Banque « Agro-Veto »
A - 1707

MATHÉMATIQUES

Modélisation mathématique et informatique

Durée : 3 heures 30 minutes

Chaque candidat est responsable de la vérification de son sujet d'épreuve : pagination et impression de chaque page. Ce contrôle doit être fait en début d'épreuve : en cas de doute, il convient d'alerter au plus tôt le chef de centre qui contrôlera et éventuellement remplacera le sujet.
Si, au cours de l'épreuve, un candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il convient de le signaler sur la copie et de poursuivre la composition en expliquant les raisons des initiatives qui ont été prises.

L'usage d'une calculatrice est autorisé pour cette épreuve. Les candidats pourront admettre le résultat d'une question pour répondre à une question postérieure à condition de le mentionner explicitement.

Le sujet comporte 9 pages numérotées de 1 à 9. Il se compose de cinq parties et de trois annexes. L'annexe 1, non-numérotée, est à rendre ***obligatoirement*** *avec la copie. La partie 2 est consacrée à l'informatique.*

L'équation de Michaelis-Menten (ou de Michaelis-Menten-Henri) permet de décrire la cinétique d'une réaction catalysée par une enzyme agissant sur un substrat unique pour donner un produit. Elle relie la vitesse de la réaction à la concentration de substrat et à des paramètres constants, caractéristiques de l'enzyme. L'équation de Michaelis-Menten fut proposée en 1913 par l'allemand Leonor Michaelis et la canadienne Maud Menten, d'où son nom. Elle est adaptée à de nombreuses enzymes, mais ne permet cependant pas de rendre compte de comportements complexes, comme la multiplicité des substrats ou l'existence de plusieurs sites actifs présentant des comportements coopératifs ou anticoopératifs (allostérie).

1 Étude préliminaire de l'équation de Michaelis-Mentens

D'après les travaux de Michaelis et Menten, lors d'une réaction chimique, un substrat, noté S, est catalysé par une enzyme, notée E, pour obtenir un produit, noté P. Plus précisément, le substrat se fixe sur l'enzyme pour former un complexe transitoire appelé “enzyme-substrat”, noté C, qui se décompose ensuite pour donner le produit et l'enzyme, selon la réaction suivante :

$$S + E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} C \xrightarrow{k_2} P + E.$$

On considère que la vitesse de chacune des réactions est proportionnelle au produit des concentrations des réactifs ; les constantes k_1, k_{-1} et k_2 désignent les constantes de vitesse associées aux différentes réactions et sont supposées strictement positives. Dans la suite, et pour simplifier les écritures, on notera les différentes concentrations (exprimées en mol.L^{-1}) par des lettres minuscules :

$$s = [S], \quad e = [E], \quad c = [C] \quad \text{et} \quad p = [P],$$

en remarquant que les concentrations sont des fonctions dépendant du temps.

L'évolution temporelle des concentrations s, e, c et p peut être décrite par le système d'équations suivant :

$$\forall t \in \mathbb{R}_+, \quad \left\{ \begin{array}{rcl} \dfrac{\mathrm{d}s}{\mathrm{d}t} & = & -k_1 se + k_{-1} c \\ \dfrac{\mathrm{d}e}{\mathrm{d}t} & = & -k_1 se + (k_2 + k_{-1}) c \\ \dfrac{\mathrm{d}c}{\mathrm{d}t} & = & k_1 se - (k_2 + k_{-1}) c \\ \dfrac{\mathrm{d}p}{\mathrm{d}t} & = & k_2 c \end{array} \right. . \tag{E}$$

On complète ce système d'équations avec les conditions initiales suivantes :

$$s(0) = s_0, \quad e(0) = e_0, \quad c(0) = 0 \quad \text{et} \quad p(0) = 0,$$

avec $s_0 > 0$ et $e_0 > 0$. L'objectif de cette partie est d'étudier la vitesse $\dfrac{\mathrm{d}p}{\mathrm{d}t}$ à laquelle le produit se forme.

