

Рис. 2. 2D визуализация взаимодействий ЛВ-мишень до мутации при рН = 7,0.

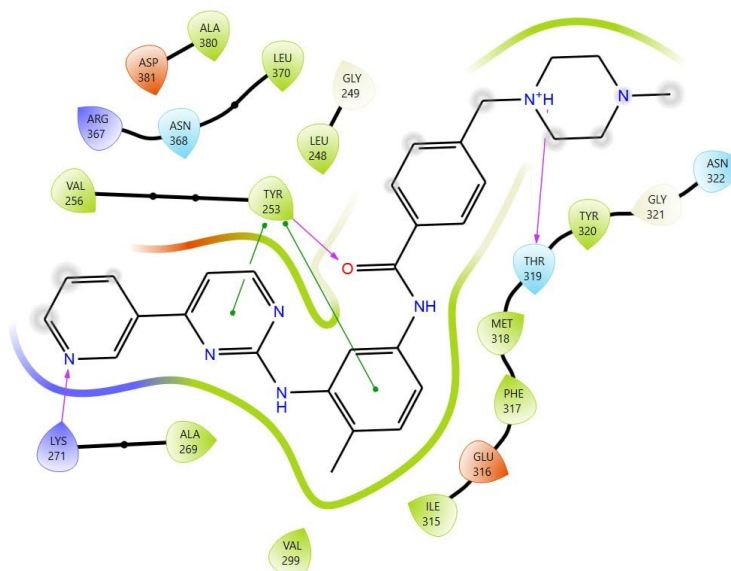


Рис. 3. 2D визуализация взаимодействий ЛВ-мишень после мутации при рН = 7,0.

Задания:

1. Определите, какая ионная форма Thr и Ile является преобладающей при рН 1,0, 4,0, 9,6 и 12,0. Поясните свой ответ, представьте структурные формулы ионных форм. Для треонина $pK_{a1}(-COOH) = 2,63$, $pK_{a2}(-NH_3^+) = 10,43$. Для изолейцина $pK_{a1}(-COOH) = 2,32$, $pK_{a2}(-NH_3^+) = 9,76$.
2. Предположите, из-за чего энергия связывания иматиниба изменяется в результате мутации (T³¹⁵). Какие межмолекулярные взаимодействия реализуются между ЛВ и аминокислотами мишени до и после мутации? Назовите эти функциональные группы.

3. Перед Вами результаты молекулярного докинга ЛВ по отношению к нативной и мутированной тирозинкиназе Abl при разном pH: 1.0, 4.0, 9.6 и 12.0 (Табл. 2). Проанализируйте и предположите, с чем связано такое различие в энергии связывания при разных pH. Одинаково ли изменяется энергия связывания в зависимости от pH для белка до и после мутации?

Табл. 2. Результаты молекулярного докинга ЛВ по отношению к тирозинкиназе до и после мутации в зависимости от pH

Мишень/pH	Энергия связывания, ккал/моль			
	1.0	4.0	9.6	12.0
До мутации	-10.5	-10.7	-11.0	-11.0
После мутации	-9.6	-8.6	-6.8	-6.8

Примечание. На рисунках 2 и 3 показаны межмолекулярные взаимодействия разной природы. Используйте свои представления о межмолекулярных взаимодействиях (водородные связи, взаимодействия ароматических систем) при ответе на вопросы задачи.

Задача 2

Диоксид кремния, в особенности пористый, является многообещающим материалом в области адресной доставки лекарственных веществ. К его преимуществам для выполнения носителя лекарственных препаратов относят низкую токсичность, высокую биосовместимость и возможность модификации поверхности. Последнее свойство заключается в ковалентном связывании веществ-модификаторов, которые расширяют спектр его свойств и сфер применения.

В недавнем исследовании авторы смогли синтезировать конъюгат (искусственно синтезированная гибридная молекула, в которой соединены две молекулы с разными свойствами) на основе пористого диоксида кремния и фолиевой кислоты (фолиевая кислота является вектором, который распознает именно опухолевые клетки) для адресной доставки такого цитостатического

препарата, как доксорубин. Для этого они синтезировали аминированный диоксид кремния ($\text{SiO}_2\text{-NH}_2$), на поверхности которого находятся аминогруппы, и затем связали фолиевую кислоту (ФА) с аминогруппой и получили целевой продукт ($\text{SiO}_2\text{-NH-FA}$).

