Université de Nice
Département de Mathématiques
NOM :
PRENOM :

L3MASS et L3 Maths, année 2013-2014
Date :
Groupe ou Salle et heure :

Feuille-question du TP 9
Systèmes dynamiques de grande dimension

Jusqu'ici nous n'avons considéré que la dynamique d'une ou deux quantités en interaction, mais souvent une modélisation réaliste nécessite de considérer la dynamique conjointe d'un grand nombre de grandeurs distinctes. On peut évidement représenter les graphes de chacune des quantités, mais ceci ne permet pas bien de comprendre les interactions. C'est là que les concepts de point d'équilibre, linéarisé à l'équilibre, valeurs propres réelles ou complexes conjuguées aident à la compréhension des interactions. Nous allons ici examiner cette question sur une modélisation [1] (très simplifiée) du métabolisme d'un médicament que l'on peut apporter de manière à maintenir sa présence en quantité constante (et, de préférence, optimale !) alors que son action va agir sur d'autres produits présents : enzymes, protéines, etc...).

1 Exercices sur table : le métabolisme de l'Azathiprine

La molécule apportée est mesuré par x_1 ; celle-ci agit sur la dynamique de trois autres grandeurs x_2, x_3, et x_4 au travers d'une fonction de Michaelis-Menten $m(x) = \frac{Vx}{K+x}$=`mm(x,K,V)`. Le système est donc essentiellement non linéaire, mais nous allons voir comment le linéarisé permet de comprendre la dynamique.

Nous étudions tout d'abord le système suivant (les valeurs des constantes figurent dans le code `Scilab` : elles sont toutes positives).

$$\left\{\begin{array}{lcl} \dot{x}_1 &=& V_1 - m(x_1,K_2,V_2) - m(x_1,K_3,V_3) - m(x_1,K_4,V_4) \\ \dot{x}_2 &=& m(x_1,K_2,V_2) - d_2x_2 \\ \dot{x}_3 &=& m(x_1,K_3,V_3) - d_3x_3 \\ \dot{x}_4 &=& m(x_1,K_4,V_4) - d_4x_4 \end{array}\right. \tag{1}$$

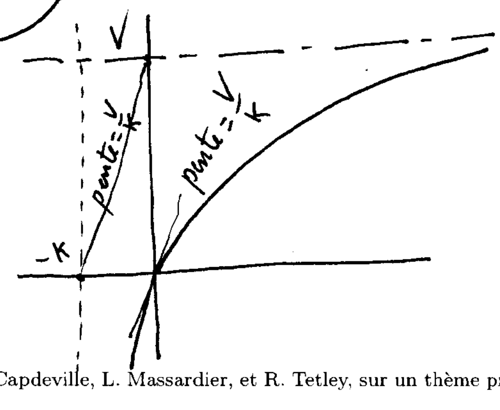
1. calculer la dérivée $m'(x)$ d'une fonction de Michaelis-Menten. Une fonction de Michaelis-Menten est-elle monotône ?

$m'(x) = \frac{V(K+\cancel{x}) - \cancel{Vx}}{(K+x)^2} = \frac{VK}{(K+x)^2} > 0$ puisque $V>0$ et $K>0$

La fonction m est donc monotône (mais non définie en $x=-K$)

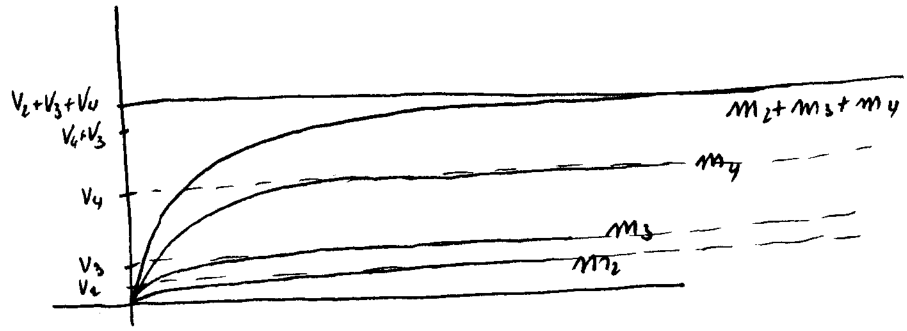
2. Représentez les graphes d'une fonction de Michaelis-Menten $x \mapsto m(x)$, en indiquant le rôle des constantes V et K dans les asymptotes et dans la pente de la tangente à l'origine.

$m'(0) = \frac{VK}{K^2} = \frac{V}{K}$ = pente en 0



1. Il s'agit d'un projet de trois étudiants de L3 BIM : Th. Capdeville, L. Massardier, et R. Tetley, sur un thème proposé par M. F. Dayan de la Société Sobios.

