

P = phosphate

S = 2'-deoxyribose

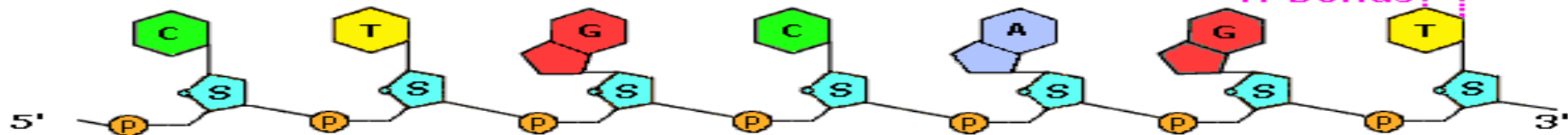
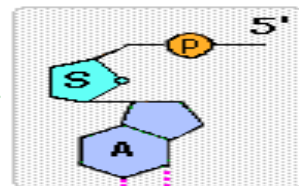
bases = **T**
thymine

C
cytosine

G
guanine

A
adenine

complementary
nucleotide chain
begins to form



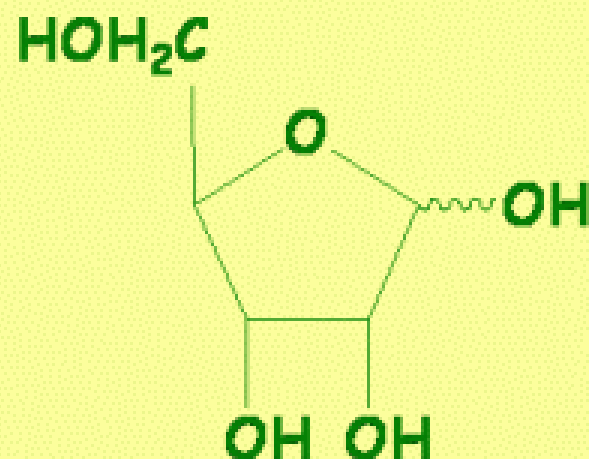
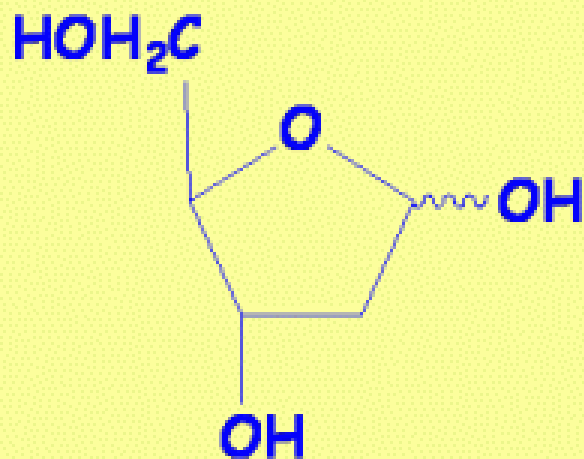
unwound DNA strand

ΝΟΥΚΛΕΪΚΑ ΟΞΕΑ

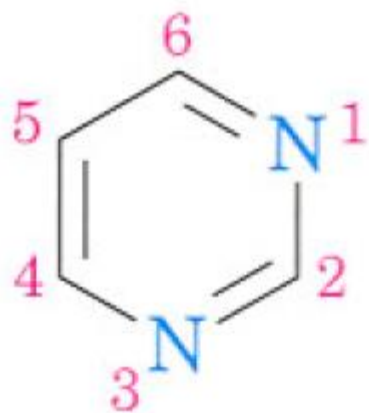
→ Οι **νουκλεοζίτες** είναι βιομόρια που αποτελούν τους δομικούς λίθους των **νουκλεϊκών οξέων (DNA και RNA)**.

Δομικά, ένας **νουκλεοζίτης** αποτελείται από:

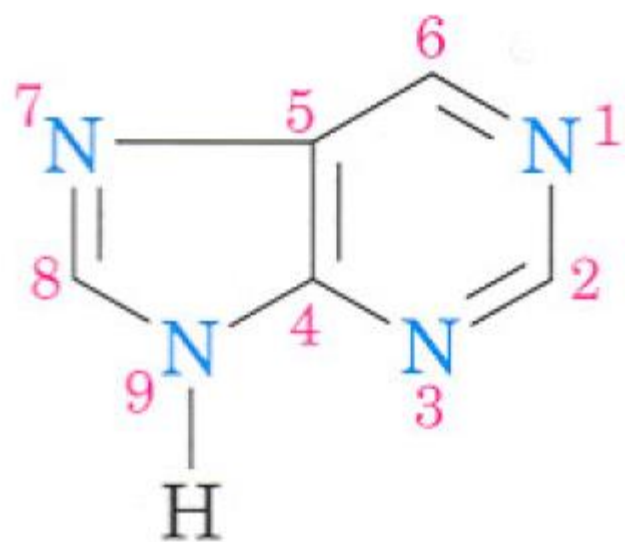
α. μια πεντόζη, οποία είναι είτε η **2-δεοξυ-D-ριβόζη** για το **DNA**,
ή η **D-ριβόζη** για το **RNA**,



η οποία έχει συνδεθεί μέσω γλυκοζιτικού δεσμού με



Πυριμιδίνη

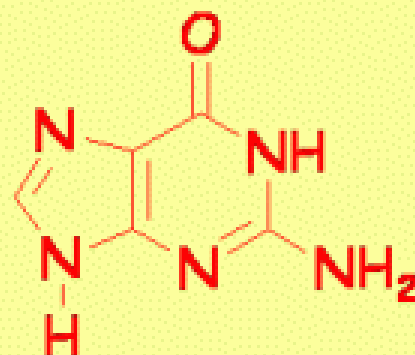


Πουρίνη

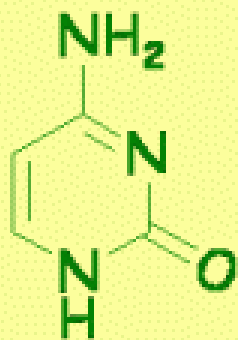
β. μια **ετεροκυκλική βάση**. Συγκεκριμένα αυτή μπορεί να είναι:
είτε μια **πουρίνη** - η **αδερίνη** ή η **γουανίνη**,
ή μια **πυριμιδίνη** - η **κυτοσίνη** και μια εκ των **θυμίνη** (στο **DNA**) ή **ουρακίλη** (στο **RNA**)



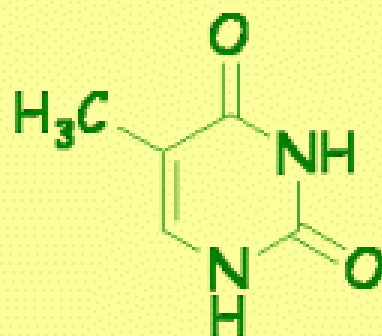
αδερίνη (A)



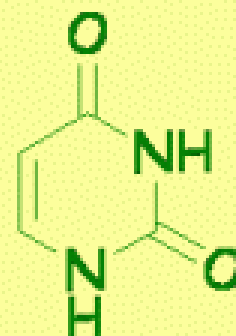
γουανίνη (G)



κυτοσίνη (C)

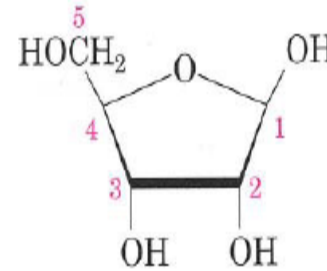


θυμίνη (T)

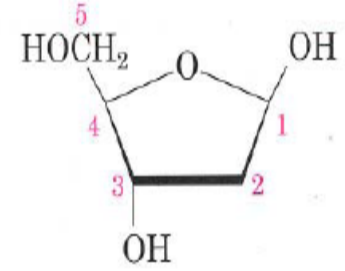


ουρακίλη (U)

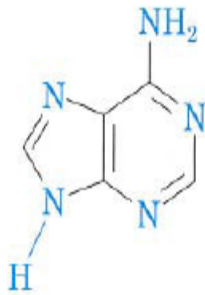
- Σάκχαρο RNA: ριβόζη
- Σάκχαρο DNA: 2'-δεοξυριβόζη



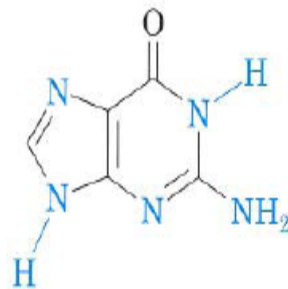
Ριβόζη



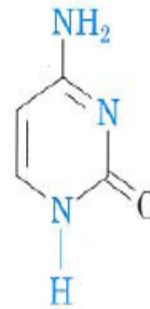
2-Δεοξυριβόζη



Αδενίνη (A)
DNA
RNA



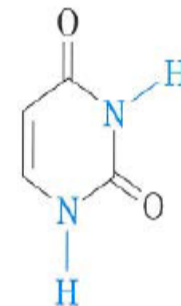
Γουανίνη (G)
DNA
RNA



Κυτοσίνη (C)
DNA
RNA



Θυμίνη (T)
DNA



Ουρακίλη (U)
RNA

• RNA ετεροκυκλικές βάσεις

- Δύο πουρίνες (αδενίνη και γουανίνη)
- Δύο υποκατεστημένες πυριμιδίνες (κυτοσίνη και ουρακίλη)

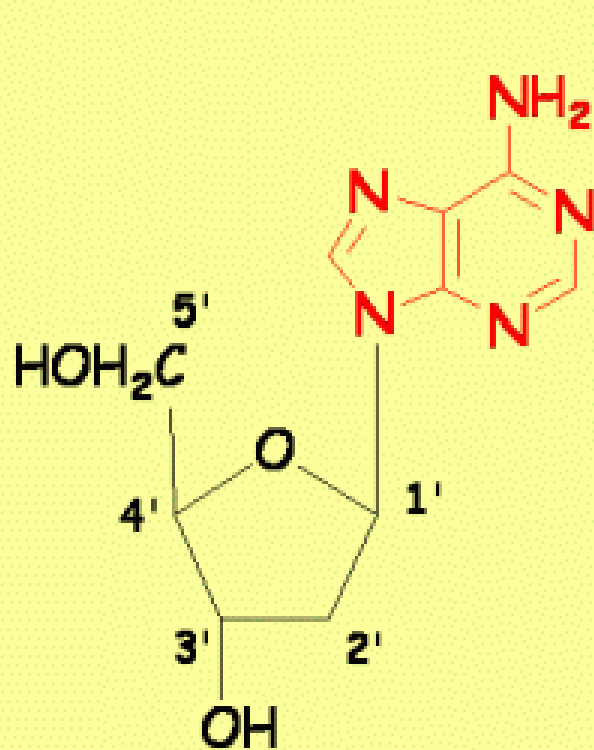
• DNA ετεροκυκλικές βάσεις

- Δύο πουρίνες (αδενίνη και γουανίνη)
- Δύο υποκατεστημένες πυριμιδίνες (κυτοσίνη και θυμίνη)

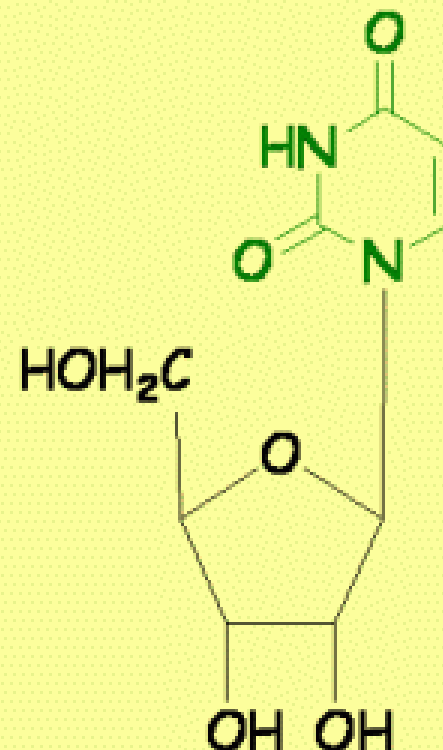
Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζονται δυο χαρακτηριστικοί **νουκλεοζίτες**:

α. η **2'-δεοξαδενοσίνη** (D-2-δεοξυριβόζη + αδενίνη, συστατικό του **DNA**), και

β. η **ουριδίνη** (D-ριβόζη + ουρακίλη, συστατικό του **RNA**)



2' - δεοξαδενοσίνη



ουριδίνη

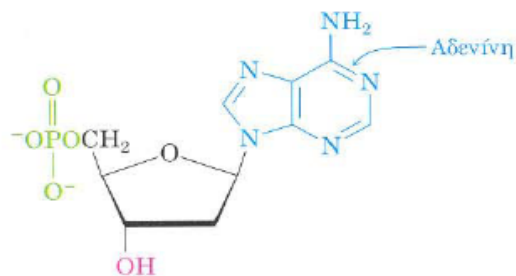
• DNA & RNA: παρόμοια από χημική άποψη

• Μέγεθος και βιολογικός ρόλος τους πολύ διαφορετικός

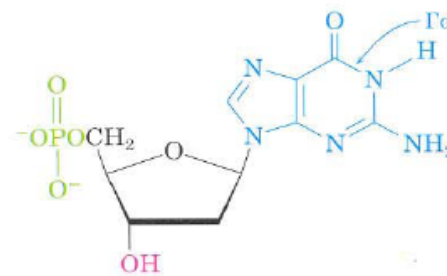
• Μόρια DNA τεράστια M.B. μέχρι τα 150 δισεκατομμύρια και απαντούν κυρίως μέσα στον πυρήνα του κυττάρου

• Μόρια RNA πολύ μικρότερα τεράστια με M.B. μέχρι 35000 και απαντούν κυρίως έξω από τον πυρήνα του κυττάρου

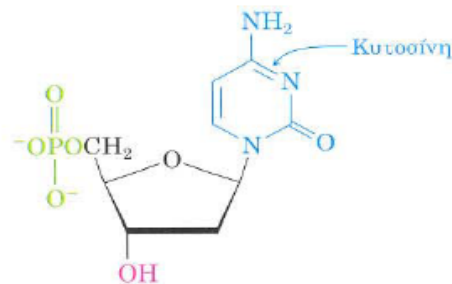
Δεοξυριβονουκλεοτίδια



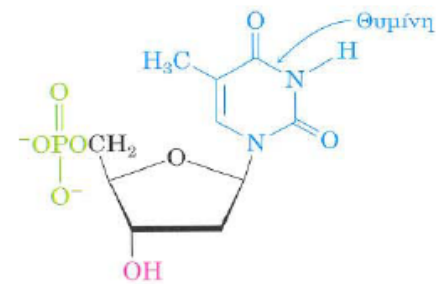
5'-Φωσφορική 2'-δεοξυαδενοσίνη



5'-Φωσφορική 2'-δεοξυγουανοσίνη



5'-Φωσφορική 2'-δεοξυκυτιδίνη

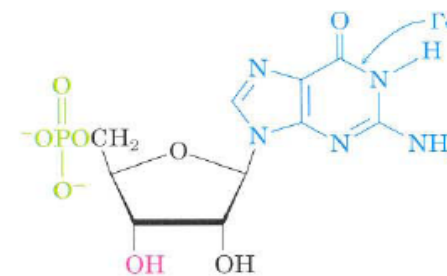


5'-Φωσφορική 2'-δεοξυθυμιδίνη

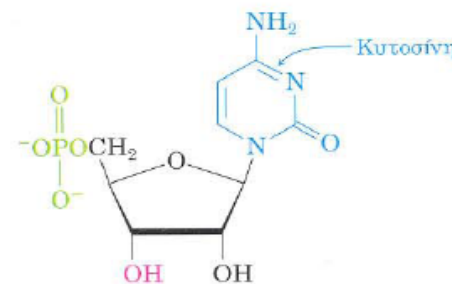
Ριβονουκλεοτίδια



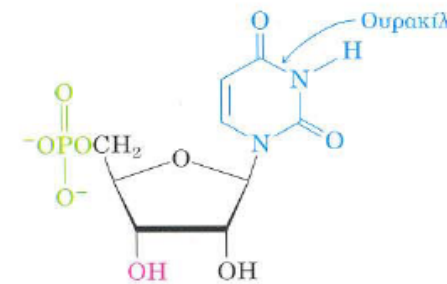
5'-Φωσφορική αδενοσίνη



5'-Φωσφορική γουανοσίνη



5'-Φωσφορική κυτιδίνη

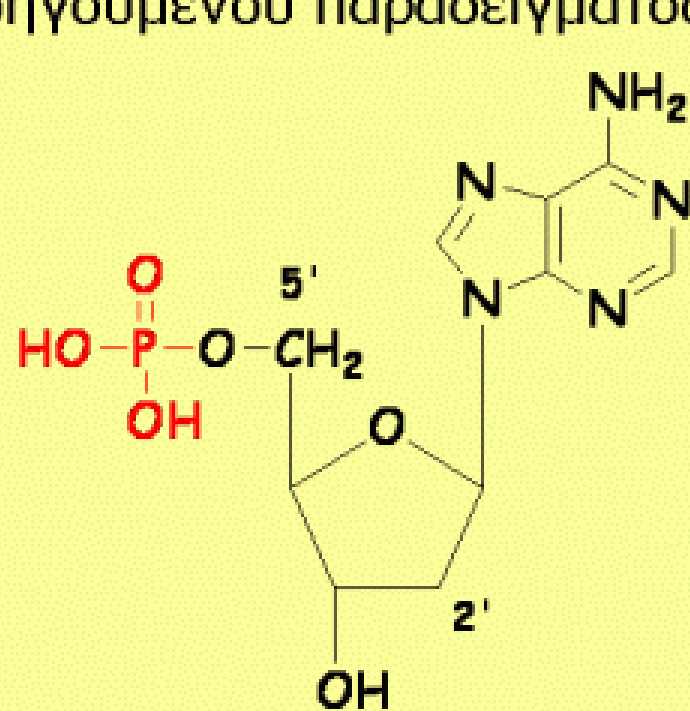


5'-Φωσφορική ουριδίνη

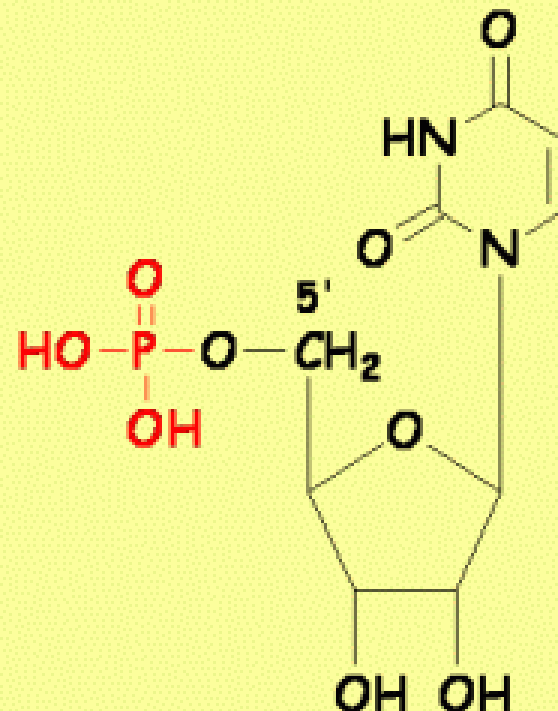
→ Ως **νουκλεοτιδία** ονομάζουμε τους φωσφορικούς εστέρες των **νουκλεοζιτών**

Δηλαδή ένα **νουκλεοτιδίο** αποτελείται από ένα **νουκλεοζίτη** που είναι εστερικά συνδεδεμένος με ένα (ή περισσότερα) μόρια **φωσφορικού οξέος**

Για παράδειγμα, στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται τα **νουκλεοτιδία** που προέρχονται από τους **νουκλεοζίτες** του προηγούμενου παραδείγματος:



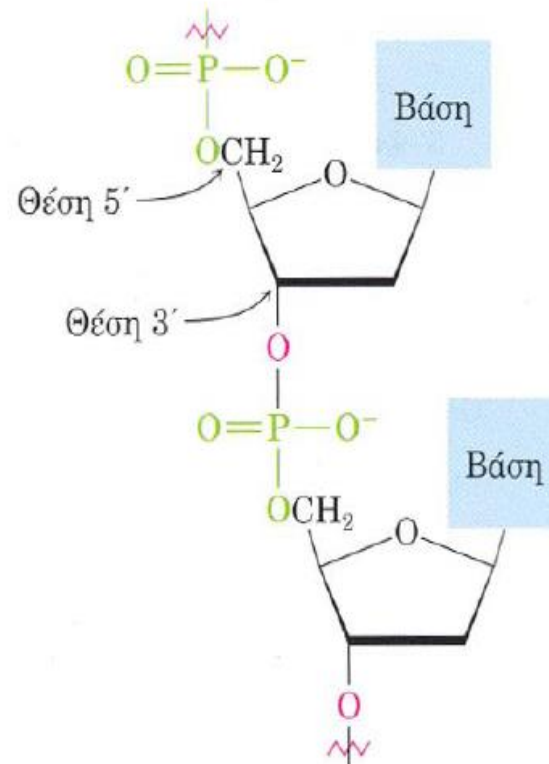
**5'-φωσφορική-
2'-δεοξαδενοσίνη**



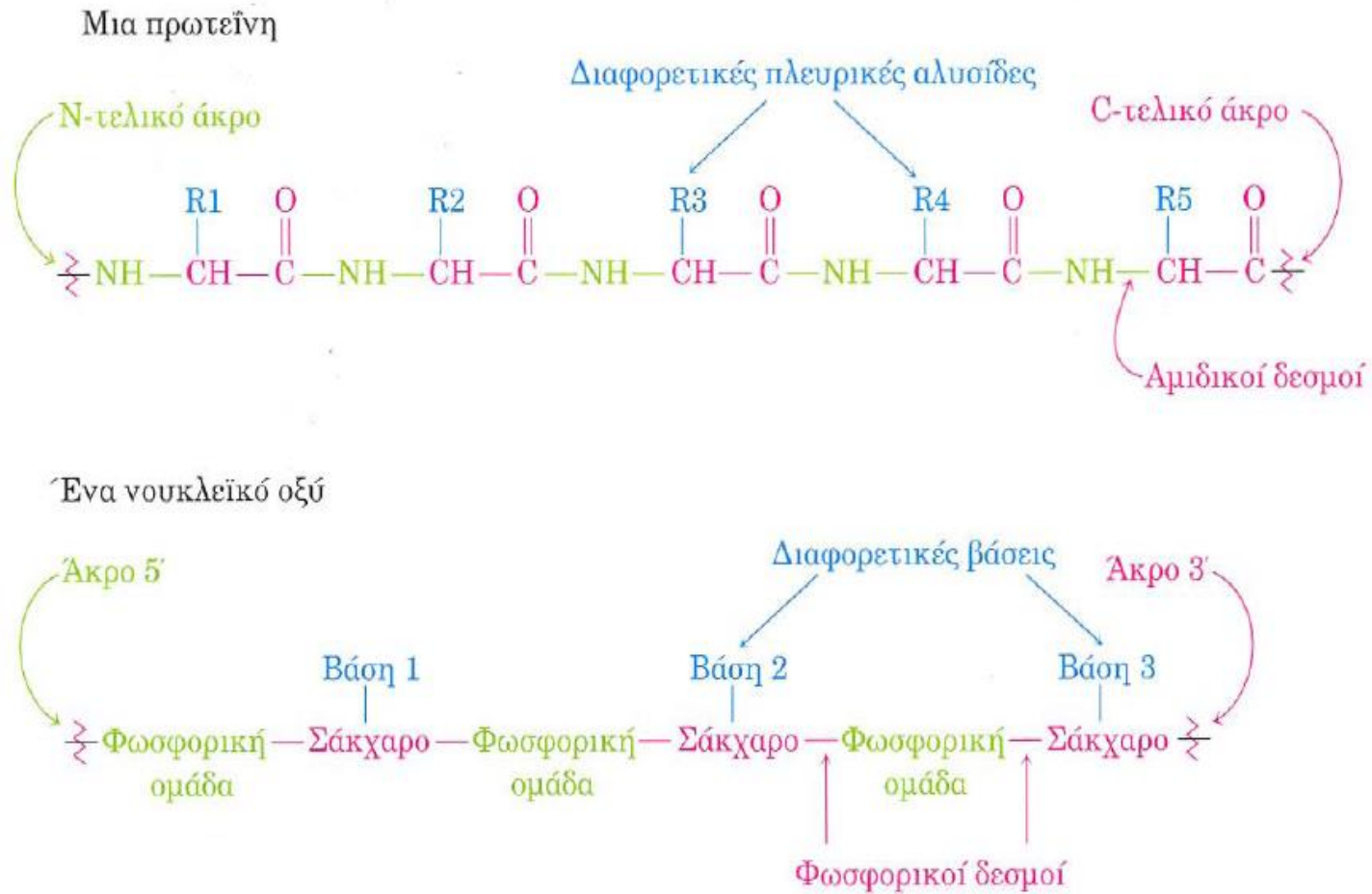
5'-φωσφορική-ουριδίνη

• Νουκλεοτίδια συνδέονται στο DNA μέσω εστερικού φωσφορικού δεσμού ανάμεσα στην 5'-φωσφορική ομάδα ενός νουκλεοτιδίου και 3'-υδροξύλομάδα του σακχάρου ενός άλλου νουκλεοτιδίου

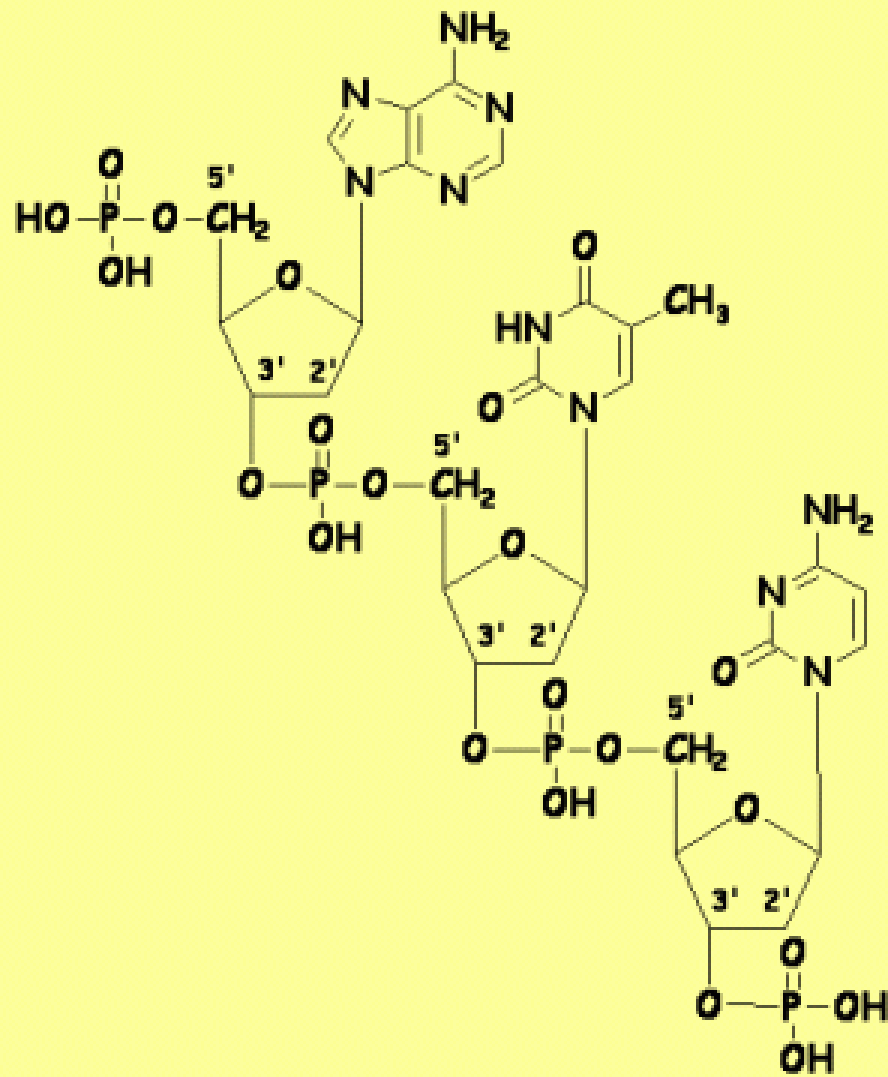
• Το ένα άκρο έχει ελεύθερη υδροξύλομάδα (το **άκρο 3'**) και το άλλο ελεύθερη φωσφορική ομάδα (το **άκρο 5'**)



- Δομή νουκλεϊκών οξέων εξαρτάται από ακολουθία νουκλεοτιδίων



Ακολουθία νουκλεοτιδίων περιγράφεται ξεκινώντας από το άκρο 5' και προσδιορίζοντας τις βάσεις με τη σειρά που απαντούν χρησιμοποιώντας συντομογραφίες



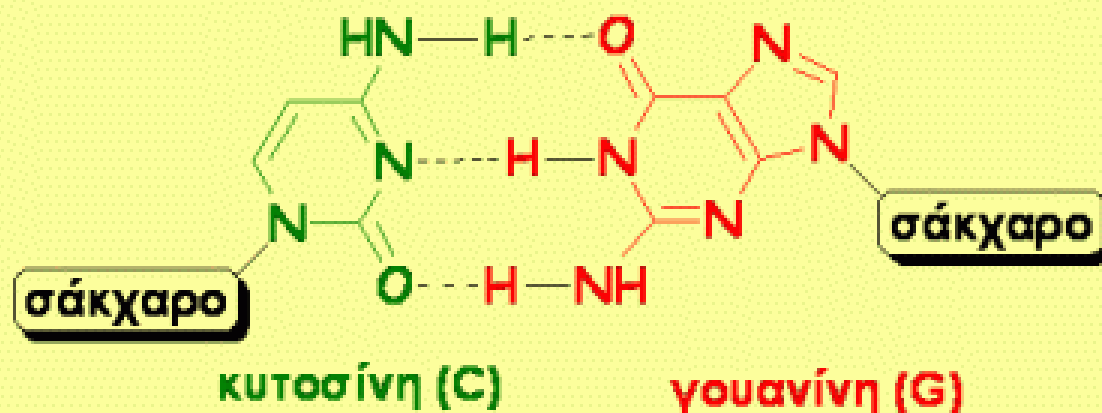
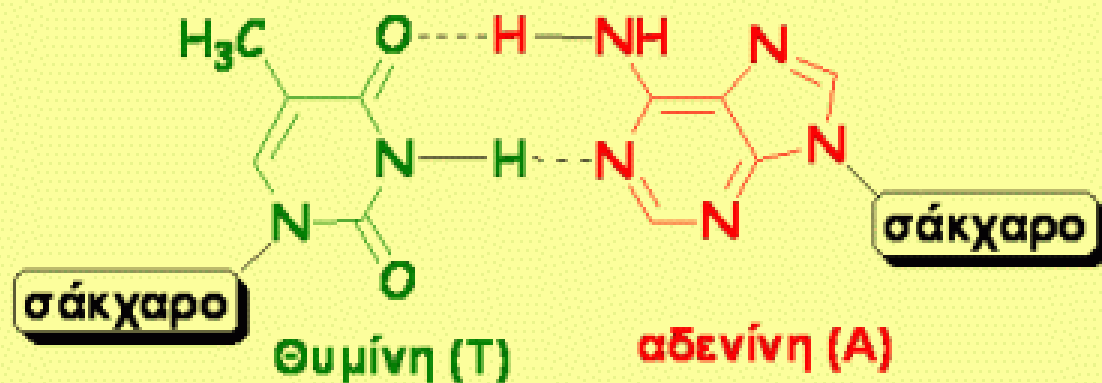
Παρατηρείστε ότι η φωσφορική ομάδα εκάστης μονάδας του μονονουκλεοτιδίου είναι συνδεδεμένη με εστερικό δεσμό με τη δευτεροταγή υδροξυλομάδα του C-3' του μονοσακχαρίτη της επόμενης μονάδας.

Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι σε μια τέτοια μεγάλη αλληλουχία μορίων που απαρτίζει ένα **νουκλεϊκό οξύ**, αυτό που ουσιαστικά διαφοροποιείται είναι μόνο η βάση εκάστου μονονουκλεοτιδίου (αφού το υπόλοιπο μόριο είναι πάντοτε το ίδιο (η αντίστοιχη πεντόζη και το φωσφορικό οξύ)).

Η γραμμική αυτή αλληλουχία των βάσεων είναι ανομοιόμορφη, και αντιπροσωπεύει τον κώδικα πληροφοριών εκάστου **νουκλεϊκού οξέος**. Η σειρά με την οποία έχουν διαταχθεί οι μονάδες των μονονουκλεοτιδίων καθορίζει την πρωτοταγή δομή του οξέος.

Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό των **νουκλεϊκών οξέων** είναι ότι οι βάσεις τους περιέχουν ποικίλες λειτουργικές ομάδες (όπως υδροξύλια και αμινομάδες), οι οποίες είναι υπεύθυνες για το σχηματισμό δεσμών. Η μεταξύ των βάσεων, γεγονός που διαμορφώνει τη δευτεροταγή δομή τους.

Αναλυτικότερα, στο μόριο του DNA σχηματίζονται δυο δεσμοί H για κάθε ζεύγος **αδενίνης** και **θυμίνης** (**A-T**) ή τρεις δεσμοί H για κάθε ζεύγος **γουανίνης** και **κυτοσίνης** (**G-C**).



Έτσι η γραμμική αλληλουχία (πρωτοταγής δομή) της αλυσίδας ενός νουκλεϊκού οξέος καθορίζει την αλληλουχία των βάσεων που ευρίσκονται στην απέναντι αλυσίδα, η οποία είναι συνδεδεμένη με δεσμούς H (δευτεροταγής δομή).

Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι οι δυο αλυσίδες αυτές έχουν αντιπαράλληλη διάταξη.

