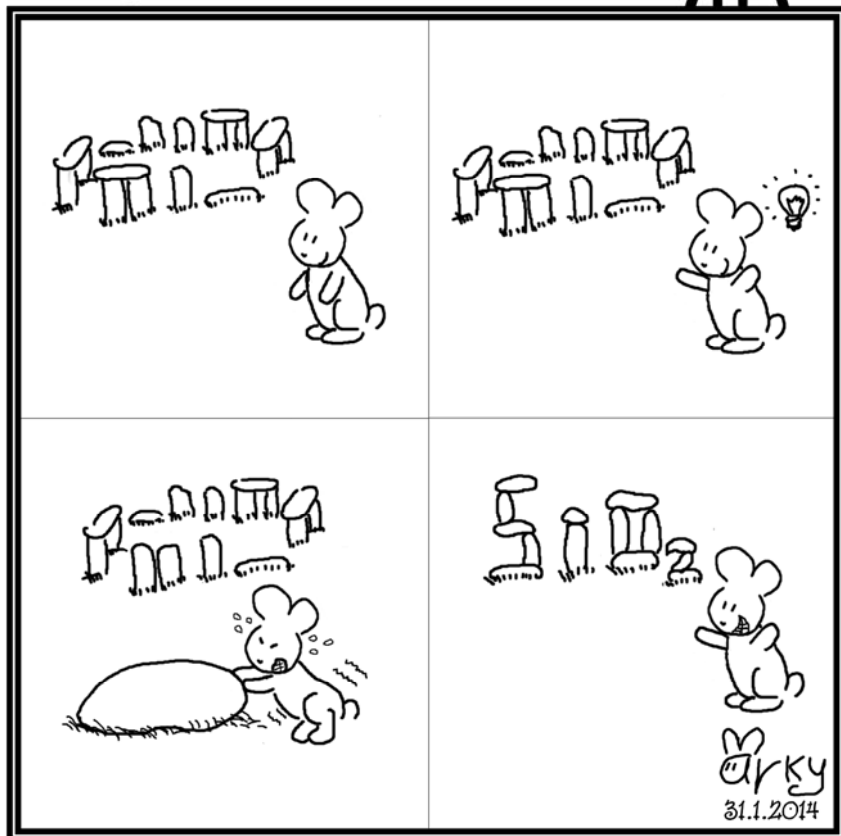


Zajíček chemik



Korespondenční Seminář Inspirovaný Chemickou Tematikou

Ročník 12 (2013/2014)

Série 3

Transportéry tak uzavírají buněčné pochody biotransformace léčiv. Tento složitý proces v jednotlivých fázích zajišťuje, aby se buňky nezahltily cizorodými látkami a aby se průběžně čistily. To nám bohužel občas komplikuje situaci při vývoji nových cizorodých látek s léčivými účinky.

Vliv biotransformace na vývoj léčiv

Pochopit principy biotransformace léčiv je důležitou součástí farmakologického výzkumu především vzhledem k vývoji nových léčiv a vzhledem k možným interakcím léčiv, které na úrovni metabolismu mohou vznikat při současném podávání několika léčiv najednou. Je těžké predikovat biotransformační pochody, které budou u nového léčiva probíhat, a ještě těžší je snažit se odhadnout biologické účinky hypotetických metabolitů. Vznik toxického metabolitu může být nepřekonatelnou překážkou ve vývoji nového léčiva. Experimentální testování toxicity je možné provádět až v preklinické části vývoje nového léčiva, kdy už do slibné látky byly investovány miliony dolarů a roky času. Proto je zapotřebí pochopit metabolismus co nejlépe, aby se dalo co nejdříve odhadnout, jak je vhodné navrhovanou účinnou látku upravit, aby prošla biotransformací s co nejlepším účinkem a dal se tak vývoj léčiv o něco urychlit a zlevnit.

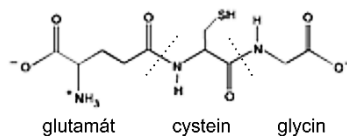
Závěr

V tomto díle jsme se pokusili shrnout problematiku chemických přeměn cizorodých látek v živých organismech. Téma je to široké a obsáhlé, a nemohli jsme se tudíž věnovat konkrétním reakcím u jednotlivých léčiv, které jsou mnohdy komplikované tak, že v moči pacienta můžeme odhalit až desítky různých metabolitů vycházejících z jedné podané cizorodé látky – léčiva.

V následujícím a posledním díle se zaměříme na způsoby, jakými se metabolismus léčiv ovlivňuje, jak se tomu vyvarovat, nebo jak toho naopak využít.

Fáze III – vylučování

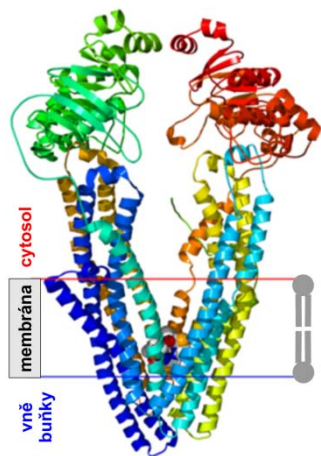
Po reakcích fáze II mohou být vzniklé konjugáty dále metabolizovány. Například glutathionové konjugáty mohou být přeměněny na acetylcysteinové konjugáty pomocí γ -glutamyltranspeptidázy a dipeptidázy odbouráním γ -glutamátu a glycinu z molekuly glutathionu a následnou acetylací cysteinového zbytku.



Glutathion (GSH)

Hlavním mechanismem fáze III je vylučování vzniklých metabolitů z buněk pomocí membránových transportérů převážně z rodiny tzv. ATP-binding cassette (ABC) transportérů, mezi které patří P-glykoprotein (*P-gp*) a tzv. „multidrug resistance“ proteiny 1-7 (MRP1-7). ABC transportéry jsou schopny přenášet ven z buňky za spotřeby ATP velké množství chemicky rozličných látek od rozměrných lipofilních léčiv a toxinů až ke konjugovaným organickým aniontům, přičemž ve fázi II vložené velké anionické skupiny typu glukuronové kyseliny právě fungují jako rozpoznávací značky pro transport z buňky.

ABC transportéry se vyskytují jak v membránách buněk důležitých pro absorpci (plíce, střevo), tak i pro metabolismus a vylučování (játra, ledviny). Navíc tyto transportéry pomáhají udržovat bariéry kolem důležitých orgánů (mozek, placenta).



Struktura P-glykoproteinu

PDBID:3G5U

upraveno dle: wikipedia.org

ABC transportéry jsou bohužel také často značně zmnoženy v některých typech rakovinných buněk, což těmto buňkám umožňuje déle vzdorovat léčbě.¹⁸ A právě při odhalování příčin rezistence rakovinných buněk vůči léčbě byly také Julianem a Lingem v roce 1976 objeveny.¹⁹ V léčbě se tedy začíná uvažovat o využití inhibitorů ABC transportérů, hlavně P-gp, které zajistí, že se protinádorová léčiva v nemocných buňkách udrží déle a budou účinnější.



Korespondenční seminář
probíhá pod záštitou
Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy
Hlavova 2030
128 43 Praha 2

Milí příznivci chemie i ostatních přírodovědných oborů!

Právě držíte v rukou zadání úloh Korespondenčního Semináře Inspirovaného Chemickou Tematikou, KSICHTu. Už dvanáctým rokem pro vás, středoškoláky, KSICHT připravují studenti a zaměstnanci Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy, Vysoké školy chemicko-technologické v Praze, Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, Univerzity Palackého v Olomouci, Technické univerzity v Liberci a Univerzity Pardubice.

KSICHT na Internetu

Na webových stránkách KSICHTu¹ naleznete brožurku ve formátu PDF a rovněž aktuální informace o připravovaných akcích.

Pokud máte dotaz k úloze, můžete se zeptat přímo autora na e-mailové adrese ve tvaru jmeno.prijmeni@ksicht.natur.cuni.cz. Jestliže má úloha více autorů, pište prvnímu uvedenému.

Výlet s KSICHTem

Pozor, pozor! I letos se bude konat jarní výlet s KSICHTem. Místo a termín budou upřesněny. Prosíme zájemce, aby se včas zaregistrovali na stránkách KSICHTu², a to co nejdříve, počet míst je omezen! Informace k výletu budeme na webu průběžně aktualizovat.

Termín odeslání 3. série

Série bude ukončena 3. března 2014. Vyřešené úlohy je třeba odeslat nejpozději v tento den (rozhoduje datum poštovního razítka či čas na serveru KSICHTu).

¹⁸ Leslie et al (2005). *Toxicol Appl Pharmacol.* 204, 216.

¹⁹ Juliano & Ling (1976). *Biochim. Biophys. Acta* 455, 152.

¹ <http://ksicht.natur.cuni.cz>

² <http://ksicht.natur.cuni.cz/akce-ksichtu>

Úvodníček

Drazí Ksicht'áci, drahé Ksicht'ačky,

po zasloužené vánoční přestávce vám přinášíme novou sérii KSICHTu. Počasí sice zrovna nepřeje venkovním dobrodružstvím, ale o to snáze se s námi můžete ponořit do řešení záhad. Spojujícím tématem této série je totiž cesta za tajemstvím. Do víru nebezpečí vás vrhne již první úloha, ve které se na chvíli stanete odvážnými vzduchoplavci nad dosud neprozkoumanými krajinami. Pouze vaše chemické znalosti a přesnost vašich výpočtů vás budou dělit od tragického ztroskotání v nepropustné divočině. Dokážete bezpečně dorazit až do cíle?

Ani nejlepší balon vás však nedostane tam, kam se s námi podíváte v úloze druhé - do země bohů, Ásgardu. Vaším úkolem bude pomoci skřítkům dát dohromady návod na přípravu neporazitelného kladiva Mjöllni. S dobrými znalostmi anorganické chemie by to nemělo být tak těžké a i kdyby, nehynoucí vděčnost bohů za trochu úsilí přece stojí. Po práci s těžkými kovy však člověku pořádně vyhládne. Věřím proto, že oceníte přestávku na výživnou svačinu v úloze třetí. Malou komplikací je však návod, který nejspíše psal nějaký notně přepracovaný chemik. Jsme velmi zvědaví na fotky vašich výsledků.

