Reakciókinetika....

Fekete Balázs Samu

University of [...]

sfekete@math.bme.hu

2011. május 2.

A CFSTR modell

Főbb jellemzői:

- a tartályt folyamatosan keverjük, ezért az anyagfajták tartályon belüli homogén eloszlását feltételezzük
- a bemenet és kimenet (térfogat/idő) sebessége ugyanakkora konstans
- a tartályt konstans hőmérsékleten és térfogaton tartjuk
- a kimenetben az egyes anyagfajták koncentrációja megegyezik a tartályon belüli koncentrációjukkal

ábra..

A modell matematikai leírása

- az anyagfajtákat nagybetűkkel, pl: A,B,C,D,..., az anyagfajták halmazát $\mathcal{S}$-el jelöljük.
- a tartályon belüli (és a kimenetben lévő) anyagfajták koncentrációját pl: c_A, c_B -vel jelöljük, a bemenetben lévőkét: c_A^f, c_B^f -vel. Ezeket általában $c(t)$, $c^f(t)$ oszlopvektor formájában kezeljük, és erre fogjuk felírni a differenciálegyenleteket.
- minden reakcióhoz létezik egy nemnegatív valós értékű függvény, ami a koncentrációvektor függvényében meghatározza a reakció lejátszódásának gyakoriságát (mol/térfogat-ban). Jelölése: $K_{A+B\to C}(c)$

Feltesszük hogy:

$$K_{2A+B\to C} = k_{2A+B\to C}\, c_A^2 c_B$$

valamilyen k pozitív állandóra.

Egy példa

Az anyagfajták: $\mathcal{S} := \{A, B, C, D, W, X, Y, Z\}$; A reakciók:

$$A + B \rightleftharpoons C, \qquad X \rightleftharpoons 2A + D \rightleftharpoons Y, \qquad D \rightleftharpoons C + W, \qquad B + D \rightleftharpoons Z. \tag{1}$$

$\boxed{\texttt{reakt:1}}$

Ekkor a diffegyenletek (g-vel jelöljük a bemenet térfogat/idő sebességét, V-vel a tartály össztérfogatát):

$$\begin{aligned}\dot{c}_A &= \frac{g}{V}(c_A^f - c_A) - k_{A+B\to C} \cdot c_A c_B + k_{C\to A+B} \cdot c_C - 2k_{2A+D\to X} \cdot c_A^2 c_D \\ &\quad + 2k_{x\to 2A+D} \cdot c_X - 2k_{2A+D\to Y} \cdot c_A^2 c_D + 2k_{Y\to 2A+D} \cdot c_Y, \\ \dot{c}_B &= \frac{g}{V}(c_B^f - c_B) - k_{A+B\to C} \cdot c_A c_B + k_{C\to A+B} \cdot c_C \\ &\quad + k_{Z\to B+D} \cdot c_Z - k_{B+D\to Z} \cdot c_B c_D,\end{aligned}$$

...

Példa

A kérdés az, hogy a felírt differenciálegyenleteknek létezik-e több egyensúlyi pontja. Ezzel ekvivalens kérdés, hogy a bal oldali deriváltakat 0-vá téve (és kicsit átrendezve), a kapott polinomiális egyenletrendszernek létezik-e több megoldása (a továbbiakban az egyszerűség kedvéért tegyük fel hogy $\frac{g}{V} = 0$):

$$
\begin{aligned}
c_A^f &= c_A + k_{A+B\to C} \cdot c_A c_B - k_{C\to A+B} \cdot c_C + 2k_{2A+D\to X} \cdot c_A^2 c_D \\
&\quad - 2k_{x\to 2A+D} \cdot c_X + 2k_{2A+D\to Y} \cdot c_A^2 c_D - 2k_{Y\to 2A+D} \cdot c_Y, \\
c_B^f &= c_B + k_{A+B\to C} \cdot c_A c_B - k_{C\to A+B} \cdot c_C \\
&\quad - k_{Z\to B+D} \cdot c_Z + k_{B+D\to Z} \cdot c_B c_D, \\
&\dots
\end{aligned}
$$

