

РАЗДЕЛ IV. НАУКИ О ЖИВОМ И ПОЛИМЕРЫ

Задача 1 (авторы Ю.С. Головкин, Б.Н. Гарифуллин)

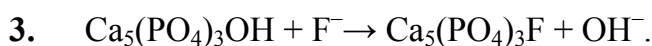
1. Для **A** сумма массовых долей приведенных элементов не равна единице, причем на остаток приходится 0.20%. Столь низкое массовое содержание обусловлено присутствием Н, тогда $Ca : P : O : H = \frac{39.89}{40.08} : \frac{18.51}{30.97} : \frac{41.40}{16.00} : \frac{0.20}{1.01} = 5 : 3 : 13 : 1$. С учетом ограничения по формульной массе истинный состав **A** – $Ca_5P_3O_{13}H$ или $Ca_5(PO_4)_3OH$ (гидроксиапатит).

Соотношение числа атомов Ca и P в формульной единице **C** то же, что и для **A**. С учетом указания, что это родственная смешанная соль, ее состав можно представить в виде $(Ca_5(PO_4)_3)_aAn$, где An – анион с зарядом a . $M(An) = (\frac{40.08 \cdot 5}{0.3889} - 40.08 \cdot 5 - 94.97 \cdot 3) \cdot a = 30.0 \cdot a$ (г/моль), что соответствует карбонату. **C** – $Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$ (карбонатапатит).

Применяя аналогичные рассуждения к веществу **B**, получаем, что в данном случае эквивалент нефосфатного аниона равен 19 г/моль. Тогда **B** – фторапатит $Ca_5(PO_4)_3F$.



Пусть растворимость гидроксиапатита составляет x моль/л, тогда $[5x]^5 [3x]^3 [x] = 10^{-36}$, откуда $x = 2.8 \cdot 10^{-5}$ моль/л.



4. Для одинаковых заряженных частиц, концентрация которых по разные стороны

мембраны различна: $\Delta\varphi_{Ca} = \frac{RT}{2F} \ln \frac{c_{вне}}{c_{внутри}} = \frac{8.31 \cdot 310}{2 \cdot 9.65 \cdot 10^4} \cdot \ln \frac{1.5 \cdot 10^{-3}}{1.0 \cdot 10^{-6}} = 0.098$ В.

5. Мольное соотношение натрия и кислорода: (**X**) $Na : O = \frac{12.36}{22.99} : \frac{34.41}{16.00} = 1 : 4$;

(**Y**) $Na : O = \frac{34.58}{22.99} : \frac{42.12}{16.00} = 4 : 7$; (**Z**) $Na : O = \frac{13.73}{22.99} : \frac{38.22}{16.00} = 1 : 4$.

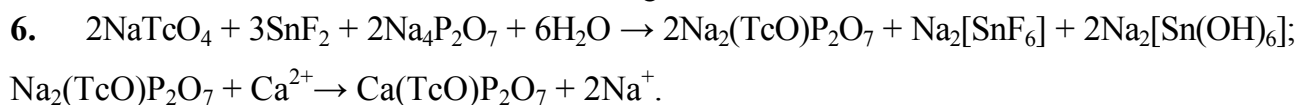
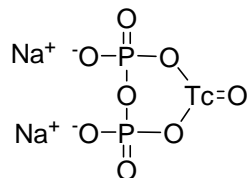
Для **X** возможна только одна общая формула $(Na\text{Э}O_4)_n$. Атомная масса третьего элемента: $M(\text{Э}) = n \cdot \frac{100 - 12.36 - 34.41}{0.5376} = 99.01n$. При $n = 1$ это технеций (^{99}Tc), а **X** – пертехнат натрия $Na^{99}\text{TcO}_4$ (радиофармпрепарат!).

Для **Y** возможна только одна общая формула $Na_4\text{Э}_2O_7$. Атомная масса третьего элемента: $M(\text{Э}) = \frac{100 - 34.58 - 42.12}{0.7521} = 30.98$. Неизвестный элемент – P, а **Y** – $Na_4P_2O_7$.

