ULC 135

J. 5155

SESSION 2001

Filière BCPST

MATHÉMATIQUES

(Épreuve commune aux ENS : Ulm, Lyon et Cachan)

Durée : 4 heures

L'usage de calculatrices électroniques de poche à alimentation autonome, non imprimantes et sans document d'accompagnement, est autorisé. Cependant, une seule calculatrice à la fois est admise sur la table ou le poste travail, et aucun échange n'est autorisé entre les candidats.

Tournez la page S.V.P.

PREAMBULE

Ce problème analyse deux modèles mathématiques de processus de détérioration et de réparation de l'ADN.

Les deux Parties sont complètement indépendantes. A l'intérieur de chaque Partie, les résultats des différentes Sections peuvent, sauf mention contraire, être établis sans faire appel aux Sections antérieures, mais les notations introduites dans une Section sont susceptibles d'être réutilisées dans les Sections ultérieures.

Dans tout le problème, on note $\mathbf{N}$ (respectivement $\mathbf{N}^*$) l'ensemble des entiers naturels (resp. des entiers strictement positifs), et $\mathbf{R}$ (resp. $\mathbf{R}^*$, $\mathbf{R}_+$, $\mathbf{R}_+^*$) l'ensemble des nombres réels (resp. des réels non nuls, des réels positifs ou nuls, des réels strictement positifs). La notation $\Pr(E)$ désigne la probabilité d'un événement E sur l'espace de probabilité considéré.

PARTIE I

Dans cette première Partie, on se propose d'étudier la dynamique d'un processus de réparation de l'ADN. A l'instant initial d'une expérience, une colonie cellulaire est soumise à un stress environnemental instantané (par exemple une irradiation aux UV) qui est la cause de « lésions primaires » de l'ADN du génome cellulaire. Pour chaque cellule, le nombre $L \in \mathbf{N}$ de lésions primaires est un entier naturel distribué selon une loi de Poisson de moyenne $\theta \in \mathbf{R}_+^*$. Un mécanisme de réparation de l'ADN entre alors en jeu. La réparation d'une lésion résulte de sa reconnaissance et de son traitement par un agent moléculaire intra-cellulaire (complexe enzymatique). On suppose que toute cellule possède m agents de réparation ; dans toute cette Partie, m est un entier naturel fixé, supérieur ou égal à 1. Si $L \leq m$, les réparations des L lésions primaires sont immédiatement entreprises, chacune par un agent différent. Si $L > m$, chaque agent de réparation reconnaît et traite une lésion, tandis que $L-m$ lésions demeurent « en attente » de réparation. Les durées requises par le traitement des lésions sont des variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées selon une loi fixée. A l'issue de son intervention sur une lésion, tout agent est à nouveau disponible pour entreprendre immédiatement le traitement d'une autre lésion en attente de réparation.

Pour une cellule donnée, on suppose $L \in \mathbf{N}$ fixé et on note $\{X_t ; t \in \mathbf{R}_+\}$ la famille de variables aléatoires définies sur un même espace de probabilité, où X_t mesure le nombre de lésions primaires en attente ou en cours de traitement dans la cellule, à l'instant t. Les variables X_t prennent donc des valeurs entières, et de plus :

$$(\forall t \in \mathbf{R}_+) \quad 0 \leq X_t \leq X_0.$$

Pour tout $i \in \mathbf{N}$ tel que $0 \leq i \leq L$, on définit une fonction notée $p_i : \mathbf{R}_+ \to [0,1]$ en posant :

$$p_i(t) = \Pr(X_t = i | X_0 = L).$$

Section A

On suppose qu'il existe une constante $\mu \in \mathbf{R}_+^*$ telle que la famille $\{X_t \,; t \in \mathbf{R}_+\}$ satisfasse aux quatre propriétés suivantes :

(i) $(\forall t \in \mathbf{R}_+^*)$ $(\forall t' \in \mathbf{R}_+)$ $(\forall i \in \mathbf{N})$ $(\forall j \in \mathbf{N})$ $\Pr(X_{t+t'} = j \,|\, X_{t'} = i) = \Pr(X_t = j \,|\, X_0 = i)$

(ii) quel que soit $i \in \mathbf{N}$ tel que $0 \le i \le L$, il existe une fonction $\varepsilon_{1,i} : \mathbf{R}_+^* \to \mathbf{R}_+^*$ telle que $\varepsilon_{1,i}(h) = o(h)$ quand $h > 0$ tend vers zéro, et :

