HAL
open science

Le chémostat IBM

Fabien Campillo, Claude Lobry

To cite this version:

Fabien Campillo, Claude Lobry. Le chémostat IBM. 2010. hal-00841986

HAL Id: hal-00841986

https://inria.hal.science/hal-00841986

Preprint submitted on 5 Jul 2013

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

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

Le Chémostat I.B.M.*

Fabien Campillo, Claude Lobry

Mars 2010

Table des matières

1 Le modèle I.B.M. 4
1.1 Le substrat dans le chémostat 4
1.2 Les “individus bactéries" 5
1.2.1 Consommation et croissance 5
1.2.2 Disparition. 6
1.3 Hypothèses concernant la vitesse d'absorption/croissance . . . 6
1.4 Programmation du modèle I.B.M. 7

2 Le modèle structuré en taille 8
2.1 Equation de bilan 8
2.2 Anlyse du modèle “taille-indépendant”. 10
2.3 Analyse du modèle “bâtonnet”. 12

3 Comparaison du modèle I.B.M. “bâtonnet” et du chémostat classique. 14
3.1 Simulations de I.B.M. “bâtonnet ” à l'équilibre. 15
3.1.1 Description de la Fig. 1 15
3.1.2 Commentaire sur la Fig. 1 16
3.1.3 Description de la Fig. 2 16
3.1.4 Commentaire sur la Fig. 2 17
3.1.5 Intermède sur les processus de branchement. 17
3.1.6 Retour sur le commentaire sur la Fig. 1 19

*Ce travail a été réalisé dans le cadre de l'ANR DISCO, AAP215-SYSCOMM-2009

3.1.7 Rétroaction stabilisante dans le processus de branchement 20
3.1.8 Conclusion sur le comportement de I.B.M. “bâtonnet” à l’équilibre. 23
3.2 Le lessivage dans I.B.M. “bâtonnet”. 23
3.2.1 Le processus de branchement “non équitable”. 23
3.2.2 Description de la Fig. 12 et commentaires 25
3.2.3 Description de la Fig. 13 et commentaires. 26
3.2.4 A propose de la valeur de dt. 27

4 Conclusion **29**

Introduction

Ce texte est un document de travail préparé à l’intention des participants à la réunion DISCO des 3 et 4 juin 2010

Dans ce travail nous faisons des simulations et un peu de “calculs à la main" pour comparer le “modèle classique” - que nous appellerons aussi “modèle macroscopique" - du chémostat défini par les équations différentielles :

$$\left\{ \begin{array}{rcl} \dfrac{dS}{dt} & = & D(S_{in} - S) - \mu(S)B \\ \dfrac{dB}{dt} & = & (\mu(S) - D)B \end{array} \right. \tag{1}$$

avec le modèle I.B.M. correspondant le plus simple possible, à savoir celui où les “individus bactéries” ont une “taille” (notée l) et se divisent lorsque la taille maximum est atteinte [1]. A part ça toutes les hypothèses classiques, notamment de “mélange parfait”, sont conservées. Il est certain que nous enfonçons beaucoup de portes ouvertes mais nous croyons que ce travail a quand même son utilité. En effet toutes les expériences simulations que nous avons faites demandent un certain temps et il est possible qu’elles n’aient jamais été faites de façon aussi systématique.

[1] On trouvera toutes les informations nécessaires sur le chémostat dans :Smith, H. L., Waltman, P. E., 1995. *The Theory of the Chemostat : Dynamics of Microbial Competition.* Cambridge University Press (1995).

Au paragraphe 1 nous décrivons le “modèle I.B.M.” retenu. Il est déjà intéressant de noter que la forme que nous devons donner au taux de croissance d'un individu en fonction de la concentration en substrat S et la “taille" l de l'individu (noté $\mu(s,l)$) ne s'impose pas. Nous en avons choisi une :

$$\mu(S,l) = \mu(S)\, l$$

qui correspondrait à des bactéries en forme de “bâtonnet” [2] . Il faudrait refaire le travail pour :

$$\mu(S,l) = \mu(S)\, l^{\alpha}$$

où le paramètre α correspondrait à une géométrie plus ou moins sphérique des cellules.

Au paragraphe 2 nous faisons un rappel sur le modèle “structuré en taille”. Si les calculs de ce paragraphe rebutent on peut passer directement au paragraphe suivant. Ce modèle est intermédiaire entre le modèle classique et le modèle I.B.M. C'est un modèle de type EDP où la variable d'état $U(t,l)$ est une variable continue telle que $U(t,l)\, dl$ représente le nombre d'individus présents dans la tranche de taille $[l\,;\, l+dl]$. Ce modèle utilise le même taux de croissance $\mu(t,l)$ en fonction de la taille que le modèle I.B.M. On peut donc comparer directement. L'enseignement surprenant (pour nous) de cette étude est que dans l'hypothèse “bâtonnet” la biomasse totale suit très exactement les équations du chémostat classique. Ce qui veut dire que la dynamique de la biomasse à un instant t *est indépendante* de son profil en taille (ce qui n'est pas vrai pour les autres lois de croissance). A défaut d'une explication claire de ce phénomène il se constate en simulation (c'est comme ça que nous l'avons découvert) et se démontre par intégration par parties. C'est pour cette raison aussi que nous nous sommes concentrés sur le modèle I.B.M. “bâtonnet”.

Au paragraphe 3 nous simulons le modèle I.B.M. “bâtonnet" et le chémostat classique. Dans un premier temps nous regardons ce qui se passe à l'équilibre

[2] La "taille" est la biomasse de la cellule. Pour simplifier nous supposons que tout ce qui est consommé est transformé en biomasse donc que le taux de croissance est égal au "taux d'absorption" ; nous supposons que les sites d'absorption sont en quantité proportionnelle à la surface de la cellule. Donc dans des cellules qui seraient des cylindre de diamètre fixe et de longueur variable la surface de la cellule est approximativement égale à sa taille.

lorsque ce dernier est loin du lessivage. L'enseignement est que lorsque le nombre d'individus est supérieur à quelques milliers la *biomasse* suit avec de très faibles fluctuations l'équilibre prédit par le modèle continu. En revanche le *nombre d'individus* a tendance à osciller et les populations à se synchroniser. Les propriétés bien connues (mais spectaculaires !) des processus de branchement fournissent une explication satisfaisante de ces observations. La morale (provisoire) est que loin du lessivage, pour plus de 10000 individus, le modèle macroscopique est une excellente approximation du modèle I.B.M.

Dans un second temps nous avons regardé ce qui se passe près du lessivage, où (par la force des choses !) le nombre des individus diminue. On constate que pour une décroissance de 10000 à 1000 individus les vitesses de décroissance du modèle I.B.M. sont extrêmement variables et n'ont plus rien à voir avec le modèle macroscopique. Encore une fois les processus de branchement expliquent assez bien ce qui se passe. Une surprise a été une *très forte dépendance du modèle I.B.M. au choix du pas de temps* au point de modifier qualitativement les résultats. Ce point s'explique assez facilement.

Ce travail (simulations comprises) nous a occupé environ pendant 2 mois d'équivalent plein temps. Nous en concluons deux choses :

- La comparaison des modèles I.B.M. et des modèles continus réserve des surprises.
- La reprise de ce type de travail pour des modèles I.B.M. plus complexes (avec compétition, structurés en espace etc...) est envisageable mais le temps pour le mener à bien devrait croître rapidement avec la complexité.

1 Le modèle I.B.M.

1.1 Le substrat dans le chémostat

La concentration du substrat limitant est représentée comme une variable *continue* que nous notons $S(t)$. Nous faisons donc l'hypothèse du "mélange parfait". Le débit est noté D et le volume du chémostat est un volume unité.

La dynamique de S, en l'absence de consommateur, est donc :

$$\frac{dS}{dt} = D(S_{in} - S)$$

où S_{in} est la concentration en entrée.

1.2 Les "individus bactéries"

Une bactérie a une masse, appelée "taille", notée l, qui varie entre les nombres 1 et 2. Une bactérie qui atteint la taille 2 se divise en donnant naissance à 2 bactéries de taille $1 + \varepsilon W$, $1 - \varepsilon W$ où W est une variable aléatoire. Les bactéries disparaissent dans le flux sortant du chémostat et il n'y a pas de mortalité.

