

1. Tikvica je ispunjena suhim klorovodikom i začepljena čepom kroz koji prolazi jedna cijev, koja na kraju ima zatvoreni pipac, i jedna kapaljka s vodom. Kada se u bocu iz kapaljke ispusti nekoliko kapi vode tlak u tikvici naglo padne. Okrene li se boca tako da se cijev s pipcem uroni u vodu i pipac otvori pojavit će se vodoskok i tikvica će se sva ispuniti vodom. Izmjereni vanjski uvjeti su: Celsiusova temperatura $\vartheta_C = 22\text{ }^\circ\text{C}$, tlak $p = 102\text{ kPa}$.

- a) Odredite pH-vrijednost dobivene otopine kiseline u tikvici.

$$n_{\text{HCl}} = pV / RT$$

$$c_{\text{HCl}} = \frac{p}{RT} = \frac{102\text{ kPa}}{8,31\text{ J K}^{-1}\text{ mol}^{-1} \cdot 295\text{ K}} = 0,0416\text{ mol/L}$$

$$\boxed{\text{pH} = 1,4}$$

/2

- b) Analogni je pokus izveden s amonijakom ($\text{p}K_b = 4,75$) umjesto HCl. Odredite pH tako dobivene otopine.



početno: $c_0(\text{NH}_3) = 0,0416\text{ mol/L}$ $c_0(\text{NH}_4^+) = c_0(\text{OH}^-) = 0$

u ravnoteži: $c_{\text{eq}}(\text{NH}_3) = c_0 - x$ $c_{\text{eq}}(\text{NH}_4^+) = c_{\text{eq}}(\text{OH}^-) = x$

/1

$$K_b = \frac{x^2}{c_0 - x} \quad x^2 + K_b x - K_b c_0 = 0 \quad x = -\frac{K_b}{2} + \sqrt{\left(\frac{K_b}{2}\right)^2 - K_b c_0}$$

$$\frac{x}{\text{mol/L}} = -\frac{10^{-4,75}}{2} + \sqrt{\left(\frac{10^{-4,75}}{2}\right)^2 - 10^{-4,75} \cdot 0,0416} = 8,51 \times 10^{-4}$$

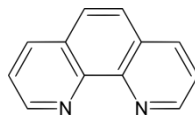
/2

$\text{pOH} = 3,1 \Rightarrow \boxed{\text{pH} = 10,9}$

/1

6

2. 1,10-Fenantrolin (phen) stvara komplekse s ionima Fe^{2+} i Fe^{3+} . U oba su kompleksa tri molekule fenantrolina koordinirane na metalni ion te kompleksi imaju oktaedarsku geometriju.



1,10-Fenantrolin

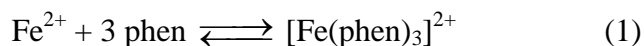
- a) Koliko je izomera moguće za kompleks $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$ (feroin)?

2 (enantiomeri)

/2

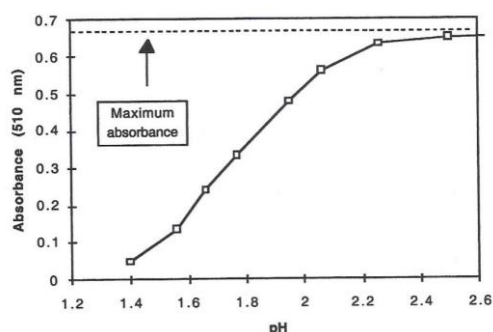
Koncentracija željezovih(II) iona može se odrediti spektrofotometrijski. Naime, kompleks $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$ jako apsorbira u vidljivom dijelu spektra s maksimumom apsorpcije pri $\lambda = 510 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11000 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$).

Međutim, pri niskim pH-vrijednostima, dolazi do protoniranja fenantrolina (2), zbog čega se ravnoteža (1) pomiče na lijevu stranu:



Ta je činjenica iskorištena za posredno određivanje konstante stabilnosti kompleksa $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$. Pripravljen je niz otopina koje sadrže istu početnu koncentraciju kationa $c(\text{Fe}^{2+}) = 5,98 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ i liganda $c(\text{phen}) = 2,47 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ te je mjerena apsorbanca otopine u ovisnosti o pH-vrijednosti ($l = 1 \text{ cm}$ i $T = 298 \text{ K}$). Dobiveni su sljedeći rezultati:

Grafički i tablični prikaz ovisnosti apsorbancaje ispitivanih otopina o pH vrijednosti



	pH	A(510 nm)
1	1,56	0,134
2	1,76	0,337
3	1,95	0,480
4	2,26	0,632

- b) Služeći se jednim (bilo kojim) mjerenjem iz tablice, izračunajte $\lg K_1$, tj. logaritam konstante stabilnosti kompleksa $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$. Dodatni podaci: $\text{p}K_a(\text{phenH}^+) = 4,98$. Pretpostavite da mono- i bis- kompleksi nastaju u zanemarivim količinama.

$$\text{Pri pH} = 1,56: c_{\text{Fe}(\text{phen})_3} = A_{510} / \varepsilon l = 1,218 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$$

$$c_{\text{Fe}(\text{slobodno})} = c_{\text{Fe}(\text{ukupno})} - c_{\text{Fe}(\text{phen})_3} = 4,76 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$$

$$c_{\text{phen}(\text{slobodno})} = c_{\text{phen}(\text{ukupno})} - 3 c_{\text{Fe}(\text{phen})_3} = 2,105 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$$

$$K_a(\text{phenH}^+) = 10^{-4,98} = \frac{[\text{H}^+][\text{phen}]}{c^\circ \cdot [\text{phenH}^+]} = \frac{10^{-1,56} \cdot [\text{phen}]}{c_{\text{phen}(\text{slob})} - [\text{phen}]}$$

Rješavanjem jednadžbe dobivamo:

$$[\text{phen}] = \frac{10^{-4,98} \cdot c_{\text{phen}(\text{slob})}}{10^{-4,98} + 10^{-1,56}} = 8 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$$

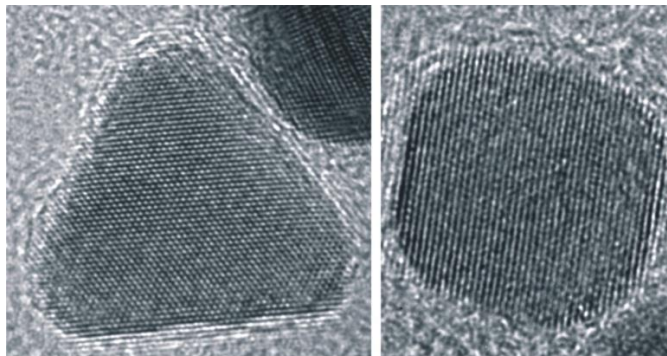
$$\lg K_1 = \lg \left(\frac{c([\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+})}{[\text{Fe}^{2+}] \cdot [\text{phen}]^3} \right) = \underline{\underline{20,7}}$$

Slične se vrijednosti dobiju i za druga mjerenja iz tablice.

