



Κατατακτήριες Ιατρικής 2020

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο

Ιατρική χημεία, Μάιος 2021

Θέμα Α

Το 2,3 διφωσφογλυκερινικό (BPG) είναι ένα μόριο με υψηλό αρνητικό φορτίο που δεσμεύεται στη δεοξυαιμοσφαιρίνη με ιοντικούς δεσμούς, τους οποίους αναπτύσσει με θετικά φορτισμένα αμινοξικά κατάλοιπα της αιμοσφαιρίνης.

Τα ερυθροκύτταρα έχουν σχετικά υψηλή συγκέντρωση 2,3 BPG. Όταν απομονώνεται η αιμοσφαιρίνη περιέχει σημαντική ποσότητα προσδεσμένου 2,3 BPG, το οποίο είναι δύσκολο να απομακρυνθεί πλήρως. το 2,3 BPG ελαττώνει πολύ τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο και η πρόσδεσή του σχετίζεται αντιστρόφως με την πρόσδεση του οξυγόνου.

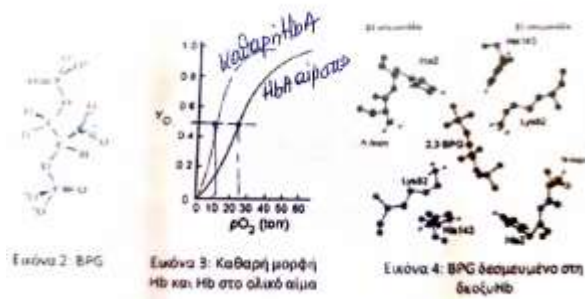
Συνεπώς μπορούμε να περιγράψουμε μία διεργασία πρόσδεσης στην αιμοσφαιρίνη ως εξής:



Το 2,3 BPG προσδένεται σε μία θέση που απέχει από τη θέση προσθήκης του οξυγόνου και ρυθμίζει τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο σε σχέση με τη pO_2 στους πνεύμονες. Η πρόσδεση του 2,3 BPG σταθεροποιεί την κατάσταση T της αιμοσφαιρίνης. Τα αρνητικά φορτία του αλληλεπιδρούν με αρκετές θετικά φορτισμένες ομάδες οι οποίες περιβάλλουν το θύλακα μεταξύ των β υπομονάδων στην κατάσταση T της δεοξυαιμοσφαιρίνης. Μόλις προσδεθεί το οξυγόνο και γίνει μετάβαση από την κατάσταση T στην κατάσταση R ο θύλακας πρόσδεσης του 2,3 BPG εξαφανίζεται. Σε αντίθεση με το οξυγόνο κάθε μόριο τετραμερούς $\alpha_2\beta_2$ προσδένει μόνο ένα 2,3 BPG.

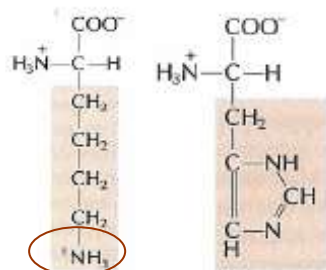
Παίζει σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του οργανισμού στις χαμηλότερες τιμές pO_2 στο μεγάλο υψόμετρο. Στο επίπεδο της θάλασσας η απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς από την αιμοσφαιρίνη ρυθμίζεται έτσι ώστε η ποσότητα του οξυγόνου η οποία αποδίδεται στους ιστούς να είναι περίπου ίση με το 40% της ποσότητας που θα μεταφερθεί από το αίμα. Εάν ο ίδιος άνθρωπος μεταφερόταν γρήγορα σε υψηλό υψόμετρο με χαμηλή pO_2 η απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς θα μειώνονταν λόγω χαμηλότερου κορεσμού στους πνεύμονες. Για αυτόν το λόγο η συγκέντρωση του 2,3 BPG στο αίμα αυξάνεται έτσι ώστε να προκαλεί ελάττωση της συγγένειας αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο και να αποδίδεται περισσότερο οξυγόνο στους ιστούς έτσι ώστε τελικά η απόδοση να φτάσει στο επίπεδο του 40% .

