



Кінетика

Володимир ШВАДЧАК

ПНУ

08-11-2022

Зміст лекції

1. *Реакції першого порядку*
2. *Двостадійні реакції*
3. *Реакції другого порядку*
4. *Кінетика складних систем. Основи моделювання.*
5. *Кінетика поширення епідемій*
6. *Каталіз*
7. *Кінетика ферментативних реакцій*
8. *Інгібування*
9. *Вивчення механізмів реакцій*

Цілі лекції

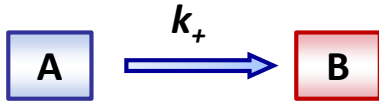
Потрібно знати:

- 1. Різницю між реакціями першого і другого порядку*
- 2. Кінетику ферментативних реакцій*

Потрібно вміти:

- 1. Розв'язувати прості задачі на кінетику першого та псевдопершого порядку*
- 2. Моделювати кінетику складних систем (наприклад поширення епідемій) в Excel*

Реакції першого порядку



$$\frac{d[A]}{dt} = -k_+[A]$$

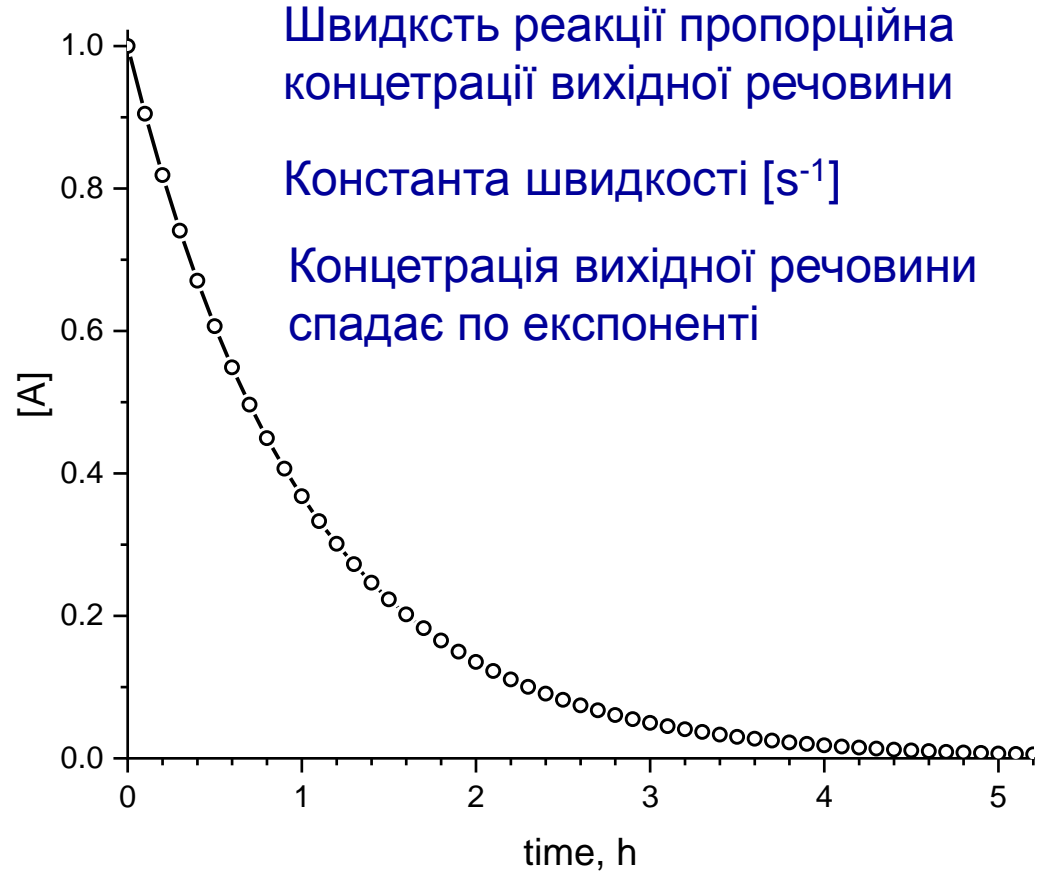
$$\frac{d[A]}{[A]} = -k_+ dt$$

$$\int \frac{d[A]}{[A]} = -\int k_+ dt$$

$$\ln[A] = -k_+ t + \text{const}$$

$$[A] = e^{(-k_+ t + \text{const})}$$

$$[A] = [A]_0 e^{-k_+ t}$$



Реакції першого порядку: приклад

Класичний приклад – розпад ядер урану. Майже точний приклад – псування ензиму при зберіганні за надто високої температури. Формально не вірний, але чисельно вірний приклад – порізка протеїну протеазою (за фіксованої її концентрації).

Задача 1

Ензим *E* втрачає активність при зберіганні в холодильнику.

Дата активність, (умовних одиниць)

01.10.2022 700

10.10.2022 525

30.10.2022 ? (оцініть)

$$[A] = [A]_0 \exp(-k \cdot t)$$

$$t_0 = 1 \rightarrow [A]_0 = 700$$

$$t_1 = 10 \rightarrow [A]_1 = 525$$

$$t_2 = 30 \rightarrow [A]_2 = x$$

$$[A]_1/[A]_0 = \exp(-k \cdot (t_1 - t_0))$$

$$525/700 = \exp(-k \cdot (10 - 1))$$

$$0.75 = \exp(-k \cdot 9)$$

$$\ln(0.75) = -k \cdot 9$$

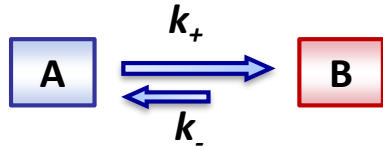
$$k = -\ln(0.75)/9 = 0.03196 \text{ (днів}^{-1}\text{)}$$

