



ΚΦΕ 53
ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΛΗΣ ΣΕ ΕΜΒΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ
2015-2016
Ανδρέας Σκορίλας

1^η ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναστάσιος Νέζης
ΑΜ: 81717

Θέμα 1

Να γίνει αντιστοίχιση των εννοιών της στήλης Α με τις έννοιες της στήλης Β (π.χ #1 → α,β,γ,δ,ε). Στη συνέχεια να αποδοθούν συνοπτικά οι έννοιες της στήλης Α, ώστε να δικαιολογείται η αντιστοίχιση. Να γραφούν και να πραγματοποιηθούν, όπου χρειάζεται, οι σχετικές αντιδράσεις και οι υπολογισμοί αντίστοιχα.

A.

1. β-οξείδωση μυριστικού οξέος (14C)

2. mRNA

3. Κετονοσώματα

4. Αφυδρογονάση 3-P Γλυκεραλδεΐδης

5. Ακρίβεια (precision) βιοαναλυτικής μεθόδου

B.

α. D-3-υδροξυβουτυρικό

β. 92 μόρια ATP (*in vivo*)

γ. Πολυαδενυλίωση

δ. FADH₂

ε. 1, 3-Διφοσφογλυκερικό

Η σωστή αντιστοίχιση είναι:

A	1	2	3	4	5
B	β, δ	γ	α	ε	---

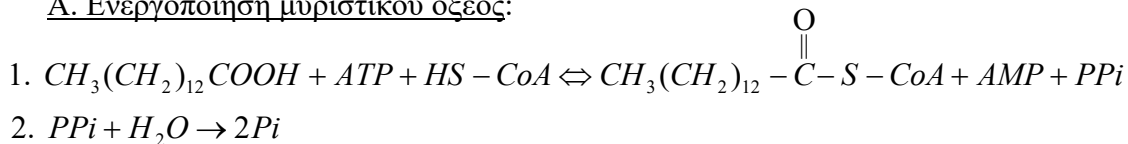
ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ 1^{ου} ΘΕΜΑΤΟΣ

1. Σύμφωνα με το παράδειγμα του παλμιτικού οξέος¹ υπολογίζουμε την ενεργειακή απόδοση της β-οξειδωσης του μυριστικού οξέος:

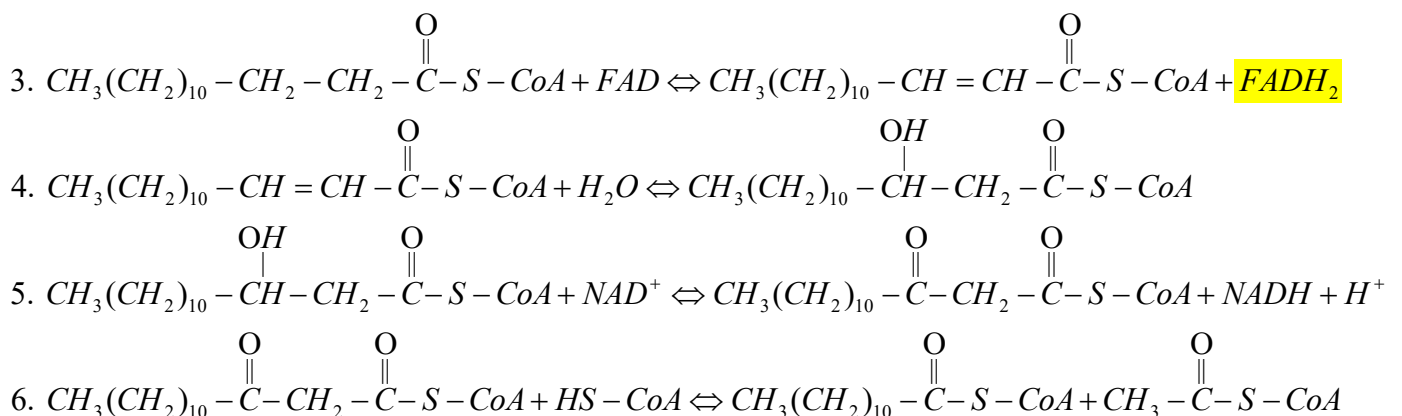
- Κάθε κύκλος β-οξειδωσης ανάγει ένα φλαβινοσυνένζυμο και ένα νικοτιναμιδοσυνένζυμο.
- Η οξείδωση αυτών των συνενζύμων στην αναπνευστική αλυσίδα (και σε συνδυασμό με την οξειδωτική φωσφορυλίωση) δίνει 1.5+2.5=4 μόρια ATP.
- Η μετατροπή μιας ακετυλομάδας σε CO₂+H₂O αποδίδει 10 μόρια ATP.
- Το μυριστικό οξύ έχει τύπο CH₃(CH₂)₁₂COOH, δηλαδή έχει 14 άτομα C.
- Για να σπάσει σε 7 ακετυλομάδες απαιτούνται 6 κύκλοι β-οξειδωσης, άρα 6×4=24 μόρια ATP.
- Στη συνέχεια οι μετατροπές των 7 ακετυλομάδων σε CO₂+H₂O θα δώσουν 7×10=70 μόρια ATP.
- Όμως απαιτούνται πάντα 2 μόρια ATP για την ενεργοποίηση του οξέος.
- Τελικά: 24+70-2= **92 μόρια ATP**.

Οι αντιδράσεις¹ που λαμβάνουν χώρα είναι:

A. Ενεργοποίηση μυριστικού οξέος:



B. 1^{ος} κύκλος β-οξειδωσης (μείωση κατά 2, των ατόμων C):

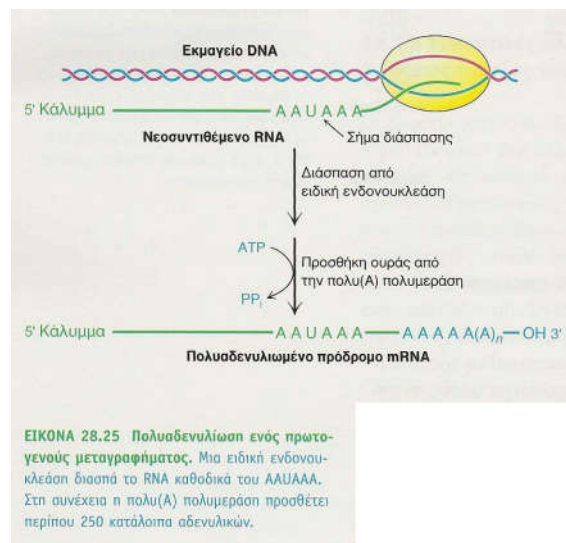


Ακολουθούν άλλοι 5 κύκλοι, σε καθένα από τους οποίους, ο αριθμός των ανθράκων θα μειώνεται κατά 2.



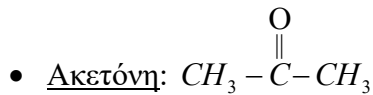
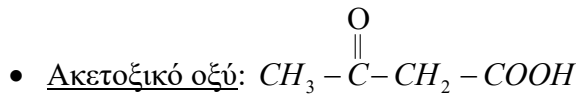
2. Το mRNA (αγγελιαφόρο) είναι είδος RNA που μεταφέρει την πληροφορία σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, από το DNA στα ριβοσώματα².

Το προ-mRNA τροποποιείται στο 3'-άκρο. Τα περισσότερα mRNA έχουν μια πολύ(A) ουρά (A: αλληλουχία πολύ-αδενυλικού οξέος) στο άκρο 3'. Έτσι το DNA δεν κωδικεύει την πολύ(A) ουρά. Η πολυαδενυλίωση είναι ανεξάρτητη από το DNA αφού το σήμα της βρίσκεται μέσα στο mRNA. Ο ρόλος της πολύ(A) ουράς δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί με βεβαιότητα. Πιστεύεται ότι ενισχύει την αποτελεσματικότητα της μετάφρασης και τη σταθερότητα του mRNA³.



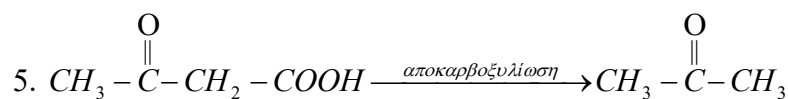
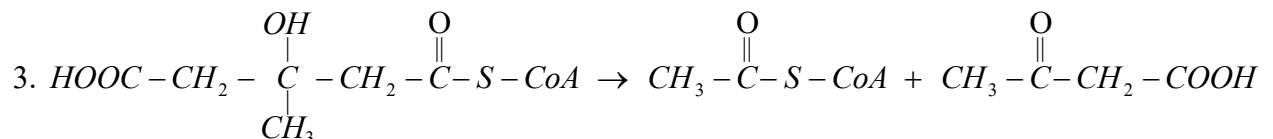
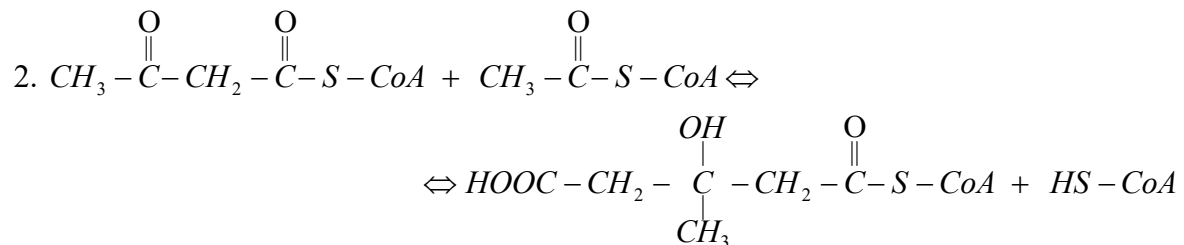
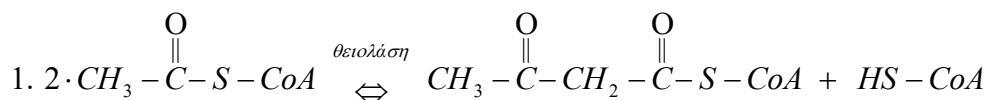
3. Όταν ο κύκλος του Krebs δεν επαρκεί για την οξείδωση των διαθέσιμων ακετυλομάδων (πχ νηστεία ή δίαιτα), ο οργανισμός απελευθερώνει λιπαρά οξέα στο αίμα, από τις αποθήκες λίπους που διαθέτει. Τα λιπαρά αυτά οξέα, αποικοδομούνται μέσω της β-οξείδωσης έτσι ώστε να εμφανίζεται η αναγκαία επάρκεια ακετυλομάδων, προς ικανοποίηση των αναγκών του οργανισμού σε ενέργεια. Εξαιρετική στην παραπάνω διαδικασία αποτελούν ο εγκέφαλος και τα ερυθρά αιμοσφαίρια, που χρησιμοποιούν γλυκόζη (αντί λιπαρών οξέων) για τις ενεργειακές τους ανάγκες. Όταν λοιπόν δεν προσλαμβάνεται γλυκόζη (δίαιτα, νηστεία) ή όταν υπάρχει ανωμαλία όπως ο διαβήτης, το ήπαρ παίρνει οξαλικό οξύ από τον κύκλο του Krebs και το μετατρέπει σε γλυκόζη (μηχανισμός γλυκονεογένεσης). Ως συνέπεια είναι η μεγάλη παραγωγή ακετυλο-συνένζυμου αλλά η ύπαρξη μικρών ποσοτήτων οξαλικού οξέος.

Έτσι έχουμε περίσσεια ακετυλο-συνένζυμου A στα μιτοχόνδρια, όπου μέσω της μεταβολικής οδού που θα περιγράψουμε πιο κάτω, οδηγούν στον σχηματισμό **κετονοσωμάτων**:



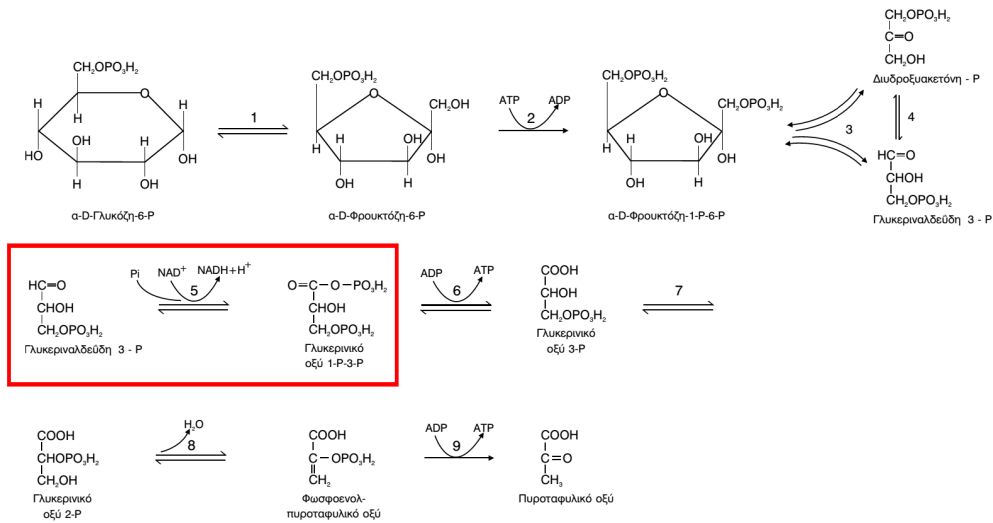
Τελικά ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί το ακετοξικό οξύ (με άγνωστο, μέχρι τώρα μηχανισμό)⁴.

