

Ruta metabólica multirregulada

Tommaso Zanette

En bioquímica existen muchas rutas metabólicas que se pueden definir como multirreguladas, la existencia de enzimas que catalizan las reacciones son un aspecto clave para entender el concepto de manera global.

Una enzima es una proteína que cataliza una reacción espontánea, es decir que acelera un proceso que se iba a dar de todas maneras pero que iba a ser más lento. Las enzimas están reguladas tanto a nivel hormonal, como alosterico, esto sirve para activar o desactivarlas según las necesidades y el contexto.

El control de tipo alosterico es clave para un correcto funcionamiento de los enzimas entre ellos, especialmente cuando hay muchas en una ruta metabólica. El principio se basa en uno o más sustratos que se se adhieren, se pegan, a un lugar específico de la enzima, que no es el centro activo donde ocurre la reacción y esto provoca, en la mayoría de los casos, un cambio conformacional en la proteína que constituye la enzima.

La evolución en la forma en la que se distribuyen los aminoácidos de la enzima en el espacio, hace que se inactive y deje de catalizar la reacción, según el sustrato utilizado ya que también puede ocurrir una activación de la misma. Estos sustratos varían la velocidad de catálisis de la reacción y una manera sencilla de conocer la velocidad en todo momento, cambiando la concentración de sustrato, es usando la fórmula de Michealis-Menten:

$$V = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$

En nuestro caso tenemos el compuesto X3 que inactiva la enzima V1 pero a la vez activa la enzima V2, por lo que X3 bloqueará la producción de X2 y todo el X2 será convertido en X3.



$$d/dt (X1) = - V1$$

$$\text{INIT } X1 = 1$$

$$\text{INIT}_2 X1 = 1$$

$$d/dt (X2) = + V1 - V2$$

$$\text{INIT } X2 = 10$$

$$\text{INIT}_2 X2 = 10$$

$$d/dt (X3) = + V2 - V3$$

$$\text{INIT } X3 = 1$$

$$\text{INIT}_2 X3 = 5$$

$$k_i = 0,9$$

Condiciones 1

Condiciones 2

$$V1 = k_i * X1^2 / X3^2$$

$$V2 = k_i * X2^2 * X3^2$$

$$V3 = k_i * X3^2$$

Las ecuaciones diferenciales y variables de este modelo están sacadas de los pasos normales de formación de los sustratos, teniendo en cuenta inhibiciones y activaciones.

