



Foto: Michael Barrett Boesen

Biologiske systemer med anvendt termodynamik

Biologiske systemer er komplicerede og har utallige funktioner. Indsigt i de termodynamiske restriktioner fører til ny forståelse, der kan udmontes i forbedrede klima-, miljø-, og arbejdsmiljøforhold

Af **Charles M. Hansen**

I artiklen "Optimering baseret på termodynamik" i Dansk Kemi nr. 6/7, 2010 blev optimeringen af produkter og processer i lægemiddelbranchen diskuteret vha. anvendt termodynamik [1]. Diskussionen bygger på sammenligninger af de termodynamiske Hansen opløselighedsparametre (HSP), δ_D , δ_P og δ_H . Parametrene kendes for over 10.000 stoffer. Blandinger kan ofte optimeres ved at benytte sig af HSP i modsætning til enkelte kemikalier. Læseren kan f.eks. se længere redegørelser for baggrunden for termodynamikken i [2,3] eller nemmere tilgængelige kilder på internettet [4].

Træ

Ultrastrukturen af cellevæggene i træ er et godt eksempel på, hvordan tilpassede energier støtter materialerne i deres funktion [5]. Hemicellulose fungerer som en slags overfladeaktivt stof mellem cellulosefibre og lignin. Hemicellulose har relativt korte sidegrene. Nogle indeholder hydroxylgrupper. De er orienterede mod cellulosefibre, som har en høj energitæthed (styrke), der primært er baseret på hydroxylgrupper. Når træ optager vand, findes vandet fortrinsvis i områder med høj HSP. Træet bliver svagere og kan bøjes med permanent deformation i opblødt tilstand. Andre af hemicelluloserne sidegrupper indeholder f.eks. acetylgrupper med lavere energitæthed. De orienterer sig mod lignin, antagelig på bestemte steder, hvor HSP-værdierne

stemmer bedst overens i grænsefladen. Disse sidegrene er korte, og HSP-værdierne tillader ikke en penetrering af ligninen. Når træet bøjes, kan sidegrupperne flytte sig langs overfladen uden at lade sig skade, og de kan senere vende tilbage til startpunkterne.

Molekylerne kan rotere i en overflade. Det ses specielt ved kontakt med vand, hvor en lipofil overflade senere kan blive hydrofil ved vedvarende kontakt med vand. Gammelt, tørt plantemateriale (spagnum) afviser vand, og ved den første kontakt dannes der vanddråber i overfladen. Efter kort tid bliver overfladen hydrofil, og vandet passerer til det underliggende materiale. Processen er reversibel, og kan betegnes som naturens vandhane, altså en teknik til at optage og bibeholde vand i våd tilstand samt forhindre fordampning i tør tilstand.

Penetrationen af kemikalier ind i træ er vigtig for træbeskyttelse. HSP-korrelationen for lignins opløselighed giver et godt fingerpeg om, hvilke kemikalier der umiddelbart absorberes i træ (uden vakuum- eller trykprocesser). Her er $\delta_D; \delta_P; \delta_H$ lig 21.9; 14.1; 16.9 MPa^{1/2}. Kemikalier med en HSP-afstand på 13.7 MPa^{1/2} fra disse værdier kan opløse lignin. Listen omfatter klorerede imprægneringsmidler og bromerede flammehæmmere. Den kan bruges til at vælge velegnede stoffer, der kan hjælpe indtrængningen af acceptable, men ikke selv-penetrerende konserveringsmidler. Hvor man har fundet DDT eller PCP (pentaklorphenol), vil man også kunne finde bromerede kemikalier, fordi ▶

de har sammenlignelige HSP, og de vil spredes på samme måde. De kemikalier, der spontant kan penetrere træ, kan også spontant penetrere menneskehud. Det skyldes HSP-sfæren for hudpermeation, der også omfatter de kemikalier, som penetrerer træ. Der findes HSP-korrelationer for barriereegenskaberne for kemiske beskyttelsehandsketyper. Hvis man ikke finder resistensegenskaber for dem i databaser, så kan man beregne en gennembrudstid vha. HSP-korrelationer.

