

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ

з курсу “Біофізична і біоорганічна хімія”.
Тема “Кінетика хімічних реакцій і біокаталіз”
для студентів спеціальності 7.110101
денної форми навчання

Суми Вид-во СумДУ 2001

ЗМІСТ

1	Основні поняття хімічної кінетики.....	5
2	Теоретичні основи хімічної кінетики.....	15
3	Гомогенний каталіз.....	23
4	Ферменти – біологічні каталізатори.....	28
	Список літератури.....	48

Хімічна кінетика – розділ фізичної хімії, який вивчає швидкості і механізми протікання (проходження) хімічних реакцій.

Від швидкості реакції залежить протікання тих чи інших біологічних процесів, ефективність дії на організм різних лікарських препаратів. Закони хімічної кінетики використовують для пояснення нормального та злоякісного росту тканин, розвитку променевого ураження, кінетичних критеріїв оцінки ефективності лікування.

На базі кінетичних уявлень виникла нова самостійна галузь фармакології – фармакокінетика, яка вивчає процеси, що характеризують розподілення введених в організм лікувальних препаратів, період напіввиведення їх із організму. Застосування даних кінетичних досліджень дозволить майбутньому лікарю вирішити завдання оптимального призначення ліків, тобто вибір дози, методи та періодичність введення. Зміна концентрації лікарських речовин в організмі описується звичайними для хімічної кінетики рівняннями. Ці ж кінетичні закономірності знаходять широке застосування в токсикології.

В живих організмах хімічні процеси здійснюються за допомогою біологічних каталізаторів – ферментів (ензимів). Унікальні властивості ферментних каталізаторів – вражаюча специфічність і величезна питома активність – зумовлюються сполученням порівняно нескладних закономірностей фізичної і фізикоорганічної хімії.

1 ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ХІМІЧНОЇ КІНЕТИКИ

Хімічна реакція – зміна речовини, при якій утворюються або розриваються хімічні зв'язки між атомами.

Хімічні реакції, як правило, не виникають шляхом безпосередньої взаємодії вихідних молекул з прямим переходом їх в молекули продуктів реакції. У більшості випадків реакція протікає у декілька етапів.

Сукупність етапів, з яких складається хімічна реакція, має назву механізму хімічної реакції.

Кожен окремий етап, через який проходить реакція, називається елементарним актом реакції.

Глибина перетворення реакції характеризує ступінь перетворення початкових речовин у кінцеві продукти реакції.

Хімічна реакція, що протікає в рамках однієї фази, називається гомогенною хімічною реакцією. Прикладом гомогенних реакцій може бути будь-яка реакція в розчині.

Хімічна реакція, яка протікає на межі поділу фаз, називається гетерогенною хімічною реакцією. Прикладом гетерогенної реакції може бути будь-яка із реакцій, що проходить на поверхні твердого каталізатора (гетерогенна каталітична реакція).

Швидкість хімічної реакції є важливою кількісною характеристикою процесу хімічного перетворення. Швидкістю хімічної реакції називається зміна концентрації будь-якої речовини, що бере участь у хімічній реакції, за одиницю часу в одиниці об'єму (для гомогенної реакції) або на одиницю поверхні поділу фаз (у випадку гетерогенної реакції).

Для реакції $A \rightarrow B$ швидкість реакції виражається так:

$$V = - \frac{\Delta C_A}{\Delta t} = + \frac{\Delta C_B}{\Delta t}, \dots, \quad (1)$$

де перша рівність являє собою спад концентрації вихідної речовини А (знак “-“), а друга – супроводжується збільшенням концентрації продукту реакції – речовини В (знак “+”). Дана рівність визначає деяку середню швидкість (V) за інтервал часу Δt . Відношення $\pm \Delta C/\Delta t$ в межах, переходячи до нескінченно малих величин ($\Delta t \rightarrow 0$), дає істинну (миттєву) швидкість хімічної реакції (кінетичне рівняння):

$$V = \lim \frac{\Delta C}{\Delta t} = \pm \frac{dC}{dt} \dots \quad (2)$$

При цьому все одно, концентрацію якого із учасників реакції вибрано для визначення її швидкості, оскільки одні з них зникають, а інші утворюються в еквівалентних кількостях.

Швидкість хімічної реакції завжди є величиною позитивною.

Із визначення швидкості реакції випливає, що вона має розмірність ($[\text{концентрація}]/[\text{час}]^{-1}$).

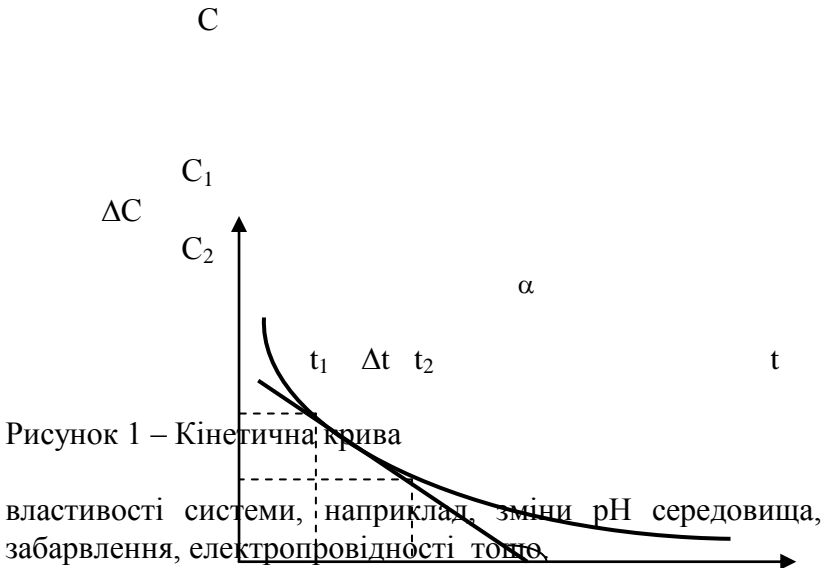
У хімічній кінетиці концентрацію частіше всього виражають у моль/л, а час – в секундах. Звідси швидкість хімічної реакції виражається в $[\text{моль л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}]$.

Загальний вигляд графіка зміни концентрації реагуючих речовин за часом (кінетична крива) показаний на рис.1.

З цього рисунка видно, як можна графічно визначити середню швидкість реакції V на ділянці 1-2. Крутизна кінетичної кривої в кожен момент часу характеризує дійсну швидкість реакції в цей момент часу, оскільки нахил дотичної у точці чисельно дорівнює швидкості

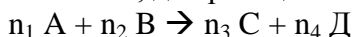
$$V = - dc/d\tau = \text{tga} \dots \quad (3)$$

Поряд із зміною концентрації вихідних речовин і продуктів реакції в ході хімічного перетворення про швидкість реакції можна судити також із швидкості зміни якої-небудь



Порядок реакції і константа швидкості реакції. Швидкість хімічної реакції залежить від цілої низки чинників. При заданих зовнішніх умовах (температура, тиск, середовище, в якому проходить процес) швидкість є функцією концентрації реагуючих речовин. Залежність

швидкості реакції від концентрації реагуючих речовин пояснюється основним постулатом хімічної кінетики: швидкість реакції в кожний момент часу пропорційна добутку концентрації реагуючих речовин, які наявні в даний момент часу, піднесених до деяких степенів. Оцей постулат впливає із фізично наявного припущення про те, що реагують ті молекули, які стикаються. Як відомо, число зіткнень залежить від концентрації молекул, тому і швидкість хімічної реакції повинна визначатися тими самими чинниками. Отже, для реакції



можна записати

$$V = k[A]^{n_1} [B]^{n_2}, \quad (4)$$

де величину n прийнято називати порядком реакцій за речовиною А, В тощо.

Суму порядків реакції за всіма реагуючими речовинами називають **загальним порядком реакції**.

Слід підкреслити, що величини n_1 і n_2 визначаються тільки експериментальним шляхом, оскільки для переважної більшості реакцій порядок реакції за речовиною не рівнозначний стехіометричним коефіцієнтам і його не можна передбачити наперед навіть для реакцій формально схожих.

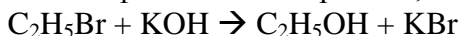
Порядок реакцій – величина формальна. Він може бути позитивним і від'ємним, цілим або дробовим, а також нульовим числом.

Для простих реакцій, які протікають в одну стадію, коли стехіометричне рівняння відображає дійсний хід процесу, показники степені в кінетичному рівнянні швидкості реакції являють собою стехіометричні коефіцієнти. Наприклад, швидкість реакції $H_2 + I_2 = 2HI$ згідно з даним дослідженням може бути записана так:

$$V = k [H_2] [I_2] \dots, \quad (5)$$

де порядок реакцій за воднем і йодом дорівнює 1, а порядок реакції в цілому дорівнює $1+1 = 2$. У цьому випадку стехіометричне рівняння правильно відображає елементарний акт реакції.

