

INTRODUZIONE AI MODELLI MATEMATICI E NUMERICI

PER LA CINETICA CHIMICA

a cura di P.Causin, M. Giaffredo, T. Motta
Dipartimento di Matematica - Università degli Studi di Milano

Immaginiamo un esperimento in cui avvengano delle reazioni chimiche in un sistema a volume fisso (costante) e supponiamo che le specie chimiche (ioni, molecole, complessi, ...) inizialmente presenti abbiano concentrazioni a noi note.

Per prevedere i cambiamenti nel tempo delle concentrazioni di queste specie, abbiamo bisogno di conoscere "la velocità" (ovvero la legge di variazione delle concentrazioni nel tempo) a cui si verificano le reazioni.

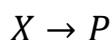
Essa dipende:

- dalle concentrazioni dei reagenti stessi
- dalle condizioni fisico-chimiche (ad esempio, temperatura, pH).

Presumeremo che l'ambiente fisico-chimico non cambi, quindi le leggi di variazione dipenderanno dalle concentrazioni dei reagenti tramite una costante di proporzionalità.

Secondo la **LEGGE DI AZIONE DI MASSA**, la velocità di una reazione chimica è proporzionale al prodotto delle concentrazioni dei reagenti (possiamo giustificare questa assunzione pensandola come una descrizione della probabilità di incontro delle specie chimiche in un ambiente uniforme).

Quindi, usando $[\cdot]$ per denotare le concentrazioni, la reazione

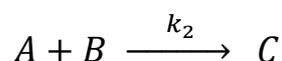


avrà un tasso di variazione di X pari a $k_1[X]$, ove k_1 è la costante di proporzionalità.

Invece, per la reazione



si avrà $k_2[A][B]$, con k_2 costante di proporzionalità. Possiamo anche scrivere

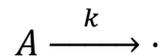


Nel primo caso, k_1 ha la dimensione 1/tempo, nel secondo k_2 ha la dimensione 1/concentrazione/tempo.

Cinetica di decadimento semplice

(file: `simple_decay.m`)

Consideriamo un sistema che consiste in una singola specie chimica A , presente con concentrazione $[A]$, che decade nel tempo con un tasso costante k (ad esempio si pensi ad una specie radioattiva che decade nel tempo)



Secondo quanto prescrive la legge di azione di massa, indichiamo con $k[A]$ il tasso della reazione, cioè la velocità con cui A decade. Per capire come si comporta la concentrazione di A nel tempo, dobbiamo connettere tale velocità al tasso con cui cambia $[A]$. Dato che la reazione “consuma A ”, usiamo il segno - e avremo

$$\text{tasso di variazione di } [A] = -(\text{tasso della reazione}).$$

Indichiamo con

$$a(t) = \text{concentrazione di } A \text{ al tempo } t.$$

Ricordando che la variazione di una funzione in un intervallo di tempo di ampiezza Δt a partire da un istante t è data da

$$\Delta a = a(t + \Delta t) - a(t) \quad (1.1)$$

e che il tasso di variazione non è altro che $\frac{\Delta a}{\Delta t}$, possiamo scrivere:

$$\underbrace{\frac{\Delta a}{\Delta t}}_{\text{tasso di variazione di } [A]} = - \underbrace{ka(t)}_{\text{tasso della reazione}} \quad (1.2)$$

Se il **passo** Δt assume valori molto piccoli, idealmente tendenti a zero, la relazione (1.2) esprime la legge di variazione istantanea della quantità $a(t)$.

In tale caso, esistono degli strumenti matematici che consentono di trovare una soluzione esatta al problema. Questa soluzione coinvolge una funzione esponenziale e il valore della concentrazione di A al tempo iniziale t_0 , ovvero $a(t_0) = a_0$.

