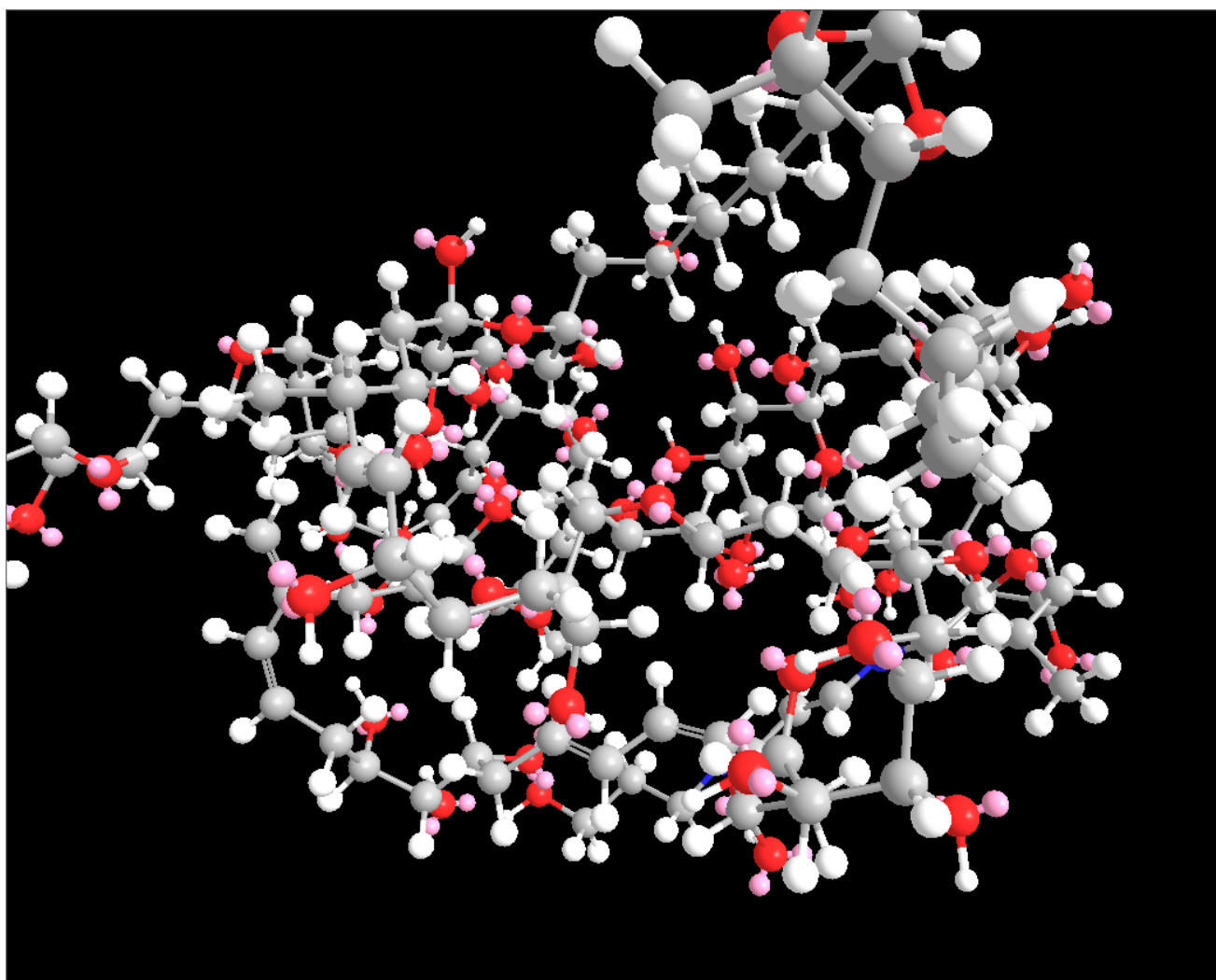




ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



Η Παλυτοξίνη

Βαγιάκος Ιωάννης

ΑΜ:1111201800007

Πίνακας περιεχομένων

1)Μια ματιά σε έναν χαβανέζικο μύθο.....	3
2)Μύθος ή πραγματικότητα;	4
3)Οι πρώτες μελέτες.....	4
4)Η δράση της παλυτοξίνης	6
5)Δομή και σύνθεση	6
6)Ένα μήνυμα για το μέλλον.....	9
7)Βιβλιογραφία	9

