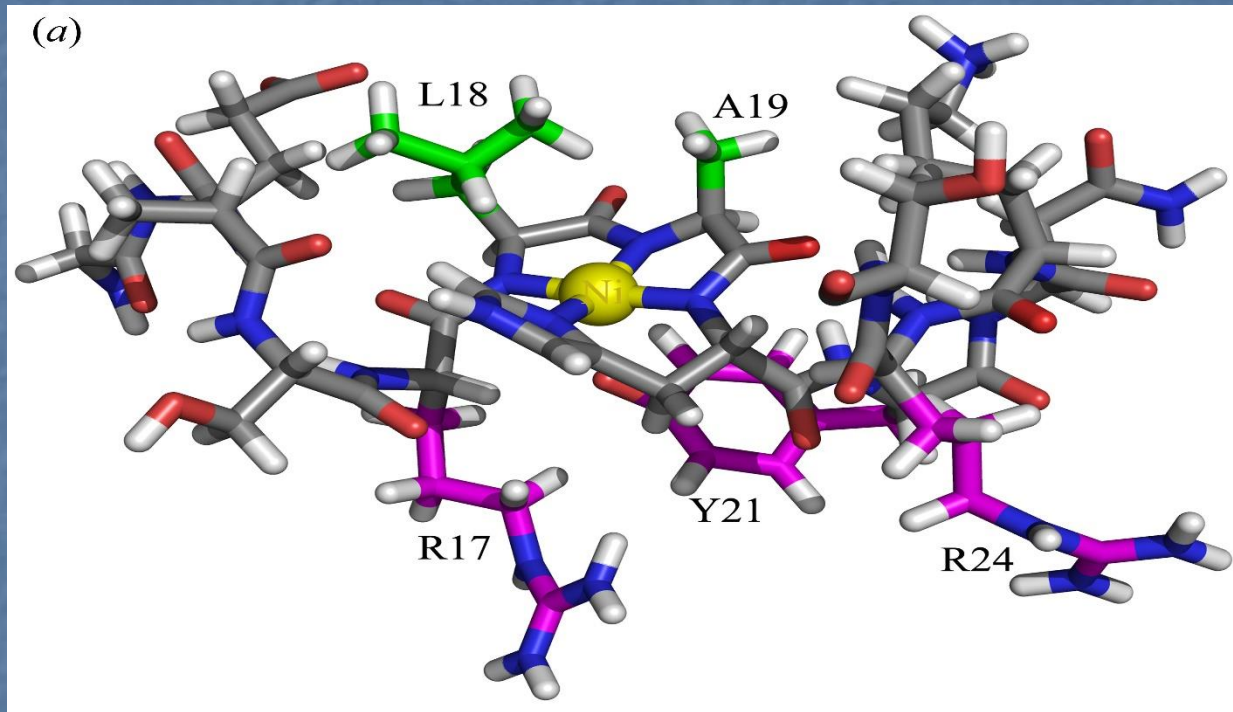


# ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΜΕ ΠΕΠΤΙΔΙΑ



Αναπ. Καθ. Γεράσιμος Μαλανδρίνος

## *Εισαγωγή*

- Σπουδαιότητα μεταλλικών ιόντων σε βιολογικά συστήματα
  - ▶ Μεταλλοπρωτεΐνες-ένζυμα
  - ▶ μοντέλα τους → πεπτίδια
  - ▶ Βιοανόργανη Χημεία

## Εισαγωγή

### ► μεθοδολογία μελέτης

- ◇ σύνθεση πεπτιδικού μοντέλου
- ◇ μελέτη αλληλεπίδρασης με μεταλλικά ιόντα σε διάλυμα
- ποτενσιομετρία (τι είναι ;;;)

## Εισαγωγή

- Ποτενσιομετρία-αρχή

Μέτρηση της διαφοράς δυναμικού που αναπτύσσεται μεταξύ ενός ηλεκτροδίου αναφοράς και ενός εκλεκτικού ηλεκτροδίου ιόντων σε διάλυμα (π.χ υποκαταστάτη ή υποκαταστάτη-μεταλλικού ιόντος) συναρτήσει του όγκου προστιθέμενης βάσης ή οξέος γνωστής συγκέντρωσης

## Εισαγωγή

- Τι πληροφορίες μπορούμε να αντλήσουμε από μια τέτοια μέτρηση;
  - προσδιορισμός συγκέντρωσης (M,L κλπ)
  - παράμετροι βαθμονόμησης ηλεκτροδίου
  - προσδιορισμός  $pK_a$  υποκαταστάτη
  - προσδιορισμός στοιχειομετρίας και σταθερών σχηματισμού συμπλόκων που σχηματίζονται
  - διαγράμματα κατανομής σχηματιζόμενων συμπλόκων συναρτήσει των  $pH$ ,  $pL$  ή  $pM$
  - Δεν εξάγουμε πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ένταξης του μεταλλικού ιόντος
  - χαρακτηρισμός συμπλόκων-



Model data from C:\MAKISRec...

Temperature/°C: 25  
 Maximum number of iterations: 100  
 Excessive limit: 0.33

Weighting scheme:  
 automatic (selected)  
 diagonal  
 relative

Ac-LAHYNK-amide C~2mM No 1

Betas Model selector

Add i Remove i Add Reagent Remove

Formula	Log beta	L	H	
LH <sub>3</sub>	26.30037	1	3	refine
LH <sub>2</sub>	20.06348	1	2	refine
LH	10.54136	1	1	refine
H <sub>-1</sub>	-13.778	0	-1	constant

Potentiometric titration data f...

Curve Label: No 1  
 Initial volume/ml: 10  
 Volume error: 0.001  
 Electrode name: glass

Add curve Remove curve Import curve

Titration conditions Electrode settings Titration data

Add Reagent Remove Reagent

Total millimoles	L	0.0148083	constant
Total millimoles	H	9.317496E-02	refine
Burette conc./M	L	0	constant
	H	-0.10053	constant

Manual fitting of potentiometric data

Screen:  Tiled  Maximised  Cascade

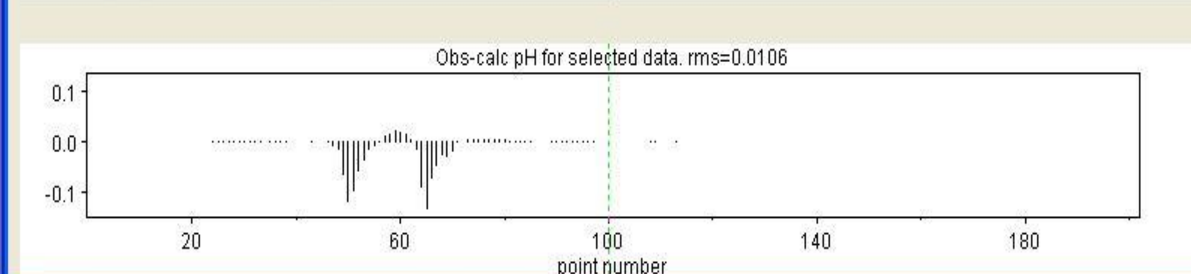
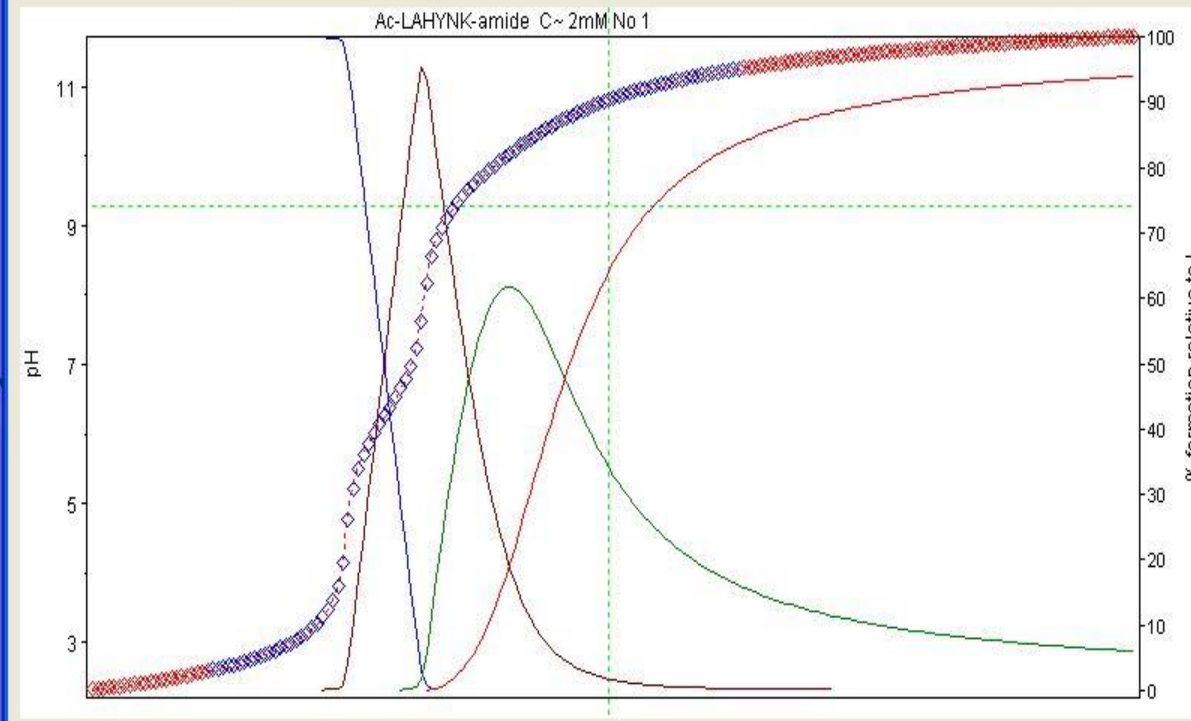
Copy to clipboard:

log ? LH<sub>3</sub>: 26.3004

Replot

Show curve: No 1

x-axis variable:  Point  Volume



curve no. 1 - No 1  
 point 100. Titre .99  
 Included in calculations

	% conc
free L	✓ 64.046
free H	✗
LH <sub>3</sub>	0.000
LH <sub>2</sub>	1.748
LH	34.206
H <sub>-1</sub>	



Open .RES file    model 1 of 1

Store .RES file

Copy section

Print section

Update

- View section
- All
  - Model file contents
  - Iterations
  - Results
  - Correlation Coefficients
  - Concentrations table
  - Obsd/Calcd values

Stepwise constants and errors

K=  x

---

x

LogK=

Execution time 0.315 s

Results page    Run timed at 18.57 on 12 Nov 2007

Ac-LAHYMK-amide C~ 2mM No 1  
 3 iterations  
 Refinement successful  
 Chi-squared = 23.08  
 Chi-squared should be less than 12.60 at the 95% confidence level

sigma = 0.9512

	Value	relative std devn	log beta	standard deviation	
Beta 1 3 refined	1.9137E+26	0.0179	26.2819	0.0078	( 26.2818802013053 )
Beta 1 2 refined	1.1265E+20	0.0101	20.0517	0.0044	( 20.0517185330458 )
Beta 1 1 refined	3.3990E+10	0.0070	10.5313	0.0030	( 10.5313469164977 )
Beta 0 -1 constant	1.6672E-14		-13.7780		

	CURVE	INITIAL VALUE	FINAL VALUE	STD DEV	
Tot mmoles H	1	0.09317	0.09310	0.00002	( 9.310189134615117E-002 )
Tot mmoles H	2	0.09420	0.09455	0.00010	( 9.455145987430705E-002 )

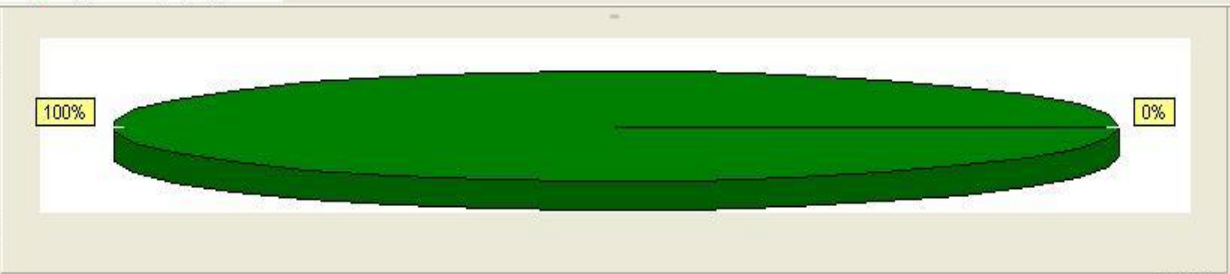
Key:  
A=L3  
H=hydrogen

Species displayed:  
L3  
AH3  
AH2  
AH  
H-1  
All

To display individual curves  
Highlight required species.  
All (last item) redisplay all.

If graph colours hard to see,  
change background colour  
(via Display menu).

Pie chart  
values at  
pH/pX =  
2.0

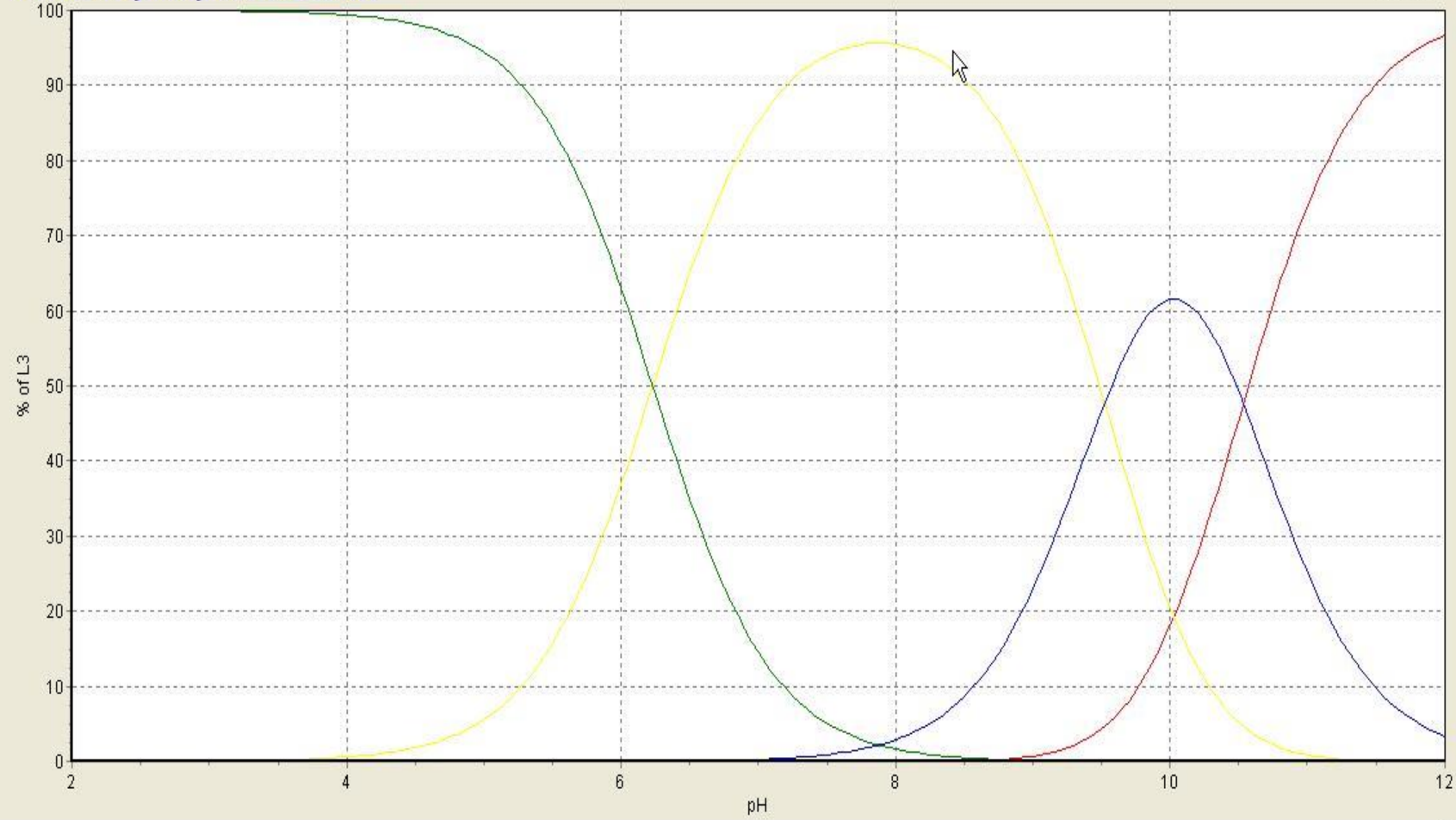


Significant species  
(> 1%)

- FreeL3
- AH3
- AH2
- AH

pH 8.42  
94.63%

Ac-Leu-Ala-His-Tyr-Asn-Lys-amide C~1.5mM FINAL







Model data from C:\Documents...

