Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata

Introducción a la Biología de Sistemas – 2017

Seminario 3: Modelado de redes de reacciones químicas

1. Considere la siguiente red de reacción:

$$A \xrightarrow{k_1} X \qquad X \xrightarrow{k_2} Y \qquad X + Y \xrightarrow{k_3} B$$

donde las concentraciones de A y B son parámetros fijos del modelo.

a) Construya un modelo de ecuaciones diferenciales para la dinámica de [X] e [Y].

b) Determine las concentraciones de X e Y en el estado estacionario, en función de [A] y de las constantes de velocidad. Verifique que la [Y] en el estado estacionario es independiente de [A]. ¿Podría explicar esta independencia de manera intuitiva?

2. Considere la siguiente red de reacción:

$$A + S \xrightarrow{k_1} B \qquad B \xrightarrow{k_2} A + P$$

Suponga que las especies S y P se mantienen en concentraciones constantes, es decir, [S] y [P] son parámetros fijos del modelo. Suponga, además, que las velocidades de reacción están determinadas por la ley de acción de masas. Si las concentraciones iniciales de A y de B son ambas 1 mM, determine la velocidad de producción de P en el estado estacionario (en función de k_1, k_2, y [S]).

3. Utilice un programa computacional para simular soluciones de la ecuación:

$$\frac{d}{dt}c(t) = -c(t) + 1$$

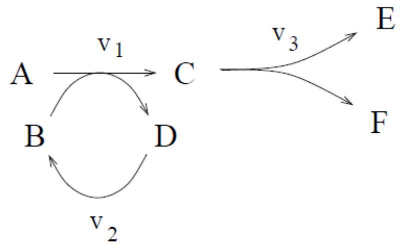
Considerando las siguientes condiciones iniciales: $c(0) = 0$, $c(0) = 1$, y $c(0) = 3$.

Repita las simulaciones para:

$$\frac{d}{dt}c(t) = 5(-c(t) + 1)$$

Explique las diferencias de comportamiento entre los dos sistemas.

4. a) Considere la siguiente red de reacción cerrada:



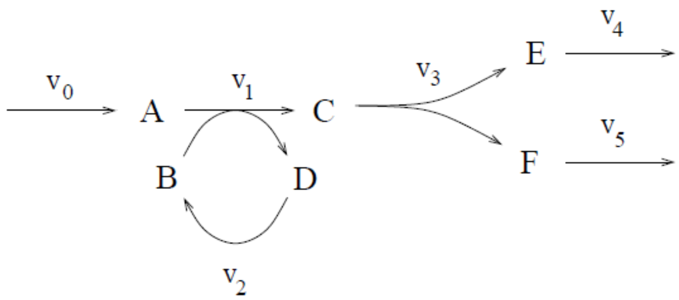
Suponga que las velocidades de reacción, determinadas por la ley de acción de masas, son: $v_1 = k_1[A][B]$, $v_2 = k_2[D]$, y $v_3 = k_3[C]$.

i. Construya un modelo de ecuaciones diferenciales para la red.

ii. Calcule las concentraciones del estado estacionario en función de las constantes de velocidad y de las concentraciones iniciales. (Nota: debido a que el sistema es cerrado, algunas de las concentraciones del estado estacionario son cero).

iii. Verifique los resultados obtenidos en **ii.** simulando el sistema con las siguientes condiciones iniciales (en mM): $[A] = 1$, $[B] = 1$, $[C] = ½$, $[D] = 0$, $[E] = 0$, $[F] = 0$. Considere: $k_1 = 3$ mM^{-1}seg^{-1}, $k_2 = 1$ seg^{-1}, $k_3 = 4$ seg^{-1}.

b) A continuación, considere la siguiente red de reacción abierta:



Suponga que las velocidades de reacción, determinadas por la ley de acción de masas, son: $v_0 = k_0$, $v_1 = k_1[A][B]$, $v_2 = k_2[D]$, $v_3 = k_3[C]$, $v_4 = k_4[E]$, y $v_5 = k_5[F]$.