Ma supponiamo di voler risolvere (1.2) su un calcolatore. Allora l'intervallo di tempo Δt sarà piccolo ma comunque finito. Possiamo considerare la successione (altrettanto finita) di tempi

$$\begin{aligned} t_1 &= t_0 + \Delta t; \\ t_2 &= t_1 + \Delta t = t_0 + 2\Delta t; \\ &\dots \\ t_n &= t_{n-1} + \Delta t = t_0 + n\Delta t. \end{aligned}$$

e ad ognuno di questi tempi associare la concentrazione di A in quell'istante:

$$\begin{aligned} t_0 &\mapsto a_0 = a(t_0); \\ t_1 &\mapsto a_1 = a(t_1) = a(t_0 + \Delta t); \\ &\dots \\ t_n &\mapsto a_n = a(t_{n-1} + \Delta t). \end{aligned}$$

Cosa rappresentano questi valori? Rappresentano le **concentrazioni simulate ai** vari istanti di tempo considerati. Come possiamo essere sicuri che stiamo operando correttamente? Mentre la reazione procede, potremmo misurare sperimentalmente una serie di concentrazioni in vari istanti di tempo, $t_0 =$ tempo iniziale, $t_1 =$ tempo della prima misurazione, e così via. Allora, i valori a_1, a_2, \dots dovrebbero "approssimare" le varie misurazioni fatte ai rispettivi tempi, descrivendo il comportamento del sistema e dandoci una corretta previsione di ciò che accadrà. Ritorneremo nel seguito su questo concetto, che racchiude una certa complessità.

Solitamente conosciamo la concentrazione all'inizio dell'esperimento, ovvero al tempo $t_0 = 0$. Questa concentrazione, $a(0) = a_0$, è anche detta **dato iniziale**. Come calcoliamo i valori successivi a partire da questo?

Consideriamo l'equazione (1.2) al tempo t_0 e sostituiamo l'espressione di Δa data dalla (1.1):

$$\frac{a(t_0 + \Delta t) - a(t_0)}{\Delta t} = -k \cdot a(t_0)$$

A questo punto osserviamo che, con le notazioni viste prima,

$$t_0 + \Delta t = t_1 \Rightarrow a(t_0 + \Delta t) = a(t_1) = a_1, \quad a(t_0) = a_0,$$

che sostituite nell'equazione precedente danno

$$\frac{a_1 - a_0}{\Delta t} = -k \cdot a_0.$$

A questo punto si ricava facilmente

$$a_1 = a_0 - k\Delta t \cdot a_0 = a_0 \cdot (1 - k\Delta t)$$

Ovvero abbiamo ricavato il valore di a_1 conoscendo il dato iniziale a_0 .¹

A questo punto, visto che l'equazione (1.2) vale per tutti i tempi, possiamo ripetere l'operazione partendo dal tempo t_1 e, avendo già calcolato a_1 , ricavare in modo analogo anche a_2 , poi a_3 , e così via. Otteniamo quindi la formula generale, definita per **ricorrenza** (detta metodo di **EULERO ESPlicito**):

$$a_{n+1} = a_n - k\Delta t \cdot a_n = a_n \cdot (1 - k\Delta t) \quad (1.3)$$

¹ I valori k e Δt sono noti e costanti.

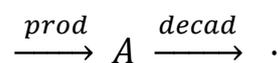
Riassumendo, possiamo schematizzare l'**algoritmo di calcolo** come segue:

1. data la costante k , il tempo iniziale t_0 (di solito uguale a 0) e il dato iniziale $a_0 = a(t_0)$, si sceglie un valore di Δt
2. dai dati precedenti si calcolano iterativamente i valori successivi a_{n+1} , $n \geq 0$, attraverso l'equazione (1.3), fino ad arrivare al tempo finale T_{fin} .

Cinetica di produzione e decadimento

(file: `simple_decay.m`)

Consideriamo adesso una situazione con un elemento in più: un sistema in cui avvengono due reazioni, una di produzione e una di decadimento della specie chimica A :



Supponiamo che la prima reazione (la produzione) non sia legata alla concentrazione di A , mentre la seconda reazione (il decadimento) si comporti come visto nell'esempio precedente. Indicando ancora con $a(t)$ la concentrazione di A al tempo t , avremo che il tasso di variazione della concentrazione $[A]$ è descritto da

$$\text{tasso di variazione di } [A] = (\text{tasso di prod. di } A) - (\text{tasso di decad. di } A)$$

Che riscritto con la notazione di prima porta a

$$\frac{\Delta a}{\Delta t} = k_p - k_d \cdot a(t) \quad (2.1)$$

Il procedimento da seguire per il calcolo degli $a_n = a(t_n)$ è del tutto analogo a quanto visto nel caso del decadimento semplice, con la sola eccezione che utilizziamo la (2.1) invece della (1.2). Si ottiene così l'equazione

$$a_{n+1} = a_n + (k_p - k_d a_n) \Delta t \quad (2.2)$$

Osservazione: confrontando le equazioni

$$(2.2) \quad a_{n+1} = a_n + (k_p - k_d a_n) \Delta t$$

$$(1.3) \quad a_{n+1} = a_n - k \Delta t \cdot a_n$$

si può notare che il decadimento semplice non è altro che un caso particolare di quest'ultimo sistema che include decadimento e produzione, in cui il tasso di produzione è $k_p = 0$.

