



**HAL**  
open science

**Modélisation de réactions chimiques dans les réseaux de gènes. Problème de convergence de processus markoviens vers un processus déterministe par morceaux.**

Aurélie Muller

► **To cite this version:**

Aurélie Muller. Modélisation de réactions chimiques dans les réseaux de gènes. Problème de convergence de processus markoviens vers un processus déterministe par morceaux.. 2008. hal-00590667

**HAL Id: hal-00590667**

**<https://hal.science/hal-00590667>**

Preprint submitted on 4 May 2011

**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.

# Modélisation de réactions chimiques dans les réseaux de gènes. Problème de convergence de processus markoviens vers un processus déterministe par morceaux.

Aurélie Muller

décembre 2007

L'objet de cet article est de décrire la composition moléculaire d'une cellule (nous resterons généraux sur cette cellule : elle peut être animale, végétale ou d'un corps humain). Rappelons ici quelques points de biologie. Une cellule contient un *matériel génétique* : l'ADN.

## L'ADN :

L'ADN est une macromolécule complexe, constituée d'éléments ayant diverses fonctions. Chez les procaryotes (organismes unicellulaires sans noyau), tels que les bactéries, l'ADN est en général présent dans le cytoplasme sous la forme d'un seul chromosome circulaire. Chez les eucaryotes, l'ADN est généralement sous forme de plusieurs chromosomes. Cet ADN se situe dans le noyau. Même si pour les procaryotes et les eucaryotes, l'ADN ne se trouve pas sous la même forme, il renferme dans les deux cas l'information génétique, c'est-à-dire que des zones de l'ADN appelées *gènes* codent les protéines.

## Synthèse protéique :

### 1. 1ère étape : la transcription :

Lorsque la cellule aura besoin de protéines (par exemple des protéines de structure lors de sa division, ou des enzymes pour fabriquer les molécules dont elle a besoin pour fonctionner), elle va *transcrire*, c'est-à-dire recopier une partie de ses gènes (c'est-à-dire les gènes codant les protéines d'intérêt) grâce à une enzyme nommée *ARN polymérase*. Cette enzyme va produire un ARN messager (ARNm) identique à la séquence d'ADN.

### 2. 2ème étape : la traduction :

L'ARNm produit pendant la phase de transcription sera traduit en protéine au niveau des ribosomes (dans le réticulum endoplasmique). Ces ribosomes vont décoder l'ARNm pour assembler les acides aminés correspondants et fabriquer une protéine.

Le processus de transcription est hautement régulé, notamment grâce à des protéines appelées **facteurs de transcription** qui, en réponse à des hormones par exemple, vont permettre la transcription de gènes cibles (par exemple les gènes exprimés quand la cellule reçoit des oestrogènes, ou de la progestérone, qui sont des hormones sexuelles). Un mauvais fonctionnement des mécanismes de régulation entraîne un 'emballement de la machinerie' : les ARN sont transcrits de manière désordonnée, les protéines sont présentes en excès, entraînant un fonctionnement aberrant des cellules, et dans certains cas, la formation de cancer.

En résumé, les molécules présentes dans la cellule interagissent entre elles : certaines molécules (hormones par exemple) sont des signaux, provoquant la réponse des facteurs de transcription qui vont déclencher la transcription et donc la synthèse protéique d'autres molécules. La présence de ces nouvelles molécules créées va modifier l'environnement cellulaire et peut provoquer la

réponse d'autres facteurs de transcription, etc.. La communication entre les molécules de la cellule se fait de manière chimique par des assemblages entre molécules. L'ensemble des réactions signaux-réponses dans la cellule est donc un ensemble de réactions chimiques.

Dans cet article, nous cherchons à modéliser l'évolution temporelle de la composition moléculaire de la cellule (ces molécules peuvent être : les protéines produites par la transcription-traduction des gènes, des hormones, les ARN polymérases, etc.). Pour cela, nous aurons besoin de connaître l'ensemble des réactions chimiques possibles entre les molécules présentes dans la cellule. Cet ensemble de réactions chimiques est un point essentiel de la modélisation. L'évolution temporelle de la composition moléculaire serait complètement décrite si l'on connaissait à quels moments les différentes réactions chimiques ont lieu. En effet, connaissant l'instant où commence une réaction chimique et l'état du système cellulaire, on peut déduire l'état du système juste après la réaction chimique, et jusqu'à la prochaine réaction chimique, qui modifiera à nouveau la composition moléculaire de la cellule. On suppose en effet que la composition moléculaire de la cellule est constante entre deux réactions moléculaires.

En particulier, nous cherchons à comprendre les mécanismes de régulation des productions de protéines. Comprendre ces mécanismes pourrait permettre de comprendre, voire soigner les dérèglements des synthèses protéiques, notamment dans le cas du cancer.

## 1 Modélisation des systèmes de réactions chimiques

On suppose qu'entre deux réactions chimiques, la composition moléculaire est constante.

Comme nous l'avons introduit ci-dessus, on peut connaître la composition moléculaire d'une cellule, si l'on connaît :

- la composition moléculaire initiale de la cellule,
- les réactions chimiques pouvant avoir lieu dans la cellule,
- les instants où ont lieu les réactions chimiques.

Nous supposons connus les deux premiers points. La modélisation porte donc sur le dernier point. Nous modélisons la survenue des réactions chimiques de manière stochastique. Une telle modélisation stochastique est assez récente dans le domaine biologique, elle se justifie par le fait que l'évolution biologique est soumise aux aléas extérieurs du milieu dans lequel elle vit. La modélisation déterministe est assez courante lorsqu'on considère les processus biologiques au niveau macroscopique. Une sorte de 'loi des grands nombres' permet alors de modéliser le comportement biologique de manière déterministe, et d'ignorer la variabilité (Tyson *et al.*, 2003).

### 1.1 Processus de Markov à sauts

Le modèle stochastique classique des systèmes de réactions chimiques est markovien (Bartholomay, 1957; Renyi, 1954) : on modélise l'état de la composition moléculaire par un processus markovien à sauts purs. La composition moléculaire est constante entre deux réactions chimiques. Les instants de sauts du processus markovien correspondent aux instants des réactions chimiques (une réaction chimique est supposée instantanée). Etant donnée une composition moléculaire de la cellule (c'est-à-dire un état), la composition change dès lors qu'une réaction chimique a lieu. Diverses réactions chimiques sont en concurrence, la première qui survient va modifier la composition moléculaire. Cette modification dépend uniquement de la réaction chimique qui a eu lieu (par exemple, si la réaction bien connue  $O + 2H \rightarrow H_2O$  a lieu, il y aura, immédiatement après la réaction, une molécule d'oxygène en moins, deux molécules d'hydrogène en moins, et une molécule d'eau en plus).

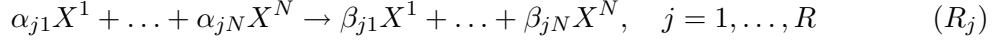
Remarque : nous verrons plus loin dans l'article que les fluctuations relatives du nombre de molécules sont plus importantes pour les espèces de faible concentration.

Nous présentons maintenant le modèle mathématique.

Soit

$$X(t) = (X^1(t), \dots, X^N(t)) \in (\mathbb{R}^+)^N$$

la composition moléculaire de la cellule à l'instant  $t$ .  $\forall i = 1, \dots, N$ ,  $X^i(t)$  représente la quantité de molécules de l'espèce  $i$ . Par quantité, on entend ici la concentration : i.e.  $X^i(t)$  est la concentration en l'espèce  $i$  dans la cellule à l'instant  $t$ . Comme l'indique la notation précédente, on considère  $N$  espèces chimiques. Ces espèces chimiques réagissent entre elles via  $R$  réactions chimiques, écrites de façon générique :



où  $\alpha_j, \beta_j \in \mathbb{N}^N$  sont les coefficients stoechiométriques de la réaction  $j$ .

**Remarque :** dans l'équation chimique précédente ( $R_j$ ) on a noté de manière abusive les noms des espèces moléculaires de la même manière que leur concentration, afin de ne pas alourdir les notations. Introduisons les notations suivantes, pour une réaction  $j$  ( $j = 1, \dots, R$ ) :

- la différence entre les coefficients stoechiométriques

$$\theta_j = \beta_j - \alpha_j \in \mathbb{Z}^N.$$

Nous verrons un peu plus loin sa signification.

- pour une composition moléculaire  $x \in (\mathbb{R}^+)^N$  donnée,

$$V_j(x)$$

est la vitesse de la réaction  $j$  (c'est-à-dire le nombre moyen de réactions  $j$  par unité de temps, lorsque la composition moléculaire vaut  $x$ ). Voici une autre façon de voir :  $1/V_j(x)$  est le temps moyen qu'il faut attendre pour observer la première réaction  $j$ , lorsque la composition moléculaire vaut  $x$ .

- le volume de la cellule  $\mathcal{V}$  dans lequel se passent les réactions chimiques.

