

# 1 Étude préliminaire de l'équation de Michaelis-Menten

1. Le mélange initial contient le substrat S en concentration  $s_0$ , l'enzyme en concentration  $e_0$  mais aucun complexe "enzyme-substrat" ni produit.

2. Étudions la dérivée de la fonction  $e + c$  (dérivable car  $e$  et  $c$  sont dérivables):

$$\forall t \in \mathbb{R}_+, e'(t) + c'(t) = (-k_1se + (k_2 + k_{-1})c) + (k_1se - (k_2 + k_{-1})c) = 0.$$

La fonction  $e + c$  est donc constante sur  $\mathbb{R}_+$ . Ainsi :

$$\boxed{\forall t \in \mathbb{R}_+, e(t) + c(t) = e(0) + c(0) = e_0.}$$

Par le même argument, on a :

$$\forall t \in \mathbb{R}_+, s'(t) - e'(t) + p'(t) = (-k_1se + k_{-1}c) - (-k_1se + (k_2 + k_{-1})c) + k_2c = 0.$$

La fonction  $s - e + p$  est donc constante sur  $\mathbb{R}_+$ . Ainsi :

$$\boxed{\forall t \in \mathbb{R}_+, s(t) - e(t) + p(t) = s(0) - e(0) + p(0) = s_0 - e_0.}$$

3. Sous l'hypothèse AEQS, la variation de concentration en le complexe C est nulle après l'instant  $\delta$ , i.e. :

$$\boxed{\forall t \in [\delta, +\infty[, \frac{dc}{dt}(t) = 0.}$$

4. Rappelons le résultat de la première question :  $e = e_0 - c$ . Sous l'hypothèse AEQS, la troisième équation différentielle du système (E) devient :

$$\forall t \in [\delta, +\infty[, k_1s(t)(e_0 - c(t)) - (k_2 + k_{-1})c(t) = 0.$$

Ainsi :

$$\forall t \in [\delta, +\infty[, k_1s(t)e_0 - (k_2 + k_{-1} + k_1s(t))c(t) = 0.$$

On en déduit que :

$$\boxed{\forall t \in [\delta, +\infty[, c(t) = \frac{e_0s(t)}{K_M + s(t)}, \quad \text{où } K_M = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1} > 0.}$$

5. Sous l'hypothèse AEQS, la quatrième équation différentielle du système (E) devient :

$$\boxed{\forall t \in [\delta, +\infty[, \frac{dp}{dt}(t) = k_2c = \frac{v_{\max}s(t)}{K_M + s(t)}, \quad \text{où } v_{\max} = k_2e_0 > 0.}$$

6. La fonction ( $s \mapsto K_M + s$ ) ne s'annule pas sur  $\mathbb{R}_+$  car  $K_M > 0$ . La fonction  $f$  est donc dérivable sur  $\mathbb{R}_+$  par quotient de fonctions (affines) dérivables sur  $\mathbb{R}_+$ .

$$\forall s \geq 0, f'(s) = \frac{v_{\max}(K_M + s) - v_{\max}s}{(K_M + s)^2} = \frac{v_{\max}K_M}{(K_M + s)^2} > 0.$$

La fonction  $f$  est donc croissante sur  $\mathbb{R}_+$ .

La fonction  $f$  étant une fraction rationnelle (quotient de polynômes), on trouve immédiatement ses limites aux bornes de  $\mathbb{R}_+$  :

$$\boxed{\lim_{s \rightarrow 0} f(s) = 0 \quad \text{et} \quad \lim_{s \rightarrow +\infty} f(s) = v_{\max}.}$$

7. Puisque  $v_{\max} \neq 0$ , on a :

$$\begin{aligned} f(s) = \frac{v_{\max}}{2} &\Leftrightarrow \frac{v_{\max}s}{K_M + s} = \frac{v_{\max}}{2} \\ &\Leftrightarrow 2s = K_M + s \\ &\Leftrightarrow s = K_M. \end{aligned}$$

8. On fait figurer toutes les informations obtenues aux questions précédentes :

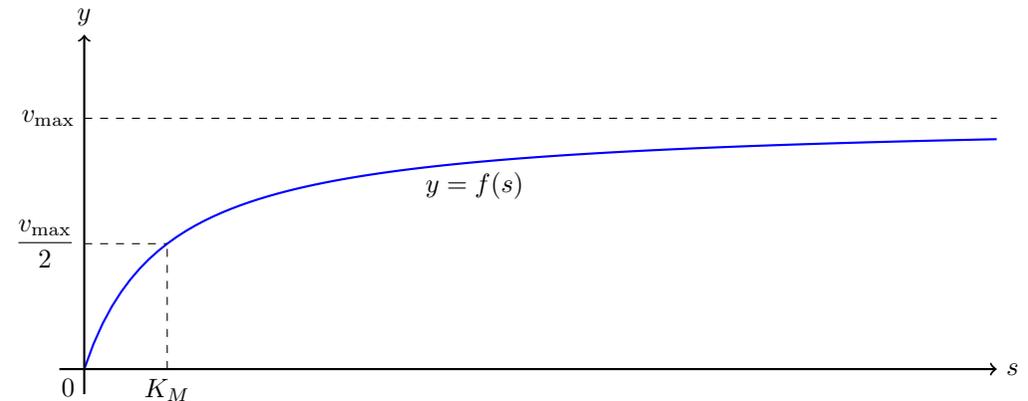


Figure 1 – Représentation graphique de la fonction  $f$

9. D'après la définition de  $v_i$  :  $v_i^{-1} = \frac{K_M + s_0}{v_{\max}s_0} = \frac{K_M}{v_{\max}s_0} + \frac{1}{v_{\max}}$ . Ainsi :

$$\boxed{v_i^{-1} = \alpha s_0^{-1} + \beta, \quad \text{où } \alpha = \frac{K_M}{v_{\max}} \text{ et } \beta = \frac{1}{v_{\max}}.}$$

