

Tema 7.-Cinética enzimática

Tema 7.-Cinética enzimática

- 7.1.-Mecanismo de Michaelis-Menten
- 7.2.-Inhibición en las reacciones enzimáticas
- 7.3.1.-Inhibición competitiva
- 7.3.2.-Inhibición no competitiva
- 7.3.3.-Inhibición anticompensiva

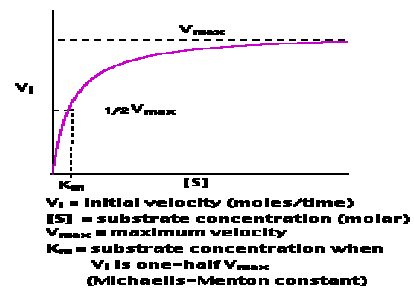


Leonor Michaelis
(1875-1949)

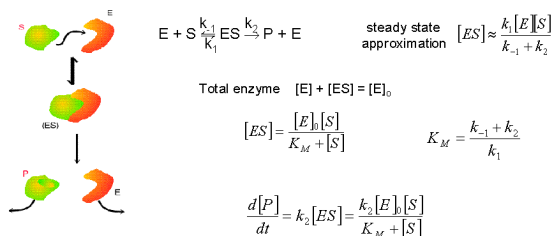


Maud Menten
(1879-1960)

7.1.-Mecanismo de Michaelis-Menten



The Michaelis-Menten mechanism



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

Michaelis-Menten equation

7.2.-Inhibición en las reacciones enzimáticas

La inhibición enzimática es importante por varias razones:

- 1.-Sirve como un mecanismo de control fundamental en los sistemas biológico permitiendo la regulación de los caminos metabólicos
- 2.-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

7.2.-Inhibición en las reacciones enzimáticas (II)

- Básicamente, hay dos tipos de inhibidor:
- 1.- **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
- 2.- **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 (competitive)
- (b) no competitiva (non-competitive)
- (c) anticompetitiva (uncompetitive)

7.3.1.-Inhibición competitiva

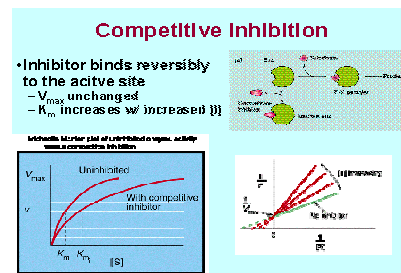
- Un **inhibidor competitivo** normalmente es similar a la enzima en tamaño y forma con lo que compite por la enzima con el sustrato al unirse a la enzima por el mismo centro activo.
- -La velocidad de reacción se reduce porque baja la proporción de moléculas unidas al sustrato.
- El esquema general de la inhibición es:
- Sin productos $\leftarrow EI \leftarrow I + E + S \rightarrow ES \rightarrow E + \text{Productos}$
- Cuanto mas inhibidor hay presente, mas 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

7.3.1.-Inhibición competitiva (II)

- El nivel de inhibición real que causa un inhibidor competitivo depende de 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 mas sustrato para vencer la inhibición, K_m será mayor.
- Matemáticamente la ecuación para una cinética Michaelis – Menten con inhibición competitiva es:

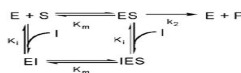
$$v = \frac{V_{\max} [S]}{[S] + K_m \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)}$$

7.3.1.-Inhibición competitiva



7.3.2.-Inhibición no competitiva

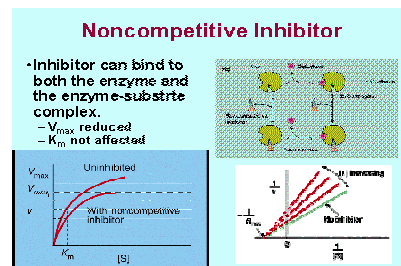
En este tipo de inhibición tanto el sustrato como el inhibidor se enlazan a la enzima pero en sitios activos diferentes. El enlace de I ejerce un efecto sobre el centro activo probablemente afectando a la estructura de la enzima que ya no funciona tan eficientemente. En consecuencia V_m se altera pero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



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

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{([S] + K_m) \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)}$$

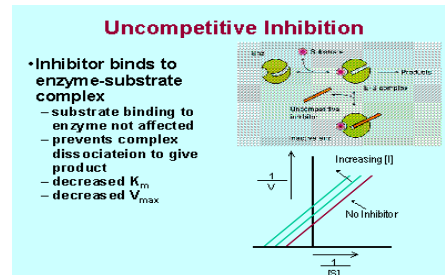
Non-competitive inhibition



7.3.3.-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.

Un-competitive inhibition



¿Qué debo saber ahora?

- Conocer las analogías y diferencias entre la catálisis enzimática y los otros tipos de catálisis
- Entender los conceptos de enzima, sustrato e inhibidor
- Conocer las hipótesis esenciales en el mecanismo de Michaelis-Menten
- Conocer el significado de la constante de Michaelis y la velocidad máxima en el mecanismo de Michaelis-Menten
- Entender los diferentes tipos de inhibiciones y cómo afectan el mecanismo de Michaelis-Menten