Представим **Z** как $(\text{NaO}_4)_n\text{R}$, R должен содержать технеций (радиофармпрепарат!).

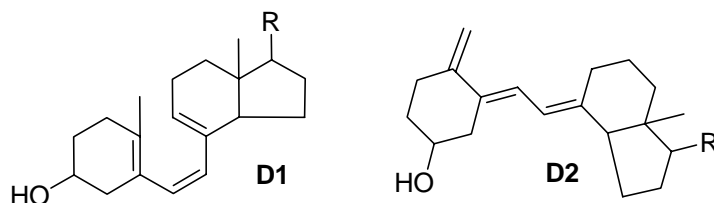
Молекулярная масса R: $M(\text{R}) = n \cdot \frac{(100 - 38.22 - 13.73) \cdot 22.99}{13.73} = 80.46n$. Решение есть

только при $n = 2$ (при $n = 1$ **Z** не может содержать ^{99}Tc ; значение $n > 2$ невозможно согласно ограничению молекулярной массы): в этом случае R представлен атомом ^{99}Tc и двумя атомами P. Отсюда **Z** – это $\text{Na}_2^{99}\text{TcP}_2\text{O}_8$.



$\text{Ca}(\text{TcO})\text{P}_2\text{O}_7$ накапливается преимущественно в области гибели клеток миокарда, где повышено содержание ионов кальция, что может быть зафиксировано по интенсивности γ -распада ^{99}Tc .

7. Изомеризация на свету, ведущая к образованию системы трех сопряженных связей, свидетельствует о протекании электроциклической реакции, приводящей к **D1**. Продукт **D2** образуется в результате гидридного сдвига, о направлении которого можно судить по появлению экзоциклической метиленовой группы.



8. Установим мольное соотношение кальция, кислорода и водорода для соединения

$$\mathbf{W} - \text{Ca} : \text{O} : \text{H} = \frac{13.00}{40.08} : \frac{57.08}{16.00} : \frac{6.55}{1.01} = 1 : 11 : 20.$$

Поскольку кислота органическая, она содержит углерод. Предположим, что оставшиеся 23.37% массы приходится на C. Тогда формула **W** – $\text{CaC}_6\text{O}_{11}\text{H}_{20}$. Столь большое содержание O и H в **W** может быть объяснено только наличием кристаллизационной воды. Если **W** – гидрат кальциевой соли предельной монокарбоновой кислоты получаем следующую цепочку рассуждений: число атомов углерода в кислоте – $6 / 2 = 3$, число

атомов водорода – 6, число атомов кислорода: $11 - \frac{20 - 5 \cdot 2}{2} = 3$. То есть формула органической кислоты, образующей **W**, – $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$. Условию удовлетворяют два

варианта: пентагидраты кальциевых солей α -гидроксипропановой (молочной) и β -гидроксипропановой кислот. Однако только молочная кислота имеет асимметрический атом углерода. Итак, **W** – пентагидрат лактата кальция.

Задача 2 (авторы Б.Н. Гарифуллин, Ю.С. Головки)

1. Для определения размерностей констант необходимо вывести уравнение, приведенное в условии. Запишем скорость ферментативной реакции как скорость накопления ее продукта: $v = \frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]$.

Реакция быстро приходит к стационарному режиму (концентрация ES постоянна): $\frac{d[ES]}{dt} = 0 = k_1[E][S] - k_2[ES] - k_{-1}[ES]$, откуда $[ES] = \frac{k_1[E][S]}{k_2 + k_{-1}}$.