Η μεταβολική οδός που αναφέραμε είναι:

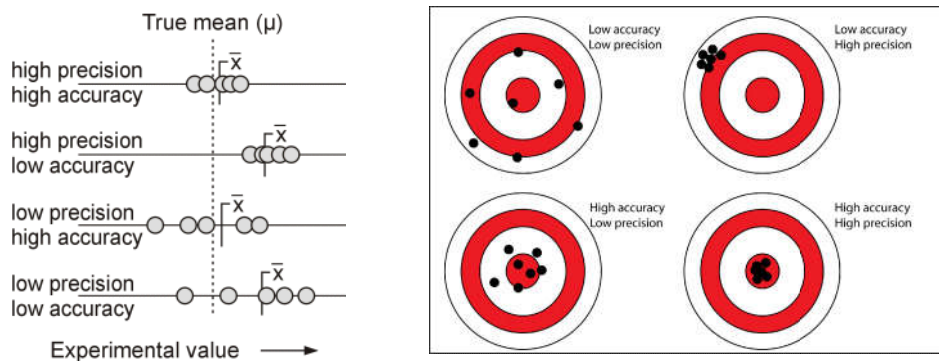


4. Η διαδικασία μετατροπής της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό οξύ (με παραγωγή ATP) ονομάζεται γλυκόλυση. Γίνεται στο κυτταρόπλασμα σε δέκα βήματα⁵. Διακρίνουμε δύο φάσεις: στην πρώτη όπου συμμετέχουν εξόζες (ενώσεις με 6 άτομα άνθρακα) και τη δεύτερη όπου συμμετέχουν ενώσεις 3 ατόμων άνθρακα⁶. Παρατηρούμε ότι η αρχική αντίδραση στη δεύτερη φάση (κόκκινο πλαίσιο στο επόμενο σχήμα) είναι η μετατροπή της γλυκεριναλδεΐδης 3-P σε γλυκερινικό οξύ 1-P-3-P (**1,3-Διφωσφυγλυκερικό**). Η

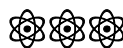
αντίδραση πραγματοποιείται παρουσία ενζύμου που ονομάζεται **αφυδρογονάση της 3-P-γλυκεραλδεΐδης**).



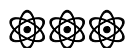
5. **Ακρίβεια (Precision):** εκφράζει την εγγύτητα μεταξύ ανεξάρτητων μετρήσεων που ελήφθησαν με τον ίδιο τρόπο, ασχέτως με την εγγύτητά τους προς την αληθινή τιμή⁷. Λέγοντας “ανεξάρτητες” εννοούμε ότι δεν υπάρχει εξάρτηση από προηγούμενα αποτελέσματα. Είναι θεμελιώδες μέγεθος στη στατιστική ανάλυση και έχει να κάνει με τη διασπορά των δεδομένων. Μαθηματικά περιγράφεται από την “τυπική απόκλιση”. Δεν είναι ίδια με την **ορθότητα (accuracy)** όπως φαίνεται στα σχήματα, καθώς η ορθότητα έχει να κάνει με το κατά πόσο οι ληφθείσες τιμές προσεγγίζουν την αληθινή – πραγματική τιμή του μεγέθους που μετράμε.



Συχνά οι όροι “ακρίβεια” και “ορθότητα” συγχέονται, και σε αυτό εμπλέκεται και ο σχετικά νεότερος όρος **αληθότητα (trueness)** που εκφράζει την ορθότητα της μέσης τιμής⁷.



- [1] Ι. Γεωργιάτσος, «Αρχές Βιοχημείας», τόμος Β, *ΕΑΠ*, 1999, σελ.86-88
- [2] Α. Καψάλης, Ι.Ε. Μπουρμπουχάκης, Β. Περάκη, Σ. Σαλαμαστράκης, «Βιολογία, Γεν. Παιδείας, Β΄ Λυκείου», *ΙΤΥΕ Διόφαντος*, 2014, σελ. 166
- [3] J. Berg , J. Tymoczko, L.Stryer, «Βιοχημεία, Τόμος ΙΙ», *ΠΕΚ*, 2006, σελ. 898
- [4] Ι. Γεωργιάτσος, «Αρχές Βιοχημείας», τόμος Β, *ΕΑΠ*, 1999, σελ.88-89
- [5] Π. Γιαλουρή, Κ. Μποσινάκου, Δ. Σιδέρης, «Βιοχημεία, Γ΄ Λυκείου, Τεχνολογικής Κατ/σης», *ΟΕΔΒ*, 1999, σελ. 80
- [6] Ι. Γεωργιάτσος, «Αρχές Βιοχημείας», τόμος Β, *ΕΑΠ*, 1999, σελ.74-76
- [7] <http://www.chem.uoa.gr/vocabulary/vocabularyview.asp?key=precision>

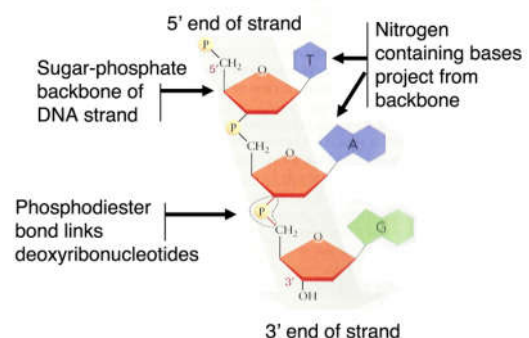


Θέμα 2

Δομές DNA: Περιγραφή και ρόλος τους στη λειτουργικότητά τους και στην παθοβιοχημεία ασθενειών. Να περιγράψετε διδακτικά ανάλογα για την κατανόησή τους.

Το DNA είναι ένα μακρομόριο που ανήκει στην κατηγορία των νουκλεϊκών οξέων (μόρια με μοριακά βάρη¹ από $2 \cdot 10^4$ έως 10^9). Αποτελείται από νουκλεοτίδια που συνδέονται μεταξύ τους με φωσφοδιεστερικούς δεσμούς (ανάμεσα σε πεντόζες και φωσφορικά οξέα) και με δεσμούς υδρογόνου (ανάμεσα στις βάσεις A,G,T,C).

Κάθε νουκλεοτίδιο (που ονομάζεται δεοξυριβονουκλεοτίδιο) αποτελείται από μια πεντόζη (που ονομάζεται 2-δεοξύ-D-ριβόζη) που ενώνεται με μια φωσφορική ομάδα (στον 5' άνθρακα) και μια αζωτούχο βάση [γουανίνη (G), αδενίνη (A), θυμίνη (T), κυτοσίνη (C)] (στον 1' άνθρακα)⁶.



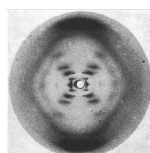
Ο βιολογικός ρόλος του DNA είναι τετραπλός:

- Αποθηκεύει τις γενετικές πληροφορίες (μέσω των γονιδίων)
- Μεταβιβάζει αυτές τις πληροφορίες στις επόμενες γενεές (αντιγραφή)
- Επιτελεί έλεγχο στην κυτταρική δραστηριότητα (μετάφραση / μεταγραφή)
- Συντελεί στην γενετική ποικιλομορφία, άρα στην εξέλιξη των ειδών (μεταλλάξεις / ανασυνδιασμός)².

Οι δομές του DNA, που θα αναπτύξουμε παρακάτω, σχετίζονται με το είδος των νουκλεοτιδίων, τη χωροδιάταξή τους, τον προσανατολισμό (αριστερόστροφο ή δεξιόστροφο) των αλυσίδων τους και την τελική 3D μορφή που έχει το μόριο:

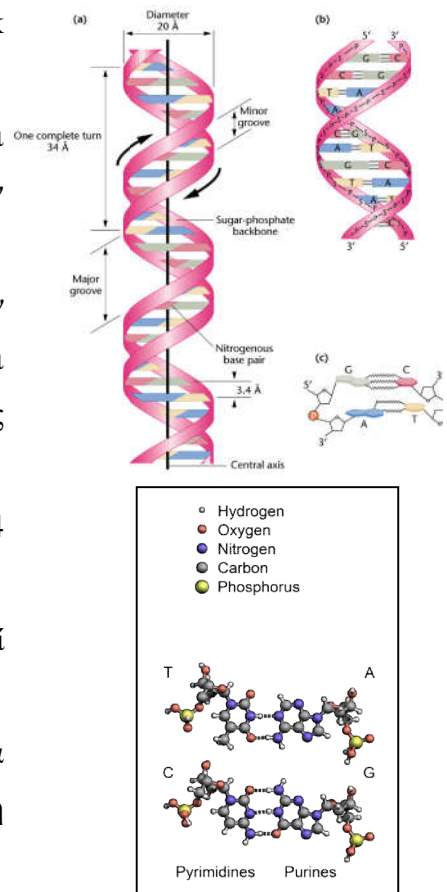
1... B-DNA

Πρόκειται για την γνωστή δίκλωνη δεξιόστροφη έλικα που πρότειναν το 1953 οι Watson & Crick και τη μοναδική που απαντάται φυσιολογικά. Ανακαλύφθηκε μέσω μελέτης από φάσματα περίθλασης ακτινών X σε ινίδια DNA (δουλειά της R. Franklin από το 1952)³.



Τα βασικά χαρακτηριστικά του μοντέλου των Watson & Crick είναι:

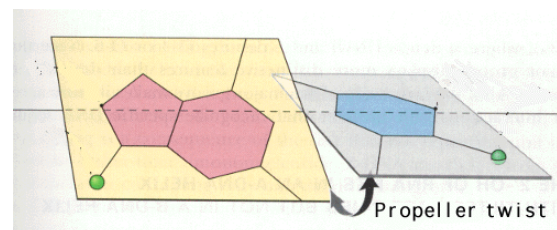
- Οι δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες περιστρέφονται δεξιόστροφα ελικοειδώς γύρω από κοινό άξονα. Έχουν αντιπαράλληλες κατευθύνσεις (5'-3', 3'-5').
- Δεοξυριβόζες και φωσφορικές ομάδες αποτελούν τον (υδρόφιλο) κορμό των αλυσίδων, οι οποίες ενώνονται εσωτερικά με τις (υδρόφοβες) αζωτούχες βάσεις πουρίνης (αδενίνη, θυμίνη) και πυριμιδίνης (κυτοσίνη, γουανίνη).
- Διάμετρος έλικας: 20 Å, απόσταση γειτονικών βάσεων: 3.4 Å, βήμα έλικας: 34 Å (34/3.4= 10 βάσεις ανά βήμα).
- A=T (δύο δεσμοί υδρογόνου) και G≡C (τρεις δεσμοί υδρογόνου)
- Πάντα ενώνονται A με Τα και G με C, άρα η μια αλυσίδα είναι συμπληρωματική της άλλης (γεγονός που εξηγεί τη αντιγραφή του DNA)^{7,8,9}.



Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δομή του DNA, εμφανίστηκαν αργότερα με την ανάλυση κρυστάλλων DNA με ακτίνες X: σε αντίθεση με τις πρωτεΐνες όπου η στροφή των αμινοξέων μπορεί να γίνει γύρω από δύο δεσμούς της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, στο DNA ο σκελετός του μορίου μπορεί να περιστραφεί γύρω από έξι δεσμούς σε κάθε μονομερές. Έχουμε λοιπόν ένα σημαντικό δομικό χαρακτηριστικό: την πτύχωση του δακτυλίου της ριβόζης και τον προσανατολισμό της βάσης σε σχέση με αυτόν του σακχάρου.

Η X-ανάλυση ενός 12-μερούς κρυσταλλωμένου μορίου DNA από τον R. Dickerson ανακάλυψε ότι η δομή ήταν ίδια με τη δομή της διπλής έλικας των Watson & Crick, αλλά δεν υπήρχε ομοιομορφία κατά μήκος του μορίου. Κατά τους Watson & Crick κάθε νουκλεοτίδιο εμφανίζει 36° στροφή από το επόμενο του. Η αντίστοιχη γωνία στον Dickerson έπαιρνε τιμές 28°-42°.

Μια άλλη απόκλιση από το αρχικό μοντέλο είναι η αντίθετη περιστροφή των δύο βάσεων ζεύγους, γύρω από τον άξονά τους. Το χαρακτηριστικό αυτό ονομάστηκε στροφή προπέλας (propeller twist) και ενισχύει το στοιβάγμα (stacking) των βάσεων σε κάθε αλυσίδα⁴.

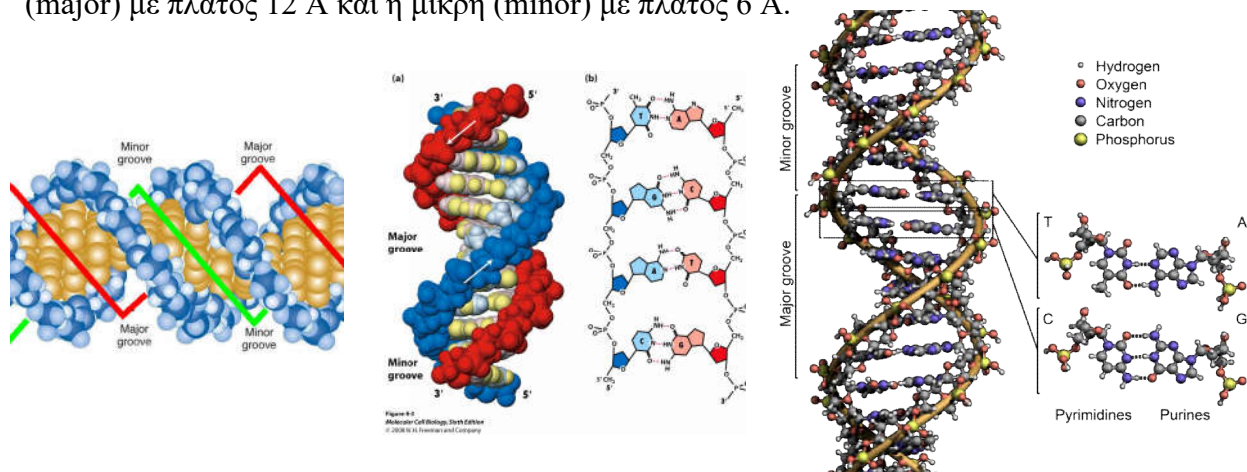


Παρατηρείται επίσης κλίση των ζευγών βάσεων σε σχέση με τις γειτονικές τους, που ονομάζεται κυματισμός βάσεων (base roll).

Υπάρχει εξάρτηση των τοπικών παραλλαγών της διπλής έλικας από την αλληλουχία των νουκλεοτιδίων. Έτσι οι πρωτεΐνες μπορούν και “αναγνωρίζουν” τις διάφορες περιοχές αφού επιφέρουν διαφορετικά αποτελέσματα.

Επίσης η έλικα μπορεί να καμφθεί λίγο (δομή τόξου) ή να υπερσυσπειρωθεί με τοπικές αλλαγές στη δομή της. Η σημασία αυτής της ιδιότητας είναι πως τα μόρια του DNA, αποκτώντας μεγάλη συσπείρωση, μειώνουν δραστικά το μήκος του και έτσι “χωράνε” στον πυρήνα του κυττάρου. Έτσι μπορεί να σχηματίζει κυκλικά μόρια και να διπλώνεται γύρω από πρωτεΐνες.