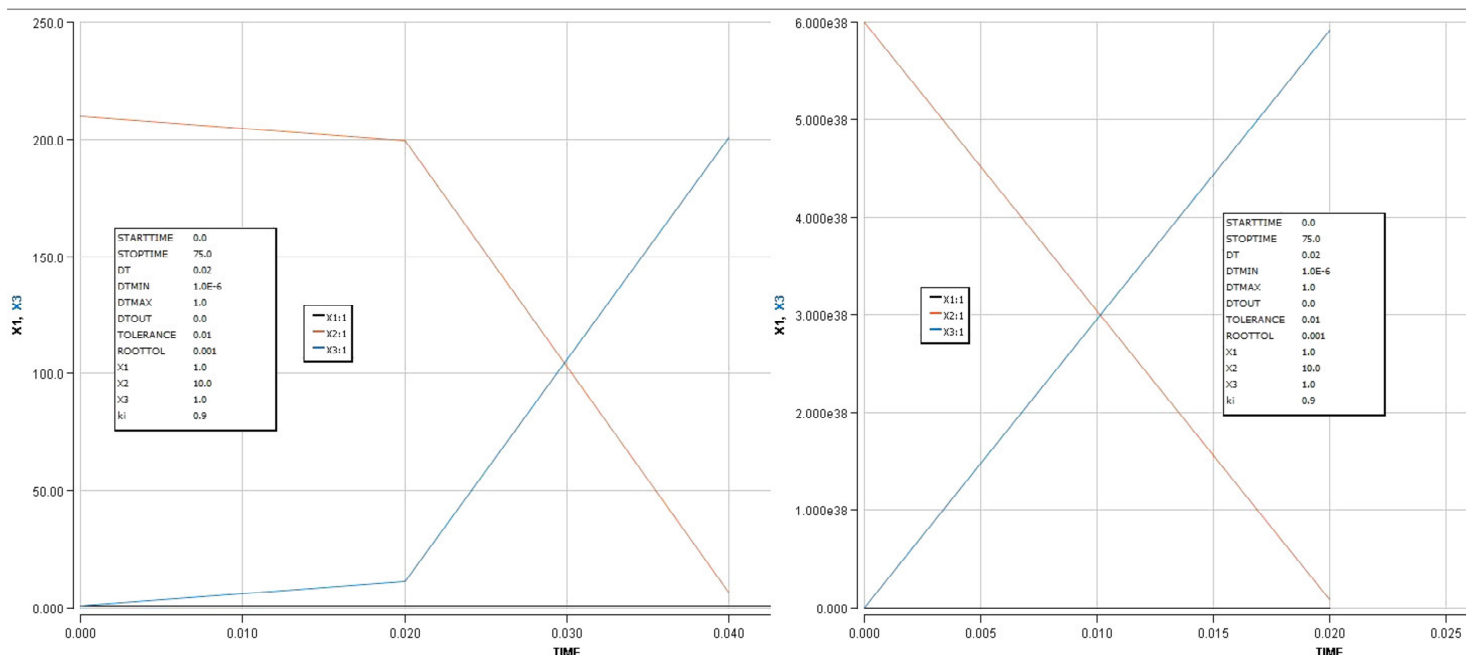


Figura 1 - Representación gráfica de dos condiciones diferentes, cambiando la concentración de los sustratos en una misma ruta metabólica multirregulada.

Las primeras condiciones planteadas en este problema se ajustan a los parámetros dados por el guión de ejemplo, teniendo como concentración de sustrato inicial de $X_1=1$, $X_2=10$ y $X_3=1$. Esto nos indica que hay mucho sustrato 2. La alta concentración del mismo hace esperar a que a medida que se va creando X_3 , reacción catalizada por V_2 , la cantidad de X_2 bajará significativamente. Al mismo tiempo que se forma X_3 , el paso de creación de X_2 se ve inhibido debido al mismo X_3 que actúa alostericamente en la enzima V_1 , provocándole un cambio conformacional inactivándola. El bloqueo en la formación de X_2 y la estimulación, al mismo tiempo, de la V_2 (ambos por parte de X_3), hacen que la concentración de X_2 caiga significativamente, siendo inversamente proporcional al sustrato 3 tal y como está en la figura.

Lo que sucede realmente se puede explicar con la cinética de Michaelis-Menten que correlaciona la cantidad de sustrato presente con la velocidad de reacción así como la misma constante de Michaelis. El resultado de la interpretación de esta condición es el siguiente: al haber mucho X_2 , la velocidad de la enzima V_2 se incrementa, creando mucho rápidamente X_3 . Este último actúa como inhibidor para V_1 por lo que a medida que aumenta su concentración, la velocidad de V_1 baja (esto se debe a que aumenta la concentración del inhibidor, que está incluido en el α de la ecuación; estando en el denominador si su valor aumenta disminuye la velocidad de reacción). Al mismo tiempo, X_3 estimula V_2 que mantiene relativamente alta su velocidad, aunque vaya bajando la concentración de su sustrato X_2 . Esto provoca que la enzima convierta casi todo el X_2 en X_3 , en el gráfico se representa por una caída significativa a la vez que una subida por parte del sustrato 3.

La segunda condición consta de un simple cambio en la concentración del sustrato X_3 , pasando de 1 a 5. Al empezar las reacciones con una cantidad más significativa del sustrato 3, todos los procesos que requieren X_3 se dan con mayor rapidez (comparar las concentraciones de X_2 y X_3 al tiempo 0,020 en ambos gráficos). En el caso de la inhibición de V_1 , es inmediata ya que no tiene que esperar a que se forme suficiente X_3 , por lo que en el gráfico vemos directamente la línea de $[X_2]$ yendo hacia abajo. Se ve también como va subiendo la concentración de X_3 debido a el estímulo de V_2 . Habiendo mucho X_3 inicialmente, no hay que esperar a que se forme y esto quita ese periodo "latente" de la condición 1.