



UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO-MATEMÁTICAS

“Mat. Luis Manuel Rivera Gutiérrez”

LICENCIATURA EN CIENCIAS FÍSICO-MATEMÁTICAS

**Soluciones periódicas para reacciones bioquímicas
catalizadas con enzimas**

TESIS

que para obtener el título de:

LICENCIADO EN CIENCIAS FÍSICO-MATEMÁTICAS

presenta

Brenda Lara Aguilar

Director de Tesis:
Carlos Osvaldo Osuna Castro

Morelia, Michoacán.

Marzo 2019

A mis padres:

*Juan y Esmeralda por haber confiado en mí, y por todo el apoyo que siempre me brindaron cuando
pudieron. Para ustedes y para mis hermanos:*

Martín y Lupita que con su apoyo y muestras de cariño, me han motivado para seguir adelante.

Agradecimientos

Antes que nada quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi asesor de tesis el Dr. Osvaldo Osuna, por haberme brindado la oportunidad de trabajar con él, por la paciencia, por transmitirme su conocimiento, por el apoyo cuando las cosas no salieron bien, por ser demasiado accesible en todo momento y porque sin él nada de esto hubiera sido posible.

También deseo agradecer a los sinodales encargados de revisar y corregir este trabajo, Dr. Francisco Domínguez Mota, Dr. Homero Díaz Marín, Dr. Petr Zhevandrov, Dr. Fernando Iguazú Ramírez.

A la Coordinación de la Investigación Científica (CIC) por la beca que me proporcionaron, porque gracias a ello fue posible concluir este proyecto.

Gracias a todos mis maestros, por enseñarme tantas cosas, por ser pacientes, Osuna, Malú, Valero, Olivier, Jorge, Homero, Mota, Mauricio, Zhevandrov, Fer Hernández, Fernando Iguazú, Abdon, Temo, Arroyo, González, Ahtziri, Siddhartha, Reynaldo y Elmar, porque son los mejores profes.

Un agradecimiento muy especial al Dr. Angel Hernández Ramos. A Naila y Bosco por sus consejos en el servicio y a mi compañero de cubículo Freddy.

Gracias a todos mis compañeros y amigos por escucharme y darme ánimos, por estar en las buenas, en las malas y en las peores, por ayudarme a ser mejor cada día, por ayudarme con las tareas y trabajos, gracias Yohali, Karo, Rafa, Raúl, Emmanuel, Irving, Alí, Paco, Uziel, Rubas, Eve, Sally, Isabel, Jair, Mudo, Fer, Rodrigo, Sofi, Gabo, Andrés, Atziri, Angi, William por las risas todos estos años y gracias por comprender que a veces no podía ir a fiestas y tener paciencia para esperar.

Gracias Cindy y Alondra por su honestidad, por escucharme una y otra vez, por esperar a veces tanto tiempo para poder salir a divertirnos, por estar en las buenas, en las malas y en la tesis.

Iván y Daniela gracias por siempre estar para mí, por enseñarme que un examen no define que tan inteligente eres y que la amistad es más que salir a fiestas, son pequeños detalles, es compartir, cuidar, querer, entender, hablar y a veces callar. Gracias por ser como mis novios, por quererme a pesar de mi carácter difícil, por alimentarme y ayudarme en todo.

Gracias a toda mi familia, por ser todos siempre tan consentidores y hacer siempre cosas para verme feliz, por estar en el momento más difícil en mi vida y hacer de todo para tratar de llenar ese vacío.

Y quiero dejar para el final a las personas más importantes en mi vida Lupita, Martín, mami y papi que hicieron todo lo posible y lo imposible para darme los recursos para culminar mis estudios, por aguantar mis cambios de humor cuando las cosas no salían como yo quería, por estar conmigo siempre, por sus consejos, quererme, apoyarme, por dejarme equivocarme pero ayudarme a salir adelante.

A todos ustedes, GRACIAS.

Índice general

Agradecimientos	IV
Resumen	VI
Abstract	VII
1. Introducción	1
2. Preliminares	4
2.1. Antecedentes	4
2.2. Campos vectoriales	5
2.3. Sistemas cooperativos	7
2.4. Ley de acción de masas	9
2.5. Tipos de reacciones	9
3. Reacciones enzimáticas	15
3.2. Reacciones con entrada continua de sustrato	15
3.3. Teorema de existencia, unicidad y estabilidad de soluciones periódicas	17
3.4. Existencia de órbitas periódicas	20
4. Ejemplos y aplicaciones	26
4.2. Ejemplos basados en la ley de acción de masas	27
4.3. Ejemplos basados en la ley generalizada de acción de masas con exponentes α y β	31
4.4. Ejemplos basados en la ley generalizada de acción de masas con exponente β	35
4.5. Ejemplos con entrada continua de sustrato y salida continua de producto	40
5. Conclusiones	46
Bibliografía	47

Resumen

Los modelos matemáticos se han convertido en herramientas importantes para analizar las reacciones químicas, de especial interés son las reacciones enzimáticas en sistemas bioquímicos. Un esquema básico para una reacción catalizada por enzimas se basa en la ecuación de Michaelis-Menten (Ec.2.45), este modelo generalmente asume que las reacciones de este tipo se producen de acuerdo a la ley de acción de masas, dando lugar a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineal que posteriormente se reduce a un sistema bidimensional. En el estudio de estos modelos enzimáticos, el análisis de soluciones periódicas se considera un objetivo importante ya que esta periodicidad es común en sistemas biológicos. Por lo tanto, determinar la existencia de tales soluciones con diferentes configuraciones de parámetros y funciones de entrada fue de especial interés. Katriel en su trabajo [6] se cuestiona sobre las condiciones bajo las cuales existe solución periódica para reacciones catalizadas por enzimas, a la cual dio respuesta usando teoría de Leray-Schauder (en esta tesis damos una prueba alterna usando teoría de sistemas cooperativos) Katriel también pregunta si en caso de existir alguna solución periódica esta es única y asintóticamente estable, preguntas a las que se dio respuesta en esta tesis haciendo uso de la teoría de sistemas cooperativos y como una aplicación de nuestro resultado principal (Teorema 3.3.2). También se consideró un modelo en el que se extrae el producto de manera continua (Ec.3.53) para el cual se obtuvo la existencia de al menos una solución periódica. Por otro lado, debido a la naturaleza inherente de los sistemas biológicos, es también adecuado utilizar la ley generalizada de masas, considerando esto obtenemos sistemas más generales, para los cuales también probamos la existencia de órbitas periódicas. Finalmente se realizaron simulaciones numéricas para ilustrar nuestros resultados analíticos.

Palabras clave: Ecuación Michaelis-Menten, unicidad, estabilidad, sistemas cooperativos, órbitas periódicas.

Abstract

Mathematical models have become important tools in the analysis of chemical reactions, enzymatic reactions in biochemical systems are of special interest. A basic scheme for an enzyme catalyzed reaction is based on the Michaelis-Menten equation (Ec. 2.45), this model generally assumes that reactions of this type happen according to the law of mass action, giving rise to a system of ordinary non-linear differential equations that is subsequently reduced to a two-dimensional system. Studying periodic solutions in this type of reactions is considered very important because this periodicity is common in biological systems. Therefore, determining the existence of such solutions with different configurations of parameters and input functions was a key piece in this paper. Katriel in his work [6] questions the conditions under which there is a periodic solution for reactions catalyzed by enzymes, which was answered using Leray-Schauder theory (in this thesis we give an alternative proof using cooperative systems theory, Katriel also asks if in case of any periodic solution this is unique and asymptotically stable, questions that we answered using the theory of cooperative systems and as an application of our main result (theorem 3.3.2). It was also considered a model in which the product is extracted continuously (Ec. 3.53) for which the existence of at least one periodic solution was proved.

On the other hand, due to the inherent nature of the biological systems, it is also appropriate to use the generalized law of mass action, getting more general systems and for which we also prove the existence of periodic orbits. Finally, numerical simulations were carried out to illustrate our analytical results.

Key words: Michaelis-Menten equation, uniqueness, stability, cooperative systems, periodic orbits.

Capítulo 1

Introducción

“ Cuando las leyes de la matemática se refieren a la realidad, no son ciertas; cuando son ciertas, no se refieren a la realidad”

Albert Einstein

En los últimos años la biología se ha convertido en una de las ciencias que cada día hace más uso de las matemáticas, pues en gran medida se trata de una ciencia cuantitativa y por ello requiere de métodos matemáticos, sin embargo los sistemas biológicos son complejos por lo que es casi imposible estudiarlos por completo. Así la modelación matemática juega un papel de suma importancia pues ofrece una herramienta de investigación que permite estudiar la esencia de cierto fenómeno dejando de lado detalles que no son relevantes para su comprensión. Debido a lo costoso o peligroso o por cuestiones éticas la modelación muchas veces complementa o sustituye experimentos realizados en un laboratorio por lo que generalmente se recurre al uso de la computadora, que con ciertos programas es posible simular algunas reacciones. Como ejemplos donde es posible combinar las matemáticas y la biología se tiene la teoría de redes neuronales artificiales, los algoritmos genéticos, la ingeniería metabólica, por mencionar algunos. De hecho la ingeniería metabólica es un área interdisciplinaria donde bioquímicos, biólogos moleculares, ingenieros químicos y matemáticos trabajan en conjunto para manejar y resolver el problema de una manera basada en la naturaleza real y con un lenguaje y una metodología de las matemáticas modernas. Estos estudios también tienen aplicaciones industriales (ver [10]).

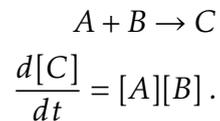
Como era de esperarse el trabajo interdisciplinario es necesario ya que, por un lado, sin un conocimiento profundo de la naturaleza de la reacción es imposible fundamentar un modelo matemático y saber si es interesante o irrelevante por muy complicado que sea desde el punto de vista matemático. Por otra parte, se debe tener especial cuidado en el desarrollo de buenos modelos matemáticos pues debe representar el proceso deseado.

Antes es importante conocer un poco de la historia que ha llevado a querer saber un poco más de la naturaleza de las reacciones enzimáticas, según la literatura, se cree que los catalizadores biológicos fueron descritos por primera vez a finales del siglo XVII, en estudios sobre la digestión de la carne por secreciones del estómago. La investigación continuó durante el siglo XIX sobre la fermentación que se cree comenzó en 1810 con Joseph Gay-Lussac quien determinó que el Etanol y el CO_2 son los principales productos de la descomposición del azúcar por la levadura, no obstante fue Eduard Buchner quien en 1897 descubrió que los extractos por levadura pueden fermentar el azúcar para obtener alcohol, demostrando que las moléculas que intervienen pueden continuar funcionando cuando se separan de la estructura de las células vivas. Mas tarde, Frederick Wilhelm Kühne dio el nombre de enzimas a las moléculas detectadas por Buchner. Cabe mencionar que Kühne acuñó en 1878 el

término enzima (del griego: *en*, en + *zyme*, levadura) en un esfuerzo por subrayar que había algo en la levadura, opuesto a esta, que cataliza las reacciones de la fermentación; así es como empezó el estudio de las reacciones enzimáticas.

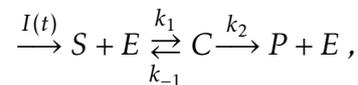
Para entender un poco más, decimos que la sustancia sobre la que actúa una enzima se denomina sustrato de esa enzima. Así, los polipéptidos son los sustratos naturales de la tripsina y la hemoglobina de los glóbulos rojos es una enzima y el oxígeno, con el que se combina, es un sustrato. Por todo esto las enzimas son importantes en la regulación de procesos biológicos, que pueden actuar como activadores o inhibidores en una reacción.

Aquí, presentamos modelos matemáticos para algunas reacciones bioquímicas importantes. Comenzamos por introducir un modelo útil para una reacción química: la ley de acción de masas, la cual dice que la velocidad de reacción es proporcional al producto de la concentración de los reactivos, se puede escribir matemáticamente como sigue:



Luego modelamos cuáles pueden ser las reacciones bioquímicas más importantes, a saber, aquellas catalizadas por enzimas. Usando el modelo matemático de la cinética enzimática, consideramos una propiedad enzimática fundamental: la cooperatividad.

Nosotros nos ocuparemos del modelo propuesto por Michaelis-Menten que considera la formación enzima-sustrato para después liberar producto, además consideramos una entrada periódica de sustrato en el sistema, este proceso se puede ilustrar con la siguiente ecuación



de este esquema se obtiene un sistema de ecuaciones diferenciales no lineal que resulta de considerar la ley de acción de masas :

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1[E][S] + k_{-1}[C] \\ \frac{d[E]}{dt} &= -k_1[S][E] + [C](k_{-1} + k_2) \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1[S][E] - (k_2 + k_{-1})[C] \\ \frac{d[P]}{dt} &= k_2[C]\end{aligned}$$

el cual se reduce a un sistema de dos ecuaciones

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1(K - [C])[S] + k_{-1}[C] \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1(K - [C])[S] - (k_{-1} + k_2)[C],\end{aligned}$$

esto se logra haciendo algunas consideraciones biológicas del sistema; estos puntos se tratarán con mayor detalle en el desarrollo de la tesis, sin embargo el reto principal será dar una demostración

alterna del teorema principal en [6] recuperando y extendiendo teoremas importantes de otros trabajos.

Para entrar de lleno al tema que nos ocupa es necesario conocer algunos conceptos y resultados de campos vectoriales que nos serán de gran utilidad en la demostración de nuestro teorema principal (3.3.2), teniendo en cuenta que los sistemas dinámicos es una de las áreas de las matemáticas que más ampliamente se utiliza en la modelación de los fenómenos biológicos, nosotros haremos énfasis en el estudio de sistemas cooperativos y en el segundo capítulo mencionaremos algunos de los resultados de esta teoría; también en este capítulo daremos una definición de la ley de masas (2.22) y la ley generalizada de acción de masas, además hablaremos de la ecuación de Michaelis Menten (2.45) y de dos tipos de reacciones importantes: las reversibles y las irreversibles.

En el capítulo 3 hablaremos de las reacciones con entrada continua de sustrato, las cuales son el tema principal de esta tesis, asimismo deduciremos el sistema de ecuaciones que modela la reacción (3.1) y además probamos el teorema sobre existencia, unicidad y estabilidad de la solución, para ello tenemos un par de resultados importantes que harán la tarea menos complicada; de la misma manera abordaremos el sistema resultante de considerar la ley generalizada de acción de masas dando lugar al siguiente sistema:

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1(K - [C]^\beta)[S]^\alpha + k_{-1}[C]^\beta \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1(K - [C]^\beta)[S]^\alpha - (k_{-1} + k_2)[C]^\beta,\end{aligned}$$

y del cual sólo podemos asegurar la existencia de al menos una solución periódica, haciendo $\beta = 1$ y $\alpha = 1$ se obtiene el sistema anterior por lo que una vez más se estaría probando la existencia de una solución periódica. También de considerar la ley generalizada de acción de masa se obtiene el sistema

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1(K - [C]^\beta)[S] + k_{-1}[C]^\beta \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1(K - [C]^\beta)[S] - (k_{-1} + k_2)[C]^\beta,\end{aligned}$$

de este se recupera fácilmente el primer sistema, haciendo $\beta = 1$, recuperando así los resultados de existencia, unicidad y estabilidad; además hablaremos de algunos casos específicos que se obtienen de hacer algunas consideraciones extras de nuestro modelo, por ejemplo, considerar una función periódica de salida del producto, que se modela como sigue:

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1(K - [C])[S] + k_{-1}[C] \\ \frac{d[C]}{dt} &= -J(t) + k_1(K - [C])[S] - (k_{-1} + k_2)[C],\end{aligned}$$

Finalmente en el capítulo 4 nos dedicamos a ilustrar con algunos ejemplos nuestros resultados analíticos, esto mediante simulaciones numéricas, incluyendo una cantidad considerable de gráficas para cada uno de los casos considerados en el capítulo 3, variando los parámetros que intervienen en la reacción enzimática.

Capítulo 2

Preliminares

2.1. Antecedentes

Gran parte de la historia de la bioquímica (rama de la biología molecular que estudia la química de la vida) es la investigación enzimática. Las enzimas son proteínas (con excepción de un pequeño grupo de moléculas de RNA) que catalizan las reacciones químicas que hacen posible la vida tal como la conocemos. Un **catalizador** es una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción química, sin verse alterada ella misma en el proceso global. La **Cinética enzimática** se encarga de estudiar la velocidad de las reacciones catalizadas por enzimas, que ayudan a convertir los sustratos en productos.