Példa

Jelöljük a $k_{A+B\to C}, \ldots$ paraméterekből képzett vektort k-val. Ekkor az egyenletrendszer jobb oldalát $p(c,k)$-val jelöljük, és az 1 reakcióhálózathoz rendelt polinomfüggvénynek nevezzük. Ezt egy vektor értékű függvénynek tekintjük, aminek az értéke a c, és k vektoroktól függ. Ekkor látható, hogy ha a diffegyenleteknek több egyensúlyi pontja van, akkor létezik olyan k_0, hogy a $c \to p(c, k_0)$ függvény nem injektív! Tehát az injektivitás *elégséges* feltétele az egyensúlyi pont egyértelműségének. A továbbiakban ezen injektivitás fennálásának feltételeit vizsgáljuk.

Konklúzió

Két fontos megfigyelést tehetünk:

1. A reakcióhálózat injektív, ha a megfelelő p polinomfüggvényre teljesül, hogy $\det\left(\frac{\partial p(c,k)}{\partial c}\right)$ nemszinguláris minden pozitív c-re és k-ra.
2. A gyakorlatban megfigyelték, hogy nagyon sok reakció osztályra igaz, hogy a $\det\left(\frac{\partial p(c,k)}{\partial c}\right)$ kiszámításakor a tagok együtthatói mind pozitívak.

Ugyan az 1. pont nem igaz minden polinom függvényre, de belátható, hogy a reakcióhálózatokból származó polinomfüggvényekre teljesül. A 2. pont-ból következik, hogy a determináns nem tünik el, és így injektív a rendszer. Megmutatható, hogy az együtthatók pozitivitása *szükséges* is ehhez.

Bevezető

Species-Reaction graph, vagy SR gráf (irányítatlan változata). Egy alternatív módja az injektivitás vizsgálatának.

Definíció

- *A gráf csúcsai legyenek a következők: Minden anyagfajtának és minden reakciónak feleljen meg egy csúcs.*
- *A gráf élei: Minden anyagfajtának megfelelő csúcsot (továbbiakban anyagcsúcsok) kössünk össze azon reakciócsúcsokkal, amely reakciók valamely oldalán az az anyag megjelenik.*
- *Minden élet címkézzünk meg egyrészt azzal a komplexszel amiben szerepel, és a sztoichiometrikus együtthatójával.*

Egy példa

Tekintsük az alábbi reakciókat:

$$A + M \rightleftharpoons X, \quad B + N \rightleftharpoons Y \leftarrow 2A + N, \quad B + X \rightleftharpoons Z \leftarrow R + M. \quad (2)$$?reakt:2?

ábra...

Definíciók

1. két csúcsot c-párnak nevezünk, ha szomszédosak, és ugyanazon komplex-el lettek megcímkézve.
2. egy kört prtl-körnek vagy prs-körnek (páratlan illetve páros kör) nevezünk, attól függően, hogy a benne szereplő c-párok száma páratlan illetve páros.
3. egy él sztoichiometrikus eggyütthatóján azt a számot értjük, amivel a fenntebb leírt módon megcímkéztük.
4. azokat a köröket, amik mentén a sztoichiometrikus együtthatókat felváltva szorozva és osztva egymással az eredmény 1 lesz, s-köröknek nevezzük. (pl ha a sztoichiometrikus együtthatók sorban: $1, 1, 2, 3, 1, 2, 1, 1$ akkor $1 \cdot (1/1) \cdot 2 \cdot (1/3) \cdot 1 \cdot (1/2) \cdot 1 \cdot (1/1) = 1/3$. Tehát ez nem lenne egy s-kör)
5. azt mondjuk, hogy két kör S-R metszi egymást, ha a metszetük egy olyan utat (vagy diszjunkt utakat) alkot, ami egy anyagcsúcsnál kezdődik, és egy reakció csúcsnál ér véget.