$$[A]_2 = [A]_0 \cdot \exp(-k \cdot (t_2 - t_0))$$

$$[A]_2 = 700 \cdot \exp(-0.03196 \cdot (30 - 1)) =$$

$$= 700 \cdot \exp(-0.03196 \cdot 29) = 700 \cdot 0.39 = \mathbf{277}$$

Оборотні реакції першого порядку



$$\frac{d[\text{A}]}{dt} = -k_+[\text{A}] + k_-[\text{B}]$$

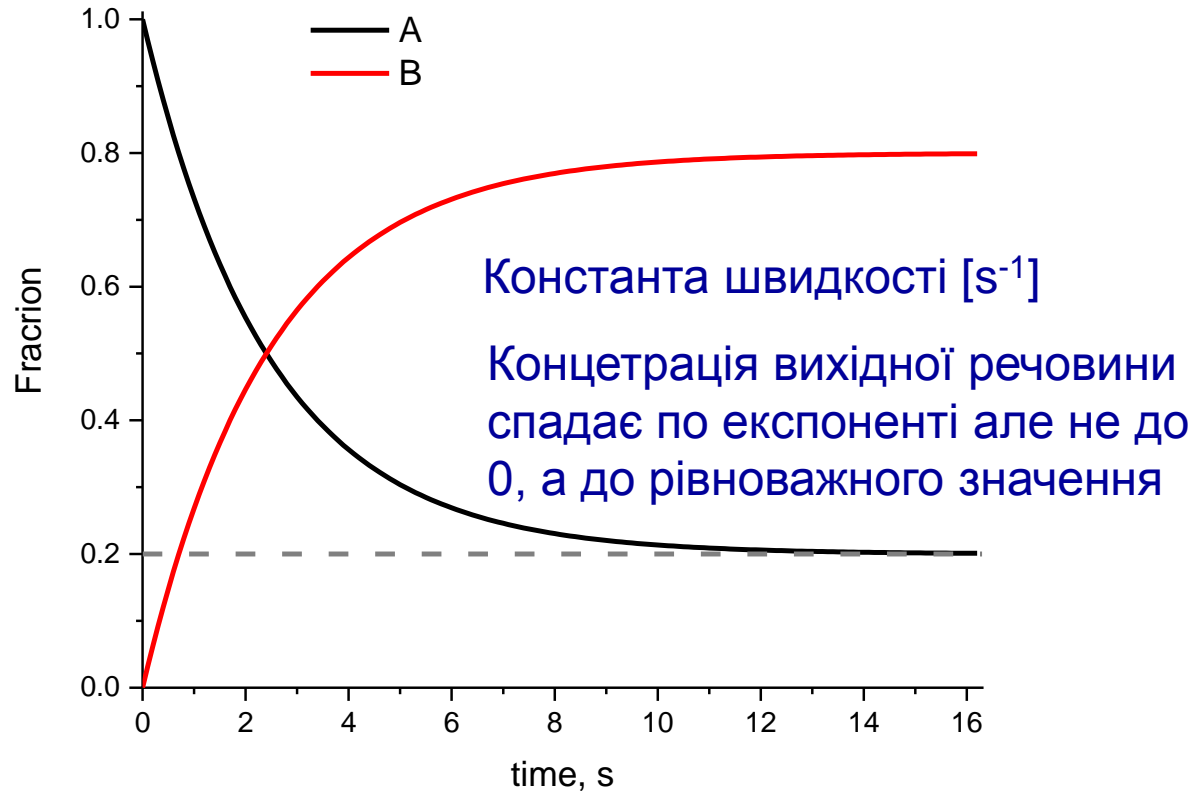
$$\frac{d[\text{B}]}{dt} = k_+[\text{A}] - k_-[\text{B}]$$

$$\frac{d[\text{A}]}{dt} = \frac{d[\text{B}]}{dt} = 0 \Rightarrow \text{Рівновага}$$

$$\Rightarrow k_+[\text{A}] = k_-[\text{B}] \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \frac{k_+}{k_-} = \frac{[\text{B}]}{[\text{A}]}$$

$$[\text{A}] = ([\text{A}]_0 - [\text{A}]_{eq})(1 - e^{-(k_+ + k_-)t})$$



Оборотні реакції першого порядку: приклад

Розрахунок рівноважних концентрацій

$$\frac{[B]}{[A]} = \frac{k_+}{k_-} = \frac{1}{K_d}$$

$$[B] + [A] = [A]_0$$

$$[B] = [A]_0 - [A]$$

$$\frac{[A]_0 - [A]}{[A]} = \frac{1}{K_d}$$

$$\frac{[A]_0}{[A]} = \frac{1}{K_d} + 1$$

$$\frac{[A]_0}{[A]} = \frac{1 + K_d}{K_d}$$

$$\frac{[A]}{[A]_0} = \frac{K_d}{1 + K_d}$$

$$[A] = [A]_0 \frac{K_d}{1 + K_d}$$

$$[A] = [A]_0 \frac{K_d}{1 + K_d}$$

$$[B] = [A]_0 - [A]$$

$$[B] = [A]_0 - [A]_0 \frac{K_d}{1 + K_d}$$

$$[B] = [A]_0 \left(1 - \frac{K_d}{1 + K_d}\right)$$

$$[B] = [A]_0 \frac{1}{1 + K_d}$$

Послідовні реакції першого порядку



$$\frac{d[\text{A}]}{dt} = -k_1[\text{A}]$$

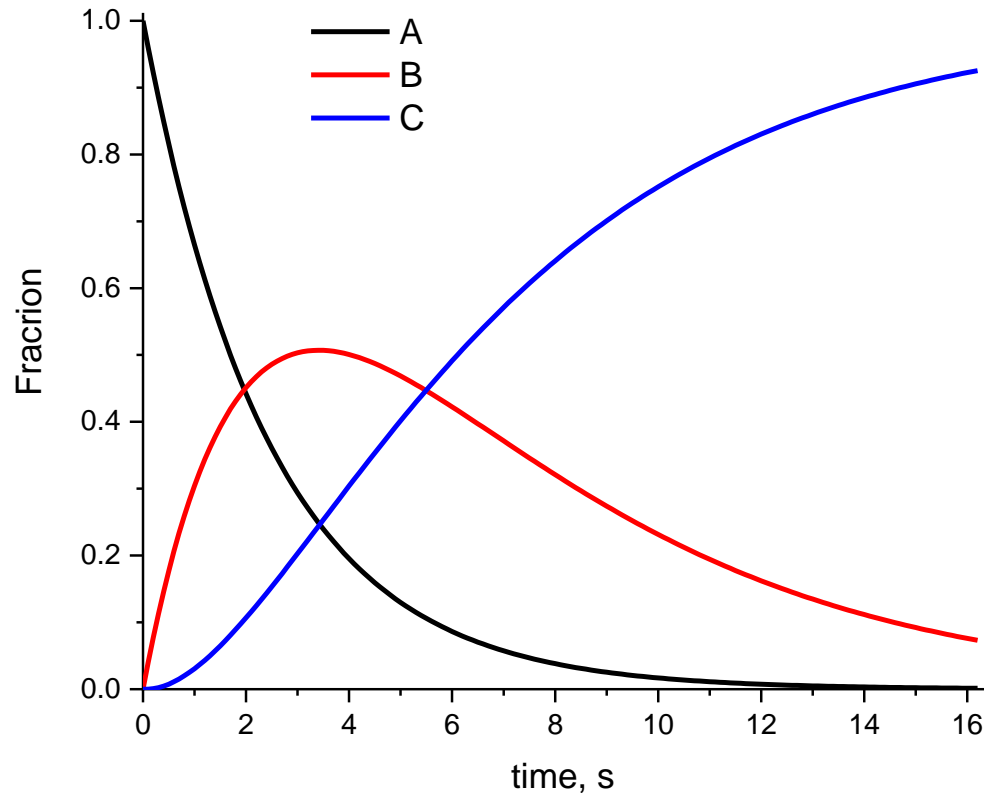
$$\frac{d[\text{B}]}{dt} = k_1[\text{A}] - k_2[\text{B}]$$