Commentaire

Dans ce modèle l'événement qui déclenche la division en deux cellules de tailles approximativement identiques est le passage par la taille 2. Il serait plus réaliste de supposer que la taille de division d'une cellule est une variable aléatoire (gaussienne) centrée en la valeur 2 *; c'est à faire.*

1.2.1 Consommation et croissance

Une bactérie incorpore à l'instant t, pendant une durée dt, une quantité de substrat égale à

$$\mu(S, l)\,(1 + \sigma w_t)\,dt$$

où :

- la vitesse d'absorbtion $\mu(S, l)$ dépend de la concentration et de la taille de la bactérie ; à priori μ est une fonction croissante de ses deux arguments,
- w_t est une variable aléatoire de moyenne nulle qui traduit une petite variabilité dans l'absorption du substrat qui peut être causée par une petite imperfection du "mélange parfait" et/ou une petite variabilité temporelle dans la capacité d'absorption de la cellule,
- on a

  $$l(t + dt) = l(t) + \mu(S, l)\,(1 + \sigma w_t)\,dt$$

  ce qui veut dire que tout ce qui est absorbé est transformé en biomasse. Donc la vitesse d'absorption est aussi la vitesse de croissance de l'individu bactérie.

Commentaire

Il faudrait introduire un facteur de conversion plus petit que 1 *de la quantité de substrat absorbé en biomasse mais, comme dans le cas continu, on peut se ramener au cas du facteur égal à* 1 *en faisant un changement d'unité.*

1.2.2 Disparition.

Pendant chaque intervalle de temps $[t, t + dt[$ de durée dt chaque bactérie a une probabilité (très faible) $D\,dt$ de disparaître. Si $N(t)$ est le nombre de bactéries présentes à l'instant t le nombre moyen de bactéries qui disparaissent est :

$$N(t)\,D\,dt$$

c'est à dire le nombre de bactéries contenues dans la fraction sortante de volume du chémostat sous l'hypothèse qu'elles sont parfaitement mélangées.

Commentaire
On pourrait tirer aléatoirement suivant une loi exponentielle un temps de disparition t^* de la cellule. C'est plus avantageux en ce sens que si, par exemple, on tire $t^* = 200\,dt$ on aura pas à faire 200 tirages de "random" mais le bénéfice n'est pas si grand dans la mesure où de toutes façons il faut un pas dt pour représenter la consommation avant disparition.

1.3 Hypothèses concernant la vitesse d'absorption/croissance

Nous considérons diverses possibilités pour la forme de $\mu(S, l)$.

- *Hypothèse "taille-indépendante"*; la capacité d'absorption ne dépend que de la concentration en substrat, pas de la taille de la cellule :

  $$\mu(S, l) = \mu(S)$$

  la fonction μ étant de type Monod.
- *Hypothèse "bâtonnet"*; la capacité d'absorption est proportionnelle à la taille et dépend de la concentration en substrat :

  $$\mu(S, l) = \mu(S)\,l$$

  L'idée est que dans une bactérie en forme de bâtonnet la surface de contact avec le milieu est approximativement proportionnelle à la taille et que la vitesse d'absorption est proportionnelle à la surface de contact.
- *Hypothèse "sphère"*; la capacité d'absorption est proportionnelle à $l^{\frac{2}{3}}$ et dépend de la concentration en substrat :

  $$\mu(S, l) = \mu(S)\,l^{\frac{2}{3}}$$

  Dans une sphère la surface est proportionnelle à la puissance 2^3 du volume.

Commentaire
Ces trois hypothèses sont des cas particuliers du modèle :

$$\mu(S, l) = \mu(S)\,l^{\alpha} \quad ; \quad \alpha \in [0; 1]$$

1.4 Programmation du modèle I.B.M.

On décrit en langage libre le programme utilisé pour faire les simulations .

1. $dt = 0.001$; (ou dt = 0.01 voir plus loin).
2. $t := 0$;
   {INITIALISATION}
3. On se donne des mémoires
   $$B[i] \quad ; \quad i = 1, ..., i, ..., Nb$$
   contenant des réels (tailles) compris entre $1 - \varepsilon$ et 2 ;
4. On se donne S_{in}, S, D ;
5. `repeat` ;
   {DEBUT DE BOUCLE }
   {DISPARITIONS}
6. Pour chaque $k = 1, ..., Nb$, avec une probabilité $D * dt$ on remplace le contenu de $B[k]$ par 0 ;
7. On supprime de la liste toutes les mémoires contenant 0 et on renumérote.
   {ABSORPTION/CROISSANCE} ;
8. Pour chaque $k = 1, ..., Nb$ on augmente $B[k]$ du substrat consommé :
   $$B[k] := B[k] + \mu(S, B[k]) * (1 + \sigma W) * dt$$
9. On fait la somme de tous les substrats consommés qu'on met dans $Conso$;
   {DIVISION}
10. Pour chaque k tel que $B[k] \geq 2$ on remplace le contenu de $B[k]$ par $1 + \varepsilon W$ et on crée une nouvelle mémoire qui contient $1 - \varepsilon W$;
    {EVOLUTION DU SUBSTRAT} ;
11. On ajoute le substrat entrant, on retranche le substrat sortant et la consommation :
    $$S := S + D * (S_{in} - S) * dt - Conso$$
12. t := t+dt ;
    {FIN DE BOUCLE }
13. `until` $t > Tmax$

Commentaire
Ce modèle suppose implicitement que la diffusion du substrat est suffisamment rapide pour que pendant le pas de temps dt la concentration ait eu le temps d'atteindre l'équilibre dans tout le volume. C'est une hypothèse très contestable (comme le montre en particulier la thèse de N. Mabrouk :
(http ://nabil.mabrouk.perso.neuf.fr/IMG/pdf/Thesis.pdf)).
Toutefois notre but n'est pas ici de construire un modèle réaliste mais de nous concentrer sur le passage d'un modèle I.B.M. vers un modèle continu.

2 Le modèle structuré en taille

C'est un modèle déterministe à variables d'état continues où :

$$U(t,l)\,dl$$

est le

"*nombre d'individus de taille comprise entre l et $l+dl$ à l'instant t*

On garde les hypothèses et les notations précédentes.

2.1 Equation de bilan

$$\begin{aligned} U(t+dt,l)dl &= U(t,l)dl \cdots \\ &\quad +U(t,l-dl)\,\mu(S,l-dl)dt - U(t,l)\mu(S,l)dt \cdots \\ &\quad -u(t,l)dl\,D\,dt \end{aligned} \tag{2}$$

Toutes les bactéries d'une tranche $[r;r+dl[$ croissent (presque) à la même vitesse $\mu(S,r)$; dans la durée dt arrivent dans la tranche $[l;l+dl[$ toutes les bactéries de taille supérieures à $l-\mu(S,l-dl)dt$ qui sont au nombre de

$$U(S,l-dl)dl\,\frac{\mu(S,l-dl)dt}{dl}$$

d'où le terme d'entrée dans la tranche ; même argument pour le terme de sortie. Le terme de disparition est la fraction de volume sortant $D\,dt$ multipliée par le nombre d'individus de la tranche considérée. En divisant par $dt\,dl$ et en réarrangeant les termes on obtient :

$$\frac{U(t+dt,l)-U(t,l)}{dt} = \frac{U(t,l-dl)\mu(S,l-dl)-U(t,l)\mu(S,l)}{dl} - D\,U(t,l)$$

puis en passant à la limite :

$$\frac{\partial U(t,l)}{\partial t} = -\frac{\partial(\mu(S,l)\,U(t,l))}{\partial l} - D\,U(t,l) \tag{3}$$

A ce bilan s'ajoute celui fait dans la première tranche où arrivent les cellules qui viennent de se diviser. Pendant la durée dt nous avons :

$$U(t,2-dl)dl\,\frac{\mu(S,l-dl)\,dt}{dl} = U(t,2-dl)\mu(S,l-dl)dt$$

individus qui se divisent en individus de taille 1 qui vont prendre la place des $U(S,1)\mu(S,1)\,dt$ individus qui ont grandi à partir de la taille 1 pendant le temps dt soit après passage à la limite :

$$U(t,1)\mu(S,1) = 2\,U(t,2)\mu(s,2) \tag{4}$$

Cette dernière condition se particularise en :

- *Hypothèse "taille-indépendante"* :

$$U(t,1) = 2U(t,2)$$

- *Hypothèse "bâtonnet"*;

$$U(t,1) = 4U(t,2)$$

- *Hypothèse "sphère"*;

$$U(t,1) = 2\,2^{\frac{2}{3}}U(t,2)$$

L'équation différentielle pour S est sans surprise :

$$\frac{dS}{dt} = D(S_{in} - S) - \int_1^2 \mu(S,l)U(t,l)dl$$

Donc le modèle du chémostat structuré en taille établi ici est le système :

$$\left\{\begin{array}{rcl} \dfrac{\partial U(t,l)}{\partial t} & = & -\dfrac{\partial(\mu(S,l)\,U(t,l))}{\partial l} - D\,U(t,l) \\ \dfrac{dS}{dt} & = & D(S_{in} - S) - \displaystyle\int_1^2 \mu(S,l)U(t,l)dl \\ & & U(t,1)\mu(S,1) = 2\,U(t,2)\mu(s,2) \end{array}\right. \tag{5}$$

Commentaire

Ce modèle ne prend pas en compte la variabilité aléatoire dans la division ni une taille de division aléatoire. On peut le faire en introduisant un taux de division en fonction de la taille $\nu(l)$ et des naissance différenciées. Nous ne l'avons pas fait par souci de simplicité mais c'est à faire pour la raison que nous montrerons plus loin.