1)Μια ματιά σε έναν χαβανέζικο μύθο



Εικόνα 1: Πορτρέτο λιμανιού της νήσου Μάου στην αρχαιότητα

του, κατάφερνε όμως, χωρίς να το θέλει, να τα συγκεντρώνει όλα πάνω του. Η μοναδική απασχόληση του άντρα ήταν η φροντίδα της γης που καλλιεργούσε. Πράγματι, αδιάκοπα πότιζε το χωράφι του, ξερίζωνε τα αγριόχορτα και περιποιούνταν τα φυτά του. Μα τι το περίεργο θα μπορούσε να έχει μια τέτοια απασχόληση; Μάλλον τίποτα...ωστόσο οι κάτοικοι του χωριού, που αδυνατούσαν να αντιληφθούν το πώς ο άντρας ήταν τόσο αφοσιωμένος στο χωράφι του, έστρεφαν όλη τους την προσοχή πάνω του.

Τα προβλήματα για τον άντρα ξεκίνησαν να εμφανίζονται όταν οι ψαράδες του χωριού άρχισαν μέρα με τη μέρα, ένας προς ένας, να χάνονται. Λες και άνοιξε η γη και τους κατάπιε... ή μάλλον λες και άνοιξε η θάλασσα και τους ρούφηξε. Κάθε απόγευμα, όταν οι ψαράδες γυρνούσαν με την ψαριά στα δίχτυα τους, ένας από αυτούς έλειπε. Το περιστατικό συνέβαινε για αρκετές μέρες. Η ανησυχία κατέτρωγε τους κατοίκους του χωριού, τις απελπισμένες γυναίκες που έχαναν τους συζύγους τους, τα παιδιά που έχαναν τους πατεράδες τους και αυτούς που έχαναν τους φίλους τους. Όλοι μαζί προσπαθούσαν να βρουν κάποια εξήγηση, μάταια όμως. Τότε ήταν που κάποιος είπε πως είδε τον ασυνήθιστο άντρα να βουτά στη θάλασσα τα πρωινά, την ώρα που έφευγαν οι ψαράδες και να μην επιστρέφει ποτέ με ψάρια μαζί του. Οι υποψίες είχαν κατακλίσει το μυαλό των χωριατών και γι' αυτό έστειλαν κάποιους από τους πιο γενναίους στην καλύβα του άτυχου άντρα. Αφότου έσκισαν τα ρούχα του, είδαν στην πλάτη του τα σαγόνια ενός τρομερού καρχαρία, έτοιμα να τους κατασπαράξουν. Ένα τατουάζ τόσο αληθινό που πλέον δεν χώραγε αμφιβολία. Ο άνθρωπος ήταν ένας δαίμονας καρχαρίας, που είχε τη δυνατότητα να μεταμορφώνεται σε καρχαρία και σε άνθρωπο και κάθε πρωί βουτούσε στη θάλασσα για να χορτάσει την πείνα του για ανθρώπινη σάρκα.

Έτσι, για να απαλλαγθούν από το πνεύμα που τους στοίχειωνε, έκαψαν το κορμί του άντρα και έριξαν τις στάχτες του σε κάποια από τις λεγόμενες πισίνες, δίπλα στη θάλασσα. Εδώ, συνετό θα ήταν να αναφερθεί πως το ηφαιστειογενές έδαφος των νήσων της Χαβάης, έχει δημιουργήσει κάποια μοναδικά γεωλογικά αξιοθέατα, τις φυσικές πισίνες. Βαθιές τρύπες, δηλαδή στο βραχώδες έδαφος, δίπλα από τη θάλασσα και γεμάτες με θαλασσινό



Εικόνα 2: Μια φυσική πισίνα της Χαβάης

Μια φορά και έναν καιρό, στο ψαροχώρι **Χάνα** της νήσου **Μάουι**, μιας εκ των οχτώ κύριων **Χαβανέζικων** νήσων, ζούσε ένας άντρας. Ένας άντρας όχι και τόσο συνηθισμένος, μοναχικός, που διέμενε σε μια καλύβα στην άκρη του χωριού.

