

---

## Abstrakt

---

Cílem diplomové práce je pochopení chemické reaktivity ve vybraných oblastech bioanorganické a (bio)organické chemie a to s použitím tradiční teorie tranzitního stavu (TTS), tak i přístupů jdoucích za tuto teorii. Konkrétně v této práci uvádím dvě studie – jednu, která se opírá převážně o TTS při řešení faktorů řídicí metanogenezi a jednu ilustrující chemický případ, který nelze řešit v rámci TTS a pro jehož pochopení jsem použila teoretický nástroj, na jehož vývoji jsem se podílela.

Cílem mého prvního projektu bylo porozumět katalytické schopnosti koenzymu F430 při tvorbě metanu s důrazem na jeho srovnání se čtyřmi biosyntetickými prekurzory a to za účelem získání věrohodného pohledu na evoluční hnací sílu, jež utváří biokatalytickou způsobilost F430 směrem k tvorbě CH<sub>4</sub>. V přírodě je produkce metanu usnadněna klíčovým enzymem metylkoenzym M reduktázou (MCR). MCR katalyzuje reakci mezi koenzymy M a B (H<sub>3</sub>C–SCoM a CoBS–H) vedoucí na metan a heterodisulfidický produkt. Aktivní místo tohoto enzymu hostí kofaktor F430, v jehož středu se nachází redoxně aktivní ion niklu. Ústřední částí reakčního mechanismu je pak redukční štěpení vazby H<sub>3</sub>C–S v koenzymu M zprostředkované ionem niklu a uvolňující metylový radikál, jenž v následujícím kroku stěpí vazbu S–H v koenzymu B za vzniku metanu. Navzdory všeobecné shodě ohledně reakčního mechanismu zůstává otázkou, jaké reakční faktory rozhodují a vysoké katalytické účinnosti MCR. Abych prozkoumala, zda a proč je F430 jedinečně účinný katalyzátor, srovnala jsem jeho reakční vlastnosti s vlastnostmi čtyř jeho prekurzorů, které se tvoří coby stabilní intermediáty během jeho biosyntézy. Výpočty ukazují, že kofaktor F430 je skutečně nejefektivnější, přičemž dochází k postupnému zlepšování katalytické účinnosti v každém biosyntetickém kroku směrem k F430. Překvapujícím momentem je fakt, že kofaktor F430 má nejvyšší redukční potenciál. To odporuje očekávání, že F430 působí jako nejsilnější reduktant, a tedy umožňuje nejsnažší redukční štěpení vazby S–CH<sub>3</sub> v koenzymu M. Klíčovým faktorem, který řídí redukční štěpení vazby S–CH<sub>3</sub> je naopak tvorba vazby Ni–S. V tomto ohledu jsem zjistila, že nativní F430 tvoří nejkovalentnější vazbu Ni–S, což stabilizuje tranzitní stav vedoucí k nejvyšší reakční rychlosti mezi studovanými systémy.

Ve druhé části této práce předkládám studium reakcí, které nelze zkoumat pomocí standardní TTS. Podle TTS je tranzitní stav stavem s nejvyšší energií podél reakční koordináty

(jednoho reakčního kroku). Srovnají-li se dva reakční cesty (vedoucí ke stejnému produktu, či dvěma odlišným produktům), z nichž jedna má níže položený tranzitní stav, pak tato cesta bude tou, po které se reakce vydá. Tyto typy reakcí lze popsat v rámci TTS. Kromě těchto reakcí jsou i takové reakce, které vykazují jeden tranzitní stav pro dvě různé reakční cesty vedoucí ke dvěma různým produktům. Tyto typy reakcí jsou známé jako bifurkační reakce a jsou zářnými příklady, které se vymykají vysvětlení v rámci TTS. S rostoucím množstvím a významem těchto reakcí v organické i bioanorganické chemii roste poptávka po vhodném teoretickém nástroji, který dokáže přesně a přitom levně kvantifikovat poměrné zastoupení produktů. Dosud existuje pouze několik výpočetních metod, které byly použity k predikci a kvantifikaci takového poměrného zastoupení. V této práci jsem navrhla jednoduchý přístup, který kvantifikuje poměrné zastoupení produktů pomocí analýzy distribuce kinetické energie v reaktivním módu tranzitního stavu (anglicky kinetic energy distribution - KED). Selektivita produktu vypočítaná na základě analýzy KED v reaktivním módu poskytuje vynikající shodu s dostupnými experimentálními daty, přičemž správná selektivita je předpovězená pro 89 % ze 60 studovaných případů.