Tétel

Ekkor megfogalmazható a következő tétel:

Tétel

Tekintsünk egy reakció hálózatot, aminek az SR gráfjára teljesül, hogy:

1. *minden kör prtl-kör, vagy s-kör,*
2. *nincs két olyan prs-kör aminek S-R metszete lenne*

Ekkor a fenti feltételezésekkel élve, a reakcióhálózatban nem alakulhat ki több, különböző egyensúlyi állapot.

...

Példa gráf

A fenti példa páros körei: ábra... Tehát a gráfra teljesül 1. és 2., tehát a rendszernek egyértelmű pozitív egyensúlyi állapota van.

Konklúzió

Láttunk tehát két módszert is egy reakcióhálózat egyensúlyi állapotának egyértelműségének vizsgálatára (a megfelelő polinomfüggvény injektivitásán keresztül). De csak a CFSTR esetén. A következőkben egy olyan modellt fogunk vizsgálni, aminek jelentős biológiai vonatkozása van, és megfolgalmazunk egy tételt, amivel a fenti eredményeinket erre a modellre is ki tudjuk terjeszteni.

A modell jellemzői:

A bezárt-enzim modell:

- bemenet/kimenet: a szabadon közlekedő anyagok a sejten belüli és sejten kívüli koncentrációjuk különbségének függvényében diffundálnak a sejtfalon keresztül.
- belső reakciók úgy játszódnak le mint a CFSTR modellben

Gondoljunk arra, hogy van egy sejtünk (a tartály), egy időben állandó koncentrációjú közegben, és néhány anyagfajta elég kicsi ahhoz hogy szabadon diffundáljon a sejtfalon keresztül, míg az enzimek és ahhoz kötött anyagok túl nagyok.

Matematikai leírása

Definíció

Egy reakcióhálózatot egy, anyagfajta-komplex-reakció hármassal definiálunk: $\{\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R}\}$.

1. $\mathcal{S}$ *az anyagfajták véges halmaza*
2. $\mathcal{C} \subset \mathbb{R}_{+,0}^{\mathcal{S}}$ *a komplexek véges halmaza*
3. $\mathcal{R} \subset \mathcal{C} \times \mathcal{C}$ *egy "reagál" reláció az alábbi tulajdonságokkal:*
    1. $(y, y) \notin \mathcal{R}, \quad \forall y \in \mathcal{C}$
    2. $\forall y \in \mathcal{C}, \exists y^{'} \in \mathcal{C} : \quad (y, y^{'}) \in \mathcal{R}$ *or* $(y^{'}, y) \in \mathcal{R}$

Egy anyagfajta moláris koncentrációját továbbra is c_s, $s \in \mathcal{S}$ *módon jelöljük, illetve* c*-vel az ezekből képzett vektort. Minden* $y \to y^{'} \in \mathcal{R}$ *reakcióhoz van egy* $K_{y \to y'}(\cdot)$ *függvény, ami a reakció gyakoriságát határozza meg,* c *függvényében. Ez általában:*

$$K_{y \to y'}(c) = k_{y \to y'} \prod_{s \in \mathcal{S}} c_s^{y_s}$$

További definíciók

Definíció

- *$r(c)$-vel jelöljük azt a függvényt ami meghatározza milyen sebességgel termelődnek az egyes anyagok:*

$$r(c) = \sum_{y \to y' \in \mathcal{R}} K_{y \to y'}(c)(y' - y)$$

- *a reakcióhálózat sztoichiometrikus alterének nevezzük a reakciók által meghatározott vektorok által kifeszített alteret:*

$$\mathbf{S} := \mathrm{Span}\{y' - y \in \mathbb{R}^{\mathcal{S}} \mid y \to y' \in \mathcal{R}\}$$

Ekkor ha eltekintünk a be és kimenettől:

$$\dot{c} = r(c)$$

egyenletet kapjuk. Vegyük észre hogy ekkor a $\dot{c}$ vektor a sztoichiometrikus altérben van.

