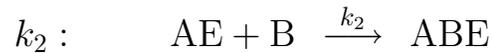
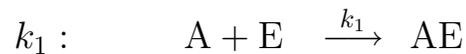


Reaktionen für den BiUni-Mechanismus:

Das erste Substrat A bindet an das Enzym, um den Enzym-Substrat-Komplex AE zu bilden. Dann bindet das zweite Substrat B, und der Zwischenkomplex ABE wird gebildet. Die Reaktion produziert PE. Produkt P und Enzym E werden freigesetzt.



Erhaltungsgesetz für Enzym E

$$E(t) = E_0 - AE(t) - ABE(t) - PE(t)$$

Differentialgleichungen für Reaktionskinetik

$$\frac{d}{dt} A(t) = -k_1 A(t) E(t) + h_1 AE(t)$$

$$\frac{d}{dt} B(t) = -k_2 AE(t) B(t) + h_2 ABE(t)$$

$$\frac{d}{dt} AE(t) = k_1 A(t) E(t) - h_1 AE(t) - k_2 AE(t) B(t) + h_2 ABE(t)$$

$$\frac{d}{dt} ABE(t) = k_2 AE(t) B(t) - h_2 ABE(t) - k_3 ABE(t) + h_3 PE(t)$$

$$\frac{d}{dt} PE(t) = k_3 ABE(t) - h_3 PE(t) - k_4 PE(t)$$

$$\frac{d}{dt} P(t) = k_4 PE(t)$$

QSS–Annahmen:

$$\frac{d AE}{dt} \approx 0; \quad \frac{d ABE}{dt} \approx 0; \quad \frac{d PE}{dt} \approx 0$$

Es folgt:

$$\begin{aligned} QSS_{AE} : \quad k_1 A(t) E(t) - h_1 AE(t) - k_2 AE(t) B(t) + h_2 ABE(t) &= 0 \\ QSS_{ABE} : \quad k_2 AE(t) B(t) - h_2 ABE(t) - k_3 ABE(t) + h_3 PE(t) &= 0 \\ QSS_{PE} : \quad k_3 ABE(t) - h_3 PE(t) - k_4 PE(t) &= 0 \end{aligned}$$

Setze das Erhaltungsgesetz für das Enzym in QSS_{AE} ein und löse es nach $AE(t)$ auf:

$$AE(t) = \frac{k_1 A(t) (E_0 - ABE(t) - PE(t)) + h_2 ABE(t)}{k_1 A(t) + h_1 + k_2 B(t)}$$

Löse QSS_{ABE} nach $ABE(t)$ auf:

$$ABE(t) = \frac{k_1 k_2 A(t) B(t) E_0 + PE(t) [h_3 h_1 - k_1 k_2 A(t) B(t) + h_3 k_1 A(t) + h_3 k_2 B(t)]}{k_1 k_2 A(t) B(t) + (h_2 k_1 + k_3 k_1) A(t) + k_3 k_2 B(t) + k_3 h_1 + h_2 h_1}$$

Löse QSS_{PE} nach $PE(t)$ auf:

$$PE(t) = \frac{k_1 k_2 k_3 E_0 A(t) B(t)}{(k_3 k_2 k_1 + k_4 k_2 k_1 + h_3 k_2 k_1) A(t) B(t) + (k_4 h_2 k_1 + h_3 h_2 k_1 + k_4 k_3 k_1) A(t) + k_4 k_3 k_2 B(t) + (k_4 k_3 h_1 + k_4 h_2 h_1 + h_3 h_2 h_1)}$$

Definiere Konstanten:

$$\begin{aligned} Km_B &= \frac{k_4 h_2 k_1 + h_3 h_2 k_1 + k_4 k_3 k_1}{k_3 k_2 k_1 + k_4 k_2 k_1 + h_3 k_2 k_1} \\ Km_A &= \frac{k_4 k_3 k_2}{k_3 k_2 k_1 + k_4 k_2 k_1 + h_3 k_2 k_1} \\ Ki &= \frac{k_4 k_3 h_1 + k_4 h_2 h_1 + h_3 h_2 h_1}{k_4 h_2 k_1 + h_3 h_2 k_1 + k_4 k_3 k_1} \\ V_1 &= \frac{k_4 k_3 k_2 k_1 E_0}{k_3 k_2 k_1 + k_4 k_2 k_1 + h_3 k_2 k_1} \end{aligned}$$