Φαίνεται να μην ενδιαφερόταν για τα βλέμματα των συγχωριανών

νερό, οι οποίες με κάποιο υπόγειο κανάλι, συνδέονται με τη θάλασσα.

Το πνεύμα όμως δεν άφησε τόσο εύκολα τους κατοίκους του χωριού Χάνα. Σύντομα, στα τοιχώματα της πισίνας άρχισαν να εμφανίζονται μικρά άσχημα καφέ φύκια. Πολλοί βρήκαν τραγικό θάνατο από τα φύκια αυτά, που όπως φάνηκε ήταν εξαιρετικά **δηλητηριώδη** και για αυτό ονομάστηκαν "**Limu O Hana**" που σημαίνει το φύκι του θανάτου από το Χάνα. Έτσι, αποφασίστηκε να καλύψουν την πισίνα με πέτρες και να μην ξαναμιλήσει ποτέ κανείς γι' αυτό, μια και οποιοσδήποτε θα προσπαθούσε να βρει το φυτό θα στοιχειωνόταν από τρομερή κακοτυχία. Έτσι και έκαναν.

2) Μύθος ή πραγματικότητα;

Όταν αργότερα, το 1961, οι ερευνητές **Paul J. Scheuer** και **Richard E. Moore** του Πανεπιστημίου της Χαβάης ενδιαφέρθηκαν για το φυτό, μόνο λίγοι κάτοικοι του νησιού Μάουι ήξεραν που βρίσκεται. Και ως να μην έφτανε αυτό, κανείς δεν ήταν πρόθυμος να οδηγήσει τους ερευνητές στην περιβόητη πισίνα, αφού όλοι πίστευαν πως μια τέτοια πράξη θα «ξυπνούσε» το κακό



Εικόνα 3: Οι ερευνητές Paul J. Scheuer αριστερά και Richard E. Moore δεξιά

που «κοιμόταν» σε αυτό το μέρος. Όμως οι ερευνητές δεν ήταν άνθρωποι που παραιτούνταν εύκολα. Ήταν χημικοί, τους γοήτευαν οι θαλάσσιες τοξίνες, είχαν ερευνήσει ήδη μερικές από αυτές και γι' αυτό δεν θα έκαναν πίσω. Έτσι λοιπόν, μετά από αρκετό ποτό, ένας ντόπιος τους οδήγησε στην περιοχή του **Limu O Hana**. Προς έκπληξη των ερευνητών, το φυτό υπήρχε. Πολλοί που βρίσκονταν τριγύρω τους προειδοποίησαν να μην προβούν σε δειγματοληψία, λόγω της παλιάς κατάρας. Φυσικά, επιστήμονες καθώς ήταν δεν πίστευαν σε προλήψεις. Το πρόβλημα είναι ότι το ίδιο απόγευμα, για άγνωστο λόγο, κάηκε το εργαστήριο μελέτης της θαλάσσιας ζωής της του Πανεπιστημίου Χαβάης.

3) Οι πρώτες μελέτες

Οι πρώτες επαφές με τα δείγματα έδειξαν πως ο προς μελέτη οργανισμός δεν ήταν φυτό αλλά ζώο το οποίο άνηκε στην κατηγορία των **κνιδοζώων**, της τάξης των **ζωανθαρίων** που συναντώνται στις επιφάνειες κοραλλιογενών υφάλων και συγκεκριμένα στο γένος **Palythoa** και γι' αυτό η τοξίνη ονομάστηκε παλυτοξίνη. Ουσιαστικά, το ζώο πρόκειται για **ανεμώνη** πολύ υψηλής τοξικότητας. Η τοξικότητα της φάνηκε να είναι εξαιρετικά μεγάλη, αφού πολύ αραιά διαλύματα της και σε μικρές δόσεις μπορούσαν να σκοτώσουν ποντικούς. Αν και



