

Unicité et stabilité globale de l'équilibre de modèles métaboliques réversibles

Ibrahima NDIAYE¹, Jean-Luc GOUZÉ¹

¹ COMORE, INRIA, BP 93, 06902 Sophia-Antipolis, France.
indiaye@sophia.inria.fr, gouze@sophia.inria.fr

Résumé— Nous considérons dans cet article des réseaux métaboliques de type enzymatique réversibles (décrits par un système d'équations différentielles ordinaires), avec éventuellement des entrées et des sorties, et nous démontrons la stabilité globale de l'équilibre (s'il existe) à l'aide de techniques issues des systèmes monotones. Dans certains cas, que nous étudions, il n'y a pas d'équilibre. Enfin, nous considérons un système métabolique couplé à un réseau génétique, et nous étudions la dépendance de l'équilibre métabolique rapide (s'il existe) par rapport aux concentrations en enzymes.

Mots-clés— Réseaux métaboliques, cinétique enzymatique, systèmes monotones, systèmes compartimentaux, réseaux génétiques, stabilité globale.

I. INTRODUCTION

Les systèmes métaboliques constituent une classe importante de systèmes dynamiques intervenant dans le domaine de la biologie [8]. Il s'agit de systèmes de type chimiques, mais dans lesquels les réactions sont catalysées par des enzymes. Ces enzymes sont des protéines synthétisées par des gènes, et les systèmes métaboliques et génétiques sont ainsi couplés par des boucles de régulation (les métabolites peuvent réguler la synthèse d'une enzyme). Pour étudier ces systèmes couplés, dont l'un (le système métabolique) a une dynamique très rapide par rapport à l'autre, il est très important de pouvoir étudier les propriétés de stabilité globale du système métabolique. Si celui-ci est globalement stable, alors on pourra le mettre à son équilibre, et appliquer des théorèmes de type Tikhonov sur les systèmes à plusieurs échelles de temps [8], pour injecter la valeur de cet équilibre dans le système génétique. Pour les biologistes, il semble évident que les systèmes métaboliques "réalistes" ont un seul équilibre stable. Pourtant, il est connu que certains systèmes de type métabolique peuvent avoir plusieurs équilibres [3]. Dans cet article, nous apportons quelques contributions à ce problème. Nous montrons que pour un réseau enzymatique réversible "pur" (toutes les réactions sont des réactions enzymatiques réversibles), alors, suivant les entrées, il y a soit pas d'équilibre, soit un seul équilibre globalement asymptotiquement stable. Les outils que nous allons utiliser sont classiques et appartiennent à la théorie des systèmes monotones, et à celle des systèmes compartimentaux. Notre apport consiste en l'étude des systèmes métaboliques réversibles, avec des entrées et des sorties. Dans la dernière section, nous faisons le lien avec les systèmes génétiques, et montrons que l'équilibre dépend de façon décroissante des concentrations en enzymes.

II. SYSTÈMES MONOTONES ET COMPARTIMENTAUX

Les systèmes monotones constituent l'une des plus importantes classes de systèmes dynamiques utilisées pour la modélisation mathématique de systèmes biologiques. Des études poussées de ces systèmes ont été faites par Smith [13] et Hirsch [9]. Ce sont des systèmes très fréquents en biologie. Dans cette section, nous donnons une définition de ces systèmes. Nous allons nous intéresser à leur stabilité dans le cadre des réseaux métaboliques. Donnons d'abord quelques définitions.

Ordre partiel. Soit le cône positif K qui satisfait aux propriétés suivantes :

- $\alpha K \subset K$ pour tout $\alpha \in \mathbb{R}_+$
- $K + K \subset K$
- $K \cap (-K) = \{0\}$

On définit un ordre partiel \succeq dans K tel que si $x_1 \succeq x_2$ alors $x_1 - x_2 \in K$.

Soit le système suivant :

$$\dot{x} = f(x) \quad (1)$$

On définit le flot $\Phi(t)$ comme étant l'ensemble des solutions de (1) paramétrées par le temps t . La notation $\Phi(t, x_1)$ correspond à la solution issue de la condition initiale x_1 et paramétrée par $t \geq 0$.

Considérons maintenant le système autonome

$$\dot{x} = f(x) \quad (2)$$

où f est continuellement dérivable dans $K = \mathbb{R}_+^n$ (dans ce qui suit, on prendra $K = \mathbb{R}_+^n$, c'est le cône positif dont nous nous servirons par la suite).

Définition 1 : Condition de Kamke

f est de type K dans K pour tout i , si $f_i(a) \succeq f_i(b)$ pour tout point a et b dans K tels que $a \succeq b$ et $a_i = b_i$.

