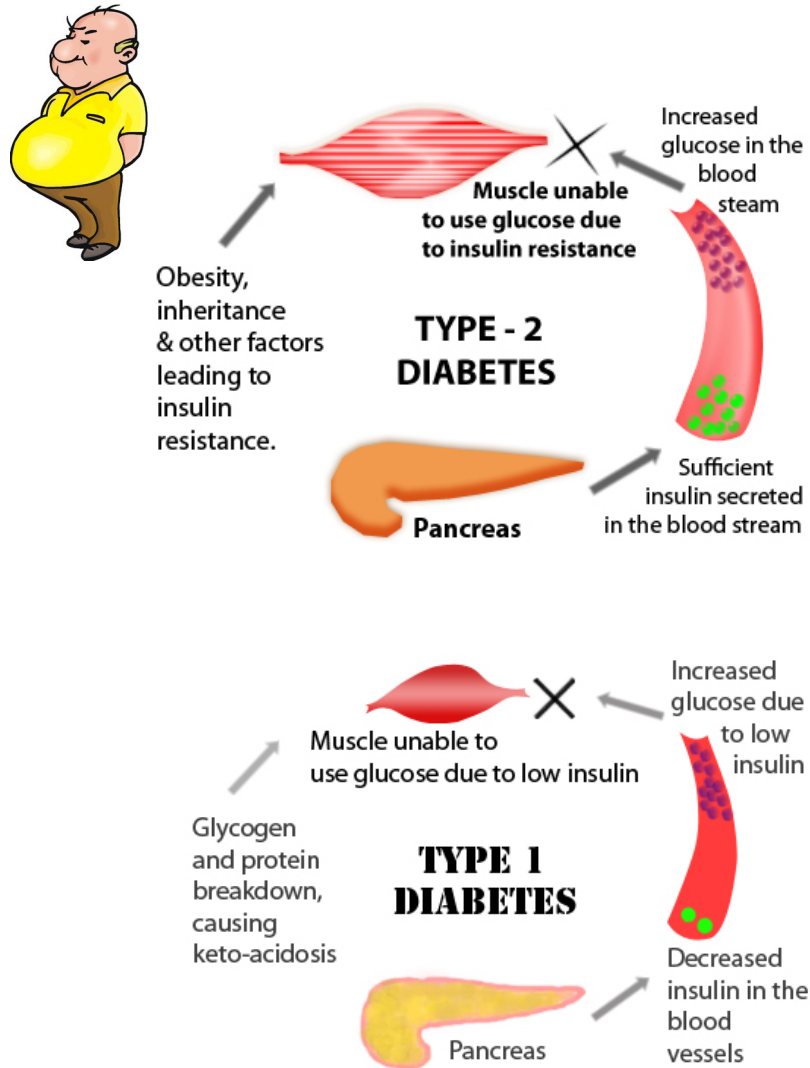
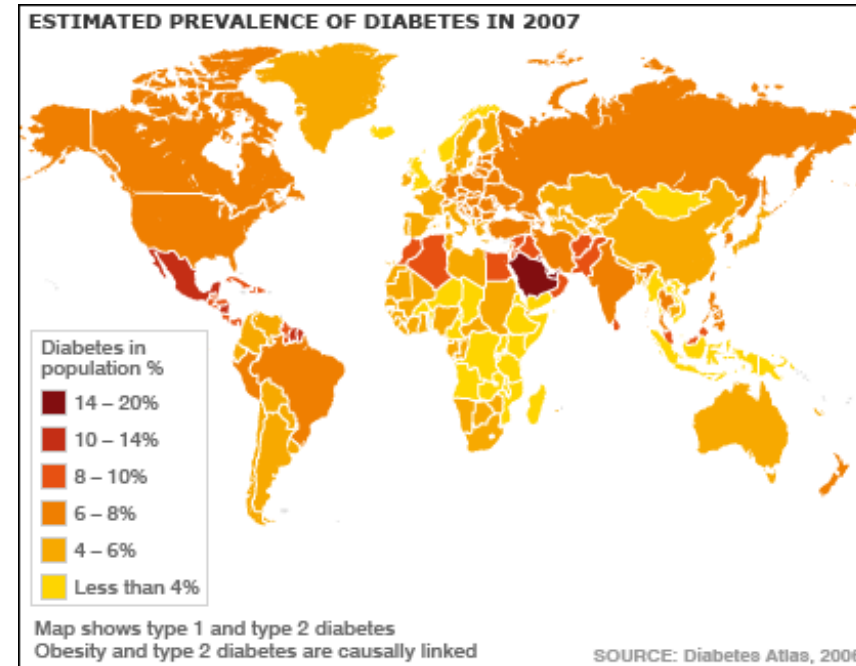


Διαβήτης



Keto-acidosis όταν ο οργανισμός δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει σάκχαρα χρησιμοποιεί λίπη τα οποία διασπώνται σε κετόνες που είναι δηλητηριώδεις για τον οργανισμό.



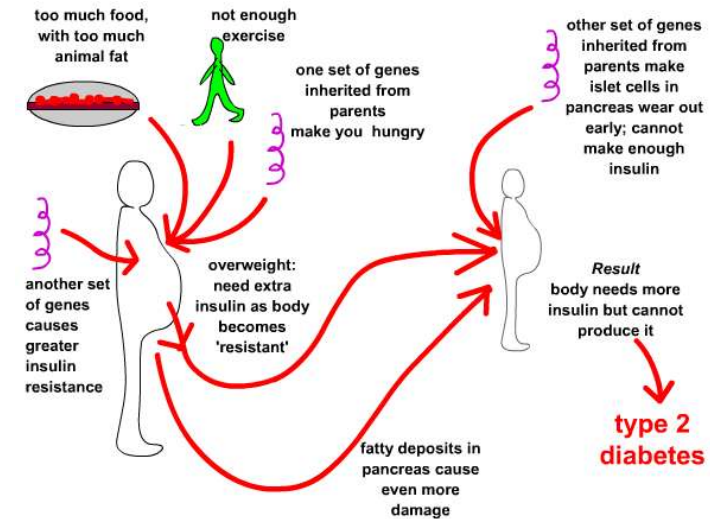
- Διαβήτης είναι η κατάσταση στην οποία τα επίπεδα σακχάρου αυξάνονται στο αίμα
- Δύο τύποι διαβήτη ο ένας σχετίζεται με την διατροφή και άλλους παράγοντες (σκεμπές κλπ) (Τύπος2) και ο δεύτερος οφείλεται σε γενετική ανωμαλία ή ιούς και έχουμε μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης (Τύπος 1)

Πληροφοριακή Διαφάνεια

Abdominal Obesity Criteria for among Specific Populations

Population	Men	Women
Europid	≥94cm	≥80 cm
Caucasian	≥94 cm (increased risk) ≥102 (still higher risk)	≥80 (increased risk) ≥88 (still higher risk)
Europe and North America	≥102 cm	≥88 cm
Middle east, Mediterranean, Sub-Saharan Africa	≥94 cm	≥80 cm
South Asians and other Asians	≥90 cm	≥80 cm
Ethnic central and South Americans	≥90 cm	≥80 cm
Japanese	≥85cm	≥90 cm
Chinese	≥85 cm	≥80 cm

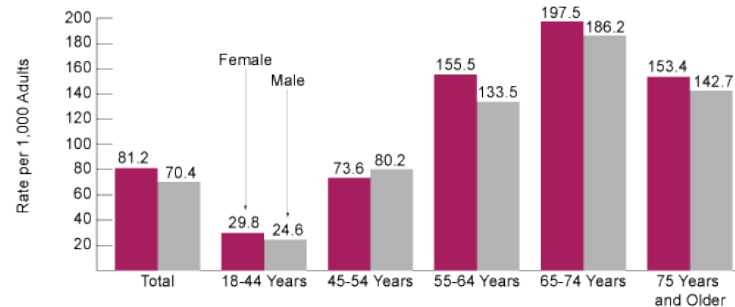
Alberl KGMM. Circulation 2009;120:1640-45



Στατιστική και Συμπτώματα

Adults Aged 18 and Older Who Have Been Diagnosed With Diabetes,* by Age and Sex, 2005–2006

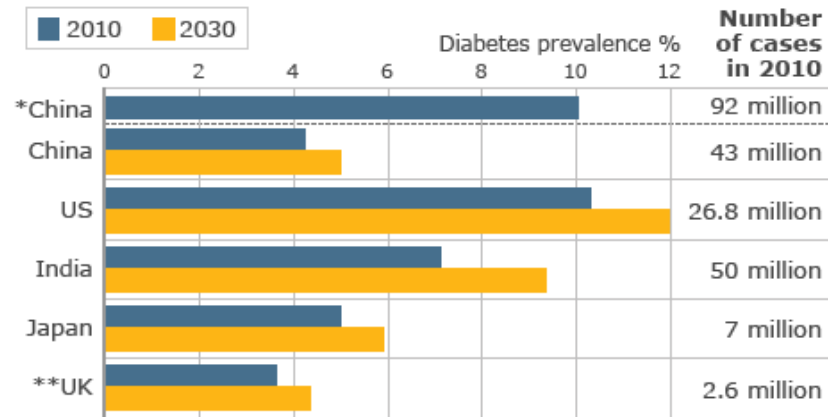
Source 1.5: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Health and Nutrition Examination Survey



*Reported a health professional has ever told them they have diabetes; does not include gestational diabetes. Rates are not age-adjusted.

Comparing diabetes prevalence 2010-2030

Comparative % calculated by giving countries same age profile



* New England Journal of Medicine

** Diabetes UK

Sources: International Diabetes Federation

DIABETES

KNOW THE SYMPTOMS

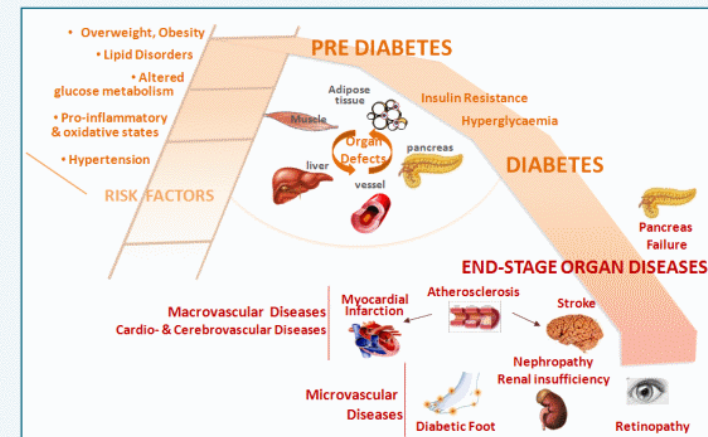


If you have any of these symptoms, see your doctor. For more information about diabetes call Eli Lilly and Company at 1-800-5-45-5979 or Boehringer Mannheim Corporation at 1-800-858-8072.

Provided as an educational service by Eli Lilly and Company and Boehringer Mannheim Corporation.

