

Atelier SB2

Via Math

2021

Atelier SB2 - Le charme discret des enzymes

Un modèle vieux de 100 ans... mais encore bien pratique!

Il y a quelque cent ans, en 1913 plus précisément, le biochimiste allemand Leonor Michaelis (1875-1949) et la chercheuse canadienne en sciences biomédicales Maud Menten (1879-1960) publiaient ensemble un article¹ sur la cinétique des enzymes. On y retrouvait une équation qu'ils avaient développée, qui porte aujourd'hui leur nom et dont les applications sont nombreuses.



Le modèle de Michaelis-Menten est l'un des plus simples et des plus connus de la cinétique des enzymes. Il décrit un mécanisme réactionnel pour la transformation d'un substrat S en un produit P par une enzyme E . Ce mécanisme implique deux étapes où intervient un intermédiaire réactionnel : le complexe enzyme-substrat, noté ES .



¹Michaelis, L., et Menten, M. (1913). Die kinetik der invertinwirkung. Biochemistry Zeitung 49, 333-369



Notons d'abord la réaction réversible entre l'enzyme E et le substrat S pour former cet enzyme-substrat (ES). Ce dernier réagit ensuite de façon (quasi) irréversible pour produire le produit P et pour régénérer l'enzyme E , redevenue ainsi «libre».

En jouant avec les concentrations associées à ces différents éléments et en supposant:

- une concentration en substrat bien supérieure à la concentration en enzyme,
 - l'atteinte d'un état d'équilibre où la concentration en ES est à peu près constante,
1. On «arrive»² après quelques manipulations à l'équation de Michaelis-Menten qui lie la vitesse de réaction v à la concentration en substrat $[S]$:

$$v = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_M + [S]}$$

Dans cette équation, v_{\max} correspond à la vitesse de réaction maximum atteinte par le système quand on a saturation du substrat $[S]$. De son côté, K_M correspond à une concentration particulière du substrat.

(a) Que se passe-t-il en effet quand $[S] = K_M$? Que vaut alors v ?

(b) Montrez que quand $[S]$ tend vers l'infini, on a bien $v = v_{\max}$.

(c) Pour quelle(s) valeur(s) de $[S]$ la vitesse de réaction v est-elle nulle?

²Pour une démonstration mathématique complète, voir

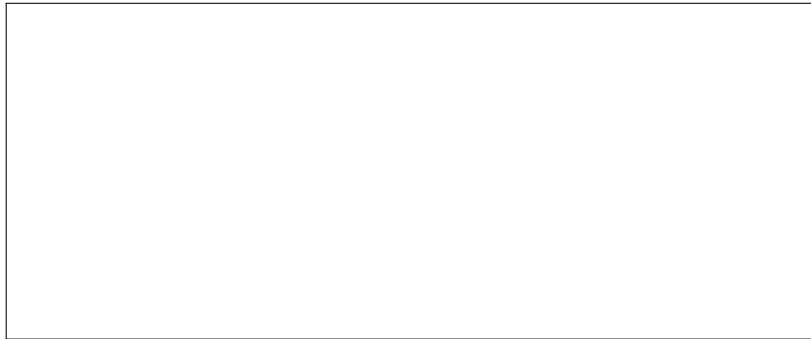
(a) <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/enzymologie/la-cinetique-des-enzymes-michaeliennes-et-l-equation> ou

(b) <https://depts.washington.edu/wmatkins/kinetics/michaelis-menten.html>



2. Considérez la fonction $v = f([S])$.
- (a) À quelle famille de fonctions pouvez-vous l'associer? Quelles en sont les caractéristiques?
 - (b) Avec pour paramètres $m (= v_{\max})$ et $k (= K_M)$, faites afficher avec [cet outil](#) la représentation graphique de $v = f(s)$ (où $s=[S]$).

Il vous faudra corriger l'expression pour $v(s)$. Une fois la correction faite, reproduisez ci-dessous la partie du graphique applicable à la situation et situez-y «de façon générale et cohérente » les valeurs v_{\max} et K_M .

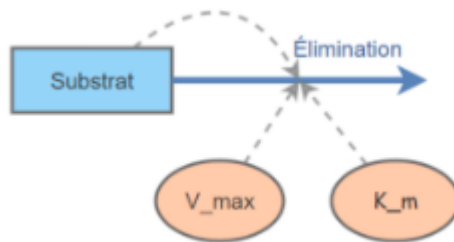


(N'indiquez pas de valeurs numériques, mais appliquez-vous à respecter sur ce graphique la relation qui lie les deux paramètres v_{\max} et K_M .)