Εικόνα 4: Palythoa Toxica

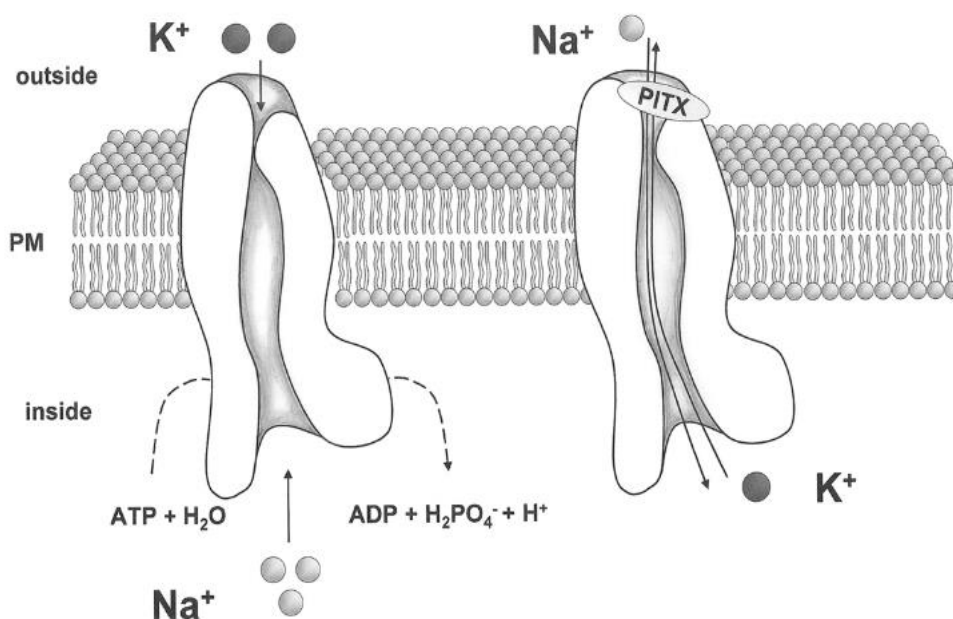
δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, υποστηρίζεται πως η παρασκευή της τοξίνης δεν γίνεται από το ίδιο το ζώο, αλλά από έναν άλλο μικροοργανισμό που έχει εγκατασταθεί στην ανεμώνη

και για να προστατέψει τον ξενιστή και κατ' επέκταση τον εαυτό του από τους εχθρούς, παράγει αυτό την απωθητική τοξίνη.

Όσον αφορά τη δομή της ένωσης, το μόνο που μπορούσαν να κάνουν οι ερευνητές το 1961, ήταν να προσδιορίσουν το μοριακό της βάρος, το οποίο υπολογίστηκε να είναι περίπου 3300. Κάτι τέτοιο ήταν εξαιρετικά ασυνήθιστο για τους ερευνητές, αφού όλες οι τοξίνες που είχαν μελετήσει μέχρι πρότινος δεν παρουσίαζαν μοριακό βάρος μεγαλύτερο του 500 και γι' αυτό, θεώρησαν πως η άγνωστη τοξίνη πρόκειται για κάποιο φυσικό πολυμερές το οποίο θα αποτελείται από επαναλαμβανόμενες μονάδες αμινοξέων ή σακχάρων, μονάδες που συναντώνται σε βιολογικά συστήματα και αυξάνουν τα μοριακά βάρη των ενώσεων. Στην πραγματικότητα όμως, πρόκειται για έναν δευτερογενή **μεταβολίτη**¹ εξαιρετικά μεγάλου μοριακού βάρους.