$(\forall t \in \mathbf{R}_+)$ $(\forall h \in \mathbf{R}_+^*)$ $0 \le i \le m \Rightarrow \Pr(X_{t+h} - X_t = -1 \,|\, X_t = i) = i\mu h + \varepsilon_{1,i}(h)$

et $(\forall t \in \mathbf{R}_+)$ $(\forall h \in \mathbf{R}_+^*)$ $i \ge m+1 \Rightarrow \Pr(X_{t+h} - X_t = -1 \,|\, X_t = i) = m\mu h + \varepsilon_{1,i}(h)$;

(iii) quel que soit $i \in \mathbf{N}$ tel que $0 \le i \le L$, il existe une fonction $\varepsilon_{2,i} : \mathbf{R}_+^* \to \mathbf{R}_+^*$ telle que $\varepsilon_{2,i}(h) = o(h)$ quand $h > 0$ tend vers zéro, et :

$(\forall t \in \mathbf{R}_+)$ $(\forall h \in \mathbf{R}_+^*)$ $0 \le i \le m \Rightarrow \Pr(X_{t+h} - X_t = 0 \,|\, X_t = i) = 1 - i\mu h + \varepsilon_{2,i}(h)$

et $(\forall t \in \mathbf{R}_+)$ $(\forall h \in \mathbf{R}_+^*)$ $i \ge m+1 \Rightarrow \Pr(X_{t+h} - X_t = 0 \,|\, X_t = i) = 1 - m\mu h + \varepsilon_{2,i}(h)$;

(iv) $(\forall t \in \mathbf{R}_+)$ $(\forall h \in \mathbf{R}_+^*)$ $(\forall i \in \mathbf{N})$ $\Pr(X_{t+h} - X_t > 0 \,|\, X_t = i) = 0$.

I.A.1. Interpréter qualitativement les propriétés (i)-(iv) ci-dessus. En particulier, que mesure le paramètre μ ?

I.A.2. Pour $t \in \mathbf{R}_+$ quelconque, que vaut $\sum_{k=0}^{L} p_k(t)$?

Dans les questions I.A.3 à I.A.7, on suppose $L > m$.

I.A.3.a. Montrer que les fonctions p_0 et p_1 satisfont à l'équation différentielle :

$$\frac{dp_0}{dt}(t) = \mu p_1(t)$$

définie pour $t \in \mathbf{R}_+$, avec les conditions initiales $p_0(0) = p_1(0) = 0$. Pour cela, on commencera par exprimer $p_0(t+h)$ comme une somme de termes de la forme $\Pr(X_{t+h} = 0 \,|\, X_t = k) \cdot \Pr(X_t = k \,|\, X_0 = L)$ pour $k \in \mathbf{N}$; on en déduira :

$$p_0(t+h) = p_0(t) + \mu h p_1(t) + o(h)$$

quand $h > 0$ tend vers zéro.

I.A.3.b. Montrer de même que les fonctions $p_1, \ldots, p_L$ sont liées par le système d'équations différentielles :

$$\frac{dp_i}{dt}(t) = -i\mu p_i(t) + (i+1)\mu p_{i+1}(t) \text{ pour } 1 \le i \le m-1$$

$$\frac{dp_{m+r}}{dt}(t) = -m\mu p_{m+r}(t) + m\mu p_{m+r+1}(t) \text{ pour } 0 \le r \le L-m-1$$

$$\frac{dp_L}{dt}(t) = -m\mu p_L(t)$$

où $t \in \mathbf{R}_+$, $p_i(0) = 0$ pour $1 \le i \le L-1$, et $p_L(0) = 1$.

I.A.4. En déduire l'expression de $p_L(t)$, puis celle de $p_{m+r}(t)$ pour $1 \le r \le L-m-1$.

I.A.5. On définit une fonction génératrice $G : \mathbf{R}_+ \times [0,1] \to \mathbf{R}_+$ en posant :

$$G(t,s) = \sum_{i=0}^{m} p_i(t) s^i .$$

I.A.5.a. Montrer que G satisfait à l'équation aux dérivées partielles :

$$(\forall t \in \mathbf{R}_+)\ (\forall s \in [0,1])\ \ \frac{\partial G}{\partial t}(t,s) = -\mu(s-1)\frac{\partial G}{\partial s}(t,s) + m\mu p_{m+1}(t) s^m$$

avec la condition :

$$(\forall s \in [0,1])\ \ G(0,s) = 0 .$$

I.A.5.b. Vérifier que

$$G(t,s) = m\mu \int_0^t \left((s-1)e^{-\mu(t-z)} + 1\right)^m p_{m+1}(z)\, dz$$

est solution de cette équation aux dérivées partielles.

