

Modélisation des réseaux biologiques

Simon Girel

UCA Université Côte d'Azur

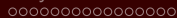
MASTER 1: BIO-INFORMATIQUE ET BIOLOGIE COMPUTATIONNELLE (BBC)



Novembre, 2024

Rappels : isoclines, point d'équilibre

Exemple : déterminer les isoclines et les équilibres du système
 $x' = x(1 - y), y' = y^2 + x$



Relation paramètre - valeur d'équilibre

La semaine dernière, vous avez étudié le système

$$\begin{cases} s_1'(t) = \frac{k_1}{1 + (s_2(t)/K)^n} - k_3 s_1(t) - k_5 s_1(t) & = v_1 - v_3 - v_5 \\ s_2'(t) = k_2 + k_5 s_1(t) - k_4 s_2(t) & = v_2 + v_5 - v_4 \end{cases} \quad (3)$$

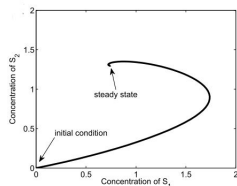
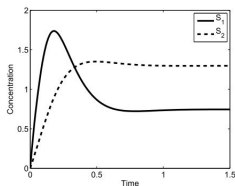
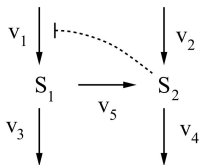


Figure 1: Equilibre asymptotique

Relation paramètre - valeur d'équilibre

Les isoclines du système (3) sont données par

$$s_1 = f(s_1, s_2) = \frac{k_1}{(k_3 + k_5)(1 + (s_2/K)^n)} \quad \text{et} \quad s_1 = g(s_1, s_2) = \frac{k_4 s_2 - k_2}{k_5}$$

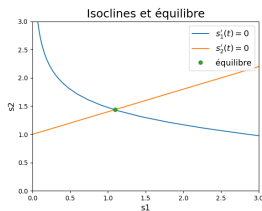
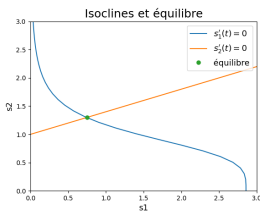
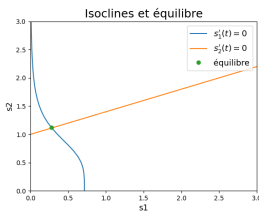


Figure 2: $k_2 = 5$; $K = 1$; $k_3 = 5$; $k_4 = 5$; $k_5 = 2$; $n = 4$ et **(A)** $k_1 = 5$, **(B)** $k_1 = 20$, **(C)** $k_1 = 40$

⇒ La position de l'équilibres (s_1^*, s_2^*) dépend des paramètres.

Relation paramètre - valeur d'équilibre

⇒ La position des équilibres dépend des paramètres.

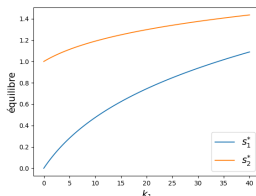


Figure 3: Valeur d'équilibre s_1^* et s_2^* en fonction de k_1

Dans cet exemple, la valeur de l'unique point d'équilibre varie **continuellement** avec la valeur du paramètre k_1 . On pourrait montrer que sa stabilité reste la même (équilibre stable).

Relation paramètre - stabilité

Soit le système linéaire $x'(t) = A_c x(t)$ défini pour tout $c \geq 0$ par

$$x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}, \quad A_c = \begin{pmatrix} -3 & -2 \\ c & 1 \end{pmatrix}$$

Ce système possède pour unique équilibre $x^* = (0, 0)$.

Exercice : Étudier la stabilité de x^* en fonction du paramètre c .

Définition

Définition:

On parle de **bifurcation** lorsque la variation d'un paramètre du système (appelé **paramètre de bifurcation**) provoque l'**apparition**, la **disparition** ou le **changement de stabilité** d'un point d'équilibre.

- Le graphe de la valeur et de la stabilité des équilibres en fonction du paramètre de bifurcation s'appelle **diagramme de bifurcation**.
- Les valeurs du paramètre de bifurcation pour lesquelles une bifurcation a lieu s'appellent **points de bifurcations**
- La situation précédente, où un point change de stabilité sans apparition/disparition d'équilibres s'appelle **bifurcation linéaire**

La bifurcation col-noeud

Une **bifurcation col-noeud** est définie comme la réunion d'un équilibre stable et d'un équilibre instable qui s'annulent l'un l'autre.

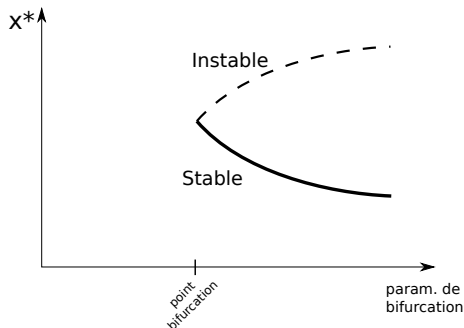


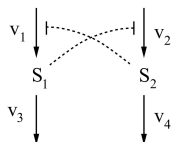
Figure 4: Schéma général d'une bifurcation col-noeud

Remarque : on parle de bifurcation quel que soit le sens dans lequel celle-ci est parcourue (disparition ou apparition des deux équilibres).