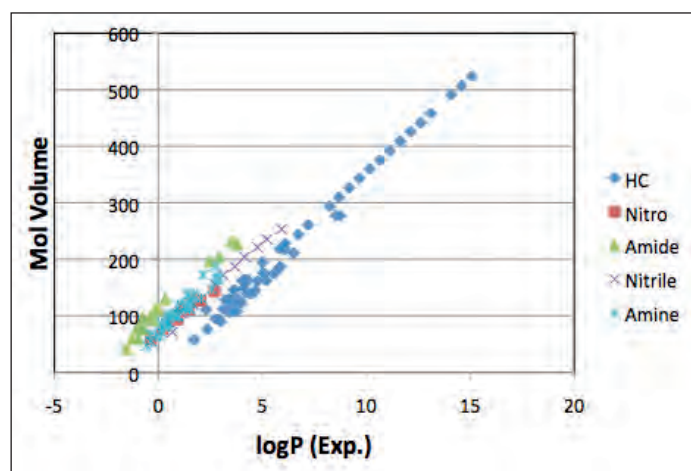
Miljøvurderinger

Miljøvurderinger omfatter, hvordan et kemikalie opfører sig i naturen. Fordelingen af et kemikalie mellem vand og olie beskrives vha. LogP eller $\text{Log}K_{ow}$ eller fordeling mellem n-octanol og vand. Det er samme størrelse i alle tre tilfælde. Det viser sig, at kemikaliet's molvolumen er vigtig i denne fordeling. Se figur 1 og 2. LogP findes [2] for de 10.000 kemikalier i databasen. HSP, molvolumen og andre miljørelevante parametre er tabulerede sammen med smeltepunkt, kogepunkt, damptryk ved 25°C, relativt fordampningstal, termisk ekspansionskoefficient, Log OHR (som beskriver OH-radikalets dannelse), Carter MIR (som handler om reaktivitet), LogS (opløselighed i vand), $\text{Log}K_{soil}$ (fordeling i jord), Antoine-koefficienter, kritisk tryk, kritisk temperatur, kritisk volumen, og viskositet. HSP anvendes i korrelationer, hvor eksperimentelle data mangler, fordi HSP er termodynamiske størrelser.

De mere interesserede læsere henvises til besøg på Dr. Hiroshi Yamamotos website www.pirika.com. Her findes mange HSP-korrelationer for fysiske og kemiske forhold, også på engelsk.

Cholesterol og alkohol

Cholesterol har $\delta_D; \delta_P; \delta_H$ lig 20.4; 2.8; 9.4 $\text{MPa}^{1/2}$. Kemikalier inden for en HSP-afstand af 12.6 $\text{MPa}^{1/2}$ kan opløse cholesterol. Cholesterol kan ikke opløses af ethanol, 2-nitropropan eller n-hexan, men parvise blandinger af disse har synergistisk opløsende effekter, som forudsagt af HSP. Med n-hexan som model for lipider viser det sig, at blanding med meget små mængder af ethanol kan opløse cholesterol. Det er en sandsynlig forklaring på ethanol's gunstige effekt i kontrol af kolesterol. Nogle befolkningsgrupper har formindskede hjerteproblemer: vindrikkere i Frankrig, vodkadrikkere i Rusland og Finland og øldrikkere i Tyskland. Men drikker man for meget, kan der opstå andre (synergistiske)



Figur 1. Typisk lineær korrelation mellem molært volumen og LogP. Hældningerne er ens, men med forskellige placeringer for de forskellige funktionelle grupper. Kilden, www.pirika.com har flere andre eksempler.

problemer [1]. Ethanol kan fremme kemikaliers passage over biologiske membraner med uheldige HSP, som samtidig høj δ_P og lav δ_H . Den høje δ_H for alkoholer er optimal for sådanne synergistiske effekter [1,6].