/5

7

3. Koloidne nanočestice zlata imaju veliki potencijal za kataliziranje reakcija oksidacije, npr. epoksidacije alkena ili oksidacije CO. Međutim, taj potencijal je još veći ako su nanočestice „dopirane“ atomima srebra.



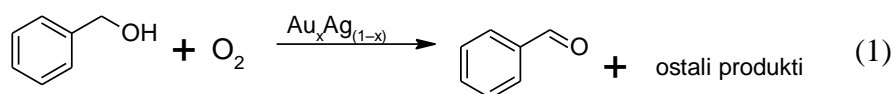
Individualne nanočestice zlata pod elektronskim mikroskopom (TEM)

Takve nanočestice mogu se pripraviti na sljedeći način: U otopinu amfifilnog kopolimera P123 (poli(etilen oksid)-poli(propilen oksid)-poli(etilen oksid), $\text{EO}_{20}\text{PO}_{70}\text{EO}_{20}$) dodaje se otopina AgNO_3 . Nakon 5 minuta dodaje se otopina HAuCl_4 uz snažno miješanje i otopina postaje svjetložuta. Zatim se potrebna količina NaBH_4 dodaje vrlo polako, pri čemu se boja otopine mijenja u crvenu. Nanočestice koje nastaju mogu imati različite udjele srebrovih atoma, ali sve su sferne s promjerom oko 4 nm.

- a) Ako se postupak izvodi bez P123 u otopini, nakon dodatka HAuCl_4 pojavljuje se bijeli talog. Napišite kemijsku formulu taloga.



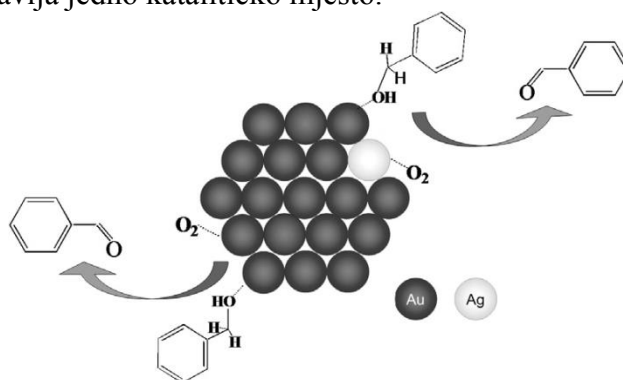
Nastale nanočestice pokazuju selektivnost za katalizu oksidacije benzilnog alkohola u benzaldehid kisikom:



Ispitivana je ovisnost energije aktivacije te reakcije o sastavu nanočestica i dobiveni su sljedeći rezultati:

Formula čestice	$E_a / \text{kJ mol}^{-1}$
Au	45
$\text{Au}_{0,99}\text{Ag}_{0,01}$	55
$\text{Au}_{0,98}\text{Ag}_{0,02}$	68
$\text{Au}_{0,95}\text{Ag}_{0,05}$	74
$\text{Au}_{0,90}\text{Ag}_{0,10}$	74
$\text{Au}_{0,85}\text{Ag}_{0,15}$	74

Na temelju ovih podataka predloženo je da postoje dva različita tipa katalitičkih mjesta na površini nanočestice – atomi zlata okruženi samo atomima zlata i atomi zlata koji imaju atom srebra u neposrednom susjedstvu (vidite sliku). Dakle, jedan atom zlata predstavlja jedno katalitičko mjesto.



Dvije vrste katalitičkih mjesta (Au(Au) i Au(Ag))

Pretpostavimo da je udio srebranih atoma na površini čestice jednak udjelu srebranih atoma u cijeloj čestici i da je svaki srebrni atom na površini okružen sa 6 atoma zlata.

- b) Pri određenim uvjetima nađene su sljedeće početne brzine reakcije (1): $0,0265 \text{ mol dm}^{-3} \text{ h}^{-1}$ uz Au kao katalizator te $0,050 \text{ mol dm}^{-3} \text{ h}^{-1}$ uz $\text{Au}_{0,98}\text{Ag}_{0,02}$.

Izračunajte omjer obrtnih frekvencija (*turnover frequency*, TOF) za katalitička mjesta Au(Ag) i Au(Au) $\left(\frac{\text{TOF}_{\text{Au(Ag)}}}{\text{TOF}_{\text{Au(Au)}}} \right)$ pri ovim uvjetima. TOF se definira kao maksimalni broj molekula produkta proizveden na jednom katalitičkom mjestu po vremenu. Ne zaboravite da je jedan atom zlata jedno katalitičko mjesto.

U $\text{Au}_{0,98}\text{Ag}_{0,02}$ 12 % atoma su atomi Au koji su u susjedstvu atoma Ag – Au(Ag) katalitička mjesta, 86 % su atomi Au koji nisu u susjedstvu Ag – Au(Au) katalitička mjesta, 2 % su atomi srebra. Izraz za brzinu reakcije je:

$$r_{\text{Au}_{0,99}\text{Ag}_{0,01}} = 0,86 r_{\text{Au}} + r_{\text{Au(Ag)}}$$

gdje je r_{Au} brzina u slučaju čiste Au čestice, a $r_{\text{Au(Ag)}}$ brzina nastajanja produkta s Au(Ag) atoma.

$$\text{TOF}_{\text{Au}} = \frac{r_{\text{Au}}}{[\text{Au}]_s}, \text{ gdje je } [\text{Au}]_s \text{ koncentracija površinskih atoma Au}$$

$$\text{TOF}_{\text{Au(Ag)}} = \frac{r_{\text{Au(Ag)}}}{0,12 \cdot [\text{Au}]_s} = \frac{r_{\text{Au}_{0,98}\text{Ag}_{0,02}} - 0,86 \cdot r_{\text{Au}}}{0,12 \cdot [\text{Au}]_s}, \text{ te je stoga omjer:}$$

$$\frac{\text{TOF}_{\text{Au(Ag)}}}{\text{TOF}_{\text{Au}}} = \frac{r_{\text{Au(Ag)}}}{0,12 \cdot [\text{Au}]_s} = \frac{r_{\text{Au}_{0,98}\text{Ag}_{0,02}} - 0,86 \cdot r_{\text{Au}}}{0,12 \cdot [\text{Au}]_s} = 8,56$$

/5

Ako povećavamo udio srebra u koloidnoj čestici zlata, uočavamo da se brzina reakcije (1) povećava i postiže maksimum te zatim pada. Čiste nanočestice srebra nemaju katalitička svojstva za ovu reakciju.

