

Modélisation des réseaux biologiques

Simon Girel

UCA Université Côte d'Azur

MASTER 1: BIO-INFORMATIQUE ET BIOLOGIE COMPUTATIONNELLE (BBC)



Novembre 2024

Sommaire I

1 Introduction

- Définition, formalisme
- Existence et positivité

2 Exemple, réactions chimiques et biochimiques

- Réactions chimiques
- Réactions biochimiques - Coopérativité et fonction de Hill

3 Compartiments spatiaux

- Compartiments spatiaux - diffusion
- Compartiments spatiaux - transport passif
- Compartiments spatiaux - transport actif

4 Annexe

Modèles à compartiments

Définition:

Un **compartiment** est un ensemble supposé homogène, c'est à dire constitué d'éléments identiques les uns aux autres.

Un **modèle à compartiments** est un système d'équations différentielles décrivant l'évolution temporelle de la taille de plusieurs compartiments interconnectés.

Formalisme général d'un modèle à compartiments

De manière générale, un modèle à compartiments peut s'écrire sous la forme

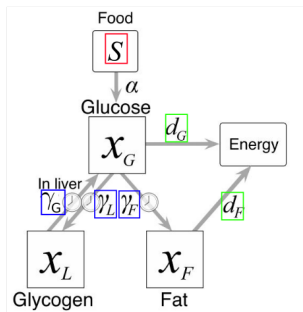
$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x(t)), & t \geq t_0 \\ x(t_0) = x_0 \in D \end{cases} \quad (1)$$

- $x(t) \in \mathbb{R}^n$ est l'inconnue,
- $n \in \mathbb{N}^*$ est la dimension du modèle (nombre de compartiments),
- $D \subset \mathbb{R}^n$ est le domaine de définition de $f : D \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$.
- t_0 est l'instant initial,
- la contrainte $x(t_0) = x_0$ s'appelle *condition initiale (de Cauchy)*.
- Une fonction x vérifiant ces deux égalités est appelée *solution*.

Un tel système dépend *explicitement* du temps à travers la première variable de f (environnement changeant, injection périodique d'un médicament, etc).

Exemple de dépendance explicite en temps

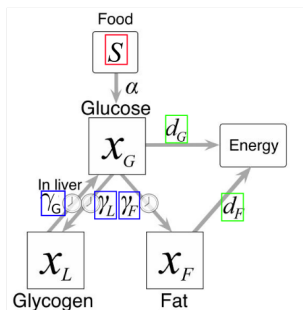
Hara et Satake (2021) : modèle du métabolisme du glucose pour étudier les effets de désynchronisation entre alimentation et rythmes circadiens.



- d_g et d_f : dépenses énergétiques (effet activité/repos)
- S : sources de nourriture (=0 hors des repas)
- $\gamma_{L,G,F}$: taux de conversion dépendant du rythme circadien (fonctions sinusoidales)

Exemple de dépendance explicite en temps

Hara et Satake (2021) : modèle du métabolisme du glucose pour étudier les effets de désynchronisation entre alimentation et rythmes circadiens.



- d_g et d_f : dépenses énergétiques (effet activité/repos)
- S : sources de nourriture (=0 hors des repas)
- $\gamma_{L,G,F}$: taux de conversion dépendant du rythme circadien (fonctions sinusoidales)

$$\begin{cases} x'_G(t) = \alpha S(t) + \gamma_G(t)x_L(t) - (d_G(t) + \gamma_L(t) + \gamma_F(t))x_G(t) \\ x'_L(t) = \gamma_L(t)x_G(t) - \gamma_G(t)x_L(t) \\ x'_F(t) = \gamma_F(t)x_G(t) - d_F(t)x_F \end{cases} \quad (2)$$

Modèle à compartiments autonome

En pratique dans ce cours nous ne verrons que des systèmes différentiels dits *autonomes*, dans lesquels le temps n'apparaît pas explicitement (en dehors de la solution x) :

$$\begin{cases} x'(t) = f(x(t)), & t \geq t_0 \\ x(t_0) = x_0 \in \mathbb{R}^n \end{cases} \quad (3)$$

Que l'on peut aussi écrire

$$\begin{cases} x'_i(t) = f_i(x(t)), \forall i = 1, \dots, n, & t \geq t_0 \\ x(t_0) = x_0 \in \mathbb{R}^n \end{cases} \quad (4)$$

Avec un système autonome, on fait donc l'hypothèse que l'environnement est invariant avec le temps.

Existence de solution

De façon générale, une équation différentielle n'admet pas nécessairement de solution et, même lorsque c'est le cas, cette solution peut

- ne pas être unique
- n'être définie que jusqu'à un temps donné.

Toutes les équations différentielles que vous rencontrerez ici (munies d'une condition initiale) possèdent une **unique solution définie pour tout temps t** . Cette existence sera admise.¹

¹Pour aller plus loin : théorème de Cauchy-Lipschitz, théorème d'explosion en temps fini.

Positivité de la solution

Un modèle à compartiment est généralement utilisé pour décrire l'évolution temporelle de quantités, ou de concentrations. Il est donc important de s'assurer que la solution d'un tel modèle reste positive au cours du temps.

