

Cours VII : Exemples

1 Modèles compétitifs

Les modèles compétitifs concernent deux populations vivant sur le même terrain. Contrairement au modèle proie-prédateur on ne suppose pas qu'une population se nourrit de l'autre, mais on suppose que les deux populations sont en concurrence pour le même type de nourriture. On note $x(t)$ et $y(t)$ les effectifs des deux populations. Afin de décrire la dynamique des populations nous faisons les hypothèses suivantes :

- La nourriture de la population x est limitée. Sans interaction avec la population y elle se développe selon un modèle logistique

$$x' = \alpha_1 x \left(1 - \frac{x}{K_1}\right)$$

avec $\alpha_1 > 0$ le taux de croissance naturelle et K_1 la capacité biotique.

- La nourriture de la population y est donc également limitée. Sans interaction avec la population x elle se développe selon un modèle logistique

$$y' = \alpha_2 y \left(1 - \frac{y}{K_2}\right)$$

avec $\alpha_2 > 0$ le taux de croissance naturelle et K_2 la capacité biotique.

- Comme les deux populations dépendent de la même nourriture (limitée), la présence de l'autre population va diminuer le taux de croissance. On rajoute donc un terme négatif à chaque équation pour arriver au système d'équations différentielles

$$\begin{cases} x' &= \alpha_1 x \left(1 - \frac{x}{K_1} - \beta_1 \frac{y}{K_1}\right) \\ y' &= \alpha_2 y \left(1 - \frac{y}{K_2} - \beta_2 \frac{x}{K_2}\right) \end{cases} \quad (1)$$

où $\beta_1 > 0$ et $\beta_2 > 0$ sont des constantes. On appelle (1) un modèle compétitif.

On ne connaît pas de solution explicite pour les modèles compétitifs, mais il est facile de voir que les populations $x(t)$ et $y(t)$ ne peuvent pas devenir arbitrairement grandes : si x_0 est plus grand que la capacité biotique K_1 , on a

$$\left(1 - \frac{x_0}{K_1} - \beta_1 \frac{y_0}{K_1}\right) < 0.$$

Par conséquent on aura $x'(0) = \alpha_1 x_0 \left(1 - \frac{x_0}{K_1} - \beta_1 \frac{y_0}{K_1}\right) < 0$, la population x va donc décroître. Le même raisonnement s'applique pour la population y .

On peut effectuer une partie de l'analyse qualitative pour les modèles compétitifs.

Calcul de l'isocline $x' = 0$. On doit résoudre l'équation

$$\alpha_1 x \left(1 - \frac{x}{K_1} - \beta_1 \frac{y}{K_1}\right) = 0.$$

Puisque $\alpha_1 \neq 0$ on peut diviser par α_1 et obtient

$$x \left(1 - \frac{x}{K_1} - \beta_1 \frac{y}{K_1}\right) = 0.$$

La partie gauche de l'équation est un produit, donc on a deux cas :

1er cas. On a $x = 0$. La première composante de l'isocline est donc l'axe vertical.

2nd cas. On a $1 - \frac{x}{K_1} - \beta_1 \frac{y}{K_1} = 0$. On re-écrit cette équation et obtient

$$y = -\frac{x}{\beta_1} + \frac{K_1}{\beta_1}.$$

La seconde composante de l'isocline est donc une droite.

Calcul de l'isocline $y' = 0$. On doit résoudre l'équation

$$\alpha_2 y \left(1 - \frac{y}{K_2} - \beta_2 \frac{x}{K_2}\right) = 0.$$

Puisque $\alpha_2 \neq 0$ on peut diviser par α_2 et obtient

$$y \left(1 - \frac{y}{K_2} - \beta_2 \frac{x}{K_2}\right) = 0.$$

La partie gauche de l'équation est un produit, donc on a deux cas :

1er cas. On a $y = 0$. La première composante de l'isocline est donc l'axe horizontal.

2nd cas. On a $1 - \frac{y}{K_2} - \beta_2 \frac{x}{K_2} = 0$. On re-écrit cette équation et obtient

$$y = -\beta_2 x + K_2.$$

La seconde composante de l'isocline est donc une droite.