У випадку складних реакцій, які протікають у декілька стадій, загальне стехіометричне рівняння не відображає дійсного ходу реакції, показники степені рівняння швидкості реакції не будуть відповідати стехіометричним коефіцієнтам. Наприклад, для реакції



експериментально знайдено, що швидкість реакції пропорційна як концентрації KOH : $V_1 = K_1[\text{KOH}]$, так і концентрації $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$: $V_2 = K_2[\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}]$, і що ця реакція першого порядку відносно KOH і щодо $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$. Але швидкість реакції в цілому пропорційна добутку концентрацій KOH і $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ і тому можна записати:

$$V = K_1K_2[\text{KOH}][\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}] \dots \quad (6)$$

Отже, реакція KOH з $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ – це реакція першого порядку відносно KOH і $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, але в цілому вона є реакцією другого порядку.

Стехіометричне рівняння реакції, що встановлює пропорції реагентів і продуктів, не визначає механізму протікання цієї реакції за часом. Це є причиною, завдяки якій експериментально знайдений порядок не завжди узгоджується з рівнянням, що описує реакцію.

Множник k у рівнянні (4) показує, з якою швидкістю проходить хімічний процес при концентраціях реагуючих речовин, що дорівнюють 1 моль/л, називається константою швидкості хімічного процесу. Вона, отже, не залежить від концентрації і характеризує вплив природи реагуючих речовин на швидкість їх взаємодії одного з іншим. Із усього цього випливає, що константа швидкості

реакції є мірою реакційної властивості молекули. Розмірності констант швидкості реакції різного порядку легко отримати із виразу для швидкості реакції:

$$\text{-- нульовий порядок } V = - \frac{dc}{dt} = k_0,$$

$$\{k_0\} = [c][t]^{-1} \dots; \quad (7)$$

$$\text{-- перший порядок } V = - \frac{dc}{dt} = k_1 C,$$

$$\{k_1\} = [t]^{-1} \dots, \quad (8)$$

$$\text{-- другий порядок } V = - \frac{dc}{dt} = k_2 C^2,$$

$$\{k_2\} = [C]^{-1} [t]^{-1} \dots \quad (9)$$

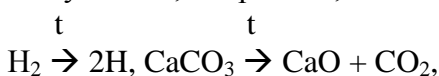
Константи швидкостей реакцій різних порядків мають різні розмірності і тому їх порівняння не має змісту. Швидкості ж реакцій одного порядку мають одну і ту саму розмірність, а тому їх можна зіставити.

Для простих (однотадійних) реакцій показники степенів в кінетичних рівняннях дорівнюють коефіцієнтам в стехіометричних рівняннях. Ця закономірність знаходить своє відображення в законі діючих мас (ЗДМ) К.Гульдберга і П.Вааге: швидкість простої гомогенної реакції, для якої молекулярність збігається з порядком, прямо пропорційна добутку стехіометричних коефіцієнтів цих речовин у рівнянні реакції.

Таким чином, закон діючих мас є окремим випадком основного постулату хімічної кінетики.

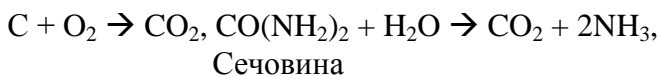
Молекулярність реакції визначається кількістю молекул, що вступають у хімічну взаємодію в елементарному акті хімічної реакції, і на відміну від порядку має цілком фізичний зміст. Відомі моно-, бі- і тримолекулярні реакції.

Реакції типу $A \xrightarrow{t} x$, наприклад,



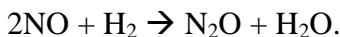
є мономолекулярними.

Реакції типу $A + B \rightarrow x$ чи $2A \rightarrow x$, наприклад,



є біомолекулярними.

Тримолекулярні реакції описуються загальним рівнянням $A + B + C \rightarrow x$; $2A + B \rightarrow x$ або $3A \rightarrow x$, наприклад,



Реакції більш високої молекулярності не буває. Таким чином, будь-яка складна реакція є сукупністю низки реакцій, що послідовно протікають відносно простих реакцій.

Частіше всього молекулярність і порядок не збігаються, що вказує на більш складний характер реакції, ніж записано в рівнянні. Це вимагає вивчення механізму хімічної реакції і виділення “елементарного акту даної реакції”.

Отже, відмінність понять “порядок” і “молекулярність реакції” можна звести до такого:

1) молекулярність реакції має цілком конкретний

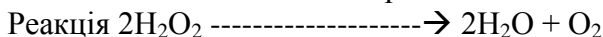
фізичний зміст, а порядок реакції – величина формальна;

2) порядок може набувати будь-які значення: цілі, дробові і навіть від’ємні, числові значення молекулярності обмежені лише трьома цифрами – 1,2,3 ;

3) поняття “порядок реакції “ можна використати для будь-яких реакцій (як складних, так і простих), поняття “молекулярність” застосовують тільки до елементарних актів хімічних перетворень.

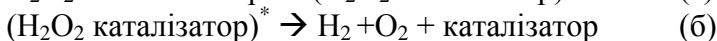
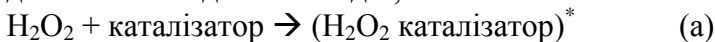
Розглянемо більш детально це питання на прикладі каталітичної реакції розкладу перекису водню H_2O_2 .

Каталізатор



є формально бімолекулярною, але її кінетика описується кінетичним рівнянням I порядку відносно перекису водню.

Як показують дослідження, рівняння відображає лише кінцевий результат, сама реакція протікає через декілька послідовних стадій, основні з яких такі:



Швидкість процесу, який складається з декількох послідовних стадій, визначається найповільнішою стадією. Така стадія називається **швидкісно-визначальною**, або **лімітуючою**. У даному випадку лімітуючою стадією є розклад комплексу $(\text{H}_2\text{O}_2 \text{ каталізатор})^*$ (б), як мономолекулярна реакція. Внаслідок чого весь процес описується кінетичним рівнянням I порядку:

$$V = -\text{K}C_{(\text{H}_2\text{O}_2 \text{ каталізатор})^*} = -\text{K}C_{\text{H}_2\text{O}_2},$$

оскільки $C_{\text{кат}} = \text{const} \dots$

Реакції першого порядку. У реакціях першого порядку швидкість пропорційна концентрації одного реагенту:

$$V = - dc/dt = - kC \dots \quad (8)$$

Інтегруючи цей вираз і замінивши натуральні логарифми на десяткові, отримуємо

$$\lg C = \lg C_0 - 0,43t \dots \quad (11)$$

Потенціальне логарифмічне рівняння. Отримуємо основне кінетичне рівняння реакції I порядку

$$C = C_0 e^{-kt} \dots \quad (12)$$

Важливість цього висновку полягає в тому, що більшість хімічних та біохімічних реакцій описуються рівняннями кінетики 1-го порядку.

Із рівняння (12) можна визначити константу швидкості реакції 1-го порядку

$$K = \frac{2,303}{T} \lg \frac{C_0}{C} \dots, \quad (13)$$

де t – час реакції; C_0 – вихідна концентрація,

C – концентрація речовини, яка не прореагувала за час t .

Особливістю реакції першого порядку є те, що рівним проміжкам часу відповідають рівні частки C_0/C речовини, яка прореагувала. Час, необхідний для реагування половини C_0 , називається періодом напівперетворення (напіврозпаду) $t_{1/2}$ і для реакції 1-го порядку він дорівнює

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K}, \quad (14)$$

К

тобто для реакції 1-го порядку період напівперетворення $t_{1/2}$ не залежить від початкової концентрації і служить характеристикою швидкості таких реакцій.

Реакції 2-го порядку. Вираз швидкості реакції другого порядку має вигляд (див.9)

$$V = -dc/dt = kC_2C_2 \text{ або } V = kC^2 . \quad (9)$$

Після інтегрування отримуємо

$$1/C = kt + \text{const} + \dots, \quad (15)$$

$$\text{звідки} \quad k = 1/t \frac{C_0 - C}{C_0 C} \dots \quad (16)$$

Період напівперетворення $t_{1/2}$ для реакції 2-го порядку обернено пропорційний початковій концентрації:

$$t = \frac{1}{kC_0} \dots \quad (17)$$

Вивчення кінетики реакцій дозволяє здійснити математичне моделювання хімічних реакцій, використати один із методів алгоритмів – знаходження найбільш оптимальних умов протікання процесу. Про принципове здійснення міркують за величиною зміни енергії Гіббса ΔG , але ця величина не говорить про реальну можливість протікання реакції в даних конкретних умовах, не дає ніякого уявлення про швидкість процесу та її механізму. Термодинамічний метод недостатній для оцінки

можливості здійснення реакції, потрібний і кінетичний метод, який враховує механізм реакції.

2 ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ХІМІЧНОЇ КІНЕТИКИ

В основу сучасної хімічної кінетики покладено дві теорії : теорія активних співударів і теорія активного комплексу.

Теорія активних співударів

Теорія активних співударів була сформульована С.А.Арреніусом у 1889 р. В основу цієї теорії покладені уявлення про те, що для протікання хімічної реакції необхідний співудар між молекулами початкових речовин, а число співударів визначається інтенсивністю теплового руху молекул, тобто залежить від температури. Але не кожен співудар молекул приводить до хімічного перетворення, а тільки співудари між активними (реакційноздатними) молекулами.

Реакційноздатні (активні) частинки мають енергію, достатню для подолання сил відштовхування (енергетичного бар'єру), який виникає між електронними оболонками при зближенні і зіткненні молекул. Ця енергія – енергія активації E_a реакції, тобто надлишкова кількість енергії порівняльно з середньою величиною, якою повинні володіти молекули в момент зіткнення, щоб утворились продукти реакції. Наочні уявлення про енергетичний бар'єр дає графічне зображення енергетики хімічної реакції (рис.2).

