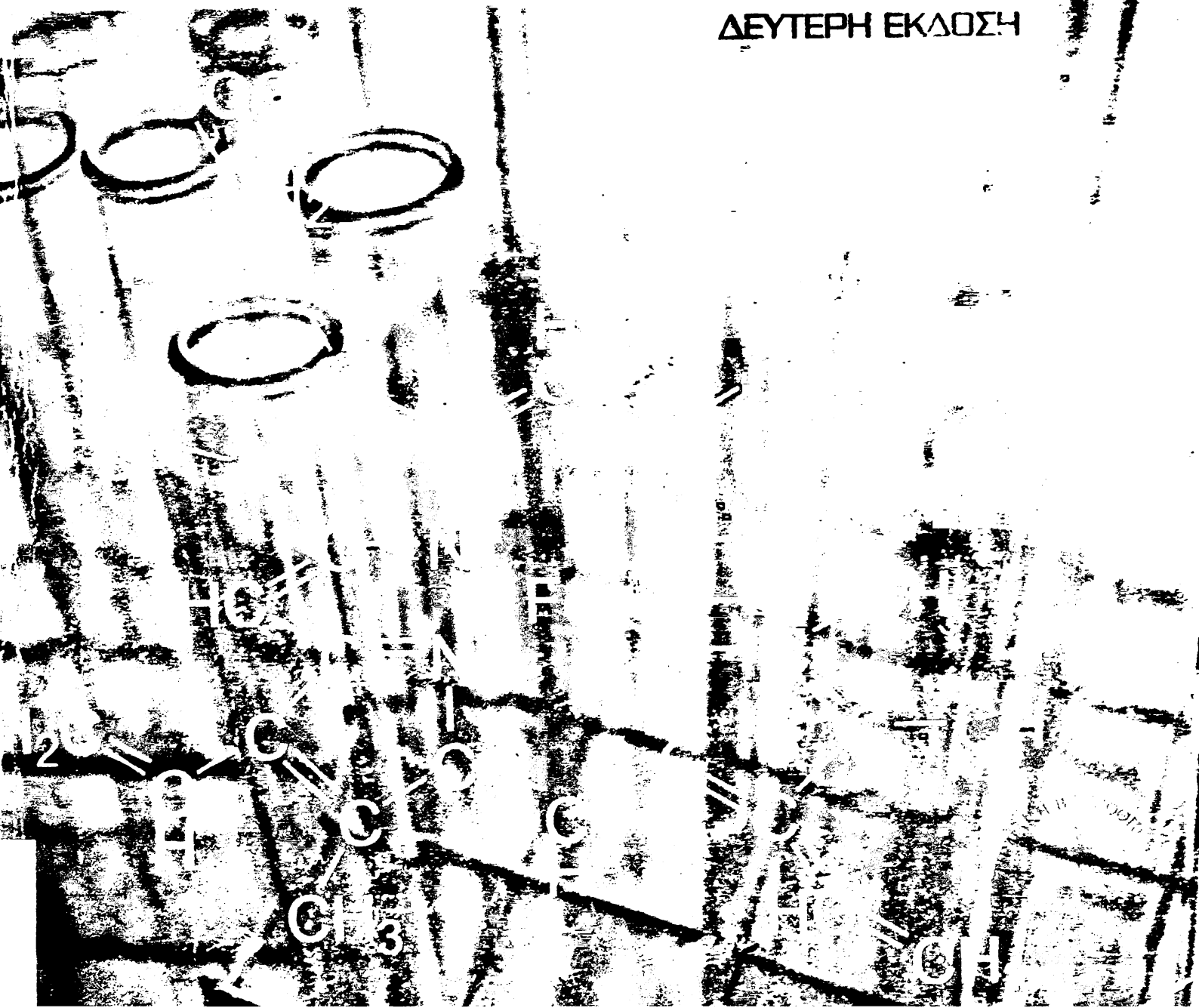


# ΧΗΜΕΙΑ

για Βιοϊατρικές επιστήμες

ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΚΔΟΣΗ

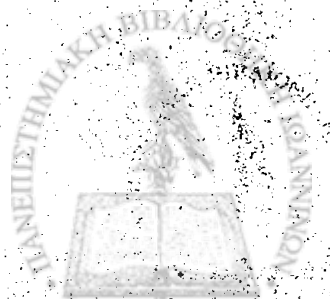


ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000345389

520  
564

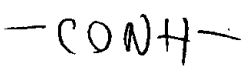
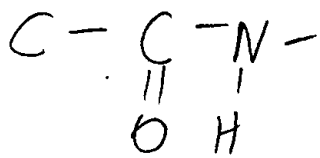
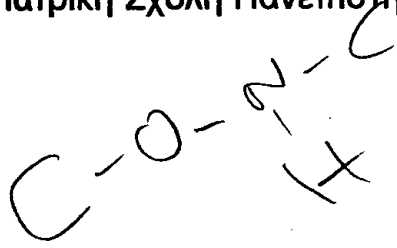


Κ. Ι. ΣΕΦΕΡΙΑΔΗΣ

*EurClinChem*

Καθηγήτης Βιολογικής Χημείας

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



# ΧΗΜΕΙΑ

για βιοϊατρικές επιστήμες

αμινοξέα

κοχλιαστροφίλη

D<sub>3</sub>

νομιλοτιδία

ΑΤΡ

ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2006



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΙΣΙΩΝ  
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
Γ. Παπαθανάσης  
ΔΩΡΕΑ:..... Μ. Νταγιούμα.....  
Αρ. ΠΣ:..... 10133/2013.....

ΣΗΜΑΤΟΣΤΑΣΙΑ

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

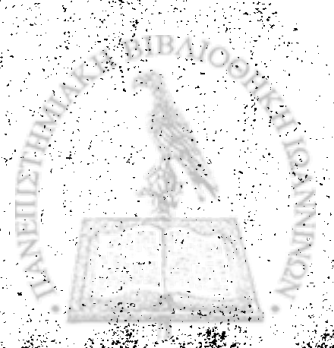
ΑΙΕΜΗΧ

ΣΗΜΑΤΟΣΤΑΣΙΑ

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΙΣΙΩΝ

2006





## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ δεύτερης έκδοσης.....	13
ΠΡΟΛΟΓΟΣ πρώτης έκδοσης.....	15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	19

### ΜΕΡΟΣ Α΄

<b>1. ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ</b> ..27	
1.1. Γεωμετρία (σχήμα) των Μορίων .....	27
1.2. Πρόβλεψη της Μοριακής Γεωμετρίας .....	29
1.2.1. Σύμπλοκες Ενώσεις.....	30
1.3. Οξέα – Βάσεις .....	34
✓ 1.3.1. Ενεργότητα ιόντων .....	35
✓ 1.3.2. Υπολογισμός του pH οξέων και βάσεων .....	36
✓ 1.3.3. Υπολογισμός του pH διαλύματος άλατος .....	39
1.3.4. Υπολογισμός του pH διαλυμάτων αμινοξέων και πεπτιδίων ..41	
✓ 1.3.5. Υπολογισμός ισοηλεκτρικού σημείου (pI) αμινοξέων ..... 44	
✓ 1.3.6. Ρυθμιστικά διαλύματα..... 47	
✓ 1.3.6.1. Επίδραση της Αραίωσης στο pH του ρυθμιστικού διαλύματος.....	51
✓ 1.3.6.2. Παρασκευή ρυθμιστικών διαλυμάτων .....	52
✓ 1.3.6.3. Ρυθμιστική ισχύς διαλυμάτων .....	55
1.4. Ωσμωμοριακότητα Διαλυμάτων .....	57
1.5. Βασικές Αρχές Φωτομετρίας.....	59
1.5.1. Φάσματα ηλεκτρονίων .....	61



1.5.2. (Φασματο)-φωτομετρία.....	63
✓ 1.6. Στοιχεία Χημικής Θερμοδυναμικής .....	69
✓ 1.6.1. 1 <sup>ος</sup> Νόμος της Θερμοδυναμικής.....	70
1.6.2. Ενθαλπία .....	72
✓ 1.6.3. 2 <sup>ος</sup> Νόμος της Θερμοδυναμικής: Εντροπία.....	72
✓ 1.6.4. Ελεύθερη Ενέργεια κατά Gibbs .....	74
✓ 1.6.5. Ισοροπία Χημικών Αντιδράσεων .....	75
1.6.6. Σχέση μεταξύ $K_{ισορ.}$ και ελεύθερης ενέργειας .....	76
1.7. Κινητική Χημικών Αντιδράσεων .....	77
1.7.1. Τάξη αντίδρασης .....	80
1.7.2. Σχέση μεταξύ $K_{ισορ.}$ και σταθεράς ταχύτητας.....	81
1.7.3. Επίδραση της θερμοκρασίας επί της σταθεράς ταχύτητας ...	82
✓ 1.8. Τα Ουσιώδη Ανόργανα Συστατικά των Ζωντανών Οργανισμών:	
Ιχνοστοιχεία .....	83
✓ 1.8.1. Μηχανισμός δράσης Ιχνοστοιχείων.....	86
✓ 1.8.2. Παραδείγματα δράσης Ιχνοστοιχείων.....	90

## ΜΕΡΟΣ Β' ✓

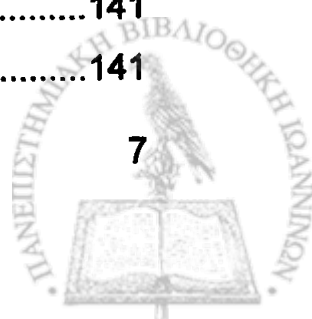
<b>2. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ.....</b>	<b>97</b>
2.1. Ονοματολογία των οργανικών ενώσεων και ταξινόμησή τους.....	97
2.1.1. Ταξινόμηση.....	99
2.1.2. Ονοματολογία .....	100
<b>3. ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ .....</b>	<b>103</b>
3.1. Συσχέτιση Δομής και Δραστικότητας .....	104
3.1.1. Επαγωγικό φαινόμενο (Inductive effect). .....	105
3.1.2. Συζυγιακό φαινόμενο - Συντονισμός (resonance effect) .....	106
<b>4. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑΣ.....</b>	<b>109</b>



4.1. Εναντιοστεreoμέρεια ή χειρομορφία .....	109
4.1.1. Απεικόνιση μορίων (configuration) .....	111
4.1.2. Απεικόνιση κατά C. I. P (Cahn-Ingold-Prelog).....	112
4.2. Διαστεreoμέρεια.....	113
4.3. Μοριακή ασυμμετρία .....	115
4.4. Στεreoχημεία του αζώτου .....	115
4.5. Πολωσιμετρία .....	116
4.6. Διαμόρφωση μορίων (conformation) .....	119

## ΜΕΡΟΣ Γ΄

<b>5. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ.....</b>	<b>121</b>
5.1. ΑΛΚΑΝΙΑ .....	122
5.2. ΑΛΚΕΝΙΑ ή ΟΛΕΦΙΝΕΣ.....	122
5.2.1. Ιδιότητες ολεφινών.....	126
5.2.2. Αλκαδιένια .....	129
5.2.2.1. Ιδιότητες.....	130
5.3. ΑΛΚΙΝΙΑ .....	131
5.3.1. Ιδιότητες αλκινίων (ακετυλενίων).....	132
5.4. ΚΥΚΛΟΑΛΚΑΝΙΑ ( $C_nH_{2n}$ ) .....	134
5.4.1. Τάση δακτυλίων κατά Baeyer.....	134
5.4.2. Η διαμόρφωση του κυκλοεξανίου .....	135
5.4.3. Ιδιότητες.....	136
5.4.4. Κυκλοαλκένια.....	136
5.4.5. Φαρμακευτικές ιδιότητες υδρογονανθράκων.....	138
5.5. ΑΛΚΥΛΑΛΟΓΟΝΙΔΙΑ .....	138
5.5.1. Παρασκευή .....	139
5.5.2. Ιδιότητες αλκυλαλογονοδίων .....	139
5.5.3. Αναισθητικές ιδιότητες ορισμένων αλκυλαλογονιδίων.....	141
5.6. ΕΣΤΕΡΕΣ ΑΝΟΡΓΑΝΩΝ ΟΞΕΩΝ .....	141





5.6.1. Εστέρες φωσφορικού οξέος .....	142
5.6.2. Εστέρες θειικού οξέος.....	144
5.6.2.1. Αντιδράσεις.....	146
5.7. ΑΛΚΟΟΛΕΣ .....	146
5.7.1. Ιδιότητες.....	147
5.7.2. Αντιδράσεις αλκοολών .....	148
5.7.2.1. Ειδικές αντιδράσεις αλκοολών .....	151
5.8. ΑΙΘΕΡΕΣ .....	154
5.8.1. Ιδιότητες.....	154
5.9. ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ.....	157
5.9.1. Αλδεΐδες και κετόνες.....	158
5.9.1.1. Ιδιότητες της καρβονυλομάδος.....	159
5.9.1.2. Αντιδράσεις της καρβονυλομάδος.....	161
5.9.2. Δικετόνες .....	168
5.10. ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΟΞΕΑ.....	170
5.10.1. Ιδιότητες.....	170
5.10.2. Δικαρβοξυλικά οξέα .....	172
5.10.2.1. Σταθερές διαστάσεως δικαρβοξυλικών οξέων.....	172
5.10.2.2. Θερμικές ιδιότητες δικαρβοξυλικών οξέων .....	174
5.11. ΥΔΡΟΞΥΟΞΕΑ και ΚΕΤΟΝΟΞΕΑ .....	176
5.11.1. Αντιδράσεις των β-κετονεστέρων .....	181
5.12. ΕΣΤΕΡΕΣ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ .....	182
5.12.1. Ενδομοριακή εστεροποίηση. Λακτόνες .....	184
5.12.2. Μηχανισμός υδρολύσεως εστέρων .....	184
5.12.3. Αμίδια Οξέων.....	185
5.13. ΑΜΙΝΕΣ.....	187
5.13.1. Ιδιότητες αμινών .....	188
5.13.2. Παραδείγματα φυσικών αμινών.....	191
5.13.3. Φαρμακευτική χρήση αμινών .....	192
5.14. ΘΕΙΟΛΕΣ (ΜΕΡΚΑΠΤΑΝΕΣ).....	192



5.14.1. Ιδιότητες.....	193
5.14.2. Θειοαιθέρες.....	194
<b>5.15. ΑΡΩΜΑΤΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑΣ, ΑΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ .....</b>	<b>195</b>
5.15.1. Καρβοκυκλικές αρωματικές ενώσεις.....	196
5.15.1.1. Χημική καρκινογένεση από πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (ΠΑΥ).....	199
5.15.2. Ετεροκυκλικές αρωματικές ενώσεις.....	201
5.15.3. Επίδραση της αρωματικότητας στις χημικές ιδιότητες των δραστικών ομάδων.....	203
5.15.3.1. Φαινόλες .....	203
5.15.3.2. Ανιλίνες .....	205
5.15.3.3. Αρωματικές αλδεΐδες .....	206
5.15.3.4. Αρωματικές κετόνες.....	206
5.15.3.5. Αρωματικά καρβοξυλικά οξέα.....	208

## ΜΕΡΟΣ Δ'

<b>ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ .....</b>	<b>211</b>
<b>6. ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ .....</b>	<b>213</b>
6.1. Μονοσακχαρίτες..... <sup>ΣΟΣ</sup>	214
6.2. Στερεοϊσομέρεια μονοσακχαριτών .....	215
6.3. Απεικόνιση μονοσακχαριτών .....	218
6.3.1. Κυκλικές δομές μονοσακχαριτών .....	220
6.3.2. Σχεδιασμός τύπων Haworth..... <sup>ΣΟΣ</sup>	222
6.4. Πολυστροφισμός ή αμοιβαία στροφή.....	223
6.4.1. Επιμέρεια και ανωμέρεια .....	226
6.5. Γενικές φυσικές ιδιότητες μονοσακχαριτών .....	227
6.6. Χημικές ιδιότητες μονοσακχαριτών .....	228
6.7. Αντιδράσεις ανίχνευσης μονοσακχαριτών .....	231



6.8. Γλυκοζίτες - Γλυκοζιτικός δεσμός.....	237
6.9. Δεοξυσάκχαρα. Αμινοσάκχαρα.....	239
6.10. Δισακχαρίτες.....	242
6.11. Πολυσακχαρίτες.....	246
<b>7. ΛΙΠΙΔΙΑ.....</b>	<b>251</b>
7.1. Λιπαρά οξέα.....	251
7.2. Γλυκερίδια.....	259
7.3. Φωσφογλυκερίδια.....	261
7.4. Σφιγγολιπίδια.....	265
7.5. Στεροειδή.....	268
7.5.1. Στερόλες.....	272
7.5.2. Βιταμίνες - D.....	277
7.5.3. Χολικά οξέα.....	278
7.5.4. Ορμόνες του φύλου.....	279
7.5.5. Κορτικοειδή: Ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων.....	283
7.5.6. Καρδενολίδια (καρδιακοί γλυκοσίτες).....	285
7.6. Τερπένια.....	286
7.6.1. Ο χημικός μηχανισμός της όρασης.....	291
7.7. Εικοσανοειδή.....	293
7.8. Φερομόνες.....	298
<b>8. ΑΜΙΝΟΞΕΑ.....</b>	<b>303</b>
8.1. Γενικές ιδιότητες αμινοξέων.....	310
8.1.1. Υπολογισμός του ισοηλεκτρικού σημείου.....	313
8.2. Στερεοχημεία αμινοξέων.....	319
8.3. Χημικές ιδιότητες των αμινοξέων.....	323
8.4. Διαχωρισμός και ανάλυση αμινοξέων.....	332
8.5. Ιατροφαρμακευτική χρήση αμινοξέων.....	334
8.6. Πεπτίδια.....	335



8.6.1. Οξεοβασικές ιδιότητες πεπτιδίων .....	339
8.6.2. Χημικές ιδιότητες πεπτιδίων .....	340
8.6.3. Προσδιορισμός της αλληλουχίας των αμινοξέων σε ένα πεπτίδιο .....	341
8.6.3.1. Ενζυματική διάσπαση πολυπεπτιδίων .....	343
8.6.3.2. Προσδιορισμός του αμινοτελικού αμινοξέος.....	344
8.6.3.3. Προσδιορισμός του καρβοξυτελικού αμινοξέος.....	348
8.6.4. Εργαστηριακή σύνθεση πεπτιδίων .....	349
8.7. Πρωτεΐνες.....	353
8.7.1. Οξεοβασικές ιδιότητες πρωτεϊνών .....	354
8.7.2. Δευτεροταγής δομή .....	356
8.7.3. Τριτοταγής δομή .....	362
8.7.4. Τεταρτοταγής δομή.....	363
8.7.5. Μετουσίωση πρωτεϊνών .....	364
8.7.6. Ένζυμα .....	365
<b>9. ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΑ.....</b>	<b>373</b>
9.1. Πουρίνες και πυριμιδίνες.....	374
9.2. Νουκλεοσίδια .....	376
9.3. Μονονουκλεοτίδια .....	378
9.3.1. Ο ρόλος του ATP στο κύτταρο .....	380
9.3.2. Η σημασία του φωσφορικού στα βιολογικά συστήματα .....	382
9.4. Δομή νουκλεϊκών οξέων .....	384
9.4.1. Δευτεροταγής δομή του DNA .....	385
9.4.2. Ριβονουκλεϊκά οξέα: RNA.....	387
9.5. Το ανθρώπινο γονιδίωμα.....	390
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>393</b>
<b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ .....</b>	<b>397</b>

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

### δεύτερης έκδοσης

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια επιτάχυνση του ρυθμού των ανακαλύψεων στην γενικότερη περιοχή της Βιοχημείας.

Η πρόοδος αυτή έχει σαφώς εμπλουτίσει τις γνώσεις μας για την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της ζωής και οδήγησε την έρευνα σε νέους ανεξερεύνητους ορίζοντες.

Μοχλός της έρευνας στον τομέα των βιοϊατρικών επιστημών είναι η χημεία, η οποία είναι μια κεντρική επιστήμη και σύνδεσμος μεταξύ της Βιοχημείας και της Ιατρικής.

Στην δεύτερη έκδοση του το σύγγραμμα «Χημεία για βιοϊατρικές επιστήμες» φιλοδοξεί να βελτιώσει τη διδακτική αποτελεσματικότητα του βιβλίου τόσο με την προσθήκη νέων κεφαλαίων όσο και με την αύξηση των παραδειγμάτων.

Παράλληλα έγιναν και όλες εκείνες οι διορθώσεις τυπογραφικών λαθών που είχαν διεισδύσει στην πρώτη έκδοση του βιβλίου.

Για όλα αυτά οφείλω να ευχαριστήσω τους συνεργάτες μου στο Εργαστήριο Κλινικής Χημείας της Ιατρικής σχολής για την ανεκτίμητη βοήθειά τους στη βελτίωση του βιβλίου. Επίσης ευχαριστώ την κα Β. Σιαπλαούρα που επιμελήθηκε με ζήλο και αυτή την έκδοση μεταφέροντας το κείμενο σε ηλεκτρονική μορφή.

Ιωάννινα, 2006



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

### πρώτης έκδοσης

Το βιβλίο αυτό περιέχει την ύλη του μαθήματος «Χημεία» του Α' εξαμήνου, όπως αυτή διδάσκεται στους φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Σκοπός του βιβλίου αυτού είναι να μεταδώσει τις απαραίτητες γνώσεις της χημείας στους φοιτητές της Ιατρικής μέσα στα πλαίσια του ενιαίου προγράμματος διδασκαλίας των Βιο-Επιστημών που απαρτίζεται από τις επιμέρους ενότητες της Χημείας, Βιοχημείας, Βιολογίας και Κλινικής Χημείας του προγράμματος σπουδών της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων.

Στόχος του συγγράμματος είναι η παρουσίαση συγκεκριμένων γνώσεων δομής και λειτουργίας των βιομορίων που θα καταστήσουν τους φοιτητές τόσο της Ιατρικής όσο και των άλλων Βιοεπιστημών, όπως Βιολογία, Βιοχημεία και Φαρμακολογία, να μπορέσουν να κατανοήσουν ευκολότερα τις διάφορες βιοχημικές αντιδράσεις που θα συναντήσουν κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής τους.

Η ύλη του βιβλίου χωρίζεται για διδακτικούς λόγους σε τέσσερα μέρη:

Το πρώτο μέρος αναφέρεται στις βασικές γνώσεις της Γενικής και Αναλυτικής Χημείας, όπως Γεωμετρία Μορίων, pH, ρυθμιστικά διαλύματα, Θερμοδυναμική, Ιχνοστοιχεία.

Στο δεύτερο μέρος του συγγράμματος συμπεριλαμβάνονται οι κλασικές έννοιες της Οργανικής Χημείας με έμφαση στις δραστικές ομάδες των βιομορίων και τη Στεροχημεία. Η επιλογή των δραστικών ομάδων (functional groups) έγινε με γνώμονα την σημασία τους στις βιοχημικές αντιδράσεις. Οι οργανο-μεταλλικές ενώσεις, παρότι



σημαντικές, δεν καλύπτονται στο εισαγωγικό αυτό μάθημα. Από τον τομέα των αρωματικών ενώσεων γίνεται μια επιλογή μεταξύ των κυριότερων αντιπροσώπων της ομάδος αυτής.

Το τρίτο μέρος του συγγράμματος περιλαμβάνει τις βασικές αντιδράσεις και ιδιότητες των κυριότερων ομάδων οργανικών ενώσεων με βάση την δραστική ομάδα που περιέχουν. Τα παραδείγματα ενώσεων που αναφέρονται είναι κυρίως ενώσεις βιοϊατρικού ενδιαφέροντος.

Ο κατάλογος αυτός των παραδειγμάτων θα μπορούσε να ήταν εκτενέστερος και με περισσότερες αναφορές σε νεώτερες ενώσεις αιχμής και συγκεκριμένου ιατρικού ενδιαφέροντος. Ελπίζω, σε επόμενες εκδόσεις του βιβλίου αυτού να μου δοθεί η ευκαιρία να συμπληρώσω τις ελλείψεις αυτές.

Το τέταρτο μέρος αναφέρεται στην αναλυτικότερη περιγραφή της δομής και δράσης των τεσσάρων κύριων ομάδων των βιομορίων που είναι οι υδατάνθρακες, τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα. Το μέρος αυτό αποτελεί και το κύριο κομμάτι του βιβλίου και έχει, συνεπώς, τη μεγαλύτερη έκταση.

Άμεσα συνδεδεμένο και αναπόσπαστο μέρος της διδασκαλίας της Χημείας είναι και το εργαστηριακό σύγγραμμα της Χημείας με τίτλο «Εργαστηριακές Ασκήσεις Χημείας Πρωτοετών Ιατρικής, Κ. Σεφεριάδης – Ορ. Τσόλας, Ιωάννινα 2001».

Τέλος, θέλω να αναφέρω ότι ένα φοιτητικό σύγγραμμα είναι στενά συνδεδεμένο με ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα σπουδών και συνεπώς δεν μπορεί να περιέχει όλα όσα έχουν σχέση με το γνωστικό αντικείμενο που περιγράφει.

Έγινε προσπάθεια η ύλη του βιβλίου αυτού να εντάσσεται στο γενικότερο πλαίσιο γνώσεων του ενιαίου προγράμματος διδασκαλίας των Βιο-Επιστημών της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων, του οποίου και αποτελεί το εισαγωγικό κομμάτι.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Ελένη Μπαϊρακτάρη, επίκουρη



καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας και την κα Αναστασία Πολίτου, επίκουρη καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους. Ευχαριστώ επίσης την κα Β. Σιαπλαούρα για τη μεταφορά του κειμένου και των σχημάτων στον ηλεκτρονικό υπολογιστή, καθώς και όλους όσους με τις διάφορες ιδέες και πρακτική συμπαράσταση βοήθησαν στην έκδοση του βιβλίου αυτού.

Ιωάννινα, 2003





## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### Χημεία και Βιοϊατρικές Επιστήμες

Η μελέτη των συστατικών της φύσης και της ζωής είναι αντικείμενο των φυσικών επιστημών. Βασικό γνώρισμα των φυσικών επιστημών αλλά και μέθοδος μελέτης είναι η παρατήρηση, η θεωρία, το πείραμα και τελικά η εφαρμογή της γνώσης που αποκτήθηκε. Ο διαχωρισμός των φυσικών επιστημών σε Μαθηματικά, Φυσική, Χημεία και Βιολογία έχει πλέον αρχίσει να χάνει την αρχική του σημασία. Τα προβλήματα που απασχολούν την επιστημονική κοινότητα σήμερα είναι τόσο περίπλοκα, ώστε για την επίλυσή τους είναι απαραίτητη η στενή συνεργασία όλων των ειδικοτήτων που αναφέραμε.

Η Χημεία, είναι μία αυθύπαρκτη και κεντρική επιστήμη. Η ίδια μας η ύπαρξη οφείλεται στη Χημεία και στις αρχές που την διέπουν. «Η γλώσσα της Χημείας είναι μία διεθνής γλώσσα, μια γλώσσα χωρίς διαλέκτους, μια διαχρονική γλώσσα που μας επιτρέπει να κατανοήσουμε το παρελθόν, το παρόν και να προετοιμάσουμε το μέλλον (A. Kornberg)».

Οι ρίζες της Χημείας βρίσκονται στην Αρχαία Ελλάδα. Ήδη από τον 5<sup>ο</sup> αιώνα π.Χ. ο Δημόκριτος διατύπωσε την ατομική θεωρία της ύλης, μια θεωρία που μετά από τόσα χρόνια παραμένει αληθινή και αποτελεί τη βάση της σημερινής Επιστήμης της Χημείας.

Από τότε μέχρι σήμερα, η επιστήμη αυτή βρίσκεται σε μια συνεχή εξέλιξη, πάντα με αντικείμενο τη μελέτη της δομής της φύσης και του φαινομένου της ζωής.

Η χημική έρευνα, παράλληλα, βοήθησε και στην επίλυση πολλών πρακτικών προβλημάτων, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη της τεχνολογίας και της βιομηχανικής παραγωγής.

Για διδακτικούς λόγους, το ευρύ φάσμα που καλύπτει η Επιστήμη



της Χημείας, οδήγησε σε ένα φάσμα υποειδικοτήτων, όπως η Θεωρητική Χημεία, η Ανόργανη Χημεία, η Οργανική Χημεία, η Φυσικοχημεία και η Βιοχημεία (για να αναφέρουμε μόνο τους κυριότερους αντιπροσώπους).

Η Οργανική Χημεία είναι η ειδικότητα εκείνη της Χημείας που ασχολείται κυρίως με τις ενώσεις του άνθρακα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν, όπως είναι φυσικό, τα περισσότερα μόρια που απαρτίζουν τους ζωντανούς οργανισμούς, αλλά επίσης και άλλες φυσικές και τεχνικές ενώσεις που επίσης έχουν σαν βάση τις ενώσεις του άνθρακα, όπως οι φυσικές ύλες, τα φάρμακα, τα πλαστικά (πολυμερή), τα αρώματα, κ.α. Είναι κατανοητό ότι ο αριθμός των ενώσεων του άνθρακα είναι πάρα πολύ μεγάλος. Έτσι, η Οργανική Χημεία αναπτύχθηκε σε διαφορετικές «κατευθύνσεις» που η κάθε μία καλύπτει και ένα μέρος του όλου φάσματος των ενώσεων του άνθρακα.

### Η θέση της Χημείας στην εκπαίδευση των Ιατρών

Τα σημεία επαφής της Χημείας (κυρίως της Οργανικής Χημείας) με την Ιατρική βρίσκονται κυρίως στο επίπεδο της Βιοχημείας. Είναι αυτονόητο ότι η γνώση των ιδιοτήτων των βιομορίων (πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες, νουκλεϊκά οξέα) είναι αναγκαία για την κατανόηση της λειτουργίας των ζωντανών οργανισμών. Πέρα όμως από το επίπεδο αυτό, η Χημεία έχει να επιδείξει αξιόλογα αποτελέσματα και σε άλλους τομείς της Ιατρικής.

Ας δούμε όμως μερικά παραδείγματα:

**Αντιβιοτικά:** Η ανακάλυψη της πενικιλίνης από τον Α. Flemming το 1928 θεωρείται από πολλούς σαν μια επανάσταση στον τομέα της θεραπείας. Πράγματι, είναι δύσκολο να φαντασθούμε μια άλλη ανακάλυψη που επηρέασε τόσο πολύ την πορεία της Ιατρικής. Για να κατανοήσουμε τη σημασία των αντιβιοτικών δεν έχουμε παρά να θυμίσουμε, ότι την περίοδο 1918-'19, είκοσι εκατομμύρια άνθρωποι



πέθαναν στην Ευρώπη σαν συνέπεια βακτηριακών λοιμώξεων. Το 1945 οι A. Flemming, H. Floret' και E. Chain τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel στην Ιατρική για τις έρευνές τους γύρω από τη δράση της πενικιλίνης.

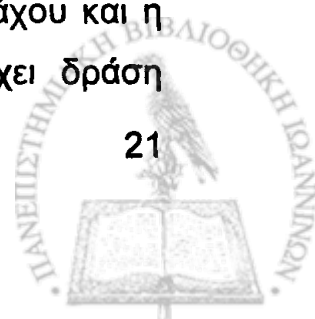
Η ολική σύνθεση της πενικιλίνης επιτεύχθηκε το 1959 από την ερευνητική ομάδα του J. Sheehan.

Έκτοτε, ο τομέας των αντιβιοτικών αναπτύχθηκε πολύ γρήγορα είτε με την καλλιέργεια καταλληλότερων μικροοργανισμών, είτε με συνθετικές μεθόδους, όπως κεφαλοσπορίνες, τετρακυκλίνες και η στρεπτομυκίνη.

**Ανάλογα Φυσικών Προϊόντων:** Είναι συνθετικά μόρια που παρασκευάζονται με χημική τροποποίηση της δομής γνωστών φυσικών προϊόντων. Κλασικό παράδειγμα είναι το ακετυλο-σαλικυλικό οξύ, γνωστό με το φαρμακευτικό όνομα ασπιρίνη. Η ασπιρίνη είναι σήμερα το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο (παυσίπνοο) με ετήσια παραγωγή περίπου  $25 \cdot 10^6$  Kg. Όπως και πάρα πολλά άλλα φάρμακα, έτσι και με την ασπιρίνη βλέπουμε ότι το δραστικό της συστατικό προέρχεται από τη φύση. Το φυσικό προϊόν ονομάζεται σαλικίνη και παράγεται από την ιτιά (Ο Ιπποκράτης συνιστούσε μάσημα φύλλων ιτίας ως παυσίπνοο). Η ταυτοποίηση του δραστικού συστατικού έγινε μόλις τον 19<sup>ο</sup> αιώνα και σύντομα (1899) η γερμανική εταιρεία Bayer ξεκίνησε την παραγωγή του ακετυλο-σαλικυλικού οξέος σε βιομηχανική κλίμακα. Έτσι, η ασπιρίνη είναι το πρώτο συνθετικό προϊόν που χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η ετυμολογία της λέξεως «ασπιρίνη, aspirin», ονομασία που δόθηκε στο προϊόν από την εταιρεία Bayer. Το (a) προέρχεται από το ακετυλο-χλωρίδιο που χρησιμοποιείται για την ακετυλίωση του σαλικυλικού, το (-spir-) από το όνομα του φυτού Spirae ulmaria που δίνει το σαλικυλικό και η κατάληξη (-in) είναι μια κοινή κατάληξη πολλών φαρμακευτικών σκευασμάτων της εποχής.

Άλλα ανάλογα φυσικών προϊόντων είναι η σιμετιδίνη, ανάλογο της ισταμίνης που χρησιμεύει στη θεραπεία του έλκους του στομάχου και η προπρανολόλη που είναι ανάλογο της αδρεναλίνης και έχει δράση



αντιυπερτασικού.

**Εικοσανοειδή:** Είναι βιομόρια με είκοσι άτομα άνθρακα που έχουν σαν πρόδρομη ένωση το αραχιδονικό οξύ. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν μεταξύ άλλων οι προσταγλανδίνες (PG), οι προστακυκλίνες (PC) και τα λευκοτριένια (LT). Η έρευνα στον τομέα αυτό, τα τελευταία χρόνια, έδωσε σημαντικά ευρήματα για την κατανόηση του φαινομένου της θρόμβωσης, της φλεγμονής, κ.α. Σαν βιολογικά μόρια, τα εικοσανοειδή βρίσκονται στον οργανισμό σε πολύ μικρές ποσότητες. Οι απαραίτητες για την ιατρική έρευνα ποσότητες εικοσανοειδών προέρχονται είτε από συνθετικά παρασκευάσματα, είτε από την ανεύρεση νέων πλούσιων πηγών των ενώσεων αυτών στο φυσικό μας περιβάλλον.

**Χημείοταξία Ουδετερόφιλων:** Τα ουδετερόφιλα είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού έναντι παθογόνων μικρο-οργανισμών. Κατά την φαγοκυττάρωση, ο προσανατολισμός του ουδετερόφιλου προς τον εισβολέα, γίνεται με τη βοήθεια συγκεκριμένων χημειοτακτικών παραγόντων που αναγνωρίζονται από ειδικούς υποδοχείς του φαγοκυττάρου. Ο χημειοτακτικός μηχανισμός των ουδετερόφιλων ερευνάται με τη βοήθεια μιας ομάδος πεπτιδίων μικρού μοριακού βάρους που χαρακτηρίζονται από μια φορμύλο-μεθειονίνη στο αμινοτελικό τους άκρο. Ένα τέτοιο πεπτίδιο, με ισχυρή χημειοτακτική δράση στα ουδετερόφιλα, είναι η φορμύλο-Met-Leu-Phe.

**Φερομόνες:** Είναι χημικές ουσίες που βρέθηκαν σε πολλούς ζωντανούς οργανισμούς και χρησιμεύουν για την «χημική επικοινωνία» μεταξύ των μελών του ίδιου είδους. Τα μηνύματα που μπορούν να μεταφερθούν με τη χημική οδό είναι η προσέγγιση των δύο φύλων με σκοπό την αναπαραγωγή, η εντόπιση τροφής, η μετάδοση σήματος κινδύνου, κ.ά.

Ο κατάλογος των παραδειγμάτων της σημασίας της Χημείας στην ιατρική εκπαίδευση φυσικά δεν τελειώνει εδώ. Οι φυσικές επιστήμες δεν



ήταν ποτέ ξεκομμένες από την πρακτική εφαρμογή. Έτσι και οι νέες τεχνικές της Μοριακής Βιολογίας βρίσκουν με όλο και γρηγορότερο ρυθμό άμεσες εφαρμογές στην αντιμετώπιση ιατρικών προβλημάτων (Μοριακή Διαγνωστική, Γονιδιακή Θεραπεία).

Μερικά παραδείγματα, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι τεχνικές της μοριακής γενετικής στη διάγνωση και θεραπεία ήδη βρίσκονται στο επίκεντρο της συνεργασίας αυτής.

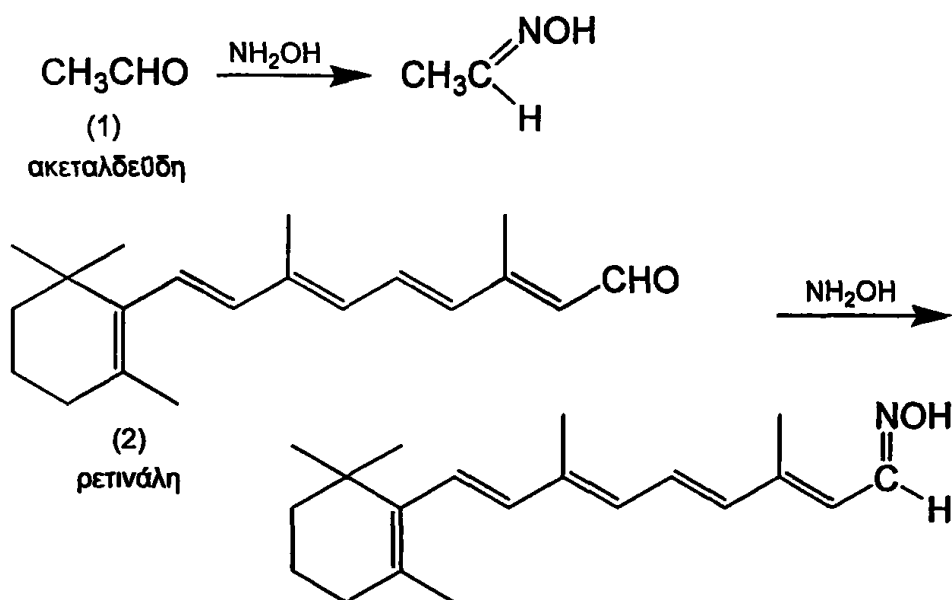
Ας μη συνεχίσουμε όμως με άλλα παραδείγματα. Σκοπός της εισαγωγής αυτής ήταν να δώσουμε μια γενική εικόνα και να τονίσουμε τη σημασία της σωστής αντιμετώπισης της Χημείας από τους φοιτητές της Ιατρικής.

Πιστεύουμε ότι η κατανόηση των βασικών χημικών (βιοχημικών) διεργασιών στους ζωντανούς οργανισμούς -στον άνθρωπο- είναι το βασικό εργαλείο για τη σωστή εξάσκηση της Ιατρικής Επιστήμης. Το βιβλίο αυτό, αισιοδοξούμε ότι μπορεί να προσφέρει μια ελάχιστη συμβολή στον τομέα αυτό.

Σκοπός του μαθήματος αυτού είναι να δείξει ότι μια σε βάθος μελέτη των αρχών της Χημείας, σε συνδυασμό με την Βιοχημεία, μπορεί να μας δώσει το κατάλληλο εργαλείο για την κατανόηση του τρόπου λειτουργίας των βιολογικών συστημάτων.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΙΔΑΣΚΑΛΙΑ ΤΗΣ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Η λογικότερη κατάταξη της ύλης είναι αυτή που γίνεται με βάση την μελέτη των δραστικών ομάδων (functional groups). Οι ιδιότητες μιας συγκεκριμένης δραστικής ομάδας είναι ανεξάρτητες από το υπόλοιπο μόριο της ένωσης. Αυτό ισχύει κατ' αρχήν. Παράδειγμα: η  $\text{NH}_2\text{OH}$  σχηματίζει με την αλδεϋδομάδα της ακεταλδεϋδης αλλά και της ρετινάλης μια οξίμη:



Όμως η ρετινάλη είναι σε σύγκριση με την απλή ακεταλδεϋδη ένα πολυδραστικό (multifunctional) μόριο. Γενικά παραδεχόμαστε ότι σε μόρια με περισσότερες από μια δραστικές ομάδες:

- (α) Η κάθε δραστική ομάδα εμφανίζει τις ιδιότητες της ανεξάρτητα, με τυπικές για αυτήν αντιδράσεις.
- (β) Εμφανίζονται νέες χημικές ιδιότητες του μορίου που προέρχονται από αλληλεπιδράσεις των δραστικών ομάδων μεταξύ τους. Οι νέες αυτές ιδιότητες εξηγούνται και προβλέπονται με την ανάλυση του επαγωγικού, συζυγιακού και στερεοχημικού φαινομένου (inductive, resonance and steric effects).



### Δομικοί τύποι και μοριακά μοντέλα

Ο **δομικός τύπος** (structural formula) μιας χημικής ένωσης, όπως αυτός συμβολίζεται βάσει συγκεκριμένων συμφωνιών, δε δηλώνει μόνο τη μοριακή δομή (molecular shape) αλλά και τις χημικές ιδιότητες του μορίου. Υπάρχουν φυσικά περιορισμοί στην σχεδίαση των μοριακών δομών των μορίων. Οι περιορισμοί αυτοί προέρχονται κυρίως από τις ατέλειες του συστήματος προβολής μιας τρισδιάστατης δομής, όπως είναι ένα μόριο, σε μια δισδιάστατη επιφάνεια. Εδώ έχουμε τη συμβολή της Στερεοχημείας στην απεικόνιση των μοριακών δομών. Για το θέμα αυτό θα έχουμε να πούμε περισσότερα στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

### Σχέσεις Χημείας και Βιοχημείας

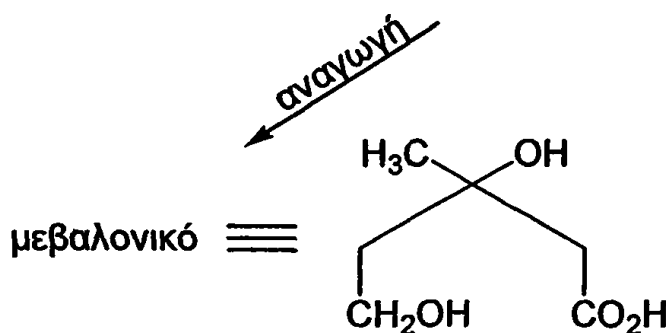
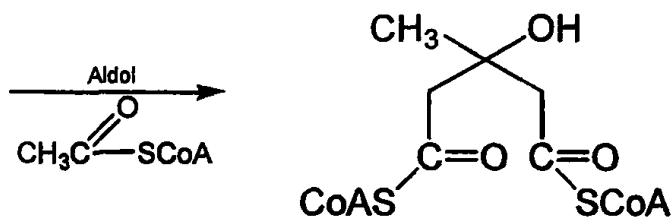
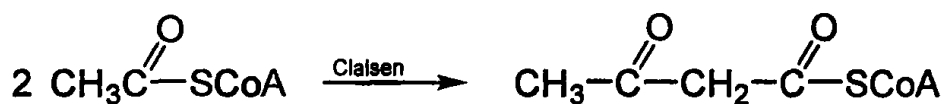
Στα τελευταία 30-35 χρόνια οι μοριακές επιστήμες ξεπέρασαν τους φραγμούς των στενών πλαισίων μιας συγκεκριμένης ειδικότητας. Οι λόγοι είναι πολλοί (ακόμη και οικονομικοί), κυρίως, όμως, επιστημονικοί. Σήμερα είναι γνωστές ειδικότητες όπως π.χ. η Βιο-ανόργανη Χημεία και Μοριακή Βιολογία που δεν υπήρχαν πριν το 1940.

Με την είσοδο του 19<sup>ου</sup> αιώνα παρατηρείται μια νέα στροφή στην αντίληψη των ορίων των γνωστών ειδικοτήτων. Κύριος εκφραστής της νέας αντίληψης είναι ο L. Pasteur. Ο Pasteur διέθετε τις γνώσεις και την ικανότητα να αγκαλιάζει όλους τους κλάδους των φυσικών επιστημών και να μπορεί να προσφέρει επιστημονικά στους τομείς αυτούς.

Η εργασία του στον τομέα της οπτικής ισομέρειας είναι σήμερα βασικό υλικό της σύγχρονης χημικής και βιοχημικής στερεοχημείας. Άλλο ένα παράδειγμα είναι ο οργανικός χημικός R. Robinson, ο οποίος το 1917 ήταν ο πρώτος που εξήγησε τη βιοσύνθεση των αλκαλοειδών από τη χημική δομή των ενώσεων αυτών. Το μεγαλύτερο μέρος της σημερινής μας γνώσης για τους βιοσυνθετικούς δρόμους των ζωντανών οργανισμών προέρχεται από την συνεργασία χημικών και βιοχημικών ιδιαίτερα κατά την περίοδο 1940-1970. Ένας μεγάλος αριθμός βιοσυνθετικών



αντιδράσεων βασίζεται σε πολύ απλές χημικές αντιδράσεις των οποίων ο μηχανισμός είναι γνωστός. Ας πάρουμε σαν παράδειγμα τη βιοσύνθεση του μεβαλονικού οξέος. Το μεβαλονικό, που είναι ένα σημαντικό ενδιάμεσο της βιοσύνθεσης των στεροειδών και τερπενίων, παράγεται στην φύση από το οξικό οξύ με μια σειρά βιοχημικών αντιδράσεων που είναι ανάλογα γνωστών χημικών αντιδράσεων όπως η συμπύκνωση κατά Claisen και η αλδολική συμπύκνωση:



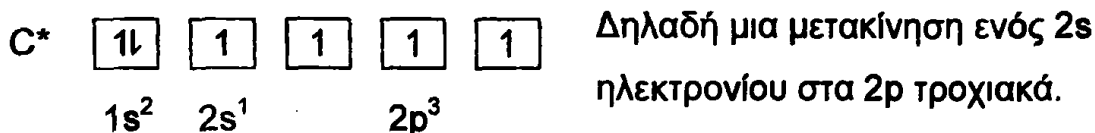
Οι περισσότερες χημικές και βιοχημικές αντιδράσεις απαιτούν την ύπαρξη κατάλληλων καταλυτών. Στα βιολογικά συστήματα το ρόλο αυτό παίζουν τα ένζυμα. Η μελέτη της δομής και του μηχανισμού δράσης των ενζύμων είναι ένα ακόμη πεδίο επαφής της Χημείας με τη Βιοχημεία.





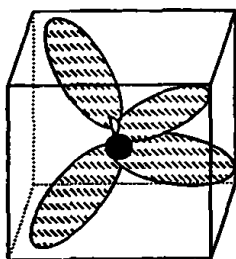
άλλα άτομα, όπως π.χ. το υδρογόνο. Αυτό όμως δε συμβαίνει διότι, όπως γνωρίζουμε, ο άνθρακας είναι τετρασθενής και οι τέσσερις C-H δεσμοί στο μεθάνιο είναι ισοδύναμοι.

Εάν τώρα δεχθούμε ότι με την πρόσληψη μιας ποσότητας ενέργειας το άτομο του άνθρακα οδηγείται σε μία νέα ταξινόμηση των ηλεκτρονίων του (διεγερμένη κατάσταση) θα έχουμε:



Η εικόνα αυτή εμφανίζει μεν τον άνθρακα με το γνωστό σθένος 4, όμως οι δεσμοί δεν είναι ισοδύναμοι.

Για να λύσουμε το πρόβλημα αυτό, εισάγουμε την έννοια των υβριδιακών τροχιακών. Τα υβριδιακά τροχιακά προέρχονται από τη συγχώνευση των ατομικών τροχιακών. Έτσι, το ένα 2s και τα τρία 2p ατομικά τροχιακά συγχωνεύονται σε τέσσερα ισοδύναμα  $sp^3$  υβριδιακά τροχιακά. Τα  $sp^3$  τροχιακά έχουν στον χώρο τετραεδρική κατεύθυνση και γωνία μεταξύ τους  $109.3^\circ$ , με το άτομο του  $\text{C}^*$  στο κέντρο του τετραέδρου.



Το ίδιο παρατηρείται και στις ενώσεις των άλλων μελών της ομάδας του άνθρακα όπως Si, Ge, Sn, Pb, που επίσης έχουν τετραεδρική γεωμετρία στις ενώσεις τους.

Ακόμα,  $sp^3$  υβριδισμό και αντίστοιχα τετραεδρική γεωμετρία παρουσιάζουν και τα μόρια  $\text{H}_2\text{O}$  και  $\text{NH}_3$  με κεντρικό άτομο το O και το N αντίστοιχα. Στις περιπτώσεις αυτές, δύο ( $\text{H}_2\text{O}$ ) ή μία ( $\text{NH}_3$ ) κορυφή του τετραέδρου θα πρέπει να καταλαμβάνεται από ζεύγη αδέσμευτων ηλεκτρονίων.

## 1.2. Πρόβλεψη της Μοριακής Γεωμετρίας

Όπως αναφέραμε ήδη, ο τετρασθενής άνθρακας χρησιμοποιώντας τα τέσσερα τροχιακά της δεύτερης στιβάδας δίνει 4 ισοδύναμα υβριδικά τροχιακά, τα  $sp^3$  (ο εκθέτης 3 σημαίνει τρία p-τροχιακά και ένα το s-τροχιακό σύνολο τέσσερα) με ένα ηλεκτρόνιο στο κάθε ένα υβριδικό τροχιακό. Τα τέσσερα αυτά τροχιακά έχουν προσανατολισμό τις 4 κορυφές ενός τετράεδρου.

Με τον ίδιο τρόπο, η υβριδοποίηση ενός s και δύο p-τροχιακών δίνει τρία ισοδύναμα  $sp^2$  υβριδικά τροχιακά. Ο προσανατολισμός των  $sp^2$  τροχιακών είναι επίπεδος με την γωνία μεταξύ σε  $120^\circ$ . Τέλος, η υβριδοποίηση ενός s και ενός p-τροχιακού σχηματίζονται δύο  $sp$  υβριδικά τροχιακά με ευθύγραμμο διάταξη και γωνία  $180^\circ$ .

Σε κάθε περίπτωση, τα αχρησιμοποιήτα τροχιακά θα παραμείνουν όπως και πριν την υβριδοποίηση διατηρώντας το καθένα τα ηλεκτρόνια του (αδέσμευτα ηλεκτρόνια).

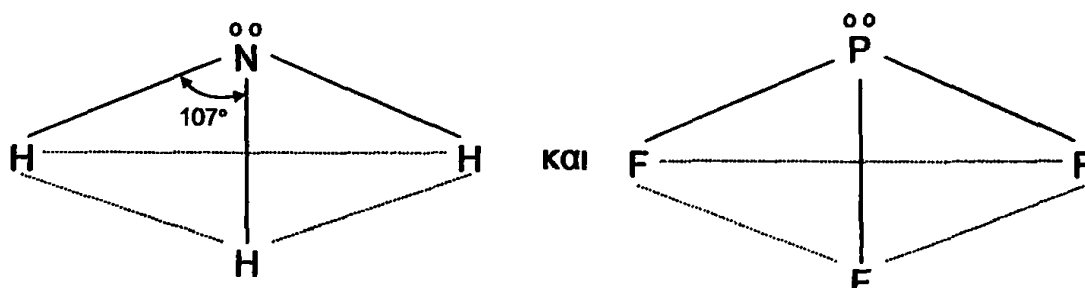
Συνοψίζουμε τώρα την αντίστοιχη γεωμετρία που προκύπτει από τον υβριδισμό των τροχιακών του άνθρακα ως εξής:

Αρ. δεσμών	Αδέσμευτο ζεύγος ηλεκτρονίων	Τύπος Υβριδισμού	Γεωμετρία Υβριδικών τροχιακών	Γεωμετρία Μορίου
2	-	$sp$	ευθύγραμμος	ευθύγραμμος
3	-	$sp^2$	επίπεδος τριγωνική	επίπεδος τριγωνική
4	-	$sp^3$	τετραεδρική	τετραεδρική
3	1	$sp^3$	τετραεδρική	τριγωνική πυραμίδα
2	2	$sp^3$	τετραεδρική	κεκαμμένο

180°  
120°  
109.5°  
"  
"

Βλέπουμε, λοιπόν, ότι στην περίπτωση που το κεντρικό άτομο συμμετέχει σε 2 απλούς δεσμούς (αναφερόμαστε μόνο σε σ-δεσμούς, τα π-ηλεκτρόνια δεν επηρεάζουν την γεωμετρία των μορίων) και δεν έχει αδέσμευτο ζεύγος ηλεκτρονίων το μόριο είναι γραμμικό (π.χ.  $BeCl_2$ ,  $CO_2$ ,  $HCN$ ).

Όταν το κεντρικό άτομο έχει 3 απλούς δεσμούς και ένα αδέσμευτο ζεύγος ηλεκτρονίων, τότε έχουμε μεν  $sp^3$  υβριδισμό (με το αδέσμευτο ζεύγος ηλεκτρονίων στην κατεύθυνση μιας κορυφής τετραέδρου) αλλά το μόριο έχει σχήμα τριγωνικής πυραμίδας, π.χ.  $NH_3$ ,  $PF_3$ .



Τέλος, όταν το κεντρικό άτομο έχει δύο απλούς δεσμούς και δύο ζεύγη αδέσμευτων ηλεκτρονίων, έχουμε πάλι  $sp^3$  υβριδισμό (με τις δύο κορυφές του τετραέδρου να καταλαμβάνονται από τα δύο ζεύγη ηλεκτρονίων) και το σχήμα του μορίου είναι κεκαμμένο, π.χ.  $H_2O$ ,  $H_2S$ .



### 1.2.1. Σύμπλοκες Ενώσεις

Ο A. Werner ήταν ο πρώτος που διατύπωσε το 1893 μια ολοκληρωμένη θεωρία για την εξήγηση της δομής των συμπλόκων ενώσεων, όπως π.χ. του  $[Co(NH_3)_6]Cl_3$ .

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή διακρίνουμε δύο είδη σθένους:

1. το πρωτοταγές σθένος, όπως το γνωρίζουμε ήδη από ανώσεις του τύπου  $CoCl_3$ . Εδώ, το κοβάλτιο έχει σθένος +3.
2. Το δευτεροταγές σθένος όπως αυτό εμφανίζεται στις σύμπλοκες ενώσεις του κοβαλτίου, π.χ. αυτό μεταξύ Co και  $NH_3$  στο σύμπλοκο ιόν  $[Co(NH_3)_6]^{+3}$ .

Ομάδες όπως η  $\text{NH}_3$  που συνδέονται στο κεντρικό μέταλλο (εδώ  $\text{Co}$ ) με το δευτερογενές σθένος ονομάζονται υποκαταστάτες (ligands) και σχηματίζουν σύμπλοκες ενώσεις με το μέταλλο.

Κάθε μεταλλικό άτομο έχει ένα συγκεκριμένο δευτεροταγές σθένος, και κατά συνέπεια δευτεροταγείς δεσμούς (ή δεσμούς συναρμογής) που χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένη γεωμετρία στο χώρο. Ο συγκεκριμένος αυτός αριθμός δευτεροταγών δεσμών ή δεσμών συναρμογής ονομάζεται «αριθμός συναρμογής» (ΑΣ) του ατόμου αυτού.

Πώς σχηματίζονται οι δεσμοί συναρμογής;

1. Σχηματίζονται μεταξύ των υποκατάστατων και του κεντρικού ατόμου.
2. Οι υποκαταστάτες συνεισφέρουν ένα ζεύγος ηλεκτρονίων στο μεταλλικό ιόν.
3. Ενώσεις συναρμογής (σύμπλοκες ενώσεις) είναι συχνές στα στοιχεία μεταπτώσεως, διότι αυτά έχουν συνήθως κενά d-τροχιακά, τα οποία μπορούν να δεχθούν ζεύγος ηλεκτρονίων.
4. Ο αριθμός των δεσμών συναρμογής εξαρτάται από τον αριθμό των κενών d-τροχιακών και μπορεί να υπολογισθεί (με κάποιες όμως αποκλίσεις) με τον προσδιορισμό του «δραστικού ατομικού αριθμού»: ΔΑΑ (Ο ΔΑΑ είναι ο αριθμός ηλεκτρονίων του επόμενου στο μέταλλο ευγενούς αερίου, π.χ.

Ο αριθμός συναρμογής για το  $\text{Co}^{+3}$  είναι:

Ατομικός αριθμός  $\text{Co}=27$ . Μείον τα ηλεκτρόνια πρωτοταγούς σθένους, τότε  $\text{Co}^{+3}=27-3=24$ . Αφαιρώντας από το επόμενο στο  $\text{Co}$  ευγενές αέριο (το  $\text{Kr}$  με 36 ηλεκτρόνια) το 24 έχουμε  $36-24=12$  ηλεκτρόνια, αυτό ισοδυναμεί σε έξι δεσμούς συναρμογής).

Μέταλλο	Ατομικός αριθμός	Σύμπλοκο	Ηλεκτρόνια για σχημ. ιόντος	ΔΑΑ	Ηλεκτρόνια από υποκατ. συναρμογής	ΑΣ
Fe	26	$[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$	2	36 (Kr)	12	6
Co	27	$[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$	3	36	12	6
Ni	28	$\text{Ni}(\text{CO})_4$	0	36	8	4
Cu	29	$[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$	1	36	8	4
Pt	78	$[\text{Pt}(\text{Cl})_6]^{2-}$	4	86 (Rn)	12	6

Σχέση Α.Σ. και γεωμετρίας συμπλόκου

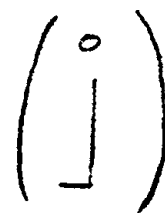
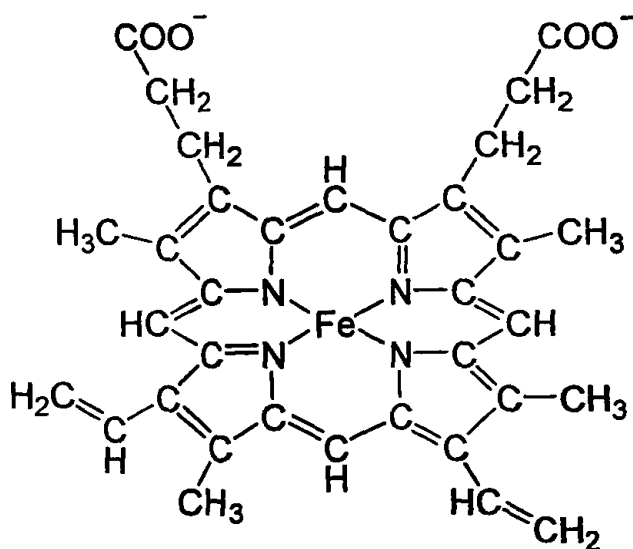
Α.Σ.	Γεωμετρία συμπλόκου
2	ευθύγραμμος
3	τριγωνική
4	τετραεδρική
5	τριγωνική πυραμίδα
6	οκταεδρική
> 6	συναντάται σπάνια

Παράδειγμα οκταεδρικής γεωμετρίας (δηλ. Α.Σ.=6) είναι όπως γνωρίζουμε το σύμπλοκο ιόν  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$  όπου έχουμε υβριδισμό  $d^2sp^3$  με συμμετοχή των εσωτερικών 3d-τροχιακών.

Κλασικό παράδειγμα μιας ενώσεως συναρμογής είναι βέβαια η αίμη. Όπως γνωρίζουμε, το 99% του οξυγόνου που βρίσκεται στο αίμα είναι συνδεδεμένο με την αίμη. Το κεντρικό μέταλλο της αίμης είναι ο  $\text{Fe}^{+2}$ . Με υβριδισμό των 3d, 4s και 4p τροχιακών του σιδήρου προκύπτουν τέσσερα υβριδικά τροχιακά του τύπου  $dsp^2$ . Αυτά τα τέσσερα υβριδικά τροχιακά συνδέονται με τα  $sp^2$  υβριδικά τροχιακά του αζώτου των τεσσάρων πυρρολικών δακτυλίων της αίμης.



Η αίμη όταν ενσωματώνεται στην αιμοσφαιρίνη αποκτά άλλους δύο υποκαταστάτες. Ο ένας από αυτούς είναι το άζωτο του αμινοξέος His και ο άλλος το άτομο του οξυγόνου. Συνολικά, λοιπόν, ο  $Fe^{+2}$  στην αιμοσφαιρίνη έχει Α.Σ.=6 και οκταεδρική γεωμετρία με τον  $Fe^{+2}$  στο κέντρο του οκταέδρου.



Αίμη

(Σιδηροπρωτοπορφυρίνη IX)

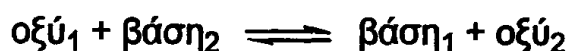
Η 6<sup>η</sup> θέση συναρμογής του  $Fe^{+2}$  είναι λοιπόν αυτή που συνδέει το μόριο του οξυγόνου. Στην ίδια αυτή θέση μπορούν εκτός του οξυγόνου να συνδεθούν και άλλοι υποκαταστάτες όπως το CO και το NO. Η συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για τα δυο αυτά μόρια είναι μεγαλύτερη από αυτήν για το οξυγόνο γι' αυτό τα συγκεκριμένα αυτά μόρια είναι ισχυροί αναστολείς της αναπνοής.

Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από τέσσερις υπομονάδες, δυο α-αλυσίδες και δυο β-αλυσίδες είναι δηλαδή του τύπου  $\alpha_2\beta_2$ . Η κάθε μια υπομονάδα συνδέεται και με ένα μόριο αίμης. Έτσι κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης μπορεί να δεσμεύσει τέσσερα μόρια οξυγόνου.

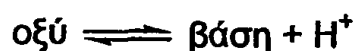
### 1.3. Οξέα – Βάσεις

Οι βασικές αρχές της οξεοβασικής ισορροπίας θα πρέπει να θεωρηθούν ως γνωστές. Είναι όμως σκόπιμο να γίνει εδώ μια σύντομη ανασκόπηση των αρχών ώστε να γίνει ευκολότερη η χρήση των εννοιών αυτών για τους απαραίτητους υπολογισμούς στο εργαστήριο.

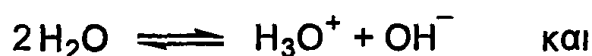
Οξέα και βάσεις ορίζονται κατά Brønsted ως:



Κάθε οξύ έχει την αντίστοιχό του συζυγή βάση και το σύνολο των δύο ονομάζεται συζυγές ζεύγος. Κατά συνέπεια, οξέα και βάσεις αντιδρούν μεταξύ τους με ανταλλαγή ενός πρωτονίου:



Αμφολύτες ονομάζουμε τα μόρια εκείνα που έχουν χαρακτηριστικά τόσο οξέων όσο και βάσεων. Π.χ. το  $\text{H}_2\text{O}$  και τα αμινοξέα:



Ο γενικότερος ορισμός οξέων και βάσεων κατά Lewis περιλαμβάνει ακόμα και μόρια που δεν περιέχουν υδρογόνο.

Οξύ κατά Lewis είναι μια ουσία που μπορεί να δεχθεί ζεύγος ηλεκτρονίων (π.χ.  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{CO}_2$ ) και βάση είναι μια ουσία που μπορεί να συνεισφέρει ζεύγος ηλεκτρονίων (π.χ.  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{Cl}^-$ ).

Οξέα και βάσεις κατά Lewis δεν είναι κατ' ανάγκη και οξέα ή βάσεις κατά Brønsted, διότι τα τελευταία πρέπει να περιέχουν υδρογόνο.





### 1.3.1. Ενεργότητα ιόντων

Η ενεργότητα των ιόντων υδρογόνου εκφράζεται για λόγους πρακτικούς με τη μορφή του αρνητικού λογαρίθμου ως pH (όπου  $p = -\log$ ):

$$pH = -\log [H^+]$$

Γνωρίζουμε ότι για πολύ αραιά διαλύματα (αυτά δεν υπάρχουν συνήθως στην εργαστηριακή πράξη, άρα έχουμε να κάνουμε με μια προσέγγιση), η ενεργότητα (activity) των ιόντων υδρογόνου ταυτίζεται με την συγκέντρωση:  $[H^+]$ . Η σχέση αυτή ισχύει αυστηρά μόνο για ασθενείς ηλεκτρολύτες.

Κάθε ión σε ένα διάλυμα δεν βρίσκεται απομονωμένο ως μια ξεχωριστή οντότητα, αλλά περικλείεται από ίόντα αντίθετου φορτίου. Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης αυτής εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις και τα επιμέρους φορτία όλων των ιόντων που βρίσκονται στο συγκεκριμένο διάλυμα. Στην βάση αυτή, έχει ορισθεί η έννοια της ενεργότητας.

$$a = \gamma \cdot c \quad \text{όπου } a = \text{ενεργότητα}$$

$$c = \text{συγκέντρωση}$$

$$\gamma = \text{συντελεστής ενεργότητας}$$

Ο Lewis έδειξε ότι η τιμή του ( $\gamma$ ) μεταβάλλεται με τη συγκέντρωση άλατος και εξαρτάται, εντός ορίων, από το σθένος του iónτος και την ιοντική ισχύ του διαλύματος ( $I$ ). Για υδατικά διαλύματα και όλους τους ηλεκτρολύτες με  $I < 0.1M$  έχουμε τη σχέση:

$$\rho\gamma = \frac{0.5z_i^2\sqrt{I}}{1 + \sqrt{I}} \quad \text{και} \quad I = \frac{1}{2} \sum m_i z_i^2 \quad \text{όπου } m_i = \text{μοριακότητα}$$

$$z_i = \text{σθένος}$$



Παράδειγμα

Να υπολογισθεί η ιοντική ισχύς ενός διαλύματος που περιέχει 0.1M  $KH_2PO_4$  και 0.05M  $K_2HPO_4$ .

Η τελική συγκέντρωση των ιόντων στο διάλυμα είναι:

$$[K^+] = 0.1 + (2 \cdot 0.05) = 0.2M$$

$$[H_2PO_4]^- = 0.1M$$

$$[HPO_4]^{2-} = 0.05M$$

$$\text{τότε } I = \frac{1}{2} (0.2 \cdot 1^2 + 0.1 \cdot 1^2 + 0.05 \cdot 2^2) = 0.25M$$

**1.3.2** Υπολογισμός του pH οξέων και βάσεων

Οι απλοί υπολογισμοί του pH διαλυμάτων οξέων ή βάσεων πρέπει να γίνουν πλήρως κατανοητοί διότι αποτελούν βασικό εργαλείο στη Βιοχημεία.

Στο απλούστερο παράδειγμα ενός ισχυρού οξέος όπως το HCl, γνωρίζουμε ότι το pH υπολογίζεται πολύ εύκολα από τη σχέση  $pH = -\log[H^+]$ . Για ένα διάλυμα 0.001M HCl ( $10^{-3}M$ ) το pH θα είναι:  $pH = -\log 10^{-3} = 3$ .

Όταν όμως έχουμε ένα ασθενές οξύ όπως π.χ. το οξικό οξύ, τότε το pH για την ίδια συγκέντρωση, δηλ.  $10^{-3}M$  θα είναι 3.87. Αυτό διότι το οξικό οξύ έχει σταθερά διάστασης  $K_a = \frac{[CH_3COO^-][H^+]}{[CH_3COOH]_{\text{ρελ.}}} = 1.8 \cdot 10^{-5}$ .

$$\text{Εάν θέσουμε } [CH_3COO^-] = [H^+] = [x] \text{ τότε } K_a = \frac{[x]^2}{10^{-3} - [x]} = 1.8 \cdot 10^{-5}$$

Απλουστεύοντας, μπορούμε να θέσουμε  $10^{-3} - [x] \approx 10^{-3}$ ,

οπότε  $[x] = [H^+] = 1.34 \cdot 10^{-4}M$  και οπότε  $pH = -\log(1.34 \cdot 10^{-4}) = 3.87$

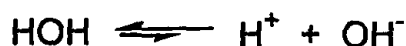
Για ένα οργανικό οξύ, όπως το προπιονικό, με σταθερά διάστασης  $K_a = 1.32 \cdot 10^{-5}$ , ακολουθώντας την ίδια διαδικασία υπολογίζουμε ότι ένα διάλυμα  $10^{-3}M$  προπιονικού θα έχει  $pH = 3.94$ .



Παράδειγμα εφαρμογής

Να υπολογισθεί το pH ενός διαλύματος HCl συγκεντρώσεως  $10^{-8}M$ .

{ Είναι φανερό ότι διάλυμα οξέος, όσο αραιό και να είναι αυτό, δεν μπορεί να γίνει αλκαλικό. Στην προκειμένη περίπτωση, δεν μπορούμε να αγνοήσουμε τη διάσταση του ύδατος που δίνεται με τη σχέση  $[H^+]\cdot[OH^-]=10^{-14}$ . Παράλληλα έχουμε να παρατηρήσουμε ότι προσθήκη ιόντων  $H^+$  από HCL καταπιέζει τη διάσταση του ύδατος οπότε έχουμε:



Εάν τώρα  $[H^+]_{HCL} = 10^{-8}M$ , τότε  $[H^+]_{H_2O} = x$  όπως επίσης και  $[OH^-]$

Άρα  $[H^+]_{\text{σύνολο}} = x + 10^{-8}$ .

Επιστρέφουμε στην αρχική μας σχέση  $[H^+]\cdot[OH^-]=10^{-14}$

και τοποθετούμε  $[x + 10^{-8}]\cdot[x] = 10^{-14}$  ή  $x^2 + 10^{-8}x - 10^{-14} = 0$

από όπου έχουμε  $x = 9.51 \cdot 10^{-8}$  και  $[H^+]_{\text{σύνολο}} = 10.51 \cdot 10^{-8}$ .

Τότε 
$$pH = \log \frac{1}{10.51 \cdot 10^{-8}} = \log 9.5 \cdot 10^6 = 6.98.$$

Ο βαθμός διάστασης ασθενούς οξέος HA δίνεται από τη σχέση

$$\frac{[H^+]}{[HA]_{\text{αρχ}}} 100\% \text{ και εξαρτάται από τη συγκέντρωση του οξέος.}$$

Παράδειγμα

Ένα ασθενές οξύ με  $K_a = 10^{-5}$ , έχει σε συγκέντρωση  $10^{-1}M$ ,  $[H^+] = 10^{-3}$  και βαθμό διάστασης  $\frac{10^{-3}}{10^{-1}} 100\% = 1\%$ . Το ίδιο οξύ σε συγκέντρωση  $10^{-3}M$

έχει  $[H^+] = 10^{-4}$  και βαθμό διάστασης  $\frac{10^{-4}}{10^{-3}} 100\% = 10\%$ .

Φαίνεται λοιπόν καθαρά ότι με την αραίωση του οξέος από  $10^1 M$  σε  $10^{-3} M$  ο βαθμός διάστασης αυξάνεται από 1% σε 10%.

Από την άλλη πλευρά, η προσθήκη ισχυρού οξέος σε διάλυμα ασθενούς οξέος ελαττώνει τον βαθμό διάστασης του ασθενούς οξέος.

### Παράδειγμα

Για να υπολογίσουμε το βαθμό διάστασης ενός 250mL διαλύματος 0.3M οξικού οξέος μετά από προσθήκη 250 mL διαλύματος 0.1M ισχυρού οξέος ακολουθούμε το εξής σκεπτικό:

Ας δούμε πρώτα ποιος θα ήταν ο βαθμός διάστασης του οξικού μετά από προσθήκη 250 mL  $H_2O$  (δίχως ισχυρό οξύ, απλή αραίωση). Στην περίπτωση αυτή έχουμε διπλασιασμό του όγκου και συνεπώς ελάττωση της συγκέντρωσης από 0.3M σε 0.15M.

$$\text{Από τη σχέση } 1.8 \cdot 10^{-5} = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

$$\text{υπολογίζουμε } [H^+] = 1.64 \cdot 10^{-3} M,$$

$$\text{τότε } \frac{[H^+]}{[HA]} 100\% = \frac{1.64 \cdot 10^{-3}}{0.15} 100\% = 1.09\%.$$

Μετά από προσθήκη 250 mL 0.1M ισχυρού οξέος έχουμε από το

$$\text{ισχυρό οξύ: } [H^+] = \frac{0.25L \cdot 0.1M}{0.5L} = 0.05M.$$

Για το οξικό οξύ υπολογίζουμε τη συγκέντρωση ως εξής:

$$[HA] = \frac{0.25L \cdot 0.3M}{0.5L} - x = (0.15 - x)M.$$

$$\text{Τότε, } K_a = \frac{[H^+]_{\text{τελ.}} [A^-]}{[HA]_{\text{τελ.}}} = \frac{[0.05 + x][x]}{[0.15 - x]} = 1.8 \cdot 10^{-5} \text{ και}$$



$[x] = [A^-] = 5.4 \cdot 10^{-5}$  (αντί του αρχικού 0.15M) και ο βαθμός διάστασης θα είναι  $\frac{[A^-]}{[HA]_{\text{αρχ}}} 100\% = \frac{5.4 \cdot 10^{-5}}{0.15} 100\% = 0.036\%$ .

### 1.3.3. Υπολογισμός του pH διαλύματος άλατος *εξίσω*

Το χλωριούχο αμμώνιο ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) είναι άλας ισχυρού οξέος και ασθενούς βάσης. Το διάλυμα  $\text{NH}_4\text{Cl}$  θα είναι όξινο διότι:



#### Παράδειγμα

Για να υπολογίσουμε το pH ενός 0.1M διαλύματος  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (με  $K_b = 1.8 \cdot 10^{-5}$  για το  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) γράφουμε τη σχέση υδρόλυσης:

$$K_h = \frac{K_w}{K_b} = \frac{1 \cdot 10^{-14}}{1.8 \cdot 10^{-5}} = 5.55 \cdot 10^{-10}$$

Αυτή η σταθερά υδρόλυσης είναι επίσης:

$$5.55 \cdot 10^{-10} = \frac{[\text{NH}_4\text{OH}][\text{H}^+]}{[\text{NH}_4^+]} = \frac{[\text{H}^+]^2}{0.1 - [\text{H}^+]} \approx \frac{[\text{H}^+]^2}{0.1} \text{ και } [\text{H}^+] = 7.42 \cdot 10^{-6}$$

Το pH επομένως θα είναι 5.13.

Αντιθέτως, το οξικό νάτριο ( $\text{NaOAc}$ ) είναι άλας ισχυρής βάσης και ασθενούς οξέος. Το διάλυμα  $\text{NaOAc}$  θα είναι αλκαλικό διότι:



Από τη σχέση της σταθεράς διάστασης του οξικού οξέος γνωρίζουμε ότι  $K_a = 1.8 \cdot 10^{-5} = \frac{[\text{OAc}^-][\text{H}^+]}{[\text{HOAc}]}$  και

$$[H^+] = \frac{K_a[HOAc]}{[OAc^-]} = \frac{K_a[HOAc]}{0.1} \text{ διότι το άλας δίσταται πλήρως. Η}$$

συγκέντρωση HOAc δεν είναι γνωστή. Επειδή όμως για κάθε μόριο HOAc έχουμε ταυτόχρονα και το σχηματισμό ενός OH<sup>-</sup>,

$$\text{αντικαθιστούμε } [H^+] = \frac{K_a[OH^-]}{0.1} = \frac{K_a \cdot K_w}{0.1 \cdot [H^+]}, \text{ διότι } K_w = [H^+][OH^-] = 10^{-14}.$$

Τότε  $[H^+] = 1.34 \cdot 10^{-9}$  και  $pH = 8.87$ .



Για τον υπολογισμό του pH διαλυμάτων αλάτων διπρωτικών οξέων όπως π.χ.  $KHCO_3$ ,  $KH_2PO_4$  υπάρχει μια εύκολη σχέση:

$$pH = \frac{pK_{a1} + pK_{a2}}{2}$$

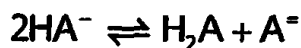
Οι τιμές  $pK_{a1}$  και  $pK_{a2}$  μπορούν εύκολα να βρεθούν από πίνακες για όλα τα γνωστά οξέα.

Ειδικά για το  $KHCO_3$  οι τιμές  $K_{a1} = 4.3 \cdot 10^{-7}$  και  $K_{a2} = 5.6 \cdot 10^{-11}$  δίνουν  $pK_{a1} = 6.37$  και  $pK_{a2} = 10.25$  αντίστοιχα. Τότε,  $pH = 8.31$ .

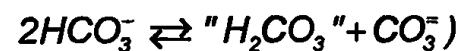
### Σημείωση:

Η παραπάνω απλή σχέση για το pH παράγεται με τον εξής τρόπο.

Έστω μια αντίδραση δυσαναλογίας όπως:



(Στο παράδειγμα του  $KHCO_3$  θα είναι συγκεκριμένα



$$\text{Τότε } K_{dis} = \frac{[H_2A][A^-]}{[HA^-]^2} = \frac{K_{a2}}{K_{a1}}.$$



$$\text{Επειδή όμως } [H_2A] = [A^{2-}] \quad \frac{[H_2A]^2}{[HA^-]^2} = \frac{K_{a2}}{K_{a1}} \quad \text{ή} \quad \frac{[H_2A]}{[HA^-]} = \frac{\sqrt{K_{a2}}}{\sqrt{K_{a1}}}$$

Για να υπολογίσουμε το pH θέλουμε όμως τη σχέση με  $[H^+]$ . Αυτή, υπάρχει στην  $K_{a1} = \frac{[H^+][HA^-]}{[H_2A]}$ , στην οποία υποκαθιστούμε  $\frac{[H_2A]}{[HA^-]}$

με  $\frac{\sqrt{K_{a2}}}{\sqrt{K_{a1}}}$ ,

$$\text{τότε } [H^+] = \frac{K_{a1} \sqrt{K_{a2}}}{\sqrt{K_{a1}}} = \sqrt{K_{a1} K_{a2}} \quad (\text{διότι } \frac{K_{a1}}{\sqrt{K_{a1}}} = \sqrt{K_{a1}})$$

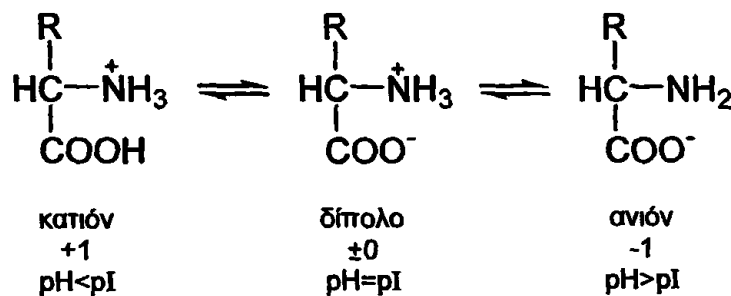
$$\text{τώρα } -\log[H^+] = -\frac{\log K_{a1} + \log K_{a2}}{2} \quad \text{ή} \quad \boxed{pH = \frac{pK_{a1} + pK_{a2}}{2}}$$

Η σχέση αυτή θα μας είναι χρήσιμη, ιδιαίτερα κατά τη μελέτη διαλυμάτων αμινοξέων, όπου όπως γνωρίζουμε στην ισοηλεκτρική μορφή του αμινοξέος το  $pH = pI$  υπολογίζεται με τον ίδιο τρόπο.



### 1.3.4. Υπολογισμός του pH διαλυμάτων αμινοξέων και πεπτιδίων

Οι τρεις κλασικές μορφές ιονισμού των αμινοξέων εξαρτώνται από το pH του διαλύματος και είναι:



Το δίπολο δεν φέρει εξωτερικό φορτίο διότι τα επιμέρους φορτία εξουδετερώνονται μεταξύ τους. Στην μορφή αυτή του διπόλου βρίσκεται

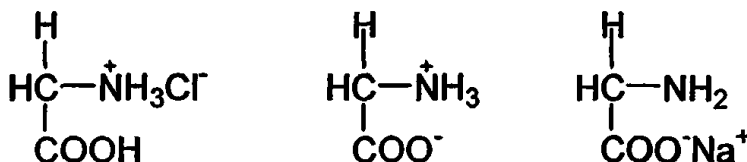
και η κρυσταλλική μορφή του αμινοξέος που όπως γνωρίζουμε χαρακτηρίζεται από υψηλό σημείο τήξεως.

- Το απλούστερο αμινοξύ, η γλυκίνη (με R=H), έχει δύο μόνο ιονιζόμενες ομάδες: το καρβοξύλιο και την αμινομάδα με τιμές  $pK_{a1}=2.4$  και  $pK_{a2}=9.7$  (αριθμούμε αρχίζοντας από το όξινο προς το αλκαλικό, δηλαδή από την καρβοξυλομάδα). Όλα τα μονοαμινο-μονοκαρβοξυλικά αμινοξέα εμφανίζουν τιμές  $pK_{a1}$  και  $pK_{a2}$  πρακτικά ίδιες με αυτές του αμινοξέος γλυκίνη.
- Το ισοηλεκτρικό σημείο των αμινοξέων με δύο ιονιζόμενες ομάδες υπολογίζεται ως:  $pI = \frac{pK_{a1} + pK_{a2}}{2}$

Για τα αμινοξέα με περισσότερες από δύο ιονιζόμενες ομάδες, το  $pI$  υπολογίζεται από τις δύο πρωτεύουσες ομάδες όπως π.χ. οι δύο καρβοξυλομάδες,  $pK_{a1}$  και  $pK_{a2}$  του γλουταμικού οξέος ή οι δύο βασικές ομάδες  $pK_{a2}$  και  $pK_{a3}$  της αργινίνης.

Παραδείγματα υπολογισμού pH αμινοξέος

- Να υπολογισθεί το pH 0.1M διαλύματος υδροχλωρικής γλυκίνης, 0.1M ισοηλεκτρικής γλυκίνης και 0.1M γλυκινικού νατρίου



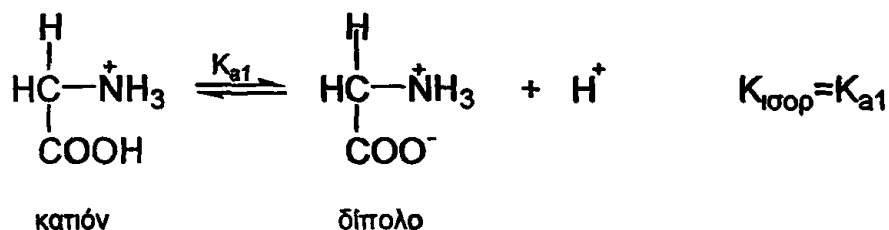
- α) Η υδροχλωρική γλυκίνη είναι ένα διπρωτικό οξύ. Επειδή όμως η καρβοξυλομάδα της είναι περισσότερο όξινη από την φορτισμένη αμινομάδα, το pH του διαλύματος θα προσδιορίζεται κατά κύριο βαθμό από την καρβοξυλομάδα.

$$(pK_{a1}=2.34, pK_{a2}=9.6).$$





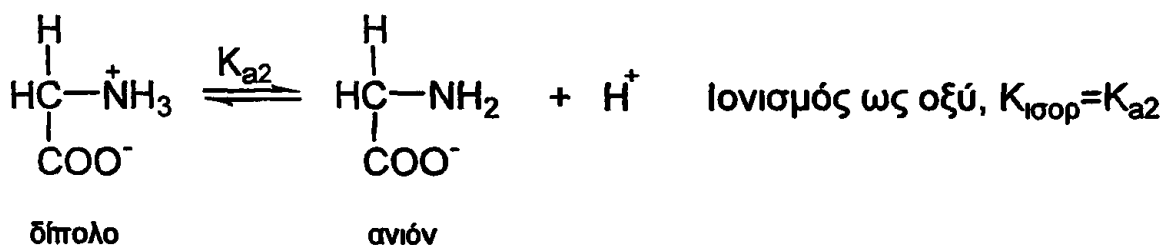
Έχουμε την αντίδραση



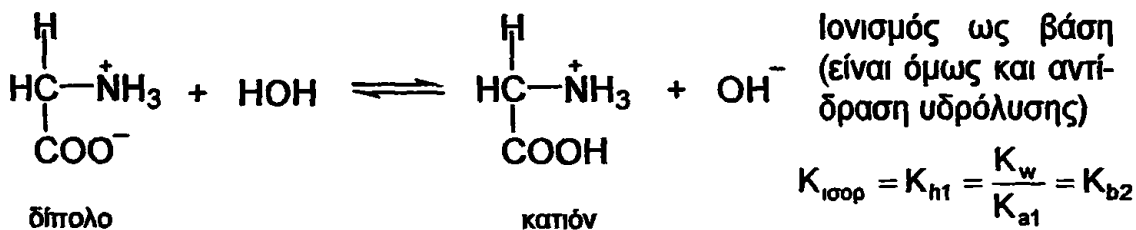
$$\text{και } K_{a1} = \frac{[\text{δίπολο}][\text{H}^+]}{[\text{κατιόν}]} = \frac{[\text{H}^+]^2}{0.1 - [\text{H}^+]} = 4.57 \cdot 10^{-3}$$

$$\text{και } [\text{H}^+] = 1.93 \cdot 10^{-2} \text{M} \quad \text{συνεπώς } \text{pH} = 1.7.$$

β) Η ισοηλεκτρική γλυκίνη μπορεί να ιονιστεί ως οξύ αλλά και ως βάση.



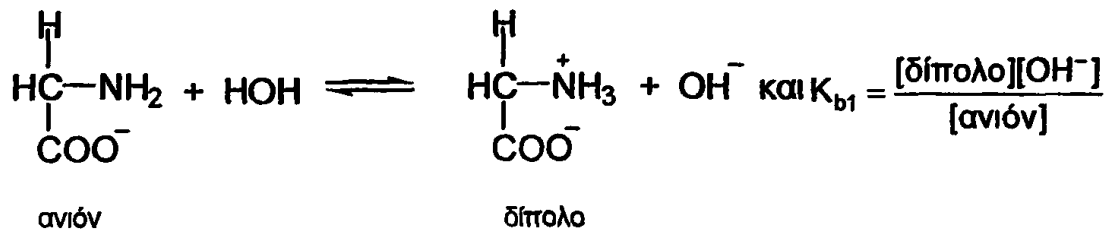
ή



Όπως γνωρίζουμε από προηγούμενα παραδείγματα, το pH διαλύματος ενδιάμεσου ιόντος είναι πρακτικά ανεξάρτητο της συγκεντρώσεώς του και ίσο με το ημίαθροισμα των  $K_a$  εκατέρωθεν

$$\text{του ιόντος, δηλ. } \text{pH} = \frac{\text{p}K_{a1} + \text{p}K_{a2}}{2} = \frac{2.34 + 9.6}{2} = 5.97.$$

- γ) Το γλυκινικό νάτριο είναι μια διπρωτική βάση και μπορεί συνεπώς να πάρει δύο  $\text{H}^+$  από το νερό. Επειδή όμως η αμινομάδα του είναι μια ισχυρότερη βάση από το καρβοξυλικό ανιόν, το pH του διαλύματος θα προσδιορίζεται κυρίως από το ποσοστό ιονισμού της αμινομάδας:



$$\text{Όμως } K_{b1} = \frac{K_w}{K_{a2}} = \frac{10^{-14}}{10^{-9.6}} = 10^{-4.4} \approx 4 \cdot 10^{-5}.$$

$$\text{Οπότε } K_{b1} = \frac{[\text{OH}^-]^2}{0.1 - [\text{OH}^-]} = 4 \cdot 10^{-5}.$$

Απλοποιούμε το  $0.1 - [\text{OH}^-] \approx 0.1$ .

$$\text{Τότε } [\text{OH}^-] = 2 \cdot 10^{-3} \text{ M και } [\text{H}^+] = \frac{K_w}{[\text{OH}^-]} = \frac{1 \cdot 10^{-14}}{2 \cdot 10^{-3}} = 0.5 \cdot 10^{-11} \text{ M,}$$

συνεπώς  $\text{pH} = 11.3$

### Σημείωση:

Το pH διαλύματος αμινοξέος μπορεί να είναι όξινο, αλκαλικό ή σχεδόν ουδέτερο και εξαρτάται από τη μορφή του αμινοξέος που χρησιμοποιήθηκε για το διάλυμα.

### 1.3.5. Υπολογισμός ισοηλεκτρικού σημείου (pI) αμινοξέων

Ας υποθέσουμε ότι θέλουμε να υπολογίσουμε το pI των αμινοξέων Asp (ασπαρτικό) και Lys (λυσίνη). Οι τιμές  $\text{p}K_a$  για μεν το Asp είναι:

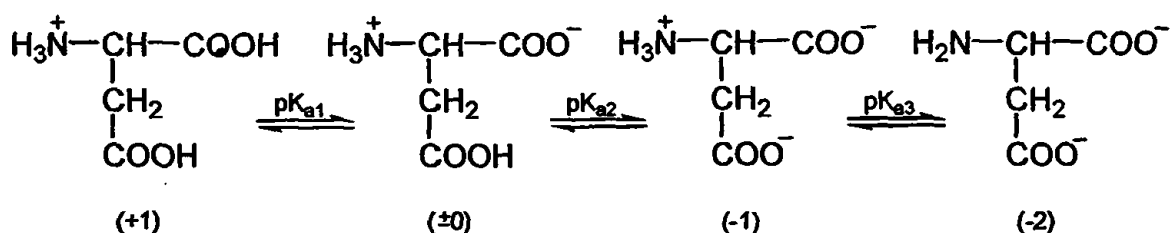


$pK_{a1}=2.1$ ,  $pK_{a2}=3.86$  και  $pK_{a3}=9.82$  , για δε την Lys είναι:  $pK_{a1}=2.18$ ,  $pK_{a2}=8.95$  και  $pK_{a3}=10.53$ .

Υπενθυμίζουμε ότι η σειρά των τιμών  $pK_a$  γράφεται συμβατικά ξεκινώντας από το πιο όξινο ιόν, που είναι συνήθως η  $\alpha$ -καρβοξυλομάδα.

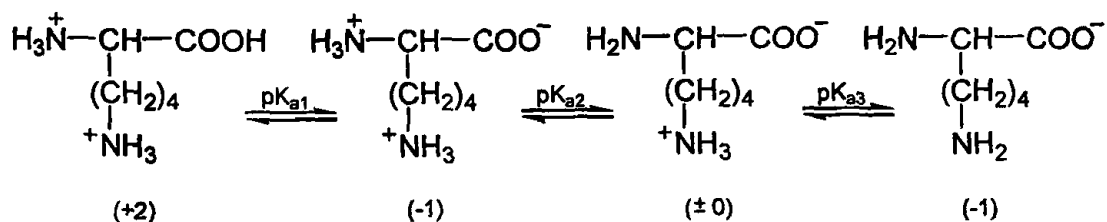
Για τον υπολογισμό των τιμών  $pI$  ο καταλληλότερος (και ο εκπαιδευτικότερος) τρόπος, είναι να καταγράψουμε αρχικά, με μια δεδομένη σειρά, όλες τις πιθανές ιοντικές μορφές του αμινοξέος. Η σειρά που θα ακολουθήσουμε θα έχει ως πρώτο σκέλος το περισσότερο πρωτονιομένο ιόν, δηλαδή το κατιόν με το μεγαλύτερο φορτίο.

Για το Asp μπορούμε να γράψουμε τις εξής δομές:



$$\text{τότε } pI = \frac{pK_{a1} + pK_{a2}}{2} = \frac{2.1 + 3.86}{2} = 2.98$$

Για την Lys έχουμε τις δομές:

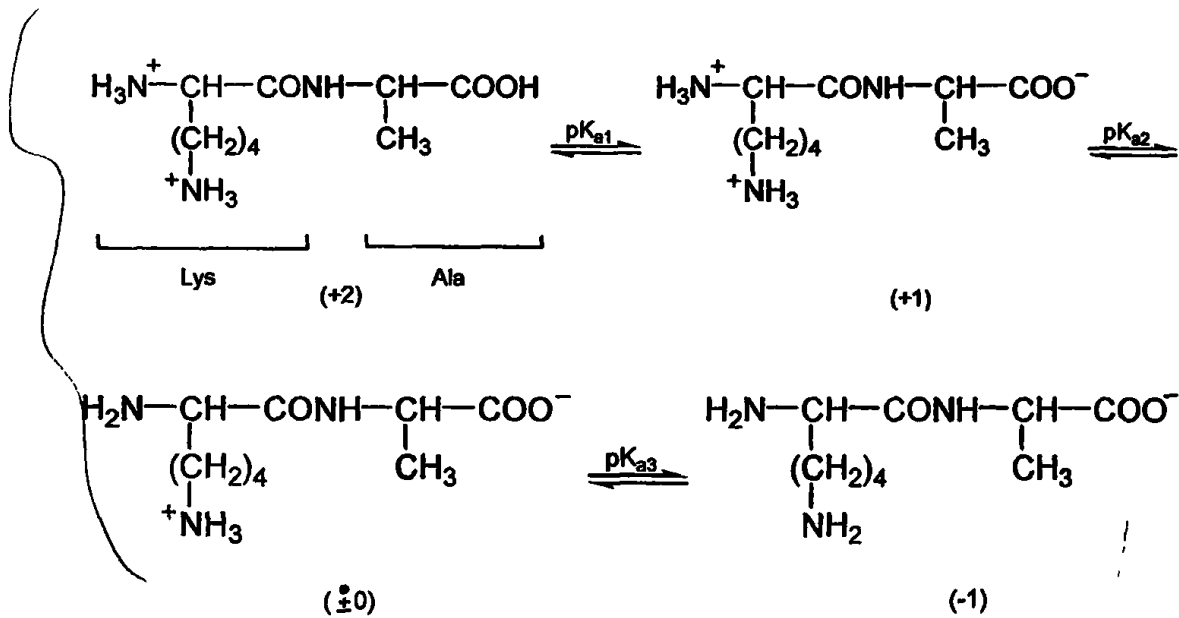


$$\text{και } pI = \frac{pK_{a2} + pK_{a3}}{2} = \frac{8.95 + 10.53}{2} = 9.74$$

Υπολογισμός του pI πεπτιδίων

Οι τιμές  $pK_a$  των ιονιζόμενων ομάδων στα πεπτίδια, μπορούν να θεωρηθούν, χωρίς μεγάλο λάθος, περίπου ίδιες με αυτές των ελεύθερων αμινοξέων. Στην πραγματικότητα όμως, οι τιμές των  $pK_a$  στα πεπτίδια εξαρτώνται από το μέγεθος του πεπτιδίου και από την ύπαρξη άλλων γειτονικών ομάδων.

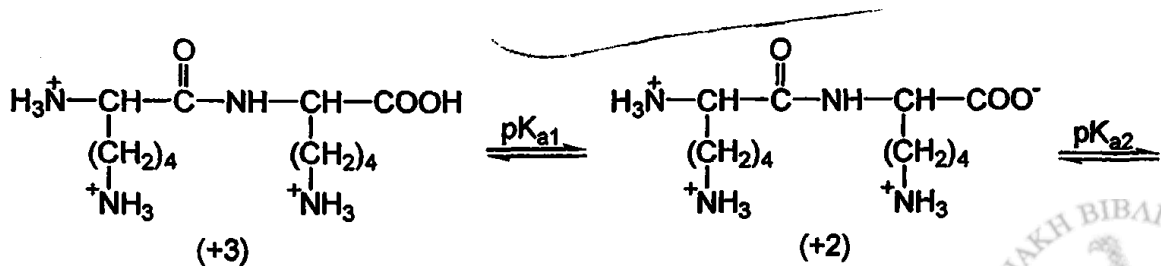
Για το πεπτίδιο π.χ. Lys-Ala έχουμε τις εξής μορφές:

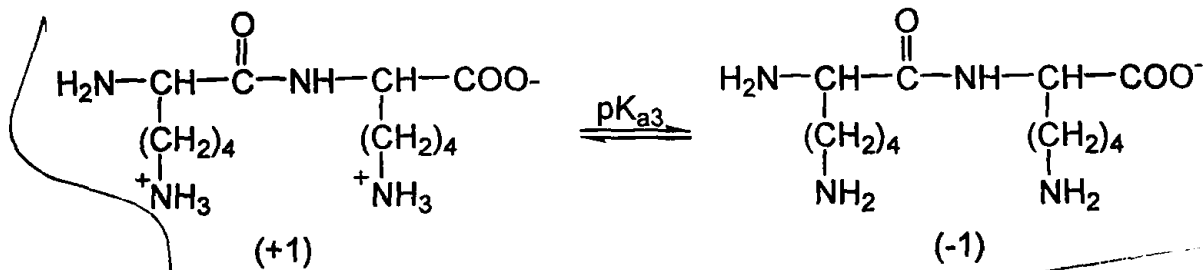


$$pI = \frac{pK_{a2} + pK_{a3}}{2} = \frac{8.95 + 10.53}{2} = 9.74, \text{ το ίδιο με το } pI \text{ της Lys.}$$

Σημείωση: Για εξάσκηση σε παρόμοια παραδείγματα μπορείτε να υπολογίσετε το pI του πεπτιδίου Ala-Lys (είναι διαφορετικό πεπτίδιο από το Lys-Ala).

Ας δούμε τώρα την περίπτωση του διπεπτιδίου Lys-Lys:





Παρατηρούμε ότι εδώ δεν εμφανίζεται το δίπολο ιόν ( $\pm 0$ ). Όμως, το  $\text{pI}=\text{p}K_{\text{a}3}=10.53$ .

### 1.3.6. Ρυθμιστικά διαλύματα

Το ρυθμιστικό διάλυμα δεν «ρυθμίζει» το pH αλλά βοηθά να παραμένει ένα δεδομένο pH, που έχει επιλεγεί, εντός ορίων σταθερό, μετά από προσθήκη οξέος ή βάσεως στο διάλυμα αυτό. Τα ρυθμιστικά διαλύματα περιέχουν συνήθως δύο συστατικά: ένα συζυγές οξύ και μια συζυγή βάση.

Ένα «όξινο» ρυθμιστικό περιέχει ένα ασθενές οξύ και το άλας του οξέος αυτού (συζυγή βάση). Ανάλογα, ένα «αλκαλικό» ρυθμιστικό περιέχει μια ασθενή βάση και ένα άλας της βάσης αυτής (συζυγές οξύ).

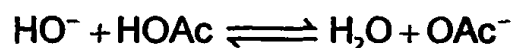
Βέβαια, προσθήκη οξέος ή βάσεως σημαίνει τυπικά προσθήκη  $\text{H}^+$  ή  $\text{OH}^-$  ιόντων. Εάν προσθέσουμε  $\text{H}^+$  σε ένα ρυθμιστικό διάλυμα, αυτά θα αντιδράσουν μερικώς με τη συζυγή βάση που υπάρχει για να δώσουν το συζυγές οξύ. Αυτό όμως θα έχει σαν αποτέλεσμα την απομάκρυνση ορισμένων  $\text{H}^+$  από το σύστημα. Εάν προσθέσουμε  $\text{OH}^-$  στο ρυθμιστικό θα έχουμε μερική αντίδραση αυτών με το συζυγές οξύ για να δώσουν  $\text{H}_2\text{O}$  και τη συζυγή βάση. Το αποτέλεσμα θα είναι και πάλι απομάκρυνση ορισμένων  $\text{OH}^-$  από το σύστημα. Βλέπουμε, λοιπόν, ότι θα έχουμε τελικά μια μικρή αλλαγή στο pH του αρχικού διαλύματος, η αλλαγή όμως αυτή θα είναι πολύ μικρότερη από ό,τι θα συνέβαινε σε ένα απλό (μη ρυθμιστικό) διάλυμα.

Αναλυτικότερα, ας δούμε π.χ. το ρυθμιστικό διάλυμα οξικού. Αυτό

περιέχει το οξικό οξύ [HOAc] ως το συζυγές οξύ και το οξικό ανιόν [OAc<sup>-</sup>] ως τη συζυγή βάση. Επειδή το διάλυμα αυτό περιέχει ένα ασθενές οξύ θα πρέπει να ισχύει η σχέση:  $K_a = \frac{[H^+][OAc^-]}{[HOAc]}$ . Η  $K_a$  είναι μια σταθερά για

μια δεδομένη θερμοκρασία. Συνεπώς, οποιαδήποτε αλλαγή συγκεντρώσεων σε έναν από τους τρεις αυτούς συντελεστές θα επιφέρει ανάλογες αλλαγές στους υπόλοιπους, έτσι ώστε το πηλίκο να παραμείνει σταθερό.

Παρατηρούμε ότι, εάν προσθέσουμε OH<sup>-</sup> στο σύστημα αυτό, αυτά θα αντιδράσουν με τα υπάρχοντα H<sup>+</sup> ώστε να σχηματισθεί H<sub>2</sub>O. Η ελάττωση όμως της [H<sup>+</sup>] διαταράσσει την ισορροπία του συστήματος στιγμιαία, και θα έχουμε περαιτέρω διάσπαση HOAc  $\rightleftharpoons$  H<sup>+</sup> + OAc<sup>-</sup> για να καλυφθεί το έλλειμμα. Συνολικά, λοιπόν, θα έχουμε τυπικά άθροισμα των δύο παραπάνω αντιδράσεων:



Με το ίδιο σκεπτικό, συμπεραίνουμε ότι προσθήκη H<sup>+</sup> στο ρυθμιστικό διάλυμα οξικού οδηγεί στη σχέση: H<sup>+</sup> + OAc<sup>-</sup>  $\rightleftharpoons$  HOAc. Επειδή οι αντιδράσεις απορρόφησης H<sup>+</sup> και OH<sup>-</sup> είναι όλες αντιδράσεις ισορροπίας, θα παραμένει πάντα ένα υπόλοιπο (H<sup>+</sup> ή OH<sup>-</sup>) που δεν θα έχει απορροφηθεί από το σύστημα. Για το λόγο αυτό, όπως αναφέραμε και εισαγωγικά, ένα ρυθμιστικό διάλυμα δεν μπορεί να εξουδετερώσει τα προστιθέμενα ιόντα H<sup>+</sup> και OH<sup>-</sup> κατά 100%. Συνεπώς, είναι αναπόφευκτη μια μικρή αλλαγή του pH του ρυθμιστικού μετά από προσθήκη οξέος ή βάσης.



Η εξίσωση Henderson–Hasselbach

Είναι γνωστό ότι το pH ρυθμιστικών διαλυμάτων υπολογίζεται με την σχέση Henderson – Hasselbach. Επειδή έχουμε να κάνουμε με ένα ασθενές οξύ θα πρέπει να ισχύει:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad \text{ή} \quad [H^+] = K_a \frac{[HA]}{[A^-]}, \quad \text{το οποίο μετατρέπεται}$$

λογαριθμώντας τα δύο σκέλη σε  $\log[H^+] = \log K_a + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$  ή

$$-\log[H^+] = -\log K_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]}, \quad \text{το οποίο είναι} \quad \boxed{pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}}$$

γνωστή σχέση Henderson–Hasselbach, όπου  $K_a$  είναι η σταθερά διάσπαση του ασθενούς οξέος. Στην περίπτωση που  $[A^-] = [HA]$ , δηλαδή η συγκέντρωση οξέος είναι ίση με τη συγκέντρωση άλατος, τότε  $pH = pK_a$ .

Παράδειγμα

SOJARA

Να υπολογισθεί η συγκέντρωση του  $HOAc$  και  $OAc^-$  σε ένα 0.2M ρυθμιστικό διάλυμα οξικού που έχει  $pH=5$  (το  $pK_a=4.77$ )

Ως συγκέντρωση ρυθμιστικού (π.χ. 0.2M) θεωρείται η συνολική συγκέντρωση τόσο του  $HOAc$  όσο και του  $OAc^-$ .

Για τον υπολογισμό κάνουμε χρήση της σχέσης:

$$pH = pK_a + \log \frac{[OAc^-]}{[HOAc]}$$

Και επειδή  $[OAc^-] + [HOAc] = 0.2M$  τότε  $[HOAc] = 0.2 - [OAc^-]$ .

$$\text{Τότε, } 5.0 = 4.77 + \log \frac{[OAc^-]}{0.2 - [OAc^-]}, \quad \text{συνεπώς } [OAc^-] = 0.126M$$

(συζυγής βάση) και  $[HOAc] = 0.2 - 0.126 = 0.074M$  (συζυγές οξύ).

### Σημείωση

Παρατηρούμε ότι όταν  $pH > pK_a$ , τότε το ρυθμιστικό περιέχει περισσότερη συζυγή βάση (δηλ.  $OAc^-$ ) από ό,τι συζυγές οξύ (δηλ.  $HOAc$ ). Αντίθετα, όταν  $pH < pK_a$ , το διάλυμα θα περιέχει περισσότερο συζυγές οξύ.

### Παράδειγμα εφαρμογής

Το  $pH$  του αρτηριακού αίματος είναι 7.42. Εάν 10mL αρτηριακού αίματος με την προσθήκη ισχυρού οξέος παράγουν 5.91mL  $CO_2$  (υπό κανονικές συνθήκες), να υπολογισθεί η  $[CO_2]$  και του  $[HCO_3^-]$  στο αίμα.

(Για το «ανθρακικό οξύ»  $pK_a = 6.37$ )

Γνωρίζουμε ότι το  $CO_2$  διαλύεται σε πολύ μικρό βαθμό στο νερό

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons «H_2CO_3»$$

Από την άλλη πλευρά  $«H_2CO_3» \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$  με  $pK_a = 6.37$ .

Συνεπώς η  $[CO_2]_{\text{σύνολο}}$  θα απαρτίζεται από την  $[CO_2] + [HCO_3^-]$ . Η ολική συγκέντρωση του  $CO_2$  μπορεί να υπολογισθεί από τα 5.91mL

εκλούομένου  $CO_2$ :  $5.91mL = \frac{5.91 \cdot 10^{-3} L}{22.26 L / mole} = 0,26 \cdot 10^{-3} moles$

(αντί 22.4L/mole διότι το  $CO_2$  δεν είναι ιδανικό αέριο) και στα 10mL

αίματος  $\frac{26 \cdot 10^{-5} moles}{10 \cdot 10^{-3} L} = 2.6 \cdot 10^{-2} M$ .

Τώρα μπορούμε να εφαρμόσουμε τη σχέση  $pH = pK_a + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$

τοποθετώντας  $[HCO_3^-] = x$  και  $[CO_2] = y$

καθώς και  $x + y = 2.6 \cdot 10^{-2} M$ .

Δηλαδή,  $7.42 = 6.37 + \log \frac{x}{y}$  και  $\log \frac{x}{y} = 1.05$ ,  $\frac{x}{y} = 11.2$





Από τις δύο σχέσεις  $\frac{x}{y} = \frac{11.2}{1}$  και  $x + y = 2.6 \cdot 10^{-2}$

υπολογίζουμε τελικά:  $x = [\text{HCO}_3^-] = 24.3 \text{ mM}$  και  $y = [\text{CO}_2] = 2.2 \text{ mM}$ .

### 1.3.6.1. Επίδραση της Αραίωσης στο pH του ρυθμιστικού διαλύματος

Από τη σχέση Henderson-Hasselbach, γίνεται σαφές ότι το pH ενός ρυθμιστικού διαλύματος φαίνεται να εξαρτάται μόνον από τον λόγο

$\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$ . Θα δείξουμε όμως τώρα ότι το pH αυτό εξαρτάται και από την αραίωση του ρυθμιστικού διαλύματος.

- Αρχικά, τονίζουμε ότι για όλους τους υπολογισμούς μας μέχρι εδώ, έχουμε χρησιμοποιήσει «συγκεντρώσεις» αντί του ορθότερου που θα ήταν να υπολογίζουμε με βάση την «ενεργότητα» ενός διαλύματος. Η απλούστευση αυτή που εφαρμόσαμε δεν οδηγεί σε μεγάλα σφάλματα και γίνεται συνήθως δεκτή. Εάν θέλαμε να είμαστε περισσότερο ακριβείς θα έπρεπε να αντικαταστήσουμε κάθε έκφραση συγκέντρωσης με την αντίστοιχη ενεργότητα, βάση της σχέσης:

$$a = \gamma \cdot c$$

Ο συντελεστής ενεργότητας ( $\gamma$ ) εξαρτάται, μεταξύ άλλων, και από την συγκέντρωση του διαλύματος. Μάλιστα, όσο ελαττώνεται η συγκέντρωση ενός διαλύματος (δηλαδή αυξάνει η αραίωση), τόσο αυξάνει και η τιμή του ( $\gamma$ ), φθάνοντας την τιμή 1 σε «άπειρη» αραίωση. Π.χ. η τιμή του ( $\gamma$ ) για ένα διάλυμα 0.1M οξικού είναι 0.805, ενώ για ένα 0.001M διάλυμα οξικού είναι 0.975. Συνέπεια των παραπάνω είναι να έχουμε αλλαγές στο κλάσμα  $\log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$ , που οδηγούν σε αλλαγή του pH του διαλύματος.

### Σημείωση

Σε «όξινα» ρυθμιστικά διαλύματα, η αραίωση θα επιφέρει αύξηση του κλάσματος  $\frac{[A^-]}{[HA]}$  και συνεπώς αύξηση του pH. Ανάλογα, σε «αλκαλικά» ρυθμιστικά θα έχουμε μείωση του κλάσματος και ελάττωση του pH με την αραίωση.

- Ένας επιπλέον λόγος για την παρατηρούμενη αλλαγή του pH κατά την αραίωση, βρίσκεται στην αλλαγή του βαθμού ιονισμού των ασθενών οξέων κατόπιν αραίωσης. Όπως έχουμε αναφέρει, ο βαθμός ιονισμού ασθενών οξέων αυξάνεται με την αραίωση. Η αύξηση αυτή οδηγεί επίσης σε αύξηση του pH, για τους ίδιους λόγους που αναφέραμε παραπάνω.

### Σημείωση

Υπερβολική αραίωση ενός ρυθμιστικού διαλύματος θα οδηγήσει τις συγκεντρώσεις  $H^+$  και  $OH^-$  του διαλύματος πολύ κοντά σε αυτές του νερού, δηλαδή  $10^{-7}M$  και το pH συνεπώς στην οριακή τιμή του  $pH=7$ .

#### 1.3.6.2. Παρασκευή ρυθμιστικών διαλυμάτων

Η παρασκευή ρυθμιστικών διαλυμάτων είναι μια πολύ βασική εργαστηριακή πράξη, ιδιαίτερα στη Βιοχημεία. Γι' αυτό, είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε το θεωρητικό υπόβαθρο της διαδικασίας αυτής για να αποφεύγονται τα γνωστά και συνήθη λάθη. Βέβαια, η προετοιμασία ενός ρυθμιστικού διαλύματος πρέπει να ελέγχεται στο τελικό στάδιο με τη βοήθεια ενός πεχάμετρου, ώστε να είμαστε σίγουροι για το τελικό pH του διαλύματος.

Παράδειγμα:

Να παρασκευασθεί 1L ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικού συγκεντρώσεως 0.45M και  $pH=7.5$

Το πρώτο πράγμα που κάνουμε είναι να βρούμε από κατάλληλους πίνακες τις τιμές  $pK_a$  του  $H_3PO_4$ . Αυτές είναι:  $pK_{a1}=2.12$ ,  $pK_{a2}=7.21$  και  $pK_{a3}=12.32$ . Επειδή το ζητούμενο  $pH$  είναι 7.5, αυτό βρίσκεται κοντά στην τιμή  $pK_{a2}$ . Συνεπώς, το ρυθμιστικό διάλυμα θα σχηματισθεί από τις μορφές  $H_2PO_3^-$  και  $HPO_4^-$  (τα αντίστοιχα άλατά τους) και μάλιστα με την  $[HPO_4^-]$  να υπερτερεί.

Σημείωση:

Γενικά, μπορούμε να πούμε ότι για την παρασκευή ενός φωσφορικού ρυθμιστικού μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφοροι τρόποι. Μερικοί από αυτούς είναι:

1. Ανάμιξη διαλυμάτων  $KH_2PO_4$  και  $K_2HPO_4$  σε συγκεκριμένη αναλογία
2. Επίδραση διαλύματος  $KOH$  σε διάλυμα  $H_3PO_4$
3. Μετατροπή του  $KH_2PO_4$  σε  $K_2HPO_4$  παρουσία  $KOH$
4. Μετατροπή του  $K_2HPO_4$  σε  $KH_2PO_4$  παρουσία  $HCl$
5. Ανάμιξη διαλύματος  $K_3PO_4$  και διαλύματος  $KH_2PO_4$  σε συγκεκριμένη αναλογία.

Το ποια μέθοδος θα ακολουθηθεί στο εργαστήριο δεν εξαρτάται μόνο από τη διαθεσιμότητα των υλικών, αλλά και από την ευχέρεια του εργαστηριακού να χειρίζεται σωστά ορισμένες τεχνικές που απαιτούνται.

Εάν ακολουθήσουμε τον πρώτο τρόπο παρασκευής ρυθμιστικού, δηλαδή ανάμιξη διαλυμάτων  $KH_2PO_4$  και  $K_2HPO_4$ , μπορούμε να γράψουμε:

$$pH = pK_{a2} + \log \frac{[HPO_4^-]}{[H_2PO_4^-]} = 7.5 = 7.21 + \log \frac{[HPO_4^-]}{[H_2PO_4^-]}$$

$$\text{άρα } \log \frac{[HPO_4^-]}{[H_2PO_4^-]} = 0.3 \text{ δηλαδή } \frac{[HPO_4^-]}{[H_2PO_4^-]} = \frac{2}{1}, \text{ (διότι } \log 2 = 0.3)$$

Επειδή 1L 0.45M φωσφορικού έχει 0.45 moles φωσφορικό, τα 2/3 του 0.45 moles = 0.3 moles θα προέρχονται από το  $HPO_4^-$  και το 1/3 του 0.45 moles = 0.15 moles από το  $H_2PO_4^-$ . Από το δεδομένο μ.β. των αλάτων φωσφορικού που θα χρησιμοποιήσουμε, μπορούμε τώρα να υπολογίσουμε την απαιτούμενη ποσότητα από κάθε άλας για να έχουμε το ζητούμενο pH του ρυθμιστικού.

Αναλυτικότερα, αναδεύουμε 0.30 moles  $K_2HPO_4$  (52.8 g) και 0.15 moles  $KH_2PO_4$  (20.4 g) σε επαρκή ποσότητα νερού μέχρι να διαλυθούν και στη συνέχεια μεταφέρουμε και συμπληρώνουμε σε ογκομετρική φιάλη μέχρι 1 000 mL με νερό.

Ας υποθέσουμε, τώρα, ότι διαθέτουμε στο εργαστήριο πυκνό  $H_3PO_4$  (15M) και διάλυμα 1.5M KOH (όχι ιδιαίτερα πρακτικό, γιατί;) και θέλουμε με τα υλικά αυτά να παρασκευάσουμε το ζητούμενο ρυθμιστικό φωσφορικού.

Η αντίδραση τυπικά θα είναι:



Γνωρίζουμε ότι το ζητούμενο ρυθμιστικό είναι 1L και 0.45M, θα χρειαστούμε λοιπόν 0.45 moles  $H_3PO_4$ . Αυτό προέρχεται από 30 mL του πυκνού  $H_3PO_4$ , διότι  $0.03L \cdot 15M = 0.45$  moles. Τα 0.45 moles του  $H_3PO_4$  απαιτούν 0.45 moles KOH για να μετατραπούν σε  $H_2PO_4^-$  και επιπλέον απαιτούνται άλλα  $2/3 \cdot 0.45 = 0.30$  moles KOH για να μετατραπούν 0.30 moles  $H_2PO_4^-$  σε  $HPO_4^-$ . Συνολικά λοιπόν, 0.75 moles KOH. Επειδή



διαθέτουμε 1.5M διάλυμα ΚΟΗ αυτό σημαίνει ότι θα χρειαστούμε 500mL

από αυτό, διότι:  $L = \frac{0.75}{1.5} = 0.5L$ .

Άρα, για να παρασκευάσουμε το ζητούμενο ρυθμιστικό με τα υλικά που επιλέξαμε, θα προσθέσουμε 500 mL 1.5M διαλύματος ΚΟΗ σε 30 mL  $H_3PO_4$  και θα συμπληρώσουμε σε ογκομετρική φιάλη με νερό μέχρι 1 000 mL.

### 1.3.6.3. Ρυθμιστική ισχύς διαλυμάτων

Η ικανότητα ενός ρυθμιστικού διαλύματος να «αντιστέκεται» σε αλλαγές του pH ονομάζεται ρυθμιστική ισχύς. Η ρυθμιστική ισχύς μπορεί να εκφραστεί με δύο τρόπους. Είτε:

- α) ως συγκέντρωση  $[H^+]$  ή  $[OH^-]$  που απαιτείται για την αλλαγή του pH κατά π.χ. 1 μονάδα.
- β) ως η αλλαγή του pH που παρατηρείται μετά από προσθήκη π.χ. 1 mole/L  $H^+$  ή  $OH^-$ .

Είναι προφανές ότι η ρυθμιστική ισχύς ενός συγκεκριμένου διαλύματος με συγκέντρωση 0.2M είναι μεγαλύτερη από το ίδιο διάλυμα σε 0.1M και αυτό διότι θα απαιτηθεί προσθήκη μεγαλύτερης ποσότητας οξέος (ή βάσης) σε ένα πυκνότερο διάλυμα από ότι σε ένα αραιωμένο, για να παρατηρηθεί μια συγκεκριμένη αλλαγή στο pH του διαλύματος.

#### Παράδειγμα:

Αν θέλουμε να συγκρίνουμε τη ρυθμιστική ισχύ ενός 0.1M και ενός 0.2M ρυθμιστικού διαλύματος οξικού (με  $pK_a=4.7$ ), μπορούμε να υπολογίσουμε και στα δύο διαλύματα την  $[H^+]$  που απαιτείται κάθε φορά για την αλλαγή του pH κατά μια μονάδα (π.χ. από 4.7 σε 3.7).

Για το 0.1M ρυθμιστικό θα έχουμε:  $3.7 = 4.7 + \log \frac{[OAc^-]}{[HOAc]}$ , ή

$$\log \frac{[\text{HOAc}]}{[\text{OAc}^-]} = 1.0, \text{ οπότε έχουμε } \frac{[\text{HOAc}]}{[\text{OAc}^-]} = \frac{10}{1}.$$

Αυτό σημαίνει ότι η  $[\text{HOAc}]_{\text{τελ.}} = \frac{10}{11} \cdot 0.1\text{M} = 0.091\text{M}$  και

$$[\text{OAc}^-]_{\text{τελ.}} = \frac{1}{11} \cdot 0.1\text{M} = 0.0091\text{M}.$$

Επειδή όμως αρχικά είχαμε  $\text{pH} = \text{pK}_a$ , προκύπτει ότι  $[\text{HOAc}] = [\text{OAc}^-]$  και συνεπώς  $[\text{OAc}^-]_{\text{αρχ.}} = 0.05\text{M}$  και  $[\text{HOAc}]_{\text{αρχ.}} = 0.05\text{M}$ .

Για να υπολογίσουμε την συγκέντρωση  $[\text{H}^+]$  που επέφεραν την αλλαγή του pH κάνουμε την εξής σκέψη:

$$[\text{HOAc}]_{\text{αρχ.}} + [\text{H}^+] = [\text{HOAc}]_{\text{τελ.}}$$

$$\text{δηλ. } 0.05 + [\text{H}^+] = 0.091 \text{ και } [\text{H}^+] = 0.041\text{M}.$$

Αυτή η συγκέντρωση  $\text{H}^+$  (δηλαδή 0.041M) απαιτήθηκε για την αλλαγή του pH κατά μια μονάδα στο 0.1M ρυθμιστικό οξικού.

Για το 0.2M ρυθμιστικό, με το ίδιο σκεπτικό, οι αρχικές συγκεντρώσεις είναι  $[\text{HOAc}]_{\text{αρχ.}} = 0.1\text{M}$  και  $[\text{OAc}^-]_{\text{αρχ.}} = 0.1\text{M}$  και οι τελικές συγκεντρώσεις θα είναι:  $[\text{HOAc}]_{\text{τελ.}} = \frac{10}{11} \cdot 0.2\text{M} = 0.182\text{M}$ ,

$$[\text{OAc}^-]_{\text{τελ.}} = \frac{1}{11} \cdot 0.2\text{M} = 0.0182\text{M}.$$

$$\text{Συνεπώς, } [\text{HOAc}]_{\text{αρχ.}} + [\text{H}^+] = [\text{HOAc}]_{\text{τελ.}} \text{ και } [\text{H}^+] = 0.182 - 0.1 = 0.082\text{M}$$

Αυτή είναι η συγκέντρωση  $\text{H}^+$  που απαιτήθηκε για το 0.2M διάλυμα.

Βλέπουμε, λοιπόν, ότι στο 0.2M ρυθμιστικό διάλυμα χρειάστηκαν διπλάσιες ποσότητες  $[\text{H}^+]$  από ότι στο 0.1M διάλυμα για να επέλθει η ίδια αλλαγή του pH. Με άλλα λόγια, η ρυθμιστική ισχύς του 0.2M διαλύματος είναι διπλάσια από αυτή του 0.1M διαλύματος.



#### 1.4. Ωσμωμοριακότητα Διαλυμάτων

Λόγω της κλινικής σημασίας της μέτρησης της ωσμωμοριακότητας (ωσμογραμμομοριακότητας), κρίνουμε σκόπιμο να αναφερθούμε πολύ περιληπτικά στο φαινόμενο της ώσμωσης και της ωσμωτικής πίεσης.

Εάν ένα αραιό και ένα πυκνότερο διάλυμα διαχωρισθούν με μία ημιπερατή μεμβράνη, τότε θα παρατηρηθεί μετακίνηση του διαλύτη από την περιοχή του αραιού διαλύματος προς το πυκνότερο. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ώσμωση και αποσκοπεί στην αποκατάσταση ισορροπίας (ίσες συγκεντρώσεις) μεταξύ των δύο διαλυμάτων εκατέρωθεν της μεμβράνης.

Ωσμωτική πίεση ονομάζουμε την πίεση που πρέπει να εφαρμοσθεί στο πυκνότερο διάλυμα για να σταματήσει η μετακίνηση του διαλύτη. Η ωσμωτική πίεση εκφράζεται ποσοτικά με τη σχέση:

$$\pi \cdot V = n R T \quad \text{όπου} \quad \pi = \text{ωσμωτική πίεση}$$

$$V = \text{όγκος διαλύματος}$$

$$n = \text{αριθμός γραμμομορίων}$$

$$R = \text{παγκόσμιος σταθερά}$$

$$T = \text{απόλυτος θερμοκρασία}$$

Βλέπουμε, λοιπόν, ότι η σχέση αυτή έχει την ίδια μορφή όπως η εξίσωση για ιδανικά αέρια.

Η ώσμωση είναι μια αθροιστική ιδιότητα του διαλύματος και εξαρτάται από τη συγκέντρωση και τον αριθμό των διακριτών σωματιδίων (iónτων) στο διάλυμα. Όταν ένας ηλεκτρολύτης διαλυθεί μέσα σε ένα διαλύτη, τότε επεισέρχεται διάστασή του σε δύο ή και περισσότερα ίοντα. Κάθε ίόν αποτελεί μια ξεχωριστή μονάδα. Επομένως, ο αριθμός και η συγκέντρωση των διακριτών αυτών μονάδων καθορίζει και το μέγεθος της ώσμωσης που παρατηρείται. Άρα, η ώσμωση εξαρτάται από τον

αριθμό των ιόντων που σχηματίζονται.

Έχει παρατηρηθεί ότι με την αύξηση του αριθμού των διακριτών σωματιδίων στο διάλυμα παρατηρείται αντίστοιχα μείωση του σημείου τήξεως του διαλύματος και αύξηση του σημείου ζέσεως, καθώς και αύξηση της ωσμωτικής πίεσης.

Η ωσμωμοριακότητα (osmolality), συμβολίζεται με Osm, είναι ένα μέτρο του αριθμού των διακριτών σωματιδίων στο διάλυμα. Συνεπώς, όσο μεγαλύτερη είναι η ωσμωμοριακότητα ενός διαλύματος, τόσο μεγαλύτερη είναι και η ωσμωτική πίεση που εξασκεί το διάλυμα. Είναι σημαντικό να κάνουμε εδώ τη διάκριση ότι έχουμε να κάνουμε με μοριακότητα κατά βάρος (molality) και όχι μοριακότητα κατ' όγκον (molarity) (δηλαδή moles διάλυσης ουσίας / 1 000 g διαλύτη).

Με βάση τον παραπάνω ορισμό, 1M διάλυμα NaCl έχει 2 Osm, 1M διάλυμα  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  4 Osm και 1M διάλυμα γλυκόζης 1 Osm, πράγμα που γίνεται εύκολα αντιληπτό διότι το 1M διαλύματος NaCl περιέχει δύο mole σωματιδίων ανά λίτρο (1mole  $\text{Na}^+$  και 1mole  $\text{Cl}^-$ ).

Στα βιολογικά υγρά, η συγκέντρωση ηλεκτρολυτών και μικρού μ.β. οργανικών ουσιών, όπως π.χ. η γλυκόζη και η ουρία, επηρεάζουν την ωσμωμοριακότητα των βιολογικών υγρών πολύ περισσότερο από ό,τι π.χ. η συγκέντρωση της αλβουμίνης, αφού γνωρίζουμε ότι ένα 0.2M διάλυμα γλυκόζης (μ.β. 180) έχει την ίδια ωσμωμοριακότητα με ένα 0.2M διάλυμα αλβουμίνης (μ.β. 64 000).

Για να προλάβουμε φαινόμενα ώσμωσης κατά την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών στους ασθενείς γνωρίζουμε ότι χορηγούμε ισότονα διαλύματα (κοινώς φυσιολογικούς ορούς). Τα διαλύματα αυτά παρασκευάζονται με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι ισότονα (ίδια ωσμωτική πίεση) με τα ενδοκυττάρια υγρά (κυρίως στα αιμοσφαίρια). Τα διαλύματα αυτά έχουν σύσταση 0.9% NaCl (0.15M) ή 5% γλυκόζη (0.30M).

Τέλος, θα αναφέρουμε ότι η μέτρηση της ωσμωμοριακότητας διαλυμάτων (και βιολογικών υγρών) γίνεται εργαστηριακά με ειδικές





συσκευές μέτρησης της μείωσης του σημείου τήξεως, μπορεί όμως να γίνει και υπολογιστικά με μεγάλη ακρίβεια σε αυτόματους βιοχημικούς αναλυτές (με μέτρησης της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$ , γλυκόζης και ουρίας):

$$m\text{Osm}/L = 1.86 \cdot \left[ \text{Na}^+, meq/L \right] + \left[ \text{γλυκόζη}, mg/L \right] + \left[ \text{BUN}, mg/L \right]$$

Η μέτρηση της ωσμωμοριακότητας είναι χρήσιμη για την ανίχνευση της υπερωσμωτικής κατάστασης του ατόμου όπως αυτή εμφανίζεται στην υπερουραιμία, διαβήτη, κ.α.

Οι τιμές αναφοράς για τον ορό είναι 280-300 mOsm/L και για ούρα 24h 50-1200 mOsm/24h.

### 1.5. Βασικές Αρχές Φωτομετρίας

Μια από τις γνωστότερες και σημαντικότερες εργαστηριακές τεχνικές είναι η κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες μέτρηση της απορροφούμενης η αντανακλούμενης φωτεινής ενέργειας.

Τα όργανα που χρησιμοποιούν αυτές τις τεχνικές είναι τα φωτόμετρα, τα φασματοφωτόμετρα και τα νεφελόμετρα.

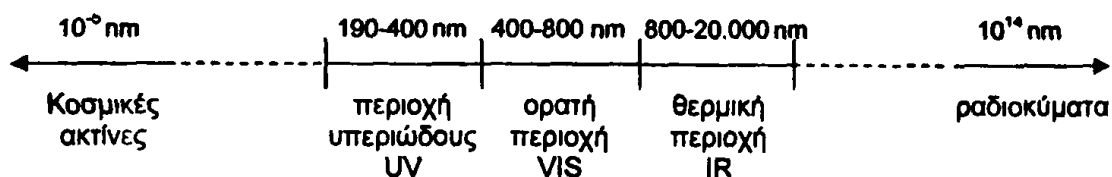
Το φως ως γνωστόν είναι μια μορφή ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολίας. Με την έννοια «φωτεινή ακτινοβολία» εννοούμε μια περιοχή του όλου φάσματος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας που είναι ορατή στο ανθρώπινο μάτι.

Υπενθυμίζουμε στο σημείο αυτό ότι η μονάδα μέτρησης μήκους του κύματος τόσο στην ορατή όσο και στην υπεριώδη (UV) περιοχή του φάσματος είναι τα νανόμετρα (nm).

$$1\text{nm} = 1\mu\text{m} = 10\text{\AA} = 10^{-9}\text{m}$$

Ως ορατή περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος ορίζουμε την περιοχή 400-800nm.

Ας δούμε όμως τώρα συνοπτικά τις γνωστότερες περιοχές του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος.



**Τι είναι χρώμα:**

Τα διάφορα μήκη κύματος της ορατής περιοχής (VIS) του φάσματος αντιπροσωπεύουν τα διάφορα χρώματα όπως αυτά γίνονται αισθητά από το ανθρώπινο μάτι.

