

# Reakciókinetika....

Fekete Balázs Samu

University of [...]

*sfekete@math.bme.hu*

2011. május 2.

## 1 A CFSTR modell és az injektivitás

- Alapfogalmak
- Példa

## 2 Az SR gráf

## 3 Bezárt-enzim 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 lévőket:  $c_A^f, c_B^f$  -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:  
 $K_{A+B \rightarrow C}(c)$

Feltesszük hogy:

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

valamilyen  $k$  pozitív állandóra.

# Egy példa

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



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

$$\dot{c}_A = \frac{g}{V}(c_A^f - c_A) - k_{A+B \rightarrow C} \cdot c_A c_B + k_{C \rightarrow A+B} \cdot c_C - 2k_{2A+D \rightarrow X} \cdot c_A^2 c_D \\ + 2k_{X \rightarrow 2A+D} \cdot c_X - 2k_{2A+D \rightarrow Y} \cdot c_A^2 c_D + 2k_{Y \rightarrow 2A+D} \cdot c_Y,$$

$$\dot{c}_B = \frac{g}{V}(c_B^f - c_B) - k_{A+B \rightarrow C} \cdot c_A c_B + k_{C \rightarrow A+B} \cdot c_C \\ + k_{Z \rightarrow B+D} \cdot c_Z - k_{B+D \rightarrow Z} \cdot c_B c_D,$$

...

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  $\frac{g}{V} = 0$ ):

$$c_A^f = c_A + k_{A+B \rightarrow C} \cdot c_A c_B - k_{C \rightarrow A+B} \cdot c_C + 2k_{2A+D \rightarrow X} \cdot c_A^2 c_D - 2k_{X \rightarrow 2A+D} \cdot c_X + 2k_{2A+D \rightarrow Y} \cdot c_A^2 c_D - 2k_{Y \rightarrow 2A+D} \cdot c_Y,$$

$$c_B^f = c_B + k_{A+B \rightarrow C} \cdot c_A c_B - k_{C \rightarrow A+B} \cdot c_C - k_{Z \rightarrow B+D} \cdot c_Z + k_{B+D \rightarrow Z} \cdot c_B c_D,$$

...

Jelöljük a  $k_{A+B \rightarrow C}, \dots$  paramétereiből 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  $c \rightarrow p(c, k_0)$  függvény nem injektív! Tehát az injektivitás *elégséges* feltétele az egyensúlyi pont egyértelműségének. A továbbiakban ezen injektivitás fennálásának feltételeit vizsgáljuk.

Két fontos megfigyelést tehetünk:

- 1 A reakcióhálózat injektív, ha a megfelelő  $p$  polinomfüggvényre teljesül, hogy  $\det \left( \frac{\partial p(c,k)}{\partial c} \right)$  nonszinguláris 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 tűnik el, és így injektív a rendszer. Megmutatható, hogy az együtthatók pozitivitása *szükséges* is ehhez.

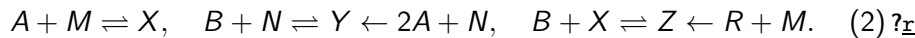


Species-Reaction graph, vagy SR gráf (irányítatlan változata). Egy alternatív módja az injektivitás vizsgálatának.

## 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.*

Tekintsük az alábbi reakciókat:



ábra...

- 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 együtthatóján azt a számot értjük, amivel a fentebb 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.

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.*

...

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

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 megfogalmazunk 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 sejtfaon 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 sejtfaon keresztül, míg az enzimek és ahhoz kötött anyagok túl nagyok.

## Definíció

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

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

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

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



## Definíció

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

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

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

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

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.

## Definíció

- $\mathcal{S}$  -et felbontjuk két diszjunkt halmazra:  $\mathcal{E}$  legyen azon anyagfajták halmaza ami nem tud átmenni a sejtfalon, míg  $\mathcal{M}$  a szabadon diffundáló anyagfajtákat jelölje.
- $\alpha_m$  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:

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

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

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

- A  $c$  kompozícióból  $c'$  kompozíció *elérhető*, ha  $c' - c \in \bar{\mathbf{S}}$ . Ez alapján  $\mathbb{R}_{+,0}^S$  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:  $c^{**} - c^* \in \bar{\mathbf{S}}$*

Ha  $\mathcal{M} = \mathcal{S}$ , azaz minden anyagfajta diffundálhat, akkor teljesen diffúzív modelről 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  $\bar{c}^0 \in \mathbb{R}_{+,0}^{\mathcal{S}}, \bar{\alpha} \in \mathbb{R}^{\mathcal{S}}$  értékekre. Ekkor bármilyen  $\mathcal{S} = \mathcal{E} \cup \mathcal{M}$  partíciónálását véve az anyagfajtáknak, a kapott bezárt-enzim modellnek, a korábbi definíció értelmében véve nem lesz több, rendes pozitív egyensúlyi pontja.*

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:

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

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

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

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

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

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  $\Omega$  a 0 egy nyílt környezete  $\bar{\mathbf{S}}$ -ben úgy, hogy  $c^* + \gamma$  és  $c^{**} + \gamma \in \mathbb{R}_+^{\mathcal{S}}$ -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  $d_\gamma h^*(0, 0)\sigma = dg(c^*)\sigma, \forall \sigma \in \bar{\mathbf{S}}$ . 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  $h^{**} : \Omega \times \mathbb{R} \rightarrow \bar{\mathbf{S}}$  az alábbi:

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

Ekkor kicsit bonyolultabban ugyan, de lehet látni, hogy  $h^{**}(\cdot, \cdot) \in \bar{\mathbf{S}}$ .

Hasonlóan a  $h^*$ -nál látott érveléshez belátható, hogy

$\exists \theta^{**} > 0 : \forall \theta \in (-\theta^{**}, \theta^{**}), \exists y^{**}(\theta) :$

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

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



Author's name (1987)

Title of the paper.

*Journal Name* 55(4), 765 – 799.