2.2 Anlyse du modèle "taille-indépendant".

On considère dans le système (5) le cas où $\mu(S,l) = \mu(S)$ ce qui donne :

$$\begin{cases} \dfrac{\partial U(t,l)}{\partial t} &= -\mu(S)\dfrac{\partial U(t,l)}{\partial l} - D\,U(t,l) \\ \dfrac{dS}{dt} &= D(S_{in} - S) - \mu(S)\displaystyle\int_1^2 U(t,l)dl \\ & U(t,1) = 2\,U(t,2) \end{cases} \tag{6}$$

Cherchons une solution à l'équilibre $(U_e(l), S_e)$. On a :

$$0 = -\mu(S_e)\frac{dU_e(l)}{dl} - D\,U_e(l)$$

$$\frac{dU_e(l)}{dl} = -\frac{D}{\mu(S_e)}\,U_e(l)$$

soit :

$$U - e(l) = U - e(1)e^{\left(-\frac{D}{\mu(S_e)}(l-1)\right)}$$

et la condition en $l = 1$ impose :

$$e^{\left(-\frac{D}{\mu(S_e)}(2-1)\right)} = \frac{1}{2}$$

Donc, à l'équilibre :

$$D = ln(2)\mu(S_e)$$
$$U_e(l) = U_e(1)e^{(-ln(2)(l-1))}$$

De la relation :

$$0 = D(S_{in}-S)-\mu(S)\int_1^2 U_e(l)dl = D(S_{in}-S)-\mu(S)\int_1^2 U_e(1)exp\left(-ln(2)(l-1)\right)dl$$

on tire :

$$0 = D(S_{in} - S_e) - \frac{D}{2(ln(2))^2}U_e(1) \tag{7}$$

qui permet de déterminer $U_e(1)$. Notons $N(t)$ le nombre total d'individus à l'instant t :

$$N(t) = \int_1^2 U(t;l)dl$$

et $B(t)$ la biomasse totale, c'est à dire :

$$B(t) = \int_1^2 l\, U(t;l)dl$$

Un calcul facile montre qu'à l'équilibre :

$$N_e = \frac{1}{2ln(2)} N_e(1)$$

$$B_e = \frac{1}{ln(2)} N_e = \frac{1}{2(ln(2))^2} U_e(1)$$

et, par conséquence, l'équation(7) est la classique équation de conservation de la masse :

$$0 = D(S_{in} - S_e - B_e)$$

Imaginons maintenant une évolution très lente de D et/ou S_{in} de façon à ce que un états quasi permanent d'équilibre soit maintenu tel que l'on ait toujours approximativement :

$$\begin{array}{lcl} U(t,l) & \approx & U(t,1)e^{-ln(2)l} \\ N(t,1) & \approx & 2ln(2)N(t) \\ N(t) & \approx & ln(2)B(t) \end{array} \tag{8}$$

et réécrivons le système (6) en terme de biomasse. De la première équation :

$$\frac{\partial U(t,l)}{\partial t} = -\mu(S)\frac{\partial U(t,l)}{\partial l} - D\, U(t,l)$$

en intégrant par rapport à l nous tirons :

$$\frac{\partial \int_1^2 U(t,l)dl}{\partial t} = -\mu(S)\frac{\partial \int_1^2 U(t,l)dl}{\partial l} - D\int_1^2 U(t,l)dl$$

soit :

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\mu(S)[U(t,2) - U(t,1)] - DN(t)$$

et comme $U(t,2) = \frac{1}{2}U(t,1)$:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{1}{2}\mu(S)U(t,1) - DN(t)$$

et finalement, selon les approximations (8) :

$$\frac{dN(t)}{dt} \approx ln(2)\mu(S)N(t) - DN(t)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} \approx ln(2)\mu(S)B(t) - DB(t)$$

La seconde équation de (6) devient quand on remplace $N(t)$ par $B(t)$:

$$\frac{dS}{dt} \approx D(S_{in} - S) - ln(2)\mu(S)B(t)dl$$

On retrouve donc les équations usuelles du chémostat “non structuré” :

$$\left\{ \begin{array}{rcl} \frac{dB(t)}{dt} & \approx & (ln(2)\mu(S) - D)\, B(t) \\ \\ \frac{dS}{dt} & \approx & D(S_{in} - S) - ln(2)\mu(S)B(t) \end{array} \right. \tag{9}$$

Avec un taux de croissance de la population totale qui est, pour ce modèle, égal au taux de croissance individuel *multiplié par* $ln(2)$. **Commentaire**
Ce modèle "taille indépendant" qui n'a pas beaucoup de réalité biologique a le mérite de mettre en évidence que le taux de croissance individuel et le taux de croissance populationnel ne sont pas les mêmes.

2.3 Analyse du modèle “bâtonnet”.

On considère maintenant dans le système (5) le cas où $\mu(S, l) = l\,\mu(S)$ ce qui donne :

$$\left\{ \begin{array}{rcl} \frac{\partial U(t,l)}{\partial t} & = & -\mu(S)\frac{\partial(l\,U(t,l))}{\partial l} - D\,U(t,l) \\ \\ \frac{dS}{dt} & = & D(S_{in} - S) - \mu(S)\int_1^2 l\,U(t,l)dl \\ & & U(t,1) = 4\,U(t,2) \end{array} \right. \tag{10}$$

Cherchons une solution à l'équilibre $(U_e(l), S_e)$. On a :

$$0 = -\mu(S_e)\frac{d(l\,U_e(l))}{dl} - D\,U_e(l)$$

$$\frac{dU_e(l)}{dl} = -\left(\frac{\mu(S_e) + D}{\mu(S_e)}\right)\frac{1}{l}\,U_e(l)$$

soit :

$$U_e(l) = U_e(1)e^{-\left(\frac{\mu(S_E)+D}{\mu(S_e)}\right)ln(l)}$$

et la condition en $l = 1$ impose :

$$e^{-\left(\frac{\mu(S_e)+D}{\mu(S_e)}\right)ln(2)} = \frac{1}{4}$$

Donc, à l'équilibre :

$$\left(\frac{\mu(S_e)+D}{\mu(S_e)}\right) ln(2) = 2ln(2)$$

$$\mu(S_e) = D$$

$$U_e(l) = \frac{U_e(1)}{l^2}$$

On calcule facilement :

$$B_e = 2ln(2)N_e = ln(2)U_e(1)$$

Dans ce cas, contrairement au cas précédent où elles étaient approximatives (dans le cas d'une variation lente), on retrouve exactement les équations du chémostat pour décrire l'évolution de la biomasse. En effet : Multiplions par l les deux membres de :

$$\frac{\partial U(t,l)}{\partial t} = -\mu(S)\frac{\partial(l\,U(t,l))}{\partial l} - D\,U(t,l)$$

et intégrons par rapport à l :

$$\frac{\partial \int_1^2 l\,U(t,l)dl}{\partial t} = -\int_1^2 l\,\mu(S)\frac{\partial(l\,U(t,l))}{\partial l}dl - D\int_1^2 U(t,l)dl$$

ce qui donne, par définition de la biomasse $B(t) = \int_1^2 lU(t,l)dl$:

$$\frac{dB(t)}{dt} = -\mu(S)\int_1^2 l\,\frac{\partial(l\,U(t,l))}{\partial l}dl - D\,B(t) \tag{11}$$

$$-\mu(S)\int_1^2 l\,\frac{\partial(l\,U(t,l))}{\partial l}dl = -\mu(S)\left(\int_1^2 l\;U(t,l)dl + \int_1^2 l^2\,\frac{\partial U(t,l)}{\partial l}dl\right)$$

$$-\mu(S)\int_1^2 l\,\frac{\partial(l\,U(t,l))}{\partial l}dl = -\mu(S)\left(B(t) + \int_1^2 l^2\,\frac{\partial U(t,l)}{\partial l}dl\right)$$