1) Καθώς το 2,3 BPG μειώνει τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο η καμπύλη που αντιστοιχεί σε αιμοσφαιρίνη που έχει προσδεμένο οξυγόνο είναι αυτή με τη μεγαλύτερη P₅₀



2) Το 2,3 BPG έχει υψηλό αρνητικό φορτίο, ως εκ τούτου οι δεσμοί που αναπτύσσονται με τα αμινοξικά κατάλοιπα που επενδύουν τον θύλακα είναι κυρίως ιοντικοί δεσμοί.

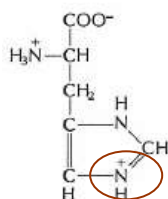
Οι χημικές δομές των αμινοξέων λυσίνη και ιστιδίνη σε pH 7 είναι οι κάτωθι:



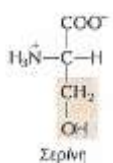
Λυσίνη

Ιστιδίνη

Παρόλο που η pK_a της ιστιδίνης είναι 6, άρα σε pH 7 η πλευρική ομάδα του ελεύθερου αμινοξέος είναι κυρίως σε αποπρωτονιωμένη μορφή, η pK_a των καταλοίπων ιστιδίνης της υπομονάδας διαφέρει καθώς επηρεάζεται από ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις και το γεγονός ότι βρίσκεται ενταφιασμένη μέσα στην πρωτεΐνη και μακριά από το νερό. Έτσι, η pK_a αυξάνεται και τα καταλοιπα ιστιδίνης έχουν θετικά φορτισμένη πλευρική ομάδα:



γ) Η σερίνη ανήκει στα πολικά μη φορτισμένα αμινοξέα



Η πλευρική της ομάδα δεν μπορεί να σχηματίσει ιοντικούς δεσμούς με το 2,3 BPG, συνεπώς η σύνδεσή του στο θύλακα των β υπομονάδων θα είναι μικρότερη απ' ό,τι στη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη.

Συνεπώς, αυτή η μετάλλαξη θα μειώσει την πρόσδεση 2,3 BPG και θα αυξήσει τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο.

Θέμα Β

Η ισχύς των οργανικών οξέων που εικονίζονται εξαρτάται από την ισχύ του δεσμού ανάμεσα στο οξυγόνο και το υδρογόνο της καρβοξυλομάδας και την πολικότητα του πολικού ομοιοπολικού δεσμού οξυγόνου-υδρογόνου (του υδροξυλίου). Όσο πιο πολωμένος είναι ο δεσμός αυτός τόσο πιο εύκολα αποσπάται το H^+ .

Στα συγκεκριμένα οξέα οι υποκαταστάτες του άνθρακα της καρβοξυλομάδας διαφέρουν αποκλειστικά ως προς το άτομο του αλογόνου και τη θέση του.

Οι υποκαταστάτες αυτοί προκαλούν γ φαινόμενο και επηρεάζουν τη σταθερά διάστασης του οξέος. Συγκεκριμένα, όσο ισχυρότερο αρνητικό επαγωγικό φαινόμενο προκαλούν τόσο ισχυρότερο είναι το οξύ

Το Cl είναι περισσότερο ηλεκτραρνητικό από το Br, ως εκ τούτου πολώνει ισχυρότερα τον δεσμό οξυγόνου-υδρογόνου (του υδροξυλίου), άρα κάνει την απόσπαση H^+ ευκολότερη. Συνεπώς, το οξύ A είναι το ισχυρότερο.

Τα οξέα B και C διαφέρουν ως προς τη θέση του Br σε σχέση με την καρβοξυλομάδα. Όσο πλησιέστερα βρίσκεται το Br τόσο περισσότερο πολώνει το δεσμό. Συνεπώς, το C είναι ισχυρότερο οξύ από το B.

