

## Biochemická úloha

Zuzana Květenská, Jitka Tumpachová

Podstatou života je výměna látek a energie. Lidský organismus je v podstatě jedna velká pohybující se chemická reakce. Biochemie je věda o životě na molekulární úrovni. Pojdme se tedy společně podívat na některé otázky, kterými se biochemie zabývá.

Přes neustále probíhající chemické přeměny je pro organismus nezbytná stálost vnitřního prostředí, jež se udržuje bez ohledu na měnící se okolí. Jednou z podmínek pro udržení stálosti je rovnováha mezi katabolismem a anabolismem. Předmětem studia biochemie je pak struktura a funkce základních stavebních kamenů živé hmoty jako jsou například sacharidy, tuky, bílkoviny, nukleové kyseliny a další biomolekuly.

### 1) Z jakých prvků se látky organismu skládají? Napište hlavní 4.

uhlík, vodík, kyslík, dusík

Téměř všechny chemické reakce jsou umožňovány katalytickým efektem biologických katalyzátorů - enzymů.

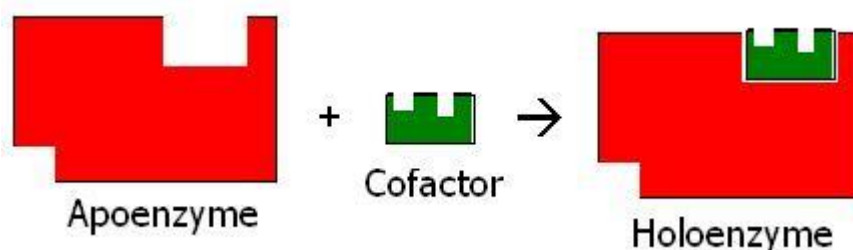
Enzymy jsou povahou proteiny složené z řetězců aminokyselin, které jsou specificky prostorově uspořádány. Pro správnou funkci enzymů je tedy nutné vhodné prostředí, které ovlivňuje také míru jejich aktivity. Příkladem může být vliv pH na trávicí enzymy. Pepsin, enzym přítomný v žaludku, je nejvíce aktivní při pH 1,5 - 3,5, které je zajišťováno vyplavováním kyseliny chlorovodíkové. Oproti tomu pankreatická lipáza, která se účastní trávení ve střevě, je nejvíce aktivní při pH 7,5 - 10.

### 2) Nakreslete jednoduchou strukturu enzymu, popište jeho jednotlivé části a jejich funkce.

Apoenzym (proteinová část) - samotný enzymově neúčinný, ani sám kofaktor katalytickou aktivitu neprojevuje.

Kofaktor (koenzym, ionty)

Aktivní centrum: vazební místo (vazba substrátu), katalytické místo (přeměna substrátu na produkt)





**3) Kde všude v buňce můžeme enzymy najít? Uveďte alespoň 4 příklady a ke každému místu v buňce uveďte alespoň jeden konkrétní příklad enzymu včetně jeho funkce.**

Enzymy lze nalézt na různých místech buňky a je jich opravdu mnoho, nemůžeme zde proto uvést všechna možná uznatelná řešení této úlohy.

Cytosol – enzymy glykolýzy

Buněčná membrána – enzymy, které jsou součástí membránových receptorů jako je například adenylátcykláza, tyrosinkináza

Mitochondrie – enzymy Krebsova cyklu nebo dýchacího řetězce

Jádro – enzymy účastníci se replikace, transkripce DNA

Biochemie se zabývá také jednotlivými metabolickými dráhami. V následující otázce se zaměříme na jeden z nejdůležitějších zdrojů energie pro organismus. Průběh této metabolické dráhy najdete na obrázku na další stránce.

**4) a) Jak se tato metabolická dráha jmenuje?**

glykolýza

**b) Co je hlavním produktem?**

pyruvát (kyselina 2-oxopropanová)

**c) Kde tato metabolická dráha probíhá?**

v cytosolu buněk

**d) Které kroky této metabolické dráhy jsou regulačními místy?**

reakce při které dochází k

- přeměně glukózy na glukózu-6-fosfát
- přeměně fruktózy-6-fosfátu na fruktózu-1,6-fosfát
- přeměně fosfoenolpyruvátu na pyruvát

Enzymy, účinné „urychlovače“ chemických reakcí, hrají velkou roli v životě farmaceuta. Mnoho léčiv působí na úrovni ovlivňování různých enzymatických reakcí vazbou na enzym, který může být takovou interakcí inhibován, aktivován, či jinak alterován. Takovým ovlivněním změníme rovnováhu probíhající chemické reakce a dojde tak k ovlivnění celé řady následujících dějů probíhajících v organismu.