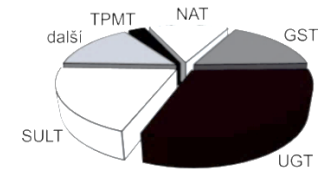
S ještě mastnými prsty se ve druhé půlce série zanoříme do starých učebnic vonících usazeným prachem a sazemi ze starých petrolejek. Podarí se vám rozluštit návody našich prapředků a zopakovat některé z jejich experimentů? Dáváte-li před dávnou minulostí přednost moderní vědě, určitě oceníte malý detektivní případ plný šifer z prostředí nukleových kyselin. Zjistíte s námi, kdo nachystal pro Jeremyho do mrazáku tajemnou krabičku?

Doufáme, že vás první série v letošním kalendářním roce bude bavit alespoň tolik, jako ty předchozí, a budeme se těšit na shledání na jaře.

Honza Havlík

Fáze II – konjugace

Cílem II. fáze biotransformace je vytvořit ještě větší a polárnější molekuly a zabránit tak metabolitům ve zpětné resorpci z vylučovacích orgánů do krevního oběhu. Nejtypičtějším reakcemi jsou konjugace s kyselinou glukuronovou, s glutathionem a aminokyselinami.⁵ Dále mohou látky podléhat sulfataci, acetylace, methylaci a konjugacím (viz Tabulka 3).



Zastoupení enzymů fáze II na biotransformaci léčiv¹⁷

Tabulka 3 – Konjugací reakce fáze II

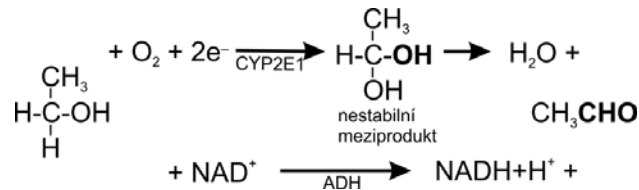
Reakce	Enzym	Funkční skupiny
Glukuronidace	UDP-glukuronosyltransferáza (UGT, EC 2.4.1.17)	-OH, -NH ₂ -COOH -SH
Sulfatace	Sulfotransferáza (SULT, EC 2.8.2.1)	-NH ₂ -SO ₂ NH ₂ -OH
Methylace	Methyltransferáza (např. TPMT, EC 2.1.1.67)	-OH -NH ₂
Acetylace	N-Acetyltransferáza (NAT, EC 2.3.1.5) O-Acetyltransferáza (např. COMT, 2.1.1.6)	-NH ₂ -SO ₂ NH ₂ -OH
Konjugace aminokyselin		-COOH
Konjugace glutathionu	Glutathion-S-transferáza (GST, EC 2.5.1.18)	epoxidy organické halogenidy

Farmakokinetika některých léčiv je ovšem založena právě na tom, že konjugáty jsou ve střevě rozloženy a původní látka se opět může vstřebávat do krevního oběhu. Prodlužuje se tak setrvání látky v organismu i její účinek. Typickým příkladem je perorální hormonální antikoncepce složená z ethinylestradiolu a některého z gestagenů (např. levonorgestrelu). Hormony takto dodávané si zachovávají aktivitu i po biotransformačních reakcích I. fáze. Konjugáty vzniklé reakcemi II. fáze putují z jaterních buněk žlučí do střeva. Zde se do nich pustí střevní mikroflóra, dochází k dekonjugaci a zpětné resorpci látek do krevního oběhu. Tomuto ději se říká **enterohepatální cyklus** – tedy oběh látek mezi střevem (vylučovací orgán) a játry (biotransformační orgán). Dojde-li z nějakého důvodu k dysbalanci střevní mikroflóry (např. při infekčním průjmu nebo při podávání širokospektrých antibiotik), konjugáty odcházejí z těla ven, enterohepatální cyklus neprobíhá a účinnost antikoncepce se výrazně snižuje.

¹⁷ Jancova et al (2010). *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc* 154, 103.

Ethanol se v lidském organismu odbourává na ethanal¹⁵ (acetaldehyd) převážně pomocí alkoholdehydrogenázy (ADH) za přispění NAD^+ . Pokud ale koncentrace alkoholu stoupne nad 0,5 g/l, začne převažovat mikrosomální oxidace pomocí jednoho zástupce CYP enzymů – CYP2E1. Ten si naše játra dovyrobí, aby se alkoholu co nejrychleji zbavila. Bohužel jsou s tím spojeny dva problémy.

Prvním problémem je, že CYP2E1 na rozdíl od ADH při této oxidaci produkuje reaktivní formy kyslíku – radikály, které jsou pro buňku toxické. Je tomu tak proto, že CYP2E1 provádí nejprve svou klasickou oxidaci a až poté se přebytečný kyslík uvolní, ale s velkou energií. ADH si oproti tomu jen odebere elektrony z NAD^+ a předá mu přebytečné vodíky za vzniku $\text{NADH}+\text{H}^+$.



Druhý problém pak nastává další den ráno při snaze ulehčit si kocovinu¹⁶, a to proto, že CYP2E1 metabolizuje známé analgetikum paracetamol na hepatotoxický produkt. Za běžné situace to není takový problém, protože hladina CYP2E1 je nízká a nízké jsou tudíž i koncentrace hepatotoxického produktu. Pokud si ale předchozí nestřídmou konzumací alkoholu CYP2E1 předvyrobíme, následná „lčba“ kocoviny paracetamolem ničí játra mnohem rychleji. Lepší volbou pak je na bolení hlavy ibuprofen (metabolizovaný v jiném CYP – CYP2C9) nebo úplně nejlépe nepít tak, abyste měli kocovinu.

Kromě CYP se fáze I účastní také další enzymy jako například již zmíněná ADH, ale také xanthinoxidáza či aldehyddehydrogenáza, která nás zbavuje oněch bolehlavých aldehydů.

Obecně se dá říct, že skoro jakákoliv chemická reakce, kterou by mohla být cizorodá látka upravena, bude pravděpodobně katalyzována nějakým enzymem účastnícím se fáze I biotransformace a nejspíš to bude CYP. Finální produkty pak obsahují chemicky reaktivní skupiny jako např. $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$, apod. Tím jsou upraveny tak, aby mohly přejít ke konjugacním reakcím fáze II.

¹⁵ který se dále metabolizuje na kyselinu octovou, která pak může vstoupit přímo do Krebsova cyklu.

¹⁶ kterou způsobují hlavně aldehydy

Zadání úloh 3. série 12. ročníku KSICHTu

Úloha č. 1: V balónu napříč Afrikou

(10 bodů)

Autor: Luděk Míka



Nazítří, v čísle z 15. ledna, uveřejnil Daily Telegraph tento článek:

Afrika vydá konečně tajemství svých rozlehlých pustin. Moderní Oidipus nám dá klíč k záhadě, kterou nemohli rozřešit učenci šedesátí století. Vypátrat prameny Nilu, fontes Nili querere, bylo kdysi pokládáno za nesmyslnou snahu, za neuskutečnitelný přelud. ...

Ale práce odvážných průkopníků vědy budou teď obnoveny odvážným pokusem doktora Fergussona, jehož pozoruhodné výzkumy mohli naši čtenáři už často ocenit.

Tento neohrožený badatel hodlá přeletět celou Afriku od východu k západu s balónem. Jsme-li dobře zpraveni, bude východiskem této úžasné cesty ostrov Zanzibar při východním pobřeží. Co se místa konečného přistání týče, to nikdo přesně nezná. ...

1. Jak se jmenuje kniha, ze které jsou úryvky v této úloze? Kdo tuto knihu napsal?

Nejprve začněme s něčím menším, než jsou vzducholodě, s balonky pouťovými. Pro jednoduchost v celé úloze počítejte s tím, že plyny se chovají ideálně a pokud není řečeno jinak, uvažujte podmínky 25 °C, 1 atm.

2. Vypočtete hustotu vzduchu. Pro jednoduchost předpokládejte, že vzduch je tvořen směsí dusíku a kyslíku v molárním poměru 4:1.

3. Vypočtete „nosnost“ vodíku, helia a amoniaku. „Nosnost“ vyjádřete jako hmotnost tělesa, které unese 1 dm³ plynu.³

4. Čím by se dal naplnit balónek, aby měl větší „nosnost“ než plynný vodík?

S pouťovým balónkem to ale není tak jednoduché. Na plyn v balónku netlačí jen atmosféra, ale i gumový balónek. V balónku je tedy tlak větší než 1 atmosféra. Při pokusech s reálným balónkem byly naměřeny tyto hodnoty: hmotnost balónku 2,41 g, tlak v nafouknutém balónku je o 5,10 kPa vyšší než tlak atmosférický.

5. Vypočtete objem reálného balónku nafouknutého heliem tak, aby se právě vznášel.

³ Nápověda: Vypočtete, kdy se vyrovná vztaková síla síle gravitační.

- Vypočtete, kolik pouťových balónků z předchozí otázky je možné nafouknout z jedné bomby helia. Bomba s heliem má objem 20 litrů a počáteční tlak je 220 bar.
- Co se stane, když si přivážeme balónky podle předchozího výpočtu pomocí provázku na ruku?
- Vysvětlete, co se stane s balónkem naplněným heliem, který si koupíte na pouti a který vám pak uletí.

Nyní se konečně dostáváme k balónu doktora Fergussona.

Doktor Fergusson se už dlouho zabýval podrobnostmi své výpravy. Je jasné, že předmětem jeho neustálé péče byl balón, nádherný dopravní prostředek, který je měl unášet vzduchem.

