



Modèle mathématique de cinétique enzymatique

David Causeur

Laboratoire de Mathématiques Appliquées

Agrocampus Ouest

IRMAR CNRS UMR 6625

<http://www.agrocampus-ouest.fr/math/causeur/>



Plan du cours

- 1 Modélisation systémique
- 2 Modèle de Michaelis et Menten
- 3 Ajustement
- 4 Extensions
 - Modèle multisite
 - Inhibition



Dynamique de la digestion d'une molécule

Contexte : contrôle des rejets d'antibiotiques en environnement piscicole



Dynamique de la digestion d'une molécule

Contexte : contrôle des rejets d'antibiotiques en environnement piscicole

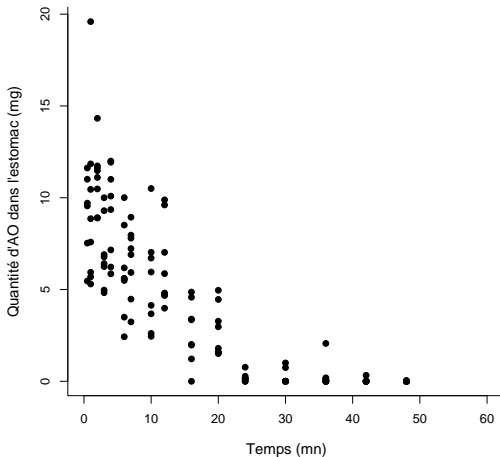
Tableau 1.1. Présentation d'un extrait du jeu de données

	Temps (h)	Masse indiv. (g)	Masse Estomac (g)	Qtité AO Estomac (mg)	Masse intestin (g)	Qtité AO Intestin (mg)	Qtité OA sang (mg)
Poisson 1	1	500	3,02	8,29	1,13	0,07	0,001
...
Poisson 11	2
...
Poisson 81	12	500	5,44	6,35	9,9	4,73	0,09
...
Poisson 205	192
...
Poisson 209	192	500	0,06	0	1,86	0	0



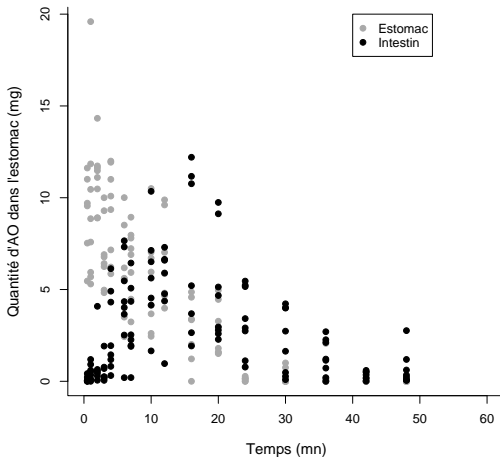
Dynamique de la digestion d'une molécule

Contexte : contrôle des rejets d'antibiotiques en environnement piscicole



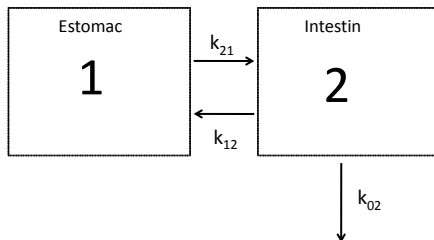
Dynamique de la digestion d'une molécule

Contexte : contrôle des rejets d'antibiotiques en environnement piscicole



Dynamique de la digestion d'une molécule

Contexte : contrôle des rejets d'antibiotiques en environnement piscicole





Modélisation compartimentale

Dynamique de transfert entre compartiments

$$\begin{cases} q_1'(t) = -k_{21}q_1(t) + k_{12}q_2(t) & \text{Estomac} \\ q_2'(t) = k_{21}q_1(t) - [k_{12} + k_{02}]q_2(t) & \text{Intestin} \end{cases}$$

DÉFINITION

On appelle système linéaire d'équations différentielles du 1er ordre à coefficients constants tout système de la forme :

$$\begin{bmatrix} q_1'(t) \\ q_2'(t) \\ \vdots \\ q_m'(t) \end{bmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} & \dots & \alpha_{1m} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} & \dots & \alpha_{2m} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \alpha_{m1} & \alpha_{m2} & \dots & \alpha_{mm} \end{pmatrix} \begin{bmatrix} q_1(t) \\ q_2(t) \\ \vdots \\ q_m(t) \end{bmatrix}$$



Modélisation compartimentale

Dynamique de transfert entre compartiments

$$\begin{cases} q_1'(t) = -k_{21}q_1(t) + k_{12}q_2(t) & \text{Estomac} \\ q_2'(t) = k_{21}q_1(t) - [k_{12} + k_{02}]q_2(t) & \text{Intestin} \end{cases}$$

DÉFINITION

On appelle système linéaire d'équations différentielles du 1er ordre à coefficients constants tout système de la forme :

$$q'(t) = Aq(t)$$



Ajustement d'un modèle de dynamique

Données : $q(t_i)$, $i = 1, \dots, n$

- Résolution du système d'équations différentielles

$$q(t) = f(t; \alpha) ; \text{ où } f \text{ est solution du système}$$

- Ajustement du modèle aux données = **estimation de α**

$$\text{Minimisation de } \sum_{i=1}^n [q(t_i) - f(t_i; \alpha)]^2$$

... problème d'optimisation non-linéaire



Plan du cours

- 1 Modélisation systémique
- 2 **Modèle de Michaelis et Menten**
- 3 Ajustement
- 4 Extensions
 - Modèle multisite
 - Inhibition



