

Direct Linear Plot aplicado a un modelo de Inhibición Competitiva por Producto.



Ferran Cancio Pujols & Pedro Valencia

Estudiante Universidad técnica Federico Santa María & Universitat de Barcelona, Dr. Ingeniería Bioquímica & Investigador Asociado Departamento de Ingeniería Química y Ambiental de la Universidad Técnica Federico Santa María.

fcancipu@gmail.com

1. Introducción

Empezamos hablando un poco sobre que es la inhibición por producto en reacciones enzimáticas. durante la reacción enzimática donde la enzima transforma el sustrato en producto, se puede generar el fenómeno de inhibición que es el resultado de la unión del producto a la enzima. Esta unión deja inviable a la enzima en cuanto a su capacidad para unirse al sustrato y convertirlo en producto, es pues esta capacidad catalítica disminuida lo que se denomina inhibición. (véase el siguiente esquema 1.1).

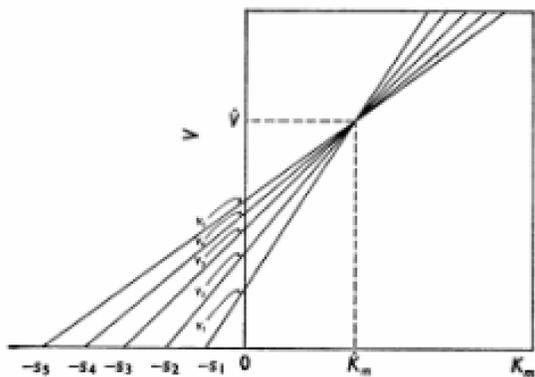
Así pues nuestro trabajo tratara sobre sí es posible o no aplicar el DLP (descrito más adelante) a un modelo de Inhibición competitiva por producto, y comparar este método con el ya clásico método de mínimos cuadrados no lineales (que ya sabemos que estima bien este tipo de problemas), viendo así cual de los dos tiene mejores características y cuales son los puntos fuertes de cada uno respecto al otro.

2. Historia y antecedentes del DLP

En 1974 A. Cornish-Bowden y R. Eisenthal aplicaron el método DLP para estimar dos parámetros en la ecuación de Michaelis-Menten;

$$v = \frac{V_{max}s}{K_m + s} \quad (1)$$

Donde s representa la concentración de sustrato, v la velocidad, datos ya dados y V_{max} , K_m los datos a estimar por DLP, del siguiente modo, tomaron como ejes K_m y V_{max} , para cada par de observaciones (s, v) marcaron los puntos $K_m = -s$ en el eje K_m (ya que por una manipulación algebraica $V_{max} = 0 \iff K_m = -s$), y $V_{max} = v$ en el eje V_{max} y trazaron una recta entre estos dos puntos. Una vez realizaron lo mismo para cada par de observaciones, las rectas se cruzaban en un punto común, el cual representaba las coordenadas (K_m, V_{max}) , tal que los valores $\widehat{K}_m, \widehat{V}_{max}$ satisfacían la ecuación (1) para cada par de observaciones.



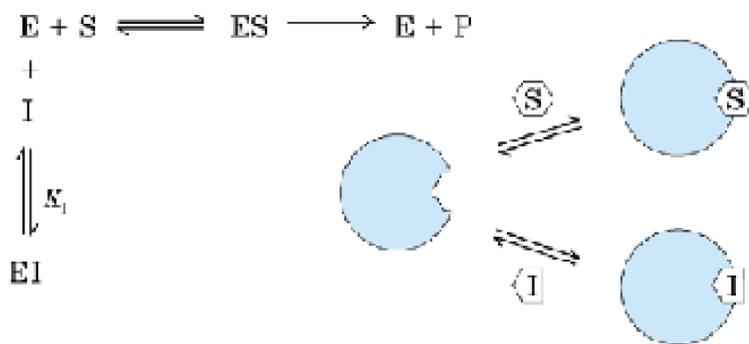
La imagen anterior determina \widehat{V}_{max} y \widehat{K}_m por DLP, en un sistema ideal, es decir cuando las observaciones no están sujetas a error, y así tenemos un único punto de intersección de todas las rectas. Cuando el sistema no es ideal, y aparece un error tenemos varios puntos de intersección que proporcionan valores V_{max} y K_m , luego las estimaciones \widehat{V}_{max} y \widehat{K}_m es la mediana de los anteriores puntos de intersección