En intégrant par parties la seconde intégrale de la parenthèse il vient :

$$\int_1^2 l^2\,\frac{\partial U(t,l)}{\partial l}dl = [l^2U(t,l)]_1^2 - 2\int_1^2 U(t,l)dl$$

$$\int_1^2 l^2\,\frac{\partial U(t,l)}{\partial l}dl = [4U(t,2) - U(t,1)] - 2B(t)$$

Mais en vertu de la dernière équation du système (10) le crochet est nul, donc :

$$-\mu(S)\int_1^2 l\,\frac{\partial(l\,U(t,l))}{\partial l}dl = -\mu(S)\,(B(t) - 2B(t)) - = \mu(S)B(t)$$

En reportant dans (11) il vient :

$$\frac{dB(t)}{dt} = \mu(S)\,B(t) - D\,B(t) = (\mu(S) - D)B(t)$$

Finalement la seconde équation de (10) se lit :

$$\frac{dS}{dt} = D(S_{in} - S) - \mu(S)B(t)$$

Le couple $(B(t), S(t))$ obéit aux équations classiques du chémostat.

$$\left\{\begin{array}{rcl} \frac{dB(t)}{dt} & = & (\mu(S) - D)\,B(t) \\ \frac{dS}{dt} & = & D(S_{in} - S) - \mu(S)B(t) \end{array}\right. \tag{12}$$

et, cette fois, ci le "μ " de la population est le même que celui des individus. Notons également que :

$$B(t, l) = B(t)\frac{1}{l^2}$$

où $B(t)$ est solution de (12) est une solution explicite de (10).

3 Comparaison du modèle I.B.M. "bâtonnet" et du chémostat classique.

Dans les simulations qui suivent le taux de croissance sera :

$$\mu(S, l) = \mu(S)\,l = \frac{2S}{0.2 + S}\,l$$

Les variables aléatoires σW et εW sont de la forme :

$$\sigma W = \sigma[0,5 - U]$$

$$\varepsilon W = \varepsilon[0,5 - U]$$

où σ et ε sont des nombres positifs et U est uniformément distribuée sur $[0, 1]$. Le nombre ω d'individus de taille 1 pour faire une unité de biomasse sera de 1000 ou 10000 et précisé dans chaque simulation.

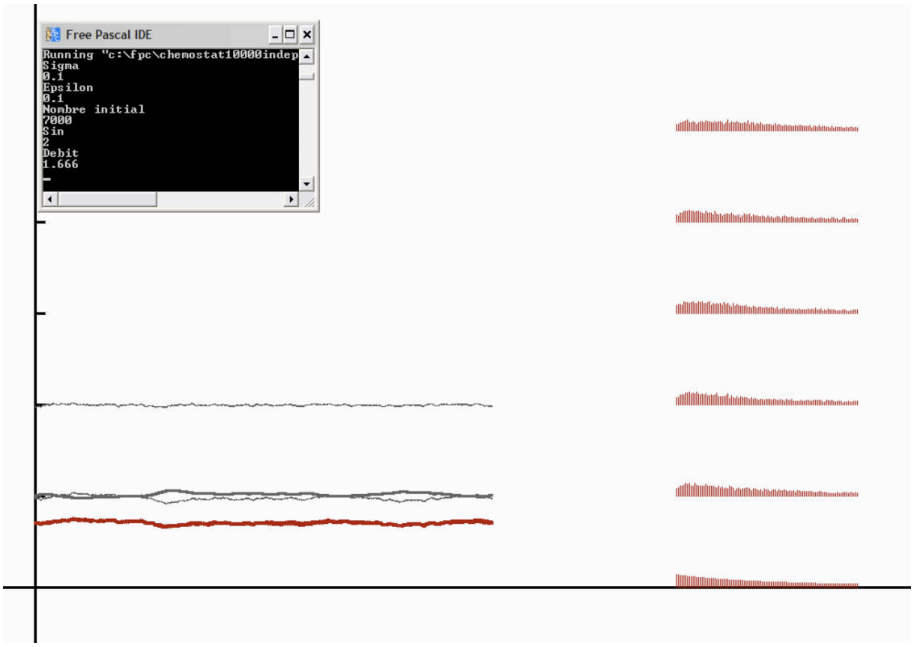

FIG. 1 – $\omega = 10000, \sigma = 0.1, \varepsilon = 0.1, D = 1.66, N(0) = 7000, B(0) = 1$

3.1 Simulations de I.B.M. “bâtonnet ” à l’équilibre.

3.1.1 Description de la Fig. 1

Le tracé de gauche est la représentation au cours du temps de :

- En Gris Gras $S(t)$; chaque tic sur l’axe vertical est une unité de substrat.
- En Gris Fin (courbe du dessous) $B(t)$; chaque tic vertical est une unité de biomasse.
- En Rouge Gras $N(t)$; chaque tic vertical vaut 10000
- la durée d’intégration est de 100 unités de temps et le pas de temps $dt = 0.001$.

Les profils de droite sont, du bas vers le haut, les profils de taille de la population aux instants $t = 0; 20; 40; 60; 80; 100$. Le profil initial est le profil de la solution stationnaire pour le modèle structuré en taille “bâtonnet” avec $S_{in} = 2$ et $D = 1.666..$; toujours dans ce modèle le substrat à l’équilibre est $S_e = 1$ et la biomasse à l’équilibre est $B_e = 1$.

3.1.2 Commentaire sur la Fig. 1

1. La biomasse $B(t)$ et le substrat $S(t)$ suivent assez fidèlement les valeurs 1 et 1 prévues à l'équilibre par le modèle macroscopique du chémostat (12).
2. Sans surprise on a $B(t) + S(t) = S_{in}$ puisque la "conservation de la masse" est dans le modèle.
3. Le profil de départ est le profil "à l'équilibre" prévu dans le modèle structuré en taille "batonnet".
4. Le profil se "dégrade" en un profil "arrondi" au voisinage de 0 ; probablement, dans le modèle continu, si on remplace la division brutale (dirac) pour $l = 2$ par une division plus "douce" (gaussienne autour du dirac en 2) on obtiendrait un profil de ce type (mais on ne peut plus calculer à la main, il faudrait simuler).

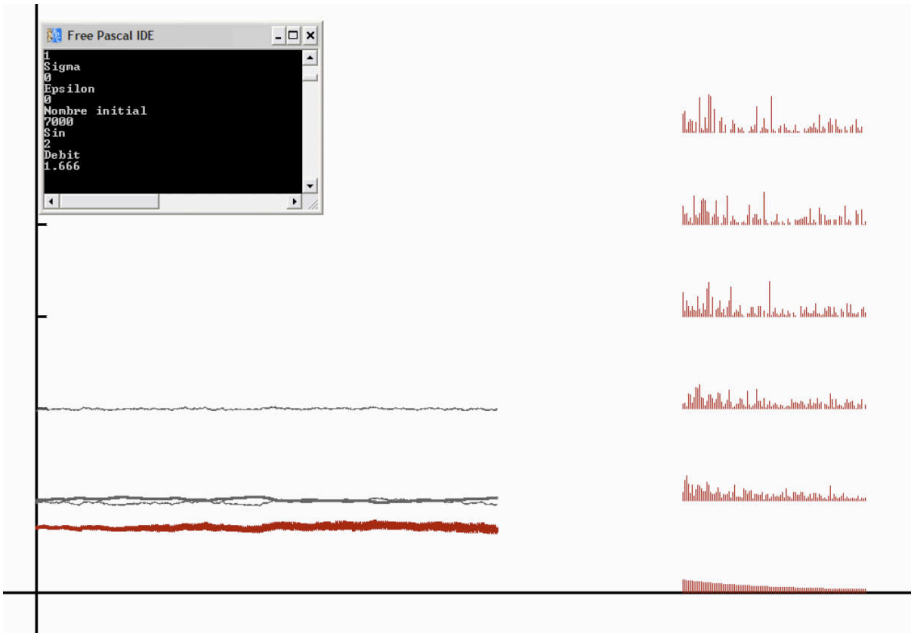

FIG. 2 – $\omega = 10000, \sigma = 0, \varepsilon = 0, N(0) = 7000, B(0) = 1$

3.1.3 Description de la Fig. 2

Tout est identique à la Fig. 1 sauf que $\sigma = 0$ et $\varepsilon = 0$.

3.1.4 Commentaire sur la Fig. 2

Dans ce modèle la seule place du hasard est le tirage au sort de la disparition. Tous les autres processus sont rigoureusement déterministes.