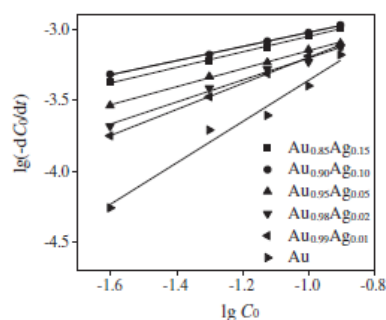
c) Procijenite formulu nanočestice pri kojoj je brzina reakcije maksimalna.

Maksimalnu brzinu ostvarit će ona čestica u kojoj je svaki atom srebra u prosjeku okružen sa 6 atoma zlata, tj. omjer brojnosti srebra i zlata je 1:6. Formula takve nanočestice je $\text{Au}_{0,86}\text{Ag}_{0,14}$.

/2

Kinetičkom analizom reakcije za različite nanočestice dobiveni su sljedeći podaci:

Formula nanočestice	[benzilni alkohol] $\times 10^2$ / mol L ⁻¹	Početna brzina reakcije / mol dm ⁻³ h ⁻¹
Au	5	0,0265
	8	0,0536
$\text{Au}_{0,99}\text{Ag}_{0,01}$	5	0,0420
	8	0,0641
$\text{Au}_{0,95}\text{Ag}_{0,05}$	5	0,0965
	8	0,1221



Ovisnost logaritma početne brzine nastajanja benzaldehida o logaritmu početne koncentracije benzilnog alkohola (neke vrijednosti dane su u tablici)

d) Iz grafa se može zaključiti da dvije vrste katalitičkih mjesta Au(Au) i Au(Ag) prevode benzilni alkohol u benzaldehid različitim mehanizmima. Izračunajte red reakcije s obzirom na benzilni alkohol za reakcije na katalitičkim mjestima Au(Au) i Au(Ag).

U čestici formule Au sva su katalitička mjesta tipa Au(Au), pa će red reakcije (s obzirom na benzilni alkohol) u kojoj se Au koristi kao katalizator biti red reakcije za Au(Au) katalitičko mjesto:

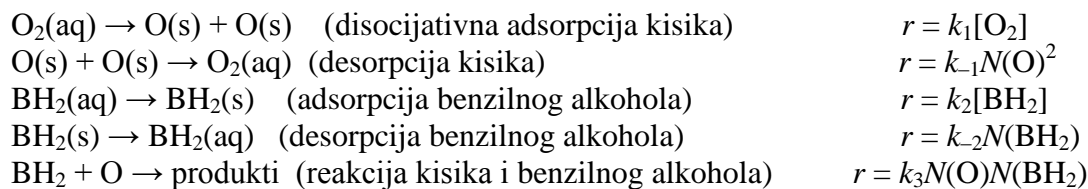
$$n_{\text{Au(Au)}} = \frac{\ln(r_{2,\text{Au}}) - \ln(r_{1,\text{Au}})}{\ln C_2 - \ln C_1} = 1,5$$

Vrijednosti energija aktivacije govore da u svim česticama s većim udjelom srebra od 0,05, gotovo sav produkt nastaje Au(Ag) mehanizmom. Stoga možemo iskoristiti podatke za $\text{Au}_{0,95}\text{Ag}_{0,05}$ da izračunamo red reakcije za Au(Ag):

$$n_{\text{Au(Ag)}} = \frac{\ln(r_{2,\text{Au}_{0,95}\text{Ag}_{0,5}}) - \ln(r_{1,\text{Au}_{0,95}\text{Ag}_{0,5}})}{\ln C_2 - \ln C_1} = 0,5$$

/4

Jednostavan kinetički model koji se može zamisliti za ovakvu reakciju na površini uključuje pet koraka:



U izrazima za brzine reakcija $N(\text{O})$ i $N(\text{BH}_2)$ predstavljaju površinske koncentracije (množina po površini) kisika i benzilnog alkohola.

- e) Koristeći aproksimaciju ustaljenog stanja, izrazite $N(\text{O})$ preko $[\text{O}_2]$, $[\text{BH}_2]$ i reakcijskih konstanti k_1 , k_{-1} , k_2 , k_{-2} i k_3 , ako je: (i) reakcija BH_2 i O puno brža od desorpcije BH_2 i (ii) reakcija BH_2 i O puno sporija od desorpcije BH_2 .

Jednadžbe koje dobijemo koristeći aproksimaciju ustaljenog stanja su:

$$\frac{dN(\text{O})}{dt} = 2k_1[\text{O}_2] - 2k_{-1} \cdot N(\text{O})^2 - k_3 \cdot N(\text{O}) \cdot N(\text{BH}_2) = 0$$

$$\frac{dN(\text{BH}_2)}{dt} = k_2[\text{BH}_2] - k_{-2} \cdot N(\text{BH}_2) - k_3 \cdot N(\text{O}) \cdot N(\text{BH}_2) = 0$$

Iz druge jednadžbe možemo dobiti izraz za $N(\text{BH}_2)$:

$$N(\text{BH}_2) = \frac{k_2[\text{BH}_2]}{k_{-2} + k_3N(\text{O})}$$

- (i) Ako je $k_3N(\text{O}) \gg k_{-2}$:

$$N(\text{BH}_2) = \frac{k_2[\text{BH}_2]}{k_3N(\text{O})}$$

Ako uvrstimo taj izraz u prvu jednadžbu dobijemo:

$$2k_1[\text{O}_2] - 2k_{-1} \cdot N(\text{O})^2 - k_2[\text{BH}_2] = 0$$

$$N(\text{O}) = \sqrt{\{2k_1[\text{O}_2] - k_2[\text{BH}_2]\} / 2k_{-1}}$$

- (ii) Ako je $k_3N(\text{O}) \ll k_{-2}$:

$$N(\text{BH}_2) = k_2[\text{BH}_2] / k_{-2}$$

Uvrštavanjem dobivamo:

$$2k_{-1}N(\text{O})^2 + k_3 \frac{k_2}{k_{-2}} [\text{BH}_2]N(\text{O}) - 2k_1[\text{O}_2] = 0$$