Άλλο χαρακτηριστικό της δομής B είναι η παρουσία δύο αυλακών (grooves): η μεγάλη (major) με πλάτος 12 Å και η μικρή (minor) με πλάτος 6 Å.



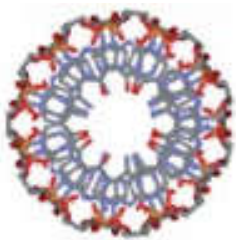
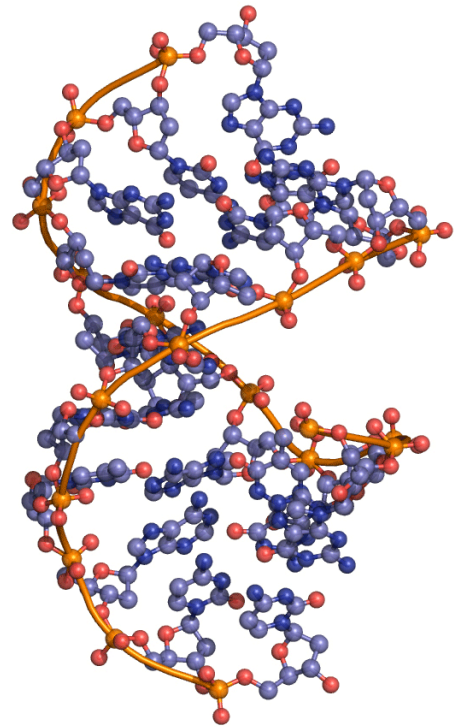
Η δομή αυτή προκύπτει επειδή οι γλυκοζιτικοί δεσμοί ενός ζεύγους βάσεων δεν βρίσκονται αντιδιαμετρικά. Η μεγάλη αύλακα έχει πιο ευδιάκριτα χαρακτηριστικά μεταξύ των ζευγών βάσεων, έτσι είναι πιο προσβάσιμη στις αλληλεπιδράσεις με τις πρωτεΐνες, οι οποίες και αναγνωρίζουν συγκεκριμένες αλληλουχίες του DNA⁵.

2... A-DNA

Μελετώντας αφυδατωμένες ίνες DNA με σκέδαση / περίθλαση ακτίνων-X ανακαλύφθηκε ότι η δομή B-DNA αλλάζει στη μορφή A-DNA. Πρόκειται επίσης για διπλή δεξιόστροφη έλικα με αντιπαράλληλες αλυσίδες και ζεύγη βάσεων όπως στο B-DNA. Όμως το πλάτος του A-DNA είναι μεγαλύτερο (με 11 βάσεις ανά βήμα έλικας). Διαφοροποιείται επίσης και στις πτυχές που εμφανίζουν οι δακτύλιοι της φουρανόζης, οι οποίες προκαλούν διαφορετικούς κυματισμούς (rolls) των ριβοζομονάδων. Έτσι στην πεντόζη, τα τέσσερα άτομα άνθρακα βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο, ενώ το 5^ο, κατά 0.5 Å εκτός επιπέδου. Τα

ζεύγη των βάσεων έχουν κλίση περίπου 19° περιστροφής γύρω από τον άξονα συμμετρίας της έλικας (σε σχέση με το B-DNA).

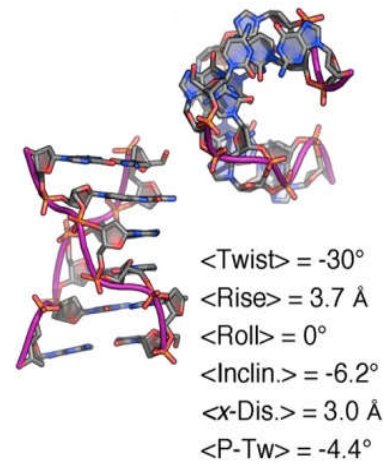
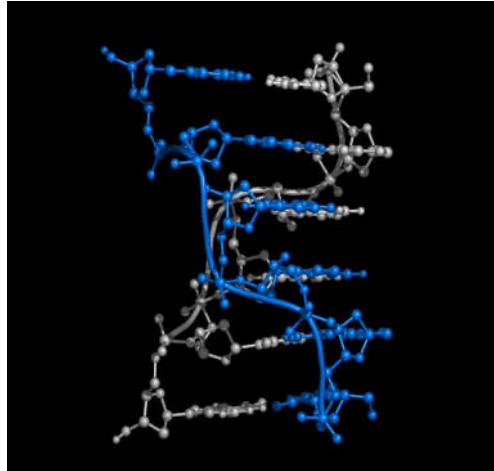
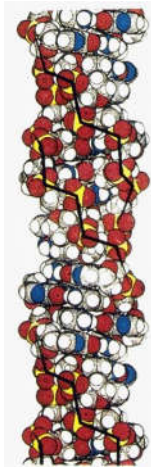
Η μικρή αύλακα της A-DNA είναι τόσο ρηχή που θεωρείται σχεδόν ανύπαρκτη. Έτσι οι φωσφορικές ομάδες δεσμεύουν λιγότερα μόρια νερού, άρα η αφυδάτωση ευνοεί αυτή τη δομή^{9,10}. Διάφορες αναλύσεις (κρυσταλλογραφικές και βιοχημικές) καθώς και προσομοιώσεις σε ηλεκτρονικούς υπολογιστές, έδειξαν ότι κατά την πρόσδεση κάποιων πρωτεϊνών σε DNA δημιουργείται ένας σχηματισμός “κάτι σαν” A-DNA ή ότι πρόκειται για ένα ενδιάμεσο βήμα για την ισχυρή παραμόρφωση του μορίου DNA που παρατηρούμε σε ορισμένα συμπλέγματα πρωτεϊνών – DNA. Ενδεικτικά αναφέρουμε την πρωτεΐνη πρόσδεσης TBP, την πρωτεΐνη πρόσδεσης CAP και τα σύμπλοκα με πολυμεράσες¹⁰.



Τέλος τα νουκλεοτίδια στην A-DNA δομή είναι ανθεκτικότερα στη υπεριώδη ακτινοβολία σε σχέση με αυτά της δομής B (περίπτωση βακτηρίων *Bacillus Subtilis*). Αποτέλεσμα αυτής της ιδιότητας είναι η προστασία της γενετικής πληροφορίας όταν το DNA αποκτά την A-δομή (περίπτωση ενδοσπορίων)¹⁰.

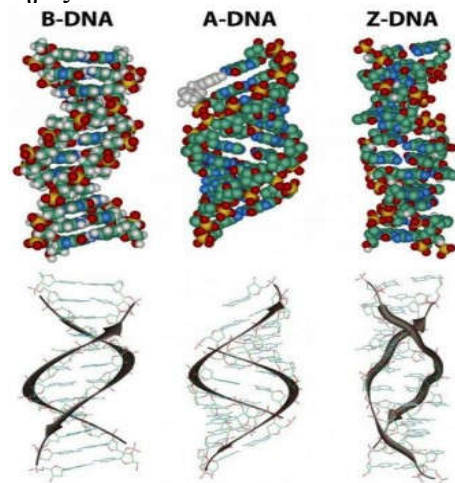
3... Z-DNA

Αναλύοντας τη δομή του ολιγονουκλεοτιδίου CGCGCG, ο A. Rich και οι συνεργάτες του ταυτοποιούν το 1979 (πρώτη ανακάλυψη το 1970¹¹) μια νέα δομή, την Z-DNA. Η διαφορά από το κλασικό μοντέλο των Watson & Crick ήταν ότι η διπλή έλικα αντιπαράλληλων αλυσίδων ήταν αριστερόστροφη. Πρόκειται για δομή υψηλής ενέργειας, άρα οι βάσεις βρίσκονται σε μεγαλύτερη απόσταση (7.7 \AA). Το όνομα “Z” οφείλεται στην εξής ιδιομορφία: αν δούμε τον σκελετό (πεντόζες – φωσφορικά) από το πλάι, η επαναλαμβανόμενη μονάδα (ένα δινουκλεοτίδιο παρά ένα μονονουκλεοτίδιο) παρουσιάζει εικόνα ζικ-ζακ, μοιάζει επομένως με το γράμμα Z. η δομή Z-DNA παρουσιάζει μεγάλη πυκνότητα αρνητικού φορτίου και έχει μόνο μια βαθιά αύλακα.



Γιατί όμως είναι δυνατή η αριστερόστροφη δομή; Αν σε έναν γλυκοζιτικό δεσμό, βάση και σάκχαρο βρίσκονται δίπλα – δίπλα, ο δεσμός χαρακτηρίζεται “συν”, αν όμως βάση και σάκχαρο βρίσκονται σε απόσταση, τότε ο δεσμός χαρακτηρίζεται “αντί”.

Ένα πυριμιδινικό νουκλεοτίδιο έχει συνήθως έναν αντι-δεσμό ενώ ένα πουρινικό μπορεί να έχει ή αντι-δεσμό ή συν-δεσμό. Στις δομές A-DNA και B-DNA όλοι οι γλυκοζιτικοί δεσμοί είναι αντι-δεσμοί. Αυτό οδηγεί σε δεξιόστροφη στροφή της έλικας. Στη Z-DNA δομή όμως, η πουρίνη παρουσιάζει συν-δεσμό και η πυριμιδίνη αντί-δεσμό. Αυτή η διαφοροποίηση οδηγεί σε αριστερόστροφη στροφή της έλικας.

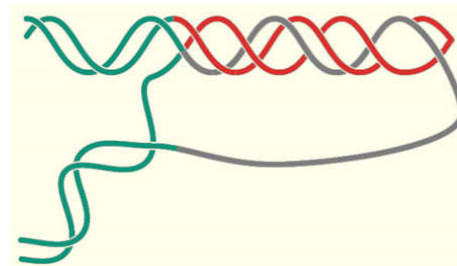
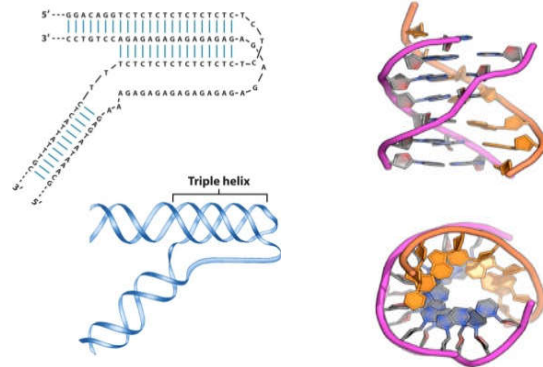


Ο ρόλος του Z-DNA είναι υπό διερεύνηση. Μέρος της έρευνας αυτής είναι ο καθορισμός ή όχι της ύπαρξης του Z-DNA in vivo και οι πληροφορίες που αυτό μεταφέρει και μεταβιβάζει. Θεωρείται (αν και όπως είπαμε είναι υπό διερεύνηση) ότι το Z-DNA ελέγχει τη υπερσυσπείρωση του DNA των ευκαρυωτικών κυττάρων και έτσι (κατά τη μεταγραφή) διευκολύνεται η έκφραση των γονιδίων, χαλαρώνοντας την αρνητική υπερελίκωση. Υπό έρευνα είναι επίσης η σχέση του Z-DNA με τον γενετικό ανασυνδυασμό του DNA. Τέλος εικάζεται ότι η δομή Z μπορεί να επηρεάσει τη δημιουργία νουκλεοσωμάτων: οι Z-DNA δομές δεν τυλίγονται εύκολα (ώστε να σχηματίσουν νουκλεοσώματα). Γνωρίζουμε ότι ορισμένες μόνο περιοχές του DNA τυλίγονται και σχηματίζουν νουκλεοσώματα, ενώ άλλες όχι. Έτσι υποθέτουμε πως αυτές οι περιοχές, που δεν σχηματίζουν, ίσως έχουν δομή Z^{12,13}.

4... H-DNA

Πρόκειται για δομή τριπλής έλικας. Μια τέτοια δομή παρουσιάζει προβλήματα που οι Watson & Crick είχαν επισημάνει ήδη από τη δεκαετία του '50. Όμως το 1963 ο K. Hoogsteen παρατηρεί κρυσταλλικές δομές τριπλής έλικας. Το 1985 οι Lyamichev, Frank – Kamenetskii και Mirkin προτείνουν τη δομή της τριπλής έλικας που προς τιμήν του Hoogsteen ονομάζουν H-DNA. Η δομή H δημιουργείται ως εξής:

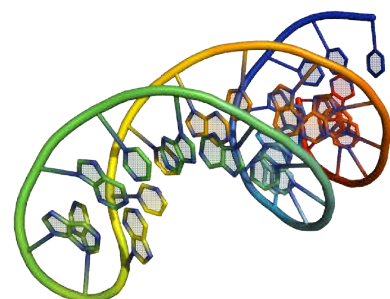
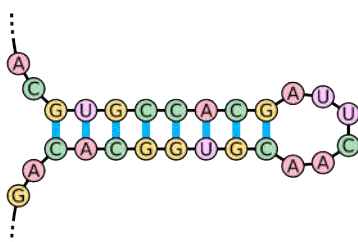
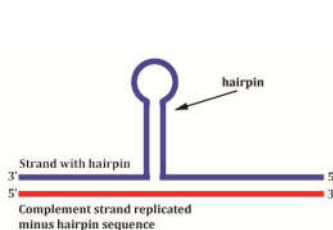
- Ένα τμήμα της δίκλωνης αλυσίδας του DNA είναι πλούσιο σε πυριμιδίνες (TCTCTC...) και το αντίστοιχο άλλο τμήμα είναι πλούσιο σε πουρίνες (AGAGAG...)
- Αν τα δύο τμήματα ανοίξουν, μπορεί το ένα να περιελιχθεί γύρω από ένα άλλο δίκλωνο τμήμα του μορίου
- Δεσμοί υδρογόνου σχηματίζονται (συμπληρωματικότητα των βάσεων) κατά μήκος της μεγάλης αύλακας (διαφορετικοί από αυτούς της B-DNA δομής)
- Έτσι σχηματίζεται η τριπλή έλικα¹⁴.



