

# Εισαγωγή

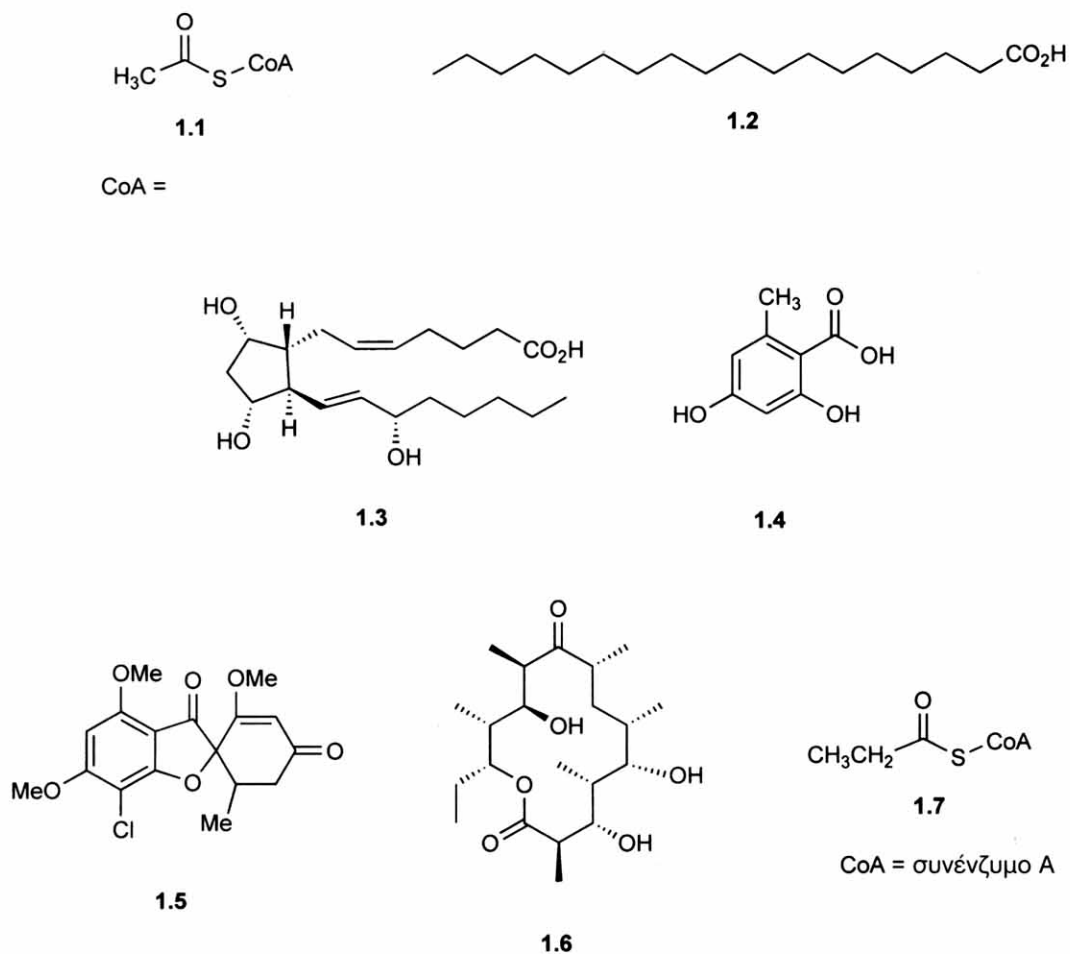
Το βιβλίο αυτό σχεδιάστηκε για να εισαγάγει τον αναγνώστη στις θεμελιώδεις αρχές βιοσύνθεσης φυσικών προϊόντων και συγκεκριμένα να υποδείξει τις ομοιότητες μεταξύ πολλών οργανικών και βιολογικών αντιδράσεων. Η ύλη που καλύπτει συνεπώς το βιβλίο αυτό έχει επιλεγεί για να ενισχύσει την κατανόηση από τον αναγνώστη των μηχανισμών της οργανικής χημείας και να εξασφαλίσει μία διασύνδεση με τους ισοδύναμους βιολογικούς μηχανισμούς. Κάθε κεφάλαιο του βιβλίου αυτού περιγράφει μια κύρια βιοσυνθετική οδό και αναλύει τη συναρμολόγηση αυτής σε διάφορα φυσικά προϊόντα. Εντός των περισσότερων κεφαλαίων υπάρχουν πολυάριθμα προβλήματα προς λύση για τον αναγνώστη.

