

**V Химический Турнир Школьников. «Химия и медицина»
12 апреля 2009. 10:00 в здании Менделеевского Центра.**

1. Исследуя биохимию инсулина С.А.Берсон в 1950 г. показал, что скорость выведения инсулина у пациентов, ранее принимавших инсулин, заметно меньше, чем у пациентов, не принимавших инсулин. Берсон предположил, что в крови пациентов с низкой скоростью выведения инсулина имеются специфические к нему антитела, удерживающие гормон в организме. Однако, концентрация этих антител настолько низка, что имевшиеся в то время аналитические методы не позволяли определить их концентрацию. Предложите метод определения антиинсулиновых антител в крови человека.

2. В каталоге фирмы Fluka за 1993/1994 годы приведена ошибочная формула антибиотика стрептомицина:

Известно, что стрептомицин способен гидролизываться по следующим схемам:

В слабокислой среде:

стрептомицин + H₂O → стрептидин + стрептобиозамин;

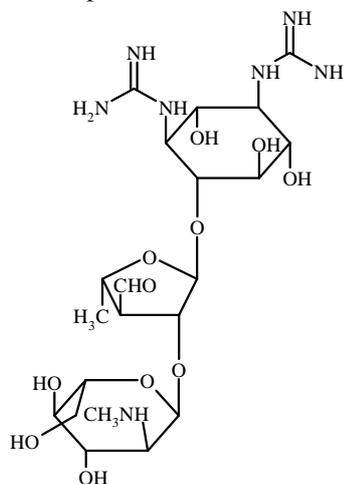
(C₂₁H₃₉N₇O₁₂) (C₈H₁₈N₆O₄) (C₁₃H₂₃NO₉)

В сильнокислой среде:

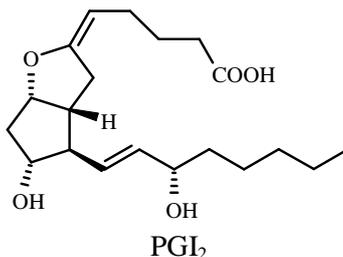
стрептобиозамин + H₂O → стрептоза + N-метил-L-глюкозамин

(C₁₃H₂₃NO₉) (C₆H₁₀O₅) (C₇H₁₅NO₅)

Определите, какова ошибка в формуле стрептомицина? Каким образом можно точно доказать положение отсутствующей в молекуле функциональной группы?



3. Простаглицин (PGI₂) является сильнейшим эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и мог бы широко использоваться в медицине для предотвращения нежелательного тромбообразования.



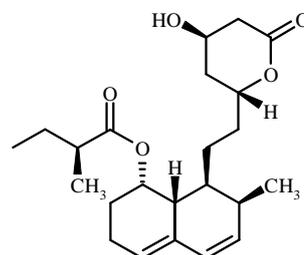
К сожалению, простаглицин очень нестабилен и его эффект не превышает 30 мин после внутривенного введения. Объясните низкую стабильность простаглицина и предложите синтетические аналоги, которые могли бы проявлять длительный эффект.

4. В 1978 г. Ферид Мьюрад предположил, что NO является фактором, расслабляющим стенки сосудов. Эта идея открывала новые возможности для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, однако она требовала прямых доказательств влияния монооксида азота на стенки сосудов. В то же время высокая химическая активность NO делала трудным его доставку к клеткам-мишеням. Предложите способ доставки NO к стенкам сосудов.

5. Широко применяемый в парфюмерной химии лимонен долгое время выделяли из природных источников. Однако было установлено, что лимонен из лимонов пахнет лимонами, а лимонен из апельсинов – апельсинами. Какова причина различия запаха лимоненов из различных источников. Можно ли химическим путем изменить запах «апельсинового» лимонена на «лимонный»?

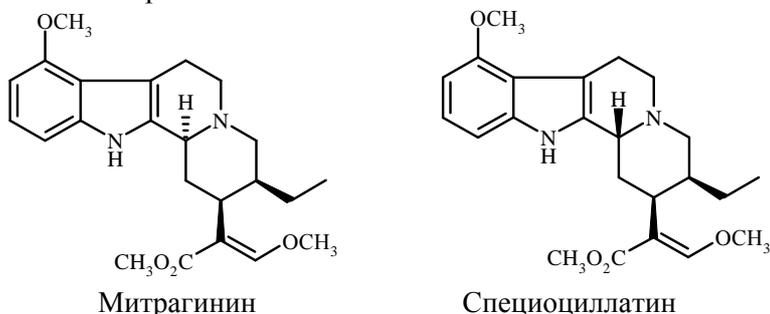
6. Во время Второй Мировой войны в качестве антидота против боевого отравляющего вещества люизита был предложен димеркапрол (BAL, 2,3-димеркаптопропанол-1). Впоследствии было показано, что он предохраняет от отравления ртутью, свинцом и некоторыми другими токсичными веществами. Эффект был весьма хорошим, но резко ослабевал при длительном хранении препарата на воздухе. Каков вероятный механизм действия димеркапрола?