¹Ως μεταβολίτες χαρακτηρίζονται τα προϊόντα των αντιδράσεων του μεταβολισμού και χωρίζονται σε πρωτογενείς και δευτερογενείς μεταβολίτες. Η διάκριση μεταξύ πρωτογενών και δευτερογενών μεταβολιτών, αν και δύσκολη, φαίνεται να έγκειται στην σημαντικότητα του καθενός. Συγκεκριμένα, οι πρωτογενείς μεταβολίτες, αποτελούν απευθείας προϊόντα μεταβολικών αντιδράσεων και παράγονται στα κύτταρα και είναι πάρα πολύ σημαντικοί για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Οι δευτερογενείς μεταβολίτες, έχουν μεν σημαντική λειτουργία σ' έναν οργανισμό, χωρίς όμως να έχουν πρωτεύοντα ρόλο στις κύριες μεταβολικές πορείες του οργανισμού

4) Η δράση της παλυτοξίνης²



Εικόνα 5: Μηχανισμός δράσης παλυτοξίνης

Ο μηχανισμός δράσης της παλυτοξίνης επεξηγείται στην εικόνα 5. Συγκεκριμένα, η τοξικότητα της παλυτοξίνης έγκειται στην αλληλεπίδραση της με το ένζυμο Na^+, K^+ -ΑΤΡαση. Ρόλος του ενζύμου αυτού είναι να ρυθμίζεται η αποτελεσματική μεταφορά κατιόντων εντός και εκτός του κυττάρου. Το ένζυμο βρίσκεται ενσωματωμένο στην πλασματική μεμβράνη του κυττάρου. Στο εσωτερικό του σχηματίζεται ένα κανάλι, το οποίο παρουσιάζει μια συγκεκριμένη διαφορά δυναμικού, η οποία αναγκάζει τα κατιόντα να μεταβαίνουν από το κυτταρόπλασμα στο κύτταρο και αντίθετα.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, για κάθε μόριο ΑΤΡ που υδρολύεται, γίνεται εισαγωγή δύο κατιόντων καλίου και εξαγωγή τριών κατιόντων νατρίου. Όταν η παλυτοξίνη συνδεθεί στην α υπομονάδα του ενζύμου, προκαλεί αποπόλωση του καναλιού και μάλιστα αντιστρέφει τη ροή των κατιόντων. Συγκεκριμένα, τώρα συμβαίνει εισαγωγή ενός κατιόντος νατρίου και εξαγωγή ενός κατιόντος καλίου. Ουσιαστικά, η παλυτοξίνη προκαλεί αλλαγή στη διαπερατότητα των μεμβρανών του κυττάρου.

5) Δομή και σύνθεση

Παρόλο που η παλυτοξίνη συλλέχθηκε πρώτη φορά το 1961, απομονώθηκε μετά από δέκα χρόνια και πήρε άλλα δέκα, ώσπου να εξακριβωθεί η δομή της ουσίας. Τη δομή της δημοσίευσε ο **Moore**, που ήταν και στην ομάδα του 1961 όπου είχαν ληφθεί τα δείγματα της ανεμώνης, παράλληλα με τον **Yoshimasa Hirata** στην Ιαπωνία. Οι δύο ερευνητές

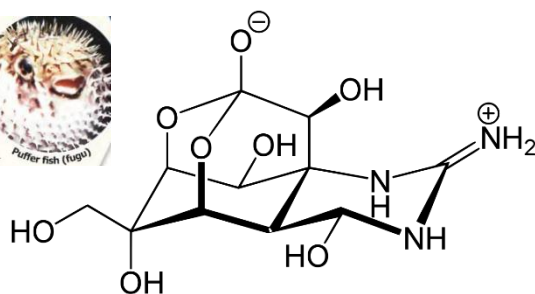


Εικόνα 5: Οι ερευνητές Kishi και Hirata

²Gian Paolo Rossini, Albertino Bigiani, Palytoxin action on the Na^+, K^+ -ATPase and the disruption of ionequilibria in biological systems, *Toxicon*, 57, 2011, 429-439

εργάζονταν ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, δίχως να γνωρίζουν ότι η ενδιαφέρουσα αυτή ένωση μελετάται και από κάποιον άλλον.

