


David Van Vranken and Gregory Weiss

# Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology

## Chapter 1 The Fundamentals of Chemical Biology

---



**Bioorganic Chemistry:** chemistry over biology, medicine to pharmaceutical science

*The main focus of bioorganic chemistry is the understanding of the molecular basis of biological processes*

There principles are the same for any class of **biomolecules**

---



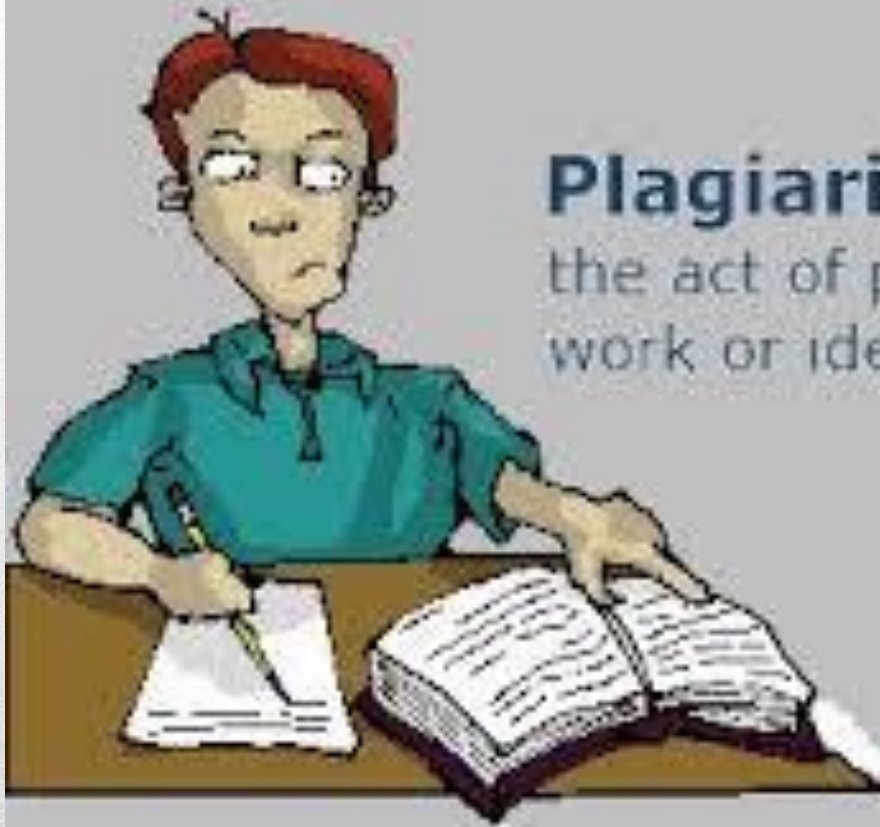
***Παρουσίαση και εργασία***

---





© BLKUSH.COM | 50% OFF | PIRELLA GÖTTSCHE FREY | SAVE 50% AT GOODBOD BY USING THE COUPON CODE "BLKUSH"



## Plagiarism:

the act of presenting another's work or ideas as your own.

**DON'T COPY**



## ΜΑΘΗΣΙΑΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

- Ο προσδιορισμός του βασικού ορισμού της χημικής βιολογίας.
  - Η εφαρμογή του κεντρικού δόγματος της μοριακής βιολογίας ως μια οργανωτική αρχή της χημικής βιολογίας.
  - Η περιγραφή των κύριων χαρακτηριστικών των γονιδίων, των μεταγράφων, των πρωτεϊνών και των σχετιζόμενων γονιδιωμάτων, μεταγραφωμάτων και πρωτεωμάτων.
  - Η εξήγηση της σημασίας της εξέλιξης στα πειράματα χημικής βιολογίας.
  - Η εισαγωγή στους σημαντικότερους οργανισμούς-μοντέλα και η παράθεση παραδειγμάτων των εφαρμογών τους στα πειράματα χημικής βιολογίας.
  - Μια σύντομη εισαγωγή στους ιούς και τα πλασμίδια
-

*Οι παρουσιάσεις είναι οργανωμένες με βάση τα βιοολιγομερή...*

Η χημική βιολογία (**chemical biology**) εφαρμόζει τους κανόνες της χημείας—στο επίπεδο των ατόμων και των δεσμών—στα βιολογικά συστήματα.

-Οργανική χημεία

---



## **Κάρλο Δαρβίνο**

- Η επιλογή ευεργετικών χαρακτηριστικών είναι το στάδιο κλειδί για την εξέλιξη των διαφόρων ειδών
  - Η δημιουργία ποικιλόμορφων πληθυσμών είναι ένα βασικό συστατικό της συνταγής της εξέλιξης.
-





Figure 1.1 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

**Εικόνα 1.1** Κάρολος Δαρβίνος. Ο Κάρολος Δαρβίνος σε ηλικία 6 ετών κρατώντας ένα βάζο με κρίνα *Care cowbird*. Μέχρι τη στιγμή που δημοσίευσε το *Η Καταγωγή των Ειδών* σε ηλικία 50 ετών, ο Δαρβίνος είχε καταλάβει τη σημασία των ποικιλόμορφων πληθυσμών σε επίπεδο οργανισμών. Η μοριακή βάση αυτής της ποικιλομορφίας δε θα αποκαλυπτόταν για περίπου εκατό χρόνια. (Ευγενική παραχώρηση του J. van Wyhe, ed., *The Complete Work of Charles Darwin Online*, <http://darwin-online.org.uk>, 2002.)

*Οι χημικοί βιολόγοι επιδιώκουν να εξηγήσουν τη συνδυαστική προέλευση της ποικιλομορφίας στο μοριακό επίπεδο λεπτομέρειας, άτομο προς άτομο και δεσμό προς δεσμό.*

Τα περισσότερα μόρια στα κύτταρά μας είναι βιοολιγομερή φτιαγμένα από μοριακές υπομονάδες και καθεμιά από αυτές τις μοριακές υπομονάδες είναι ένα συνδυαστικό ολιγομερές ατόμων.

**Τα βιοολιγομερή (biooligomers):**

- Οι πρωτεΐνες, το DNA, το RNA, οι γλυκάνες, τα λιπίδια τα τερπένια= 90% του ξηρού βάρους του ανθρώπινου κυττάρου.

*Τα βιοολιγομερή είναι το κύτταρο—απλά προσθέστε νερό.*

---



# *Χημικής γραμματική*

## Πρόβλημα 1.1

Αν χίλιοι χιμπαντζήδες δακτυλογραφούσαν για χίλια χρόνια, είναι πιθανόν ένας από αυτούς να παρήγαγε ένα έργο του Σαίξπηρ; (Ευγενική παραχώρηση της New York Zoological Society.)



*Το κεντρικό δόγμα της μοριακής βιολογίας είναι μια οργανωτική αρχή για τη χημική βιολογία*

- Τα κύτταρα μπορεί να είναι απλούστερα στο να τα κατανοήσουμε από ότι η γραφή.
  - Η αλληλουχία κάθε βιοολιγομερούς προσδιορίζεται ουσιαστικά από την αλληλουχία άλλων βιοολιγομερών
-



