

Temaøvelse i differentiallyigninger

Biokemiske Svingninger

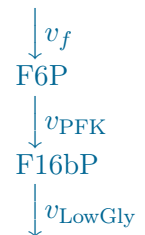
I denne temaøvelse studerer vi en simpel model for gærglykolyse. Vi starter i Del 1 med at beskrive modellen. Denne model er lineær og derfor gælder den kendte teori for lineære afbildninger. Dette undersøger vi i Del 2, hvorefter vi går over til at løse modellen i Del 3. I Del 4 går vi over til at se hvad der sker hvis vi tilsætter glykose med en periodisk pulserende rytme. Endelig ser vi på en lidt mere realistisk model i Del 5, nemlig hvor de indgående reaktioner er reversible.

1. Model

Når metabolit koncentrationer og flows er periodiske funktioner af tiden taler man om *metabolske svingninger*. Metabolske svingninger blev først observeret under glykolyse af intakte gær-celler, og senere blev de også observeret i cellefrie systemer. I denne øvelse studerer vi en grundlæggende, simpel model for gærglykolyse. Vi forestiller os en situation hvor gær-celler gives glukose som cellerne omdanner til Fruktose-6-fosfat (F6P) ved hexokina-se. Dette sker med reaktionshastigheden v_f . Herefter omdannes F6P til fruktose-1,6-bifosfat (F16bP) af enzymet fosfofruktokina-se (PFK). Endeligt forbruges F16bP ved en proces som kaldes glykolyse (LowGly).

Vi antager først at v_f er konstant, hvilket gør problemstillingen simplere. På samme måde antager vi at PFK katalyseres ved en irreversibel reaktion, og reaktionshastigheden er givet ved

Gærglykolyse:



Vi indfører x_1 og x_2 så

$x_1 = [\text{P6P}]$ og $x_2 = [\text{P16bP}]$.

$v_{\text{PFK}} = k_1[\text{F6P}]$, mens hastigheden af LowGly-reaktionen er givet ved $v_{\text{LowGly}} = k_2[\text{F16bP}]$.

Hvis vi lader x_1 betegne koncentrationen af F6P gælder der følgende differentialligning.

$$x_1'(t) = -k_1x_1(t) + v_f. \quad (1)$$

Vi lader x_2 betegne koncentrationen af F16bP, og der gælder følgende differentialligning.

$$x_2'(t) = k_1x_1(t) - k_2x_2(t). \quad (2)$$

Opgave 1. *Vis at systemet af differentialligninger givet ved Ligning (1) og (2) kan skrives på matrixform som*

$$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{A}\mathbf{x}(t) + \mathbf{v}(t), \quad (3)$$

hvor $\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}$, $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ og $\mathbf{v} = \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix}$. Opskriv \mathbf{A} og \mathbf{v} .

2. Generelle Betragtninger

Vi har set at de reaktioner vi vil studere, er beskrevet ved Ligning (3). Det er derfor på sin plads at undersøge hvad de grundlæggende egenskaber er for løsninger til denne ligning.

Opgave 2.a. *Vis at differentiallyigningssystemet givet ved Ligning (3) er lineært.*

Vi ved helt generelt at når vi har at gøre med en lineær afbildning gælder Struktursætningen og Superpositionsprincippet. Den næste opgave går ud på at opskrive disse to resultater specielt for det system vi er interesseret i, nemlig Ligning (3).

Opgave 2.b. *Formuler Struktursætningen for systemet (3). Formuler dernæst Superpositionsprincippet.*

Vink. Lad K^0 betegne mængden af 2×1 søjlematricer hvis komponenter er kontinuerte funktioner $g : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$. Lad K^1 betegne mængden af 2×1 søjlematricer hvis komponenter er kontinuert differentiable funktioner $g \in C^1(\mathbb{R})$. Så er K^0 og K^1 vektorrum. Vis at vektorrumsafbildningen $f : K^1 \rightarrow K^0$ givet ved

$$f(\mathbf{x}(t)) = \mathbf{x}'(t) - \mathbf{A}\mathbf{x}(t)$$

er lineær.

3. Løsning af Systemet

I det følgende antager vi at der gælder følgende.

Betingelserne $x_1(0) = C$ og $x_2(0) = 0$ kaldes *begyndelsesbetingelser*.

Her kan Maplekommandoen `dsolve` være nyttig.

Det kan være en fordel at benytte Maple kommandoen `seq`, se Maples online hjælp.

```
> k1 := 1; k2 := 2; vf := 0.5;
```

Vi antager at koncentrationen x_1 til tiden 0 opfylder $x_1(0) = C$, og der til at starte med ikke er PF16bP tilstede: $x_2(0) = 0$.

Opgave 3.a. Find den C afhængige partikulære løsning til (3).

Opgave 3.b. Plot koncentrationen $x_1(t)$ i et passende tidsinterval. Lav plots for forskellige værdier af startkoncentrationen C , der f.eks. kan gå fra 0 til 2 med spring på 0,1. Kombiner de forskellige plots i en graf så man kan sammenligne dem direkte. Gør det samme for koncentrationen $x_2(t)$.

