

Klausur Physikalische Chemie

Prüfungstag 23.01.2013

Bitte beachten Sie

- Erlaubt sind alle schriftlichen Unterlagen, die Sie selbst mitgebracht haben.
- Erlaubt ist ein Taschenrechner.
- Alle Hilfsmittel, die nicht explizit erlaubt sind, sind verboten!
- Alle Arten von Informationsaustausch (elektronisch oder anderswertig) sind verboten!
- Bitte schalten Sie ihr Mobiltelefon ab.
- Wenn Sie eine Frage haben, heben Sie die Hand. Ein Assistent kommt dann zu Ihnen.
- Dauer der Klausur ist **2 Stunden**.
- Für die Bestnote müssen nicht alle Aufgaben gelöst werden.
- Am Anfang jeder Aufgabe finden Sie jeweils die dafür erreichbare Maximalpunktzahl.
- Der Weg ist das Ziel; es wird der Weg und nicht nur das Ergebnis bewertet.
- Kommentieren Sie bitte ihre Ansätze.
- Falls Sie wissen, dass Ihr Ergebnis falsch ist, schreiben Sie dies bitte dazu. So geben Sie uns zu verstehen, dass Sie sich des Fehlers bewusst sind. Dies wird in entsprechender Weise berücksichtigt.
- Zu jeder Rechnung gehört eine Einheitenkontrolle. Sollte diese fehlen, kann nicht die volle Punktzahl erzielt werden.

Folgende Größen könnten bei der Lösung der Aufgaben hilfreich sein:

Avogadrokonstante	N_A	$6.02214 \cdot 10^{23} \frac{1}{\text{mol}}$
Boltzmannkonstante	k_B	$1.38066 \cdot 10^{-23} \frac{\text{J}}{\text{K}}$
Gaskonstante	R	$8.31451 \frac{\text{J}}{\text{K} \cdot \text{mol}}$
Elementarladung	e_0	$1.60218 \cdot 10^{-19} \text{C}$
Elektrische Feldkonstante	ϵ_0	$8.85419 \cdot 10^{-12} \frac{\text{C}}{\text{Vm}}$
Faradaykonstante	F	$9.64853 \cdot 10^4 \frac{\text{C}}{\text{mol}}$
Dichte von Wasser	ρ_{H_2O}	$998 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$
Viskosität von Wasser	η_{H_2O}	$0.9 \cdot 10^{-3} \frac{\text{kg}}{\text{m} \cdot \text{s}}$
durchschnittliche Lipiddichte	$\bar{\rho}_{Lipid}$	$1.1 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$
durchschnittliche Proteindichte	$\bar{\rho}_{Prot}$	$1.4 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$
durchsch. spezif. Volumen eines Proteins	\bar{V}_{Prot}	$0.73 \pm 0.02 \frac{\text{cm}^3}{\text{g}}$
durchsch. Gewicht einer Aminosäure	\bar{m}_{As}	115 Da
Svedberg	S	1S = 10^{-13} s
Masseneinheit Dalton	Da	1Da = $1.66 \cdot 10^{-27}$ kg

1 Theorie (5 Punkte)

1. Wieso hat die Geschwindigkeitskonstante einer Reaktion 1. Ordnung andere Einheiten als die Geschwindigkeitskonstante einer Reaktion 2. Ordnung? (0.5 Pkt)
2. Wann benützen Sie die Gelelektrophorese und wann die analytische Ultrazentrifugation bei dem Studium eines noch nicht erforschten Proteins? (1 Pkt)
3. Erklären Sie, wieso die Elektroden zur Messung des Membranpotentials einer Zelle eine hohe KCl Konzentration haben. (1 Pkt)
4. Die Flugzeit τ haben wir definiert als die mittlere Zeit eines Gasteilchens zwischen zwei Kollisionen. Wie gross ist die mittlere Zeit bis zur nächsten Kollision eines Gasteilchens, das während der Zeit τ kollisionsfrei war (mit Erklärung)? (1 Pkt)
5. Wieso ist bei Membranen der spezifische Membranwiderstand und die spezifische Kapazität von Interesse und nicht einfach der korrespondierende Widerstand und die Kapazität? (0.5 Pkt)
6. Das Meselson und Stahl Experiment konnte zeigen, dass die DNA Replikation semikonservativ ist. Das heisst, dass nach einer DNA Replikation in *E. coli* die neue DNA aus einem alten und einem neuen Strang besteht. Meselson und Stahl haben dies gezeigt durch analytische Ultrazentrifugation von DNA gereinigt aus *E. coli* über eine Zeitspanne von 4.1 Generationen nach Wechsel vom ^{15}N -markiertem Medium zu ^{14}N -markiertem Medium. Die Daten der analytischen Ultrazentrifugation sind in der Abbildung 1 zeitlich aufgelöst (bezeichnet nach Generationen) dargestellt. Bitte diskutieren Sie die experimentellen Daten ausführlich. (1 Pkt)