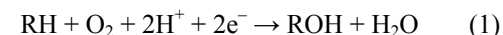
Aby nemusil dávat balónu příliš velké rozměry, rozhodl se především napustit jej vodíkem, který je čtrnáctapůlkrát lehčí než vzduch. Doktor přesnými výpočty zjistil, že má-li balón vzlétnout s nezbytnými cestovními potřebami a s jeho přístrojem, musí unést zatížení tisíc osm set kilogramů. Bylo proto nutné zjistit, jaká bude jeho nosná síla, schopná unést takovou váhu, a z toho pak vypočítat jeho obsah.

- Jak velký je balón doktora Fergussona? Vypočtete jeho průměr, předpokládejte, že balón má tvar koule.

„Pánové, lidé se mnohokrát pokoušeli libovolně vystoupit nebo sestoupit beze ztráty plynu nebo přítěže balónu. Francouzský vzduchoplavec Meunier toho chtěl dosáhnout stlačením vzduchu uvnitř balónu. Belgičan doktor van Hecke vyvinul za pomoci křidel a lopatek svíslé působící sílu, která však byla ve většině případů nedostatečná. Praktické výsledky nejrůznějších zařízení byly bezvýznamné. Rozhodl jsem se proto zaútočit na tento problém přímo. Především jsem zcela odmítl přítěž, ponechávaje si ji jen pro mimořádné případy, kdyby například selhal můj přístroj, nebo kdybych musil rychle vzlétnout, abych se vyhnul překážce.“

- Vymyslete způsob, jak by šlo jednoduše vyřešit ovládnání klesání a stoupání balónu, aniž by bylo nutné vypouštět nosný plyn nebo odhazovat závaží. (Neuvažujte balón horkovzdušný, uvažujte balon naplněný plynem lehčím než vzduch.)
- Nevýhodou vodíku je jeho hořlavost. Vypočtete kolik vody (po zkapalnění) vzniklo při tragické nehodě lodi Hindenburg. Objem plynu byl 200 000 m³.
- A nakonec otázka z úplně jiného soudku. Proč se doktor Fergusson rozhodl přeletět Afriku od východu k západu a ne opačným směrem?

Nejčastější reakcí je monoxygenace (např. hydroxylace):



Díky vkládání kyslíku se většinou substráty CYP (což kromě cizorodých látek jsou i látky endogenní, např. steroidní hormony) stávají polárnějšími a hůře se chytají do biologických membrán. Kromě této základní reakce jsou cytochromy schopny mnoha dalších reakcí (Tabulka 2). Všechny tyto reakce vyžadují přítomnost molekulárního kyslíku a zdroj elektronů, který nejčastěji představuje NADPH-cytochrom P450 reduktáza nebo cytochrom b₅. Vždy pak reakce začíná vložím jednoho kyslíkového atomu a následně dochází k přeuspořádání struktury, které může vyústit v asi 50 různých typů reakcí.

Tabulka 2 – Reakce cytochromů P450

Reakce	Typ substrátu	Příklad
hydroxylace	aromáty alifatické látky organické látky obsahující dusík (N-)	lidokain ibuprofen
epoxidace	aromáty alkeny	benzo[a]pyren
dealkylace	organické látky obsahující dusík (N-) organické látky obsahující síru (S-) organické látky obsahující kyslík (O-) steroidy	diazepam, kofein 6-methylthiopurin kodein cholesterol
oxidace	organické látky obsahující dusík (N-) organické látky obsahující síru (S-) organické látky obsahující halogeny (X-) aldehydy alkoholy	arginin chlorpromazin halothan ethanol
aromatizace	androgeny	testosteron
redukce	organické látky obsahující halogeny (X-) a azoskupiny	halothan
dehalogenace	celková anestetika	halothan
deaminace	aminy	kofein, amfetamin
desulfurace	sulfáty	
hydrolýza	amidy estery	
denitrace	nitráty	
peroxidace		

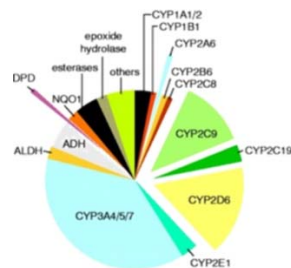
CYPy se od běžných enzymů liší nejen šíří svých reakcí, ale také i svou substrátovou specificitou, která u běžných enzymů nebývá široká. Naopak CYPy metabolizují až ¾ léčiv, které se dnes používají, včetně klasického moravského „léčiva“ – slivovice.

V I. fázi dochází k reakcím, jejichž účelem je vložit¹² do molekuly vhodnou funkční skupinu pro reakce II. fáze. Ve II. fázi pak dochází ke skutečné „detoxifikaci“, kdy se na cizorodou látku „nalepi“ specifické skupiny, které slouží jako značky pro vyloučení. Produkty těchto reakcí pak tvoří většinu z vylučované formy cizorodých látek. Po proběhlé biotransformaci je látka z buňky vynesena pomocí transportérů ve III. fázi, které rozpoznávají vložené specifické skupiny, a následně je látka vyloučena i z těla samotného.

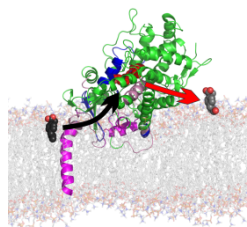
Mnoho reakcí I. a II. fáze může probíhat na stejné sloučenině najednou na různých místech, takže vzniká celá řada různých metabolitů. Navíc podobnými změnami procházejí také endogenní látky, a tak se mohou jejich biotransformace společně s biotransformacemi léčiv vzájemně ovlivňovat.

Fáze I – funkcionalizace

Jak už bylo řečeno výše, cílem reakcí I. fáze je vložit do struktury molekuly vhodnou funkční skupinu nebo takovou skupinu ve struktuře odkrýt. Mezi tyto vhodné skupiny patří hydroxyl, karbonyl, karboxyl, amino- a sulfanylová skupina. Tyto skupiny se pak účastní následné konjugací reakce II. fáze. Metabolity jsou po proběhnutí reakce I. fáze obecně polárnější než původní látky, tudíž se lépe vylučují z organismu a je také bráněno jejich zpětné resorpci přes biologické membrány do krevního oběhu. Většina reakcí I. fáze probíhá na speciálních enzymech – cytochromech P450 (CYP), přítomných v jaterních buňkách na endoplazmatickém retikulu a v mitochondriích.



Zastoupení enzymů fáze I na biotransformaci léčiv¹³



Cytochrom P450 2C9 s ibuprofenem¹⁴

CYPy tvoří důležitou rodinu enzymů, jejíž zástupce lze najít ve všech organismech na Zemi, ať se jedná o bakterie, rostliny či živočichy. Jejich název souvisí s jejich barevností (*chroma* – řec. barva) a ta zase s faktem, že obsahují hemovou skupinu absorbující světlo v tzv. Soretově pásu o vlnové délce 450 nm. Tato hemová skupina odpovídá za katalytické účinky cytochromů a jejich nebývale širokou reaktivitu.

¹² nebo ji uvolnit

¹³ Evans & Relling (1999). *Science* 286, 487.

¹⁴ Berka et al. (2011). *J. Phys. Chem. A* 115, 11248.

Úloha č. 2: Mjöllni

(8 bodů)

Autorka: Lenka Šimonová a kolektiv nejvyššího severského božstva



Poznáte ho podle kladiva. Bez něj nedá ani ránu. Je to bůh a také rebel. A možná se stane legendou. Pokud zkrátí vlastní pýchu. Zrodil se v severské mytologii a je zároveň členem elitní láně superhrdinů komiksového gigantu Marvel, který už přivedl na plátna kin jeho sourozence Spidermana, Iron mana nebo mutanty X-Men. Je to bůh hromu, deště, nebe a plodnosti země. Je strážcem a vykonavatelem spravedlnosti. Pokud stále ještě nevíte, o koho se jedná - jeho otcem byl sám nejvyšší bůh Ódin, manželkou Sif a s ní měl dceru Trúd. Dnes ale ponecháme boha na pokoji. Má už tak dost práce, aby lidé nepřestali věřit v jeho schopnosti při nastolování spravedlnosti. Poohlédneme se raději po jeho kladivu a pokusíme se přijít na kloub jeho zázračné moci...

Pro začátek si spočítáme některé fyzikální charakteristiky.

1. Vypočítejte objem kladiva a spočítejte jeho hmotnost. Na konci úlohy naleznete jeho náčrt a rozměry.

Skřítci Sindri a Brokk strávili celou noc přemýšlením, kolik kterého prvku musejí smísit, aby vytvořili dokonale magickou slitinu. Nad ránem měli konečně sepsanou celou tabulku se všemi potřebnými údaji a s pocitem uspokojení šli spát. Zatímco však spali, navštívil jejich příbytek zlý Loki a některé údaje smazal myslé, že nyní nebudou schopni slitinu připravit. Když se skřítci probudili a chtěli se pustit do práce, s hrůzou zjistili, že jejich nepřítel byl rychlejší než oni...

prvek	A [g/mol]	látkové množství [mol]	hmotnost [g]	hm.%
W	183,8	78,4		
Pt	195,1		43248,79	
Sg	263,1	27,4		
Ga	69,7			2
Pr	140,9		28829,71	
As	74,9	192,4		
Ti	47,9	677,6		
Pb	207,2			58

2. Pomozte Sindrimu a Brokkovi doplnit chybějící údaje do tabulky.
3. Přiřaďte následující charakteristiky k jednotlivým prvkům z tabulky:
 - a) Antidetonanční přísada ve formě organokovu. Jedovatý.
 - b) Vzácná zemina, jejíž oxidy žlutě barví sklo.
 - c) Vedlejší produkt při výrobě hliníku. Nízká teplota tání. Smáčí sklo.
 - d) Redukcí jeho solí v červeném žáru vodíkem (nebo působením alkalického kovu) vznikají intenzivně zbarvené látky leskem připomínající bronz.
 - e) Radioaktivní. Připraven uměle v urychlovači částic.
 - f) Jeho sloučenina využívána jako cytostatikum. Často tvoří čtvercové komplexy.
 - g) Korozivzdorný i ve slané vodě. Vyrábí se tzv. Krollovou metodou.
 - h) Příměs v polovodičích typu n. Důkaz se provádí Marschovou-Liebiovou zkouškou. Známý jed.