On suppose que  $X$  est un processus de Markov à sauts purs, homogène en temps :

- d'espace d'état  $E$ , muni d'une tribu  $\mathcal{E}$
- d'intensité  $\lambda : E \rightarrow \mathbb{R}^+$
- de loi de sauts  $\mu : E \times \mathcal{E} \rightarrow [0, 1]$

Nous pouvons préciser  $E, \lambda, \mu$  :

- $X$  désigne la composition moléculaire en terme de concentrations, ce processus est à valeurs dans

$$E \subset (\mathbb{R}^+)^N.$$

- l'intensité du processus :  $\lambda$  représente le nombre moyen de sauts par unité de temps. On a donc

$$\lambda(x) = \sum_{j=1}^R V_j(x).$$

$1/\lambda(x)$  représente le temps moyen qu'il faut attendre avant d'observer la première réaction chimique, lorsque la composition moléculaire vaut  $x$ .

- la valeur des sauts : les sauts ont lieu si et seulement si il y a une réaction chimique. Si la réaction chimique ( $R_j$ ) a lieu à l'instant  $t$ ,  $X(t^+) = X(t) + \theta_j/\mathcal{V}$  (en effet, juste après la réaction ( $R_j$ ) pour tout  $i = 1, \dots, N$  il y a  $\beta_{ji} - \alpha_{ji} = \theta_{ji}$  molécules supplémentaires de l'espèce moléculaire  $i$ , ce nombre pouvant être négatif (en effet, rappelons que  $\theta_{ji}$  représente la variation du nombre de molécules de l'espèce  $i$  après la réaction  $j$  : si  $\theta_{ji} < 0$ , la concentration moléculaire de l'espèce  $i$  a diminué, et si  $\theta_{ji} > 0$ , la concentration moléculaire de l'espèce  $i$  a augmenté).

- la loi des sauts du processus : pour un état moléculaire  $x \in E$ , lorsqu'un saut survient, la composition moléculaire saute de l'état  $x$  à l'état  $x + \theta_j/\mathcal{V}$ , avec une probabilité  $\mu(x, x + \theta_j/\mathcal{V}) = q_j(x)$  où

$$q_j(x) = V_j(x) / \sum_{k=1}^R V_k(x).$$

En effet, imaginons que chaque réaction ( $R_k$ ) est associée à une horloge aléatoire, qui sonne au bout d'un temps de loi exponentielle de paramètre  $V_k(x)$ , ces horloges de réactions étant indépendantes les unes des autres. Alors l'horloge associée à la réaction ( $R_j$ ) va sonner la première avec une probabilité égale à  $\mu(x, x + \theta_j/\mathcal{V}) = q_j(x) = V_j(x) / \sum_{k=1}^R V_k(x)$ . Remarque : plus la réaction ( $R_j$ ) est rapide, plus sa vitesse  $V_j(x)$  est grande, et plus la probabilité que la réaction ( $R_j$ ) aie lieu est grande. Plus généralement, la loi de saut est

$$\mu(x, \cdot) = \sum_{j=1}^R q_j(x) \delta_{x+\theta_j/\mathcal{V}}(\cdot),$$

où  $x \in E$ .

Avec les notations précédentes, rappelons que l'on a, d'après la définition du processus de Markov à saut pur :

$$\tau = \inf\{t > 0 : X(t) \neq X(0)\} \quad (1)$$

le premier temps de sauts du processus, alors

$$\forall x_0 \in E, P_{x_0}(\tau > t) = \exp\{-\lambda(x_0)t\}$$

et

$$P_{x_0}(X_\tau \in \Gamma) = \mu(x_0, \Gamma),$$

pour tout  $\Gamma \in \mathcal{E}$ .

Dans la suite, les notions suivantes nous seront utiles :

- condition initiale

$$X_0 = x_0,$$

- fonction débit ou moment local d'ordre 1 ou compensateur :

$$F_X(x) = \lambda(x) \int_E (z - x) \mu(x, dz),$$

$x \in E$ ,

- fonction de diffusion ou moment local d'ordre 2 :

$$D(x) = \lambda(x) \int_E |z - x|^2 \mu(x, dz),$$

$x \in E$

- générateur infinitésimal : opérateur  $\mathcal{A}$  défini sur le domaine  $\mathcal{D}(\mathcal{A})$  ensemble des fonctions  $f$  définies sur l'espace d'état  $E$  du processus, à valeurs dans  $\mathbb{R}$  et telles que la limite suivante existe, pour  $x \in E$  :

$$\lim_{t \rightarrow 0} \frac{E_x(f(X(t))) - f(x)}{t}.$$

Si la limite existe, on note  $\mathcal{A}f(x)$  cette limite.

En général, un tel domaine est très difficile à définir.

Le générateur d'un processus de Markov à sauts est (cf. Ethier et Kurtz (1986) p.162)

$$\mathcal{A}f(x) = \lambda(x) \int_E [f(u) - f(x)] \mu(x, du) \quad (2)$$

**Remarque :** Le processus  $Z_f(t) = f(X(t)) - f(X(0)) - \int_0^t \mathcal{A}fX(s)ds$  est une martingale, pour tout  $f \in \mathcal{D}(\mathcal{A})$ .

Des résultats importants de Kurtz (1971) ont montré que sous certaines conditions, la trajectoire  $X(t)$  du processus à sauts est 'proche' d'une trajectoire déterministe, qui est solution d'une certaine équation différentielle. Cette limite est appelée limite fluide, ou limite thermodynamique. Les démonstrations des résultats limites reposent notamment sur le fait que le processus  $Z = Z_{Id}$  est une martingale (dans le cas particulier de la fonction  $f = \text{Identité}$ ).

## 1.2 Limite fluide et résultats de Kurtz (1971)

Dans cette partie, nous précisons la notion de limite fluide, en considérant une suite de processus de Markov à sauts purs, homogènes, notée  $\{(X_n(t))_{t \geq 0}\}_{n \in \mathbb{N}}$ . Les processus considérés sont définis sur l'espace

$$(D, \mathcal{D}, (\mathcal{D}_s)_{s \in [0, t]})$$

des fonctions de  $[0, t]$  dans  $\mathbb{R}^N$  continues à droite et ayant une limite à gauche en tout point.  $D$  est muni de la topologie de Skorokhod.

Pour tout  $n$ ,  $X_n$  est un processus de Markov à sauts purs, homogène,

- d'espace d'états  $E \subset \mathbb{R}^N$  (pour simplifier, on considère le même espace pour tous les processus  $X_n$ ),
- d'intensité  $\lambda_n$ ,
- de loi de sauts  $\mu_n$ .

On suppose que, pour tout  $n$ ,

- $\sup_{x \in E_n} \lambda_n(x) < \infty$ ,
- $\sup_{x \in E_n} \lambda_n(x) \int_{E_n} |z - x| \mu_n(x, dz) < \infty$ ,
- $\sup_{x \in E_n} \lambda_n(x) \int_{E_n} |z - x|^2 \mu_n(x, dz) < \infty$ .

On définit les fonctions  $F_n$  et  $G_n$  sur  $E_n$  par :

- le moment local d'ordre 1 des sauts :

$$F_n(x) = \lambda_n(x) \int_{E_n} (z - x) \mu_n(x, dz)$$

à valeurs dans  $\mathbb{R}^N$ ,

- le moment local d'ordre 2 des sauts :

$$G_n(x) = (\lambda_n(x) \int_{E_n} (z_i - x_i)(z_j - x_j) \mu_n(x, dz))_{1 \leq i, j \leq N}$$

à valeurs dans  $\mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^N$

On suppose de plus que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{x \in E_n} \lambda_n(x) \int_{E_n} |z - x|^2 \mu_n(x, dz) = 0, \quad (3)$$

alors un théorème de Kurtz (1970, 1971) énonce que l'on a, pour tout  $\delta > 0$  :

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{x \in E_n} P_x(\sup_{s \leq t} |X_n(s) - x - \int_0^s F_n(X_n(u)) du| > \delta) = 0.$$

**Remarque :** Kurtz (1970) donne une hypothèse plus faible que (3) :

- $\sup_n \sup_{x \in E_n} \lambda_n(x) \int_{E_n} |z - x| \mu_n(x, dz) < \infty$  et

– il existe une suite  $\epsilon_n > 0$  avec  $\epsilon_n \rightarrow 0$  telle que

$$\lim_n \sup_{x \in E_n} \lambda_n(x) \int_{|z-x| > \epsilon_n} |z-x| \mu_n(x, dz) = 0.$$

Supposons de plus que  $F_n$  converge uniformément vers  $F$  fonction définie sur  $\mathbb{R}^N$ , uniformément lipschitzienne :

$$\lim_n \sup_{x \in E_n} |F_n(x) - F(x)| = 0.$$

On appelle  $X(s, x_0)$ ,  $x_0 \in E$  la solution de

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial s} X(s, x_0) = F(X(s, x_0)) \\ X(0, x_0) = x_0 \end{cases}$$

Si  $\lim_{n \rightarrow \infty} X_n(0) = x_0$ , un théorème de Kurtz (1971) énonce que l'on a pour tout  $\delta > 0$ ,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P(\sup_{s \leq t} |X_n(s) - X(s, x_0)| > \delta) = 0. \quad (4)$$

Kurtz (1971) a précisé la vitesse de convergence de  $X_n$  vers  $X$ , via un théorème central limite. Soit une suite  $\alpha_n > 0$  de réels telle que  $\alpha_n \rightarrow \infty$ . L'énoncé du théorème central limite requiert quelques hypothèses supplémentaires aux hypothèses précédentes.

