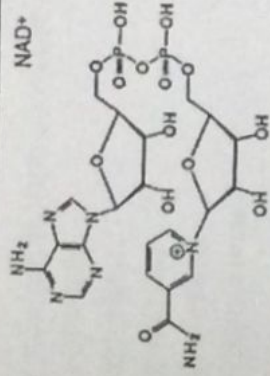
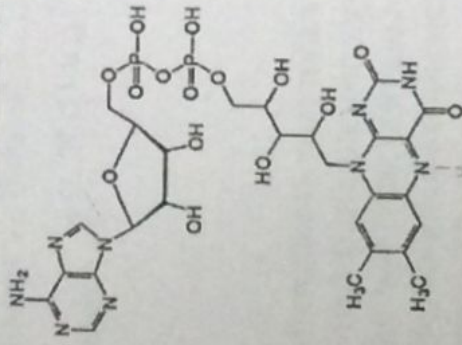
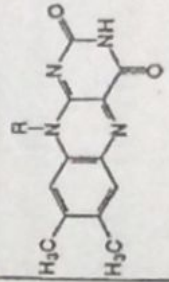
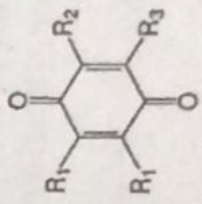


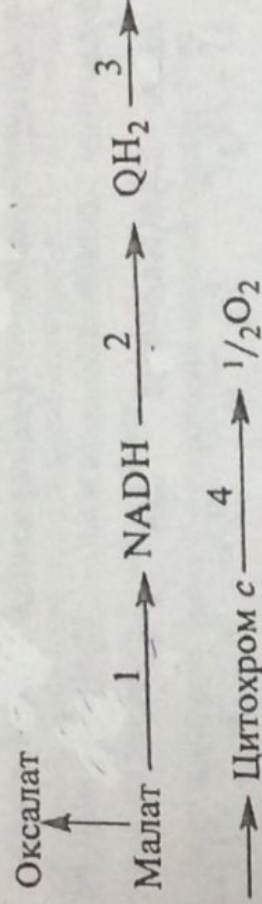
Контрольная работа по биохимии Сборы «Дарын 2016» по химии

Задача 1. Митохондриальная цепь переноса электронов – основная система синтеза АТФ в организме.

1. Заполните недостающие элементы таблицы 1.1. Компоненты митохондриальной ЦПЭ

Фермент	Кофермент	Активная часть кофермента	
		окисленная форма	восстановленная форма
NAD-зависимые дегидрогеназы			
FAD-зависимые дегидрогеназы		FAD	
NADH-дегидрогеназа		FMN	
OH <sub>2</sub> -дегидрогеназа		Гем (Fe <sup>3+</sup> )	
Цитохромоксидаза		Гем (Fe <sup>3+</sup> ), Cu <sup>2+</sup>	
Неферментный переносчик электронов		 Убихинон	

2. На схеме окисления малата ферментные комплексы обозначены цифрами:



а) подберите к каждой цифре соответствующее название фермента, обозначенного буквой:

- А. Цитохромоксидаза
- Б. Малатдегидрогеназа
- В. QH<sub>2</sub> - дегидрогеназа
- Г. NADH - дегидрогеназа

б) подберите к этим же ферментам перечисленные ингибиторы:

- А. Цианиды
- Б. Амитал (барбитурат)
- В. Антимизин
- Г. NADH

3.

1. Последовательность реакций в ЦПЭ определяется:

- А. Строением окисляемого субстрата.
- Б. Величинами окислительно-восстановительных потенциалов компонентов ЦПЭ.
- В. Локализацией ферментов в митохондриальной мембране.
- Г. Прочностью связи апоферментов с коферментами.
- Д. Наличием АТР-синтазы в мембране митохондрий.

2. Подберите к каждому ферменту ЦПЭ соответствующий кофермент:

- 1. NADH-дегидрогеназа.            А. FAD.
- 2. QH<sub>2</sub>-дегидрогеназа.            Б. Гем.
- 3. Цитохромоксидаза.            В. FMN.
- 4. Сукцинатдегидрогеназа.        Г. Гем, Cu<sup>2+</sup>.

