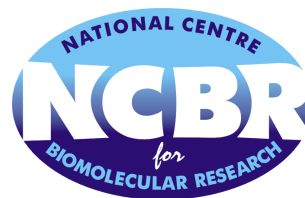




**Masarykova univerzita**  
Přírodovědecká fakulta  
Ústav chemie a NCBR



## Řešení úkolů 1. série

2. ročník (2011/2012)

## A1 Studium enzymatické reakce metodami výpočetní chemie

Autoři: Petr Kulháněk, Zora Střelcová (e-mail: kulhanek@chemi.muni.cz)

10 bodů

### 1. Vyjmenujte, které aminokyseliny jsou pro člověka esenciální. Zvlášť vyjmenujte aromatické aminokyseliny.

Esenciální aminokyseliny jsou takové aminokyseliny, které si daný organismus nedokáže sám vyrobit a musí je přijímat s potravou. Pro člověka patří mezi esenciální aminokyseliny valin (VAL), leucin (LEU), izoleucin (ILE), treonin (THR), metionin (MET), lysin (LYS), fenylalanin (PHE), histidin (HIS) a tryptofan (TRP). Z těchto aminokyselin jsou pak aromatickými aminokyselinami fenylalanin, histidin a tryptofan. Jejich aromaticita je daná přítomností aromatických zbytků v posttraním řetězci aminokyseliny. V případě fenylalaninu se jedná o fenylový zbytek. U histidinu a tryptofanu o heterocyklické zbytky imidazolu a indolu (**1 b.**).

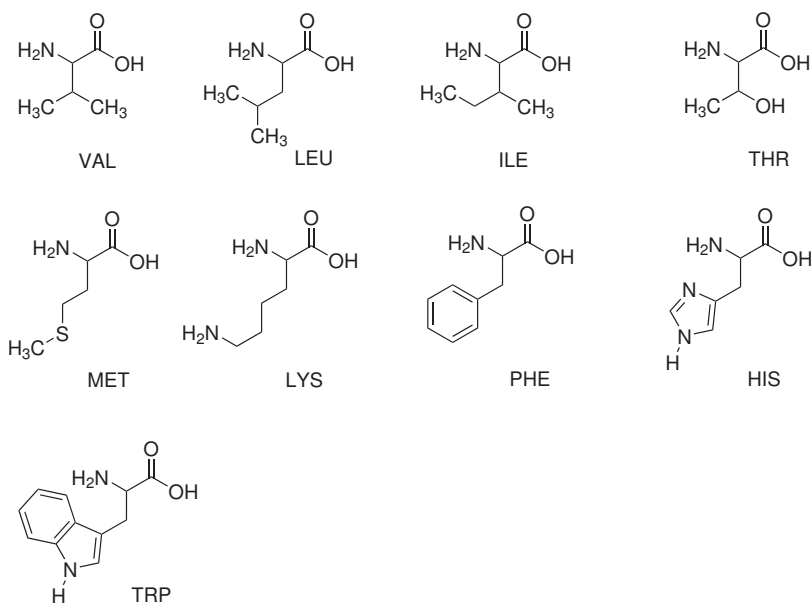


Schéma 1. Esenciální aminokyseliny pro člověka

### 2. Navrhněte potenciální použití inhibitoru enzymu chorismátmutasy (inspiraci hledejte u penicilinu, který je inhibitorem jiného typu enzymů). V odpovědi se zaměřte zejména na typ organismu, na jehož chorismátmutasu bude inhibitor cílený. Jaké vlastnosti musí mít inhibitor, aby měl praktické farmaceutické využití?

Chorismátmutasu obsahují patogenní bakterie jako je např. *Mycobacterium tuberculosis*, které tento enzym využívají k syntéze aromatických aminokyselin. Pokud by se podařilo nalézt látku, která by dokázala vniknout do bakterie a zablokovat funkci enzymu, bakterie by mohla začít strádat či dokonce uhynout. Takový inhibitor, pokud by se jednalo o látku pro lidské tělo netoxickou, by bylo možné použít jako antibiotikum, tj. látku potlačující bakteriální infekci (**2 b.**).