Temperature/°C: 25  
 Maximum number of iterations: 100  
 Excessive limit: 0.33

Weighting scheme:  
 automatic   
 diagonal   
 relative

Ac-LAHYNK-amide + Cu(II) 1.1:1 combined

Betas Model selector

Add Remove Add Reagent Remove

Formula	Log beta	Cu	L	H	
LH <sub>3</sub>	26.2819	0	1	3	constant
LH <sub>2</sub>	20.0517	0	1	2	constant
LH	10.5313	0	1	1	constant
CuLH <sub>2</sub>	23.51174	1	1	2	refine
CuLH	17	1	1	1	ignore
CuL	12.03881	1	1	0	refine
CuLH <sub>-1</sub>	2.999498	1	1	-1	refine
CuLH <sub>-2</sub>	-6.928994	1	1	-2	refine
CuLH <sub>-3</sub>	-17.46018	1	1	-3	refine
CuLH <sub>-4</sub>	-29.11773	1	1	-4	refine
Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	-60	2	2	-8	refine
Cu <sub>2</sub> LH <sub>-4</sub>	-20	2	1	-4	ignore
Cu <sub>2</sub> LH <sub>2</sub>	26.5	2	1	2	ignore
Cu <sub>2</sub> LH <sub>-1</sub>	9.4	2	1	-1	ignore
Cu <sub>2</sub> LH <sub>-2</sub>	-2	2	1	-2	ignore
Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	35.5	1	2	2	ignore
CuL <sub>2</sub>	21.3564	1	2	0	ignore
CuL <sub>2</sub> H <sub>-1</sub>	14	1	2	-1	ignore
CuL <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	2.463725	1	2	-2	ignore
CuL <sub>2</sub> H <sub>-4</sub>	-20	1	2	-4	ignore
Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	-43	1	2	-6	ignore
Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> H <sub>-1</sub>	25	3	2	-1	ignore
Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	18	3	2	-2	ignore
Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	11	3	2	-3	ignore
Cu <sub>3</sub> L <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	2	3	2	-4	ignore
H <sub>-1</sub>	-13.778	0	0	-1	constant

Manual fitting of potentiometric data

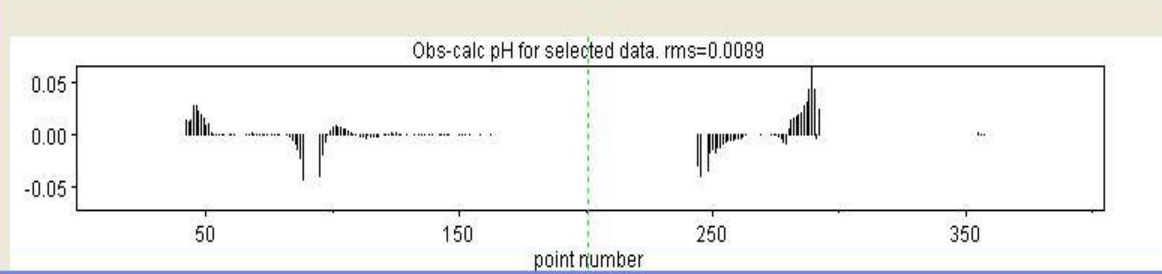
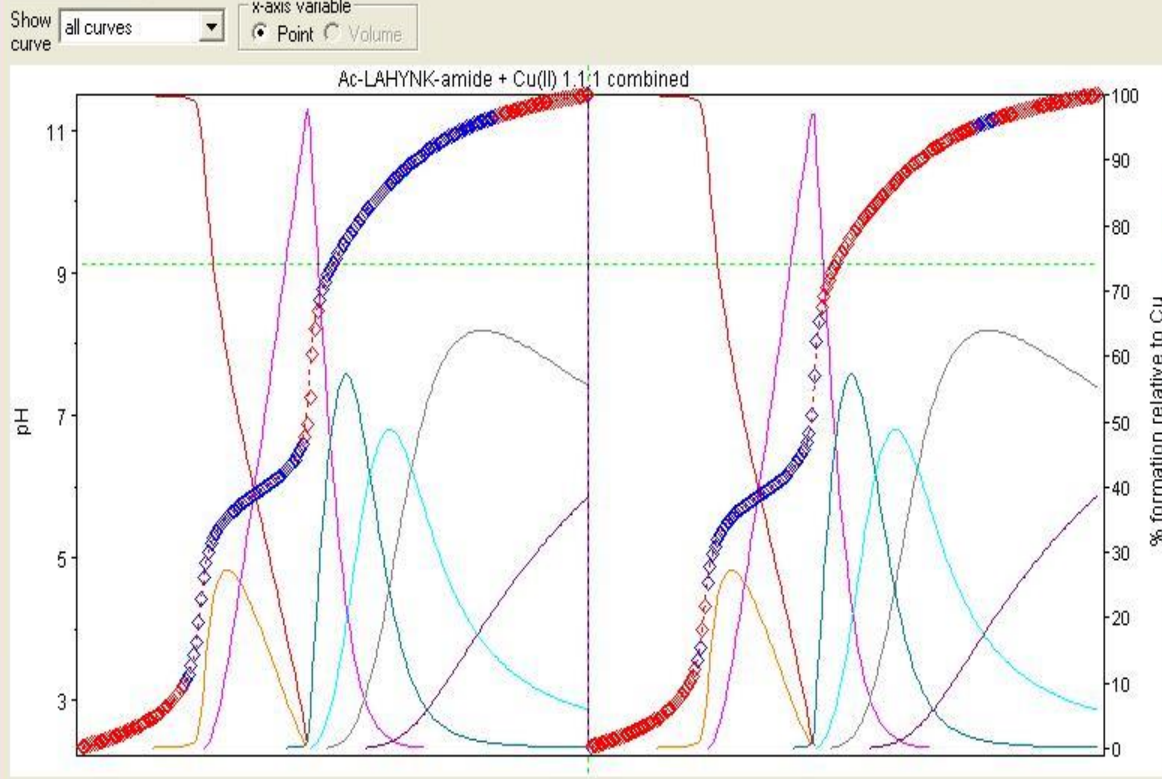
Screen:  
 Tiled  
 Maximised  
 Cascade

Copy to clipboard:  
 Plot  
 Data

log ? CuLH<sub>2</sub>  
 23.5117

23 24 25

Show curve: all curves  
 x-axis variable:  
 Point  Volume



curve no. 1 - No 1  
 point 201, Titre 2  
 Included in calculations

	% conc
free Cu	✓ 0.000
free L	x
free H	x
LH <sub>3</sub>	
LH <sub>2</sub>	
LH	
CuLH <sub>2</sub>	0.000
CuL	0.001
CuLH <sub>-1</sub>	0.159
CuLH <sub>-2</sub>	5.937
CuLH <sub>-3</sub>	55.340
CuLH <sub>-4</sub>	38.564
Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	0.001
H <sub>-1</sub>	



Open .RES file

model 2 of 2

Store .RES file

Copy section

Print section

Update

- View section
- All
  - Model file contents
  - Iterations
  - Results
  - Correlation Coefficients
  - Concentrations table
  - Obsd/Calcd values

Stepwise constants and errors

K=  x

---

x

LogK=

Execution time 0.104 s

sigma = 1.1874

	Value	relative std devn	log beta	standard deviation
Beta 0 1 3	constant			
Beta 0 1 2	constant			
Beta 0 1 1	constant			
Beta 1 1 2	refined	0.0208	23.5547	0.0090 ( 23.5547439901386 )
Beta 1 1 1	ignored			
Beta 1 1 0	refined	0.0116	12.0622	0.0051 ( 12.0621838352974 )
Beta 1 1 -1	refined	0.0235	3.0240	0.0102 ( 3.02397654653792 )
Beta 1 1 -2	refined	0.0230	-6.8953	0.0100 ( -6.89525627412259 )
Beta 1 1 -3	refined	0.0288	-17.4225	0.0125 ( -17.4224758204232 )
Beta 1 1 -4	refined	0.0345	-29.0732	0.0150 ( -29.0731837375118 )
Beta 2 2 -8	ignored			
Beta 2 1 -4	ignored			
Beta 2 1 2	ignored			
Beta 2 1 -1	ignored			
Beta 2 1 -2	ignored			
Beta 1 2 2	ignored			
Beta 1 2 0	ignored			
Beta 1 2 -1	ignored			
Beta 1 2 -2	ignored			
Beta 1 2 -4	ignored			
Beta 1 2 -6	ignored			
Beta 3 2 -1	ignored			
Beta 3 2 -2	ignored			
Beta 3 2 -3	ignored			
Beta 3 2 -4	ignored			
Beta 0 0 -1	constant		-13.7780	

	CURVE	INITIAL VALUE	FINAL VALUE	STD DEV	
Tot mmoles	H	1	0.09175	0.09164	0.00003 ( 9.164289073324000E-002 )
Tot mmoles	H	2	0.08938	0.08927	0.00003 ( 8.927257712655273E-002 )

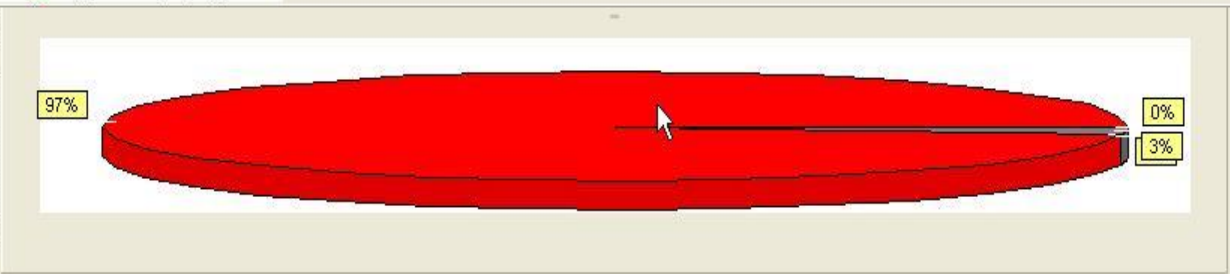
Key:  
A=Cu  
B=L3  
H=hydrogen

Species displayed:  
BH2  
BH  
ABH2  
AB  
ABH-1  
ABH-2  
ABH-3  
ABH-4  
H-1

To display individual curves  
Highlight required species.  
All (last item) redisplay all.

If graph colours hard to see,  
change background colour  
(via Display menu).

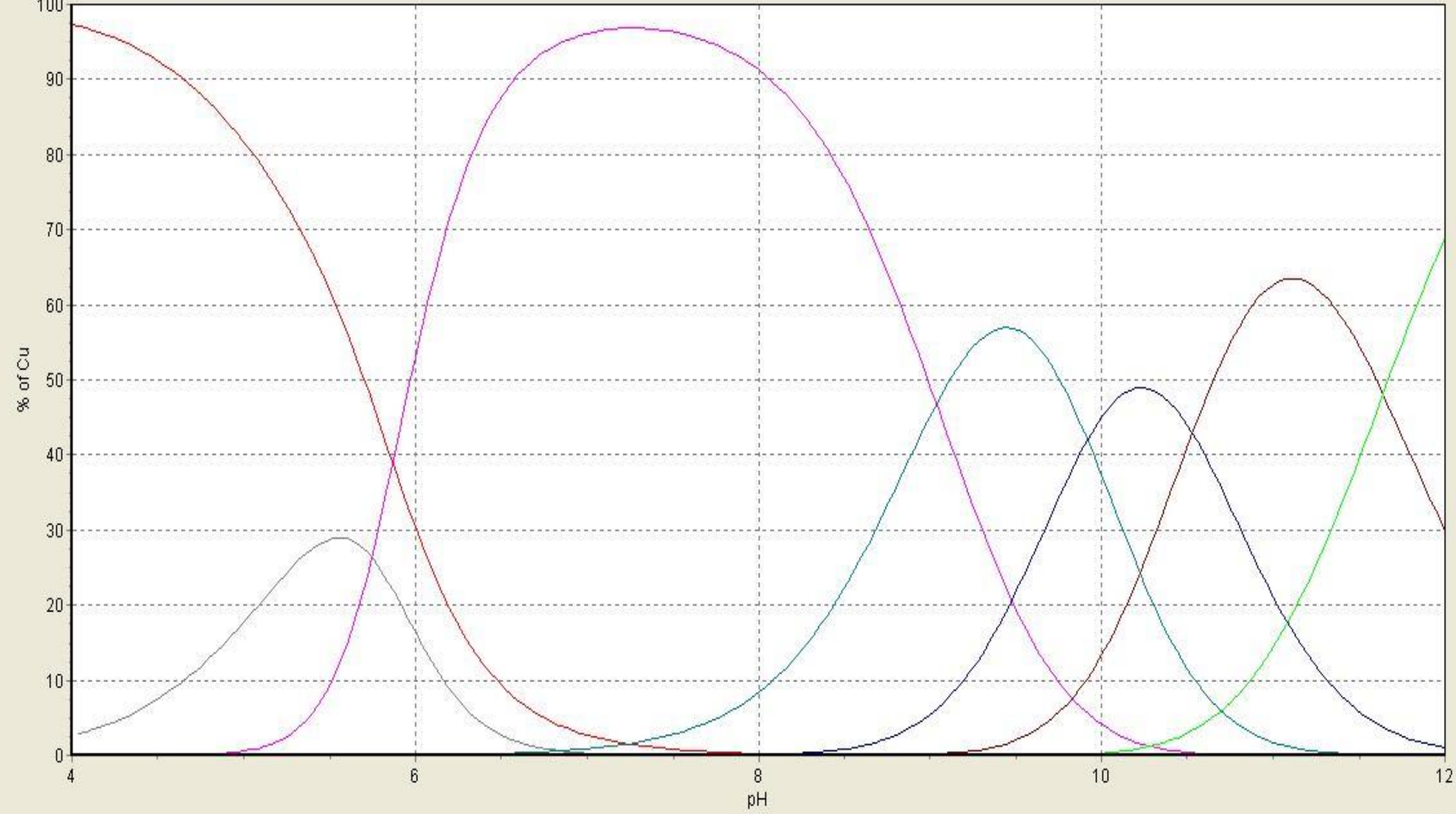
Pie chart  
values at  
pH/pX =  
4.0



Significant species  
(> 1%)

- FreeCu
- ABH2
- AB
- ABH-1
- ABH-2
- ABH-3
- ABH-4

Cu(II) + Ac-Leu-Ala-His-Tyr-Asn-Lys-amide 1:1.1 FINAL



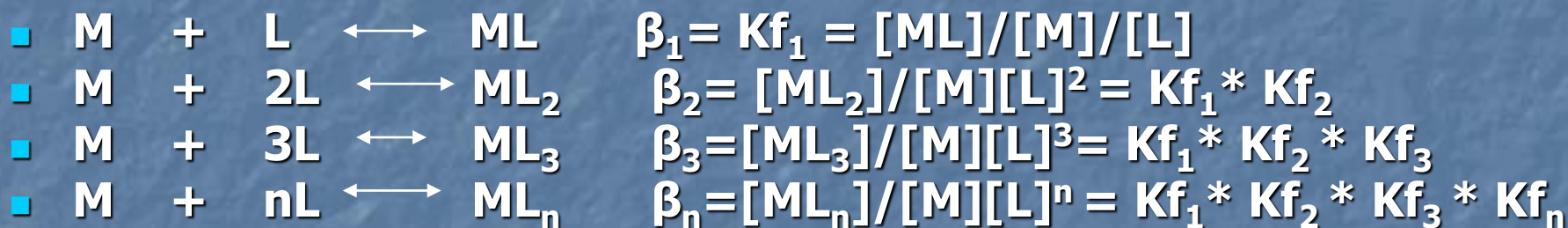


# Μερικές-ολικές σταθερές σχηματισμού

- $[M(H_2O)_6]^{2+} + L \longrightarrow [M(H_2O)_5L]^{2+} + H_2O$
- Ή απλούστερα  $M + L \longleftrightarrow ML$
- Σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις L λαμβάνουν χώρα διαδοχικές αντιδράσεις υποκατάστασης μορίων νερού
- $M + L \longleftrightarrow ML \quad Kf_1 = [ML]/[M][L]$
- $ML + L \longleftrightarrow ML_2 \quad Kf_2 = [ML_2]/[ML][L]$
- $ML_2 + L \longleftrightarrow ML_3 \quad Kf_3 = [ML_3]/[ML_2][L]$
- $ML_{n-1} + L \longleftrightarrow ML_n \quad Kf_n = [ML_n]/[ML_{n-1}][L]$

## Μερικές-ολικές σταθερές σχηματισμού

- Ομοίως γαι τις προηγούμενες αντιδράσεις μπορούμε να γράψουμε



- Αφού λοιπόν  $\beta_n = K_n \cdot K_{n-1} \cdot K_{n-2} \dots K_1$
- ισχύει και  $\log \beta_n = \log K_n + \log K_{n-1} + \log K_{n-2} \dots \log K_1$
- Επίσης (σημαντική σχέση)  $\log \beta_n - \log \beta_{n-1} = \log K_n$

# Μερικές-ολικές σταθερές σχηματισμού

- Ισορροπίες που περιλαμβάνουν M, L, H<sup>+</sup>
- Η συμπλοκοποίηση περιγράφεται απ' την εξίσωση



- και  $\beta_{p/q/r} = [M_pH_qL_r]/[M]^p[H]^q[L]^r$
- q αρνητικό σε δυο περιπτώσεις
  - υδρόλυση μεταλλικού ιόντος ή συμπλόκου
  - ιονισμός πρωτονίου που κανονικά δεν ιονίζεται στην κλίμακα pH=0-14 (πχ πρωτόνιο αμιδικού δεσμού)