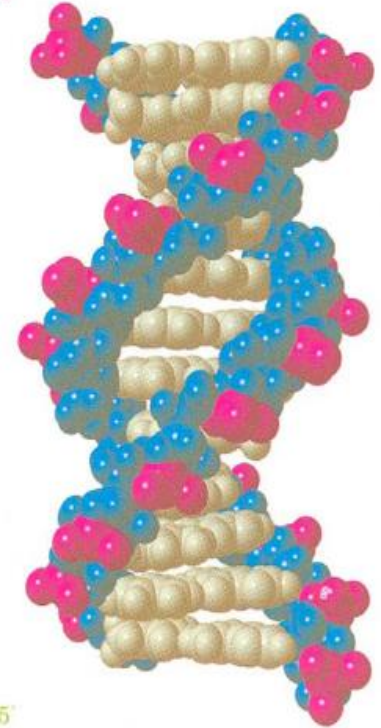
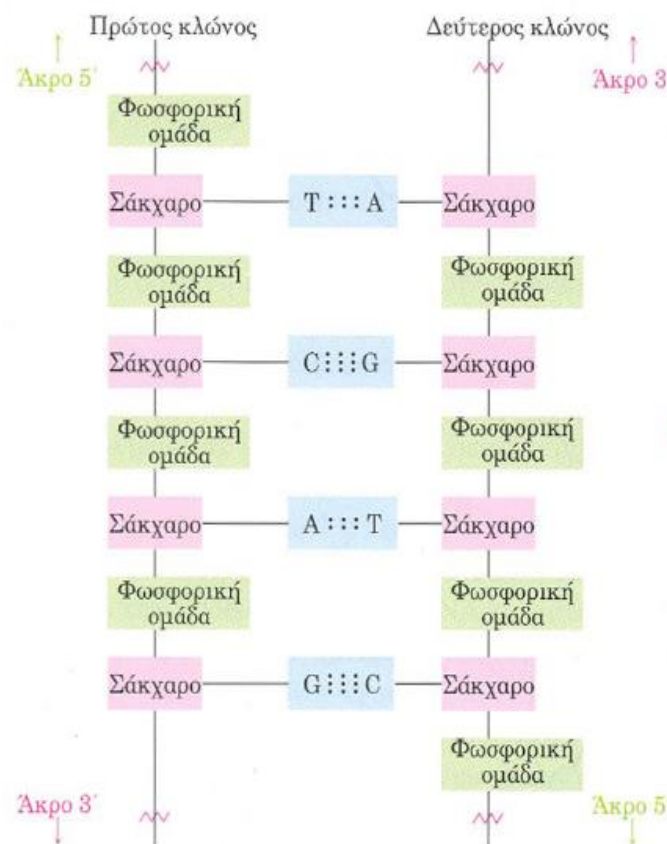
Για παράδειγμα, στο DNA οι φωσφοδιεστερικοί δεσμοί στα μόρια της δεοξυριβόζης είναι 3'-5' στη μια αλυσίδα και 5'-3' στην άλλη.

Επακόλουθο της αντιπαράλληλης αυτής διάταξης είναι το γεγονός ότι ενώ το DNA εκάστου ζωικού οργανισμού περιέχει διαφορετικά ποσά των βάσεων αυτών, το ποσό της αδενίνης ισούται πάντα με αυτό της θυμίνης, όπως και ποσό της γουανίνης με αυτό της κυτοσίνης.

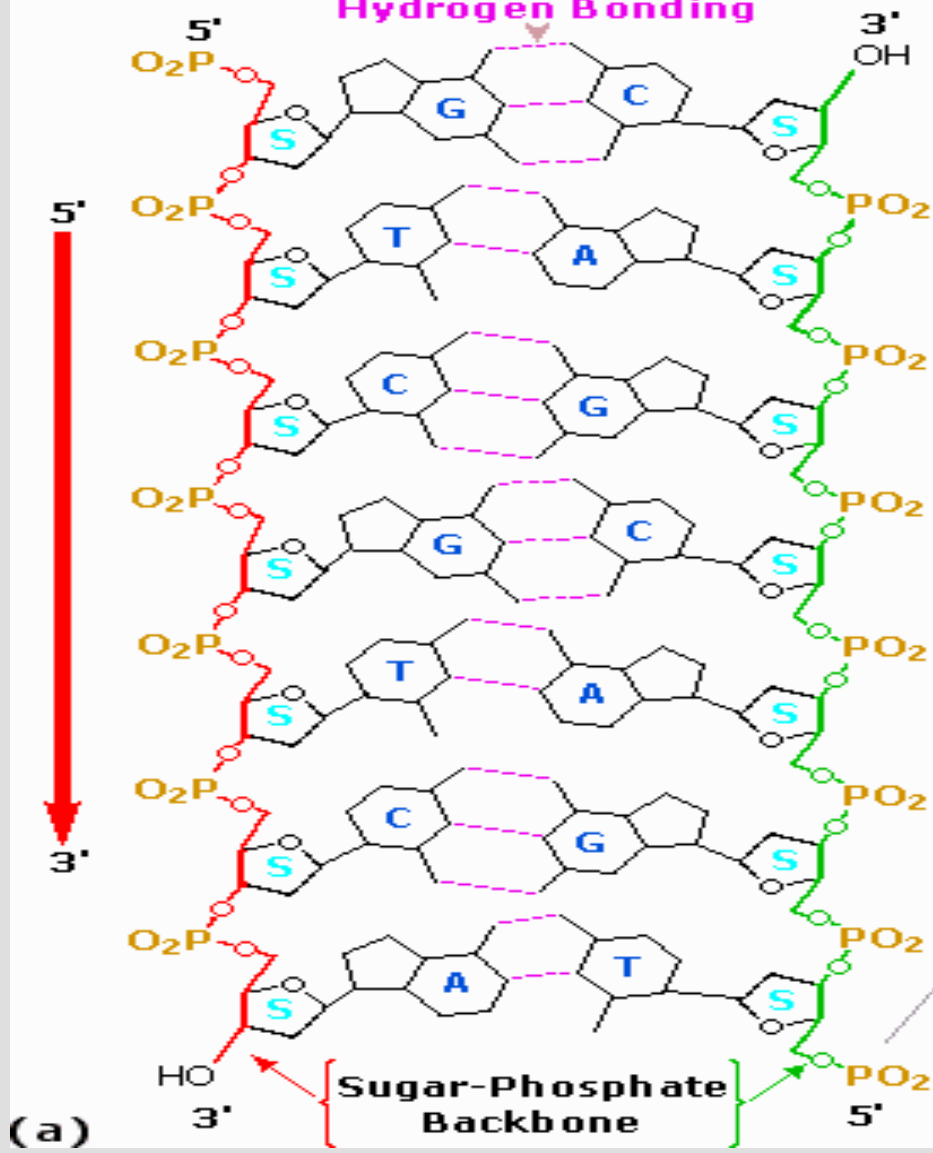
Τέλος, οι γραμμικές αλυσίδες μπορούν να σχηματίσουν μια διπλή έλικα (στο DNA, όπως στο σχήμα της σελίδας 169 του βιβλίου σας) ή να αναδιπλωθούν σχηματίζοντας γραμμικές ή ελικοειδείς δομές (στο RNA). Για το σκοπό επενεργούν οι ιοντικοί δεσμοί, δυνάμεις *Van der Waals* και υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ βάσεων-διαλύτη).

- Κλώνοι διπλής έλικας DNA όχι ταυτόσημοι αλλά συμπληρωματικοί
- Όταν στον ένα κλώνο βάση C ή A στον άλλο βάση G ή T, αντίστοιχα

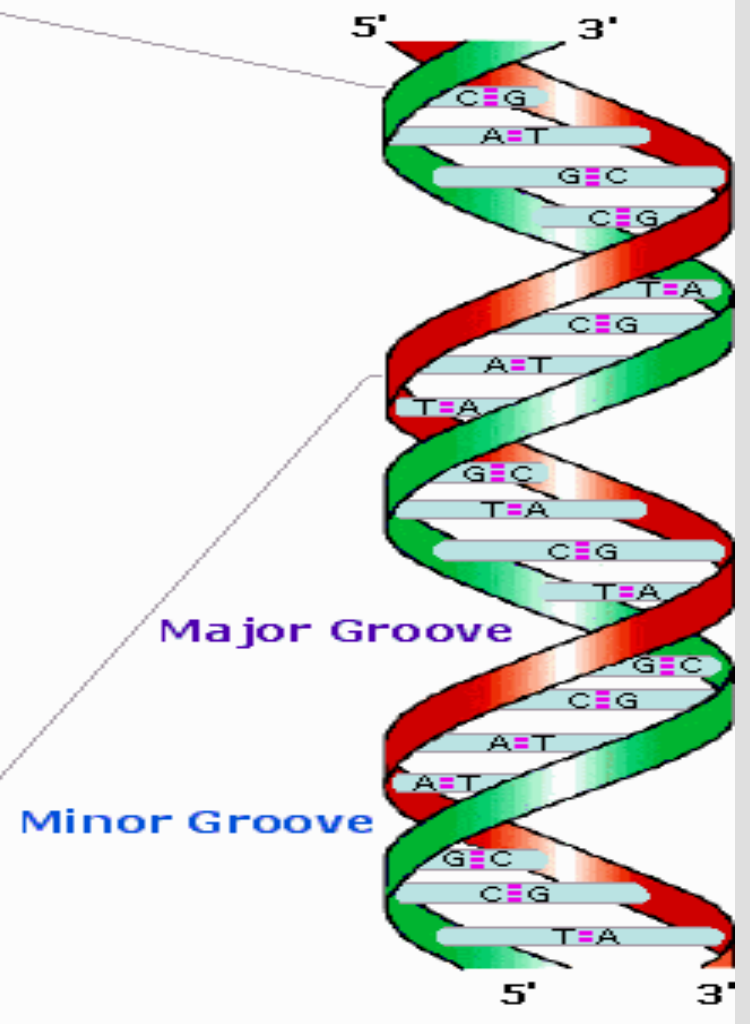
- Διπλή έλικα DNA: πλάτος 20 Å και σε κάθε πλήρη περιέλιξη: 10 ζεύγη βάσεων
- Ύψος κάθε πλήρους περιέλιξης 34 Å



Hydrogen Bonding



(a)



Major Groove

Minor Groove

(b)

Σύνθεση ολιγονουκλεοτιδίων

→ Ως **ολιγονουκλεοτίδια** ορίζονται τμήματα των **DNA** και **RNA** με μικρό μοριακό βάρος.