### 3. Napište schéma přeměny chorismátu na prefenát. Z reakčního hlediska se jedná o sigmatropní přesmyk. O jaký typ sigmatropního přesmyku se jedná? Zkuste do schématu znázornit, jakým způsobem dochází k reorganizaci vazeb.

Jedná se o [3,3]-sigmatropní Claisenův přesmyk, při kterém dochází k synchronnímu reorganizování vazeb přes šestičlenný tranzitní stav (**2 b.**).

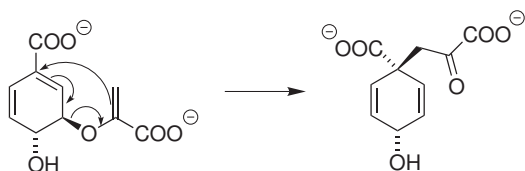


Schéma 2. Přeměna chorismátu na prefenát

## 4. Nalezněte strukturní informace o chorismátmutase v databázi PDB. (5 b.)

- (a) Najděte struktury enzymu chorismátmutasy z organismu *Mycobacterium tuberculosis*<sup>1</sup>, kolik jich je? Napište jejich identifikační kódy (PDB ID).

**Tabulka 1.** Přehled publikovaných struktur z organismu *Mycobacterium tuberculosis*

PDB ID	Zveřejnění	Rozlišení /Å	Počet AA***	Aromatické AA/monomer
2FP1	2006	1,55	2×166 (165/164)	3×PHE, 4×TYR, 3×HIS, 4×TRP
2FP2	2006	1,64	2×166 (164-2/163)	3×PHE, 4×TYR, 3×HIS, 4×TRP

V případě 2FP2 se jedná o stejnou strukturu jako je 2FP1 s tím rozdílem, že 2FP2 je komplex mezi chorismátmutasou a strukturním analogem tranzitního stavu katalyzované reakce.

Jedná se o dimer, přičemž každý monomer obsahuje 166 aminokyselin. V závorce uvedená čísla (počet AA) pak ukazují skutečný počet určených aminokyselin v jednotlivých monomerech.

- (b) Kdy byla struktura poprvé vyřešena, jakou metodou a kdo je jejím autorem?

Struktury 2FP1 a 2FP2 byly vloženy do PDB databáze a posléze zveřejněny v roce 2006. Obě struktury byly určeny pomocí rentgenové difrakce a publikovány v následující práci:

Okvist, M.; Dey, R.; Sasso, S.; Grahn, E.; Kast, P.; Kregel, U. 1.6Å Crystal Structure of the Secreted Chorismate Mutase from *Mycobacterium tuberculosis*: Novel Fold Topology Revealed. *J.Mol.Biol.* **2006**, 357, 1483–1499.

- (c) Co je to rozlišení struktury? Jaké je rozlišení těchto struktur? Která ze struktur je nejpřesněji vyřešena?

Rozlišení struktury udává kvalitu, s jakou byla struktura určena experimentální metodou. U struktur určených pomocí rentgenostrukturních metod je rozlišení udáno jako vzdálenost (v angstromech) mezi dvěma místy ve struktuře, které lze kvantitativně rozlišit jako rozdílné body. Čím menší hodnota rozlišení, tím kvalitněji je tedy struktura určena, protože jsme schopni vidět jemnější detaily v elektronové hustotě a tedy i rozmístění jednotlivých atomů. Pokud jste si struktury 2FP1 nebo 2FP2 prohlédli ve vhodném vizualizačním programu, určitě jste si všimli, že struktury neobsahují žádný atom vodíku, což je dáno dosaženým rozlišením (> 1,5 Å), které není dostatečně velké na to, aby bylo možné atomy vodíku rozlišit od atomů, na které jsou vázány. Délka kovalentní vazby mezi atomy vodíku a atomy jako jsou uhlík, kyslík, dusík a síra je typicky menší a pohybuje se okolo 1 Å. Z výše uvedených struktur je tedy lépe určena struktura 2FP1.

- (d) Kolik mají jednotlivé struktury aminokyselin? Zvlášť vypište všechny aromatické aminokyseliny a jejich počet.