Definition 1.1 (Fonction essentiellement positive)

Soit $f : \mathbb{R}_+^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ et les fonctions $(f_i)_{i=1,\dots,n}$ tels que

$$\forall x \in \mathbb{R}_+^n, f(x) = \begin{pmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ \vdots \\ f_n(x) \end{pmatrix}.$$

On dit que f est essentiellement positive si $f_i(x) \geq 0$ pour tout $x \in \mathbb{R}_+^n$ dont la i -ème composante est nulle ($x_i = 0$)

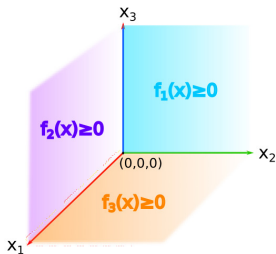


Figure 1: Fonction essentiellement positive

Exercice : Soient $a, b, c, d \geq 0$. Vérifier que $f : (x, y) \mapsto (ax - bxy, -cy + dxy)$ est essentiellement positive.

Positivité de la solution

Proposition 1 (Positivité d'un système autonome)

La solution du système autonome

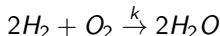
$$\begin{cases} x'(t) = f(x(t)), & t \geq t_0 \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}$$

est positive quelle que soit la condition initiale $x_0 \in \mathbb{R}_+^n$ si et seulement si f est essentiellement positive. Dans ce cas, on dit que l'équation différentielle préserve la positivité.

Remarque : x est positive signifie qu'à tout instant, toutes ses composantes sont positives ($\forall t \geq 0, \forall i \in \{1, \dots, n\}, x_i(t) \geq 0$).

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques.

Considérons la réaction irréversible



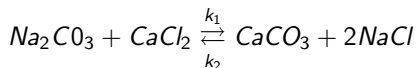
H_2 et O_2 sont des **réactifs**, H_2O est un **produit**, k est la **vitesse de réaction**.
Les coefficients devant chaque molécule sont les **coefficients stœchiométriques**.
D'après la loi d'action de masse, les concentrations $[H]$, $[O]$ et $[HO]$ satisfont les équations

$$\begin{cases} [H]'(t) = -2k[H]^2[O] \\ [O]'(t) = -k[H]^2[O] \\ [HO]'(t) = 2k[H]^2[O] \end{cases} \quad (5)$$

- La puissance 2 provient du fait qu'il y a deux H_2 parmi les réactifs. En effet la réaction s'écrit $H_2 + H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$, ainsi le produit de la concentration des réactifs est $[H][H][O] = [H]^2[O]$.
- Les facteurs 2 proviennent du fait que la réaction consomme 2 molécules de H_2 (mais une seule molécule de O_2) et forme 2 molécules de H_2O .

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques.

Exercice : Soit la réaction réversible



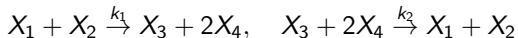
On note x_i , $i = 1, 2, 3, 4$ les concentrations respectives de de Na_2CO_3 , $CaCl_2$, $CaCO_3$ et $NaCl$.

Écrire le modèle décrivant l'évolutions des concentrations x_i .

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques.

Solution :

La réaction réversible peut aussi s'écrire comme un système de deux réactions irréversibles

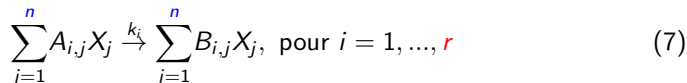


D'après la loi d'action de masse, ces concentrations évoluent selon

$$\begin{cases} X_1'(t) = -k_1 X_1 X_2 + k_2 X_3 X_4^2 \\ X_2'(t) = -k_1 X_1 X_2 + k_2 X_3 X_4^2 \\ X_3'(t) = k_1 X_1 X_2 - k_2 X_3 X_4^2 \\ X_4'(t) = 2k_1 X_1 X_2 - 2k_2 X_3 X_4^2 \end{cases} \quad (6)$$

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques.

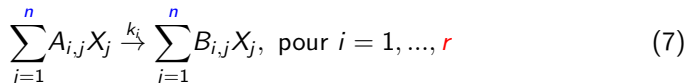
Considérons le cas général de n espèces chimiques (réactifs et produits) X_1, \dots, X_n impliquées dans r réactions. C'est à dire



où $A_{i,j}$ (resp. $B_{i,j}$) est le coefficient stœchiométrique associé au réactif (resp. produit) X_j dans la réaction i .

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques.

Considérons le cas général de n espèces chimiques (réactifs et produits) X_1, \dots, X_n impliquées dans r réactions. C'est à dire



où $A_{i,j}$ (resp. $B_{i,j}$) est le coefficient stœchiométrique associé au réactif (resp. produit) X_j dans la réaction i .

On note $A \in M_{r,n}(\mathbb{N})$ et $B \in M_{r,n}(\mathbb{N})$ les matrices formés des $A_{i,j}$ et $B_{i,j}$, où i indexe les lignes et j les colonnes. On note x_i la concentration de X_i et

$$K = \begin{pmatrix} k_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & k_r \end{pmatrix} \text{ et } x = \begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^n.$$

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques - solution.