Reduziertes System der Differentialgleichungen:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} A(t) &= -V_1 \frac{A(t) B(t)}{A(t) B(t) + Km_B A(t) + Km_A B(t) + Ki Km_B} \\ \frac{d}{dt} B(t) &= -V_1 \frac{A(t) B(t)}{A(t) B(t) + Km_B A(t) + Km_A B(t) + Ki Km_B} \\ \frac{d}{dt} P(t) &= V_1 \frac{A(t) B(t)}{A(t) B(t) + Km_B A(t) + Km_A B(t) + Ki Km_B} \end{aligned}$$

Was haben wir gewonnen?

- Das ursprüngliche System von 6 Differentialgleichungen wurde auf 3 reduziert.
- Zahl von Konstanten wurde von 7 auf 4 gesenkt.

Numerisches Beispiel

Die Simulationen sind in COPASI durchgeführt.
Ausgehend von den Konstanten

$$k_1 = 2, \quad h_1 = 1, \quad h_2 = 1, \quad h_3 = 1, \quad k_2 = 2, \quad k_3 = 5, \quad k_4 = 30$$

sind die entsprechenden Parameter im reduzierten Modell

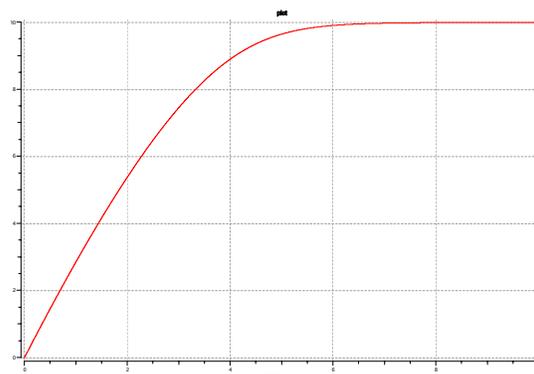
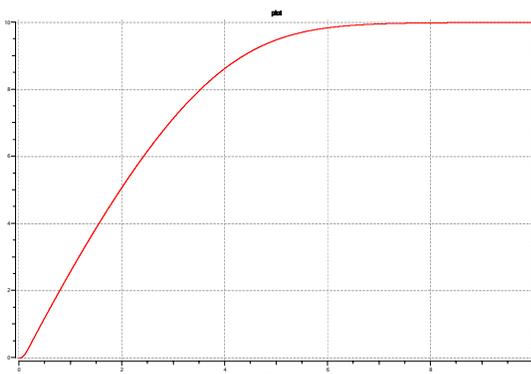
$$Km_B = 2.5138889, \quad Km_A = 2.0833333, \quad Ki = 0.499998, \quad V_0 = 4.1666667.$$