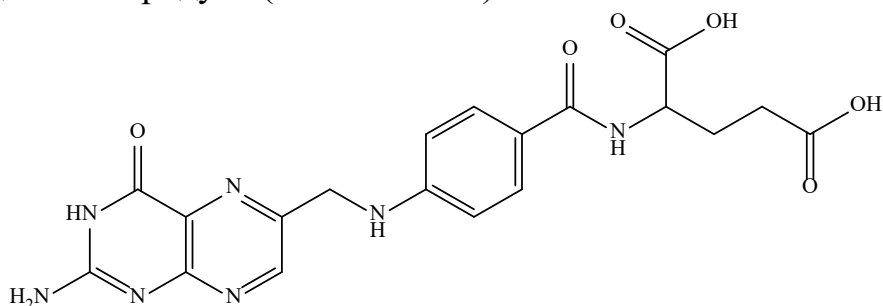


Рис. 1. Структурная формула ФА.

Исходный диоксид кремния исследовали методом термогравиметрического анализа (ТГА) и методом низкотемпературной адсорбцией азота (НТА). На графике ТГА были два пика убыли массы: 0,3975 мг при 120 °С и 0,1661 мг при 1100 °С. Исходная масса диоксида кремния перед ТГА составила 14,2000 мг. С помощью метода НТА была определена площадь поверхности диоксида кремния, которая составила 312,6 м²/г.

Для синтеза $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ авторы взяли 5,0 г исходного диоксида кремния и модифицирующий агент — 3-аминопропилтриэтоксисилан (APTES) в избытке. Для определения содержания аминогрупп на $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ взяли навеску 0,1245 г, добавили 10 мл 0,01 Н НСl, инкубировали 20 минут при комнатной температуре с перемешиванием, затем отфильтровали и промыли осадок. Фильтрат оттитровали 0,01 Н раствором гидроксида натрия объёмом 1,9 мл до появления слабо-розовой окраски фенолфталеина.

Для синтеза $\text{SiO}_2\text{-NH-FA}$ было принято решение модифицировать 0,3 % аминогрупп с помощью фолиевой кислоты. Для этого взяли навеску 1,00 г $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ и проводили ковалентное связывание с фолиевой кислотой по карбоксильной группе с образованием амида карбодиимидным методом. Для загрузки доксорубином исследовали его адсорбцию на $\text{SiO}_2\text{-NH-FA}$. Оказалось, что адсорбция цитостатика подчиняется модели полимолекулярной адсорбции и значение его максимальной адсорбции составило 0,92 ммоль/г.

Задания:

1. Каким продуктам и процессам отвечают пики на графике ТГА? Какой из них отвечает адсорбированной воде, а какой реакции конденсации силанольных групп? Определите массовую долю (в процентах) адсорбированной воды и концентрацию силанольных групп (в ммоль/г и мкмоль/м²) в исходном диоксиде кремния.

2. Почему для определения содержания аминокрупп использовали раствор соляной кислоты и гидроксида натрия? Какой это тип титрования? Приведите схему реакции титрования. Определите содержание аминокрупп в $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ в ммоль/г.
3. В каком соотношении реагирует АРТЕС с диоксидом кремния и какая схема реакции? Назовите тип механизма реакции?
4. Сколько мг фолиевой кислоты нужно взять для модификации 0,3 % аминокрупп на $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ в эксперименте? Поясните, какая карбоксильная группа молекулы фолиевой кислоты участвует в реакции? Почему карбоксильную группу подвергают модификации? Какими ещё двумя методами можно активировать карбоксильную группу?
5. Определите степень загрузки (в процентах) доксорубина в конъюгате (отношение массы вещества к массе конъюгата). Молярная масса доксорубин гидрохлорида 543,525 г/моль.

Задача 3

Ядерные реакции лежат в основе мироздания. Они происходят повсюду. Внутри солнца происходит протон-протонный цикл («горение водорода»), который заключается в образовании гелия из водорода. Первая стадия цикла – слияние двух протонов с образованием дейтерия, позитрона и электронного нейтрино. Затем дейтрон сливается с протоном с образованием нуклида **X** и гамма-излучения. Два нуклида **X** приводят к образованию гелия-4 и двух протонов, которые вступают в новые ядерные превращения.

