



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Matemáticas

Métodos matemáticos en el estudio de reacciones bioquímicas

Autora: Beatriz Peñalba Pérez

Tutora: Begoña Cano Urdiales

Índice general

Introducción	1
1. Resultados matemáticos previos	5
1.1. Teorema de Hartman-Grobman	5
1.2. La teoría de la bifurcación local	7
1.2.1. Introducción	7
1.2.2. Bifurcaciones en una dimensión	9
1.2.3. Formas normales para campos vectoriales en \mathbb{R}^2 con un parámetro	15
1.2.4. Teorema de Poincaré-Andronov-Hopf en dos dimensiones y con dos autovalores imaginarios puros	24
2. Reacciones bioquímicas	33
2.1. Fundamentos de Cinética Química	33
2.2. Termodinámica y constante de velocidad	36
2.3. Equilibrio detallado	40
2.4. Cinética enzimática	41
2.4.1. Aproximación suponiendo $k_2 \ll k_{-1}$	44
2.4.2. Aproximación suponiendo $e_0 \ll s_0$	48
2.4.3. Inhibición enzimática	51
2.4.3.1. Inhibición competitiva	52
2.4.3.2. Inhibición alostérica	56
2.4.4. Cooperatividad	58
2.4.5. Reacciones enzimáticas reversibles	64
2.4.6. Cinética de Goldbeter-Koshland	66
2.5. Glucólisis y oscilaciones glucolíticas	68
A. Programas en MATLAB	85

Índice de figuras

1.1. Mapas de fase asociados a los sistemas del ejemplo 1.2.	7
1.2. Gráfica asociada al ejemplo 1.4. (Bifurcación de nodo de silla). . .	11
1.3. Gráfica asociada al ejemplo 1.5. (Bifurcación transcítica). . .	12
1.4. Gráfica asociada al ejemplo 1.6. (Bifurcación en horquilla). . .	13
1.5. Gráfica asociada al ejemplo 1.7.	14
1.6. Gráfica asociada al Caso 1: $d > 0, a > 0$	28
1.7. Gráfica asociada al Caso 2: $d > 0, a < 0$	29
1.8. Gráfica asociada al Caso 3: $d < 0, a > 0$	29
1.9. Gráfica asociada al Caso 4: $d < 0, a < 0$	30
2.1. Ciclo de reacciones.	41
2.2. Sitio activo.	42
2.3. Variedad lenta y solución de la aproximación cuando $k_2 \ll k_{-1}$, con $\beta = 1,5, \alpha = 0,5, \epsilon = 0,05$ y condición inicial $\sigma = 1, \chi = 0$ en el campo vectorial asociado al sistema formado por (2.16) y (2.17).	46
2.4. Diagrama de velocidad de reacción y constante de Michaelis-Menten (K_1).	47
2.5. Solución de la aproximación cuando $e_0 \ll s_0$, en el plano de fases de (2.24) y (2.25) con $\kappa = 1,5, \alpha = 0,5$ y $\epsilon = 0,05$	49
2.6. Diagrama de Lineweaver-Burk.	51
2.7. Inhibidor competitivo.	52
2.8. Diagrama de los posibles estados de una enzima con un sitio de unión alostérico y otro catalítico.	56
2.9. Gráfica de Hill.	63
2.10. Cooperatividad positiva con $K_1 = 1000$ y $K_2 = 0,001$; sin cooperatividad con $K_1 = 0,5$ y $K_2 = 2$; y cooperatividad negativa con $K_1 = 0,5$ y $K_2 = 100$	63
2.11. Gráfica de y en función de v_1/v_2 , para $\tilde{K}_1 = 0,1, \tilde{K}_2 = 0,05$; $\tilde{K}_1 = 1,1, \tilde{K}_2 = 1,2$; y $\tilde{K}_1 = 0,1, \tilde{K}_2 = 1,2$	68

2.12. Reacción química general de la oxidación de la glucosa con liberación de energía en forma de ATP.	69
2.13. Pasos de la glucólisis.	70
2.14. Espacio de fases del modelo de glucólisis de Sel'kov con $v = 0,0285$, $\eta = 0,1$, $\alpha = 1,0$ y $\gamma = 2$	77
2.15. Evolución de σ_1 y σ_2 para el modelo de glucólisis de Sel'kov hacia una solución periódica, con $H > 0$ (equilibrio inestable). Los parámetros son los mismos que en la figura 2.14.	81
2.16. Evolución de σ_1 y σ_2 para el modelo de glucólisis de Sel'kov hacia una solución periódica, con $H > 0$ (equilibrio inestable). Los parámetros son los mismos que en la figura 2.15, pero en este caso con $v = 0,0270$	81
2.17. Evolución de σ_1 y σ_2 para el modelo de glucólisis de Sel'kov con $H > 0$ (equilibrio inestable). Los parámetros son los mismos que en la figura 2.15, pero en este caso con $v = 0,0300$	82
2.18. Evolución de σ_1 y σ_2 para el modelo de glucólisis de Sel'kov con $H < 0$ (equilibrio estable). Los parámetros son los mismos que en la figura 2.15, pero en este caso con $v = 0,880$	82
2.19. Diagrama de bifurcación para el modelo de glucólisis de Sel'kov.	83

Introducción

En los últimos años, las ideas y modelos matemáticos han ido cobrando cada vez más importancia dentro de la comunidad biológica y química, ya que se ha hecho evidente su utilidad a la hora de comprender procesos fisiológicos y bioquímicos complejos, así como para analizar gran cantidad de datos con el fin de poder identificar, actuar y predecir comportamientos desde un nivel atómico hasta un nivel industrial.

Si observamos con curiosidad nuestro entorno, rápidamente podemos apreciar que la vida tal y como la conocemos sería imposible sin cambios. Esta es la razón que impulsa la gran utilidad de las ecuaciones diferenciales (debido a que relacionan los valores de una función con los de sus derivadas) en el tratamiento matemático de cualquier fenómeno dinámico, esto es, que involucre magnitudes que cambian con el tiempo (u otra magnitud). Por ello, no es de extrañar que dichas ecuaciones estén presentes en numerosas disciplinas, entre las cuales destacamos la Biología y la Química, que forman parte de esta memoria.

Por otro lado, todos los objetos y seres estamos formados por átomos que se unen entre ellos utilizando diferentes tipos de enlaces químicos dando lugar a moléculas. Es precisamente en estas uniones donde encontramos la clave de cualquier reacción química, fenómeno en el cual los enlaces entre átomos se rompen y reorganizan, transformándose en sustancias diferentes denominadas productos. Si observamos de nuevo a nuestro alrededor, notaremos que este tipo de reacciones están ocurriendo constantemente. Sin ir más lejos, cuando respiramos o nos alimentamos proveemos a nuestras células de elementos químicos que ellas transforman en energía y otros elementos mediante una reacción bioquímica.

El objetivo fundamental de este trabajo es proporcionar, mediante las citadas ecuaciones diferenciales, la base matemática subyacente a cada mo-

delo de reacción bioquímica. Entre ellos incluiremos la hidrólisis del ATP, así como el análisis de la cinética de Goldbeter-Koshland, las oscilaciones glucolíticas, la cinética enzimática y los impactos que tienen en ella diversos inhibidores, entre otros. Para lograr lo mencionado, haremos uso de resultados matemáticos no estudiados en el grado de Matemáticas, como el teorema de Hartman-Grobman y la teoría de la bifurcación local, en especial, las bifurcaciones de Hopf, conceptos y resultados que definiremos y expondremos en el presente Trabajo Fin de Grado, apoyados por gráficas de mapas de fase que justifican e ilustran cada modelo estudiado.

A lo largo de este trabajo se utilizarán conceptos y resultados estudiados principalmente en las asignaturas de “Ecuaciones Diferenciales” y “Matemáticas Aplicadas a las Ciencias Naturales y Sociales”, aunque también haremos uso de conceptos adquiridos en las asignaturas “Álgebra y Geometría Lineales I”, “Cálculo Infinitesimal”, “Análisis Matemático” y “Topología”. Los métodos matemáticos que se utilizan en el capítulo 2 sobre las reacciones bioquímicas, incluirían también el “análisis dimensional” y el “escalado”, vistos en la asignatura “Matemáticas Aplicadas a las Ciencias Naturales y Sociales”, motivo por el cual no los añadimos en esta memoria.

En el primer capítulo se exponen los resultados matemáticos necesarios para abordar, posteriormente, el estudio de sus aplicaciones en el campo de las reacciones bioquímicas. A su vez, dividimos el capítulo en dos secciones: la primera de ellas relativa al teorema de Hartman-Grobman, resultado de gran importancia en la teoría cualitativa local de ecuaciones diferenciales ordinarias; y la segunda relativa a las bifurcaciones locales, esto es, aquellas que pueden ser analizadas completamente mediante cambios en las propiedades de la estabilidad local (bien sean éstas de puntos de equilibrio u órbitas periódicas a medida que los parámetros atraviesan umbrales críticos. Una de las bifurcaciones locales con más relevancia es la bifurcación de Hopf, la cual exponemos al final de este capítulo. En cuanto al estudio de las bifurcaciones locales que aquí mostramos está organizado yendo de menor a mayor complejidad en función del tipo de punto fijo. Para ello, comenzamos considerando problemas en una dimensión; posteriormente, en dos dimensiones, describimos la técnica para reducir los sistemas con un parámetro a forma normal en el caso en el que los dos autovalores resultantes de la linealización en torno a un equilibrio son imaginarios puros. Analizando dicha forma normal, justificamos hasta cierto punto el teorema de Poincaré-Andronov-Hopf.

En el segundo capítulo, centramos nuestra atención en aplicar los conceptos y resultados vistos en el capítulo precedente, junto con el análisis dimensional, escalado y estudio de mapas de fases, a diversas reacciones bioquímicas. Uno de dichos ejemplos es la hidrólisis de ATP, reacción fundamental para diversos procesos vitales por ser la mayor fuente de energía para la síntesis de macromoléculas complejas como el ADN, ARN o las proteínas. Para ello, cabe destacar que la ley que sustenta la mayoría de dichas reacciones es la ley de acción de masas, enunciada en 1864 por los científicos noruegos Cato Maximilian Guldberg y Peter Waage. Desafortunadamente, esta ley no se puede utilizar en todas las situaciones ya que algunas proceden de mecanismos complejos que constan de varias reacciones elementales a menudo desconocidas, motivo por el cual se ha decidido añadir en la memoria el estudio de las reacciones catalizadas por enzimas, ya que no siguen directamente esta ley. Para ello utilizamos el modelo propuesto por el bioquímico alemán Leonor Michaelis y la médica canadiense Maud Menten con el fin de explicar la desviación de la ley de acción de masas, además de estudiar los modelos que surgen cuando entran en acción distintos tipos de inhibidores enzimáticos. Concluimos este capítulo con el modelo matemático propuesto por Sel'kov para describir las oscilaciones glucolíticas, donde aplicaremos el teorema de Hartman-Grobman y el de Poincaré-Andronov-Hopf para analizar su comportamiento.

En el apéndice que sigue a la teoría se incluyen las funciones implementadas en MATLAB que utilizamos a lo largo de este trabajo para obtener las gráficas que aparecen en la memoria con el fin de dar respuesta visual a los distintos casos tratados, ejemplos, y en definitiva, a la teoría estudiada en el mismo.

Por último, me gustaría agradecer a mi tutora, Begoña Cano, su tiempo, sus valiosas aportaciones y su dedicación mostrados durante la elaboración de este TFG, sin olvidar la influencia del resto de profesores que he tenido a lo largo de estos años, y a las personas que me han acompañado en todo este recorrido.

Capítulo 1

Resultados matemáticos previos

A lo largo de este capítulo haremos uso de conceptos y resultados presentes principalmente en [15] y en [17].

1.1. Teorema de Hartman-Grobman

El teorema de Hartman-Grobman es un importante resultado en la teoría cualitativa local de ecuaciones diferenciales ordinarias. El teorema muestra que cerca de un punto de equilibrio hiperbólico¹ x_0 , el sistema no lineal

$$\dot{x} = f(x) \tag{1.1}$$

tiene la misma estructura cualitativa que el sistema lineal

$$\dot{x} = Ax, \tag{1.2}$$

donde A es la matriz jacobiana de f evaluada en el punto de equilibrio, ($A = Df(x_0)$).

Nota: A lo largo de este capítulo asumiremos que el punto de equilibrio x_0 se ha trasladado al origen.

¹Recordamos que un punto de equilibrio es hiperbólico si todos los autovalores de la matriz asociada al sistema tienen parte real no nula.

Definición 1.1 Se dice que dos sistemas autónomos de ecuaciones diferenciales como (1.1) y (1.2) son topológicamente equivalentes en un entorno del origen o que tienen la misma estructura cualitativa cerca del origen si hay un homeomorfismo H que lleva un abierto U que contiene el origen en un abierto V que también contiene el origen que lleva las trayectorias de (1.1) en U sobre las trayectorias de (1.2) en V y conserva su orientación en el tiempo en el sentido de que si una trayectoria va de x_1 a x_2 en U , entonces su imagen va de $H(x_1)$ a $H(x_2)$ en V . Si el homeomorfismo H conserva la parametrización en función del tiempo, se dice que los sistemas (1.1) y (1.2) son topológicamente conjugados en un entorno del origen.

Antes de enunciar el teorema de Hartman-Grobman, consideramos un ejemplo simple de dos sistemas lineales conjugados topológicamente.

Ejemplo 1.2

Consideremos los sistemas lineales $\dot{x} = Ax$ e $\dot{y} = By$ con

$$A = \begin{bmatrix} -1 & -3 \\ -3 & -1 \end{bmatrix} \quad y \quad B = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ 0 & -4 \end{bmatrix}.$$

Sea $H(x) = Rx$, donde

$$R = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{bmatrix} 1 & -1 \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \quad y \quad R^{-1} = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ -1 & 1 \end{bmatrix}.$$

Ocurre que $B = RAR^{-1}$ y siendo $y = H(x) = Rx$ o $x = R^{-1}y$, obtenemos

$$\dot{y} = RAR^{-1}y = By.$$

El único punto de equilibrio de ambos sistemas es el $(0,0)$, y puesto que los autovalores de A y de B son reales y de signo contrario, estamos ante dos puntos de silla.

Si $x(t) = e^{At}x_0$ es la solución del primer sistema asociada a x_0 , entonces $y(t) = H(x(t)) = Rx(t) = Re^{At}x_0 = e^{Bt}Rx_0$ es la solución del segundo sistema asociada a Rx_0 ; es decir, H lleva las trayectorias del primer sistema en las trayectorias del segundo sistema y conserva la parametrización ya que

$$He^{At} = e^{Bt}H.$$

La función $H(x) = Rx$ es simplemente una rotación de 45° en el sentido contrario a las agujas del reloj y es claramente un homeomorfismo. Los mapas de fase de estos dos sistemas se muestran en la figura 1.1.

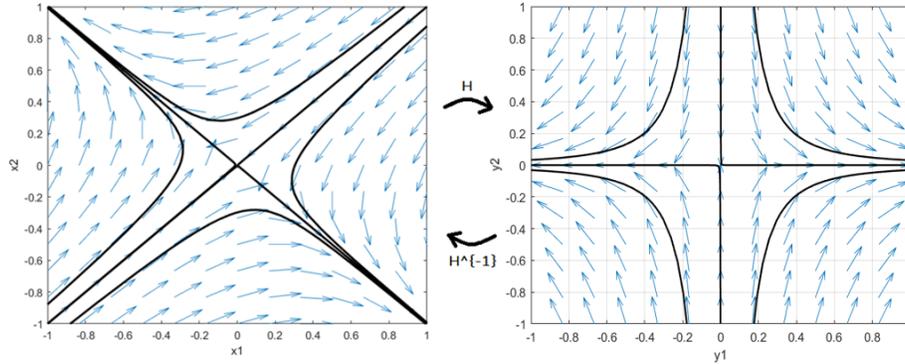


Figura 1.1: Mapas de fase asociados a los sistemas del ejemplo 1.2.

Teorema 1.3 (*Teorema de Hartman-Grobman*). Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n que contiene al origen, sea $f \in C^1(E)$ y sea ϕ_t el flujo del sistema no lineal (1.1). Supongamos que $f(0) = 0$ y que la matriz $A = Df(0)$ no tiene ningún autovalor con parte real nula. Entonces existe un homeomorfismo H de un abierto U que contiene al origen en un abierto V que contiene al origen tal que para cada $x_0 \in U$, hay un intervalo abierto $I_0 \subset \mathbb{R}$ que contiene al cero tal que para todo $x_0 \in U$ y $t \in I_0$,

$$H \circ \phi_t(x_0) = e^{At} Hx_0;$$

es decir, H lleva trayectorias de (1.1) próximas al origen en trayectorias de (1.2) próximas al origen y además conserva la parametrización en función del tiempo.

1.2. La teoría de la bifurcación local

1.2.1. Introducción

En algunas ocasiones, la estructura cualitativa del flujo de un campo vectorial puede cambiar al variar algún parámetro: en particular, puntos fijos pueden ser creados o destruidos, o su estabilidad puede verse alterada. Estos cambios cualitativos en la dinámica es a lo que denominamos *bifurcaciones*, y los valores de los parámetros en los que se producen constituyen los llamados *puntos de bifurcación*.

Sea el campo vectorial parametrizado

$$\dot{x} = f(x, \mu), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad \mu \in \mathbb{R}^p, \quad (1.3)$$

donde f es una función \mathcal{C}^r en algún conjunto abierto de $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^p$. El grado de diferenciabilidad vendrá determinado por el orden del desarrollo de Taylor que se necesite. Normalmente, \mathcal{C}^5 será suficiente. Supongamos que (1.3) tiene un punto fijo en $(x, \mu) = (x_0, \mu_0)$, es decir,

$$f(x_0, \mu_0) = 0.$$

Inmediatamente surgen dos preguntas.

1. ¿El punto fijo es estable o inestable?
2. ¿Cómo se ve afectada la estabilidad o inestabilidad al variar μ ?

Para responder a la pregunta 1, podemos, en primer lugar, examinar el campo vectorial lineal obtenido al linealizar (1.3) sobre el punto fijo $(x, \mu) = (x_0, \mu_0)$. Este campo vectorial lineal está dado por

$$\dot{\xi} = D_x f(x_0, \mu_0)\xi, \quad \xi \in \mathbb{R}^n. \quad (1.4)$$

Si el punto fijo es hiperbólico (es decir, ninguno de los valores propios de $D_x f(x_0, \mu_0)$ se encuentra en el eje imaginario), sabemos que la estabilidad de (x_0, μ_0) en (1.3) está determinada por la ecuación lineal (1.4). Esto también nos permite responder a la pregunta 2, ya que como los puntos fijos hiperbólicos son estructuralmente estables, el hecho de variar μ ligeramente no cambia la naturaleza de la estabilidad del punto fijo. Aunque podría ser claro intuitivamente, vamos a profundizar un poco más en ello.

Sabemos que

$$f(x_0, \mu_0) = 0,$$

y que

$$D_x f(x_0, \mu_0)$$

no tiene autovalores en el eje imaginario. Por lo tanto, $D_x f(x_0, \mu_0)$ es invertible. Por el teorema de la función implícita, existe una única función \mathcal{C}^r , $x(\mu)$, tal que

$$f(x(\mu), \mu) = 0$$

para μ suficientemente cerca de μ_0 con

$$x(\mu_0) = x_0.$$

Ahora, por la continuidad de los autovalores con respecto a los parámetros, para μ suficientemente cercano a μ_0 ,

$$D_x f(x(\mu), \mu)$$

no tiene autovalores en el eje imaginario. Por lo tanto, para μ suficientemente cerca de μ_0 , el punto fijo hiperbólico (x_0, μ_0) de (1.3) se mantiene y su tipo de estabilidad permanece invariable. En resumen, en un entorno de μ_0 , un punto fijo aislado de (1.3) se conserva y además mantiene siempre el mismo tipo de estabilidad.

La verdadera diversión comienza cuando el punto fijo (x_0, μ_0) de (1.3) no es hiperbólico, es decir, cuando $D_x f(x_0, \mu_0)$ tiene algunos autovalores en el eje imaginario. En este caso, para μ muy próximo a μ_0 (y para x cercano a x_0), puede ocurrir un comportamiento dinámico radicalmente nuevo. Por ejemplo, se pueden crear o destruir puntos fijos y se pueden crear comportamientos dependientes del tiempo, como dinámicas periódicas, cuasiperiódicas o incluso caóticas. En cierto sentido, cuantos más autovalores haya en el eje imaginario, más extraordinaria podrá ser la dinámica.

En este trabajo nos ceñiremos a casos muy simples. Abordaremos primero algún ejemplo en una dimensión, donde para que el equilibrio sea no hiperbólico necesariamente el único autovalor que aparece es el nulo. Seguidamente, consideramos el caso bidimensional, donde los autovalores sean imaginarios puros complejos conjugados no nulos.

1.2.2. Bifurcaciones en una dimensión

Supongamos que el campo es unidimensional ($n = 1$) y que se cumple, para un equilibrio x_0 asociado a un cierto parámetro μ_0 que $D_x f(x_0, \mu_0) = 0$,

$$\dot{x} = f(x, \mu), \quad x \in \mathbb{R}^1, \quad \mu \in \mathbb{R}^p. \quad (1.5)$$

Sin pérdida de generalidad se puede suponer que $\mu_0 = 0$ ya que, en otro caso, considerando $\tilde{\mu} = \mu - \mu_0$ y $\tilde{f}(x, \tilde{\mu}) = f(x, \tilde{\mu} + \mu_0)$, \tilde{f} cumpliría las condiciones que se escriben a continuación

$$f(0, 0) = 0, \quad (1.6)$$

$$\frac{\partial f}{\partial x}(0, 0) = 0. \quad (1.7)$$

La ecuación (1.6) es simplemente la condición de punto fijo y (1.7) es la condición de autovalor nulo. Observamos además que f es \mathcal{C}^r si y solo si \tilde{f} es \mathcal{C}^r . Comencemos por estudiar algunos ejemplos específicos, en los que asumiremos que

$$\mu \in \mathbb{R}^1.$$

Ejemplo 1.4

Consideremos el campo vectorial

$$\dot{x} = f(x, \mu) = \mu - x^2, \quad x \in \mathbb{R}^1, \quad \mu \in \mathbb{R}^1, \quad (1.8)$$

Es fácil comprobar que se cumple (1.6) y (1.7), pero en este ejemplo podemos determinar mucho más. El conjunto de todos los puntos fijos de (1.8) está dado por

$$\mu - x^2 = 0$$

o

$$\mu = x^2.$$

Esto representa una parábola en el plano formado por μ y x , como se muestra en la figura 1.2.

En la figura, las flechas a lo largo de las líneas verticales representan el flujo generado por (1.8) a lo largo de la dirección x . Por tanto, para $\mu < 0$, (1.8) no tiene puntos fijos, y el campo vectorial es decreciente en x . Para $\mu > 0$, (1.8) tiene dos puntos fijos y, como muestra la figura, x crece dentro de la parábola y decrece fuera. Esto muestra que uno de los puntos fijos es estable (representado por la rama verde con trazo continuo de la parábola) y el otro punto fijo es inestable (representado por la rama roja con trazo

discontinuo de la parábola).

Este es un ejemplo de bifurcación. Nos referiremos a $(x, \mu) = (0, 0)$ como un *punto de bifurcación*, al valor del parámetro $\mu = 0$ como un *valor de bifurcación* y a la figura 1.2 como *diagrama de bifurcación*.

Este tipo particular de bifurcación (donde en un lado del valor de un parámetro no hay puntos fijos y en el otro lado hay dos puntos fijos) se denomina *bifurcación de nodo de silla*.

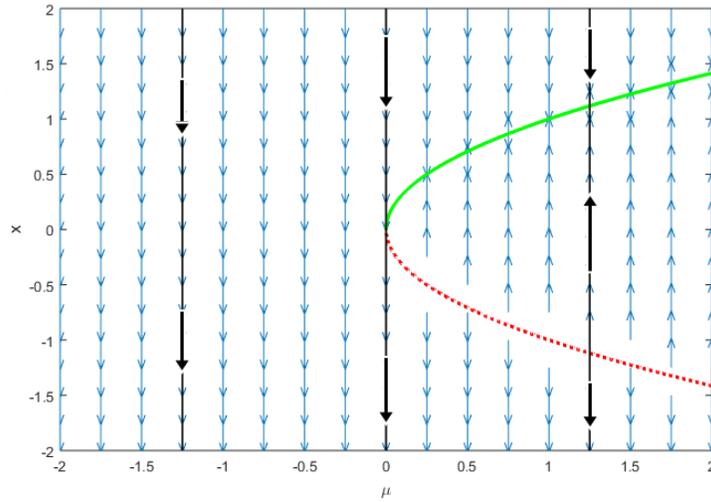


Figura 1.2: Gráfica asociada al ejemplo 1.4. (Bifurcación de nodo de silla).