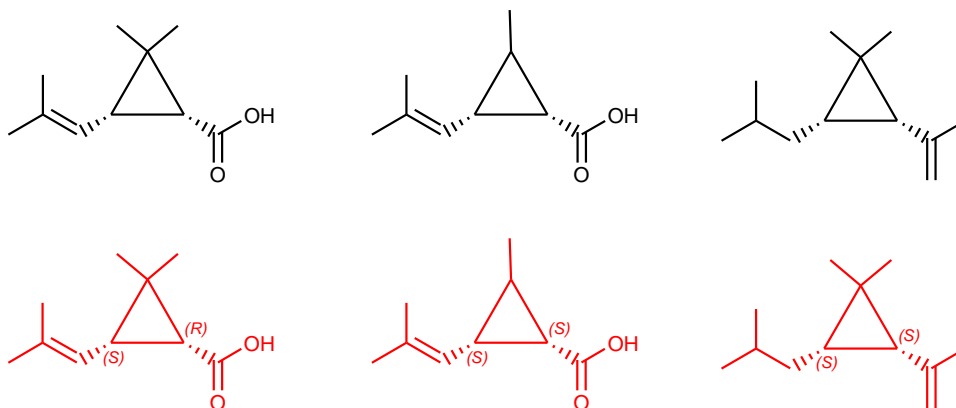
$N(\text{O})$ je rješenje kvadratne jednadžbe:

$$N(\text{O}) = -\frac{k_3}{4k_{-1}} \frac{k_2}{k_{-2}} [\text{BH}_2] + \sqrt{\frac{k_3^2 k_2^2}{16 k_{-2}^2 k_{-1}^2} [\text{BH}_2]^2 + \frac{k_1}{k_{-1}} [\text{O}_2]}$$

/6

18

4. Odredite apsolutnu konfiguraciju na kiralnim atomima ugljika.



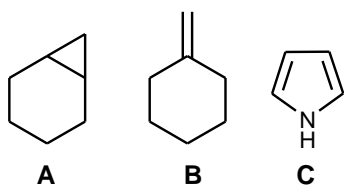
/6×
0,5

	3
--	---

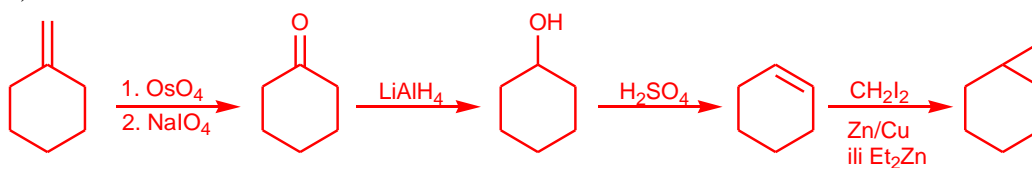
5. Prikažite sintezu spoja **A** polazeći iz:

a) spoja **B**,

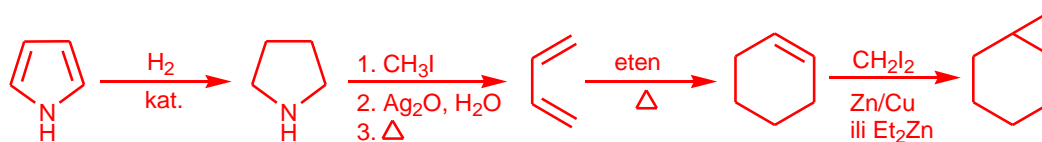
b) spoja **C**.



a)

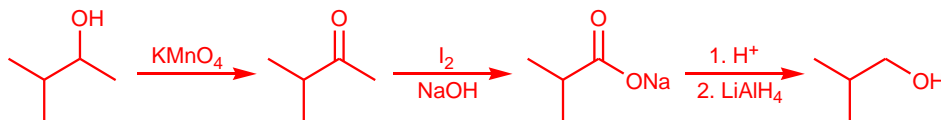


b)



	8
--	---

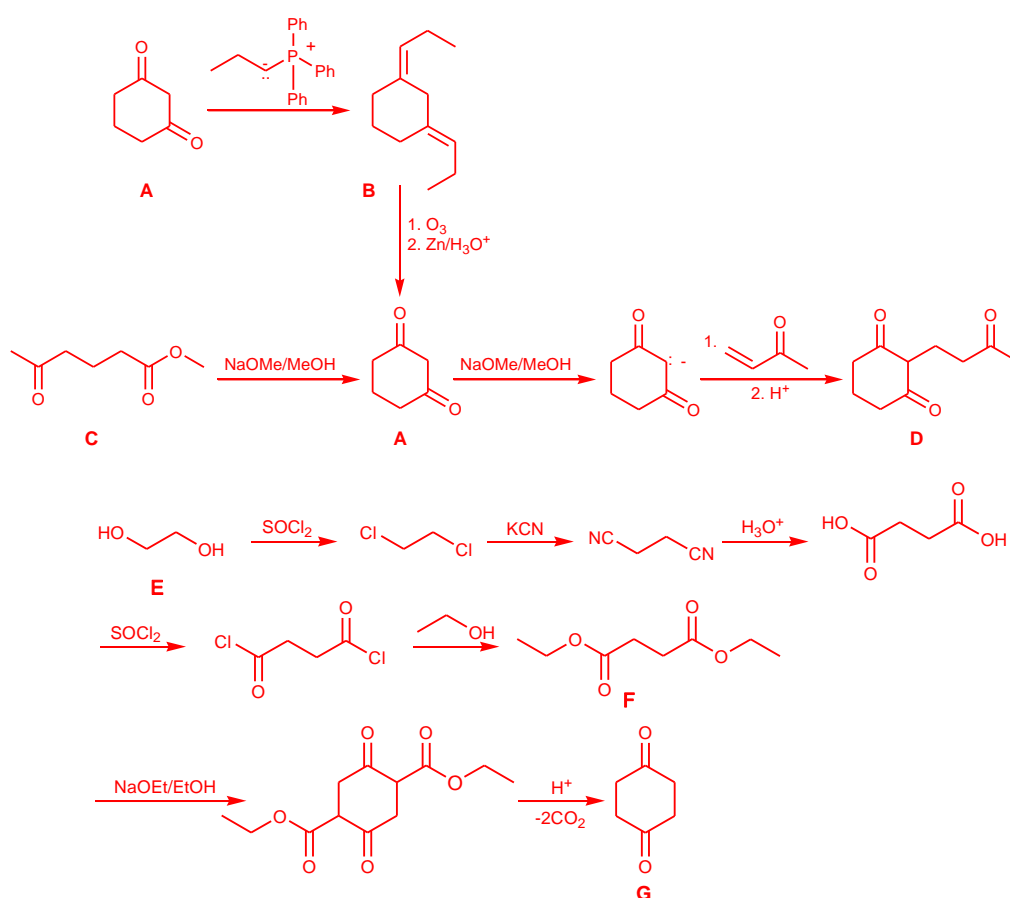
6. Prikažite sintezu metilpropan-1-ola polazeći iz 3-metilbutan-2-ola.