1.1 Modélisation de la réaction chimique

1. Au vu des conditions initiales, que peut-on dire sur la composition du mélange initial ?
2. Montrer mathématiquement que les relations (de conservation) suivantes sont vérifiées :

$$\forall t \in \mathbb{R}_+, \quad e(t) + c(t) = e_0 \quad \text{et} \quad s(t) - e(t) + p(t) = s_0 - e_0.$$

Dans la suite, on fait l'hypothèse, classique en cinétique chimique, d'Approximation des États Quasi Stationnaires (AEQS). Selon l'AEQS, la variation de la concentration en complexe "enzyme-substrat" est nulle (car il est consommé par la réaction juste après sa création), à l'exception d'une très courte phase initiale de durée $\delta > 0$. On considère que la concentration en S ne varie pas au cours de cette phase initiale. La validité de cette hypothèse sera mathématiquement étudiée à la Partie 5.

3. Sous cette hypothèse, montrer que $\dfrac{\mathrm{d}c}{\mathrm{d}t}(t) = 0$ pour $t \in [\delta; +\infty[$.
4. En déduire que, sous l'hypothèse d'AEQS, pour tout $t \in [\delta; +\infty[$, $c(t) = \dfrac{e_0 s(t)}{K_M + s(t)}$, où $K_M > 0$ est une constante à préciser, appelée constante de Michaelis.
5. En conclure que, sous l'hypothèse d'AEQS, pour tout $t \in [\delta; +\infty[$, $\dfrac{\mathrm{d}p}{\mathrm{d}t}(t) = \dfrac{v_{\max} s(t)}{K_M + s(t)}$, où $v_{\max} > 0$ est une constante à préciser.

1.2 Étude du modèle

La partie précédente amène à considérer l'équation suivante :

$$\frac{\mathrm{d}p}{\mathrm{d}t} = \frac{v_{\max} s}{K_M + s} \quad , \tag{MM}$$

appelée équation de Michaelis-Menten. Pour étudier cette équation, on définit sur $\mathbb{R}_+$ la fonction de Michaelis-Menten, notée f, par :

$$f(s) = \frac{v_{\max} s}{K_M + s} \quad .$$

6. Montrer que la fonction f est croissante et déterminer ses limites aux bords du domaine de définition.
7. Pour quelle valeur de s a-t-on $f(s) = \dfrac{v_{\max}}{2}$?
8. Tracer la courbe représentative de la fonction f et y faire figurer des informations pertinentes.

1.3 Identification expérimentale des paramètres

Dans la suite, la quantité $\dfrac{\mathrm{d}p}{\mathrm{d}t}(t)$ est notée $v(t)$. On note par ailleurs v_i la quantité $v(\delta)$ et, comme la concentration en S ne varie pas pendant la phase initiale, on considère que :

$$v_i = \frac{v_{\max} s_0}{K_M + s_0} \quad .$$

On utilise dorénavant une approche, mise au point par Lineweaver et Burk, afin de déterminer expérimentalement les constantes K_M et $v_{\max}$.

9. Établir une relation de la forme $v_i^{-1} = \alpha s_0^{-1} + \beta$, où les constantes α et β sont à déterminer.
10. Expliquer comment on peut déterminer graphiquement les paramètres K_M et $v_{\max}$ à partir de données expérimentales.

On se propose d'appliquer l'approche précédente sur des résultats expérimentaux de Michaelis et Menten concernant l'hydrolyse du saccharose sous l'action d'une enzyme, l'invertase. Le tableau suivant donne les vitesses initiales en fonction des concentrations initiales en saccharose pour 7 expérimentations, ainsi que leurs inverses arrondis à l'unité.

N° d'expérience	s_0 (en mol.L^{-1})	v_i (en mol.L^{-1}.min^{-1})	s_0^{-1}	v_i^{-1}
1	0.3330	$3.636.10^{-3}$	3	275
2	0.1670	$3.636.10^{-3}$	6	275
3	0.0833	$3.236.10^{-3}$	12	309
4	0.0416	$2.666.10^{-3}$	24	375
5	0.0208	$2.114.10^{-3}$	48	473
6	0.0104	$1.466.10^{-3}$	96	682
7	0.0052	$0.866.10^{-3}$	192	1155

11. Reporter sur le graphique de l'annexe 1 les couples (s_0^{-1}, v_i^{-1}).
12. Proposer des valeurs approchées de K_M et $v_{\max}$, avec une précision en accord avec l'approche utilisée.

2 Étude informatique de données expérimentales

Consignes

— Les programmes sont à rédiger en langage Python.

— Les extraits de codes matérialisés par `__________` correspondent à des portions à compléter.

— L'annexe 2 page 8 comporte des rappels sur les commandes utiles.