Ejemplo 1.5

Consideremos el campo vectorial

$$\dot{x} = f(x, \mu) = \mu x - x^2, \quad x \in \mathbb{R}^1, \quad \mu \in \mathbb{R}^1. \quad (1.9)$$

Es fácil comprobar que de nuevo se cumple (1.6) y (1.7). Además, los puntos fijos de (1.9) están dados por

$$x = 0$$

y por

$$x = \mu,$$

los cuales representamos en la figura 1.3. Por tanto, para $\mu < 0$, hay dos puntos fijos; $x = 0$ es estable y $x = \mu$ es inestable. Estos dos puntos fijos se fusionan en $\mu = 0$ y, para $\mu > 0$, $x = 0$ es inestable y $x = \mu$ es estable. Por tanto, se ha producido un intercambio de estabilidad en $\mu = 0$. Este tipo de bifurcación se denomina *bifurcación transcítica*.

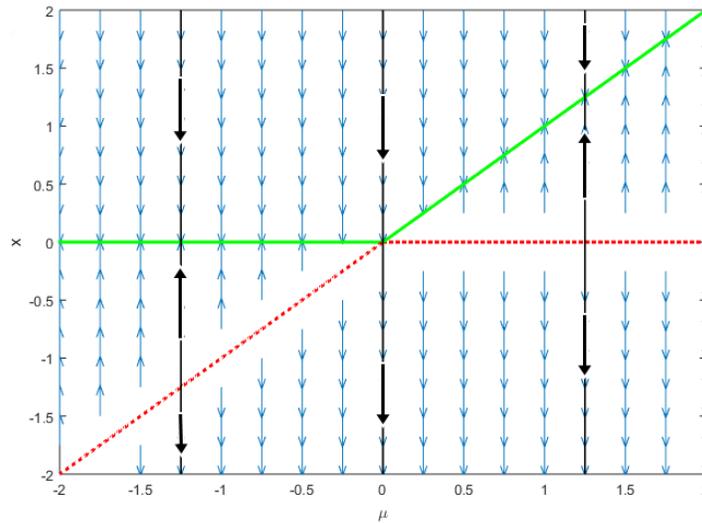


Figura 1.3: Gráfica asociada al ejemplo 1.5. (Bifurcación transcítica).

Ejemplo 1.6

Consideremos el campo vectorial

$$\dot{x} = f(x, \mu) = \mu x - x^3, \quad x \in \mathbb{R}^1, \quad \mu \in \mathbb{R}^1. \quad (1.10)$$

Está claro que de nuevo se cumple (1.6) y (1.7). Además, los puntos fijos de (1.10) están dados por

$$x = 0,$$

y

$$x^2 = \mu,$$

y están dibujados en la figura 1.4. Por tanto, para $\mu < 0$, hay un punto fijo, $x = 0$, que es estable. Para $\mu > 0$, $x = 0$ sigue siendo un punto fijo, pero se han creado dos nuevos puntos fijos en $\mu = 0$ y están dados por $x^2 = \mu$. En

el proceso, $x = 0$ se ha vuelto inestable para $\mu > 0$, con los otros dos puntos fijos estables. Este tipo de bifurcación se llama *bifurcación en horquilla*.

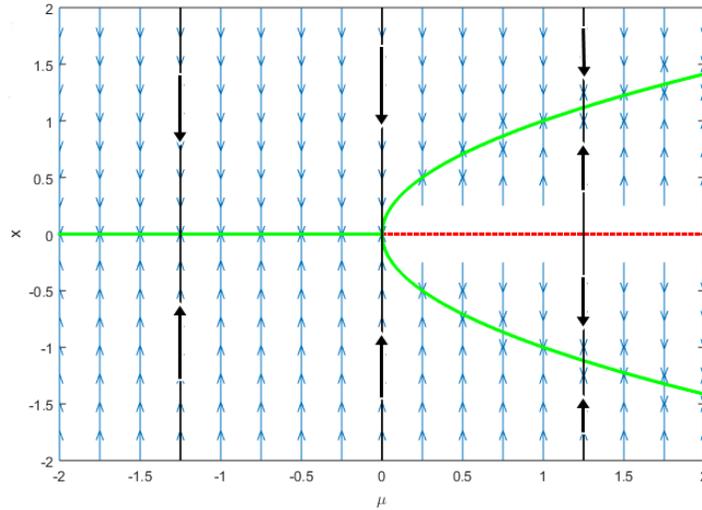


Figura 1.4: Gráfica asociada al ejemplo 1.6. (Bifurcación en horquilla).

Ejemplo 1.7

Consideremos el campo vectorial

$$\dot{x} = f(x, \mu) = \mu - x^3, \quad x \in \mathbb{R}^1, \quad \mu \in \mathbb{R}^1. \quad (1.11)$$

Es trivial comprobar de nuevo (1.6) y (1.7). Además, todos los puntos fijos de (1.11) vienen dados por

$$\mu = x^3,$$

los cuales mostramos en la figura 1.5. Sin embargo, en este ejemplo, a pesar de tener (1.6) y (1.7), la dinámica de (1.11) es cualitativamente la misma para $\mu > 0$ que para $\mu < 0$. Es decir, (1.11) posee un único punto fijo estable.

Veremos ahora en qué consiste una “bifurcación de un punto fijo”. El término *bifurcación* es extremadamente general, pero empezaremos a ver las utilidades que tiene en sistemas dinámicos, a medida que veamos cómo

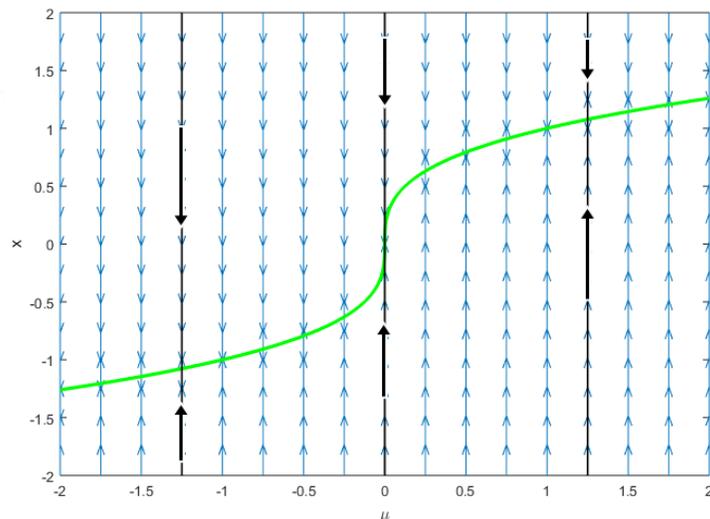


Figura 1.5: Gráfica asociada al ejemplo 1.7.

usarlo para describir la estructura de la órbita cerca de puntos fijos no hiperbólicos.

Volviendo a los ejemplos anteriores, nos damos cuenta de que a pesar de que en los cuatro se cumplía (1.6) y (1.7), la estructura de la órbita cerca de $\mu = 0$ fue diferente en los cuatro casos. Por lo tanto, saber que un punto fijo tiene un autovalor nulo en su linealización para $\mu = 0$ no es suficiente para determinar la estructura de las órbitas del sistema para μ cerca de cero. Consideremos cada ejemplo individualmente.

- **(Ejemplo 1.4, Fig 1.2).** En este ejemplo, una curva única (o rama) de puntos fijos pasó por el origen. Además, la curva estaba completamente a un lado de $\mu = 0$ en el plano μ - x .
- **(Ejemplo 1.5, Fig 1.3).** En este ejemplo, dos curvas de puntos fijos se intersecaron en el origen en el plano μ - x . Ambas curvas existían a ambos lados de $\mu = 0$. Sin embargo, la estabilidad del punto fijo a lo largo de una curva dada cambiaba al pasar por $\mu = 0$.
- **(Ejemplo 1.6, Fig 1.4).** En este ejemplo, dos curvas de puntos fijos

se intersecaron en el origen en el plano μ - x . Sólo existía una curva ($x = 0$) a ambos lados de $\mu = 0$; sin embargo, su estabilidad cambió al pasar por $\mu = 0$. La otra curva de puntos fijos estaba completamente a un lado de $\mu = 0$ y tenía un tipo de estabilidad opuesto a $x = 0$ para $\mu > 0$.

- **(Ejemplo 1.7, Fig 1.5).** Este ejemplo tenía una curva única de puntos fijos que pasaban por el origen en el plano μ - x y existían en ambos lados de $\mu = 0$. Además, todos los puntos fijos a lo largo de la curva tenían el mismo tipo de estabilidad. Por lo tanto, a pesar del hecho de que el punto fijo $(x, \mu) = (0, 0)$ no era hiperbólico, la estructura de la órbita era cualitativamente la misma para todos los μ .

Queremos aplicar el término *bifurcación* a los ejemplos 1.4, 1.5 y 1.6, pero no al ejemplo 1.7. Para ello, enunciemos la siguiente definición.

Definición 1.8 (*Bifurcación de un punto fijo*). Se dice que un punto fijo $(x, \mu) = (0, 0)$ de una familia uniparamétrica de campos vectoriales unidimensionales experimenta una bifurcación en $\mu = 0$ si el flujo para μ cerca de cero y para x cerca de cero no es siempre cualitativamente igual que el flujo cerca de $x = 0$ en $\mu = 0$.

1.2.3. Formas normales para campos vectoriales en \mathbb{R}^2 con un parámetro

Consideremos el campo vectorial

$$\dot{x} = f(x, \mu), \quad x \in \mathbb{R}^2, \quad \mu \in I \subset \mathbb{R}, \quad (1.12)$$

donde I es un intervalo abierto en \mathbb{R} y f es C^r en cada variable. Supongamos² que

$$f(0, 0) = 0.$$

²No hay pérdida de generalidad al suponer que el punto fijo está ubicado en $(x, \mu) = (0, 0)$.

En lugar de desarrollar la teoría general sobre formas normales, ilustraremos la idea con un ejemplo específico.

Ejemplo 1.9

Supongamos que en el caso anterior $D_x f(0, 0)$ tiene dos autovalores imaginarios puros no nulos, es decir, $\lambda(0) = \pm i\omega(0)$ con $\omega(0) \neq 0$. Consideremos ahora los siguientes pasos para escribir el sistema en lo que se denomina forma normal:

- a) Notemos en primer lugar que, como $D_x f(0, 0)$ es invertible, se puede aplicar el teorema de la función implícita a $f(x, \mu) = 0$ cerca de $(x, \mu) = (0, 0)$, despejando así los equilibrios $x = x(\mu)$ para μ suficientemente pequeño, de forma que $x(0) = 0$. En general, $f(x(\mu), \mu) = 0$.
- b) Para μ fijo, haciendo el cambio de coordenadas $y = x - x(\mu)$, tenemos

$$\dot{y} = \dot{x} = f(x, \mu) = f(y + x(\mu), \mu). \quad (1.13)$$

Considerando entonces

$$\tilde{f}(y, \mu) = f(y + x(\mu), \mu),$$

se tiene que, para μ cercano a 0,

$$\dot{y} = \tilde{f}(y, \mu), \quad (1.14)$$

con

$$\begin{aligned} \tilde{f}(0, \mu) &= f(x(\mu), \mu) = 0. \\ D_y \tilde{f}(0, \mu) &= D_x f(x(\mu), \mu) \end{aligned} \quad (1.15)$$

Por tanto, el origen es un equilibrio para el campo (1.14) para todo μ cercano a 0.

c) Considerando la transformación lineal genérica

$$z = Py,$$

derivándola y haciendo uso de (1.14), tenemos que

$$\dot{z} = P\dot{y} = P\tilde{f}(y, \mu) = P\tilde{f}(P^{-1}z, \mu) =: \tilde{\tilde{f}}(z, \mu).$$

Por (1.15) se tiene que

$$\tilde{\tilde{f}}(0, \mu) = 0.$$

$$D_z \tilde{\tilde{f}}(0, \mu) = PD_y \tilde{f}(0, \mu)P^{-1} = PD_x f(x(\mu), \mu)P^{-1}.$$

Por tanto, se puede elegir P de tal forma que

$$D_z \tilde{\tilde{f}}(0, \mu) = \begin{pmatrix} Re \lambda(\mu) & -Im \lambda(\mu) \\ Im \lambda(\mu) & Re \lambda(\mu) \end{pmatrix} \quad (1.16)$$

donde $\lambda(\mu)$, $\bar{\lambda}(\mu)$ sean los autovalores de $D_x f(x(\mu), \mu)$.

En definitiva, tras una transformación lineal en x , escribiendo

$$Re \lambda(\mu) = |\lambda(\mu)| \cos(2\pi\theta(\mu)),$$

$$Im \lambda(\mu) = |\lambda(\mu)| \sin(2\pi\theta(\mu)), \quad (1.17)$$

y sustituyendo (1.17) en (1.16) tenemos que

$$D_z \tilde{\tilde{f}}(0, \mu) = |\lambda(\mu)| \begin{pmatrix} \cos(2\pi\theta(\mu)) & -\sin(2\pi\theta(\mu)) \\ \sin(2\pi\theta(\mu)) & \cos(2\pi\theta(\mu)) \end{pmatrix}.$$

En conclusión, tras las transformaciones explicitadas en a), b) y c), se puede escribir el sistema original (1.12) en la siguiente forma, más fácil de analizar,

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{pmatrix} = |\lambda(\mu)| \begin{pmatrix} \cos(2\pi\theta(\mu)) & -\sin(2\pi\theta(\mu)) \\ \sin(2\pi\theta(\mu)) & \cos(2\pi\theta(\mu)) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f^1(x_1, x_2; \mu) \\ f^2(x_1, x_2; \mu) \end{pmatrix},$$

con $(x_1, x_2) \in \mathbb{R}^2$, y donde las f^i son no lineales en x_1 y x_2 y resultan de considerar el resto tras la linealización del campo. (Con frecuencia omitiremos la dependencia explícita de los parámetros de λ , θ y posiblemente de otros valores en aras de una notación menos engorrosa).

Al tratar con las partes lineales de campos vectoriales con autovalores complejos, suele ser más fácil calcular la forma normal usando coordenadas polares. Ilustramos a continuación dicho procedimiento para este ejemplo.

Consideremos la siguiente transformación lineal

$$\begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ -i & i \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z \\ \bar{z} \end{pmatrix}; \quad \begin{pmatrix} z \\ \bar{z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & i \\ 1 & -i \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix},$$

para obtener

$$\begin{pmatrix} \dot{z} \\ \dot{\bar{z}} \end{pmatrix} = |\lambda| \begin{pmatrix} e^{2\pi i\theta} & 0 \\ 0 & e^{-2\pi i\theta} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z \\ \bar{z} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} F^1(z, \bar{z}; \mu) \\ F^2(z, \bar{z}; \mu) \end{pmatrix}, \quad (1.18)$$

donde

$$F^1(z, \bar{z}; \mu) = f^1(x_1(z, \bar{z}), x_2(z, \bar{z}); \mu) + if^2(x_1(z, \bar{z}), x_2(z, \bar{z}); \mu),$$

$$F^2(z, \bar{z}; \mu) = f^1(x_1(z, \bar{z}), x_2(z, \bar{z}); \mu) - if^2(x_1(z, \bar{z}), x_2(z, \bar{z}); \mu).$$

Por lo tanto, todo lo que realmente necesitamos estudiar es

$$\dot{z} = |\lambda|e^{2\pi i\theta} z + F^1(z, \bar{z}; \mu), \quad (1.19)$$

ya que la segunda componente de (1.18) es simplemente el conjugado complejo de la primera componente. Por lo tanto, escribiremos (1.19) en forma normal teniendo en cuenta que luego habrá que deshacer el cambio de variable para obtener x_1 y x_2 . Expandiendo (1.19) en una serie de Taylor tenemos

$$\dot{z} = |\lambda|e^{2\pi i\theta} z + F_2 + F_3 + \dots + F_{r-1} + \mathcal{O}(|z|^r, |\bar{z}|^r), \quad (1.20)$$

donde los F_j son polinomios homogéneos en z y \bar{z} de orden j cuyos coeficientes dependen de μ .

Simplificación de los términos de segundo orden

Hacemos la transformación

$$y \longrightarrow z = y + h_2(y, \bar{y}), \quad (1.21)$$

donde $h_2(y, \bar{y})$ es de segundo orden en y y en \bar{y} con coeficientes que dependen de μ . (No mostraremos la dependencia explícita de μ). Derivando (1.21) y sustituyendo en (1.20), tenemos

$$\dot{y} + \frac{\partial h_2}{\partial y} \dot{y} + \frac{\partial h_2}{\partial \bar{y}} \dot{\bar{y}} = \lambda(y + h_2) + F_2(y, \bar{y}) + \mathcal{O}(3), \quad (1.22)$$

luego

$$\dot{y} = \left(1 + \frac{\partial h_2}{\partial y}\right)^{-1} \left[\lambda y + \lambda h_2 - \frac{\partial h_2}{\partial \bar{y}} \dot{\bar{y}} + F_2(y, \bar{y}) + \mathcal{O}(3) \right]. \quad (1.23)$$

Por otro lado, de

$$\dot{\bar{z}} = |\lambda| e^{-2\pi i \theta} \bar{z} + F_2 + F_3 + \dots + F_{r-1} + \mathcal{O}(|z|^r, |\bar{z}|^r),$$

tenemos

$$\dot{\bar{y}} = \bar{\lambda} \bar{y} + \mathcal{O}(2), \quad (1.24)$$

y para y y \bar{y} suficientemente pequeños, utilizando la fórmula del desarrollo de Taylor tenemos que

$$\left(1 + \frac{\partial h_2}{\partial y}\right)^{-1} = 1 - \frac{\partial h_2}{\partial y} + \mathcal{O}(2). \quad (1.25)$$

Por lo tanto, de (1.24) y (1.25) tenemos que (1.23) se convierte en

$$\dot{y} = \lambda y - \lambda \frac{\partial h_2}{\partial y} y - \bar{\lambda} \frac{\partial h_2}{\partial \bar{y}} \bar{y} + \lambda h_2 + F_2 + \mathcal{O}(3),$$

por lo que podemos eliminar todos los términos de segundo orden si

$$\lambda h_2 - \left(\lambda \frac{\partial h_2}{\partial y} y + \bar{\lambda} \frac{\partial h_2}{\partial \bar{y}} \bar{y} \right) + F_2 = 0. \quad (1.26)$$

La aplicación

$$h_2 \longrightarrow \lambda h_2 - \left(\lambda \frac{\partial h_2}{\partial y} y + \bar{\lambda} \frac{\partial h_2}{\partial \bar{y}} \bar{y} \right) \quad (1.27)$$

es una función lineal del espacio de polinomios homogéneos en y y en \bar{y} de grado 2 en sí mismo. Si denotamos a este espacio por H_2 , entonces

$$H_2 = \text{span}\{y^2, y\bar{y}, \bar{y}^2\}.$$

F_2 también puede verse como un elemento en este espacio, por lo que resolver (1.26) resulta ser un problema de Álgebra Lineal.

Igualando h_2 a cada uno de los elementos que forman la base de H_2 y sustituyéndolos en la función lineal (1.27) obtenemos

- para $h_2(y, \bar{y}) = y^2$:

$$\lambda y^2 - \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial y} y^2 \right) y + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{y}} y^2 \right) \bar{y} \right] = -\lambda y^2,$$

- para $h_2(y, \bar{y}) = y\bar{y}$:

$$\lambda y\bar{y} - \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial y} y\bar{y} \right) y + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{y}} y\bar{y} \right) \bar{y} \right] = -\bar{\lambda} y\bar{y},$$

- para $h_2(y, \bar{y}) = \bar{y}^2$:

$$\lambda \bar{y}^2 - \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial y} \bar{y}^2 \right) y + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{y}} \bar{y}^2 \right) \bar{y} \right] = (\lambda - 2\bar{\lambda}) \bar{y}^2.$$

Por tanto, (1.27) es diagonal en esta base y su representación matricial viene dada por

$$\begin{pmatrix} -\lambda(\mu) & 0 & 0 \\ 0 & -\bar{\lambda}(\mu) & 0 \\ 0 & 0 & \lambda(\mu) - 2\bar{\lambda}(\mu) \end{pmatrix}.$$

Notemos que para $\mu = 0$, tenemos que $\lambda(0) \neq 0$ y $\lambda(0) = -\bar{\lambda}(0)$. Por tanto para μ suficientemente pequeño, $\lambda(\mu) \neq 0$ y $\lambda(\mu) - 2\bar{\lambda}(\mu) \neq 0$ y la aplicación (1.27) es invertible. De aquí se deduce que, para μ suficientemente pequeño, todos los términos de segundo orden pueden eliminarse de (1.20) considerando una transformación (1.21) adecuada que cumpla (1.26).

Simplificación de los términos de tercer orden

Una vez que tenemos

$$\dot{y} = \lambda y + F_3 + \mathcal{O}(4),$$

considerando una nueva transformación tal que $v \rightarrow y = v + h_3(v, \bar{v})$, donde $h_3(v, \bar{v})$ sea de tercer orden en v y en \bar{v} con coeficientes que dependan de μ , obtenemos

$$\begin{aligned} \dot{v} &= \left(1 + \frac{\partial h_3}{\partial v}\right)^{-1} \left[\lambda v - \frac{\partial h_3}{\partial \bar{v}} \dot{\bar{v}} + \lambda h_3 + F_3(v, \bar{v}) + \mathcal{O}(4) \right] \\ &= \lambda v - \lambda \frac{\partial h_3}{\partial v} v - \bar{\lambda} \frac{\partial h_3}{\partial \bar{v}} \bar{v} + \lambda h_3 + F_3 + \mathcal{O}(4). \end{aligned}$$

Podremos eliminar todos los términos de tercer orden si

$$\lambda h_3 - \lambda \frac{\partial h_3}{\partial v} v - \bar{\lambda} \frac{\partial h_3}{\partial \bar{v}} \bar{v} + F_3 = 0.$$

Definiendo H_3 de forma similar a como hicimos con H_2 , tenemos

$$H_3 = \text{span}\{v^3, v^2\bar{v}, v\bar{v}^2, \bar{v}^3\}.$$

Igualando h_3 a cada uno de los elementos que forman la base de H_3 y sustituyéndolos en la función lineal

$$h_3 \rightarrow \lambda h_3 - \left[\lambda \frac{\partial h_3}{\partial v} v + \bar{\lambda} \frac{\partial h_3}{\partial \bar{v}} \bar{v} \right], \quad (1.28)$$

obtenemos:

- para $h_3(v, \bar{v}) = v^3$:

$$\lambda v^3 - \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial v} v^3 \right) v + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{v}} v^3 \right) \bar{v} \right] = -2\lambda v^3,$$

- para $h_3(v, \bar{v}) = v^2 \bar{v}$:

$$\lambda v^2 \bar{v} - \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial v} (v^2 \bar{v}) \right) v + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{v}} (v^2 \bar{v}) \right) \bar{v} \right] = -(\lambda + \bar{\lambda}) v^2 \bar{v},$$

- para $h_3(v, \bar{v}) = v \bar{v}^2$:

$$\lambda v \bar{v}^2 - \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial v} (v \bar{v}^2) \right) v + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{v}} (v \bar{v}^2) \right) \bar{v} \right] = -2\bar{\lambda} v \bar{v}^2,$$

- para $h_3(v, \bar{v}) = \bar{v}^3$:

$$\lambda \bar{v}^3 - \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial v} \bar{v}^3 \right) v + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{v}} \bar{v}^3 \right) \bar{v} \right] = (\lambda - 3\bar{\lambda}) \bar{v}^3.$$

Por lo tanto, la representación matricial para la aplicación (1.28) viene dada por

$$\begin{pmatrix} -2\lambda(\mu) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(\lambda(\mu) + \bar{\lambda}(\mu)) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -2\bar{\lambda}(\mu) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda(\mu) - 3\bar{\lambda}(\mu) \end{pmatrix}. \quad (1.29)$$

Ahora, en $\mu = 0$,

$$\lambda(0) + \bar{\lambda}(0) = 0;$$

sin embargo, ninguna de las columnas restantes de (1.29) es idénticamente nula en $\mu = 0$. Luego para μ suficientemente pequeño, los términos de tercer orden en F_3 que no tienen la forma

$$v^2 \bar{v},$$

pueden ser eliminados.

Por lo tanto, la forma normal hasta el tercer orden viene dada por

$$\dot{v} = \lambda v + c(\mu)v^2\bar{v} + \mathcal{O}(4),$$

donde $c(\mu)$ es una constante que depende de μ .

Simplificación de los términos de cuarto orden

A continuación simplificamos los términos de cuarto orden. Notemos que, en cada orden, la simplificación depende de si

$$\lambda h - \left(\lambda w \frac{\partial h}{\partial w} + \bar{\lambda} \bar{w} \frac{\partial h}{\partial \bar{w}} \right) = 0 \quad (1.30)$$

para algunos $h = w^n \bar{w}^m$, donde $m + n$ es el orden del término que queremos simplificar. Sustituyendo esto en (1.30), obtenemos

$$\begin{aligned} \lambda w^n \bar{w}^m - (n\lambda w^n \bar{w}^m + m\bar{\lambda} w^n \bar{w}^m) &= 0, \\ (\lambda - n\lambda - m\bar{\lambda}) w^n \bar{w}^m &= 0. \end{aligned}$$

En $\mu = 0$, $\lambda = -\bar{\lambda}$; por lo que no debemos tener

$$1 + m - n = 0,$$

si queremos que todos los términos de orden $m + n$ desaparezcan.