/4

4

7. Spoj **A** se može dobiti intramolekulskom Claisenovom reakcijom iz spoja **C** te ozonolizom spoja **B** (nastaje i dvostruko veća množina propanala). Spoj **B** može se prirediti Wittigovom reakcijom iz spoja **A**. Spoj **A** u reakciji s metil-vinil-ketonom **H** daje spoj **D**. Spoj **G** je strukturni izomer spoja **A**. U ^1H NMR pokazuje samo singlet kod 2,73 ppm, a u ^{13}C NMR spektru dva signala: singlet kod 208,2 i triplet kod 36,6. U IR spektru vidljiva je intenzivna apsorpcija kod 1760 cm^{-1} . Elementarnom analizom dobiveni su sljedeći podaci: $w(\text{C}) = 64,27$, $w(\text{H}) = 7,19$. U spektru masa dobiven je molekularni ion $m/z = 112$. Spoj **G** je dobiven Claisenovom kondenzacijom iz dietil-sukcinata **F**, koji je dobiven u više sintetskih koraka iz spoja **E**, molekulske formule $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$. Odredite strukturne formule spojeva **A-G** i prikažite jednadžbama reakcijski niz za sintezu spojeva **A**, **D** i **G**.



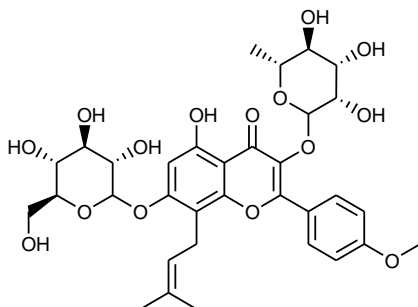
A 	B 	C 	D
E 	F 	G 	H

/7

/8

15

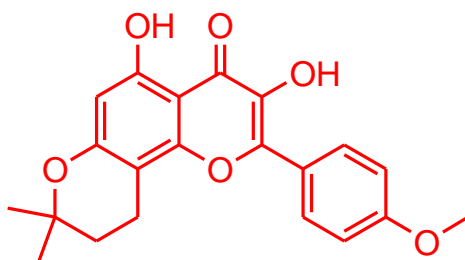
8. Ikarin (**A**) je flavonol prisutan u nekoliko biljnih vrsta (*Epimedium brevicornum* Maxim., *Tribulus terrestris* L., *Cinnamomum cassia* L.) koje se koriste u tradicionalnoj medicini za poboljšanje seksualne funkcije. Znanstvena istraživanja su dokazala da je ikarin, kao i sildenafil (registriran kao Viagra) selektivni inhibitor fosfodiesteraze-5. Na slici je prikazana strukturna formula ikarina.



Ikarin je glikozid, čiji se monosaharidni ostaci mogu ukloniti enzimskom hidrolizom te nastaje aglikon ikaritin **B**. Pomoću celulaze selektivno se uklanja samo glukoza, a pomoću naringinaze uklanjaju se oba šećerna ostatka. Kiselim hidrolizom uklanjaju se oba šećera, ali nastali ikaritin prelazi u produkt **C**.

^1H NMR spektri spojeva **A**, **B** i **C** dani su u prilogu (4 lista). Na temelju njih:

- a) asignirajte spektar spoja **A** (napomena: hidroksilne skupine iz glukoze i ramnoze ne treba asignirati; u području od nula do 5,2 ppm asignirajte samo zaokružene signale koji potječu od prenilnog ostatka. Isti prenilni ostatak prisutan je i u spektru spoja **B**, ali taj dio nije prikazan).
- b) odredite strukturnu formulu spoja **C**.



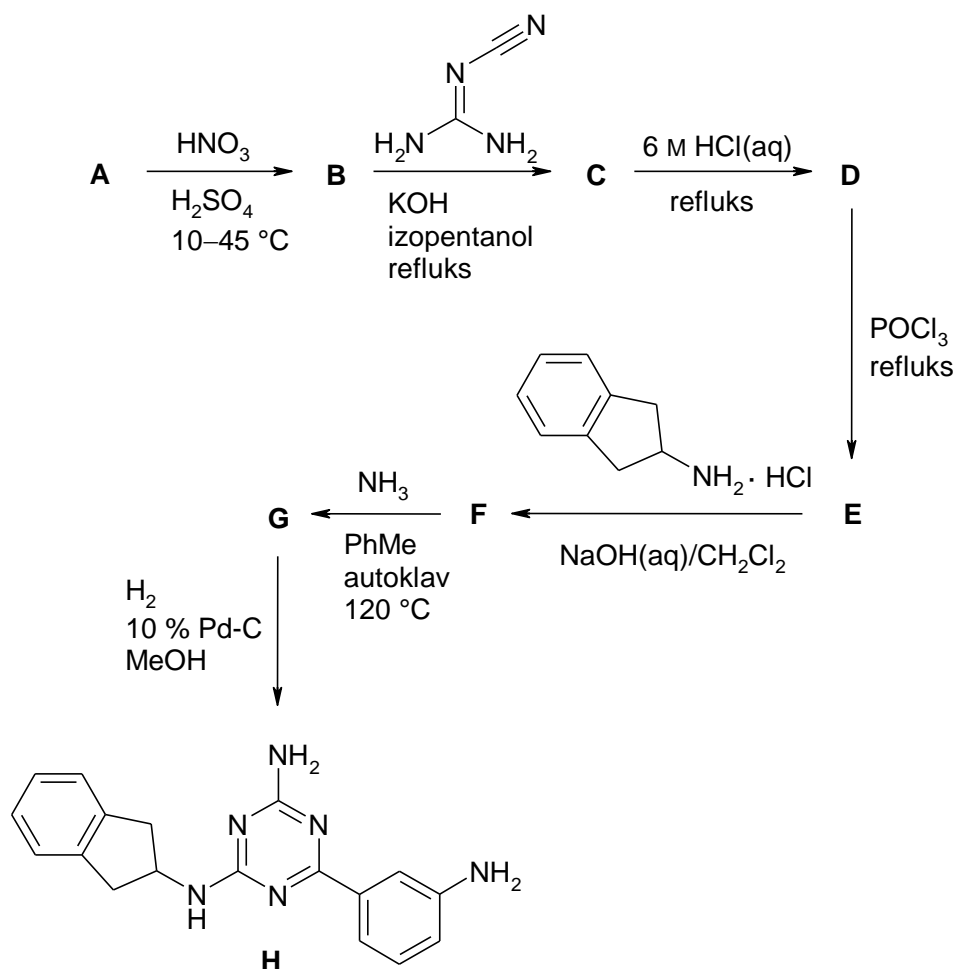
Protonira se dvostruka veza, nastaje karbokation kojeg napada OH skupina.