Dans cette partie, on suppose que le fichier Python débute par l'importation du module `matplotlib.pyplot` et par la définition des deux listes `Ls` et `Lv`, de la façon suivante :

```
import matplotlib.pyplot as plt
Ls = [0.333, 0.167, 0.0833, 0.0416, 0.0208, 0.0104, 0.0052]
Lv = [3.636, 3.636, 3.236, 2.666, 2.114, 1.466, 0.866]
```

1. (a) Écrire une fonction `inv` qui prend en entrée une liste de nombres (supposés non nuls) `L` et qui renvoie la liste composée des inverses de ces nombres. Exemple : `inv([0.25, 2, 1, 8])` renvoie `[4.0, 0.5, 1.0, 0.125]`.

   (b) Écrire une version améliorée `inv_ex` de la fonction `inv` qui prend en entrée une liste de nombres `L`, puis : si un de ces nombres est nul, alors elle renvoie le booléen `False`, sinon elle renvoie la liste composée des inverses de ces nombres.

   (c) Compléter les lignes de codes suivantes afin qu'elles effectuent le tracé demandé en question 11 de la partie 1 (les points seront représentés par des petits cercles et ne seront pas reliés entre-eux) :

```
plt.plot(__________)
plt.show()
```

2. Écriture de fonctions préliminaires. *Pour cette question, on s'interdit d'utiliser les commandes préprogrammées de Python qui renvoient la somme, la moyenne ou la variance. Avant chaque fonction, on écrira brièvement le raisonnement suivi et la formule qu'elle est censée calculer.*

   (a) Écrire une fonction `moyenne` qui prend en entrée une liste `X` (non vide) de nombres réels et qui renvoie la moyenne des éléments de la liste.

   (b) Écrire une fonction `variance` qui prend en entrée une liste `X` (non vide) de nombres réels et qui renvoie la variance des éléments de la liste.

3. (a) Compléter le programme suivant afin qu'il renvoie la valeur de la covariance de X et Y si elle existe et le booléen `False` sinon. *(Même consigne qu'à la question 2.)*

```
def cov(X, Y):
    """Entrée: X,Y (liste)."""
    nx = len(X); ny = len(Y)
    if __________ or nx == 0:
        return(False)
    else:
        __________
        for k in range(__________):
            S = __________
        y = 1/nx*S
        return(y)
```

   (b) Parmi les quatre valeurs suivantes, lesquelles ne peuvent pas être renvoyées par la fonction `cov` ? *(On justifiera les réponses).*

      i. `True`

      ii. `[1,2]`

      iii. `"False"`

      iv. `-0.5`

   (c) On considère les fonctions `Coef` et `Trace` suivantes :

```
def Coef(X, Y):
    a = cov(X, Y)/variance(X)
    b = moyenne(Y)-cov(X, Y)/variance(X)*moyenne(X)
    return([a, b])
```

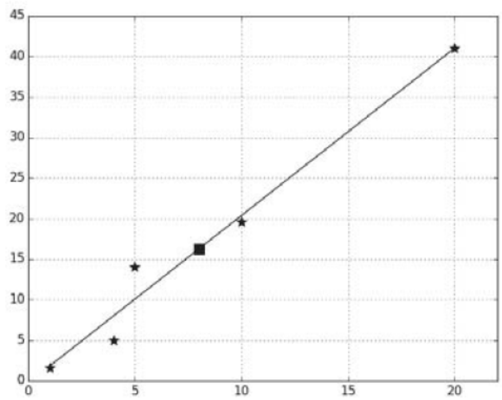
```
1  def Trace(X, Y):
2      [a, b] = Coef(X,Y)
3      xmin = min(X); xmax = max(X)
4      plt.plot(X, Y, "*")
5      plt.plot(__________)
6      plt.plot([moyenne(X)], [moyenne(Y)], "s")
7      plt.grid()
8      plt.show()
```

i. Compléter la ligne 5 de la fonction `Trace` afin de tracer le segment d'extrémités (`xmin`,`a*xmin+b`) et (`xmax`,`a*xmax+b`).