Každé správné magické kladivo musí být vytvořeno z devíti prvků. Nejdůležitější ze všeho je ale „srdce“, bez něj by bylo kladivo bezcenné. Jaké štěstí, že si Sindri udělal poznámku na malý kousek papírku, který schoval pod polštářem...

4. Jaká je hmotnost srdce kladiva? Určete o jaký prvek se jedná za předpokladu, že jeho látkové množství tvoří 0,5565 % látkového množství celého kladiva.

Přes všechny překážky a s vaší vydatnou pomocí se skřítkům podařilo vyrobit magickou zbraň - supertěžké kladivo Mjöllni, které darovali jednomu z nejvyšších bohů - samotnému Thorovi.

5. Jakou energii musí Thor vynaložit, aby zvedl své kladivo do výšky 1,5 metru, pokud na Ásgardu působí gravitační zrychlení $g_{\text{Asg}} = 25 \text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$?
6. Kolik gramů antracitu by se muselo spálit, aby se uvolnilo stejné množství energie, jaké Thor potřebuje na Ásgardu na zvednutí svého kladiva? Počítejte s tím, že antracit obsahuje 94 hm. % uhlíku.
7. Předpokládejme, že srdce je tvořeno jen nejstabilnějším izotopem s poločasem rozpadu 100,5 dne. Nejprve spočítejte rychlostní konstantu (ze znalosti poločasu rozpadu) a potom vypočítejte, kolik % srdce by podleho rozpadu za normálních podmínek na Zemi za 14 dní? Kolik atomů to je?

Williams později raději přisedlal na snáze ovladatelné a ne tak zlomyslné králíky a dále se věnoval studiu biotransformace terpenů, alifatických alkoholů, aromátů, sulfonamidů a dalších cizorodých látek. V průběhu své kariéry také zkoumal například thalidomid¹¹ a ukázal, že žádný z jeho 12 metabolitů není pro zvířata teratogenní. Své výzkumy shrnul v knize *Detoxification Mechanisms*, ve které popsal současný stav poznání a vytknul tomuto oboru budoucí směr.

Biotransformace

Ať už zaručené recepty na „detoxikaci organismu“ tvrdí cokoli, drtivé většiny cizorodých látek se zdravý organismus umí zbavit sám. Jak to dělá? Jejich biotransformací – chemickou přeměnou, která má za cíl cizorodou látku (např. léčivo, ale třeba i polutant z životního prostředí apod.) připravit k úspěšnému vyloučení. O vyloučení se nejčastěji, jak už víte, postarají ledviny nebo střeva. Typů chemických přeměn, kterými cizorodé látky procházejí, je mnoho a zahrnují enzymatické i neenzymatické reakce.

Léčivo biotransformací mnohdy ztrácí svůj farmakologický účinek, tvoří se tak buď méně aktivní, nebo zcela neaktivní metabolity. V některých případech je tomu naopak – např. tzv. proléčiva (prodrugs) jsou látky, ze kterých až biotransformací vzniká vlastní farmakologicky aktivní látka. Speciálním případem je pak také např. morfin, jehož metabolit (morfin-6-glukuronid) je velmi výrazně účinnější látkou. Existují ale i léčiva, která žádnou přeměnou neprocházejí a vylučují se z organismu v nezměněné formě. Nejproblematičtější je, pokud biotransformací vzniká metabolit s toxickými vlastnostmi. Tato možnost velmi limituje přivádění nových léčiv do klinické praxe.

Pro lepší přehlednost R. T. Williams biotransformaci léčiv rozdělil do tří fází a toto dělení se používá dodnes: funkcionalizace (I), konjugace (II) a čas od času se zahrnuje i fáze vylučování (III) z buňky. Typické reakce pro jednotlivé fáze jsou shrnuty v Tabulce 1.

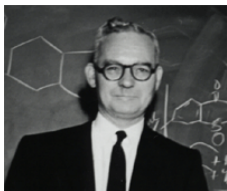
Tabulka 1 – Reakce typické pro jednotlivé fáze metabolismu

Fáze I	Fáze II	Fáze III
oxidace	sulfatace	bez reakcí
redukce	methylace	pouze přenos transportéry
hydrolyza, hydratace	acetylace	
hydroxylace	konjugace s kys. glukuronovou	
dealkylace	konjugace s glutathionem	
deaminace	konjugace s aminokyselinami	
izomerizace		

¹¹ Viz předchozí díly seriálu.

Seriál: Metabolismus léčiv – 3. díl**Biotransformace léčiv**

Autoři: Karel Berka a Jana Merhautová

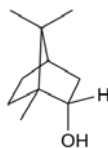


Richard Tecwyn Williams (1909-1979)

V tomto díle seriálu nastíníme, že pes je nejen nejlepší přítel člověka, ale i vědy... Venčení takového psa je bezesporu důležitá aktivita, udržuje ho v kondici a totéž se dá říct i o podlahách a kobercích v domě či bytě. Dnes ovšem máte jedinečnou možnost odpoutat se od doslova „přízemních“ problémů spojených s chovem psa a prostudovat vznešený psí podpis na patníku farmakologie. Psí moč totiž položila seriózní základy studiu metabolismu léčiv a cizorodých látek obecně.

Objev biotransformace

Jméno výše zmíněného psa se bohužel nedochovalo, ale jméno mladého velšského biochemika ano – byl to Richard Tecwyn Williams⁶ (1909 – 1979). Když ve 30. letech 20. století začal pracovat na získání doktorátu z fyziologie, bylo již známo⁷, že se po podání tzv. bornejského kafru⁸ psům do moči vylučují nějak pozměněné obsahové látky, nebyla ale zatím známa jejich struktura. R. T. Williams se tedy pokusil tyto látky izolovat a určit jejich strukturu.



Borneol

Problém ale byl v tom, že pes, kterého si pro získání moči vybral a který byl krmen bornejským kafrem, byl nejspíš dobře vycvičený nebo poněkud zlomyslný. Dokud byl v budově zvěřince v kleci, která byla pro odběr moči dobře uzpůsobená, nepustil ani kapku.⁹ Po několika dnech se ho Tecwynovi zželelo a vypustil ho z klece. Pes okamžitě zvedl zadní nohu a obšťastnil vybrané rohy a kouty v blízkém okolí klece. Vědci tak nezbylo než pokleknout, chopit se pipety a snažit se nasát co nejvíc moči, aby mohl provést svou analýzu. Podařilo se mu nabrat aspoň 100 ml a z nich následně izoloval **bornylglukuronid**. V roce 1931 popsal strukturu tohoto metabolitu a byl tak mezi prvními, kteří poodhalili tajemství chemických přeměn cizorodých látek v živých organismech.¹⁰

⁶ Je o něm známo, že ho kromě chemie bavil i sport, hlavně rugby.

⁷ Jaffe (1878). *Hoppe-Seyl. Z. 2*, 47.;

Schmiedeberg & Meyer (1879). *Hoppe-Seyl. Z. 3*, 422.

⁸ Druh kafru, obsahuje především monoterpen **borneol**. Kafr je terpenoidní produkt určitých druhů tropických stromů, který se získává destilací jejich dřeva s vodní parou. Běžný kafr (získaný z kafrovniku lékařského) znáte třeba z masážních krémů a bolavé svaly a klouby.

⁹ Bodejť by si čůral do pelechu...

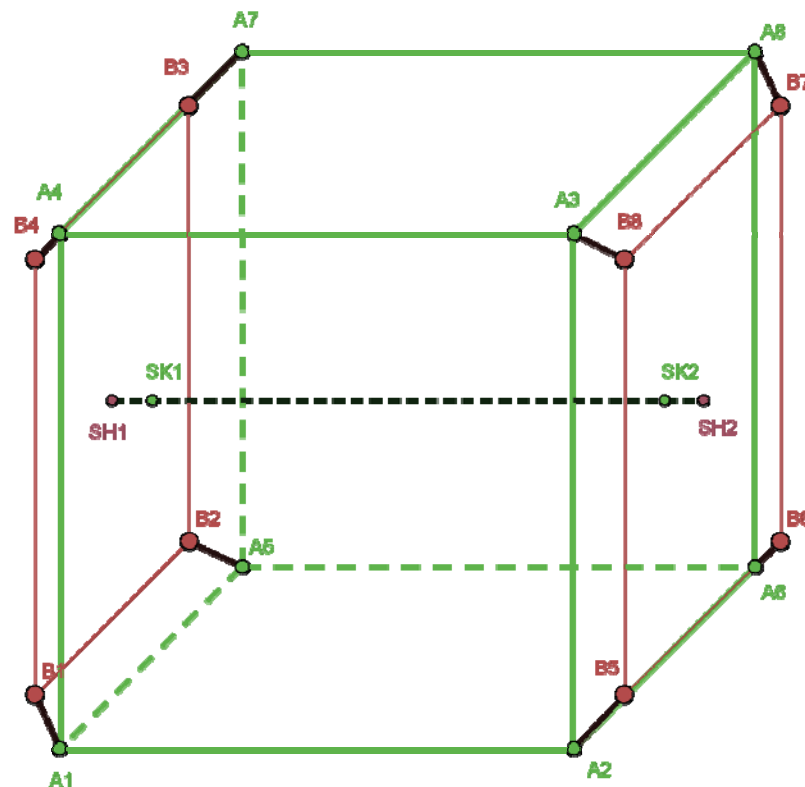
¹⁰ Pryde & Tecwyn Williams (1931). *Nature* 128, 187.

Závislost počtu atomů na čase je vyjádřena rovnicí: $N(t) = N_0 \cdot e^{-kt}$,

kde $N(t)$ je počet atomů látky v čase t ; N_0 je počáteční počet atomů; k je rychlostní konstanta; t je čas.

8. Vymyslete kouzelnou formuli, díky které získá Mjöllni magické vlastnosti. Její slova musí začínat stejnými písmeny jako názvy prvků tvořících kladivo, (místo dvojitého „W“ můžete použít jednoduché „V“).