Enfin, on note $x^A \in \mathbb{R}^r$ le vecteur dont la i -ème coordonnée est donnée par le produit

$$(x^A)_i = \prod_{j=1}^n x_j^{A_{i,j}}$$

Proposition 2

Selon la loi d'action de masse, l'évolution des concentrations x_i dans le réseau de réactions (7) est donnée par

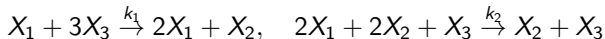
$$x'(t) = {}^t(B - A)Kx^A$$

où tM désigne la transposée de la matrice M .

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques - solution.

Exercice :

Soit le réseau $r = 2$ réactions chimiques à $n = 3$ espèces :



Ecrire les matrices et vecteurs A , B , K et x^A telles que l'évolution de $x(t)$ soit donnée par

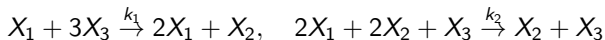
$$x'(t) = {}^t(B - A)Kx^A$$

Solution :

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques - solution.

Exercice :

Soit le réseau $r = 2$ réactions chimiques à $n = 3$ espèces :



Ecrire les matrices et vecteurs A , B , K et x^A telles que l'évolution de $x(t)$ soit donnée par

$$x'(t) = {}^t(B - A)Kx^A$$

Solution :

$$x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 3 \\ 2 & 2 & 1 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} 2 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 \end{pmatrix}, \quad K = \begin{pmatrix} k_1 & 0 \\ 0 & k_2 \end{pmatrix}.$$

et

$$x^A = \begin{pmatrix} x_1^1 x_2^0 x_3^3 \\ x_1^2 x_2^2 x_3^1 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^2$$

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques - solution.

Solution :

$$X = \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 3 \\ 2 & 2 & 1 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} 2 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 \end{pmatrix}, \quad K = \begin{pmatrix} k_1 & 0 \\ 0 & k_2 \end{pmatrix}.$$

et

$$X^A = \begin{pmatrix} X_1^1 X_2^0 X_3^3 \\ X_1^2 X_2^2 X_3^1 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^2$$

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques - positivité.

Proposition 3

La solution x de $x'(t) = f(x) = {}^t(B - A)Kx^A$ est positive

Preuve (partie 1/2) : Soit $x \in \mathbb{R}_+^n$ et $i \in \{1, \dots, r\}$. On veut montrer que si $x_i = 0$, alors $f_i(x) \geq 0$.

On a

$$\begin{aligned}
 f_i(x) &= ({}^t(B - A))_{\text{ligne } i} \cdot KX^A = (B_{1,i} - A_{1,i} \quad \cdots \quad B_{r,i} - A_{r,i}) \cdot \begin{pmatrix} k_1 \prod_{j=1}^n x_j^{A_{1,j}} \\ \vdots \\ k_r \prod_{j=1}^n x_j^{A_{r,j}} \end{pmatrix} \\
 &= \sum_{m=1}^r k_m B_{m,i} \prod_{j=1}^n x_j^{A_{m,j}} - \sum_{m=1}^r k_m A_{m,i} \prod_{j=1}^n x_j^{A_{m,j}}
 \end{aligned}$$

Réactions chimiques et coeffs stœchiométriques - positivité.

Preuve (suite) :

On rappelle

$$f_i(x) = \sum_{m=1}^r k_m B_{m,i} \prod_{j=1}^n x_j^{A_{m,j}} - \sum_{m=1}^r k_m A_{m,i} \prod_{j=1}^n x_j^{A_{m,j}} \quad (9)$$

Le premier membre est clairement positif.

Quant au second, remarquons que, pour tout m , le terme $T_m = A_{m,i} \prod_{j=1}^n x_j^{A_{m,j}}$

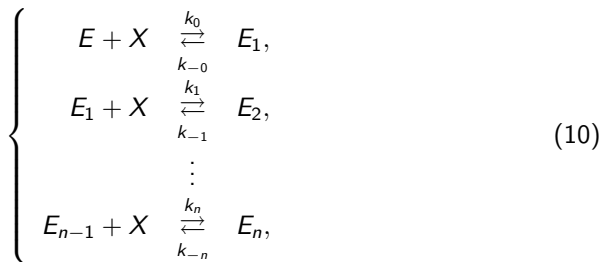
contient le facteur $A_{m,i} x_i^{A_{m,i}}$. Supposons que $x_i = 0$. Alors

- ou bien $A_{m,i} = 0$, alors $T_m = 0 \times x^0 = 0 \times 1 = 0$
- ou bien $A_{m,i} > 0$ et alors $T_m = x_j^{A_{m,i}} = A_{m,i} \times 0^{A_{m,i}} = 0$.

Finalement $f_i(x) \geq 0$, ce qui termine la preuve.

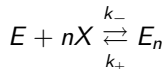
Réactions biochimiques - Coopérativité

Soit une molécule E possédant n récepteurs pouvant chacun accueillir une molécule X (appelée ligand). On note E_i le complexe formé d'une molécule E liée à i molécules X . On a alors la suite de réactions suivante :



Réactions biochimiques - Coopérativité

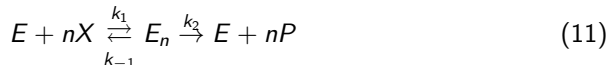
On parle de **coopérativité positive** lorsque la liaison d'un ligand à une molécule E renforce la vitesse de liaison des autres ligands à cette même molécule. Dans le cas d'une coopérativité (très) forte, le système de réaction précédent peut être approché par une réaction où tous les ligands se lient simultanément à E :



pour certains coefficients k_+ et k_- .