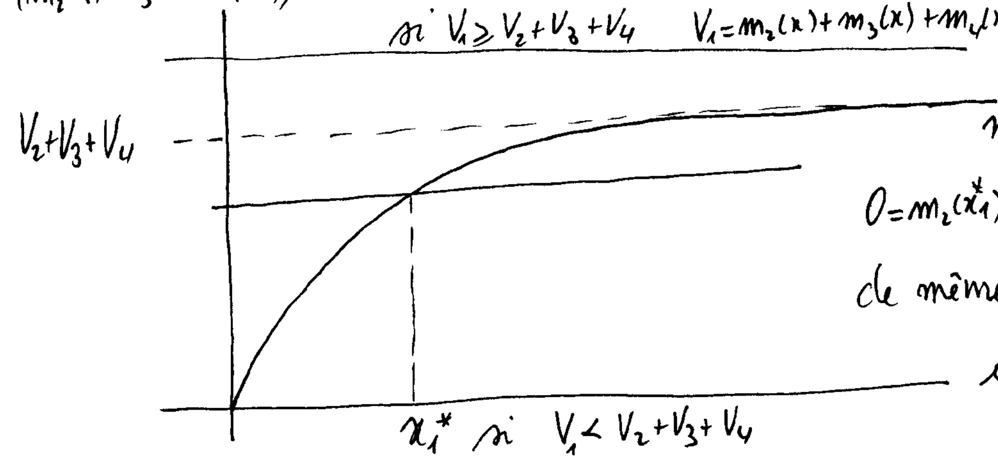
3. On utilise la notation $m_i(x) = m(x, K_i, V_i)$, pour $i = 2..4$. Esquisser le graphe de $m_2 + m_3 + m_4$.



4. Notons $M^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$ un point d'équilibre. Montrez tout d'abord qu'il y a une et une seule valeur positive possible pour x_1^* sous une condition qu'on précisera. Déterminer en-suite quelles est la valeur de x_2^* , x_3^*, et x_4^* en fonction de x_1^* et qu'il n'y a donc qu'un seul équilibre M^*.

$0 = V_1 - (m_2(x_1) + m_3(x_1) + m_4(x_1))$.

si $V_1 \geq V_2 + V_3 + V_4$ $\quad V_1 = m_2(x) + m_3(x) + m_4(x)$ n'a pas de solution.



$0 = m_2(x_1^*) - d_2 x_2^* \iff x_2^* = \frac{m_2(x_1^*)}{d_2}$

de même $x_3^* = \frac{m_3(x_1^*)}{d_3}$

et $x_4^* = \frac{m_4(x_1^*)}{d_4}$

5. Donnez la matrice jacobienne J^* du système au point d'équilibre M^*.

$\frac{\partial f_1}{\partial x_1} = -(m_2' + m_3' + m_4')$

$$J_* = \begin{pmatrix} -(m_2'(x_1) + m_3'(x_1) + m_4'(x_1)) & 0 & 0 & 0 \\ m_2'(x_1) & -d_2 & 0 & 0 \\ m_3'(x_1) & 0 & -d_3 & 0 \\ m_4'(x_1) & 0 & 0 & -d_4 \end{pmatrix}_{x = x^*}$$

6. Quelles sont les valeurs propres de J^* ? Que peut-on en déduire pour la stabilité de l'équilibre M^* ?

La matrice J^* est triangulaire. Ses éléments diagonaux sont donc ses valeurs propres, qui sont donc

$-(m_2'(x_1^*) + m_3'(x_1^*) + m_4'(x_1^*))$

$-d_2$, $-d_3$, et $-d_4$

Ces quatre vlp sont strictement négatives ; l'équilibre M^* est donc <u>asymptotiquement stable</u>.

2 Exercices sur machine

2.1 Variables x_2, x_3 et x_4 découplées

```
clear ;
```

→ réinitialisation des variables (utile lors d'une réexécution)

```
d2 = 0.525 ;
d3 = 0.578 ;
d4 = 0.4621 ;
V1 = 0.2 ;
K2 = 12.7 ;
V2 = 60 ;
K3 = 3 ;
V3 = 11.15 ;
K4 = 11.2 ;
V4 = 22.9 ;
```

Constantes, toutes positives.

```
function mm=mm(x,K,V) ;
mm=x.*V./(K+x) ;
endfunction ;
```

La fonction de Michaelis-Menten, avec paramètre K et V

```
xset("window",5) ;
xx=0:01:100 ;
plot(xx,mm(xx,K2,V2),'b--') ;
plot(xx,mm(xx,K3,V3),'g-') ;
plot(xx,mm(xx,K4,V4),'k--') ;
```

tracé des graphes de trois fonctions de Michaelis-Menten m_2, m_3 et m_4, avec m_2 en bleu, m_3 en vert (green) et m_4 en noir (black)

```
function aza=aza(t,x) ;
aza(1)=V1 - mm(x(1),K2,V2)..
- mm(x(1),K3,V3) - mm(x(1),K4,V4) ;
aza(2)=mm(x(1),K2,V2)-d2*x(2) ;
aza(3)=mm(x(1),K3,V3)-d3*x(3) ;
aza(4)=mm(x(1),K4,V4)-d4*x(4) ;
// aza(3)=mm(x(1),K3,V3)-d3*x(4) ; //couplage ago-antagoniste
// aza(4)=mm(x(1),K4,V4)+d4*x(3) ;
endfunction ;
```