A. Cornish-Bowden y R. Eisenthal remarcaron en su artículo que con DLP **no era posible estimar ms de 2 variables**, pero años más adelante Pedro Valencia entre otros, publicó otro artículo, en el que se probó la validez del método para estimar hasta tres parámetros en la inhibición acompetitiva por sustrato, de siguiente ecuación;

$$v = \frac{V_{max}s}{K_m + s + \frac{s^2}{K_s}}$$

Al estimar ahora 3 variables en este modelo lo que era necesario era considerar un nuevo eje K_s , y en vez de graficar rectas sobre el plano ahora graficar planos en el espacio, la intersección de los cuales entrega las estimaciones.

1.1 Esquema Inhibición Competitiva



3. Aplicación al modelo de inhibición competitiva por producto

Nuestro proyecto estaba basado en la aplicación de DLP al siguiente modelo en concreto;

$$v = \frac{V_{max}s}{K_m + s + \frac{K_m}{K_p}P} \quad (2)$$

Partimos fijando $V_{max} = 1, K_m = 1, K_p = 10, 20, 100, P = \alpha K_p, \alpha = 0, 0.5, 1, 2;$
Para cada valor s_i generar un valor v_i de la siguiente forma:

$$v_i = \frac{V_{max}s_i}{K_m + s_i + \frac{K_m}{K_p}P} \pm e_i$$

con e_i un error fijado por una normal de media 0 y varianza 0.01

Así pues hemos generado baterías de datos de la forma $(s_i, v_i), i = 3, \dots, n$ y ahora queremos aplicar DLP para estimar los valores V_{max}, K_m y K_p (que sí el método funciona obtendremos valores próximos a los usados para generar los v_i), si nos fijamos bien podemos reescribir la anterior ecuación de la siguiente forma:

$$v_i K_m - s_i V_{max} + \frac{K_m}{K_p} v_i P = -v_i s_i$$

al tener tres parámetros a estimar, podemos tomar grupos de a tres, resolver el sistema y aplicar DLP, es decir:

$$\begin{pmatrix} v_i & -s_i & v_i P \\ v_j & -s_j & v_j P \\ v_k & -s_k & v_k P \end{pmatrix} \begin{pmatrix} K_m \\ V_{max} \\ \frac{K_m}{K_p} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -v_i s_i \\ -v_j s_j \\ -v_k s_k \end{pmatrix}$$

DLP debería resolver $\binom{n}{3}$ sistemas diferentes, para luego, calcular la mediana y así obtener el estimador, pero vease que **la tercera columna es la primera multiplicada por P** así pues **LA MATRIZ ES SINGULAR Y NO SE PUEDEN RESOLVER LOS SISTEMAS, NO SE PUEDE APLICAR DLP**

4. Conclusiones

Después de la decepción que tuvimos al no poder aplicar el método para este caso concreto, escogimos otro camino para tratar de resolver el problema, simplificando la ecuación a una parecida a la ecuación (1)

$$v = \frac{V_{max}s}{K_m + s} \quad (3)$$

Resolvimos (3) por DLP y luego aplicamos una regresión lineal a la ecuación:

$$\widehat{K}_m = K_m + \frac{K_m}{K_p} P \quad (4)$$

Así pues resolvimos el problema inicial (2) por dos vías, tanto por mínimos cuadrados no lineales y a posterior una regresión lineal como por DLP y una regresión lineal, vimos los resultados que se esperaban, mínimos cuadrados no lineales es un poco más preciso a la vez que más rápido que DLP (con datos estándar sin mucho error), aunque la estimación de DLP sigue siendo precisa también, su punto fuerte es cuando tenemos un valor muy atípico o erróneo, allí es más robusto y estima mejor que mínimos cuadrados no lineales, de todas formas este estudio ya fue realizado a más profundidad por otras personas antes que yo, y solo quería mencionarlo. Nuestro trabajo se centraba en probar si funcionaba en este caso DLP que ya se ha visto que **NO**.