Supported by:
DAAD Deutscher Akademischer Austauschdienst German Academic Exchange Service
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Кінетика

Володимир ШВАДЧАК

ПНУ

11-03-2024

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 реакції*
8. *Інгібіювання*
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

Швидкість реакції

Швидкість реакції – зміна концентрації продукту за одиницю часу

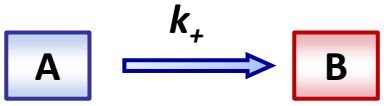
Розмірність: [M/s] = [(моль/л) / с]

$$\mathrm{r} = \frac{d[B]}{dt}$$

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

Так само її можна виразити через зміну концентрації вихідної речовини

Реакції першого порядку

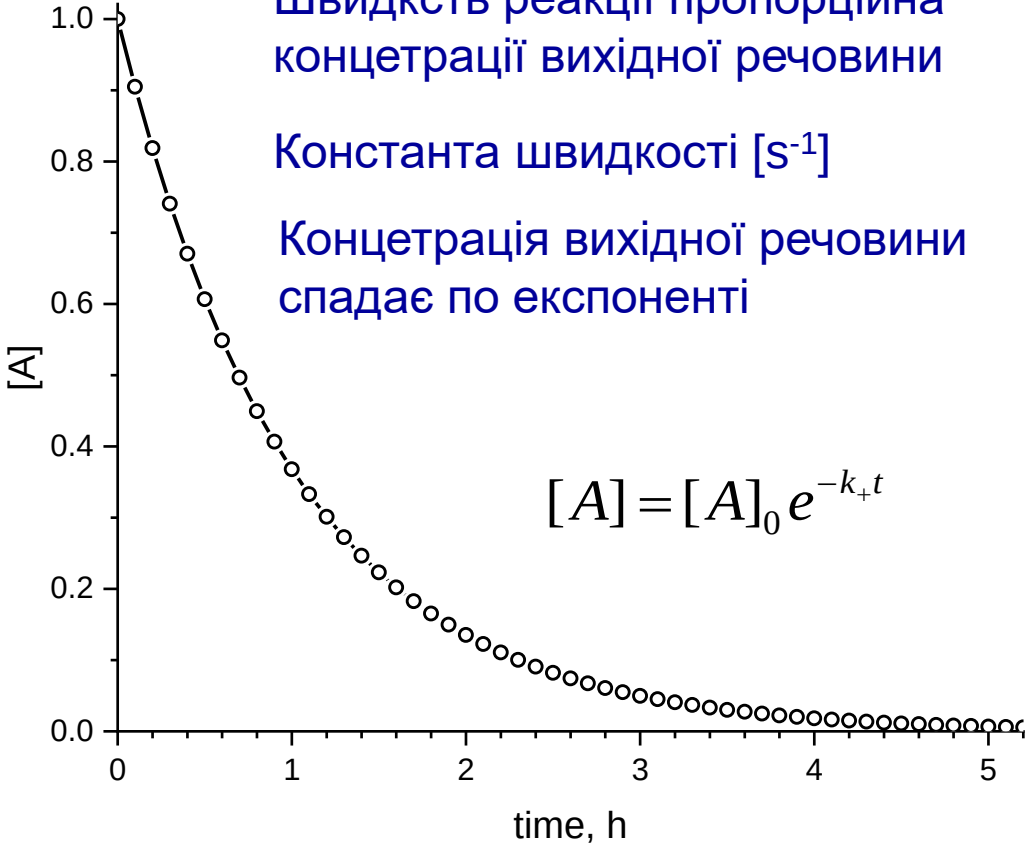


Швидкість реакції пропорційна концетрації вихідної речовини

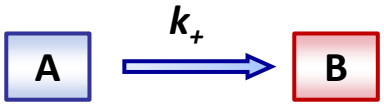
Константа швидкості [s^{-1}]

Концетрація вихідної речовини спадає по експоненті

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



Реакції першого порядку



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

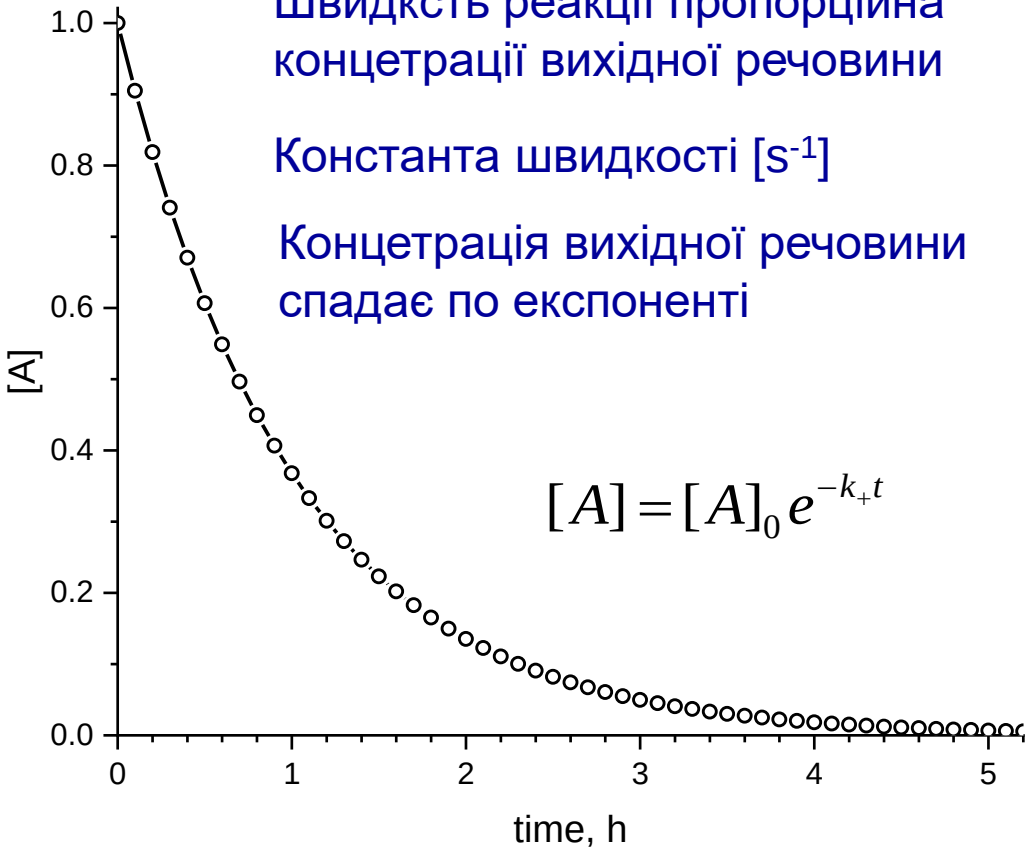
$$\frac{d[A]}{[A]} = -k_+ dt$$

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

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

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

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



Швидкість реакції пропорційна концетрації вихідної речовини

Константа швидкості [s^{-1}]

Концетрація вихідної речовини спадає по експоненті

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

Реакції першого порядку: приклади

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).

Реакції першого порядку: приклади

Задача 1

Ензим Е втрачає активність при зберіганні в холодильнику.