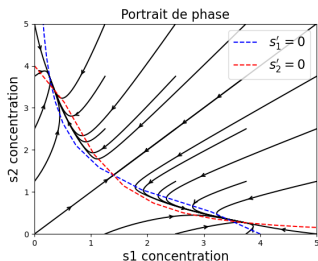
La bifurcation col-noeud

Vous avez également étudié le système suivant :

$$\begin{cases} s_1'(t) = \frac{k_1}{1 + (s_2(t)/K_2)^n} - k_3 s_1(t) \\ s_2'(t) = \frac{k_2}{1 + (s_1(t)/K_1)^n} - k_4 s_2(t) \end{cases} \quad (4)$$



qui, pour certains paramètres, est bistable (2 nœuds stables, 1 point col)



La bifurcation col-noeud

On peut montrer que lorsque k_1 varie...

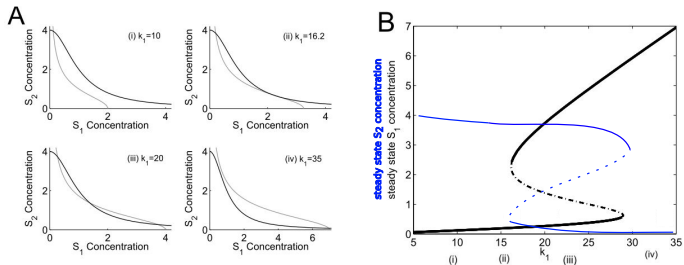
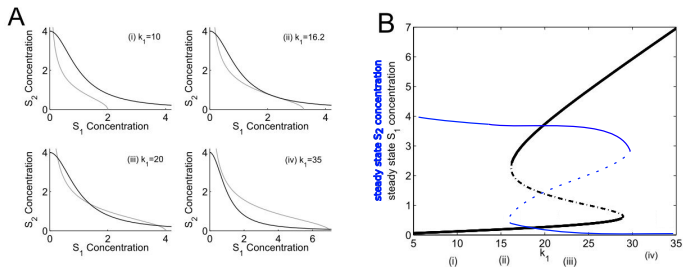


Figure 6: (A) Isoclines, (B) équilibres (composante s_1^*) et stabilité

Exercice :

- Quels sont les points de bifurcations ?
- Tracer la trajectoire attendue pour $s_1(t)$ et $s_2(t)$ en fonction de t si $k_1 = 10$ et si $k_1 = 35$ (comme sur la figure 5, obtenue pour $k = 20$).

La bifurcation col-noeud



- Pour toute valeur de s_1^* , on obtient s_2^* en annulant n'importe quelle équation de (4).
- 1^{ère} bifurcation en $k_1 = 16.1$: apparition de deux nouveaux équilibres.
- 2^{ème} bifurcation en $k_1 = 29$: : disparition de deux équilibres.

La bifurcation col-noeud

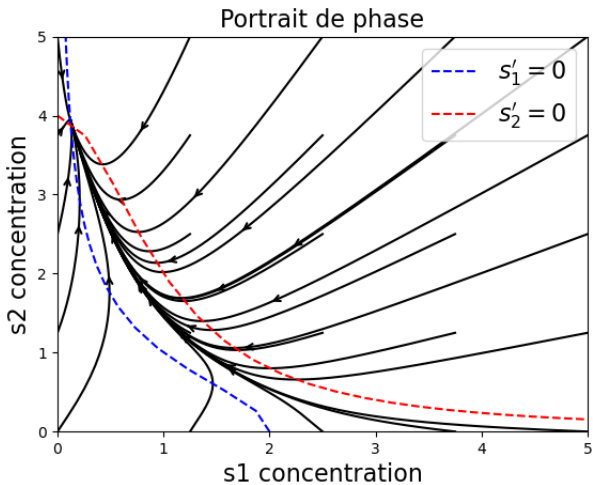


Figure 7: Portrait de phase pour $k = 10$

La bifurcation col-noeud

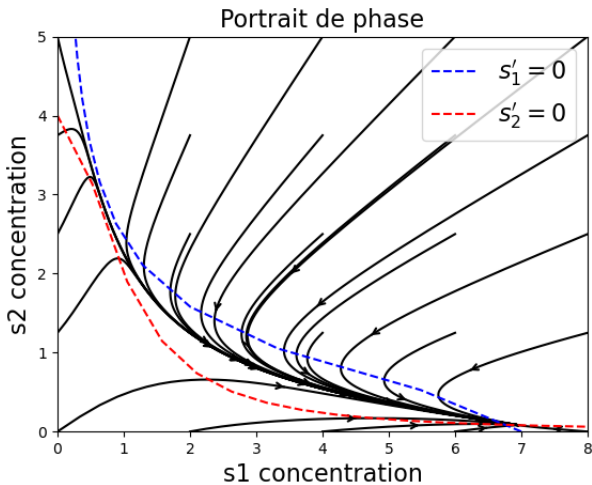
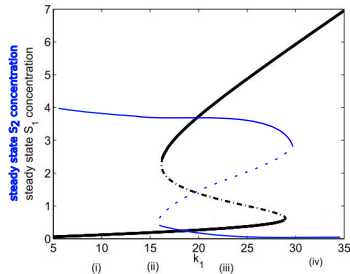