– On suppose  $F$  lipschitzienne, bornée, de classe  $C^1$ , ayant des dérivées partielles uniformément continues, et telle que  $\lim_n \sup_{x \in E_n} \alpha_n |F_n(x) - F(x)| = 0$ ,

–  $\alpha_n^2 G_n$  converge uniformément vers une fonction  $G$  bornée et uniformément continue :  $\lim_n \sup_{x \in E_n} |\alpha_n^2 G_n(x) - G(x)| = 0$ ,

alors la suite de processus  $\alpha_n(X_n - X(\cdot, x_0))$  converge en loi vers le processus de diffusion  $V$ , unique solution faible de l'équation :

$$dV_t = G(X(t, x_0))^{1/2} dB_t + \nabla F(X(t, x_0)) \cdot V_t dt, \quad (5)$$

où  $B_t$  est un mouvement Brownien, et  $\nabla F(x)$  est le gradient de  $F$  au point  $x$ .

### 1.3 Application au modèle de réactions chimiques

Dans cette section, on reprend les notations de la Section 1.1. En particulier, rappelons que l'on a noté  $\mathcal{V}$  le volume de la cellule, c'est-à-dire le volume dans lequel se passent les réactions. L'objectif ici est de regarder ce qu'il se passe lorsque le volume  $\mathcal{V}$  devient très grand (dans les résultats de Kurtz (1971), c'est donc  $\mathcal{V}$  qui joue le rôle de  $n$ , et que nous faisons tendre vers l'infini).

Rappelons ici une loi physique d'action des masses, qui nous sera utile dans la suite : pour une composition en concentrations moléculaires donnée  $x \in E$ ,

$$V_i(x) = \mathcal{V} v_i(x), \quad (6)$$

où  $v_i$  désigne la vitesse de réaction par unité de temps et de volume.

Au processus de Markov à sauts pur  $X_{\mathcal{V}}$ , on peut donc associer les fonctions suivantes :

- l'intensité  $\lambda_{\mathcal{V}}(x) = \mathcal{V} \sum_{i=1}^R v_i(x)$ ,
- la loi des sauts  $\mu_{\mathcal{V}}(x, dz) = \sum_{i=1}^R \delta_{x+\theta_i/\mathcal{V}}(dz) q_i(x)$ ,
- $F_{\mathcal{V}}(x) = \sum_{i=1}^R v_i(x) \theta_i$ ,
- $D_{\mathcal{V}}(x) = \frac{1}{\mathcal{V}} \sum_{i=1}^R v_i(x) |\theta_i|^2$ .

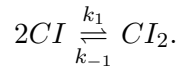
Si le volume  $V$  augmente, les sauts  $\theta_i/V$  deviennent de plus en plus petits, l'intensité des sauts de  $X_V$  est de plus en plus grande, et la diffusion  $D_V$  des sauts devient de plus en plus faible. Heuristiquement, on peut penser que la dynamique stochastique est proche d'une dynamique déterministe. C'est en effet ce que l'on peut montrer en appliquant les résultats de Kurtz (1971) présentés dans la section 1.2.  $F_V$  est indépendant de  $V$ , on peut donc le noter  $F$ , et, si le volume est assez grand, alors on peut contrôler  $D_V$  et le rendre aussi petit que l'on veut, et donc appliquer le théorème de Kurtz (1971) : la dynamique du processus  $X_V$  s'approche de la dynamique déterministe de  $X$  solution du système d'équation différentielle :  $X'(s) = F(X(s))$ ,  $X(0) = a_0$ .

**Remarque importante** on a pu établir cette limite fluide grâce à la loi d'action des masses (6). Dans certains cas, cette loi physique n'est pas valide, ce qui nous amène à de nouveaux problèmes : c'est l'objet de la section suivante.

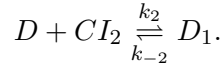
#### 1.4 Un exemple : le phage $\lambda$

On s'intéresse ici à la bactérie E. Coli, parasitée par le virus nommé 'phage  $\lambda$ '. Une bactérie est un organisme unicellulaire. Le cas de la bactérie E. Coli parasitée par le phage  $\lambda$  est un exemple de cellule avec deux états d'équilibre stable : l'état *lysogénique* quand le virus est dormant dans l'ADN de la bactérie, et l'état *lytique* quand le virus se multiplie et finit par détruire son hôte. Le passage d'un état à l'autre s'effectue suite à un stress extérieur. On présente ici un modèle simplifié, dans lequel la bistabilité est assurée par le gène CI du phage  $\lambda$ , ce gène s'auto-régule. On donne ci-dessous les réactions chimiques qui concernent le gène CI.

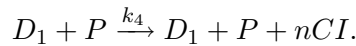
Deux molécules d'ARN de CI s'associent pour former un dimère  $CI_2$  :



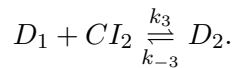
Le dimère  $CI_2$  se place sur une région promotrice  $D$ , non occupée qui devient une région promotrice  $D_1$  en simple occupation :



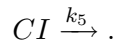
L'état  $D_1$  déclenche la transcription du gène CI ( $P$  est la polymérase, nécessaire dans tout mécanisme de transcription) :



Lorsqu'un autre dimère  $CI_2$  s'associe à la région promotrice  $D_1$  en simple occupation,  $D_1$  devient une région promotrice  $D_2$  en double occupation. Dans l'état  $D_2$ , la transcription est bloquée.



Enfin, les molécules d'ARN de CI peuvent 'mourir' :



Remarque 1 : au vu de ces réactions, on constate que peu de molécules de CI stimulent la formation de nouvelles molécules CI (car  $D_1$  est activé), mais beaucoup de molécules de CI répriment la formation de nouvelles molécules de CI (car le site  $D_1$  devient  $D_2$  en double occupation, inhibant la transcription de CI). CI s'auto-régule.

Remarque 2 : On notera  $c, c_2, d, d_1, d_2$  les concentrations en molécules de CI,  $CI_2, D, D_1, D_2$ . On a la loi de conservation suivante :  $d(t) + d_1(t) + d_2(t) = d_0$ . La concentration  $p$  de la polymérase  $P$  est supposée constante.



### 1.4.1 Modèle déterministe

Le modèle déterministe pour ce type de réaction chimique est donné par :

$$\begin{cases} c'(t) &= -2k_1c^2 + 2k_{-1}c_2 + nk_4d_1p - k_5c \\ c_2'(t) &= k_1c^2 - k_{-1}c_2 - k_2dc_2 + k_{-2}d_1 - k_3d_1c_2 + k_{-3}(d_0 - d - d_1) \\ d'(t) &= -k_2dc_2 + k_{-2}d_1 \\ d_1'(t) &= k_2dc_2 - k_{-2}d_1 - k_3d_1c_2 + k_{-3}(d_0 - d - d_1) \end{cases}$$

En notant  $X = (c, c_2, d, d_1)$  on a  $X'(t) = F(X)$ . Ce système différentiel possède deux états stationnaires stables, l'un correspondant à l'état lytique (avec  $c = c_2 = d_1 = d_2 = 0$ ), l'autre correspondant à l'état lysogénique (avec  $c \neq 0$ ).

### 1.4.2 Modèle stochastique

Soit  $\mathcal{V}$  le volume dans lequel se passent les réactions. Soit  $X_{\mathcal{V}} = (c, c_2, d, d_1)$  les concentrations de  $CI, CI_2, D, D_1$ .  $X_{\mathcal{V}}$  est un processus de Markov à sauts, les sauts étant obtenus en divisant les  $\theta_i$  suivants par le volume  $\mathcal{V}$  :

$$\theta_1 = (-2, 1, 0, 0), \theta_2 = (0, -1, -1, 1), \theta_3 = (0, -1, 0, -1), \theta_4 = (n, 0, 0, 0), \theta_5 = (-1, 0, 0, 0),$$

et

$$\theta_{-1} = -\theta_1, \theta_{-2} = -\theta_2, \theta_{-3} = -\theta_3.$$

La cinétique chimique nous permet de calculer la vitesse d'une réaction (par unité de temps et de volume) :

$$\begin{aligned} v_1(x) &= k_1c^2, & v_{-1}(x) &= k_{-1}c_2, & v_2(x) &= k_2dc_2, & v_{-2}(x) &= k_{-2}d_1, \\ v_3(x) &= k_3d_1c_2, & v_{-3}(x) &= k_{-3}(d_0 - d - d_1), \\ v_4(x) &= k_4d_1p, & v_5(x) &= k_5c. \end{aligned}$$

On en déduit  $F_{\mathcal{V}}(x) = \sum_{i=1}^R v_i(x)\theta_i = F(x)$ .