Дата	*активість, (умовних одиниць)*
01.10.2022	*700*
11.10.2022	*525*
31.10.2022	*? (оцініть)*

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

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

$t_1=11 \rightarrow [A]_1=525$

$t_2=31 \rightarrow [A]_2=x$

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

$525/700 = \exp(-k *(11-1))$

$0.75 = \exp(-k*10)$

$\ln(0.75) = -k*10$

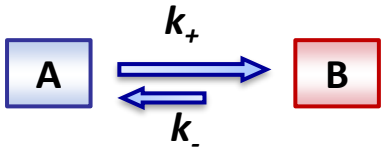
$k= - \ln(0.75)/10 = 0.0287$ (днів$^{-1}$)

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

$[A]_2 =700* \exp(- 0.0287 *(31-1))=$

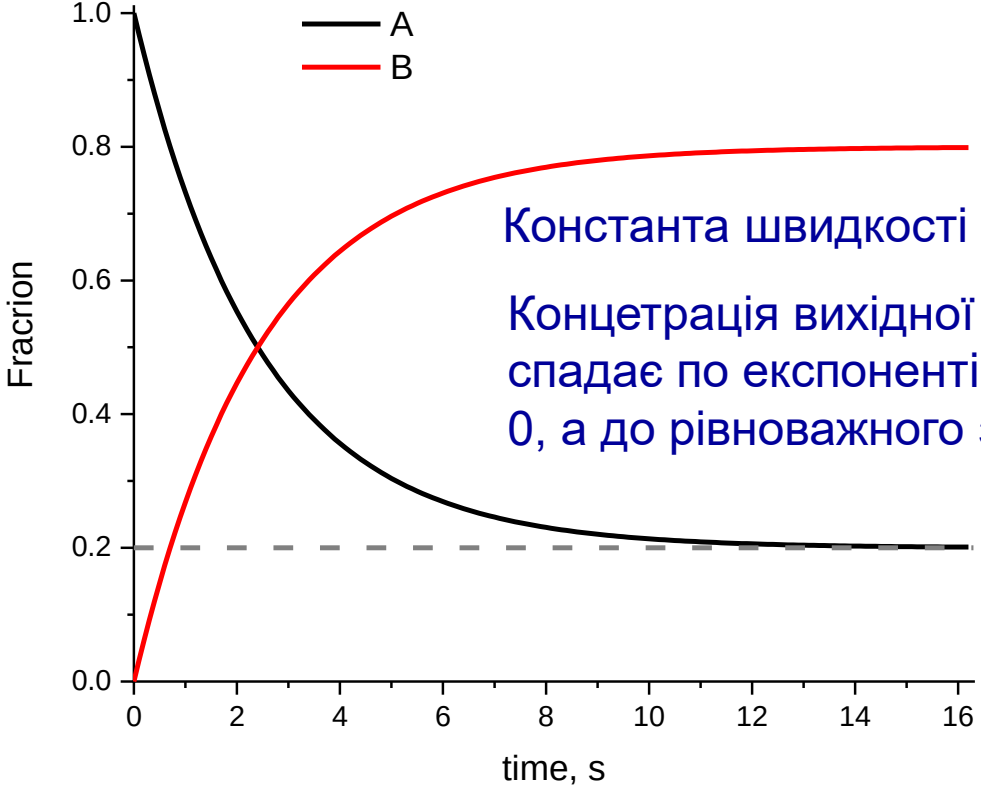
$= 700*\exp(- 0.00287 *30))= 700*0.42=$**294**

Оборотні реакції першого порядку



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

$$[B] = [B]_{eq}(1 - e^{-(k_+ + k_-)t})$$

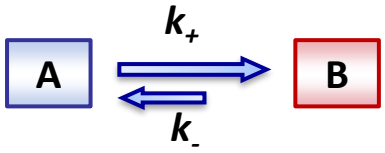


Константа швидкості [s^{-1}]

Концетрація вихідної речовини спадає по експоненті але не до 0, а до рівноважного значення

Оборотні реакції першого порядку

Розрахунок рівноважних концентрацій



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

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

Рівновага

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

$$\Rightarrow k_+[A] = k_-[B] \Rightarrow$$

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

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

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

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

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

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

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

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

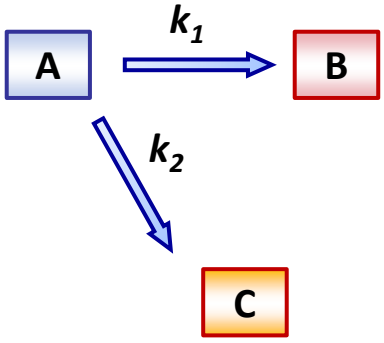
$$[B]_{eq} = [A]_0 - [A]_{eq}$$

$$[B]_{eq} = [A]_0 - [A]_0 \frac{K}{1+K}$$

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

$$[B]_{eq} = [A]_0 \frac{1}{1+K}$$

Конкурентні реакції першого порядку

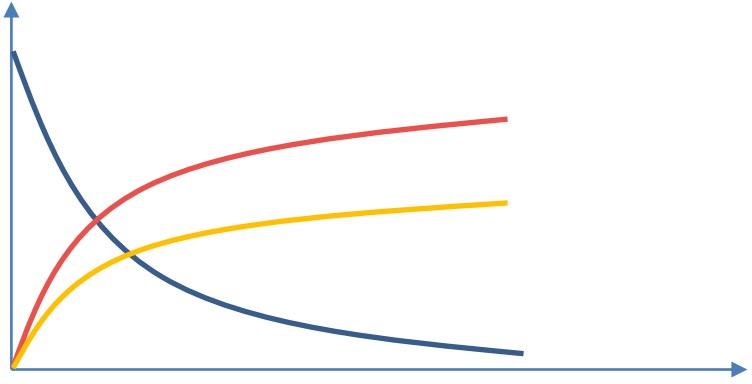


$$[A] = [A]_0 e^{-(k_1+k_2)t}$$

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

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

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



Послідовні реакції першого порядку

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

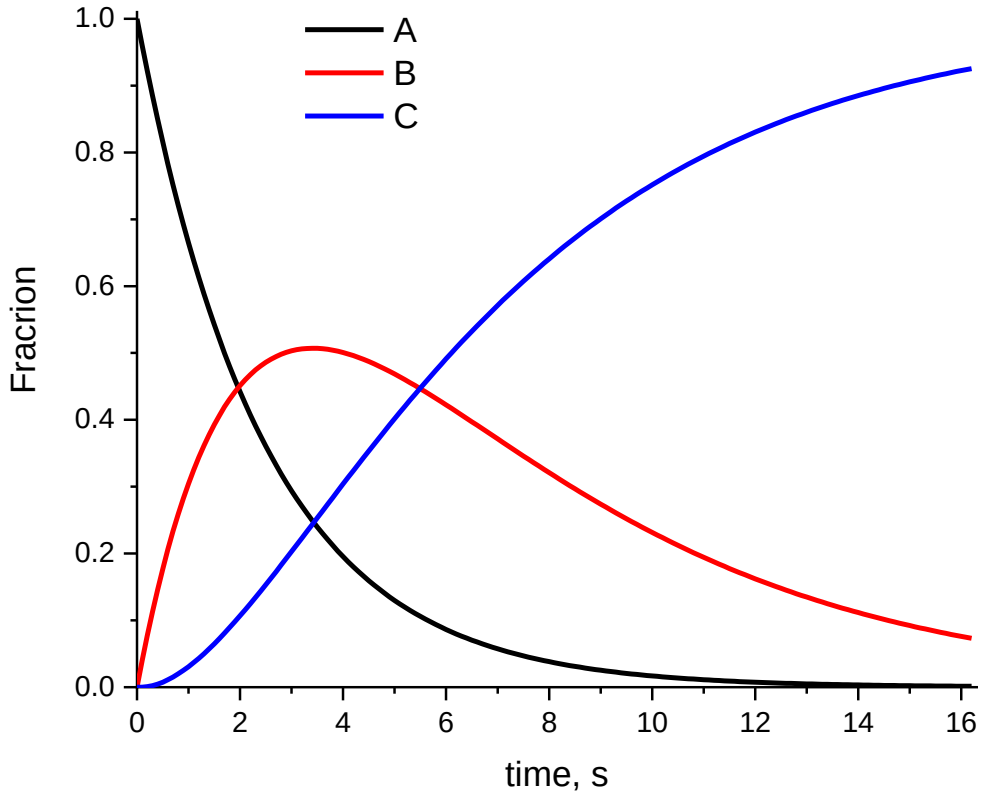
$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$