10. À partir de différentes valeurs du couple  $(s_0^{-1}, v_i^{-1})$  (obtenues par différentes expériences), on réalise une régression linéaire par la méthode des moindres carrés (motivée par la relation affine entre  $v_i^{-1}$  et  $s_0^{-1}$ ). On trouve alors la valeur des réels  $\alpha$  et  $\beta$ , permettant de déterminer  $v_{\max} = \beta^{-1}$  et  $K_M = \frac{\alpha}{\beta}$ .

11. Question gratuite (mais à traiter avec soin !)

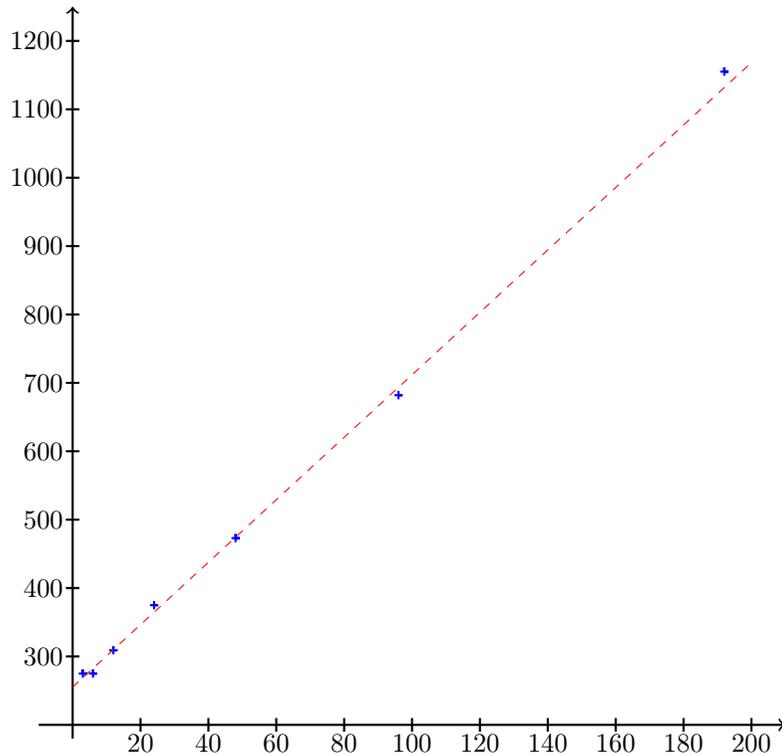


Figure 2 – Annexe 1

12. La pente  $\alpha$  de la droite de régression linéaire par la méthode des moindres carrés correspond à  $\alpha = \frac{\text{Cov}(s_0^{-1}, v_0^{-1})}{V(s_0^{-1})}$ . L'ordonnée à l'origine de cette droite vérifie  $\beta = \overline{v_0^{-1}} - \alpha \overline{s_0^{-1}}$ . Après calculs (sur calculatrice), on trouve :  $\alpha = 4,65$  et  $\beta = 252,98$ . On en déduit :

$$v_{\max} = \beta^{-1} = 3.952 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \text{ et } K_M = \frac{\alpha}{\beta} = 1.83 \cdot 10^{-2}.$$

## 2 Étude informatique de données expérimentales

1. a. On propose deux syntaxes (la seconde étant très compacte, dans l'esprit de Python) :

```
def inv(L):
    liste = []
    for x in L:
        liste.append(1/x)
    return liste
```

```
def inv(L):
    return [1/x for x in L]
```

- b.

```
def inv_ex(L):
    liste = []
    for x in L:
        if x == 0:
            return False
        else:
            liste.append(1/x)
    return liste
```

- c.

```
plt.plot(inv(Ls), inv(Lv), "o")
plt.show()
```

2. a.

```
def moyenne(liste):
    s = 0
    n = len(liste)
    for x in liste:
        s += x
    return s/n
```

- b.

```
def variance(liste):
    s, s2 = 0, 0
    n = len(liste)
    for x in liste:
        s += x
        s2 += x**2
    return (s2/n) - (s/n)**2
```

3. a.

---

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

---

b. La fonction cov renvoie False (si l'une des listes est vide ou si les deux listes ne sont pas de la même longueur) et un flottant sinon.

