

# Reaktionskinetik

Maximilian Erlacher



Quelle: Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition J.D. Murray Springer

## Themen:

- 1 Basisenzymreaktion
- 2 Michaelis-Menten-Analyse
- 3 Selbstausslöschende Kinetik
- 4 Kooperatives Auftreten
- 5 Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition
- 6 Mehrfache Gleichgewichtszustände, Mushrooms und Isolas

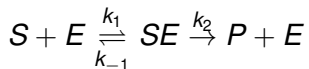
## Themen:

- 1 Basisenzymreaktion
- 2 Michaelis-Menten-Analyse
- 3 Selbstausslöschende Kinetik
- 4 Kooperatives Auftreten
- 5 Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition
- 6 Mehrfache Gleichgewichtszustände, Mushrooms und Isolas

Enzym:

- Protein mit katalytischen Effekt
- wirkt nur auf genau einen Stoff
- wirkt hemmend oder aktivierend
- liegt in niedriger Konzentration vor

- $S \hat{=}$  # Ausgangsstoff
- $E \hat{=}$  # Enzym
- $SE \hat{=}$  # Zwischenzustand
- $P \hat{=}$  # Produkt



$k_i$  Reaktionsraten

Folgende Differentialgleichungen lassen sich aus den Änderungsraten herauslesen, wenn wir die Konzentrationen  $s = [S]$ ,  $e = [E]$ ,  $c = [SE]$ ,  $p = [P]$  betrachten:

$$\frac{ds}{dt} = -k_1 es + k_{-1} c,$$

$$\frac{de}{dt} = -k_1 es + (k_{-1} + k_2) c,$$

$$\frac{dc}{dt} = k_1 es - (k_{-1} + k_2) c,$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2 c,$$

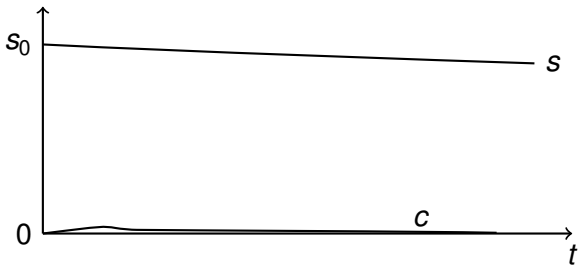
Anfangswerte

$$s(0) = s_0, e(0) = e_0, c(0) = 0, p(0) = 0.$$

- $p$  entkoppelt
- verkürzen mit  $e(t) + c(t) = e_0$  System auf

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -k_1 e_0 s + (k_1 s + k_{-1})c, \\ \frac{dc}{dt} &= k_1 e_0 s - (k_1 s + k_{-1} + k_2)c,\end{aligned}$$

Vergleich  $s$  und  $c$  nicht anschaulich!





# Basisenzymreaktion: Entdimensionalisierung

- $s$  und  $c$  Entdimensionalisierung klar: Betrachte  $u$  im Verhältnis zu  $s/s_0$ ,  $v$  im Verhältnis zu  $c/e_0$
- Entdimensionalisierung von  $t$  nicht trivial,
  - $t_c$ , Entwicklung von  $c$
  - $t_s$ , Entwicklung von  $s$

# Basisenzymreaktion: Entdimensionalisierung

- $s$  und  $c$  Entdimensionalisierung klar: Betrachte  $u$  im Verhältnis zu  $s/s_0$ ,  $v$  im Verhältnis zu  $c/e_0$
- Entdimensionalisierung von  $t$  nicht trivial,
  - $t_c$ , Entwicklung von  $c$
  - $t_s$ , Entwicklung von  $s$
- Setze

$$K = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0} = \frac{K_m}{s_0}$$

$K_m$  nennt man die *Michaelis-Konstante*

# Basisenzymreaktion: Entdimensionalisierung

Standard Entdimensionalisierung

$$\tau = k_1 e_0 t, \quad u(\tau) = \frac{s(t)}{s_0}, \quad v(\tau) = \frac{c(t)}{e_0}, \quad \varepsilon = \frac{c_0}{s_0},$$

wir erhalten

$$\begin{aligned} \frac{du}{d\tau} &= -u + (u + K - \lambda)v, \\ \varepsilon \frac{dv}{d\tau} &= u - (u + K)v, \\ u(0) &= 1, \quad v(0) = 0. \end{aligned}$$

