

MODELOS MATEMÁTICOS EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

Ecuación de Michaelis - Menten¹



En bioquímica metabólica, la cinética enzimática se encarga del estudio de la velocidad de transformación de sustratos en productos del metabolismo. La velocidad se expresa en términos del cambio en la concentración de sustrato o producto por unidad de tiempo. Dado que las enzimas modifican la velocidad de las reacciones químicas, es importante conocer la cinética básica y el modo de aplicar los principios de cinética química a las reacciones catalizadas por enzimas.

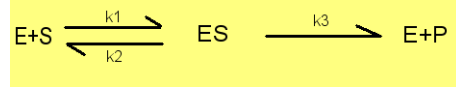


Figura 2.40. Izquierda: Leonor Michaelis. derecha: Maud Menten

En 1913 L. Michaelis y M. Mentem propusieron el sistema de ecuaciones diferenciales (1) que explica el comportamiento cinético de las enzimas. Las reacciones

¹Basado en [18]

catalizadas enzimáticamente ocurren en dos fases: en la primera se crea el complejo enzima-sustrato, y en la segunda éste complejo da lugar a la formación del producto liberando el enzima libre.



En la figura anterior: E representa a la enzima libre, S al sustrato, ES a la enzima unida al sustrato, y P al producto. Las constantes k_1 , k_2 y k_3 se conocen con el nombre de constantes microscópicas de velocidad. En estas condiciones, la razón de cambio de cada uno de los componentes de la reacción viene dada por,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[S]}{dt} = k_2[ES] - k_1[E][S] \\ \frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - (k_2 + k_3)[ES] \\ \frac{d[E]}{dt} = (k_2 + k_3)[ES] - k_1[E][S] \\ \frac{d[P]}{dt} = k_3[ES] \end{array} \right. \quad (1)$$

A la hora de simular el modelo utilizaremos los siguientes valores de los parámetros: $k_1 = 0,01$, $k_2 = 0,01$ y $k_3 = 0,5$. Además, partiremos de 100 moles de sustrato, 20 de enzima y 10 de complejo enzima - sustrato. Nuestro objetivo será determinar si el sistema se estabiliza y en caso afirmativo determinar el momento.

A partir del sistema (1) podemos construir su Diagrama de Forrester asociado,

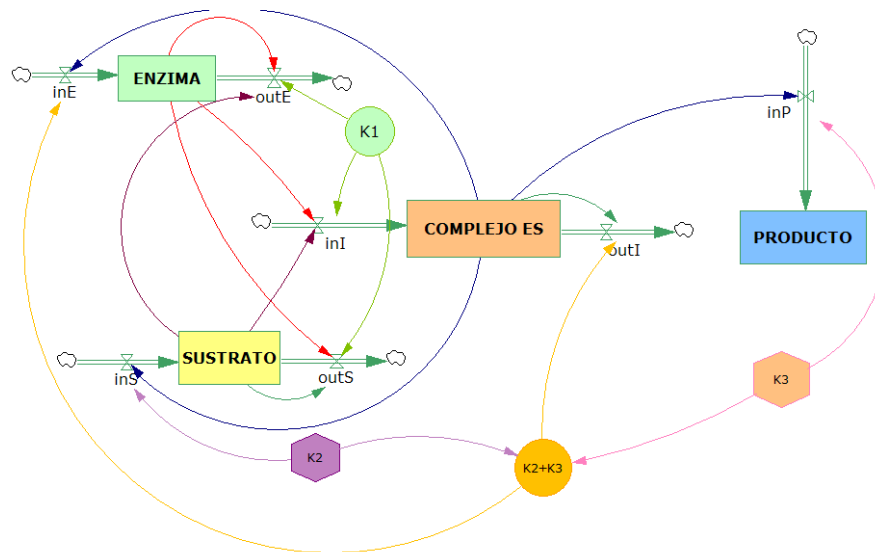


Figura 2.41.

Una vez introducidas las ecuaciones,

```
ENZIMA = INTEG(inE - outE, 60)      SUSTRATO = INTEG(inS - outS, 150)
COMPLEJO ES = INTEG(inI - outI, 10)  PRODUCTO = INTEG(inP, 0)
inE = (K2 + K3) * COMPLEJO ES      outE = K1 * ENZIMA * SUSTRATO
inI = K1 * ENZIMA * SUSTRATO       outI = (K2 + K3) * COMPLEJO ES
inS = K2 * COMPLEJO ES             outS = K1 * ENZIMA * SUSTRATO
inP = K3 * COMPLEJO ES
k1 = 0,01      k = 0,01      k3 = 0,5
```

y realizada la simulación, podemos apreciar que el sistema, en efecto, se estabiliza y que esto ocurre aproximadamente a las 20 unidades de tiempo.

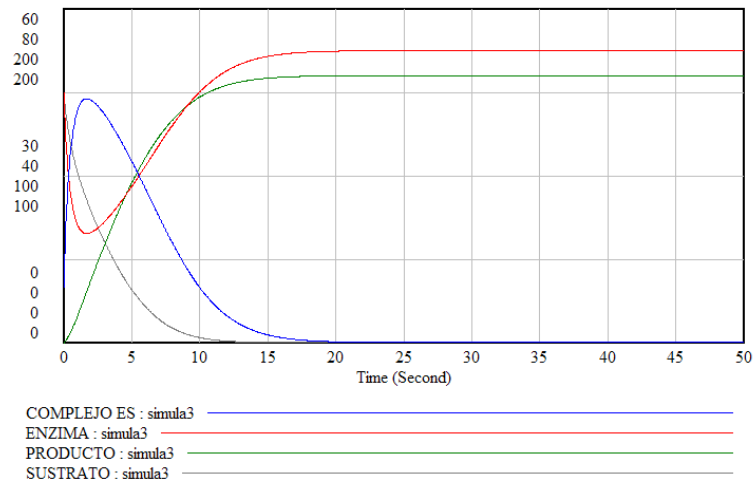


Figura 2.42.