Abychom si ilustrovali důležitost enzymů jako cíle léčiv, jako příklad postačí, abychom se podívali zblízka na léčiva používaná v léčbě hypertenze (vysokého krevního tlaku). Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jsou léčiva často používaná pro tuto indikaci. Enzym, který inhibují, se nazývá angiotenzin konvertující enzym (ACE).



**5) a) Jaké jsou substráty a produkty tohoto enzymu?**

Přeměňuje angiotenzinogen na angiotenzin I. Dále pak je jeho substrátem bradykinin, který rozkládá.

**b) Jakými mechanismy dochází ke snížení krevního tlaku inhibicí tohoto enzymu?**

Dochází k inhibici renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Angiotenzin II tedy nemůže způsobit vazokonstrikci arterií nebo zvýšit aktivitu sympatiku.

**c) Jaký vztah může mít inhibice ACE k častému nežádoucímu účinku této skupiny léčiv (kašel)?**

Inhibicí ACE nedochází k rozkládání bradykininu, ten se kumuluje v tkáních.

Zdroje obrázků použitých pro tvorbu zadání a autorského řešení  
metabolická dráha glykolýzy

SKÁLOVÁ, Lenka. *Základní biochemické dráhy v buňce: pracovní sešit k přednáškám z obecné biochemie pro posluchače FaF UK*. 3. vyd. Praha: Karolinum, 2014. ISBN 978-80-246-2662-8.

struktura enzymu

[https://en.wikibooks.org/wiki/Structural\\_Biochemistry/Enzyme/Apoenzyme\\_and\\_Holoenzyme](https://en.wikibooks.org/wiki/Structural_Biochemistry/Enzyme/Apoenzyme_and_Holoenzyme)

## Organická a farmaceutická chemie

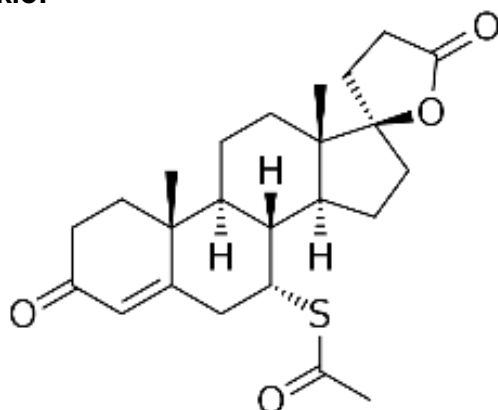
Mylan Rydrych

Následující úlohy nemají za úkol prověřit vaše znalosti. Mají za úkol naznačit styl výuky na FaF a ukázat, že chemie není jen o opakování -ný -natý -ičtý, i když i to je důležité pro další rozvoj. Není důležité odpovědět správně na všechny otázky, jde o to, naučit se přemýšlet nad mechanismy chemických reakcí a seznámit se s „něčím zajímavějším“.

Cesta je cíl.

Spironolakton působí jako tzv. draslík šetřící diuretikum. Díky své podobnosti s aldosteronem s ním může soupeřit o místo na receptoru. Tím snižuje tlak krve a redukuje ztráty draslíku, což je výhoda oproti většině diuretik z jiných strukturních skupin.

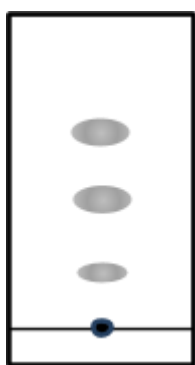
1) Podívejte se na jeho strukturu a odpovězte na otázku, jak jeho jméno vzniklo:



Řešení: Molekula obsahuje zároveň spirocyklus a lakton.

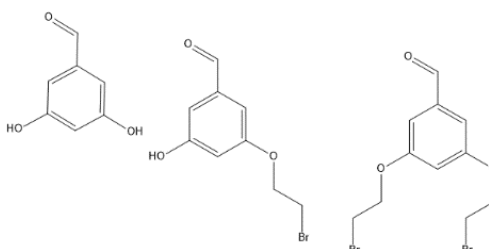
1g 3,5-dihydroxybenzaldehydu a 2,5g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bylo rozpuštěno v 40ml acetonitrilu. Do směsi bylo za stálého míchání přikápano 4g 1,2-dibromethanu. Reakce se uměle zahřála na 80°C a nechala běžet čtyři dny pod zpětným chladičem. Následně byla použita tenkovrstvá chromatografie (TLC) s mobilní fází hexan : ethyl-acetát v objemovém poměru 1:1. Stacionární fází byl SiO<sub>2</sub> naimpregnovaný látkou svítící pod UV 256nm nanesený na hliníkovou desku. Na chromatogramu jsou vidět tři skvrny.