D'après les résultats de Kurtz (1971),  $F$  étant lipschitzienne, on a la convergence en probabilité des concentrations  $X_{\mathcal{V}}$  vers la solution déterministe de  $X' = F(X)$ , de condition initiale  $X(0) = \lim_{v \rightarrow \infty} X_{\mathcal{V}}(0)$ .

On présente dans la figure 1 une simulation illustrant ce résultat.

## 2 Nouveau problème : cas où la limite fluide de Kurtz (1971) ne s'applique pas

### 2.1 Exemple introductif

Nous avons pu appliquer les résultats de Kurtz (1971) grâce à la loi physique d'action des masses. Or cette loi demande plusieurs conditions physiques, notamment que les molécules soient en quantité suffisante. En particulier, dans le cas du phage  $\lambda$ , il y a peu de molécules  $D_0$ ,  $D_0 = 1$  (une fois que E. Coli est infectée par le virus  $\lambda$  il n'y a pas de surinfection) et la loi d'action des masses n'est plus valide... Lorsque nous avons pris la limite déterministe, nous avons remplacé la quantité  $d_0$  par une concentration macroscopique qui a uniquement un sens mathématique. En fait, même si l'on fait tendre le volume vers l'infini de sorte que la dynamique de  $c, c_2$  devient déterministe, la dynamique de  $d, d_1$ , i.e. l'occupation des sites, reste un phénomène essentiellement stochastique. La limite déterministe ne s'applique donc pas ici, comme le montre la figure 2. On remarque le caractère discret de  $D, D_1$  (en effet,  $D + D_1 + D_2 = 1$ , et  $D, D_1, D_2 \in \mathbb{N}$ ).

On constate deux points que l'on détaillera dans la suite, de manière plus générale :

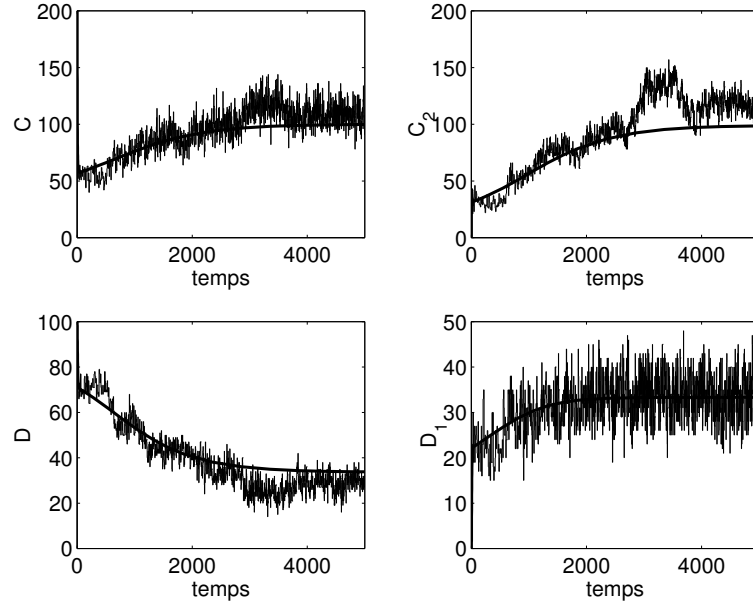


FIG. 1 – Evolution des quantités de molécules de  $CI, CI_2, D, D_1$ . La limite déterministe est marquée en trait continu. Valeurs des paramètres :  $\mathcal{V} = 100, D_0 = 100$  (*i.e.*  $d_0 = 1$ ),  $k_1 = k_{-1} = k_2 = k_{-2} = k_3 = k_{-3} = 0.1, k_4 = 0.006, k_5 = 0.01$

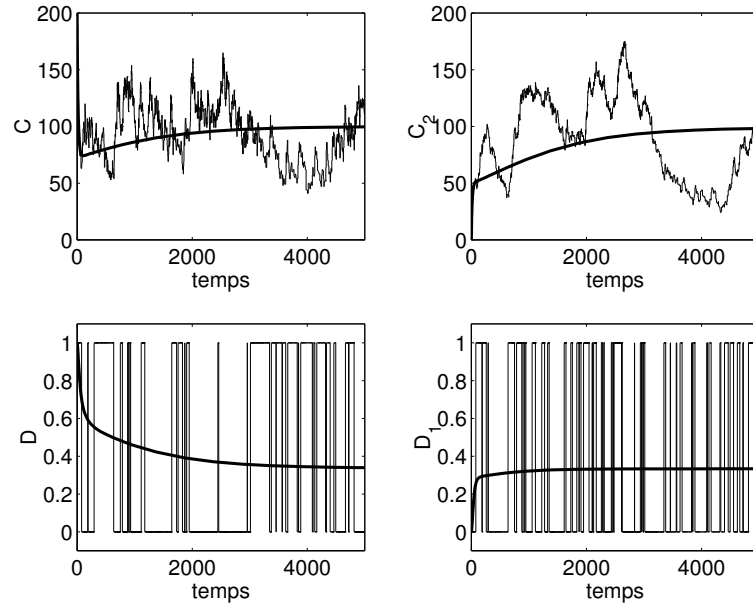


FIG. 2 – Evolution des quantités de molécules de  $CI, CI_2, D, D_1$ . La limite déterministe est marquée en trait continu. Valeurs des paramètres :  $\mathcal{V} = 100, D_0 = 1$  (*i.e.*  $d_0 = 0.01$ ),  $k_1 = k_{-1} = k_2 = k_{-2} = k_3 = k_{-3} = 0.1, k_4 = 0.3, k_5 = 0.005$

- L'évolution de  $\{D, D_1\}$  peut être décrite par un processus à sauts sur  $\{0, 1\}^2$ . Lorsque le site est non occupé ( $D = 1$ ) ou en double occupation ( $D_2 = 1$ ), alors  $D_1 = 0$  et il n'y a pas de transcription de CI (les trajectoires de  $C^1$  sont décroissantes). Lorsque le site  $D_1 = 1$ , il y a transcription et donc production de la molécule CI (les trajectoires de  $C$  sont croissantes).
- Entre deux sauts concernant  $D, D_1, D_2$ , si les molécules de CI,  $CI_2$  sont en grand nombre, la loi d'action des masses est valide, et le théorème de Kurtz (1971) permet d'approcher la trajectoire de  $C, C_2$  par des processus déterministes.

En conclusion, dans le modèle de régulation des états lytique et lysogénique du phage  $\lambda$ , les variables  $D, D_1$  doivent être modélisées par un processus de sauts sur  $\{0, 1\}^2$ , et ne convergent pas vers une limite déterministe. Le vecteur  $(C, C_2, D, D_1)$  est markovien. De plus, pour des valeurs fixées de  $D, D_1$ , les molécules de CI sont produites ou détruites en grand nombre, ce qui permet d'approcher l'évolution de  $C$  par un modèle déterministe par morceaux. Il en est de même pour  $C_2$ . Le caractère déterministe par morceaux de la dynamique des variables  $C, C_2$  ne signifie pas que les fluctuations de ces variables sont absentes. Au contraire, ces variables peuvent être soumises à des fluctuations importantes (figure 2). Cette possibilité conduit à une conclusion biologique : la source des fluctuations n'est pas nécessairement la petitesse du nombre de molécules observées, mais pourrait être la petitesse du nombre de molécules non observées, autrement dit cachées (dans cet exemple, il s'agit de l'occupation des sites : non occupé, en simple occupation ou en double occupation).

## 2.2 Modèle markovien déterministe par morceaux

Dans le cas où certaines espèces chimiques restent en faible nombre pendant toute la cinétique chimique, la loi d'action des masses (6) n'est plus valide.

On s'intéresse donc au cas singulier où certaines espèces chimiques sont rares, tandis que d'autres sont fréquentes. Pour différencier ces deux types d'espèces, on décompose le processus markovien  $X$  en deux :  $X = (X^1, X^2)$ .  $X^1$  représente les concentrations des espèces en grand nombre, et  $X^2$  celles des espèces en faible nombre. De même que précédemment,  $X$  est un processus markovien de sauts, homogène, appartenant à l'espace  $D$  de Skorokhod, muni de la probabilité  $P$ . Le processus  $(X^1, X^2)$  est à valeurs dans  $E_1 \times E_2$  ( $E_1 \subset \mathbb{R}^d, E_2 \subset \mathbb{R}^{d'}$ ). On notera souvent  $(x, y)$  une réalisation de  $X(t)$  (pour un  $t$  donné), avec  $x \in E_1, y \in E_2$ .