Figure 8: Portrait de phase pour $k = 35$

Phénomène d'hystérèse (hystérésis)

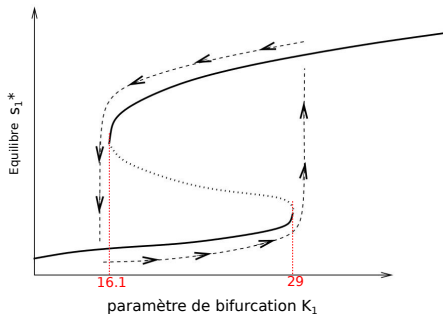
Question : Supposons que le paramètre k_1 oscille au delà des points de bifurcation (par exp. entre 5 et 35) au cours du temps (naturellement, ou en modifiant les conditions d'expérience).

A quoi peut-on s'attendre ?



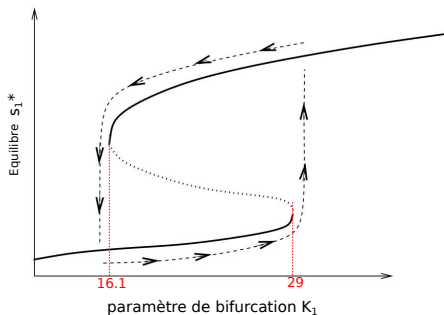
Phénomène d'hystérèse (hystérésis)

- Lorsque $k_1 < 16.1$, s_1 (resp. s_2) converge vers un équilibre bas (resp. haut).



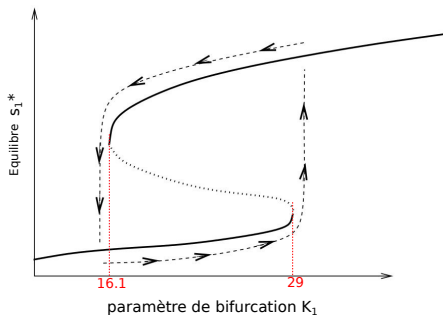
Phénomène d'hystérèse (hystérésis)

- Lorsque $k_1 < 16.1$, s_1 (resp. s_2) converge vers un équilibre bas (resp. haut).
- Lorsque $k_1 > 29$, s_1 (resp. s_2) converge vers un équilibre haut (resp. bas).



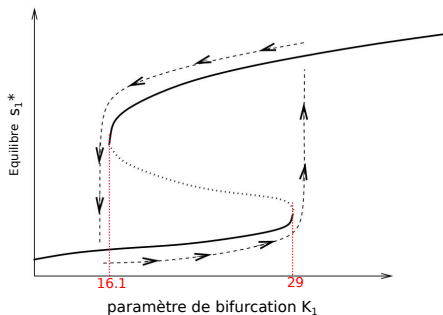
Phénomène d'hystérèse (hystérésis)

- Lorsque $k_1 < 16.1$, s_1 (resp. s_2) converge vers un équilibre bas (resp. haut).
- Lorsque $k_1 > 29$, s_1 (resp. s_2) converge vers un équilibre haut (resp. bas).
- Si $16.1 < k_1 < 29$: l'équilibre vers lequel converge la solution **dépend** des valeurs antérieurs de k_1 .



Phénomène d'hystérèse (hystérésis)

- Lorsque $k_1 < 16.1$, s_1 (resp. s_2) converge vers un équilibre bas (resp. haut).
- Lorsque $k_1 > 29$, s_1 (resp. s_2) converge vers un équilibre haut (resp. bas).
- Si $16.1 < k_1 < 29$: l'équilibre vers lequel converge la solution **dépend** des valeurs antérieures de k_1 .



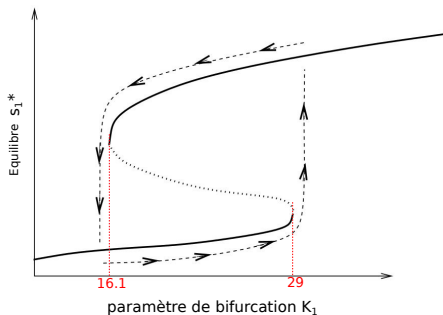
Le saut entre les deux branches survient pour deux valeurs **différentes** du paramètre de bifurcation (les deux points de bifurcation).

⇒ il ne suffit pas de rétablir les conditions antérieures pour retourner à un état antérieur.

On parle **d'hystérèse**.

Phénomène d'hystérèse (hystérésis)

- Lorsque $k_1 < 16.1$, s_1 (resp. s_2) converge vers un équilibre bas (resp. haut).
- Lorsque $k_1 > 29$, s_1 (resp. s_2) converge vers un équilibre haut (resp. bas).
- Si $16.1 < k_1 < 29$: l'équilibre vers lequel converge la solution **dépend** des valeurs antérieures de k_1 .