## Μερικές-ολικές σταθερές σχηματισμού

- Η αντίδραση



μπορεί να γραφτεί και ως:



$$\text{με } \beta_{1,-1,1} = [M(OH)L]/[M][H]^{-1}[L]$$



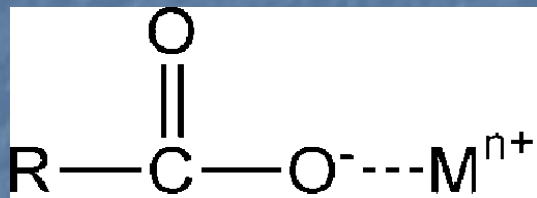
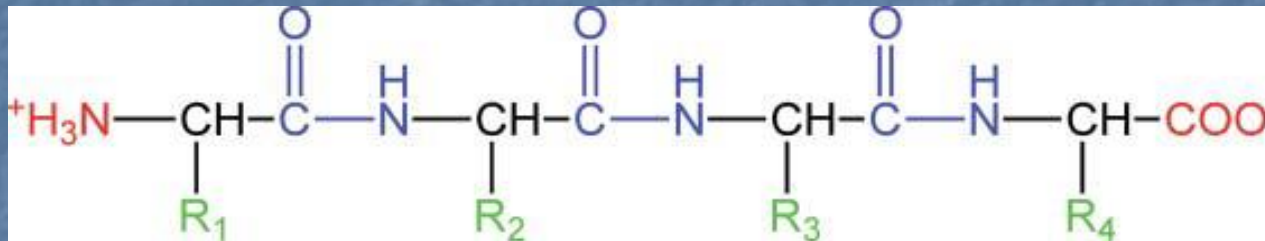
- Φασματοσκοπικές μέθοδοι (NMR, EPR, UV-Vis, CD)
- Βιολογική δράση-σύγκριση με το ένζυμο/πρωτεΐνη
- Εξαγωγή συμπερασμάτων-αξιολόγηση

# Σύμπλοκα μεταλλικών ιόντων με πεπτίδια

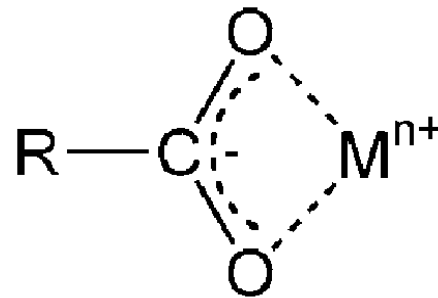
σύμπλοκα μικρών πεπτιδίων (4-6 αμινοξέων) με τα μεταλλικά ιόντα Cu(II) και Ni(II)

1. πεπτίδια χωρίς όξινες ή βασικές παράπλευρες ομάδες
2. πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ **ιστιδίνη** (His)
3. πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ **κυστεΐνη** (Cys)
4. πεπτίδια που περιέχουν τα αμινοξέα **ασπαρτικό οξύ** (Asp) και **γλουταμικό οξύ** (Glu)

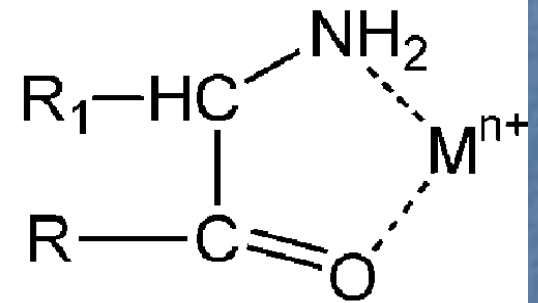
# Σύμπλοκα μεταλλικών ιόντων με πεπτίδια



(a)



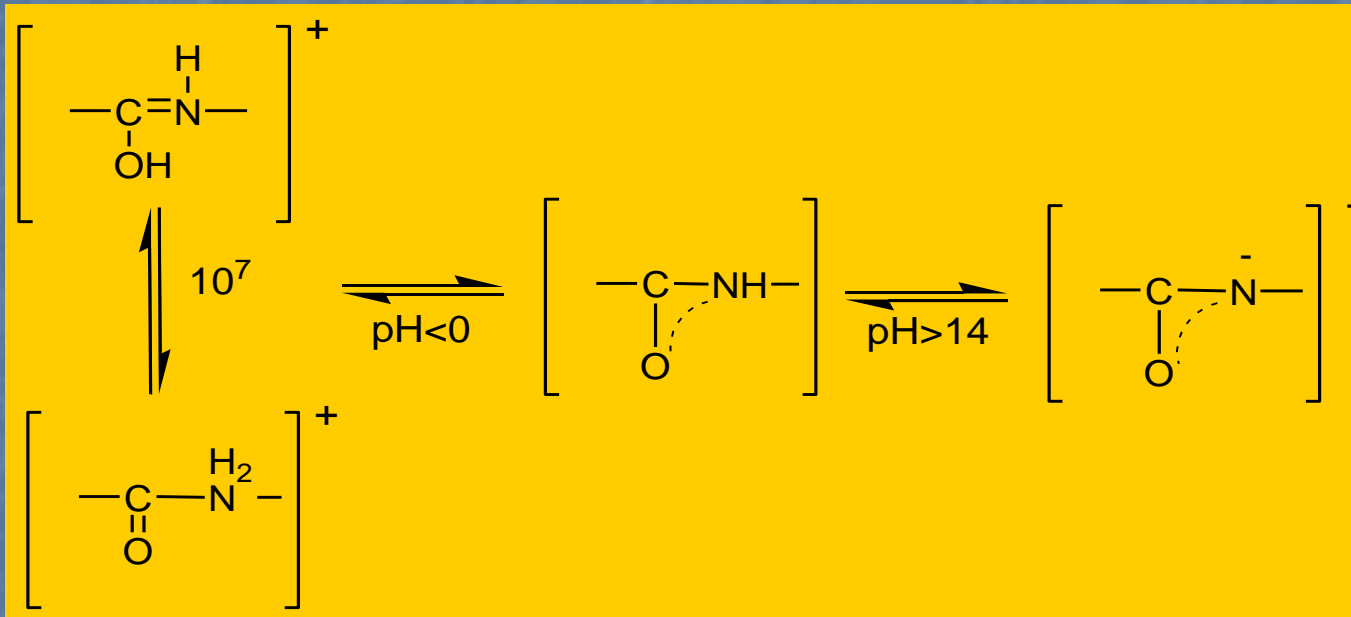
(b)

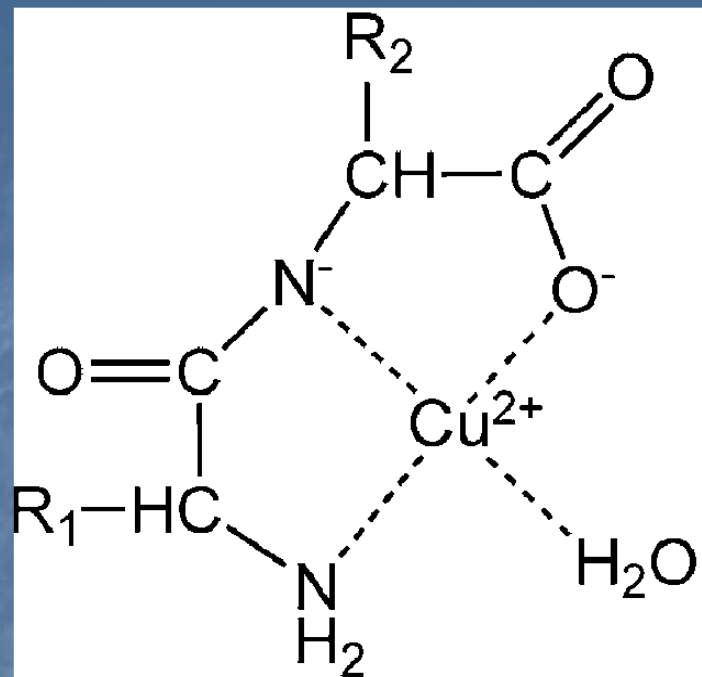


(c)

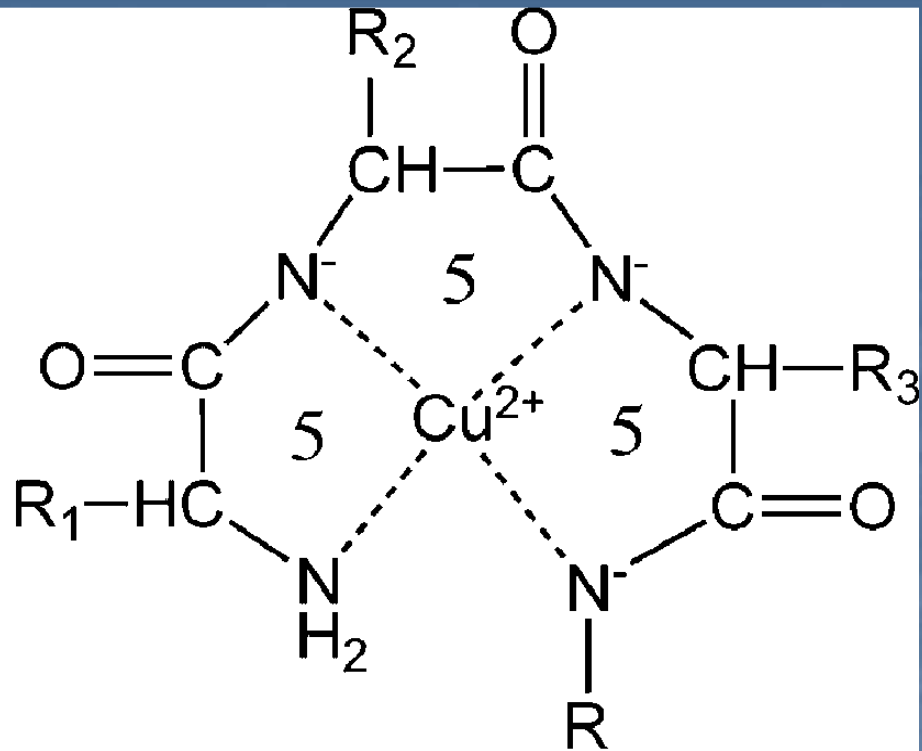
# Μεταλλικά σύμπλοκα πεπτιδίων χωρίς όξινης-βασικές παράπλευρες ομάδες

- Η αμιδική ομάδα (-CONH-)

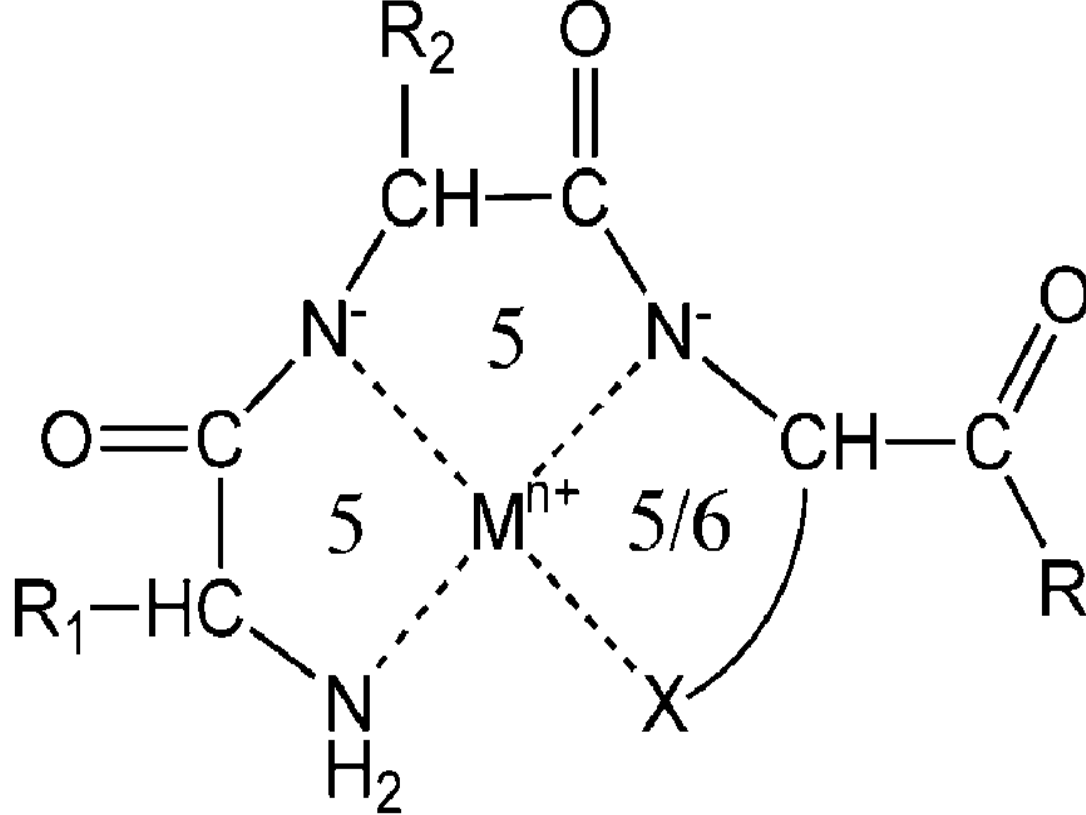




(a)



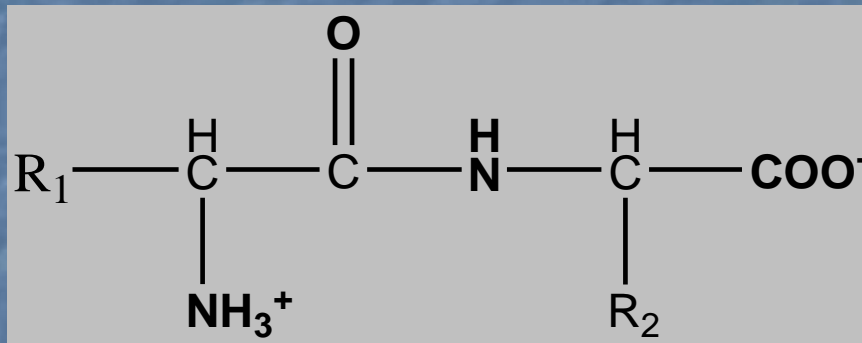
(b)



- a)  $X = N_{Im}$  (His);  $M^{n+} = Cu(II), Ni(II), Pd(II), Au(III), Pt(II)$
- b)  $X = \beta-COO^-$  (Asp);  $M^{n+} = Cu(II), (Ni(II), Pd(II))$
- c)  $X = S^-$  (Cys);  $M^{n+} = Ni(II), Pd(II)$
- d)  $X = S-CH_3$  (Met);  $M^{n+} = Pd(II), Pt(II)$

# Μεταλλικά σύμπλοκα πεπτιδίων χωρίς όξινης-βασικές παράπλευρες ομάδες

- οξεοβασικές ιδιότητες πεπτιδίων-πεπτιδικού δεσμού



Υποκαταστάτης	pK (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	pK (COOH)
Gly	9.60	2.37
GlyGly	8.13	3.21
GlyGlyGly	7.96	3.27
GlyGlyGlyGly	7.97	3.24

τρεις κύριες όξινης/βασικές ομάδες

- Ποια είναι η επίδραση του μήκους της πεπτιδικής αλυσίδας στις τιμές των σταθ. ιονισμού;

# ***Μεταλλικά σύμπλοκα πεπτιδίων χωρίς όξινες-βασικές παράπλευρες ομάδες***

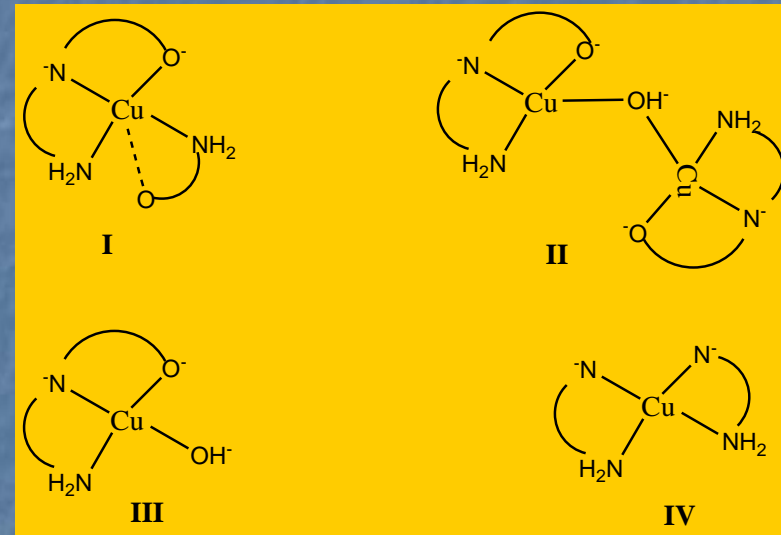
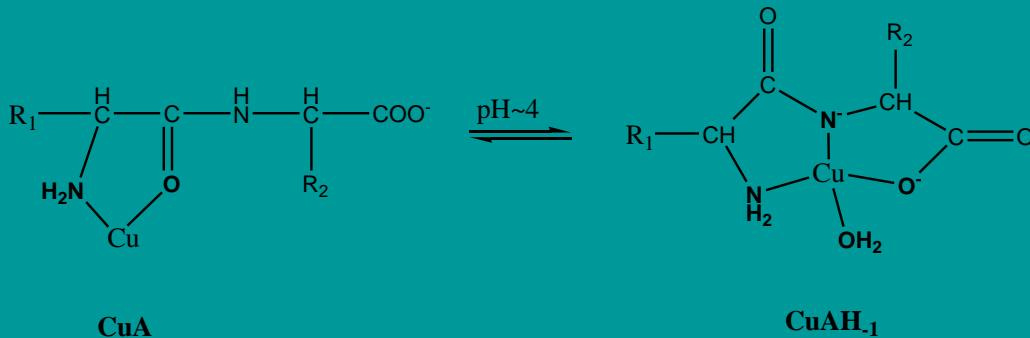
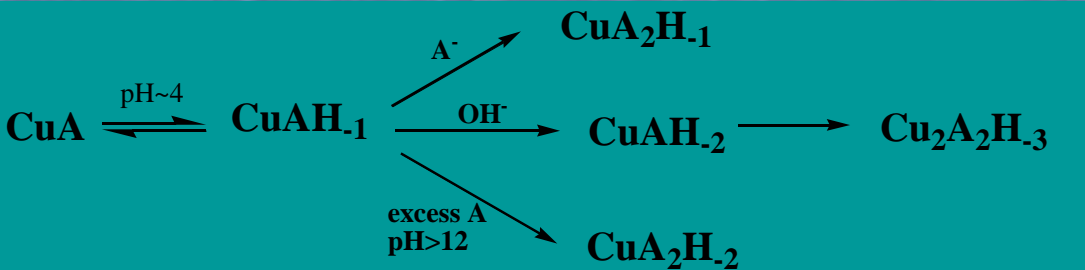
*Παράγοντες οι οποίοι καθορίζουν το είδος των συμπλόκων που σχηματίζονται κατά την αλληλεπίδραση πεπτιδίων-μεταλλικών ιόντων*