Potřebné údaje: $\rho(\text{Mjöllni}) = 18125 \text{ kg/m}^3$, $\Delta H^\circ(\text{CO}_2) = -393,522 \text{ kJ/mol}$, $A(\text{C}) = 12,01 \text{ g/mol}$, $A(\text{O}) = 16 \text{ g/mol}$, $N_A = 6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$



Body A1-A7 tvoří krychli. Vzdálenost A1-A2 = 26 cm.

Body A2 A3 A6 A8 (resp. A1 A5 A4 A7) tvoří podstavu pravidelného komolého jehlanu s výškou (vzdál. SK2-SH2, resp. SK1-SH1) 2 cm. Menší podstava (B5 B6 B7 B8, resp. B1 B2 B3 B4) je čtverec o straně 22 cm.

Úloha č. 3: Smažíme s KSICHTem**(10 bodů)**

Autoři: Klára Navrátilová a Pavel Řezanka



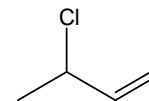
„Jo, to bylo před rokem,“ vzpomínala, když se probírala svými zápisky. V rukou držela kus pomačkaného papíru a četla si podivný návod na pečení. Pak papír odložila lícem dolů a nevěřícně na něj pohlédla. Na druhé straně totiž byla opět divná tabulka s ingrediencemi, tentokrát ale na smažení (tabulka 1). „To by neměl být problém,“ pomyslela si a dala se do díla.

Ingredience 2 nakrájela na drobné kousky a přidala do mísy k ingredienci 1 a ingredienci 3 zbavené obalu z uhlíčitanu vápenatého. Ingredience 4 rozetřela a s ingrediencemi 5–7 přidala do mísy k ostatním. Celou směs pořádně promíchala a postupně přimíchávala ingredienci 8, až získala soudržnou hmotu. Z této hmoty namočenýma rukama vytvářela placičky o tloušťce asi 1 cm a velikosti vlastní dlaně. Placičky obalila v ingredienci 8. Do pánve nalila ingredienci 9 a zahřála ji na teplotu 195 °C. Poté vložila placičky na pánev a po obou stranách smažila, dokud se placičky nezbarvily do hněda.

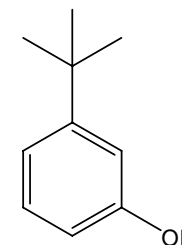
Tabulka 1. Ingredience potřebné pro přípravu produktu

Ingredience	Popis	Množství
1	Směs mleté svaloviny živočichů <i>Sus scrofa</i> f. <i>domestica</i> a <i>Bos primigenius</i> f. <i>taurus</i> (případně pouze <i>Sus scrofa</i> f. <i>domestica</i>)	500 g
2	Rostlina vylučující po narušení buněčné stěny 1-sulfinylpropen	1 ks
3	Emulze proteinů, lipidů, sacharidů a minerálních látek obalená uhlíčitanem vápenatým	1 ks
4	Rostlina obsahující (2 <i>R</i>)-2-amino-3-[(<i>S</i>)-prop-2-enylsulfinyl]propanovou kyselinu	2 dílky
5	Chlorid sodný	7 g
6	Sušené lístky rostliny používané jako koření, která je cítit po 1,7,7-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan-2-onu a v Německu je též známa pod názvem „husí bylina“	3 g
7	Drcené sušené nezralé plody tropického ovčívého keře	2 g
8	Drcená potravina vyrobená dle legendy poprvé v roce 1693 ve Vídni	viz návod
9	Směs triglyceridů linoleové kyseliny (cca 62 %), olejové kyseliny (cca 27 %), palmitové kyseliny (cca 7 %) a stearové kyseliny (cca 4 %) s teplotou kouřového bodu cca 227 °C	50 ml

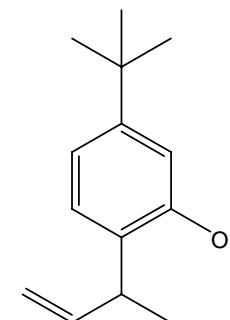
5. Látka 1 je 3-chlorbut-1-en.



6. Látka 2 je 3-(2-methylprop-2-yl)fenol



7. Produktů reakce látky 1 a 2 může být více, největší zastoupení bude mít ale:



Substituce v ostatních polohách není preferována z důvodu sterického bránění, případně z důvodu mezomerních a indukčních efektů.

Otázka 1 – 3 body, 2 – 0,5 bodu, 3 – 1 bod, 4 – 4 body, 5 – 1,5 bodu, 6 – 1,5 bodu a 7 – 0,5 bodu. Celkem 12 bodů.

Úloha č. 5: Neznámá látka**(12 bodů)**

Autor: Pavel Řezanka

1. Látka 1:

Z pásů 3089, 1862, 1644, 929 a 705 cm^{-1} lze usuzovat na přítomnost vinylové funkční skupiny.

Z pásů 2989, 2930, 1447 cm^{-1} lze usuzovat na přítomnost methylové skupiny.

Z pásu 2879 pak na přítomnost -CH skupiny.

Látka 2:

Z pásů 3336 a 1220 cm^{-1} lze usuzovat na přítomnost fenolické skupiny.

Z pásů 3045, 1920, 1832, 1766, 1615, 1588, 782 a 700 cm^{-1} lze usuzovat na přítomnost benzenového jádra s ortho substitucí.

Z pásů 2965, 2906, 2869, 1488, 1367 a 916 cm^{-1} lze usuzovat na přítomnost methylové skupiny, konkrétně *terc*-butylové skupiny.

2. Třetinová intenzita [M+2] iontu je dána přítomností chloru v molekule, konkrétně izotopů ^{35}Cl a ^{37}Cl a zastoupení přibližně v poměru 3:1.

3. Fragment o $m/z = 91$ odpovídá tropilliu, které vzniká z benzylu, fragment o $m/z = 95$ tropilliu, které má jeden atom uhlíku nahrazený atomem kyslíku.

4. Látka 1:

Dublet s posunem 1,6 ppm a intenzitě 3 odpovídá methylové skupině navázané na CH skupinu, tzn. struktury $\text{CH}_3\text{-CH-}$. Dublet kvartetu s posunem 4,3 ppm a intenzitě 1 odpovídá CH skupině navázané jak na CH_3 skupinu, tak na CH skupinu, tzn. struktury $\text{CH}_3\text{-CH-CH-}$. Zbylé tři signály o intenzitách 1 odpovídají posunem jádrům atomů vodíku navázaných na dvojnou vazbu, tzn. vinylové skupině -CH=CH_2 .

Látka 2:

Singlet s posunem 1,3 ppm a intenzitě 9 odpovídá *terc*-butylové skupině. Rozšířený singlet s posunem 6,2 ppm a intenzitě 1 odpovídá -OH skupině, pravděpodobně navázané na aromatické jádro. 4 signály v intervalu 6,7 až 6,9 ppm odpovídají čtyřem jádrům atomu vodíku přítomných v aromatické sloučenině, tzn. se jedná o disubstituovaný benzen.

1. Napište, pod jakými názvy byste ingredience 1 – 9 sehnali v běžném obchodě.
2. Jaký je běžný název produktu smažení dle návodu?
3. Co by se stalo, kdyby se ingredience 9 zahřála nad 227 °C?
4. Co by se stalo, kdyby se ingredience 9 zahřála nad 327 °C?
5. Pokud by smažení probíhalo při doporučené teplotě, tj. 195 °C, je možné bez zvýšeného zdravotního rizika použít ingredienci 9 znovu? Svoji odpověď zdůvodněte.
6. Uveďte názvy dvou ingrediencí, které lze sehnat v běžném obchodě a lze jimi nahradit ingredienci 9. Jakou podmínku by měly tyto ingredience splňovat, aby je bylo možné bez zvýšeného zdravotního rizika použít v uvedeném postupu?
7. Uveďte názvy dvou ingrediencí obsahující triglyceridy vyšších mastných kyselin, které lze sehnat v běžném obchodě a nelze jimi nahradit ingredienci 9, protože by se zvýšilo zdravotní riziko.
8. Produkt usmažte a zašlete⁴ nám jeho fotku, na které bude spolu s touto brožurkou.

Poznámka: Za otázky 1 – 7 lze získat až 5 bodů, za otázku 8 až 5 bodů.

⁴ Fotky o velikosti maximálně 4 MB s názvem „smazeni_prijmeni_jmeno“ posílejte na e-mail pavel.rezanka@ksicht.natur.cuni.cz

Úloha č. 4: Lučba čili chemie zkusná**(10 bodů)**

Autor: Luděk Míka

Slovo lučba znamená vlastně děj jakéhosi loučení a pochází od slova loučiti, tak jako stavba od stavěti aneb honba od honiti. Ačkoli původně v řeči naší materské význam slova loučení jest obecný a no povšechný, jelikož nemá zvláštního vztahu k ději toliko jednomu aneb k věci toliko jedné, předč v nynější době již slova: lučba, lučebna (dílna lučební), slučovati, rozlučovati, sloučenina atd. berou se zouplna jen v tom smyslu, v kterém se v celé nynější Evropě slova chemie, chimique atd. aneb zřídka u Němců učívané Scheidekunst, berou.



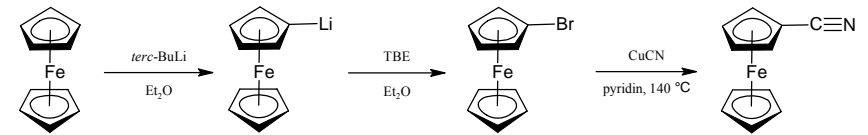
Tato úloha obsahuje úryvky z první česky psané učebnice chemie pro hospodářské školy. Dokážete se vypořádat s obrozeneckými názvy a návody na pokusy napsanými češtinou starou bezmála dvě stě let?

1. V celé této úloze se v textu nacházejí podtržená slova. Dohromady je jich 15. Napište k nim ekvivalenty v „moderní“ češtině. Pokud se jedná o chemické látky, popište je i chemickým vzorcem.