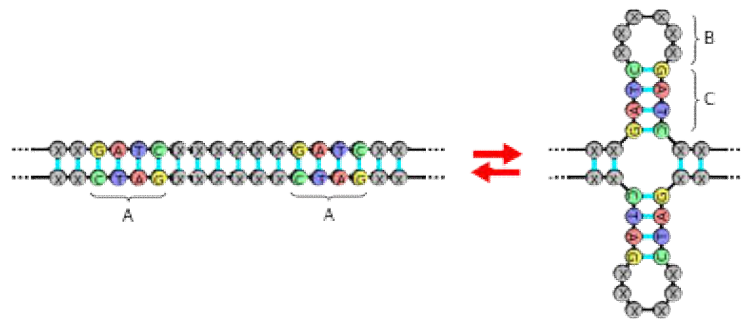
Η βιολογική σημασία αυτής της δομής έγκειται στο γεγονός ότι μπορεί να διακόψει τον πολυμερισμό του DNA καθώς επίσης και στον ενεργό ρόλο στην αντιγραφή του μορίου. Ίσως να ευθύνεται για μεταλλάξεις στα θηλαστικά, λόγω της γενετικής αστάθειας που προκαλεί στα επιδιορθωτικά ένζυμα ή της διακοπής λειτουργίας της DNA πολυμεράσης¹⁵.

5... Hairpin-DNA & Cruciform-DNA

Εδώ έχουμε τη δομή φουρκέτας (hairpin) που μετά καταλήγει στη σταυροειδή (cruciform) δομή. Αρχικά σχηματίζεται μια φουρκέτα: η δίκλωνη έλικα ανοίγει και το κάθε σκέλος αναδιπλώνεται σχηματίζοντας (με δεσμούς υδρογόνου) μια φουρκέτα.



Στη συνέχεια οι δύο φουρκέτες ενώνονται (πάλι με δεσμούς υδρογόνου) και σχηματίζουν τον “σταυρό”.



Η ενέργεια που απαιτείται γι’ αυτή τη διαδικασία προέρχεται και ενισχύεται από την αρνητική υπερσυσπείρωση του DNA¹⁶. Η βιολογική σημασία των σταυροειδών μορίων του DNA έχει να κάνει με τη δομή του νουκλεοσώματος, τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, την αντιγραφή και τον ανασυνδυασμό. Επίσης σχετίζεται με τη ανάπτυξη ορισμένων ασθενειών (σύνδρομο Werner, καρκίνος, κ.α.). Μελετάται επίσης η σχέση της σταυροειδούς δομής του DNA με τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιότητας¹⁷.

6... Άλλες Μορφές DNA

Άλλες μορφές DNA είναι:

Tetraplex ή G-quadruplex DNA: σχηματίζεται από τέσσερις αλυσίδες που περιπλέκονται στις ακμές παραλληλεπίπεδων τετραγώνων. Η δομή αυτή είναι πλούσια σε γουανίνη. Γονιδίωμα με μεγάλο ποσοστό από αυτή τη δομή, συμμετέχει στον ανασυνδυασμό, στη ρύθμιση της μεταγραφής και στη διατήρηση των τελομερών¹⁶.

S-DNA (Slipped): είναι αλληλουχίες του DNA που επαναλαμβάνονται και αποτελούντο 30% (περίπου) του γονιδιώματος του ανθρώπου. Χαρακτηρίζονται με τους όρους “minisatellites” και “microsatellites”¹⁶.

T-DNA: δομή όπου η έλικα επαναλαμβάνεται κάθε 8 bp ανά σπείρα. Απομονώθηκε πρώτη φορά στους βακτηριοφάγους T2, 4 και 6. Διαφοροποιείται μορφολογικά αρκετά από τις υπόλοιπες δομές¹⁸.

Name	Conformation	General Seq. Requirements	Sequence
Cruciform		Inverted Repeats	$\begin{array}{c} \text{TCGGTACCGA} \\ \text{AGCCATGGCT} \end{array}$
Triplex		(R•Y) _n Mirror Repeats	$\begin{array}{c} \text{AAGAGGGGAGAA} \\ \text{TTCTCC CCTCTT} \end{array}$
Slipped (Hairpin) Structure		Direct Repeats	$\begin{array}{c} \text{TCGGTTCGGT} \\ \text{AGCCAAGCCA} \end{array}$
Tetraplex		Oligo (G) _n Tracts	AG ₃ (T ₂ AG ₃) ₃ single strand
Left-handed Z-DNA		(YR•YR) _n	$\begin{array}{c} \text{CGCGTGC GTGTG} \\ \text{GCGCACGCACAC} \end{array}$

DNA: ΔΙΔΑΚΤΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ

Η κατανόηση της δομής του DNA μπορεί να γίνει με πολλούς τρόπους: με εικόνες, προσομοιώσεις, animation, video, 3D μοντέλα και με αναλογίες από την καθημερινή ζωή. Αν και οι μαθητές στα ελληνικά σχολεία μαθαίνουν μόνο την B-DNA δομή (Γ΄ Γυμνασίου και Β΄, Γ΄ Λυκείου), κάποια από τα εποπτικά μέσα που προαναφέραμε μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να δειχθούν (έστω πληροφοριακά) και οι άλλες δομές.

Φυσικά πριν από ένα μάθημα με θέμα το DNA θα πρέπει ο εκπαιδευτικός να εκκινήσει το ενδιαφέρον των μαθητών: το μυστήριο της ζωής, η μεταβίβαση των χαρακτηριστικών (κληρονομικότητα), η λειτουργία του οργανισμού, ακόμη και οι κυτταρικές λειτουργίες, οι μεταλλάξεις και η εξέλιξη. Αυτά είναι μερικά από τα θέματα που πρέπει να αναφερθούν ώστε να γίνει κατανοητή, από την αρχή της διδακτικής ώρας, η σπουδαιότητα του θέματος που λέγεται DNA.

Σχετικά με τα διάφορα τμήματα της θεωρίας του DNA μπορούμε να έχουμε αντίστοιχα διδακτικά ανάλογα:

- Για την διπλή έλικα, η γυριστή σκάλα που υπάρχει σε πολλά σπίτια. Μπορεί να είναι δεξιόστροφη ή αριστερόστροφη, με τις κουπαστές να αντιστοιχούν στον κορμό του DNA (πεντόζες και φωσφορικά οξέα) και τα σκαλοπάτια να αντιστοιχούν στα ζεύγη των βάσεων (AT και CG).
- Επίσης μπορούμε να δείξουμε την διπλή έλικα σε 3D μοντέλο (που όλα τα σχολικά εργαστήρια διαθέτουν)
- ή ακόμη να κατασκευάσουμε ένα με απλά υλικά. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι κατασκευής της διπλής έλικας με απλά υλικά. Θα αναφερθούμε όμως σε έναν που αρχικά προοριζόταν για κάτι άλλο (!). Πρόκειται για μια κατασκευή από καλαμάκια και κολλητική ταινία^{19,20} που αν συστραφεί δίνει την εικόνα

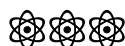


των βάσεων, όπως αυτές εμφανίζονται στη διπλή έλικα του DNA. Μια πιο εξελιγμένη μορφή είναι αυτή του φυσικού Ηλία Καλογήρου, όπου με τα “μπαλάκια”

φαίνεται καθαρότερα και ο κορμός των δύο αλυσίδων. Να πούμε τέλος ότι οι παραπάνω συσκευές εξυπηρετούν τη διδασκαλία των κυμάτων (διάδοση, ανάκλαση, αλλαγή ταχύτητας, στάσιμα), αλλά στην στατική τους (συστρεμμένη) μορφή, δίνουν ένα “ωραιότατο” DNA!

- Σχετικά με τον συνδυασμό των βάσεων AT, GC μπορούμε (όπως αναφέρεται στο βίντεο²¹ “DNA” στην πύλη *Φωτόδεντρο*) να χρησιμοποιήσουμε τέσσερα γράμματα (μ, ε, ρ, α) και να ζητήσουμε από τους μαθητές να φτιάξουν λέξεις με όλους τους συνδυασμούς. Από αυτούς τους συνδυασμούς θα προκύψουν η “μέρα”, το “ρέμα”, το “έρμα” που έχουν νόημα, αλλά και οι “εμρα”, “μραε”, “εραμ” κ.α. που δεν έχουν κανένα νόημα. Οι συνδυασμοί που δίνουν νόημα είναι οι τυχαίες μεταλλάξεις που οδήγησαν σε βιώσιμα είδη, ενώ οι άλλοι συνδυασμοί αντιστοιχούν σε μεταλλάξεις οργανισμών που δε επιβίωσαν. Ίσως καλύτερα να χρησιμοποιήσουμε συλλαβές αντί για γράμματα.
- Για την αναδίπλωση που «πακετάρει» το DNA στα στενά όρια του κυτταρικού πυρήνα ή την αφυδάτωση του A-DNA, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε δύο κλωστούλες ως τα υδρόφιλα μέρη του σκελετού της διπλής έλικας, τα οποία αναδιπλώνοντας τα, μπορούμε να τα κάνουμε να καταλαμβάνουν πολύ – πολύ μικρό χώρο.
- Επίσης αν πάρουμε μια κλωστούλα και τη στρίψουμε αρκετά, κατά μήκος, και στη συνέχεια την αφήσουμε ελεύθερη, μπορεί να δούμε ότι καθώς αποσυστρέφεται δημιουργούνται δομές όπως η hairpin-DNA.
- Φυσικά υπάρχουν πολλά λογισμικά που μπορούν οι μαθητές να χρησιμοποιήσουν (πχ “Βιολογία Α΄ & Γ΄ Γυμνασίου” του ΙΕΠ) αλλά και πάρα πολλά video στο διαδίκτυο. Μια αναζήτηση στο youtube με τις λέξεις «DNA Structure» θα μα δώσει πληθώρα προτάσεων. Ενδεικτικά αναφέρουμε το “What is DNA and how does it work?”²² που έχει και ελληνικούς υπότιτλους.
- Για τις κατώτερες τάξεις υπάρχουν και τραγουδάκια (στα αγγλικά) σχετικά με το DNA. Εδώ βέβαια, οι φίλοι μας οι Αμερικανοί το έχουν παρακάνει... δυστυχώς υπάρχουν τραγούδια^{23,24} για τη δομή του DNA, με όλη την πληροφορία που απαιτεί η Γ΄ Λυκείου. Η μορφή, η μελωδία και ο τρόπος κατασκευής των στοιχείων, όμως, είναι τέτοιος που παραπέμπει σε ηλικίες Δημοτικού. Έτσι ο μαθητής του Λυκείου δεν μπορεί να το παρακολουθήσει (γιατί τον πιάνουν τα γέλια) ενώ ο μαθητής του Δημοτικού, απλά, δεν καταλαβαίνει τίποτα!!!

- [1] Ι. Γεωργιάτσος, «Αρχές Βιοχημείας», τόμος Β, *ΕΑΠ*, 1999, σελ.166
- [2] Α. Παπουτσή, «Βιολογία – Γενετική», *ΑΤΕΙΘ*, 2010, σελ. 4-6
- [3] <https://writescience.wordpress.com/tag/wonder>
- [4] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648652>
- [5] J. Berg , J. Tymoczko, L.Stryer, «Biochemistry», 6nd edition, *W.H.Freeman & Co, New York*, 2007, σελ. 783-788
- [6] Β. Αλέπορος-Μαρίνος, κ.α., «Βιολογία, Θετικής κατ/σης, Γ' Λυκείου», *ΟΕΔΒ*, 2012, σελ. 18-19
- [7] Ρ. Karlson, «Βιοχημεία», *Λίτσας*, 1984, σελ.125
- [8] J. Berg , J. Tymoczko, L.Stryer, «Βιοχημεία, Τόμος Ι», *ΠΕΚ*, 2006, σελ. 132,133
- [9] J. Berg , J. Tymoczko, L.Stryer, «Βιοχημεία, Τόμος ΙΙ», *ΠΕΚ*, 2006, σελ. 841-844
- [10] Τ. Ohyama, «DNA conformation and transcription», *Springer*, 2005, σελ. 3-17
- [11] [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=nature+1970+228\(5277\)+1166-9](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=nature+1970+228(5277)+1166-9)
- [12] R. Sinden, «DNA Structure and Function», *Academic Press*, 1994, σελ. 207-213 ([link](#))
- [13] Α. Herbert, Α. Rich, «Left-handed Z-DNA: structure and function», *Genetica*, 1999, 106, 1, σελ. 37-47
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.461.3509&rep=rep1&type=pdf>
- [14] <http://ase.tufts.edu/biology/labs/mirkin/documents/1994AnnRevBBS-Mirkin.pdf>
- [15] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC518777/>
- [16] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3017512/>
- [17] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3176155/>
- [18] R. Sinden, «DNA Structure and Function», *Academic Press*, 1994, σελ. 30 ([link](#))
- [19] <http://www.arvindguptatoys.com/toys/waves.html>
- [20] <https://www.youtube.com/watch?v=IIF8sdHTqaU>
- [21] <http://photodentro.edu.gr/video/r/8522/635?locale=el>
- [22] <https://www.youtube.com/watch?v=zwibgNGe4aY>
- [23] <https://www.youtube.com/watch?v=wdhL-T6tQco>
- [24] <https://www.youtube.com/watch?v=QDK-rPz9VbI>



Το DNA είναι ένα νουκλεϊκό οξύ. Μπορεί να πάρει διάφορες μορφές, όμως η πιο διαδεδομένη είναι η B-DNA δομή που περιγράφηκε αρχικά από τους Watson & Crick. Αποτελείται από μια δίκλωνη δεξιόστροφη έλικα νουκλεοτιδίων (αποτελούμενα από πεντόζες και φωσφορικά οξέα) που στο εσωτερικό της ενώνεται με κάθετα ζεύγη βάσεων [πουρίνες: αδενίνη (A), γουανίνη (G) και πυριμιδίνες: θυμίνη (T), κυτοσίνη (C)]. Οι βάσεις ενώνονται πάντα σε ζεύγη A=T και G=C (δύο και τρεις δεσμοί υδρογόνου, αντίστοιχα) και είναι υδρόφοβες. Οι δύο αλυσίδες (έλικες) είναι αντιπαράλληλες (5'-3' και 3'-5') και κατά μήκος τους εμφανίζονται δύο αύλακες (η μεγάλη και η μικρή). Είναι υδρόφιλες. Υπάρχουν όμως και άλλες δομές εκτός της B. Τέτοιες είναι:

A-DNA: δεξιόστροφη δίκλωνη δομή που προκύπτει από τη αφυδάτωση του DNA. Είναι πλατύτερη και οι βάσεις παρουσιάζουν κλίση σε σχέση με τον άξονα. Η μικρή αύλακα είναι σχεδόν ανύπαρκτη. Μια ενδιαφέρουσα ιδιότητα της δομής αυτής είναι η αντοχή της στην UV ακτινοβολία.