Obě struktury se skládají ze dvou identických jednotek. Každá jednotka má mít 166 aminokyselinových zbytků (AA). Nicméně v důsledku nízkého rozlišení nebyly některé AA ve struktuře určeny. Jedná se převážně o aminokyselinové zbytky na N-konci řetězce. U struktury 2FP2 pak nejsou v prvním monomeru určeny další dvě AA v střední části řetězce. Každý monomer obsahuje 14 zbytků aromatických aminokyselin (jejich výčet je uveden v Tabulce 1).

- (e) Napište, jaký strukturní motiv převládá v molekule chorismátmutasy. Kolik procent aminokyselin je součástí tohoto strukturního motivu?

Hlavním strukturním motivem enzymu je alfa helix s poměrným zastoupením okolo 70 % a výše. Struktury neobsahují žádný strukturní motiv obsahující beta skládaný list.

<sup>1</sup>Je možné uvést i struktury s anotací „*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv“, pro splnění úlohy jsou však výše uvedené struktury dostačující.

## B1 Sol-gelové procesy

Autor: *Zeněk Moravec (e-mail: hugo@chemi.muni.cz)*

10 bodů

1. Pro syntézu anorganických materiálů se využívají např. solid-state reakce nebo mechanochemické reakce. Jejich hlavními nevýhodami oproti sol-gelovým reakcím je obtížná kontrola homogenity vzniklého materiálu a dlouhá reakční doba, u solid-state reakcí i vysoká teplota. Výhodou je ale možnost využít podstatně jednodušší výchozí látky než v případě sol-gelových procesů, např. oxidy, dusičnany nebo uhličitany kovů.
2. Řešení:
  - (a) Sol je koloidní roztok tvořený velmi malými částicemi (1–100 nm) rozptýlenými v kapalném prostředí.
  - (b) Fázové rozhraní, v jehož blízkosti se nacházejí opačně nabitě vrstvy.
  - (c) pH ovlivňuje typ částic přítomných ve vodném roztoku a tím i složení a stabilitu vznikající vrstvy. Lze, např. změnou rozpouštědla (změnou dielektrické konstanty prostředí) nebo teploty.
3. Řešení:
  - (a) Gel je třírozměrná, porézní, dvoufázová struktura pevné látky v kapalném prostředí. Prostorová síť je tvořena spojováním disperzních částic pomocí fyzikálních nebo chemických sil. I když gely obsahují kapalnou fázi (disperzní prostředí) mají díky existenci prostorové sítě vlastnosti charakteristické pro tuhý stav.
  - (b) Na přechod ze solu na gel se můžeme dívat, jako na postupné propojování koloidních částic tvořících sol. Gelaci lze vyvolat změnou pH, teploty, přidáním vhodného reagentu, případně působením UV záření. Fyzikální gely se připravují pomocí rozpouštědla, ve kterém je sol málo rozpustný, příp. snížením teploty systému.
  - (c) Chemické gely vznikají vytvářením chemických (kovalentních) vazeb mezi částicemi solu. Tyto gely nelze převést zpět na výchozí látky – chemické vazby jsou velmi pevné a jejich rozrušení by vedlo i k narušení dalších vazeb a vzniku systému odlišného od výchozího stavu. Ve fyzikálním gelu jsou jednotlivé částice vázány fyzikálními, nejčastěji elektrostatickými silami. Tyto vazby jsou slabší než chemické a k jejich rozrušení stačí pouhé zvýšení teploty, které způsobí rychlejší pohyb částic gelu a následný rozpad třírozměrné struktury.
4. Řešení:
  - (a) Xerogel – vysušený gel, z gelu byla odstraněna kapalná složka a došlo ke zhroucení třírozměrné struktury. V některých případech lze z xerogelu získat zpět gel přidáním rozpouštědla, tzv. botnění gelu.  
Aerogel – pokud z gelu odstraníme kapalnou složku tak, aby zůstala zachována třírozměrná struktura gelu, dojde k nahrazení kapalné fáze plynem a získáme velmi lehký, porézní, pevný materiál.
  - (b) Pokud gel sušíme za normálních podmínek, dochází vlivem kapilárních sil k rozbití struktury gelu. Při odpařování kapaliny z póru vzniká tzv. kapilární tlak, který může v případě malých pórů dosáhnout hodnot vyšších než 100 MPa.  
Tomu lze zabránit tzv. sušením za superkritických podmínek, kdy nahradíme původní kapalinu jinou, např. oxidem uhličitým nebo freonem a poté nastavíme podmínky (tlak a teplotu) za hodnotu kritického bodu. Díky tomu přestane existovat fázové rozhraní kapalina-plyn a vymizí kapilární síly.
  - (c) Aerogely vykazují perfektní kombinaci nízké hustoty (cca  $3 \text{ mg cm}^{-3}$ ) a velmi dobrých tepelně-izolačních vlastností (až  $40\times$  lepší než sklo). Díky tomu byly využity např. jako izolační materiál pro Sojourner, vozítko, které na Mars dopravila sonda Mars Pathfinder.