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

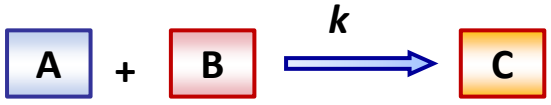
$$[A] = [A]_0 e^{-k_1 t}$$

$$[B] = c1 \cdot e^{-k_1 t} + c2 \cdot e^{-k_2 t}$$

$$[C] = c3 \cdot e^{-k_1 t} + c4 \cdot e^{-k_2 t}$$



Реакції другого порядку



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

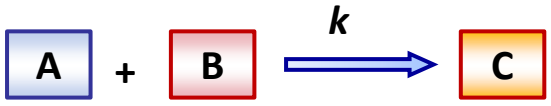
$$\frac{d[B]}{dt} = -k[A][B]$$

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

Швидксть реакції пропорційна
добутку концетрацій двох вихідних речовин

Константа швидкості [$M^{-1}s^{-1}$]

Реакції другого порядку: псевдоперший порядок



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

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

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

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

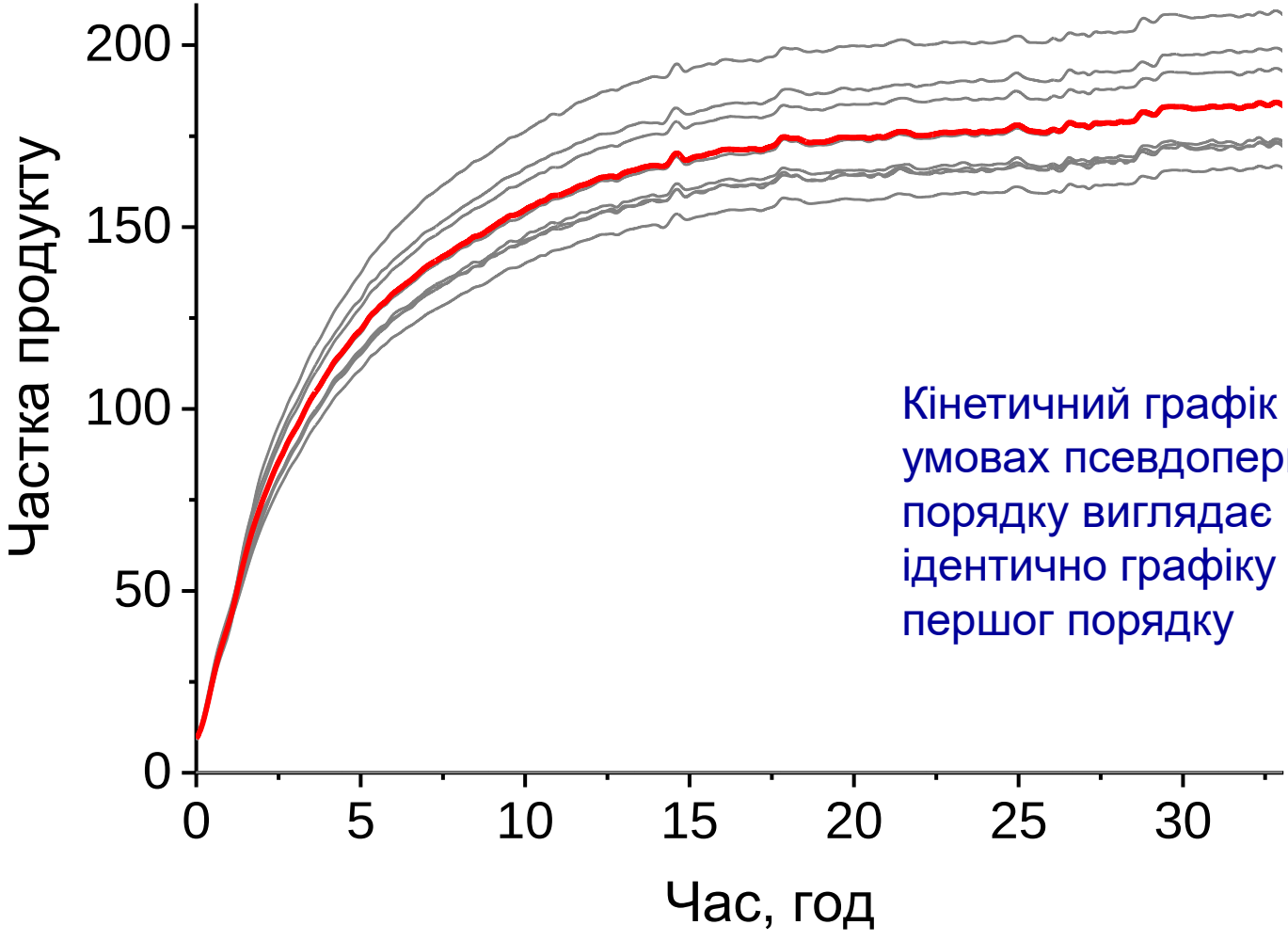
$$[A]_0 >> [B]_0 \Rightarrow [A] \approx \text{const}$$

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

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

k_{app} [s^{-1}] = k [$M^{-1}s^{-1}$] * C_A [M]

Псевдоперший порядок: приклад



Кінетичний графік реакції в умовах псевдопершого порядку виглядає ідентично графіку реакції першог порядку