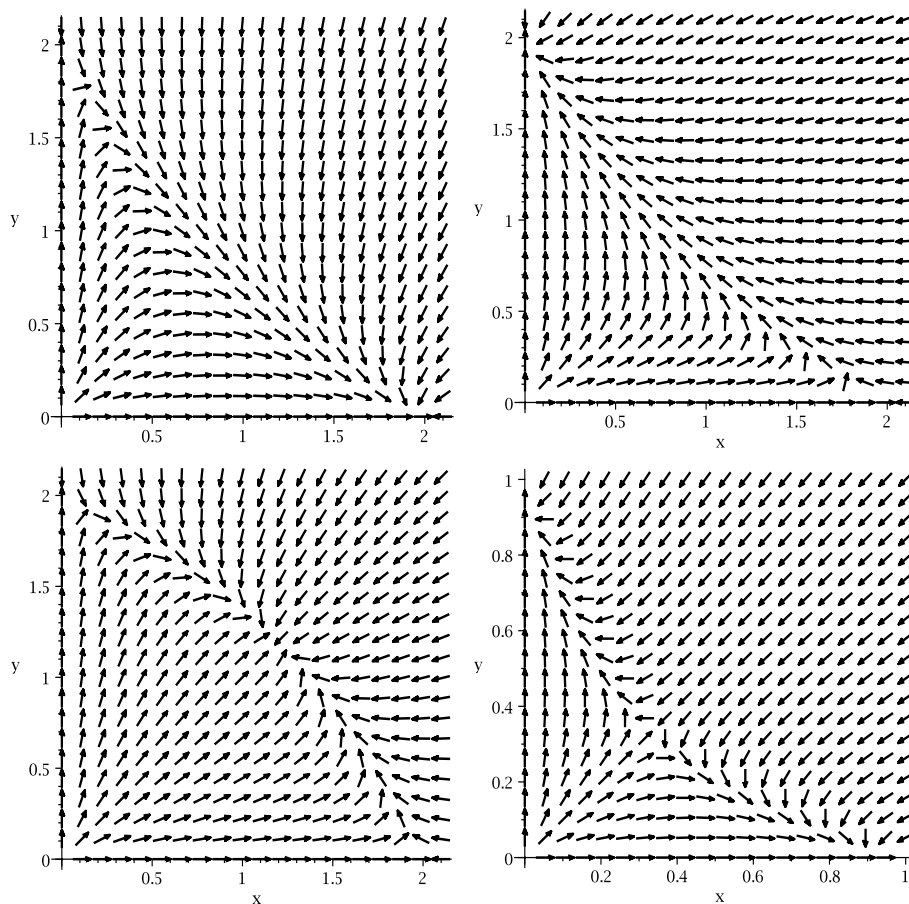


FIGURE A – Champs de vecteurs pour différents modèles compétitifs.

Calcul des équilibres. Comme dans le cours V nous formons quatre systèmes d'équations correspondant aux différentes composantes des isoclines.

1er cas. On a $x = 0$ et $y = 0$. L'unique solution de ce système est l'équilibre $(0,0)$.

2ème cas. On a $x = 0$ et $y = -\beta_2 x + K_2$. On substitue $x = 0$ dans la seconde équation et obtient l'équilibre $(0, K_2)$.

3ème cas. On a $y = -\frac{x}{\beta_1} + \frac{K_1}{\beta_1}$ et $y = 0$. On substitue $y = 0$ dans la première équation et obtient

$$0 = -\frac{x}{\beta_1} + \frac{K_1}{\beta_1} \quad \Leftrightarrow \quad x = K_1.$$

Ceci donne l'équilibre $(K_1, 0)$.

4ème cas. On a $y = -\frac{x}{\beta_1} + \frac{K_1}{\beta_1}$ et $y = -\beta_2 x + K_2$. Les mathématiciens savent évidemment résoudre ce système linéaire, mais il y a des distinctions de cas et le résultat n'est pas très instructif. Dans certains cas le point d'équilibre n'a pas d'interprétation biologique, car ces coordonnées peuvent être négatives.