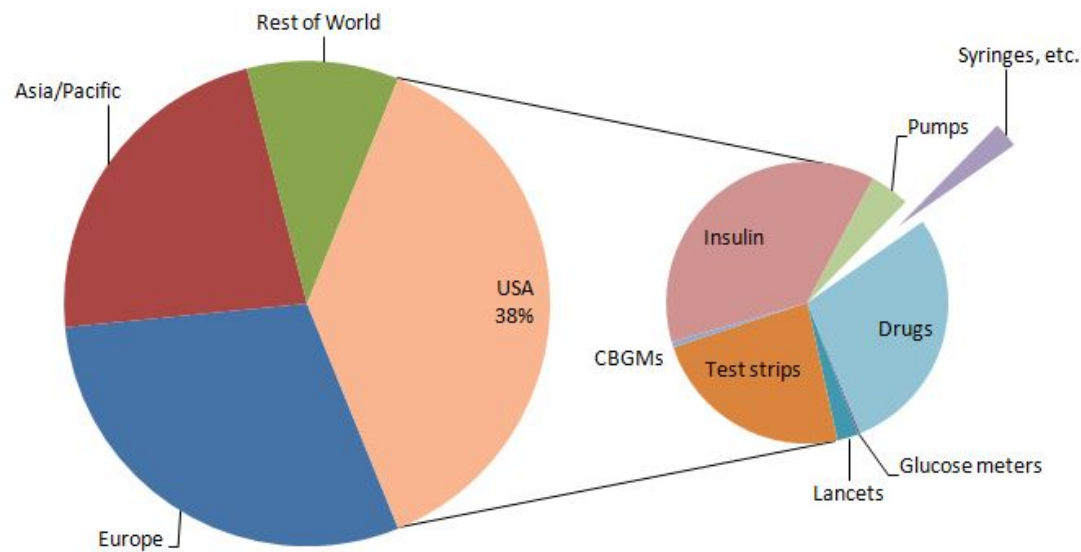
Prediabetes - Diabetes

A Deleterious Progression

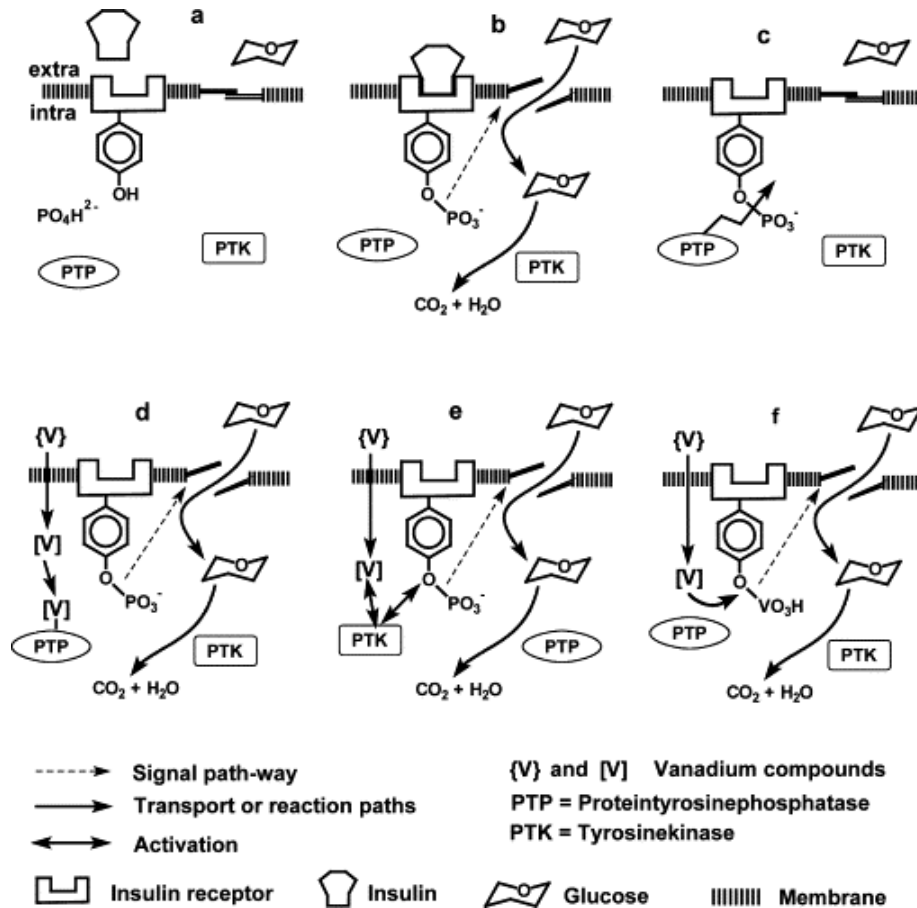


Πως μία φαρμακοβιομηχανία βλέπει τον διαβήτη

2010 Global Diabetes Market Breakouts (detail U.S.)



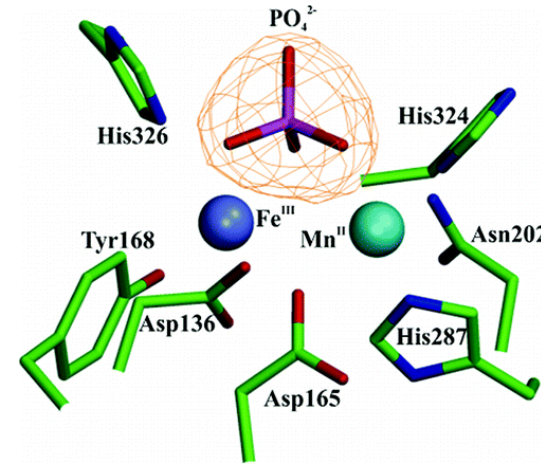
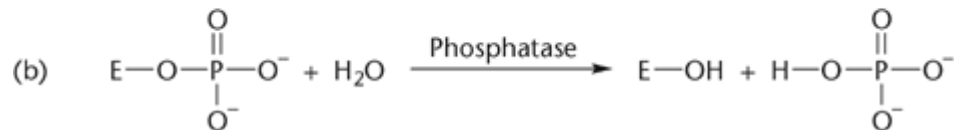
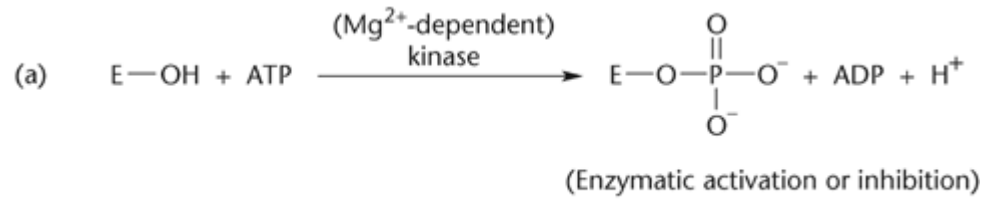
Μηχανισμός του απορρόφησης του σακχάρου από το κύτταρο και μηχανισμός δράσης των βαναδικών



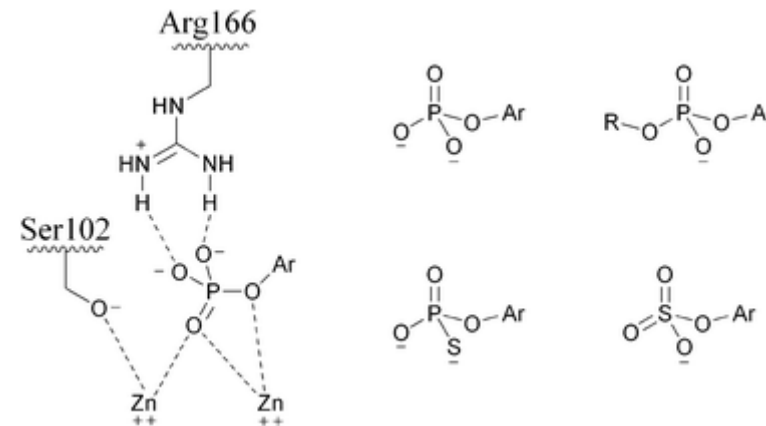
- Η ινσουλίνη δεσμεύεται στους υποδοχές και ενεργοποιεί την φωσφορίωση της τυροσίνης και ανοίγει τον δρόμο για μεταφορά της γλυκόζης στο κύτταρο.
- Η κινάση τυροσίνης ενεργοποιεί την φωσφορυλίωση και έτσι την καύση του σακχάρου.
- Η πρωτεΐνη φωσφατάση αποσφωρυλιώνει και σταματά την απορρόφηση του σακχάρου από το κύτταρο.
- Τα φωσφωρικά είναι φυσικός αναστολέας των φωσφατασών
- Τα βαναδικά μπορούν πιθανά να δράσουν με τρεις τρόπους που έχουν να κάνουν με ενεργοποίηση της κινάσης ή αναστολή της φωσφατάσης.

Φωσφατάσες

- Καταλύουν την υδρόλυση των οργανοφωσφοροεστέρων το οποίο είναι το αντίστροφο των κινασών
- Υπάρχουν διάφορα είδη κυρίως, οι acid, protein και alkaline φωσφατασες

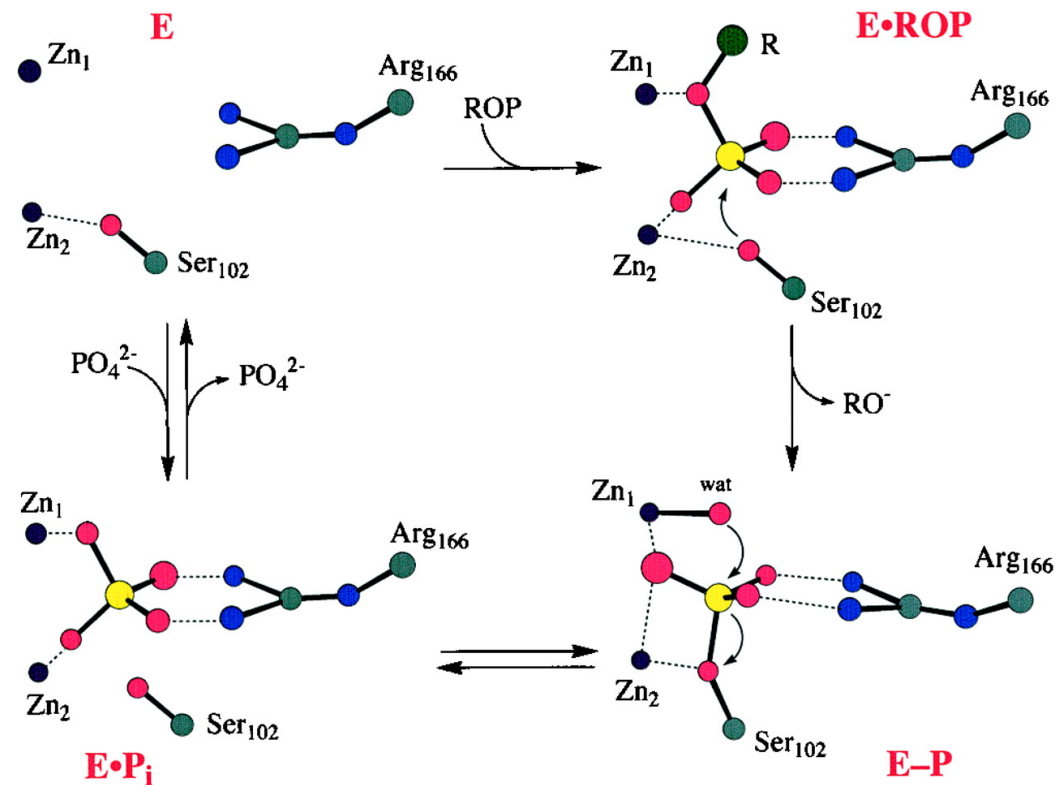


Acid purple phosphatase active center



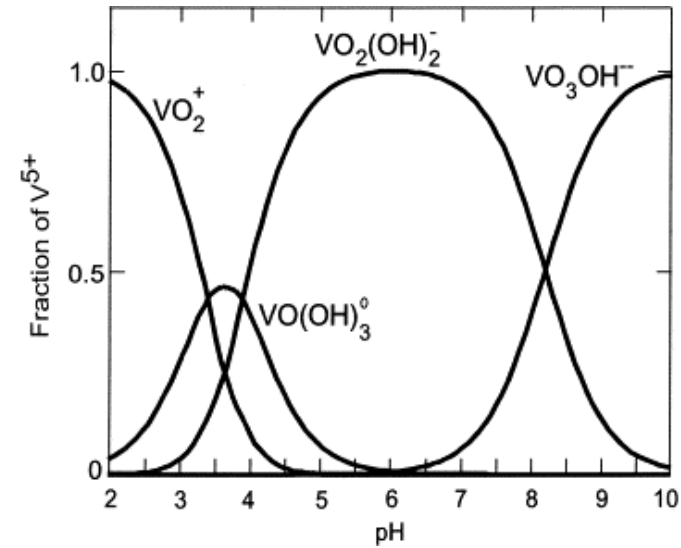
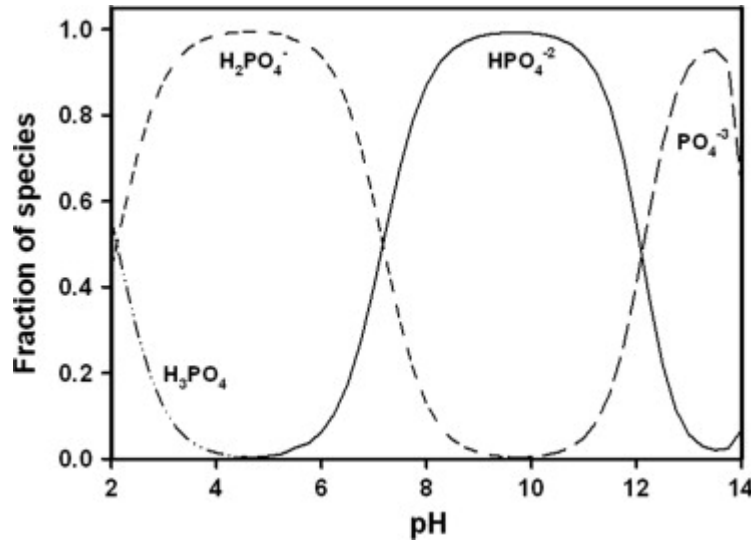
Alkaline phosphatase active center

Μηχανισμός δράσης υδρόλυσης φωσφοροεστερων από την αλκαλική φωσφατάση



- Mechanism of the E. Coli alkaline phosphatase reaction. Mechanism is based on the x-ray crystal structure of the enzyme with inorganic phosphate bound in the active site (1). Hydrogen atoms, the magnesium ion, and the ligands to Zn1 and Zn2 are not shown.