$$\frac{d[\text{C}]}{dt} = k_2[\text{B}]$$

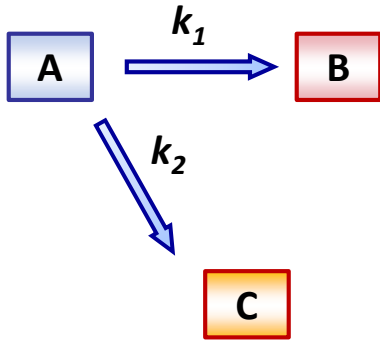
$$[\text{A}] = [\text{A}]_0 e^{-k_1 t}$$

$$[\text{B}] = c_1 \cdot e^{-k_1 t} + c_2 \cdot e^{-k_2 t}$$

$$[\text{C}] = c_3 \cdot e^{-k_1 t} + c_4 \cdot e^{-k_2 t}$$



Конкурентні реакції першого порядку

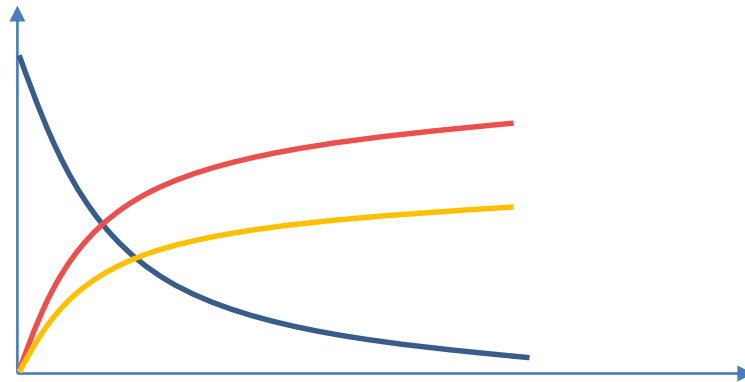


$$[A] = [A]_0 e^{-(k_1+k_2)t}$$

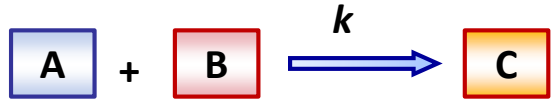
$$[B] + [C] = [A]_0 - [A]_0 e^{-(k_1+k_2)t}$$

$$[B]/[C] = k_1 / k_2$$

$$[B] = \frac{k_1[A]_0}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1+k_2)t})$$



Реакції другого порядку



Швидкість реакції пропорційна
добутку концентрацій двох вихідних речовин

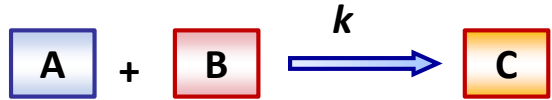
$$\frac{d[\text{A}]}{dt} = -k[\text{A}][\text{B}]$$

$$\frac{d[\text{B}]}{dt} = -k[\text{A}][\text{B}]$$

$$\frac{d[\text{C}]}{dt} = k[\text{A}][\text{B}]$$

Константа швидкості $[\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}]$

Реакції другого порядку: псевдоперший порядок



Якщо одна з речовин у великому надлишку, то її концентрація майже не змінюється і система веде себе так наче відбувається реакція першого порядку

$$\frac{d[\text{A}]}{dt} = -k[\text{A}][\text{B}]$$

$$\frac{d[\text{B}]}{dt} = -k[\text{A}][\text{B}]$$

$$\frac{d[\text{C}]}{dt} = k[\text{A}][\text{B}]$$

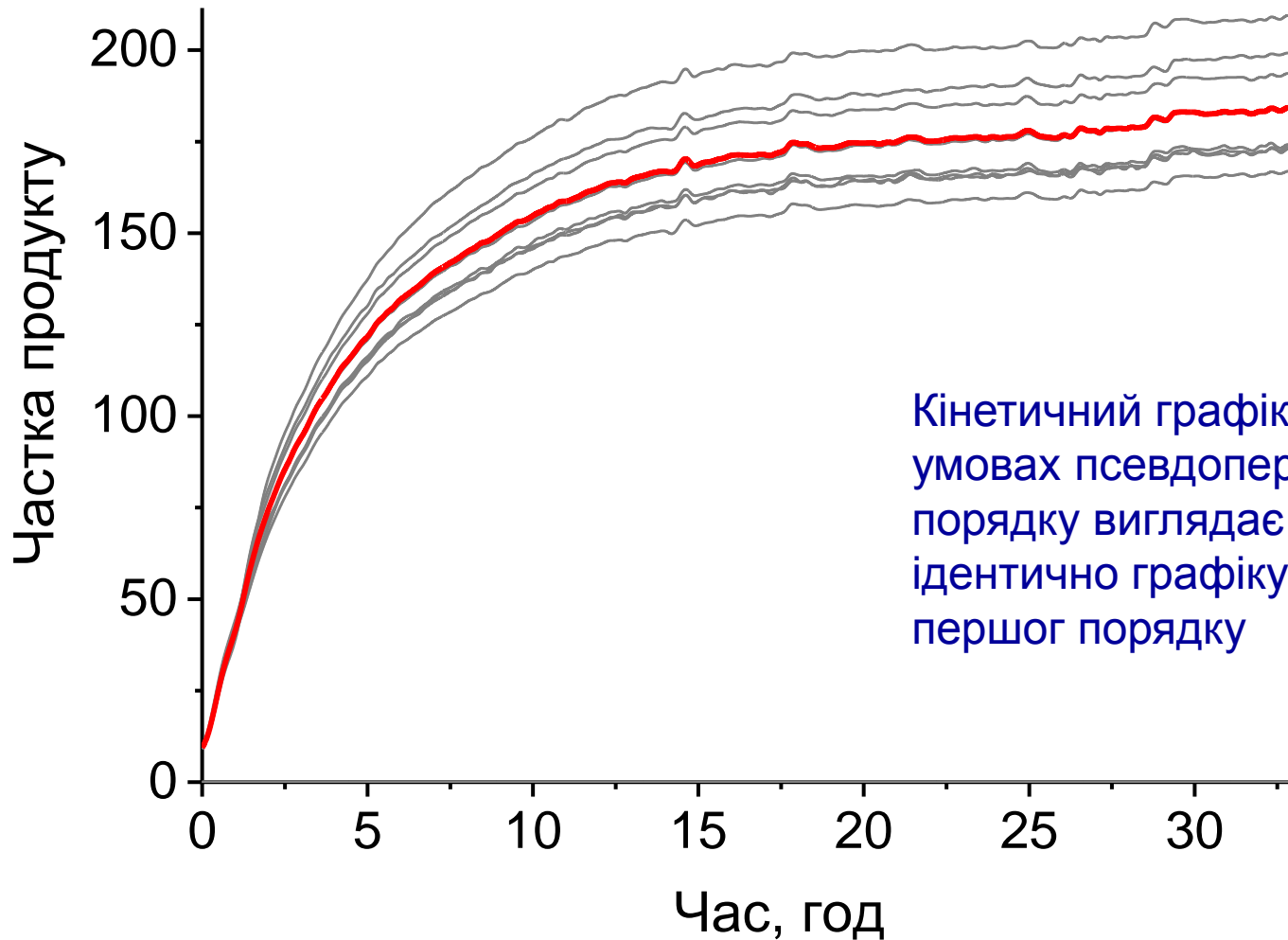
$$[\text{A}]_0 \gg [\text{B}]_0 \Rightarrow [\text{A}] \approx \text{const}$$

$$\frac{d[\text{B}]}{dt} = k[\text{A}][\text{B}]$$

$$[\text{B}] = [\text{B}]_0 e^{-k[\text{A}]t}$$

$$k_{\text{app}} [\text{s}^{-1}] = k [\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}] * C_{\text{A}} [\text{M}]$$