El concepto fundamental de este trabajo es la velocidad con que se llevan a cabo las reacciones químicas, que no siempre es la misma, ni siempre se alcanza la formación completa de los reactivos en producto pero lo cierto es que el número de moléculas de cualquier especie permanece constante, pues cada molécula de reactivo pasa a ser una molécula de producto por ende la concentración siempre es constante.

Entender el metabolismo humano ha llamado la atención de biólogos, médicos y farmacéuticos, que pretenden comprenderlo de manera mas profunda y analítica. En este sentido, los modelos matemáticos les han sido de gran ayuda pues permiten predecir algunos procesos, así como anticipar apropiadas intervenciones en caso de ser necesarias. Los modelos que se utilizan con mayor frecuencia están en forma de sistemas de ecuaciones, ya sea algebraicas o diferenciales ordinarias que comúnmente son no lineales. Están compuestas de parámetros cinéticos tales como constantes de velocidad cinética, velocidades iniciales, concentraciones, etc. La naturaleza no lineal de estas reacciones enzimáticas y el gran número de parámetros involucrados la mayoría de las veces causan problemas en las simulaciones de estas.

La ingeniería metabólica es un ejemplo claro de los múltiples usos y aplicaciones que tiene la modelación matemática, un problema puede formularse construyendo un modelo matemático de una red metabólica luego este modelo puede usarse para anticipar modificaciones o simplificaciones en el genotipo de los microorganismos. El uso de estos modelos matemáticos de redes metabólicas también juega un papel importante en aplicaciones médicas donde a menudo es necesario analizar el metabolismo como un sistema completo. Entonces se trata de un campo de investigación que desafía a las modernas matemáticas aplicadas a la biotecnología, ingeniería y en farmacia. Además en medicina los trabajos científicos en el metabolismo humano contribuyen a mejorar las capacidades de algunas enzimas, que en la industria se usan ampliamente para desarrollar ciertos métodos que mejoren la funcionalidad de algunas moléculas en la célula. Para lograr todo esto es necesario construir y simular un modelo matemático que se adapte lo mas posible a la realidad.

2.2. Campos vectoriales

En esta sección tenemos las definiciones más relevantes que estaremos utilizando a lo largo de este trabajo, además conforme avancemos iremos introduciendo algo de notación.

Definición 2.2.1. Una ecuación diferencial $x' = F(t, x)$ se llama *autónoma*, si el campo vectorial es independiente de t y sólo depende de la variable posición $x \in \mathbb{R}^n$, es decir $F(t, x) = g(x)$ para todo (t, x) y cierta función g .

Definición 2.2.2. Sea $A \subseteq \mathbb{R}^n$ y $\varphi : \mathbb{R} \times A \rightarrow \mathbb{R}^n$ dada por $(t, x) \mapsto \varphi(t, x)$ y tal que para cada $x \in A$, $t \mapsto \varphi(t, x) = \varphi_t(x)$ es solución del problema de valor inicial

$$\frac{d}{dt}\varphi(t, x) = f(\varphi(t, x)), \quad \varphi(0, x) = x, \quad (2.1)$$

φ es *el flujo* y satisface

$$\varphi(t + s, x) = \varphi(t, \varphi(s, x)) \quad (2.2)$$

para todo $t, s \in \mathbb{R}$ y $x \in A$.

Observación 1. Cuando el intervalo máximo de definición no es todo \mathbb{R} se dice que es *flujo local*, en este caso la condición 2.2 se satisface siempre y cuando ambos lados de la igualdad estén definidos.

Definición 2.2.3. Si $x \in A$ y existe $T > 0$ tal que $\varphi(T, x) = x$, entonces $\varphi(t + T, x) = \varphi(t, \varphi(T, x)) = \varphi(t, x)$, en este caso se dice que $t \mapsto \varphi(t, x)$ es una solución periódica de período T .

Definición 2.2.4. Un punto $x_0 \in A$ es llamado un *punto de equilibrio*, *punto crítico* o *solución estacionaria* de $\dot{x} = f(x)$, si $f(x_0) = 0$.

Observación 2. \dot{x} es la notación de Newton para la derivada y es equivalente a $\frac{dx}{dt}$ y x' .

Definición 2.2.5. Sea $f : \mathbb{R} \times A \rightarrow \mathbb{R}^n$, considere

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y), \quad y(t_0) = y_0 \quad (2.3)$$

Decimos que una solución $\bar{y} \subseteq A$ es *asintóticamente atractiva* si para toda y solución que cumpla con $y(t_0) = y_0 \in A$ se tiene que :

$$(y - \bar{y}) \rightarrow 0 \quad \text{cuando} \quad t \rightarrow \infty \quad (2.4)$$

Definición 2.2.6. Sea $A \subseteq \mathbb{R}^n$ se dice que A es *positivamente invariante* si para $x_0 \in A$ se tiene que $\varphi_t(x_0) \in A$ para todo $t \geq 0$.

A continuación presentaremos algunos resultados básicos que serán útiles para el desarrollo de esta tesis.

Lema 2.2.1. Cualquier función $b(t) \in C[0, T]$ se puede descomponer como $b(t) = \bar{b} + \tilde{b}(t)$, tal que $\bar{b} = \frac{1}{T} \int_0^T b(s) ds$ y $\int_0^T \tilde{b}(s) ds = 0$.

Demostración. Se puede ver que $\tilde{b}(t)$ está definida por

$$\tilde{b}(t) := b(t) - \frac{1}{T} \int_0^T b(s) ds, \quad (2.5)$$

verificamos que

$$\int_0^T \tilde{b}(s) ds = \int_0^T b(s) ds - T \frac{1}{T} \int_0^T b(s) ds = 0. \quad (2.6)$$

□

Lema 2.2.2. *Sea la ecuación diferencial $y' + ay = b(t)$ con a una constante positiva. La solución general de esta ecuación está dada por*

$$y(t) = Ce^{-at} + e^{-at} \int_0^t e^{as} b(s) ds. \quad (2.7)$$

Demostración. Multiplicando por el factor integrante e^{at} tenemos,

$$e^{at} y' + ae^{at} y = e^{at} b(t),$$

esto se simplifica como sigue:

$$(e^{at} y)' = e^{at} b(t),$$

integrando ambos lados de la igualdad

$$e^{at} y = \int_0^t e^{as} b(s) ds + C,$$

finalmente tenemos lo buscado,

$$y = e^{-at} \int_0^t e^{as} b(s) ds + Ce^{-at}.$$

□

Lema 2.2.3. *Considere la ecuación*

$$y' + ay = b(t), \quad (2.8)$$

con a una constante positiva y $b(t)$ una función con periodo T . El problema tiene solución T -periódica y además es única.

Demostración. La solución general de la ecuación (2.8) está dada por

$$y(t) = y_0 e^{-at} + e^{-at} \int_0^t e^{as} b(s) ds \quad (2.9)$$

la solución es T -periódica si $y(0) = y(T) = y_0$, sustituyendo en 2.9 obtenemos:

$$\begin{aligned} y_0 &= y_0 e^{-aT} + e^{-aT} \int_0^T e^{as} b(s) ds \\ y_0(1 - e^{-aT}) &= e^{-aT} \int_0^T e^{as} b(s) ds \\ y_0 &= \frac{1}{(1 - e^{-aT})} e^{-aT} \int_0^T e^{as} b(s) ds. \end{aligned} \quad (2.10)$$

Multiplicando por $\frac{e^{aT}}{e^{aT}}$ finalmente tenemos,

$$y_0 = \frac{1}{e^{aT} - 1} \int_0^T e^{as} b(s) ds. \quad (2.11)$$

Entonces la función

$$y(t) = \frac{e^{-at}}{e^{aT} - 1} \int_0^T e^{as} b(s) ds + e^{-at} \int_0^t e^{as} b(s) ds \quad (2.12)$$

es solución de la ecuación (2.8) y es T-periódica.

Ahora supongamos que esta solución no es única, por lo tanto existe $z(t)$ otra solución, así la diferencia $w(t) = z(t) - y(t)$ es igual a

$$w(t) = (y_0 - z_0)e^{-at} \rightarrow 0, \text{ cuando } t \rightarrow \infty,$$

esto demuestra que todas las soluciones tienden a $y(t)$, así la solución es única. \square

2.3. Sistemas cooperativos

Estudiaremos aquí algunos resultados importantes de los sistemas cooperativos, los cuales tienen gran relevancia en el estudio de la existencia, unicidad y estabilidad de soluciones en sistemas dinámicos.

Definición 2.3.1. *Un orden parcial en un conjunto X es una relación R sobre X tal que para todo a, b, c en X satisface:*

- a) aRa (reflexiva)
- b) aRb y bRa implica que $a = b$ (antisimétrica)
- c) aRb y bRc implica que aRc (transitiva)

Definición 2.3.2. *Sea $n \geq 1$, $n \in \mathbb{N}$, y sean $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ e $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ elementos de \mathbb{R}^n se define el siguiente orden en \mathbb{R}^n :*

- a) $x \leq y$ si $x_i \leq y_i$ para toda $i \in \{1, 2, \dots, n\}$.
- b) $x < y$ si $x_i < y_i$ para alguna $i \in \{1, 2, \dots, n\}$.
- c) $x \ll y$ si $x_i < y_i$ para toda $i \in \{1, 2, \dots, n\}$.

Note que a) nos define un orden parcial en \mathbb{R}^n .

Definición 2.3.3. *Sea $A \subseteq \mathbb{R}^n$ y $f : \mathbb{R} \times A \rightarrow \mathbb{R}^n$, diremos que f es **creciente** en A si para cada i y para todo t , $f_i(t, a) \leq f_i(t, b)$ para cualesquiera dos puntos a y $b \in A$ que cumplan $a \leq b$ y $a_i = b_i$.*

Con la idea intuitiva de que un sistema dinámico es aquel que evoluciona con el tiempo, es decir, está cambiando en función del tiempo, podemos entonces hablar de sistemas cooperativos y competitivos. Un sistema cooperativo es un sistema dinámico en el que los elementos en interacción comparten información o tareas para lograr un objetivo común, la teoría de los sistemas dinámicos cooperativos y competitivos ha tenido algunas aplicaciones notables en las ciencias biológicas, por ejemplo aplicaciones relacionadas con el crecimiento del fitoplancton en un quimiostato, modelos depredador-presa, reacciones entre enzimas-sustrato, más específico cuando una sola molécula de enzima, después de unirse a una molécula de sustrato en un sitio, puede unirse a otra molécula de sustrato en otro sitio.

Definición 2.3.4. Sea $A \subseteq \mathbb{R}^n$ y $F : \mathbb{R} \times A \rightarrow \mathbb{R}^n$, el sistema de ecuaciones diferenciales

$$\dot{x} = F(t, x) \quad (2.13)$$

se llama cooperativo si

$$\frac{\partial F_i}{\partial x_j}(t, x) \geq 0, \quad i \neq j, \quad (t, x) \in A. \quad (2.14)$$

Definición 2.3.5. La ecuación (2.13) se llama competitiva en A si para todo $(t, x) \in \mathbb{R} \times A$

$$\frac{\partial F_i}{\partial x_j}(t, x) \leq 0, \quad i \neq j \quad (2.15)$$

Teorema 2.3.1 (Teorema de Kamke-Müller). Sea f continua en $\mathbb{R} \times A$ y creciente en A . Asumimos que las soluciones de valor inicial son únicas para $\dot{x} = f(t, x)$. Sean $x(t)$ y $y(t)$ soluciones definidas en $[a, b]$, si $x(a) \leq y(a)$ entonces $x(t) \leq y(t)$ para todo $t \in [a, b]$, es decir, las soluciones preservan el orden.

Demostración. Ver prueba en [9] Teorema 1. □

Corolario 2.3.1. Sea $\dot{x} = F(t, x)$ un sistema cooperativo en $A \subseteq \mathbb{R}^n$. Denotemos por $x(t, s, \xi)$ a la solución $x(t)$ que satisface el problema de valor inicial $x(s) = \xi$. Ahora si $s < t$ entonces:

- $\xi_1 \leq \xi_2$ implica que $x(t, s, \xi_1) \leq x(t, s, \xi_2)$.
- $\xi_1 < \xi_2$ implica que $x(t, s, \xi_1) < x(t, s, \xi_2)$.
- $\xi_1 \ll \xi_2$ implica que $x(t, s, \xi_1) \ll x(t, s, \xi_2)$.

Considerando el sistema

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(t, x(t), y(t)) \\ \dot{y} &= g(t, x(t), y(t)), \end{aligned} \quad (2.16)$$

donde f y g son funciones T -periódicas en t y para todos (x, y) .

Definición 2.3.6. Se dice que un par de funciones T -periódicas diferenciables $(a(t), b(t))$ forma una subsolución si para todo t :

$$\begin{aligned} \dot{a} &\leq f(t, a(t), b(t)) \\ \dot{b} &\leq g(t, a(t), b(t)), \end{aligned} \quad (2.17)$$

análogamente $(A(t), B(t))$ forma una supersolución si para todo t

$$\begin{aligned} \dot{A} &\geq f(t, A(t), B(t)) \\ \dot{B} &\geq g(t, A(t), B(t)). \end{aligned} \quad (2.18)$$

Definición 2.3.7. Decimos que un par sub- supersolución está ordenado si $a(t) \leq A(t)$ y $b(t) \leq B(t)$ para todo t .

Definición 2.3.8. Se dice que una solución $(\hat{x}(t), \hat{y}(t))$ es una solución minimal y $(\check{x}(t), \check{y}(t))$ una solución maximal, si para cualquier solución $(x(t), y(t))$ se tiene que $\hat{x}(t) < x(t) < \check{x}(t)$ y $\hat{y}(t) < y(t) < \check{y}(t)$.

2.4. Ley de acción de masas

En 1864 Cato Guldberg y Peter Waage encontraron la manera en la que suceden muchas de las reacciones químicas elementales, esto es lo que se conoce como ley de acción de masas.

Definición 2.4.1. Ley de acción de masas. *Esta dice que la velocidad de reacción es proporcional al producto de la concentración de cada uno de los reactivos.*

Para comprender esto, consideremos la reacción mas sencilla posible, la conversión de una sustancia A en la sustancia B:



Definimos la velocidad de reacción (v), como la velocidad de formación del producto, en este caso B:

$$v = \frac{d[B]}{dt}, \quad (2.20)$$

donde $[i]$ denota la concentración molar del reactivo i . Las unidades de v son concentración por unidad de tiempo (por ejemplo, molar por segundo). Por cada molécula de B que se forma, una de A desaparece, entonces tenemos:

$$v = -\frac{d[A]}{dt}, \quad (2.21)$$

donde el signo negativo indica que la concentración de A disminuye con el tiempo.

La punta de flecha apunta al compuesto que aumenta su concentración (signo positivo), mientras que el que disminuye su concentración lleva signo negativo.

Podemos expresar matemáticamente la ley de acción de masas como sigue:

$$v = \frac{d[B]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^n, \quad (2.22)$$

donde la n de la ec.2.22 describe la dependencia de la velocidad observada con la concentración de A, inicialmente no se conoce el valor de n , cuando $n = 1$ se denomina reacción de primer orden, si $n = 2$ es una reacción de segundo orden y así sucesivamente, el orden de la reacción solo se puede determinar experimentalmente. La constante k , es la constante de velocidad, la cual proporciona una medida directa de la rapidez con la que se produce la reacción, mientras más grande sea, más rápida es la velocidad y viceversa, esto depende de diversos factores como temperatura y la naturaleza de las sustancias.

Para casos más generales se tiene la ley generalizada de acción masas:

Definición 2.4.2. Ley generalizada de acción de masas. *Esta asume que la tasa de reacción es proporcional al producto de potencias de las concentraciones de sus reactivos.*

Se puede expresar la ley generalizada de acción de masas con la ecuación (2.22) considerando n distinta de uno. Más adelante abordaremos ejemplos en los cuales se considera esta ley.

2.5. Tipos de reacciones

En esta sección, se discuten los conceptos básicos de la bioquímica, los tipos de reacciones, la cinética enzimática, la ecuación de Michaelis-Menten y su derivación, las reacciones catalizadas por enzimas así como algunos ejemplos.