Théorème II.1 : Soit f satisfaisant à la condition de Kamke et $x_0, x_1 \in K$. Si $x_0 \succeq x_1$ et que $\Phi(t, x_i)$ $i = 0, 1$ sont définis, alors $\Phi(t, x_0) \succeq \Phi(t, x_1)$. \square

La preuve de ce théorème se trouve dans [13]. La condition de Kamke est plus facile à identifier en regardant le signe de la matrice jacobienne.

Proposition II.2 : Si f est différentiable, alors la condition de Kamke implique que

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(t, x) \geq 0 \quad \forall i \neq j \quad (3)$$

Inversement, si $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(t, x)$ est continue dans K et satisfait à la condition (3), et si le domaine K est p-convexe c'est

à dire que pour tout x et $y \in K$ et satisfaisant à $x \succeq y$, le segment qui joint les deux points reste dans K , alors la condition de Kamke est satisfaite. Voir [13] pour la preuve. Le système (2) est appelé système coopératif.

Si le système est coopératif, alors le flot est monotone, c'est à dire que le flot conserve l'ordre partiel dans R^n .

Ces systèmes ont une forte tendance à converger vers l'ensemble de leurs points d'équilibre [13]. On peut montrer que presque toute solution converge vers l'ensemble des équilibres sauf un ensemble de mesure nulle. En particulier, il n'y a pas de solutions périodiques stables. Il existe des théorèmes plus précis [13].

Donnons maintenant quelques rappels concernant les systèmes compartimentaux (voir [10]). Il s'agit de décrire l'évolution dynamique de n compartiments interconnectés par des liens où s'échangent des flux. L'équation globale s'écrit en faisant un bilan de masse entre les entrées et les sorties de chaque compartiment. Nous aurons seulement besoin de la définition suivante d'une matrice compartimentale :

Définition 2 : Matrice compartimentale

On appelle $f_{(n \times n)}$ une matrice compartimentale si elle satisfait aux trois propriétés suivantes [10] :

$$f_{ii} \leq 0 \text{ pour tout } i, \quad (4)$$

$$f_{ij} \geq 0 \text{ pour tout } i \neq j, \quad (5)$$

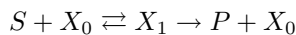
$$-f_{jj} \geq \sum_{i \neq j} f_{ij} \text{ pour tout } j \quad (6)$$

Remarquons que les f_{ij} peuvent en général dépendre des $x_k, k = 1 \dots n$ qui sont les concentrations dans chaque compartiment. Un cas fréquent est celui où f_{ij} , flux du compartiment j dans le compartiment i , ne dépend que de x_j (donc du compartiment de départ). Il existe aussi des théorèmes sur la stabilité des systèmes compartimentaux linéaires.

Nous exposons maintenant la base de la cinétique enzymatique dont nous nous servons par la suite.

III. CINÉTIQUE ENZYMATIQUE RÉVERSIBLE

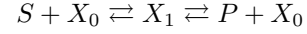
En 1913, Michaelis et Menten ont mené des études sur une réaction enzymatique simple impliquant une seule enzyme. Considérons la réaction constituée d'un substrat noté S , d'une enzyme notée X_0 et d'un produit noté P . Michaelis et Menten proposent le schéma suivant : nous nous référons à [11] et [5]. L'enzyme forme un complexe transitoire X_1 avant de revenir à sa forme initiale, donnant ainsi le produit P à partir du substrat S .



$$V_r = -\frac{ds}{dt} = \frac{k_2 E s(t)}{K_M + s(t)} \quad (7)$$

La vitesse de la réaction (7) V_r est appelée équation quasi-stationnaire de Michaelis-Menten : E est la concentration totale d'enzyme supposée constante ($X_0 + X_1$); $k_2 E$ est la vitesse maximale que peut atteindre la réaction lorsque la concentration en substrat s tend vers $+\infty$ et K_M est la constante de Michaelis.

Cependant, dans [2], on peut lire que en principe toutes les réactions catalysées par des enzymes sont réversibles et que en réalité de nombreuses réactions importantes en biochimie sont réversibles. Il s'avère donc intéressant de compléter le modèle (7) en faisant apparaître la dernière réaction comme réversible. Le modèle le plus simple est le suivant :



Le modèle mathématique correspondant est le suivant :

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = -k_1 s x_0 + k_{-1} x_1 \\ \frac{dx_0}{dt} = -k_1 s x_0 + k_{-1} x_1 + k_2 x_1 - k_{-2} p x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = k_1 s x_0 - k_{-1} x_1 - k_2 x_1 + k_{-2} p x_0 \\ \frac{dp}{dt} = k_2 x_1 - k_{-2} p x_0 \end{cases} \quad (8)$$

En faisant une démarche similaire à celle faite pour réduire Michaelis-Menten par des arguments d'échelle de temps, et en faisant appel au théorème de Tikhonov ([8]), on arrive à l'expression de la vitesse de réaction suivante :

$$V_r = \frac{k_1 k_2 E s(t) - k_{-1} k_{-2} E p(t)}{k_{-1} + k_2 + k_1 s(t) + k_{-2} p(t)}$$