i. Construya un modelo de ecuaciones diferenciales para la red.

ii. Calcule el estado estacionario en función de las constantes de velocidad y de las concentraciones iniciales.

iii. Verifique los resultados obtenidos en **ii.** simulando el sistema con las siguientes condiciones iniciales (en mM): $[A] = 1$, $[B] = 1$, $[C] = ½$, $[D] = 0$, $[E] = 0$, $[F] = 0$. Considere: $k_0 = 0.5$ mM^{-1}seg^{-1}, $k_1 = 3$ mM^{-1}seg^{-1}, $k_2 = 1$ seg^{-1}, $k_3 = 4$ seg^{-1} $k_4 = 1$ seg^{-1}, $k_5 = 5$ seg^{-1}.

iv. Teniendo en cuenta las condiciones iniciales y constantes de velocidad de **iii.**, ¿por qué no se alcanzaría un estado estacionario si $k_0 = 5$ mM^{-1}seg^{-1}.

5. Considere el siguiente sistema cerrado:

$$A \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} B \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} C$$

Suponga que los valores de las constantes son (en min^{-1}): $k_1 = 0.05$, $k_2 = 0.7$, $k_{-1} = 0.005$, y $k_{-2} = 0.4$.

a) Construya un modelo de ecuaciones diferenciales para el sistema. Simule su modelo usando las siguientes condiciones iniciales (en mM): $A(0) = 1.5$, $B(0) = 3$, y $C(0) = 2$. Grafique el comportamiento transitorio y el del estado estacionario del sistema. Podría necesitar dos gráficos para conseguir capturar la dinámica completa del sistema.

b) De la simulación en **a)** debería quedar claro que la dinámica del sistema ocurre en dos escalas de tiempo diferentes. Esto también se evidencia a través de los valores tan distintos de las constantes de velocidad. Use una aproximación de equilibrio rápido (*REA*) para reducir su descripción del sistema a dos ecuaciones diferenciales (que describan una de las especies originales, y un *pool* de especies combinadas) y dos ecuaciones algebraicas (que describan el contenido del *pool*).

c) Simule su modelo reducido en **b)** para poder compararlo con la simulación de **a)**. Verifique que la simulación del modelo reducido coincide con la original, excepto en una estado transitorio inicial corto. (Nota: tendrá que seleccionar las condiciones iniciales para el sistema reducido, de manera que la concentración inicial total coincida con la de **a)**, y la condición del equilibrio rápido se cumpla a t = 0).

6. Considere la siguiente red de reacción:

$$\xrightarrow{k_0} A \xrightarrow{k_2} \qquad\qquad A \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} B$$

Suponga que los valores de las constantes de velocidad de acción de masas son (en min^{-1}): $k_0 = 1$, $k_1 = 11$, $k_{-1} = 8$, y $k_2 = 0.2$.

a) Construya un modelo de ecuaciones diferenciales para el sistema. Simule su modelo usando las siguientes condiciones iniciales (en mM): $A(0) = 6$, y $B(0) = 0$. Grafique el comportamiento transitorio y el del estado estacionario del sistema. Podría necesitar dos gráficos para conseguir capturar la dinámica completa del sistema.

b) De la simulación en **a)** debería quedar claro que la dinámica del sistema ocurre en dos escalas de tiempo diferentes. Esto también se evidencia a través de los valores tan distintos de las constantes de velocidad. Use una aproximación de estado cuasi-estacionario (*QSSA*) para reducir su descripción del sistema mediante el reemplazo de una ecuación diferencial por una ecuación algebraica.

c) Simule su modelo reducido en **b)** para poder compararlo con la simulación de **a)**. Verifique que la simulación del modelo reducido coincide con la original en el estado estacionario, pero no en la parte inicial transitoria. (Nota: tendrá que seleccionar las condiciones iniciales para el sistema reducido, de manera que la concentración total coincida con la de **a)**, y la condición del estado cuasi-estacionario se cumpla a t = 0).