Elle ne peut donc pas renvoyer le booléen True, la liste [1,2] et la chaîne de caractères "False".

c. (i)

---

```
def Trace(X, Y):
    [a, b] = Coef(X,Y)
    xmin = min(X); xmax = max(X)
    plt.plot(X, Y, "*")
    plt.plot([xmin, xmax], [a*xmin + b, a*xmax + b])
    plt.plot([moyenne(X)], [moyenne(Y)], "s")
    plt.grid()
    plt.show()
```

---

(ii) La droite a pour équation  $y = ax + b$  où :

$$a = \frac{\text{Cov}(s_0^{-1}, v_0^{-1})}{V(s_0^{-1})} \text{ et } b = \overline{v_0^{-1}} - \alpha \overline{s_0^{-1}}.$$

(iii) La droite de régression linéaire est une droite qui passe par le point milieu  $(\bar{x}, \bar{y}) = (\overline{s_0^{-1}}, \overline{v_0^{-1}})$  (représenté graphiquement par un carré). Les tracés 2 et 3 ne sont donc pas des résultats possibles de Trace tandis que le tracé 1 peut l'être.

(iv) Cette droite s'appelle la droite de régression linéaire.

4. a. La fonction `coeff_Michaelis` renvoie False si l'une des valeurs des listes Ls ou Lv est nulle, sinon elle renvoie le couple  $(K_M, v_{\max})$ .

---

```
def coeff_Michaelis(Ls, Lv):
    X, Y = inv(Ls), inv(Lv)
    if X == False or Y == False:
        return False
    else:
        [a, b] = Coef(X,Y)
        KM, vmax = a/b, 1/b
        return (KM, vmax)
```

---

b. Le coefficient de corrélation linéaire étant très proche de 1, les variables  $s_0^{-1}$  et  $v_0^{-1}$  sont fortement corrélées, i.e. il existe une relation affine entre ces variables.

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

1. Puisque  $e + c = e_0$  et pour tout  $t \geq \delta$ ,  $\frac{dc}{dt}(t) = 0$  sous l'hypothèse AEQS, on trouve que  $e$  est constante sur  $[\delta, +\infty[$  Or d'après la seconde relation de conservation,  $s - e + p = s_0 - e_0$ . Donc :

$$\forall t \geq \delta, \frac{ds}{dt}(t) - \frac{de}{dt}(t) + \frac{dp}{dt}(t) = 0,$$

c'est-à-dire :

$$\forall t \geq \delta, \frac{ds}{dt}(t) = -\frac{dp}{dt}(t) = -\frac{v_{\max}s(t)}{K_M + s(t)}.$$

2. a. La fonction  $g$  est le produit de deux fonctions dérivables sur  $\mathbb{R}_+$  donc  $g$  est dérivable sur  $\mathbb{R}_+$ .

$$\forall x \in \mathbb{R}_+, g'(x) = e^x + xe^x = (x+1)e^x > 0.$$

La fonction  $g$  est donc strictement croissante sur  $\mathbb{R}_+$ .

On pouvait aussi dire que  $g$  est le produit de deux fonctions **positives** et strictement croissantes sur  $\mathbb{R}_+$  pour justifier sa monotonie.

b. La fonction  $g$  étant strictement croissante et continue sur  $\mathbb{R}_+$  (car dérivable sur  $\mathbb{R}_+$ ), elle réalise une bijection entre  $\mathbb{R}_+$  et  $g(\mathbb{R}_+)$ . Puisque  $\lim_{+\infty} g = +\infty$  et  $g(0) = 0$ ,  $g$  réalise une bijection entre  $\mathbb{R}_+$  et  $\mathbb{R}_+$ .

La réciproque  $h$  de  $g$  est donc bien définie sur  $g(\mathbb{R}_+) = \mathbb{R}_+$ .

c. La représentation graphique de  $h$  est l'image de celle de  $g$  par la symétrie par rapport à la première bissectrice.

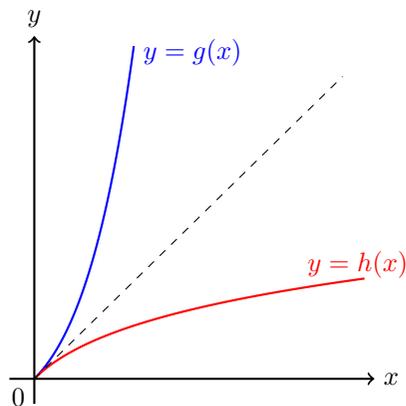


Figure 3 – Représentation graphique des fonctions  $g$  et  $h$

3. La fonction  $y$  est dérivable sur  $[\delta, +\infty[$  (par composition) car  $g$  et  $s$  sont dérivables sur  $\mathbb{R}_+^*$  et  $s$  est positive sur  $\mathbb{R}_+$ .

$$\begin{aligned} \forall t \geq \delta, y'(t) &= \frac{s'(t)}{K_M} g' \left( \frac{s(t)}{K_M} \right) \\ &= \frac{s'(t)}{K_M} \left( \frac{s(t)}{K_M} + 1 \right) e^{\frac{s(t)}{K_M}} \\ &= \frac{s'(t)}{K_M^2} (s(t) + K_M) e^{\frac{s(t)}{K_M}} \\ &= -\frac{v_{\max}}{K_M} y(t). \end{aligned}$$

La fonction  $y$  vérifie donc l'équation différentielle :

$$y' = -\frac{v_{\max}}{K_M} y$$

avec pour condition initiale  $y(\delta) = \frac{s_0}{K_M} e^{\frac{s_0}{K_M}}$ .