## Το κεντρικό δόγμα της μοριακής βιολογίας

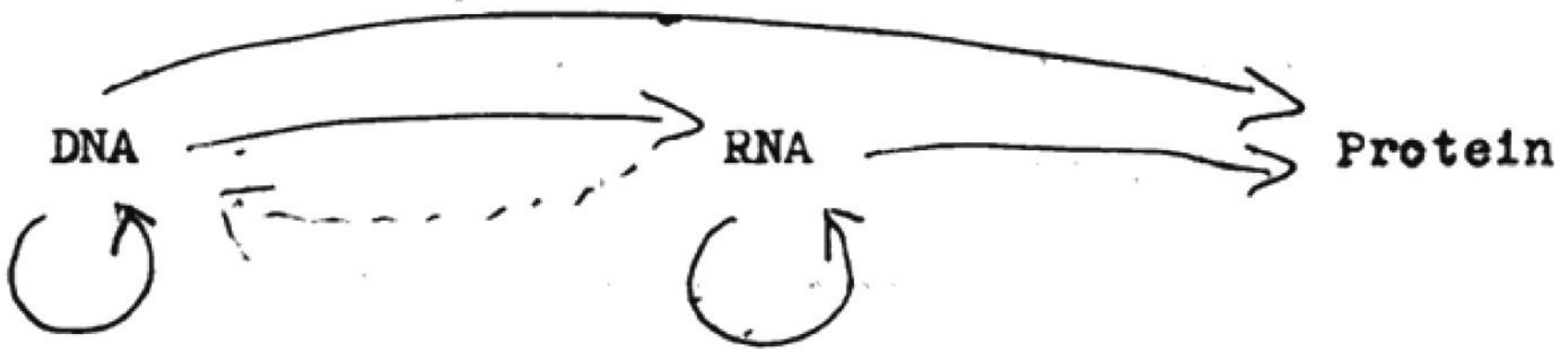
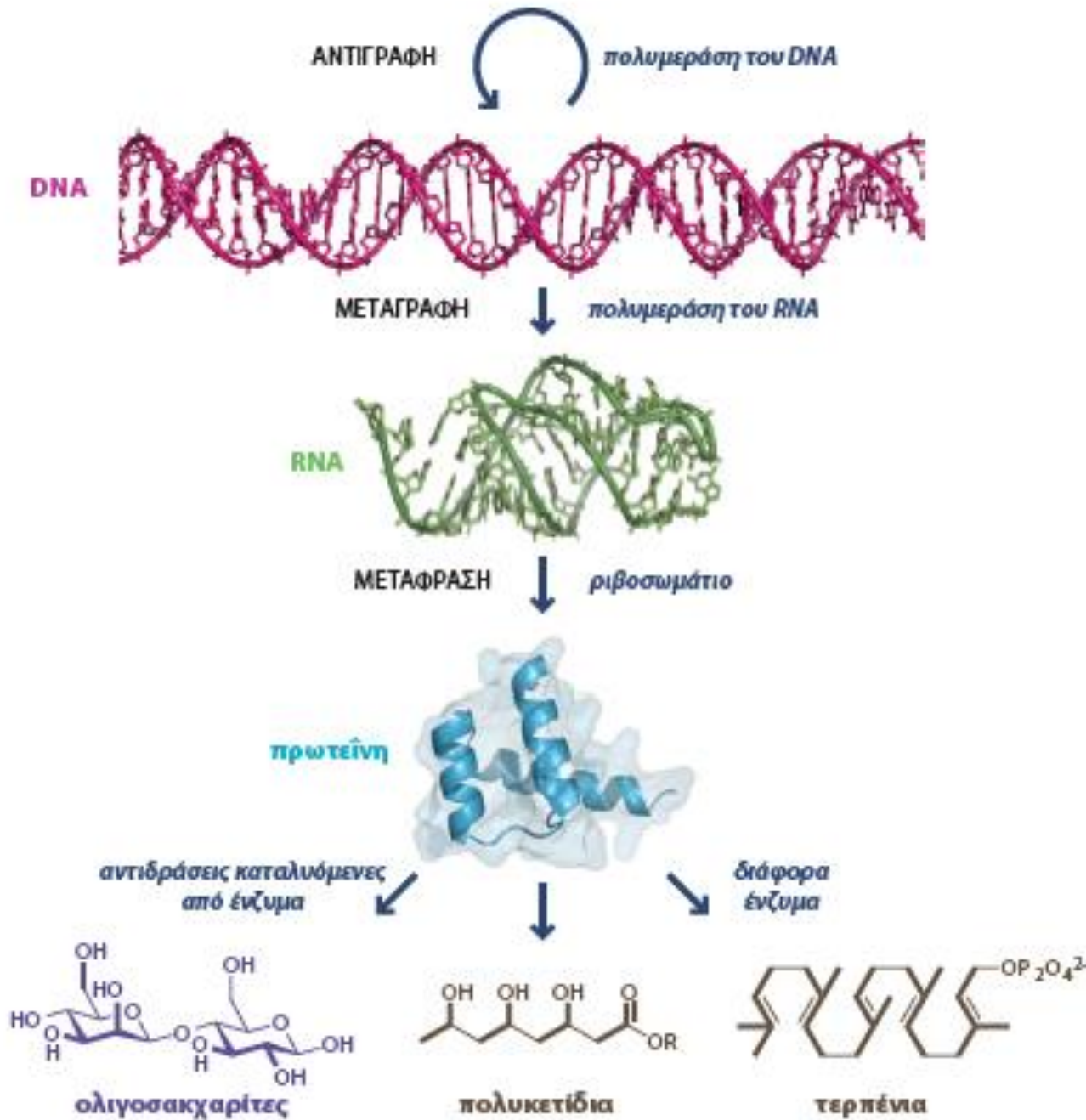


Figure 1.2 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

### Εικόνα 1.2 Το αρχικό κεντρικό δόγμα.

Η πρώτη απόδοση του κεντρικού δόγματος (στην εικόνα παραπάνω) συμπεριλάμβανε τόσο υποθετικά όσο και γνωστά μοτίβα μεταφοράς πληροφορίας. Στην πιο λιτή του μορφή το κεντρικό δόγμα του Crick δήλωνε ότι «Άπαξ και η πληροφορία φτάσει σε μια πρωτεΐνη δεν μπορεί να δραπετεύσει ξανά.» (Ευγενική παραχώρηση της Wellcome Library, Λονδίνο.)

Ο Crick επεσήμανε μια ιεραρχική ροή της πληροφορίας από το DNA σε άλλα βιοολιγομερή και την ονόμασε *το κεντρικό δόγμα της μοριακής βιολογίας (the central dogma of molecular biology)*



# Ερώτηση 1

**Εικόνα 1.3**  
**Το κεντρικό δόγμα της Μοριακής Βιολογίας.**  
 Τα βέλη υποδεικνύουν τη ροή της πληροφορίας καθώς τα βιοολιγομερή ενός τύπου χρησιμεύουν ως μήτρες ή ως καταλύτες για τη σύνθεση άλλων τύπων βιοολιγομερών.



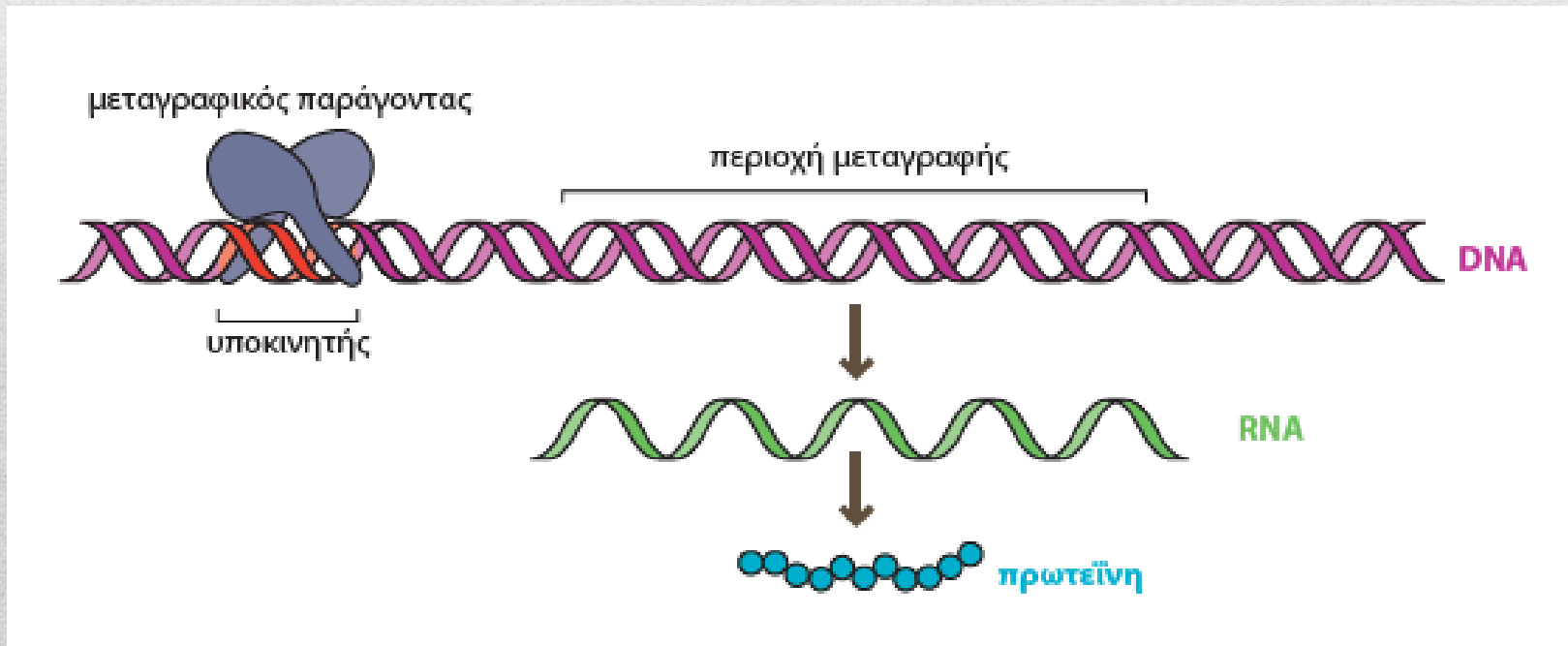
## ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