Analysér

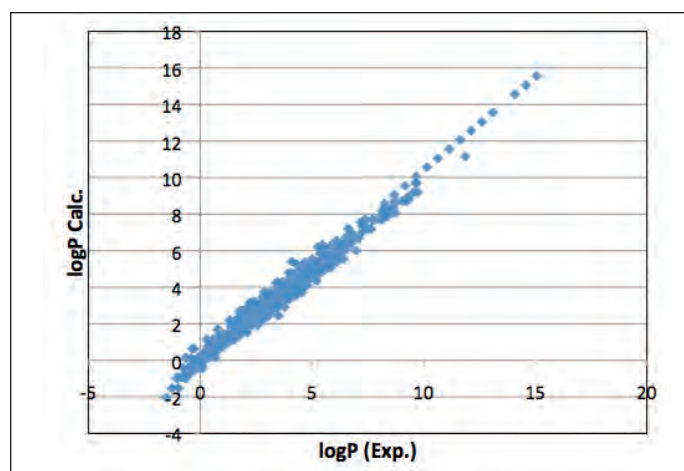
Der findes HSP-korrelationer, som kan hjælpe med optimering af nogle analyser, f.eks. HPLC, IGC, og NMR. HPLC anvender væsker med høj HSP, ofte blandinger af acetonitril, methanol og vand. Separationen er oftest baseret på molekylstørrelse og marginal affinitet for den faste fase. HPLC-retentionstider kan estimeres for kolonner med lav polaritet. IGC (Inverse Gas Chromatography) forsøgsrækker med forskellige udvalgte opløsningsmidler kan fortolkes for at finde HSP for væskeprøver. Denne metode anbefales til eksperimentel bestemmelse af HSP for væsker. Man skal dække alle områder af HSP-rum, og ikke kun anvende alkoholer og kulbrinter. Vanskeligt opløselige eller tilsyneladende uopløselige prøver til NMR-analyser kan måske analyseres, hvis man optimerer blandinger af deutererede opløsningsmidler. Når man har et optimeringsprogram, kan man hurtigt finde passende blandinger af opløsningsmidler til mange formål [2].

Urinstof

Urinstof har høje HSP-værdier med $\delta_D; \delta_P; \delta_H$ lig 22.9; 14.9; 21.3 $\text{MPa}^{1/2}$. Værdierne er fundet ved ekstrapolation af opløselighedsdata, altså er der en vis usikkerhed. Generelt har faste stoffer højere HSP end væsker, som har højere HSP end gasser, fordi energitætheden stiger med molekyltætheden. Urinstofs høje HSP tillader en vis vandopløselighed, og de mattede urinstofopløsninger har haft udbredt anvendelse gennem tiderne. De kan gøre træ fleksibelt og formbart, opbløde sælskind, behandle litografiske sten så de kan tage imod trykfarve, dispergere processen til fremstilling af krudt og meget mere. Blandt alle "opløsningsmidler" er dette det eneste, der kan "opløse" indtørret blod. Alle eksempler har en HSP-forklaring. F.eks. ligger HSP-værdierne for blodserum og urinstof ikke langt fra hinanden (tabel 1).

Transport

Signalstoffer, byggematerialer, affaldsstoffer og andre kemikalier transporteres i biologiske systemer. De involverede stoffer må have HSP, der betyder, at de er kompatible eller opløselige i trans-



Figur 2. Når hældningerne i figur 1 er ens, kan man samle de enkelte korrelationer med i alt 5.320 datapunkter for eksperimentel LogP med molært volumen, idet man anvender forskydninger baseret på Y-MB (Yamamoto Molecular Breaking) funktionelle grupper.

Teorien bag HSP

HSP beskriver kvantitativt kohæsiveenergiene E_D fra (atomare) dispersionskræfter, E_p fra (molekylær) dipolkræfter, og E_H fra (molekylær) brintbinding (elektronveksling). Den totale kohæsionsenergi, E , kan måles kvantitativt ved at fordampe en væske, idet samtlige bindinger, som holder den sammen, brydes:

$$E = E_D + E_p + E_H$$

Ved division med molarvolumen fås energitæthederne og opløselighedsparametrene gives som kvadratrødderne:

$$\delta^2 = \delta_D^2 + \delta_p^2 + \delta_H^2$$

Den totale (Hildebrand) opløselighedsparameter, δ , deles i de tre HSP. Når HSP for to stoffer ligner hinanden, dvs. en HSP-afstand under ca. 8 MPa^{1/2}, finder man opløselighed, hurtig permeation, spontan befugtning, og andre processer som kræver affinitet. Større afstand betyder mindre affinitet eller afvisning. Det udtrykkes ved delvis opløselighed, gode barrierer, kontaktvinkler på overflader eller anden form for mindsket affinitet eller afvisning. Ved overflader spiller HSP en stor rolle i adsorptionsprocesser.

Udvalgte HSP-værdier er givet i tabel 1. HSP for andre kemikalier kan estimeres på flere måder, baseret på korrelationer med de eksisterende og mere sikre værdier [2] eller med gruppebidrag [3].