Se ve fácilmente que esto nunca puede suceder si $m + n$ es par, es decir, $m + n = 2k$, ya que entonces

$$1 + m - n = 1 + m - (2k - m) = 1 + 2m - 2k$$

sería impar, y en consecuencia, no podría ser 0. Por lo tanto, todos los términos de orden par se pueden eliminar y la forma normal vendría dada por

$$\dot{w} = \lambda w + c(\mu)w^2\bar{w} + \mathcal{O}(5), \quad (1.31)$$

para μ próximos a $\mu = 0$.

Escrito en coordenadas cartesianas tendríamos:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \alpha x_1 - \omega x_2 + (ax_1 - bx_2)(x_1^2 + x_2^2) + \mathcal{O}(5), \\ \dot{x}_2 &= \omega x_1 + \alpha x_2 + (bx_1 + ax_2)(x_1^2 + x_2^2) + \mathcal{O}(5), \end{aligned}$$

donde $\lambda(\mu) = \alpha(\mu) + i\omega(\mu)$ y $c(\mu) = a(\mu) + ib(\mu)$.

Y en coordenadas polares podríamos expresarlo como

$$\begin{aligned} \dot{r} &= \alpha r + ar^3 + v\mathcal{O}(r^5), \\ \dot{\theta} &= \omega + br^2 + \mathcal{O}(r^4). \end{aligned}$$

Nota: Con respecto a la diferenciabilidad, es importante destacar que para obtener la forma normal (1.31), el campo vectorial debe ser al menos \mathcal{C}^5 .

1.2.4. Teorema de Poincaré-Andronov-Hopf en dos dimensiones y con dos autovalores imaginarios puros

Consideremos aquí la ecuación (1.3), pero en lugar de con $n = 1$ como en la sección 1.2.2, ahora con $n = 2$. Supongamos también que $p = 1$, es decir,

$$\dot{x} = f(x, \mu), \quad x \in \mathbb{R}^2, \quad \mu \in \mathbb{R}, \quad (1.32)$$

en la cual f es \mathcal{C}^r ($r \geq 5$) en algún conjunto abierto suficientemente grande que contiene al punto fijo de interés. Denotamos al punto fijo por $(x, \mu) = (x_0, \mu_0)$, es decir,

$$0 = f(x_0, \mu_0). \quad (1.33)$$

Estamos interesados en ver cómo cambia la estructura de la órbita cerca de x_0 a medida que varía μ . Para ello, lo primero que debemos examinar es la linealización del campo vectorial con respecto al punto fijo, la cual viene dada por

$$\dot{\xi} = D_x f(x_0, \mu_0)\xi, \quad \xi \in \mathbb{R}^2.$$

Supongamos, como en la sección 1.2.3, que los dos autovalores de $D_x f(x_0, \mu_0)$

son imaginarios puros y no nulos. Sabemos que, dado que el punto fijo no es hiperbólico, la estructura de la órbita del campo vectorial linealizado cerca de $(x, \mu) = (x_0, \mu_0)$ puede tener poca relevancia sobre la naturaleza de la estructura de la órbita del campo vectorial no lineal (1.32) cerca de $(x, \mu) = (x_0, \mu_0)$.

Como se vió en el ejemplo 1.9 de la sección anterior, tras una transformación lineal en el mapa de fases, se puede conseguir que el campo vectorial (1.32) tome la siguiente forma

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \operatorname{Re}\lambda(\mu) & -\operatorname{Im}\lambda(\mu) \\ \operatorname{Im}\lambda(\mu) & \operatorname{Re}\lambda(\mu) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f^1(x_1, x_2, \mu) \\ f^2(x_1, x_2, \mu) \end{pmatrix},$$

$$(x_1, x_2, \mu) \in \mathbb{R}^1 \times \mathbb{R}^1 \times \mathbb{R}^1, \quad (1.34)$$

donde f_1 y f_2 son no lineales en x_1 e x_2 y $\lambda(\mu)$, $\bar{\lambda}(\mu)$ son los autovalores del campo vectorial linealizado alrededor del punto fijo en el origen.

Según se vió en la sección anterior, el sistema (1.34) puede ser escrito tras otra serie de transformaciones y utilizando coordenadas polares como

$$\begin{aligned} \dot{r} &= \alpha(\mu)r + a(\mu)r^3 + \mathcal{O}(r^5), \\ \dot{\theta} &= \omega(\mu) + b(\mu)r^2 + \mathcal{O}(r^4), \end{aligned} \quad (1.35)$$

donde $\lambda(\mu) = \alpha(\mu) + i\omega(\mu)$ y ocurre que $\alpha(0) = 0$ y $\omega(0) \neq 0$.

Puesto que nuestro interés en este momento está centrado en la dinámica cerca de $\mu = 0$, resulta natural expandir por Taylor los coeficientes de (1.35) alrededor de $\mu = 0$. Por lo tanto, la ecuación (1.35) se convierte en

$$\begin{aligned} \dot{r} &= \alpha'(0)\mu r + a(0)r^3 + \mathcal{O}(\mu^2 r, \mu r^3, r^5), \\ \dot{\theta} &= \omega(0) + \omega'(0)\mu + b(0)r^2 + \mathcal{O}(\mu^2, \mu r^2, r^4), \end{aligned} \quad (1.36)$$

donde “ ’ ” denota la derivada con respecto a μ . Nuestro objetivo es comprender la dinámica de (1.36) para r pequeño y μ pequeño, hecho que se logra en dos pasos.

Paso 1. Ignorar los términos de orden superior de (1.36) y estudiamos la forma normal “truncada” resultante.

Paso 2. Demostrar que la dinámica resultante de la forma normal truncada no cambia cualitativamente cuando se tiene en cuenta la influencia de los términos de orden superior que previamente no habíamos considerado.

- *Paso 1:* Ignorando los términos de orden superior en (1.36) tenemos

$$\begin{aligned}\dot{r} &= d\mu r + ar^3, \\ \dot{\theta} &= \omega + c\mu + br^2,\end{aligned}\tag{1.37}$$

donde, para facilitar la notación, hemos definido

$$d := \alpha'(0), \quad a := a(0), \quad \omega := \omega(0), \quad c := \omega'(0), \quad b := b(0).$$

Al analizar la dinámica de los campos vectoriales siempre se suele comenzar encontrando los puntos fijos y estudiando la naturaleza de su estabilidad. Con respecto a (1.37), sin embargo, procedemos de manera ligeramente diferente debido a la naturaleza del sistema de coordenadas polares. Para ser precisos, los valores de $r > 0$ y μ para los cuales $\dot{r} = 0$, pero $\dot{\theta} \neq 0$, corresponden a órbitas periódicas de (1.37). Destacamos esto en el siguiente lema.

Lema 1.10 *Para $-\infty < \frac{\mu d}{a} < 0$ y μ suficientemente pequeño*

$$(r(t), \theta(t)) = \left(\sqrt{\frac{-\mu d}{a}}, \left[\omega + \left(c - \frac{bd}{a} \right) \mu \right] t + \theta_0 \right)\tag{1.38}$$

es una órbita periódica para (1.37).

Demostración. Es inmediato comprobar que (1.38) satisface (1.37). Para interpretar (1.38) como una órbita periódica, solo necesitamos asegurarnos de que $\dot{\theta}$ sea no nulo. Dado que ω es una constante no nula, independiente de μ , esto se sigue inmediatamente tomando μ lo suficientemente pequeño. ■

Abordamos la cuestión de la estabilidad en el siguiente lema.

Lema 1.11 *La órbita periódica es*

- i) asintóticamente estable para $a < 0$;*
- ii) inestable para $a > 0$.*

Demostración. Lo podemos probar directamente viendo si $\dot{r}(t) > 0$ o < 0 . Simplemente escribiendo

$$\dot{r} = ar \left(r^2 + \frac{d\mu}{a} \right),$$

se tiene que fuera de la órbita, $r^2 > -d\mu/a$. Luego si $a < 0$, $\dot{r} < 0$. Por otro lado, dentro de la órbita, $r^2 < -d\mu/a$. Por lo que si $a < 0$, $\dot{r} > 0$.

Con respecto a los casos en los que $a > 0$, haciendo una comprobación similar vemos que sucede al revés. ■

Observamos que, dado que debemos tener $r > 0$, la única órbita periódica posible para (1.37) es (1.38). Por tanto, para $\mu \neq 0$ cumpliendo $-\infty < 2\mu d/a < 0$, (1.37) posee una única órbita periódica con amplitud $\mathcal{O}(\sqrt{|\mu|})$. Con respecto a los detalles de la estabilidad de la órbita periódica y su existencia para $\mu > 0$ o $\mu < 0$, es fácil concluir de (1.38) que hay cuatro posibilidades:

1. $d > 0$, $a > 0$;
2. $d > 0$, $a < 0$;
3. $d < 0$, $a > 0$;
4. $d < 0$, $a < 0$.

Examinamos a continuación cada caso individualmente. Notemos que en todos los casos el origen es un punto fijo estable en $\mu = 0$ para $a < 0$, e inestable en $\mu = 0$ para $a > 0$.

- Caso 1: $d > 0$, $a > 0$. En este caso, el origen es un punto fijo inestable para $\mu > 0$ y asintóticamente estable para $\mu < 0$, con una órbita periódica inestable para $\mu < 0$; ver figura 1.6.³

³Si el origen es estable para $\mu < 0$, entonces la órbita periódica debería ser inestable.

- Caso 2: $d > 0, a < 0$. En este caso el origen es un punto fijo asintóticamente estable para $\mu < 0$ y un punto fijo inestable para $\mu > 0$, con una órbita periódica asintóticamente estable para $\mu > 0$; ver figura 1.7.
- Caso 3: $d < 0, a > 0$. En este caso el origen es un punto fijo inestable para $\mu < 0$ y asintóticamente estable para $\mu > 0$, con una órbita periódica inestable para $\mu > 0$; ver figura 1.8.
- Caso 4: $d < 0, a < 0$. En este caso el origen es un punto fijo asintóticamente estable para $\mu \geq 0$ y un punto fijo inestable para $\mu < 0$, con una órbita periódica asintóticamente estable para $\mu < 0$; ver figura 1.9.

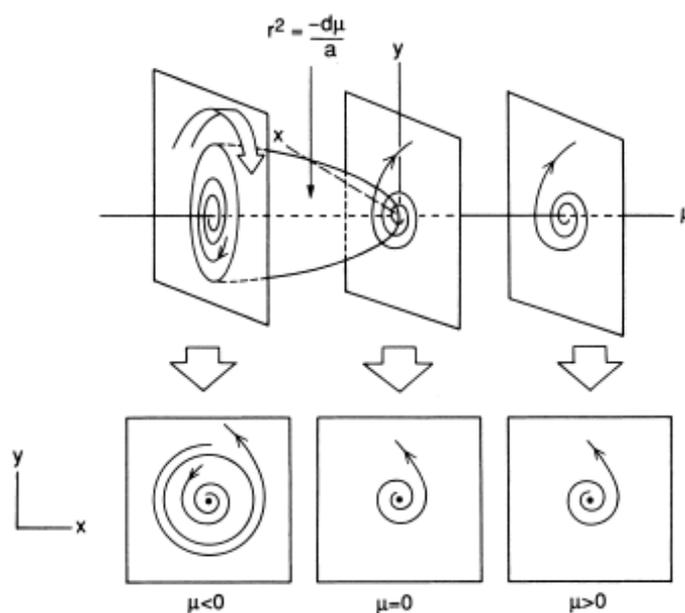


Figura 1.6: Gráfica asociada al Caso 1: $d > 0, a > 0$.

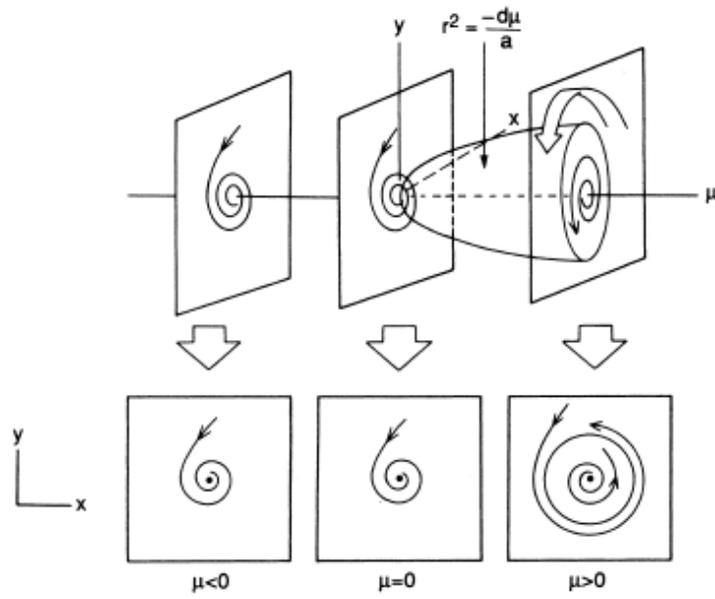


Figura 1.7: Gráfica asociada al Caso 2: $d > 0$, $a < 0$.

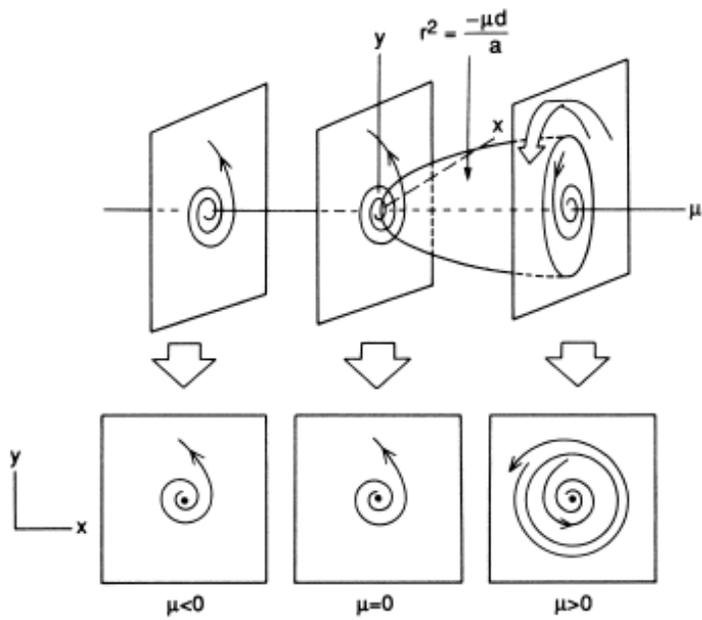


Figura 1.8: Gráfica asociada al Caso 3: $d < 0$, $a > 0$.

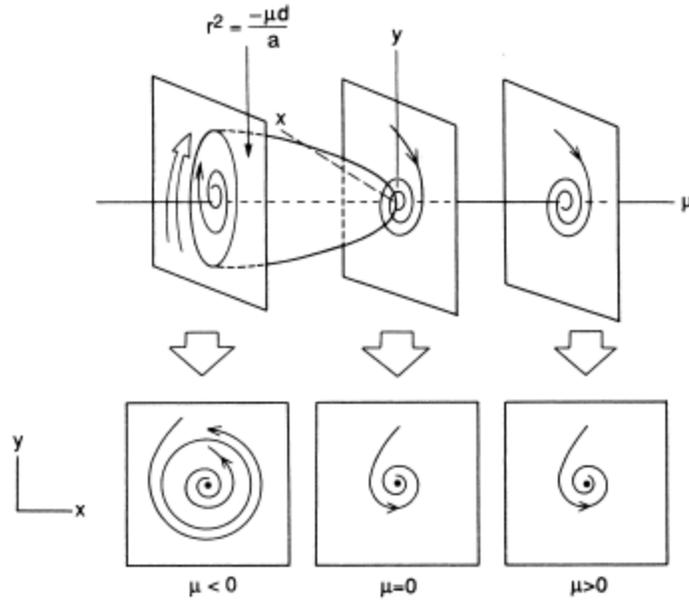


Figura 1.9: Gráfica asociada al Caso 4: $d < 0$, $a < 0$.

Hagamos algunas observaciones generales a raíz de los cuatro casos anteriores.

Observación 1. Para $a < 0$ es posible que exista una órbita periódica para $\mu > 0$ (caso 2) o $\mu < 0$ (caso 4); en ambos casos, la órbita periódica resultante es asintóticamente estable. De manera similar, para $a > 0$ es posible que exista la órbita periódica para $\mu > 0$ (caso 3) o $\mu < 0$ (caso 1); en ambas situaciones tenemos que la órbita periódica es inestable. Por lo tanto, el valor a nos indica si la órbita periódica en la bifurcación es estable ($a < 0$) o inestable ($a > 0$). El caso $a < 0$ se denomina *bifurcación supercrítica*, y el caso $a > 0$ se denomina *bifurcación subcrítica*.

Observación 2. Recordemos que

$$d = \frac{\partial}{\partial \mu} (\text{Re} \lambda(\mu))|_{\mu=0}.$$

Por lo tanto, para $d > 0$, los autovalores se cruzan desde el semiplano izquierdo al semiplano derecho a medida que μ aumenta desde valores negativos a valores positivos entorno a 0 y, para $d < 0$, los autovalores se cruzan desde el semiplano derecho al semiplano izquierdo a medida que aumenta μ . Para $d > 0$, se deduce que el origen es asintóticamente estable para $\mu < 0$ e inestable para $\mu > 0$. De manera similar, para $d < 0$, el origen es inestable para $\mu < 0$ y asintóticamente estable para $\mu > 0$.

- *Paso 2*: Llegados a este punto tenemos un análisis bastante completo sobre la estructura de la órbita de la forma normal truncada cerca de $(r, \mu) = (0, 0)$. Ahora se debería considerar el *Paso 2* en el análisis de la forma normal (1.36); es decir, ¿la dinámica obtenida con la forma normal truncada cambia cuando se consideran los efectos del término de orden superior que no tuvimos en cuenta? Afortunadamente, la respuesta a esta pregunta es no y es el contenido del siguiente teorema, cuya demostración se excede a los objetivos de este trabajo.

Teorema 1.12 (*Teorema de Poincaré-Andronov-Hopf*) *Considerando la forma normal completa (1.36), entonces, para μ suficientemente pequeño, el Caso 1, el Caso 2, el Caso 3 y el Caso 4 descritos anteriormente permanecen inalterados.*

Nota: A los casos descritos anteriormente se les denomina generalmente *bifurcaciones de Hopf*.

Capítulo 2

Reacciones bioquímicas

A lo largo de este capítulo haremos uso de conceptos y resultados presentes principalmente en [2], [8], [13] y [14].

2.1. Fundamentos de Cinética Química

En primer lugar, por simplicidad, supondremos que se tiene una reacción elemental en la que dos sustancias químicas A y B reaccionan entre sí para dar lugar a otra sustancia química C, proceso que, por ahora, representaremos por



Dicha relación estequiométrica indica que α moles de A se mezclan con β moles de B para producir un mol de C. La velocidad de esta reacción es la velocidad de acumulación de producto, luego podemos denotarla por $d[C]/dt$, donde $[C]$ representa la concentración molar de la sustancia C. Esta velocidad¹ es, basándonos en la teoría de colisiones, el producto del número de colisiones entre los dos reactivos por unidad de tiempo y la probabilidad de que una colisión sea suficientemente energética para superar la energía libre de variación de la reacción. Puesto que el número de colisiones por unidad de tiempo se considera proporcional al producto de las concentraciones de A y B, la combinación de estos factores da

$$v = -\frac{1}{\alpha} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{\beta} \frac{d[B]}{dt} = \frac{d[C]}{dt} = k[A]^\alpha [B]^\beta \quad \alpha, \beta \in \mathbb{Q}. \quad (2.2)$$

¹Los signos “-” de (2.2) evidencian el hecho de que la velocidad de cada uno de los reactivos, esto es, su concentración molar dividida por unidad tiempo, va disminuyendo a medida que se van consumiendo los reactivos A y B conforme avanza la reacción (2.1).

Trabajamos por ahora suponiendo que tanto α como β son iguales a 1. Al factor de proporcionalidad k se le denomina *constante de velocidad*², la cual depende de las formas geométricas y tamaños de las moléculas de reactivo y de la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción.³

La identificación de (2.1) con (2.2) es lo que formaliza la ley de acción de masas. Si bien es cierto que aunque la conozcamos como *ley*, no es una ley en el sentido de que sea inquebrantable, sino de que es un modelo útil, al igual que la ley de Ohm o la ley de enfriamiento de Newton. Por tanto, como modelo, hay situaciones en las que no es válida. Por ejemplo, a altas concentraciones, duplicar la concentración de un reactivo no implica necesariamente duplicar la velocidad de reacción total, y en concentraciones extremadamente bajas, puede que no sea apropiado representar la concentración como una variable continua.

Ahora bien, por razones termodinámicas, todas las reacciones se pueden ver como reacciones reversibles (también llamadas bidireccionales). Es por ello que el esquema (2.1) podríamos haberlo escrito de la forma



donde k_+ y k_- denotan, respectivamente, las constantes de velocidad de las reacciones directa e inversa⁴.

Si la reacción inversa es lenta en comparación con la reacción directa, a menudo es ignorada, y solo se muestra la dirección principal. Dado que la cantidad A se consume por la reacción directa y se produce por la reacción inversa, la velocidad de cambio de $[A]$ para esta reacción bidireccional es

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

En estado de equilibrio, las concentraciones no varían, de modo que $v_+ = v_-$, donde $v_+ = k_+[A]_{eq}[B]_{eq}$ y $v_- = k_-[C]_{eq}$

$$\frac{k_-}{k_+} = K_{eq} = \frac{[A]_{eq}[B]_{eq}}{[C]_{eq}}. \quad (2.4)$$

²Profundizaremos sobre ella en la sección 2.2.

³También depende de la presión, pero en menor medida.

⁴También es usual encontrarlas en la literatura denotadas por k_d y k_i , respectivamente.

En esta situación, las concentraciones de las especies implicadas vienen determinadas por la citada *ley de acción de masas*, la cual establece que para una reacción química reversible, en equilibrio a una temperatura constante, debe existir una relación constante entre concentraciones de reactivos y productos.

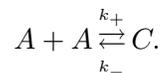
La relación k_-/k_+ , denotada por K_{eq} , es lo que denominamos *constante de equilibrio* de la reacción. Si K_{eq} es pequeña, entonces en el equilibrio, la mayor parte de A y B se combinan para dar C .

Si no hay otras reacciones que involucren a A y a C , entonces $[A] + [C]$ es constante y cuando la concentración inicial de C es nula, es igual a la concentración inicial de A , que denominamos A_0 . Si la reacción está en equilibrio, despejando en (2.4) obtenemos

$$[C]_{eq} = A_0 \frac{[B]_{eq}}{K_{eq} + [B]_{eq}}, \quad [A]_{eq} = A_0 \frac{K_{eq}}{K_{eq} + [B]_{eq}}.$$

Por tanto, cuando $[B]_{eq} = K_{eq}$, la mitad de la concentración inicial de A está ligada al estado de equilibrio.

Ahora supongamos que la reacción implica la dimerización⁵ de dos monómeros de la misma especie A para producir la especie C ,



Por cada mol de C que se produce, se utilizan dos de A , y cada vez que C se degrada, se obtienen dos copias de A . Como resultado, la velocidad de reacción de A es

$$\frac{d[A]}{dt} = 2k_-[C] - 2k_+[A]^2.$$

Sin embargo, la velocidad de producción de C es la mitad que la de A

$$\frac{d[C]}{dt} = -\frac{1}{2} \frac{d[A]}{dt},$$

⁵Proceso en el que dos subunidades estructuralmente similares, *monómeros*, se unen por enlaces para dar lugar a otro compuesto químico diferente, llamado *dímero*.

y la cantidad $[A] + 2[C]$ se mantiene constante (siempre que no haya otras reacciones).

De manera similar, en una reacción trimolecular⁶, la velocidad a la que la reacción tiene lugar es proporcional al producto de tres concentraciones, y tres moléculas son consumidas en el proceso o liberadas en la degradación del producto. En la vida real, prácticamente no existen reacciones propiamente trimoleculares ya que la probabilidad de que 3 moléculas colisionen a la vez es bajísima. Sin embargo, hay sistemas en los que la reacción se puede modelar de manera efectiva como una trimolecular.

2.2. Termodinámica y constante de velocidad

La Termodinámica proviene de dos disciplinas separadas hasta el s.XIX, la *Termología* y la *Mecánica*. La primera se encargaba de los fenómenos exclusivamente térmicos y la segunda trataba el movimiento, la fuerza y el trabajo. Actualmente, consideramos la *Termodinámica* como la parte de la Física que estudia las transferencias de calor, la conversión de la energía y la capacidad de los sistemas para producir trabajo.

Existe una estrecha relación entre la constante de velocidad de una reacción y la termodinámica.

El concepto fundamental es el de *potencial químico*⁷, μ_i , que es la derivada parcial de la energía libre de Gibbs⁸ respecto de la cantidad de moles de la sustancia i , n_i , en condiciones de temperatura, presión constantes, y donde la cantidad de moles de las sustancias distintas de i también permanece invariable. Formalmente viene expresado por

⁶La *molecularidad* en una reacción elemental es el número de moléculas (o átomos) que reaccionan en ella. El prefijo *tri-* hace referencia a que este número es 3, pudiendo ser dichas moléculas iguales o distintas.