Origines

Hydrolyse du saccharose



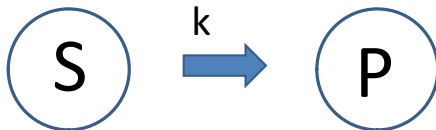
Origines

Hydrolyse du saccharose



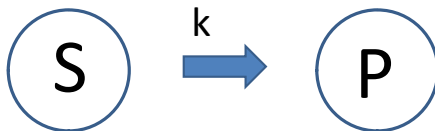
Origines

Hydrolyse du saccharose



Origines

Hydrolyse du saccharose



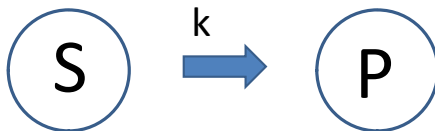
Modèle de cinétique

$$\frac{d[P]_t}{dt} = k[S]_t$$



Origines

Hydrolyse du saccharose



Modèle de cinétique

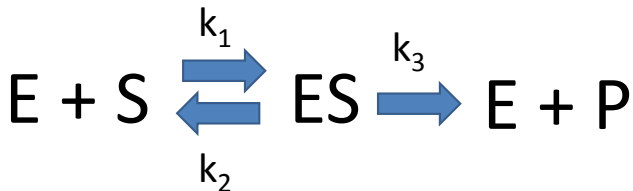
$$\frac{d[P]_t}{dt} = k[S]_t$$

... or l'observation contredit la théorie

Phénomène de saturation : Si $[S]_t$ est grand, la vitesse de catalyse est constante

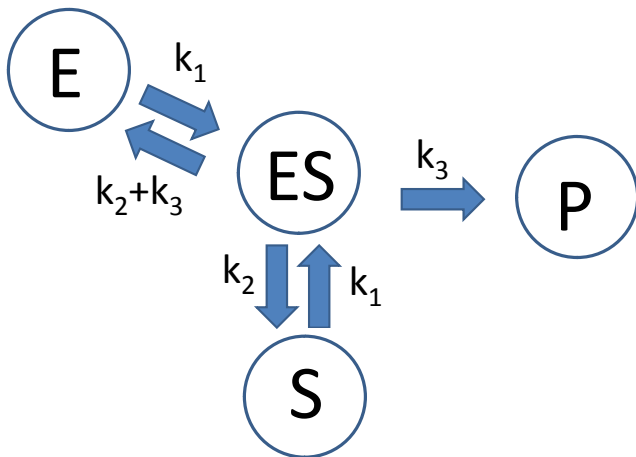


Origines





Origines





Cinétique enzymatique de Michaelis-Menten

Dynamique du système

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + (k_2 + k_3)[ES]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + k_2[ES]_t \\ \frac{d[ES]_t}{dt} = k_1[E]_t[S]_t - (k_2 + k_3)[ES]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3[ES]_t \end{array} \right.$$



Cinétique enzymatique de Michaelis-Menten

Dynamique du système

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + (k_2 + k_3)[ES]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + k_2[ES]_t \\ \frac{d[ES]_t}{dt} = k_1[E]_t[S]_t - (k_2 + k_3)[ES]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3[ES]_t = \text{vitesse de catalyse } v_t \end{array} \right.$$



Cinétique enzymatique de Michaelis-Menten

Dynamique du système

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + (k_2 + k_3)[ES]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + k_2[ES]_t \\ \frac{d[ES]_t}{dt} = k_1[E]_t[S]_t - (k_2 + k_3)[ES]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3[ES]_t = \text{vitesse de catalyse } v_t \end{array} \right.$$

Conditions initiales : à $t = 0$, $[E]_{t=0} = e_0$ et $[S]_{t=0} = s_0$

Relations fonctionnelles

$$\begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} + \frac{d[ES]_t}{dt} = 0 \quad \Rightarrow \quad [E]_t + [ES]_t = e_0 \\ \frac{d[S]_t}{dt} + \frac{d[ES]_t}{dt} + \frac{d[P]_t}{dt} = 0 \quad \Rightarrow \quad [S]_t + [ES]_t + [P]_t = s_0 \end{array}$$



Modèle de Michaelis Menten stationnaire

Modèle non-linéaire à deux compartiments

$$\begin{cases} \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1 e_0 [S]_t + (k_1 [S]_t + k_2) [ES]_t \\ \frac{d[ES]_t}{dt} = k_1 e_0 [S]_t - (k_1 [S]_t + k_2 + k_3) [ES]_t \end{cases}$$

Résolution explicite impossible ...

Hypothèse de stationnarité (pré-équilibre) : très rapidement, $[ES]_t$ constant

$$\frac{d[ES]_t}{dt} = \varepsilon_t$$



Constante de Michaelis

Hypothèse de stationnarité

$$k_1 e_0 [S]_t - (k_1 [S]_t + k_2 + k_3) [ES]_t = \varepsilon_t,$$

$$[ES]_t = \frac{k_1 e_0 [S]_t - \varepsilon_t}{k_1 [S]_t + k_2 + k_3},$$

$$[ES]_t \approx \frac{k_1 e_0 [S]_t}{k_1 [S]_t + k_2 + k_3},$$

$$[ES]_t \approx \frac{e_0 [S]_t}{[S]_t + K_m},$$

où $K_m = (k_2 + k_3)/k_1$ est la constante de Michaelis.