Όταν το λευκό φως διαπεράσει ένα διάλυμα που περιέχει μια έγχρωμη ουσία, τότε, ορισμένα μήκη κύματος θα απορροφηθούν με αποτέλεσμα το διάλυμα να παρουσιάσει ένα χρώμα το οποίο προσδιορίζεται από το εκπεμπόμενο φως. Έτσι το χρώμα που παρατηρείται είναι το συμπληρωματικό χρώμα του απορροφούμενου.

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται ορισμένα παραδείγματα:

Πίνακας χρωμάτων

Μήκος κύματος (nm)	Χρώμα που απορροφάται	Χρώμα που παρατηρείται
400	ιώδες	πράσινο-κίτρινο
480	κυανούν	κίτρινο
530	πράσινο	πορφυρούν
580	κίτρινο	κυανούν
610	πορτοκαλί	πράσινο-κυανούν
660	κόκκινο	κυανο-πράσινο
720	πορφυρό-κόκκινο	πράσινο



Συνοψίζοντας λοιπόν παρατηρούμε ότι όταν ένα διάλυμα έχει π.χ. κίτρινο χρώμα τότε η ουσία που περιέχει θα απορροφά περίπου στα 480 nm. Άρα το χρώμα αντιστοιχεί στο μήκος κύματος του εκπεμπόμενου φωτός.

### 1.5.1. Φάσματα ηλεκτρονίων

Το βασικό χαρακτηριστικό σε κάθε φασματομετρική μέθοδο είναι η απορρόφηση με συγκεκριμένο μηχανισμό μιας συγκεκριμένης ποσότητας ενέργειας από το υπό εξέταση υλικό. Η ενέργεια αυτή χρησιμοποιείται για την μετατόπιση ηλεκτρονίων από ένα επίπεδο χαμηλής ενέργειας σε ένα επίπεδο υψηλότερης ενέργειας.

Η ενέργεια γνωρίζουμε ότι εξαρτάται από τη συχνότητα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας.

$$E = h \cdot \nu$$

όπου E = ενέργεια

$$h = \text{σταθερά Planck} = 6.62 \cdot 10^{-27} \text{ erg} \cdot \text{sec}$$

$$\nu = \text{συχνότητα σε κύκλους/sec, cps}$$

Από την άλλη πλευρά η συχνότητα ( $\nu$ ) και το μήκος κύματος ( $\lambda$ ) εκφράζονται με τη σχέση:

$$\nu = c / \lambda$$

όπου c = ταχύτητα του φωτός =  $3 \cdot 10^{10}$  cm/sec  
=  $300 \cdot 10^3$  Km/sec

Όταν λοιπόν ένα μόριο απορροφά για μια συγκεκριμένη διαδικασία διέγερσης μια συγκεκριμένη ποσότητα ενέργειας, δηλαδή ακτινοβολία συγκεκριμένης συχνότητας, τότε αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση γραμμών απορρόφησης για το σύνολο των μορίων που απορροφούν.

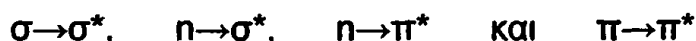
- Επειδή όμως στην πράξη όλα τα μόρια ενός δείγματος δεν βρίσκονται σε ακριβώς το ίδιο ενεργειακό επίπεδο, οι ποσότητες ενέργειας που απαιτούνται θα είναι διαφορετικές. Αυτός είναι ο λόγος που τελικά έχουμε συνεχή φάσματα απορρόφησης και όχι φάσματα γραμμών απορρόφησης.

- Η απορρόφηση ενέργειας από ένα μόριο στην ορατή είτε στην υπεριώδη περιοχή έχει σαν άμεσο αποτέλεσμα την μετατόπιση των ηλεκτρονίων του που βρίσκονται σε σ-, π- και n (μη δεσμικά τροχιακά, non-bonding) τροχιακά από τη θεμελιώδη κατάσταση στη διηγηρμένη κατάσταση.

Η διηγηρμένη κατάσταση μπορούμε να πούμε ότι εκφράζεται με μοριακά τροχιακά που όμως είναι κενά στη θεμελιώδη κατάσταση και ονομάζονται αντιδεσμικά τροχιακά (τα αντιδεσμικά τροχιακά συμβολίζονται με έναν αστερίσκο π.χ. σ\*, π\* κτλ.).

Τα αντιδεσμικά τροχιακά λοιπόν είναι κενά όταν το μόριο βρίσκεται στη θεμελιώδη κατάσταση. Στη διηγηρμένη όμως κατάσταση ορισμένα ηλεκτρόνια (όχι όμως όλα) του μορίου μετατοπίζονται στα αντιδεσμικά τροχιακά. Όλα τα υπόλοιπα ηλεκτρόνια του μορίου παραμένουν σε δεσμικά τροχιακά διατηρώντας με αυτό τον τρόπο την ακεραιότητα του μορίου.

Οι συχνότερες ηλεκτρονικές μετατοπίσεις στην VIS- και UV-περιοχή είναι του τύπου



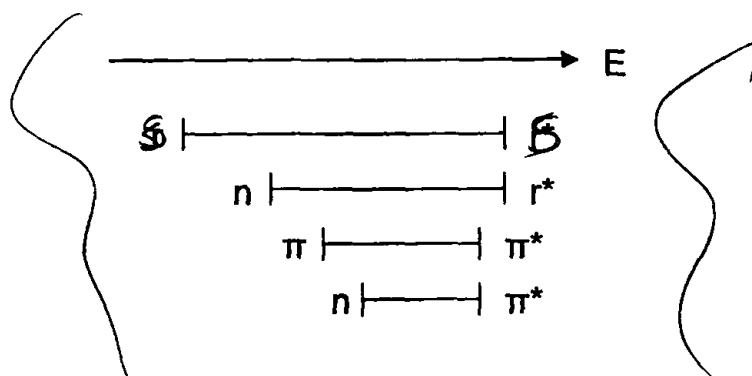
όπου n = non-bonding, μη δεσμικό

- Είναι φανερό ότι και οι ενέργειες που απαιτούνται για την κάθε μια από αυτές τις μετατοπίσεις είναι διαφορετικές. Η μεγαλύτερη ποσότητα ενέργειας απαιτείται για τη μετατόπιση  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ .

Έτσι, μόρια που αποτελούνται αποκλειστικά από r-δεσμούς, όπως οι κορεσμένοι υδρογονάνθρακες, δεν παρουσιάζουν απορρόφηση στην συνήθη UV-περιοχή (εξαίρεση αποτελεί το κυκλοπροπάνιο που απορροφά στα 190nm).



Συγκριτικά για κάθε τύπο μετατόπισης παρατηρούμε:



- Μόρια που περιέχουν N, O, S ή αλογόνα παρουσιάζουν  $n \rightarrow \sigma^*$  μετατοπίσεις διότι περιέχουν μη-δεσμικά (non-bonding) τροχιακά. Συνεπώς τα μόρια αυτά απορροφούν κατά κανόνα στην UV-περιοχή (210-400nm) μόρια με ακόρεστα κέντρα, όπως διπλοί δεσμοί, παρουσιάζουν μετατοπίσεις σε αντιδεσμικά  $\pi^*$ -τροχιακά που απαιτούν μικρότερη ενέργεια δηλαδή μεγαλύτερα μήκη κύματος

π.χ. οι αλδεΐδες και οι κετόνες παρουσιάζουν  $n \rightarrow \pi^*$  και  $\pi \rightarrow \pi^*$  μεταπτώσεις. (285nm) (180nm)

### 1.5.2. (Φασματο)-φωτομετρία

Η φωτομετρία είναι γενικά μια εργαστηριακή τεχνική που έχει ως αντικείμενο την ποιοτική και ποσοτική μελέτη των φασμάτων απορρόφησης ουσιών στην περιοχή 200 – 900 nm.

Το θεωρητικό υπόβαθρο της φωτομετρίας στηρίζεται σε δύο κλασικούς νόμους, το νόμο του Lambert και το νόμο του Beer, οι οποίοι μπορούν να συνοψισθούν στη σχέση Lambert-Beer που εκφράζεται μαθηματικά ως:

$$\log \frac{I_0}{I} = \epsilon \cdot c \cdot l$$

όπου

$I_0$  = ένταση φωτός που προσπίπτει στο διάλυμα της προς μέτρηση ουσίας

$I$  = ένταση φωτός που εξέρχεται από το διάλυμα

$\epsilon$  = συντελεστής μοριακής απόσβεσης χαρακτηριστικός για κάθε δεδομένη ουσία σε ορισμένο μήκος κύματος και έχει τις διαστάσεις  $M^{-1} \cdot cm^{-1}$ .

$c$  = συγκέντρωση του συγκεκριμένου διαλύματος σε moles/L

$l$  = πάχος κυψελίδας ή απόσταση που διανύει το φως στο διάλυμα (συνήθως 1 cm).

Ο  $\log \frac{I_0}{I}$  ονομάζεται απορρόφηση (absorbance) συμβολίζεται με  $A$ ,

ή οπτική πυκνότητα (optical density) και συμβολίζεται με OD.

Έτσι μπορούμε να γράψουμε τη σχέση Lambert-beer ως

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l$$

Συνεπώς η απορρόφηση ενός διαλύματος είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση της υπό μέτρηση ουσίας στο διάλυμα.

Σημείωση:

Νόμος του Lambert: Η αναλογία  $I/I_0$  του μονοχρωματικού φωτός που απορροφάται ή διαπερνά ένα διάλυμα εξαρτάται από το πάχος των στρωμάτων (στην πράξη πάχος κυψελίδας) που διαπερνά το φως και είναι ανεξάρτητος της έντασης του φωτός που δέχεται το διάλυμα.

Νόμος του Beer: Η διαπερατότητα ενός διαλύματος (δηλ.  $I/I_0$ ) ελαττώνεται όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του διαλύματος.



**Ιδιότητες του συντελεστή μοριακής απορρόφησης (απόσβεσης): «ε»**

Ο συντελεστής μοριακής απόσβεσης (ε) είναι μια σταθερά, της ουσίας που βρίσκεται στο διάλυμα, για ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος, συγκεκριμένο διαλύτη, σε συγκεκριμένη θερμοκρασία και pH.

Έτσι οι τιμές του (ε) χαρακτηρίζουν μια δεδομένη ουσία και μας επιτρέπουν να προσδιορίσουμε το βαθμό καθαρότητάς της.

**Παράδειγμα:** ✓

Η χολερυθρίνη π.χ. έχει  $\epsilon=60\ 700$  στα  $453\text{nm}$  και μοριακό βάρος  $584\ \text{Da}$ . Δίδεται ένα διάλυμα χολερυθρίνης συγκεντρώσεως  $5\text{mg/L}$ . Ποια είναι η καθαρότητα ενός διαλύματος χολερυθρίνης όταν η απορρόφηση του διαλύματός αυτού είναι  $A_{453}=0.49$ ;

Η καθαρή χολερυθρίνη (100%) σε συγκέντρωση  $5\text{mg/L}$  θα έχει

$$A_{453} = 60\ 700 \cdot \frac{0.005}{584} \cdot 1 = 0.52$$

Άρα, ένα διάλυμα με απορρόφηση  $0.49$  θα είναι κατά  $0.49/0.52=94\%$  καθαρό.

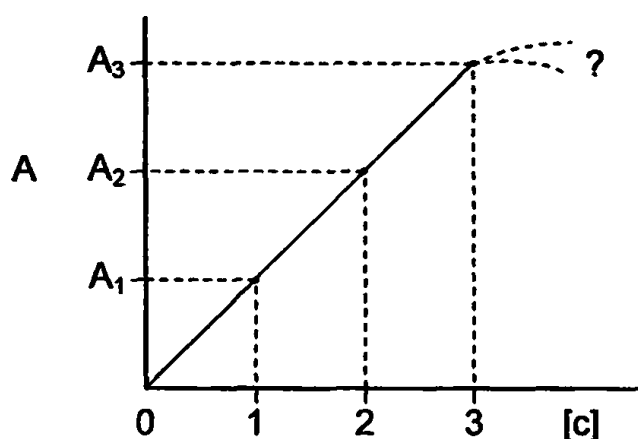
**Πρότυπος καμπύλη ή καμπύλη βαθμονόμησης**

Όπως εύκολα φαίνεται από τη σχέση Lambert-Beer, η συσχέτιση μεταξύ της απορρόφησης και της συγκέντρωσης είναι γραμμική (δεδομένου ότι το πάχος της κυψελίδος (l) είναι  $1\text{cm}$   $A=\epsilon \cdot c$ ).

Η γραμμικότητα όμως αυτή ισχύει μέχρι μιας δεδομένης τιμής A και c. Η τιμή αυτή δεν είναι εξ' αρχής γνωστή και πρέπει να προσδιορισθεί εργαστηριακά. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται *βαθμονόμηση* (calibration).

Η γραμμικότητα λοιπόν της απορρόφησης (A) σε σχέση με τη συγκέντρωση (νόμος του Beer) πρέπει να ελέγχεται κάθε φορά για ένα δεδομένο φωτόμετρο και για τις δεδομένες συνθήκες αντίδρασης. Μόνο τότε μπορούμε να είμαστε βέβαιοι ότι μια μετρηθείσα απορρόφηση

αντιστοιχεί πράγματι στην ζητούμενη συγκέντρωση της ουσίας που μας ενδιαφέρει (ποσοτική φωτομετρία).



Μια πρότυπος καμπύλη όπως η παραπάνω έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- 1) Για  $c=0$  είναι και  $A=0$
- 2) Για  $c>3$  το  $A$  είναι άγνωστο, και επομένως δεν μπορεί να συσχετισθεί με τη συγκέντρωση [απαιτείται προφανώς αραίωση του διαλύματος για να πάρουμε απορροφήσεις που είναι μέσα στην περιοχή γραμμικότητας (δηλαδή περιοχή  $0-A_3$ )].

Βλέπουμε λοιπόν ότι για να μετρήσουμε φωτομετρικά τη συγκέντρωση μιας ουσίας στο διάλυμα θα πρέπει πρώτα να σχηματίσουμε μια πρότυπη καμπύλη της ουσίας αυτής καταγράφοντας την απορρόφηση διαλυμάτων γνωστής συγκέντρωσης με διαδοχικά αυξανόμενες ποσότητες της ουσίας που μελετάμε. Ο τελικός όγκος των διαλυμάτων που θα χρησιμοποιήσουμε (περιέχουν εκτός της διαλυόμενης ουσίας και το κατάλληλο αντιδραστήριο) θα πρέπει να είναι πάντα ο ίδιος.

Το πρώτο σημείο της προτύπου καμπύλης είναι το σημείο  $c=0$ . Το διάλυμα που αντιστοιχεί στο σημείο αυτό περιέχει όλα τα αντιδραστήρια που τυχόν απαιτούνται εκτός από την προς μέτρηση ουσία ο δε όγκος





του συμπληρώνεται με ένα κατάλληλο διαλύτη, συνήθως νερό. Το διάλυμα αυτό ονομάζεται «τυφλό» και η τυχόν απορρόφηση που παρουσιάζει μηδενίζεται στο φωτόμετρο. Με τον τρόπο αυτό έχουμε το πρώτο σημείο της προτύπου καμπύλης που αντιπροσωπεύει το σημείο  $c=0$  και  $A=0$ .

Με την πρότυπη καμπύλη έχουμε τώρα την δυνατότητα να προσδιορίσουμε μια άγνωστη συγκέντρωση της ουσίας εάν έχουμε την απορρόφηση του διαλύματός της.

### Παραδείγματα εφαρμογής της σχέσης Lambert-Beer

Τα παραδείγματα που ακολουθούν στοχεύουν στην εξοικείωση με τον βασικό νόμο της ποσοτικής φωτομετρίας η οποία έχει πάρα πολλές εφαρμογές τόσο στην Βιοχημεία όσο και στην Κλινική Χημεία.

#### Παράδειγμα 1: ✓

Ο συντελεστής μοριακή απορρόφησης της αιμοσφαιρίνης στα  $535\text{nm}$  είναι  $5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Να υπολογισθεί η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης σε  $\text{mg/mL}$ , ενός αιμολύματος που δίνει απορρόφηση  $A_{535}=1.0$  (μ.β. αιμοσφαιρίνης =  $64\,000 \text{ Da}$ ).

Από τη σχέση  $A=\epsilon \cdot c \cdot l$ , με  $l=1$ ,  $\epsilon = 5 \cdot 10^4$  και  $A=1.0$

Υπολογίζουμε την  $c = 2 \cdot 10^{-5} \text{ M}$

Η μετατροπή σε  $\text{mg/mL}$  δίνει

$$2 \cdot 10^{-5} \text{ moles/L} \cdot 6.4 \cdot 10^4 \text{ g/mole} = 1.28 \text{ g/L} = 1.28 \text{ mg/mL}$$

#### Παράδειγμα 2: ✓

$0.3\text{mL}$  άγνωστου διαλύματος πρωτεΐνης αραιώθηκε με  $0.9\text{mL H}_2\text{O}$ . Τα  $0.5\text{mL}$  αυτής της αραιώσης μετά από προσθήκη  $4.5\text{mL}$  αντιδραστηρίου έδωσαν στα  $540\text{nm}$  μια απορρόφηση ίση με  $0.18$ . Εάν τώρα  $0.5\text{mL}$  ενός

προτύπου διαλύματος πρωτεΐνης με συγκέντρωση 4mg/mL μετά από προσθήκη επίσης 4.5mL αντιδραστηρίου έχουν απορρόφηση 0.12, να υπολογισθεί η συγκέντρωση του άγνωστου (αναραίωτου) διαλύματος.

Ο συνολικός όγκος του διαλύματος τόσο στο άγνωστο όσο και στο πρότυπο διάλυμα είναι 5mL.

Στην περίπτωση αυτή (και εφόσον έχουμε πάντα  $l=1\text{cm}$ ) μπορούμε να αντικαταστήσουμε στη σχέση Lambert-beer τη συγκέντρωση της πρωτεΐνης με το βάρος της.

$$\text{Θα έχουμε λοιπόν: } \frac{A_{\text{πρωτ}}}{\text{βάρος}_{\text{πρωτ}}} = \frac{A_{\text{αγνώστου}}}{\text{βάρος}_{\text{αγνώστου}}}, \text{ δηλ. } \frac{0.12}{2} = \frac{0.18}{x(\text{mg})}$$

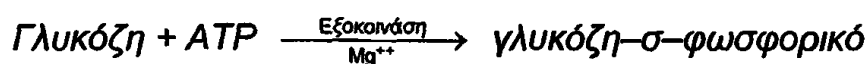
$$\text{οπότε } x = \frac{0.18}{0.12} \cdot 2 = 3\text{mg}$$

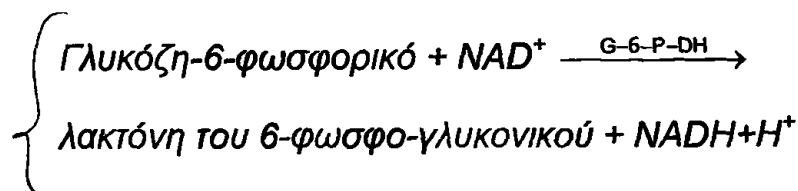
Τώρα τα 3mg πρωτεΐνης σε 0.5mL αραιωμένου αγνώστου διαλύματος έχουν τη συγκέντρωση  $\frac{3}{0.5} = 6\text{mg/mL}$ . Εάν τώρα υπολογίσουμε τον συντελεστή αραιώσης ( $0.9+0.3=1.2\text{mL}$ ) που είναι 4 έχουμε:  $C_{\text{αρχικό}} = C_{\text{αραιωμένο}} \cdot 4 = 6\text{mg/mL} \cdot 4 = 24\text{mg/mL}$

### Παράδειγμα 3:

Σε 2mL διαλύματος γλυκόζης προσθέτουμε 1mL ενός διαλύματος που περιέχει περίσσεια ATP,  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{MgCl}_2$ , εξοκινάση και γλυκόζη-6-φωσφορική δεϋδρογονάση. Η απορρόφηση του τελικού διαλύματος στα 340nm είναι 0.91. Να υπολογισθεί η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αρχικό διάλυμα.

Για να προχωρήσουμε στο παράδειγμα αυτό πρέπει πρώτα να γνωρίζουμε την αντίδραση προσδιορισμού γλυκόλυσης με το ένζυμο εξοκινάση:





Θα πρέπει επίσης να λάβουμε υπόψη ότι η γλυκόζη δεν απορροφά στα 340nm και ότι όπως φαίνεται από τις παραπάνω αντιδράσεις, από κάθε mole γλυκόζης θα παραχθεί και ένα mole NADH.

Άρα υπολογίζοντας την συγκέντρωση του NADH (με  $\epsilon_{340} = 6220$ ) μπορούμε να βρούμε τη συγκέντρωση γλυκόζης.

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l, 0.91 = 6.22 \cdot 10^3 \cdot c \text{ και } [\text{NADH}] = 1.46 \cdot 10^{-4} \text{M (} l = \text{πάντα } 1\text{cm)}$$

Όσον αφορά την συγκέντρωση γλυκόζης πρέπει να λάβουμε υπόψη και την αραίωση που στην περίπτωση μας είναι  $2 + 1 = 3\text{mL}$ , αραίωση  $\frac{2}{3}$  ή συντελεστής αραίωσης  $\frac{3}{2}$ .

$$\text{Άρα } [\text{γλυκόζη}] = 1.46 \cdot 10^{-4} \cdot \frac{3}{2} = 2.2 \cdot 10^{-4} \text{M}$$

### 1.6. Στοιχεία Χημικής Θερμοδυναμικής

Η Θερμοδυναμική είναι ένας κλάδος της Φυσικής, που μας επιτρέπει να μελετήσουμε τις μακροσκοπικές ιδιότητες της ύλης ή των υλικών συστημάτων. Είναι μια εμπειρική επιστήμη πολύ χρήσιμη και βασίζεται στην λογική εφαρμογή των τριών βασικών της νόμων.

Στα πλαίσια του βιβλίου αυτού, δεν θα προσπαθήσουμε να αναλύσουμε το όλο φάσμα της Θερμοδυναμικής, το οποίο εξάλλου θα ήταν και εκτός του στόχου του βιβλίου, αλλά θα περιοριστούμε να αναφέρουμε συνοπτικά μερικές βασικές έννοιες που θα μας χρησιμεύσουν να κατανοήσουμε καλύτερα τις εφαρμογές της Θερμοδυναμικής, ιδιαίτερα στο μάθημα της Βιοχημείας.

Στη συμβολική γλώσσα της Χημείας, μια τυπική αντίδραση γράφεται π.χ. ως:  $A + B \xrightleftharpoons{\text{ενέργεια}} \Gamma + \text{θερμότητα}$

Για να καταλάβουμε την αντίδραση αυτή πρέπει να κατανοήσουμε ότι η περιληπτική αυτή γραφή περικλείει ερωτήματα όπως π.χ.

- α) Ποια είναι η επίδραση της πίεσης, του όγκου, της θερμοκρασίας στην αντίδραση;
- β) Είναι η αντίδραση πλήρης και σε ποιο βαθμό; (ισορροπία);
- γ) Εκλύεται θερμότητα και πόση;
- δ) Ποια είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφόρων φάσεων, δηλαδή αερίου, υγρής, στερεάς;

Τα θέματα αυτά, και μερικά άλλα πιο εξειδικευμένα, αποτελούν το αντικείμενο της Θερμοδυναμικής, της οποίας τα σπουδαιότερα πορίσματα πρέπει πρώτα να αναφέρουμε.

### 1.6.1. 1<sup>ος</sup> Νόμος της Θερμοδυναμικής

Ο πρώτος νόμος της Θερμοδυναμικής δεν είναι τίποτε άλλο παρά η γνωστή αρχή της διατήρησης της ενέργειας. Μαθηματικά, μπορούμε να εκφράσουμε την έννοια αυτή ως εξής:  $\Delta E = Q - W$ , το οποίο σημαίνει ότι αν σε ένα «υλικό σύστημα» προσθέσουμε μια ποσότητα θερμότητας (Q) η εσωτερική ενέργεια του συστήματος (E) θα αυξηθεί κατά ( $\Delta E$ ) και θα παραχθεί έργο (W).

Να δούμε όμως τι σημαίνουν ορισμένοι από τους όρους που χρησιμοποιήσαμε εδώ.

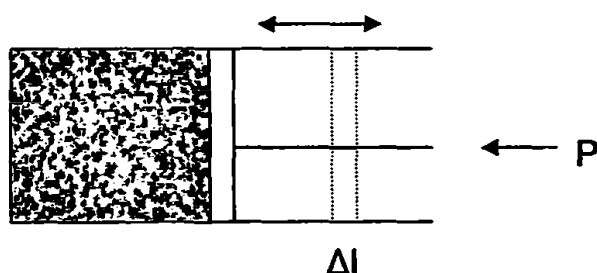
Κατ' αρχήν, ένα «υλικό σύστημα» είναι το υπό εξέταση μέρος του υλικού κόσμου που περιέχει μια ποσότητα ύλης. «Ένα κλειστό» σύστημα είναι ένα υλικό σύστημα, στο οποίο δεν παρατηρείται ανταλλαγή της ύλης, δηλαδή η ποσότητα της ύλης που περιέχει δεν μεταβάλλεται. Αντίθετα, στα «ανοικτά συστήματα» παρατηρούμε ανταλλαγή της ύλης. Όλα τα βιολογικά συστήματα που είναι και τα πραγματικά συστήματα, είναι ανοικτά συστήματα. Η μελέτη όμως των ανοικτών συστημάτων δεν είναι τόσο εύκολη και απαιτεί ειδικές γνώσεις μαθηματικών και φυσικής. Γι'



αυτό, στην αναφορά μας εδώ θα περιοριστούμε στα κλειστά συστήματα που αποτελούν όμως μια ιδανική κατάσταση εύκολη, όμως, στην προσέγγιση.

Εσωτερική ενέργεια ( $E$ ) ονομάζουμε το ποσό της ενέργειας που περιέχει ένα υλικό σύστημα.

Η παραγωγή έργου σε ένα σύστημα μπορεί απλά να συμβολισθεί ως εξής:



Ως δηλαδή μετακίνηση ενός εμβόλου σε ένα στεγανό δοχείο σε απόσταση  $\Delta l$  και με πίεση ( $P$ ).

Τότε,	$W = F \Delta l$	όπου	$W = \text{έργο}$
			$F = \text{δύναμη}$
			$\Delta l = \text{απόσταση}$
Επειδή όμως	$F = pA$	όπου	$A = \text{επιφάνεια}$
Θα έχουμε	$W = pA \cdot \Delta l$	και	$A\Delta l = V \text{ (όγκος)}$

Τότε, το έργο ( $W$ ) είναι  $W=p\Delta V$  και ο πρώτος νόμος της Θερμοδυναμικής θα έχει τη μορφή:  $\Delta E = Q - p\Delta V$

Στην περίπτωση που έχουμε  $\Delta V = 0$  (δηλαδή σταθερό όγκο) τότε  $\Delta E = Q$ , το οποίο σημαίνει ότι η μεταβολή της εσωτερικής ενέργειας του συστήματος είναι ίση με το ποσό της απορροφούμενης ή εκλυόμενης θερμότητας.

Η εσωτερική ενέργεια ( $E$ ) ενός συστήματος είναι μια ιδιότητα του συστήματος και η μεταβολή της ( $\Delta E$ ) εξαρτάται μόνο από την τιμή της αρχικής και της τελικής κατάστασης και όχι από τον τρόπο μετάβασης

από την αρχική στην τελική κατάσταση. Για αυτό λέμε ότι η εσωτερική ενέργεια είναι μια συνάρτηση καταστάσεως (state function), το οποίο σημαίνει ότι για μια δεδομένη κατάσταση υπάρχει μόνο μια τιμή  $E$ .

### 1.6.2. Ενθαλπία

Η ενθαλπία ( $H$ ) ενός συστήματος ορίζεται από τη σχέση:  $H = E + pV$  (και έχει μια δεδομένη τιμή (όπως και η  $E$ ) για μια δεδομένη κατάσταση).

Η μεταβολή της ( $H$ ), υπό σταθερά πίεση, δίνεται από τη σχέση  $\Delta H = \Delta E + p\Delta V$  και δεδομένου ότι  $\Delta E = Q - W$  και  $W = p\Delta V$ , τότε  $\Delta H = Q$ .

Στην αέρια κατάσταση, η εκλυόμενη ή απορροφούμενη θερμότητα σε μια αντίδραση αποδίδεται με  $\Delta E$ , όταν ο όγκος παραμένει σταθερός και με  $\Delta H$  όταν η πίεση παραμένει σταθερή.

Στα υγρά και στερεά όμως, επειδή ο συντελεστής  $p\Delta V$  είναι αμελητέος (τα υγρά και στερεά δεν συμπιέζονται),  $\Delta E \approx \Delta H$ , π.χ.

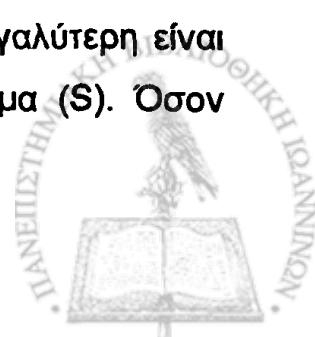


Όπου παρατηρούμε μια αντίδραση υπό σταθερή πίεση. Το  $\Delta H^\circ$  συμβολίζει την κανονική μεταβολή της ενθαλπίας, δηλαδή την μεταβολή κάτω από κανονικές συνθήκες (normal conditions). Για τα υγρά και στερεά π.χ. οι κανονικές συνθήκες αναφέρονται στους  $25^\circ\text{C}$  και πίεση  $1 \text{ atm}$ .

Επιπλέον, το αρνητικό πρόσημο της  $\Delta H^\circ$  δηλώνει εξώθερμο αντίδραση, ενώ το  $+\Delta H^\circ$  μια ενδόθερμο αντίδραση.

### 1.6.3. 2<sup>ος</sup> Νόμος της Θερμοδυναμικής: Εντροπία

Ποσοτικό μέτρο της «αταξίας» ενός συστήματος είναι η Εντροπία. Όσο μεγαλύτερη είναι η αταξία ενός συστήματος, τόσο μεγαλύτερη είναι και η τιμή της Εντροπίας που συμβολίζεται με το γράμμα ( $S$ ). Όσον



αφορά τώρα την έννοια της «αταξίας» αυτή μπορεί να γίνει κατανοητή εάν συμφωνήσουμε π.χ. ότι τα αέρια συγκρινόμενα με τα υγρά και τα στερεά έχουν τη μεγαλύτερη αταξία, λόγω της απροσδιόριστου κίνησης των σωματιδίων (μορίων) τους.

Λογικό συμπέρασμα των παραπάνω είναι ότι με την αύξηση της εντροπίας ενός συστήματος μειώνεται και το σύνολο των πληροφοριών για το δεδομένο σύστημα.

Η εντροπία  $S$ , όπως και η  $H$  και  $E$ , είναι μια συνάρτηση καταστάσεως. Δηλαδή, για ορισμένη κατάσταση ισορροπίας η εντροπία έχει μία μόνο συγκεκριμένη τιμή.

Αν θέλουμε τώρα να δώσουμε μια διατύπωση για τον 2<sup>ο</sup> νόμο της Θερμοδυναμικής, θα μπορούσαμε π.χ. να πούμε ότι: σε ένα κλειστό σύστημα όλες οι φυσικές και χημικές μεταβολές οδηγούν γενικώς σε αύξηση της εντροπίας (το πολύ να παραμείνει σταθερή), ποτέ όμως σε ελάττωσή της.

Η έννοια της εντροπίας είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας στην ερμηνεία όλων των φυσικών φαινομένων. Στη σύντομη αυτή αναφορά δεν μπορούμε, βέβαια, να αναπτύξουμε το όλο θέμα. Θα αρκεστούμε όμως σε λίγα παραδείγματα. Όταν αναμιγνύονται δύο ουσίες  $A$  και  $B$ , τότε η αταξία αυξάνει και συνεπώς αυξάνει και η εντροπία. Εάν όμως η ανάμιξη δύο συστατικών οδηγήσει σε σχηματισμό ιζήματος (στερεά ουσία), τότε η εντροπία θα πρέπει να ελαττωθεί διότι το στερεό σώμα έχει μικρότερη αταξία από το υγρό. Τι συμβαίνει λοιπόν πραγματικά; Αυτό που συμβαίνει είναι ότι κατά την κρυστάλλωση (ή ιζηματοποίηση) έχουμε μία κατ' αρχήν μεν ελάττωση της εντροπίας της ουσίας, αλλά επειδή η εντροπία του «περιβάλλοντος» αυξάνεται περισσότερο, έχουμε και εδώ συνολικά μια αύξηση της εντροπίας του συστήματος.

#### 1.6.4. Ελεύθερη Ενέργεια κατά Gibbs

Με βάση όσα αναφέραμε, προκύπτει το εξής απλό συμπέρασμα ότι σε ένα κλειστό σύστημα όταν η τιμή της εντροπίας φθάσει το μέγιστο, τότε ουσιαστικά δεν θα μπορεί να επέλθει καμία νέα αλλαγή, δηλαδή το σύστημα θα βρίσκεται σε ισορροπία. Το κριτήριο όμως αυτό ισορροπίας δεν ισχύει στα ανοικτά συστήματα.

Σε τέτοιες περιπτώσεις κάνουμε χρήση των θερμοδυναμικών δυναμικών, το χρησιμότερο από τα οποία είναι η ελεύθερη ενέργεια κατά Gibbs (προς τιμή του φυσικοχημικού J.W. Gibbs).

Κάτω από σταθερή πίεση και θερμοκρασία, η μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας ( $\Delta G$ ) ορίζεται από τη σχέση:  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ , όπου  $T$  η θερμοκρασία που διεξάγεται η αντίδραση.

Η ελεύθερη, λοιπόν, ενέργεια ορίζει το μέγιστο διαθέσιμο χρήσιμο έργο, είναι δηλαδή η διαφορά μεταξύ της εκλυόμενης θερμότητας ( $\Delta H$ ) και του συντελεστή  $T\Delta S$ , το οποίο εξ' αιτίας του 2<sup>ου</sup> νόμου της θερμοδυναμικής δε μπορεί να μετατραπεί σε χρήσιμο έργο, είναι δηλαδή η απαραίτητη σπατάλη για να γίνει η αντίδραση.

Η ελεύθερη ενέργεια είναι και αυτή μια συνάρτηση καταστάσεως και, συνεπώς, η  $\Delta G$  εξαρτάται μόνο από την τελική και αρχική τιμή της καταστάσεως.

Είναι εύκολο να συμπεράνουμε ότι όταν η  $\Delta G = 0$ , τότε το σύστημά μας βρίσκεται σε ισορροπία. Όταν όμως η  $\Delta G$  είναι αρνητική, τότε η αντίδραση λαμβάνει χώρα αυθόρμητα (δηλαδή χωρίς την παροχή εξωτερικά ενέργειας). Αντίθετα, θετικές τιμές  $\Delta G$  δηλώνουν ότι η αντίδραση δεν μπορεί να προχωρήσει αυθόρμητα.

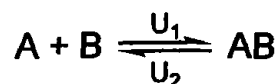
Τέλος, θα αναφέρουμε ότι σε αναλογία με την  $\Delta H^\circ$  έτσι και η  $\Delta G^\circ$  ορίζει την κανονική ελεύθερη ενέργεια σχηματισμού και συμβολίζει τη μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας όταν, τόσο τα αντιδρώντα όσο και τα προϊόντα μιας αντίδρασης, λαμβάνονται στις κανονικές τους καταστάσεις.





### 1.6.5. Ισορροπία Χημικών Αντιδράσεων

Θα υποθέσουμε ότι έχουμε μια τυπική αντίδραση του τύπου:



Είναι γνωστό ότι θεωρητικά όλες οι αντιδράσεις είναι αμφίδρομες, καταλήγουν δηλαδή σε μια ισορροπία. Όταν η ισορροπία αυτή είναι μετατοπισμένη καθαρά προς τα αριστερά ( $u_2 \gg u_1$ ), τότε γνωρίζουμε ότι η αντίδραση είναι πρακτικά ανέφικτη. Όταν όμως  $u_1 = u_2$ , τότε η σύσταση του μίγματος παραμένει αμετάβλητη και έχουμε ισορροπία.

Σε μια γενική αντίδραση του τύπου:  $\alpha A + \beta B \rightleftharpoons \gamma \Gamma + \delta \Delta$

η σταθερά ισορροπίας ορίζεται από τη σχέση:

$$K_{ισορ} = \frac{[\Gamma]^\gamma [\Delta]^\delta}{[A]^\alpha [B]^\beta}$$

Επίσης, είναι γνωστό ότι στα αέρια συστατικά χρησιμοποιούμε αντί των συγκεντρώσεων π.χ.  $[\Delta]^\delta$ , τις μερικές πιέσεις π.χ.  $p^2\Delta$ , ενώ σε περιπτώσεις στερεών ο όρος που αντιστοιχεί στο στερεό συστατικό παραλείπεται από την έκφραση της  $K_{ισορ}$ , επειδή η συγκέντρωση των στερεών συστατικών παραμένει σταθερή.

Σημειώνουμε, επίσης, ότι για τη σωστή έκφραση της  $K_{ισορ}$  θα έπρεπε να χρησιμοποιηθούν οι ενεργές συγκεντρώσεις (ενεργότητες) και όχι οι απλές συγκεντρώσεις των συστατικών. Η χρήση των απλών συγκεντρώσεων αποτελεί μια προσέγγιση.

Όσον αφορά την σταθερά ισορροπίας  $K_{ισορ}$ , αυτή είναι σταθερά για μια ορισμένη θερμοκρασία. Μεταβολή της θερμοκρασίας μεταβάλλει την τιμή της  $K_{ισορ}$ , ως εξής:

- α) Σε μια εξώθερμο αντίδραση η αύξηση της θερμοκρασίας προκαλεί ελάττωση της  $K_{ισορ}$ .
- β) Σε μια ενδόθερμο αντίδραση όμως η αύξηση της θερμοκρασίας

οδηγεί σε αύξηση της  $K_{ισορ}$ .

γενικά, μπορούμε να πούμε ότι η  $K_{ισορ}$  αποτελεί ουσιαστικό χαρακτηριστικό της χημικής αντίδρασης. Εξαρτάται από τη φύση των αντιδρώντων και των προϊόντων, εξαρτάται από τη θερμοκρασία, αλλά είναι ανεξάρτητος από το μέγεθος και τη συγκέντρωση του συστήματος.

Όταν σε ένα σύστημα που βρίσκεται σε ισορροπία επέλθει μεταβολή της συγκέντρωσης ενός των συστατικών του, τότε η ισορροπία του συστήματος μετατοπίζεται έτσι ώστε να εξουδετερώσει τη μεταβολή (αρχή του Le Chatelier-Braun). Τονίζουμε εδώ ότι η μετατόπιση της ισορροπίας, που αναφέραμε, αφορά τη θέση της ισορροπίας όχι όμως τη σταθερά  $K_{ισορ}$ .

### Σημείωση

Σε μια εξώθερμο αντίδραση, σύμφωνα με τα παραπάνω, αύξηση της θερμοκρασίας θα προκαλέσει μετατόπιση της ισορροπίας προς τα αριστερά, αλλά εδώ η  $K_{ισορ}$  δεν παραμένει αμετάβλητη γιατί εξαρτάται από τη θερμοκρασία.

### 1.6.6. Σχέση μεταξύ $K_{ισορ}$ και ελεύθερης ενέργειας

Για μία αντίδραση του τύπου:  $A + B \rightleftharpoons \Gamma + \Delta$

Πριν να αποκατασταθεί η ισορροπία, η μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας δίνεται από τη σχέση:  $\Delta G = \Delta G^\circ + 2,3RT \log \frac{[\Gamma][\Delta]}{[A][B]}$ ,

$R$  = σταθερά ιδανικών αερίων.

Μετά την αποκατάσταση της ισορροπίας  $\Delta G = 0$  και τότε  $\Delta G^\circ = -2,3RT \log \frac{[\Gamma][\Delta]}{[A][B]}$ , όπου τώρα π.χ.  $[\Gamma]$ , κ.τ.λ. είναι συγκεντρώσεις ισορροπίας.

Η σχέση αυτή τροποποιείται εύκολα με την αντικατάσταση της  $K_{ισορ}$ .



ως εξής:

Το καθαίνω.

θα μω δινάει το ΔG° για να  
βρω κι ωρρ.

$$\Delta G^\circ = -2,3RT \log K_{ισορ} \quad \eta \quad K_{ισορ} = 10^{\frac{\Delta G^\circ}{2,3RT}}$$

Η απλή αυτή μαθηματική σχέση συνδέει δύο πολύ χρήσιμα μεγέθη όπως την  $\Delta G^\circ$  με την  $K_{ισορ}$ .

Όπως μπορούμε εύκολα να επαληθεύσουμε, όταν η  $\Delta G^\circ = 0$ , τότε η  $K_{ισορ} = 1$ .

Ανάλογα, σε αρνητικές τιμές  $\Delta G^\circ$  η  $K_{ισορ} > 1$ , ενώ σε θετικές τιμές  $\Delta G^\circ$  η  $K_{ισορ} < 1$ . Με άλλα λόγια, μπορούμε να πούμε ότι όταν γνωρίζουμε αν η  $K_{ισορ}$ , σε κανονικές συνθήκες, είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη του 1, μπορούμε να αποφασίσουμε εάν η συγκεκριμένη αντίδραση θα είναι αυθόρμητη ή όχι.

Αυτός ο απλός συσχετισμός μεταξύ θερμοδυναμικής και χημικής ισορροπίας μας οδηγεί σε πολύ χρήσιμα συμπεράσματα.

### 1.7. Κινητική Χημικών Αντιδράσεων

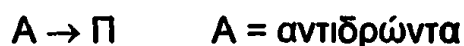
Έχουμε ήδη αναφέρει ότι η θερμοδυναμική των αντιδράσεων είναι σε θέση να μας δώσει σημαντικές πληροφορίες για μια δεδομένη χημική αντίδραση. Σε κανένα σημείο όμως δεν έγινε αναφορά για την ταχύτητα μιας αντίδρασης. Το στοιχείο του χρόνου δεν συμπεριλαμβάνεται στις θερμοδυναμικές εξισώσεις. Όπως γνωρίζουμε, μια θερμοδυναμικά δυνατή αντίδραση θα λάβει χώρα μόνο όταν η ταχύτητά της δεν είναι αμελητέα.

Στο κεφάλαιο αυτό θα μελετήσουμε τους κανόνες που διέπουν την ταχύτητα με την οποία γίνεται μια αντίδραση (Χημική Κινητική), καθώς και το σημαντικότερο φαινόμενο της κατάλυσης (δηλ. της επιτάχυνσης μιας αντίδρασης) που είναι καθοριστικής σημασίας στους ζωντανούς οργανισμούς.

Γενικά, μπορούμε να πούμε ότι η ταχύτητα ( $υ$ ) μιας αντίδρασης εξαρτάται από τη συγκέντρωση των αντιδρώντων σωμάτων (ή από τις μερικές πιέσεις στην περίπτωση αερίων).

Η λογική της παραπάνω πρότασης είναι απλή. Όσο περισσότερα μόρια υπάρχουν σε ένα σύστημα, τόσο μεγαλύτερος θα είναι και ο αριθμός των συγκρούσεων μεταξύ τους, συγκρούσεις οι οποίες θα επιφέρουν και την αντίδραση.

Για μια απλή αντίδραση του τύπου:

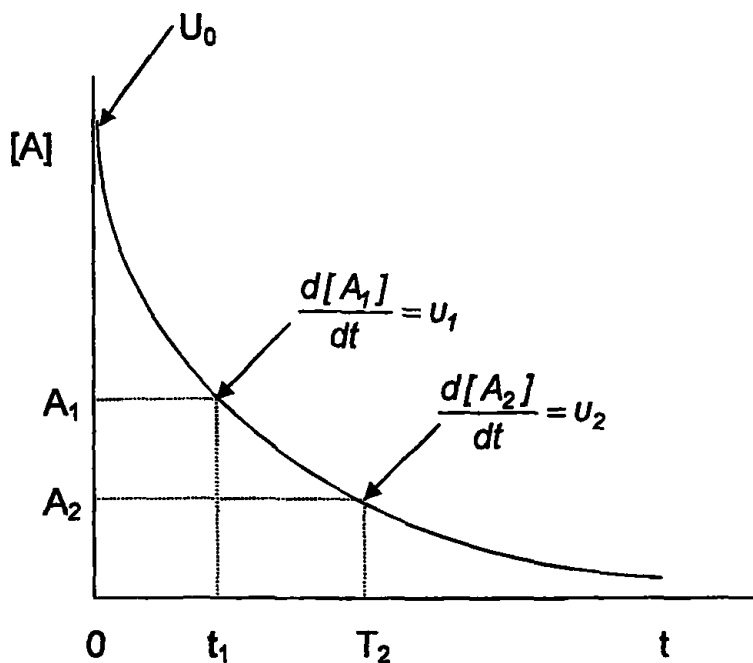


$$υ = -\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[\Pi]}{dt}, \text{ που σημαίνει ότι η ταχύτητα } (υ) \text{ εκφράζεται είτε με}$$

τη μεταβολή (ελάττωση αρνητικό πρόσημο) της συγκέντρωσης των αντιδρώντων στη μονάδα του χρόνου, είτε όμως με την αύξηση της συγκέντρωσης των προϊόντων στη μονάδα του χρόνου. Οι διαστάσεις μιας ταχύτητας θα είναι προφανώς  $M^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$  [δηλαδή (συγκέντρωση)<sup>-1</sup> (χρόνος)<sup>-1</sup>].

Εάν τώρα, παρατηρήσουμε τη μεταβολή της  $[A]$  στο χρόνο, θα πρέπει να πάρουμε μια φθίνουσα καμπύλη, η οποία δηλώνει ότι η ταχύτητα μιας χημικής αντίδρασης μειώνεται με το χρόνο, όμως δεν γίνεται ποτέ μηδέν (ασυμπτωτική στον οριζόντιο άξονα).



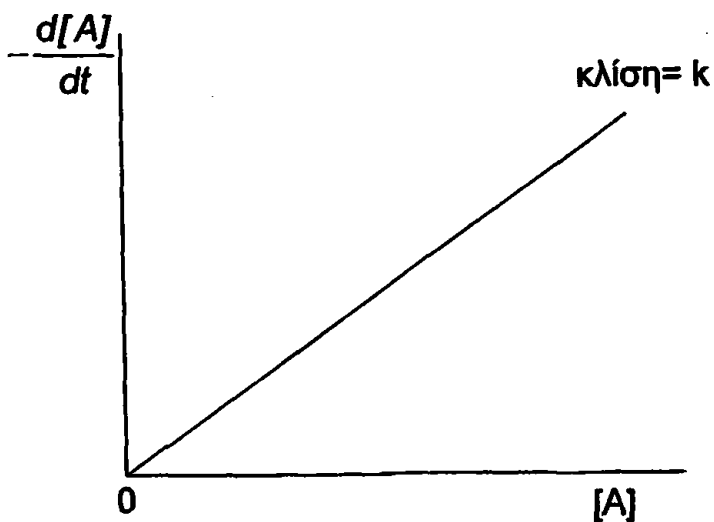


Όπου  $u_0$  = αρχική μέγιστη ταχύτητα

$u_1, u_2$  = ταχύτητα στον χρόνο  $t_1$  και  $t_2$  αντίστοιχα

Παρατηρούμε ότι στην καμπύλη αυτή οι ταχύτητες  $u_1$  και  $u_2$  εκφράζονται από την κλίση της καμπύλης στα σημεία  $t_1$  και  $t_2$ . Από την άλλη πλευρά, είναι κατανοητό ότι η στιγμιαία μεταβολή της [A] δηλ.

$\frac{d[A]}{dt}$ , ως προς το χρόνο, θα είναι ευθέως ανάλογη της [A].



Με άλλα λόγια  $\left( \frac{d[A]}{dt} = -k[A] \right)$ , όπου  $k$ =σταθερά ταχύτητας της αντίδρασης.

### 1.7.1. Τάξη αντίδρασης

Ας θυμηθούμε ότι για μια αντίδραση του τύπου  $A \rightarrow \Pi$  έχουμε δώσει την ταχύτητα με τη σχέση  $v = \frac{d[A]}{dt} = -k[A]$ . Στην περίπτωση αυτή,

φαίνεται καθαρά ότι η ταχύτητα της αντίδρασης αυτής εξαρτάται μόνο από τη συγκέντρωση του αντιδρώντος  $A$ . Μια τέτοια αντίδραση ονομάζεται αντίδραση «πρώτης τάξεως». Με το ίδιο σκεπτικό για μια αντίδραση του τύπου:  $A + B \rightarrow \Pi$  ή  $2A \rightarrow \Pi$  θα είχαμε μια κινητική εξίσωση του τύπου:

$$v = -\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = \frac{d[\Pi]}{dt} = k_2[A][B] \quad \text{ή} \quad v = k_2[A]^2.$$

αναφερόμαστε σε αντιδράσεις «δευτέρας τάξεως».

Γενικά, μπορούμε να πούμε ότι η τάξη μιας αντίδρασης δίνεται από το άθροισμα των εκθετών των συγκεντρώσεων που εμφανίζονται στην κινητική εξίσωση. Μια αντίδραση μπορεί να είναι 1<sup>ης</sup>, 2<sup>ης</sup>, 3<sup>ης</sup> ή και 2/3<sup>ων</sup> τάξης, ακόμα και μηδενικής τάξης.

Στην τελευταία αυτή περίπτωση η ταχύτητα της αντίδρασης θα είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης οποιουδήποτε των αντιδρώντων, δηλαδή θα εκφράζεται με  $v = \frac{d[A]}{dt} = k$ . Θα παραμείνει δηλαδή σταθερά σε όλη τη

διάρκεια της αντίδρασης. Κλασικό παράδειγμα αποτελούν οι φωτοχημικές αντιδράσεις όπου η ταχύτητα εξαρτάται μόνο από την ένταση των φωτονίων που συμμετέχουν στην αντίδραση.

Είναι σημαντικό να κάνουμε εδώ την παρατήρηση ότι η τάξη μιας αντίδρασης δεν πρέπει να συγχέεται με τη μοριακότητά της. Η μοριακότητα μιας αντίδρασης δίνεται από τον αριθμό των μορίων που θα αντιδράσουν για το σχηματισμό του προϊόντος (ή προϊόντων). Μια τριμοριακή αντίδραση μπορεί να είναι είτε πρώτης είτε δευτέρας είτε



τρίτης τάξεως. Αυτό εξαρτάται από το καθοριστικό βήμα της αντίδρασης και προκύπτει από την επεξεργασία πειραματικών δεδομένων. Μοριακότητα «μηδέν» ή «κλασματική» δεν μπορεί να υπάρξει.

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, μπορούμε τώρα να παρατηρήσουμε ότι η ταχύτητα μιας χημικής αντίδρασης δεν είναι σταθερή αλλά μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης και εξαρτάται από τη συγκέντρωση των αντιδρώντων, τη θερμοκρασία, από την ύπαρξη καταλυτών και από το pH (ιδιαίτερα για ενζυμικές αντιδράσεις).

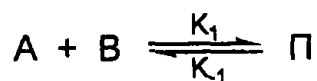
Καταλύτες είναι γενικά ουσίες που αυξάνουν την ταχύτητα μιας αντίδρασης. Η επίδραση των καταλυτών γίνεται έμμεσα με τη μείωση της ενέργειας ενεργοποίησης ( $E_a$ ) μιας αντίδρασης. Η μείωση της  $E_a$  είναι αυτή που οδηγεί στην αύξηση της ταχύτητας μιας αντίδρασης διότι η αντίδραση γίνεται ευκολότερα.

Όσον αφορά την σταθερά ταχύτητας  $k$ , αυτή εξαρτάται από τη φύση των αντιδρώντων και από τη θερμοκρασία.

Εδώ, πρέπει να τονίσουμε επίσης ότι η επίδραση της θερμοκρασίας στην ταχύτητα μιας αντίδρασης είναι κατά κανόνα ανεξάρτητη από την επίδρασή της στην σταθερά ισορροπίας  $K_{ισορ}$ .

### 1.7.2. Σχέση μεταξύ $K_{ισορ}$ και σταθεράς ταχύτητας

Ας πάρουμε για παράδειγμα μια αντίδραση ισορροπίας του τύπου:



όπου  $k_1$  και  $k_{-1}$  οι σταθερές ταχύτητας προς τα δεξιά και προς τα αριστερά.

Οι αντίστοιχες ταχύτητες τώρα θα είναι:

$$v_1 = \frac{d[\Gamma]}{dt} = k_1[A][B] \quad \text{και} \quad v_{-1} = -\frac{d[\Gamma]}{dt} = k_{-1}[\Gamma].$$

Στην ισορροπία θα πρέπει:  $u_1 = u_{-1}$  και  $\frac{d[\Pi]}{dt} = 0$

Τότε, μπορούμε να γράψουμε:

$$k_1 [A]_{ισορ} [B]_{ισορ} = k_{-1} [\Pi]_{ισορ} \quad \text{και} \quad \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[\Pi]_{ισορ}}{[A]_{ισορ} [B]_{ισορ}} = K_{ισορ}.$$

Έχουμε δηλαδή ως συμπέρασμα ότι η σταθερά ισορροπίας μιας αντίδρασης ( $K_{ισορ}$ ) ισούται με το λόγο των δύο σταθερών ταχυτήτων της

αμφίδρομης αντίδρασης:  $K_{ισορ} = \frac{k_1}{k_{-1}}$

505

### 1.7.3. Επίδραση της θερμοκρασίας επί της σταθεράς ταχύτητας

Σε μια αυθόρμητη αντίδραση του τύπου  $A + B \rightarrow \Pi$ , τα αντιδρώντα A και B βρίσκονται ενεργειακά υψηλότερα από το προϊόν Π. Για να σχηματισθεί όμως το προϊόν, πρέπει τα αντιδρώντα να ξεπεράσουν ένα ενεργειακό φραγμό που τα οδηγεί στο ενδιάμεσο ενεργοποιημένο σύμπλοκο  $[AB]^*$ . Η ενέργεια που απαιτείται για το σχηματισμό του ενεργοποιημένου συμπλόκου ονομάζεται ενέργεια ενεργοποίησης:  $E_a$ .

Η ταχύτητα μιας αντίδρασης τώρα είναι αντιστρόφως ανάλογη του μεγέθους της  $E_a$ . Όσο μεγαλύτερη είναι  $E_a$ , τόσο βραδύτερη θα είναι μια αντίδραση.

Πειράματα του Σουηδού χημικού Arrhenius οδήγησαν σε μια ποσοτική σχέση μεταξύ σταθεράς ταχύτητας,  $E_a$  και θερμοκρασίας, η οποία είναι γνωστή ως εξίσωση Arrhenius:

$$k = A e^{-\frac{E_a}{RT}} \quad \text{ή} \quad \ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

όπου  $k$  = σταθερά ταχύτητας,  $A$  = σταθερά Arrhenius,

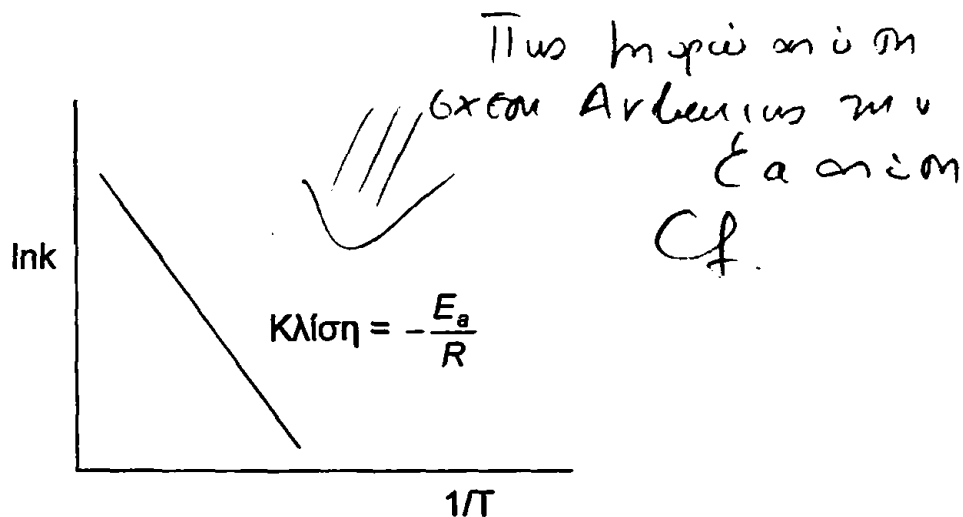
$R$  = παγκόσμια σταθερά αερίων και  $T$  = απόλυτος θερμοκρασία.





Συνεπώς, σε μια οποιαδήποτε χημική αντίδραση, η ταχύτητα και βέβαια και η  $k$ , μεταβάλλεται ανάλογα με τη θερμοκρασία, δεδομένου ότι η  $E_a$  είναι για μια συγκεκριμένη αντίδραση σταθερά.

Η γραφική παράσταση της  $\ln k$  έναντι του  $1/T$  θα μας δώσει μια ευθεία γραμμή από την κλίση της οποίας μπορούμε να υπολογίσουμε την τιμή της  $E_a$ .



### 1.8. Τα Ουσιώδη Ανόργανα Συστατικά των Ζωντανών Οργανισμών: Ιχνοστοιχεία

Όπως είναι γνωστό, ο κύριος όγκος των ζωντανών οργανισμών απαρτίζεται από τα κυρίαρχα στοιχεία που είναι το H, C, N, O, S. Οι συγκεντρώσεις των στοιχείων αυτών στους οργανισμούς είναι σε μέγεθος γραμμαρίων ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος. Μια δεύτερη κατηγορία στοιχείων είναι τα λεγόμενα μακροστοιχεία, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα Na, Mg, P, Cl, K, Ca. Αποτελούν δομικά συστατικά του οργανισμού, συστατικά των βιολογικών υγρών και είναι απαραίτητα για τη λειτουργία των κυττάρων. Οι συγκεντρώσεις των μακροστοιχείων στον ενήλικα οργανισμό είναι λίγο χαμηλότερες των στοιχείων κορμού, κυμαίνονται όμως ακόμα στην τάξη των ολίγων γραμμαρίων ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος.

Τα υπόλοιπα στοιχεία του περιοδικού συστήματος που έχουν ανιχνευθεί στους οργανισμούς βρίσκονται σε πολύ μικρότερες

συγκεντρώσεις π.χ. της τάξεως  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ . Συγκεντρώσεις αυτού του μεγέθους δεν είναι εύκολα να ανιχνευθούν σε όλες τις περιπτώσεις και γι' αυτό έχουν χαρακτηριστεί με τον όρο ιχνοστοιχεία.

Τα ιχνοστοιχεία κατατάσσονται σε δύο κύριες κατηγορίες. Σε αυτά που αποδεδειγμένα χαρακτηρίζονται ως ουσιώδη, δηλαδή απαραίτητα για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού και σε αυτά που δεν γνωρίζουμε ακόμη εάν η παρουσία τους είναι απαραίτητη. (Η δεύτερη αυτή κατηγορία είναι αντικείμενο έρευνας). Πρόσφατα, έχουν χαρακτηριστεί επιπλέον ως ουσιώδη τα ιχνοστοιχεία Mo, Se, Cr, Ni, V, Si και As.

Εδώ, θα θέλαμε να διευκρινίσουμε ότι ο χαρακτηρισμός ενός στοιχείου ως ουσιώδες για τη ζωή δεν είναι μια εύκολη διαδικασία. Ιδιαίτερα για ιχνοστοιχεία που απαιτούνται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις είναι πολύ δύσκολο να διευκρινισθεί ότι η έλλειψή τους οδηγεί σε θάνατο του οργανισμού. Για να γίνει αυτό, εργαστηριακά σε πειραματόζωα, θα πρέπει να αποκλεισθεί το στοιχείο αυτό, όχι μόνο από τη διατροφή τους, αλλά και από το νερό και τον αέρα, πράγμα όχι εύκολο διότι οι ελάχιστες αυτές συγκεντρώσεις μπορεί να βρίσκονται παντού και είναι πολύ δύσκολο να αποκλεισθεί η είσοδός τους, με κάποιο τρόπο, στον οργανισμό.

Ως ουσιώδες θα ορίσουμε ένα ιχνοστοιχείο όταν η απουσία του, ή η μειωμένη χορήγησή του στον οργανισμό μπορεί να συσχετισθεί με ελαττωματική λειτουργία του οργανισμού και η ελαττωματική αυτή λειτουργία επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα όταν το στοιχείο αυτό χορηγηθεί στις φυσιολογικές συγκεντρώσεις.

Με το σημερινό επίπεδο γνώσης μας αναγνωρίζουμε για το ζωικό βασίλειο τα στοιχεία Si, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Mo και J ως ουσιώδη.

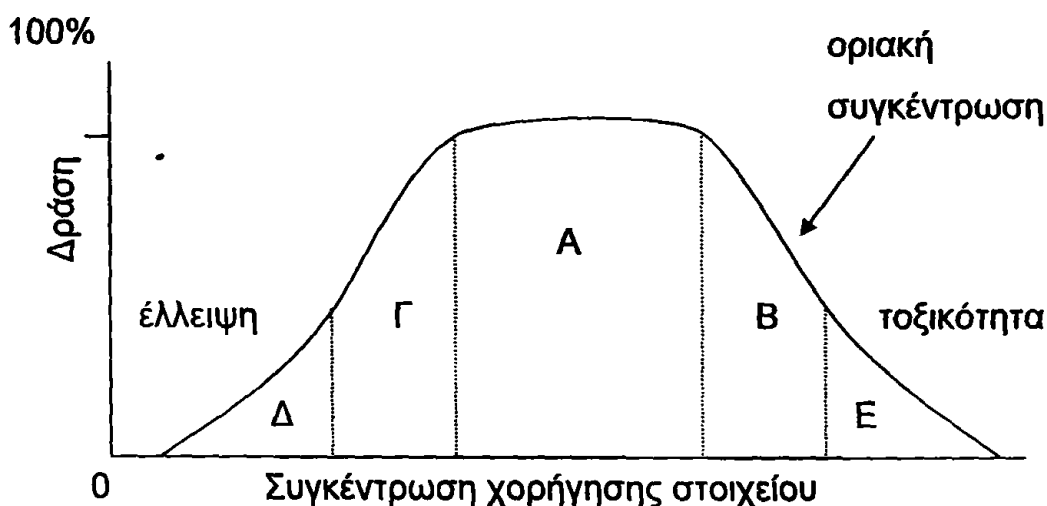
Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα στοιχεία F και Sn έχουν ιδιότητες αυξητικών παραγόντων, πράγμα όμως που δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμα. Όσον αφορά το γνωστό για την τοξικότητα του F έχει πάρει μεγάλη



δημοσιότητα με την πιθανολογούμενη «προστατευτική» δράση του έναντι της τερηδόνας.

Από τα λοιπά ιχνοστοιχεία, ο Fe και ο Zn εμφανίζονται σε σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις από τα υπόλοιπα στοιχεία και πιθανά θα έπρεπε λόγω της κεντρικής τους σημασίας στην λειτουργία του οργανισμού να καταταχθούν σε μια ιδιαίτερη κατηγορία.

Η συνάρτηση της συγκέντρωσης ενός ουσιώδους ιχνοστοιχείου σε σχέση με τη δράση του στον οργανισμό δίνεται από το διάγραμμα του G. Bertrand:



Η συνάρτηση αυτή μεταξύ δόσης και βιολογικής δράσης προέρχεται από τις μελέτες του Bertrand, στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, σχετικά με τα αποτελέσματα στέρησης και επαναχορήγησης των ιχνοστοιχείων γενικότερα. Ο κανόνας του Bertrand δεν αφορά βέβαια μόνο τα ιχνοστοιχεία, αλλά ισχύει για όλα τα στοιχεία. Κάθε συγκεκριμένο ουσιώδες στοιχείο έχει τη δική του καμπύλη δόσης/δράσης που έχει το ίδιο γενικά σχήμα, διαφέρει, όμως, ως προς το εύρος της κορυφής.

Το πόρισμα από την μελέτη της συνάρτησης αυτής είναι ότι για κάθε στοιχείο του οργανισμού υπάρχει μια «ασφαλής» ιδανική συγκέντρωση (περιοχή A) και ότι εκτός της περιοχής αυτής, όλα τα

στοιχεία μπορεί να είναι δυνητικά τοξικά. Π.χ. οι συγκεντρώσεις της περιοχής Δ υποδηλώνουν έλλειψη του στοιχείου, ενώ η περιοχή Ε τοξικότητα, λόγω υπερβολικής συγκέντρωσης. Οι περιοχές Β και Γ είναι σαφές ότι υποδηλώνουν οριακές συγκεντρώσεις, όπου τα αναμενόμενα συμπτώματα δεν έχουν ακόμα πλήρως εμφανισθεί.

Σαν παράδειγμα, τα στοιχεία Se, Cr, As που είναι γνωστά ότι είναι τοξικά, έχει βρεθεί ότι είναι αναγκαία στον οργανισμό σε συγκεκριμένες χαμηλές συγκεντρώσεις. Οι «ασφαλείς» συγκεντρώσεις για τα περισσότερα των ιχνοστοιχείων είναι γνωστές για ορισμένα άλλα, όπως π.χ. V, Ni, Si, As όμως παραμένουν ακόμα άγνωστες.

#### Προτεινόμενες ασφαλείς τιμές πρόσληψης για ενήλικους

Στοιχείο	Πρόσληψη (mg/d)
Fe (άνδρες)	10
Fe (γυναίκες)	18
Zn	15
Mn	2.5 - 5.0
F	1.5 - 4.0
Cu	2.0 - 3.0
Mo	0.15 - 0.5
Cr	0.05 - 0.2
Se	0.05 - 0.2
I	0.15

#### 1.8.1. Μηχανισμός δράσης Ιχνοστοιχείων

Πριν εξετάσουμε τον πιθανό μηχανισμό δράσης των ιχνοστοιχείων στον ανθρώπινο οργανισμό θα πρέπει να παρατηρήσουμε ότι οι γνώσεις μας για τον ακριβή τρόπο δράσης τους είναι ελλιπείς. Παρόλα αυτά, ορισμένα στοιχεία από την αλληλοδιαδοχή των δράσεων μπορούν να



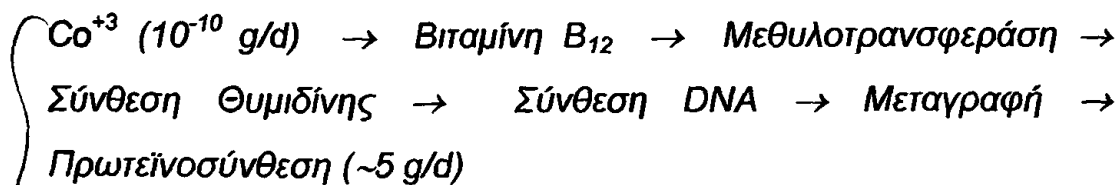
ξεχωρίσουν και έχουν επαρκώς τεκμηριωθεί.

Ας δούμε όμως πρώτα ένα παράδειγμα. Το Co είναι ένα ουσιώδες ιχνοστοιχείο και συστατικό της βιταμίνης B<sub>12</sub>. Ο ημερήσιος ρυθμός μετατροπής του Co στον ενήλικα ανθρώπινο οργανισμό είναι ~100 ng/d, ενώ η συγκέντρωση της B<sub>12</sub> στο αίμα είναι 5 ng/d. Έλλειψη της βιταμίνης B<sub>12</sub> είναι γνωστό ότι επιφέρει την κακοήθη αναιμία. Στο παράδειγμα αυτό βλέπουμε πως μια τόσο χαμηλή συγκέντρωση π.χ. Co είναι δυνατό να ρυθμίζει τόσο αποτελεσματικά την υγεία μας.

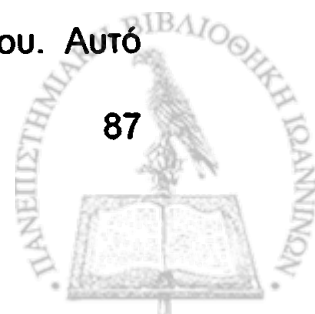
Θα αναφερθούμε τώρα στα γνωστότερα χαρακτηριστικά του μηχανισμού δράσης των ιχνοστοιχείων, όπως η ενισχυτική δράση, η εξειδίκευση και η ομοιοστατική ρύθμιση.

**Ενισχυτική δράση:** Όλα τα μέχρι τώρα γνωστά ουσιώδη ιχνοστοιχεία του οργανισμού μας είτε είναι συστατικά μακρομορίων είτε αντιδρούν με αυτά για να δώσουν λειτουργικά μόρια, όπως π.χ. ορμόνες ή ένζυμα. Τα ένζυμα (και οι ορμόνες) επιδρούν ως γνωστόν επάνω σε μεγαλύτερες ποσότητες υποστρωμάτων, ορισμένα εκ των οποίων ρυθμίζουν τη δράση άλλων συστατικών του οργανισμού. Η διαδοχή αυτή των αλληλεπιδράσεων λειτουργεί ως μια αντίδραση τύπου καταρράκτη με αρχικό σκέλος την ελάχιστη αλλά απαραίτητη συγκέντρωση του ιχνοστοιχείου στον οργανισμό.

Στο κλασικό παράδειγμα της δράσης του κοβαλτίου, βλέπουμε πως η απαραίτητη για την λειτουργία του οργανισμού πρωτεϊνοσύνθεση ρυθμίζεται από το στοιχείο αυτό:



**Εξειδίκευση:** Η in vivo δράση των στοιχείων είναι απόλυτα εξειδικευμένη. Έλλειψη ενός συγκεκριμένου ιχνοστοιχείου δεν μπορεί να καλυφθεί με χορήγηση ενός άλλου χημικά συγγενούς στοιχείου. Αυτό



έρχεται σε αντίθεση με τη μικρότερη εξειδίκευση των στοιχείων αυτών σε in vitro συστήματα. Η εξήγηση για τη διαφορά αυτή βρίσκεται στην παρουσία ειδικών μορίων – μεταφορέων στον οργανισμό που έχουν την ιδιότητα αναγνώρισης και μεταφοράς των συγκεκριμένων στοιχείων στον ειδικό χώρο δράσης τους.

Είναι γνωστές συγκεκριμένες πρωτεΐνες πλάσματος, όπως π.χ. η τρανσφερίνη (Fe) η σερούλοπλασμίνη (Cu), η αλβουμίνη, η α-μακροσφαιρίνη, η τρανσμαγγανίνη (Mn) και η νικελοπλασμίνη (Ni), που παρουσιάζουν τέτοια δράση.

Η εξειδίκευση των ιχνοστοιχείων ως προς τον τρόπο μεταφοράς συνοδεύεται και με μια περαιτέρω εξειδίκευση στο σημείο δράσης τους. Στο σημείο αυτό η δραστικότητα του ιχνοστοιχείου εξαρτάται από παράγοντες όπως το σθένος, το δυναμικό οξειδοαναγωγής, αριθμό συναρμογής και γεωμετρία συναρμογής.

Εδώ, πρέπει να τονίσουμε ότι ειδικά για ιχνοστοιχεία που ανήκουν στην κατηγορία στοιχείων μεταπτώσεως, η βιολογική δράση τους είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ιδιότητά τους να σχηματίζουν ενώσεις συναρμογής (σύμπλοκες ενώσεις).

**Ομοιοστατική ρύθμιση:** Οι οργανισμοί διαθέτουν ισχυρότατους και αποτελεσματικούς μηχανισμούς ομοιοστασίας για να διατηρήσουν τη συγκέντρωση ενός ιχνοστοιχείου στον τόπο δράσης του σε «φυσιολογικά» επίπεδα, ανεξάρτητα από την χορήγησή τους, η οποία μπορεί να κυμαίνεται σε ένα ευρύ φάσμα.

Οι ακριβείς ομοιοστατικοί μηχανισμοί όλων των ιχνοστοιχείων δεν είναι ακόμα γνωστοί. Από τις μέχρι τώρα γνώσεις μας, μπορούμε όμως να υποθέσουμε ότι αυτό γίνεται με τρεις κυρίως τρόπους:

- α) Τη ρυθμιστική ικανότητα των μορίων – μεταφοράς.
- β) Τον έλεγχο των μηχανισμών απορρόφησης στο γαστρεντερικό σωλήνα.
- γ) Τον έλεγχο των μηχανισμών απέκκρισης.



- Η ρυθμιστική ικανότητα των πρωτεϊνών μεταφοράς είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Πολλές ειδικές πρωτεΐνες είναι συνήθως υποκορεσμένες στο συγκεκριμένο στοιχείο, δηλαδή μεταφέρουν λιγότερα ιόντα μετάλλου από ό,τι επιτρέπει η δεσμευτική τους ικανότητα. Η υπολειπόμενη δεσμευτική ικανότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις περιπτώσεις εκείνες όπου παρατηρείται περίσσεια χορήγησης. Με τον τρόπο αυτό, αποφεύγεται η τοξικότητα. Κλασικό παράδειγμα είναι η τρανσφερίνη, μια πρωτεΐνη μεταφοράς σιδήρου, που κανονικά μεταφέρει το 1/3 της ικανότητάς της, τα υπόλοιπα 2/3 μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις περίσσειας σιδήρου.
- Ο έλεγχος των μηχανισμών απορρόφησης είναι και ο σημαντικότερος τρόπος ομοιοστατικής ρύθμισης. Οι διάφορες χημικές αντιδράσεις των ιχνοστοιχείων στον εντερικό κύκλο εξαρτώνται κυρίως από το pH. Ορισμένα ανιόντα όπως  $F^-$ ,  $SeO_3^-$  και  $J^-$  δεν επηρεάζονται από το pH σε σημαντικό βαθμό και μπορούν να απορροφηθούν ελεύθερα. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο με τα περισσότερα κατιόντα των στοιχείων μεταπτώσεως. Τα κατιόντα αυτά είναι ευδιάλυτα στο όξινο pH του στομάχου, θα σχημάτιζαν όμως αδιάλυτα υδροξύλια εισερχόμενα στο αλκαλικό περιβάλλον του εντέρου. Αυτό αποφεύγεται με τον σχηματισμό ενώσεων συναρμογής ή χηλικών ενώσεων με συνδέτες που έχουν την ικανότητα να ανταγωνίζονται τα υδροξυλιόντα.

Τέτοιες χηλικές ενώσεις μπορεί να είναι παρόντες κατ' ευθείαν στην τροφή και έτσι να απορροφηθούν αμετάβλητες από το επιθήλιο, όπως π.χ. το σύμπλοκο αίμης-Fe.

Είναι όμως επίσης δυνατό τέτοια σύμπλοκα να υδρολυθούν στο όξινο περιβάλλον του στομάχου και να δώσουν τη θέση τους σε νέα σύμπλοκα με μεγαλύτερη χημική συγγένεια για το στοιχείο.

Ως συνδέτες (ligands) εμφανίζονται σε τέτοιες περιπτώσεις

διάφορα αμινοξέα ή σάκχαρα.

Ένα άλλο σημείο ρύθμισης εμφανίζεται στο στάδιο της διαμεμβρανικής μεταφοράς των ιχνοστοιχείων, που πιθανότατα γίνεται με τον μηχανισμό της ενεργούς μεταφοράς (ATP). Ο ρυθμός μεταφοράς είναι αντιστρόφως ανάλογος της συγκέντρωσης του κατιόντος, πράγμα που δηλώνει ρυθμιστικό μηχανισμό.

Ως ένα τρίτο σημείο ρύθμισης μπορούμε να θεωρήσουμε την δράση των πρωτεϊνών αποθήκευσης. Όπως είναι γνωστό για το Fe και Zn, τα δύο αυτά ιχνοστοιχεία όταν εισέλθουν μέσα στο κύτταρο δεσμεύονται από ειδικές πρωτεΐνες αποθήκευσης που είναι η φερριτίνη και η μεταλλοθειονίνη αντίστοιχα. Έχει παρατηρηθεί ότι υψηλές συγκεντρώσεις Zn στον ορό επάγουν τη σύνθεση μεταλλοθειονίνης δεσμεύοντας περισσότερο Zn, ώστε να μειωθούν τα επίπεδα ελεύθερου ιόντος. Ο τρόπος αυτός ρύθμισης πιθανά να ισχύει εκτός από το Zn και για τα ιόντα σιδήρου και χαλκού.

- Η απομάκρυνση (απέκκριση) των ιχνοστοιχείων γίνεται κυρίως από τα νεφρά. Οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί στο στάδιο της απέκκρισης δεν είναι γνωστοί. Είναι όμως γνωστό ότι υψηλές συγκεντρώσεις ορισμένων ανιόντων, όπως το  $F^-$  και  $J^-$  και μετάλλων όπως Se και Cr απομακρύνονται αποτελεσματικά με τα ούρα.

### 1.8.2. Παραδείγματα δράσης Ιχνοστοιχείων

Χωρίς αμφιβολία, τα ιχνοστοιχεία παίζουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο στον οργανισμό μας. Είναι επίσης γνωστό ότι ανεπάρκεια ορισμένων ιχνοστοιχείων επιφέρει σημαντικές δυσλειτουργίες στον οργανισμό και μερικές φορές ακόμη και το θάνατο. Έτσι, είναι κατανοητό ότι η έρευνα στον τομέα αυτό ενισχύεται σημαντικά τα τελευταία χρόνια, διότι υπάρχουν ακόμα πολλά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν.

Στη σύντομη αυτή ανασκόπηση που επιχειρούμε, είναι βέβαια αδύνατο να καλύψουμε όλο το πεδίο της μελέτης των ιχνοστοιχείων. Θα





περιοριστούμε εδώ απλά να αναφέρουμε παραδείγματα όπως το ιώδιο, το χρώμιο και το πυρίτιο. Η επιλογή δεν έγινε τυχαία. Το ιώδιο είναι το στοιχείο για το οποίο γνωρίζουμε τα περισσότερα πράγματα, ενώ το πυρίτιο είναι ένα «νεότερο» ιχνοστοιχείο για το οποίο η έρευνα μόλις έχει αρχίσει. Το χρώμιο κατέχει μια ενδιάμεση θέση.

### Ιώδιο

Το ιώδιο μπορούμε να πούμε ότι είναι το γνωστότερο ιχνοστοιχείο. Η δράση του ιωδίου εντοπίζεται στον θυρεοειδή αδένα. Έλλειψη ιωδίου, γνωστό από την αρχαιότητα, οδηγεί σε βρογχοκήλη. Το ιώδιο ενσωματώνεται με γνωστούς μηχανισμούς στο αδρανές μόριο της θυρονίνης που είναι ένα αμινοξύ παράγωγο της τυροσίνης. Η ιωδίωση της θυρονίνης δίνει την τριωδοθυρονίνη και την θυροξίνη ( $T_3$  και  $T_4$ ) που είναι οι ορμόνες του θυρεοειδούς αδένα. Οι γνωστές και ποικίλες δράσεις των ορμονών αυτών είναι, λοιπόν, το αποτέλεσμα της ιωδιώσεως της βιολογικά αδρανούς θυρονίνης. Το ιώδιο βρίσκεται αρκετά διαδεδομένο στον ανθρώπινο οργανισμό με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις να εμφανίζονται στις ωοθήκες, όμως η βιολογική του δράση επικεντρώνεται μόνο στον θυρεοειδή αδένα. Έλλειψη ιωδίου σε πειραματόζωα, ανεξάρτητα από τη λειτουργία του θυρεοειδούς, έχει παρατηρηθεί ότι ευθύνεται για δυσπλασία του μαστού που θεραπεύεται με χορήγηση ιωδίου (όχι όμως θυρεοειδών ορμονών).

Τα επίπεδα ιωδίου τόσο στον άνθρωπο, όσο και στα ζώα συσχετίζονται με την περιεκτικότητα του εδάφους, των υδάτων και του αέρα σε ιώδιο. Σε περιοχές όπου το έδαφος είναι πτωχό σε ιώδιο, γίνεται προσθήκη του στοιχείου στο μαγειρικό άλας, κυρίως με τη μορφή του  $KI$  (100  $\mu g/g$ ). Παρότι ενέργειες αυτού του τύπου έχουν βοηθήσει αρκετά στην αντιμετώπιση του προβλήματος της έλλειψης ιωδίου σε πολλές περιοχές, η έλλειψη ιωδίου παραμένει ένα παγκόσμιο πρόβλημα.

Η ημερήσια απαραίτητη χορήγηση ιωδίου για ενήλικες είναι της



τάξεως 75-150  $\mu\text{g}/\text{d}$ .

### Χρώμιο

Από το 1959 γνωρίζουμε ότι το χρώμιο είναι απαραίτητο για τον μεταβολισμό της γλυκόζης σε επιμύς. Μετά από επίπονα πειράματα καθαρισμού και απομόνωσης, το δραστικό συστατικό βρέθηκε να είναι το  $\text{Cr}^{+3}$ . Το χρώμιο με τη μορφή του τρισθενούς κατιόντος του, αλλά και τη μορφή συγκεκριμένων ανόργανων συμπλόκων του, δρα στο πρώτο στάδιο του μεταβολισμού των υδατανθράκων, όπου επίσης εντοπίζεται και η δράση της ινσουλίνης.

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι η δράση του χρωμίου απαιτεί την παρουσία της ορμόνης ινσουλίνη. Το χρώμιο έχει επίσης ανιχνευθεί και ως συστατικό του παράγοντα GTF (glucose tolerance factor).

Πιθανά να έχουμε εδώ μια μορφή ενίσχυσης της δράσης της ορμόνης.

Σε πειράματα παντελούς αποκλεισμού του χρωμίου από το διαιτολόγιο επιμύων παρατηρήθηκε ότι τα πειραματόζωα έδειξαν συμπτώματα διαβήτη, με έντονη υπεργλυκοζαιμία, γλυκοζουρία και υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ορού.

Στον άνθρωπο, η έλλειψη χρωμίου δεν μπορεί να διαγνωσθεί απλά με τον προσδιορισμό του στοιχείου στα βιολογικά υγρά. Η έλλειψή του προσδιορίζεται έμμεσα με κλινικά δεδομένα, όπως ελαττωματική ανοχή γλυκόζης και υψηλά επίπεδα ινσουλίνης. Οι επιπτώσεις αυτές διορθώνονται μετά από χορήγηση φυσιολογικής ποσότητας χρωμίου. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι το χρώμιο ευθύνεται για την ελάττωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης στον άνθρωπο. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της LDL-χοληστερόλης με ταυτόχρονη αύξηση του ποσοστού της HDL-χοληστερόλης.

Οι αναγκαίες ημερήσιες απαιτήσεις για χρώμιο είναι 50-200  $\mu\text{g}/\text{d}$ . Η



ποσότητα αυτή όμως δεν παρέχεται από το τυπικό διαιτολόγιο πολλών χωρών, όπως π.χ. την Φιλανδία. Έλλειψη χρωμίου είναι γνωστή επίσης και σε πολλές χώρες με οξεία προβλήματα διατροφής.

### Σημείωση

Ορισμένα χαρακτηριστικά των διαιτητικών απαιτήσεων για το ιχνοστοιχείο χρώμιο είναι κοινά και με άλλα ιχνοστοιχεία όπως Cu, Zn και Se, παρόλο που η βιολογική δραστηριότητα των ιχνοστοιχείων αυτών είναι διαφορετική, π.χ.:

- Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές επιπλοκές στην υγεία του ανθρώπου από έλλειψη των στοιχείων π.χ. Zn (στην Περσία) και Se (στην Κίνα).
- Και για τα τέσσερα αυτά ιχνοστοιχεία (Cr, Cu, Zn, Se) είναι γνωστές οι αναγκαίες ημερήσιες συγκεντρώσεις.
- Υπάρχει το σοβαρό ερώτημα κατά πόσο οι οριακές συγκεντρώσεις των στοιχείων αυτών στον ανθρώπινο οργανισμό, αν και είναι δύσκολο να προσδιορισθούν επακριβώς, παρουσιάζουν κίνδυνο για την υγεία.
- Η ποσότητα των ιχνοστοιχείων αυτών στο διαιτολόγιό μας είναι δύσκολο να ανιχνευθεί διότι συχνά παρατηρούνται αλληλεπιδράσεις των στοιχείων αυτών με άλλα συστατικά της τροφής. Τροφές ζωικής προέλευσης είναι καλές πηγές για τα στοιχεία Cr και Zn, ενώ το Se υπερτερεί στα φυτικά προϊόντα. Παρουσία βιταμίνης C έχει παρατηρηθεί ότι ελαττώνεται η βιοδιαθεσιμότητα του χαλκού και σε ορισμένο βαθμό και του σεληνίου. Τα φαινόμενα αυτά δείχνουν ότι δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί με κάποια σοβαρότητα ποιο είδος διατροφής θα μπορούσε να μας εξασφαλίσει τις επιθυμητές συγκεντρώσεις των στοιχείων αυτών σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού.
- Δεν υπάρχουν προς το παρόν ευαίσθητες διαγνωστικές δοκιμασίες

των τεσσάρων αυτών ιχνοστοιχείων για την ανίχνευση των οριακών συγκεντρώσεων. Αυτό φαίνεται να είναι και το κυριότερο πρόβλημα από πλευράς δημόσιας υγείας, κυρίως στις υπό ανάπτυξη χώρες.

### Πυρίτιο

Το πυρίτιο είναι γνωστό ως βιολογικό συστατικό από την αρχή του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Άμεση απόδειξη όμως για αυτό δόθηκε το 1970 όταν βρέθηκε ότι το Si συσσωρεύεται σε ποσοστό 0.5% στην στενή οστεοποιητική περιοχή του οστού. Στην περιοχή αυτή υπάρχει 10 φορές περισσότερο Si παρά ασβέστιο. Στις ωριμότερες περιοχές του οστού, όπου έχουμε εναπόθεση ασβεστίου, η συγκέντρωση του πυριτίου ελαττώνεται δραστικά.

Σε προσεκτικά πειράματα που έγιναν σε κοτόπουλα και επίμυες, παρατηρήθηκε ότι έλλειψη Si επιφέρει παραμόρφωση του σκελετού των πειραματόζων, καθώς και καθυστέρηση της ανάπτυξής τους. Οι ανωμαλίες αυτές διορθώθηκαν σε σημαντικό βαθμό μετά από προσθήκη 500 μg/g αλάτων πυριτίου στο διαιτολόγιο των πειραματοζών. Τα στοιχεία αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το πυρίτιο είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο.

Ο μηχανισμός δράσης του πυριτίου δεν είναι ακόμα γνωστός. Ως πιθανά σημεία δράσεώς του μπορούμε να αναφέρουμε:

1. Ιστοί πλούσιοι σε βλεννοπολυσακχαρίτες (περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις πυριτίου)
2. Το κολλαγόνο. Έχει βρεθεί ότι το Si είναι στενά συνδεδεμένο με το κολλαγόνο και ότι έλλειψη πυριτίου ελαττώνει τη συγκέντρωση κολλαγόνου στα οστά
3. Το πυρίτιο βρίσκεται συγκεντρωμένο στα μιτοχόνδρια των οστεοβλαστών

Οι διαιτητικές απαιτήσεις για πυρίτιο σε επίμυες είναι πιθανά της τάξεως 1-100 μg/g διαίτης. Οι διαιτητικές ανάγκες για τον άνθρωπο δεν



είναι γνωστές.

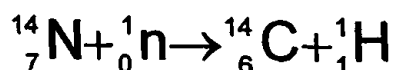
Τέλος, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι το πυρίτιο μπορεί να προστατεύσει τον οργανισμό από καρδιαγγειακές παθήσεις.

Αναφέραμε την περίπτωση του πυριτίου στην σύντομη αυτή ανασκόπηση περί ιχνοστοιχείων, ως ένα παράδειγμα στοιχείου για το οποίο η έρευνα, που πρόσφατα ξεκίνησε, άρχισε να αποδίδει κάποια αποτελέσματα. Στην κατηγορία αυτή των ιχνοστοιχείων ανήκουν επίσης και το V, Ni, As. Τα στοιχεία αυτά αποδεδειγμένα αποτελούν ουσιώδη ιχνοστοιχεία. Ο τρόπος δράσης τους όμως δεν είναι ακόμα γνωστός.

## ΜΕΡΟΣ Β'

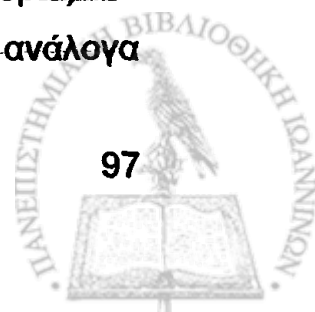
### 2. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ

Οι ενώσεις του άνθρακα με το H, N, S και P κυρίως αλλά και σπανιότερα με άλλα στοιχεία του Περιοδικού Συστήματος είναι το υλικό από το οποίο σχηματίζονται όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί του πλανήτη μας. Όπως γνωρίζουμε, οι ζωντανοί οργανισμοί δεν είναι στατικά συστήματα, αλλά βρίσκονται σε συνεχή ανταλλαγή ύλης με το περιβάλλον τους (δέχονται δηλαδή διάφορα μόρια ως τροφή, τα επεξεργάζονται, και όσα δε μπορούν να αξιοποιηθούν αποβάλλονται στο περιβάλλον). Το κυριότερο στοιχείο των οργανικών ενώσεων, ο άνθρακας, έχει ατομικό αριθμό 6 και αριθμό μάζας 10-16, που είναι τα διάφορα ισότοπά του. Τα σημαντικότερα είναι ο  $^{12}\text{C}$  (99%) και ο  $^{13}\text{C}$  (1%) που είναι τα σταθερά ισότοπα του άνθρακα. Ο  $^{14}\text{C}$  είναι ένα ραδιενεργό ισότοπο με  $t=5\ 700$  έτη (β-ακτινοβολία) και σχηματίζεται στα ανώτερα στρώματα της ατμόσφαιρας από την αντίδραση:



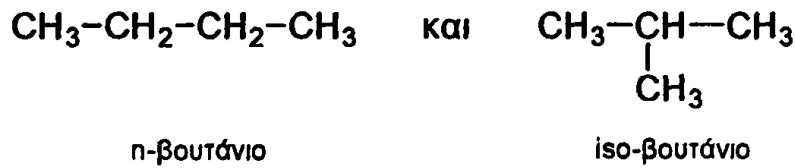
#### 2.1. Ονοματολογία των οργανικών ενώσεων και ταξινόμησή τους

Η ιδιαιτερότητα του άνθρακα είναι ότι μεγάλος αριθμός ατόμων άνθρακος μπορούν να συνδεθούν μεταξύ τους με ομοιοπολικούς δεσμούς και να σχηματίσουν μεγαλύτερα μόρια. Η σύνδεση αυτή μπορεί να γίνει με διαφορετικούς τρόπους (απλές αλυσίδες, κυκλικά μόρια) και έτσι προκύπτουν μόρια με διαφορετικούς συντακτικούς τύπους, ανάλογα



με τον τρόπο σύνδεσης των ατόμων.

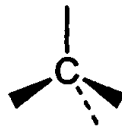
Το βουτάνιο είναι το μικρότερο μόρια που παρουσιάζει τέτοια ισομέρεια:



Όπως μπορούμε εύκολα να διαπιστώσουμε και μόνοι μας, για μια αλυσίδα με 10 άτομα άνθρακος μπορούν να γραφούν 75 διαφορετικά ισομερή.

*Διάταξη των δεσμών του άνθρακα στο χώρο*

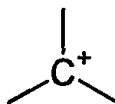
Ο άνθρακας με  $sp^3$ -υβριδισμό έχει την εξής διάταξη δεσμών (υβριδιακών τροχιακών):



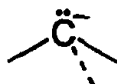
Έχουμε δηλαδή ένα τετράεδρο με το άτομο του άνθρακα στο κέντρο και με τους τέσσερις δεσμούς από το κέντρο προς τις τέσσερις κορυφές του τετράεδρου. Η συνεχής γραμμή στο συμβολισμό δείχνει τοποθέτηση στο επίπεδο του χαρτιού, ενώ η διακεκομμένη πίσω από το επίπεδο αυτό. Οι άλλοι δυο δεσμοί είναι προσανατολισμένοι μπροστά από το επίπεδο του χαρτιού με κατεύθυνση δεξιά και αριστερά αντίστοιχα.

Εκτός από τον τετρασθενή, τετραεδρικό, άνθρακα έχουμε επίσης και τις ακόλουθες ειδικές περιπτώσεις:

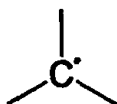
α) Καρβοκατιόντα (επίπεδος τριγωνική δομή):



β) Καρβανιόντα (πυραμίδα):



γ) Ελεύθερες ρίζες (επίπεδος τριγωνική δομή):



### 2.1.1. Ταξινόμηση

Για διδακτικούς λόγους το σύνολο των ενώσεων του άνθρακα μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις κατηγορίες:

α) Ακυκλες ή αλειφατικές ενώσεις:



β) Κυκλικές ενώσεις:



γ) Αρωματικές και ετεροκυκλικές ενώσεις:



Η ταξινόμηση αυτή είναι ένας από τους πολλούς τρόπους που έχουν προταθεί για τον ίδιο σκοπό που απλά είναι η εξυπηρέτηση ορισμένων διδακτικών αναγκών.

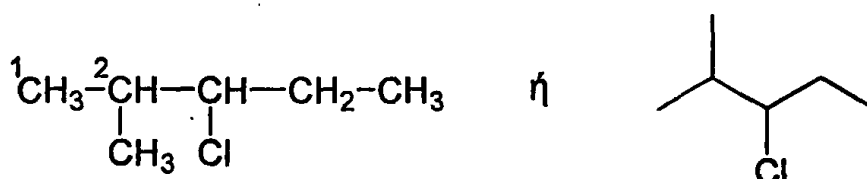


### 2.1.2. Ονοματολογία

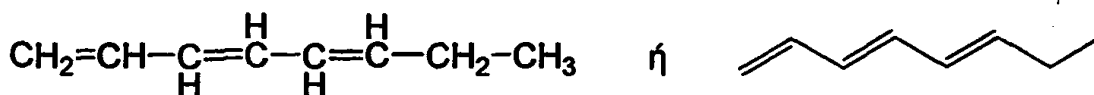
Η ονομασία των οργανικών ενώσεων πρέπει να γίνεται με ένα ομοιόμορφο και συστηματικό τρόπο για να αποφευχθεί σύγχυση. Έτσι η διεθνής οργάνωση IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) έχει θέσει συγκεκριμένες αρχές για την ονομασία όλων των χημικών ενώσεων με κριτήριο το όνομα να δείχνει συγχρόνως και την σύνταξη της ένωσης.

Ας δούμε τώρα μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα:

#### Αλειφατικές ενώσεις: 2-μεθυλο-3-χλωρο-πεντάνιο



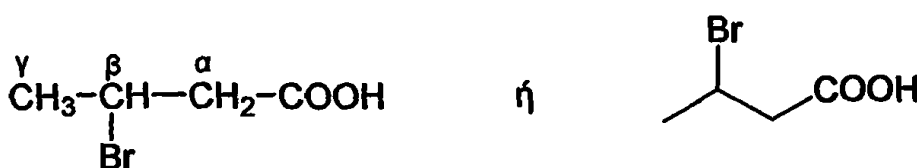
2 - μεθυλο - 3 - χλωρο - πεντάνιο



all trans - 1,3,5 - οκτατριένιο

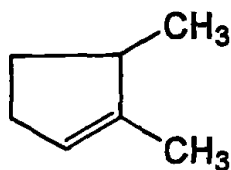


4 - υδροξυ - βουτενο - 2 - ικο οξύ

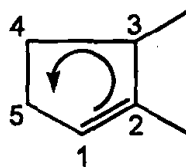


β - βρωμο - βουτυρικό οξύ

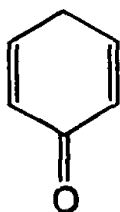
Κυκλικές και δίκυκλες ενώσεις: β-βρωμο-βουτυρικό οξύ



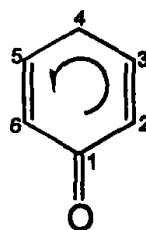
αναλυτικότερα



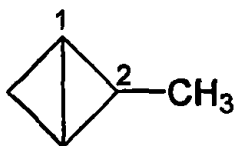
2,3 - διμεθυλο - κυκλοπεντένιο



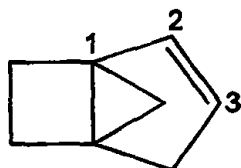
αναλυτικότερα



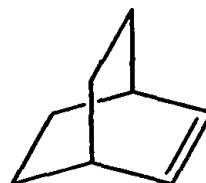
κυκλο - εξαδιεν - 2,5 - όνη



2-μεθυλο-δίκυκλο [1.1.0] βουτάνιο



ή



δίκυκλο [3,2,1] οκτένιο-2

Ετεροκυκλικές ενώσεις:

Ανάλογα με το ετεροάτομο, διακρίνουμε την συλλαβή: οξα- για το οξυγόνο, -θεια- για το θείο και ,αζα- για το άζωτο. Χαρακτηριστική συλλαβή για το μέγεθος του δακτυλίου είναι:

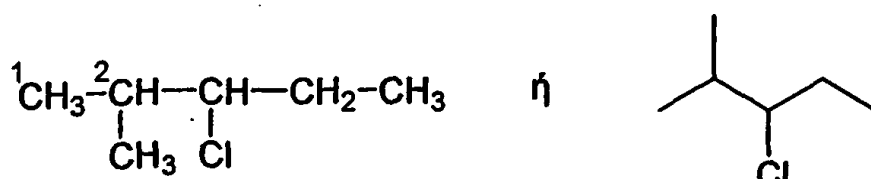
-ιρ- (3), -ετ- (4), -ολ- (5), και -ιv- (6)

### 2.1.2. Ονοματολογία

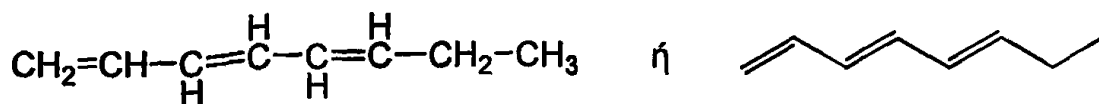
Η ονομασία των οργανικών ενώσεων πρέπει να γίνεται με ένα ομοίμορφο και συστηματικό τρόπο για να αποφευχθεί σύγχυση. Έτσι η διεθνής οργάνωση IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) έχει θέσει συγκεκριμένες αρχές για την ονομασία όλων των χημικών ενώσεων με κριτήριο το όνομα να δείχνει συγχρόνως και την σύνταξη της ένωσης.

Ας δούμε τώρα μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα:

#### Αλειφατικές ενώσεις: 2-μεθυλο-3-χλωρο-πεντάνιο



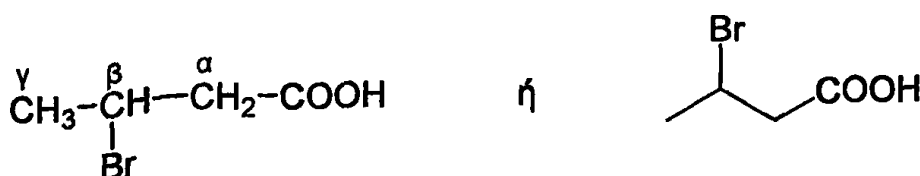
2 - μεθυλο - 3 - χλωρο - πεντάνιο



all trans - 1,3,5 - οκτατριένιο

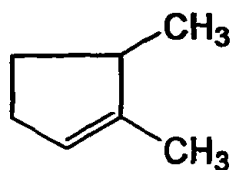


4 - υδροξυ - βουτενο - 2 - ικο οξύ

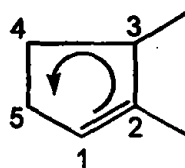


β - βρωμο - βουτυρικό οξύ

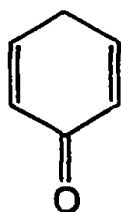
Κυκλικές και δίκυκλες ενώσεις: β-βρωμο-βουτυρικό οξύ



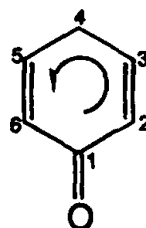
αναλυτικότερα



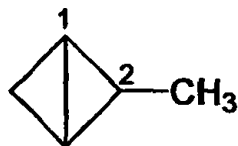
2,3 - διμεθυλο - κυκλοπεντένιο



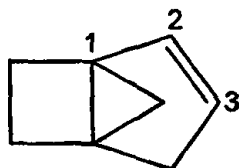
αναλυτικότερα



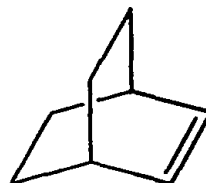
κυκλο - εξαδιεν - 2,5 - όνη



2-μεθυλο-δίκυκλο [1.1.0] βουτάνιο



ή



δίκυκλο [3,2,1] οκτένιο-2

Ετεροκυκλικές ενώσεις:

Ανάλογα με το ετεροάτομο, διακρίνουμε την συλλαβή: οξα- για το οξυγόνο, -θεια- για το θείο και ,αζα- για το άζωτο. Χαρακτηριστική συλλαβή για το μέγεθος του δακτυλίου είναι:

-ip- (3), -ετ- (4), -ολ- (5), και -iv- (6)

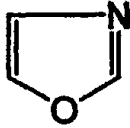
Παραδείγματα:



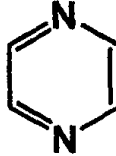
οξυράνιο



θειετόνιο



οξαζόλιο-1,3



διαζίνη-1,4



### 3. ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

Τα οργανικά μόρια αποτελούνται συνήθως από εκτεταμένες αδρανείς περιοχές και από ορισμένες ομάδες ατόμων που είναι κέντρα χημικής δραστηριότητας για μια ποικιλία αντιδραστηρίων. Οι ομάδες αυτές των ατόμων ενός μορίου που έχουν την ιδιότητα να συμμετέχουν σε χημικές αντιδράσεις ονομάζονται «δραστικές ομάδες».

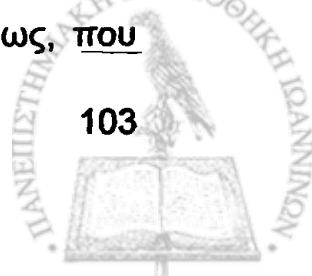
Το μεγαλύτερο μέρος της οργανικής χημείας ασχολείται επομένως με τις (αλληλο)μετατροπές των δραστικών αυτών ομάδων, καθώς επίσης και με τους μηχανισμούς αυτών των μετατροπών.

Οι κυριότερες δραστικές ομάδες των οργανικών ενώσεων είναι:

-X	: αλογόνα, αλκυλαλογονίδια
-OH	: υδροξύλιο, αλκοόλες, φαινόλες
-O	: οξυγόνο, αιθέρες
-SH	: σουλφυδρύλιο, μερκαπτάνες, θειόλες
-NH <sub>2</sub>	: αμίνες
-Me	: μέταλλο
-C=O	: καρβονύλιο, αλδεΐδες, κετόνες
-COOH	: καρβοξύλιο, καρβοξυλικά οξέα
-CONH <sub>2</sub>	: αμινομάδα, αμίδια
-CN	: κυανομάδα, νιτρίλια
-C=C-	: διπλός δεσμός, ολεφίνες
-C≡C-	: τριπλός δεσμός, ακετυλένια

Στα κεφάλαια που ακολουθούν θα εξετάσουμε με κάποια λεπτομέρεια τις συγκεκριμένες ιδιότητες κάθε μιας από τις παραπάνω δραστικές ομάδες.

Ας σημειώσουμε, όμως, εδώ ότι οι ιδιότητες μιας συγκεκριμένης οργανικής ένωσης, όπως ήδη αναφέραμε, εξαρτώνται από το είδος της δραστικής ομάδας στο μόριο της ενώσεως. Σε περίπτωση, όμως, που



έχουμε δύο ή περισσότερες, όμοιες ή διαφορετικές, δραστικές ομάδες σε ένα μόριο, τότε η χημική συμπεριφορά του μορίου θα ανταποκρίνεται στο άθροισμα των ιδιοτήτων των επιμέρους δραστικών ομάδων, μόνον όταν οι ομάδες αυτές βρίσκονται απομακρυσμένες μεταξύ τους και δεν αλληλεπιδρούν.

Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις όπου έχουμε αλληλεπίδραση των διαφόρων δραστικών ομάδων σε ένα μόριο, το μόριο αυτό συμπεριφέρεται με ειδικό τρόπο ανάλογα με την περίπτωση που εξετάζουμε.

### 3.1. Συσχέτιση Δομής και Δραστικότητας

Για μια συστηματική μελέτη των αντιδράσεων της οργανικής χημείας είναι αναγκαίο να γνωρίζουμε την επίδραση της δομής ενός μορίου επάνω στη χημική του δραστικότητα. Όπως γνωρίζουμε, τις σημαντικότερες αλλαγές στη δραστικότητα παρατηρούμε σε ενώσεις που περιέχουν περισσότερες από μια δραστικές ομάδες.

Οι ιδιότητες όμως μιας δραστικής ομάδος δεν εξαρτώνται μόνον από το είδος της ομάδος αυτής, αλλά και από το «περιβάλλον» μέσα στο οποίο βρίσκεται μια δραστική ομάδα. Η επίδραση του «περιβάλλοντος» στις ιδιότητες μιας δραστικής ομάδος μπορεί να είναι

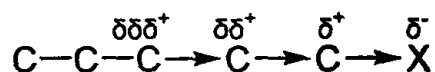
- α) Στεροχημική παρεμπόδιση (steric hindrance).
- β) Ηλεκτρονική αλληλεπίδραση άλλων ομάδων του μορίου.
- γ) Διαμοριακή αλληλεπίδραση (intermolecular interactions).

Ας εξετάσουμε τώρα με περισσότερη λεπτομέρεια τον παράγοντα της ηλεκτρονικής αλληλεπίδρασης σε ένα μόριο. Για καλύτερη κατανόηση θα αναφερθούμε σε δύο φαινόμενα που συσχετίζονται με το θέμα αυτό και ονομάζονται επαγωγικό και συζυγιακό φαινόμενο, αντίστοιχα.



### 3.1.1. Επαγωγικό φαινόμενο (Inductive effect).

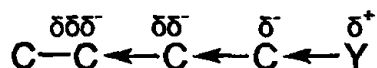
Όταν σε μια αλυσίδα ατόμων άνθρακος έχουμε ένα ηλεκτραρνητικό υποκαταστάτη, τότε επέρχεται μετατόπιση των φορτίων με συνέπεια την πόλωση των δεσμών του μορίου. Η πόλωση αυτή επηρεάζει τις φυσικές και χημικές ιδιότητες του μορίου:



όπου X = αλογόνο.

Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται επαγωγικό φαινόμενο και συμβολίζεται με I (στο παράδειγμά μας έχουμε αρνητικό επαγωγικό φαινόμενο: -I).

Όταν ο υποκαταστάτης είναι δότης ηλεκτρονίων τότε παρουσιάζεται το +I - φαινόμενο:



Τους διάφορους υποκαταστάτες μπορούμε να τους κατατάξουμε σύμφωνα με την δράση τους στο επαγωγικό φαινόμενο ως εξής:

-I:	-X, -NO <sub>2</sub> , -CN, -OH, -NH <sub>2</sub> , -COOH
+I:	-R, -Me, -O-, -COO-

✓✓✓ φυσική

#### Παραδείγματα:

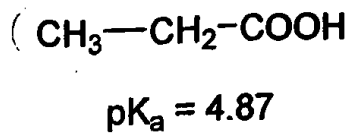
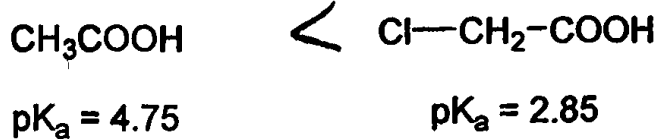
α) Σε ένα οργανικό οξύ οι υποκαταστάτες με -I φαινόμενο αυξάνουν την σταθερά διάστασης του οξέος ενώ εκείνοι με +I φαινόμενο την ελαττώνουν:





Έτσι έχουμε:

το -I ε.φ  
αύξησε την  
ύσχη του οξέος.  
το X τραβάει  
προς το μέρος  
του τα e<sup>-</sup>  
άρα → O<sup>δ+</sup>  
απωθεί πιο εύκολα  
το πρωτόνιο (H<sup>+</sup>)

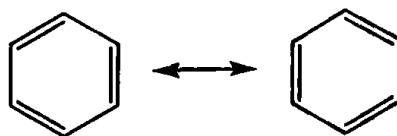


β) Στις οργανικές βάσεις, όπως οι αμίνες, παρατηρούμε ότι το +I φαινόμενο προκαλεί αύξηση της βασικότητας, ενώ αντίθετα υποκαταστάτες με -I φαινόμενο ελαττώνουν την βασικότητα των αμινών.

### 3.1.2. Συζυγιακό φαινόμενο - Συντονισμός (resonance effect)

Ενώσεις με εναλλασσόμενους απλούς και διπλούς δεσμούς ονομάζονται συζυγιακά συστήματα (conjugated systems). Τέτοια συστήματα παρουσιάζουν ένα είδος ηλεκτρονικής αλληλεπίδρασης, που είναι ανεξάρτητο από το επαγωγικό φαινόμενο και ονομάστηκε από τον L. Pauling φαινόμενο συντονισμού. Σύμβολο του συντονισμού είναι το διπλό βέλος:  $\longleftrightarrow$

Τυπικό παράδειγμα για το φαινόμενο αυτό είναι το βενζόλιο:

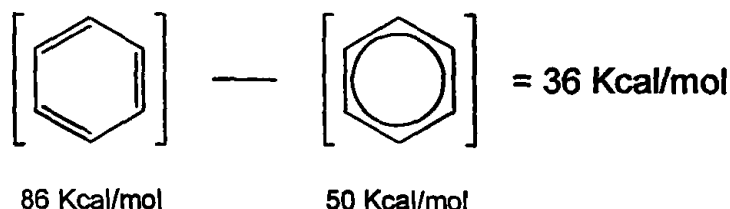


Για το βενζόλιο ο ορθότερος τρόπος γραφής είναι:



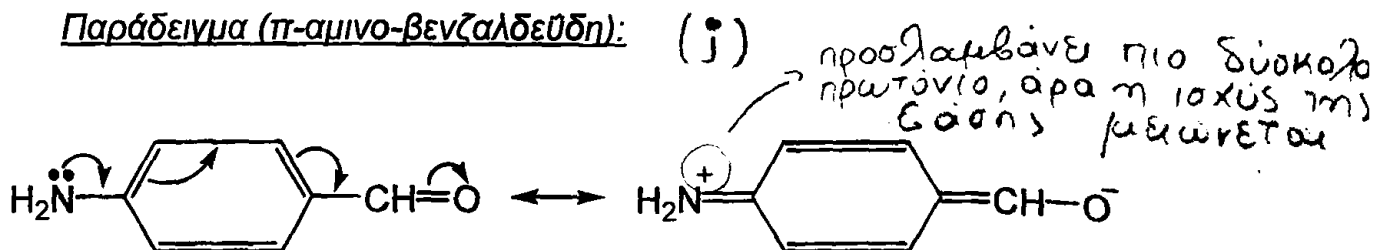
διότι στο μόριο αυτό δεν φαίνεται να υπάρχουν απλοί και διπλοί δεσμοί αλλά ένας άλλος τύπος δεσμού C - C με μήκος δεσμού 1.39 Å. Η τιμή αυτή είναι μεταξύ των τιμών 1.34 Å για τον διπλό δεσμό και 1.54 Å για τον απλό δεσμό. [Η ενέργεια συντονισμού ορίζεται ως η διαφορά ενέργειας μεταξύ της θεωρητικής τιμής μιας μεμονωμένης δομής και της πραγματικής (πειραματικής) τιμής του υπό μελέτη μορίου.] → (j)

Στην περίπτωση του βενζολίου έχουμε λοιπόν:



Η περίσσεια αυτή των 36 kcal/mol, που είναι η ενέργεια συντονισμού του βενζολίου, αποδίδει σταθερότητα στο μόριο αυτό.

Παράδειγμα (π-αμινο-βενζαλδεΰδη):



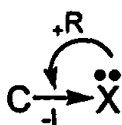
Εδώ έχουμε μια συζυγιακή μετατόπιση του ηλεκτρονικού νέφους των δεσμών. Έτσι συμπεραίνουμε ότι η αμινομάδα παρουσιάζει +R φαινόμενο (R = resonance).

Γενικότερα, μπορούμε να πούμε ότι:

+R :  $-NH_2$ , γενικά ομάδες με ελεύθερο ζεύγος: p-ηλεκτρονίων

-R :  $-CHO$ , γενικά ομάδες με πολλαπλό δεσμό

Όταν έχουμε υποκαταστάτες όπως:  $-X$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , κ.ά. (που παρουσιάζουν  $-I$  και  $+R$  φαινόμενα) τότε:



Τα δύο αυτά φαινόμενα είναι ανεξάρτητα το ένα από το άλλο. Όσον αφορά το τελικό αποτέλεσμα, αυτό θα εξαρτηθεί από το ποιο φαινόμενο θα έχει την ισχυρότερη δράση.

Συνοψίζοντας το συζυγιακό φαινόμενο σημειώνουμε ότι: η αύξηση της οξύτητας των φαινολών σε σχέση με τις αλειφατικές αλκοόλες, καθώς και η μείωση της βασικότητας των αρωματικών αμινών σε σχέση με τις αντίστοιχες αλειφατικές, είναι αποτελέσματα του συζυγιακού φαινομένου.

συζυγία (s)

#### 4. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΣΤΕΡΕΟΧΗΜΕΙΑΣ

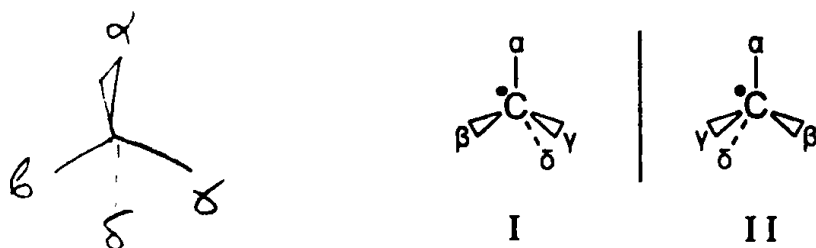
Για την καλύτερη κατανόηση των ιδιοτήτων των χημικών ενώσεων είναι αναγκαίο να γνωρίζουμε την κατανομή στο χώρο των στοιχείων, από τα οποία αποτελείται το μόριο της ένωσης. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιούμε τους στερεοχημικούς τύπους, που είναι βασικά μια προβολή του φυσικού τρισδιάστατου μορίου στην επιφάνεια του χαρτιού. Όπως θα δούμε και παρακάτω, ο τρόπος με τον οποίο θα γίνεται η προβολή αυτή του μορίου πρέπει να είναι συγκεκριμένος και ενιαίος.

##### Οπτική Ισομέρεια

Ζεύγη ίσομερών, που έχουν τις ίδιες φυσικές και χημικές ιδιότητες και που διαφέρουν μόνο ως προς την φορά με την οποία στρέφουν το επίπεδο του πολωμένου φωτός, ονομάζονται οπτικά ισομερή. Το είδος αυτό της ισομέρειας παρατηρείται τόσο στις οργανικές ενώσεις όσο και στις ανόργανες. Χαρακτηριστικό γνώρισμα δύο οπτικών ισομερών είναι ότι το μόριο τους δεν ταυτίζεται με το είδωλο του. Ενώσεις που παρουσιάζουν οπτική ισομέρεια ονομάζονται γενικά «ασύμμετρες» ή «δισυμμετρικές ενώσεις». Για να είναι μια ένωση δισυμμετρική δεν πρέπει να έχει ούτε επίπεδο αλλά ούτε κέντρο συμμετρίας.

##### 4.1. Εναντιοστερεομέρεια ή χειρομορφία

Όταν έχουμε ένα ασύμμετρο άτομο άνθρακος, που είναι τετραεδρικά ενωμένο με τέσσερα διαφορετικά άτομα ή ομάδες α, β, γ, δ, δηλαδή  $C_{\alpha\beta\gamma\delta}$  (όπου καμιά από τις ομάδες αυτές δεν είναι το είδωλο των άλλων), τότε η ένωση που περιέχει το άτομο αυτό παρουσιάζει δύο εναντιομερείς μορφές (I) και (II) που συμπεριφέρονται σαν είδωλο και αντικείμενο αντίστοιχα:



Οι δύο αυτές μορφές δεν μπορούν να ταυτιστούν με αλληλεπίθεση (superimposition). Το ασύμμετρο άτομο συμβολίζεται με \*C. Συχνά συναντάμε και τον όρο *αντίποδες* για τις εναντιομερείς μορφές.

### Ιδιότητες αντίποδων

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, οι αντίποδες έχουν τις ίδιες φυσικές και χημικές ιδιότητες και κατά συνέπεια ο διαχωρισμός τους δεν μπορεί να γίνει με φυσικά ή χημικά μέσα. Οι χαρακτηριστικές ιδιότητες των αντίποδων είναι:

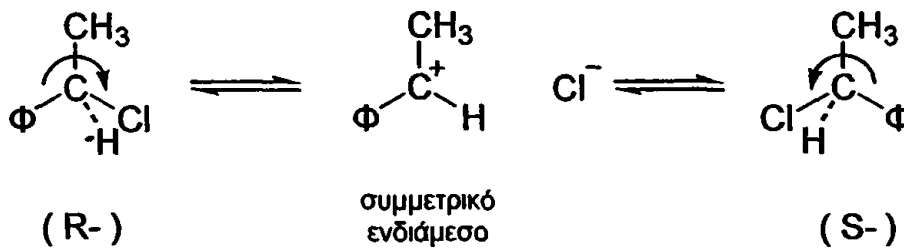
- α) έχουν την ίδια απόλυτο γωνία στροφής αλλά στρέφουν το επίπεδο του πολωμένου φωτός σε αντίθετες κατευθύνσεις (δηλαδή + και -)
- β) δίνουν διαφορετικές αντιδράσεις με άλλες οπτικά ενεργές ενώσεις (π. χ. ένζυμα). Αυτός είναι ο λόγος που οι βιοχημικές αντιδράσεις των δύο αντίποδων είναι διαφορετικές.

*Ρακεμικά μίγματα.* Είναι ισόποσα μίγματα δύο εναντιομερών. Στα ρακεμικά μίγματα δεν παρατηρείται στροφή του επιπέδου του πολωμένου φωτός. Ο διαχωρισμός των ρακεμικών μιγμάτων γίνεται εφικτός με τη χρήση των παραπάνω ιδιοτήτων τους. Όταν ένα ρακεμικό μίγμα αντιδράσει με μία οπτικά ενεργό ουσία θα δώσει ένα μίγμα δύο προϊόντων τα οποία ονομάζονται *διαστερομερή*. Οι διαστερομερείς ενώσεις διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τις φυσικές τους ιδιότητες και έτσι ένα μίγμα διαστερομερών είναι δυνατόν να διαχωριστεί στα συστατικά του με μεθόδους όπως ανακρυστάλλωση, χρωματογραφία κ.ά. Μετά το διαχωρισμό τους, τα καθαρά πλέον διαστερομερή μπορούν να

διασπαστούν με κατάλληλες αντιδράσεις για να δώσουν τους αντίποδες ή τα δύο εναντιομερή από τα οποία προέρχονται. Η οπτική καθαρότητα ενός εναντιομερούς καθορίζεται από το κλάσμα:

$$\text{Οπτική καθαρότητα} = \frac{\text{παρατηρούμενη } [\alpha]}{[\alpha] \text{ καθαρού αντίποδα}} \cdot 100$$

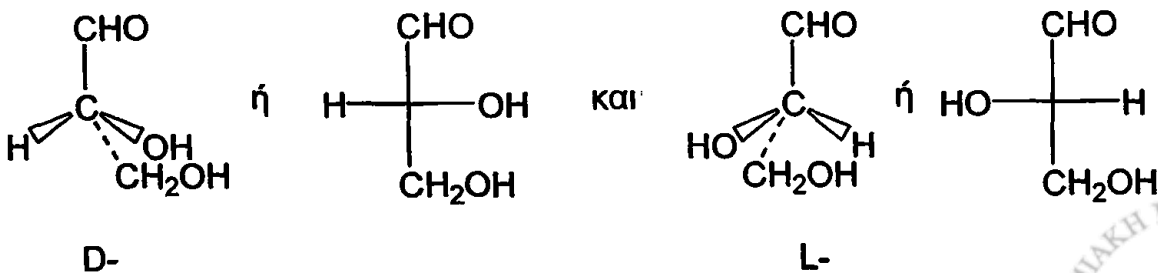
Ρακεμοποίηση. Μια καθαρή οπτικά ενεργός ουσία είναι δυνατόν να μετατραπεί σε ρακεμικό μίγμα δύο αντιπόδων παρουσία οξέων, βάσεων ή ακόμα και δια θερμάνσεως:



Γνωστό παράδειγμα ρακεμοποίησης είναι η μετατροπή των L-αμινοξέων μετά το θάνατο ενός οργανισμού σε μίγματα D/L. Η αντίδραση αυτή χρησιμοποιείται ως μέθοδος χρονολόγησης βιολογικών δειγμάτων.

#### 4.1.1. Απεικόνιση μορίων (configuration)

Απεικόνιση ονομάζουμε τη συσχέτιση της δομής μιας δεδομένης ουσίας με τη δομή μιας πρότυπης ένωσης. Σαν πρότυπος ένωση, έχει προταθεί η D-γλυκεραλδεΐδη για την D-σειρά και η L-γλυκεραλδεΐδη για την L-σειρά:

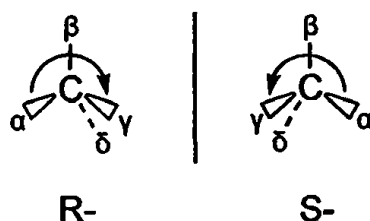


Βέβαια γνωρίζουμε ότι μια οπτικά ενεργός ένωση *ανεξάρτητα* από το αν υπάγεται στην D- ή L-σειρά μπορεί να έχει θετική (+) ή αρνητική (-) γωνία στροφής. Τα παλαιότερα σύμβολα d και l, για δεξιόστροφο και αριστερόστροφο, είναι καλύτερα να μη χρησιμοποιούνται διότι προκαλούν σύγχυση.

Προσοχή!

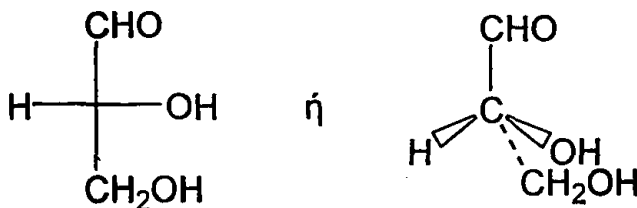
#### 4.1.2. Απεικόνιση κατά C. I. P. (Cahn-Ingold-Prelog)

Η στερεοχημική απεικόνιση μιας οπτικά ενεργούς ουσίας μπορεί να αποδοθεί και ανεξάρτητα της D- και L- ονομασίας της με βάση τη σχετική διάταξη των υποκαταστάτων του ασύμμετρου ατόμου άνθρακα στο χώρο. Η προτεραιότητα των υποκαταστάτων καθορίζεται με τους κανόνες των R. Cahn, C. Ingold και V. Prelog:

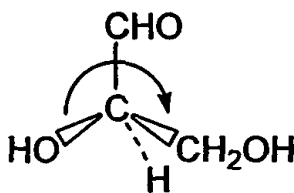


Το μόριο προσανατολίζεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε ο μικρότερος υποκαταστάτης (συνήθως είναι το -H) να πάρει θέση πίσω από το επίπεδο του χαρτιού. Τότε θα έχουμε δ=H. Μετά από τον προσανατολισμό ορίζονται οι προτεραιότητες. Η πρώτη προτεραιότητα δίνεται στον υποκαταστάτη με τον μεγαλύτερο ατομικό αριθμό ή τον μεγαλύτερο βαθμό οξειδωσης, και μετά ακολουθούν οι υπόλοιποι υποκαταστάτες. Για τον ορισμό τώρα της απεικόνισης υπολογίζεται η φορά που ακολουθούν οι υποκαταστάτες α-γ, στο προσανατολισμένο μόριο, από τον μεγαλύτερο (1<sup>η</sup> προτεραιότητα) στον μικρότερο. Αν η φορά αυτή είναι η φορά των δεικτών του ωρολογίου τότε έχουμε την R-απεικόνιση. Στην αντίθετη περίπτωση, έχουμε την S-απεικόνιση.

Ας υπολογίσουμε τώρα την απεικόνιση της D-γλυκεραλδεύδης:



Θα στρέψουμε πρώτα το μόριο ώστε το υδρογόνο (H) να πάρει τη θέση της  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . Το σχήμα που θα πάρουμε θα είναι τώρα:



Για τους τρεις υπόλοιπους υποκαταστάτες η σειρά προτεραιότητας είναι:  $\text{OH} > \text{CHO} > \text{CH}_2\text{OH}$ . Έτσι η στροφή από τον μεγαλύτερο στον μικρότερο είναι αυτή της φοράς των δεικτών του ωρολογίου. Συνεπώς η D-γλυκεραλδεύδη έχει την R-απεικόνιση.

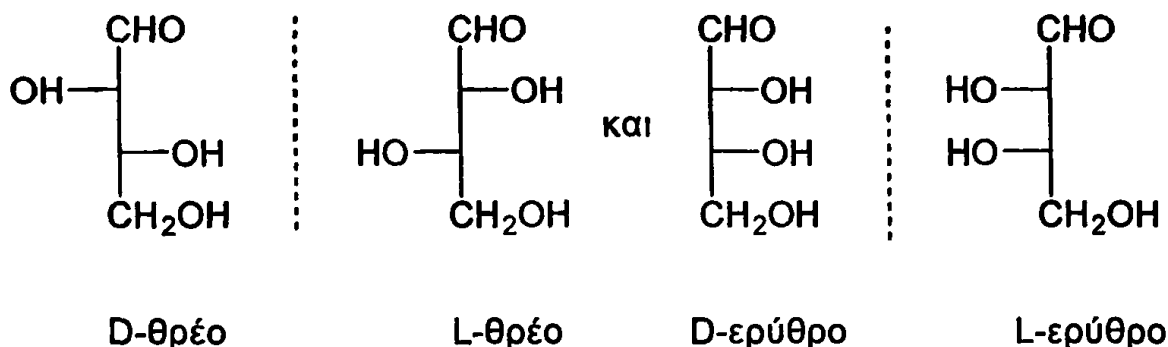
Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε ότι η D-σειρά αντιστοιχεί στην R-απεικόνιση και η L-σειρά στην S-απεικόνιση. Όσον αφορά τώρα την απόλυτη ή πραγματική απεικόνιση ενός μορίου αυτή δεν είναι δυνατόν να υπολογισθεί αλλά πρέπει να βρεθεί με μια κατάλληλη εργαστηριακή μέθοδο. Μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον σκοπό αυτό είναι ο σκεδασμός των ακτίνων -X (X-ray diffraction).

## 4.2. Διαστερομερία

Η διαστερομερία αποτελεί τη γενική περίπτωση της οπτικής ισομερείας. Εμφανίζεται όταν μια ένωση έχει δύο ή περισσότερα ασύμμετρα άτομα άνθρακος. Γενικά, σημειώνουμε ότι ένα μόριο με  $n$  κέντρα ασυμμετρίας θα έχει  $2^n$  διαστερομερείς μορφές. Η ερυθρόζη



(μια αλδοτετρόζη) έχει δύο ασύμμετρα άτομα άνθρακος. Μπορούμε λοιπόν να γράψουμε τις  $2^2 = 4$  ισομερείς μορφές:

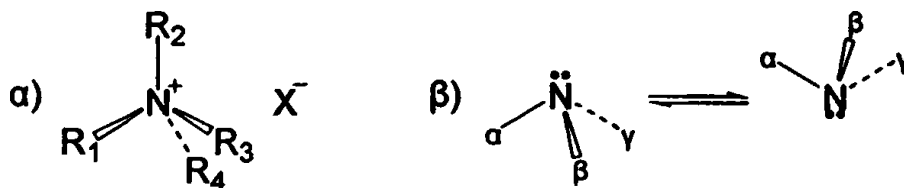


Όπως φαίνεται από τα σχήματα, στην περίπτωση αυτή διακρίνουμε ένα ζεύγος θρέο-ενώσεων και ένα ζεύγος ερυθρο-ενώσεων. Είναι φανερό ότι οι δύο θρέο-ενώσεις είναι μεταξύ τους αντίποδες ή εναντιομερείς όπως το ίδιο συμβαίνει και με τις δύο ερυθρο-ενώσεις. Από την άλλη πλευρά η D-θρέο- και η D-ερύθρο- αποτελούν ένα ζεύγος διαστερομερών. Θρέο (threo) μορφές καλούνται οι δομές στις οποίες οι υποκαταστάτες βρίσκονται σε θέσεις απομακρυσμένες μεταξύ τους σε αντίθεση με τις ερυθρο (erythro) μορφές όπου έχουμε τους υποκαταστάτες σε γειτονικές θέσεις.