Avant de définir l'intensité  $\lambda$ , et la loi de sauts  $\mu$  de  $X$ , définissons les temps de sauts suivants :

$$\tau_1 = \inf\{t > 0 : X^1(t) \neq X_0^1\},$$

le premier temps de saut de la composante fréquente  $X^1$ , et

$$\tau_2 = \inf\{t > 0 : X^2(t) \neq X_0^2\},$$

le premier temps de saut de la composante rare  $X^2$ . On définit le premier temps de saut du processus  $X$  par

$$\tau = \inf\{t > 0 : X(t) \neq X_0\} = \inf\{\tau_1, \tau_2\}.$$

On supposera que presque sûrement, les sauts  $\tau_1$  et  $\tau_2$  n'ont pas lieu en même temps. Etant donnée une condition initiale  $X(0) = (x_1, x_2) \in E_1 \times E_2$ , on note  $\lambda_1(x_1, X_2)$  l'élément de  $\mathbb{R}^+ \cup \{+\infty\}$  tel que

$$P(\tau_1 > t | X(0) = (x_1, x_2), \tau = \tau_1) = e^{-\lambda_1(x_1, x_2)t}$$

et  $\lambda_2(x_1, X_2)$  l'élément de  $\mathbb{R}^+ \cup \{+\infty\}$  tel que

$$P(\tau_2 > t | X(0) = (x_1, x_2), \tau = \tau_2) = e^{-\lambda_2(x_1, x_2)t}.$$

---

<sup>1</sup> $C$  représente la quantité moléculaire de CI

En particulier, on a :

$$\mathbb{E}_{x_1, x_2}(\tau | \tau = \tau_1) = \mathbb{E}(\tau | \tau = \tau_1, X(0) = (x_1, x_2)) = 1/\lambda_1(x_1, x_2)$$

et

$$\mathbb{E}_{x_1, x_2}(\tau | \tau = \tau_2) = \mathbb{E}(\tau | \tau = \tau_2, X(0) = (x_1, x_2)) = 1/\lambda_2(x_1, x_2).$$

Définissons à présent l'intensité  $\lambda$  et la loi de sauts  $\mu$  de  $X$ .

– Intensité de  $X$  :

On définit l'intensité  $\lambda$  de  $X$  par :  $\lambda(x, y) = \lambda_1(x, y) + \lambda_2(x, y)$ , pour  $(x, y) \in E_1 \times E_2$ . Cette définition se justifie par la forme des intensités dans le cas des réactions chimiques :  $\lambda$  est égale à la somme des vitesses des réactions chimiques.

Si  $t$  est proche de 0, on a :

$$P_{x,y}(\text{il y a } k \text{ sauts entre les instants } 0 \text{ et } t) = \begin{cases} o(t) & \text{si } k \geq 2, \\ \lambda(x, y)t + o(t) & \text{si } k = 1, \\ 1 - \lambda(x, y)t + o(t) & \text{si } k = 0. \end{cases}$$

La propriété ci-dessus est une conséquence du fait que le processus de comptage des sauts est un processus de Poisson homogène.

– Loi des sauts de  $X$  : on définit

$$\mu((x, y), A) = \mu_1(x, y, A_y) \frac{\lambda_1(x, y)}{\lambda(x, y)} + \mu_2(x, y, A_x) \frac{\lambda_2(x, y)}{\lambda(x, y)} \quad (7)$$

On peut donc écrire

$$\mu((x, y), du, dv) = \lambda_1(x, y)/\lambda(x, y)\mu_1(x, y, du)\delta_y(dv) + \lambda_2(x, y)/\lambda(x, y)\mu_2(x, y, dv)\delta_x(du).$$

On peut également donner le générateur infinitésimal et la fonction compensateur de  $X$  :

– Le générateur infinitésimal de  $X$  :

Le générateur infinitésimal  $\mathcal{A}$ , défini sur le domaine  $\mathcal{D}(\mathcal{A})$  des fonctions  $f$  définies sur  $E_1 \times E_2$ , à valeurs dans  $\mathbb{R}$  et telles que la limite suivante existe :

$$\lim_{t \rightarrow 0} \frac{E_{x,y}(f(X(t), Y(t))) - f(x, y)}{t}.$$

Si la limite existe, on note  $\mathcal{A}f(x, y)$  cette limite. Le générateur est (cf. Ethier et Kurtz (1986) p.162) :

$$\mathcal{A}f(x, y) = \lambda(x, y) \int_E [f(u, v) - f(x, y)] \mu((x, y), du, dv) \quad (8)$$

– Le 'compensateur' de  $X$  :

Définissons le compensateur du processus de Markov à sauts  $X$  par la fonction suivante :

$$\begin{aligned} F_X(x, y) &= \lambda(x, y) \int_{E_1 \times E_2} [(u, v) - (x, y)] \mu((x, y), du, dv) \\ &= \lambda(x, y) \left[ \int_{E_1} (u - x, 0) \frac{\lambda_1(x, y)}{\lambda(x, y)} \mu_1(x, y, du) \right. \\ &\quad \left. + \int_{E_2} (0, v - y) \frac{\lambda_2(x, y)}{\lambda(x, y)} \mu_2(x, y, dv) \right] \\ &= (F_1(x, y), F_2(x, y)) \end{aligned} \quad (9)$$

où  $F_1(x, y) = \lambda_1(x, y) \int_{E_1} (z-x)\mu_1(x, y, dz)$  et  $F_2(x, y) = \lambda_2(x, y) \int_{E_2} (z-y)\mu_2(x, y, dz)$ .

Ainsi qu'il a été pressenti dans l'exemple du phage  $\lambda$ , lorsque certaines molécules sont rares, on ne peut pas approcher le comportement de  $X$  de manière déterministe. L'aspect stochastique est conservé du fait des molécules rares qui peuvent être tantôt présentes, tantôt absentes, de manière aléatoire (elles 'sautent' de l'état 'présente' à l'état 'absente'). De plus, suivant l'état 'présente' ou 'absente', l'environnement cellulaire est différent, et la dynamique des molécules fréquentes est donc différente. Ainsi, dans des conditions asymptotiques, où le volume  $\mathcal{V}$  de la cellule augmente, où le nombre de molécules fréquentes est important, nous posons la conjecture que la dynamique des molécules fréquente va s'approcher d'une dynamique déterministe conditionnelle à l'état des molécules rares. Ainsi, on aura plusieurs dynamiques déterministes des molécules fréquentes : une modification de l'état des molécules rares implique un changement de régime de la dynamique des molécules fréquentes.

On cherche à donner un résultat similaire à celui de Kurtz (1971) : i.e. un résultat de limite fluide, lorsque les molécules fréquentes sont en grand nombre dans un volume  $\mathcal{V}$  grand. Pour cela, nous devons donner des résultats théoriques, plus généraux que ceux de Kurtz (1971). Dans le cas précédent, nous avons travaillé avec un processus  $X_{\mathcal{V}}$  et donné sa limite quand  $\mathcal{V} \rightarrow \infty$ . Ici, au lieu de noter  $X_{\mathcal{V}}$ , on notera la suite  $X_n$  indicée par les entiers, pour simplifier les notations. On travaillera donc avec une suite  $X_n = (X_n^1, X_n^2)$  de processus, et on cherchera à montrer un résultat de convergence en loi de  $X_n$  vers un processus déterministe par morceaux (Radulescu *et al.*, 2006; Davis, 1993).

On considère donc à présent une suite  $X_n = (X_n^1, X_n^2)$  de processus de Markov à sauts. A cette suite, et avec des notations évidentes, on associe les suites des intensités  $\lambda^n(x, y) = \lambda_1^n(x, y) + \lambda_2^n(x, y)$ , et des lois de sauts

$$\mu^n(x, y, du, dv) = \lambda_1^n(x, y)/\lambda^n(x, y)\mu_1^n(x, y, du)\delta_y(dv) + \lambda_2^n(x, y)/\lambda^n(x, y)\mu_2^n(x, y, dv)\delta_x(du).$$

Pour simplifier, on considère des espaces d'états  $E_1 \subset \mathbb{R}^d, E_2 \subset \mathbb{R}^{d'}$  indépendants de  $n$ . On note  $F^n(x, y) = (F_1^n(x, y), F_2^n(x, y))$  le compensateur du processus  $X_n$ .

Pour donner un résultat de convergence, nous allons procéder de manière classique, en montrant d'abord la tension de  $X_n$  (preuve donnée dans la suite), puis en montrant qu'il n'y a qu'une valeur d'adhérence possible pour la suite  $X_n$ , et que cette valeur d'adhérence est un processus déterministe par morceaux (ce résultat n'est pas encore prouvé, références pour la suite de ce travail : Xia (1994); Kurtz (2007); Kushner (1994)).

### 3 Tension de $X_n = (X_n^1, X_n^2)$

Théorème de Jacod et Shiryaev (1987) (p. 317) : Soit  $(Y_n)$  une suite  $C$ -tendue de processus  $d$ -dimensionnels ; soit  $(Z_n)$  une suite tendue de processus  $d'$ -dimensionnels. Alors la suite  $(Y_n, Z_n)$  de processus  $d + d'$ -dimensionnels est tendue.

#### 3.1 Définitions et théorèmes sur la tension dans $D$ et $C$

DÉFINITION DE LA  $D$ -TENSION : Une famille de processus càdlàg est *tendue* (ou  $D$ -tendue) si la famille des distributions correspondantes est tendue, i.e. si pour tout  $\epsilon > 0$  il existe un ensemble compact  $K$  de  $D$  (espace des processus càdlàg) tel que  $P(X_n \notin K) \leq \epsilon$  pour tout  $n$ .