La nature des points d'équilibre d'un modèle compétitif dépend des coefficients

$$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, K_1, K_2,$$

mais on peut montrer qu'il y a essentiellement quatre situations différentes. Ces quatre situations différentes sont illustrées par les champs de vecteurs dans la figure A. On observe que seulement pour le troisième champ une coexistence des deux espèces est probable, pour les autres champs les trajectoires vont typiquement vers l'équilibre $(0, K_2)$ ou l'équilibre $(K_1, 0)$ qui correspondent à l'extinction d'une espèce.

2 L'équation de Michaelis-Menten

Le but de cette section est de développer des formules qui expriment l'influence d'une enzyme sur un processus biochimique. Notons S le substrat qui est à l'origine de la réaction et P son produit, et par



la réaction qui transforme S en P . La présence d'une enzyme E augmente de façon considérable la vitesse à laquelle S est transformé en P , sans consommation de l'enzyme. L'enzyme et le substrat forment un complexe instable ES . Le complexe ES peut se dissocier en $E + S$ ou $E + P$. Cette chaîne de réactions peut être représenté comme suit



On peut déterminer de façon expérimentale la concentration $[P] = [P(t)]$ du produit. La figure B montre la concentration $[P(t)]$ pour différentes concentrations initiales $[S_0]$ du substrat. En cinétique chimique, on s'intéresse particulièrement aux vitesses de réaction, qui permettent d'une part de prédire l'effet de la réaction (par exemple, explosive ou non), et, dans l'autre sens, d'inférer la nature de la réaction à partir de mesures de vitesses et de modèles. On voit ici que la vitesse initiale de réaction v_0 , c'est-à-dire la pente $[P'(0)]$ augmente avec la concentration initiale $[S_0]$.

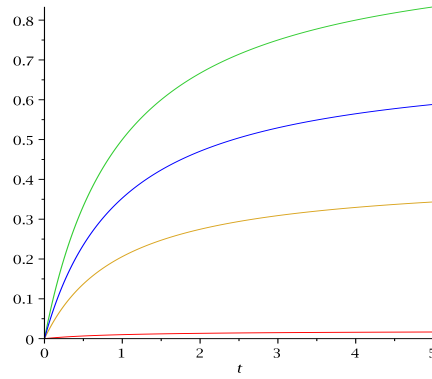


FIGURE B – Graphe de la fonction $[P(t)]$ pour différentes concentrations initiales $[S_0]$. En ordonnée, la concentration $[P(t)]$; les valeurs de $[S_0]$ sont 0,02 (courbe rouge), 0,32 (courbe jaune), 0,62 (courbe bleue) et 1 (courbe verte).

La figure C permet de préciser cette observation : la vitesse de réaction augmente avec la concentration $[S_0]$, mais elle ne devient pas arbitrairement grande. Même si $[S_0]$ devient infiniment grand, la vitesse de réaction v_0 sera au maximum égale à la vitesse maximale v_{max} . La formule de Michaelis-Menten permet de calculer v_0 . On a

$$v_0 = \frac{v_{max}[S_0]}{K_M + [S_0]}. \quad (3)$$

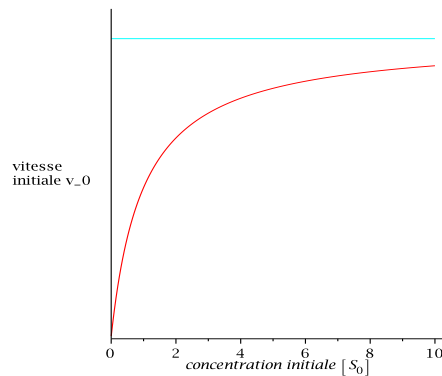


FIGURE C – Lien entre la concentration initiale $[S_0]$ du substrat et la vitesse de réaction initiale $v_0 = [P'(0)]$. En bleu la fonction constante $y = v_{max}$.

Notre but sera de modéliser la chaîne de réaction (2) avec un système d'équations différentielles, puis d'étudier ce système et de déduire la formule (3). En particulier nous allons voir comment on peut calculer la vitesse maximale v_{max} , et comment la constante de Michaelis-Menten K_M émerge naturellement du modèle.