Также, продукты радиоактивного распада используют в датировании очень старых археологических раскопок. Для этого они определяют содержание

изотопа **Y**, который претерпевает β -распад с образованием изотопа азота ^{14}N . Например, в объекте **A** содержание изотопа **Y** от исходного количества составило 17,5 %, а в объекте **B** — 25%.

Помимо радиоактивного распада, описываемого одной реакцией, радиоактивные изотопы способны распадаться параллельно по нескольким направлениям. Например, изотоп калия ^{40}K претерпевает превращения с захватом электрона с образованием изотопа **C** и β -распад с образованием изотопа **D**. Период полураспада ^{40}K по первому направлению $1,300 \cdot 10^9$ лет, а по второму направлению $1,444 \cdot 10^8$ лет. Массовое отношение изотопов $^{40}\text{K}:\text{C}:\text{D}$ равно 8:3:30, если известно, что весь изотоп **D** в минерале образовался не в результате радиоактивного распада.

Задания:

1. Напишите все уравнения ядерных превращений в протон-протонном цикле, определите изотоп **X**.
2. Определите возраст объектов **A** и **B** по распаду изотопа **Y**, напишите уравнение распада изотопа **Y** и определите этот изотоп. Период полураспада изотопа **Y** равняется 5700 лет.
3. Определите изотопы **C** и **D**, напишите уравнения распада **C** и **D**. Определите возраст объекта с учётом, что константа скорости распада ^{40}K по обоим направлениям равна сумме констант скоростей.

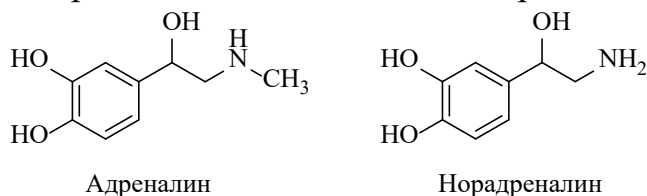
Задача 4

Гормоны являются физиологически активными веществами, которые вырабатываются в специализированных клетках желёз внутренней секреции и оказывают регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции. В медицине используют в качестве лекарственных препаратов природные или полученные синтетическим путём гормональные вещества или их аналоги. Например, адренергические препараты — соединения, которые частично или полностью повторяют эффекты адреналина (эпинефрина), норадреналина (нефрина) и дофамина и вызывают физиологический ответ, сходный с активацией симпатической нервной системы (симпатомиметики). Адренергические препараты имеют широкий спектр активности и применяются в терапевтической практике из-за способности оказывать

воздействие на сердечно-сосудистую систему, вызывать бронхолитический эффект, стимулировать центральную нервную систему и др.

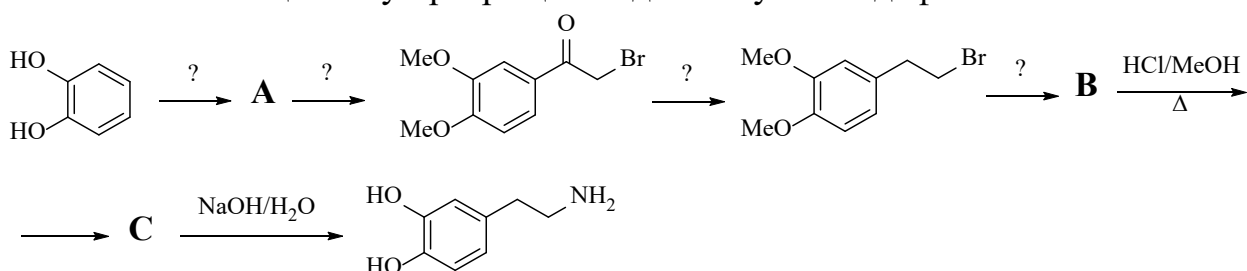
Задания:

1. Используя в качестве прекурсоров пирокатехин, уксусную кислоту и другие доступные реактивы, предложите метод синтеза адреналина и норадреналина:

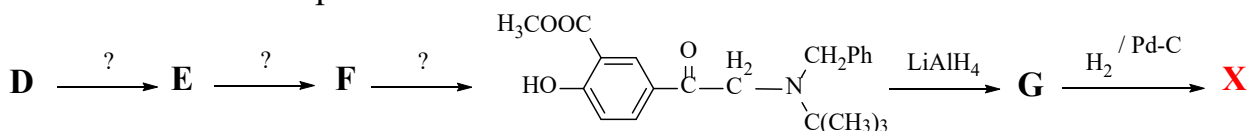


2. Предложите метод синтеза норадреналина, используя в качестве исходного реагента 3,4-дигидроксибензальдегид