Η ύλη που περιλαμβάνεται στο βιβλίο αυτό βασίζεται σε σύστημα ανοικτής εκμάθησης το οποίο αναπτύχθηκε με χρηματοδότηση από το "Project Improve" (τώρα το LTSN στις φυσικές επιστήμες) του οποίου η υποστήριξη αναγνωρίζεται με ευγνωμοσύνη. Ο συγγραφέας έχει χρησιμοποιήσει αυτό το σύστημα εκμάθησης στη βιοσύνθεση φυσικών προϊόντων στους προπτυχιακούς φοιτητές του North Umbria University από το 1998. Το αυθεντικό υλικό διατίθεται ακόμα ελεύθερα, αλλά έχει επεκταθεί και βελτιωθεί σημαντικά για την συγγραφή αυτού του βιβλίου.

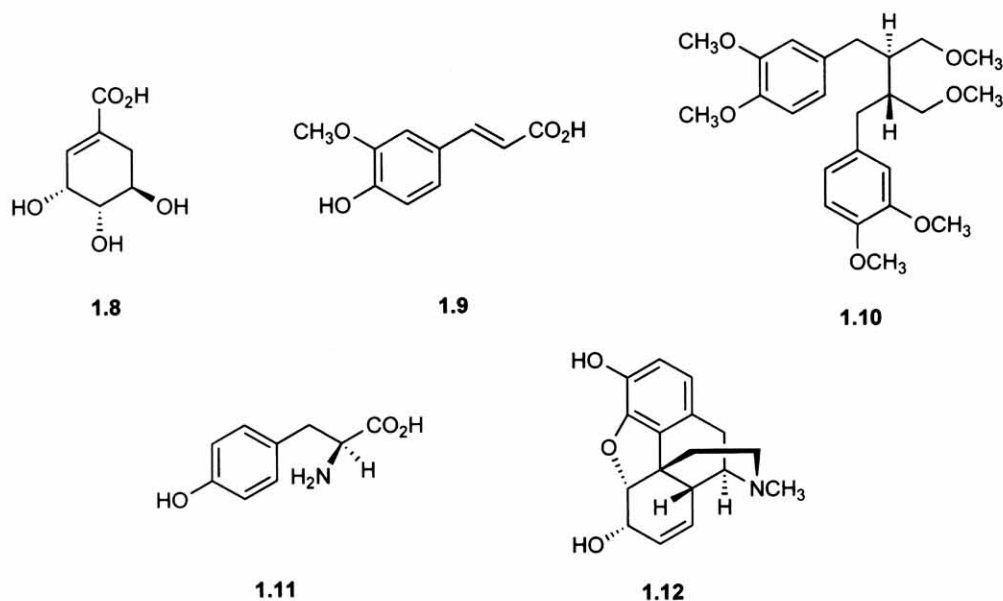
# 1.1 Πρωτογενείς και δευτερογενείς μεταβολίτες

Η προέλευση, οι ιδιότητες και η σημασία των φυσικών προϊόντων, έχει γοητεύσει τους ερευνητές εδώ και πολλά χρόνια. Τα φυσικά προϊόντα γενικά διαιρούνται σε πρωτογενείς και δευτερογενείς μεταβολίτες. Οι πρωτογενείς μεταβολίτες περιλαμβάνουν μόρια τα οποία είναι ουσιώδη για τη ζωή: κυρίως πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λίπη και νουκλεϊνικά οξέα, τα οποία σχηματίζονται από κοινά, σε πολλούς οργανισμούς, μεταβολικά μονοπάτια. Έτσι λοιπόν, πρωτογενείς μεταβολικές οδοί αφορούν διαδικασίες σύνθεσης, αποσύνθεσης και αλληλομετατροπής αυτών των πρωτογενών μεταβολιτών. Σε αντίθεση, οι δευτεροταγείς μεταβολίτες συνήθως δεν συναντώνται συχνά και σε πολλές περιπτώσεις αποδεικνύονται και μοναδικοί από είδος σε είδος. Οι δευτερογενείς μεταβολίτες σχηματίζονται από ενδιάμεσα μονοπάτια - κλειδιά των πρωτογενών μεταβολιτών.