Псевдоперший порядок: Задача

Задача 1

Реакція A+E→ 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

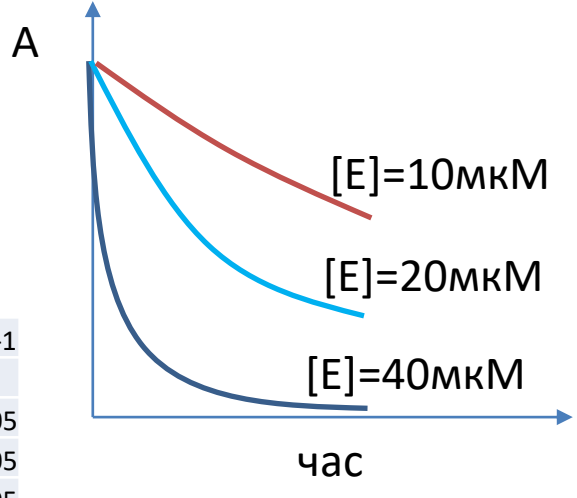
T=15min

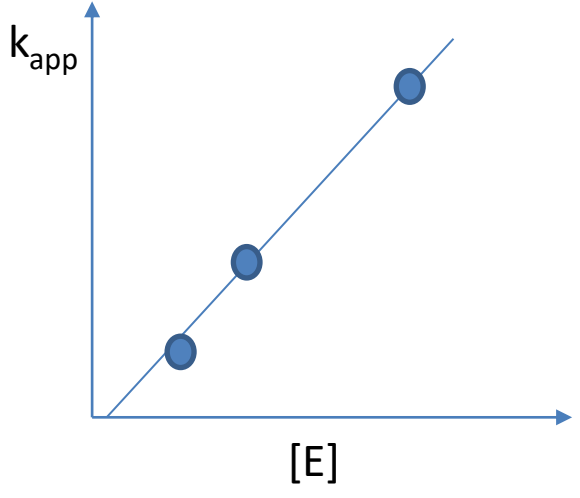
E=10мкм A=0.83

E=20мкм A=0.70

E=40мкм A=0.49

t, s	E, mkM	A, mM	kapp, s-1	k, s-1, mkM-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





Псевдоперший порядок: Задача

$A/Ao = exp(-k\ t)$

$Ln(A/Ao) = -kt$

$k = -\ ln(A/Ao)/t$

$r=[A]*[E] * k2$

T=0

A=1

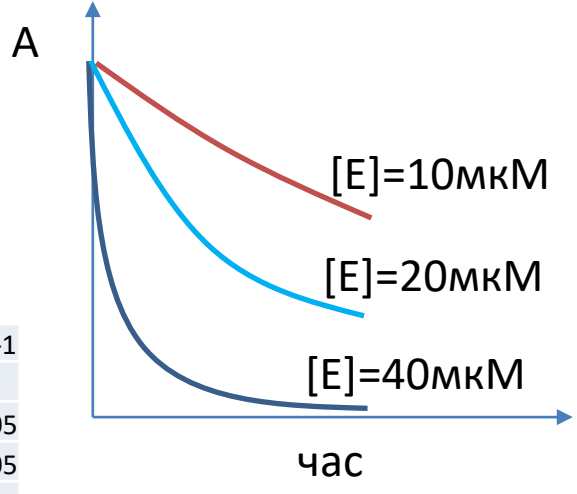
T=15min

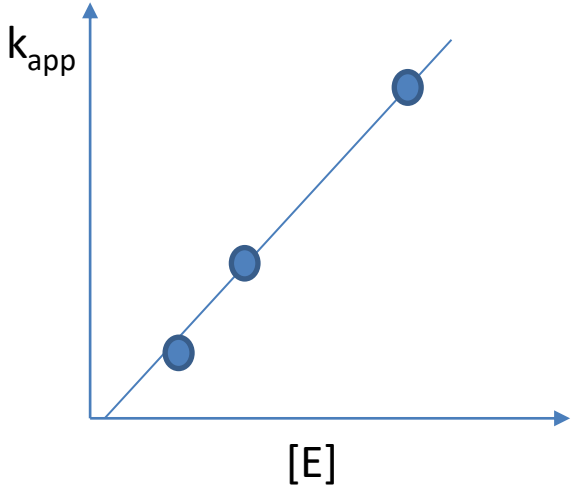
E=10мкм A=0.83

E=20мкм A=0.70

E=40мкм A=0.49

t, s	E, mkM	A, mM	kapp, s-1	k, s-1, mkM-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.

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

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

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

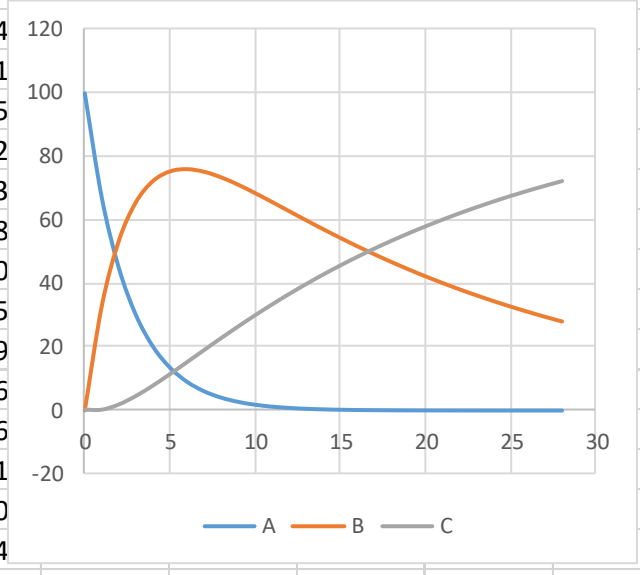
Нехай у нас є відносно складна система процесів поведінку якої потрібно змоделювати

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

Просто заходим в Excel і рахуємо чисельно

Кінетика складних систем. Основи моделювання.

		k1=	0.33	k2=	0.05					
t	A	B	C	dA	dB	dC				
0	100	0	0	-33	33	0				
1	67	33	0	-22.11	20.46	1.65				
2	44.89	53.46	1.65	-14.8137	12.14					
3	30.0763	65.6007	4.323	-9.92518	6.6451					
4	20.15112	72.24584	7.603035	-6.64987	3.0375					
5	13.50125	75.28342	11.21533	-4.45541	0.6912					
6	9.045838	75.97466	14.9795	-2.98513	-0.813					
7	6.060712	75.16106	18.77823	-2.00003	-1.758					
8	4.060677	73.40304	22.53628	-1.34002	-2.330					
9	2.720653	71.07291	26.20644	-0.89782	-2.655					
10	1.822838	68.41708	29.76008	-0.60154	-2.819					
11	1.221301	65.59776	33.18094	-0.40303	-2.876					
12	0.818272	62.7209	36.46082	-0.27003	-2.866					
13	0.548242	59.85489	39.59687	-0.18092	-2.811					
14	0.367322	57.04306	42.58961	-0.12122	-2.730					
15	0.246106	54.31213	45.44177	-0.08121	-2.634					
16	0.164891	51.67774	48.15737	-0.05441	-2.52947	2.583887				
17	0.110477	49.14826	50.74126	-0.03646	-2.42096	2.457413				