Soluzioni di equilibrio

Come già detto, la quantità Δa rappresenta la variazione della concentrazione $[A]$. Esiste un caso particolare in cui la concentrazione non varia: quando $\Delta a = 0$. In questa situazione, infatti, la concentrazione non aumenta né diminuisce, ma resta costante. Bisogna tenere presente che questo non indica che non stanno più avvenendo reazioni, ma semplicemente che la quantità di A che viene prodotta in un istante corrisponde esattamente alla quantità di A che decade nello stesso istante.

I casi in cui $a(t)$ è costante sono detti **stati stazionari** oppure **soluzioni di equilibrio** e corrispondono, appunto, alle situazioni in cui c'è un perfetto equilibrio tra produzione e decadimento. Il grafico nel tempo di una soluzione di equilibrio è una retta orizzontale, poiché $a(t) = \text{cost}$. La condizione $\Delta a = 0$ è detta **condizione di equilibrio**.

Come possiamo calcolare per quali valori dei parametri si ottengono le soluzioni di equilibrio?

Consideriamo la situazione in cui $a(t) = \text{cost}$ e denotiamo con a^* tale costante. Imponendo la condizione di equilibrio $\Delta a = 0$ nella legge (2.1) si ottiene che

$$0 = k_p - k_d \cdot a^*, \text{ per ogni } \Delta t > 0$$

e risolvendo questa semplice equazione, si ricava che per $k_d \neq 0$ vale

$$a^* = \frac{k_p}{k_d} \quad (2.3)$$

cioè la soluzione di equilibrio è data da $a(t) = a^* = \frac{k_p}{k_d}$ per ogni t e con $k_d \neq 0$.

Osserviamo che si tratta di un “equilibrio stabile”. Qualunque sia la condizione iniziale, la concentrazione per tempi abbastanza lunghi tenderà a questo valore. Nel codice, è conveniente scegliere T_{fin} , ovvero il tempo finale, abbastanza grande, ad esempio 100. Si osserva chiaramente che la concentrazione tende ad un valore costante, il valore a^* previsto dall’equilibrio (2.3).

Notiamo che nel caso in cui $k_p = 0$, la concentrazione tende al valore di equilibrio zero. Ma, a pensarci bene, lo potevamo immaginare... si tratta effettivamente di un processo di decadimento puro! Teniamo a mente questa proprietà, la useremo nella sezione successiva a questa.

Infine, ci sono dei casi nei quali la concentrazione non evolve, rimane sempre costante. Essi sono:

- $a_0 = a^*$: è il caso in cui partiamo già dall’equilibrio, e su di esso si rimane
- $k_d = k_p = 0$: è il caso in cui non si hanno reazioni (né di produzione né di decadimento) e dunque il sistema rimarrà semplicemente fermo, facendo sì che $a(t) \equiv a_0$, per ogni $t \geq t_0$.

Ma cosa combina il calcolatore! (aka: assoluta stabilità numerica)

(file: `simple_decay_instab.m`)

Torniamo al caso di decadimento puro, per rendere il discorso più semplice. Proviamo a lanciare il codice `simple_decay_instab.m` con i parametri già fissati e $dt=0.3$. Cosa succede? Come mai la sostanza sembra “moltiplicarsi” invece che decadere...è un fenomeno fisico? Chiaramente no, anzi ci aspettiamo che al passare del tempo la quantità di sostanza diminuisca progressivamente, tendendo a zero.