Constante de Michaelis

Hypothèse de stationnarité

$$k_1 e_0 [S]_t - (k_1 [S]_t + k_2 + k_3) [ES]_t = \varepsilon_t,$$

$$[ES]_t = \frac{k_1 e_0 [S]_t - \varepsilon_t}{k_1 [S]_t + k_2 + k_3},$$

$$[ES]_t \approx \frac{k_1 e_0 [S]_t}{k_1 [S]_t + k_2 + k_3},$$

$$k_3 [ES]_t \approx \frac{k_3 e_0 [S]_t}{[S]_t + K_m},$$

où $K_m = (k_2 + k_3)/k_1$ est la constante de Michaelis.



Constante de Michaelis

Hypothèse de stationnarité

$$k_1 e_0 [S]_t - (k_1 [S]_t + k_2 + k_3) [ES]_t = \varepsilon_t,$$

$$[ES]_t = \frac{k_1 e_0 [S]_t - \varepsilon_t}{k_1 [S]_t + k_2 + k_3},$$

$$[ES]_t \approx \frac{k_1 e_0 [S]_t}{k_1 [S]_t + k_2 + k_3},$$

$$v_t \approx V_{\max} \frac{[S]_t}{[S]_t + K_m},$$

où $K_m = (k_2 + k_3)/k_1$ est la constante de Michaelis.



Constante de Michaelis

Hypothèse de stationnarité

$$k_1 e_0 [S]_t - (k_1 [S]_t + k_2 + k_3) [ES]_t = \varepsilon_t,$$

$$[ES]_t = \frac{k_1 e_0 [S]_t - \varepsilon_t}{k_1 [S]_t + k_2 + k_3},$$

$$[ES]_t \approx \frac{k_1 e_0 [S]_t}{k_1 [S]_t + k_2 + k_3},$$

$$v_t \approx V_{\max} \frac{[S]_t}{[S]_t + K_m},$$

où $K_m = (k_2 + k_3)/k_1$ est la constante de Michaelis.

K_m affinité enzyme-substrat

$$\frac{[E]_t [S]_t}{[ES]_t} = K_m + \frac{\varepsilon_t}{k_1 [ES]_t}$$



Constante de Michaelis

Hypothèse de stationnarité

$$k_1 e_0 [S]_t - (k_1 [S]_t + k_2 + k_3) [ES]_t = \varepsilon_t,$$

$$[ES]_t = \frac{k_1 e_0 [S]_t - \varepsilon_t}{k_1 [S]_t + k_2 + k_3},$$

$$[ES]_t \approx \frac{k_1 e_0 [S]_t}{k_1 [S]_t + k_2 + k_3},$$

$$v_t \approx V_{\max} \frac{[S]_t}{[S]_t + K_m},$$

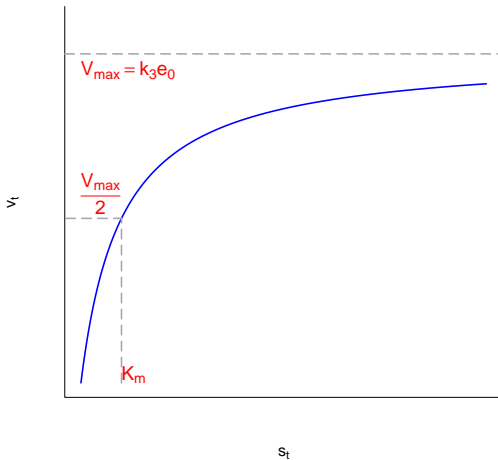
où $K_m = (k_2 + k_3)/k_1$ est la constante de Michaelis.

K_m affinité enzyme-substrat

$$\frac{[E]_t [S]_t}{[ES]_t} = K_m + \frac{\varepsilon_t}{k_1 [ES]_t}$$



Constante de Michaelis





Plan du cours

- 1 Modélisation systémique
- 2 Modèle de Michaelis et Menten
- 3 Ajustement**
- 4 Extensions
 - Modèle multisite
 - Inhibition

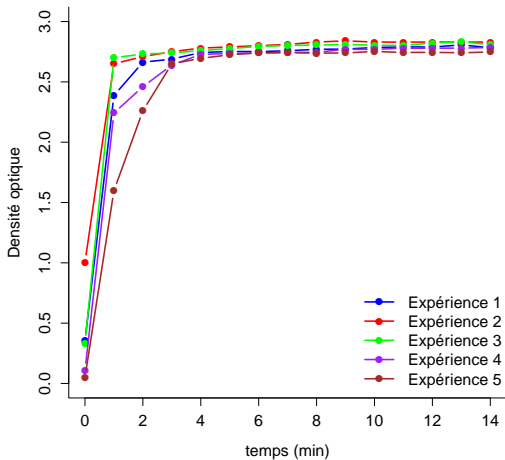


Données expérimentales

Temps (min)	$[P]_t$	$[E]_{t=0}$	$[S]_{t=0}$	Expérience
0	0.353	0.5	10	1
1	2.387	0.5	10	1
2	2.663	0.5	10	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
12	2.789	0.5	10	1
13	2.806	0.5	10	1
14	2.784	0.5	10	1
0	1.003	1.0	30	2
1	2.650	1.0	30	2
2	2.710	1.0	30	2
3	2.750	1.0	30	2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮



Données expérimentales





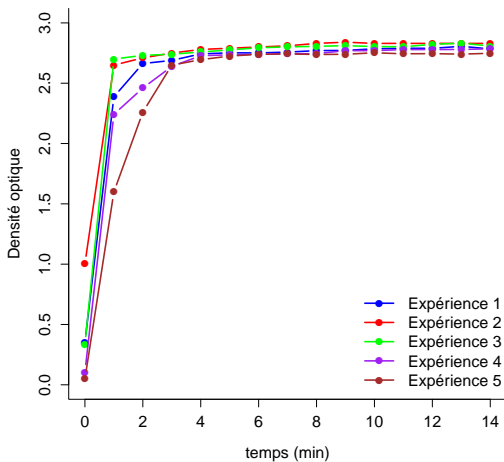
Approximations basées sur les vitesses initiales de catalyse

Vitesses initiales de catalyse

$$\begin{aligned}\frac{d[P]_t}{dt} \Big|_{t=0} &= k_3[ES]_{t=0}, \\ v_0 &\approx \frac{k_3 e_0 s_0}{s_0 + K_m}\end{aligned}$$

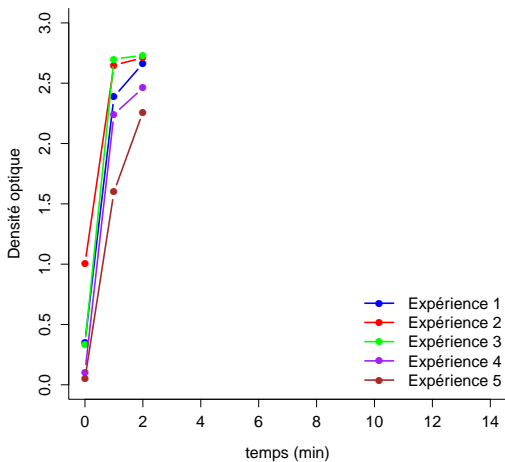


Approximations basées sur les vitesses initiales de catalyse



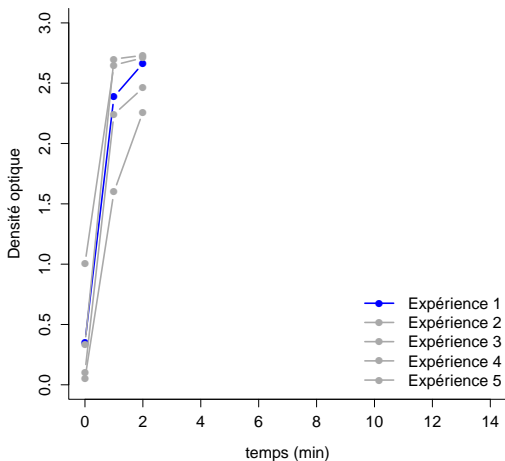


Approximations basées sur les vitesses initiales de catalyse



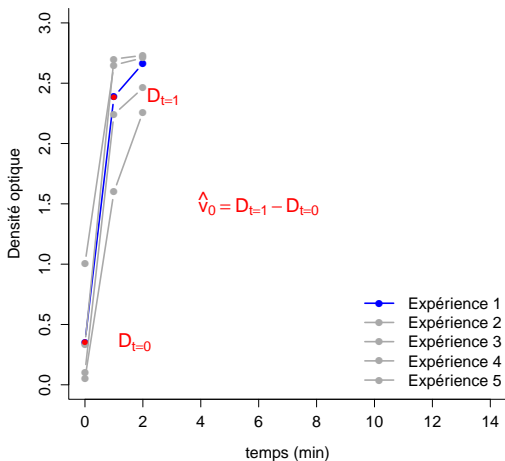


Approximations basées sur les vitesses initiales de catalyse





Approximations basées sur les vitesses initiales de catalyse





Approximations basées sur les vitesses initiales de catalyse

Vitesses initiales de catalyse

$$\frac{d[P]_t}{dt} \Big|_{t=0} = k_3[ES]_{t=0},$$
$$v_0 \approx \frac{k_3 e_0 s_0}{s_0 + K_m}$$

Expérience	\hat{v}_0	$[S]_{t=0}$	$[E]_{t=0}$
1	2.034	10	0.5
2	1.647	30	1
3	2.365	10	1
4	2.137	3	1
5	1.548	1	1



Approximations linéaires

Représentation de Lineweaver et Burk

$$\frac{1}{v_0} \approx \frac{1}{k_3 e_0} + \frac{K_m}{k_3 e_0} \frac{1}{s_0}$$

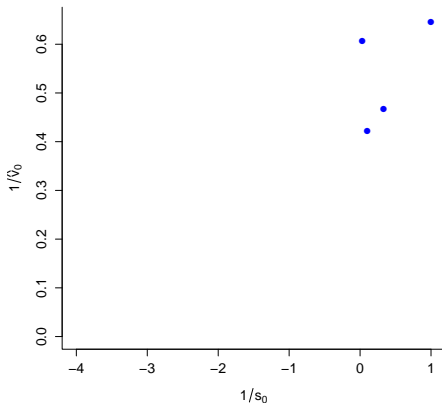


Approximations linéaires

Représentation de Lineweaver et Burk

$$\frac{1}{v_0} \approx \frac{1}{k_3 e_0} + \frac{K_m}{k_3 e_0} \frac{1}{s_0}$$

Diagramme de Lineweaver et Burk



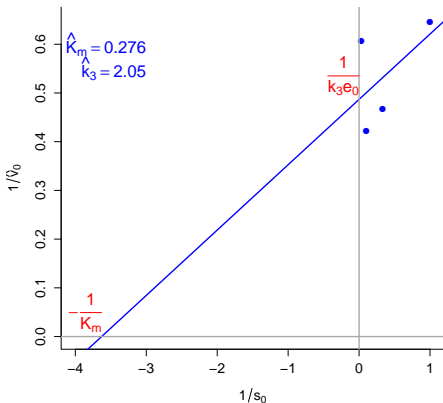


Approximations linéaires

Représentation de Lineweaver et Burk

$$\frac{1}{v_0} \approx \frac{1}{k_3 e_0} + \frac{K_m}{k_3 e_0} \frac{1}{s_0}$$

Diagramme de Lineweaver et Burk





Approximations linéaires

Représentation d'Eadie

$$\frac{v_0}{v_0} \approx \frac{v_0}{k_3 e_0} + \frac{K_m}{k_3 e_0} \frac{v_0}{s_0}$$