*Ένα γονίδιο αποτελείται από έναν υποκινητή και μια μεταγραφώμενη αλληλουχία*

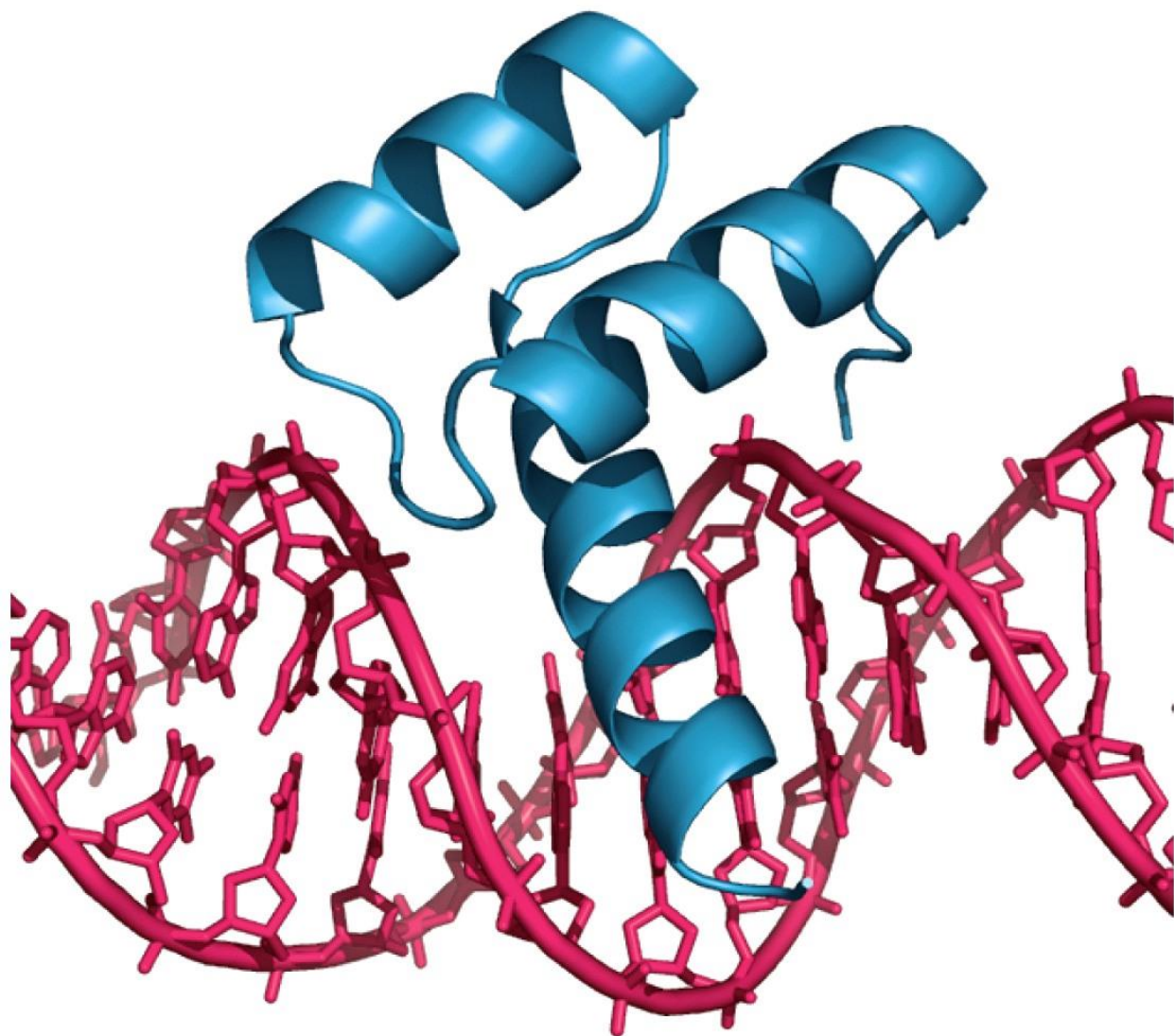
- Σε κάθε χρονική στιγμή, η πολυμεράση του RNA μεταγράφει μόνο συγκεκριμένα γονίδια στο γονιδίωμα.
  - Πρωτεΐνες-μεταγραφικοί παράγοντες (**transcription factors**) προσδένονται σε μια συγκεκριμένη αλληλουχία του DNA που αποκαλείται **υποκινητής (promoter)**.
  - Ο συνδυασμός ενός υποκινητή και μιας αλληλουχίας DNA που κωδικοποιεί μια αλληλουχία RNA αποτελεί ένα απλό γονίδιο (**gene**)
-

## Η έκφραση του γονιδίου

Το DNA μοιάζει ομοιόμορφο, αλλά όταν εξετάζεται στο επίπεδο ατόμων και δεσμών κάθε νανόμετρο αλληλουχίας περιέχει πλούσιες πληροφορίες. Όλα τα γονίδια αποτελούνται από μια αλληλουχία υποκινητή και μια αλληλουχία μεταγραφής. Οι μεταγραφικοί παράγοντες προσδένονται στον υποκινητή και στρατολογούν την πολυμεράση του RNA για να μεταγράψει RNA.







**Εικόνα 1.5 Ένας μεταγραφικός παράγοντας προσδεμένος στο DNA.** Πρωτεΐνες-μεταγραφικοί παράγοντες (μπλε) ενεργοποιούν και απενεργοποιούν τα γονίδια, προσδενόμενες στους υποκινητές, που είναι εξειδικευμένες αλληλουχίες DNA (κόκκινο).

Η πρωτεΐνη παρουσιάζεται ως μια κορδέλα αναπαράγοντας τις συνδέσεις μεταξύ των αμινοξέων.

Το DNA απεικονίζεται ως συνδυασμός ράβδων μεταξύ των ατόμων που δεν είναι υδρογόνα και μια κορδέλα που αναπαράγει τον φωσφοδιεστερικό σκελετό του DNA.

