Índice general

1.	Ley	de acción de masas	2
	1.1.	Reacción química	3
	1.2.	Reacción química en equilibrio	7
	1.3.	Modelo de Michaelis-Menten (1913)	8
		1.3.1. Comportamiento asintótico	

Capítulo 1

Ley de acción de masas

Ahora dejamos los puentes y cambiamos a otro tipo de modelos totalmente diferentes. Vamos a hablar de la ley de acción de masas, pero primero vamos a repasar un poco algunas nociones sobre reacciones químicas. Tenemos una serie de productos $A_1, \dots, A_n, B_1, \dots, B_n$ y una serie de coeficientes que nos indican la concentración de cada producto: $\alpha_1, \dots, \alpha_n, \beta_1, \dots, \beta_n$. A estos coeficientes se les llama coeficientes estequiométricos. Estos elementos nos dan una reacción química, que expresaremos como:

$$\alpha_1 A_1 + \cdots + \alpha_n A_n \longrightarrow \beta_1 B_1 + \cdots + \beta_n B_n$$

Ejemplo 1.1. La reacción química de la quema de hidrógeno:

$$2H_2 + 0_2 \longrightarrow 2H_20$$

Otra diferente:

$$ClH + NaOH \longrightarrow ClNa + H_20$$

Esto es una cuestión molecular y trabajar con ellas es bastante complicado. Para solventar ese problema, usamos los moles. Un mol es la cantidad de una sustancia que contiene tantos átomos como su peso atómico. También usaremos la concentración de un producto, [N], que es el igual al número de moles que hay del producto. En la reacción anterior obtendríamos dos moles de agua, combinando dos moles de hidrógeno y un mol de oxígeno. Podemos hablar de concentración de reactivos y productos: $[A] = \{$ número de moles de reactivo $\}$, $[B] = \{$ número de moles de producto $\}$

Por otro lado, está la denominada *velocidad de reacción*, que es la variación de la concentración a lo largo del tiempo. La teoría nos dice que:

$$\frac{d}{dt}[B] = k[A_1] \cdots [A_n]$$

1.1. Reacción química

Sean X, Y y Z tre compuestos químicos que se combinan en un producto final F según la reacción:

$$2X + 3Y + 5Z \longrightarrow 5F$$

La velocidad de reacción (moléculas más o menos iguales) se puede suponer proporcional al producto de concentraciones de productos X,Y,Z, según un coeficiente β (velocidad de reacción). Suponemos que $\beta=0.01$. Si partimos inicalmente de 5 moles de X, 7 moles de Y y 10 moles de Z, plantear un modelo que permita calcular la concentración de cada sustancia en cada instante. ¿Qué pasará tras mucho tiempo?

Básicamente hay que aplicar una regla de 3:

De aquí, deduzco que se van a producir 10 moles de F, ya que es el mínimo de las 3 reglas que hemos hecho. Ahora tenemos que ver cuanta cantidad queda de los reactivas X e Y al crear 10 moles de F.

$$\begin{array}{ccc} 2X & \longrightarrow & 5F \\ ? & \longrightarrow & 10F \end{array} \right\} \Rightarrow \text{ se gastan } 4X \\ 3Y & \longrightarrow & 5F \\ ? & \longrightarrow & 10F \end{array} \right\} \Rightarrow \text{ se gastan } 6Y$$

Luego sobran 1 de X, 1 de Y y 0 de Z, y se habrán creado 10 moles de F. Ahora vamos a denotar por x(t), y(t), z(t), F(t) a la concentración de X, Y, Z, F en el instante t respectivamente. En el instante t = 0, tendremos las concentraciones iniciales, y en el instante t = 1, tendremos las finales (el resultado de las cuentas que hemos hecho antes), es decir:

	t = 0	t=1
x(t)	4	1
y(t)	7	1
z(t)	10	1
F(t)	0	1

Si nos fijamos, 5 - x(t), 7 - y(t), 10 - z(t) son los restantes de los productos X, Y, Z en el instante t. Es decir, tenemos que la velocidad de reacción de F es:

$$F'(t) = \beta x(t)y(t)z(t)$$

Haciendo otra regla de 3:

$$\left. \begin{array}{ccc} 2X & \longrightarrow & 5F \\ 5-x(t) & \longrightarrow & F(t) \end{array} \right\} \Rightarrow F(t) = \frac{5(5-x(t))}{2} \Rightarrow x(t) = 5 - \frac{2F(t)}{5}$$