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

Кінетика поширення епідемій

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

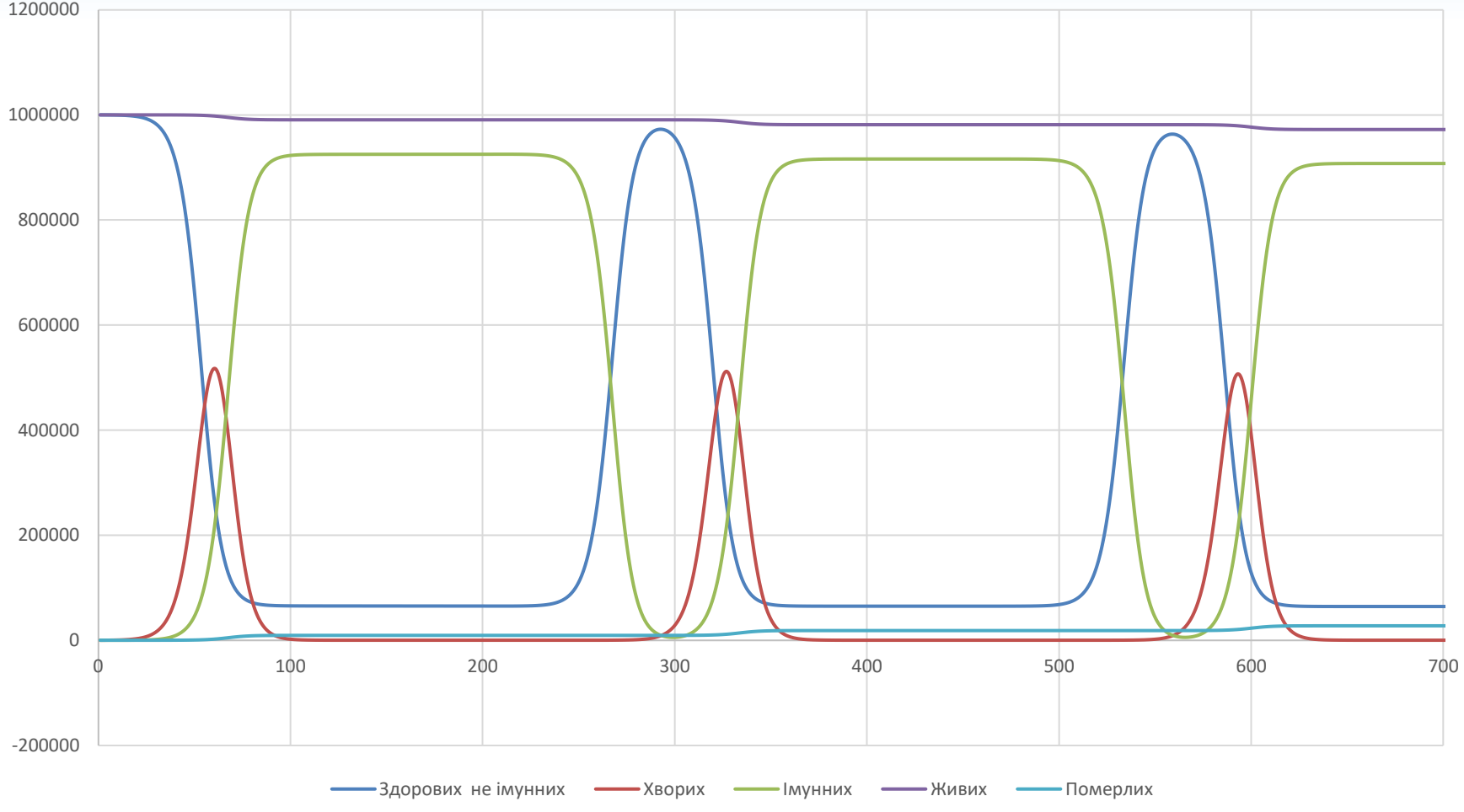
Вважайте що

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

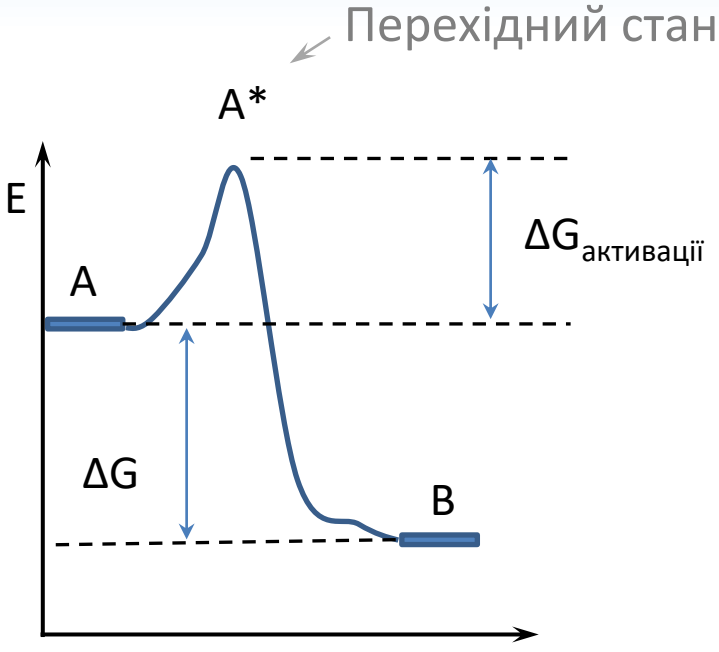
Побудуйте криві захворюваності та смертності. Оцініть коли потрібно очікувати другу хвилю захворювання

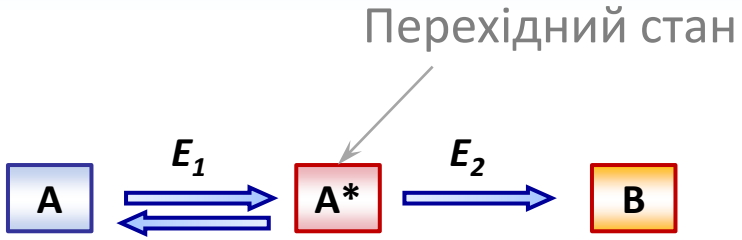
Дивіться окремий файл ексель з моделюванням

Кінетика поширення епідемій



Енергія активації й залежність від темератури

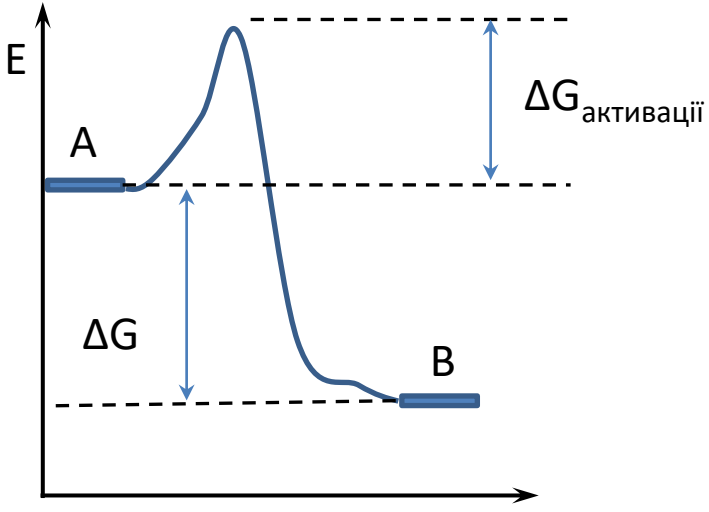


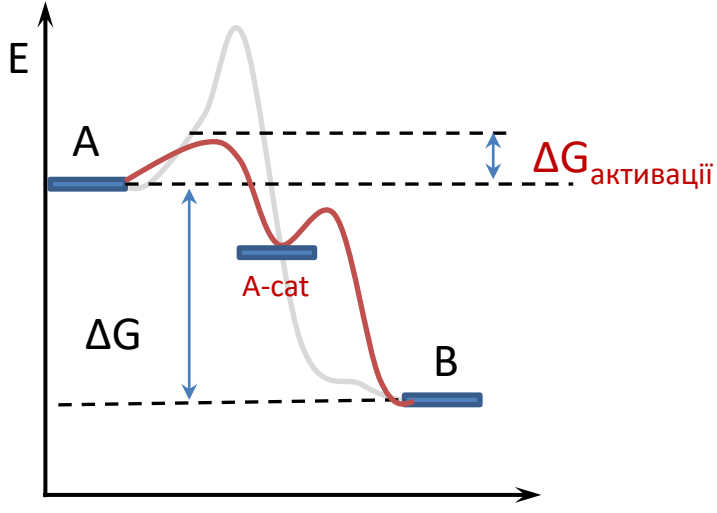


Швидкість ~ [A*] ~ $e^{\Delta G_{активації}/RT} = e^{-\Delta H^*/RT} * e^{\Delta S^*/R}$