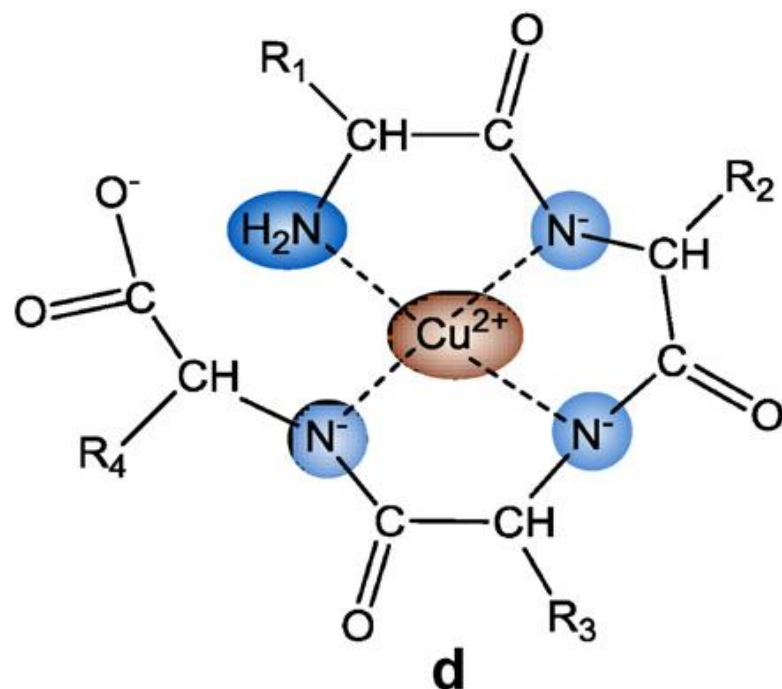
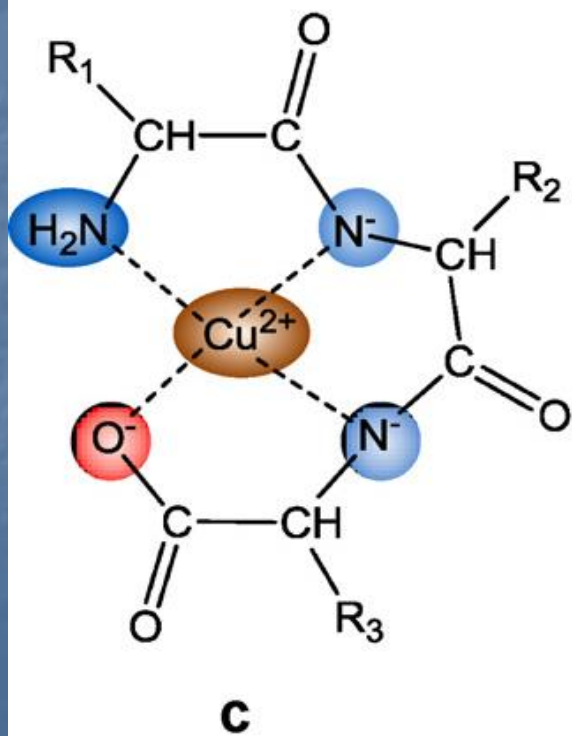
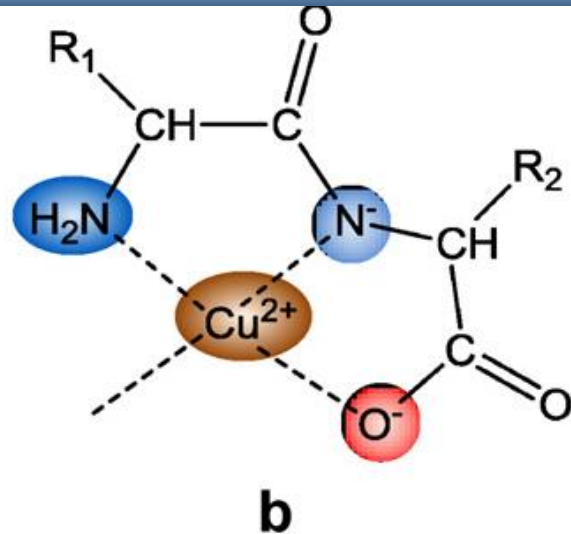
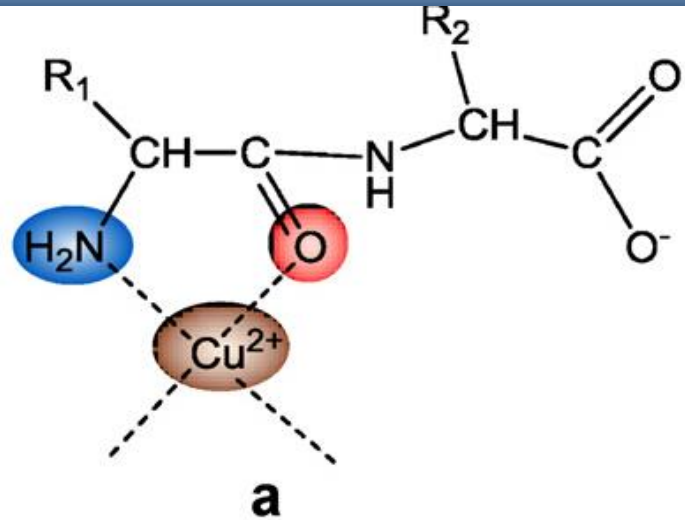
- Η φύση του μεταλλικού ιόντος
- το pH
- Η φύση του πεπτιδίου
  - ◇ είδος παράπλευρης αλυσίδας/ων
  - ◇ μήκος πεπτιδικής αλυσίδας, κλπ
- Η αναλογία  $M^{n+}$  : πεπτίδιο



# Σύμπλοκα Cu(II)-ολιγογλυκίνο ή -αλάνινο πεπτιδίων

## ■ ► GlyGly + Cu(II)



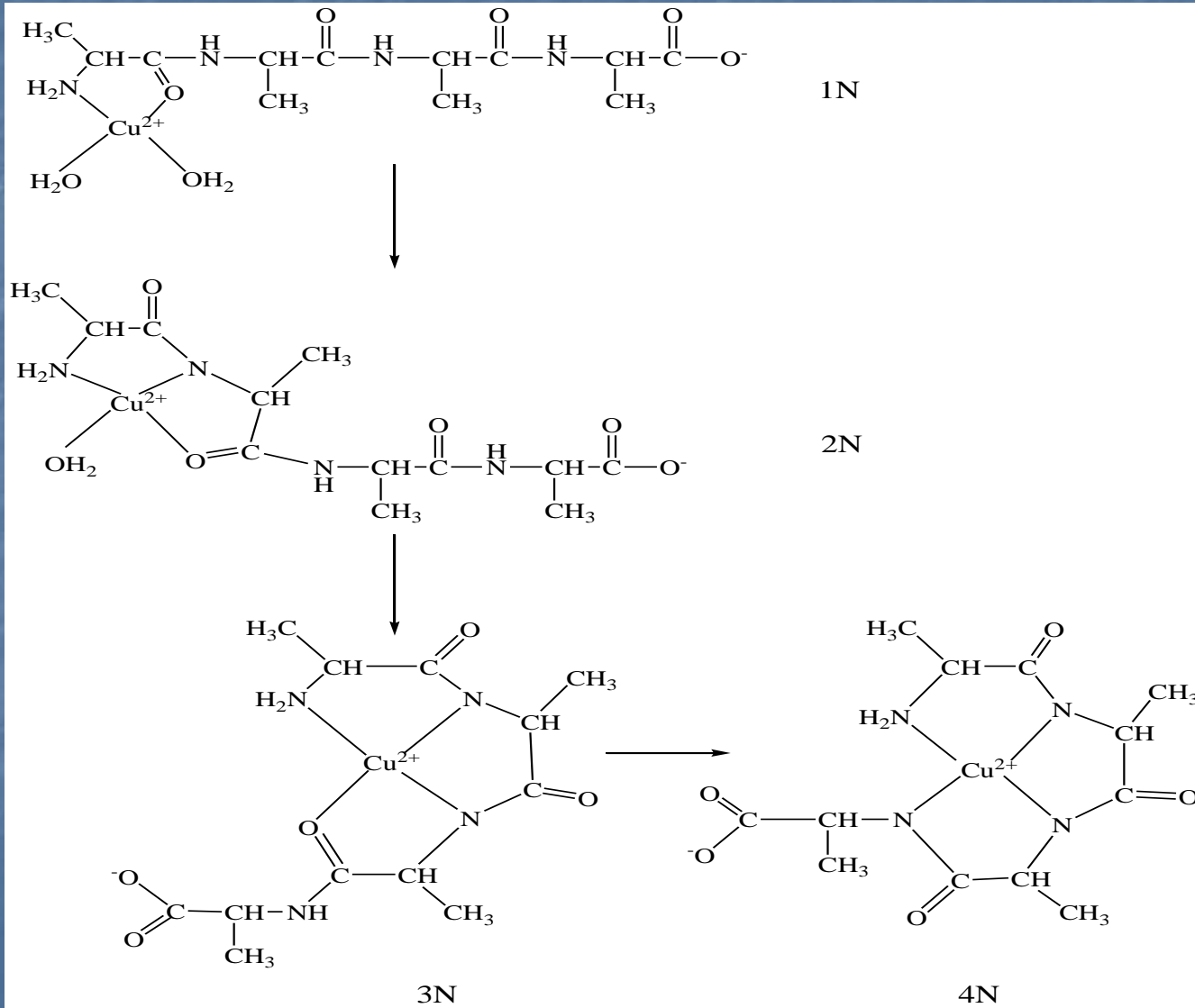


# Σύμπλοκα Cu(II)-ολιγογλυκίνο ή –αλάνινο πεπτιδίων

- Gly<sub>3</sub> ή Gly<sub>4</sub> ή Ala<sub>4</sub> + Cu(II)

Σωματίδια	GlyGly	GlyGlyGly	GlyGlyGlyGly
CuA	5.56	5.24	5.08
CuAH <sub>1</sub>	1.33	0.02	-0.42
CuAH <sub>2</sub>	-8.04	-6.58	-7.31
CuAH <sub>3</sub>	-	-	-16.60
CuA <sub>2</sub> H <sub>1</sub>	4.46	-	-
CuA <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	-4.51	-	-
pK <sub>amide 1</sub>	4.23	5.22	5.50
pK <sub>amide 2</sub>	<b><u>9.37</u></b>	6.60	6.89
pK <sub>amide 3</sub>	-	-	9.29

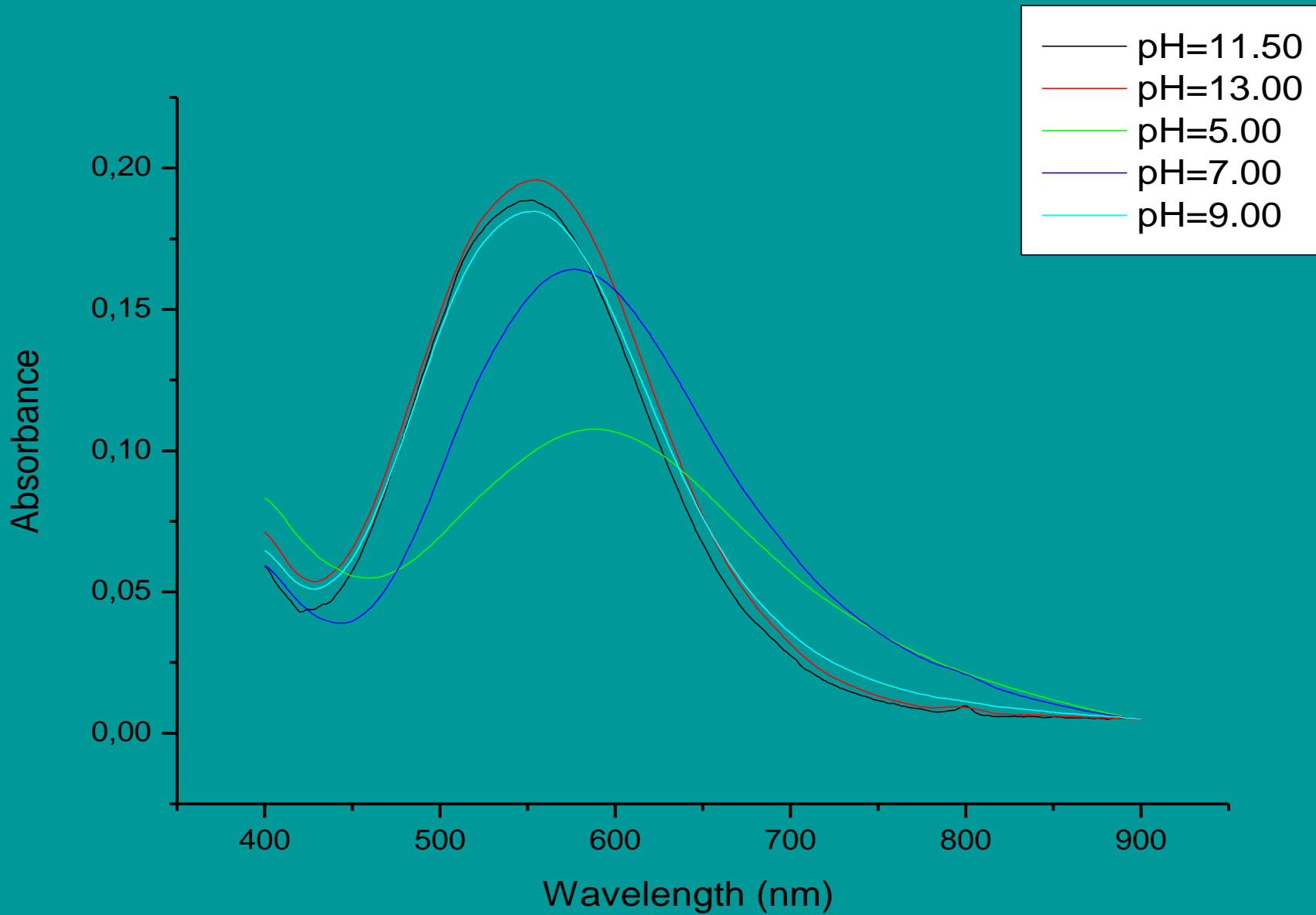
# Σύμπλοκα Cu(II)-ολιγογλυκίνο ή -αλάνινο πεπτιδίων