La fonction (de t et x_1, x_2, x_3, x_4) représentant le système (1) pour les constantes ci-dessus

correspond au système (2) p5 si l'on "décommente"

```
Tmax=20 ;
N=200 ;petitpas=Tmax/N ;
t=0:petitpas:Tmax ;
```

valeurs de t: 0, 0.1, 0.2, ..., 19.9, 20 où la solution sera calculée

```
MMO=[0.2,0.2,0.2,0.2 ;0.2,0.2,0.2,0.2] ;//deux fois le même point: après avoir
répondu aux premières questions changez l'un des deux pour 0,0,0,0 par exemple
```

deux conditions initiales ; ici elles sont égales

boucle traçant successivement les solutions pour deux conditions initiales, lignes de MMO

```
for numerotraj=1:2
MO=MMO(numerotraj,:)' ;
M=ode(MO,0,t,aza) ;
x1=M(1,:) ;x2=M(2,:) ;x3=M(3,:) ;x4=M(4,:) ;
```

← choix de la condition initiale

← résolution pour ce choix

← les 4 composantes de la solution.

```
xset("window",0) ;
plot(t,x1,'r-') ;
plot(t,x2,'b--') ;
plot(t,x3,'g-') ;
plot(t,x4,'k--') ;
```

rouge

bleu

vert

noir

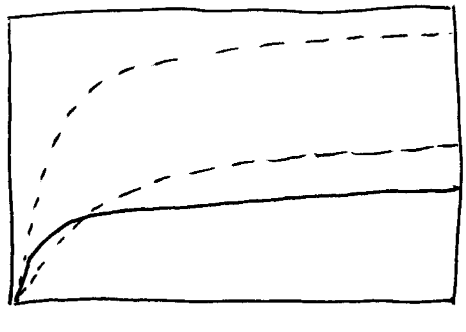
tracé des 4 composantes dans la fenêtre 0

```
// xset("window",1) ; plot(x1,x2,'r-') ;
// xset("window",2) ; plot(x3,x4,'g-') ;
end ;
```

en réserve, pour la question 5. page 5

1. Indiquez en marge du code où sont initialisées les constantes, où est définie et où est tracé le graphe de la fonction de Michaelis-Menten, où est défini le système différentiel étudié, quelle et la/les solution(s) étudiée(s), où est calculée cette/ces solution(s), et où sont tracées les quatre composantes (préciser la couleur).
2. Représentez avec soin les graphes des trois fonctions de Michaelis-Menten, m_2, m_3, et m_4.

60



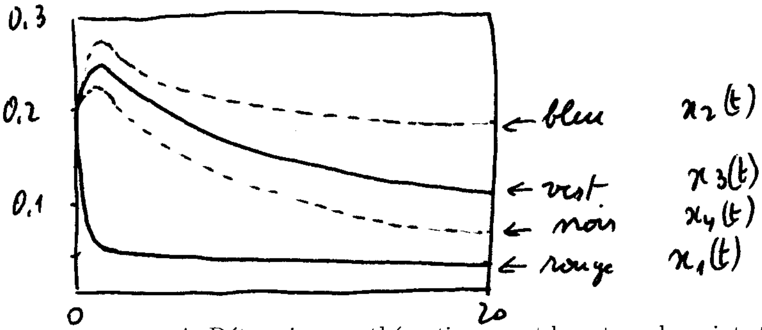
← bleu : $m_2(x)$

← noir : $m_4(x)$

← vert : $m_3(x)$

3. Représentez le dessin obtenu, en indiquant à quelle composante x_i correspond chacun des graphes. Qu'observez-vous ? Voyez-vous quel est l'équilibre ? Pouvez-vous le préciser au moyen de `fsolve` ? S'agit-il a votre avis d'un noeud, d'un col, d'un foyer (précisez) ?

```
function azax=aza2x(x);//aza2x ne dépend plus de t
azax=aza(0,x)
endfunction;
[Mstar]=fsolve([0.02,0.18,0.13,0.08],aza2x);
```



On voit que les $x_i(t)$ tendent vers une limite x_i^* lorsque t tend vers ∞. Cette limite est l'équilibre M^* que la commande fsolve permet de calculer (solution de $f(x)=0$)

$M^* = (0.019.., 0.17.., 0.12.., 0.08..)$
$= (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$

4. Déterminer mathématiquement la nature du point stationnaire (valeurs propres réelles ou non, signe de la partie réelle, conséquence).

A la question 1.6 nous avions déjà trouvé les valeurs propres, en fonction de x_1^*. A présent les constantes sont choisies et nous avons trouvé $x_1^* = 0.0191359...$

Les vlp sont $-d_2 = -0.525$
$-d_3 = -0.578$
$-d_4 = -0.4621$ et
$-(m_2'(x_1^*) + m_3'(x_1^*) + m_4'(x_1^*)) = -10.41758$

Toutes ces valeurs propres sont réelles et strictement négatives. L'équilibre M^* est donc un noeud stable.