I.A.5.c. Pour tout $i \in \mathbf{N}$ tel que $0 \le i \le m$, exprimer $p_i(t)$ en fonction de i, m, μ et p_{m+1}. En déduire en particulier l'expression de $p_0(t)$.

I.A.6. Montrer que pour tout $t \in \mathbf{R}_+$, on a :

$$\sum_{i=0}^{m} p_i(t) = m\mu \int_0^t p_{m+1}(z)\, dz .$$

I.A.7. Calculer $m\mu \int_0^{+\infty} p_{m+1}(z)\, dz$.

I.A.8. Dans le cas où $L \le m$, exprimer, pour tout $i \in \mathbf{N}$ tel que $0 \le i \le L$, $p_i(t)$ en fonction de i, L, μ et t.

Dans la suite de cette Section A, on suppose que des « erreurs » de réparation peuvent se produire. La probabilité que la réparation d'une lésion primaire *ne* soit *pas* effectuée correctement suit une loi de Bernoulli de paramètre $\beta \in [0,1[$. Une réparation incorrecte est la cause d'une « lésion secondaire » qui ne peut plus être reconnue par les agents de réparation.

I.A.9. Dans cette question I.A.9, on dit qu'une cellule est « viable » à l'instant $t \in \mathbf{R}_+$ si elle ne porte ni lésion primaire en attente de traitement, ni lésion secondaire. On note alors $F(L,t)$ la probabilité de viabilité à l'instant t conditionnellement au nombre de lésions primaires initiales L, et $S(\theta,t)$ la probabilité totale de viabilité à l'instant t.

I.A.9.a. Calculer $F(L,t)$ en fonction de L, de la probabilité β d'erreur de réparation, et de la somme $\sum_{i=0}^{m} p_i(t)$ (on distinguera les cas $0 \le L \le m$ et $L > m$).

I.A.9.b. En utilisant les résultats des questions I.A.6 et I.A.7, montrer :

$$\lim_{t \to +\infty} S(\theta,t) = e^{-\beta\theta}$$

(on justifiera le raisonnement avec soin).

I.A.10. Dans cette question I.A.10, on dit qu'une cellule est « viable » à l'instant $t \in \mathbf{R}_+$ si elle ne porte ni lésion primaire en attente *ou en cours* de traitement, ni lésion secondaire. On conserve aux notations $F(L,t)$ et $S(\theta,t)$ le même sens qu'à la question précédente.

I.A.10.a. Dans le cas $0 \le L \le m$, exprimer $F(L,t)$ en fonction de L, t, β et μ.

I.A.10.b. Dans le cas $L > m$, exprimer $F(L,t)$ sous la forme $c \cdot \int_0^t f(t,z)\,dz$ où c est une constante que l'on calculera en fonction de m, L, β et μ, et $f(t,z)$ est une fonction que l'on explicitera à l'aide de m, μ et $p_{m+1}(z)$.

I.A.10.c. Soit $t \in \mathbf{R}_+$. On définit sur $\mathbf{R}$ la fonction caractéristique de l'intervalle $[0,t]$ en posant $\chi_{[0,t]}(z) = 1$ si $z \in [0,t]$, et $\chi_{[0,t]}(z) = 0$ sinon. En écrivant

$$\int_0^t f(t,z)\,dz = \int_0^{+\infty} \chi_{[0,t]} f(t,z)\,dz\,,$$

calculer $\lim_{t \to +\infty} F(L,t)$ et en déduire $\lim_{t \to +\infty} S(\theta,t)$. (On justifiera soigneusement la validité de ces calculs.)