Το ακετυλο-συνένζυμο Α **1.1** (Σχήμα 1.1) αποτελεί το βιολογικό ισοδύναμο του άλατος του οξικού οξέος ( $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ) και το μόριο αυτό παράγεται από γλυκόζη μέσω διακεκριμένων αντιδράσεων. Το ακετυλο-συνένζυμο Α αποτελεί σημαντικό ενδιάμεσο στον πρωτογενή μεταβολισμό καθώς αποτελεί επίσης και σημαντικό ενδιάμεσο στον σχηματισμό πολλών κατηγοριών των δευτερογενών μεταβολιτών. Λιπαρά οξέα (π.χ. στεατικό οξύ **1.2**), ενώσεις-παράγωγα των λιπαρών οξέων (π.χ. προσταγλανδίνη  $\text{PGF}_{2\alpha}$  **1.3**), πολλές φαινολικές ενώσεις (ορσελινικό οξύ **1.4** και χρυσεοφουλβίνη **1.5**) είναι παραδείγματα παράγωγων του ακετυλο-συνενζύμου Α. Το Κεφάλαιο 2 εισάγει τον αναγνώστη στη θεμελιώδη χημεία του ακετυλο-συνενζύμου Α και τα Κεφάλαια 3 και 4 δείχνουν πώς το ακετυλο-συνένζυμο Α δίνει παράγωγα λιπαρών οξέων και παράγω-



Σχήμα 1.1 Φυσικά προϊόντα προερχόμενα από ακετυλοσυνένζυμο Α 1.1 και προπιονυλο-συνένζυμο Α.

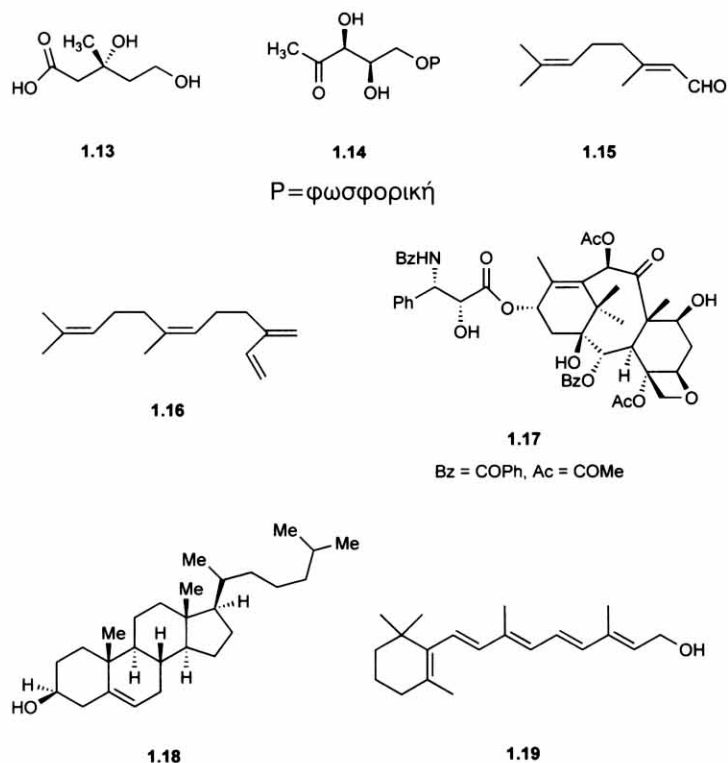


**Σχήμα 1.2** Φυσικά προϊόντα προερχόμενα από σικιμικό οξύ **1.8**.

για πολυκετιδίων από πολλαπλές μονάδες ακετυλο-συνενζύμου Α. Τα πολυκετίδια αποτελούν ενώσεις που περιέχουν εναλλασσόμενες καρβονυλικές και μεθυλενικές ομάδες  $(-CO-CH_2-)_n$ , με κάθε μονάδα να προέρχεται από ένα μόριο ακετυλο-συνενζύμου Α. Χρησιμοποιώντας άλλα παράγωγα του συνενζύμου Α στη θέση του ακετυλο-συνενζύμου Α, η φύση έχει αυξήσει την ποικιλία των φυσικών προϊόντων. Ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αποτελεί το 6-δεοξυερυθρονολίδιο Β **1.6**, πρόδρομος πολλών μακροκυκλικών αντιβιοτικών που προήλθαν από το προπιονυλο-συνένζυμο Α **1.7**. Η θεμελιώδης χημεία σε αυτά τα τρία κεφάλαια είναι η χημεία των καρβανιόντων και η αναλογία ανάμεσα στις παραδοσιακές οργανικές αντιδράσεις και στις αντίστοιχες βιολογικές που προχωρούν διαμέσου καρβονυλικών ενώσεων.