La Biomasse $B(t)$ et le substrat $S(t)$ continuent à suivre fidèlement la valeur 1 en revanche le profil évolue fortement vers un profil plus "discret" et en même temps le nombre $N(t)$ varie de plus en plus. Comme nous allons le voir, ceci s'explique assez bien par la théorie des processus de branchement.

Prenons un individu de taille 1 à l'instant 0 et demandons nous quel est l'avenir de sa lignée (c'est à dire l'ensemble de ses descendants). Cet individu grandit et, s'il ne disparaît pas, atteint la taille 2 au bout du temps T où il se divise pour donner naissance à deux filles de taille 1 exactement. Si on regarde le processus toute les T unités de temps nous observons *à peu près* (nous reviendrons plus tard sur le sens de "à peu près") une réalisation d'un processus de branchement où chaque individu disparaît avec une probabilité 0.5 ou donne naissance à deux filles avec une probabilité 0.5.

3.1.5 Intermède sur les processus de branchement.

Donc à chaque génération (ou itération) un individu donne "0 individu " ou "2 individus " avec chacun une probabilité 0.5. Soit G_n la variable aléatoire "nombre d'individus de la n-ème génération". L'espérance de cette variable aléatoire est toujours égale à 1 mais, on démontre que :

$$P(G_n = 0) \longrightarrow 1$$

Ce qui veut dire, par exemple, que si au départ nous avons 1000 individus qui obéissent au même processus de branchement et qu'on regarde l'évolutions des 1000 lignées on observera une population totale qui reste autour de 1000 et simultanément un nombre de lignées de plus en plus faible ce qui a pour corollaire que les lignées non éteintes on un grand nombre d'individus. Le tableau ci dessous est le résultat d'une simulation d'un tel processus.

Génération	Proba extinction	Disparitions	Nb. total	Plus longue lignée
1	0.500	504	992	2
2	0.625	638	986	4
3	0.695	691	1004	8
4	0.742	740	1032	14
5	0.775	779	1040	18
6	0.800	798	1050	18
7	0.820	817	1022	26
8	0.836	833	1022	26
9	0.850	847	1028	30
10	0.861	858	998	24

Donc après 10 itérations seulement il ne reste que 139 lignées sur les 1000 du départ. Il est intéressant d'observer l'évolution du nombre total d'individus sur un très grand nombre de périodes. Sur la Fig. 3 on voit dix simulations à partir de 1000

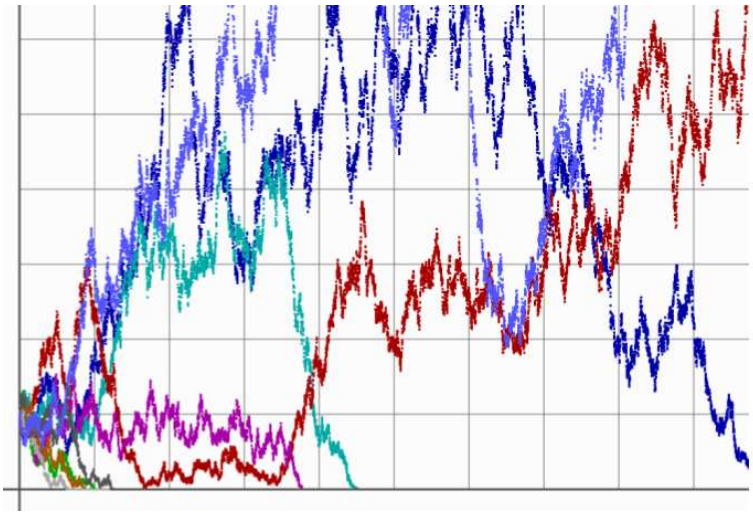

FIG. 3 – Nombre d'individus au départ = 1000 ; Nombre d'itérations par barres verticales = 1000

individus au départ. Dans beaucoup de cas l'extinction a lieu avant 1000 itérations mais beaucoup d'extinctions ont lieu très tard et pour certaines on ne l'observe pas. Sur la Fig. 4 on est parti de 100 individus au départ. On observe quelques extinctions avant 2000 itérations mais il y a une réalisation pour laquelle le nombre d'individus dépasse 6000 (une multiplication par 60 du nombre de départ !) et l'extinction n'est pas encore arrivée pour 10000 itérations. Enfin sur la fig. 5 on a 20 réalisations avec 1000 individus au départ et on observe jusqu'à 30000 itérations ;

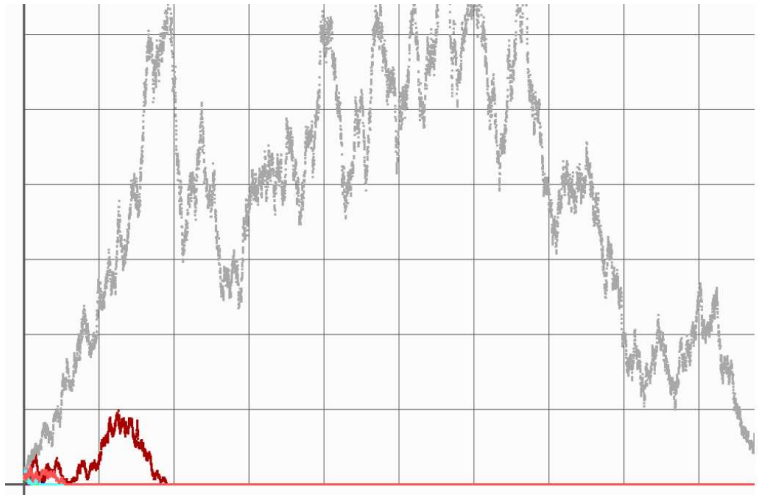

FIG. 4 – Nombre d'individus au départ = 100 ; Nombre d'itérations par barres verticales = 1000

pour des questions de taille mémoire trois trajectoires sont interrompues à 15000.

Commentaire
En conclusion la variable aléatoire "nombre d'individus" d'un processus de branchement "équitable" (pour lequel l'espérance de l'accroissement est nulle) est quelque chose de très sauvage, comme le mouvement brownien multiplicatif :

$$\xi_{t+dt} = \xi_t \pm \xi_t \sigma \sqrt{d}t$$

où $\pm$ *représente un tirage aléatoire de* $+1$ *où* -1 *avec une probabilité* 0.5 *qui possède des accroissements d'espérance nulle mais dont on démontre cependant que, presque sûrement, les trajectoires tendent vers 0. Une approximation continue du processus de branchement "equitable" est le processus :*

$$\xi_{t+dt} = \xi_t \pm \sqrt{\xi}_t \sigma \sqrt{d}t$$

(la variance de l'accroissement d'une population de $2n$ *individus est* $\sqrt{2n}$*).*

3.1.6 Retour sur le commentaire sur la Fig. 1

Si on compte de T en T, en première approximation, le nombre d'individus (qui peut être nul) qui ont une taille donnée a suit un processus de branchement "stationnaire". Au départ sur les 7000 lignées possibles (nous avons 7000 individus de tailles différentes) beaucoup s'éteignent et celles qui restent ont de plus en plus

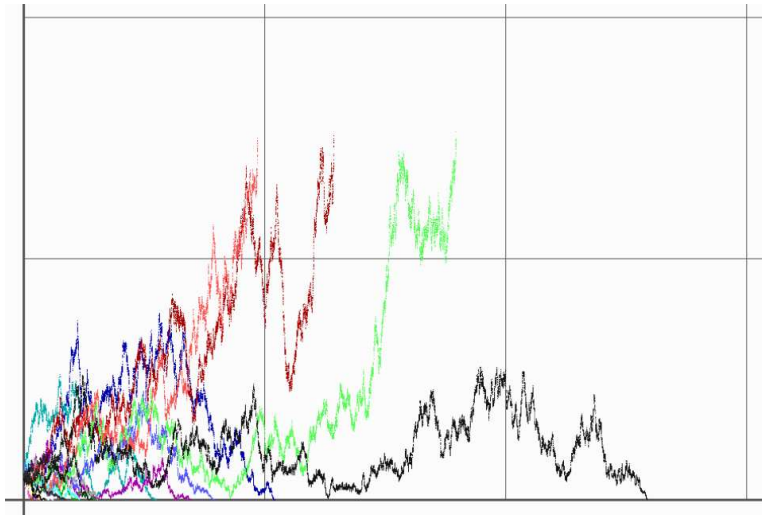

FIG. 5 – Nombre d'individus au départ = 1000 ; Nombre d'itérations par barres verticales = 10000

d'individus. Si le processus était exactement un processus de branchement "equitable" il finirait par y avoir extinction (comme on peut le voir sur la Fig. 5 (à partir de 1000 individus) mais parfois au bout d'un temps très long. Toutefois ce n'est pas exactement le processus de branchement "équitable" qui est suivi : En effet si le nombre total descend en dessous de la valeur d'équilibre S va être plus grand que S_e[3], donc la durées de doublement va diminuer, donc la probabilité de disparition d'un individu va passer en dessous de 0.5 donc la population va augmenter (et au passage la probabilité de disparition d'une lignée diminuer).

