

Physikalische Chemie

Prüfungstag 03.02.2017

Bitte beachten Sie

- Erlaubt sind 4 Seiten Zusammenfassung plus ein Periodensystem.
- Erlaubt ist ein Taschenrechner.
- Alle Hilfsmittel, die nicht explizit erlaubt sind, sind verboten!
- Alle Arten von Informationsaustausch (elektronisch oder anders) 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 Prüfung ist **2 Stunden**.

Hinweis:

- Am Anfang jeder Aufgabe finden Sie jeweils die dafür erreichbare Maximalpunktzahl.
- Die maximale Note 6 erreichen Sie mit ungefähr 75 % der Punkte.
- Die Note wird berechnet nach der Formel $Note = 1 + 5 \cdot \left(\frac{\text{gesamte Punkte}}{\text{Anzahl Punkte nötig für Note 6}} \right)$
- Ein korrekter Lösungsweg (Gedanken und Gleichungen) ergibt auch dann Punkte, wenn das numerische Ergebnis falsch ist oder fehlt.
- 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.
- Ein numerisches Ergebnis mit fehlenden Masseneinheiten ist falsch (keine Punkte).

Folgende Größen könnten bei der Lösung der Aufgaben hilfreich sein:

Avogadro-Konstante	N_A	$6.02214 \times 10^{23} \frac{1}{\text{mol}}$
Boltzmannkonstante	k_B	$1.38066 \times 10^{-23} \frac{\text{J}}{\text{K}}$
Gaskonstante	R	$8.31451 \frac{\text{J}}{\text{K} \cdot \text{mol}}$
Elementarladung	e_0	$1.60218 \times 10^{-19} \text{C}$
Elektrische Feldkonstante	ϵ_0	$8.85419 \times 10^{-12} \frac{\text{C}}{\text{Vm}}$
Faraday-Konstante	F	$9.64853 \times 10^4 \frac{\text{C}}{\text{mol}}$
Dichte von Wasser	ρ_{H_2O}	$998 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$
Viskosität von Wasser	η_{H_2O}	$0.9 \times 10^{-3} \frac{\text{kg}}{\text{m} \cdot \text{s}}$
durchschnittliche Lipiddichte	$\bar{\rho}_{Lipid}$	$1.1 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$
durchschnittliche Proteindichte	$\bar{\rho}_{Prot}$	$1.4 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$
durchschnittliche Detergenzdichte	$\bar{\rho}_{Detergenz}$	$1.12 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$
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 = 1.66×10^{-27} kg

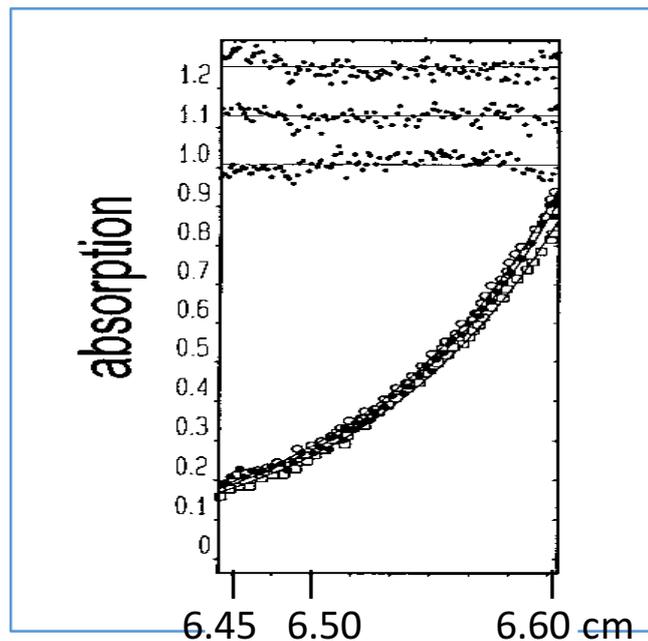
1 Theorie (12 Punkte)

1. Wieso unterliegen Diffusion, Viskosität und Wärmeleitfähigkeit ähnlichen Gesetzmässigkeiten? (2 Pkte)
2. Beschreiben Sie einen möglichen Prozess, wie ein in Wasser lösliches Protein sich in eine negativ geladene synthetische Lipiddoppel-Membran integrieren könnte? (2 Pkte)
3. Wieso und unter welchen Bedingungen ist bei der drei dimensional Diffusionsgleichung die Diffusionskonstante in alle Richtungen gleich (Erklärung mit Formel) ? (2 Pkte)
4. Wieso misst man den Blutdruck und inwiefern könnte dieser eine Aussage über den Durchmesser von Blutgefässen haben? (2 Pkte)
5. Wie kann man experimentell die Aktivierungsenergie (die Energie um einen chemischen Prozess in Gang zu bringen) bestimmen (mit Erklärung)? (2 Pkte)
6. Erklären Sie die Theorie des Übergangszustandes in Worten? (2 Pkte)

2 a-Synuclein (8 Punkte)

a-Synuclein ist ein 140 Aminosäuren langes lösliches Protein aktiv in Neuronen und anderen Zellen, welches in aggregierter/verklumpter Form in der Erkrankung Parkinson in sogenannten Lewi-Bodies auftritt.