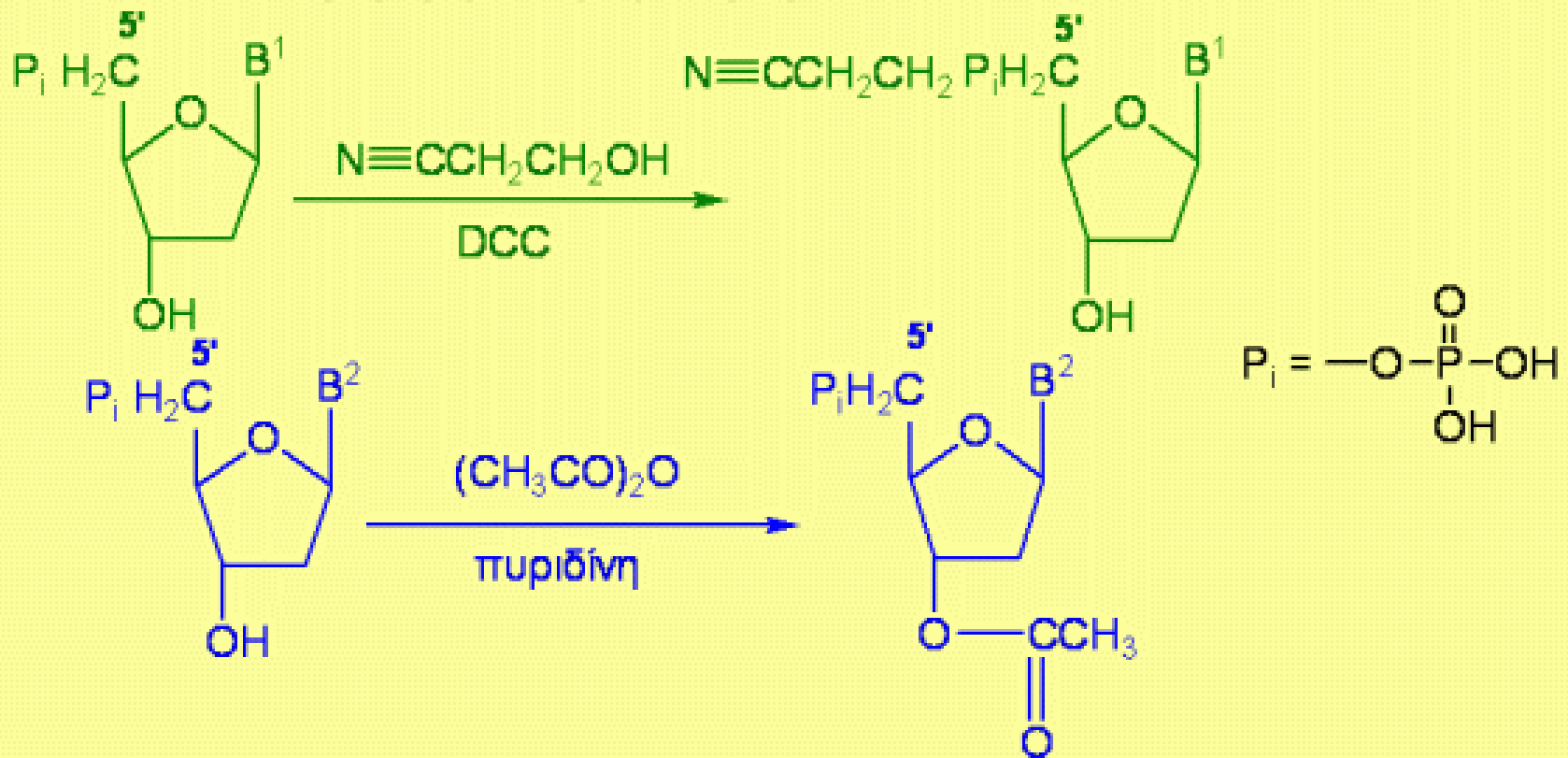
Δομικά αποτελούνται από ορισμένες μονάδες μονονουκλεοτιδίων που συνδέονται μέσω φωσφορικών εστέρων, οι οποίοι έχουν δεσμό με τον C-5' του σακχάρου της μιας και τον C-3' της άλλης μονάδας. Τα μόρια αυτά βρίσκουν πολλές εφαρμογές σε μελέτες των νουκλεϊκών οξέων και στη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών.

Από τις ενώσεις αυτές τα **ολιγοδεοξυριβονουκλεοτίδια** (δηλαδή τα τύπου **DNA**) παρουσιάζουν ιδιαίτερο βιολογικό ενδιαφέρον. Η στρατηγική της σύνθεσής τους περιλαμβάνει τα ακόλουθα επιμέρους στάδια:

1. Προκατεργασία των μονομερών ολιγονουκλεοτιδίων, η οποία αφορά:

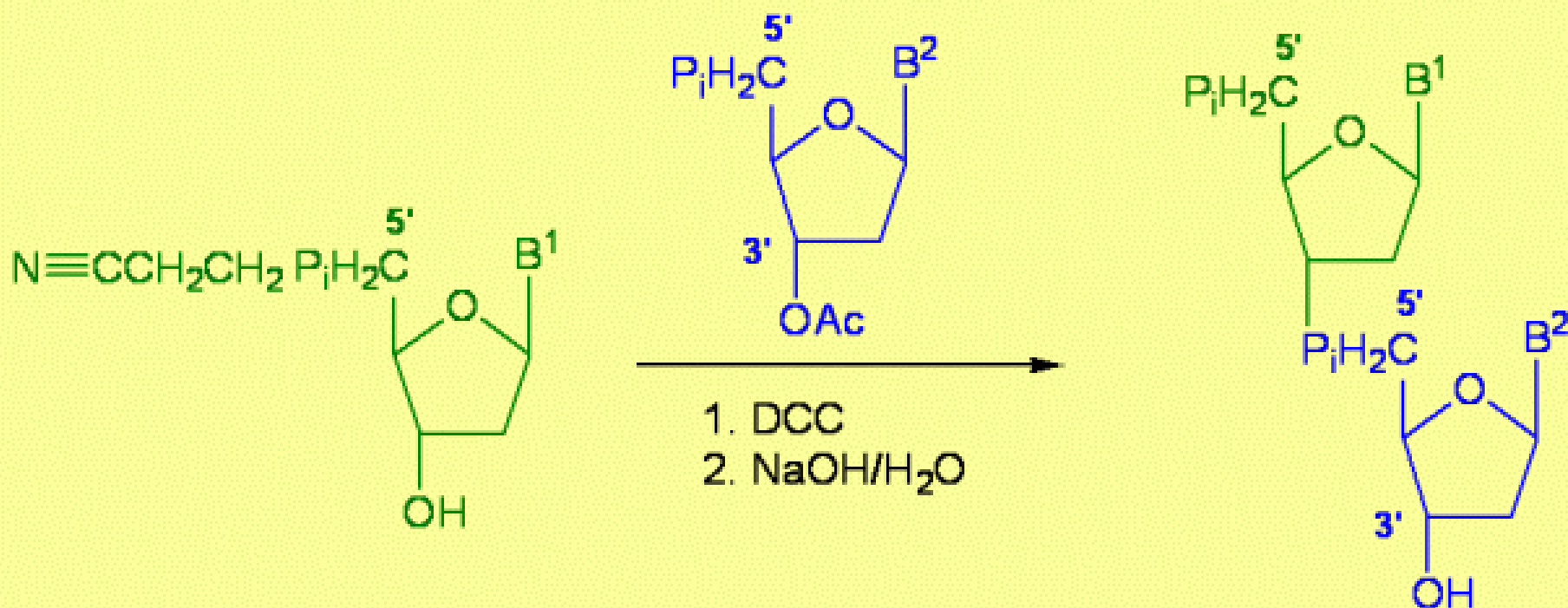
(α) για μεν το πρώτο **μονονουκλεοτίδιο**, την προστασία της πρωτοταγούς αμινομάδας (εαν υπάρχει) και των υδροξυλίων της φωσφορικής ομάδας, έτσι ώστε μόνο η OH ομάδα στον C-3' να είναι ελεύθερη, και

(β) για δε το **δεύτερο** ακετυλίωση του OH στον C-3', με αποτέλεσμα να είναι ελεύθερη η φωσφορική ομάδα στον C-5'.

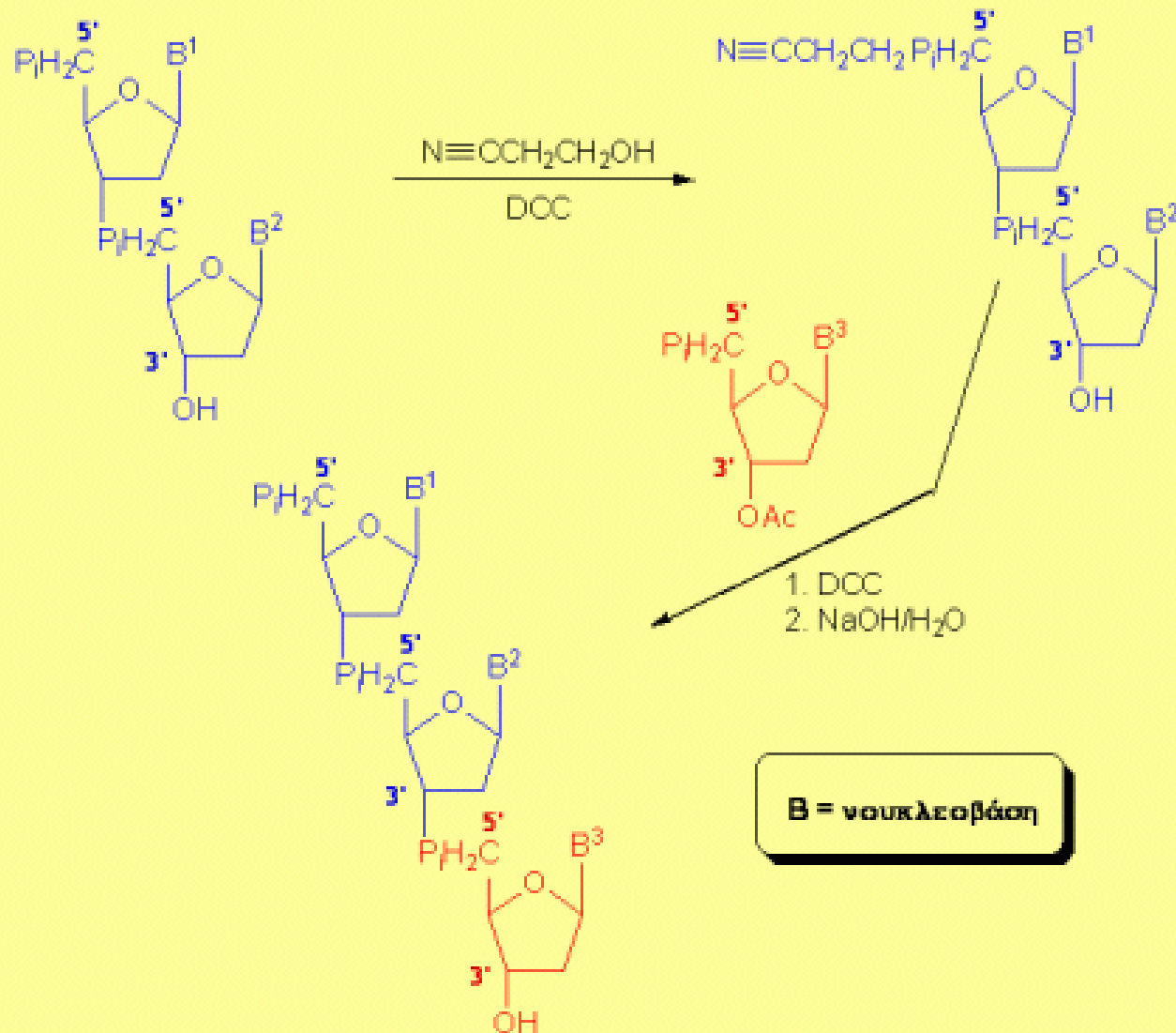


2. **Αντιδράσεις σύζευξης**, οι οποίες αναλύονται στην:

(α) **πρώτη σύζευξη**, κατά την οποία τα δυο μονονουκλεοτίδια συμπυκνώνονται παρουσία DCC. Στη συνέχεια, το διμερές προϊόν αποπροστατεύεται παρουσία βάσης.



(β) δεύτερη σύζευξη, το **διμερές** και το επόμενο στη σειρά **μονονουκλεοτίδιο** (αφού προστατευτούν σύμφωνα με το πρώτο στάδιο), αντιδρούν παρουσία DCC δίνοντας ως προϊόν το τριμερές νουκλεοτίδιο που αποπροστατεύεται παρουσία βάσης.