3.1.7 Rétroaction stabilisante dans le processus de branchement

Juste pour voir ce qui se passe quand il y a une "rétroaction négative" comme dans le chémostat I.B.M., considérons le processus de branchement (toujours le même, disparition ou doublement) où la probabilité de disparition est une fonction de la taille totale de la génération considérée. Soit $P_0(n)$ la "Probabilité de disparition à la n-ème génération". J'ai simulé avec :

$$P_0(n) = 0.5 + \sigma(\frac{N(n)}{10000} - 1)$$

[3]On se rappelle que le transitoire passé, dans le modèle I.B.M. on a observé que $S+B = S_{in}$; c'est certainement une propriété démontrable du programme.

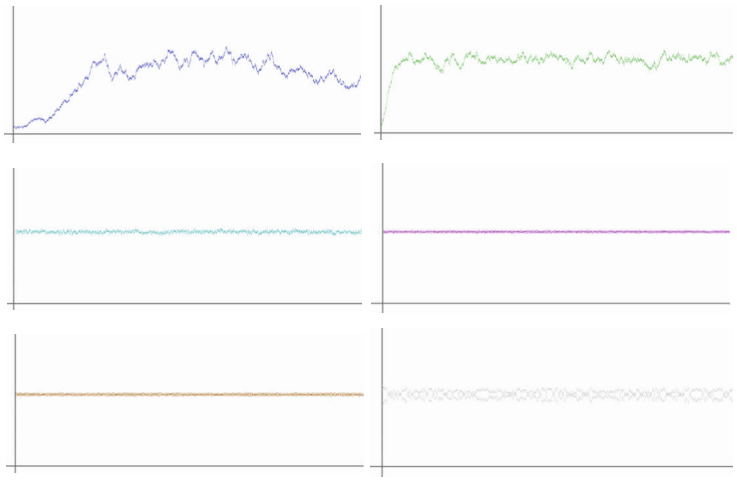

FIG. 6 – De gauche à droite de haut en bas $\sigma = 0.001$; 0.01; 0.1; 0.6; 0.8; 1

où $N(n)$ est le nombre d'individus vivants à la n-ème générations. On voit que pour $N(n)$ plus grand que 10000 la probabilité de dispatition est plus grande que 0.5 et inversement est plus petite que 0.5 quand $N(n)$ est plus petit que 10000. On s'attend à voir $N(n)$ se stabiliser autour de 10000. Dans toutes les simulations des figures 6, 7 et 8 on part de 1000 individus et on observe 5000 générations.

Sur la Fig. 6 on constate que pour $\sigma = 0.001$ et $\sigma = 0.01$ il y a une stabilisation assez "molle" autour de 10000 puis de $\sigma = 0.10$ à $\sigma = 0.80$ une très bonne stabilisation. La moyenne est 10000 à poins de 10 unités près et l'écart maximum observé est de 2%. A partir de $\sigma = 1.00$ la précision se dégrade pour laisser place à une oscillation entre 2 positions assez précises qui vont en s'écartant jusqu'à $\sigma = 1.20$ où la précision diminue à nouveau ($\sigma = 1.24$) en ($\sigma = 1.26$) les 2 équilibres sont à peine marqués et enfin en $\sigma = 1.40$ et $\sigma = 1.45$ la répartition semble uniforme sur une bande qui va en s'élargissant. Pour $\sigma = 1.50$ au bout d'une centaine de générations le seuil 0 est atteint.

La séquence observée ressemble beaucoup à un doublement de période pour une application de l'intervalle. C'est bien ce qui se passe.

En effet. Soit ω un entier très grand (10000 et plus). Soit $N(n)$ le nombre d'individus présents à la n-ème génération. La probabilité de disparition est :

$$P_0(n) = P(N(n)) = 0.5 + \sigma(\frac{N(n)}{\omega} - 1)$$

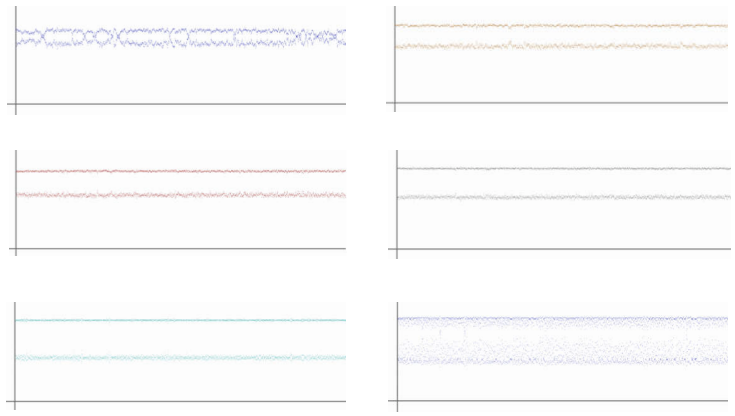

FIG. 7 – $\sigma = 1.02; 1.05; 1.07; 1.1; 1.2; 1.24$

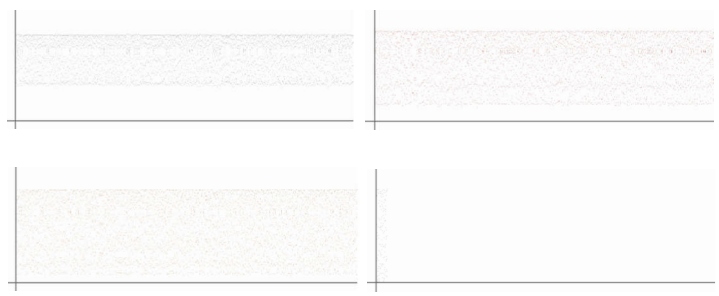

FIG. 8 – $\sigma = 1.26; 1.40; 1.45; 1.50$

donc le nombre d'individus de la n+1-ième génération est "approximativement" :

$$N(n+1) \approx 2N(n)[1 - P(N(n))] = 2N(n)[1 - (0.5 + \sigma(\frac{N(n)}{\omega} - 1)]$$

Le sens de "approximativement" est que en réalité $N(n+1)$ est une variable aléatoire qui a pour espérance le membre de droite et une variance que nous ne précisons pas mais qui tend vers 0 quand ω tend vers l'infini. Si on néglige cet aléa il nous reste le processus déterministe :

$$N(n+1) = 2N(n)[1 - (0.5 + \sigma(\frac{N(n)}{\omega} - 1)]$$

qui se réécrit :

$$N(n+1) = (1+2\sigma)N(n)[1 - \frac{2\sigma}{(1+2\sigma)\omega}N(n)]$$

En faisant le changement de variable :

$$X(n) = \frac{2\sigma}{(1+2\sigma)\omega} N(n)$$

il vient :

$$X(n+1) = (1+2\sigma)X(n)(1-X(n))$$

qui est le classique modèle de cascade de bifurcations étudié par Feigenbaum. Le premier doublement de période a bien lieu comme observé dans les simulations pour $\sigma = 1$; le second doublement et les suivants ne sont pas observés parce qu'ils sont noyés dans le bruit. Il faudrait un ω beaucoup plus grand que 10000 pour observer des doublements suivants. Je ne l'avons pas fait car je nous travaillons avec des "petits entiers" qui ne dépassent pas 32760 !

3.1.8 Conclusion sur le comportement de I.B.M. "bâtonnet" à l'équilibre.

L'équilibre atteint par la biomasse du modèle I.B.M. "bâtonnet" est celui du modèle "chémostat" avec le μ correspondant au μ de l'individu bactérie. En présence de bruit sur la taille des deux filles le profil à l'équilibre est proche de celui du modèle structuré en taille. En l'absence de bruit le profil se "discrétise" : les cellules ont tendance à se synchroniser selon un petit nombre de familles synchrones. La simulation n'a pas été faite pour des valeurs de D proches du lessivage ce qui fait l'objet du paragraphe suivant.