Псевдоперший порядок: приклад



Псевдоперший порядок: Задача

Задача 1

Реакція $A + E \rightarrow C$ така що її швидкість $= k[A][E]$. В початковий момент часу концентрація речовини А становила 1мкМ. За ходом реакції спостерігали по зміні концентрації А за період 15хв при різній концентрації В. Розрахуйте константу швидкості реакції другого порядку (швидкість $= k[A][E]$)

T=0

A=1

T=15min

A=0.83

E=10мкМ

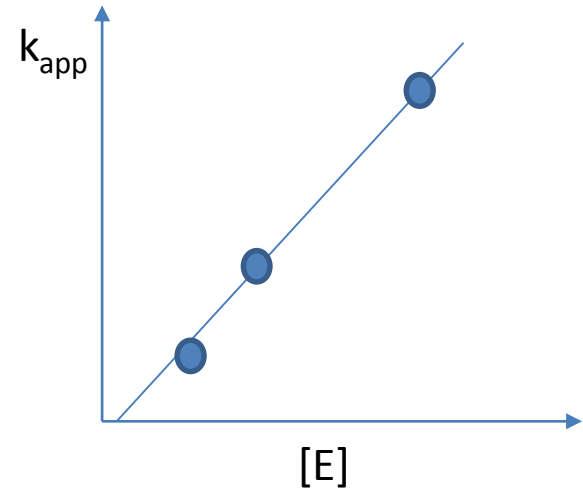
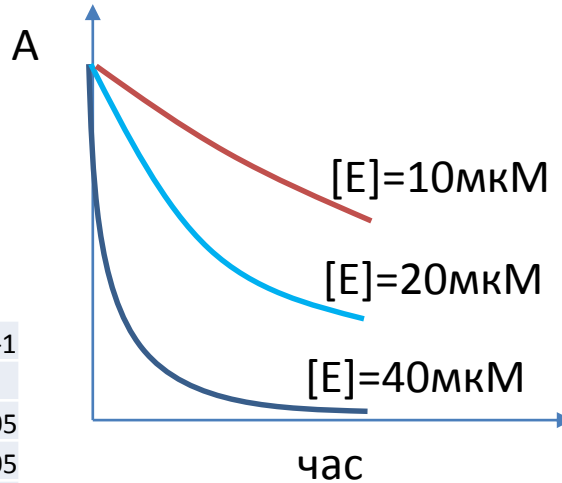
A=0.70

E=20мкМ

A=0.49

E=40мкМ

t, s	E, мкМ	A, мМ	k _{app} , s ⁻¹	k, s ⁻¹ , мкМ ⁻¹
0				
900	10	0.83	0.000207	2.07E-05
900	20	0.7	0.000396	1.98E-05
900	40	0.49	0.000793	1.98E-05
				2.01E-05



Кінетика складних систем. Основи моделювання.



Нехай у нас є відносно складна система процесів поведінку якої потрібно змоделювати

- 1) Випишуємо всі речовини які є
- 2) Всі процеси які відбуваються
- 3) Похідні концентрацій речовини

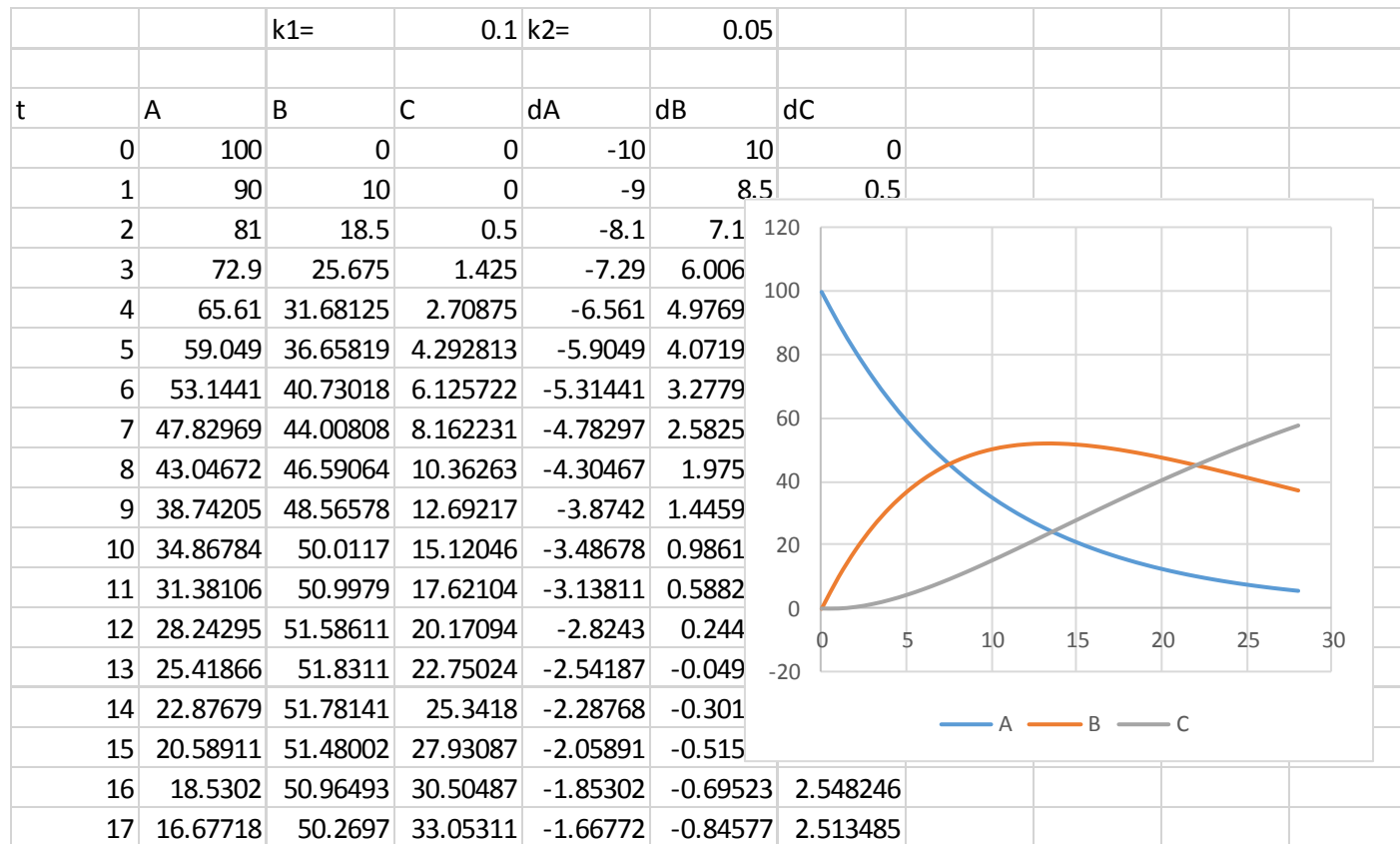
$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_2[B]$$

