

ANEXO II.

MODELO DE MICHAELIS-MENTEN.

Ecuación de Michaelis-Menten.

$$V = \frac{k_2 [E]_0 [S]}{K_M + [S]} \quad K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

Inhibición en las reacciones enzimáticas.

La inhibición enzimática es importante por varias razones:

- Sirve como un mecanismo de control fundamental en los sistemas biológico permitiendo la regulación de los caminos metabólicos.
- Muchos medicamentos actúan inhibiendo enzimas específicas en el cerebro o en los tejidos corporales.
- La comprensión del mecanismo de inhibición enzimática es, por tanto, esencial. Los propios inhibidores se usan frecuentemente como herramientas para el estudio del mecanismo de las propias enzimas.

Básicamente, hay dos tipos de inhibidor:

- Irreversible: se enlaza permanentemente a la enzima con lo que la inhibición es completa. Los inhibidores reversibles se unen covalentemente a la enzima con lo cual resultan muy difíciles de eliminar
- Reversible: se enlaza a la enzima pero no permanentemente con lo que la inhibición es transitoria. Los inhibidores reversibles se pueden eliminar normalmente mediante diálisis o cambios en el pH o en la disolución tampón. Hay tres formas principales de inhibición reversible:
 - a. competitiva.
 - b. no competitiva.
 - c. Anticompetitiva.

Inhibición competitiva.

Un inhibidor competitivo normalmente es similar a la enzima en tamaño y forma con lo que compite por la enzima con el sustrato al unirse a la enzima por el mismo centro activo.

La velocidad de reacción se reduce porque baja la proporción de moléculas unidas al sustrato.

El esquema general de la inhibición es:

- Sin productos $\leftarrow EI \leftarrow I + E + S \rightarrow ES \rightarrow E + \text{Productos}$
- Cuanto más inhibidor hay presente, más complejo EI se forma y menos producto se forma.

Un ejemplo clásico de este tipo de inhibición es la del malonato sobre la succínico deshidrogenasa. Muchas veces el propio producto de la reacción actúa como inhibidor competitivo ya que es químicamente parecido a sustrato y así se produce un típico mecanismo de feedback en el que el propio producto de la reacción regula la acción de la enzima.

El nivel de inhibición real que causa un inhibidor competitivo depende las concentraciones relativas de inhibidor [I] y de sustrato [S]. Ambas sustancias compiten por la enzima ya bajas concentraciones de I, la inhibición puede vencerse añadiendo una gran cantidad de S con lo que aumenta la cantidad de ES sobre EI, ya que es necesario añadir más sustrato para vencer la inhibición, K_m será mayor.

- Matemáticamente la ecuación para una cinética Michaelis–Menten con inhibición competitiva es:

$$V = \frac{V_{\max} [S]}{[S] + K_m (1 + [I] / K_i)}$$

Inhibición no competitiva.

En este tipo de inhibición tanto el sustrato como el inhibidor se enlazan a la enzima pero en sitios activos diferentes. El enlace de I ejerce un efecto sobre el centro activo probablemente afectando a la estructura de la enzima que ya no funciona tan eficientemente. En consecuencia V_m se altera pero no se altera K_m .

- La expresión matemática para el mecanismo Michaelis-Menten para este tipo de inhibición es:

$$V = \frac{V_{\max} [S]}{([S] + K_m) (1 + [I] / K_i)}$$

Inhibición anticompetitiva.

En este tipo de inhibición el inhibidor se enlaza al centro activo pero solo después de que el sustrato lo haya hecho y, por tanto, inhibidor y sustrato no compiten. De esta manera, aunque todo el sustrato esté saturando la enzima y toda la enzima esté como complejo ES, el inhibidor puede enlazarse produciendo un complejo inactivo ESI.

Como I solo se une a ES estimula la formación de ES y, por tanto, incrementa la unión del sustrato a la enzima, disminuyendo K_m . Sin embargo, el complejo ESI no conduce a productos y V_m disminuye.

Una vez vistas las ecuaciones del modelo de Michaelis-Menten de inhibición en las reacciones enzimáticas, a continuación, describimos las ecuaciones del modelo de Michaelis-Menten adaptadas para nuestro modelo.

Tasa de consumo de O_2 .

$$V_{O_2} = \frac{V_{mO_2} * O_2}{(K_m + O_2)}$$

donde:

- V_{O_2} : tasa de consumo de O_2 ($\mu\text{mol kg}^{-1} \text{s}^{-1}$).
- K_m : constante de Michaelis-Menten para el consumo de O_2 y uno de los parámetros del modelo.
- V_{mO_2} : tasa máxima de consumo de O_2 ($\mu\text{mol kg}^{-1} \text{s}^{-1}$).
- O_2 : concentración de O_2 (%).

Tasa de producción de CO_2 .

$$V_{CO_2} = CR * RO_2 + \left(\frac{V_{mCO_2}}{1 + O_2 / K_{mO_2f}} \right)$$

donde:

- V_{CO_2} : tasa de producción de CO_2 ($\mu\text{mol kg}^{-1} \text{s}^{-1}$).
- CR : coeficiente respiratorio (V_{CO_2} / V_{O_2}).
- V_{mCO_2} : tasa máxima de producción de CO_2 ($\mu\text{mol kg}^{-1} \text{s}^{-1}$).
- K_{mO_2f} : parámetro que describe la inhibición del metabolismo fermentativo por parte del O_2 .

Modelos de inhibición.

Modelo de inhibición competitiva.

$$V_{O_2} = \frac{V_m O_2 * O_2}{(K_m O_2 * (1 + CO_2 / K_{mc} CO_2) + O_2)}$$

donde:

- $K_{mc} CO_2$: constante de Michaelis-Menten para la inhibición competitiva de CO_2 .

Modelo de inhibición acompetitiva.

$$V_{O_2} = \frac{V_m O_2 * O_2}{(K_m O_2 + (1 + CO_2 / K_{mu} CO_2) * O_2)}$$

donde:

- $K_{mu} CO_2$: constante de Michaelis-Menten para la inhibición acompetitiva de CO_2 .

Modelo de inhibición mixta.

$$V_{O_2} = \frac{V_m O_2 * O_2}{(K_m O_2 * (1 + CO_2 / K_{mc} CO_2) + O_2 * (1 + CO_2 / K_{mu} CO_2))}$$

donde:

- $K_{mu} CO_2$: constante de Michaelis-Menten para la inhibición mixta de CO_2 .

Modelo de inhibición no competitiva.

$$V_{O_2} = \frac{V_m O_2 * O_2}{(K_m O_2 + O_2) * (1 + CO_2 / K_{mn CO_2})}$$

donde:

- $K_{mn CO_2}$: constante de Michaelis-Menten para la inhibición no competitiva de CO_2 .