Як абсциса в цих діаграмах використовується так звана координата реакції – складна функція міжатомних відстаней. Вона характеризує зміни в міжатомних відстанях, що виникають під час зближення вихідних молекул, які утворюють активований комплекс і взаємне зникнення продуктів реакції при розпаді активованого комплексу. По осі ординат відкладається потенціальна енергія всієї системи.

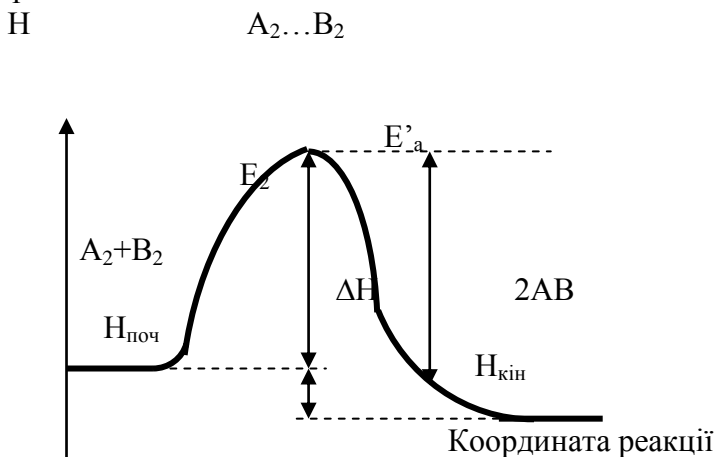


Рисунок 2 – Енергетична діаграма реакції $A_2 + B_2 = 2AB$

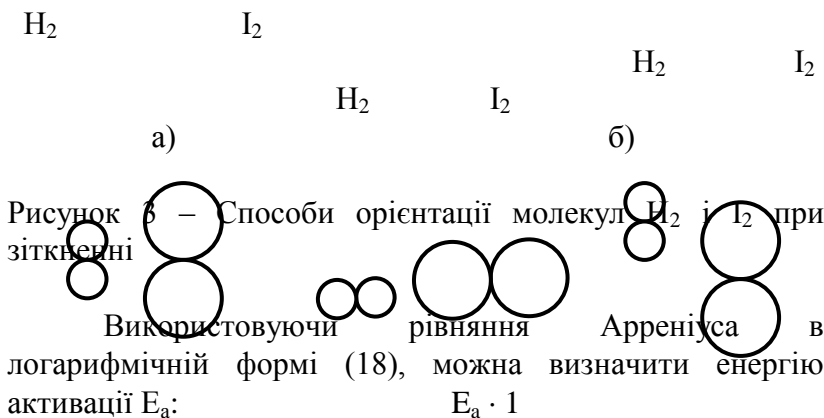
Енергія активації відчутно впливає на значення константи швидкості реакції та її залежності від температури: чим більша E_a , тим менша константа швидкості і тим значніше впливає на неї зміна температури.

Константа швидкості реакції пов'язана з енергією активації складною залежністю, описаною рівнянням Арреніуса:

$$k = Ae^{-E_a/RT} \dots, \quad (18)$$

де A – характеризує кількість співударів, сприятливих для орієнтації в одиницю часу, і називається передекспоненційним множником; E_a – енергія активації; R – універсальна газова стала дорівнює $8,31$ Дж/моль К; T – абсолютна температура; e – основа натуральних логарифмів.

Важливою умовою здійснення хімічної реакції є визначена взаємна орієнтація молекул з достатньою енергією активації в момент зіткнення. Несприятливі орієнтації можуть гальмувати протікання навіть порівняно простих реакцій. Наприклад, для реакції $H_{2(r)} + I_{2(r)} \rightarrow 2HI_{(r)}$ така можливість сприятливих зіткнень становить $0,1\%$ від загальної кількості, і тому між $H_{2(r)}$ і $I_{2(r)}$ реакція протікає повільно, хоч енергія активації і невелика. На рисунку 3 показані: а) сприятливі для реакції орієнтації молекул H_2 і I_2 при зіткненні; б) несприятливі для реакції орієнтації при зіткненні молекул H_2 і I_2 , причому несприятливих способів орієнтації значно більше, ніж сприятливих.



$$\lg k = - \frac{E_a}{2,303R \cdot T} + \lg A \dots \quad (19)$$

Залежність швидкості реакції від температури, енергії активації E_a і енергії ентропії S_a визначається для константи швидкості реакції таким виразом:

$$k = Z e^{-E_a/RT} e^{\Delta S_a/R} \dots, \quad (20)$$

де Z – в першому наближенні множник, який відображає загальне зіткнення між взаємодіючими молекулами за одиницю часу.

Можливість того, що ті молекули, які зіткнулись, будуть мати достатню енергію взаємодії, пропорційна

$e^{-E_a/RT}$. Можливість (вірогідність) же їх потрібної орієнта-

ції в момент співудару пропорційна $e^{\Delta S_a/R}$.

Із рівняння для K випливає, що оскільки T входить до показника ступеня, швидкість хімічної реакції дуже чутлива до зміни температури. Наприклад, при підвищенні температури на 100°C швидкість реакції $\text{H}_{2(\text{r})} + \text{I}_{2(\text{r})} = 2\text{HI}_{(\text{r})}$ збільшується приблизно в 1000 разів. Такий значний вплив температури на швидкість реакції пояснюється тим, що підвищення температури, звичайно, приводить до збільшення кількості активних частинок в арифметичній прогресії, а швидкість реакції – в геометричній прогресії.

Теорія активних співударів внесла в хімічну кінетику нові уявлення про активні співудари і про енергію активації, але ця теорія не розглядала механізм самого співудару, що є її недоліком.

Правило Вант-Гоффа

Менш сувору залежність константи швидкості реакції від температури на відміну від рівняння Арреніуса (20) дає правило Вант-Гоффа, яке має емпіричний характер: при підвищенні температури на 10°C швидкість більшості реакцій збільшується у 2-4 рази. Математично ця залежність відображається співвідношенням

$$V_{t_2} = V_{t_1} \gamma^{\frac{t_2 - t_1}{10}}, \quad (21)$$

де V_{t_2} – швидкість реакції при температурі t_2 ;

V_{t_1} – початкова швидкість при температурі t_1 .

Необхідно відзначити, що правило Вант-Гоффа можна використати лише у досить невеликих інтервалах температур. Справа в тому, що з підвищенням температури γ зменшується, для багатьох реакцій при досить високих температурах може стати навіть менше 1, тобто підвищення температури спричиняє не збільшення, а зменшення швидкості реакції.

Ферментативні процеси характеризуються більш високими значеннями температурних коефіцієнтів (7-10), особливо процеси денатурації білків.

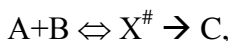
Всі процеси протікають у досить невеликому температурному інтервалі, за межами якого настає смерть. Це інтервал температур від 10 до $45-50^{\circ}\text{C}$.

Температурні інтервали життя обумовлені денатураційними змінами білків та інактивацією ферментів (див.рис.7 стор. 33).

*Теорія активованого (перехідного) комплексу
(перехідного стану)*

В основу теорії також покладено уявлення про зіткнення молекул як обов'язкову умову реакції, але розглядається те, що відбувається в момент зіткнення.

Якщо ми розглянемо таку реакцію: $A+B=C$, то виходячи з теорії перехідного стану, можна сказати, що ця реакція протікає так:



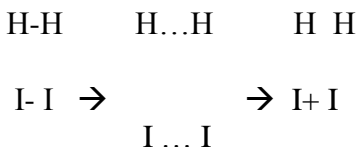
де A і B – вихідні речовини; $X^{\#}$ - перехідний комплекс;
 C – продукт реакції.

Що ж собою являє перехідний комплекс? Зразу ж після зіткнення активних молекул A і B починається перерозподіл хімічних зв'язків і утворення перехідного комплексу. Перехідний комплекс – це такий стан взаємодіючих молекул, коли старі зв'язки ще не розірвалися, а нові ще не утворилися, але перерозподіл зв'язків уже почався. Перехідний комплекс – це коли молекули A і B втратили свою індивідуальність, і ми маємо сполучення атомів, проміжне між A , B і C . У цьому істотна відмінність перехідного комплексу від звичайної молекули, у якої середній проміжок між атомами не залежить від часу. Перехідний комплекс не треба також сплутувати з проміжними продуктами, у яких відстані між атомами також залишаються незмінними.

Необхідно також відзначити, що формування перехідного комплексу вимагає витрат енергії. Енергія, необхідна для перетворення реагуючих речовин в стан перехідного комплексу, називається енергією активації. Оскільки вихідні молекули ще не розпалися, а вже почали формуватися зв'язки, характерні для молекул продуктів реакції, то, дійсно, енергія переходу в активуючий стан (E_a) менша від енергії розриву зв'язків у молекулах вихідних речовин: $E_a < E$ дисоціації. Таким чином,

утворення перехідного комплексу – процес енергетично більш вигідний, ніж повний розпад молекул, які вступають в реакцію. Перетворення активованого комплексу в продукти реакції завжди є процесом екзотермічним.

