Biología Matemática I
Tarea 2

1. Cinética de Michaelis-Menten. Considera el sistema de Michaelis-Menten en la aproximación cuasi-estacionaria (vista en clase),

$$\frac{dP}{dt} = \frac{V_{\max} S}{S + K_m}, \tag{1}$$

donde $V_{\max}$ es constante y K_m es la constante de Michaelis. La velocidad de la reacción se define como el lado derecho de la ecuación (1), es decir,

$$V = \frac{V_{\max} S}{S + K_m}. \tag{2}$$

(a) Explica (en términos heurísticos) porqué $V_{\max}$ es la velocidad de reacción "maximal". Muestra que cuando $S = K_m$ entonces V es igual a la mitad de su valor maximal.

(b) Demuestra la siguiente propiedad interesante de la velocidad V. Suponiendo que definimos S_p como el valor de S que produce una velocidad de reacción que es $p\,\%$ de $V_{\max}$. Demuestra que $S_{90}/S_{10} = 81$, independientemente de los valores de los otros parámetros del modelo. (*Sugerencia:* Resuelve para S_{90} de la ecuación $(0.9)\ V_{\max} = V_{\max} S/(S + K_m)$. Resuelve para S_{10} de igual forma y calcula la razón.)

2. Sistema cinético de tipo activador-inhibidor. Considera el siguiente sistema adimensional de tipo activador-inhibidor, descrito por el sistema

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= a - bu + \frac{u^2}{v}, \\ \frac{dv}{dt} &= u^2 - v, \end{aligned}$$

donde $a, b > 0$ son constantes positivas. ¿Quién es el activador y quién es el inhibidor en el sistema? ¿Qué significan los términos nolineales (es decir, qué mecanismo de reacción química representan)? Haz un dibujo de las *nulclinas* (lugar geométrico donde $du/dt = 0$ o bien $dv/dt = 0$). ¿Es posible tener estados estacionarios constantes con este tipo de cinética? ¿Qué cambia si sustituímos el término u^2/v por un término que modela inhibición del sustrato, es decir, $u^2/(v(1 + Ku^2))$?

3. Caminata aleatoria correlacionada. Suponiendo que el movimiento dirigido de un agente biológico es un proceso aleatorio a tiempo t independiente del tiempo $t - \Delta t$ (esto es, Markoviano), y localizado en la recta real $x \in \mathbb{R}$, se denota la densidad de agentes que se mueven a la derecha en la posición x a tiempo t mediante $u^+(x,t)$, mientras que la densidad de los agentes que se mueven a la izquierda es $u^-(x,t)$. Si se considera que la caminata está correlacionada (es decir, no es simétrica como el movimiento Browniano visto en clase), uno obtiene el siguiente sistema de ecuaciones[1]

$$\begin{aligned} u_t^+ + \gamma u_x^+ &= \mu(u^- - u^+), \\ u_t^- - \gamma u_x^- &= \mu(u^+ - u^-), \end{aligned} \qquad x \in \mathbb{R},\ t > 0. \tag{3}$$

[1] para su derivación, consultar el libro de Zauderer [3], sección 1.2.

donde $\gamma > 0$ es la velocidad del movimiento y $\mu > 0$ es la razón a la cual se cambia dirección (de izquierda a derecha o viceversa).

(a) Deriva un sistema equivalente al sistema (3) en términos de la población total $u = u^+ + u^-$ y del flujo poblacional $v = \gamma(u^+ - u^-)$.

(b) En el sistema para las variables (u, v) derivado en (a), considera el siguiente *límite parabólico*:

$$\gamma \to +\infty, \quad \mu \to +\infty, \quad \lim_{\substack{\gamma\to+\infty \\ \mu\to+\infty}} \frac{\gamma^2}{2\mu} = D > 0,$$

con D constante. ¿Cuál es la ecuación resultante para u? Interpreta el coeficiente D.

(c) A partir del sistema (3), deriva una ecuación diferencial parcial de segundo orden para u. Estudia el el límite parabólico de esta ecuación. Interpreta tus resultados.

4. Solución a la ecuación de von Bertalanffy. La ecuación de von Bertalanffy

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N^\lambda - \beta N^\mu, \tag{4}$$

modela el crecimiento de un tumor en su fase inicial. Aquí N es una medida del tamaño del tumor (medido como número de células o como volumen) y α, β, λ y μ son constantes positivas. Adicionalmente se requiere que $\mu > \lambda$.

(a) Interpreta biológicamente los términos de la ecuación.

(b) Muestra que la ecuación (4) con $\mu = 1$ se puede escribir de la forma

$$\frac{dN}{dt} = \beta N \left(\left(\frac{N}{K} \right)^\nu - 1 \right),$$

donde $\nu = \mu - \lambda = 1 - \lambda > 0$ y K es una constante. Calcula K.