E allora, cosa sta succedendo nel nostro breve codice? Riprendiamo per un attimo la nostra legge di ricorrenza e cerchiamo di “tornare indietro nel tempo”

$$a_{n+1} = a_n - k\Delta t \cdot a_n = (1 - k\Delta t) \cdot a_n = (1 - k\Delta t)(1 - k\Delta t) \cdot a_{n-1} = \dots = (1 - k\Delta t)^{n+1} \cdot a_0$$

Per fissare le idee prendiamo $a_0 = 1$. Allora (portandoci all’indice n)

$$a_n = (1 - k\Delta t)^n$$

E visto che dobbiamo osservare un decadimento, dovremo avere che per n molto grande (al limite, infinito) che al calcolatore si abbia

$|a_n| = |(1 - k\Delta t)^n| = 0$. Ciò implica che $|1 - k\Delta t| < 1$

e dunque, facendo il calcolo (ricordiamo che il passo temporale è sempre >0 !)

$$-1 < 1 - \Delta t < 1$$

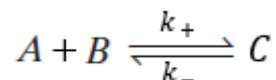
ovvero

$$0 < k\Delta t < 2$$

Quindi concludiamo che, affinché il nostro modello corrisponda alle osservazioni sperimentali, il passo temporale Δt non può essere grande a piacere, ma deve sempre essere minore di $2/k$. Nel nostro caso, abbiamo scelto $k=10$ e allora $\Delta t < 2/10 = 0.2 < 0.3$! Quindi, affinché il metodo di Eulero Esplicito funzioni correttamente, dobbiamo scegliere un passo abbastanza piccolo!

Reazione reversibile

Per procedere verso le reazioni di catalisi enzimatica, applichiamo la legge di azione di massa nel caso di una reazione reversibile



con concentrazioni $a(t) = [A]$, $b(t) = [B]$, $c(t) = [C]$.

La **Legge di Azione di Massa** dice che il tasso di reazione di una specie è proporzionale al prodotto delle concentrazioni dei reagenti. Nel nostro caso, se ci riferiamo ad A , otteniamo

$$\frac{\Delta a}{\Delta t} = k_-c(t) - k_+a(t)b(t), \quad a(0) = a_0, \quad b(0) = b_0, \quad c(0) = 0$$

dove abbiamo supposto che C sia assente all'inizio della reazione. La medesima espressione si ottiene riferendosi a B , mentre per C si ottiene lo stesso tasso di reazione a meno di cambiare i segni. Valgono dunque

$$\frac{\Delta b}{\Delta t} = \frac{\Delta a}{\Delta t}, \quad \frac{\Delta c}{\Delta t} = -\frac{\Delta a}{\Delta t} \quad \Leftrightarrow \quad \Delta b = \Delta a, \quad \Delta c = -\Delta a$$

da cui si ricava facilmente che $a(t) - b(t) = cost$ e $a(t) + c(t) = cost$, ovvero

$$a(t) - b(t) = a_0 - b_0, \quad a(t) + c(t) = a_0$$

Nota. Possiamo anche in questo caso determinare le soluzioni di equilibrio $a(t) = a^*$, $b(t) = b^*$ e $c(t) = c^*$ del sistema. A questo scopo, imponiamo la condizione $\Delta a = 0$ (da cui segue automaticamente $\Delta b = \Delta c = 0$) e otteniamo

$$0 = k_-c^* - k_+a^*b^* \Leftrightarrow k_-c^* = k_+a^*b^* \Leftrightarrow K = \frac{k_-}{k_+} = \frac{a^*b^*}{c^*}$$

dove supponiamo che valgano le condizioni di esistenza dei rapporti introdotti e abbiamo definito $K = \frac{k_-}{k_+}$ (da qui in avanti le k_{\pm} compariranno sempre in rapporto tra loro). Utilizzando ora il fatto che $a^* + c^* = a_0$, ricaviamo $c^* = a_0 - a^*$ e lo sostituiamo nella definizione di K , ottenendo

$$K = \frac{a^*b^*}{c^*} = \frac{a^*b^*}{a_0 - a^*}.$$

Si può allora ricavare il valore di a^*

$$a^* = a_0 \frac{K}{K + b^*}$$

e questo ci permette di esprimere anche il valore di c^*

$$c^* = a_0 - a^* = a_0 - a_0 \frac{K}{K + b^*} = \frac{a_0(K + b^*) - a_0K}{K + b^*} = \frac{a_0b^*}{K + b^*}.$$

Il calcolo di b^* conduce ad un'equazione di secondo grado del tipo

$$a_0 - b_0 = a^* - b^* = a_0 \frac{K}{K + b^*} - b^* \Leftrightarrow (b^*)^2 + (K + a_0 - b_0)b^* - b_0K = 0$$