*Μεσομορφή ή i-μορφή (i = inactivus):* Στην περίπτωση που έχουμε σε ένα μόριο δύο ασύμμετρα άτομα άνθρακος με τους ίδιους υποκαταστάτες όπως στην περίπτωση του τρυγικού οξέος, τότε μπορούμε να γράψουμε μια δομή με εσωτερικό επίπεδο συμμετρίας. Η δομή αυτή είναι οπτικά ανενεργή:

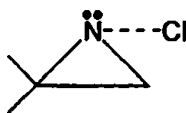


Παραδείγματα:



- α)  $sp^3$  - υβριδισμός. Δεν έχει κατορθωθεί ο διαχωρισμός αντιπόδων αυτού του τύπου.
- β) Τα απλά παράγωγα του τύπου  $N_{\alpha\beta\gamma}$  δεν παρουσιάζουν οπτική στροφική ικανότητα λόγω αναστροφής, ενώ πολυπλοκότερα παράγωγα αυτού του τύπου που δεν παρουσιάζουν αναστροφή είναι γνωστά.

Ενώσεις του τύπου:



δίνουν απομονώσιμους αντίποδες λόγω της βραδείας αλληλομετατροπής στις ενώσεις αυτές.

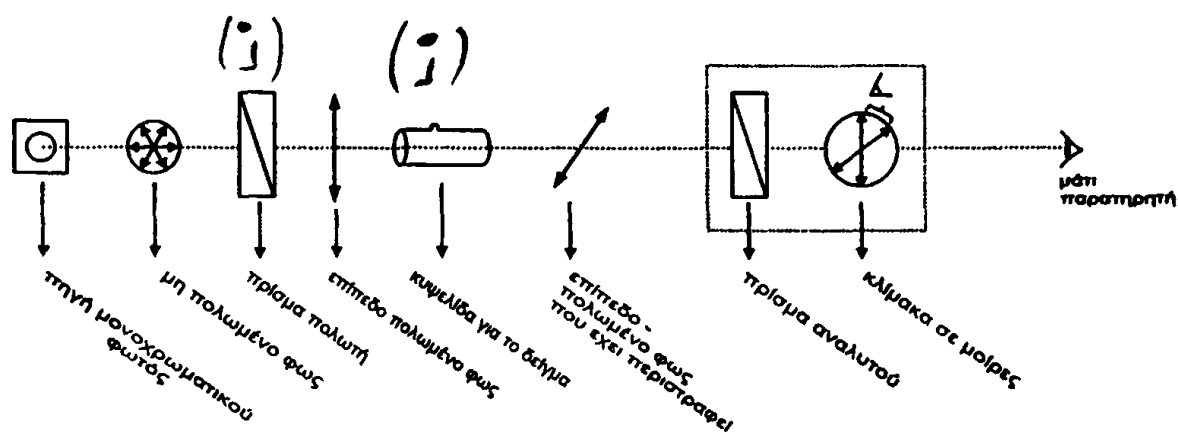
#### 4.5. Πολωσιμετρία

Ο προσδιορισμός της σύστασης των εναντιομερών σε ένα μίγμα καθώς και η οπτική καθαρότητα ενός εναντιομερούς είναι σημαντικές αναλυτικές διεργασίες της βιοχημείας. Τα οπτικά ισομερή, όπως ήδη γνωρίζουμε, παρουσιάζουν σε ένα μη-χειρόμορφο (achiral) περιβάλλον τις ίδιες φυσικές και χημικές ιδιότητες, έτσι ο διαχωρισμός και η ταυτοποίησή τους απαιτεί εξειδικευμένες εργαστηριακές τεχνικές. Ένα ζεύγος εναντιομερών όμως έχει διαφορετικές χειροοπτικές (chiroptical) ιδιότητες. Έτσι οι μέθοδοι διάκρισης των εναντιομερών πρέπει να βασίζονται στις χειροοπτικές τους ιδιότητες. Οι χειροοπτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον σκοπό αυτό είναι:

- α) Πολωσιμετρία (polarimetry): Ειδική στροφή του επίπεδα πολωμένου φωτός σε ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος.
- β) Οπτικός στροφικός σκεδασμός (optical rotatory dispersion): Ειδική στροφή του επίπεδα πολωμένου φωτός σε μία περιοχή μηκών κύματος.
- γ) Κυκλικός διχρωισμός (circular dichroism): Απορρόφηση σε κυκλικά πολωμένο φως.

Ο κλασικός τρόπος διαχωρισμού ενός μίγματος εναντιομερών είναι η μετατροπή τους με χειρόμορφα αντιδραστήρια σε ένα ζεύγος διαστερομερών το οποίο στη συνέχεια μπορεί να διαχωριστεί διότι τα δύο αυτά διαστερομερή που προκύπτουν έχουν διαφορετικές φυσικές και χημικές ιδιότητες. Ο τρόπος αυτός ταυτοποίησης των εναντιομερών, αν και φαίνεται εύκολος, παρουσιάζει στην πράξη αρκετές πειραματικές δυσκολίες κυρίως στην επιλογή του κατάλληλου αντιδραστηρίου και στον τρόπο διαχωρισμού των διαστερομερών.

Η πολωσιμετρία είναι μια σχετικά απλή τεχνική που μπορεί εύκολα να εφαρμοστεί σε κάθε εργαστήριο. Το γενικό διάγραμμα ενός απλού πολωσίμετρου δίνεται στο σχήμα 1. Όταν τοποθετηθεί μέσα στην κυψελίδα διάλυμα μιας οπτικά ενεργούς ουσίας τότε θα παρατηρήσουμε μία περιστροφή του επιπέδου ταλάντωσης του επίπεδα-πολωμένου φωτός που εκδηλώνεται στον παρατηρητή ως συσκότιση του οπτικού πεδίου. Για να βρεθεί η γωνία στροφής το όλο σύστημα του «αναλυτή» περιστρέφεται από τον παρατηρητή μέχρι την αποκατάσταση της αρχικής φωτεινότητας του οπτικού πεδίου. Η γωνία περιστροφής που φαίνεται στην διαβαθμισμένη κλίμακα του «αναλυτή» χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της ειδικής γωνίας στροφής.



Σχήμα 1: Διαγραμματική παράσταση εξαρτημάτων πολωσιμέτρου. (Το πρίσμα του αναλυτή και η διαβαθμισμένη κλίμακα μπορούν να περιστρέφονται ταυτόχρονα με κατάλληλο μοχλό).

Το εναντιομερές του οποίου το διάλυμα περιστρέφει το επίπεδο του πολωμένου φωτός κατά τη φορά των δεικτών του ωρολογίου ονομάζεται «δεξιόστροφο» και συμβολίζεται με (+). Είναι φανερό ότι ένα ζεύγος εναντιομερών (αντιπόδων) όταν μετρηθούν κάτω από τις ίδιες συνθήκες θα παρουσιάζουν την ίδια γωνία στροφής ( $\alpha$ ) αλλά το ένα θα είναι δεξιόστροφο και το άλλο αριστερόστροφο.

### Ειδική γωνία στροφής

Η στροφή του επιπέδου του πολωμένου φωτός από μια δισύμμετρη ένωση σε διάλυμα μετράται με την ειδική γωνία στροφής που δίνεται από τον τύπο:

$$[\alpha]_D^{t=25^\circ\text{C}} = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

$$(\lambda=585 \text{ nm})$$

$\alpha$  = η γωνία στροφής όπως αυτή μετράται στο πολωσίμετρο

$l$  = μήκος κυψελίδας σε dm

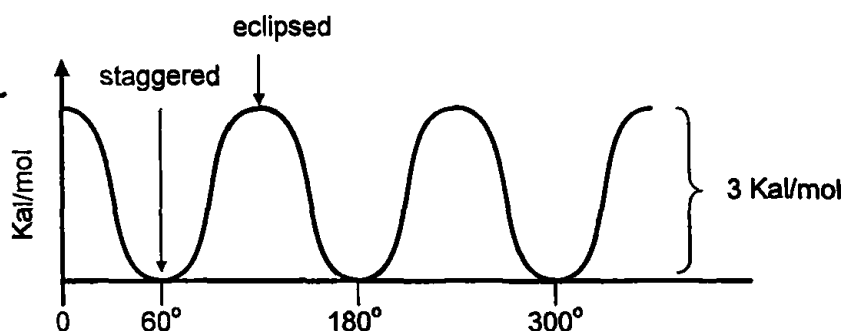
$c$  = συγκέντρωση δείγματος σε g/ml.

ειδική γωνία

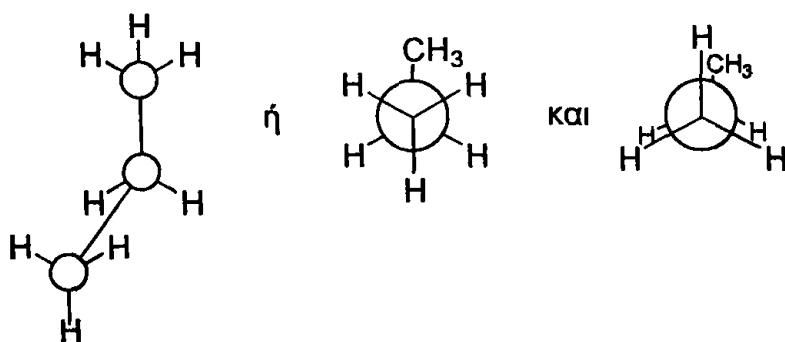


#### 4.6. Διαμόρφωση μορίων (conformation)

Η συμμετρική μορφή του σ-δεσμού C-C επιτρέπει όπως γνωρίζουμε την ελεύθερη περιστροφή του μορίου γύρω από αυτόν τον άξονα. Οι διάφορες μορφές των ενώσεων που προκύπτουν από αυτή την περιστροφή ονομάζονται *διαμορφομερή* ή *στροφομερή*. Τα διαμορφομερή είναι κατά κανόνα μη απομονώσιμα και διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την εσωτερική τους ενέργεια. Η «ελεύθερη» περιστροφή γύρω από τον απλό δεσμό που αναφέραμε παραπάνω δεν είναι όμως πλήρως ελεύθερη. Η περιστροφή αυτή περιορίζεται από ένα ενεργειακό φράγμα όπως αυτό φαίνεται στο παράδειγμα του αιθανίου ( $\text{CH}_3\text{-CH}_3$ ):



Βλέπουμε λοιπόν ότι από τα θεωρητικά άπειρα στροφομερή που μπορούν να σχηματισθούν ξεχωρίζουν δύο μόνον, εκείνα δηλαδή που αντιστοιχούν στα μέγιστα και ονομάζονται *εκλειπτικές* διαμορφώσεις (eclipsed), και εκείνα που αντιστοιχούν στα ελάχιστα ενέργειας και ονομάζονται *διαβαθμισμένες* (staggered) διαμορφώσεις. Για το προπάνιο οι διαμορφώσεις αυτές γράφονται με τους τύπους προβολής Newman ως εξής:

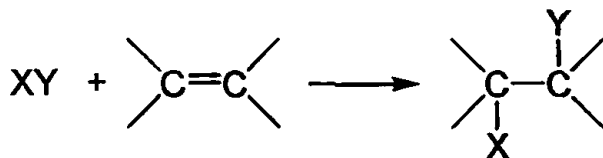


## ΜΕΡΟΣ Γ'

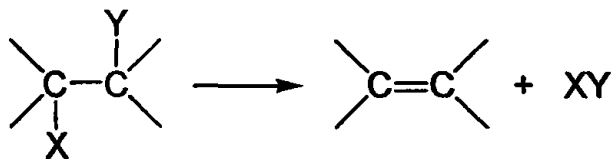
### 5. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ

Για μια ευκολότερη εκμάθηση του μεγάλου αριθμού διαφορετικών αντιδράσεων που συναντάμε την Οργανική Χημεία είναι χρήσιμο να γίνει μια ταξινόμηση και συστηματοποίηση τους. Οι περισσότερες γνωστές αντιδράσεις των οργανικών ενώσεων μπορούν να καταταχθούν με βάση τον μηχανισμό αντίδρασης στους ακόλουθους τέσσερις τύπους:

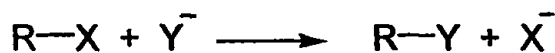
1) Αντιδράσεις προσθήκης (addition reactions):



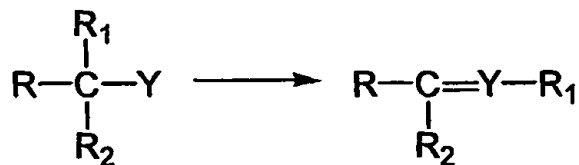
2) Αντιδράσεις απόσπασης (elimination reactions):



3) Αντιδράσεις υποκατάστασης (substitutions):



4) Αντιδράσεις μετάθεσης (rearrangements):



Συνοπτική παρουσίαση των σημαντικότερων δραστικών ομάδων των οργανικών ενώσεων.

### 5.1. ΑΛΚΑΝΙΑ = Παραφίνες

Τα αλκάνια είναι άκυκλες κορεσμένες ενώσεις του άνθρακα με τον γενικό τύπο  $C_nH_{2n+2}$ . Ονομάζονται επίσης και παραφίνες λόγω της σχετικής χημικής τους αδράνειας (parum affinis). Κύρια πηγή των αλκανίων είναι τα προϊόντα της κλασματικής απόσταξης του πετρελαίου. Τα διάφορα κλάσματα που παίρνουμε με αυτό τον τρόπο, καθαρίζονται στην συνέχεια με αεριοχρωματογραφία (gas-liquid chromatography) για να δώσουν τα καθαρά πλέον αλκάνια.

*Ιδιότητες.* Τα πρώτα μέλη της ομολόγου σειράς  $C_1-C_4$  (μεθάνιο, αιθάνιο, προπάνιο, βουτάνιο) είναι αέρια σε θερμοκρασία δωματίου. Τα μέλη από  $C_5-C_{17}$  είναι υγρά ενώ τα αλκάνια με 18 και πλέον άνθρακες είναι στερεά σώματα. Τα ισομερή αλκάνια με διακλαδισμένη άλυσσο έχουν χαμηλότερο σ.ζ. από τα αντίστοιχα με ευθεία άλυσσο. Αυτή η ιδιότητα είναι επακόλουθο της ύπαρξης λιγότερων δυνάμεων van der Waals στα διακλαδισμένα μόρια. (j)

*Φαρμακευτική χρήση.* Ορισμένα κλάσματα της απόσταξης του πετρελαίου έχουν κάποια περιορισμένη χρήση στη φαρμακευτική όπως π.χ. η λιγροΐνη (ως απολυμαντικό), το φωτιστικό πετρέλαιο (για εντριβές σώματος, για την θεραπεία της ψωριάσεως), η βαζελίνη και η υγρά παραφίνη, μίγμα αλκανίων με 14-18 άνθρακες, (ως καθαρτικό).

### 5.2. ΑΛΚΕΝΙΑ ή ΟΛΕΦΙΝΕΣ

Τα αλκένια είναι ακόρεστοι υδρογονάνθρακες του γενικού τύπου  $C_nH_{2n}$ . Παρουσιάζουν δύο μορφές ισομέρειας λόγω της παρουσίας διπλού δεσμού στο μόριο τους:





α) Συντακτική ισομέρεια:



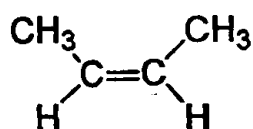
βουτένιο-1

βουτένιο-2

β) Γεωμετρική ισομέρεια (cis/trans):

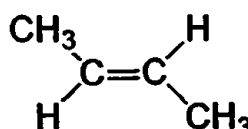
Αναφέρεται στη θέση των υποκατάστατων των ακόρεστων ατόμων

άνθρακος. Για το βουτένιο-2 έχουμε:



cis-

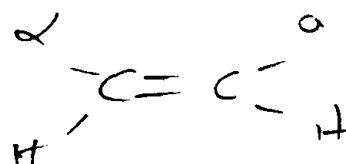
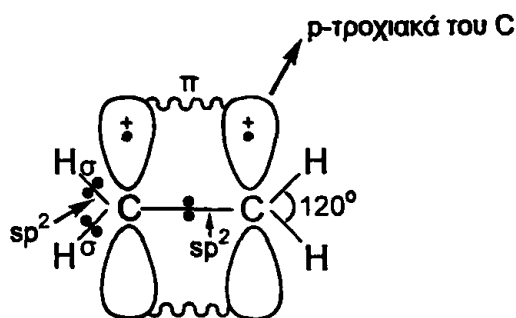
και



trans-

Καθώς αυξάνονται οι δεσμοί γίνονται το μήκος του δεσμού

Ηλεκτρονική δομή του διπλού δεσμού

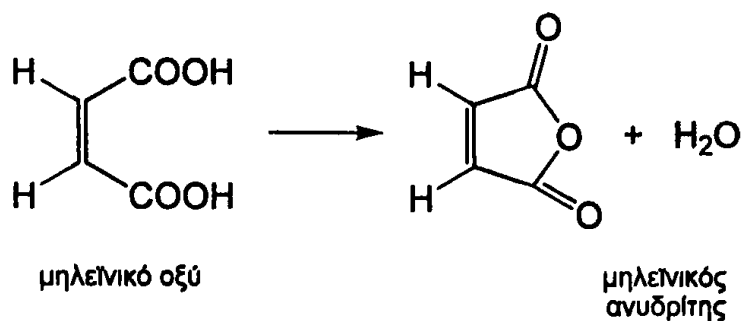


Το μήκος του δεσμού  $-\text{C}=\text{C}-$  είναι  $1.34 \text{ \AA}$  σε σύγκριση με τον απλό δεσμό ( $1.54 \text{ \AA}$ ) και τον τριπλό δεσμό ( $1.20 \text{ \AA}$ ).

Σύγκριση ιδιοτήτων μεταξύ γεωμετρικών ισομερών

αλλαγών

- α) Μόνον το cis-ισομερές παρουσιάζει διπολική ροπή.
- β) Το trans-ισομερές έχει συνήθως υψηλότερο σ.τ. από το cis-ισομερές. πρέπει να δώσουμε περισσότερη ενέργεια (!)
- γ) Τα δύο ισομερή έχουν διαφορετική χημική συμπεριφορά: π.χ. δυνατότητα σχηματισμού ενδομοριακής αντίδρασης στο cis-ισομερές:



δ) Διαφορές στις φασματοσκοπικές ιδιότητες.

Χαρακτηριστικές είναι οι απορροφήσεις του διπλού δεσμού στο IR (υπέρυθρος φασματομετρία) καθώς και η σταθερά σύζευξης των ολεφινικών υδρογόνων στο NMR για τα δύο ισομερή.

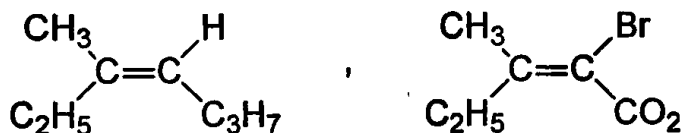
#### Διαχωρισμός γεωμετρικών ισομερών

Ο διαχωρισμός των cis- και trans- ισομερών είναι σχετικά απλός και γίνεται κυρίως με χρωματογραφική μέθοδο όπως TLC (χρωματογραφία λεπτής στιβάδος) και υγρά χρωματογραφία στήλης (ειδικότερα μέσω συμπλόκων των ισομερών με  $\text{Ag}^+$ ).

*Ισομερείωση.* Με τον όρο αυτό εννοούμε τη μετατροπή ενός ισομερούς στο άλλο. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται κυρίως υπεριώδης ακτινοβολία (UV) παρουσία κατάλληλων ενεργοποιητών.

#### Ισομερή Z και E μορφής

Η ορολογία cis/trans για τα διυποκατεστημένα αλκένια δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν δεν υπάρχουν όμοιοι υποκαταστάτες στον διπλό δεσμό όπως π.χ. στις περιπτώσεις:



Για το λόγο αυτό έχει εισαχθεί μια γενικότερη ορολογία για τα γεωμετρικά ισομερή που χρησιμοποιεί τα σύμβολα (E), από το γερμανικό entgegen και το (Z), από το zusammen. Η εφαρμογή της ονοματολογίας αυτής γίνεται με τους εξής κανόνες:

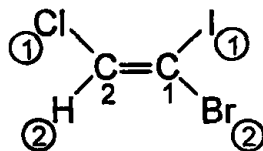
1) Εφαρμόζουμε τους κανόνες προτεραιότητας των Cahn-Ingold-Prelog στους υποκαταστάτες για τους δύο άνθρακες του διπλού δεσμού ξεχωριστά.

2) Συγκρίνουμε τις προτεραιότητες των δύο άκρων του π-δεσμού:

α) Όταν οι υποκαταστάτες με τη μέγιστη προτεραιότητα βρίσκονται από την μια πλευρά του δ. δ. τότε έχουμε το Z-ισομερές.

β) Όταν είναι εκατέρωθεν του δ. δ. τότε έχουμε το E-ισομερές.

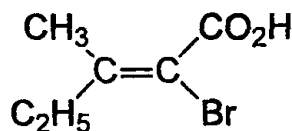
Παραδείγματα: good.



Επειδή  $Cl > H$  και  $I > Br$  έχουμε το Z-ισομερές.

Το παραπάνω παράδειγμα ονομάζεται: Z-1-βρώμο-2-χλώρο-1-ιωδοαιθένιο.

Επίσης στην περίπτωση:

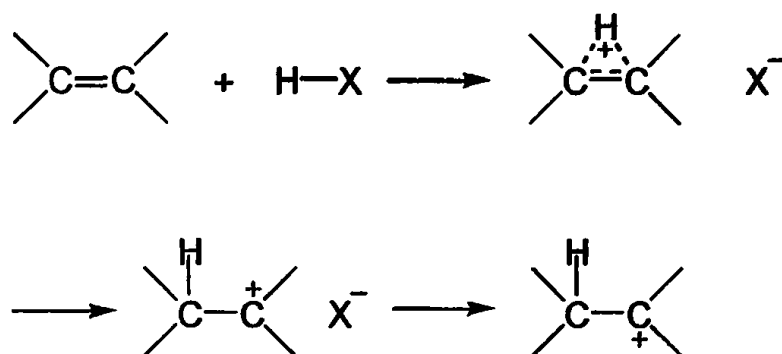


έχουμε το Z-2-βρωμο-3-μεθυλο-2-μεντενοϊκό οξύ.

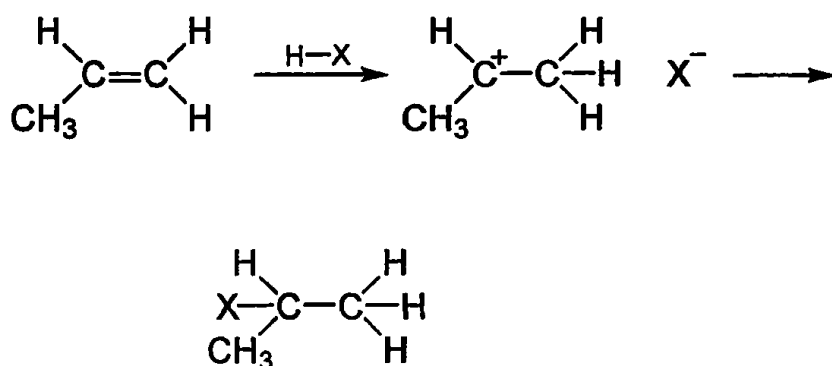
### 5.2.1. Ιδιότητες ολεφινών

Από τις σημαντικότερες ιδιότητες των ολεφινών θα αναφέρουμε τις εξής:

- 1) Αντιδράσεις προσθήκης στον διπλό δεσμό (ανόρθωση δ. δ.). Η προσθήκη στον δ. δ. ακολουθεί τον μηχανισμό της *αντι-προσθήκης*:



Δηλαδή τα δύο άτομα π.χ. του υδρογόνου προστίθενται εκατέρωθεν του δ. δ. Τον ίδιο μηχανισμό έχουμε και στην περίπτωση προσθήκης  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $\text{H}-\text{OSO}_2\text{OH}$ ),  $\text{CF}_3\text{COO}-\text{H}$ , και  $\text{X}_2$ . Στις περιπτώσεις αντιδράσεων προσθήκης  $\text{H}-\text{X}$  σε ασύμμετρα υποκατεστημένα αλκένια ακολουθείται ο κανών του Markownikow:

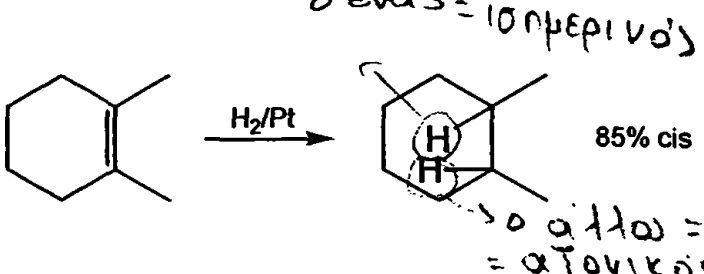


Το αλογόνο προστίθεται στον άνθρακα με τα λιγότερα υδρογόνα. Ο γενικός αυτός κανόνας έχει μια σειρά από εξαιρέσεις όπου γίνεται μια *αντι-Markownikow* προσθήκη. Αναφερθήκαμε παραπάνω για τον γενικό μηχανισμό προσθήκης στον διπλό δεσμό



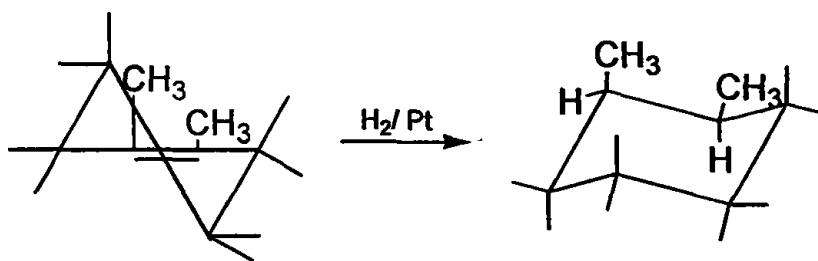
που τον ονομάσαμε αντι-προσθήκη ή trans-προσθήκη. Πρέπει όμως να προσθέσουμε ότι η προσθήκη μοριακού H<sub>2</sub> στον δ. δ. με τη βοήθεια καταλυτών όπως Pt, Pd, Ni κ.ά. ακολουθεί μηχανισμό cis-προσθήκης και κατά συνέπεια θα πάρουμε ένα cis-προϊόν κατά ένα σημαντικό ποσοστό:

τα αλκάνια  
cis-trans (j)  
γιατί τα όμοια  
διαλύουν όμοια;



cis so είναι υποκατάστα της αξονικό ο άλλος πρίμεριος  
Trans: και οι δύο πρίμερι ή και οι δύο αξονικοί

trans-προσθήκη (j)  
Από όσα γνωρίζουμε για τη διαμόρφωση του κυκλοεξανικού δακτυλίου μπορούμε να γράψουμε την αντίδραση αυτή με τους ορθότερους τύπους ως εξής:

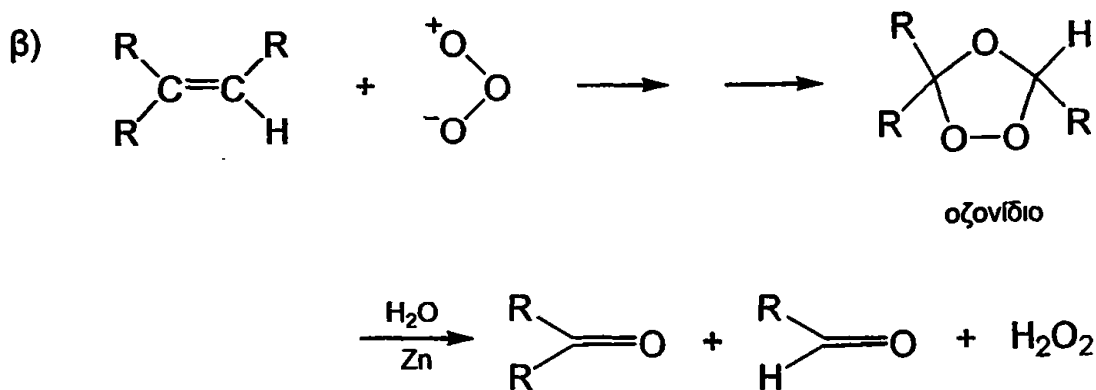


Τα δύο νέα υδρογόνα είναι του τύπου (a, e) δηλαδή (αξονικό, ισημερινό). Οι αντιδράσεις προσθήκης (addition) και απόσπασης (elimination) είναι πολύ συχνές στη Βιοχημεία. Ως παραδείγματα βιοχημικών αντιδράσεων προσθήκης αναφέρουμε την αντίδραση της φουμαράσης στον κύκλο του Krebs και την αντίδραση της ενούλο-CoA-υδρατάσης στην β-οξειδωση των λιπαρών οξέων.

α) Αντίδραση φουμαράσης

Η φουμαράση είναι το ένζυμο του κύκλου του Krebs που καταλύει την αντίδραση μετατροπής του φουμαρικού με προσθήκη ύδατος στεροειδικά σε L-μηλικό





Με αυτούς τους δύο τύπους αντιδράσεων γίνεται η ανίχνευση της θέσεως του διπλού δεσμού σε μια άγνωστη ένωση.

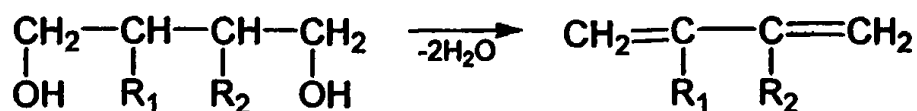
Η δραστική ομάδα του διπλού δεσμού δεν είναι καθόλου σπάνια στα βιολογικά συστήματα (βλ. λιπίδια). Από την άλλη πλευρά, οι απλές ολεφίνες (με ένα μεμονωμένο δ. δ.) δεν είναι πολύ διαδεδομένες στους ζωντανούς οργανισμούς. Η απλούστερη ολεφίνη το αιθυλένιο (CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>) είναι ένα αέριο με σ.ζ. -104°C. Το αιθυλένιο είναι πιθανώς η απλούστερη ολεφίνη με ισχυρή βιολογική δράση. Είναι φυσικό προϊόν των φυτών και συγκεκριμένα μια φυτική ορμόνη υπεύθυνη για την ωρίμανση των καρπών.

### 5.2.2. Αλκαδιένια

Οι ενώσεις με δύο δ. δ. στο μόριό τους διακρίνονται ανάλογα με την θέση των δ. δ. σε:

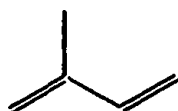
- α) Αλλένιο. Έχουν δύο γειτονικούς δ. δ.
- β) Διένιο. Έχουν δύο συζυγιακούς δ. δ.
- γ) Μόριο με δύο μεμονωμένους δ. δ. Οι ενώσεις αυτές δεν διαφέρουν στις ιδιότητές τους από τις απλές ολεφίνες.

Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ομάδα των διενίων (δύο συζυγιακοί δ.δ.). Στην κατηγορία αυτή ανήκουν και ορισμένες ορμόνες και βιταμίνες. Εργαστηριακά, η σύνθεση των διενίων μπορεί να γίνει με την κλασική αντίδραση απόσπασης:



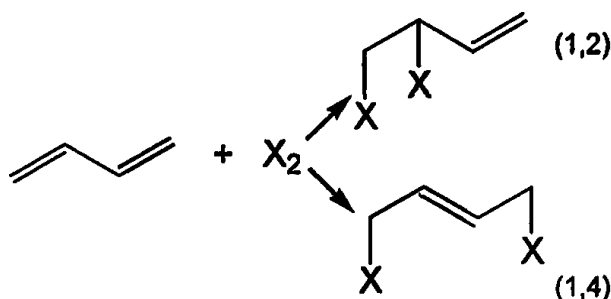
1,3 - διένιο

Το σημαντικότερο βιοχημικό 1, 3-διένιο είναι το ισοπρένιο (2-μεθυλο-βουταδιένιο-1, 3):



που είναι και η βασική δομική μονάδα πολλών βιομορίων.

#### 5.2.2.1. Ιδιότητες

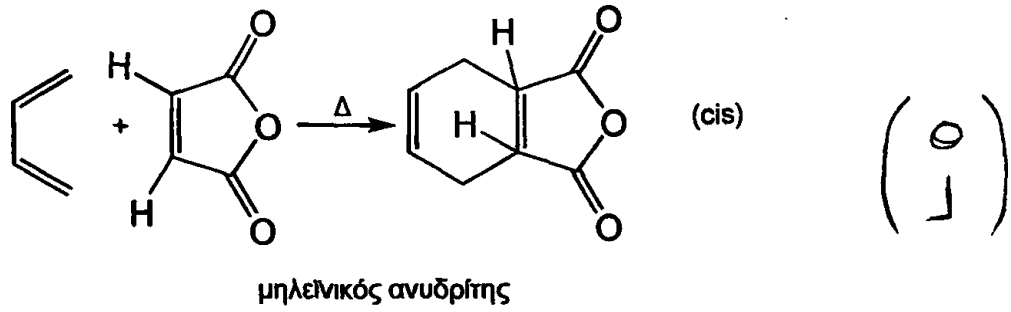


Τα 1, 3-συζυγικά συστήματα δίνουν προϊόντα προσθήκης του τύπου (1, 2-) και (1, 4-):

Το προϊόν (1, 2-) υπόκειται σε κινητικό έλεγχο και έχει μικρότερη ενέργεια ενεργοποίησης  $E_a$ . Το 1, 4-προϊόν υπόκειται όμως σε θερμοδυναμικό έλεγχο και είναι το σταθερότερο αλλά σχηματίζεται βραδύτερα από το προϊόν (1, 2-).

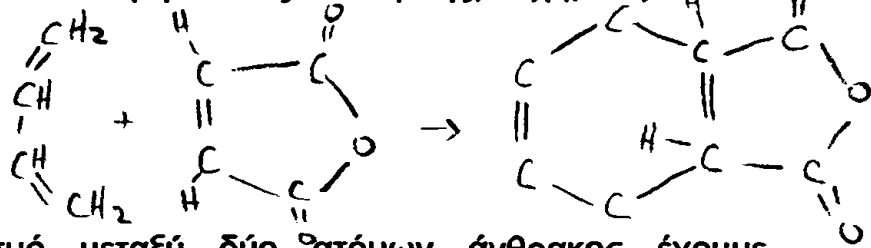
*Αντίδραση Diels-Alder.* Αυτός ο τύπος αντίδρασης των διενίων είναι μεγάλης σημασίας στη συνθετική χημεία και ειδικότερα στη σύνθεση προϊόντων με εξαμελή δακτύλιο:



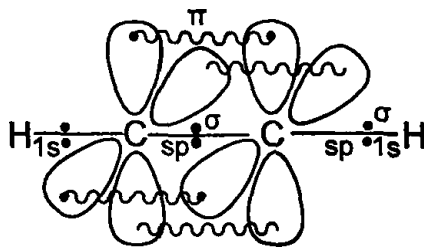


Η αντίδραση αυτή είναι **στερεοειδική**. Έτσι από το **cis-διενόφιλο** (στην περίπτωση μας είναι ο **μηλεϊνικός ανυδρίτης**) σχηματίζεται το **cis-προϊόν**.

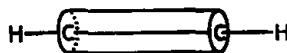
### 5.3. ΑΛΚΙΝΙΑ



Στον **τριπλό δεσμό** μεταξύ δύο ατόμων άνθρακος έχουμε **sp-υβριδισμό**. Ελεύθερα μένουν δύο **p-τροχιακά** στον κάθε άνθρακα τα οποία είναι **κάθετα** μεταξύ τους:



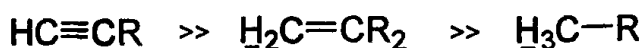
Συνολικά έχουμε εδώ 10 ηλεκτρόνια. Ο τριπλός δεσμός λοιπόν αποτελείται από ένα **σ-δεσμό (sp-sp)** και **δυο π-δεσμούς**. Η γεωμετρία του τριπλού δεσμού γύρω από τον άξονα C-C είναι **ευθύγραμμη** και το ηλεκτρονικό νέφος **κυλινδρικό**:



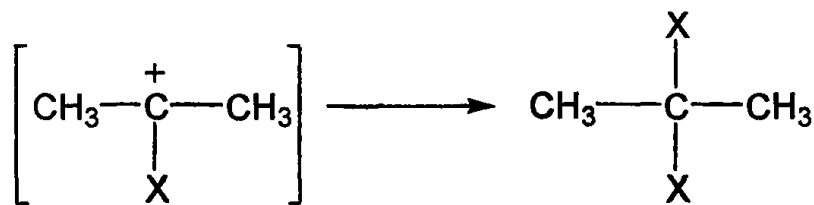
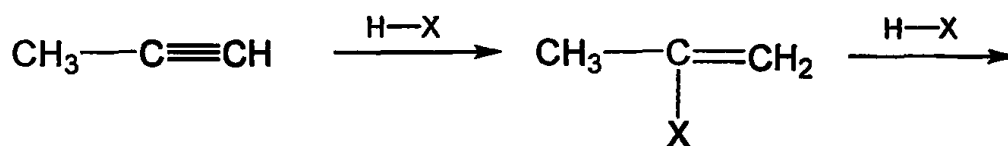
Ανάλογους δεσμούς όπως στα αλκίνια παρατηρούμε και στο **C≡N** και **N≡N** !

5.3.1. Ιδιότητες αλκινίων (ακετυλενίων)

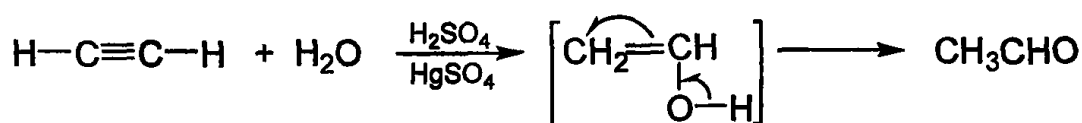
- 1) Η χαρακτηριστική ιδιότητα των αλκινίων είναι ο *όξινος χαρακτήρας* των ακετυλινικών υδρογόνων λόγω της αυξημένης ηλεκτρονικής πυκνότητας γύρω από τα άτομα του άνθρακα (sp-υβριδισμός). Αποτέλεσμα αυτής της ιδιότητας είναι η ικανότητα των αλκινίων να σχηματίζουν άλατα που ονομάζονται *καρβίδια*. Ο όξινος χαρακτήρας του υδρογόνου στις ενώσεις  $\underline{\text{H}}\text{C}-\text{R}$  ακολουθεί την εξής σειρά:



- 2) Δίνουν αντιδράσεις προσθήκης στον τριπλό δεσμό. Και στην περίπτωση αυτή παρατηρείται μηχανισμός αντι-προσθήκης, δηλαδή *trans*. Οι αντιδράσεις προσθήκης του τριπλού δεσμού είναι κατά κανόνα βραδύτερες από αυτές του διπλού δεσμού:

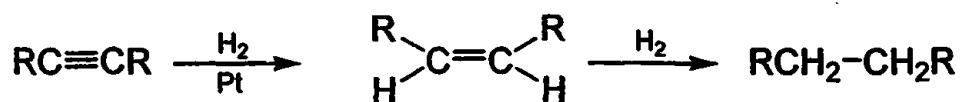


- α) Προσθήκη ύδατος γίνεται με την καταλυτική επίδραση αλάτων Hg:

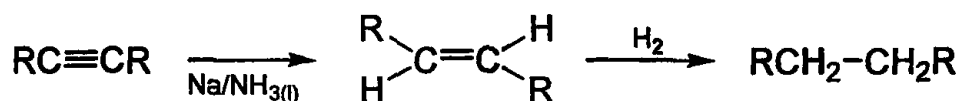


β) Υδρογόνωση:

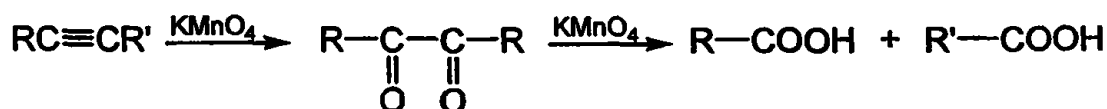
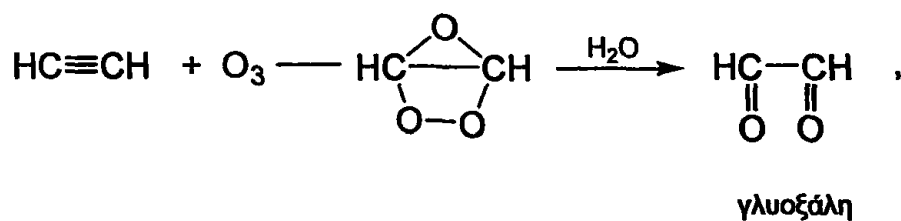
i) Καταλυτική cis-υδρογόνωση:



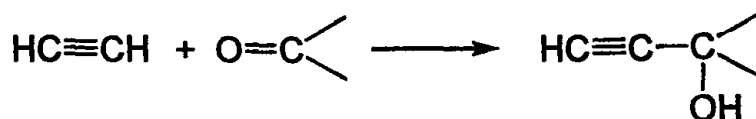
ii) Trans-υδρογόνωση:



3) Επίδραση O<sub>3</sub> και KMnO<sub>4</sub>:

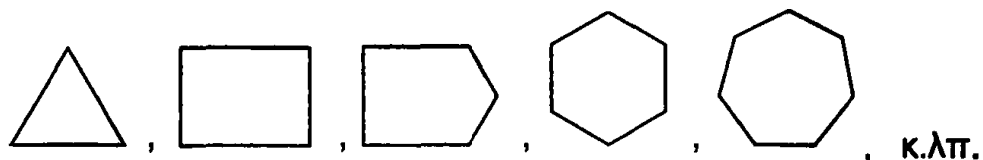


4) Αντιδράσεις με καρβονυλικές ομάδες: (ειδικά με το ακετυλένιο).



## 5.4. ΚΥΚΛΟΑΛΚΑΝΙΑ (C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)

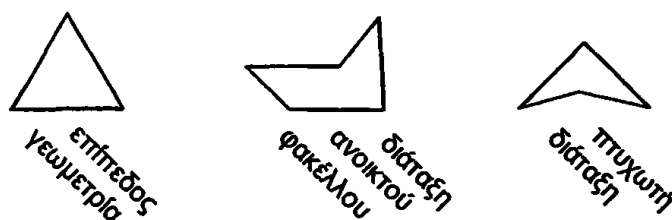
Κυκλοαλκάνια ονομάζονται γενικά οι υδρογονάνθρακες με κυκλική δομή (δακτύλιος). Τα κυκλοαλκάνια ταξινομούνται ανάλογα με το μέγεθος του δακτυλίου σε τριμελή, τετραμελή κ.λπ., και ονομάζονται κυκλοπροπάνια, κυκλοβουτάνια, κυκλοπεντάνια, κυκλοεξάνια κ.λπ.:



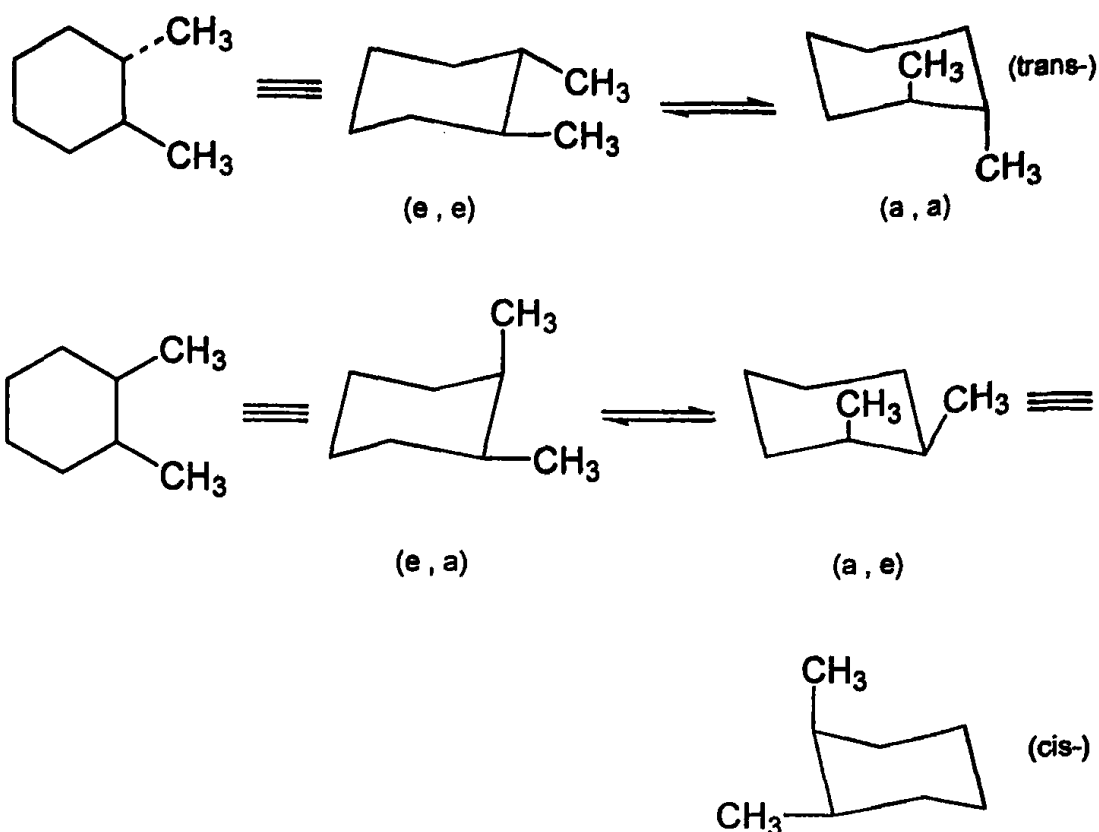
### 5.4.1. Τάση δακτυλίων κατά Baeyer

Η χημική δραστηριότητα των κυκλοαλκανίων εξαρτάται από το μέγεθος τον δακτυλίου που σχηματίζουν. Έτσι οι δακτύλιοι του κυκλοπροπανίου και του κυκλοβουτανίου εμφανίζουν αυξημένη χημική δραστηριότητα. Οι γωνίες μεταξύ των δεσμών C-C στο μεν κυκλοπροπάνιο είναι 60° στο δε κυκλοβουτάνιο περ. 90°, τιμές που απέχουν σημαντικά από τις 109.5° του κανονικού τετραέδρου. Κατά συνέπεια, η εσωτερική ενέργεια των ενώσεων αυτών είναι αυξημένη (Τάση κατά Baeyer). Λόγω της τάσεως αυτής, οι μικροί δακτύλιοι σχηματίζονται πιο δύσκολα από τους μεγαλύτερους.

Διαμόρφωση δακτυλίων:

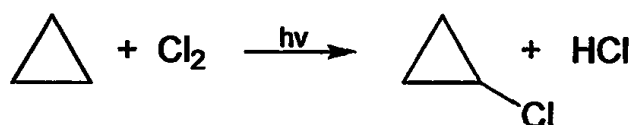






### 5.4.3. Ιδιότητες

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι τα κυκλοαλκάνια έχουν παρόμοιες χημικές ιδιότητες με αυτές των αλκανίων π.χ.:



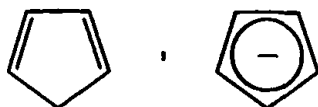
### 5.4.4. Κυκλοαλκένια

Από τις κυκλικές ενώσεις με δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς θα περιοριστούμε εδώ να αναφέρουμε σε πολύ γενικές γραμμές λίγες αντιπροσωπευτικές ενώσεις. Η σημαντική ομάδα των παραγώγων του βενζολίου θα συζητηθεί σε ξεχωριστό κεφάλαιο με μεγαλύτερη λεπτομέρεια. Το κυκλοβουταδιένιο είναι ένα πολύ ασταθές μόριο με 4π-ηλεκτρόνια και κατά συνέπεια αντιαρωματικό (Κανόνας του Huckel,  $4n+2\pi$ -ηλεκτρόνια όπου  $n=0, 1, 2, 3, \dots$ ):

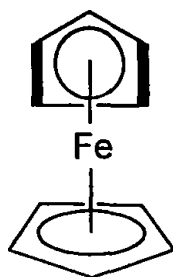




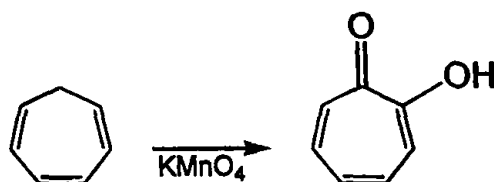
Το *κυκλοπενταδιένιο* δίνει με επίδραση καλίου το *κυκλοπενταδιενικό* ανιόν με 6π ηλεκτρόνια και αρωματικό χαρακτήρα:



Το *κυκλοπενταδιένιο* μπορεί να δώσει με διάφορα μέταλλα ενώσεις τύπου «sandwich» (όπως αυτές ονομάζονται). Έτσι το *φερροκένιο* είναι μια τέτοια ένωση με χρήσιμες χημικές ιδιότητες, όπου ο  $Fe^{++}$  συνδέεται με δύο *κυκλοπενταδιενικούς* δακτυλίους μέσω του μη-εντοπισμένου ηλεκτρονικού νέφους:

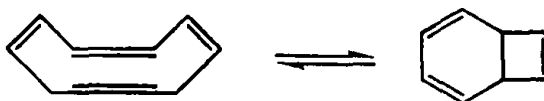


Το *κυκλοεπτατριένιο* δίνει με  $KMnO_4$  μια υδροξυκετόνη την *α-τροπολόνη*:



Η *τροπολόνη* έχει αρωματικό χαρακτήρα. Παράγωγο της *τροπολόνης* είναι η *κολχικίνη*, μια κρυσταλλική οπτικά ενεργός ουσία που έχει την ιδιότητα να αυξάνει τον αριθμό των χρωματοσωμάτων στα

κύτταρα (πολυπλοειδισμός). Για το *κυκλοοκτατετραένιο*, ένα μόριο με ιδιαίτερο θεωρητικό ενδιαφέρον, δεχόμαστε ότι συμπεριφέρεται ως ένα μίγμα ισορροπίας δύο μορίων όπως:



Οι δύο αυτές μορφές ονομάζονται *δεσμικά ταυτομερή* διότι δημιουργούνται με μετατροπή των σ και π δεσμών μεταξύ της μιας μορφής και της άλλης.

#### 5.4.5. Φαρμακευτικές ιδιότητες υδρογονανθράκων

Έχουμε ήδη αναφέρει την χρήση ορισμένων κλασμάτων της διυλίσεως του πετρελαίου. Από τους υπόλοιπους υδρογονάνθρακες ξεχωρίζουμε ορισμένους αντιπροσώπους με γνωστές αναισθητικές ιδιότητες. Η ιδιότητα αυτή συνδέεται με την λιποφιλία αυτών των υδρογονανθράκων. Έτσι το αιθυλένιο και το προπυλένιο είναι γνωστά ως γενικά αναισθητικά. Επίσης γενικό αναισθητικό είναι το κυκλοπροπάνιο που χρησιμοποιείται σε μίγμα με 10-30% οξυγόνο. Η χρήση των ενώσεων αυτών περιορίζεται από την ιδιότητά τους να είναι τοξικά και να σχηματίζουν εκρηκτικά μίγματα.

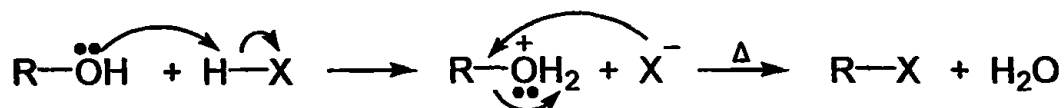
#### 5.5. ΑΛΚΥΛΑΛΟΓΟΝΙΔΙΑ

Αλκυλαλογονίδια ονομάζονται ενώσεις του τύπου R-X όπου  $X = F, Cl, Br, I$ . Οι αλογονωμένες ενώσεις είναι γενικά χρήσιμα αντιδραστήρια της συνθετικής χημείας. Ένας μεγάλος όμως αριθμός αλογονωμένων φυσικών προϊόντων με ισχυρές αντιβακτηριακές ιδιότητες απομονώθηκε σχετικά πρόσφατα από ορισμένα είδη φυκών όπως το *Delisea fimbriata* και *Laurencia intermedia*.

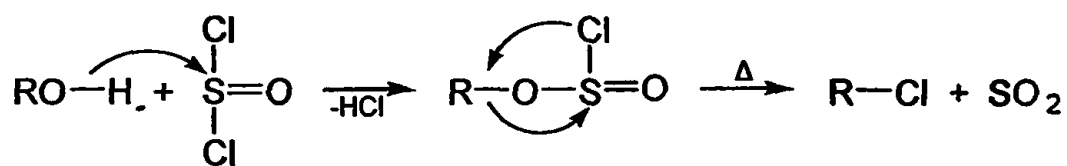


### 5.5.1. Παρασκευή

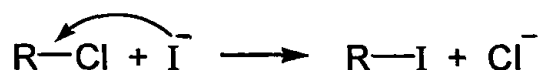
- 1) Παρασκευάζονται με επίδραση υδραλογόνων σε αλκοόλες για τις περιπτώσεις  $X = \text{Cl}, \text{Br}$ . Όταν  $X = \text{I}$ , τότε δεν είναι απαραίτητη η προσθήκη  $\text{ZnCl}_2$ .



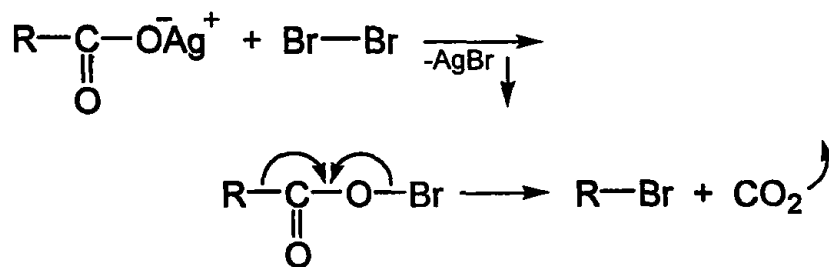
- 2) Επίσης με αλογονίδια ανόργανων οξέων όπως  $\text{SOCl}_2, \text{PCl}_3, \text{PCl}_5$ :



- 3) Καθώς επίσης και με πυρηνόφιλο υποκατάσταση (ειδικά για αλκυλοϊωδιδια):



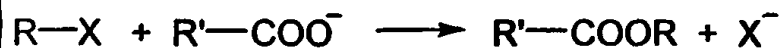
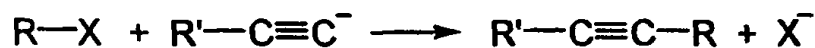
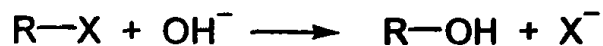
- 4) Αντίδραση *Hunsdiecker*. Η σημαντική αυτή αντίδραση παρασκευής χρησιμοποιεί άλατα καρβοξυλικών οξέων:



### 5.5.2. Ιδιότητες αλκυαλογονοδίων

- α) Η μεγάλη δραστηριότητα των αλκυαλογονιδίων προέρχεται κυρίως

από την πόλωση του δεσμού C-X. Έτσι, παρατηρούμε τις εξής τυπικές αντιδράσεις:



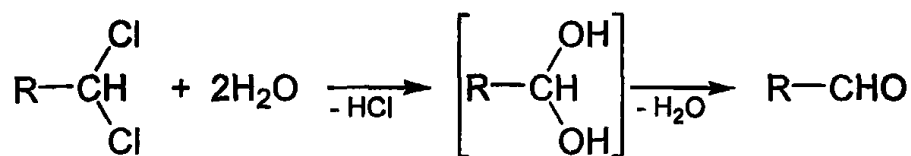
- β) Η δραστηριότητα των διαφόρων αλκυλαλογονιδίων είναι με την σειρά:



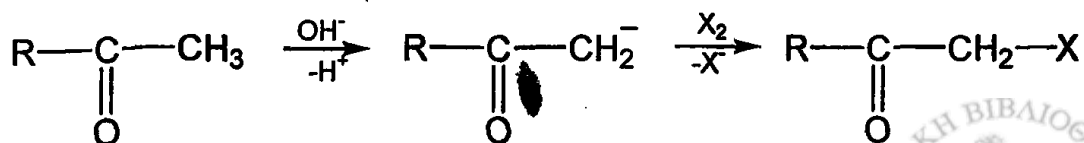
Αυτό είναι αποτέλεσμα της ισχύος του δεσμού C-X.

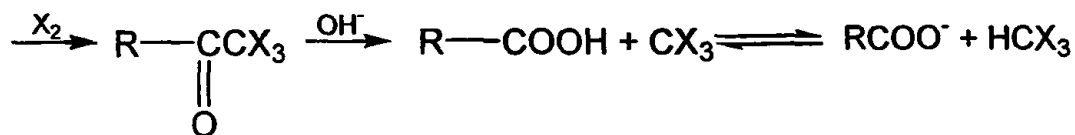
Στα C-I τα μεγάλα 5p τροχιακά του ιωδίου δεν επικαλύπτονται επαρκώς από τα  $sp^3$ -τροχιακά του άνθρακα. Έτσι το R-I είναι το πιο δραστικό αλκυλαλογονίδιο.

- γ) Από τα δισ-αλογονοπαράγωγα (που διακρίνονται σε 1, 2- ή (vic) και 1, 1- ή (gem) τα 1, 1-διπαράγωγα δίνουν με υδρόλυση αλδεΐδες:



- δ) Αλοφορμική αντίδραση: Μεθυλο-κετόνες δίνουν με αλογόνα σε αλκαλικό διάλυμα χλωροφόρμιο ( $CHCl_3$ ), βρωμοφόρμιο ( $CHBr_3$ ), και ιωδοφόρμιο ( $CHI_3$ ) αντίστοιχα:





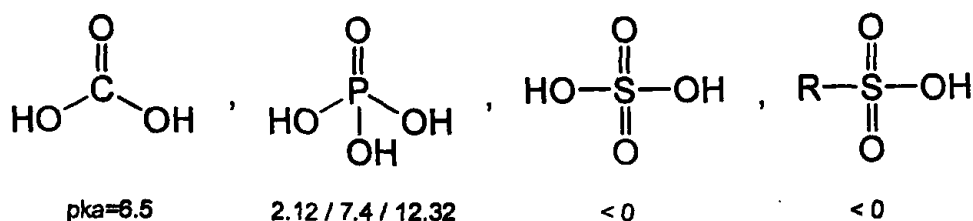
- ε) *Φθοριοάνθρακες*: Ονομάζονται οι ενώσεις όπου τα υδρογόνα των υδρογονανθράκων έχουν πλήρως ή μερικώς αντικατασταθεί από άτομα φθορίου. Οι υπερφθοριωμένοι «υδρογονάνθρακες» έχουν τελευταία αποκτήσει μεγάλη σημασία στη Βιολογία και Ιατρική διότι είναι ενώσεις *χημικά και βιολογικά αδρανείς*. Για το λόγο αυτό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως διαλύτες σε βιολογικά συστήματα.

### 5.5.3. Άναισθητικές ιδιότητες ορισμένων αλκυλαλογονιδίων

Το χλωροφόρμιο, γνωστό ως γενικό αναισθητικό, είναι σήμερα σε πολύ περιορισμένη χρήση λόγω των παρενεργειών που έχει. Το ιωδοφόρμιο (CHI<sub>3</sub>) χρησιμοποιείται εξωτερικά ως αντισηπτικό ειδικά σε εγκαύματα. Το αιθυλενοχλωρίδιο (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>Cl), είναι τοπικό αναισθητικό μικράς διάρκειας. Επίσης γενικό αναισθητικό με σχετικά μικρή τοξικότητα είναι το 1,1,1-τριφθορο-2-χλωρο-2-βρωμοαιθάνιο (CF<sub>3</sub>-CHBrCl) το οποίο όμως αναφέρεται ότι μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία.

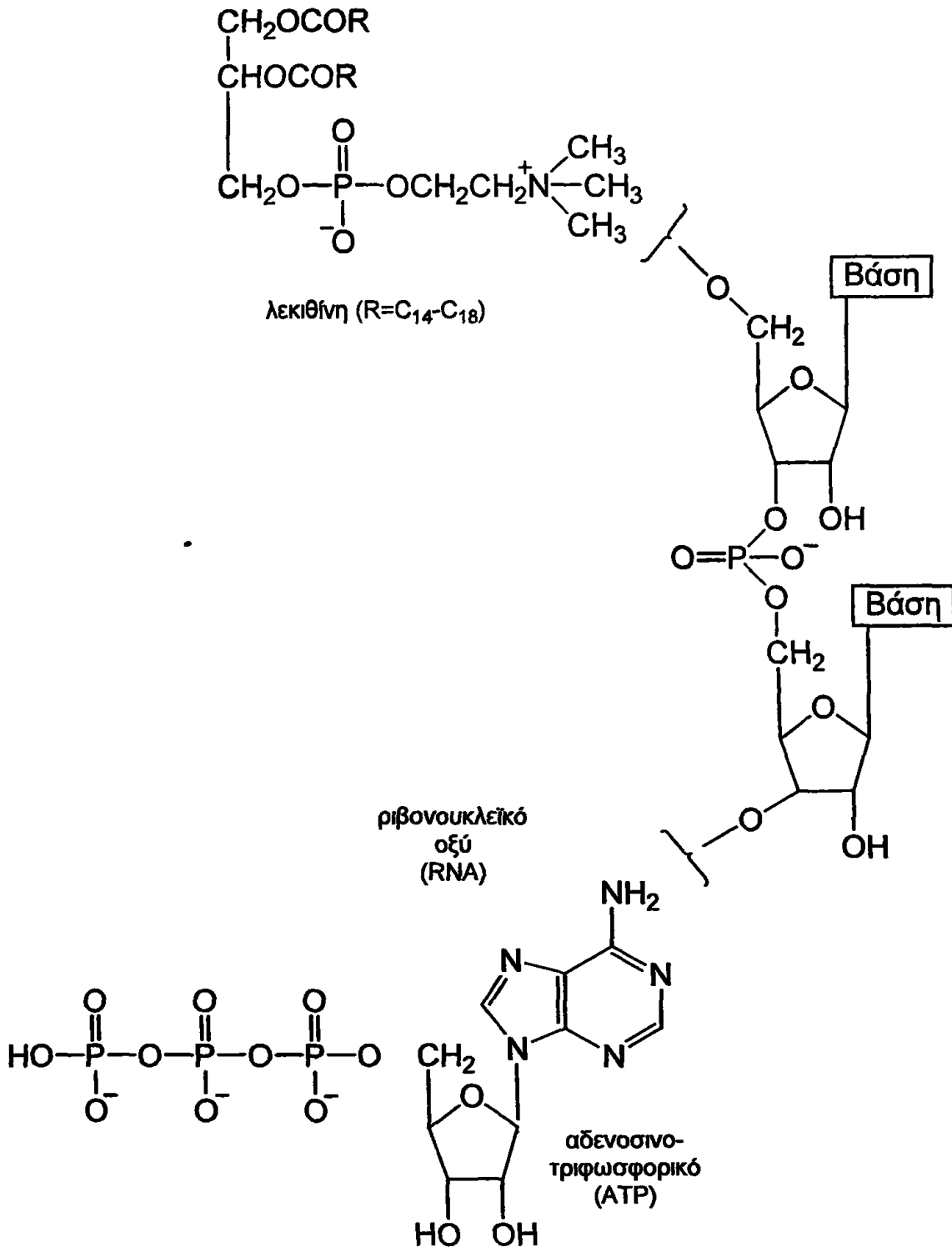
### 5.6. ΕΣΤΕΡΕΣ ΑΝΟΡΓΑΝΩΝ ΟΞΕΩΝ

Πολλά ανόργανα οξέα μπορούν να σχηματίσουν εστέρες με αλκοόλες. Ιδιαίτερη βιολογική σημασία έχουν οι εστέρες του φωσφορικού και θειικού οξέος:





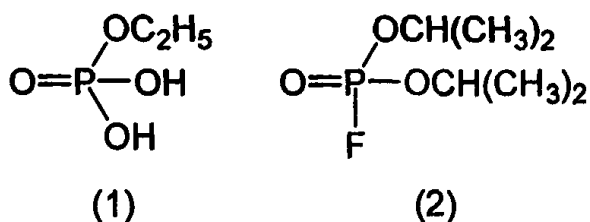
Ορισμένοι φωσφορικοί εστέρες με μεγάλη βιολογική σημασία είναι:



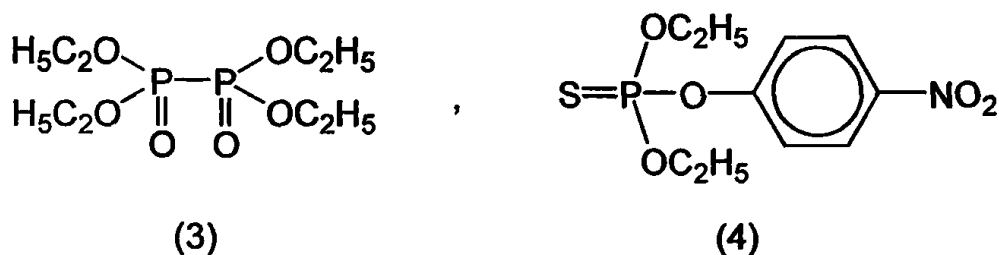
Χρήση ορισμένων φωσφορικών εστέρων στην ιατρική και φυτοφαρμακευτική

Ορισμένα παραδείγματα από την μεγάλη ποικιλία των φωσφορικών εστέρων με φαρμακευτική δράση τονίζουν τη σημασία των ενώσεων

αυτών. Ενδεικτικά αναφέρουμε τον φωσφορικό αιθυλεστέρα (1) και τον φθοριοφωσφορικό διισοπροπυλεστέρα (2), ο οποίος είναι ένας ισχυρός αναστολέας του ενζύμου χολινεστεράση:



Από την ομάδα των φωσφορικών εστέρων με εντομοκτόνο δράση θα αναφέρουμε τον πυροφωσφορικό τετρααιθυλεστέρα (TEPP) (3) και τον θειοφωσφορικό π-νιτροφαινυλεστέρα, γνωστό επίσης με την ονομασία παραθειόν (4)



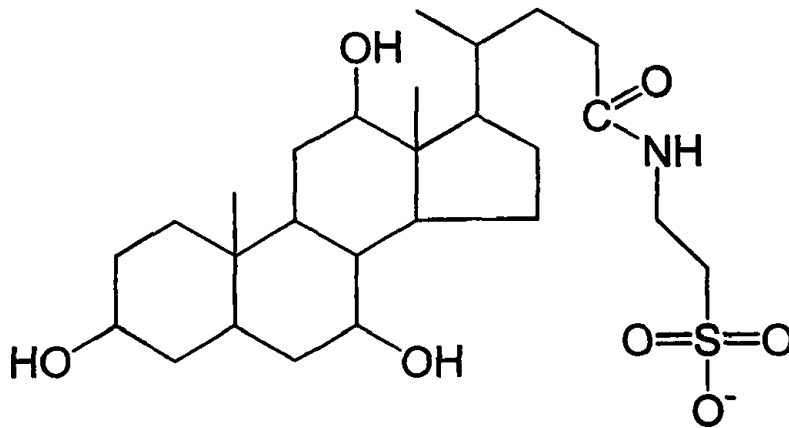
### 5.6.2. Εστέρες θειικού οξέος

Το θειικό οξύ και τα παράγωγα του έχουν την εξής δομή:

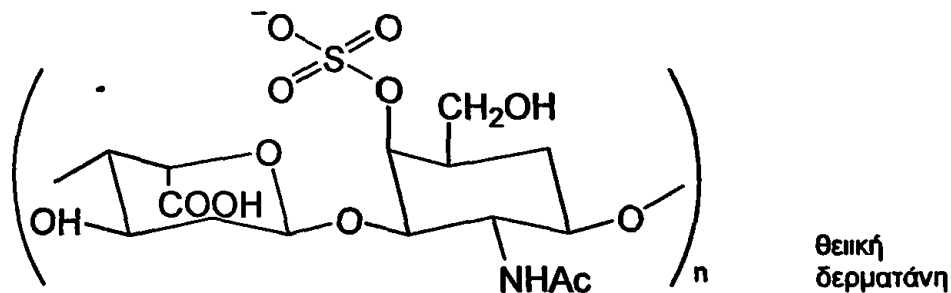


Θειικοί εστέρες χρησιμοποιούνται στα βιολογικά συστήματα όταν υπάρχει απαίτηση συνεχούς παρουσίας αρνητικών φορτίων όπως π.χ. στα χολικά οξέα (ταυροχολικό οξύ):

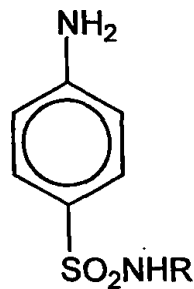




Αλλά και σε ορισμένους πολυσακχαρίτες του συνδετικού ιστού:



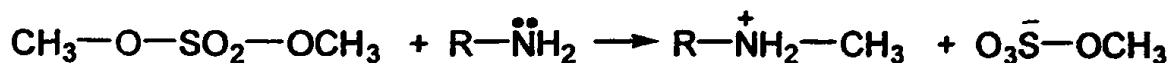
Οι σουλφοναμίδες είναι ανάλογα ενός φυσικού μεταβολίτη, του π-αμινοβενζοϊκού οξέος:



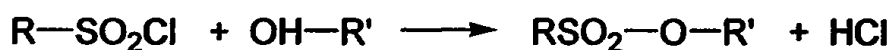
Εδώ η  $-SO_2$  ομάδα μιμείται την δράση της  $-COO$  ομάδας στο π-αμινοβενζοϊκό. Οι σουλφοναμίδες είναι δραστικά αντιμικροβιακά φάρμακα διότι αναστέλλουν συναγωνιστικά την δράση της διυδροπτεροϊκής συνθάσης, ενός ενζύμου της βιοσύνθεσης του φολικού οξέος.

### 5.6.2.1. Αντιδράσεις

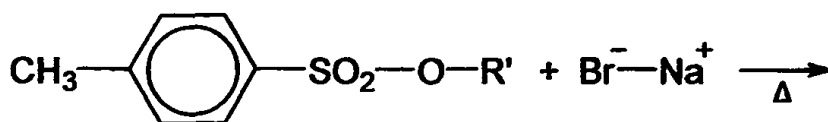
Ο θειικός διμεθυλεστέρας (dimethyl sulfate) είναι ένα ισχυρό αλκυλιωτικό μέσο:



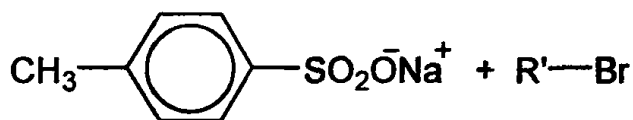
Επίσης ισχυρά αλκυλιωτικά μέσα είναι και οι εστέρες του σουλφονικού οξέος:



και



π - τολουοσουλφονικός  
εστέρας (tosyl-εστέρας)



Γενικά, μπορούμε να σημειώσουμε ότι η  $\text{RSO}_3^-$  ομάδα (αλκυλοσουλφονική ομάδα) είναι μια ισχυρά αποχωρούσα ομάδα (leaving group) λόγω του ισχυρού όξινου χαρακτήρα των σουλφονικών οξέων.

### 5.7. ΑΛΚΟΟΛΕΣ

Οι αλκοόλες είναι ενώσεις του γενικού τύπου  $\text{R—OH}$  όπου  $\text{R-}$  μπορεί να είναι μια αλκυλομάδα ή μια κυκλοαλκυλομάδα ή ακόμα και αρωματικός δακτύλιος (οι αρωματικές αλκοόλες ή φαινόλες θα περιγραφούν σε ιδιαίτερο κεφάλαιο). Βλέπουμε λοιπόν ότι όλες οι αλκοόλες έχουν την

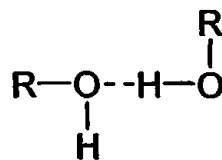




ομάδα -OH που είναι και η δραστική ομάδα των ενώσεων αυτών και προσδιορίζει τις χαρακτηριστικές ιδιότητες των αλκοολών. Το είδος του υπολοίπου R- επηρεάζει, κατά κανόνα, πολύ λίγο την χημική συμπεριφορά των αλκοολών, με εξαίρεση τον αρωματικό δακτύλιο. Οι φαινόλες δεν είναι στην ακρίβεια αλκοόλες διότι έχουν σημαντικά διαφορετικές χημικές ιδιότητες. Οι αλκοόλες διακρίνονται σε πρωτοταγείς (R-CH<sub>2</sub>OH), δευτεροταγείς (R<sub>2</sub>-CHOH) και τριτοταγείς (R<sub>3</sub>-OH).

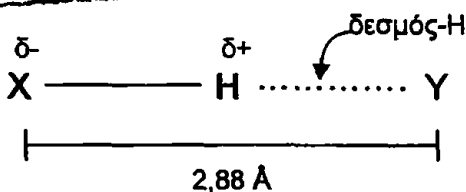
### 5.7.1. Ιδιότητες

Λόγω του ηλεκτραρνητικού οξυγόνου της υδροξυλομάδος των οι αλκοόλες σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου:



#### Δεσμοί υδρογόνου

Σε ενώσεις που περιέχουν άτομα υδρογόνου συνδεδεμένα με ένα ηλεκτραρνητικό άτομο όπως π.χ. O ή N παρατηρείται μια πόλωση του δεσμού O ← H ή N ← H, με αποτέλεσμα παρουσία ενός άλλου μορίου που περιέχει O ή N να παρατηρείται μια ελάττωση της πυκνότητας του ηλεκτρονιακού νέφους γύρω από τον πυρήνα του υδρογόνου. Στην περίπτωση αυτή το υδρογόνο μπορεί να αλληλεπιδράσει ηλεκτροστατικά με το γειτονικό ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων του O ή N. }



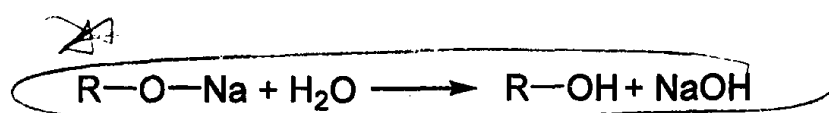
όπου X και Y είναι O ή N

Η διπολική αλληλεπίδραση που παρατηρείται ονομάζεται

«δεσμός-υδρογόνου, hydrogen-bond». Η ενέργεια ενός τέτοιου «δεσμού» υπολογίζεται σε  $3-7 \text{ Kcal/mol}$ .

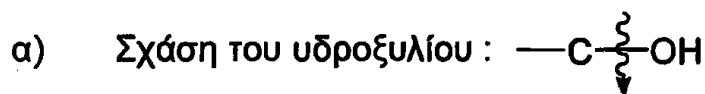
Το υδρογόνο, και μόνο το υδρογόνο, είναι σε θέση να σχηματίζει τέτοιες αλληλεπιδράσεις διότι δε διαθέτει συμπληρωμένη εσωτερική στοιβάδα ηλεκτρονίων που θα μπορούσαν να εμποδίσουν ηλεκτρονικές αλληλεπιδράσεις με τον πυρήνα.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρουσιάζουν υψηλά σημεία ζέσεως συγκριτικά με υδρογονάνθρακες του ίδιου μοριακού βάρους. Τα πρώτα μέλη της ομολόγου σειράς (μεθανόλη, αιθανόλη, προπανόλη) είναι ευδιάλυτα στο νερό. Η διαλυτότητα αυτή ελαττώνεται σταδιακά για τα υπόλοιπα μέλη της σειράς. Έτσι η n-εξυλική αλκοόλη έχει την οριακή διαλυτότητα  $1 \text{ g/100 ml H}_2\text{O}$ . Οι αλκοόλες συμπεριφέρονται ως πολύ ασθενή οξέα αλλά και σαν βάσεις κατά Lewis. Ο όξινος χαρακτήρας των αλκοολών είναι υπεύθυνος για τον σχηματισμό των αλκοξειδίων (αλάτων) με αλκαλιμέταλλα (R-ONa). Τα αλκοξειδία είναι βέβαια ισχυρές βάσεις και δρουν ως πυρηνόφιλα (RO<sup>-</sup>). Υδρολύονται, όμως, στιγμιαία παρουσία νερού:



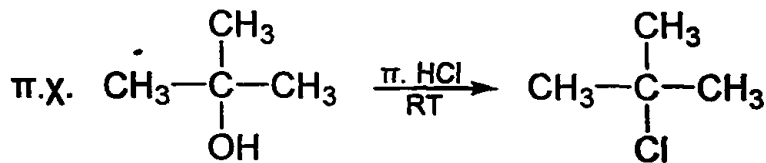
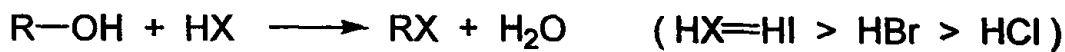
### 5.7.2. Αντιδράσεις αλκοολών

Οι χημικές αντιδράσεις των αλκοολών προσδιορίζονται από τη χημική συμπεριφορά του -OH που είναι και η δραστική ομάδα. Ο τρόπος αντίδρασης των αλκοολών συνοψίζεται ως εξής:

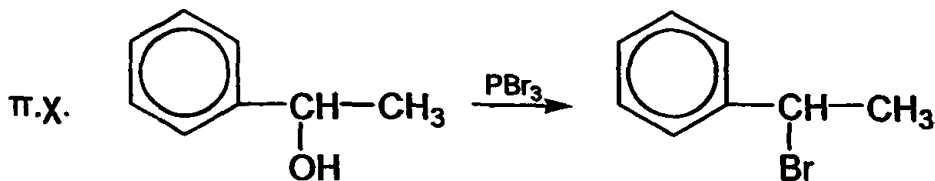
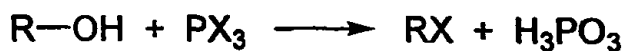


Οι δύο αυτοί τρόποι αντίδρασης οδηγούν σε υποκατάσταση του -OH ή του -H με μια άλλη ομάδα. Συχνά παρατηρείται στη συνέχεια και μία αντίδραση απόσπασης (elimination) με αποτέλεσμα το σχηματισμό προϊόντων με διπλό δεσμό. Ας δούμε όμως τώρα τις κυριότερες αντιδράσεις της υδροξυλομάδος:

1) Σχηματισμός αλκυλαλογονιδίων:



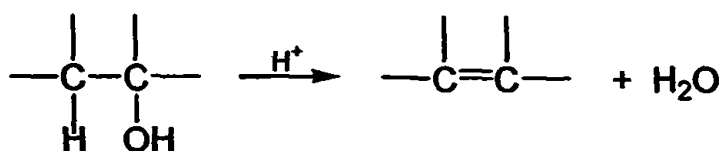
ή με  $PX_3$  ( $PX_3 = PBr_3, PI_3$ )

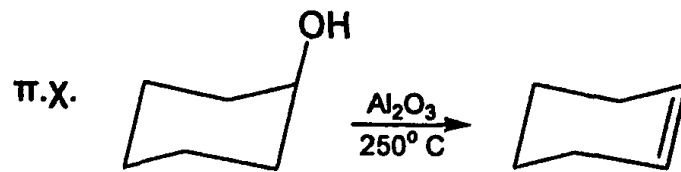


Οι διάφορες αλκοόλες αντιδρούν με την σειρά δραστηριότητας:

βενζυλική  $> 3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$

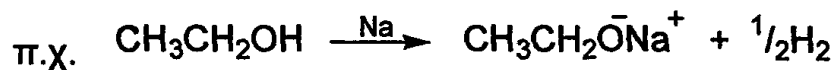
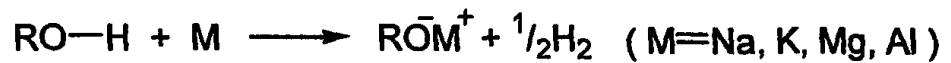
2) Σχηματισμός ολεφινών:  $\propto \text{K} \text{ R} \text{ I} \text{ C}$



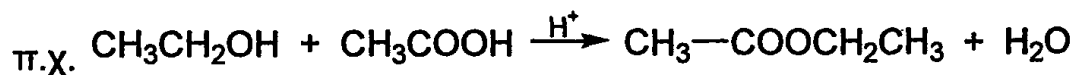
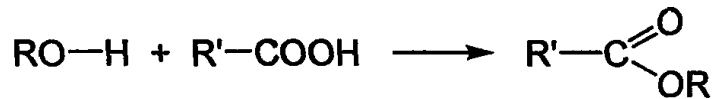


Η σειρά δραστηριότητας είναι εδώ:  $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ .

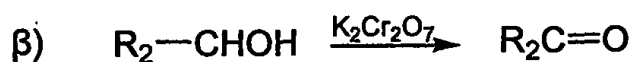
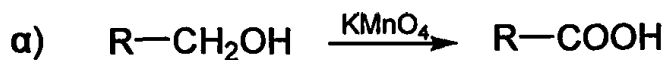
3) Σχηματισμός αλάτων (αλκοξειδία):



4) Σχηματισμός εστέρων:

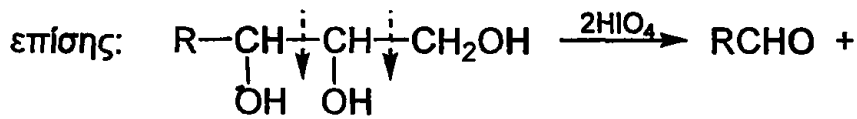
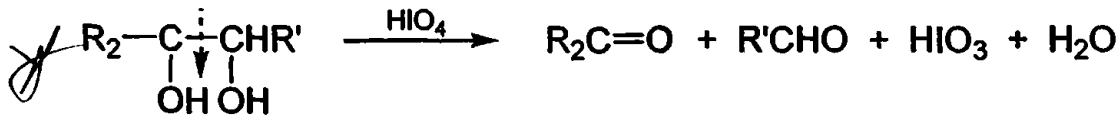
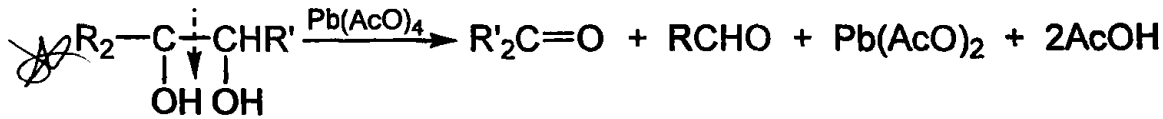


5) Αντιδράσεις οξειδώσεως:

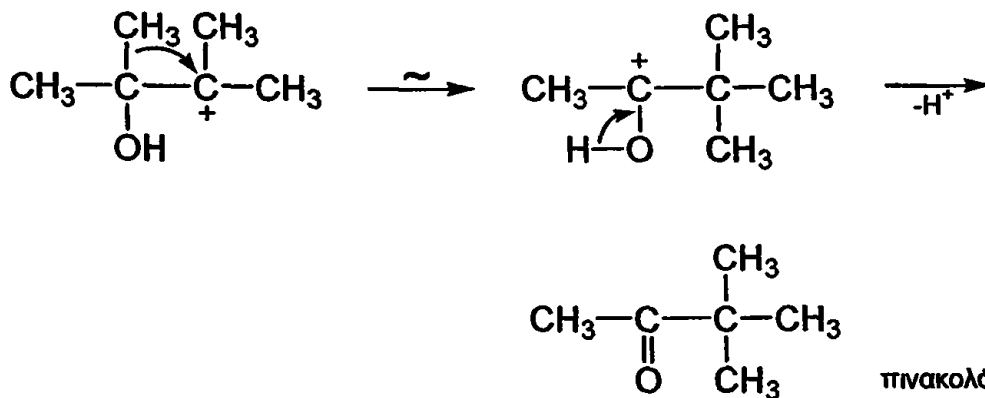
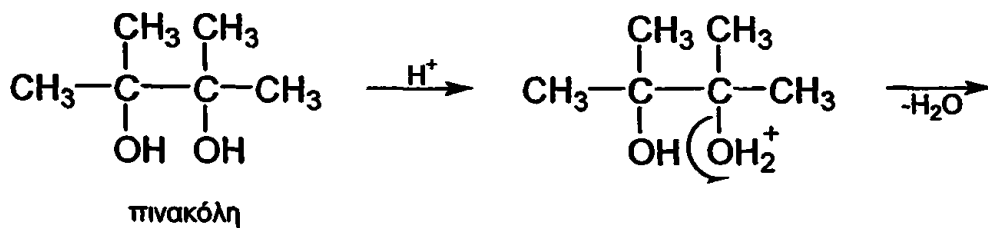


5.7.2.1. Ειδικές αντιδράσεις αλκοολών

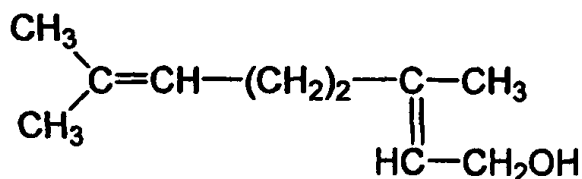
Μια τυπική αντίδραση των 1, 2-διολών είναι η οξείδωση των με τετραοξικό μόλυβδο ( $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ ) ή περιωδικό οξύ ( $\text{HIO}_4$ ):



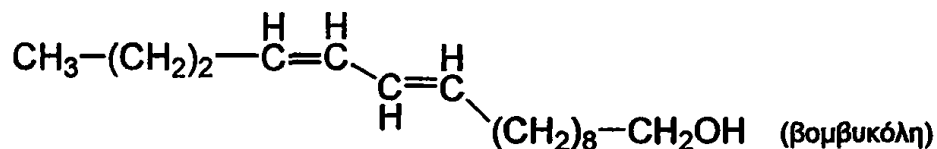
Επίδραση οξέων σε 1, 2-τριτοταγείς διόλες δίνει μια αντίδραση μετάθεσης την *πινακολική μετάθεση*:



Πολλά φυσικά προϊόντα ανήκουν στην ομάδα των αλκοολών. Ειδικότερα οι ακόρεστες αλκοόλες είναι πολύ διαδεδομένες στη φύση. Η γερανιόλη είναι

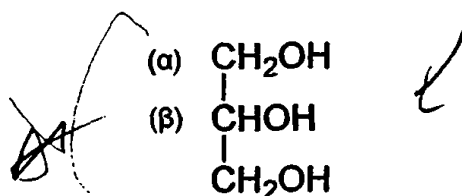


συστατικό του ροδέλαιου, εκκρίνεται όμως επίσης και από ένα ειδικό αδένιο των μελισσών. Η βομβυκόλη, μια άλλη ακόρεστη αλκοόλη, εκκρίνεται από τους θηλυκούς μεταξοσκώληκες και έχει ως σκοπό να προσελκύει τους αρσενικούς. Παρόμοιες ουσίες είναι πολύ διαδεδομένες σε ζωικούς και φυτικούς οργανισμούς και ονομάζονται γενικά φερομόνες ή φυλετικές ορμόνες.

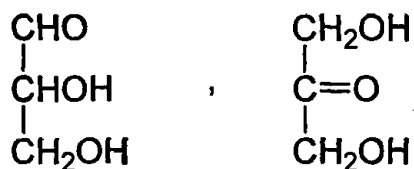


Γλυκερόλη

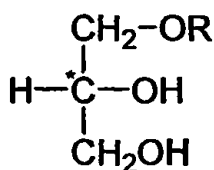
Η γλυκερόλη είναι η πιο γνωστή τριόλη. Είναι ένα από τα κύρια συστατικά των λιπών, από τα οποία μπορεί να απομονωθεί με υδρόλυση.



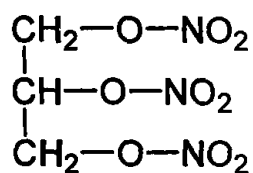
Η οξείδωση της γλυκερόλης δίνει ένα μίγμα από γλυκεραλδεύδη και διυδροξυακετόνη:



Οι δύο αυτές ενώσεις είναι επίσης γνωστές και ως ενδιάμεσα της γλυκόλυσης: δηλαδή του βιοχημικού μεταβολισμού της γλυκόζης. Η γλυκερόλη σχηματίζει δύο ειδών μονοπαράγωγα. Τα α-μονοπαράγωγα είναι οπτικώς ενεργά, κάτι που δε συμβαίνει βέβαια με τα β-μονοπαράγωγα:



Οι εστέρες της γλυκερόλης, που είναι και τα κατ' εξοχήν βιολογικά παράγωγά της, θα μας απασχολήσουν στο ειδικό κεφάλαιο των λιπιδίων. Από τους εστέρες με ανόργανα οξέα ο σημαντικότερος είναι η νιτρογλυκερίνη:



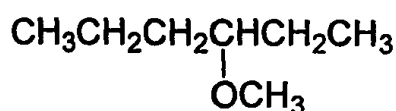
που δεν είναι μόνο μια γνωστή εκρηκτική ουσία αλλά και ένα χρησιμότερο φάρμακο.

Σαν παράγωγα των αλκοολών μπορούμε βέβαια να ονομάσουμε και τα σάκχαρα γενικά (πολυυδροξυαλδεΐδες, πολυυδροξυκετόνες). Οι ενώσεις όμως αυτές που έχουν ιδιάζουσα χημική συμπεριφορά αλλά και εξαιρετική βιολογική σημασία, εξετάζονται συνήθως σε ξεχωριστό κεφάλαιο.

## 5.8. ΑΙΘΕΡΕΣ

Αιθέρες ονομάζουμε τις ενώσεις της μορφής R-O-R', Ar-O-R ή Ar-O-Ar (όπου R = αρύλιο π.χ. φαινύλιο). Η ονοματολογία των αιθέρων γίνεται με δύο τρόπους:

- α) με την προσθήκη της λέξεως «αιθέρας»:
  - π. χ. διαιθυλαιθέρας για το Et-O-Et (Et = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).
- β) με τη συλλαβή -οξυ- π. χ. 3-μεθοξυ-εξάνιο για το:



### 5.8.1. Ιδιότητες

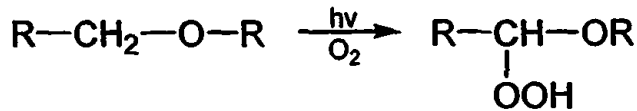
Η γωνία των δεσμών C-O-C στους αιθέρες είναι διαφορετική από 180°. Συνεπώς οι ενώσεις αυτές έχουν διπολική ροπή:



Η ασθενής αυτή πολικότητα των αιθέρων δεν μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα σημεία ζέσεως των ενώσεων αυτών τα οποία είναι πολύ χαμηλότερα από αυτά των ισομερών αλκοολών. Οι αιθέρες δεν μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου διότι το οξυγόνο που διαθέτουν συνδέεται μόνον με άνθρακες. Γενικά μπορούμε να πούμε ότι οι αιθέρες είναι ενώσεις χημικά αδρανείς. Ο δεσμός C-O-C είναι σταθερός έναντι βάσεων. Οι σημαντικότερες από τις λίγες γνωστές αντιδράσεις του αιθερικού δεσμού είναι:

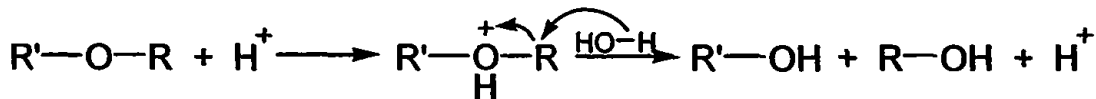


Σχηματισμός υπεροξειδίων παρουσία φωτός και οξυγόνου:



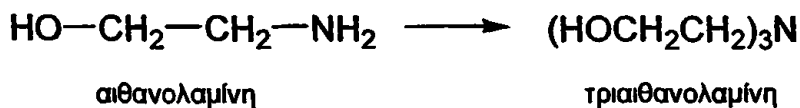
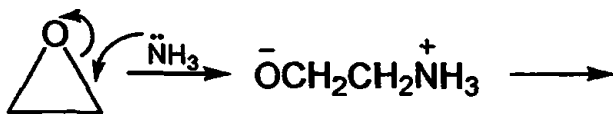
Τα υπεροξειδία αυτά μπορούν να σχηματισθούν και κατά την φύλαξη των αιθέρων μέσα σε φιάλες και έχουν την ιδιότητα να εκρήγνυνται πολύ εύκολα. Γι' αυτό και δεν είναι σωστό να διατηρούνται μεγάλες ποσότητες αιθέρων σε εργαστηριακούς χώρους.

Υδρόλυση με ισχυρά ανόργανα οξέα π. χ. HI:



3) *Handwritten notes:*  $\text{C-O}$

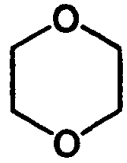
Μια ειδική περίπτωση παρατηρείται στους κυκλικούς αιθέρες όπου ο δεσμός C-O μπορεί να διασπαστεί εύκολα με οξέα και με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια:



Οι περισσότεροι κυκλικοί αιθέρες δε διαφέρουν σημαντικά στις χημικές τους ιδιότητες από τους αλειφατικούς. Οι κυριότεροι αντιπρόσωποι της ομάδος αυτής είναι εκτός από το οξιράνιο, το

1, 4-διοξάνιο (1), το τετραϋδροφουράνιο (2), και το τετραϋδροπυράνιο (3):

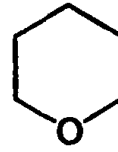
( $\text{O}$ )  
 ονομασία  
 j



(1)

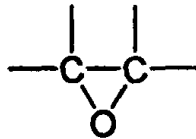


(2)



(3)

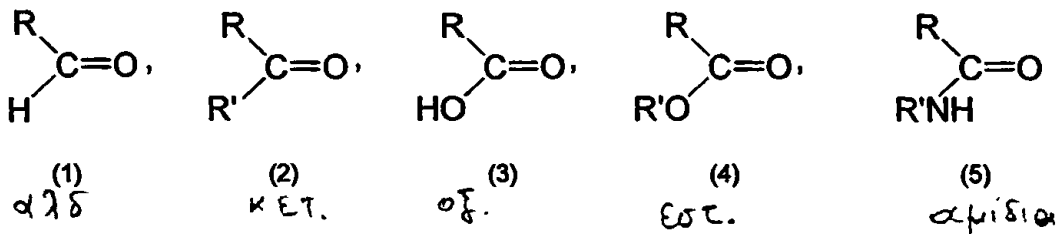
Από την ομάδα αυτή, ξεχωρίζουν οι κυκλικοί αιθέρες με τριμελή δακτύλιο (οξιράνια) που λόγω της μεγάλης τους χημικής δραστηριότητας αποτελούν μια ειδική κατηγορία γνωστή και ως *εποξειδία*:



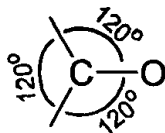
Η δραστηριότητα των εποξειδίων προέρχεται από την υψηλή «τάση» του τριμελούς δακτυλίου όπου παρατηρούνται γωνίες  $60^\circ$  περίπου. Η γωνία αυτή είναι κατά πολύ μικρότερη της τετραεδρικής ( $109.5^\circ$ ) γεγονός που εξηγεί την αυξημένη δραστηριότητα των ενώσεων αυτών.

### 5.9. ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

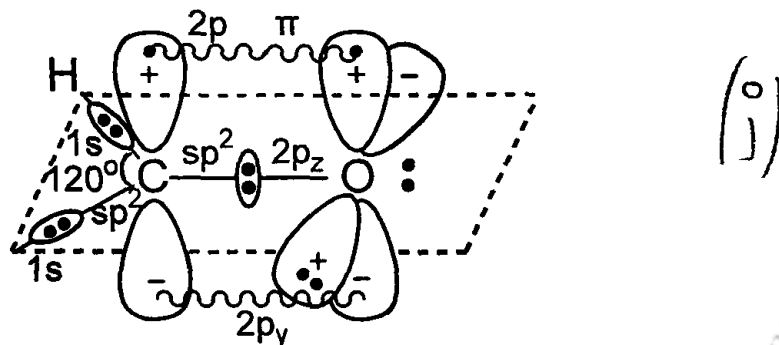
Κοινό δομικό στοιχείο όλων των καρβονυλικών ενώσεων είναι η καρβονυλομάδα:  $-C=O$ . Οι αλδεΐδες (1), οι κετόνες (2), τα καρβοξυλικά οξέα (3), οι εστέρες (4) και τα αμίδια (5) είναι οι κύριες κατηγορίες οργανικών μορίων που φέρουν στο μόριο τους την δραστική αυτή ομάδα:



Ας εξετάσουμε τώρα την ηλεκτρονική δομή και τον υβριδισμό της καρβονυλομάδος. Αρχικά έχουμε τρεις  $\sigma$ -δεσμούς του άνθρακα της καρβονυλομάδος:



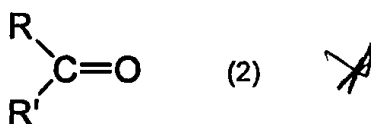
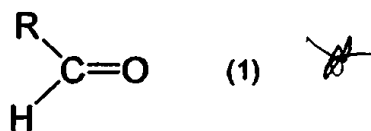
Οι δεσμοί αυτοί γίνονται από  $sp^2$ -υβριδικά τροχιακά και για αυτό έχουν επίπεδο γεωμετρία και γωνία  $120^\circ$  μεταξύ τους. Ο  $\pi$ -δεσμός τώρα σχηματίζεται μεταξύ των  $p$ -τροχιακών του οξυγόνου και των  $p$ -τροχιακών του άνθρακα. Έτσι έχουμε τον διπλό δεσμό  $C=O$ . Αναλυτικά και για το συγκεκριμένο παράδειγμα της  $H_2C=O$  έχουμε:



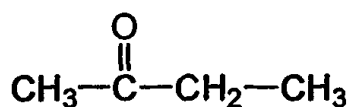
Το μήκος του δεσμού C=O είναι 1.22 Å σε σύγκριση με 1.43 Å για τον απλό δεσμό C-O. Η πόλωση του δεσμού  $\overset{\delta^-}{\text{C}}=\overset{\delta^+}{\text{O}}$  (2.3-2.8 D για τις αλδεΐδες και κετόνες) δείχνει ότι τα ηλεκτρόνια της καρβonyλομάδος είναι άνισα κατανεμημένα μεταξύ του C και του O. Τα παραπάνω στοιχεία είναι πολύ χρήσιμα για την κατανόηση των χημικών ιδιοτήτων των καρβonyλικών εν γένει ενώσεων. Στα επόμενα κεφάλαια θα ακολουθήσει μια σύντομη περιγραφή ορισμένων απλών καρβonyλικών ενώσεων.

### 5.9.1. Αλδεΐδες και κετόνες

Οι αλδεΐδες με τον γενικό τύπο (1) διαφέρουν από τις κετόνες (2) στην ύπαρξη ενός υδρογόνου που συνδέεται στον καρβonyλικό άνθρακα.



Η συστηματική ονοματολογία των οργανικών ενώσεων ορίζει για τις αλδεΐδες την προσθήκη της καταλήξεως -αλη στο όνομα του μητρικού υδρογονάνθρακα. Για τις κετόνες χρησιμοποιούνται γενικά δύο συνδυασμοί: Ο γνωστότερος τρόπος είναι η χρήση της καταλήξεως -ονη π.χ. κυκλοεξανόνη. Συχνά όμως συναντάμε και την προσθήκη της συλλαβής οξο- που δηλώνει το οξυγόνο στο μόριο: π.χ. 2-οξοβουτάνιο



2-οξοβουτάνιο (βουτανόνη-2)

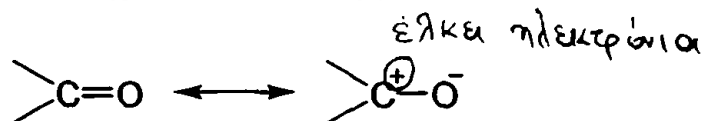


Η ύπαρξη της δραστικής ομάδος του καρβονυλίου στο μόριο των απλών αλδευδών και κετονών προσδιορίζει και τις χημικές ιδιότητες των ενώσεων αυτών. Έτσι, ουσιαστικά η χημεία των αλδευδών και κετονών είναι τυπικά η χημεία της καρβονυλομάδος.

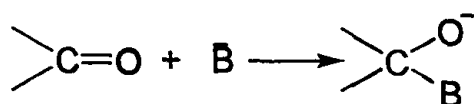
### 5.9.1.1. Ιδιότητες της καρβονυλομάδος

Οι χαρακτηριστικές αντιδράσεις των αλδευδών και κετονών γίνονται εύκολα κατανοητές αν πάρουμε υπ' όψη τις παρακάτω ιδιότητες της καρβονυλομάδος:

1) Η ύπαρξη της διπολικής ροπής του καρβονυλίου:

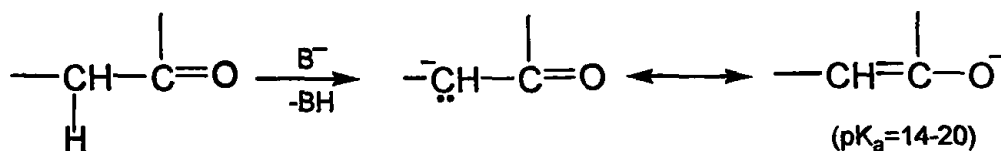


επιτρέπει στο άτομο του άνθρακα να συμπεριφέρεται ως ηλεκτρονιόφιλο κέντρο δηλαδή ως οξύ κατά Lewis. Έτσι είναι δυνατή η αντίδραση:



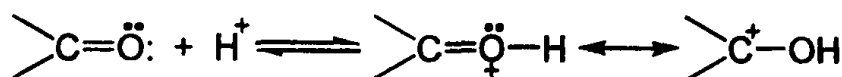
ενεργοποίηση α-γειτονικού άνθρακα

2) Η καρβονυλομάδα παρουσιάζει τα φαινόμενα -I και -R. Αυτό έχει ως συνέπεια να ενεργοποιείται η γειτονική ομάδα από την οποία με επίδραση βάσεων μπορεί να αποσπασθεί ένα πρωτόνιο:



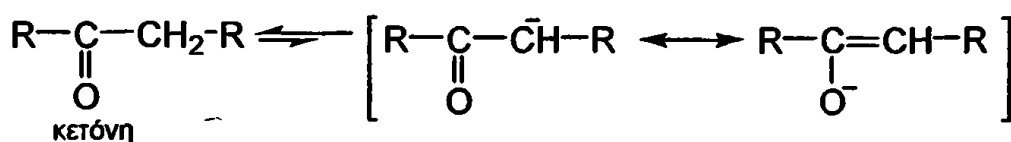
3) Το οξυγόνο της καρβονυλομάδος λόγω των δύο αδέσμευτων 2p-ηλεκτρονίων που έχει, μπορεί να αποτελέσει πυρηνόφιλο

κέντρο αντίδρασης. Κατά την επίδραση λοιπόν πυκνών οξέων, η καρβonyλομάδα συμπεριφέρεται ως μια πολύ ασθενής βάση:



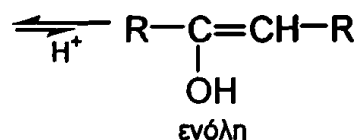
Κετο-ενολική ταυτομέρεια

Ταυτομέρεια ονομάζουμε γενικά την αντίδραση που προκύπτει από την απόσπαση ενός πρωτονίου και ταυτόχρονη μετακίνηση ενός ζεύγους π-ηλεκτρονίων:



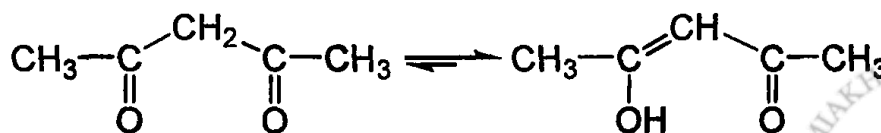
κετόνη

μετατόπιση ηλεκτρονίων



ενόλη

Ταυτομέρεια παρατηρείται σε ενώσεις με «όξινο υδρογόνο» ή σε ενώσεις που έχουν μια «ενεργό» μεθυλενομάδα  $-\text{CH}_2-\text{Y}$  όπου  $\text{Y}=\text{>C=O}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}$  κ.ά. (ομάδες δηλαδή με ισχυρούς δέκτες ηλεκτρονίων). Όπως φαίνεται και από την αντίδραση, οι δύο μορφές κετόνη και ενόλη δεν είναι εξ' ίσου σταθερές. Τις περισσότερες φορές η αντίδραση είναι μετατοπισμένη ισχυρά προς την πλευρά της σταθερότερης κετόνης. Υπάρχουν όμως και ειδικές περιπτώσεις καρβonyλικών ενώσεων όπως οι β-δικετόνες, όπου η ενολική δομή είναι σταθερότερη της κετονικής: π.χ.

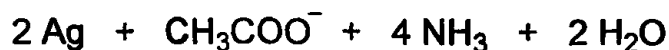


Το φαινόμενο της ταυτομέρειας, ακόμα και στην απλή της μορφή, όπως αναφέρθηκε εδώ, μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη για την καλύτερη κατανόηση πολλών αντιδράσεων της καρβονυλομάδας.

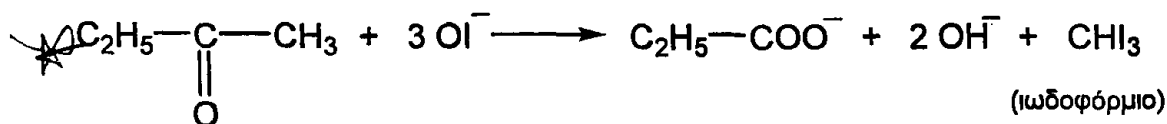
### 5.9.1.2. Αντιδράσεις της καρβονυλομάδος

Ας δούμε τώρα μερικές από τις σπουδαιότερες αντιδράσεις των αλδευδών και κετονών που είναι όπως ήδη αναφέραμε και οι τυπικές αντιδράσεις της καρβονυλομάδας.

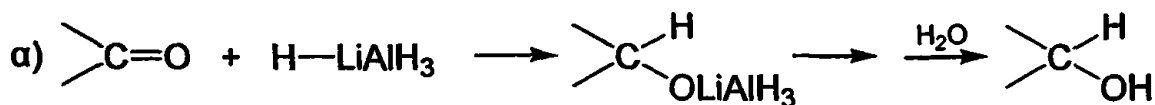
#### 1) Οξείδωση:

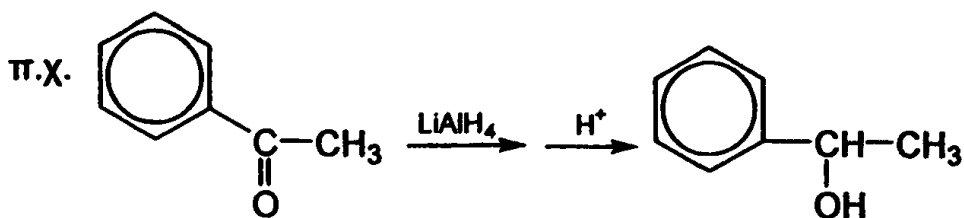


Η αντίδραση αυτή είναι γνωστή ως δοκιμή Tollens για την ανίχνευση των αλδευδών. Στην ίδια κατηγορία ανήκει και η αλοφορμική αντίδραση:

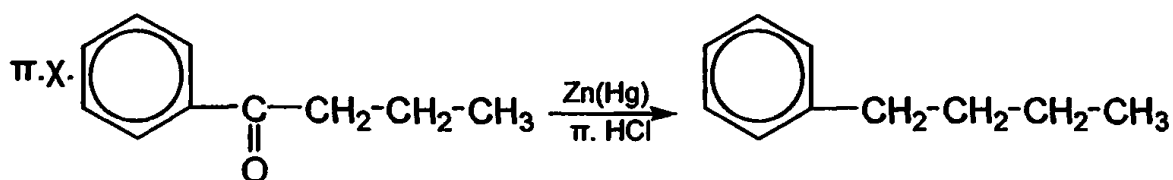


#### 2) Αναγωγή:

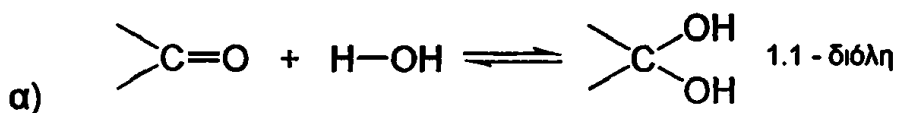




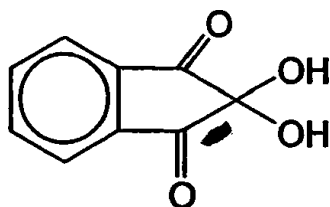
β) Ειδικά για τις κετόνες έχουμε την αναγωγή κατά Clemmensen:



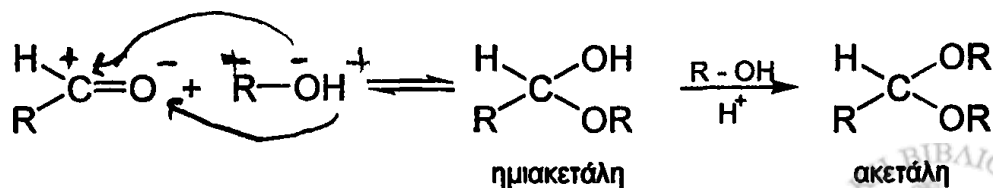
3) Σχηματισμός 1,1-διολών:



Οι 1,1-διόλες είναι κατά κανόνα ασταθείς ενώσεις. Από τις λίγες εξαιρέσεις του κανόνα αυτού είναι το γνωστό αντιδραστήριο ανίχνευσης αμινοξέων, η νινυδρίνη:

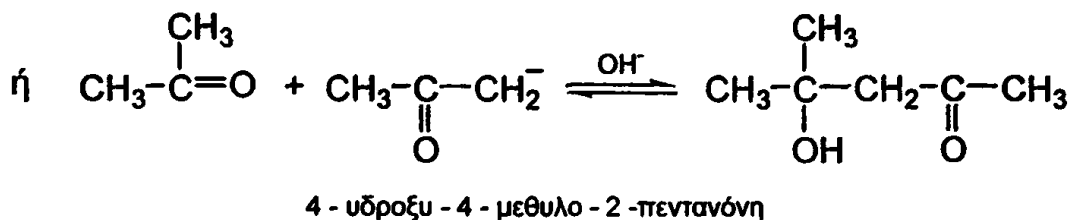
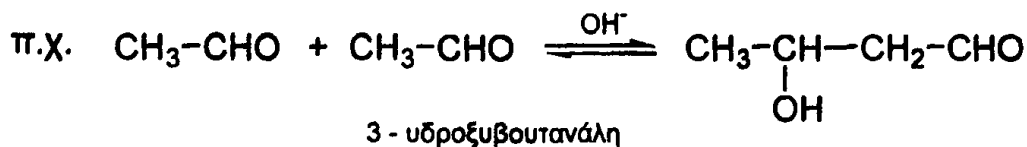


β) Σε περίπτωση που έχουμε μια αλκοόλη αντί για H-OH τότε:

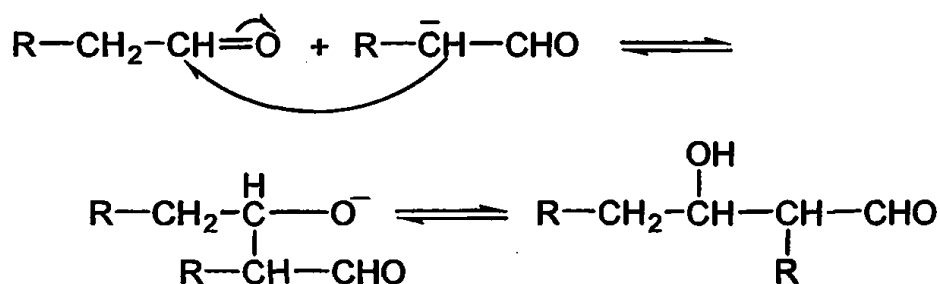






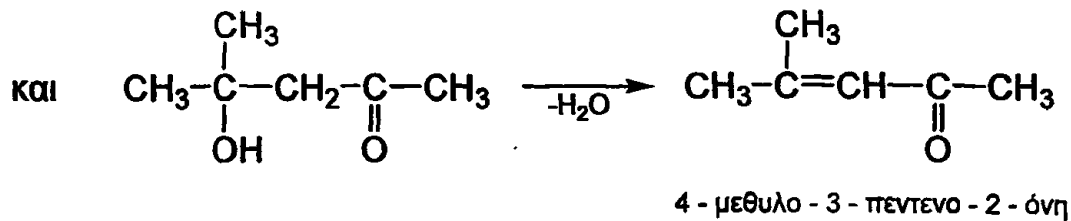
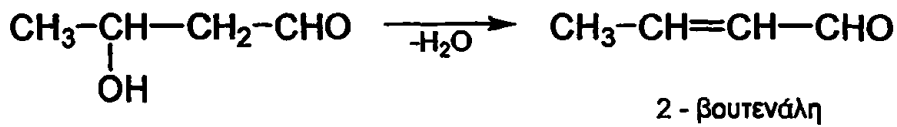


Η αλδολική συμπύκνωση είναι βασικά μια αντίδραση διμερισμού. Απαραίτητη προϋπόθεση για την αντίδραση είναι η ύπαρξη α-υδρογόνων στο μόριο των αλδεύδων και κετονών. Η αντίδραση καταλύεται από αραιές βάσεις. Ο μηχανισμός προβλέπει αρχικά τον σχηματισμό ενός ανιόντος (καρβανιόν) από ένα μόριο αλδεύδης ή κετόνης που στη συνέχεια, ως πυρηνόφιλο αντιδραστήριο, προσβάλλει τον άνθρακα της καρβonyλομάδος ενός άλλου μορίου αλδεύδης ή κετόνης:

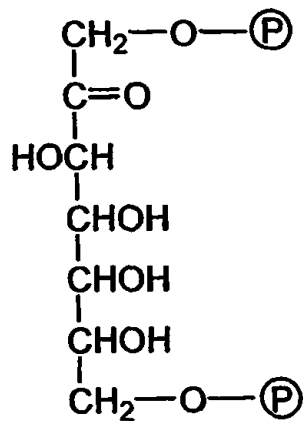
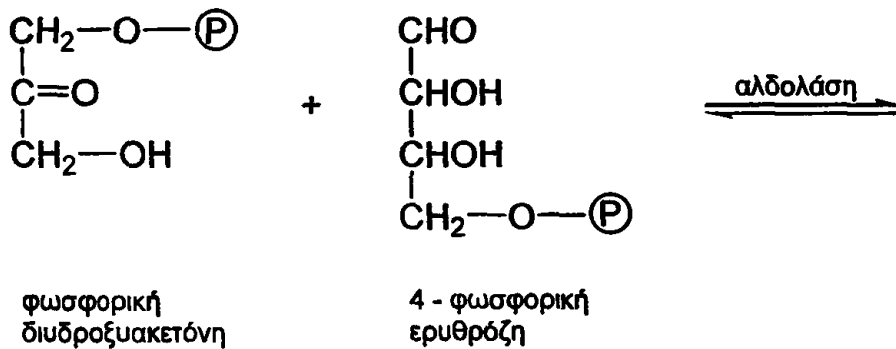


Τα αρχικά προϊόντα της αλδολικής συμπύκνωσης, που είναι όπως είδαμε β-υδροξυαλδεύδες ή β-υδροξυκετόνες, μπορούν εύκολα να χάσουν ένα μόριο ύδατος δίνοντας έτσι σταθερότερα προϊόντα. Το τελικό προϊόν της αντίδρασης είναι συνεπώς συνήθως α, β-ακόρεστες αλδεύδες ή α, β-ακόρεστες κετόνες:



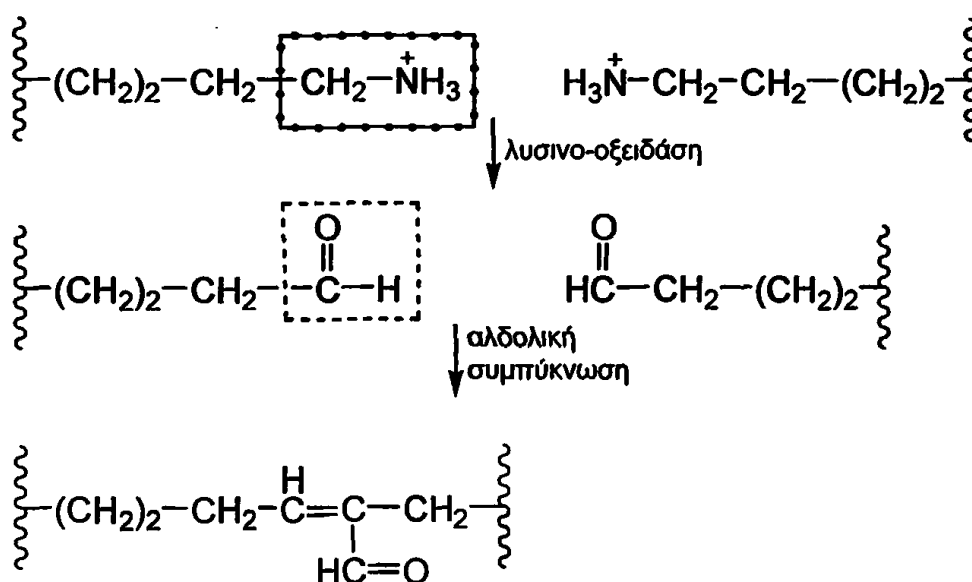


Η αλδολική συμπύκνωση είναι μια πολύ σημαντική αντίδραση της Βιοχημείας. Στις αντιδράσεις μεταβολισμού των υδατανθράκων (γλυκόλυση) έχουμε τη συμπύκνωση δύο μορίων σε ένα διμερές σύμφωνα με τον γενικό τύπο  $\text{C}_3 + \text{C}_4 = \text{C}_7$ :



1,7 -δικοφωσφορική σεδοεππουλόζη

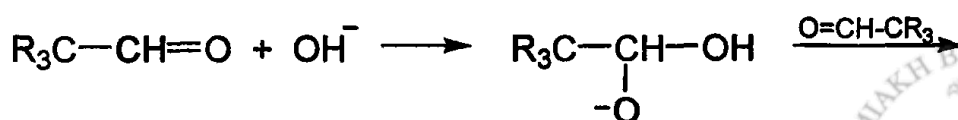
Άλλο ένα βιολογικό παράδειγμα της αλδολικής συμπύκνωσης είναι η ενίσχυση και σταθεροποίηση των ινών του κολλαγόνου μέσω ενδομοριακών διασυνδέσεων (cross-links). Οι διασυνδέσεις αυτές ξεκινούν από την ε-αμινομάδα της λυσίνης στις πλάγιες αλυσίδες του κολλαγόνου. Η ε-αμινομάδα με τη βοήθεια του ενζύμου λυσινο-οξειδάση μετατρέπεται σε μια καρβονυλομάδα. Τέλος, δύο τέτοιες καρβονυλομάδες από δύο ίνες κολλαγόνου αντιδρούν μεταξύ τους με μια αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης η οποία ενώνει ομοιοπολικά τις δύο ίνες.

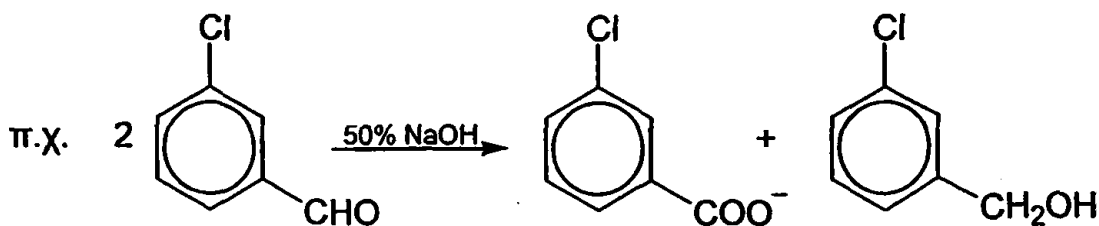
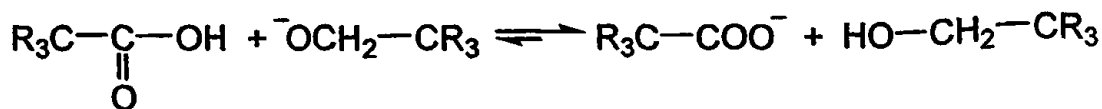


Άτομα που έχουν έλλειψη του ενζύμου λυσινο-οξειδάση παρουσιάζουν το σύνδρομο Ehlers-Daulos τύπου  $\bar{V}$  που χαρακτηρίζεται από υπερκινητικές αρθρώσεις.

6) Αντίδραση Cannizzaro:

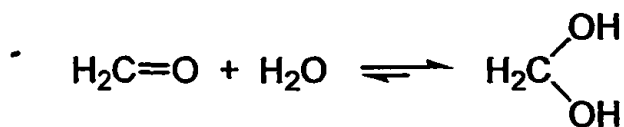
Επίδραση ισχυρών βάσεων σε αλδεΐδες που δεν διαθέτουν α-υδρογόνα δίνει ένα μίγμα προϊόντων οξειδοαναγωγής:



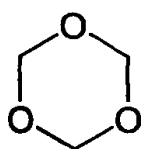


### Φορμαλδεΐδη

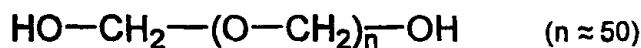
Η φορμαλδεΐδη είναι αέριο με σ.ζ.  $-21^\circ C$  Διαλύεται εύκολα στο νερό:



Το υδατικό διάλυμα της φορμαλδεΐδης ονομάζεται *φορμόλη* ή *φορμαλίνη* και αποτελεί την εμπορική μορφή της ενώσεως. Η φορμαλδεΐδη πολυμερίζεται εύκολα δίνοντας στερεά προϊόντα όπως το τριοξάνιο (1) και την παραφορμαλδεΐδη (2):



(1)

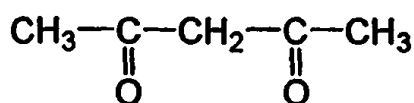


(2)

Η φορμόλη χρησιμοποιείται στη Φαρμακευτική και Βιολογία. Είναι 35% διάλυμα φορμαλδεΐδης στο νερό που περιέχει και μικρή ποσότητα μεθανόλης για μείωση του πολυμερισμού. Χρησιμεύει για τη συντήρηση ανατομικών παρασκευασμάτων καθώς και ως αντισηπτικό για χειρουργικά εργαλεία. Η δυσάρεστη οσμή του διαλύματος μπορεί να εξουδετερωθεί με προσθήκη μικρής ποσότητας αμμωνίας.

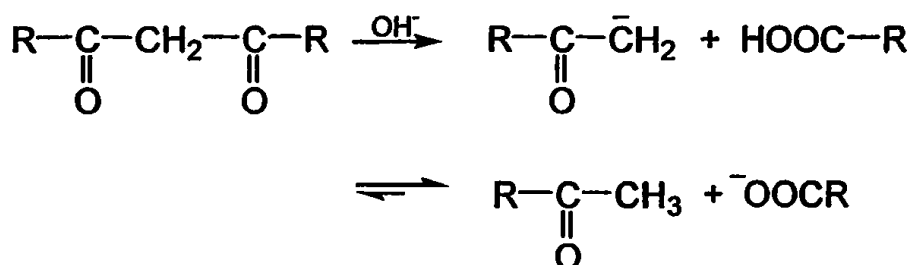
### 5.9.2. Δικετόνες

Από τις σημαντικότερες δικετόνες είναι οι 1,3-δικετόνες ή β-δικετόνες, π.χ.:

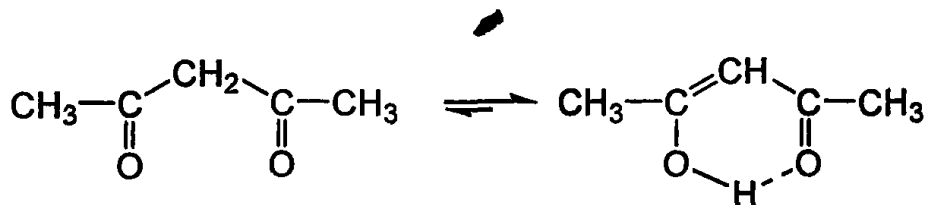


#### Ιδιότητες

- 1) Μια σημαντική αντίδραση των β-δικετονών είναι η διάσπασή τους με επίδραση βάσεων σε μία κετόνη μικρότερης αλυσίδας και ένα καρβοξυλικό οξύ:



- 2) Παρουσιάζουν το φαινόμενο της ταυτομέρειας όπου η ισορροπία είναι μετατοπισμένη προς τα δεξιά. Η σταθεροποίηση της ενολικής μορφής προέρχεται εδώ από το σχηματισμό ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου:

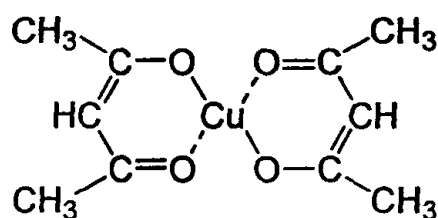
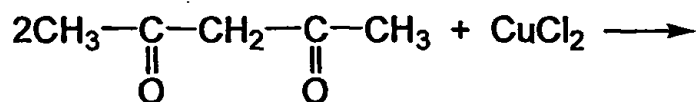


- 3) Σχηματισμός χηλικών συμπλόκων.

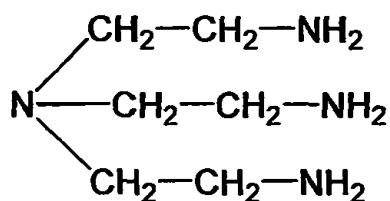
Η ακετυλοκετόνη σχηματίζει σύμπλοκες ενώσεις με μέταλλα όπως  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Al}^{+3}$ ,  $\text{Fe}^{+3}$ . Χηλικές ενώσεις ονομάζονται τα σύμπλοκα



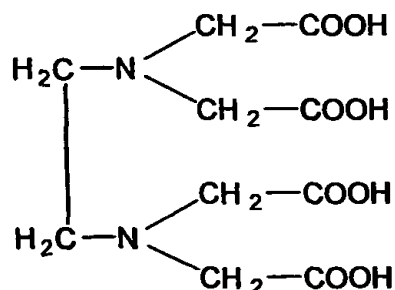
μετάλλων με οργανικά μόρια που δρουν ως δότες ηλεκτρονίων προς το μέταλλο. Τα σύμπλοκα αυτά έχουν δομή δακτυλίου (χηλής), από όπου έχουν πάρει και την ονομασία τους (χηλικές ενώσεις). Οι χηλικές ενώσεις της ακετυλοακετόνης είναι πολύ σταθερές ενώσεις, διαλύονται σε οργανικούς διαλύτες και μπορούν να αποστάζονται:



Τα χηλικά σύμπλοκα βρίσκουν εφαρμογή στην Αναλυτική Βιοχημεία για τη δέσμευση και απομόνωση διαφόρων κατιόντων από διαλύματα. Εκτός της ακετυλοακετόνης χηλικά σύμπλοκα δίνουν επίσης η τριαμινο-τριαιθυλαμίνη (tren), που δεσμεύει τα  $\text{Zn}^{+2}$ :



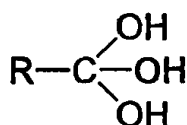
και το αιθυλενδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA):



που είναι και το γνωστότερο χηλικό αντιδραστήριο.

### 5.10. ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΟΞΕΑ

Είναι ενώσεις του άνθρακα με την χαρακτηριστική ομάδα  $-COOH$ : το καρβοξύλιο. Η συστηματική ονομασία των καρβοξυλικών οξέων γίνεται με την κατάληξη «-οϊκό οξύ» που προστίθεται στο όνομα του μητρικού υδρογονάνθρακα. Τα κυριότερα καρβοξυλικά οξέα είναι όμως γνωστά με τα εμπειρικά τους ονόματα όπως: φορμικό ή μυρμηκικό (αντί του μεθανοϊκού οξέος), οξικό (αντί του αιθανοϊκού), προπιονικό (αντί του προπανοϊκού), βουτυρικό (αντί του βουτανοϊκού) κ.ά. Ορθοοξέα ονομάζονται οι υδρίτες των καρβοξυλικών οξέων:



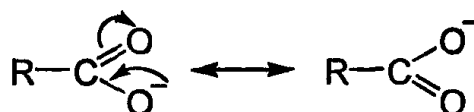
που στην ελεύθερή τους μορφή δεν είναι σταθεροί.

#### 5.10.1. Ιδιότητες

- 1) Τα καρβοξυλικά οξέα είναι διαλυτά στο νερό διότι το  $-COOH$  είναι μια υδρόφιλη ομάδα. Ο ιονισμός των καρβοξυλικών οξέων:



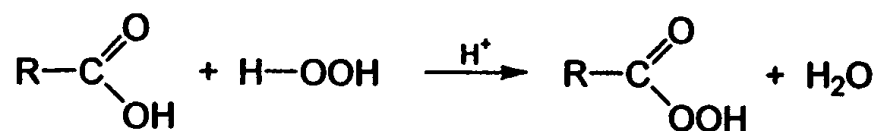
γίνεται εύκολα στο νερό, το δε ανιόν του οξέος σταθεροποιείται λόγω μεσομέρειας:



Τα μονοκαρβοξυλικά οξέα είναι γενικά ασθενή οξέα με  $pK \sim 5$ . Έτσι, το τυπικό οργανικό οξύ, το οξικό ( $CH_3COOH$ ) έχει  $pK = 4.7$ .