4. Il existe une constante réelle  $A$  telle que pour tout  $t \geq \delta$ ,  $y(t) = Ae^{-\frac{v_{\max}}{K_M} t}$ .

Puisque  $y(\delta) = \frac{s_0}{K_M} e^{\frac{s_0}{K_M}}$ , on trouve que  $A = \frac{s_0}{K_M} e^{\frac{s_0 + v_{\max} \delta}{K_M}}$  Ainsi :

$$\forall t \geq \delta, y(t) = \frac{s_0}{K_M} e^{\frac{s_0 + v_{\max}(\delta - t)}{K_M}}.$$

On en déduit que :

$$\forall t \geq \delta, s(t) = K_M \times h(y(t)) = K_M \times h \left( \frac{s_0}{K_M} e^{\frac{s_0 + v_{\max}(\delta - t)}{K_M}} \right).$$

5. On pourrait déterminer les valeurs de  $h$  grâce à un algorithme de recherche dichotomique de zéro d'une fonction : pour tout  $y \in \mathbb{R}_+$ ,  $h(y)$  est l'unique solution de l'équation  $g(x) - y = 0$  (puisque  $g$  réalise une bijection croissante de  $\mathbb{R}_+$  dans  $\mathbb{R}_+$ ).

On présente ci-dessous un tel algorithme :

```
def zero_dichotomie(f,a,b,epsilon):
    """ Détermine, s'il existe, une valeur approchée à epsilon près
    du zéro d'une fonction monotone sur [a,b], par dichotomie """
    assert a < b and f(a)*f(b) <= 0 and epsilon > 0, \
        "On ne peut pas conclure si f s'annule sur [a,b]"
    u, v = a, b
    while abs(v-u) > 2*epsilon:
        m = (u+v)/2
        if f(u)*f(m) <= 0:
            v = m
        else:
            u = m
    return (u+v)/2
```

## 4 Validation du modèle de Michaelis-Menten

1. Puisque  $X$  suit la loi normale centrée réduite,  $X$  admet une espérance et variance (donc un moment d'ordre 2) et  $\mathbb{E}(X) = 0$  et  $\mathbb{V}(X) = 1$ .

D'après la formule de König-Huygens,  $\mathbb{E}(X^2) = \mathbb{V}(X) + (\mathbb{E}(X))^2 = 1$ .

Étudions la convergence de l'intégrale :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x^4}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx.$$

Puisque la fonction  $\left(x \mapsto \frac{x^4}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}}\right)$  est continue et paire sur  $\mathbb{R}$  la convergence de l'intégrale précédente équivaut à la convergence de l'intégrale :

$$\int_0^{+\infty} \frac{x^4}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx.$$

Soit  $A$  un réel positif. Les fonctions  $u : x \mapsto e^{-\frac{x^2}{2}}$  et  $v : x \mapsto -\frac{x^3}{\sqrt{2\pi}}$  sont  $\mathcal{C}^1$  sur  $[0, A]$  et :

$$u' : x \mapsto -xe^{-\frac{x^2}{2}} \text{ et } v' : x \mapsto -\frac{3x^2}{\sqrt{2\pi}}.$$

Par intégration par parties, on a :

$$\int_0^A \frac{x^4}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx = \left[ -\frac{x^3}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} \right]_0^A + 3 \int_0^A \frac{x^2}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx.$$

Remarquons que  $\lim_{x \rightarrow +\infty} -\frac{x^3}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} = 0$  par croissances comparées. Puisque  $X$  admet un moment d'ordre 2, on via le théorème du transfert :

$$\lim_{A \rightarrow +\infty} \int_0^A \frac{x^2}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx = \int_0^{+\infty} \frac{x^2}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx \left( = \frac{1}{2} E(X^2) \right).$$

On en déduit que l'intégrale  $\int_0^{+\infty} \frac{x^4}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx$  converge (absolument) et :

$$\int_0^{+\infty} \frac{x^4}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx = 3 \int_0^{+\infty} \frac{x^2}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx.$$

Par parité, on en déduit que l'intégrale  $\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x^4}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx$  converge (absolument) et :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x^4}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx = 3 \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x^2}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx.$$

On conclut par le théorème du transfert :  $X^4$  admet une espérance et

$$\boxed{\mathbb{E}(X^4) = 3\mathbb{E}(X^2) = 3.}$$

2. (a)  $Z$  admet une espérance par linéarité et :

$$\boxed{\mathbb{E}(Z) = \sum_{k=1}^n \mathbb{E}(X_k^2) = n.}$$

(b) Puisque les variables aléatoires  $X_1^2, \dots, X_n^2$  sont indépendantes d'après le lemme des coalitions (les variables aléatoires  $X_1, \dots, X_n$  étant indépendantes) et admettent une variance (car elles admettent un moment d'ordre 2), on a :

$$\mathbb{V}(Z) = \sum_{i=1}^n \mathbb{V}(X_i^2).$$

Or, pour tout  $i \in \llbracket 1, n \rrbracket$ , on a  $\mathbb{V}(X_i^2) = \mathbb{E}(X_i^4) - (\mathbb{E}(X_i^2))^2 = 2$  d'après la formule de König-Huygens. Ainsi  $\boxed{\mathbb{V}(Z) = 2n.}$