Просто заходим в Excel і рахуємо чисельно

Кінетика складних систем. Основи моделювання.



* В рртх версії презентації це об'єкт який можна редагувати

Кінетика поширення епідемії

В країні X де живе 10 000 000 людей розпочалась епідемія хвороби і станом на 1 січня було 100 хворих.

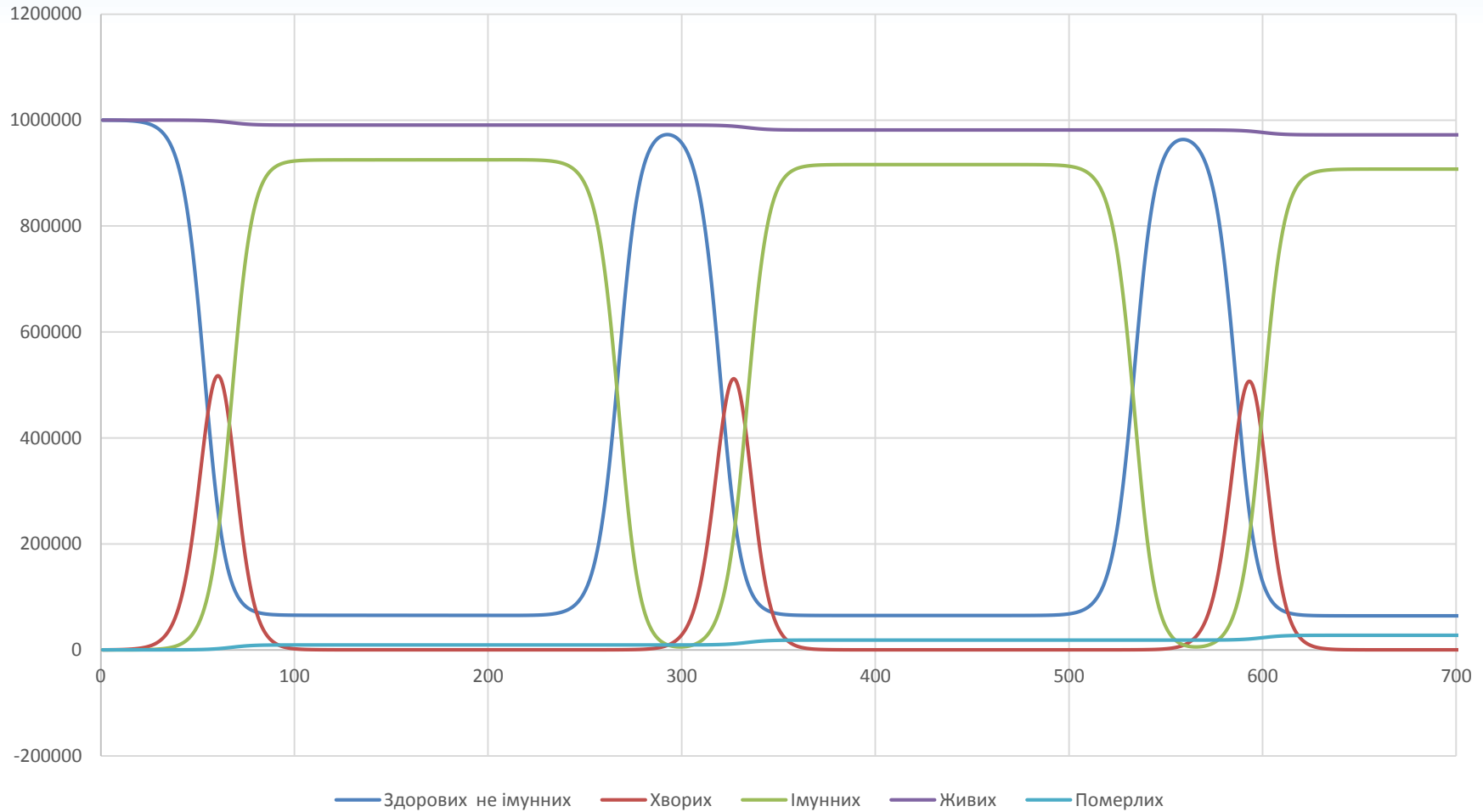
Вважайте що

- 1) Людина яка захворіла через 15днів або повністю виліковується (99% випадків) або помирає (1% випадків)
- 2) Кожен хворий щодня близько контактує в середньому з 2 людьми й з ймовірністю 10% заражає їх (якщо вони не імунні чи не вже хворі).
- 3) Людина яка перехворіла стає повністю імунною на 200 днів, а потім імунітет повністю пропадає

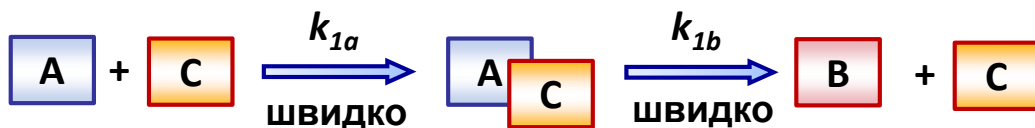
Побудуйте криві захворюваності та смертності. Оцініть коли потрібно очікувати другу хвилю захворювання

Дивіться окремий файл ексель з моделюванням

Кінетика поширення епідемії



Каталіз



Речовина **C** – каталізатор реакції перетворення **A** в **B** якщо вона:

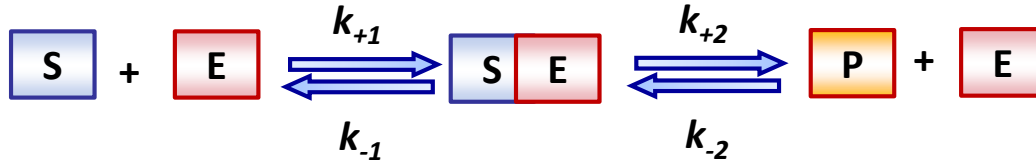
- прискорює процес
- не витрачається в процесі реакції
- не змінює фінального продукту



