CAPÍTULO V
CINÉTICA ENZIMÁTICA.
REACCIONES OSCILANTES

(1) Modelo de Michaelis-Menten.
(2) Reacciones enzimáticas con efecto alostérico; reacción cooperativa monosustrato.
(3) Reacciones químicas oscilantes: modelo de Lotka.
(4) El esquema reactivo de Schnackenberg (1979).
(5) El "Brusselator". Teorema de Bifurcación de Hopf.
(6) *La reacción de Belousov-Zhabotinskii* (*).

Ejercicios del Capítulo V

1. En el siguiente esquema reactivo una enzima E reacciona con el sustrato S para dar el complejo C_1, ocupando uno de sus puntos activos. C_1 se transforma en el producto P liberando E y simultáneamente vuelve a reaccionar con el sustrato S, por medio de otro "punto de enlace" ("binding site") para dar un segundo complejo C_2 capaz, a su vez, de generar P, liberando C_1. El resultado es un modelo de reacción enzimática cooperativa, de tipo Michalis-Menten:

$$\begin{aligned} S + E &\underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} C_1 \overset{k_2}{\to} E + P \\ S + C_1 &\underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftarrows}} C_2 \overset{k_4}{\to} C_1 + P. \end{aligned}$$

Usando la terminología habitual pruébese que las concentraciones satisfacen:

$$\begin{aligned} s' &= -k_1 se + (k_{-1} - k_3 s)c_1 + k_{-3}c_2 \\ c_1' &= k_1 se - (k_{-1} + k_2 + k_3 s)c_1 + (k_{-3} + k_4)c_2 \\ c_2' &= k_3 sc_1 - (k_{-3} + k_4)c_2 \\ e' &= -k_1 se + (k_{-1} + k_2)c_1 \\ p' &= k_2 c_1 + k_4 c_2, \end{aligned} \tag{1}$$

bajo condiciones iniciales $s(0) = s_0, e(0) = e_0$ mientras $c_1 = c_2 = p = 0$ en $t = 0$.

Demostrar que se satisface:

$$c_1 + c_2 + e = e_0$$

para llegar al sistema:

$$\begin{aligned} s' &= -k_1 e_0 s + (k_{-1} + k_1 s - k_3 s)c_1 + (k_1 s + k_{-3})c_2 \\ c_1' &= k_1 e_0 s - (k_{-1} + k_2 + k_1 s + k_3 s)c_1 + (k_{-3} + k_4 - k_1 s)c_2 \\ c_2' &= k_3 sc_1 - (k_{-3} + k_4)c_2. \end{aligned} \tag{2}$$

Typeset by $\mathcal{A}_{\mathcal{M}}\mathcal{S}$-TEX

Adimensionalizar adecuadamente la ecuación (2) para dar:

$$\begin{aligned} u' &= -u + (u - a_3u + a_1)v_1 + (a_4 + u)v_2 \\ \varepsilon v_1' &= u - (u + a_3u + a_1 + a_2)v_1 + (a_4 + a_5 - u)v_2 \\ \varepsilon v_2' &= a_3uv_1 - (a_4 + a_5)v_2, \end{aligned} \tag{3}$$

con $v_i(0) = 0$, $u(0) = 1$, $\varepsilon = e_0/s_0$, mientras los coeficientes a_i deben calcularse.

Usando las ideas del modelo simple de Michaelis-Menten demostrar que la dinámica de la reacción para $\tau >> \varepsilon$ se reduce a las ecuaciones:

$$\begin{aligned} u' &= -u + (u - a_3u + a_1)v_1 + (a_4 + u)v_2 \\ v_1 &= \frac{(1 - v_2)u + (a_4 + a_5)v_2}{(1 + a_3)u + a_1 + a_2} \\ v_2 &= \frac{a_3}{a_4 + a_5}uv_1, \end{aligned}$$

probando que ésta se reduce a la de la ecuación:

$$\frac{du}{d\tau} = -\frac{a_2 + a_3a_4(a_4 + a_5)^{-1}u}{a_1 + a_2 + u + a_3(a_4 + a_5)^{-1}u^2}u.$$

Probar que la "velocidad de arranque" dimensional es:

$$R_0 = |\frac{ds}{dt}_{|t=0}| = e_0s_0\frac{k_2K_m' + k_4s_0}{K_mK_m' + K_m's_0 + s_0^2},$$

$$K_m = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1} \qquad K_m' = \frac{k_4 + k_{-3}}{k_3}.$$

2. El siguiente modelo reactivo ha sido propuesto por Schnackenberg (1979). En éste los reactivos A, B se mantienen a concentración constante generando dos productos intermedios X, Y donde X cataliza su propia síntesis. Específicamente:

$$\begin{aligned} A &\underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} X \\ B &\overset{k_2}{\to} Y \\ 2X + Y &\overset{k_3}{\to} 3X, \end{aligned}$$

donde las k_i, k_{-i} son las constantes de la reacción.

Usando los resultados del capítulo I pruébese que si $\alpha = [A], \beta = [B]$ las ecuaciones para las concentraciones de X e Y son:

$$\begin{aligned} x' &= k_{-1}\alpha - k_1x + k_3x^2y \\ y' &= k_2\beta - k_3x^2y. \end{aligned}$$

Utilizar la escala de tiempos $\tau = k_1 t$ y el valor adimensional para x: $u = (\sqrt{k_3/k_1})x$ para escribir el sistema en forma adimensional como:

$$u' = a - u + u^2 v$$
$$v' = b - u^2 v,$$

en donde deben determinarse la escala de medida d Y y los valores de los parámetros a y b.

Discútase la existencia de estados de equilibrio estudiando su estabilidad a) analíticamente, b) mediante la posición relativa de las clinas nulas.

Discutir la existencia de oscilaciones químicas usando el teorema de Poincaré-Bendixon o alternativamente el teorems de bifurcación de Hopf.

3. El "Brusselator" (= oscilador de Bruselas) es un modelo de reacción oscilatoria propuesto por Prigogine y Lefever (1968) que involucra dos reactivos a concentración constante A, B, dos productos intermedios X, Y, realcionados por un paso autocatalítico, y dos productos D, E que se retiran a ritmo constante del reactor. El esquema preciso es:

$$\begin{aligned} A &\xrightarrow{k_1} X \\ B + X &\xrightarrow{k_2} Y + D \\ 2X + Y &\xrightarrow{k_3} 3X \\ X &\xrightarrow{k_4} E. \end{aligned}$$

Escribiendo, como es habitual, $x = [X], y = [Y]$, mientras $A = [A], B = [B]$, pruébese que la ecuación para las concentraciones de X e Y son:

$$x' = k_1 A - k_4 x - k_2 B x + k_3 x^2 y$$
$$y' = k_2 B x - k_3 x^2 y.$$

Utilizar un cambio de escala $x = \lambda u$, $y = \lambda v$, λ por determinar, $b = (k_2/k_4)B$ y la escala de tiempos $\tau = k_4 t$ para obtener las ecuaciones adimensionales:

$$u' = 1 - (b+1)u + a u^2 v$$
$$v' = bu - a u^2 v,$$

donde también debe calcularse el valor de a.

Estudiar geométrica y analíticamente la existencia de estados de equilibrio, discutiendo su estabilidad.

Analizar, bien con el teorema de Poincaré-Bendixon, bien con el teorema de bifurcación de Hopf, la existencia de oscilaciones libres en el sistema.