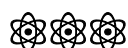
Z-DNA: η μόνη αριστερόστροφη δίκλωνη δομή. Οι βάσεις βρίσκονται σε μεγαλύτερη απόσταση (δομή υψηλής ενέργειας). Οφείλει το όνομά της στη ζικ-ζακ εικόνα που ακολουθούν οι πεντόζες και τα φωσφορικά στον σκελετό της. Ο βιολογικός της ρόλος είναι υπό διερεύνηση και εικάζεται ότι επηρεάζει τη δημιουργία των νουκλεοσωμάτων.

H-DNA: είναι μια τριπλή έλικα (το όνομά της το πήρε από τον K. Hoogsteen). Δημιουργείται όταν η κλασική διπλή έλικα σπάσει και ένα τμήμα της περιελιχτεί γύρω από κάποιο κοντινό τμήμα της διπλής έλικας. Μπορεί να διακόψει τον πολυμερισμό του DNA, παίζει ρόλο στην αντιγραφή και ίσως ευθύνεται για κάποιες μεταλλάξεις.

Hairpin/Cruciform-DNA: αρχικά η δίκλωνη αλυσίδα χαλαρώνει και μια δομή φουρκέτας δημιουργείται με δεσμούς υδρογόνου. Δύο φουρκέτες ενώνονται και δημιουργείται η σταυροειδής δομή του DNA. Σχετίζεται με τη δομή του νουκλεοσώματος, τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, την αντιγραφή και τον ανασυνδυασμό.

Άλλες μορφές DNA είναι οι: Tetraplex ή G-quadruplex (τέσσερις αλυσίδες στις ακμές παραλλήλων τετραγώνων), Slipped ή S-DNA (αλληλουχία επαναλαμβανόμενων DNA) T-DNA (η έλικα επαναλαμβάνεται κάθε 8 bp ανά σπείρα).

Η μελέτη του DNA είναι σήμερα η αιχμή της κυτταρικής βιολογίας και της βιοχημείας μιας και αποτελεί το καλύτερα υποσχόμενο όπλο της επιστήμης κατά ασθενειών που εξακολουθούν και μαστίζουν την ανθρωπότητα.



Θέμα 3

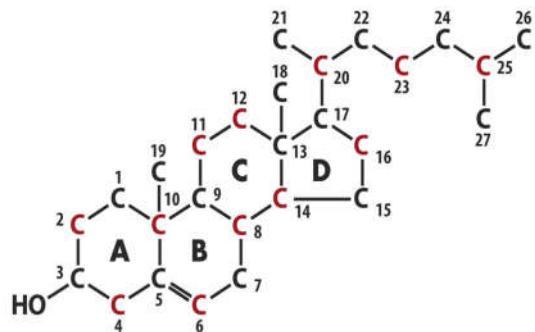
Βιοσύνθεση και βιολογική σημασία της χοληστερόλης. Να περιγραφεί μια πειραματική μέθοδος προσδιορισμού της σε βιολογικά υλικά.

Η χοληστερόλη ανήκει στη μεγάλη κατηγορία ενώσεων που λέγονται λιπίδια (όλες οι ενώσεις που εκχυλίζονται από βιολογικές πηγές με μη πολικούς διαλύτες: $R-O-R'$, C_6H_6 , $CHCl_3$, κ.α.). Τα λιπίδια διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

- Λιπαρά οξέα (τα γνωστά λίπη)
- Φωσφολιπίδια
- Γλυκολιπίδια
- Αλειφατικές αλκοόλες και κεριά (εστέρες)
- Παράγωγα του ισοπρενίου

Στην τελευταία κατηγορία έχουμε τις κατηγορίες: α) τερπένια, β) καροτένια και γ) στεροειδή. Τα στεροειδή αποτελούν μια πολύ σημαντική κατηγορία λιπιδίων αφού βρίσκονται σε όλους τους ευκαρυωτικούς οργανισμούς ως συστατικά των μεμβρανών και ως λειτουργικά μόρια (ορμόνες, ...).

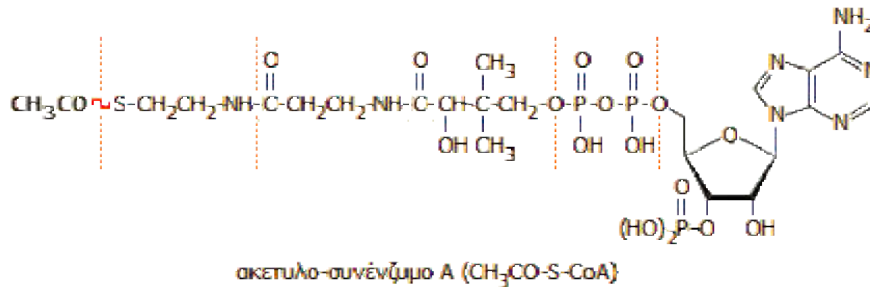
Το, σε μεγαλύτερο ποσοστό στους ζωικούς οργανισμούς, στεροειδές είναι η χοληστερόλη (ή χοληστερίνη ή χολεστερόλη ή χολεστερίνη)¹. Αποτελείται από τέσσερις συνδεδεμένους δακτυλίους υδρογονανθράκων (στεροειδής πυρήνας) και μια διακλαδισμένη αλυσίδα με 8 άνθρακες (στον άνθρακα 17 του 4^{ου} δακτυλίου). Είναι ένα μόριο με συνολικά 27 άνθρακες (C_{27}).



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

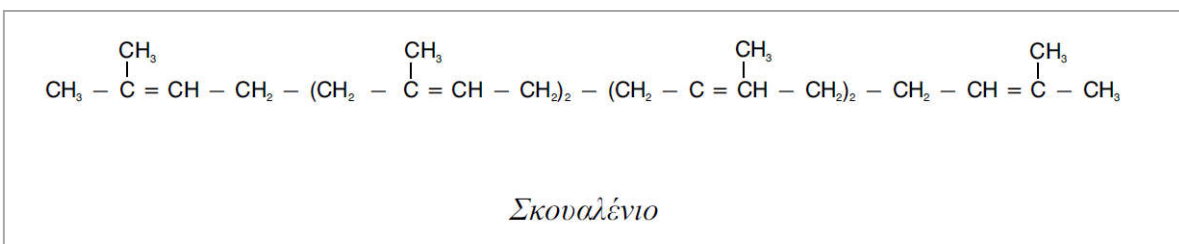
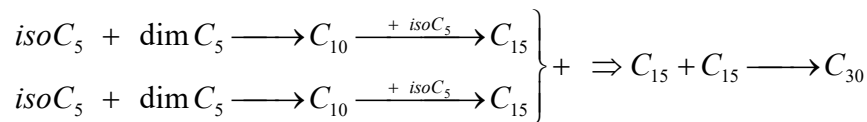
Η χοληστερόλη συντίθεται από τα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού, κυρίως όμως η σύνθεσή της πραγματοποιείται στο ήπαρ και στο λεπτό έντερο. Ένα πολυπρενοειδές μόριο με 6 ισοπρενοειδείς μονάδες, που ονομάζεται σκουαλένιο αποτελεί την πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση της χοληστερόλης. Ένα ειδικό ένζυμο κυκλοποιεί το σκουαλένιο και δημιουργείται μια πρόδρομη στεροειδής ένωση. Τελικά, μετά από (περίπου) 20 ενζυμικές αντιδράσεις προκύπτει η χοληστερόλη². Αλλά ας δούμε τη διαδικασία³ πιο αναλυτικά:

❖ **1^ο Στάδιο:** [στο κυτταροδιάλυμα] σύνθεση του πυροφωσφορικού ισοπεντυλίου: από τα συνένζυμα ακέτυλο-CoA και ακετοακετυλο-CoA σχηματίζεται το 3υδροξυ-3μεθυλογλουτάρυλο-CoA (HMGCoA) σε δύο στάδια (με τη βοήθεια των ενζύμων θειολάσης και συνθετάσης).



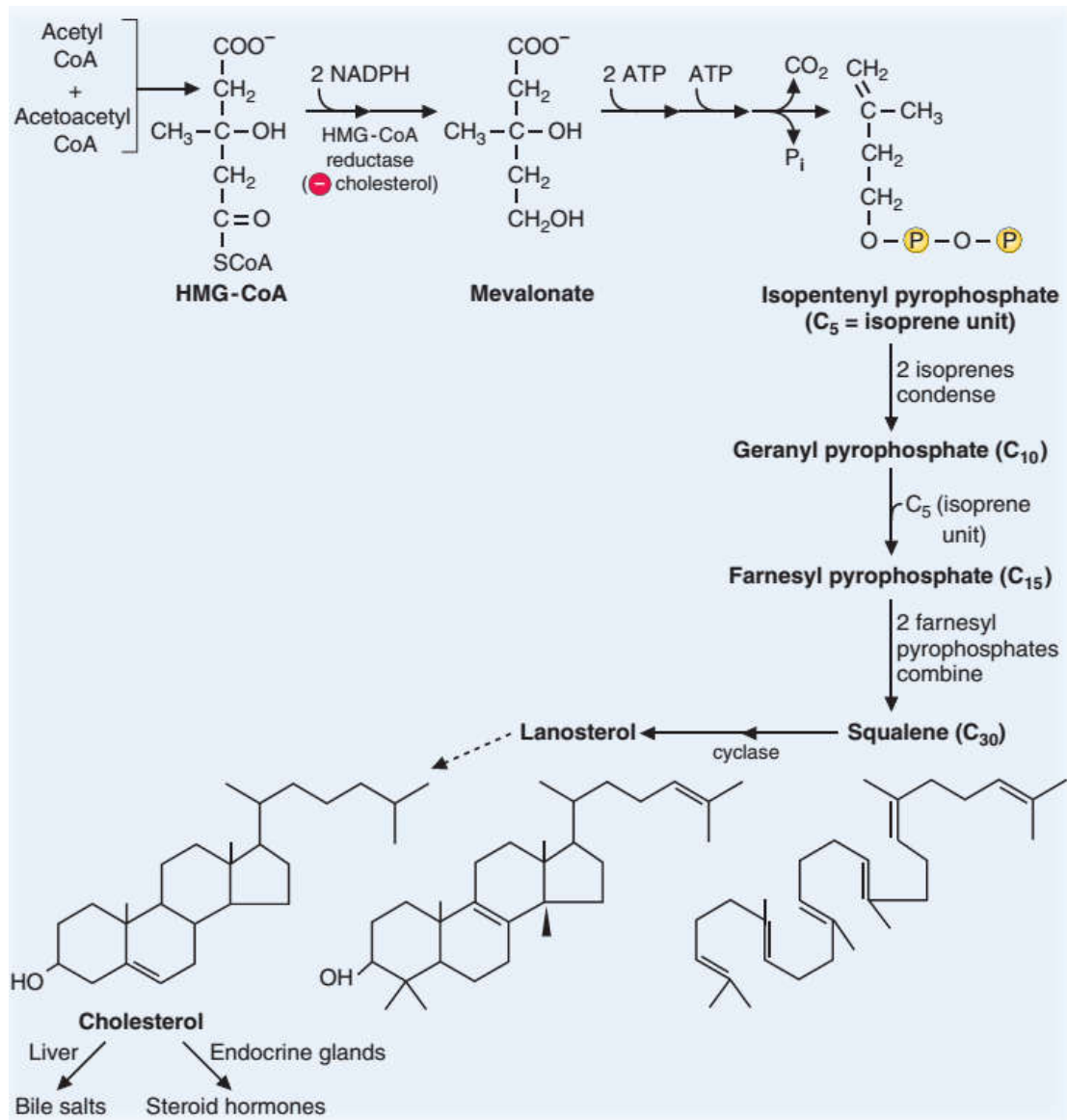
Στη συνέχεια αυτό, μετατρέπεται σε μεβαλονικό οξύ. Το ένζυμο που κάνει την κατάλυση είναι η HMG-CoA αναγωγή. Στη συνέχεια το μεβαλονικό οξύ μετατρέπεται σε 3-πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο σε τρεις διαδοχικές αντιδράσεις που απαιτούν ATP.

❖ **2^ο Στάδιο:** [στο ενδοπλασματικό δίκτυο] στη συνέχεια το πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο ισομερίζεται σε πυροφωσφορικό διμεθυλαλλήλιο (dimethylallyl). Τα δύο αυτά μόρια συμπυκνώνονται ώστε να δώσουν σταδιακά το σκουαλένιο (30 άτομα άνθρακα, C₃₀). Η διαδικασία είναι:



❖ **3^ο Στάδιο:** [στο ενδοπλασματικό δίκτυο] τελικά το σκουαλένιο κυκλοποιείται: πρώτα ενεργοποιείται με μετατροπή σε 2,3-οξειδοσκουαλένιο (αντίδραση που χρησιμοποιείται O₂ και NADPH). Το οξειδοσκουαλένιο στη συνέχεια κυκλοποιείται σε λανοστερόλη (C₃₀), η οποία στη συνέχεια (με αποβολή 3 ατόμων άνθρακα υπό τη μορφή: HCOOH+2CO₂) και σε 19 στάδια μετατρέπεται (επιτέλους!) σε χοληστερόλη (C₂₇).