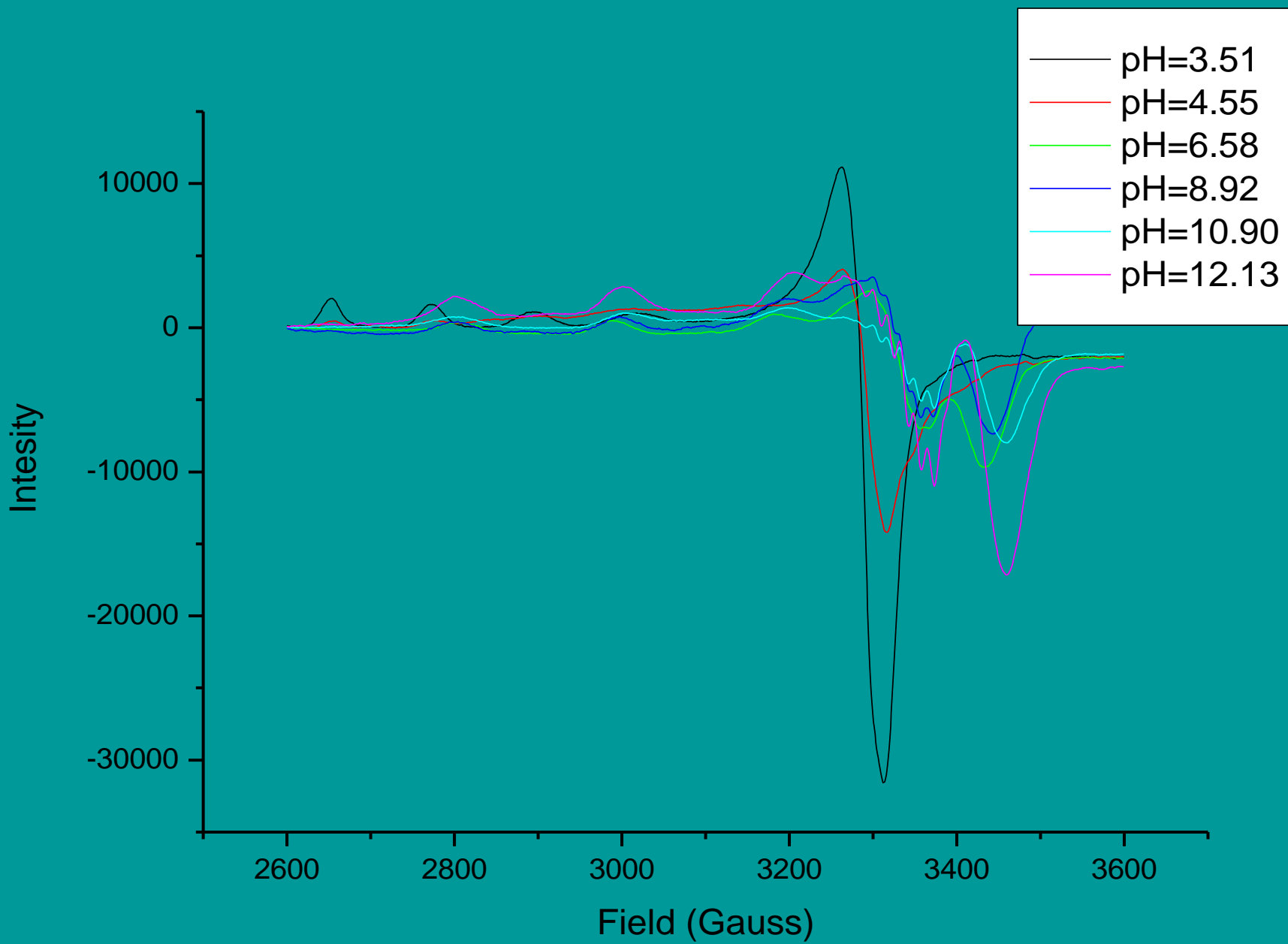


Coordination modes/peptides	Metal ion	Stability order
$(\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \text{COO}^-)$ /tripeptides	Cu(II)	$(5,6,5) > (5,5,6) > (5,5,5) > (6,5,5) > (6,5,6) > (5,6,6) \gg (6,6,6)$
$(\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \text{COO}^-)$ /tripeptides	Ni(II)	$(5,5,6) \geq (5,6,5) \geq (5,5,5) > (6,5,5) > (5,6,6) > (6,5,6) \gg (6,6,6)$
$(\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \text{COO}^-)$ /tripeptides	Pd(II)	$(5,6,5) > (5,5,6) > (5,6,6) > (5,5,5) > (6,5,6) > (6,5,5)$
$(\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \text{N}^-)$ /tetrapeptides	Cu(II)	$(5,5,5) \geq (5,6,5) > (5,5,6) > (6,5,5)$

# Σύμπλοκα Cu(II)-ολιγογλυκίνο ή –αλάνινο πεπτιδίων

- Ποια η επίδραση των διαδοχικών αλλαγών στην σφαίρα ένταξης του μεταλλοiónτος όσον αφορά τις φασματοσκοπικές παραμέτρους??
- ανοικτό γαλάζιο (1N) → βαθύ κυανό (2N) → ιώδες (3N) → ρόζ(4N)
- $\lambda_{\max}$  από 720 nm (1N) σε 520-550 nm (4N)
- μείωση του παράγοντα  $g$  και αύξηση του τελεστή υπέρλεπτης αλληλεπίδρασης  $A$  (EPR)







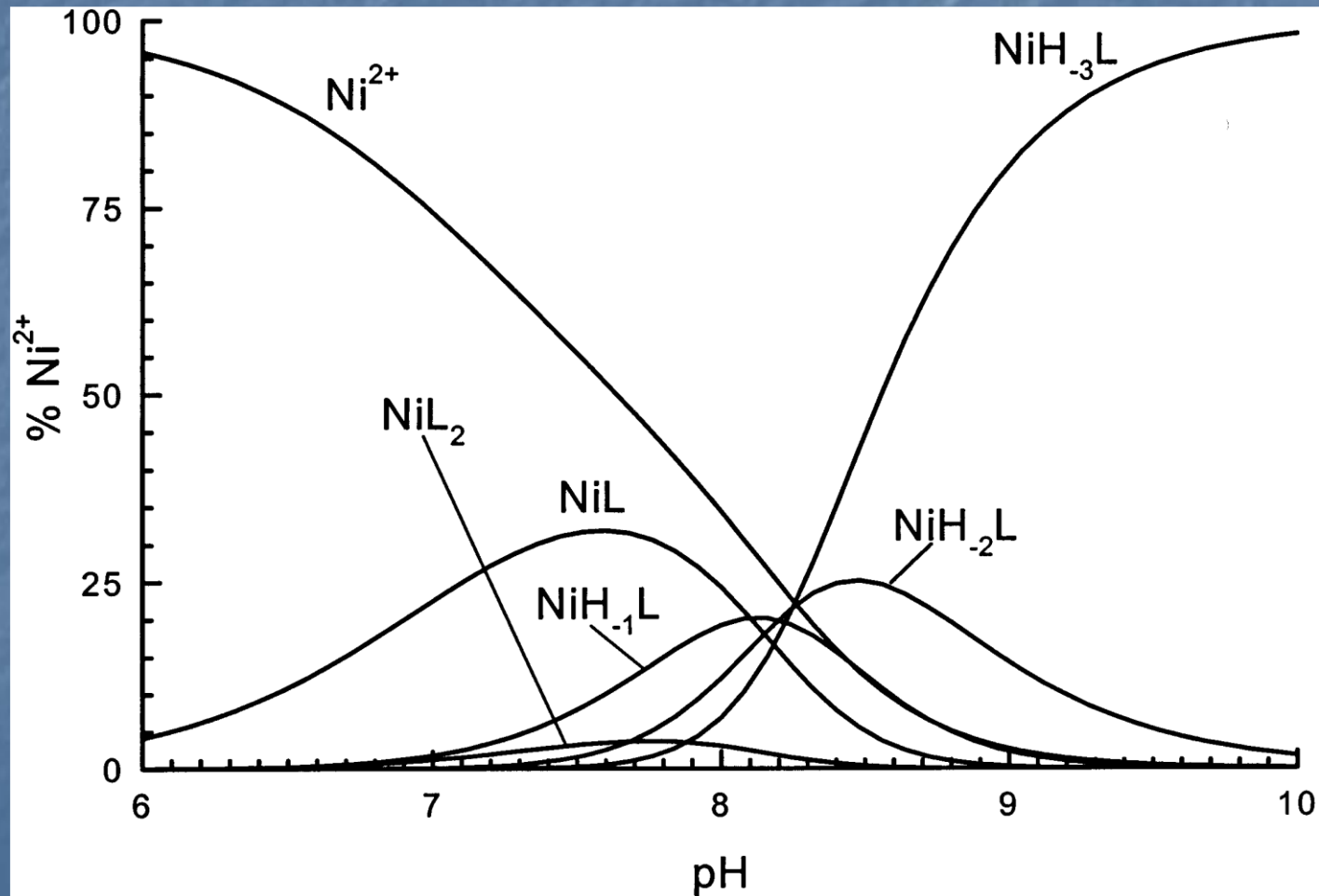
# Σύμπλοκα Ni(II)-ολιγογλυκινών

*Ni(II) και ολιγογλυκίνες*

- κύριες διαφορές απ' τα αντίστοιχα σύμπλοκα του Cu(II)
  - ◇ αποπρωτονίωση πρώτου αμιδικού αζώτου σε υψηλότερες τιμές pH
  - ◇ συνεργατική αποπρωτονίωση υπολοίπων
  - ◇ μετάβαση απο οκταεδρική γεωμετρία (υψηλού spin, παραμαγνητικά) σε επίπεδη τετραγωνική (χαμηλού spin, διαμαγνητικά). γιατί;

# Σύμπλοκα Ni(II)-ολιγογλυκινών

- Το σύστημα Ni(II)-Gly<sub>4</sub>



Άλλα μεταλλικά ιόντα (Pd(II), Co(II), Zn(II))

- Pd(II)

- ◇  $pK_{\text{amide1}} \sim 2, pK_{\text{amide2,3}} \sim 4$   
(συνεργατικά)

- ◇ σχηματισμός κίτρινου χρώματος  
επίπεδων τετραγωνικών  
διαμαγνητικών συμπλόκων

- ◇ δομές όπως Cu(II)-Ala<sub>4</sub>

Άλλα μεταλλικά ιόντα (Pd(II), Co(II), Zn(II))

- Co(II)

- ◇  $pK_{\text{amide1}} \sim 10$

- ◇ ταχεία οξείδωση σε αλκαλικό διάλυμα σχηματισμός συμπλόκων Co(III)

- Zn(II)

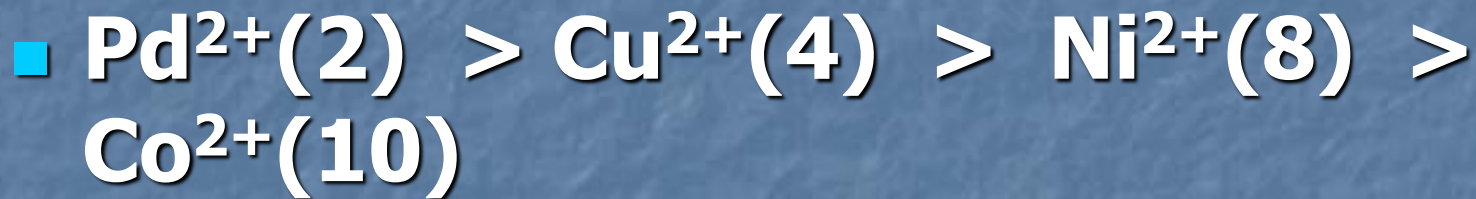
- ◇ Δεν ιονίζεται ο αμιδικός δεσμός (υπάρχουν και εξαιρέσεις)

- ◇ Σε ελαφρώς όξινα διαλύματα σχηματίζεται το σωματίδιο  $ZnA$  ίδιας δομής με το αντίστοιχο Cu(II)

- ◇ Σε υψηλότερα pH  $\rightarrow$  υδρόλυση Zn(II)

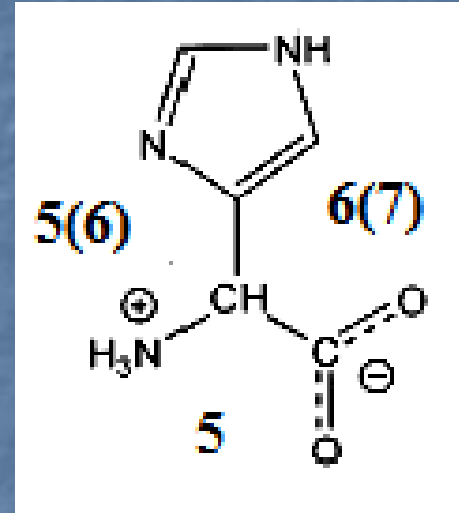
Άλλα μεταλλικά ιόντα (Pd(II), Co(II), Zn(II))

► Σειρά δραστηριότητας M(II) όσον αφορά τον ιονισμό του πεπτιδικού δεσμού



## Σύμπλοκα Cu(II), Ni(II) με πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ ιστιδίνη (His)

η στοιχειομετρία των συμπλόκων καθώς και ο τρόπος ένταξης του μεταλλικού ιόντος εξαρτάται επιπλέον:



→ από την θέση της His  
στην πεπτ. αλληλουχία

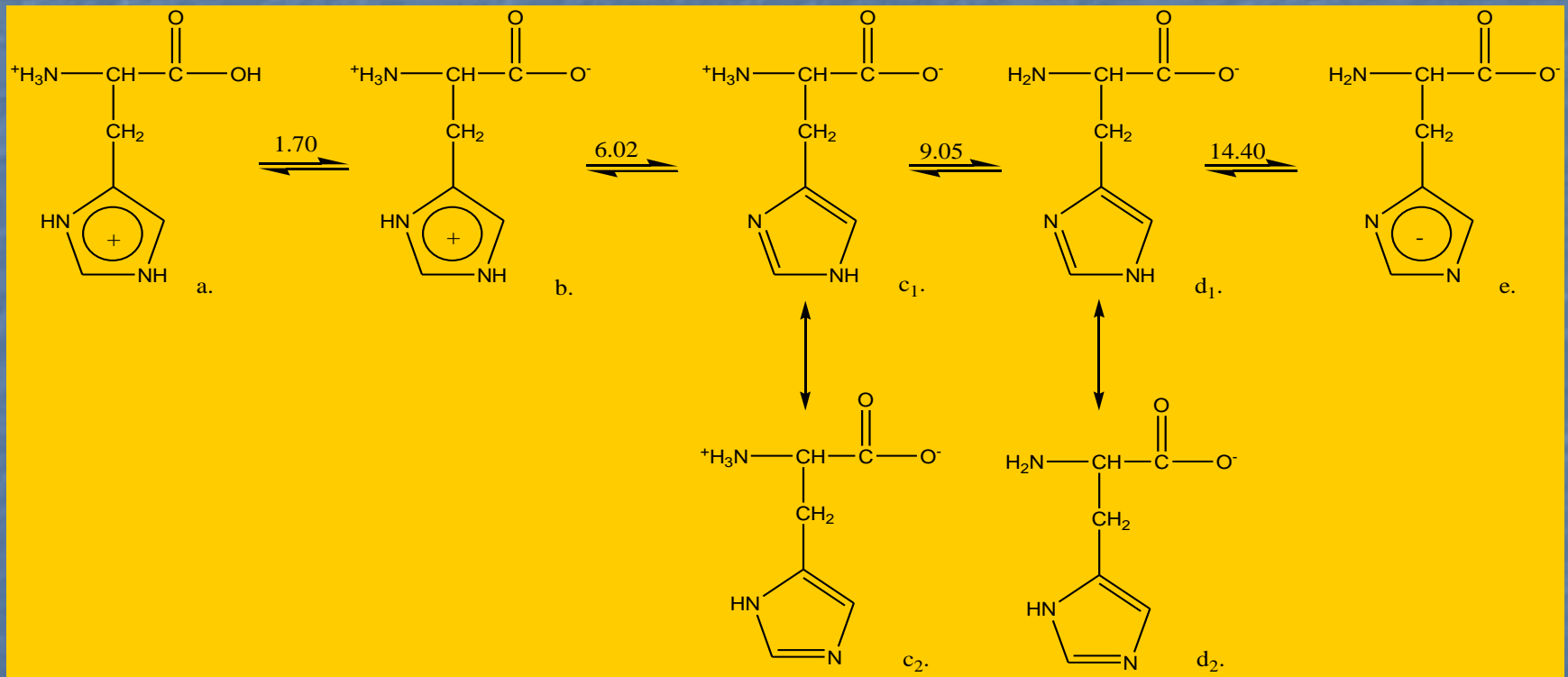
*σειρά ιονισμού*

καρβοξυλικό άτομο O → N(3)  
ιμιδαζολίου → α-NH<sub>2</sub> → N(1)

ιμιδαζολίου (πυρρολικό)

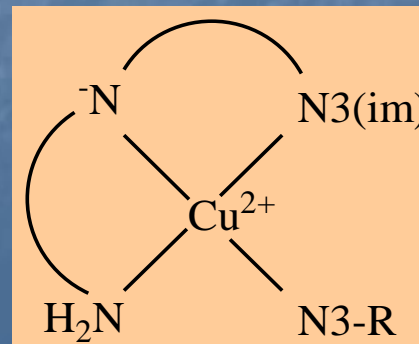
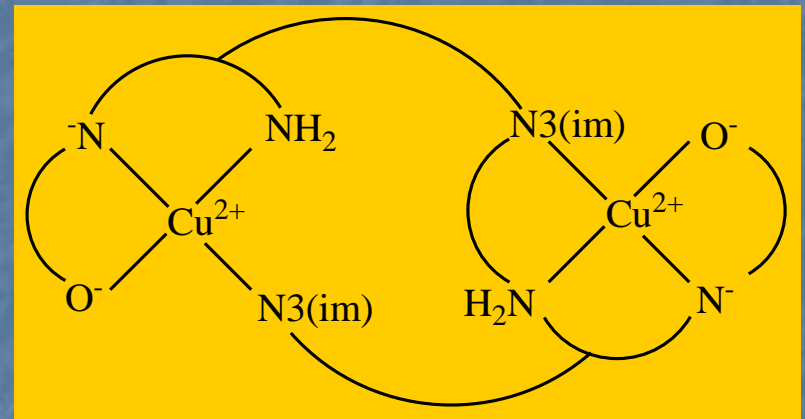
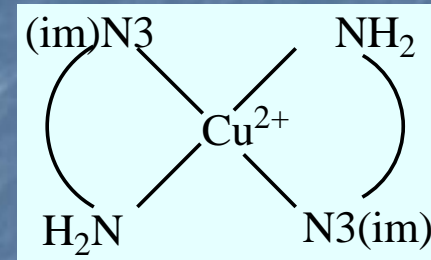
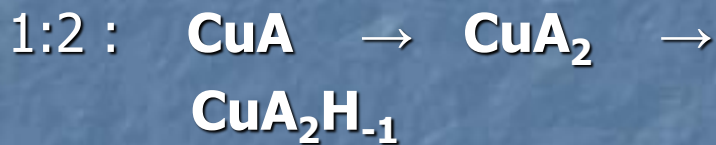
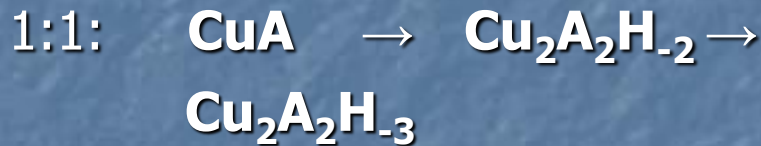
	pK
pK (α-COOH)	1.70
pK (imidazol)	6.02
pK (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	9.09