2) Určete, která skvrna patří které látce. *Nápověda: Williamsonova syntéza*





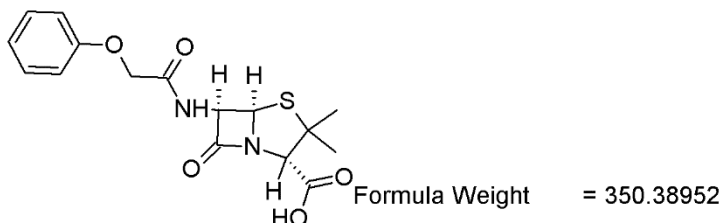
Řešení:  $K_2CO_3$  reaguje s fenolickou skupinou za tvorby karbaldehyd-resorcinolátu draselného. Ten reaguje s alkylbromidem mechanismem Williamsonovy syntézy a následuje substituce do první, posléze do druhé polohy a vzhledem k poměrům v reakci zůstává i trocha výchozí látky. Hydrofilní fenolická skupina se nahradí lipofilním alkylbromidem a proto bude nejméně zadržován na hydrofilním  $SiO_2$  (a tedy bude nejrychleji unášen lipofilní mobilní fází) disubstituovaný derivát, uprostřed bude monosubstituovaný derivát a spodní skvrna je výchozí resorcinol. Na úplném startu zůstaly vedlejší produkty způsobené oxidací a tepelným rozkladem.



ACD/Chemsketch je zdarma dostupný software pro práci s chemickými vzorci.

**3) Stáhněte si ho a vytvořte v něm molekulu penicilinu V, vygenerujte jeho relativní molekulovou hmotnost a systematický název podle IUPAC.**

Řešení:



(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxyacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid

Levodopa je nejčastěji používané léčivo na mírnění příznaků Parkinsonovy choroby.

**4) Zdůvodněte, proč se podává spolu s benserazidem nebo karbidopou.**

Řešení: inhibitory DOPA-dekarboxylázy mají za úkol zastavit metabolizaci levodopy v těle. Benserazid a karbidopa nepronikají přes hematoencefalickou bariéru, levodopa ano a proto se do cílové struktury (mozku) dostane ve větší koncentraci, než kdyby byla podávána samostatně.



10g NaOH v kádince bylo zalito 40ml vody. Kádinka se výrazně zahřívá.

**5) Stručně zdůvodněte popsaný jev.**

Řešení: hydroxid sodný ve vodném roztoku disociuje  $\text{NaOH} \rightarrow \text{Na}^+ \text{ a } \text{OH}^-$ . Tato reakce je silně exotermní a uvolněná energie se vyjádří rychlejším pohybem částic a makroskopicky jako přírůstek teploty.

**6) Navrhněte syntézu methyl benzoátu z kys. benzoové včetně postupu izolace.**

Řešení: správných syntéz je mnoho. Kyselina benzoová se rozpustí v bezvodém methanolu a za chlazení se postupně přidává  $\text{SOCl}_2$ .  $\text{SOCl}_2$  zreaguje s k. benzoovou za vzniku benzoyl chloridu a plynů HCl a  $\text{SO}_2$ , které z reakce vyšumí. Chlorid kyseliny benzoové okamžitě reaguje s methanolem za uvolnění HCl a našeho produktu – methyl benzoátu. Po přidání všeho  $\text{SOCl}_2$  se reakce ještě opatrně zahřeje a po vychladnutí okyselí vodným roztokem HCl. Roztok se třikrát vytřepe malým množstvím dichlormetanu v dělicí baňce. DCM se následně odpaří, na dně baňky zůstane methyl benzoát.

5g KOH se rozpustí v 80% ethanolu. Do roztoku se zavádí  $\text{CO}_2$  produkovaný v Kippově přístroji. V roztoku se začínají objevovat vločky bílé sraženiny.

**7) O jakou látku se jedná?**

Řešení: zaváděním  $\text{CO}_2$  do vodného roztoku vzniká roztok kyseliny uhličitě  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Ta reaguje s KOH za vzniku uhličitanu a hydrogenuhličitanu draselného  $\text{KHCO}_3$  a  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , které jsou nerozpustné v ethanolu a proto z roztoku vypadávají jako krystaly.

**8) Uveďte všechny produkty těchto reakcí ve vodném prostředí:**

$\text{CH}_3\text{OH} + \text{NaOH} \rightarrow$

Kys. paratoluensulfonová + triethylamin  $\rightarrow$

Řešení: první reakce neproběhne, druhá vytvoří tryethylammonium paratoluensulfonát.