*Το μικρότερο γνωστό γονίδιο, το *mccA*, ανακαλύφθηκε στο *Escherichia coli* (κολοβακτηρίδιο) και κωδικοποιεί τη σύνθεση ενός μικρού πεπτιδίου (peptide)=μικροσίνη A (*microcin A*)*

- Η μικροσίνη A αποτελεί τμήμα ενός φονικού αντιβιοτικού της μικροσίνης C7 που χρησιμοποιείται από το *E. coli* για να προστατεύσει την περιοχή του μέσα στην ανθρώπινη εντερική οδό.
  - Το οπερόνιο McC έχει ένα επιπλέον γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί έναν πρωτεϊνικό μεταφορέα που απότομα αποβάλλει τη μικροσίνη C7 από το κύτταρο παραγωγής
-



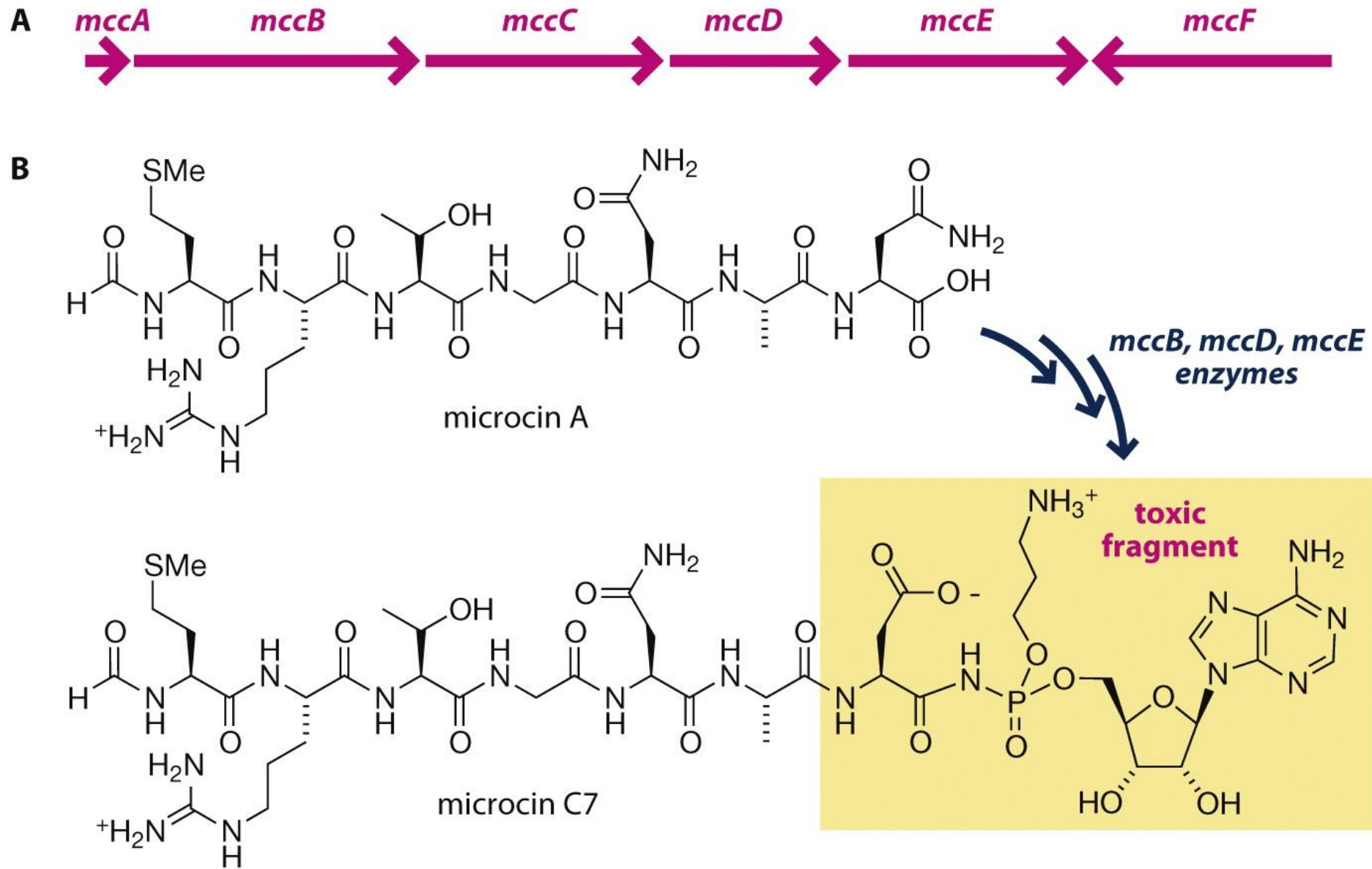
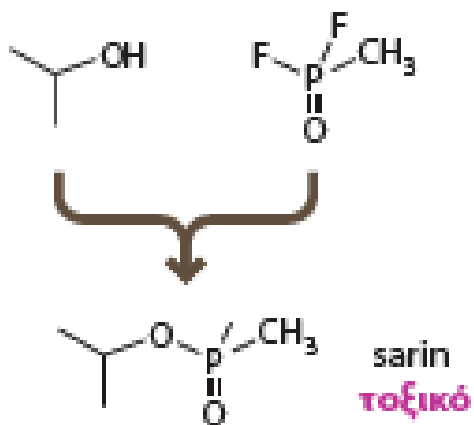
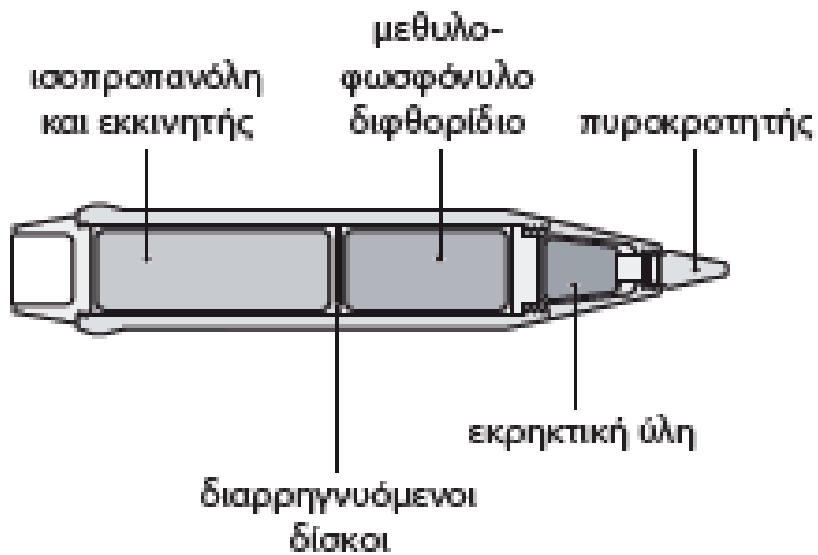


Figure 1.6 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

Τα γονίδια για την παραγωγή και την εξαγωγή της μικροσίνης C7 είναι οργανωμένα μέσα σε ένα **οπερόνιο (operon)** ή σύμπλεγμα γονιδίων



## Εικόνα 1.7 Χημικό όπλο.

Τα δυαδικά χημικά πολεμοφόδια δημιουργούν φωσφονικούς νευροτοξικούς παράγοντες από δύο μη φονικές πρόδρομες ενώσεις. Αυτό το σχήμα συναρμολόγησης μιμείται τη βιοσύνθεση της μικροσίνης C7.

Επάνω: διάγραμμα ενός βλήματος 155-mm το οποίο δημιουργεί τον νευροτοξικό παράγοντα sarin (κάτω) από δύο αντιδρώντα.



Η μικροσίνη C7 λειτουργεί ως νάρκη.

***Άτυχα στελέχη του E. coli αναγνωρίζουν το νόστιμο πεπτίδιο και άμεσα το προσλαμβάνουν.***

- Όταν τα βακτήρια αυτά προσπαθήσουν να το αποδομήσουν σε χρήσιμα κομμάτια, ένα από τα τμήματα αποδεικνύεται τοξικό, στοχεύοντας ένα ένζυμο τη συνθετάση του ασπάρτυλο tRNA.

Το βακτήριο που παράγει μικροσίνη C7 είναι καλά προετοιμασμένο όταν το πεπτίδιο φτάσει σε επικίνδυνα επίπεδα μέσα στο ίδιο του το κύτταρο.