3. К каждой реакции подберите соответствующий фермент:

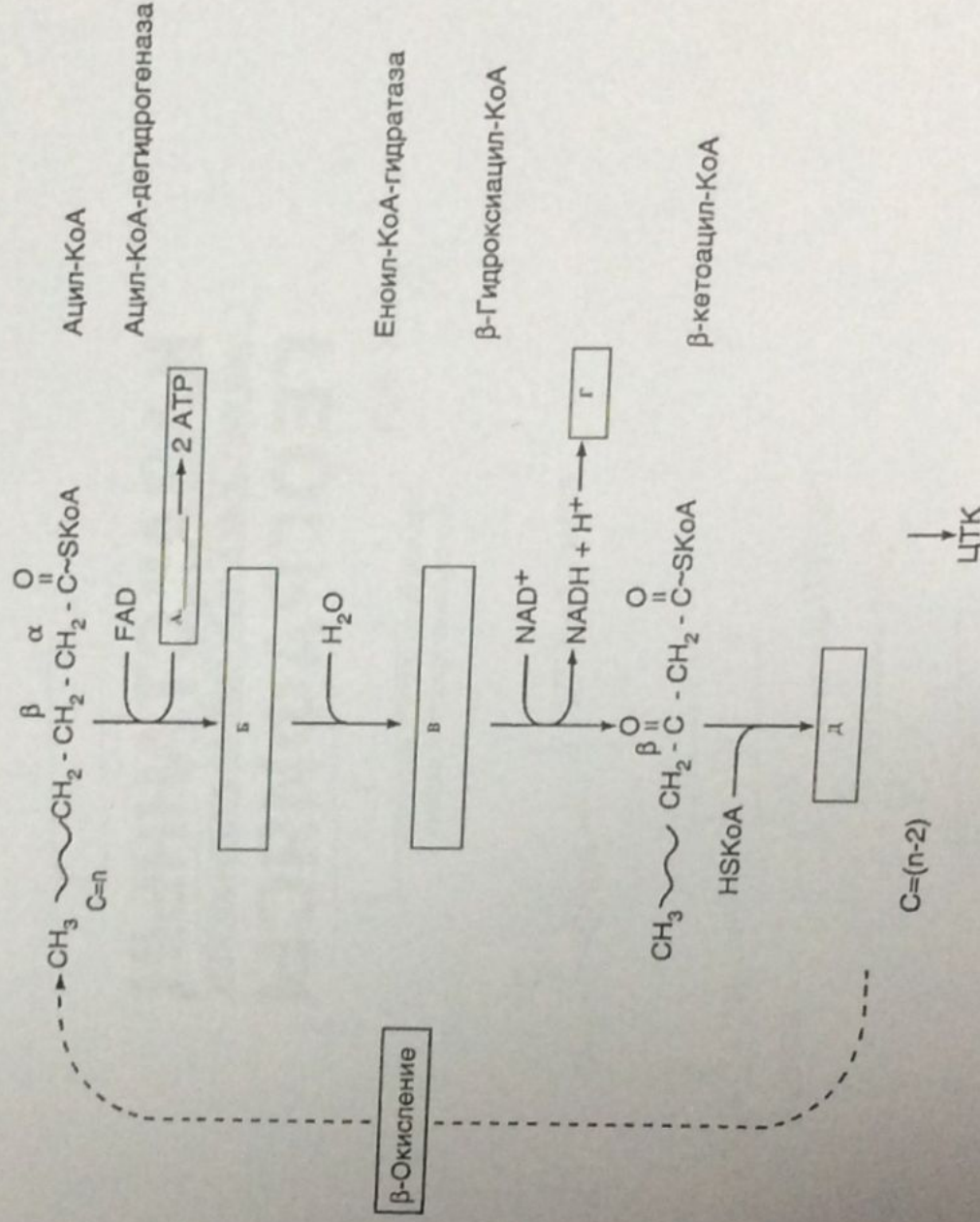
- 1. Субстрат-H<sub>2</sub> + NAD<sup>+</sup>  $\xrightarrow{\hspace{10em}}$   
 $\rightarrow$  Субстрат + NADH + H<sup>+</sup>.
- 2. QH<sub>2</sub> + 2 цитохрома с (Fe<sup>3+</sup>)  $\xrightarrow{\hspace{10em}}$   
 $\rightarrow$  Q + 2H<sup>+</sup> + 2 цитохрома с (Fe<sup>2+</sup>).



## Задача 2. Обмен и функции липидов

Жирные кислоты, как и глюкоза, являются основными «топливными молекулами». Они содержат большое количество C – H - связей, при окислении которых выделяются большее количество энергии по сравнению с другими органическими молекулами.