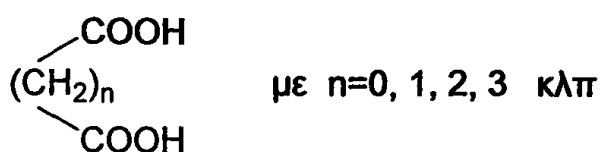






### 5.10.2. Δικαρβοξυλικά οξέα

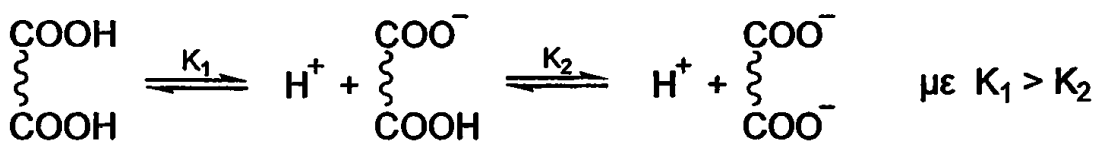
Σε γενικές γραμμές τα δικαρβοξυλικά οξέα εμφανίζουν όλες τις κανονικές αντιδράσεις που περιγράψαμε για τα μονοκαρβοξυλικά. Όπως φαίνεται και από τον γενικό τύπο των κορεσμένων δικαρβοξυλικών οξέων:



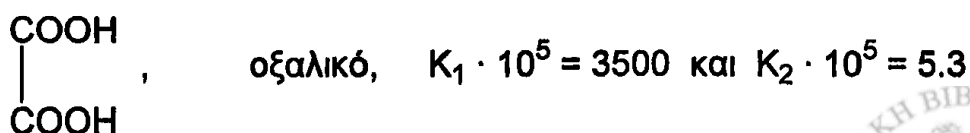
Η δεύτερη καρβοξυλομάδα, ιδιαίτερα όταν αυτή βρίσκεται σε κάποια απόσταση από την πρώτη ( $n > 5$ ), δεν περιμένουμε να επιδράσει σημαντικά στη χημική συμπεριφορά της πρώτης.

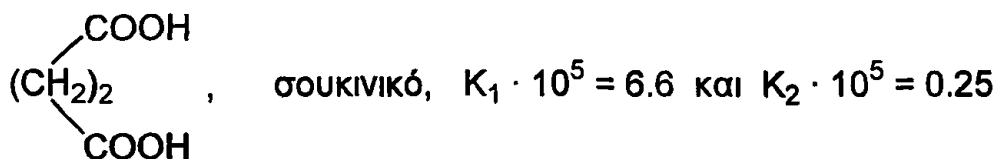
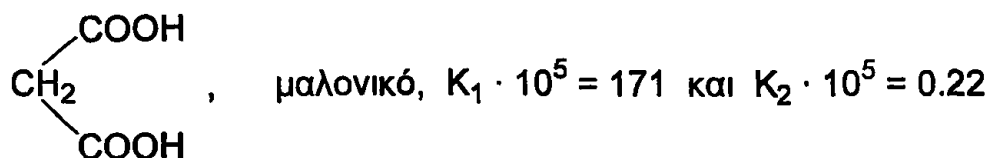
#### 5.10.2.1. Σταθερές διαστάσεως δικαρβοξυλικών οξέων

Η γενική αντίδραση διαστάσεως στα δικαρβοξυλικά οξέα έχει την μορφή:

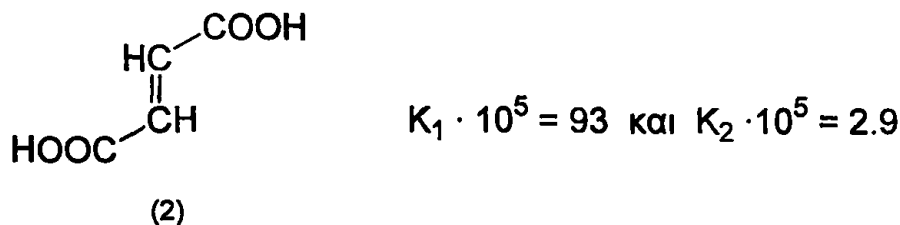
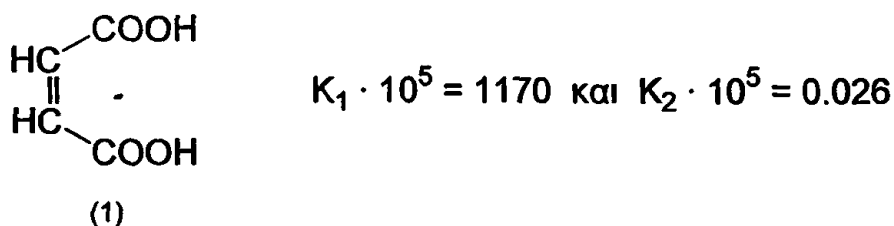


Βλέπουμε λοιπόν ότι η διάσταση του πρώτου υδρογόνου γίνεται ευκολότερα του δεύτερου. Στα παραδείγματα που ακολουθούν οι σταθερές διαστάσεως για τα συγκεκριμένα δικαρβοξυλικά οξέα είναι:





Όσον αφορά τα ακόρεστα δικαρβοξυλικά οξέα θα περιοριστούμε στο παράδειγμα των cis/trans ισομερών μηλεϊνικό (1) και φουμαρικό (2) οξύ:

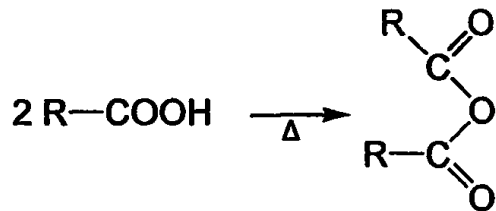


Μια σύγκριση των τιμών  $K_1$  και  $K_2$  των αλειφατικών οξέων (βλ. παραδείγματα) με την σταθερά διαστάσεως του οξικού οξέος ( $K_a \cdot 10^5 = 1.5$ ) δείχνει ότι τα δικαρβοξυλικά οξέα είναι ως προς τη διάσταση της πρώτης καρβοξυλομάδος, ισχυρότερα από το οξικό, ενώ ως προς την δεύτερη καρβοξυλομάδα (με εξαίρεση του οξαλικού) ασθενέστερα. Η αδιάστατος  $-\text{COOH}$  αυξάνει λοιπόν την οξύτητα της γειτονικής καρβοξυλομάδος, ενώ αντίθετα το ανιόν  $-\text{COO}^-$  (+1 φαινόμενο) εμποδίζει το δεύτερο στάδιο ιονισμού που θα παράγει ένα δεύτερο αρνητικό φορτίο πολύ κοντά στο πρώτο.

Standards  
DNC

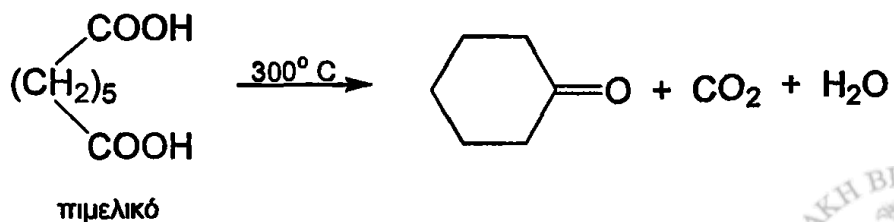
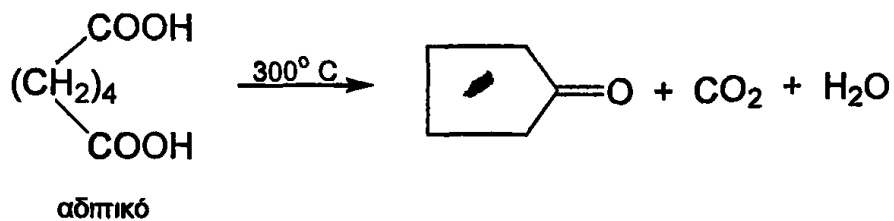
**5.10.2.2. Θερμικές ιδιότητες δικαρβοξυλικών οξέων**

Όπως έχουμε αναφέρει και προηγούμενα, τα δικαρβοξυλικά οξέα δίνουν όλες τις τυπικές αντιδράσεις των μονοκαρβοξυλικών οξέων με εξαίρεση ορισμένων ειδικών περιπτώσεων όπως π.χ. η αντίδραση σχηματισμού ανυδριτών. Ανυδρίτες ονομάζονται γενικά τα προϊόντα που σχηματίζονται με την απομάκρυνση ενός μορίου ύδατος από δύο μόρια καρβοξυλικού οξέος:

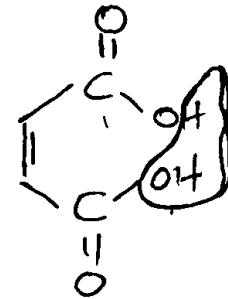
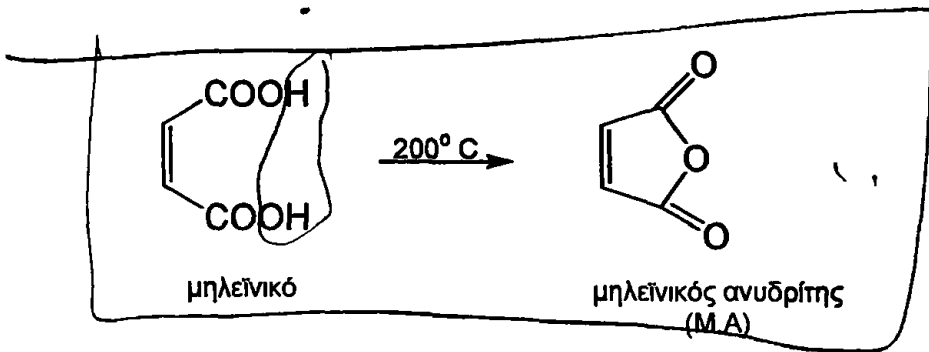
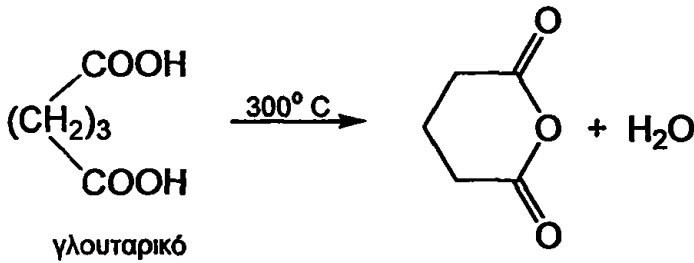
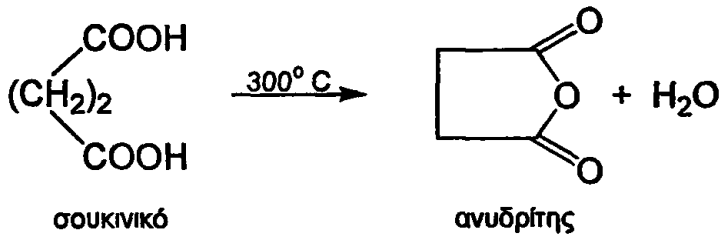


Αυτό είναι τυπικά σωστό αν προσέξουμε ότι πρακτικά η κατ' ευθείαν αφυδάτωση ενός καρβοξυλικού οξέος απλά δια θερμάνσεως, είναι σπάνια περίπτωση. Συνήθως χρειάζεται να προηγηθεί κατάλληλη ενεργοποίηση της καρβοξυλομάδος για να επιτευχθεί η αντίδραση. Τα δικαρβοξυλικά οξέα θερμαινόμενα μπορούν να δώσουν τα εξής προϊόντα:

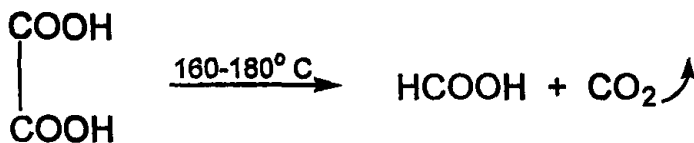
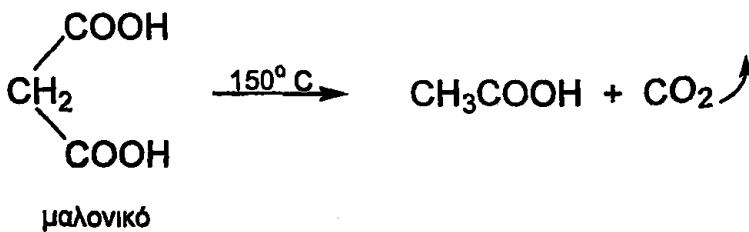
- α) Κυκλικές ενώσεις (ιδιαίτερα όταν μπορεί να σχηματισθεί πενταμελής ή εξαμελής δακτύλιος):



β) Κανονικούς ανυδρίτες:



γ) Προϊόντα αποκαρβοξυλιώσεως:

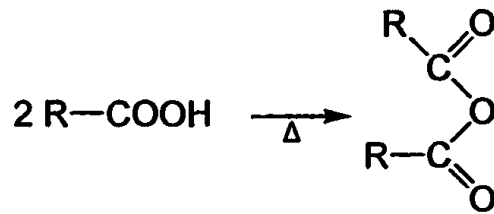


Τέλος, θα αναφέρουμε και ένα παράδειγμα τρικαρβοξυλικού οξέος (κιτρικό) όπου έχουμε ενδομοριακή αφαίρεση ενός μορίου ύδατος:

Standards  
JEN

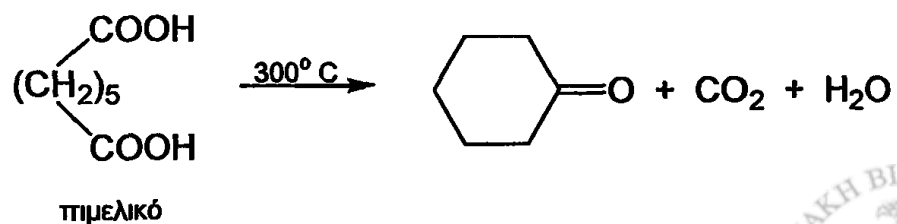
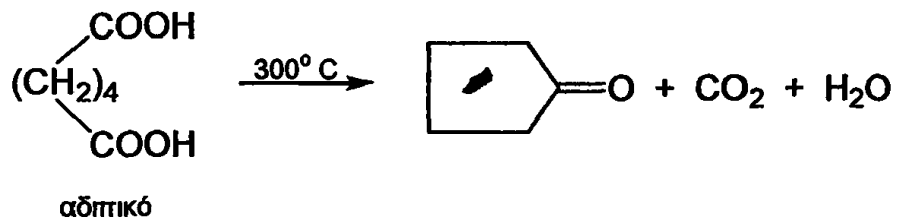
**5.10.2.2. Θερμικές ιδιότητες δικαρβοξυλικών οξέων**

Όπως έχουμε αναφέρει και προηγούμενα, τα δικαρβοξυλικά οξέα δίνουν όλες τις τυπικές αντιδράσεις των μονοκαρβοξυλικών οξέων με εξαίρεση ορισμένων ειδικών περιπτώσεων όπως π.χ. η αντίδραση σχηματισμού ανυδριτών. Ανυδρίτες ονομάζονται γενικά τα προϊόντα που σχηματίζονται με την απομάκρυνση ενός μορίου ύδατος από δύο μόρια καρβοξυλικού οξέος:

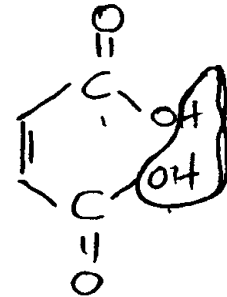
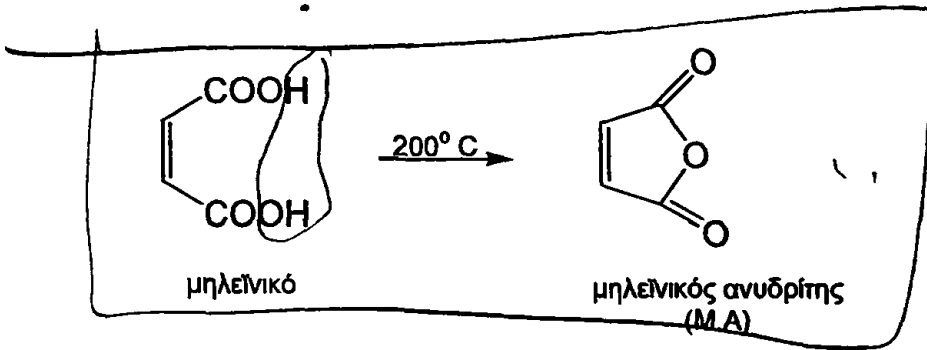
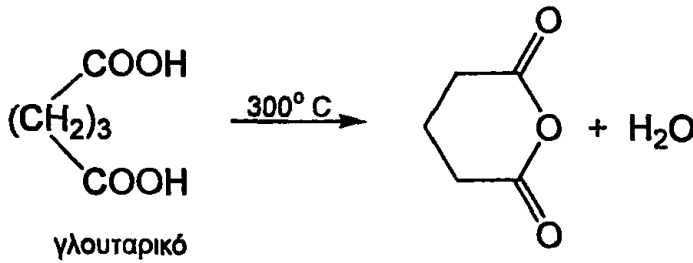
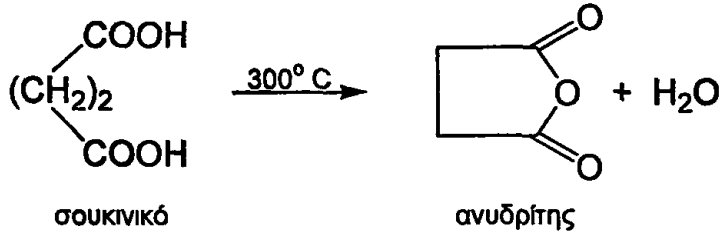


Αυτό είναι τυπικά σωστό αν προσέξουμε ότι πρακτικά η κατ' ευθείαν αφυδάτωση ενός καρβοξυλικού οξέος απλά δια θερμάνσεως, είναι σπάνια περίπτωση. Συνήθως χρειάζεται να προηγηθεί κατάλληλη ενεργοποίηση της καρβοξυλομάδος για να επιτευχθεί η αντίδραση. Τα δικαρβοξυλικά οξέα θερμαινόμενα μπορούν να δώσουν τα εξής προϊόντα:

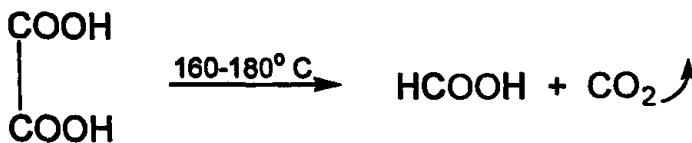
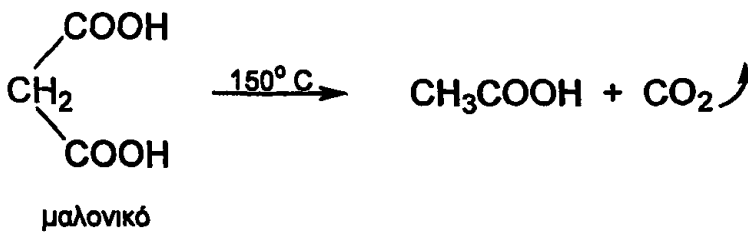
- α) Κυκλικές ενώσεις (ιδιαίτερα όταν μπορεί να σχηματισθεί πενταμελής ή εξαμελής δακτύλιος):



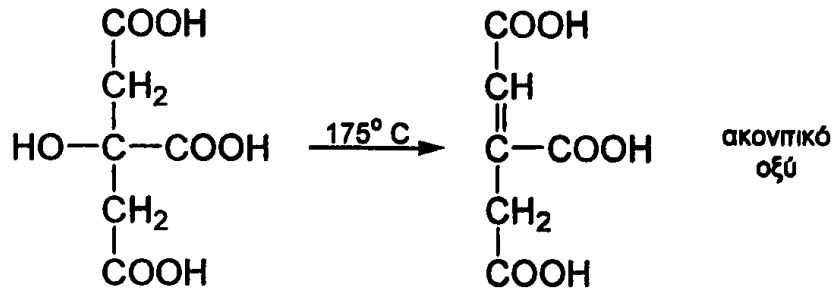
β) Κανονικούς ανυδρίτες:



γ) Προϊόντα αποκαρβοξυλιώσεως:

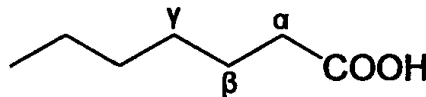


Τέλος, θα αναφέρουμε και ένα παράδειγμα τρικαρβοξυλικού οξέος (κιτρικό) όπου έχουμε ενδομοριακή αφαίρεση ενός μορίου ύδατος:



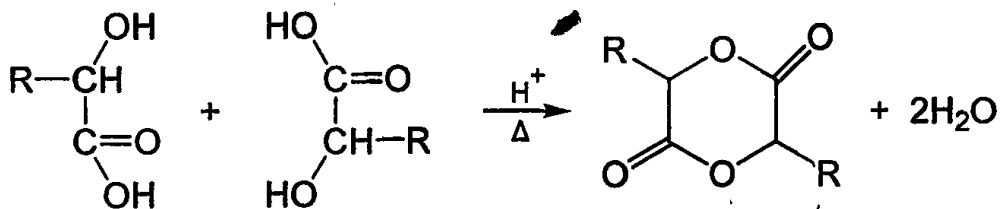
### 5.11. ΥΔΡΟΞΥΟΞΕΑ και ΚΕΤΟΝΟΞΕΑ

Καρβοξυλικά οξέα με υδροξύλιο ή καρβonyλομάδα ως υποκαταστάτες είναι πολύ διαδεδομένα στην φύση και ταυτόχρονα αποτελούν σημαντικά μεταβολικά ενδιάμεσα (metabolic intermediates). Τα υδροξυοξέα με τη μεγαλύτερη βιολογική σημασία είναι αυτά που έχουν την -OH σε θέση α- ή β- ως προς το καρβοξύλιο:



Ιδιότητες και αντιδράσεις υδροξυοξέων:

1. Είναι ευδιάλυτα στο νερό και ισχυρότερα οξέα από τα απλά μονοκαρβοξυλικά.
2. Τα α-υδροξυοξέα θερμαινόμενα δίνουν λακτίδια (εσωτερικούς διεστέρες):

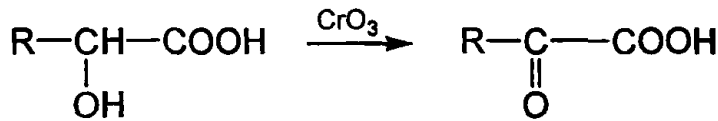


3. Πολλές αντιδράσεις των α-υδροξυοξέων δείχνουν ότι οι δύο δραστικές ομάδες (-OH και -COOH) αντιδρούν ανεξάρτητα μεταξύ τους. Έτσι έχουμε σχηματισμό δύο σειρών εστέρων, μία από την



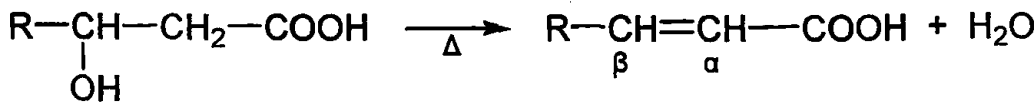
καρβοξυλομάδα και μία άλλη από την υδροξυλομάδα.

4. Οξείδωση των α-υδροξυοξέων με πρωτοταγές ή δευτεροταγές -OH, δίνει τα α-κετονοξέα (2-οξοοξέα):



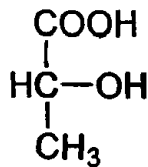
5. Τα α-υδροξυοξέα σχηματίζουν έγχρωμα χηλικά σύμπλοκα με τον  $\text{Fe}^{+3}$ .

6. Τα β-υδροξυοξέα με άτομα υδρογόνου σε α-θέση είναι ασταθή και αφυδατώνονται εύκολα στα αντίστοιχα α, β-ακόρεστα καρβοξυλικά οξέα:



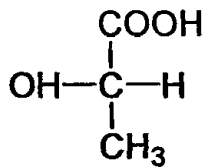
Παραδείγματα από τα σημαντικότερα υδροξυοξέα

Γαλακτικό οξύ Είναι πολύ διαδεδομένο στη φύση. Έχει ένα ασύμμετρο άτομο άνθρακα και κατά συνέπεια παρατηρούμε τις μορφές D-, L- και το ρακεμικό μίγμα:



D-(-)γαλακτικό(2R)

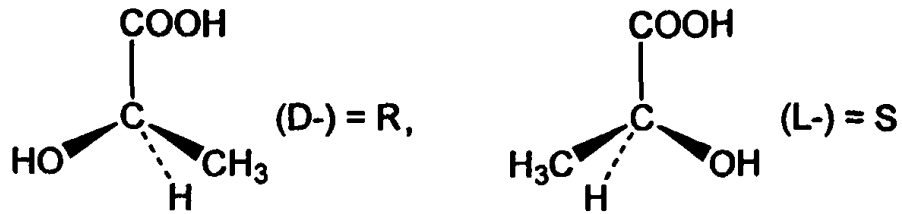
,



L-(-)γαλακτικό(2S)

Στο προηγούμενο παράδειγμα βλέπουμε το γαλακτικό οξύ με τη συμβολική μέθοδο γραφής κατά Fischer. Για την απεικόνιση C.I.P. (R/S) πρέπει να ξαναγράψουμε το γαλακτικό οξύ με τον ακόλουθο τρόπο:

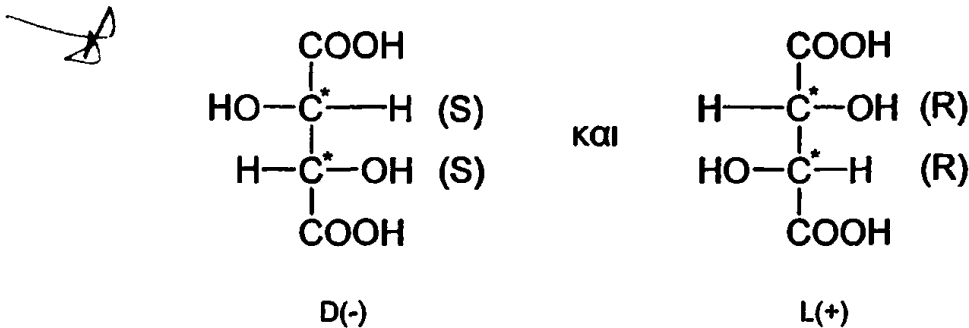




με βάση τη διαδοχή προτεραιότητας: OH > COOH > CH<sub>3</sub>.

Το L-(+)-γαλακτικό είναι η μορφή του γαλακτικού που σχηματίζεται κατά την κόπωση στο μυϊκό ιστό όταν δεν υπάρχει αρκετό διαθέσιμο οξυγόνο.

Τρυγικό οξύ. Έχει δύο ασύμμετρα άτομα άνθρακος. Σχηματίζει δύο εναντιομερή, D-/L-, και ένα οπτικά αδρανές στερεοϊσομερές, το μεσο-(meso)- τρυγικό οξύ:

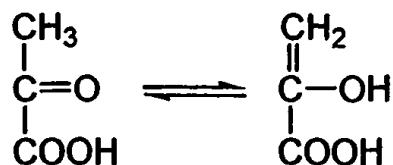


Το L-(+)- τρυγικό βρίσκεται άφθονο στο χυμό των σταφυλιών. Άλατα του τρυγικού παρατηρούνται ως ίζημα κατά την παρασκευή κρασιού. Το τρυγικό οξύ που φέρει στο μόριο του μια α- και μια β-υδροξυλομάδα, δίνει όλες τις χαρακτηριστικές αντιδράσεις των α- και β-υδροξυοξέων. Επίσης, σχηματίζει σύμπλοκα ιόντα με άλατα σιδήρου (FeCl<sub>3</sub>) και άλατα χαλκού. Γνωστό είναι το μικτό άλας: τρυγικό κάλιο-νάτριο (άλας Seignette), το οποίο χρησιμοποιείται μαζί με CuSO<sub>4</sub> στην παρασκευή του αντιδραστήριου Fehling. Το αντιδραστήριο Fehling είναι μια χηλική ένωση με την πιθανή δομή:

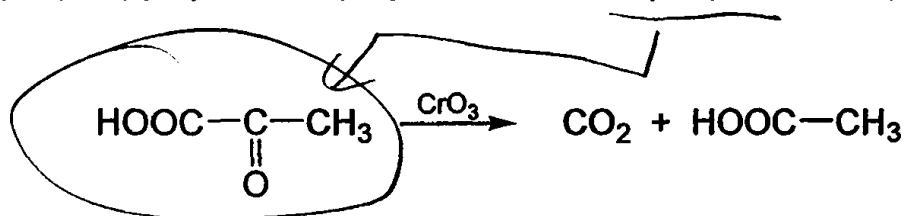




**Κετονοξέα.** Και εδώ, όπως και στα υδροξυοξέα, είναι φανερό ότι τα σημαντικότερα κετονοξέα από χημική και βιοχημική άποψη είναι τα α- και β-παράγωγα. Το γνωστότερο α-κετονοξύ είναι το πυροσταφυλικό που έχει τις εξής ταυτομερείς μορφές:

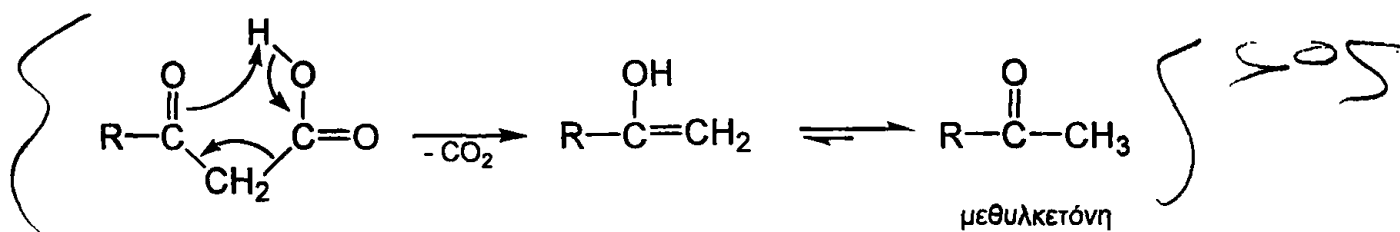


Το πυροσταφυλικό, ένα παχύρρευστο υγρό με σ.ζ. 165°C, διαλύεται εύκολα στο νερό και συμπεριφέρεται χημικά είτε ως ένα απλό καρβοξυλικό οξύ (σχηματισμός αλάτων, εστέρων, αμιδίων), είτε ως μια κετόνη (δίνει φαινυλυδραζόνη, και ανάγεται σε αλκοόλη). Με οξείδωση όλα τα α-κετονοξέα αποκαρβοξυλιώνονται με ταυτόχρονο σχηματισμό ενός (n-1)-καρβοξυλικού οξέος. Έτσι και το πυρουβικό δίνει οξικό:



Η ενολο-μορφή του πυρουβικού σχηματίζει ένα φωσφορικό εστέρα, το φωσφοενολο-πυρουβικό που είναι προϊόν της γλυκόλυσης.

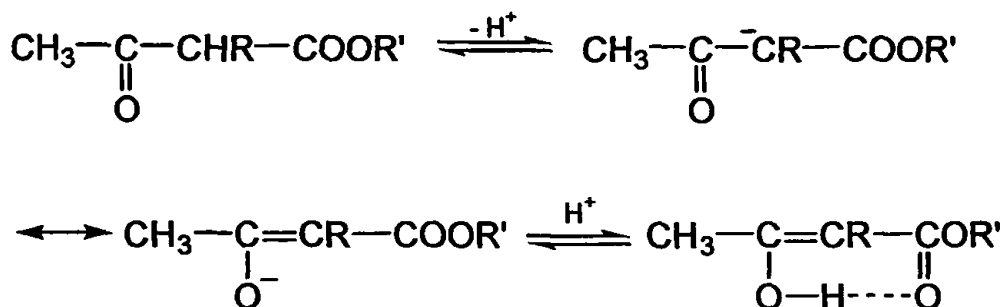
Ακετοξικό οξύ. Οι ακετοξικοί εστέρες είναι οι σημαντικότεροι αντιπρόσωποι των β-κετονοξέων. Το ακετοξικό, όπως και όλα τα β-κετονοξέα, είναι στην ελεύθερή του μορφή μια πολύ ασταθής ένωση. Βλέπουμε λοιπόν ότι τα ελεύθερα β-κετονοξέα δεν έχουν χημικό ενδιαφέρον διότι αποβάλλουν εύκολα CO<sub>2</sub> και μετατρέπονται σε κετόνες:



Αντίθετα οι εστέρες του ακετοξικού παρουσιάζουν μεγάλο χημικό ενδιαφέρον. Ο θειοεστέρας του ακετοξικού (από το συνένζυμο A),  $\text{CH}_3\text{COSCoA}$ , σχηματίζεται στον οργανισμό κατά την κανονική αποικοδόμηση των λιπαρών οξέων. Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο διαβήτης, παρατηρείται συσσώρευση του ακετοξικού οξέος στον οργανισμό και παράλληλη αποκαρβοξυλίωση του σε ακετόνη (βλ. παραπάνω αντίδραση) που απεκκρίνεται στα ούρα. Το ακετοξικό και τα μη φυσιολογικά παράγωγά του ονομάζονται *κετονοσώματα*.

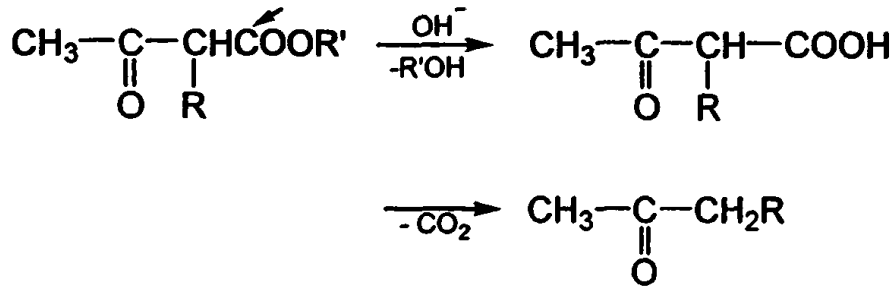
### 5.11.1. Αντιδράσεις των β-κετονεστέρων

1) Παρουσιάζουν κετο-ενολική ταυτομέρεια:



Στην περίπτωση του ακετοξικού αιθυλεστέρα ( $\text{R}'=\text{C}_2\text{H}_5$ ) έχουμε μια ισορροπία των δύο ταυτομερών με μεγαλύτερο ποσοστό του *κετο-ταυτομερούς*. Η παρουσία μιας υπολογίσιμης ποσότητας από την ενολική μορφή στο μίγμα ισορροπίας φαίνεται από την ιδιότητα του ακετοξικού αιθυλεστέρα να δίνει κόκκινο χηλικό σύμπλοκο με άλατα  $\text{Fe}^{+2}$ .

2) Με αραιά οξέα ή βάσεις υδρολύονται σε κετόνες:



3) Με πυκνά αλκάλια υδρολύονται σε απλά καρβοξυλικά οξέα:



### 5.12. ΕΣΤΕΡΕΣ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Εστέρες ονομάζουμε τα Ο-αλκύλο ή Ο-αρύλο παράγωγα των καρβοξυλικών οξέων. Οι εστέρες αποτελούν μια πολύ χρήσιμη και σημαντική ομάδα ενώσεων για αυτό και η χημεία των ενώσεων αυτών έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Η αντίδραση σχηματισμού (εστεροποίηση) μεταξύ ενός καρβοξυλικού οξέος και μιας αλκοόλης είναι γενικά:

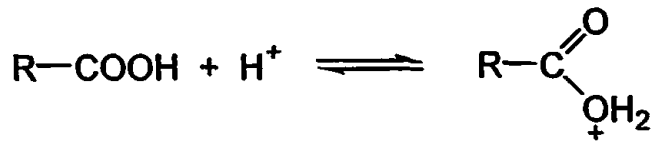


[σειρά δραστηριότητας αλκοολών:  $1^\circ > 2^\circ > (3^\circ)$ ]

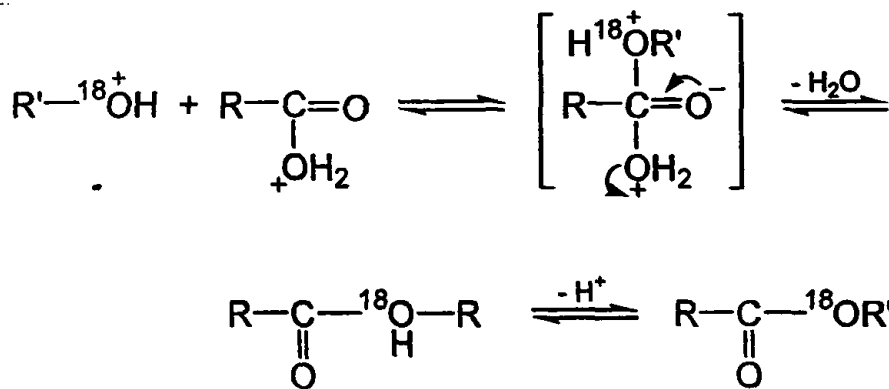
και βρίσκεται κανονικά σε μια ισορροπία που ευνοεί την αντίστροφη αντίδραση δηλαδή την υδρόλυση. Για να επιτευχθεί λοιπόν η αντίδραση απαιτείται κατάλυση και ειδικά ένας όξινος καταλύτης. Ο μηχανισμός της εστεροποίησης έχει ως εξής:



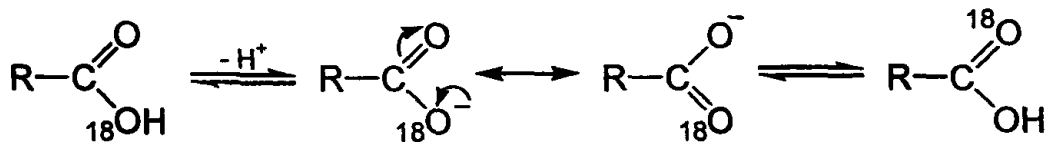
α) Πρωτονίωση οξέος:



β) Πυρηνόφιλος αντίδραση της αλκοόλης στον άνθρακα:



Ο μηχανισμός της αντίδρασης αυτής έχει μελετηθεί με την χρήση  $^{18}\text{O}$  (σεσημασμένου οξυγόνου) και την τεχνική φασματομετρίας μαζών που επιτρέπει την ανίχνευση των ισοτόπων. Όταν σημάνουμε την αλκοόλη στο οξυγόνο ( $\text{R-}^{18}\text{OH}$ ) η σήμανση εντοπίζεται κατά 100% στο οξυγόνο του εστέρα. Αν όμως σημάνουμε το οξύ, τότε λόγω της σχέσεως:



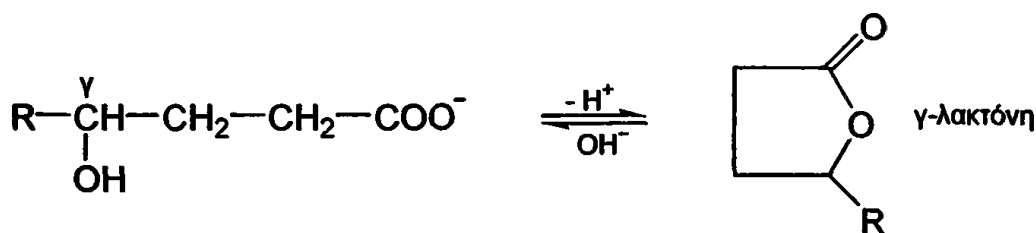
θα έχουμε μια κατανομή της σήμανσης στα οξυγόνα του οξέος με αποτέλεσμα:



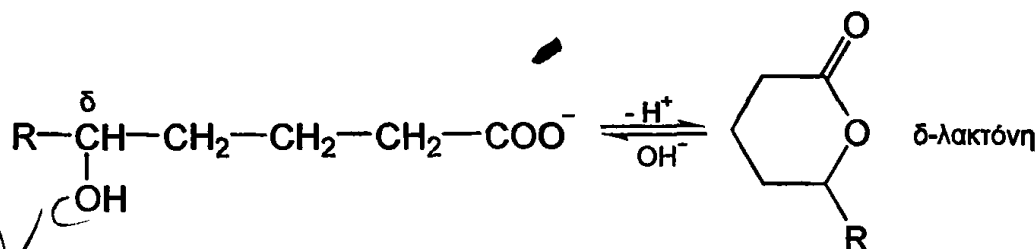
το 50% της σήμανσης να είναι στον εστέρα και το άλλο 50% στο νερό. Τα δύο αυτά πειράματα σήμανσης που αναφέραμε δείχνουν καθαρά ότι το νερό που σχηματίζεται κατά την εστεροποίηση προέρχεται από το υδροξύλιο της καρβοξυλομάδος του οξέος.

**5.12.1. Ενδομοριακή εστεροποίηση. Λακτόνες**

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, τα υδροξυοξέα είναι ταυτόχρονα αλκοόλες και οξέα. Έτσι, μπορούν να σχηματισθούν ενδομοριακά κυκλικοί εστέρες ή λακτόνες. Η αντίδραση αυτή γίνεται με γ- και δ-υδροξυοξέα τα οποία μπορούν να σχηματίσουν σταθερούς πενταμελείς και εξαμελείς δακτυλίους με αφαίρεση ενός μορίου ύδατος:



και



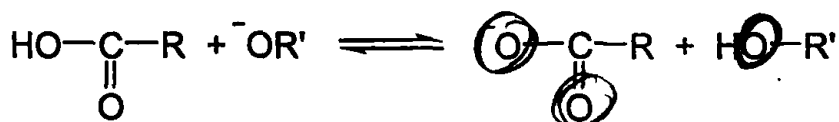
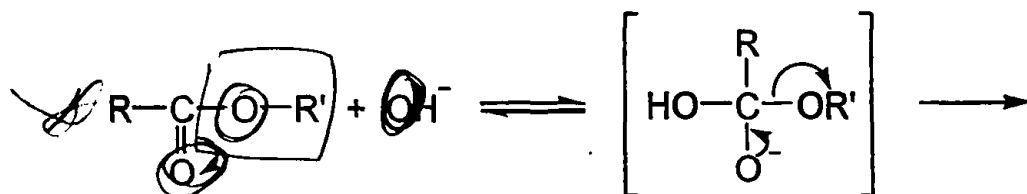
**5.12.2. Μηχανισμός υδρολύσεως εστέρων**

Η υδρόλυση (ή σαπωνοποίηση) είναι όπως και η εστεροποίηση μια διμοριακή αντίδραση, γίνεται όμως συνήθως σε αλκαλικό περιβάλλον.

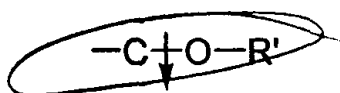




Υδρόλυση μπορεί βέβαια να γίνει και σε όξινο περιβάλλον με την αντιστροφή του γνωστού μηχανισμού εστεροποίησης. Σε υδατικό αλκαλικό περιβάλλον έχουμε:

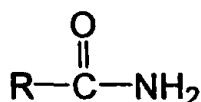


Παρατηρούμε ότι κατά την υδρόλυση ενός εστέρος έχουμε σχάση του δεσμού



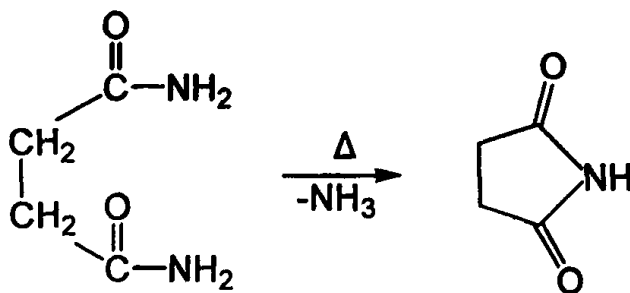
### 5.12.3. Αμίδια Οξέων

Τα αμίδια είναι ενώσεις που χαρακτηρίζονται με το γενικό τύπο:



είναι πολύ ασθενείς βάσεις (σε αντίθεση με τις αμίνες) και μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου.

Θερμαινόμενα σχηματίζουν ιμίδια με απώλεια αμμωνίας. Κλασικό παράδειγμα είναι ο σχηματισμός του σουκινιμιδίου που είναι ένα πολύτιμο αντιδραστήριο της εργαστηριακής σύνθεσης:



- Αμίδια του «ανθρακικού οξέος»

Όπως γνωρίζουμε το «ανθρακικό οξύ»  $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$  είναι πολύ ασταθές,

δίνει όμως αμιδικά παράγωγα όπως π.χ. το καρβαμιδικόν οξύ  $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$  το

οποίο είναι κατά τι σταθερότερο, αλλά και τους σταθερούς εστέρες του

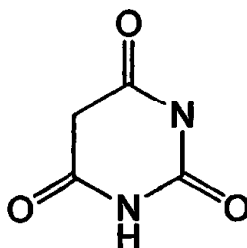
τύπου  $\begin{matrix} \text{OR} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$  που ονομάζονται ουρεθάνες. Οι ουρεθάνες

χρησιμοποιούνται ευρέως στη βιομηχανία πλαστικών, έχουν όμως και φαρμακευτικές ιδιότητες ως υπνωτικά φάρμακα.

- Ουρία

Η ουρία που μπορεί να θεωρηθεί ως το διαμιδικό παράγωγο του

«ανθρακικού οξέως»  $\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$  είναι μια ένωση με μεγάλο βιολογικό ενδιαφέρον.

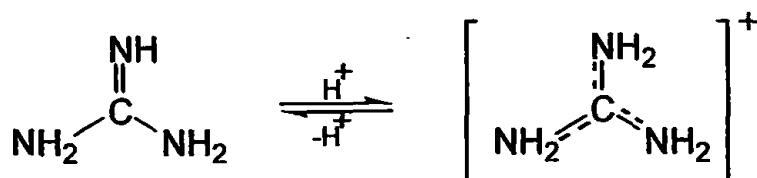


Ένα παράγωγο της ουρίας είναι το βαρβιτουρικό οξύ, αλκυλωμένα

παράγωγα του οποίου έχουν χρησιμοποιηθεί ως υπνωτικά.

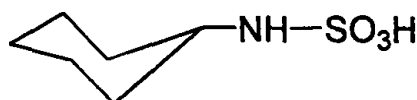
Στην ευρύτερη κατηγορία των αμιδίων μπορούμε να εντάξουμε και δυο ακόμη γνωστές ενώσεις με μερικώς διαφοροποιημένη δομή όπως η γουανιδίνη και το κυκλαμικό οξύ.

Η γουανιδίνη είναι η ισχυρότερη γνωστή βάση ( $pK_a = 13.6$ ).



Η γουανιδίνη δρα ως μονόξινος βάση και απαντάται στο αμινοξύ αργινίνη αλλά και σε άλλα βιολογικά παράγωγα.

Το κυκλοξελου-σουλφαμικό οξύ (κυκλαμικό οξύ) έχει τη δομή:

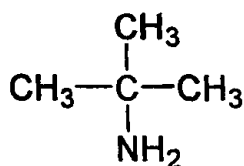


Το οξύ και τα άλατα έχουν έντονη γλυκιά γεύση.

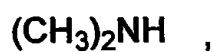
Η χρήση τους όμως ως γλυκαντικά δεν επιτρέπεται πλέον διότι διαπιστώθηκε ότι είναι καρκινογόνα σε πειραματόζωα.

### 5.13. AMINEΣ

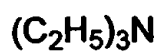
Οι αμίνες είναι οι κατ' εξοχήν βάσεις της Οργανικής Χημείας. Έχουν τον γενικό τύπο:  $R-NH_2$  (πρωτοταγείς),  $R_2-NH$  (δευτεροταγείς),  $R_3N$  (τριτοταγείς). Επίσης γνωστά είναι και τα τεταρτοταγή αμμωνιακά άλατα:  $R_4N^+$ . Η ονομασία των αλειφατικών αμινών γίνεται με την προσθήκη της λέξεως -αμίνη στην ονομασία του αλκυλίου π. χ.:



τριπ. βουτυλαμίνη



διμεθυλαμίνη

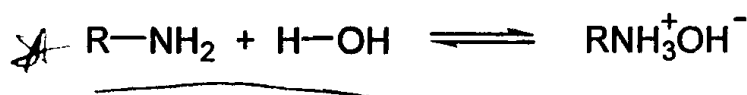


τριαιθυλαμίνη

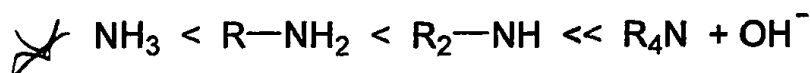
Οι αμίνες είναι πολικές ενώσεις και μπορούν να σχηματίσουν (με εξαίρεση τις τριτοταγείς) διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου.

### 5.13.1. Ιδιότητες αμινών

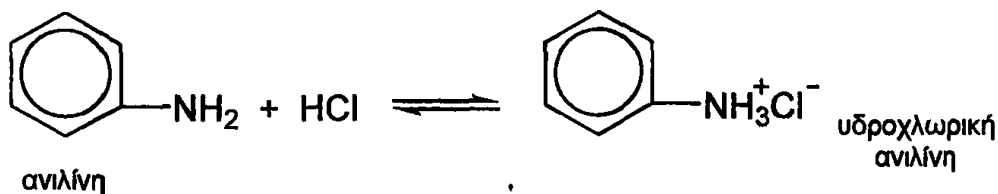
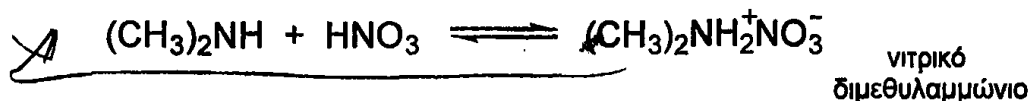
- 1) Είναι ευδιάλυτες στο νερό. Η διαλυτότητα τους αυτή ελαττώνεται όσο αυξάνει το μέγεθος της αλκυλομάδος. Δίνουν αλκαλική αντίδραση:



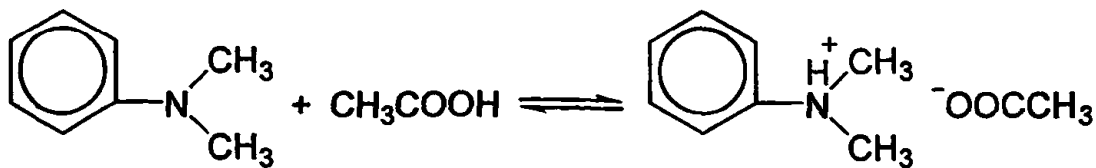
Λόγω του +I φαινομένου της ομάδος R- έχουμε αύξηση του βασικού χαρακτήρα ως εξής:



Στις τριτοταγείς αμίνες παρατηρούμε εξασθένηση του βασικού χαρακτήρα λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης από τις αλκυλομάδες στο άζωτο. Οι αλειφατικές αμίνες έχουν  $pK_a = 10-11$  ή  $pK_b = 4-3$ . Οι αρωματικές αμίνες είναι κατά κανόνα λιγότερο βασικές από τις αλειφατικές. Σαν βάσεις, οι αμίνες σχηματίζουν άλατα με ισχυρά οξέα:



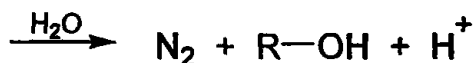
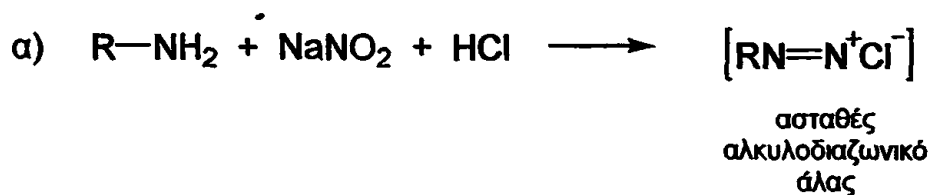
αλλά και με οργανικά οξέα:



οξική N,N διμεθυλανιλίνη

2) Αντίδραση με νιτρώδες οξύ.

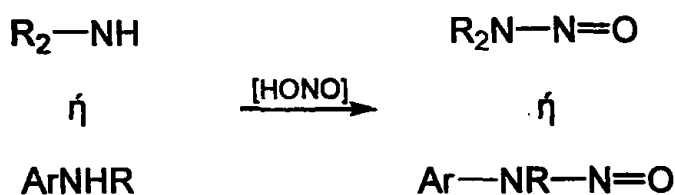
Οι πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμίνες αντιδρούν με το ασταθές νιτρώδες οξύ (HONO) το οποίο παρασκευάζεται *in situ* από NaNO<sub>2</sub> και HCl παρουσία αμίνης:



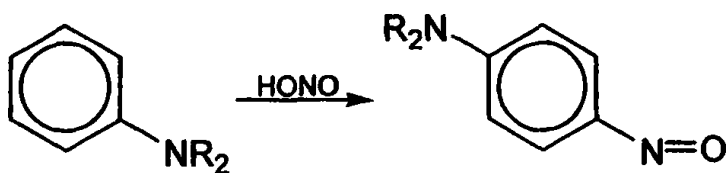
Οι αρωματικές πρωτοταγείς αμίνες δίνουν σταθερά διαζωνικά άλατα:



β) Αλειφατικές και αρωματικές δευτεροταγείς αμίνες δίνουν σταθερές N-νιτροσαμίνες:

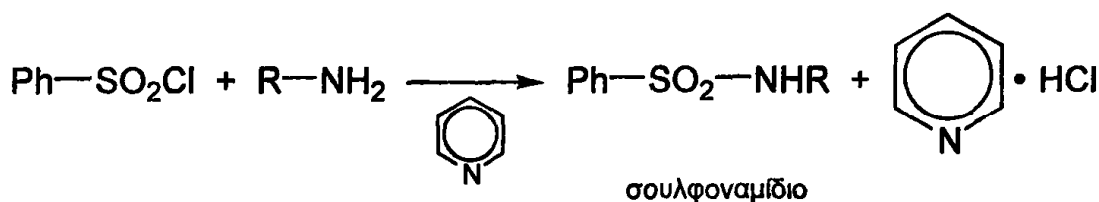


- γ) Οι αλειφατικές τριτοταγείς αμίνες δεν αντιδρούν με νιτρώδες οξύ. Οι αρωματικές όμως τριτοταγείς αμίνες δίνουν *N*-νιτροσο παράγωγα του δακτυλίου σε θέση παρα-:



- 3) Σχηματισμός σουλφοναμιδίων.

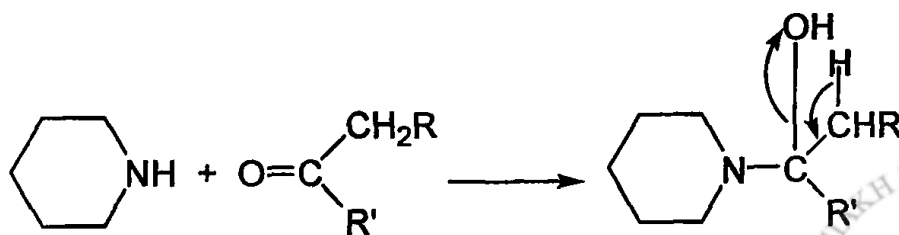
Ο γενικός τύπος της αντίδρασης αυτής που χρησιμοποιεί σουλφοχλωρίδιο (Ph-SO<sub>2</sub>Cl όπου Ph = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) είναι:

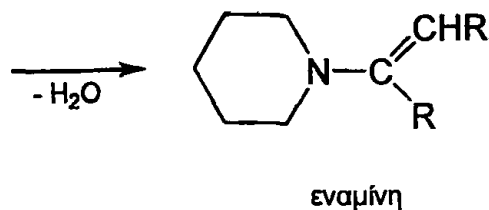


Τα σουλφοναμίδια είναι γνωστά ως αντιμικροβιακά φάρμακα παρ' όλο ότι έχουν εκτοπισθεί σε μεγάλο βαθμό από τα σύγχρονα αντιβιοτικά όπως η πενικιλίνη, τεραμικίνη κ.ά. Παρασκευάσματα σουλφοναμιδίων είναι η σουλφοδιθειαζόλη και η σουλφομεθοξυπυριδαζόλη (βλ. σελ.146).

- 4) Αντιδράσεις με καρβονυλομάδα.

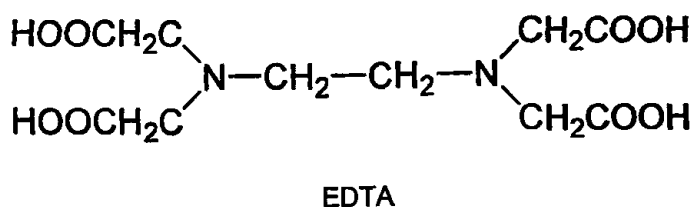
Πρωτοταγείς αμίνες δίνουν με καρβονυλοενώσεις τις *αζωμεθίνες* ή *βάσεις Schiff* όπως αναφέραμε στο κεφάλαιο των αλδευδών. Οι δευτεροταγείς όμως αμίνες σχηματίζουν *εναμίνες*.



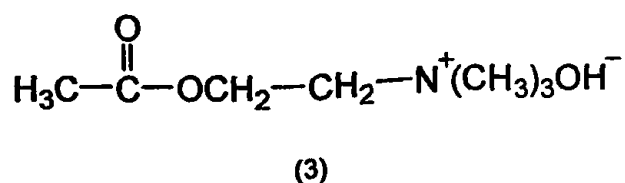
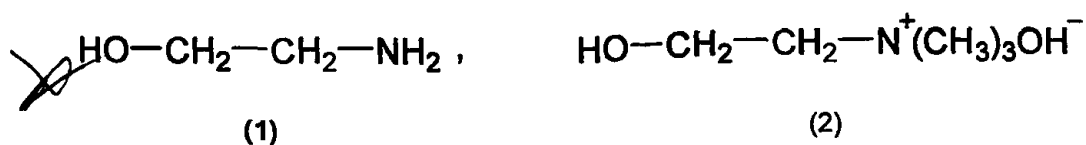


### 5.13.2. Παραδείγματα φυσικών αμινών

Η *πουτρεσκίνη*,  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ , και η *καδαβερίνη*  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$  είναι προϊόντα αποικοδόμησης πρωτεϊνών. Το αιθυλενοδιαμίνο-τετραοξικό (EDTA) είναι παράγωγο της αιθυλενοδιαμίνης. Το δινάτριο άλας του EDTA είναι ένα από τα γνωστότερα χημικά αντιδραστήρια γιατί σχηματίζει σύμπλοκες ενώσεις (χηλικές ενώσεις) με πολλά μέταλλα:



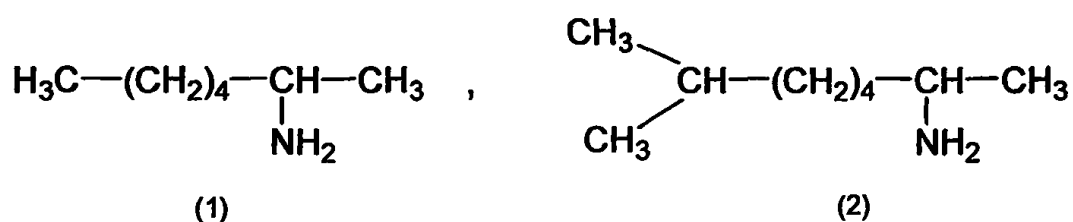
Η *αιθανολαμίνη* (1) και η *χολίνη* (2) είναι συστατικά των φωσφολιπιδίων, ενώ η *ακετυλοχολίνη* (3) συμμετέχει στη μετάδοση των νευρικών ερεθισμών στους ζωικούς οργανισμούς:



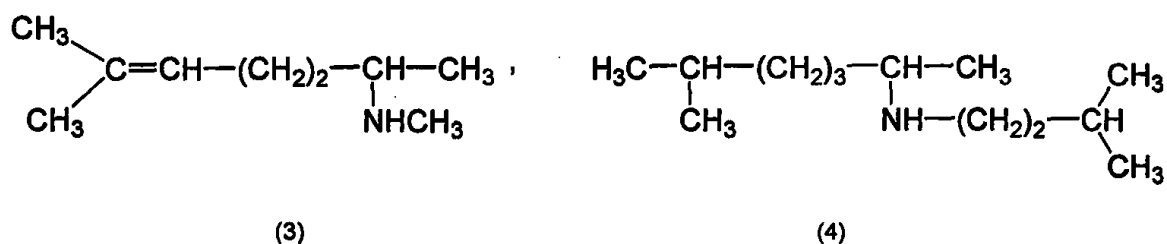
### 5.13.3. Φαρμακευτική χρήση αμινών

Ένας μεγάλος αριθμός αμινών με ποικίλη φαρμακευτική δράση είναι σήμερα γνωστός. Από την ομάδα των απλών αμινών μπορούμε να αναφερθούμε σε δυο συγκεκριμένες δραστηριότητες, στις αμίνες με αγγειοσυσταλτική δράση και στις αμίνες με αντισπασμωδική δράση.

Στην πρώτη ομάδα ανήκουν το 2-αμινο-επτάνιο (1) και το 2-αμινο-4-μεθυλο-εξάνιο (2) με ιδιαίτερη δράση στην βλενογόνο της ρινός.



Από την ομάδα αμινών με αντισπασμωδική και αντιχολινεργική δράση μπορούμε να αναφέρουμε το 2-μεθυλο-6-μεθυλαμινο-επτένιο-2 (3) και την N-ισοπεντυλο-1,5-διμεθυλο-εξυλαμίνη (4).



### 5.14. ΘΕΙΟΛΕΣ (ΜΕΡΚΑΠΤΑΝΕΣ)

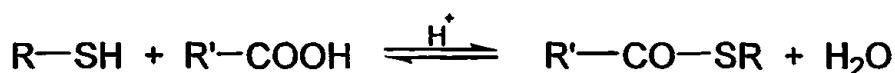
Είναι τα θειούχα ανάλογα των αλκοολών με γενικό τύπο R-SH. Ως δραστική ομάδα έχουν λοιπόν την σουλφυδρυλική ομάδα -SH. Η ομάδα αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στη χημεία των βιομορίων όπως θα δούμε παρακάτω.



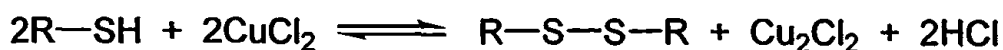


### 5.14.1. Ιδιότητες

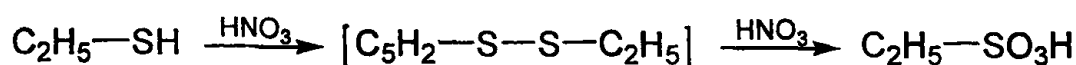
- 1) Οι θειόλες είναι πιο όξινες από τις αλκοόλες με  $pK=10$ . Έχουν χαμηλότερο σ.ζ. από τις αντίστοιχες αλκοόλες διότι δεν σχηματίζουν πολλαπλά μόρια μέσω δεσμών υδρογόνου.
- 2) Όπως και οι αλκοόλες δίνουν εστέρες με καρβοξυλικές ενώσεις:



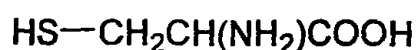
- 3) Η αντίδραση οξειδωσης δίνει διαφορετικά προϊόντα από αυτά των αλκοολών. Ήπια οξειδωτικά μέσα, όπως  $CuCl_2$  ή  $I_2$ , παράγουν δισουλφίδια:



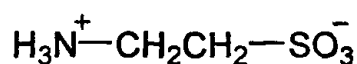
Ανάλογες αντιδράσεις είναι γνωστές σε βιοχημικά συστήματα που περιέχουν την σουλφυδρυλική ομάδα. Δραστικότερα οξειδωτικά μέσα μετατρέπουν τις θειόλες τελικά σε σουλφονικά οξέα:



Παραδείγματα βιολογικών θειολών και δισουλφιδίων είναι: το αμινοξύ *κυστεΐνη* (1) που μπορεί με οξειδωτική αποικοδόμηση να δώσει ένα αμινο-σουλφονικό οξύ, την *ταυρίνη* (2):

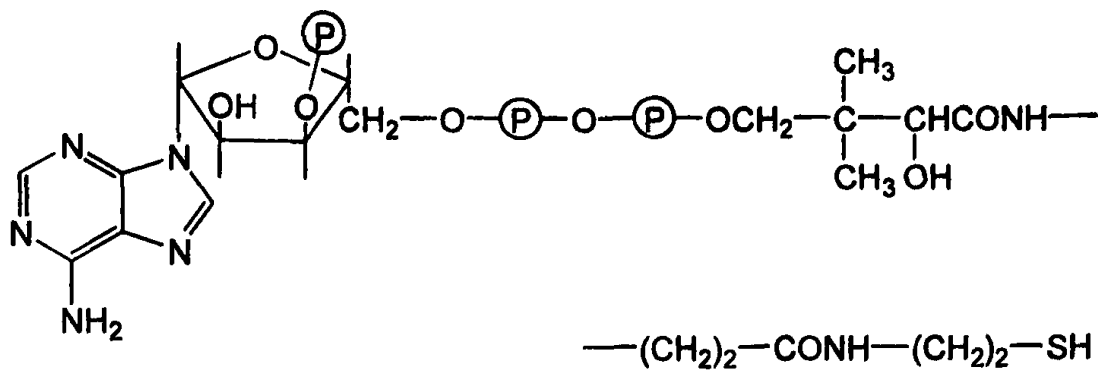


(1)



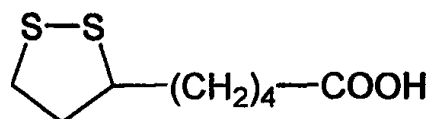
(2)

Το *συνένζυμο-A*, μια νουκλεοτιδοθειόλη με ιδιαίτερη βιοχημική σημασία, που αντιδρά με καρβοξυλικά οξέα δίνοντας εστέρες:



συνένζυμο A = CoASH

Τέλος, σαν παράδειγμα μιας δισουλφιδικής ένωσης αναφέρουμε τον συμπαράγοντα (cofactor) λιπτοϊκό οξύ:

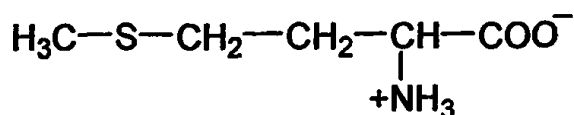


Το σημαντικό αυτό λιπαρό οξύ είναι συμπαράγοντας του ενζυμικού συμπλέγματος της πυρουβικής αφυδρογονάσης. Η καταλυτική δραστηριότητα του λιπτοϊκού οξέος οφείλεται στην δισουλφιδική ομάδα του μορίου του. Η ίδια αυτή ομάδα είναι υπεύθυνη και για την αντιοξειωτική και χηλική (χηλικά σύμπλοκα) δράση του οξέος αυτού.

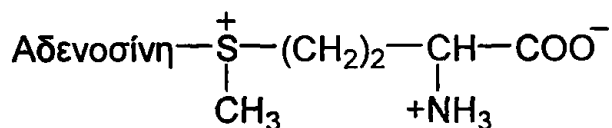
### 5.14.2. Θειοαιθέρες

Είναι τα θειούχα ανάλογα των αιθέρων τύπου R-O-R' όπου έχουμε αντικατάσταση του οξυγόνου με θείο, δηλαδή R-S-R'.

Ως παραδείγματα φυσικών θειοαιθέρων μπορούμε να αναφέρουμε το αμινοξύ μεθειονίνη:



και την S-αδενοσίνη-μεθειονίνη (SAM), γνωστή και ως «ενεργό μεθύλιο» διότι είναι ένα βιολογικό μεθυλιωτικό μέσον.



### 5.15. ΑΡΩΜΑΤΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑΣ, ΑΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Ο διαχωρισμός των οργανικών ενώσεων σε αλειφατικές και αρωματικές είναι μια παράδοση που επικράτησε για πολλές δεκαετίες στα συγγράμματα Χημείας. Η παράδοση αυτή πρέπει να θεωρηθεί σήμερα ξεπερασμένη. Η ονομασία «αλειφατικές» (aliphatic) έχει σαν ρίζα την λέξη fatty που σημαίνει «λιπαρό», και «αρωματικές» (aromatic) την λέξη aroma: εύοσμος ουσία. Και οι δύο αυτές ορολογίες δεν ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένες ιδιότητες των ομάδων αυτών της Οργανικής Χημείας. Ιδιαίτερα μπορούμε να πούμε ότι οι περισσότερες «αρωματικές» ενώσεις χαρακτηρίζονται από μια δυσάρεστη οσμή.

Νεότερα συγγράμματα Οργανικής Χημείας αποφεύγουν αυτό τον διαχωρισμό και συζητούν τις διάφορες οργανικές ενώσεις μόνο βάσει των δραστικών τους ομάδων. Εξ' άλλου, είναι γνωστό ότι οι συγκεκριμένες διαφορές στις χημικές ιδιότητες μεταξύ των αρωματικών και μη ενώσεων προέρχονται από τον χαρακτήρα του αρωματικού δακτυλίου. Στο κεφάλαιο αυτό, θα αναφερθούμε ακριβώς σε αυτές τις ιδιαιτερότητες, δηλαδή στην εξήγηση του αρωματικού χαρακτήρα ή της *αρωματικότητας* που εμφανίζεται στις ενώσεις αυτές. Αρωματικές ονομάζονται οι ακόρεστες, συζυγιακές και κυκλικές ενώσεις με  $4n+2$  π-ηλεκτρόνια και επίπεδο γεωμετρία του δακτυλίου ( $n = 0, 1, 2, \dots$ ). Βασικά χαρακτηριστικά των αρωματικών ενώσεων είναι:

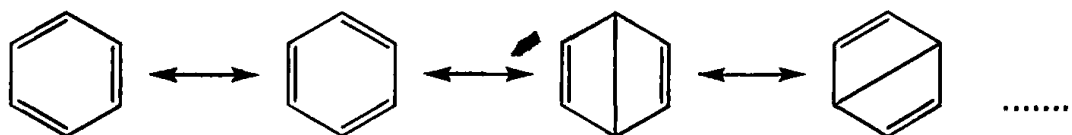
- α) Η σημαντική σταθερότητά τους σε σύγκριση με άλλες οργανικές ενώσεις του ίδιου τύπου.

- β) Ιδιάζουσα χημική συμπεριφορά. (Σχηματίζουν προϊόντα υποκατάστασης αντί προϊόντα προσθήκης).
- γ) Χαρακτηριστικά φάσματα IR και NMR.

Το σύνολο των ιδιοτήτων αυτών αποτελεί αυτό που ονομάζεται «αρωματικός χαρακτήρας». Αρωματικό χαρακτήρα δεν εμφανίζει μόνο το βενζόλιο αλλά και πολλές άλλες ενώσεις που είναι είτε παράγωγα του βενζολίου είτε ετεροκυκλικές όπως η πυριδίνη, πυριμιδίνη, το πυρρόλιο, το ιμιδαζόλιο κ.ά. Τις αρωματικές ενώσεις μπορούμε να τις κατατάξουμε σε δύο κατηγορίες: τις *καρβοκυκλικές* (όπως το βενζόλιο και τα συμπυκνωμένα βενζολικά συστήματα) και τις *ετεροκυκλικές* ή *ετεροαρωματικές* που έχουν και ετεροάτομα όπως N, O, και S στο δακτύλιό τους.

### 5.15.1. Καρβοκυκλικές αρωματικές ενώσεις

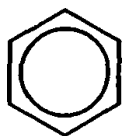
Τα αρωματικά αυτά συστήματα είναι κυκλικές ενώσεις με δακτύλιο που αποτελείται μόνο από άτομα άνθρακος. Ο κυριότερος αντιπρόσωπος της ομάδος αυτής είναι το *βενζόλιο*. Σύμφωνα με τον κανόνα του Huckel έχουμε για το βενζόλιο με  $n=1$  6π-ηλεκτρόνια. Μερικές πιθανές μεσομερείς μορφές του βενζολίου που αποτελεί και το κατ' εξοχήν παράδειγμα συντονισμού, είναι:



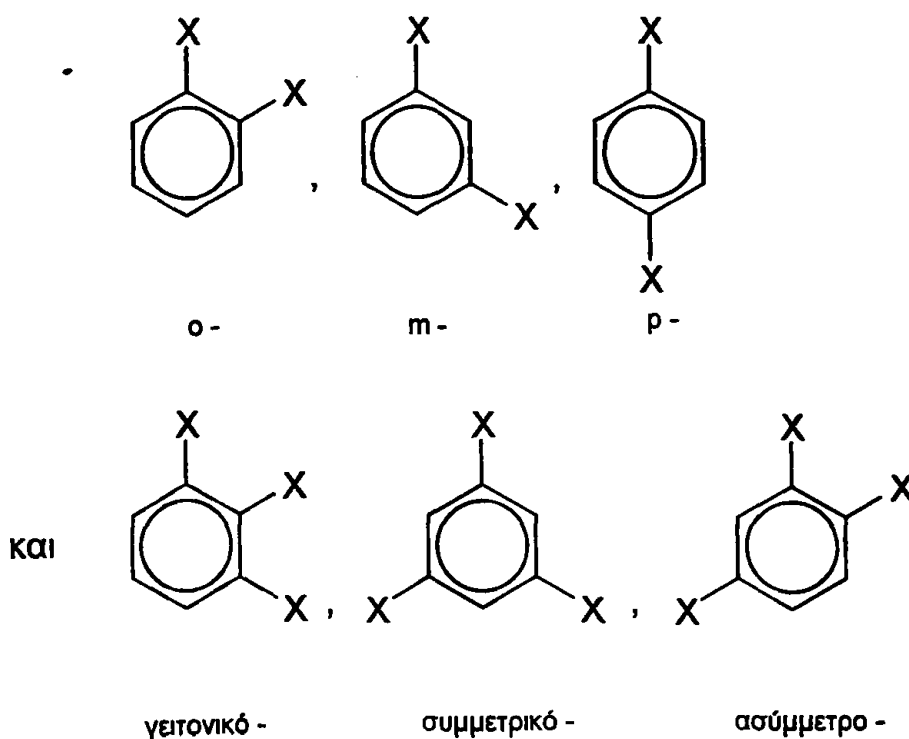
Με το πλήθος αυτό των μεσομερών μορφών εξηγείται και η σταθερότητα του συστήματος αυτού που εκφράζεται με την τιμή 36 kcal/mol. Βλέπουμε, λοιπόν, ότι οι τρεις διπλοί δεσμοί του βενζολίου δεν μπορούν να εντοπισθούν σε μια συγκεκριμένη θέση. Έτσι, ο ορθότερος τρόπος γραφής της δομής του βενζολίου είναι με την μορφή



των μη-εντοπισμένων διπλών δεσμών:



Αποτέλεσμα αυτής της δομής είναι και η ύπαρξη μόνον ενός μονοπαραγώγου του βενζολίου. Αντίθετα, είναι γνωστά τρία ισομερή διπαραγώγα (ο-, -μ-, π-) και τρία τριπαραγώγα (γειτονικό, συμμετρικό ασύμμετρο):



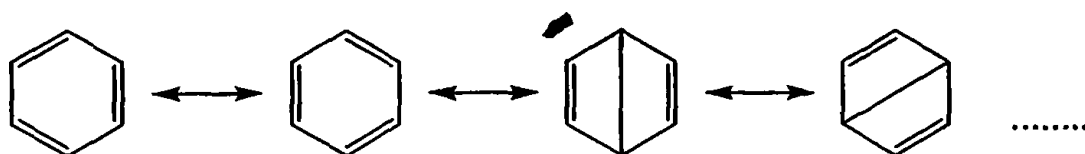
όπως φαίνεται και από τις παραπάνω δομές των ισομερών με ένα και τον αυτό υποκαταστάτη. Ο δακτύλιος του βενζολίου έχει δομή κανονικού επιπέδου εξαγώνου με γωνίες  $120^\circ$  ( $sp^2$  υβριδισμός) και μήκος δεσμού  $1.39 \text{ \AA}$ :

- β) Ιδιάζουσα χημική συμπεριφορά. (Σχηματίζουν προϊόντα υποκατάστασης αντί προϊόντα προσθήκης).
- γ) Χαρακτηριστικά φάσματα IR και NMR.

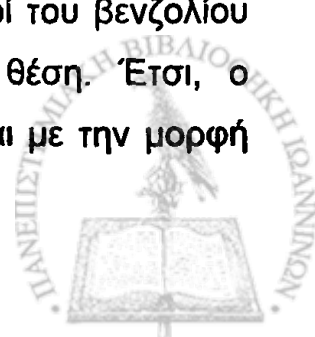
Το σύνολο των ιδιοτήτων αυτών αποτελεί αυτό που ονομάζεται «αρωματικός χαρακτήρας». Αρωματικό χαρακτήρα δεν εμφανίζει μόνο το βενζόλιο αλλά και πολλές άλλες ενώσεις που είναι είτε παράγωγα του βενζολίου είτε ετεροκυκλικές όπως η πυριδίνη, πυριμιδίνη, το πυρρόλιο, το ιμιδαζόλιο κ.ά. Τις αρωματικές ενώσεις μπορούμε να τις κατατάξουμε σε δύο κατηγορίες: τις *καρβοκυκλικές* (όπως το βενζόλιο και τα συμπυκνωμένα βενζολικά συστήματα) και τις *ετεροκυκλικές* ή *ετεροαρωματικές* που έχουν και ετεροάτομα όπως N, O, και S στο δακτύλιό τους.

### 5.15.1. Καρβοκυκλικές αρωματικές ενώσεις

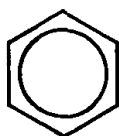
Τα αρωματικά αυτά συστήματα είναι κυκλικές ενώσεις με δακτύλιο που αποτελείται μόνο από άτομα άνθρακος. Ο κυριότερος αντιπρόσωπος της ομάδος αυτής είναι το βενζόλιο. Σύμφωνα με τον κανόνα του Huckel έχουμε για το βενζόλιο με  $n=1$  6π-ηλεκτρόνια. Μερικές πιθανές μεσομερείς μορφές του βενζολίου που αποτελεί και το κατ' εξοχήν παράδειγμα συντονισμού, είναι:



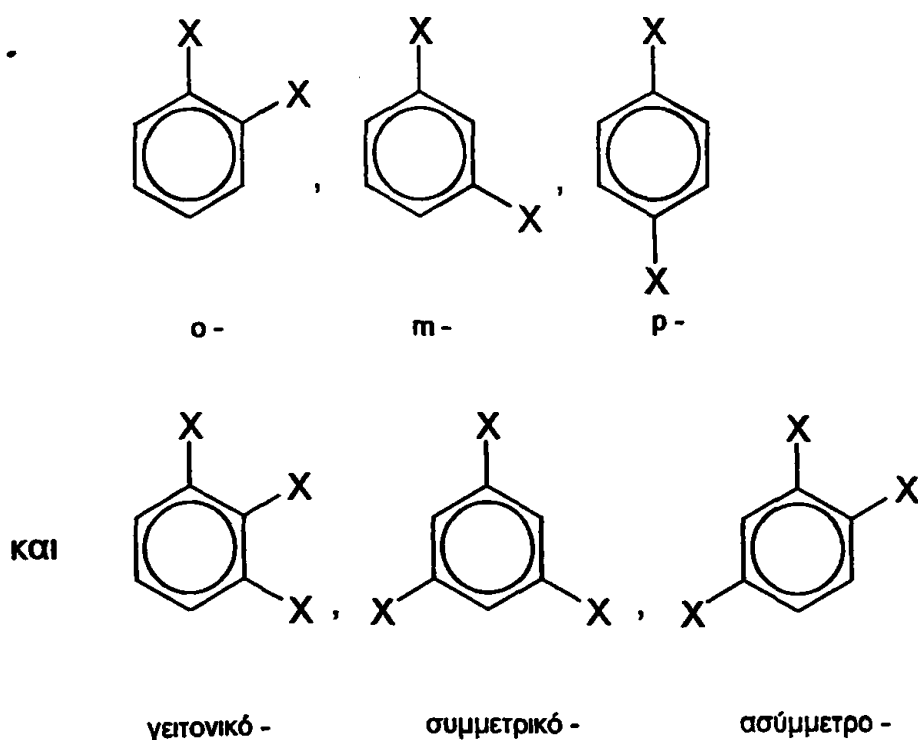
Με το πλήθος αυτό των μεσομερών μορφών εξηγείται και η σταθερότητα του συστήματος αυτού που εκφράζεται με την τιμή 36 kcal/mol. Βλέπουμε, λοιπόν, ότι οι τρεις διπλοί δεσμοί του βενζολίου δεν μπορούν να εντοπισθούν σε μια συγκεκριμένη θέση. Έτσι, ο ορθότερος τρόπος γραφής της δομής του βενζολίου είναι με την μορφή



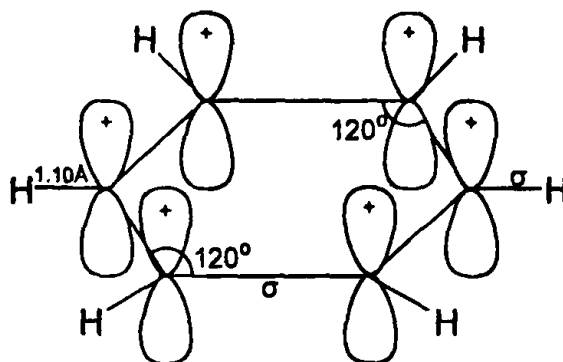
των μη-εντοπισμένων διπλών δεσμών:



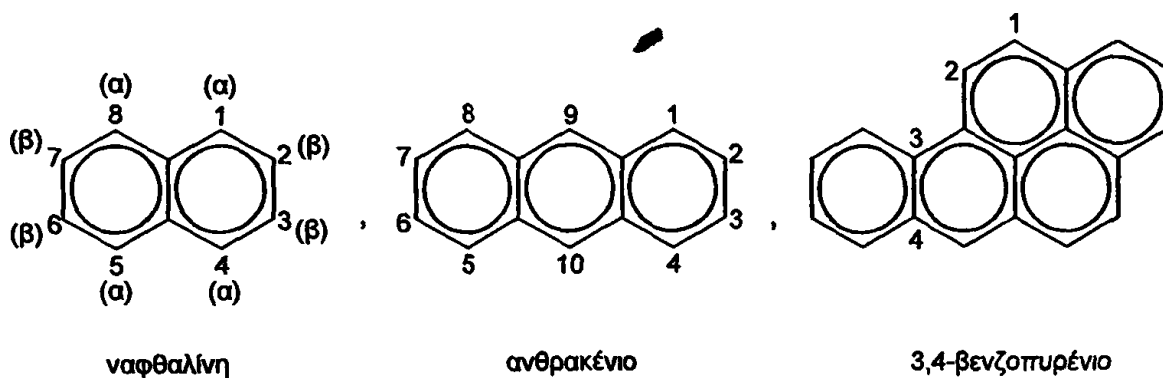
Αποτέλεσμα αυτής της δομής είναι και η ύπαρξη μόνον ενός μονοπαραγώγου του βενζολίου. Αντίθετα, είναι γνωστά τρία ισομερή διπαραγώγα (ο-, -μ-, π-) και τρία τριπαραγώγα (γειτονικό, συμμετρικό ασύμμετρο):



όπως φαίνεται και από τις παραπάνω δομές των ισομερών με ένα και τον αυτό υποκαταστάτη. Ο δακτύλιος του βενζολίου έχει δομή κανονικού επιπέδου εξαγώνου με γωνίες 120° (sp<sup>2</sup> υβριδισμός) και μήκος δεσμού 1.39 Å:



Τα υπόλοιπα έξι ηλεκτρόνια του βενζολίου που απομένουν είναι τοποθετημένα στα p-τροχιακά του άνθρακα που είναι κάθετα στο επίπεδο του δακτυλίου με ένα ηλεκτρόνιο για κάθε p-τροχιακό. Η γεωμετρία αυτή επιτρέπει μια ισχυρή επικάλυψη των τροχιακών αυτών που στο σύνολό τους σχηματίζουν ένα μη-εντοπισμένο ηλεκτρονικό νέφος τοποθετημένο επάνω και κάτω από το επίπεδο του δακτυλίου. Το ηλεκτρονικό αυτό νέφος και η συγκεκριμένη γεωμετρία του εξηγούν και τις χημικές ιδιότητες του βενζολικού δακτυλίου. Ο βενζολικός δακτύλιος αποτελεί ένα πυρηνόφιλο κέντρο, προσβάλλεται δηλαδή από ηλεκτρονιόφιλα (όξινα) αντιδραστήρια και δίνει αντιδράσεις υποκατάστασης των υδρογόνων του, διατηρώντας έτσι τον αρωματικό χαρακτήρα του δακτυλίου ανέπαφο. Από την μεγάλη ποικιλία των καρβοκυκλικών αρωματικών ενώσεων θα περιοριστούμε εδώ σε λίγα μόνο παραδείγματα:



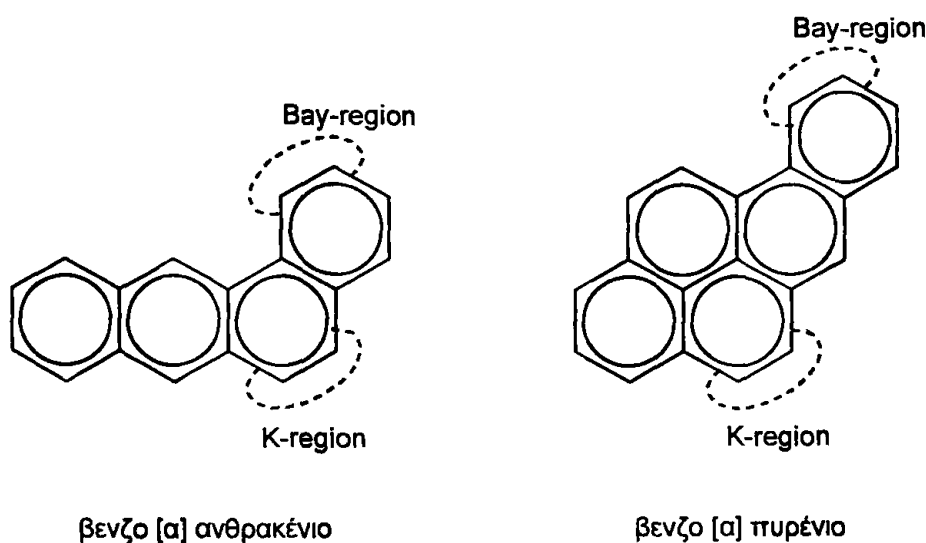
Οι καρβοκυκλικές αρωματικές ενώσεις δεν έχουν μεγάλη βιολογική σημασία διότι οι ζωικοί οργανισμοί, εκτός μερικών σπανίων



μικροοργανισμών, δεν διαθέτουν τα κατάλληλα ένζυμα για την αποικοδόμηση του αρωματικού δακτυλίου. Σημασία απέκτησαν ορισμένοι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, όπως το βενζοπυρένιο, λόγω της ισχυρής καρκινογόνου δράσεώς τους. Η συσχέτιση της χημικής δομής με την καρκινογόνο δράση των βενζοπυρενίων αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας.

#### 5.15.1.1. Χημική καρκινογένεση από πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (ΠΑΥ)

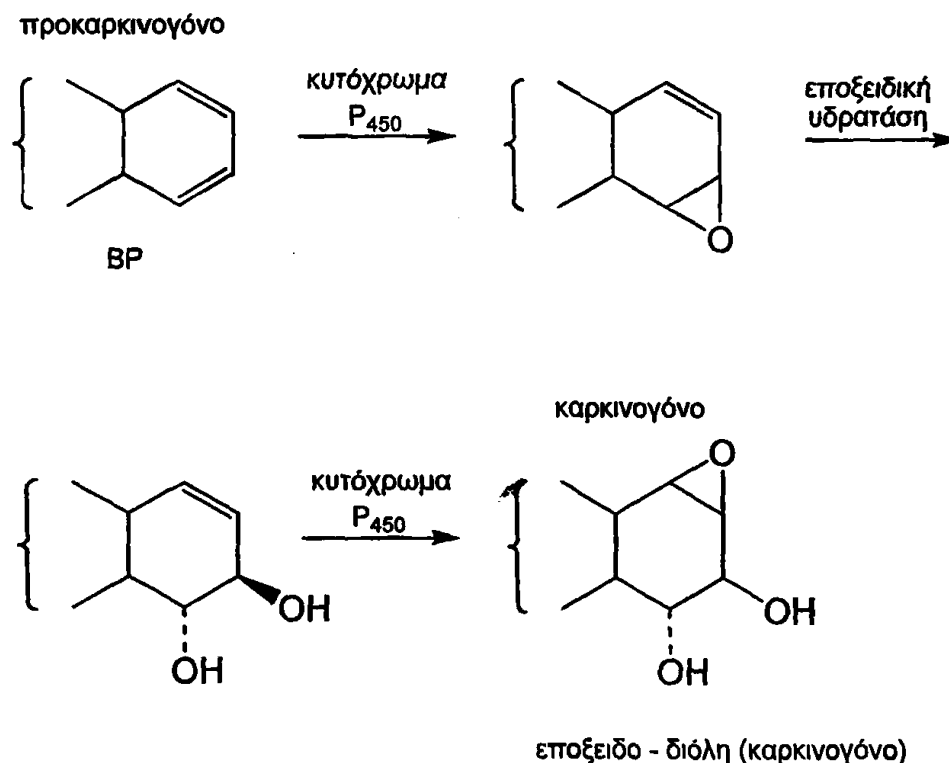
Τα χημικά καρκινογόνα είναι ένας ετερογενής πληθυσμός χημικών ενώσεων που έχουν την ιδιότητα να προκαλούν κακοήθη κυτταρική αύξηση. Για μια συστηματική μελέτη του τρόπου δράσεως των καρκινογόνων ουσιών, αλλά και για την εξακρίβωση μιας πιθανής σχέσεως μεταξύ συγκεκριμένης χημικής δομής και καρκινογόνου δράσης, είναι λογικό να περιοριστεί κανείς στην μελέτη μίας συγκεκριμένης ομάδος καρκινογόνων. Μία τέτοια ομάδα είναι οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (ΠΑΥ) και ιδιαίτερα το βενζο[α]πυρένιο και το βενζο[α]ανθρακένιο:



Οι αρχικές προσπάθειες συσχέτισμού μοριακής δομής και καρκινογόνου δράσης ξεκίνησαν με την θεωρία του A. Pullmann (1955)

ότι μία περιοχή υψηλής ηλεκτρονικής πυκνότητας στο μόριο των ΠΑΥ, η περιοχή K (βλ. σχήμα), είναι υπεύθυνη για την καρκινογόνο δράση των ενώσεων αυτών. Η θεωρία όμως αυτή δεν μπόρεσε να στηριχθεί πειραματικά. Αντίθετα, νεότερες μελέτες έδειξαν (Jerina et al., 1976) ότι για την εμφάνιση της καρκινογόνου δράσης είναι απαραίτητος ο σχηματισμός ενός εποξειδίου σε μία περιοχή του μορίου των ΠΑΥ που ονομάστηκε Bay region.

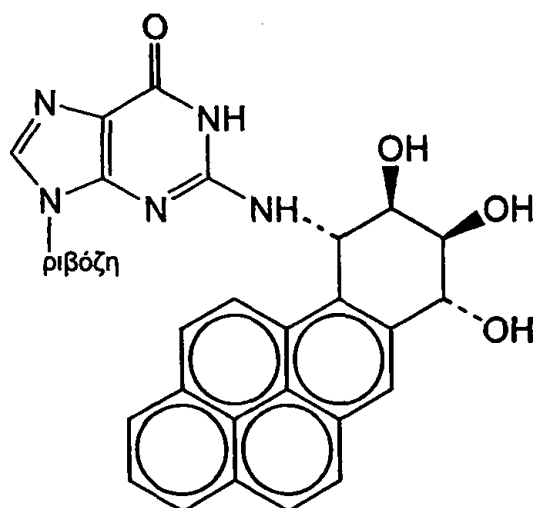
Παράλληλες μελέτες για τον τρόπο δράσης των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (Miller et al., 1973) έδειξαν ότι οι ΠΑΥ είναι προκαρκινογόνα (precarcinogens) και ότι μετατρέπονται σε καρκινογόνα μετά από τον μεταβολισμό τους σε εποξειδο-διόλες. Συγκεκριμένα, για το βενζοπυρένιο (BP) προτάθηκαν οι εξής διαδοχικές αντιδράσεις:



Η εποξειδο-διόλη που σχηματίζεται με αυτόν τον τρόπο μπορεί τώρα να αντιδράσει με τις πυρηνόφιλες περιοχές διαφόρων μακρομορίων



του οργανισμού, όπως τα νουκλεϊκά οξέα και οι πρωτεΐνες, δίνοντας προϊόντα προσθήκης που οδηγούν στην εμφάνιση του καρκίνου με μηχανισμούς που δεν είναι ακόμα γνωστοί. Ένα τέτοιο προϊόν προσθήκης του βενζο[α]πυρενίου με το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) βρέθηκε να έχει (Jeffrey et al., 1977) την εξής δομή:

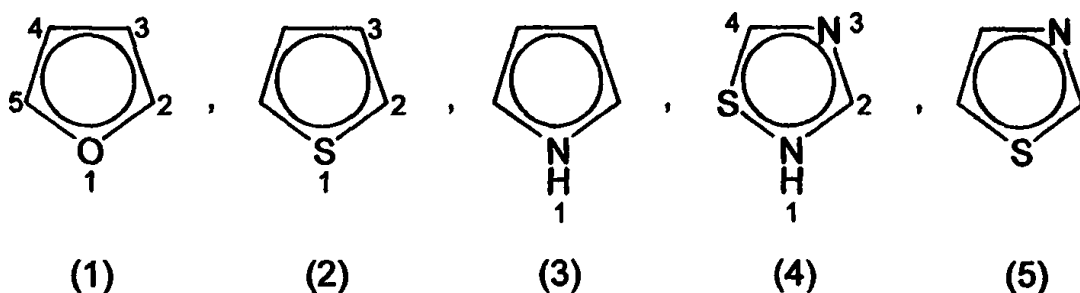


Όπως φαίνεται από το σχήμα, ο ομοιοπολικός δεσμός που σχηματίζεται είναι μεταξύ του πυρηνόφιλου κέντρου της γουανίνης και του εποξειδίου της εποξειδο-διόλης.

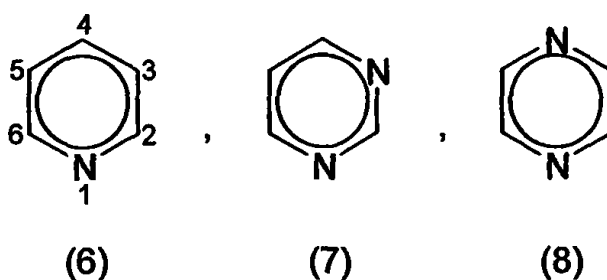
Τέλος είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι το ενζυμικό σύστημα (κυτόχρωμα P<sub>450</sub> και η εποξειδική υδρατάση) που μετατρέπει τα χημικά αδρανή προκαρκινογόνα σε καρκινογόνα, είναι το ίδιο ενζυμικό σύστημα που χρησιμοποιεί φυσιολογικά ο οργανισμός για τις γνωστές αντιδράσεις αποτοξίνωσης, που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της υγείας.

### 5.15.2. Ετεροκυκλικές αρωματικές ενώσεις

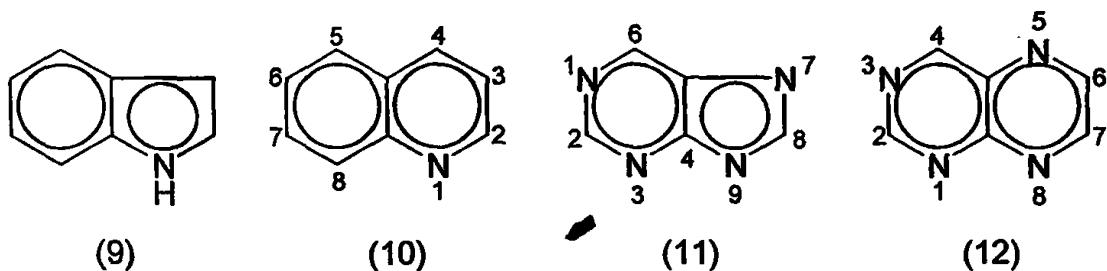
Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει ενώσεις με πολύ μεγάλη βιοχημική σημασία. Παραδείγματα ενώσεων με πενταμελή δακτύλιο είναι: το φουράνιο (1), το θεοφαίνιο (2), το πυρρόλιο (3), το ιμιδαζόλιο (4) και το θειαζόλιο (5):



Από τις ενώσεις με εξαμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο αναφέρουμε την πυριδίνη (6), την πυριμιδίνη (7) και την πυραζίνη (8):

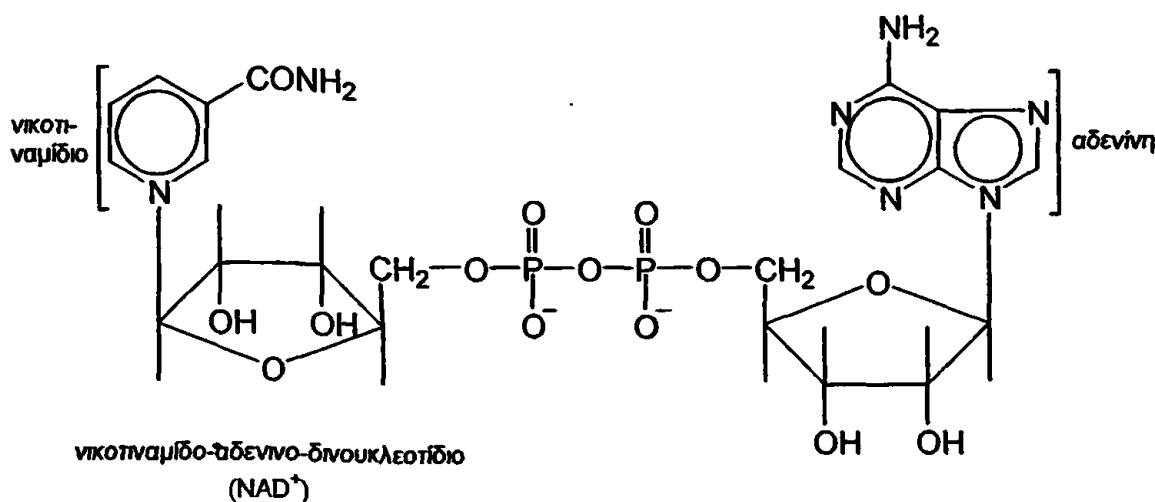


Ενώ από τα σύνθετα συστήματα οι κυριότεροι αντιπρόσωποι το ινδόλιο (9), η κινολίνη (10), η πουρίνη (11) και η ππεριδίνη (12):



Οι αρωματικές αυτές ενώσεις δεν απαντώνται ελεύθερες στα βιολογικά συστήματα. Παράγωγα όμως των μητρικών αυτών ενώσεων είναι πολύ διαδεδομένα στους ζωντανούς οργανισμούς. Θα αναφέρουμε ως παραδείγματα τα γνωστά παράγωγα της πυριδίνης που είναι η *κυτοσίνη*, η *ουρακίλη* και η *θυμίνη* καθώς και τα παράγωγα της πουρίνης που είναι η *αδενίνη* και η *γουανίνη*. Οι ενώσεις αυτές αποτελούν τις

αζωτούχες βάσεις των νουκλεοτιδίων τις οποίες θα μελετήσουμε σε μεγαλύτερη λεπτομέρεια στο κεφάλαιο των νουκλεϊκών οξέων. Ένα άλλο παράγωγο της πυριδίνης, το νικοτιναμίδιο, είναι συστατικό των συνενζύμων  $\text{NAD}^+$  και  $\text{NADP}^+$ :



Όπως βλέπουμε από τον μοριακό τύπο του  $\text{NAD}$ , τα συνένζυμα είναι συνήθως πολύπλοκα μόρια που είναι όμως απαραίτητα για πολλές ενζυματικές αντιδράσεις. Τα συνένζυμα, μπορούμε να πούμε ότι είναι τα «χημικά» αντιδραστήρια των ενζυματικών αντιδράσεων. Δεν έχει μελετηθεί ακόμη ο μηχανισμός δράσης όλων των γνωστών συνενζύμων. Από ό,τι γνωρίζουμε, όμως, βλέπουμε ότι η «χημική» δράση ορισμένων συνενζύμων περιορίζεται κυρίως στο ετεροκυκλικό τμήμα του μορίου τους όπως π.χ. στο  $\text{NAD}^+$  όπου το νικοτιναμίδιο παίζει τον κεντρικό ρόλο στην μεταφορά του υδρογόνου.

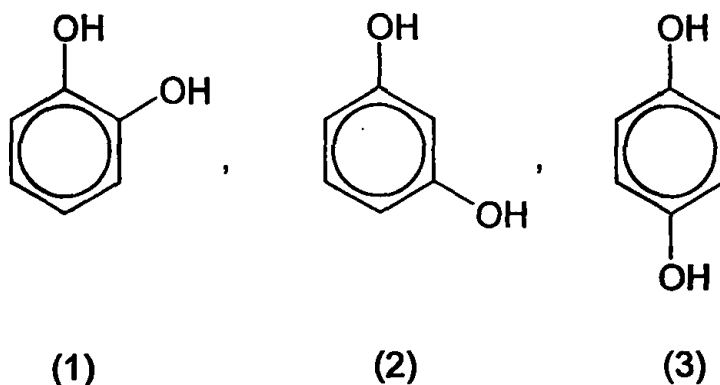
### 5.15.3. Επίδραση της αρωματικότητας στις χημικές ιδιότητες των δραστικών ομάδων

#### 5.15.3.1. Φαινόλες

Φαινόλες ονομάζονται τα υδροξυπαράγωγα του βενζολίου με τον γενικό τύπο  $\text{Ar-OH}$  ( $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ ) είναι δηλαδή αρωματικές αλκοόλες. Οι



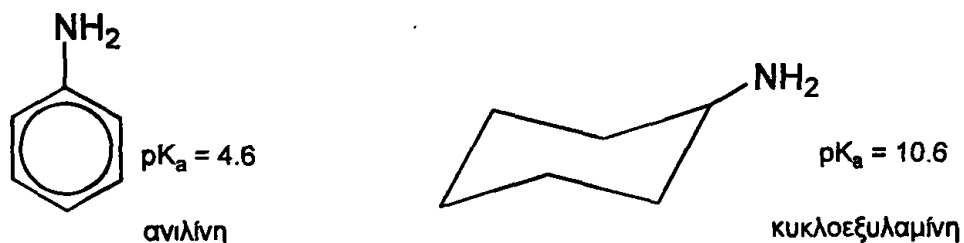
Παραδείγματα φαινολών με ισχυρές αναγωγικές ιδιότητες είναι τα τρία ισομερή διυδροξυ- βενζόλια: πυροκατεχόλη (1), ρεσορκινόλη (2) και υδροκινόνη (3):



Πολλά παράγωγα φαινολών είναι γνωστά στη φύση όπως η τυροσίνη, οι ανθοκυανίνες, οι ταννίνες κ.ά., για τα οποία θα αναφερθούμε εκτενέστερα σε άλλη θέση.

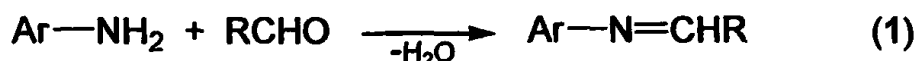
### 5.15.3.2. Ανιλίνες

Οι αρωματικές αμίνες, όπως και οι αλειφατικές, διακρίνονται σε πρωτοταγείς ή ανιλίνες (από την ονομασία του απλούστερου μέλους της ομάδος, την ανιλίνη)  $Ar-NH_2$ , σε δευτεροταγείς και τριτοταγείς αντίστοιχα. ( $Ar_2-NH$ ,  $Ar-NR_2$ ). Οι ανιλίνες είναι λιγότερο βασικές από τις αλειφατικές αμίνες:



Η ιδιότητα αυτή οφείλεται επίσης στο +R φαινόμενο της αμινομάδας. Όσον αφορά τις υπόλοιπες αντιδράσεις των ανιλινών, αυτές είναι όμοιες των πρωτοταγών αλειφατικών. Έτσι, δίνουν με καρβονυλικές

ενώσεις τις αντίστοιχες βάσεις Schiff (1), ενώ με ανυδρίτες οξέων παρατηρείται σχηματισμός ανιλιδών (2) (αντίστοιχα των αμιδίων):

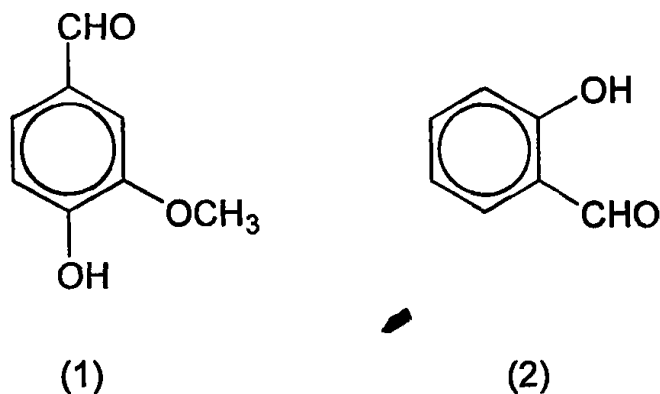


και



### 5.15.3.3. Αρωματικές αλδεΐδες

Οι αρωματικές αλδεΐδες είναι σταθερότερες των αλειφατικών. Δεν πολυμερίζονται αλλά μπορούν εύκολα να οξειδωθούν δίνοντας τα αντίστοιχα οξέα (π.χ. βενζοϊκό οξύ). Έχουν ασθενέστερο αναγωγικό χαρακτήρα από τις αλειφατικές (δεν ανάγουν το αντιδραστήριο Fehling). Στην ομάδα αυτή ανήκουν εκτός από την βενζαλδεΐδη και άλλα φυσικά προϊόντα όπως η βανιλίνη (1) και η σαλικυλική αλδεΐδη (2):



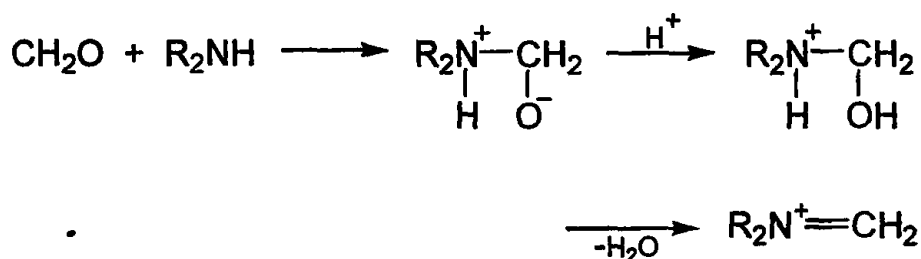
### 5.15.3.4. Αρωματικές κετόνες

Οι κετόνες αυτές διακρίνονται στις αμιγώς αρωματικές (διαρυλοκετόνες),  $\text{Ar-CO-Ar}$ , και στις μικτές αρυλο-αλκύλο κετόνες,  $\text{Ar-CO-R}$ . Οι αρωματικές κετόνες συνήθως δεν διαφέρουν χημικά από τις αντίστοιχες αλειφατικές. Η γνωστότερη μικτή κετόνη είναι η ακετοφαινόνη:

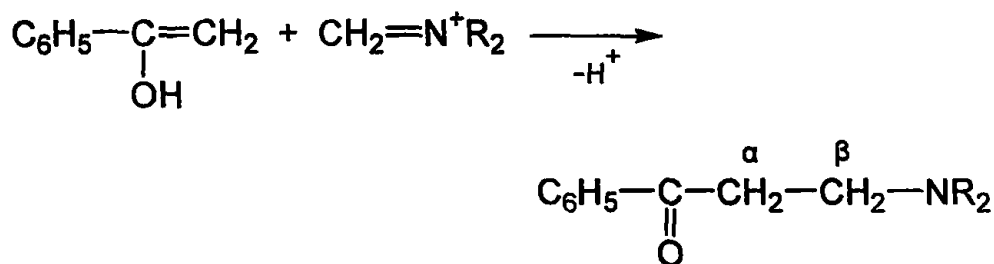


$C_6H_5-CO-CH_3$ . Η ακετοφαινόνη μπορεί να αντιδράσει με την φορμαλδεΐδη και μια δευτεροταγή αμίνη δίνοντας μια εξαιρετικά σημαντική αντίδραση αμινομεθυλίωσης (προσθήκη  $-CH_2-NR_2$  στην καρβονυλική ένωση) γνωστή σαν αντίδραση Mannich:

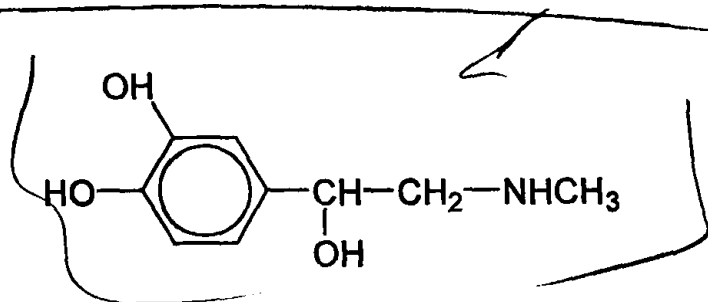
1) Από την φορμαλδεΐδη και την δευτεροταγή αμίνη σχηματίζεται αρχικά το δραστικό ενδιάμεσο:



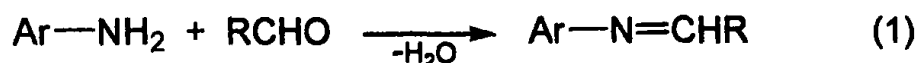
2) το οποίο στη συνέχεια αντιδρά με την ενολική μορφή της κετόνης:



Με τον τρόπο αυτό, παρασκευάζονται διυποκατεστημένες β-αμινοκετόνες που μπορούν εύκολα να αναχθούν στις φυσιολογικά σημαντικές β-αμινοαλκοόλες όπως η αδρεναλίνη:



ενώσεις τις αντίστοιχες βάσεις Schiff (1), ενώ με ανυδρίτες οξέων παρατηρείται σχηματισμός ανιλιδών (2) (αντίστοιχα των αμιδίων):

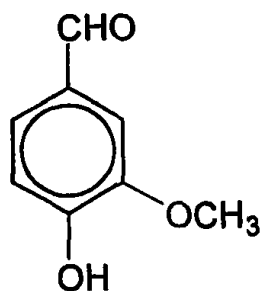


και

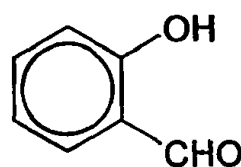


### 5.15.3.3. Αρωματικές αλδεΐδες

Οι αρωματικές αλδεΐδες είναι σταθερότερες των αλειφατικών. Δεν πολυμερίζονται αλλά μπορούν εύκολα να οξειδωθούν δίνοντας τα αντίστοιχα οξέα (π.χ. βενζοϊκό οξύ). Έχουν ασθενέστερο αναγωγικό χαρακτήρα από τις αλειφατικές (δεν ανάγουν το αντιδραστήριο Fehling). Στην ομάδα αυτή ανήκουν εκτός από την βενζαλδεΐδη και άλλα φυσικά προϊόντα όπως η βανιλίνη (1) και η σαλικυλική αλδεΐδη (2):



(1)



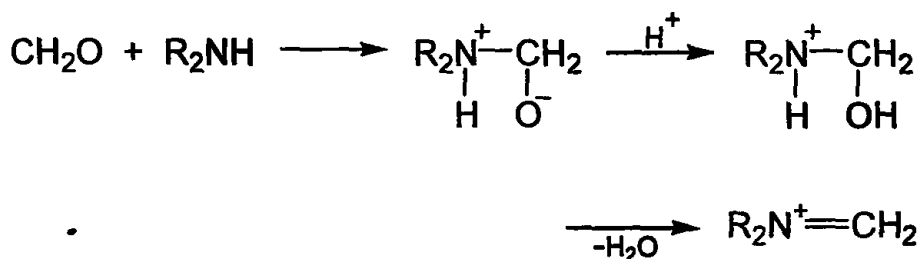
(2)

### 5.15.3.4. Αρωματικές κετόνες

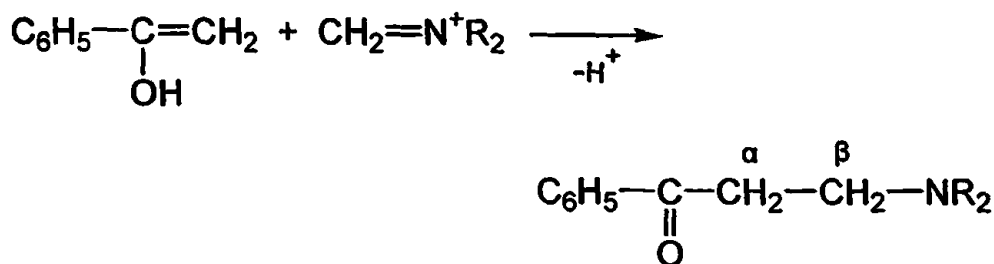
Οι κετόνες αυτές διακρίνονται στις αμιγώς αρωματικές (διαρυλοκετόνες),  $\text{Ar}-\text{CO}-\text{Ar}$ , και στις μικτές αρυλο-αλκύλο κετόνες,  $\text{Ar}-\text{CO}-\text{R}$ . Οι αρωματικές κετόνες συνήθως δεν διαφέρουν χημικά από τις αντίστοιχες αλειφατικές. Η γνωστότερη μικτή κετόνη είναι η ακετοφαινόνη:

$C_6H_5-CO-CH_3$ . Η ακετοφαινόνη μπορεί να αντιδράσει με την φορμαλδεύδη και μια δευτεροταγή αμίνη δίνοντας μια εξαιρετικά σημαντική αντίδραση αμινομεθυλίωσης (προσθήκη  $-CH_2-NR_2$  στην καρβονυλική ένωση) γνωστή σαν αντίδραση Mannich:

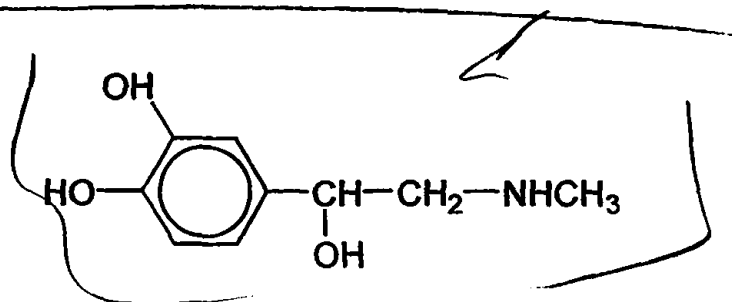
- 1) Από την φορμαλδεύδη και την δευτεροταγή αμίνη σχηματίζεται αρχικά το δραστικό ενδιάμεσο:



- 2) το οποίο στη συνέχεια αντιδρά με την ενολική μορφή της κετόνης:

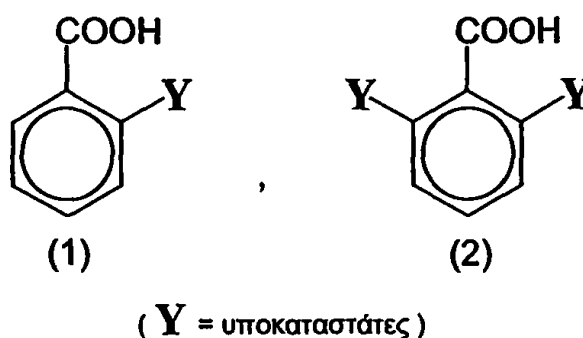


Με τον τρόπο αυτό, παρασκευάζονται διυποκατεστημένες β-αμινοκετόνες που μπορούν εύκολα να αναχθούν στις φυσιολογικά σημαντικές β-αμινοαλκοόλες όπως η αδρεναλίνη:

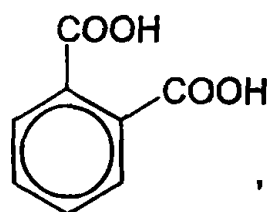


### 5.15.3.5. Αρωματικά καρβοξυλικά οξέα

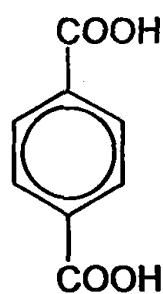
Η χημική συμπεριφορά της αρωματικής καρβοξυλομάδας δεν διαφέρει ουσιαστικά από αυτήν της αλειφατικής. Εξαίρεση αποτελεί η αντίδραση εστεροποίησης όπου παρατηρείται το φαινόμενο της στεροχημικής παρεμπόδισης ιδιαίτερα στα ο-υποκατεστημένα βενζοϊκά οξέα. Σημειώνουμε ότι το ο-υποκατεστημένο βενζοϊκό οξύ (1) εστεροποιείται με δυσκολία, ενώ τα ο, ο'-διυποκατεστημένα βενζοϊκά (2) δεν μπορούν να εστεροποιηθούν με τις γνωστές μεθόδους:



Η στεροχημική παρεμπόδιση εκδηλώνεται όταν ο όγκος του υποκαταστάτη εμποδίζει την προσέγγιση του αντιδραστήριου στην δραστική ομάδα, ιδιαίτερα όταν έχουμε διμοριακό μηχανισμό αντίδρασης. Το πρώτο μέλος της σειράς των αρωματικών οξέων, το βενζοϊκό οξύ,  $C_6H_5-COOH$ , συναντάται άφθονο στο φυτικό βασίλειο, αλλά επίσης και στα ούρα διαφόρων φυτοφάγων θηλαστικών με την μορφή του ιππουρικού οξέος:  $C_6H_5-CONH-CH_2-COOH$ . Το βενζοϊκό με  $pK_a = 4.2$  είναι λίγο ισχυρότερο οξύ από το οξικό. Από τα δικαρβοξυλικά αρωματικά οξέα μπορούμε να αναφέρουμε το φθαλικό οξύ (1), που είναι ένα ο-δικαρβοξυλικό οξύ, και το τερεφθαλικό (2), που είναι το π-δικαρβοξυλικό οξύ του βενζολίου:

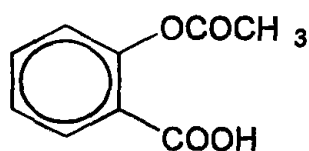


(1)

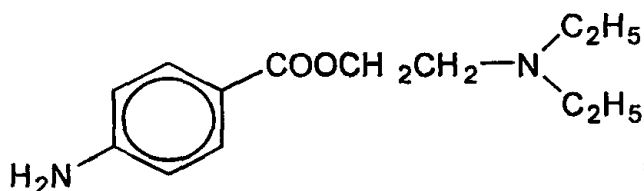


(2)

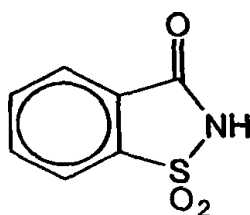
Γνωστό φυσικό παράγωγο του βενζοϊκού είναι το σαλικυλικό οξύ, παράγωγα του οποίου χρησιμοποιούνται ως φάρμακα π.χ. ακετυλοσαλικυλικό (ασπιρίνη) (3). Συνθετικά παράγωγα είναι η νοβοκαΐνη (4), που χρησιμεύει σαν παυσίπονο και αναισθητικό, και η σακχαρίνη (5), που είναι μια συνθετική γλυκαντική ουσία:



(3)



(4)

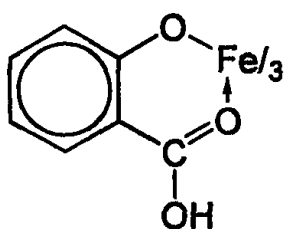


(5)

Η σακχαρίνη έχει 500 φορές ισχυρότερη γλυκαντική ισχύ από την σουκρόζη. Η ελεύθερη σακχαρίνη είναι πολύ λίγο διαλυτή στο νερό. Το υδρογόνο όμως στην -NH ομάδα στο μόριο της σακχαρίνης έχει ισχυρά όξινο χαρακτήρα και έτσι μπορεί να σχηματισθεί εύκολα σταθερό και ευδιάλυτο άλας νατρίου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους

διαβητικούς σαν τεχνητή γλυκαντική ουσία.

Διάλυμα σαλικυλικού οξέος αντιδρά με  $\text{FeCl}_3$  δίνοντας ένα βαθύ κυανούν χρώμα ενώ αντίθετα το π-υδροξυβενζοϊκό οξύ δεν δίνει την αντίδραση αυτή. Η ιδιότητα αυτή του σαλικυλικού (ο-υδροξυβενζοϊκό) εξηγείται με τη δυνατότητα που έχει να σχηματίζει με τον σίδηρο ενδομοριακή χηλική ένωση πράγμα που δεν συμβαίνει με το π-υδροξυπαράγωγο:



## ΜΕΡΟΣ Δ'

### ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ

Η Οργανική Χημεία και η Βιοχημεία είναι δύο κλάδοι επιστημών που ασχολούνται με τη μελέτη των βιολογικών συστημάτων σε μοριακό επίπεδο. Η λεπτομερής χημική ανάλυση των συστημάτων αυτών δεν είναι βέβαια κάτι το απλό, και σίγουρα είναι έξω από τους σκοπούς του βιβλίου αυτού. Όμως, η σωστή κατανόηση των περισσότερων τουλάχιστον βιοχημικών προβλημάτων στηρίζεται επάνω σε βασικές γνώσεις των ιδιοτήτων των οργανικών μορίων. Αυτές οι βασικές γνώσεις πρέπει να γίνουν κατανοητές για την ορθή αντιμετώπιση της βιοχημείας και φυσιολογίας των ζωντανών οργανισμών.

Τα βιομόρια είναι σύνθετες, μακρομοριακές ενώσεις, και το πλαίσιο μέσα στο οποίο δρουν, δηλαδή ο ζωντανός οργανισμός, δεν μπορεί βέβαια να συγκριθεί με το περιβάλλον μιας απλής χημικής αντίδρασης. Υπάρχει όμως ένας κοινός συντελεστής στα δύο αυτά συστήματα και αυτός είναι η μοριακή δομή. Οι χημικές και φυσικές ιδιότητες των βιομορίων όπως και των απλών χημικών ενώσεων εξαρτώνται από την μοριακή δομή με τον ίδιο ακριβώς τρόπο.

Στο τέταρτο μέρος του βιβλίου αυτού θα ασχοληθούμε με κάποια λεπτομέρεια με τις τέσσερις βασικές ομάδες βιομορίων: τους υδατάνθρακες, τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες και τα νουκλεϊνικά οξέα. Στόχος μας θα είναι η κατανόηση της δομής των βιομορίων, διότι όπως ήδη γνωρίζουμε, η μοριακή δομή είναι το βασικό στοιχείο στην κατανόηση της σχέσης που υπάρχει μεταξύ δομής και λειτουργίας. Επειδή όμως πολλά βιομόρια έχουν δομή μακρομορίων δεν είναι εύκολο να γραφεί πάντα



ένας «χημικός τύπος» για το κάθε ένα από αυτά. Άλλωστε πολλές φορές δεν είμαστε και σε θέση να γνωρίζουμε τον ακριβή μοριακό τύπο ορισμένων μακρομορίων. Θα περιορίσουμε λοιπόν αρχικά την ανάλυση μας στο *πρώτο επίπεδο δομής* που είναι οι δραστικές ομάδες και η απεικόνιση των χειρόμορφων κέντρων των βιομορίων. Εδώ θα χρησιμοποιήσουμε τις γνώσεις από τα προηγούμενα κεφάλαια του βιβλίου όπου η κάθε μια δραστική ομάδα είχε αναλυθεί ξεχωριστά. Στη συνέχεια, θα αναφερθούμε στο *δεύτερο επίπεδο δομής* που εκφράζει την αλληλοδιαδοχή των δομικών συστατικών των βιομορίων. Με τον τρόπο αυτό δεν αισιοδοξούμε βέβαια ότι θα έχουμε εξαντλήσει την χημική κατανόηση των βιομορίων, θα έχουμε όμως προσεγγίσει κάπως, μέσα στα δεδομένα πλαίσια και στον προορισμό του βιβλίου, τον στόχο αυτό.





## 6. ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

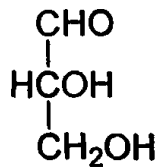
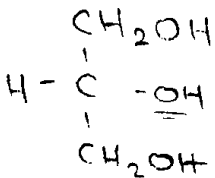
Η μελέτη των υδατανθράκων είναι ένα από τα πλέον σημαντικά και ενδιαφέροντα θέματα της Οργανικής Χημείας. Τα φάσμα του ενδιαφέροντος αυτού πλαισιώνεται από τη μία πλευρά με την κατανόηση του πολύπλοκου μηχανισμού της φωτοσύνθεσης, δηλαδή του σχηματισμού των υδατανθράκων, και από την άλλη πλευρά με τον μηχανισμό της αποικοδόμησής τους στο ζωικό βασίλειο. Μέσα σ' αυτό το ευρύ πεδίο έρευνας βρίσκεται το σύνολο των μηχανισμών αντίδρασης και ανίχνευσης των διαφόρων σακχάρων. Από χημική πλευρά, οι υδατάνθρακες είναι πολυ-υδροξυαλδεΐδες ή πολυ-υδροξυκετόνες. Η απλούστερη μορφή των υδατανθράκων, δηλαδή τα απλά σάκχαρα, ονομάζονται μονοσακχαρίτες.

Οι φυσικοί μονοσακχαρίτες έχουν 3-9 άτομα άνθρακος στο μόριό τους. Η ονοματολογία τους είναι εμπειρική και έχει την κατάληξη -οζη. Έτσι μια τριόζη είναι ένας μονοσακχαρίτης με τρία άτομα άνθρακος. Εκτός από την γενική αυτή ονομασία, που βασίζεται στον συνολικό αριθμό ατόμων άνθρακος, έχει επικρατήσει και μια άλλη γενικότερη που αναφέρεται στην δραστική ομάδα του μορίου. Μονοσακχαρίτες με μια αλδεϋδομάδα ονομάζονται αλδόζες ενώ αυτοί με κετονομάδα, κετόζες. Συνδυασμός αυτών των δύο τύπων δίνει μια κάπως ορθότερη, γενική πάλι, ονομασία ομάδων μονοσακχαριτών π.χ. αλδοεξόζη (αλδεϋδομάδα και έξι άτομα άνθρακος) και κετοπεντόζη. Ανεξάρτητα από την τυπική αυτή ονομασία υπάρχει και καθαρά εμπειρική ονομασία για κάθε ένα από τα απλά σάκχαρα όπως θα δούμε παρακάτω. Γνωστοί μονοσακχαρίτες όπως γλυκόζη, φρουκτόζη, ξυλόζη, ξυλουλόζη, κ.ά., είναι παραδείγματα από εμπειρικά ονόματα μονοσακχαριτών.

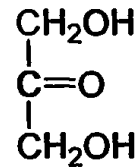
6.1. Μονοσακχαρίτες  $(D-Ribose)$

Για μια συστηματική ταξινόμηση των μονοσακχαριτών μπορούμε να ξεκινήσουμε από το γεγονός ότι τα σάκχαρα σαν πολυ-υδροξυαλδεΐδες και κετόνες μπορούν να νοηθούν ότι προέρχονται από την οξείδωση των πολυολών (πολυαλκοολών) με πρωτοταγή ή δευτεροταγή υδροξυλομάδα. Οξείδωση του πρωτοταγούς υδροξυλίου θα δώσει λοιπόν μια αλδόζη ενώ του δευτεροταγούς μια κετόζη. Έτσι η ομόλογος σειρά των πολυολών: γλυκόλη, γλυκερόλη, ερυθρίτης, πεντίτης και εξίτης θα δώσουν την αλδοβιόζη,  $(CH_2OH-CHO)$ , τη γλυκεραλδεΐδη  $(CH_2OH-CHOH-CHO)$ , την αλδοτετρόζη  $(CH_2OH-(CHOH)_2-CHO)$ , την αλδοπεντόζη και την αλδοεξόζη αντίστοιχα. Για την σειρά των κετοζών παρατηρούμε ότι εδώ αρχίζουμε με τρία άτομα άνθρακος (γλυκερόλη) και το πρώτο μέλος της σειράς είναι η διυδροξυακετόνη. Τα απλούστερα μέλη της κάθε σειράς είναι λοιπόν:

γλυκερόλη



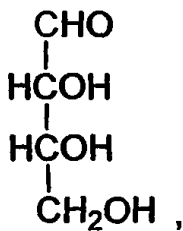
και



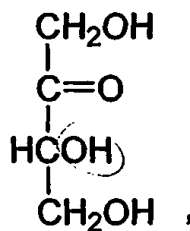
γλυκεραλδεΐδη  
(αλδοτριόζη)

διυδροξυακετόνη  
(κετοτριόζη)

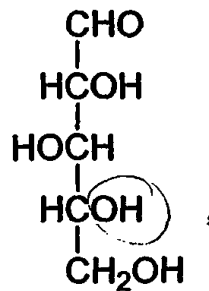
Ακολουθούν τα σάκχαρα με τέσσερα και πέντε άτομα άνθρακος:



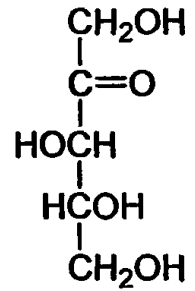
$(D)$ ερυθρόζη



$D$ -ερυθρουλόζη



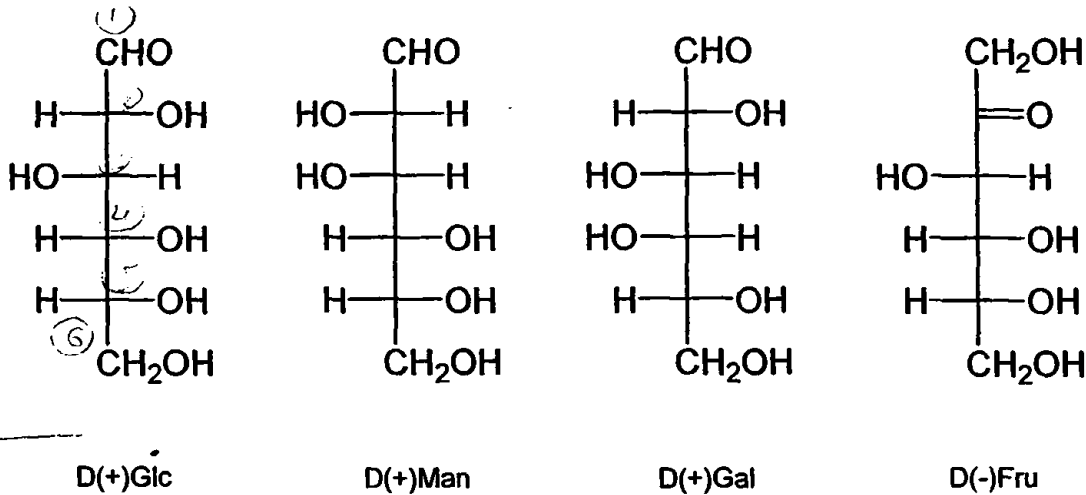
$D$ -ξυλόζη



$D$ -ξυλουλόζη



Παρατηρούμε ότι για την ονομασία των κετοζών χρησιμοποιείται η συλλαβή -ουλ- που εισάγεται στο όνομα της αντίστοιχης αλδόζης. Οι κυριότερες εξόζες είναι η γλυκόζη (Glc), η μαννόζη (Man), η γαλακτόζη (Gal) και η φρουκτόζη (Fru) που είναι μία κετοεξόζη:



### 6.2. Στερεοϊσομέρεια μονοσακχαριτών

Οι μονοσακχαρίτες λόγω των ασύμμετρων ατόμων άνθρακος απαντούνται σε δύο στερεοϊσομερείς μορφές, D- και L-, οι οποίες είναι μεταξύ τους εναντιομερείς. Οι μορφές D-/L- ορίζονται κατ' αναλογία με την γλυκεραλδεϋδη και αναφέρονται στην ισομέρεια του προτελευταίου ατόμου άνθρακα των μονοσακχαριτών (βλ. προβολή Fischer). Οι δύο αυτές μορφές είναι συνεπώς άσχετες με την φορά στροφής του πολωμένου φωτός από διαλύματα σακχάρων. Η φορά στροφής δίνεται με τα σημεία (+) και (-).