3. Si  $Z$  suit une loi du chi-deux,  $Z$  est une variable aléatoire positive. Ses densités sont ne peuvent donc pas être strictement positives sur un intervalle inclus dans  $\mathbb{R}_-$ . Cela permet d'exclure les courbes (b), (e) et (f). D'après l'inégalité de Bienaymé-Tchebychev, si  $Z \hookrightarrow \chi^2(3)$ ,

$$P(Z \geq 9) = P(|Z - 3| \geq 6) \leq \frac{6}{6^2} = \frac{1}{6}$$

car  $Z$  est une variable positive. On en déduit que la courbe correspondant à la loi du  $\chi^2(3)$  est la courbe (a).

La variable dont une densité est représentée par la courbe (d) semble avoir une espérance très inférieure à 9. La courbe correspondant à la loi du  $\chi^2(9)$  est la courbe (c).

4. Sous l'hypothèse (H), pour tout  $i \in \llbracket 1, n \rrbracket$ , la variable  $R_i = M_i - p(t_i)$  suit la loi normale  $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$  et ainsi  $X_i = \frac{R_i}{\sigma}$  suit la loi normale centrée réduite. Les variables aléatoires  $(R_i)_{1 \leq i \leq n}$  étant indépendantes, les variables  $(X_i)_{1 \leq i \leq n}$  le sont aussi par le lemme des coalitions. Puisque :

$$Z = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n R_i^2 = \sum_{i=1}^n X_i^2,$$

la variable  $Z$  suit la loi du chi-deux à  $n$  degrés de liberté  $\chi^2(n)$  sous l'hypothèse (H).

5. On trouve après calculs  $\boxed{z = 17.0914.}$

6. Sous l'hypothèse  $Z$  suit la loi du  $\chi^2(9)$  donc une densité de  $Z$  est représentée par la courbe (c) de l'annexe 3. La probabilité  $P(Z > z)$  est représentée par l'aire sous la courbe de cette densité entre l'abscisse 17.0914 et  $+\infty$ .

7. Par lecture graphique  $P(Z > z) \leq 0,05$ . La valeur  $z$  semble donc être une valeur improbable pour la variable aléatoire  $Z$  sous l'hypothèse (H). On peut donc remettre en cause le modèle pour l'une des deux raisons (non exclusives) suivantes :

- il est possible que l'hypothèse AEQS ne soit pas vérifiée, ne garantissant donc pas l'hypothèse (H) ;

- il est possible que l'hypothèse (H) ne soit pas vérifiée, parce que les erreurs  $R_i$  ne suivent pas la même loi normale  $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$ , ou parce qu'elles ne sont pas indépendantes.

## 5 Étude de l'hypothèse AEQS

1. Les réels  $e_0$  et  $s_0$  ayant la même unité (ce sont des concentration,  $\epsilon$  est sans unité).

Dans la première équation de (E),  $\frac{ds}{dt}$  et  $k_1 s e$  ont la même unité. Ainsi l'unité de  $k_1$  est  $\text{mol}^{-1} \text{Ls}^{-1}$ . On en déduit que l'unité de  $k_1 e_0$  est  $\text{s}^{-1}$ , i.e.  $t$  est homogène à un temps.

2. D'après la question 2 de la partie 1,  $e = e_0 - c$  et  $p = s_0 - s - e_0 + e = s_0 - s - c$ . Ainsi, les inconnues  $e$  et  $p$  s'expriment en fonction des inconnues  $s$  et  $c$ . On en déduit que :

$$(E) \Leftrightarrow \begin{cases} \frac{ds}{dt} = -k_1 s(e_0 - c) + k_{-1} c \\ \frac{dc}{dt} = k_1 s(e_0 - c) - (k_2 + k_{-1})c \\ e = e_0 - c \\ p = s_0 - s - c. \end{cases}$$

3. Pour tout  $t \geq 0$ ,  $\sigma(\tau) = \frac{s(t_0\tau)}{s_0}$  et  $\gamma(\tau) = \frac{c(t_0\tau)}{e_0}$ ,  $\sigma$  et  $\gamma$  sont dérivables sur  $\mathbb{R}_+$ , donc :

$$\forall \tau \geq 0, \frac{d\sigma}{d\tau}(\tau) = \frac{t_0}{s_0} s'(t_0\tau) = \frac{t_0}{s_0} s'(t) \text{ et } \frac{d\gamma}{d\tau}(\tau) = \frac{t_0}{e_0} c'(t_0\tau) = \frac{t_0}{e_0} c'(t)$$