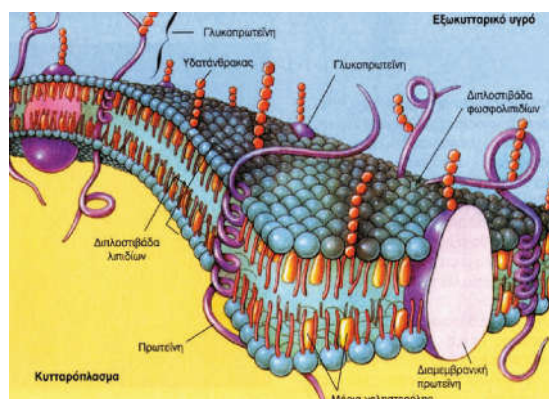
Συνοπτικά, τα στάδια βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, όπως περιγράφονται παραπάνω, φαίνονται στο επόμενο διάγραμμα⁴:



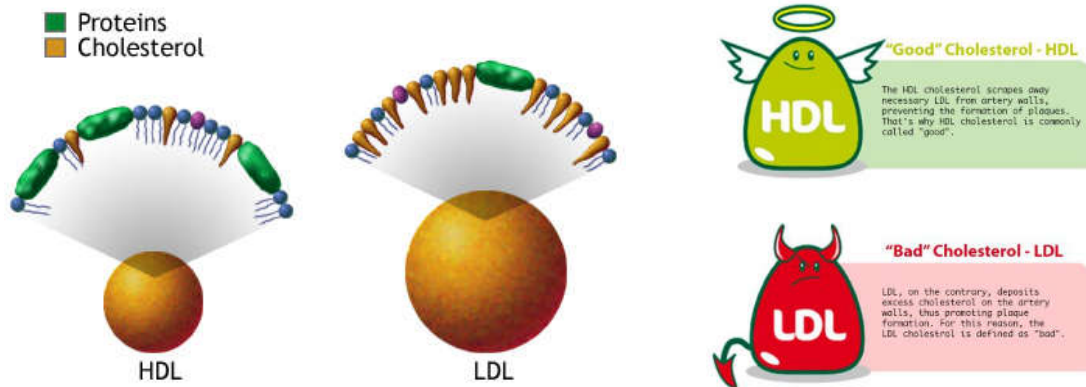
ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

Η σημασία του μορίου της χοληστερόλης για τη διατήρηση της ζωής είναι μεγάλη. Στο ευρύ κοινό ο όρος “χοληστερόλη - χοληστερίνη” έχει περάσει ως κάτι κακό για τον οργανισμό. Ας ξεκαθαρίσουμε, λοιπόν, τι συμβαίνει:

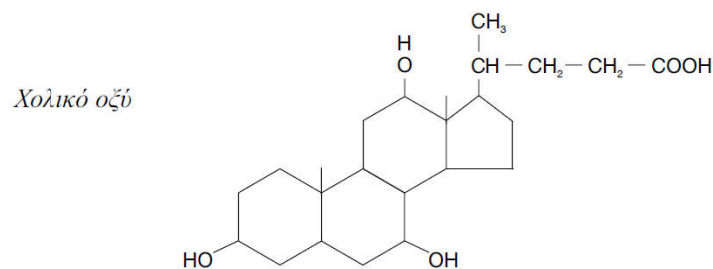
1. Χρησιμεύει στη διασύνδεση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, τη σταθερότητα και τη ρευστότητά της⁵.



Μεταφέρεται με τη μορφή χαμηλής (Low) περιεκτικότητας (Density) λιποπρωτεΐνης (Lipoprotein), γνωστή και ως LDL (η “κακή” χοληστερίνη). Μετά τον κυτταρικό θάνατο, η απελευθερωθείσες ποσότητες χοληστερόλης (τα περίσσια ποσά) πηγαίνουν στο ήπαρ με την HDL (“καλή” χοληστερόλη), δηλαδή με υψηλής (High) περιεκτικότητας (Density) λιποπρωτεΐνη (Lipoprotein)⁶.



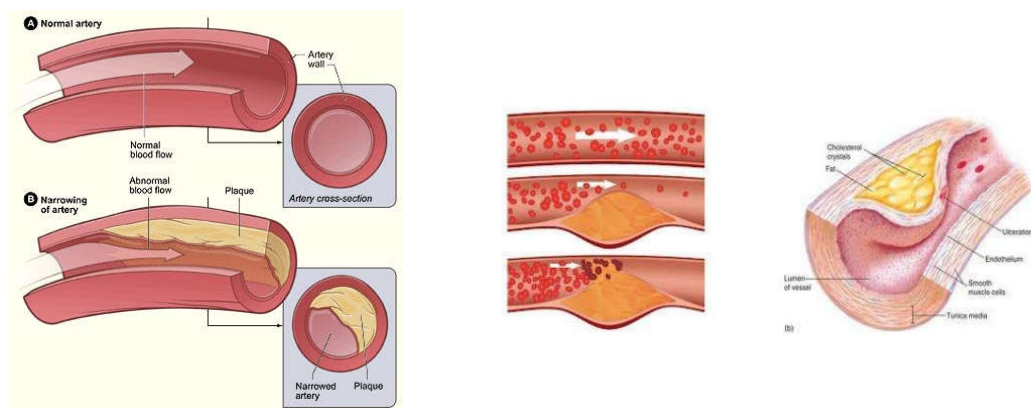
2. Από τη χοληστερόλη προέρχονται οι φυλετικές και οι φλοιοεπινεφριδικές ορμόνες. Ο οργανισμός μικραίνει και οξειδώνει την πλάγια αλυσίδα. Στη συνέχεια προσθέτει ένα ή περισσότερα υδροξύλια στον στεροειδή δακτύλιό της. Έτσι μετατρέπει την χοληστερόλη σε χολικά οξέα (μεταβολική τύχη της χοληστερόλης). Τα χολικά οξέα δημιουργούν υποκατεστημένα αμίδια με ταυρίνη ή γλυκίνη και αποβάλλονται μέσω της χολής, ως χολικά άλατα νατρίου ή καλίου⁷.



3. Η πιο κατανοητή, από εμάς, φυσιολογική δραστηριότητα της HDL είναι η ικανότητά της στην προώθηση της επιπλέον χοληστερόλης από τους περιφερειακούς ιστούς και η μεταφορά της στο ήπαρ. Ο μηχανισμός αυτός πιστεύεται ότι προστατεύει τον οργανισμό από την αθηροσκλήρωση. Τα επίπεδα της HDL μεταβάλλονται όταν υπάρχουν διαταραχές στο ανοσολογικό σύστημα όπως η νόσος του Crohn, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σκλήρυνση κατά πλάκας κ.α. Η HDL φαίνεται ότι μπορεί να είναι ικανή να διαφοροποιεί την περιεχόμενη χοληστερόλη στις στοιβάδες των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης⁸.

4. Στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία (γενετική ανωμαλία που οφείλεται σε μια μετάλλαξη) υπάρχει σημαντικά αυξημένη χοληστερόλη και LDL στο πλάσμα. Έτσι η χοληστερόλη επικάθεται σε διάφορους ιστούς. Οζίδια χοληστερόλης (ξανθώματα) εμφανίζονται σε δέρμα και τένοντες. Η περίσσια LDL οξειδώνεται και οι οξειδωμένες LDL προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα κύτταρα του ανοσοποιητικού και σχηματίζουν αφρώδη κύτταρα. Τα αφρώδη κύτταρα με τη σειρά τους παγιδούνται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων και σχηματίζονται αθηροσκληρωτικές πλάκες. Έχουμε στένωση των αορτών με ακραία συνέπεια την καρδιακή προσβολή.

Η απουσία ή η ανεπάρκεια λειτουργικών υποδοχέων LDL είναι η μοριακή βλάβη στις περισσότερες περιπτώσεις οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας⁹.

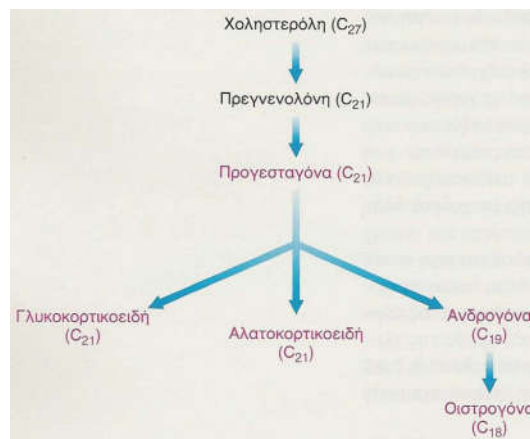


5. Χρησιμοποιείται για την παραγωγή στεροειδών, συμπεριλαμβανομένων και των ορμονών φύλου (τεστοστερόνη, οιστρογόνα, κορτιζόλη). Για τη σύνθεση των στεροειδών (στον επινεφριδικό φλοιό) το 80% της χοληστερόλης που απαιτείται λαμβάνεται από τους δέκτες που δεσμεύουν την LDL. Πρόσφατα έχει δείχθει ότι και η HDL μπορεί να δεσμευτεί από τα επινεφριδικά κύτταρα.

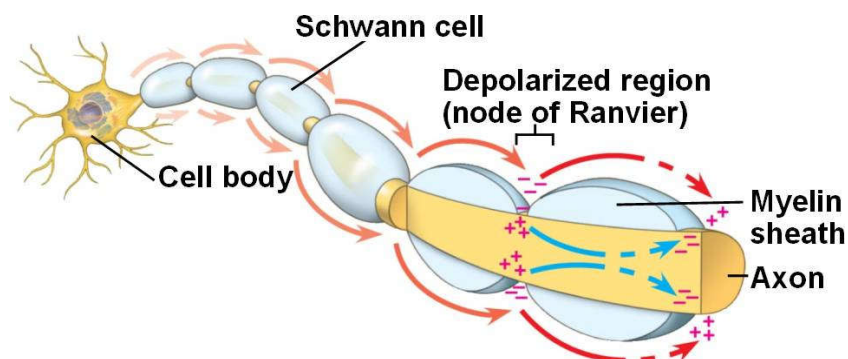
Η χοληστερόλη αποτελεί πρόδρομο για τη σύνθεση των παρακάτω στεροειδών ορμονών:

- Προγεστερόνη (προετοιμασία μήτρας για την εμφύτευση του εμβρύου και συντήρηση της εγκυμοσύνης)
- Γλυκοκορτικοειδείς (πχ κορτιζόλη) (σχηματισμός γλυκογόνου, υποβάθμιση λιπών και πρωτεϊνών, αναστολή φλεγμονώδους αντίδρασης).
- Μεταλλοκορτικοειδείς (πχ προ-αλδοστερόνη) (επίδραση στους άνω σωληνίσκους των νεφρών για αύξηση του Na^+ και αποβολή K^+ και H^+).
- Ανδρογόνα (ανάπτυξη δευτερογενών χαρακτηριστικών αρσενικού φύλου)

- Οιστρογόνα (ανάπτυξη δευτερογενών χαρακτηριστικών θηλυκού φύλου και έμμηνου κύκλου)¹⁰.



6. Αποτελεί συστατικό του περιβλήματος της μυελίνης των νευραξόνων των νευρώνων. Παίζει λοιπόν μονωτικό ρόλο ώστε να μην “βραχυκυκλώνεται” η νευρική ώση. Επίσης ρυθμίζει την έξοδο της μεμβρανικής πρωτεΐνης P0 από το ενδοπλασματικό δίκτυο, που είναι απαραίτητη για την περιφερειακή συμπίεση της μυελίνης γύρω από τους νευράξονες¹¹.



7. Είναι πρόδρομος της βιταμίνης D, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του μεταβολισμού του φωσφόρου και του ασβεστίου. Η έλλειψη βιταμίνης D προκαλεί ραχίτιδα στα παιδιά και οστεομαλάκυνση στους ενήλικους¹².

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΛΙΚΑ

Ο προσδιορισμός της χοληστερόλης μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορες μεθόδους: αεριοχρωματογραφικός προσδιορισμός¹³, αντίδραση Lieberman – Burchard (χημική μέθοδος) και η παραλλαγή της κατά Abell – Kendall, αντίδραση Fe^{3+} με οξύ, ενζυμική μέθοδος Roeschlau – Allain^{14,15}.

Εδώ θα αναφερθούμε σε μια άλλη μέθοδο: την “**Ραδιοϊσοτοπική Αραίωση**”¹⁶:

Η ανάμιξη μιας ραδιενεργού ουσίας με την ομόλογή της, μη ραδιενεργό, μειώνει τη ποσότητα ραδιενέργειας ανά γραμμάριο (αραίωση ραδιενεργού υλικού με το μη

ραδιενεργό). Αν μετρήσουμε την ελάττωση (ανά γραμμάριο) της ραδιενέργειας, μπορούμε στη συνέχεια να υπολογίσουμε την ποσότητα της ουσίας που αραιώνει το δείγμα.

- Έστω ότι έχουμε ραδιενεργό ουσία C* με ραδιενέργεια A_0 και μάζα W_0 .
- Υπολογίζουμε την ειδική δραστηριότητα S_0 της ουσίας ως: $S_0 = A_0/W_0$.
- Έστω ότι διαθέτουμε επίσης την ίδια ουσία στη μη ραδιενεργό μορφή της C με μάζα W_u (χωρίς ραδιενέργεια: $A_u = 0$, άρα $S_u = 0$).
- Αναμιγνύουμε τις C* και C και η ολική ραδιενέργεια θα είναι πάλι A_0 (αφού $A_u = 0$) ενώ η μάζα θα έχει γίνει $W_0 + W_u$.
- Υπολογίζουμε τη νέα ειδική δραστηριότητα: $S_1 = A_0/(W_0 + W_u)$.
- Γνωρίζοντας τα A_0 και W_0 και μετρώντας την S_1 υπολογίζουμε την τιμή W_u ως εξής:

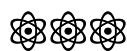
$$\bullet S_1 = \frac{A_0}{W_0 + W_u} \Rightarrow W_0 + W_u = \frac{A_0}{S_1} \Rightarrow W_u = \frac{A_0}{S_1} - W_0 \quad (1)$$

$$\bullet S_0 = \frac{A_0}{W_0} \Rightarrow A_0 = S_0 \cdot W_0 \quad (2)$$

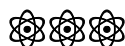
$$(1)/(2): W_u = \frac{S_0 \cdot W_0}{S_1} - W_0 \Rightarrow W_u = W_0 [S_0 / S_1 - 1]$$

Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δεν απαιτείται διαχωρισμός της ολικής μάζας ($W_0 + W_u$) για τη μέτρηση της S_1 . Εφόσον η ραδιενεργός ουσία C* και η μη ραδιενεργός μορφή της C έχουν το ίδιο χημικό τύπο και (αν έχουν αναμιχθεί πλήρως) η S_1 δεν εξαρτάται από την ποσότητα της ουσίας που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της. Έτσι απομονώνοντας ένα μέρος της ουσίας σε καθαρή μορφή, προσδιορίζουμε την ποσότητα της ραδιενεργού ουσίας.