Αντίστοιχα, στη συνέχεια μπορεί να γίνει μια

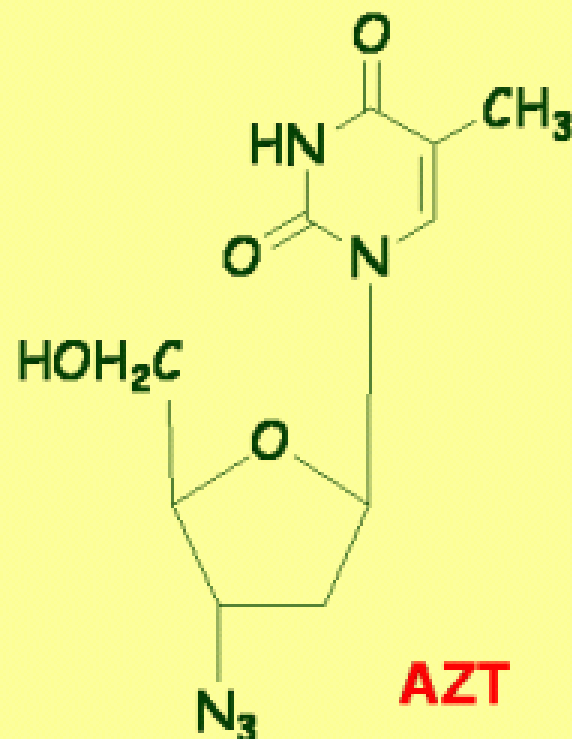
(γ) **τρίτη σύζευξη**, δυο τριμερή -αφού προστατευτούν σύμφωνα με το πρώτο στάδιο- μπορούν πάλι να αντιδράσουν παρουσία DCC και στη συνέχεια με αποπροστασία να δώσουν ένα εξαμερές νουκλεοτίδιο.

και με τον ίδιο τρόπο πραγματοποιούνται πολλές

(δ) **περαιτέρω συζεύξεις**, έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύνθεση ποικιλίας ολιγονουκλεοτιδίων.

Τέλος, είναι δυνατόν να συντεθούν τροποποιημένοι νουκλεοζίτες, νουκλεοτίδια ή ολιγονουκλεοτίδια (σύμφωνα με την μέθοδο που περιγράφηκε), χρησιμοποιώντας τροποποιημένες βάσεις (πυρίνες ή πυριμιδίνες).

Τα προϊόντα αυτά παρουσιάζουν μεγάλο φαρμακευτικό ενδιαφέρον, όπως για παράδειγμα ο τροποποιημένος νουκλεοζίτης **AZT** (**3'-αζιδο-3'-δεοξυθυμιδίνη**), ο οποίος χρησιμοποιείται ευρέως για την αντιμετώπιση του AIDS.



Κεφάλαιο 7

ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ

- ⇒ Τα **αλκαλοειδή** δεν αποτελούν μια ομογενή ομάδα ενώσεων, με αποτέλεσμα να είναι ιδιαίτερα δύσκολος ο προσδιορισμός τους.
 - ⇒ Ένας γενικότερος ορισμός των **αλκαλοειδών** αναφέρει ότι αυτά είναι φυσικά προϊόντα φυτικής προέλευσης που βιοσυντίθενται από αμινοξέα και έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό τον βασικό τους χαρακτήρα (αφού όλα έχουν αμινομάδες) και την αξιόλογη βιολογική δράση.
 - ⇒ Η ονομασία των **αλκαλοειδών** είναι εμπειρική και αντανακλά το/την:
 - (α) κοινό ή ειδικό όνομα του φυτού από το οποίο προέρχεται (πχ ατροπίνη, κοκαΐνη)
 - (β) όνομα του φαρμάκου που παράγει (πχ εργοταμίνη)
 - (γ) φυσιολογική του δράση (πχ εμετίνη, μορφίνη)
 - (δ) όνομα του ερευνητή που το ανακάλυψε (πχ πελλετιερίνη)
- Όμως κοινός παράγοντας στην ονομασία εκάστου **αλκαλοειδούς** είναι η χρησιμοποίηση της κατάληξης «ίνη».

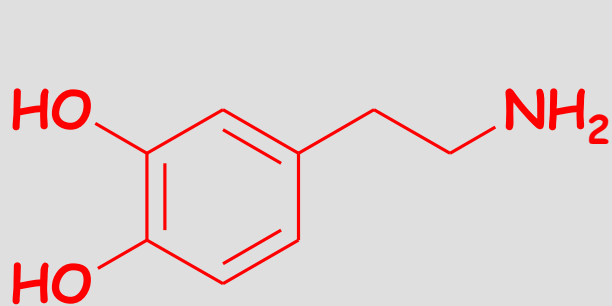
⇒ Ο καλύτερος τρόπος ταξινόμησης των **αλκαλοειδών** σε κατηγορίες αναφέρεται στην ομοιότητα της δομής του αζαετροκυκλικού δακτυλίου που συνήθως εμπεριέχουν.

Συγκεκριμένα, είναι ιδιαίτερα γνωστές οι παρακάτω κατηγορίες **αλκαλοειδών**:

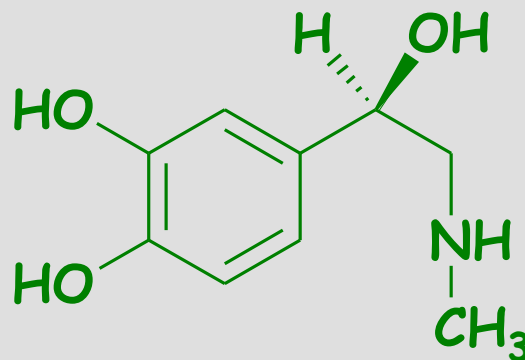
- (α) αμινικά παράγωγα που περιέχουν αρωματικό δακτύλιο
- (β) πυρρολιδινικά
- (γ) πυριδινικά
- (δ) πιπεριδινικά
- (ε) κινολινικά
- (στ) ισοκινολινικά
- (ζ) ινδολικά
- (η) φαινανθρενικά
- (θ) ιμιδαζολικά
- (ι) στεροειδικά
- (ια) τροπανικά
- (ιβ) σε όσα δεν ανήκουν σε καμιά από τις παραπάνω κατηγορίες

Αλκαλοειδή με αρωματικό δακτύλιο

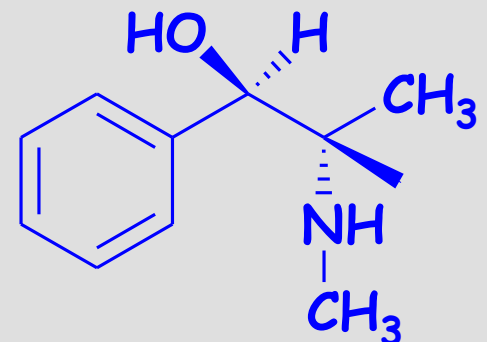
Τα σημαντικότερα αλκαλοειδή της κατηγορίας αυτής είναι παράγωγα της **φαινυλαιθυλαμίνης**. Τα μόρια αυτά επιδεικνύουν αξιόλογη βιολογική δραστηριότητα, όπως η **ντοπαμίνη** και η **αδρεναλίνη** που επιδρούν στο ΚΝΣ, αυξάνουν την πίεση του αίματος, ενώ η δεύτερη σταματά την αιμορραγία. Άλλα χαρακτηριστικά μόρια της κατηγορίας αυτή είναι τα αλκαλοειδή της εφέδρας (πχ **εφεδρίνη**) που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του βρογχικού άσθματος



Ντοπαμίνη



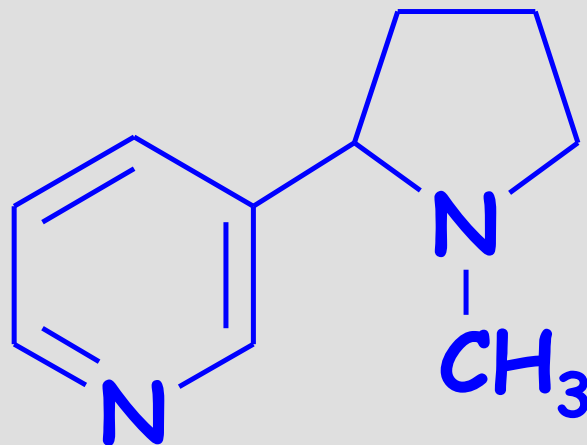
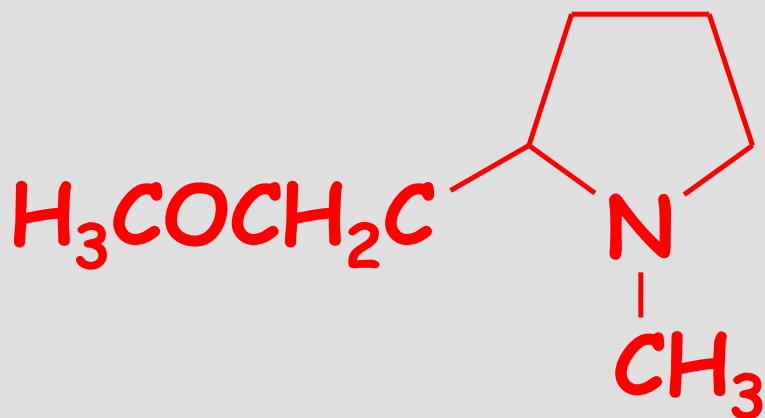
Αδρεναλίνη



Εφεδρίνη

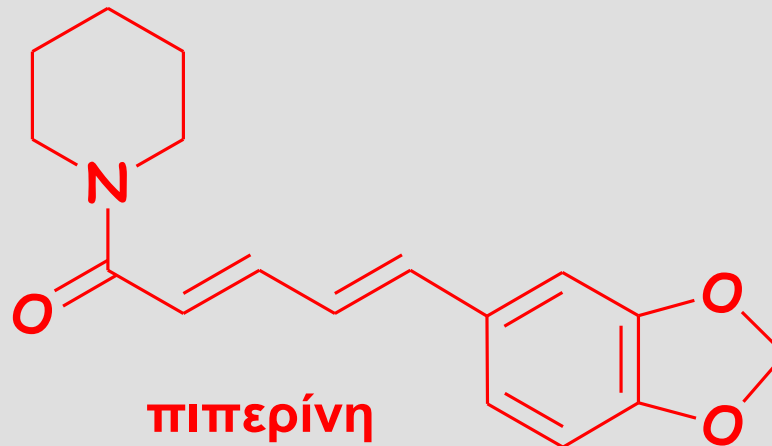
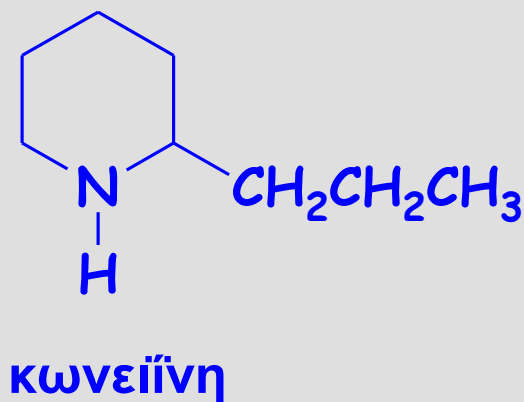
Πυρρολιδινικά αλκαλοειδή

Τα αλκαλοειδή της κατηγορίας αυτής περιέχουν ένα **πυρρολιδινικό** δακτύλιο. Ένα χαρακτηριστικό μόριο της κατηγορίας αυτής είναι η **υγρίνη**, που βιοσυντίθεται από το αμινοξύ προλίνη. Ένα επίσης μόριο που περιέχει πυρρολιδινικό (αλλά και ένα πυριδινικό) δακτύλιο είναι η **νικοτίνη**, ένα αλκαλοειδές που απαντά στα φύλλα του καπνού.