On en déduit que :

$$(1) \Leftrightarrow \begin{cases} \frac{ds}{dt} = -k_1 e_0 s + (k_1 s + k_{-1})c \\ \frac{dc}{dt} = k_1 e_0 s - (k_1 s + k_2 + k_{-1})c \end{cases}$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} \frac{t_0}{s_0} \frac{ds}{dt} = -k_1 e_0 t_0 \sigma + (k_1 s_0 \sigma + k_{-1}) \frac{t_0}{s_0} e_0 \gamma \\ \frac{t_0}{s_0} \frac{dc}{dt} = k_1 e_0 t_0 \sigma - (k_1 s_0 \sigma + k_2 + k_{-1}) \frac{t_0}{s_0} e_0 \gamma \end{cases}$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} \frac{d\sigma}{d\tau} = -\sigma + \left( \sigma + \frac{k_{-1}}{k_1 s_0} \right) \gamma \\ \epsilon \frac{d\sigma}{d\tau} = \sigma - \left( \sigma + \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1 s_0} \right) \gamma \end{cases}$$

On en déduit que :

$$(1) \Leftrightarrow (2) \begin{cases} \frac{d\sigma}{d\tau} = -\sigma + (\sigma + A) \gamma \\ \epsilon \frac{d\sigma}{d\tau} = \sigma - (\sigma + B) \gamma \end{cases} \text{ où } A = \frac{k_{-1}}{k_1 s_0} \text{ et } B = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1 s_0}.$$

Les conditions initiales du système (2) sont  $\sigma(0) = 1$  et  $\gamma(0) = 0$ .

4. a. Pour tout  $t \geq 0$ ,  $\frac{d\sigma}{dt}(t) + \sigma(t) = (\sigma(t) + A)\gamma(t)$ .

Or  $\gamma = \frac{c}{e_0} \geq 0$  et  $\sigma = \frac{s}{s_0}$  sur  $\mathbb{R}_+$ , et  $A > 0$  donc  $\frac{d\sigma}{dt} + \sigma \geq 0$  sur  $\mathbb{R}_+$ , i.e.

$\frac{d\sigma}{dt} \geq -\sigma$  sur  $\mathbb{R}_+$ . La fonction  $z : \sigma(\tau)e^\tau$  étant dérivable sur  $\mathbb{R}_+$  (par produit de fonctions dérivables sur  $\mathbb{R}_+$ ), on a :

$$\forall \tau \geq 0, z'(\tau) = \left( \frac{d\sigma}{d\tau}(\tau) + \sigma(\tau) \right) e^\tau \geq 0.$$

La fonction  $z$  est donc croissante sur  $\mathbb{R}_+$ . Ainsi :  $\forall \tau \geq 0, z(\tau) = \sigma(\tau)e^\tau \geq z(0) = 1$ , c'est-à-dire :

$$\forall \tau \in \mathbb{R}_+, \sigma(\tau) \geq e^{-\tau}.$$

- b. D'après la seconde relation de conservation,  $s = s_0 - (e_0 - e) - p$  (sur  $\mathbb{R}_+$ ).

D'après la première relation de conservation,  $e_0 - e = c$  (sur  $\mathbb{R}_+$ ). Une concentration étant positive, on en déduit que  $c = e_0 - e \geq 0$  et  $p \geq 0$ . Ainsi  $s \leq s_0$ , i.e. :

$$\forall \tau \in \mathbb{R}_+, \sigma(\tau) \leq 1.$$

- c. Soient  $\tau$  et  $\tau_{\max}$  deux nombres réels tels que  $0 \leq \tau \leq \tau_{\max}$ . D'après les question 4.a et 4.b,  $0 \leq 1 - \sigma(\tau) \leq 1 - e^{-\tau}$ . Puisque la fonction  $(\tau \mapsto 1 - e^{-\tau})$  est croissante sur  $\mathbb{R}_+$ , on en déduit que  $1 - e^{-\tau} \leq 1 - e^{-\tau_{\max}}$ . Ainsi :

$$\forall (\tau, \tau_{\max}) \in (\mathbb{R}_+)^2, 0 \leq \tau \leq \tau_{\max} \Rightarrow 0 \leq 1 - \sigma(\tau) \leq 1 - e^{-\tau_{\max}}.$$

5. Soit  $\tau \in \mathbb{R}_+$ . Puisque l'exponentielle est strictement positive sur  $\mathbb{R}$ ,  $\theta(\tau) \leq \frac{1}{1+B}$ .

Pour tout  $u \in [0, \tau]$ ,  $\sigma(u) + B \geq e^{-u} + B$ . Par croissance de l'intégrale ( $0 \leq \tau$ ), on a :

$$\int_0^\tau (\sigma(u) + B) du \geq \int_0^\tau (e^{-u} + B) du = 1 - e^{-\tau} + B\tau.$$

Il vient alors :

$$1 - \exp\left(-\frac{1}{\varepsilon} \int_0^\tau (\sigma(u) + B) du\right) \geq 1 - \exp\left(-\frac{1}{\varepsilon} 1 - e^{-\tau} + B\tau\right)$$

On en déduit que :

$$\forall \tau \in \mathbb{R}_+, 1 - \exp\left(-\frac{1}{\varepsilon} (1 - e^{-\tau} + B\tau)\right) \leq \theta(\tau) \leq \frac{1}{1+B}.$$