С учетом уравнений материального баланса: $[E]_0 = [E] + [ES]$ и $[S]_0 = [S] + [ES] + [P]$,

$$[E]_0 = [E] \left(1 + \frac{k_1[S]}{k_2 + k_{-1}} \right), \text{ тогда } v_0 = k_2[ES] = \frac{k_1 k_2 [E]_0 [S]_0}{k_2 + k_{-1} + k_1 [S]_0} = \frac{k_2 [E]_0 [S]_0}{\frac{k_2 + k_{-1}}{k_1} + [S]_0}$$

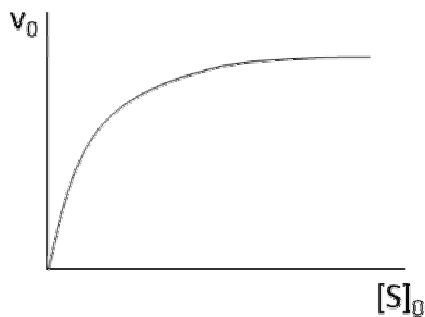
При фиксированной концентрации **E** в начальный период времени имеем:

$$v_0 = \frac{C_1 [S]_0}{C_2 + [S]_0}, \text{ где } C_1 = k_2 [E]_0, C_2 = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1}$$

C_1 имеет размерность скорости химической реакции (М/с), а C_2 – концентрации (М).

2. При малых концентрациях **S** скорость прямо пропорциональна его содержанию ($[S]_0 \ll C_2 \Rightarrow v_0 = \frac{C_1 [S]_0}{C_2}$). При большом избытке **S** практически весь фермент связан в

ES, и скорость равна предельному значению ($C_2 \ll [S]_0 \Rightarrow v_0 = \frac{C_1 [S]_0}{[S]_0} = C_1$).



3. $\frac{1}{v_0} = \frac{1}{C_1} + \frac{C_2}{C_1 [S]_0}$

4. В присутствии **I** скорость реакции при любой концентрации **S** падает вдвое:

$$\frac{1}{v_0} = \frac{1}{C_1} + \frac{C_2}{C_1 [S]_0} \text{ и } \frac{1}{v_{0i}} = \frac{1}{C_{1i}} + \frac{C_{2i}}{C_{1i} [S]_0} = \frac{2}{v_0}, \text{ откуда } \frac{2}{C_1} \left(1 + \frac{C_2}{[S]_0} \right) = \frac{1}{C_{1i}} \left(1 + \frac{C_{2i}}{[S]_0} \right).$$

Поскольку в зависимости от типа ингибирования меняется только одна константа, то равенство при любой концентрации субстрата выполняется только при изменении C_1 (в 2 раза). Отсюда $C_{1i} = 3.5$ М/мин, $C_{2i} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ М.

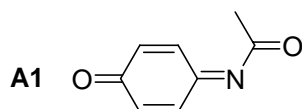
5. После приема препарат начинает всасываться в кровь и одновременно метаболизироваться и выводиться: $\frac{dC}{dt} = k_{in} - k_{out} C$. (*)

После завершения всасывания концентрация препарата будет уменьшаться по кинетике первого порядка: $\frac{dC}{dt} = -k_{out} C$. Всасывание происходит много быстрее, чем выведение, что позволяет моделировать ситуацию «мгновенным» попаданием препарата в кровь с последующим медленным удалением. Системного кровотока достигает $0.5 \cdot 0.9 = 0.45$ г парацетамола, что соответствует начальной концентрации препарата 100 мг/л. Из кинетического уравнения первого порядка $15 = 100 \cdot (\frac{1}{2})^{\frac{1}{2}}$ следует, что концентрация вещества упадет ниже терапевтического порога за 5.5 ч. В реальной практике это означает, что парацетамол необходимо назначать по 0.5 г каждые 6 ч, то есть 4 раза в сутки.

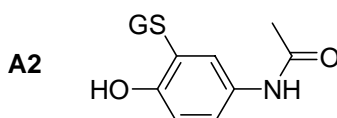
Чтобы убедиться в правомерности предложенного подхода, сопоставим полученные результаты с точным решением задачи. Трудности связаны с дифференциальным уравнением (*), его решение: $C = \frac{k_{in}}{k_{out}} (1 - \exp(-k_{out} t))$. Подстановка численных значений к моменту завершения всасывания ($t = 10$ мин) дает $C = 97.2$ мг/л, а значит, концентрация упадет ниже терапевтического порога через 5.4 часа. Это подтверждает правомерность сделанных выше приближений.