THÉORÈME (Jacod et Shiryaev (1987) p.314)

La suite de processus càdlàg  $X_n$  est  $D$ -tendue si et seulement si

1. pour tout  $T \in \mathbb{R}^+, \epsilon > 0$ , il existe  $n_0 \in \mathbb{N}^*$  et  $K \in \mathbb{R}^+$  tels que

$$n \geq n_0 \Rightarrow P(\sup_{t \leq T} |X_n(t)| > K) \leq \epsilon;$$

2. pour tout  $T \in \mathbb{R}^+$ ,  $\epsilon > 0$ ,  $\eta > 0$ , il existe  $n_0 \in \mathbb{N}^*$  et  $\delta > 0$  tels que

$$n \geq n_0 \Rightarrow P(w'_T(X_n, \delta) > \eta) \leq \epsilon$$

où

$$w'_T(X_n, \delta) = \inf \left\{ \max_{i \leq r} \sup_{u, s \in [t_{i-1}, t_i]} |X_n(s) - X_n(u)| : 0 = t_0 < \dots < t_r = T, \inf_{i < r} (t_i - t_{i-1}) \geq \delta \right\}$$

DÉFINITION DE LA  $C$ -TENSION : Une suite de processus  $X_n$  càdlàg est dite  $C$ -tendue si elle est tendue, et pour toute sous-suite convergente  $X_{n_k}$ , la loi limite charge l'espace  $C$  des processus continus.

THÉORÈME (Jacod et Shiryaev (1987) p.315).

La suite de processus càdlàg  $X_n$  est  $C$ -tendue si et seulement si :

1. pour tout  $T \in \mathbb{R}^+$ ,  $\epsilon > 0$ , il existe  $n_0 \in \mathbb{N}^*$  et  $K \in \mathbb{R}^+$  tels que

$$n \geq n_0 \Rightarrow P(\sup_{t \leq T} |X_n(t)| > K) \leq \epsilon;$$

2. pour tout  $T \in \mathbb{R}^+$ ,  $\epsilon > 0$ ,  $\eta > 0$ , il existe  $n_0 \in \mathbb{N}^*$  et  $\delta > 0$  tels que

$$n \geq n_0 \Rightarrow P(w_T(X_n, \delta) > \eta) \leq \epsilon.$$

où

$$w_T(X_n, \delta) = \sup_{\substack{|u-s| \leq \delta, \\ u, s \leq T}} |X_n(s) - X_n(u)|.$$

### 3.2 Quelques inégalités de martingales

J'adapte ci-dessous des inégalités de martingales, présentées dans mon mémoire de DEA. L'indice  $n$  n'est pas utile dans cette section, il sera omis.

Soit une fonction  $\phi$  convexe définie sur  $\mathbb{R}^+$  de classe  $\mathcal{C}^2$  et vérifiant  $\phi(0) = \phi'(0) = 0$ ,  $\phi'' \geq 0$ .

Le processus

$$\begin{aligned} Z_t &= \left( X^1(t) - X^1(0) - \int_0^t F_1(X^1(s), X^2(s)) ds, \quad X(t)^2 - X(0)^2 - \int_0^t F_2(X^1(s), X^2(s)) ds \right) \\ &= (Z^1(s), Z^2(s)) \end{aligned}$$

est une martingale.  $Z^1$  est donc également une martingale, relativement à la filtration naturelle associée au processus  $Z$ . L'inégalité de Doob donne donc, pour toute fonction convexe positive et tout  $\eta > 0$  :

$$P_{x,y}(\sup_{s \leq t} |Z^1(t)| > \eta) \leq \phi(\eta)^{-1} E_{x,y}(\phi(|Z^1(t)|)) \quad (10)$$

Nous admettons le caractère markovien du processus  $(X, Z)$ . Ce caractère markovien permet d'utiliser les propriétés de son générateur infinitésimal.

Soit  $f(x, z) = f(z)$ , où  $x, z$  sont deux éléments de  $E^1 \times E^2$ , et  $f$  une fonction positive sur  $(E^1 \times E^2)^2$ , ne dépendant que de sa seconde variable, et de classe  $\mathcal{C}^1$ . Si

$$\mathcal{A}f(\vec{x}, \vec{z}) = \lambda(\vec{x}) \int_{E^1 \times E^2} \left\{ f(\vec{w} - \vec{x} + \vec{z}) - f(\vec{z}) - (\vec{w} - \vec{x}) \cdot \nabla f(\vec{z}) \right\} \mu(\vec{x}, d\vec{w})$$

est bornée pour tout  $(\vec{x}, \vec{z})$  alors (cf. lemme p. 16, rapport de DEA) :

$$E_{\vec{x}}f(Z(t)) \leq f(0) + \int_0^t E_{\vec{x}}\mathcal{A}f((X^1(s), X^2(s)), Z(s))ds.$$

Cette inégalité permet, via 10, de majorer  $P(\sup_{s \leq t} |Z^1(s)| > \eta)$ .

1. On considère que  $\phi''$  est bornée sur  $\mathbb{R}^+$  (par exemple,

$$\phi(u) = \begin{cases} u^\alpha & \text{si } u \in [0, 1] \\ \alpha u - (\alpha - 1) & \text{si } u > 1 \end{cases}$$

pour  $\alpha \geq 2$ ).

Alors ;

$$\begin{aligned} P_{x,y}(\sup_{s \leq t} |Z^1(s)| > \eta) &\leq \phi(\eta/2)^{-1} (tM_\Phi^1 P(\sup_{s \leq t} |Z^1(s)| \leq \eta/2) \\ &\quad + tC\|\phi''\|_\infty M_2^1 P(\sup_{s \leq t} |Z^1(s)| > \eta/2)) \end{aligned} \quad (11)$$

où

$$- M_2^1 = \sup_{(x,y) \in E^1 \times E^2} \lambda_1(x,y) \int_{E^1} \frac{1}{2}|w-x|^2 \mu_1(x,y, dw) < \infty,$$

$$- M_\Phi^1 = \sup_{(x,y) \in E^1 \times E^2} \phi(|w-x|) \mu_1(x,y, dw) < \infty,$$

$$- C \in \mathbb{R}^+,$$

$$- \|\phi''\| = \sup_{u \in \mathbb{R}^+} |\phi''(u)|.$$

Preuve succincte

Soit  $0 < \epsilon < \eta$  et

$$\Phi_\epsilon(u) = \begin{cases} \phi(u - \epsilon) & \text{si } u \in [\epsilon, +\infty[ \\ 0, & \text{si } u \in [0, \epsilon[ \end{cases}$$

On applique le lemme rappelé ci-dessus à  $f_\epsilon(z) = \Phi_\epsilon(|z^1|)$ .

On a alors, en utilisant la preuve notée dans mon mémoire p.20-21,

$$f_\epsilon(z+u) - f_\epsilon(z) - u \cdot \nabla f_\epsilon(z) \leq \begin{cases} \phi(|u|) & \text{si } |z^1| \leq \epsilon \\ C\|\phi''\|u^2 & \text{si } |z^1| > \epsilon \end{cases}$$

Par conséquent, en prenant  $\epsilon = \eta/2$ , on a :

$$\begin{aligned} E_{\vec{x}}\phi(|Z^1(t)|) &\leq \sup_{\vec{x} \in E^1 \times E^2} \lambda(\vec{x}) \int_{E^1 \times E^2} \phi(|w-x|) \mu(\vec{x}, d\vec{w}) P(\sup_{s \leq t} |Z^1(s)| \leq \eta/2) \\ &\quad + \|\phi''\| \sup_{\vec{x} \in E^1 \times E^2} \lambda(\vec{x}) \int_{E^1 \times E^2} \frac{1}{2}|w-x|^2 \mu(\vec{x}, d\vec{w}) P(\sup_{s \leq t} |Z^1(s)| > \eta/2) \end{aligned}$$

où  $\vec{w} = (w, w_2) \in E^1 \times E^2$ , i.e.

$$\begin{aligned} E_{\vec{x}}\phi(|Z^1(t)|) &\leq \sup_{\vec{x} \in E^1 \times E^2} \lambda_1(\vec{x}) \int_{E^1} \phi(|w-x|) \mu_1(\vec{x}, dw) P(\sup_{s \leq t} |Z^1(s)| \leq \eta/2) \\ &\quad + \|\phi''\| \sup_{\vec{x} \in E^1 \times E^2} \lambda(\vec{x}) \int_{E^1} \frac{1}{2}|w-x|^2 \mu(\vec{x}, dw) P(\sup_{s \leq t} |Z^1(s)| > \eta/2) \end{aligned}$$

2. On considère que  $\phi''$  est en plus décroissante sur  $\mathbb{R}^+$  (par exemple,  $\phi(u) = u^\alpha, 1 < \alpha \leq 2$ ).  
On suppose que pour  $n \in \mathbb{N}$ ,

$$\sup_{(x,y) \in E_1^n \times E_2^n} \lambda^n(x,y) \int_{E_1^n \times E_2^n} \phi\left(\frac{1}{2}|w-x|\right) \mu^n(x,y, du, dv) < \infty.$$