Le saut entre les deux branches survient pour deux valeurs **différentes** du paramètre de bifurcation (les deux points de bifurcation).

⇒ il ne suffit pas de rétablir les conditions antérieures pour retourner à un état antérieur.

On parle **d'hystérèse**.

Faible variation des paramètres ⇒ saut discontinu de la valeur de l'équilibre dynamique (*Catastrophe*).

Exemple d'hystérèse en écologie

Les phénomènes d'hystérèse résultent de boucles de rétroaction positives qui maintiennent le système dans son état actuel.

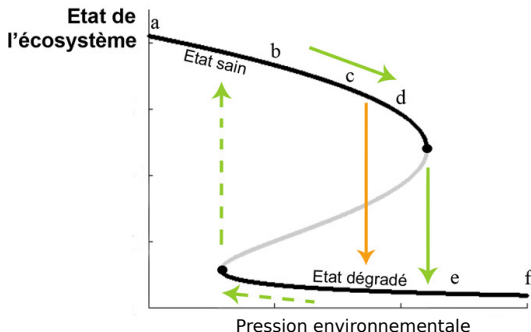


Figure 9: Hystérèse et "transitions catastrophiques"

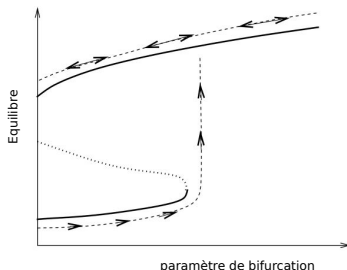
Sain = riche en végétation et zooplancton, faible turbidité et phytoplancton.

Pression = apports liés à l'agriculture, industrie...

Sonia Kéfi : Ecosystèmes et transitions catastrophiques

Phénomène d'hystérèse (hystérésis)

Ce phénomène de d'alternance entre les deux états stables (*bistable switch*) peut être irréversible lorsque le paramètre de bifurcation ne peut (physiquement) excéder certaines valeurs



Un exemple en dimension 1

Proposition 1

Stabilité des équilibres en 1D Soit $u^ \in \mathbb{R}$ un équilibre de $u'(t) = f(u(t))$.*

- *Si $\exists \epsilon > 0$ tel que $f > 0$ sur $]u^* - \epsilon, u^*[$ alors u^* est asymptotiquement stable par valeurs inférieures, sinon il est instable.*
- *Si $\exists \epsilon > 0$ tel que $f < 0$ sur $]u^*, u^* + \epsilon[$ alors u^* est asymptotiquement stable par valeurs supérieures, sinon il est instable.*
- *En particulier, si f est dérivable en u^* alors i) $f'(u^*) > 0 \Rightarrow u^*$ est instable répulsif. ii) $f'(u^*) < 0 \Rightarrow u^*$ est asymptotiquement stable. Les réciproques sont fausses.*

Exercice : On considère l'équation différentielle $x'(t) = f(x(t)) = 2x^2 + k_1$ où $k_1 > 0$ est un paramètre.

- déterminer les équilibre de l'équation en fonction de k_1
- déterminer la stabilité de ces équilibres
- tracer le diagramme de bifurcation

Un exemple en dimension 1

Solution : 1) $x'(t) = 0 \Leftrightarrow 2x^2 = -k_1$ donc : si $k_1 > 0$: pas d'équilibres ; si $k_1 = 0$, $x_0 = 0$ est le seul équilibre ; si $k_1 < 0$, il y a deux équilibres $x_1 = -\sqrt{k_1}$ et $x_2 = \sqrt{k_1}$

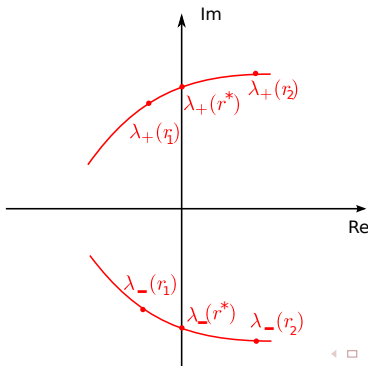
2) Cas $k_1 < 0$. On montre que $f'(x_1) < 0$ (stable) et $f'(x_2) > 0$ (instable). Cas $k_1 = 0$, on montre que $x_0 = 0$ est stable à gauche et instable à droite.

On a disparition d'un équilibre stable et d'un équilibre instable (bifurcation col-noeud).

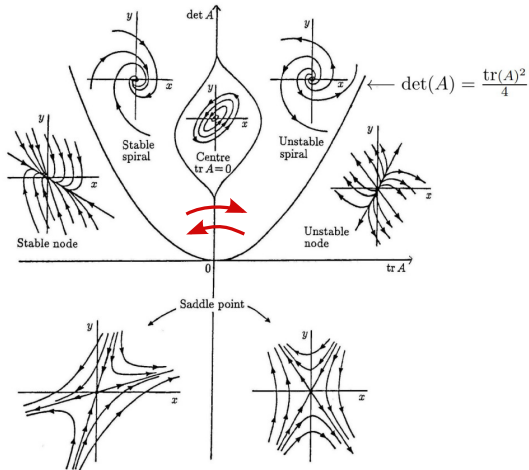
Bifurcation de Hopf

On parle de **Bifurcation de Hopf** (ou Poincaré–Andronov–Hopf) lorsque le changement de stabilité d'un équilibre s'accompagne de l'apparition d'une solution périodique.