1. Zu welcher Gruppe von Krankheiten gehört die Parkinsonsche Erkrankung? (0.5 Pkt)
2. Um zu bestimmen, in welchem oligomeren Zustand a-Synuclein funktionell ist, wurde der Diffusionskoeffizient mit $D_{Syn} = 9.1 \times 10^{-7} \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$ (bei 10 °C in verdünnter wässriger Lösung) gemessen.
 - (a) Bestimmen Sie mit dem gemessenen Wert des Diffusionskoeffizienten das mögliche Molekulargewicht von a-Synuclein. (2 Pkte)
 - (b) Bestimmen Sie das Molekulargewicht von a-Synuclein unter der Annahme eines mittleren Gewichtes einer Aminosäure von 115 Da. (0.5 Pkt)
 - (c) Unter Verwendung von a und b, in welchem oligomeren Zustand befindet sich a-Synuclein in Lösung? (0.5 Pkt)
3. Eine andere Gruppe hat den oligomeren Zustand von a-Synuclein mit analytischer Ultrazentrifugation bei 27000 rpm und bei 10°C wie in der Abbildung gemessen. Bestimmen Sie nun den oligomeren Zustand. (3 Pkte)



Figur: Gleichgewichtszentrifugation bei einer Frequenz von 27000 rpm von α -Synuclein gemessen durch Absorption bei 275 nm (y-Achse) bei verschiedenen Radien (x-Achse) bei pH 7.4 und einer Temperatur von 10°C .

- Erläutern Sie, ob die in Aufgabe 2 oder 3 verwendete Messung relevanter ist und wie erklären Sie den grossen beobachteten Unterschied der Messungen aus strukturbiologischer Sicht? (1.5 Pkt)

3 α -Synuclein-Membran Interaktion (15 Pkte)

α -Synuclein kann mit Lipidmembranen interagieren.

- Auf der Basis der Aminosäuresequenz von α -Synuclein (siehe Figur) argumentieren Sie, ob α -Synuclein an die Membranoberfläche bindet oder transmembran sein kann? (1.5 Pkte)

```

      10      20      30      40      50
MDVFMKGLSK AKEGVVAAAE KTKQGVAAEA GKTKEGVLYV GSKTKEGVVH
      60      70      80      90     100
GVATVAEKTQ EQVTNVGGAV VTGVTAVAQK TVEGAGSIAA ATGFVKKDQL
      110     120     130     140
GKNEEGAPQE GILEDMPVDP DNEAYEMPSE EGYQDYEP EA

```

- Das Circular Dichroismus Spektrum zeigt, dass α -Synuclein in helikaler Form mit einer Lipiddoppel-Membran interagiert. Zeichnen Sie detailliert, eine mögliche Interaktion zwischen α -Synuclein und Membran (mit Angaben über Grössen) (1.5 Pkte)
- Durch die Interaktion von α -Synuclein mit einer negativ geladenen Membran verändern sich die Membraneigenschaften. Dazu misst man die zeitabhängige Konzentration einer Substanz in Liposomen in Abwesenheit und Anwesenheit von α -Synuclein (bei einer Konzentration von α -Synuclein von $10\ \mu\text{M}$) nach Zugabe der Substanz in den Puffer zu $10\ \mu\text{M}$. Nach 10 Sekunden findet man in Anwesenheit von α -Synuclein 3mal mehr Substanz in den Liposomen als in Abwesenheit.
 - Um wieviel ändert sich der Permeabilitätskoeffizient der Substanz falls α -Synuclein in der Lösung präsent ist? (2 Pkte) (Tipp: vereinfachen Sie die Funktion $e^{at} \approx 1 + at$)