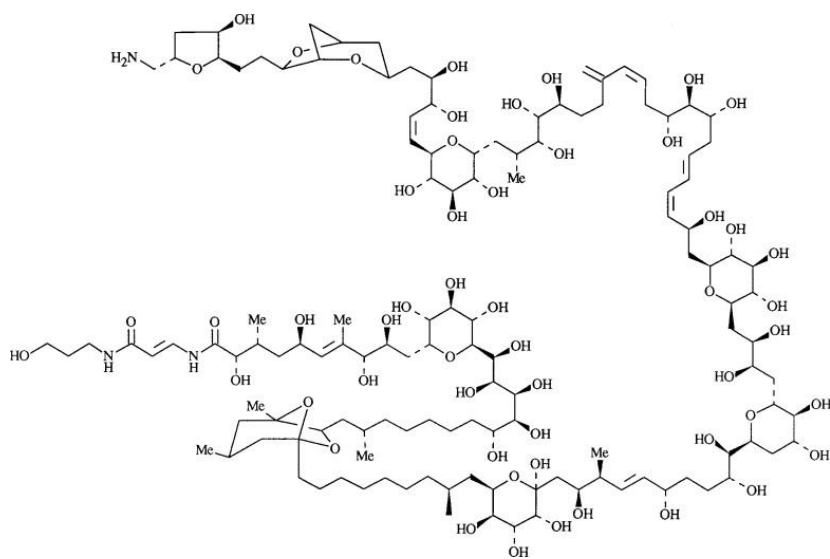
Η σύνθεση αυτού του τεράστιου μορίου έγινε από έναν άλλον επιφανή συνθετικό χημικό, τον **Yoshito Kishi**. Το ενδιαφέρον του ανθρώπου αυτού για τη σύνθεση τοξινών ήταν πολύ μεγάλο και ξεκίνησε, όταν το 1972 συνέθεσε την τοξίνη που παράγεται από το ψάρι «φούσκα», την τετροδοτοξίνη.



Η τοξίνη αυτή, προκαλεί ένα αίσθημα **Εικόνα 6: Τετροδοτοξίνη και ψάρι φούσκα**

ευφορίας σε αυτόν που καταναλώνει το ψάρι, για αυτό και το ψάρι φούσκα αποτελεί έδεσμα σε πολλές κουζίνες του κόσμου. Το πρόβλημα είναι ότι η υπερβολική κατανάλωση της μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Για αυτό, δεν είναι λίγα τα περιστατικά θανάτων από **ψάρι φούσκα** ετησίως. Έτσι, το μαγείρεμα του ψαριού επιτρέπεται μόνο σε εξειδικευμένους chef που γνωρίζουν άριστα το πώς θα πρέπει να το επεξεργαστούν. Αφότου συνέθεσε την τοξίνη αυτή, προχώρησε στη σύνθεση και άλλων επικίνδυνων τοξινών.

Ο Kishi έμαθε για τη δομή αυτή από τον επιβλέποντα της διδακτορικής του διατριβής, τον Hirata. Αποφάσισε να προχωρήσει στη σύνθεσή της προς τιμήν του καλού του φίλου και επιβλέποντα στη μεταδιδακτορική του διατριβή, ο οποίος μόλις είχε χάσει τη ζωή του. Αυτός δεν ήταν άλλος από τον θρυλικό οργανικό χημικό **Robert B. Woodward**³. Έτσι, θέλοντας να τιμήσει την ιδιοφυΐα του δασκάλου και φίλου του, ο Kishi προχώρησε στη σύνθεση.



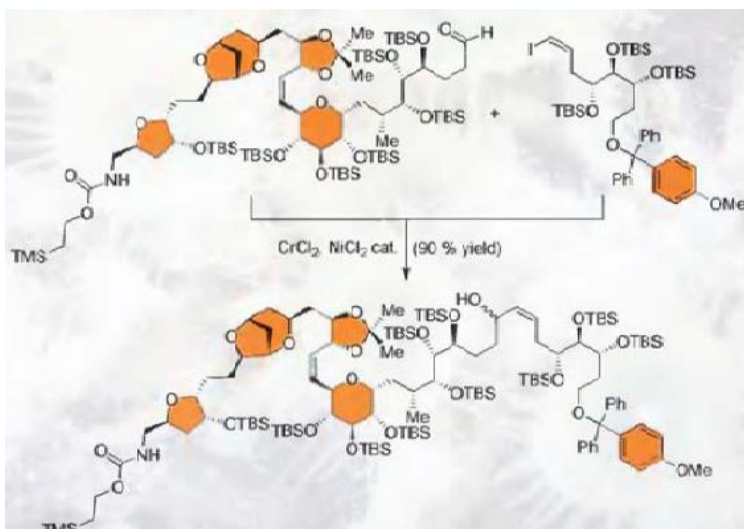
Πριν γίνει αυτό όμως, θα έπρεπε να διευθετηθεί το πρόβλημα της στεreoχημείας. Όταν η δομή της παλυτοξίνης εξακριβώθηκε, δεν ήταν γνωστή η στεreoχημεία των χειρόμορφων κέντρων και η γεωμετρία των διπλών δεσμών. Επομένως έπρεπε να διευκρινιστεί πριν γίνει η σύνθεση. Συγκεκριμένα, η