Stof	D	P	H
DNA (korrelation) [3]	19.0	20.0	11.0
Kolesterol (opløselighed)	20.4	2.8	9.4
Blodserum (kvælning)	25.5	10.3	22.1
Urea (opløselighed)	22.9	14.9	21.3
Fedt 37°C (Depot fedt/olivenolie 25°C)	15.9	1.2	5.4
Vand	15.5	16.0	42.3
Serotonin (beregnet)	18.0	8.2	14.4
Dopamin (beregnet)	18.2	10.3	19.5
Amfetamin (beregnet)	17.5	4.3	6.3
L-Menthol (beregnet)	16.0	4.7	9.0
S83 receptor ($R_s < 3.0$)	16.4	4.7	8.4
S19 receptor ($R_s < 3.1$)	16.3	5.5	8.5
Salicylsyre (beregnet)	19.4	10.1	17.4
Sucrose (opløselighed)	23.4	18.4	20.8
Lignin (opløselighed)	21.9	14.1	16.9
Chlorofyl (opløselighed)	20.2	15.6	18.2

Tabel 1. HSP for udvalgte stoffer, MPa^{1/2}.

portmidlet. Transport af kemikalier i vandige miljøer kan ofte finde sted, hvis der er neutraliserede, vandopløselige syregrupper. Neutraliserede kemikalier og ioniske væsker (ionic liquids) har HSP, som både kan måles og estimeres [2]. Anvendelse af "overfladeaktive" bæreremidler er kendt praksis i dosering af kemikalier gennem huden [1]. Man narrer huden, så den ikke opfatter passagen af kemikaliet. Den ene ende af bæreremidlet har HSP, som ligner HSP for huden, mens den anden ende har HSP, der ligner kemikaliet. Det er også muligt, at kemikaliet har en kemisk bundet gruppe, som tillader denne passage. Disse begreber kan anvendes i forbindelse med adsorptionen på selektive steder, såsom lugtsensorer eller andre organer, hvor adsorptionen fremmes af lighed i HSP og spiller en væsentlig rolle. HSP for to sensorer findes i tabel 1. Begge har høj affinitet for L-menthol, og mens S19 har marginal affinitet for amfetamin, vil S83 nok bare lade den passere. HSP siger intet om de steriske forhold.

Ophobning af kemikalier

Kemikalier vil helst befinde sig i områder, som har nogenlunde samme HSP. Det mindsker den frie energi og kan føre til ophobning af kemikalier i visse materialer. F.eks. når depotfedt ved

37°C har $\delta_D; \delta_p; \delta_H$ nær 15.9; 1.2; 5.4 MPa^{1/2}, kan man nemt konstatere, hvilke kemikalier der har en tilbøjelighed til at ophobes i det miljø. Aromatiske kulbrinter og klorerede opløsningsmidler rangerer højt på listen. Da centralnervesystemet hovedsageligt er fedtlignende, bør man overveje effekterne af ophobede kemikalier på transmissionen af impulser. Det er nærliggende at forudsige forstyrrelser. Der findes specifikke opløselighedsdata for mange opløsningsmidler for fedt og andre biologiske materialer i [7].

E-mail-adresse

Charles M. Hansen: charles.Hansen@get2net.dk

www.hansen-solubility.com

Referencer

- Hansen, C.M., "Optimering baseret på termodynamik" i Dansk Kemi, 2010, nr. 6/7.
- Abbott, S., Hansen, C.M., and Yamamoto, H., *Hansen Solubility Parameters in Practice*, 3rd Ed. 2010. www.hansen-solubility.com.
- Hansen, C.M. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook* CRC Press, Boca Raton FL, 2007.
- Hansen Solubility Parameters, www.wikipedia.org/wiki/Hansen_solubility_parameter
- Hansen, C.M. and Björkman, A., "The ultrastructure of wood from a solubility parameter point of view" *Holzforchung*, Vol.52, No. 4, 335-344 (1998).
- Hansen, C.M. "Polymer science applied to biological problems: Prediction of cytotoxic drug interactions with DNA" *European Polymer Journal*, Vol. 44, 2741-2748 (2008).
- Hansen, C.M., and Andersen, B.H., "The Affinities of Organic Solvents in Biological Systems", *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 49, No. 6, 301-308 (1988).

Førende inden for SPE / HPLC / FTLC

Trilution GX271 ASPEC SYSTEM
Trilution GX271 FTLC system
Trilution GX 271 Prep HPLC System



Biolab A/S · Sindalsvej 29
DK-8240 Risskov
Telefon 8621 2866
Telefax 8621 2301
E-mail: sales@biolab.dk

Kalibrering af pipetter.
DANAK akkreditering nr. 482.
Specialister i :
SPE * HPLC * GPC * LC * FLASH
* Spektrofotometre * TLC * CE *
Pipetter * SPR * mikrobiologisk
analyse * syntese