(c) Usando la transformación de Bernoulli, $u = (N/K)^{-\nu}$, prueba que la solución de esta ecuación con condición inicial $N(0) = N_0$ es

$$N(t) = K \left(\frac{N_0^\nu}{N_0^\nu(1 - \exp(-\beta\nu t)) + K^\nu \exp(-\beta\nu t)} \right)^{1/\nu}.$$

(d) Confirma tu resultado usando la transformación $u = \log(N/K)$.

5. Ondas viajeras para ecuaciones de reacción difusión. Muestra que la ecuación

$$u_t = u_{xx} + f(u), \qquad x \in \mathbb{R},\ t > 0,$$

donde $f = f(u)$ es una función suave, arbitraria, que satisface $f(0) = f(1) = 0$ tiene una solución de tipo onda viajera, $u(x,t) = \varphi(x - ct)$, que conecta al estado $u = 0$ con $u = 1$, y *monótona* (es decir, con $\varphi' > 0$), sólo si

$$\int_0^1 f(u)\, du > 0.$$

6. Solución fundamental de la ecuación de difusión. Demuestra que la función

$$u(x,t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp\left(\frac{-x^2}{4Dt}\right), \qquad x \in \mathbb{R}, \;\; t > 0,$$

es solución de la ecuación de difusión $u_t = Du_{xx}$. Investiga los límites asintóticos cuando $x \to \pm\infty$ y cuando $t \to +\infty$.

7. Inestabilidad de Turing para el modelo de Gierer-Meinhardt. Una versión simplificada del modelo de Gierer-Meinhardt está dado por las ecuaciones

$$\begin{aligned} u_t &= \Delta u + \frac{u^2}{v} - bu, \\ v_t &= d\Delta v + u^2 - v, \end{aligned} \tag{5}$$

donde $d > 0$, $b > 0$ son constantes.

(a) Encuentra la matriz Jacobiana evaluada en el estado estacionario positivo espacialmente uniforme.

(b) Encuentra las condiciones de estabilidad de dicho estado bajo perturbaciones espacialmente uniformes.

(c) Encuentra la curva de estabilidad de Turing de dicho estado para las ecuaciones con difusión en todo el espacio $\mathbb{R}^n$.

(d) Muestra que el dominio paramétrico para tener inestabilidad de Turing de dicho estado para las ecuaciones con difusión en todo el espacio está dado por

$$b \in (0,1), \qquad bd > 3 + 2\sqrt{2},$$

y haz un dibujo de la región en el espacio (b, d) donde pueden ocurrir inestabilidades.

(e) Muestra que sobre la curva de estabilidad marginal (es decir, para el caso general, la curva definida por $(D_1 f_u^* + D_1 g_v^*)^2 = 4D_1D_2(f_u^* g_v^* - f_v^* g_u^*)$ en el espacio (D_1, D_2)), el valor propio crítico λ_c está dado por

$$\lambda_c = \frac{1+\sqrt{2}}{d}.$$

8. Transporte de señales en un axon. El modelo de Fitzhugh-Nagumo con dependencia espacial (véanse [1, 2]) modela la transmisión de señales en un axon, y tiene la forma

$$u_t = u_{xx} + u(1-u)(u - \tfrac{1}{2}), \tag{6}$$

donde u representa el potencial en la membrana celular y $0 \leq x \leq L$, $t > 0$. El modelo está sujeto a condiciones de frontera de tipo Neumann,

$$u_x(0,t) = u_x(L,t) = 0, \qquad \forall\, t > 0.$$

(a) Determina el sistema de dos ecuaciones diferenciales ordinarias que describe soluciones estacionarias de la ecuación (6).

(b) Encuentra los puntos de equilibrio del sistema del inciso (a) y estudia su estabilidad.

(c) Muestra que la función $H(u, u_x)$, donde

$$H(u, q) := \tfrac{1}{2}q^2 - \tfrac{1}{4}u^4 + \tfrac{1}{2}u^3 - \tfrac{1}{4}u^2,$$

es un Hamiltoniano del sistema encontrado en (a).

(d) Haz un dibujo (o esquema) del retrato fase del sistema en el plano (u, u_x).

(e) Encuentra los estados estacionarios que satisfacen las condiciones de frontera de Neumann. Dibuja las soluciones como funciones de x. Da una interpretación biológica.

Total: 80 pts.

Referencias

[1] R. Fitzhugh, *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane*, Biophys J. **1** (1961), no. 6, pp. 445–466.

[2] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, *An active pulse transmission line simulating nerve axon*, Proc. IRE **50** (1962), no. 10, pp. 2061–2070.

[3] E. Zauderer, *Partial differential equations of applied mathematics*, Pure and Applied Mathematics (New York), Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, third ed., 2006.