Per completezza, riportiamo di seguito l'unica soluzione accettabile delle due soluzioni possibili, sostituendola anche nelle espressioni di a^* e b^* :

$$\begin{cases} a^* = \frac{1}{2}(C + a_0 - b_0) \\ b^* = \frac{1}{2}(C - a_0 + b_0) \\ c^* = -\frac{1}{2}(C - a_0 - b_0) \end{cases}$$

$$\text{con } K = \frac{k_-}{k_+} \text{ e } C = -K + \sqrt{K^2 + 2(a_0 + b_0)K + (a_0 - b_0)^2}.$$

Si noti che i valori delle soluzioni di equilibrio dipendono da tutti i parametri in gioco (sia dai tassi di reazione che dai dati iniziali!) ma non dal passo temporale

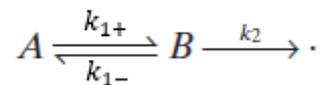
Δt , che risulta dunque essere a tutti gli effetti un parametro che influenza solo gli aspetti dell'approssimazione numerica.

Uno studio più approfondito prevederebbe l'introduzione di vincoli da porre sui parametri in modo da ottenere sempre concentrazioni positive. Inoltre, è possibile studiare le condizioni di stabilità degli equilibri.

Reazione reversibile e decadimento

(file: `timescales.m`)

Consideriamo il sistema più complesso (ma che si ottiene combinando i precedenti!)



Dove i vari k_j indicano i diversi tassi di reazione. Utilizzando gli stessi ragionamenti degli esempi precedenti, è possibile ricavare le seguenti equazioni:

$$\frac{\Delta a}{\Delta t} = -k_{1+} \cdot a(t) + k_{1-} \cdot b(t) \quad (4.1)$$

$$\frac{\Delta b}{\Delta t} = k_{1+} \cdot a(t) - k_{1-} \cdot b(t) - k_2 \cdot b(t) \quad (4.2)$$

In questo caso abbiamo quindi due processi che agiscono: la conversione reversibile $A \rightleftharpoons B$ ed il decadimento $B \rightarrow \cdot$.

Il procedimento da seguire per ottenere i valori di $a(t)$ e $b(t)$ nei vari intervalli di tempo è lo stesso visto in precedenza: sostituendo le espressioni viste per Δa e Δb ed eseguendo qualche conto si ottengono le equazioni

$$a_{n+1} = a_n + \Delta t \cdot (-k_{1+} a_n + k_{1-} b_n) \quad (4.3)$$

$$b_{n+1} = b_n + \Delta t \cdot (k_{1+} \cdot a_n - k_{1-} \cdot b_n - k_2 \cdot b_n) \quad (4.4)$$

Molto spesso le due fasi di conversione e decadimento avvengono con velocità diverse. Se, ad esempio, la conversione avviene in un tempo molto minore rispetto a quello del decadimento, allora per la prima si raggiungerà l'equilibrio molto più rapidamente rispetto al secondo. In questo caso si dice che le due reazioni agiscono su scale temporali diverse. Nello specifico si ha

- conversione rapida (si raggiunge rapidamente all'equilibrio tra A e B);
- decadimento lento di B

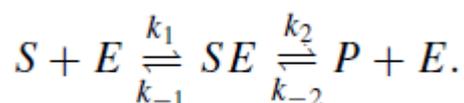
Catalisi enzimatica: il modello di Michaelis-Menten

(file: MM.m)

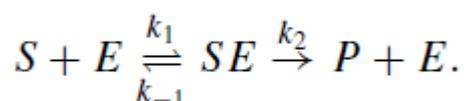
Le reazioni biochimiche hanno luogo in continuazione in ogni organismo vivente. La maggior parte di queste utilizzano delle proteine chiamate **enzimi**, che agiscono come dei catalizzatori (attivatori o inibitori) molto efficienti. Gli enzimi reagiscono selettivamente con determinati composti detti **substrati**. Per capire il loro ruolo dobbiamo studiare la cinetica enzimatica, che è principalmente lo studio dei tassi di reazione, dell'evoluzione temporale dei reagenti e delle condizioni che li influenzano.

La complessità dei processi biologici e biochimici è tale per cui la costruzione di un modello che li riconduca ai meccanismi principali è essenziale per cercare di capire i fenomeni in azione. Per tali modelli, dovremo supporre dei meccanismi di reazione che siano plausibili dal punto di vista biochimico.