Existen reacciones denominadas **irreversibles** es decir que los reactivos disminuyen progresivamente y termina hasta que alguno se agota y otras denominadas **reversibles** que se caracterizan por que los reactivos se combinan entre sí y forman de nuevo sustancias reaccionantes, así la formación de producto es parcial, alcanzando el *estado de equilibrio químico*, producido cuando las velocidades de las reacciones *directa* e *inversa* se igualan, aunque esto no siempre sucede en una etapa, puesto que el equilibrio químico no es algo estático, sino dinámico, pues aunque aparentemente no se observe cambio, a nivel molecular las reacciones directa e inversa siguen produciéndose mientras no se altere el estado de equilibrio.

- **Irreversibles:** Este tipo de reacciones se representan de la siguiente manera:



donde \rightarrow denota que la reacción es irreversible y k es la constante asociada a la velocidad de esta reacción.

Tomando en cuenta la ley de acción de masas obtenemos:

$$\frac{d[C]}{dt} = k[A][B] \quad (2.24)$$

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A][B] \quad (2.25)$$

$$\frac{d[B]}{dt} = -k[A][B]. \quad (2.26)$$

Para resolver la ecuación (2.24) tomamos en cuenta que cada molécula de reactivo se convierte en una molécula de producto, es decir:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}([A] + [C]) = 0 &\Rightarrow [A] + [C] = [A_0] \\ \frac{d}{dt}([B] + [C]) = 0 &\Rightarrow [B] + [C] = [B_0], \end{aligned}$$

donde $[A_0]$ y $[B_0]$ son las concentraciones iniciales de los reactivos, y el producto no está presente inicialmente, despejando $[A]$ y $[B]$ de estas últimas y sustituyendo en (2.24), obtenemos:

$$\frac{d[C]}{dt} = k([A_0] - [C])([B_0] - [C]) \quad \text{con } [C_0] = 0. \quad (2.27)$$

Desarrollando el producto de la derecha y resolviendo por separación de variables, y con un poco de álgebra, tenemos que la solución esta determinada por:

$$[C(t)] = [A_0][B_0] \frac{e^{([A_0]-[B_0])kt} - 1}{[B_0]e^{([A_0]-[B_0])kt} - [A_0]}. \quad (2.28)$$

La reacción se detiene cuando uno de los reactivos se agota, y la concentración final del producto es igual a la concentración inicial del reactivo que se agotó:

$$\lim_{x \rightarrow \infty} \begin{cases} [A_0] & \text{si } [A_0] < [B_0] \\ [B_0] & \text{si } [B_0] < [A_0]. \end{cases} \quad (2.29)$$

La medición de las reacciones en equilibrio es fácil, porque la velocidad de la reacción es constante. Por lo tanto, es posible comprender el comportamiento o la función de la enzima en la reacción mediante el uso de parámetros. Además, es predecible aprender cómo funciona una enzima en diferentes condiciones al cambiar las concentraciones del sustrato.

A continuación se enuncian algunos ejemplos comunes de este tipo de reacciones químicas con sus respectivos sistemas de ecuaciones diferenciales a partir de la ley de acción de masas :

* Descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno:



$$\begin{aligned} \frac{2d[H_2O]}{dt} &= k_1[H_2O_2]^2 \\ \frac{d[O_2]}{dt} &= k_1[H_2O_2]^2 \\ \frac{2d[H_2O_2]}{dt} &= -k_1[H_2O_2]^2. \end{aligned} \quad (2.31)$$

* Formación de agua:



$$\begin{aligned} \frac{2d[H_2O]}{dt} &= k_2[H_2]^2[O_2] \\ \frac{d[O_2]}{dt} &= -k_2[H_2]^2[O_2] \\ \frac{2d[H_2]}{dt} &= -k_2[H_2]^2[O_2]. \end{aligned} \quad (2.33)$$

* Combustión del metano gaseoso en aire:



$$\begin{aligned} \frac{d[CH_4]}{dt} &= -k_3[O]^2[CH_4] \\ \frac{2d[O_2]}{dt} &= -k_3[O]^2[CH_4] \\ \frac{2d[H_2O]}{dt} &= k_3[O]^2[CH_4] \\ \frac{d[CO_2]}{dt} &= k_3[O]^2[CH_4]. \end{aligned} \quad (2.35)$$

• **Reversibles:** La expresión asociada a este tipo de reacciones es:



donde la doble flecha \rightleftharpoons simboliza el estado de equilibrio, k_- y k_+ son las constantes asociadas a las velocidades de reacción. La derivada con respecto del tiempo del producto está dada por:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_+[A][B] - k_-[C]. \quad (2.37)$$

Tomando en cuenta que $[A] + [C] = [A_0]$ y $[B] + [C] = [B_0]$, obtenemos

$$([A_0] - [C])([B_0] - [C]) - \frac{k_-}{k_+}[C] = 0, \quad (2.38)$$

definiendo la constante de equilibrio K_{eq} como

$$K_{eq} = \frac{k_-}{k_+} \quad (2.39)$$

Por lo tanto, en el equilibrio, la concentración del producto está dada por la solución de la ecuación cuadrática

$$[C]^2 - ([A_0] + [B_0] + K_{eq})[C] + [A_0][B_0] = 0, \quad (2.40)$$

suponiendo que $0 < [C] < \min\{[A_0], [B_0]\}$.

Por ejemplo si $[A_0] = [B_0] \equiv [R_0]$ entonces, en el equilibrio

$$[C] = [R_0] - \frac{1}{2}K_{eq} \left[\sqrt{1 + \frac{4[R_0]}{K_{eq}}} - 1 \right], \quad (2.41)$$

si $K_{eq} \ll [R_0]$ entonces A y B tienen una alta afinidad.

Como ejemplo de este tipo de reacción tenemos:

* Descomposición del ácido clorhídrico en hidrógeno y cloro



$$\begin{aligned} \frac{2d[HCl]}{dt} &= k_5[H_2][Cl_2] - k_4[HCl]^2 \\ \frac{d[H_2]}{dt} &= k_4[HCl]^2 - k_5[H_2][Cl_2] \\ \frac{d[Cl_2]}{dt} &= k_4[HCl]^2 - k_5[H_2][Cl_2]. \end{aligned} \quad (2.43)$$

Sea S el sustrato, P el producto y E la enzima, con $[S], [P], [E]$ sus respectivas concentraciones, la reacción

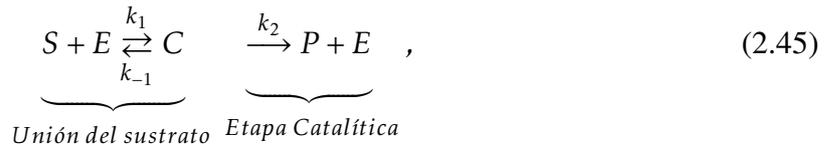


es un modelo deficiente pues la velocidad de reacción alcanza un límite finito al aumentar $[S]$.

En 1913, Leonor Michaelis y Maud Menten desarrollaron la cinética enzimática y propusieron una ecuación de velocidad que explica el comportamiento cinético de las enzimas. Ellos propusieron que las reacciones catalizadas enzimáticamente ocurren en dos etapas:

-**Unión del sustrato.** Se forma el complejo enzima-sustrato.

-**Etapas Catalítica.** El complejo enzima-sustrato da lugar a la formación del producto, liberando el enzima libre.



donde C es el complejo formado por la enzima y el sustrato. El sistema de ecuaciones diferenciales que representa esta reacción se obtiene de la ley de acción de masas

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[S][E] + k_{-1}[C] \quad (2.46)$$

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1[S][E] + k_{-1}[C] + k_2[C] \quad (2.47)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = -k_{-1}[C] + k_1[S][E] - k_2[C] \quad (2.48)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[C]. \quad (2.49)$$

Comúnmente, el sustrato se proporciona continuamente a la reacción y el producto se elimina continuamente. La eliminación del producto se ha modelado ignorando la reacción inversa $P + E \rightarrow C$.

Como la enzima no se modifica por la reacción tenemos:

$$\frac{d([E] + [C])}{dt} = 0 \Rightarrow [E] + [C] = [E_0] \Rightarrow [E] = [E_0] - [C], \quad (2.50)$$

sustituyendo en la ec.(2.48)

$$\begin{aligned} \frac{d[C]}{dt} &= k_1[S]([E_0] - [C]) - (k_2 + k_{-1})[C] \\ &= k_1[S][E_0] - (k_2 + k_{-1} + k_1[S])[C]. \end{aligned} \quad (2.51)$$

Suponiendo que el complejo C está en equilibrio, es decir la velocidad de formación es la misma que la de disociación, entonces tenemos que $\dot{C} = 0$, así resolviendo en la ec.(2.51), obtenemos

$$[C] = \frac{k_1[E_0][S]}{k_{-1} + k_2 + k_1[S]}. \quad (2.52)$$

La velocidad de reacción está dada por:

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= k_2[C] \\ &= \frac{k_1 k_2 [E_0][S]}{k_{-1} + k_2 + k_1[S]} \\ &= \frac{V_m [S]}{K_m + [S]}, \end{aligned} \quad (2.53)$$

donde definimos:

$$K_m = \frac{(k_{-1} + k_2)}{k_1} \quad V_m = k_2 E_0. \quad (2.54)$$

La constante de Michaelis-Menten K_m tiene unidades de concentración, y la velocidad máxima de reacción V_m tiene unidades de concentración divididas por el tiempo. La interpretación de estas constantes se obtiene considerando los siguientes límites:

$$\begin{aligned} \text{cuando } [S] \rightarrow \infty, \quad [C] \rightarrow E_0 \quad \text{y} \quad \frac{dP}{dt} \rightarrow V_m \\ \text{si } [S] = K_m, \quad [C] = \frac{1}{2} E_0 \quad \text{y} \quad \frac{dP}{dt} = \frac{1}{2} V_m. \end{aligned} \quad (2.55)$$

Así V_m es la velocidad límite de reacción, que se obtiene al saturar la reacción con el sustrato, y K_m es la concentración de S a la que solo se une la mitad de las enzimas y la reacción avanza a la mitad de la velocidad máxima.

Hasta ahora se han estudiado reacciones catalizadas con enzimas con concentración inicial de sustrato, en el siguiente apartado se estudiarán reacciones con entrada continua de sustrato, es decir cuya velocidad de entrada de sustrato varía en el tiempo.

Capítulo 3

Reacciones enzimáticas

Todas las reacciones enzimáticas están sujetas a la entrada de sustrato y a la eliminación del producto, con el fin de comprender la función de las reacciones bioquímicas se utiliza la cinética enzimática, por lo tanto, es esencial determinar la validez de este enfoque en tales condiciones.

3.2. Reacciones con entrada continua de sustrato

Este tipo de reacciones se pueden describir con el siguiente esquema:



donde S es el sustrato, E la enzima y C el complejo que se forma, si pensamos que esta reacción es reversible, el complejo se descompone en la enzima y un producto P . $I(t)$ es la velocidad a la que entra el sustrato en el sistema y tal que satisface que:

$$I(t) \geq 0, \quad t \in \mathbb{R}. \quad (3.2)$$

El sistema que se obtiene es como en (2.47),(2.48),(2.49) a excepción de la ecuación para S , la cual en este caso está dada por:

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1[E][S] + k_{-1}[C] \\ \frac{d[E]}{dt} &= -k_1[S][E] + [C](k_{-1} + k_2) \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1[S][E] - (k_2 + k_{-1})[C] \\ \frac{d[P]}{dt} &= k_2[C] \end{aligned} \quad (3.3)$$

Nuevamente considerando que la enzima no se modifica por la reacción, tenemos $\frac{d([E]+[C])}{dt} = 0$, esto quiere decir que la cantidad de enzima libre y enlazada se mantiene constante en el tiempo. Es decir,

$$[E] + [C] = K.$$

Rescribiendo las ecuaciones en terminos de $[S]$ y $[C]$

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1(K - [C])[S] + k_{-1}[C] \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1(K - [C])[S] - (k_{-1} + k_2)[C], \end{aligned} \tag{3.4}$$

Debido a las características biológicas de las reacciones, por ejemplo las oscilaciones intrínsecas en los pasos anteriores a la vía de reacción, así como a las oscilaciones externas al organismo. Se considera que la función de entrada $I(t)$ es una función T -periódica

$$I(t + T) = I(t). \tag{3.5}$$

Definimos Ω como sigue

$$\Omega := \{([S], [C]) \in \mathbb{R}^2 : [S] > 0, 0 < [C] < K\} \tag{3.6}$$

Proposición 3.2.1. *Asumiendo que $k_1, k_2 > 0, k_{-1} \geq 0, K > 0$, Ω definido como arriba, entonces Ω es positivamente invariante (2.2.6).*

Demostración. • Si $[C] = 0$, tenemos que

$$[C'] = k_1(K - 0)[S] - (k_{-1} + k_2)(0) = k_1(K)[S] > 0 \tag{3.7}$$

que $[C'] > 0$ implica que la componente $[C]$ es creciente, así en $[C] = 0$ se tiene que hay repulsión.

• Si $[S] = 0$, tenemos

$$[S'] = I(t) - k_1(K - [C])(0) + k_{-1}C = I(t) + k_{-1}[C] > 0 \tag{3.8}$$

por lo tanto $[S] = 0$ también es repulsiva

• Si $[C] = K$, entonces

$$[C'] = k_1(K - K)[S] - (k_{-1} + k_2)K = -(k_{-1} + k_2)K < 0 \tag{3.9}$$

se tiene que $[C] = K$ es de atracción. Por lo tanto Ω es positivamente invariante (ver Figura 3.1) \square

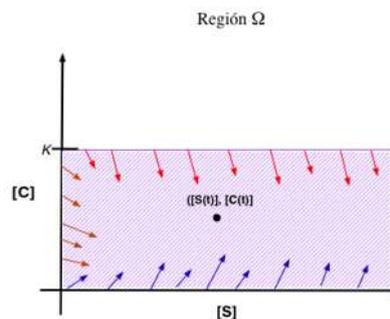


Figura 3.1: Diagrama de la región Ω

Proposición 3.2.2. *Asumiendo que $k_1, k_2 > 0$, $k_{-1} \geq 0, K > 0$, $[S], [C] \in \Omega$ entonces el sistema (3.4) es cooperativo.*

Definimos:

$$\begin{aligned} F_1 &= I(t) - k_1(K - [C])[S] + k_{-1}[C], \\ F_2 &= k_1(K - [C])[S] - (k_{-1} + k_2)[C] \end{aligned} \quad (3.10)$$

Demostración. Derivando F_1 con respecto de $[C]$ y F_2 con respecto de $[S]$, tenemos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial [C]} &= k_1[S] + k_{-1} > 0 \\ \frac{\partial F_2}{\partial [S]} &= k_1(K - [C]) > 0 \end{aligned} \quad (3.11)$$

por lo tanto el sistema (3.4) es cooperativo. \square

3.3. Teorema de existencia, unicidad y estabilidad de soluciones periódicas

En [6] Katriel usando métodos de análisis no lineal, en especial teoría de Leray-Schauder, probó la existencia de una solución periódica de

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1(K - [C])[S] + k_{-1}[C] = F_1 \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1(K - [C])[S] - (k_{-1} + k_2)[C] = F_2, \end{aligned} \quad (3.12)$$

en Ω , además plantea la siguiente pregunta, es cierto que para cualquier $I(t)$ que satisfice

$$\frac{1}{T} \int_0^T I(t) dt < k_2 K \quad (3.13)$$

se tiene que la solución es única y globalmente estable?

Antes de llegar a nuestro objetivo principal, se tienen algunos resultados que junto con la teoría desarrollada hasta el momento será de gran utilidad para dar una demostración del teorema esperado.

Lema 3.3.1. *Considere la ecuación $y' + ay = b(t)$, con a una constante positiva y $b(t)$ una función con periodo T , y sea $y(t)$ una solución entonces se tiene*

$$\lim_{a \rightarrow 0} ay(t) = \bar{b}. \quad (3.14)$$

Demostración. Sustituyendo la solución general, se tiene que

$$\lim_{a \rightarrow 0} ay(t) = \lim_{a \rightarrow 0} \left(\frac{a}{e^{aT} - 1} \int_0^T e^{as} b(s) ds \right) e^{-at} + \lim_{a \rightarrow 0} a e^{-at} \int_0^t e^{as} b(s) ds, \quad (3.15)$$

de aquí observamos que

$$\lim_{a \rightarrow 0} a e^{-at} \int_0^t e^{as} b(s) ds = 0$$

y además

$$\lim_{a \rightarrow 0} \frac{ae^{-at}}{e^{aT} - 1} \int_0^T e^{as} b(s) ds = \left(\lim_{a \rightarrow 0} \frac{ae^{-at}}{e^{aT} - 1} \right) \left(\lim_{a \rightarrow 0} \int_0^T e^{as} b(s) ds \right), \quad (3.16)$$

aplicando la regla de *L'Hôpital* tenemos

$$\lim_{a \rightarrow 0} ay(t) = \frac{1}{T} \int_0^T b(s) ds = \bar{b}.$$

□

Nuestro siguiente resultado nos da una prueba alterna de la existencia de al menos una solución T -periódica de (3.12), usando campos cooperativos. Además damos respuesta a las preguntas:

- ¿La solución es única?
- ¿La solución es globalmente estable?