Η ποικιλία των ισομερών μορφών στους μονοσακχαρίτες προέρχεται από το γεγονός ότι τα περισσότερα μέλη της ομάδος αυτής έχουν περισσότερα του ενός ασύμμετρα άτομα άνθρακος. Για παράδειγμα, οι αλδοεξόζες έχουν 4 ασύμμετρους άνθρακες και συγκεκριμένα τους C-2, C-3, C-4, C-5 (C-1 είναι εξ' ορισμού η καρβονυλομάδα. Έτσι έχουμε για n=4 (αλδοεξόζες)  $2^4=16$  στερεοϊσομερή ή 8 ζεύγη αντιπόδων στα οποία συμπεριλαμβάνονται και τα ζεύγη D/L. Το

215

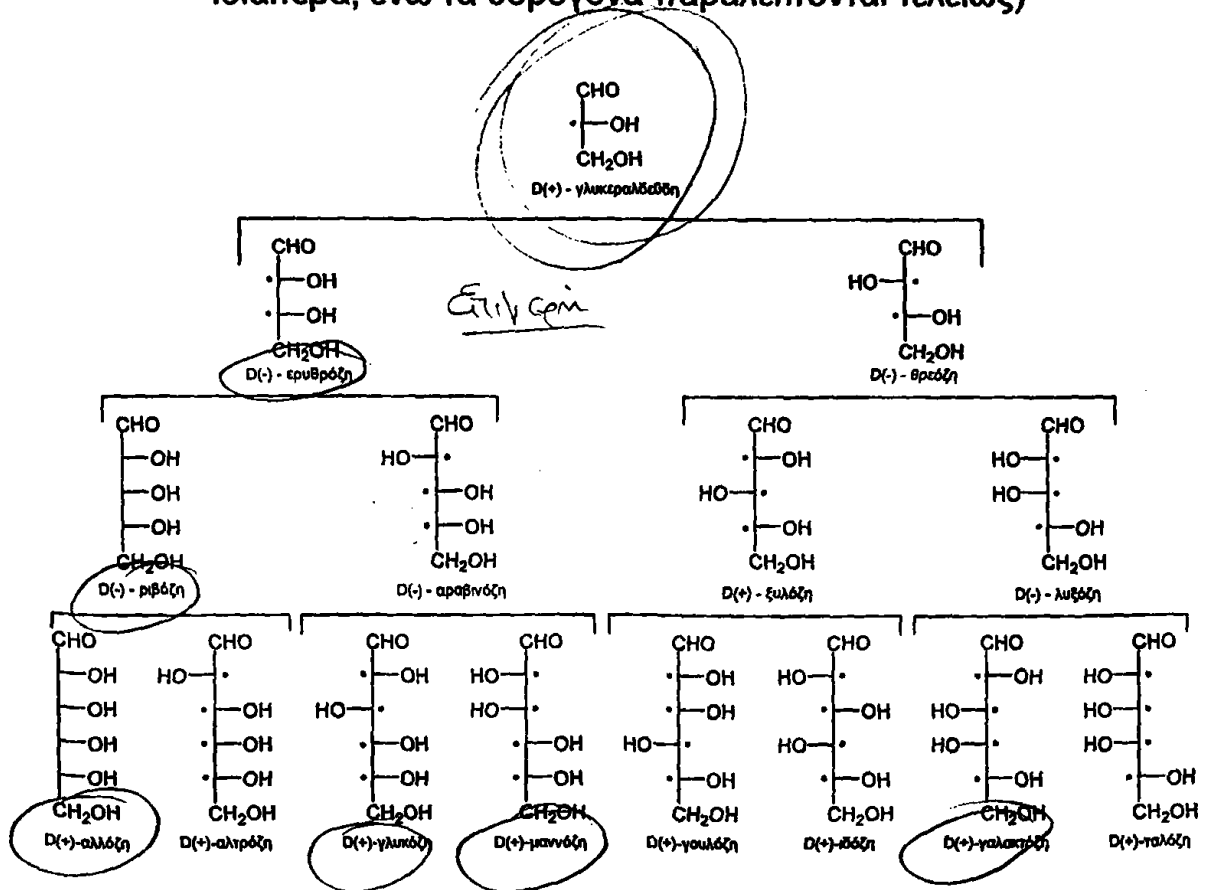
για όλη τις αλδοεξόζες  
 έχουμε 4 ασύμμετρους άνθρακες  
 άρα  $2^4$  στερεοϊσομερή  
 ή 8 ζεύγη αντιπόδων : Glc, που έχω 5 ασύμμετρους άνθρακες

σύνολο των ισομερών αυτών μας είναι γνωστό, είτε σαν φυσικά μόρια είτε σαν συνθετικά.

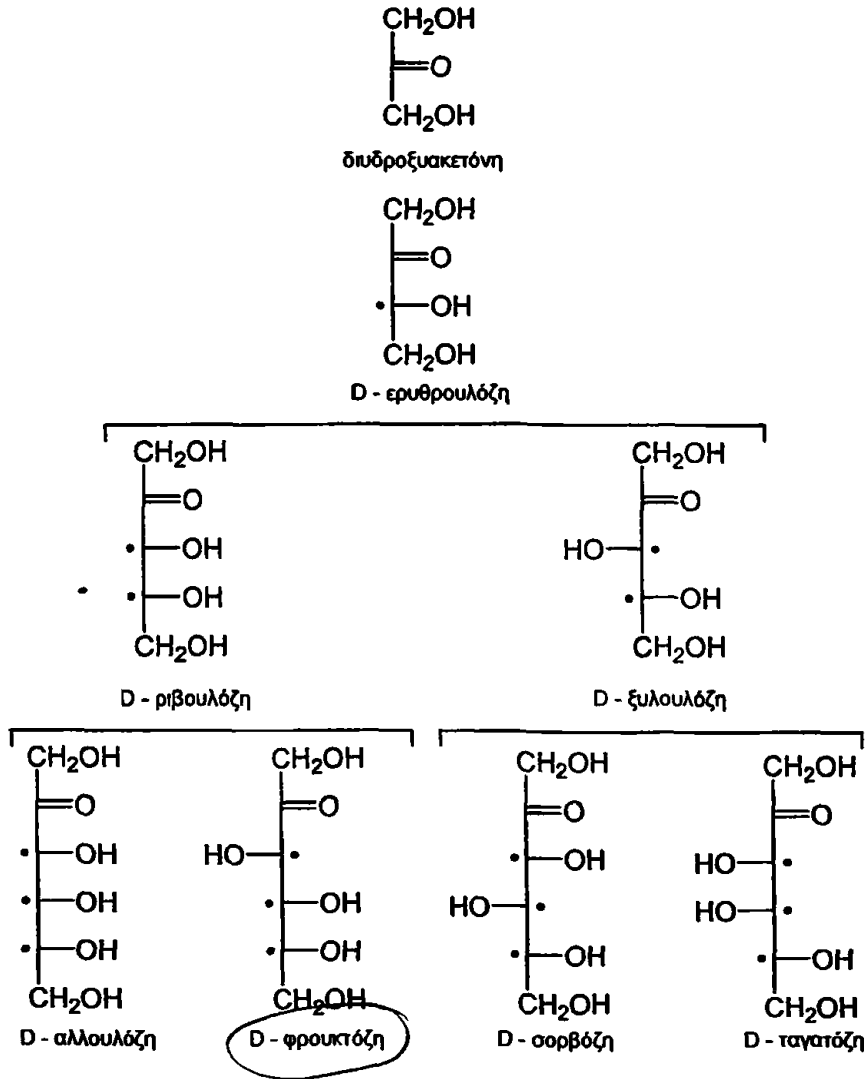
Για μία καλύτερη εικόνα των διαφόρων ισομερών μονοσακχαριτών παραθέτουμε την ταξινόμηση των αλδοζών και κετοζών της D-σειράς (μέχρι έξι άτομα άνθρακος) σε ένα συγκεντρωτικό πίνακα:

Πίνακας 1: Αλδόζες της D-σειράς:

(χάριν συντομίας τα άτομα του άνθρακος του σκελετού δεν σημαίνονται ιδιαίτερα, ενώ τα υδρογόνα παραλείπονται τελείως)



Πίνακας 2: Κετόζες της D-σειράς.



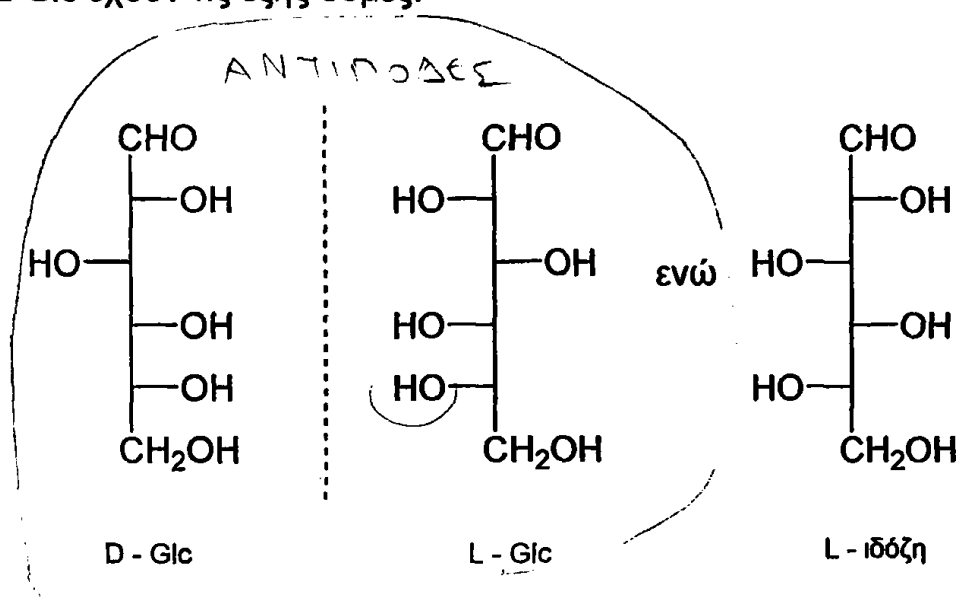
Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, κάθε μέλος μιας οριζόντιας σειράς διαφέρει από το γειτονικό του μόνον στην απεικόνιση ενός ασύμμετρου ατόμου άνθρακος. Δύο τέτοια σάκχαρα ονομάζονται επιμερή π.χ. D(-)-ερυθρόζη και D(-)-θρεόζη -D(-)-ριβόζη και D(-)-αραβινόζη. Από τις οκτώ ισομερείς D-αλδόζες μόνον οι τέσσερις (Glc, Man, Gal, Tal) απαντώνται στην φύση. Όσον αφορά την απεικόνιση των μονοσακχαριτών κατά C.I.P., πρέπει να γνωρίζουμε ότι η D-μορφή αντιστοιχεί στην απεικόνιση (R) και η L-μορφή στην (S). Βλέπουμε λοιπόν ότι τα περισσότερα φυσικά σάκχαρα ανήκουν στην D- ή R-σειρά.

Ο ορισμός της D- και L-μορφής γίνεται όπως γνωρίζουμε



συμβατικά από την θέση της υδροξυλομάδος στο προτελευταίο άτομο άνθρακος της αλυσίδας όπως αυτή γράφεται στην προβολή Fischer.

Έτσι τα D-σάκχαρα έχουν εξ' ορισμού την ομάδα αυτή στα δεξιά ενώ τα L-σάκχαρα στα αριστερά. Εδώ όμως πρέπει να προσέξουμε ότι, επειδή τα σάκχαρα (μονοσακχαρίτες) έχουν περισσότερα από ένα ασύμμετρα άτομα άνθρακος, δεν είναι δυνατόν να γράψουμε την δομή ενός π.χ. L-σακχάρου απλά και μόνο αντιστρέφοντας την θέση της υδροξυλομάδος στο προτελευταίο άτομο άνθρακος της D-μορφής. Πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπ' όψη τα δύο D/L ισομερή είναι και αντίποδες, άρα έχουν σχέση ειδώλου προς αντικείμενο. Με βάση τα παραπάνω η D-Glc και η L-Glc έχουν τις εξής δομές:



(Η ιδόζη είναι προϊόν αναστροφής στο C-5 της Glc).

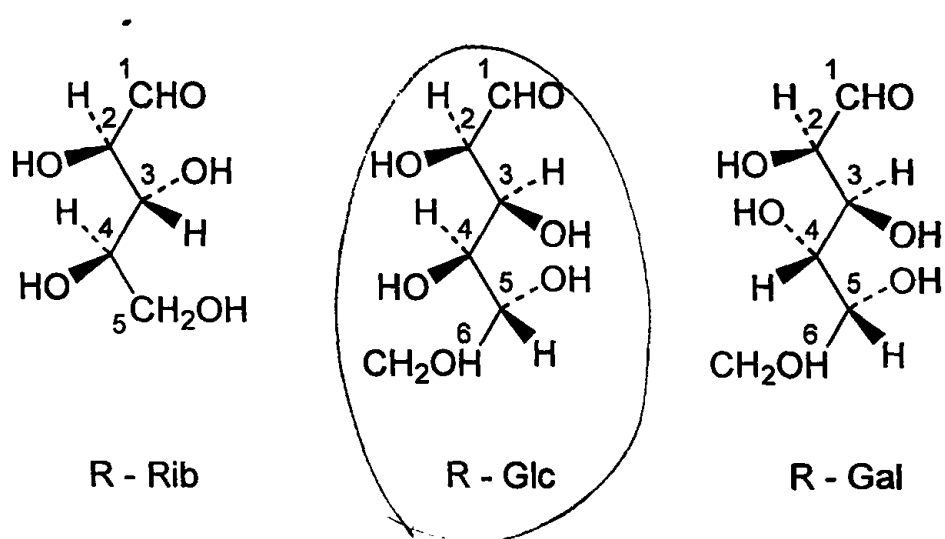
### 6.3. Απεικόνιση μονοσακχαριτών

Οι μοριακοί τύποι που χρησιμοποιήσαμε μέχρι τώρα για την απόδοση της δομής των μονοσακχαριτών είναι γνωστοί ως προβολές κατά Fischer: Οι προβολές αυτές αναμφισβήτητα αποτελούν μια απλοποίηση της πραγματικής δομής των σακχάρων, έχουν όμως χρησιμοποιηθεί για πολλές δεκαετίες λόγω της απλότητας που τις χαρακτηρίζει. Η Χημεία των υδατανθράκων μας επιφυλάσσει ακόμη



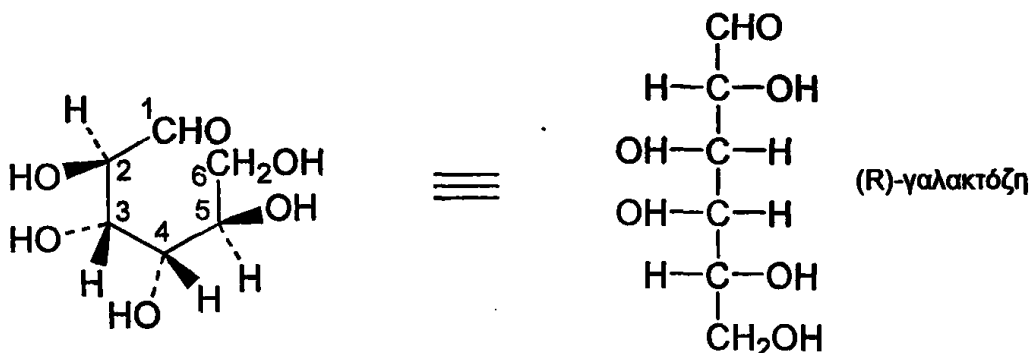
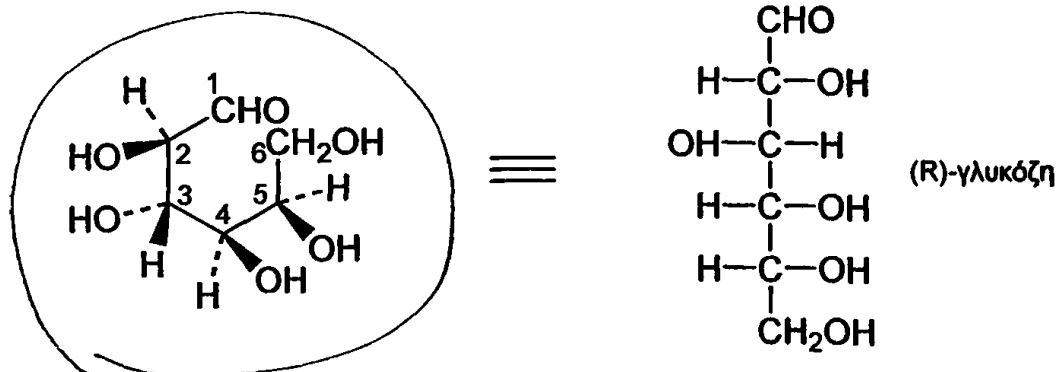
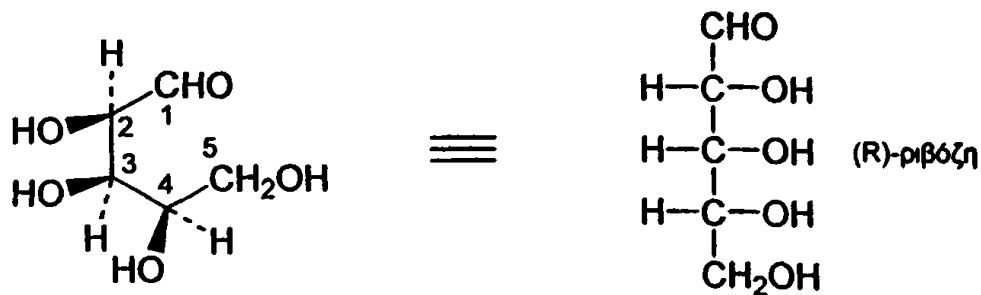
ορισμένες εκπλήξεις και έτσι οι διάφοροι τρόποι γραφής των σακχάρων που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς απεικονίζουν και το επίπεδο της γνώσης μας στο αντικείμενο αυτό κατά τη συγκεκριμένη εκείνη περίοδο. Νεώτερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αποδιδόμενες με τις προβολές Fischer δομές δεν ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα. Οι προβολές όμως αυτές χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα είτε από συνήθεια είτε επειδή πολλά συγγράμματα εξακολουθούν να τις απεικονίζουν.

Ας δούμε όμως τώρα πώς πρέπει να γράφεται η αλυσίδα ανθράκων στους μονοσακχαρίτες. Από όσα ήδη αναφέραμε στο κεφάλαιο για την διαμόρφωση των κέντρων ασυμμετρίας θα πρέπει τα ασύμμετρα κέντρα στα σάκχαρα να γράφονται ως εξής:



Από τις αρχικές αυτές δομές, που βέβαια δεν είναι και πολύ πρακτικές για την καθημερινή πράξη, μπορούν να σχεδιαστούν οι προβολές Fischer ακολουθώντας δύο απλές διαδικασίες:

Τα ασύμμετρα κέντρα τοποθετούνται στο επίπεδο του χαρτιού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι υπόλοιποι υποκαταστάτες (-H και -OH) να βρίσκονται επάνω και κάτω από το επίπεδο του χαρτιού. Μετά ακολουθείται ο σχεδιασμός της προβολής Fischer τοποθετώντας τους υποκαταστάτες που είναι επάνω από το επίπεδο στα δεξιά ενώ τους άλλους αριστερά:



Η προβολή της τρισδιάστατης αυτής δομής των μονοσακχαριτών στο επίπεδο ονομάζεται και δομή «άνοικτης αλυσίδας». Οι ανοικτές αλυσίδες απαντώνται στην φύση μόνον σε ορισμένα παράγωγα των μονοσακχαριτών και κυρίως στις πολυαλκοόλες (αναγωγή της  $-\text{CHO}$  σε  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**6.3.1. Κυκλικές δομές μονοσακχαριτών**

Μια σειρά από χημικές αντιδράσεις μονοσακχαριτών όπως οξείδωση, αναγωγή κ.ά., μπορούν να εξηγηθούν μηχανιστικά από τις δομές ανοικτής αλυσίδας. Στις αντιδράσεις αυτές, οι μονοσακχαρίτες

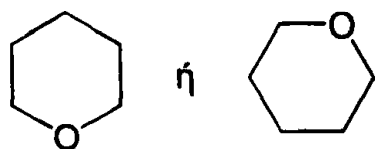




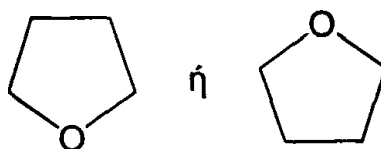
συμπεριφέρονται σαν πολυυδροξυαλδεΐδες ή πολυυδροξυκετόνες με τις τυπικές αντιδράσεις της καρβονυλομάδος. Υπάρχουν όμως και άλλες ιδιότητες μονοσακχαριτών που δεν μπορούν να ερμηνευτούν από την δομή ανοικτής αλυσίδας:

Η κλασική αντίδραση της αλδεΐδομάδος με  $\text{NaHSO}_3$  καθώς και η προσθήκη  $\text{NH}_3$  δεν παρατηρείται στους μονοσακχαρίτες. Επίσης, πρόσφατα παρασκευασμένα διαλύματα ορισμένων μονοσακχαριτών δεν παρουσιάζουν σταθερή γωνία στροφής στο πολωσίμετρο. Το φαινόμενο αυτό, ονομάστηκε πολυτροφισμός και δεν μπορεί να εξηγηθεί με τη δομή ανοικτής αλυσίδας. Οι παραπάνω «ανωμαλίες» οδήγησαν τον Tollens (1863) να συμπεράνει ότι τα απλά σάκχαρα δε μπορεί να έχουν ελεύθερες αλδεΐδομάδες και κετονομάδες. Ο ίδιος, παρατήρησε, επίσης, ότι οι ανωμαλίες που αναφέραμε παραπάνω μπορούν να εξηγηθούν με το σχηματισμό ενδομοριακών ακεταλικών δεσμών μεταξύ της καρβονυλομάδος και ενός υδροξυλίου του μορίου. Από σχετικά πειράματα βρέθηκε ότι σχηματίζονται με αυτόν τον τρόπο κατά προτίμηση ετεροκυκλικοί πενταμελείς ή εξαμελείς δακτύλιοι οι οποίοι, όπως είδαμε και προηγούμενα, είναι και οι σταθερότεροι. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε τον Haworth να ταξινομήσει τους μονοσακχαρίτες σε δύο ομάδες: τις πυρανόζες (από το τετραϋδροπυράνιο) και τις φουρανόζες (από το τετραϋδροφουράνιο):

δεξιό:  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$   
+  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4$   
↓  
αριστερό  
δισακί:



τετραϋδροπυράνιο

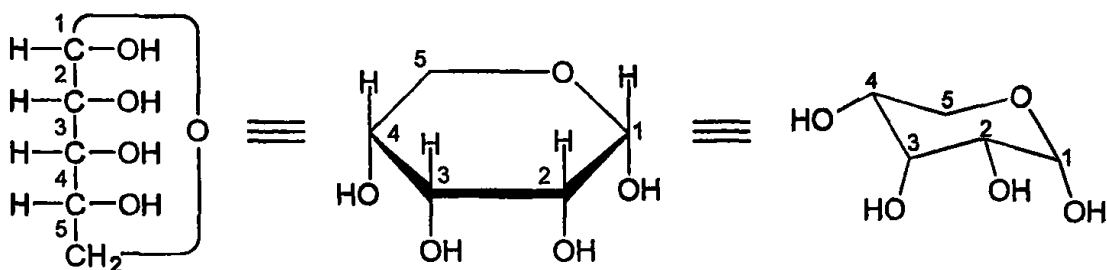


τετραϋδροφουράνιο

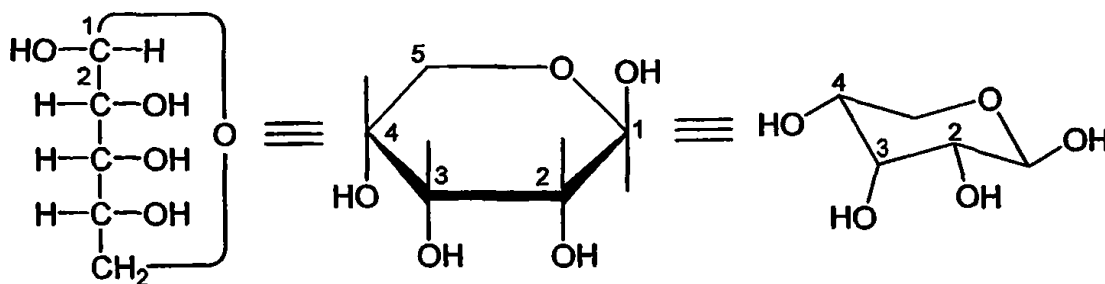
Οι μοριακοί τύποι των μονοσακχαριτών που προκύπτουν από τον τρόπο αυτόν γραφής της δομής ονομάζονται τύποι Haworth.

### 6.3.2. Σχεδιασμός τύπων Haworth

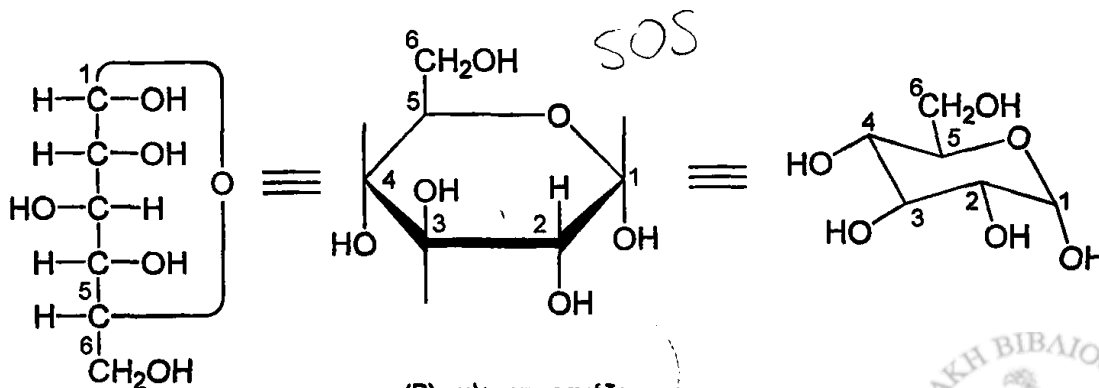
Η μετατροπή των δομών ανοικτής αλυσίδας σε δομές Haworth γίνεται απλά με την τοποθέτηση των υδροξυλομάδων επάνω και κάτω από το επίπεδο του πενταμελούς ή εξαμελούς δακτυλίου. Τα παραδείγματα διευκρινίζουν τις μετατροπές αυτές. Σημειώνουμε ότι στην ακρίβεια οι δακτύλιοι δεν είναι επίπεδα σχήματα και έτσι οι σωστές κυκλικές δομές πρέπει να γράφονται με την σωστή διαμόρφωση (π.χ. για τον εξαμελή δακτύλιο έχουμε την διαμόρφωση ανακλίντρου):



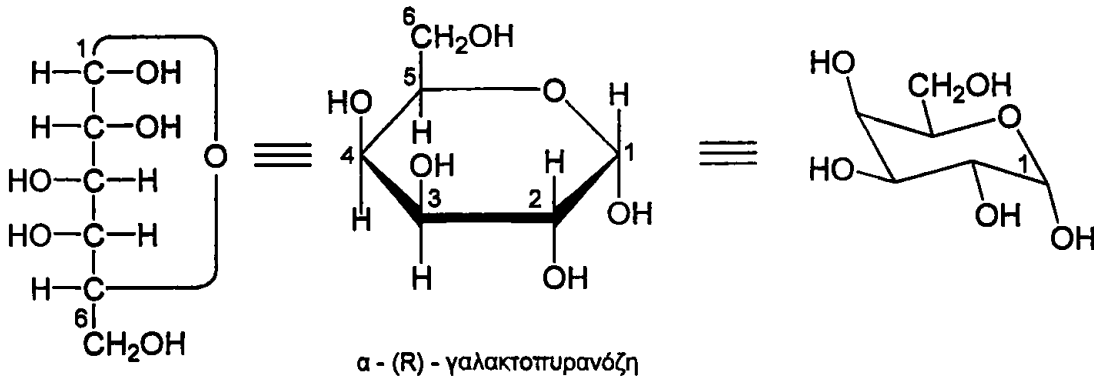
$\alpha$  - (R) - ριβοπυρανόζη



$\beta$  - (R) - ριβοπυρανόζη



$\alpha$  - (R) - γλυκοπυρανόζη



Όπως φαίνεται και από τα παραδείγματα των κυκλικών ημιακεταλικών δομών των μονοσακχαριτών, τα υδροξύλια που είναι δεξιά στις δομές Fischer τοποθετούνται στις δομές Haworth κάτω από το επίπεδο του δακτυλίου ενώ εκείνα που είναι αριστερά, επάνω. Ο τρόπος αυτός αποδίδει σωστά την cis/trans - ισομέρεια στους μονοσακχαρίτες.

Δ5 δέξια → κάτω  
αριστερά → πάνω.

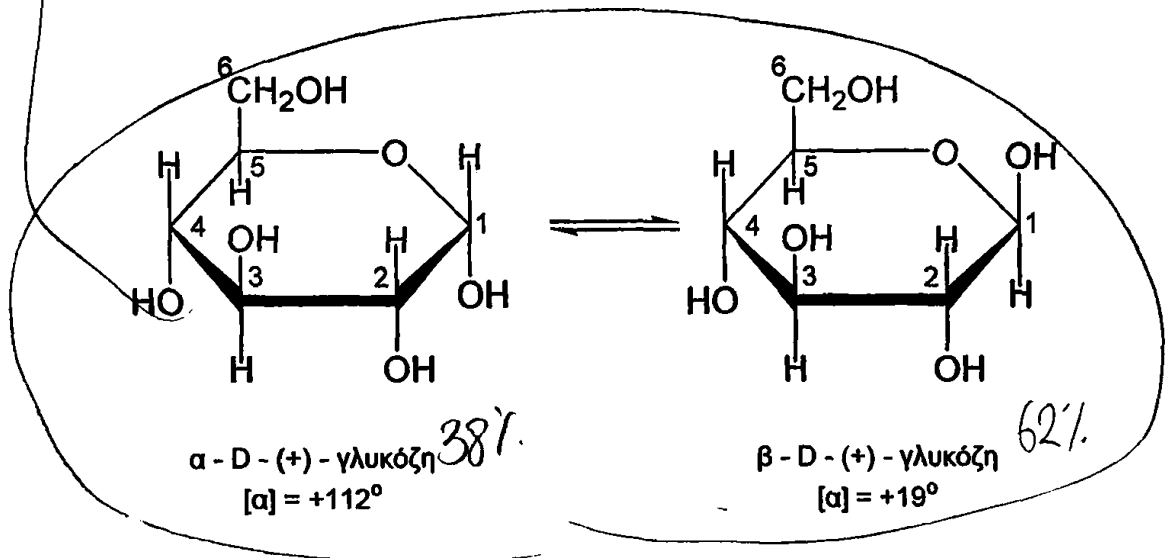
#### 6.4. Πολυστροφισμός ή αμοιβαία στροφή

Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1846 από τον Dubrunfaut. Όταν κρύσταλλοι D-(+)-γλυκόζης με σ.τ. 146° διαλυθούν σε νερό και το διάλυμα τοποθετηθεί αμέσως σε κυψελίδα πολωσιμέτρου, παρατηρείται μια ελάττωση της ειδικής στροφής, από την αρχική τιμή των +112° μέχρι την τελική τιμή των +52.7°. Αντίθετα, όταν κρύσταλλοι D-(+)-γλυκόζης με σ.τ. 150°C υποστούν την ίδια διαδικασία παρατηρείται μια αύξηση της ειδικής στροφής από την αρχική τιμή +19° στην ίδια τελική τιμή +52.7°.

Είναι λοιπόν φανερό ότι υπάρχουν δύο διαφορετικές κρυσταλλικές μορφές της D-(+)-γλυκόζης. Η μορφή με την αρχική ειδική στροφή των +112° ονομάστηκε α-D-(+)-γλυκόζη ενώ εκείνη με την χαμηλή τιμή (+19°) β-D-(+)-γλυκόζη. Η τελική τιμή των +52.7° είναι η τιμή ισορροπίας και των δύο διαλυμάτων. Το φαινόμενο αυτό της αλλαγής της αρχικής τιμής της ειδικής στροφής σε πρόσφατα διαλύματα σακχάρων ονομάστηκε

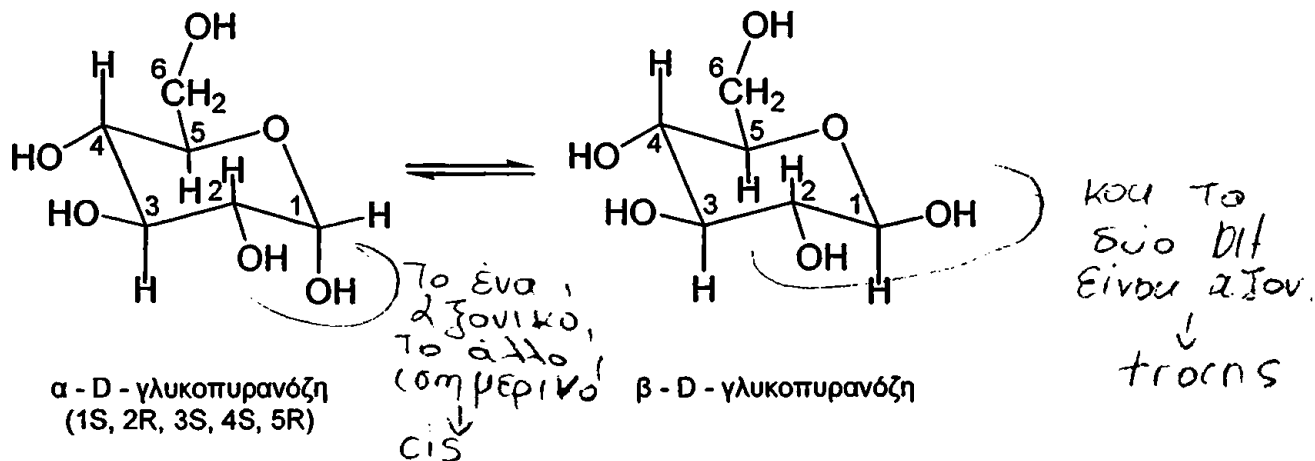


πολυτροφισμός ή κάπως ακριβέστερα αμοιβαία στροφή (mutarotation). Η ταχύτητα με την οποία απέρχεται η ισορροπία μεταξύ α- και β-γλυκόζης εξαρτάται από τη θερμοκρασία και το pH του διαλύματος. Έχει παρατηρηθεί ότι παρουσία αλκαλίων η ταχύτητα της αντιδράσεως αυτής είναι τόσο μεγάλη ώστε είναι αδύνατον να μετρηθεί. Όσον αφορά την τιμή ισορροπίας, που είναι όπως είδαμε  $+52.7^\circ$ , αυτή δεν είναι το αριθμητικό μέσο των δύο αρχικών τιμών. Στο τελικό μίγμα ισορροπίας βρέθηκε να υπάρχει 62% β-γλυκόζη και 38% α-γλυκόζη. Αυτό οφείλεται, όπως θα δούμε και παρακάτω, στην σχετικά μεγαλύτερη σταθερότητα της β-μορφής έναντι της α-:



Βλέπουμε λοιπόν ότι στην α-γλυκόζη οι δύο υδροξυλομάδες στους C-1 και C-2 είναι σε cis-γεωμετρία και πιθανόν να έχουν αυξημένη στερική παρεμπόδιση σε αντίθεση με την σταθερότερη trans-γεωμετρία των ομάδων αυτών στην β-γλυκόζη.

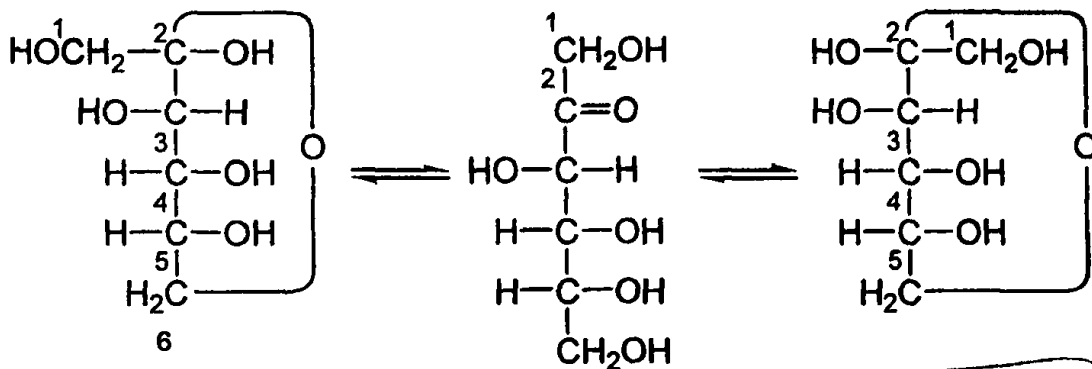
Ας δούμε τώρα με περισσότερη λεπτομέρεια τις κυκλοεξανικές δομές της α- και β-D-(+)-γλυκόζης (Reeves, 1950):



Παρατηρούμε ότι στην α-γλυκόζη οι υποκαταστάτες στους C-1 και C-2 είναι e/e, δηλαδή cis-γεωμετρίας. Στην β-γλυκόζη οι ίδιες ομάδες έχουν προσανατολισμό e/e, δηλαδή ισομερινοί, και κατά συνέπεια trans-γεωμετρίας.

Η ύπαρξη των δύο αυτών μορφών της γλυκόζης μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι και ο C-1 της γλυκόζης είναι ένα ασύμμετρο κέντρο. Συνεπώς πρέπει να σημειώσουμε ότι το μόριο της γλυκόζης έχει πέντε ασύμμετρα άτομα άνθρακος (και όχι τέσσερα) με αποτέλεσμα ο ολικός αριθμός των ισομερών αλδοεξοζών να ανέρχεται σε  $(2^5=32)$ . Το πέμπτο ασύμμετρο άτομο λοιπόν στην γλυκόζη είναι επακόλουθο του φαινομένου του πολυστροφισμού και κατά συνέπεια του σχηματισμού ενδομοριακών ημιακεταλικών δεσμών. Τέτοιους δεσμούς σχηματίζουν όλες οι πεντόζες και εξόζες λόγω της σταθερότητας των πενταμελών και εξαμελών δακτυλίων που προκύπτουν. Οι τριόζες και τετρόζες δεν μπορούν να δώσουν ενδομοριακούς ημιακεταλικούς δεσμούς διότι οι κυκλικές δομές που θα προκύψουν δεν θα είναι σταθερές.

Πολυστροφισμό δεν παρουσιάζουν μόνον οι αλδόζες αλλά και οι κετόζες. Η γνωστότερη κετόζη είναι η φρουκτόζη που περιέχεται στο καλαμοσάκχαρο (τον δισακχαρίτη σουκρόζη). Η φρουκτόζη σχηματίζει κυκλική δομή κυρίως με σχηματισμό δακτυλίου μεταξύ των ατόμων C-2 και C-6 (δομή πυρανόζης) αλλά επίσης και μεταξύ C-2 και C-5 (δομή φουρανόζης):

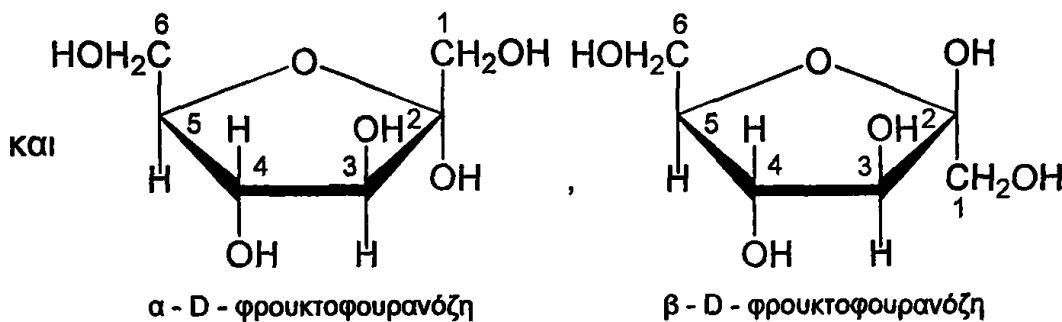
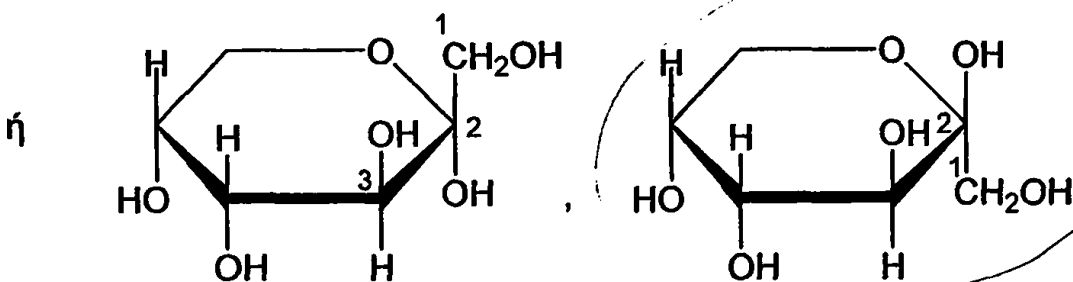


α - D - φρουκτοπυρανόζη

α - D - φρουκτόζη

β - D - φρουκτοπυρανόζη

555



Από τις δύο φρουκτοπυρανόζες έχει απομονωθεί μόνον η μία, η β-φρουκτοπυρανόζη. Όσον αφορά τις φρουκτοφουρανόζες αυτές είναι σε ελεύθερη μορφή ασταθείς. Συναντώνται μόνον στους γλυκοζίτες όπως ο υδισακχαρίτης σουκρόζη. Από αυτά συμπεραίνουμε ότι η κρυσταλλική φρουκτόζη έχει την μορφή της φρουκτοπυρανόζης.

**6.4.1. Επιμέρεια και ανωμέρεια**

Δύο στερεοϊσομερείς μορφές ενός μονοσακχαρίτη που διαφέρουν

σφίλια  
super 505



μόνον ως προς την απεικόνιση ενός ασύμμετρου ατόμου άνθρακα ονομάζονται επιμερείς. Η D-(+)-γλυκόζη και η D-(+)-μαννόζη είναι λοιπόν μεταξύ τους επιμερή. Ανωμερή ονομάζονται δύο μονοσακχαρίτες όταν διαφέρουν μόνο στην απεικόνιση του ημιακεταλικού ατόμου άνθρακα δηλαδή του C-1. Η α-γλυκόζη και η β-γλυκόζη είναι συνεπώς δύο ανωμερείς μορφές της γλυκόζης.

### 6.5. Γενικές φυσικές ιδιότητες μονοσακχαριτών

Οι περισσότεροι μονοσακχαρίτες είναι κρυσταλλικά σώματα. Λίγοι αντιπρόσωποι έχουν άμορφη δομή (σιροπώδη) που πολλές φορές είναι αδύνατον να κρυσταλλωθούν. Χαρακτηριστικό των μονοσακχαριτών είναι η ευδιαλυτότητά τους στο νερό και το υψηλό σημείο τήξεως, ιδιότητες που ανάγονται στην ύπαρξη πολλών υδροξυλομάδων και στη δυνατότητα σχηματισμού δεσμών υδρογόνου. Τα διαλύματά τους παρουσιάζουν «οπτική ενεργότητα». Έχουν, δηλαδή, την ιδιότητα να στρέφουν το επίπεδο του πολωμένου φωτός (δεξιόστροφα ή αριστερόστροφα). Η σημαντική αυτή ιδιότητα των σακχάρων εκφράζεται αριθμητικά με την ειδική στροφή των διαλυμάτων που ορίζεται με  $[\alpha]_D$ , όπου  $\alpha$ =γωνία στροφής σε κυψελίδα πάχους 1 cm που περιέχει το υπό μέτρηση διάλυμα σε συγκέντρωση 1 g/ml. Το D αναφέρεται στην πηγή φωτός που χρησιμοποιείται και είναι μονοχρωματικό φως μήκους κύματος 589 nm και αντιστοιχεί στην κίτρινη D-γραμμή στο φάσμα του νατρίου.

Μια άλλη ιδιότητα των μονοσακχαριτών, αλλά και ορισμένων δισακχαριτών, είναι η γλυκιά γεύση των διαλυμάτων τους. Η ιδιότητα αυτή δεν πρέπει να συνδέεται με τη δομή των σακχάρων. Ορισμένα σάκχαρα όπως η γλυκόζη, η φρουκτόζη, η σουκρόζη (δισακχαρίτης) και η α-D-μαννόζη έχουν γλυκιά γεύση. Αντίθετα διαλύματα β-D-μαννόζης έχουν πικρή γεύση. Οι φυσικοί μονοσακχαρίτες ανήκουν όλοι στην D-σειρά.

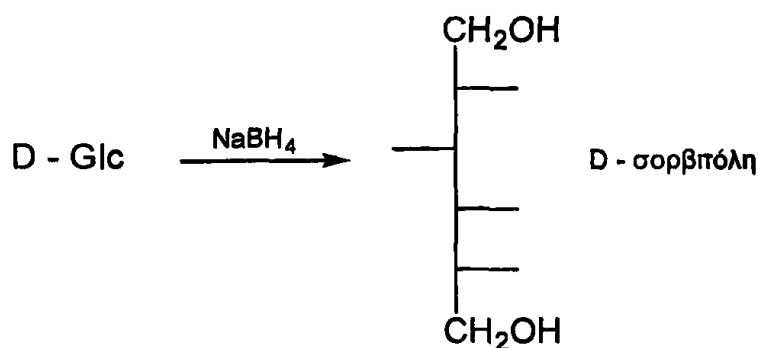
### 6.6. Χημικές ιδιότητες μονοσακχαριτών

Όπως έχουμε αναφέρει, οι μονοσακχαρίτες είναι από χημική σκοπιά πολυ-υδροξυαλδεΐδες ή πολυ-υδροξυκετόνες. Οι δραστικές τους ομάδες, καρβονυλομάδα και υδροξυλομάδα, δίνουν τις γνωστές αντιδράσεις των ομάδων αυτών. Παράλληλα όμως παρατηρούνται και μερικές ειδικότερες αντιδράσεις των μονοσακχαριτών. Η σημαντικότερη τέτοια αντίδραση είναι η εύκολη οξειδωση της υδροξυλομάδας που βρίσκεται σε α-θέση με μία οξοομάδα. Έτσι εξηγείται η αναγωγική ιδιότητα των κετοζών σε αντίθεση με τις απλές κετόνες.

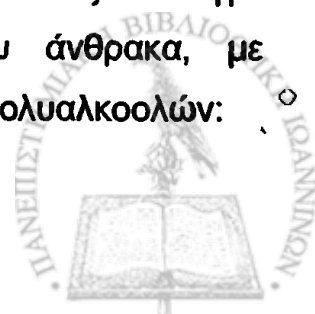
Γενικά λοιπόν μπορούμε να πούμε ότι οι αλδόζες και οι κετόζες διαφέρουν χημικά λιγότερο μεταξύ τους από ότι οι αλδεΐδες και οι κετόνες. Ας δούμε τώρα μερικές αντιδράσεις μονοσακχαριτών που εξηγούνται μηχανιστικά από την δομή ανοικτής αλυσίδας.

#### Αναγωγή των μονοσακχαριτών σε πολυϋδροξυαλκοόλες

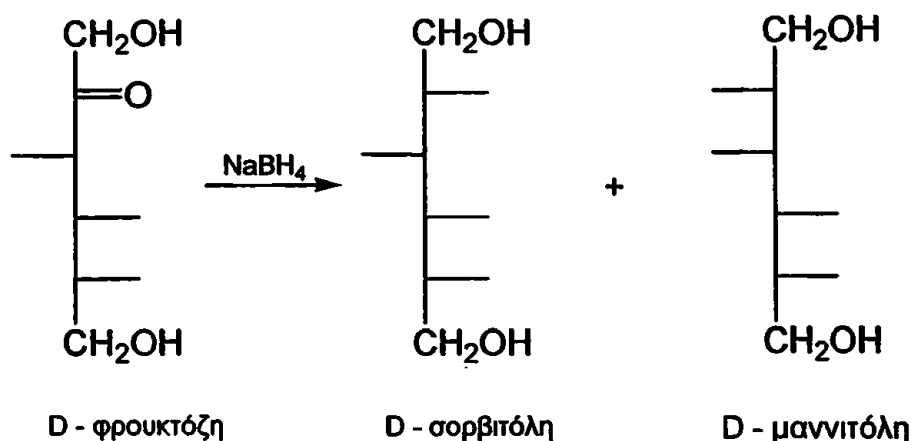
Οι αλδόζες και κετόζες μπορούν να αναχθούν με κατάλληλα αναγωγικά μέσα, όπως αμάλγαμα νατρίου,  $\text{NaBH}_4$  και  $\text{Pd}/\text{H}_2$  στις αντίστοιχες πολυαλκοόλες. Η αναγωγή της γλυκόζης δίνει την γλυκίτολη ή σορβιτόλη:



Με τον ίδιο τρόπο η D-μαννόζη δίνει D-μαννιτόλη και η D-γαλακτόζη την D-δουλοσιτόλη. Η αναγωγή όμως των κετοζών οδηγεί στον σχηματισμό ενός ακόμα ασύμμετρου ατόμου άνθρακα, με αποτέλεσμα να παίρνουμε ένα ζεύγος διαστερομερών πολυαλκοολών:

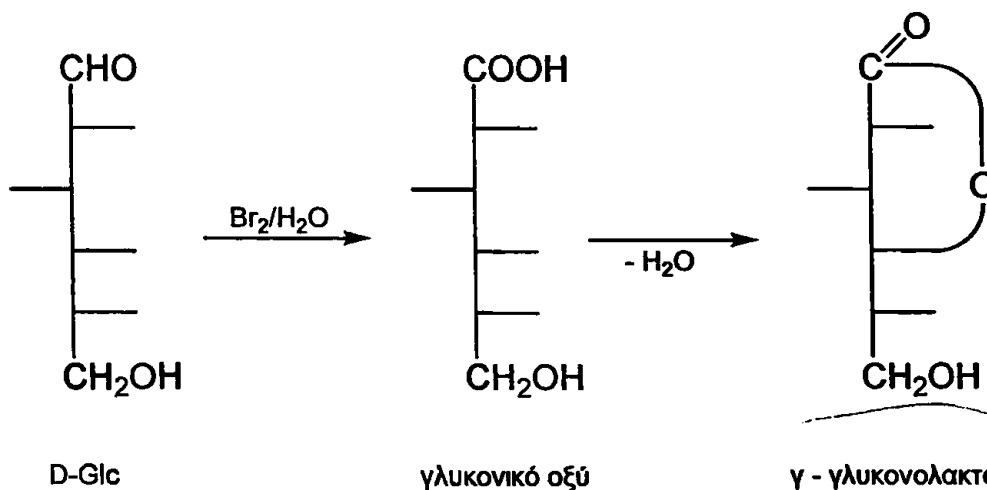






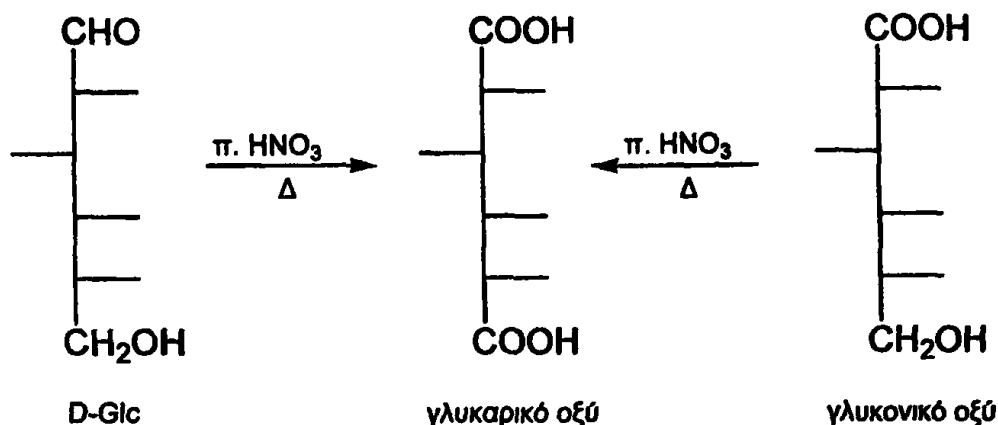
**Αντιδράσεις οξείδωσης μονοσακχαριτών.**

Οι αλδόζες και οι κετόζες συμπεριφέρονται με διαφορετικό τρόπο έναντι οξειδωτικών μέσων. Οι αλδόζες δίνουν με ήπια οξειδωτικά μέσα (βρωμιούχο ύδωρ, αραιό  $\text{HNO}_3$ ) τα αλδονικά οξέα (aldonic acids) που προέρχονται από την οξείδωση της αλδεϋδομάδας:

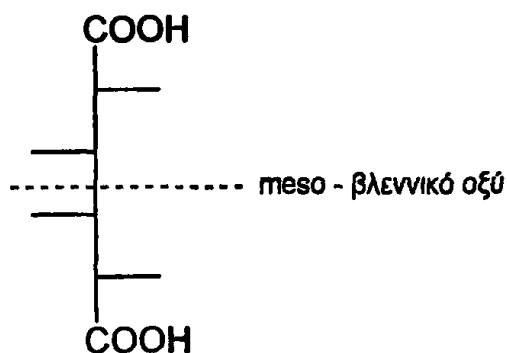


SOS & για αντίδραση (λακτώνη)

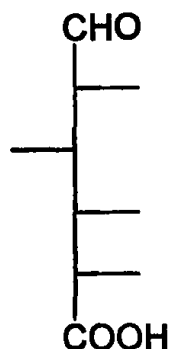
Τα αλδονικά οξέα είναι σταθερά μόνον σαν άλατα σε αλκαλικό περιβάλλον. Σαν γ-υδροξυοξέα που είναι, μπορούν εύκολα με απόσπαση νερού να σχηματίσουν γ-λακτόνες. Με ισχυρά οξειδωτικά μέσα, όπως πυκνό νιτρικό, οξειδώνεται όχι μόνον η αλδεϋδομάδα αλλά και η πρωτοταγής υδροξυλομάδα των αλδοζών. Τα προϊόντα ονομάζονται γενικά αλδαρικά ή σακχαρικά οξέα (aldaric acids) και είναι δικαρβοξυλικά οξέα:



Με τον ίδιο τρόπο παίρνουμε από την D-γαλακτόζη το βλεννικό οξύ (mucus acid) το οποίο βρίσκεται σε meso-μορφή λόγω εσωτερικής συμμετρίας του μορίου:



Σημαντική φυσιολογική δράση παρουσιάζει μία τρίτη κατηγορία προϊόντων οξείδωσης των αλδοζών, τα ουρονικά οξέα. Προέρχονται από την οξείδωση της πρωτοταγούς υδροξυλομάδος των αλδοζών. Από την D-γλυκόζη παίρνουμε έτσι το D-γλυκουρονικό οξύ:



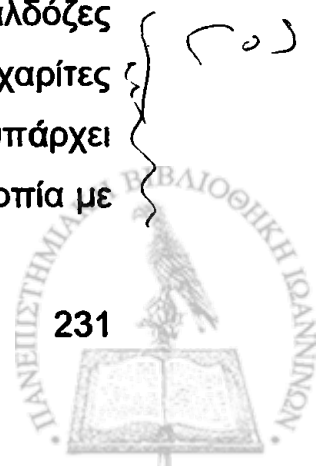
Ελάχιστες ποσότητες γλυκουρονικού παράγονται με άμεση οξείδωση της γλυκόζης. Συνήθως παρασκευάζεται από την οξείδωση *γλυκοζιδίων* (όπου η αλδεϋδομάδα είναι προστατευμένη). Γλυκουρονικά παράγωγα συναντάμε στα ούρα όπου βρίσκονται συνδεδεμένα με φαινόλες, στεροειδή κ.ά. Ο οργανισμός χρησιμοποιεί τη μέθοδο αυτή για να απομακρύνει από το σώμα ξένες και βλαβερές προς αυτό ουσίες. Η σύνδεση των ουσιών αυτών με το γλυκουρονικό δίνει ευδιάλυτα παράγωγα που απομακρύνονται εύκολα από τον οργανισμό.

Η οξείδωση των κετοζών με ισχυρά οξειδωτικά μέσα προκαλεί σχάση του μορίου και σχηματισμό καρβοξυλικών οξέων με μικρότερο αριθμό ατόμων άνθρακος. Ιδιαίτερη σημασία έχει η αντίδραση οξείδωσης των μονοσακχαριτών με υπεριωδικό οξύ ( $\text{HIO}_4$ ).

Όπως αναφέραμε προηγουμένως (βλ. αντιδράσεις διολών), η οξείδωση με  $\text{HIO}_4$  οδηγεί σε σχάση του μορίου των μονοσακχαριτών. Τα θραύσματα που παράγονται κατ' αυτόν τον τρόπο μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταυτοποίηση της δομής των μονοσακχαριτών.

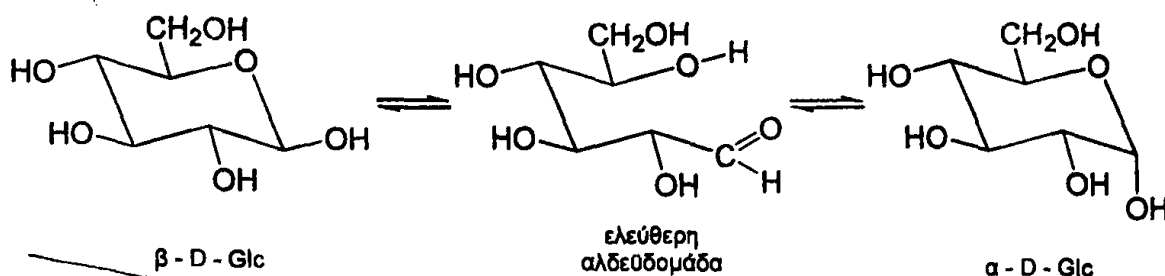
### 6.7. Αντιδράσεις ανίχνευσης μονοσακχαριτών

Βασίζονται κυρίως στην ιδιότητα των μονοσακχαριτών να οξειδώνονται εύκολα σε αλκαλικό περιβάλλον. Ορισμένες από τις αντιδράσεις αυτές μπορούν να χρησιμεύσουν και για την ανίχνευση της γλυκόζης στα ούρα και στο αίμα (σημασία στην Κλινική Χημεία). Στις παραπάνω αντιδράσεις παρατηρείται αναγωγή του αντιδραστηρίου με ταυτόχρονη οξείδωση του μονοσακχαρίτη. Για αυτόν τον λόγο οι μονοσακχαρίτες ονομάζονται και «αναγωγικά σάκχαρα». Απαραίτητη για την αντίδραση είναι η ύπαρξη αλδεϋδομάδος ή α-υδροξυκετόνης (αλδόζες ή κετόζες). Σημειώνουμε ότι αν και οι περισσότεροι μονοσακχαρίτες απαντώνται στην κυκλική τους μορφή, η οποία δεν αντιδρά!, υπάρχει πάντα ικανή ποσότητα ανοικτής αλυσίδας που βρίσκεται σε ισορροπία με



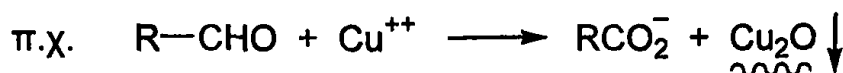
την κυκλική μορφή. Η ισοροπία αυτή ονομάζεται:

Οξο-κύκλο ταυτομέρεια:



Οι γλυκοσίτες (ακετάλες) που είναι σταθεροί σε αλκαλικό περιβάλλον δεν αντιδρούν (μη αναγωγικά σάκχαρα).

Αντιδραστήριο Fehling: Παρασκευάζεται με ανάμιξη διαλύματος  $\text{CuSO}_4$  και αλκαλικού διαλύματος τρυγικού νατρίου. Αλδόζες και κετόζες αντιδρούν δίνοντας ίζημα  $\text{Cu}_2\text{O}$ :



Αντιδραστήριο Tollens: Είναι αμμωνιακό διάλυμα  $\text{AgNO}_3$ . Κατά την αντίδραση παράγεται μεταλλικός άργυρος που επικάθεται στα τοιχώματα του δοκιμαστικού σωλήνα.

Η σπουδαιότητα μιας ποιοτικής και ποσοτικής μεθόδου για την ανίχνευση της γλυκόζης στα φυσιολογικά υγρά είναι αναμφισβήτητη. Αυτό που προέχει σε αντιδράσεις αυτού του είδους είναι η εξειδίκευση και η ευαισθησία της μεθόδου. Οι κλινικοί χημικοί έχουν αντιμετωπίσει το πρόβλημα αυτό με μεγάλη επιτυχία. Ας δούμε όμως μερικά παραδείγματα που απεικονίζουν τα προβλήματα που παρουσιάζονται κατά την ανάπτυξη νέων αναλυτικών μεθόδων καθώς και τους τρόπους αντιμετώπισής τους.

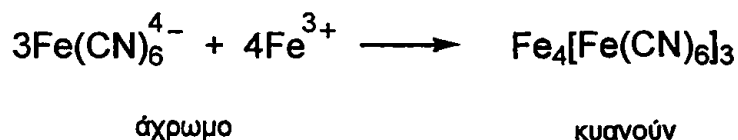


α) Αντίδραση με εξακυανοσιδηρικό (III)

Η γλυκόζη σαν αναγωγικό σάκχαρο μπορεί να ανάγει το εξακυανοσιδηρικό (III) σε εξακυανοσιδηρικό (II):



Η μείωση του αρχικού κίτρινου χρώματος (φωτομετρικός προσδιορισμός) είναι ανάλογη με την ποσότητα γλυκόζης στο δείγμα. Μία παραλλαγή της μεθόδου αυτής που χρησιμοποιεί περίσσεια ιόντων  $\text{Fe}_3^+$  ήταν για ένα χρονικό διάστημα η πρότυπη μέθοδος μέτρησης γλυκόζης στο αίμα. Η προσθήκη ιόντων σιδήρου στο μίγμα δίνει:

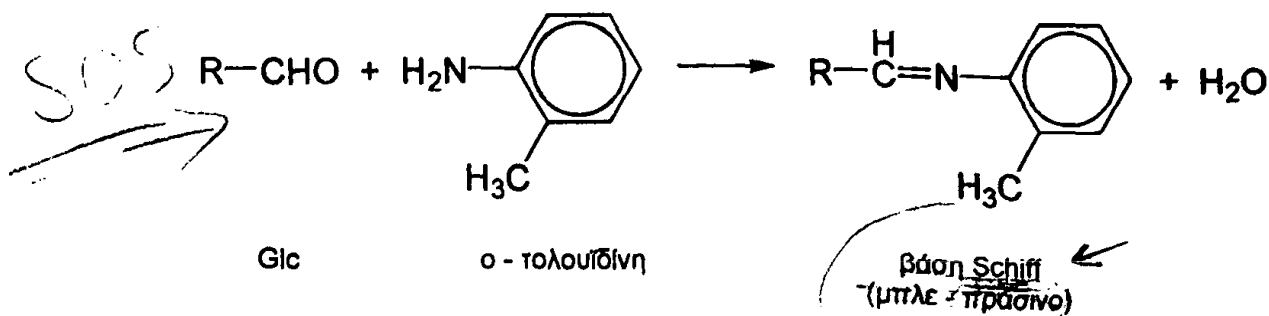


Όπως φαίνεται από την αντίδραση, με την παραλλαγή αυτή η ένταση του κυανού χρώματος που παράγεται είναι τώρα ευθέως ανάλογος με την συγκέντρωση γλυκόζης στο δείγμα. Το βασικό μειονέκτημα των δύο αυτών μεθόδων είναι ότι δίνουν ψευδή θετικά αποτελέσματα παρουσία άλλων αναγωγικών ουσιών (εκτός της γλυκόζης) όπως ασκορβικό οξύ, ουρικό οξύ, αμινοξέα και άλλες αλδόζες που βρίσκονται στο αίμα.

β) Αντίδραση με ο-τολουιδίνη.

Ένας τρόπος να αποφύγει κανείς το παραπάνω πρόβλημα είναι να χρησιμοποιήσει μια αναλυτική μέθοδο που βασίζεται σε μια άλλη χημική ιδιότητα της γλυκόζης π.χ. τον σχηματισμό βάσεων Schiff:





Η μέθοδος αυτή είναι αρκετά ευαίσθητη και μπορεί να εφαρμοστεί άμεσα για τον προσδιορισμό της γλυκόζης στον ορό, στο πλάσμα και στα ούρα. Ελάχιστες ποσότητες γαλακτόζης και μαννόζης (αλδόζες) που συνυπάρχουν στο αίμα, και δίνουν επίσης θετική αντίδραση, δεν αλλοιώνουν σημαντικά το αποτέλεσμα.

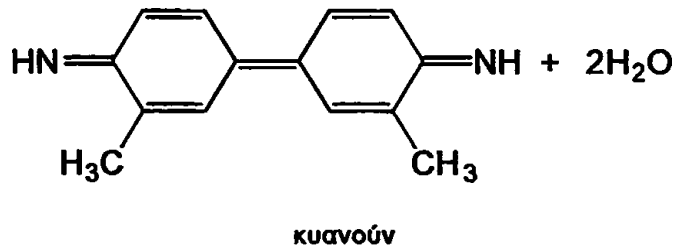
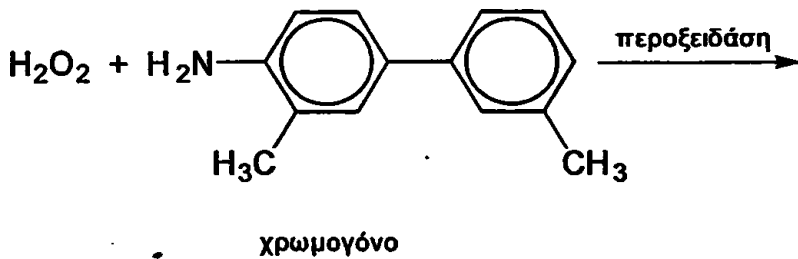
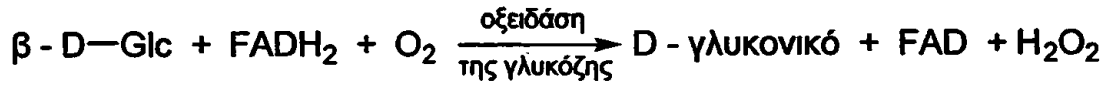
γ) Ενζυματικές αντιδράσεις.

Μεγαλύτερη ευαισθησία και εξειδίκευση από τους χημικούς προσδιορισμούς προσφέρουν οι ενζυματικές αντιδράσεις. Γι' αυτό και η εργαστηριακή πράξη χρησιμοποιεί σήμερα μόνον ενζυματικούς προσδιορισμούς. Δύο ένζυμα που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό είναι η οξειδάση της γλυκόζης (ειδική για την β-γλυκόζη) και η εξοκινάση. Η οξειδάση της γλυκόζης καταλύει την αντίδραση οξειδωσης της γλυκόζης σε γλυκονικό οξύ και H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> παρουσία του συνενζύμου FADH<sub>2</sub> (φλαβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο) και οξυγόνου. Το γλυκονικό οξύ που παράγεται με την αντίδραση αυτή δεν είναι δυνατόν να μετρηθεί άμεσα με απλές μεθόδους. Γι' αυτό, συνδυάζεται η αντίδραση οξειδωσης με μία δεύτερη αντίδραση που περιέχει χρωμογόνο (μία ουσία που η ίδια είναι άχρωμη σχηματίζει όμως έγχρωμα προϊόντα μετά από χημική μετατροπή). Το τελικό προϊόν των δύο αυτών συνδυασμένων αντιδράσεων είναι μία χρωστική. Η ένταση του χρώματος μετρείται φωτομετρικά και είναι ευθέως ανάλογος με την συγκέντρωση της γλυκόζης στο δείγμα. Η συγκέντρωση της γλυκόζης υπολογίζεται



από την απορρόφηση του έγχρωμου διαλύματος στα 540 nm και την βοήθεια μιας καμπύλης αναφοράς.

Μπορούμε τώρα να συνοψίσουμε τον γενικό τύπο της αντίδρασης της οξειδάσης της γλυκόζης ως εξής:



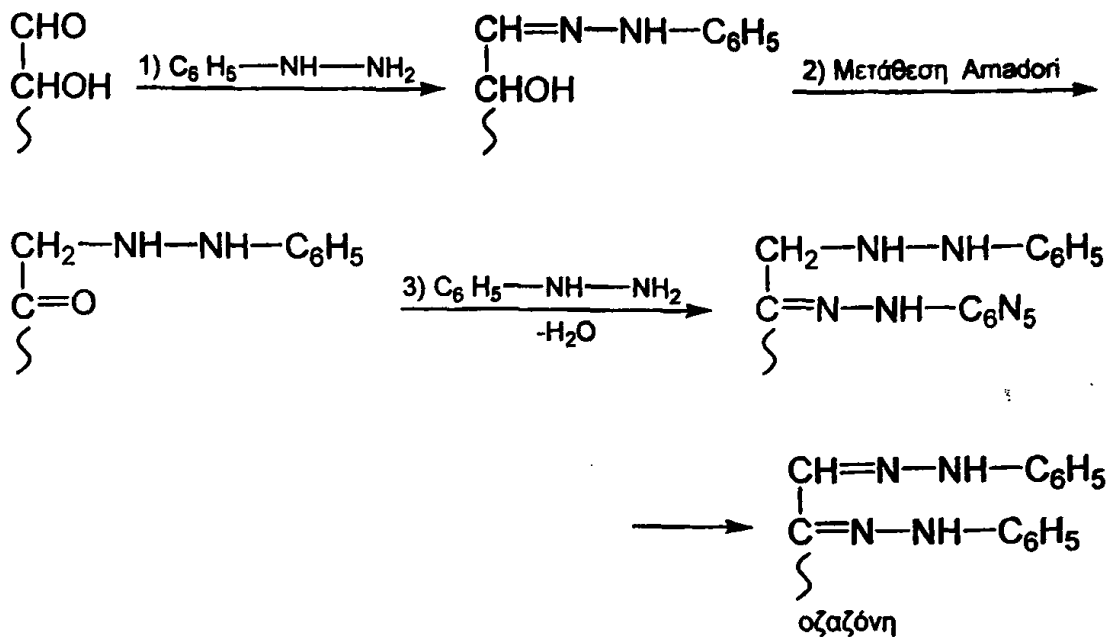
δ) Αντίδραση ενολοποίησης

Σχηματισμός οζαζονών

Η αντίδραση των αλδοζών και κετοζών με φαιλυδραζίνη ή 2, 4-δινιτροφαιλυδραζίνη είναι η σπουδαιότερη αντίδραση της χημείας των υδατανθράκων. Την αντίδραση αυτή δίνουν εκτός των μονοσακχαριτών γενικά όλες οι α-υδροξυαλδεΐδες και α-υδροξυκετόνες. Η φαιλυδραζίνη αντιδρά με τις παραπάνω ενώσεις σε όξινο περιβάλλον και με θέρμανση σχηματίζοντας κρυσταλλικό ίζημα χρώματος κόκκινου-καφέ, τις οζαζόνες. Η



αντίδραση γίνεται σε τρία στάδια:



Με την αντίδραση αυτή, παίρνουμε χαρακτηριστικά κρυσταλλικά προϊόντα τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση των μονοσακχαριτών (σ.τ., ειδική στροφή). Τη μέθοδο αυτή χρησιμοποίησε ο E.Fischer για την ανίχνευση της δομής και απεικόνισης των σακχάρων. Η γλυκόζη, μαννόζη και φρουκτόζη (επιμερή σάκχαρα) δίνουν το ίδιο προϊόν. Αυτό εξηγείται με το ότι ο σχηματισμός της οζαζόνης εξουδετερώνει τις διαφορές στην απεικόνιση του C-2 αλλά δεν επηρεάζει τους C-3, C-4 και C-5.

### Γλυκοζυλίωση αιμοσφαιρίνης

Ως γνωστόν, η διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι περίπου 120 μέρες. Στο διάστημα αυτό διάφοροι μονοσακχαρίτες ή και παράγωγά τους (π.χ. γλυκόζη, 6-φωσφορική γλυκόζη, γαλακτόζη) μπορούν να αντιδράσουν μέσω της καρβονυλομάδας του μονοσακχαρίτη με την α-αμινομάδα της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης HbA<sub>0</sub>. Η αντίδραση αυτή είναι μια





αντίδραση σχηματισμού βάσεων Schiff και γίνεται σε δύο στάδια:



Στο δεύτερο στάδιο, η βάση Schiff μετατρέπεται με μια μη-αντιστρεπτή αντίδραση στις γλυκοζυλιωμένες μορφές της αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub>, Hb<sub>1c</sub>) η σημαντικότερη από τις οποίες είναι η μορφή Hb<sub>1c</sub> που συναντάμε στο αίμα των διαβητικών σε αυξημένα επίπεδα (6-15% της ολικής αιμοσφαιρίνης).

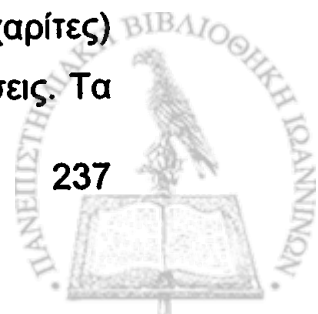
Για να γίνει η αντίδραση είναι απαραίτητο ο μονοσακχαρίτης να βρίσκεται με τη μορφή της ανοικτής αλυσίδας, δηλαδή να έχει ελεύθερη καρβονυλομάδα. Όπως γνωρίζουμε (οξο-κυκλο-ταυτομέρεια) όμως οι μονοσακχαρίτες στο διάλυμα βρίσκονται σε ισορροπία μεταξύ της «ανοικτής» δομής και της «κυκλικής». Η κυρίαρχη μορφή της γλυκόζης στο διάλυμα είναι η σταθερή δομή πυρανόζης με ελάχιστες ποσότητες ανοικτής αλυσίδας. Έτσι, η γλυκόζη συμμετέχει σε μικρότερο βαθμό στο σχηματισμό γλυκοζυλιωμένων προϊόντων απ' ό,τι π.χ. η γαλακτόζη. Η σταθερότητα του πυρανοζικού δακτυλίου της γλυκόζης επιτρέπει την συνύπαρξη υψηλών συγκεντρώσεων γλυκόζης και πρωτεϊνών στους διάφορους ιστούς με μικρό κίνδυνο σχηματισμού ανεπιθύμητων προϊόντων γλυκοζυλίωσης. Αυτός πιθανά θα είναι και ο λόγος γιατί η φύση επέλεξε τη γλυκόζη σαν το κύριο μεταβολικό καύσιμο του οργανισμού.

8.8. Γλυκοζίτες - Γλυκοζιτικός δεσμός

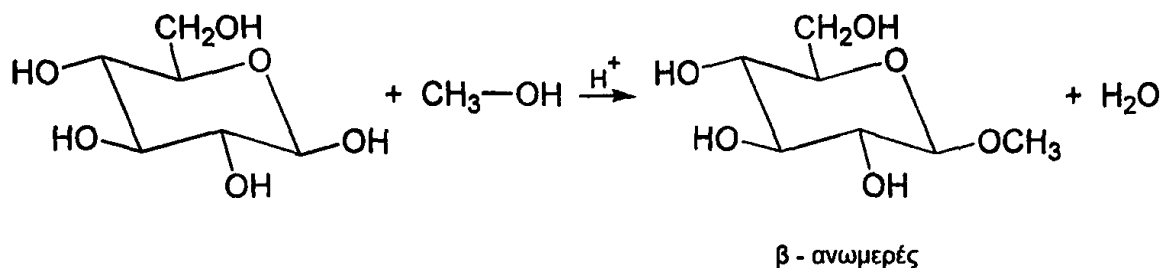
Η γλυκόζη και η φρουκτόζη απαντώνται στη φύση ελεύθερες σε σημαντικές ποσότητες. Τα περισσότερα όμως σάκχαρα (μονοσακχαρίτες) βρίσκονται υπό τη μορφή παραγώγων τους με άλλες υδροξυενώσεις. Τα

Παε από  
κείνο  
καρμχαίμ

522



παράγωγα αυτά ονομάζονται γλυκοζίτες. Η ακριβέστερη ονομασία τους είναι Ο-γλυκοζίτες. πράγμα που δηλώνει την ύπαρξη του (O-C) δεσμού στον άνθρακα της υδροξυένωσης. Οι απλούστεροι γλυκοζίτες σχηματίζονται από την αντίδραση της  $\text{CH}_3\text{OH}$  και ενός μονοσακχαρίτη όπως π.χ. την β-D-γλυκόζη:

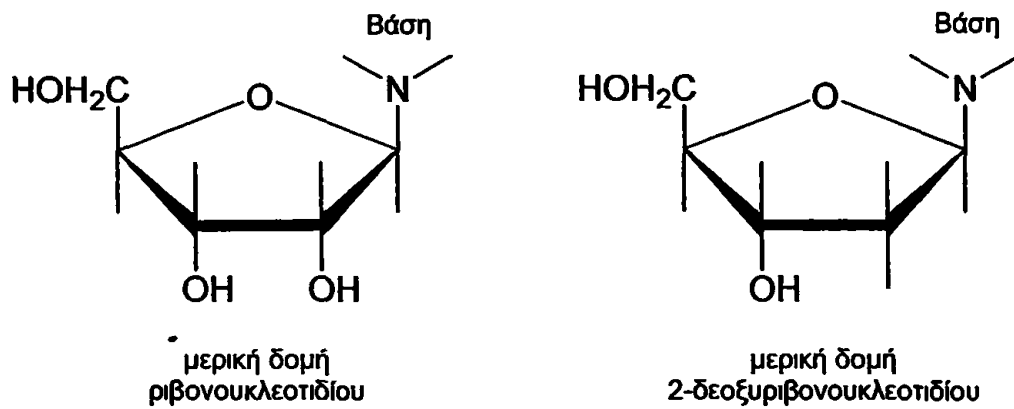


Σημειώνουμε ότι λόγω της ισορροπίας μεταξύ της α- και β-γλυκόζης, μαζί με τον μεθυλοβ-D-γλυκοζίτη θα σχηματισθεί και ο μεθυλο-α-D-γλυκοζίτης. Επίσης παρατηρούμε ότι σε ένα γλυκοζίτη ο μονοσακχαρίτης βρίσκεται στην ημιακεταλική μορφή, έτσι ο γλυκοζίτης είναι μία ακετάλη. Η πρόσθετη ομάδα -R (εδώ  $-\text{CH}_3$ ) που συνδέεται στον μονοσακχαρίτη με γλυκοζιτικό δεσμό ονομάζεται «άγλυκο» (δηλαδή το μέρος του μορίου που δεν είναι σάκχαρο).

Οι χημικές ιδιότητες των γλυκοζιτών (του γλυκοζιτικού δεσμού) είναι αυτές οι ίδιες ιδιότητες της ακετάλης. Ο γλυκοζιτικός δεσμός είναι σταθερός σε βάσεις διασπάται όμως με οξέα. Στα βιολογικά συστήματα η σχάση του γλυκοζιτικού δεσμού γίνεται με ειδικά ένζυμα, τις γλυκοζιδάσες, με εξειδίκευση για α- και β-γλυκοζιτικούς δεσμούς (α- και β-γλυκοσιδάσες αντίστοιχα). Οι C-1 γλυκοζίτες δεν έχουν αναγωγικές ιδιότητες και δεν παρουσιάζουν πολυστροφισμό διότι η καρβονυλομάδα του μονοσακχαρίτη δεν είναι πλέον ελεύθερη. Γλυκοζιτικός δεσμός μπορεί να σχηματιστεί και μεταξύ ενός μονοσακχαρίτη και της υδροξυλομάδος ενός άλλου. Στην περίπτωση αυτή θα έχουμε το σχηματισμό ενός δισακχαρίτη.

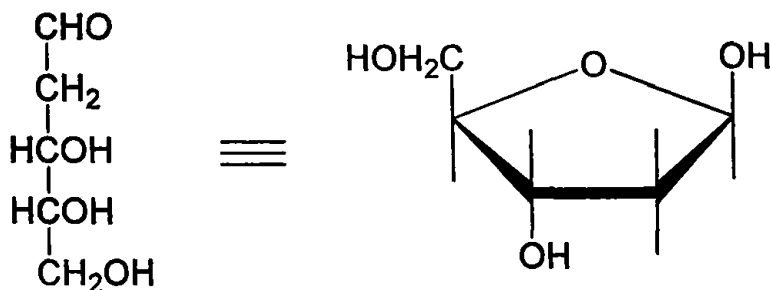


Μια άλλη ομάδα γλυκοζιτών, οι N-γλυκοζίτες (δεσμός N-C) έχουν επίσης μεγάλη βιολογική σημασία. Πρόκειται για το δεσμό μεταξύ D-ριβόζης ή δεοξυριβόζης με ένα άτομο αζώτου π.χ. των νουκλεϊκών βάσεων. Οι N-γλυκοζίτες αυτοί είναι γνωστοί ως ριβονουκλεοτίδια ή δεοξυριβονουκλεοτίδια:



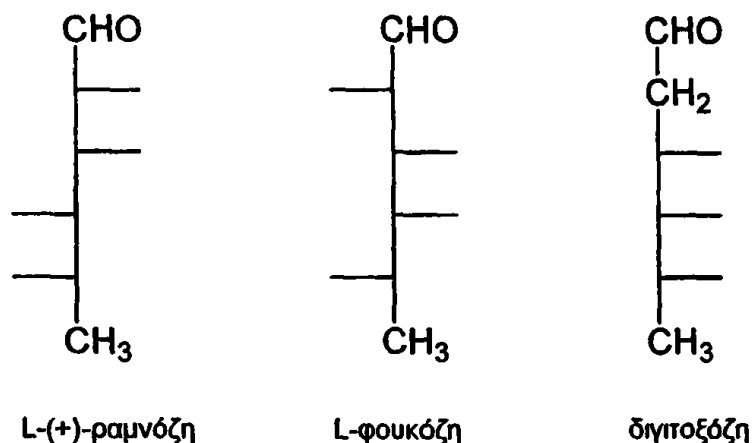
### 6.9. Δεοξυσάκχαρα. Αμινοσάκχαρα

Εκτός από τις αλδόζες και κετόζες, τους κανονικούς δηλαδή μονοσακχαρίτες, συναντάμε στην φύση και άλλα σάκχαρα όπου μια -OH ομάδα έχει υποκατασταθεί είτε με υδρογόνο (δεοξυσάκχαρα) είτε με μία αμινομάδα (αμινοσάκχαρα). Το γνωστότερο δεοξυσάκχαρο είναι η 2-δεοξυ-D-ριβόζη, που όπως γνωρίζουμε, αποτελεί συστατικό του DNA:

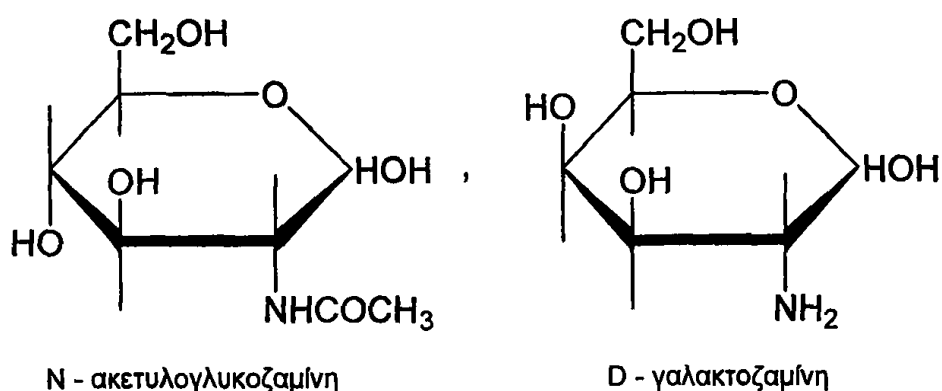


Άλλα παραδείγματα από την ομάδα αυτή είναι η L-(+)-ραμνόζη, που απομονώνεται κατά την υδρόλυση πολλών φυσικών γλυκοζιτών, καθώς επίσης και η L-φουκόζη. Τέλος, η διγινόζη (2, 6-διε-οξυ-D-

αλλόζη), που είναι προϊόν διάσπασης της διγίτοξίνης, είναι επίσης ένα δεοξυσάκχαρο:



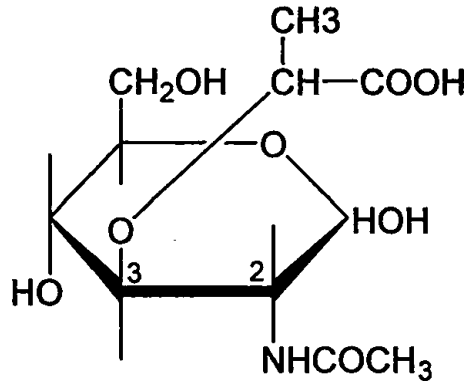
Πλούσια σε σημαντικά φυσικά προϊόντα είναι επίσης και η ομάδα των αμινοσακχάρων. Οι κυριότεροι αντιπρόσωποι όπως *D*-γλυκοζαμίνη και *D*-γαλακτοζαμίνη έχουν υποκατάσταση της C-2 υδροξυλομάδος με μία αμινομάδα. Η γλυκοζαμίνη απαντάται με την μορφή του *N*-ακετυλιωμένου παραγώγου της στις γλυκοπρωτεΐνες των θηλαστικών και στην χιτίνη των εντόμων και οστρακόδερμων. Η γαλακτοζαμίνη είναι συστατικό των βλεννοπολυσακχαριτών:



Τα δύο αυτά αμινοσάκχαρα έχουν αναγωγικές ιδιότητες (ανάγουν το αντιδραστήριο Fehling) και παρουσιάζουν πολυστροφισμό. Ένα άλλο παράγωγο της γλυκοζαμίνης, το *N*-ακετυλο-μουραμικό οξύ, είναι



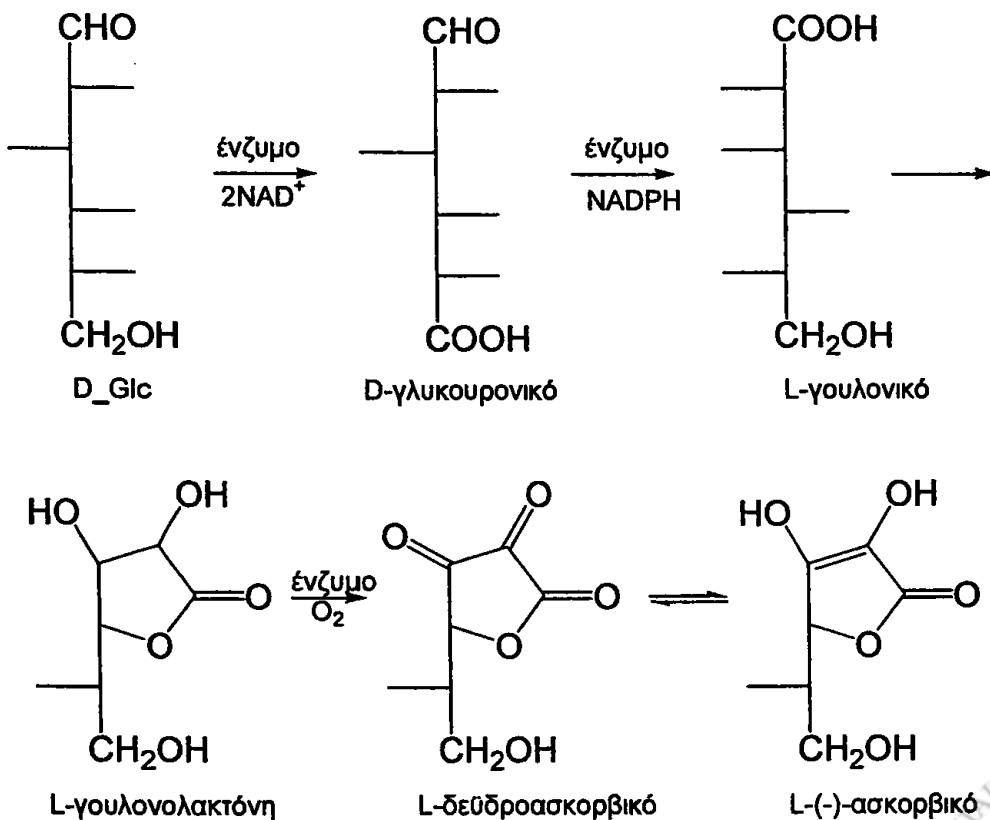
συστατικό των κυτταρικών τοιχωμάτων των Gram-(+) μικροοργανισμών:



N - ακετυλομουραμικό οξύ  
(N - ακετυλο - γλυκοζαμίνο - 3 - γαλακτικό)

**Ασκορβικό οξύ. Βιταμίνη C**

Η μοριακή δομή του ασκορβικού έχει πολλές ομοιότητες με ένα μονοσακχαρίτη. Η βιοσύνθεση του ασκορβικού γίνεται από την D-γλυκόζη:



Βλέπουμε ότι το ασκορβικό έχει την χαρακτηριστική ομάδα της ενδιόλης (δύο υδροξύλια και ένα διπλό δεσμό). Η ομάδα αυτή είναι υπεύθυνη για τον όξινο χαρακτήρα του ασκορβικού καθώς επίσης και για τις αναγωγικές του ιδιότητες.

Ο άνθρωπος, τα πρώτιστα και τα ινδικά χοιρίδια δε διαθέτουν τα απαραίτητα ένζυμα για τη μετατροπή του γουλονικού οξέος σε ασκορβικό και γι' αυτό δε μπορούν να συνθέσουν το ασκορβικό οξύ το οποίο συνεπώς πρέπει να προμηθεύονται από την διατροφή τους.

6.10. Δισακχαρίτες

Ονομάζονται οι υδατάνθρακες που αποτελούνται από δύο μονοσακχαριτικές ομάδες συνδεδεμένες με γλυκοζιτικό δεσμό. Η (+)-μαλτόζη, η (+)-λακτόζη και η (+)-σουκρόζη είναι τρεις δισακχαρίτες που απαντώνται ελεύθεροι στην φύση. Ας δούμε όμως πρώτα μερικά βασικά δομικά χαρακτηριστικά των δισακχαριτών. Στους μονοσακχαρίτες διακρίνουμε δύο είδη υδροξυλομάδων: τις γλυκοζιτικές (C-1 στις αλδόζες και C-2 στις κετόζες) και τις αλκοολικές (οι υπόλοιπες υδροξυλομάδες του μορίου). Κατά συνέπεια, ο γλυκοζιτικός δεσμός μεταξύ δύο μονοσακχαριτών μπορεί να σχηματισθεί:

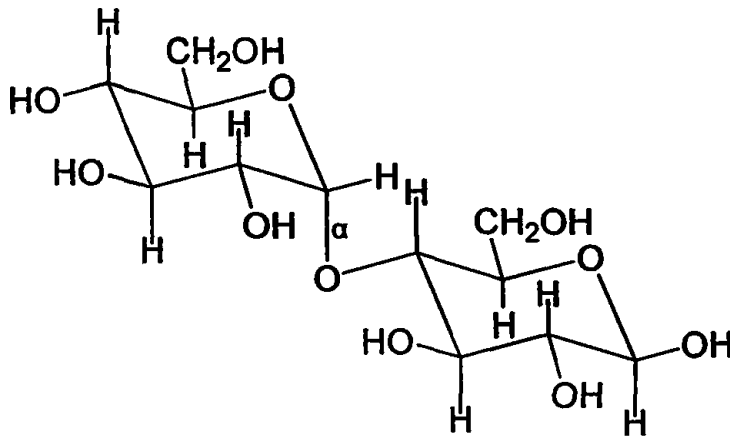
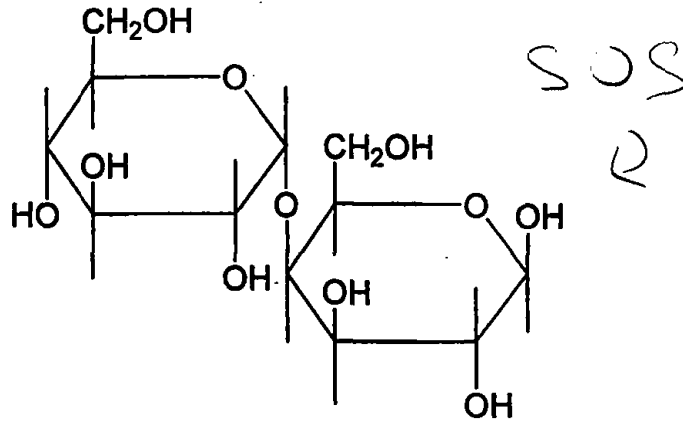
- α) μεταξύ δύο γλυκοζιτικών υδροξυλίων.
- β) μεταξύ γλυκοζιτικών και αλκοολικών υδροξυλίων.

Στην πρώτη περίπτωση, θα προκύψει ένας δισακχαρίτης που δεν διαθέτει ελεύθερες καρβονυλομάδες (π.χ. σουκρόζη) και κατά συνέπεια, δεν θα έχει αναγωγικές ιδιότητες και δεν θα παρουσιάζει πολυστροφισμό. Στην δεύτερη περίπτωση, θα υπάρχει ένα ανωμερές κέντρο ελεύθερο που θα μπορεί να δώσει τις αντιδράσεις αυτές.



(+)-Μαλτόζη

Είναι ένας δισακχαρίτης που αποτελείται από δύο μόρια D-γλυκόζης. Παράγεται από την υδρόλυση του αμύλου με το ένζυμο διασάση:

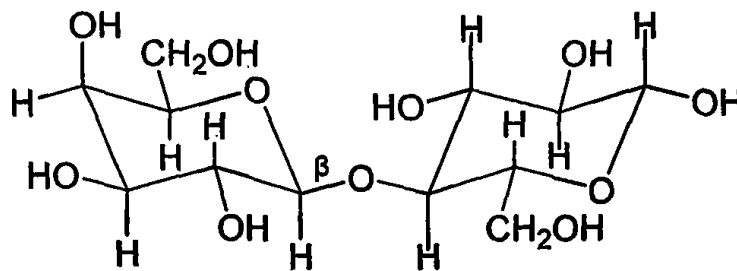
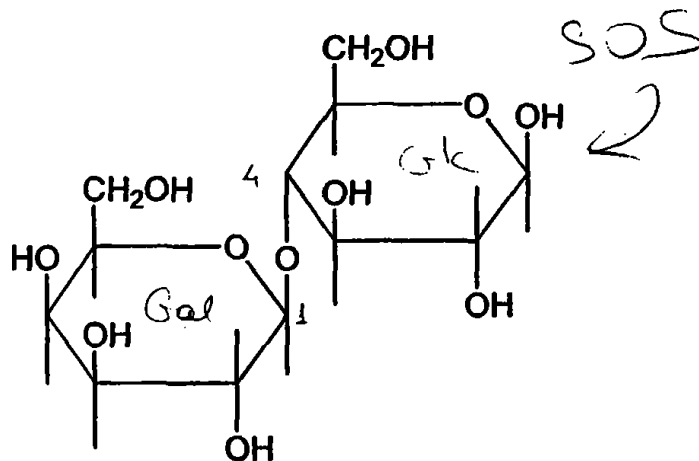


β-ανωμερές της (+)-μαλτόζης  
(α-D-Glc (1→4) β-D-Glc)

Η μαλτόζη είναι ένα αναγωγικό σάκχαρο. Αντιδρά επίσης με φαινυλυδραζίνη και δίνει μία οζαζόνη. Η μαλτόζη υπάρχει σε δύο μορφές: την α-μαλτόζη που έχει  $[\alpha]=+168^\circ$  και την β-μαλτόζη με  $[\alpha]=+112^\circ$ . Οι δύο αυτές ανωμερείς μορφές παρουσιάζουν το φαινόμενο του πολυστροφισμού με τιμή ισοροπίας  $[\alpha]=+136^\circ$ . Ο γλυκοζιτικός δεσμός, όπως φαίνεται και από το σχήμα, είναι μεταξύ C1 - C4.

(+)-Λακτόζη

Είναι ένας δισακχαρίτης που βρίσκεται στο γάλα. Το γάλα της μητέρας περιέχει 5-7% λακτόζη, ενώ το γάλα αγελάδος 4-5%. Το ξύνισμα του γάλακτος προέρχεται από την μετατροπή της λακτόζης σε γαλακτικό οξύ με επίδραση βακτηρίων όπως *Lactobacillus bulgaricus*. Η λακτόζη αποτελείται από ένα μόριο D-(+)-γαλακτόζης και ένα μόριο D-(+)-γλυκόζης συνδεδεμένα με β-γλυκοζιτικό δεσμό:



β-ανωμερές της (+)-λακτόζης  
(β-D-Gal (1-4) β-D-Glc)

Η λακτόζη έχει και αυτή αναγωγικές ιδιότητες όπως η μαλτόζη, δίνει οξαζόνες και παρουσιάζει πολυστροφισμό. Έχουμε λοιπόν και εδώ δύο ανωμερείς μορφές.

(+)-Σουκρόζη

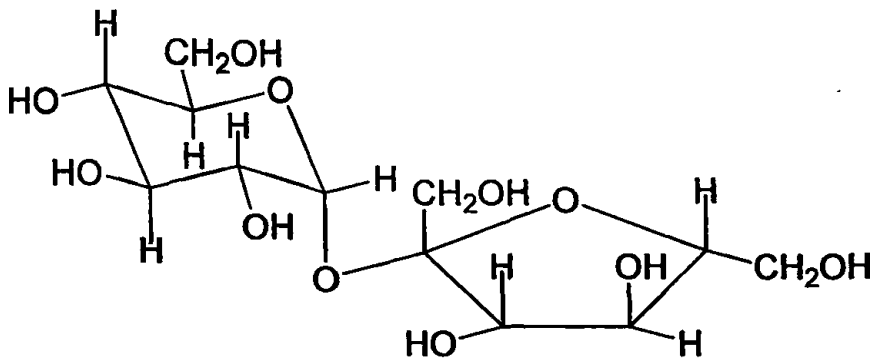
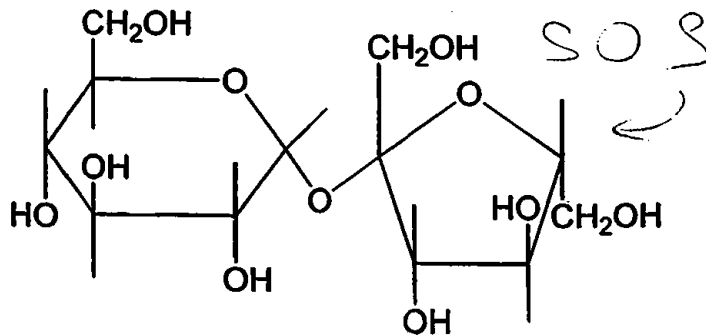
Η σουκρόζη (ή σακχαρόζη) είναι το γνωστό καλαμοσάκχαρο.





Βρίσκεται σε σχετική αφθονία στον φυτικό κόσμο. Το σακχαροκάλαμο περιέχει 14-16% σουκρόζη ενώ τα σακχαρότευτλα μέχρι 20%.

Η σουκρόζη αποτελείται από D(+)-γλυκόζη και D(-)-φρουκτόζη. Η σουκρόζη δεν έχει ελεύθερη αλδεϋδομάδα και κατά συνέπεια δεν παρουσιάζει αναγωγικές ιδιότητες και πολυστροφισμό και δεν δίνει οξαζόνη. Όταν διάλυμα σουκρόζης υδρολυθεί είτε σε όξινο περιβάλλον είτε με την επίδραση του ενζύμου ιμβερτάζη τότε παρατηρείται αλλαγή της φοράς στροφής του πολωμένου φωτός. Το διάλυμα από δεξιόστροφο που ήταν αρχικά [(+)-σουκρόζη] γίνεται αριστερόστροφο. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται αναστροφή. Η εξήγηση του φαινομένου αυτού είναι απλή: η (+)-σουκρόζη έχει ειδική γωνία στροφής  $[\alpha]=+66.5^\circ$ , ενώ η D-(+)-γλυκόζη έχει  $[\alpha]=+52.7^\circ$  και η D-(-)-φρουκτόζη  $[\alpha]=-92.4^\circ$ . Έτσι το μίγμα γλυκόζης και φρουκτόζης είναι συνολικά αριστερόστροφο λόγω της μεγαλύτερης αριστερής στροφής της φρουκτόζης:



(+)-σουκρόζη  
( $\alpha$ -D-Glc (1-2)  $\beta$ -D-Fru)

Το μίγμα (όχι ο δισακχαρίτης) από γλυκόζη και φρουκτόζη ονομάζεται ιμβερτοσάκχαρο. Το κοινό φυσικό μέλι είναι ακριβώς ιμβερτοσάκχαρο.

### 6.11. Πολυσακχαρίτες

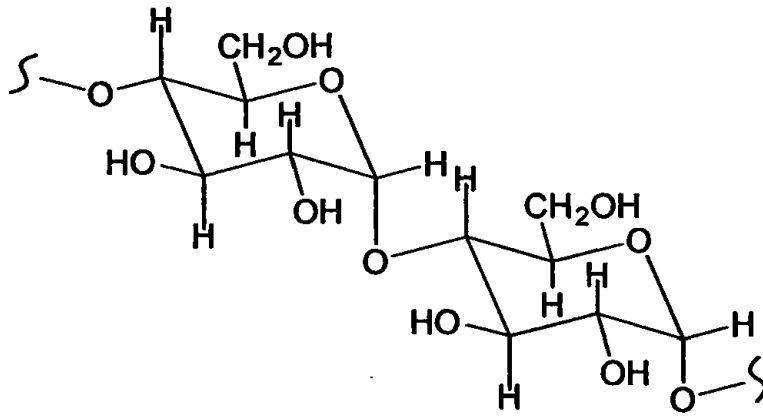
Οι πολυσακχαρίτες είναι φυσικά πολυμερή. Αποτελούνται από ένα μεγάλο αριθμό μονοσακχαριτικών μονάδων που συνδέονται μεταξύ τους με γλυκοζιτικούς δεσμούς. Τα πολυμερή αυτά έχουν συνήθως φυσικές και χημικές ιδιότητες πολύ διαφορετικές από αυτές των μονοσακχαριτών από τους οποίους και αποτελούνται. Οι πολυσακχαρίτες δίνουν στο νερό κολλοειδή διαλύματα. Διακρίνονται ανάλογα με τη βιολογική τους δράση σε δύο κατηγορίες: τους πολυσακχαρίτες με δομική λειτουργία (κυτταρίνη, χιτίνη) και τους πολυσακχαρίτες με αποθηκευτική λειτουργία (άμυλο, γλυκογόνο). Οι γνωστότεροι και σημαντικότεροι πολυσακχαρίτες είναι η κυτταρίνη και το άμυλο. Και οι δύο συντίθενται στα φυτά με τη γνωστή διαδικασία της φωτοσύνθεσης και έχουν ως δομική μονάδα την D-(+)-γλυκόζη.

Άμυλο Θ εωφία ①

Το άμυλο όπως παράγεται στα φυτά με τη φωτοσύνθεση βρίσκεται υπό την μορφή κόκκων, τους αμυλόκοκκους. Το μέγεθος και σχήμα των αμυλόκοκκων εξαρτάται από το είδος του φυτού. Οι κόκκοι αυτοί τον αμύλου στην φυσική τους μορφή δεν διαλύονται εύκολα στο νερό. Αποτελούνται κατά 80% από αμυλοπηκτίνη και κατά 20% από αμυλόζη που βρίσκεται στις εσωτερικές στοιβάδες των κόκκων.

Η αμυλόζη σχηματίζει αλυσίδες από μόρια γλυκόζης με α(1→4)-γλυκοζιτικούς δεσμούς. Το μοριακό βάρος της αμυλόζης, που είναι και το υδατοδιαλυτό κλάσμα του αμύλου, κυμαίνεται μεταξύ  $10^4$ - $10^6$  Dalton:





μέρος μορίου αμυλόζης

Η αμυλόζη είναι το κλάσμα τον αμύλου που δίνει την χαρακτηριστική αντίδραση αμύλου με το ιώδιο. Ανάλυση δομής με ακτίνες-Χ έδειξε ότι η αλυσίδα τον αμύλου συσπειρώνεται γύρω από ένα άξονα σχηματίζοντας έτσι μία έλικα στο εσωτερικό της οποίας υπάρχει ικανός χώρος για ένα μόριο ιωδίου. Το κυανούν χρώμα που δίνει η αντίδραση με το ιώδιο (+KI) είναι αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης τον ιωδίου στον εσωτερικό χώρο της έλικας τον αμύλου (ένωση εγκλείσεως).

Η αμυλοπηκτίνη είναι όπως είδαμε το κύριο συστατικό του αμύλου. Σε αντίθεση με την αμυλόζη, η αμυλοπηκτίνη έχει μία διακλαδωμένη δομή. Τα ευθύγραμμα τεμάχια του μορίου της αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες γλυκόζες με σύνδεση α(1→4). Οι πλάγιες διακλαδώσεις συνδέονται σ' αυτά με α(1→6) δεσμούς και έχουν μήκος 20-25 μορίων γλυκόζης. Η ενζυματική αποικοδόμηση του αμύλου γίνεται με τις αμυλάσες. Η α-αμυλάση (ή ενδο-αμυλάση) έχει εξειδίκευση σε α(1→4) δεσμούς και μπορεί να δράσει σε οποιοδήποτε σημείο του μορίου. Η α-αμυλάση βρίσκεται στο σάλιο και στο πάγκρεας.

Η β-αμυλάση (είναι μία εξω-αμυλάση) διασπά επίσης α(1→4) δεσμούς ξεκινώντας όμως πάντα από ένα ελεύθερο άκρο του μορίου. Η δράση της εξω-αμυλάσης σταματά στις α(1→6) διακλαδώσεις του αμύλου. Με τη δράση της εξω-αμυλάσης, το άμυλο μετατρέπεται σε ένα πολύ διακλαδωμένο μόριο που ονομάζεται οριακή δεξτρίνη. Οι δεξτρίνες,

καθώς και ορισμένα παράγωγά τους (με την εμπορική ονομασία Sephadex), είναι πολύ χρήσιμα υλικά χρωματογραφίας. Με τα υλικά Sephadex επιτυγχάνεται στο εργαστήριο ο χρωματογραφικός διαχωρισμός πολλών βιολογικών μορίων. Η μέθοδος που ακολουθείται για το σκοπό αυτό ονομάζεται χρωματογραφία πηκτής ή διήθηση πηκτής (gel chromatography, gel filtration).

### Γλυκογόνο

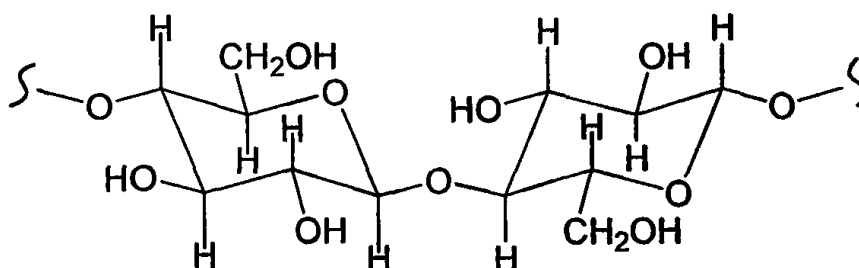
(2)

Όπως το άμυλο είναι ο πολυσακχαρίτης των φυτών έτσι και το γλυκογόνο είναι ο αντίστοιχος πολυσακχαρίτης των ζώων. Το γλυκογόνο βρίσκεται στο συκώτι και στους μυς και έχει δομή όμοια με αυτήν της αμυλοπηκτίνης. Αποτελείται από μόρια α-D-γλυκόζης που συνδέονται μεταξύ τους με α(1→4) δεσμούς και α(1→6) διακλαδώσεις.

Οι διακλαδώσεις στο γλυκογόνο είναι συχνότερες (κάθε 8-10 μόρια) από ό,τι στο άμυλο. Η πυκνότερη αυτή διακλάδωση δίνει μία οικονομικότερη δομή και ένα συμπαγέστερο μόριο, πράγμα που ευνοεί την αποθήκευση του γλυκογόνου.

### Κυτταρίνη

Είναι το κύριο συστατικό των κυτταρικών τοιχωμάτων στα ανώτερα φυτά. Το βαμβάκι π.χ. είναι περίπου καθαρή κυτταρίνη. Η κυτταρίνη είναι αδιάλυτη στο νερό και δεν έχει αναγωγικές ιδιότητες. Αποτελείται από μακριές αλυσίδες β-D-γλυκόζης. Το μοριακό βάρος της είναι μεταξύ  $10^5$ - $10^6$  Dalton. Ο γλυκοζιτικός δεσμός στην κυτταρίνη είναι β-(1→4):



μέρος μορίου κυτταρίνης

Η κυτταρίνη μπορούμε να πούμε ότι είναι η οργανική ένωση με το μεγαλύτερη ποσοστό επάνω στην γη. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο συντίθενται 100 δισεκατομμύρια τόνοι κυτταρίνης. Η τεράστια αυτή πηγή γλυκόζης (και ενέργειας) δεν μπορεί όμως να αξιοποιηθεί από όλα τα θηλαστικά διότι δεν διαθέτουν τα κατάλληλα υδρολυτικά ένζυμα. Τα ένζυμα αυτά, οι *κυτταρινάσες*, είναι αρκετά σπάνια στην φύση. Ορισμένοι μικροοργανισμοί που συμβιώνουν στο πεπτικό σύστημα ορισμένων φυτοφάγων ζώων, και των τερμιτών, παράγουν το ένζυμο β-γλυκοζιδάση που μπορεί να υδρολύσει την κυτταρίνη.

### Χιτίνη

Απαντάται σε μεγάλες ποσότητες στα αρθρόποδα και στα ασπόνδυλα όπου χρησιμεύει σαν δομικό υλικό. Το μόριο της χιτίνης αποτελείται από μακριές αλυσίδες N-ακετυλο-D-γλυκοσαμίνης με δεσμούς β(1→4).

## 7. ΛΙΠΙΔΙΑ

Η γενική ονομασία «λιπίδια» έχει δοθεί σε μια μεγάλη ποικιλία οργανικών ενώσεων που περιλαμβάνει διάφορες ομάδες βιολογικών μορίων. Το μόνο κοινό χαρακτηριστικό των διαφόρων αυτών ομάδων είναι ότι περιλαμβάνουν ενώσεις αδιάλυτες στο νερό αλλά διαλυτές σε ορισμένους οργανικούς διαλύτες όπως το χλωροφόρμιο, η μεθανόλη, ο πετρελαϊκός αιθέρας κ.ά.

Για διδακτικούς λόγους τα λιπίδια ταξινομούνται σε υποομάδες με κοινά χαρακτηριστικά και κοινές χημικές και βιοχημικές ιδιότητες. Οι υποομάδες αυτές είναι:

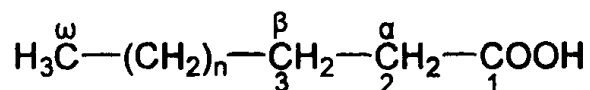
1. Τα λιπαρά οξέα.
2. Οι γλυκερόλες ή γλυκερίδια.
3. Τα φωσφογλυκερίδια.
4. Τα σφιγγολιπίδια και οι σφιγγομυελίνες.
5. Τα στεροειδή.
6. Τα τερπένια.
7. Τα εικοσανοειδή.
8. Οι φερομόνες.

Βλέπουμε λοιπόν ότι στην κατηγορία των λιπιδίων ανήκουν σημαντικές ενώσεις με ειδικό βιοχημικό ενδιαφέρον και με την αντίστοιχη σημασία στον άνθρωπο όπως βιταμίνες ορμόνες και βιοχημικοί μεταβολίτες. Θα εξετάσουμε στην συνέχεια τις διάφορες αυτές υποομάδες χωριστά.

### 7.1. Λιπαρά οξέα

Τα φυσικά λιπαρά οξέα είναι αλειφατικά μονοκαρβοξυλικά οξέα του τύπου:





Έχουν συνήθως άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα και μπορούν να φέρουν μέχρι και τέσσερις cis-διπλούς δεσμούς. Οι διπλοί αυτοί δεσμοί δεν βρίσκονται σε συζυγεία. Σπανιότερα συναντάμε λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα (σε ορισμένα θαλάσσια ζώα), όπως επίσης σπάνια είναι τα λιπαρά οξέα που περιέχουν τριπλούς δεσμούς. Η συστηματική ονομασία των λιπαρών όπως αυτή καθορίζεται από τους κανόνες ονοματολογίας της IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) δεν χρησιμοποιείται πολύ στην καθημερινή πράξη. Γνωστότερη είναι η κοινή ονομασία των λιπαρών (βλ. πίνακα 3). Παράλληλα με την κοινή ονομασία των λιπαρών είναι σε χρήση και μία απλούστερη και συμβολική ονομασία που περιέχει επίσης και σημαντικές δομικές πληροφορίες. Ένα λιπαρό οξύ π.χ. με σύμβολο 18:0 έχει 18 άτομα άνθρακος και είναι κορεσμένο (μηδέν διπλούς δεσμούς). Το 18:2 έχει επίσης 18 άτομα άνθρακος αλλά με δύο διπλούς δεσμούς. Για τον προσδιορισμό της θέσης του δ.δ. προστίθεται το γράμμα "Δ" με εκθέτες τους άνθρακες όπου αρχίζει ο διπλός δεσμός. Με αυτόν τον τρόπο γραφής το λινολεϊκό οξύ (9-cis, 12-cis-οκταδεκα-διενικό οξύ) συμβολίζεται με 18:2 Δ<sup>9,12</sup>.

Πίνακας 3: Παραδείγματα φυσικών λιπαρών οξέων (οι δ.δ. είναι όλοι Z).

Σύμβολο	Κοινή ονομασία
4:0	Βουτυρικό
6:0	Καπρωϊκό
8:0	Καπρυλικό
10:0	Καπρικό
12:0	Λαουρικό

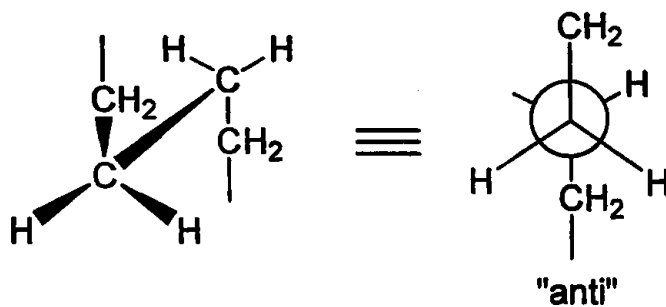


14:0	Μυριστικό
16:0	Παλμιτικό ✓
18:0	Στεαρικό ✓
20:0	Αραχιδικό
22:0	Βεχενικό
24:0	Λιγνοκηρικό
26:0	Κηροτικό
16:1 Δ <sup>9</sup>	Παλμιτολεϊκό
18:1 Δ <sup>9</sup>	Ολεϊκό ✓
18:2 Δ <sup>9,12</sup>	Λινολεϊκό ✓
18:3 Δ <sup>9,12,15</sup>	α-λινολενικό ✓
18:3 Δ <sup>6,9,12</sup>	γ-λινολενικό
20:4 Δ <sup>5,8,11,14</sup>	Αραχιδονικό ✓
24:1 Δ <sup>15</sup>	Νερβονικό

Γενικές ιδιότητες λιπαρών οξέων

Ελεύθερα λιπαρά οξέα βρίσκονται στο ζωικό κύτταρο μόνον σε πολύ μικρές ποσότητες. Αντίθετα αφθονούν οι εστέρες των λιπαρών με γλυκερόλη και άλλες αλκοόλες.

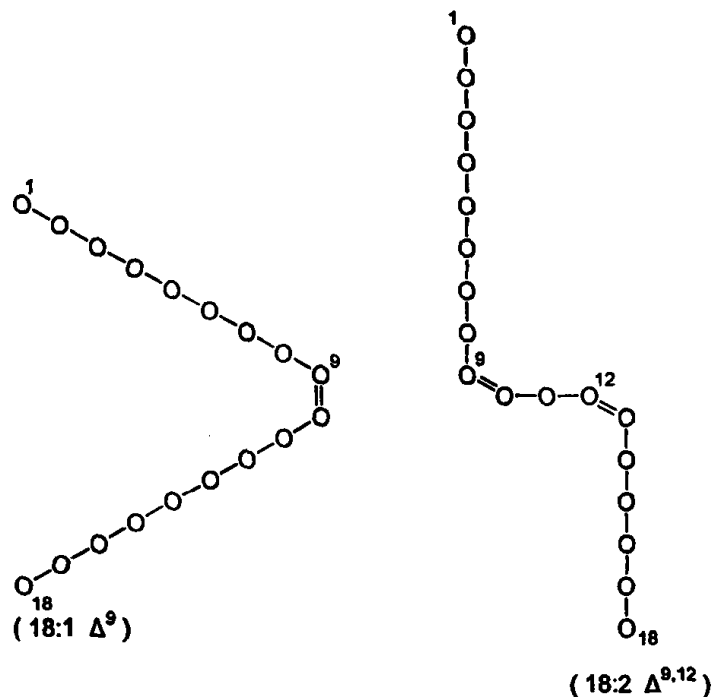
Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα έχουν στην κρυσταλλική τους μορφή την ενεργειακά σταθερότερη διαμόρφωση all-anti και ευθύγραμμη δομή αλυσίδας:





Στα ακόρεστα οξέα ο διπλός δεσμός προσφέρει τη δυνατότητα γεωμετρικών ισομερών. Για το 18:1  $\Delta^9$  έχουμε με cis-διπλό δεσμό το ολεϊκό οξύ ενώ με trans-το ελαιϊδικό. Τα cis-ακόρεστα οξέα είναι η επικρατέστερη μορφή στα φυσικά λιπαρά οξέα.

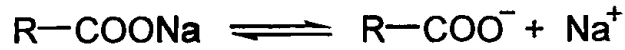
Τα πολυακόρεστα οξέα βρίσκονται άφθονα στα φυτά και είναι συνήθως απαραίτητα για τη διατροφή των θηλαστικών. Από πλευράς γεωμετρίας του μορίου, η ύπαρξη διπλών δεσμών επιφέρει μια κάμψη του σκελετού ανθράκων των λιπαρών οξέων κατά περίπου  $30^\circ$  και ταυτόχρονα μία ελάττωση του συνολικού μήκους του μορίου. Η διαμόρφωση αυτή είναι βασικής σημασίας για τη δομή και λειτουργία των μεμβρανών.



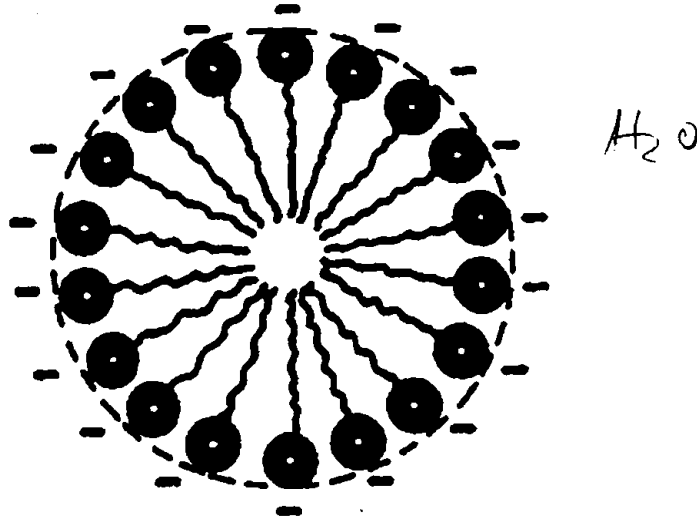
Σχήμα 2: Κάμψη σκελετού λιπαρού οξέος παρουσία διπλών δεσμών.

Τα λιπαρά οξέα, και κυρίως αυτά που έχουν περισσότερα από 10 άτομα άνθρακος είναι αδιάλυτα στο νερό. Σαν καρβοξυλικά οξέα σχηματίζουν άλατα με μονοσθενή ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) και δισθενή ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ) ιόντα. Τα άλατα των λιπαρών με νάτριο και κάλιο ονομάζονται σάπωνες, είναι «διαλυτά» στο νερό και ιονίζονται πλήρως:





Στα ιόντα αυτά διακρίνουμε ένα **πολικό μέρος (-COO<sup>-</sup>)** και ένα **υδρόφοβο μέρος [-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>]**. Μόρια με τέτοια σύσταση ονομάζονται **αμφίτροπα** και έχουν την ιδιότητα να σχηματίζουν στο νερό **μικύλλια**:



Σχήμα 3: Μικύλλιο λιπαρού οξέος.

Τα μικύλλια έχουν σφαιρικό σχήμα με τις φορτισμένες ομάδες στην επιφάνεια του μικυλλίου, ενώ το υδρόφοβο μέρος του μορίου συγκεντρώνεται στο εσωτερικό του μικυλλίου όπου συγκρατείται με δυνάμεις van der Waals. Η απορρυπαντική ικανότητα των σαπώνων οφείλεται ακριβώς σ' αυτόν τον σχηματισμό μικυλλίων. Οι λιπαρές ουσίες που διαλύονται ευκολότερα στο εσωτερικό του μικυλλίου μπορούν τώρα να απομακρυνθούν με το νερό.



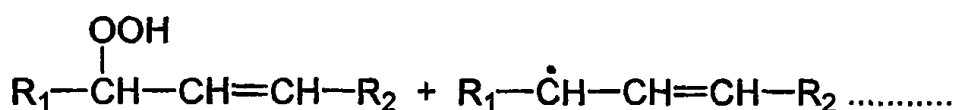
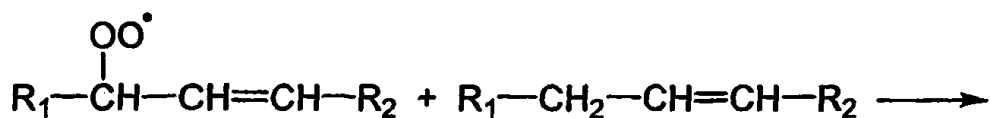
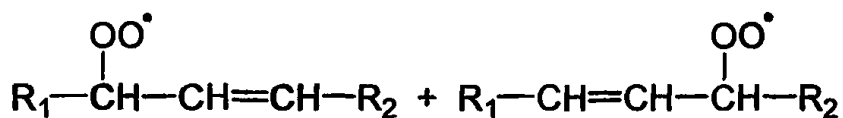
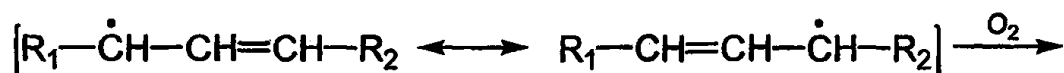
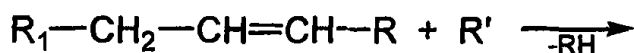
Αντιδράσεις λιπαρών οξέων

1) Εστέρες λιπαρών οξέων *Πολύ σημαντικό!!!*

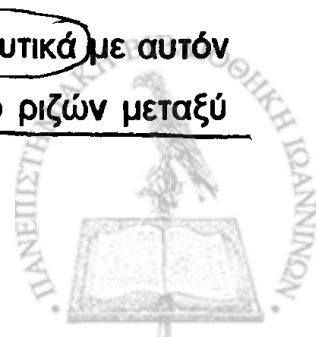
Είναι η βιοχημικά σημαντικότερη αντίδραση των λιπαρών. Σχηματίζονται κατά τον γνωστό τρόπο μεταξύ της καρβοξυλομάδος του οξέος και της υδροξυλομάδος μιας αλκοόλης. Οι εστέρες από λιπαρό οξύ και γλυκερόλη ονομάζονται γλυκερίδια και είναι τα γνωστά ουδέτερα λίπη (βλ. ακυλογλυκερόλες).

2) Αυτοοξειδωση ακόρεστων λιπαρών οξέων

Ενώ τα κορεσμένα οξέα είναι σταθερά σε οξείδωση με μοριακό οξυγόνο στα ακόρεστα οξέα παρατηρείται προσθήκη μοριακού οξυγόνου σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση αυτή είναι μία, αυτοοξειδωση και ακολουθεί μηχανισμό ελευθέρων ριζών:



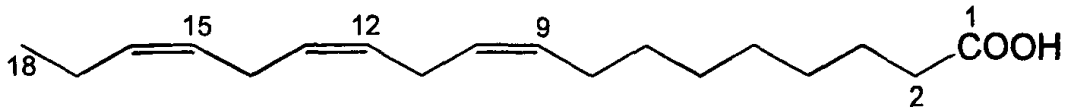
Η αλυσιδωτή αυτή αντίδραση συνεχίζεται αυτοκαταλυτικά με αυτόν τον τρόπο και μπορεί να καταλήξει με την αντίδραση δύο ριζών μεταξύ



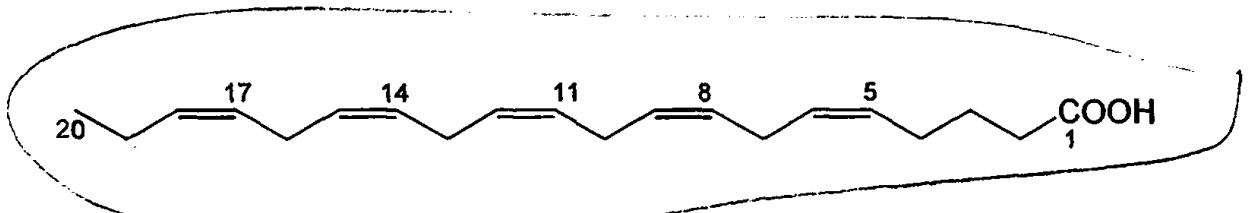


Η θέση ω-3 συνεπώς απέχει 3 άτομα άνθρακος από το τέλος της αλυσίδας. Ο αριθμός ατόμων άνθρακος από το ω-άκρο της αλυσίδας του λιπαρού οξέος μέχρι τον πλησιέστερο διπλό δεσμό, δηλώνει την πρόδρομο ένωση του λιπαρού οξέος.

Π.χ. το α-λινολενικό οξύ ( $18:3\Delta^{9,12,15}$ ) είναι ένα ω-3 λιπαρό οξύ:



Επίσης και το εικοσαπεντενοϊκό οξύ ( $20:5\Delta^{5,8,11,14,17}$ )



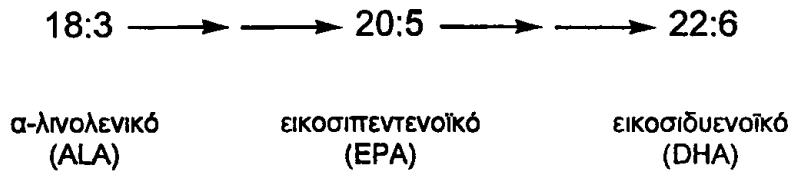
ανήκει στην ίδια κατηγορία των ω-3 λιπαρών οξέων.