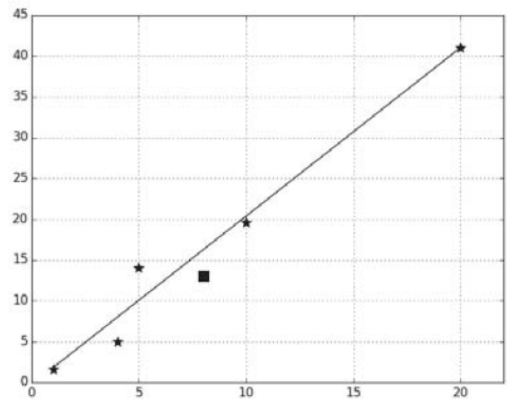
ii. Donner l'équation de la droite qui passe par ces deux points.

iii. Quel nom porte cette droite ?

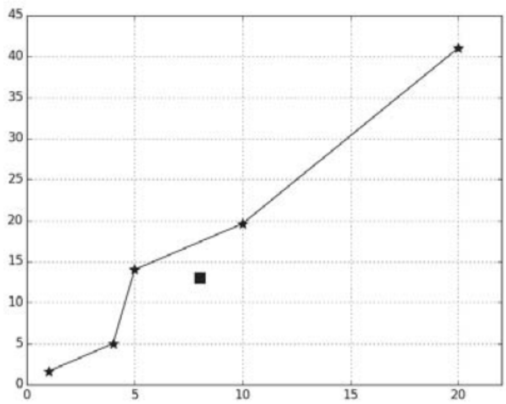
iv. On exécute la fonction `Trace` pour des listes `X` et `Y` quelconques de taille 5. Pour chacun des trois tracés suivants, indiquer avec justification s'il peut être ou non le résultat de `Trace` ?



(a) Tracé n° 1



(b) Tracé n° 2



(c) Tracé n° 3

4. (a) En utilisant les fonctions et variables qui précèdent, proposer un code qui calcule les valeurs de K_M et $v_{\max}$ en suivant la démarche de la Partie 1.3.

   (b) Pour ces données, le coefficient de corrélation linéaire vaut 0.9995 : qu'en déduire ?

3 Analyse de l'équation de Michaelis-Menten par Schnell et Mendoza

Les Parties 1 et 2 ont permis de déterminer expérimentalement les constantes K_M et $v_{\max}$ qui interviennent dans l'équation de Michaelis-Menten (MM). Dans cette partie, on s'intéresse à la dépendance de s par rapport au temps, sous l'hypothèse de l'AEQS (cf. Partie 1).

1. Justifier que, sous l'hypothèse d'AEQS, pour tout $t \in [\delta; +\infty[$, on a $\dfrac{\mathrm{d}s}{\mathrm{d}t}(t) = -\dfrac{v_{\max} s(t)}{K_M + s(t)}$.

On s'intéresse désormais à l'équation différentielle

$$\frac{\mathrm{d}s}{\mathrm{d}t} = -\frac{v_{\max} s}{K_M + s} \quad ,$$

avec pour condition initiale $s(\delta) = s_0$.

2. Soit g la fonction définie sur $\mathbb{R}_+$ par $g(x) = xe^x$.
   (a) Démontrer que g est strictement croissante.
   (b) En déduire que la fonction h, réciproque de g, est bien définie et donner son domaine de définition.
   (c) Tracer la courbe représentative de la fonction h en expliquant la méthode graphique utilisée.
3. On définit $y(t) = g\left(\frac{s(t)}{K_M}\right)$. Écrire une équation différentielle satisfaite par la fonction y et donner la condition initiale correspondante.
4. Déduire des questions précédentes une expression de $y(t)$, puis de $s(t)$, en fonction de t, K_M, $v_{\max}$ et s_0 (et faisant appel à la fonction h).
5. Proposer une méthode numérique permettant d'approcher les valeurs de la fonction h.

4 Validation du modèle de Michaelis-Menten

Dans cette partie, on souhaite étudier l'adéquation entre les prédictions faites par le modèle de Michaelis-Menten et les observations expérimentales. Pour cela, on s'intéressera à l'écart entre les valeurs théoriques données par les équations différentielles et les valeurs mesurées.

1. Soit X une variable aléatoire de loi normale centrée et réduite, notée $\mathcal{N}(0;1)$. Montrer que $\mathbb{E}(X^2) = 1$ et $\mathbb{E}(X^4) = 3$, où $\mathbb{E}$ désigne l'espérance.
2. Soient $n \in \mathbb{N}^*$ et $X_1, \ldots, X_n$ des variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées selon la loi $\mathcal{N}(0;1)$. On note $Z = \sum_{i=1}^{n} X_i^2$.
   (a) Calculer $\mathbb{E}(Z)$.
   (b) Calculer $\mathbb{V}(Z)$, où $\mathbb{V}$ désigne la variance.