Section B

On suppose dans cette Section B que la réparation est fiable ($\beta = 0$). Cependant, il existe à présent un processus de « fixation » des lésions primaires : toute lésion primaire est susceptible d'être fixée avant réparation, auquel cas elle ne peut plus être reconnue ni traitée par un agent réparateur. Les temps d'attente de la fixation de chaque lésion primaire sont des variables aléatoires définies sur un même espace de probabilité, indépendantes et identiquement distribuées selon une loi exponentielle de moyenne $1/\lambda$. On définit sur un même espace de probabilité la famille de variables aléatoires $\{Y_t\ ; t \in \mathbf{R}_+\}$ où Y_t mesure le nombre de lésions fixées,

Tournez la page S.V.P.

présentes à l'instant t dans le génome d'une cellule donnée. Les variables Y_t prennent donc des valeurs entières, avec :

$$(\forall t \in \mathbf{R}_+)\ \ 0 \le Y_t \le L\,, \quad \text{et } Y_0 = 0\,.$$

Pour tout $i \in \mathbf{N}$ tel que $0 \le i \le L$, on définit une fonction notée $p_i^0 : \mathbf{R}_+ \to [0,1]$ en posant :

$$p_i^0(t) = \Pr(X_t = i \text{ et } Y_t = 0 \mid X_0 = L \text{ et } Y_0 = 0)\,.$$

I.B.1. Enoncer des propriétés analogues à (i)-(iv) de la Section A, portant ici sur les probabilités conditionnelles :

$$\Pr(X_{t+t'} = i \text{ et } Y_{t+t'} = 0 \mid X_{t'} = j \text{ et } Y_{t'} = 0)\,,$$

$$\Pr(X_{t+h} - X_t = -1 \text{ et } Y_{t+h} = 0 \mid X_t = i \text{ et } Y_t = 0)\,,$$

$$\Pr(X_{t+h} - X_t = 0 \text{ et } Y_{t+h} = 0 \mid X_t = i \text{ et } Y_t = 0)\,,$$

$$\Pr(X_{t+h} - X_t > 0 \text{ et } Y_{t+h} = 0 \mid X_t = i \text{ et } Y_t = 0)\,.$$

I.B.2. On suppose, dans cette question I.B.2, $L > m$.

I.B.2.a. En utilisant les propriétés énoncées à la question précédente, montrer que pour tout $i \in \mathbf{N}$ tel que $0 \le i \le L$, la fonction p_i^0 est dérivable à droite en tout $t \in \mathbf{R}_+$ et à gauche en tout $t \in \mathbf{R}_+^*$. Etablir un système d'équations différentielles satisfaites sur $\mathbf{R}_+$ par les fonctions p_i^0 pour $0 \le i \le L$ (on distinguera, comme aux questions I.A.3.a et I.A.3.b, les cas $i = 0$, $1 \le i \le m$, $i = m + r$ avec $1 \le r \le L - m - 1$, et $i = L$). Préciser les conditions initiales.

I.B.2.b. Résoudre ces équations différentielles. Si $1 \le r \le L - m$, on exprimera $p_{m+r}^0(t)$ en fonction de r, m, L, μ, λ et t. Si $0 \le i \le m$, on exprimera $p_i^0(t)$ en fonction de i, m, μ et p_{m+1}^0.

I.B.3. Dans le cas où $L \le m$, calculer $p_i^0(t)$ en fonction de i, L, μ et t.

Dans la suite de cette Section B, on dit qu'une cellule est « viable » à l'instant $t \in \mathbf{R}_+$ si elle ne porte ni lésion primaire en attente ou en cours de traitement, ni lésion fixée. On conserve aux notations $F(L,t)$ et $S(\theta,t)$ le même sens qu'aux questions I.A.9 et I.A.10.

I.B.4. On pose $S_m(\theta) = \sum_{L=0}^{m} \frac{\theta^L}{L!} e^{-\theta}$. Montrer, en justifiant soigneusement l'argument :

$$\lim_{t\to\infty} S(\theta,t) = S_m(\theta) + \sum_{L=m+1}^{+\infty} \frac{\theta^L}{L!} e^{-\theta} \cdot \lim_{t\to\infty} F(L,t)\,.$$

I.B.5.a. Dans le cas $L \le m$, calculer $F(L,t)$ en fonction de L, t, μ, et en déduire $\lim_{t\to\infty} F(L,t)$.

I.B.5.b. Dans le cas $L > m$, montrer :

$$\lim_{t\to\infty} F(L,t) = m\mu \int_0^{+\infty} p_{m+1}^0(z)\, dz .$$

En déduire :

$$\lim_{t\to\infty} F(L,t) = \prod_{i=1}^{L-m} \frac{\mu m}{\mu m + i\lambda} .$$

Section C

On s'intéresse dans cette Section C à la « capacité de réparation » du système génétique, égale par définition à la probabilité que toutes les lésions d'une cellule soient réparées en un temps arbitrairement long.