# Basisenzymreaktion: Entdimensionalisierung

[C]

- 1 steigt in wenigen Sekunden sehr stark
- 2 bis Ausgleichszustand
- 3 danach gemäßigt abklingen

Aus

$$\frac{dc}{dt} = k_1 e_0 s_0 - k_1 (s_0 + K_m) c$$

wähle Zeitskalierung

$$t_c = \frac{1}{k_1 (s_0 + K_m)}$$

# Basisenzymreaktion: Entdimensionalisierung

Annahme,  $e \ll s \Rightarrow dc/dt \approx 0$

$$\Rightarrow c(t) = \frac{e_0 s}{s + K_m},$$

somit

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{k_2 e_0 s}{s + K_m},$$

weshalb wir

$$t_s \approx \frac{s_0}{\left| \frac{ds}{dt} \right|_{\max}} \approx \frac{s_0 + K_m}{k_2 e_0},$$

wählen.

# Basisenzymreaktion: Entdimensionalisierung

Zeitskalierung

$$\tau = \frac{t}{t_c},$$

liefert

$$\frac{du}{d\tau} = \varepsilon \left[ -u + \frac{\sigma}{1+\sigma} uv + \frac{\rho}{(1+\sigma)(1+\rho)} v \right],$$
$$\frac{dv}{d\tau} = u - \frac{\sigma}{1+\sigma} uv - \frac{v}{1+\sigma},$$

mit

$$u(0) = 1, \quad v(0) = 0.$$

# Basisenzymreaktion: Entdimensionalisierung

Zeitskalierung

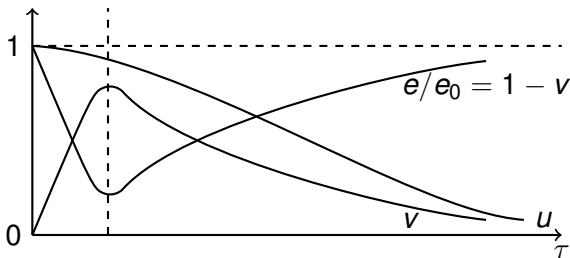
$$T = (1 + \rho)t/t_s = \varepsilon(1 + \rho)k_2t.$$

Dadurch

$$\begin{aligned}\frac{du}{dT} &= -(1 + \sigma)u + \sigma uv + \frac{\rho}{1 + \rho}v, \\ \varepsilon \frac{dv}{dT} &= (1 + \sigma)u - \sigma uv - v.\end{aligned}$$

# Basisenzymreaktion: Veranschaulichung

Schemenhafter Verlauf des entdimensionalisierten Systems, wenn  $\varepsilon \ll 1$



**Abbildung** : Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition J.D. Murray Springer



## Themen:

- 1 Basisenzymreaktion
- 2 Michaelis-Menten-Analyse
- 3 Selbstausslöschende Kinetik
- 4 Kooperatives Auftreten
- 5 Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition
- 6 Mehrfache Gleichgewichtszustände, Mushrooms und Isolas

Ansatz zum Lösen der Differentialgleichungen durch  
Taylorentwicklung

$$u(\tau, \varepsilon) = \sum_{n=0} \varepsilon^n u_n(\tau), \quad v(\tau, \varepsilon) = \sum_{n=0} \varepsilon^n v_n(\tau).$$

Einsetzen in die bisherigen Differentialgleichungen liefert  
Sequenz von Differentialgleichungen für  $u_n(\tau)$  und  $v_n(\tau)$ .

Die Gleichungen der Ordnung 1:

$$\frac{du_0}{d\tau} = -u_0 + (u_0 + K - \lambda)v_0, \quad 0 = u_0 - (u_0 + K)v_0,$$

$$u_0(0) = 1, \quad v_0(0) = 0.$$

- Anfangsbedingungen nicht erfüllt.
- Lösungen für die weitere Entwicklung von  $u$  und  $v$  interessant.