On dit que Z suit une loi du chi-deux à n degrés de liberté, notée $\chi^2(n)$. On admet que Z possède une densité.

3. Parmi les courbes de la Figure 1 (voir Annexe 3 page 9), lesquelles représentent la densité de la loi du $\chi^2(3)$ et de la loi du $\chi^2(9)$? Justifier.

L'hydrolyse du saccharose sous l'action de l'invertase donne le produit nommé sucre inverti (il s'agit d'un mélange de fructose et de glucose). Soit M_i la variable aléatoire modélisant la quantité mesurée de produit à l'instant t_i de la réaction et $p(t_i)$ sa valeur obtenue par les équations, pour n instants. On considère l'hypothèse suivante :

$$\forall i \in \{1, \ldots, n\}, M_i = p(t_i) + R_i, \tag{H}$$

où les R_i sont des variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées de loi $\mathcal{N}(0;\sigma^2)$, représentant les erreurs de mesure. Sous l'hypothèse (H), les équations différentielles prédisent parfaitement la réalité.

4. Sous l'hypothèse (H), déterminer la loi de $Z = \dfrac{1}{\sigma^2}\sum_{i=1}^{n}(M_i - p(t_i))^2$. On justifiera soigneusement la réponse.
5. On suppose que $\sigma = 0.02$. Calculer la réalisation z de Z sur les 9 observations suivantes, où m_i est la quantité mesurée de produit à l'instant t_i de la réaction :

t_i (en min)	$p(t_i)$	m_i
6	0.0196	0.02
12	0.0384	0.05
18	0.0560	0.07
24	0.0716	0.07
30	0.0844	0.10
36	0.0931	0.11
42	0.0976	0.14
48	0.0993	0.14
54	0.0998	0.15

6. Représenter graphiquement la densité de la loi de Z. Placer la réalisation z de Z sur l'axe des abscisses. Représenter sur ce même graphique $\mathbb{P}(Z > z)$.
7. Que peut-on conclure quant à la validation du modèle ? Quelles sont les causes envisageables de ce fait ?

5 Étude de l'hypothèse d'Approximation des États Quasi Stationnaires

Dans cette partie, on souhaite étudier mathématiquement l'Approximation des États Quasi Stationnaires. On se place donc dans le cadre du système d'équations (E) en présupposant acquises **les questions 1 à 2 de la Partie 1 exclusivement** (en particulier, l'hypothèse d'AEQS n'est pas supposée être vérifiée).

On pose $\varepsilon = \dfrac{e_0}{s_0}$ et $t_0 = \dfrac{1}{k_1 e_0}$.

1. Justifier que ε est sans unité et que t_0 est homogène à un temps.
2. Montrer que le système (E) est équivalent au système :

$$\forall t \in \mathbb{R}_+, \quad \left\{ \begin{array}{rcl} \dfrac{\mathrm{d}s}{\mathrm{d}t} & = & -k_1(e_0 - c)s + k_{-1}c \\ \dfrac{\mathrm{d}c}{\mathrm{d}t} & = & k_1(e_0 - c)s - (k_2 + k_{-1})c \end{array} \right. , \tag{1}$$

soumis aux conditions initiales $s(0) = s_0$ et $c(0) = 0$.

3. On pose $\tau = \dfrac{t}{t_0}$, $\sigma(\tau) = \dfrac{s(t)}{s_0}$ et $\gamma(\tau) = \dfrac{c(t)}{e_0}$. Montrer que le système (1) peut se réécrire :

$$\forall \tau \in \mathbb{R}_+, \quad \left\{ \begin{array}{rcl} \dfrac{\mathrm{d}\sigma}{\mathrm{d}\tau} & = & -\sigma + (\sigma + A)\gamma \\ \varepsilon \dfrac{\mathrm{d}\gamma}{\mathrm{d}\tau} & = & \sigma - (\sigma + B)\gamma \end{array} \right. , \tag{2}$$

où A et B sont des constantes positives que l'on précisera. Donner les nouvelles conditions initiales du système (2).