⁷El potencial químico puede coincidir con la energía libre de Gibbs si se dan ciertas condiciones, por ejemplo, en sustancias puras, $G_i = n_i\mu_i$, luego si $n_i = 1$, entonces $G_i = \mu_i$.

⁸En un sistema dado, es la energía disponible para realizar un trabajo, en nuestro caso, para producir una reacción química.

$$\mu_i = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i} \right)_{T, P, n_{j \neq i}}.$$

Para una mezcla de gases ideales⁹, X_i , el potencial químico del gas i es una función que depende de la temperatura, la presión y la concentración,

$$\mu_i = \mu_i^0(T, P) + RT \ln(x_i),$$

donde x_i es la fracción molar de X_i , R es la constante universal de los gases ideales, T es la temperatura absoluta y P es la presión del gas. La cantidad $\mu_i^0(T, P)$ es la energía libre por mol de gas ideal puro, es decir, cuando $x_i = 1$. Por otro lado, puesto que $x_i \leq 1$, la energía libre de un gas ideal en la mezcla es siempre menor que la del gas ideal puro. La energía libre de Gibbs teniendo en cuenta la totalidad de la mezcla es

$$G = \sum_i n_i \mu_i,$$

donde n_i es el número de moles de gas i .

Este tratamiento que hemos hecho en gases ideales, puede extenderse a soluciones ideales diluidas. Si redefinimos la energía libre de Gibbs estándar, G^0 , para que sea la energía libre con una concentración de 1 M, es decir, 1 mol por litro, obtenemos

$$G = G^0 + RT \ln(c), \quad (2.5)$$

donde la concentración c está en unidades de moles por litro y G^0 se obtiene midiendo la energía libre para una solución diluida y luego extrapolándola a $c = 1$ M. En aplicaciones bioquímicas, se ignora la dependencia de la energía libre en la presión y se suponen condiciones estándar de presión (1 bar o 10^5 Pa) y temperatura (25°C).

Otra situación que se nos puede presentar es aquella en la que tenemos soluciones no ideales, como las de las células. En ese caso, sustituiremos en (2.5) la concentración c por la actividad química, a^{10} , del soluto.

⁹Un *gas ideal* es un gas teórico en el que sus partículas, con desplazamiento aleatorio, no interactúan entre sí, es decir, no intercambian energía.

¹⁰En realidad, la actividad de la sustancia i es $a_i = \gamma_i m_i \cong \gamma_i c_i$, donde m_i es la molalidad (número de moles por unidad de masa) de i y γ_i es el coeficiente de actividad de i , el cual se puede aproximar a 1 en concentraciones diluidas, hecho que se da en la mayoría de reacciones químicas.

Como la energía libre es un potencial, nos indica la preferencia de un estado en comparación con otro.

Consideremos, por ejemplo, la siguiente reacción simple



La variación de energía libre, ΔG^{11} , se define como la diferencia entre la energía libre para el estado B (el producto), denotado por G_B , y la del estado A (el reactivo), denotado por G_A , lo que viene a ser

$$\begin{aligned} \Delta G &= G_B - G_A \\ &= G_B^0 - G_A^0 + RT \ln([B]) - RT \ln([A]) \\ &= \Delta G^0 + RT \ln\left(\frac{[B]}{[A]}\right) = \Delta G^0 + RT \ln Q, \end{aligned} \quad (2.7)$$

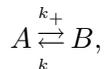
donde $Q = [B]/[A]$ se denomina *cociente de reacción*, el cual se convierte en la constante de equilibrio K_{eq} cuando $\Delta G = 0$.

El signo de ΔG tiene su importancia ya que es el que nos indica que el sentido de la reacción en cuestión es efectivamente el que se muestra en (2.6), aunque sabemos por la sección 2.1 que también ocurre la reacción inversa.

Si $\Delta G < 0$, entonces se prefiere el estado B al estado A, y la reacción tiende a convertir A en B (proceso espontáneo en sentido directo), mientras que, si $\Delta G > 0$, se prefiere el estado A al estado B y la reacción tiende a convertir B en A (proceso no espontáneo¹² en sentido directo). Cuando $\Delta G = 0$, tenemos lo que se denomina *proceso reversible*, que despejando en (2.7), resulta ser

$$\frac{[A]_{eq}}{[B]_{eq}} = e^{\frac{\Delta G^0}{RT}}. \quad (2.8)$$

Expresando esta reacción en términos de velocidades de reacción hacia delante y hacia atrás,



¹¹Las condiciones estándar en una reacción, apenas duran un instante. A medida que la reacción evoluciona, las concentraciones de los reactivos van cambiando y por consiguiente, ΔG^0 deja de ser la estándar y pasa a ser solo ΔG , con otras condiciones distintas.

¹²Es decir, requiere un aporte energético constante para que la reacción se lleve a cabo.

encontramos que en estado de equilibrio, $k_+[A]_{eq} = k_-[B]_{eq}$, de modo que

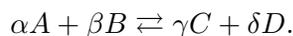
$$\frac{[A]_{eq}}{[B]_{eq}} = \frac{k_-}{k_+} = K_{eq}.$$

Combinando esto con (2.8), observamos que

$$K_{eq} = e^{\frac{\Delta G^0}{RT}}.$$

En otras palabras, cuanto más negativa sea la variación de energía libre estándar, mayor será la propensión a que la reacción tenga lugar de izquierda a derecha y menor será K_{eq} .

Cuando la reacción tiene múltiples componentes, se mantienen relaciones similares. Consideramos la siguiente reacción más compleja



El cambio de energía libre para esta reacción se define como

$$\begin{aligned} \Delta G &= \gamma G_C + \delta G_D - \alpha G_A - \beta G_B \\ &= \gamma G_C^0 + \delta G_D^0 - \alpha G_A^0 - \beta G_B^0 + RT \ln \left(\frac{[C]^\gamma [D]^\delta}{[A]^\alpha [B]^\beta} \right) \\ &= \Delta G^0 + RT \ln \left(\frac{[C]^\gamma [D]^\delta}{[A]^\alpha [B]^\beta} \right), \end{aligned}$$

y en equilibrio,

$$\Delta G^0 = -RT \ln \left(\frac{[C]_{eq}^\gamma [D]_{eq}^\delta}{[A]_{eq}^\alpha [B]_{eq}^\beta} \right) = -RT \ln(K_{eq}),$$

donde $K_{eq} = \frac{[C]_{eq}^\gamma [D]_{eq}^\delta}{[A]_{eq}^\alpha [B]_{eq}^\beta}$.

Un ejemplo importante de tal reacción es la hidrólisis de trifosfato de adenosina (ATP)¹³, que da lugar a difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico P_i , representada por



¹³Molécula descubierta por el bioquímico alemán Karl Lohmann en 1929, aunque no se tuvo constancia de su funcionamiento e importancia en los distintos procesos de transferencia energética de la célula hasta 1941, gracias a los estudios del bioquímico germano-estadounidense Fritz Albert Lipmann, ganador del Premio Nobel en 1953, junto con Krebs.

La variación de energía libre estándar para esta reacción es

$$\Delta G^0 = G_{ADP}^0 + G_{P_i}^0 - G_{ATP}^0 = -31,0kJmol^{-1},$$

dato a partir del cual podríamos calcular la constante de equilibrio para esta reacción. Sin embargo, en este caso, la importancia no reside en el tamaño de la constante de equilibrio, sino más bien en el hecho de que el ATP tiene energía libre que puede utilizarse para impulsar otras reacciones menos favorables. Por ejemplo, en todas las células vivas, el ATP se utiliza para bombear iones de una zona de baja concentración a una de alta concentración del ion, proceso llamado *transducción de energía libre*. De hecho, si se logra alcanzar la constante de equilibrio de esta reacción, entonces podemos afirmar con seguridad que el sistema está muerto, ya que en los sistemas vivos, la relación entre $[ATP]$ y $[ADP]$ $[P_i]$ se mantiene muy por encima del valor de equilibrio.

2.3. Equilibrio detallado

Supongamos que un conjunto de reacciones forman un ciclo, como se muestra en la figura 2.1.

Se plantean las ecuaciones cinéticas para cada sustancia

$$\frac{d[A]}{dt} = k_1[B] + k_{-2}[C] - (k_{-1} + k_2)[A], \quad (2.10)$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k_{-1}[A] + k_3[C] - (k_1 + k_{-3})[B], \quad (2.11)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_2[A] + k_{-3}[B] - (k_3 + k_{-2})[C].$$

Estableciendo estas derivadas en cero, debido al hecho de haber alcanzado una situación de equilibrio o reversibilidad, se tiene que las variables que definen el comportamiento del sistema respecto del tiempo, permanecen invariantes, luego se pueden encontrar las concentraciones en estado de equilibrio de A , B y C . Sin embargo, para que el sistema esté en equilibrio termodinámico, debe cumplirse una condición más fuerte. El equilibrio termodinámico requiere que la energía libre de cada estado sea la misma, para que cada reacción individual esté en equilibrio. En otras palabras, en el equilibrio no solo no hay cambios netos en $[B]$, sino que tampoco hay

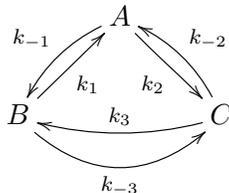


Figura 2.1: Ciclo de reacciones.

conversión neta de B en C o B en A . Esta condición significa que, en el equilibrio, $k_1[B] = k_{-1}[A]$, $k_2[A] = k_{-2}[C]$ y $k_3[C] = k_{-3}[B]$.

Por tanto se debe cumplir que

$$k_1 k_2 k_3 = k_{-1} k_{-2} k_{-3},$$

o

$$K_1 K_2 K_3 = 1,$$

donde $K_i = k_{-i}/k_i$. Dado que esta condición no depende de las concentraciones de A , B o C , entonces debe mantenerse en general, no solo en equilibrio. Para una reacción cíclica más general, el principio de equilibrio detallado requiere que el producto de las velocidades del ciclo en una dirección sea igual al producto de las velocidades en la dirección contraria. Si alguna de las velocidades depende de las concentraciones de otras sustancias químicas, dichas concentraciones también deben incluirse.

2.4. Cinética enzimática

La cinética enzimática estudia la velocidad de las reacciones químicas que son catalizadas enzimáticamente. Las enzimas son moléculas orgánicas, generalmente de naturaleza proteica que aceleran la conversión de unas moléculas (sustratos) en productos, ya que al producirse la unión enzima-sustrato, la reacción pasa a tener una ΔG^0 más pequeña. Esta reacción se lleva a cabo en el *sitio activo* (ver figura 2.2), que es el conjunto de residuos

de aminoácidos de la enzima que se unen a la molécula que va a transformarse.

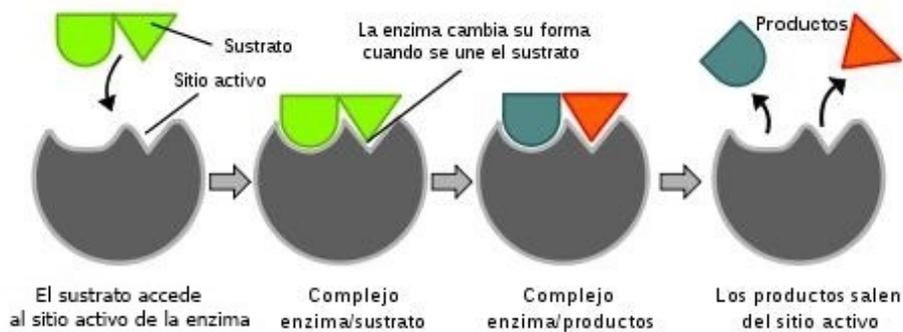
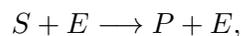


Figura 2.2: Sitio activo.

Las enzimas son, por tanto, catalizadores con la capacidad de manipular sustratos, sin ser alteradas por la reacción. Entre sus características más importantes destacan el poder catalítico¹⁴, la especificidad¹⁵ y la regulación¹⁶.

Por otro lado, las reacciones enzimáticas no siguen directamente la ley de acción de masas puesto que, a medida que aumenta la concentración de sustrato (S), la velocidad de la reacción aumenta solo hasta cierto punto, alcanzando una velocidad de reacción máxima a altas concentraciones de sustrato. Esto contradice la ley de acción de masas debido a que, si lo aplicamos a la reacción de S con la enzima E



deberíamos obtener que la velocidad de reacción aumenta linealmente a medida que aumenta $[S]$, hecho que, como acabamos de comentar, no se cumple.

¹⁴ Aceleran las reacciones biológicas, lo que aumenta la velocidad hasta 10 millones de veces o más.

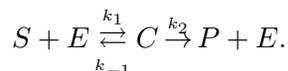
¹⁵ Normalmente catalizan la reacción de un solo sustrato particular o sustratos estrechamente relacionados.

¹⁶ Suelen estar regulados por un conjunto enormemente complicado de retroalimentaciones positivas y negativas, lo que permite un control preciso sobre la velocidad de reacción.

Fue en 1913 cuando el bioquímico alemán Leonor Michaelis y la médica canadiense Maud Menten propusieron por primera vez un modelo para explicar la desviación de la ley de acción de masas. En su esquema de reacción, la enzima E convierte el sustrato S en el producto P mediante un proceso en dos pasos. Primero E se combina con S para formar un complejo enzima-sustrato, C , que luego se descompone en el producto P liberando E en el proceso. Esquemáticamente está representado por



Aunque todas las reacciones deben ser reversibles, como se muestra aquí, las velocidades de reacción se miden normalmente en condiciones en las que P se elimina continuamente, lo que evita que se produzca la reacción inversa de manera efectiva. Es por esto que a menudo es suficiente con asumir que no se produce una reacción inversa y como consecuencia, la reacción se suele¹⁷ escribir como



Hay dos formas similares, pero no idénticas, de analizar esta ecuación: cuando $e_0 \ll s_0$, donde e_0 y s_0 son las cantidades totales de enzima y sustrato, respectivamente, disponibles inicialmente, y cuando $k_2 \ll k_{-1}$. Ambas aproximaciones dan resultados similares, por lo que es fácil confundirlos. Comenzamos por definir $s = [S]$, $c = [C]$, $e = [E]$ y $p = [P]$. La ley de acción de masas aplicada a este mecanismo de reacción da cuatro ecuaciones diferenciales para los cambios de velocidades de s , c , e y p ,

$$\frac{ds}{dt} = k_{-1}c - k_1se, \quad (2.13)$$

$$\frac{de}{dt} = (k_{-1} + k_2)c - k_1se,$$

$$\frac{dc}{dt} = k_1se - (k_2 + k_{-1})c, \quad (2.14)$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2c.$$

Por integración directa podemos hallar p y puesto que $\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0$, entonces $e + c = e_0$.

¹⁷El caso reversible se considera en la sección 2.4.5.

Por lo general, hay varias formas de expresar un sistema de ecuaciones diferenciales utilizando variables adimensionales. Esta falta de unicidad a menudo genera confusión, ya que normalmente no es obvio qué elección de variables y parámetros adimensionales es la “mejor”.

Veremos dos posibilidades distintas en las siguientes subsecciones.

2.4.1. Aproximación suponiendo $k_2 \ll k_{-1}$

Michaelis y Menten supusieron en primer lugar que k_{-1} es bastante más grande que k_2 , con lo cual a partir del complejo C se vuelve a formar sustrato a bastante mayor velocidad que producto.

Si adimensionalizamos las ecuaciones (2.13) y (2.14), teniendo en cuenta que:

- $e = e_0 - c$,
- las magnitudes fundamentales a considerar son longitud, cantidad de sustancia y tiempo,
- las unidades de cualquier concentración molar y de su velocidad son, respectivamente, mol/m^3 y $mol/(m^3s)$, por lo que de (2.14) obtenemos que

$$[k_1] = m^3 mol^{-1} s^{-1}, \quad [k_2] = s^{-1} \quad y \quad [k_{-1}] = s^{-1},$$

para que las ecuaciones sean consistentes,

tenemos que, en virtud del teorema Pi de Buckingham, las variables adimensionales que obtenemos son las siguientes:

$$\sigma = \frac{s}{s_0}, \quad \chi = \frac{c}{e_0}, \quad \tau = k_2 t, \quad \alpha = \frac{e_0}{s_0}, \quad \beta = \frac{s_0}{K_1}, \quad \epsilon = \frac{k_2}{k_{-1}}, \quad (2.15)$$

donde $K_1 = k_{-1}/k_1$ se denomina constante de Michaelis-Menten.

Derivando σ y χ respecto de τ y sustituyendo (2.13) y (2.14) en ellas, se llega a que

$$\begin{aligned}\frac{d\sigma}{d\tau} &= \frac{1}{s_0} \frac{ds}{dt} \frac{1}{k_2} = \frac{1}{s_0} (k_{-1}c - k_1se) \frac{1}{k_2} \\ &= \frac{k_{-1}\chi e_0 - k_1\sigma s_0(e_0 - \chi e_0)}{s_0 k_2} = \frac{\alpha\chi - \alpha\sigma\beta(1 - \chi)}{\epsilon},\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{d\chi}{d\tau} &= \frac{1}{e_0} \frac{dc}{dt} \frac{1}{k_2} = \frac{1}{e_0} (-(k_{-1} + k_2)c + k_1se) \frac{1}{k_2} \\ &= \frac{-(k_{-1} + k_2)\chi e_0 + k_1\sigma s_0(e_0 - \chi e_0)}{e_0 k_2} = \frac{\beta\sigma(1 - \chi) - \chi(1 + \epsilon)}{\epsilon}.\end{aligned}$$

De aquí,

$$\epsilon \frac{d\sigma}{d\tau} = \alpha\chi - \alpha\sigma\beta(1 - \chi), \quad (2.16)$$

$$\epsilon \frac{d\chi}{d\tau} = \beta\sigma(1 - \chi) - \chi(1 + \epsilon). \quad (2.17)$$

De la primera ecuación se deduce que, cuando ϵ es pequeño, σ varía muy rápidamente con respecto a τ cuando se está lejos de la variedad

$$\sigma = \frac{\chi}{\beta(1 - \chi)}, \quad (2.18)$$

que es la que anularía el término de la derecha en (2.16). Es más, si se comienza en un punto del espacio de fases (χ, σ) por encima de esa variedad, σ disminuye rápidamente, mientras que si se comienza por debajo, σ aumenta rápidamente hasta llegar cerca de esa variedad. Por otro lado, la ecuación en χ cerca de esa variedad es aproximadamente

$$\frac{d\chi}{d\tau} = -\chi,$$

con lo que χ disminuye cerca de la misma. Como allí, tanto χ como σ varían lentamente, a dicha variedad se le llama *variedad lenta*. Un esquema del mapa de fases aparece en la figura 2.3.

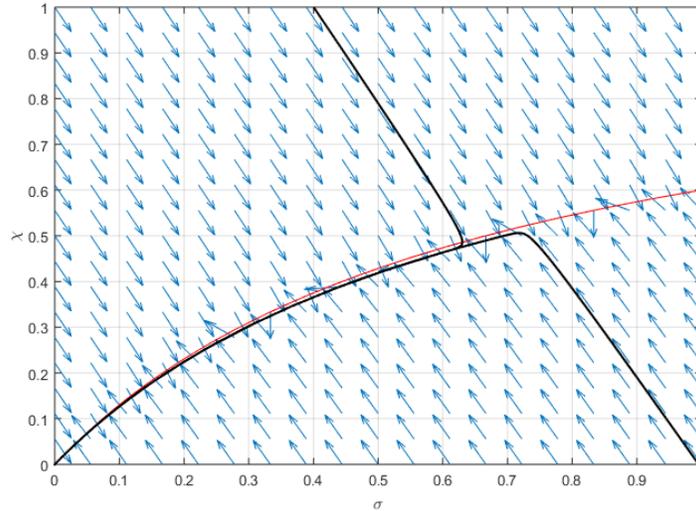


Figura 2.3: Variedad lenta (rojo) y solución de la aproximación cuando $k_2 \ll k_{-1}$, con $\beta = 1,5$, $\alpha = 0,5$, $\epsilon = 0,05$ y condición inicial $\sigma = 1$, $\chi = 0$ en el campo vectorial asociado al sistema formado por (2.16) y (2.17).

Puesto que la mayoría del tiempo las soluciones estarán cerca de la variedad lenta, se puede suponer que se cumple mayoritariamente (2.18), que en términos de las variables originales c y s y despejando c , se escribe como

$$c = \frac{e_0 s}{K_1 + s}. \quad (2.19)$$

Por tanto, la velocidad, V , de la reacción, que indica el número de moléculas de sustrato que se convierten en producto por segundo, viene dada por

$$V = \frac{dp}{dt} = k_2 c = \frac{k_2 e_0 s}{K_1 + s} = \frac{V_{max} s}{K_1 + s}, \quad (2.20)$$

donde $V_{max} = k_2 e_0$ es la velocidad máxima de reacción, alcanzada cuando la cantidad de sustrato es infinita.

A pequeñas concentraciones de sustrato, la velocidad de reacción es lineal, a una velocidad proporcional a la cantidad de enzima e_0 disponible. Sin embargo, a grandes concentraciones, la velocidad de reacción se satura a V_{max} , de modo que la velocidad máxima de reacción está limitada por la cantidad de enzima presente inicialmente y la velocidad de disociación

constante k_2 , como se puede apreciar en la figura 2.4.¹⁸

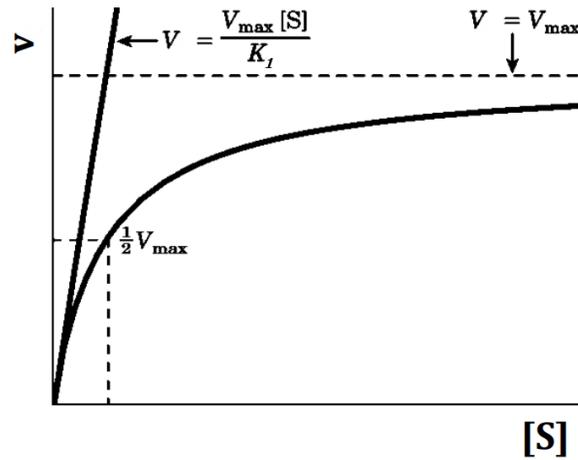


Figura 2.4: Diagrama de velocidad de reacción y constante de Michaelis-Menten (K_1).

Por esta razón, se dice que la reacción de disociación $C \xrightarrow{k_2} P + E$ limita la velocidad de esta reacción. Un dato relevante es que la igualdad (2.19) no puede ser cierta en todo momento; si lo fuera, entonces de acuerdo con (2.13) el sustrato no se consumiría y el producto no se formaría. Esto refleja el hecho de que (2.19) es una aproximación y nunca una solución exacta del sistema. Veamos ahora cómo varía el sustrato cerca de esa variedad lenta. Sumando (2.13) y (2.14), obtenemos

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dc}{dt} = -k_2c. \quad (2.21)$$

Al utilizar que

$$c \approx \frac{e_0 s}{K_1 + s},$$

obtenemos

¹⁸Como la concentración de sustrato que daría V_{max} es siempre infinita, una manera de caracterizar las enzimas es considerar la concentración de sustrato a la cual la velocidad de reacción es la mitad de la velocidad máxima. Notemos que esta concentración de sustrato coincide con la constante de Michaelis-Menten, $s = K_1$.

$$\frac{d}{dt} \left(s + \frac{e_0 s}{K_1 + s} \right) \approx -k_2 \frac{e_0 s}{K_1 + s},$$

y por tanto

$$\frac{ds}{dt} \left(1 + \frac{e_0 K_1}{(K_1 + s)^2} \right) \approx -k_2 \frac{e_0 s}{K_1 + s},$$

que especifica la velocidad a la que se consume s .

2.4.2. Aproximación suponiendo $e_0 \ll s_0$

En 1925, Briggs y Haldane [4] propusieron un análisis alternativo de una reacción enzimática, asumiendo que las velocidades de formación y descomposición del complejo eran esencialmente iguales en todo momento, excepto quizás al comienzo de la reacción ya que es cuando las dos partes del complejo se están ensamblando. Por tanto, dc/dt debería ser aproximadamente cero. Con el fin de dar a esta aproximación una base matemática, introducimos las siguientes variables adimensionales,

$$\sigma = \frac{s}{s_0}, \quad \chi = \frac{c}{e_0}, \quad \tau = k_1 e_0 t, \quad \kappa = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}, \quad \epsilon = \frac{e_0}{s_0}, \quad \alpha = \frac{k_{-1}}{k_1 s_0}. \quad (2.22)$$

Notemos que σ y χ corresponden a las mismas variables adimensionales de la sección anterior, y que lo que cambia es el escalado en tiempo τ , así como los nuevos parámetros ϵ , κ y α .

La notable eficacia de las enzimas como catalizadores de reacciones bioquímicas se refleja en las pequeñas concentraciones que se necesitan en comparación con las concentraciones de los sustratos. En este modelo, ϵ suele estar entre 10^{-2} y 10^{-7} .