λεπτοαργιώς  
δελιώς ρόλο  
ω-λιπαρών

Τα μακράς αλυσίδας ατόμων άνθρακος ω-3 λιπαρά οξέα είναι σημαντικά δομικά συστατικά κυτταρικών μεμβρανών καθώς επίσης και πρόδρομες ενώσεις διαφόρων ορμονών με τοπική δράση.

Το σημαντικότερο ω-3 λιπαρό οξύ θεωρείται ότι είναι το εικοσιδυενοϊκό (DHA, docosahexaenoic acid),  $22:6\Delta^{4,7,10,13,16,19}$  που βρίσκεται άφθονο στα ιχθυέλαια. Είναι ένα απαραίτητο λιπαρό οξύ το οποίο δεν συντίθεται στον οργανισμό και γι' αυτό θα πρέπει να προσλαμβάνεται με τη διατροφή μας. Έχει βρεθεί ότι ο εγκέφαλος, ο αμφιβληστροειδής του ματιού, το μυοκάρδιο και οι πνεύμονες είναι ιστοί πλούσιοι στο λιπαρό αυτό οξύ. Έλλειψη του DHA έχει επισημανθεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ανωμαλίες τόσο της πνευματικής ανάπτυξης των παιδιών όσο και της όρασης. Τα βρέφη που θηλάζουν κανονικά δεν φαίνεται να παρουσιάζουν προβλήματα διότι το μητρικό γάλα περιέχει αρκετή ποσότητα του λιπαρού αυτού οξέος.

Βιοσυνθετικά μπορούμε να αναφέρουμε ότι για ένα διάστημα θεωρήθηκε ότι ο οργανισμός μας έχει τη δυνατότητα να συνθέσει το DHA από άλλα ω-3 λιπαρά όπως π.χ.



Επειδή είναι γνωστό ότι το α-λινολενικό βρίσκεται άφθονο στον λιναρόσπορο και λινέλαιο, τα συστατικά αυτά θεωρήθηκαν ότι θα μπορούσαν να αναπληρώσουν τις ανάγκες του οργανισμού σε 22:6 λιπαρό οξύ. Ο βιοσυνθετικός αυτός δρόμος αν και φαίνεται να επιβεβαιώνεται σε πειράματα που έγιναν σε τρωκτικά, σήμερα επικρατεί η αντίληψη ότι κάτι παρόμοιο δε συμβαίνει στον άνθρωπο.

Εφόσον λοιπόν οι ανάγκες του οργανισμού μας σε 22:6 λιπαρό οξύ δε φαίνεται να καλύπτονται από διαιτολόγιο πλούσιο σε α-λινολενικό οξύ παραμένει σημαντική η πρόσληψη του DHA από διατροφή πλούσια σε ψάρια.

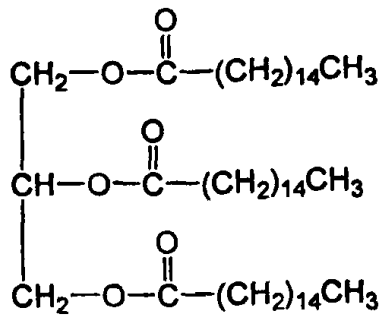
## 7.2. Γλυκερίδια

Οι εστέρες της γλυκερόλης με λιπαρά οξέα ονομάζονται γενικά γλυκερίδια ή ακυλογλυκερόλες. Η εστεροποίηση και των τριών υδροξυλίων της γλυκερόλης με το ίδιο λιπαρό οξύ δίνει την απλή τριακυλογλυκερόλη ή το απλό τριγλυκερίδιο όπως η τριπαλμιτίνη και η τριολεΐνη. Τα κοινά λίπη και έλαια είναι από χημικής πλευράς τριακυλογλυκερόλες. Το σημείο τήξεως των τριακυλογλυκεριδίων εξαρτάται άμεσα από το είδος του λιπαρού οξέος. Έτσι σε θερμοκρασία δωματίου η τριπαλμιτίνη είναι στερεά ενώ η τριολεΐνη σε υγρά μορφή.

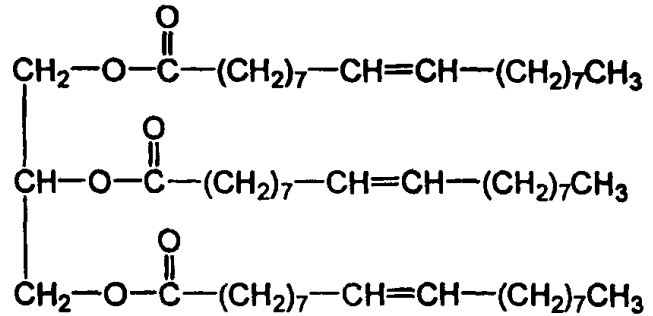
Είναι γνωστό ότι η διάκριση σε λίπη (π.χ. τριπαλμιτίνη) και έλαια (π.χ. τριολεΐνη) γίνεται με βάση το σημείο τήξεως των



τριακυλογλυκεριδών:

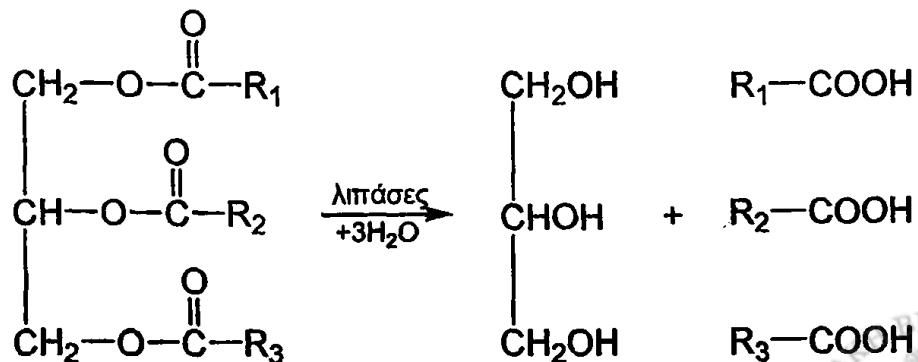


τριπαλμίνη



τριολεΐνη

Τα απλά τριγλυκερίδια είναι σχετικά σπάνια στην φύση. Συνήθως συναντάμε γλυκερίδια με δύο ή περισσότερα διαφορετικά λιπαρά οξέα. Τα γλυκερίδια αυτά ονομάζονται μικτά γλυκερίδια. Τα κοινά λίπη και έλαια είναι μίγματα διαφόρων τριγλυκεριδίων. Η σύστασή τους δίνεται από την περιεκτικότητά τους στα διάφορα λιπαρά οξέα. Έτσι, το κοινό ελαιόλαδο αποτελείται από 83% ολεϊκό, 6% παλμιτικό, 4% στεαρικό και 7% λινολεϊκό οξύ. Σε επαφή με τον αέρα και την υγρασία τα περισσότερα τριγλυκερίδια παρουσιάζουν μερική υδρόλυση με αποτέλεσμα να εμφανίζεται η γνωστή δυσάρεστος οσμή και γεύση δηλαδή το τάγγισμα. Το ίδιο περίπου μπορεί να συμβεί και με την οξειδωση των διπλών δεσμών στα ακόρεστα λιπαρά οξέα των ακυλογλυκερολών. Η συστηματική υδρόλυση των γλυκεριδίων γίνεται με οξέα ή βάσεις αλλά και ενζυματικά με τις λιπάσες.

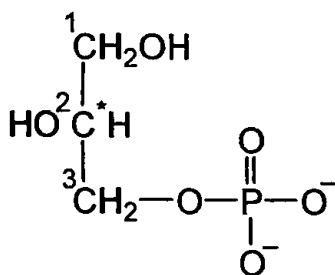


Η υδρόλυση αυτή έχει και βιομηχανική σημασία διότι δίνει (με αλκάλια) τους ~~σαπωνές (σαπωνοποίηση)~~.

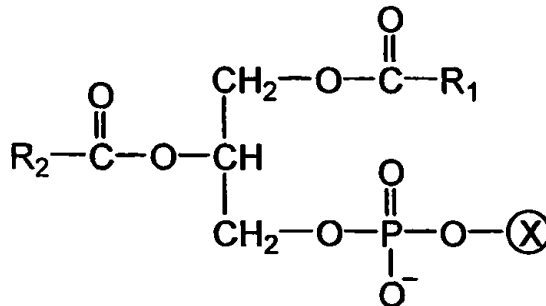
Από βιολογική πλευρά οι τριακυλογλυκερόλες αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος των αποθηκευμένων λιπών στα ζώα και στα φυτά. Η εναποθήκευση στα ζώα γίνεται σε ειδικά κύτταρα, τα λιποκύτταρα. Η εναποθήκευση αυτή γίνεται σε άνυδρο κατάσταση λόγω της αδιαλυτότητας των τριακυλογλυκερολών στο νερό. Ο κύριος ρόλος των λιπών στον οργανισμό είναι η παροχή ενέργειας (9.3 kcal/g λίπους).

### 7.3. Φωσφογλυκερίδια

Τα φωσφογλυκερίδια ή φωσφατίδια είναι η δεύτερη σε αφθονία κατηγορία λιπών στη φύση. Βρίσκονται στις ζωικές και φυτικές κυτταρικές μεμβράνες οι οποίες αποτελούνται συνήθως από 40-50% φωσφολιπίδια. Χημικά τα φωσφογλυκερίδια είναι εστέρες της 3-φωσφορικής γλυκερόλης:



3-φωσφορική γλυκερόλη



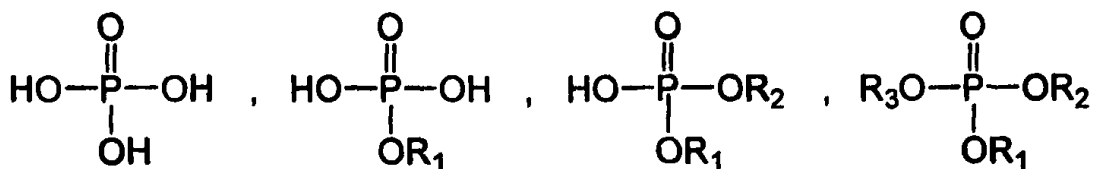
γενικός τύπος φωσφογλυκεριδίων.  
X=αλκοόλη μικρού μ.β.

Το C-2 άτομο της 3-φωσφορικής γλυκερόλης είναι ασύμμετρο. Έτσι, τα φωσφογλυκερίδια μπορούν να έχουν δύο εναντιομερείς μορφές D και L. Τα φυσικά όμως φωσφογλυκερίδια είναι όλα της L-μορφής.

Όπως φαίνεται από τον γενικό τύπο, τα φωσφογλυκερίδια περιέχουν εκτός από δύο εστερικούς δεσμούς με λιπαρά οξέα και ένα δεσμό φωσφορικών εστέρων. Το φωσφορικό οξύ με τα τρία υδροξύλια που έχει μπορεί να σχηματίσει μονο-, δι- και τριεστέρες:







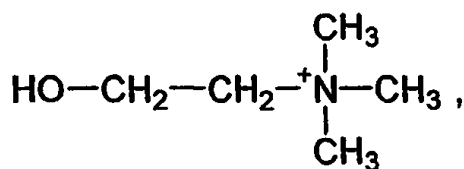
φωσφορικό

φωσφορικοί εστέρες

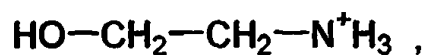
Λόγω του ισχυρού όξινου χαρακτήρα του φωσφορικού οξέος οι μονο- και διεστέρες είναι επίσης όξινοι με αποτέλεσμα σε υδατικό περιβάλλον να υπάρχουν μόνον σαν ανιόντα. Η υδρόλυση των φωσφορικών εστέρων μπορεί να γίνει με δύο τρόπους:



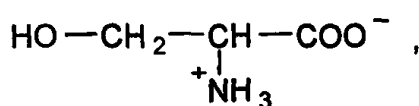
Ο τρόπος υδρόλυσης που θα ακολουθηθεί εξαρτάται από τη φύση του εστέρα και από τις εκάστοτε συνθήκες. Η υδρόλυση των φωσφογλυκεριδίων (που είναι διεστέρες του φωσφορικού) γίνεται συνήθως με την σπάση του δεσμού P-O. Στα φωσφογλυκερίδια το φωσφορικό εστεροποιείται εκτός από την γλυκερόλη και με μία σειρά αλκοολών οι κυριότερες από τις οποίες είναι οι εξής:



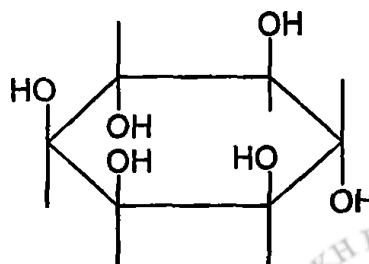
χολίνη



αιθανολαμίνη



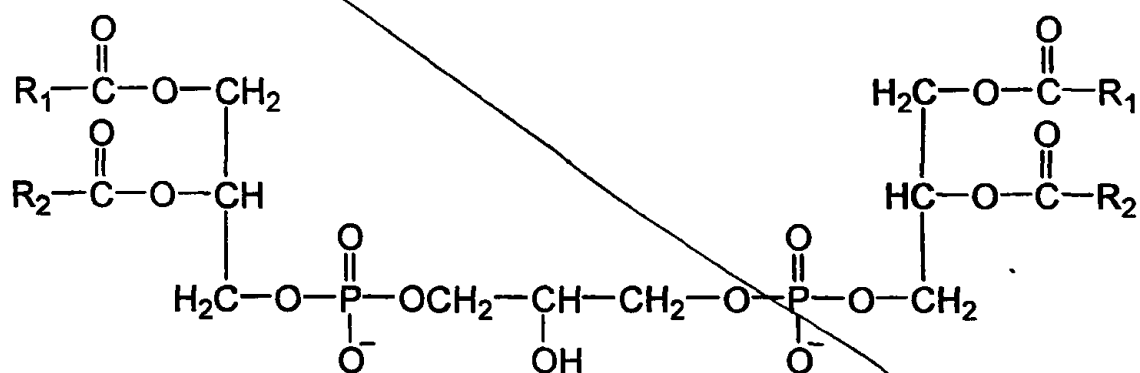
σερίνη



ινσιτόλη

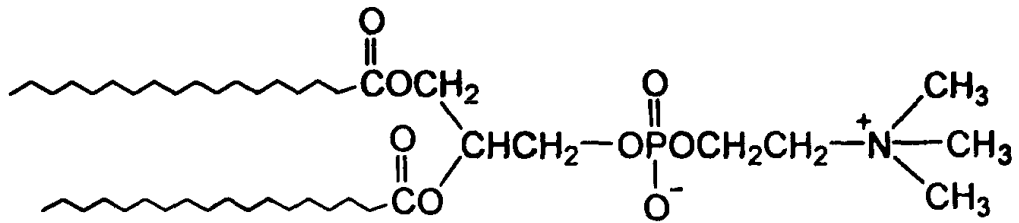


Από τις αλκοόλες αυτές που χαρακτηρίζουν τις ομάδες των φωσφογλυκεριδίων (φωσφατιδυλοχολίνες, φωσφατιδυλοαιθανολαμίνες, φωσφατιδυλοσερίνες και φωσφατιδυλοϊννοσιτόλες) οι φωσφατιδυλοχολίνες (παλαιότερη ονομασία λεκιθίνες) και οι φωσφατιδυλοαιθανολαμίνες (παλαιότερη ονομασία κεφαλίνες) βρίσκονται σε μεγάλα ποσά στα ανώτερα φυτά και ζώα. Οι κεφαλίνες μπορούν να απομονωθούν από τον εγκέφαλο (εξ' ου και το όνομα). Είναι δυσδιάλυτες σε αιθανόλη, και με τον τρόπο αυτό διαχωρίζονται από τις λεκιθίνες. Από τα λιπαρά οξέα που απαντώνται συχνότερα στο μόριο αυτών των φωσφογλυκεριδίων είναι το παλμιτικό, το στεαρικό και το ολεϊκό οξύ. Η καρδιολιπίνη είναι μία διφωσφατιδυλογλυκερόλη που βρίσκεται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων:



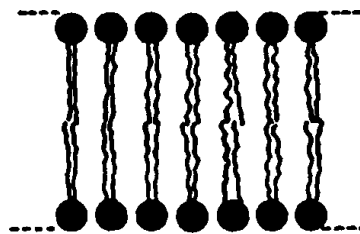
Ονομάστηκε καρδιολιπίνη επειδή απομονώθηκε για πρώτη φορά από την καρδιά. Χρησιμοποιείται για την οροδιαγνωστική της σύφιλης.

Το κύριο χαρακτηριστικό των φωσφογλυκεριδίων είναι ο αμφίτροπος χαρακτήρας του μορίου τους. Αυτό προέρχεται από τις υδρόφοβες αλυσίδες των λιπαρών οξέων από την μία πλευρά και από τον υδρόφιλο και φορτισμένο φωσφορικό εστέρα από την άλλη. Τα φωσφογλυκερίδια έχουν σχήμα επίμηκες.



φωσφατιδυλοχολίνη

Τα υδρόφιλο άκρο του μορίου είναι αρνητικά φορτισμένο σε φυσιολογικό pH. Η χολίνη και αιθανολαμίνη σε pH=7 φέρουν επίσης και ένα θετικό φορτίο. Ο αμφίτροπος αυτός χαρακτήρας των φωσφογλυκεριδίων (όπως επίσης και των σφιγγολιπιδίων) τα καθιστά πολύτιμα δομικά υλικά των μεμβρανών. Τα φωσφολιπίδια αυτά όταν βρεθούν σε υδατικό περιβάλλον σχηματίζουν αυθόρμητα μικύλλια και ακόμη διπλοστιβάδες. Για τα μικύλλια έχουμε ήδη αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο. Ας δούμε τώρα ποια είναι η δομή της διπλοστιβάδας. Η διπλοστιβάδα είναι μία διμοριακή επιφάνεια, όπου οι υδρόφιλες ομάδες συνορεύουν με το υδατικό περιβάλλον μέσα και έξω από το κύτταρο ενώ το υδρόφοβο μέρος των μορίων αποτελεί το εσωτερικό της μεμβράνης:

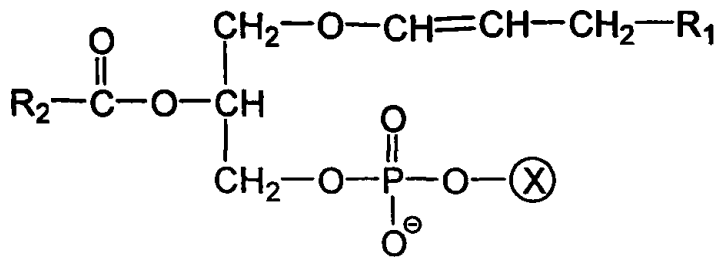


Σχήμα 4: Διπλοστιβάδα.

Όπως φαίνεται από τη δομή της διπλοστιβάδας, αυτή είναι αδιαπέρατη σε πολικά μόρια και ιόντα. Το νερό βέβαια μπορεί να διαπεράσει μία τέτοια διπλοστιβάδα χωρίς κανένα πρόβλημα. Η



Μεμβράνη ενός τυπικού φυτικού και ζωικού κυττάρου αποτελείται από 40-50% φωσφολιπίδια και 50-60% πρωτεΐνη. Υπάρχουν όμως διακυμάνσεις της περιεκτικότητας αυτής σε διαφορετικά είδη κυττάρων του ίδιου οργανισμού. Η μεμβράνη των μιτοχονδρίων και χλωροπλαστών σαν παράδειγμα, περιέχει 75% πρωτεΐνη ενώ η μυελίνη (μεμβράνη ορισμένων νευρικών κυττάρων) περιέχει μόνον 18% πρωτεΐνη. Αυτή η μεμβρανική πρωτεΐνη είναι υπεύθυνη για την μεταφορά ιόντων και πολικών μορίων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Μία άλλη ομάδα φωσφολιπιδίων δομικά συγγενής με τα φωσφογλυκερίδια είναι τα πλασμαλογόνα. Χαρακτηριστικό των πλασμαλογόνων είναι η ύπαρξη μιας α, β-ακόρεστης ανθρακικής αλυσίδας που συνδέεται με αιθερικό δεσμό στη γλυκερόλη:

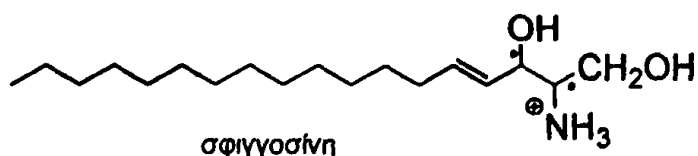


Γενικός τύπος πλασμαλογόγου.  
 $\text{R}_2$ =λιπαρό οξύ.  $\text{X}$ =συνήθως αιθανολαμίνη ή χολίνη

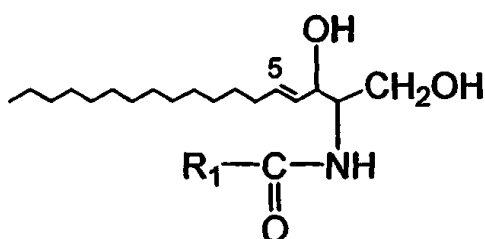
Τα πλασμαλογόνα (plasmalogens) απαντώνται κυρίως στη μεμβράνη των ερυθρών, αλλά και σε μικρότερες ποσότητες σε μεμβράνες άλλων κυττάρων.

#### 7.4. Σφιγγολιπίδια

Είναι μια μεγάλη ομάδα φωσφογλυκεριδίων στην οποία η γλυκερόλη έχει αντικατασταθεί με μία αμινο-αλκοόλη την σφιγγοσίνη (ή σπανιότερα την διυδροσφιγγοσίνη):



Η σφιγγοσίνη, ένα μόριο με 18 άτομα άνθρακος, εμφανίζει κάποια ομοιότητα με την γλυκερόλη όσον αφορά την δομή των τριών πρώτων ανθράκων της αλύσου. Έχει δύο ασύμμετρα κέντρα, C-2 και C-3. Η απεικόνιση για το C-2 είναι (S) και για το C-3 (R). Στα σφιγγολιπίδια έχουμε ακυλίωση της C-2 αμινομάδας με ένα λιπαρό οξύ. Το προϊόν ονομάζεται *κεραμίδιο* και αποτελεί την βασική δομική μονάδα για τις διάφορες κατηγορίες σφιγγολιπιδίων:

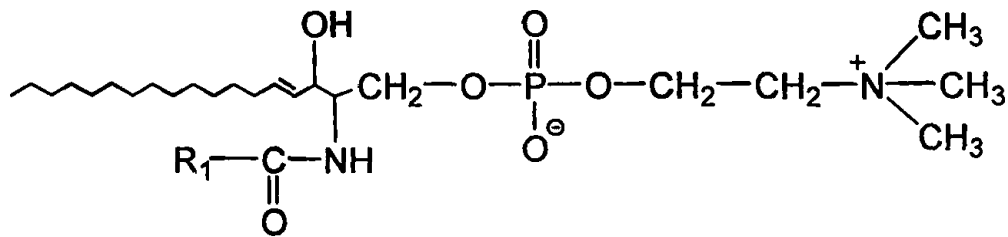


Οι συγκεκριμένες λοιπόν κατηγορίες σφιγγολιπιδίων προέρχονται από μία ποικιλία διαφορετικών ομάδων που συνδέονται στην πρωτοταγή υδροξυλομάδα C-1. Το C-3 υδροξύλιο είναι συνήθως ελεύθερο.

Συνοπτικά έχουμε:

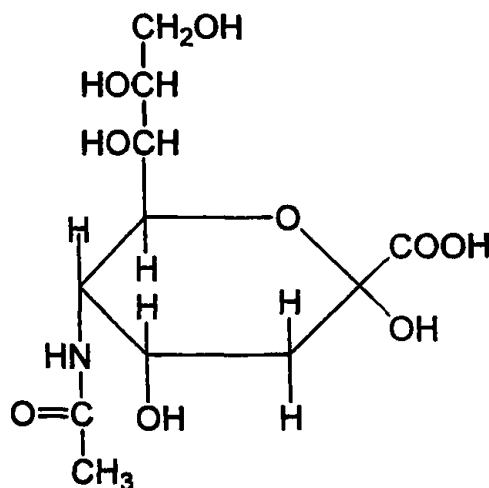
- α) Σφιγγομυελίνες = κεραμίδιο + φωσφορική χολίνη (ή αιθανολαμίνη) στο C-1.
- β) Κερεβροσίτες = κεραμίδιο + γαλακτόζη (σπανιότερα γλυκόζη) στο C-1.
- γ) Γαγγλιοσίτες = κεραμίδιο + ολιγοσακχαρική ομάδα με σιαλικό οξύ.

Οι σφιγγομελίνες είναι λοιπόν παράγωγα των κεραμιδίων:



Βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στον νευρικό ιστό κυρίως. Είναι αμφίτροπα μόρια όπως και τα φωσφογλυκερίδια και γι' αυτό χρησιμεύουν ως δομικά υλικά μεμβρανών.

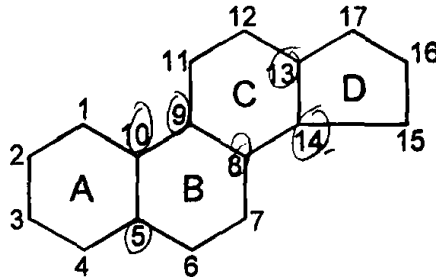
Οι κερεβροσίτες και γαγγλιοσίτες έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό το ότι περιέχουν στο μόριό τους ένα ή περισσότερους μονοσακχαρίτες ενωμένους με β-γλυκοζιτικό δεσμό στην πρωτοταγή υδροξυλομάδα του κεραμιδίου. Για το λόγο αυτό οι δύο αυτές κατηγορίες ονομάζονται συνολικά γλυκοσφιγγολιπίδια. Οι κερεβροσίτες βρίσκονται στην λευκή ουσία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού και περιέχουν ένα μόριο γαλακτόζης (γαλακτοκερεβροσίτες). Στην φαιά ουσία του εγκεφάλου συναντάμε τους γαγγλιοσίτες. Περιέχουν μία ολιγοσακχαριτική ομάδα (Glc, Gal, N-ακετυλογαλακτοζαμίνη) και σιαλικό οξύ. Οι γαγγλιοσίτες του ανθρώπου περιέχουν το N-ακετυλονευραμινικό οξύ (NANA):



N-ακετυλονευραμινικό οξύ (NANA).

### 7.5. Στεροειδή

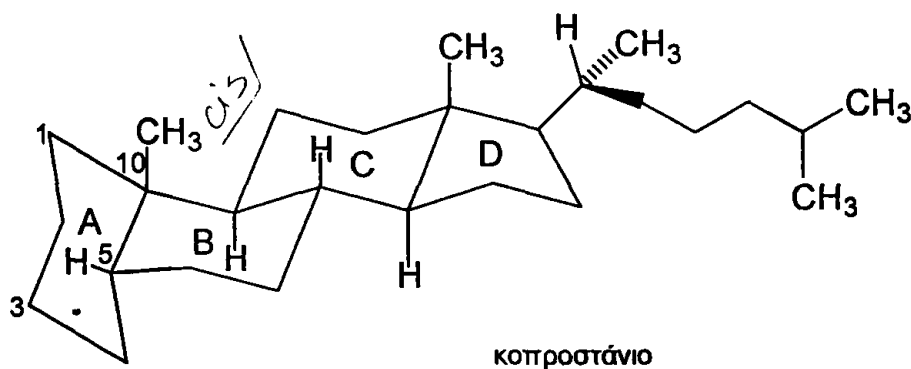
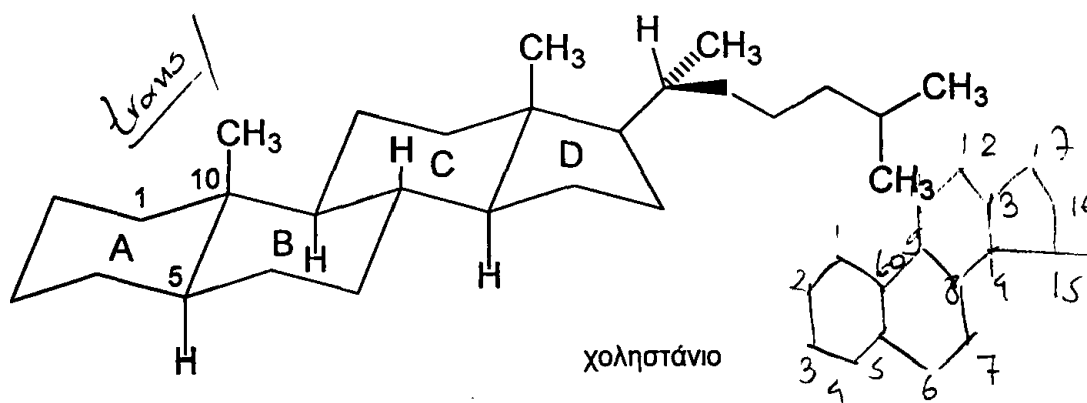
Ο βασικός σκελετός όλων των στεροειδών αποτελείται από το πολυκυκλικό σύστημα τεσσάρων δακτυλίων που ονομάζεται κυκλοπεντάνο-υπερουδρο-φαινανθρένιο ή απλούστερα στεράνιο.



Το στεράνιο, όπως το γράφουμε χάριν ευκολίας με την παραπάνω μορφή, είναι μία αλειφατική ένωση με 17 άτομα άνθρακος. Έχει 6 χειρόμορφα κέντρα, στους άνθρακες C-5, C-10, C-9, C-8, C-13, C-14. Έτσι, μόνον από τη δομή του στερανίου έχουμε  $2^6=64$  διαφορετικά στερεοϊσομερή. Τα περισσότερα στεροειδή φέρουν δύο μεθυλομάδες στις θέσεις C-10 και C-13 του στερανίου καθώς και υποκαταστάτες κυρίως στις θέσεις C-3 και C-17. Πρόσθετα κέντρα ασυμμετρίας που μπορούν να υπάρχουν στους υποκαταστάτες αυτούς αυξάνουν τον ολικό αριθμό στερεοϊσομερών μορίων. Έχοντας υπ' όψη τα δομικά αυτά χαρακτηριστικά μπορούμε να συνοψίσουμε ότι τα διάφορα στεροειδή διαφέρουν μεταξύ τους ως προς:

- α) αριθμό και θέση του διπλού δεσμού.
- β) δομή υποκαταστατών.
- γ) στερεοχημεία υποκαταστατών.

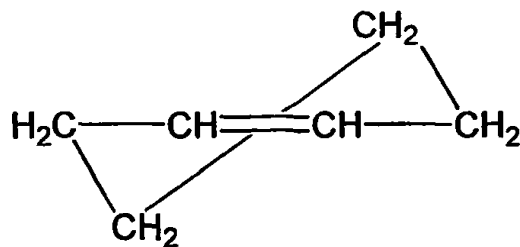
Για καλύτερη όμως κατανόηση των στερεοχημικών προβλημάτων που παρουσιάζονται στα στεροειδή ας δούμε πρώτα τις πραγματικές δομές δύο διαστερομερών υδρογονανθράκων με  $C_{27}H_{48}$ , το χοληστανίο και το κοπρροστανίο:



Το χοληστάνιο, όπως θα δούμε και παρακάτω, αποτελεί τον βασικό υδρογονάνθρακα της χοληστερόλης, ενώ το κοπροστάνιο τον βασικό υδρογονάνθρακα της κοπροστανόλης, ενός στεροειδούς που προέρχεται από την χοληστερόλη με την επίδραση εντερικών βακτηρίων και απεκκρίνεται στα κόπρανα. Οι δύο αυτοί υδρογονάνθρακες διαφέρουν μόνον ως προς την διαμόρφωση του ασύμμετρου κέντρου στο C-5. Όπως φαίνεται και από τα σχήματα, στο χοληστάνιο οι δύο κυκλοεξανικοί δακτύλιοι A και B έχουν *trans*-γεωμετρία, ενώ στο κοπροστάνιο είναι *cis* (σημειώστε θέση του H στο C-5 και της μεθυλομάδος στο C-10). Η αλλαγή αυτή της γεωμετρίας των δύο δακτυλίων έχει σημαντικές επιπτώσεις στο μοριακό σχήμα που προκύπτει. Οι υδρογονάνθρακες χοληστάνιο και κοπροστάνιο είναι λοιπόν ζεύγος διαστερομερών και επιμερείς ως προς το C-5. Έχουν 8 χειρόμορφα κέντρα και επομένως δίνουν  $2^8=256$  διαστεροϊσομερή. Θεωρητικά, είναι δυνατόν οι τέσσερις δακτύλιοι A, B, C, D να συνδέονται μεταξύ τους με *cis* ή *trans* σύνδεση. Στα φυσικά όμως στεροειδή παρατηρείται μία συγκεκριμένη θέση των

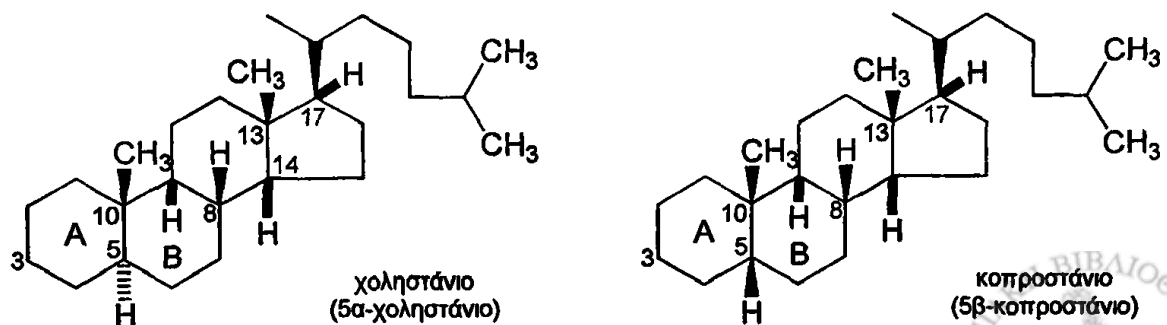


δακτυλίων, ελαττώνοντας έτσι τον πιθανό αριθμό διαμορφομερών. Οι δακτύλιοι A/B είναι είτε trans (χοληστάνιο) είτε cis (κοππροστάνιο), οι B/C είναι πάντα trans, ενώ οι C/D είναι συνήθως trans και σπανίως cis (π.χ. στα καρδενολίδια: cardenolides, και μπουφα-διενολίδια: bufadienolides). Οι στερεοχημικές αυτές παρατηρήσεις ισχύουν μόνον στην περίπτωση που έχουμε κορεσμένα συστήματα δακτυλίων. Όταν υπάρχει διπλός δεσμός σε ένα από τα κυκλοεξάνια τότε χάνεται η δυνατότητα σχηματισμού cis/trans ισομέρειας στη σύνδεση των δακτυλίων (βλέπε δομή χοληστερόλης όπου έχουμε διπλό δεσμό στο C-5). Η παρουσία ενός διπλού δεσμού στο κυκλοεξάνιο μετατρέπει την διαμόρφωση ανακλίντρου (καρέκλας) στην μορφή ψευδοανακλίντρου ή ημι-ανακλίντρου:



Σχήμα 5: Διαμόρφωση ψευδοανακλίντρου.

Ο τρόπος γραφής των στεροειδών με την μορφή ανακλίντρου δεν είναι βέβαια απλός. Γι' αυτό συχνά βλέπουμε να χρησιμοποιείται ο απλούστερος τρόπος στον οποίο οι κυκλοεξανικοί δακτύλιοι γράφονται με τη μορφή κανονικού εξαγώνου. Οι δομές αυτές για να αποδώσουν σωστά τις στερεοχημικές ιδιότητες του μορίου χρησιμοποιούν ένα διαφορετικό συμβολισμό όπως θα δούμε παρακάτω:



Σημείωση:

Δεσμός επάνω από το επίπεδο των δακτυλίων: (β-προσανατολισμένος δεσμός (γράφεται επίσης χάριν ευκολίας και με συνεχή γραμμή)). Δεσμός κάτω από το επίπεδο των δακτυλίων: α-προσανατολισμένος (γράφεται επίσης και με διακεκομμένη γραμμή).

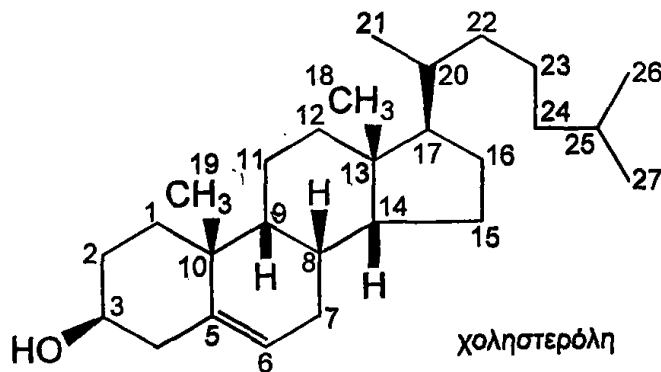
Από τους παραπάνω συμβολισμούς φαίνεται λοιπόν ότι το A/B trans του χοληστανίου γίνεται τώρα (5α) και το A/B cis του κοπροστανίου γίνεται (5β). Άρα το κοπροστανίο μπορεί να ονομαστεί και 5β-χοληστανίο. Ο συμβολισμός αυτός επεκτείνεται και στους άλλους υποκαταστάτες όπως το C-3 υδροξύλιο των στερολών που μπορεί επίσης να έχει α- ή β-προσανατολισμό. Η επιλογή α- ή β- γίνεται πάντα σε σύγκριση με τον προσανατολισμό της μεθυλομάδος στο C-10. Έτσι οι ομάδες ή υποκαταστάτες που έχουν τον ίδιο προσανατολισμό με την μεθυλομάδα αυτή ονομάζονται β-προσανατολισμένοι όσοι έχουν τον αντίθετο α-προσανατολισμένοι. Βλέπουμε λοιπόν ότι τα στεροειδή είναι μία ομάδα λιπιδίων με ιδιαίζουσες ιδιότητες σε σύγκριση με τις προηγούμενες κατηγορίες που αναφέραμε. Ο τετρακυκλικός σκελετός των στεροειδών είναι άκαμπτος (στεροειδή=στερεός). Η ακαμψία αυτή οδηγεί στην ικανότητα των στεροειδών να σχηματίζουν σταθερά συσσωρεύματα με άλλα μόρια ή στον σχηματισμό ολιγομερών κρυστάλλων. Η ιδιότητα των στεροειδών να σχηματίζουν σύμπλοκα, ιδιαίτερα με πρωτεΐνες, χρησιμοποιείται στη μεταφορά «χημικής» πληροφορίας (βλέπε δράση ορμονών). Έχουμε λοιπόν εδώ μία ομάδα ενώσεων με μεγάλη βιολογική σημασία. Ο συνολικός αριθμός των γνωστών φυσικών και συνθετικών στεροειδών είναι πολύ μεγάλος, περίπου 50 000 διαφορετικές ενώσεις. Η ταξινόμηση των στεροειδών γίνεται συνήθως με βάση την δομή (φύση υποκαταστατών) και την προέλευση (ζωοστερόλες, φυτοστερόλες, μυκοστερόλες κ.λ.π.) των μορίων.

Οι κυριότερες κατηγορίες στεροειδών είναι:

- α) Στερόλες (φέρουν υδροξύλιο).
- β) χολικά οξέα (καρβοξυλομάδα και υδροξύλια).
- γ) Στεροειδείς ορμόνες (κετονομάδες και υδροξύλια).
- δ) Καρδιακοί γλυκοσίτες (λακτονικός δακτύλιος).
- ε) Σαπωνίνες (φέρουν φουρανικό ή πυρανικό δακτύλιο).
- στ) Αλκαλοειδή (χαρακτηριστικό ο αζωτούχος δακτύλιος).
- ζ) Ομάδα της βιταμίνης-D (έχουν διπλούς δεσμούς σε συζυγία).

### 7.5.1. Στερόλες

Είναι στεροειδείς αλκοόλες. Φέρουν μία υδροξυλομάδα στη θέση C-3 και ένα υποκαταστάτη στη θέση C-17. Διακρίνονται ανάλογα με την προέλευσή τους σε ζωοστερόλες (χοληστερόλη, κοπροστερόλη), φυτοστερόλες (στιγμαστερόλη, β-σιτοστερόλη) και μυκοστερόλες (εργοστερόλη). Η σημαντικότερη στερόλη είναι η χοληστερόλη,  $C_{27}H_{45}OH$ . Είναι μία στερεά, λευκή ουσία, οπτικώς ενεργή που απαντάται σε διαφορετικές ποσότητες σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς εκτός από τα βακτήρια. Απομονώθηκε για πρώτη φορά από χολόλιθους το 1775 (Congrad). Από την απομόνωση αυτή έχει πάρει και την ονομασία (χοληστερόλη=στερεά χολή):



(ασύμμετρα κέντρα: C-3, 10, 8, 9, 13, 14, 17, 20)

Στα ζωικά κύτταρα η χοληστερόλη χρησιμεύει:

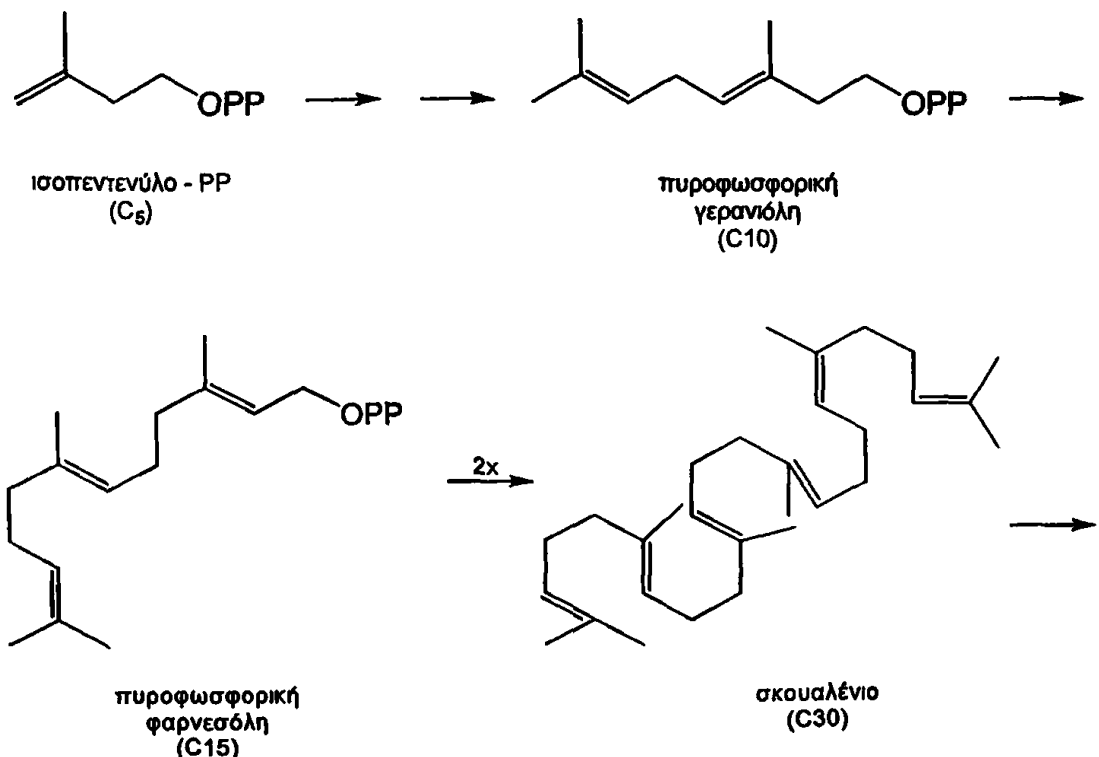
- α) σαν απαραίτητο συστατικό των μεμβρανών
- β) σαν πρόδρομος ένωση για την βιοσύνθεση των χολικών οξέων/ των ορμονών του φύλου και της βιταμίνης D.

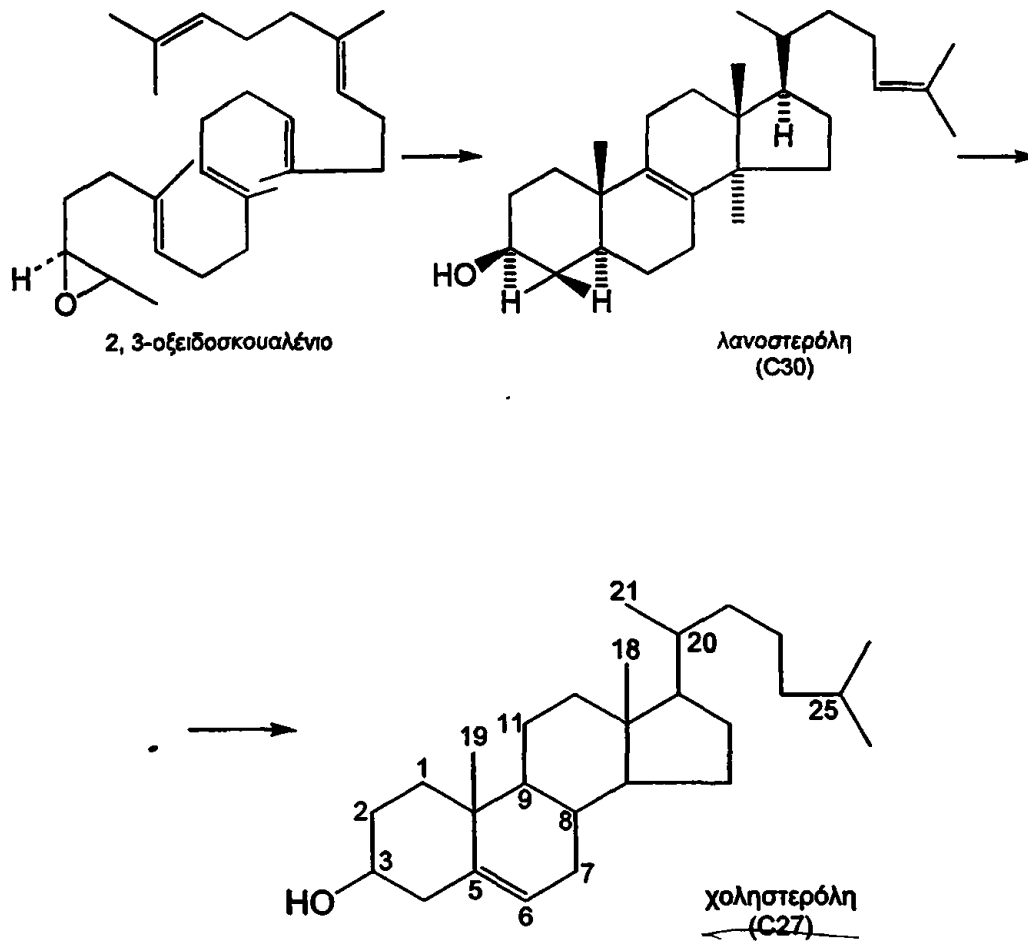
Έτσι, συναντάμε την χοληστερόλη σε όλους γενικά τους ιστούς του ανθρώπου. Ιδιαίτερα πλούσιο σε χοληστερόλη όμως είναι το κεντρικό και περιφερειακό νευρικό σύστημα. Η συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης στον ορό κυμαίνεται μεταξύ 140 mg και 330 mg/100 ml μπορεί όμως σε ορισμένες περιπτώσεις να φτάσει ως και 1 000 mg/100 ml. Υψηλές συγκεντρώσεις χοληστερόλης στο αίμα μπορούν να δημιουργήσουν αθηροσκλήρυνση, που είναι η συσσώρευση χοληστερόλης αλλά και άλλων λιπών στα εσωτερικά τοιχώματα των αρτηριών. Το αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι συχνά να σχηματίζονται θρόμβοι στις αρτηρίες αυτές και να σταματά η παροχή αίματος (οξυγόνου) στους ιστούς οι οποίοι και τελικά πεθαίνουν (έμφραγμα). Από την άλλη πλευρά γνωρίζουμε ότι τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα εξαρτώνται άμεσα από τη διατροφή. Ορισμένες τροφές είναι ιδιαίτερα πλούσιες σε χοληστερόλη όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 4: Περιεκτικότητα ορισμένων τροφίμων σε χοληστερόλη (mg/100 g).

Είδος	Ελεύθερη	Εστέρες	Σύνολο
κρέας, μοσχαρίσιο	31	85	116
συκώτι μοσχαρίσιο	136	126	262
κρέας, χοιρινό	27	71	98
κρέας, κότας	28	65	93
βούτυρο	85	102	187
τυρί	130	20	150
γάλα	28	0	28
αυγά	1484	356	1862

Ο άνθρωπος, όπως και οι περισσότεροι οργανισμοί έχουν την δυνατότητα να συνθέτουν χοληστερόλη και με αυτόν τον τρόπο καλύπτουν μεγάλο μέρος των αναγκών τους. Η βιοσύνθεση της χοληστερόλης είναι σήμερα γνωστή. Η αρχική ένωση είναι το οξικό ή ακριβέστερα το ακετυλο-συνένζυμο-Α, το οποίο με μία σειρά πολύπλοκων αντιδράσεων δίνει την χοληστερόλη. Αν και δεν είναι μεταξύ των στόχων του βιβλίου αυτού να αναπτύξει τον βιοσυνθετικό δρόμο της χοληστερόλης, πιστεύουμε ότι μια σύντομη αναφορά στις αντιδράσεις αυτές είναι πολύ χρήσιμη για την γενικότερη κατανόηση των βιοχημικών αντιδράσεων. Σε πολύ γενικές γραμμές λοιπόν, και χωρίς να γίνει αναφορά στα συγκεκριμένα ένζυμα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, μπορούμε να γράψουμε τα εξής βήματα:



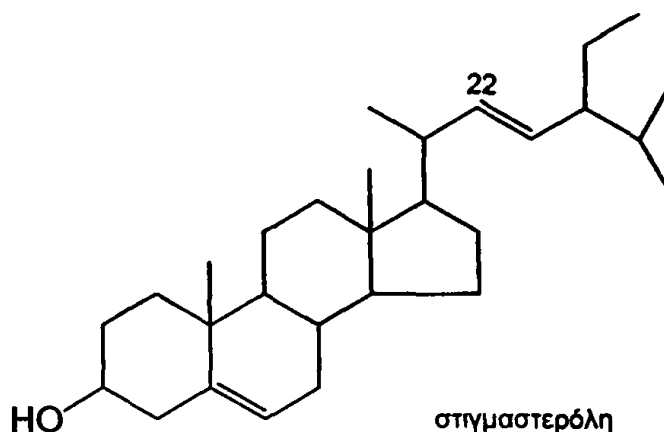


Σχήμα 6: Απλοποιημένη αναπαράσταση των σπουδαιότερων αντιδράσεων της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης.

Η λανοστερόλη, που αναφέρεται στο παραπάνω σχήμα, είναι μία στερόλη που απαντάται ως συστατικό του κεριού του μαλλιού. Η βιοχημική σημασία της έγκειται στο ότι το μόριο αυτό αποτελεί το κεντρικό στεροειδές από το οποίο με συγκεκριμένες βιοχημικές μετατροπές προέρχονται όλα τα άλλα στεροειδή.

#### Φυτικές στερόλες

Η στιγμαστερόλη,  $C_{27}H_{47}OH$ , είναι η σημαντικότερη φυτική (βρίσκεται στην σόγια) στερόλη:

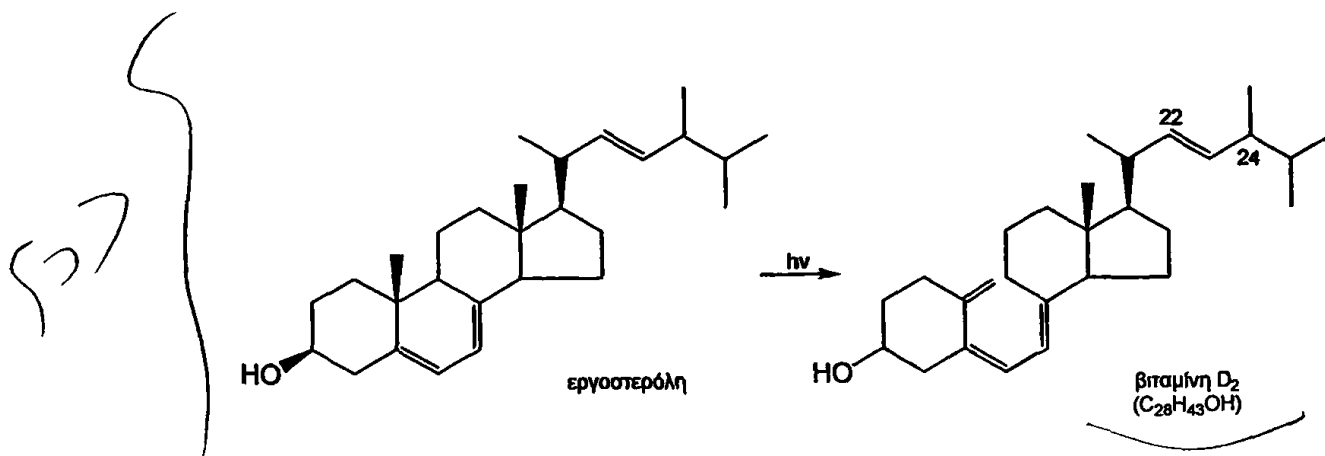


Διαφέρει από τη χοληστερόλη μόνον στον υποκαταστάτη στην θέση C-17. χρησιμοποιείται σαν αρχικό μόριο για την σύνθεση στεροειδών ορμονών.

Μία άλλη φυτοστερόλη είναι η β-σιτοστερόλη (από το σιτάρι),  $C_{29}H_{49}OH$ , που είναι ένα παράγωγο της στιγμαστερόλης με κορεσμένο όμως υποκαταστάτη.

### Μυκοστερόλες

Μεταξύ των μυκοστερολών την σημαντικότερη θέση κατέχει η εργοστερόλη ( $C_{28}H_{43}OH$ ). Το κύριο χαρακτηριστικό της εργοστερόλης είναι δύο συζυγιακοί διπλοί δεσμοί στον στερανικό σκελετό:



Η εργοστερόλη απομονώνεται από τη ζύμη. Σχηματίζει λεπτά φύλλα με σημείο τήξεως  $168^{\circ}C$ . Η εργοστερόλη μετατρέπεται με επίδραση υπεριώδους ακτινοβολίας στη βιταμίνη  $D_2$ .

### 7.5.2. Βιταμίνες - D

Η βιταμίνη D<sub>2</sub> είναι, όπως βλέπουμε στο προηγούμενο σχήμα, μία δευτεροταγής αλκοόλη και όχι ένα στεροειδές. Η πρωτεύουσα δράση της βιταμίνης αυτής εντοπίζεται στον μεταβολισμό του ασβεστίου. Αυξάνει την ικανότητα απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο και είναι απαραίτητος παράγοντας για τη σωστή ανάπτυξη των οστών. Έλλειψη της βιταμίνης D προκαλεί ραχίτισμό (αντιραχιτική βιταμίνη). Αντιραχιτική δράση έχουν μία σειρά από ενώσεις (περίπου 10) που ονομάζονται βιταμίνη-D<sub>1</sub>, -D<sub>2</sub>, -D<sub>3</sub>, κ.λ.π. Τη μεγαλύτερη σημασία παρουσιάζουν η βιταμίνη D<sub>2</sub> (που ονομάζεται και εργοκαλσιφερόλη) και η βιταμίνη D<sub>3</sub> (χοληκαλσιφερόλη). Είναι φανερό ότι η εργοκαλσιφερόλη (βλ. αντίδραση) είναι φυτικής προελεύσεως ενώ η χοληκαλσιφερόλη (από την χοληστερόλη) ζωικής προελεύσεως.

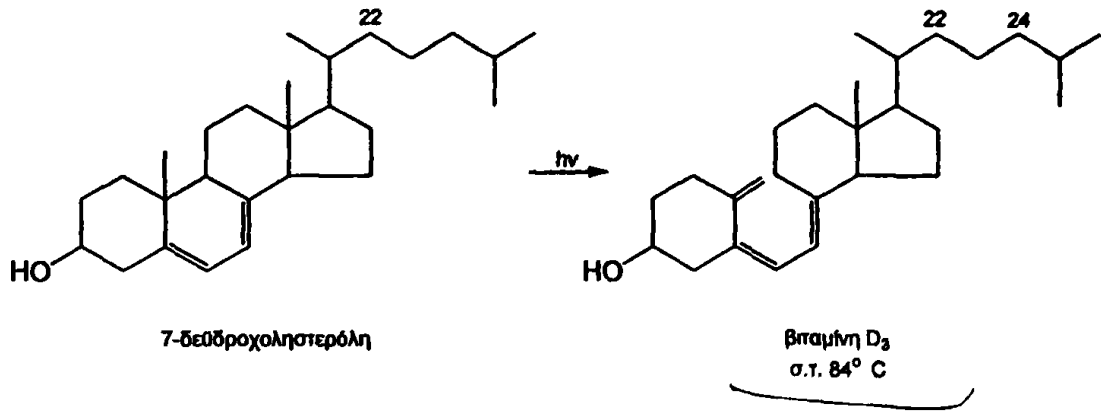
#### Βιταμίνη D<sub>2</sub>

Η βιταμίνη D<sub>2</sub> παρασκευάστηκε για πρώτη φορά το 1932 (Windaus) με φωτόλυση της εργοστερόλης. Η αντίδραση αυτή είναι αρκετά περίπλοκη και δίνει διάφορα ενδιάμεσα προϊόντα όπως η λουμιστερόλη και η ταχυστερόλη. Το τελικό προϊόν, η εργοκαλσιφερόλη (βιτ. D<sub>2</sub>) σχηματίζει άχρωμους κρυστάλλους με σ.τ. 120°C. Οι τρεις διπλοί δεσμοί της D<sub>2</sub> βρίσκονται σε συζυγία.

#### Βιταμίνη D<sub>3</sub>

Η D<sub>3</sub> βρίσκεται άφθονη μαζί με την βιταμίνη A στα ιχθυέλαια. Παράγεται από τη χοληστερόλη μέσω της 7-δεϋδροχοληστερόλης. Η 7-δεϋδροχοληστερόλη συσσωρεύεται στο δέρμα του ανθρώπου, όπου με την επίδραση υπεριώδους ακτινοβολίας παίρνουμε την χοληκαλσιφερόλη ή βιταμίνη D<sub>3</sub>. Η περιεκτικότητα του ανθρωπίνου δέρματος σε βιταμίνη D<sub>3</sub> είναι περίπου 23 ng /cm<sup>2</sup>:

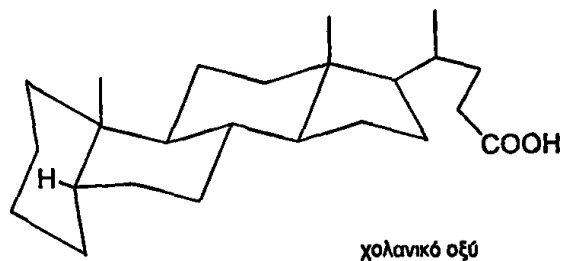




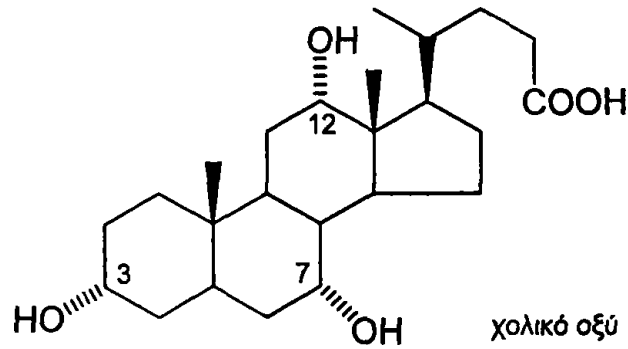
Βλέπουμε από το σχήμα ότι η D<sub>3</sub> είναι δομικά συγγενής με την D<sub>2</sub>. Διαφέρει μόνον στο ότι δεν φέρει ένα διπλό δεσμό στο C-22 και την μεθυλομάδα στο C-24. Η βιολογική δράση της D<sub>3</sub> είναι όμοια με εκείνη της D<sub>2</sub>.

### 7.5.3. Χολικά οξέα

Τα χολικά οξέα είναι καρβοξυλικά παράγωγα του 5β-χοληστανίου (cis-δομή). Στη χολή δε βρίσκονται ελεύθερα αλλά με την μορφή αμιδίων της καρβοξυλομάδος με μία αμινομάδα. Σαν πηγή αμινομάδος έχουμε συνήθως την γλυκίνη (H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-COOH) ή την ταυρίνη (H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H). Από χημική άποψη τα χολικά οξέα είναι υδροξυλιωμένα παράγωγα του χολανικού οξέος:



Από τους σημαντικότερους αντιπροσώπους θα αναφέρουμε το χολικό οξύ (3α, 7α, 12α-τριυδροχολανικό οξύ):



το δεοξυχολικό οξύ (3α, 12α-διυδροξύ-χολανικό) και το λιθοχολικό οξύ (3α-υδροξύ-χολανικό). Και τα τρία αυτά οξέα είναι οπτικώς ενεργά.

Τα χολικά οξέα συντίθενται από την χοληστερόλη στο ήπαρ και αποθηκεύονται στην χοληδόχο κύστη, από όπου διοχετεύονται στο λεπτό έντερο κατά τη διάρκεια της πέψης. Περίπου το 80% της χοληστερόλης μετατρέπεται στο ήπαρ με αυτόν τον τρόπο σε χολικά οξέα.

Τα χολικά οξέα έχουν μία σειρά από σημαντικές βιολογικές ιδιότητες:

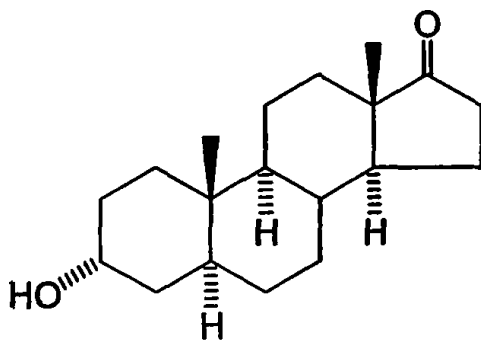
- α) Είναι προϊόντα αποικοδόμησης της χοληστερόλης. Με τον τρόπο αυτό απομακρύνεται μεγάλο ποσοστό χοληστερόλης από τον οργανισμό μέσω των κοπράνων.
- β) Σχηματίζουν γαλακτώματα με διάφορα λίπη και έτσι διευκολύνουν την απορρόφησή τους από τα εντερικά τοιχώματα.
- γ) Διαλυτοποιούν την χοληστερόλη σχηματίζοντας μικτά μικύλλια.

#### 7.5.4. Ορμόνες του φύλου

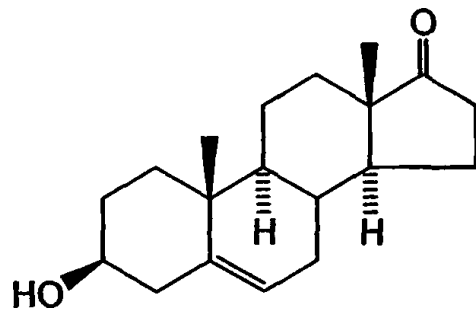
Οι ορμόνες του φύλου (sex hormones), παράγονται στους όρχεις, στις ωοθήκες και στη δικτυωτή στιβάδα (zona reticularis) του φλοιού των επινεφριδίων. Ρυθμίζουν τον αναπαραγωγικό κύκλο και τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου στον άνθρωπο. Διακρίνονται σε ανδρογόνα και οιστρογόνα. Η ονομασία αυτή σημειώνουμε ότι αναφέρεται στη φυσιολογική δράση των ουσιών αυτών και όχι στην προέλευσή τους. Δομικά, οι ορμόνες του φύλου συγγενεύουν με την χοληστερόλη.

Ανδρογόνα

Οι πρώτοι αντιπρόσωποι της ομάδος αυτής, η *ανδροστερόνη* ( $C_{19}H_{30}O_2$ ) και η *5-δεύδροανδροστερόνη* ( $C_{19}H_{28}O_2$ ) απομονώθηκαν για πρώτη φορά το 1934 από τον Butenandt από ούρα ανδρός. Είναι δύο κρυσταλλικές ενώσεις με σημεία τήξεως 183 και 148°C αντίστοιχα. Η ανδροστερόνη έχει δομή 5α-χοληστανίου ενώ η 5-δεύδροανδροστερόνη μοιάζει με τη χοληστερόλη. Το κύριο χαρακτηριστικό των δύο αυτών ανδρογόνων είναι η κετονομάδα στο C-17:

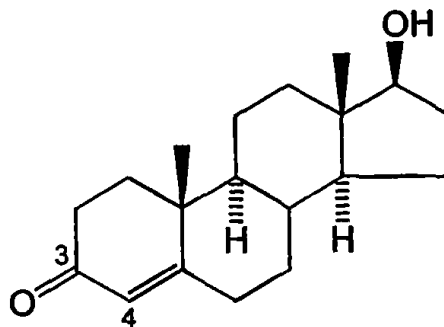


ανδροστερόνη  
(3α - ολ - 17 - ον - ανδροσάνιο)



5 - δεύδροανδροστερόνη  
(3β - ολ - 17 - ον - Δ - 5 - ανδροστένιο)

Η *τεστοστερόνη* ( $C_{19}H_{28}O_2$ ) είναι το βιολογικά σημαντικότερο ανδρογόνο. Απομονώθηκε από όρχεις βοός για πρώτη φορά το 1935 (E.Laqueur). Είναι η κύρια ανδρική ορμόνη. Παράγεται στους όρχεις τον ανδρός και είναι υπεύθυνη για την ομαλή ανάπτυξη των ανδρικών γεννητικών οργάνων καθώς και για ορισμένα άλλα δευτερεύοντα ανδρικά χαρακτηριστικά όπως η τριχοφυΐα και η μυϊκή διάπλαση:



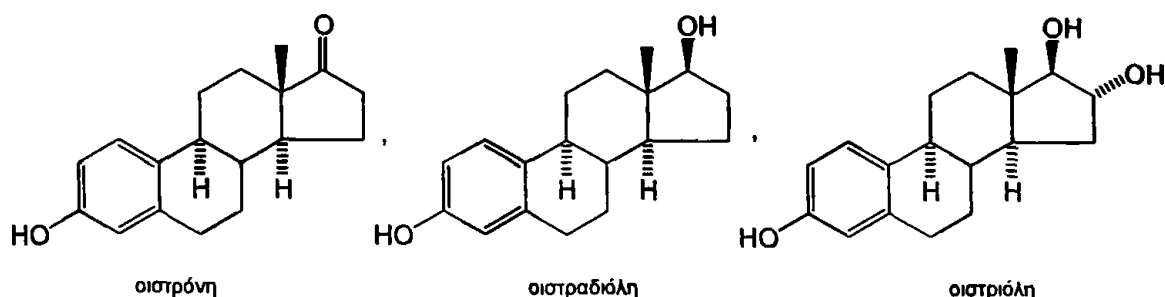
ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ

Το κύριο χημικό χαρακτηριστικό της τεστοστερόνης είναι μία κετονομάδα στον C-3 που βρίσκεται σε συζυγία με τον διπλό δεσμό στον C-4. Σχηματίζει βελονοειδείς κρυστάλλους με σημείο τήξεως 155°C και είναι όπως όλα τα στεροειδή αδιάλυτη στο νερό.

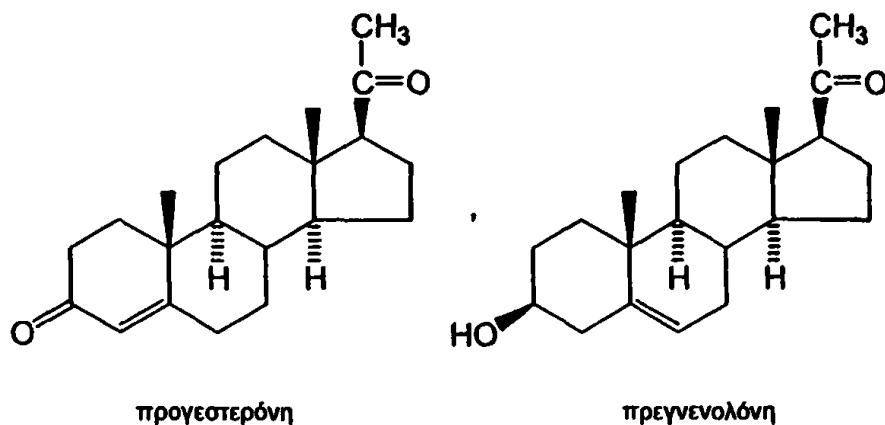
### Οιστρογόνα

Οι θηλυκές ορμόνες του φύλου ρυθμίζουν τον αναπαραγωγικό κύκλο και την κύηση. Εξωτερική ένδειξη των λειτουργιών του αναπαραγωγικού κύκλου στην γυναίκα είναι η έμμηνος ρύση ενώ στα ζώα ο οίστρος. Έτσι οι θηλυκές ορμόνες του φύλου είναι δύο ειδών: τα οιστρογόνα και τα γεσταγόνα.

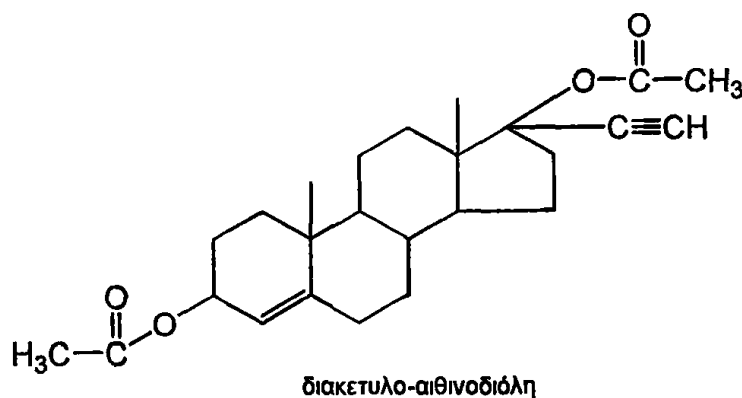
Τα κυριότερα οιστρογόνα είναι η οιστρόνη, (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>) ή οιστραδιόλη (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>) και η οιστριόλη (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>):



Όπως φαίνεται από τις δομές των οιστρογόνων οι ορμόνες αυτές έχουν το A δακτύλιο αρωματικό δίνοντας έτσι στο C-3 υδροξύλιο χαρακτήρα φαινολικού υδροξυλίου. Η οιστραδιόλη είναι το κύριο οιστρογόνο. Εκκρίνεται από τις ωοθήκες της γυναικός και προετοιμάζει το εσωτερικό της μήτρας για την εγκατάσταση ενός γονιμοποιημένου ωαρίου. Η οιστραδιόλη είναι επίσης υπεύθυνη και για την ανάπτυξη των δευτερογενών θηλυκών χαρακτηριστικών της γυναίκας. Από την ομάδα των γεσταγόνων η σημαντικότερη ορμόνη είναι η προγεστερόνη (C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>). Συντίθεται με οξείδωση της χοληστερόλης:

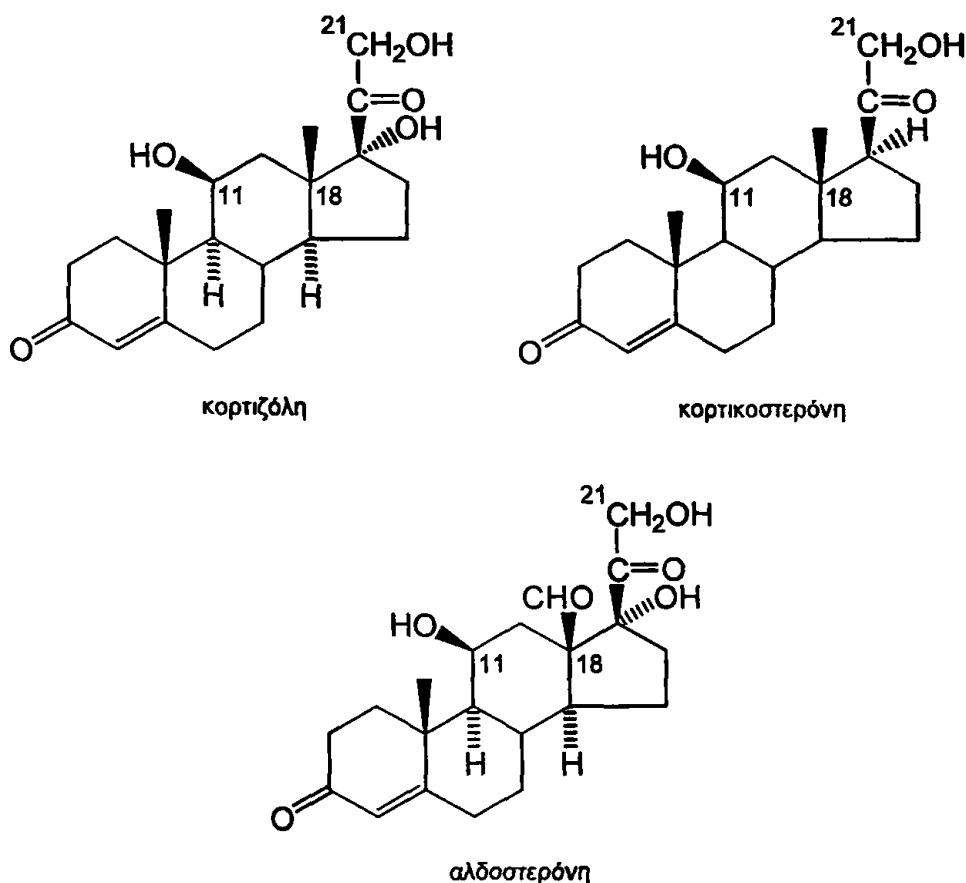


Ο κύριος ρόλος της προγεστερόνης είναι να διατηρεί την κύηση. Παράγεται από το ωχρό σωμάτιο (*corpus luteum*) και από τον πλακούντα όταν επέλθει γονιμοποίηση ενός ωαρίου. Η συνεχής παραγωγή προγεστερόνης μετά την γονιμοποίηση διατηρεί την κύηση και εμποδίζει την ωρίμανση άλλου ωαρίου όσο διαρκεί η κύηση. Εάν δεν επέλθει γονιμοποίηση τότε η παραγωγή προγεστερόνης ελαττώνεται και επανέρχεται η έμμηνος ρύση. Η ιδιότητα αυτή της προγεστερόνης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή αντισυλληπτικών παρασκευασμάτων. Η προγεστερόνη χάνει όμως την δραστικότητα της όταν χορηγείται από το στόμα και γι' αυτό δεν είναι κατάλληλη για το σκοπό αυτό. Εντατικές έρευνες στον τομέα αυτό έδωσαν σύντομα έναν αριθμό συνθετικών στεροειδών που μπορούν, όταν παίρνονται τακτικά, να είναι αρκετά αποτελεσματικά. Το δραστικότερο αντισυλληπτικό παρασκεύασμα που έχει μελετηθεί περιέχει ένα ανάλογο της προγεστερόνης, την *διακετυλο-αιθινοδιόλη*:



### 7.5.5. Κορτικοειδή: Ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων

Τα κορτικοειδή είναι ορμόνες δομικά συγγενείς με την προγεστερόνη. Παράγονται στο φλοιό των επινεφριδίων (cortex=φλοιός) μετά από ενεργοποίηση από την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH). Η φυσιολογική δράση των κορτικοειδών συνοψίζεται αφ' ενός μεν στον έλεγχο των ηλεκτρολυτών (κυρίως  $K^+$  και  $Na^+$ ) αφ' ετέρου δε στον έλεγχο του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Διακρίνονται λοιπόν σε δύο κατηγορίες: τα αλατοκορτικοειδή και τα γλυκοκορτικοειδή. Όλα τα κορτικοειδή έχουν 21 άτομα άνθρακος. Οι σπουδαιότερες ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων είναι η κορτιζόλη ( $C_{21}H_{30}O_5$ ), η κορτικοστερόνη ( $C_{21}H_{30}O_4$ ), η δεσοξυκορτικοστερόνη ( $C_{21}H_{29}O_3$ ) και η αλδοστερόνη ( $C_{21}H_{28}O_5$ ):

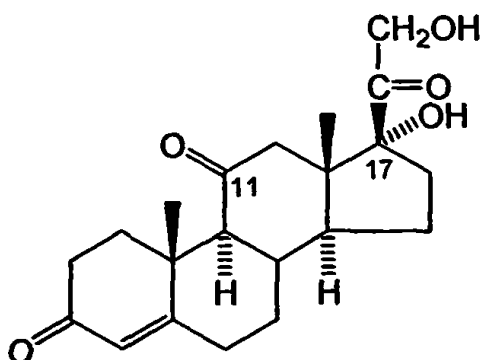


Τα τρία αυτά κορτικοστεροειδή έχουν την χαρακτηριστική 11  $\beta$ -OH ομάδα στη θέση C-11. Η δεσοξυκορτικοστερόνη διαφέρει από την

κορτικοστερόνη μόνον στο ότι δεν έχει αυτή την ομάδα.

Η αλδοστερόνη έχει την ιδιότητα να σχηματίζει σε διαλύματα ημιακετάλη μεταξύ του C-18 καρβονυλίου και της C-21 υδροξυλομάδας. Λειτουργικά, η κορτικοστερόνη, δεσοξυκορτικοστερόνη και αλδοστερόνη ανήκουν στην κατηγορία των αλατοκορτικοειδών (mineral corticoids), ενώ η κορτιζόλη στα γλυκοκορτικοειδή. Όλα τα κορτικοειδή προέρχονται βιοσυνθετικά από τη χοληστερόλη. Η βιολογική δράση των αλατοκορτικοειδών (ειδικά της αλδοστερόνης) είναι στους νεφρούς με αποτέλεσμα την κατακράτηση του νατρίου και απέκκριση καλίου. Η κορτιζόλη εκτός από την αντιφλεγμονώδη δράση της, διεγείρει την σύνθεση γλυκογόνου στο συκώτι, αυξάνει την παροχή γλυκόζης και την αποικοδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών.

Εκτός από τα κορτικοειδή που αναφέραμε έχουμε επίσης και την κορτεξόνη (11-δεσοξυ-κορτικοστερόνη), την κορτιζόνη (11-δεϋδρο-17α-υδροξυ-κορτικοστερόνη) και την πρεδνιζόνη (Δ<sup>1</sup>-δεϋδρο-κορτιζόνη). Οι ορμόνες αυτές είναι γνωστές για τις θεραπευτικές τους ιδιότητες σε περιπτώσεις όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, φλεγμονές κ.ά.



κορτιζόνη

Η ανακάλυψη της κορτιζόνης, του σημαντικού αυτού μορίου για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, είναι ένα ακόμη παράδειγμα της συνεργασίας μεταξύ ιατρών και χημικών για την επίλυση ενός σημαντικού ιατρικού προβλήματος.



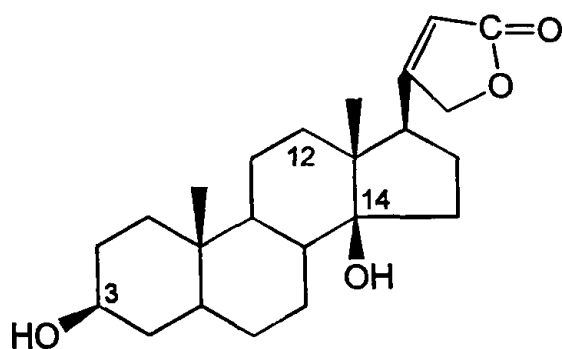
Δυο ανεξάρτητοι ερευνητές, ο ρευματολόγος P. Hench και ο χημικός E. Kendall ερευνούσαν εκχυλίσματα του φλοιού των επινεφριδίων για διαφορετικούς λόγους ο καθένας. Η συνεργασία τους ξεκίνησε το 1941 όταν συναντήθηκαν σε ένα συνέδριο και αποφάσισαν να ενώσουν τις προσπάθειές τους.

Τα αποτελέσματα της συνεργασίας αυτής οδήγησαν στην απομόνωση της κορτιζόνης και στην ταυτοποίηση της δράσης της στην ρευματοειδή αρθρίτιδα.

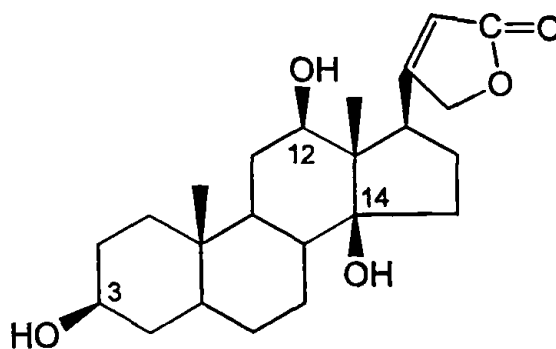
Στους δυο αυτούς επιστήμονες καθώς και στο χημικό T. Reichstein απενεμήθει το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής το 1950 για την απομόνωση και κλινική εφαρμογή της κορτιζόνης.

#### 7.5.6. Καρδενολίδια (καρδιακοί γλυκοσίτες)

Τα καρδενολίδια (cardenolides) είναι μία ιδιαίτερη ομάδα φυτικών στεροειδών με σημαντικές φαρμακευτικές ιδιότητες. Σε αντίθεση με τα άλλα στεροειδή έχουν τους δακτυλίους C/D σε *cis*-σύνδεση. Απαντώνται με τη μορφή γλυκοζιδίων (από την 3β-OH ομάδα) στα φύλλα ορισμένων ειδών δακτυλίτιδας, ειδικά στην *Digitalis purpurea*. Οι σπουδαιότερες ενώσεις της ομάδος είναι: η *διγίτοξίνη* και η *διγοξίνη*. Μετά από όξινη υδρόλυση της υδατανθρακικής ομάδος παίρνουμε τα στεροειδή *διγίτοξιγενίνη* ( $C_{23}H_{34}O_4$ ) και *διγοξιγενίνη* ( $C_{23}H_{34}O_5$ ):



διγίτοξιγενίνη



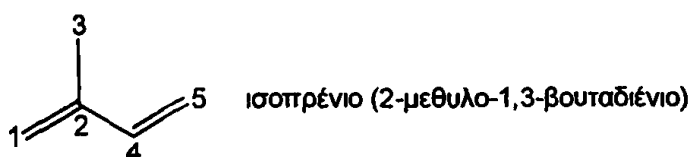
διγοξιγενίνη



Τα γλυκοσίδια, και ιδιαίτερα η διγιοξίνη, έχουν πολύ ισχυρή δράση επάνω στην λειτουργία της καρδιάς (καρδιακοί γλυκοζίτες). Μικρές ποσότητες των γλυκοσιδίων χρησιμοποιούνται θεραπευτικά για τη ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας.

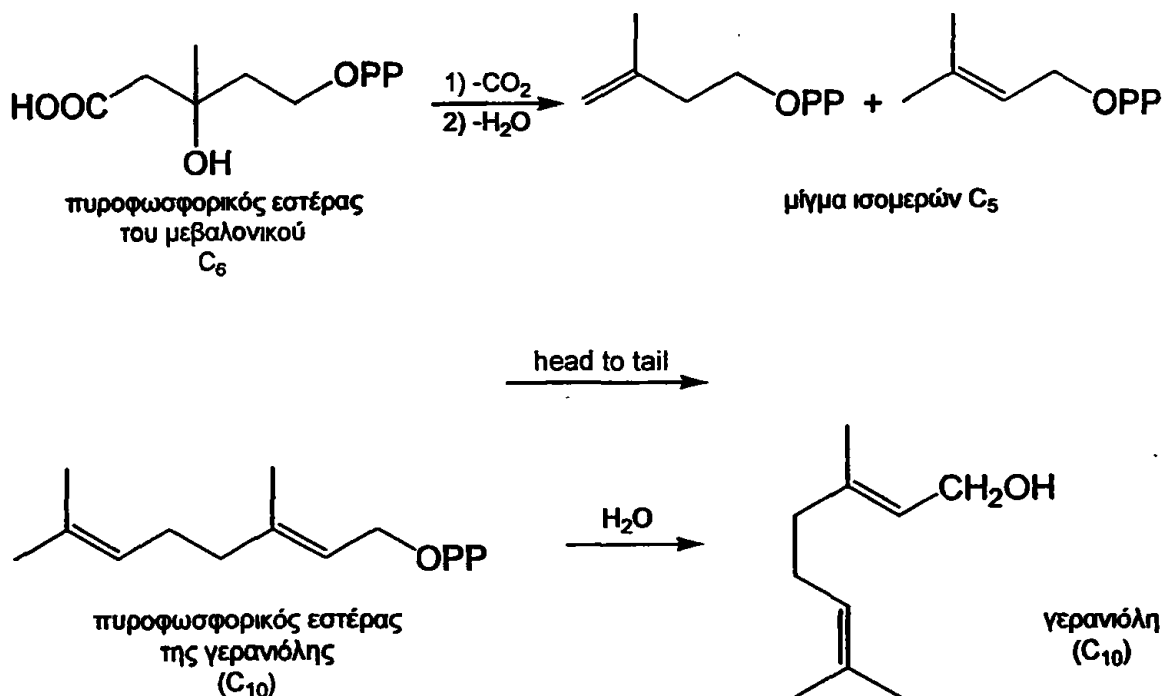
### 7.6. Τερπένια

Αποτελούν μία πολυπληθή ομάδα φυσικών προϊόντων με κοινό δομικό χαρακτηριστικό το ότι μπορούν να θεωρηθούν ότι αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες **ισοπρενικές ομάδες: ισοπρένιο**.



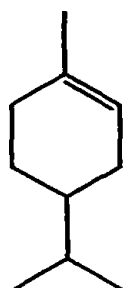
Η ομάδα των τερπενίων περιλαμβάνει εκτός από υδρογονάνθρακες και αλκοόλες, αιθέρες, αλδεΐδες και κετόνες. Η ταξινόμηση των τερπενίων γίνεται συνήθως ανάλογα με τον αριθμό των ισοπρενικών μονάδων στο μόριό τους. Έτσι, έχουμε τα απλά τερπένια ( $C_{10}$ , σαν διμερή του ισοπρενίου), τα σεσκουιτερπένια ( $C_{15}$ ), τα διτερπένια ( $C_{20}$ ), τα τριτερπένια ( $C_{30}$ ), και τα τετρατερπένια ( $C_{40}$ ). Στις ομάδες αυτές προστίθενται και τα μακρομοριακά πολυτερπένια ή πολυπρένια  $(C_5H_8)_n$  στα οποία ανήκει μεταξύ άλλων και το φυσικό καουτσούκ. Η σύνδεση των ισοπρενικών ομάδων μεταξύ τους γίνεται είτε με την μορφή «κεφαλή με ουρά» (head to tail), δηλαδή 5→1 (βλ. σχήμα ισοπρενίου), είτε «ουρά με ουρά» (tail to tail) δηλαδή 5→5. Από τη σύνδεση αυτή προκύπτουν τα διάφορα τερπένια που μπορεί να είναι άκυκλα, κυκλικά ή και δίκυκλα (bicyclic) προϊόντα. Η πρόδρομος ένωση στην βιοσύνθεση των τερπενίων είναι το **μεβαλονικό οξύ** (το ισοπρένιο δεν απαντάται στην φύση). Το μεβαλονικό, ( $C_6$ ), σχηματίζεται από τρία μόρια οξικού οξέος. Σε γενικές γραμμές η βιοσύνθεση των απλών τερπενίων ακολουθεί τα εξής στάδια:



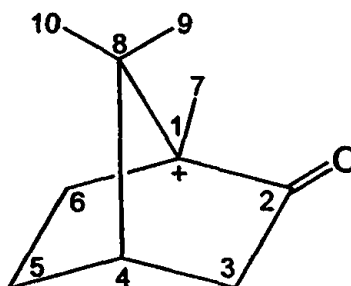


Σχήμα 7: Βιοσύνθεση απλών τερπενίων.

Τα απλά τερπένια, (C<sub>10</sub>), συναντώνται στα εκχυλίσματα από φύλλα και άνθη φυτών από όπου απομονώνονται σαν αιθέρια έλαια. Έχουν συνήθως χαρακτηριστική και ευχάριστη οσμή (π.χ. γερανιόλη, λιμονένιο) και χρησιμοποιούνται στην αρωματοποιία. Στην ομάδα αυτή ανήκει και η *καμφορά* (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O). Η καμφορά είναι μία δίκυκλη κετόνη που απομονώνεται από το ξύλο του ομώνυμου δένδρου (*Laurus camphora*):



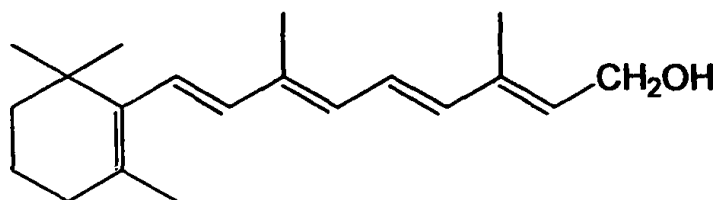
λιμονένιο



(+) καμφορά

Η φυσική καμφορά είναι δεξιόστροφος. Σχηματίζει άχρωμους κρυστάλλους με σ.τ. 177°C και έχει μία χαρακτηριστική οσμή.

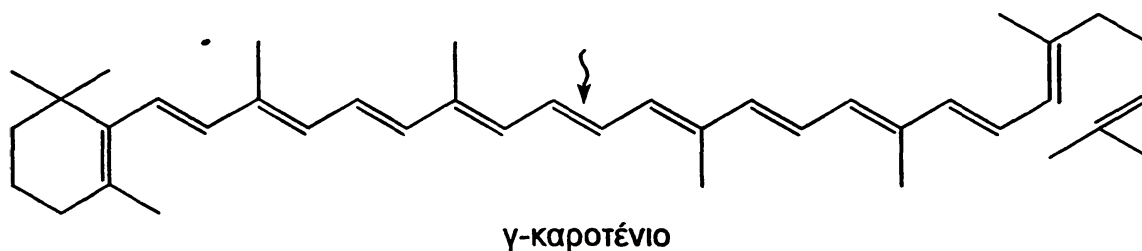
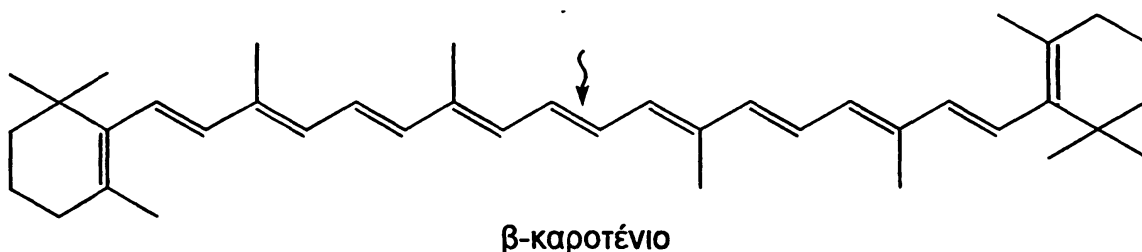
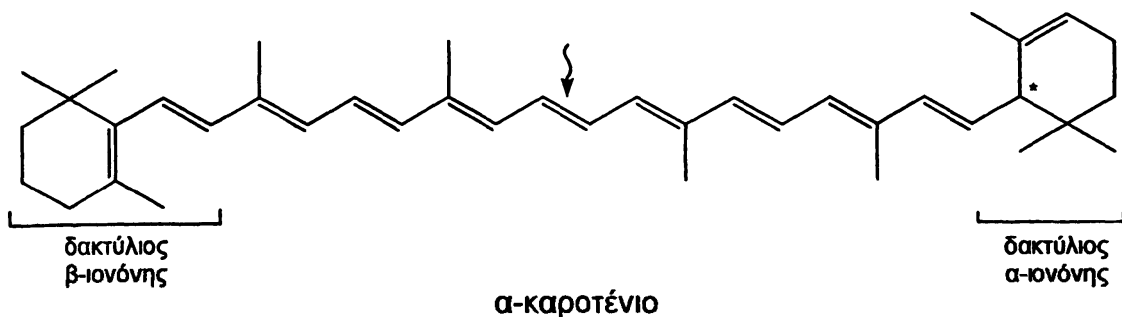
Χρησιμοποιούνταν παλαιότερα φαρμακευτικά για διέγερση της καρδιακής λειτουργίας. Η βιταμίνη-A (ή A<sub>1</sub> όπως επίσης ονομάζεται) ανήκει στα διτερπένια (C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O):



βιταμίνη A (ρετινόλη)

Η ρετινόλη απαντάται μόνον στο ζωικό βασίλειο. Κύρια πηγή της ρετινόλης είναι το συκώτι ψαριών τα αυγά και το γάλα. Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1931 από τον Karrer. Η προβιταμίνη βρίσκεται στα φυτά και ανήκει στην ομάδα των καροτενοειδών που είναι φυτικές χρωστικές. Έλλειψη βιταμίνης-A (ή προβιταμίνης) οδηγεί σε ελάττωση του ρυθμού ανάπτυξης του οργανισμού. Η δράση της βιταμίνης είναι κυρίως στον βλεννογόνο των ματιών (ξηροφθαλμία) αλλά και του αναπνευστικού και πεπτικού συστήματος.

Τα καροτενοειδή ανήκουν στην κατηγορία των τετρατερπενίων (C<sub>40</sub>). Είναι φυσικά πολυένια με έντονο χρώμα. Αποτελούνται από μεγάλο αριθμό συζυγιακών διπλών δεσμών που δρουν σαν χρωμοφόρο. Τα σημαντικότερα καροτενοειδή είναι: το καροτένιο (C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>) και η λουτεΐνη (C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>O<sub>2</sub>). Το καροτένιο βρίσκεται στα πράσινα φύλλα των φυτών καθώς και σε ορισμένα άνθη και φρούτα. Στους ζωικούς οργανισμούς συναντάται στο γάλα και στο λίπος. Από τα καρότα έχουν απομονωθεί τρία ισομερή του καροτενίου που ονομάστηκαν α-, β- και γ-καροτένιο:



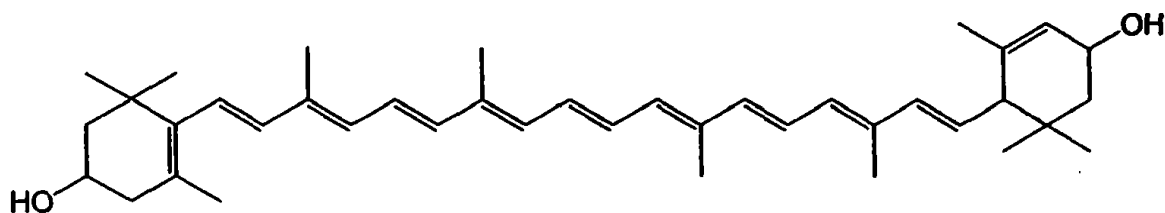
Σημειώνουμε ότι στα φυσικά καροτένια η πλειοψηφία των διπλών δεσμών έχει trans-γεωμετρία.

Το α-καροτένιο είναι το μόνο ισομερές που είναι οπτικώς ενεργό. Σαν προβιταμίνη-Α, το α-καροτένιο έχει το ήμισυ της δραστηριότητας του β-καροτενίου. Αυτό οφείλεται στην θέση του διπλού δεσμού στον δακτύλιο της α-ιονόνης (το ήμισυ του μορίου δεν είναι δραστικό).

Το β-καροτένιο, με τους δύο δακτυλίους της β-ιονόνης, είναι η *προβιταμίνη Α*. Το μόριό της είναι συμμετρικό ως προς τον κεντρικό διπλό δεσμό (βλ. σχήμα). Σχηματίζει επίπεδους κρυστάλλους ερυθρού χρώματος με σ.τ. 184°C. Το β-καροτένιο διασπάται ενζυματικά στον βλεννογόνο του εντέρου σε δύο μόρια βιταμίνης Α.

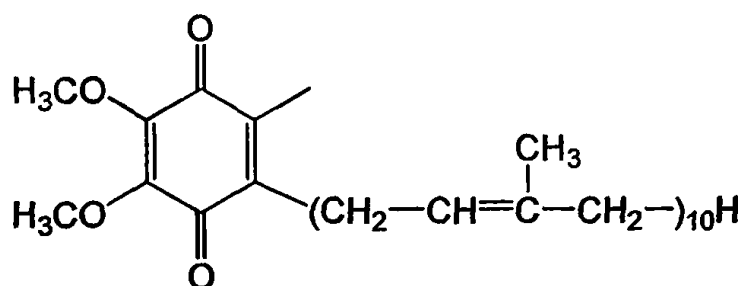
Το γ-καροτένιο διαφέρει από το β-ισομερές στο ότι φέρει στο ένα άκρο μόνον τον δακτύλιο της β-ιονόνης.

Εκτός των καροτενοειδών τα πράσινα φύλλα περιέχουν και κίτρινες χρωστικές που ονομάζονται φυλλοξανθίνες. Αυτές είναι οι χρωστικές εκείνες που είναι υπεύθυνες για το κίτρινο χρώμα που παίρνουν τα φύλλα το φθινόπωρο, όταν η χλωροφύλλη έχει πλέον αποικοδομηθεί. Στις φυλλοξανθίνες ανήκει και η *λουτεΐνη* ( $C_{40}H_{56}O_2$ ):



λουτεΐνη: (3,3-διυδροξυ-α-καροτένιο)

Μια πολύ σημαντική ένωση που περιέχει επίσης επαναλαμβανόμενες μονάδες ισοπρενίου είναι η ουβικινόνη ή συνένζυμο  $Q_{10}$  (ο αριθμός 10 αναφέρεται στον αριθμό των μονάδων ισοπρενίου στην πλάγια αλυσίδα του μορίου):



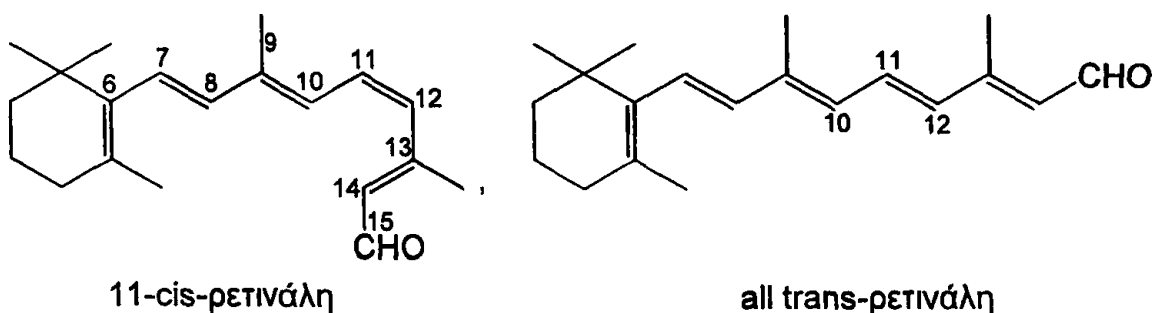
Συνένζυμο  $Q_{10}$

Η ουβικινόνη βρίσκεται πρακτικά σε όλα τα ζωντανά συστήματα (εξ' ου και το όνομα). Είναι μια λιποδιαλυτή ένωση που συναντάται κυρίως στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων με κυρίαρχο ρόλο στο σύστημα μεταφοράς ηλεκτρονίων γνωστό επίσης και με τα την ονομασία αναπνευστική αλυσίδα.

### 7.6.1. Ο χημικός μηχανισμός της όρασης

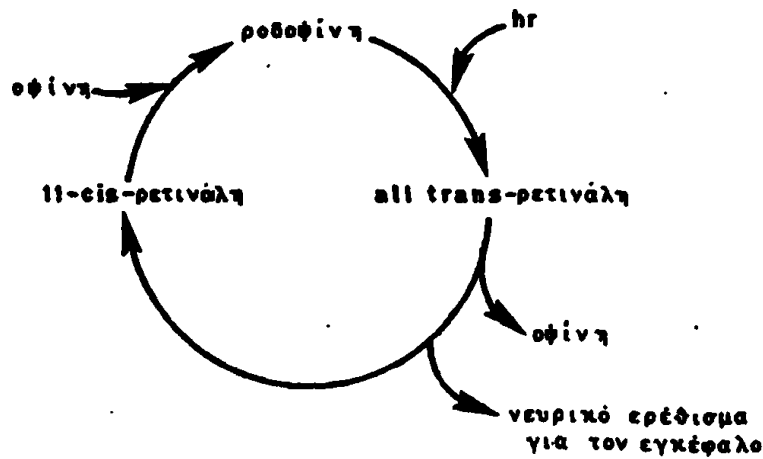
Look

Ο μηχανισμός με τον οποίο το μάτι αποκτά τη δυνατότητα να ανταποκρίνεται στο φως και στα διάφορα χρώματα δεν είναι ακόμη γνωστός σε όλες του τις λεπτομέρειες. Σήμερα είμαστε όμως σε θέση, κυρίως μετά από τις μελέτες του G. Wald, να κατανοήσουμε αρκετά καλά ορισμένους χημικούς μηχανισμούς της όρασης. Όπως γνωρίζουμε, το μάτι έχει δύο είδη φωτοϋποδοχέων: τα ραβδία (για το φως) και τα κωνία για την αίσθηση κυρίως των χρωμάτων. Κάθε ραβδίο θα πρέπει να περιέχει ένα σχετικά μεγάλο αριθμό (μερικά εκατομμύρια) ενός συνθέτου μορίου που ονομάζεται *ροδοψίνη*. Η ροδοψίνη αποτελείται από την πρωτεΐνη οψίνη και από ένα παράγωγο της βιταμίνης-A, την 11-cis-ρετινάλη. Η 11-cis-ρετινάλη προέρχεται από ισομερίωση της ρετινόλης και οξείδωση της πρωτοταγούς υδροξυλομάδος σε καρβονυλομάδα:



Πιστεύεται ότι η πρωτεΐνη οψίνη συνδέεται μέσω ενός αμινοξέος, της λυσίνης, με την αλδεϋδομάδα της 11-cis-ρετινάλης με τον γνωστό τρόπο των βάσεων Schiff. Η ροδοψίνη είναι μία κόκκινη χρωστική με μεγάλη ευαισθησία στο φως. Παρουσία φωτός (ένα quantum,  $h\nu$ , φωτός αρκεί για την αντίδραση) παρατηρείται απορρόφηση του φωτός από την ροδοψίνη και στη συνέχεια μετατροπή του 11-cis-διπλού δεσμού σε απλό δεσμό. Ο απλός αυτός δεσμός μπορεί να επιτρέψει στροφή του μορίου στο σημείο εκείνο και να ακολουθήσει σχηματισμός ενός σταθερότερου

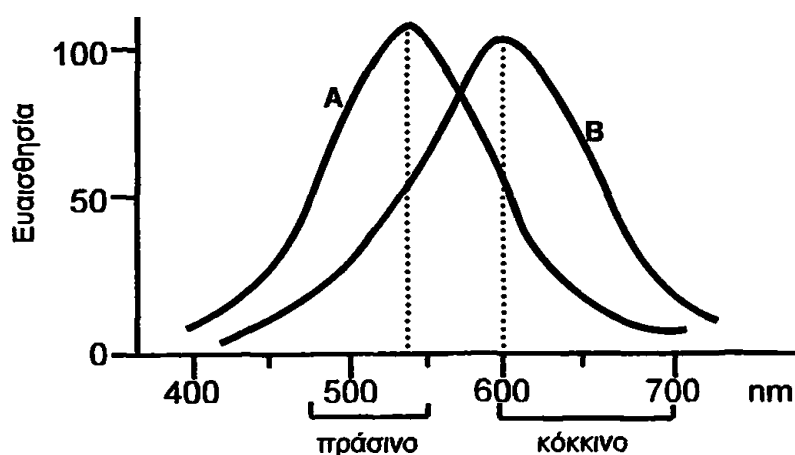
trans-διπλού δεσμού που μας δίνει την all-trans-ρετινάλη. Συνεπώς όλη η δράση του φωτός επάνω στην ροδοψίνη δεν είναι παρά μία ισομερείωση του cis-δεσμού σε trans. Μετά την ισομερείωση ακολουθεί η αποδέσμευση της οψίνης και απελευθέρωση της trans-ρετινάλης. Αυτό γίνεται, σύμφωνα με το μοντέλο του G. Wald, διότι η all-trans-ρετινάλη δεν μπορεί να δεσμεύσει την οψίνη τόσο ισχυρά όσο η 11-cis-ρετινάλη. Η all-trans-ρετινάλη που ελευθερώθηκε ισομερειώνεται στην συνέχεια σε 11-cis-ρετινάλη για να συμπληρωθεί ένας κύκλος:



Σχήμα 8: Κύκλος αντιδράσεων στα ραβδία.



Η αντίδραση λοιπόν της ροδοψίνης είναι αντιστρεπτή:



Σχήμα 9: Συνάρτηση ευαισθησίας ματιού με μήκος κύματος του φωτός. A=μάτι προσαρμοσμένο στο σκοτάδι. B=μάτι προσαρμοσμένο στο άπλετο φως.

Παρατηρήθηκε ότι η  $v_2 = 10 \cdot v_1$ . Λόγω αυτής της διαφοράς της ταχύτητας των αντιδράσεων το μάτι χρειάζεται στο σκοτάδι μερικά λεπτά για να μπορέσει να προσαρμοστεί, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό σε όλους. Μία άλλη ιδιότητα του ματιού μας είναι η διαφορετική ευαισθησία του διάφορα χρώματα. Η ροδοψίνη απορροφά το πράσινο φως εντονότερα γι' αυτό και διακρίνουμε με το πράσινο φως περισσότερες λεπτομέρειες.

Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό στους περισσότερους οδηγούς αυτοκινήτων. Την ημέρα διακρίνουμε το κόκκινο φως των σημάτων της τροχαίας πολύ καλύτερα διότι το μέγιστο της ευαισθησίας έχει μετατοπισθεί προς τα μεγαλύτερα μήκη κύματος. Την νύκτα συμβαίνει το αντίθετο.

### 7.7. Εικοσανοειδή *Super SS*

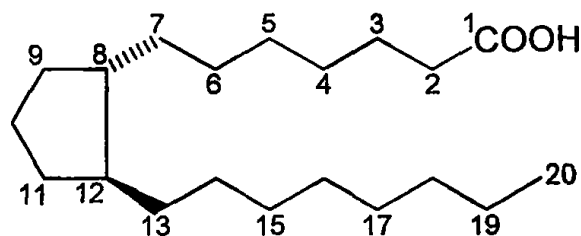
Είναι μία ομάδα φυσικών προϊόντων με σημαντικές βιολογικές ιδιότητες. Χημικά είναι λιπαρά οξέα με 20 άτομα άνθρακος. Τα μέχρι



σήμερα γνωστά εικοσανοειδή περιλαμβάνουν τις:

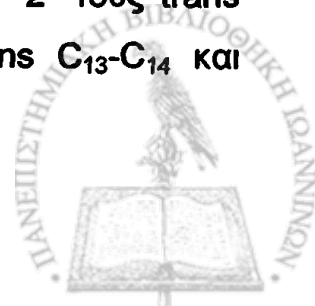
- |    |                 |                |
|----|-----------------|----------------|
| α) | Προσταγλανδίνες | ( σύμβολο PG ) |
| β) | Προστακυκλίνες  | ( » PC )       |
| γ) | Θρομβοξανία     | ( » TX )       |
| δ) | Λευκοτριένια    | ( » LT )       |

Οι προσταγλανδίνες ανακαλύφθηκαν το 1933 από τους M. Goldblatt και U.S. von Euler. Το όνομα, προσταγλανδίνες, δόθηκε από τον von Euler αρχικά για μια ουσία που απομόνωσε από το σπερματικό υγρό του ανθρώπου. Σήμερα γνωρίζουμε ότι σχεδόν όλα τα κύτταρα παράγουν προσταγλανδίνες (βρέθηκαν ακόμη και σε ορισμένα φυτά). Έχουν ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών ιδιοτήτων με τοπική όμως κυρίως δράση. Η χημική δομή των δύο κύριων σειρών των προσταγλανδινών μελετήθηκε από τον S. Bergstrom που καθιέρωσε και τον τρόπο ονομασίας τους. Οι δύο πρώτες προσταγλανδίνες ονομάστηκαν με βάση τη διαλυτότητά τους σε αιθέρα ή σε φωσφορικό ρυθμιστικό: PGE (E από αιθέρα ) και PGF (F από το «φωσφορικό» στα σουηδικά). Ο βασικός σκελετός των προσταγλανδινών είναι το C<sub>20</sub> μονοκαρβοξυλικό οξύ, το *προστανοϊκό οξύ*:



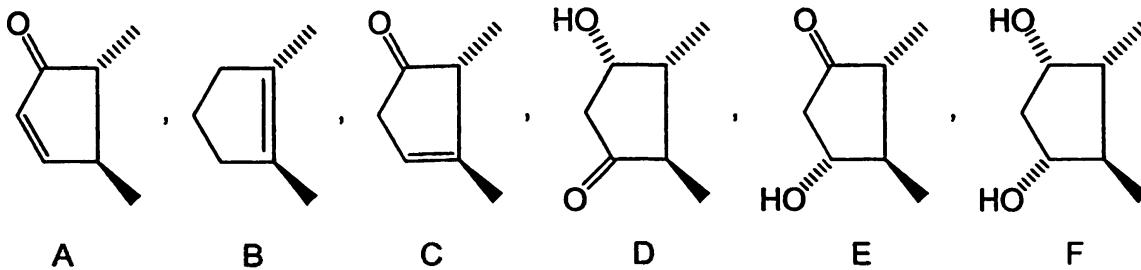
προστανοϊκό οξύ

Οι δύο κύριες σειρές προσταγλανδινών E και F έχουν από τρία μέλη: PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>3</sub> και PGF<sub>1a</sub>, PGF<sub>2a</sub>, PGF<sub>3a</sub>. Ο δείκτης 1, 2, 3 δηλώνει τον αριθμό των διπλών δεσμών στο μόριο (ο δείκτης "1" συμβολίζει την ύπαρξη του trans C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> δ.δ., ο δείκτης "2" τους trans C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> και cis C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, και ο δείκτης "3" τους δ.δ. trans C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> και

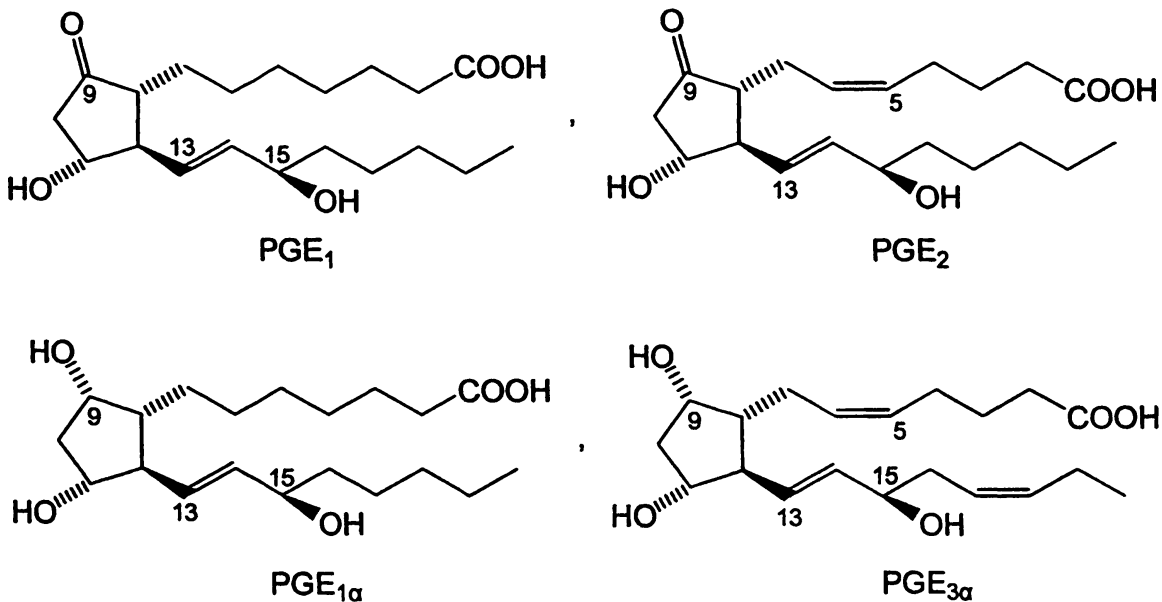


cis C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> και cis C<sub>17</sub>-C<sub>18</sub>) και το (α) τον προσανατολισμό της υδροξυλομάδας σε σχέση με τον κυκλοπεντανικό δακτύλιο.

Εκτός από τις δύο κύριες σειρές E και F είναι γνωστές ακόμη άλλες τέσσερις οι A, B, C, D που χαρακτηρίζονται όλες από το είδος και την θέση των υποκατάστατων στον κυκλοπεντανικό δακτύλιο:



Κοινό χαρακτηριστικό όλων των προσταγλανδινών είναι μία υδροξυλομάδα στο C-15 και ένας trans-διπλός δεσμός στο C-13. Όταν διαθέτουν και άλλους διπλούς δεσμούς ο δεύτερος είναι cis στο C-5 και ο τρίτος cis στο C-17:



Παρ' όλο που συναντάμε τις προσταγλανδίνες σε όλους τους ιστούς η απομόνωσή τους από βιολογικό υλικό δεν είναι αποδοτική διότι

η συγκέντρωσή τους στα κύτταρα είναι πολύ χαμηλή. Γι' αυτό και η ολική χημική σύνθεση των προσταγλανδινών ήταν το πρώτο και απαραίτητο βήμα για μία εκτεταμένη έρευνα των ιδιοτήτων των ουσιών αυτών. Όσον αφορά την βιοσύνθεση των προσταγλανδινών (αλλά και όλων των εικοσανοειδών) είναι γνωστό ότι σαν πρόδρομες ενώσεις χρησιμοποιούνται C<sub>20</sub> αλειφατικά λιπαρά οξέα με cis-διπλό δεσμό στους C-5, C-11 και C-14. Τα πολυακόρεστα αυτά λιπαρά είναι το είκοσι-8, 11, 14-τριenoϊκό, το είκοσι-5, 8, 11, 14-τετραenoϊκό (αραχιδονικό) και το είκοσι-5, 8, 11, 14, 17-πενταenoϊκό οξύ. Ας δούμε τώρα σε γενικές γραμμές τα διάφορα ενδιάμεσα της βιοσύνθεσης των εικοσανοειδών με πρόδρομο ένωση το αραχιδονικό που είναι και το κύριο C<sub>20</sub>-οξύ των ιστών:

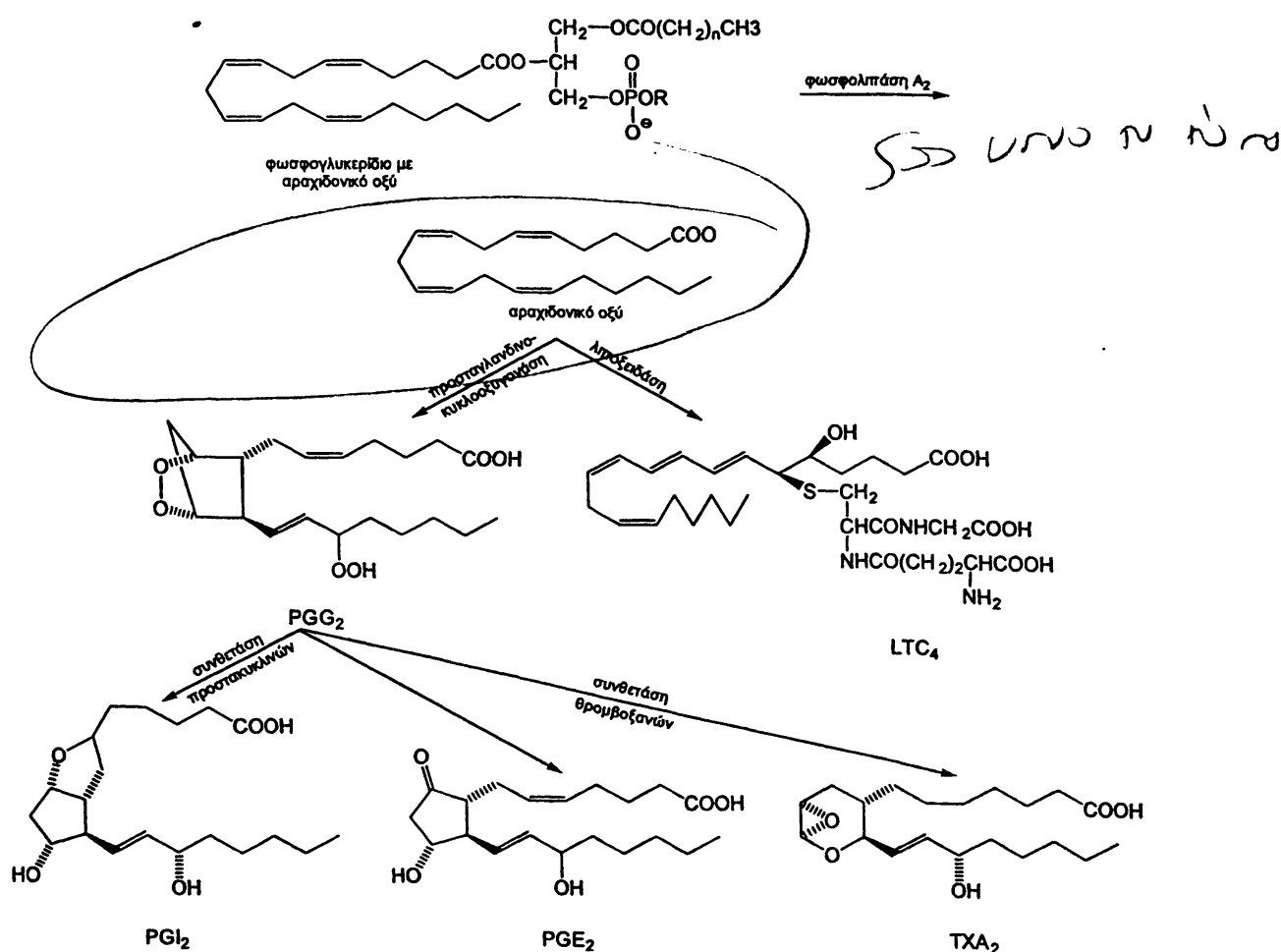
Σημειώνουμε ότι το κεντρικό μόριο του βιοσυνθετικού αυτού δρόμου είναι το ενδοπεροξειδίο PGG<sub>2</sub> το οποίο μετατρέπεται ανάλογα με τον ιστό στον οποίο γίνεται η βιοσύνθεση, σε προστακυκλίνη PGI<sub>2</sub>, σε PGE<sub>2</sub> ή σε TXA<sub>2</sub>. Η βιοσύνθεση των λευκοτριενίων (είναι συζυγικά τριένια), που επίσης ξεκινάει με το αραχιδονικό, χρησιμοποιεί ένα διαφορετικό βιοσυνθετικό δρόμο (με το ένζυμο λιποξειδάση).

Τα εικοσανοειδή συγκεντρώνουν μεγάλο ενδιαφέρον σε πολλούς κλάδους της επιστήμης όπως τη Χημεία, τη Βιοχημεία και την Ιατρική. Ο βιολογικός ρόλος των εικοσανοειδών είναι πολυσύνθετος δεν έχει όμως ερευνηθεί ακόμα διεξοδικά. Συμμετέχουν σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες, όπως η εμφάνιση της φλεγμονής, του πόνου και του πυρετού. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης και οι ιατροφαρμακευτικές εφαρμογές των ουσιών αυτών. Ορισμένα αντιπυρετικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως το ακετυλοσαλικυλικό (ασπιρίνη) και η ινδομεθακίνη μπορούν να αναστέλλουν την βιοσύνθεση των προσταγλανδινών *in vitro* και *in vivo*. Το ακετυλοσαλικυλικό συνδέεται με το ένζυμο κυκλοξυγονάση και προκαλεί τρανσακετυλίωση της ενεργούς περιοχής του ενζύμου με αποτέλεσμα να το αδρανοποιεί. Είναι γνωστό



ότι οι προσταγλανδίνες που παράγονται τοπικά στους ιστούς μετά από κάποια βλάβη προκαλούν μία φλεγμονώδη αντίδραση. Έτσι εξηγείται γιατί το ακετυλοσαλικυλικό και άλλα παρόμοια φάρμακα, που έχουν την ιδιότητα να αναστέλλουν την βιοσύνθεση των PG, έχουν αντιφλεγμονώδη δράση.

Η PGF<sub>2a</sub> επιδρά επάνω στο μυομήτριο της εγκύου γυναίκας και γι' αυτό χρησιμοποιείται για την επαγωγή του τοκετού. Γενικά μπορούμε να πούμε ότι οι PG της σειράς F προκαλούν σύσπαση των λείων μυών, αντίθετα οι προσταγλανδίνες της σειράς E προκαλούν χαλάρωση τους. Οι ιδιότητες αυτές των προσταγλανδινών έχουν βρει πρακτικές εφαρμογές στη Μαιευτική.



Σχήμα 10: Τα κυριότερα στάδια της βιοσύνθεσης των εικοσανοειδών.

Τα *θρομβοξανία* και οι *προστακυκλίνες* έχουν επίσης ενδιαφέρουσες ιδιότητες. Το  $TXA_2$  παράγεται στα αιμοπετάλια και προάγει την συσσωμάτωσή τους. Η  $PGI_2$  (προστακυκλίνη) παράγεται από το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων και είναι παρεμποδιστής της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Έχουμε λοιπόν εδώ δύο διαμετρικά αντίθετες, ιδιότητες. Με βάση τα δεδομένα αυτά οι J. Vane και συν. πρότειναν μία θεωρία σύμφωνα με την οποία η ισορροπία μεταξύ  $TXA_2$  και  $PGI_2$  είναι υπεύθυνη για την ομαλή κυκλοφορία του αίματος: Αύξηση της  $TXA_2$  οδηγεί σε σχηματισμό θρόμβου με όλα τα γνωστά επακόλουθα. Η χρήση του ακετυλοσαλικυλικού για πρόληψη εμφραγμάτων βρίσκει έτσι μία πιθανή εξήγηση. Όπως γνωρίζουμε το ακετυλοσαλικυλικό αναστέλλει τη δράση της κυκλοοξυγονάσης και επομένως και την βιοσύνθεση του θρομβοξανίου  $A_2$ .

Τα *λευκοτριένια* που ανακαλύφθηκαν σχετικά πρόσφατα στα λευκοκύτταρα είναι μία νέα σειρά μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος. Το λευκοτριένιο  $LTC_4$  (βλ. σχήμα 10) βρέθηκε να είναι η ουσία SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis).

Γενικά όλα τα εικοσανοειδή είναι σχετικά ασταθείς ενώσεις πράγμα που βέβαια δεν βοηθάει στην άμεση χρησιμοποίησή τους στην θεραπευτική. Γι' αυτό η συμβολή της συνθετικής χημείας, με την παρασκευή σταθερών αλλά εξ' ίσου δραστικών αναλόγων των ουσιών αυτών, είναι πολύ σημαντική.

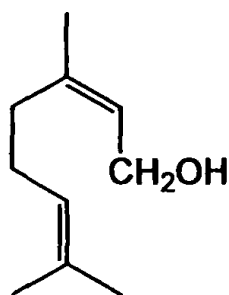
### 7.8. Φερομόνες

Η χημική επικοινωνία (chemical communication) αποτελεί τον βασικότερο και σημαντικότερο τρόπο επικοινωνίας των ζωντανών οργανισμών μεταξύ τους, αλλά και με το περιβάλλον. Η όσφρηση και η γεύση είναι οι δύο κλασσικές «χημικές αισθήσεις» που αποτελούν μέρος του γενικότερου φαινομένου που είναι η χημική επικοινωνία. Οι αισθήσεις

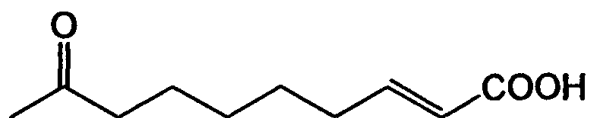


αυτές μας δίνουν την δυνατότητα να διακρίνουμε μία χημική ένωση από κάποια απόσταση ή σε άμεση επαφή. Οι μηχανισμοί των δύο αυτών αισθήσεων ανταποκρίνονται ποιοτικά και ποσοτικά σε ορισμένες χημικές ουσίες, το δε διαφοροποιημένο ερέθισμα που παράγεται στους συγκεκριμένους αισθητικούς υποδοχείς, μεταφέρεται στους ανώτερους οργανισμούς στον εγκέφαλο όπου δημιουργείται η αντίστοιχη αίσθηση. Φερομόνες ονομάζουμε τις χημικές ουσίες που εκκρίνουν διάφοροι οργανισμοί (πολλές φορές με την βοήθεια ειδικών εξωκρινών αδένων) και χρησιμεύουν για τη χημική επικοινωνία των οργανισμών αυτών. Οι φερομόνες είναι οι πιο εξειδικευμένες βιολογικές ενώσεις που γνωρίζουμε σήμερα. Ακόμη και λίγα μόρια από τις ενώσεις αυτές είναι ικανά να προκαλέσουν τις συγκεκριμένες αντιδράσεις του όλου οργανισμού. Ένας μεγάλος αριθμός φερομονών έχει απομονωθεί και μελετηθεί μέχρι σήμερα κυρίως από διάφορα έντομα. Στην κατηγορία αυτή κατατάσσονται οι *φερομόνες του φύλου* (sex pheromones) που προκαλούν την έλξη του αρσενικού προς το θηλυκό, οι *φερομόνες ιεραρχίας* (queen substance των μελισσών) που χρησιμεύουν στην αναγνώριση της ιεραρχίας μέσα σε ένα πληθυσμό, οι *φερομόνες-ιχνηλάτες* (trail hormones) που έχουν σχέση με την εύρεση της τροφής και οι *φερομόνες μεταμορφώσεως* ή *εκδυσόνες* όπως επίσης ονομάζονται (juvenile hormones).

Σαν παραδείγματα αναφέρουμε την γερανιόλη, που είναι συστατικό του ροδέλαιου, εκκρίνεται όμως και από ένα ειδικό αδένιο των μελισσών για επισήμανση εκείνων των περιοχών που έχουν πλούσια τροφή. Αναφέραμε ήδη την ουσία που εκκρίνει η μοναδική βασίλισσα μέλισσα (queen substance). Με τη φερομόνη αυτή αποτρέπεται η ανάπτυξη άλλων βασιλισσών στον πληθυσμό. Από το μίγμα αυτό απομονώθηκε μία φερομόνη που είναι το 2-trans, 9-on-δεκενικό οξύ:

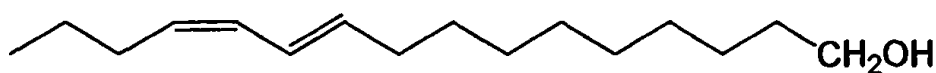


γερανιόλη



2-trans-9-ον-δεκενικό οξύ

Η φυλετική φερομόνη του μεταξοσκώληκα (*Bombyx mori*) που ονομάστηκε *βομβυκόλη*, είναι μία διενόλη, η 10-trans, 12-cis-εξαδεκαδιενόλη:

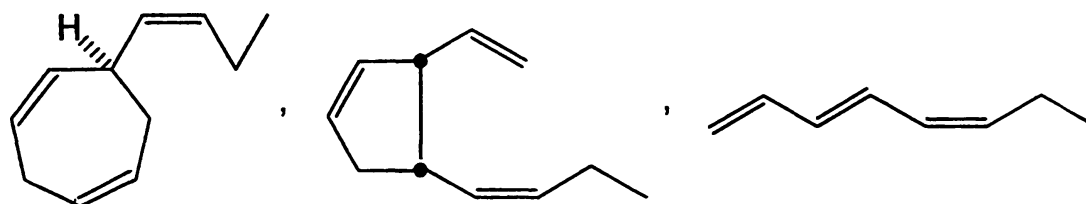


βομβυκόλη

Η μελέτη των φερομονών των εντόμων εκτός από την καθαρά επιστημονική της αξία παρουσιάζει και μεγάλο ενδιαφέρον στον τομέα εφαρμογής. Οι ενώσεις αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν (έχουν ήδη γίνει εκτεταμένες δοκιμές) σαν «βιολογικά εντομοκτόνα» περιορίζοντας έτσι την γνωστή καταστρεπτική δράση των χημικών εντομοκτόνων στο περιβάλλον.