Ομοιότητες Βαναδικών - Φωσφωρικών



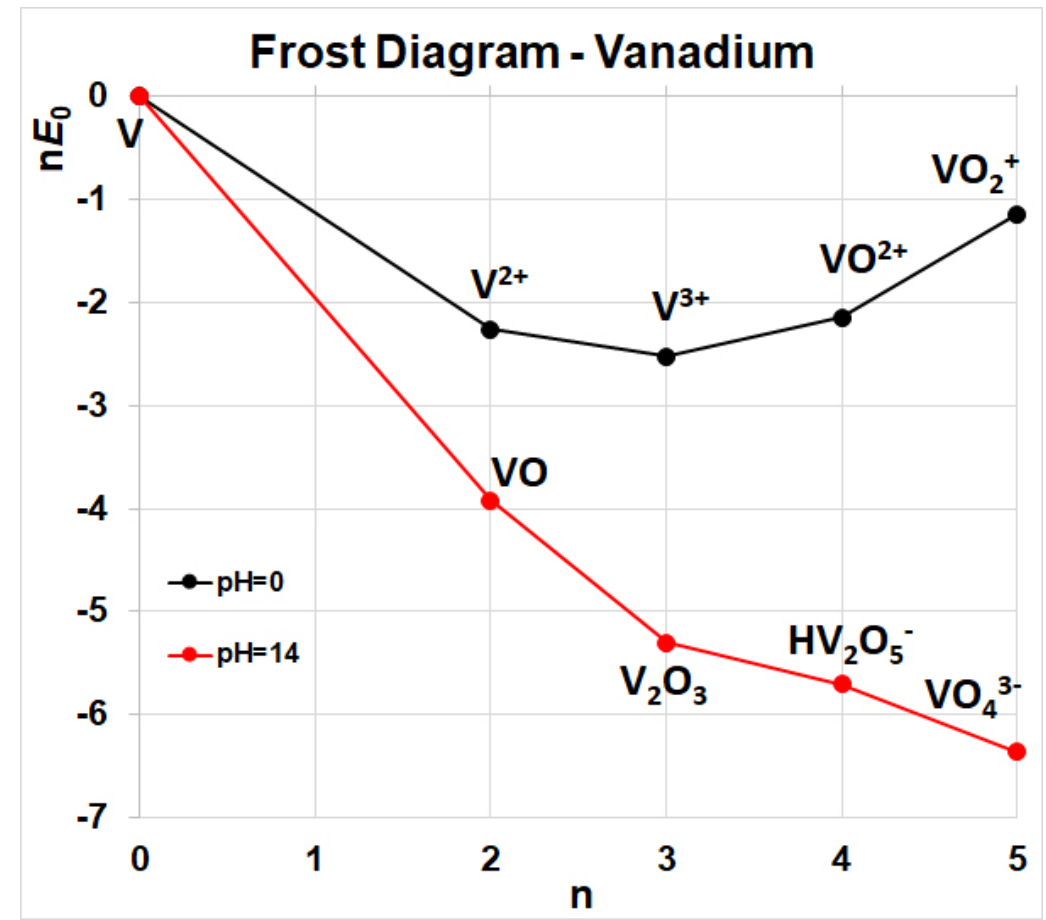
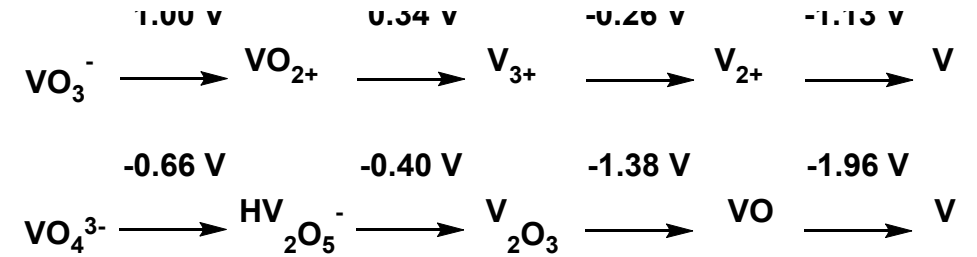
- Έχουν παρόμοιες δομές. Ακτίνες ιόντων PO_4^{3-} και VO_4^{3-} 2.38 και 2.40 Å
- Έχουν παρόμοιες τιμές pK_a και ίδιο φορτίο
- $H_2PO_4^- \rightleftharpoons HPO_4^{2-}$ $pK_a=7.8$
- $H_2VO_4^- \rightleftharpoons HVO_4^{2-}$ $pK_a=8.2$
- Το κύτταρο δεν μπορεί να τα διαχωρίσει και αφήνει τα βαναδικά να περάσουν την μεμβράνη του κυττάρου όπως τα φωσφορικά



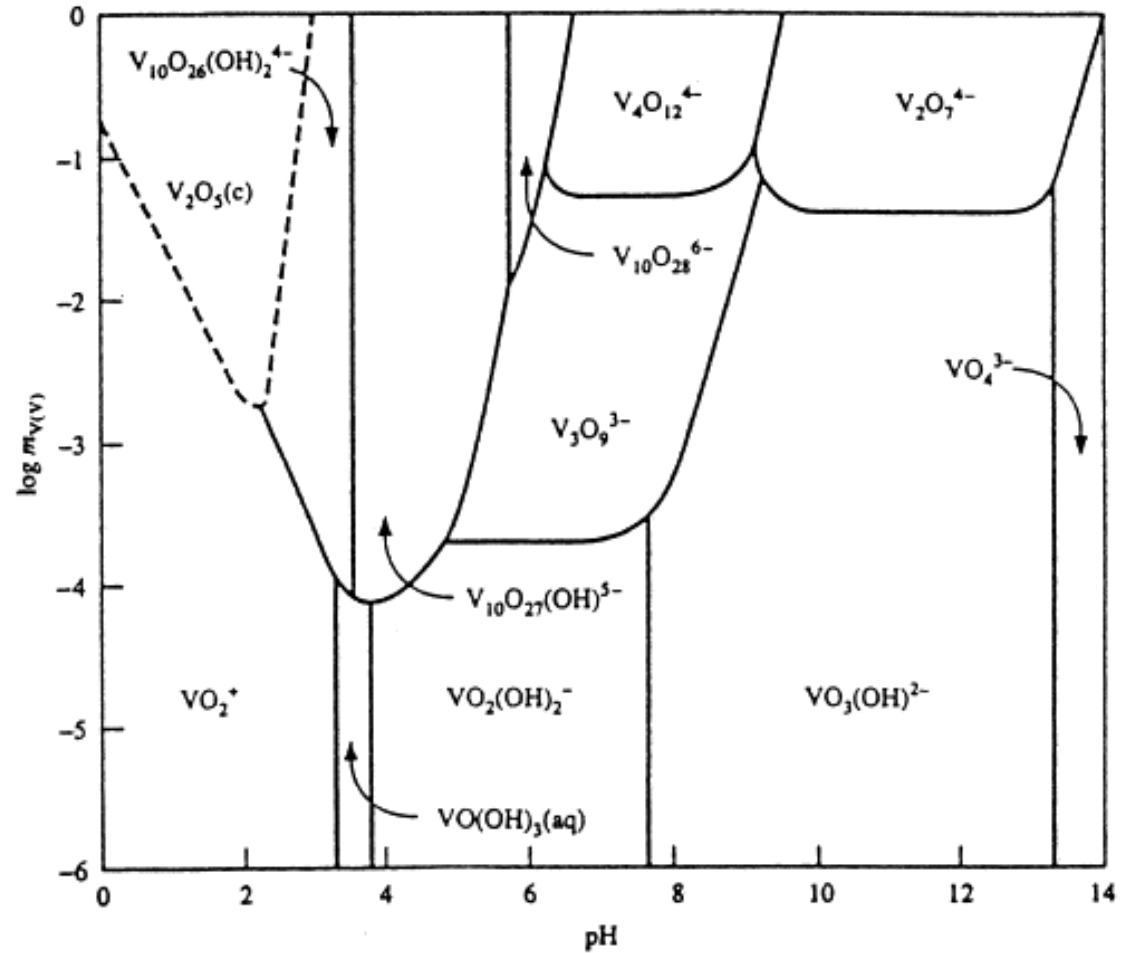
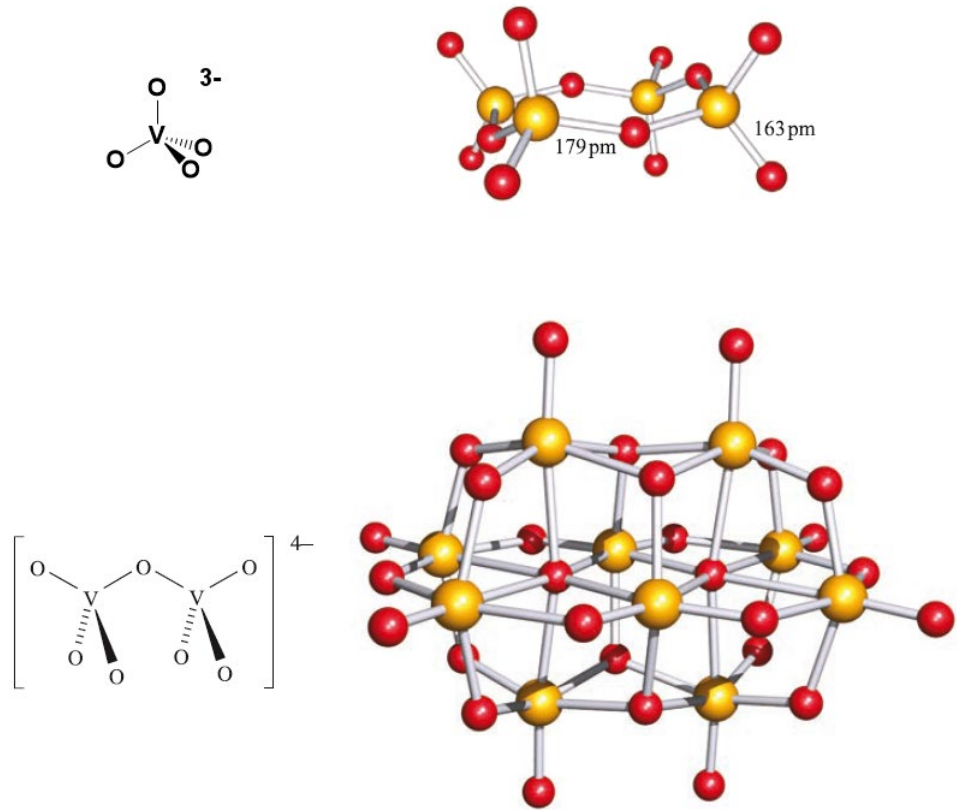
Οξειδωαναγωγικά διάγραμμα βαναδίου

- $E = E_0 - 0.0592 \times m/n \times \text{pH}$
- $\text{VO}_2^+ + 2\text{H}^+ + e^- \rightarrow \text{VO}^{2+} + \text{H}_2\text{O}$ $E_0 = 1.00 \text{ V}$ $\text{pH} = 0$
- $\text{pH} = 7$
- $E = 1.00 - 0.0592 \times 2/1 \times 7 = 0.171 \text{ V}$

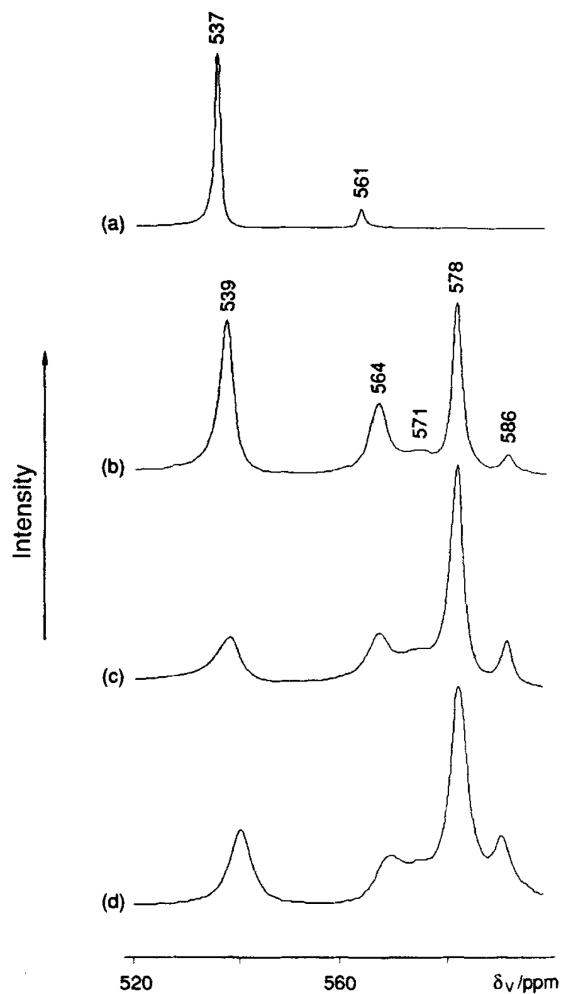
Latimer Diagram



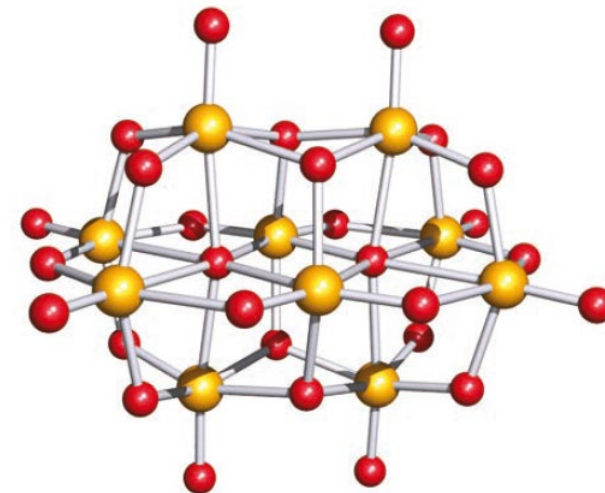
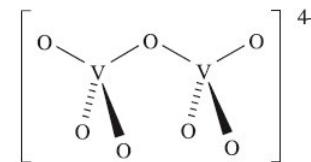
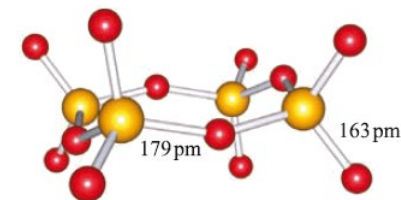
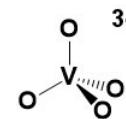
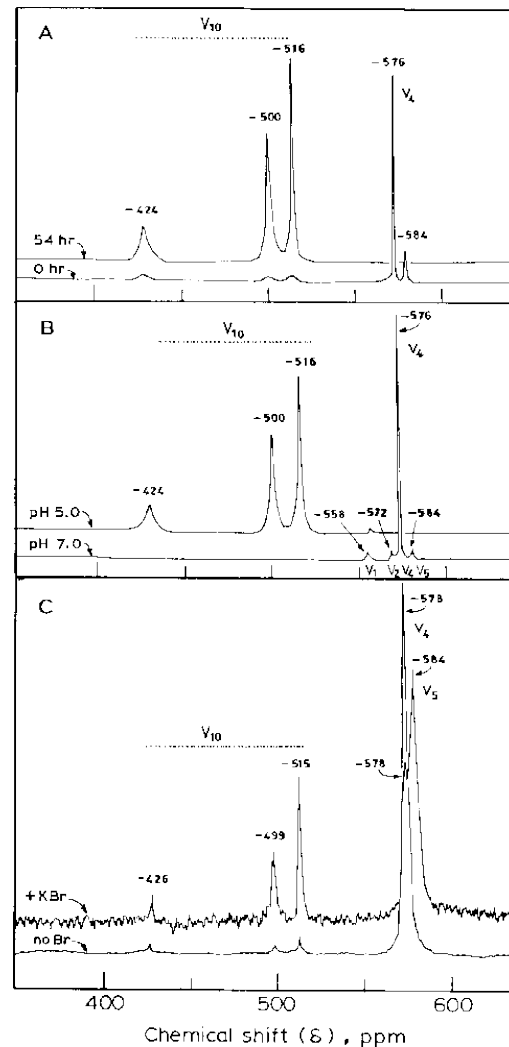
Τα είδη του V^V στο διάλυμα