Σειρά αυξανόμενης οξύτητας: $B < C < A$

Θέμα Γ

Η ελεύθερη ενέργεια Gibbs (G) ορίζεται με όρους τριών ποσοτικών μεγεθών: της ενθαλπίας (H), της εντροπίας (S) και της απόλυτης θερμοκρασίας (T) σε βαθμούς Kelvin.

Η ελεύθερη ενέργεια G του συστήματος είναι ουσιαστικά η ενέργεια, η οποία είναι διαθέσιμη ώστε το σύστημα να αποδώσει ωφέλιμο έργο. Όπως όλες οι ενέργειες αυτό που μελετάμε είναι τη μεταβολή της. Ως μεταβολή της G:

$$\Delta G = G_{\text{τελικής κατάστασης}} - G_{\text{αρχικής κατάστασης}}$$

Η μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας καθορίζεται από τη μεταβολή της ενθαλπίας και το γινόμενο της απόλυτης θερμοκρασίας και τη μεταβολή της εντροπίας: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$

Η ενθαλπία (H) ενός συστήματος ορίζεται ως το άθροισμα της εσωτερικής του ενέργειας και του γινομένου της πίεσης και του όγκου

$$H = E + PV$$

$\Delta H = \Delta E + P\Delta V$, όταν η διεργασία γίνεται υπό σταθερή πίεση

Επειδή η εσωτερική ενέργεια, η πίεση και ο όγκος είναι καταστατικές ιδιότητες, έτσι και η ενθαλπία είναι καταστατική ιδιότητα. Σε μια χημική αντίδραση η ΔH ονομάζεται ενθαλπία ή θερμότητα αντίδρασης και εξαρτάται από τις ποσότητες αντιδρώντων και προϊόντων, συνεπώς η ενθαλπία είναι, επίσης, εκτατική ιδιότητα.

Σε ένα βιολογικό σύστημα (όπως είναι το κύτταρο) στο οποίο δεν υπάρχουν μεταβολές στον όγκο η ΔH αντιπροσωπεύει ουσιαστικά το είδος και τον αριθμό των χημικών δεσμών, τόσο των ομοιοπολικών όσο και των μη ομοιοπολικών που διασπώνται και σχηματίζονται κατά τη χημική μεταβολή.

Έτσι, όταν η $\Delta H < 0$ η αντίδραση είναι εξώθερμη, ενώ όταν η $\Delta H > 0$ η αντίδραση είναι ενδόθερμη.

Η εντροπία (S) είναι μία θερμοδυναμική συνάρτηση που αυξάνεται με τον αριθμό των ενεργειακά ισοδύναμων τρόπων με τους οποίους διευθετούνται τα συστατικά ενός συστήματος προκειμένου να επιτευχθεί μία συγκεκριμένη κατάσταση η εντροπία είναι μία καταστατική ιδιότητα η τιμή της εξαρτάται μόνο από την κατάσταση του συστήματος και όχι από τον τρόπο με τον οποίο το σύστημα έφτασε σε εκείνη την κατάσταση.

$S = k_B \ln W$, όπου η k_B είναι η σταθερά Boltzmann και W είναι οι ενεργειακά ισοδύναμες διευθετήσεις.

Η εντροπία (S) είναι το μέτρο της αταξίας του συστήματος. Στις χημικές αντιδράσεις η πρότυπη εντροπία οποιασδήποτε ουσίας αποτελεί ένα μέτρο της ενέργειας που διασπείρεται σε ένα mole της ουσίας (στους 25°C) και αυτή με τη σειρά της εξαρτάται από τον αριθμό των ενεργειακών τοποθετήσεων εντός της ουσίας. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τον αριθμό των ενεργειακών τοποθετήσεων και κατά συνέπεια την πρότυπη εντροπία περιλαμβάνουν τη φάση της ουσίας, τη γραμμομοριακή της μάζα, τη συγκεκριμένη αλλοτροπική μορφή, τη μοριακή πολυπλοκότητα και την έκταση της διάστασης. Συνεπώς, η εντροπία με μονάδες $J/K \cdot \text{mole}$ είναι μια εκτατική ιδιότητα.