2.1. Ниже приведена схема  $\beta$  – окисления жирных кислот:

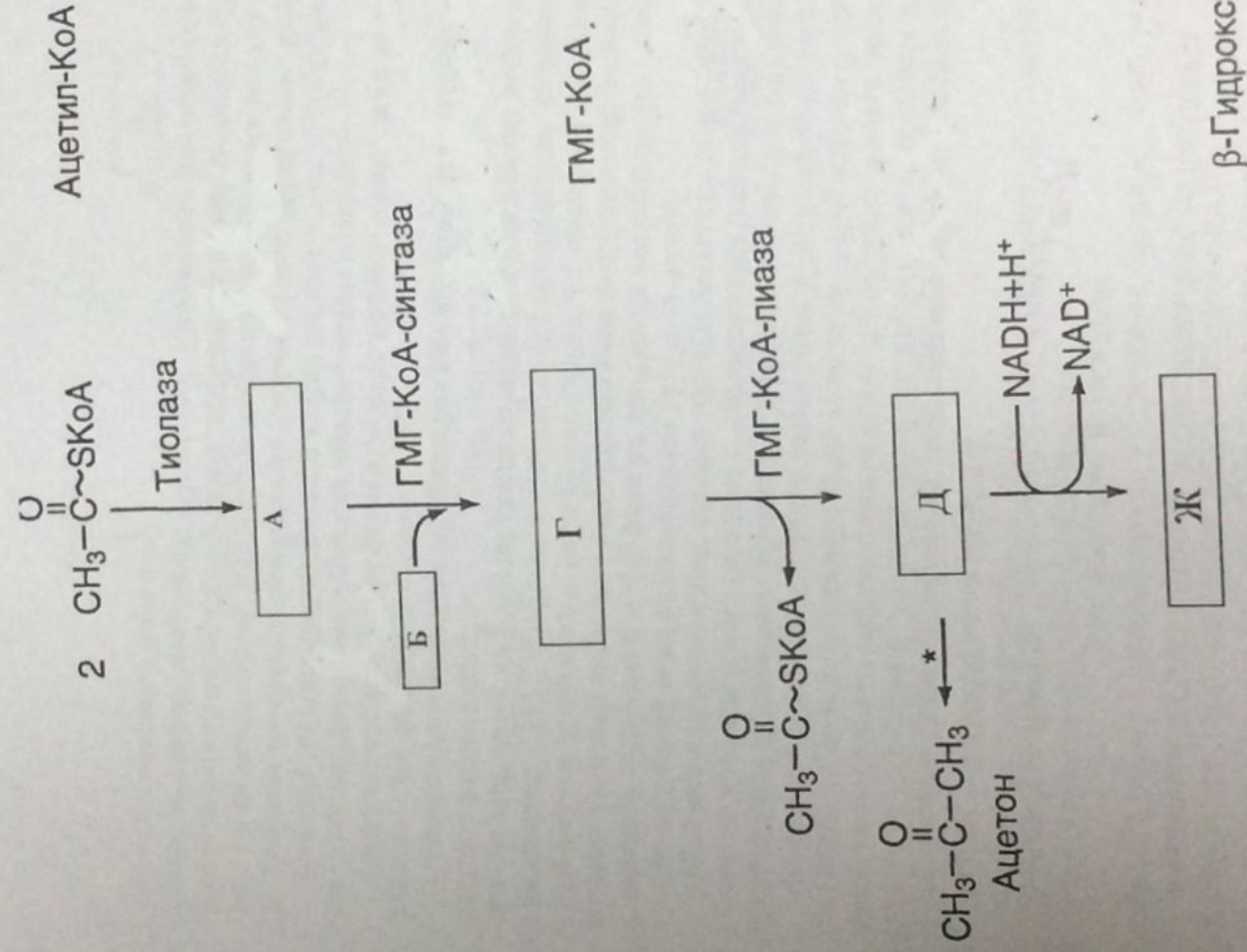


Напишите структурные формулы соединений А, Б, В, Г и Д и назовите их.

2.2 Кетоновые тела: синтез и катаболизм.

Часть жирных кислот в печени перерабатывается в другие «топливные молекулы» - **кетоновые тела**. В норме их концентрация в крови невелика – 1-3 мг/дл, но синтез значительно увеличивается при ряде состояний. Кетоновые тела – служат источником энергии в тех случаях, когда снижена возможность утилизировать глюкозу как главный источник энергии: при голодании, при употреблении пищи, богатой жирами, но с низким содержанием углеводов, при длительной физической работе.