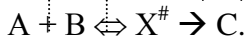
Наприклад, в реакції $\text{H}_{2(g)} + \text{I}_{2(g)} = 2\text{HI}_{(g)}$; де $\Delta H = -17$ кДж активні молекули H_2 і I_2 при зіткненні утворюють змінний проміжок між взаємодіючими атомами активованого комплексу $\text{H}_2 \cdots \text{I}_2$, в якому зв'язки HI починають утворюватись одночасно із розірванням зв'язків H-H і I-I .



Активований комплекс $\text{H}_2 \cdots \text{I}_2$.

У результаті енергія E_a виявилася меншою ($E_a = 168$ кДж/моль), ніж енергія, то необхідна для повного розриву зв'язків у вихідних молекулах ($E_{\text{дисоціації}} = 571$ кДж/моль), тобто реакція з утворенням активованого (проміжного) комплексу має значно більше переваг з енергетичної точки зору, ніж реакція з повним розривом зв'язків у молекулах, які вступають в реакцію.

Основний постулат теорії перехідного стану полягає в тому, що вихід речовини завжди перебувають у рівновазі з перехідними комплексами



Тоді константа хімічної рівноваги утворення перехідного комплексу дорівнює

$$K_{\text{х.р.}}^\ddagger = \frac{[\text{X}^\ddagger]}{[\text{A}][\text{B}]} \dots \quad (22)$$

Із цього виразу концентрація перехідного комплексу

$$[X^{\#}] = K_{x,p}^{\#} [A][B] \dots \quad (23)$$

Потім перехідний комплекс безповоротно руйнується з утворенням продукту реакції С. Кількісною характеристикою цього процесу є частота розпаду перехідного комплексу – Р, яка залежить тільки від температури.

Для даної температури число Р однакове для всіх перехідних станів, і швидкість хімічної реакції залежить тільки від концентрації перехідних комплексів.

Однак концентрація перехідних станів пов'язана з концентрацією реагентів співвідношенням (23), і тому отримуємо вираз для швидкості утворення продуктів реакції

$$V = PK_{x,p}^{\#} [A][B] \dots \quad (24)$$

Із рівняння (24) випливає, що при даній температурі константа швидкості реакції залежить від константи хімічної рівноваги утворення перехідного комплексу і від частоти розпаду перехідних комплексів.

Рівняння (24) називається основним рівнянням теорії перехідного стану.

Таким чином, швидкість реакції, згідно з теорією перехідного стану залежить від двох чинників.

1. Енергетичний чинник - $\Delta H^{\#}$, ентальпія активації. Чим більша ентальпія активації, тим менша швидкість реакції.
2. Ентропійний чинник - $\Delta S^{\#}$, ентропія активації. Чим більша ентропія активації, тим більша швидкість реакції.

Ця теорія значною мірою ніж теорія співударів, дозволяє підійти до вирішення проблеми складних реакцій.

Облік ентропійного чинника для кінетики реакцій вперше дозволив установити зв'язки константи швидкості з будовою молекул реагуючих речовин. При цьому теорія перехідного стану оперує, зокрема, величинами відстані між атомами в молекулах, взаємною орієнтацією молекул, тобто параметрами геометричного характеру.

Теорія активних співударів дозволяє, знаючи енергію активації, розрахувати загальне число ефективних співударів і звідси – швидкість реакції, не пояснюючи механізмів самих співударів. На відміну від теорії активних співударів теорія перехідного стану порівнює різні можливі комплекси, виявляє більшу або меншу їх досяжність (здобуток) і визначає в результаті енергетично найбільш вигідний напрям реакції. На жаль, у більшості випадків будова активованого комплексу (перехідного стану) і його властивості невідомі, і це ускладнює розрахунки.

Таким чином, в основі хімічної кінетики лежать дві теорії, які взаємно доповнюють одна одну. Якщо теорія перехідного стану застосовується для обчислення абсолютних швидкостей електронних процесів, процесів дифузії і т.д. , то теорія активних співударів правильно описує, як правило, реакції газової фази.

3 ГОМОГЕННИЙ КАТАЛІЗ

Каталіз (від грец. *Katalysis* - руйнування) – зміна швидкості хімічної реакції під впливом каталізаторів. Отже, під каталізом розуміють прискорення реакції (позитивний каталіз), однак в окремих випадках мають на увазі уповільнення реакцій (негативний каталіз). Рідше

доводиться мати справу з явищем автокаталізу, коли каталізатором є один із продуктів реакції.

Залежно від того, чи перебуває каталізатор у тій самій фазі, що і реагуючі речовини, чи вони утворюють самостійну фазу, говорять про гомогенний чи гетерогенний каталіз. В останньому випадку прискорення процесу, звичайно, пов'язане з каталітичною дією поверхні твердого тіла (каталізатора). У гетерогенному каталізі застосовуються перехідні метали, їх оксиди, сульфідні та інші сполучення. Гомогенними каталізаторами, як правило, є розчини кислот, основ, солей і в першу чергу солей d-елементів (Cr, Mn, Co, Cu, Fe, Ni та ін.).

У ході каталітичної реакції каталізатор залишається хімічно незмінним, а його маса постійною (якщо не враховувати механічного виносу і можливості протікання побічних процесів, у яких каталізатор бере участь як реагент). Між кількістю реагентів і каталізаторів існує велика диспропорція. Так, одна масова частина каталізатора викликає перетворення мільйона масових частин NH_3 при його окисленні в азотну кислоту. Каталізатори відрізняються вибірністю (селективністю) дії. Так, на оксиді алюмінію при $350\text{-}360^\circ\text{C}$ виникає дегідратація етанолу



а в присутності міді при $200\text{-}250^\circ\text{C}$ – його дегідрування:



За відсутності каталізатора обидві реакції протікають паралельно.

Каталізатор не впливає на істинну рівнодію, тобто не змінює константу рівнодії і рівнодійні концентрації. Він однаковою мірою прискорює і пряму, і зворотну реакції.

Якщо підвищення температури не тільки прискорює процес, але і усуває рівновагу, то каталізатор лише змінює час закінчення процесу. Він тим менший, чим активніший каталізатор. Вводячи каталізатор у зону реакції екзотермічних процесів, можна одержати зниження температури, не зменшуючи швидкості процесу.

Наявність у зоні реакції сторонніх речовин по-різному впливає на каталізатор; одні – нейтральні, інші посилюють дію каталізатора; треті його дію послаблюють чи припиняють зовсім. Прискорювачі каталітичних процесів називаються **промоторами**, або **активаторами**. Так, невелике добавлення лугових сульфатів у сотні разів підвищує активність V_2O_5 – каталізатора окислення SO_2 в SO_3 .

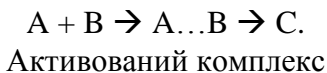
Речовини, які знижують швидкість реакції, називаються інгібіторами. Частина з них є антиоксидантами – речовинами, що запобігають окисленню органічних сполучень і перш за все псуванню харчових продуктів. Вони застосовуються в невеликих дозах (0,01-0,001%). Так для запобігання псуванню харчових продуктів, до складу яких входять жири та вітаміни, добавляють вітамін Е (Є), пропіловий і додециловий ефіри галової кислоти та інші.

Теорія гомогенного каталізу

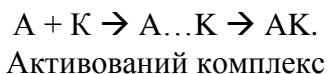
Більшість гомогенних каталітичних процесів пояснює теорія проміжних сполучень. Вихідне положення цієї теорії – припущення, що в ході реакції створюються нестійкі проміжні сполучення каталізатора з реагуючими речовинами, які потім розпадаються з утворенням продуктів реакції, а каталізатор регенерується.

За наявності каталізатора змінюється шлях, за яким змінюється швидкість реакції. Так, речовини А і В можуть

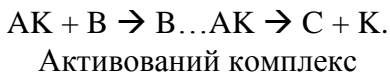
взаємодіяти одна з одною з утворенням сполучень С
 $(\Delta G < 0)$:



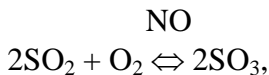
Але внаслідок високої енергії активації ця реакція протікає з дуже малою швидкістю. За наявності каталізатора К, який легко взаємодіє з А (інша природа реагуючих речовин і, виходячи з цього, менша енергія активації або інші причини), утворюється сполучення АК:



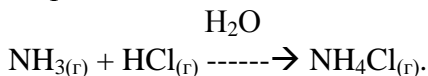
Сполука АК легко взаємодіє з речовиною В (через іншу природу речовин і малу енергію активації), утворюючи речовину С:



Підсумовуючи два останні рівняння, отримаємо $A + B = C$ і в результаті реакції каталізатор К залишився без змін. Саме цією теорією пояснюється утворення сірчаного ангідриду за наявності каталізатора за реакцією



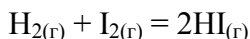
або утворення хлористого амонію за наявністю парів води



На рис.4 показані енергетичні діаграми ходу реакції за відсутності (крива 1) і за наявності (крива 2) каталізатора. За наявності каталізатора енергія активації реакції знижується на величину ΔE_a . Враховуючи, що у виразі для константи швидкості реакції

$$K = Z e^{-E_a/RT} e^{\Delta S_a/R} \quad (20)$$

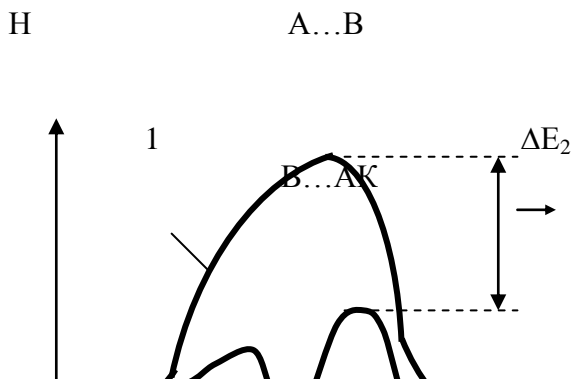
енергія активації входить до складу негативного показника ступеня, то навіть невелике зменшення енергії активації спричиняє дуже велике збільшення швидкості реакції. Так, для реакції



зменшення енергії активації на 40 кДж відповідає збільшенню швидкості реакції при 500 К в 30000 разів.