Нагрівання прискорює реакції приблизно в 2-4 рази на кожні 10°

Каталіз





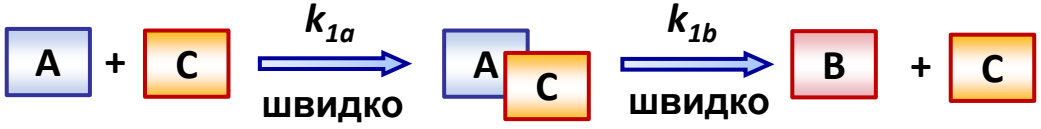
A $\xrightarrow{k_1}$ B

повільно

A + C $\xrightarrow{k_{1a}}$ AC $\xrightarrow{k_{1b}}$ B + C

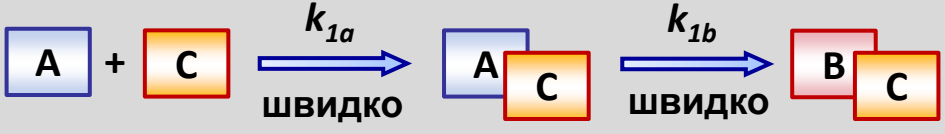
швидко швидко

Каталіз



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

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



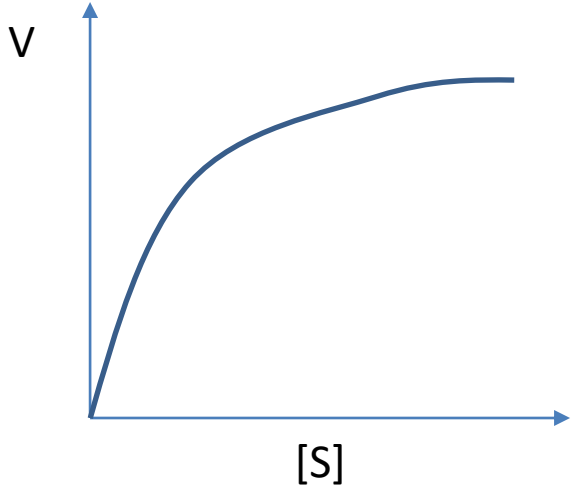
Це – не каталіз (змінився продукт, C витрачається)

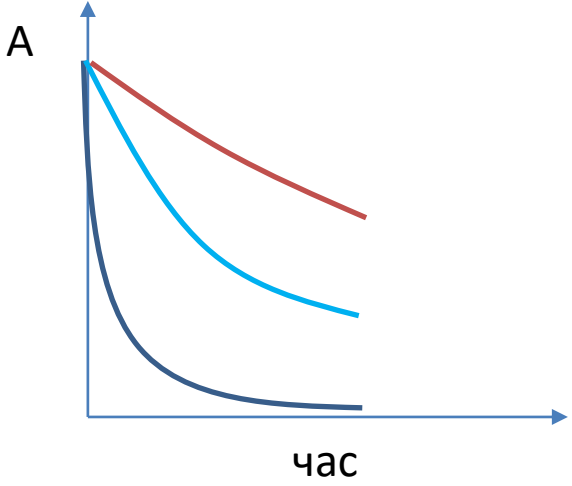
Кінетика ферментативних реакцій

Кінетика Міхаеліса — Ментен

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

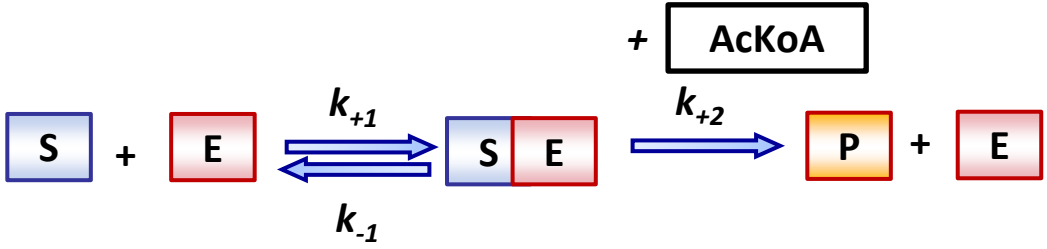
Швидке утворення комплексу вихідної речовини з каталізатором (ферментом) і повільний розпд комплексу на продукт і каталізатор (фермент)





Кінетика ферментативних реакцій

Кінетика Міхаеліса — Ментен



Кінетика ферментативних реакцій: приклад

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

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

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

$$[E] + [SE] = [E]_0$$

Сумарна концентрація ензиму (вільного і в комплексі)

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

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

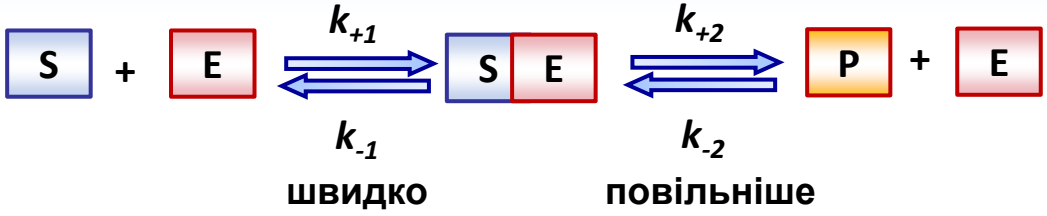
$$\frac{[SE]}{[E]_0} = \frac{k_+[S]}{k_+[S] + k_- + k_2}$$

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

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

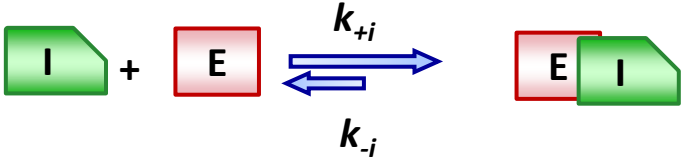
$$R_0 = \frac{V_{\max}[S]}{K_m + [S]} \qquad K_m = \frac{k_- + k_2}{k_+} = K_d + \frac{k_2}{k_+}$$

Інгібіювання



Типова ферментативна реакція
Швидкість ~ [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 продут реакції
- **Активна в концентраціях набагато нижчих за концентрації субстрату**

Речовини що реагують з субстратом коректніше називати *модуляторами* процесу

Інгібіювання: приклад

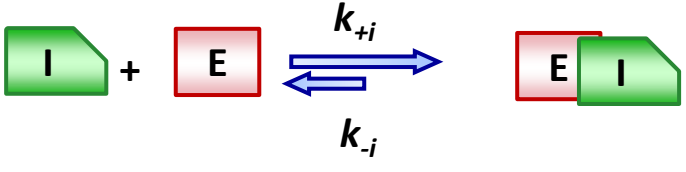
Ферментативна реакція, субстрат в надлишку ([S] >> [SE] > [E])