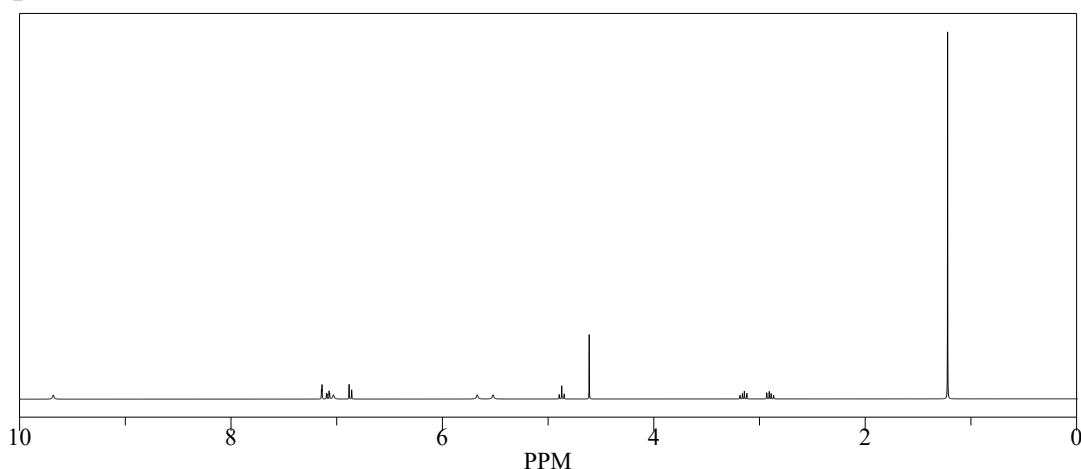
3. Восстановите цепочку превращений для получения дофамина.



4. Восстановите схему синтеза из салициловой кислоты вещества **X**, которое является агонистом β_2 -адренорецепторов и широко используется при острой и хронической бронхиальной астме и других заболеваниях дыхательных путей. Расшифруйте структуру целевого соединения, используя в том числе данные 1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии.

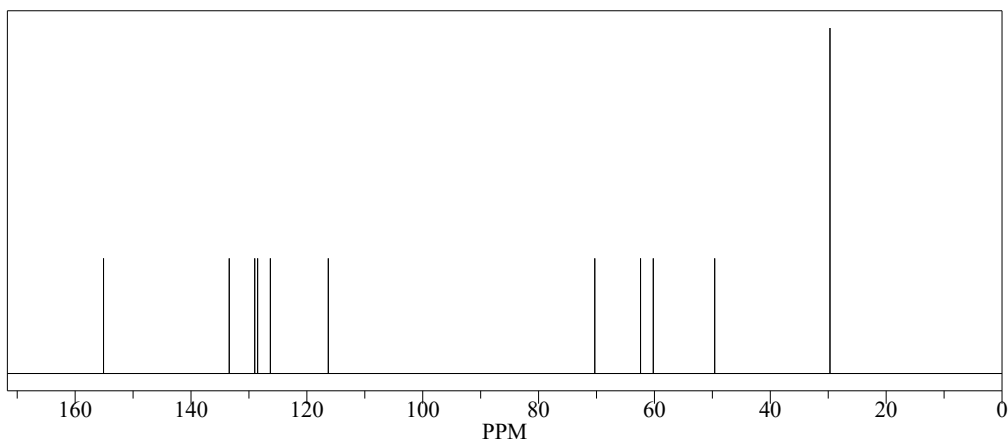


Спектр 1H ЯМР:



9H – 1.2 м.д.; 2H – 2.9, 3.15 м.д.; 2H – 4.6 м.д.; 1H – 4.9 м.д.; 1H – 5.5 м.д.; 1H – 5.7 м.д.; 1H – 6.9 м.д.; 1H – 7.0 м.д.; 1H – 7.1 м.д.; 1H – 7.2 м.д.; 1H – 9.7 м.д.

Спектр ^{13}C ЯМР:



Задача 5

Хлорамфеникол — это антибиотик широкого спектра действия. Механизм противомикробного действия связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке на стадии переноса аминокислот тРНК на рибосомы. Восстановите схему синтеза хлорамфеникола из 2-бром-1-(4-нитрофенил)этан-1-она. Напишите структурные формулы продуктов **A–E**.