Το σικιμικό οξύ **1.8** (Σχήμα 1.2) παράγεται επίσης από γλυκόζη σε αρκετά στάδια και είναι πρόδρομος πολυάριθμων αρωματικών ενώσεων, π.χ. φαινολικών ενώσεων όπως το φερουλικό οξύ **1.9** και η φυλλανθίνη **1.10**. Είναι επίσης πρόδρομος αρωματικών αμινοξέων, π.χ. τυροσίνη **1.11**, από την οποία βιοσυντίθενται πολλά αλκαλοειδή όπως η μορφίνη **1.12**. Φυσικά προϊόντα, παράγωγα του σικιμικού οξέος, μελετώνται στο 5<sup>ο</sup> κεφάλαιο. Η βασική θεματολογία στο κεφάλαιο αυτό είναι η χημεία των φαινοξυ-ριζών (PhO<sup>-</sup>) και πώς αυτές διμερίζονται για να παράγουν τον σκελετό πολλών φυσικών προϊό-

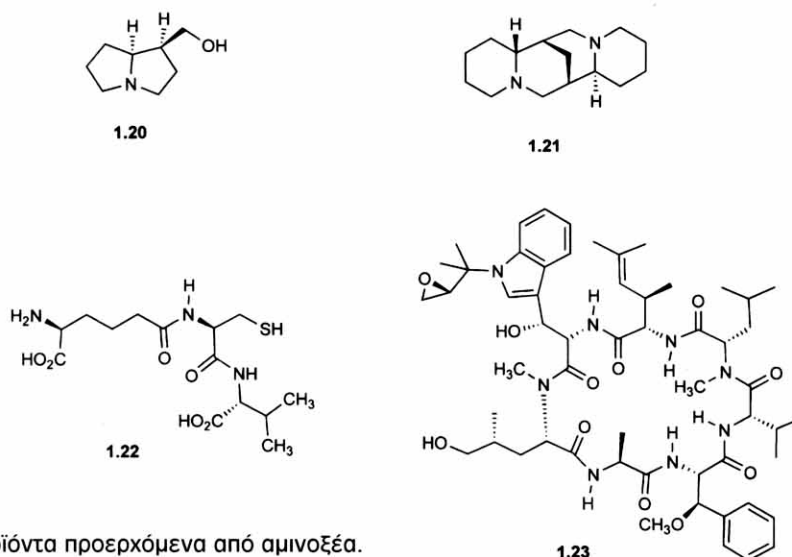
## Πρωτογενείς και δευτερογενείς μεταβολίτες



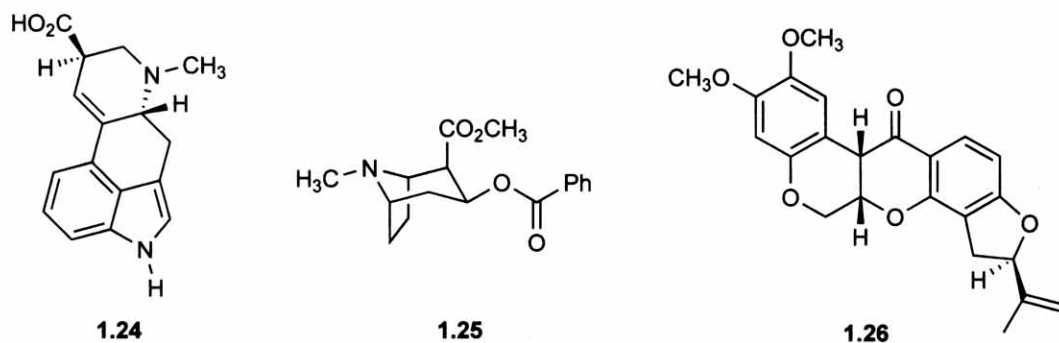
**Σχήμα 1.3** Τερπενικά φυσικά προϊόντα.