Teorema 3.3.1. *Suponiendo que (2.16) tiene un par ordenado sub-supersolución $(a(t), b(t))$ y $(A(t), B(t))$ respectivamente. También asumimos que el sistema es cooperativo entonces (2.16) tiene una solución T -periódica, que satisface $a(t) < x(t) < A(t)$, $b(t) < y(t) < B(t)$, para todo t . Más aún cualquier solución que satisface la condición inicial $a(0) < x(0) < A(0)$ y $b(0) < y(0) < B(0)$ converge al producto $(\hat{x}(t), \check{x}(t)) \times (\hat{y}(t), \check{y}(t))$.*

Demostración. Ver prueba en [8] Teorema 2.1

□

Teorema 3.3.2. *Sean $k_1, k_2 > 0$, $k_{-1} \geq 0, K > 0$, $I(t)$ es una función continua periódica tal que $I(t) \geq 0$ para todo $t \in \mathbb{R}$. Entonces*

a) *Existe al menos una solución T -periódica $[S], [C] \in \Omega$ de (3.4) si y sólo si*

$$0 < \bar{I} < k_2 K, \quad (3.17)$$

donde

$$\bar{I} = \frac{1}{T} \int_0^T I(t) dt, \quad \tilde{I} = I(t) - \bar{I}. \quad (3.18)$$

b) *La solución periódica es única.*

c) *La solución es globalmente estable, en el cuadrante positivo del plano real.*

Demostración. a) Asumiendo que $[C]$ y $[S] \in \Omega$ son soluciones T -periódicas, sumando las ecuaciones en (3.12)

$$\frac{d[C]}{dt} + \frac{d[S]}{dt} = I(t) - k_2[C], \quad (3.19)$$

integrando en $[0, T]$, obtenemos

$$k_2 \int_0^T [C] dt = \int_0^T I(t) dt. \quad (3.20)$$

considerando que $0 < C < K$ tenemos que:

$$\frac{1}{T} \int_0^T I(t) dt < k_2 K$$

Hasta aquí se ha demostrado la necesidad de (3.17).

A continuación construiremos una subsolución y supersolución del sistema (3.4):

Definamos

$$\begin{aligned} a(t) &:= 0 \\ b(t) &:= 0 \end{aligned} \quad (3.21)$$

es claro que $(a(t), b(t))$ es subsolución, sea F_1 y F_2 como en (3.10), entonces se tiene que

$$F_1(t, a(t), b(t)) = I(t) \geq 0 \quad y$$

$$F_2(t, a(t), b(t)) = 0.$$

Para construir la supersolución sea

$$A'(t) = I(t) - k_1(K - M)A(t) + k_{-1}M + \theta \quad (3.22)$$

con $\theta > 0$ pequeña y M una constante positiva.

$$F_1(t, A(t), B(t)) = I(t) - k_1(K - M)A(t) + k_{-1}M, \quad (3.23)$$

así $F_1(t, A(t), B(t)) \leq A'(t)$.

Sea ahora

$$B(t) = M,$$

entonces se tiene que

$$B'(t) = 0.$$

Para que $(A(t), B(t))$ sea supersolución se debe cumplir que

$$k_1(K - M)A(t) - (k_{-1} + k_2)M \leq 0. \quad (3.24)$$

De (3.22) tenemos que

$$A'(t) + k_1(K - M)A(t) = I(t) + k_{-1}M + \theta, \quad (3.25)$$

así podemos aplicar el lema(3.3.1) y llegamos a

$$k_1 \lim_{M \rightarrow K} (K - M)A = \bar{I}(t) + k_{-1}K + \theta \quad (3.26)$$

sustituyendo en (3.24) obtenemos que

$$0 \geq \frac{k_1}{k_1} (\bar{I}(t) + k_{-1}K + \theta) - (k_{-1} + k_2)K \geq \bar{I}(t) - k_2K + \theta, \quad (3.27)$$

cuando $M \rightarrow K$.

Ahora aplicando el teorema (3.3.1) se prueba la existencia.

b) Para verificar la unicidad partamos del hecho de que

$$k_2 \int_0^T [C] dt = \int_0^T I(t) dt \quad (3.28)$$

en particular esto se cumple para la solución maximal $([S_{max}], [C_{max}])$, así restando estas ecuaciones

$$k_2 \int_0^T ([C] - [C_{max}]) dt = \int_0^T I(t) dt - \int_0^T I(t) dt = 0 \quad (3.29)$$

se tiene que la componente $[C]$ de cualquier solución T -periódica positiva es igual a la componente de la solución maximal, de la segunda ecuación en (3.12) también se tiene que la componente $[S]$ coincide, por lo tanto es única.

c) Por el teorema (3.3.1) se tiene que la solución es única en el rectángulo $(0, A(0)) \times (0, K)$ de la ecuación (3.25). Donde A es la única solución periódica de:

$$A'(t) + cA(t) = I(t) + k_{-1}M + \theta,$$

donde $c = k_1(K - M)$.

De (3.26) tenemos que $\eta := \bar{I}(t) + k_{-1}K + \theta > 0$, luego $A(0)$ es tan grande como se desee, así la solución es globalmente asintóticamente atractiva cuando $t \rightarrow \infty$. □

En [7] estudian el caso particular $I(t) = I_0(1 + \epsilon \sin(\omega t))$ con $0 \leq \epsilon \leq 1$ donde se prueba la existencia de una solución periódica. Usando nuestro resultado (3.3.2) podemos dar una prueba alterna del teorema.

En forma más precisa se tiene lo siguiente:

Corolario 3.3.1. *En el caso que $I(t) = I_0(1 + \epsilon \sin(\omega t))$ con $0 \leq \epsilon \leq 1$ existe solución de (3.12) si y sólo si*

$$\max_{t \in [0, T]} I(t) < k_2 K. \quad (3.30)$$

Demostración. La condición (3.30) implica la condición (3.17) que se demostró es necesaria y suficiente para la existencia de soluciones periódicas. □

3.4. Existencia de órbitas periódicas

En ocasiones es conveniente modificar un poco nuestro modelo para que se acerque mas a la realidad del fenómeno que estamos estudiando por lo que es necesario basarnos en la ley de masas generalizada. Por tal motivo a continuación se estudian algunas variantes del sistema(3.12).

Para la función $I(t)$ definimos

$$I^* = \max_{t \in [0, T]} I(t) \quad (3.31)$$

a) Tomando en cuenta la ley generalizada de masas podemos considerar el sistema :

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1(K - [C]^\beta)[S]^\alpha + k_{-1}[C]^\beta = F_1 \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1(K - [C]^\beta)[S]^\alpha - (k_{-1} + k_2)[C]^\beta = F_2, \end{aligned} \quad (3.32)$$

donde α y β son positivos. Note que para $\alpha = 1$ y $\beta = 1$ se tiene el sistema (3.12)

Proposición 3.4.1. *Considerando que las constantes $k_1, k_2 > 0$, $k_{-1} \geq 0, K > 0$, $[S] > 0, 0 < [C]^\beta < K$ y si*

$$I^* < k_2 K \quad (3.33)$$

entonces el sistema (3.32) tiene al menos una solución T -periódica.

Demostración. -Primero veamos que se trata de un sistema cooperativo. Derivando F_1 con respecto de $[C]$ y F_2 con respecto de $[S]$, tenemos:

$$\begin{aligned}\frac{\partial F_1}{\partial [C]} &= (k_1[S]^\alpha + k_{-1})[C]^{\beta-1} > 0 \\ \frac{\partial F_2}{\partial [S]} &= k_1(K - [C]^\beta)[S]^{\alpha-1} > 0\end{aligned}\quad (3.34)$$

Así (3.32) es cooperativo.

Ahora queremos construir una subsolución $(a(t), b(t))$ y una supersolución $(A(t), B(t))$ por lo que definamos

$$\begin{aligned}a(t) &:= 0 \\ b(t) &:= 0\end{aligned}\quad (3.35)$$

es trivial ver que es subsolución. Ahora consideremos

$$\begin{aligned}A(t) &:= [S^*] \\ B(t) &:= [C^*]\end{aligned}\quad (3.36)$$

S^* y C^* constantes positivas y tal que $C^* < K^{1/\beta}$, tenemos que conseguir que

$$\begin{aligned}F_1(t, S^*, C^*) &\leq 0 \\ F_2(t, S^*, C^*) &\leq 0\end{aligned}$$

Para esto hagamos que

$$F_2 = k_1(K - [C^*]^\beta)[S^*]^\alpha - (k_{-1} + k_2)[C^*]^\beta = 0$$

esto implica que

$$[S^*]^\alpha = \frac{(k_{-1} + k_2)[C^*]^\beta}{k_1(K - [C^*]^\beta)}$$

Sustituyendo en F_1 tenemos:

$$F_1 = I(t) - k_1(K - [C^*]^\beta) \frac{(k_{-1} + k_2)[C^*]^\beta}{k_1(K - [C^*]^\beta)} + k_{-1}[C^*]^\beta\quad (3.37)$$

$$F_1 = I(t) - k_2[C^*]^\beta$$

de aquí se obtiene que

$$I(t) \leq k_2[C^*]^\beta < k_2K\quad (3.38)$$

De modo que definiendo

$$[C^*]^\beta = \frac{I^*}{k_2}\quad (3.39)$$

$$[S^*]^\alpha = \frac{(k_{-1} + k_2) \frac{I^*}{k_2}}{k_1(K - \frac{I^*}{k_2})}\quad (3.40)$$

entonces (3.36) es supersolución. Ahora aplicando el teorema (3.3.1) existe solución T -periódica de (3.32). \square

b) Se puede considerar otro caso, cuando $\beta > 1$.

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1(K - [C]^\beta)[S] + k_{-1}[C]^\beta = F_1 \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1(K - [C]^\beta)[S] - (k_{-1} + k_2)[C]^\beta = F_2,\end{aligned}\tag{3.41}$$

Proposición 3.4.2. Sean $k_1, k_2 > 0$, $k_{-1} \geq 0, K > 0$, $I(t)$ una función continua periódica tal que $I(t) \geq 0$ para todo $t \in \mathbb{R}$. Entonces

- Existe al menos una solución T -periódica $[S], [C] \in \Omega$ de (3.41) si y sólo si

$$\frac{1}{T} \int_0^T I(t) dt < k_2 K$$

- La solución periódica es única en Ω .
- La solución es globalmente estable, en el cuadrante positivo del plano real.

Demostración. Al igual que en el inciso anterior se trata de un sistema cooperativo pues:

$$\begin{aligned}\frac{\partial F_1}{\partial [C]} &= (k_1[S]^\alpha + k_{-1})[C]^{\beta-1} > 0 \\ \frac{\partial F_2}{\partial [S]} &= k_1(K - [C]^\beta) > 0\end{aligned}\tag{3.42}$$

También se tiene que $(a(t), b(t))$ definida como sigue es subsolución:

$$\begin{aligned}a(t) &:= 0 \\ b(t) &:= 0\end{aligned}\tag{3.43}$$

Para construir $(A(t), B(t))$ sea

$$B(t) := P^{\frac{1}{\beta}}\tag{3.44}$$

tal que P es una constante y además $0 < P < K$, entonces se tiene que

$$B'(t) = 0.$$

y sea

$$A'(t) = I(t) - k_1(K - P)A(t) + k_{-1}P + \theta\tag{3.45}$$

con $\theta > 0$ pequeña.

$$F_1(t, A(t), B(t)) = I(t) - k_1(K - P)A(t) + k_{-1}P,\tag{3.46}$$

así $F_1(t, A(t), B(t)) \leq A'(t)$.

Se quiere que $(A(t), B(t))$ sea supersolución por lo tanto se debe cumplir

$$k_1(K - P)A(t) - (k_{-1} + k_2)P \leq 0.\tag{3.47}$$

De (3.45) tenemos que

$$A'(t) + k_1(K - P)A(t) = I(t) + k_{-1}P + \theta,\tag{3.48}$$

así podemos aplicar el lema(3.3.1) y llegamos a

$$k_1 \lim_{P \rightarrow K} (K - P)A = \bar{I}(t) + k_{-1}K + \theta \quad (3.49)$$

sustituyendo en (3.47) obtenemos que

$$0 \geq \frac{k_1}{k_1} (\bar{I}(t) + k_{-1}K + \theta) - (k_{-1} + k_2)K \geq \bar{I}(t) - k_2K + \theta, \quad (3.50)$$

cuando $P \rightarrow K$.

Ahora aplicando el teorema (3.3.1) se prueba la existencia.

Para verificar la unicidad partamos del hecho de que

$$k_2 \int_0^T [C]^\beta dt = \int_0^T I(t) dt \quad (3.51)$$

en particular esto se cumple para la solución maximal $([S_{max}], [C_{max}])$, así restando estas ecuaciones

$$k_2 \int_0^T ([C]^\beta - [C_{max}]^\beta) dt = \int_0^T I(t) dt - \int_0^T I(t) dt = 0 \quad (3.52)$$

se tiene que la componente $[C]$ de cualquier solución T -periódica positiva es igual a la componente de solución maximal, de la segunda ecuación en (3.12) también se tiene que la componente $[S]$ coincide, por lo tanto es única.

Considerando que cualquier otra solución $A(t)$ debe satisfacer:

$$A'(t) + cA(t) = I(t) + k_{-1}P + \theta,$$

donde $c = k_1(K - P)$.

De (3.49) tenemos que $\eta := \bar{I}(t) + k_{-1}K + \theta > 0$, luego $A(0)$ es tan grande como se desee, así la solución es globalmente asintóticamente atractiva cuando $t \rightarrow \infty$.

□

Consideremos un sistema, en el cual se extrae el producto a cierta velocidad, este se puede modelar como sigue :

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= I(t) - k_1(K - [C])[S] + k_{-1}[C] = G_1 \\ \frac{d[C]}{dt} &= -J(t) + k_1(K - [C])[S] - (k_{-1} + k_2)[C] = G_2, \end{aligned} \quad (3.53)$$

donde $I(t) \geq 0$ y $J(t) \geq 0$ son funciones T -periódicas.

Definiendo

$$\begin{aligned} I^* &= \max_{t \in [0, T]} I(t), \\ J^* &= \max_{t \in [0, T]} J(t) \end{aligned} \quad (3.54)$$

e

$$\begin{aligned} I_* &= \min_{t \in [0, T]} I(t), \\ J_* &= \min_{t \in [0, T]} J(t) \end{aligned} \quad (3.55)$$

se tiene el siguiente resultado.