Ниже приведена схема синтеза кетонных тел в митохондриях гепатоцитов:



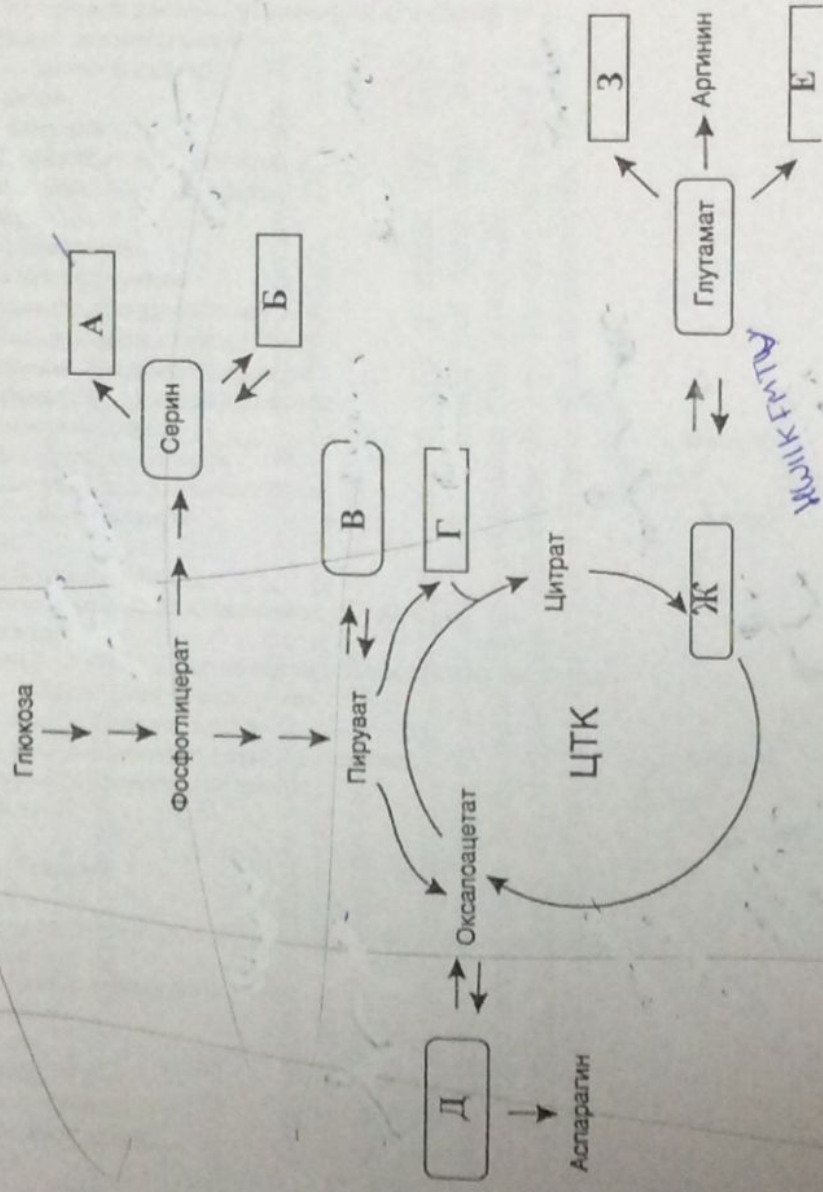
Звездочка – реакция происходит неферментативно только при высокой концентрации ацетоацетата в крови, например при длительном голодании или сахарном диабете.

Напишите структурные формулы соединений А, Б, В, Г, Д, Ж и назовите их.



Задача 3. Биосинтез заменимых аминокислот

3.1. Ниже приведена схема биосинтеза заменимых аминокислот:



Напишите структурные формулы соединений А, Б, В, Г, Д, Ж, З, Е и назовите их.

3.2. Напишите формулами реакции синтеза: а) аланина; б) аспаргата; в) глутамата. Назовите ферменты, кофермент.

3.3. Напишите схему синтеза серина из глюкозы, назовите ферменты.

2. Вычислите, сколько моль аспарагиновой кислоты может образоваться из 6 моль глюкозы. Ответ объясните:

А. Напишите схему распада глюкозы до пирувата.

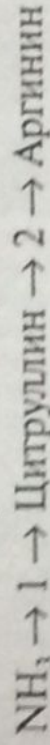
Б. Напишите реакцию образования оксалоацетата из пирувата, укажите фермент, кофермент.

В. Напишите реакцию трансаминирования между глутаматом и оксалоацетатом, укажите фермент, кофермент.

Г. Расставьте стехиометрические коэффициенты.

3.4.