Aplicando, como en el caso anterior, la regla de la cadena, (2.13), (2.14), y que $e + c = e_0$, se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{d\sigma}{d\tau} &= \frac{1}{s_0} \frac{ds}{dt} \frac{dt}{d\tau} = \frac{1}{s_0} (k_{-1}c - k_1se) \frac{1}{k_1 e_0} = \frac{k_{-1}c}{k_1 e_0 s_0} - \frac{\sigma s_0 (e_0 - c)}{e_0 s_0} \\ &= \alpha \chi - \sigma + \sigma \chi, \end{aligned} \quad (2.23)$$

$$\begin{aligned}\frac{d\chi}{d\tau} &= \frac{1}{e_0} \frac{dc}{dt} \frac{dt}{d\tau} = \frac{1}{e_0} (k_1 s e - (k_2 + k_{-1}) c) \frac{1}{k_1 e_0} = \frac{\sigma(e_0 - c)}{\epsilon e_0} - \frac{\kappa \chi}{\epsilon} \\ &= \frac{\sigma - \sigma \chi - \kappa \chi}{\epsilon},\end{aligned}$$

luego tenemos el sistema de ecuaciones diferenciales siguiente

$$\frac{d\sigma}{d\tau} = -\sigma + \chi(\sigma + \alpha), \quad (2.24)$$

$$\epsilon \frac{d\chi}{d\tau} = \sigma - \chi(\sigma + \kappa). \quad (2.25)$$

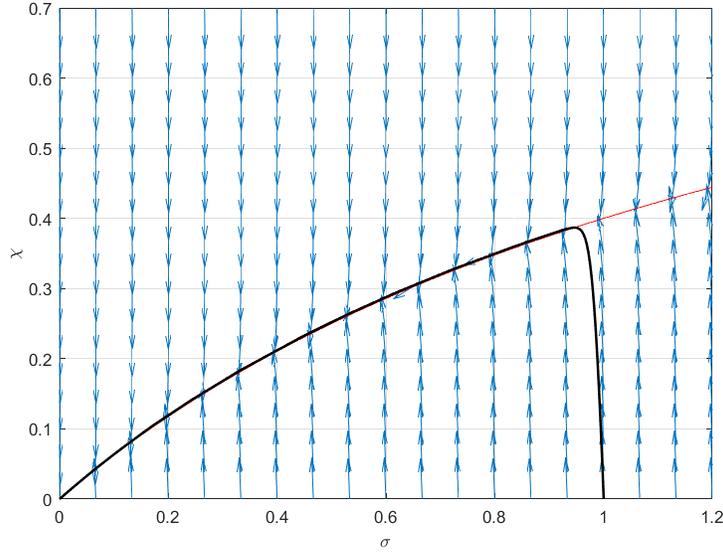


Figura 2.5: Solución de la aproximación cuando $e_0 \ll s_0$, en el plano de fases de (2.24) y (2.25) con $\kappa = 1,5$, $\alpha = 0,5$ y $\epsilon = 0,05$.

De manera análoga a la subsección anterior, $|d\chi/d\tau|$ es grande siempre, excepto cuando $\sigma - \chi(\sigma + \kappa)$ es pequeño, de aproximadamente el mismo tamaño que ϵ . Por otro lado, $\sigma - \chi(\sigma + \kappa) = 0$ define una curva (variedad lenta) en el plano de fases de σ y χ (ver figura 2.5). Si la solución comienza lejos de la variedad lenta, $|d\chi/d\tau|$ es inicialmente grande y la solución se mueve rápidamente aproximándose a la variedad lenta. La solución luego se mueve cerca de la variedad lenta en la dirección definida por la ecuación para σ ; notemos que, cerca de la variedad lenta,

$$\frac{d\sigma}{d\tau} \approx -\sigma + \frac{\sigma}{\sigma + \kappa}(\sigma + \alpha) = \frac{\sigma(\alpha - \kappa)}{\sigma + \kappa} = -\frac{q\sigma}{\sigma + \kappa} < 0, \quad (2.26)$$

donde $q = \kappa - \alpha = k_2/(k_1 s_0)$. Por tanto, σ es decreciente, por lo que la solución se mueve hacia la izquierda a lo largo de la variedad lenta.

La ecuación (2.26) describe la velocidad de absorción del sustrato y se denomina *ley de Michaelis-Menten*. En términos de las variables originales,

$$V = \frac{dp}{dt} = -\frac{ds}{dt} = \frac{k_2 e_0 s}{s + K_m} = \frac{V_{max} s}{s + K_m}, \quad (2.27)$$

donde la segunda igualdad viene de (2.25) y de que $dc/dt \approx 0$ por lo que de (2.21) tenemos $k_2 c = -ds/dt$ y la tercera igualdad se obtiene de (2.26) deshaciendo el cambio de variable y llamando K_m a

$$\frac{k_{-1} + k_2}{k_1}. \quad (2.28)$$

Comparando (2.20) con (2.27), vemos que la única diferencia aparente es que la aproximación suponiendo $k_2 \ll k_{-1}$ usa K_1 , mientras que la aproximación suponiendo $e_0 \ll s_0$ usa K_m ¹⁹. Sin embargo, los dos resultados se basan en aproximaciones diferentes: la primera aproximación del equilibrio supone que $k_{-1} \gg k_2$ mientras que la segunda aproximación supone que $e_0 \ll s_0$. Por otro lado, si $k_{-1} \gg k_2$, entonces $K_m \approx K_1$, de modo que las dos aproximaciones dan resultados similares. Como ocurre con la ley de acción de masas, la ley de Michaelis-Menten (2.27) no es de aplicación universal, pero es una aproximación útil y puede ser aplicable incluso si $\epsilon = e_0/s_0$ no es pequeño.

A pesar de que las constantes de velocidad individuales son difíciles de medir experimentalmente, la relación K_m es relativamente fácil de medir debido a que (2.27) se puede escribir de la forma

$$\frac{1}{V} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{K_m}{V_{max}} \frac{1}{s}. \quad (2.29)$$

En otras palabras, $1/V$ es una función lineal de $1/s$. Los gráficos de esta curva recíproca doble se denominan *gráficos de Lineweaver-Burk* y, a partir de dichos gráficos (determinados experimentalmente), se pueden estimar V_{max} y K_m (ver figura 2.6).

¹⁹El valor K_m caracteriza a cada enzima puesto que constituye una medida de afinidad de la enzima por el sustrato: valores bajos de K_m indican una alta afinidad mientras que valores altos representan una baja afinidad.

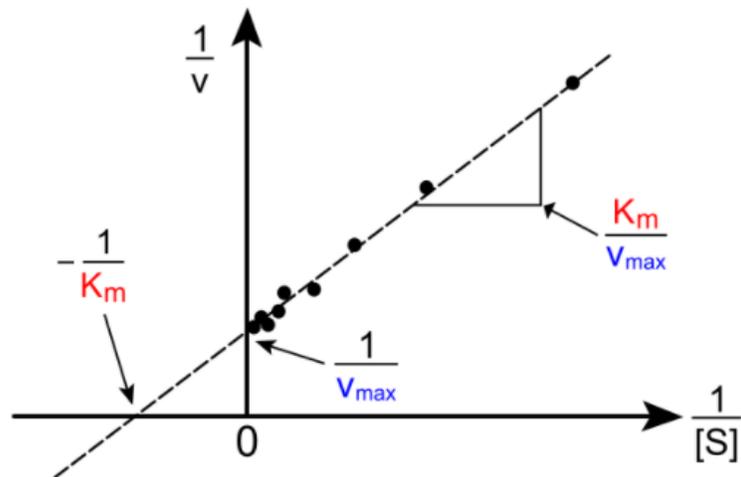


Figura 2.6: Diagrama de Lineweaver-Burk.

2.4.3. Inhibición enzimática

Un *inhibidor enzimático* es una sustancia que inhibe la acción catalítica de la enzima. Por ejemplo, los *inhibidores irreversibles* o *venenos catalíticos* como el cianuro y muchos gases nerviosos, reducen la actividad de la enzima a cero.

Centremos nuestra atención ahora en los *inhibidores competitivos* y los *inhibidores alostéricos*. Se cree que la especificidad de la enzima es una propiedad estérica²⁰ ya que gracias a la forma tridimensional que tiene, le permite encajar en forma de “cerradura y llave” con una molécula de sustrato determinada. El dilema viene cuando la forma de otra molécula es lo suficientemente similar a la de la molécula de sustrato como para conseguir encajar también en el sitio activo, evitando así la unión de una molécula de sustrato e inhibiendo, por tanto, la reacción. Puesto que el inhibidor compite con la molécula de sustrato por el sitio activo, éste recibe el nombre de *inhibidor competitivo* (ver figura 2.7).

Sin embargo, puesto que la molécula de enzima es relativamente grande,

²⁰Es decir, relacionada con la configuración espacial de los átomos, iones o moléculas de los elementos.



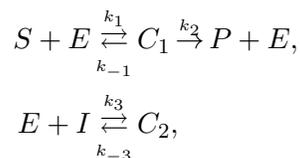
Figura 2.7: Inhibidor competitivo.

suele tener también otros sitios de unión estructuralmente diferentes a los sitios activos catalíticos, denominados *sitios alostéricos*²¹.

El *ligando*²² que se une al sitio alostérico²³ se llama *efector* o *modificador*, puesto que al unirse afecta a la actividad de la enzima en el sitio activo. Si aumenta la actividad de la enzima se denomina *activador alostérico*, y si la disminuye, *inhibidor alostérico*.

2.4.3.1. Inhibición competitiva

Incluso en el ejemplo más simple de un inhibidor competitivo, la reacción se detiene en cuanto el inhibidor se une al sitio activo de la enzima. Así, las reacciones serían



²¹La unión de una molécula en un sitio alostérico modifica o regula las condiciones de unión de otra molécula en el sitio activo. Es por ello que también se les denomina *sitios reguladores*

²²Cualquier molécula que se une a un sitio específico de una proteína. Del latín *ligare*, unir.

²³Se presume que el efecto alostérico surge debido a un cambio conformacional de la enzima, es decir, un cambio en el plegamiento de la cadena polipeptídica, llamado *transición alostérica*.

donde I representa al inhibidor y C_2 representa al complejo enzima-inhibidor (el resto de la nomenclatura es la que utilizamos en (2.12)). Usando la ley de acción de masas obtenemos

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -k_1se + k_{-1}c_1, \\ \frac{di}{dt} &= -k_3ie + k_{-3}c_2, \\ \frac{dc_1}{dt} &= k_1se - (k_{-1} + k_2)c_1, \\ \frac{dc_2}{dt} &= k_3ie - k_{-3}c_2, \\ \frac{dp}{dt} &= k_2c_1, \\ \frac{de}{dt} &= (k_{-1} + k_2)c_1 - k_1se - k_3ie + k_{-3}c_2,\end{aligned}$$

donde $s = [S]$, $c_1 = [C_1]$ y $c_2 = [C_2]$.

Como en cada molécula de enzima se forma o bien el complejo C_1 o el C_2 o permanece como está, se tiene que $e + c_1 + c_2 = e_0$, donde e_0 es la cantidad total de enzima disponible inicialmente.

Introduciendo variables adimensionales e identificando aquellas reacciones que son rápidas y se equilibran rápidamente, cuando $e_0 \ll s_0$, tenemos

$$x_1 = \frac{c_1}{e_0}, \quad x_2 = \frac{c_2}{e_0}, \quad \tilde{i} = \frac{i}{s_0},$$

y σ , τ , κ , ϵ y α son las de la sección anterior, por lo que

$$\begin{aligned}\frac{d\sigma}{d\tau} &= \frac{1}{s_0} \frac{ds}{dt} \frac{1}{k_1e_0} = \frac{1}{s_0} (-k_1se + k_{-1}c_1) \frac{1}{k_1e_0} \\ &= \frac{-k_1se + k_{-1}c_1}{k_1e_0s_0} = \sigma(x_1 + x_2 - 1) + \alpha x_1,\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\tilde{i}}{d\tau} &= \frac{1}{s_0} \frac{di}{dt} \frac{1}{k_1 e_0} = \frac{1}{s_0} (-k_3 i e + k_{-3} c_2) \frac{1}{k_1 e_0} \\
&= \frac{-k_3(e_0 - c_1 - c_2)i}{k_1 s_0 e_0} + \frac{k_{-3}}{k_1} \frac{x_2}{s_0} \\
&= \frac{k_3 \tilde{i}}{k_1} (-1 + x_1 + x_2) + \frac{k_{-3}}{k_1} \frac{c_2}{\epsilon s_0^2},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{d\tau} &= \frac{1}{e_0} \frac{dc_1}{dt} \frac{1}{k_1 e_0} = \frac{k_1 s e - (k_{-1} + k_2) c_1}{e_0^2 k_1} \\
&= \frac{s(e_0 - c_1 - c_2)}{e_0^2} - \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \frac{x_1}{e_0} \\
&= \frac{s(1 - x_1 - x_2) - s_0 \kappa x_1}{e_0} = \frac{\sigma(1 - x_1 - x_2) - \kappa x_1}{\epsilon}, \tag{2.30}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dx_2}{d\tau} &= \frac{1}{e_0} \frac{dc_2}{dt} \frac{1}{k_1 e_0} = \frac{k_3 i e - k_{-3} c_2}{k_1 e_0^2} = \frac{k_3}{k_1 e_0^2} s_0 \tilde{i} (e_0 - c_1 - c_2) - \frac{k_{-3}}{k_1} \frac{x_2}{e_0} \\
&= \frac{k_3 \tilde{i}}{k_1 \epsilon} (1 - x_1 - x_2) - \frac{k_{-3}}{k_1} \frac{x_2}{\epsilon s_0} = \frac{\frac{k_3 \tilde{i}}{k_1} (1 - x_1 - x_2) - \frac{k_{-3}}{k_1} \frac{x_2}{s_0}}{\epsilon}. \tag{2.31}
\end{aligned}$$

Observamos que, cuando ϵ es pequeño, las ecuaciones de x_1 y x_2 son rápidas siempre que el numerador de (2.30) y (2.31) no sea demasiado pequeño. Igual que en el apartado anterior, si consideramos $\epsilon \frac{dx_1}{d\tau} = 0$, obtenemos la variedad lenta

$$x_1 = \frac{\sigma - \sigma x_2}{\sigma + \kappa}. \tag{2.32}$$

Por otro lado, si consideramos $\epsilon(dx_2/d\tau) = 0$, obtenemos

$$x_1 = (1 - x_2) - \frac{k_{-3}}{k_3} \frac{x_2}{s_0 \tilde{i}}. \tag{2.33}$$

De aquí, igualando (2.32) y (2.33), se tiene que

$$\frac{\sigma}{\sigma + \kappa} - 1 = \frac{\sigma}{\sigma + \kappa} x_2 - x_2 - \frac{k_{-3}}{k_3 s_0 \tilde{i}} x_2,$$

de donde despejando x_2

$$x_2 = \frac{\frac{\kappa}{\sigma + \kappa}}{\frac{\kappa}{\sigma + \kappa} + \frac{k_{-3}}{k_3 s_0 i}}.$$

Por último, deshaciendo el cambio de variable ($c_2 = x_2 e_0$), tenemos

$$\begin{aligned} c_2 &= \frac{\frac{\frac{K_m}{s_0}}{\sigma + \frac{K_m}{s_0}} e_0}{\frac{\frac{K_m}{s_0}}{\sigma + \frac{K_m}{s_0}} + \frac{K_i}{s_0 i}} = \frac{K_m e_0}{(\sigma s_0 + K_m) \left(\frac{K_m}{\sigma s_0 + K_m} + \frac{K_i}{s_0 i} \right)} \\ &= \frac{K_m e_0 i}{K_m i + K_i s + K_m K_i}, \end{aligned}$$

donde $K_i = k_{-3}/k_3$ y K_m estaba definida en (2.28).

Procediendo de forma similar, tras despejar x_2 en términos de x_1 de (2.32) y (2.33) obtenemos

$$x_2 = -x_1 \frac{\sigma + \kappa}{\sigma} + 1 \quad y \quad x_2 = \frac{1 - x_1}{1 + \frac{K_i}{i}},$$

respectivamente. Igualando ambas expresiones y despejando x_1 tenemos

$$x_1 = \frac{K_i s}{(i + K_i) s + K_m (i + K_i) - i s},$$

luego deshaciendo el cambio de variable ($c_1 = x_1 e_0$), obtenemos

$$c_1 = \frac{K_i e_0 s}{K_i s + K_m i + K_m K_i},$$

con lo que podemos concluir que la velocidad de la reacción o velocidad de formación del producto es

$$V = k_2 c_1 = \frac{k_2 e_0 s K_i}{K_m i + K_i s + K_m K_i} = \frac{V_{max} s}{s + K_m \left(1 + \frac{i}{K_i} \right)},$$

con $V_{max} = k_2 e_0$, al igual que en las subsecciones anteriores.

Vemos que el efecto que causa el inhibidor con respecto a la fórmula (2.27) es un aumento de la constante de equilibrio efectivo de la enzima por el factor $1 + i/K_i$, es decir, de K_m a $K_m(1 + i/K_i)$, disminuyendo así la velocidad de reacción, pero dejando la velocidad máxima inalterada.

2.4.3.2. Inhibición alostérica

Si el inhibidor puede unirse a un sitio alostérico, entonces podemos contemplar la posibilidad de que la enzima se una al inhibidor y al sustrato simultáneamente. En este caso existen cuatro posibles estados para la enzima dependiendo de las uniones que se lleven a cabo en ella: enzima sola (E), enzima con sustrato (ES), enzima con inhibidor (EI) y enzima con inhibidor y sustrato (EIS). El análisis más simple de este esquema de reacción es el análisis de equilibrio para cada una de las reacciones que aparecen en la figura 2.8, excepto para la reacción de formación del producto P , que no se tiene en cuenta por considerarse k_2 despreciable.

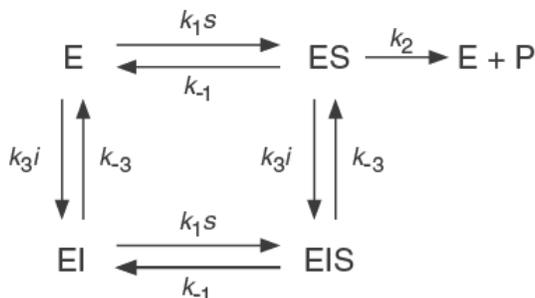


Figura 2.8: Diagrama de los posibles estados de una enzima con un sitio de unión alostérico y otro catalítico.

Definimos entonces $K_s = k_{-1}/k_1$, $K_i = k_{-3}/k_3$, y sean x , y y z , respectivamente, las concentraciones de ES, EI y EIS. Entonces, se sigue de la ley de acción de masas, que en el equilibrio mencionado proporciona las ecuaciones

$$(e_0 - x - y - z)s - K_s x = 0, \quad (2.34)$$

$$(e_0 - x - y - z)i - K_i y = 0, \quad (2.35)$$

$$ys - K_s z = 0, \quad (2.36)$$

$$xi - K_i z = 0,$$

donde $e_0 = e + x + y + z$ es la cantidad total de enzima.

Como se puede ver, estamos ante un sistema de ecuaciones lineales para x , y y z . Aunque hay cuatro ecuaciones, una es una combinación lineal de las otras tres ya que

$$\left. \begin{array}{l} es - K_s x = 0 \\ ei - K_i y = 0 \\ ys - K_s z = 0 \\ xi - K_i z = 0 \end{array} \right\} \Rightarrow \left. \begin{array}{l} x = \frac{es}{K_s} \\ y = \frac{ei}{K_i} \\ y = \frac{K_s z}{i} \\ x = \frac{K_i z}{i} \end{array} \right\} \Rightarrow \left. \begin{array}{l} x = \frac{es}{K_s} \\ y = \frac{ei}{K_i} \\ K_s K_i z = eis \\ K_s K_i z = eis \end{array} \right\}. \quad (2.37)$$

Puesto que el sistema es de rango tres, podemos determinar x , y y z como funciones de i y s . Notemos que de (2.36) y (2.37),

$$z = \frac{(e_0 - x - y - z)is}{K_s K_i} = \frac{ys}{K_s}, \quad (2.38)$$

de donde

$$y = \frac{(e_0 - x - y - z)i}{K_i}.$$

De la última igualdad, despejando y de nuevo,

$$y = \frac{(e_0 - x - z)i}{K_i + i} = \frac{(e_0 - x - \frac{ys}{K_s})i}{K_i + i},$$

de donde volviendo a despejar y ,

$$y = \frac{(e_0 - x)iK_s}{(K_s K_i + K_s i + si)}. \quad (2.39)$$

Por otro lado, de (2.34), de la tercera igualdad de (2.37), de (2.38) y de (2.39), tenemos

$$x = \frac{(e_0 - x - y - z)s}{K_s} = \frac{K_i z}{i} = \frac{K_i y s}{K_s i} = \frac{K_i s i (e_0 - x) K_s}{K_s i (K_s K_i + K_s i + s i)},$$

con lo que, simplificando términos en la última fracción y despejando x , obtenemos

$$x = \frac{e_0 K_i}{K_i + i} \frac{s}{K_s + s}.$$

De ello se deduce que la velocidad de reacción, $V = k_2 x$, viene dada por

$$V = \frac{V_{max}}{1 + i/K_i} \frac{s}{K_s + s},$$

donde $V_{max} = k_2 e_0$. Por tanto, en comparación con (2.27) y a diferencia del inhibidor competitivo, el inhibidor alostérico disminuye la velocidad máxima de la reacción, mientras que deja la constante de equilibrio K_s (que coincide con K_m cuando $k_2 = 0$) inalterada.

2.4.4. Cooperatividad

La cooperatividad²⁴ es un fenómeno biológico bastante común y que puede llegar a ser crucial en la regulación de la respuesta enzimática a cambios en la concentración de sustrato. Está producido por enzimas o receptores que presentan diversos sitios de unión, aunque también se da cooperatividad en moléculas con largas cadenas formadas por subunidades idénticas o casi idénticas (ADN, proteínas, fosfolípidos,...) cuando dichas moléculas sufren cambios de fase (al desplegarse las cadenas, por ejemplo). Esto es a lo que se conoce por *subunidad cooperativa*.

Para muchas enzimas, la velocidad de reacción no es una simple curva hiperbólica como predice el modelo de Michaelis-Menten, pero a menudo tiene un carácter sigmoideal. Esto puede ser consecuencia de efectos cooperativos en los que la enzima puede unirse a más de una molécula de sustrato, pero en los que la unión de una molécula de sustrato repercute en la unión de las siguientes. Cuando un sustrato se une a una subunidad enzimática, el resto

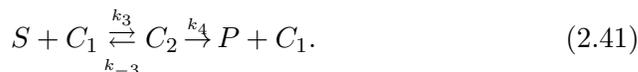
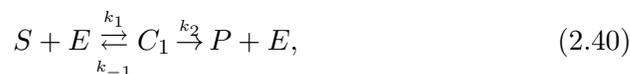
²⁴También llamada unión cooperativa.

de las subunidades son estimuladas y se activan. Los ligandos pueden tener cooperatividad positiva, cooperatividad negativa o no cooperatividad.

La *cooperatividad positiva* se da cuando la primera molécula de sustrato se une lentamente a la enzima, pero una vez unida ésta, la unión de la siguiente es rápida. Un ejemplo es la unión del oxígeno con la hemoglobina. Una molécula de oxígeno se puede unir con el ión ferroso en el anillo porfirínico de una molécula hemo en cada una de las cuatro cadenas de la molécula de hemoglobina. La desoxihemoglobina tiene una relativa baja afinidad para el oxígeno, pero cuando una molécula se une a un único hemo, crece la afinidad por el oxígeno, permitiendo que la segunda molécula se una más fácilmente, y la tercera y cuarta aún más fácilmente. La afinidad del oxígeno con la 3-oxi-hemoglobina es aproximadamente unas trescientas veces mayor que con la desoxihemoglobina. Este comportamiento conduce la curva de afinidad de la hemoglobina a ser una curva sigmoidea, más que una hipérbolica como pasa con la mioglobina monomérica. Por el mismo proceso, la habilidad de la hemoglobina para perder oxígeno crece cuantas menos moléculas estén unidas [1].

La *cooperatividad negativa* [9] causa el efecto contrario, ya que la unión de la primera molécula de sustrato disminuye la velocidad de unión posterior. Un ejemplo de esto ocurre con la relación entre el gliceraldehído-3-fosfato y la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa.

Supongamos ahora que una enzima tiene la posibilidad de unirse a dos moléculas de sustrato. Entonces, la podemos encontrar en uno de estos tres estados: como una molécula E libre, como un complejo con un sitio de unión ocupado, C_1 , y como un complejo con dos sitios de unión ocupados, C_2 . El mecanismo de reacción sería



Usando la ley de acción de masas, se pueden escribir las ecuaciones de variación en función del tiempo para las 5 concentraciones $[S]$, $[E]$, $[C_1]$, $[C_2]$ y $[P]$. Sin embargo, debido a que la cantidad de producto $[P]$ se puede determinar por cuadratura, y debido a que la cantidad total de molécula de

enzima se conserva, solo necesitamos tres ecuaciones para las tres cantidades $[S]$, $[C_1]$ y $[C_2]$. Estas son

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -k_1se + k_{-1}c_1 - k_3sc_1 + k_{-3}c_2, \\ \frac{dc_1}{dt} &= k_1se - (k_{-1} + k_2)c_1 - k_3sc_1 + (k_4 + k_{-3})c_2, \\ \frac{dc_2}{dt} &= k_3sc_1 - (k_4 + k_{-3})c_2,\end{aligned}$$

donde $s = [S]$, $c_1 = [C_1]$, $c_2 = [C_2]$ y $e + c_1 + c_2 = e_0$.