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

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

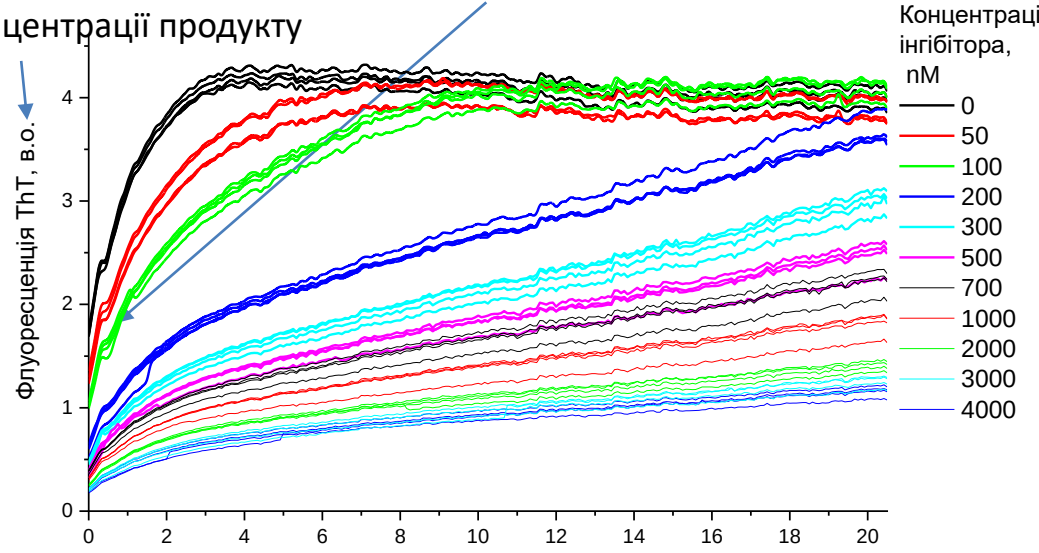
$$R \approx \frac{k_2 k_+ [S][E]_0}{k_+[S] + k_- + k_2} \times \frac{k_{-i} / k_{+i}}{[I] + k_{-i} / k_{+i}}$$

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

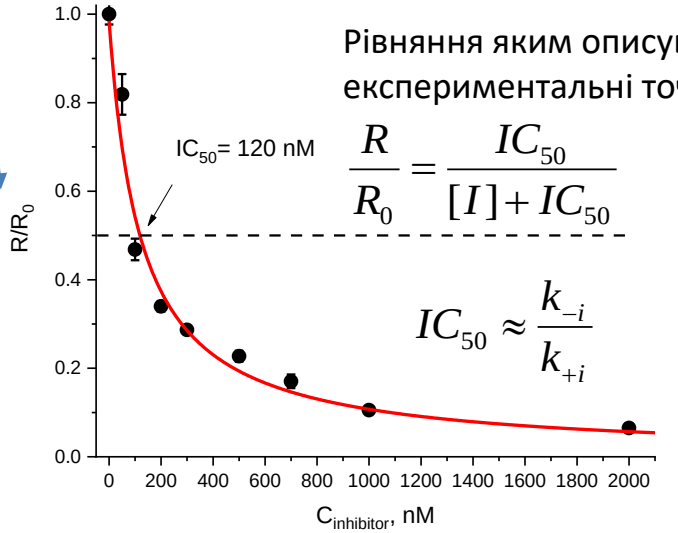
Інгібіювання: приклад

R- початкова швидкість реакції
(в першу годину в цьому прикладі)

Величина пропорційна концентрації продукту



R/Ro – відношення швидкості з інгібітором і без

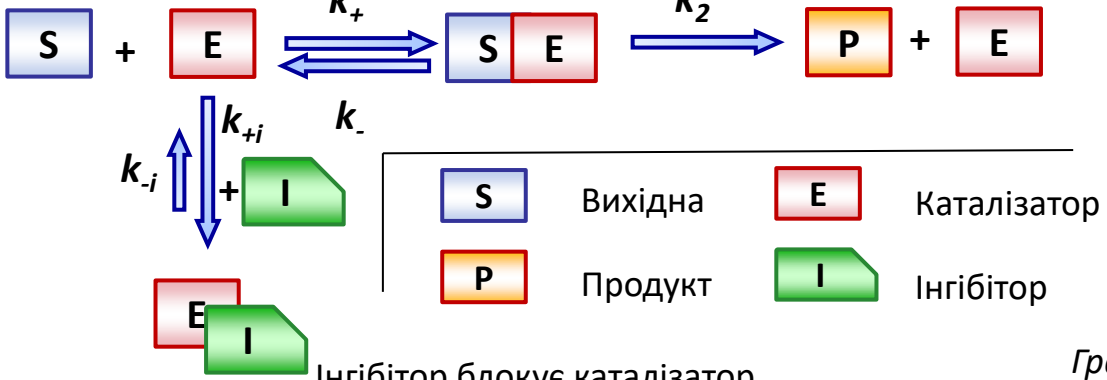


Рівняння яким описували експериментальні точки

$$\frac{R}{R_0} = \frac{IC_{50}}{[I] + IC_{50}}$$

$$IC_{50} \approx \frac{k_{-i}}{k_{+i}}$$

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



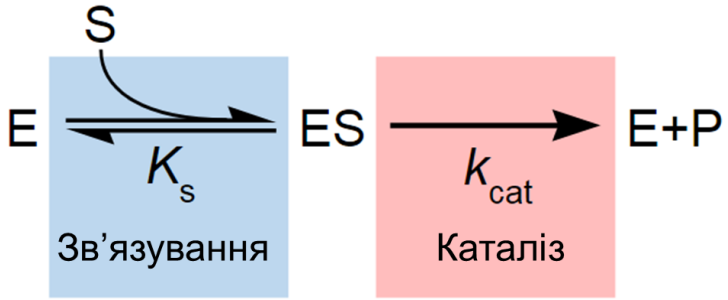
Сленг “фітити” – знаходити теоретичну криву що описує експериментальні дані (від англійського fitting function)