3. Напишите схему синтеза глутамата из глюкозы.  
 4. Составьте схему синтеза аргинина:



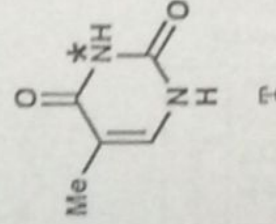
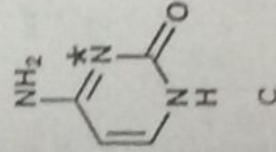
- А. Назовите процесс, частью которого являются эти реакции.  
 Б. Назовите пропущенные вещества.  
 В. Укажите ферменты, участвующие в реакциях.

Задача 4.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) – одна из важнейших молекул жизни. В этой задаче рассматриваются пути модификации структуры ДНК, как происходящие в природе, так и придуманные человеком.

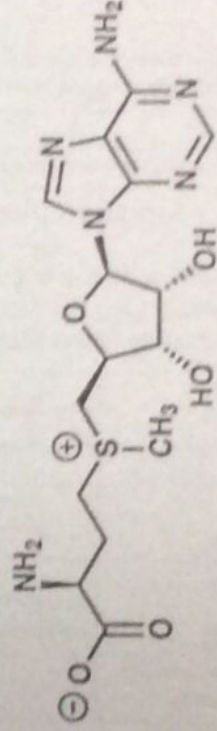
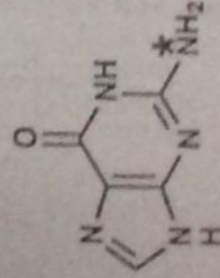
а. Рассмотрим пиримидиновые основания: цитозин (С) и тимин (Т). При модификации одноцепочечной молекулы ДНК алкилируется атом азота N-3 (помечены звездочками на рис. ниже) только в одном из этих оснований.

и. Обведите кружком обозначение того основания (С или Т), атом азота N-3 в котором более нуклеофилен и, следовательно, подвергается алкилированию.



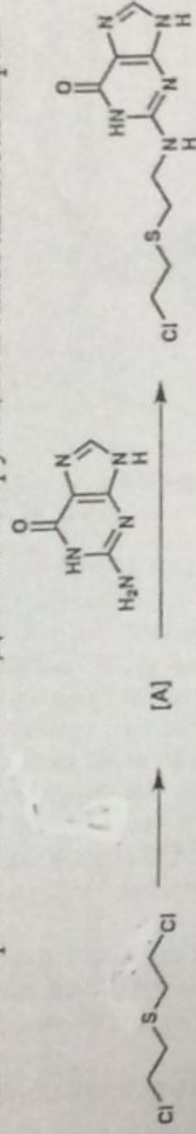
ii. Приведите две резонансные структуры молекулы, выбранной вами в ответе на вопрос i, которые обосновывают ваш выбор. Укажите все отличные от нуля формальные заряды на атомах в этих структурах.

б. Один из основных путей модификации ДНК в природе – метилирование гуанина (G) по атому азота (помечен \*) S-аденозилметонином (SAM). Изобразите структурные формулы обоих продуктов реакции между гуанином и SAM.





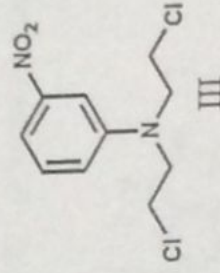
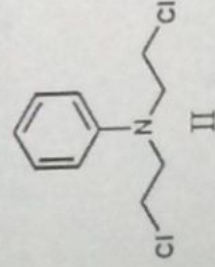
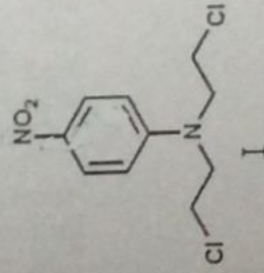
с. Одним из первых синтетических ДНК-алкилирующих агентов является иприт.



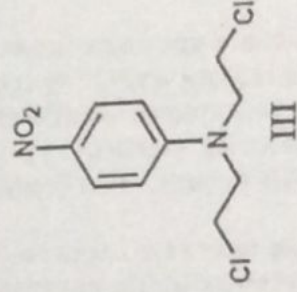
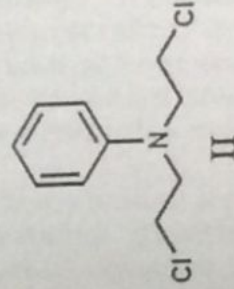
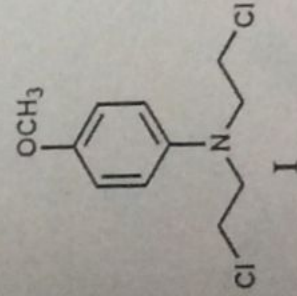
Сначала иприт во внутримолекулярной реакции образует высокореакционный интермеднат А, который непосредственно алкилирует ДНК с образованием продукта, указанного на схеме выше. **Нарисуйте** структурную формулу реакционноспособного интермедната А.

