

Modèle de diffusion en biologie

François Coquet

Le but de ce topo est de modéliser une description élémentaire des lois de diffusion d'un élément dans un milieu, typiquement de l'oxygène ou de l'hémoglobine dans le sang.

On verra successivement une approche "discret-continu" du mouvement aléatoire d'une particule, sa traduction en termes macroscopiques au moyen de la loi des grands nombres, puis enfin le lien avec les équations de diffusion de type "équation de la chaleur", via les lois de Fick.

1 Mouvement d'une particule

Le mouvement d'une particule dans un milieu est intimement lié à sa température (agitation moléculaire), et peut être considéré comme la résultante de chocs de la particule avec les molécules du milieu considéré. Pour simplifier les écritures, on supposera que tous les mouvements se font dans la même direction, le long d'un axe de référence.

Une modélisation élémentaire consiste à discrétiser le temps et l'espace, et à assimiler la trajectoire de la particule à une marche aléatoire.

Considérons donc une particule observée aux instants, $0, \Delta t, 2\Delta t, \text{etc...}$; on suppose que cette particule est en l'origine à l'instant 0 ; notons S_n sa position à l'instant $n\Delta t$, et X_n son déplacement entre $(n-1)\Delta t$ et $n\Delta t$, de telle sorte que $S_n = X_1 + \dots + X_n$.

On suppose que les X_i sont des variables aléatoires indépendantes, en d'autres termes que le déplacement entre les instants n et $n+1$ ne dépend pas des déplacements antérieurs : dans ces conditions, la suite $(S_n)_{n \geq 0}$ est une chaîne de Markov.

Enfin, on va faire correspondre à cette discrétisation du temps une discrétisation de l'espace : on suppose que la trajectoire de la particule est une marche aléatoire élémentaire symétrique, autrement dit que les X_i sont toutes de même loi donnée par

$$P(X_i = \Delta x) = P(X_i = -\Delta x) = 1/2,$$

Δx étant un nombre réel positif arbitraire sur lequel on donnera des conditions un peu plus tard. La symétrie provient d'une hypothèse d'isotropie du milieu (aucune direction n'est privilégiée); le choix d'une marche aléatoire élémentaire est celui qui donne les calculs les plus simples, cf; *Nota 2* à la fin de ce paragraphe.

On peut aussi écrire

$$S_n = \Delta x(Y_1 + \dots + Y_n),$$

avec des Y_i iid de loi de Rademacher, i.e.

$$P(Y_i = 1) = P(Y_i = -1) = 1/2.$$

Il est naturel de considérer cette double discrétisation comme une approximation du mouvement réel de la particule, qui se fait en temps et espace continus. Posons-nous donc la question de modéliser la position Σ_s de la particule à un instant $s \geq 0$ quelconque en considérant un modèle qui soit une "limite" du modèle ci-dessus quand on fait tendre vers 0 l'intervalle Δt entre deux observations.

Tout d'abord, faire tendre Δt vers 0 implique de multiplier en conséquence le nombre d'observations. Plus précisément, pour s et Δt fixé, il existe n tel que $n\Delta t \leq s < (n+1)\Delta t$. On va donc essayer de trouver Σ_s comme une limite en loi de S_n quand $n \rightarrow \infty$ avec la contrainte $n\Delta t \rightarrow s$.

Mais le théorème de la limite centrale nous dit que

$$\frac{S_n}{\Delta x \sqrt{n}} \xrightarrow{\mathcal{L}} \mathcal{N}(0, 1)$$

quand $n \rightarrow \infty$.

S_n a donc un comportement limite en loi non trivial si $\Delta x \sqrt{n}$ tend vers une limite finie, autrement dit, et compte tenu de la contrainte portant sur $n\Delta t$, s'il existe une constante D telle que

$$\frac{(\Delta x)^2}{2\Delta t} \rightarrow D \tag{1}$$

(d'autres choix de normalisations amèneraient soit à une convergence vers 0, soit à une limite supérieure infinie, ce qui n'est évidemment pas raisonnable pour notre modèle).