*це спрощена кінетична схема реакції
Насправді процес дещо інший

Графіки з Shvadchak et al Angew Chem 2018

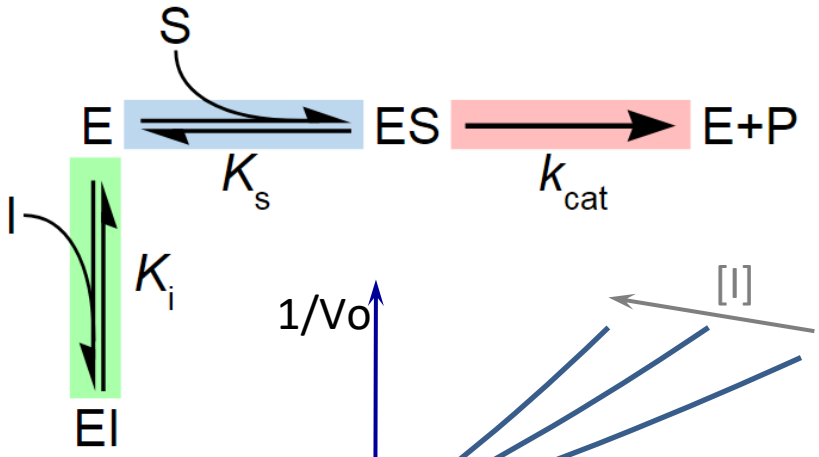
Інгібіювання ферментативних реакцій

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



Конкурентне інгібування

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

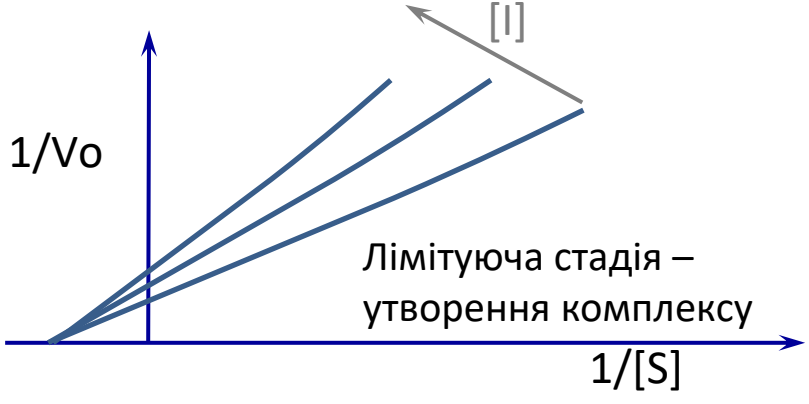


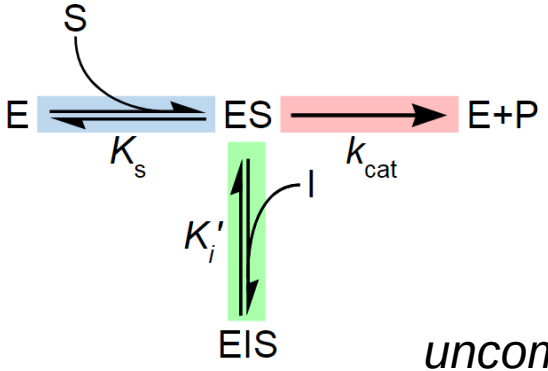
https://en.wikipedia.org/wiki/Enzyme_inhibitor

Інгібіювання ферментативних реакцій

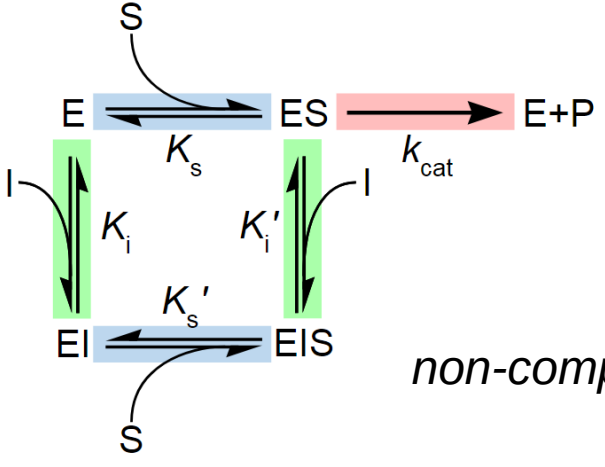
Неконкурентне інгібування

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





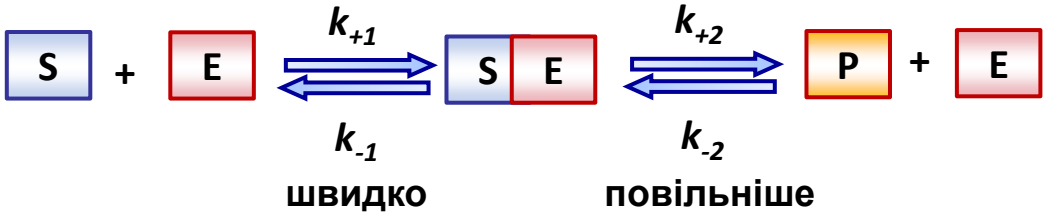
uncompetitive

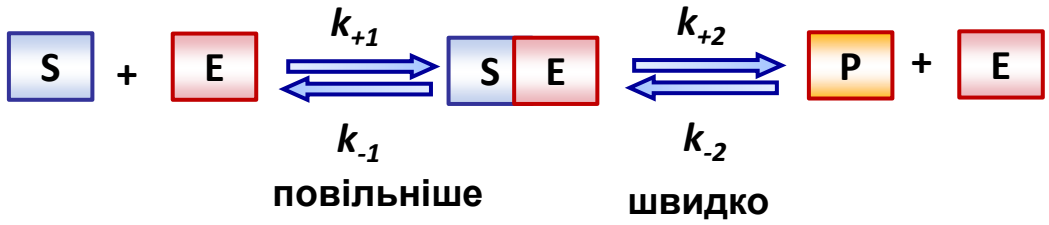


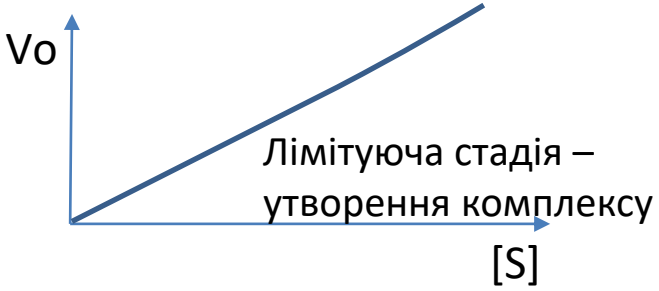
non-competitive

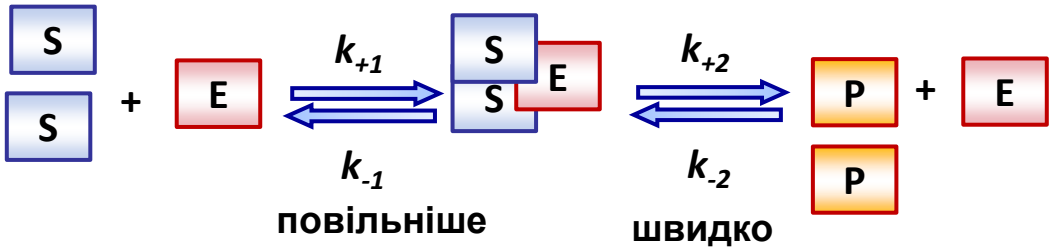
Вивчення механізмів реакцій

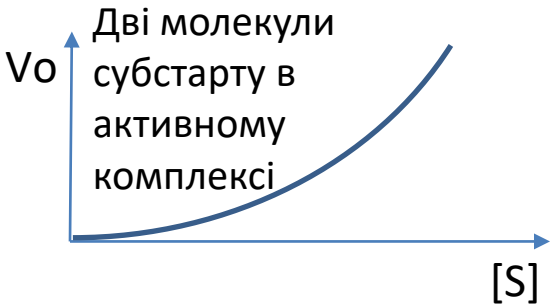
Ключовий підхід – вивчення як зміна концентрації реагентів і каталізторів впливає на швидкість











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