/4

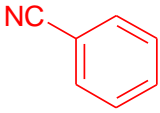
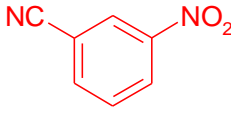
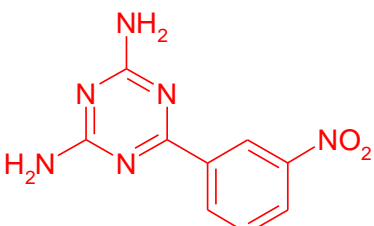
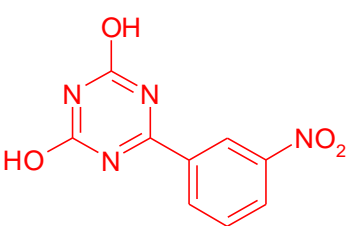
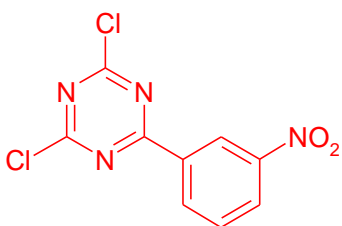
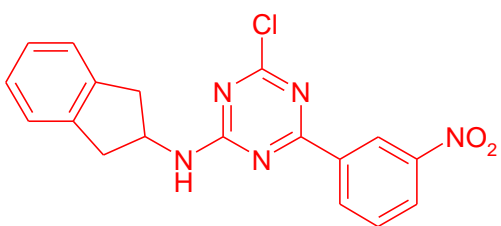
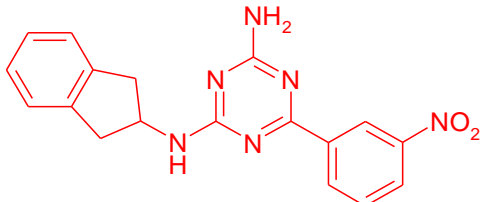
/4

9. Kemijskom sintezom pripremljen je čitav niz inhibitora mikrobnih Erm-metiltransferaza. Ti se inhibitori intenzivno istražuju radi potencijalne primjene u terapiji infekcija uzrokovanih mikroorganizmima rezistentnima na makrolidne antibiotike. Jedan od inhibitora Erm-metiltransferaza je i spoj **H** čija je struktura prikazana na priloženoj shemi.

Sinteza spoja **H** može se provesti polazeći od spoja **A** (C_7H_5N), bezbojne tekućine koja miriše po bademu. Glavni produkt nitiranja spoja **A** je nitroaromatski spoj **B** ($C_7H_4N_2O_2$). Refluksiranjem izopentanolne otopine spoja **B** uz dodatak cijanogvanidina i kalijeva hidroksida nastaje heteroaromatski spoj **C** ($C_9H_8N_6O_2$) koji se iz vrijuće reakcijske smjese taloži u obliku finoga svijetlosmeđeg praha. Spoj **C** se zagrijavanjem u klorovodičnoj kiselini otapa i prelazi u spoj **D** ($C_9H_6N_4O_4$). Reakcijom spoja **D** s fosforil-kloridom nastaje spoj **E** ($C_9H_4Cl_2N_4O_2$). Spoj **E** u reakciji s 2-aminoindan hidrokloridom daje spoj **F** ($C_{18}H_{14}ClN_5O_2$). Otopina spoja **F** u toluenu podvrgnuta je reakciji s amonijakom pri povišenom tlaku i temperaturi pri čemu nastaje spoj **G** ($C_{18}H_{16}N_6O_2$). Konačno, katalitičkim hidrogeniranjem metanolne otopine spoja **G** pri sobnoj temperaturi i lagano povišenom tlaku nastaje željeni spoj **H**.

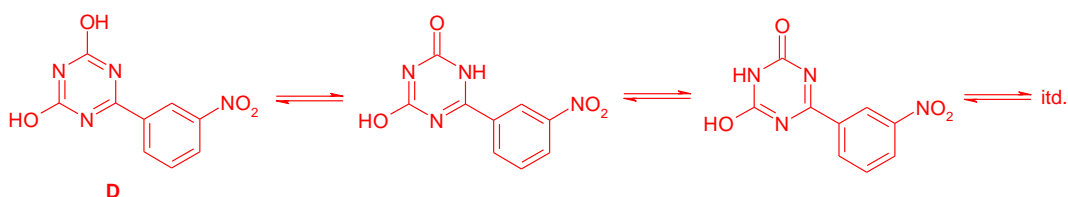


a) Napišite strukturne formule spojeva A–G.

A 	B 	/2
C 	D 	/2
E 	F 	/2
G 		/1

b) Uzorak spoja **D**, čija je čistoća potvrđena tankoslojnom kromatografijom, otopljen je u deuteriranom dimetil-sulfoksidu te su mu snimljeni ^1H i ^{13}C NMR spektri. U spektrima je opaženo znatno više signala nego što bi se očekivalo na temelju strukturne formule. Svi signali koji potječu od spoja smješteni su u aromatskom području (u ^1H svi su $\delta > 7$ ppm, a u ^{13}C svi su $\delta > 120$ ppm). Snimanjem spektara pri različitim temperaturama ustanovljeno je da su položaji signala i vrijednosti integrala dosta ovisni o temperaturi. Predložite objašnjenje za navedena opažanja.

Spoj **D** može postojati u više tautomernih oblika čiji se spektri razlikuju. Promjenom temperature mijenjaju se udjeli pojedinih oblika.

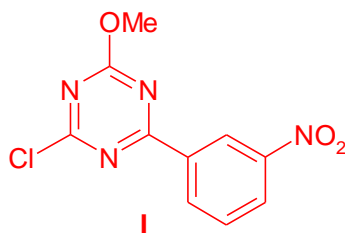


/2

Šifra

BODOVI

- c) Pri pokušaju izolacije spoja **E** uparavanjem njegove metanolne otopine došlo je do neželjene reakcije pri čemu je kao produkt izoliran spoj **I** molekulske formule $C_{10}H_7ClN_4O_3$. Predložite strukturu spoja **I**.

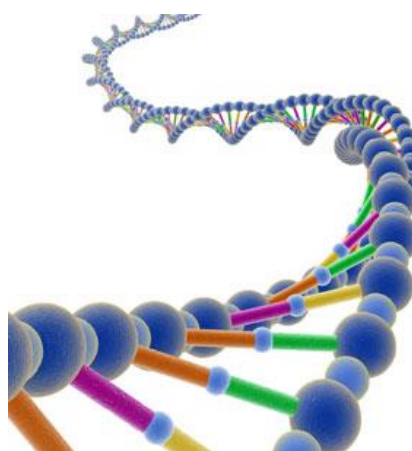


/1

10

10. Genetske bolesti

Tijekom procesa replikacije DNA može doći do pogreške u čitanju i/ili prepisivanju što dovodi do promjene sekvence DNA. Ovakve pogreške nazivamo mutacijama i prosječno se događaju jednom u 10-100 milijuna baza. Zbog velikog broja novih stanica koje svakog dana nastaju i izloženosti različitim agensima koji mogu oštetiti DNA, dnevno se u prosjeku u ljudskom organizmu dogodi oko 1000 mutacija. Veliki dio toga popravi interni stanični sustav za popravak, a ono što trajno ostaje zapisano u DNA su otprilike 3 mutacije godišnje. Postoji više vrsta mutacije, neke od njih su točkaste mutacije, delecije i dinamičke mutacije.