d. Азотистые аналоги иприта реагируют с ДНК таким же образом (смотри схему в пункте с). Активность азотистых аналогов иприта можно изменять, варьируя третий заместитель при атоме азота. *Активность азотистых ипритов возрастает с увеличением нуклеофильности «центрального» атома азота.* **Выберите** (укажите цифру) наиболее активный и наименее активный азотистый аналог иприта в каждой из приведенных ниже серий.

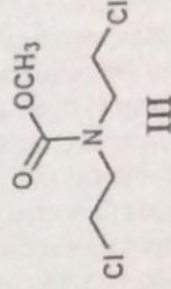
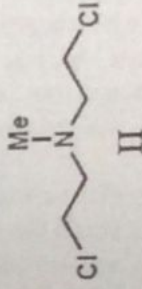
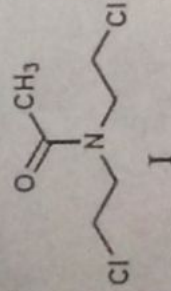
i.



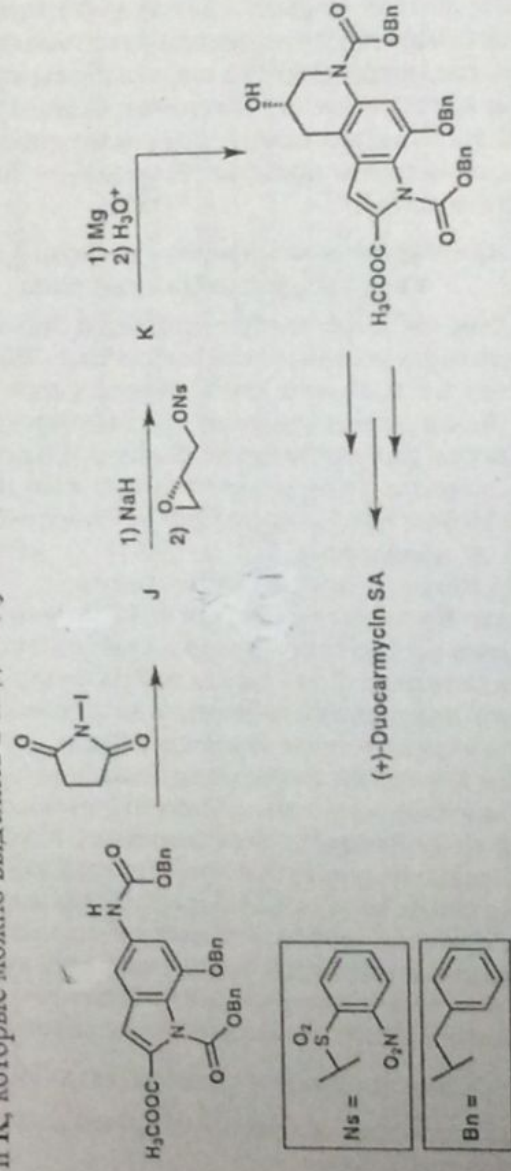
ii.



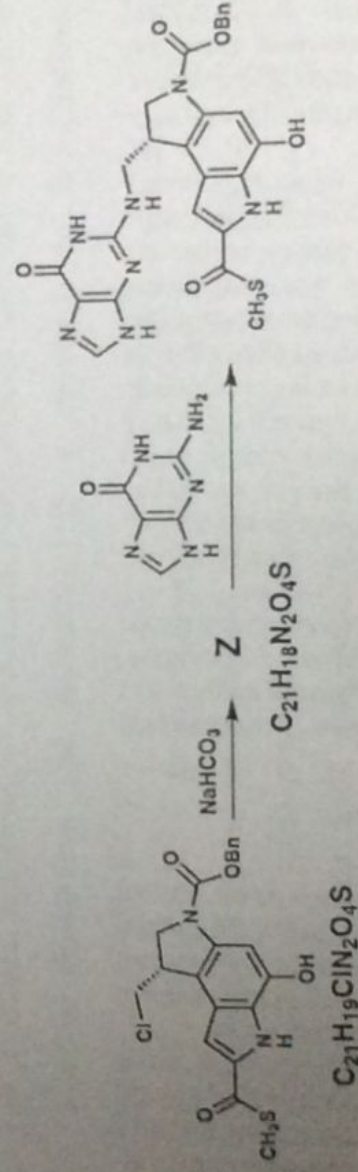
iii.



e. Природные соединения некоторых классов также могут выступать ДНК-алкилирующими агентами. Одним из таких классов являются дуокармицины (duocarmycins). Ниже приведен фрагмент асимметрического синтеза природного соединения (+)-Duocarmycin SA. Нарисуйте структурные формулы соединений J и K, которые можно выделить в индивидуальном виде.