Каталізатор на стан хімічної рівноваги не впливає, оскільки каталізатор однаковою мірою прискорює і прямий і зворотний процеси. Отже, каталізатор прискорює лише здобутки хімічної рівноваги.

При гомогенному каталізі важливе значення має короткочасне поєднання молекул і іонів, в результаті чого утворюються сполуки типу диполів чи з водневим зв'язком.



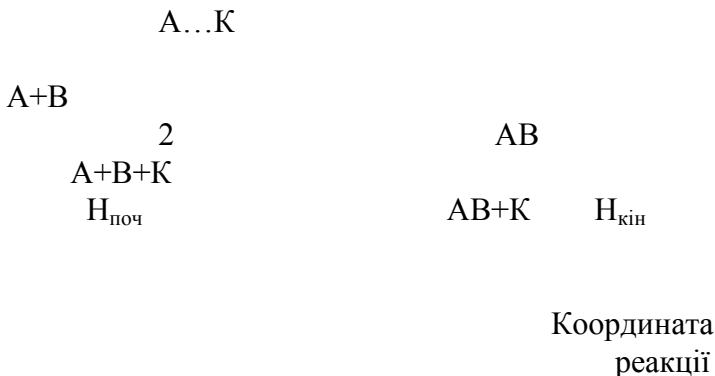
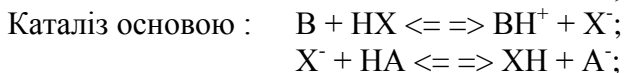
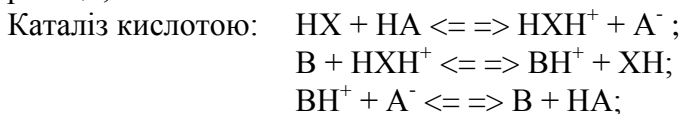
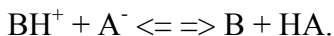


Рисунок 4 – Енергетична схема ходу реакції за відсутності та за наявності каталізатора

У цьому випадку виникає поляризація молекул реагенту. Ці реакції можуть каталізуватися кислотами чи основами. Згідно з протонною теорією кислот і основ, кислота – це поєднання, здатне від’єднувати протон, основа – речовина, здатна приєднувати протон. У ході каталізу відбувається перерозподіл електронів у молекулі субстрату, виникають проміжні сполуки з підвищеною активністю (карбонатіони, карбоніони, полярні комплекси), при цьому знижується енергія активації і прискорюється реакція.

Кислотно-основний каталіз обов’язково проходить стадію перенесення протону від однієї молекули до іншої. В реакційній системі повинні бути донори і акцептори. Якщо кислоту позначати HA , субстрат HX , B і A^- – основи, HXH^+ і X^- – іонізовані форми субстрату, XH – продукт реакції, то каталіз можна записати так:





Гомологічних каталітичних реакцій в розчинах, прискорених іонами гідроксиду і водню, досить багато. До реакції цього типу належать реакції етерифікації, інверсія цукрів, омилення складних ефірів та ін.

4 ФЕРМЕНТИ – БІОЛОГІЧНІ КАТАЛІЗАТОРИ

Ферменти (Enzim, ензим) – білкові каталізатори реакції, необхідні для життєдіяльності організму. На відміну від небілкових каталізаторів (H^+ , OH^- , іони металів) здатні каталізувати лише дуже невелику кількість реакцій, найчастіше тільки одну.

У наш час відомо близько 2000 різних ферментів, які перебувають або в клітинах у розчиненому стані, або входять до складу структур клітин і за допомогою яких здійснюється близько 1000-2000 різних біологічних реакцій.

Ферменти поділяються на прості і складні. Прості – речовини тільки білкової природи. Складні складаються з білка і коферменту – небілкового специфічного компоненту (вітаміни, нуклеотиди, іони металів і т.д.), що зв'язаний з білковою частиною (апоферментом) ковалентними чи нековалентними зв'язками.

У ході каталітичної реакції кофермент зазнає хімічних змін, точно протилежні змінам, які виникають в субстраті. Крім того, тільки участь коферменту часто має основне фізіологічне значення.

Більшість біологічних процесів проходить багатоступенево за участю декількох послідовно діючих ферментів, але в цілому процес протікає з більшою швидкістю. Так спиртове бродіння глюкози під дією ферментів можна подати загальним рівнянням



Фактично цей процес проходить через 12 ступенів і в них беруть участь як мінімум 12 ферментів.

Класифікація ферментів. Спочатку ферментам давали назву, утворену шляхом приєднання закінчення – **аза** до назви субстрату, на який діє даний фермент. Так, ферменти, які гідролізують крохмаль (амілон), були названі амілазами, ферменти, що гідролізують жири (ліпос), - ліпазами, ферменти, які гідролізують білок (протеїни), - протеїназами. Ці назви збереглися і в наш час.

За Міжнародною номенклатурою ІУВ ферменти класифікують і називають та відповідно до типу каталізуючої хімічної реакції та її механізму. Реакції і ферменти, які їх каталізують, підрозділяються на 6 класів, кожен з яких має підкласи. Назва ферментів складається з 2 частин: перша – назва субстрату (субстратів) , друга – зазначає тип каталізуючої реакції і закінчується на – **аза**.

Нижче наведені 6 класів ферментів і деякі реакції, які вони каталізують.

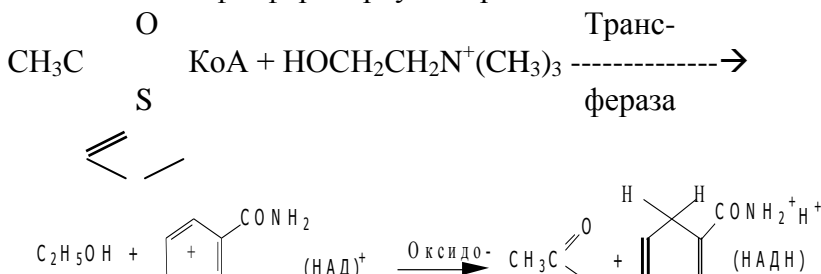
- 1 Оксидоредуктази – каталізують окислювально-відновні реакції з участю двох субстратів. Каталізують реакції, в яких беруть участь групи С-ОН, С-С, С=О, С–NH₂ і С=NH.

Наприклад:

Етанол

Етаналь

- 2 Трансферази – каталізують перенесення алкільних, альдегідних, кетонних, ацильних груп, а також груп, які містять фосфор і сірку. Наприклад:



Ацетилко-
фермент А

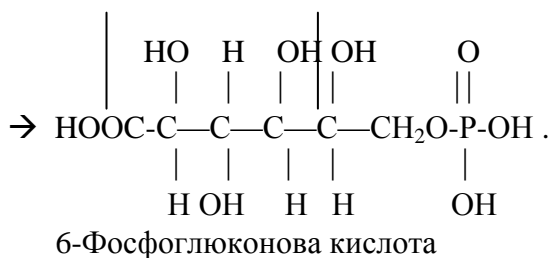
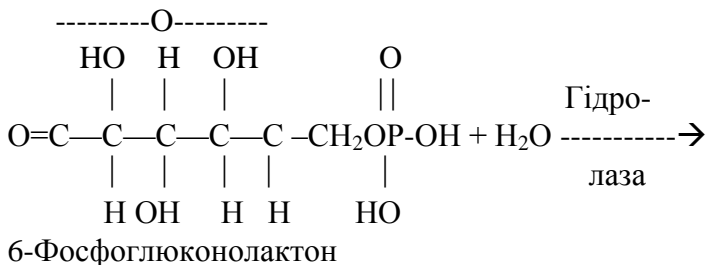
Холін
О



Ацетилхолін

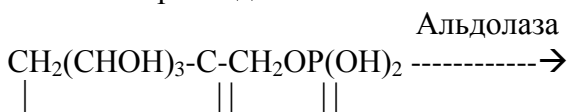
- 3 Гідролази – каталізують гідроліз складноефірних, ефірних, пептидних і глікозидних зв'язків, С-С, С-галоген і Р-Н-зв'язків.