Εικόνα 7: η ακριβής δομή της παλυτοξίνης

³ Οργανικός χημικός, κατά πολλούς θεωρείτο η σημαντικότερη χημική φυσιογνωμία του 20^{ου} αιώνα. Υπεύθυνος για τους κανόνες ερμηνείας της φασματοσκοπίας UV, οι οποίοι φέρουν και το όνομά του. Οι επαναστατικές μέθοδοι σύνθεσης που εφάρμοσε τον οδήγησαν στη σύνθεση πολλών σημαντικών ενώσεων (χοληστερόλη, κορτιζόνη, κινίνη κ.α.) φέρνοντας στο προσκήνιο μια νέα «συνθετική» εποχή. Κάτοχος του βραβείου Nobel 1965 για τη σύνθεση σύμπλοκων οργανικών μορίων. Μαζί με τον Wilkinson θεωρούνται πατέρες της οργανομεταλλικής χημείας στοιχείων μετάπτωσης, αφού συνέθεσαν μαζί το φερροκενίο.

παλυτοξίνη περιέχει στο μόριο της 71 στοιχεία στερεοχημείας. Τα 64 από αυτά αποτελούν χειρόμορφα κέντρα ενώ τα υπόλοιπα διπλοί δεσμοί. Αν και κάποια από τα σημεία του μορίου μπορούσαν να μελετηθούν ευκολότερα από άλλα και να διευκρινιστεί η χειρομορφία, πολλά από τα χειρόμορφα κέντρα παρέμεναν άγνωστα. Πήρε λοιπόν στον Kishi και την ομάδα του δύο ολόκληρα χρόνια για να μπορέσουν να εξακριβώσουν ολοκληρωτικά τη δομή της ένωσης.

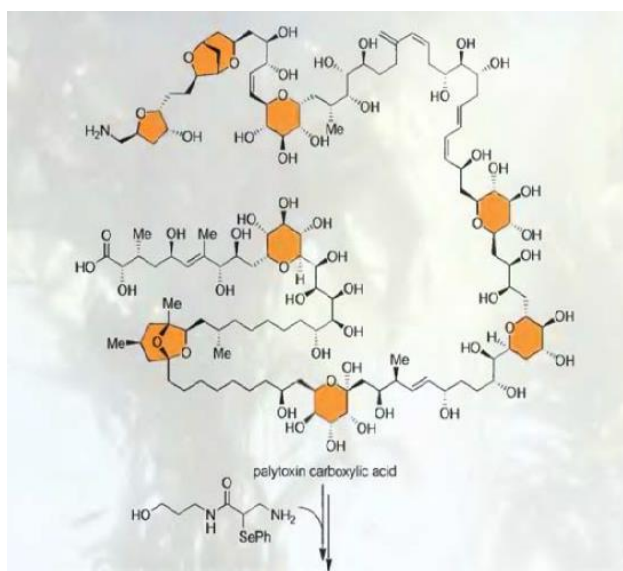
Τώρα το κυνήγι για τη σύνθεση της ένωσης μπορούσε πια να ξεκινήσει. Η μέθοδος που εφαρμόστηκε, λόγω του μεγέθους του μορίου ήταν προφανώς ρετροσυνθετική. Συγκεκριμένα, παρατήρησαν το μόριο και έψαξαν για πιθανές αντιδράσεις σύζευξης που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην παρασκευή του, αντιδράσεις που πραγματοποιούνται μεταξύ