La constante D ainsi mise en évidence s'appelle coefficient de diffusion, ou diffusivité de la particule, dont elle est une caractéristique intrinsèque. Par exemple, la diffusivité de l'hémoglobine dans le sang est de l'ordre de $10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$, celle de l'oxygène dans le sang de l'ordre de $10^{-5} \text{cm}^2/\text{s}$. Notons notamment que D ne dépend pas de s

Compte tenu de (1), on a donc convergence en loi, quand n tend vers l'infini avec $n\Delta t \rightarrow s$, de S_n vers une limite Σ_s de loi normale, centrée, et de variance $2Ds$. La densité de Σ_s est donc

$$u(x, s) = \frac{1}{2\sqrt{\pi D s}} e^{-\frac{x^2}{4Ds}} \tag{2}$$

Nota 1. Pour alléger les notations, je n'ai pas écrit formellement dans les équations que n , Δx et Δt jouaient des rôles interdépendants dans le modèle ci-dessus; cela a aussi permis de motiver l'introduction de la constante D . L'écriture mathématique correcte peut être obtenue en fixant dès le départ ces relations de dépendance, par exemple en posant d'emblée $\Delta x = \sqrt{2D\Delta t}$.

Nota 2. On peut obtenir le même résultat en supposant les X_i introduites au début de loi quelconque, pourvu qu'elle soit symétrique et de carré intégrable (afin qu'on puisse utiliser le théorème de la limite centrale); la contrainte sur le mouvement de la particule entre deux instants d'observation est ainsi considérablement amoindrie, mais il y a une petite complication technique due au fait qu'il faut faire jouer à l'écart-type des X_i le rôle tenu par Δx dans le modèle précédent (et justifier ce rôle).

2 Comportement macroscopique

Ce qu'on constate à l'échelle macroscopique quand on regarde la diffusion d'une substance dans un milieu peut se déduire du modèle précédent, en supposant qu'on part, à l'instant 0, de l'introduction d'un très grand nombre N de particules à l'origine. La répartition à l'instant t de ces particules se déduit alors du résultat ci-dessous, parfois appelé "Théorème Fondamental de la Statistique".

Proposition 2.1 *Sur un espace probabilisé (Ω, \mathcal{F}, P) , on considère une suite $(X_n)_{n \geq 0}$ de variables iid de loi μ admettant un moment d'ordre 1. Pour $\omega \in \Omega$, et $n \in \mathbf{N}$, soit $\mu_n(\omega)$ la loi empirique associée :*

$$\mu_n(\omega) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \delta_{X_i(\omega)}$$

où δ_x désigne la mesure de Dirac au point x . Alors, pour presque tout $\omega \in \Omega$, on a convergence étroite de $\mu_n(\omega)$ vers μ quand $n \rightarrow \infty$

Démonstration : C'est une conséquence facile du théorème de Glivenko-Cantelli; mais en voici une preuve directe, inspirée du manuel de Revuz (p. 202)

Par définition, pour toute fonction continue bornée f ,

$$\int f d\mu_n(\omega) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f(X_i(\omega)). \quad (3)$$

Comme les $f(X_i(\omega))$ forment une suite de v.a. iid intégrables, la loi forte des grands nombres dit que

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f(X_i(\omega)) \rightarrow E(f(X_1)) = \int f d\mu \quad (4)$$

pour presque tout ω .

Le point délicat est que l'ensemble de mesure nulle en dehors duquel on a convergence dans (4) dépend de la fonction f considérée (sinon, la conclusion serait immédiate). Pour pouvoir conclure correctement, il faut donc se rappeler :

-que l'espace \mathcal{C}_0 des fonctions continues, nulles à l'infini, est séparable pour la topologie de la norme uniforme;

-que, si \mathcal{P} est une familles de mesures de probabilités, la famille des formes linéaires $f \rightarrow \int f dP$, $P \in \mathcal{P}$, est équicontinue;

-qu'il suffit donc d'avoir convergence de $\int f d\mu_n$ vers $\int f d\mu$ pour une famille dénombrable dense d'éléments f de \mathcal{C}_0 pour en déduire la convergence étroite de la suite de probabilités μ_n vers la probabilité μ .