Proposición 3.4.3. Sean $k_1, k_2 > 0$, $k_{-1} \geq 0, K > 0$, $I(t)$ y $J(t)$ funciones continuas T -periódicas tal que $I(t) \geq 0$ y $J(t) \geq 0$ para todo $t \in \mathbb{R}$. Existe al menos una solución T -periódica $([S], [C])$ de (3.53) cuyas componentes son positivas y $[C] < K$; siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

$$I^* < k_2 K \quad (3.56)$$

$$I_* \geq J^* \quad (3.57)$$

Demostración. Primero construiremos una subsolución $(a(t), b(t))$ para ello, sea

$$\begin{aligned} a(t) &:= S^* \\ b(t) &:= 0 \end{aligned} \quad (3.58)$$

con S^* constante positiva, tenemos que conseguir que

$$\begin{aligned} G_1(t, S^*, 0) &\geq 0 \\ G_2(t, S^*, 0) &\geq 0 \end{aligned}$$

Para esto hagamos que

$$G_2 = -J(t) + k_1 K[S^*] \geq -J^* + k_1 K[S^*] = 0$$

esto implica que

$$[S^*] = \frac{J^*}{k_1 K}$$

Sustituyendo en G_1 tenemos:

$$\begin{aligned} G_1 &= I(t) - k_1 K \frac{J^*}{k_1 K} \\ G_1 &= I(t) - J^* \geq I_* - J^* \geq 0 \end{aligned} \quad (3.59)$$

como se cumple (3.57) entonces también (3.59) y así definiendo

$$\begin{aligned} [C^*] &:= 0, \\ [S^*] &= \frac{J^*}{k_1 K} \end{aligned} \quad (3.60)$$

entonces (3.58) es subsolución, ahora para construir una supersolución $(A(t), B(t))$, consideremos

$$\begin{aligned} A(t) &:= Z^* \\ B(t) &:= C^* \end{aligned} \quad (3.61)$$

con Z^* y C^* constantes positivas, se debe cumplir

$$\begin{aligned} G_1(t, S^*, 0) &\leq 0 \\ G_2(t, S^*, 0) &\leq 0 \end{aligned}$$

se tiene que

$$G_1 = I(t) - k_1(K - C^*)Z^* + k_{-1}C^* \leq I^* - k_1(K - C^*)Z^* + k_{-1}C^* = 0 \quad (3.62)$$

esto implica que

$$[Z^*] = \frac{I^* + k_{-1}C^*}{k_1(K - C^*)}$$

sustituyendo en G_2

$$G_2 = -J(t) + k_1(K - C^*) \frac{I^* + k_{-1}C^*}{k_1(K - C^*)} - (k_{-1} + k_2)C^* = -J(t) + I^* - k_2C^* \leq I^* - k_2C^* \leq 0 \quad (3.63)$$

donde la última desigualdad se cumple por hipótesis, así(3.61) es supersolución; también se puede verificar fácilmente que el sistema (3.53) es cooperativo, ahora aplicando el teorema (3.3.1) existe solución T -periódica de (3.53). \square

Capítulo 4

Ejemplos y aplicaciones

En, general, todas las reacciones enzimáticas de sistemas biológicos están sujetas a entradas fluctuantes. Estas fluctuaciones puede depender de condiciones externas como las condiciones ambientales o de factores intrínsecos de las reacciones. Por ejemplo, la fotosíntesis está sujeta a fluctuaciones de la intensidad de la luz y la obtención de carbono que depende del tiempo. Por ello, para comprender las reacciones enzimáticas se debe considerar la naturaleza fluctuante de la entrada de sustrato. Nosotros en este trabajo nos hemos dedicado al estudio de una clase de estas fluctuaciones, la entrada periódica de sustrato.

El análisis de las reacciones químicas por lo general genera sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales, como en nuestro caso, sin embargo resolverlos de manera exacta es casi imposible, por ello es necesario recurrir a técnicas cualitativas y a los métodos numéricos.

La modelación matemática es una de las claves más importantes para la ingeniería metabólica. Sin embargo, el modelo depende de las suposiciones, simplificaciones y datos utilizados para construirlo. El objetivo de la ingeniería metabólica es encontrar una solución de una manera fácil, eficiente y rentable a la vez que se mejoran las capacidades de los microorganismos industrialmente relevantes. Sigue habiendo una pregunta abierta sobre qué información y datos son aplicables, ya que existen grandes y fuertes diferencias entre la biología y las matemáticas computacionales. Debido al problema de resolución, no todos los detalles sobre un conocimiento funcional en los sistemas celulares o todas las condiciones físicas del entorno experimental se pueden incluir en un modelo matemático. En particular, los sistemas biológicos no se pueden descomponer fácilmente en sus componentes.

Si bien la ingeniería metabólica inicialmente apuntaba a reacciones bioquímicas específicas que, sin embargo, parecían limitar el proceso de producción microbiana, pronto se dio cuenta de que se requiere un enfoque más global. Dado que cualquier cambio en una vía afecta a otras vías directa o indirectamente, cómo una persona debe utilizar la información cinética disponible para manipular cualquier vía sin afectar otras vías es una cuestión esencial.

Hace solo unas décadas, el análisis matemático de los sistemas metabólicos habría sido muy difícil o incluso imposible debido a las ecuaciones no lineales irresolubles. Hoy, la creciente potencia de computadora disponible permite simular sistemas. Sin embargo, la existencia de un buen modelo matemático es imprescindible para que dicha simulación represente y analice sistemas complejos. Esto señala la importancia de elegir una buena representación matemática y un método eficiente de simulación.

En este capítulo se muestran algunas simulaciones numéricas realizadas utilizando funciones de entrada de sustrato específicas, con la finalidad de ilustrar los resultados analíticos obtenidos. Para ello, se desarrolló un programa en FORTRAN 95, basado en el método de Runge-Kutta de cuarto orden.

A continuación se muestran algunos ejemplos de los modelos estudiados en el capítulo 2, con parámetros fijos.

4.2. Ejemplos basados en la ley de acción de masas

Ejemplo. 1. Siguiendo el modelo (3.12), con los siguientes parámetros:

$$\begin{aligned} k_1 &= 2 \\ k_{-1} &= 1 \\ k_2 &= 1.5 \\ K &= 3 \end{aligned} \quad (4.1)$$

y tomando $I(t)$ como sigue:

$$I(t) = 1 + 0.3 \sin(2\pi t)$$

esta función tiene periodo $T = 1$, por el teorema (3.3.2) se debe verificar que se cumple la condición (3.17). Calculando

$$\int_0^1 (1 + 0.3 \sin(2\pi t)) dt = 1 \quad (4.2)$$

tenemos que se cumple (3.17)

$$0 < \bar{I} < 4.5 \quad (4.3)$$

El sistema finalmente queda como sigue:

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= 1 + 0.3 \sin(2\pi t) - 2(3 - [C])[S] + [C] \\ \frac{d[C]}{dt} &= 2(3 - [C])[S] - (1 + 1.5)[C] \end{aligned} \quad (4.4)$$

con condiciones iniciales

$$\begin{aligned} [S(0)] &= 0.325 \\ [C(0)] &= 0.645. \end{aligned} \quad (4.5)$$

Por lo tanto existe solución única y globalmente estable o asintóticamente atractiva (2.2.5). En las figuras 4.1 y 4.2 se muestran los resultados obtenidos.

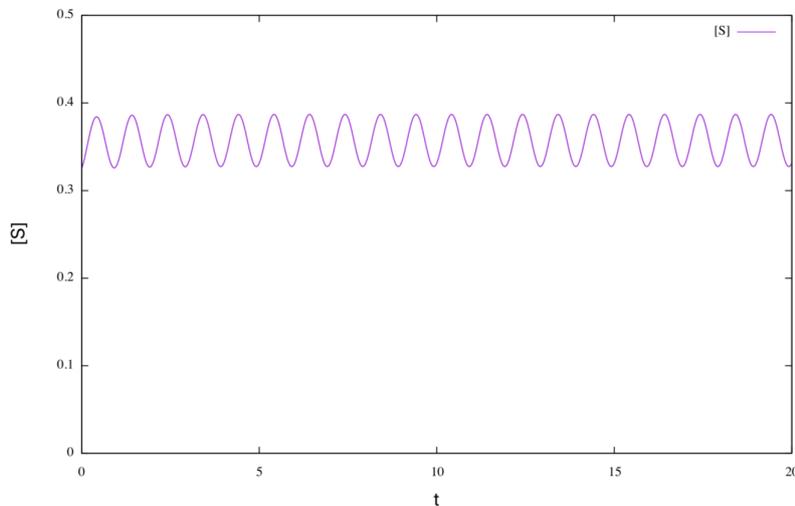


Figura 4.1: Gráfica de la solución $[S]$ del sistema (4.4)

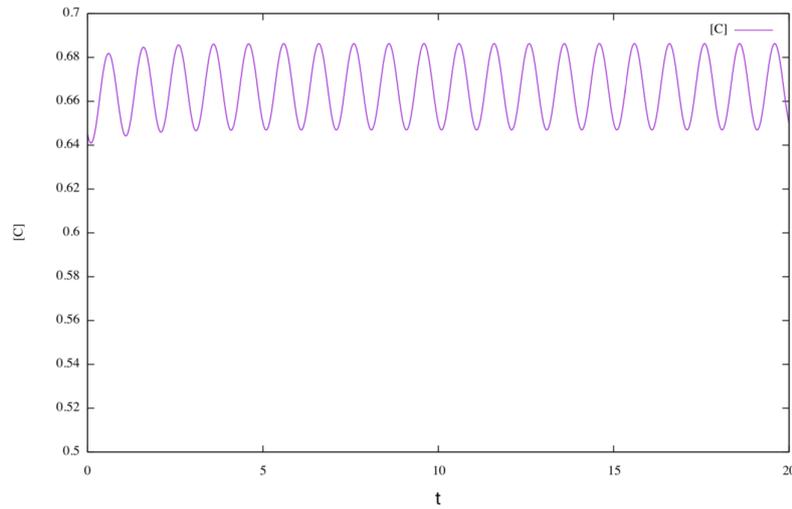


Figura 4.2: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.4)

Ejemplo. 2. Siguiendo el modelo (3.12), y con los siguientes parámetros:

$$\begin{aligned} k_1 &= 0.2 \\ k_{-1} &= 0.3 \\ k_2 &= 7 \\ K &= 0.8 \end{aligned} \quad (4.6)$$

y tomando $I(t)$ como sigue:

$$I(t) = \cos^2(2\pi t)$$

esta función tiene periodo $T = \frac{1}{2}$, por el teorema (3.3.2) se debe verificar que se cumple la condición 3.17. Tenemos que

$$2 \int_0^{\frac{1}{2}} \cos^2(2\pi t) dt = 0.5 \quad (4.7)$$

por lo tanto se cumple que

$$0 < \bar{I} < 5.6 \quad (4.8)$$

El sistema finalmente queda como sigue:

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= \cos^2(2\pi t) - 0.2(0.8 - [C])[S] + 0.3[C] \\ \frac{d[C]}{dt} &= 0.2(0.8 - [C])[S] - (0.3 + 7)[C] \end{aligned} \quad (4.9)$$

con condiciones iniciales

$$\begin{aligned} [S(0)] &= 3.48 \\ [C(0)] &= 0.0693 \end{aligned} \quad (4.10)$$

Por todo esto afirmamos que existe única solución $\frac{1}{2}$ -periódica y globalmente estable. Las gráficas en este caso son las de las figuras 4.3 y 4.4, que muestran nuestro resultado .

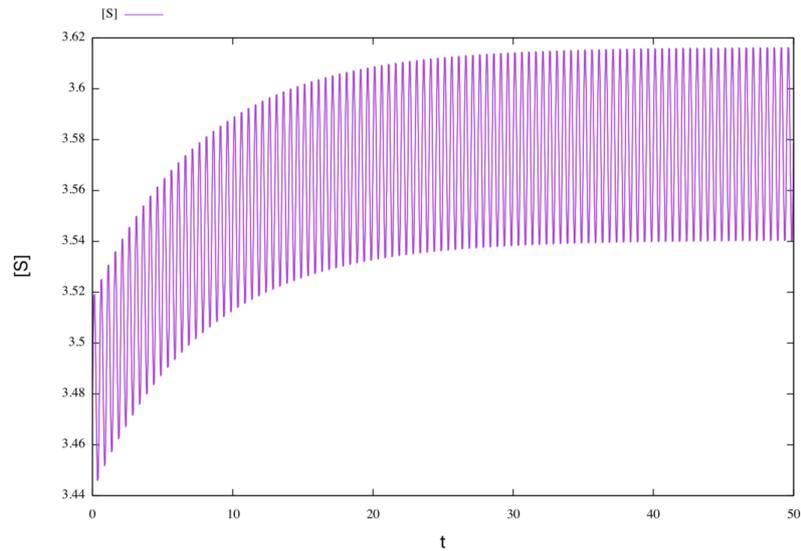


Figura 4.3: Gráfica de la solución [S] del sistema (4.9)

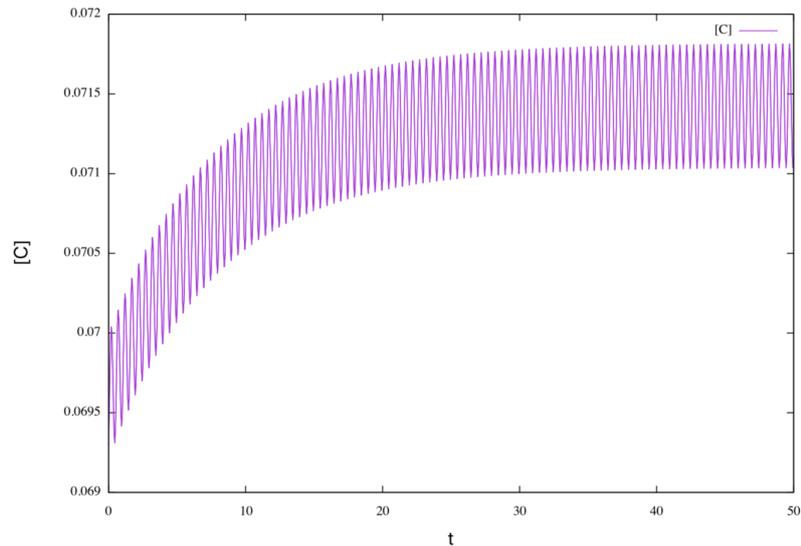


Figura 4.4: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.9)

Ejemplo. 3. Siguiendo el modelo (3.12), y con los siguientes parámetros:

$$\begin{aligned}
 k_1 &= 3.2 \\
 k_{-1} &= 7.5 \\
 k_2 &= 0.45 \\
 K &= 4
 \end{aligned}
 \tag{4.11}$$

y tomando $I(t)$ como sigue:

$$I(t) = 0.5 + \sin^2(\pi t) - 0.3\cos(\pi t)$$

esta función tiene periodo $T = 2$, por el teorema (3.3.2) se debe verificar que se cumple la condición 3.17. Tenemos que

$$\frac{1}{2} \int_0^2 0.5 + \sin^2(\pi t) - 0.3\cos(\pi t) dt = 1 \tag{4.12}$$

por lo tanto se cumple que

$$0 < \bar{I} < 1.8 \quad (4.13)$$

El sistema finalmente queda como sigue:

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= 0.5 + \sin^2(\pi t) - 0.3\cos(\pi t) - 3.2(4 - [C])[S] + 7.5[C] \\ \frac{d[C]}{dt} &= 3.2(4 - [C])[S] - (7.5 + 0.45)[C] \end{aligned} \quad (4.14)$$

con condiciones iniciales

$$\begin{aligned} [S(0)] &= 1.8 \\ [C(0)] &= 1.81 \end{aligned} \quad (4.15)$$

Así se tiene que existe solución 2-periódica y además es única y globalmente estable, para ilustrar esto se tienen las gráficas 4.5 y 4.6 correspondientes a (4.14) con las condiciones iniciales impuestas.

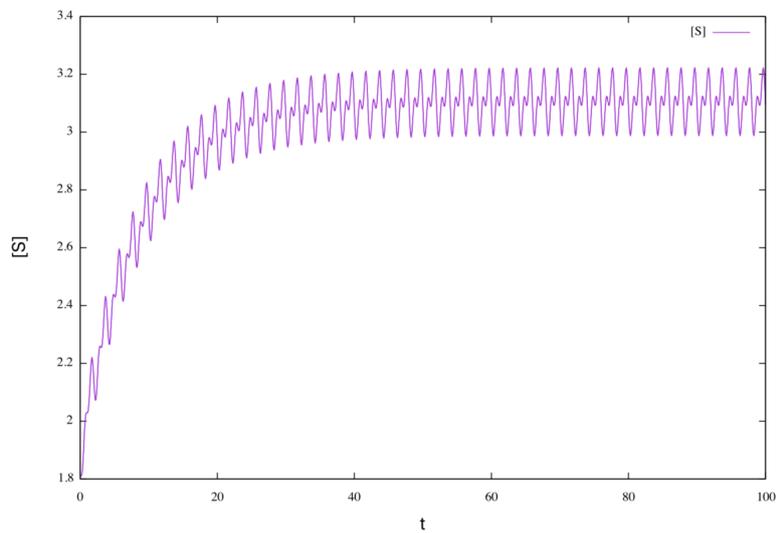


Figura 4.5: Gráfica de la solución [S] del sistema (4.14)

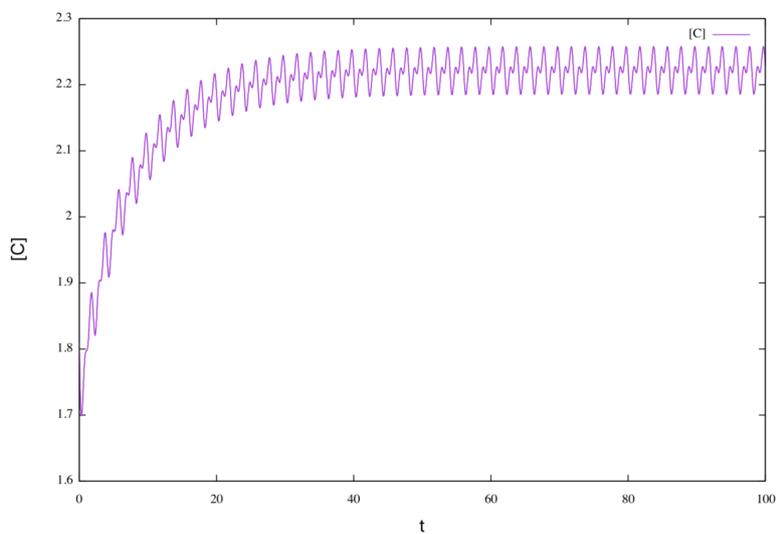


Figura 4.6: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.14)

4.3. Ejemplos basados en la ley generalizada de acción de masas con exponentes α y β

Ahora considerando la ley generalizada de masas, podemos hacer algunas pruebas con funciones que cumplan con las condiciones necesarias.

