

РАЗДЕЛ IV. НАУКИ О ЖИВОМ И ПОЛИМЕРЫ

Задача 1

Соединения кальция выполняют в организме человека множество функций: от формирования костной ткани до регуляции активности ферментов.

Вещества **A** и **B** являются минеральной основой ряда тканей (в частности, эмали зубов). Они родственны смешанной соли **C**, образующей в ряде случаев почечные камни. В таблице приведено содержание некоторых элементов по результатам анализа соединений **A – C**.

Соль	$\omega(\text{Ca})$	$\omega(\text{P})$	$\omega(\text{O})$
A	39.89	18.51	41.40
B	39.74	нет данных	нет данных
C	38.89	18.04	нет данных

1. Установите состав **A – C**, если формульная масса **A** не превышает 1000 г/моль.
2. Произведение растворимости **A** составляет 10^{-36} . Оцените растворимость **A** в чистой воде (гидролизом пренебречь).
3. Напишите уравнение реакции образования **B** из **A**.

Ионы кальция играют важную роль в передаче нервного импульса и мышечных сокращениях. Основопологающим здесь является мембранный потенциал, который возникает за счет различия в концентрациях ионов внутри и вне клетки. В норме содержание ионов кальция составляет 1.5 ммоль/л вне и 1.0 мкмоль/л внутри клетки.

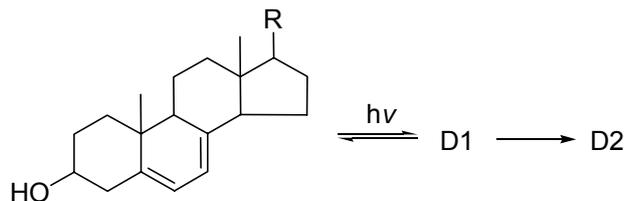
4. Используя уравнение Нернста $\varphi = \varphi_0 + \frac{RT}{z_i F} \ln c_i$, рассчитайте мембранный потенциал (**B**), приняв, что он создается только ионами Ca^{2+} , при температуре 36.8°C.

Ионы Ca^{2+} накапливаются в области гибели клеток при инфаркте миокарда. Этот факт лежит в основе диагностики заболевания с применением радиофармпрепарата (RPP), содержащего соединения **X**, **Y** и фторид олова (II). Вещество **Z**, образующееся из компонентов RPP, реагирует с Ca^{2+} в очаге гибели клеток миокарда.

5. Определите вещества **X** (34.41% O, 12.36% Na по массе) и **Y** (42.12% O, 34.58% Na по массе), если они содержат по три элемента каждое. Изобразите структуру аниона соли **Z** (38.22% O, 13.73% Na по массе; $M(\text{Z}) < 500$ г/моль).
6. Напишите уравнения реакций образования **Z** и его связывания с ионами Ca^{2+} .

Важным регулятором кальциевого обмена в организме является витамин D. Его активная форма (**D2**) образуется под действием света в коже в результате серии

реакций изомеризации:



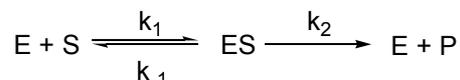
7. Приведите структуры **D1** и **D2**, если они содержат по три сопряженных кратных связи, включая *цис*-дизамещенную этиленовую систему в **D1**, которая при переходе к **D2** исчезает с появлением сигнала от экзоциклической метиленовой группы.

При нехватке паратгормона (гормона щитовидной железы), регулирующего обмен кальция, используют препарат **W** в виде порошка для приема внутрь.

8. Определите соль **W** (13.00% Ca, 6.55% H и 57.08% O по массе), образованную предельной оптически активной монокарбоновой кислотой.

Задача 2

Арахидоновая кислота (**S**) под действием фермента циклооксигеназы (**E**) превращается в простагландин (**P**) согласно следующей кинетической схеме:



В таблице приведены данные по изучению кинетики превращения **S** в **P** под действием **E** в отсутствие и в присутствии ингибитора **I**.

$c_0(\mathbf{S})$, мкМ		1	5	10	50	100	1000
v_0 , М/мин	$c_0(\mathbf{I}) = 0$	0.64	2.4	3.6	5.8	6.4	7.0
	$c_0(\mathbf{I}) = 1$ мкМ	0.32	1.2	1.8	2.9	3.2	3.5

При постоянной концентрации **E**, высокой концентрации **S** в начальный период времени ($[S] \approx [S]_0$) скорость реакции может быть описана как $v_0 = C_1[S]_0 / (C_2 + [S]_0)$, где C_1, C_2 – постоянные.