Lösung ist:

$$v_0 = \frac{u_0}{u_0 + K} \quad \Rightarrow \quad \frac{du_0}{d\tau} = -\lambda \frac{u_0}{u_0 + K}$$

und damit

$$u_0(\tau) + K \ln(u_0(\tau)) = A - \lambda\tau.$$

gute Lösung für kleine  $\tau$  substituiere

$$\sigma = \frac{\tau}{\varepsilon}, \quad u(\tau, \varepsilon) = U(\sigma, \varepsilon), \quad v(\tau, \varepsilon) = V(\sigma, \varepsilon).$$

Dies führt zu

$$\begin{aligned} \frac{dU}{d\sigma} &= -\varepsilon U + \varepsilon(U + K - \lambda)V, \\ \frac{dV}{d\sigma} &= U - (U + K)V, \end{aligned}$$

$$U(0) = 1, \quad V(0) = 0.$$

Gleichungen der Ordnung 1:

$$\frac{dU_0}{d\sigma} = 0, \quad \frac{dV_0}{d\sigma} = U_0 - (U_0 + K)V_0.$$

Lösungen sind

$$U_0(\sigma) = 1, \quad V_0(\sigma) = \frac{1}{1 + K}(1 - \exp[-(1 + K)\sigma])$$

Gleichungen höherer Ordnungen liefern keine weiteren Informationen.

Mit den Lösungen aus den  $O(1)$ -Gleichungen erhalten wir somit

$$\begin{aligned}u(\tau; \epsilon) &= u_0(\tau) + O(\epsilon), \quad u_0(\tau) + K \log(u_0(\tau)) = 1 - \lambda\tau, \\v(\tau; \epsilon) &= \frac{1}{1 + K} \left( 1 - \exp \left[ -(1 + K) \frac{\tau}{\epsilon} \right] \right) + O(\epsilon), \quad \text{für } 0 < \tau \ll 1 \\ &= \frac{u_0(\tau)}{u_0(\tau) + K} + O(\epsilon), \quad \text{für } 0 < \epsilon \ll \tau.\end{aligned}$$

Die Lösungen gelten demnach nur für kleine  $\epsilon$ , was in der Reaktionskinetik aber üblich ist.

Anfangsgeschwindigkeit  $r_0$  der Reaktion, zur Abschätzung wie schnell innere in die äußere Lösung umschlägt:

$$r_0 = \left[ \frac{du_0(\tau)}{d\tau} \right]_{\tau=0} = \lambda \frac{u_0(0)}{u_0(0) + K_m} = \frac{\lambda}{1 + K}.$$

Rücksubstitution  $r_0 \sim v$

$$v = \frac{k_2 e_0 s_0}{s_0 + K} = \frac{V_{max} s_0}{s_0 + K_m}.$$



# Michaelis-Menten-Analyse

Michaelis-Konstante  $K_m \hat{=} \text{Halbwertszeit}$

Umsatzgeschwindigkeit  $v$

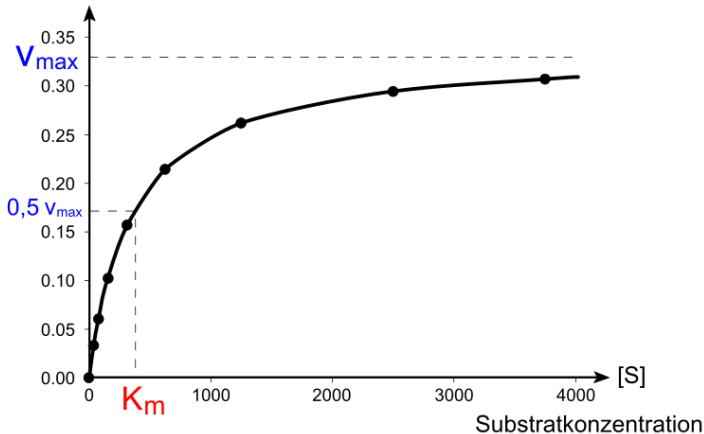
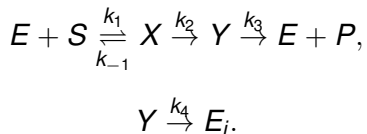


Abbildung : Wikipedia

## Themen:

- 1 Basisenzymreaktion
- 2 Michaelis-Menten-Analyse
- 3 **Selbstausslöschende Kinetik**
- 4 Kooperatives Auftreten
- 5 Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition
- 6 Mehrfache Gleichgewichtszustände, Mushrooms und Isolas

- $S \hat{=}$  # Ausgangsstoff
- $E \hat{=}$  # Enzym
- $E_i \hat{=}$  # inaktives Enzym
- $X, Y \hat{=}$  # Zwischenzustand
- $P \hat{=}$  # Produkt