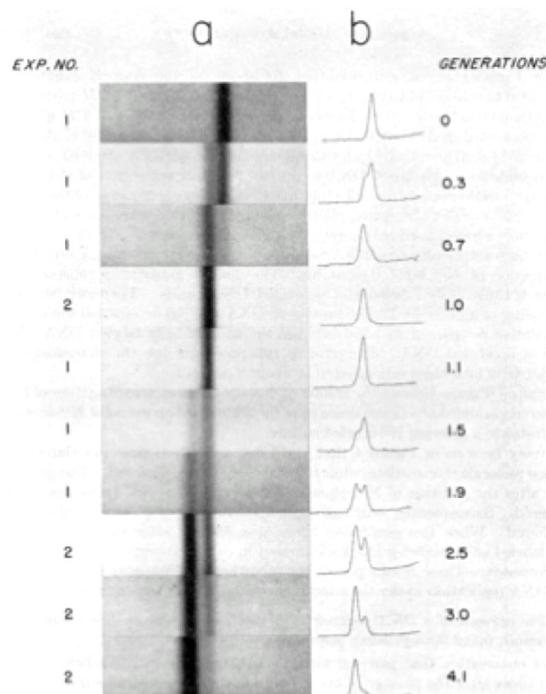


Abbildung 1:

(a) Ultraviolet absorption photographs and (b) microdensitometer tracings showing DNA bands resulting from density-gradient centrifugation of lysates of bacteria sampled at various times after the addition of an excess of ^{14}N substrates to a growing ^{15}N -labeled culture. Each photograph was taken after 20 hours of centrifugation at 44,770 rpm. The density of the CsCl solution increases to the right. Regions of equal density occupy the same horizontal position on each photograph. The time of sampling is measured from the time of the addition of ^{14}N in units of the generation time. The generation times were estimated from the measurements of bacterial growth.

2 Kaliumpermanganat in Wasser (8.0 Punkte)

Wenn ein Stück Kaliumpermanganat (K^+MnO_4^-) bei 20°C in Wasser gelegt wird, sieht man nach 5 Stunden folgendes Bild (Abbildung 2).

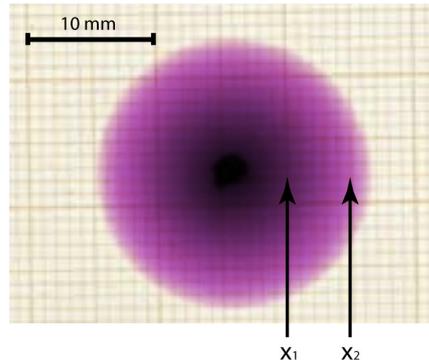


Abbildung 2:

1. Bitte diskutieren Sie dieses Bild. (0.5 Pkt)
2. Die Intensität der Farbe in Abbildung 2 ist bei einem Abstand von 1 cm vom Zentrum viermal schwächer als bei 0.5 cm. Die Intensität der Farbe ist proportional zur Permanganat Konzentration. Berechnen Sie die Diffusionskonstante. (1 Pkt)
3. Berechnen Sie die Grösse des Permanganat Moleküls aus der Diffusionskonstante in 2.2. Falls Sie diese nicht berechnen konnten, nehmen Sie den Wert $D = 0.8 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$. (1 Pkt)
4. Die Chemische Formel des Permanganations ist MnO_4^- . Schätzen Sie aufgrund der chemischen Formel die Grösse von MnO_4^- ab. Wieso geben die beiden Ansätze in 3 und 4 unterschiedliche Werte? (1 Pkt)

Für den Aufgabenteil 5 - 8 wird angenommen, dass bei 1.6 cm vom Zentrum eine typische Lipid-Doppelmembran die pinke (Bild grau dargestellt) Lösung umschliesst. Der Verteilungskoeffizient des Permanganations ist 0.01.