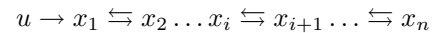
En posant $k_S = k_1 k_2$, $k_P = k_{-1} k_{-2}$, $K_{SP} = k_{-1} + k_2$, $k'_S = k_1$ et $k'_P = k_{-2}$, nous obtenons

$$V_r = E \frac{k_S s(t) - k_P p(t)}{K_{SP} + k'_S s(t) + k'_P p(t)} \quad (9)$$

Nous allons utiliser cette équation dans la suite où nous étudions les chaînes enzymatiques réversibles. Rappelons que E est la concentration totale d'enzyme supposée constante (ou variant lentement) dans un premier temps.

Notre objectif est maintenant d'étudier la stabilité globale de réseaux enzymatiques réversibles. Pour simplifier l'exposition, nous allons considérer des chaînes enzymatiques, et pas des réseaux plus complexes avec des boucles. Ceci nous permettra d'écrire plus facilement les équations et de présenter plus rapidement les calculs. Nous dirons à la fin de chaque section ce qui peut se généraliser (ou pas) à un réseau.

De même, nous souhaitons considérer des entrées et des sorties pour ce réseau enzymatique, et pour clarifier l'exposition, nous avons choisi de prendre une seule entrée au plus ; nous considérons donc la chaîne suivante :



Nous avons classifié les cas intéressants en trois formes :

- le système est fermé : il n'y a pas d'entrée ni de sortie et les termes de dégradation des variables sont négligés ;
- le système possède une entrée et les termes de dégradation sont pris en compte ;
- le système possède une entrée et une sortie ; les autres termes de dégradation sont négligés.

Nous allons étudier dans chaque cas la stabilité globale ; $x \in X = \mathbb{R}_+^n$ désignera les concentrations des n variables.

L'expression de la vitesse d'une réaction entre x_i et x_{i+1} sera donc :

$$R_i(x_i, x_{i+1}) = E_i \frac{k_{i,i+1} x_i - k_{i+1,i} x_{i+1}}{K_{i,i+1} + k'_{i,i+1} x_i + k'_{i+1,i} x_{i+1}} \quad (10)$$

IV. RÉSEAU ENZYMATIQUE FERMÉ

Le modèle mathématique de ce type de réseau est donné par :

$$\dot{x} = AR(x) \quad (11)$$

avec

$$R(x) = (R_1, R_2, \dots, R_{n-1})^T$$

$$\text{et } A = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & -1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & 1 & -1 \\ 0 & \dots & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

On vérifie aisément que l'orthant positif est invariant. On verra aussi que le système est coopératif à cause des signes des dérivées ($\frac{\partial R_i}{\partial x_i} \geq 0$ et $\frac{\partial R_i}{\partial x_{i+1}} \leq 0$). Enfin, on peut interpréter le système en termes compartimentaux, puisqu'il y a des bilans de matière.

Nous allons utiliser le théorème suivant (rappelons que fortement connexe signifie que le graphe de la matrice est irréductible) :

Théorème IV.1 : Propriété 5 dans [1]

Soit $M(x) = \sum_{i=1}^n x_i$ la concentration totale du système. Si un système fermé avec une matrice jacobienne compartimentale est fortement connexe, alors pour tout $M_0 > 0$ et constant, l'hyperplan $H = \{x \in \mathbb{R}_+^n : M(x) = M_0 > 0\}$ est invariant et il existe un unique équilibre globalement stable dans H . \square

Soit J_1 la matrice jacobienne associée au système (11) :

$$\begin{pmatrix} -\frac{\partial R_1}{\partial x_1} & -\frac{\partial R_1}{\partial x_2} & 0 & \dots & \dots \\ \frac{\partial R_1}{\partial x_1} & \frac{\partial R_1}{\partial x_2} - \frac{\partial R_2}{\partial x_2} & -\frac{\partial R_2}{\partial x_3} & 0 & \dots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \frac{\partial R_{n-2}}{\partial x_{n-2}} & \frac{\partial R_{n-2}}{\partial x_{n-1}} - \frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_{n-1}} & -\frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_n} \\ 0 & \dots & \dots & \frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_{n-1}} & \frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

La matrice J_1 est telle que : sur la diagonale on a

$$\left\{ -\frac{\partial R_1}{\partial x_1}; \frac{\partial R_i}{\partial x_{i+1}} - \frac{\partial R_{i+1}}{\partial x_{i+1}} \quad i = 1, \dots, n-2; \frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_n} \right\}$$

sur la diagonale inférieure on a :

$$\frac{\partial R_i}{\partial x_i} \quad i = 1, \dots, n-1$$

sur la diagonale supérieure on a :

$$-\frac{\partial R_i}{\partial x_{i+1}} \quad i = 1, \dots, n-1$$

Or $\frac{\partial R_i}{\partial x_i} \geq 0$ et $\frac{\partial R_i}{\partial x_{i+1}} \leq 0$, alors tous les éléments hors diagonale sont positifs. De même, $\forall j, -f_{jj} = \sum_{i \neq j} f_{ij}$, alors la matrice jacobienne J_1 est compartimentale.