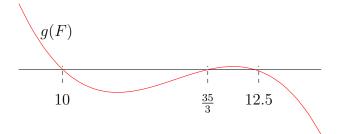
De forma análoga, obtenemos las expresiones de y(t) y z(t):

$$y(t) = 7 - \frac{3F(t)}{5}, \quad z(t) = 10 - F(t)$$

Es decir, la expresión final de la velocidad de reacción sería:

$$F'(t) = 0.01 \left(5 - \frac{2F(t)}{5}\right) \left(7 - \frac{3F(t)}{5}\right) (10 - F(t)), \quad F(0) = 0$$

Si llamamos $g(F) = 0.01 \left(5 - \frac{2F}{5}\right) \left(7 - \frac{3F}{5}\right) (10 - F)$, que tiene raíces F = 10, 35/3, 12.5.



Ahora vamos a abstraer un poco el problema para no tener que trabajar con todos los números particulares. Supongamos que tenemos el problema de valores iniciales:

$$\begin{cases} x' = g(x) \\ x(0) = x_0, & x_0 < \alpha_1 \end{cases}$$

donde $g: \mathbb{R} \longrightarrow \mathbb{R}$, $g(\alpha_1) = 0$, $g'(\alpha_1) < 0$ (para que sea compatible con el dibujo), g(x) > 0 si $x \in (-\infty, \alpha_1)$ y α_1 es la primera raíz de g.

Como sabemos, el anterior problema de valores iniciales tiene una solución maximal $x:(w_-,w_+)\longrightarrow \mathbb{R}$, que además es única. Probemos ahora una serie de propiedades.

• $x(t) < \alpha_1$, si $t \in (w_-, w_+)$

Tomamos $t^* \in (w_-, w_+)$ con $x(t^*) = \alpha_1$, entonces x sería solución del problema de valores iniciales:

$$\begin{cases} x' = g(x) \\ x(t^*) = \alpha_1 \end{cases}$$

cuya solución es la constante, $x(t) = \alpha_1 \ \forall t \in (w_-, w_+)$. (duda: no entiendo esta demostración x'd)

 $x'(t) > 0 \ \forall t \in (w_-, w_+)$

Usando el punto anterior es fácil, ya que x'(t) = g(x(t)) > 0 porque g(x) es positivo para todo x en $(-\infty, \alpha_1)$

• Necesariamente se tiene que $w_+ = +\infty$.

Si $t \in [0, w_+)$, entonces $x_0 \le x(t) < \alpha_1$. Ahora podemos usar la teoría de prolongación de soluciones, que nos dice que si tenemos una solución acotada, podemos prolongarla. x además de estar acotada, está lejos del borde.

 $\blacksquare \lim_{t \to +\infty} x(t) = \alpha_1$

Como x(t) es creciente y acotada, entonces el límite existe, y valdrá $L \in \mathbb{R}$. Evidentemente, $L \leq \alpha_1$. Lo único que tenemos que ver es que $L = \alpha_1$. Para ello, vamos a recordar un resultado general:

Lema 1.2. Sea $x: (w_-, +\infty) \longrightarrow \mathbb{R} \in C^1$ con $\lim_{t \to +\infty} x(t) = L \in \mathbb{R}$. Entonces existe una sucesión $t_n \in (w_-, +\infty)$ tal que $t_n \longrightarrow +\infty$, con $x'(t_n) \longrightarrow 0$.

Demostración. Considerando la diferencia x(n+1) - x(n) y aplicando el teorema del valor medio, nos queda que:

$$x(n+1) - x(n) = x'(t_n)(n+1-n) = x'(t_n)$$

Como
$$x(n+1) \longrightarrow L \leftarrow x(n), x'(t_n) \longrightarrow 0.$$

Luego al existir el límite anterior, existe también $t_n \longrightarrow +\infty$ tal que $x'(t_n) \longrightarrow 0$, es decir, $g(x(t_n)) \longrightarrow 0$. Pero $g(x(t_n)) \longrightarrow g(L)$, luego $L = \alpha_1$, que es la raíz.