Anfangsbedingungen

$$E(0) = e_0, \quad S(0) = s_0,$$

$$X(0) = Y(0) = E_i(0) = P(0) = 0.$$

- $[E]$  gegeben durch  $[E] = e_0 - [X] - [Y] - [E_i]$

- $[E]$  gegeben durch  $[E] = e_0 - [X] - [Y] - [E_i]$
- $[P]$  ist entkoppelt

- $[E]$  gegeben durch  $[E] = e_0 - [X] - [Y] - [E_i]$
- $[P]$  ist entkoppelt

Dies führt zu:

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1(e_0 - [X] - [Y] - [E_i])[S] + k_{-1}[X],$$

$$\frac{d[X]}{dt} = k_1(e_0 - [X] - [Y] - [E_i])[S] - (k_{-1} + k_2)[X],$$

$$\frac{d[Y]}{dt} = k_2[X] - (k_3 + k_4)[Y],$$

$$\frac{d[E_i]}{dt} = k_4[Y].$$

- Innere Lösungen werden wie bei Michaelis-Menten bestimmt:
  - 1 Mit  $t_c$  entdimensionalisieren
  - 2 Potenzreihenansatz so weit entwickeln, bis man keine konstanten Lösungen erhält.
- Äußere Lösungen entdimensionalisierte mit  $t_s$  für  $e_i$  ergibt sich insbesondere

$$\frac{de_i}{dT} = \phi \cdot y$$

Entwicklung kann zwei Formen annehmen

- 1 Enzym wird vollständig inaktiviert.
- 2 Ausgangsstoff wird vollständig abgebaut.

Modellierungsannahmen

- 1  $\phi = O(1)$ .
- 2  $\phi = O(\varepsilon)$ .



Lösungen für  $s$  und  $e_i$  sind

① im Fall  $\phi = O(1)$ :

$$s_{(0)}(T) = \frac{1 - \beta}{1 - \beta e^{T[1-(1/\beta)]/(1+\rho)}}, \quad e_{i(0)}(T) = \frac{1 - s_{(0)}}{\beta}.$$

② im Fall  $\phi = O(\varepsilon)$ :

$$s_{(0)}(T) = e^{-T/(1+\rho)}, \quad e_{i(0)} = 0, \quad \varepsilon e_{i(1)}(T) = \frac{1 - e^{-T/(1+\rho)}}{\beta}.$$

# Selbstausslöschende Kinetik

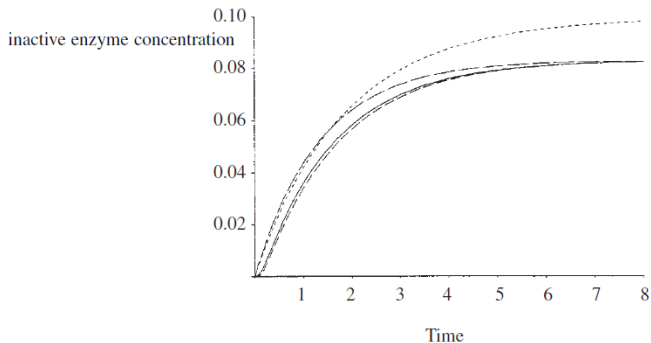


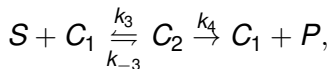
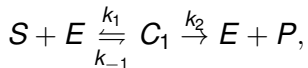
Abbildung : Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition J.D. Murray Springer

## Themen:

- 1 Basisenzymreaktion
- 2 Michaelis-Menten-Analyse
- 3 Selbstauslöschende Kinetik
- 4 **Kooperatives Auftreten**
- 5 Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition
- 6 Mehrfache Gleichgewichtszustände, Mushrooms und Isolas

- Viele Enzyme haben mehr als eine Bindungsmöglichkeit
- Erythrozyten können bis zu 4 O<sub>2</sub> binden.
- Eine solche Bindung nennt man *kooperativ*
- Ausgangsstoffe, die die Aktivität eines Enzyms erhöhen nennt man *Aktivator* und im anderen Fall *Inhibitor*