Procediendo de manera análoga a la sección 2.4.2, más concretamente, suponiendo que las concentraciones de C_1 y C_2 están en equilibrio, ($dc_1/dt = dc_2/dt = 0$), obtenemos

$$\left. \begin{aligned}k_1se - (k_{-1} + k_2)c_1 - k_3sc_1 + (k_4 + k_{-3})c_2 &= 0 \\ k_3sc_1 - (k_4 + k_{-3})c_2 &= 0\end{aligned} \right\}, \quad (2.42)$$

que implica, sumando ambas ecuaciones, que

$$k_1s(e_0 - c_1 - c_2) - (k_{-1} + k_2)c_1 = 0.$$

Despejando c_2 de esta ecuación y de la segunda ecuación de (2.42), respectivamente se obtiene que

$$c_2 = \frac{(k_{-1} + k_2 + k_1s)c_1 - k_1se_0}{-k_1s}, \quad c_2 = \frac{k_3sc_1}{k_4 + k_{-3}}.$$

Igualando ambas expresiones, resulta

$$[(k_{-1} + k_2 + k_1s)(k_4 + k_{-3}) + k_3sk_1s]c_1 = (k_1se_0)(k_4 + k_{-3}),$$

luego despejando c_1 y c_2 y dividiendo posteriormente por k_1k_3 numerador y denominador, obtenemos

$$c_1 = \frac{K_2 e_0 s}{K_1 K_2 + K_2 s + s^2},$$

$$c_2 = \frac{e_0 s^2}{K_1 K_2 + K_2 s + s^2},$$

donde $K_1 = (k_{-1} + k_2)/k_1$ y $K_2 = (k_4 + k_{-3})/k_3$, que son las constantes de equilibrio de cada una de las reacciones (2.40) y (2.41), por lo que la velocidad de reacción o velocidad de generación del producto viene dada por

$$V = k_2 c_1 + k_4 c_2 = \frac{(k_2 K_2 + k_4 s) e_0 s}{K_1 K_2 + K_2 s + s^2}.$$

Veamos a continuación tres casos extremos.

- En primer lugar, si los sitios de unión actúan de forma independiente e idéntica, entonces $k_1 = 2k_3 = 2k_+$, $2k_{-1} = k_{-3} = 2k_-$ y $2k_2 = k_4$, donde k_+ y k_- son las velocidades de reacción hacia adelante y hacia atrás para los sitios de unión individuales. El hecho de que algunos factores contengan un 2 se debe a que en la reacción están involucrados dos sitios de unión idénticos duplicando la cantidad de reactivo, es decir, la reacción va el doble de rápido que si solo tuviese un sitio. (Para la desunión sucede lo mismo, al doble de velocidad). En este caso,

$$V = \frac{2k_2 e_0 (K + s) s}{K^2 + 2Ks + s^2} = 2 \frac{k_2 e_0 s}{K + s},$$

donde $K = (k_- + k_2)/k_+$ es la constante de equilibrio del sitio de unión individual. Como era de esperar, la velocidad de reacción o de generación del producto es exactamente el doble que la del sitio de unión individual.

- Por el contrario, la cooperatividad positiva se puede modelar dejando $k_3 \rightarrow \infty$ y $k_1 \rightarrow 0$ (segundo enlace rápido y primer enlace lento), mientras se mantiene constante $k_1 k_3$, en cuyo caso $K_2 \rightarrow 0$ y $K_1 \rightarrow \infty$ mientras $K_1 K_2$ es constante. En este límite, la velocidad de la reacción es

$$V = \frac{k_4 e_0 s^2}{K_m^2 + s^2} = \frac{V_{max} s^2}{K_m^2 + s^2},$$

donde $K_m^2 = K_1 K_2$ y $V_{max} = k_4 e_0$.

En general, si n moléculas de sustrato pueden unirse a la enzima, existen n constantes de equilibrio, de K_1 a K_n . Cuando $K_n \rightarrow 0$ y $K_1 \rightarrow \infty$ manteniéndose fijo $K_1 K_n$, la velocidad de reacción es

$$V = \frac{V_{max} s^n}{K_m^n + s^n}, \quad (2.43)$$

donde $K_m^n = \prod_{i=1}^n K_i$. Esta ecuación de velocidad se conoce como *ecuación de Hill*. Por lo general, la ecuación de Hill se usa para reacciones cuyos pasos intermedios detallados no se conocen pero para los que se sospecha un comportamiento cooperativo. El exponente n y los parámetros V_{max} y K_m se determinan normalmente a partir de datos experimentales. Observemos que, de (2.43),

$$V K_m^n + (V - V_{max}) s^n = 0,$$

con lo que

$$n \ln s = n \ln K_m + \ln \left(\frac{V}{V_{max} - V} \right),$$

de modo que una gráfica de $\ln(V/(V_{max} - V))$ con respecto a $\ln s$ (llamada gráfica de Hill) es una línea recta de pendiente n , como se aprecia en la figura 2.9. Aunque el exponente n sugiere un proceso de n pasos (con n sitios de unión), en la práctica no es raro que el mejor ajuste para n sea no entero.

- Por último, un proceso de cooperatividad negativa se puede modelar disminuyendo k_3 (segundo enlace más lento que el primero).

En la figura 2.10 se puede ver la velocidad de reacción con respecto a la concentración de sustrato para los casos con sitios de unión independientes (sin cooperatividad), cooperatividad positiva (ecuación de Hill) y cooperatividad negativa.

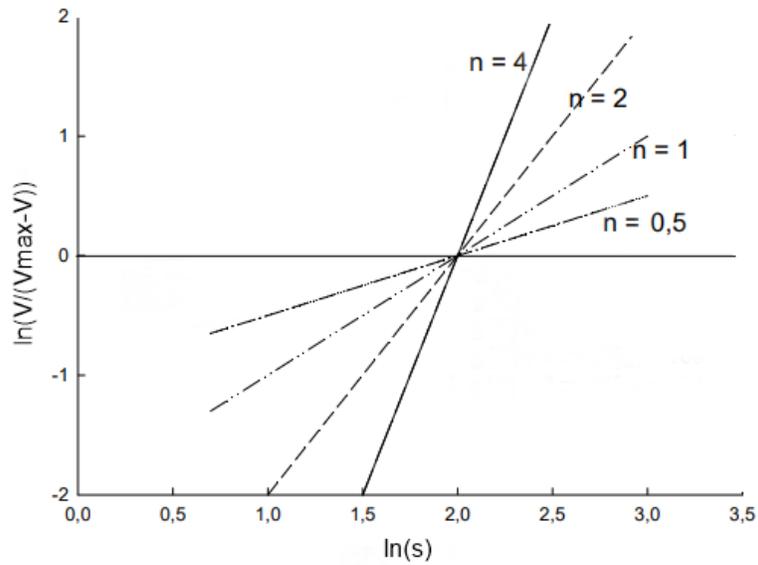


Figura 2.9: Gráfica de Hill.

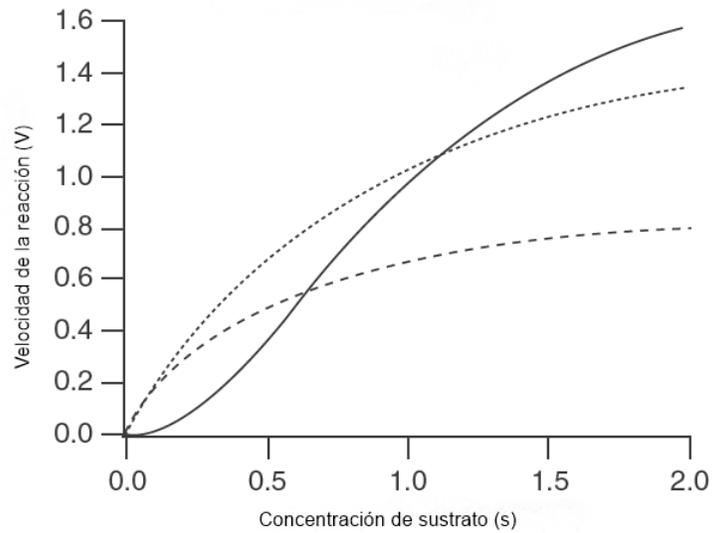
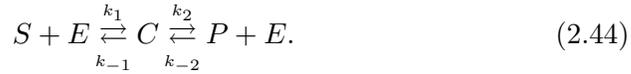


Figura 2.10: Cooperatividad positiva (línea continua) con $K_1 = 1000$ y $K_2 = 0,001$; sin cooperatividad (línea punteada) con $K_1 = 0,5$ y $K_2 = 2$; y cooperatividad negativa (línea segmentada) con $K_1 = 0,5$ y $K_2 = 100$. El resto de parámetros son $e_0 = 1$, $k_2 = 1$, $k_4 = 2$. Las unidades de concentración y tiempo son arbitrarias.

En esta figura se puede ver que con cooperatividad positiva, la velocidad de reacción o de formación del producto es una función sigmoideal de la concentración de sustrato, mientras que la cooperatividad negativa disminuye dicha velocidad de reacción.

2.4.5. Reacciones enzimáticas reversibles

Dado que todas las reacciones enzimáticas son reversibles, una comprensión general de la cinética enzimática debe tener en cuenta esta reversibilidad. En este caso, el esquema de reacción es



Procediendo como de costumbre, siendo $e + c = e_0$ y suponiendo que $e_0 \ll s_0$, tenemos la adimensionalización siguiente,

$$\begin{aligned} \sigma &= \frac{s}{s_0}, \quad \chi = \frac{c}{e_0}, \quad \tau = k_1 e_0 t, \quad \kappa = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}, \\ \epsilon &= \frac{e_0}{s_0}, \quad \alpha = \frac{k_{-1}}{k_1 s_0}, \quad \delta = \frac{k_{-2}}{k_1}, \quad \tilde{p} = \frac{p}{s_0}, \end{aligned} \quad (2.45)$$

donde las 6 primeras variables adimensionales son las obtenidas en (2.22), δ es consecuencia de introducir k_{-2} en la reacción (2.44), y la consideración ahora de una variable adimensional, \tilde{p} , que involucre a $p = [P]$, viene motivada por el uso que tendrá a continuación esta última.

Notemos que, de (2.44), obtenemos que

$$\begin{aligned} \frac{dc}{dt} &= k_1 s(e_0 - c) - (k_{-1} + k_2)c + k_{-2}p(e_0 - c), \\ \frac{dp}{dt} &= k_2 c - k_{-2}pe, \end{aligned}$$

con lo que, tras la adimensionalización, aparte de la ecuación (2.23), se tiene

$$\begin{aligned} \frac{d\chi}{d\tau} &= \frac{(\sigma + \delta\tilde{p})(1 - \chi) - \kappa\chi}{\epsilon}, \\ \frac{d\tilde{p}}{d\tau} &= (\kappa - \alpha)\chi - \delta\tilde{p}(1 - \chi). \end{aligned}$$

Por tanto, para ϵ pequeño, la variable χ es rápida y las soluciones tienden a estar en la variedad lenta, correspondiente a $dc/dt = 0$, es decir,

$$k_1 s e_0 + k_{-2} p e_0 = (k_1 s + k_{-2} p + k_{-1} + k_2) c,$$

o equivalentemente

$$c = \frac{e_0(k_1 s + k_{-2} p)}{k_1 s + k_{-2} p + k_{-1} + k_2}.$$

La velocidad de reacción, $V = dp/dt = k_2 c - k_{-2} p e$ se puede calcular entonces teniendo en cuenta que

$$e = e_0 - c = e_0 \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s + k_{-2} p + k_{-1} + k_2},$$

como

$$V = e_0 \frac{k_1 k_2 s - k_{-1} k_{-2} p}{k_1 s + k_{-2} p + k_{-1} + k_2}. \quad (2.46)$$

Cuando p es pequeño (por ejemplo, si el producto se elimina continuamente), la reacción inversa es insignificante y obtenemos la respuesta anterior (2.27). Al igual que con el caso irreversible, los supuestos de que $k_2, k_{-2} \ll k_{-1}$ y de $e_0 \ll s_0$ para la cinética enzimática reversible dan respuestas ligeramente diferentes.

Para el caso $k_{-2} \ll k_{-1}$, (con k_{-2} no demasiado grande frente a k_2), introducimos las siguientes variables adimensionales,

$$\sigma = \frac{s}{s_0}, \quad \chi = \frac{c}{e_0}, \quad \tau = k_2 t, \quad \alpha = \frac{e_0}{s_0},$$

$$\beta = \frac{s_0}{K_1}, \quad \epsilon = \frac{k_2}{k_{-1}}, \quad \delta = \frac{s_0 k_{-2}}{k_{-1}}, \quad \tilde{p} = \frac{p}{s_0},$$

donde las 6 primeras variables adimensionales son las obtenidas en (2.15), de nuevo δ es consecuencia de introducir k_{-2} en la reacción (2.44) y \tilde{p} vuelve a ser la misma que obtuvimos en (2.45).

Notemos que, en nuestro supuesto, tanto ϵ como δ son pequeños. Aparte de la ecuación en σ (2.23), se tiene entonces que

$$\frac{d\chi}{d\tau} = \frac{(\beta\sigma + \delta\tilde{p})(1 - \chi) - \chi(1 + \epsilon)}{\epsilon},$$

$$\frac{d\tilde{p}}{d\tau} = \alpha\chi - \left(\frac{\delta\alpha}{\epsilon}\right) \tilde{p} (1 - \chi).$$

También notemos que, bajo nuestros supuestos, δ/ϵ no es grande aún cuando δ y ϵ sean pequeños. Además, bajo estas últimas hipótesis, σ varía rápidamente cuando se está lejos de la variedad lenta (2.18), como en el caso irreversible. Además, por ser δ pequeño, también ocurre que, cerca de dicha variedad, $d\chi/d\tau \approx -\chi$.

Si consideramos la variedad lenta resultante de hacer $dc/dt = 0$, despreciando k_2 y k_{-2} , es decir, se desprecia la segunda reacción de (2.44), se obtiene

$$k_1s(e_0 - c) = k_{-1}c,$$

de lo que se sigue que $c = k_1se_0/(k_{-1} + sk_1)$, y por tanto,

$$V = k_2c - k_{-2}p(e_0 - c) = e_0 \frac{k_1k_2s - k_{-1}k_{-2}p}{k_1s + k_{-1}}.$$

Comparando esto con (2.46), vemos que el supuesto de $e_0 \ll s_0$ da términos adicionales en el denominador que involucran al producto p . Estas diferencias resultan del supuesto de que k_{-1} es sustancialmente más grande que k_{-2} y k_2 . El hecho de que una aproximación sea mejor que otra dependerá de los detalles de la reacción.

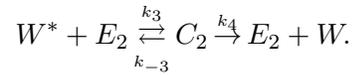
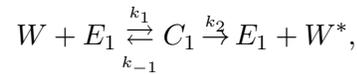
2.4.6. Cinética de Goldbeter-Koshland

La cinética de Goldbeter-Koshland describe una solución para el estado estacionario de un sistema biológico con dos estados en el que la conversión entre ellos la realizan dos enzimas con efecto opuesto.

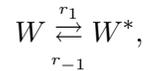
Aparte de lo visto en la subsección 2.4.4, la cooperatividad es un factor importante en la construcción de interruptores bioquímicos²⁵. Según el

²⁵La importancia de los interruptores bioquímicos reside en que son en muchos casos los

modelo de reacción propuesto en 1981 por Albert Goldbeter y Daniel Koshland, un sustrato puede estar en una de dos formas, digamos W y W^* , y transferido del estado W al W^* por una enzima E_1 , y del estado W^* al W por otra enzima E_2 . Por ejemplo, W^* podría ser un estado fosforilado de alguna enzima, E_1 podría ser la quinasa que fosforila W y E_2 la fosfatasa que desfosforila W^* . Esquemáticamente tendríamos



Si suponemos que las reacciones enzimáticas tienen lugar a velocidades de Michaelis-Menten, la reacción se simplifica a



donde, por (2.27),

$$r_1 = \frac{v_1 W}{K_1 + W}, \quad r_{-1} = \frac{v_2 W^*}{K_2 + W^*},$$

para ciertas velocidades máximas v_1 y v_2 , y donde la concentración de W se rige por la ecuación diferencial

$$\frac{dW}{dt} = r_{-1}(W_t - W) - r_1 W,$$

siendo $W + W^* = W_t$. En un supuesto estado estacionario, las velocidades de reacción (r_1 y r_{-1}) hacia adelante y hacia atrás son las mismas, luego

$$\frac{v_1 W}{v_2 W^*} = \frac{K_1 + W}{K_2 + W^*}.$$

Esto se puede reescribir como

$$\frac{v_1}{v_2} = \frac{(1-y)(\tilde{K}_1 + y)}{y(\tilde{K}_2 + 1 - y)},$$

responsables de la salud que tenemos. Un ejemplo de ellos es el receptor de melanocortina 4, *MC4*, presente en el hipotálamo y protagonista de la noticia del 15/04/2021 al descubrirse el secreto del interruptor del hambre en el cerebro [7].

donde $y = W/W_t$ y $\tilde{K}_i = K_i/W_t$, para $i = 1, 2$. Las gráficas de y en función de la relación v_1/v_2 se consiguen trazando v_1/v_2 en función de y y luego invirtiendo los ejes tal y como se muestra en la figura 2.11. Como se puede observar, la función toma valores entre 0 y 1 y tiene un comportamiento sigmoideal invertido. Cuanto más pequeños son los parámetros \tilde{K}_1 y \tilde{K}_2 , más pronunciada se vuelve la función y más se observa un comportamiento similar al de un interruptor.

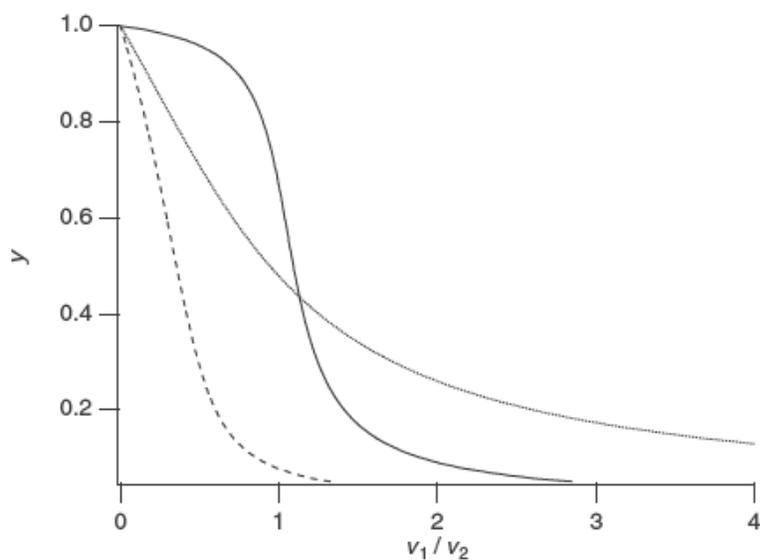


Figura 2.11: Gráfica de y en función de v_1/v_2 , para $\tilde{K}_1 = 0,1$, $\tilde{K}_2 = 0,05$ (línea continua); $\tilde{K}_1 = 1,1$, $\tilde{K}_2 = 1,2$ (línea punteada); y $\tilde{K}_1 = 0,1$, $\tilde{K}_2 = 1,2$ (línea segmentada).

2.5. Glucólisis y oscilaciones glucolíticas

El metabolismo es el conjunto de reacciones bioquímicas y procesos fisiocquímicos que ocurren en la célula y en el organismo. Por otro lado, una ruta metabólica es una sucesión de reacciones químicas donde un sustrato inicial se transforma y da lugar a productos finales a través de una serie

de metabolitos²⁶ intermedios. Un ejemplo de ruta metabólica es el de la glucólisis, que veremos en esta subsección, englobada dentro de las rutas catabólicas²⁷.

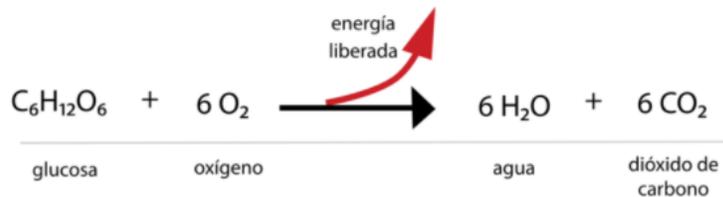


Figura 2.12: Reacción química general de la oxidación de la glucosa con liberación de energía en forma de ATP.

La principal fuente de energía en la célula es el nucleótido adenosín trifosfato (ATP)²⁸. El **ATP** se forma mediante la adición de un grupo fosfato al adenosín difosfato (ADP), o mediante la adición de dos grupos fosfato al adenosín monofosfato (AMP). El proceso de agregar un grupo fosfato a una molécula se llama fosforilación²⁹. Dado que los tres grupos fosfato en el ATP tienen cargas negativas, se requiere una energía considerable para superar la repulsión natural de los fosfatos con cargas similares a medida que se agregan grupos adicionales al AMP.

Por tanto, la hidrólisis (escisión de un enlace por medio de agua) de ATP a ADP libera grandes cantidades de energía. La energía para realizar el trabajo químico se pone a disposición de la célula mediante la oxidación³⁰

²⁶Cualquier molécula utilizada o producida durante el metabolismo. El primer metabolito es el sustrato.

²⁷Rutas en las cuales los nutrientes orgánicos se degradan oxidativamente en productos finales simples con el propósito de obtener energía química y poder reductor para ser transformadas en otras formas de energía útil para la célula. La glucólisis consiste en oxidar la glucosa para obtener energía para la célula.

²⁸Se sintetiza a través de la respiración celular, proceso que se lleva a cabo en las mitocondrias de la célula

²⁹Es el mecanismo básico de transporte de energía desde los lugares donde se produce hasta los lugares donde se necesita. Además, es uno de los principales mecanismos de regulación de la actividad de proteínas en general y de las enzimas en particular

³⁰La oxidación de la glucosa se asocia con una gran energía libre negativa, $\Delta G^0 = -2878,41 \text{ kJ/mol}$, parte de la cual se disipa como calor. Sin embargo, en las células vivas, gran parte de esta energía libre se almacena en ATP, y una molécula de glucosa produce 38 moléculas de ATP.

de la glucosa a dióxido de carbono y agua, con una liberación neta de energía (ver figura 2.12³¹).

El proceso de respiración celular se puede dividir en tres etapas: la glucólisis (vía previa que solo es requerida cuando la célula utiliza glucosa como combustible), el ciclo de Krebs y la cadena transportadora de electrones (o citocromo).

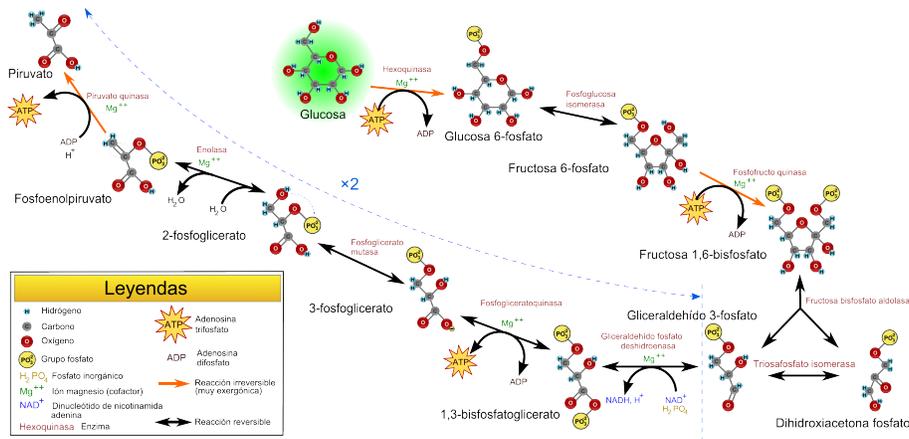


Figura 2.13: Pasos de la glucólisis.

La **glucólisis** es la principal vía metabólica para la obtención de energía de los seres vivos a partir de la glucosa y se lleva a cabo en el citoplasma de la célula. Consiste en la oxidación de glucosa hasta la obtención de dos moléculas de piruvato que posteriormente podrá ser utilizado en otras rutas metabólicas como el ciclo de Krebs e implica 11 pasos de reacción elementales, cada uno de los cuales es una reacción enzimática. Los pasos de la glucólisis se pueden ver en la figura 2.13. Los tres primeros son

1. Fosforilación de glucosa a glucosa 6-fosfato³²;

³¹Aunque la glucosa es el sustrato por excelencia de esta reacción, las proteínas y los gases también pueden ser oxidados para dar ATP. Cada uno de estos nutrientes provenientes de la alimentación del individuo tienen rutas metabólicas distintas, pero convergen en un metabolito común, el acetil-CoA, que da inicio al ciclo de Krebs.