6. a. La fonction  $\theta$  est solution de (3) donc dérivable sur  $\mathbb{R}_+$  (on pouvait aussi montrer qu'elle l'est en introduisant l'unique primitive de  $(u \mapsto \sigma(u) + B)$  qui s'annule en 0).  
La fonction  $X$  est donc dérivable sur  $\mathbb{R}_+$  par différence de fonctions dérivables sur  $\mathbb{R}_+$ .  
Il vient immédiatement que  $V$  est dérivable sur  $\mathbb{R}_+$ .

$$\frac{dV}{d\tau} = 2X \left( \frac{d\gamma}{d\tau} - \frac{d\theta}{d\tau} \right)$$

Or :

$$\begin{aligned} \frac{d\gamma}{d\tau} - \frac{d\theta}{d\tau} &= \frac{1}{\varepsilon} (\sigma - (\sigma + B)\gamma) - \frac{\sigma + B}{\varepsilon} \left( \frac{1}{1+B} - \theta \right) \\ &= -\frac{1}{\varepsilon} (\sigma + B) (\gamma - \theta) + \frac{1}{\varepsilon} \frac{(1+B)\sigma - (\sigma + B)}{1+B} \\ &= -\frac{1}{\varepsilon} (\sigma + B) X + \frac{1}{\varepsilon} \frac{B(\sigma - 1)}{1+B} \end{aligned}$$

On en déduit que :

$$\frac{dV}{d\tau} = -\frac{2}{\varepsilon} (\sigma + B) X^2 + \frac{2}{\varepsilon} \frac{B(\sigma - 1)}{1+B} X.$$

- b. On passe par la forme canonique (remarquant que  $\sigma + B$  ne s'annule pas puisque  $\sigma \geq 0$  et  $B > 0$ ) :

$$\begin{aligned} \frac{dV}{d\tau} &= -\frac{2}{\varepsilon} (\sigma + B) X^2 + \frac{2}{\varepsilon} \frac{B(\sigma - 1)}{1+B} X \\ &= -\frac{2(\sigma + B)}{\varepsilon} \left[ X^2 - \frac{B(\sigma - 1)}{(1+B)(\sigma + B)} X \right] \\ &= -\frac{2(\sigma + B)}{\varepsilon} \left[ \left( X^2 - \frac{B(\sigma - 1)}{2(1+B)(\sigma + B)} \right)^2 - \frac{B^2(\sigma - 1)^2}{4(1+B)^2(\sigma + B)^2} \right] \end{aligned}$$

Puisque  $\left( X^2 - \frac{B(\sigma - 1)}{2(1+B)(\sigma + B)} \right)^2 \geq 0$ , on en déduit que :

$$\frac{dV}{d\tau} \leq \frac{B^2(\sigma - 1)^2}{2\varepsilon(1+B)^2(\sigma + B)}.$$

- c. Soit  $\tau \in \mathbb{R}_+$ . Par croissance de l'intégrale, on a (puisque  $\tau \geq 0$ ) :

$$V(\tau) - V(0) = \int_0^\tau \frac{dV}{d\tau}(u) du \leq \int_0^\tau \frac{B^2(\sigma(u) - 1)^2}{2\varepsilon(1+B)^2(\sigma(u) + B)} du.$$

D'après ce qui précède, on a :

$$\forall u \in \llbracket 0, \tau \rrbracket, (\sigma(u) - 1)^2 \leq (1 - e^{-\tau})^2$$

Puisque  $\gamma(0) = \theta(0) = 0$ ,  $V(0) = 0$ . En remarquant que  $\sigma + B \geq B$ , on trouve :

$$V(\tau) \leq \int_0^\tau \frac{B^2(1 - e^{-\tau})^2}{2\varepsilon(1+B)^2 B} du.$$

On en déduit que :

$$\forall \tau \in \mathbb{R}_+, V(\tau) \leq \frac{B}{2\varepsilon(1+B)^2} (1 - e^{-\tau})^2 \tau.$$

7. a. Soit  $\varepsilon$  un réel strictement positif. Considérons la fonction  $v : \delta \mapsto 1 - e^{-\delta} + B\delta$ . Elle est bien dérivable sur  $\mathbb{R}$  par somme de fonctions dérivables sur  $\mathbb{R}$  et :

$$\forall \delta \in \mathbb{R}, v'(\delta) = e^{-\delta} + B > 0.$$

La fonction  $v$  est donc strictement croissante sur  $\mathbb{R}$ . Par continuité de  $v$  sur  $\mathbb{R}$ ,  $v$  réalise donc une bijection de  $\mathbb{R}$  vers  $v(\mathbb{R}) = \mathbb{R}$  (en étudiant les limites en  $-\infty$  et  $+\infty$ ).

On en déduit que  $\sqrt{\varepsilon}$  admet un unique antécédent par la fonction  $v$ , i.e. l'équation  $v(\delta) = \varepsilon$  admet une unique solution réelle.

Ainsi, pour tout  $\varepsilon > 0$ , l'équation  $1 - e^{-\delta} + B\delta = \sqrt{\varepsilon}$  admet une unique solution.