Bibliografía

- [1] ALLMAN E.S.; RHODES J.A. *Mathematical Models in Biology. An Introduction*. Cambridge University Press, (2004)
- [2] ARANA J. Seminario impartido en Palencia el 5 de abril de 2001.
- [3] BATSCHELET E.; BRAND L.; STEINER A. *On the Kinetics of lead in the human body*. Journal of Mathematical Biology 15-23, (1979).
- [4] BORRELLI R.; COLEMAN C.S. *Ecuaciones diferenciales. Una perspectiva de modelización*. Oxford University Express, Mexico, (2002).
- [5] BRITTON N.F. *Essential Mathematical Biology*. Springer-Verlag, London, (2003).
- [6] CAUGHLEY G. *Mortality patterns in mammals*. Ecology, **47**, 906-918, (1966).
- [7] CAUGHLEY G.; GUNN A. *Conservation Biology in Theory and Practice*. Blackwell Science, Massachusetts, 147-149, (1996).
- [8] CONEJERO C.M.; MARTÍNEZ FUNES J.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Aplicación de la Geometría fractal a la Ecología de Paisajes*. Departamentos de Matemática y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [9] DE L HAZA I.; COBO-MOLINOS J.; GARRIDO-GARCÍA M. NAVAS J.; RUEDA P.; TORRES C.; CARÚZ A.; ESTEBAN F.J. *Fractal dimension of U373 astrocytoma cells in DMEM or RPMI cultures*. HarFA -Harmonic and Fractal Image Analysis 94-96, (2005). [http : //www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.Haza.pdf](http://www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.Haza.pdf)
- [10] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; JIMÉNEZ J.P.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P. *System Dynamics as a tool in Stem Cells/Tissue Engineering*. Histology and Histopathology, Suppl. 1, 150-151, (2005).
- [11] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; QUESADA J.M. *Aplicaciones bioinformáticas en la docencia de Modelos Matemáticos en Biología*. II Reunión de la Red de Bioninformática de Andalucía. Baeza, ESPAÑA.

- [12] FOLLARI, R. *Interdisciplinaridad, espacio ideológico*. Simposio sobre Alternativas Universitarias, UAM-Azcapotzalco, México, (1980).
- [13] FONTDEVILA, A. M. *Introducción a la genética de poblaciones*. Síntesis, Madrid 112-117,(1999).
- [14] FORESTER, J.W. *Principles of Systems*. SMIT Press, Cambridge, M.A.(1968).
- [15] GALACH, M. *Dynamics of the tumor-immune system competition. The effect of time delay*, Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.,Vol. 13, n^o 3, 395-406, (2003).
- [16] GARCÍA CASTRO A.; GARRIDO PALOMERA E., ENDRINO M.I.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Dimensión Fractal de Imágenes MRI-T2 en la enfermedad de Alzheimer*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [17] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 82-86, (1997).
- [18] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 65-68, (1997).
- [19] HARTLOVE J.; SHAFFER D.; RAGAN S. *Glucose-Insuline Model*. The Maryland Virtual High School of Science and Mathematics, (2001).
- [20] HORN H.S. *The ecology of secondary succession*. Annual Review of Ecology and Systematics 5:25-37, (1974).
- [21] LEMAIRE V.; TOBIN F.L.; GRELLER L.D.; CHO C.R.; SUVA L.J. *Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling*, Journal of Theoretical Biology, 229, 293-309, (2004).
- [22] LI B.L. *Ecological Modelling*, 132, 33-50, (2000).
- [23] MANDELBROT B. *The Fractal Geometry of Nature*, Eds. W.H.Freeman and Company, New York, (1983).
- [24] MARTÍN-GARCÍA J. *Teoría y Ejercicios Prácticos de Dinámica de Sistemas*, Barcelona, (2003).
- [25] NOWAK M.A.; MAY R.M. *Virus Dynamics*, Oxford University Press, New York 16-26, (2000).
- [26] MARUSIC M., BAJZER Z., FREYER J.P.; VUC-PAVLOVIC, S. *Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models*. Cell, Prolif., **27**, 73-94, (1994).

- [27] NAVAS J.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P.; ESTEBAN F.J. *Glioma-Immune evasion: a system dynamics approach*. proceedings of the II International Conference on Computational Bioengineering, 699-710, Rodrigues et al. (Eds.), IST Press, ISBN: 972-8469-37-3, (2005).
- [28] ORTEGA H. *Un modelo logístico para el crecimiento tumoral en presencia de células asesinas*. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, volumen **XX**, nº 3, 61-67, (1999).
- [29] RIOS, S. *Modelización*, Alianza Universidad, Madrid, (1995).
- [30] SERRANO C.; RODRÍGUEZ I.; MARTOS D.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Geometría Fractal de la Sustancia Blanca Cerebral durante el desarrollo de Esclerosis Múltiple*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [31] WARTON D.A.; GRAHAM W. *An approach to the teaching of host-parasite population modelling*. International Journal for Parasitology vol. 19; 451-45, (1989).
- [32] WERNER P.A.; CASWELL H. *Population growth rates and age vs. stage distribution models for teasel (*Dipsacus sylvestris*) Huds.* Ecology 58: 1103-1111, (1977).