# Σύνπλοκα Cu(II), Ni(II) με πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ ιστιδίνη (His)



# Σύμπλοκα Cu(II), Ni(II) με πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ ιστιδίνη (His)

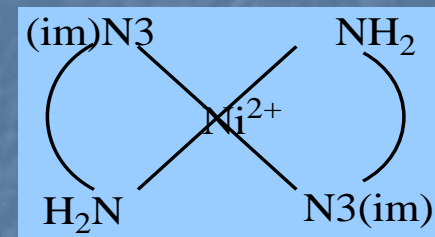
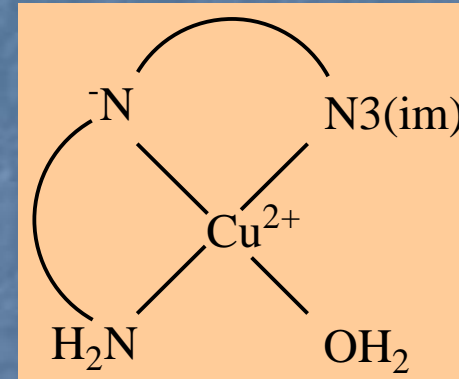
- Διπεπτίδια του τύπου **His-X** και X-His (X=αλειφατικά αμινοξέα)





# Σύμπλοκα Cu(II), Ni(II) με πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ ιστιδίνη (His)

- Διπεπτίδια του τύπου His-X και **X-His** (X=αλειφατικά αμινοξέα)
- 
- **1:1 CuA** → **CuAH<sub>-1</sub>** → τετραπυρηνικά σύμπλοκα
- **1:2 CuA** → **CuAH<sub>-1</sub>** → **CuA<sub>2</sub>H<sub>-1</sub>**
- **His-X** και **Ni(II)**  
κύριο σύμπλοκο το **NiL<sub>2</sub>** με ένταξη τύπου ισταμίνης
- **X-His** και **Ni(II)**
- κύριο σύμπλοκο το **NiLH<sub>-1</sub>** (pH~6.7)

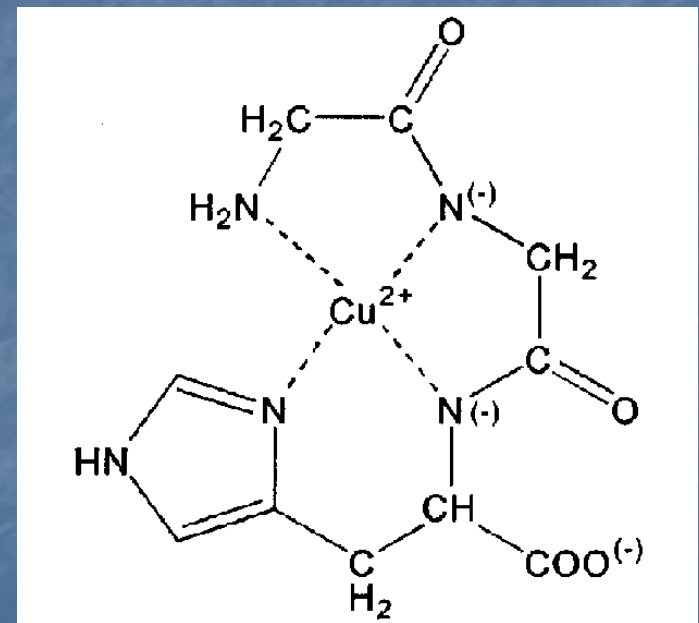
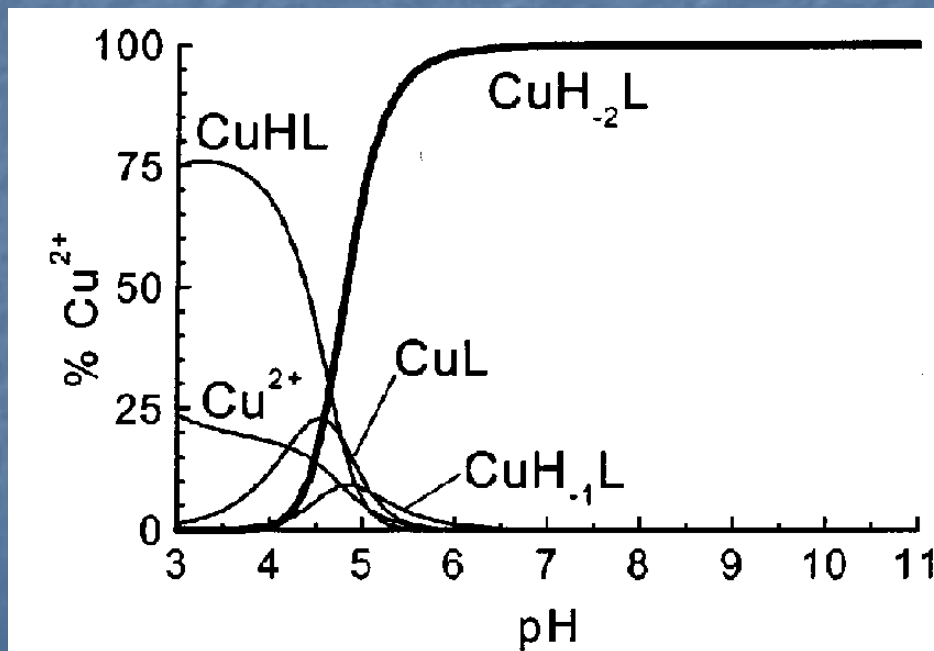
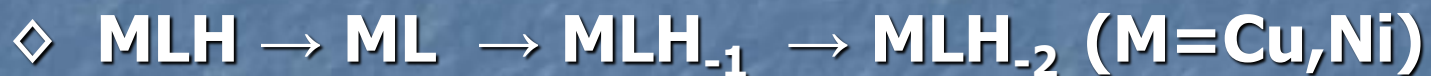


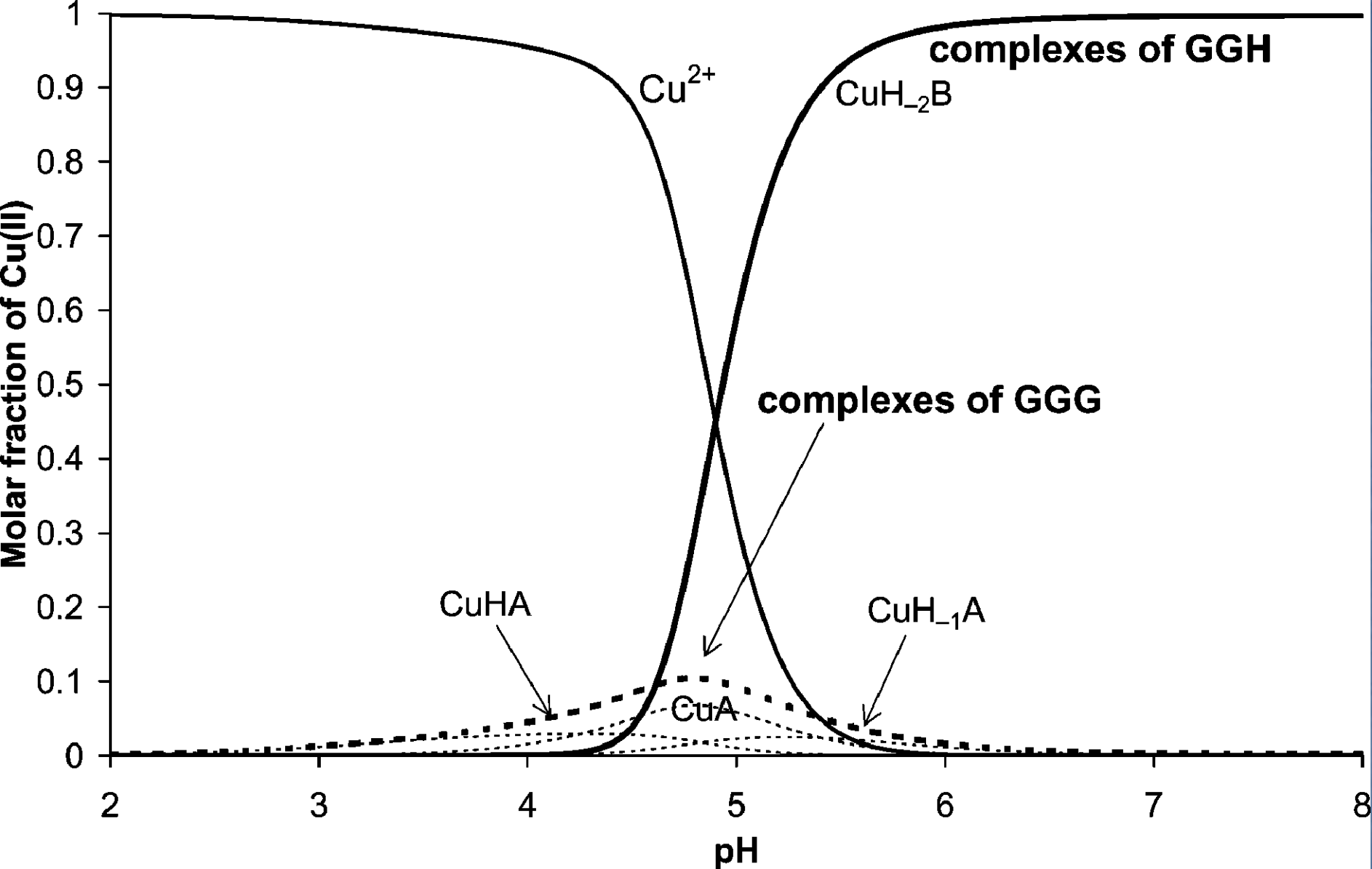
# Σύμπλοκα Cu(II), Ni(II) με πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ ιστιδίνη (His)

## ■ Τριπεπτίδια του τύπου X-Y-His με Cu(II) και Ni(II)

- *Cu(II) + Gly-Gly-His*

Πορεία συμπλοκοποίησης





## Σύμπλοκα Cu(II), Ni(II) με πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ ιστιδίνη (His)

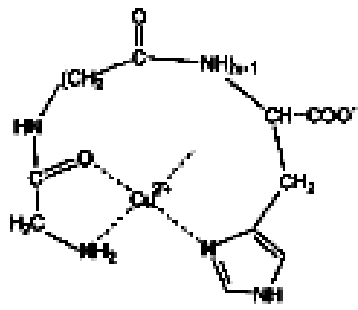
*Τετραπεπτίδια του τύπου X-Y-Z-His με Cu(II) και Ni(II)*

- Cu(II) + Gly-Gly-Gly-His Χαρακτηριστικά:
  - ◇ Διαδοχικός σχηματισμός 1N,2N,3N,4N συμπλόκων
  - ◇ η ένταξη περιλαμβάνει τόσο το ιμιδαζολικό όσο και το N-τελικό άτομο αζώτου
  - ◇ δεν υπάρχει συνεργατικότητα κατά την αποπρωτονίωση αμιδικών αζώτων
- Ni(II) + Gly-Gly-Gly-His Χαρακτηριστικά:
  - ◇ Τα ίδια, επιπλέον το 4N σύμπλοκο NiLH<sub>3</sub> επίπεδο τετραγωνικό και διαμαγνητικό

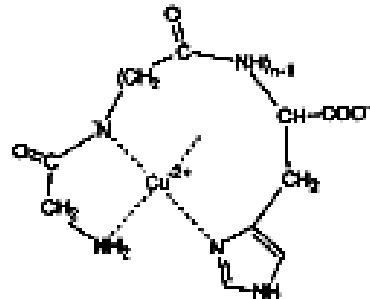
**Table 1** Stability constants ( $\log \beta_{ppr}$ ) of the proton and copper(II) complexes of oligopeptides:  $T = 298 \text{ K}$ ,  $I = 0.2 \text{ mol dm}^{-3} \text{ KCl}$  (standard deviations are in parentheses)

Species	Gly <sub>2</sub> His <sup>18</sup>	Gly <sub>3</sub> His	Gly <sub>4</sub> His	Gly <sub>5</sub> His	Triglycine <sup>31</sup>	Tetraglycine <sup>31</sup>	Pentaglycine
HL	8.06(2)	8.03(1)	8.05(2)	8.00(1)	7.93	7.94	7.95(1)
H <sub>2</sub> L	14.88(3)	14.89(2)	14.98(2)	14.87(2)	11.25	11.18	11.31(1)
H <sub>3</sub> L	17.68(3)	17.55(3)	17.88(3)	17.73(2)	—	—	—
[CuHL] <sup>2+</sup>	12.40(15)	12.24(15)	12.16(23)	12.29(5)	9.51	9.09	—
[CuL] <sup>+</sup>	<b>7.60(20)</b>	<b>8.47(1)</b>	<b>8.50(2)</b>	8.11(2)	<b>5.25</b>	<b>5.06</b>	<b>5.31(5)</b>
[CuH <sub>-1</sub> L]	2.50(20)	1.63(3)	2.41(3)	2.63(2)	-0.16	-0.50	-0.29(3)
[CuH <sub>-2</sub> L] <sup>-</sup>	-1.55(2)	-5.79(3)	-5.39(4)	-5.06(3)	-7.02	-7.41	-7.10(3)
[CuH <sub>-3</sub> L] <sup>2-</sup>	—	-16.67(4)	-15.71(4)	-15.67(3)	-18.30	-16.59	-14.99(3)
pK(His)	—	3.77	3.66	4.18	—	—	—
<b>pK<sub>1</sub>(amide)</b>	—	<b>6.84</b>	<b>6.09</b>	<b>5.48</b>	<b>5.41</b>	<b>5.56</b>	<b>5.60</b>
<b>pK<sub>2</sub>(amide)</b>	—	<b>7.42</b>	<b>7.80</b>	<b>7.69</b>	<b>6.86</b>	<b>6.91</b>	<b>6.81</b>
pK <sub>3</sub> (amide)	—	10.88	10.32	10.61	—	9.18	7.89

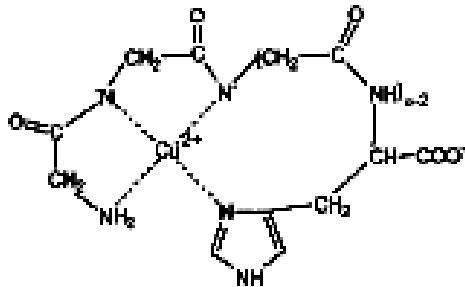
# Σύμπλοκα Cu(II), Ni(II) με πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ ιστιδίνη (His)