Como α_1 era la primera raíz de g, es decir, $\alpha_1 = 10$, hemos visto que $F(t) \longrightarrow 10$. Pero ojo, simplemente tiende, nunca llegamos a crear los 10 moles enteros, es una asíntota que no se alcanza en tiempo finito. Además $F(t) < 10 \ \forall t \in (0, +\infty)$.

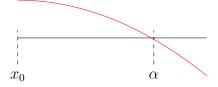
Usando la cota sobre F(t) y recordando la expresión de x(t), llegamos a que:

$$x(t) = 5 - \frac{2F(t)}{5} > 5 - 4 = 1 \Rightarrow x(t) \longrightarrow 1$$

Igual con la y(t) y z(t):

$$y(t) = 7 - \frac{3F(t)}{5} > 7 - 6 = 1 \Rightarrow y(t) \longrightarrow 1$$
$$z(t) = 10 - F(t) \Rightarrow z(t) \longrightarrow 0$$

Volvemos otra vez a la parte abstracta. Sea $g \in \mathcal{C}^2$ de la forma:



cumpliendo $g(\alpha) = 0$ y $g'(\alpha) = \delta < 0$. Entonces vamos a tener que (lo que he visto antes):

$$\lim_{t \to +\infty} x(t) = \alpha$$

Ahora vamos a decir un poquito más. Vamos a probar que:

$$\lim_{t \to +\infty} \frac{x(t) - \alpha}{e^{\delta t}} = L \in (-\infty, 0)$$

Eso quiere decir que la convergencia al valor α es exponencial, es decir, los residuos (x(t), y(t), z(t)) no sólo tienden a (1,1,0), sino que además lo hacen exponencialmente.

Demostración. Calculemos el siguiente límite:

$$\lim_{t \to +\infty} \frac{x'(t)}{x(t) - \alpha} = \lim_{t \to +\infty} \frac{g(x(t))}{x(t) - \alpha} = \lim_{x \to \alpha} \frac{g(x)}{x - \alpha} = \delta$$

Eso nos dice que si tenemos $\beta(t) = \frac{x'(t)}{x(t)-\alpha}$, entonces $\beta(t) \longrightarrow \delta$. Por supuesto, β es continua y se verifica la ecuación diferencial:

$$x'(t) = \beta(t)(x(t) - \alpha)$$

Usando que $x(t) = \alpha$ es una solución particular de esa ecuación y $x(t) = ce^{-\int_0^t \beta(t)dt}$ es una solución de la homogénea, podemos escribir la solución general:

$$x(t) = \alpha - ce^{-\int_0^t \beta(t)dt}$$

donde hemos añadido la solución de la homogénea directamente restando porque sabemos que se tiene que cumplir $x(t) < \alpha$. Diviendo todo por $e^{\delta t}$:

$$\frac{x(t) - \alpha}{e^{\delta t}} = \frac{-ce^{-\int_0^t \beta(t)dt}}{e^{\delta t}} = -ce^{-\int_0^t \beta(t)dt - \delta t} = -ce^{-\int_0^t (\beta(s) - \delta)ds}$$

Ahora ya lo único que queda por ver es que $\beta(s) - \delta$ sea integrable en $(0, +\infty)$. Para eso:

$$\beta(t) - \delta = \frac{x'(t)}{x(t) - \alpha} - \delta = \frac{g(x(t)) - \delta(x(t) - \alpha)}{x(t) - \alpha} = \frac{g(x) - g(\alpha) - g'(\alpha)(x - \alpha)}{x - \alpha} \le O(x - \alpha)$$

donde para la acotación por algo de orden $x-\alpha$ hemos usado que $g\in\mathcal{C}^2$, luego:

$$\beta(t) - \delta \le O(x(t) - \alpha)$$

Para ver que $x(t) - \alpha$ es integrable, se puede expresar g(x(t)) de la siguiente forma:

$$g(x(t)) = \frac{x(t) - \alpha}{g(x(t))} x'(t)$$

Se vió anteriormente que el primer término converge a una constante $(-\frac{1}{\delta})$, luego solo hay que comprobar si x'(t) es integrable. Como x'(t) > 0, se tiene:

$$\int_{0}^{+\infty} x'(t)dt = \lim_{T \to +\infty} \int_{0}^{T} x'(t)dt = \lim_{T \to +\infty} (x(T) - x(0)) = \alpha - x(0)$$

Luego x' es integrable (lebesgue) en $(0, +\infty)$.

