

Michaelis-Menten-Kinetik

Peter Bützer

Inhalt

1	Einführung.....	1
2	Modell	2
2.1	Modellannahmen	2
2.2	Drei Fälle.....	3
2.3	Simulationsdiagramm (Typ 3)	3
2.4	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	3
2.5	Zeitdiagramm	4
2.6	Interpretation	4
2.7	Simulationsdiagramm.....	5
2.8	Modellannahmen	5
2.9	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	5
2.10	Zeitdiagramm	7
2.11	Andere Darstellung des Modells	7
2.12	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	7

1 Einführung

Die Basis für die Enzymkinetik hat der französische Physiko-Chemier Victor Henri (1882-194) mit seinen Arbeiten gelegt. Darauf aufbauend haben der deutsche Mediziner und Bakteriologe Leonor Michaelis (1875-1949) und die kanadische Medizinerin Maud Leonora Menten (1879-1960) 1913 mit ihrem Modell den Grundstein für die Enzymkinetik gelegt.

Enzyme sind Proteine, die in der belebten Natur nicht nur als Biokatalysatoren sondern ebenso bedeutsam als Regler wirksam sind. Sie werden heute in vielen Gebieten z.B. in der Analytik, der Medizin, der Lebensmittelchemie, bei Waschmitteln und der Technik eingesetzt.

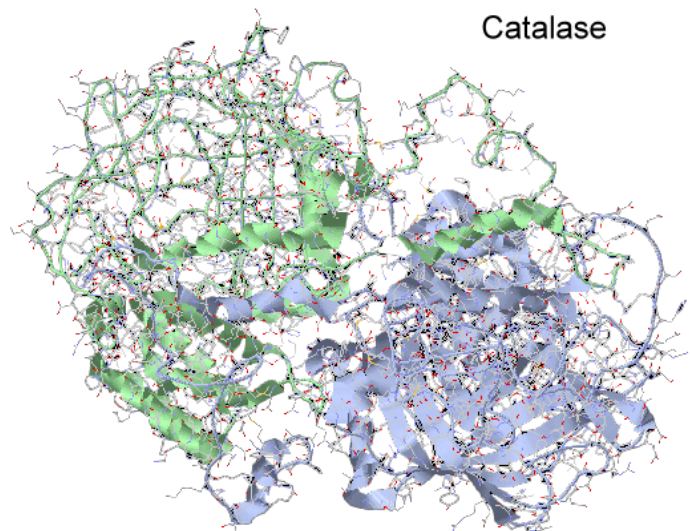
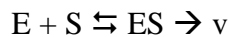


Abbildung 1: Molekülmodell des Enzyms Catalase

2 Modell

Das Modell eines Enzyms dargestellt als chemisches Reaktionsgleichungs-System:



Das Enzym E reagiert mit dem Substrat S in einer Gleichgewichtsreaktion zum Enzym-Substrat-Komplex ES. Dieser Komplex zerfällt in einer bestimmten Geschwindigkeit v zum Produkt, welche umso grösser ist, je grösser die Konzentration ES.

[E]: Enzym-Konzentration (mol/l)

[S]: Substratkonzentration (mol/l)

[ES]: Enzym-Substrat-Komplex-Konzentration: (mol/l)

Km: Dissoziationskonstante (mol/l) \rightarrow Michaelis-Menten-Konstante

v: Geschwindigkeit (mol/l/s)

\rightleftharpoons : Gleichgewicht

\rightarrow : Irreversible Reaktion

$v \rightarrow = k_1 \cdot [E] \cdot [S]$; Geschwindigkeit der Hinreaktion (Gleichgewicht)

$v \leftarrow = k_2 \cdot [ES]$; Geschwindigkeit der Rückreaktion (Gleichgewicht)