- $S \hat{=}$  # Ausgangsstoff
- $E \hat{=}$  # Enzym mit zwei bindenden Seiten
- $C_1, C_2 \hat{=}$  # Zwischenzustand
- $P \hat{=}$  # Produkt



mit Anfangswerten

$$[S](0) = s_0, \quad [E](0) = e_0, \quad [C_1](0) = [C_2](0) = [P](0) = 0.$$

- $p$  ist entkoppelt von dem System,
- $e = e_0 - c_1 - c_2$ ,
- Für den Rest ergibt sich

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -k_1 e_0 s + (k_{-1} + k_1 s - k_3 s) c_2 + (k_1 + k_{-3}) c_2, \\ \frac{dc_1}{dt} &= k_1 e_0 s - (k_{-1} + k_2 + k_1 s + k_3 s) c_1 \\ &\quad + (k_{-3} + k_4 - k_1 s) c_2, \\ \frac{dc_2}{dt} &= k_3 s c_1 - (k_{-3} + k_4) c_2.\end{aligned}$$

- Standarddimensionalisierung mit  $u \sim s$ ,  $v_1 \sim c_1$  und  $v_2 \sim c_2$  und gehen Michaelis-Menten-Verfahren durch.
- $O(1)$ -Gleichungen liefern nichtkonstante Lösungen

$$v_2 = \frac{a_3 u v_1}{a_4 + a_5}, \quad v_1 = \frac{u}{a_1 + a_2 + u + a_3 u^2 (a_4 + a_5)^{-1}}$$

Demnach  $v_1 = v_1(u)$ ,  $v_2 = v_2(u)$  und somit

$$\begin{aligned} \frac{du}{d\tau} &= f(u, v_1(u), v_2(u)) \\ &= -u \frac{a_2 + a_3 a_5 u (a_4 + a_5)^{-1}}{a_1 + a_2 + u + a_3 (a_4 + a_5)^{-1} u^2} \\ &= -r(u) < 0 \end{aligned}$$

Damit ergibt sich für die anfängliche Reaktionsgeschwindigkeit  $R_0$

$$R_0(s_0) = \left. \frac{ds}{dt} \right|_{t=0} = e_0 s_0 \frac{k_2 K'_m + k_4 s_0}{K_m K'_m + K'_m s_0 + s_0^2}$$

mit

$$K'_m = \frac{k_4 + k_{-3}}{k_3}.$$



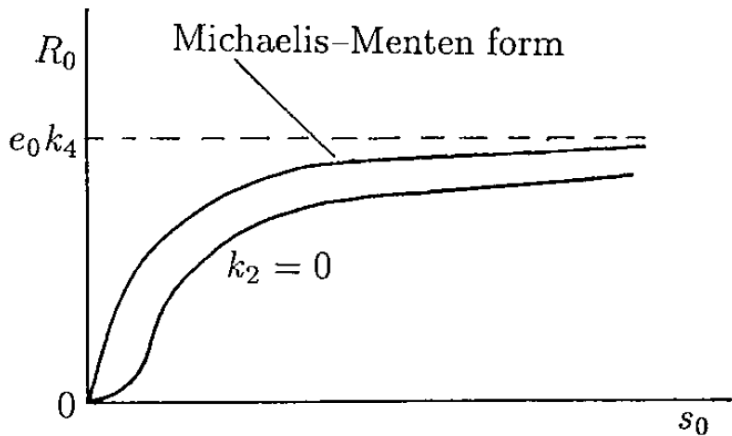


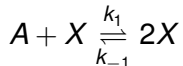
Abbildung : Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition  
J.D. Murray Springer

## Themen:

- 1 Basisenzymreaktion
- 2 Michaelis-Menten-Analyse
- 3 Selbstauslöschende Kinetik
- 4 Kooperatives Auftreten
- 5 Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition
- 6 Mehrfache Gleichgewichtszustände, Mushrooms und Isolas

# Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition

Autokatalyse ist ein Prozess, bei dem ein Stoff bei seiner eigenen Produktion beteiligt ist. Beispielsweise hat

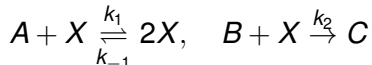


den Gleichgewichtszustand  $x_S = \frac{k_1 a}{k_{-1}}$  bei konstanter Konzentration  $[A]$ .

Mit diesem Modell hat man eine dynamische Regulierung des Stoffes  $X$ .

# Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition

Nun wird  $X$  zum Bilden eines anderen Stoffes benötigt

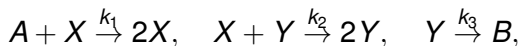


Unter der Annahme, dass  $[A]$  und  $[B]$  konstant sind

- ist  $x_S = 0$  stabil, wenn  $k_1 a - k_2 b \leq 0$
- ist  $x_S = (k_1 a - k_2 b)/k_{-1}$  stabil, wenn  $k_1 a - k_2 b > 0$

# Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition

Betrachten wir nun



wobei wir erneut annehmen, dass  $[A]$  konstant ist.

Wir erhalten die DGLen

$$\frac{dx}{dt} = k_1 ax - k_2 xy, \quad \frac{dy}{dt} = k_2 xy - k_3 y,$$

von denen wir aber keine stabilen Gleichgewichtspunkte bekommen.

# Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition

Modellierungsänderung! Wir wollen

- $u$  aktiviert  $v$ .
- Umso größer  $v$ , desto kleiner die  $u$ -Produktion.
- Das ist rückwirkende Inhibition.

betrachte

$$\begin{aligned}\frac{du}{d\tau} &= \frac{a}{b+v} - c \cdot u = f(u, v), \\ \frac{dv}{d\tau} &= d \cdot u - e \cdot v = g(u, v).\end{aligned}$$

$a, b, c, d, e > 0$  konstant

# Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition

Modellierungsänderung! Wir wollen

- $u$  aktiviert  $v$ .
- Umso größer  $v$ , desto kleiner die  $u$ -Produktion.
- Das ist rückwirkende Inhibition.

betrachte

$$\begin{aligned}\frac{du}{d\tau} &= \frac{a}{b+v} - c \cdot u = f(u, v), \\ \frac{dv}{d\tau} &= d \cdot u - e \cdot v = g(u, v).\end{aligned}$$

$a, b, c, d, e > 0$  konstant

# Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition

Gleichgewichtspunkte  $(u_0, v_0)$ :

$$f(u_0, v_0) = g(u_0, v_0) = 0,$$

$$v_0 = \frac{du_0}{e}, \quad u_0^2 + \frac{ebu_0}{d} - \frac{ae}{cd} = 0.$$

Die Punkte stabil nach Analyse der Jacobi-Matrix von  $\begin{pmatrix} f \\ g \end{pmatrix}$ .



## Thomas-Mechanismus

- Reaktion von Sauerstoff  $v$  mit Harnstoff  $u$  unter dem Enzym Uricase.
- entdimensionalisierte Gestalt:

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= a - u - \rho R(u, v) = f(u, v), \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha(b - v) - \rho R(u, v) = g(u, v), \\ R(u, v) &= \frac{uv}{1 + u + Ku^2},\end{aligned}$$

$a, b, \alpha, \rho, K > 0$  konstant.

# Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition

$R$  ist ein Substratinhibitor

- $u$  klein,  $R$  hemmend
- $u$  groß,  $R$  aktivierend

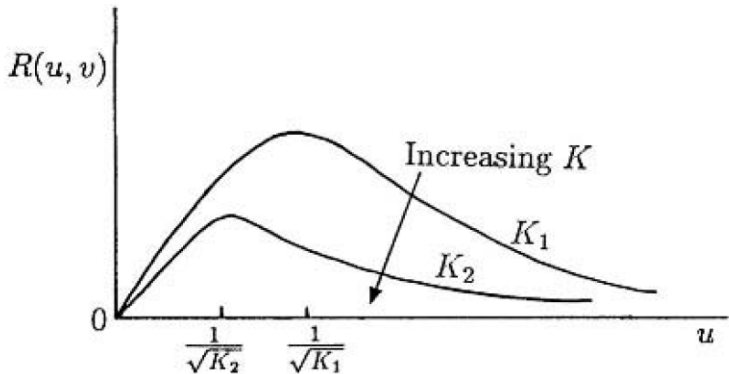


Abbildung : Mathematical Biology: I. An Introduction,  
Third Edition J.D. Murray Springer

# Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition

Abhängig von den Parametern können wir mehrere Gleichgewichtszustände bekommen:

- $P_1$  und  $P_3$  linear stabil, wenn die Parameter nicht zu extrem.
- $P_2$  instabil.
- $S$  erfordert eine genauere Analyse.