- Το γονίδιο *mccF* που είναι γειτονικό του οπερονίου *McC*, κωδικοποιεί ένα ένζυμο το οποίο διασπά έναν αμιδικό C–N δεσμό της μικροσίνης C7, αποτρέποντας έτσι τον σχηματισμό του τοξικού κομματιού.
  - Αν ποσότητα του τοξικού κομματιού παραχθεί κατά λάθος, το ένζυμο που κωδικοποιείται από το γονίδιο *mccE* έχει ένα δεύτερο ενεργό κέντρο το οποίο ακετυλιώνει το τοξικό κομμάτι, καθιστώντας το ανενεργό.
-

## ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΑ

**Έχουμε προσδιορίσει την αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος και πολλών άλλων. Και τώρα τι;**

Το γονιδίωμα (**genome**) αποτελεί το σύνολο του DNA ενός οργανισμού. Το ανθρώπινο γονιδίωμα φέρει οδηγίες για όλη την ανθρώπινη βιοσύνθεση: DNA, RNA, πρωτεΐνες

---



Το γονιδίωμα από το βακτήριο, *Haemophilus influenzae* ήταν γρήγορα διαθέσιμο-ένα πρόχειρο προσχέδιο του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Η αλληλουχία ολόκληρων γονιδιωμάτων μας παρείχε πρόσβαση στις γενετικές διαφοροποιήσεις που διακρίνουν:

τα βακτήρια από τους ζυμομύκητες, τους ζυμομύκητες από τους σκώληκες, τους σκώληκες από τις μύγες, τις μύγες από τα ποντίκια, τα ποντίκια από τους ανθρώπους και τους υγιείς ανθρώπους από τους άρρωστου

---



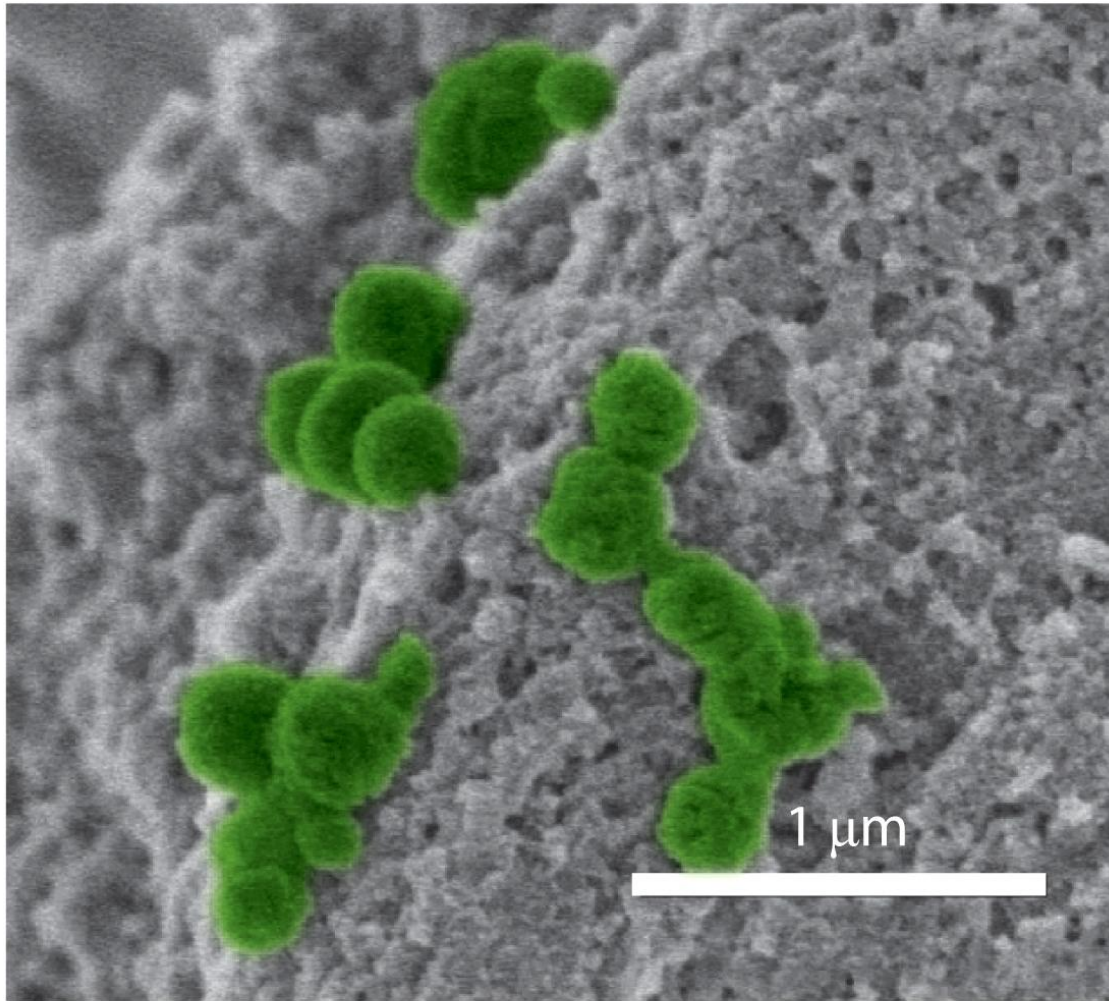


Figure 1.8 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

**Το μικρότερο γονιδίωμα.**  
Το *Mycoplasma genitalium* έχει το μικρότερο γονιδίωμα από όλους τους ζωντανούς οργανισμούς. Η εικόνα αυτή έχει ληφθεί με ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης και στη συνέχεια χρωματίσθηκε. Η οπτική μικροσκοπία δεν έχει επαρκή ανάλυση ώστε να διακρίνονται τα χαρακτηριστικά του *M. genitalium*.



Το γονιδίωμα του *M. genitalium* έχει μόνο 521 γονίδια τα οποία είναι αποτελεσματικά κωδικοποιημένα σε 582.970 βάσεις του DNA·

482 αυτών των γονιδίων κωδικοποιούν πρωτεΐνες.

- Από την αλληλουχία των γονιδίων μπορούμε να προβλέψουμε τις χημικές δομές των προκυπτόντων RNA μεταγράφων και, τελικά, τις χημικές δομές των πρωτεϊνών.
  - Μόνο 382 από αυτές τις πρωτεΐνες είναι ουσιώδεις για τη ζωή. Ωστόσο, το βακτήριο δε θα μπορούσε πιθανότατα να επιβιώσει εάν απομακρύνονταν με μιας όλα τα 100 μη ουσιώδη γονίδια.
-