$Km = k_2/k_1$

$v = k_3 \cdot [ES]$; Geschwindigkeit der Produktbildung

2.1 Modellannahmen

1. Gleichgewicht: $Km = \frac{[E] \cdot [S]}{[ES]}$; als Dissoziationsgleichgewicht dargestellt
2. Geschwindigkeit: $v = k_3 \cdot [ES]$; Je mehr Substrat an den Enzymen gebunden ist, desto rascher ist der Umsatz.
3. Maximale Geschwindigkeit: $v_{\max} = k_3 \cdot [E_{\text{tot}}]$; alle vorhandenen Enzyme arbeiten gleichzeitig.
4. Massenbilanz: $[E_{\text{tot}}] = [E] + [ES]$

Aus diesen 4 Gleichungen erhält man durch geeignete Umformung die Gleichung von Michaelis-Menten:

$$[E] = [E_{\text{tot}}] - [ES] = \frac{v_{\max}}{k_3} - \frac{v}{k_3} = \frac{v_{\max} - v}{k_3}$$

$$Km = \frac{[E] \cdot [S]}{\frac{v}{k_3}} = \frac{\frac{v_{\max} - v}{k_3} \cdot [S]}{\frac{v}{k_3}} = \frac{(v_{\max} - v) \cdot [S]}{v}$$

$$v \cdot Km = v_{\max} \cdot [S] - v \cdot [S]$$

$$v \cdot Km + v \cdot [S] = v_{\max} \cdot [S]$$

$$v \cdot (Km + [S]) = v_{\max} \cdot [S]$$

$$v = v_{\max} \cdot \frac{[S]}{Km + [S]}$$

Das auch ist die analoge Darstellung zur Monod-Kinetik!

2.2 Drei Fälle

1. $[S] \ll K_m$: $v \approx v_{\max} \cdot [S]/K_m = k \cdot [S]$; Die Geschwindigkeit ist ungefähr proportional der Substratkonzentration
2. $[S] \approx K_m$: Die Gleichung kann nicht vereinfacht werden
3. $[S] \gg K_m$: $v \approx v_{\max}$; Die Geschwindigkeit ist immer maximal (wie beim Alkoholabbau beim Menschen über 0.02 Promille)

2.3 Simulationsdiagramm¹ (Typ 3)²

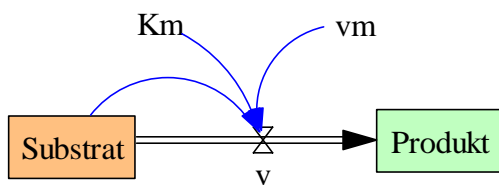


Abbildung 2: Einfachstes Simulationsdiagramm

Konstantes Volumen, daher ist Verwendung von Konzentrationen zulässig (es wird eigentlich mit der extensiven Grösse der Masse [mg] gerechnet).

2.4 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) FINAL TIME = 1000
Units: Hour
The final time for the simulation.
- (02) INITIAL TIME = 0
Units: Hour
The initial time for the simulation.
- (03) Km= 55
Units: mg/l [1,10000,1000]
Km: Michaelis-Menten-Konstante
- (04) Produkt= INTEG (v, 0)
Units: mg/l [0,?]
Produktkonzentration
- (05) SAVEPER = 10
Units: Hour [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (06) Substrat= INTEG (-v, 1000)
Units: mg/l [0,?]
Substratkonzentration
- (07) TIME STEP = 0.1
Units: Hour [0,?]

¹ Software: Programm Vensim® PLE, Ventana Systems, Inc.

² Bützer Peter, Roth Markus, Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, S. 50ff

- The time step for the simulation.
- (08) $v = \frac{v_m \cdot \text{Substrat}}{K_m + \text{Substrat}}$
 Units: mg/l/Hour [0,?]
 Reaktionsgeschwindigkeit; das ist die übliche Formel der Michaelis-Menten-Kinetik
- (09) $v_m = 2.9$
 Units: mg/l/Hour [0,?]
 v_m : Maximale Reaktions-Geschwindigkeit