I.C.1. Que vaut la capacité de réparation lorsqu'on envisage (cf. Section A) la possibilité d'erreur de réparation avec probabilité $\beta \in [0,1[$?

Dans la suite de cette Section C, on néglige les erreurs de réparation mais on suppose, comme dans la Section B, qu'une lésion primaire puisse être fixée définitivement avant qu'un agent de réparation ait pu intervenir. On se propose de calculer la capacité de réparation d'un tel système.

Soient Z la variable aléatoire qui mesure le temps d'attente de l'intervention d'un agent de réparation sur une lésion, et T, la variable aléatoire qui mesure le temps écoulé avant fixation définitive de la lésion. On suppose que Z et T sont indépendantes, et on rappelle que T suit une loi exponentielle de paramètre λ, dont on note $\hbar$ la densité. La capacité de réparation est alors égale à : $\Pr(T > Z)$.

Dans la suite de cette Section C, on suppose $L > m$.

I.C.2. Exprimer la capacité de réparation en fonction de θ et des probabilités conditionnelles $\Pr(Z > T \mid X_0 = L)$ pour $L = m+1, m+2, \ldots$

I.C.3. On introduit la variable aléatoire Z_i qui mesure le premier instant auquel il y a reconnaissance d'une lésion par un agent de réparation après que $i-1$ lésions ont été reconnues. En considérant la suite d'évènements $\{Z_{m+r} > t\}$ où $t \in \mathbf{R}_+^*$ et $1 \le r \le L-m$, montrer :

$$\Pr(Z > t \mid X_0 = L) = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^{L-m} j\, p_{j+m}(t) .$$

I.C.4. Calculer $\int_0^{+\infty} p_{j+m}(t)\, \hbar(t)\, dt$ pour tout $j \in \mathbf{N}$ tel que $1 \le j \le L-m$ (utiliser le résultat de la question I.A.4).

I.C.5. En déduire une expression de $\Pr(Z > T \mid X_0 = L)$ sous la forme d'une somme de termes dépendants de m, L, μ et λ (on ne cherchera pas à simplifier cette somme).

Tournez la page S.V.P.

PARTIE II

On s'intéresse dans cette deuxième Partie à une forme particulière de lésion spontanée de l'ADN : le raccourcissement des extrémités chromosomiques appelées « télomères ». Ce phénomène joue un rôle essentiel dans le processus de vieillissement et de mort cellulaire. On se propose d'en construire un modèle probabiliste basé sur l'hypothèse d'Olovnikov (1973) selon laquelle une « unité » d'ADN télomérique est perdue à chaque division cellulaire ; ce phénomène de vieillissement se conclut par l'incapacité de la cellule à se diviser lorsque la longueur de ses télomères, c'est-à-dire le nombre d'unités qui composent ces derniers, passe sous un seuil critique.

On considère une population cellulaire dans laquelle ce processus de vieillissement affecte chaque cellule indépendamment des autres. On cherche à prédire l'espérance de la longueur des télomères d'une cellule et la proportion de cellules reproductives (c'est à dire encore capables de division), à tout instant. Dans ce but, on décrit la dynamique des pertes d'unités télomériques en supposant que ces pertes s'observent en phase G1 du cycle cellulaire, lorsque le chromosome est formé d'une chromatide, c'est à dire d'une double hélice à deux brins d'ADN. On parle du « brin supérieur » et du « brin inférieur », et chaque brin possède une « extrémité (télomère) de gauche » et une « extrémité (télomère) de droite » qui portent les unités télomériques. On caractérise l'état d'un chromosome par le quadruplet donnant, dans cet ordre, la longueur du télomère supérieur gauche, inférieur gauche, supérieur droit et inférieur droit. Deux types seulement de quadruplets sont possibles : $(n-1,n,m,m)$ avec n et m dans $\mathbf{N}$, et $n \geq 1$; $(n,n,m,m-1)$ avec n et m dans $\mathbf{N}$, et $m \geq 1$. A la fin de son cycle de vie, une cellule dont la chromatide est décrite par le quadruplet $(n-1,n,m,m)$ ($n \geq 1$, $m \geq 1$) se divise en deux cellules dont une lui est identique, et l'autre est dans l'état $(n-1,n-1,m,m-1)$. De même, une cellule dans l'état $(n,n,m,m-1)$ engendre une cellule identique et une cellule dans l'état $(n-1,n,m-1,m-1)$. Sans perte de généralité, on peut supposer que le processus s'arrête lorsqu'une cellule est dans l'état $(n-1,n,0,0)$ ou $(0,0,m,m-1)$; une telle cellule ne génère plus qu'une seule cellule identique à elle-même.