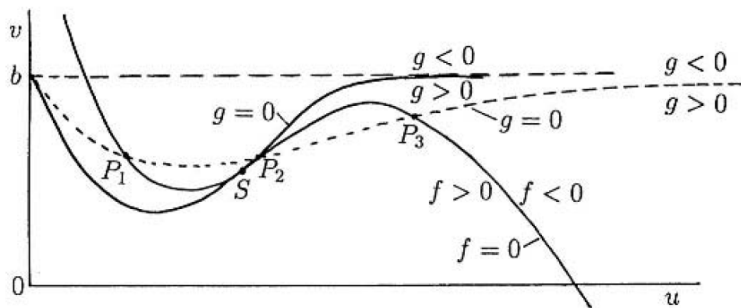


Abbildung : Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition J.D. Murray Springer

## Themen:

- 1 Basisenzymreaktion
- 2 Michaelis-Menten-Analyse
- 3 Selbstauslöschende Kinetik
- 4 Kooperatives Auftreten
- 5 Autokatalyse, Aktivierung und Inhibition
- 6 Mehrfache Gleichgewichtszustände, Mushrooms und Isolas

# Mehrfache Gleichgewichtszustände, Mushrooms und Isolas

- a) Mehrfache Gleichgewichtszustände
- b) Mushroom: Ein pilzähnlicher Körper
- c) Isolas: Ein isolierter Bereich

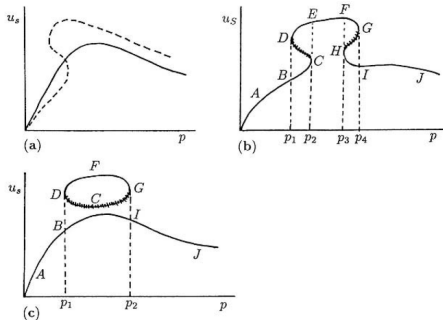
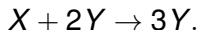


Abbildung : Mathematical Biology: I. An Introduction,  
Third Edition J.D. Murray Springer

# Mehrfache Gleichgewichtszustände, Mushrooms und Isolas

Modell von Gray und Scott



entdimensionalisierte System:

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= a(1 - u) - uv^2 - bu = f(u, v), \\ \frac{dv}{dt} &= a(c - v) + uv^2 + bu - dv = g(u, v),\end{aligned}$$

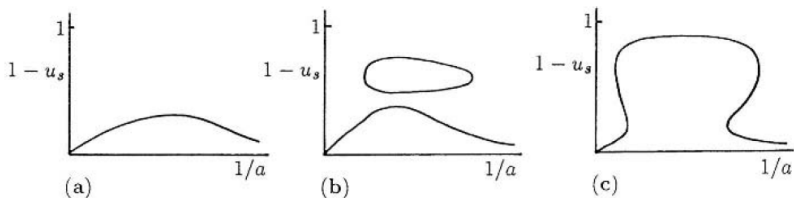
$a, b, c, d > 0$  konstant.

# Mehrfache Gleichgewichtszustände, Mushrooms und Isolas

$f(u, v) = g(u, v) = 0$  liefert

$$u_s(1 + c - u_s)^2 = a \left(1 + \frac{d}{a}\right)^2 (1 - u_s) - bu_s \frac{(a + d)^2}{a^2}.$$

Je nach Parameterwahl erhält man für  $u_s$  einen der folgenden Plots:



**Abbildung** : Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition J.D. Murray Springer

- Enzymreaktionen haben in der Regel zwei wichtige Phasen,
  - eine, in der das Enzym einsetzt,
  - eine, in der der Stoff abgebaut wird.



- Enzymreaktionen haben in der Regel zwei wichtige Phasen,
  - eine, in der das Enzym einsetzt,
  - eine, in der der Stoff abgebaut wird.
- Analytische Näherungen durch Taylorentwicklung und Vergleich der beiden Phasen.

- Enzymreaktionen haben in der Regel zwei wichtige Phasen,
  - eine, in der das Enzym einsetzt,
  - eine, in der der Stoff abgebaut wird.
- Analytische Näherungen durch Taylorentwicklung und Vergleich der beiden Phasen.
- Modellieren von Reaktionsgleichungen in unterschiedlichen Situationen,
  - selbstauslöschend,
  - kooperativ/kontrollierend anderen Enzymen gegenüber,
  - selbsterzeugend.
- Verhalten von Gleichgewichtszuständen.

Vielen Dank für ihre  
Aufmerksamkeit!