2.5 Zeitdiagramm

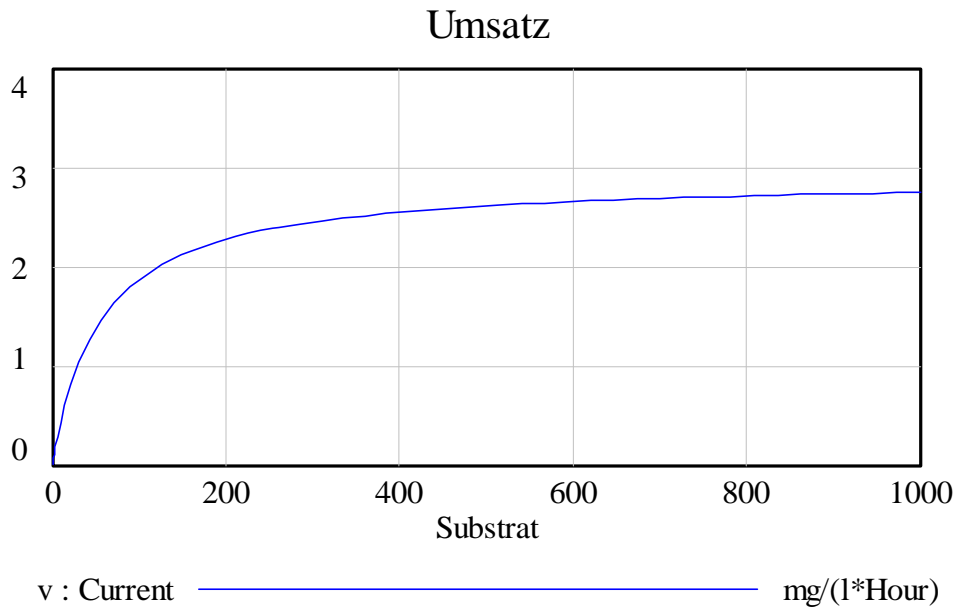


Abbildung 3: Zeitdiagramm der Gleichgewichtseinstellung

2.6 Interpretation

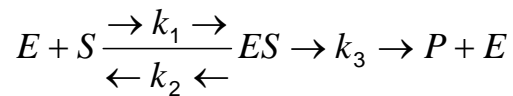
Die Simulation ist sehr einfach!

Für kleine Substratkonzentrationen ($[S] \ll K_m$) ist die Reaktionsgeschwindigkeit ungefähr proportional der Substratkonzentration.

Bei ganz grossen Substratkonzentrationen ($[S] \gg K_m$) bleibt die Reaktionsgeschwindigkeit ungefähr konstant bei v_{max} .

Simulation der Produktkonzentration

Modell:



[E] : Enzym-Konzentration (mol/l)

[S] : Substratkonzentration (mol/l)

[ES] : Enzym-Substrat-Komplex-Konzentration: (mol/l)

[P] : Produktkonzentration (mol/l)

\rightleftharpoons : Gleichgewicht

\rightarrow : Irreversible Reaktion

k_1, k_2 : Reaktions-Geschwindigkeitskonstanten (mol/l/s) des Gleichgewichts

k_3 : Reaktions-Geschwindigkeitskonstante (1/s)

$K_m = k_2/k_1$: Gleichgewichts-Dissoziationskonstante (mol/l) \rightarrow Michaelis-Menten-Konstante

Wichtig: Die beiden Gleichgewichtskonstanten k_1 und k_2 haben unterschiedliche Einheiten und sind daher nicht direkt vergleichbar!

2.7 Simulationsdiagramm (Typ 1,3,4)²

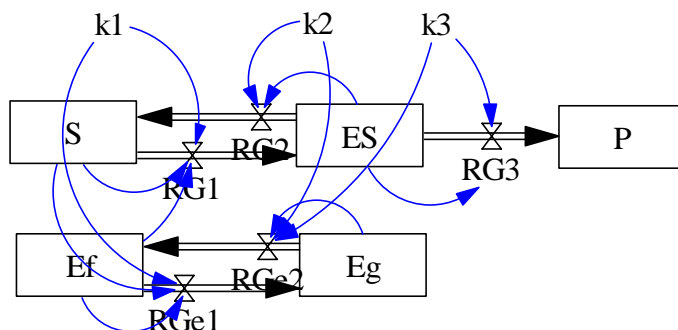


Abbildung 4: Simulationsdiagramm mit getrennten Substrat-Produkt- und Enzym-Umsetzungen

2.8 Modellannahmen

Konstantes Volumen, daher Verwendung von Konzentrationen

Ef : Freies Enzym (mol/l)

Eg: Gebundenes Enzym (mol/l)

2.9 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

$$(01) \quad Ef = \text{INTEG} (+RGe2 - RGe1, \quad 0.01)$$

Units: mmol/l [0,?]