1. Найдите размерности констант C_1 и C_2 .

2. Укажите в листе ответов график, отражающий зависимость v_0 от $[S]_0$.

Для анализа зависимости v_0 от $[S]_0$ используют двойные обратные координаты.

3. Приведите уравнение $v_0 = C_1[S]_0 / (C_2 + [S]_0)$ к зависимости $1/v_0$ от $1/[S]_0$.

В ряде клинических ситуаций необходимо ингибировать **E** лекарственным препаратом, например, парацетамолом (**I**). Ингибирование бывает конкурентным (изменяется только C_2) и неконкурентным (изменяется только C_1).

4. Из сравнения значений v_0 для различных $[S]_0$ в присутствии и отсутствии **I**, а также используя уравнение, выведенное в вопросе 3, определите, каким ингибитором по отношению к **E** выступает парацетамол? Рассчитайте значения C_1 и C_2 при наличии **I** в системе, если в его отсутствие $C_1 = 7.0$ и $C_2 = 1.0 \cdot 10^{-5}$ (размерности не приведены).

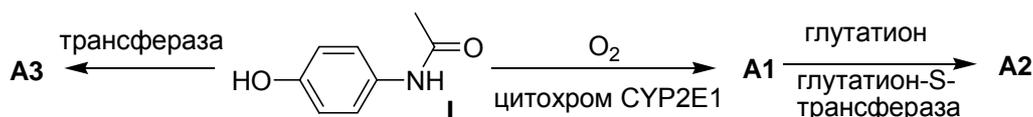
После приема внутрь 90% **I** достигает системного кровотока (примите объем крови равным 4.5 л). Препарат всасывается в желудке с постоянной скоростью 50 мг/мин. Количество **I** в крови уменьшается за счет метаболизма и выведения почками согласно кинетике первого порядка с $t_{1/2} = 2$ ч. Для достижения терапевтического эффекта концентрация **I** в крови должна быть не ниже 15 мг/л.

5. Каков необходимый интервал приема препарата, если разовая доза равна 0.5 г?

Токсические (в первую очередь, связанные с поражением печени) эффекты появляются, если концентрация препарата в крови превысит 0.3 г/л.

6. Рассчитайте предельную безопасную дозу препарата для разового приема.

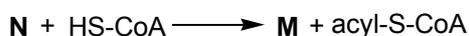
Негативные эффекты парацетамола связаны с его метаболитом **A1**:



Токсичность **A1** (9.40% N по массе; $M < 200$ г/моль; не содержит ароматического кольца) обусловлена взаимодействием с нуклеофильными группами пептидов. Так, взаимодействие с ациклическим трипептидом глутатионом G-SH [образован глутаминовой кислотой ($M = 147.1$ г/моль), цистеином ($M = 121.1$ г/моль) и глицином ($M = 75.1$ г/моль)] ведет к наиболее стерически благоприятному продукту **A2** (7.03% S по массе). В спектре ЯМР ^1H метаболита **A3**, являющегося сильной кислотой (13.88% S по массе), в отличие от **I**, отсутствует синглет в области 5.0, имеется синглет с химсдвигом больше 11.0 м.д., а два дублета от ароматических протонов сохраняются.

7. Приведите структуры **A1** – **A3** (для изображения пептидного фрагмента в **A2** используйте обозначение, аналогичное G-SH).