Opgave 3.c. Bestem egenværdier og egenvektorer for \mathbf{A} (med de givne konstanter.) Hvad har de med den fundne løsning at gøre, og hvordan skal vi fortolke dem med hensyn til plottene?

I det følgende går vi tilbage til at betragte situationen med ukendte konstanter.

```
> C := 'C'; k1 := 'k1'; k2 := 'k2'; vf := 'vf';
```

4. Periodisk Glukosetilsætning

Vi ser nu på situationen hvor vi tilsætter glukose til opløsningen med et periodisk pulserende flow. Det er nu ikke længere rimeligt at antage at reaktionshastigheden v_f for hexokinasereaktionen er konstant. Istedet ser vi på $v_f(t) = B + H \cos(\omega t)$, hvor ω , B og H er positive konstanter. Der gælder $B > H$ da vi kun kan tilføre substrat, og ikke fjerne det. Herved bliver ligningen for x_1 til $x_1'(t) = -k_1 x_1(t) + B + H \cos(\omega t)$.

Konstanten ω beskriver hvor ofte vi tilfører substrat, mens B og H reflekterer hvor meget der tilføres.

Opgave 4.a. Hvordan kan differentialligningerne for x_1 og x_2 nu skrives på formen (3).

Opgave 4.b. Find den C afhængige partikulære løsning til (3) når vi har:

```
> k1 := 1; k2 := 2; B := 0.5; H:= 0.2; omega := 4;
```

I må gerne bruge `dsolve`.

Opgave 4.c. Samme opgave som 3.b, men for det nye system. Attså lav forskellige plots af $x_1(t)$ i et passende tidsinterval for forskellige værdier af C , og kombiner plottene i et samlet plot hvor koncentrationerne kan sammenlignes direkte. Gør det samme for $x_2(t)$.

Opgave 4.d. Bestem egenværdier og egenvektorer for \mathbf{A} (med de givne konstanter.) Hvad har de med den fundne løsning at gøre, og hvordan skal vi fortolke dem med hensyn til plottene?

Observer at uanset begyndelseskoncentrationen C opnås en ganske bestemt asymptotisk periodisk svingning både for x_1 og x_2 .

Opgave 4.e. Angiv middelværdi og amplitude for de to asymptotiske svingninger $x_1(t)$ og $x_2(t)$.

Værdierne må gerne aflæses på graferne ($\pm 10\%$ er godt nok).

I det følgende går vi tilbage til at betragte situationen med ukendte konstanter.

```
> C := 'C'; k1 := 'k1'; k2 := 'k2'; B := 'B';  
> H := 'H'; omega := 'omega';
```

En funktion som $\cos(2t)$ er et eksempel på en periodisk funktion, den opfylder $\cos(2(t + \pi)) = \cos(2t)$, og man siger at π er perioden af $\cos(2t)$. Helt generelt kalder man en funktion f der gentager sig selv efter et tidsinterval T for *periodisk*. Det mindste $T > 0$ så $f(t + T) = f(t)$ kaldes funktionens *periode*.

5. Reversibel Reaktion

Vi har indtil nu antaget at PFK katalyserer en irreversibel reaktion. Dog er det mere almindeligt at enzymkatalyserede reaktioner er reversible. Så gælder om reaktionshastigheden $v_{PFK} = k_1([F6P] - [F16bP])$. Hvad vi ser her gælder mere generelt, reaktionshastigheden af en reversibel reaktion påvirkes både af reaktanterne og produkterne af reaktionen.

Opgave 5.a. Vis at x_1 og x_2 opfylder

$$\begin{aligned}x_1'(t) &= -k_1x_1(t) + k_1x_2(t) + v_f(t), \\x_2'(t) &= k_1x_1(t) - (k_1 + k_2)x_2(t),\end{aligned}$$

hvor $v_f(t) = B + H \cos(\omega t)$. Hvordan kan differentiallyigningerne skrives på matrixform?

I må gerne bruge `dsolve`.

Opgave 5.b. Find den C afhængige partikulære løsning til (3) når vi har:

```
> k1 := 1; k2 := 2; B := 0.5; H:= 0.2; omega := 4;
```

Opgave 5.c. Samme opgave som 4.c (og 3.b), men for det reversible system. Attså lav forskellige plots af $x_1(t)$ i et passende tidsinterval for forskellige værdier af C , og kombiner plottene i et samlet plot hvor koncentrationerne kan sammenlignes direkte. Gør det samme for $x_2(t)$.

Opgave 5.d. Bestem egenverdier og egenvektorer for \mathbf{A} (med de givne konstanter.) Hvad har de med den fundne løsning at gøre, og hvordan skal vi fortolke dem med hensyn til plottene?

Observer igen at uanset begyndelseskoncentrationen C opnås en ganske bestemt asymptotisk periodisk svingning både for x_1 og x_2 .

Opgave 5.e. Angiv middelværdi og amplitude for de to asymptotiske svingninger $x_1(t)$ og $x_2(t)$. Sammenlign med hvad I fik i Opgave 4.e. Kan I forklare hvorfor man ser en forskel?

Værdierne må gerne aflæses på graferne ($\pm 10\%$ er godt nok).