Jiná hlavní otázka zní: Co se stane s hmotami, jestli že se s jinými setkají, t. jestli že se s nimi a mezi sebou sloučí č. spojí? Kostík z kostí dobytý svítí ve vzduchu (t. nechá-li se ležeti na prostém studeném větru neb povětří) a konečně promění se tak, že z něho jen hmota velmi kyselá zbývá, a ta slove kostec č. kejs kostíkový, kyselina kostíková. Na vzduchu t. setkává se kostík s kyslíkem, přijímá jej, a jestli že kostík trochu zahřeješ, nespítí jen zvolna ale hoří násilně; a však i tu nic jiného nevypadá, t. nic jiného z toho hoření, leč onano velmi kyselá věc, jež slove kostec. Dáš-li tento kostec ku křídě, počne křída zlevna vřítí, a stane se z ní nové těleso přepodobné onomu tělesu, ano to samé, kteréž spatřili u oné kosti na bělo vypálené. Práce tato spojování chemického slove slučování, soubor lučebny a místo k tomu zvláště odhodlané lučebna, což vždy v dobrých dílnách chemických býti musí.

2. Co způsobuje svícení kostíku ve tmě?
3. Zapište chemickými rovnicemi děje, které jsou popsány v předchozím úryvku.
4. Pozorovali byste popisovaný děj, pokud byste použili křídu, kterou se píše dnes na tabuli?

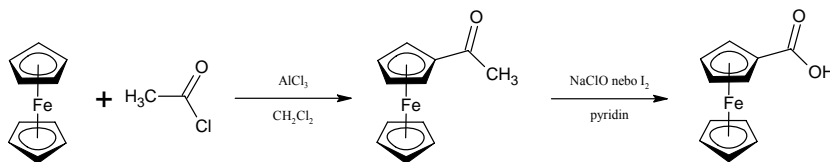
12. Při využití informací z doprovodného textu k zadání může reakční schéma vypadat následovně:



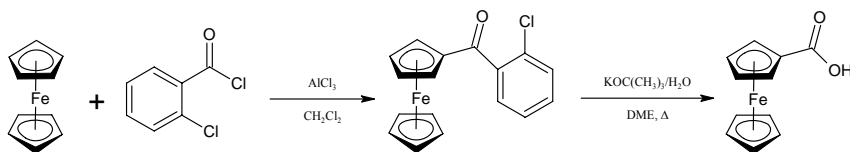
13. Jakákoliv odpověď nevedoucí k otravě autora :-) Recepty budou sepsány a poskytnuty široké KSICHTí veřejnosti prostřednictvím profilu KSICHTu na sociálních sítích a fóra Nerozpuštěný křeček.

Otázka 1 – 0,3 bodu, 2 – 0,3 bodu, 3 – 1,2 bodu, 4 – 0,6 bodu, 5 – 1,2 bodu, 6 – 0,5 bodu, 7 – 1 bod, 8 – 0,5 bodu, 9 – 2 body, 10 – 0,5 bodu, 11 – 1,5 bodu, 12 – 2 body a 13 – 0,4 bodu. Celkem 12 bodů.

8. Cyklopentadienyl je planární a cyklický karbanion má konjugovaný systém šesti π -elektronů delokalizovaných v pěti p_z orbitalech uhlíků ležících v jedné rovině a tento počet elektronů splňuje Hückelovo pravidlo (počet delokalizovaných elektronů je $4n + 2$). Je tedy vyhověno všem podmínkám pro aromaticitu.
9. Jednou z možností je použít Friedel-Craftsovu acylaci v klasickém provedení, kdy acetylchlorid reaguje s ferrocenem v přítomnosti AlCl_3 za vzniku acetylferrocenu. Ten se následně zoxiduje nějakým slabým oxidačním činidlem, např. chlornanem, jodnanem nebo jodem, ve smyslu haloformové (Liebenovy) reakce:



Lepší výtěžky jsou dosahovány metodou dle Reevea, při které se za podmínek Friedel-Craftsovy reakce jako acylační činidlo používá 2-chlorbenzoylchlorid a vzniklý (2-chlorbenzoyl)ferrocen je hydrolyzován vodným *tert*-butoxidem draselným:



10. Butyllithium, zvláště pak *tert*-butyllithium, je látka silně pyroforická, to znamená, že na vzduchu podléhá samovznícení. Je s ním proto třeba pracovat velmi obezřetně a v inertní atmosféře, aby se předešlo nebezpečí požáru. Bouřlivě reaguje také s vodou, proto by měla být používána rozpouštědla bezvodá.
11. Redoxní potenciál roste v řadě ferrocen < bromferrocen < dibromferrocen. Přidáním nasyceného vodného roztoku FeCl_3 se tedy nejdříve oxiduje ferrocen a posléze monobromferrocen, zatímco dibromferrocen oxidován není. Produkty oxidace jsou rozpustné ve vodné fázi, kdežto dibromferrocen zůstává ve fázi organické, kterou lze od vodné fáze oddělit jednoduše pomocí dělicí nálevky.

Tak k. p. vynalezlo se, že chaluzík z hub mořských vypálený, pokrývá-li jako nádechem stříbrnou desku, činí, že se pak věci na ni samy stále vyobrazují. I hned toho se chytil Daguerre, pátral neunavně dále po dlouhá léta, až nynější proslulou Daguerrotypii vynalezl. Nyní dělají se takové podobizny náramně outlé a dokonalé na lesklých postříbřených deskách pomocí chaluzíku a pouhého světla.

5. Co má z chemického hlediska společného daguerrotypie a moderní černobílá fotografie?
6. Z čeho vycházela historická výroba chaluzíku? Jak se chaluzík vyrábí dnes?

Voda tvrdá chová v sobě obvykle dvojuhlan vápničitý, tak že jej zhola u vodě nelze poznati, neboť jest velmi prohledná a na pohled čistá. Jak mile však horko na tvrdou vodu přijde, vyžene se z ní jeden uhlec (plyn) a zbyde z dvojuhlanu vápničitého jen jednohlan vápničitý, t. obvyčejné vápno, které se u vodě nerozpouští, tedy vodu kalí, na stěny skla neb hrnce se ukládá. Nechá-li se taková tvrdá zvařená voda uchládnouti a ustáti, může se hořejšek slejti a kal odkliditi. V této odlité vodě (prostě dvojuhlanu vápničitého) dá se již hrách a maso vařiti, i z mýdla mydliny dělati, k pití ale nehodí se, jelikož nemá uhlec, lečby po nějaký čas stála a zase uhlece si ze vzduchu nahltala.

Překapuje-li č. žhe-li se taková voda, tu již přichází voda velmi čistá, neboť páry vodní mají tu vlastnost do sebe, že nic cizího sebou neunášejí. Při tom při všem nesmí se hned první přešla a z par sražená voda za čistou bráti, nýbrž odlíti, neboť první pára především promývá nádobu samu a nese tuto špínu sebou; pročež teprve pozdější voda se bere k pracím, kde vody žžené zapotřebí.

7. Zapište chemickou rovnici, o čem pojednává první odstavec této části textu.
8. Jaký je rozdíl mezi žženou vodou a vodou normální?
9. Jak byste mohli vyrobit v dnešní době žženou vodu (resp. vodu se stejnými kvalitami) jinak než žžením?

Polej špetku živého vápna (t. vypáleného) žejdlíkem žžené vody; ucpi dobře láhev, střes a postav na stranu, až voda se zase učistí. Pak nahní láhev, odlej čistou vodu od sedliny a máš vápenku. Vápno živé jest těžko rozpustitelné, že ale v skutku roztok se stal, poznati lze snadno na chuti té vody, neboť chuť má žíravou, pročež vápenka mezi žiraviny patří. Jsouť pak tyto protivami kysů, jenž kysle chutnají.

Díl vápenky schovej v zacpané nádobce k další potřebě; zde zůstane voda prohledná a čistá; díl ale nech státi na vzduchu. Brzo ta druhá tekutina počne se kaliti, stríní č. kožkou pokrýváti a ta lámáti se a padáti ke dnu. Jest-li že se tekutina po několik dnech vyčistila, již nebude míti chuť žíravou, což následkem

toho jest, že se na vzduchu proměnila, nerozpustnou stala a jako onen pánevni kámen v způsobilé prachu a kůr ke dnu nádoby usadila.

10. Jak se dnes triviálně nazývá vápenka?
11. Zapište chemickými rovnicemi děje popsané v předchozí části textu.
12. Čím by dnes šlo nahradit ochutnávání popsané v postupu? Vámi navržený postup musí dokázat charakter daných látek tak, jako to ukázalo jejich ochutnání.
13. Přepište tento návod na pokus (tj. poslední dva odstavce) do moderní češtiny. Nezapomeňte upravit text upravit podle moderních bezpečnostních předpisů.
14. Proč roztok krystalizuje od hladiny a ne ode dna?

Teplo skupenské sněhu jest 75.

Do hrnce s 1 lib. vody 75 °C nasyp 1 lib. sněhu 0 °C a vstřč zase svůj teploměr do hrnce; hle teploměr bude okazovati 0 °C, jak všechn sniž utál. Sníh tedy odebral horké vody 75 °C a stal se tím tekutým t. proměnil se ve vodu.

15. Je předchozí text pravdivý? Dolož výpočtem⁵.

Naplň lučbištku do ½ materií, vsad' korek s plynovedkou. Rozpal ji kahanem, odváděj plyny skrze plynovedku do plynopudnice a chytej do sloupavky vodou naplněné.

16. Nakreslete, jak by podle vašeho mínění měla vypadat výše popsaná aparatura. Nezapomeňte na popisky. (Můžete popustit uzdu své fantazii.)
17. K čemu se tato aparatura používá?

