

"Búsqueda de Modelos Matemáticos para Parámetros de Inhibición enzimática y de dilución de la marcación del sustrato"

Departamento de Química.

Director del proyecto: Prof. Eduardo Cozza

Resumen

La cinética enzimática está mayoritariamente gobernada por el modelo michaeliano, cuya deducción lleva ya un poco más de 100 años (1913). Esta ecuación está basada en el estado estacionario del complejo enzima-sustrato, el cual si bien no ha sido verificado por experimentación en muchos casos, brinda gráficos como los esperados y de ahí la extensión mayoritaria de su uso, como ya se ha dicho.

La ecuación de Michaelis-Menten también es útil para los casos de inhibición enzimática y para los de velocidad fuera de las condiciones iniciales, a través de su integración, brindando aceptables aproximaciones en los cálculos y gráficos para los datos experimentales. Sin embargo, toda la estructura matemática que sirve de base para el uso actual de la ecuación de Michaelis-Menten pivotea sobre el rol del sustrato, y no con el del catalizador (la enzima). Por ello, resulta pertinente avanzar matemáticamente bajo el mismo modelo pero en base a revisiones de su fundamento teórico, como rangos de validez, condiciones no iniciales, etc., y a consideraciones sobre la enzima más que sobre el sustrato.

En cuanto a los inhibidores de las reacciones enzimáticas, aparte de los que responden a consideraciones de tipo michaeliano, también existen los dependientes del tiempo, más de carácter farmacológico que fisiológico. Para este tipo de inhibidores también se partirá de las ecuaciones que los rigen y se avanzará matemáticamente con modelos que pivoteen sobre la enzima más que sobre el sustrato.

Una última situación de la cinética enzimática que se pondrá bajo consideración en busca de un modelo matemático, es la del efecto de la Actividad específica de un sustrato radiomarcado (o conjugado con algún marcador no radiactivo como por ejemplo con fluorescencia) sobre el porcentaje de conversión a producto marcado. En este caso, se presentan dos fenómenos aparentemente contrapuestos: i) por un lado cuanto menor sea la actividad específica, o sea mayor sea la cantidad total de sustrato utilizado, mayor deberá ser la velocidad de la reacción con lo que se espera mayor conversión a producto marcado, pero ii) por otro lado, esa disminución de actividad específica va acompañada por una dilución del sustrato marcado en el sustrato total, por lo que la conversión a producto marcado debiera disminuir. Esta aparente paradoja se podría explicar por la

existencia de una ley de compromiso entre los dos fenómenos señalados, dicha ley será objeto de consideraciones matemáticas sobre el sistema mencionado.

Objetivos

Objetivos generales: i) realizar una profundización del modelo matemático de Michaelis y Menten, en base a consideraciones sobre la enzima más que sobre el sustrato, tanto para inhibiciones del tipo michaelianas como del tipo dependientes del tiempo. li) indagar en el aspecto cuantitativo de la formación de producto marcado a través de reacciones enzimáticas, acerca de la existencia de una ley de compromiso entre la variación en la concentración de sustrato y la dilución del sustrato marcado.

Objetivos específicos: i) deducir nuevas herramientas para el trabajo con inhibidores de reacciones enzimáticas que permitan facilitar la tipificación de la inhibición así como su cuantificación. li) encontrar las condiciones para maximizar la producción de productos marcados en reacciones enzimáticas.