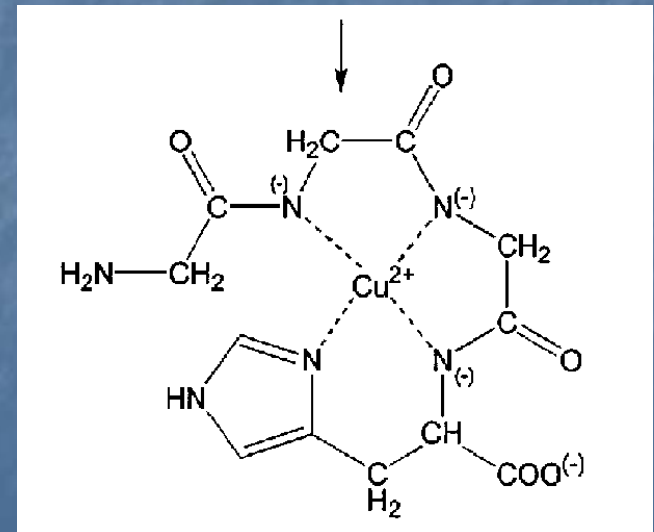
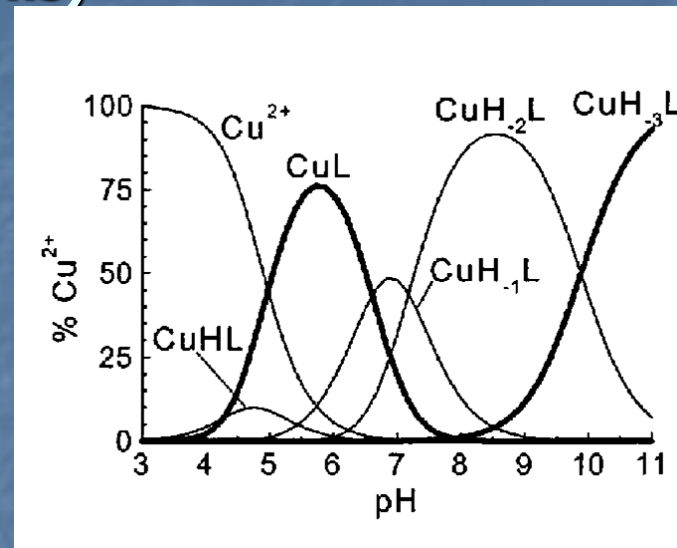
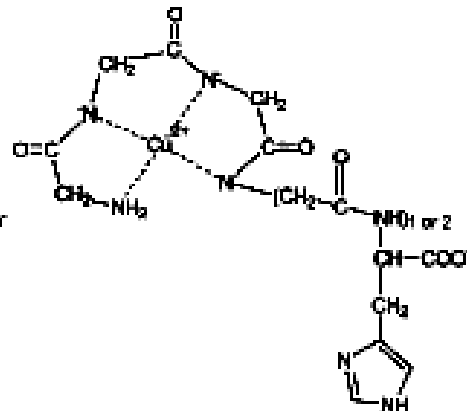
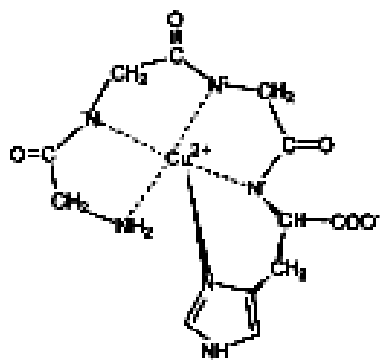
(a)  $[CuL]^+$  L=Gly<sub>n</sub>His (n=3,4,5)



(b)  $[CuLH_{-1}]$  L=Gly<sub>n</sub>His (n=3,4,5)



(c)  $[CuLH_2]$  L=Gly<sub>n</sub>His (n=3,4,5)



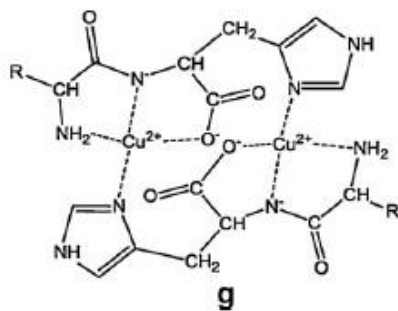
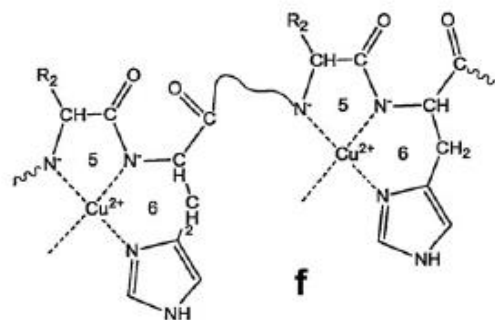
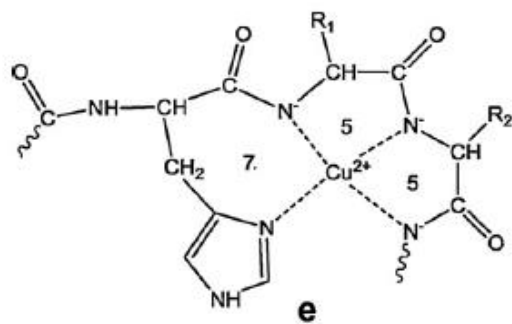
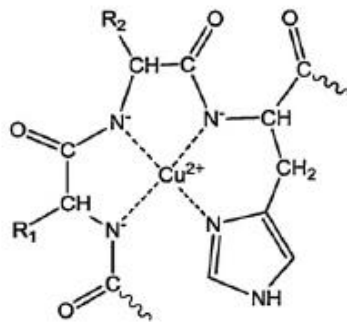
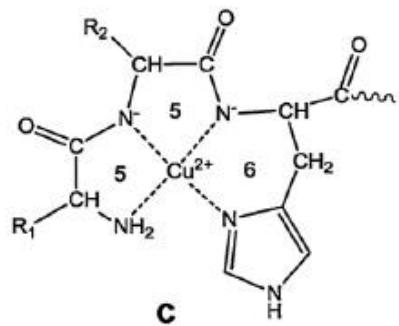
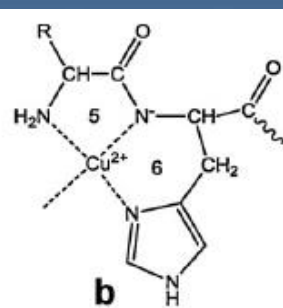
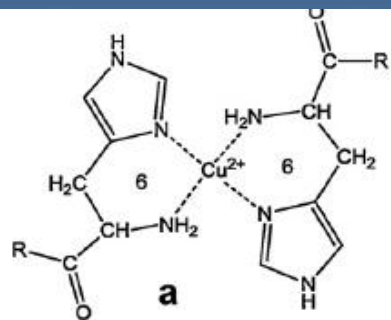
## Σύμπλοκα Cu(II), Ni(II) με πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ ιστιδίνη (His). Συμπεράσματα

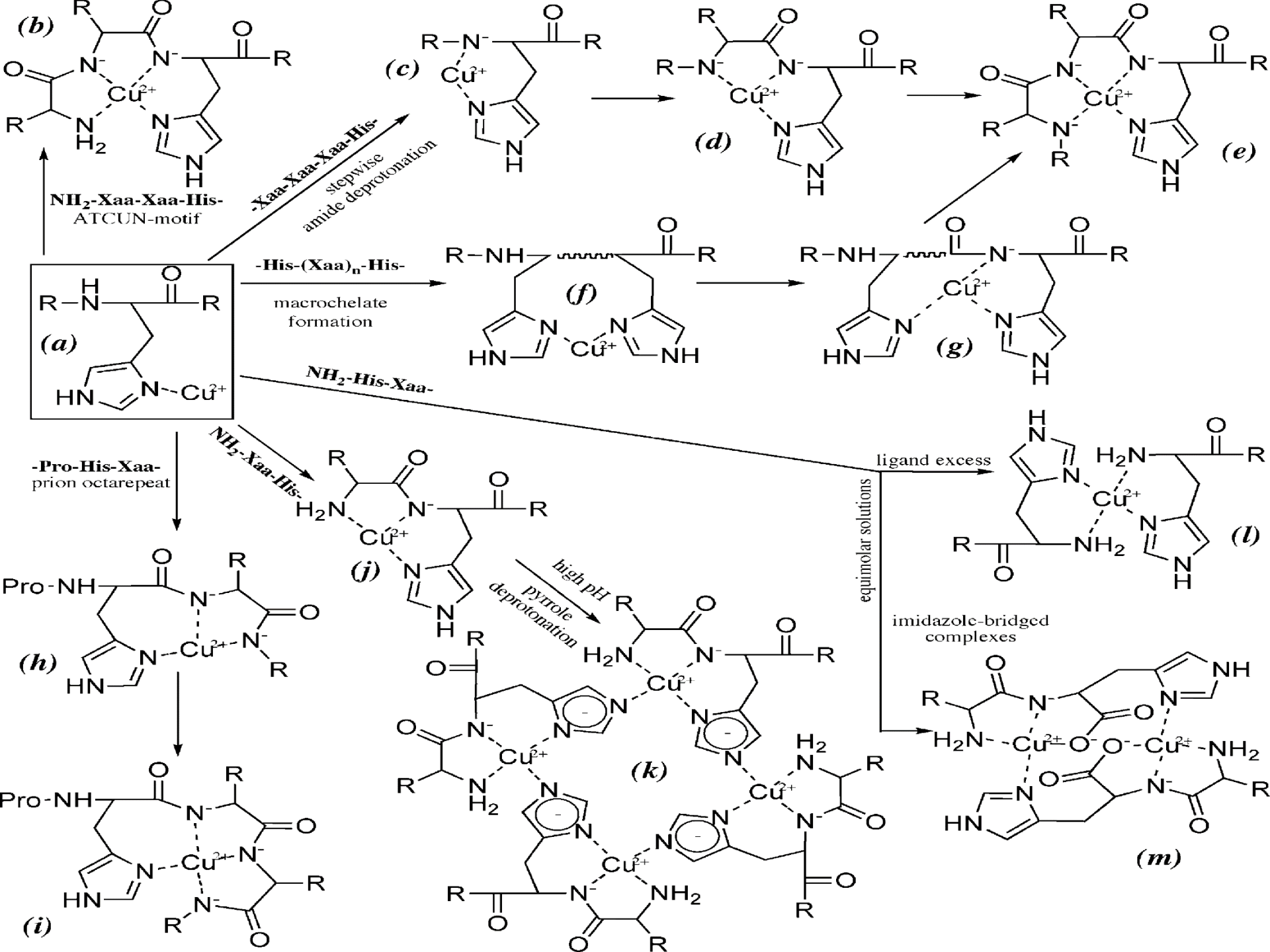
- Η παρουσία ιστιδίνης στην N-τελική θέση ενός πεπτιδίου  
(α) αυξάνει τη θερμοδυναμική σταθερότητα του αρχικού σχηματιζόμενου συμπλόκου 1:1 ή 1:2  
(β) παρεμποδίζει τον ιονισμό και ένταξη αμιδικών ατόμων αζώτου με τα μεταλλικά ιόντα, λόγω του σχηματισμού του θερμοδυναμικά σταθερού ML με ένταξη τύπου ισταμίνης (N(3), α-NH<sub>2</sub>)
- Η παρουσία His στην δεύτερη θέση (X-His-Y-Z-) προάγει τον σχηματισμό συμπλόκων με ένταξη αμιδίου και παράλληλα παρεμποδίζει την αποπρωτονίωση-ένταξη των υπολοίπων αμιδικών δοτών {NH<sub>2</sub>, N<sup>-</sup>, N<sub>im</sub>}, pH~7

Η παρουσία ιστιδίνης στην θέση 3 προάγει τον σχηματισμό ενός πολύ θερμοδυναμικά σταθερού συμπλόκου στοιχειομετρίας  $MLH_2$  με ένταξη τύπου  $\{NH_2, 2N^-, N_{im}\}$  σε φυσιολογική τιμή pH

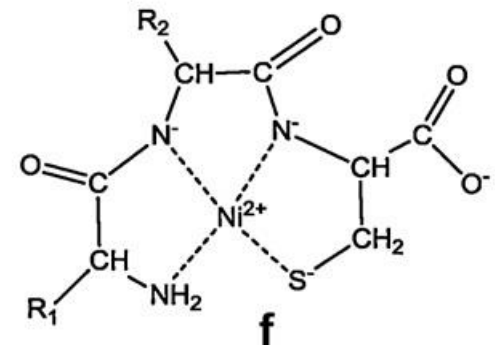
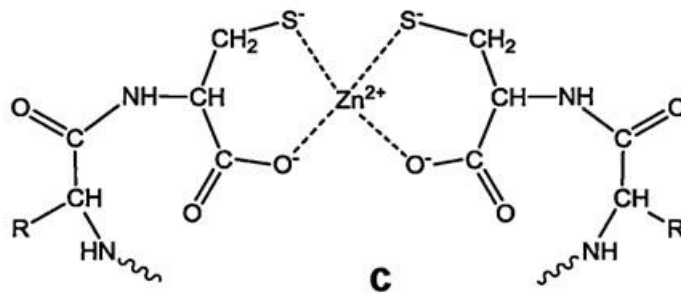
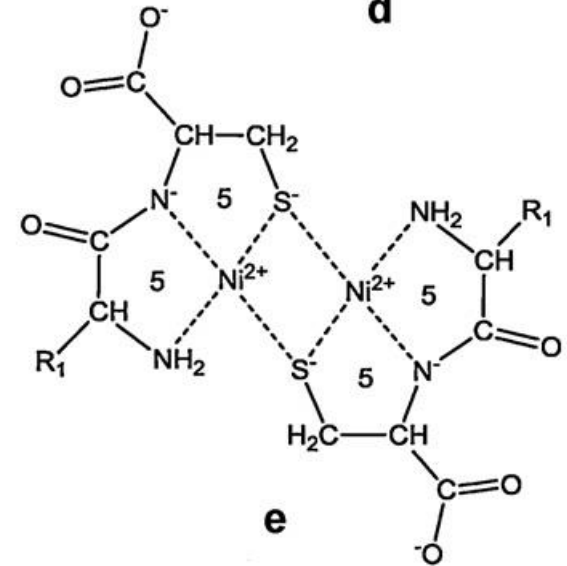
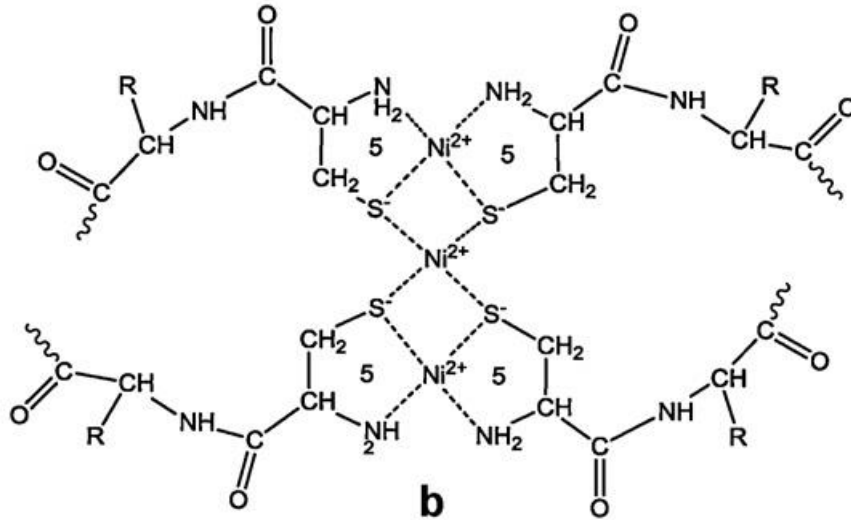
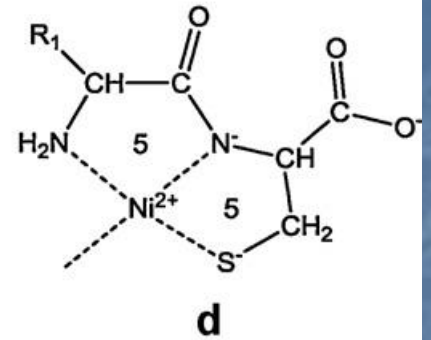
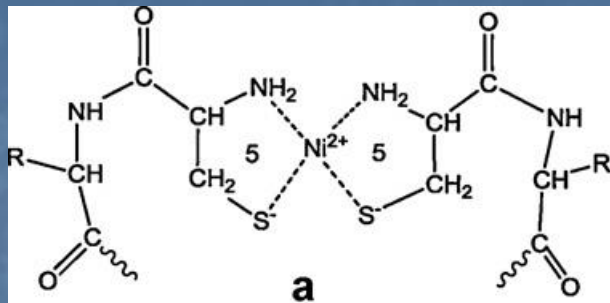
Η παρουσία ιστιδίνης σε άλλες θέσεις παρουσία ή απουσία N-τελικής αμινομάδας παρέχει και άλλες δυνατότητες ένταξης που συνοψίζονται στα ακόλουθα σχήματα