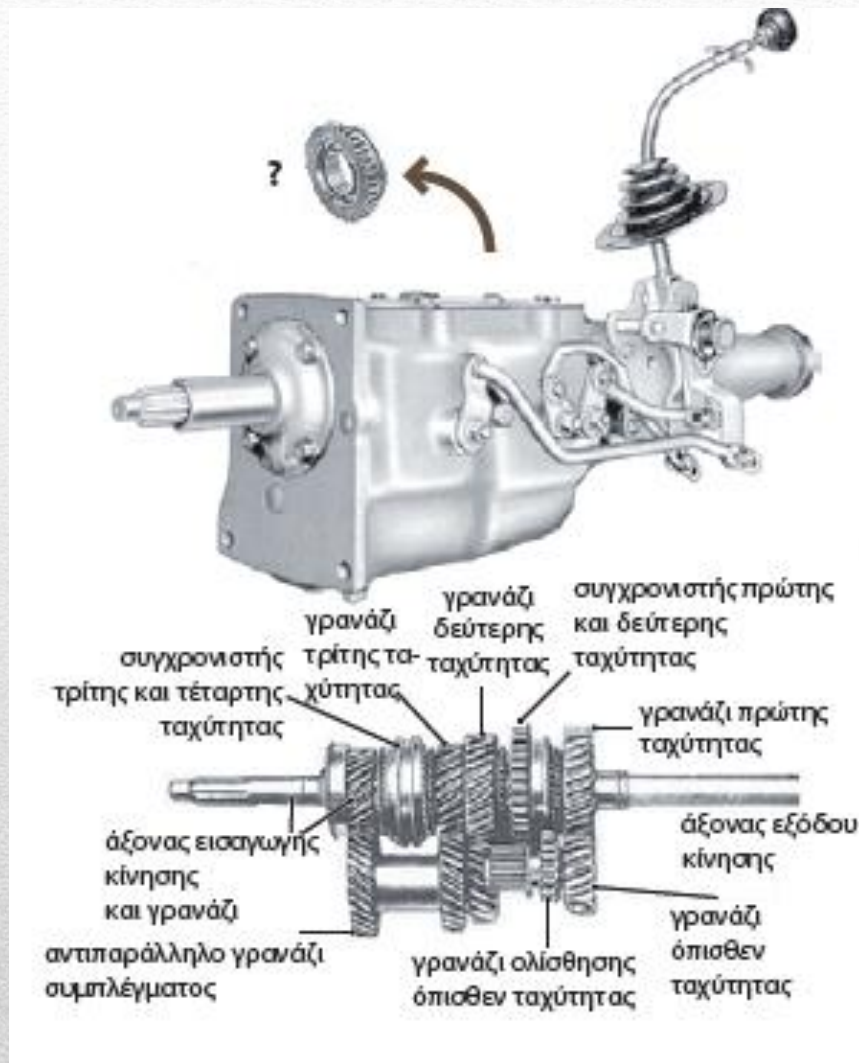
Ο J. Craig Venter, δημιούργησε πρόσφατα ένα βιώσιμο κύτταρο από ένα χημικά συντιθέμενο γονιδίωμα του *M. genitalium*—τον πρώτο συνθετικό οργανισμό!

Σωστό δρόμος για την κατανόηση ενός μικροσκοπικού οργανισμού.....

Οι επιστήμονες εξετάζουν επισταμένα τις χημικές δομές των πρωτεϊνών του *M. genitalium* για περίπου δύο δεκαετίες και ακόμη δεν μπορούν να κατανοήσουν τι κάνει το ένα τέταρτο των ουσιωδών πρωτεϊνών του.

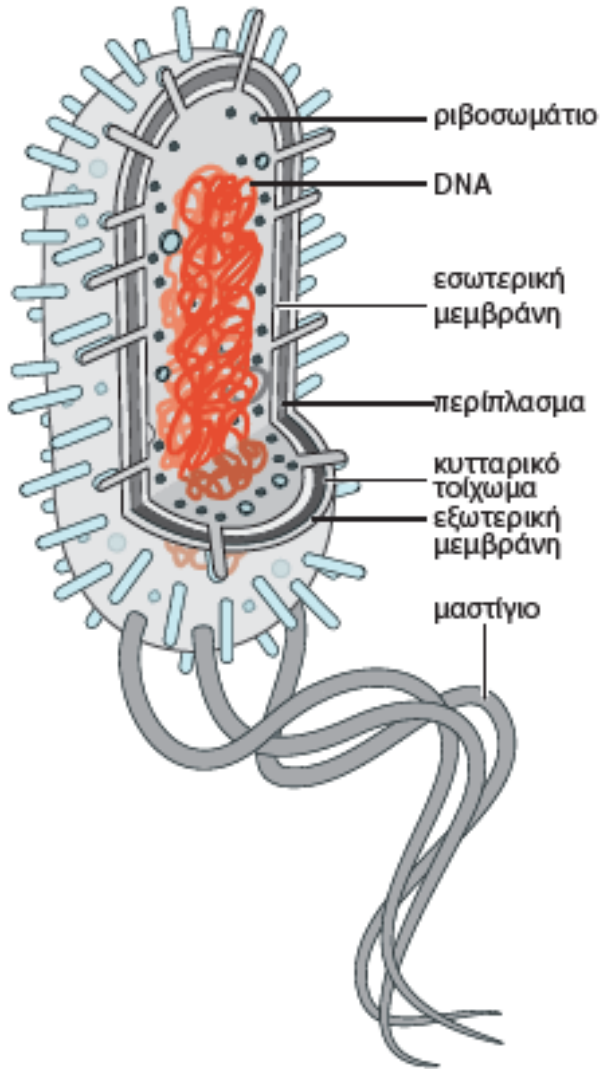
---





Γιατί υπάρχει ένα μεγάλο κενό στην αντιστοίχιση της αλληλουχίας της πρωτεΐνης και της λειτουργίας της;

- Πρώτον, η λειτουργία πολλών από αυτές τις πρωτεΐνες σχετίζεται με άλλα είδη βιοολιγομερών (όπως οι γλυκάνες, τα λιπίδια, τα τερπένια και οι μεταβολίτες) τα οποία δεν είναι εύκολο να μελετηθούν.
- Δεύτερον, η πρωτεΐνη μπορεί να επιτελεί μια σχετική λειτουργία μόνο υπό μια συγκεκριμένη σειρά καταστάσεων.



## Είμαστε μακριά από το να κατανοήσουμε τα κύτταρα που καταλαβαίνουμε καλύτερα – το *Escherichia coli*

Πολυάριθμα στελέχη.

- Το κοινό εργαστηριακό στέλεχος, το *E. coli* K-12, είναι ακίνδυνο,
- Άλλα στελέχη του *E. coli* σχετίζονται με ασθένειες. Ουροπαθογόνα στελέχη όπως το CFT073 μερικές φορές οδηγούν σε λοιμώξεις της ανθρώπινης ουροδόχου κύστης.
- Το εντεροαιμοραγικό στέλεχος O157:H7 μολύνει μερικές φορές το μοσχαρίσιο κρέας που πωλείται στα καταστήματα τροφίμων.



## Αυτό που βρίσκεται μέσα είναι που μετράει.

- Τα στελέχη του *Escherichia coli* μοιάζουν παρόμοια με την ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης, αλλά μοιράζονται μόνο 20% γενετικής ομοιότητας. Από τα αριστερά προς τα δεξιά: στελέχη του *E. coli* K-12 MG1655, O157:H7 και CFT073.

Η γενετική ποικιλομορφία του *E. coli* αυξάνεται περαιτέρω από την παρουσία μικρών κυκλικών τμημάτων DNA που καλούνται πλασμίδια (plasmids).

Τα πλασμίδια που βρίσκονται μέσα στα βακτήρια ποικίλλουν, ακόμα και για βακτήρια του ίδιου στελέχους. Τα πλασμίδια περιέχουν κατά κανόνα ένα ή περισσότερα γονίδια, συνήθως ωφέλιμα. Τα βακτήρια ανταλλάσσουν πλασμίδια κατά τη διάρκεια των συζυγικών τους επισκέψεων. Υπάρχει μόνο ένα αντίγραφο βακτηριακού γονιδιώματος για κάθε κύτταρο, αλλά πολλά αντίγραφα για κάθε πλασμίδιο.