Una delle reazioni enzimatiche più basilari fu proposta da Michaelis e Menten (1913) e presuppone la presenza di un substrato S che reagisce con un enzima E per formare un complesso SE che viene poi convertito in un prodotto P e di nuovo nell'enzima E . Schematicamente possiamo rappresentare la situazione così:



Se P viene rimosso man mano che viene prodotto, la seconda conversione non è realmente reversibile, il che significa che $k_{-2} = 0$. Lo schema diventa



La legge di azione di massa ci dice che il tasso di reazione è proporzionale al prodotto delle concentrazioni dei reagenti. Quindi, se indichiamo le concentrazioni come

$$s = [S], \quad e = [E], \quad c = [SE], \quad p = [P]$$

Allora, applicando la legge di massa a ciascun reagente, otteniamo il sistema di equazioni

$$\begin{aligned} \frac{\Delta s}{\Delta t} &= -k_1 \cdot e(t) \cdot s(t) + k_{-1} \cdot c(t) \\ \frac{\Delta e}{\Delta t} &= -k_1 \cdot e(t) \cdot s(t) + k_{-1} \cdot c(t) + k_2 \cdot c(t) \\ \frac{\Delta c}{\Delta t} &= k_1 \cdot e(t) \cdot s(t) - k_{-1} \cdot c(t) - k_2 \cdot c(t) \\ \frac{\Delta p}{\Delta t} &= k_2 \cdot c(t) \end{aligned} \tag{5.1}$$

Per completare la formulazione matematica abbiamo bisogno dei dati iniziali, che non sono altro che le concentrazioni dei reagenti all'inizio del processo:

$$s(0) = s_0, \quad e(0) = e_0, \quad c(0) = 0, \quad p(0) = p_0.$$

La soluzione del sistema (5.1) con questi dati iniziali ci fornisce le concentrazioni, e quindi i tassi di reazione, come funzioni del tempo. Chiaramente ci interessiamo solo di concentrazioni non negative, quindi imponiamo

$$[S], [E], [SE], [P] \geq 0.$$

Osserviamo che la quarta equazione del sistema (5.1) è disaccoppiata dalle altre (perché p non compare nelle altre equazioni) e può essere risolta a parte con i metodi visti in precedenza, fornendoci la concentrazione del prodotto nei vari istanti di tempo, una volta nota la evoluzione di $c(t)$ (questo passaggio verrà eseguito in seguito).

Inoltre, E è un catalizzatore e questo (dal punto di vista chimico e matematico) si traduce con il fatto che la sua concentrazione totale (libera e combinata) è

costante. In termini di equazioni questa condizione si ottiene sommando la seconda e la terza equazione in (5.1), ottenendo

$$\frac{\Delta e}{\Delta t} + \frac{\Delta c}{\Delta t} = 0 \Rightarrow e(t) + c(t) = e_0 \quad (5.2)$$

poiché $c_0 = 0$. Possiamo dunque ricavare $e(t) = e_0 - c(t)$, che sostituita nella prima e nella terza equazione di (5.1) ci dà il **sistema ridotto**

$$\begin{aligned} \frac{\Delta s}{\Delta t} &= -k_1 \cdot e_0 \cdot s(t) + c(t) \cdot (k_1 \cdot s(t) + k_{-1}) \\ \frac{\Delta c}{\Delta t} &= k_1 \cdot e_0 \cdot s(t) - (k_1 \cdot s(t) + k_{-1} + k_2) \cdot c(t) \\ s(0) &= s_0, \quad c(0) = 0 \end{aligned} \quad (5.3)$$

Per concludere, cerchiamo di ottenere i valori delle concentrazioni di $p(t)$, $c(t)$ ed $s(t)$ in vari istanti di tempo, come visto in precedenza.

Le equazioni che descrivono l'evoluzione del sistema sono

$$\begin{aligned} \frac{\Delta s}{\Delta t} &= -k_1 \cdot s(t) \cdot (e_0 - c(t)) + k_{-1} \cdot c(t) \\ \frac{\Delta c}{\Delta t} &= k_1 \cdot s(t) \cdot (e_0 - c(t)) - k_{-1} \cdot c(t) - k_2 \cdot c(t) \\ \frac{\Delta p}{\Delta t} &= k_2 \cdot c(t) \\ e(t) &= e_0 - c(t) \end{aligned} \quad (5.4)$$

Partendo dalla prima equazione, possiamo trovare come evolve $s(t)$ sostituendo la solita espressione per Δs :

$$\frac{s(t + \Delta t) - s(t)}{\Delta t} = -k_1 s(t) \cdot (e_0 - c(t)) + k_{-1} c(t).$$