- b. Puisque  $\varepsilon$  est le quotient de la concentration initiale en enzyme par rapport à celle du substrat, cela signifie que  $\varepsilon$  est proche de 0.  
c. Pour tout  $\varepsilon > 0$ ,  $v(\delta^*(\varepsilon)) = \sqrt{\varepsilon}$ . On en déduit que, pour tout  $\varepsilon > 0$ ,  $\delta^*(\varepsilon) = v^{-1}(\sqrt{\varepsilon})$ . Le théorème de la bijection énoncé à la question 7.a permet d'affirmer que la fonction  $v^{-1}$  est continue sur  $\mathbb{R}$ . Ainsi, par continuité de  $v^{-1}$  en 0, on a :

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \delta^*(\varepsilon) = v^{-1}(0).$$

Puisque  $v(0) = 0$ ,  $v^{-1}(0) = 0$  et  $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \delta^*(\varepsilon) = 0$ .

8. La fonction  $v$  étant strictement croissante sur  $\mathbb{R}$  et  $v(0) = 0$ , il vient que  $\delta^*(\varepsilon) > 0$  pour tout  $\varepsilon > 0$ . D'après l'inégalité triangulaire, on a :

$$\begin{aligned} \left| \frac{1}{1+B} - \gamma(\delta^*(\varepsilon)) \right| &= \left| \left[ \frac{1}{1+B} - \theta(\delta^*(\varepsilon)) \right] - [\gamma(\delta^*(\varepsilon)) - \theta(\delta^*(\varepsilon))] \right| \\ &\leq \left| \frac{1}{1+B} - \theta(\delta^*(\varepsilon)) \right| + \left| \gamma(\delta^*(\varepsilon)) - \theta(\delta^*(\varepsilon)) \right| \\ &= \left| \frac{1}{1+B} - \theta(\delta^*(\varepsilon)) \right| + \sqrt{V(\delta^*(\varepsilon))}. \end{aligned}$$

D'après la question 5, on a :

$$\frac{1 - \exp\left(-\frac{1}{\varepsilon} (1 - e^{-\delta^*(\varepsilon)} + B\delta^*(\varepsilon))\right)}{1+B} \leq \theta(\delta^*(\varepsilon)) \leq \frac{1}{1+B},$$

c'est-à-dire :

$$\frac{1 - e^{-\frac{1}{\sqrt{\varepsilon}}}}{1+B} \leq \theta(\delta^*(\varepsilon)) \leq \frac{1}{1+B}.$$

Ainsi :

$$\left| \frac{1}{1+B} - \theta(\delta^*(\varepsilon)) \right| = \frac{1}{1+B} - \theta(\delta^*(\varepsilon)) \leq \frac{e^{-\frac{1}{\sqrt{\varepsilon}}}}{1+B}.$$

D'après la question 6.c, on a :

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

Puisque  $\delta^*(\varepsilon) > 0$ ,  $1 - e^{-\delta^*(\varepsilon)} = \sqrt{\varepsilon} - B\delta^*(\varepsilon) \leq \sqrt{\varepsilon}$  et  $B\delta^*(\varepsilon) \leq \sqrt{\varepsilon}$ . Ainsi :

$$\sqrt{V(\delta^*(\varepsilon))} \leq \frac{\varepsilon^{\frac{1}{4}}}{\sqrt{2}(1+B)}.$$

On en déduit ainsi que :

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

9. D'après la question 4.c, pour tout  $\tau \in [0, \delta^*(\varepsilon)]$ ,  $1 - \sigma(\tau) \leq 1 - e^{-\delta^*(\varepsilon)} = \sqrt{\varepsilon} - B\delta^*(\varepsilon)$ .  
Puisque  $\delta^*(\varepsilon) \geq 0$ , on trouve :

$$\boxed{\forall \tau \in [0, \delta^*(\varepsilon)], 1 - \sigma(\tau) \leq \sqrt{\varepsilon}.}$$

10. Le rapport  $\varepsilon = \frac{e_0}{s_0}$  est supposé proche de 0. Notons  $\delta = t_0\delta^*(\varepsilon) = \frac{\delta^*(\varepsilon)}{k_1 e_0}$ .

D'après la question précédente, on a :

$$\forall \tau \in [0, \delta^*(\varepsilon)], 0 \leq 1 - \frac{s(t)}{s_0} \leq \sqrt{\varepsilon}.$$

Puisque  $\varepsilon$  est proche de 0, on en déduit que  $s(t)$  est proche de  $s_0$  pour tout  $t \in [0, \delta^*(\varepsilon)]$ .

On peut considérer que la concentration en substrat ne varie pas jusqu'à l'instant  $\delta$ , validant ainsi l'hypothèse AEQS.

Puisque :

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{e^{-\frac{1}{\sqrt{\varepsilon}}}}{1+B} + \frac{\varepsilon^{\frac{1}{4}}}{\sqrt{2}(1+B)} = 0,$$

on en déduit que  $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \gamma(\delta^*(\varepsilon)) = \frac{1}{1+B} = \frac{s_0}{s_0 + K_M}$  par encadrement.

Or  $\gamma(\delta^*(\varepsilon)) = \frac{c(\delta)}{e_0}$ . On en déduit donc que  $c(\delta)$  est proche de  $\frac{s_0 e_0}{s_0 + K_M}$  ce qui coïncide avec le résultat de la question 4 de la partie 1 conjecturé par l'hypothèse AEQS lorsque  $t = \delta$ .