3. En partant de l'observation de la courbe, comment pouvez-vous caractériser la variation de la vitesse de réaction v en fonction d'une petite variation de $[S]$ quand :
- (a) $[S]$ est beaucoup plus petit que K_M ? À quel type de fonctions ce comportement vous fait-il penser ?
 - (b) $[S]$ est beaucoup plus grand que K_M ? À quel type de fonctions ce comportement vous fait-il penser ?



Nous allons à présent simuler un mécanisme enzymatique qui se conforme au modèle de Michaelis-Menten. Il suffit pour cela de modifier³ le flux d'élimination (ou vitesse de réaction) du [modèle simple](#) que nous avons déjà étudié, en le définissant selon l'équation Michaelis-Menten, à partir des deux paramètres v_{\max} et K_M .



On a donc ici le modèle suivant:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{v_{\max}[S]}{K_M + [S]}$$

Revenons à présent sur les deux cas considérés plus haut.

4. Lorsque $[S]$ est beaucoup plus petit que K_M

(a) Par quoi peut-on approximer $K_M + [S]$?

(b) Comment se simplifie alors

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{v_{\max}[S]}{K_M + [S]} \approx$$

(c) À quel type de fonction correspondra alors $S(t)$?

Vérifiez que c'est bien le cas avec des simulations où $[S] \ll K_M$

³Il est possible de cloner le [modèle d'élimination simple](#) pour le modifier aisément. On peut aussi choisir d'accéder directement au [modèle de Michaelis-Menten](#).



5. Lorsque $[S]$ est beaucoup plus grand que K_M

(a) Par quoi peut-on approximer $K_M + [S]$?

(b) Comment se simplifie alors

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{v_{\max}[S]}{K_M + [S]} \approx$$

(c) À quel type de fonction correspondra alors $S(t)$?

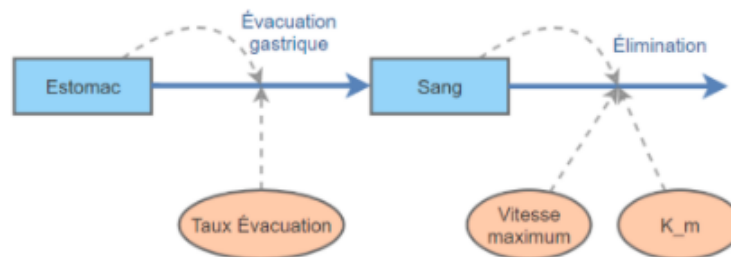
Vérifiez que c'est bien le cas avec des simulations où $[S] \gg K_M$

6. Quel nouveau regard pouvez-vous poser sur le [calculateur d'alcoolémie](#)? En comparant les graphiques, observez-vous des différences? Quelles hypothèses le calculateur paraît-il poser? Êtes-vous d'accord avec ces hypothèses?



Nous allons finalement construire un nouveau modèle du métabolisme de l'alcool:

- qui garde une vitesse d'évacuation gastrique proportionnelle à la quantité d'alcool dans l'estomac, et
- qui applique le modèle de Michaelis-Menten pour la vitesse d'élimination par le foie de l'éthanol dans le sang.



En repartant du Modèle 3 (construit à l'Atelier SB1), on peut modifier l'équation différentielle associée au taux d'alcoolémie pour refléter ce nouveau flux d'élimination.

MODÈLE 4

$$\frac{dR}{dt} = -aR$$

$$\frac{dS}{dt} = aR - \frac{v_{\max}S}{K_M + S}$$

7. Reflétions ces changements dans ce [modèle informatique](#) qu'il nous faudra cloner.

(a) Quelles unités faut-il donner aux paramètres v_{\max} : _____ et

K_M : _____ ?



- (b) On utilisera d'abord ici le jeu de valeurs suggéré ci-dessous pour les paramètres:

Paramètres	Jeu de valeurs suggéré	Jeu de valeurs amélioré
a	2	
v_{\max}	0,5	
K_M	0,2	

- (c) Arrivez-vous à mieux «coller» aux données empiriques ainsi?
- (d) Pouvez-vous améliorer l'ajustement avec un nouveau jeu de valeurs?

Références: Gibaldi et Perrier (1982) Pharmacokinetics, 2^e édition. New York: Taylor and Francis.

Pieters, J. E., Wedel, M. et Schaafsma, G. (1990). Parameter estimation in a three-compartment model for blood alcohol curves. *Alcohol and Alcoholism*, 25(1), 17-24.