Réactions biochimiques - fonction de Hill

Exercice : Soit une enzyme E et un substrat X pouvant se lier aux n sites catalytiques de E pour former n produits P . Supposons que la liaison du substrat X aux sites catalytiques est très fortement coopérative. On considère donc



On note $x = [X]$, $e = [E]$, $c = [E_n]$, et $p = [P]$.

1) En utilisant le fait que $e_T := e + c$ est constant, écrire le système de trois équations différentielles satisfait par x , c et p .

2) On suppose que c peut être considéré en état quasi stationnaire (cf. cours précédent). Réduire le système précédent à une seule relation $X \rightarrow P$ (non élémentaire) telle que

$$p'(t) = v_{\max} \frac{x(t)^n}{\lambda^n + x(t)^n} \text{ pour } v_{\max} \text{ et } \lambda \text{ à expliciter.} \quad (12)$$

Réactions biochimiques - fonction de Hill

Solution : En utilisant la réaction $e = e_T - c$, les concentrations x , c et p satisfont

Réactions biochimiques - fonction de Hill

Solution : En utilisant la réaction $e = e_T - c$, les concentrations x , c et p satisfont

$$\begin{cases} x'(t) &= -k_1 n (e_T - c(t)) x(t)^n + n k_{-1} c(t), \\ c'(t) &= k_1 (e_T - c(t)) x(t)^n - (k_{-1} + k_2) c(t), \\ p'(t) &= n k_2 c(t). \end{cases} \quad (13)$$

Réactions biochimiques - fonction de Hill

Solution : En utilisant la réaction $e = e_T - c$, les concentrations x , c et p satisfont

$$\begin{cases} x'(t) &= -k_1 n (e_T - c(t)) x(t)^n + n k_{-1} c(t), \\ c'(t) &= k_1 (e_T - c(t)) x(t)^n - (k_{-1} + k_2) c(t), \\ p'(t) &= n k_2 c(t). \end{cases} \quad (13)$$

L'hypothèse de quasi-équilibre donne $c(t) = c^{qss}(t) = k_1 e_T \frac{x^n(t)}{k_{-1} + k_2 + k_1 x(t)^n}$

Réactions biochimiques - fonction de Hill

Solution : En utilisant la réaction $e = e_T - c$, les concentrations x , c et p satisfont

$$\begin{cases} x'(t) &= -k_1 n (e_T - c(t)) x(t)^n + n k_{-1} c(t), \\ c'(t) &= k_1 (e_T - c(t)) x(t)^n - (k_{-1} + k_2) c(t), \\ p'(t) &= n k_2 c(t). \end{cases} \quad (13)$$

L'hypothèse de quasi-équilibre donne $c(t) = c^{qss}(t) = k_1 e_T \frac{x^n(t)}{k_{-1} + k_2 + k_1 x(t)^n}$

En injectant c^{qss} dans les expressions de x' et p' on trouve

$$p'(t) = n k_2 c^{qss}(t) = v_{\max} \frac{x(t)^n}{\lambda^n + x(t)^n}$$

et $x'(t) = -p'(t)$ avec $v_{\max} = n k_2 e_T$ et $\lambda = \sqrt[n]{(k_{-1} + k_2)/k_1}$

Réactions biochimiques - fonction de Hill

On appelle **fonction de Hill** la fonction

$$f : x \mapsto v_{\max} \frac{x^n}{\lambda^n + x^n}$$

Pour $n = 1$, on retrouve la **relation de Michaelis-Menten**.

Pour $n > 1$, le graphe est sigmoïdal (d'autant plus que n est grand).

v_{\max} correspond à la borne supérieure de la fonction et vérifie $v_{\max} = \lim_{x \rightarrow +\infty} f(x)$.

Le paramètre λ correspond à la valeur de x pour laquelle $f(x) = v_{\max}/2$.

Réactions biochimiques - fonction de Hill

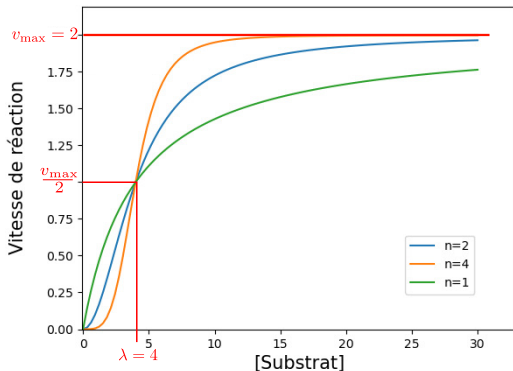


Figure 2: Graphe de $f(x) = v_{\max}x^n/(\lambda^n + x^n)$ pour $v_{\max} = 2$ et $\lambda = 4$

Remarque : La fonction de Hill ($n > 1$) a un point d'inflexion en $x = \lambda \left(\frac{n-1}{n+1} \right)^{1/n}$

Réactions biochimiques - fonction de Hill

Dans le cas de la réaction précédente, la relation

$$p'(t) = v_{\max} \frac{x(t)^n}{\lambda^n + x(t)^n}$$

traduit un effet fortement non linéaire.

