgence du trait 0?

- La classification complète des comportements du système peut être faite dans le cas de trois traits.
~> soit on a convergence vers une solution périodique, soit on a suicide évolutionnaire
- Pour un grand nombre de traits, obtenir un critère pour l'un ou l'autre de ces comportements n'est pas clair.
- On peut donner un critère explicite pour la première résurgence du trait 0

Dynamique de $\beta_0(s)$

Supposons toujours que $\tau > \delta$.

La fonction $\beta_0(s)$ est affine par morceaux et les pentes sont définies par ses valeurs aux points s_k .

on a

$$\begin{aligned}\beta_0\left(\frac{i\alpha}{\tau - \delta}\right) &= 1 - \frac{\alpha}{\tau - \delta} (\tau - \delta + \tau - 2\delta + \dots + \tau - (i-1)\delta) \\ &= 1 - \frac{\alpha(i-1)}{\tau - \delta} \left(\tau - \frac{i}{2}\delta\right).\end{aligned}$$

La valeur minimale est atteinte pour $i = i^* := \lfloor \frac{\tau}{\delta} \rfloor + 1$ et vaut

$$1 - \frac{\alpha(i^* - 1)}{\tau - \delta} \left(\tau - \frac{i^* - 2}{2}\delta\right).$$

Ces formules sont valides avant que $\beta_0(s)$ atteigne 1 (résurgence du trait 0) ou atteigne 0 (extinction du trait 0) ou avant que $i_k^* \geq \lceil \frac{3}{\delta} \rceil$.

Critère pour la résurgence ou le suicide évolutionnaire

Théorème

- Si la valeur minimale $1 - \frac{\alpha(i^* - 1)}{\tau - \delta} \left(\tau - \frac{i^* - 2}{2} \delta \right) > 0$ and $i^* < \lceil \frac{3}{\delta} \rceil$, il y a *résurgence du trait 0*.
[question ouverte: y a-t-il une solution périodique?]
- Si la valeur minimale $1 - \frac{\alpha(i^* - 1)}{\tau - \delta} \left(\tau - \frac{i^* - 2}{2} \delta \right) < 0$ et $i^* < \lceil \frac{3}{\delta} \rceil$, le trait 0 est *perdu* et il y a *suicide évolutionnaire*
- Si $i^* \geq \lceil \frac{3}{\delta} \rceil$, il y a *extinction apparente de la population après le temps $\lceil \frac{3}{\delta} \rceil \alpha / (\tau - \delta)$* ,
mais l'exposant du trait 0 peut recommencer à croître après ce temps.
↪ Cas pas vraiment encore bien compris

Cela semble vraiment très difficile d'aller plus loin avec des outils probabilistes.

Une autre approche va consister à obtenir une approximation macroscopique de β_K .

Travail en cours: Convergence vers une équation de Hamilton-Jacobi

- Pour chaque pas de discrétisation fixé δ , nous avons défini une suite de processus d'exposants $(\beta_K)_K$ et étudié leur limite quand K tend vers l'infini.
- Leur limite décrit les exposants des différentes sous-populations de traits $i\delta, i \in \{0, \dots, L\}$.
- Nous souhaitons maintenant revenir à un continuum de traits.
On va prendre l'ensemble de trait $[0, 1]$, et $L = \lfloor \frac{1}{\delta} \rfloor$.
- Nous voulons faire tendre de manière conjointe K vers l'infini et δ vers 0.
- Nous allons donc considérer une suite $(\delta_K)_K$, qui tend vers 0 quand K tend vers l'infini.
- Pour tout $x \in [i\delta_K, (i+1)\delta_K)$, pour tout $t \in [0, T]$, définissons

$$\tilde{\beta}^K(t, x) = \beta_i^K(t) \left(1 - \frac{x}{\delta_K} + i\right) + \beta_{i+1}^K(t) \left(\frac{x}{\delta_K} - i\right).$$

Ce qu'on sait prouver

Les Hypothèses:

(ii) Pas de transfert (pour le moment!)

(iii)

$$\delta_K \log K \rightarrow 0, \quad K \rightarrow +\infty.$$

(iv) La distribution des mutations de $i\delta_K$ à $j\delta_K$ est donnée par

$$\delta_K \log K G(\delta_K \log K(i - j)), \quad (\text{avec } G \text{ un noyau Gaussien}).$$

(v) Il existe $a > 0$ et $\varepsilon > 0$ tels pour tout K et pour tout $i \in \{0, \dots, [\frac{1}{\delta}]\}$,

$$\beta_i^K(0) > a + \varepsilon.$$

(vi) La suite $\tilde{\beta}^K(0, \cdot)$ converge en probabilité pour la topologie de la convergence uniforme sur $C([0, 1], \mathbb{R})$ vers une fonction déterministe (strictement) positive $\beta_0(\cdot)$ (+ condition de moments) et il existe une constante A telle que

$$\lim_{K \rightarrow +\infty} \mathbb{P}(L_0^K > A) = 0, \quad \text{où}$$

$$L_0^K := \sup_{i \neq j} \frac{|\beta_i^K(0) - \beta_j^K(0)|}{\delta_K |i - j|}.$$