Εκτός από τις φερομόνες των εντόμων είναι γνωστές σήμερα και αρκετές «φυτικές φερομόνες». Οι φερομόνες αυτές είναι ενώσεις που προκαλούν αντιδράσεις μεταξύ των γεννητικών κυττάρων (γαμετών) των φυτών, δρουν δηλαδή στο κυτταρικό επίπεδο. Έτσι στο φυτικό βασίλειο και ιδιαίτερα στα φύκη που μελετήθηκαν παρατηρήθηκε το φαινόμενο του *γαμετοτακτισμού* (γαμετοχημειοταξίας), δηλαδή της αναζήτησης του ακίνητου ωαρίου από τα κινητά σπερματοκύτταρα με σκοπό την γονιμοποίηση. Θα αναφερθούμε εδώ ενδεικτικά σε τρεις φυτικές φερομόνες: το *εκτοκαρπένιο* (1), το *μουλτιφιδένιο* (2) και το *φουκοσερρατένιο* (3), που απομονώθηκαν και μελετήθηκαν από τα

φαιοφύκη *Ectocarpus siliculosus* (Dillw. ) Lyngb, *Cutleria multifida* Grev (Smith) και *Fucus serratus* L. αντίστοιχα:



S(+)-6-cis-(1-βουτενύλο)-  
1,4 κυκλοεπταδιένιο

(1)

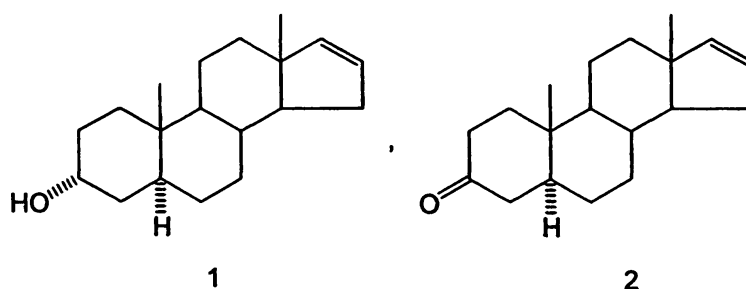
cis-3-(cis-1-βουτενύλο)-  
4-βινυλοκυκλοπεντένιο

(2)

1,3-trans,5-cis-  
οκτατριένιο

(3)

Φυλετικές φερομόνες με την γενικότερη έννοια, έχουν παρατηρηθεί και σε ανώτερα θηλαστικά. Έτσι γνωρίζουμε ότι ο σεξουαλικά ώριμος χοίρος εκκρίνει ένα υγρό (σάλιο) το οποίο βρέθηκε να περιέχει δύο στεροειδή: το 3α-υδροξυ-5α-ανδροστ-16-ένιο (1) και το 3-οξο-5α-ανδροστ-16-ένιο (2):



1

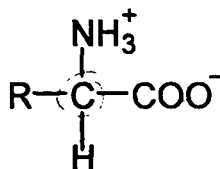
2

Η παρουσία αυτών των στεροειδών ενεργεί διεγερτικά στο θηλυκό ζώο και βοηθά την γονιμοποίησή του. Σε πειράματα που έγιναν με πίθηκους (Rhesus) βρέθηκε ότι τα θηλυκά εκκρίνουν μίγμα πτητικών λιπαρών οξέων (μέχρι C<sub>6</sub>) που προκαλεί σεξουαλική δραστηριότητα στα αρσενικά. Το ερώτημα τώρα αν και ο άνθρωπος χρησιμοποιεί παρόμοιες φερομόνες δεν έχει ακόμα απαντηθεί. Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι ορισμένες ουσίες όπως η μουσκόνη (3-μεθυλο-κυκλοδεκαπεντανόνη), που χρησιμοποιούνται σε διάφορα αρωματικά παρασκευάσματα, έχουν ερωτοδιεγερτικές ιδιότητες.

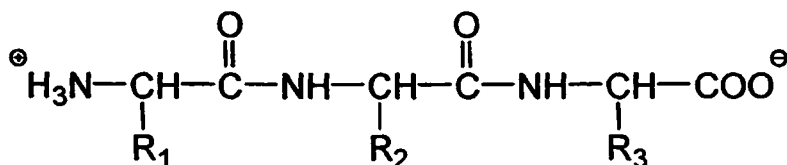


## 8. AMINOΞΕΑ

Τα αμινοξέα είναι η βασική δομική μονάδα των πρωτεϊνών. Τα πρωτεϊνικά αμινοξέα φέρουν μία πρωτοταγή αμινομάδα σε α-θέση προς την καρβοξυλομάδα, είναι δηλαδή α-αμινοξέα. Ο γενικός τύπος όλων των α-αμινοξέων μπορεί να γραφεί:



όπου η ομάδα R, ανάλογα με το συγκεκριμένο αμινοξύ, μπορεί να είναι μία αλείφατική, αρωματική είτε ετεροκυκλική ομάδα (μόνον στην γλυκίνη είναι R=H). Τα αμινοξέα συνδέονται μεταξύ τους με πεπτιδικούς δεσμούς για να δώσουν πεπτίδια. Ο πεπτιδικός δεσμός είναι ένας αμιδικός δεσμός. Δύο αμινοξέα σχηματίζουν ένα διπεπτίδιο με πεπτιδικό δεσμό μεταξύ της α-καρβοξυλομάδος του πρώτου αμινοξέος και της α-αμινομάδος του δεύτερου. Για ένα τριπεπτίδιο θα πρέπει να έχουμε τρία αμινοξέα (είτε το ίδιο είτε διαφορετικά) και δύο πεπτιδικούς δεσμούς:

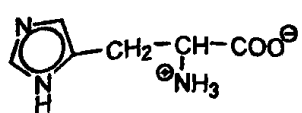
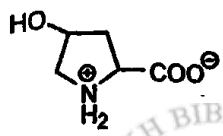


Βλέπουμε λοιπόν ότι ένα πεπτίδιο έχει πάντα ένα αμινοτελικό αμινοξύ (αμινοτελικό άκρο) και ένα καρβοξυτελικό αμινοξύ (καρβοξυτελικό άκρο). Όσον αφορά τις πρωτεΐνες αυτές αποτελούνται από μία ή περισσότερες πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Για τη δομή των πρωτεϊνών θα αναφερθούμε εκτενέστερα σε επόμενο κεφάλαιο. Τέλος να σημειώσουμε ότι και τα ένζυμα έχουν δομή πρωτεϊνών.

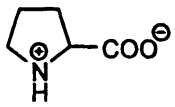
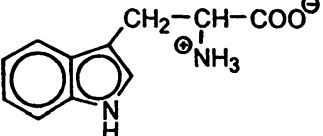
Δομή των αμινοξέων.

Στον πίνακα 5 δίνονται η ονομασία (αναλυτικά και με τους γνωστούς τύπους συντομογραφίας) και ο μοριακός τύπος των σημαντικότερων πρωτεϊνικών αμινοξέων.

Πίνακας 5: Ονομασία και δομή πρωτεϊνικών αμινοξέων.

Ονομασία	Σύμβολο	Δομή
(+)-αλανίνη	Ala ή A	$\text{CH}_3\text{-CH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_3^\oplus$
(+)-αργινίνη	Arg ή R	$\text{H}_2\text{N-C-NH-(CH}_2)_3\text{-CH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_2^\oplus$   $\text{NH}_3^\oplus$
(-)-ασπαραγίνη	Asn ή N	$\text{H}_2\text{N-C(=O)-CH}_2\text{-CH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_3^\oplus$
(+)-ασπαρτικό	Asp ή D	$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_3^\oplus$
(-)-κυστεΐνη	Cys ή C	$\text{HS-CH}_2\text{-CH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_3^\oplus$
(-)-κυστίνη	CyS-SCy	$^\ominus\text{OOC-CH-CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{-CH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_3^\oplus$   $\text{NH}_3^\oplus$
(+)-γλουταμικό	Glu ή E	$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_3^\oplus$
(+)-γλουταμίνη	Gln ή Q	$\text{H}_2\text{N-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_3^\oplus$
γλυκίνη	Gly ή G	$\text{HCH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_3^\oplus$
(-)-ιστιδίνη	His ή H	 $\text{CH}_2\text{-CH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_3^\oplus$
(-)-δ-υδροξυλυσίνη	Hyl	$^\oplus\text{H}_3\text{N-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COO}^\ominus$   $\text{NH}_3^\oplus$
(-)-4-υδροξυπρόλίνη	Hyp	 $\text{COO}^\ominus$



(+)-ισολευκίνη	Ile ή I	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\oplus\text{NH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}-\text{COO}^\ominus$
(-)-λευκίνη	Leu ή L	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{H}_3\text{C}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\underset{\oplus\text{NH}_3}{\text{C}}-\text{CH}-\text{COO}^\ominus$
(+)-λυσίνη	Lys ή K	$\text{H}_3\text{N}^\oplus-(\text{CH}_2)_4-\underset{\oplus\text{NH}_3}{\text{C}}-\text{CH}-\text{COO}^\ominus$
(-)-μεθειονίνη	Met ή M	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\oplus\text{NH}_3}{\text{C}}-\text{CH}-\text{COO}^\ominus$
(-)-φαινυλαλανίνη	Phe ή F	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\underset{\oplus\text{NH}_3}{\text{C}}-\text{CH}-\text{COO}^\ominus$
(-)-προλίνη	Pro ή P	
(-)-σερίνη	Ser ή S	$\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\oplus\text{NH}_3}{\text{C}}-\text{CH}-\text{COO}^\ominus$
(-)-θρεονίνη	Thr ή T	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{OH}}{\text{C}}-\underset{\oplus\text{NH}_3}{\text{C}}-\text{CH}-\text{COO}^\ominus$
(-)-τρυπτοφάνη	Trp ή W	
(-)-τυροσίνη	Tyr ή Y	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\underset{\oplus\text{NH}_3}{\text{C}}-\text{CH}-\text{COO}^\ominus$
(+)-βαλίνη	Val ή V	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{H}_3\text{C}}{\text{C}}-\underset{\oplus\text{NH}_3}{\text{C}}-\text{CH}-\text{COO}^\ominus$

Μία προσεκτική μελέτη του πίνακα μας δίνει τις εξής πληροφορίες:

- Τα περισσότερα α-αμινοξέα είναι μονοαμινομονοκαρβοξυλικά οξέα. Τα όξινα αμινοξέα είναι τα Glu και Asp που είναι δικαρβοξυλικά. Τα αμινοξέα Lys, Arg και His έχουν βασικές ομάδες εκτός της α-αμινομάδος (δεύτερη αμινομάδα, γουανιδινομάδα και ιμιδαζολικό δακτύλιο) γι' αυτό και παρουσιάζουν βασικό χαρακτήρα.

- Η προλίνη και υδροξυπρολίνη δεν είναι α-αμινοξέα αλλά ιμινοξέα λόγω της ιμινομάδος στον δακτύλιο της πυρρολιδίνης.
- Ανάλογα με την φύση της ομάδος R τα αμινοξέα μπορούν να ταξινομηθούν σε:
 

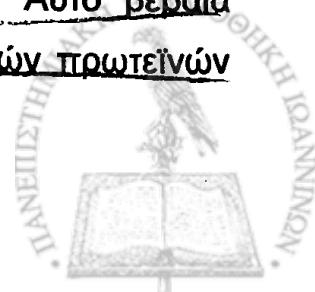
α)	αλειφατικά:	Ala, Gly, Ile, Leu, Val
β)	αρωματικά:	Phe, Trp, Tyr, (His)
γ)	υδροξύ-αμινοξέα:	Hyl, Ser, Thr
δ)	θειούχα αμινοξέα:	Met, Cys, CyS-SCy
ε)	δικαρβοξυλικά:	Asp, Glu
στ)	αμίδια δικαρβοξυλικών:	Asn, Gln
ζ)	βασικά αμινοξέα:	Arg, His, Lys
η)	ιμινοξέα:	Hyp, Pro
- Η Thr και Ile εκτός από το κοινό σε όλα τα αμινοξέα ασύμμετρο άτομο άνθρακος (α-θέση) έχουν και ένα επιπλέον ασύμμετρο κέντρο.

#### Απαραίτητα αμινοξέα

Περίπου δέκα από τα είκοσι πρωτεϊνικά αμινοξέα μπορούν να σχηματιστούν στον οργανισμό με κατάλληλες ενζυματικές αντιδράσεις. Τα υπόλοιπα που αποτελούν και τα γνωστά «απαραίτητα αμινοξέα», είτε δεν σχηματίζονται καθόλου στον οργανισμό, είτε συντίθενται σε ποσότητες που δεν επαρκούν για τις κανονικές ανάγκες του, και γι' αυτό πρέπει να προσλαμβάνονται με την τροφή.

Τα απαραίτητα (essential) αμινοξέα είναι: Arg, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Thr, Trp και Val.

Ο W. C. Rose ήταν ο πρώτος που παρατήρησε ότι σε περιπτώσεις ανεπάρκειας ενός απαραίτητου αμινοξέος στη διατροφή έχουμε περισσότερη έκκριση αζωτούχων ενώσεων στα ούρα και στα κόπρανα από ό,τι προσλαμβάνει ο οργανισμός με τη διατροφή. Αυτό βέβαια σημαίνει ότι έχουμε γρηγορότερη αποικοδόμηση σωματικών πρωτεϊνών



από ότι σχηματίζεται με πρωτεϊνοσύνθεση. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε τον Rose σε πειράματα για τον καθορισμό της ελάχιστης απαραίτητης ποσότητας αμινοξέων στην καθημερινή διατροφή του ανθρώπου.

Πίνακας 6: *Απαραίτητη ποσότητα αμινοξέων στην διατροφή ενήλικα άνδρα βάρους 75 Kg.*

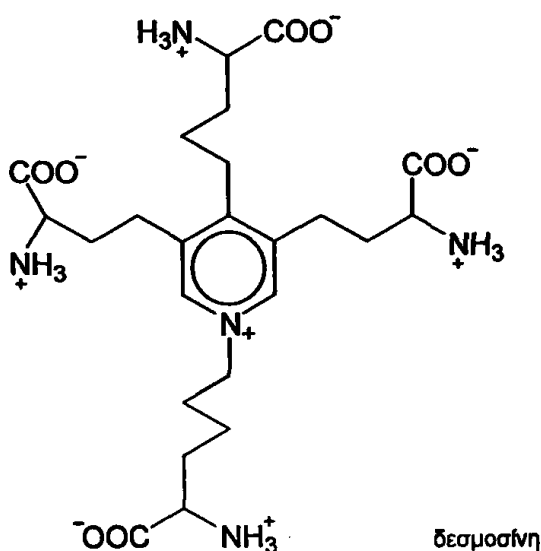
Αμινοξύ	Ημερήσια δόση (g)
Ile	0.7
Leu	1.1
Lys	0.8
Phe	1.1
Thr	0.5
Trp	0.25
Val	0.8
Met	1.1

Στα οκτώ αυτά αμινοξέα του πίνακα πρέπει να προστεθούν η *ιστιδίνη* που βρέθηκε ότι είναι αναγκαία για την ανάπτυξη των βρεφών και η *αργινίνη* η οποία δε συντίθεται σε επαρκή ποσότητα για να καλύψει περιόδους έντονης ανάπτυξης του οργανισμού.

#### Σπάνια πρωτεϊνικά αμινοξέα

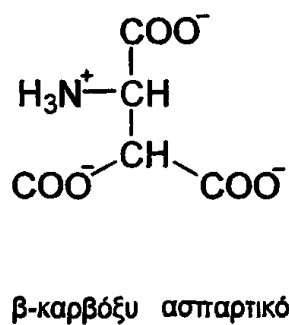
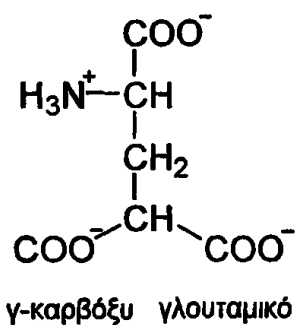
Τα κανονικά αμινοξέα των πρωτεϊνών είναι μόνον είκοσι. Με τα είκοσι αυτά αμινοξέα μπορεί να συνδεθεί ένας τεράστιος αριθμός πολυπεπτιδίων. Το σύνολο των πιθανών συνδυασμών είναι τόσο μεγάλο ώστε η φύση δε χρειάστηκε να χρησιμοποιήσει παρά ένα μικρό μόνον μέρος των πιθανών αυτών συνδυασμών. Εκτός από τα είκοσι αυτά πρωτεϊνικά αμινοξέα, υπάρχουν και ορισμένα άλλα που συναντώνται σε ορισμένες εξειδικευμένες πρωτεΐνες. Το κοινό όλων αυτών των σπανίων

πρωτεϊνικών αμινοξέων είναι ότι αποτελούν παράγωγα των γνωστών αμινοξέων και ότι δεν έχουν δικά τους κωδικόνια. Η μετατροπή τους γίνεται συνήθως μετά την ενσωμάτωση των προδρόμων αμινοξέων τους στην πολυπεπτιδική αλυσίδα. Από το κολλαγόνο έχουν απομονωθεί τα αμινοξέα 4-υδροξυ-προλίνη και δ-υδροξυ-λυσίνη (βλ. πίνακα 5). Δύο άλλα επίσης σπάνια αμινοξέα, η δεσμοσίνη και ισοδεσμοσίνη, απομονώθηκαν από την ελαστίνη, μία πρωτεΐνη του συνδετικού ιστού. Η δεσμοσίνη έχει μία ενδιαφέρουσα δομή και θα μπορούσε να δώσει πεπτιδικούς δεσμούς σε ακτινωτή διάταξη από τον αρωματικό δακτύλιο:



Είναι ένα συμμετρικό μόριο το οποίο μπορεί να θεωρηθεί ότι προέρχεται από την σύνδεση τεσσάρων μορίων λυσίνης.

Σχετικά πρόσφατα ανακαλύφθηκαν δύο ακόμη αμινοξέα, το β-καρβοξυασπαρτικό (1981) και το γ-καρβοξυγλουταμικό (1974):

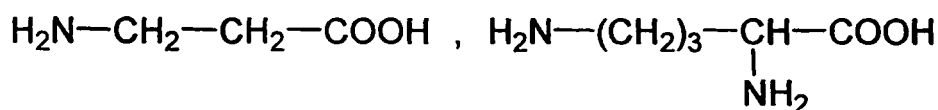


Τα δύο αυτά αμινοξέα δεν φαίνεται να είναι και τόσο σπάνια. Ειδικά το γ-καρβοξυγλουταμικό βρέθηκε σε πολλούς ιστούς θηλαστικών όπως στον άνθρωπο και στα βοοειδή. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η δράση του συσχετίζεται με τον σχηματισμό των οστών καθώς και με τον μηχανισμό πήξης (μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη).

Το β-καρβοξυασπαρτικό απομονώθηκε από ριβοσωματικές πρωτεΐνες της *E. Coli*, η βιοχημική του όμως δράση δεν είναι γνωστή.

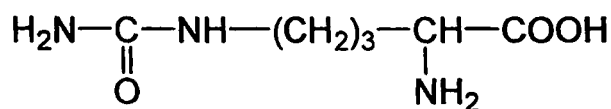
### Μη-πρωτεϊνικά αμινοξέα

Εκτός από τα αμινοξέα που αναφέραμε υπάρχει ακόμα ένας μεγάλος αριθμός (περίπου 200) αμινοξέων, που συναντώνται σε ζωικά και φυτικά κύτταρα είτε ελεύθερα είτε με την μορφή παραγώγων τους, αλλά ποτέ σε πρωτεΐνες. Ορισμένα από αυτά είναι σημαντικοί βιοχημικοί παράγοντες του οργανισμού όπως η ορνιθίνη και η κιτρουλλίνη, (στον κύκλο της ουρίας) και η β-αλανίνη (συστατικό του μορίου της βιταμίνης B<sub>5</sub>: παντοθενικό οξύ):



β-αλανίνη

ορνιθίνη

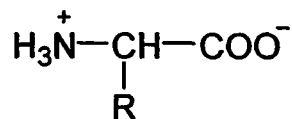


κιτρουλλίνη

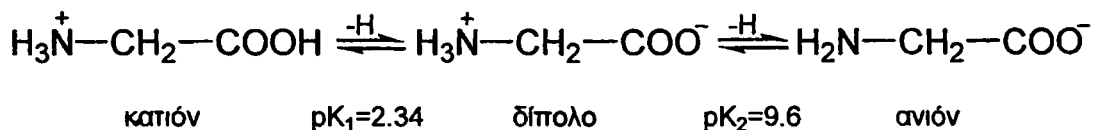
Στα φυτά συναντάμε επίσης μία μεγάλη ποικιλία αμινοξέων με πολύ διαφορετικές δομές. Ο βιοχημικός ρόλος πολλών φυτικών αμινοξέων δεν είναι γνωστός. Πολλά όμως από τα αμινοξέα αυτά γνωρίζουμε ότι είναι τοξικά για άλλους οργανισμούς. Θα αναφέρουμε ενδεικτικά μόνον την *καναβανίνη* και την *β-κυανοαλανίνη*:







Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε ότι τα αμινοξέα σε ουδέτερα υδατικά διαλύματα είναι αμφολύτες (συμπεριφέρονται δηλαδή ως οξέα και ως βάσεις). Οι τιμές  $pK_a$  των αμινοξέων και των ιονιζόμενων ομάδων στις πλάγιες αλυσίδες σημειώνονται με  $pK_1, pK_2, pK_3$  κ.λ.π., πάντα αρχίζοντας από την πιο όξινη ομάδα. Για το απλούστερο αμινοξύ την γλυκίνη (Gly) έχουμε τις εξής ηλεκτρολυτικές ισορροπίες:



Βλέπουμε λοιπόν ότι το τυπικό αυτό αμινοξύ μπορεί να δώσει ξεκινώντας από το κατιόν συνολικά δύο  $\text{H}^+$ , το πρώτο από την  $-\text{COOH}$  με  $pK_1=2.34$  και το δεύτερο από την  $\text{H}_3\text{N}^+$ -ομάδα με  $pK_2=9.6$ . Το ενδιάμεσο δίπολο είναι ουδέτερο όσον αφορά το συνολικό φορτίο (αριθμός θετικών φορτίων=αριθμό αρνητικών φορτίων). Οι αντίστοιχες σταθερές ισορροπίας είναι:

$$1) \frac{[\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COO}^-][\text{H}^+]}{[\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COOH}]} = K_1 = 10^{-2.34} \text{ και } pK_1 = 2.34$$

$$2) \frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COO}^-][\text{H}^+]}{[\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COO}^-]} = K_2 = 10^{-9.6} \text{ και } pK_2 = 9.6$$

Ξεκινώντας λοιπόν από τα δεδομένα αυτά και με τις γνώσεις που έχουμε σχετικά με την χημική ισορροπία, βλέπουμε ότι όταν η  $[\text{H}^+]=10^{-2.34}=K_1$  τότε το  $pH=pK_1=2.34$ . Έτσι σε διαλύματα γλυκίνης με  $pH=2.34$  θα έχουμε ίσες ποσότητες κατιόντος και διπόλου, δηλαδή  $[\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COOH}]=[\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COO}^-]$ . Με την ίδια λογική, όταν η

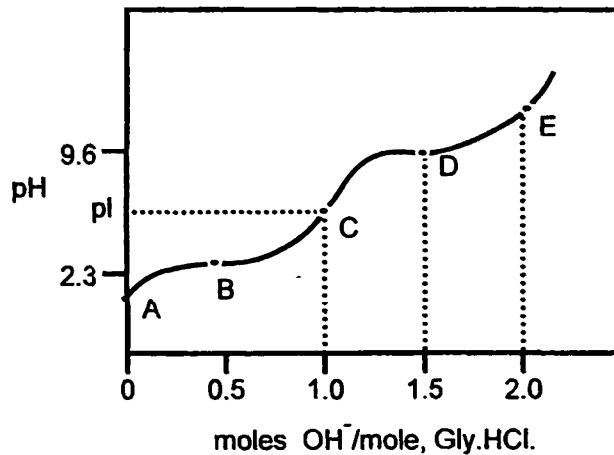
$[H^+] = 10^{-9.6} = K_2$  τότε το  $pH = pK_2 = 9.6$  και κατά συνέπεια σε διάλυμα γλυκίνης με  $pH = 9.6$  θα έχουμε  $[H_3N^+CH_2COO^-] = [H_2HCH_2COO^-]$ . Συνοψίζουμε τώρα τα δεδομένα αυτά στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 7: Σχέση pH με την ιοντική μορφή της γλυκίνης.

pH	Επικρατούσα μορφή γλυκίνης
<2.3	κατιόν
2.3	κατιόν = δίπολο
2.3 – 9.6	δίπολο ( )
9.6	δίπολο = ανιόν
> 9.6	ανιόν

Μέσα στην περιοχή  $pH = 2.3 - 9.6$  όπου έχουμε την επικράτηση της διπολικής μορφής υπάρχει τώρα μία τιμή pH όπου όλα σχεδόν τα μόρια της γλυκίνης έχουν τη μορφή διπόλου. Η τιμή αυτή του pH ονομάζεται ισοηλεκτρικό σημείο και έχει το σύμβολο  $pI$ . Εάν τώρα προσπαθήσουμε να ηλεκτροφορήσουμε διάλυμα γλυκίνης (ή οποιοδήποτε άλλο αμινοξύ) σε  $pH = pI$  θα παρατηρήσουμε ότι το αμινοξύ δεν μετακινείται σχεδόν καθόλου διότι είναι ένα συνολικά ουδέτερο μόριο. Για την γλυκίνη το  $pI = 6.0$ . Στο ισοηλεκτρικό τους σημείο τα αμινοξέα παρουσιάζουν μία ακόμη χρήσιμη ιδιότητα: έχουν τη μικρότερη διαλυτότητα. Φυσικά με προσθήκη οξέος ή βάσεως στο «διάλυμα» του αμινοξέος αυξάνει η διαλυτότητα του, διότι επικρατούν οι διαλυτότερες μορφές κατιόντος και ανιόντος αντίστοιχα. Η γνώση του ισοηλεκτρικού σημείου των αμινοξέων, και των πεπτιδίων, είναι εργαστηριακά πολύ χρήσιμη: σαν παράδειγμα αναφέρουμε την ισοηλεκτρική καθίζηση των πρωτεϊνών και την ηλεκτροφόρηση ορού αίματος για την ταυτοποίηση των ανοσοσφαιρινών.

8.1.1. Υπολογισμός του ισοηλεκτρικού σημείου



Για τον υπολογισμό του ισοηλεκτρικού σημείου πρέπει κανονικά να σχεδιάσουμε την καμπύλη τιτλοποίησης του αμινοξέος ή πεπτιδίου. Το pI καθορίζεται τότε από το pH του *ισοδύναμου σημείου* επάνω στην καμπύλη τιτλοποίησης. Στο σημείο αυτό όλες οι κατιονικές μορφές του αμινοξέος έχουν μετατραπεί σε δίπολα. Το pH στο ισοδύναμο σημείο είναι ο μέσος όρος των τιμών  $pK_a$  πριν και μετά το σημείο αυτό. Ας δούμε τώρα σαν παράδειγμα την καμπύλη τιτλοποίησης της γλυκίνης:

Σχήμα 11: Καμπύλη τιτλοποίησης Gly. HCl με βάση.

Στα σημεία A, B, C, D, E επάνω στην καμπύλη θα έχουμε τις εξής δομές:

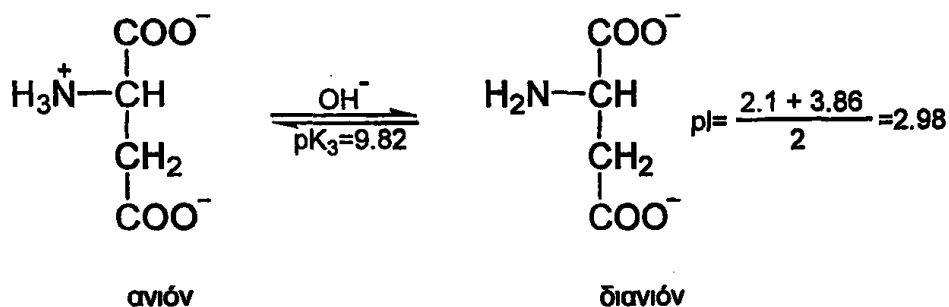
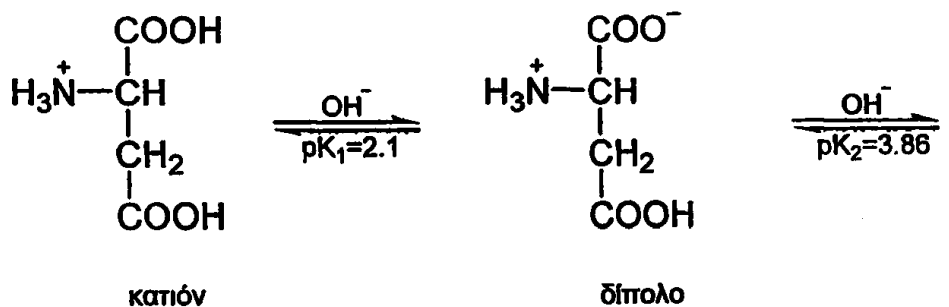
- A: επικρατεί το κατιόν  $H_3N^+CH_2COOH$ .
- B:  $pH=2.3$  άρα έχουμε ίσες ποσότητες κατιόντος και διπόλου.
- C: επικρατεί η δίπολική μορφή. Το σημείο αυτό είναι ( $pH=pI$ ) το ισοηλεκτρικό σημείο.
- D:  $pH=9.6$ , άρα έχουμε ίσες ποσότητες διπόλου και ανιόντος.
- E:  $pH > pK_2$ , άρα επικρατεί η ανιονική μορφή.

Ο υπολογισμός του pI της γλυκίνης γίνεται λοιπόν με τον εξής απλό τρόπο:

$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2} = \frac{2.34 + 9.6}{2} = 5.97$$

Με τον ίδιο τρόπο, μπορούμε επίσης να υπολογίσουμε το  $pI$  μονοαμινομονοκαρβοξυλικών οξέων, χωρίς να χρειάζεται να έχουμε υπ' όψη τις καμπύλες τιτλοποιήσεώς τους. Όσον αφορά τώρα τον υπολογισμό του  $pI$  σε αμινοξέα που έχουν περισσότερες από δύο ιονιζόμενες ομάδες, παίρνουμε τον μέσον όρο των τιμών  $pK$  που αντιπροσωπεύουν τις δύο ιονισμένες μορφές πριν και μετά το δίπολο.

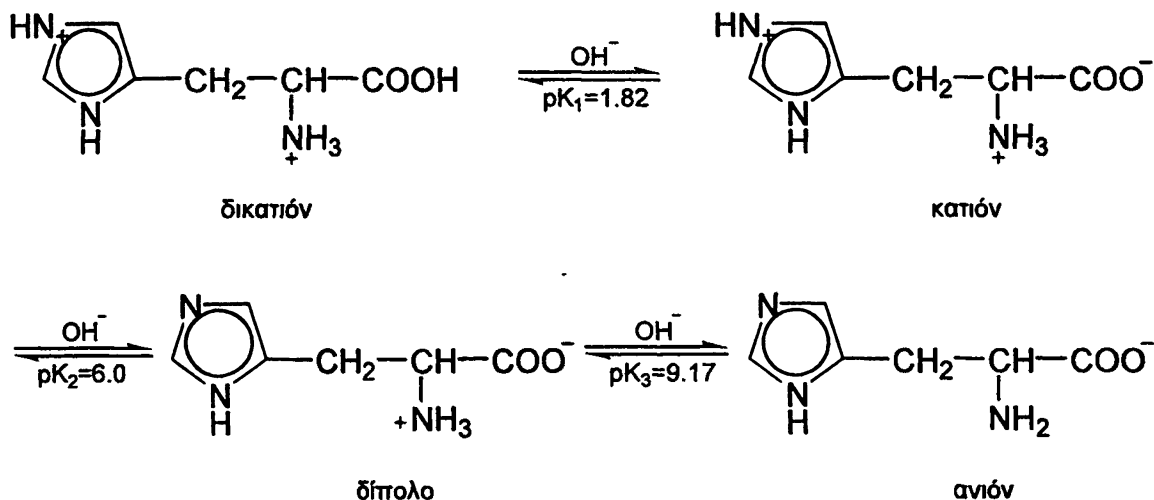
Για το ασπαρτικό, σαν παράδειγμα, έχουμε τις εξής ιονισμένες μορφές:



Για το γλουταμικό έχουμε παρόμοιες δομές και:

$$pI = \frac{2.19 + 4.25}{2} = 3.22$$

Για την ιστιδίνη μπορούμε να γράψουμε τις δομές:



Οι δύο τιμές pK πριν και μετά το δίπολο είναι εδώ 6.0 και 9.17 άρα το pI είναι:

$$pI = \frac{6.0 + 9.17}{2} = 7.58$$

Βλέπουμε λοιπόν ότι για τον υπολογισμό των τιμών pI θα πρέπει πρώτα να γράψουμε τις διάφορες ιονισμένες μορφές του αμινοξέος (πράγμα σχετικά εύκολο) και τέλος να γνωρίζουμε τις αντίστοιχες τιμές του pK. Στον πίνακα 8 περιλαμβάνονται οι τιμές pK των διαφόρων αμινοξέων καθώς και τα ισοηλεκτρικά τους σημεία.

Πίνακας 8: Τιμές pK και pI των αμινοξέων σε ύδωρ 25°C.

Αμινοξύ	pK <sub>1</sub> (α-COOH)	pK <sub>2</sub> (α-NH <sub>2</sub> )	pK <sub>R</sub> (ομάδ. R)	pI <sub>ελ</sub>
Ala	2.34	9.69	-	6.00
Arg	2.17	9.04	12.5	10.70
Asn	2.02	8.80	-	5.40
Asp	2.10	9.80	3.86	2.90
Gln	2.17	9.13	-	5.65

Glu	2.19	9.67	4.25	3.22
Gly	2.34	9.60	-	5.97
His	1.82	9.17	6.00	7.59
Hyp	1.92	9.73	-	5.83
Ile	2.36	9.68	-	6.02
Leu	2.36	9.60	-	5.98
Lys	2.18	8.95	10.53	9.74
Phe	1.83	9.13	-	5.48
Pro	1.99	10.60	-	6.30
Ser	2.21	9.15	-	5.68
Tyr	2.20	9.11	10.10	5.66
Val	2.32	9.62	-	5.69

Μία πολύ χρήσιμη ιδιότητα των αμινοξέων είναι η δυνατότητά τους να σχηματίζουν ρυθμιστικά διαλύματα σε τουλάχιστον δύο περιοχές pH ( $pK_1$  του καρβοξυλίου και  $pK_2$  της α-αμινομάδος για τα μονοαμινομονοκαρβοξυλικά οξέα). Η γλυκίνη, π.χ. σχηματίζει ρυθμιστικά διαλύματα σε  $pH=2.34$  και  $pH=9.6$  (βλ. πίνακα 8). Σε περίπτωση που έχουμε και άλλη ιονιζόμενη ομάδα όπως παράδειγμα στην ιστιδίνη ( $pK_3=6$ , ιμιδαζολική ομάδα) μπορούμε να έχουμε και στην περιοχή αυτή ιδιότητα ρυθμιστικού. Το ρυθμιστικό διάλυμα ιστιδίνης στην περιοχή 7.0-7.4, που είναι η περιοχή pH των κυτταρικών υγρών και του πλάσματος, είναι για τον λόγο αυτό πολύ χρήσιμο.

#### *Παραδείγματα υπολογισμού του pH διαλυμάτων αμινοξέων*

Ας υποθέσουμε ότι θέλουμε να υπολογίσουμε το pH ενός 0.1M διαλύματος γλυκίνης (Gly). Οι σταθερές διάστασης των ιονιζομένων ομάδων της Gly από τον Πίνακα 8 είναι  $pK_1=2.34$  και  $pK_2=9.60$  αντίστοιχα.

Τώρα ανάλογα με τη μορφή του αμινοξέος που χρησιμοποιήθηκε

για το διάλυμα θα έχουμε και διαφορετικά αποτελέσματα. Έτσι, για τη γλυκίνη έχουμε τις περιπτώσεις: ισοηλεκτρική γλυκίνη ( $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ ), υδροχλωρική γλυκίνη ( $\text{Cl}^-\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2\text{COOH}$ ) και γλυκινικό νάτριο ( $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}^- - \text{Na}^+$ ).

Ας δούμε τώρα τις τρεις αυτές περιπτώσεις ξεχωριστά: (βλ. επίσης κεφ. 1.3.4)

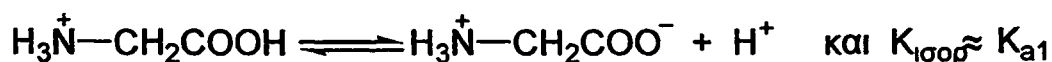
α) Διάλυμα ισοηλεκτρικής γλυκίνης.

Η ισοηλεκτρική γλυκίνη είναι ένας αμφολύτης, συμπεριφέρεται δηλαδή σαν οξύ και σαν βάση. Το pH του διπόλου είναι πρακτικά ανεξάρτητο από την συγκέντρωσή του και υπολογίζεται από τις τιμές  $\text{pK}_a$   $\text{pH} = \frac{\text{pK}_{a1} + \text{pK}_{a2}}{2} =$

$$\frac{2.34 + 9.60}{2} = 5.97 \text{ (που είναι συνάμα και το pI).}$$

β) Διάλυμα υδροχλωρικής γλυκίνης.

Εδώ η καρβονυλομάδα είναι το ισχυρότερο οξύ σε σχέση με την αμινομάδα, έτσι το pH του διαλύματος θα εξαρτηθεί αποκλειστικά από τον ιονισμό της  $-\text{COOH}$ :



$$\text{Τότε, } K_{a1} = \frac{[\text{δίπολο}][\text{H}^+]}{\text{κατιόν}}$$

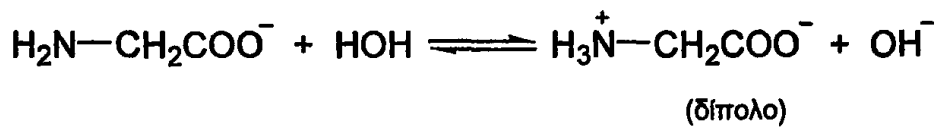
Υπολογίζουμε το  $K_{a1}$  από το  $\text{pK}_{a1}$   $\text{pK}_{a1} = -\log K_{a1} = 2.34$  και  $K_{a1} = 4.57 \cdot 10^{-3}$  και

τοποθετώντας  $x=[H^+]=[δίπολο]$  έχουμε  $4.57 \cdot 10^{-3} = \frac{x \cdot x}{0.1 - x}$

από όπου υπολογίζουμε  $x=[H^+]=1.93 \cdot 10^{-2}M$  και  $pH=1.7$

γ) Διάλυμα γλυκινικού νατρίου.

Το γλυκινικό νάτριο είναι μια διπρωτική βάση. Το pH του διαλύματος θα εξαρτηθεί κυρίως από το ποσοστό ιονισμού της αμινομάδος



και  $K_{ισορ} = K_{b1} = \frac{K_w}{K_{a2}} = \frac{10^{-14}}{10^{-9.6}} = 10^{-4.4}$

Στη συνέχεια,  $K_{b1} = \frac{[δίπολο][OH^-]}{ανιόν} = 10^{-4.4} = 4 \cdot 10^{-5}$

Τοποθετώντας  $x=[OH^-]=[δίπολο]$  έχουμε  $4 \cdot 10^{-5} = \frac{x \cdot x}{0.1 - x}$

ή επειδή  $0.1 \gg x$ ,  $0.1 - x \approx 0.1$

Υπολογίζουμε  $x=[OH^-]=2 \cdot 10^{-3}M$  και  $[H^+]=5 \cdot 10^{-12}M$

Οπότε το  $pH=11.3$

Συμπέρασμα:

Το pH ενός διαλύματος αμινοξέος εξαρτάται από τη μορφή του αμινοξέος που χρησιμοποιήθηκε για το διάλυμα.





Συμφωνία 577

**8.2. Στεreoχημεία αμινοξέων**

Όλα τα α-αμινοξέα, εκτός της γλυκίνης, είναι οπτικώς ενεργά, διότι έχουν τουλάχιστον ένα ασύμμετρο άτομο άνθρακος (α-άτομο άνθρακος). Η θρεονίνη και η ισολευκίνη έχουν και ένα δεύτερο ασύμμετρο άτομο άνθρακος (βλ. πίνακα 5). Ήδη έχουμε δείξει ότι ορισμένα αμινοξέα (Ala, Glu, Ile, ...) είναι δεξιόστροφα ενώ άλλα (Leu, Phe, ...) αριστερόστροφα σε φυσιολογικό pH. Σημειώνουμε ότι η φορά στροφής αλλά και η τιμή της ειδικής στροφής των αμινοξέων εξαρτάται κυρίως από το pH αλλά και από άλλους παράγοντες όπως η χημική μορφή του αμινοξέος και ο διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε για την διάλυσή του.

Πίνακας 9: Ειδική στροφή ορισμένων αμινοξέων σε pH=7.0.

Αμινοξύ	$[\alpha]^{25}$
L-Ala	+ 1.8
D-Ala	- 1.8
L-Leu	- 11.0
L-Ile	+12.4
L-Glu	+12.0
D-Glu	- 12.0
L-Asp	+ 5.0
L-Lys	+13.5
L-Pro	- 86.2

Αν τώρα εξετάσουμε τη συσχέτιση της ειδικής στροφής των αμινοξέων με το pH του διαλύματος θα παρατηρήσουμε τα εξής:

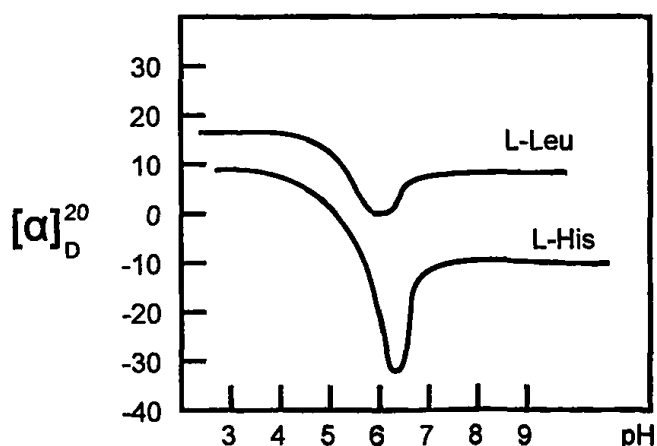
L-Glu (6N HCl)  $[\alpha]^{22,4} = +31.6$   
 L-Pro (c=0.58 σε 0.5N HCl)  $[\alpha]^{20} = -52.6$



L-Asp (c=1.97 σε 6N HCl)	$[\alpha]^{20}$	= +25.0
L-Leu (6N HCl)	$[\alpha]^{26}$	= +15.1
L-Leu (3N NaOH)	$[\alpha]^{20}$	= +7.6

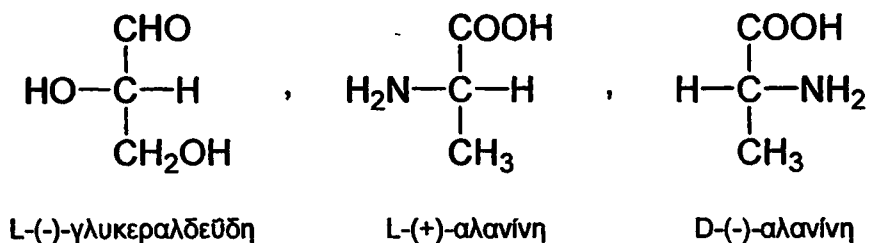
Η συσχέτιση αυτή φαίνεται πολύ πιο καθαρά στο σχήμα 12, όπου έχουμε τη γραφική παράσταση της αλλαγής της ειδικής στροφής σε σχέση με το pH: Οι δύο καμπύλες παρουσιάζουν χαρακτηριστικά ελάχιστα στην περιοχή pH=6. Γενικά μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι για τα μονοαμινομονοκαρβοξυλικά αμινοξέα όπως π.χ. η λευκίνη, η περισσότερο αριστερόστροφη μορφή βρίσκεται στην περιοχή του ισοηλεκτρικού τους σημείου (pI=6 για τη λευκίνη).

Ως οπτικώς ενεργά μόρια, τα αμινοξέα εμφανίζονται με δύο στερεοϊσομερείς μορφές D και L. Τα πρωτεϊνικά αμινοξέα είναι όλα της L-μορφής. Η απεικόνιση κατά C.I.P για όλα τα πρωτεϊνικά αμινοξέα είναι (S) με εξαίρεση την L-κυστεΐνη που έχει (R)-απεικόνιση. Τα D-αμινοξέα είναι σχετικά σπάνια στην φύση. Έχουν ανιχνευθεί στα κυτταρικά τοιχώματα ορισμένων μικροοργανισμών και σε ορισμένα πεπτιδικά αντιβιοτικά όπως η ακτινομυκίνη, η βακιτρακίνη και η γραμμισιδίνη.

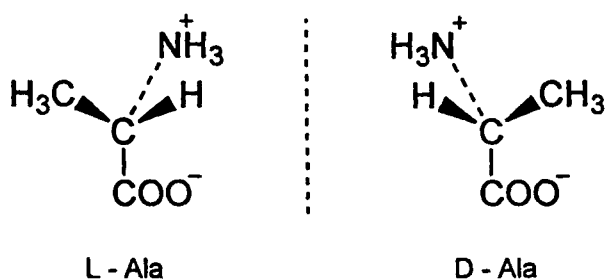


Σχήμα 12: Επίδραση του pH στην ειδική στροφή (A.L. Lehninger, *Biochemistry*, 1975).

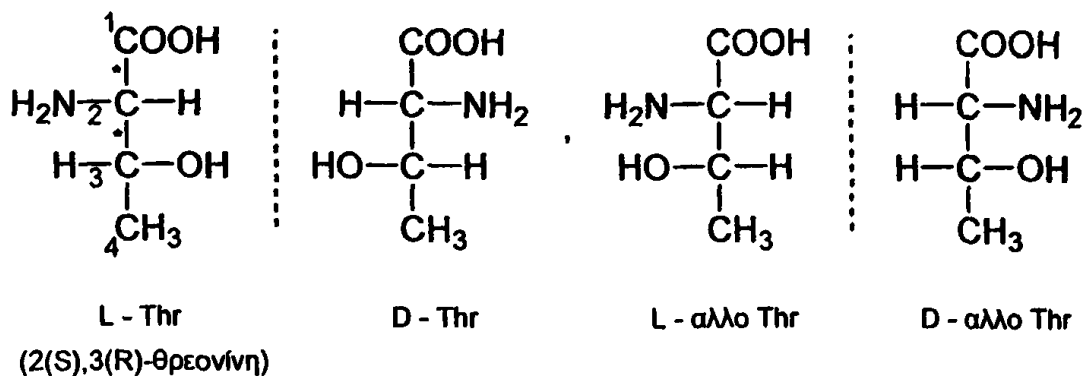
Υπενθυμίζουμε ότι τα οπτικά ισομερή D και L, βάσει του ορισμού τους, δεν έχουν καμία σχέση με το αν ένα συγκεκριμένο αμινοξύ είναι δεξιόστροφο ή αριστερόστροφο. Η σχηματική παράσταση των L-αμινοξέων γίνεται με βάση την L-γλυκεραλδεύδη και αποδίδεται τοποθετώντας την α-αμινομάδα αριστερά του σκελετού των ατόμων άνθρακος:



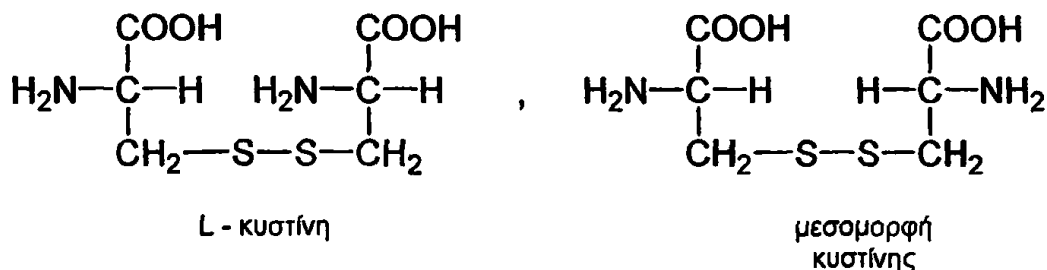
Οι δύο στερεοϊσομερείς μορφές D- και L- έχουν, όπως γνωρίζουμε, σχέση ειδώλου προς αντικείμενο, άρα αποτελούν ζεύγος εναντιομερών. Για την D- και L-αλανίνη μπορούμε να γράψουμε τις δύο αυτές μορφές και ως εξής:



Για τα αμινοξέα Thr και Ile που έχουν δύο ασύμμετρα άτομα άνθρακος είναι γνωστές  $2^2=4$  ισομερείς μορφές (δύο D- και δύο L-μορφές):



Από τις τέσσερις αυτές μορφές μόνον η L-Thr συναντάται σε πρωτεΐνες. Το «σύνθετο» αμινοξύ κυστίνη έχει επίσης δύο ασύμμετρα άτομα άνθρακος. Η μέσο-μορφή (meso-) δεν στρέφει το επίπεδο του πολωμένου φωτός διότι έχουμε ενδομοριακή εξουδετέρωση των στροφών της L- και D-διάταξης:



Τα αμινοξέα μπορούν να απομονωθούν με υδρόλυση του πεπτιδικού δεσμού παρουσία ισχυρών οξέων (6N HCl) χωρίς να ρακεμοποιηθούν. Αντίθετα υδρόλυση του πεπτιδικού δεσμού παρουσία ισχυρών βάσεων δίνει ρακεμικά μίγματα (DL-αμινοξέα). Τα αμινοξέα όμως μπορούν να ρακεμοποιηθούν και από μόνα τους με πολύ αργό ρυθμό. Σ' αυτή την ιδιότητά τους βασίζεται μία νέα μέθοδος χρονολόγησης οργανικών ευρημάτων. Η χρονολόγηση του δείγματος επιτυγχάνεται με την απομόνωση ενός αμινοξέος σε καθαρή μορφή και την μέτρηση της γωνίας στροφής του αμινοξέος σε σύγκριση με την αντίστοιχη γωνία στροφής του οπτικώς καθαρού αντίποδα. Η μέθοδος αυτή καθιστά δυνατή την μέτρηση ηλικιών για περισσότερο από 100 000



έτη, ενώ για σύγκριση η ραδιοχρονολόγηση με  $^{14}\text{C}$  μπορεί να εφαρμοστεί για ευρήματα ηλικίας περίπου 40 000 ετών.

### Φάσματα απορρόφησης αμινοξέων

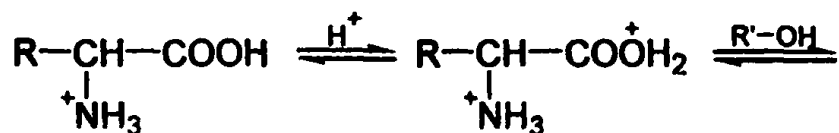
Τα περισσότερα από τα πρωτεϊνικά αμινοξέα δεν απορροφούν στο υπεριώδες. Εξάιρεση αποτελούν τα αρωματικά αμινοξέα Phe, Tyr, Trp που έχουν μέγιστο απορρόφησης στην περιοχή 275-280 nm και η Cys η οποία απορροφά στα 240 nm λόγω του δισουλφιδικού δεσμού. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η απορρόφηση των αρωματικών αμινοξέων στα 280 nm διότι όλες σχεδόν οι πρωτεΐνες περιέχουν τυροσίνη. Έτσι η απορρόφηση ενός διαλύματος πρωτεΐνης στα 280 nm είναι μία εύκολη φασματομετρική μέθοδος υπολογισμού της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών.

### 8.3. Χημικές ιδιότητες των αμινοξέων

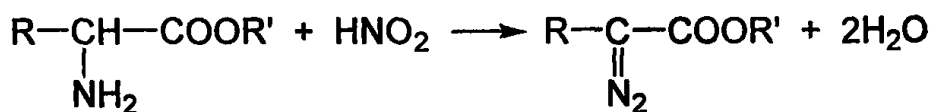
Οι χαρακτηριστικές αντιδράσεις των αμινοξέων είναι αυτές των δραστικών τους ομάδων, δηλαδή της καρβοξυλομάδος, της α-αμινομάδος και των δραστικών ομάδων στις πλάγιες αλυσίδες των αμινοξέων όπως -OH, -SH κ.ά. Από τον μεγάλο αριθμό των γνωστών αντιδράσεων που προκύπτουν θα περιοριστούμε εδώ σε λίγα παραδείγματα με ιδιαίτερο βιοχημικό ενδιαφέρον.

#### Αντιδράσεις της α-καρβοξυλομάδος:

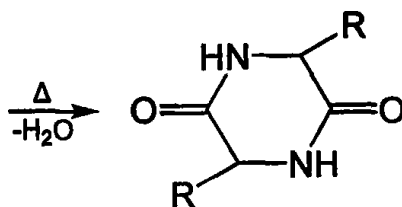
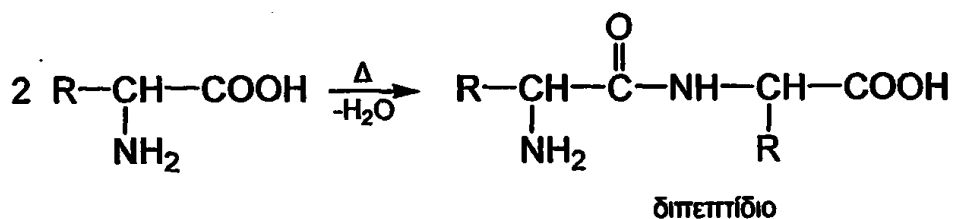
α) Οι σημαντικότερες αντιδράσεις της καρβοξυλομάδος από τη σκοπιά της πεπτιδοχημείας είναι αυτές που χρησιμοποιούνται για την εργαστηριακή σύνθεση των πολυπεπτιδίων. Στις ειδικές αυτές αντιδράσεις θα αναφερθούμε σε άλλη θέση. Από τις γενικότερης σημασίας αντιδράσεις αναφέρουμε την εστεροποίηση του καρβοξυλίου που ως γνωστόν γίνεται σε όξινο περιβάλλον:



β) Οι εστέρες των α-αμινοξέων με υδρογόνο στην α-θέση έχουν επιπλέον την ιδιότητα να δίνουν α-διαζω-εστέρες. Οι α-διαζω-εστέρες είναι ανάλογα του διαζωμεθανίου και βρίσκουν εφαρμογή στην οργανική σύνθεση:



γ) Τα α-αμινοξέα θερμαινόμενα αποσπούν διαμοριακά ένα μόριο ύδατος με ταυτόχρονο σχηματισμό αρχικά ενός διπεπτιδίου, το οποίο στην συνέχεια με περαιτέρω θέρμανση δίνει τις δικετο-πιπεραζίνες.



δ) Αντίθετα, τα γ- και δ-αμινοξέα αποσπούν ενδομοριακά ένα μόριο ύδατος με σχηματισμό των γ- και δ-λακταμών (πενταμελής και

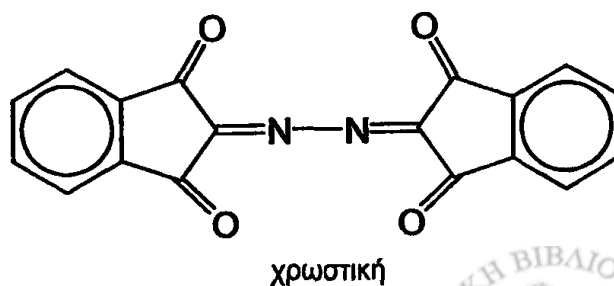
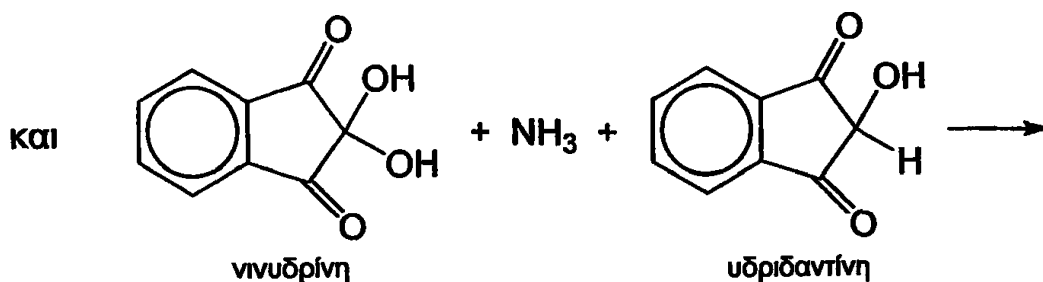
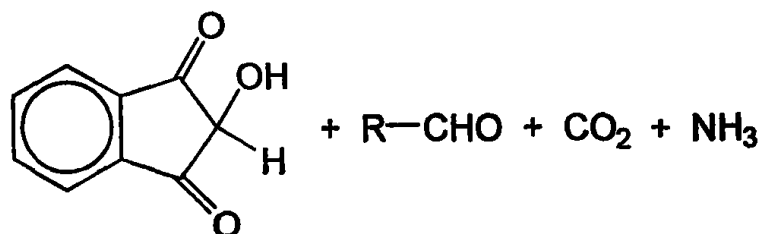
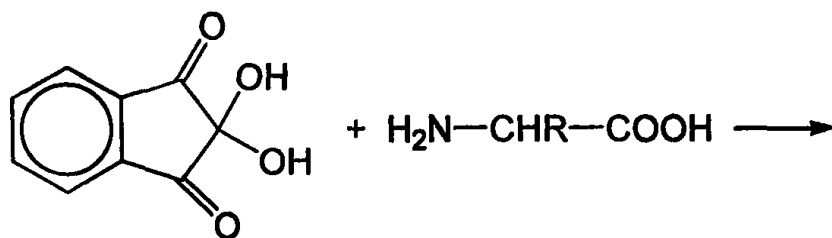




ενζυμικών αντιδράσεων. Θα περιοριστούμε εδώ να περιγράψουμε μερικές από τις σπουδαιότερες αντιδράσεις της α-αμινομάδος:

α) Αντίδραση νινυδρίνης:

Τα α-αμινοξέα αντιδρούν με την νινυδρίνη δίνοντας μία χρωστική κυανού χρώματος. Η αντίδραση αυτή χρησιμοποιείται για τον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό των αμινοξέων:

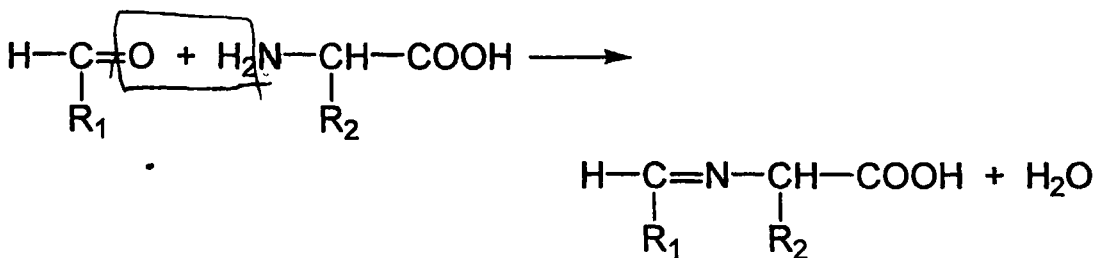




Η αντίδραση αυτή έχει ένα βέλτιστο (optimum) pH=5. Την αντίδραση νινυδρίνης δίνουν όλα τα αμινοξέα καθώς και τα πεπτίδια με ελεύθερη α-αμινομάδα. Τα αμινοξέα, προλίνη και υδροξυπρολίνη, δίνουν ένα διαφορετικό προϊόν το οποίο έχει χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα.

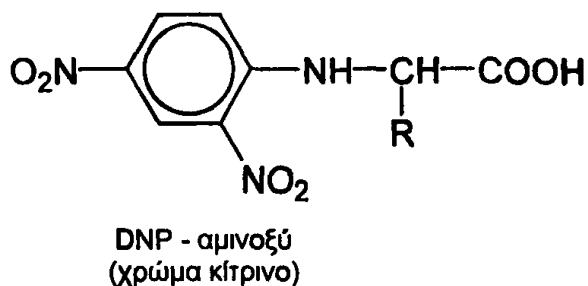
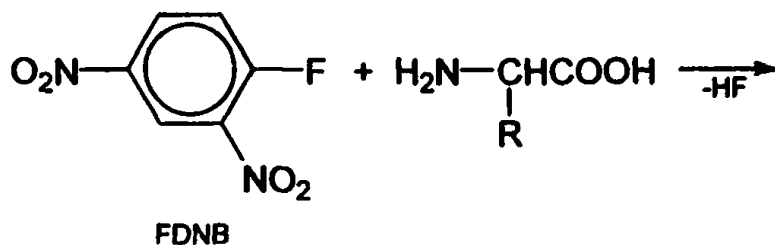
β) Σχηματισμός βάσεων Schiff:

Η αμινομάδα των αμινοξέων αντιδρά με αλδεύδες σχηματίζοντας τις ασταθείς βάσεις Schiff:

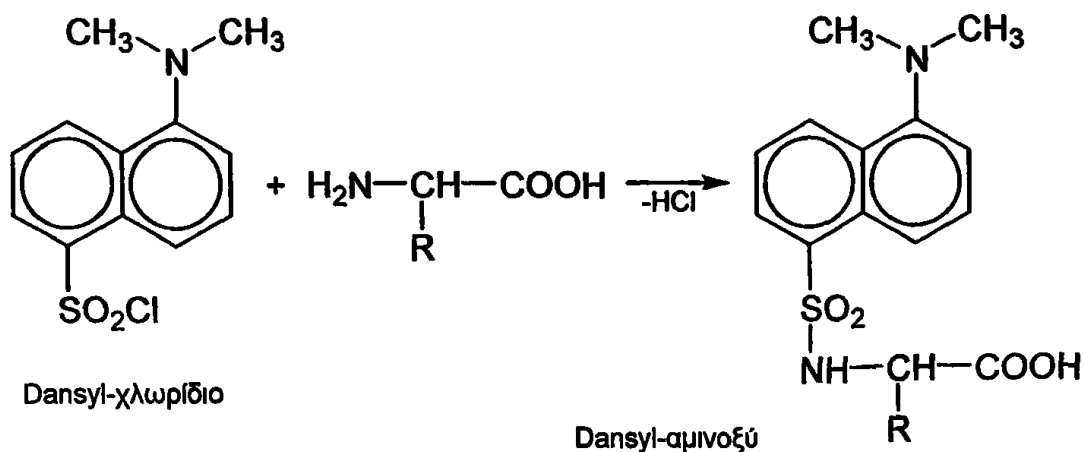


γ) Αντιδράσεις σήμανσης α-αμινομάδος:

Για τη σήμανση της α-αμινομάδος των αμινοξέων χρησιμεύουν μία σειρά από εξειδικευμένα αντιδραστήρια τα οποία δίνουν είτε έγχρωμα προϊόντα είτε φθορίζοντα προϊόντα προσθήκης με τα αμινοξέα. Τα αντιδραστήρια αυτά βρίσκουν εφαρμογή στις διάφορες μεθόδους ανάλυσης των αμινοξέων. Ως παραδείγματα αναφέρουμε το αντιδραστήριο Sanger που είναι το 1-φθορο-2,4-δινιτροβενζόλιο (FDNB):



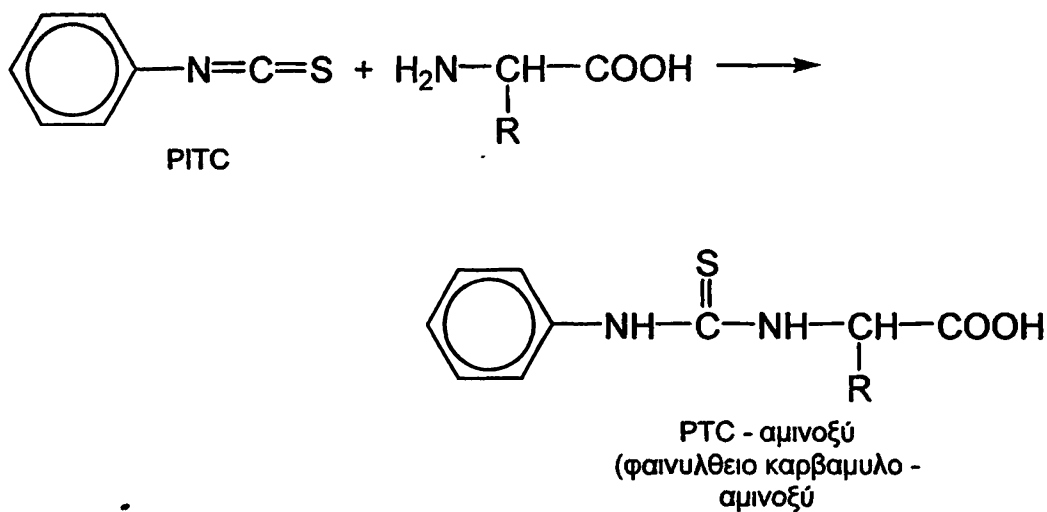
Για τη χρήση του αντιδραστήριου αυτού στην ανάλυση της πρωτοταγούς δομής των πεπτιδίων, καθώς και για άλλες παρόμοιες αντιδράσεις θα αναφερθούμε εκτενέστερα σε ειδικό κεφάλαιο που ακολουθεί. Εδώ θα σημειώσουμε μόνον ότι το FDNB αντιδρά εκτός από την α-αμινομάδα των αμινοξέων και με την ε-αμινομάδα της λυσίνης. Μία άλλη αντίδραση σήμανσης χρησιμοποιεί το 1-διμεθυλαμινοναφθαλινο-5-σουλφοχλωρίδιο (απλούστερη ονομασία: dansyl χλωρίδιο):



Η αντίδραση αυτή είναι από τις πιο ευαίσθητες μεθόδους για την σήμανση των αμινοξέων. Η αντίδραση δίνει φθορίζοντα

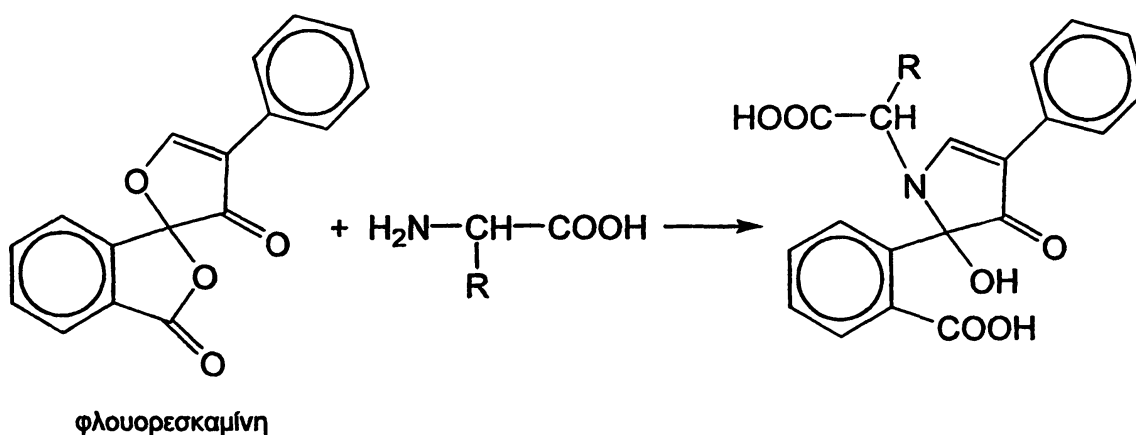


προϊόντα (dansyl-αμινοξέα) πράγμα που αυξάνει την ευαισθησία ανίχνευσης. Επίσης πολύ χρήσιμο στην πεπτιδοχημεία είναι το αντιδραστήριο Edman, ο ισοθειοκυανικός φαινυλεστέρας ή PITC:



Τα PTC-παράγωγα των αμινοξέων είναι άχρωμα, απορροφούν όμως στα 254 nm. Η αντίδραση αυτή έχει εισαχθεί πρόσφατα ως μέθοδος χρωματογραφικού διαχωρισμού και ταυτοποίησης των αμινοξέων.

Τέλος θα αναφερθούμε και στην αντίδραση με φλουορεσκαμίνη:



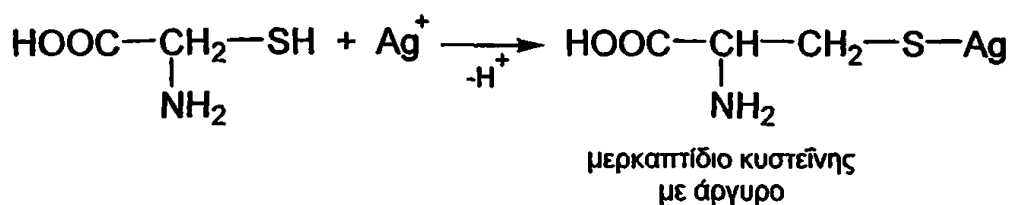
Η φλουορεσκαμίνη δεν αντιδρά με την προλίνη και υδροξυπρολίνη. Η αντίδραση όμως με πρωτοταγείς αμίνες είναι

πολύ γρήγορη (της τάξεως msec) και δίνει φθορίζοντα προϊόντα.

### Αντιδράσεις της πλαγίας αλύσου των αμινοξέων

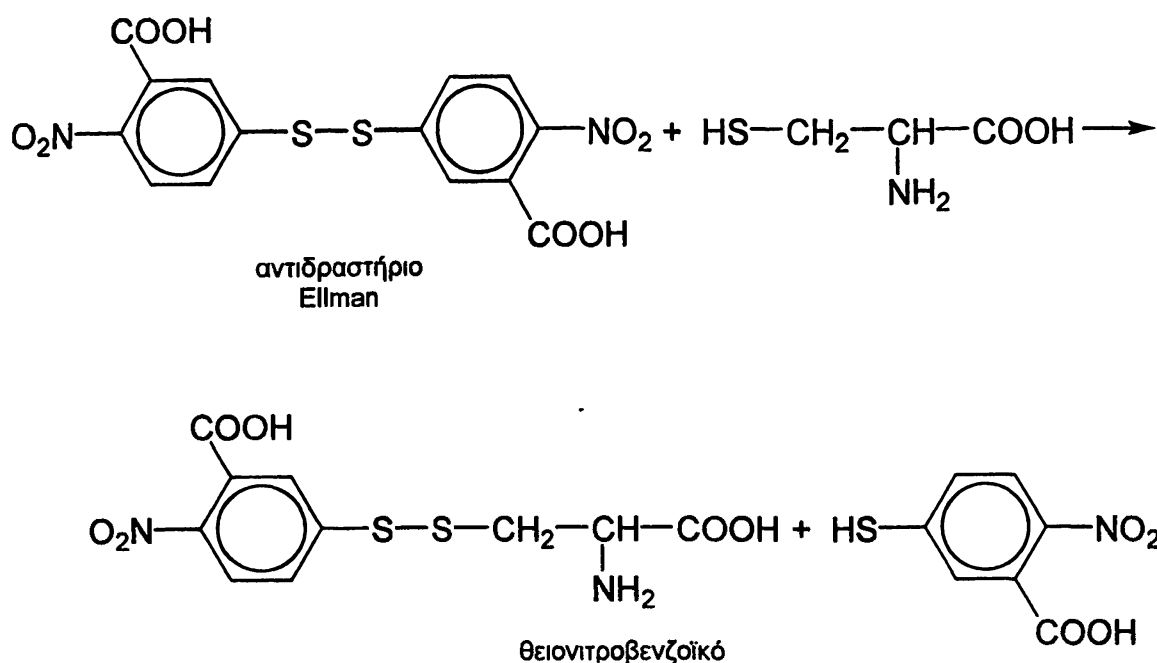
Οι χαρακτηριστικές δραστικές ομάδες των πλαγίων αλύσεων των αμινοξέων όπως το φαινολικό -OH της τυροσίνης, η σουλφυδρυλική ομάδα -SH της κυστεΐνης και η γουανιδινομάδα της αργινίνης δίνουν ειδικές αντιδράσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταυτοποίηση των αντιστοιχών αμινοξέων. Στην εργαστηριακή όμως πράξη προτιμάται η χρήση ευαίσθητων χρωματογραφικών τεχνικών με την βοήθεια των γνωστών αντιδράσεων σήμανσης της α-αμινομάδος.

Ειδική θέση μεταξύ των δραστικών ομάδων των αμινοξέων κατέχει η σουλφυδρυλική ομάδα της κυστεΐνης. Είναι μία πολύ δραστική ομάδα και μπορεί εύκολα να οξειδωθεί παρουσία αλάτων σιδήρου σχηματίζοντας δισουλφιδικό δεσμό (-S-S-). Ο δισουλφιδικός δεσμός είναι γνωστό ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην διασύνδεση (cross-linking) των πολυπεπτιδικών αλυσίδων των πρωτεϊνών. Η -SH ομάδα της κυστεΐνης αντιδρά με βαρέα μέταλλα όπως  $Ag^+$  και  $Hg^{+2}$  σχηματίζοντας μερκαπτιδία:



Πολλά ένζυμα που έχουν κυστεΐνη στο ενεργό τους κέντρο απενεργοποιούνται παρουσία αυτών των κατιόντων. Η απενεργοποίηση αυτή είναι αποτέλεσμα του σχηματισμού μερκαπτιδίων και εξηγεί την τοξική δράση των βαρέων μετάλλων στον ανθρώπινο οργανισμό. Η ανίχνευση της σουλφυδρυλικής ομάδος γίνεται με το αντιδραστήριο Ellman:





Το θειοιτροβενζοϊκό οξύ σε pH=8 απορροφά ισχυρά στα 412 nm και έτσι μπορεί να προσδιοριστεί φωτομετρικά.

#### Ειδικές αντιδράσεις συγκεκριμένων αμινοξέων

Εκτός από τις γενικές αντιδράσεις που αναφέραμε παραπάνω είναι γνωστές και ορισμένες ειδικές αντιδράσεις για συγκεκριμένα αμινοξέα που μπορούν να χρησιμεύσουν για την ταυτοποίηση των αμινοξέων αυτών ειδικά μετά από τον διαχωρισμό τους με χρωματογραφία λεπτής στιβάδος.

#### 1) Αντίδραση Millon:

Η τυροσίνη και τα πεπτίδια που περιέχουν τυροσίνη δίνουν με  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$  σε  $\text{HNO}_3$  κόκκινο ίζημα.

#### 2) Αντίδραση Sakaguchi:

Είναι χαρακτηριστική για την αργινίνη. Η γουανιδινομάδα δίνει με διάλυμα 8-υδροξυ-κινόλης και  $\text{Br}_2/\text{NaOH}$  (υποβρωμιώδες νάτριο) μία ένωση κόκκινου χρώματος.

3) *Αντίδραση Pauli:*

Είναι χαρακτηριστική για ιστιδίνη και άλλες ιμιδαζολικές ενώσεις. Σε αλκαλικό περιβάλλον σχηματίζεται με διάλυμα διαζωνικού άλατος του π-σουλφανλικού οξέος μία κόκκινη αζωένωση.

4) *Αντίδραση Ehrlich:*

Είναι μία πολύ γνωστή αντίδραση για την ανίχνευση της τρυπτοφάνης (δακτύλιος ινδόλης). Οι ινδόλες αντιδρούν με διάλυμα π-διμεθυλαμινο-βενζαλδεΐδης και δίνουν προϊόντα κόκκινου χρώματος.

5) *Αντίδραση βανιλίνης:*

Ειδική αντίδραση για την ανίχνευση της ορνιθίνης. Διάλυμα βανιλίνης σε αλκαλικό περιβάλλον δίνει παρουσία ορνιθίνης χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα.

#### 8.4. Διαχωρισμός και ανάλυση αμινοξέων

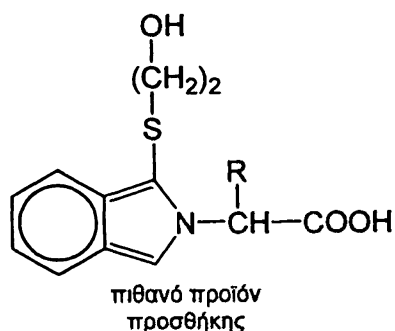
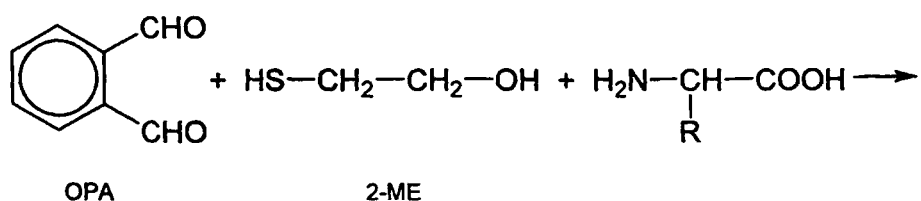
Ο ποσοτικός προσδιορισμός των αμινοξέων σε υδρολύματα πρωτεϊνών ή πεπτιδίων είναι μία από τις βασικότερες διαδικασίες της πρωτεϊνοχημείας. Για να γίνει ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός των αμινοξέων σε ένα υδρόλυμα πρέπει πρώτα να προηγηθεί ο διαχωρισμός των διαφόρων αμινοξέων πράγμα που επιτυγχάνεται με χρωματογραφικές μεθόδους. Βλέπουμε λοιπόν ότι μία ανάλυση αμινοξέων περιλαμβάνει δύο βασικά στάδια: το διαχωρισμό και την ανίχνευση.

Η κλασική μέθοδος διαχωρισμού αμινοξέων είναι αυτή που χρησιμοποιεί χρωματογραφία στήλης με ιοντοανταλλακτικές ρητίνες (ion exchange chromatography). Η όλη διαδικασία διαχωρισμού και ταυτοποίησης γίνεται με αυτόματα συστήματα, τους γνωστούς αναλυτές αμινοξέων (amino acid analyzers). Το μίγμα των αμινοξέων (υδρόλυμα)



τοποθετείται στην κατάλληλη κατιοντική ρητίνη του αναλυτή και η έκλυση των αμινοξέων προγραμματίζεται με κατάλληλα βήματα μεταβολής της ιοντικής ισχύος και του pH της κινητής φάσεως (mobile phase). Τα εκλούμενα αμινοξέα για να ανιχνευτούν πρέπει πρώτα να σημανθούν με μία από τις γνωστές μεθόδους σήμανσης της αμινομάδος. Η κλασική μέθοδος σήμανσης στους αυτόματους αναλυτές είναι η αντίδραση με νινυδρίνη. Στη συνέχεια, γίνεται φωτομετρικός προσδιορισμός των σεσημασμένων αμινοξέων στα 570 nm και 440 nm και η καταγραφή του χρωματογραφήματος με καταγραφέα. Το αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής είναι η ποιοτική ανάλυση του δείγματος. Ο ποσοτικός τώρα προσδιορισμός των αμινοξέων γίνεται συγκριτικά με ένα μίγμα αμινοξέων γνωστής περιεκτικότητας και συγκέντρωσης που έχει περάσει προηγουμένως από την ίδια διαδικασία.

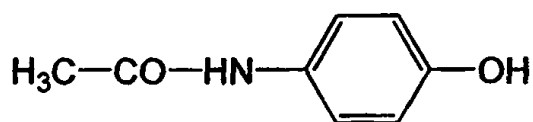
Οι αυξανόμενες απαιτήσεις για μεγαλύτερη ευαισθησία και ταχύτητα στην ανάλυση αμινοξέων έκαναν αναγκαία την εξεύρεση νέων μεθόδων ανάλυσης. Νεότερα συστήματα αυτόματης ανάλυσης αμινοξέων χρησιμοποιούν όργανα υγράς χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) και φθορισμομετρικούς ανιχνευτές. Μία τέτοια μέθοδος χρησιμοποιεί την αντίδραση *ο*-φθαλδιαλδεΐδης (OPA) σε συνδυασμό με την 2-μερκαπτοαιθανόλη (2-ME) για τη σήμανση των αμινοξέων:



Η μέθοδος αυτή δίνει φθορίζοντα προϊόντα με πρωτοταγείς αμίνες (η προλίνη δεν αντιδρά) και είναι μέχρι 100 φορές πιο ευαίσθητη από την αντίδραση νινυδρίνης. Επίσης σε εφαρμογή είναι σήμερα και μία νέα μέθοδος ανάλυσης αμινοξέων που βασίζεται στη γνωστή αντίδραση Edman. Τα σεσημασμένα αμινοξέα (φαινυλθειοκαρβαμύλο-αμινοξέα: PTC-αμινοξέα) που προέρχονται από την αντίδραση αυτή μετά τον διαχωρισμό τους με υγρά χρωματογραφία υψηλής απόδοσης ανιχνεύονται φασματοσκοπικά στα 254 nm.

### 8.5. Ιατροφαρμακευτική χρήση αμινοξέων

Διαλύματα καθαρών αμινοξέων (συνήθως 5-10%) χρησιμοποιούνται για παρεντερικές εγχύσεις. Τα διαλύματα αυτά περιέχουν 15 διαφορετικά αμινοξέα (μαζί με τα δέκα «απαραίτητα») καθώς και ποσότητα γλυκόζης, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες για πλήρη κάλυψη της παρεντερικής διατροφής. Ορισμένα αμινοξέα με ειδική φυσιολογική δράση χρησιμοποιούνται επίσης για θεραπευτικούς σκοπούς. Η L-αργινίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων δυσλειτουργιών του ήπατος καθώς επίσης και για την αντιμετώπιση της ανδρικής στειρότητας που προέρχεται από την έλλειψη αργινίνης. Για την L-τρυπτοφάνη αναφέρεται ότι έχει ηρεμιστικές ιδιότητες. Γνωστή είναι επίσης η θεραπευτική δράση της L-5-υδροξυτρυπτοφάνης στο σύνδρομο Down. Η μεθειονίνη έχει χορηγηθεί πειραματικά σε δηλητηριάσεις από παρακεταμόλη (ακεταμινοφαίνη):



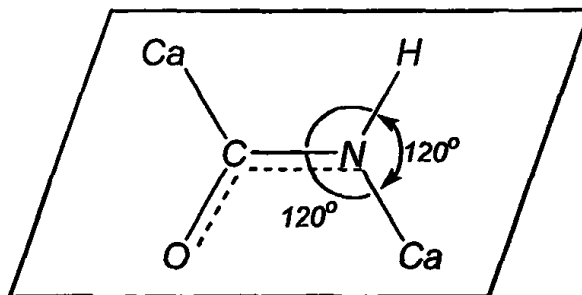
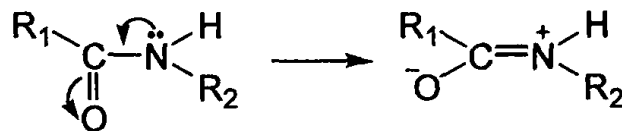
ακεταμινοφαίνη  
(παρακεταμόλη)

Τέλος η L-Dopa είναι γνωστή για τη θεραπεία της νόσου του



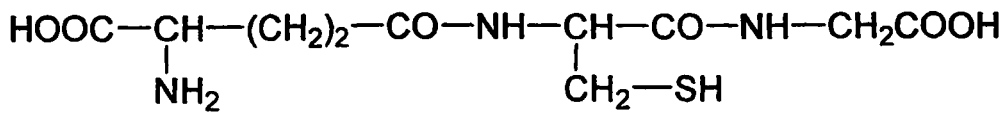


αμινοτελικό άκρο αριστερά και το καρβοξυτελικό δεξιά. Τα βασικό χαρακτηριστικό του πεπτιδικού δεσμού -CO-NH- είναι η επίπεδος του γεωμετρία. Παρατηρήθηκε ότι ο απλός δεσμός C-N έχει κατά 40% χαρακτήρα διπλού δεσμού, ενώ ο διπλός δεσμός C=O έχει κατά το ίδιο ποσοστό χαρακτήρα απλού δεσμού. Έτσι έχουμε μία συμμετρική κατανομή των π-ηλεκτρονίων μεταξύ των ατόμων του οξυγόνου και του αζώτου στον πεπτιδικό δεσμό:

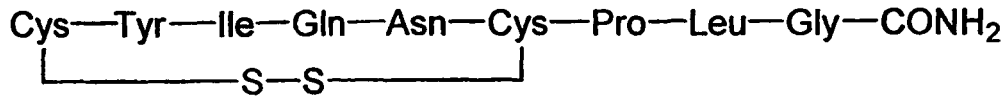


Αποτέλεσμα αυτής της συγκεκριμένης γεωμετρίας του πεπτιδικού δεσμού είναι η παρατηρούμενη ακαμψία των πολυπεπτιδίων στις περιοχές των πεπτιδικών δεσμών και η αδυναμία ιονισμού της πεπτιδικής -NH- ομάδος. Εκτός από τα πεπτίδια που προέρχονται από μερική υδρόλυση πρωτεϊνών, οι περισσότεροι οργανισμοί περιέχουν και πεπτίδια μικρού μοριακού βάρους.

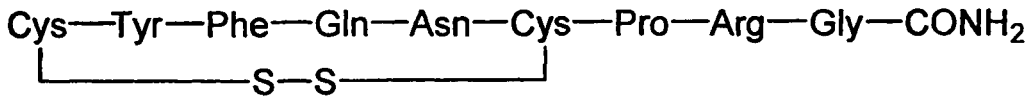
Μερικά από τα σημαντικότερα είναι το *γλουταθείο* (γ-γλουταμυλοκυστεϊνυλογλυκίνη: εδώ έχουμε πεπτιδικό δεσμό όχι από την α-καρβοξυλομάδα αλλά από την γ-καρβοξυλομάδα του Glu), οι πεπτιδικές ορμόνες *ωκυτοκίνη* και *αγγειοπρεσίνη* (vasopressin) (τα δύο αυτά πεπτίδια έχουν την καρβοξυτελική γλυκίνη υπό την μορφή αμιδίου), και η *βραδυκίνη*:



γλουταθειό



ωκυτοκίνη βοός



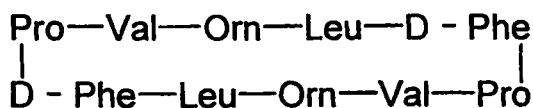
αγγειοπρεσίνη βοός



βραδυκίνη

Οι δύο ορμόνες ωκυτοκίνη και αγγειοπρεσίνη (ή αντιδιουρητική ορμόνη, ADH) παράγονται στον υποθάλαμο και αποθηκεύονται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, από όπου και απελευθερώνονται. Ο κύριος ρόλος της αγγειοπρεσίνης είναι η ρύθμιση της ποσότητας των υγρών που απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Η ωκυτοκίνη αυξάνει τη συστολή των λείων μυών της μήτρας και του μαστού. Τα δύο αυτά πεπτίδια έχουν μεγάλη δομική ομοιότητα (διαφέρουν μόνον σε δύο από τα εννέα αμινοξέα). Για το λόγο αυτό και οι φυσιολογικές τους ιδιότητες παρουσιάζουν μία κάποια επικάλυψη. Έτσι παρατηρείται ότι και η αγγειοπρεσίνη επάγει την συστολή των μυών της μήτρας αλλά σε μικρότερο βαθμό.

Τέλος θα αναφέρουμε και ένα κυκλικό πεπτίδιο, την γραμμισιδίνη, που απομονώθηκε από το βακτήριο *Bacillus brevis* και έχει αντιβακτηριακή δράση:



γραμμισιδίνη



Παρατηρούμε ότι το πεπτιδίο αυτό φέρει την φαινυλαλανίνη σε D-μορφή.

*Πεπτιδικές και πρωτεϊνικές ορμόνες*

Οι ορμόνες που εκκρίνονται από την υπόφυση, το πάγκρεας και τους παραθυρεοειδείς αδένες έχουν όλες δομή πεπτιδίων ή πρωτεϊνών. Ο πίνακας 10 δίνει τον συνολικό αριθμό και το είδος των ορμονών που εκκρίνονται από τους ενδοκρινείς αυτούς αδένες.

*Πίνακας 10: Πεπτιδικές ορμόνες ενδοκρινών αδένων.*

I. Υπόφυση:

Ορμόνη	Είδος ορμόνης
1) Σωματοτρόπος (STH) ή αυξητική ορμόνη (GH)	πρωτεΐνη
2) Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH)	πολυπεπτιδίο
3) Μελανινοτρόπος ορμόνη (MSH)	πολυπεπτιδίο
4) Θυρεοτρόπος ορμόνη (TSH)	γλυκοπρωτεΐνη
5) Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)	γλυκοπρωτεΐνη
6) Ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH)	γλυκοπρωτεΐνη
7) Προλακτίνη (PRL)	πρωτεΐνη
8) Αγγειοπιεσίνη ή ADH	εννεαπεπτιδίο
9) Ωκυτοκίνη	εννεαπεπτιδίο

II. Πάγκρεας:

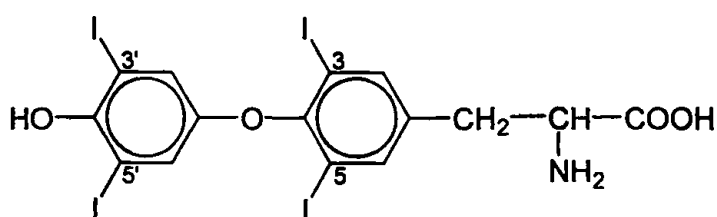
1) Ινσουλίνη	πολυπεπτιδίο
2) Γλυκαγόνη	πολυπεπτιδίο



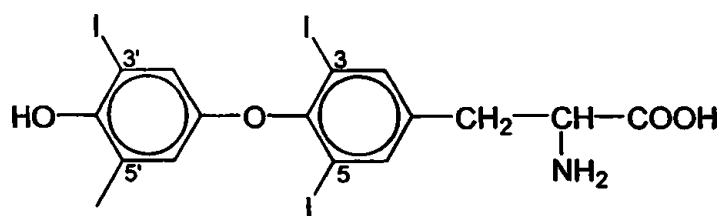
III. Παραθυρεοειδείς αδένες:

Παραθορμόνη (PTH)	πολυπεπτίδιο
-------------------	--------------

Για την θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH) μπορούμε ακόμη να αναφέρουμε ότι είναι η ορμόνη που ρυθμίζει την έκκριση των δύο θυρεοειδών ορμονών, της *θυροξίνης* (T<sub>4</sub>) και της *τριιωδοθυρονίνης* (T<sub>3</sub>):



L-θυροξίνη(3,5,3',5'-L-τετραιωδοθυρονίνη) ή T<sub>4</sub>



L-τριιωδοθυρονίνη(3,5,3'-τριιωδοθυρονίνη) ή T<sub>3</sub>

Οι δύο αυτές ορμόνες του θυρεοειδούς, όπως φαίνεται και από τις δομές τους, είναι παράγωγα της τυροσίνης. Περισσότερα για τη δράση των πεπτιδικών ορμονών μπορεί να βρει ο αναγνώστης σε κατάλληλα συγγράμματα Κλινικής Χημείας και Ενδοκρινολογίας.

**8.6.1. Οξεοβασικές ιδιότητες πεπτιδίων**

Πολλά πεπτίδια είναι γνωστά σε κρυσταλλική μορφή και παρουσιάζουν όπως και τα ελεύθερα κρυσταλλικά αμινοξέα υψηλά σημεία τήξεως. Από τις παρατηρήσεις αυτές βγαίνει το συμπέρασμα ότι και τα πεπτίδια σχηματίζουν κρυσταλλικά πλέγματα που αποτελούνται

από διπολικά ιόντα. Τα δίπολα αυτά προέρχονται από τον ιονισμό της αμινοτελικής αμινομάδος και της καρβοξυτελικής καρβοξυλομάδος. Οι COOH ομάδες και -NH<sub>2</sub> ομάδες που συνδέονται με πεπτιδικό δεσμό δεν μπορούν να ιονιστούν στην περιοχή pH 0-14. Οι οξεοβασικές ιδιότητες των πεπτιδίων εξαρτώνται όμως κυρίως από τις ιονιζόμενες ομάδες των πλαγίων αλύσων των αμινοξέων, διότι σε ένα πεπτίδιο οι ομάδες αυτές υπερτερούν αριθμητικά από τις καρβοξυ- και αμινοτελικές ομάδες. Στην περίπτωση ενός απλού διπεπτιδίου Η. Gly.-Gly. ΟΗ παρατηρούμε τις εξής τιμές pK σε σύγκριση με το ελεύθερο αμινοξύ γλυκίνη:

Διπεπτίδιο

$$pK_1(\alpha\text{-COOH}) = 3.06$$

$$pK_2(\alpha\text{-NH}_2) = 8.13$$

$$pI (\text{πεπτίδ.}) = 5.59$$

Γλυκίνη

$$pK_1(\alpha\text{-COOH}) = 2.34$$

$$pK_2(\alpha\text{-NH}_2) = 9.60$$

$$pI(\text{Gly}) = 6.00$$

Βλέπουμε λοιπόν ότι στο διπεπτίδιο το pK<sub>1</sub> του καρβοξυλίου έχει τιμή κάπως υψηλότερη από την αντίστοιχο της γλυκίνης, ενώ για το pK<sub>2</sub> παρατηρείται το αντίθετο. Όσον αφορά τις ιοντικές δομές τον διπεπτιδίου, θα έχουμε θετικά φορτισμένο πεπτίδιο για τιμές pH < pI και αρνητικά φορτισμένο για τιμές pH > pI όπως έχουμε αναφέρει και για τα ελεύθερα αμινοξέα αναλυτικότερα.

### 8.6.2. Χημικές ιδιότητες πεπτιδίων

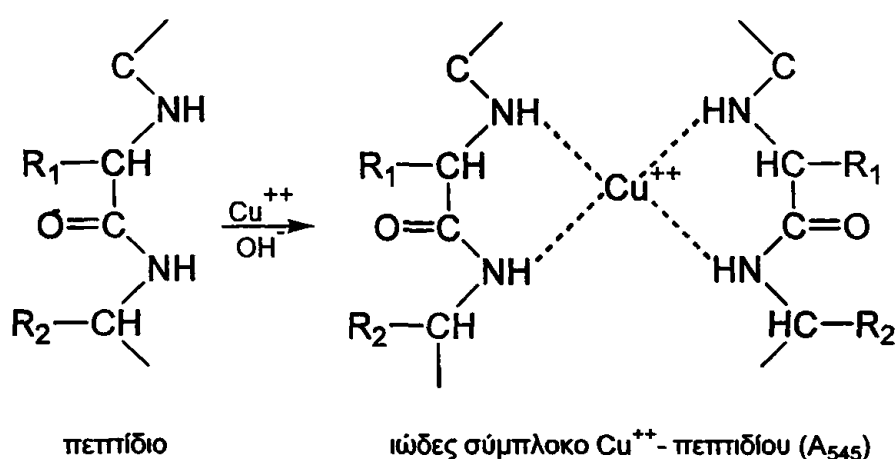
Από όσα αναφέραμε παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η χημική συμπεριφορά των δραστικών ομάδων των πεπτιδίων (αμινοτελική -NH<sub>2</sub>, καρβοξυτελική -COOH, και δραστικές ομάδες πλαγίων αλύσων) δεν πρέπει να διαφέρουν από αυτήν των ελεύθερων αμινοξέων. Πράγματι οι σημαντικές αντιδράσεις σήμανσης της α-αμινομάδος των αμινοξέων που αναφέραμε λειτουργούν εξ' ίσου καλά και με την αμινοτελική -NH<sub>2</sub> των



πεπτιδίων. Για τις ειδικές αντιδράσεις (χημικές ή ενζυματικές) τον πεπτιδικού δεσμού θα αναφερθούμε σε επόμενα κεφάλαια.

### Αντίδραση διουρίας (Biuret)

Η αντίδραση αυτή είναι χαρακτηριστική τον πεπτιδικού δεσμού. Πεπτίδια και πρωτεΐνες σε αλκαλικό περιβάλλον δίνουν με  $\text{CuSO}_4$  ένα σύμπλοκο του  $\text{Cu}^{++}$  με χαρακτηριστικό ιώδες χρώμα το οποίο μπορεί να μετρηθεί φωτομετρικά:



Απαραίτητη για την αντίδραση είναι η παρουσία δύο πεπτιδικών δεσμών τουλάχιστον. Επομένως τα διπεπτίδια (ένας πεπτιδικός δεσμός) και τα ελεύθερα αμινοξέα, με εξαίρεση των His, Ser, Thr, δε δίνουν την αντίδραση. Η αντίδραση διουρίας είναι η κλασική αντίδραση ποσοτικού προσδιορισμού πρωτεϊνών.

### 8.6.3. Προσδιορισμός της αλληλουχίας των αμινοξέων σε ένα πεπτίδιο

Για τον χαρακτηρισμό ενός πεπτιδίου δεν αρκεί να γνωρίζουμε μόνον τον αριθμό και το είδος των αμινοξέων από τα οποία αποτελείται, αλλά πρέπει να γνωρίζουμε και τη συγκεκριμένη αλληλοδιαδοχή των αμινοξέων, δηλαδή την αλληλουχία (sequence) τους. Είναι φανερό ότι με τα είκοσι γνωστά πρωτεϊνικά αμινοξέα μπορεί να σχηματισθεί ένας πολύ

μεγάλος αριθμός διαφορετικών πεπτιδίων. Με τρία μόνον διαφορετικά αμινοξέα είναι δυνατόν να γραφούν έξι διαφορετικοί συνδυασμοί, δηλαδή έξι διαφορετικά πεπτίδια, αφού το κάθε ένα από αυτά θα έχει και διαφορετική αλληλουχία αμινοξέων. Για ένα πολυπεπτίδιο που περιέχει όλα τα είκοσι αμινοξέα μόνον μία φορά ο αριθμός των δυνατών συνδυασμών είναι  $2 \cdot 10^{18}$ . Αυτό το παράδειγμα δείχνει με σαφήνεια την σημασία της εύρεσης της αλληλουχίας σε ένα άγνωστο πεπτίδιο. Γνωρίζουμε σήμερα ότι η αλληλουχία των αμινοξέων σε ένα πεπτίδιο ή πρωτεΐνη καθορίζεται γενετικά (βλ. κεφάλαιο νουκλεϊκών οξέων). Η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του DNA δίνει τη «συμπληρωματική» αλληλουχία στο mRNA και αυτό τέλος προσδιορίζει την αλληλουχία των 20 διαφορετικών αμινοξέων που μπορούν να υπάρχουν σε μια πρωτεΐνη.

Η εύρεση της αλληλουχίας των αμινοξέων είναι μια από τις βασικότερες βιοχημικές διεργασίες διότι μπορεί να μας αποκαλύψει σημαντικότερες πληροφορίες όπως: το μηχανισμό δράσης της πρωτεΐνης (π.χ. ενεργό κέντρο του ενζύμου), τη συσχέτιση δομής και βιολογικής δράσης (ιδιαίτερη σημασία στην Ιατρική) και ακόμα την εξελικτική πορεία της πρωτεΐνης.

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα για τον προσδιορισμό αλληλουχιών αμινοξέων, αν και έχουν αυτοματοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό (αυτόματος αναλυτής αλληλουχιών) δεν είναι τόσο απλές έτσι η εύρεση της πλήρους αλληλουχίας μιας πρωτεΐνης που αποτελείται από π.χ. 250 αμινοξέα να αποτελεί μια σημαντική εργαστηριακή επιτυχία. Ας δούμε όμως τώρα τα διάφορα στάδια του προσδιορισμού αλληλουχίας αμινοξέων αναλυτικά:

Το πρώτο στάδιο για τον προσδιορισμό της αλληλουχίας ή της ταυτοποίησης ενός πεπτιδίου είναι η ανάλυση του μίγματος των αμινοξέων στο υδρόλυμα του πεπτιδίου. Η κλασική μέθοδος ολικής υδρόλυσης του πεπτιδίου γίνεται με περίσσεια 6N HCl στους  $100-120^{\circ}\text{C}$  για 2-24h σε σφραγισμένα εν κενώ σωληνάρια. Στη συνέχεια, ακολουθεί

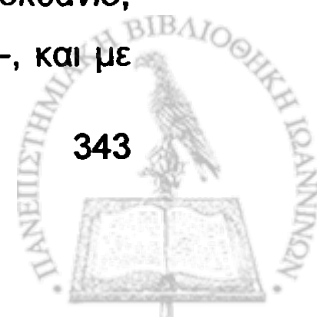




εξάτμιση του HCl και ανάλυση των αμινοξέων του μίγματος με μία από τις μεθόδους που αναφέραμε. Η μέθοδος της όξινης υδρόλυσης έχει το μειονέκτημα να καταστρέφει την Trp και να μετατρέπει την Asn και Gln στα αντίστοιχα οξέα Asp και Glu. Γι' αυτό τα αμινοξέα ασπαραγίνη και γλουταμίνη δεν μπορούν να προσδιοριστούν άμεσα με τη μέθοδο αυτή. Αν αντίθετα χρησιμοποιηθεί αλκαλική υδρόλυση του πεπτιδίου, τότε είναι δυνατός ο προσδιορισμός της τρυπτοφάνης, άλλα όμως αμινοξέα όπως Cys, Ser, Thr καταστρέφονται παρουσία βάσης. Έτσι η αλκαλική υδρόλυση χρησιμοποιείται ειδικά για την ανάλυση της τρυπτοφάνης.

### 8.6.3.1. Ενζυματική διάσπαση πολυπεπτιδίων

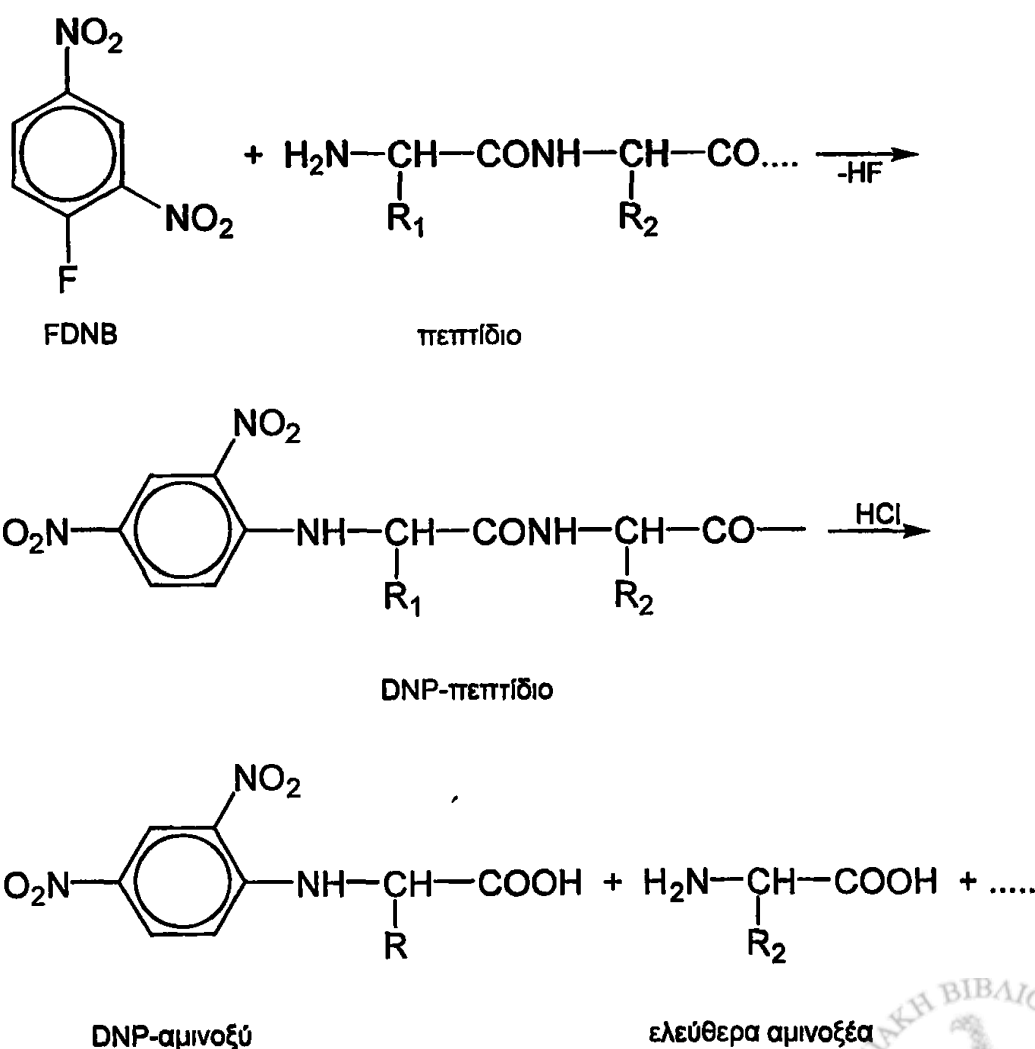
Για τον προσδιορισμό της «πρωτοταγούς» δομής ενός πολυπεπτιδίου (δηλαδή της αλληλουχίας του) πρέπει να προηγηθεί η διάσπασή του σε μικρότερα πεπτίδια περίπου της τάξεως των 30 αμινοξέων το πολύ. Επιπλέον, η διάσπαση αυτή πρέπει να γίνει σε προκαθορισμένα σημεία της αλληλουχίας του. Είναι προφανές ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η όξινη ή η αλκαλική υδρόλυση, διότι ο τρόπος αυτός διασπά όλους τους πεπτιδικούς δεσμούς περίπου με την ίδια ευκολία. Για να επιτύχουμε την *προκαθορισμένη* αυτή διάσπαση των πολυπεπτιδίων χρησιμοποιούμε πρωτεολυτικά ένζυμα με εξειδικευμένη δράση για συγκεκριμένους πεπτιδικούς δεσμούς. Το σημαντικότερο ένζυμο που διαθέτουμε για το σκοπό αυτό είναι η *τρυψίνη*. Η τρυψίνη υδρολύει εξειδικευμένα πεπτιδικούς δεσμούς του τύπου -Lys-X- και -Arg-X-, είναι δηλαδή πεπτιδικοί δεσμοί των οποίων η -C=O ομάδα προέρχεται είτε από την λυσίνη είτε από την αργινίνη. Εκτός από την τρυψίνη είναι γνωστά και άλλα πρωτεολυτικά ένζυμα όπως η *χυμοτρυψίνη*, *πειψίνη*, *κλοστριπαΐνη* κ.ά., των οποίων όμως η εξειδίκευση δεν είναι τόσο μεγάλη. Ειδική διάσπαση πεπτιδικών δεσμών μπορεί ακόμη να γίνει και με χημική μέθοδο όπως π.χ. με BrCN, *βρωμοκυάνιο*, το οποίο διασπά μόνον πεπτιδικούς δεσμούς του τύπου -Met-X-, και με



υδροξυλαμίνη (NH<sub>2</sub>OH) που διασπά τον δεσμό -Asn-Gly-.

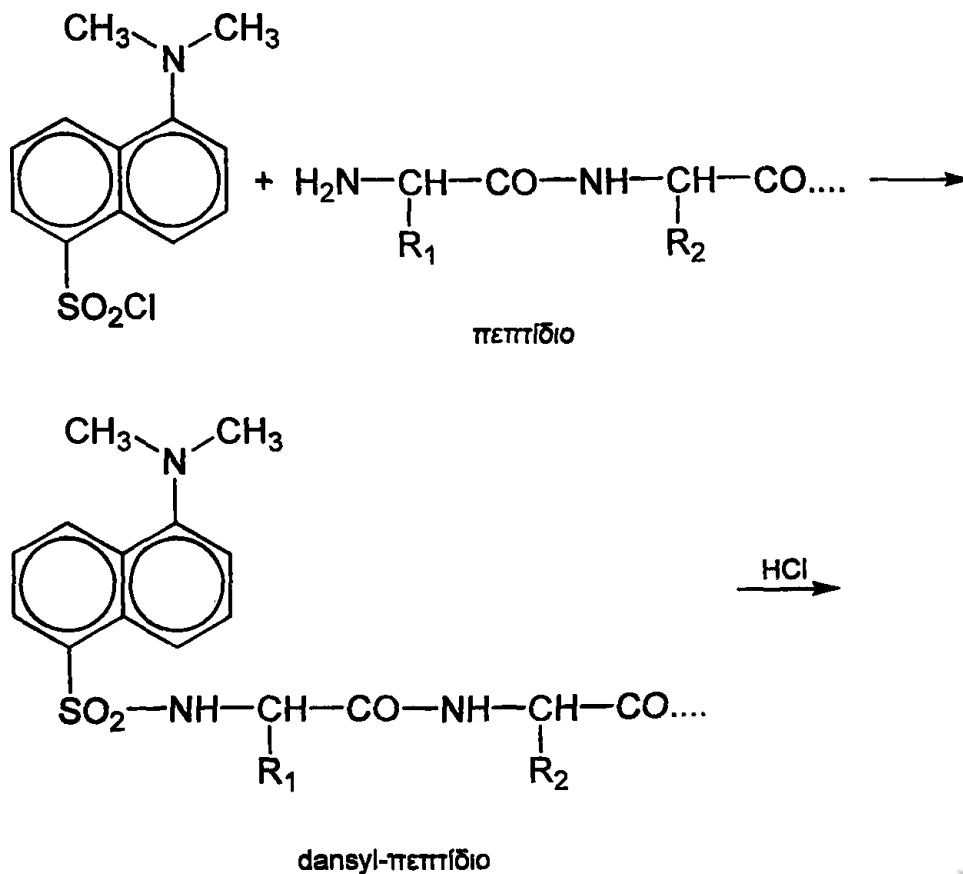
### 8.6.3.2. Προσδιορισμός του αμινοτελικού αμινοξέος

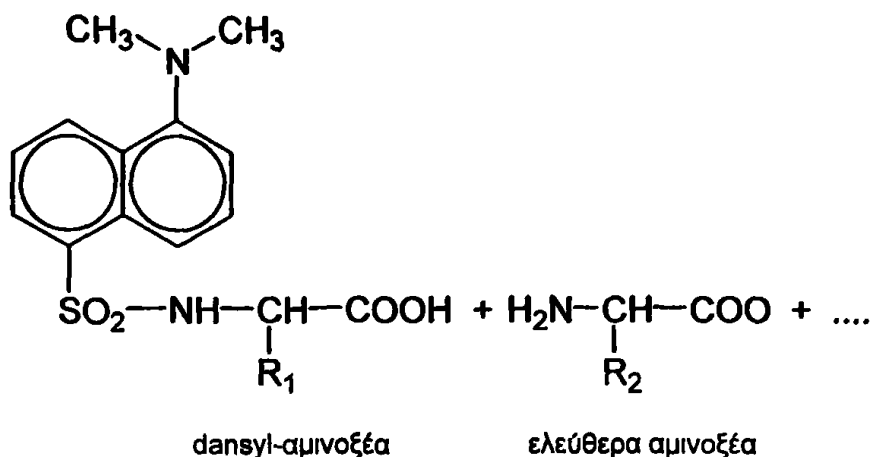
Για τον προσδιορισμό του αμινοτελικού αμινοξέος μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις γνωστές αντιδράσεις Sanger, dansyl-χλωρίδιο και Edman. Η μέθοδος Sanger χρησιμοποιεί το 1-φθορο-2, 4-δινιτροβενζόλιο (FDNB) που αντιδρά με την ελεύθερη αμινοτελική αμινομάδα του πεπτιδίου δίνοντας το 2, 4-δινιτροφανυλ-παράγωγο του πεπτιδίου (DNP-πεπτίδιο). Στη συνέχεια, υδρολύουμε με 6N HCl που διασπά όλους τους πεπτιδικούς δεσμούς. Έτσι, παίρνουμε ένα μίγμα όλων των αμινοξέων του πεπτιδίου εκτός από το αμινοτελικό αμινοξύ το οποίο βρίσκεται τώρα ως DNP-αμινοξύ:



Το DNP-αμινοξύ διαφέρει σημαντικά στις φυσικές του ιδιότητες από τα υπόλοιπα ελεύθερα αμινοξέα και έτσι μπορεί να διαχωριστεί χρωματογραφικά. Η ταυτοποίησή του γίνεται με σύγκριση γνωστών DNP-αμινοξέων. Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι με την υδρόλυση του DNP-πεπτιδίου έχουμε τη διάσπαση όλων των πεπτιδικών δεσμών και έτσι η αντίδραση και η ανίχνευση του επόμενου αμινοξέος πρέπει να γίνει με νέο δείγμα πεπτιδίου. Το FDNB, από την άλλη πλευρά, μπορεί να αντιδράσει εκτός από την αμινοτελική α-αμινομάδα και με την ε-αμινομάδα της λυσίνης. Παρουσία λοιπόν λυσίνης στο πεπτίδιο θα έχουμε εκτός από το αμινοτελικό DNP-αμινοξύ και το ε-DNP-παράγωγο της λυσίνης.

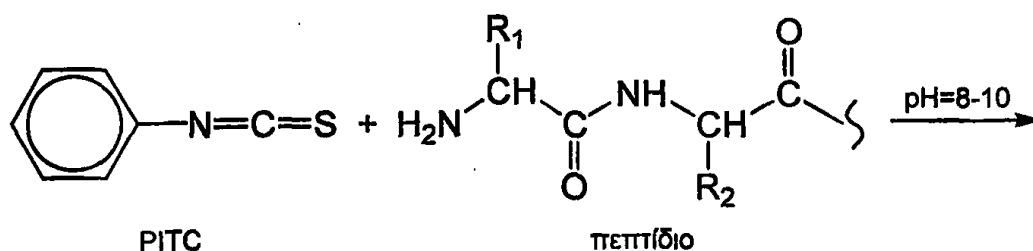
Η μέθοδος dansyl-χλωριδίου ακολουθεί τα ίδια βασικά βήματα αντίδρασης:

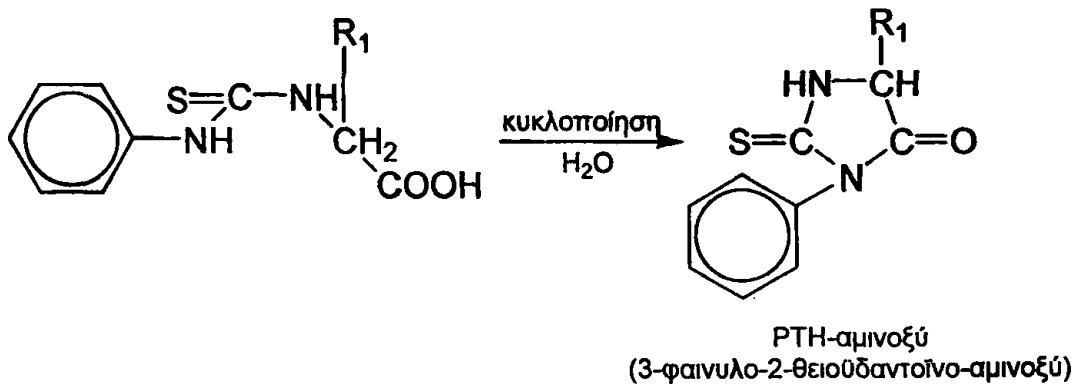
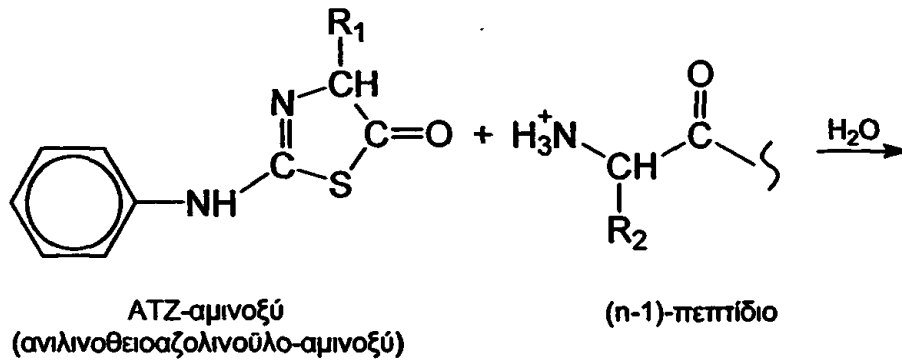
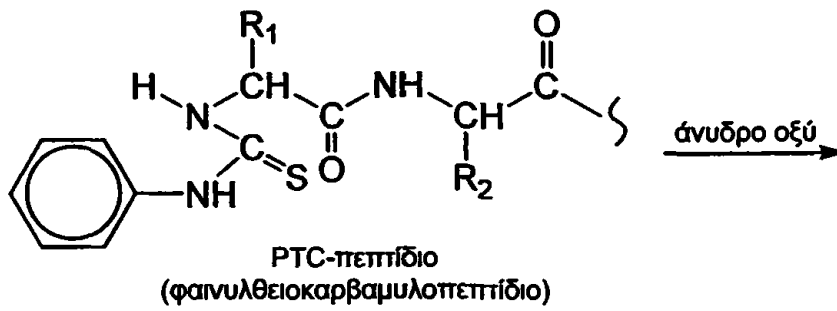




Η μέθοδος αυτή είναι πολύ πιο ευαίσθητη από την μέθοδο Sanger, διότι το dansyl-αμινοξύ έχει την ιδιότητα να φθορίζει (η φθορισμομετρία επιτρέπει ως γνωστόν μεγαλύτερη ευαισθησία ανίχνευσης από τη φασματομετρία). Παρατηρούμε όμως και στην μέθοδο αυτή τη διάσπαση των υπολοίπων πεπτιδικών δεσμών.

Η μέθοδος Edman διαφέρει από τις προηγούμενες στο βασικό αυτό σημείο. Αναλυτικά, έχουμε την αντίδραση του ισοθειοκυανικού φαινυλεστερά (PITC) με την ελεύθερη αμινομάδα του πεπτιδίου. Το PITC-πεπτίδιο όμως διασπάται κάτω από ήπιες συνθήκες που δεν υδρολύουν τους υπόλοιπους πεπτιδικούς δεσμούς. Έτσι το μικρότερο κατά ένα αμινοξύ πεπτίδιο μπορεί να ξαναχρησιμοποιηθεί για μία δεύτερη σειρά αντιδράσεων και να επιτρέψει την ταυτοποίηση του επόμενου αμινοξέος:



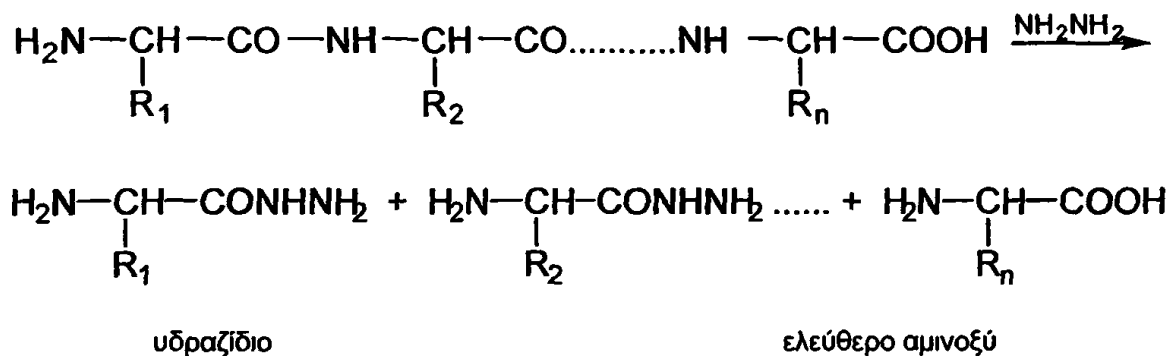


Η μέθοδος αυτή με τις διάφορες νεώτερες παραλλαγές της επέτρεψε για πρώτη φορά την αυτοματοποίηση στον προσδιορισμό της αλληλουχίας. Τα PTH-αμινοξέα που προέρχονται από τον κάθε ένα κύκλο αντιδράσεων μπορούν να ταυτοποιηθούν φασματοσκοπικά μετά από έκλουσή τους από στήλες υγρές χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης, ενώ το μικρότερο πεπτιδίο αντιδρά με νέα ποσότητα PITC κατά τον ίδιο τρόπο.

Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας σε πεπτιδία και πρωτεΐνες γίνεται σήμερα αποκλειστικά με την μέθοδο Edman σε κατάλληλους αυτόματους αναλυτές (sequencers).

### 8.6.3.3. Προσδιορισμός του καρβοξυτελικού αμινοξέος

Για την ανίχνευση του καρβοξυτελικού αμινοξέος ενός πεπτιδίου μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την *υδραζινόλυση*. Η υδραζίνη ( $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ ) έχει την ιδιότητα να διασπά όλους τους πεπτιδικούς δεσμούς μετατρέποντας τα αμινοξέα του πεπτιδίου στα αντίστοιχα *υδραζίδια* εκτός από το καρβοξυτελικό αμινοξύ το οποίο παραμένει ελεύθερο:



Το ελεύθερο αυτό αμινοξύ μπορεί τώρα να ταυτοποιηθεί μετά από χρωματογραφικό διαχωρισμό. Η μέθοδος αυτή έχει το μειονέκτημα να είναι καταστρεπτική για το υπόλοιπο πεπτιδίιο.

Μία άλλη, πολύ καλύτερη, μέθοδος για την ανίχνευση του καρβοξυτελικού αμινοξέος είναι αυτή που χρησιμοποιεί τα ένζυμα καρβοξυπεπτιδάσες. Οι πεπτιδάσες αυτές (καρβοξυπεπτιδάση Α, Β και Υ) έχουν την ιδιότητα να υδρολύουν πεπτιδικούς δεσμούς αρχίζοντας από το καρβοξυτελικό άκρο του πεπτιδίου. Μετά την απελευθέρωση του καρβοξυτελικού αμινοξέος το ένζυμο συνεχίζει την δράση του υδρολύοντας τον επόμενο πεπτιδικό δεσμό. Για να μπορέσουμε λοιπόν να προσδιορίσουμε τη σειρά των αμινοξέων που ελευθερώνονται με τον τρόπο αυτό από το καρβοξυτελικό άκρο του πεπτιδίου, πρέπει να παρακολουθούμε την αντίδραση παίρνοντας κατά διαστήματα δείγματα από το δοχείο αντίδρασης και ανιχνεύοντας το αμινοξύ που ελευθερώθηκε με μία από τις γνωστές μεθόδους ανάλυσης αμινοξέων. Όλες οι καρβοξυπεπτιδάσες δεν έχουν την ίδια εξειδίκευση για όλους τους πεπτιδικούς δεσμούς. Η καρβοξυπεπτιδάση-Α, για παράδειγμα, δεν



μπορεί να ελευθερώσει την Arg και τη Lys. Επίσης δεν μπορεί να ελευθερώσει το καρβοξυτελικό αμινοξύ όταν ακολουθεί μία προλίνη. Αντίθετα, η καρβοξυπεπτιδάση-B λειτουργεί μόνον όταν το καρβοξυτελικό αμινοξύ είναι Lys ή Arg.

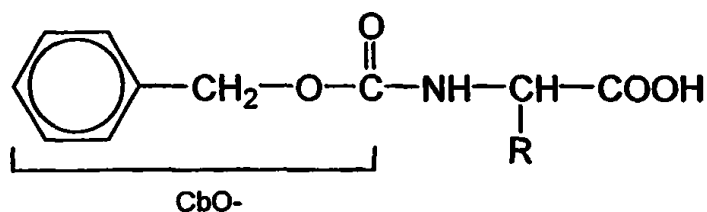
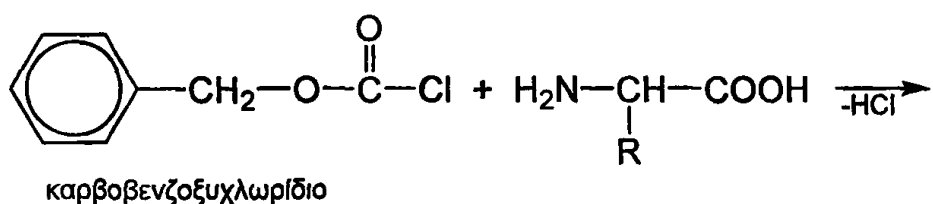
#### 8.6.4. Εργαστηριακή σύνθεση πεπτιδίων

Με τους τρόπους που αναφέραμε στις προηγούμενες παραγράφους είναι δυνατή η ανίχνευση της πρωτοταγούς δομής των πεπτιδίων. Οι αλληλουχίες των μικρότερων πεπτιδίων που διασπάστηκαν με ειδική πρωτεόλυση συνδυάζονται κατάλληλα για να δώσουν την ολική αλληλουχία του πολυπεπτιδίου. Βέβαια στην πράξη οι τεχνικές αυτές, αν και σε μεγάλο βαθμό αυτοματοποιημένες, δεν είναι και τόσο απλές. Σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις, αλλά και όταν ακόμη η διαθέσιμη για ανάλυση ποσότητα του πεπτιδίου είναι πολύ μικρή, μπορούν να προκύψουν αβεβαιότητες ως προς ορισμένες αλληλουχίες αμινοξέων. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να βρει μία ικανοποιητική λύση πολλές φορές με την χημική σύνθεση του πεπτιδίου και στη συνέχεια τη σύγκριση των χημικών αλλά κυρίως των βιολογικών ιδιοτήτων του συνθετικού με το φυσικό πεπτίδιο. Εκτός όμως από την περίπτωση αυτή της επιβεβαίωσης της πρωτοταγούς δομής, η εργαστηριακή σύνθεση μπορεί να μας προσφέρει ένα πεπτίδιο σε ποσότητες που δεν είναι δυνατόν να καλυφθούν με την απομόνωσή του από βιολογικό υλικό.

Η σύνθεση πολυπεπτιδίων αποτελεί ένα ειδικό κλάδο της συνθετικής χημείας. Λεπτομερής ανάλυση των εργαστηριακών τεχνικών στον τομέα αυτό δεν είναι αντικείμενο του βιβλίου αυτού. Μπορούμε όμως να περιγράψουμε σε γενικές γραμμές την διαδικασία σύνθεσης ενός πεπτιδίου. Τα βασικά προβλήματα που πρέπει να αντιμετωπισθούν σε μία τέτοια περίπτωση είναι δύο: η σύζευξη των αμινοξέων σε μια προκαθορισμένη αλληλουχία και η υψηλή απόδοση των χημικών αντιδράσεων που απαιτούνται. Για παράδειγμα, για να σχηματισθεί το

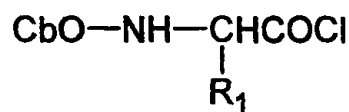
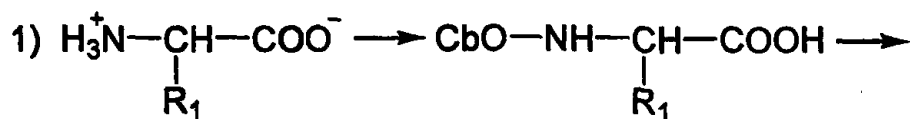


διπεπτίδιο H. Ala. Glu. OH με τη συγκεκριμένη αυτή αλληλουχία πρέπει να αντιδράσει η καρβοξυλομάδα της αλανίνης με την α-αμινομάδα του γλουταμικού. Για να επιτευχθεί αυτό πρέπει όμως οι άλλες δραστικές ομάδες να αποκλεισθούν από την αντίδραση. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια καταλλήλων προστατευτικών ομάδων (στην α-αμινομάδα της αλανίνης και στην γ-καρβοξυλομάδα του γλουταμικού). Οι προστατευτικές αυτές ομάδες πρέπει να αντιδράσουν εύκολα και ποσοτικά (απόδοση 100%) κάτω από ήπιες συνθήκες που δεν προκαλούν χημικές ή στερεοχημικές μεταβολές στα αμινοξέα και επιπλέον να μπορούν να αφαιρεθούν εκλεκτικά μετά τον σχηματισμό του πεπτιδικού δεσμού. Βλέπουμε λοιπόν ότι ένα από τα βασικά προβλήματα στην εργαστηριακή σύνθεση των πεπτιδίων είναι η κατάλληλη επιλογή των προστατευτικών ομάδων. Η σημαντικότερη προστατευτική ομάδα της αμινομάδος είναι η *καρβοβενζοξυ ομάδα* (CbO-) που προτάθηκε το 1932 από τους Max Bergmann και Λεωνίδα Ζέρβα. Η αντίδραση προστασίας έχει ως εξής:

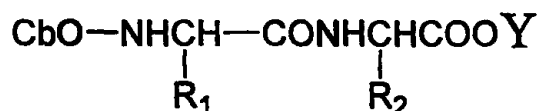
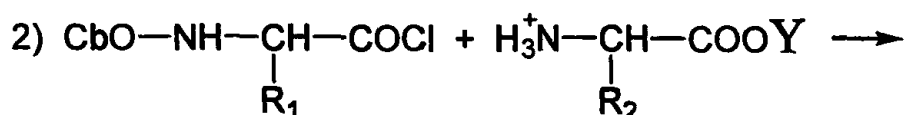


Ας δούμε τώρα σε γενικές γραμμές τα στάδια σύνθεσης ενός διπεπτιδίου:

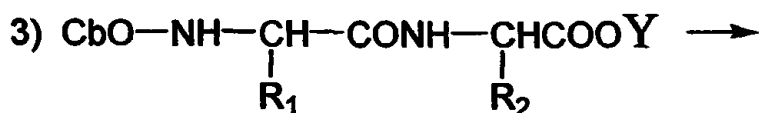




(προστασία της α-αμινομάδος και ενεργοποίηση της καρβοξυλομάδος)



(σχηματισμός πεπτιδικού δεσμού. Y=προστατευτική ομάδα καρβοξυλίου)

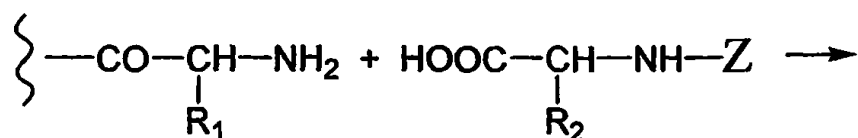


(αφαίρεση των προστατευτικών ομάδων Cbo- και Y)

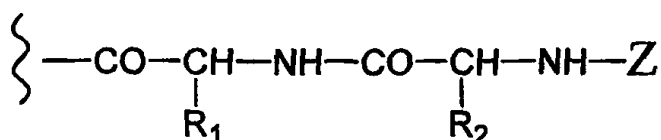
Η σχετικά απλή αυτή διαδικασία που περιγράψαμε γίνεται βέβαια αρκετά πιο περιπλοκή και πολλές φορές προβληματική όταν θέλουμε να συνθέσουμε ένα πολυπεπτίδιο. Σε τέτοιες περιπτώσεις γίνεται πρώτα η παρασκευή μικρότερων πεπτιδίων που στη συνέχεια συντίθενται στο τελικό προϊόν.