3.2 Le lessivage dans I.B.M. "bâtonnet".

3.2.1 Le processus de branchement "non équitable".

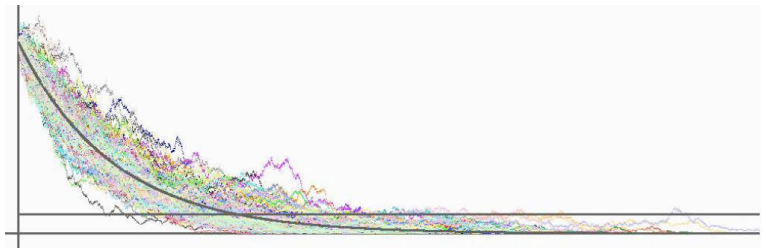

FIG. 9 – Nombre d'individus au départ = 10000 ; p = 0.501 ; barre hz = 1000

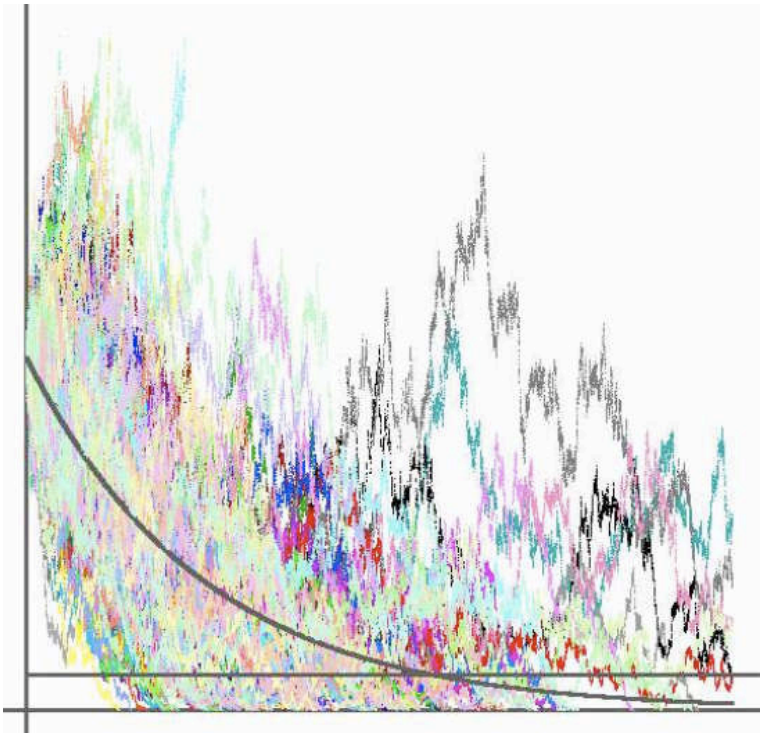

FIG. 10 – Nombre d'individus au départ = 10000 ; p = 0.5001 ; barre hz = 1000

Le processus de branchement "stationnaire" nous a informé sur le modèle I.B.M. à l'état stationnaire. Il est intéressant de voir ce que donne le processus de branchement "non équitable", c'est à dire lorsque la probabilité de disparition est différente de 0.5. Peut être ses propriétés nous renseigneront-elles sur le lessivage du modèle I.B.M. ? Par exemple sur la Fig 3.2.1 nous voyons 100 réalisations dans le cas où la probabilité de disparition est égale à 0.501. L'espérance du processus est une exponentielle décroissante (en noir gras sur la figure) mais la variance est importante. Il est intéressant de constater que le temps pour passer de 10000 à 1000 individus varie largement du *simple au triple*.

Ce phénomène est encore plus marqué lorsque le taux de décroissance est plus faible. Par exemple, sur la Fig 10 la probabilité de disparition est 0.5001. La variance est encore plus grande au point que *68 réalisations sur* 100 *se sont éteintes avant le temps* T *où l'espérance atteint la valeur* 1000.

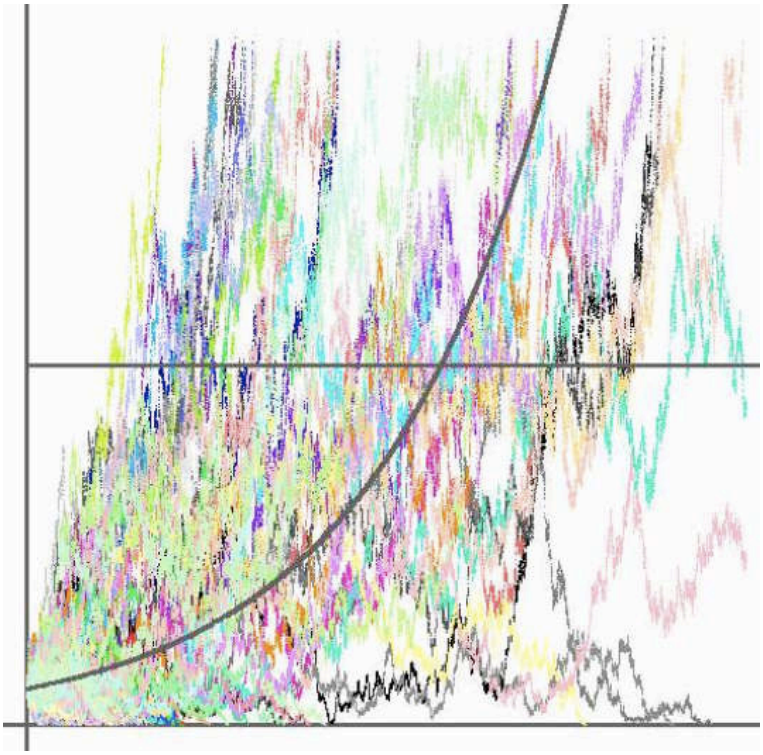

FIG. 11 – Nombre d'individus au départ = 1000 ; p = 0.4999 ; barre hz = 10000

Le même phénomène se produit en cas de croissance, par exemple pour une probabilité de disparition de 0.4999 comme on voit sur la figure 11, toujours pour 100 réalisations. A noter le grand nombre de disparitions (prévu par la théorie) bien que "en espérance" il y ait croissance exponentielle.

3.2.2 Description de la Fig. 12 et commentaires

Il s'agit du modèle I.B.M. bâtonnet où la taille (masse) d'un individu est comprise entre 10^{-3} et $2\,10^{-3}$. La condition initiale est de 10000 individus dont la répartition est celle de la répartition à l'équilibre. Le débit choisi est $D = 2$. Il y a donc *lessivage*. On compare la vitesse de décroissance du modèle I.B.M. et du modèle classique.

En rouge gras on a l'évolution en biomasse et en substrat du modèle chémostat classique. En gris sont représentées 10 évolutions possibles du modèle I.B.M. "bâ-

tonnet" *pur*, c'est à dire pour lequel la division a lieu exactement à la taille 2 et où les deux filles ont exactement la même taille et où le taux de croissance est exactement le même pour tous les individus.

La barre horizontale est celle de la biomasse 1 ce qui correspond à un nombre d'individus compris entre 500 (tous de taille 2) et 1000 (tous de taille 1) selon la distribution des tailles dans la population.

On constate qu'en dessous de la biomasse 2 l'approximation par le modèle chémostat classique cesse d'être parfaite (au pixel près) pour commencer à être significativement différente à la biomasse 1

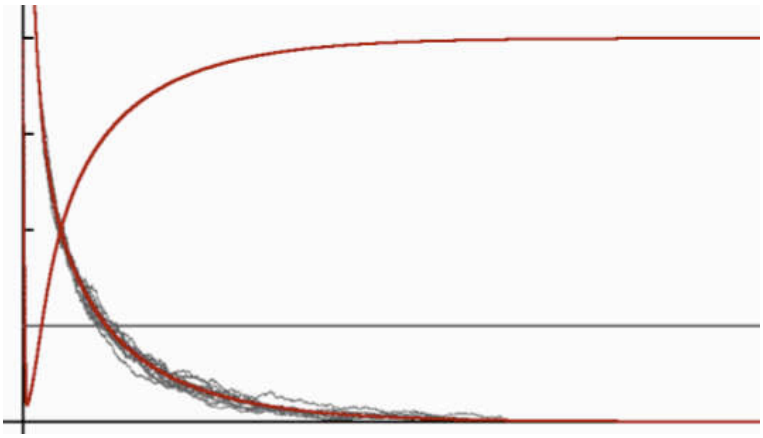

FIG. 12 – Nombre d'individus au départ = 10000 ; barre hz Biomasse = 1 ; D = 2.