Η μεταβολή της S καθορίζει την κατεύθυνση των χημικών και φυσικών μεταβολών. Ένα χημικό σύστημα προχωρά προς την κατεύθυνση που αυξάνει την S του σύμπαντος, δηλαδή προχωρά προς την κατεύθυνση η οποία έχει το μεγαλύτερο αριθμό ενεργειακά ισοδύναμων τρόπων διευθέτησης των συστατικών του. Ο 2^{ος} της θερμοδυναμικής δηλώνει ότι για κάθε αυθόρμητη διεργασία η S του σύμπαντος αυξάνεται. Κριτήριο του αυθορμητισμού μιας αντίδρασης είναι η εντροπία του σύμπαντος και οι διεργασίες που την αυξάνουν πραγματοποιούνται αυθόρμητα ενώ οι διεργασίες που την ελαττώνουν δεν πραγματοποιούνται αυθόρμητα.

Η $\Delta S_{\text{αντίδρασης}} = S_{\text{προϊόντων}} - S_{\text{αντιδρώντων}}$

Η ενθαλπία και οι εντροπία είναι κατασταστικές ιδιότητες, καθώς η ΔH και η ΔS είναι οι μεταβολές της τελικής και της αρχικής κατάστασης.

Επίσης, είναι εκτατικές ιδιότητες, δηλαδή εξαρτώνται από το ποσό της ύλης.

Συνεπώς η ΔG είναι και καταστατική και εκτατική ιδιότητα, γεγονός που φαίνεται και στις μονάδες της (kJ/mole).

Η θερμοδυναμική μελετά τον αυθορμητισμό μιας χημικής διεργασίας. Προκειμένου μία χημική αντίδραση να είναι αυθόρμητη θα πρέπει η $\Delta G < 0$, δηλαδή η ελεύθερη ενέργεια των προϊόντων να είναι χαμηλότερη από την ενεργειακή στάθμη των αντιδρώντων. Η ΔG γι' αυτό το λόγο καλείται και χημικό δυναμικό.

Καθώς, η ΔG εξαρτάται από τη μεταβολή της εντροπίας και τη μεταβολή της ενθαλπίας, αλλά και τη θερμοκρασία ουσιαστικά οι μεταβολές αυτών των ενεργειών και η θερμοκρασία καθορίζουν το πρόσημο της ελεύθερης ενέργειας.

Από τον τύπο $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ απορρέει ότι η ΔG είναι πάντοτε αρνητική, ανεξαρτήτως της θερμοκρασίας όταν η $\Delta H < 0$ και η $\Delta S < 0$, άρα μόνο τότε η αντίδραση είναι σε όλες τις θερμοκρασίες αυθόρμητη.

Θέμα Δ

A) Η K_m διαγραμματικά προσδιορίζεται από το σημείο που η ευθεία Lineweaver-Burk τέμνει τον άξονα $x x'$.

$$\text{Άρα } -1/K_m = -2 \rightarrow K_m = 0,5, \text{mM}$$

B) Η V_{\max} διαγραμματικά προσδιορίζεται από το σημείο που η ευθεία Lineweaver-Burk τέμνει τον άξονα $y y'$.

Χρησιμοποιώντας τον τύπο $1/V_{\max} = y$ προκύπτουν δύο διαφορετικές V_{\max}

$$V_{\max 1} = 0,5 \mu\text{mole/min} \text{ και } V_{\max 2} = 1 \mu\text{mole/min}$$

Ο αναστολέας μειώνει τη V_{\max} , συνεπώς παρουσία αναστολέα η φαινόμενη V_{\max} είναι $0,5 \mu\text{mole/min}$

Όπως φαίνεται από το διάγραμμα Lineweaver-Burk ο συγκεκριμένος αναστολέας επιδρά στη V_{\max} αλλά όχι στην K_m .

Συνεπώς, πρόκειται για μη συναγωνιστική αναστολή.