5. Ist das Permanganation ein hydrophobes oder hydrophiles Teilchen? Argumentieren Sie mit den gegebenen Eigenschaften von Permanganat. (0.5 Pkt)
6. Um wieviel wird der Fluss des Permanganations verringert unter der Annahme, dass die mittlere freie Weglänge innerhalb der Membran und in der wässrigen Lösung gleich ist. (1 Pkt)
7. Wie gross ist der Permeabilitätskoeffizient des Permanganations? Nehmen Sie dafür die typische Geometrie einer Lipid-Doppelmembran an. (0.5 Pkt)
8. Berechnen Sie das Diffusionspotential an der Membran unter der vereinfachten Annahme, dass die Konzentration von Permanganat und K^+ bei 1.59 cm vom Zentrum 100 mM (innerhalb der Membran) und 1 mM bei 1.61 cm ist (ausserhalb der Membran). Falls Sie für diese Berechnung den Diffusionskoeffizienten von Permanganat brauchen, nehmen Sie den Wert aus Aufgabe 2 oder 3. Der entsprechende Wert von K^+ ist $D_{\text{K}^+} = 1.95 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$. (1 Pkt)
9. Nehmen Sie nun an, dass in Abwesenheit der Membran zur Zeit $t = 0$ ein radiales elektrisches Feld mit Anode ausserhalb des gezeigten Bereiches (10 cm Abstand vom Zentrum) und Kathode im Zentrum durch eine Spannung von 200 V angelegt wird (Annahme: System kann beschrieben werden durch einen Plattenkondensator).
 - (a) Was passiert mit den Permanganateionen qualitativ? (0.5 Pkt)
 - (b) Welche Gleichung müssen Sie nun verwenden, um die Farbänderung zu beschreiben? Schreiben Sie diese Gleichung quantitativ auf (1 Pkt)

3 Prolin *cis/trans* Isomerisierung (7.5 Punkte)

In dem kurzen Peptid mit der Aminosäuresequenz Ala-Phe-Pro-Phe findet spontan die Prolin *cis/trans* Isomerisierung statt. Die Prolin *cis/trans* Isomerisierung beschreibt den Prozess der Konfigurationsänderung der Peptidylbindung von Prolin von *trans* nach *cis* und umgekehrt.

- Schreiben Sie bitte einen möglichen Reaktionsmechanismus auf, und beschreiben Sie die Ordnung der Teilreaktionen. (1 Pkt)
- Ausgehend von 1 schreiben Sie bitte die dazugehörigen Differentialgleichungen und Erhaltungsgleichungen auf. (1 Pkt)
- Ausgehend von 2 schreiben Sie bitte die zeitaufgelöste Entstehung von $[\text{Pro}_{cis}](t)$ auf, unter der Annahme, dass zu Beginn des Experimentes Prolin nur in der *trans* Konfiguration vorhanden ist. (0.5 Pkt)
- Erklären Sie bitte auf Grund mathematischen als auch phenomologischen Überlegungen, wieso die Reaktion schneller abläuft, als wenn keine Rückreaktion stattfinden würde. (1 Pkt)

Die Gleichgewichtskonstante K_{GI} der Pro *cis/trans* Isomerisierung wurde experimentell zu 0.34 bestimmt (Pro_{trans} sei das Edukt). Die Rate k_1 (*trans* \rightarrow *cis*) mit 0.0018 s^{-1} . (Wenn Sie die Reaktionsgleichung in 1 nicht aufstellen konnten, so lösen Sie bitte die nachstehenden Fragen, indem Sie die Ordnung der Reaktionsgleichung auf Grund der Einheiten der gegebenen Werte bestimmen.)

- Bitte geben Sie an, zu wieviel Prozent Prolin in der *trans* Konfiguration im Gleichgewicht vorkommt (0.5 Pkte).
- Wie lange geht es, bis die Reaktion im Gleichgewicht ist, wenn zu Beginn des Experimentes Prolin nur in der *Trans* Konfiguration vorkommt (0.5 Pkt)?
- Bestimmen Sie bitte die Reaktionsrate k_2 (*cis* \rightarrow *trans*). (0.5 Pkt)
- Ausgehend von den oben gegebenen Werten, wieso ist normalerweise die Pro *cis/trans* Isomerisierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Proteinfaltung eines Proteines mit einer *cis* Konfiguration? (0.5 Pkt)
- Wie lange dauert es, bis 20% aller Proline in der *cis* Konfiguration vorkommt, falls alle Proline zu Beginn in der *trans* Konfiguration waren? (0.5 Pkt)
- Wie lange dauert es, bis die Hälfte aller Proline (50% Prolin) in der *cis* Konfiguration vorkommt? (0.5 Pkt)
- Wie konnte man diese Reaktion experimentell messen? (0.5 Pkte)
- Man findet experimentell, dass der K_{GI} der Pro *cis/trans* Isomerisierung von verschiedenen Peptiden sich so verhält:

Peptid	K_{GI}
Ala-Phe-Pro-Phe	0.34
Ala-Trp-Pro-Phe	0.25
Ala-Lys-Pro-Phe	0.30
Ala-Gly-Pro-Phe	0.45
Ala-Ala-Pro-Phe	0.41

Interpretieren Sie diese Beobachtungen (0.5 Pkte)

4 Cyclophilin, eine Prolin *cis/trans* Isomerase (7.5 Punkte)

Die Proline *cis/trans* Isomerisierung von Proteinen und Peptiden wird durch das Enzym Cyclophilin katalysiert.