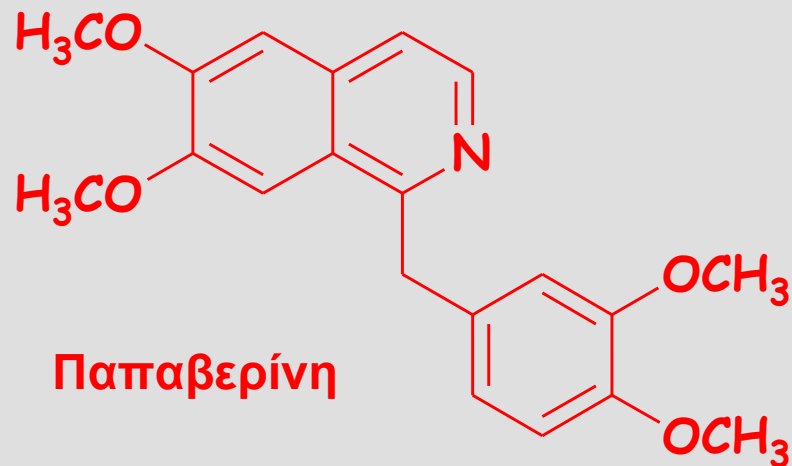
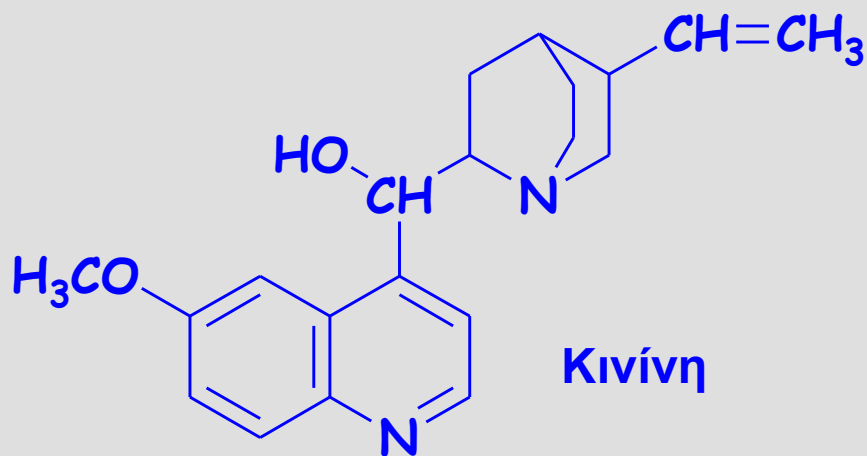
Πυριδινικά και πιπεριδινικά αλκαλοειδή

Είναι μόρια που περιέχουν **πυριδινικούς** ή **πιπεριδινικούς** δακτυλίους. Ένα χαρακτηριστικό πυριδινικό αλκαλοειδές είναι η **κωνειΐνη**, το γνωστό δηλητήριο που ήπιε ο Σωκράτης. Αντίστοιχα, ένα γνωστό πιπεριδινικό αλκαλοειδές είναι η **πιπερίνη**, ένα μόριο που έχει *trans-trans* στεreoχημεία και είναι συστατικό του μαύρου πιπεριού.



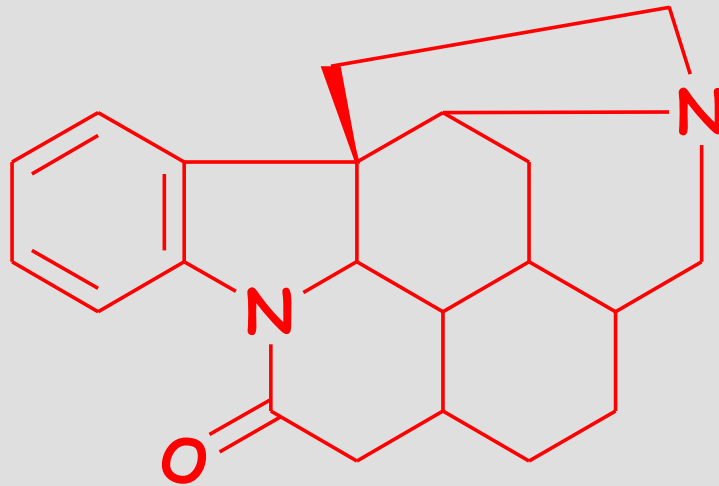
Κινολινικά και ισοκινολινικά αλκαλοειδή

Είναι μόρια που περιέχουν **κινολινικούς** ή **ισοκινολινικούς** δακτυλίους. Ένα χαρακτηριστικό κινολινικό αλκαλοειδές (που περιέχει έναν κινουκλιδινικό δακτύλιο) είναι η **κινίνη**, το γνωστό αναλγητικό. Αντίστοιχα, ένα γνωστό ισοκινολινικό αλκαλοειδές είναι η **παπαβερίνη**, ένα μόριο που έχει απομονωθεί ως συστατικό στο όπιο.



Ινδολικά αλκαλοειδή

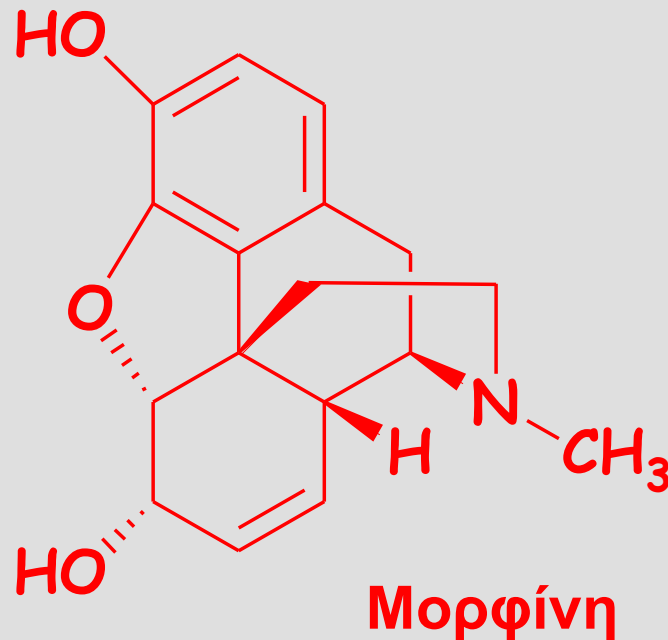
Αποτελούν μια από τις πολυπληθέστερες κατηγορίες αλκαλοειδών. Τα μόρια αυτά περιέχουν τον **ινδολικό** δακτύλιο, όμως οι δομές τους συχνά είναι περίπλοκες όπως η δομή της **στρυχνίνης**.



Στρυχνίνη

Φαινανθρενικά αλκαλοειδή

Είναι κατηγορία αλκαλοειδών των οποίων ο σκελετός εμπεριέχει ένα **φαινανθρενικό** δακτύλιο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα φαινανθρενικού αλκαλοειδούς είναι η **μορφίνη**.



ΥΠΟΔΕΙΓΜΑΤΙΚΗ ΕΠΙΛΥΣΗ ΑΣΚΗΣΕΩΝ (1-5)

ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ 6&7

***ΝΟΥΚΛΕΪΚΑ ΟΞΕΑ-
ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ***

Άσκηση 6-1

-

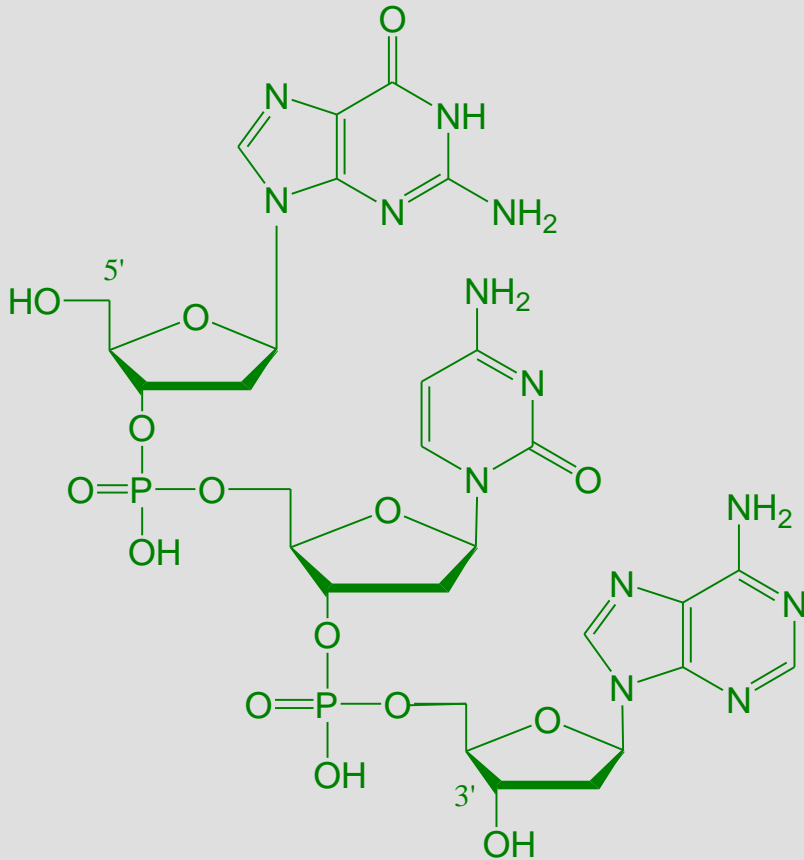
Σχεδιάστε τη δομή του DNA-τρινουκλεοτιδίου '5-G-C-A-3'.

Ποιο είναι το συμπληρωματικό του ολιγονουκλεοτίδιο;

Εξηγήστε λεπτομερώς τον τρόπο με τον οποίο συγκρατούνται οι δύο συμπληρωματικές αλυσίδες των τρινουκλεοτιδίων και υπολογίστε τον συνολικό αριθμό και το είδος των διαμοριακών αλληλεπιδράσεων που τις συγκρατούν.

Απάντηση 6-1

Η δομή του DNA-τρινουκλεοτιδίου είναι η εξής:



5'-G-C-A-3'

Το συμπληρωματικό τρινουκλεοτίδιο είναι 3'-C-G-T-5'. Τα δύο συμπληρωματικά τρινουκλεοτίδια του DNA συγκρατούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των ζευγαριών των βάσεων A με T (2 δεσμοί υδρογόνου) και C με G (3 δεσμοί υδρογόνου). Συνολικά οι δύο κλώνοι συγκρατούνται με 8 δεσμούς υδρογόνου.

Άσκηση 6-2

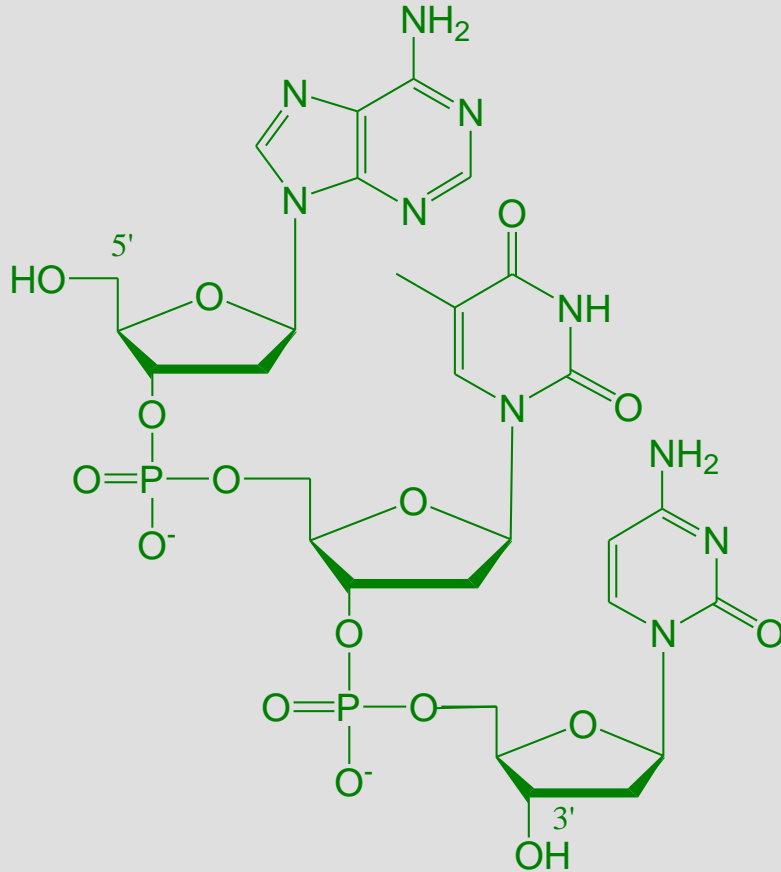
Σχεδιάστε τη δομή του τριδεοξυριβονουκλεοτιδίου ' 5-A-T-C-3' .