**Točkaste mutacije**

Najčešći oblik mutacije su točkaste mutacije u kojima uslijed promjene jedne baze DNA dolazi do promjene aminokiseline u proteinu. Primjer takve genetske bolesti je srpasta anemija, kronična genetska bolest. Nastaje uslijed smanjene topljivosti hemoglobina koji stvara polimere koji agregiraju. Ustanovljeno je kako do bolesti dolazi zbog promjene u jednoj aminokiselini (Val umjesto Glu).

- a) Koristeći tablicu kodona iz priloga 1 navedite koje sve točkaste mutacije DNA mogu dovesti do pojave te bolesti.

Glu je kodirana s 2 kodona (GAA i GAG) dok je Val kodiran s 4 kodona (GUU, GUC, GUA, GUG).

Glu GAA	Glu GAG
Val GUA	Val GUG

Iz tablice je vidljivo da se svaki kodon za Glu može jednom točkastom mutacijom prebaciti u kodon za Val. U oba slučaja to je promjena A na drugoj poziciji kodona u U, što znači da samo jedna točkasta mutacija dovodi do ove bolesti.

/2 ×
0,5

- b) Objasnite na koji način ta mutacija dovodi do agregiranja hemoglobina. Koje interakcije su uključene u taj proces?

Glu je hidrofilna aminokiselina i ukoliko se zamjeni hidrofobnom aminokiselinom (Val) dolazi do hidrofobnih međudjelovanja više molekula hemoglobina što dovodi do njihovog nakupljanja i precipitacije.

/0,5

Delecije

Kod delecija dolazi do gubitka jedne ili više baze DNA što dovodi do gubitka pojedinih aminokiselina u proteinu. Cistična fibroza najčešća je nasljedna bolest u europskoj populaciji koja značajno skraćuje životni vijek. Najčešće je uzrokovana delecijom $\Delta F508$ (dolazi do delecije 508 aminokiseline - fenilalanin) u proteinu kodiranom genom CF.

- c) Dan je fragment kodirajućeg lanca DNA duljine 50 nukleotida regije gena CF u kojoj dolazi do delecije. Napišite kako bi izgledao mRNA transkript te regije.
3' CGTGGTAATTTCTTTATAGTAGAAACCACAAAGGATACTACTTATATCT 5'

Dana je sekvenca DNA od 3' prema 5' kraju. To je ujedno kodirajući lanac za transkripciju mRNA 5' prema 3'.

DNA 3' CGTGGTAATTTCTTTATAGTAGAAACCACAAAGGATACTACTTATATCT 5'

mRNA 5' GCACCAUUAAGAAAUAUCAUCUUUGGUGUUUCCUAUGAUGAAUUAAGA 3'

/1,5

- d) Navedite sva mjesta na kojima može teoretski doći do delecije u danom fragmentu koja bi uzrokovala gubitak fenilalanina i dovela do cistične fibroze. (Napomena: radi jednostavnosti označite prvu bazu na 5' kraju mRNA brojem 1, a zadnju brojem 50. Moguće delecije označite šifrom (npr. $\Delta 11$ što bi značilo da delecija počinje na poziciji 11, a deletirani su nukleotidi na poziciji 11, 12 i 13). Važno: baza označena brojem 1 ne mora nužno biti prva baza prvog kodona!)

Budući da ne znamo ORF, moguće je više rješenja. Phe je kodiran kodonima UUU i UUC, dakle bilo koji slijed tripleta s tom šifrom potencijalno je mjesto delecije. Važno je uočiti kako mRNA počinje s 3' krajem, što znači da numeriranje mora ići s desna na lijevo. Potencijalne delecije su markirane žutom bojom. Postoji ukupno 3 rješenja:

5' GCACCAUUAAGAAAUAUCAUCUUUUGGUGUUUCCUAUGAUGAAUUAAGA 3' $\Delta 24$

5' GCACCAUUAAGAAAUAUCAUCUUUGGUGUUUCCUAUGAUGAAUUAAGA 3' $\Delta 31$

5' GCACCAUUAAGAAAUAUCAUCUUUGGUGUUUCCUAUGAUGAAUUAAGA 3' $\Delta 32$

/1

/1

/1

- e) Imaju li sve teoretski moguće delecije biološki smisao, zašto? (Napomena: točkasta mutacija dovodi do gubitka samo jedne aminokiseline u proteinu).

U sekvenci $\Delta 32$ ukoliko je označeni kodon Phe pravi, u takvom okviru čitanja nalazimo čak 4 STOP kodona, dakle takav transkript ne bi mogao biti transliran u protein. Stop kodoni su markirani zelenom bojom.

5' GCACCAUUAAGAAAUAUCAUCUUUGGUGUUUCCUAUGAUGAAUUAAGA 3' $\Delta 32$

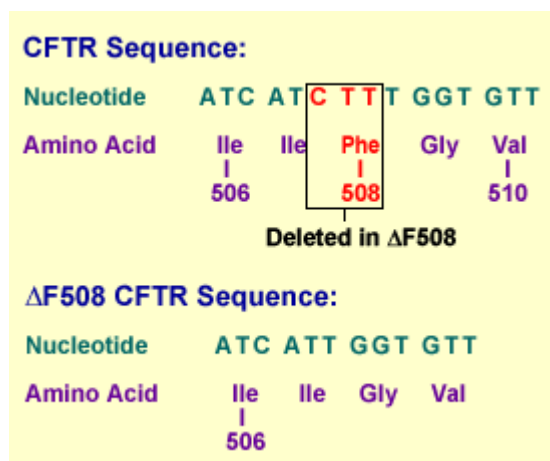
/2

- f) Ako znate da je aminokiselinska sekvenca na pozicijama u proteinu 506-510 Ile-Ile-Phe-Gly-Val, navedite šifru jedinstvene delecije koja dovodi do cistične fibroze.

Ostaju dvije biološki relevantne delecije. Aminokiseline koje se transliraju su:

$\Delta 24$ – AUC (Ile), AUC (Ile), UUU (Phe), GGU (Gly), GUU (Val)
 $\Delta 31$ – UUG (Leu), GUG (Val), UUU (Phe), CCU (Pro), AUG (Met)
 Točan odgovor je dakle $\Delta 24$.