4. (a) Justifier que $\frac{\mathrm{d}\sigma}{\mathrm{d}\tau} \geq -\sigma$. En déduire que, pour tout $\tau \in \mathbb{R}_+$, $\sigma(\tau) \geq e^{-\tau}$ (on pourra étudier la fonction $\tau \mapsto \sigma(\tau)e^{\tau}$).
   (b) A l'aide de la Partie 1, montrer que, pour tout $\tau \in \mathbb{R}_+$, $\sigma(\tau) \leq 1$.
   (c) Montrer que, pour tous nombres réels τ et $\tau_{\max}$ tels que $0 \leq \tau \leq \tau_{\max}$, on a : $0 \leq 1 - \sigma(\tau) \leq 1 - e^{-\tau_{\max}}$.

On considère l'équation différentielle donnée par :

$$\frac{\mathrm{d}\theta}{\mathrm{d}\tau} = \frac{\sigma + B}{\varepsilon} \left(\frac{1}{1+B} - \theta \right). \tag{3}$$

On admettra que la fonction θ définie sur $\mathbb{R}_+$ par

$$\theta(\tau) = \frac{1 - \exp(-\frac{1}{\varepsilon}\int_0^\tau (\sigma(u) + B)\mathrm{d}u)}{1+B}$$

est une solution de l'équation (3).

5. Montrer que, pour tout $\tau \in \mathbb{R}_+$:

$$\frac{1 - \exp(-\frac{1}{\varepsilon}(1 - e^{-\tau} + B\tau))}{1+B} \leq \theta(\tau) \leq \frac{1}{1+B} \quad .$$

6. On définit maintenant $X(\tau) = \gamma(\tau) - \theta(\tau)$ et $V(\tau) = (X(\tau))^2$.
   (a) Montrer que :
   $$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}\tau} = -\frac{2}{\varepsilon}(\sigma + B)X^2 + \frac{2}{\varepsilon}\frac{(\sigma - 1)B}{1+B}X \quad .$$
   (b) En déduire que :
   $$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}\tau} \leq \frac{(\sigma - 1)^2 B^2}{2\varepsilon(1+B)^2(\sigma + B)} \quad .$$

(c) Conclure que, pour tout $\tau \in \mathbb{R}_+$:

$$V(\tau) \leq \frac{B}{2\varepsilon(1+B)^2}(1-e^{-\tau})^2\tau \quad .$$

7. On considère l'équation suivante :

$$1 - e^{-\delta} + B\delta = \sqrt{\varepsilon}.$$

   (a) Justifier que, pour tout $\varepsilon > 0$, cette équation admet une unique solution, notée $\delta^*(\varepsilon)$.

   En biologie, l'efficacité catalytique remarquable des enzymes se reflète très fréquemment dans les faibles concentrations d'enzymes (par rapport aux substrats) requises dans les réactions avec catalyse enzymatique.

   (b) Que cela signifie-t-il pour le paramètre ε ?

   (c) Montrer que $\delta^*(\varepsilon)$ tend vers 0 quand ε tend vers 0.

8. Montrer que :

$$\left|\frac{1}{1+B} - \gamma(\delta^*(\varepsilon))\right| \leq \left|\frac{1}{1+B} - \theta(\delta^*(\varepsilon))\right| + \sqrt{V(\delta^*(\varepsilon))} \leq \frac{e^{-1/\sqrt{\varepsilon}}}{1+B} + \frac{\varepsilon^{1/4}}{\sqrt{2}(1+B)} \quad .$$

9. Montrer que, pour tout $\tau \in [0; \delta^*(\varepsilon)]$, on a : $1 - \sigma(\tau) \leq \sqrt{\varepsilon}$.
10. En faisant tendre ε vers 0, conclure quant à l'hypothèse d'AEQS.

Annexe 2 : Rappels Python pour la partie 2

On suppose que le module `matplotlib.pyplot`, qui permet de tracer des graphiques, est importé via `import matplotlib.pyplot as plt`.

Les variables `X` et `Y` sont ici deux listes de réels, de même longueur.