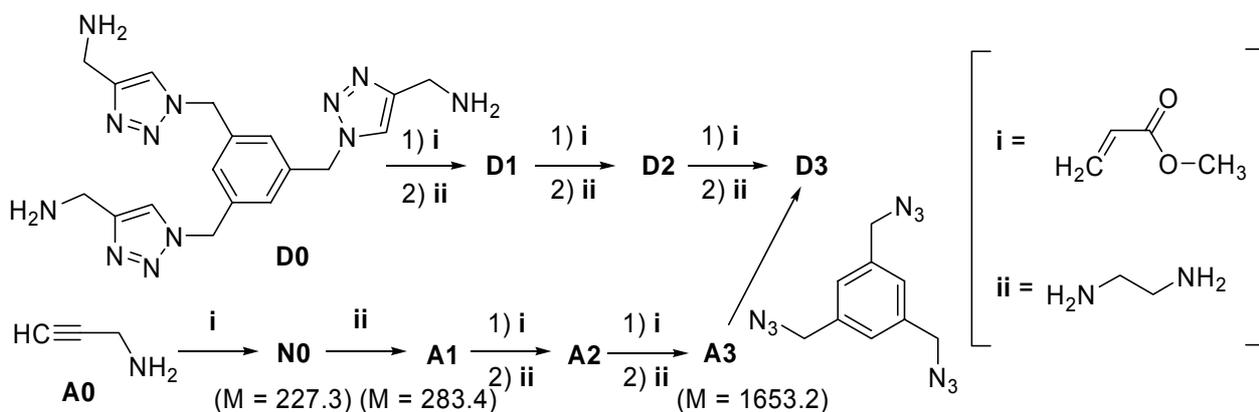
Для лечения отравления парацетамолом используется препарат **N** – производное одной из аминокислот (**M**), входящих в глутатион. В организме **N** превращается в **M** по реакции (HS-CoA – кофермент А, акцептор и переносчик ацильных групп):



8. Установите структуру **N** (8.59% N по массе), если в отличие от **M** данное вещество не выделяет N_2 в реакции с HNO_2 . Приведите уравнение реакции **M** с HNO_2 .

Задача 3

Дендримеры (от греч. «δένδρον» – дерево) – разветвленные макромолекулы регулярного строения. Их получают различными способами: дивергентным (синтез начинается с ядра молекулы, на которое «послойно» наращивают новые звенья) и конвергентным (синтез идет от периферии к ядру, и молекулы, первыми введенные в реакцию, оказываются в итоге во внешней сфере дендримера). Также существует комбинированный подход: по дивергентной схеме синтезируют отдельные ветви будущего дендримера, которые затем присоединяют к ядру. На схеме приведены два метода синтеза дендримера **D3** ($C_{228}H_{444}N_{96}O_{42}$):



Реагенты **i**, **ii**, **A3** используются в избытке.

Структура **D3** может быть представлена схемой $Z(Y(Y(Y(NH_2)_2)_2)_2)_3$, где **Z** – трифункциональное ядро дендримера, **Y** – повторяющееся звено дендримера.

1. Запишите уравнение реакции сжигания **D3** в кислороде.
2. Укажите, каким схемам (дивергентная, конвергентная, комбинированная) соответствуют пути **D0–D1–D2–D3** и **A0–A1–A2–A3–D3**.
3. Изобразите структуры **N0**, **A1**, **D1**, а также фрагментов **Z** и **Y**.
4. Рассчитайте молекулярные массы финального дендримера в следующих случаях: а) на стадии **A2→A3** вместо **ii** используется 2-аминоэтанол, б) на стадии **A3→D3** вместо 1,3,5-три(азидометил)бензола используется 1,4-ди(азидометил)бензол, в) на стадии **D2→D3** добавляют 6 моль **ii** на 1 моль **D2**. При ответе на этот вопрос примите, что функциональные группы, введенные в реакцию в недостатке, реагируют полностью. Учтите, что один из описанных в вопросе методов приводит к дендримеру, содержащему циклические фрагменты структуры, а другой – к дендримеру, отличающемуся от **D3** количеством разветвлений.

MALDI-TOF – разновидность масс-спектрометрии, используемая для анализа макромолекул. В типичном эксперименте пробу смешивают с низкомолекулярной

матрицей-наполнителем и испаряют из нее под действием коротких импульсов лазера. При поглощении лазерного излучения вещество матрицы ионизируется. Эти ионы образуют с веществом пробы новые заряженные макроионы, которые и детектируются масс-спектрометрически.

5. В MALDI спектре дендримера **D3** зарегистрирован молекулярный пик со значением $m/z = +5310.6$. Какое вещество было использовано в качестве матрицы?

6. В MALDI спектрах дендримера **D3**, полученного из **D2**, присутствуют следующие сигналы (m/z): 5250.5, 5282.5, а **D3**, полученный из **A3**, имеет в спектре сигнал 3657.4 (в обоих случаях для молекулярного пика **D3** – $m/z = 5310.6$). Приведите характерные фрагменты структуры побочных продуктов, которым соответствуют перечисленные пики. Примите во внимание неполноту протекания основных и возможность побочных реакций.