Moyennant quoi, on a (4) pour toutes les fonctions de cette famille dénombrable dense en dehors d'une union dénombrable d'ensembles de mesure nulle, qui est elle-même de mesure nulle : on a donc finalement convergence des lois empiriques vers μ pour presque tout ω .

Nous pouvons maintenant revenir à nos particules. Si on note Z_1, \dots, Z_n leurs positions respectives à l'instant t , ces positions peuvent être considérées comme des v.a. indépendantes, dont la loi commune est la loi normale centrée de variance $2Dt$ d'après le paragraphe précédent.

La proposition ci-dessus dit alors qu'il est (presque sûrement...) raisonnable d'assimiler la répartition empirique des particules à une loi normale centrée de variance $2Dt$, en assimilant la fraction de particules présentes à l'instant t entre deux points a et b par $\int_a^b \frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}} dt$. En particulier, la concentration (voir une définition au paragraphe suivant) de ces particules à l'instant t et au point x sera (à une constante multiplicative près) la fonction $u(x, t)$ donnée par l'équation (2).

Notons enfin que u satisfait l'équation aux dérivées partielles

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}. \quad (5)$$

Cette approche probabiliste permet donc de retrouver, dans ce cas particulier, une équation de diffusion de type "équation de la chaleur" bien connue des physiciens... et des agrégatifs de mathématiciens : nous allons voir que cette équation d'évolution reste valable si on considère des conditions initiales quelconques (et non plus une concentration initiale limitée à l'origine).

3 Les lois de Fick

Nous partons maintenant d'une configuration initiale quelconque, et reprenons le modèle discrétisé en temps et en espace utilisé au paragraphe 1.

On s'intéresse dans un premier temps au flux instantané à travers le point x_0 . Pour cela, considérons une discrétisation de l'espace de pas Δx , de telle sorte que x_0 soit un point de cette discrétisation, autrement dit qu'il existe n tel que $x_0 = n\Delta x$. Pour tout entier k , on note $N_k(t)$ le nombre de particules qui se trouvent à l'instant t entre $k\Delta x$ et $(k+1)\Delta x$.

La concentration de particules au point x_0 et à l'instant t est alors définie par

$$c(x, t) = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{N_n(t)}{K \Delta x}, \quad (6)$$

où K est le nombre d'Avogadro, i.e. le nombre de molécules dans une mole, égal à $6,02 \times 10^{23}$ (*n.b.* Si on veut un modèle plus "réaliste" en dim 3, on a la même définition en considérant qu'on est dans un tube dont la section est de surface 1). Notons qu'on admet l'existence de cette limite, ainsi qu'une régularité raisonnable de la fonction c pour éviter toute pathologie dans les calculs de limites.

En reprenant le modèle de marche aléatoire S_n du paragraphe 1, et en utilisant la loi des grands nombres (il y a un très grand nombre de molécules même

dans un petit espace!), sensiblement la moitié des particules présentes à l'instant t entre $x_0 - \Delta x$ et x_0 franchit le point x_0 "vers la droite" entre t et $t + \Delta t$, et de même la moitié des particules présentes à l'instant t entre x_0 et $x_0 + \Delta x$ franchit le point x_0 "vers la gauche" dans le même temps¹.

Plus précisément, le bilan algébrique $P(x_0, t, \Delta t)$ du trafic en x_0 entre les instants t et $t + \Delta t$ peut s'écrire :

$$P(x_0, t, \Delta t) = -1/2 \left[\int_{n\Delta x}^{(n+1)\Delta x} c(x, t) dx - \int_{(n-1)\Delta x}^{n\Delta x} c(x, t) dx \right]. \quad (7)$$

Le développement limité

$$c(x, t) = c(x_0, t) + (x - x_0) \frac{\partial c}{\partial x} c(x_0, t) + o(x - x_0)$$

appliqué à (7) donne alors après simplifications, et en se rappelant que $|x - x_0| \leq \Delta x$ dans 7,

$$P(x_0, t, \Delta t) = -\frac{1}{2} \Delta x^2 \frac{\partial c}{\partial x} c(x_0, t) + o(\Delta x)^2. \quad (8)$$