Freies Enzym, das mit S reagieren kann

$$(02) \quad Eg = \text{INTEG} (RGe1 - RGe2, \quad 0)$$

- Units: mmol/l [0,?]
Gebundenes Enzym
- (03) $ES = \text{INTEG} (RG1 - RG2 - RG3, \quad 0)$
Units: mmol/l [0,?]
Enzym-Substrat-Komplex
- (04) $\text{FINAL TIME} = 300$
Units: Second
The final time for the simulation.
- (05) $\text{INITIAL TIME} = 0$
Units: Second
The initial time for the simulation.
- (06) $k1 = 0.5$
Units: $1/(\text{Second} \cdot \text{mmol})$ [0,5]
- (07) $k2 = 0.001$
Units: $1/\text{Second}$ [0,?]
- (08) $k3 = 3$
Units: $1/\text{Second}$ [0,3]
- (09) $Km = k2/k1$
Units: mmol/l [0,?]
Michaelis-Menten-Konstante; Dissoziationskonstante
- (10) $P = \text{INTEG} (RG3, \quad 0)$
Units: mmol/l [0,?]
- (11) $RG1 = k1 \cdot Ef \cdot S$
Units: $\text{mmol}/(\text{l} \cdot \text{Second})$ [0,?]
- (12) $RG2 = k2 \cdot ES$
Units: $\text{mmol}/(\text{Second} \cdot \text{l})$
- (13) $RG3 = k3 \cdot ES$
Units: $\text{mmol}/(\text{Second} \cdot \text{l})$
- (14) $RGe1 = k1 \cdot S \cdot Ef$
Units: $\text{mmol}/(\text{Second} \cdot \text{l})$
- (15) $RGe2 = (k2 + k3) \cdot Eg$
Units: $\text{mmol}/(\text{Second} \cdot \text{l})$
ES zerfällt zurück zu S (Gleichgewicht) und zu (S+P); die erste Reaktion hat $k2$, die zweite $k3$. Da beide Reaktionen gleichzeitig ablaufen, zerfällt ES (also auch das gebundene Eg) mit $(k2+k3) \cdot Eg$
- (16) $S = \text{INTEG} (+RG2 - RG1, \quad 1)$
Units: mmol/l [0,?]
- (17) $\text{SAVEPER} = \text{TIME STEP}$
Units: Second [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (18) $\text{TIME STEP} = 0.1$
Units: Second [0,?]
The time step for the simulation.