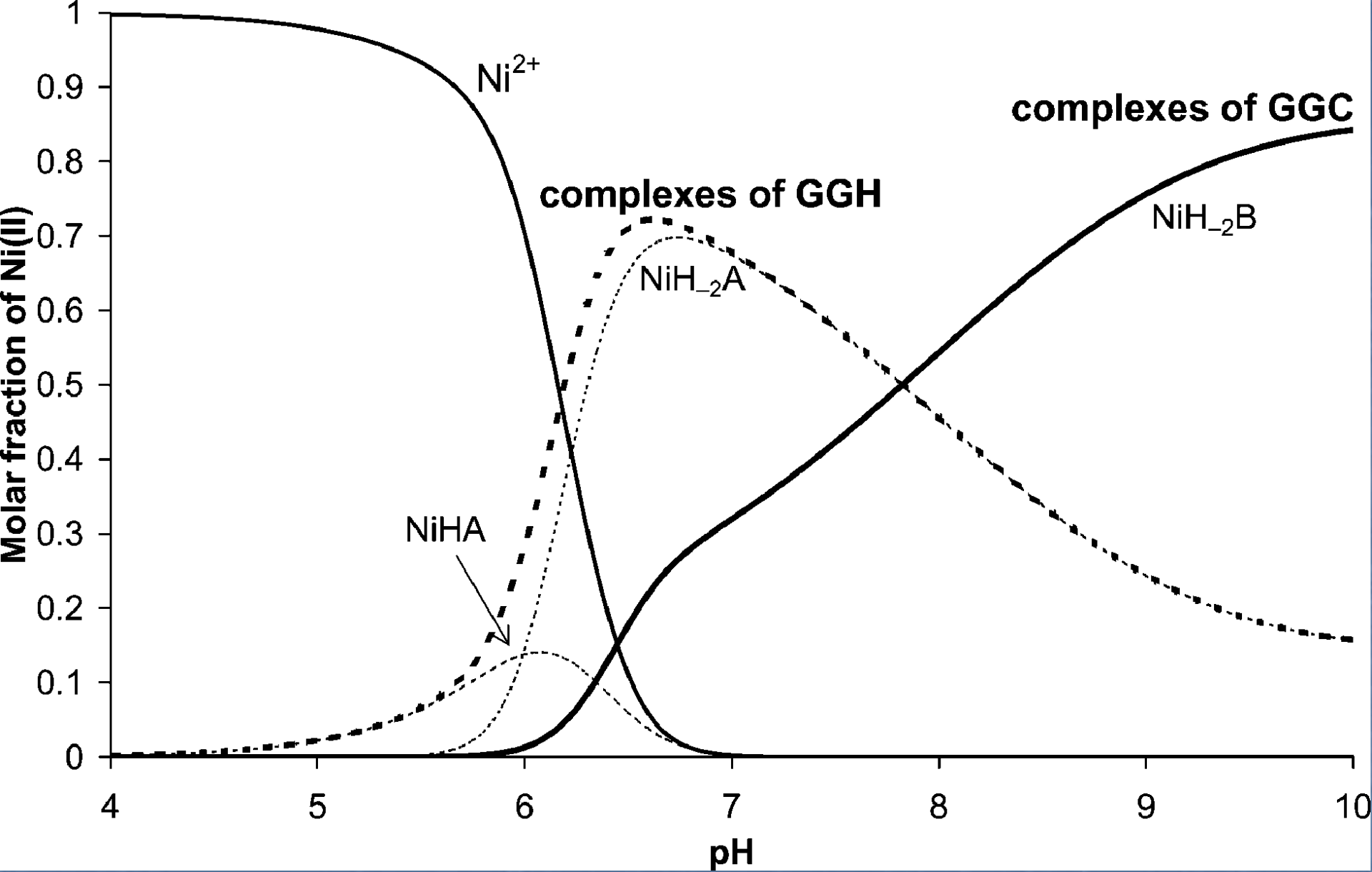






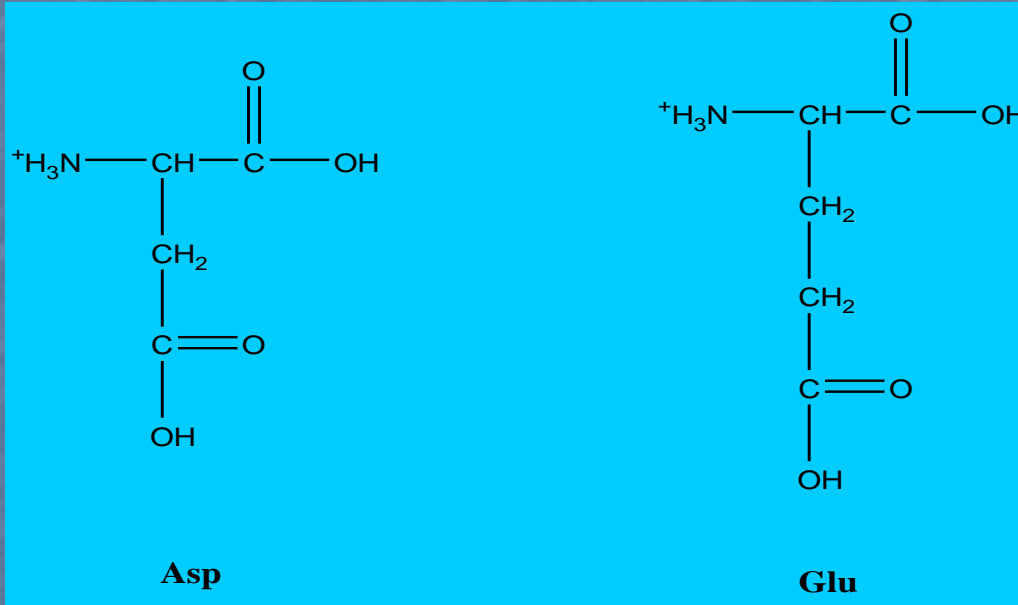
# Σύμπλοκα πεπτιδίων που περιέχουν το αμινοξύ κυστεΐνη





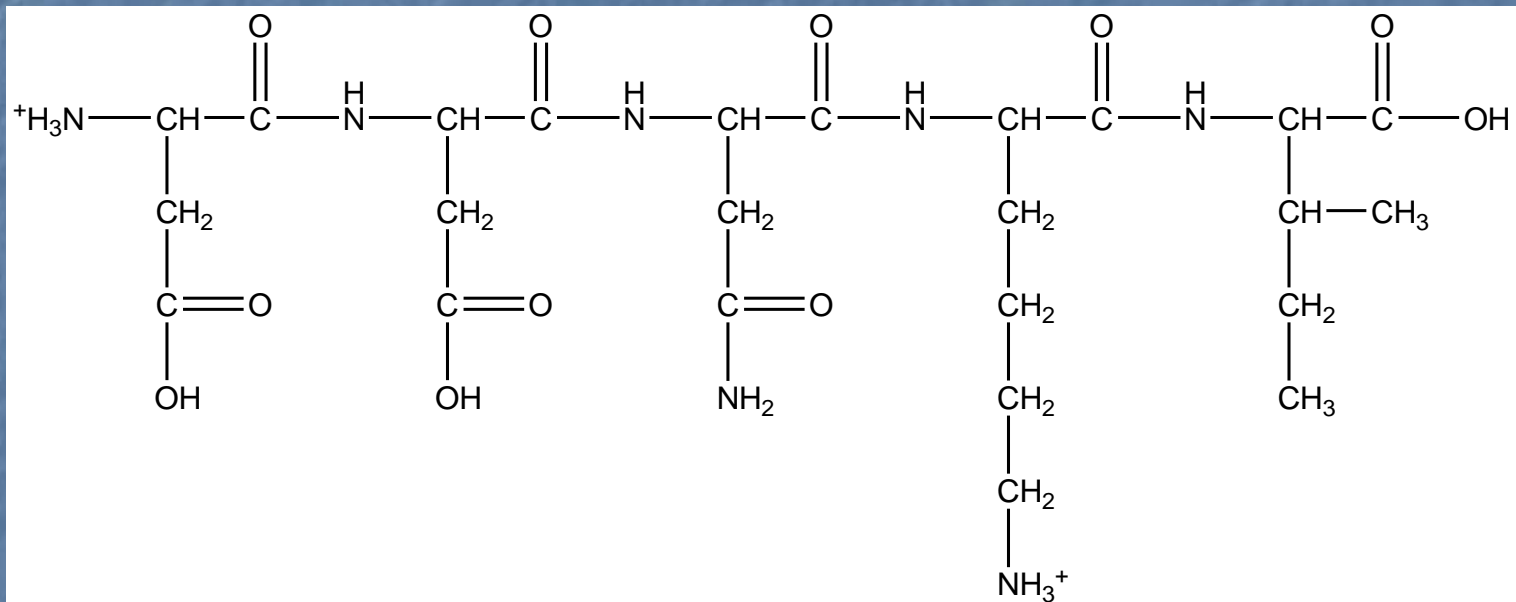
# Σύμπλοκα πεπτιδίων που περιέχουν τα αμινοξέα ασπαρτικό οξύ

## (Asp) και γλουταμικό οξύ (Glu)

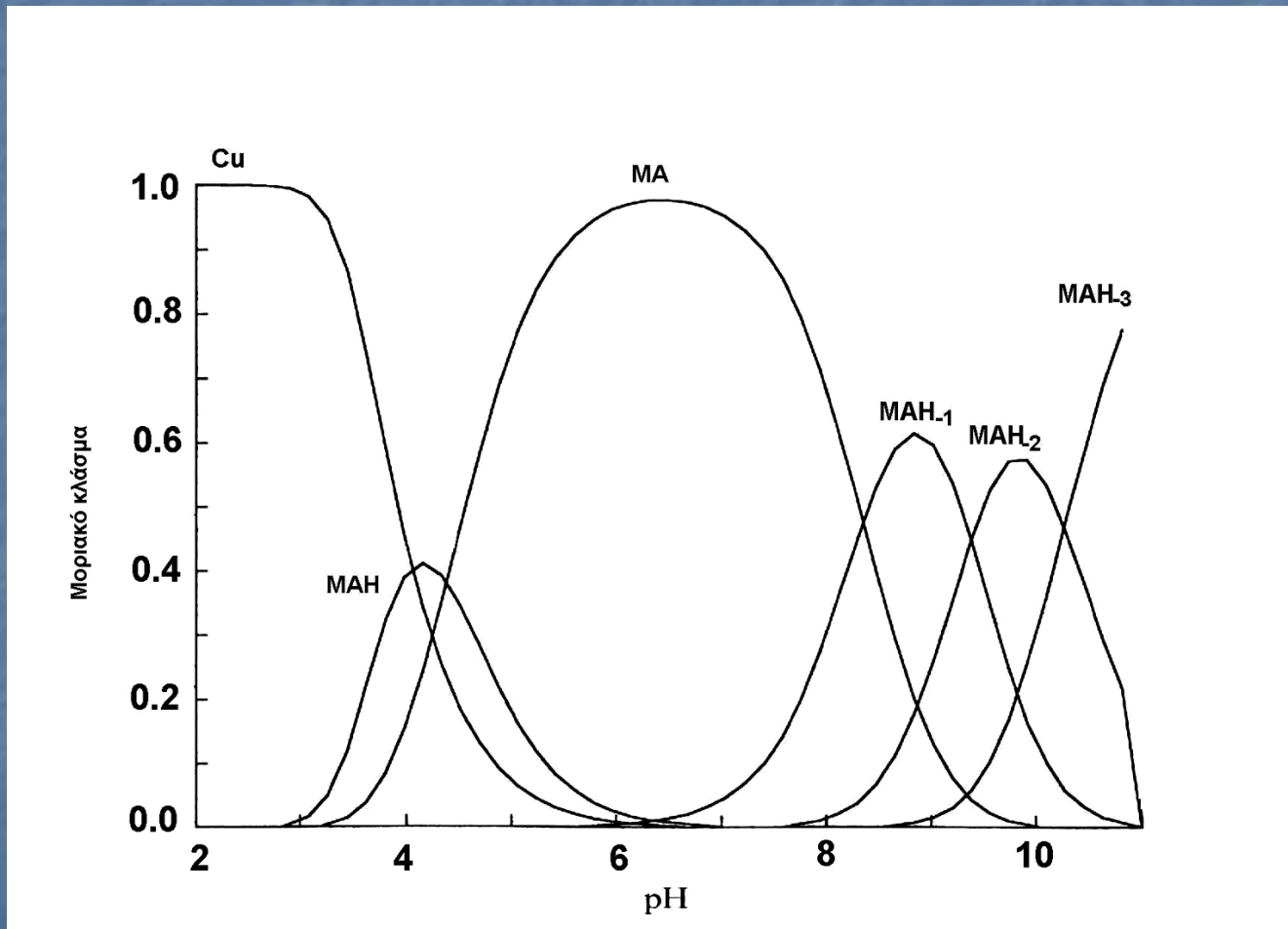


**Σύμπλοκα πεπτιδίων που περιέχουν τα αμινοξέα ασπαρτικό οξύ  
(Asp) και γλουταμικό οξύ (Glu)**

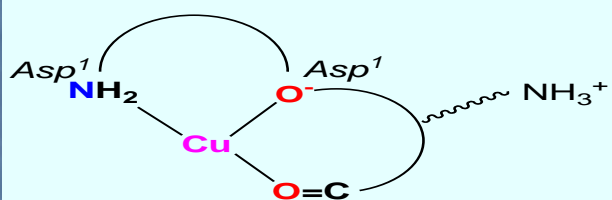
- ▶ Το σύστημα Cu(II):Asp-Asp-Asn-Lys-Ile



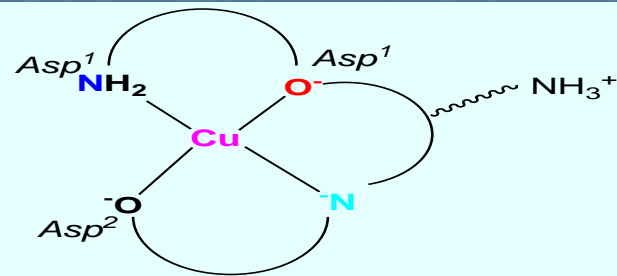
## Σύμπλοκα πεπτιδίων που περιέχουν τα αμινοξέα ασπαρτικό οξύ (Asp) και γλουταμικό οξύ (Glu)



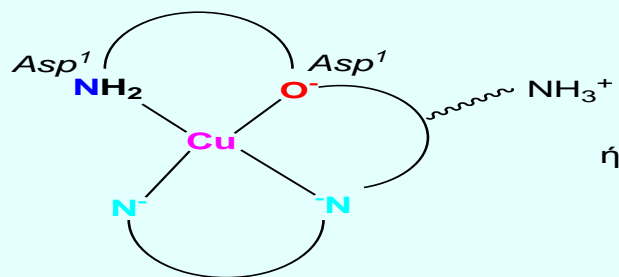
# Σύμπλοκα πεπτιδίων που περιέχουν τα αμινοξέα ασπαρτικό οξύ (Asp) και γλουταμικό οξύ (Glu)



MAH

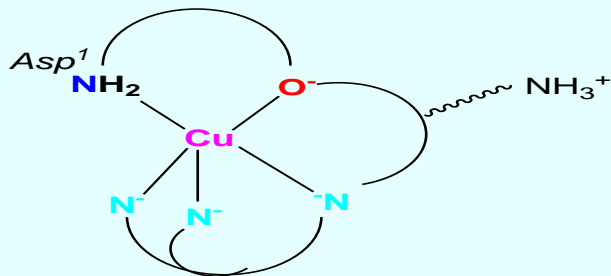
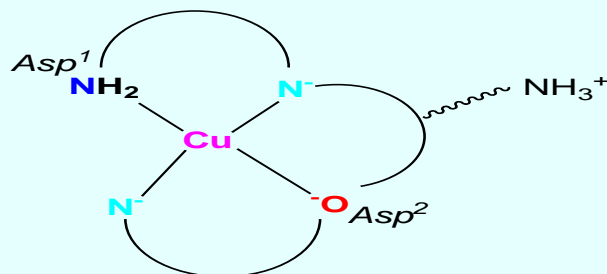


MA

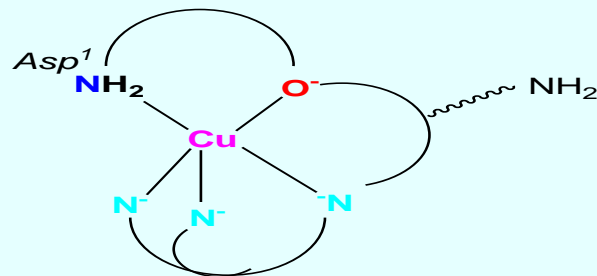


ή

MAH<sub>-1</sub>



MAH<sub>-2</sub>



MAH<sub>-3</sub>



*Σύμπλοκα πεπτιδίων που περιέχουν τα αμινοξέα ασπαρτικό οξύ (Asp) και γλουταμικό οξύ (Glu)*

■ Συμπεράσματα

- (α) Η παρουσία Asp στο N-τελικό άκρο ενός πεπτιδίου αυξάνει την ικανότητα ένταξης αυτού και παρεμποδίζει τον ιονισμό και ένταξη αμιδικών ατόμων N
- (β) Η παρουσία Asp στο C-τελικό άκρο επηρεάζει σημαντικά την σταθερότητα των σχηματιζόμενων συμπλόκων
- (γ) Η παρουσία Asp στην δεύτερη θέση της αλληλουχίας έχει ως αποτέλεσμα την διευκόλυνση του ιονισμού και ένταξης του πρώτου πεπτιδικού ατόμου N και την αντίστοιχη παρεμπόδιση των υπολοίπων

## ***Σύμπλοκα πεπτιδίων που περιέχουν τα αμινοξέα ασπαρτικό οξύ (Asp) και γλουταμικό οξύ (Glu)***

**(δ)** Η παρουσία Asp στην τρίτη θέση της αλληλουχίας έχει ως αποτέλεσμα την ένταξη τριών ατόμων αζώτου ( $\alpha\text{-NH}_2$ , δυο αμιδικά καθώς και το  $\beta\text{-COO}^-$  του ασπαρτικού)

Ο ιονισμός και η συνακόλουθη ένταξη των πεπτιδικών ατόμων αζώτου λαμβάνει χώρα συνεργατικά και έτσι 2N σύμπλοκα της μορφής ( $\alpha\text{-NH}_2$ , N(-)) δεν ανιχνεύονται

**(ε)** Τα παραπάνω συμπεράσματα (α-δ) έχουν περιορισμένη ή καθόλου εφαρμογή στα αντίστοιχα συστήματα όπου το αμινοξύ Asp αντικαθίσταται απ' το αμινοξύ Glu

**(στ)** Τα σχηματιζόμενα σύμπλοκα στα παραπάνω συστήματα είναι στην μεγάλη τους πλειοψηφία μονοπυρηνικά

# Ενδεικτική Βιβλιογραφία

- Imre Sovago, Katalin Osz, *Dalton Trans.*, (**2006**), 3841–3854.
- Imre Sovago, Csilla Kallay, Katalin Varnagy, *Coordination Chemistry Reviews* 256 (**2012**) 2225– 2233