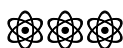
Πειραματικά λοιπόν, χρησιμοποιούμε τη μέθοδο για τον προσδιορισμό της χοληστερόλης (C) σε ένα φυσικό ή τεχνητό μίγμα λιπιδίων, χωρίς να γνωρίζουμε την επιμέρους σύνθεση. Η απομόνωση της χοληστερόλης γίνεται με πολλούς τρόπους, συγκεκριμένα όμως γίνεται με διγλιτονίνη. Η διγλιτονίνη σχηματίζει ένα ειδικό σύμπλοκο με τη χοληστερόλη (και γενικά με τις 3β-στερόλες). Παρατηρείται καθίζηση του συμπλόκου στο μίγμα με μη πολικούς διαλύτες. Το ίζημα εκπλαίνεται και προκύπτει αρκετά καθαρό για τον προσδιορισμό της ειδικής δραστηριότητας της χοληστερόλης.



- [1] Ι. Γεωργιάτσος, «Αρχές Βιοχημείας», *ΕΑΠ*, 1999, σελ.80-84
- [2] Ι. Γεωργιάτσος, «Αρχές Βιοχημείας», *ΕΑΠ*, 1999, σελ. 116
- [3] J. Tymoczko, J. Berg, L.Stryer, «Biochemistry, a short course», 2nd edition, *W.H.Freeman & Co, New York*, 2013, σελ. 503-506
- [4] M. Lieberman, R. Ricer, «Biochemistry, Molecular Biology & Genetics», 6th edition, *Wolters-Kluwer*, 2014, σελ 244
- [5] Α. Καψάλης, Ι.Ε. Μπουρμπουχάκης, Β. Περάκη, Σ. Σαλαμαστράκης, «Βιολογία, Γεν. Παιδείας, Β΄ Λυκείου», *ΙΤΥΕ Διόφαντος*, 2014, σελ. 38, 48, 49
- [6] J. Berg , J. Tymoczko, L.Stryer, «Biochemistry», 6nd edition, *W.H.Freeman & Co, New York*, 2007, σελ. 744-745
- [7] Ι. Γεωργιάτσος, «Αρχές Βιοχημείας», *ΕΑΠ*, 1999, σελ. 90
- [8] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26/#A461>
- [9] J. Berg , J. Tymoczko, L.Stryer, «Βιοχημεία, Τόμος ΙΙ», *ΠΕΚ*, 2006, σελ. 824
- [10] J. Berg , J. Tymoczko, L.Stryer, «Βιοχημεία, Τόμος ΙΙ», *ΠΕΚ*, 2006, σελ. 826
- [11] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19439587>
- [12] J. Berg , J. Tymoczko, L.Stryer, «Βιοχημεία, Τόμος ΙΙ», *ΠΕΚ*, 2006, σελ. 831-832
- [13] http://hellas.teipir.gr/thesis/trofima/ximikes_analyseis/ximikes_analyseis_08.htm
- [14] Κ. Σεφεριάδης, «Εγχειρίδιο Κλινικής Βιοχημείας», *Παν/μιο Ιωαννίνων*, 2005, σελ. 246-252
- [15] http://users.teiath.gr/petef/Web_Lessons/Lessons/Clinical_Chemistry/Hitachi_Intructions/Chol.pdf
- [16] J. Clark, R. Sweitzer, «Πειραματική Βιοχημεία», *ΠΕΚ*, 2010, σελ.189-191



Η χοληστερόλη (ή χοληστερίνη) είναι ένα μόριο με τέσσερις δακτυλίους υδρογονανθράκων και μια διακλαδισμένη αλυσίδα και συνολικά 27 άνθρακες (C₂₇). Συντίθεται από τα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού, αλλά κυρίως στο ήπαρ και στο λεπτό έντερο. Η διαδικασία βιοσύνθεσής της αποτελείται από τρία στάδια. 1^ο Στάδιο: από τα συνένζυμα ακέτυλο-CoA και ακετοακετυλο-CoA σχηματίζεται το 3υδροξυ-3μεθυλογλουτάρυλο-CoA και στη συνέχεια αυτό, μετατρέπεται σε μεβαλονικό οξύ. Το μεβαλονικό μετατρέπεται σε 3-πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο σε τρεις διαδοχικές αντιδράσεις που απαιτούν ATP. 2^ο Στάδιο: ισομερισμός του ισοπεντενύλιου σε διμεθυλαλλήλιο και συμπύκνωση των δύο σταδιακά προς σκουαλένιο (C₃₀) με τη διαδικασία: $[isoC_5 + dimC_5 \longrightarrow C_{10} \xrightarrow{+ isoC_5} C_{15}] \times 2 \longrightarrow C_{30}$. 3^ο Στάδιο: οξείδωση του σκουαλενίου σε οξειδοσκουαλένιο, κυκλοποίηση του οξειδοσκουαλενίου προς λανοστερόλη (C₃₀), η οποία στη συνέχεια (με αποβολή 3 ατόμων άνθρακα) και 19 στάδια, μετατρέπεται σε χοληστερόλη (C₂₇). Η βιολογική σημασία της χοληστερόλης είναι μεγάλη. Ενδεικτικά αναφέρουμε: 1) Χρησιμεύει στη διασύνδεση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, στη σταθερότητα και τη ρευστότητά της. Μεταφέρεται με τη μορφή HDL και LDL. 2) Από αυτήν προέρχονται οι φυλετικές και φλοιοεπινεφριδικές ορμόνες. Επίσης μετατρέπεται σε χολικά οξέα. 3) Η HDL μεταφέρει την επιπλέον χοληστερόλη στο ήπαρ, μηχανισμός που προστατεύει από την αθηροσκλήρωση. 4) Σημαντικά αυξημένη χοληστερόλη και LDL στο πλάσμα προκαλείται στην οικογενή χοληστερολαιμία. Η χοληστερόλη επικάθεται στους ιστούς, η οξείδωση της LDL σχηματίζει αφρώδη κύτταρα και τελικά δημιουργούνται στα αγγεία αθηροσκληρωτικές πλάκες. Έχουμε στένωση των αορτών με πιθανότητα καρδιακού επεισοδίου. 5) Χρησιμοποιείται στην παραγωγή στεροειδών, όπως και ορμονών φύλου (τεστοστερόνη, προγεστερόνη, οιστρογόνα, ανδρογόνα, κορτιζόλη, προ-αλδοστερόνη). 6) Αποτελεί συστατικό του περιβλήματος της μυελίνης, ουσίας που μονώνει τους νευράξονες των νευρώνων. 7) Είναι πρόδρομος για το σχηματισμό της βιταμίνης D. Πειραματικά η χοληστερόλη προσδιορίζεται με πολλές μεθόδους. Μία από αυτές είναι η ραδιοϊσοτοπική αραίωση. Σε αυτήν αραιώνουμε μια ποσότητα ραδιενεργού χοληστερόλης με τη μη ραδιενεργό μορφή της. Μετρώντας την ειδική δραστηριότητα του μίγματος, υπολογίζουμε τη μάζα της μη ραδιενεργού χοληστερόλης (του ασθενούς). Η απομόνωσή της γίνεται με διγτονίνη, όπου το σύμπλοκο που δημιουργεί με τη χοληστερόλη, καθιζάνει σε μη πολικούς διαλύτες, εκπλαίνεται και μετράται έτσι η ειδική δραστηριότητά της.

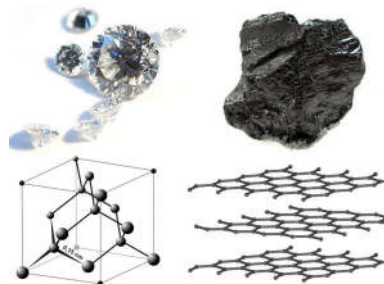


Θέμα 4

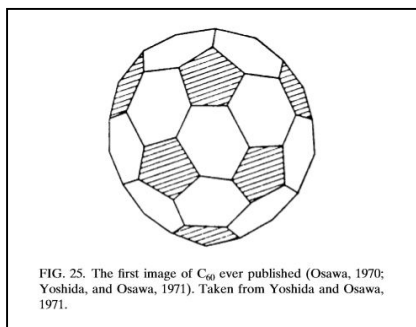
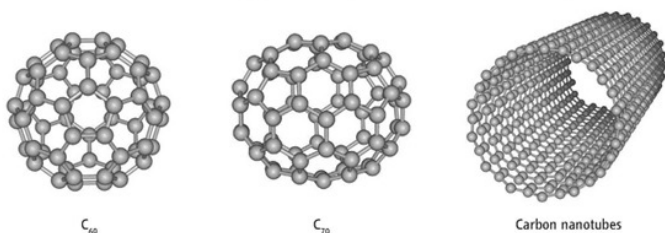
Τι είναι ο C₆₀ και ποια η σημασία του, σύμφωνα με τα νεώτερα επιστημονικά δεδομένα, στις βιοεπιστήμες;

Το άτομο του άνθρακα ($^{12}\text{C}: 1s^2 2s^2 2p^2$) γνωρίζουμε ότι είναι ένα από τα σημαντικότερα άτομα του περιοδικού πίνακα. Όχι μόνο για τις γνωστές ανόργανες ενώσεις του (CO₂, CO, CaCO₃, H₂CO₃, κ.α.) αλλά και για τα 12+ εκατομμύρια οργανικών ενώσεων που συνιστούν και το φαινόμενο της ζωής.

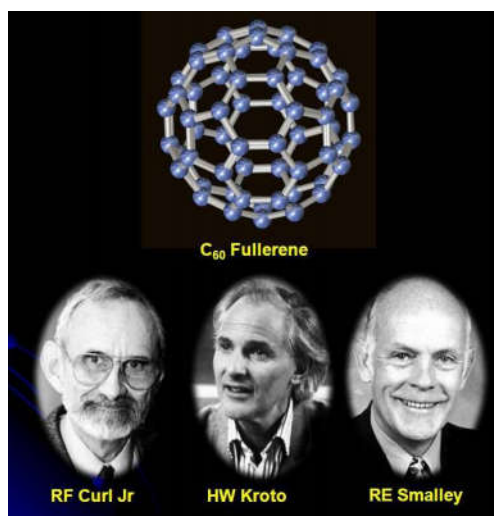
Σε καθαρή μορφή, μέχρι πρόσφατα, γνωρίζαμε τις δομές του α- και β-γραφίτη, του διαμαντιού, του διαμαντιού lonsdaleite, του χαοίτη και του άνθρακα (IV)¹.



Από το 1985² εμφανιστήκαν και νέες μορφές καθαρού άνθρακα, δομές όπως τα φουλερένια και οι νανοσωλήνες, γνωστά και ως νανοϋλικά (αν και ήδη από το 1971 είχε δημοσιευτεί η πρώτη εικόνα του C₆₀ από τους Yoshida and Osawa³).

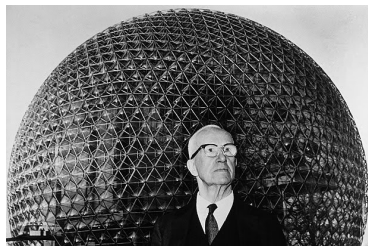


Τα πρώτα πειράματα έγιναν από τους Kroto, Heath, O'Brien, Curl και Smalley (με τους Kroto, Curl και Smalley να λαμβάνουν το Nobel Χημείας το 1996^{4,5}), οι οποίοι ανακάλυψαν σταθερά μόρια μεγάλου αριθμού ατόμων (από 32 έως και 90) με επίδραση laser σε γραφίτη, υπό ρεύμα ηλίου⁶. Οι δομές ονομάστηκαν φουλερένια και η σταθερότερη απ' αυτές ήταν ο C₆₀. Αρχικά θεωρήθηκε ότι είχε δομή κανονικού εικοσαέδρου, αλλά τελικά η μορφή του καθορίστηκε ως “κόλου-



ρο εικοσαέδρο” με 20 εξάγωνα και 12 πεντάγωνα και διάμετρο 0.7-1.5 nm. Πιο απλά, ο C₆₀ έχει τη δομή μιας κλασικής μπάλας ποδοσφαίρου⁷. Περιλαμβάνει τα 60 άτομα άνθρακα με

υβριδισμό sp^2 . Πρόκειται για μια συμπυκνωμένη αρωματική ένωση με εκτεταμένα π-συστήματα⁸.



Η "πλήρης" ονομασία του είναι μπακμινστερφουλερένιο 60 (buckminsterfulleren ή buckyball) και προέρχεται από το όνομα του σπουδαίου Αμερικανού αρχιτέκτονα R. Buckminster Fuller ο οποίος με αυτή τη δομή (πενταγώνων και εξαγώνων) κατασκεύασε πολλές θολωτές οροφές και κτήρια.

Το ενδιαφέρον των επιστημόνων για τον C_{60} δεν σταματά φυσικά στην υπέροχη, ομολογουμένως, "ποδοσφαιρική" δομή του. Οι ιδιότητες που ανακαλύφθηκαν (και που πιθανώς να ανακαλυφθούν) είναι αυτές που τον καθιστούν ένα πολύ ενδιαφέρον μόριο. Μάλιστα από το 1990 και ο Kratschmer και οι συνεργάτες του, με την παρασκευή ποσοτήτων C_{60} στο εργαστήριο, δημιούργησαν έναν νέο κλάδο στην οργανική χημεία και ειδικότερα στην επιστήμη υλικών. Περεταίρω μελέτες έδειξαν ότι ο C_{60} δεν είναι και τόσο σπάνιος: απαντάται στην αιθάλη και σε άλλα παράγωγα της ατελούς καύσης του άνθρακα¹. Επίσης βρέθηκαν φουλερένια και στον μετεωρίτη Allende που έπεσε στο Μεξικό το 1969⁹.

Για να δούμε, λοιπόν, ορισμένες από τις **ιδιότητες** αυτές:

- Ήδη από τη θεωρία των συμπλόκων γνωρίζουμε ότι το χρώμα ενός υλικού οφείλεται στη διάταξη των ατόμων στο μόριό του και πώς αυτή η διάταξη διαθλά ή σκεδάζει το λευκό φως που πέφτει πάνω της. Αυτό γίνεται απολύτως φανερό



κοιτάζοντας την τελείως διαφορετική όψη διαμαντιού και γραφίτη. Κάτι αντίστοιχο, λοιπόν, συμβαίνει και στην περίπτωση του C_{60} που λόγω της δομής του (και όχι λόγω του είδους των ατόμων του) παρουσιάζει κοκκινωπό χρώμα!