Question préliminaire

Montrer que l'état d'une cellule peut être représenté par un unique entier $i \in \mathbf{N}$ de telle sorte que le seul changement d'état possible soit $i \to i-1$ si $i \geq 1$, tandis qu'une cellule dans l'état 0 y reste.

Section A

On suppose dans cette Section A que la durée du cycle de vie d'une cellule est égale à une constante (une unité de temps) et que les cellules se divisent en parfaite synchronie. On note $M_i(t)$ le nombre de cellules dans l'état $i \in \mathbf{N}$ à l'instant $t \in \mathbf{N}$.

II.A.1. Montrer que pour tout $i \in \mathbf{N}$ et tout $t \in \mathbf{N}$, on a :

$$M_i(t+1) = M_i(t) + M_{i+1}(t).$$

On suppose que la population initiale est distribuée dans un nombre fini d'états, de sorte qu'il existe $N \in \mathbf{N}$ tel que $M_i(0) = 0$ pour tout entier $i > N$. Dans la suite de cette Section A, on notera i un entier tel que $0 \leq i \leq N$.

II.A.2. Etablir l'égalité :

$$M_i(t) = \sum_{k=i}^{\min(N,i+t)} \binom{t}{k-i} \cdot M_k(0).$$

II.A.3. Montrer que, lorsque $t \to +\infty$, on a :

$$M_i(t) \sim \frac{t^{N-i}}{(N-i)!} M_N(0).$$

II.A.4. Montrer que, lorsque $t \to +\infty$, on a :

$$\sum_{i=0}^{N} M_i(t) \sim \frac{t^N}{N!} M_N(0).$$

Section B

On suppose dans cette Section B que les durées du cycle de vie des cellules sont des variables aléatoires indépendantes définies sur un même espace de probabilité, qui suivent une même loi dont la densité, qui existe par hypothèse, est notée g. On fait l'hypothèse qu'il existe $T \in \mathbf{R}_+^*$ tel que $g(t) = 0$ pour tout $t \notin [0, T]$, et on pose $\xi = \int_0^T \tau\, g(\tau)\, d\tau$.

Le processus est initié avec une unique cellule dans l'état $i \geq 1$. On définit alors, tout $k \in \mathbf{N}$ tel que $0 \leq k \leq i$, $M_{i,i-k}(t)$ comme étant l'espérance conditionnelle du nombre de cellules dans l'état $i-k$ à l'instant t ($t \in \mathbf{R}_+$) sachant que la cellule présente à l'instant 0 est dans l'état i.

De manière générale, si f_1 et f_2 sont deux fonctions réelles de variable réelle, intégrables sur $\mathbf{R}$ et telles que l'intégrale $\int_{-\infty}^{+\infty} f_1(x-y) f_2(y)\, dy$ soit convergente pour tout $x \in \mathbf{R}$, alors la fonction réelle de variable réelle définie par :

$$\phi(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} f_1(x-y) f_2(y)\, dy$$

est appelée « produit de convolution » de f_1 et f_2, et on note : $\phi = f_1 * f_2$.

II.B.1. Montrer que $g * M_{i,i-k}$ existe.

On admettra la relation suivante, vérifiée pour tout $k \in \mathbf{N}$ tel que $1 \leq k \leq i-1$, et tout $t \in \mathbf{R}_+$:

$$M_{i,i-k}(t) = g(t) * [M_{i,i-k}(t) + M_{i,i-k-1}(t)]. \qquad (*)$$

II.B.2. Soit u une fonction réelle à variable réelle, continue, intégrable sur $\mathbf{R}$, telle que $g * u$ existe et vérifie :

$$(\forall t \in \mathbf{R}_+) \quad t \geq T \Rightarrow u(t) \leq (u * g)(t).$$

On pose $U = \max_{0 \leq t \leq T} u(t)$. Montrer : $(\forall t \in \mathbf{R}_+)\ u(t) \leq U$. (On prouvera en raisonnant par l'absurde : $(\forall \varepsilon \in \mathbf{R}_+^*)\ (\forall t \in \mathbf{R}_+)\ u(t) \leq U + \varepsilon$.)