2.1 Construction du modèle

On note k_1 la vitesse à laquelle une molécule du substrat S est liée (de façon réversible) à l'enzyme E et k_{-1} la vitesse à laquelle une molécule du complexe ES se dissocie dans ses composantes E et S . On note k_2 la vitesse à laquelle une molécule du complexe se dissocie pour donner l'enzyme libre E et le produit P .



On note $[E(t)]$ (respectivement $[S(t)]$, $[ES(t)]$, $[P(t)]$) la concentration de l'enzyme E (respectivement du substrat S , du complexe ES , du produit P) au moment t . Nous allons faire l'hypothèse (fortement simplificatrice) suivante :

Le taux de changement des concentrations est proportionnelle aux concentrations.

Cette hypothèse est formellement la même que l'hypothèse Malthusienne en dynamique des populations, et va donc conduire à des modèles où les dérivées des concentrations dépendent directement des concentrations elles-mêmes, *et uniquement d'elles*. On va voir que dans ce cas, même aux temps longs, elle ne conduit pas à des comportements absurdes, du fait de l'interaction entre l'enzyme et le substrat. Alors le changement de ces concentrations est décrit par le système d'équations différentielles suivant ¹ :

$$[S'] = -k_1[E][S] + k_{-1}[ES] \quad (5)$$

$$[E'] = -k_1[E][S] + (k_{-1} + k_2)[ES] \quad (6)$$

$$[P'] = k_2[ES] \quad (7)$$

$$[ES'] = k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[ES] \quad (8)$$

Ce système paraît compliqué, car il y a quatre variables et quatre équations différentielles. On va donc essayer de le simplifier :

- La fonction $[P] = [P(t)]$ intervient seulement dans la partie gauche de l'équation (7). En particulier la vitesse de réaction initiale $v_0 = [P'(0)]$, qui nous intéressera pour retrouver la formule de Michaelis-Menten, est déterminée par $[ES(0)]$. On va oublier l'équation (7) pour le moment, le calcul de $[P'(t)]$ sera une conséquence de nos autres calculs.
- Les équations (6) et (8) se ressemblent. Si on fait la somme (6) + (8) on obtient

$$[E'] + [ES'] = 0.$$

Ceci implique que la somme $[E(t)] + [ES(t)]$ est égale à une constante. Si on suppose qu'au début de l'expérience la concentration du complexe ES est zéro, on a donc

$$[E(t)] + [ES(t)] = [E_0] \quad (9)$$

où $[E_0]$ est la concentration initiale de l'enzyme.

Du point de vue biologique l'égalité (9) correspond au fait que l'enzyme n'est pas consommée par la réaction. Du point de vue mathématique elle permet de simplifier un peu plus notre système d'équations différentielles. Si on remplace $[ES(t)] = [E_0] - [E(t)]$ dans les équations (5) et (6), on obtient

$$\begin{cases} [S'] &= -k_1[E][S] + k_{-1}([E_0] - [E]) \\ [E'] &= -k_1[E][S] + (k_{-1} + k_2)([E_0] - [E]) \end{cases} \quad (10)$$

Ce système est déjà plus raisonnable : on a deux inconnues $[E]$ et $[S]$ et deux équations différentielles. Nous procédons en deux étapes : on fait d'abord une étude qualitative pour montrer que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} [S(t)] = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} [E(t)] = [E_0].$$

À long terme le substrat S sera donc complètement transformé en le produit P , tandis que l'enzyme E n'est pas consommée et revient à sa concentration initiale. Ensuite on va utiliser une approximation de notre système pour dériver la formule (3).

1. Comme dans les cours précédents, on s'autorise à écrire $[E]$, $[S]$, $[ES]$, $[P]$ au lieu de $[E(t)]$, $[S(t)]$, $[ES(t)]$, $[P(t)]$.

2.2 Étude qualitative du système (10)

Pour simplifier la notation on remplace $[S]$ par x et $[E]$ par y , alors on a le système suivant

$$\begin{cases} x' &= -k_1xy + k_{-1}(y_0 - y) \\ y' &= -k_1xy + (k_{-1} + k_2)(y_0 - y) \end{cases} \quad (11)$$

Nous appliquons les méthodes développées dans les cours précédents.