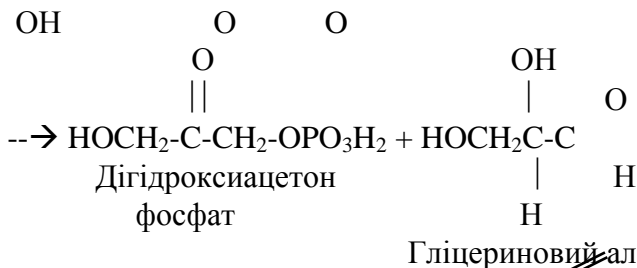
Наприклад:



- 4 Ліази – відщеплюючі атоми і групи атомів від субстратів за негідролітичним механізмом, часто з утворенням подвійних зв'язків і зворотні реакції приєднання за подвійними зв'язками. Ферменти діють за зв'язком С-С, С-О, С-Н, С-S і С-галоген.

Наприклад:





- 5 Ізомерази – ферменти, що каталізують взаємоперетворення оптичних, геометричних і конфігураційних ізомерів, іноді каталізують перенесення якого-небудь групування від однієї ділянки молекули до іншої (мутази).

Наприклад:

Ізомераза

транс-Ретиналь



Глутамінова кислота



Глутамін

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{Ферментативний каталіз має три головні} \\ \text{відмінності від неферментативного: 1) виключно високу} \\ \text{специфічність;} \\ \text{2) ферменти діють} \parallel \text{ при порівняно м'яких умовах} \\ \text{зовнішнього середовища (температура, рН, тиск); 3) дуже} \\ \text{високу ефективність.} \end{array}$$

За своєю ефективністю ферменти в мільйони і мільярди разів перевищують ефективність хімічних каталізаторів. Таке прискорення реакції пов'язане з тим, що ферменти різко знижують енергетичний бар'єр на шляху реакції. Наприклад, енергія активації для розкладу пероксиду водню під дією іона заліза (II) і молекули каталази відповідно 42 і 7,1 кДж/моль і тому 1 моль заліза в складі каталази в мільярд разів більш активний як каталізатор розщеплення пероксиду водню, ніж один моль неорганічного заліза.

Найбільш важливою властивістю ферментів є специфічність.

Специфічність – властивість ферментів вибирати з багатьох субстратів один чи декілька близьких за хімічною природою. Розрізняють декілька видів специфічності: абсолютну, абсолютну групову, відносно групову (групоспецифічність) і стереохімічну.

Абсолютну специфічність мають ферменти тільки до даного субстрату і не взаємодіють навіть з

близькоспорідненими молекулами, що можуть каталізувати одну і тільки одну специфічну реакцію.

Така абсолютна специфічність характерна, наприклад, для уреазы, ферменту, який прискорює процес гідролітичного розпаду сечовини.

Абсолютна групова специфічність полягає в тому, що фермент може діяти на ряд близьких субстратів, які мають загальний тип будови, причому має значення не тільки означений тип зв'язку, але і структура прилеглого до неї радикала.

Так, ферменти гліколізу каталізують перетворення тільки D-цукрів, але не каталізують L-цукру; тільки L-ізмери амінокислот, але не D-ізмери. Абсолютна групова специфічність може стосуватися як молекули в цілому, так і її фрагмента. Так, амілаза, яка входить до складу слини, легко і швидко розщеплює крохмаль, молекули якого складаються з великої кількості однакових глікозидних ланок, але не каталізують процес розпаду цукру.

Відносна групова специфічність (групоспецифічність) виявляється тоді, коли фрагмент специфічний до типу хімічного зв'язку, але допускає зміни природи компонентів зв'язку. Наприклад, глікозидаза – на глікозидні зв'язки, пепсин і трипсин – на пептидні зв'язки; естерази – на складноєфірні зв'язки. Наприклад, не тільки тригліцериди (жири), але і дигліцериди, моногліцериди та інші складні ефіри гідролізуються під дією естерази. Це дозволяє організму обійтись невеликою кількістю ферментів. Так, хімотрипсин гідролізує переважно пептидні зв'язки ароматичних амінокислот (феніланін, тирозин, триптофан).

Стереохімічна специфічність полягає в тому, що фермент діє тільки на один із просторових ізомерів. Наприклад: ферменти гліколідаз каталізують гідроліз

глікозидних зв'язків між цукром і спиртовою групою. Вони стереоспецифічні як до цукрового фрагмента, так і до характеру зв'язку ($-\alpha$ і $-\beta$), але мала специфічність до спиртового фрагмента. Фермент проявляє специфічність і до цис- і транс-ізомерів. Наприклад, фумаратгідратаза діє тільки на похідні фумарової кислоти (транс-ізомер), але не діє на похідні малеїнової кислоти (цис-ізомер).

Ферменти беруть участь у каталітичному процесі не всією молекулою, а тільки конкретною областю молекули. Кожний фермент у своїй тривимірній структурі містить порожнину, в яку входить субстрат. У цій порожнині, яку називають активним центром, розміщуються бокові ланцюги амінокислот, які і проводять каталіз (див.рис.6). У складних ферментах функцію активних центрів в основному виконують коферменти, але і білковий компонент впливає на ефективність та специфіку ферментативної дії. У простих ферментах активні центри утворюються за рахунок розміщення амінокислотних залишків в структурі білкових молекул, наприклад, SH-групи цистеїну, OH-групи серину, NH-групи імідазолу і т.д. Кількість активних центрів у ферменті невелика.

Таким чином, в основі дії активних центрів, які є визначено орієнтованими у просторі білкової і небілкової функціональної групи, лежать виборчі функціональні групи з молекулами субстрату. При цьому утворюється єдиний комплекс, всередині якого виникають хімічні реакції (перерозподіл електронів, розрив і утворення нових хімічних зв'язків, гідроліз та окислення і т.д.), в результаті яких утворюються продукти реакції і регенерується молекула ферменту.

Перша модель каталітичного центру (Фішер) описувала взаємодію субстрату і ферменту за аналогією з

системою “ключ-замок” (модель “жорсткої матриці”) (див.рис.5).

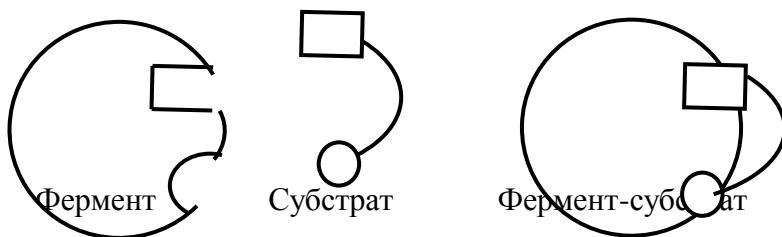


Рисунок 5 – Утворення комплексу фермент-субстрат за моделлю “ключ-замок”

Пізніше була запропонована модель індивідуальної відповідності (Кошланд), в основі якої лежить гнучкість каталітичного центру (модель “рука-рукавичка”). Субстрат індукує конформаційні зміни ферменту, і лише в результаті цих змін амінокислотні залишки та інші групи ферменту беруть просторову орієнтацію, необхідну для поєднання субстрату для подальшого каталізу. На рис.6 в поєднанні субстрату S беруть участь гідрофобні і заряджені групи (області виділені точками). Безпосередньо в каталізі беруть участь залишок серину Ser і HS-група цистеїну. За відсутності субстрату S каталітичні і субстратпоєднувальні групи розміщуються на відстані один від одного, перевищуючи довжину зв'язку.

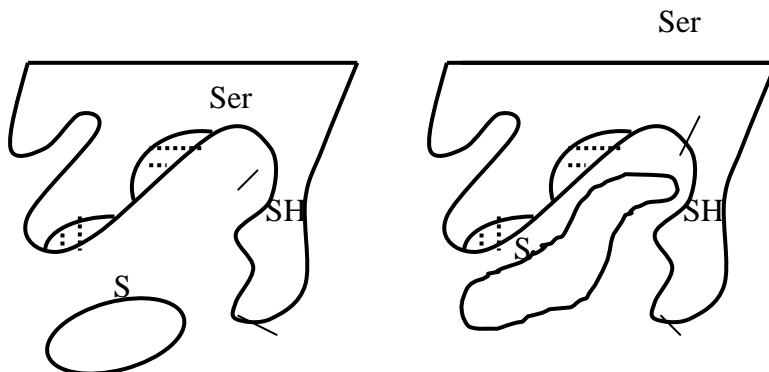


Рисунок 6 – Схематичне уявлення конформаційних змін у молекулі ферменту при поєднанні субстрату S згідно з моделлю індукованої відповідності (модель “рука-рукавичка”)

Субстрат S в міру зближення з ферментом індукує в останньому конформаційні зміни, в результаті яких відповідні групи займають положення, необхідне для зв'язку субстрату S і для каталізу. Одночасно змінюється і розміщення інших залишків амінокислот.

Аналоги субстрату також можуть викликати конформаційні зміни, але при цьому буде виникати тільки поєднання з субстратом, але не каталіз.

Таким чином, в основі механізму каталітичної дії ферментів лежать такі положення:

- висока відповідність просторової електронно-хімічної структури активного центру ферменту структурі субстрату, що забезпечує значну вірогідність утворення фермент-субстратного комплексу, а також орієнтоване взаєморозміщення декількох ділянок реакції, більше 3;
- можливість одночасної атаки на молекулу субстрату нуклеофільних і електрофільних угруповань активного центру;

- утворення тимчасових ковалентних зв'язків між молекулярними субстратами і активним центром з подальшим перерозподілом електронів.