6. Для оценки пороговой токсической дозы можно ограничиться рассмотрением всасывания (выведение протекает много медленнее). Пусть искомая доза – m г, тогда $0.9m/4.5 = 0.3$, откуда $m = 1.5$ г. С учетом выведения одновременно с всасыванием реальная доза чуть выше – прием более 3 таблеток ведет к отравлению.

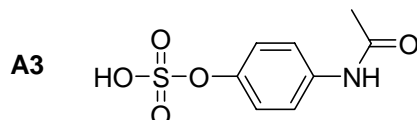
7. Молярная масса **A1** $\frac{100 \cdot 14.01 \cdot n}{9.40} = 149.0 \cdot n$ г/моль, где n – число атомов N. При $n = 1$ данное значение на 2 г/моль меньше, чем для **I**, что свидетельствует о потере двух атомов водорода при окислении парацетамола молекулярным кислородом. **A1** не содержит ароматического кольца и является электрофильным соединением. Тогда:



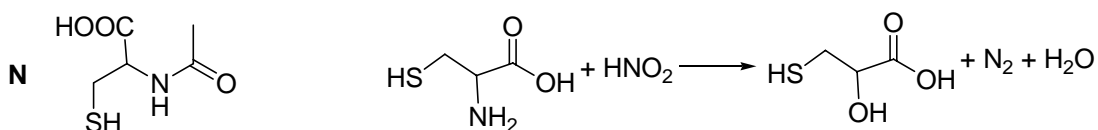
Для определения структуры **A2** определим молекулярную массу глутатиона. Так как этот пептид ациклический, то $M(\text{G-SH}) = M(\text{Glu}) + M(\text{Cys}) + M(\text{Gly}) - 2M(\text{H}_2\text{O}) = 147.1 + 121.1 + 75.1 - 2 \cdot 18 = 307.3$ г/моль. Молекулярная масса **A2** равна $100 \cdot 32.07 / 7.03 = 456.3$ г/моль. Молекулярные массы соединения **A1** и разности $456.3 - 307.3 = 149.0$ г/моль совпадают. Отсюда **A2** – продукт нуклеофильного присоединения глутатиона к **A1** (с учетом стерического фактора):



Молекулярная масса **A3** составляет $100 \cdot 32.07 / 13.88 = 231.2$ г/моль, а разность между массами **I** и **A3** равна 80 г/моль. **A3** – сильная одноосновная кислота, образующаяся из **I** в одну стадию. С учетом наличия серы и сохранения двух дублетов в спектре:

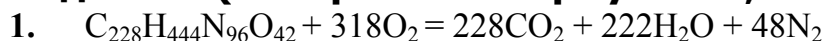


8. Молекулярная масса **N** $100 \cdot 14.01 / 8.59 = 163$ г/моль, что позволяет рассчитать массу ацильного остатка в **N** для всех трех возможных аминокислот: 17 г/моль (Glu), 43 г/моль (Cys) и 89 г/моль (Gly). Glu отпадает, так как масса формила равна 29 г/моль; в случае Gly ацильный остаток должен иметь формулу C_5HCO , что невозможно. Остается Cys, которому соответствует ацетильный остаток. Положение ацетильной группы определяется, исходя из анализа реакций Cys и **N** с HNO_2 :



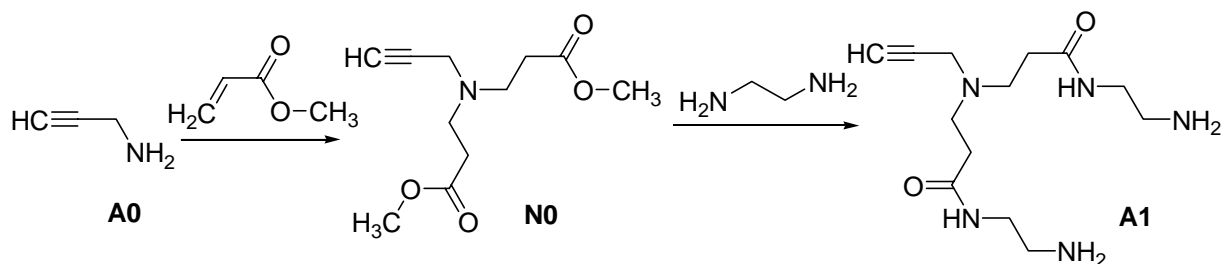
При отравлении парацетамолом запасы глутатиона как эндогенного противоядия быстро заканчиваются, что диктует необходимость биосинтеза этого трипептида из аминокислот. Чтобы восполнить пул цистеина в печени используется *N*-ацетилцистеин, образующий необходимую аминокислоту по рассмотренной в условии реакции (сам цистеин плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, что делает его использование в качестве лекарственного средства нерациональным).