- Μια άλλη ιδιότητα (της οποίας τη χρησιμότητα θα δούμε αργότερα στις βιοεπιστήμες) είναι η αναλλοίωτη μορφή της σφαίρας του. Μπορεί οι κρύσταλλοι του υλικού (σχηματιζόμενοι με ασθενείς Wan der Waals δυνάμεις) να αποτελούνται από αρκετά μόρια, όμως το κάθε μόριο παραμένει διακριτό μέσα στον κρύσταλλο.

- Επίσης είναι μαλακός σαν γραφίτης, αλλά αν συμπιεστεί αρκετά τότε γίνεται σκληρότερο από το διαμάντι. Άρα παραμένει μια σφαίρα που δύσκολα μπορεί κάτι να τη διασπάσει.

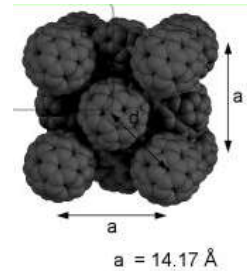
- Αποκτά ιδιότητες υπεραγωγού¹⁰ αν μπει στο εσωτερικό ενός μεταλλικού αγωγού.

- Απαιτείται θερμοκρασία μεγαλύτερη των 1000 °C ώστε να διασπαστεί η δομή του.

- Η μεγάλη σταθερότητά του (φυσική και χημική) εξηγείται από το γεγονός ότι οι δεσμοί C-C είναι δεσμοί ηλεκτρονίων σθένους, επομένως δεν υπάρχουν ελεύθερα σθένη¹¹.

- Οι κρύσταλλοι (κυβικού πλέγματος) του C₆₀, με απόσταση μορίων 1nm, είναι μονωτές και ονομάζονται φουλερίτες⁷.

- Μπορεί ένα ή περισσότερα άτομα άνθρακα να αντικατασταθούν από άλλα άτομα, χωρίς την αλλοίωση της δομής του, πχ C₅₉B. Οι δομές αυτές λέγονται ετεροφουλερένια¹.



- Στην εσωτερική κοιλότητα μπορεί να εγκλειστεί ένα άτομο ή μόριο. Οι δομές αυτές λέγονται ενδοεδρικά φουλερένια και όταν το άτομο είναι μέταλλο, λέγονται μεταλλοφουλερένια¹.

- Αντίδραση του C₆₀ με μεταλλικά ιόντα δίνει εξωεδρικά μεταλλικά παράγωγα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Για παράδειγμα τα K₃C₆₀, Rb₃C₆₀ και Cs₃C₆₀ είναι υπεραγώγιμα σε χαμηλές θερμοκρασίες. Οι κρίσιμες θερμοκρασίες μετάπτωσης για τα παράγωγα του K και του Rb είναι αντίστοιχα 18 και 33 K, από τις υψηλότερες για οργανικά μόρια^{1,12}.

Η σημασία του C₆₀ στις Βιοεπιστήμες

Οι βιοχημικές ιδιότητες του C₆₀ είναι αποτέλεσμα ορισμένων πρωταρχικών φυσικοχημικών ιδιοτήτων του: του μεγέθους, της υδροφοβικότητας, του 3D σχήματός του με κοιλότητα και της ηλεκτρονικής διαμόρφωσής του. Παρά την χαμηλή διαλυτότητά του σε φυσιολογικά μέσα (πολικούς διαλύτες), ο C₆₀ αποτελεί ένα ελκυστικό θέμα για τη φαρμακευτική Χημεία, ως θεραπευτικό μέσο. Ας δούμε ορισμένες εφαρμογές:

- Παρουσιάζει ομοιότητες σχήματος με το δραστικό κέντρο (υδροφοβική κοιλότητα) της πρωτεάσης του ιού HIV (πρωτεάση: ένζυμο με βαρύνοντα ρόλο στον πολλαπλασιασμό του ιού^{1,13}). Υδατοδιαλυτές μορφές του C₆₀, σε συγκεντρώσεις της τάξης των 10⁻⁶ M, εισέρχονται στην πρωτεάση και την παρεμποδίζουν.

- Το μεγαλύτερο πρόβλημα για την ιατρική χρήση του C₆₀ είναι η χαμηλή διαλυτότητά του. Το πρόβλημα ξεπερνιέται με δύο τρόπους: α) την εισαγωγή πολικών πλευρικών αλυσίδων ή β) τη δημιουργία θετικά φορτισμένων παραγώγων του. Αυξάνεται έτσι η διαλυτότητα και η συνάφειά του με τις βιολογικές μεμβράνες¹⁴.

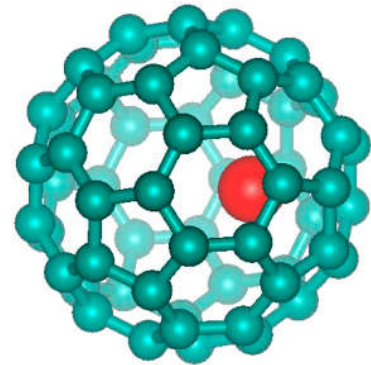
- Λόγω της σταθερότητας και της μεγάλης αντοχής, προτείνεται η χρήση του ως λιπαντικό, δηλαδή η τοποθέτηση στην κοιλότητά του ενός ή περισσότερων μορίων και η

οδήγησή του σε συγκεκριμένη θέση. Η θέση αυτή μπορεί να είναι πχ μια πρωτεΐνη και έτσι δημιουργείται ένα τεχνητό μόριο με τις ιδιότητες που επιθυμούμε^{7,15}.

■ Μειώνει την ποσότητα Ca^{++} στο κυτταρόπλασμα. Η χρήση της ιδιότητας αυτής σχετίζεται με την καταπολέμηση της νόσου του Alzheimer¹⁶.

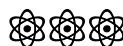
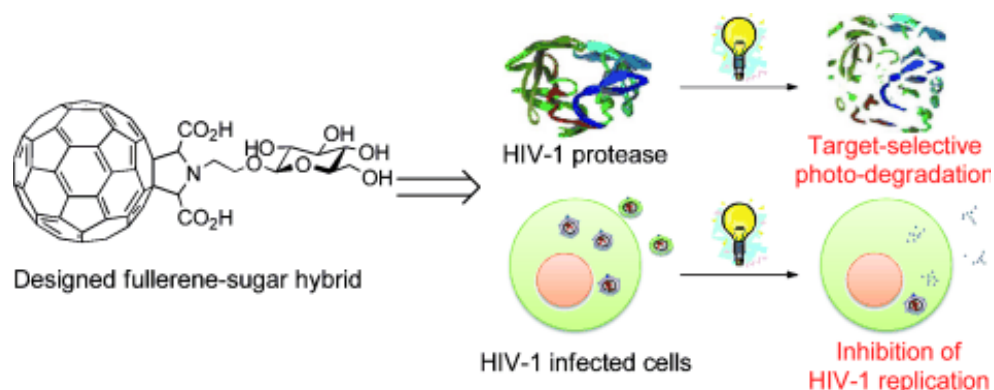
■ Μπορεί να δώσει ή να πάρει e^- . Έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περισυλλογή αντιοξειδωτικών ριζών. Τον ίδιο (καθαριστικό) ρόλο παίζουν και τα πολυδροξυλιωμένα φουλερένια $[\text{C}_{60}(\text{OH})_n]$ που είναι υδατοδιαλυτά¹⁷.

■ Μια ακόμη εφαρμογή βρίσκεται στη μαγνητική τομογραφία. Ένα ή περισσότερα ιόντα Γαδολινίου Gd^{3+} εισάγονται στην κοιλότητα του C_{60} . Έτσι ενισχύεται η αντίθεση στη μαγνητική τομογραφία, χωρίς να επηρεάσει την ασθενή η τοξικότητα του Gd, μιας και το εσωτερικό του C_{60} λειτουργεί ως αδρανής κλωβός. Επιπλέον η χρήση περισσότερων του ενός γαδολινίων ενισχύει τη δράση του, ανά περιοχή¹⁴.

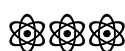


■ Εμφανίζει φωτοχημική συμπεριφορά και έτσι εξηγείται η αποτελεσματικότητά του ως φωτοευαισθητοποιητής.

■ Υπό έρευνα είναι η χρήση του C_{60} στη φωτοδυναμική θεραπεία του καρκίνου με χρήση στοχευμένης ακτινοβολίας, κατάλληλου μήκους κύματος. Δημιουργείται έτσι υπεροξειδικό ανιόν αλλά και οξυγόνο απλής κατάστασης. Και οι δύο μορφές καταστρέφουν το DNA των καρκινικών κυττάρων, με μικρή φθορά των υγιών κυττάρων¹.



- [1] Ε. Μπαμπαβέα, Σ.Ι. Μπιμπλή, Α. Τσαντίλη-Κακουλίδου, «Νανοϋλικά: φουλερένια και νανοσωλήνες άνθρακα», *Φαρμακευτική* 21, 1, 2008, σελ. 10-21 (άρθρο επισκόπησης)
- [2] H.W. Kroto, J.R. Heath, S.C. O'Brien, R.F. Curl, R.E. Smalley, «C₆₀: Buckminsterfullerene» *Nature* 318, 1985, σελ 162-163
<http://www.nature.com/nature/journal/v318/n6042/pdf/318162a0.pdf>
- [3] <http://www.des.upatras.gr/physics/christides/pdf/Kroto.pdf>
- [4] <http://www.des.upatras.gr/physics/christides/research.htm>
- [5] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1996/
- [6] R.D. Johnson, D.S. Bethune, C.S. Yannoni, «Fullerene structure and dynamics: a magnetic resonance potpourri», *Acc. Chem. Res.*, 25, 1992, σελ. 169-175
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ar00015a011#>
- [7] <http://www.physics4u.gr/articles/fullerene.html>
- [8] Department of toxicology and pharmacology, Faculty of pharmaceutical sciences, Toho University, Miyama 2-2-1, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan
- [9] L. Becker, T.E. Bunch, «Fullerenes and PAHs in the Allende Meteorite», *Meteoritics*, 32, 1997, σελ. 479-487
- [10] Α. Βάρβογλης, «Χημείας Απόσταγμα» εκδ. Τροχαλία, σελ. 17, 121
- [11] H. Kroto, «The stability of the fullerenes C_n with n=24,28,32,36,50,60 and 70», *Nature*, 329, 1987, σελ. 529-531
- [12] http://www.chem.ucla.edu/dept/Organic/YFR_Brochure.html
- [13] R. Sijbesma, G. Srdanov, F. Wudl, et al., «Synthesis of a fullerene derivative for the inhibition of HIV enzymes», *J.Am.Chem.Soc.*, 115: 6510-6512, 1993
- [14] Ε. Νταραράς, «Φωτοηλεκτρική συμπεριφορά των στηριζόμενων σε οξειδικούς φορείς φουλερενίων», Διδακτορική Διατριβή, Παν/μιο Πατρών, 2008
- [15] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17718393>
- [16] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10794500>
- [17] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20943412>



Ο C_{60} και τα άλλα φουλερένια, αποτελούν μια, πρόσφατα ανακαλυφθείσα, ομάδα αλλοτροπικών μορφών του άνθρακα. Εμφανίζονται στο επιστημονικό προσκήνιο από το 1985, από τους Kroto, Curl, Smalley κ.α.. Ο C_{60} είναι η σταθερότερη αυτών των δομών και συνίσταται από 60 άτομα άνθρακα συνδεδεμένα μεταξύ τους σε μια σφαιρική μορφή 12 πενταγώνων και 20 εξαγώνων (δομή μπάλας ποδοσφαίρου). Ονομάζεται από τους Kroto et al. μακκμινστερφουλερένιο 60. Από το 1990 παρασκευάζεται μαζικά στο εργαστήριο, ενώ έχουν ήδη ανακαλυφθεί ποσότητες του στη αιθάλη και σε άλλα παράγωγα της ατελούς καύσης καθώς και σε μετεωρίτες!

Οι ιδιότητές του είναι πολλές και ενδιαφέρουσες: α) έχει κοκκινωπό χρώμα, β) σχηματίζει κυβικούς κρυστάλλους, όμως παραμένει διακριτός σε αυτούς, γ) είναι μαλακός, όμως αν συμπιεστεί γίνεται (θεωρητικά) σκληρότερος από το διαμάντι, δ) αποκτά, υπό συνθήκες, υπεραγώγιμες ιδιότητες ενώ σε συνήθειες συνθήκες οι κρύσταλλοί του είναι μονωτικοί, ε) είναι τρομερά σταθερό μόριο με θερμοκρασία διάσπασης άνω των $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$, στ) μπορεί να αντικαταστήσει ένα ή περισσότερα άτομα C με άλλα άτομα, διατηρώντας την σφαιρική του δομή (πχ $C_{59}\text{B}$), ζ) μπορεί να εγκλείσει μέσα στην κοιλότητά του ένα άλλο άτομο ή μόριο και να το μεταφέρει, η) μπορούν να συνδεθούν πάνω του μεταλλικά ιόντα και το μόριο που προκύπτει (πχ K_3C_{60}) να είναι υπεραγώγιμο σε σχετικά υψηλές θερμοκρασίες.

Οι βιοχημικές ιδιότητές του είναι ακόμη πιο ενδιαφέρουσες και προέρχονται από κάποιες πρωταρχικές ιδιότητές του όπως το μέγεθος, η υδροφοβικότητα, η τρισδιάστατη δομή του με κοιλότητα και η ηλεκτρονιακή του διαμόρφωση. Στις βιοεπιστήμες, λοιπόν, οι εφαρμογές του C_{60} είναι: α) παρεμποδίζει την πρωτεάση του HIV, ώστε να επιβραδύνεται ο πολλαπλασιασμός του ιού, β) τοποθετείται στο εσωτερικό του ένα ή περισσότερα μόρια, δημιουργώντας έτσι ένα τεχνητό μόριο, το οποίο οδηγείται σε επιθυμητή θέση, με πιθανή χρήση στην στοχευμένη αποδέσμευση δραστικών φαρμακευτικών μορίων, γ) μειώνει τις ποσότητες Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα (καταπολέμηση νόσου Alzheimer), δ) χρησιμοποιείται στην περισυλλογή αντιοξειδωτικών ριζών, ε) τοποθετούνται στο εσωτερικό του ένα/δύο/τρία ιόντα Gd^{3+} για μεγαλύτερη αντίθεση στη μαγνητική τομογραφία (προστασία από την τοξικότητα του Gd), στ) χρησιμοποιείται ως φωτοευαισθητοποιητής, ζ) ερευνάται η χρήση του στη φωτοδυναμική θεραπεία του καρκίνου.