Si on définit $J(x_0, t)$, flux instantané en x_0 à l'instant t , comme étant la limite quand $\Delta t \rightarrow 0$ de $P(x_0, t, \Delta t)/\Delta t$, on obtient alors, en tenant compte de la contrainte (1), la **première loi de Fick** :

$$J(x_0, t) = -D \frac{\partial c}{\partial x} c(x_0, t). \quad (9)$$

D'autre part, on a aussi, en l'absence d'apport extérieur de substance, l'équation de conservation des particules entre deux points x_0 et x_1 quelconques : ce nombre de particules est, à l'instant t , $\int_{x_0}^{x_1} c(x, t) dx$. Sa variation entre les instants t et $t + h$ est égal au bilan de trafic en x_0 moins le bilan de trafic en x_1 entre ces deux instants. Autrement dit,

$$\int_{x_0}^{x_1} (c(x, t + h) - c(x, t)) dx = P(x_0, t, h) - P(x_1, t, h),$$

et en divisant par h et faisant tendre h vers 0, on obtient facilement

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{x_0}^{x_1} c(x, t) dx = J(x_0, t) - J(x_1, t). \quad (10)$$

Il reste maintenant à écrire $x_1 = x_0 + \varepsilon$, à diviser chaque membre de (10) par ε et à faire tendre ε vers 0 pour trouver

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x},$$

¹Il y a évidemment ici une grosse arnaque : quand on va faire tendre Δx vers 0, il sera difficile de continuer à prétendre qu'il y a toujours un très grand nombre de particules entre $x_0 - \Delta x$ et x_0 ; je ne sais résoudre ce problème qu'en invoquant des notions qui ne sont pas au programme de l'agrégation (mouvement brownien, chaînes de Markov à espace d'états quelconque...) : ce qui sert donc surtout à souligner le caractère universel de l'équation de la chaleur, qui apparaît dans les lois de Fick (9) et (11)

ce qui, compte tenu de (9), nous permet d'obtenir la **deuxième loi de Fick** :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}. \quad (11)$$

Autrement dit, quelle que soit la configuration d'origine, l'évolution de la concentration avec le temps suit l'équation (5).

Avec quelques hypothèses supplémentaires, on peut résoudre explicitement l'équation (11) avec la donnée initiale $c(x, 0) = f(x)$ (on suppose donc connue la concentration en tout point à l'instant 0, et on cherche la concentration à l'instant t). En effet, si on suppose que f appartient à l'espace \mathcal{S} de Schwartz, l'équation :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, \quad c(x, 0) = f(x) \quad (12)$$

devient, par transformation de Fourier en x ,

$$\frac{\partial \hat{c}(\xi, t)}{\partial t} + 4D\pi^2 \hat{c}(\xi, t) = 0, \quad \hat{c}(\xi, 0) = \hat{f}(\xi). \quad (13)$$

(13) se résout facilement en $\hat{c}(\xi, t) = \hat{f}(\xi)e^{-4\pi^2 D \xi^2 t}$, i.e. $c(x, t) = f * K_t(x)$, où $\hat{K}_t(x) = e^{-4\pi^2 D \xi^2 t}$, d'où finalement

$$K_t(x) = \frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}} \quad (14)$$

K défini par (14) est souvent appelé noyau gaussien, ou noyau de la chaleur. Notons qu'on peut montrer l'unicité de la solution **positive** (celle qui nous intéresse dans ce modèle!) de (12) sans l'hypothèse $f \in \mathcal{S}$.

notes bibliographiques : la partie modélisation et lois de Fick s'appuie essentiellement sur le livre de Murray **Mathematical biology**, ch. 9. Comme je l'ai déjà indiqué, la proposition 2.1 est reprise de Revuz ; enfin, la résolution de l'équation de la chaleur (12) est empruntée à Folland **Introduction to partial differential equations**.