Характерними особливостями ферментів є те, що

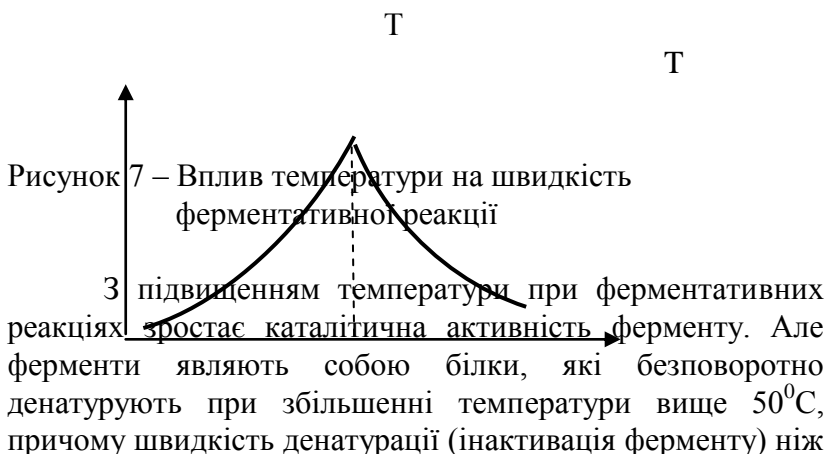
вони проявляють каталітичну активність в оптимальних умовах температури ($10-50^{\circ}\text{C}$), кислотності середовища (рН 4-10), окисно-відновного потенціалу, характеру і концентрації субстрату.

1 Температура. Залежність швидкості фермента-

тивної реакції від температури зображена на рисунку 7. Як видно із рис. 7, максимальна швидкість реакції при оптимальній температурі.

Ферментативна активність

%



нагріванні збільшується в багато разів швидше, чим швидкість ферментативної реакції. Це супроводжується втратою каталітичної активності (теплова денатурація ферменту).

2 Кислотність. Зміна рН впливає на іонний стан ферментів. Оптимум ферментативної активності для більшості ферментів лежить між рН 5,0 і 9,0 (див.рис.8). Проте деякі ферменти активні при значеннях рН вище чи нижче цього проміжку, наприклад, пепсин (рН - 1,5-2,0), аргіназа (рН - 9,5-9,9).

Залежність активності від рН визначається такими факторами:

1 Денатурація ферменту при дуже високих чи дуже низьких рН.

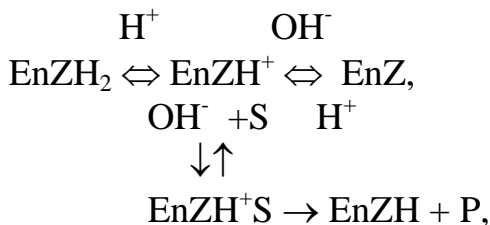
2 Зміна величини заряду молекули ферменту, в результаті чого змінюється або структура ферменту, або заряд функціональних груп, які беруть участь у зв'язку і каталізі субстрату. І як результат цього, змінюється активність ферменту.

Активність ферменту

100 %



En Z з H^+ і OH^- - іонами можна відобразити такою схемою:



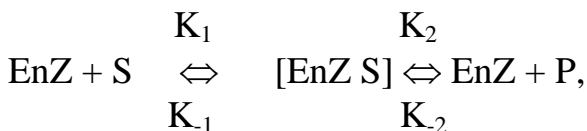
де En ZH⁺ - активна форма ферменту; EnZ і EnZH₂ – неактивна форма ферменту; S – субстрат; P - продукт ферментативної реакції.

При зміні рН – ферменти можуть зазнавати і конформаційних змін, тому що для підтримки активності необхідна наявність визначеного заряду для збереження третинної і четвертинної структур молекули ферменту. Якщо ж заряд цієї групи зміниться, можуть трапитись або часткове розвертання білкового ланцюга, або, навпаки, компактизація молекули, або її дисоціація, що призводить до втрати активності.

3 Концентрація ферментів і субстрату

Кінетику ферментативних процесів у спрощеному

вигляді можна показати схемою:



де EnZ – фермент; S – субстрат (індивідуальна хімічна речовина або тип речовини, на які фрагмент справляє специфічну каталітичну дію); [EnZ S] – фермент-субстратний комплекс, так званий комплекс Міхаеліса-

Ментен; P – продукти реакції; K_1, K_{-1}, K_2, K_{-2} – константи швидкостей реакцій V_1, V_{-1}, V_2, V_{-2} у позначених стрілками напрямках. Лімітуювальною стадією є розпад фермент-субстратного комплексу на продукти реакції і фермент.

Швидкість ферментативної реакції залежить насамперед від концентрації ферменту і концентрації субстрату.

Встановлено, що початкова швидкість ферментативної реакції (Y) прямо пропорційна концентрації ферменту, та чим більша концентрація, тим більша швидкість реакції $V = K [EnZ]$ (див.рис.9а).

У ферментативній кінетиці дуже важлива залежність швидкості реакції від кількості субстрату при даній концентрації ферменту. Рівняння Міхаеліса-Ментен описує поведінку багатьох ферментів при змінненні концентрації субстратів :

$$V = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]},$$

де V_{\max} – максимальна швидкість реакції; $[S]$ – концентрація субстрату, моль/л; K_m – константа Міхаеліса, моль/л.

При збільшенні концентрації субстрату швидкість реакції буде зростати до того часу, поки не відбудеться насичення активних центрів ферменту субстратом і швидкість стане максимальною V_{\max} (див. рис. 9б, точка С).

У точках А і В в комплексі з ферментом $[EnZ S]$ знаходиться частина молекул ферменту, хоча молекул субстрату значно більше. Тому в точках А і В швидкість ферментативної реакції пропорційна концентрації субстрату $V = K [S]$, тобто реакція має перший порядок.

У точці С всі молекули ферменту зв'язані з субстратом і подальше збільшення концентрації субстрату хоча і збільшує частоту зіткнень молекул ферменту субстратом, до подальшого збільшення швидкості реакції не приводить. Це пояснюється тим, що серед молекул ферменту вже не буде таких, які мали б вільні активні центри.

Отже, при великих концентраціях субстрату швидкість реакції не залежить від концентрації, є максимальною V_{\max} ; реакція має нульовий порядок:
 $V_{\max} = K.$

Швидкість реакції
 V

Швидкість реакції
 V С

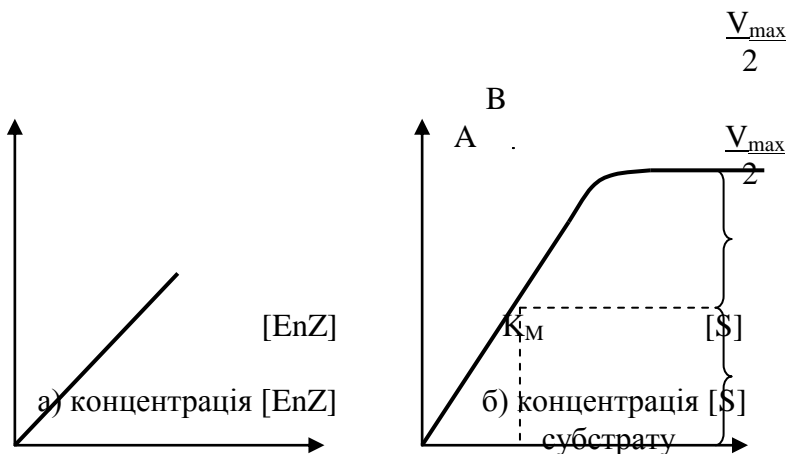


Рисунок 9 – Залежність початкової швидкості ферментативної реакції від концентрацій ферменту (а) і субстрату (б)

Концентрація субстрату, при якій швидкість ферментативної реакції складає половину максимальної

($V_{\max}/2$), називається константою Міхаеліса-Ментен (точка В).

Активація та інгібування активності ферментів

Активатори – речовини, які збільшують активність ферментів або переводять ферменти в активний стан з неактивного.

Активатори, як правило, впливають на максимальну швидкість реакції. Активаторами ферментів є: іони мінеральних солей (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} і т.д.), необхідні для нормального функціонування багатьох ферментів, кислоти (наприклад, HCl для пепсину), органічні речовини (наприклад, жовчні кислоти для панкреатичної ліпози) і спеціальні ферменти.

Інгібування активності ферментів – зниження швидкості ферментативної реакції.

Неспецифічне інгібування активності ферментів може бути викликане при дії білків, які призводять до денатурації: нагрівання, дії концентрованих кислот, солей важких металів.

За механізмом реакції з ферментом інгібітори поділяються на два класи: 1) інгібітори, що вступають з ферментами в зворотну реакцію: $EnZ + \text{інгібітор} \rightleftharpoons EnZ\text{-інгібітор}$; 2) інгібітори, що реагують з ферментом незворотно: $EnZ + \text{інгібітор} \rightarrow EnZ\text{-інгібітор}$.

Інгібітори, що зменшують активність ферментів в результаті взаємодії з тими самими функціональними групами активного центра, з якими в ході реакції взаємодіють субстрати, називаються конкурентними.