⁵ Potřebné veličiny: skupenské teplo tání ledu činí 334 KJ/kg, tepelná kapacita vody 4186 J/kgK

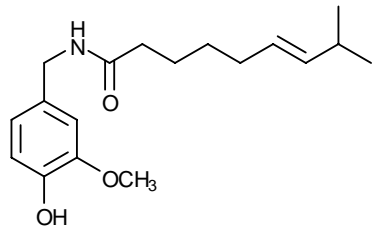
Úloha č. 4: Sendvičová

(12 bodů)

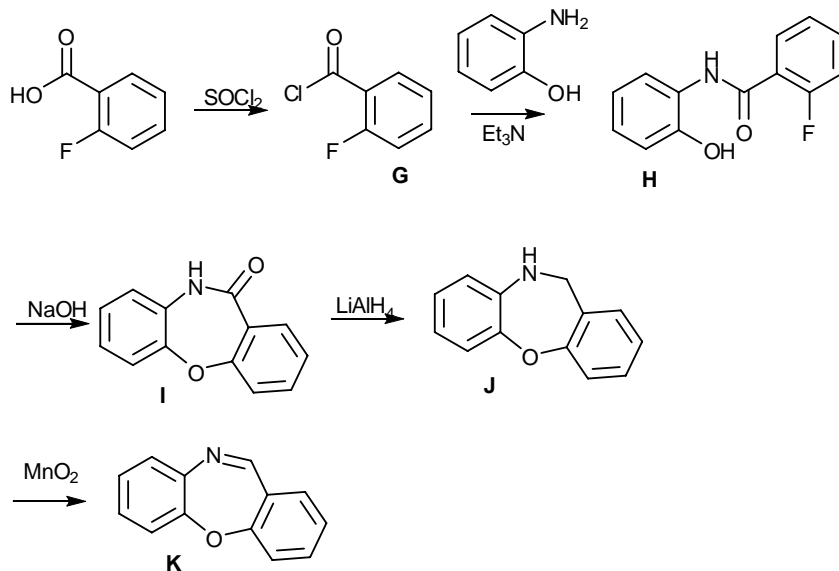
Autor: Ondřej Bárta

1. Před objevem ferrocenu byly známy Zeiseho sůl $\text{Na}[\text{PtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1827), tetraethylolovo (1852) a $[\text{Fe}(\text{CO})_3(\eta^4\text{-C}_4\text{H}_6)]$ (1930). Příprava lithium dimethylkuprátu byla publikována H. Gilmanem až roku 1952, tedy rok po první publikované přípravě ferrocenu. Ziegler-Nattův katalyzátor byl objeven roku 1953. Ovlivněny objevem ferrocenu byly později připraveny $[\text{Fe}(\text{CO})_3(\eta^4\text{-C}_4\text{H}_4)]$ (1965) a $[\text{U}(\eta^8\text{-C}_8\text{H}_8)_2]$ (1968).
2. Nobelovu cenu za práci na tzv. sendvičových komplexech získali Ernst Otto Fischer a Geoffrey Wilkinson v roce 1973.
3. Železo ve ferrocenu má oxidační stav II, a tudíž konfiguraci d^6 . Stabilita molekuly se potom odvozuje z toho, že dvakrát 6 π -elektronů poskytnutých cyklopentadienylovými kruhy doplňuje tuto konfiguraci na stabilních 18 valenčních elektronů. Molekula ferrocenu je diamagnetická.
4. Za laboratorní teploty krystalizuje ferrocen v jednodlonné soustavě a v nezákrtytové konformaci, která má menší torzní pnutí, a je tedy energeticky výhodnější. Se snižující se teplotou se však konformace přibližuje konformaci zákrtytové, které je dosaženo při teplotách nižších než 110 K. Při těchto teplotách krystalizuje ferrocen v soustavě orthorombické.
5. U nezákrtytové konformace ferrocenu lze najít tyto prvky symetrie: E (identita, příslušnou operací symetrie je rotace o 360°), C_5 (pětičetná rotační osa, operací je rotace kolem osy o 72°), $5C_2$ (dvoučetné rotační osy, operací je rotace kolem osy o 180°), i (střed symetrie, operací je inverze), S_{10} (desetičetná rotačně reflexní osa, operací je rotace kolem osy o 36° a následné zrcadlení v rovině kolmé na rotační osu), $5\sigma_d$ (roviny zrcadlení, operací je zrcadlení).
Na operace symetrie, které lze najít u různých molekul, se můžete podívat zde: <http://csi.chemie.tu-darmstadt.de/ak/immeltutorials/symmetry/index7.html>
6. Ferrocenium má v roztoku tmavě modrou barvu a je paramagnetické.
7. Brom svým převládajícím záporným induktivním efektem a karboxylová skupina svým záporným induktivním i mezomerním efektem ze systému odčerpávají elektrony a redoxní potenciál bromferrocenu a ferrocenkarboxylové kyseliny proto bude vyšší než ferrocenu. Amin skupina naopak svým převládajícím kladným mezomerním efektem do systému elektrony přináší a snižuje tak hodnotu redoxního potenciálu oproti ferrocenu.

7. Kapsaicin



8.

9. Látka **K** se označuje jako „CR gas“.

Otázka 1 – 1 bod, 2 – 0,5 bodu, 3 – 0,5 bodu, 4 – 2 body, 5 – 1 bod, 6 – 0,5 bodu, 7 – 0,5 bodu, 8 – 2,5 bodu a 9 – 0,5 bodu. Celkem 9 bodů.

Úloha č. 5: Tajemná RNA

(8 bodů)

Autorka: Pavla Perlíková



Jednoho dne hledal Jeremy laboratoři vzorky DNA pro svůj experiment, když v mrazáku narazil na krabičku s nápisem „Jen pro zvědavé“. Věděl, že jeho kolegové mají rádi nejrůznější žertíky, a protože byl zvědavý, krabičku hned otevřel. Uvnitř krabičky ležely tři mikroskopovky a lístek s následujícím vzkazem:

„Objev tajemství RNA: TCTAC TCATT CGAAT GGCCT ACGCG CAAAC CTAAT ACGAC TCACT ATAGG GAGAT AAGCT TGCAT AAGCT ACCGT AGTTC TCTAC GCACC TCCCA TCGGA TAATG CTTAC!“

1. Jeremymu bylo hned jasné, že na lístku není sekvence RNA, ale DNA. Jak na to přišel?

Opravdu na jedné ze zkumavek objevil popisek dsDNA. Jenže roztoku bylo ve zkumavce tak málo, že ho sotva viděl. V dalších zkumavkách bylo roztoků daleko více. Na popiscích stálo: „primer A: GGGAGGTGCGTAGAG“ a „primer B: GAATGGCCTACGCGC“. Teď už Jeremy věděl, že nejdřív bude muset DNA namnožit pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). Templátovou DNA měl, primery byly přiloženy. Jen údaj o koncentraci roztoků primerů Jeremy nikde nenašel. Musel tedy koncentraci určit sám.

2. Jeremy přidal k 10 μl roztoku primeru 990 μl vody a změřil absorbanci výsledného roztoku při 260 nm v křemenné kyvetě s optickou dráhou 1 cm. Pro primer A naměřil hodnotu 0,161 a pro primer B hodnotu 0,248. Jaká byla koncentrace obou primerů v $\mu\text{mol/l}$?

Nápověda: Molární extinkční koeficient lze u oligonukleotidů vypočítat podle zastoupení jednotlivých nukleotidů v sekvenci. Na Internetu lze nalézt jednoduché nástroje, které po zadání sekvence příslušné konstanty vypočítají. Jeremy nejraději používá Oligo Calc: <http://www.basic.northwestern.edu/biotools/OligoCalc.html>

Jeremy připravil PCR reakci, smíchal oba primery v poměru 1:1, přidal templátovou dsDNA, deoxyribonukleosid trifosfáty, pufr a Taq DNA polymerázu.

3. Proč je výhodnější pro PCR reakci použít Taq DNA polymerázu z bakterie *Thermus aquaticus* než např. Klenowův fragment z běžné *E. coli*?

4. Při jaké teplotě budou primery nasedat na templátovou DNA (tzv. annealing)? Postačí nejjednodušší typ výpočtu.

Nápověda: Optimální teplota pro nasednutí primerů je většinou o 5 °C nižší, než je teplota tání (T_m) dvoušroubovice primeru a komplementárního úseku DNA. Teplota tání opět závisí na sekvenci a pro její odhad lze použít Oligo Calc.

Jeremy nastavil na termocyklu, ve kterém se PCR reakce provádí, potřebnou teplotu a po 30 cyklech se mohl radovat z DNA, kterou si namnožil.

5. Kolik párů bazí měl úsek DNA, který Jeremy pomocí primerů A a B získal?

„Teď mám dost DNA, abych mohl provést transkripci,“ mumlal Jeremy, když znovu přečetl sekvenci z papírku. Po chvíli objevil to, co hledal, promotorovou sekvenci pro virovou T7 RNA polymerázu.

6. Najděte v sekvenci DNA ze vzkazu promotor T7 RNA polymerázy. Pozici promotoru udejte pořadím prvního nukleotidu promotoru ve směru od 5'-konce.

Přepsat DNA do RNA byla pro Jeremyho hračka, T7 RNA polymerázu měl totiž zrovna po ruce, pufr a ribonukleosid trifosfáty také.

7. Kolik bazí měla RNA, kterou Jeremy připravil?

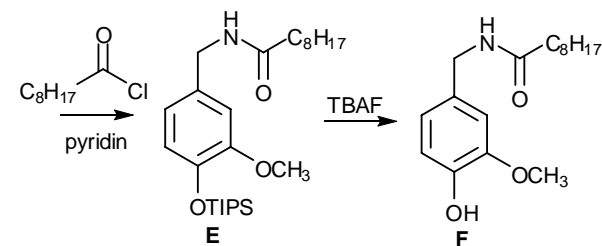
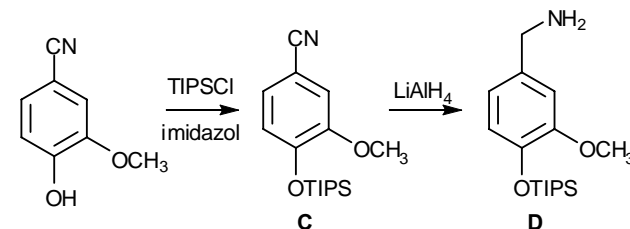
Ptáte se, kde je ono tajemství? Inu, Jeremy věděl, že DNA většinou tvoří jen nudné dvoušroubovice, kdežto jednovláknová RNA může vytvořit celou řadu sekundárních struktur. Jednotlivé části v RNA mohou totiž vytvářet dvoušroubovicové úseky i v rámci jedné molekuly, takže sekundární struktura RNA může být rozmanitá. Jeremyho moc zajímalo, jaká je struktura jeho tajemné RNA. Hned zasedl k počítači, aby to zjistil.