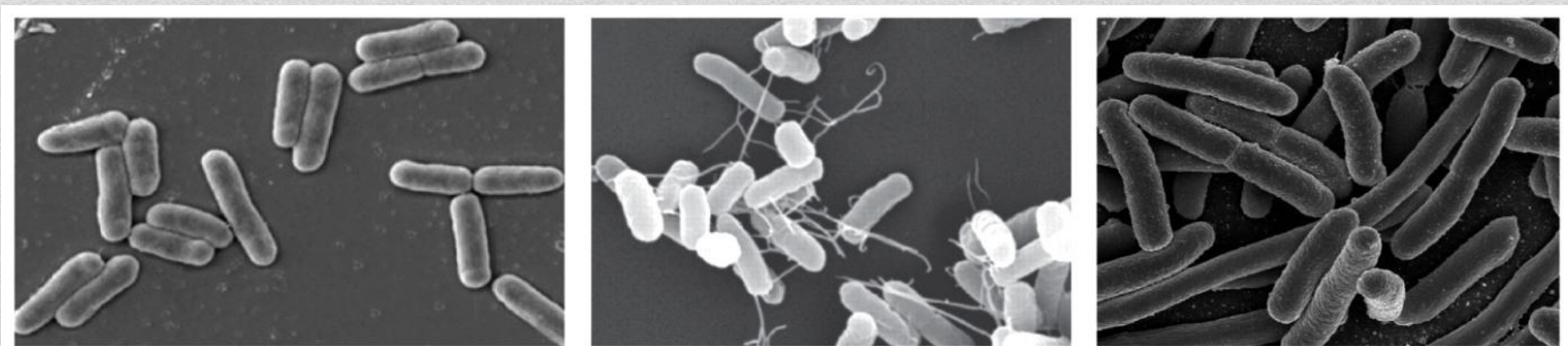
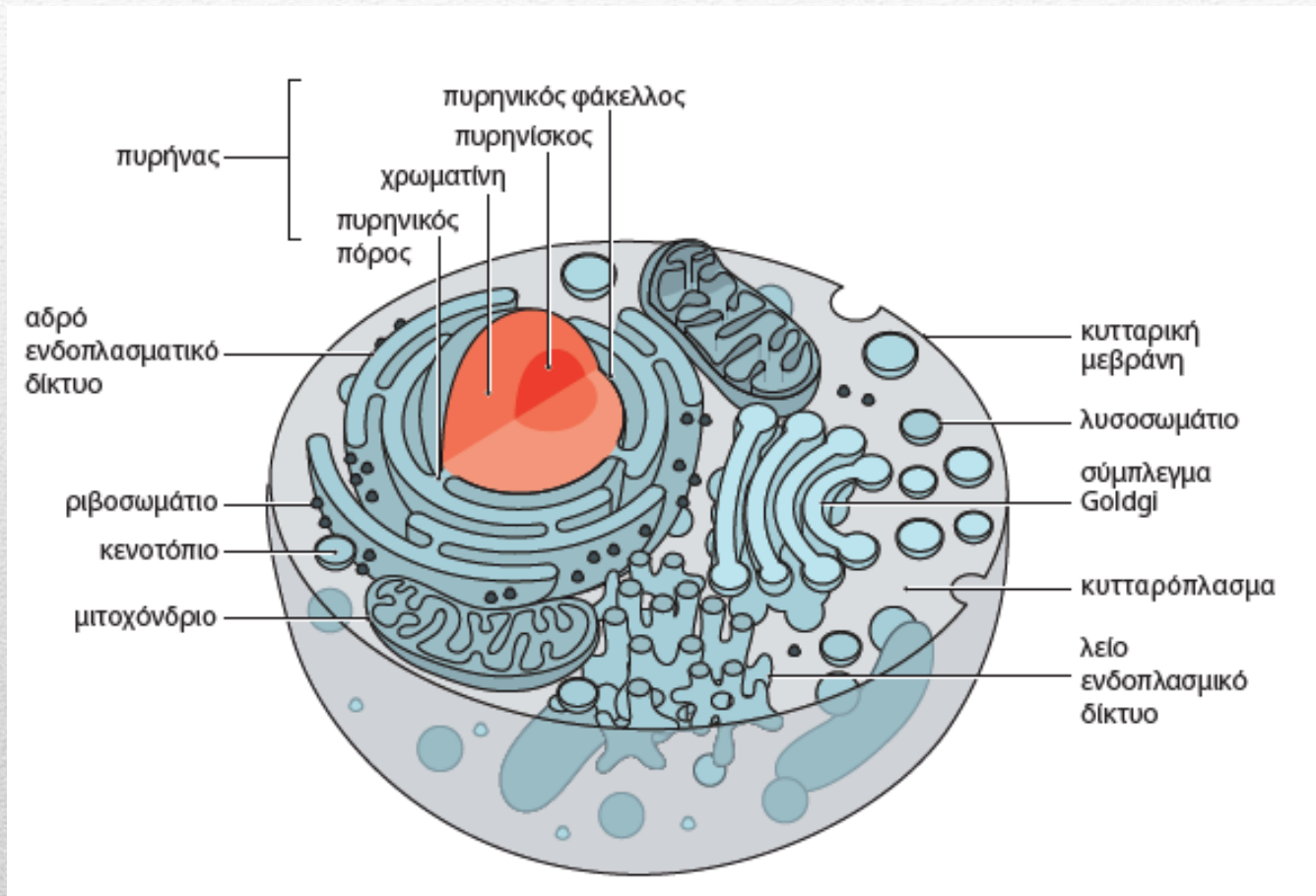


Figure 1.11 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

## Μέσα σε ένα ανθρώπινο κύτταρο.

Ένα ανθρώπινο κύτταρο είναι διαμερισματοποιημένο από διάφορες μεμβράνες, επιτρέποντας την απομόνωση των βιοχημικών διαδικασιών





Το ανθρώπινο DNA βρίσκεται στον πυρήνα και στα μιτοχόνδρια.

- γονιδιωματικό DNA 23 ζεύγη ομόλογων χρωμοσωμάτων
- μιτοχονδριακό DNA είναι ένα μικρότερο κυκλικό DNA, παρόμοιο με το γονιδίωμα του *E. coli*.

*Ενώ το μεγαλύτερο μέρος του DNA του E. coli κωδικοποιεί πρωτεΐνες, μόνο ένα μικρό ποσοστό (1,5%) του DNA των ανθρώπινων κυττάρων κωδικοποιεί πρωτεΐνες.*

Το ανθρώπινο γονιδίωμα κωδικοποιεί μόνο περίπου 20.000–25.000 μεταγραμμένες πρωτεΐνες—μόνο πέντε φορές τον αριθμό των πρωτεϊνών που βρίσκει κανείς στο *E. coli*.

**Πώς μπορούν μόλις 25.000 γονίδια να οδηγούν σε ένα πολυκύτταρο οργανισμό πολύπλοκο όπως τον άνθρωπο;**

Για να κατανοήσουμε αυτήν την πολυπλοκότητα, θα χρειαστεί να διερευνήσουμε περαιτέρω την προέλευση της μοριακής ποικιλομορφίας στο επίπεδο του RNA, των πρωτεϊνών και πιο πέρα.

---

**Εκατομμύρια κομματιών.** Ένα αεροσκάφος Boeing 747–400 είναι κατασκευασμένο από πάνω από 6 εκατομμύρια κομμάτια. Σε αντίθεση, οι άνθρωποι χρειάζονται μόνο περίπου 20.000 διαφορετικά γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν ίσως 100.000 διαφορετικές πρωτεΐνες ή τμήματα αυτών



Figure 1.13 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)



**Δεν μπορείς να κρίνεις ένα κύτταρο από το γονιδίωμά του**

Τα στελέχη του *E. coli* έχουν παρόμοιες δομές αλλά πολύ διαφορετικά γονιδιώματα, ενώ το αντίθετο είναι αληθές για θηλαστικά όπως τα ποντίκια και τους ανθρώπους, οι οποίοι μοιράζονται το 99% των ίδιων γονιδίων.

Όλοι οι άνθρωποι του ίδιου φύλου, ανεξαρτήτως ηλικίας, φυλής ή εθνικής προέλευσης, είναι κατά 99,9% πανομοιότυποι.

---





Figure 1.14 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)



- Η ευρεία παραλλαγή της ανθρώπινης εμφάνισης και ευαισθησίας σε ασθένειες προκύπτει από τις διαφορές στο μόλις 0,1% του ανθρώπινου γονιδιώματος.
  - Η ανάλυση των αλληλουχιών του γονιδιώματος από πολλούς διαφορετικούς ανθρώπους μπορεί να αποκαλύψει γενετικές διαφορές που σχετίζονται με καταστάσεις όπως η νόσος Alzheimer, η οστεοπόρωση (osteoporosis) και ο διαβήτης.
  - Σχεδιασμός νέων φαρμακευτικών μέσων.
-



Τα ανθρώπινα κύτταρα είναι ποικιλόμορφα και εξαιρετικά εξειδικευμένα. Τα νευρικά κύτταρα, τα μυϊκά κύτταρα, τα μακροφάγα (macrophages), τα καλυκοειδή κύτταρα (goblet cells), τα κύτταρα των φωτοδεκτών και τα κύτταρα του λιπώδους ιστού έχουν ευρέως διαφορετικές μορφές και λειτουργίες. Στο γενετικό επίπεδο της αλληλουχίας του DNA όλοι αυτοί οι τύποι κυττάρων είναι 100% όμοιοι.