Εικόνα 8: Αντίδραση σχηματισμού της αλλυλικής αλκοόλης

συγκεκριμένων λειτουργικών ομάδων. Έτσι, χώρισαν το μόριο σε κατάλληλα δομικά τμήματα τα οποία, όπως είναι αναμενόμενο θα συζευχτούν μέσω των συγκεκριμένων αντιδράσεων. Δεν περιορίστηκαν όμως σε γνωστές αντιδράσεις. Κατά τη διάρκεια αυτής της μακράς συνθετικής Οδύσσειας πρωτοπόρησαν με την εφαρμογή νέων μεθόδων και αντιδράσεων. Η βασικότερη από αυτές ήταν μια αντίδραση προσθήκης ενός βινυλικού αλογονιδίου σε μια αλδεΐδη προς σχηματισμό αλλυλικής αλκοόλης. Η αντίδραση αυτή που πραγματοποιήθηκε πρώτα από τον Hitosi Nozaki και τους συνεργάτες του το 1983 και έγινε παρουσία χλωριούχου χρωμίου καταλύτη νικελίου(II).

Η ομάδα του Kishi είχε σχεδόν ολοκληρώσει τη σύνθεση του μορίου μέχρι το 1985 φτάνοντας σε ένα στάδιο που ονομάζεται παλυτοξινικό καρβοξυλικό οξύ(ΠΚΟ). Παρ' όλ' αυτά, η ολοκληρωμένη σύνθεση του μορίου έμελλε να πραγματοποιηθεί μετά από 5 χρόνια. Το ΠΚΟ είναι και εκείνο ένα φυσικό προϊόν και εντοπίζεται σε ένα άλλο είδος ανεμώνης, το Okinawan Palythoa. Είναι εξαιρετικά ευαίσθητο και σε όξινες και σε βασικές συνθήκες, γεγονός που



Εικόνα 9: Το τελικό θήμα της σύνθεσης

σημαίνει ότι η δημιουργία αμιδικού δεσμού που θα μετέτρεπε το ΠΚΟ σε παλυτοξίνη ήταν δύσκολη υπόθεση. Επιπλέον, αν και οι ερευνητές κατάφεραν να πραγματοποιήσουν την αντίδραση, συνήθως το προϊόν που σχηματίζονταν, ήταν το ανεπιθύμητο cis κα όχι το trans ισομερές. Τελικά, η λύση βρέθηκε, χρησιμοποιώντας ένα φαινυλοσεληνίδιο σε συνδυασμό με μια φωτοχημική αντίδραση ισομερείωσης, ώστε να προκύψει το επιθυμητό trans ισομερές. Η σύνθεση του μορίου τελικά ολοκληρώθηκε το 1994, 15 χρόνια αφότου ο Kishi ξεκίνησε την προσπάθεια του.

6) Ένα μήνυμα για το μέλλον

Η σύνθεση της παλυτοξίνης αντιπροσωπεύει το μεγαλείο της οργανικής σύνθεσης, ενός κλάδου που φαίνεται να μην έχει όρια. Τα σύγχρονα επιτεύγματα της σύνθεσης αντιμετωπίζονται από πολλούς με δέος, ωστόσο ο θαυμασμός δεν πρέπει να αποσπά την επιστημονική κοινότητα από το να αντιμετωπίζει το μέλλον με όλο και περισσότερη αισιοδοξία. Υπάρχουν ακόμη πάρα πολλά φυσικά προϊόντα που δεν έχουν ανακαλυφθεί και συντεθεί με πιο αποδοτικούς τρόπους και με τη χρήση νέων συνθετικών στρατηγικών. Γι' αυτό, η παλυτοξίνη πρέπει πάντα να αντιμετωπίζεται ως ένα συνθετικό επίτευγμα που να δίνει θάρρος για τη συνέχεια νέους συνθετικούς στόχους.

7) Βιβλιογραφία

K. C. Nicolaou, Tamsyn Montagnon, *Molecules That Changed the World*, Wiley 2008