1. Schreiben Sie einen möglichen Reaktionsmechanismus auf und nennen Sie die Ordnungen der einzelnen Reaktionsschritte. Vergessen Sie dabei nicht, dass das Peptid selbst isomerisieren kann (siehe Aufgabe 3). (1 Pkt)
2. Schreiben Sie die dazugehörigen Differentialgleichungen auf. (1.5 Pkte)
3. Kann man diese komplexe Reaktion als Michaelis-Menten Kinetik beschreiben (mit Begründung)? (0.5 Pkt)
4. Wie kann man experimentell die Reaktion vereinfachen und welche Annahmen können Sie treffen, um die Analyse der Reaktion zu vereinfachen? (0.5 Pkt)
5. Durch analytische Ultrazentrifugation wurde der Sedimentationskoeffizient von Cyclophilin bei 20° C in Wasser zu 1.3S bestimmt und die Diffusionskonstante zu $3 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$. Berechnen Sie das Molekulargewicht von Cyclophilin. In welchem molekularen Zustand befindet sich das 162 Aminosäueren-lange Cyclophilin? (1 Pkt)
6. Unter der Annahme, dass der Reaktionsablauf von Cyclophilin durch eine Michaelis-Menten Kinetik beschrieben werden kann mit $k_{cat}(\text{trans} \rightarrow \text{cis})$ von 620 s^{-1} und $K_M(\text{trans} \rightarrow \text{cis})$ von $220 \mu\text{M}$, bestimmen Sie die maximalen Reaktionsgeschwindigkeiten von Cyclophilin bei einer Enzymkonzentration von $1 \mu\text{M}$. (1 Pkt)

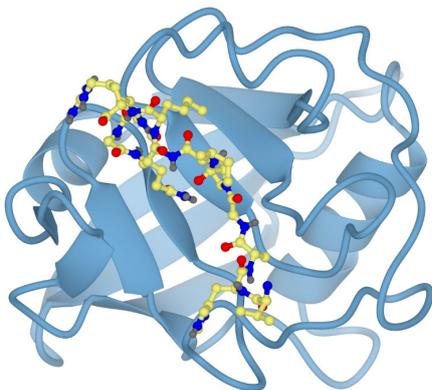
Interessanterweise hat man experimentell festgestellt, dass es zusätzlich für $k_{cat}(\text{trans} \rightarrow \text{cis})$ von 620 s^{-1} und $K_M(\text{trans} \rightarrow \text{cis})$ von $220 \mu\text{M}$ auch einen $k_{cat}(\text{cis} \rightarrow \text{trans})$ von 680 s^{-1} und $K_M(\text{cis} \rightarrow \text{trans})$ von $80 \mu\text{M}$ gibt.

7. Wie ist es möglich, dass es sowohl einen $K_M(\text{trans} \rightarrow \text{cis})$ als auch $K_M(\text{cis} \rightarrow \text{trans})$ gibt? (0.5 Pkt)
8. Können Sie erklären, ob die Reaktion *trans* \rightarrow *cis* oder umgekehrt predominant ist? (0.5 Pkt)

Das Medikament mit dem Inhaltsstoff Cyclosporin ist ein wichtiges Medikament bei Organtransplantationen. Es ist ein potenter Inhibitor von Cyclophilin mit einer Bindungsaffinität K_I von 37 nM.

9. Auf der Basis der 3D Strukturen vom Komplex Cyclophilin mit einem Peptid Substrat und von Cyclophilin mit Cyclosporin, um was für einen Inhibitor handelt es sich (mit Begründung)? (0.5 Pkt)
10. Um wieviel ändert sich die Michaelis-Menten Konstante von Cyclophilin in Anwesenheit von $1 \mu\text{M}$ Cyclosporin? Was bedeutet diese Änderung der Michaelis-Menten Konstante für den Reaktionsablauf? (0.5 Pkt)

CYCLOPHILIN COMPLEXED WITH
A FRAGMENT OF HIV-1 GAG PROTEIN



CYCLOPHILIN COMPLEXED WITH CYCLOSPORIN