Ejemplo. 4. Considerando los siguientes parámetros:

$$\begin{aligned}\alpha &= 3 \\ \beta &= 5 \\ k_1 &= 0.2 \\ k_{-1} &= 0.3 \\ k_2 &= 7 \\ K &= 0.8\end{aligned}\tag{4.16}$$

y tomando $I(t)$ como sigue:

$$I(t) = \cos^2(2\pi t),$$

para esta función se tiene $I^* = \max I(t) = 1$, se debe verificar que se cumple la condición (3.33). Así

$$I(t) \leq 1 < 5.6\tag{4.17}$$

El sistema finalmente queda como sigue:

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= \cos^2(2\pi t) - 0.2(0.8 - [C]^5)[S]^3 + 0.3[C]^5 \\ \frac{d[C]}{dt} &= 0.2(0.8 - [C]^5)[S]^3 - (0.3 + 7)[C]^5\end{aligned}\tag{4.18}$$

con condiciones iniciales

$$\begin{aligned}[S(0)] &= 0.4 \\ [C(0)] &= 0.4\end{aligned}\tag{4.19}$$

La proposición (3.4.1) nos asegura que existe solución $\frac{1}{2}$ -periódica, y hemos encontrado una solución que se ilustra en las imágenes 4.7 y 4.8, sin embargo no podemos decir que sea única ni globalmente estable, pues no se ha demostrado, aunque las gráficas correspondientes a este ejemplo, sugieren que lo son, esto sólo es una idea de un posible trabajo a futuro pues no hemos estudiado la teoría para tal demostración.

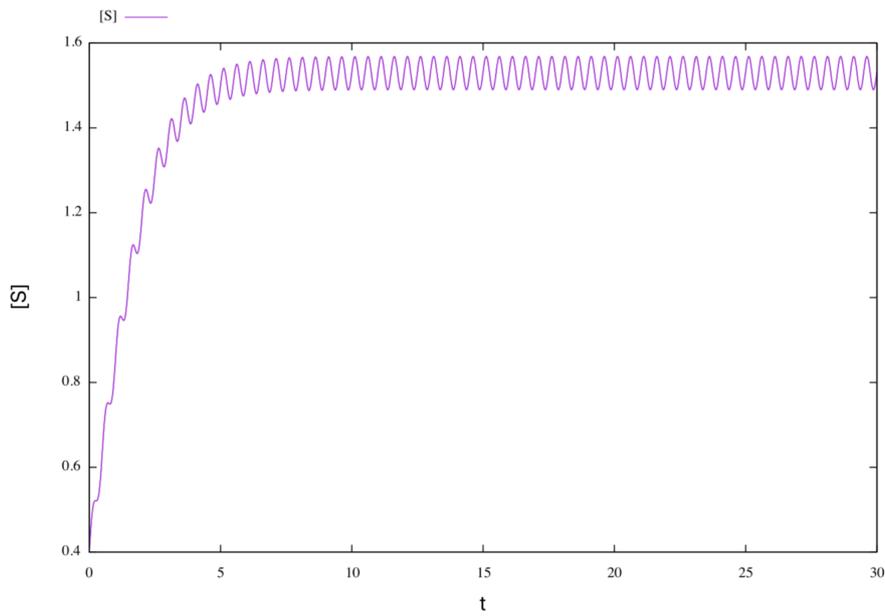


Figura 4.7: Gráfica de la solución [S] del sistema (4.18)

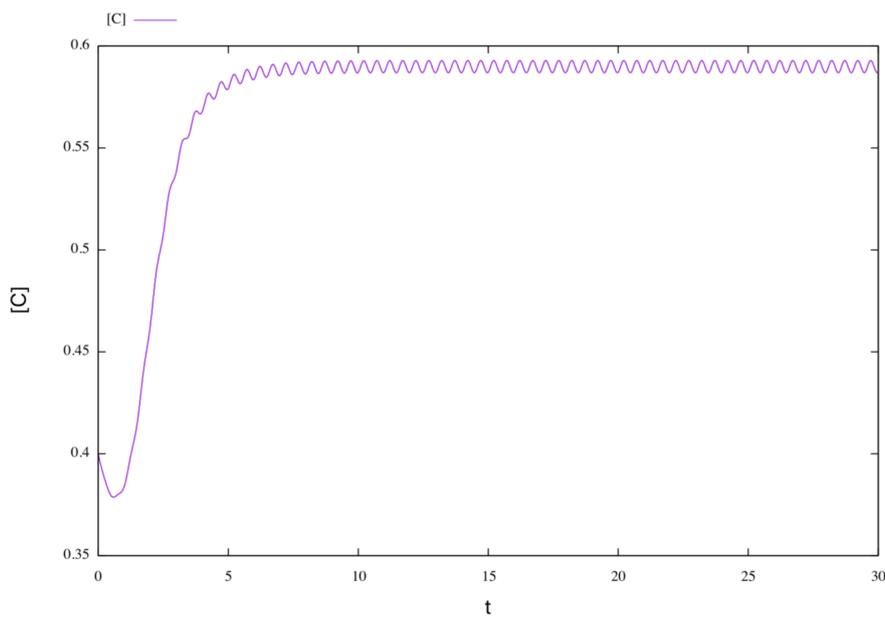


Figura 4.8: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.18)

Ejemplo. 5. Considerando los siguientes parámetros:

$$\begin{aligned}
 \alpha &= 2 \\
 \beta &= 2 \\
 k_1 &= 3.8 \\
 k_{-1} &= 5.9 \\
 k_2 &= 2 \\
 K &= 30
 \end{aligned}
 \tag{4.20}$$

y tomando $I(t)$ como sigue:

$$I(t) = 1 + \text{sen}(t),$$

para esta función se tiene $I^* = \max I(t) = 2$, se debe verificar que se cumple la condición (3.33). Así

$$I(t) \leq 1 < 60 \quad (4.21)$$

El sistema finalmente queda como sigue:

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= 1 + \sin(t) - 3.8(30 - [C]^2)[S]^2 + 5.9[C]^2 \\ \frac{d[C]}{dt} &= 3.8(30 - [C]^5)[S]^2 - (5.9 + 2)[C]^2 \end{aligned} \quad (4.22)$$

con condiciones iniciales

$$\begin{aligned} [S(0)] &= 0.0 \\ [C(0)] &= 0.0 \end{aligned} \quad (4.23)$$

La proposición (3.4.1) nos asegura que existe solución 2π -periódica, sin embargo no podemos decir que sea única ni globalmente estable, nosotros hemos encontrado al menos una solución que se muestra en las figuras 4.9 y 4.10.

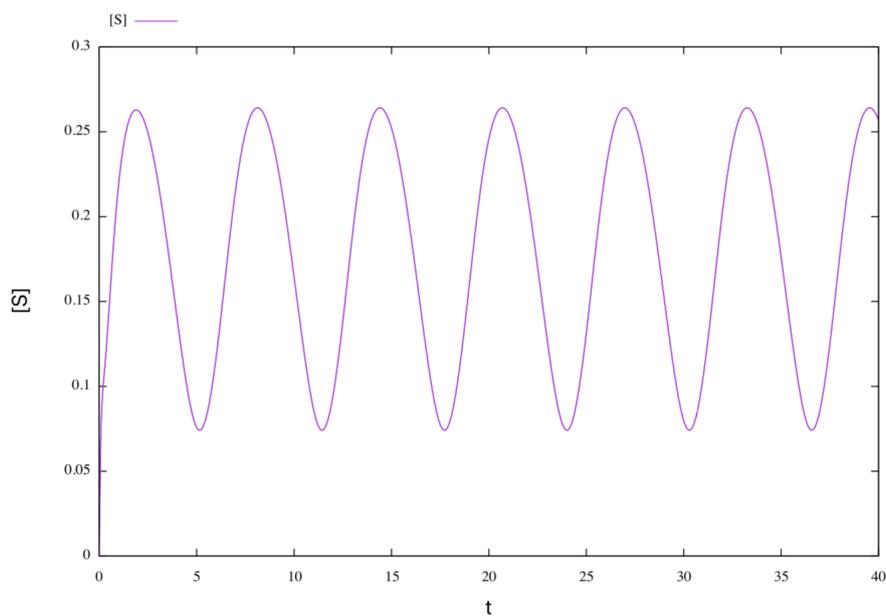


Figura 4.9: Gráfica de la solución [S] del sistema (4.22)

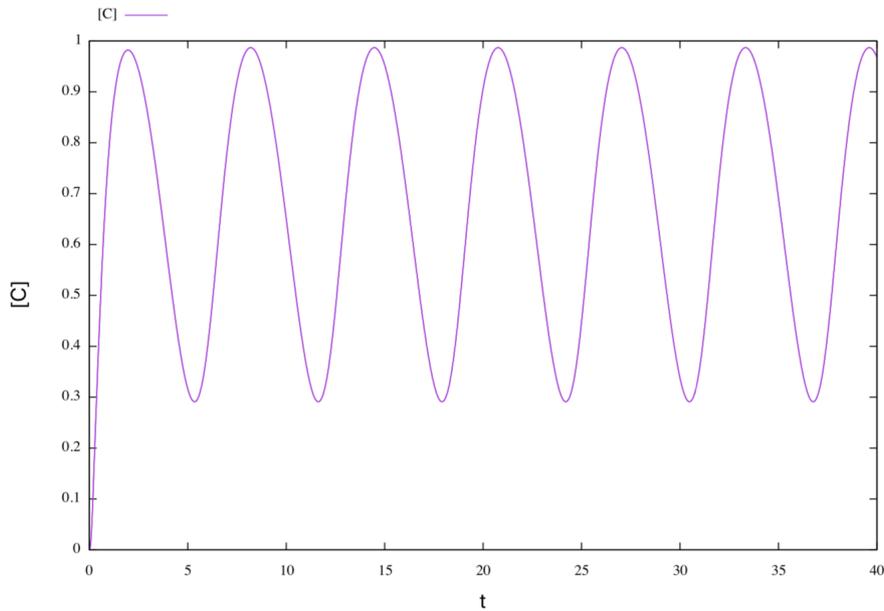


Figura 4.10: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.22)

Ejemplo. 6. Considerando los siguientes parámetros:

$$\begin{aligned}
 \alpha &= 8 \\
 \beta &= 5 \\
 k_1 &= 8.1 \\
 k_{-1} &= 3.7 \\
 k_2 &= 4.7 \\
 K &= 4
 \end{aligned}
 \tag{4.24}$$

y tomando $I(t)$ como sigue:

$$I(t) = 3 + \cos(t),$$

para esta función se tiene $I^* = \max I(t) = 4$, se debe verificar que se cumple la condición (3.33). Así

$$I(t) \leq 4 < 18.8 \tag{4.25}$$

El sistema finalmente queda como sigue:

$$\begin{aligned}
 \frac{d[S]}{dt} &= 3 + \cos(t) - 8.1(4 - [C]^8)[S]^5 + 3.7[C]^8 \\
 \frac{d[C]}{dt} &= 8.1(4 - [C]^8)[S]^2 - (3.7 + 4.7)[C]^8
 \end{aligned}
 \tag{4.26}$$

con condiciones iniciales

$$\begin{aligned}
 [S(0)] &= 0.2 \\
 [C(0)] &= 0.5
 \end{aligned}
 \tag{4.27}$$

La proposición (3.4.1) nos asegura que el sistema tiene solución 2π -periódica, se encontró al menos una solución, la cual se muestra en las figuras 4.11 y 4.12.

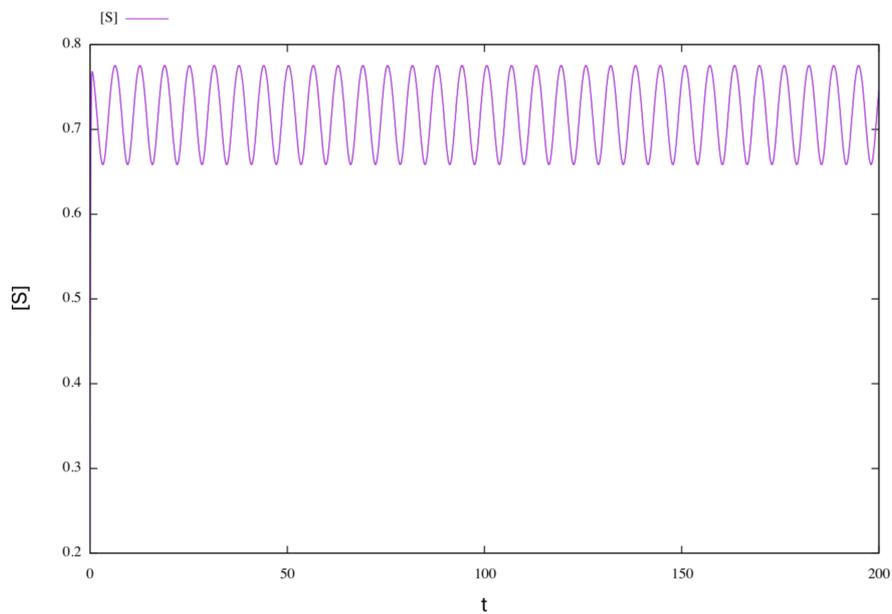


Figura 4.11: Gráfica de la solución [S] del sistema (4.26)

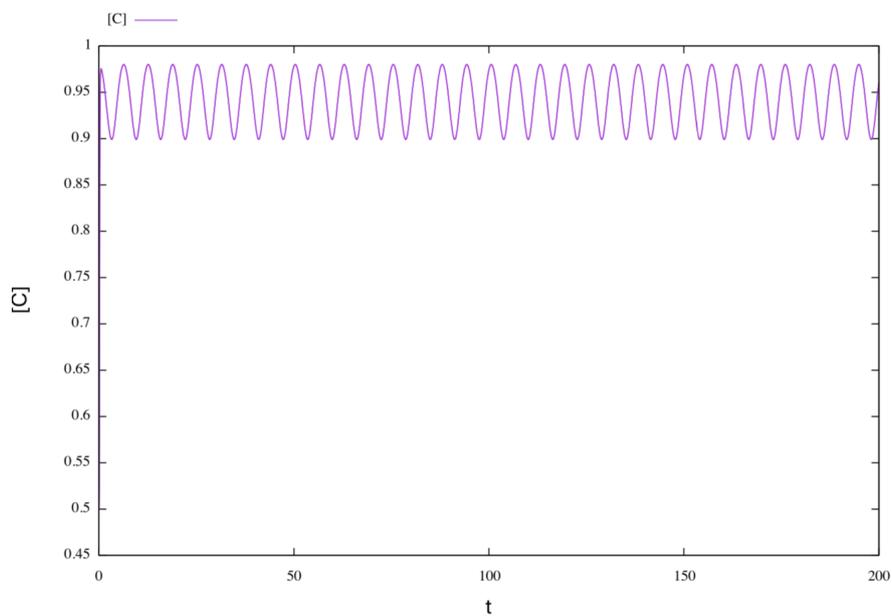


Figura 4.12: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.26)

4.4. Ejemplos basados en la ley generalizada de acción de masas con exponente β

Una vez más tratando de modelar reacciones enzimáticas con la ley generalizada de masas pero del tipo (3.41) tenemos los siguientes ejemplos:

Ejemplo. 7. Basándose en los parámetros

$$\begin{aligned}\beta &= 5 \\ k_1 &= 0.2 \\ k_{-1} &= 0.3 \\ k_2 &= 7 \\ K &= 0.8\end{aligned}\tag{4.28}$$

e $I(t)$ tal que

$$I(t) = \cos^2(2\pi t)$$

se tiene que el sistema

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= \cos^2(2\pi t) - 0.2(0.8 - [C]^5)[S] + 0.3[C]^5 \\ \frac{d[C]}{dt} &= 0.2(0.8 - [C]^5)[S] - (0.3 + 7)[C]^5 \\ [S(0)] &= 0.4 \\ [C(0)] &= 0.4\end{aligned}\tag{4.29}$$

cumple con (3.4.2) pues

$$2 \int_0^{\frac{1}{2}} \cos^2(2\pi t) dt = 0.5\tag{4.30}$$

entonces

$$0 < \bar{I} < 5.6\tag{4.31}$$

y por (3.4.2) existe solución $\frac{1}{2}$ -periódica, globalmente estable y única.