^{51}V NMR of the vanadium(V) species

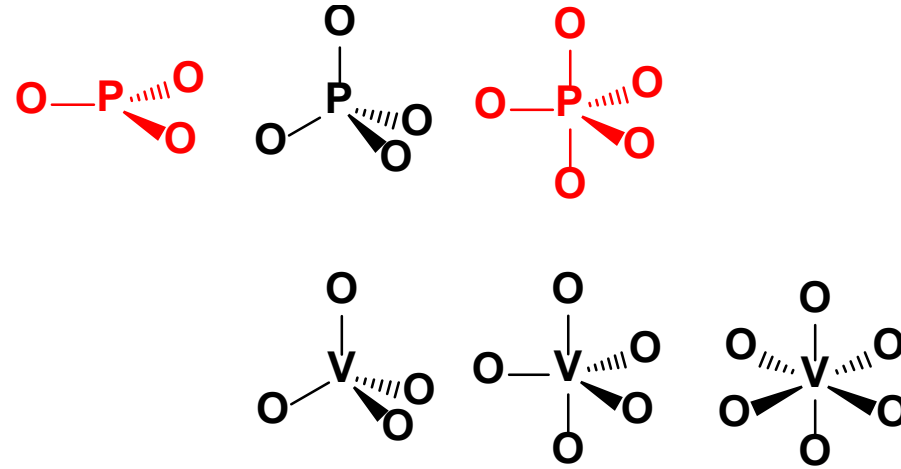


^{51}V NMR spectra of (a) a 50 mM vanadate solution at pH 12.3, (b) a 50 mM vanadate solution at pH 9.2, (c) a 100 mM vanadate solution at pH 9.2 and (d) a 50 mM vanadate solution, with 0.6 M KCl, at pH 9.2.

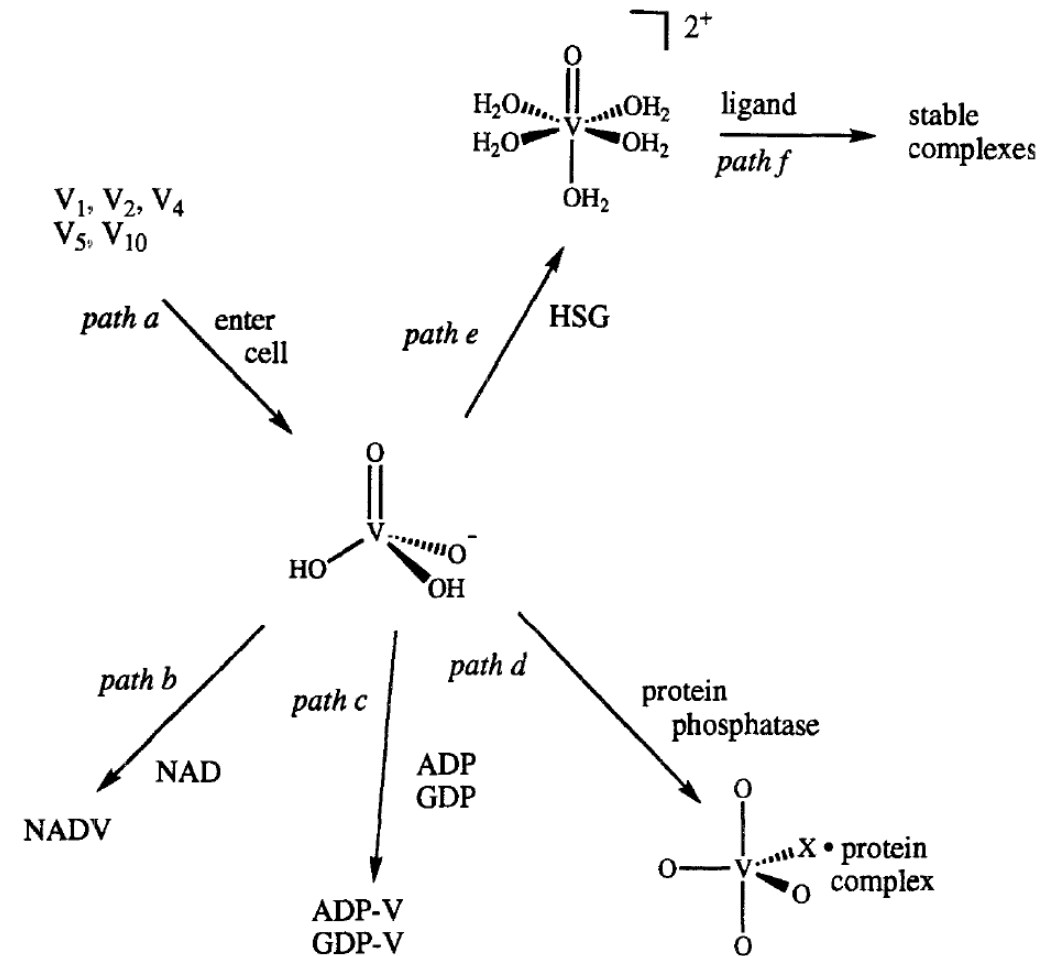


Ποιο βανάδιο και γιατί;

- Τα ανόργανα VO_4^{3-} και VO^{2+} αντιδιαβητικά
- Ομοιότητες VO_4^{3-} και PO_4^{3-}
- Έχουν παρόμοιες δομές. Ακτίνες ιόντων PO_4^{3-} και VO_4^{3-} 2.38 και 2.40 Å
- Η δομή τριγωνικής διπυραμίδας είναι χαμηλής ενέργειας για το βανάδιο αλλά διεγερμένη για τον φώσφορο
- Το κύτταρο δεν μπορεί να τα διαχωρίσει και αφήνει τα βαναδικά να περάσουν την μεμβράνη του κυττάρου όπως τα φωσφορικά
-



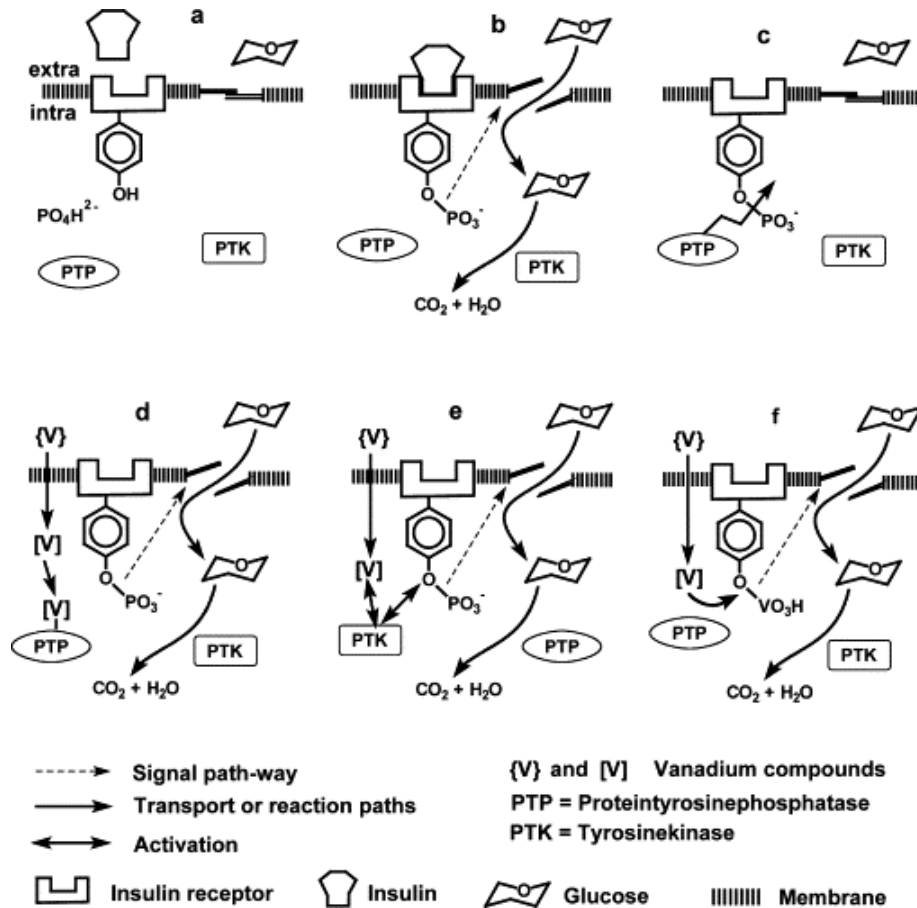
Τι θα συμβεί στο βανάδιο στον οργανισμό



Intracellular vanadium(V) compounds that can form when vanadate has been administered. Each compound has been found to act as substrate, cofactor or inhibitor for enzymes related to glucose metabolism.

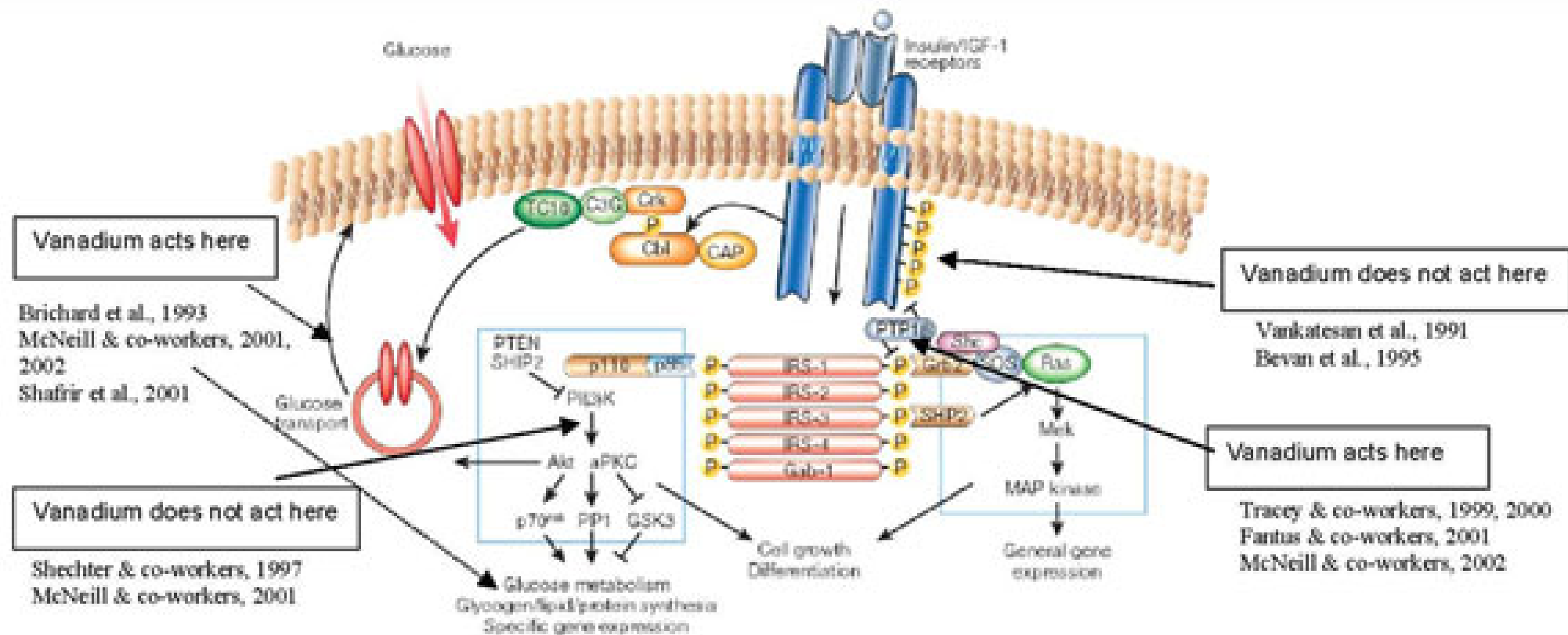
- Debbie C. Crans, Mohammed Mahroof-Tahir and Anastasios D. Keramidas, *Molecular and Cellular Biochemistry* 153: 17-24, 1995

Μηχανισμός του απορρόφησης του σακχάρου από το κύτταρο και μηχανισμός δράσης των βαναδικών



- Η ινσουλίνη δεσμεύεται στους υποδοχές και ενεργοποιεί την φωσφορίωση της τυροσίνης και ανοίγει τον δρόμο για μεταφορά της γλυκόζης στο κύτταρο.
- Η κινάση τυροσίνης ενεργοποιεί την φωσφορυλίωση και έτσι την καύση του σακχάρου.
- Η πρωτεΐνη φωσφατάση αποσφωρυλιώνει και σταματά την απορρόφηση του σακχάρου από το κύτταρο.
- Τα φωσφωρικά είναι φυσικός αναστολέας των φωσφατασών
- Τα βαναδικά μπορούν πιθανά να δράσουν με τρεις τρόπους που έχουν να κάνουν με ενεργοποίηση της κινάσης ή αναστολή της φωσφατάσης.