Approximations linéaires

Représentation d'Eadie

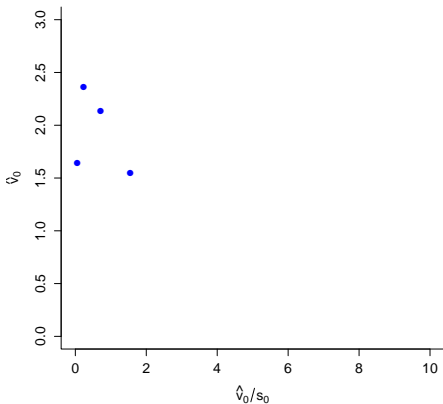
$$v_0 \approx k_3 e_0 - K_m \frac{v_0}{S_0}$$

Approximations linéaires

Représentation d'Eadie

$$v_0 \approx k_3 e_0 - K_m \frac{v_0}{s_0}$$

Diagramme d'Eadie



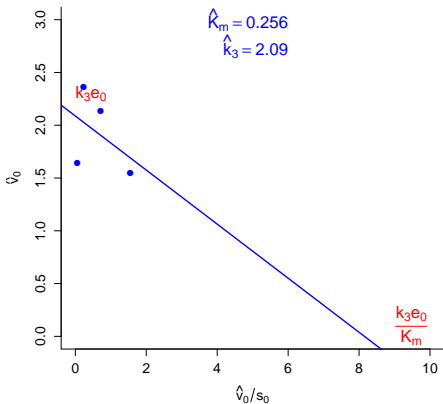


Approximations linéaires

Représentation d'Eadie

$$v_0 \approx k_3 e_0 - K_m \frac{v_0}{s_0}$$

Diagramme d'Eadie





Validation du modèle de cinétique

Sous l'hypothèse de pré-équilibre

$$\frac{d[S]_t}{dt} = -\frac{d[P]_t}{dt} = -V_{max} \frac{[S]_t}{[S]_t + K_m},$$

$$\frac{d[S]_t}{dt} + K_m \frac{d[S]_t}{dt} / [S]_t = -V_{max},$$

$$[S]_t + K_m \ln [S]_t = -V_{max}t + s_0 + K_m \ln s_0$$



Validation du modèle de cinétique

Sous l'hypothèse de pré-équilibre

$$\frac{d[S]_t}{dt} = -\frac{d[P]_t}{dt} = -V_{max} \frac{[S]_t}{[S]_t + K_m},$$

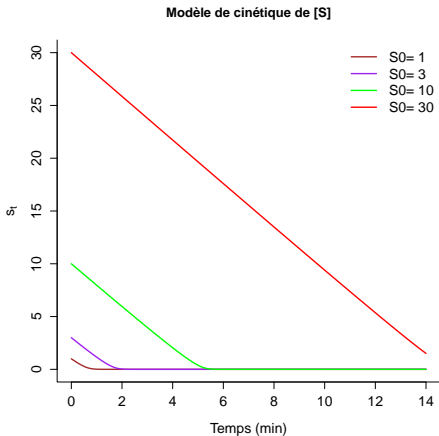
$$\frac{d[S]_t}{dt} + K_m \frac{d[S]_t}{dt} / [S]_t = -V_{max},$$