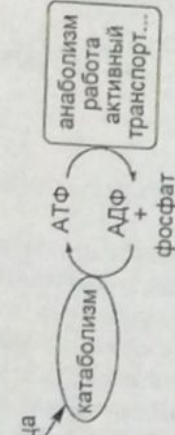
f. Для того чтобы изучить, каким образом действуют дуокармицины, были синтезированы их аналоги. Одним из них является изображенный ниже тиоэфир (слева на схеме). Нарисуйте структурную формулу реакционноспособного вещества Z.





### Задача 5

Питание обеспечивает энергетические пища потребности организма. Центральную роль в энергообмене всех клеток организма играет аденилатная система.



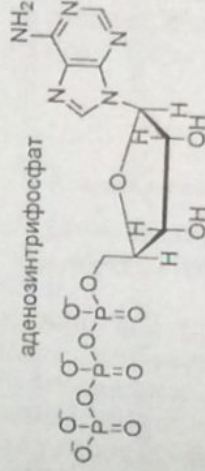
Расщепление (катаболизм) углеводов - один из основных быстро мобилизуемых источников энергии в организме. Присутствие кислорода в системе является фактором, во многом определяющим направление метаболических процессов.

Вещество	$\Delta_r G^0$ , кДж/моль	Вещество	$\Delta_r G^0$ , кДж/моль	Вещество	$\Delta_r G^0$ , кДж/моль
глюкоза <sub>(р)</sub>	-917.2	АТФ <sup>+</sup> <sub>(р)</sub>	-2768.1	H <sup>+</sup> <sub>(р)</sub>	0.0
лактат <sub>(р)</sub>	-516.6	АДФ <sup>3-</sup> <sub>(р)</sub>	-1906.1	НРО <sub>4</sub> <sup>3-</sup> <sub>(р)</sub>	-1089.3
этанол <sub>(р)</sub>	-181.5	АМФ <sup>2-</sup> <sub>(р)</sub>	-1040.5	НР <sub>2</sub> О <sub>7</sub> <sup>3-</sup> <sub>(р)</sub>	-1957.2
Н <sub>2</sub> О <sub>(ж)</sub>	-237.2	аденозин <sub>(р)</sub>	-194.5	НР <sub>3</sub> О <sub>10</sub> <sup>4-</sup> <sub>(р)</sub>	-2842.3
СО <sub>2(г)</sub>	-386.2				

1. Запишите уравнения катаболизма глюкозы (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) в аэробных и анаэробных (молочнокислородное и спиртовое брожение) условиях. Пользуясь данными таблицы, рассчитайте  $\Delta_r G^0$  этих процессов. *Возможные продукты указаны в таблице.*

Поскольку большинство биохимических реакций протекает при pH около 7, для их описания предпочитают пользоваться кажущимися значениями  $\Delta_r G'$ . Если в реакции связывается или высвобождается  $N$  протонов, то  $\Delta_r G'$  (Дж/моль) =  $\Delta_r G^0 \pm \ln 10 \cdot N \cdot RT \cdot \text{pH}$ .

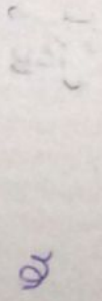
2. Гидролиз АТФ - источник энергии для осуществления других метаболических процессов. Запишите уравнения всех возможных реакций гидролиза АТФ, сопровождающихся



разрывом одной связи Р-О. Рассчитайте  $\Delta_r G'$  этих реакций ( $T = 298\text{K}$ ). (При pH 7 наиболее устойчивой формой для любого неорганического фосфатного аниона является монопротонированная.)

3. Запасы АТФ пополняются за счет окисления питательных веществ. Оцените эффективность (в %) аэробного метаболизма глюкозы, если при полном окислении 1 моль моносахарида синтезируется 32 моль АТФ (из АДФ и фосфата).