## C1 – Spinová alchymie

Autor: Lukáš Židek (e-mail: lzidek@chemi.muni.cz)

10 bodů

1.  $v = 8,89 \cdot 10^{10} \text{ m s}^{-1}$  vs  $c = 3 \cdot 10^8 \text{ m s}^{-1}$

2. 
$$\begin{array}{|c|c|c|} \hline 54 & 69 & 84 \\ \hline 72 & 87 & 102 \\ \hline 54 & 69 & 84 \\ \hline \end{array}$$

3.  $I_z = 5,273 \cdot 10^{-35} \text{ J s}$   
 $I_x = 0 \text{ J s}$

4.  $\hat{\mu}_x = 9,283 \cdot 10^{-24} \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} \text{ J T}^{-1}$

$\hat{\mu}_y = 9,283 \cdot 10^{-24} \text{ i} \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & -1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} \text{ J T}^{-1}$

$\hat{\mu}_z = 9,283 \cdot 10^{-24} \begin{array}{|c|c|} \hline +1 & 0 \\ \hline 0 & -1 \\ \hline \end{array} \text{ J T}^{-1}$

5.  $\hat{H} = 1,091 \cdot 10^{-22} \begin{array}{|c|c|} \hline -1 & 0 \\ \hline 0 & +1 \\ \hline \end{array} \text{ J}$

6.  $\hat{\rho}\hat{H} - \hat{H}\hat{\rho} = 1,047 \cdot 10^{-22} \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & -1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} \text{ J}$

7.  $f_0 = 329 \text{ GHz}$

8.  $f_0 = 500,25 \text{ MHz}$

9.  $f_0 = 498,79 \text{ MHz}$

10. 
$$\begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +\frac{1}{2} \\ \hline +\frac{1}{2} & 0 \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +\frac{1}{2} \\ \hline -\frac{1}{2} & 0 \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & 1 \\ \hline 0 & 0 \\ \hline \end{array}$$

11.  $P = 2 \cdot 10^{22}$

12.  $\hat{\rho}(0) = \begin{array}{|c|c|} \hline 0.50002 & 0 \\ \hline 0 & 0.49998 \\ \hline \end{array}$

13. Nulový signál

14. 
$$\begin{array}{|c|c|} \hline 1 & 0 \\ \hline 0 & 1 \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & \frac{1}{2} \\ \hline \frac{1}{2} & 0 \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & \frac{1}{2} \\ \hline \frac{1}{2} & 0 \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 1 & 0 \\ \hline 0 & 1 \\ \hline \end{array}$$
  
$$\begin{array}{|c|c|} \hline +\frac{1}{2} & 0 \\ \hline 0 & -\frac{1}{2} \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & \frac{1}{2} \\ \hline \frac{1}{2} & 0 \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & \frac{1}{2} \\ \hline \frac{1}{2} & 0 \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{|c|c|} \hline +\frac{1}{2} & 0 \\ \hline 0 & -\frac{1}{2} \\ \hline \end{array}$$
  
$$\begin{array}{|c|c|} \hline 0 & 1 \\ \hline -1 & 0 \\ \hline \end{array}$$

15. 50:  $\begin{array}{|c|c|} \hline 0 & -1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0 \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0$

51:  $\begin{array}{|c|c|} \hline 0 & -1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0 \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & 1 \\ \hline 0 & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0 \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0 \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & 1 \\ \hline 0 & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0$

52:  $1 2\pi f_0 1 2\pi f_0$

53:  $\begin{array}{|c|c|} \hline 0 & -1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0 \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +\frac{1}{2} \\ \hline +\frac{1}{2} & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0 \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0 \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +\frac{1}{2} \\ \hline +\frac{1}{2} & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0$