$$[S]_t + K_m \ln [S]_t = -V_{max}t + s_0 + K_m \ln s_0$$

$$\Rightarrow [S]_t = \dots$$

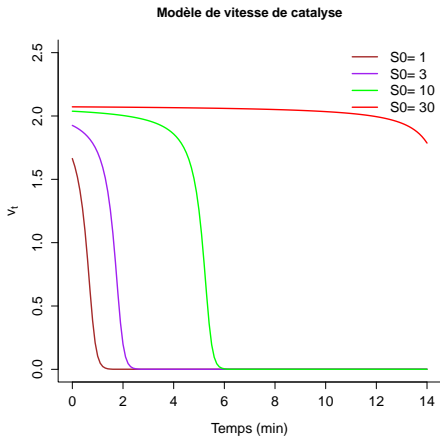


Validation du modèle de cinétique



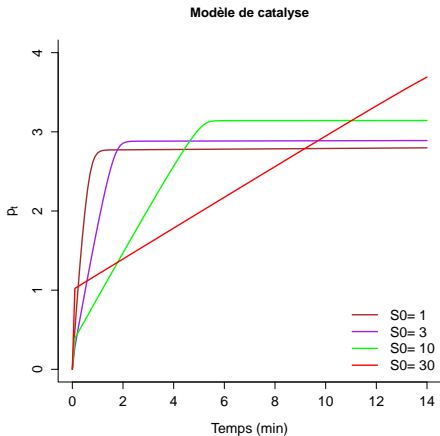


Validation du modèle de cinétique



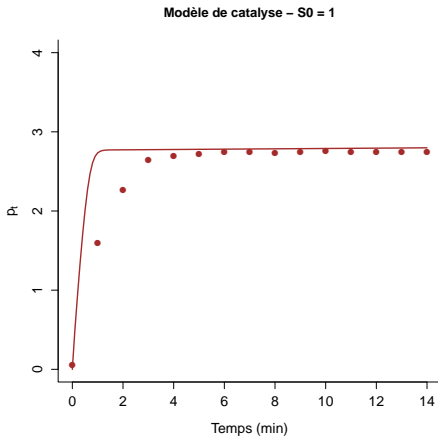


Validation du modèle de cinétique



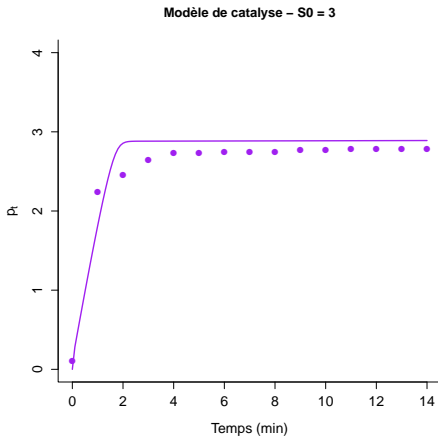


Validation du modèle de cinétique



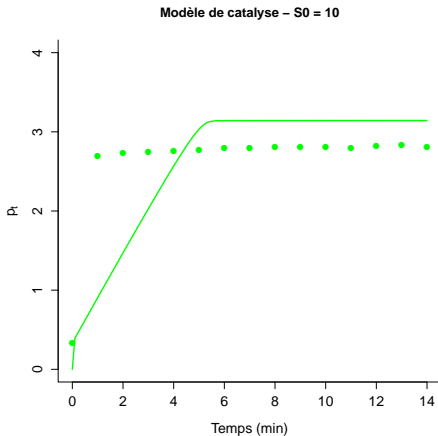


Validation du modèle de cinétique

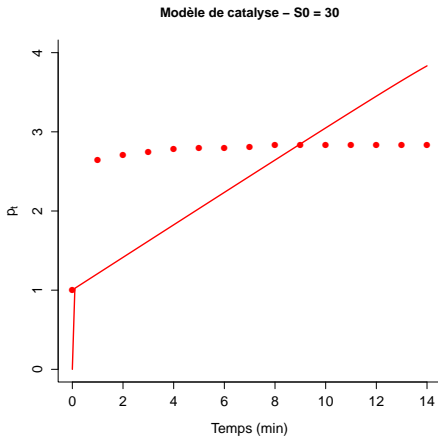




Validation du modèle de cinétique



Validation du modèle de cinétique





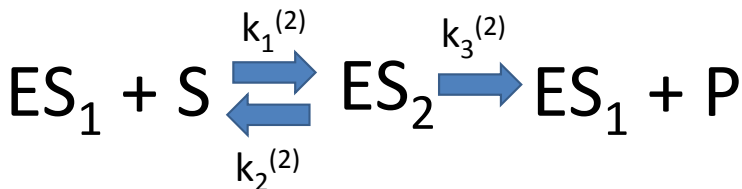
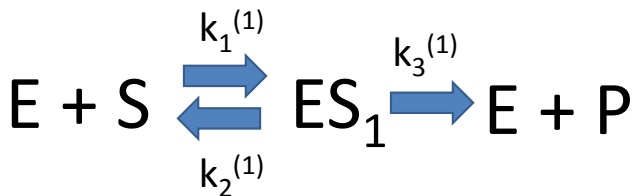
Plan du cours

- 1 Modélisation systémique
- 2 Modèle de Michaelis et Menten
- 3 Ajustement
- 4 Extensions
 - Modèle multisite
 - Inhibition



Modèle multisite

Si l'enzyme a 2 sites actifs





Modèle multisite

Si l'enzyme a 2 sites actifs

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t + k_2^{(1)}[ES_1]_t + k_2^{(2)}[ES_2]_t \\ \frac{d[ES_1]_t}{dt} = k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t - (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t \\ \frac{d[ES_2]_t}{dt} = k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t - (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3^{(1)}[ES_1]_t + k_3^{(2)}[ES_2]_t \end{array} \right.$$



Modèle multisite

Si l'enzyme a 2 sites actifs

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t + k_2^{(1)}[ES_1]_t + k_2^{(2)}[ES_2]_t \\ \frac{d[ES_1]_t}{dt} = k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t - (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t \\ \frac{d[ES_2]_t}{dt} = k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t - (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3^{(1)}[ES_1]_t + k_3^{(2)}[ES_2]_t \end{array} \right.$$

Hypothèse de stationnarité (pré-équilibre) :

$$\frac{d[ES_1]_t}{dt} = \frac{d[ES_2]_t}{dt} = 0$$



Modèle multisite

Si l'enzyme a 2 sites actifs

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t + k_2^{(1)}[ES_1]_t + k_2^{(2)}[ES_2]_t \\ \frac{d[ES_1]_t}{dt} = k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t - (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t \\ \frac{d[ES_2]_t}{dt} = k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t - (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3^{(1)}[ES_1]_t + k_3^{(2)}[ES_2]_t \end{array} \right.$$

Hypothèse de stationnarité (pré-équilibre) :

$$\frac{d[ES_1]_t}{dt} = \frac{d[ES_2]_t}{dt} = 0$$

Sous l'hypothèse de stationnarité

$$\left\{ \begin{array}{l} k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t - (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t = 0 \\ k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t - (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t = 0 \end{array} \right.$$