Une telle bifurcation peut survenir lorsque le problème linéarisé (la Jacobienne) admet **une paire de valeurs propres complexes conjuguées qui franchissent l'axe imaginaire** du plan complexe.



Bifurcation de Hopf



Bifurcation de Hopf

Théorème en dimension 2 :

- Soit le système $x'(t) = f(x(t), r)$ où $x \in \mathbb{R}^2$ et $r \in \mathbb{R}$ est le paramètre de bifurcation. Soit $x^*(r)$ un équilibre du système (dont la valeur dépend bien sûr de r). On note A_r la matrice jacobienne du système au point $x^*(r)$.
- Supposons que A_r possède deux valeurs propres conjuguées $\lambda_+(r) = a(r) + ib(r)$ et $\lambda_-(r) = a(r) - ib(r)$ où $a(r) \neq 0$ et $b(r) \neq 0$ sont les parties réelles et imaginaires.
- Supposons qu'il existe une valeur de r^* pour laquelle $a(r^*) = 0$ et $b(r^*) \neq 0$. On suppose également que $a'(r^*) \neq 0$ (a change de signe de part et d'autre de r^*)¹.

Si l'équilibre $x^*(r^*)$ est attractif ou instable, on observe une bifurcation de Hopf : pour r suffisamment proche de r^* on a existence d'une solution périodique.

¹ pour r suffisamment proche de r^* , $x^*(r)$ est donc un foyer, stable si $a(r) < 0$, instable si $a(r) > 0$

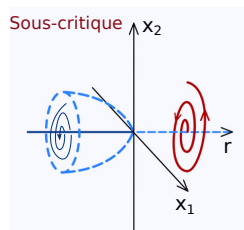
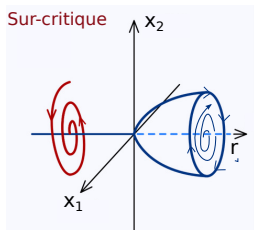
Bifurcation de Hopf

Il existe deux grands types de bifurcations de Hopf.

Par exemple, si $a'(r) > 0$ (les valeurs propres traversent l'axe imaginaire de la gauche vers la droite, l'équilibre **perd** sa stabilité) on dit que la bifurcation est

- sur-critique si la déstabilisation de l'équilibre s'accompagne de l'apparition d'une solution périodique stable (appelée cycle limite)
- sous-critique si la déstabilisation de l'équilibre s'accompagne de la disparition d'une solution périodique instable

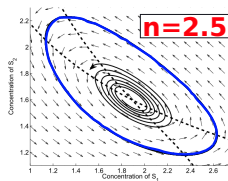
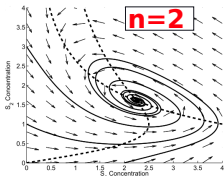
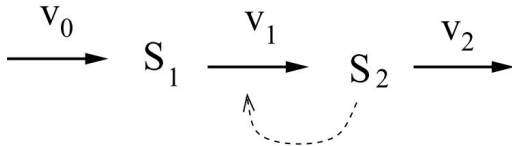
Le théorème précédent ne permet pas de savoir dans quel cas de figure on se trouve.



Bifurcation de Hopf - Exemple

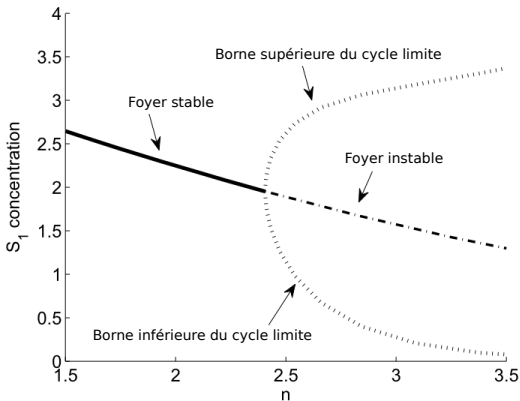
Vous avez étudié le système suivant d'une réaction auto-catalytique

$$\begin{cases} s_1'(t) = k_0 - k_1 s_1(t) (1 + (s_2(t)/K)^n) \\ s_2'(t) = k_1 s_1(t) (1 + (s_2(t)/K)^n) - k_2 s_2(t) \end{cases} \quad (5)$$



Bifurcation de Hopf - Exemple

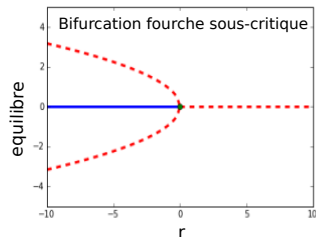
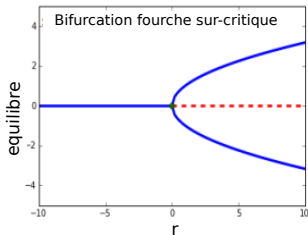
Il s'agit d'une *bifurcation de Hopf sur-critique* relative au paramètre bifurcation n (coopérativité)



(Attention la ligne pointillée ne correspond pas à des équilibres)

Bifurcation fourche

On parle de **bifurcation fourche** lorsque le changement de stabilité d'un équilibre s'accompagne de l'apparition(/disparition) de deux équilibres.