Задача 3 (авторы Е.А. Карпушкин, А.К. Беркович)

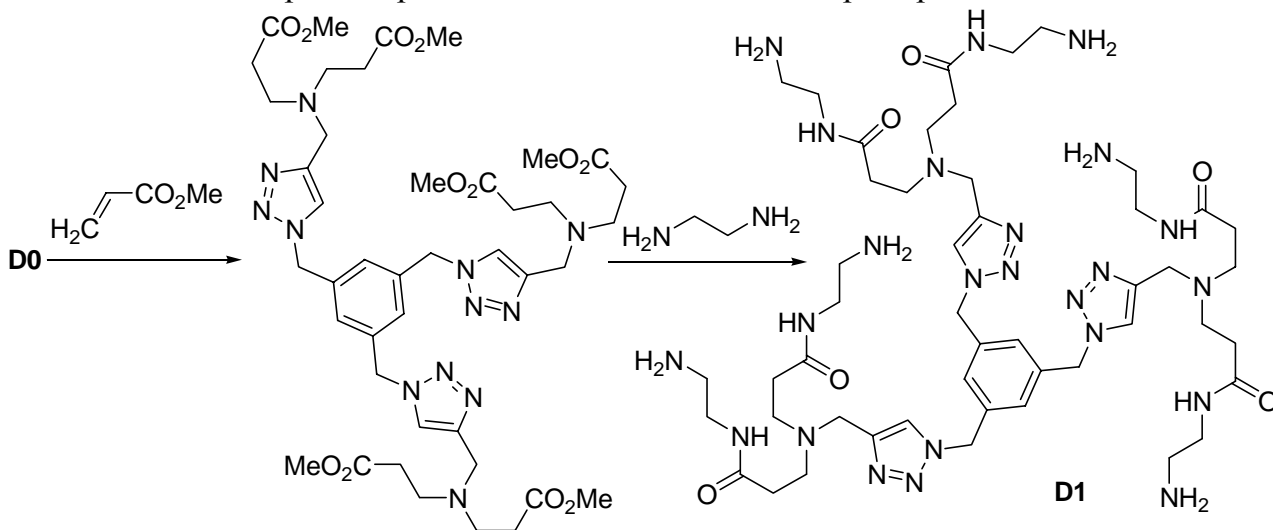


2. Трифункциональный азид **D0** – ядро будущего дендримера. Значит, путь **D0–D1–D2–D3** стартует от ядра **D0** к периферии – это дивергентный способ. Путь **A0–A1–A2–A3–D3** состоит в синтезе дендрона (ветви дендримера) **A3** и последующей пришивки его к триазиду с формированием ядра того же строения, что и **D0**. Значит, это – комбинированная схема синтеза. Этот вывод дополнительно подтверждается тем, что на пути **A0–A1–A2–A3** используются те же стадии, что и на пути **D0–D1–D2–D3**, то есть дендрон синтезируется дивергентно.

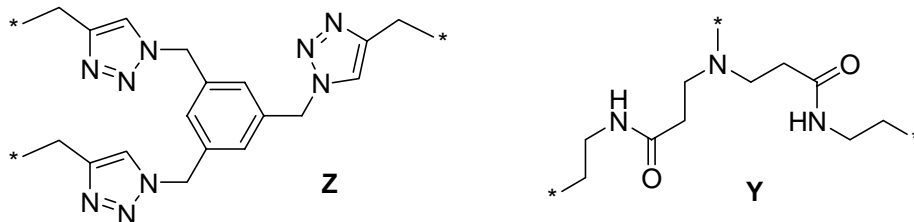
3. В комбинированной схеме на первой стадии две молекулы **i** присоединяются по аминогруппе соединения **A0**. Затем после реакции с диамином **ii** сложноэфирная группа превращается в амидную, при этом регенерируется аминогруппа:



Аналогично при дивергентном синтезе целого дендримера:

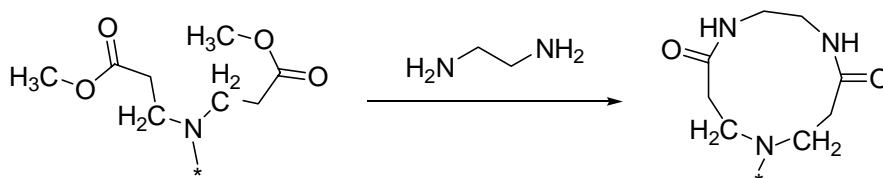


Ядро **Z** и звено **Y**:



4. а) При дивергентном синтезе дендрона на последней стадии (образование **A3**) в структуру вводятся периферийные звенья. При замене диамина на 2-аминоэтанол

вместо периферийных первичных аминогрупп в дендримере появляются гидроксильные группы. Замена каждой аминогруппы на гидроксильную приводит к увеличению массы дендримера на 0.985, а всего аминогрупп в его структуре 24, поэтому финальный продукт модифицированной схемы будет иметь массу $5202.7 + 0.98 \cdot 24 = 5226.3$. б) В данном случае по модифицированной схеме образуется дендример с двумя ветвями. Так как в реакции между пропаргильной группой и азидным фрагментом выделения низкомолекулярных веществ не происходит, то молекулярная масса продукта равна сумме масс диазида и двух дендронов **A3**: $M = 188.19 + 2 \cdot 1653.2 = 3494.6$. с) Аминогрупп диамина (12 моль) в смеси вдвое меньше, чем сложноэфирных фрагментов ($3 \cdot 2^3 = 24$ моль). Поэтому в конечном продукте останется 12 сложноэфирных групп, а с остальными диамином прореагирует с образованием циклических фрагментов:



При сохранении метилового сложного эфира вместо замещения на этилендиамин потеря массы продукта по сравнению с **D3** составит 28.06 г/моль на каждую непрореагировавшую группу. Каждая реакция циклизации приводит к потере 60.1 г/моль. Итак, $M = 5202.7 - 12 \cdot 28.06 - 6 \cdot 60.1 = 4505.4$.

5. Величина m/z для рассматриваемого пика больше молекулярной массы **D3**. Наиболее вероятно, что она соответствует однозарядной частице. Тогда массу фрагмента матрицы можно рассчитать как разность m/z пика и молекулярной массы **D3**: $M = 5310.6 - 5202.7 = 107.9$ (г/моль), что в точности совпадает с атомной массой серебра. Таким образом, материал матрицы – трифтороацетат серебра.

6. Согласно механизмам, рассмотренным в вопросе 4, при неполном амидировании потеря массы составит 28.06 г/моль на каждую непрореагировавшую группу, а каждая реакция циклизации приводит к потере 60.1 г/моль по сравнению с **D3**. Так как m/z пиков 5250.5 и 5282.5 отличаются от m/z молекулярного пика **D3** на 60.1 и 28.1 соответственно, то появление этих пиков связано с неполным протеканием реакции аминирования сложноэфирных групп и протеканием побочной реакции циклизации.

Кроме этого, возможно неполное протекание реакции присоединения дендрона **A3** к ядру-триазиду на стадии **A3** – **D3**. Тогда в реакционной смеси могут

присутствовать «дендримеры» с двумя, одной ветвями, а также непрореагировавшие дендроны и триазид **D0**. Молекулярная масса **D3** с x отсутствующими дендронами составит $5310.6 - 1653.2x$. В случае отсутствия только одного дендрона ($x = 1$) имеем $M = 3657.4$, что соответствует последнему из приведенных в условии сигналов. Ему соответствует структура $Z'(Y(Y(Y(NH_2)_2)_2)_2)(NH_2)$.