Modèle multisite

Si l'enzyme a 2 sites actifs

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t + k_2^{(1)}[ES_1]_t + k_2^{(2)}[ES_2]_t \\ \frac{d[ES_1]_t}{dt} = k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t - (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t \\ \frac{d[ES_2]_t}{dt} = k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t - (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3^{(1)}[ES_1]_t + k_3^{(2)}[ES_2]_t \end{array} \right.$$

Hypothèse de stationnarité (pré-équilibre) :

$$\frac{d[ES_1]_t}{dt} = \frac{d[ES_2]_t}{dt} = 0$$

Sous l'hypothèse de stationnarité

$$\left\{ \begin{array}{l} k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t - (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t = 0 \\ k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t - (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t = 0 \end{array} \right.$$



Modèle multisite

Si l'enzyme a 2 sites actifs

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t + k_2^{(1)}[ES_1]_t + k_2^{(2)}[ES_2]_t \\ \frac{d[ES_1]_t}{dt} = k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t - (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t \\ \frac{d[ES_2]_t}{dt} = k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t - (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3^{(1)}[ES_1]_t + k_3^{(2)}[ES_2]_t \end{array} \right.$$

Hypothèse de stationnarité (pré-équilibre) :

$$\frac{d[ES_1]_t}{dt} = \frac{d[ES_2]_t}{dt} = 0$$

Sous l'hypothèse de stationnarité

$$\left\{ \begin{array}{l} (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t = k_1^{(1)}[E]_t[S]_t \\ (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t = k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t \end{array} \right.$$



Modèle multisite

Si l'enzyme a 2 sites actifs

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t + k_2^{(1)}[ES_1]_t + k_2^{(2)}[ES_2]_t \\ \frac{d[ES_1]_t}{dt} = k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t - (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t \\ \frac{d[ES_2]_t}{dt} = k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t - (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3^{(1)}[ES_1]_t + k_3^{(2)}[ES_2]_t \end{array} \right.$$

Hypothèse de stationnarité (pré-équilibre) :

$$\frac{d[ES_1]_t}{dt} = \frac{d[ES_2]_t}{dt} = 0$$

Sous l'hypothèse de stationnarité

$$\left\{ \begin{array}{l} [ES_1]_t = [E]_t[S]_t / K_{m,1} \\ [ES_2]_t = [ES_1]_t[S]_t / K_{m,2} \end{array} \right.$$



Modèle multisite

Si l'enzyme a 2 sites actifs

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1^{(1)}[E]_t[S]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t + k_2^{(1)}[ES_1]_t + k_2^{(2)}[ES_2]_t \\ \frac{d[ES_1]_t}{dt} = k_1^{(1)}[E]_t[S]_t + (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t - (k_2^{(1)} + k_3^{(1)})[ES_1]_t - k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t \\ \frac{d[ES_2]_t}{dt} = k_1^{(2)}[ES_1]_t[S]_t - (k_2^{(2)} + k_3^{(2)})[ES_2]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3^{(1)}[ES_1]_t + k_3^{(2)}[ES_2]_t \end{array} \right.$$

Hypothèse de stationnarité (pré-équilibre) :

$$\frac{d[ES_1]_t}{dt} = \frac{d[ES_2]_t}{dt} = 0$$

Sous l'hypothèse de stationnarité

$$\left\{ \begin{array}{l} [ES_1]_t = [E]_t[S]_t / K_{m,1} \\ [ES_2]_t = [E]_t[S]_t^2 / K_{m,1}K_{m,2} \end{array} \right.$$



Cinétique multisite stationnaire

Conservation de la matière

$$[E]_t + [ES_1]_t + [ES_2]_t = e_0$$

$$[E]_t \left[1 + \frac{[S]_t}{K_{m,1}} + \frac{[S]_t^2}{K_{m,1}K_{m,2}} \right] = e_0$$



Cinétique multisite stationnaire

Conservation de la matière

$$\begin{aligned} [E]_t + [ES_1]_t + [ES_2]_t &= e_0 \\ [E]_t &= \frac{e_0}{1 + \frac{[S]_t}{K_{m,1}} + \frac{[S]_t^2}{K_{m,1}K_{m,2}}} \end{aligned}$$



Cinétique multisite stationnaire

Conservation de la matière

$$\begin{aligned}
 [E]_t + [ES_1]_t + [ES_2]_t &= e_0 \\
 [E]_t &= \frac{e_0}{1 + \frac{[S]_t}{K_{m,1}} + \frac{[S]_t^2}{K_{m,1}K_{m,2}}}
 \end{aligned}$$

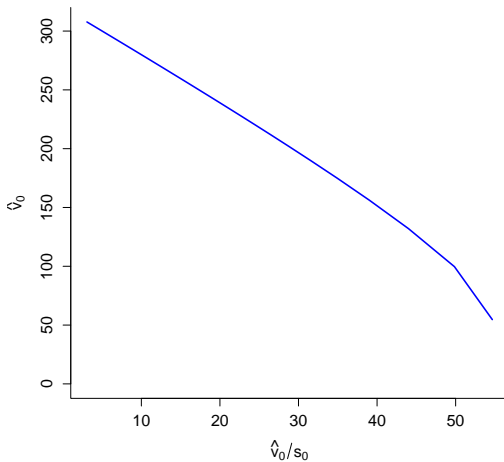
Vitesse de catalyse

$$\begin{aligned}
 \frac{d[P]_t}{dt} &= k_3^{(1)}[ES_1]_t + k_3^{(2)}[ES_2]_t, \\
 \frac{d[P]_t}{dt} &= \frac{k_3^{(1)}}{K_{m,1}}[E]_t[S]_t \left[1 + \frac{k_3^{(2)}}{K_{m,2}}[S]_t \right], \\
 \frac{d[P]_t}{dt} &= \frac{k_3^{(1)}}{K_{m,1}} e_0 [S]_t \frac{1 + \frac{k_3^{(2)}}{K_{m,2}}[S]_t}{1 + \frac{[S]_t}{K_{m,1}} + \frac{[S]_t^2}{K_{m,1}K_{m,2}}}
 \end{aligned}$$