La réversibilité des réactions fait que le système (11) est fortement connexe. D'après le théorème IV.1, l'hyperplan $H = \{x \in \mathbb{R}_+^n : M(x) = \sum_{i=1}^n x_i = M_0 > 0\}$ est invariant et il existe un unique équilibre globalement stable dans H .

Proposition IV.2 : Pour une chaîne enzymatique fermée, l'hyperplan $H = \{x \in \mathbb{R}_+^n : M(x) = \sum_{i=1}^n x_i = M_0 > 0\}$ est invariant et contient un unique équilibre globalement stable dans H .

Généralisation : Si le graphe est un réseau et plus une chaîne, toutes les propriétés seront conservées. Le graphe sera fortement connexe s'il est connexe (puisque toutes les réactions sont réversibles), et donc en un seul morceau.

Proposition IV.3 : Pour un réseau enzymatique fermé connexe, l'hyperplan $H = \{x \in \mathbb{R}_+^n : M(x) = \sum_{i=1}^n x_i = M_0 > 0\}$ est invariant et contient un unique équilibre globalement stable dans H .

V. RÉSEAU ENZYMATIQUE OUVERT AVEC TERMES DE DÉGRADATION

Dans ce réseau, tous les métabolites x_i sont dégradés à un taux γ identique. Le modèle mathématique de ce type de réseau est donné par :

$$\dot{x} = AR(x) + U - \gamma x \quad (12)$$

avec

$$R(x) = (R_1, R_2, \dots, R_{n-1})^T$$

$$\text{et } A = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & -1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & 1 & -1 \\ 0 & \dots & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

U est le vecteur entrée : $U = (u, 0, 0, \dots, 0)^T$.

Nous allons utiliser le théorème suivant :

Théorème V.1 : (théorème 8 dans [10])

Soit

$$\dot{x} = f(x) \quad (13)$$

– (S1)

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \geq 0 \quad \text{pour } i \neq j, \quad i, j = 1, \dots, n,$$

– (S2)

$$\sigma(x) = \sum_i \dot{x}_i$$

satisfait

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x_i} < 0 \quad \text{pour tout } i$$

– (S3) Il existe un $k > 0$ tel que $\sigma(x) \leq 0$ quand $\sum_i x_i = k$

Si les conditions (S1), (S2) et (S3) sont satisfaites, alors le système (13) admet un équilibre unique globalement asymptotiquement stable. \square

Pour étudier le système (12), nous allons vérifier (S1), (S2) et (S3).

La matrice jacobienne du système (12) est donnée par :

$$\begin{pmatrix} -\frac{\partial R_1}{\partial x_1} - \gamma & -\frac{\partial R_1}{\partial x_2} & 0 & \dots & \dots \\ \frac{\partial R_1}{\partial x_1} & \frac{\partial R_1}{\partial x_2} - \frac{\partial R_2}{\partial x_2} - \gamma & -\frac{\partial R_2}{\partial x_3} & 0 & \dots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \frac{\partial R_{n-2}}{\partial x_{n-2}} & \frac{\partial R_{n-2}}{\partial x_{n-1}} - \frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_{n-1}} - \gamma & -\frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_n} \\ 0 & \dots & \dots & \frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_{n-1}} & \frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_n} - \gamma \end{pmatrix}$$

Or $\frac{\partial R_i}{\partial x_i} \geq 0$ et $\frac{\partial R_i}{\partial x_{i+1}} \leq 0$ alors tous les éléments hors diagonale sont positifs.

La condition (S_1) est donc satisfaite.

Soit

$$\sigma(x) = \sum_i \dot{x}_i = u - \gamma \sum_i x_i$$

$\forall i, \frac{\partial \sigma(x)}{\partial x_i} = -\gamma < 0$ alors (S_2) est ainsi satisfaite.

Posons $k = \sum_i x_i$, alors $\sigma(x) = u - \gamma k$. On peut ainsi choisir k grand tel que $\sigma(x) \leq 0$. Ainsi (S_3) est satisfaite.

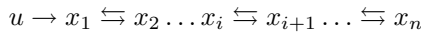
Proposition V.2 : Le système (12) admet un unique équilibre globalement asymptotiquement stable dans \mathbb{R}_+^n .

Généralisation : Si le graphe est un réseau et plus une chaîne, toutes les propriétés seront conservées pour appliquer le théorème. De même si le taux de dégradation de x_i est $\gamma_i \neq 0$ (et pas une constante γ), alors on peut encore appliquer le théorème. La propriété (S_3) est encore vraie car $\sigma(x) \leq u - mx$, avec $m = \min(\gamma_i)$. Remarquons quand même que le théorème ne peut plus s'appliquer si un taux de dégradation est nul. Comme il y a une seule entrée, nous supposons que le réseau est connexe.