Még több definíció

Definíció

- *$\mathcal{S}$ -et felbontjuk két diszjunkt halmazra: $\mathcal{E}$ legyen azon anyagfajták halmaza ami nemtud átmenni a sejtfalon, míg $\mathcal{M}$ a szabadon diffundáló anyagfajtákat jelölje.*
- *α_m jelölje az $m \in \mathcal{M}$ anyagfajta tömeg-transzfer (nem nulla) együtthatóját*
- *c_m^0 jelölje az $m \in \mathcal{M}$ anyagfajta sejt körüli közegbeli koncentrációját.*

Ekkor a differenciálegyenleteink a következőképpen néznek ki:

$$\dot{c} = g(c), \text{ ahol } g(\cdot) : \mathbb{R}^S_{+,0} \to \mathbb{R}^S \qquad g(c) := r(c) + \sum_{m \in \mathcal{M}} \alpha_m (c_m^0 - c_m) m$$

Figyeljük meg, hogy $g(\cdot)$ értékkészlete benne van a következőben:

$$\bar{\mathbf{S}} := \mathrm{Span}(\{y' - y \in \mathbb{R}^{\mathcal{S}} \mid y \to y' \in \mathcal{R}\} \cup \mathcal{M})$$

A probléma

- A c kompozícióbol $c^{'}$ kompozíció *elérhető*, ha $c^{'} - c \in \bar{\mathbf{S}}$. Ez alapján $\mathbb{R}^{S}_{+,0}$ felbontható kompatibilitási osztályokra.
- Általában minden egyes ilyen kompatibilitási osztályban lesz egy vagy több egyensúlyi pont, ezért az egyensúlyi pontok általában egy felületet határoznak meg $\mathbb{R}^{S}_{+}$-ban
- Általában ha c^* egy egyensúlyi pont, akkor $g'(c^*)$ szinguláris lesz, mert $\ker(g'(c^*))$ tartalmazni fog egy, a fent említett felületet érintő vektort.

Definíció

A bezárt-enzim modell-ben, egy $c^* \in \mathbb{R}^{S}_{+}$ egyensúlyi pontot rendesnek nevezünk, ha $(\ker(g'(c^*))) \cap \bar{\mathbf{S}} = \{0\}$. Azt mondjuk, hogy egy rendszer több rendes pozitív egyensúlyi ponttal rendelkezik, ha van legalább két olyan különböző (c^{**}, c^*) rendes egyensúlyi pontja, amik ugyanazon kompatibilitási osztályban vannak. Azaz: $c^{**} - c^* \in \bar{\mathbf{S}}$

?⟨def:multeq⟩?

Összefüggés a teljesen diffuzív modellel

Ha $\mathcal{M} = \mathcal{S}$, azaz minden anyagfajta diffundálhat, akkor teljesen diffuzív modellről beszélünk. Ekkor tipikusan egy, vagy legfeljebb néhány egyensúlyi pont lesz, és a korábbi, CFSTR-ekre kapott eredményeink alkalmazhatóak. Ezért fontos a következő tétel:

Tétel

Tegyük fel, hogy adott egy $\{\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R}, \mathcal{K}\}$ rendszerünk, amire igaz hogy a rendszernek nem lesz több pozitív egyensúlyi pontja, semmilyen $\bar{c}^0 \in \mathbb{R}^{\mathcal{S}}_{+,0}, \bar{\alpha} \in \mathbb{R}^{\mathcal{S}}$ értékekre. Ekkor bármilyen $\mathcal{S} = \mathcal{E} \cup \mathcal{M}$ partícionálását véve az anyagfajtáknak, a kapott bezárt-enzim modellnek, a korábbi definíció értelmében véve nem lesz több, rendes pozitív egyensúlyi pontja.