- Si la concentration de X est faible, une variation de cette concentration aura un faible effet sur la production de P
- Si la concentration de X est très grande, une variation de cette concentration aura un faible effet sur la production de P
- Si x est proche du point d'inflexion de la fonction de Hill, une variation de x a un effet très fort sur la concentration de P .

Interprétation : il faut que x atteigne une valeur suffisante pour que la réaction $E + nX \leftrightarrow C$ soit efficace. Même si x est très grand, la vitesse de la réaction reste limitée par la concentration d'enzyme $e_T = c + e$.

Réactions biochimiques - fonction de Hill

Mise en garde : la relation de Hill a été obtenue sous des hypothèses très fortes (complexe en quasi-steady state, coopérativité extrême du ligand) et que sa validité physiologique est discutable.

Toutefois : Cette relation est abondamment utilisée pour décrire

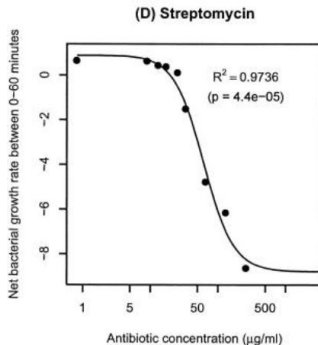
- Des processus impliquant des phénomènes de liaisons coopératives. Exemple : Taux de production d'une protéine P par un gène stimulé par les liaisons coopératives d'un facteur de transcription.
- de façon empirique, pour décrire des réponses avec un effet de seuil et une saturation asymptotique.

Réactions biochimiques - fonction de Hill

Exemple ²

Soit X la taille d'une population microbienne proliférant à vitesse ρ_{\max} et C la quantité d'antibiotique :

$$X'(t) = \left(\rho_{\max} - E_{\max} \frac{C^n}{\lambda^n + C^n} \right)$$



²Regoes et al. 2004, Pharmacodynamic Functions: a Multiparameter Approach to the Design of Antibiotic Treatment Regimens. Ou encore, Mackey 78, Friedman 2012, ...

Réactions biochimiques - compartiments spatiaux

Le formalisme des modèles à compartiment peut également être utilisé pour décrire les transitions d'éléments de mêmes natures entre différents compartiments **spatiaux**.

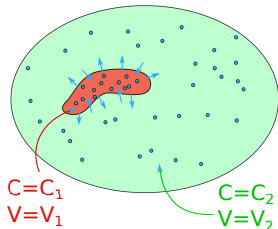
Il faut alors prendre garde à une chose : **les compartiments ne sont pas nécessairement de même volume**, ce qui affecte la notion de **concentration**

Exemple 1 - Diffusion

Considérons la diffusion de l'oxygène à travers la membrane perméable d'une mitochondrie.

Notons C_1 et C_2 les concentrations respectives d'oxygène dans le cytosol et dans la mitochondrie, de volumes respectifs V_1 et V_2 .

On cherche à décrire l'évolution de C_1 et C_2



Exemple 1 - Diffusion

- 1 Les concentrations d'oxygène de part et d'autre d'une membrane perméable sont appelées à s'équilibrer par diffusion du soluté à travers la membrane (phénomène d'osmose).
- 2 Ce phénomène peut être modélisé à partir de la loi de Fick, qui stipule que le flux de soluté à travers la membrane est proportionnel à la différence de concentration du soluté dans chaque milieu.

Exemple 1 - Diffusion

- 1 Les concentrations d'oxygène de part et d'autre d'une membrane perméable sont appelées à s'équilibrer par diffusion du soluté à travers la membrane (phénomène d'osmose).
- 2 Ce phénomène peut être modélisé à partir de la loi de Fick, qui stipule que le flux de soluté à travers la membrane est proportionnel à la différence de concentration du soluté dans chaque milieu.

Notons P la perméabilité de la membrane (en unité $\text{volume} \times \text{temps}^{-1}$). Notons $Q_1 = C_1 V_1$ et $Q_2 = C_2 V_2$ les **quantités** respectives d'oxygène dans le cytosol et dans la mitochondrie.

Exemple 1 - Diffusion

- 1 Les concentrations d'oxygène de part et d'autre d'une membrane perméable sont appelées à s'équilibrer par diffusion du soluté à travers la membrane (phénomène d'osmose).
- 2 Ce phénomène peut être modélisé à partir de la loi de Fick, qui stipule que le flux de soluté à travers la membrane est proportionnel à la différence de concentration du soluté dans chaque milieu.

Notons P la perméabilité de la membrane (en unité $\text{volume} \times \text{temps}^{-1}$). Notons $Q_1 = C_1 V_1$ et $Q_2 = C_2 V_2$ les **quantités** respectives d'oxygène dans le cytosol et dans la mitochondrie. On a donc

$$Q'_1(t) =$$

Exemple 1 - Diffusion

- 1 Les concentrations d'oxygène de part et d'autre d'une membrane perméable sont appelées à s'équilibrer par diffusion du soluté à travers la membrane (phénomène d'osmose).
- 2 Ce phénomène peut être modélisé à partir de la loi de Fick, qui stipule que le flux de soluté à travers la membrane est proportionnel à la différence de concentration du soluté dans chaque milieu.