Alors, en reprenant le même raisonnement que dans mon mémoire, adapté ici encore au cas de la martingale  $Z^1$ , on montre que :

$$P_{\vec{x}}(\sup_{s \leq t} |Z^1(s)| > \eta) \leq \phi(\eta)^{-1} 4t \cdot \sup_{\vec{x} \in E^1 \times E^2} \lambda_1(\vec{x}) \int_{E^1} \sum_{i=1}^d \phi\left(\frac{1}{2}|w_i - x_i|\right) \mu_1(\vec{x}, du) \quad (12)$$

### 3.3 C-tension de $X_n^1$

*Hypothèses :*

- Il existe une suite  $\epsilon_n$  de réels décroissant vers 0, telle que

$$\lim_n \sup_{(x,y) \in E_1^n \times E_2^n} \lambda_1^n(x,y) \int_{|u-x| > \epsilon_n} |u-x|^2 \mu_1^n((x,y), du) = 0 \quad (13)$$

- On note  $|||D||| = \sup_n \sup_{(x,y) \in E_1^n \times E_2^n} \lambda^n(x,y) \int_{E_1^n \times E_2^n} |(u,v) - (x,y)|^2 \mu^n((x,y), (du, dv))$ .  
On suppose  $|||D||| < \infty$ .
- $\lim_{n \rightarrow \infty} X_n(0) = 0$  p.s.
- On note  $|||F||| = \sup_n \sup_{(x,y) \in E_1^n \times E_2^n} F_n(x,y)$ . On suppose  $|||F||| < \infty$ .
- On suppose que  $(X_n^2)_n$  prend ses valeurs dans un ensemble borné.
- On suppose que pour tout  $n$ , les sauts de  $X_n^2$  sont minorés par 1 ( $X_n^2$  fait des sauts d'incrément supérieur à 1, puisque  $X_n^2$  représente un nombre entier de molécules)

DÉMONSTRATION DE LA C-TENSION DE  $X_n^1$  :

PREUVE DU POINT 1.

Soient  $T \in \mathbb{R}^+, \epsilon > 0, K \in \mathbb{R}^+$ .

On introduit le processus :

$$Z_n(t) = X_n(t) - X_n(0) - \int_0^t F_n(X_n(v)) dv = (Z_n^1(t), Z_n^2(t)).$$

Pour tout  $n$ , le processus  $Z_n$  est une martingale relativement à la filtration  $(\mathcal{D}_s)_{s \leq T}$  des processus càdlàg de dimension  $d + d'$ .

$\forall t \leq T,$

$$|X_n^1(t)| \leq \left| \sup_{t \leq T} |Z_n^1(t)| + \sup_{t \leq T} |X_n^1(0) + \int_0^t F_n^1(X_n(v)) dv| \right|.$$

Donc

$$\begin{aligned} P(\sup_{t \leq T} |X_n^1(t)| > K) &\leq P(\sup_{t \leq T} |Z_n^1(t)| > K/2) + P(\sup_{t \leq T} |X_n^1(0) + \int_0^t F_n^1(X_n(v)) dv| > K/2) \\ &\leq J_1 + J_2 \end{aligned}$$



D'après l'inégalité 12,

$$J_1 \leq \frac{T}{K^2} |||D_1||| \quad (14)$$

où  $|||D_1||| = \sup_n \sup_{(x,y) \in E_1^n \times E_2^n} \lambda_1^n(x,y) \int_{E_1^n} |u-x|^2 \mu_1^n((x,y), du) \leq |||D|||$ . L'inégalité précédente pour  $J_1$  est valable pour tout  $n$ , et tend vers 0 lorsque  $K \rightarrow +\infty$ .

Pour  $J_2$ ,

$$J_2 \leq P(|X_n(0)| + T|||F||| > K/2) \leq P(|X_n(0)| > K/4) + P(T|||F||| > K/4). \quad (15)$$

Il existe  $K_0$  tel que  $P(T|||F||| > K/4) = 0$  car  $|||F||| < \infty$ , enfin, il existe  $n_0$  tel que  $P(|X_n(0)| > K/4) \leq \epsilon$  car  $X_n(0)$  est supposé converger vers 0, p.s. donc également en probabilité. Finalement, on a montré le 1er point.

PREUVE DU POINT 2.

Soient  $T \in \mathbb{R}^+$ ,  $\epsilon > 0$ ,  $\eta > 0$ .

On a

$$\begin{aligned} P\left(\sup_{|u-s| \leq \delta} |X_n^1(s) - X_n^1(u)| > \eta\right) &\leq P\left(\sup_{|s-u| \leq \delta} \left| \int_u^s F_n^1(X_n(v)) dv \right| > \eta/2\right) \\ &\quad + P\left(\sup_{|u-s| \leq \delta} |X_n^1(s) - X_n^1(u) - \int_u^s F_n^1(X_n(v)) dv| > \eta/2\right) \\ &\leq P_1 + P_2 \end{aligned}$$

1er terme

$P(\sup_{|s-u| \leq \delta} |\int_u^s F_n^1(X_n(v)) dv| > \eta/2) \leq P(\delta |||F||| > \eta/2)$ . Si  $\delta$  est assez petit, alors  $P(\delta |||F||| > \eta/2) = 0$ .

2ème terme

Pour le deuxième terme, on reprend la méthode utilisée dans mon mémoire de DEA.

Soit  $(t_i)_{i=1, \dots, p}$  une subdivision telle que  $\delta < t_{i+1} - t_i \leq 2\delta$ , pour  $i = 1, \dots, p-1$ ,  $t_p = T$  et  $t_1 = 0$  ( $p$  dépend donc de  $\delta$  et  $T$ ).

On a :

$$P\left(\sup_{|s-u| \leq \delta} |Z_n^1(s) - Z_n^1(u)| > \eta\right) \leq P\left(\cup_{i=1}^{p-1} \sup_{t_i \leq s \leq t_{i+1}} |Z_n^1(s) - Z_n^1(t_i)| > \eta/3\right) \quad (16)$$

Il suffit donc d'étudier  $P(\sup_{t_i \leq s \leq t_{i+1}} |Z_n^1(s) - Z_n^1(t_i)| > \eta)$  et d'appliquer des inégalités de martingales à la martingale  $(Z_n^1(s) - Z_n^1(t_i))_{t_i \leq s \leq t_{i+1}}$ . On montrera qu'il existe  $n_0$  et  $\delta > 0$  tels que  $n \geq n_0$  implique  $P_2 \leq P(\sup_{|u-s| \leq \delta} |Z_n^1(s) - Z_n^1(u)| > \eta/2) \leq \epsilon$ .

On considère la fonction convexe

$$\Phi(u) = \begin{cases} u^4 & \text{si } 0 \leq u \leq 1 \\ 4u - 3 & \text{si } u > 1 \end{cases}$$

on a toujours  $\Phi(u) \leq 2u^2$ .

$$\begin{aligned} &P\left(\sup_{t_1 \leq s \leq t_2} |Z_n^1(s) - Z_n^1(t_1)| > \eta\right) \\ &\leq \Phi(\eta/2)^{-1} (t_2 - t_1) \left[ \sup_{(x,y) \in E_1^n \times E_2^n} \lambda_1^n(x,y) \int_{E_1^n} \Phi\{|u-x|\} \mu_1^n((x,y), du) P\left(\sup_{t_1 \leq s \leq t_2} |Z_n^1(s) - Z_n^1(t_1)| \leq \eta/2\right) \right. \\ &\quad \left. + C ||\Phi''|| \sup_{(x,y) \in E_1^n \times E_2^n} \lambda_1^n(x,y) \int_{E_1^n} |u-x|^2 \mu_1^n((x,y), du) P\left(\sup_{t_1 \leq s \leq t_2} |Z_n^1(s) - Z_n^1(t_1)| > \eta/2\right) \right] \\ &\leq I_1 + I_2 \end{aligned} \quad (17)$$

On suppose que  $0 < \epsilon_n < 1$  pour tout  $n$  (quitte à considérer à partir d'un certain rang).

$$\begin{aligned} \int_{E_1^n \times E_2^n} \Phi\{|u-x|\} \mu_1^n((x,y), du) &\leq \int_{|u-x| \leq \epsilon_n} |u-x|^4 \mu_1^n((x,y), du) + 2 \int_{|u-x| > \epsilon_n} |u-x|^2 \mu_1^n((x,y), du) \\ &\leq \epsilon_n^2 \int_{E_1^n} |u-x|^2 \mu_1^n((x,y), du) + 2 \int_{|u-x| > \epsilon_n} |u-x|^2 \mu_1^n((x,y), du) \end{aligned}$$

D'où

$$\begin{aligned} I_1 &\leq 2\Phi(\eta/2)^{-1}(t_2 - t_1) \left( \epsilon_n^2 \|D_1\| \right. \\ &\quad \left. + \sup_{(x,y) \in E_1^n \times E_2^n} \lambda_1^n(x,y) \int_{|u-x| > \epsilon_n} |u-x|^2 \mu_1^n((x,y), du) \right) \end{aligned} \quad (18)$$

Pour  $I_2$ , on remarque que

$$\begin{aligned} P\left(\sup_{t_1 \leq s \leq t_2} |Z_n^1(s) - Z_n^1(t_1)| > \eta/2\right) &\leq \sqrt{P\left(\sup_{t_1 \leq s \leq t_2} |Z_n^1(s) - Z_n^1(t_1)| > \eta/2\right)} \\ &\leq \sqrt{\frac{4}{\eta^2}(t_2 - t_1) \sup_{(x,y) \in E_1^n \times E_2^n} \lambda_1^n(x,y) \int_{E_1} |u-x|^2 \mu_1^n((x,y), du)} \\ &\leq \sqrt{\frac{4}{\eta^2}(t_2 - t_1) \|D_1\|} \end{aligned}$$

par la relation 12.