Die Anfangskonzentrationen wurden

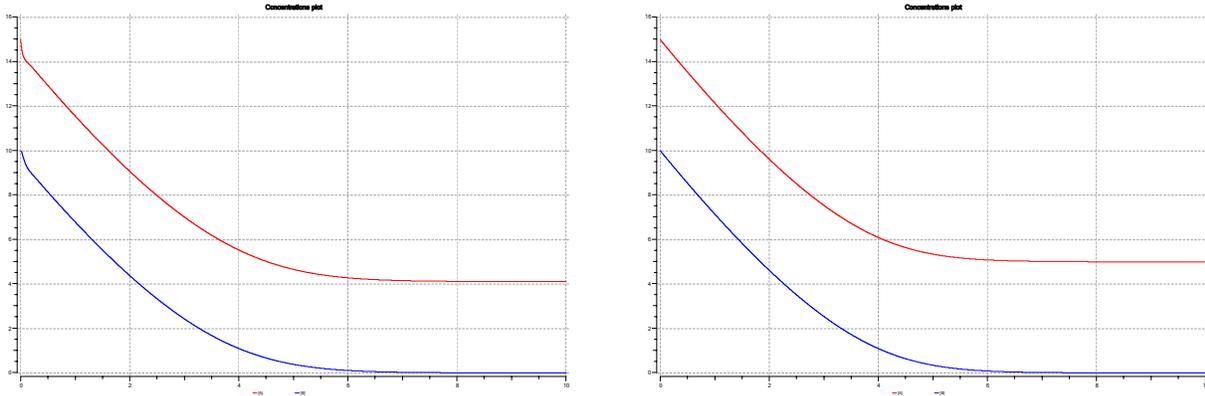
$$E_0 = 1, \quad A(t=0) = 15, \quad B(t=0) = 15, \quad P(t=0) = 0$$

gesetzt, und die Anfangswerte für alle Komplexe sind 0.

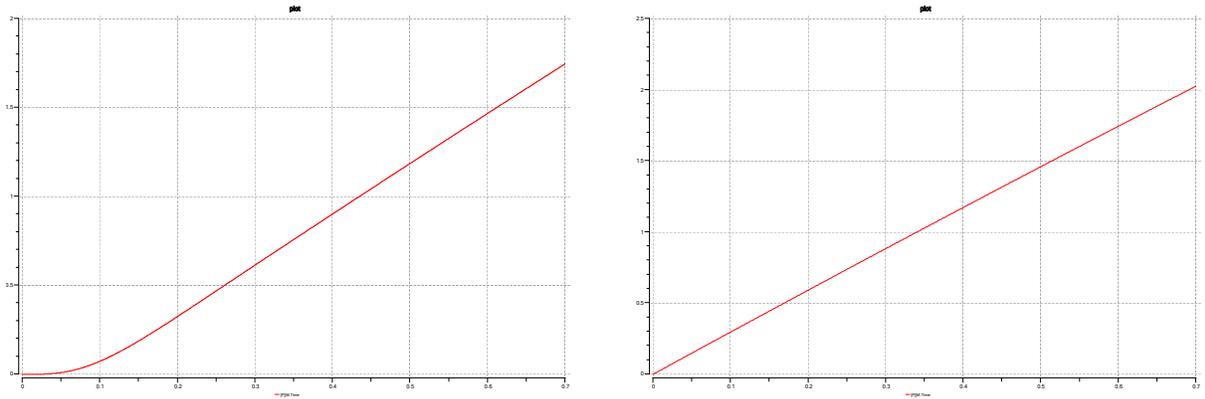
Für längere Zeiten ($1 < t < 10$) ist die Graphik für das Produkt $P(t)$ im ursprünglichen System (mit 6 Gleichungen, linkes Bild) kaum zu unterscheiden von den Produkt-Konzentrationen im reduzierten System (mit 3 Gleichungen, rechtes Bild). Einen "kleinen" Unterschied kann man nur bei $0 < t < 0.1$ erkennen.



Eine ähnliche Situation besteht für die Substrate. Allerdings ist die minimale Konzentration des Substrats A im kompletten System kleiner als im reduzierten System ($A_{min} = 5$ gegen $A_{min} = 4.1$).



Für kurze Zeiten (d.h. $0 < t < 0.7$) sind die Lösungen völlig verschieden – insbesondere für $t < 0.1$. Außerdem wächst die Produkt-Konzentration im kompletten System (linkes Bild) langsamer als im reduzierten System (rechts). Für $t = 0.7$ beispielsweise ist $P_{full} = 1.75$ gegenüber $P_{red} = 2.03$.



Die Konzentrationen der Substrate nehmen hingegen beim reduzierten System langsamer ab als beim kompletten. Für $t = 0.7$: $A_{full} = 12.4$ gegenüber $A_{red} = 12.97$, $B_{full} = 7.6$, aber $B_{red} = 7.97$.