Στο κεφάλαιο 6 μελετάται ο σχηματισμός του μεβαλονικού οξέος **1.13** (Σχήμα 1.3), το οποίο παράγεται από δύο μόρια ακετυλο-συνενζύμου A **1.1** και είναι ένας από τους δύο πιθανούς πρόδρομους των τερπενικών ενώσεων. Η άλλη πρόδρομος ένωση των τερπενίων είναι η 5-φωσφορική δεοξυζυλουλόζη **1.14**, η οποία παράγεται από τη γλυκόζη σε αρκετά στάδια. Τα τερπενικά παράγωγα (ή τερπενοειδή) συμπεριλαμβάνουν σχετικά "απλά" μόρια όπως η *trans* κιννάμνη **1.15** και το απωθητικό ψείρας φυτών φαρνεζένιο **1.16**, καθώς και εξωτικές δομές όπως την αντικαρκινική ένωση ταξόλη **1.17**. Επιπροσθέτως, πολλές άλλες σημαντικές κατηγορίες φυσικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών όπως η χοληστερόλη **1.18** και των καροτενοειδών όπως η βιταμίνη A **1.19**, είναι τερπένια. Η θεμελιώδης χημεία στη βιοσύνθεση των τερπενίων είναι ο σχηματισμός και οι αντιδράσεις, κυρίως ανακατάταξης των καρβονυλίων.

Πολλά φυσικά προϊόντα είναι παράγωγα αμινοξέων και όπως έχουμε ήδη τονίσει παραπάνω, τα αρωματικά αμινοξέα παράγονται από το σικιμικό οξύ **1.8**. Στο κεφάλαιο 7 γίνεται αναφορά σε μερικά φυσικά προϊόντα που βιοσυντίθενται από αλειφατικά αμινοξέα. Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν τα αλκαλοειδή λαβουρνίνη **1.20** και σπαρτεΐνη **1.21**, το τριπεπτιδιο **1.22**, το οποίο είναι πρόδρομος πολλών πενικιλινών και το κυκλικό πεπτιδιο κυκλομαρίνη A **1.23** (σχήμα 1.4).



**Σχήμα 1.4** Φυσικά προϊόντα προερχόμενα από αμινοξέα.



Σχήμα 1.5 Φυσικά προϊόντα μικτής βιοσυνθετικής προελεύσεως.

Δεν είναι πάντα δυνατή η κατάταξη των φυσικών προϊόντων σύμφωνα με το μοναδικό κλειδί-ενδιάμεσο που χρησιμοποιείται για την κατασκευή τους, διότι πολλά φυσικά προϊόντα χρησιμοποιούν δύο ή και περισσότερες βασικές μονάδες δόμησης. Λέγεται ότι οι ενώσεις αυτές είναι μικτής βιοσυνθετικής προέλευσης και ως παραδείγματα αυτών αναφέρονται το λυσεργικό οξύ **1.24** (προέλευση από προσικιμικό οξύ **1.8** και τερπενοειδή), η κοκαΐνη **1.25** (προέλευση από αμινοξύ, ακετυλο-συνένζυμο Α και σικιμικό οξύ **1.8**) και το εντομοκτόνο ροτενόνη **1.26** (προέλευση από ακετυλο-συνένζυμο Α **1.1**, σικιμικό οξύ **1.8** και τερπενοειδή) (Σχήμα 1.5). Φυσικά προϊόντα που έχουν μικτή βιοσυνθετική προέλευση (συμπεριλαμβανομένων των αλκαλοειδών, που συχνά θεωρούνται σαν μία διαφορετική κατηγορία φυσικών προϊόντων) έχουν συμπεριληφθεί στο βιβλίο αυτό.

Συνοψίζοντας, οι βασικές μονάδες δόμησης των δευτερογενών μεταβολιτών είναι:

- Το ακετυλο-συνένζυμο Α **1.1** (πρόδρομος λιπαρών οξέων, πολυκετιδίων).
- Σικιμικό οξύ **1.8** (πρόδρομος αρωματικών ενώσεων).
- Μεβαλονικό οξύ **1.13** και 5-φωσφορική δεοξυξυλουλόζη **1.14** (πρόδρομος τερπενοειδών).
- Αμινοξέα (πρόδρομοι των πεπτιδίων, μερικών αλκαλοειδών, πενικιλινών, κ.λπ).