Це – не каталіз (змінився продукт, C витрачається)

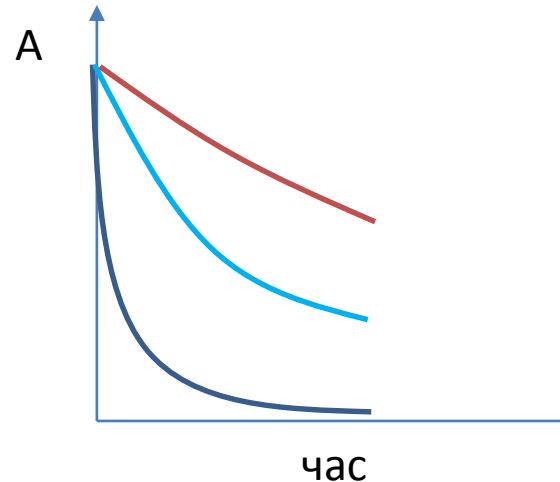
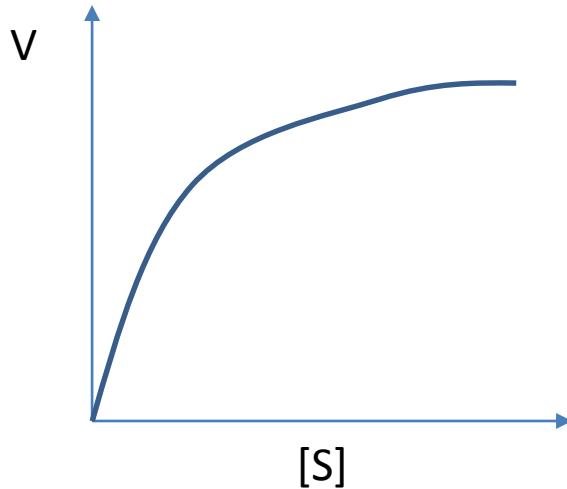
Кінетика ферментативних реакцій

Кінетика Міхаеліса — Ментен



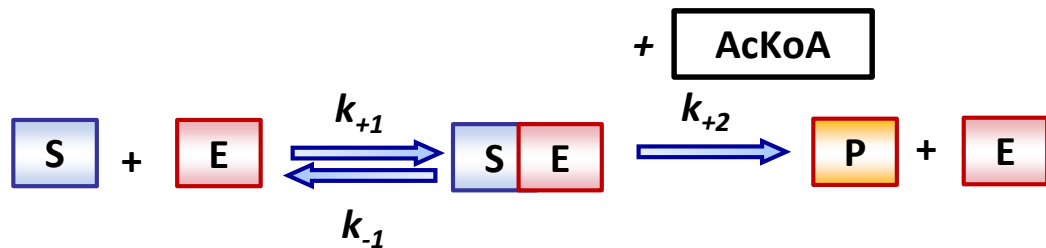
$$V_0 = \frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$

Швидке утворення комплексу вихідної речовини з каталізатором (ферментом) і повільний розпад комплексу на продукт і каталізатор (фермент)



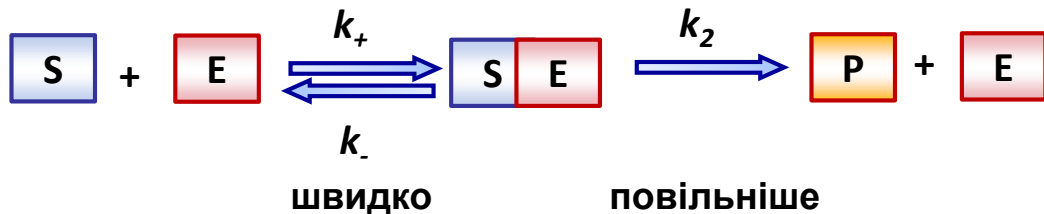
Кінетика ферментативних реакцій

Кінетика Міхаеліса — Ментен



Кінетика ферментативних реакцій: приклад

Ферментативна реакція, субстрат в надлишку ($[S] \gg [SE] > [E]$)



$$R = \frac{d[P]}{dt} = k_2[SE]$$

$$[SE] = \frac{k_+[S][E]_0}{k_+[S] + k_- + k_2}$$

$$(k_- + k_2)[SE] = k_+[S][E]$$

$$[E] + [SE] = [E]_0 \quad \text{Сумарна концентрація ензиму (вільного і в комплексі)}$$

$$(k_- + k_2)[SE] = k_+[S]([E]_0 - [SE])$$

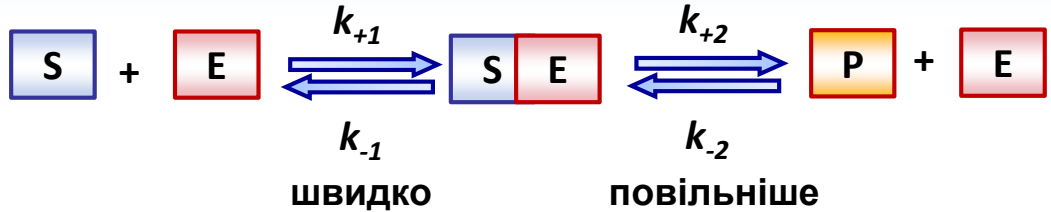
$$\frac{k_- + k_2}{k_+[S]} = \frac{[E]_0 - [SE]}{[SE]} = \frac{[E]_0}{[SE]} - 1$$

$$\frac{[SE]}{[E]_0} = \frac{k_+[S]}{k_+[S] + k_- + k_2}$$

$$R_0 = \frac{V_{\max}[S]}{K_m + [S]} \quad K_m = \frac{k_- + k_2}{k_+} = K_d + \frac{k_2}{k_+}$$

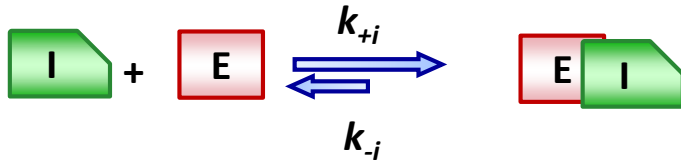
$$R = \frac{k_2 k_+[S][E]_0}{k_+[S] + k_- + k_2}$$

Інгібування



Типова ферментативна реакція
Швидкість $\sim [E]$

Додаємо сполуку що міцно зв'язується з ферментом **E** але не є нашим субстратом



Вона забирає частину ферменту і не дає йому каталізувати перетворення **S** в **P**

Речовина є істинним інгібітором процесу коли вона

- Деактивує каталізатор процесу (фермент)
- Не реагує з вихідною речовиною (субстратом)
- Не змінює продукт реакції
- **Активна в концентраціях набагато нижчих за концентрації субстрату**