Remarque: cette figure ressemble à celle de la bifurcation de Hopf mais ici la *fourche* est bien formée d'équilibres et non d'un cycle limite.

Bifurcation fourche - Exemple

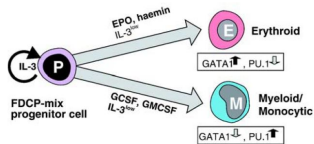
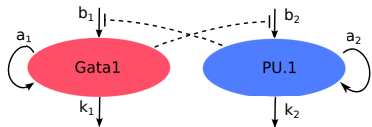


Figure 10: Cross-inhibition de GATA1 et PU.1 et différenciation des progéniteurs vers les voies érythroïde/myéloïde

Pour simplifier, prenons les mêmes paramètres pour chacune des espèces ($a_1 = a_2, \dots$). Notons K la force d'inhibition et x, y les concentrations de Gata1 et PU.1

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{ax^n}{K^n + x^n} + \frac{bK^n}{K^n + y^n} - dx \\ y'(t) = \frac{ay^n}{K^n + y^n} + \frac{bK^n}{K^n + x^n} - dy \end{cases} \quad (6)$$

Bifurcation fourche - Exemple

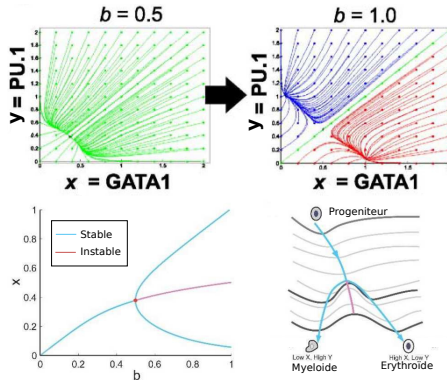


Figure 11: Bifurcation fourche sur-critique lorsque b est régulé par un signal externe. L'équilibre monostable (phénotype progéniteur) se déstabilise au profit de deux phénotypes antagonistes ($a = 0.01$, $n = 4$, $K = 0.5$, $d = 1$)

Credit Biplab Bose + Sui Huang et al 2007

Bifurcation fourche - Exemple

Bien entendu

- Un modèle de différenciation un peu obsolète ²
- Un modèle très simplifié (symétrie des paramètres, variation artificielle de b)

²Strasser 2008 - Lineage marker synchrony in hematopoietic genealogies refutes the PU.1/GATA1 toggle switch paradigm

³Kerr 2019 - Intracellular Energy Variability Modulates Cellular Decision-Making Capacity

Bifurcation fourche - Exemple

Bien entendu

- Un modèle de différenciation un peu obsolète ²
- Un modèle très simplifié (symétrie des paramètres, variation artificielle de b)

Mais

- Schéma d'inhibition croisée classique dans les réseaux de régulation
- Comportement plus riche mais similaire en cassant la symétrie/variant plusieurs paramètres.³

²Strasser 2008 - Lineage marker synchrony in hematopoietic genealogies refutes the PU.1/GATA1 toggle switch paradigm

³Kerr 2019 - Intracellular Energy Variability Modulates Cellular Decision-Making Capacity

Un système abstrait

Déterminer formellement la valeur et la nature des équilibres est généralement difficile/impossible \Rightarrow simulations numériques.

Exercice : On considère le système d'équations suivant.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(y - 1) \\ \frac{dy}{dt} = \mu - y(1 + x) \end{cases}$$

- Déterminer (en fonction de μ la positions des éventuels équilibres de (33).
- Déterminer (en fonction de μ la stabilité locale des équilibres).
- Tracer le diagramme de bifurcation pour le composante y du système en fonction de μ .

Un système abstrait

Solution

1) Equilibres :

- isocline-x : $x(y - 1) = 0 \Leftrightarrow x = 0$ ou $y = 1$.
- isocline-y : $\mu - y(1 + x) = 0 \Leftrightarrow y = \mu/(1 + x)$, qui est bien définie $\forall x \neq -1$.

On en déduit que les équilibres sont donnés par $E_1 = (0, \mu)$ et $E_2 = (\mu - 1, 1)$.

2) Stabilité :

La matrice jacobienne du système linéarisé est donnée, en tout point (x, y) par

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} y - 1 & x \\ -y & -(1 + x) \end{pmatrix}$$

En particulier

$$J_1(\mu) := J(0, \mu) = \begin{pmatrix} \mu - 1 & 0 \\ -\mu & -1 \end{pmatrix} \text{ et } J_2(\mu) := J(\mu - 1, 1) = \begin{pmatrix} 0 & \mu - 1 \\ -1 & -\mu \end{pmatrix}$$

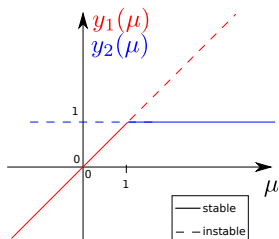
Un système abstrait

On a $tr(J_1(\mu)) = \mu - 2$ et $det(A(\mu)) = 1 - \mu \Rightarrow$ l'équilibre E_1 est instable si $\mu > 1$ (point col) et stable $\mu < 1$ ($det > 0$ et $tr < 0$).