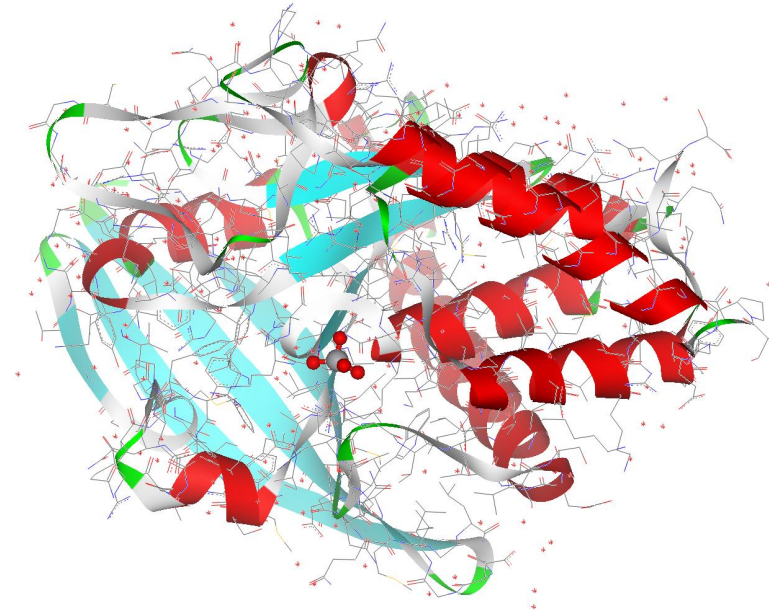
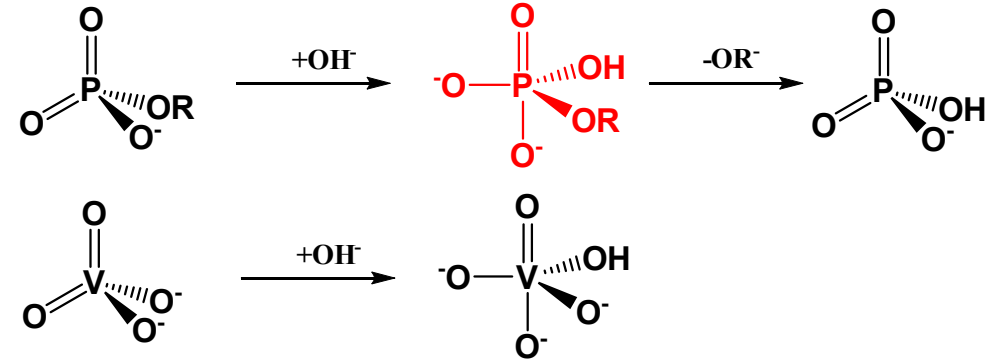
Σε ποια μονοπάτια εμπλέκεται τα βαναδικά



(Modified from Fig. 2 in A. R. Saltiel and C. R. Kahn, Nature 2001, 414, 799)

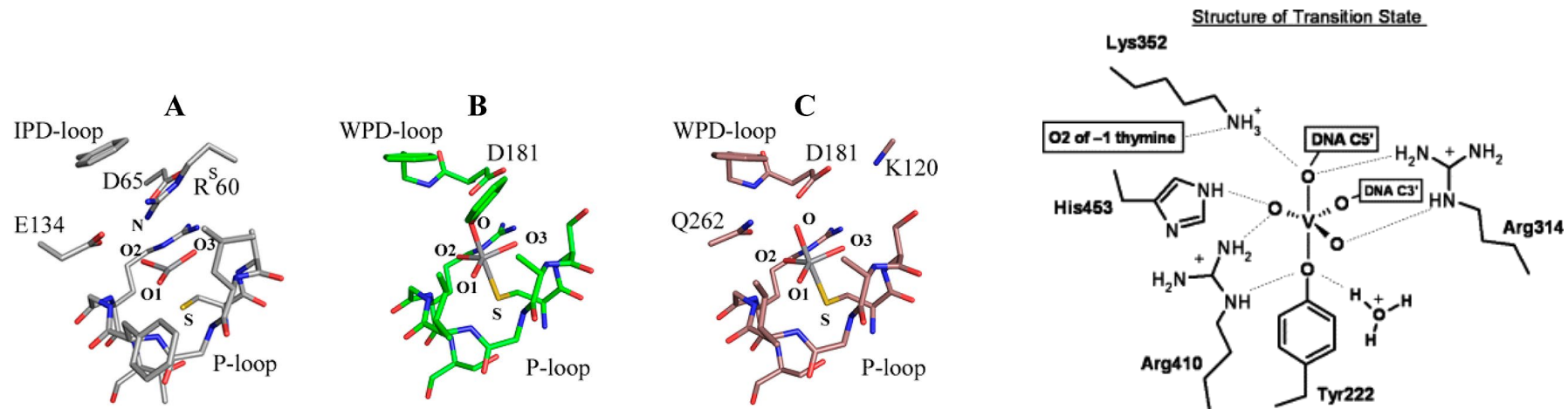
Αναστολή Δράσης Φωσφατασών

- Φωσφατάσες είναι ένζυμα που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό. Υδρολύουν τους οργανικούς φωσφοροεστέρες. Ενεργοποίηση της πρωτεΐνης φωσφατάση σταματά των μεταβολισμό του σακχάρου. Αναστολείς του ενζύμου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ομαλοποίηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα των διαβητικών.
- Τέτοιος αναστολέας είναι τα βαναδικά τα οποία αναστέλλουν την δράση όλων των φωσφατασών.
- Ο μηχανισμός της αναστολής των φωσφατασών γίνεται με την ισχυρή δέσμευση των βαναδικών στο ενεργό κέντρο των ενζύμων αυτών. Τα βαναδικά μπορούν να πάρουν εύκολα την δομή της τριγωνικής διπυραμίδας η οποία μοιάζει με την μεταβατική κατάσταση της υδρόλυσης του P. Έτσι ταιριάζει τέλεια στο ενεργό κέντρο του ενζύμου και προκαλεί την αναστολή του.
- Τα βαναδικά έχουν το ίδιο pK και δομή με τα φωσφορικά και για αυτό μεταφέρονται πολύ εύκολα στο κύτταρο μέσω του δρόμου των φωσφορικών



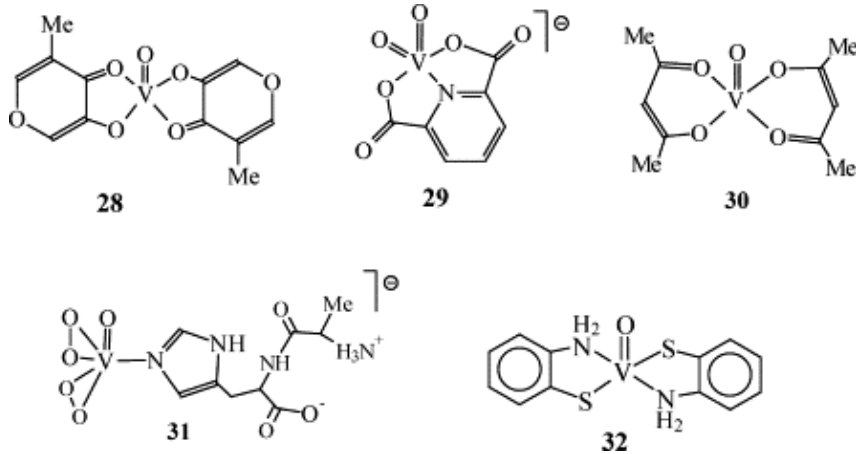
PHOSPHATASE COMPLEXED WITH VANADATE

Δομές των πρωτεϊνικών φωσφατάσών με βαναδικά

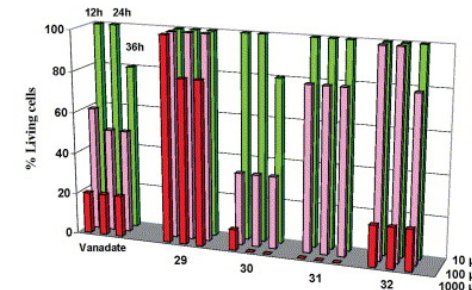
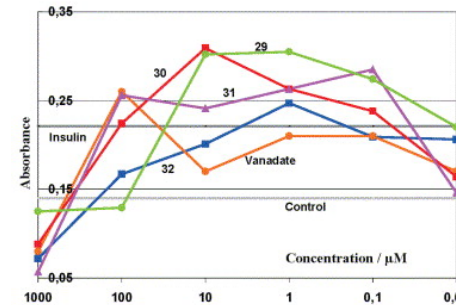
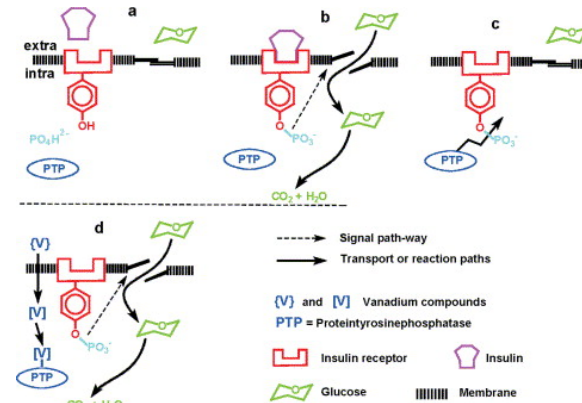


- Protein phosphatase και tyrosine protein phosphatase ενεργά κέντρα με δεσμευμένα τα βαναδικά

Σύμπλοκες ενώσεις του βαναδίου ως αντιδιαβητικά



- Θα πρέπει να σχηματίζουν σταθερά θερμοδυναμικά μόρια αλλά κινητικά ασταθεί, έτσι ώστε να μπορούν τα βαναδικά να μεταφερθούν μέχρι την κυτταρική μεμβράνη χωρίς να αλληλεπιδράσουν με άλλα μόρια.
- Η δομή να είναι τέτοια ώστε να αυξάνει την ικανότητα δέσμευσης με της φωσφατάσες
- Να μειώνουν την τοξικότητα
- Να χορηγείται από το στόμα



V-maltol

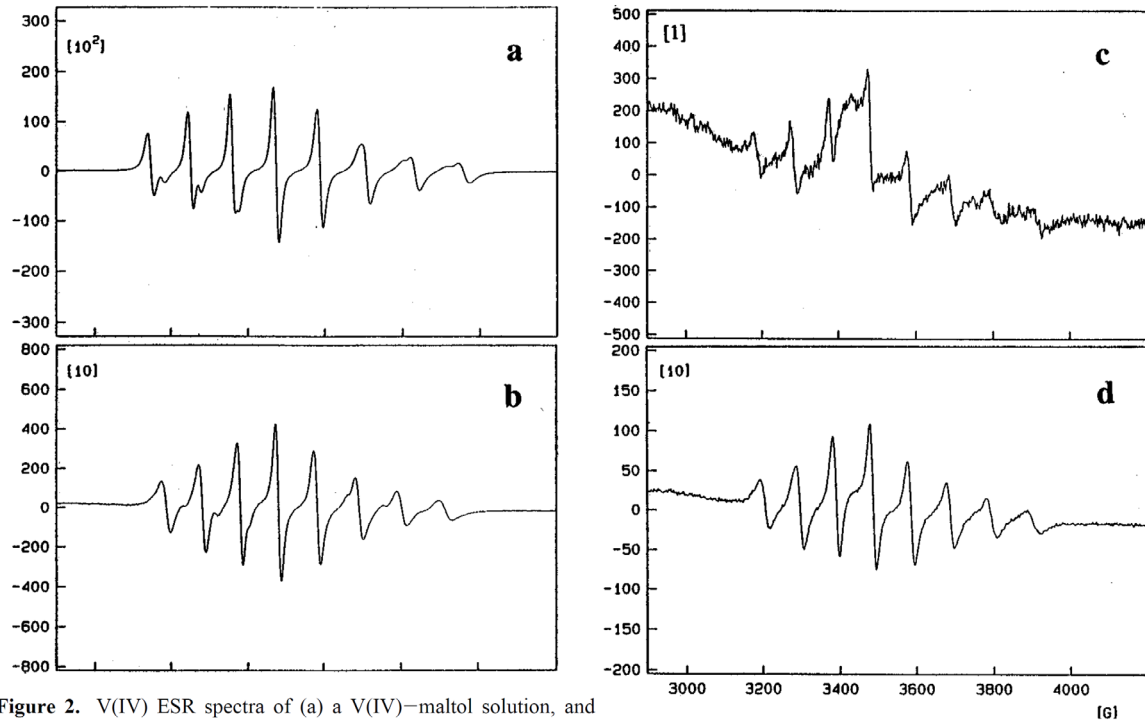
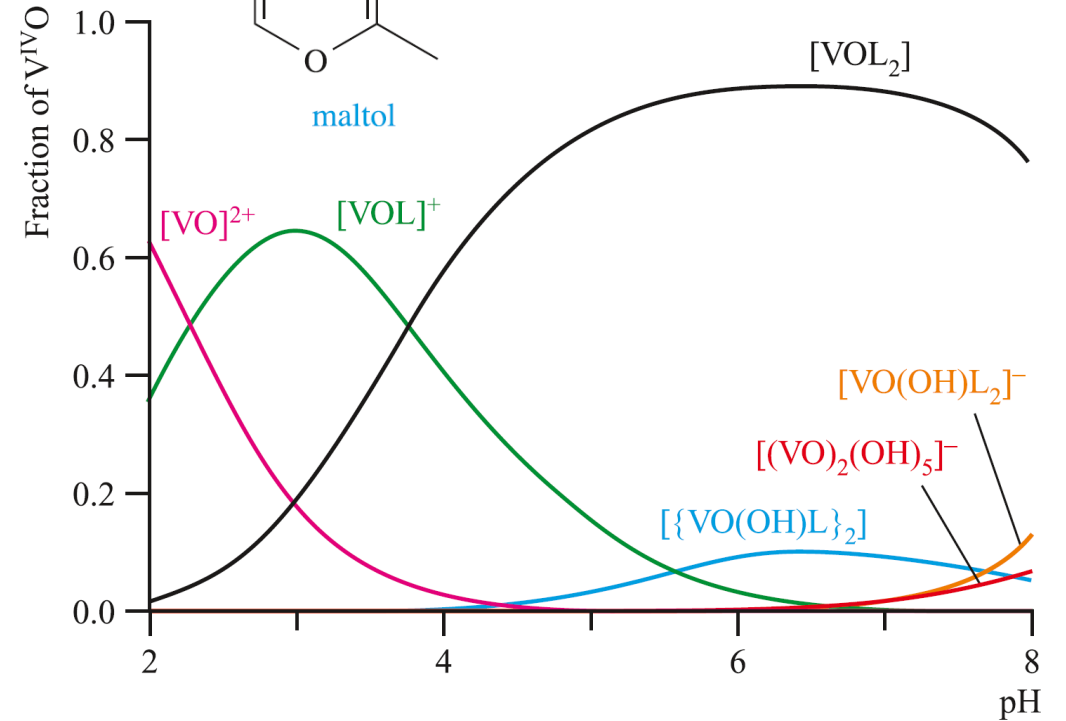
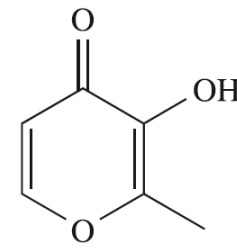