Речовини що реагують з субстратом коректніше називати *модуляторами* процесу

Інгібування: приклад

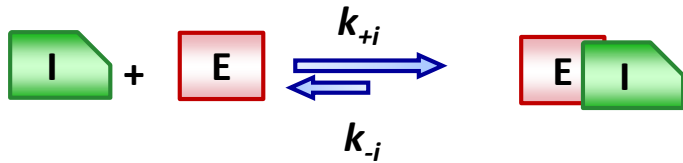
Ферментативна реакція, субстрат в надлишку ($[S] \gg [SE] > [E]$)



$$R = \frac{d[P]}{dt} = k_2[SE]$$

Без інгібітора $(k_- + k_2)[SE] = k_+[S][E]$

$$R = \frac{k_2 k_+ [S][E]_0}{k_+[S] + k_- + k_2}$$



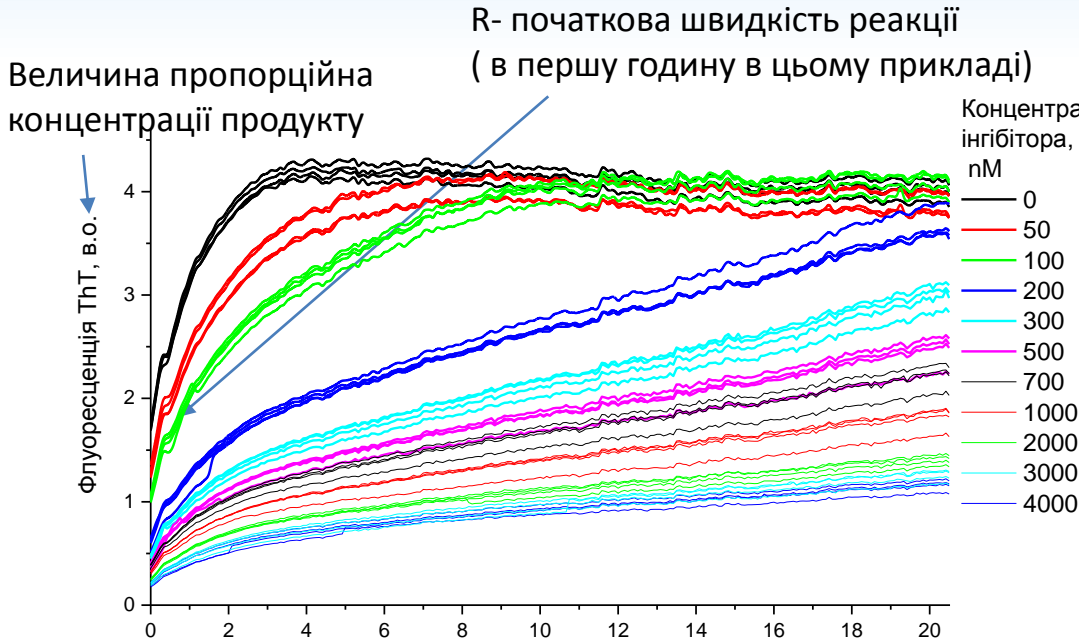
ШВИДКО

З інгібітором

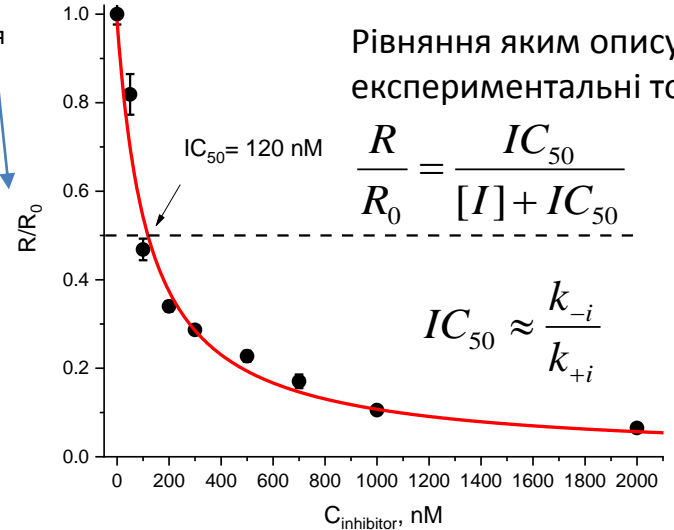
$$R \approx \frac{k_2 k_+ [S][E]_0}{k_+[S] + k_- + k_2} \times \frac{[I]}{[I] + k_{-i} / k_{+i}}$$

* Коли інгібітор зв'язується незалежно і відносно слабо ($[I] \gg [E]$)

Інгібування: приклад



R/R_0 – відношення швидкості з інгібітором і без



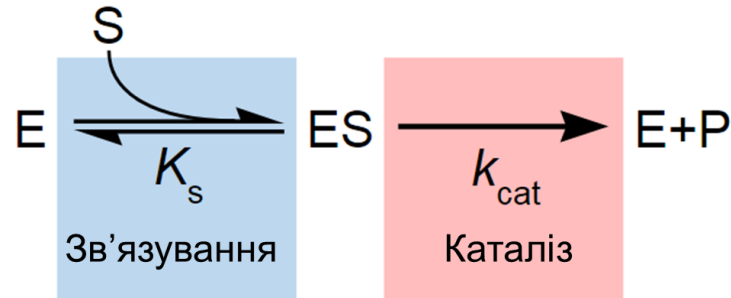
IC_{50} – концентрація інгібітора при якій швидкість процесу падає вдвічі

Сленг "фітити" – знаходити теоретичну криву що описує експериментальні дані (від англійського fitting function)

*це спрощена кінетична схема реакції
Насправді процес дещо інший

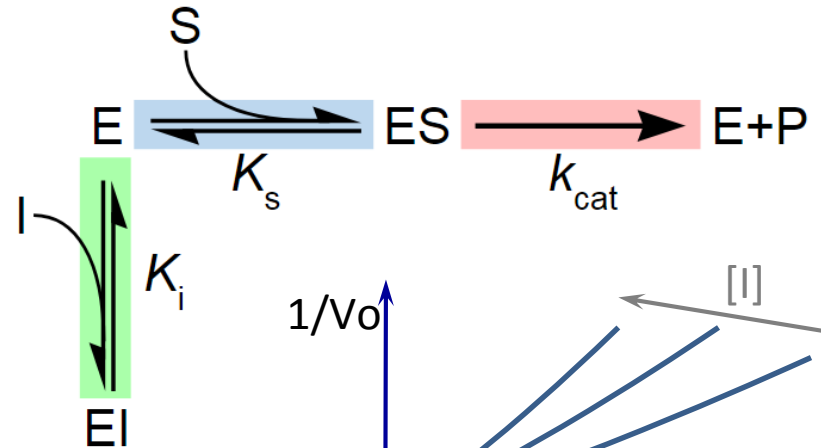
Інгібування ферментативних реакцій

Без інгібування
(ензим **E** каталізує
перетворення субстрату
S в продукт **P**)