Za informaciju: u stvarnosti je situacija malo složenija, dolazi do delecije Phe ne njegovog kodona, već zadnje baze kodona za Ile i prve dvije baze za Phe, što dovodi do pomaka otvorenog čitajućeg okvira. Spletom okolnosti taj pomak se ne odražava na aminokiselinsku sekvencu okoline



Dinamičke mutacije

Dinamičke mutacije su nestabilni elementi DNA koji se mijenjaju uslijed replikacije. Najčešće se radi o kraćim fragmentima (trinukleotidima) čije povećano ponavljanje dovodi do genetskih bolesti, primjerice do Huntingtonove bolesti. Huntingtonova bolest je genetska neurodegenerativna bolest koja nastaje uslijed povećanog broja ponavljanja trinukleotida CAG što dovodi do velikog broja glutamina unutar proteina huntingtina (tzv. PolyQ regija). Ovisnost razvoja bolesti o broju ponavljanja trinukleotida dan je u tablici.

Broj ponavljanja	Klasifikacija	Status bolesti
< 26	Normalno	Zdrav
27 – 35	Granični	Ne razvija bolest
36 – 39	Premutacija	Mogući razvoj bolesti
> 40	Puna mutacija	Razvoj bolesti

/1

Šifra

BODOVI

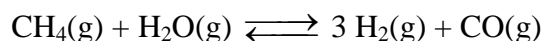
- g) Proteinskom analizom je utvrđeno da je PolyQ peptidni dio proteina huntingtina veličine 6 kDa. Odredite broj glutamina u PolyQ regiji ove osobe, hoće li ova osoba razviti Huntingtonovu bolest? Odredite duljinu dijela mRNA koji kodira PolyQ regiju proteina ako znate da je prosječna duljina nukleotida 0,34 nm. (Napomena: u oba slučaja zaokružite rezultat na cijeli broj).

Relativna molekulska masa Gln je 146. Budući da svaki Gln sudjeluje u peptidnoj vezi, svaki Gln pridonosi ukupnoj sekvenci sa $146 - 18 = 128$. Ukupni broj ponavljanja je $6000 / 128 = 47$. Dakle osoba će razviti bolest. Duljina mRNA = $3 \times 47 \times 0,34 \text{ nm} = 48 \text{ nm}$.

/2×
0,5

	10
--	----

11. Industrijskim se procesom vodik može dobiti iz ugljikovodika i vodene pare pri visokim temperaturama prema reakciji na primjeru metana:



Pretpostavite idealno ponašanje plinova u tom zadatku te neovisnost reakcijske entalpije i entropije o temperaturi. Poznate su konstante ravnoteže pri dvije temperature:

pri 291,15 K $K^\circ = 1,450 \times 10^{-25}$; pri 1580 K $K^\circ = 26\,640$;

(tlakovi su dani relativno prema standardnom tlaku pa su konstante jednake standardnim konstantama ravnoteže za idealne plinove i bez jedinica)

Ovisnost konstante ravnoteže o temperaturi dana je Gibbs-Helmholtzovom jednačbom

$$\ln\left(\frac{K_2^\circ}{K_1^\circ}\right) = -\frac{\Delta_r H^\circ}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right)$$

- a) Odredite $\Delta_r H^\circ$, $\Delta_r S^\circ$ kao i $\Delta_r G^\circ$ te K pri 1000 K

Iz Gibbs-Helmholtzove jednačbe slijedi

$$\Delta_r H^\circ = \frac{RT_1 T_2 \ln(K_2^\circ / K_1^\circ)}{T_2 - T_1} = \underline{\underline{200,0 \text{ kJ mol}^{-1}}}$$

$$\Delta_r G^\circ = -RT \ln K^\circ = 8,314 \cdot 1580 \text{ J mol}^{-1} \cdot \ln 26\,640 = \underline{\underline{-133,9 \text{ kJ mol}^{-1}}}$$

$$\Delta_r S^\circ = \frac{\Delta_r H^\circ - \Delta_r G^\circ}{T} = \frac{(200,0 + 133,9) \text{ kJ}}{1580 \text{ K}} = \underline{\underline{211,3 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}}}$$

$$\Delta_r G^\circ(1000 \text{ K}) = \Delta_r H^\circ - T \Delta_r S^\circ = \underline{\underline{-11,3 \text{ kJ mol}^{-1}}}$$

$$K^\circ(1000 \text{ K}) = \exp(-\Delta_r G^\circ / RT) = \underline{\underline{3,893}}$$

/5×1

Po 1 mol CH_4 i H_2O nalazi se u zatvorenoj posudi stalna volumena uz ukupni tlak od 1,600 bar pri 400 K. Zatim je temperatura podignuta do 1100 K pri kojoj je konstanta ravnoteže $K^\circ = 28,50$.

- b) Izračunajte ukupni tlak u posudi kad se uspostavi ravnoteža. Koji je udio metana izreagirao?

$$p_{1100} = \frac{1000 \text{ K}}{400 \text{ K}} p_{400} = 2,200 \text{ bar}$$

	$p(\text{CH}_4)/\text{bar}$	$p(\text{H}_2\text{O})/\text{bar}$	$p(\text{H}_2)/\text{bar}$	$p(\text{CO})/\text{bar}$
početno 400 K	0,800	0,800	0	0
početno 1100 K	2,200	2,200	0	0
ravnoteža 1100 K	$2,2 - x$	$2,2 - x$	$3x$	x

$$K^\circ = \frac{x \cdot (3x)^3}{(2,2 - x)^2} = 28,50 \quad \Rightarrow \quad \frac{\sqrt{27} x^2}{2,2 - x} = \sqrt{28,5 / 27}$$

$$x^2 + \sqrt{1,056} x - 2,2 \cdot \sqrt{1,056} = 0 \quad \Rightarrow \quad x = 1,075 \text{ bar}$$

ukupni tlak: $p = (4,4 + 2x) \text{ bar} = \underline{\underline{6,550 \text{ bar}}}$

udio izreagirano metana: $y = \frac{x}{p(\text{CH}_4)} = \frac{1,075}{2,2} = \underline{\underline{49\%}}$

- c) Kakav bi bio udio izreagirano metana, kad bi se prethodna reakcija izvodila s jednakim količinama pri istoj temperaturi ali uz stalni tlak?

Prema Le Chatelierovu načelu pri nižem tlaku ravnoteža bi se pomaknula prema produktima i udio izreagirano metana bi bio veći.

/1

/2

/1

/1

/1

11

1. zadatak	2. zadatak	3. zadatak	4. zadatak	
6	7	18	3	+
5. zadatak	6. zadatak	7. zadatak	8. zadatak	
8	4	15	8	+
9. zadatak	10. zadatak	11. zadatak	UKUPNO	
10	10	11	100	=

 anorganska

 analitička

 fizikalna

 organska

 biokemija