Las gráficas correspondientes a este ejemplo son las figuras 4.13 y 4.14, que reafirman lo estudiado.

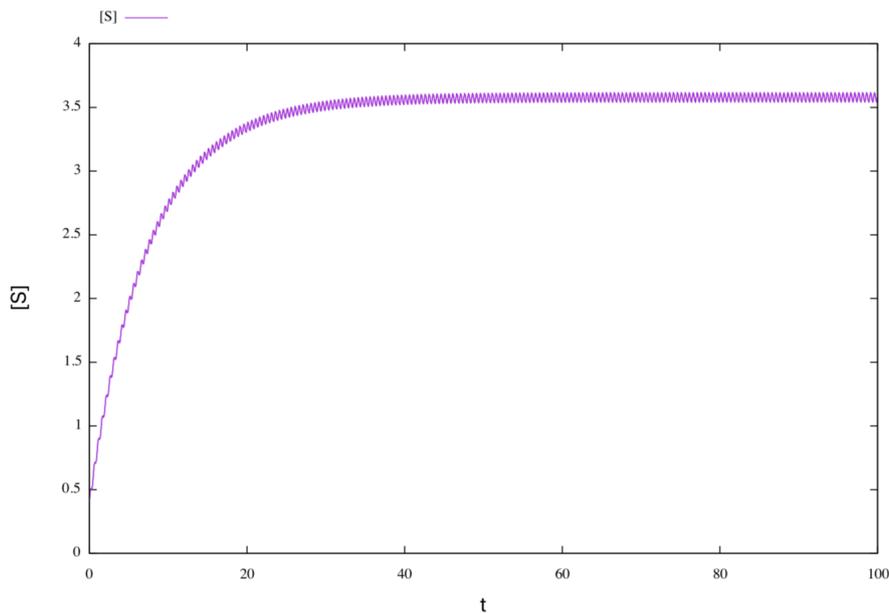


Figura 4.13: Gráfica de la solución $[S]$ del sistema (4.29)

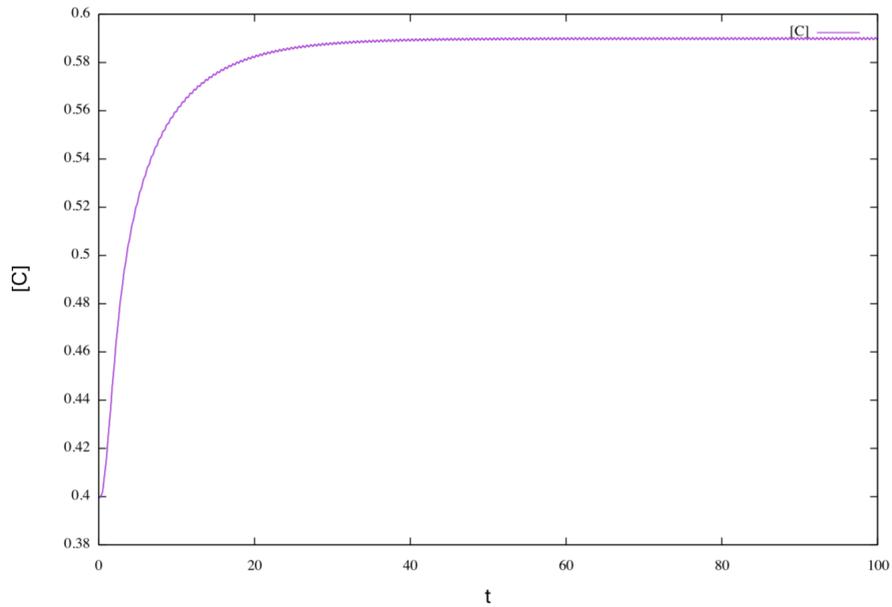


Figura 4.14: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.29)

Ejemplo 8. Basándose en el modelo (3.41) con los parámetros

$$\begin{aligned}
 \beta &= 2 \\
 k_1 &= 0.1 \\
 k_{-1} &= 10 \\
 k_2 &= 5.7 \\
 K &= 6.2
 \end{aligned}
 \tag{4.32}$$

e $I(t)$ tal que

$$I(t) = 1 + \sin^3(2\pi t)$$

se tiene que el sistema

$$\begin{aligned}
 \frac{d[S]}{dt} &= 1 + \sin^3(2\pi t) - 0.1(10 - [C]^2)[S] + 5.7[C]^2 \\
 \frac{d[C]}{dt} &= 0.1(10 - [C]^2)[S] - (5.7 + 6.2)[C]^2 \\
 [S(0)] &= 4.0 \\
 [C(0)] &= 0.2
 \end{aligned}
 \tag{4.33}$$

cumple con (3.4.2) pues

$$\int_0^1 1 + \sin^3(2\pi t) dt = 1 \tag{4.34}$$

entonces

$$0 < \bar{I} < 35.4 \tag{4.35}$$

y por (3.4.2) existe solución 1-periódica, globalmente estable y única.

Las gráficas correspondientes a este ejemplo son las figuras 4.15 y 4.16, que reafirman lo estudiado.

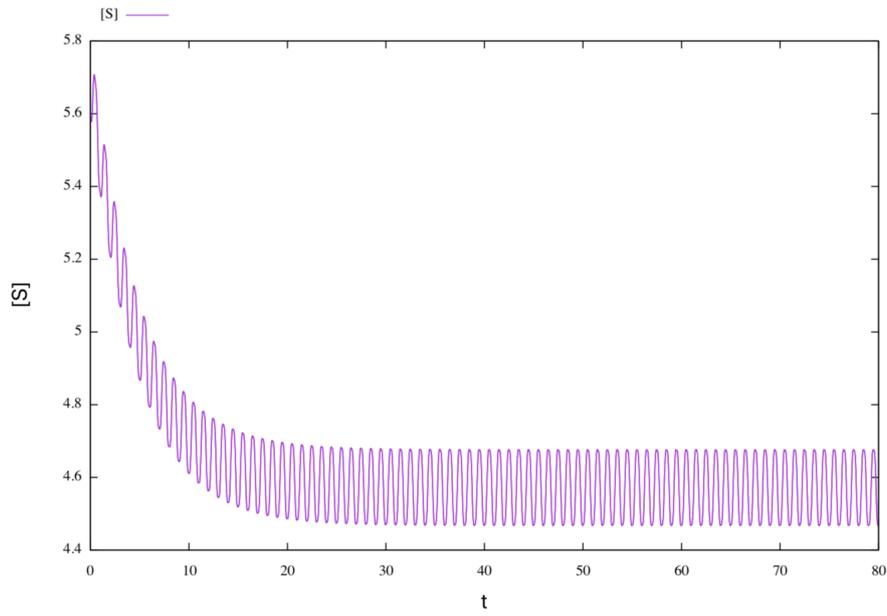


Figura 4.15: Gráfica de la solución [S] del sistema (4.33)

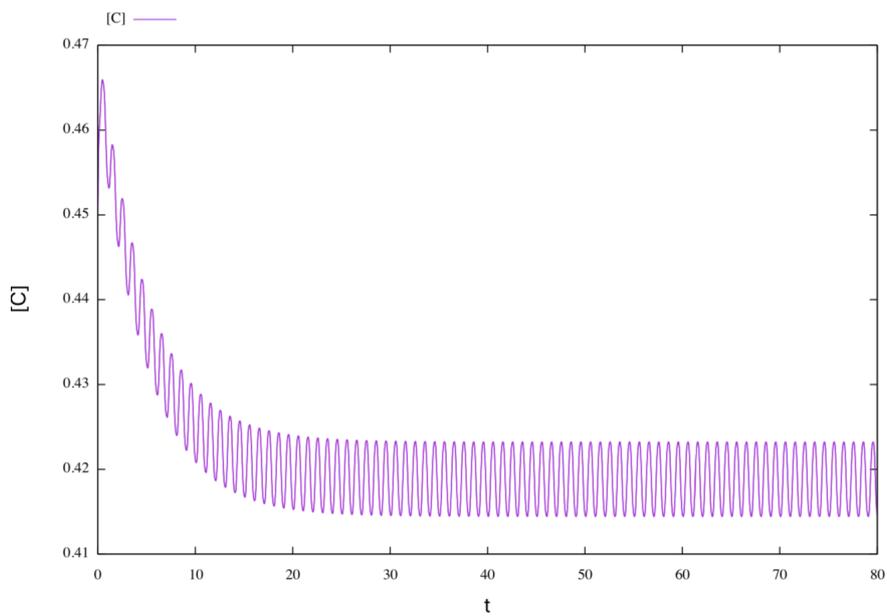


Figura 4.16: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.33)

Ejemplo. 9. Basándose en el modelo (3.41) con los parámetros

$$\begin{aligned}
 \beta &= 11 \\
 k_1 &= 1.5 \\
 k_{-1} &= 3.3 \\
 k_2 &= 3.46 \\
 K &= 2.0
 \end{aligned}
 \tag{4.36}$$

e $I(t)$ tal que

$$I(t) = 4 + \sin(t)$$

se tiene que el sistema

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= 4 + \sin(t) - 1.5(2 - [C]^{11})[S] + 3.3[C]^{11} \\ \frac{d[C]}{dt} &= 1.5(2 - [C]^{11})[S] - (3.3 + 3.46)[C]^{11} \\ [S(0)] &= 0.25 \\ [C(0)] &= 0.80\end{aligned}\tag{4.37}$$

cumple con (3.4.2) pues

$$\frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} 4 + \sin(t) dt = 4\tag{4.38}$$

entonces

$$0 < \bar{I} < 6.92\tag{4.39}$$

y por (3.4.2) existe solución 2π -periódica, globalmente estable y única.

Las gráficas correspondientes a este ejemplo son las figuras 4.17 y 4.18, que reafirman lo estudiado.

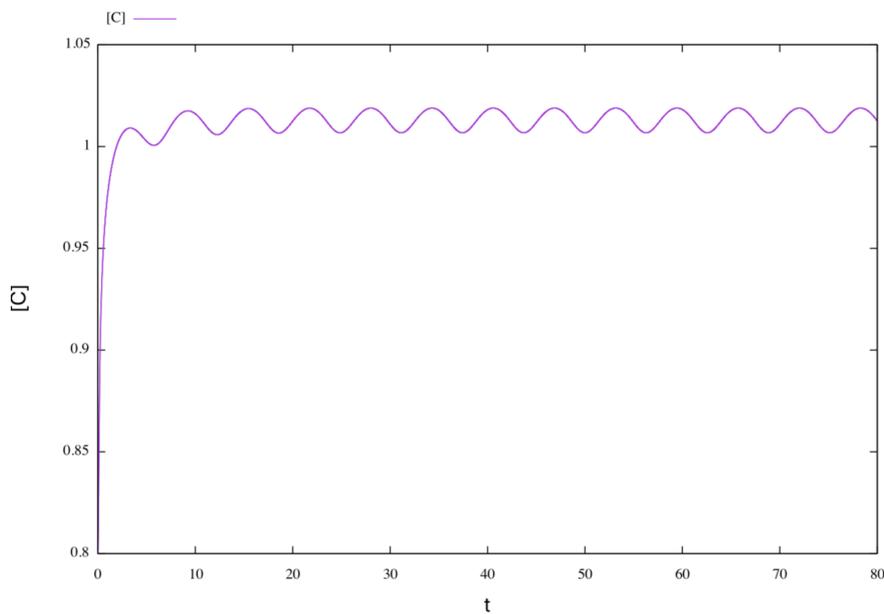


Figura 4.17: Gráfica de la solución [S] del sistema (4.37)

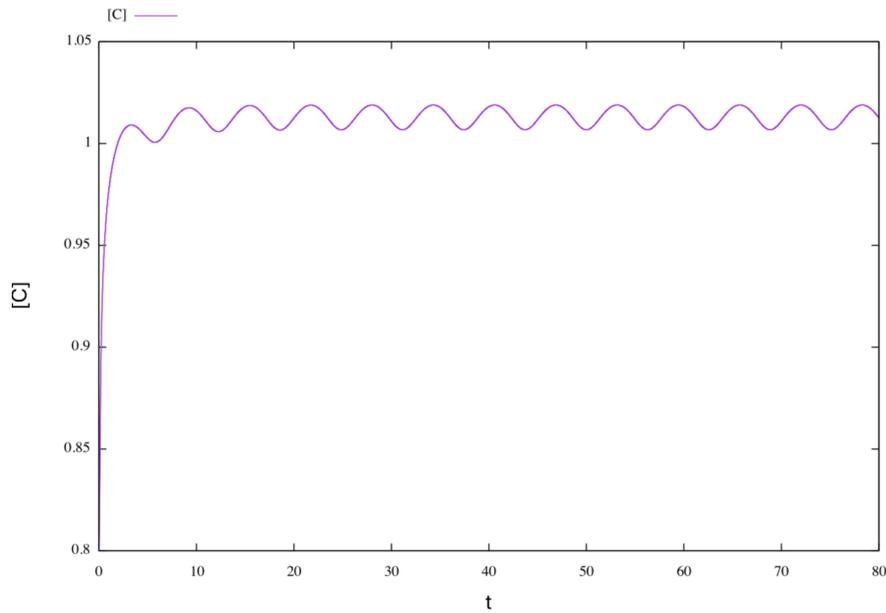


Figura 4.18: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.33)

4.5. Ejemplos con entrada continua de sustrato y salida continua de producto

Ejemplo. 10. Basándose en el modelo (3.53) con los parámetros

$$\begin{aligned} k_1 &= 2 \\ k_{-1} &= 1 \\ k_2 &= 1.5 \\ K &= 3 \end{aligned} \tag{4.40}$$

con $I(t)$ tal que

$$I(t) = 1 + 0.3\sin(2\pi t)$$

y $J(t)$ como sigue

$$J(t) = 0.3 + 0.25\cos(2\pi t)$$

ambas funciones con periodo $T = 1$, entonces se tiene que el sistema

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= 1 + 0.3\sin(2\pi t) - 2(3 - [C])[S] + [C] \\ \frac{d[C]}{dt} &= -0.3 - 0.25\cos(2\pi t) + 2(3 - [C])[S] - (1 + 1.5)[C] \\ [S(0)] &= 0.2 \\ [C(0)] &= 0.2 \end{aligned} \tag{4.41}$$

cumple con (3.56) y (3.57) pues

$$\begin{aligned} I^* &= 1.3 \\ I_* &= 0.7 \end{aligned} \tag{4.42}$$

y

$$\begin{aligned} J^* &= 0.55 \\ J_* &= 0.05 \end{aligned} \tag{4.43}$$

así

$$I^* < 4.5$$

y

$$J^* < I_*$$

por lo tanto existe solución 1-periódica.

Las gráficas correspondientes a este ejemplo son las figuras 4.19 y 4.20, que reafirman lo estudiado.