Proposition V.3 : Le système (12) avec un graphe en réseau connexe admet un unique équilibre globalement asymptotiquement stable dans \mathbb{R}_+^n , si tous les taux de dégradation sont strictement positifs.

VI. RÉSEAU ENZYMATIQUE OUVERT SANS TERMES DE DÉGRADATION ET AVEC UNE SORTIE

Ce cas est le plus difficile et le plus intéressant. Le schéma de la chaîne est donc le suivant :



Le modèle mathématique de ce type de réseau est donné par :

$$\dot{x} = AR(x) + U - \Gamma x \quad (14)$$

avec

$$R(x) = (R_1, R_2, \dots, R_{n-1})^T$$

$$\text{et } A = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & -1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & 1 & -1 \\ 0 & \dots & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

U est le vecteur entrée : $U = (u, 0, 0, \dots, 0)^T$ et Γx est le vecteur sortie : $\Gamma = (0, 0, 0, \dots, kx_n)^T$, k est une constante positive qui représente la sortie ou la dégradation de la dernière variable.

Dans ce cas, il peut ne pas y avoir d'équilibre si l'entrée u est trop grande par rapport aux paramètres du système.

A. Equilibre du modèle

Le système est à l'équilibre si $\dot{x}_i = 0$ pour $i = 1, \dots, n$.

$$\text{Ainsi } \sum \dot{x}_i = 0 \Rightarrow u = kx_n^*$$

En posant $X_i = \sum_{j=1}^i \dot{x}_j = 0$, $i = 1, \dots, n-1$, nous obtenons :

$$u = R_i$$

Alors

$$x_i^* = \frac{E_i k_{i+1, i} x_{i+1}^* + u(K_{i, i+1} + k'_{i+1, i} x_{i+1}^*)}{E_i k_{i, i+1} - k'_{i, i+1} u}$$

Cet équilibre existe si

$$E_i k_{i, i+1} - k'_{i, i+1} u > 0 \Rightarrow u < \frac{k_{i, i+1}}{k'_{i, i+1}} E_i \quad \forall i$$

Supposons cette condition remplie, alors cet équilibre est unique car pour tout $u = cst$, il existe un unique x_n^* tel que $u = kx_n^*$. Et si x_n^* est unique alors $x_{n-1}^* = \frac{E_{n-1} k_{n, n-1} x_n^* + u(K_{n-1, n} + k'_{n, n-1} x_n^*)}{E_{n-1} k_{n-1, n} - k'_{n-1, n} u}$ est aussi unique. Itérativement on montre que x^* est unique.

Proposition VI.1 : Le système (14) admet un équilibre unique si et seulement si $u < \frac{k_{i, i+1}}{k'_{i, i+1}} E_i \quad \forall i$.

Proposition VI.2 : Le système (14) n'admet pas d'équilibre s'il existe un i tel que $u \geq \frac{k_{i, i+1}}{k'_{i, i+1}} E_i$.

B. Stabilité du modèle pour le cas où $u < \frac{k_{i, i+1}}{k'_{i, i+1}} E_i \quad \forall i$

Avant de nous lancer à l'étude de stabilité, nous allons d'abord rappeler quelques définitions et propriétés tirées de [1].

Définition 3 : Réseau complètement connecté aux sorties (CCS).

Un compartiment x_i est connecté à une sortie si il y a un chemin $x_i \rightarrow x_j \rightarrow \dots \rightarrow x_l$ partant de ce compartiment et se terminant en un compartiment x_l à partir duquel il y a un flux de sortie. Le réseau est complètement connecté aux sorties (CCS) si chaque compartiment est connecté à une sortie.

Propriété 1 : Inversibilité et stabilité d'une matrice compartimentale

Une matrice compartimentale est régulière et stable $\forall x \in \mathbb{R}_+^n$ si et seulement si le réseau à compartiments est CCS.

Propriété 2 : Si $J(x)$ est une matrice compartimentale $\forall x \in \mathbb{R}_+^n$, alors toutes les trajectoires bornées tendent vers un équilibre dans \mathbb{R}_+^n .

Considérons maintenant le modèle (14).