II.B.3. On souhaite établir le résultat suivant : il existe une suite $(P_n)_{n \in \mathbf{N}}$ de polynômes à coefficients réels, telle que les propriétés suivantes soient satisfaites :

(i) $P_0 = 1$;

(ii) pour tout $n \in \mathbf{N}$, P_n est de degré n, de coefficient dominant a_n donné par $a_n = \dfrac{1}{n!\ \xi^n}$;

(iii) il existe une suite $(t_n)_{n \in \mathbf{N}^*}$ de réels positifs, strictement croissante, telle que :

$$(\forall t \in \mathbf{R}_+) \quad t \geq t_n \Rightarrow P_n(t) = (g * [P_{n-1} + P_n])(t).$$

Pour cela, on procèdera comme suit :

II.B.3.a. Soit $n \in \mathbf{N}$. On note $\mathbf{R}_n[t]$ l'espace vectoriel des fonctions polynomiales réelles de degré au plus égal à n, définies sur $[T, +\infty[$. Montrer qu'on définit une application linéaire φ_n sur $\mathbf{R}_n[t]$ en posant :

$$(\forall P \in \mathbf{R}_n[t]) \quad \varphi_n(P) : [T, +\infty[\to \mathbf{R},\ t \mapsto (g * P)(t).$$

II.B.3.b. On note I_n l'application identité de $\mathbf{R}_n[t]$, et $\alpha_{i,j}$ le coefficient de ligne i et colonne j $(1 \leq i \leq n+1, 1 \leq j \leq n+1)$ de la matrice de l'application $I_n - \varphi_n$ dans la base canonique $\{1, t, t^2, \ldots, t^n\}$. Montrer : $\alpha_{i,j} = 0$ pour tout $j \leq i$. Calculer les termes $\alpha_{i,i+1}$ pour $1 \leq i \leq n$, en fonction de ξ.

II.B.3.c. En déduire le rang, l'image et le noyau de $I_n - \varphi_n$.

II.B.3.d. Conclure.

II.B.4.a. Montrer que pour tout $k \in \mathbf{N}$ tel que $1 \leq k \leq i$, il existe des réels $C_k > 0$ et $D_k \geq 0$ tels que :

$$(\forall t \in \mathbf{R}_+) \quad \left| M_{i,i-k}(t) - P_k(t) \right| \leq C_k t^{k-1} + D_k.$$

(On raisonnera par récurrence sur k. On commencera par utiliser la relation $(*)$ et la propriété (iii) appliquées à $M_{i,i-k-1} - P_{k+1}$, puis on invoquera l'hypothèse de récurrence ainsi que le résultat établi à la question II.B.2.)

II.B.4.b. Montrer que pour tout $k \in \mathbf{N}$ tel que $1 \leq k \leq i$:

$$M_{i,i-k}(t) = \frac{t^k}{k!\ \xi^k} + O(t^{k-1}) \quad \text{quand } t \to +\infty.$$

où $O(t^{k-1})$ désigne une fonction majorée, pour t assez grand, par une fonction de la forme $t \mapsto A \cdot t^{k-1}$ où A est un réel constant.

Section C

L'objectif de cette Section est de généraliser le modèle précédent en introduisant la possibilité qu'une cellule achève son cycle de vie et disparaisse sans se reproduire. Pour cela, il est utile de caractériser l'état de la population, non seulement au cours du temps, mais aussi de « génération » en « génération ». Par définition, la population cellulaire de la première génération est définie comme étant la population engendrée par la reproduction de l'unique cellule ancestrale (dont on continue de noter l'état $i \geq 1$) ; la population cellulaire de la $(\nu+1)$-ième génération est constituée de l'ensemble des cellules issues de la reproduction des cellules de la ν-ième génération ($\nu \in \mathbf{N}$). On remarquera qu'à un instant t quelconque, différentes générations seront en général représentées dans la population. Pour tout $k \in \mathbf{N}$ tel que $0 \leq k \leq i$, et tout $\nu \in \mathbf{N}^*$, on désigne par $m_{i,i-k}^{(\nu)}$ l'espérance du nombre de cellules dans l'état $i-k$ à la génération ν.