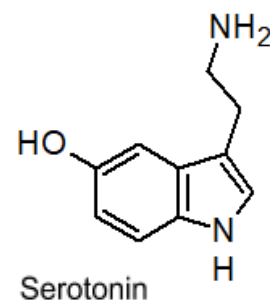
Na TLC chromatogramu vyvíjeném v soustavě methanol : ethylacetát má skvrna analytu retenční faktor zhruba 0,2. Pro ideální separaci pomocí sloupcové chromatografie by  $R_f$  měl být v rozmezí 0,4 až 0,6.

**9) Jak byste upravili mobilní fázi tak, aby se  $R_f$  zvýšil?**

Řešení: jakákoliv hydrofilnější mobilní fáze, například  $\text{CH}_3\text{OH} 3 : 1 \text{ EtAC}$ .

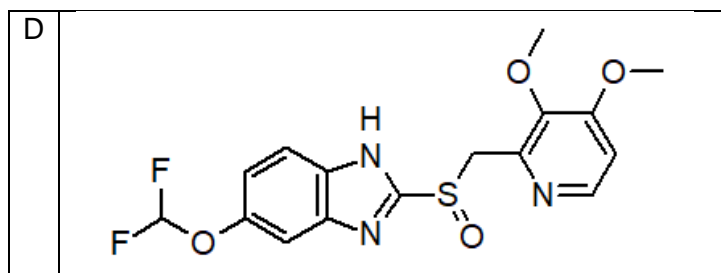


Serotonin je jeden z nejdůležitějších neurotransmitterů v centrální nervové soustavě. Obvykle bývá spojován s pocitem štěstí a léčiva, která ovlivňují jeho množství na nervových synapsích jsou využívána jako antidepresiva. Pokud se serotonin naváže na receptor na vnitřním povrchu cévy, hladké svalstvo v cévní stěně se smrští a tím zredukuje svůj průměr. Tohoto se využívá například při terapii akutních migrenických záchvatů.



**10) Prohlédněte si strukturu serotoninu a rozhodněte, která z uvedených sloučenin bude interagovat s receptory pro serotonin a krátce zdůvodněte proč.**

A	
B	
C	



Řešení: struktura C obsahuje farmakofor obdobný serotoninu. Jedná se o bromokriptin. Ostatní sloučeniny jsou pentoxifylin, rutin a pantoprazol.

Spektrofotometrie je velmi užitečná, rychlá a nenákladná metoda v kvantitativní analýze. Velmi zjednodušeně se jedná o pozorování intenzity světla o přesně definované vlnové délce procházející vrstvou roztoku látky (nejčastěji 1cm). Míra zachycení procházejícího světla se nazývá absorpance, je lineárně přímá závislá na koncentraci. Spektrofotometrickým měřením bylo zjištěno, že zkoumaná látka vykazuje největší absorpaci při 635nm. Následně se připravily vzorky o známých koncentracích, které byly změřeny při tomto peaku.

koncentrace [g/l]	$A_{635nm}$
0,30	0,362
0,60	0,506
1,00	0,698
1,50	0,938

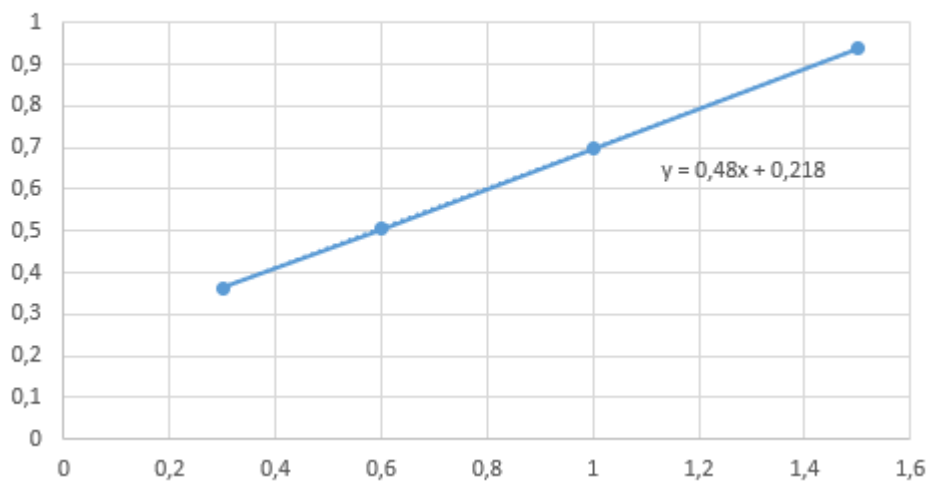
**11) Sestrojte v tabulkovém editoru kalibrační křivku podle výše popsaných hodnot absorpance a odpovězte na otázku, jakou koncentraci má neznámý vzorek s absorpací 0,532.**