La matrice jacobienne J_3 associée à 14 est donnée par :

$$\begin{pmatrix} -\frac{\partial R_1}{\partial x_1} & -\frac{\partial R_1}{\partial x_2} & 0 & \dots & \dots \\ \frac{\partial R_1}{\partial x_1} & \frac{\partial R_1}{\partial x_2} - \frac{\partial R_2}{\partial x_2} & -\frac{\partial R_2}{\partial x_3} & 0 & \dots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \frac{\partial R_{n-2}}{\partial x_{n-2}} & \frac{\partial R_{n-2}}{\partial x_{n-1}} - \frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_{n-1}} & -\frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_n} \\ 0 & \dots & \dots & \frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_{n-1}} & -k + \frac{\partial R_{n-1}}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

– Vérifions la condition (5)

Sur la diagonale inférieure on a :

$$\frac{\partial R_i}{\partial x_i} \quad \text{avec } i = 1, \dots, n-1$$

Sur la diagonale supérieure on a :

$$-\frac{\partial R_i}{\partial x_{i+1}} \quad \text{avec } i = 1, \dots, n-1$$

- Or $\frac{\partial R_i}{\partial x_i} > 0 \quad \forall i$ et $\frac{\partial R_{i-1}}{\partial x_i} < 0 \quad \forall i$ alors tous les éléments hors diagonale sont positives
- Vérifions la condition (4)
Tous les éléments de la diagonale sont négatifs.
 - Vérifions la condition (6)
Nous avons

$$J_{3(1,1)} = \sum_{j=2}^n J_{3(j,1)}$$

$$J_{3(i,i)} = \sum_{j=1, j \neq i}^n J_{3(j,i)} \quad i = 2, \dots, n-1$$

$$-J_{3(n,n)} - \sum_{j=1}^{n-1} J_{3(j,n)} = k \Rightarrow -J_{3(n,n)} > \sum_{j=1}^{n-1} J_{3(j,n)}$$

Nous avons bien $-J_{3(j,j)} \geq \sum_{i \neq j} J_{3(i,j)} \quad \forall j$

Proposition VI.3 : La matrice jacobienne J_3 est compartimentale $\forall x \in \mathbb{R}_+^n$

Considérons maintenant la fonction de type norme suivante utilisée dans [6] :

$$V(x) = \sum_{i=1}^n |x_i - x_i^*| \quad (15)$$

Cette fonction n'est cependant pas dérivable en $x_i = x_i^*$, nous utilisons la dérivée à droite par rapport au temps (voir [12]) et définissons les opérations suivantes :

$$\sigma_i = \begin{cases} 1 & \text{si } x_i(t) > x_i^* \text{ ou si } x_i(t) = x_i^* \text{ et } \dot{x}_i(t) > 0 \\ 0 & \text{si } x_i(t) = x_i^* \text{ et } \dot{x}_i(t) = 0 \\ -1 & \text{si } x_i(t) < x_i^* \text{ ou si } x_i(t) = x_i^* \text{ et } \dot{x}_i(t) < 0 \end{cases} \quad (16)$$

Nous pouvons maintenant faire la dérivée à droite de la

$$\text{fonction } V(x(t)) = \sum_{i=1}^n \sigma_i (x_i - x_i^*) :$$

$$\begin{aligned} \frac{d^+}{dt} V(x(t)) &= \sum_{i=1}^n \sigma_i (\dot{x}_i - \dot{x}_i^*) \\ &= -\sigma_1 (R_1 - R_1^*) + \sum_{i=2}^{n-1} \sigma_i (R_{i-1} - R_{i-1}^* - R_i + R_i^*) + \sigma_n (R_{n-1} - \end{aligned}$$

$$R_{n-1}^*) - k(x_n - x_n^*) = \sum_{i=1}^{n-1} (R_i - R_i^*) (\sigma_{i+1} - \sigma_i) - \sigma_n k(x_n - x_n^*)$$

Deux cas peuvent se présenter :

- Si $\sigma_i = \sigma_{i+1} \Rightarrow (R_i - R_i^*) (\sigma_{i+1} - \sigma_i) = 0$
- Si $\sigma_i = -\sigma_{i+1}$ alors pour connaître le signe de

$\frac{d^+}{dt} V(x(t))$, nous allons nous intéresser au signe de $(R_i - R_i^*)$.

$$R_i - R_i^* = \frac{(x_i - x_i^*) [k_{i,i+1} K_{i,i+1} + (k'_{i,i+1} k'_{i+1,i} + k'_{i,i+1} k_{i+1,i}) x_i^*]}{(K_{i,i+1} + k'_{i,i+1} x_i + k'_{i+1,i} x_{i+1}) (K_{i,i+1} + k'_{i,i+1} x_i^* + k'_{i+1,i} x_{i+1}^*)}$$

$$- \frac{(x_{i+1} - x_{i+1}^*) [k_{i+1,i} K_i + (k'_{i,i+1} k'_{i+1,i} + k'_{i,i+1} k_{i+1,i}) x_i^*]}{(K_{i,i+1} + k'_{i,i+1} x_i + k'_{i+1,i} x_{i+1}) (K_{i,i+1} + k'_{i,i+1} x_i^* + k'_{i+1,i} x_{i+1}^*)}$$

Or $\text{Signe}(x_i - x_i^*) = - \text{Signe}(x_{i+1} - x_{i+1}^*)$ alors $\text{Signe}(R_i - R_i^*) = \text{Signe}(x_i - x_i^*) = \sigma_i$

Ainsi $(R_i - R_i^*) (\sigma_{i+1} - \sigma_i) = (R_i - R_i^*) (-2\sigma_i) < 0$

Par suite, dans tous les cas, les termes sont négatifs :

$$\frac{d^+}{dt} V(x(t)) = -\sigma_n k(x_n - x_n^*) \leq 0$$

Proposition VI.4 : Etant donné que $V(x) = \sum_{i=1}^n |x_i - x_i^*|$

et que $\frac{d^+}{dt} V(x(t)) \leq 0$, alors toutes les solutions sont bornées.