Este es el único modelo que vamos a desarrollar con este nivel de detalle, los siguientes serán más escuetos.

1.2. Reacción química en equilibrio

En este modelo se supone que hay dos sustancias químicas, A y B, con concentraciones α y β respectivamente. Estas dos sustancias químicas se combinarán para forma una tercera sutancia, C, con concentración γ . La diferencia de este modelo con el anterior, es que en este se va a considerar posible que parte del producto C, vuelva a descomponerse en las sustancias A y B. Esa nueva reacción química se va a represenar como sigue:

$$\alpha A + \beta B \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \gamma C$$

donde k_1 y k_{-1} son constantes. Se denota por x(t), y(t) y z(t) al número de moles de A, B y C respectivamente, y por a_0, b_0 a las cantidades iniciales de A y B. La cantidad inicial de C se supone 0.

Al igual que antes, si se hace una regla de tres con los productos A y C se obtiene:

$$\left. \begin{array}{ccc} \alpha A & \longrightarrow & \gamma C \\ a_0 - x(t) & \longrightarrow & z(t) \end{array} \right\} \Rightarrow z(t) = \frac{(a_0 - x(t))\gamma}{\alpha}$$

$$\begin{cases} \beta B & \longrightarrow & \gamma C \\ b_0 - y(t) & \longrightarrow & z(t) \end{cases} \Rightarrow z(t) = \frac{(b_0 - y(t))\gamma}{\beta}$$

Además, la variación de concentado tiene como expresión: $z'(t) = k_1 x(t) y(t)$. Ojo, esto solo es para la reacción hacia la derecha. También se debe tener en cuenta la relación hacia la izquierda, en la que se destruyen moléculas de C según la constante k_{-1} . z' quedaría entonces:

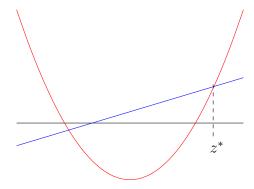
$$z'(t) = k_1 x(t) y(t) - k_{-1} z(t)$$

Despejando de las reglas de tres del principio, se obtienen las expresiones de x(t) y y(t), quedando:

$$z'(t) = k_1 \left(a_0 - \frac{\alpha z(t)}{\gamma} \right) \left(b_0 - \frac{\beta z(t)}{\gamma} \right) - k_{-1} z(t)$$

Al igual que en el otro modelo, se toma z'=g(z) para estudiar la ecuación. Se ve que el primer término de g es una parábola, con dos raíces diferentes dependientes de α y β . El segundo es una recta de pendiente k_{-1} que corta a esa parábola.

duda: me no sale una parábola invertida



 z^* es la raíz más grande de las dos que salen al resolver g(z) = 0. Eso implica que $z(t) \longrightarrow z^*$. Se toma tombién x^* e y^* como el resultado de despejar x(t) e y(t) al sustituir z(t) por z^* en las expresiones anteriores. Como z^* es raíz de g, queda:

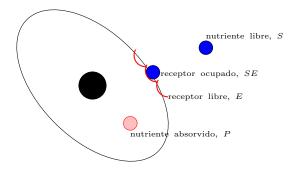
$$k_1 x^* y^* = k_{-1} z^*$$

A partir de esa expresión se deduce la ley de equilibrio químico:

$$\frac{x^*y^*}{z^*} = \frac{k_{-1}}{k_1}$$

1.3. Modelo de Michaelis-Menten (1913)

Se supone una especie de *bacteria*, con el núcleo (en negro) y la membrana citoplasmática. Dentro de esa membrana, hay una serie de enzimas, cuyo único objetivo es coger los nutrientes e introducirlos dentro de la misma.



Este intercambio de nutrientes se puede representar por la siguiente reacción química:

$$S + E \xrightarrow{k_1} SE \xrightarrow{k_2} E + P$$

Si un nutriente libre es atrapado por un receptor, se tiene un receptor ocupado (con constante k_1). Este proceso puede deshacerse, es decir, un receptor ocupado puede soltar el nutriente que tenga (esta reacción pasa con constante k_{-1}). Si la obsorción tiene éxito, entonces el nutriente se absorve y el receptor vuelve a quedar libre (esto pasa con constante k_2).