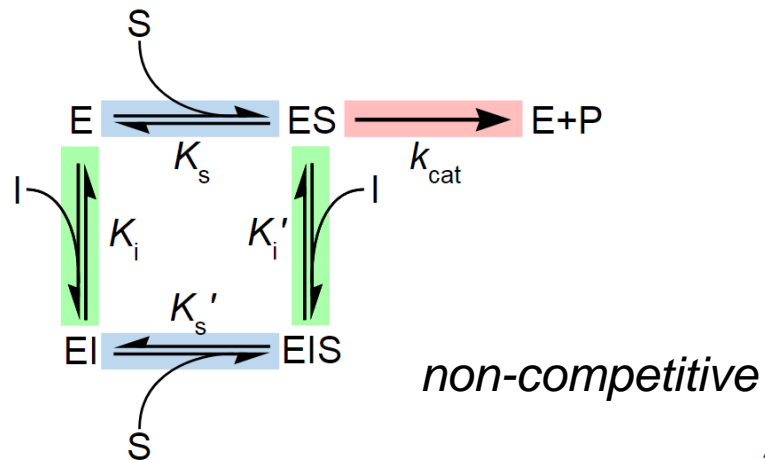
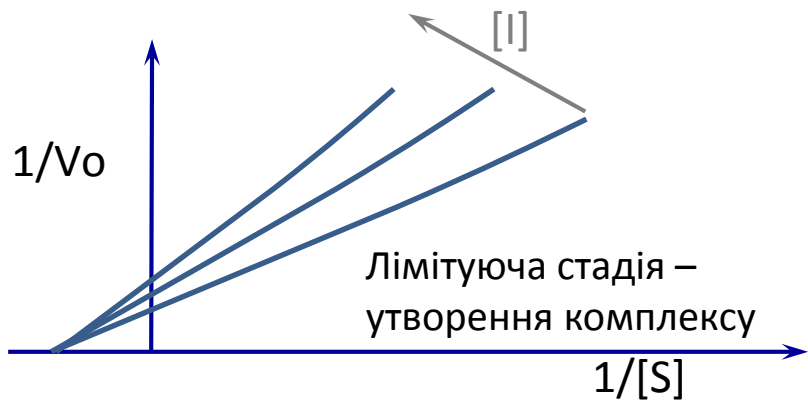
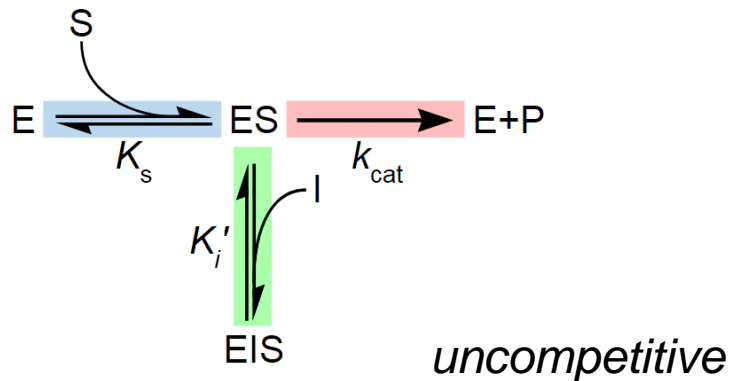
Конкурентне інгібування

(інгібітор **I** зв'язується з тим
самим сайтом ензиму, що і
субстрат)



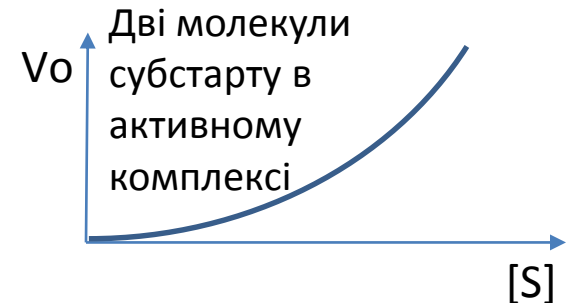
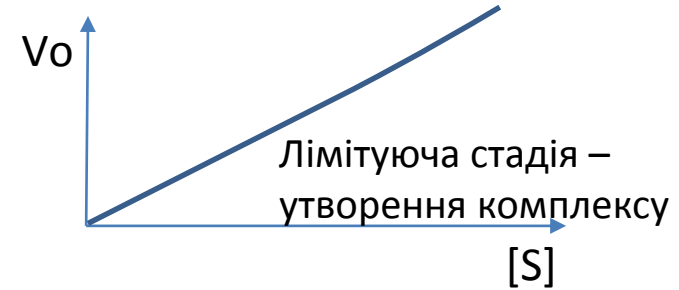
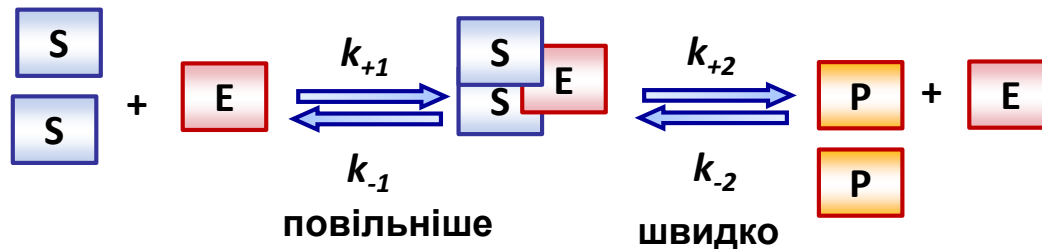
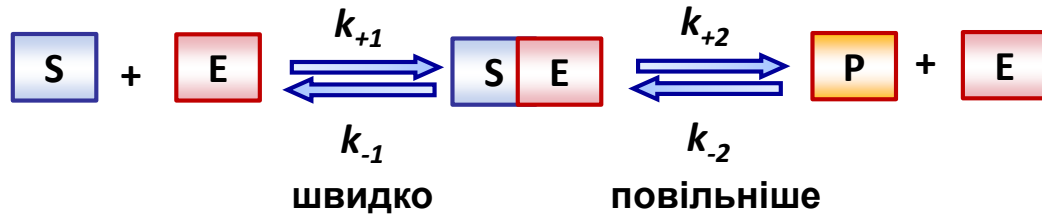
Інгібування ферментативних реакцій

Неконкурентне інгібування
(інгібітор I зв'язується з
комплексом ензим-субстрат)



Вивчення механізмів реакцій

Ключовий підхід – вивчення як зміна концентрації реагентів і каталізаторів впливає на швидкість



Найважливіше за сьогодні:

Реакції першого порядку $[S] = [S]_0 e^{-k_+ t}$

Кінетика Міхаеліса — Ментен $V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$

Типове інгібування $V_0 = \frac{IC_{50}}{[I] + IC_{50}} V_0^{no_inh}$