Calcul de l'isocline $x' = 0$. L'isocline est donnée par l'équation

$$0 = -k_1xy + k_{-1}(y_0 - y) \Leftrightarrow k_1xy + k_{-1}y = k_{-1}y_0. \Leftrightarrow y = \frac{k_{-1}y_0}{k_1x + k_{-1}}$$

L'isocline $x' = 0$ est donc une hyperbole.

Calcul de l'isocline $y' = 0$. L'isocline est donnée par l'équation

$$0 = -k_1xy + (k_{-1} + k_2)(y_0 - y) \Leftrightarrow k_1xy + (k_{-1} + k_2)y = (k_{-1} + k_2)y_0 \Leftrightarrow y = \frac{(k_{-1} + k_2)y_0}{k_1x + (k_{-1} + k_2)}$$

L'isocline $y' = 0$ est donc également une hyperbole.

Calcul des équilibres. On doit résoudre le système d'équations

$$\begin{aligned} 0 &= -k_1xy + k_{-1}(y_0 - y) \\ 0 &= -k_1xy + (k_{-1} + k_2)(y_0 - y) \end{aligned}$$

En faisant la différence des deux lignes on obtient $0 = k_2(y_0 - y)$. Puisque $k_2 > 0$ ceci implique $y = y_0$. Une substitution montre que $x = 0$. Il existe donc exactement un point d'équilibre, ses coordonnées sont $(x, y) = (0, y_0)$.

Nous allons maintenant déterminer la nature du point d'équilibre. On note

$$f(x, y) = -k_1xy + k_{-1}(y_0 - y), \quad g(x, y) = -k_1xy + (k_{-1} + k_2)(y_0 - y).$$

Alors les dérivées partielles sont

$$\frac{\partial f}{\partial x} = -k_1y, \quad \frac{\partial f}{\partial y} = -k_1x - k_{-1}$$

et

$$\frac{\partial g}{\partial x} = -k_1y, \quad \frac{\partial g}{\partial y} = -k_1x - (k_{-1} + k_2).$$

La matrice jacobienne pour le point d'équilibre $(0, y_0)$ est donc

$$A = A(0, y_0) = \begin{pmatrix} -k_1y_0 & -k_{-1} \\ -k_1y_0 & -(k_{-1} + k_2) \end{pmatrix}.$$

Le déterminant de cette matrice est

$$\det(A) = k_1k_2y_0$$

et sa trace

$$\text{tr}(A) = -k_1y_0 - (k_{-1} + k_2).$$

Dans notre situation les coefficients k_1, k_{-1}, k_2, y_0 sont tous strictement positifs², on a donc

$$\det(A) > 0, \quad \text{tr}(A) < 0.$$

2. Rappelons nous que k_1, k_{-1}, k_2 sont des vitesses de réaction et y_0 la concentration initiale de l'enzyme.

D'après le cours VI l'unique point d'équilibre $(0, y_0)$ est *stable*³, toutes les trajectoires vont donc converger vers ce point. Ce calcul confirme l'impression donnée par le champ de vecteurs dans la figure D.

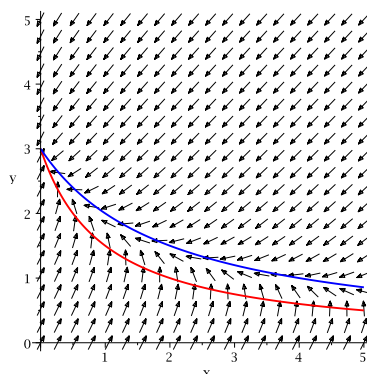


FIGURE D – Champ de vecteur associé au système (11). A titre d'exemple on a choisi $y_0 = 3$. L'isocline $x' = 0$ en rouge et l'isocline $y' = 0$ en bleu.

2.3 Approximation par un état stationnaire

L'étude qualitative du paragraphe précédent montre qu'à la fin de la réaction le substrat S est complètement transformé en produit P et l'enzyme revient à sa concentration initiale $[E_0]$. Mais qu'est-ce qui se passe au début de la réaction ?