II.C.1. Donner une justification intuitive de l'égalité :

$$M_{i,i-k}(t) = \sum_{\nu=k}^{+\infty} m_{i,i-k}^{(\nu)} \left[g^{*\nu}(t) - g^{*(\nu+1)}(t) \right]$$

où l'on a posé : $g^{*\nu}(t) = (\underbrace{g * g * \ldots * g}_{\nu \text{ termes}})(t)$, avec $t \in \mathbf{R}_+$.

Dans toute la suite, on suppose que g est la densité d'une loi exponentielle de moyenne $1/\gamma$, où γ est un nombre réel strictement positif fixé. On considère $\nu \in \mathbf{N}^*$, $i \in \mathbf{N}^*$, $k \in \mathbf{N}$ tel que $0 \leq k \leq i$, et $t \in \mathbf{R}_+$.

II.C.2.a. Calculer $g^{*\nu}(t)$.

II.C.2.b. En déduire $M_{i,i-k}(t)$ en fonction de γ, t et k dans le cas où la fin du cycle de vie d'une cellule s'accompagne toujours (comme dans les Sections A et B précédentes) de sa reproduction.

II.C.3. On suppose dans cette question II.C.3 que la probabilité qu'une cellule dans l'état 0 puisse achever son cycle de vie et disparaître sans se reproduire suit une loi de Bernoulli de paramètre $1-p \in]0,1[$.

II.C.3.a. Montrer qu'on a :

$$m_{i,0}^{(\nu)} = \sum_{j=i-1}^{\nu-1} m_{i,1}^{(j)} p^{\nu-j-1}.$$

Tournez la page S.V.P.

II.C.3.b. Soit $j \in \mathbf{N}$ tel que $j \geq i-1$. Calculer $m_{i,1}^{(j)}$ en fonction de i et j, et en déduire un équivalent de $m_{i,0}^{(\nu)}$ quand $\nu \to +\infty$.

II.C.3.c. Montrer qu'on a :

$$M_{i,0}(t) \sim \frac{1}{1-p} \frac{(\gamma t)^{i-1}}{(i-1)!} \qquad \text{quand } t \to +\infty.$$

II.C.3.d. Pour vérifier que ce résultat ne donne qu'une approximation de $M_{i,0}(t)$ en temps grand, calculer $m_{1,0}^{(\nu)}$ et $m_{2,0}^{(\nu)}$ en fonction de p et ν, et en déduire $M_{1,0}(t)$ et $M_{2,0}(t)$ que l'on comparera à l'équivalent ci-dessus.

II.C.4. On suppose dans cette question II.C.4 que la probabilité qu'une cellule disparaisse sans se reproduire suit une loi de Bernoulli de paramètre $1-p \in]0,1[$ si elle est dans l'état 0, et de paramètre $1-q \in]0,1[$ si elle se trouve dans tout autre état.

II.C.4.a. Si $k < i$, calculer $m_{i,i-k}^{(\nu)}$ en fonction de k, ν et q. En déduire l'expression de $M_{i,i-k}(t)$ en fonction de k, q, γ et t.

II.C.4.b. Calculer $M_{i,0}(t)$ si $p = q$.

II.C.4.c. Dans cette question II.C.4.c, on suppose $p < q$. Soit $j \in \mathbf{N}$ tel que $j \geq i-1$. Calculer $m_{i,1}^{(j)}$ en fonction de i, j et q. En déduire l'égalité :

$$m_{i,0}^{(\nu)} = q^{\nu} \sum_{j=i-1}^{\nu-1} \binom{j}{i-1} \left(\frac{p}{q}\right)^{\nu-j-1}.$$

Trouver un équivalent de $m_{i,0}^{(\nu)}$ quand $\nu \to +\infty$, et en déduire :

$$M_{i,0}(t) \sim \frac{q}{q-p} \frac{(\gamma q t)^{i-1}}{(i-1)!} e^{-\gamma(1-q)t} \qquad \text{quand } t \to +\infty.$$

II.C.4.d. Dans cette question II.C.4.d, on suppose $q < p$. Montrer l'égalité :

$$\sum_{j=i-1}^{\infty} \binom{j}{i-1} \left(\frac{q}{p}\right)^{j} = \frac{p}{q} \left(\frac{q}{p-q}\right)^{i}.$$

En utilisant ce résultat, prouver :

$$M_{i,0}(t) \sim \left(\frac{q}{p-q}\right)^{i} e^{-\gamma(1-p)t} \qquad \text{quand } t \to +\infty.$$

(Fin du problème.)