Proposition VI.5 : La matrice jacobienne J_3 est compartimentale et toutes les trajectoires sont bornées, alors d'après la propriété 2, toutes les trajectoires tendent vers un équilibre unique dans \mathbb{R}_+^n qui est donc globalement attractif.

La matrice jacobienne J_3 est fortement connexe et comme le modèle a une sortie alors d'après la définition 3, le modèle est CCS.

Proposition VI.6 : D'après la propriété 1, la matrice J_3 est régulière et stable. L'équilibre est localement stable. L'équilibre est localement stable et globalement attractif, et donc nous avons finalement :

Proposition VI.7 : Pour $u < \frac{k_{i,i+1}}{k'_{i,i+1}} E_i \quad \forall i$, toutes les trajectoires tendent vers un équilibre unique globalement asymptotiquement stable dans \mathbb{R}_+^n .

C. Cas où $\exists i \ u \geq \frac{k_{i,i+1}}{k'_{i,i+1}} E_i$

Pour le cas où $u \geq \frac{k_{i,i+1}}{k'_{i,i+1}} E_i$ l'équilibre n'existe pas. Il est facile de voir qu'une variable au moins va tendre vers l'infini.

Généralisation. Dans le cas d'un réseau avec une entrée et une sortie, le résultat se généralise avec les mêmes outils s'il existe un équilibre (qui est alors globalement stable). par contre, les conditions d'existence d'un tel équilibre sont plus difficiles à écrire.

Conclusion. Les études de ces trois cas de chaînes enzymatiques aboutissent aux conclusions suivantes : pour un réseau enzymatique fermé et un réseau enzymatique ouvert avec prise en compte des termes de dégradation, il existe un équilibre unique globalement asymptotiquement stable. Et pour un réseau enzymatique ouvert sans termes de dégradation, si l'équilibre existe alors il est unique et est globalement asymptotiquement stable. Dans le cas d'une chaîne, on peut écrire les conditions d'existence.

Généralisation. On peut sans mal généraliser ces résultats dans le cas où la cinétique réversible entre x_i et x_j s'écrit (au lieu de (9) :

$$R(x_i, x_j)$$

avec les propriétés suivantes :

$$- R(0, x_j) = R(x_i, 0) = 0$$

- $R(x_i, x_j)$ est croissante par rapport à x_i et décroissante par rapport à x_j .

- $R(x, 0)$ est borné quand x tend vers l'infini, ainsi que $R(0, x)$.

VII. CHAÎNE ENZYMATIQUE COUPLÉE AVEC DES GÈNES

Nous allons maintenant coupler ce réseau métabolique avec un réseau génétique, et appliquer les résultats précédents. On peut supposer que chaque étape (sauf l'entrée) de la chaîne suivante

$$u \rightarrow x_1 \rightleftharpoons x_2 \dots \rightleftharpoons x_n$$

est contrôlée par une enzyme E_i par l'intermédiaire de l'équation (9). Étudions l'influence de ces E_i sur l'équilibre (s'il existe) du réseau métabolique.

Les E_i sont des enzymes codées par des gènes e_i et la transcription des gènes est contrôlée par certains métabolites x_i . En prenant en compte l'hypothèse biologique selon laquelle les variables métaboliques sont plus rapides que les variables génétiques, nous pourrions étudier séparément la partie métabolique et la partie génétique. Dans l'étude de la partie métabolique, nous considérerons que les E_i sont constants. Et dans l'étude de la partie génétique, on remplacera les x_i par leur expression à l'équilibre. Nous nous limiterons ici à l'étude de la variation des équilibres métaboliques en fonction des variables génétiques.