Se denota por:

- s(t): cantidad de nutrientes libres.
- e(t): concentración de encimas libres.
- c(t): concentración de encimas ocupadas.
- p(t): concentración de nutrientes absorvidos.

El objetivo es escribir y estudiar la ecuación diferencial que sigue este modelo. Al principio, una parte del sustrato reacciona con la enzima, disminuyendo la cantidad de nutrientes libres,

luego se añade $-k_1s(t)e(t)$. Pero como este enlace se puede romper, liberando esos nutrientes, también hay que añadir: $k_{-1}c(t)$. Luego:

$$s'(t) = -k_1 s(t)e(t) + k_{-1}c(t)$$

De igual forma se razona con e'(t):

$$e'(t) = k_2 c(t) + k_{-1} c(t) - k_1 s(t) e(t)$$

donde el primer término es la concentración de receptores que se quedan libres al producirse la absorción, el segundo son los liberados por escape del nutriente y el último son los que pasan a estar ocupados.

Repitiendo el razonamiento, se obtienen las dos ecuaciones restantes:

$$c'(t) = k_1 s(t)e(t) - k_{-1}c(t) - k_2 c(t)$$

$$p'(t) = k_2 c(t)$$

En resumen, se tienen cuatro ecuaciones diferenciales distintas:

$$\begin{cases} s'(t) = -k_1 s(t) e(t) + k_{-1} c(t) \\ e'(t) = (k_2 + k_{-1}) c(t) - k_1 s(t) e(t) \\ c'(t) = k_1 s(t) e(t) - (k_{-1} + k_2) c(t) \\ p'(t) = k_2 c(t) \end{cases}$$

Al sumar la segunda y tercera ecuación, se obtiene que e'(t) + c'(t) = 0, es decir, el número de enzimas en la membrana es constante, obviamente. Se tiene que la concentración de nutrientes también es constante (sumando la primera y las dos últimas). Estos dos valores se representan por las constantes T_e y T_n , respectivamente. Además, si se integra en las dos sumas:

$$T_e = e(t) + c(t)$$

$$T_n = s(t) + c(t) + p(t)$$

Ya se tiene el planteamiento del problema, ahora se necesitan los datos iniciales. Se supone que hay nutrientes tanto fuera de la célula como dentro. Además de que en el momento 0 ya hay receptores ocupados y libres, es decir:

$$s(0) = s_0 > 0$$
, $e(0) = e_0$, $c(0) = c_0$, $p(0) = p_0$, $T_e = e_0 + c_0 > 0$

Para los siguientes razonamientos se deja de lado la última ecuación (la de p'(t)), porque al depender solo de c(t) no va a ser de mucha ayuda en este estudio.

Tomando las dos primeras ecuaciones y sustituyendo $c(t) = T_e - e(t)$ queda:

$$\begin{cases} s'(t) = -k_1 s(t)e(t) + k_{-1}(T_e - e(t)) \\ e'(t) = (k_2 + k_{-1})(T_e - e(t)) - k_1 s(t)e(t) \end{cases}$$

Que es un sistema de dos ecuaciones diferenciales. Se supone que se tiene una solución maximal $s, e: (w_-, w_+) \longrightarrow \mathbb{R}$ y se prueban varias propiedades, que hacen que el modelo tenga sentido:

• $e(t) > 0 \ \forall t \in [0, w_+)$

Se tiene que $e(0) = e_0 \ge 0$. Si $e_0 = 0$, entonces $e'(0) = (k_{-1} + k_2)T_e > 0$, por lo tanto: e(t) > 0 en un intervalo $(0, \varepsilon)$.

Si $e_0 > 0$, existe $\varepsilon > 0$ tal que e(t) > 0 en el intervalo $(0, \varepsilon)$. Por reducción al absurdo, se supone que existe $\bar{t} \in [0, w_+)$ de forma que $e(\bar{t}) < 0$. Sea $t^* = \inf\{t \in [0, w_+] : e(t) < 0\}$. De ahí se deduce que $e(t^*) = 0$, puesto que antes de t^* , e(t) es positivo y después de t^* es negativo. Al ser $e(t^*) = 0$, queda $e'(t^*) = (k_{-1} + k_2)T_e > 0$.