3.2.3 Description de la Fig. 13 et commentaires.

Sur ces simulations on a $S_{in} = 4$ soit $\mu(S_{in}) = 1.905$ soit une valeur de lessivage égale à 1.905. Le choix de $D = 1.900$ correspond donc pour le modèle chémostat classique à un équilibre où la biomasse est très petite et où l'on s'attend à un lessivage pour le modèle I.B.M.

Dix réalisations ont été effectuées jusqu'au temps $T = 50$. A partir de la biomasse 3 l'écart entre les deux modèles devient significatif et est franchement énorme à partir de la biomasse 1 puisque le temps de passage par la biomasse 1 varie de *plus du simple au double*. Au temps $T = 50$ la moyenne des simulations se situe nettement au dessous de la valeur du chémostat classique. On peut se demander ce

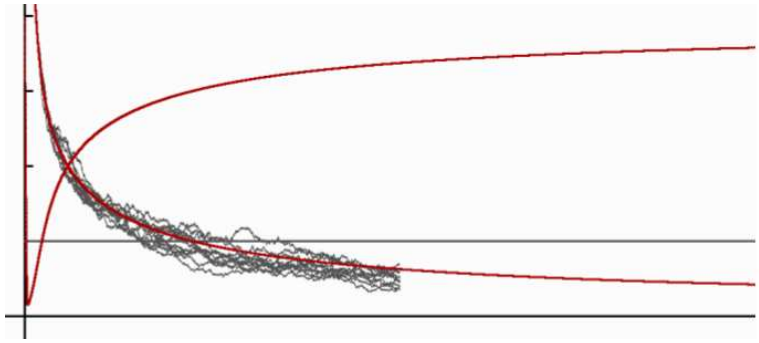

FIG. 13 – Nombre d'individus au départ = 10000 ; barre hz Biomasse = 1 ; D = 1.9 ; Sin = 4.

qui se passe si l'on supprime le caractère un peu irréaliste de l'absence de variabilité au niveau de la division et de la vitesse de croissance. Dans les simulations de la Fig. 14 tous les paramètres de la Fig. 13 ont été gardés mais la variabilité a été réintroduite. Rien d'essentiel n'a changé.

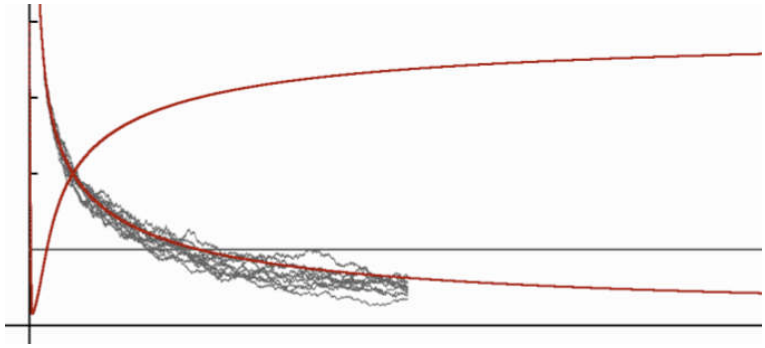

FIG. 14 – Nombre d'individus au départ = 10000 ; barre hz Biomasse = 1 ; D = 1.9 ; Sin = 4.

3.2.4 A propose de la valeur de dt.

Dans les simulations présentées à la section précédente on ne considère que 10 réalisations pour une durée de 50 au lieu de 100. C'est que ces simulations commencent à prendre du temps. Les cinq simulations des figures : 1, 2, 12, 13, 14 ont été faites avec $dt = 0.001$. Dans ce paragraphe nous essayons avec $dt = 0.01$. Le résultat se voit sur la Fig. 15 où $dt = 0.01$ et où D prend successivement les va-

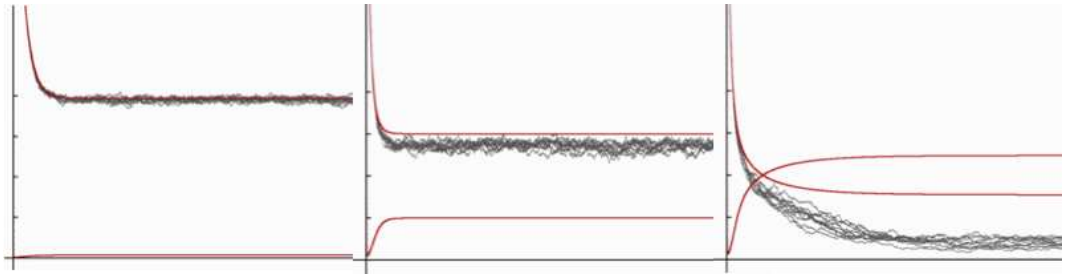

FIG. 15 – Nombre d'individus au départ = 10000. D=0.5 ; D= 1.666 ; D= 1.85 ; dt= 0.01

leurs $0.5, 1.666, 1.85$. Le modèle du chémostat classique prévoit les équilibres selon le tableau :

Valeur de D	Valeur de S_e	Valeur de la biomasse
0.5	0.066	3.934
1.666	1	3
1.85	2.4	1.6

Ce sont ces valeurs qu'on reconnaît en rouge gras (qui est le résultat de la simulation du chémostat ordinaire). Alors que dans le cas des Fig. 1 et 2 l'accord à l'équilibre entre le chémostat classique et le modèle I.B.M. est bon, maintenant avec $dt = 0.01$, s'il est acceptable pour $D = 0.5$, il est mauvais pour $D = 1.666$ et franchement aberrant pour $D = 1.85$ proche du lessivage. Pour comprendre ce qui se passe il faut reprendre plus soigneusement le processus de simulation d'une cellule à l'équilibre. Soit $l(t)$ la taille d'une bactérie. Nous avons :

$$l(t + dt) = l(t) + dt\, \mu(S_e)^* l(t)$$

qui est le schéma d'Euler de l'équation différentielle :

$$\frac{dl}{dt} = \mu(s_e)^* l(t)$$

si dt est suffisamment petit pour que l'équation différentielle soit une "bonne" approximation du schéma d'Euler le temps T_1 n'écessaire pour obtenir un doublement est donné par :

$$e^{\mu(S_e)T_1} = 2 \Longrightarrow \mu(S_e)T_1 = ln(2)$$

D'autre part, en dehors des divisions, le nombre $N(t)$ de bactéries évolue selon le schéma d'Euler :

$$N(t + dt) = N(t) - dtD\, N(t)$$

La durée T_2 nécessaire pour que la population soit divisée par 2 est donc :

$$e^{-D\,T} = \frac{1}{2} \Longrightarrow D\,T_2 = ln(2)$$

D'où :

$$\mu(S_e)\,T_1 = D\,T_2$$

Comme nous sommes à l'équilibre les naissances doivent compenser les disparitions, donc $T_1 = T_2$ d'où la "relation fondamentale du chémostat à l'équilibre" :

$$\mu(S_e) = D$$

Mais le calcul exact est que d'une part le nombre n_1 d'itérations nécessaires pour doubler la taille de la bactérie est tel que :

$$(1 + \mu(S_e)dt)^{n_1} = 2$$

et le nombre n_2 d'itérations pour que que le nombre d'individus de la population soit divisé par 2 est :

$$(1 - D\,dt)^{n_2} = \frac{1}{2}$$

et à l'équilibre $n_1 = n_2$ d'où nous déduisons que $ln(1 + \mu(S_e)dt) = -ln(1 - D\,dt)$ et donc que :

$$1 + \mu(S_e)dt = \frac{1}{1 - D\,dt)} = 1 + D\,dt + \frac{(D\,dt)^2}{2} + \cdots$$

$$\mu(S_e) = D + \frac{D^2}{2}dt + \cdots$$

Avec le terme correctif en fonction de dt on voit que près du lessivage la valeur de S_e peut augmenter considérablement et voire dépasser S_{in} ce qui entraînera le lessivage. C'est bien ce qui est observé sur la Fig. 15.

4 Conclusion

Nous avons pris "au pied de la lettre " le trait le plus marquant des populations microbiennes : la croissance de la taille des populations se fait par division cellulaire. Nous avons simulé le modèle I.B.M. le plus simple de croissance en chémostat qui prenne en compte cet aspect et l'avons comparé au modèle classique (populationnel, macroscopique) correspondant. Tous les phénomènes observés sur les simulations ont une explication mathématique assez simple. Le passage à des modèles plus complexes ne devrait pas poser de problème mais demander du temps,

ne serait-ce que pour mener à bien les simulations nécessaires. Il est clair qu'il faut se tourner vers des modèles stochastiques de type diffusion pour concilier le réalisme des modèles I.B.M. avec des temps de simulation acceptables.