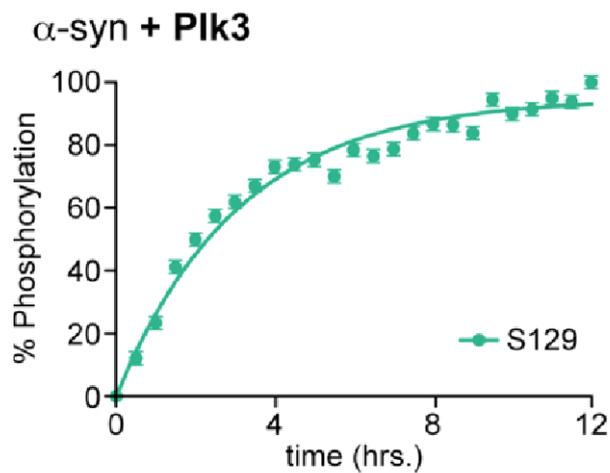
- (b) Interpretieren Sie diese Beobachtung? (1 Pkt)
4. Die Kinetik der Interaktion von α -Synuclein mit negativ geladenen Liposomen mit Durchmesser 100 nm sei diffusionskontrolliert.
- (a) Schreiben Sie einen möglichen Reaktionsmechanismus auf (1.5 Pkte)
- (b) Berechnen Sie k_{on} (On-Rate der Bindung von α -Synuclein an die Membran) unter den Annahmen, dass die Liposomen viel grösser sind als α -Synuclein und so gross sind, dass man deren Diffusion vernachlässigen kann. (1.5 Pkte)
- (c) Man hat ermittelt, dass in wässriger Lösung, in chemischen Gleichgewicht, in Anwesenheit von $100 \mu M$ Liposomen, sich 50% des α -Synuclein (bei einer Protein-Konzentration von $10 \mu M$) an die negativ geladene Membran bindet. Wie gross ist k_{off} (falls Sie Aufgabe 5a nicht lösen konnten, nehmen Sie eine Reaktion 2. Ordnung an)? (1.5 Pkte)
- (d) Mit was für Methoden könnte man die off-Rate in c) experimentell bestimmen? (0.5 Pkt)
- (e) Erklären Sie anhand der geeigneten Formeln wie durch die Wahl der Pufferlösung die Interaktion zwischen α -Synuclein und einer negativ geladenen Zellmembran vermindert werden kann. (1.5 Pkte) ?
5. Da die Permeabilität der Liposomen sich durch die Interaktion mit α -Synuclein ändert (siehe Aufgabe 3), wird die Konsequenz dessen auf das Membranpotential nachfolgend bestimmt.
- (a) Dabei soll zuerst das Membranpotential einer Nervenzelle mit einer Na^+ Konzentration von 11 mM, K^+ Konzentration von 120 mM und Cl^- Konzentration von 0.001 mM gegen die extrazelluläre Lösung (Na^+ Konzentration von 144 mM, K^+ Konzentration von 4 mM und Cl^- Konzentration von 2 mM) bei einer Temperatur von $37^\circ C$ bestimmt werden (in Abwesenheit von α -Synuclein). Das Verhältnis der Permeabilitätskoeffizienten sei $P_{K^+} : P_{Na^+} : P_{Cl^-} = 1 : 0.04 : 0.45$. (1.5 Pkte)
- (b) Bestimmen Sie nun das Membranpotential in Anwesenheit von α -Synuclein mittels obgenannter Beobachtung, dass α -Synuclein die Membrandiffusion um einen Faktor 3 ändert (mit Erklärung). (1 Pkt)

4 α -Synuclein Phosphorylierung (14.5 Pkte)

In den Lewy bodies im Hirn von Parkinson Patienten ist α -Synuclein häufig an der Stelle S129 phosphoryliert. Man findet nun, dass α -Synuclein zuerst an der Stelle Y125 durch eine Tyr-Kinase phosphoryliert wird und erst danach durch eine Ser-Kinase an der Stelle S129, wieder phosphoryliert wird.

- Beschreiben Sie einen möglichen Reaktionsmechanismus. (2 Pkte)
- Schreiben Sie alle dazugehörenden Differentialgleichungen auf, unter der Annahme eines Überschusses an ATP. (4 Pkte)
- Im folgenden betrachten wir nur die Teilreaktion der Ser129 Phosphorylierung durch die Ser-Kinase unter der Annahme einer Michaelis-Menten Kinetik. In der gezeigten Grafik sehen Sie wie in Abhängigkeit der Zeit α -Synuclein phosphoryliert wird. Zu Beginn der Reaktion hat es einen Überschuss an α -Synuclein mit einer Konzentration von $150 \mu M$.
 - Zeichnen Sie in die Grafik ein, wo eine sogenannte Substratsättigung auftreten könnte und schreiben Sie was die Bedingungen dafür sind (1 Pkt).
 - Mit welcher Funktion der Zeit würde α -Synuclein phosphoryliert falls eine Substratsättigung präsent wäre. Tipp: Schreiben Sie die Reaktionsgeschwindigkeit des Produktes bei Substratsättigung auf. Durch integrieren der Differentialgleichung nach dem Produkt erhalten Sie die gesuchte Funktion (1.5 Pkte)

- (c) Mithilfe der Grafik ermitteln Sie die maximale Geschwindigkeit der Reaktion unter Zuhilfenahme von Aufgabenteil a) und b) (1.5 Pkte).
- (d) Zeichnen Sie in die Grafik ein, wo die Michaelis-Menten Bedingung einer kleinen Substratkonzentration auftreten könnte und schreiben Sie die Bedingung dafür auf (1 Pkt).
- (e) Mit welcher Funktion der Zeit würde α -Synuclein phosphoryliert falls eine kleine Substratkonzentration vorliegt. Tipp: Schreiben Sie die Reaktionsgeschwindigkeit des Produktes bei kleiner Substratkonzentration auf. Schreiben Sie auch die Differential Gleichung von α -Synuclein in Abhängigkeit der Zeit bei $c_E(t) = c_E(0)$ und der Annahme des stationären Zustandes des Zwischenproduktes auf (3 Pkte).



- (f) Vergleichen Sie die hergeleitete Funktion im (e) mit dem experimentelle Data im Figur. (0.5 Pkt)