D'où,

$$I_2 \leq \frac{2}{\eta} \Phi(\eta/2)^{-1} (t_2 - t_1)^{3/2} C \|\Phi''\| \cdot \|D_1\|^{3/2} \quad (19)$$

Comme  $\sum_{i=1}^{p-1} t_{i+1} - t_i = T$ ,

$$\begin{aligned} P\left(\sup_{|s-u| \leq \delta} |Z_n^1(s) - Z_n^1(u)| > \eta\right) &\leq 2\Phi(\eta/6)^{-1} T \left( \epsilon_n^2 \|D_1\| \right. \\ &\quad \left. + \sup_{(x,y) \in E_1^n \times E_2^n} \lambda_1^n(x,y) \int_{|u-x| > \epsilon_n} |u-x|^2 \mu_1^n((x,y), du) \right) \quad (20) \\ &\quad + \frac{6}{\eta} \Phi(\eta/6)^{-1} T (2\delta)^{1/2} C \|\Phi''\| \cdot \|D_1\|^{3/2} \end{aligned}$$

En faisant tendre  $n$  vers l'infini, et  $\delta$  vers 0, on montre ainsi que

$$P\left(\sup_{|s-u| \leq \delta} |Z_n^1(s) - Z_n^1(u)| > \eta\right)$$

peut être rendu aussi petit que l'on veut.

□

Remarque : l'inégalité 20 ne peut pas être vérifiée par  $X_n^2$

On a donc montré que  $X_n^1$  est  $C$ -tendu.

### 3.4 D-Tension de $X_n^2$

PREUVE DU POINT 1

Nous avons supposé que  $(X_n^2)_n$  prend ses valeurs dans un ensemble  $B$  borné, indépendant de  $n$  :  $\sup_n \sup_t |X_n^2(t)| \leq K$ , with  $K \geq 0$ . On a donc :

$$\forall T > 0, \forall n, P(\sup_{t \leq T} |X_n^2(t)| > K) = 0.$$

Pour la preuve du POINT 2, on rajoute une *hypothèse* :  $\sup_n \sup_{x,y} \lambda_n(x,y) < \infty$

PREUVE DU POINT 2

Soient  $T > 0, \epsilon > 0, 1 > \eta > 0, \delta > 0$ ,

alors les événements suivants sont équivalents :

- $w'_T(X_n^2, \delta) < \eta$
- il existe une subdivision  $(t_i)_i$  de pas  $> \delta$  telle que  $\forall i, \sup_{s,u \in [t_i, t_{i+1}]} |X_n^2(s) - X_n^2(u)| < \eta$
- il existe une subdivision  $(t_i)_i$  de pas  $> \delta$  telle que  $X_n^2$  ne saute pas dans les fenêtres  $[t_i, t_{i+1})$
- il existe une subdivision  $(t_i)_i$  de pas  $> \delta$  telle que les temps de sauts de  $X_n^2$  sont parmi les  $t_i$
- les temps de sauts de  $X_n^2$  sont espacés de plus de  $\delta$
- (en notant  $T_i^2$  un temps de saut de  $X_n^2$ , et  $N_t^2$  le processus de comptage associé aux sauts de  $X_n^2$ , on note  $N_t$  ce processus pour ne pas alourdir les notations)  $T_1^2 > \delta, T_2^2 - T_1^2 > \delta, \dots, T_{N_T}^2 - T_{N_T-1}^2 > \delta$

Or, on a :

$$P(T_1^2 > \delta, \dots, T_{N_T}^2 - T_{N_T-1}^2 > \delta) = \sum_{j=0}^{\infty} P(T_1^2 > \delta, \dots, T_j^2 - T_{j-1}^2 > \delta) P(N_T = j),$$

et  $T_1^2, T_2^2 - T_1^2, \dots, T_j^2 - T_{j-1}^2$  sont indépendants. En effet, nous avons fait l'hypothèse que le processus  $X_n = (X_n^1, X_n^2)$  est un processus de Markov homogène en temps, donc les v.a.  $T_k - T_{k-1}$  des différences des temps de sauts de  $X_n$  sont indépendantes. Comme  $T_i^2 - T_{i-1}^2 = T_k - T_m$  avec  $m < k$ , l'indépendance des différences des temps de sauts consécutifs de  $X_n$  assure l'indépendance des différences des temps de sauts consécutifs de  $X_n^2$ .

De plus, dans le cas du processus  $X_n$ , on a :  $P(T_k - T_{k-1} > \delta) \geq 1 - \sup_n \sup_{x,y} \lambda_n(x,y)\delta + o(\delta)$  si  $\delta$  est assez petit. Dans le cas du processus  $X_n^2$ , on a donc :  $P(T_i^2 - T_{i-1}^2 > \delta) = P(T_k - T_m > \delta) \geq P(T_k - T_{k-1} > \delta) \geq 1 - \sup_n \sup_{x,y} \lambda_n(x,y)\delta + o(\delta)$ .

Finalement :

$$\begin{aligned} P(T_1^2 > \delta, \dots, T_{N_T}^2 - T_{N_T-1}^2 > \delta) &\geq \sum_j (1 - \sup_n \sup_{x,y} \lambda_n(x,y)\delta + o(\delta))^j P(N_T = j) \\ &= E\{[1 - \sup_n \sup_{x,y} \lambda_n(x,y)\delta + o(\delta)]^{N_T}\} \\ &= E\{\exp[N_T \log(1 - \sup_n \sup_{x,y} \lambda_n(x,y)\delta + o(\delta))]\} \end{aligned}$$

Or  $\exp[N_T \log(1 - \sup_n \sup_{x,y} \lambda_n(x,y)\delta + o(\delta))] \rightarrow 1$  p.s. et pour tout  $n$  lorsque  $\delta \rightarrow 0$  ( $N_T$  est presque sûrement fini, de moyenne bornée par  $\sup_n \sup_{x,y} \lambda_n(x,y)T$ ). De plus, il existe  $\delta_0$  tel que  $\forall \delta \leq \delta_0, \exp[N_T \log(1 - \sup_n \sup_{x,y} \lambda_n(x,y)\delta + o(\delta))] \leq 1$ . Alors, le théorème de convergence dominé assure que  $E\{\exp[N_T \log(1 - \sup_n \sup_{x,y} \lambda_n(x,y)\delta + o(\delta))]\} \rightarrow 1$  lorsque  $\delta \rightarrow 0$ .

En conclusion, il existe  $\delta_0 > 0$  tel que pour tout  $n$ , on a

$$P(w'_T(X_n^2, \delta) \geq \eta) \leq \epsilon.$$

Ce qui démontre le second point de la tension de  $X_n^2$ , et achève la preuve de la tension de  $X_n$ .

## Références

- BARTHOLOMAY, A. (1957). *A stochastic approach to chemical reaction kinetics*. Phd, Harvard University.
- DAVIS, M. (1993). *Markov Models and Optimization*. Chapman and Hall.
- ETHIER, S. et KURTZ, T. (1986). *Markov processes. Characterization and Convergence*. Wiley Series in Probability Statistics.
- JACOD, J. et SHIRYAEV, A. (1987). *Limit theorems for stochastic processes*. Springer Verlag.
- KURTZ, T. (1970). Solutions of ordinary differential equations as limits of pure jump Markov process. *J.Appl.Prob.*, 7:49–58.
- KURTZ, T. (1971). Limits theorems for sequences of jump markov processes approximating ordinary differential processes. *J.Appl.Prob.*, 8:344–356.
- KURTZ, T. (2007). The yamada-watanabe-engelbert theorem for general stochastic equations and inequalities. <http://www.math.wisc.edu/Kurtz/>.
- KUSHNER, H. (1994). *Approximation and weak convergence methods for random processes*. MIT Press, Cambridge.
- RADULESCU, O., MULLER, A. et CRUDU, A. (2006). Théorèmes limites pour les processus de markov à sauts. *Techniques et Sciences Informatiques*, *Accepté*.
- RENYI, A. (1954). Betrachtung Reaktionen mit Hilfe der Theorie des stochastischen Procezesse. *Magyar Tud. Akad. Alkalm. Mat. Int. Közl.*, 2:93–101.
- TYSON, J., CHEN, C. et NOVAK, B. (2003). Sniffers, buzzers, toggles and blinkers : dynamics of regulatory and signaling pathways in the cell. *Curr. Opinion Cell Biol.*, 15:221–231.
- XIA, A. (1994). Weak convergence of Markov processes with extended generators. *The Annals of Probability*, 22:2183–2202.