Quindi avremo che a partire dall'istante t_n , la soluzione al tempo $t_{n+1} = t_n + \Delta t$ è

$$s(t_{n+1}) = s(t_n + \Delta t) = s(t_n) + \Delta t \cdot \left(-k_1 \cdot s(t_n) \cdot (e_0 - c(t_n)) + k_{-1} \cdot c(t_n) \right).$$

Utilizzando la notazione vista in precedenza e lavorando ricorsivamente otteniamo quindi la formula iterativa

$$s_{n+1} = s_n + \Delta t \cdot (-k_1 s_n \cdot (e_0 - c_n) + k_{-1} c_n) \quad (5.5)$$

Passando a $c(t)$, in modo analogo possiamo ottenere

$$\frac{c(t + \Delta t) - c(t)}{\Delta t} = k_1 e_0 \cdot s(t) - (k_1 + k_{-1} + k_2) \cdot c(t)$$

da cui, con la solita notazione, si ha

$$c_{n+1} = c_n + \Delta t (k_1 s_n (e_0 - c_n) - k_{-1} c_n - k_2 c_n) \quad (5.6)$$

Infine possiamo risolvere per $p(t)$:

$$\frac{p(t + \Delta t) - p(t)}{\Delta t} = k_2 c(t)$$

Dalla quale, con pochi passaggi, ricaviamo

$$p_{n+1} = p_n + k_2 \Delta t \cdot c_n \quad (5.7)$$

Per determinare i valori di $e(t)$ invece, basta richiamare la (5.2) per avere

$$e_n = e_0 - c_n \quad (5.7)$$

Approssimazione quasi-stazionaria

Solitamente, per risolvere sistemi di equazioni come quello formulato da Michaelis e Menten, si può assumere che la dinamica del complesso C abbia una fase iniziale molto rapida dopo la quale è essenzialmente all'equilibrio, ovvero

$$\frac{\Delta c}{\Delta t} \approx 0$$

Se vale questa ipotesi, dalla seconda equazione otteniamo

$$e_0 s(t) = \left(s(t) + \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \right) \cdot c(t)$$

La quantità

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

è detta **costante di Michaelis-Menten**.

Si ottiene dunque l'equazione

$$c(t) = \frac{e_0 \cdot s(t)}{s(t) + K_m}$$

che sostituita nella prima equazione dà luogo a

$$\begin{aligned} \frac{\Delta s}{\Delta t} &= -k_1 \cdot e_0 \cdot s(t) + c(t) \cdot (k_1 \cdot s(t) + k_{-1}) \\ &= -k_1 \cdot e_0 \cdot s(t) + \frac{e_0 \cdot s(t) \cdot (k_1 \cdot s(t) + k_{-1})}{s(t) + K_m} \\ &= \frac{e_0 \cdot s(t) \cdot (-k_1 \cdot (s(t) + K_m) + k_1 \cdot s(t) + k_{-1})}{s(t) + K_m} \\ &= \frac{e_0 \cdot (-k_1 \cdot K_m + k_{-1}) \cdot s(t)}{s(t) + K_m} = -\frac{k_2 \cdot e_0 \cdot s(t)}{s(t) + K_m} \end{aligned}$$

ove $k_2 = k_1 \cdot K_m - k_{-1}$ per definizione della costante di Michaelis-Menten.

La dinamica di questa approssimazione sarà dunque descritta dal seguente sistema di equazioni

$$\frac{\Delta s}{\Delta t} = -\frac{k_2 \cdot e_0 \cdot s(t)}{s(t) + K_m}$$

$$\frac{\Delta p}{\Delta t} = k_2 \cdot c(t)$$

$$c(t) = \frac{e_0 \cdot s(t)}{s(t) + K_m}$$

$$e(t) = e_0 - c(t)$$

(6.1)

che corrisponde alle seguenti formule ricorsive, utili per l'implementazione al calcolatore:

$$s_{n+1} = s_n - \Delta t \frac{k_2 \cdot e_0 \cdot s_n}{s_n + K_m}$$

$$p_{n+1} = p_n + \Delta t \cdot k_2 \cdot c_n$$

$$c_n = \frac{e_0 \cdot s_n}{s_n + K_m}$$

$$e_n = e_0 - c_n$$

(6.2)