4. В клетках мозга концентрации АТФ<sup>+</sup> и АДФ<sup>3-</sup> составляют 2.6 и 0.7 мМ соответственно. Фермент аденилаткиназа катализирует равновесный процесс:



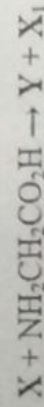


$ATP^4 + AMF^2 = 2ADP^3$ . Рассчитайте  $\Delta G^0$  данной реакции. Укажите в листе ответов биологическое значение данной реакции. Какова концентрация  $AMF^2$  в этих клетках?

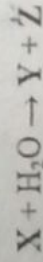
5. Энергия, выделяемая при гидролизе АТФ, используется, в том числе, и для реализации мышечных сокращений. Человек, идущий с умеренной скоростью (4 км/ч), расходует около 17 кДж/мин энергии. Оцените, какая масса АТФ должна подвергнуться гидролизу при прогулке протяженностью 3 км. Выберите в листе ответов верное утверждение относительно полученной Вами массы АТФ.

6. Активный транспорт использует энергию макроэргов. Parietalные клетки желудочного эпителия переносят протоны против максимального в организме градиента (рН внутри клетки 7.4, в желудочном соке 1.0). Их мембраны содержат  $H^+K^+ATPазу$ , использующую энергию гидролиза АТФ для транспорта  $H^+$ . Протоны помпы выделяют в желудочный сок 6 ммоль  $HCl$  в час. Мембранный потенциал париетальных клеток (разность потенциалов внутри и вне клетки,  $E$ ) определяется вкладом  $H^+$  ( $E_1(мВ) = -59 pН$ ) и всех других ионов ( $E_2 = -50 мВ$ ). Рассчитайте величину  $E$  этих клеток, а также оцените массу АТФ, гидролиз которой обеспечит суточную секрецию соляной кислоты. Учтите, что  $\Delta G = -F \cdot E$ , где  $F = 9.65 \cdot 10^4$  Кл/моль, а  $E$  – мембранный потенциал.

Креатинфосфат – важный макроэрг, участвующий в процессе регенерации АТФ и ГТФ из соответствующих дифосфатов. Синтез его предшественника – креатина – протекает в два этапа из аминокислоты X. На первой стадии происходит превращение, катализируемое ферментом аминотрансферазой и описываемое уравнением реакции:



В свою очередь, аминокислота Y может образовываться из X по другой реакции, уравнение которой выглядит следующим образом:



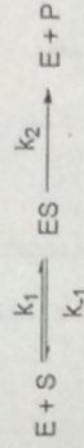
7. Определите структуры  $X_1$  и Z без выяснения структуры X и Y, если  $X_1$  и Z содержат 35.89% (2 типа атомов) и 46.65% (1 тип атомов) N по массе соответственно.

8. На второй стадии  $X_1$  метилируется с образованием креатина, ПМР спектр которого содержит четыре синглета с соотношением интегральных интенсивностей 3 : 3 : 2 : 1. Определите структуру креатина.



### Задача 6

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.

$c_0(S)$ , мкМ	1	5	10	50	100	1000	
$v_0$ , М/мин	$c_0(I) = 0$	0.64	2.4	3.6	5.8	6.4	7.0
	$c_0(I) = 1$ 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, 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.

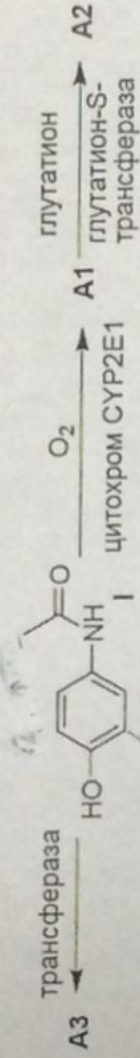


5. Каков необходимый интервал приема препарата, если разовая доза равна 0.5 г?

Токсические (в первую очередь, связанные с поражением печени) эффект 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  $^1\text{H}$  метаболита A3, являющегося сильной кислотой (13.88% S по массе), в отличие от I, отсутствует синглет в области 5.0, имеется синглет химедвигом больше 11.0 м.д., а два дублета от ароматических протонов сохраняются.

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

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



8. Установите структуру N (8.59% N по массе), если в отличие от M данное вещество не выделяет  $\text{N}_2$  в реакции с  $\text{HNO}_2$ . Приведите уравнение реакции M с  $\text{HNO}_2$

Handwritten notes and chemical structures on the right side of the page, including a diagram of a benzene ring with a hydroxyl group and a para-acyl group, and various chemical equations and structures.