7. Ключевой стадией в биосинтезе холестерина является восстановление 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты (в виде ее тиоэфира с коэнзимом А) до соответствующего δ-лактона – мевалолактона. В 1976 г. в Японии из природных источников был выделен мощнейший конкурентный ингибитор этого процесса – компактин. Он практически полностью



ингибирует активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы, что позволило широко использовать компактин и ряд его аналогов в качестве гипохолестеринемических (снижающих уровень холестерина) препаратов. Предложите объяснение ингибирующего действия компактина. Какие участки молекулы компактина существенны для проявления ингибирующего действия, а какие допускают структурные модификации в процессе поиска наиболее эффективных лекарственных препаратов?

8. В листьях тропического растения *Mitragyna speciosa*, известного в Малайзии под названием «Бяк-Бяк», присутствуют алкалоиды, обладающие анальгетическим эффектом. Два из них – митрагинин и специоциллатин – являются изомерами:



Фармакологические исследования показали, что при относительно высоких концентрациях вводимых в организм лабораторных животных алкалоидов их эффект практически одинаков (и примерно равен эффекту морфина). В то же время при низких концентрациях анальгетическая активность митрагинина примерно в 13 раз выше. Можно ли, исходя из особенностей строения молекул изомерных алкалоидов, объяснить различие их эффективности при низких концентрациях и сходство при высоких? Перспективны ли, по Вашему мнению, алкалоиды растения «Бяк-Бяк» для создания на их основе анальгетических препаратов?

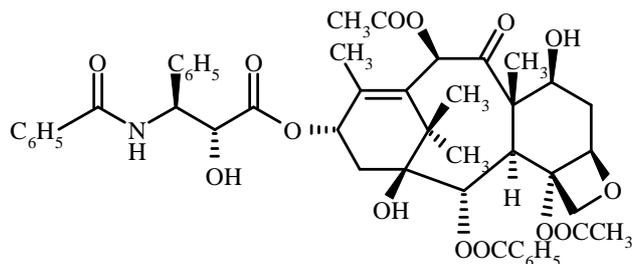
9. В последние 25 лет было открыто множество полипептидов-антибиотиков в растениях, насекомых и высших животных. Все они содержат в своих молекулах большое количество остатков аминокислот лизина и аргинина. Синтез аналогов этих полипептидов, в которых эти аминокислоты заменены другими, или обработка их уксусным ангидридом резко снижали их антибиотическую активность вплоть до полного ее исчезновения. Предложите механизм антибиотического действия этих полипептидов. Предложите наиболее удобный и экономичный на Ваш взгляд способ синтеза синтетических аналогов полипептидных антибиотиков.

10. Одним из процессов, приводящих к повреждению живых клеток, является образование в организме свободных радикалов. Наиболее активным, а следовательно, и опасным из них является гидроксильный радикал $\cdot\text{OH}$. Предложите химический способ оценки содержания $\cdot\text{OH}$ радикалов в крови человека.

11. Цистеин в организме способен легко окисляться с образованием ряда биологически активных продуктов. При этом атом серы может изменять свою степень окисления от -2 до -1 , 0 или $+2$. Все эти соединения могут стать родоначальниками интересных фармацевтических препаратов и широко исследуются. Предложите возможное строение продуктов окисления цистеина. Каковы их наиболее характерные свойства? Предложите способы повышения стабильности серусодержащих соединений с атомом серы в промежуточных степенях окисления.

12. Структура мощного противоопухолевого препарата природного происхождения паклитакселя (Таксола) была установлена в 1971 году с использованием ЯМР и рентгеноструктурного анализа.

Однако, у ряда химиков эта структура вызвала сомнения, так как содержит двойную связь в «голове моста», то есть противоречит правилу Крэма. Дайте объяснение кажущемуся нарушению правила Крэма в молекуле паклитакселя. Почему все-таки паклитаксель неустойчив, причем как в слабощелочных, так и слабощелочных средах?



все-таки паклитаксель неустойчив, причем как в слабощелочных, так и слабощелочных средах?