Pour répondre à cette question on fait une «approximation par un état stationnaire» : on suppose qu'au début de la réaction, le complexe ES commençant à une concentration nulle et se désagrégeant en même temps qu'il se forme, sa concentration $[ES]$ est nulle, et donc constante⁴. Ceci implique que sa dérivée $[ES']$ est égale à zéro. En remplaçant $[ES']$ par zéro dans l'équation (8) on obtient

$$0 = k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[ES]$$

Ceci est équivalent à

$$k_1[E][S] = (k_{-1} + k_2)[ES] \Leftrightarrow \frac{[E][S]}{[ES]} = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}.$$

La constante de Michaelis K_M apparaît donc par une simple manipulation de l'équation (8). Elle est définie par la formule

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = \frac{[E][S]}{[ES]}.$$

Par l'équation précédente on a donc

$$[E] = K_M \frac{[ES]}{[S]}.$$

3. Si on applique la classification des équilibres on voit que $(0, y_0)$ est soit un foyer, soit un noeud. Comme on ne connaît les valeurs exactes des coefficients k_1, k_{-1}, k_2, y_0 , on ne peut pas vérifier si $\frac{\text{tr}(A)^2}{4} > \det A$ ou $\frac{\text{tr}(A)^2}{4} \leq \det A$. Ceci n'est pas très grave, le point crucial est que l'équilibre est attractif. Le fait que l'équilibre soit un foyer ou un noeud va avoir comme conséquence la présence d'oscillations ou non autour de cet équilibre, mais ces oscillations n'influenceront pas le démarrage de la réaction, et donc la vitesse de réaction v_0 qui est le point crucial de la formule de Michaelis-Menten. La question de savoir si des oscillations peuvent avoir lieu dans des systèmes suivant une dynamique de Michaelis-Menten est encore d'actualité en recherche !

4. Cette hypothèse est justifiée dans des situations où la vitesse de réaction k_1 est nettement plus grande que k_2 .

On peut maintenant substituer $[E]$ dans (9) pour obtenir

$$K_M \frac{[ES]}{[S]} + [ES] = [E_0].$$

On transforme l'équation pour exprimer $[ES]$ en fonction de $[S]$:

$$K_M \frac{[ES]}{[S]} + [ES] = [E_0] \Leftrightarrow [ES] \left(\frac{K_M}{[S]} + 1 \right) = [E_0] \Leftrightarrow [ES] = \frac{[E_0]}{\frac{K_M}{[S]} + 1}.$$

Nous pouvons enfin revenir à notre problème initial : déterminer $[P'(0)]$. On substitue la formule pour $[ES]$ dans (7) :

$$[P'] = k_2 \frac{[E_0]}{\frac{K_M}{[S]} + 1}$$

En particulier pour $t = 0$ on obtient la vitesse initiale de réaction

$$v_0 = [P'(0)] = k_2 \frac{[E_0]}{\frac{K_M}{[S(0)]} + 1}$$

Si $[S(0)]$ tend vers ∞ , la partie droite converge vers $k_2[E_0]$. On en déduit que la vitesse de réaction maximale est

$$v_{max} = k_2[E_0]$$

Notons que la vitesse maximale dépend de la concentration initiale $[E_0]$ de l'enzyme, mais ne dépend pas de la concentration initiale $[S_0]$ du substrat. Elle ne peut cependant être atteinte que dans le cas où $[S(0)] \rightarrow \infty$, ce qui implique que le substrat est présent en quantité tellement importante que le facteur limitant la réaction est la concentration de l'enzyme. Nous retrouvons finalement la formule de Michaelis-Menten

$$v_0 = \frac{v_{max}}{\frac{K_M}{[S(0)]} + 1} = \frac{v_{max}[S_0]}{K_M + [S_0]}.$$

Ce calcul, s'il n'a pas forcément d'équivalent pour d'autres problèmes de dynamique des populations, permet de voir qu'en plus de l'étude qualitative des systèmes, qui donne des informations sur les équilibres et leur stabilité à long terme, il est possible de déduire des propriétés à court terme à partir du modèle, ce qui peut avoir un grand intérêt selon le domaine d'études. Le même modèle, selon les approximations faites, pourra être employé pour différents types de prédictions.