Όσον αφορά τώρα την απόδοση της αντιδράσεως σχηματισμού πεπτιδικού δεσμού, παρατηρούμε ότι αν έχουμε να συνθέσουμε ένα πεπτίδιο από 100 αμινοξέα, για παράδειγμα, η κάθε μία από τις 100 διαφορετικές αντιδράσεις πρέπει να προχωρήσει με απόδοση τουλάχιστον 98-99%. Υπολογίζουμε ότι αν το κάθε βήμα είχε απόδοση μόνον 90% η ολική απόδοση για το εκατονταπεπτίδιο θα ήταν μόνον 0.003% !!. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με την τεχνική της συμπυκνώσεως τμημάτων (fragment condensation). Μικρότερα πεπτίδια με 10-15 αμινοξέα συμπυκνώνονται με λίγα σχετικά συνθετικά βήματα στο τελικό πεπτίδιο.

Μία νεώτερη τεχνική για σύνθεση πεπτιδίων, γνωστή σαν τεχνική «στερεάς φάσεως» (solid phase peptide synthesis) και η οποία επιτρέπει τον αυτοματισμό των διαφόρων συνθετικών βημάτων, έχει βρεθεί από τον R.B. Merrifield. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί μία ρητίνη πολυστυρενίου επάνω στην οποία συνδέεται χημικά η καρβοξυλομάδα του τελευταίου αμινοξέος που θέλουμε να έχει το νέο πεπτίδιο (αρχίζουμε δηλαδή από το καρβοξυτελικό άκρο). Τα υπόλοιπα στάδια της σύνθεσης γίνονται όλα επάνω σ' αυτό το «ακίνητοποιημένο» αμινοξύ, το οποίο λόγω της συνδέσεώς του με τη στερεά ρητίνη βρίσκεται σε «στερεά» φάση, είναι δηλαδή αδιάλυτο:



(Z = προστατευτική ομάδα)



προστατευμένο και ακίνητοποιημένο  
διπεπτίδιο



Στο τέλος της όλης διαδικασίας, το τελικό πεπτίδιο που σχηματίστηκε απελευθερώνεται από την ρητίνη. Η μέθοδος στερεάς φάσεως είναι φανερό ότι έχει διευκολύνει κατά πολύ την εργαστηριακή σύνθεση πεπτιδίων διότι μας προσφέρει τη δυνατότητα, με σχετικά απλές διαδικασίες όπως η διήθηση, να αφαιρέσουμε από το μίγμα αντίδρασης όλα τα διαλυτά συστατικά ενώ το σχηματιζόμενο πεπτίδιο παραμένει ακινητοποιημένο στην ρητίνη.

### 8.7. Πρωτεΐνες *Συμβατικότερη κατηγορία ⇒ ένζυμα.*

Οι πρωτεΐνες έχουν ως βασικό δομικό συστατικό την πολυπεπτιδική αλυσίδα. Από τον πολύ μεγάλο αριθμό των γνωστών πρωτεϊνών μόνον ένα μικρό μέρος αποτελείται από μία μόνον πολυπεπτιδική αλυσίδα. Οι περισσότερες πρωτεΐνες διαθέτουν δύο ή περισσότερες όμοιες ή διαφορετικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Ο τρόπος με τον οποίο οι πολυπεπτιδικές αυτές αλυσίδες συσπειρώνονται δίνει την διαμόρφωση του πρωτεϊνικού μορίου. Όπως θα δούμε στη συνέχεια, η διαμόρφωση των πρωτεϊνών είναι η εκδήλωση της δευτεροταγούς, τριτοταγούς και τεταρτοταγούς των δομής.

#### *Ταξινόμηση των πρωτεϊνών*

Οι πρωτεΐνες είναι υπεύθυνες για ένα μεγάλο αριθμό βιολογικών λειτουργιών μέσα στο κύτταρο. Την μεγαλύτερη και σημαντικότερη κατηγορία των πρωτεϊνών αποτελούν τα ένζυμα. Από τις άλλες κατηγορίες θα αναφέρουμε τις πρωτεΐνες που είναι δομικά στοιχεία ιστού (κολλαγόνα, ελαστίνες, κερατίνες), τα αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες) τις πρωτεϊνικές ορμόνες (ινσουλίνη, ACTH, GH), τις πρωτεΐνες των συστατών συστημάτων (μυοσίνη, ακτίνη), τις πρωτεΐνες μεταφοράς (αιμοσφαιρίνη, αλβουμίνη, αιμοκυανίνη, β-λιποπρωτεΐνη ορού) και τις πρωτεΐνες αποθήκευσης (καζεΐνη, φερριτίνη). Βλέπουμε λοιπόν ότι οι πρωτεΐνες μπορούν να ταξινομηθούν με αυτόν τον τρόπο ανάλογα με τις



βιολογικές τους ιδιότητες.

Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης που επίσης είναι γνωστός κατατάσσει τις πρωτεΐνες με βάση την δομή του μορίου τους σε: ινώδεις (fibrous) και σφαιρικές (globular). Οι ινώδεις πρωτεΐνες έχουν πολυπεπτιδικές αλυσίδες περιτυλιγμένες κατά τέτοιο τρόπο ώστε να σχηματίζουν επιμήκη μόρια. Εδώ ανήκουν τα κολλαγόνα του συνδετικού ιστού, οι ελαστίνες και οι κερατίνες που βρίσκονται στις τρίχες στη νύχια και στο μαλλί. Σφαιρικές πρωτεΐνες είναι τα περισσότερα ένζυμα, οι αλβουμίνες και οι ιστόνες που περιέχουν μεγάλο αριθμό βασικών αμινοξέων όπως Lys και Arg.

### 8.7.1. Οξεοβασικές ιδιότητες πρωτεϊνών

Οι οξεοβασικές ιδιότητες των διαλυτών πρωτεϊνών εξαρτώνται από τον μεγάλο αριθμό των ιονιζόμενων ομάδων (β-COOH, γ-COOH, -SH, -OH, ιμιδαζόλιο και γουανιδίνη) των πλαγίων αλύσεων των αμινοξέων. Η αμινοτελική αμινομάδα και η καρβοξυτελική καρβοξυλομάδα συμμετέχουν με αμελητέο συντελεστή στον ιονισμό του μορίου. Από κρυσταλλογραφικές μελέτες που έγιναν με σφαιρικές πρωτεΐνες γνωρίζουμε ότι οι ιονιζόμενες αυτές ομάδες βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια των πρωτεϊνών ενώ οι περισσότερες υδρόφοβες ομάδες είναι στο εσωτερικό του μορίου. Γενικά μπορούμε λοιπόν να πούμε ότι οι πρωτεΐνες έχουν ιδιότητες πολυηλεκτρολυτών. Το ολικό καθαρό φορτίο (net charge) των πρωτεϊνών εξαρτάται κατά συνέπεια από το pH του περιβάλλοντος. Όπως αναφέραμε για τα αμινοξέα και για τα πεπτιδία έτσι και για τις πρωτεΐνες ο ορισμός του ισοηλεκτρικού σημείου δίνεται από το pH στο οποίο το καθαρό φορτίο (αρνητικά φορτία - θετικά φορτία) είναι μηδέν. Το ισοηλεκτρικό σημείο (pI) των πρωτεϊνών είναι βέβαια στην τελική ανάλυση εξάρτηση της σύστασής τους σε αμινοξέα.  $pI > 7.0$  θα έχουν οι πρωτεΐνες που αποτελούνται από σχετικά μεγάλο αριθμό βασικών αμινοξέων (π.χ. ριβονουκλεάση). Ενώ η πεψίνη που έχει πολλά



ασπαρτικά και γλουταμικά έχει  $pI$  όξινο (βλ. πίνακα 11).

Πίνακας 11: Ισοηλεκτρικά σημεία πρωτεϊνών.

Πρωτεΐνη	$pI$
Πεψίνη	<1.0
Αλβουμίνη ορού	4.9
Ουρεάση	5.0
β-λακτογλοβουλίνη	5.2
Ινσουλίνη	5.3
Καρβοξυπεπτιδάση	6.0
γ-σφαιρίνες ορού	6.5 - 7.2
Αιμόσφαιρίνη ανθρώπου	7.1
Ριβονουκλεάση	7.8
Κυτόχρωμα c	10.6
Λυσοζύμη	11.0

### Διαμόρφωση πρωτεϊνών

Όπως ήδη γνωρίζουμε ο απλός δεσμός C-C επιτρέπει «ελεύθερη» περιστροφή γύρω από τον άξονα του δεσμού. Επειδή τώρα το μόριο μιας πρωτεΐνης αποτελείται κυρίως από απλούς δεσμούς θα περιμέναμε μία πολυπεπτιδική αλυσίδα να έχει ένα μεγάλο αριθμό πιθανών διαμορφώσεων (conformations). Όμως αυτό δε συμβαίνει. Μία συγκεκριμένη πρωτεΐνη στη φυσική της μορφή έχει μία συγκεκριμένη σταθερή διαμόρφωση, δηλαδή μία τρισδιάστατη δομή. Το σχήμα των πρωτεϊνών είναι αποτέλεσμα τεσσάρων μορφών αρχιτεκτονικής των μορίων των: της πρωτοταγούς δομής (που είναι η αλληλουχία των αμινοξέων), της δευτεροταγούς δομής (τρόπος συσπείρωσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας), της τριτοταγούς (αναδίπλωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας και της τεταρτοταγούς δομής που δείχνει τον

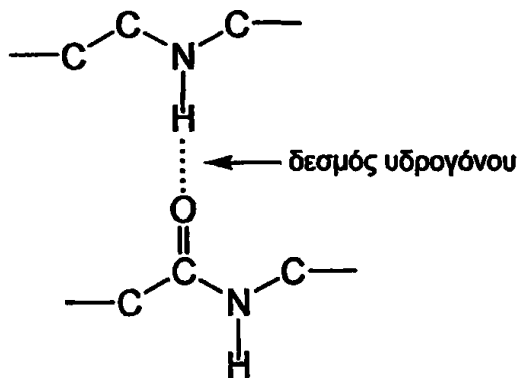


τρόπο με τον οποίο οι διάφορες πολυπεπτιδικές αλυσίδες ενώνονται για να δώσουν το δραστικό ολιγομερές.

### 8.7.2. Δευτεροταγής δομή

Η ανακάλυψη της δευτεροταγούς δομής των πρωτεϊνών οφείλεται στις κρυσταλλογραφικές έρευνες με ακτίνες-Χ των L. Pauling και R.B. Corey. Ο Pauling υποστήριξε πρώτος τη σημασία των δεσμών υδρογόνου μεταξύ των  $-C=O$  και  $-NH-$  δύο πεπτιδικών δεσμών:

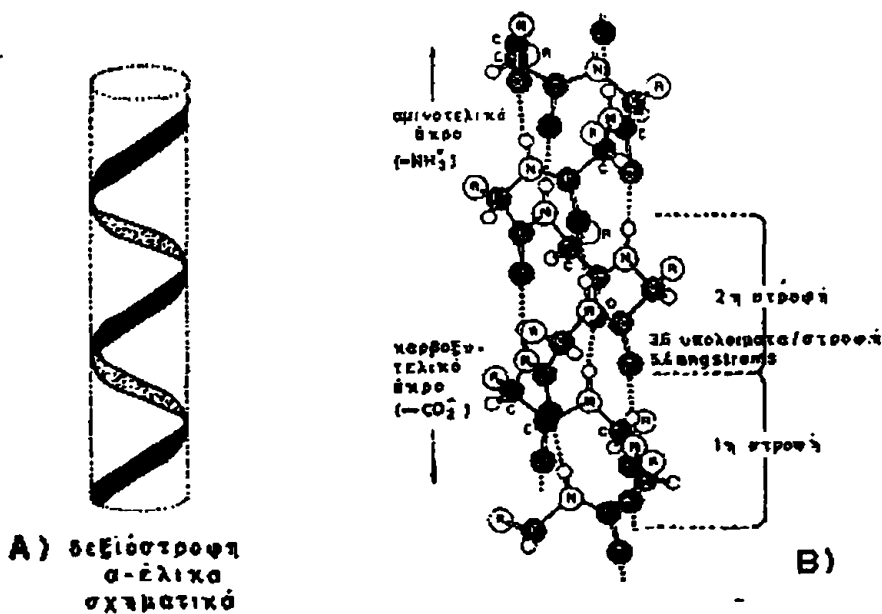
www.yper9.gr  
 η αλληλο-ισομετάθεση



~~στην~~

Με βάση τα μοντέλα που κατασκεύασε μπόρεσε να δείξει ότι οι σταθερότερες διαμορφώσεις μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας θα πρέπει να είναι η  $\alpha$ -έλικα και η  $\beta$ -πτυχωτή επιφάνεια.





Σχήμα 13: Δεξιόστροφη α-έλικα. (A)- σχηματική παράσταση της α-έλικας. (B)=μοντέλο πεπτιδίου σε διαμόρφωση α-έλικας και αναπαράσταση των δεσμών υδρογόνου. (G. H. Haggis, 1964).

Η α-έλικα έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- α) Διατηρεί την επίπεδη γεωμετρία του πεπτιδικού δεσμού.
- β) Το κάθε βήμα της έχει μήκος 5.4 Å στο οποίο αντιστοιχούν 3.6 αμινοξέα.
- γ) Οι ομάδες -NH των πεπτιδικών δεσμών κατευθύνονται προς τα επάνω και παράλληλα στον άξονα της έλικας, ενώ οι ομάδες -C=O προς τα κάτω.
- δ) Οι πλάγιες αλυσίδες -R των αμινοξέων κατευθύνονται προς το εξωτερικό του κυλίνδρου της έλικας και με τέτοιο τρόπο ώστε οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους να είναι ελάχιστες.
- ε) Για τα L-αμινοξέα η δεξιόστροφη α-έλικα είναι σταθερότερη από την αριστερόστροφη.

Οι υπολογισμοί αυτοί του Pauling απεδείχθησαν πράγματι ορθοί σε

σύντομο χρονικό διάστημα. Πειράματα που έγιναν με την α-κερατίνη των τριχών απέδειξαν ότι έχει την δομή της α-έλικος. Ο σχηματισμός της α-έλικος σε μία πολυπεπτιδική αλυσίδα ή σε ένα τμήμα της αλυσίδας εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την αλληλουχία των αμινοξέων του πολυπεπτιδίου.

Παρατηρήθηκε ότι ο σχηματισμός α-έλικος διακόπτεται στα σημεία όπου:

- α) υπάρχουν αμινοξέα με φορτισμένες πλάγιες αλυσίδες (ηλεκτροστατικές απώσεις).
- β) υπάρχουν αμινοξέα με ογκώδεις πλάγιες αλυσίδες όπως Ile (στερεοχημική παρεμπόδιση).
- γ) υπάρχουν Pro και Hyr στην αλληλουχία (το α-άζωτο βρίσκεται «ακινητοποιημένο» στον πενταμελή δακτύλιο).

Για τους παραπάνω λόγους παρατηρούμε συχνά πολυπεπτιδικές αλυσίδες να αποτελούνται από τμήματα α-έλικος που συνδέονται με τμήματα τυχαίας διαμόρφωσης που ονομάζονται τυχαία σπειράματα (random coils). Τυπικό παράδειγμα α-ελικοειδούς δομής είναι η α-κερατίνη των τριχών και του μαλλιού. Αυτός ο τύπος ινώδους μορφής παρουσιάζει μεγάλη ελαστικότητα: Στο μοριακό επίπεδο παρατηρούμε την ύπαρξη τριών δεξιόστροφων α-ελίκων που περιτυλίσσονται ελικωτά και σχηματίζουν το πρωτοϊνίδιο. Δέσμες από 11 πρωτοϊνίδια δίνουν τα μικροϊνίδια τα οποία τελικά σχηματίζουν τα μακροϊνίδια. Οι α-έλικες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Η ελαστικότητα των α-κερατινών προέρχεται από την έκταση των δεσμών υδρογόνου στις α-έλικες:



Σχήμα 14: Δομή πρωτοϊνιδίου των τριχών.



Οι α-κερατίνες που συναντάμε στα νύχια και στα κέρατα έχουν περίπου την ίδια δομή αλλά μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε κυστεΐνη και κατά συνέπεια μεγαλύτερο αριθμό δισουλφιδικών δεσμών. Η αύξηση αυτή των δισουλφιδικών δεσμών εξηγεί την αυξημένη σκληρότητα των κερατινών αυτών σε σύγκριση με την α-κερατίνη του μαλλιού.

Δευτεροταγής δομή του κολλαγόνου: τριπλή έλικα

Το κολλαγόνο είναι η σπουδαιότερη πρωτεΐνη του συνδετικού ιστού. Στον άνθρωπο το 30% της ολικής πρωτεΐνης του σώματος είναι κολλαγόνο. Το μόριο του κολλαγόνου είναι πολύ μεγάλο και έχει μία ιδιάζουσα σύσταση σε αμινοξέα. Αποτελείται από 30% γλυκίνη και 20% προλίνη και υδροξυπρολίνη. Απουσιάζει η κυστεΐνη και έτσι δεν μπορούν να σχηματιστούν δισουλφιδικοί δεσμοί. Για τον λόγο αυτό το κολλαγόνο δεν μπορεί να σχηματίσει α-έλικες (βλ. χαρακτηριστικά της α-έλικας). Το κολλαγόνο έχει όμως μία πολύ σταθερή και ειδική δευτεροταγή δομή από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες που περιελίσσονται μεταξύ τους σε μία αριστερόστροφη τριπλή έλικα που αποτελεί τη μονάδα του τροποκολλαγόνου:



Σχήμα 15: Η τριπλή έλικα του κολλαγόνου.

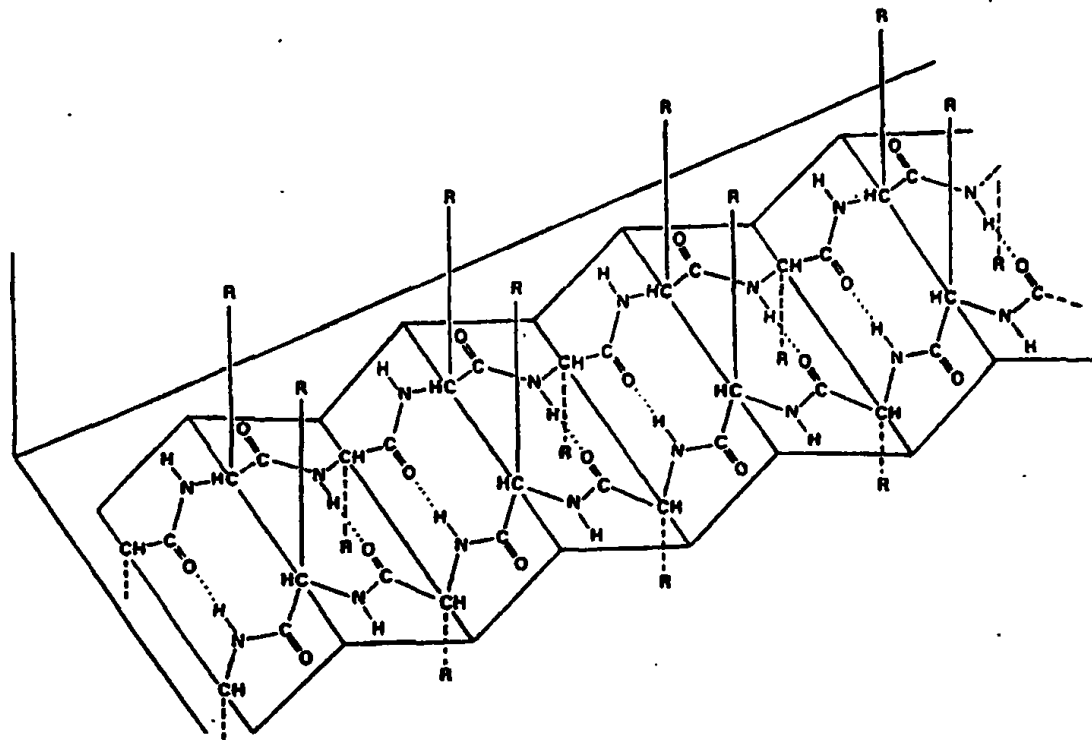
Πρωσχη.



Οι ίνες του κολλαγόνου σχηματίζονται από τριπλές έλικες τροποκολλαγόνου που συνδέονται μεταξύ τους με ομοιοπολικούς δεσμούς. Έχει παρατηρηθεί ότι σε έλλειψη βιταμίνης C αναστέλλεται η διασύνδεση των ελίκων του τροποκολλαγόνου μεταξύ τους και συνεπώς δεν μπορούν να σχηματισθούν σταθερές ίνες κολλαγόνου.

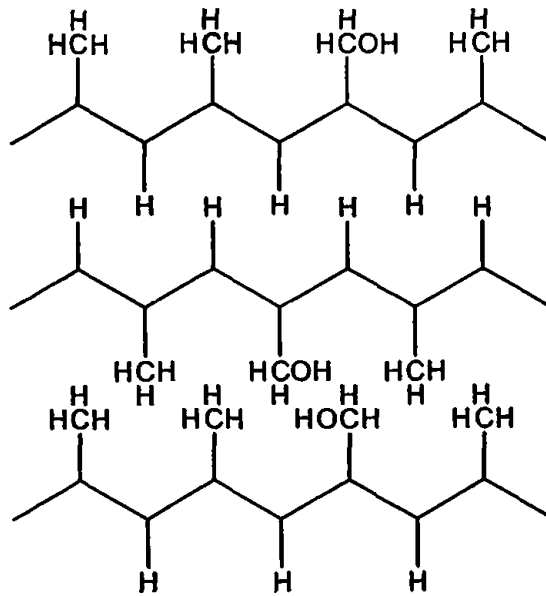
**β-πτυχωτή επιφάνεια**

Η διαμόρφωση της β-πτυχωτής επιφάνειας ή β-επιφάνειας (β-pleated sheet structure) προτάθηκε το 1951 από τους ίδιους ερευνητές (Pauli και Corey). Στην δομή αυτή οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι τοποθετημένες παράλληλα και με τέτοιο τρόπο ώστε να σχηματίζεται ο μέγιστος αριθμός δεσμών υδρογόνου. Οι δεσμοί υδρογόνου στην β-πτυχωτή επιφάνεια είναι διαμοριακοί (μεταξύ δύο αλυσίδων) σε αντίθεση με αυτούς της α-έλικας που είναι ενδομοριακοί:



Σχήμα 16: β-πτυχωτή δομή (P. Karlson, 1968).

Πολλές πρωτεΐνες εμφανίζουν στο μόριο τους τμηματικά την β-πτυχωτή επιφάνεια. Η φιβροΐνη του μεταξιού είναι όμως το κατ' εξοχήν παράδειγμα αυτής της δευτεροταγούς δομής:



Σχήμα 17: Αναπαράσταση τριών πολυπεπτιδικών αλυσίδων της β-πτυχωτής δομής του μεταξιού.

Οι χαρακτηριστικές φυσικές ιδιότητες του μεταξιού είναι αποτέλεσμα της πρωτοταγούς και δευτεροταγούς του δομής. Στο μοριακό επίπεδο παρατηρούμε την ύπαρξη μεγάλων πολυπεπτιδικών αλυσίδων που είναι προσανατολισμένες κατά μήκος του άξονος της ίνας. Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες του μεταξιού έχουν μία χαρακτηριστική σύσταση αμινοξέων: αποτελούνται από τρία κυρίως αμινοξέα με ποσοστό 45% Gly, 30% Ala και 12% Ser. Η αλληλουχία των αμινοξέων παρουσιάζει πολύ συχνά την επανάληψη του εξαπεπτιδίου:  $-(\text{Gly-Ser-Gly-Ala-Gly-Ala})-$

Η μεγάλη αντοχή των ινών του μεταξιού προέρχεται από το γεγονός ότι η τάση κατανέμεται στους ομοιοπολικούς δεσμούς της πολυπεπτιδικής αλυσίδας ενώ η ευκαμψία του είναι αποτέλεσμα της έλλειψης δυνάμεων συνοχής μεταξύ των πλαγίων αλυσίδων των αμινοξέων.

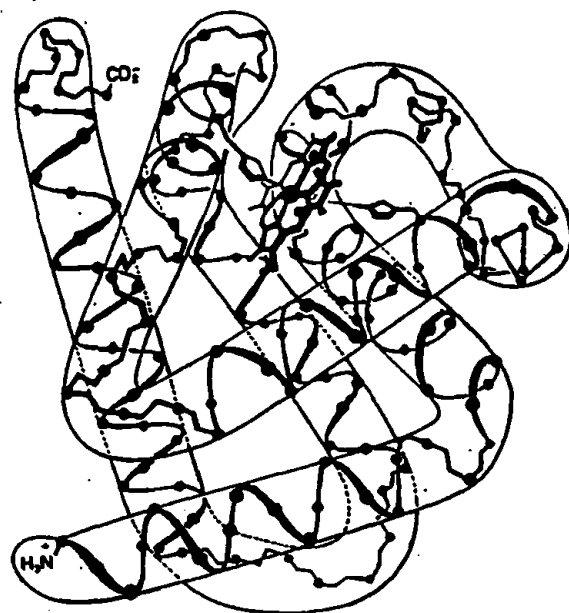
### 8.7.3. Τριτοταγής δομή

Η μελέτη της τριτοταγούς δομής των σφαιρικών πρωτεϊνών (τρισδιάστατος δομή των πρωτεϊνών) είναι επίτευγμα της συλλογικής εργασίας και της τεχνολογικής ανάπτυξης στον τομέα της περίθλασης των ακτίνων-Χ. Η πρώτη σφαιρική πρωτεΐνη της οποίας η τρισδιάστατη δομή έγινε γνωστή είναι η μυοσφαιρίνη (J.C. Kendrew, Nobel Χημείας 1963). Η μυοσφαιρίνη είναι μία σχετικά μικρή πρωτεΐνη με M.B. 16 700 που αποτελείται από μία πολυπεπτιδική αλυσίδα με 153 αμινοξέα. Περιέχει στο μόριο της την αίμη. Η μυοσφαιρίνη βρίσκεται στον μυϊκό ιστό και χρησιμεύει σαν «αποθήκη» οξυγόνου. Τα θαλάσσια θηλαστικά, λόγω του ότι πρέπει να καταδύονται για να βρουν την τροφή τους (φώκια, δελφίνι, φάλαινα) είναι πλούσια σε μυοσφαιρίνη. Από τις εργασίες του Kendrew με μυοσφαιρίνη από φάλαινα, βρέθηκε ότι η πολυπεπτιδική αλυσίδα της μυοσφαιρίνης είναι διπλωμένη κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να δίνει ένα συμπαγές μόριο με ένα μικρό κενό στο εσωτερικό του.

Τα βασικά χαρακτηριστικά του μορίου είναι:

- 1) Αποτελείται από 8 α-έλικες που συνδέονται μεταξύ τους με τυχαία σπειράματα. Περίπου 75% των αμινοξέων του μορίου βρίσκονται στις α-έλικες.
- 2) Οι πολικές πλάγιες αλυσίδες των αμινοξέων Glu, Asp, Asn, Gln, Arg είναι στην επιφάνεια του μορίου.
- 3) Στο εσωτερικό του μορίου είναι τοποθετημένες οι μη-πολικές, υδρόφοβες πλάγιες αλυσίδες των αμινοξέων Leu, Val, Met, Phe. Εξαίρεση αποτελούν δύο μόρια His που παρότι είναι πολικά βρίσκονται στο εσωτερικό του μορίου.
- 4) Η αίμη που βρίσκεται στο εσωτερικό του μορίου δεν συνδέεται ομοιοπολικά με την πολυπεπτιδική αλυσίδα:





Σχήμα 18: Τρισδιάστατη δομή της μυοσφαιρίνης με το μόριο της αίμης στο εσωτερικό. (R.E. Dickerson, 1964).

Άλλες πρωτεΐνες των οποίων η τρισδιάστατη δομή είναι γνωστή, είναι η λυσοζύμη (με 129 αμινοξέα), το κυτόχρωμα c (με 104 αμινοξέα), η ριβονουκλεάση κ.ά.

#### 8.7.4. Τεταρτοταγής δομή

Πολλές πρωτεΐνες είναι γνωστές με την μορφή ολιγομερών. Αυτός ο συνδυασμός ενός αριθμού μονομερών (υπομονάδων) στο τελικό δραστικό μόριο της πρωτεΐνης ονομάζεται τεταρτοταγής δομή. Οι περισσότερες πρωτεΐνες που έχουν μοριακό βάρος μεγαλύτερο των 50 000 αποτελούνται από δύο ή περισσότερες μη-ομοιοπολικά συνδεδεμένες πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Ο σχηματισμός του ολιγομερούς γίνεται αυθόρμητα και οφείλεται σε υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις των ομάδων που βρίσκονται στην επιφάνεια των υπομονάδων. Η αιμοσφαιρίνη είναι ένα πολύ γνωστό παράδειγμα μιας πρωτεΐνης με τεταρτοταγή δομή:



Σχήμα 19: Τεταρτοταγής δομή της αιμοσφαιρίνης (R.E. Dickerson and I. Geis, 1969).

Η αιμοσφαιρίνη είναι ένα τετραμερές από δύο α-αλυσίδες (141 αμινοξέα) και δύο β-αλυσίδες (146 αμινοξέα). Με την κάθε μία αλυσίδα συνδέεται μη ομοιοπολικά και ένα μόριο αίμης. Οι α- και β-αλυσίδες παρουσιάζουν στην επιφάνεια τους περιοχές με υδρόφοβα αμινοξέα. Οι υδρόφοβες αυτές περιοχές έχουν τέτοια δομή ώστε οι υπομονάδες α και β να μπορούν να συνδέονται αυθόρμητα δίνοντας τα αβ-διμερή. Δύο τέτοια διμερή μπορούν τώρα να συνδεθούν με ιοντικές δυνάμεις για να δώσουν το τετραμερές φυσικό μόριο της αιμοσφαιρίνης. Βλέπουμε λοιπόν και εδώ ότι η «πληροφορία» για την αυτοσυγκρότηση της πρωτεΐνης βρίσκεται στην πρωτοταγή δομή των υπομονάδων.

#### 8.7.5. Μετουσίωση πρωτεϊνών

Οι σφαιρικές πρωτεΐνες των ζωντανών οργανισμών (μόρια με συγκεκριμένη τρισδιάστατη δομή και συγκεκριμένη βιολογική δράση) είναι σχετικά ευαίσθητες στις αλλαγές του pH, της θερμοκρασίας και της σύστασης του διαλύτη. Σχετικά μικρές αλλαγές στις παραπάνω συνθήκες προκαλούν παραμόρφωση της δευτεροταγούς, τριτοταγούς και τεταρτοταγούς δομής των πρωτεϊνών με αποτέλεσμα την απώλεια της βιολογικής δράσης. Μετουσίωση ονομάζουμε λοιπόν την φυσική αλλαγή

της πρωτεΐνης, με διατήρηση όμως της πρωτοταγούς δομής, και με κύριο επακόλουθο την απώλεια της βιολογικής δράσης. Η μετουσίωση των πρωτεϊνών προκαλείται από:

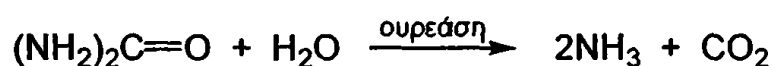
- α) Επίδραση θερμότητας: Θερμοκρασίες μεταξύ 60-70°C (π.χ. μαγείρεμα).
- β) Αλλαγές pH: Προσθήκη οξέων ή βάσεων σε διάλυμα πρωτεΐνης. Η καταβύθιση των πρωτεϊνών από φυσιολογικά υγρά γίνεται συνήθως με την προσθήκη τριχλωροοξικού οξέος (αποπρωτεΐνωση).
- γ) Απορρυπαντικά: Προσθήκη σουλφοδωδεκυλικού νατρίου (SDS) προκαλεί ξεδίπλωμα της πολυπεπτιδικής αλυσίδας.
- δ) Οργανικοί διαλύτες: ακετόνη, αιθέρας, αλκοόλες. Συμμετέχουν σε δεσμούς υδρογόνου διασπώντας έτσι τους δεσμούς υδρογόνου της φυσικής πρωτεΐνης.
- ε) Μηχανική επεξεργασία: Ισχυρή ανάδευση διαλύματος πρωτεΐνης προκαλεί μετουσίωση (αφρός).
- στ) Συγκεντρώσεις 6-8M ουρίας ή 4-8M υδροχλωρικής γουανιδίνης προκαλούν σχάση των δεσμών υδρογόνου.

Η μετουσίωση δεν είναι κατ' ανάγκην μη-αντιστρεπτή. Στις περιπτώσεις που δεν έχουμε σημαντικές αλλαγές του μορίου, όπως π.χ. χημικές αλλαγές των πλαγίων αλύσεων των αμινοξέων, με την επαναφορά του διαλύματος στην αρχική του κατάσταση παρατηρείται ανασχηματισμός της τρισδιάστατης δομής της πρωτεΐνης.

### 8.7.6. Ένζυμα Πρωτεΐνιοί Βιοκαταλύτες.

Οι πολύπλοκες βιοχημικές διαδικασίες του κυττάρου που γίνονται κάτω από ήπιες συνθήκες θερμοκρασίας, πίεσης και pH οφείλουν την ύπαρξη τους σε μία ειδική ομάδα πρωτεϊνικών βιοκαταλυτών που ονομάζονται ένζυμα (εν ζύμη!).

Από πολύ παλιά ο άνθρωπος είχε μάθει να χρησιμοποιεί ενζυμικές αντιδράσεις στην καθημερινή του ζωή (παρασκευή τυριού, κρασιού, ψωμιού κ.ά.) χωρίς όμως να γνωρίζει για την ύπαρξη των ενζύμων. Οι γνώσεις μας για την φύση και τον τρόπο δράσης των ενζύμων είναι πολύ πρόσφατες. Το 1926 ο J.Sumner απομόνωσε για πρώτη φορά το ένζυμο ουρεάση σε κρυσταλλική μορφή και απέδειξε ότι είναι μία πρωτεΐνη. Η ουρεάση είναι ένα ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση της ουρίας σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα:



Την πρώτη αυτή επιτυχία ακολούθησε σύντομα η απομόνωση πολλών άλλων ενζύμων ώστε σήμερα να είναι γνωστά περισσότερα από 1 000 ένζυμα. Πολλά γνωστά ένζυμα έχουν απομονωθεί σε καθαρή μορφή και έχουν γνωστή πρωτοταγή δομή, για ορισμένα άλλα όπως η λυσοζύμη, η καρβοξυπεπτιδάση-A, η ριβονουκλεάση γνωρίζουμε και την τρισδιάστατή τους δομή.

Γνωρίζουμε ότι οι καταλύτες επιταχύνουν (δεν προκαλούν) την αποκατάσταση της ισορροπίας μιας χημικής αντίδρασης χωρίς να μετατοπίζουν τη θέση της ισορροπίας. Έτσι μία ενζυμική αντίδραση υπολογίζεται ότι είναι περίπου  $10^{10}$  φορές γρηγορότερη από την αντίστοιχη μη-ενζυματική αντίδραση.

Ένα ένζυμο, όπως και κάθε καταλύτης, επιταχύνει μία χημική αντίδραση ελαττώνοντας την ενέργεια ενεργοποίησης  $E_a$  που απαιτείται για την μετατροπή των αντιδρώντων σε προϊόντα. Βλέπουμε λοιπόν σε πρώτη προσέγγιση η δράση των βιολογικών καταλυτών (ενζύμων) έχει πολλές ομοιότητες με τις ιδιότητες των «ανοργάνων» καταλυτών. Υπάρχουν όμως ορισμένες πολύ σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο αυτών συστημάτων κυρίως όσον αφορά την κινητική των αντιδράσεων και τον τρόπο κατάλυσης. Δεν θα επεκταθούμε όμως εδώ σε





περισσότερες λεπτομέρειες. Για πληρέστερη ενημέρωση στο αντικείμενο αυτό παραπέμπουμε σε ειδικά συγγράμματα Βιοχημείας και Ενζυμολογίας (Βιβλιογραφία) όπου η κινητική των ενζυμικών αντιδράσεων αναλύεται εκτενέστερα.

Ένα απλό παράδειγμα θα μας επιτρέψει να κατανοήσουμε καλύτερα την επίδραση ενζύμων στην ταχύτητα μιας αντίδρασης.

{ Παράδειγμα εφαρμογής Πολύ Προσοχή }

Η βασική ιδιότητα των ενζύμων γενικά είναι η ελάττωση της ενέργειας ενεργοποίησης μιας αντίδρασης,  $E_a$ .

Ας υποθέσουμε τώρα παρουσία ενός ενζύμου η  $E_a$  μιας αντίδρασης ελαττώνεται από 15 000 joule/mole αρχικά σε 1 500 joule/mole.

Πώς μπορούμε να υπολογίσουμε τις επιπτώσεις που θα έχει η ελάττωση αυτή της  $E_a$  στην ταχύτητα της ενζυμικής αντίδρασης;

Γνωρίζουμε κατ'αρχήν ότι η  $E_a$  συνδέεται με τη σταθερά ταχύτητας

μιας αντίδρασης μέσω της σχέσης Arrhenious:  $k = Ae^{\frac{E_a}{RT}}$  ή

απλούστερα  $\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$

Εάν τώρα  $A = 1\,000\text{ sec}^{-1}$ ,  $R = 8.314\text{ JK}^{-1}$  και  $T = 298^\circ\text{ K}$

μπορούμε να υπολογίσουμε ότι  $\ln A = 6.9$  και  $RT = 2\,477.6$  και

συνεπώς  $\ln k = 6.9 - \frac{E_a}{2\,477.6}$ .

Για τις δυο τιμές  $E_{a1} = 15\,000$  και  $E_{a2} = 1\,500$  καθώς και  $\ln k_1$  και  $\ln k_2$

μπορούμε τώρα  $\frac{E_{a1}}{RT} = 6.05$  και  $\frac{E_{a2}}{RT} = 0.605$

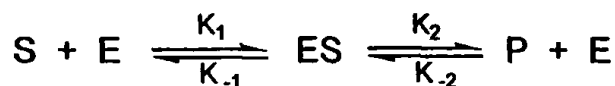
και  $\ln k_1 = 6.9 - 6.05 = 0.85$  από όπου  $k_1 = 2.34$

$\ln k_2 = 6.9 - 0.605 = 6.295$  και  $k_2 = 541.8$

συνεπώς  $\frac{k_1}{k_2} = 231$ . Άρα η ταχύτητα της αντίδρασης θα αυξηθεί

κατά 231 φορές σε σχέση με την αντίδραση δίχως ένζυμο.

Μια ενζυμική αντίδραση δίνεται συνήθως με το ακόλουθο σχήμα:



Το σύμβολο S (substrate) είναι το αντιδρόν μόριο που στην ενζυμολογία ονομάζεται «υπόστρωμα», E είναι το ένζυμο, ES το σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος, k η σταθερά ταχύτητας της αντίδρασης και P (product) το προϊόν της αντίδρασης. Βλέπουμε λοιπόν ότι σε μία ενζυμική αντίδραση το ένζυμο αντιδρά με το υπόστρωμα με ένα ειδικό τρόπο και δίνει το σύμπλοκο ES το οποίο διασπάται σε προϊόν και ελευθερώνει το ένζυμο. Το ένζυμο μπορεί τώρα να ξανααντιδράσει με ένα άλλο μόριο υποστρώματος συνεχίζοντας έτσι την καταλυτική του δράση. Όπως αναφέραμε και σε άλλη θέση, τα ένζυμα είναι πρωτεΐνες (με μοριακά βάρη από 12 000 μέχρι περίπου 40 000) με ειδικές καταλυτικές ιδιότητες που καθορίζονται από την συγκεκριμένη αλληλουχία των αμινοξέων της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Τα υποστρώματα των ενζύμων είναι κατά κανόνα πολύ μικρότερα μόρια από αυτά των ενζύμων. Έτσι είναι λογικό ότι μία μικρή σχετικά περιοχή του ενζύμου έρχεται σε επαφή με το υπόστρωμα για να σχηματίσει το σύμπλοκο ES. Η περιοχή αυτή του ενζύμου ονομάζεται «ενεργός περιοχή» (active site). Στην ενεργό περιοχή του ενζύμου συμμετέχουν συγκεκριμένα αμινοξέα της αλληλουχίας του που προέρχονται συνήθως από διαφορετικά σημεία της γραμμικής αλληλουχίας της πολυπεπτιδικής αλυσίδας του ενζύμου. Για παράδειγμα θα αναφέρουμε την λυσοζύμη που αποτελείται από 129 αμινοξέα. Η ενεργός περιοχή της λυσοζύμης σχηματίζεται από τις πλάγιες αλυσίδες των αμινοξέων: Glu<sup>35</sup> (γλουταμικό σε θέση 35 της αλληλουχίας),



Asp<sup>52</sup>, Trp<sup>62</sup>, Trp<sup>63</sup> και Asp<sup>101</sup>.

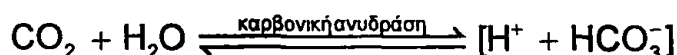
### Ενζυμική κατάλυση

Τα ένζυμα, σαν βιολογικοί καταλύτες, παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ως προς τον τρόπο κατάλυσης από τους ανόργανους καταλύτες της χημείας. Τις διαφορές αυτές μπορούμε να τις κωδικοποιήσουμε με τα εξής χαρακτηριστικά των ενζύμων:

- α) Διαθέτουν **μεγάλη καταλυτική ισχύ** (catalytic power).
- β) Παρουσιάζουν **μεγάλη εξειδίκευση** (specificity).
- γ) Η ενεργότητα των περισσοτέρων ενζύμων υπόκειται σε **ρυθμιστικό έλεγχο** (regulatory control).

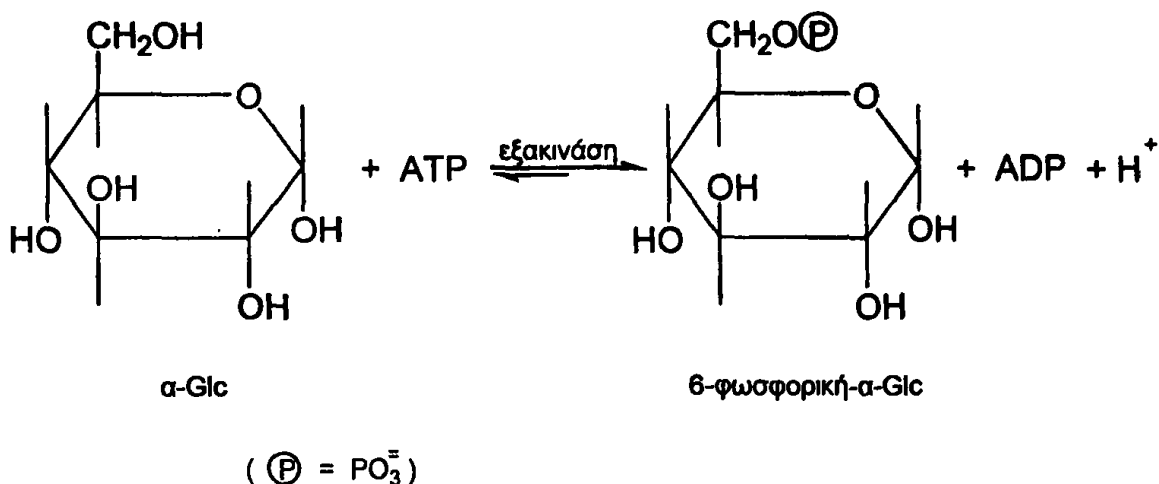
Ας δούμε όμως και μερικά κλασικά παραδείγματα ενζυμικών αντιδράσεων για να διευκρινίσουμε τις παραπάνω ιδιότητες των ενζύμων. Δύο παραδείγματα για την **μεγάλη καταλυτική ισχύ** των ενζύμων είναι οι αντιδράσεις της **καρβονικής ανυδράσης** και της **εξοκινάσης**.

Η **καρβονική ανυδράση** είναι ένα ένζυμο των ερυθρών αιμοσφαιρίων που καταλύει την αντίδραση:



Το ένζυμο αυτό αυξάνει την ταχύτητα ενυδάτωσης του CO<sub>2</sub> κατά 10<sup>7</sup> φορές σε σύγκριση με την αντίδραση δίχως ένζυμο.

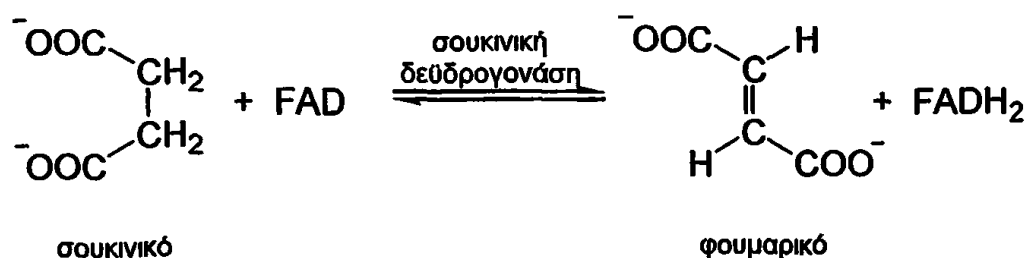
Η **εξοκινάση**, ένα ένζυμο του μεταβολισμού της γλυκόζης, καταλύει την φωσφορυλίωση της γλυκόζης με την βοήθεια του ATP και δίνει την 6-φωσφορική γλυκόζη:



Η φωσφορυλίωση αυτή επιταχύνεται με την βοήθεια της εξακινάσης περίπου κατά  $10^{10}$  φορές γρηγορότερα.

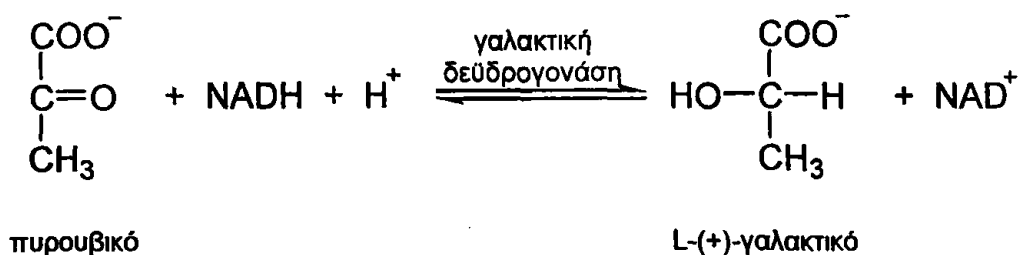
Η μεγάλη εξειδίκευση των ενζύμων είναι και η χαρακτηριστικότερη ιδιότητά τους. Διακρίνουμε την εξειδίκευση ως προς το υπόστρωμα (συγκεκριμένα γεωμετρικά ή οπτικά ισομερή του υποστρώματος) και την αποκλειστικότητα ως προς την φύση του προϊόντος (παράγεται μόνον το συγκεκριμένο ισομερές). Ας δούμε τώρα και μερικά παραδείγματα από την ιδιότητα αυτή των ενζύμων:

Η σουκινική δεϋδρογονάση, ένα ένζυμο του κύκλου του Krebs, έχει απόλυτη εξειδίκευση ως προς το υπόστρωμα και το προϊόν:

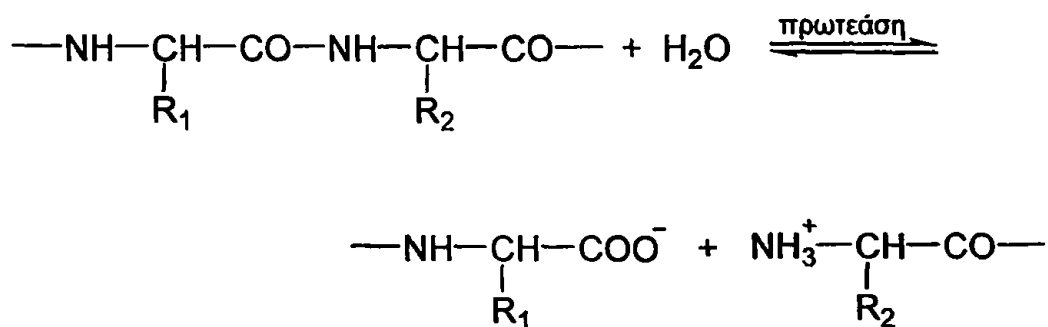


Το ένζυμο αυτό δεν δέχεται ως υπόστρωμα άλλο δικαρβοξυλικό οξύ εκτός του σουκινικού και δίνει μόνον το trans-προϊόν (φουμαρικό) και όχι το cis-ισομερές που είναι το μαλεϊκό οξύ.

Η γαλακτική δεϋδρογονάση είναι ένα πολύ γνωστό ένζυμο που καταλύει την αντίδραση:



Εδώ παρατηρούμε ότι το προϊόν είναι αποκλειστικά το L-(+)-γαλακτικό οξύ. Η εξειδίκευση όμως των ενζύμων δεν περιορίζεται μόνον σε συγκεκριμένα μόρια υποστρωμάτων. Οι πρωτεάσες και οι γλυκοσιδάσες για παράδειγμα είναι ομάδες ενζύμων με εξειδίκευση ως προς το είδος του δεσμού που υδρολύουν. Η τρυψίνη και η χυμοτριψίνη είναι δύο ένζυμα (πρωτεάσες) με εξειδίκευση για πεπτιδικούς δεσμούς:



Από τις γλυκοσιδάσες θα αναφέρουμε την μαλτάση, που υδρολύει μόνον α-γλυκοζιτικούς δεσμούς, και την εμουλσίνη που είναι εξειδικευμένη για β-γλυκοζιτικούς δεσμούς.

Από τις παραπάνω ενζυμικές αντιδράσεις, βλέπουμε ότι ορισμένα ένζυμα δρουν από μόνα τους καταλυτικά, άλλα όμως χρειάζονται την ύπαρξη ειδικών μη-πρωτεϊνικών μορίων που ονομάζονται συνένζυμα (coenzymes). Στις περιπτώσεις αυτές το δραστικό συστατικό είναι το σύμπλοκο ενζύμου-συνενζύμου. Τα συνένζυμα από μόνα τους δεν είναι καταλύτες διότι δεν ενεργοποιούν το υπόστρωμα. Έτσι μπορούμε να



πούμε ότι τα συνένζυμα δρουν σαν ένα δεύτερο υπόστρωμα του ενζύμου. Παραδείγματα συνενζύμων είναι το νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο ( $\text{NAD}^+$ ), το φλαβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (FAD), η πυροφωσφορική θειαμίνη (thiamine pyrophosphate ή TPP). Τα περισσότερα συνένζυμα είναι είτε βιταμίνες είτε παράγωγα βιταμινών. Έτσι η TPP είναι παράγωγο της θειαμίνης (βιταμίνη- $\text{B}_1$ ), το FAD περιέχει στο μόριο του την ριβοφλαβίνη (βιταμίνη  $\text{B}_2$ ) και το  $\text{NAD}^+$  το νικοτινικό οξύ. Ο άνθρωπος και πολλά άλλα ανώτερα θηλαστικά δεν διαθέτουν τα απαραίτητα ένζυμα για την βιοσύνθεση ορισμένων συνενζύμων, και έτσι πρέπει να παίρνουν είτε το συνένζυμο το ίδιο είτε το δραστικό συστατικό του συνενζύμου, την βιταμίνη, με την τροφή τους.

#### *Ένζυμα στην κλινική διάγνωση*

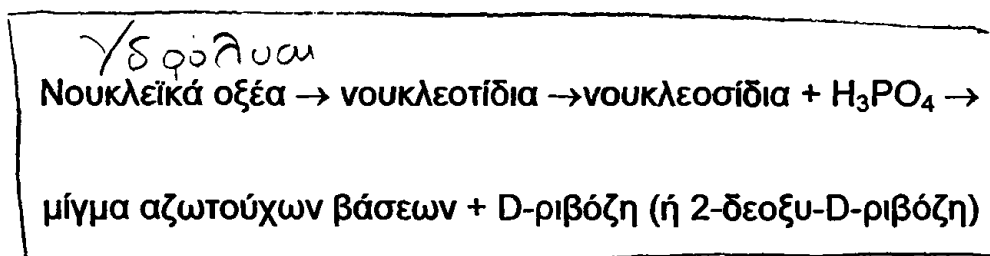
Από τον μεγάλο αριθμό ενζύμων του ανθρώπινου οργανισμού ένας μικρός μόνον αριθμός βρίσκεται φυσιολογικά στο αίμα. Όσον αφορά τώρα τα κυτταρικά ένζυμα, αυτά εμφανίζονται στο αίμα μόνον μετά από μία βλάβη ή σαν αποτέλεσμα καταστροφής του κυττάρου. Έτσι, ανιχνεύοντας συγκεκριμένα κυτταρικά ένζυμα στον ορό του αίματος του ασθενούς, έχουμε τη δυνατότητα να προσδιορίσουμε το είδος, το μέγεθος και πολλές φορές και την περιοχή (τα όργανα) της βλάβης. Για τους λόγους αυτούς, η μέτρηση της συγκέντρωσης γνωστών ενζύμων στον ορό αλλά και σε άλλα βιολογικά υγρά, είναι ένα πολύτιμο διαγνωστικό μέσο για πολλές παθολογικές καταστάσεις, ιδιαίτερα για παθήσεις της καρδιάς, του ήπατος και για την διάγνωση του καρκίνου.

Πολλά ένζυμα προσδιορίζονται σήμερα με συγκεκριμένες αναλυτικές μεθόδους κατά την διάρκεια των γνωστών βιοχημικών αναλύσεων αίματος. Συγκεκριμένα η γαλακτική δεϋδρογονάση χρησιμοποιείται διαγνωστικά για το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η αλκαλική φωσφατάση για ασθένειες του ήπατος, η όξινη φωσφατάση για τον καρκίνο του προστάτη.



## 9. ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΑ

Στο προηγούμενο κεφάλαιο εξετάσαμε, με όση λεπτομέρεια μας επέτρεψε το αντικείμενο και ο σκοπός του βιβλίου, τα δομικά χαρακτηριστικά των πρωτεϊνών. Μπορούμε εύκολα να φανταστούμε ότι για τη σωστή βιοσύνθεση των πρωτεϊνών απαιτείται η ύπαρξη της σχετικής πληροφορίας μέσα στο κύτταρο, η οποία θα μεταφραστεί στην κατάλληλη αλληλουχία αμινοξέων που θα δώσει τελικά τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη. Η πληροφορία αυτή βρίσκεται στα χρωμοσώματα του πυρήνα που αποτελούνται από τα τεράστια μόρια των νουκλεοπρωτεϊνών. Οι νουκλεοπρωτεΐνες περιέχουν (εκτός από την πρωτεΐνη) τα δεοξυνουκλεϊκά οξέα (DNA), που αποτελούν και το γενετικό υλικό των κυττάρων. Προσεκτική υδρόλυση των νουκλεϊκών οξέων μπορεί να αποκαλύψει την σύστασή τους:



Βλέπουμε λοιπόν ότι τα νουκλεϊκά οξέα αποτελούνται από τρεις δομικές μονάδες: τις αζωτούχες βάσεις, το φωσφορικό οξύ και μία πεντόζη. Τα νουκλεϊκά οξέα που περιέχουν την D-ριβόζη ονομάζονται ριβονουκλεϊκά οξέα, ribonucleic acids (RNA), ενώ εκείνα με την 2-δεοξυ-D-ριβόζη ονομάζονται δεοξυριβονουκλεϊκά οξέα, deoxyribonucleic acid (DNA).

Η βασική μονάδα των νουκλεϊκών οξέων είναι τα νουκλεοτίδια που θεωρούνται σαν τα πιο θεμελιώδη μόρια για την εκδήλωση του φαινομένου της ζωής. Συμμετέχουν στους ουσιώδεις εκείνους μηχανισμούς, με τη βοήθεια των οποίων η γενετική πληροφορία

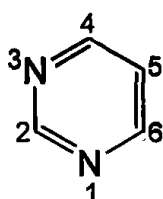


αποθηκεύεται, αντιγράφεται (replication) και μεταγράφεται (transcription).  
Τα νουκλεοτίδια συμμετέχουν επίσης στον μεταβολισμό και στην  
ανταλλαγή της ενέργειας στα βιολογικά συστήματα (βλ. ATP). Τέλος  
αποτελούν μέρος του μορίου πολλών συνενζύμων, όπως του  
συνένζυμου-A, του νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίου (NAD<sup>+</sup>) και του  
φλαβινοαδενινο-δινουκλεοτιδίου (FAD).

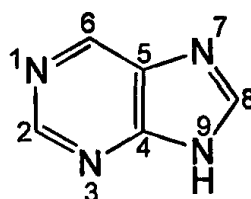
Ας δούμε όμως τώρα λεπτομερέστερα τα δομικά χαρακτηριστικά των νουκλεοτιδίων. Αποτελούνται, όπως αναφέραμε, από τις αζωτούχες (ετεροκυκλικές) βάσεις, την πεντόζη και το φωσφορικό οξύ σε ισομοριακές ποσότητες.

### 9.1. Πουρίνες και πυριμιδίνες

Οι αζωτούχες βάσεις που συναντώνται στα νουκλεοτίδια (ριβονουκλεοτίδια και δεοξυριβονουκλεοτίδια) είναι όλες παράγωγα των αρωματικών ετεροκυκλικών ενώσεων *πυριμιδίνη* και *πουρίνη*:



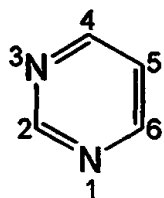
πυριμιδίνη



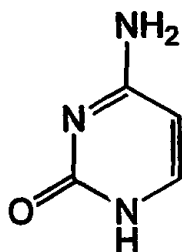
πουρίνη

Η πουρίνη είναι και αυτή «παράγωγο» της πυριμιδίνης διότι αποτελείται από τους δακτυλίους της πυριμιδίνης και της ιμιδαζόλης. Οι πυριμιδινικές βάσεις που συναντώνται στα νουκλεοτίδια είναι η κυτοσίνη, cytosine (C), η ουρακίλη, uracil (U) και η θυμίνη, thymine (T):

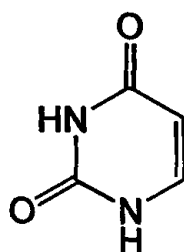




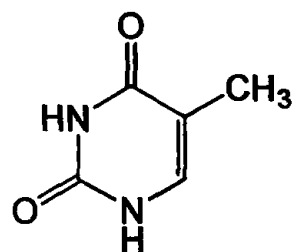
πυριμιδίνη



κυτοσίνη  
(C)

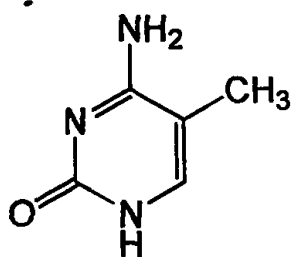


ουρακίλη  
(U)

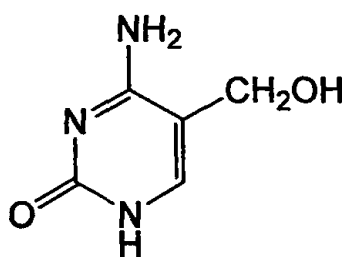


θυμίνη  
(T)

Από τις τρεις αυτές βάσεις η θυμίνη βρίσκεται μόνο στο DNA και η ουρακίλη μόνον στο RNA. Εκτός από τις κύριες αυτές πυριμιδινικές ενώσεις είναι γνωστά και δύο άλλα παράγωγα μικρότερης σημασίας: η 5-μεθυλοκυτοσίνη και η 5-υδροξυμεθύλο-κυτοσίνη:

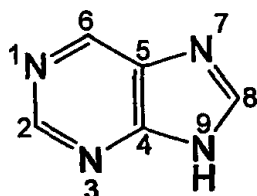


5-μεθυλοκυτοσίνη

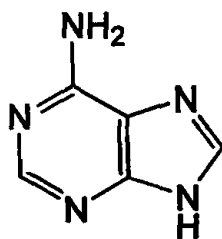


5-υδροξυμεθυλοκυτοσίνη

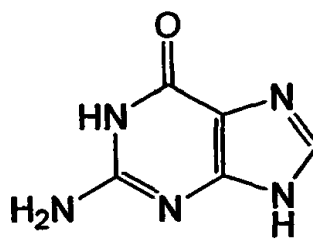
Οι πουρινικές βάσεις των νουκλεοτιδίων είναι η αδενίνη, adenine (A) και η γουανίνη, guanine (G):



πουρίνη

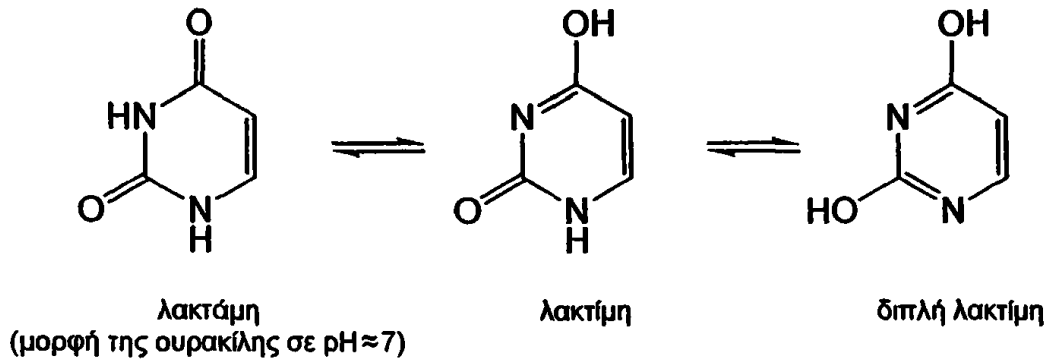


αδενίνη  
(6-αμινοπουρίνη)  
(A)



γουανίνη  
(2-αμινο-6-οξυπουρίνη)  
(G)

Οι πέντε αζωτούχες βάσεις των νουκλεοτιδίων (A, G, C, U, T) λόγω του αρωματικού τους χαρακτήρα έχουν επίπεδο γεωμετρία. Διαλύονται πολύ λίγο στο νερό και εμφανίζουν όλες ταυτομέρεια. Για παράδειγμα, μπορούμε να γράψουμε για την ουρακίλη τις ακόλουθες ταυτομερείς μορφές:



Οι αζωτούχες βάσεις έχουν ασθενή βασικό χαρακτήρα. Τα  $pK_a$  των ατόμων αζώτου έχουν ως εξής:

Ουρακίλη	Κυτοσίνη	Θυμίνη	Αδενίνη	Γουανίνη
$pK_a:(N-1)=9.5$	$(N-1)=12.2$	$(N-1)=9.8$	$pK_a:(N-6)=4.5$	$(N-2)= 3.3$
	$(N-4)= 4.5$		$(N-9)=9.8$	$(N-9)=12.3$

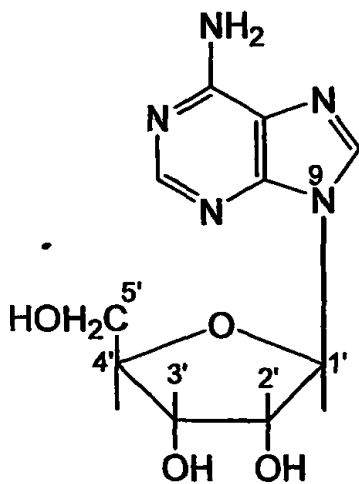
Όλες οι βάσεις αυτές απορροφούν έντονα στα 220 nm. Η ιδιότητά τους αυτή είναι πολύ χρήσιμη για την ανίχνευση και ποσοτική ανάλυση των νουκλεοτιδίων και των νουκλεϊκών οξέων.

## 9.2. Νουκλεοσίδια

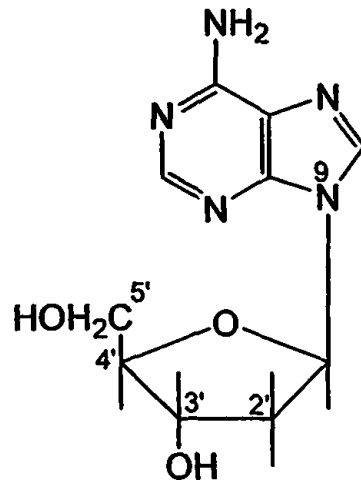
Αν με μερική υδρόλυση των νουκλεοτιδίων αποσπάσουμε το μόριο του φωσφορικού οξέος το υπόλοιπο που παραμένει ονομάζεται νουκλεοσίδιο. Τα νουκλεοσίδια είναι χημικά N-γλυκοσίδια των αζωτούχων βάσεων και της πεντόζης. Ο γλυκοσιδικός δεσμός είναι μεταξύ του N-1

των πυριμιδινών ή N-9 των πουρινών και του C-1 της πεντόζης. Στα φυσικά νουκλεοσίδια ο γλυκοσιδικός δεσμός είναι πάντα τύπου (β-) και η πεντόζη βρίσκεται στην *φουρονοζική* της μορφή.

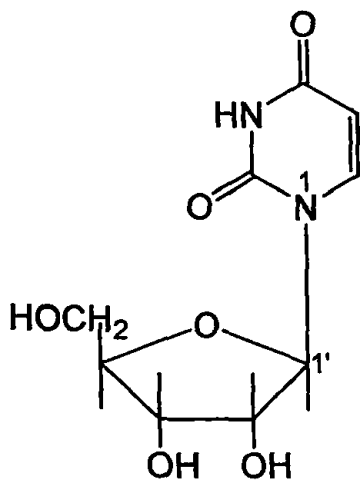
Τα ριβονουκλεοσίδια παίρνουν τις ονομασίες: αδενοσίνη, γουανοσίνη, ουριδίνη και κυτιδίνη, ενώ τα δεοξυριβονουκλεοσίδια ονομάζονται δεοξαδενοσίνη, δεοξυγουανοσίνη, δεοξυθυμιδίνη και δεοξυκυτιδίνη:



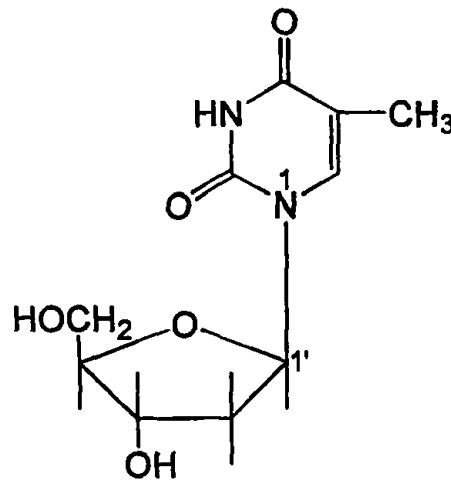
αδενοσίνη



δεοξαδενοσίνη



ουριδίνη



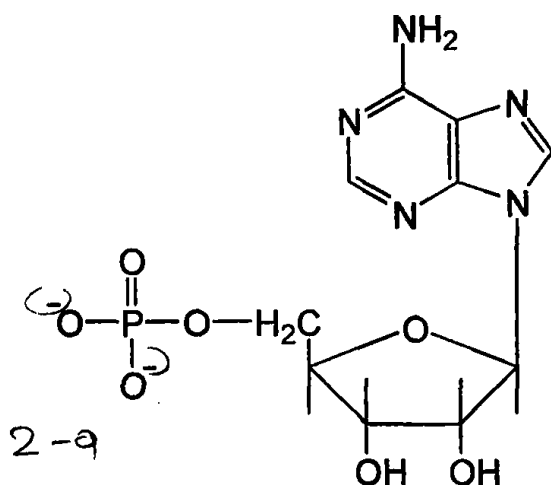
δεοξυθυμίνη

Όπως όλα τα γλυκοσίδια έτσι και τα νουκλεοσίδια είναι σταθερά έναντι βάσεων αλλά υδρολύονται παρουσία οξέων εν θερμώ και ελευθερώνουν τις αζωτούχες βάσεις και την πεντόζη. Η ενζυματική υδρόλυση των νουκλεοσιδίων γίνεται με ειδικά ένζυμα, τις νουκλεοσιδάσες.

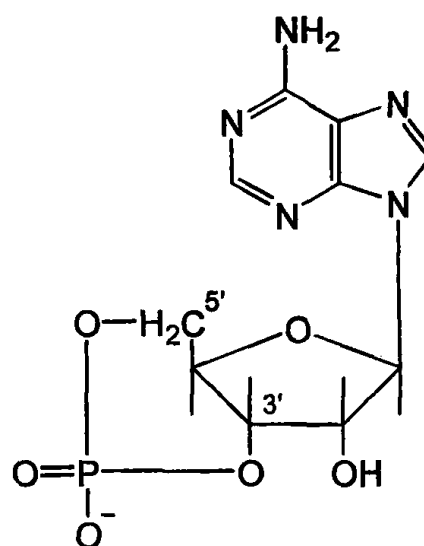
Συμμετοχή

9.3 Μονονουκλεοτίδια

Τα μονονουκλεοτίδια είναι φωσφορικοί εστέρες των νουκλεοσιδίων με τις υδροξυλικές ομάδες της πεντόζης. Οι τρεις ελεύθερες -OH ομάδες της πεντόζης (δύο της 2-δεοξυ-ριβόζης) μπορούν όλες να σχηματίσουν φωσφορικούς εστέρες οι οποίοι και πράγματι συναντώνται στα κύτταρα. Οι σημαντικότεροι όμως εστέρες είναι εκείνοι που σχηματίζονται με την 5'-OH ομάδα της πεντόζης. Εκτός από τους απλούς εστέρες είναι επίσης γνωστή και η μορφή του κυκλικού εστέρα της αδενοσίνης:



αδενοσινο-5'-μονοφωσφορικό  
(AMP)

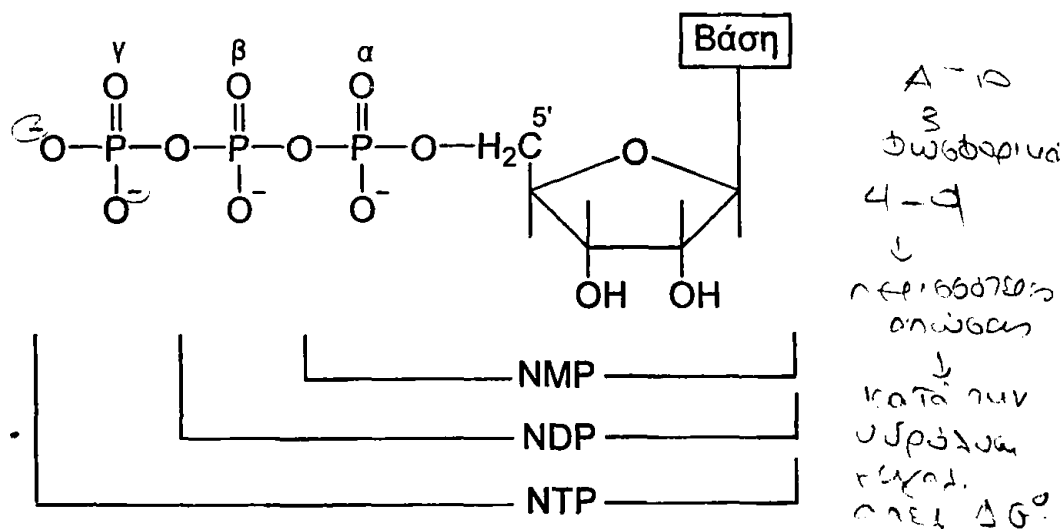


αδενοσινο-3',5'-μονοφωσφορικό  
= κυκλικό AMP = cAMP

Τα νουκλεοτίδια συναντώνται σε σημαντικές ποσότητες ελεύθερα στο κύτταρο. Είναι ισχυρά οξέα λόγω του φωσφορικού ( $pK_1 \approx 1.0$ ,  $pK_2 \approx 6.2$ ). Σε  $pH=7.0$  τα νουκλεοτίδια βρίσκονται με τη μορφή του διανιόντος ( $-PO_3^-$ ).



Για την ονομασία των μονονουκλεοτιδίων χρησιμοποιούμε το όνομα του αντίστοιχου νουκλεοσιδίου προσθέτοντας το φωσφορικό οξύ. Έτσι έχουμε το αδενοσινο-5'-μονοφωσφορικό (AMP), το γουανοσινο-5'-μονοφωσφορικό (GMP), το δεοξυθυμιδινό-5'-μονοφωσφορικό (dTMP) κ.λ.π.



Όλα τα νουκλεοσιδο-μονοφωσφορικά (NMP) μπορούν να φωσφορυλιωθούν περαιτέρω και να δώσουν τα νουκλεοσιδο-διφωσφορικά (NDP) και τα νουκλεοσιδο-τριφωσφορικά (NTP). Η σύνδεση της δεύτερης και της τρίτης φωσφορικής ομάδος γίνεται με δεσμό ανυδρίτη:

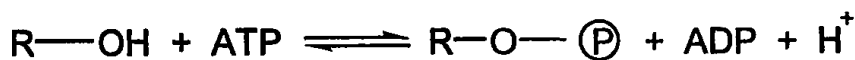
Τα δι- και τριφωσφορικά νουκλεοτιδία ονομάζονται με τον ίδιο απλό τρόπο όπως π.χ. αδενοσίνιο-5'-τριφωσφορικό (ATP), δεοξυθυμιδύλο-5'-διφωσφορικό (dTDP) κ.λ.π.

Τα πρωτόνια των φωσφορικών στα NDP και NTP είναι σε φυσιολογικό pH ιονισμένα (τρισθενή και τετρασθενή ιόντα αντίστοιχα). Οι τιμές  $pK_a$  για τα NDP είναι  $pK_1 \approx 0.9$ ,  $pK_2 \approx 1.5$ , και  $pK_3 \approx 7.0$ . Ενώ για τα NTP έχουμε  $pK_1 \approx 1$ ,  $pK_2 < 2$ ,  $pK_3 < 2$ , και  $pK_4 \approx 6.5$ .

Μέσα στο κύτταρο τα NDP και NTP βρίσκονται με τη μορφή συμπλόκων κυρίως με  $Mg^{++}$ . Ειδικά για το ATP πειράματα με P-nmr έδειξαν ότι το  $Mg^{++}$  συνδέεται με το β-φωσφορικό του ATP και προστατεύει το μόριο από υδρόλυση.

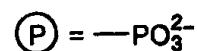
### 9.3.1. Ο ρόλος του ATP στο κύτταρο (σελ 20).

Ο κεντρικός ρόλος του ATP στις ενεργειακές ανταλλαγές του κυττάρου αναγνωρίστηκε το 1940 από τους H.Kalcher και F.Lipman. Το κύτταρο χρειάζεται ενέργεια κυρίως για τη βιοσύνθεση διαφόρων μακρομορίων από μικρότερα μόρια, για τη μεταφορά ιόντων ή μορίων διαμέσου κυτταρικών μεμβρανών και για μηχανικό έργο. Το ATP είναι φορέας ελεύθερης ενέργειας η οποία χρησιμοποιείται στις διάφορες ενδεργονικές λειτουργίες του κυττάρου. Κατά την μεταφορά ενέργειας από το ATP στο μόριο-αποδέκτη έχουμε υδρόλυση της γ-φωσφορικής ομάδος του ATP και φωσφορυλίωση του μορίου-αποδέκτη:



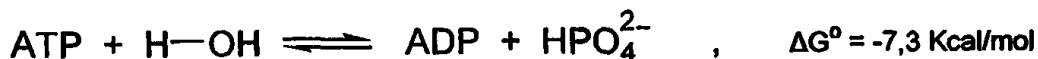
αποδέκτης

ενεργοποιημένος  
αποδέκτης

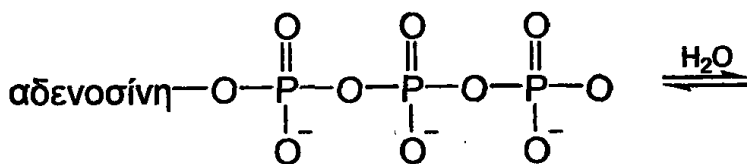


Τυπικά έχουμε δηλαδή μία υδρόλυση του ATP σε ADP και  $HPO_4^{2-}$ .

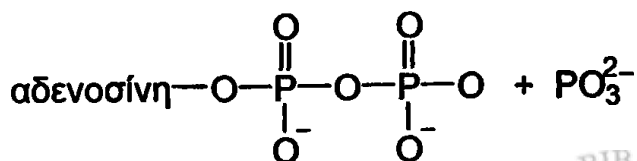
Η υδρόλυση αυτή είναι μία ισχυρά εξεργονική αντίδραση:



ή



ATP



ADP





Η αντίδραση αυτή είναι ισχυρότερα εξεργονική από την αντίδραση ATP/ADP και έτσι μπορεί να μεταφέρει μία φωσφορυλική ομάδα ( $PO_3^-$ ) στο ATP:



$$\Delta G^\circ = -3 \text{ Kcal/mol}$$

5, 5, 5, 5, 5

### 9.3.2. Η σημασία του φωσφορικού στα βιολογικά συστήματα

Το φωσφορικό οξύ με τη μορφή των διαφόρων εστέρων και ανυδριτών του έχει μία κεντρική θέση στη χημεία των βιολογικών συστημάτων. Υπενθυμίζουμε ενδεικτικά το ATP (δεσμός φωσφοανυδρίτη), τα νουκλεϊκά οξέα (φωσφοδιεστερικοί δεσμοί), τα συνένζυμα  $NAD^+$  και FAD και τέλος τα διάφορα φωσφορυλιωμένα μεταβολικά ενδιάμεσα. Η εξάπλωση αυτή των φωσφορικών ενώσεων δεν είναι βέβαια τυχαία. Ο λόγος που το φωσφορικό οξύ επικράτησε στα βιολογικά συστήματα έναντι άλλων πιθανών οξέων όπως π.χ. το θειικό ή το κιτρικό βρίσκεται στις συγκεκριμένες χημικές ιδιότητές του. Ας δούμε όμως πολύ σύντομα ποιες είναι οι ιδιότητες αυτές και πως αξιοποιούνται από τους ζωντανούς οργανισμούς:

~~ATP~~

1. Το φωσφορικό σε ουδέτερο pH φέρει τρία αρνητικά φορτία
  - α) Κατά γενικό κανόνα τα φορτισμένα μόρια δεν μπορούν να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη. Έτσι, η πλειοψηφία των ενδοκυττάρων μεταβολιτών, για να μη μπορούν να περάσουν την κυτταρική μεμβράνη και διαχυθούν, πρέπει να είναι φορτισμένα. Το φωσφορικό με  $pK_1$  και  $pK_2=2$  είναι κατάλληλο για το σκοπό αυτό διότι μπορεί να σχηματίζει μονο- και διεστέρες ιονισμένους στο φυσιολογικό pH του κυττάρου (B.D. Davis, 1958).
  - β) Το τρισθενές φωσφορικό είναι κατάλληλο για την

φωσφορικό  
↓  
3 (-9)  
↓  
δεσμάσει  
ενδοκυττ.  
μεταβολίτες  
↓  
φορτίζονται  
↓  
αδυναμία  
περάσματος  
(διαχυθεί)  
ορίων  
H<sub>2</sub>O





3', 5'-φωσφοδιεστερική σύνδεση των DNA και RNA διότι δίνει διστέρες (δύο θέσεις σύνδεσης) και επιπλέον έχει και ένα ελεύθερο αρνητικό φορτίο το οποίο σύμφωνα με τα προηγούμενα είναι απαραίτητο.

τω  
 τριφωσφωρική  
 φωσφορική  
 ↓  
 3/5 σύνδεση  
 DNA, RNA

γ) Ο λόγος που το ATP είναι το κατάλληλο μόριο σαν φορέας ανταλλαγής ενέργειας στο κύτταρο στηρίζεται στην μεγάλη μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας ( $\Delta G^\circ$ ) που παρατηρείται κατά την υδρόλυσή του. Η εξήγηση τον φαινομένου αυτού βρίσκεται στη δομή τον ATP (τριφωσφορική ομάδα). Τα τέσσερα αρνητικά φορτία του μορίου δημιουργούν ισχυρές ηλεκτροστατικές απώσεις, οι οποίες ελαττώνονται όταν το ATP υδρολυθεί σε ADP (τρία αρνητικά φορτία). Έτσι η αντίδραση ευνοείται προς την κατεύθυνση υδρόλυσης τον ATP με αποτέλεσμα το  $\Delta G^\circ$  να είναι μεγάλο.

\*

2. Η ταχύτης υδρόλυσης των φωσφορικών εστέρων λόγω του αρνητικού τους φορτίου, είναι συγκριτικά με τους καρβοξυλικούς εστέρες μικρή)

α) Είναι φανερό ότι το γενετικό υλικό των ζωντανών οργανισμών θα πρέπει να παρουσιάζει σημαντική σταθερότητα μέσα στο υδατικό περιβάλλον του κυττάρου. Το αρνητικό φορτίο των φωσφοδιεστερικών δεσμών στο DNA ελαττώνει την ταχύτητα υδρόλυσης του δεσμού παρουσία πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων όπως το  $\text{OH}^-$  και το  $\text{H}_2\text{O}$ .

Δεχόμε  
 στο νερό  
 Γ.Υ.

β) Η ισοροπία της αντίδρασης:  $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$  ( $\text{P}_i$ =ανόργανο φωσφορικό) είναι ισχυρά μετατοπισμένη προς τα δεξιά με  $K_{\text{ισορ}} = 4 \cdot 10^5$ . Όμως η ταχύτητα υδρόλυσης του ATP, απουσία καταλύτη, είναι πολύ μικρή. Βλέπουμε λοιπόν ότι παρ' όλο ότι η υδρόλυση του ATP είναι ισχυρά εξεργονική, το μόριο είναι απουσία καταλύτη σταθερό.

Η  
 υδρόλυση  
 των ATP  
 κυρίως  
 καταλύτη  
 έχει μικρό  
 U

Συνοψίζοντας τα παραπάνω παρατηρούμε ότι η επιλογή των





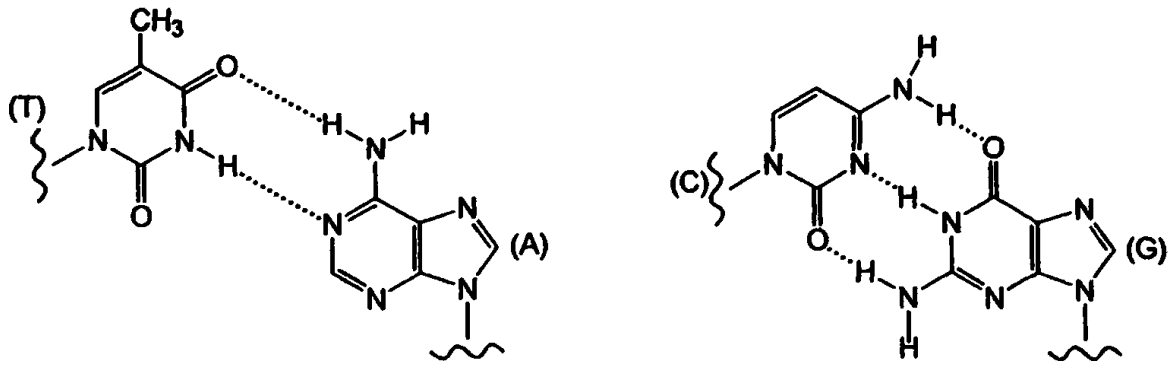
Κάθε πολυνουκλεοτίδιο έχει ένα 3'-άκρο και ένα 5'-άκρο. Έχει καθιερωθεί οι πολυνουκλεοτικές αλυσίδες να γράφονται αρχίζοντας από το 5'-άκρο και προχωρώντας προς το 3'-άκρο.

Τα μόρια όλων των δεοξυριβονουκλεϊκών οξέων (DNA) αποτελούνται από τα μονονουκλεοτίδια dAMP, dGMP, dTMP και dCMP. Στα ριβονουκλεϊκά οξέα (RNA) έχουμε τα AMP, GMP, UMP, CMP. Η αλληλουχία των μονονουκλεοτιδών είναι σε κάθε πολυνουκλεοτίδιο σαφώς καθορισμένη και αποτελεί την πρωτοταγή του δομή. Τα μοριακά βάρη των νουκλεϊκών οξέων ποικίλουν. Το DNA σχηματίζει τεράστια μόρια με  $M.B. \approx 2 \cdot 10^9$ , ενώ τα RNA έχουν γενικά μικρότερο μοριακό βάρος που κυμαίνεται ανάλογα με τον τύπο του RNA μεταξύ 25 000 και  $1 \cdot 10^6$  Da.

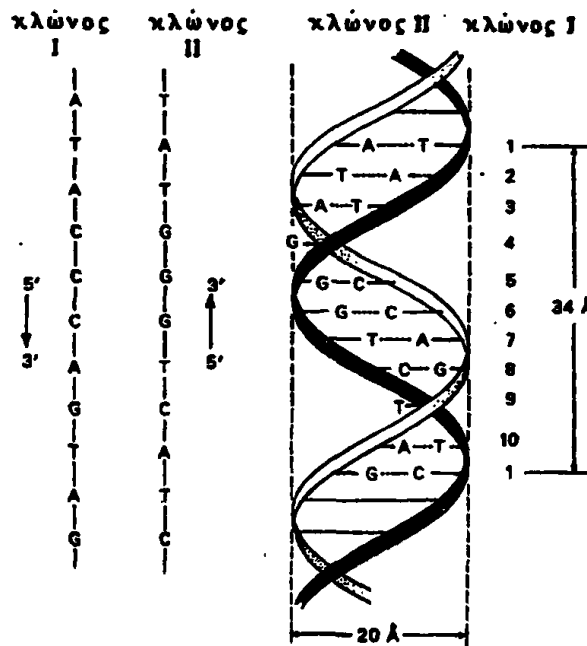
9.4.1. Δευτεροταγής δομή του DNA

Οι F.H.C. Crick και J.D. Watson πρότειναν το 1953 ένα μοντέλο για την τρισδιάστατη δομή του DNA. Για το επίτευγμά τους αυτό οι δύο ερευνητές βραβεύτηκαν το 1962 με το βραβείο Nobel της Φυσιολογίας και της Ιατρικής. Τα χαρακτηριστικά του μοντέλου Watson-Crick είναι τα εξής:

- α) Το DNA αποτελείται από δύο δεξιόστροφες πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που περιελίσσονται γύρω από τον ίδιο άξονα και σχηματίζουν μία διπλή έλικα.
- β) Οι αζωτούχες βάσεις τοποθετούνται στο εσωτερικό της έλικας σε επίπεδα κάθετα στον μεγάλο άξονα της διπλής έλικας.
- γ) Οι βάσεις της μιας αλυσίδας συνδέονται με τις βάσεις της άλλης με δεσμούς υδρογόνου κατά ένα συγκεκριμένο τρόπο. Η Α συνδέεται με την Τ και η G με την C:



Η κάθετη απόσταση μεταξύ δύο ζευγών βάσεων είναι 3.4 Å. Μία πλήρης περιστροφή της διπλής έλικας έχει ύψος 34 Å και αντιστοιχεί σε 10 ζεύγη βάσεων:



Σχήμα 21: Απλοποιημένη παράσταση του μοντέλου Watson-Crick για DNA.

ε) Οι δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες, δηλαδή η μία αλυσίδα είναι τοποθετημένη 5'→3' ενώ η άλλη είναι 3'→5'.

Για να ολοκληρώσουμε τη συζήτηση της δευτεροταγούς δομής του DNA θα πρέπει να συμπληρώσουμε ακόμα τα εξής:

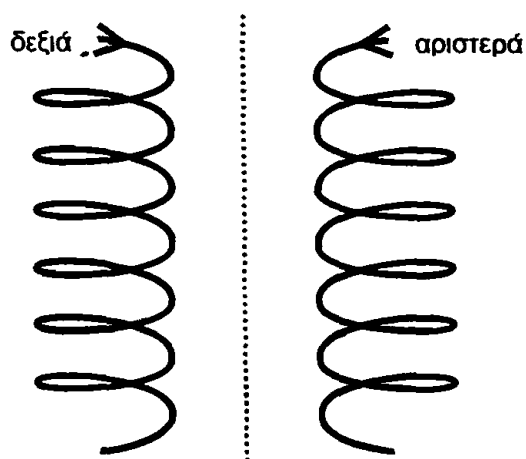
Από τα συστατικά του DNA μόνο η δεοξυριβόζη παρουσιάζει



χειρομορφία (οπτική ισομέρεια). Όπως όλα τα φυσικά σάκχαρα, έτσι και η δεοξυριβόζη στο DNA έχει την D-απεικόνιση. Η L-δεοξυριβόζη δεν είναι συστατικό του DNA στα βιολογικά συστήματα,

Είναι αξιοσημείωτο να παρατηρήσουμε ότι οι ζωντανοί οργανισμοί αποτελούνται αποκλειστικά από σάκχαρα της D-σειράς ενώ τα πρωτεϊνικά αμινοξέα είναι όλα της L-σειράς.

Ένα άλλο σημείο της δευτεροταγούς δομής του DNA είναι η απεικόνιση της διπλής έλικας. Η διπλή έλικα (αλλά και η απλή) είναι στους οργανισμούς πάντα δεξιόστροφη. Η δεξιόστροφη έλικα έχει τη φορά των δεικτών του ωρολογίου. Αντίθετα η αριστερόστροφη έλικα έχει φορά αντίθετη των δεικτών του ωρολογίου.



Συνεπώς η διπλή έλικα του DNA παρουσιάζει χειρομορφία.

Η εμφάνιση της αριστερόμορφης διπλής έλικας DNA σε ορισμένα παλαιότερα συγγράμματα οφείλεται αποκλειστικά σε λάθος εκτύπωσης.

Το μόριο του DNA φέρει τις γενετικές πληροφορίες με τη μορφή συγκεκριμένης αλληλουχίας των βάσεων του. Οι πληροφορίες αυτές μεταφράζονται με ειδικές διαδικασίες σε αλληλουχίες αμινοξέων των πρωτεϊνών.

#### 9.4.2. Ριβονουκλεϊκά οξέα: RNA

Τα RNA μοιάζουν δομικά στα DNA στο ότι και αυτά σχηματίζουν αδιακλάδωτες αλυσίδες νουκλεοτιδίων με 3', 5'-φωσφοδιεστερικούς

δεσμούς. Διαφέρουν όμως στη σύσταση των αλυσίδων οι οποίες περιέχουν την ριβόζη αντί της 2-δεοξυ-ριβόζης και την ουρακίλη αντί της θυμίνης. Το RNA, σε αντίθεση με το DNA, δεν είναι συγκεντρωμένο στον πυρήνα του κυττάρου αλλά βρίσκεται κατανεμημένο σε όλο το κύτταρο.

Το κυτταρικό RNA διακρίνεται σε τρεις τύπους: το ριβοσωματικό RNA (rRNA), το αγγελιοφόρο RNA (messenger RNA: mRNA) και το RNA μεταφοράς (transfer RNA: tRNA). Και οι τρεις αυτοί τύποι του RNA έχουν άμεση σχέση με την πρωτεϊνοσύνθεση εκτελούν όμως διαφορετικές λειτουργίες. Το rRNA αποτελεί το 85-90% του όλου κυτταρικού RNA και έχει μοριακό βάρος  $0.5-1.0 \cdot 10^6$ . Τα αγγελιοφόρα RNA βρίσκονται στο κύτταρο σε μικρές ποσότητες. Το μοριακό τους βάρος είναι σχετικά μεγάλο περίπου 500 000. Το mRNA σχηματίζεται στον πυρήνα από το πρότυπο DNA (DNA template) και έχει «συμπληρωματική» σύσταση (συμπληρωματικές βάσεις είναι:  $A \rightarrow U$ ,  $T \rightarrow A$ ,  $G \rightarrow C$  και  $C \rightarrow G$ ). Τα mRNA, που είναι ένας ετερογενής πληθυσμός μορίων, μεταφέρουν τη γενετική πληροφορία από το DNA στα ριβοσώματα όπου γίνεται η πρωτεϊνοσύνθεση (F. Jacob και J. Monod).

Όσον αφορά τώρα τα tRNA αυτά είναι μικρότερα μόρια με M.B. 25 000 και αποτελούνται από 70-80 μονονουκλεοτίδια. Χρησιμεύουν για την μεταφορά των αμινοξέων στον τόπο της πρωτεϊνοσύνθεσης. Το κάθε ένα από τα 20 πρωτεϊνικά αμινοξέα έχει ένα τουλάχιστον tRNA. Τα αμινοξέα που μεταφέρονται με αυτό τον τρόπο συνδέονται με εστερικό δεσμό της α-καρβονυλομάδος τους και του 3'-υδροξυλίου της ριβόζης στο 3'-άκρο του tRNA.

Τα RNA έχουν συνήθως δομή μονής αλυσίδας πολυριβονουκλεοτιδίων. Οι διάφοροι τύποι του RNA μπορούν όμως να παρουσιάζουν σε διαφορετικό ποσοστό και κατά περιοχές και διπλοελικωμένα τμήματα.



Ο ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ

Το DNA είναι το βασικό δομικό συστατικό των χρωμοσωμάτων. Το ανθρώπινο κύτταρο περιέχει 46 χρωμοσώματα ταξινομημένα σε 23 διαφορετικά ζεύγη. Το DNA όπως γνωρίζουμε αποτελεί τον φορέα του συνόλου των γενετικών πληροφοριών του οργανισμού. Έχει υπολογιστεί ότι το συνολικό ανθρώπινο DNA αποτελείται από  $3.5 \cdot 10^9$  νουκλεοτίδια.

Έχουμε δηλαδή ένα τεράστιο κείμενο που αποτελείται από 3.5 δισεκατομμύρια χαρακτήρες και είναι γραμμένο με ένα αλφάβητο μόνο τεσσάρων διαφορετικών χαρακτήρων: τις νουκλεϊνικές βάσεις A, T, G και C.

Το γνωστό «δόγμα» γονιδίου-πρωτεϊνοσύνθεσης περιλαμβάνει, όπως έχουμε ήδη αναφέρει την μεταγραφή του DNA σε «συμπληρωματικό» RNA, το mRNA. Το mRNA, με την σειρά του, είναι και αυτό ένα κείμενο πληροφορίας γραμμένο σε ένα αλφάβητο τεσσάρων διαφορετικών χαρακτήρων, των νουκλεϊκών βάσεων A, G, C και U με τις οποίες τώρα πρέπει να προσδιοριστούν τα 20 πρωτεϊνικά αμινοξέα (ή και άλλες πληροφορίες) στην πρωτεϊνική αλυσίδα. Η κωδικοποίηση αυτή φαίνεται με τα κωδικόνια ή τριπλέτες που αποτελούνται από τρεις νουκλεϊκές βάσεις (δηλαδή τρεις χαρακτήρες). Με τον τρόπο αυτό μας δίνεται η δυνατότητα να φτιάξουμε  $4^3=64$  διαφορετικούς συνδυασμούς. Ένα κωδικόνιο με μόνο δύο χαρακτήρες θα έδινε  $4^2=16$ , συνδυασμούς που όμως δεν επαρκούν. Από την άλλη πλευρά, το κωδικόνιο με τρεις χαρακτήρες δίνει περισσότερους συνδυασμούς απ' ότι χρειάζονται, έχουμε δηλαδή ένα «εκφυλισμένο» κώδικα.

Αυτό σημαίνει ότι ένα συγκεκριμένο αμινοξύ κωδικοποιείται από περισσότερους του ενός συνδυασμούς π.χ. για την Phe έχουμε τα κωδικόνια UUU και UUC και για την Leu UUA και UUG.

Η αποκωδικοποίηση του συνόλου του γενετικού υλικού του ανθρώπινου κυττάρου είναι βέβαια μια τεράστια επιχείρηση, αλλά ταυτόχρονα και ένα παμπάλαιο «όνειρο» του ανθρώπου. Η κατάρτιση του



γενετικού χάρτη» του ανθρώπου είναι μια επιστημονική εργασία που ήδη έχει αρχίσει και πρόκειται να απασχολήσει πολλούς ερευνητές τουλάχιστον για τα επόμενα 10-20 χρόνια. Βασικός στόχος του μεγάλου και πολυδάπανου αυτού προγράμματος είναι οι ιατρικές εφαρμογές που θα προκύψουν, κυρίως στον τομέα των κληρονομικών ασθενειών.

### 9.5. Το ανθρώπινο γονιδίωμα.

Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι μια τεράστια υπόθεση η οποία εκτελείται σε δεκάδες εργαστήρια του κόσμου με την συντονισμένη εργασία εκατοντάδων ερευνητών (Human Genomic Project).

Η εργασία αυτή δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί έχει όμως προχωρήσει σημαντικά ώστε να έχουμε ήδη μια πρώτη εικόνα.

Το συνολικό μέγεθος του ανθρώπινου γονιδιώματος κατά μια εκτίμηση είναι περίπου 3.5 Gb (G=giga= $10^9$ ). Από το συνολικό αυτό μήκος μόνο τα ~2.9 Gb είναι περιοχές πλούσιες σε γονίδια (ευχρωματικές περιοχές). Αλλά και από αυτό ένα μικρό μόνο μέρος (~25%) μεταγράφεται σε RNA. Βλέπουμε λοιπόν ότι συνολικά ένα σημαντικό κομμάτι του ανθρώπινου γονιδιώματος δε φαίνεται να έχει μια συγκεκριμένη λειτουργία γι' αυτό και συνήθως ονομάζεται «άχρηστο» DNA.

Ένας από τους βασικούς στόχους της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος ήταν και παραμένει ακόμα η αποκάλυψη όλων των γονιδίων του ανθρώπου. Το έργο αυτό φαίνεται να είναι αρκετά δύσκολο. Μέχρι σήμερα εντοπίσθηκαν με σαφήνεια λιγότερα γονίδια από όσα αρχικά αναμέναμε. Κατά μία εκτίμηση ο συνολικός αριθμός των ανθρώπινων γονιδίων θα πρέπει να είναι μεταξύ 26 000 και 31 000 γονίδια.

Η ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος





και με τη βοήθεια μελετών που γίνονται ήδη στο γονιδίωμα άλλων οργανισμών θα διευκολύνει πιστεύουμε πολύ τον εντοπισμό και άλλων γονιδίων, ιδιαίτερα αυτών που σχετίζονται με συγκεκριμένες παθήσεις του ανθρώπου. Μέχρι σήμερα εντοπίσθηκαν περίπου 1 000 γονίδια που ευθύνονται για συγκεκριμένα νοσήματα, τα περισσότερα από αυτά κωδικοποιούν ένζυμα.

Παραμένει βέβαια ακόμη να διευκρινισθεί ο ρόλος του ονομαζόμενου «άχρηστου» DNA που περιλαμβάνει και περιοχές με επαναλαμβανόμενες εν σειρά αλληλουχίες βάσεων (tandemly repeated sequences).

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Το ότι οι βιβλιογραφικές παραπομπές συνήθως γράφονται είτε στο τέλος του αντίστοιχου κεφαλαίου είτε στο τέλος του βιβλίου δε σημαίνει βέβαια ότι πρέπει να αξιολογούνται από τον αναγνώστη και με αυτή την σειρά. Γενικά πρέπει να αναγνωριστεί ότι ένα διδακτικό σύγγραμμα δεν μπορεί να προσφέρει μία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη κάλυψη της ύλης. Εξ' άλλου και οι παραδόσεις δεν έχουν επινοηθεί για να αντικαταστήσουν το διδακτικό βιβλίο. Έτσι η βιβλιογραφία έρχεται τώρα ως το «τρίτο σκέλος» μαζί με τις παραδόσεις και το σύγγραμμα για να δώσει την απαιτούμενη σαφήνεια και να ολοκληρώσει την διδασκαλία του μαθήματος.

**ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**Ελληνική Βιβλιογραφία.

Αλεξάνδρου, Ν.Ε. και Βάρβογλη, Α.Γ.: Μαθήματα Οργανικής Χημείας. Θεσσαλονίκη, 1980.

Caret, R.L., Denniston, K.J., Topping, J.J.: Αρχές και Εφαρμογές της Ανόργανου, Οργανικής και Βιολογικής Χημείας. (Μετάφραση και επιμέλεια: Α.Θ. Καλοφούτης, Κ.Ε. Σέκερης), Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2000.

Κατάκη, Δ.: Μαθήματα Ανοργάνου Χημείας, Τόμοι I,II. Αθήνα, 1976.

Taylor, G.A. (μετάφραση Δ. Συνετός): Οργανική χημεία για Ιατρικές και Βιολογικές Επιστήμες. Αθήνα, 1981.

Τρακατέλλης, Α: Βιοχημεία. Τόμος Α', Μέρος 1. Θεσσαλονίκη, 1980.

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία.

Beyer, H.: Lehrbuch der Organischen Chemie. Hirzel Verlag, 1976.



(Abschnitte II, V, VII).

- Brown, W.H.: Introduction to Organic and Biochemistry, Willard Grant Press. Mass., 1976.
- Cotton, F.A., Wilkinson, G.: Basic Inorganic Chemistry, J. Wiley and Sons. New York, 1976.
- Eliel, E.I.: Stereochemistry of Carbon Compounds. McGraw Hill. New York, 1962 (Chapter 2).
- Lehninger, A.: Biochemistry, 2<sup>nd</sup> edition, Worth Publ. Inc. New York, 1975. (Part 1, chapters 5, 6, 10, 11 and 12).
- Mertz, W.: Trace Elements in Human and Animal Nutrition, Academic Press. New York, 1986.
- Pauling, L.: College Chemistry, 3<sup>rd</sup> edition, W.H. Freeman and Co. San Francisco, 1964.
- Rorth, J.I., Eyman, D.P. and Burton, D.J.: Essentials of General, Organic and Biochemistry. 3<sup>rd</sup> edit. W. B. Saunders, Phil., 1977.
- Segel, I.H.: Biochemical Calculations, 2<sup>nd</sup> edition, J. Wiley and Sons. New York, 1978.
- Stryer, L.: Biochemistry, 2<sup>nd</sup> edition, W.H. Freeman & Co. San Francisco, Ca. 1981. (Part 1, chapter 2).
- The Molecules of Life. Scientific American, Vol. 253, pp. 34-157 (1985).

#### ΕΙΔΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΙΑ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ ΘΕΜΑ

Χημική καρκινογένεση:

- Jerina, D.M.,- Lehr, R.E., Yagi, H., Hernandez, O., Dansette, P.M., Wislocki, P.G., Wood, A.W., Chang, R.L., Levin, W and Conney, A.H. in F.J. de Serres et al. (Eds.): "In vitro Metabolic Activation in Mutagenesis Testing". Elsevier, Amsterdam, 1976.
- Miller, E.C., Miller, J.A. in H Busch (Ed.): "The Molecular Biology of Cancer". Academic Press, New York. 1973.
- Jeffrey, A.M., Jennette, K.W., Blobstein, S.H., Beland, F.A., Harvey, R.G.,



Kasai, H., Miura, F. and Nakanishi, K., *Nature*, 264, 348 (1977).

**Υδατάνθρακες:**

Bailey, R.W.: *Oligosaccharides*. McMillan Co. N.Y., 1965.

Stacey, M. and Barker, S.A.: *Carbohydrates of Living Tissues*. D. van Nostrand. N.Y., 1962.

Lehmann, J.: *Chemie der Kohlehydrate*. G. Thieme. Stuttgart, 1976.

**Λιπίδια**

Stoffel, W.: *The Chemistry of Mammalian Lipids*, in G. Schettler (Ed.), *Lipids and Lipidosis*. Springer. Berlin, 1967.

Kunan, W.H.: *Chemie and Biochemie Ungesat-tigter Fettsauren*. *Angew. Chem.*, 88, 97 (1976).

Wiegandt, H.: *The Structure and Function of Gangliosides*. *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, 7, 87 (1968).

Bergstrom, S.: *Prostaglandins. Members of a New Hormonal System*. *Science*, 157, 382 (1967).

**Πρωτεΐνες:**

Dickerson, R.E. and Geis, I: *The Structure and Action of Proteins*. Harper & Row. N.Y., 1969.

Sund, H. and Weber, K.: *The Quaternary Structure of Proteins*. *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, 5, 231 (1966).

Kendrew, J.C.: *The Three-Dimensional Structure of a Protein Molecule*. *Sci. Amen*, 205, 96 (1961).

**Νουκλεοτίδια:**

Saenger, W.: *Struktur und Funktion von Nukleosiden and Nukleotiden*. *Angew. Chem.*, 85, 680 (1973).

Florkin, M. and Stotz, E.H. (Eds): *Nucleic Acids Vol. 8 of Comprehensive*



Biochemistry. Elsevier Publ. Company. N.Y, 1963.

Westheimer, F.H.: Why Nature Chose Phosphates. *Science*, 235, 1173 (1987).



## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

## A

- α - έλικα, 356, 357, 359, 360  
α - κερατίνη, 358, 359  
α - κετονοξέα, 180  
α - μακροσφαιρίνη, 88  
α -D-φρουκτοπυρανόζη, 226  
α -D-φρουκτοφουρανόζη, 226  
α-(R)-γλυκοπυρανόζη, 222  
α, β-ακόρεστες αλδεΐδες, 164  
α, β-ακόρεστες κετόνες, 164  
Αδενίνη, 202, 375  
Αδενοσίνη, 377  
Αδρεναλίνη, 207  
Αιθανολαμίνη, 155, 191, 262,  
264, 266  
Αιθέρες, 154  
Αιθυλένιο, 129, 138  
Αιθυλενοχλωρίδιο, 141  
Αίμη, 32  
Αιμοσφαιρίνη, 33, 163, 353, 363,  
364  
Ακεταμινοφαίνη, 334  
Ακετοξικό οξύ, 180  
Ακετοξικός αιθυλεστέρας, 181  
Ακετοφαινόνη, 206  
Ακετυλοκετόνη, 169  
Ακετυλοσαλικυλικό, 209, 296, 298  
Ακετυλο-συνένζυμο-A, 274  
Ακετυλοχολίνη, 191  
Ακτινομυκίνη, 320  
Ακυλογλυκερόλες, 256, 259  
Αλατοκορτικοειδή, 283  
Αλδεΐδες, 158, 164  
αλδοδική συμπύκνωση, 26, 163,  
164, 165, 166  
Αλδόζες, 213, 217, 225, 228,  
229, 231, 233, 234, 239,  
242  
Αλδολάση, 165  
Αλδονικά οξέα, 229  
Αλδοστερόνη, 283, 284  
Αλκάνια, 122  
Αλκένια, 122, 124, 126  
Αλκίνια, 131  
Αλκυλαλογονίδια, 138  
Αλοφορμική αντίδραση, 161

- Αμίδια, 103, 157, 306
- Αμίνες, 103, 106, 115, 163, 187,  
188, 189, 190, 205, 310,  
329, 334
- Αμινοσάκχαρα, 239
- Αμοιβαία στροφή, 223, 224
- Αμυλάσες, 247
- Άμυλο, 246, 247, 248
- Αμυλοπηκτίνη, 246, 247
- Αμφίτροπος χαρακτήρας, 263
- Αμφολύτες, 311
- Αναγωγή κατά Clemmensen, 162
- Αναλυτές αμινοξέων, 332
- Αναστροφή, 116, 135, 245
- Ανδρογόνα, 280
- Ανδροστερόνη, 280
- Ανιλίνες, 205
- Ανοικτά συστήματα, 70, 74
- αντι-Markownikow προσθήκη,  
126
- Αντιδράσεις απόσπασης, 121
- Αντιδράσεις μετάθεσης, 121
- Αντιδράσεις προσθήκης, 121,  
126
- Αντιδράσεις υποκατάστασης, 121
- Αντίδραση Mannich, 207
- Αντίδραση Cannizzaro, 166
- Αντίδραση Diels-Alder, 130
- Αντίδραση Ehrlich, 332
- Αντίδραση Millon, 331
- Αντίδραση Sakaguchi, 331
- Αντίδραση βανιλίνης, 332
- Αντίδραση δευτέρας τάξεως, 80
- Αντίδραση διουρίας, 341
- Αντίδραση με ο-τολουιδίνη, 233
- Αντίδραση πρώτης τάξεως, 80
- Αντίδραση Pauli, 332
- Αντίδραση της φουμαράσης, 127
- Αντιδραστήριο Fehling, 232
- Ανυδρίτες, 174, 382, 384
- Ανωμερή, 227
- Απαραίτητα αμινοξέα, 306
- Απεικόνιση κατά C. I. P., 112,  
177
- Απεικόνιση μορίων, 111
- R-απεικόνιση, 112, 113
- S-απεικόνιση, 112, 113
- α-προσανατολισμένοι, 271
- D (-)-αραβινόζη, 217
- Αριθμός συναρμογής, 31
- Αρωματικότητα, 195, 203
- ΑΤΡ, 369, 374, 379, 380, 381,  
382, 383, 384



**B - V**

β - αλανίνη, 309  
 β - πτυχωτή επιφάνεια, 356, 360  
 β - υδροξυαλαδεΰδες, 164  
 β - υδροξυκετόνες, 164  
 β -(R)-γαλακτοπυρανόζη, 223  
 β -(R)-ριβοπυρανόζη, 222  
 β -D-φρουκτοπυρανόζη, 226  
 β -D-φρουκτοφουρανόζη, 226  
 Βαθμός διάστασης, 37, 38, 39  
 Βανιλίνη, 206  
 Βάσεις Schiff, 163, 190, 206, 237,  
 327  
 Βάσεις κατά Lewis, 34, 148  
 Βενζοϊκό οξύ, 206, 208  
 Βενζόλιο, 106, 107, 196, 310  
 Βενζοπυρένιο, 199, 200  
 Βιταμίνη, 276, 277, 372  
 Βιταμίνη Α, 288  
 Βιταμίνη C, 93, 359  
 Βιταμίνη D<sub>2</sub>, 276, 277  
 Βιταμίνη D<sub>3</sub>, 277  
 Βλεννικό οξύ, 230  
 β-οξειδωση λιπαρών οξέων, 127  
 iso-βουτάνιο, 98  
 n-βουτάνιο, 98

Βουτυρικό, 101, 170, 252  
 Βραδυκίνη, 336  
 Βρογχοκήλη, 91  
 Brönsted, 34  
 van der Waals, 255

**Γ**

Γαλακτική δεϋδρογονάση, 371,  
 372  
 Γαλακτικό οξύ, 177, 244, 371  
 D - γαλακτοζαμίνη, 240  
 Γαλακτόζη, 215, 236, 237, 266  
 D - γαλακτόζη, 228, 230  
 Γαμετοχημειοταξία, 300  
 Γεωμετρική ισομέρεια, 123  
 Γλυκεραλδεΰδη, 111, 152, 214,  
 215, 321  
 D - γλυκεραλδεΰδη, 111, 113  
 Γλυκερίδια, 259  
 Γλυκίνη, 42, 43, 278, 303, 304,  
 310, 311, 312, 316, 317,  
 336, 340, 359  
 Γλυκογόνο, 246, 248  
 Γλυκοζίτες, 237  
 Γλυκόζη, 58, 213, 215, 224, 225,  
 227, 230, 233, 234, 236,  
 237, 241, 245, 246, 266,



369

*α-D-(+)-γλυκόζη*, 223  
*β -D-(+)-γλυκόζη*, 223, 224  
*Γλυκοζιδάσες*, 231, 238, 285  
*Γλυκοζίτες*, 226, 238, 239, 286  
*Γλυκοζιτικός δεσμός*, 237, 238  
*Γλυκοζουρία*, 92  
*Γλυκοζυλίωση*, 163, 236, 237  
*Γλυκοκορτικοειδή*, 283, 284  
*Γλυκόλυση*, 165  
*Γλυκοσφιγγολιπίδια*, 267

## Δ - D

*Δεοξυριβόζης*, 239  
*Δεοξυριβονουκλεϊκά οξέα*, 373  
*Δεοξυριβονουκλεοτίδια*, 239, 374  
*Δεοξυχολικό οξύ*, 279  
*Δεσμικά ταυτομερή*, 138  
*Δεσμοί συναρμογής*, 31  
*Δεσμοί υδρογόνου*, 147, 154, 171, 188, 365, 385  
*Δεσμοσίνη*, 308  
*5-δεϋδροανδροστερόνη*, 280  
*Δευτεροταγές σθένος*, 30, 31  
*Δευτεροταγής δομή*, 356, 359, 385

400

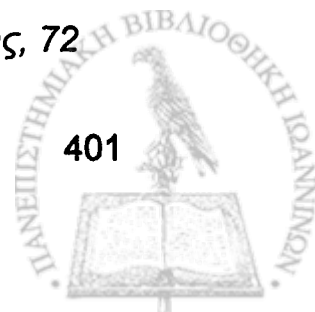
*Διαζωνικά άλατα*, 189  
*Διαιθυλαιθέρας*, 154  
*Διαμοριακή αλληλεπίδραση*, 104  
*Διαμορφομερή*, 119  
*Διαμόρφωση*, 135  
*Διαμόρφωση μορίων*, 119  
*Διαστερεομέρεια*, 113  
*Διαστερεομερή*, 110, 117  
*Διγοξίνη*, 285  
*Διεγερμένη κατάσταση*, 28  
*1,3 - δικετόνες*, 168  
*Δίκυκλες ενώσεις*, 101  
*1,1 - διόλες*, 162  
*Διπλοστιβάδες*, 264  
*Διπολική ροπή*, 159  
*Δίπολο ιόν*, 47  
*Δισακχαρίτης*, 225, 238  
*Δισυμμετρικές ενώσεις*, 109  
*Δραστικές ομάδες*, 15, 24, 103, 104, 176, 212, 330, 340, 350  
*Δυνάμεις van der Waals*, 122  
*L - Dopa*, 334

## E

*Ειδική γωνία στροφής*, 118



- Εικοσανοειδή, 22, 293  
 Εκλειπτικές διαμορφώσεις, 119  
 Εκτοκαρπένιο, 300  
 Ελεύθερες ρίζες, 99  
 Ελεύθερη Ενέργεια, 74  
 Εναντιομερείς μορφές, 109, 110,  
 261  
 Ενδόθερμος αντίδραση, 72, 75  
 Ενέργεια ενεργοποίησης, 81  
 Ενέργεια συντονισμού, 107  
 Ενεργός περιοχή, 368  
 Ενεργότητα, 35  
 Ένζυμα, 365, 372  
 Ενθαλπία, 72  
 Ενισχυτική δράση, 87  
 Εντροπία, 72  
 Ένωση εγκλείσεως, 247  
 Εξειδίκευση, 87, 88, 232, 234,  
 238, 247, 343, 348, 369,  
 370, 371  
 Εξίσωση Henderson –  
 Hasselbach, 49  
 Εξοκινάση, 234, 369  
 Επαγωγικό φαινόμενο, 105  
 Επιμερή, 217, 227, 236  
 Εποξειδία, 156  
 Εργοκαλσιφερόλη, 277  
 Εργοστερόλη, 272, 276  
 4-φωσφορική ερυθρόζη, 165  
 D (-)-ερυθρόζη, 217  
 D - ερυθρόζη, 214  
 Εστέρες, 141, 143, 144, 146,  
 153, 157, 180, 181, 182,  
 184, 193, 253, 256, 259,  
 261, 324, 378, 383, 384  
 Εστέρες φωσφορικού οξέος, 142  
 Εστεροποίηση, 182, 184, 259,  
 323  
 Εσωτερική ενέργεια (E), 71  
 Ευχρωματικές περιοχές, 390
- Η**
- Ηλεκτρονική αλληλεπίδραση, 104  
 Hb<sub>1c</sub>, 237  
 Henderson – Hasselbach, 49
- Θ**
- Θεμελιώδης κατάσταση, 27  
 Θεοφαίνιο, 201  
 Θερμοδυναμικά δυναμικά, 74  
 Θερμοδυναμική, 15, 69, 77  
 1<sup>ος</sup> Νόμος Θερμοδυναμικής, 70  
 2<sup>ος</sup> Νόμος Θερμοδυναμικής, 72



Θρέο - ενώσεις, 114

D (-)-θρεόζη, 217

Θυμίνη, 202, 374, 375

Θυρεοειδής αδέννας, 91

Θυρεοτρόπος ορμόνη, 339

Θυρονίνη, 91

Θυροξίνη, 91, 339

I

Ιμινοενώσεις, 163

Ιμινοξέα, 306

Ινδόλιο, 202

Ινοσιτόλη, 262

Ινσουλίνη, 92

Ιοντική ισχύ, 35, 36

Ιππουρικό οξύ, 208

Ισοηλεκτρική μορφή, 41

Ισοηλεκτρικό σημείο, 44, 312,  
313, 354

Ισομερείωση, 124

Ισομερή Z και E μορφής, 124

Ισοπρένιο, 130, 286

Ισορροπία, 75

Ιχνοστοιχεία, 15, 83

Ιώδιο, 91, 247

Ιωδοφόρμιο, 140, 141

K

Καμφορά, 287

Κανονικές συνθήκες, 72, 77

Κανών του Markownikow, 126

Καπρικό, 252

Καπροϊκό, 252

Καπρυλικό, 252

Καρβανιόντα, 99

Καρβοκατιόντα, 98

Καρβονική ανυδράση, 369

Καρβονυλικές ενώσεις, 157, 158,  
160

Καρβοξυλικά οξέα, 103, 142, 157,  
170, 182, 193, 208, 254

α, β-ακόρεστα καρβοξυλικά οξέα,  
177

Καρδιολιπίνη, 263

Καροτένιο, 288

α-καροτένιο, 289

β-καροτένιο, 289

γ-καροτένιο, 289

Καροτενοειδή, 288

Κατάλυση, 77, 366, 369

Κετόζες, 213, 225, 228, 229, 231,  
232, 239, 242

Κετόνες, 103, 140, 157, 158, 162,



180, 182, 206, 214, 228,  
286

Κετονοσώματα, 181

Κεφαλοσπορίνες, 21, 325

Κινητική Χημικών Αντιδράσεων,  
77

Κιτρικό οξύ, 179

Κολλαγόνο, 94, 308, 359

Κολλοειδή διαλύματα, 246

Κολχικίνη, 137

Κορτιζόλη, 283, 284

Κορτιζόνη, 284

Κυκλικές ενώσεις, 99, 174

Κυκλικοί αιθέρες, 155

Κυκλικός διχρωσμός, 117

Κυκλοαλκάνια, 134

Κυρίαρχα στοιχεία, 83

Κυστεΐνη, 193, 304, 320, 330,  
359

Κυστίνη, 304, 322

Κυτοσίνη, 202, 374, 375

Κυτταρίνη, 246, 248, 249

## Λ

Λακτάμες, 324, 325

Λακτόνες, 184

Λανοστερόλη, 275

Λαουρικό, 252

Λεκιθίνες, 263

Λεκιθίνη, 142

Λιπαρά οξέα, 251, 252, 253, 254,  
257, 259, 260, 261, 263,  
293, 296

Λιπάσες, 260

Λιπίδια, 16, 20, 129, 211, 251

Le Chatelier-Braun, 76

LTC<sub>4</sub>, 298

## M

Μακροστοιχεία, 83

Μαλονικό, 172

D - μαννιτόλη, 228

Μαννόζη, 215, 227, 228, 236

Μεσομέρεια, 170

Μεσομορφή, 114

Μετουσίωση, 364

Μηλεϊνικός ανυδρίτης, 131, 175

Μηχανισμός αντίδρασης, 121,  
208

Μίγματα D/L, 111

Μικτά γλυκερίδια, 260

Μικύλλια, 255, 264, 279



Μονοσακχαρίτες, 213, 215, 218,  
219, 220, 221, 223, 227,  
228, 231, 236, 237, 239,  
242, 267

Μορφή ανακλίνδρου, 135

Μυελίνη, 265

Μυκοστερόλες, 276

Μυοσφαιρίνη, 362

Μυρμηκικό οξύ, 170

## N

N - ακετυλονευραμινικό οξύ, 267

Νινυδρίνη, 162, 326, 327, 333,  
334

Νιτρογλυκερίνη, 153

Νιτρώδες οξύ, 189, 190

Νοβοκαΐνη, 209

Νουκλειικά οξέα, 16, 20, 201, 373,  
382

Νουκλεοσιδάσες, 378

Νουκλεοσίδιο, 376

Νουκλεοτίδια, 373, 374, 378, 379,  
384, 389

## Ξ

D - ξυλόζη, 214

D - ξυλουλόζη, 214

## O

Οζαζόνες, 235, 244

Οιστραδιόλη, 281

Οιστριόλη, 281

Οιστρογόνα, 281

Οιστρόνη, 281

Ομοιοστατική ρύθμιση, 87

Οξαλικό, 172

Οξειδάση της γλυκόζης, 234

Οξο-κύκλο ταυτομέρεια, 232

Οπτικά ισομερή, 109, 116, 321,  
370

Οπτική καθαρότητα, 111, 116

Οπτικός στροφικός σκεδασμός,  
117

## Π - Ρ

Παλμιτικό, 253, 260, 263

Παραφίνες, 122

Πενικιλίνες, 325

Πεπτιδικός δεσμός, 303, 335, 341

Πεψίνη, 343, 354

Πλασμαλογόνα, 265

Πολυκυκλικοί αρωματικοί



υδρογονάνθρακες, 199  
 Πολυπρένια, 286  
 Πολυστροφισμός, 221, 224  
 Πολωμένο φως, 109, 110, 117,  
 118, 215, 227, 245, 322  
 Πόλωση των δεσμών, 105  
 Πολωσιμετρία, 116, 117  
 Πουρίνη, 202, 374  
 Προβιταμίνη Α, 289  
 Προβολή Fischer, 215, 218  
 Προκαρκινογόνα, 200, 201  
 4-υδροξυ-προλίνη, 308  
 β-προσανατολισμένοι, 271  
 Cis-προσθήκη, 127  
 Trans-προσθήκη, 127  
 Προσταγλανδίνες, 294  
 Προστακυκλίνες, 294  
 Πρωτεάσες, 371  
 Πρωτοταγές σθένος, 30  
 Πυρηνόφιλο υποκατάσταση, 139  
 Πυριδίνη, 196, 202  
 Πυριμιδίνη, 196, 202, 374  
 Πυρίτιο, 91, 94, 95  
 Πυροσταφυλικό, 179, 180  
 PGE<sub>1</sub>, 295  
 PGE<sub>1α</sub>, 295

PGE<sub>2</sub>, 294, 295, 296  
 PGE<sub>3α</sub>, 295  
 PGG<sub>2</sub>, 296  
 PGI<sub>2</sub>, 298  
 pH διαλυμάτων, 36, 40, 41, 316

## P - R

Ρακεμικά μίγματα, 110  
 Ρεσορκινόλη, 205  
 11-cis-ρετινάλη, 291  
 -D (-)-ριβόζη, 217  
 Ρετινόλη, 288  
 Ριβονουκλεϊκό οξύ, 142  
 Ριβονουκλεοτίδια, 239, 374  
 Ρυθμιστικά διαλύματα, 47  
 Ρυθμιστική ισχύς, 55, 56  
 Reeves, 224

## Σ - S

Σακχαρίνη, 209  
 Σαλικυλική αλδεϋδη, 206  
 Σαλικυλικό οξύ, 21, 209  
 Σάπωνες, 254, 261  
 Σερουλοπλασμίνη, 88  
 Σουκινικό, 172  
 Σουλφοναμίδες, 145, 190

Σουλφονικά οξέα, 146, 193  
 Σταθερά Arrhenius, 82  
 Σταθερά διάστασης, 36, 105  
 Σταθερά ισορροπίας, 75, 81, 82  
 Σταθερά ταχύτητος, 80, 82  
 Σταθερά υδρόλυσης, 39  
 Στεράνιο, 268  
 Στερεοχημική παρεμπόδιση, 104  
 Στερόλες, 272  
 Στροφομερή, 119  
 Συζυγιακά συστήματα, 106, 130  
 Συζυγιακό φαινόμενο, 106  
 Σύμπλοκες Ενώσεις, 30  
 Συνάρτηση καταστάσεως, 72, 73,  
 74  
 Συνένζυμα, 181, 193, 203, 290,  
 371, 382  
 Συνένζυμα  $NAD^+$ , 203  
 Συνενζύμο  $FADH_2$ , 234  
 Συνένζυμο  $Q_{10}$ , 290  
 συνένζυμο A, 181  
 Συνένζυμο-A, 193  
 Συντακτική ισομέρεια, 123  
 Συντελεστής ενεργότητας, 35, 51  
 Συντονισμός, 106  
 Σφιγγολιπίδια, 265  
 Σφιγγομυελίνες, 266  
 406

Σφιγγοσίνη, 265, 266  
 SRS-A, 298

## Τ

Τάγγισμα, 260  
 Ταννίνες, 205  
 Τάξη αντίδρασης, 80  
 Ταυρίνη, 193, 278  
 Τερπένια, 286  
 Τεστοστερόνη, 280  
 Τιμές αναφοράς, 59  
 Τρανσφερίνη, 88, 89  
 Τριωδοθυρονίνη, 91, 339  
 Τριπλή έλικα, 359  
 Τριπερπένια, 286  
 $sp^3$  τροχιακά, 28  
 Τρυγικό κάλιο-νάτριο, 178  
 Τρυγικό οξύ, 114, 178  
 Τρυψίνη, 343, 371  
 Τυροσίνη, 205, 305, 323, 331  
 Τυχαία σπειράματα, 358, 362

## Υ

Υβριδικά τροχιακά, 28, 29, 32,  
 98, 157  
 $sp^2$  υβριδικά, 29, 32



- sp*<sup>3</sup> υβριδισμός, 28, 30, 98  
*sp*-υβριδισμός, 131, 132  
 Υδραζίδια, 348  
 Υδραζινόλυση, 348  
*Cis*-υδρογόνωση, 133  
*Trans*-υδρογόνωση, 133  
 Υδροκινόνη, 205  
 Υδροξυλαμίνη, 163, 344  
 Υδροξυοξέα, 176, 177, 180, 184,  
 229  
 Υλικό σύστημα, 70, 71  
 Υπεργλυκοζαιμία, 92  
 Υπεροξειδία, 155  
 Υπεροξειδία, 155, 171  
 Υποκαταστάτες, 31, 33, 105, 106,  
 108, 112, 113, 114, 124,  
 125, 135, 176, 219, 225,  
 268, 271  
 Υπόστρωμα, 368, 370, 371  
 φερομόνες μεταμορφώσεως, 299  
 φερομόνες του φύλου, 299  
 φερομόνες-ιχνηλάτες, 299  
 Φερριτίνη, 90, 353  
 Φθοριοάνθρακες, 141  
 φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη,  
 283  
 Φορμόλη, 167  
 Φουμαρικό, 173, 370  
 Φουράνιο, 201  
 Φρουκτόζη, 213, 215, 225, 226,  
 227, 236, 237, 245, 246  
 Φυλετικές ορμόνες, 152  
 Φυλλοξανθίνες, 290  
 Φωσφατίδια, 261  
 Φωσφατιδυλοαιθανολαμίνες, 263  
 Φωσφατιδυλοχολίνες, 263  
 Φωσφογλυκερίδια, 261  
 Φωσφοενολο-πυρουβικό, 180

## Φ

- Φαινόλες, 103, 146, 204, 231  
 Φαινοξειδία, 204  
 Φαινυλδραζίνη, 163, 235, 243  
 Φερομόνες, 152, 251, 299, 300,  
 301  
 φερομόνες ιεραρχίας, 299

## Χ

- Χηλικά σύμπλοκα, 168  
 Χημικές αισθήσεις, 298  
 Χλωροφόρμιο, 140, 141, 251  
 Χοληστερόλη, 92, 269, 272, 273,  
 274, 275, 276, 277, 279,





280, 281, 284

HDL-χοληστερόλη, 92

LDL-χοληστερόλη, 92

Χολικά οξέα, 144, 272, 278, 279

Χολικό οξύ, 278

Χολίνη, 191, 264, 266

Χρωματογραφία πηκτής, 248

Χρώμιο, 91, 92, 93

Χυμοτροψίνη, 343

Ψ

Ψευδοανάκλιντρο, 270

Ω

ω-3 λιπαρά οξέα, 257, 258

Ωκυτοκίνη, 336, 337

Ωσμωμοριακότητα, 57

Ωσμωτική πίεση, 57





Τυπώθηκε στο Πανεπιστημιακό Τυπογραφείο  
με δαπάνη του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ  
Τυπογραφείο  
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Copyright: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Απαγορεύεται η μερική ή ολική ανατύπωση, καθώς και η λήψη φωτοαντιγραφικών από το βιβλίο χωρίς τη γραπτή άδεια του Τμήματος Δημοσιευμάτων του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και του συγγραφέα.

Διατίθεται και στο Πανεπιστημιακό Βιβλιοπωλείο,  
Πανεπιστημιούπολη, Τηλ.: 26510 96490

Διανέμεται Δωρεάν στους φοιτητές.