- $e(t) < T_e \ \forall t \in (0, w_+)$. Este apartado se prueba de forma análoga al anterior. (completar)
- $s(t) > 0 \ \forall t \in [0, w_+)$. Este apartado se prueba de forma análoga al anterior. (completar)

Volviendo al sistema de ecuciones general, sean $s, e, c, p : [0, w_+) \longrightarrow \mathbb{R}$ son solcuciones maximales. Se ha visto que s(t) y e(t) son positivas. c(t) también lo es ya que se puede expresar como $c(t) = T_e - e(t)$, que siempre es positivo ya que $e(t) < T_e$ para todo t.

La expresión $s(t) + e(t) + p(t) = T_n$ indica que todas las soluciones están acotadas por T_n , luego la teoría de prolongación de soluciones nos dice que podemos prolongarla hasta el infinito, es decir, $w_+ = +\infty$.

1.3.1. Comportamiento asintótico

Ahora se va a proceder al estudio del comportamiento asintótico de estas soluciones. Se tienen dos sistemas (en el apartado anterior se dejó la p aparte):

$$\begin{cases} s'(t) = -k_1 s(t) e(t) + k_{-1} c(t) \\ e'(t) = (k_2 + k_{-1}) c(t) - k_1 s(t) e(t) \\ c'(t) = k_1 s(t) e(t) - (k_{-1} + k_2) c(t) \end{cases} \begin{cases} p(t) = T_n - c(t) - s(t) \\ p'(t) = k_2 c(t) \end{cases}$$

El primer sistema se puede ver como la ecuación diferencial x' = f(x) donde $f : \mathbb{R}^3 \longrightarrow \mathbb{R}^3$, $f \in \mathcal{C}^1$ y x(t) es una solución acotada para $t \geq 0$.

Para demostrar eso se necesita el teorema de *Lasalle*, que requiere mucha terminología. Aquí se va a usar una adpatación. Sea $V: \mathbb{R}^2 \longrightarrow \mathbb{R}$ una función definida por V(s,c) = s+c y se denota por $\dot{V}(s,c) = \frac{d}{dt}V(s(t),c(t)) = -k_{-1}c$ a su derivada. Como $\dot{V}(s,c) \leq 0$, se tiene que V es una función guía de ese problema.

Teorema 1.3 (Teorema de Lassale (adaptación)). Sea $VV: \mathbb{R}^N \longrightarrow \mathbb{R}$. Si V(x(t)) es decreciente (función de Liapunov) y x(t) está positivamente acotada, entonces $\dot{V}(x(t)) \longrightarrow 0$.

Luego si se aplica ese teorema a este caso, tenemos que $\dot{V}(x(t)) = -k_{-1}c(t) \longrightarrow 0$, por lo tanto, $c(t) \longrightarrow 0$. Como se tenía que $T_e = e(t) + c(t)$, lo anterior implica que $e(t) \longrightarrow T_e$. Esto quiere decir que las enzimas tienden a quedarse todas libres, ya que se ha visto que las ocupadas tienden a 0.

Además p(t) tiene límite por ser una función acotada y creciente. Con s(t) pasa exactamente lo mismo, $s(t) = T_n - c(t) - p(t)$ y $s(t) \longrightarrow s^*$.

Lema 1.4. Si $s:[0,+\infty)\longrightarrow \mathbb{R}$ es de clase 1 y existe su límite, es decir:

$$\lim_{t\to +\infty} s(t) \in \mathbb{R}$$

Entonces $t_n \longrightarrow +\infty$ con $s'(t_n) \longrightarrow 0$.

Aplicando ese lema a s(t), se tiene que:

$$s'(t_n) = k_{-1}c(t_n) - k_1s(t_n)e(t_n)$$

Haciendo ahora $t_n \longrightarrow +\infty$, se obtiene que $s^*T_e = 0$. Como $T_e \neq 0$, tiene que ser $s^* = 0$ t por lo tanto $p(t) \longrightarrow T_n$.

En definitiva se ha visto que las concentraciones tienden a:

$$\begin{cases} s(t) \longrightarrow 0 \\ e(t) \longrightarrow T_e \\ c(t) \longrightarrow 0 \\ p(t) \longrightarrow T_n \end{cases}$$

Lo que significa que todas las enzimas se quedan libres después de haber absorvido todos los nutrientes disponibles.