Figure 2. V(IV) ESR spectra of (a) a V(IV)-maltol solution, and (b-d) spontaneously reduced vanadium(V)-maltol solutions. Effects of pH on reduction rate. Note the different magnification scales in the upper left corner of each spectrum. (a) VO^{2+} -maltol acid solution ($[\text{V}]/[\text{Ma}] = 10/20$ mM, pH = 0.6). (b) Vanadate-maltol acid solution ($[\text{V}]/[\text{Ma}] = 20/20$ mM, pH = 3.7, age = 2 days). (c) Vanadate-maltol neutral solution ($[\text{V}]/[\text{Ma}] = 20/20$ mM, pH = 6.1, age = 2 weeks). (d) Vanadate-maltol alkaline solution ($[\text{V}]/[\text{Ma}] = 20/20$ mM, pH = 9.5, age = 4 days).

Inorganic Chemistry, Vol. 35, No. 11, 1996



Speciation curves for complexes formed in an aqueous solution of vanadium(IV) and maltol (HL) with a metal : ligand ratio of 1 : 2. [Redrawn with permission from T. Kiss *et al.* (2000) *J. Inorg. Biochem.*, vol. 80, p. 65, Elsevier.]

A) Υπολογίστε τις παραμέτρους στο EPR φάσμα?

B) Ποια είναι τα κυριότερα μόρια σε pH 7 του συμπλόκου του βαναδίου με την maltol σε συγκέντρωση 1M (η συγκέντρωση της εικόνας στα δεξιά). Να γραφούν οι δομές και οι οξειδωτικές καταστάσεις του μετάλλου.

Γ) Ποια θα είναι τα μόρια σε συγκέντρωση 1μM.

Κυκλική βολταμετρία V-malto

Reaction Chemistry of Bis(maltolato)oxovanadium(IV)

J. Am. Chem. Soc., Vol. 117, No. 51, 1995 12769

- A) Να γραφεί το κανονικό Δυναμικό της οξειδωαναγωγικής αντίδρασης του V-malto στο pH 7.
- B) Ποια είναι η σταθερότερη οξειδωαναγωγικά οξειδωτική κατάσταση του βαναδίου στο V-malto κάτω από N₂.
- Γ) Ποια είναι η σταθερότερη οξειδωαναγωγικά οξειδωτική κατάσταση του βαναδίου στο V-malto στην ατμόσφαιρα.

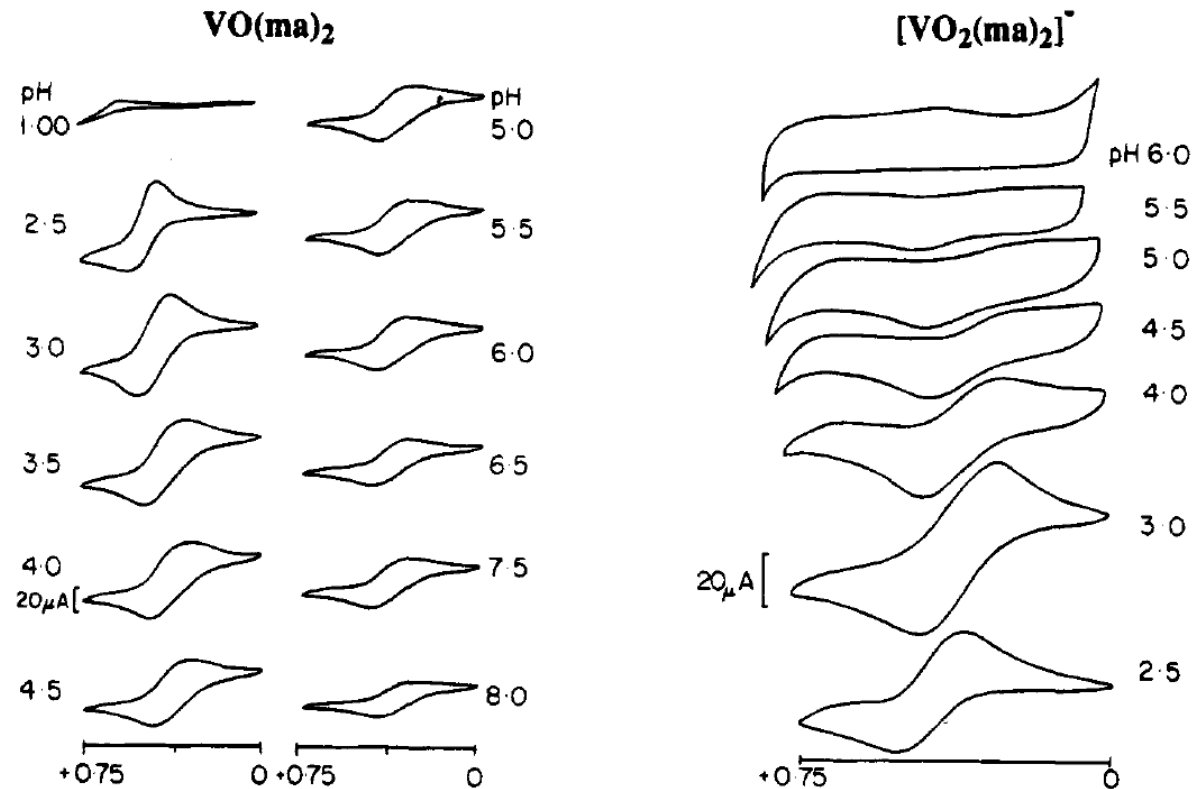
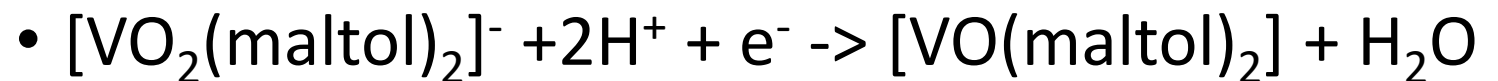


Figure 10. Variable pH cyclic voltammetry of VO(ma)₂ (left) and [VO₂(ma)₂]⁻ (right); 0.15 M NaCl, 25 °C, under Ar, scan rate 100 mV s⁻¹, vs Ag/AgCl.



V-maltol ^{51}V NMR

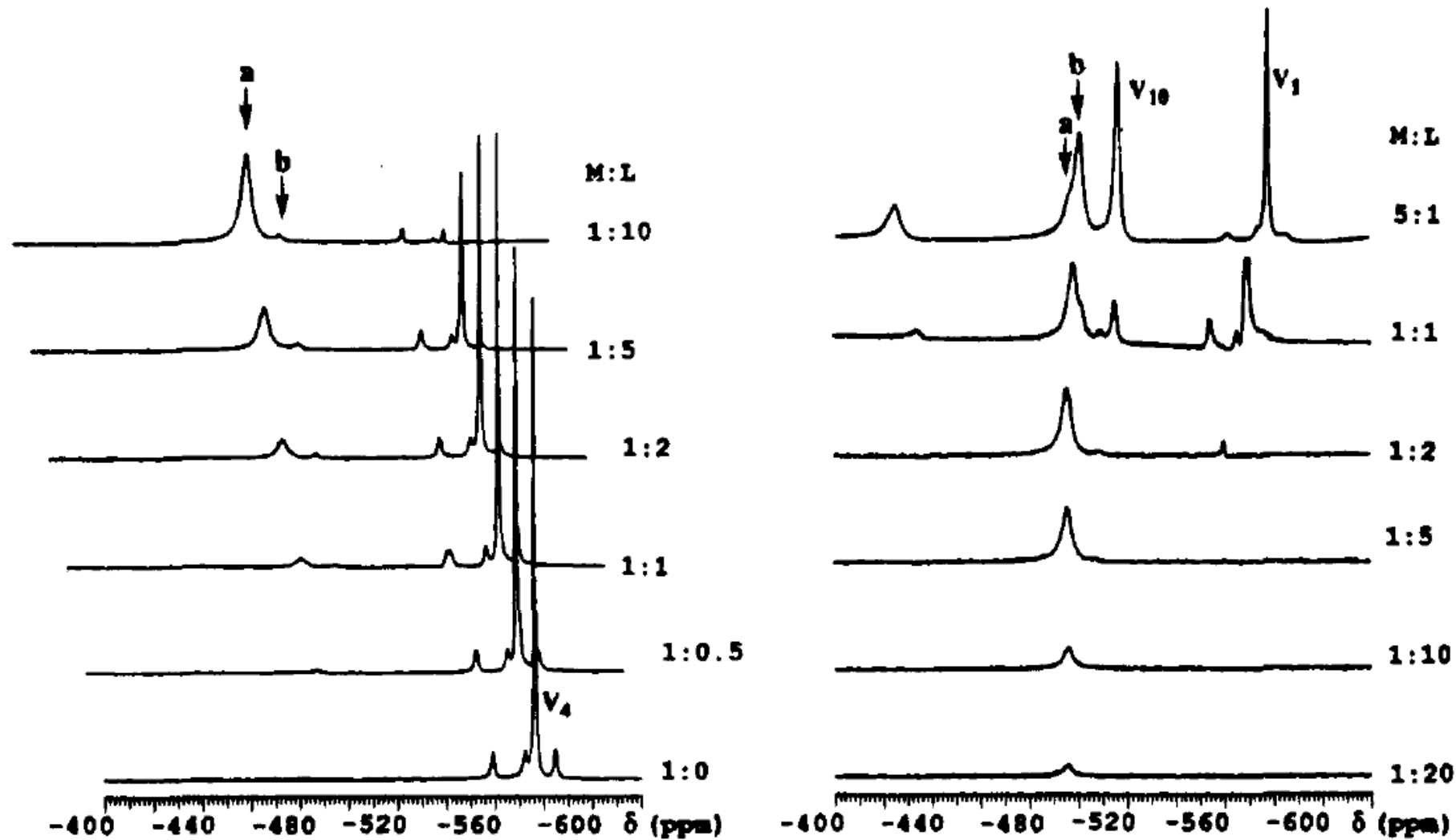


Figure 7. Variable ratio ^{51}V NMR spectra of the vanadate/maltol system. Hma (0–100 mM) added to 10 mM vanadate pH 7 (left) and vanadate (0–50 mM) added to 10 mM Hma pH 5.5 (right); 0.15 M NaCl, 25 °C, under Ar in both cases.

A) Ποια είναι τα μόρια στις κορυφές των φασμάτων B) Σε ποιο pH είναι σταθερότερο το σύμπλοκο V-maltol Γ) Ποια είναι η δομή των συμπλόκων και η οξειδωτική κατάσταση του βαναδίου. Οι δομές να σχεδιαστούν

V-maltol ^{51}V NMR

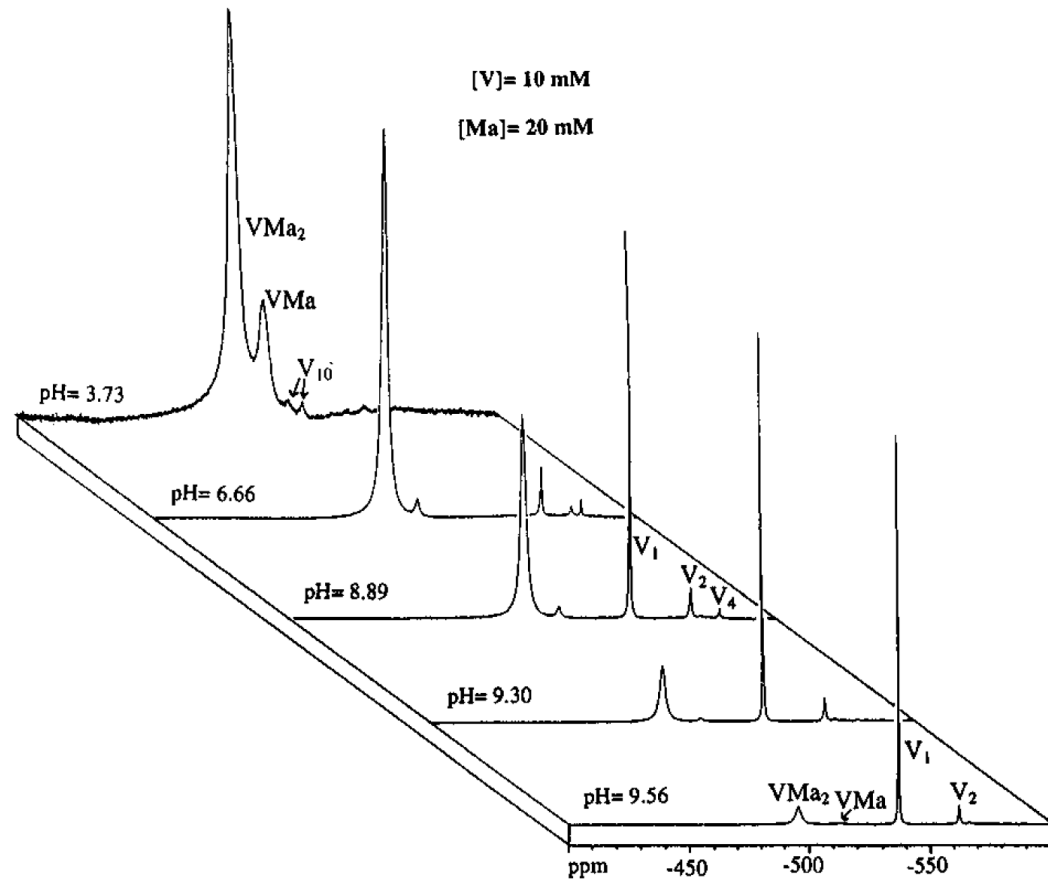


Figure 4. ^{51}V NMR spectra of aqueous solutions of vanadate and maltol ($[\text{V}]/[\text{Ma}] = 10/20$ mM) at different pH values.