Notons P la perméabilité de la membrane (en unité $\text{volume} \times \text{temps}^{-1}$). Notons $Q_1 = C_1 V_1$ et $Q_2 = C_2 V_2$ les **quantités** respectives d'oxygène dans le cytosol et dans la mitochondrie. On a donc

$$Q_1'(t) = P(C_2 - C_1)$$

Exemple 1 - Diffusion

Exercice : Exprimer $Q_2(t)$ en fonction de $Q_1(t)$. Quelle équation différentielle décrit l'évolution de Q_2 ? En déduire les équ. diff. décrivant l'évolution de C_1 et C_2 .

Exemple 1 - Diffusion

Exercice : Exprimer $Q_2(t)$ en fonction de $Q_1(t)$. Quelle équation différentielle décrit l'évolution de Q_2 ? En déduire les équ. diff. décrivant l'évolution de C_1 et C_2 .

Solution :

L'oxygène est déplacé mais ni produit ni dégradé, la quantité d'oxygène totale Q est constante et on a $Q_2 = Q - Q_1$, d'où $Q_2'(t) = -Q_1'(t) = -P(C_2 - C_1)$.

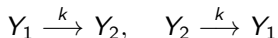
On peut convertir les quantités en concentrations via la relation $X_i = Q_i V_i$. On a donc

$$\begin{cases} C_1'(t) &= \frac{P}{V_1}(C_2 - C_1), \\ C_2'(t) &= -\frac{P}{V_2}(C_2 - C_1), \end{cases} \quad (14)$$

Exemple 1 - Diffusion

Exercice :

- Retrouver les équations différentielles satisfaites par les concentrations x_1 et x_2 de deux espèces impliquées dans la réaction réversible



- Si cette réaction a lieu dans un volume V , quelles seraient les équations satisfaites par les quantités y_1 et y_2 des réactifs X_1 et X_2 ?
- Comparer ces équations avec celles de C_1 et C_2 obtenues précédemment pour la diffusion entre deux compartiments spatiaux.

Dans chacun des cas : la somme des concentrations est-elle préservée ? La quantité totale de réactifs (ou d'oxygène) est-elle préservée ? Essayer d'expliquer les différences.

Exemple 1 - Diffusion

Solution :

- 1 $x_1'(t) = k(x_2(t) - x_1(t))$ et $x_2'(t) = k(x_1(t) - x_2(t))$.
- 2 En notant y_1 et y_2 les quantités : $y_1'(t) = Vx_1'(t) = k(y_2(t) - y_1(t))$ et $y_2'(t) = Vx_2'(t) = k(y_1(t) - y_2(t))$
- 3 Pour la réaction réversible : $x_1' + x_2' = 0$. La somme des concentrations est conservée. La quantité totale $y_1 + y_2 = V(x_1 + x_2)$ est également conservée. Pour la diffusion la quantité totale $Q_1 + Q_2$ est conservée mais pas la somme des concentrations. Ceci était prévisible puisque le transfert d'une même quantité de matière a d'autant plus d'effet sur la concentration que le volume est faible. Par exemple que si $V_1 \ll V_2$, alors la concentration dans le petit compartiment varie beaucoup plus rapidement ($C_1'(t) \gg C_2'(t)$).

Exemple 1 - Diffusion

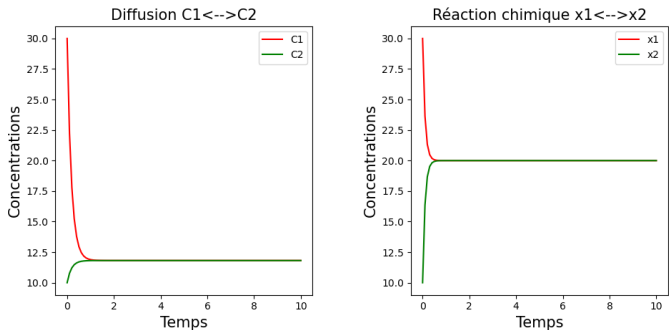
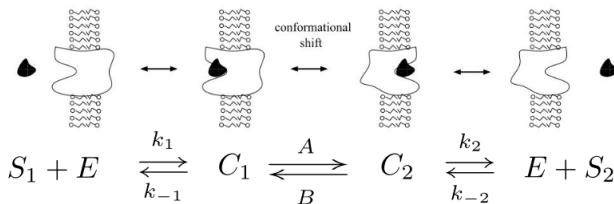


Figure 3: Simulatoin avec $V_1 = 1$, $V_2 = 10V_1$, $Q_1(0) = 30$ et $Q_2(0) = 10$

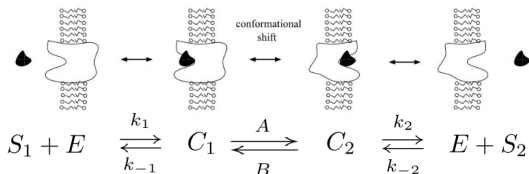
Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

Contrairement à l'oxygène, les ions et les molécules polaires ne peuvent pas diffuser librement à travers les membranes cellulaires. Ces molécules sont transportées à travers la membrane par des *canaux transmembranaires*.