Le modèle de la partie métabolique correspond au modèle (14), qui est le cas le plus intéressant. Rappelons l'expression de son équilibre (s'il existe) :

$$x_n^* = \frac{u}{k},$$

$$x_i^* = \frac{E_i k_{i+1,i} x_{i+1}^* + u(K_{i,i+1} + k'_{i+1,i} x_{i+1}^*)}{E_i k_{i,i+1} - k'_{i,i+1} u} \quad i = 1, \dots, n-1.$$

On peut réécrire l'expression de x_i^* en fonction des E_i .

$$x_{n-1}^* = \frac{E_{n-1} k_{n,n-1} \frac{u}{k} + u(K_{n-1,n} + k'_{n,n-1} \frac{u}{k})}{E_{n-1} k_{n-1,n} - k'_{n-1,n} u}$$

$$= f_{n-1}(E_{n-1})$$

et

$$x_{n-2}^* = \frac{E_{n-2} k_{n-1,n-2} f_{n-1}(E_{n-1}) + u(K_{n-2,n-1} + k'_{n-1,n-2} f_{n-1}(E_{n-1}))}{E_{n-1} k_{n-2,n-1} - k'_{n-2,n-1} u}$$

$$= f_{n-2}(E_{n-1}, E_{n-2})$$

Itérativement, on trouve que

$$x_i^* = f_i(E_i, E_{i+1}, \dots, E_{n-1}) \quad i = 1, \dots, n-2.$$

De ces expressions, on en déduit que

$$\frac{\partial x_i^*}{\partial E_j} < 0 \quad i = 1, \dots, n-1 \quad \text{et} \quad j = i, \dots, n-1$$

Proposition VII.1 : L'équilibre global x^* du système métabolique est une fonction décroissante de la concentration en enzyme E .

Pour résumer, nous pouvons considérer le système suivant :

$$\dot{x} = f(x, E) \quad (17)$$

$$\dot{E} = g(E, x) \quad (18)$$

où x est la variable métabolique et E la variable génétique. Il rassemble le couplage évoqué plus haut entre système métabolique et génétique. On peut alors appliquer un théorème de type Tikhonov pour mettre le système métabolique à l'état stationnaire (supposé existant) globalement asymptotiquement stable d'après les théorèmes précédents.

De l'équation (17), nous en déduisons l'expression de x à l'équilibre $x^*(E)$ qui est fonction décroissante par rapport à E .

Maintenant en remplaçant dans (18), x par x^* nous obtenons

$$\dot{E} = g(E, x^*(E)).$$

Cela introduit des boucles négatives supplémentaires sur la partie génétique. Le nouveau système ne comprend que des variables génétiques, et peut être étudié par des techniques adaptées, par exemple les systèmes affines par morceaux [7], [4].

Conclusion. Nous avons montré que sous certaines conditions, l'équilibre est unique et stable. On peut donc simplifier le système couplé métabolique-génétique et obtenir un système génétique seul, avec de nouvelles interactions négatives apparues du fait du métabolisme.

Remerciements : Ces travaux ont bénéficié du soutien de l'ANR Biosys METAGENOREG. Nous souhaitons également remercier D. Kahn (INRA) pour ses idées et discussions.

RÉFÉRENCES

- [1] G. Bastin and V. Guffens. Congestion control in compartmental network systems. *Systems and Control Letters*, 55 :689–696, 2006.
- [2] A. Cornish-Bowden. *Fundamentals of enzyme kinetics*. Portland Press London, 1995.
- [3] G. Craciun, Y. Tang, and M. Feinberg. Understanding bistability in complex enzyme-driven reaction networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(23) :8697, 2006.
- [4] H. de Jong, J. Gouzé, C. Hernandez, M. Page, T. Sari, and J. Geiselmann. Qualitative simulation of genetic regulatory networks using piecewise linear models. *Bull. Math. Biol.*, 66 :301–340, 2004.
- [5] L. Edelstein-Keshet. *Mathematical Models in Biology*. The Random House, 1988.
- [6] J. L. Gouzé. Stability of a class of nonlinear stirred tank reactor. *Systems and Control Letters*, 41, 1995.
- [7] F. Gognard, J. L. Gouzé, and H. de Jong. Piecewise-linear models of genetic regulatory networks : theory and example. *Queinac, I., Tarbouriech, S., Garcia, G., and Niculescu, S., editors, Biology and control theory : current challenges, Lecture Notes in Control and Information Sciences (LNCIS)*, 357, 2007.
- [8] R. Heinrich and S. Schuster. *The regulation of cellular systems*. Chapman & Hall. New York. US, 1996.
- [9] M. W. Hirsch and H. L. Smith. Competitive and cooperative systems : a mini-review. In *Proceedings of the First Multidisciplinary Symposium on Positive Systems (POSTA 2003), Lecture Notes in Control and Information Sciences, Springer*, volume 294, pages 183–190, 2003.
- [10] J. A. Jacquez and C. P. Simon. Qualitative theory of compartmental systems. *SIAM Review*, 35 :43–79, 1993.
- [11] J. Murray. *Mathematical biology*. Springer, Berlin, 2002.
- [12] D. Šiljak. *Large-scale dynamic systems : stability and structure*. North Holland, 1978.
- [13] H. L. Smith. *Monotone Dynamical Systems : An introduction to the theory of competitive and cooperative systems*, volume 41. AMS Mathematical surveys and monographs, 1995.