Řešení: stačí přepsat tabulku do Excelu, vytvořit graf a v nastavení tabulky zaškrtnout "Display equation on chart". Následně se za y do rovnice dosadí zadaných 0,532 a úpravou rovnice dojde k  $x = 0,654$  g/l.





závislost absorbance na koncentraci [g/l]



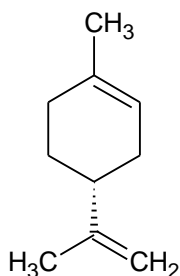
## Enantiomery

Isabela Whelanová

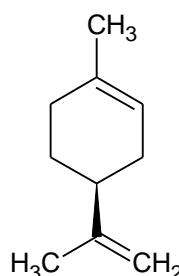
Ve farmacii je velice důležité prostorové uspořádání molekul. I nepatrná změna ve struktuře látky může vyvolat velkou změnu v účinku na lidský organismus. Příkladem toho jsou enantiomery. Enantiomery sice na první pohled vypadají stejně, ale při bližším zkoumání zjistíme, že jsou to zrcadlové obrazy. Liší se v orientaci navázaných substituentů na tzv. chirální uhlík, který má čtyři jednoduché vazby se čtyřmi různými substituenty. Jelikož mají tyto látky jiný tvar, interagují s jinými receptory či enzymy v těle, protože nemohou „zapadnout“ do těch samých – podobně, jako si nelze nasadit levou rukavici na pravou ruku.

Poměrně hezký příklad poskytují citrusové plody. V plodech citronovníku a pomerančovníku se nachází monoterpen, který je zodpovědný za jejich vůni. V pomeranči se ale nachází jiný enantiomer, než nalezneme v citronu (avšak enantiomer z citronu můžeme najít v jiných rostlinách, např. borovicí).

**1) Zakresli vzorce těchto dvou enantiomerů s důrazem na rozdíly mezi nimi a správně je pojmenuj.**



*R-limonen (pomerančový)*



*S-limonen (citronový/borovicový)*

Všechny enantiomery nemají takto pěkné účinky. V 50. letech se prodávalo jako léčivo látka, jejíž jeden enantiomer měl za následek těžké poškození plodu. Tato skutečnost byla objevena až poté, co byl lék v oběhu a stihl tak poškodit stovky lidí.

**2) Jak se tato látka jmenuje a na jaké potíže byl lék předepisován právě těhotným ženám?**

Nazývá se Thalidomid, používal se na léčbu těhotenské nevolnosti.

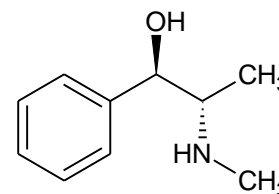
**3) Jak se nazývá směs, ve které je stejné množství obou enantiomerů dané látky?**

*racemická směs*

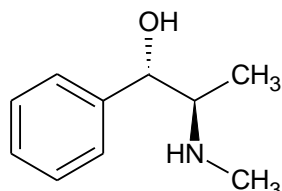


Podobné enantiomerům jsou diastereomery.

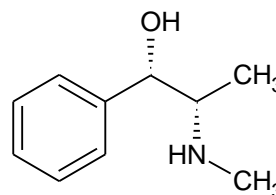
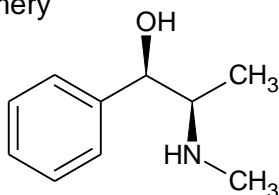
4) Vytvoř jeden enantiomer a jeden diastereomer od sloučeniny na obrázku.



enantiomer



diastereomery



Tato látka se řadí mezi protoalkaloidy. Využívá se ve farmacii, např. při léčbě astmatu nebo narkolepsie. Víš, jak se tato látka jmenuje? Pojmenuj i dva její izomery, které jsi vytvořil v úkolu č.4

Látka se nazývá pseudoefedrin, konkrétněji je to (R1, R2)-pseudoefedrin.

Jejím enantiomerem je (S1, S2)-pseudoefedrin, diastereomery jsou (R1, S2)-efedrin (vlevo) a (S1, R2)-efedrin (vpravo).

5) Zdůvodni, proč jsou výroba a prodej efedrinu přísně hlídány.

*Efedrin je výchozí látka při výrobě metamfetaminu, který je zneužíván jako návyková látka (laicky je metamfetamin známý spíše jako pervitin).*