Cinétique multisite stationnaire

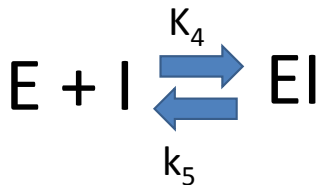
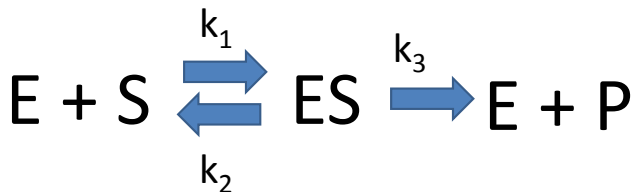
Diagramme d'Eadie





Cinétique en présence d'un inhibiteur

Si compétition avec un inhibiteur





Cinétique en présence d'un inhibiteur

Si compétition avec un inhibiteur

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + (k_2 + k_3)[ES]_t - k_4[E]_t[I]_t + k_5[EI]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + k_2[ES]_t \\ \frac{d[ES]_t}{dt} = k_1[E]_t[S]_t - (k_2 + k_3)[ES]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3[ES]_t \\ \frac{d[I]_t}{dt} = -k_4[E]_t[I]_t + k_5[EI]_t \\ \frac{d[EI]_t}{dt} = k_4[E]_t[I]_t - k_5[EI]_t \end{array} \right.$$



Cinétique en présence d'un inhibiteur

Si compétition avec un inhibiteur

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + (k_2 + k_3)[ES]_t - k_4[E]_t[I]_t + k_5[EI]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + k_2[ES]_t \\ \frac{d[ES]_t}{dt} = k_1[E]_t[S]_t - (k_2 + k_3)[ES]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3[ES]_t \\ \frac{d[I]_t}{dt} = -k_4[E]_t[I]_t + k_5[EI]_t \\ \frac{d[EI]_t}{dt} = k_4[E]_t[I]_t - k_5[EI]_t \end{array} \right.$$

Hypothèse de stationnarité (pré-équilibre) :

$$\frac{d[ES]_t}{dt} = \frac{d[EI]_t}{dt} = 0$$



Cinétique en présence d'un inhibiteur

Si compétition avec un inhibiteur

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + (k_2 + k_3)[ES]_t - k_4[E]_t[I]_t + k_5[EI]_t \\ \frac{d[S]_t}{dt} = -k_1[E]_t[S]_t + k_2[ES]_t \\ \frac{d[ES]_t}{dt} = k_1[E]_t[S]_t - (k_2 + k_3)[ES]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} = k_3[ES]_t \\ \frac{d[I]_t}{dt} = -k_4[E]_t[I]_t + k_5[EI]_t \\ \frac{d[EI]_t}{dt} = k_4[E]_t[I]_t - k_5[EI]_t \end{array} \right.$$

Hypothèse de stationnarité (pré-équilibre) :

$$\frac{d[ES]_t}{dt} = \frac{d[EI]_t}{dt} = 0$$

Sous l'hypothèse de stationnarité

$$\left\{ \begin{array}{l} [ES]_t = \frac{[E]_t[S]_t}{K_m} \\ [EI]_t = \frac{k_4}{k_5} [E]_t[I]_t \end{array} \right.$$



Cinétique inhibée

Conservation de la matière

$$[E]_t + [ES]_t + [EI]_t = e_0$$

$$[E]_t \left[1 + \frac{[S]_t}{K_m} + \frac{k_4}{k_5} [I]_t \right] = e_0$$



Cinétique inhibée

Conservation de la matière

$$\begin{aligned}[E]_t + [ES]_t + [EI]_t &= e_0 \\ [E]_t \left[1 + \frac{[S]_t}{K_m} + \frac{k_4}{k_5} [I]_t \right] &= e_0\end{aligned}$$

Cinétique inhibée

$$\begin{aligned}\frac{d[P]_t}{dt} &= k_3[ES]_t \\ \frac{d[P]_t}{dt} &= k_3 \frac{[E]_t[S]_t}{K_m} \\ \frac{d[P]_t}{dt} &= k_3 \frac{e_0[S]_t}{S_t + K_m \left[1 + \frac{k_4}{k_5 K_m} [I]_t \right]}\end{aligned}$$



Cinétique inhibée

Conservation de la matière

$$\begin{aligned}
 [E]_t + [ES]_t + [EI]_t &= e_0 \\
 [E]_t \left[1 + \frac{[S]_t}{K_m} + \frac{k_4}{k_5} [I]_t \right] &= e_0
 \end{aligned}$$

Cinétique inhibée

$$\begin{aligned}
 \frac{d[P]_t}{dt} &= k_3[ES]_t \\
 \frac{d[P]_t}{dt} &= k_3 \frac{[E]_t[S]_t}{K_m} \\
 \frac{d[P]_t}{dt} &= v_{\max} \frac{[S]_t}{S_t + K_m \left[1 + \frac{k_4}{k_5 K_m} [I]_t \right]}
 \end{aligned}$$