Python	**Interprétation**
`plt.plot(X,Y)`	Place les points dont les abscisses sont contenues dans `X` et les ordonnées dans `Y` et les relie entre eux par des segments. Si cette fonction n'est pas suivie de `plt.show()`, le graphique n'est pas affiché.
`plt.grid()`	Dessine en arrière plan du graphique un quadrillage.
`plt.show()`	Affiche le(s) tracé(s) précédemment créé(s) par `plt.plot`
`plt.plot(X,Y,"o")`	Même effet que `plt.plot(X,Y)` à la différence près que les points sont représentés par un symbole en forme de cercle et ne sont pas reliés. En remplaçant `o` par `s` (respectivement par `*`), le symbole est un carré (respectivement une étoile)
`min(X)` (resp. `max(X)`)	Renvoie le minimum (resp. le maximum) de `X`

Annexe 3 : Courbes de la Partie 4

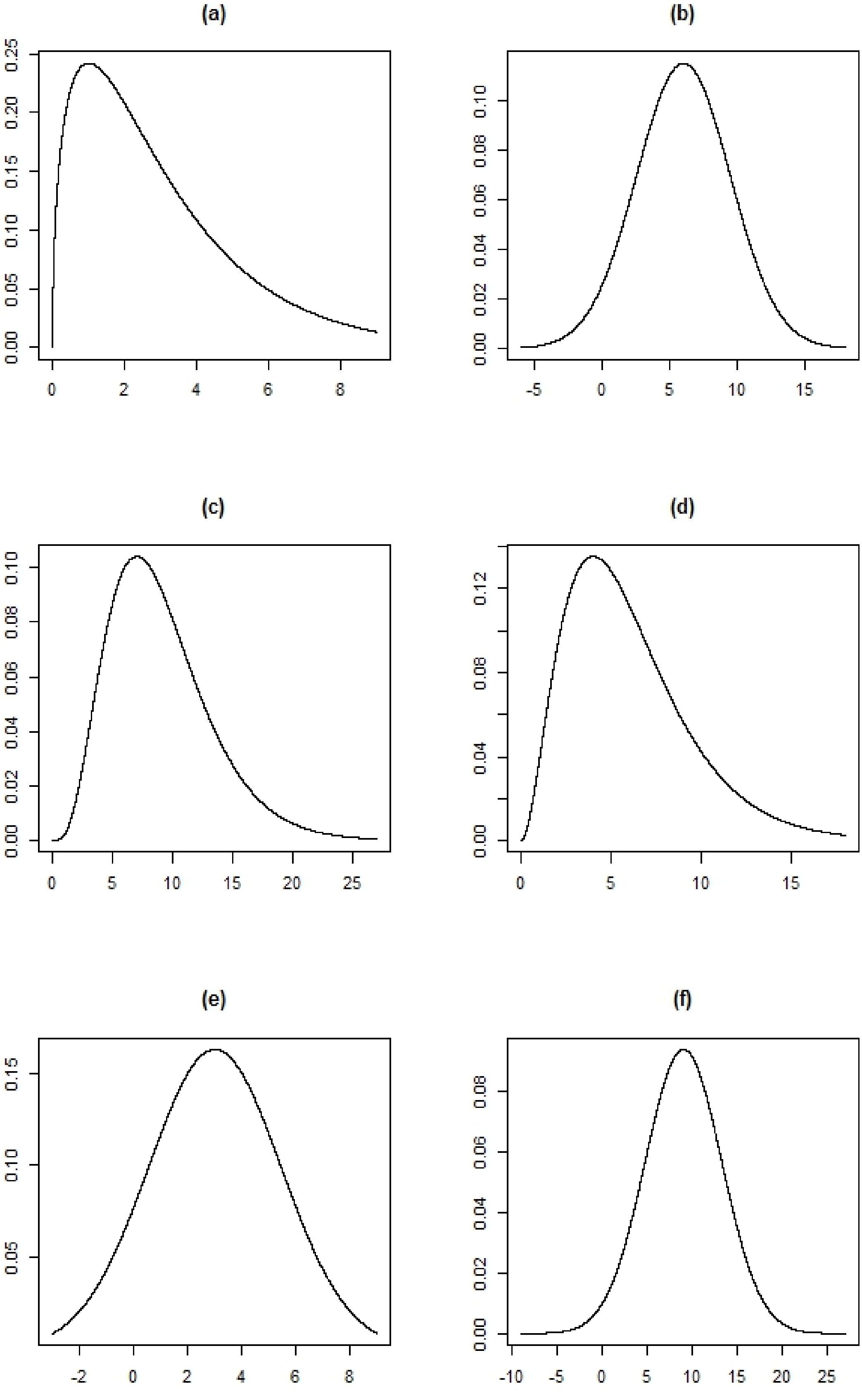


FIGURE 1 – Courbes de la question 3. de la Partie 4

Annexe 1 (à rendre avec la copie)