8. Jaká je předpokládaná sekundární struktura RNA, kterou Jeremy získal? Kdyby se dalo ze sekundárních struktur RNA předpovídat budoucnost, jako se to dělá u lití olova, co by Jeremyho asi čekalo?

Nápověda: Sekundární struktura RNA opět závisí na její sekvenci a dá se předpovědět pomocí aplikace Oligo Calc. Stačí kliknout na tlačítko mfold.

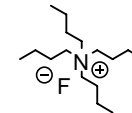
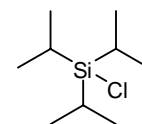
9. Kdo z Jeremyho kolegů či kolegyně nastražil do mrazáku krabičku pro zvědavé? Jméno hledejte v sekvenci dsDNA.

4.

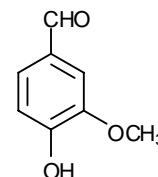


5. TIPSCl

TBAF



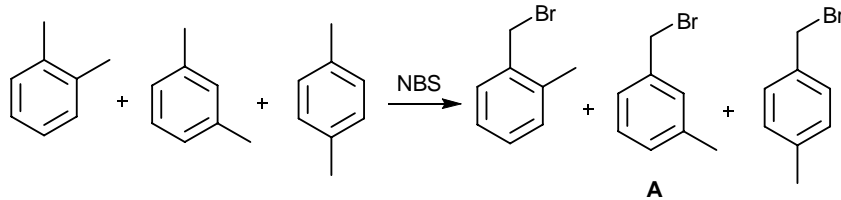
6. Látka se podobá vanilínu.



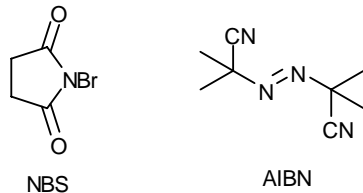
Úloha č. 3: Šíleně smutná princezna**(9 bodů)**

Autoři: Markéta Zajícová, Michal Řezanka

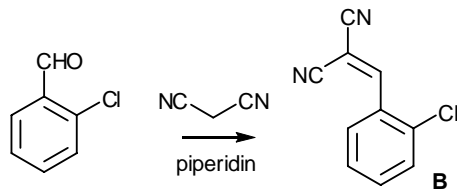
1. Pod prostým označením xylen se skrývá směs všech tří izomerů dimethylbenzenu. Po bromaci NBS tedy dostaneme směs bromovaných látek.



2. NBS (*N*-bromosukcinimid) se používá jako bromační činidlo (většinou do allylové polohy). AIBN (azobisisobutyronitril) se používá jako radikálový iniciátor.



3.

**Řešení úloh 2. série 12. ročníku KSICHTU****Úloha č. 1: Vařila myšička kašičku****(7 bodů)**

Autorka: Lenka Šimonová

- Na částičky působí stejná vztlková síla (mají stejný objem), ale různá síla gravitační (mají různou hmotnost). Mouka bude v chloroformu plovat, zatímco nerostné částičky, které mají větší hustotu, klesnou ke dnu.
- Námelová houba se jmenuje paličkovice nachová. Námel obsahuje různé alkaloidy, které se používají v medicíně (např. v porodnictví). Jeden z derivátů – LSD – se zneužívá jako psychotropní látka.

Před setím obilí se osivo čistí od plevných semen. Mezi ně patří i koukol. To je spolu s krátkou dobou klíčivosti semen koukolu důvod, proč se ve vyspělých zemích stal koukol vzácnou rostlinou, a tedy najít tuto rostlinku v obilném lánu je spíše důvod k oslavám.

3. Vzorec sacharosy je $C_{12}H_{22}O_{11}$, molární hmotnost M_r tedy je :

$$M_r = 12M_C + 22M_H + 11M_O = 12 \cdot 12,01 + 22 \cdot 1,008 + 11 \cdot 16 = 342,296 \text{ g/mol}$$

$$6 \text{ kg} = 60 \text{ g}$$

$$n = \frac{m}{M} = \frac{60}{342,296} = \underline{\underline{0,175 \text{ mol}}}$$

- Kyselina stearová obsahuje samé jednoduché vazby a je tedy tuhá, kdežto kyselina olejová obsahuje násobné vazby (je nenasycená), proto je kapalná. Dnes se ztužují tekuté oleje adicí vodíku na násobné vazby za zvýšeného tlaku a s práškovým niklem jako katalyzátorem.
- Škraloup vzniká na horkém mléce nebo mléčných pochoutkách, jako je například kaše nebo pudink. Vysokou teplotou se srážejí bílkoviny, které plavou na povrchu. Nejvrchnější vrstvu škraloupu tvoří tuk.
- Po podání léku se Karolínce udělalo špatně, neboť je na dlouhodobé „lčbě“ disulfiramem a napila se alkoholu. Disulfiram se mimo jiné používá na léčení závislosti na alkoholu, protože znemožňuje odbourávání ethanolu tím, že blokuje aldehyddehydrogenázu. Z ethanolu vzniklý acetaldehyd se tak nepřeměňuje na neškodnou kyselinu octovou a způsobuje nepříjemné stavy běžně nazývané kocovina.

7. Vědci nejspíše zkoumají disulfiram jakožto možné protinádorové léčivo, v komplexu s kovy (hlavně s mědí) se totiž ukázalo, že inhibuje proteasomovou aktivitu.

8. $CO_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow CaCO_3 + H_2O$

$$M_{CaCO_3} = 100,8 \text{ g/mol}$$

$$n_{CaCO_3} = \frac{m_{CaCO_3}}{M_{CaCO_3}} = \frac{3,6}{100,8} = 0,0357 \text{ g/mol}$$

$$n_{CaCO_3} = n_{CO_2}$$

$M_{CO_2} = 44 \text{ g/mol}$; $m = n \cdot M = 1,57 \text{ g}$, což je více než polovina, mohu toto číslo odečíst od celkové m_x a dostávám $m_{x-CO_2} = 1,43 \text{ g}$. Látkové množství prášku ku látkovému množství oxidu uhličitého je 1 : 1, tedy:

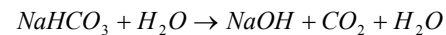
$$n_x = n_{CO_2}$$

$$M_x = \frac{m_x}{n_{CO_2}} = \frac{3}{0,0357} = 84 \text{ g/mol}$$

$$M_{zb.} = M_x - M_{CO_2} - M_{Na} = 17 \text{ g/mol}, \text{ což odpovídá } -OH \text{ skupině.}$$

Prášek je tedy jedlá soda, její vzorec je $NaHCO_3$.

Rovnice rozkladu vodou je:



Otázka 1 – 0,5 bodu, 2 – 0,5 bodu, 3 – 1 bod, 4 – 0,3 bodu, 5 – 0,2 bodu, 6 – 1 bod, 7 – 0,5 bodu a 8 – 3 body. Celkem 7 bodů.

Úloha č. 2: Ferrari

(7 bodů)

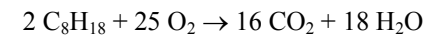
Autoři: Michal Řezanka, Pavla Perlíková

1. a) „Nitro“ je oxid dusný (N_2O). Používá se, jelikož se v motoru rozkládá na kyslík a dusík, a to v poměru lepším (pro kyslík), než jaký je běžně ve vzduchu.

b) Argumentů proti používání je celá řada. Za všechny jmenujme nutnost čistý kyslík přepravovat v autě (zmenšení prostoru pro cestující), nebezpečí výbuchu (při jeho tankování či v případě havárie) a zvýšené náklady na provoz automobilu.

2. Dusík pochází ze vzduchu. Kyslík s dusíkem (obsažené v nasávaném vzduchu) spolu mohou v motoru reagovat díky zvýšené teplotě a tlaku.

3. a) $\rho = 703 \text{ kg m}^{-3}$, $M_{okt} = 0,114 \text{ kg mol}^{-1}$, $M_{CO_2} = 44 \text{ g mol}^{-1}$, $s = 206 \text{ km}$, spotřeba $Y = 1,57 \cdot 10^{-4} \text{ m}^3 \text{ km}^{-1}$



$$n_{okt} = (\rho \times V) / M_{okt} = (\rho \times Y \times s) / M_{okt} = (703 \times 1,57 \cdot 10^{-4} \times 206) / 0,114 \text{ mol} = 199,4 \text{ mol.}$$

$$m_{CO_2} = n_{CO_2} \times M_{CO_2} = 8n_{okt} \times M_{CO_2} = 8 \times 199,4 \times 44 \text{ g} = 70,2 \text{ kg.}$$

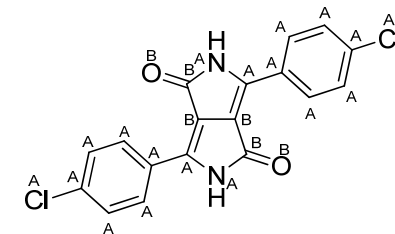
b) Prostým vydělením hmotnosti CO_2 z předchozí otázky roční absorbcí stromu získáme výsledek 11,7 roku.

4. Jedná se o pigment určený pro lakování karoserie.

5. Světlo s vlnovou délkou 504 nm je zelené.

6. Látka X je červená.

7. Atomy 4-chlorbenzonitrilu jsou označeny písmenem A, atomy z diisopropylbutandioátu jsou označeny písmenem B.



Otázka 1 – 1 bod, 2 – 0,5 bodu, 3 – 2,5 bodu, 4 – 0,5 bodu, 5 – 0,5 bodu, 6 – 0,5 bodu, 7 – 0,5 bodu a 8 – 1 bod. Celkem 7 bodů.