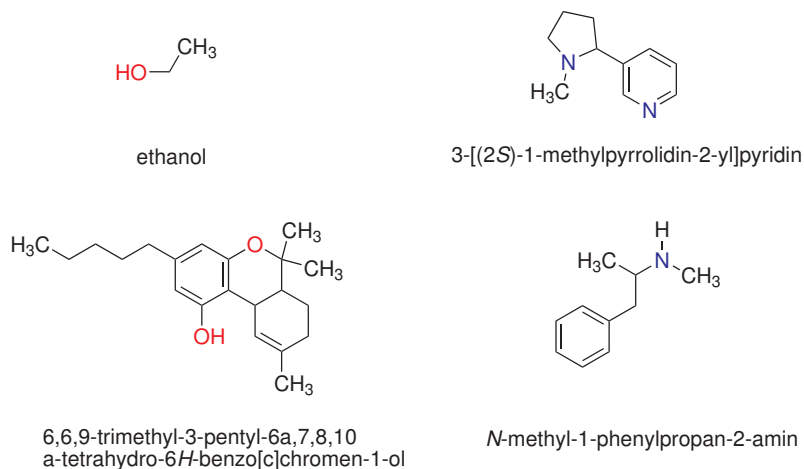
54:  $\begin{array}{|c|c|} \hline 0 & -1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0 \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +\frac{1}{2} \\ \hline -\frac{1}{2} & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0 \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +1 \\ \hline +1 & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0 \quad \begin{array}{|c|c|} \hline 0 & +\frac{1}{2} \\ \hline -\frac{1}{2} & 0 \\ \hline \end{array} 2\pi f_0$

## W – Doplnková úloha (první doplnková úloha)

Autor: Tomáš Buryška (e-mail: bary@mail.muni.cz)

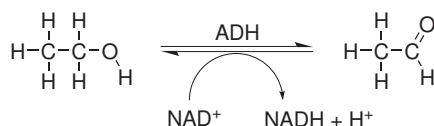
10 bodů

### 1. Řešení:



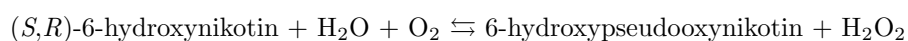
### 2. Alkohol dehydrogenasa

podle EC 1.1.1.1 – oxidoreduktasa – působící na CH-OH donoru –  $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$  slouží jako akceptor.



### 3. (*S,R*)-hydroxynikotin oxidasa

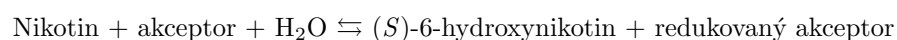
1.5.3.5/6 – oxidoreduktasy – působící na CH-NH skupinu donoru – s kyslíkovým akceptorem



kofaktorem je flavin adenindinukleotid

Nikotin dehydrogenasa 1.5.99.4

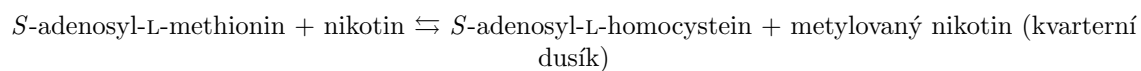
1.5.99.4 oxidoreduktasa – působící na CH-NH skupinu donoru – s ostatními akceptory



kofaktorem je flavin mononukleotid (FMN)

Nikotin N-metyltransferasa

2.1.1.49 – transferasy – přenášející jednonuhlíkaté skupiny – metyltransferasy



Řešení zahrnující cytochromy jsem sice nechtěl, ale uznal jsem je.

4. Havní reakcí jsou různé varianty hydroxylace prováděné Cytochromem P450 (CYP3A4, CYP2C9 a další). Druhou reakcí je epoxidace, kterou provádí prostaglandin G/H syntasa 1.
5. Hlavní funkcí je inhibice transportérů neurotransmitterů, a to dopaminu, serotoninu a noradrenalinu. Vzhledem k povaze Parkinsonovy choroby, se dříve používaly tyto látky k léčbě tohoto onemocnění. Než se zjistila rychle vznikající závislost a další negativní účinky.