Bizonyítás

Indirekt bizonyítunk: tegyük fel, hogy egy $\alpha \in \mathbb{R}_+^{\mathcal{M}}$ és $c^0 \in \mathbb{R}_{+,0}^{\mathcal{M}}$-ra létezik $c^*, c^{**} \in \mathbb{R}_+^{\mathcal{S}}$ hogy:

$$c^{**} - c^* \in \bar{\mathbf{S}},$$

$$g(c^*) = 0, \qquad g(c^{**}) = 0,$$

$$(\ker g'(c^*)) \cap \bar{\mathcal{S}} = \{0\}, \text{ és } (\ker g'(c^*)) \cap \bar{\mathcal{S}} = \{0\}.$$

Legyen $c_{\mathcal{E}}^* = P_{\mathcal{E}}(c^*)$.

$$h(c,\theta) := g(c) + \theta \sum_{e\in\mathcal{E}} (c_e^* - c_e)e = \sum_{y\to y'\in\mathcal{R}} K_{y\to y'}(c)(y' - y) + \sum_{m\in\mathcal{M}} \alpha_m (c_m^0 - c_m)m + \theta \sum_{e\in\mathcal{E}} (c_e^* - c_e)e \quad (3)$$

Bizonyítás

Célunk: mutatni olyan $\theta^\dagger > 0, \tilde{c}^*, \tilde{c}^{**}$ paramétereket amire $h(\tilde{c}^{**}, \theta^\dagger) = 0, h(\tilde{c}^*, \theta^\dagger) = 0$. Legyen Ω a 0 egy nyílt környezete $\bar{\mathbf{S}}$-ben úgy, hogy $c^* + \gamma$ és $c^{**} + \gamma\, \mathbb{R}_+^{\mathcal{S}}$ -ben legyenek $\forall \gamma \in \Omega$-ra. Ekkor

$$h^*(\gamma, \theta) = g(c^* + \gamma) + \theta \sum_{e \in \mathcal{E}} (c_e^* - (c_e^* + \gamma_e))e$$

Ekkor $h^*(\cdot, \cdot) \in \bar{\mathbf{S}}$ és $h^*(0,0) = g(c^*) = 0$. Ezen fölül $\mathrm{d}_\gamma h^*(0,0)\sigma = \mathrm{d}g(c^*)\sigma, \forall \sigma \in \bar{\mathbf{S}}$. Ekkor az implicit-függvény tétel alkalmazható: $\exists \theta^* > 0$ hogy $\forall \theta \in (-\theta^*, \theta^*) \exists \gamma^*(\theta) : \tilde{c}^*(\theta) = c * + \gamma^*(\theta)$ jelöléssel:

$$0 = h^*(\gamma^*(\theta), \theta) = g(c^* + \gamma^*(\theta)) + \theta \sum_{e \in \mathcal{E}} (c_e^* - (c_e^* + \gamma_e^*))e = h$$

Ekkor legyen $h^{**} : \Omega \times \mathbb{R} \to \bar{\mathbf{S}}$ az alábbi:

$$h^{**}(\gamma, \theta) = g(c^{**} + \gamma) + \theta \sum_{e \in \mathcal{E}} (c_e^* - (c_e^{**} + \gamma_e))e$$

Bizonyítás

Ekkor kicsit bonyolultabban ugyan, de lehet látni, hogy $h^{**}(\cdot,\cdot) \in \bar{\mathbf{S}}$.
Hasonlóan a h^*-nál látott érveléshez belátható, hogy
$\exists \theta^{**} > 0 : \forall \theta \in (-\theta^{**}, \theta^{**}), \exists y^{**}(\theta) :$

$$\begin{aligned} 0 = h^{**}(\gamma^{**}(\theta),\theta) = g(c^{**} + \gamma^{**}(\theta)) + \theta \sum_{e\in\mathcal{E}} (c_e^* - (c_e^{**} + \gamma_e^{**}(\theta)))e \\ = h(\tilde{c}^{**}(\theta),\theta) \end{aligned} \tag{4}$$

Ekkor egy $\theta^\dagger \in (0,\theta^*) \cap (0,\theta^* *)$ -ot választva megkapjuk a kívánt eredményt.

References

Author's name (1987)
Title of the paper.
Journal Name 55(4), 765 – 799.