De même, $tr(J_2(\mu)) = -\mu$ et $det(J_1(\mu)) = \mu - 1 \Rightarrow$ l'équilibre E_2 est stable si $\mu > 1$ ($det > 0$ et $tr < 0$) et instable (point col) si $\mu < 1$.

On a donc une bifurcation en $\mu = 1$. De plus, on remarque que pour $\mu = 1$, les deux équilibres sont confondus.

3) On note respectivement $y_1(\mu) = \mu$ et $y_2(\mu) = 1$ la composante y de E_1 et E_2 :



Remarque : cette bifurcation où deux équilibres se rencontrent et échangent leur stabilité est appelée **transcritique**.



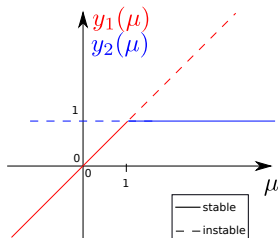
Un système abstrait

On a $tr(J_1(\mu)) = \mu - 2$ et $\det(A(\mu)) = 1 - \mu \Rightarrow$ l'équilibre E_1 est instable si $\mu > 1$ (point col) et stable $\mu < 1$ ($\det > 0$ et $tr < 0$).

De même, $tr(J_2(\mu)) = -\mu$ et $\det(J_2(\mu)) = \mu - 1 \Rightarrow$ l'équilibre E_2 est stable si $\mu > 1$ ($\det > 0$ et $tr < 0$) et instable (point col) si $\mu < 1$.

On a donc une bifurcation en $\mu = 1$. De plus, on remarque que pour $\mu = 1$, les deux équilibres sont confondus.

3) On note respectivement $y_1(\mu) = \mu$ et $y_2(\mu) = 1$ la composante y de E_1 et E_2 :



Remarque : cette bifurcation où deux équilibres se rencontrent et échangent leur stabilité est appelée **transcritique**.

Un exemple en 1D

Exercice : L'équation suivante modélise le même problème mais où on prélève à chaque instant une *proportion* donnée de poissons

$$y'(t) = ky\left(1 - \frac{y}{C}\right) - ry$$

Dresser le diagramme de bifurcation vis à vis du paramètre r (k et C sont supposés > 0).

Un exemple en 1D

éléments de correction

Pour y une transcritique en $r = k$, avec équilibres $x^* = 0$ et $x^* = C - Cr/k$.
 $x^* = 0$ instable puis stable, réciproquement pour l'autre équilibre..

Conclusion - bifurcations en 2D

En deux dimensions, toutes les bifurcations sont d'un des types précédents, i.e.

- bifurcations linéaires (dont Hopf)
- bifurcation col-noeud
- bifurcation fourche
- bifurcation transcritique

Introduction

Considérons la relation simple

$$\rightarrow S \rightarrow$$

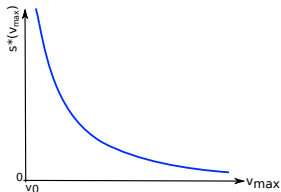
avec source constante v_0 et une consommation de S décrite par une relation de Michaelis-Menten.

En notant $s = [S]$: $s'(t) = v_0 - v_{\max} \frac{s}{K+s}$ et on suppose $v_{\max} > v_0$.

On en déduit la valeur d'équilibre

$$s^*(v_0, v_{\max}, K) = \frac{v_0 K}{v_{\max} - v_0}.$$

Dans la suite, on ne fera varier que v_{\max} : pour alléger on note $s^*(v_{\max})$.



Question : Comment pourrait-on mesurer la sensibilité de s^* par rapport à un paramètre (par exemple v_{\max}) ?

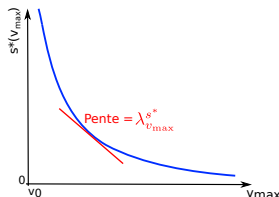


Définitions et exemple

Dans notre exemple, la sensibilité locale de s^* par rapport à v_{\max} est donnée par

$$\lambda_{v_{\max}}^{s^*}(v_{\max}) = \frac{ds^*}{dv_{\max}}(v_{\max}) = \frac{-v_0 K}{(v_{\max} - v_0)^2}$$

Par exemple $\lambda_{v_{\max}}^{s^*}(2) = \frac{ds^*}{dv_{\max}}(2) = -v_0 K / (2 - v_0)^2$.



Définitions et exemple

Question : Est-ce qu'une variation d'amplitude $\epsilon = 1$ du paramètre μ par rapport à une référence μ_0 est une *petite variation* ?