- Α) Να γραφούν όλες οι αντιδράσεις των χημικών ισορροπιών που λαμβάνουν μέρος στα παραπάνω φάσματα. Β) Σε ποιο pH είναι σταθερότερο το σύμπλοκο των βαναδικών με maltol. Γ) Ποια η σταθερά ισορροπίας στο ουδέτερο pH συγκριτικά με υψηλότερα pHs.

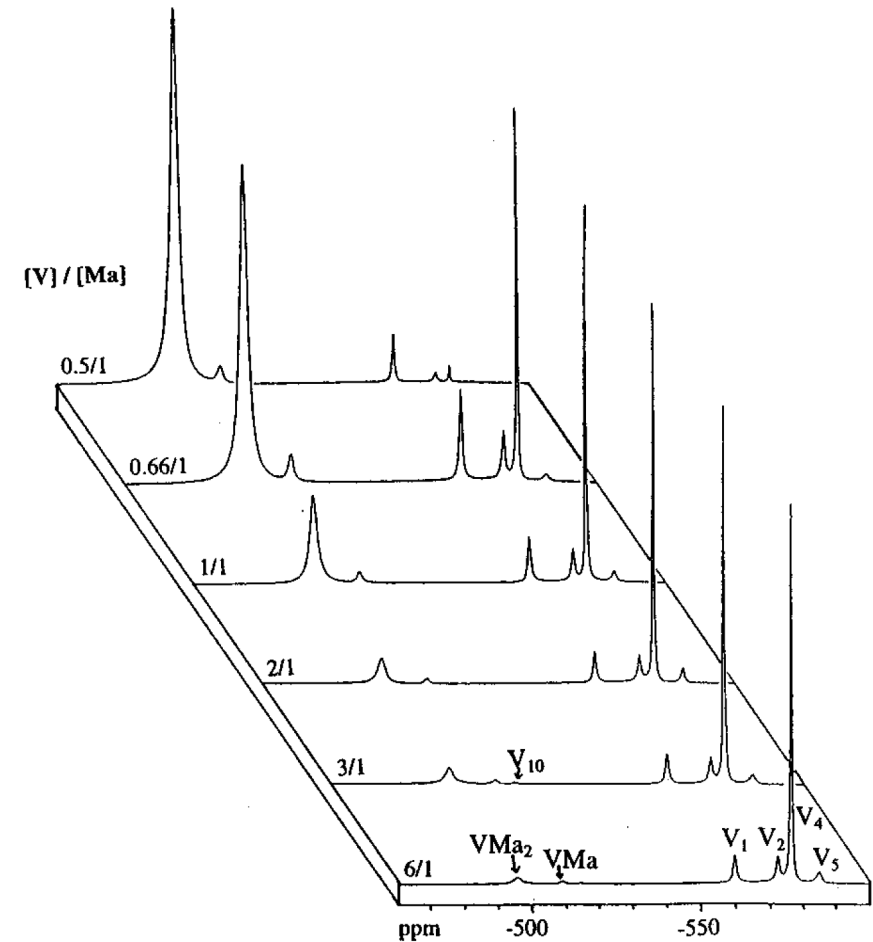
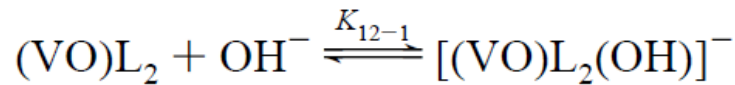
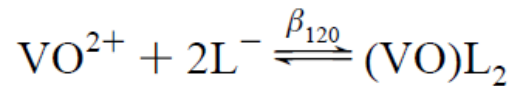
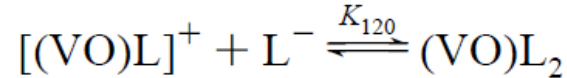
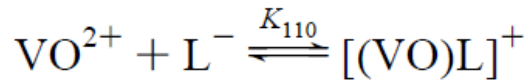
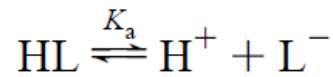


Figure 5. ^{51}V NMR spectra of aqueous neutral solutions of 10 mM vanadate at different $[\text{V}]/[\text{Ma}]$ ratios.

UV – Υπολογισμός σταθερότητας



$$K_{110} = \frac{K_a K_h + \left(\frac{K_h}{[H]}\right) + K_a [H] + 1}{\frac{[VO]_t L_t}{[(VO)L]} - [VO]_t - L_t + [(VO)L]}$$

K_a is the acidity constant of the HL ligand, $[VO]_t$ is the total concentration of vanadyl, L_t is the total concentration of the ligand, $[H]$ is the acid concentration derived from the pH of the solution, $[(VO)L]$ is the concentration of the 1:1 vanadyl/pyranthione species at a given pH, and $K_h = 2.14 \times 10^{-6}$ is the first hydrolysis constant of VO^{2+} (eq 7).

$$K_h = \frac{[(VO)OH][H]}{[VO]} \quad (7)$$

Rewriting eq 6, the equation can be solved for $[(VO)L]$ in terms of K_{110} using the quadratic formula (eq 8).

$$[(VO)L] = \frac{-B \pm \sqrt{B^2 - 4(K_{110})(K_{110}L_tM_t)}}{2K_{110}} \quad (8)$$

where

$$B = K_{110}L_t + K_{110}M_t + K_a K_h + \left(\frac{K_h}{[H]}\right) + K_a [H] + 1$$

The concentration of $(VO)L$ can be calculated from the Beer-Lambert law: $[(VO)L]^+ = \text{abs}/\epsilon$. Therefore, iterating K_{110} and ϵ as a function of pH results in the least-squares

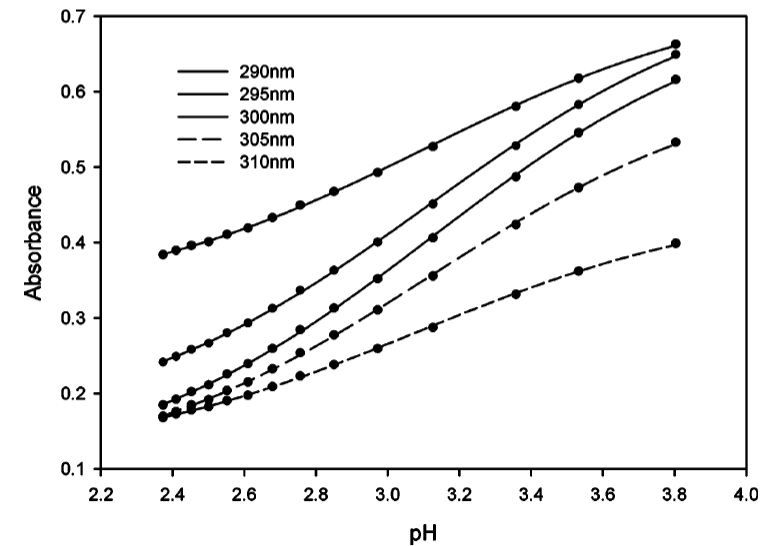
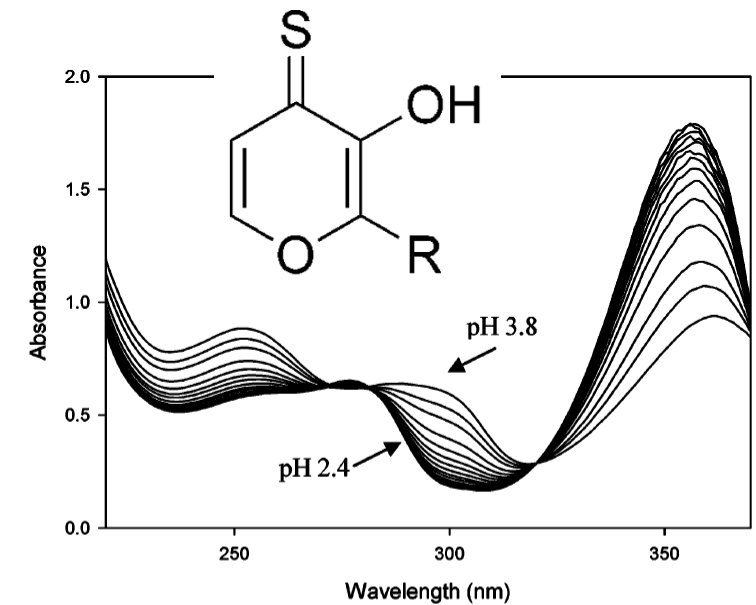


Figure 2. (Top) Variable-pH UV spectrophotometric titration of $VO^{2+}/Htma$ ($[VO^{2+}] = 1.08 \text{ mM}$, $[Htma] = 0.09 \text{ mM}$) at 25°C and $I = 0.16 \text{ M NaCl}$. (Bottom) Experimental (data points) and calculated (lines) absorbance values vs pH for the determination of $\log K_{110}$ at different wavelengths.

- A) Ποια είναι τα σύμπλοκα που σχηματίζονται, οξειδωτική κατάσταση βαναδίου και δομή. B) Υπολογίστε την K_{110} από τα διαγράμματα για $pK_a = 8.12$, $K_h = 2.14 \times 10^{-6}$.

^{51}V NMR of Vanadium with peptides

- A) Ποιο είναι το πιθανότερο μόριο που σχηματίζεται κατά την αντίδραση των βαναδικών με πεπτίδια. B) Ποια είναι η σταθερά σταθερότητας των συμπλόκων (Δες τε στην βιβλιογραφία)

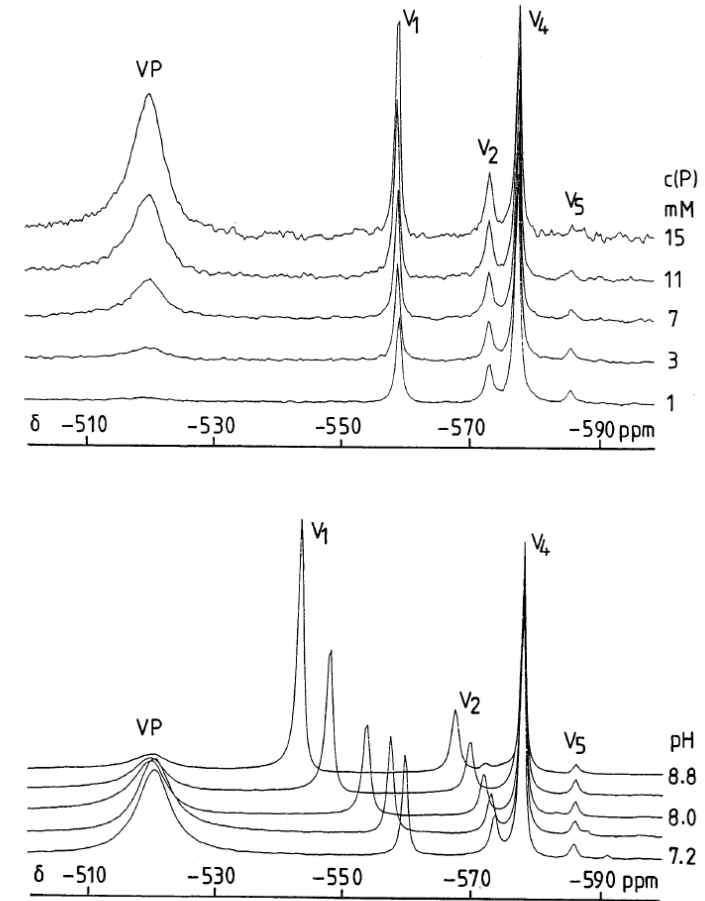


Fig. 14. 94.73 MHz ^{51}V -NMR spectra of the system vanadate/L-alanyl-L-histidine [73]. Chemical shifts are given relative to VOCl_3 ($\delta = 0$). The V_n indicate free vanadates (see text), VP is the signal for the monovanadate-peptide complexes **41** in Fig. 16. Ionic strength = 0.6 M (NaCl), $c(\text{vanadate}) = 3$ mM; $c(\text{peptide}) = 15$ mM in the bottom spectra, pH 7.2 in the spectra on top.

EPR lab

- Draw a labelled d-orbital electron configuration diagram for the Ni-substituted azurin.
- Explain how the main differences arise between the EPR spectra of the two proteins.
- The amicyanin EPR spectrum was collected at 9.745 GHz. Calculate the g -parallel value for this protein. Show your working.
- The UV-visible spectrum shown below is of the Ni-substituted azurin protein. The spectrum was measured using a solution that was $50.9 \mu\text{M}$, using a 1 cm cuvette. Calculate the extinction coefficient for the band at 350 nm. Show your working.