³²La reacción directa de glucosa con fosfato para formar glucosa 6-fosfato tiene un cambio de energía libre estándar positivo relativamente grande ($\Delta G^0 = 14,3kJ/mol$) y por lo tanto no ocurre significativamente en condiciones fisiológicas.

2. Isomerización de glucosa 6-fosfato a fructosa 6-fosfato; y
3. Fosforilación de fructosa 6-fosfato a fructosa 1,6 bisfosfato.

- En el primer paso se produce la fosforilación de la glucosa mediante la enzima hexoquinasa, que cataliza³³ la hidrólisis de ATP a ADP y transfiere un grupo fosfato de una molécula de ATP a la molécula de glucosa, convirtiendo la glucosa en la molécula glucosa-6-fosfato (G6P).

De este modo, tenemos una molécula de glucosa activada, mucho más activa para participar en el resto de reacciones e incapaz de atravesar la membrana celular. De esta forma, se asegura que toda la reacción de glucólisis se produzca dentro de la célula.

- En el segundo paso, la molécula de G6P se isomeriza en una molécula de fructosa-6-fosfato mediante la enzima glucosa-6-fosfato isomerasa (G6P isomerasa)³⁴.
- En el tercer paso se vuelve a consumir una molécula de ATP, ya que la fructosa-6-fosfato recibe un fosfato en su carbono 1 a través de la enzima fosfofructoquinasa-1 (PFK-1)³⁵ convirtiéndose en la fructosa-1,6-bifosfato³⁶.

³³Este hecho produce en este paso un cambio de energía libre estándar negativo neto y hace que la reacción sea fuertemente espontánea.

³⁴En este paso se tiene un cambio de energía libre estándar positivo relativamente pequeño ($\Delta G^0 = 1,7kJ/mol$), con una constante de equilibrio de 0,5. Esto significa que se forman cantidades significativas de producto en condiciones normales.

³⁵La PFK-1 es un ejemplo de enzima alostérica ya que es inhibida alostéricamente por ATP. El ATP es tanto un sustrato de PFK-1, que se une a un sitio catalítico, como un inhibidor alostérico, que se une a un sitio regulador. La inhibición debida a ATP es eliminada por AMP y, por tanto, la actividad de PFK-1 aumenta a medida que disminuye la proporción de ATP a AMP. Esta retroalimentación permite que PFK-1 regule la tasa de glucólisis en función de la disponibilidad de ATP. Si los niveles de ATP caen, la actividad de PFK-1 aumenta, lo que aumenta la tasa de producción de ATP, mientras que, si los niveles de ATP se vuelven altos, la actividad de PFK-1 disminuye y detiene la producción de ATP.

³⁶El tercer paso es, como el primer paso, energéticamente desfavorable, si no se combina con la hidrólisis de ATP. Sin embargo, el cambio de energía libre estándar neto ($\Delta G^0 = -14,2kJ/mol$) significa que esta reacción no solo se ve fuertemente favorecida, sino que también aumenta la reacción en el segundo paso al agotar el producto del segundo paso.

Este paso es fundamental e irreversible y es el punto de control de la glucólisis. Este control se produce en esta fase ya que la glucólisis puede producirse no sólo a partir de glucosa, y, sin embargo, la fructosa-1,6-bisfosfato es un intermediario que se obtiene siempre en esta vía.³⁷

A medida que PFK-1 fosforila la fructosa 6-P, el ATP se convierte en ADP. El ADP, a su vez, se convierte de nuevo en ATP y AMP por la reacción



que es catalizada por la enzima adenilato quinasa. Dado que normalmente hay poco AMP en las células, la conversión de ADP en ATP y AMP sirve para disminuir significativamente la relación ATP/AMP, activando así PFK-1. Este es un ejemplo de un ciclo de retroalimentación positiva; cuanto mayor es la actividad de PFK-1, menor es la relación ATP/AMP, lo que aumenta aún más la actividad de PFK-1.

En determinadas condiciones, se sabe que la velocidad de la glucólisis es oscilatoria o incluso caótica [12]. Este oscilador bioquímico se conoce y se estudia experimentalmente desde hace algún tiempo. Por ejemplo, en 1973, Hess y Boiteux idearon un reactor de flujo que contenía células de levadura al que se añadía continuamente una cantidad controlada de sustrato (glucosa o fructosa). Midieron el pH y la fluorescencia de los reactivos, monitoreando así la actividad glucolítica, y encontraron rangos de entrada continua bajo los cuales la glucólisis era periódica³⁸.

La retroalimentación sobre PFK-1 es uno, pero no el único, mecanismo que se ha propuesto como causante de oscilaciones glucolíticas. Por ejemplo, la cinética de transporte de hexosa y la autocatálisis de ATP se han propuesto como posibles mecanismos [11], mientras que algunos autores han afirmado que las oscilaciones surgen como parte de toda la red de reacciones, sin que ninguna retroalimentación sea de suma importancia [3],[16]. Aquí nos

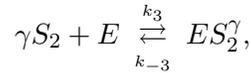
³⁷La PFK-1 tiene centros alostéricos de regulación que son sensibles a la concentración de citrato y de ácidos grasos que son intermediarios de otras reacciones y que pueden regular la producción o no de piruvato a través de la glucólisis.

³⁸Curiosamente, el comportamiento oscilatorio es diferente en las células de levadura intactas y en los extractos de levadura. En las células intactas, las oscilaciones son de forma sinusoidal y existe una fuerte evidencia de que ocurren cerca de una bifurcación de Hopf [6]. En el extracto de levadura, las oscilaciones son de tipo relajación, con escalas de tiempo muy diferentes [11].

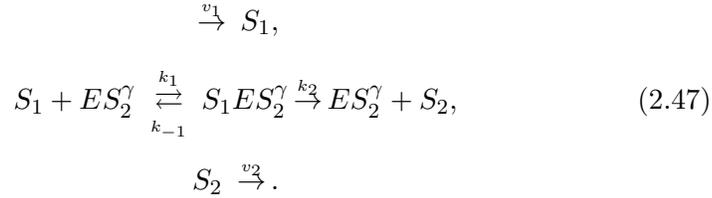
centraremos solo en la regulación PFK-1 como el mecanismo oscilatorio.

En 1968, Sel'kov propuso un modelo matemático para describir las oscilaciones glucolíticas, que fue modificado cuatro años después por Goldbeter y Lefever. Está diseñado para capturar solo la retroalimentación positiva de ADP sobre la actividad de PFK-1. En el modelo de Sel'kov, PFK-1 está inactivo en su estado libre, pero se activa al unirse con varias moléculas de ADP. Por simplicidad, el modelo no tiene en cuenta la conversión de ADP a AMP y ATP, pero asume que ADP activa PFK-1 directamente, ya que el efecto general es similar.

En el estado activo, la enzima cataliza la producción de ADP a partir de ATP a medida que se fosforila la fructosa-6-P. El esquema de reacción de Sel'kov para este proceso es el siguiente: PFK-1 (denotado por E) se activa o desactiva al unirse o desunirse con γ moléculas de ADP (denotado por S_2)



y el ATP (denominado S_1) puede unirse con la forma activada de la enzima para producir una molécula de ADP. Además, se supone que hay una velocidad constante de suministro de S_1 , mientras que el producto S_2 se elimina de forma irreversible. Por lo tanto,



La ecuación (2.47) es una reacción enzimática en la forma exacta de Michaelis Menten, por lo que deberíamos esperar una reducción similar de las ecuaciones dominantes. Aplicando la ley de acción de masas al esquema cinético de Sel'kov, encontramos cinco ecuaciones diferenciales para la producción de las cinco especies $s_1 = [S_1]$, $s_2 = [S_2]$, $e = [E]$, $x_1 = [ES_2^\gamma]$, $x_2 = [S_1ES_2^\gamma]$:

$$\begin{aligned}
\frac{ds_1}{dt} &= v_1 - k_1 s_1 x_1 + k_{-1} x_2, \\
\frac{ds_2}{dt} &= k_2 x_2 - \gamma k_3 s_2^\gamma e + \gamma k_{-3} x_1 - v_2 s_2, \\
\frac{dx_1}{dt} &= -k_1 s_1 x_1 + (k_{-1} + k_2) x_2 + k_3 s_2^\gamma e - k_{-3} x_1, \\
\frac{dx_2}{dt} &= k_1 s_1 x_1 - (k_{-1} + k_2) x_2.
\end{aligned}$$

La quinta ecuación diferencial (en e) no es necesaria, porque la enzima total disponible se conserva,

$$e + x_1 + x_2 = e_0. \quad (2.48)$$

Introduciendo ahora variables adimensionales

$$\sigma_1 = \frac{k_1 s_1}{k_2 + k_{-1}}, \quad \sigma_2 = \left(\frac{k_3}{k_{-3}}\right)^{\frac{1}{\gamma}} s_2, \quad u_1 = \frac{x_1}{e_0}, \quad u_2 = \frac{x_2}{e_0}, \quad \tau = \frac{e_0 k_1 k_2}{k_2 + k_{-1}} t,$$

tenemos

$$\begin{aligned}
\frac{d\sigma_1}{d\tau} &= \frac{ds_1}{dt} \frac{1}{e_0 k_2} = \frac{v_1 - k_1 s_1 x_1 + k_{-1} x_2}{e_0 k_2} \\
&= v - \frac{k_2 + k_{-1}}{k_2} u_1 \sigma_1 + \frac{k_{-1}}{k_2} u_2,
\end{aligned} \quad (2.49)$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\sigma_2}{d\tau} &= \frac{(k_3/k_{-3})^{\frac{1}{\gamma}} (k_2 + k_{-1})}{e_0 k_1 k_2} (k_2 x_2 - \gamma k_3 s_2^\gamma e + \gamma k_{-3} x_1 - v_2 s_2) \\
&= \alpha \left[u_2 - \frac{\gamma k_{-3}}{k_2} \sigma_2^\gamma (1 - u_1 - u_2) + \frac{\gamma k_{-3}}{k_2} u_1 \right] - \eta \sigma_2,
\end{aligned} \quad (2.50)$$

$$\begin{aligned}
\frac{du_1}{d\tau} &= \frac{(k_2 + k_{-1})((k_{-1} + k_2)x_2 - k_1 s_1 x_1 + k_3 s_2^\gamma e - k_{-3} x_1)}{e_0^2 k_1 k_2} \\
&= \frac{1}{\epsilon} \left[\frac{x_2}{e_0} - \frac{k_1 s_1 x_1}{e_0(k_2 + k_{-1})} + \frac{k_{-3} \left[\frac{k_3}{k_{-3}} s_2^\gamma (e_0 - x_1 - x_2) - x_1 \right]}{(k_2 + k_{-1}) e_0} \right] \\
&= \frac{1}{\epsilon} \left[u_2 - \sigma_1 u_1 + \frac{k_{-3}}{k_2 + k_{-1}} [\sigma_2^\gamma (1 - u_1 - u_2) - u_1] \right], \tag{2.51}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{du_2}{d\tau} &= \frac{(k_2 + k_{-1})[k_1 s_1 x_1 - (k_{-1} + k_2)x_2]}{e_0^2 k_1 k_2} \\
&= \frac{1}{\epsilon} \frac{k_1 s_1 x_1 - (k_{-1} + k_2)x_2}{(k_2 + k_{-1}) e_0} = \frac{1}{\epsilon} [\sigma_1 u_1 - u_2], \tag{2.52}
\end{aligned}$$

donde

$$\epsilon = \frac{e_0 k_1 k_2}{(k_2 + k_{-1})^2}, \quad v = \frac{v_1}{k_2 e_0}, \quad \eta = \frac{v_2(k_2 + k_{-1})}{k_1 k_2 e_0}, \quad \alpha = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1} \left(\frac{k_3}{k_{-3}} \right)^{\frac{1}{\gamma}}.$$

Si asumimos que ϵ es un número pequeño, entonces tanto u_1 como u_2 son variables rápidas y podemos hallar su valor cuando las concentraciones de x_1 y x_2 están en equilibrio, es decir, cuando $du_1/d\tau = 0$ y $du_2/d\tau = 0$, que es equivalente a

$$\left. \begin{aligned}
u_2 - \sigma_1 u_1 + \frac{k_{-3}}{k_2 + k_{-1}} [\sigma_2^\gamma (1 - u_1 - u_2) - u_1] &= 0 \\
\sigma_1 u_1 - u_2 &= 0
\end{aligned} \right\},$$

o lo que es lo mismo,

$$\left. \begin{aligned}
\sigma_2^\gamma (1 - u_1 - \sigma_1 u_1) - u_1 &= 0 \\
\sigma_1 u_1 &= u_2
\end{aligned} \right\}.$$

Por tanto,

$$\begin{aligned}
u_1 &= \frac{\sigma_2^\gamma}{\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1}, \\
u_2 &= \frac{\sigma_1 \sigma_2^\gamma}{\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1} = f(\sigma_1, \sigma_2), \tag{2.53}
\end{aligned}$$

y sustituyendo estos valores en las ecuaciones (2.49) y (2.50), el comportamiento de σ_1 y σ_2 viene dado por

$$\frac{d\sigma_1}{d\tau} = v - \frac{(k_2 + k_{-1})u_2 - k_{-1}u_2}{k_2} = v - f(\sigma_1, \sigma_2), \quad (2.54)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\sigma_2}{d\tau} &= \alpha \left[u_2 + \frac{\gamma k_{-3}}{k_2} (-\sigma_2^\gamma + \sigma_2^\gamma u_1 + \sigma_2^\gamma u_1 \sigma_1 + u_1) \right] - \eta \sigma_2 \\ &= \alpha \left[u_2 + \frac{\gamma k_{-3}}{k_2} (-\sigma_2^\gamma + u_1(\sigma_2^\gamma + \sigma_2^\gamma \sigma_1 + 1)) \right] - \eta \sigma_2 \\ &= \alpha f(\sigma_1, \sigma_2) - \eta \sigma_2. \end{aligned} \quad (2.55)$$

El objetivo del siguiente análisis es demostrar que este sistema de ecuaciones tiene soluciones oscilatorias para algún rango de la velocidad de suministro v .

En primer lugar, notemos que la función $f(\sigma_1, \sigma_2)$ está acotada por 1, lo cual concuerda, por (2.53), con el hecho de que $u_2 \leq 1$ por definición, ya que $x_2 \leq e_0$ por (2.48). Por lo tanto, si $v > 1$, por (2.54), σ_1 no estaría acotada. Por esta razón, consideramos solo $0 < v < 1$. Por otro lado, igualando a 0 las derivadas de σ_1 y de σ_2 con respecto a τ , se obtiene respectivamente

$$\begin{aligned} v - \frac{\sigma_2^\gamma \sigma_1}{\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1} &= 0, \\ \alpha \left[\frac{\sigma_1 \sigma_2^\gamma}{\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1} \right] - \eta \sigma_2 &= 0, \end{aligned}$$

de donde despejando σ_1 tenemos que las isoclinas nulas del flujo están dadas por las ecuaciones

$$\sigma_1 = \frac{v}{1-v} \frac{1 + \sigma_2^\gamma}{\sigma_2^\gamma} \quad \left(\frac{d\sigma_1}{d\tau} = 0 \right), \quad (2.56)$$

$$\sigma_1 = \frac{1 + \sigma_2^\gamma}{\sigma_2^{\gamma-1}(p - \sigma_2)} \quad \left(\frac{d\sigma_2}{d\tau} = 0 \right), \quad (2.57)$$

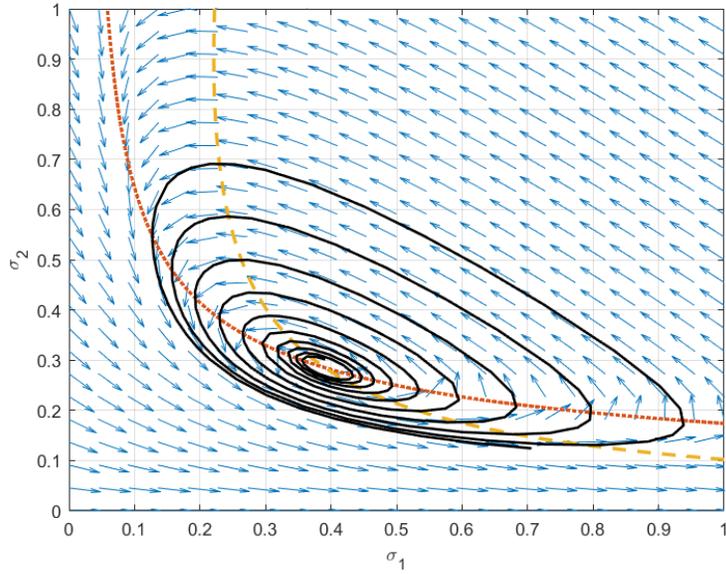


Figura 2.14: Espacio de fases del modelo de glucólisis de Sel'kov con $v = 0,0285$, $\eta = 0,1$, $\alpha = 1,0$ y $\gamma = 2$. Curva punteada: $d\sigma_1/d\tau = 0$. Curva segmentada: $d\sigma_2/d\tau = 0$. La solución dibujada corresponde a la condición inicial $(0,4,0,4)$.

donde $p = \alpha/\eta$. Dichas isoclinas nulas se muestran representadas como curvas punteada y segmentada, respectivamente, en la figura 2.14 para ciertos valores de los parámetros v , η , α y γ .

La solución en estado de equilibrio es única. Igualando (2.56) y (2.57) se deduce que

$$\frac{v}{1-v} = \frac{\sigma_2}{p-\sigma_2},$$

de donde despejando σ_2 y sustituyendo en σ_1 tenemos que dicha solución satisface

$$\begin{aligned} \sigma_2 &= pv, \\ \sigma_1 &= \frac{v(1+p^\gamma v^\gamma)}{(1-v)p^\gamma v^\gamma}. \end{aligned}$$

Es de esperar que localmente (cerca del punto fijo), el comportamiento asintótico del sistema formado por (2.54) y (2.55) sea parecido al de su sistema linealizado. Este *parecido* es el que precisa el teorema de Hartman-Grobman visto en el primer capítulo. Veamos si aplicándolo podemos deducir la estabilidad de la solución en el equilibrio.

El sistema linealizado tiene la forma

$$\frac{d\tilde{\sigma}_1}{d\tau} = -f_1\tilde{\sigma}_1 - f_2\tilde{\sigma}_2, \quad (2.58)$$

$$\frac{d\tilde{\sigma}_2}{d\tau} = \alpha f_1\tilde{\sigma}_1 + (\alpha f_2 - \eta)\tilde{\sigma}_2, \quad (2.59)$$

donde

$$f_1 = \frac{\partial f}{\partial \sigma_1} = \frac{\sigma_2^{2\gamma} + \sigma_2^\gamma}{(\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1)^2},$$

$$f_2 = \frac{\partial f}{\partial \sigma_2} = \frac{\gamma \sigma_1 \sigma_2^{\gamma-1}}{(\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1)^2},$$

que, evaluadas en el equilibrio $(\sigma_1, \sigma_2) = \left(\frac{v(1+p^\gamma v^\gamma)}{(1-v)p^\gamma v^\gamma}, pv \right)$, resultan ser

$$f_1(\sigma_1, \sigma_2) = \frac{(p^{2\gamma} v^{2\gamma} + p^\gamma v^\gamma)(1-v)^2}{(p^\gamma v^\gamma + 1)^2}, \quad (2.60)$$

$$f_2(\sigma_1, \sigma_2) = \frac{\gamma(1-v)}{p^{\gamma+1} v^\gamma + p}, \quad (2.61)$$

y donde $\tilde{\sigma}_i$ denota la desviación del valor de σ_i en estado de equilibrio.

Nota: A partir de aquí escribiremos f_1 y f_2 , haciendo abuso de notación, para referirnos a (2.60) y a (2.61). Observemos que ambas son positivas ya que p , γ y v son valores positivos y además este último es siempre estrictamente menor que 1.

Calculando

$$\begin{vmatrix} -f_1 - \lambda & -f_2 \\ \alpha f_1 & \alpha f_2 - \eta - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

tenemos que la ecuación característica para los autovalores λ del sistema lineal formado por (2.58) y (2.59) es

$$\lambda^2 - (\alpha f_2 - \eta - f_1)\lambda + f_1\eta = 0.$$

Dado que f_1 , f_2 , α y η son siempre positivos, la estabilidad del sistema lineal está determinada por el signo de

$$H = \alpha f_2 - \eta - f_1, \quad (2.62)$$

siendo estable si $H < 0$ e inestable si $H > 0$, lo que se transfiere al sistema no lineal por poder aplicarse en ambos casos el teorema de Hartman-Grobman. Los cambios de estabilidad, si existen, ocurren en $H = 0$, y dan lugar a las bifurcaciones de Hopf descritas en la sección 1.2.4 del capítulo 1.

Teniendo en cuenta (2.62) y las expresiones de f_1 y f_2 en (2.60) y (2.61), podemos escribir H en función de v como

$$\begin{aligned} H(v) &= \alpha \frac{\gamma(1-v)}{p^{\gamma+1}v^\gamma + p} - \eta - \frac{(p^{2\gamma}v^{2\gamma} + p^\gamma v^\gamma)(1-v)^2}{(p^\gamma v^\gamma + 1)^2} \\ &= \frac{(1-v)}{(1+y)}(\eta\gamma + (v-1)y) - \eta, \end{aligned}$$

siendo

$$y = (pv)^\gamma.$$

Claramente, $H(0) = \eta(\gamma - 1)$, $H(1) = -\eta$, por lo que para $\gamma > 1$, debe haber al menos un valor de bifurcación v^* correspondiente a autovalores imaginarios puros no nulos, como los estudiados en la sección 1.2.4 en el capítulo 1 y en el que ocurre que $H'(v^*) < 0$. Puesto que $H(v)$ es la suma de los autovalores de la matriz asociada a (2.58)-(2.59), con la notación de la sección 1.2.4 se tiene que $d = \alpha'(v^*) < 0$. Esto implica, por el teorema de Poincaré-Andronov-Hopf, que deberíamos estar para ese valor de bifurcación en el caso 3 o el 4. El hecho de que numéricamente se observe que existe un ciclo límite estable en cierto rango de valores de v , y que para valores mayores de ese rango, ese ciclo desaparece y el equilibrio se convierte en estable significa que el caso que se está dando realmente es el caso 4, que corresponde a una bifurcación de Hopf supercrítica.

En la figura 2.14 se mostró un ejemplo de equilibrio inestable con coeficientes $v = 0,0285$, $\eta = 0,1$, $\alpha = 1,0$ y $\gamma = 2$. Notemos que esto concuerda con lo visto anteriormente puesto que

$$\begin{aligned} H(0,0285) &= \frac{1 - 0,0285}{1 + 0,285^2} (0,2 + (0,0285 - 1)0,0285^2) - 0,1 \\ &= 0,07899 > 0. \end{aligned}$$

Las órbitas alrededor de dicho equilibrio tienden a un ciclo límite estable, como se corresponde con el caso 4 de la sección 2.4.1. En la figura 2.15 se muestra la evolución de σ_1 y σ_2 en función del tiempo.

Por otro lado, en las figuras 2.16 y 2.17 se puede apreciar la variación en el comportamiento de las oscilaciones con tan solo disminuir y aumentar v , respectivamente, 15 diezmilésimas (valores para los cuales H se mantiene positiva). Para $v=0.0270$, deja de apreciarse el comportamiento periódico mientras que para $v=0.0300$, sí se sigue observando, pero con una amplitud de oscilación menor, como es lógico atendiendo a la figura 1.9 de la sección 1.2.4. Por otro lado, en la figura 2.18 se observa el comportamiento con $v = 0,880$, valor para el cual $H < 0$ y el equilibrio es, por tanto, estable. Al tomar condiciones iniciales cerca del equilibrio, la solución correspondiente tiende hacia él.

El ciclo límite existe solo en una región muy pequeña del espacio de parámetros, expandiéndose rápidamente hasta que se vuelve infinitamente grande en amplitud a medida que v se aleja a la izquierda del valor de bifurcación. Para valores a la derecha del punto de bifurcación, no hay trayectorias estables. Esta información se resume en la figura 2.19, donde observamos que el equilibrio permanece prácticamente constante al dibujar σ_1 en función de v . La línea discontinua etiquetada como *E.e.inestable* es la curva de la parte σ_1 de los estados estacionarios inestables en función de v , mientras que la línea continua etiquetada como *E.e.estable* es la curva de la parte σ_1 de los estados estacionarios estables en función de v . Como es típico en tales diagramas de bifurcación, también se incluye el máximo de la oscilación (cuando existe) en función de v . Igualmente se podría haber optado por trazar el mínimo de la oscilación (o tanto el máximo como el mínimo). Dado que la oscilación es estable, el máximo de la oscilación se traza con una línea continua.