Ce qu'on sait prouver

Théorème

On suppose que b et d sont constantes avec $b - d > 0$ et que $C = 0$.
Supposons que δ_K soit tel que

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \delta_K^4 K^a \log K = +\infty,$$

Alors $\tilde{\beta}^K$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0, T], C([0, 1], \mathbb{R}))$ vers l'unique solution de viscosité β de l'équation de Hamilton-Jacobi

$$\frac{\partial}{\partial t} \beta(t, x) = b - d + \int_{\mathbb{R}} G(h) e^{h \frac{\partial}{\partial x} \beta(t, x)} dh \quad (1)$$

Peut certainement facilement s'étendre à b et d Lipschitziennes et telles que pour tout $x \in [0, 1]$,

$$b(x) - d(x) > 0.$$

Idée de preuve

On écrit

$$\beta_i^K(t) = M_i^K(t) + A_i^K(t)$$

avec

$$A_i^K(t) =$$

$$\beta_i^K(0) + \frac{1}{\log K} \int_0^{t \log K} \left(b N_i^K(s) \log \left(1 + \frac{1}{N_i^K(s)} \right) + d N_i^K(s) \log \left(1 - \frac{1}{N_i^K(s)} \right) \right) ds \\ + \frac{1}{\log K} \mu b \sum_j h_K G(h_K(j-i)) \int_0^{t \log K} N_j^K(s) \log \left(1 + \frac{1}{N_j^K(s)} \right) ds,$$

et M_i^K martingale telle que

$$\mathbb{E}((M_i^K(t))^2) =$$

$$\frac{1}{\log^2 K} \mathbb{E} \left(\int_0^{t \log K} \left(b N_i^K(s) \log^2 \left(1 + \frac{1}{N_i^K(s)} \right) + d N_i^K(s) \log^2 \left(1 - \frac{1}{N_i^K(s)} \right) \right) ds \right. \\ \left. + \mu b \sum_j h_K G(h_K(j-i)) \int_0^{t \log K} N_j^K(s) \log^2 \left(1 + \frac{1}{N_j^K(s)} \right) ds \right).$$

Idée de preuve

On montre que pour tout $T > 0$,



$$\mathbb{P}(\forall i, \forall t \leq T, N_i^K(t \log K) > K^a) \xrightarrow{K \rightarrow \infty} 1.$$



$$\mathbb{P}(\forall i, \forall t \leq T, |\beta_{i+1}^K(t) - \beta_i^K(t)| \leq (A+1)\delta_K) \xrightarrow{K \rightarrow \infty} 1.$$

- On en déduit que pour tout $t \leq T$ et pour tous $i, j \leq 1/\delta_K$, avec grande probabilité quand K est grand,

$$\frac{N_j^K(t \log K)}{N_i^K(t \log K)} = \exp(\log K(\beta_j(t) - \beta_i(t))) \leq e^{(A+1)\delta_K \log K | \ell - i|}.$$

- Cela permet d'obtenir la tension de la suite de fonctions $\tilde{\beta}^K(t, x)$.
- On montre ensuite que les valeurs d'adhérence sont des sur-solutions et et sous-solutions de l'équation (1).
- On conclut grâce à l'unicité de ces solutions.

Bibliographie

- *A microscopic interpretation for adaptive dynamics trait substitution sequence models*. N. Champagnat. Stoch. Proc. Appl. 116, 1127-1160 (2006).
- *Polymorphic evolution sequence and evolutionary branching*, N. Champagnat, S.M.. Probab. Theory Related Fields, Volume 151, Issue 1 (2011), 45–94.
- *The effect of competition and horizontal trait hesitance on invasion, fixation and polymorphism*, S. Billiard, P. Collet, R. Ferrière, S.M., V.C. Tran, J. Theoret. Biol. 411 (2016), 48–58.
- *Stochastic dynamics for adaptation and evolution of microorganisms*, S. Billiard, P. Collet, R. Ferrière, S.M., V.C. Tran,. European Congress of Mathematics Berlin 2016, V. Mehrmann and M. Skutella eds, pp. 525–550, EMS Publishing House, (2018).
- *Stochastic analysis of emergence of evolutionary cyclic behavior in population dynamics with transfer*, N. Champagnat, S.M., V.C. Tran. Ann. App. Probab. (2021).
- *Stochastic Models for Structured Populations*, V. Bansaye, S.M.. MBI Lecture Series 1.4, Springer, (2015).

"After years, I have deeply regretted that I did not proceed far enough at least to understand something of the great leading principles of mathematics: for men thus endowed seem to have an extra-sense".

Charles Darwin, Autobiography.

Merci pour votre attention!

