

1. Dessiner le schéma de réactions et construire un modèle dans COPASI.
2. Analyser la conservation de la masse. Y a-t-il des relations de conservation ?
Expliciter le rôle de la matrice de lien \mathbf{L} .
3. Exporter la matrice de stœchiométrie \mathbf{N} vers un logiciel de mathématiques tel que Matlab, scilab ou R. Calculer son rang, interpréter.
4. Analyser le noyau de \mathbf{N} . Quelle est sa dimension ? Interpréter.
5. Lancer une simulation dans Copasi. Le système peut-il atteindre un état stationnaire avec tous les flux non nuls ? Que peut-on faire pour y remédier ?
Compléter le modèle initial en fonction de votre réponse.
6. Lancer une simulation avec le nouveau modèle. Le système atteint-il un état stationnaire avec tous les flux non nuls ? Que peut-on faire pour y remédier ?

Sauver le fichier `vousre_nom.cps` correspondant à ce modèle avec un état stationnaire.

7. Analyse du Jacobien à l'état stationnaire

- Comment calcule-t-on le Jacobien ?
- Le système peut-il présenter des oscillations amorties ? Justifier.
- Quel est le temps caractéristique maximal de la relaxation ?

8. Calcul des matrices de contrôle

- Quel est le rang de la matrice de contrôle de flux ? Justifier.
- Identifier les étapes autres que le transport de glucose qui ont le plus fort contrôle de flux, positif ou négatif, sur la réaction KDH.
- Que se passerait-il au niveau des matrices de contrôle si toutes les activités du système étaient multipliées par 2 ?

9. Augmentation d'un flux métabolique

On cherche à augmenter le flux à travers le cycle de Krebs (on prendra l' α -kétoglutarate déshydrogénase, KDH). On procèdera à une augmentation itérative sans modifier le flux entrant de glucose, en jouant sur les paramètres des réactions qui ont le plus fort contrôle sur le flux à augmenter.

Sauver le fichier `vousre_nom_opt.cps` correspondant à ce nouveau modèle.

10. Réponse en fréquence

On cherche à caractériser la réponse en fréquence du réseau métabolique.

- Donner l'expression générale de la fonction de transfert.
- Calculer la matrice de transfert \mathbf{H} pour $\omega = 1$ Hz. La sauver dans un fichier `H.dat`
- On suppose que l'on est capable de moduler en fréquence l'activité de transport de glucose en faisant varier la concentration de glucose externe dans un dispositif micro-fluidique. Calculer numériquement la courbe de réponse en fréquence de la concentration de fructose 1-6 bisphosphate (FBP) dans le domaine de 1 mHz à 1 kHz.
- Situer les temps de relaxation du système sur cette échelle, interpréter.