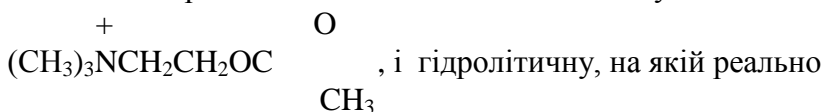
2 Зворотне конкурентне інгібування аналогами субстрату засноване на зв'язуванні інгібітора з

називаються неконкурентними. У результаті інгібітор знижує активність ферменту і величину максимальної швидкості реакції, але не знижує спорідненість до субстрату. Прикладом неконкурентного зворотного інгібування є дія іонів важких металів (Hg^{2+} , Pb^{2+} та ін.), які пригнічують дію ферментів, що містять SH-групи.

Необоротне конкурентне інгібування характеризується утворенням стійкого сполучення інгібітора з ферментом, яке не розпадається на продукти реакції та вільний фермент і не дисоціює з утворенням вихідних компонентів реакції.

Необоротне інгібування звичайно спостерігається за наявності багатьох отрут – нервово-паралітичних (зарин, зоман), інсектицидів, іонів важких металів (Ag^+ , Hg^{2+} і т.д.) та інших.

Як відомо, важливу роль в передачі нервових імпульсів відіграє фермент ацетилхолінестераза. Одна молекула цього ферменту гідролізує приблизно 200000 молекул ацетилхоліну на хвилину. Активний центр ферменту містить аніонну частинку, яка притягує позитивно заряджений іон амонію ацетилхоліну



виникає гідроліз (див.рис.10). Спочатку ацетильна група переноситься до молекули серину, утворюючи ацетилфермент – проміжне сполучення, яке можна виділити. Після перенесення ацетильної групи молекула холіну відривається від ферменту й до активного центра підходить молекула води, яка гідролізує ацетилфермент з утворенням оцтової кислоти, регенеруючи активний центр.

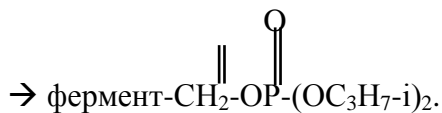
Характер дії деяких лікувальних препаратів і нервових отрут, таких, як, наприклад,

диізопропілортофосфат (ДФФ, зарин – нервово-паралітична отрута) O

$[(\text{CH}_3)_2\text{CH-O}]_2\text{-P-F}$, можна зрозуміти за молекулярною основою з рис. 10. Зарин реагує з утворенням фосфатного ефіру серину, аналогічного, але більш стійкого, ніж ацетилфермент, що робить неможливою реакцію з ацетилхоліном:

O

Фермент $-\text{CH}_2\text{OH} + \text{F-P}-(\text{OC}_3\text{H}_7\text{-i})_2 \rightarrow$



Фермент дезактивується, порушується передача нервових імпульсів і настає смерть від задушення.

На основі розуміння дії ацетилхолінестерази була створена протиотрута від нервово-паралітичних отрут, яка допомогла врятувати людей життя багатьох людей.

Інгібування субстратне – уповільнення швидкості реакції при значному підвищенні концентрації субстрату. В основі механізму лежать такі уявлення.

1 Взаємодія активного комплексу $\text{EnZ}\cdot\text{S}$ ще з однією або декількома молекулами субстрату, в результаті чого утворюється неактивна сполука, тобто комплекс, який не створює кінцевих продуктів реакції.

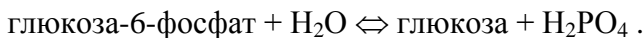
S

EnZ

Нормальний активний
комплекс ензим-субстрат

Дві молекули субстрату в
одному активному центрі.
Активність низька.

2 Накопичення продуктів реакції може викликати зсування рівноваги, в зворотний бік у зворотних реакціях (принцип Ле-Шательє). Наприклад, глюкоза є конкурентним інгібітором глюкози-6-фосфат, що каталізує реакцію



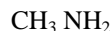
3 Продукт реакції може зв'язуватися з ферментом і тим самим уповільнювати швидкість реакції.

Інгібування за типом зворотного зв'язку : кінцевий продукт послідовних реакцій метаболічного ланцюга інгібує найперший фермент цього ланцюга. Внаслідок цього швидкість всього процесу біосинтетичного ланцюга в загальному визначається концентрацією кінцевого продукту (лімітуюча стадія). Це характерно для деяких регулярних ферментних систем, продукти яких являють собою субстрати для синтезу найбільш важливих біополімерів – білків і нуклеїнових кислот.

Інгібуючий метаболіт називається ефектором, а перший фермент, здатний інгібуватися, – алостеричним. Ділянка молекули від каталітичного центра, здатна з'єднувати ефектори, називається алостеричним центром (“з'єднаний з іншим центром”).

З'єднання ефектора з алостеричним центром, мабуть, викликає зміну конфігурації молекули ферменту.

Так, наприклад, синтез L-третоніну проходить довгим ланцюгом метаболічних перетворень. L-ізолебцин є інгібітором-ефектором першого ферменту ланцюга (алостеричного ферменту) :



Ефекторами ферментів можуть бути аналоги субстратів (наприклад, Д-амінокислот - інгібітори протеолітичних ферментів), іони металів, багато інших іонів (F^- , CN^- і ін.). Формально ефектором ферментів є H^+ , оскільки зміна рН середовища впливає на швидкість ферментативних реакцій.

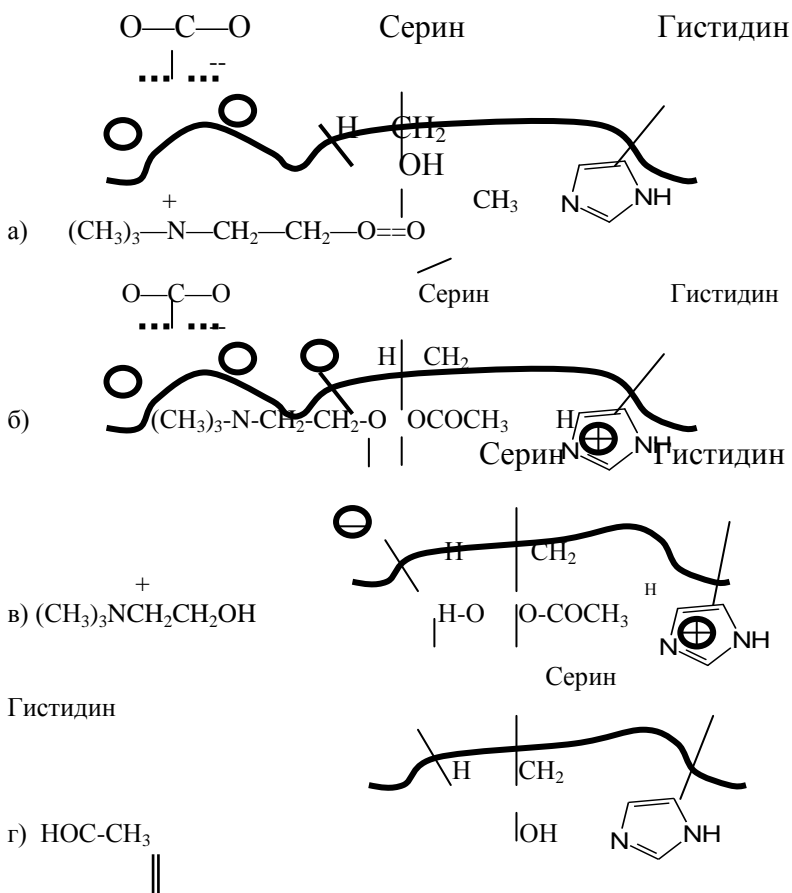
Внаслідок змін активності ферментів виникають хвороби. Наприклад, у результаті зниження активності ферменту тирозинази, яка каталізує реакцію, перетворення тирозину пігментних клітин у меланін, виникає хвороба альбінізм.

Одним із сучасних методів лікування хвороб, які викликані недостатністю тих чи інших ферментів у організмі, є метод введення в організм недостатніх чи ферментів, що знижують свою активність. Однак введення в організм чистих, немодифікованих ферментів призводить до швидкого їх руйнування, тому необхідна велика кількість цих дорогих препаратів. Один із шляхів вирішення цього питання полягає у створенні іммобілізаційних форм ферментів, тобто зв'язаних різними типами хімічних зв'язків з органічними і неорганічними носіями.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Садовничая Л.П., Хухрянский В.Г., Цыганенко А.Я. Биофизическая химия. – К., 1986 - 271 с.
2. Равич-Щербо М.И., Новиков В.В. Физическая и коллоидная химия. – М. : Высшая школа, 1975.
3. Ленский Л.С. Введение в бионеорганическую и биофизическую химию. – М.: Высшая школа, 1989.
4. Марри Р., Греннер Д. И др. Биохимия человека. – М.: Мир, 1993.

5. Бендер М., Бергерон Р., Камиями М. Биоорганическая химия ферментативного катализа. – М., 1987.



О

Рисунок 10 – Стадії гідролізу ацетилхоліну ферментом ацетилхолінестеразою

На стадії а) ацетилхолін притягується до активного центру в результаті електростатичного тяжіння.

На стадії б) ацетильна група переноситься до гідроксильної групи молекули серину (ацетил фермент).

На стадії в) холін заміщує молекулою води, яка на стадії г) пов'язується з ацетильною групою і знову утворюється активний центр.