Définitions et exemple

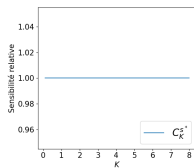
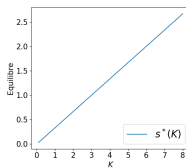
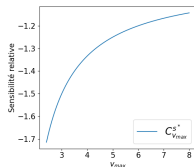
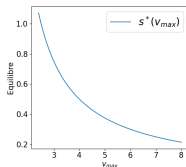
Question : Est-ce qu'une variation d'amplitude $\epsilon = 1$ du paramètre μ par rapport à une référence μ_0 est une *petite variation* ?

Question : Est-ce qu'une sensibilité $\lambda_{\mu}^{s^*}(\mu_0) = 50$ peut être considérée comme une "*grande*" sensibilité ?



Définitions et exemple

Solution : $C_{v_{\max}}^{s^*} = \frac{-v_{\max}}{v_{\max} - v_0}$ et $C_K^{s^*} = 1$.



(Haut) Simulations pour $v_0 = 1$, $K = 1.5$, $v_{\max} \in [2, 8]$.

(Bas) Simulations pour $v_0 = 1$, $K \in [0, 8]$, $v_{\max} = 4$

Approximation numérique

Rappel : il est souvent difficile/impossible d'obtenir une expression exacte pour la valeur des équilibres et, à fortiori, de calculer leur sensibilité. On peut obtenir une bonne approximation par simulations numériques.

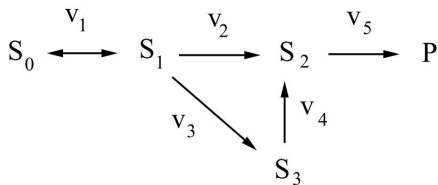
❶ On détermine numériquement $s^*(\mu)$ et $s^*(\mu + \epsilon)$ avec ϵ petit : la valeur de l'équilibre s^* pour deux proches valeurs du paramètre (ce sont des approximations numériques, que l'on considère suffisamment précises)

❷ On obtient une approximation de la dérivée $\frac{ds^*}{d\mu}(\mu)$ en calculant le taux d'accroissement

$$\frac{s^*(\mu + \epsilon) - s^*(\mu)}{\epsilon}$$



Exemple : Metabolic Control Analysis (MCA)

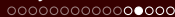


Les concentrations $s_i = [S_i]$ satisfont

$$\begin{cases} s_1'(t) = v_1 - v_2 - v_3 = e_1([S_0] - s_1) - (e_2 + e_3)s_1 \\ s_2'(t) = v_2 + v_4 - v_5 = e_2s_1 + e_4s_3 - e_5s_2 \\ s_3'(t) = v_3 - v_4 = e_3s_1 - e_4s_3 \end{cases} \quad (8)$$

Exercice : Montrer que

$$s_1^* = \frac{e_1[S_0]}{e_1 + e_2 + e_3}, \quad s_2^* = \frac{(e_2 + e_3)e_1[S_0]}{e_5(e_1 + e_2 + e_3)}, \quad s_3^* = \frac{e_3e_1[S_0]}{e_4(e_1 + e_2 + e_3)}$$



Exemple : Metabolic Control Analysis (MCA)

On s'intéresse à l'influence des concentrations d'enzymes (e_i , $i = 1, 2, 3, 4, 5$) sur les concentrations d'équilibres des métabolites.

On peut calculer la sensibilité relative de ces équilibres par rapport aux concentrations e_i

$$C_{e_i}^{s_j^*} = \frac{e_i}{s_j^*} \times \frac{ds_j^*}{de_i}$$

Dans le contexte de l'analyse du contrôle métabolique (Metabolic Control Analysis) on emploie plutôt la terminologie de **concentration control coefficients**

Exercice : Calculer $C_{e_i}^{s_j^*}$ pour les couples

$(i, j) = (1, 1), (2, 1), (3, 1), (4, 1),$ et $(5, 1)$. Vérifier que $\sum_i C_{e_i}^{s_1^*} = 0$

Exemple : Metabolic Control Analysis (MCA)

On s'intéresse à l'influence des concentrations d'enzymes (e_i , $i = 1, 2, 3, 4, 5$) sur les concentrations d'équilibres des métabolites.

On peut calculer la sensibilité relative de ces équilibres par rapport aux concentrations e_i

$$C_{e_i}^{s_j^*} = \frac{e_i}{s_j^*} \times \frac{ds_j^*}{de_i}$$

Dans le contexte de l'analyse du contrôle métabolique (Metabolic Control Analysis) on emploie plutôt la terminologie de **concentration control coefficients**

Exercice : Calculer $C_{e_i}^{s_j^*}$ pour les couples

$(i, j) = (1, 1), (2, 1), (3, 1), (4, 1),$ et $(5, 1)$. Vérifier que $\sum_i C_{e_i}^{s_1^*} = 0$

Solution : $C_{e_1}^{s_1^*} = (e_2 + e_3)/(e_1 + e_2 + e_3)$, $C_{e_2}^{s_1^*} = -e_2/(e_1 + e_2 + e_3)$,
 $C_{e_3}^{s_1^*} = -e_3/(e_1 + e_2 + e_3)$, $C_{e_4}^{s_1^*} = C_{e_5}^{s_1^*} = 0$