Réseau similaire à la réaction substrat-enzyme-produit du premier cours. Mais ne peut pas s'écrire directement selon la loi d'action de masse : il faut tenir compte des volumes !

Transport passif (aka. Diffusion facilitée)



E = nombre de canaux transmembrannaires non occupés.

C_i = nombre de canaux en conformation i

S_i = nombre de molécules dans le compartiment i

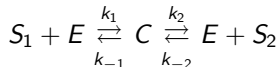
V_i = volume du compartiment i

$s_i = S_i/V_i$ la concentration de molécules.

- La quantité $E + C_1 + C_2$ est constante, on la note T .
- On fait l'hypothèse que la conversion $C_1 \leftrightarrow C_2$ est rapide par rapport aux autres réactions et on considère la concentration de canaux occupés $C = C_1 + C_2$.

Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

Sous ces hypothèses, le modèle devient



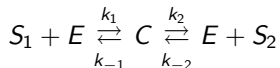
$$\begin{cases} s_1'(t) = -k_1 s_1(t) E(t) / V_1 + k_{-1} C(t) / V_1, \\ E(t) = T - C(t) \\ C'(t) = k_1 s_1(t) E + k_{-2} s_2(t) E - (k_{-1} + k_2) C(t), \\ s_2'(t) = -k_{-2} s_2(t) E(t) / V_2 + k_2 C(t) / V_2 \end{cases} \quad (15)$$

Exercice : Montrer que si on fait l'hypothèse que C est en état quasi-stationnaire, noté C^{qss} , on a

$$C^{qss}(s_1(t), s_2(t)) = \frac{k_1 s_1(t) + k_{-2} s_2(t)}{k_{-1} + k_2 + k_1 s_1(t) + k_{-2} s_2(t)} T$$

Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

Sur validité de l'hypothèse $C = C^{qss}$



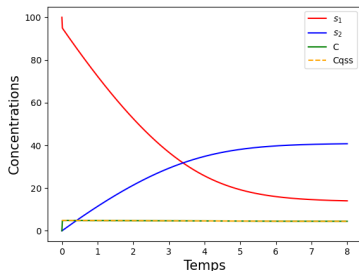
Idee générale : si $T \ll S_1 + S_2$, i.e. le nombre de canaux T est petit par rapport aux nombre de molécules S_1 et S_2 les transitions de $S_1 \leftrightarrow S_2$ sont fortement limités par T .

On s'attend donc à une **séparation des échelles de temps**.

- C évolue rapidement vers C^{qss}
- la vitesse de transport $S_1 \leftrightarrow S_2$ est sur une échelle plus lente.

Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

Séparation des échelles de temps

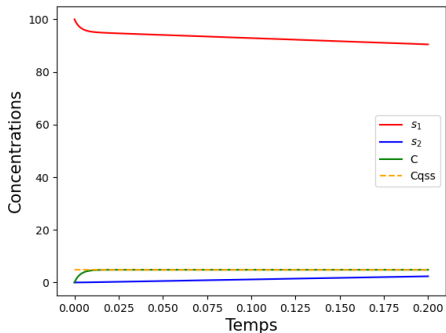


Modèle complet - comparaison entre C et C^{qss} . Paramètres :

$$\begin{aligned}
 k_1 &= 3, \quad k_{-1} = 5, \quad k_2 = 5, \\
 k_{-2} &= 1, \quad V_1 = 1, \quad V_2 = 2, \\
 S_1(0) &= \mathbf{100}, \quad S_2(0) = 0, \\
 C(0) &= 0, \quad \mathbf{T} = \mathbf{5}
 \end{aligned}$$

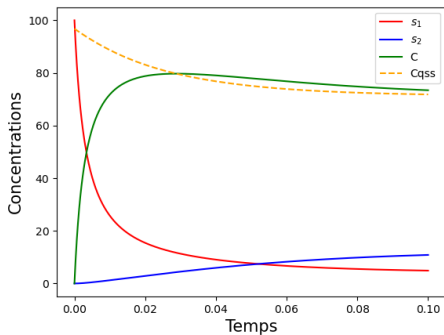
Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

Idem en zoomant sur les premiers instants



Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

"contre-exemple" sans l'hypothèse $T \ll S_1 + S_2$: idem avec $S_1(0) = T = 100$



Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

En injectant C^{qss} dans le système précédent, on obtient le modèle réduit :

$$\begin{cases} \tilde{s}_1'(t) = \frac{k_{-1}k_{-2}\tilde{s}_2(t) - k_1k_2\tilde{s}_1(t)}{k_{-1} + k_2 + k_1\tilde{s}_1(t) + k_{-2}\tilde{s}_2(t)} \cdot \frac{T}{V_1}, \\ \tilde{E}(t) = T - \tilde{C}(t) \\ \tilde{C}(t) = C^{qss}(\tilde{s}_1(t), \tilde{s}_2(t)) \\ \tilde{s}_2'(t) = -\tilde{s}_1'(t) \frac{V_1}{V_2} \end{cases} \quad (16)$$

C'est à dire que le flux entre les compartiments S_1 et S_2 peut être réduit sous la forme $\pm \frac{T}{V_i} \times M(\tilde{s}_1(t), \tilde{s}_2(t))$ où M est défini par la relation de Michaelis-Menten réversible :

$$M(\tilde{s}_1, \tilde{s}_2) = \left(\frac{F_1\tilde{s}_1/K_1 - F_2\tilde{s}_2/K_2}{1 + \tilde{s}_1/K_1 + \tilde{s}_2/K_2} \right)$$

Ce dernier système est un approximation du modèle initial, il présente l'avantage de ne contenir que 2 équations différentielles.

Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

Comparaison modèle complet VS modèle réduit

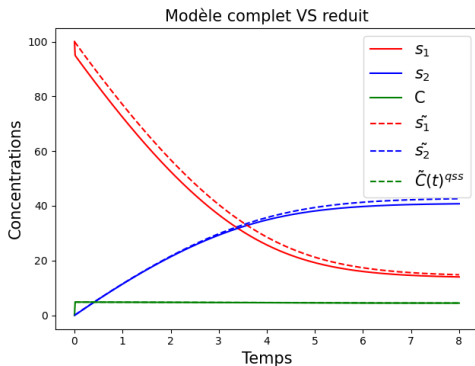


Figure 4: $S_1(0) = 100$, $S_2(0)$, $C(0) = 0$, $\mathbf{T} = 5$

Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

Comparaison modèle complet VS modèle réduit *sans l'hypothèse $T \ll S_1 + S_2$.*

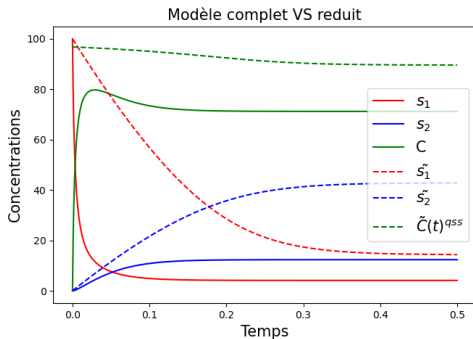


Figure 5: $S_1(0) = 100$, $S_2(0)$, $C(0) = 0$, $T = 100$

Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

Retour au cas valide, où $10 = T \ll S_1 + S_2$

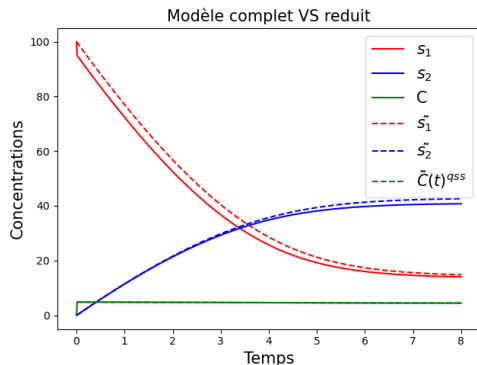


Figure 6: $S_1(0) = 100$, $S_2(0)$, $C(0) = 0$, $T = 5$

Transport passif (aka. Diffusion facilitée)

Souvent, la protéine transmembranaire interagit de la même manière avec les deux compartiments ($k_1 = k_{-2}$, $k_{-1} = k_2$). Le transport passif tend à équilibrer les concentrations de part et d'autre de la membrane :

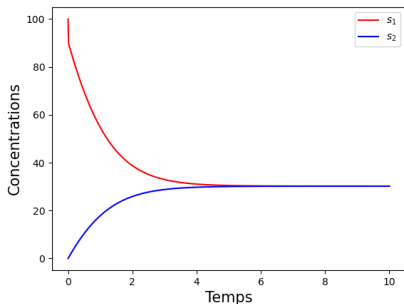


Figure 7: Paramètres : $k_1 = k_{-2} = 3$, $k_{-1} = k_2 = 5$, $V_1 = 1$, $V_2 = 2$

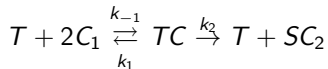
Transport actif

Pour maintenir des concentrations différentes de part et d'autre de la membrane, les cellules peuvent dépenser de l'énergie (ATP) pour forcer le transport de molécules (contre la diffusion, qui tend à égaliser les concentrations), c'est **transport actif**.

Transport actif

Exemple : La *Pompe calcium* consomme une ATP pour transporter deux ions Ca^{2+} hors du cytosol.

Sous l'hypothèse³ que les deux ions calcium se lient avec une forte affinité, le schéma de la réaction est alors



On retombe sur la réaction (11). De la même manière que précédemment (voir équation (12)), en approximant TC par un équilibre quasi-stationnaire, on montre que la vitesse de transport du compartiment 1 vers le compartiment 2 est bien approchée par une fonction de Hill :

$$\text{vitesse } C_1 \rightarrow C_2 = \alpha \frac{C_1^2}{K + C_1^2} \quad (17)$$

³On suppose aussi que la concentration d'ATP dans la cellule est régulée et maintenue constante, ce qui se traduit ici par des vitesses k_i constantes

Bibliographie