2.10 Zeitdiagramm

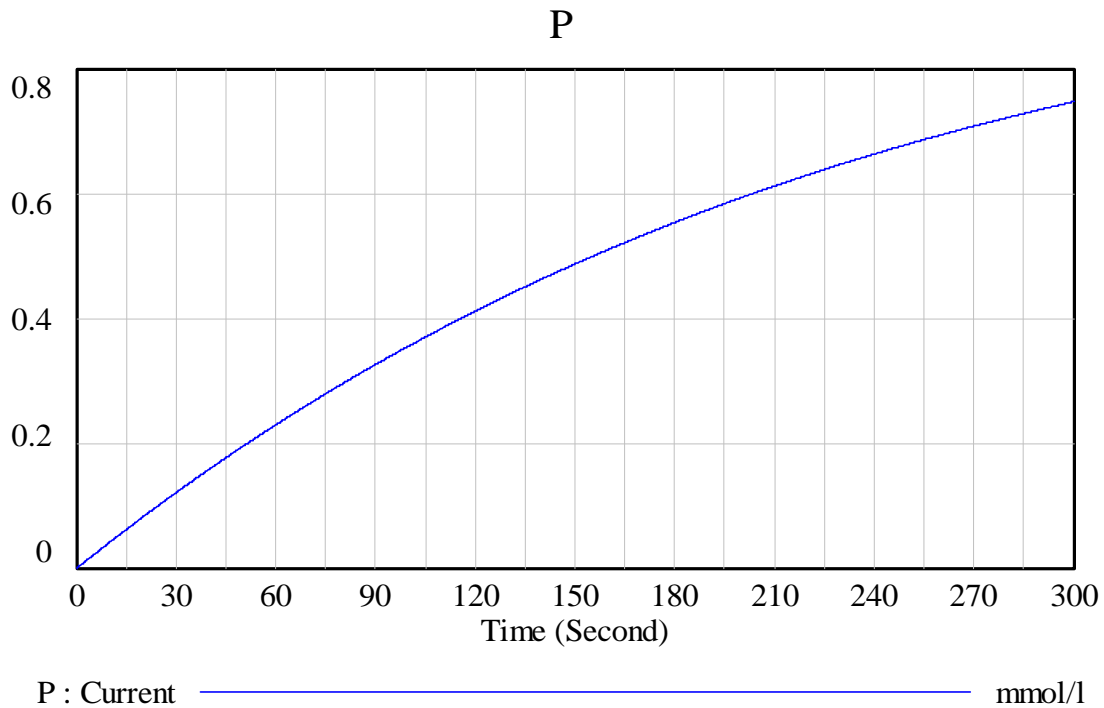


Abbildung 5: Zeitdiagramm bei relativ grossen Enzymmengen

2.11 Andere Darstellung des Modells

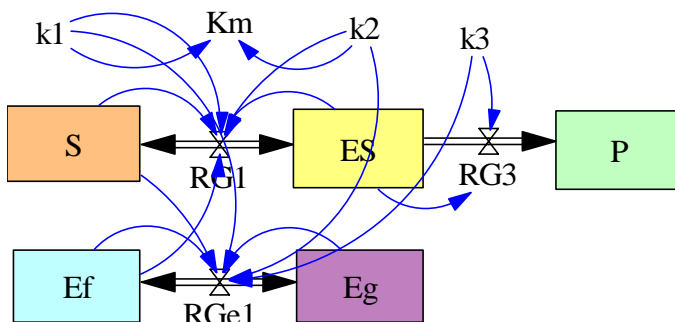


Abbildung 6: Michaelis-Menten-Kinetik mit Berechnung von Km

2.12 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) Ef= INTEG (-RGe1, 0.01)
Units: mmol/l [0,?]
Freies Enzym, das mit S reagieren kann
- (02) Eg= INTEG (RGe1, 0)
Units: mmol/l [0,?]
Gebundenes Enzym
- (03) ES= INTEG (RG1-RG3, 0)
Units: mmol/l [0,?]
Enzym-Substrat-Komplex

- (04) FINAL TIME = 300
Units: Second
The final time for the simulation.
- (05) INITIAL TIME = 0
Units: Second
The initial time for the simulation.
- (06) k1= 0.5
Units: 1/(Second*mmol) [0,5]
- (07) k2= k1*Km
Units: 1/Second [0,?]
- (08) k3= 3
Units: 1/Second [0,3]
- (09) Km= 0.02
Units: mmol/l [0,?]
Michaelis-Menten-Konstante; Dissoziationskonstante
- (10) P= INTEG (RG3, 0)
Units: mmol/l [0,?]
- (11) RG1= k1*Ef*S-k2*ES
Units: mmol/(l*Second) [0,?]
- (12) RG3= k3*ES
Units: mmol/(Second*l)
- (13) RGe1= k1*S*Ef-(k2+k3)*Eg
Units: mmol/(Second*l)
ES zerfällt zurück zu S (Gleichgewicht) und zu (S+P); die erste Reaktion hat k2, die zweite k3. Da beide Reaktionen gleichzeitig ablaufen, zerfällt ES (also auch das gebundene Eg) mit (k2+k3)*Eg
- (14) S= INTEG (-RG1, 1)
Units: mmol/l [0,?]
- (15) SAVEPER = TIME STEP
Units: Second [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (16) TIME STEP = 0.1
Units: Second [0,?]
The time step for the simulation.