Ποιο είναι το συμπληρωματικό του ολιγονουκλεοτίδιο;

Πως συγκρατούνται οι δύο συμπληρωματικές αλυσίδες των τρινουκλεοτιδίων;

Απάντηση 6-2

Η δομή του DNA-τρινουκλεοτιδίου είναι η εξής:



5'-A-T-C-3'

Το συμπληρωματικό τρινουκλεοτίδιο είναι 3'-T-A-G-5'. Τα δύο συμπληρωματικά τρινουκλεοτίδια του DNA συγκρατούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των ζευγαριών των βάσεων A με T (2 δεσμοί υδρογόνου) και C με G (3 δεσμοί υδρογόνου). Συνολικά οι δύο κλώνοι συγκρατούνται με 7 δεσμούς υδρογόνου.

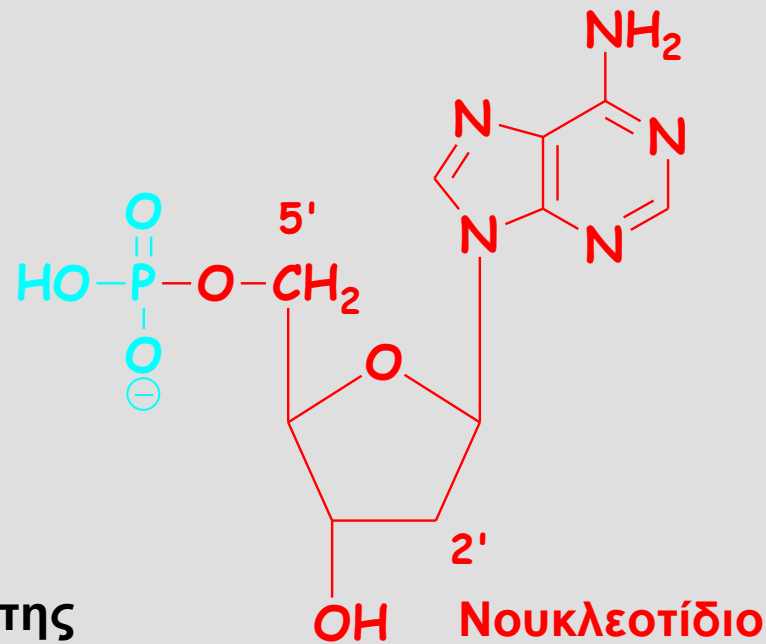
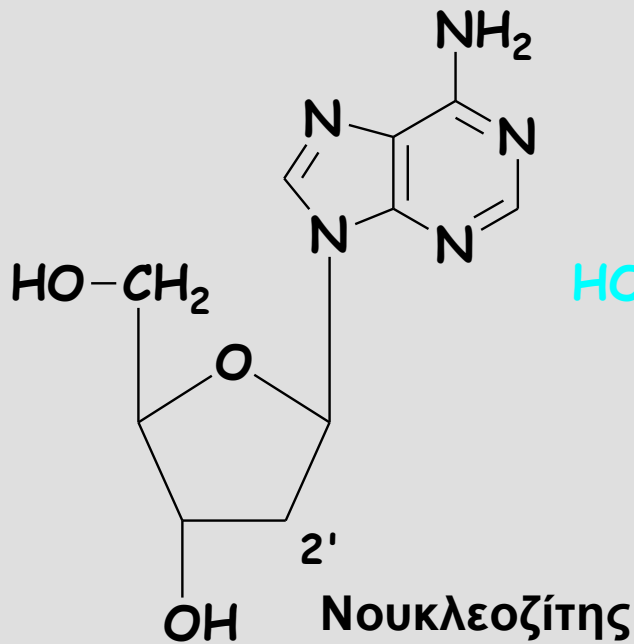
Άσκηση 6-3

Ποιες είναι οι δομικές ομοιότητες διαφορές μεταξύ ενός νουκλεοζίτη, νουκλεοτιδίου και νουκλεϊκού οξέος;

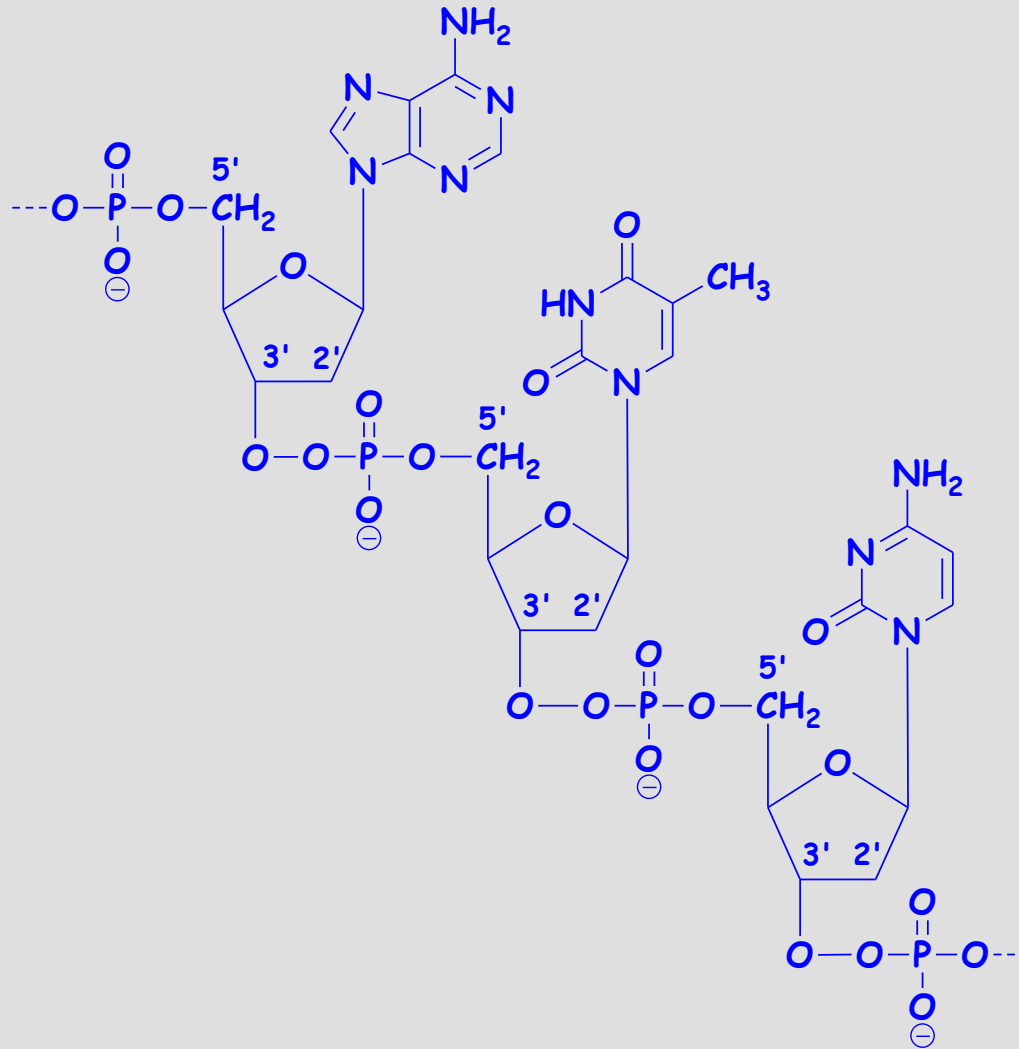
Απάντηση 6-3

Ένας **νουκλεοζίτης** αποτελείται από μια ετεροκυκλική βάση (πουρίνη ή πυριμιδίνη) που έχει συνδεθεί μέσω γλυκοζιτικού δεσμού με μια πεντόζη (β -D-ριβόζη ή την αντίστοιχη 2'-δεοξυριβόζη).

Ένα **νουκλεοτίδιο** είναι ουσιαστικά ένα **νουκλεοζίτης** του οποίου το OH στον C-5' έχει εστερικό δεσμό με ένα (ή περισσότερα) μόρια **φωσφορικού οξέος**.



Ένα νουκλεϊκό οξύ είναι μια γραμμική αλυσίδα πολλών νουκλεοτιδίων τα οποία είναι συνδεδεμένα ανά δυο μέσω των εστερικών δεσμών που σχηματίζει η φωσφορική ομάδα του ενός με την ελεύθερη δευτεροταγή υδροξυλομάδα του C-3' ενός άλλου.



Άσκηση 7-4

-

Δώστε τις δομές των ακόλουθων αλκαλοειδών και υποδείξτε σε ποια κατηγορία υπάγονται:

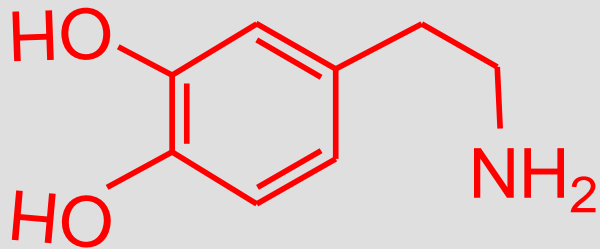
- (α) νικοτίνη
- (β) κωνεΐνη
- (γ) ντοπαμίνη

Απάντηση 7-4

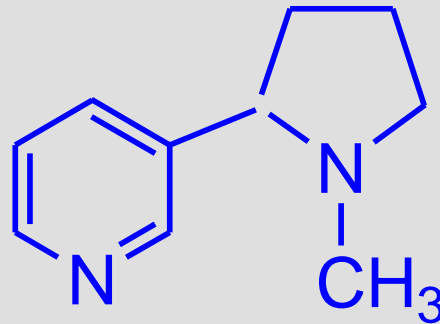
Η **ντοπαμίνη** υπάγεται στα αλκαλοειδή με ένα απλό αρωματικό δακτύλιο και ιδιαίτερα στα αλκαλοειδή φαινυλαιθυλαμίνης.

Η **νικοτίνη** υπάγεται στην κατηγορία των πυρρολιδινικών και πυριδινικών αλκαλοειδών, και

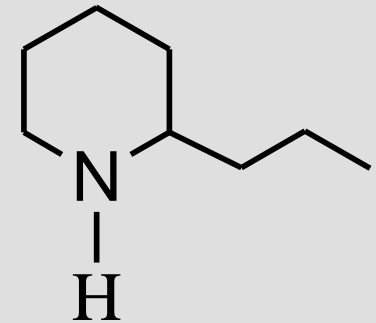
η **κωνεΐνη** στην κατηγορία των πιπεριδινικών αλκαλοειδών.



ντοπαμίνη



νικοτίνη



κωνεΐνη