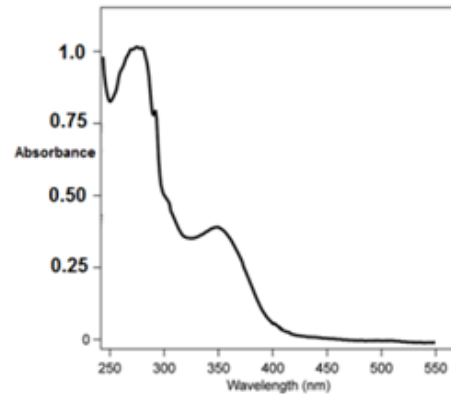
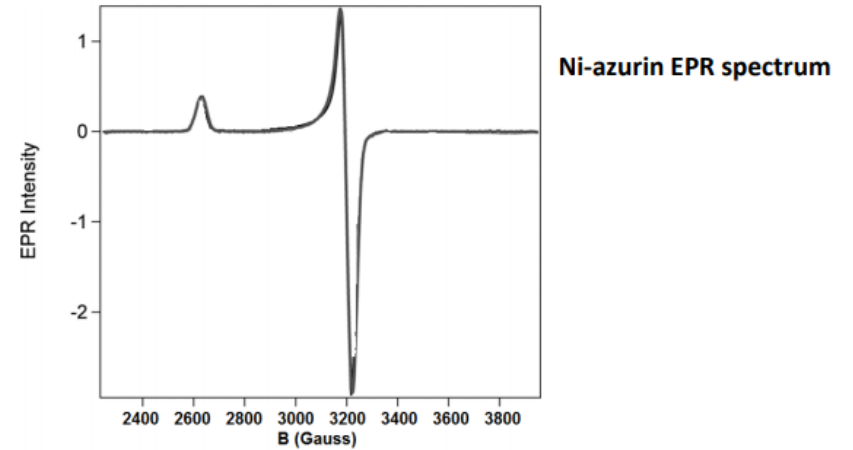


Figure: UV-vis spectrum of Ni-Substituted azurin protein

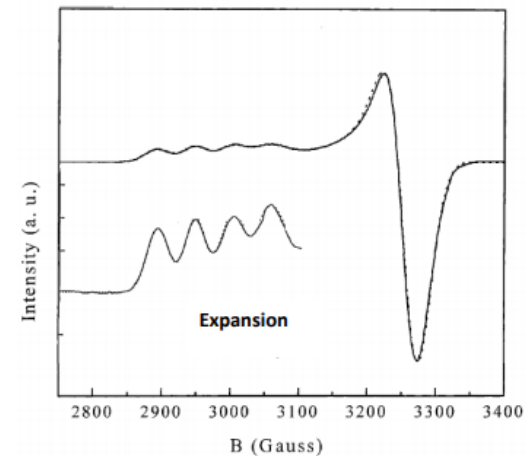
- What type of electronic transition does the band at 350 nm in the spectrum of the Ni-substituted azurin protein shown immediately above represent? Explain your reasoning.

- Consider the two EPR spectra shown below, both collected at 77 K.

The top spectrum is for a nickel-substituted azurin protein. (Azurin contains Cu in the wild-type protein.) The bottom spectrum is for a copper-containing amicyanin protein. Both proteins have a similar approximately tetrahedral coordination environment, with the same donor atoms. Both spectra are of $S = \frac{1}{2}$ systems.



Ni-azurin EPR spectrum



Cu-containing amicyanin

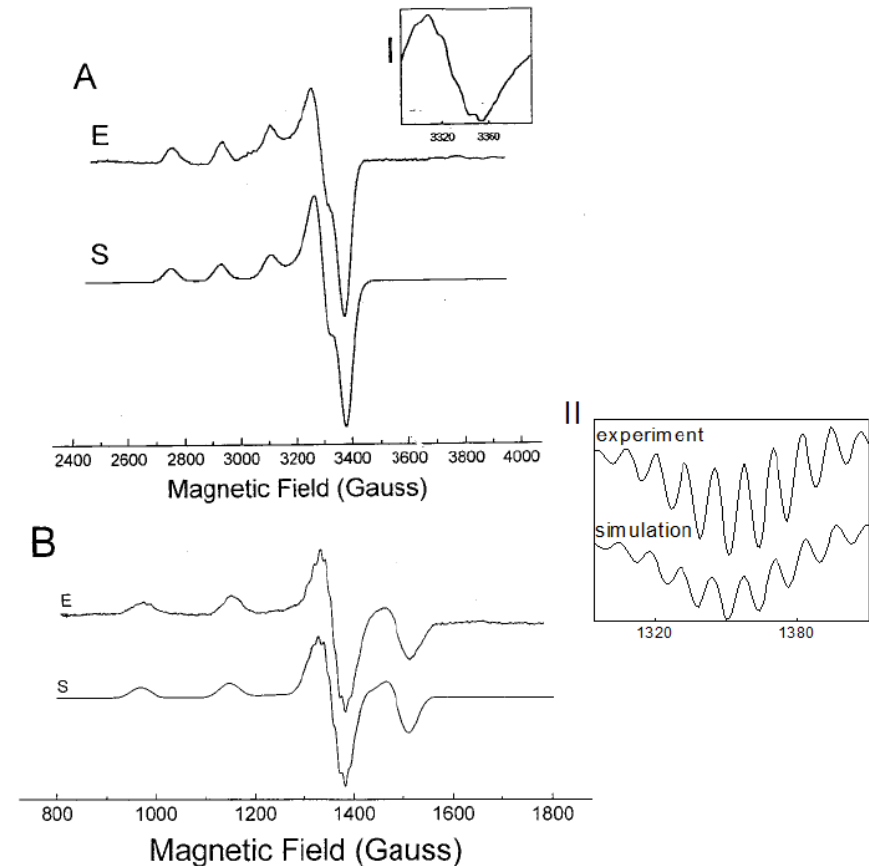
Question continues over page

EPR lab

- A) Draw the structure and the d orbital configuration of the complex
- B) Explain the origin of the peaks and the splitting
- Find the g and A values by hand

The EPR spectra of $[\text{Cu}(\text{his})_2]$ measured at 77 K and at room temperature.

(A) spectrum measured at X-band; (B) spectrum measured at S-band. Inset I: High-field band of the spectrum measured at X-band at room temperature. Inset II: 2nd derivative of the high field band of the S-band EPR spectrum at 77 K. E-experiment, S-computer simulation.



EPR Lab

- Reproduce the epr spectra with the following parameters in easyspin

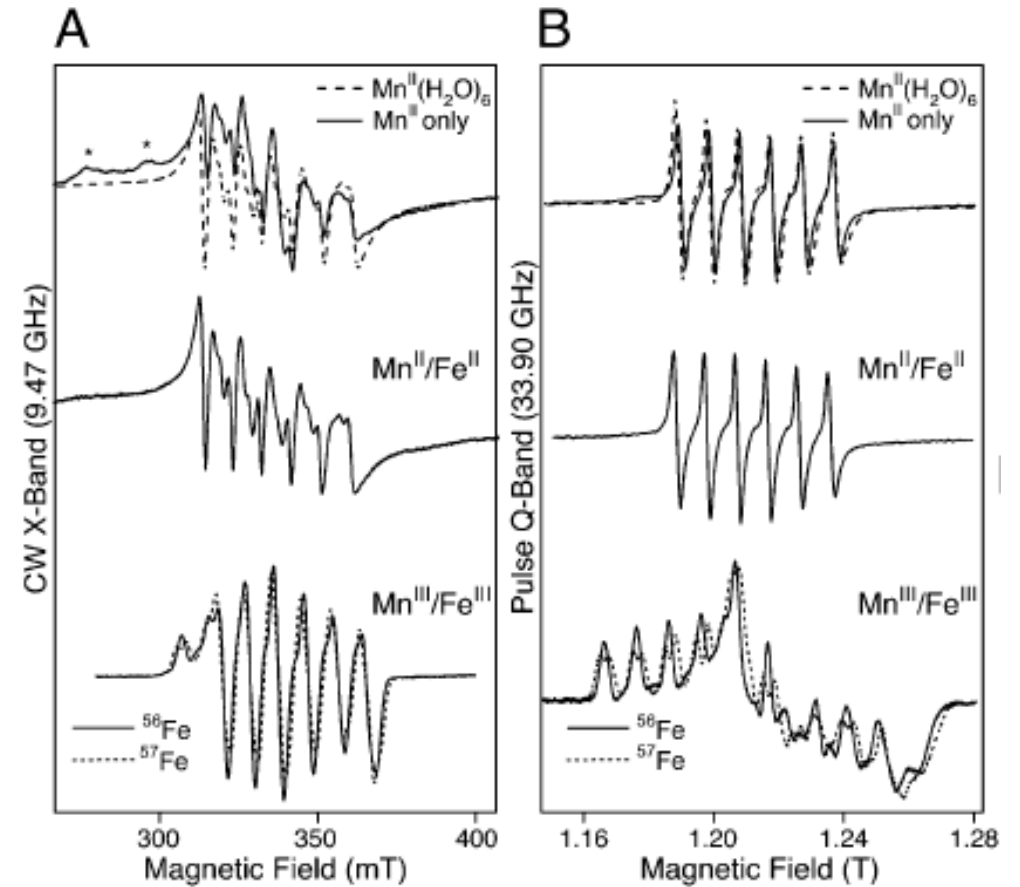
Parameters used to simulate EPR spectra at S-band for $[\text{Cu}(\text{his})_2]$ ^{a,b}.

Complex	g_1	g_2	g_3	$A_1(\text{Cu})$	$A_2(\text{Cu})$	$A_3(\text{Cu})$	$A_1(\text{N})$	$A_2(\text{N})$	$A_3(\text{N})$
$[\text{Cu}(\text{his})_2]$	2.044	2.047	2.237	27	27	555	38/33 ^c	38/33 ^c	38/33 ^c

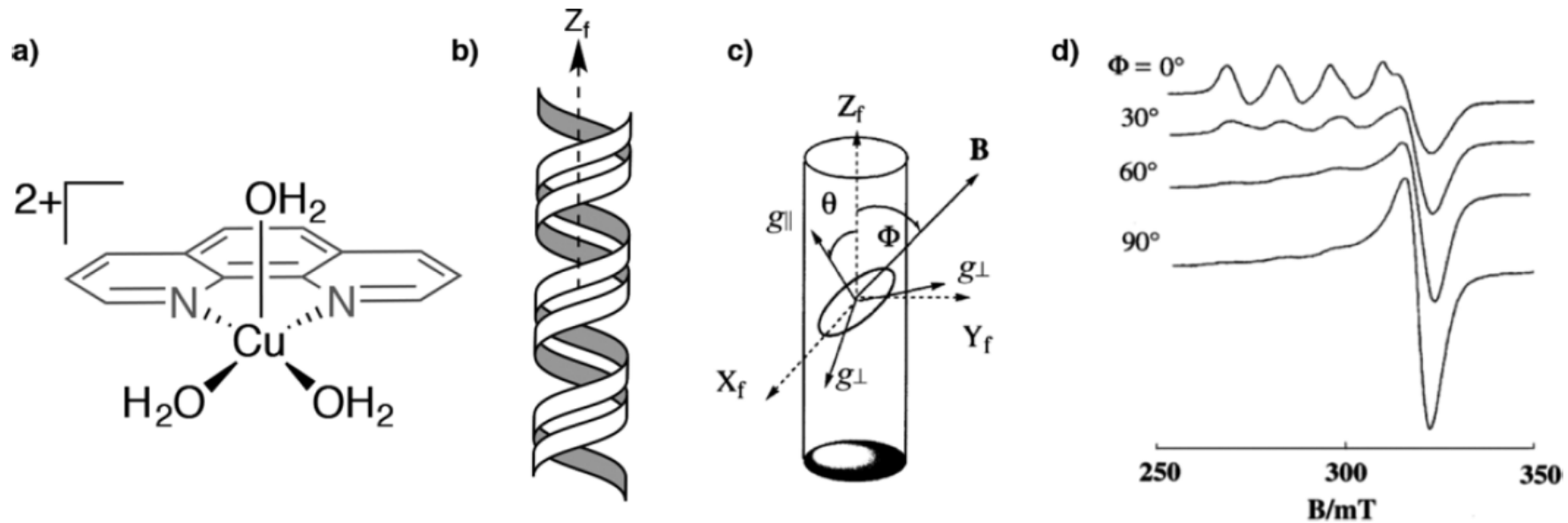
^a Hyperfine and superhyperfine coupling constants are given in MHz; ^b Fluid solution EPR data (X-band and S-band): $g_{\text{iso}} = 2.117$, $A_{\text{iso}}^{\text{Cu}} = 199$ MHz. Nitrogen shf structure not satisfactorily resolved; ^c Simulation of low temperature EPR spectrum was performed using a mixture of four nitrogens (4N, splitting constant = 38 MHz) and three nitrogens (3NO, splitting constant = 33 MHz) assuming the ratio 4N:3NO = 0.8:0.2.

EPR lab

- Explain all the details of the spectra and calculate the parameters



EPR lab



(a) Structure of $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$. (b) Uniformly oriented DNA helix such as one would expect in a DNA fibre. (c) Schematic depiction of the coordinate system used to describe the binding of complexes to double-helical DNA fibres. \mathbf{B} : static magnetic field. (X_f, Y_f, Z_f) : DNA-fibre axes. $(g_{||}, g_{\perp})$: g tensor axes. Φ : angle between \mathbf{B} and Z_f . θ : angle between $g_{||}$ axis and Z_f . (d) EPR spectra of $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ on B-form DNA fibres at room temperature, where there is a clear dependence on Φ . Figure from *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 22754–22780.

- Explain the above experiment