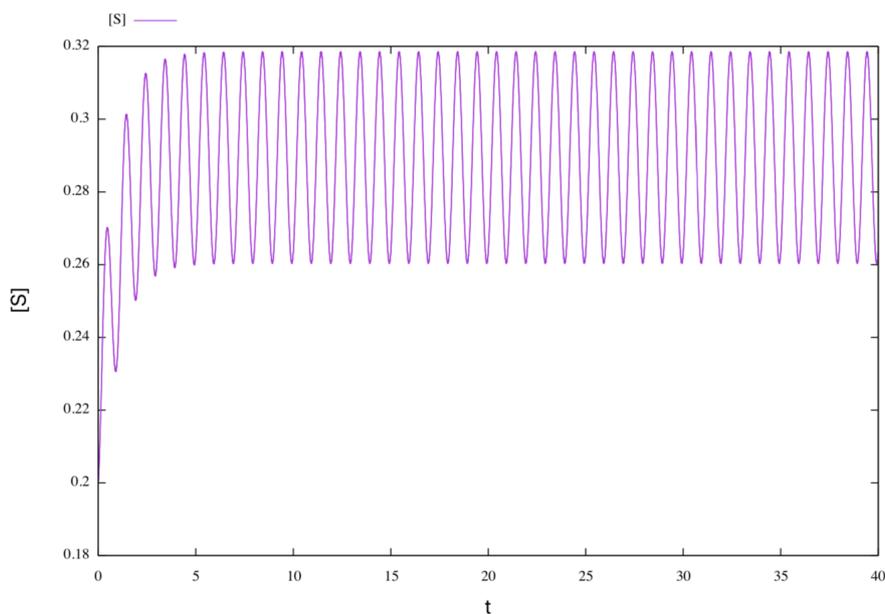


Figura 4.19: Gráfica de la solución [S] del sistema (4.41)

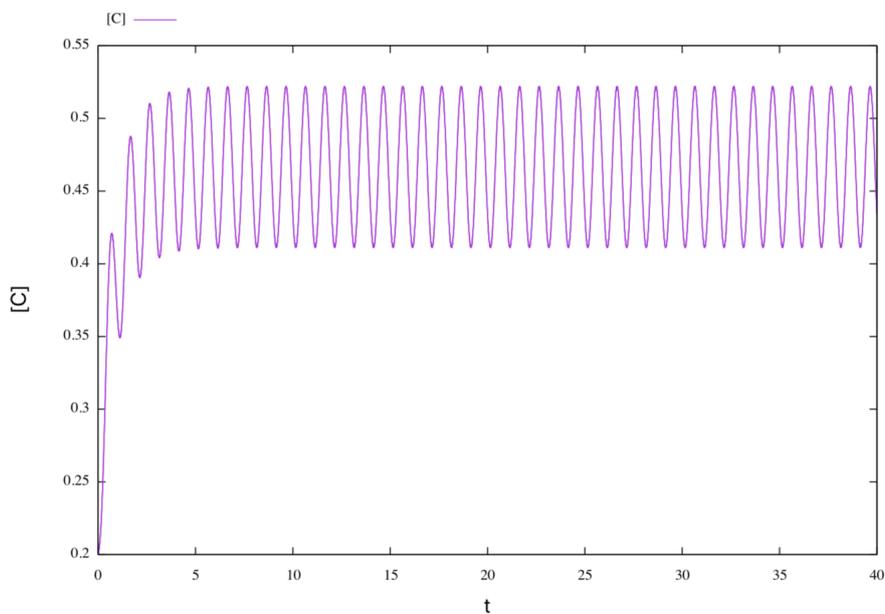


Figura 4.20: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.41)

Ejemplo. 11. Basándose en el modelo (3.53) con los parámetros

$$\begin{aligned}k_1 &= 3.5 \\k_{-1} &= 0.4 \\k_2 &= 1.9 \\K &= 0.8\end{aligned}\tag{4.44}$$

con $I(t)$ tal que

$$I(t) = 1 + 0.5\sin^2(t)$$

y $J(t)$ como sigue

$$J(t) = 0.3 + 0.2\cos^2(t)$$

ambas funciones con periodo $T = \pi$, entonces se tiene que el sistema

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= 1 + 0.5\sin^2(t) - 3.5(0.8 - [C])[S] + 0.4[C] \\ \frac{d[C]}{dt} &= -(0.3 + 0.2\cos^2(t)) + 3.5(0.8 - [C])[S] - (0.4 + 1.9)[C] \\ [S(0)] &= 0.6 \\ [C(0)] &= 0.4\end{aligned}\tag{4.45}$$

cumple con (3.56) y (3.57) pues

$$\begin{aligned}I^* &= 1.5 \\ I_* &= 1\end{aligned}\tag{4.46}$$

y

$$\begin{aligned}J^* &= 0.5 \\ J_* &= 0.3\end{aligned}\tag{4.47}$$

así

$$I^* < 1.52$$

y

$$J^* < I_*$$

por lo tanto existe solución π -periódica.

Las gráficas correspondientes a este ejemplo son las figuras 4.21 y 4.22, que reafirman lo estudiado.

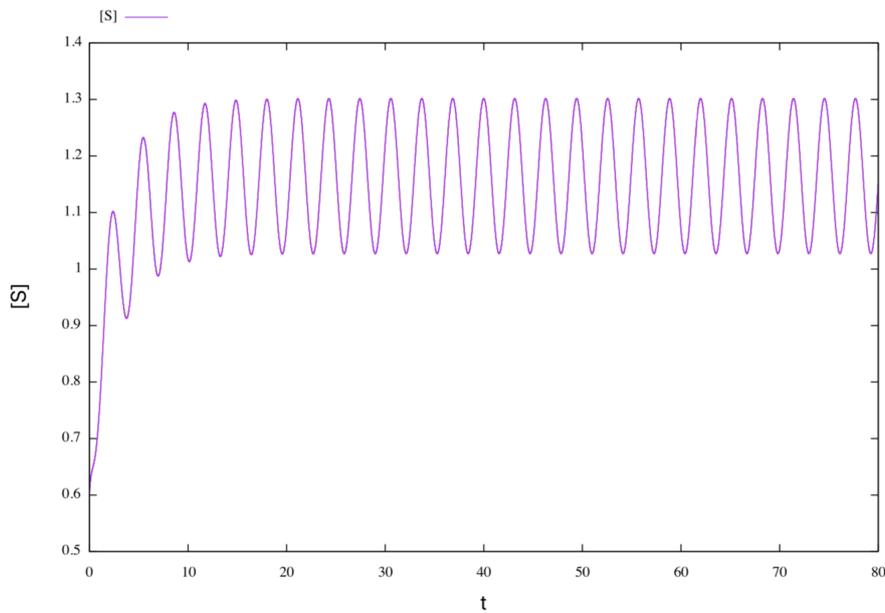


Figura 4.21: Gráfica de la solución [S] del sistema (4.45)

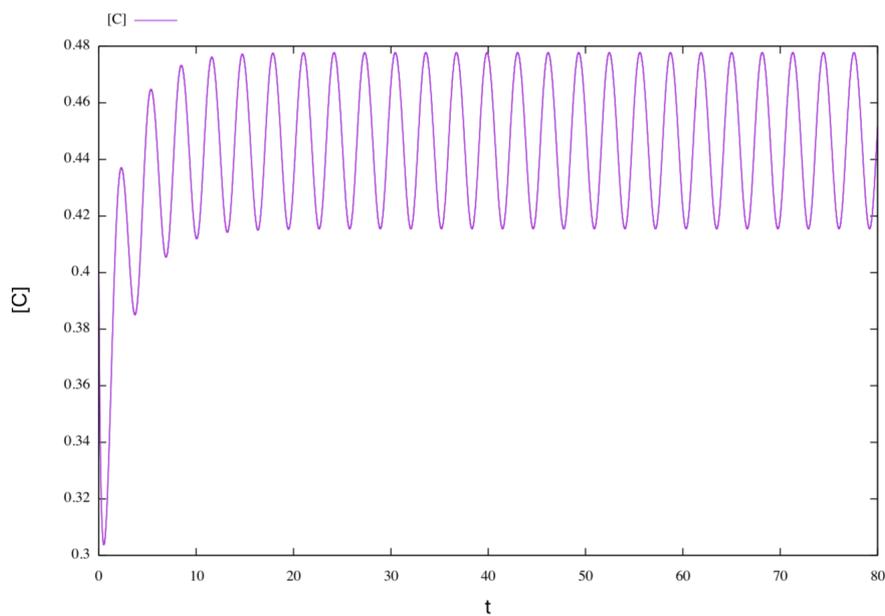


Figura 4.22: Gráfica de la solución [C] del sistema (4.45)

Ejemplo. 12. Basándose en el modelo (3.53) con los parámetros

$$\begin{aligned}
 k_1 &= 1.2 \\
 k_{-1} &= 3.6 \\
 k_2 &= 0.5 \\
 K &= 4
 \end{aligned}
 \tag{4.48}$$

con $I(t)$ tal que

$$I(t) = 1.4 + 0.5\cos(t)$$

y $J(t)$ como sigue

$$J(t) = 0.5 + 0.4\sin(t)$$

ambas funciones con periodo $T = 2\pi$, entonces se tiene que el sistema

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= 1.4 + 0.5\cos(t) - 1.2(4 - [C])[S] + 3.6[C] \\ \frac{d[C]}{dt} &= -(0.5 + 0.4\sin(t)) + 1.2(4 - [C])[S] - (3.6 + 0.5)[C] \\ [S(0)] &= 8.0 \\ [C(0)] &= 1.5\end{aligned}\tag{4.49}$$

cumple con (3.56) y (3.57) pues

$$\begin{aligned}I^* &= 1.9 \\ I_* &= 0.9\end{aligned}\tag{4.50}$$

y

$$\begin{aligned}J^* &= 0.9 \\ J_* &= 0.1\end{aligned}\tag{4.51}$$

así

$$I^* < 2$$

y

$$J^* = I_*$$

por lo tanto existe solución π -periódica.

Las gráficas correspondientes a este ejemplo son las figuras 4.23 y 4.24, que reafirman lo estudiado.

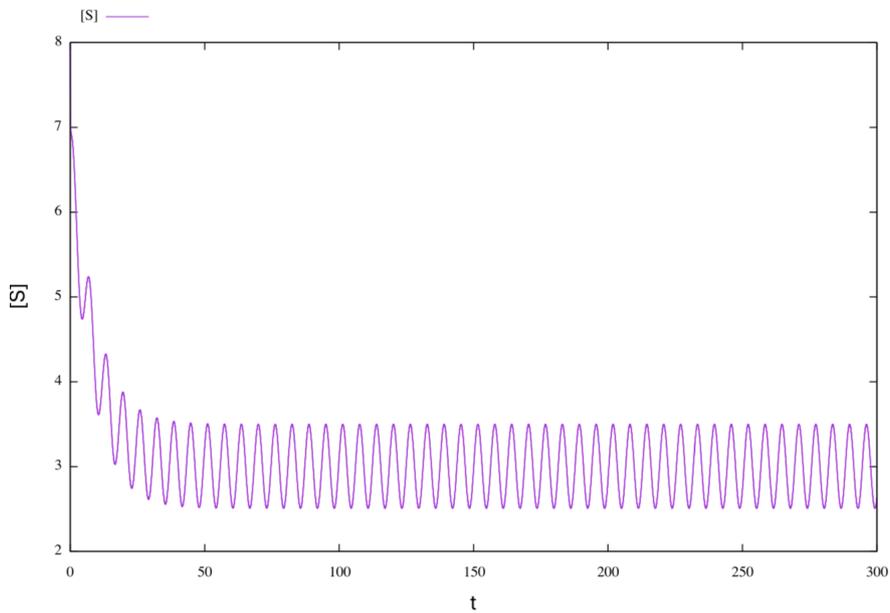
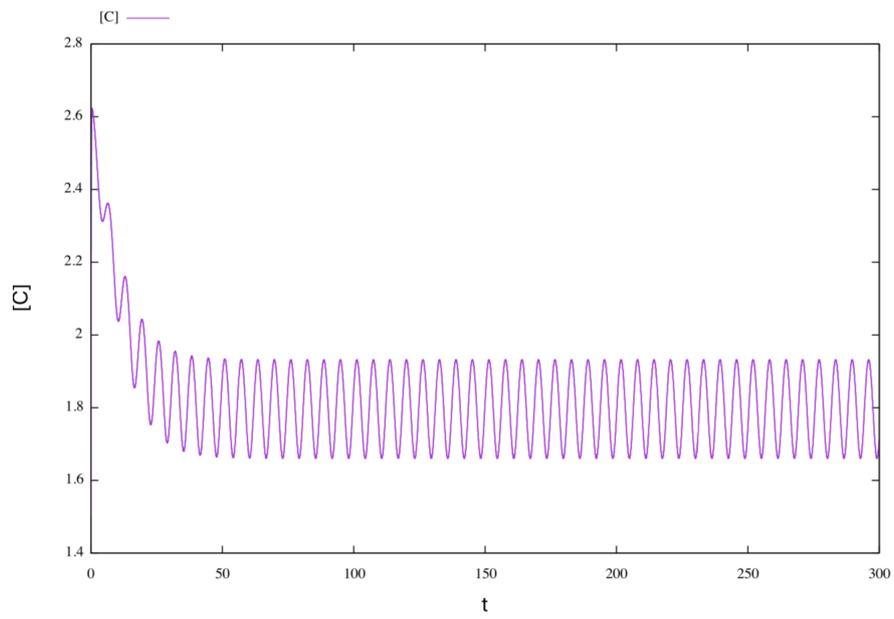


Figura 4.23: Gráfica de la solución $[S]$ del sistema (4.49)

Figura 4.24: Gráfica de la solución $[C]$ del sistema (4.49)

Capítulo 5

Conclusiones

Finalmente podemos decir que se cumplió el propósito de esta tesis pues se muestra claramente la relación entre dos disciplinas que en algún momento se pensó que eran ajenas: la bioquímica y las matemáticas, sin embargo nosotros pudimos mostrar que herramientas matemáticas son muy útiles en el estudio de reacciones bioquímicas, además se dio respuesta a las preguntas que se planteó Katriel en [6], usando una teoría distinta, más aún, se consideran sistemas más generales, que si bien en algunos casos no se pudo demostrar la parte de unicidad y estabilidad de las soluciones, es un gran paso para desarrollar un trabajo en el futuro, pues con la idea que se obtiene de las simulaciones en computadora se puede intentar demostrar que existe una única solución estable, aunque tal vez serán necesarias teorías más avanzadas, incluso se puede comenzar el estudio de otro tipo de fluctuaciones presentes en sistemas biológicos e intentar combinar las teorías con un estudio más riguroso de los métodos numéricos.

También debido al tiempo para este trabajo no fue posible obtener datos precisos de reacciones catalizadas con enzimas presentes en procesos tales como la respiración, la digestión o la fotosíntesis, es decir, acercarnos un poco más a la realidad, pues el proceso de experimentación es difícil y requiere de mucho tiempo y colaboración con otras instituciones; por estas razones se ilustran los resultados con ejemplos que podrían estar muy alejados de la realidad, esto considerando las escalas y valores en las constantes de velocidad, pero esto se podría solucionar con un cambio de variable, en conclusión en este trabajo logra los objetivos y un poco más.

Bibliografía

- [1] Voet D., Voet G., Bioquímica, Madrid, 3a.ed. *Médica Panamericana*. (2006), 343 p.
- [2] Murray J., Reaction Kinetics. Interdisciplinary Applied Mathematics. New York, USA. *Springer*. (2002), 175-214.
- [3] Lehninger A., Estructura y catálisis. Principios de Bioquímica. Barcelona. *Omega*. (2009), 183-234.
- [4] Jeffrey R., Biochemical Reactions. Mathematical Biology. Hong Kong. *The Hong Kong University of Science and Technology*. (2009), 85-98.
- [5] Mathews C., Bioquímica. Madrid, 4a.ed. *Pearson*. (2013), 410-418.
- [6] Katriel G., Existence of periodic solutions for enzyme-catalysed reactions with periodic substrate input, *Discrete and Continuous Dynamical Systems: Conference Publications*, 2007, (2007), 551-557.
- [7] I. Stoleriu, F.A. Davidson and J.L. Liu., Effects of periodic input on the quasi-steady state assumptions for enzyme-catalysed reacciones, *J. Math. Biol.* 50, (2005), 115-132.
- [8] Korman P., A periodic model for the dynamics of cell volume, *Annales Polonici Mathematici*, 116, (2016), 243-249.
- [9] Smith. H, Dynamics of Competition. In: Capasso V. (eds). *Mathematics Inspired by Biology. Lecture Notes in Mathematics*, Vol 1714. Springer, Berlin, Heidelberg (1999), 1-16.
- [10] Özögür S. Mathematical modelling of enzymatic reactions, simulation and parameter estimation. *M.Sc., Department of Scientific Computing* (2005), 1-12.
- [11] Muller S., Regensburger G., Generalized mass action systems: Complex balancing equilibria and sign vectors of the stoichiometric and kinetic-order subspaces, *SIAM J. Appl. Math.* 72 (6) (2012), 1-23.
- [12] Smith H., Monotone dynamical systems: an introduction to the theory of competitive and cooperative systems, *Math. surveys and Monographs 41*, AMS (1995), 186 p.
- [13] Hirsch W., Systems of differential equations which are competitive or cooperative. I. Limit sets, *SIAM J. Math. Anal.* 13, no. 2, (1982), 167-179.