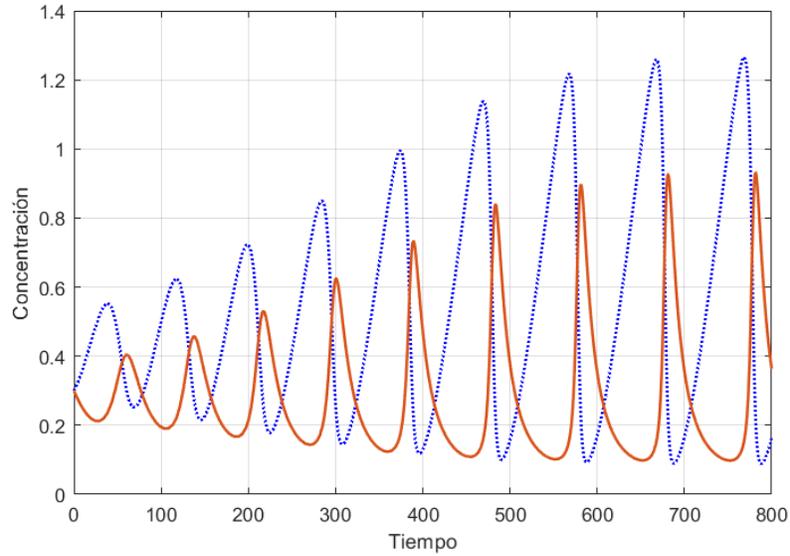


Figura 2.15: Evolución de σ_1 (línea punteada azul) y σ_2 (línea continua naranja) para el modelo de glucólisis de Sel'kov hacia una solución periódica, con $H > 0$ (equilibrio inestable). Los parámetros son los mismos que en la figura 2.14.

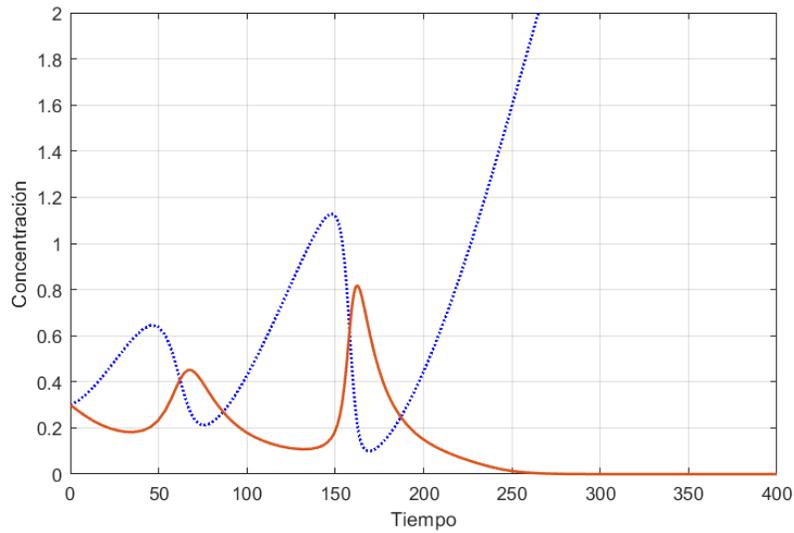


Figura 2.16: Evolución de σ_1 (línea punteada azul) y σ_2 (línea continua naranja) para el modelo de glucólisis de Sel'kov hacia una solución periódica, con $H > 0$ (equilibrio inestable). Los parámetros son los mismos que en la figura 2.15, pero en este caso con $v = 0,0270$.

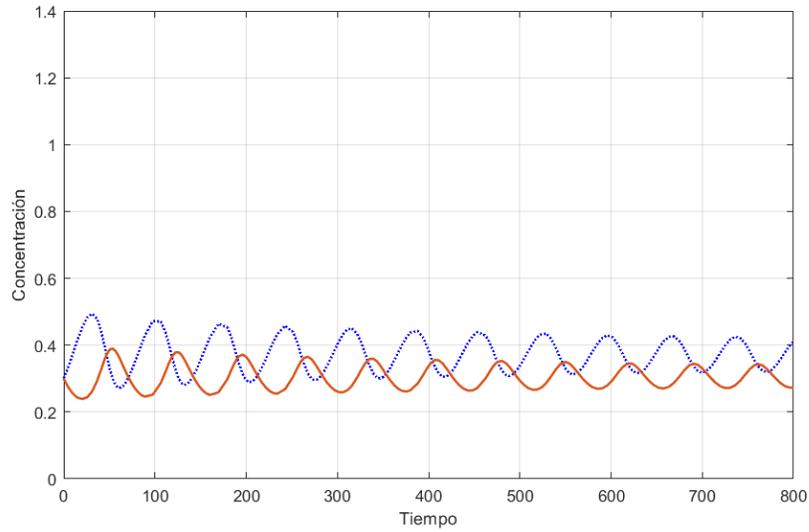


Figura 2.17: Evolución de σ_1 (línea punteada azul) y σ_2 (línea continua naranja) para el modelo de glucólisis de Sel'kov con $H > 0$ (equilibrio inestable). Los parámetros son los mismos que en la figura 2.15, pero en este caso con $v = 0,0300$.

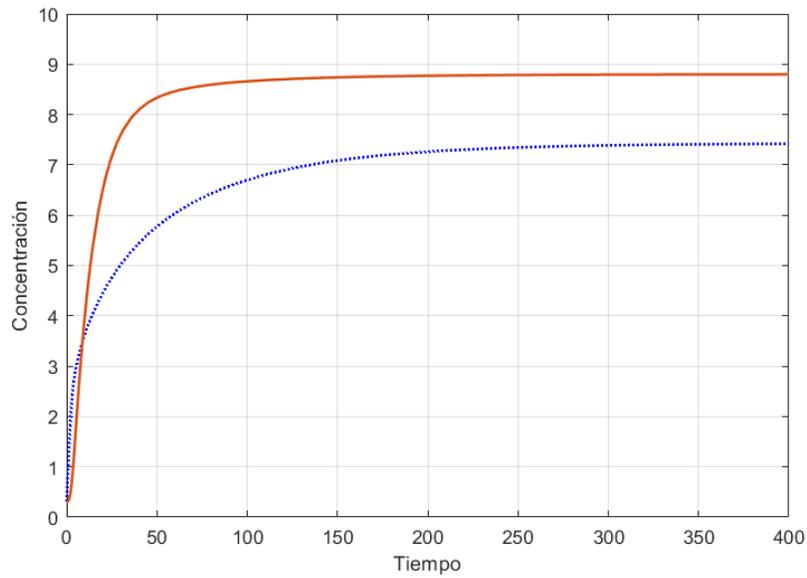


Figura 2.18: Evolución de σ_1 (línea punteada azul) y σ_2 (línea continua naranja) para el modelo de glucólisis de Sel'kov con $H < 0$ (equilibrio estable). Los parámetros son los mismos que en la figura 2.15, pero en este caso con $v = 0,880$.

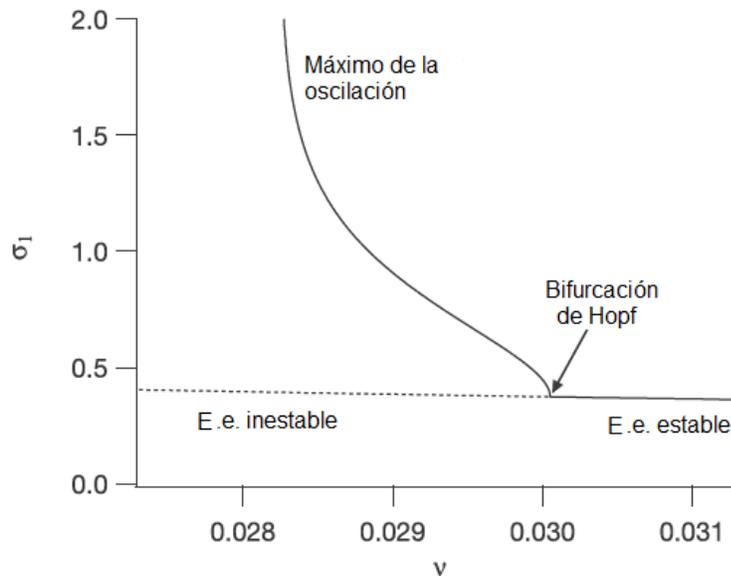


Figura 2.19: Diagrama de bifurcación para el modelo de glucólisis de Sel'kov.

Cabe destacar que a pesar de que el modelo de Sel'kov tiene ciertas características que son cualitativamente correctas, no concuerda con los resultados experimentales en varios puntos. En 1973, Hess y Boiteux informaron de que para altas y bajas velocidades de administración de sustrato, existe una solución estable en estado de equilibrio. Hay dos puntos de bifurcación de Hopf, uno asociado a la velocidad de flujo de 20 mM/h y otro a la de 160 mM/h . El periodo de oscilación asociado a la velocidad de flujo baja es de aproximadamente 8 minutos y disminuye en función de la velocidad de flujo a aproximadamente 3 minutos en el punto más alto de bifurcación de Hopf³⁹. Sin embargo, el modelo de Sel'kov tiene un único punto de bifurcación de Hopf.

³⁹En 1972, Goldbeter y Lefever propusieron un modelo de tipo Monod-Wyman-Changeux que proporcionó una descripción más precisa de las oscilaciones. Más recientemente, al ajustar un modelo más simple a los datos experimentales sobre la cinética de PFK-1 en el músculo esquelético, Smolen (1995) ha demostrado que este nivel de complejidad no es necesario. Este modelo supone que PFK-1 consta de cuatro subunidades idénticas e independientes y reproduce bien las oscilaciones observadas.

Apéndice A

Programas en MATLAB

Código 2.1: FuncionSistema.m

```
1 %Este programa toma la cadena de caracteres de las funciones y la pasa a
2 %'números'
3 function F=FuncionSistema(t,X)
4 global funcionf funciong
5 sigma=X(1);
6 chi=X(2);
7 F=[eval(funcionf); eval(funciong)];
```

Código 2.2: CampoVectorial.m (figura 2.3)

```
1 %Dibuja el campo vectorial asociado al sistema autónomo
2 %plano dsigma/dt = f(sigma,chi) dchi/dt= g(sigma,chi) y sus soluciones.
3 %Modificar las líneas 15, 16 y 35 dependiendo del sistema en cuestión.
4 clear
5 global funcionf funciong
6 clf reset
7 puntos=16;
8 sigmaMin = 0; sigmaMax = 1; chiMin = 0; chiMax = 1;
9 %los valores que pueden tomar tanto sigma como chi están siempre entre 0 y
10 %1
11 incrsigma = (sigmaMax-sigmaMin)/puntos; incrchi = (chiMax-chiMin)/puntos;
12 [sigma,chi] = meshgrid(sigmaMin:incrsigma:sigmaMax, chiMin:incrchi:chiMax); %rejilla ↔
    ↔ de puntos para dibujar los vectores tangentes a las curvas solución que pasan ↔
    ↔ por dichos puntos
13 [n,m]=size(sigma);
14 %definimos el sistema en cuestión
15 funcionf = '(0.5*chi-0.5*1.5.*sigma.*(1-chi))./0.05'; %valor de los parámetros: alpha↔
    ↔ =0.5, beta=1.5, eps=0.05
16 funciong = '(1.5*sigma.*(1-chi)-chi.*(1+0.05))./0.05';
17 Heading = ['\n\n', 'Parámetros para el sistema autónomo \n\n', ' dsigma/dt = ',...
18 funcionf, ' dchi/dt = ', funciong,'\n\n'];
19 fprintf(Heading)
20 fprintf('\n sigmaMin = %g sigmaMax = %g chiMin = %g chiMax = %g \n',...
21 sigmaMin, sigmaMax, chiMin, chiMax)
22 fprintf('\n incrsigma = %g incrchi = %g \n\n', incrsigma, incrchi)
```

```

23 evalf=eval(funcionf);
24 evalg=eval(funciong);
25 L=sqrt(evalf.^2+evalg.^2);
26 %Dibuja el campo vectorial
27 quiver(sigma, chi, evalf./L,evalg./L,0.8)
28 axis([sigmaMin,sigmaMax,chiMin,chiMax])
29 grid on
30 xlabel('\sigma')
31 ylabel('\chi')
32 hold
33 hold on %Definimos y dibujamos la variedad lenta
34 y1=chiMin:1/200:chiMax;
35 x1=y1./(1.5.*(1-y1));
36 plot(x1,y1,'r')
37 %Dibuja, si se requiere, soluciones seleccionando la condición inicial
38 %pinchando con el ratón en el mapa de fases o introduciendola por teclado.
39 preg(1)='s';
40 while preg(1) == 's'
41     preg(2)=input('¿Dibujo una solución con el ratón? (s/n)', 's');
42     while preg(2) == 's'
43         fprintf('\n Localice con el ratón la condición inicial en la ventana \n')
44         [inicialsigma,inicialchi]=ginput(1);
45
46         [tiempo,sol]=ode15s('FuncionSistema',[0,200], [inicialsigma,inicialchi]);
47         hold on %El comando ode15s resuelve la ecuación diferencial para t=0.30 y en ←
48         → ese punto inicial
49         plot(sol(:,1),sol(:,2), 'k','LineWidth',1.5)
50         [tiempo,sol]=ode15s('FuncionSistema',[0,-200], [inicialsigma,inicialchi]);
51         hold on
52         plot(sol(:,1),sol(:,2), 'k','LineWidth',1.5)
53         preg(2) = input('¿Dibujo otra solución con ratón? ', 's');
54     end
55     preg(3)=input('¿Dibujo una solución con valor inicial por teclado? (s/n)', 's');
56     while preg(3) == 's'
57         fprintf('\n Coordenada sigma inicial en la ventana \n')
58         inicialsigma=input('sigma_0 = ');
59         fprintf('\n Coordenada chi inicial en la ventana \n')
60         inicialchi=input('chi_0 = ');
61
62         [tiempo,sol]=ode15s('FuncionSistema',[0,200], [inicialsigma,inicialchi]);
63         hold on
64         plot(sol(:,1),sol(:,2), 'k','LineWidth',1.5)
65         [tiempo,sol]=ode15s('FuncionSistema',[0,-200], [inicialsigma,inicialchi]);
66         hold on
67         plot(sol(:,1),sol(:,2), 'k','LineWidth',1.5)
68         preg(3) = input('¿Dibujo otra solución con teclado? ', 's');
69     end
70 end

```

Código 2.3: CampoVectorial.m (figura 1.1)

```

1 %Para obtener los mapas de fase de la figura 1.1, cambiar la línea 7 por
2 puntos=12;

```

```

3 %la línea 8 por
4 sigmaMin = -1; sigmaMax = 1; chiMin = -1; chiMax = 1;
5 %las líneas 15 y 16 por
6 funcionf = '-3.*chi-sigma';
7 funciong = '-chi-3.*sigma'; %en la figura de la izquierda y por
8 funcionf = '-4.*sigma';
9 funciong = '2.*chi'; %en la figura de la derecha
10 %las líneas 30 y 31 por
11 xlabel('\x_1')
12 ylabel('\x_2') %y
13 xlabel('\y_1')
14 ylabel('\y_2') %respectivamente
15 %la línea 27 de la figura de la derecha por
16 quiver(chi, sigma, evalg./L,evalf./L,0.8)
17 %las líneas 48, 51, 63 y 66 en la figura derecha por
18 plot(sol(:,2),sol(:,1), 'k','LineWidth',1.5)
19 %y suprimir las líneas 33, 34, 35 y 36 para ambas figuras.

```

Código 2.4: CampoVectorial.m (figuras de la sección 1.2.2)

```

1 %Cambiar hasta la línea 37 de CampoVectorial.m por lo siguiente
2 xMin = -2; xMax = 2; muMin = -2; muMax = 2;
3 incrx = (xMax-xMin)/puntos; incrch = (muMax-muMin)/puntos;
4 [x,mu] = meshgrid(xMin:incrx:xMax, muMin:incrch:muMax);
5 f='mu-x.^2'; %para la figura 1.2
6 f='mu.*x-x.^2'; %para la figura 1.3
7 f='mu.*x-x.^3'; %para la figura 1.4
8 f='mu-x.^3'; %para la figura 1.5
9 [x,mu]=meshgrid(-1:0.2:1,-1:0.2:1);
10 dx=eval(f); %primera componente del vector tangente
11 dmu=zeros(size(mu)); %segunda componente del vector tangente
12 L=sqrt(dx.^2+dmu.^2);
13 q=quiver(mu,x,dmu./L,dx./L,0.8)
14 axis([xMin,xMax,muMin,muMax])
15 xlabel('\mu')
16 ylabel('x')
17 hold
18
19
20 %Para la figura 1.2:
21 %Definimos y dibujamos los puntos fijos estables
22 hold on
23 x1=0:1/200:xMax;
24 y1=x1.^2;
25 p1=plot(y1,x1,'g')
26 p1(1).LineWidth = 2.3;
27 %A continuación definimos y dibujamos los puntos fijos inestables
28 hold on
29 y1=xMin:1/200:0;
30 x1=y1.^2;
31 p1=plot(x1,y1,'r:')
32 p1(1).LineWidth = 2.3;
33 plot(sol(:,2),sol(:,1),'k','LineWidth',1.3)
34

```

```

35
36 %Para la figura 1.3:
37
38 %Definimos y dibujamos los puntos fijos inestables
39 hold on
40 P1=[0 0]; P2=[2 0];
41 p1=plot([P1(1) P2(1)], [P1(2) P2(2)], 'r:') %para la recta del eje x
42 p1(1).LineWidth = 2.3;
43 hold on
44 y1=xMin:1/200:0;
45 x1=y1;
46 p1=plot(x1,y1,'r:')
47 p1(1).LineWidth = 2.3;
48
49 %Definimos y dibujamos los puntos fijos estables
50 hold on
51 P1=[-2 0]; P2=[0 0];
52 p1=plot([P1(1) P2(1)], [P1(2) P2(2)], 'g:') %para la recta del eje x
53 p1(1).LineWidth = 2.3;
54 hold on
55 y1=0:1/200:xMax;
56 x1=y1;
57 p1=plot(x1,y1,'g:')
58 p1(1).LineWidth = 2.3;
59
60
61 %Para la figura 1.4:
62
63 %Definimos y dibujamos los puntos fijos inestables
64 hold on
65 P1=[0 0]; P2=[2 0];
66 p1=plot([P1(1) P2(1)], [P1(2) P2(2)], 'r:') %para la recta del eje x
67 p1(1).LineWidth = 2.3;
68
69 %Definimos y dibujamos los puntos fijos estables
70 hold on
71 P1=[-2 0]; P2=[0 0];
72 p1=plot([P1(1) P2(1)], [P1(2) P2(2)], 'g:') %para la recta del eje x
73 p1(1).LineWidth = 2.3;
74 hold on
75 y1=xMin:1/200:0;
76 x1=xMin:1/200:xMax;
77 y1=x1.^2;
78 p1=plot(y1,x1,'g:')
79 p1(1).LineWidth = 2.3;
80
81
82 %Para la figura 1.5:
83
84 %Definimos y dibujamos los puntos fijos estables
85 hold on
86 y1=xMin:1/200:0;
87 x1=xMin:1/200:xMax;
88 y1=x1.^3;
89 p1=plot(y1,x1,'g:')
90 p1(1).LineWidth = 2.3;

```

Código 2.5: CampoVectorial.m (figura 2.5)

```
1 %Para obtener el mapa de fase de la figura 2.5, cambiar la línea 7 por
2 puntos=18;
3 %la línea 8 por
4 sigmaMin = 0; sigmaMax = 1.2; chiMin = 0; chiMax = 0.7;
5 %las líneas 15 y 16 por
6 funcionf = '-sigma+chi.*(sigma+0.5)'; %valor de los parámetros: alpha=0.5, kappa↔
↔ =1.5, eps=0.05
7 funciong = '(sigma-chi.*(sigma+1.5))./0.05';
8 %las líneas 30 y 31 por
9 xlabel('\sigma')
10 ylabel('\chi')
11 %y las líneas 34 y 35 por
12 x1=sigmaMin:1/200:sigmaMax;
13 y1=x1./(x1+1.5).
```

Código 2.6: CampoVectorial.m (figura 2.14)

```
1 %Para obtener la figura 2.14, cambiar las líneas 15 y 16 por:
2 funcionf = '0.0285-(sigma.*chi.^2)./(chi.^2.*sigma+chi.^2+1)'; %valor de los pará↔
↔ metros: v=0.0285, mu=0.1, alfa=1.0 y gamma=2.
3 funciong = '(sigma.*chi.^2)./(chi.^2.*sigma+chi.^2+1)-0.1.*chi';
4 %y la línea 35 por:
5 x1=(0.0285*(1+y1.^2))./((1-0.0285)*y1.^2);
6 p1=plot(x1,y1,'!')
7 p1(1).LineWidth = 2;
8 x2=(1+y1.^2)./(y1.*(10-y1));
9 hold on
10 p2=plot(x2,y1,'--')
11 p2(1).LineWidth = 2;
```

Código 2.7: SelkovPeriodica.m

```
1 %Modelo de Sel'kov hacia una solución periódica
2 %Para obtener las gráficas con v=0.0270, v=0.0300 y v=0.88, cambiar este dato en la lí↔
↔ nea 10, además de cambiar tf=400 en la línea 6
3 clear all
4 % Condiciones iniciales
5 x0=[0.3,0.3];
6 tf=800; % Tiempo final
7 %Definimos f a partir de las ecuaciones del sistema formado por
8 %dsigma1/dtau y dsigma2/dtau y sustituyendo en ellas los valores
9 %v=0.0285, eta=0.1, alfa=1.0 y gamma=2
10 f=@(t,x) [0.0285-(x(1)*x(2)^2)/(x(2)^2*x(1)+x(2)^2+1);1.0*(x(1)*x(2)^2)/(x(2)^2*x↔
↔ (1)+x(2)^2+1)-0.1*x(2)]; %x(1) corresponde a sigma1 y x(2) a sigma2
11 [t,x]=ode15s(f,[0,tf],x0);
12 p1=plot (t,x(:,1),'b:') %dibuja la evolución de sigma1
13 p1(1).LineWidth = 1.5;
14 hold on
15 p2=plot (t,x(:,2)) %dibuja la evolución de sigma2
```

```

16 p2(1).LineWidth = 1.5;
17 axis ([0 tf 0.0 1.4])
18 grid on
19 xlabel ('Tiempo')
20 ylabel ('Concentración');

```

Código 2.8: SelkovBifurcacion.m

```

1 %Gráfica de sigma1 en función de v (modelo de glucólisis de Sel'kov)
2 hold on
3 x = linspace(0.027,0.031,30);
4 y = (1+100.*x.^2)./(100.*x-100.*x.^2);
5 p=plot(x,y,'b:');
6 p(1).LineWidth = 1.5;
7 axis ([0.027 0.031 0.0 0.8])
8 xlabel('v');
9 ylabel('\sigma_1');

```

Bibliografía

- [1] Alberts, B., *Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, New York, pp. 173-174, 2008.

- [2] Atkins, P. & De Paula, J., *Atkins' Physical Chemistry*, 2009.

- [3] Bier, M., Teusink, B., Kholodenko, B.N. & Westerhoff, H.V., *Control analysis of glycolytic oscillations*, *Biophysical Chemistry* 62, pp. 15–24, 1996.

- [4] Briggs, G.E. & Haldane, J.B.S., *A note on the kinematics of enzyme action*, *Biochemical Journal* 19, pp. 338–339, 1925.

- [5] Costas, G., *Glucólisis: la fuente de energía*, <https://cienciaybiologia.com/glucolisis/>, 2018.

- [6] Danø, S., Sorensen, P.G. & Hynne, F., *Sustained oscillations in living cells*, *Nature* 402, pp. 320–322, 1999.

- [7] Fierro, F., Degtjarik, O., Chunilal, V., Roth, N. & Botta, J., *Structure reveals the activation mechanism of the MC4 receptor to initiate satiation signaling*, *Science*, Vol. 372, Issue 6544, pp. 808-814, May 2021.

- [8] Keener, J. & Sneyd, J., *Mathematical Physiology, Cellular Physiology*, 2008.

- [9] Koshland Jr., D.E. & Hamadani, K., *Proteomics and models for enzyme cooperativity*, Journal of Biological Chemistry 277, pp. 46841–46844, 2002.
- [10] Kuznetsov, Y.A., *Bifurcation Phenomena Lecture 2: One-parameter bifurcations of planar ODEs*, <http://www.staff.science.uu.nl/~kouzn101/cm/L2.pdf>, 2010.
- [11] Madsen, M.F., Dano, S. & Sorensen, P.G., *On the mechanisms of glycolytic oscillations in yeast*, FEBS Journal 272, pp. 2648–2660, 2005.
- [12] Nielsen, K., Sorensen, P.G. & Hynne, F., *Chaos in glycolysis*, Journal of Theoretical Biology 186, pp. 303–306, 1997.
- [13] Pérez Jiménez, A.J., *Cinética química formal: conceptos fundamentales*, Química Física II (Licenciatura en Química), Univ. de Alicante.
- [14] Pérez Jiménez, A.J., *Mecanismos de reacciones complejas*, Química Física II (Licenciatura en Química), Univ. de Alicante.
- [15] Perko, L., *Differential equations and dynamical systems*, Springer-Verlag, 1991.
- [16] Reijenga, K.A., Westerhoff, H.V., Kholodenko, B.N. & Snoep, J.L., *Control analysis for autonomously oscillating biochemical networks*, Biophysical Journal 82, pp. 99–108, 2002.
- [17] Wiggins, S., *Introduction To Applied Nonlinear Dynamical Systems And Chaos*, 1990.