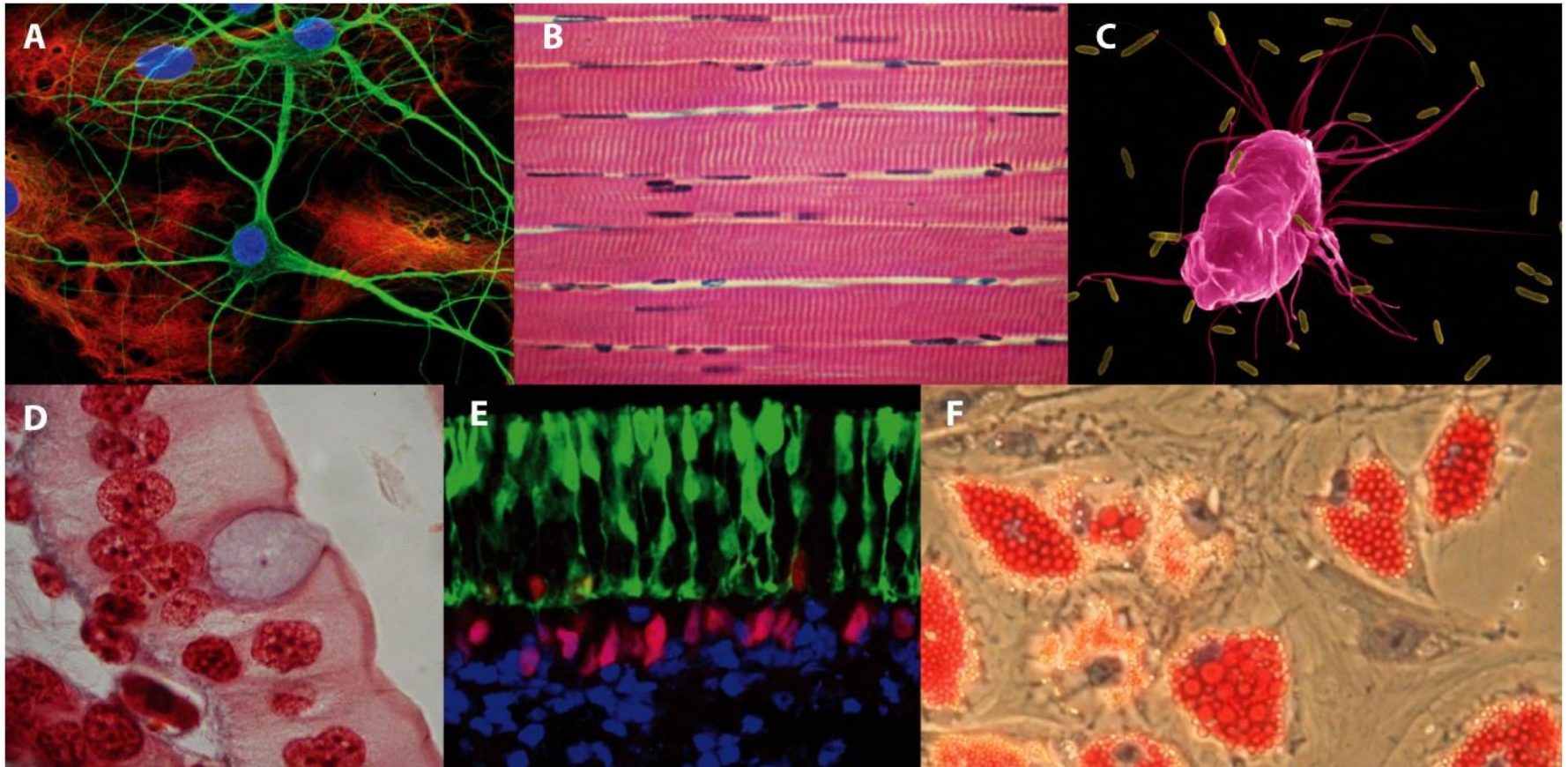


Figure 1.15 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)



## Ο παρατηρούμενος φαινότυπος μας ξεγελά σε σχέση με τον κρυμμένο γονότυπο

*Κάθε γονίδιο ή συνδυασμός γονιδίων, αναφερόμενος ως γονότυπος (**genotype**), οδηγεί σε μια παρατηρήσιμη ομάδα χαρακτηριστικών, που αποκαλείται φαινότυπος (**phenotype**) (όπως το κόκκινο μαλλί ή η αντίσταση σε αντιβιοτικά).*

---

Η αντίσταση στο αντιβιοτικό ερυθρομυκίνη είναι ένας φαινότυπος, αλλά υπάρχουν πολλές γενετικές παραλλαγές που μπορούν να οδηγήσουν στην αντίσταση στην ερυθρομυκίνη.

- Τα βακτήρια με το γονίδιο *mef* διαθέτουν μια πρωτεϊνική αντλία που εξάγει την ερυθρομυκίνη.
  - Τα βακτήρια με τους γονότυπους *ermA*<sup>+</sup> και *ermC*<sup>+</sup> παράγουν ένα ένζυμο που μεθυλιώνει ένα συγκεκριμένο άτομο στο ριβοσωμάτιο, αποτρέποντας την πρόσδεση της ερυθρομυκίνης .
-



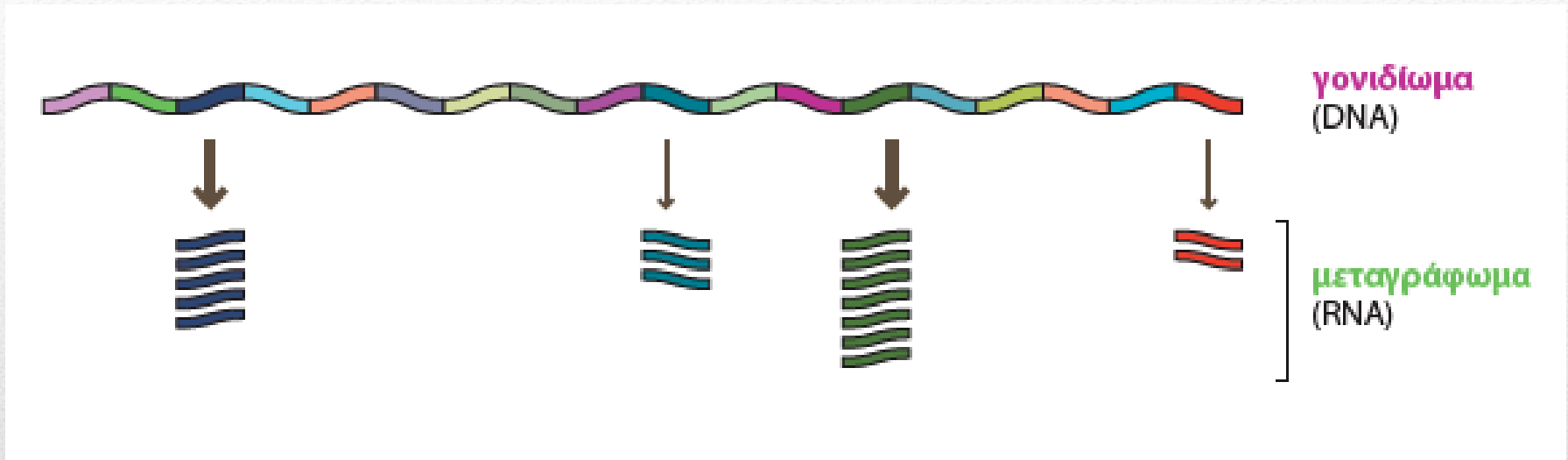
Μια **μετάλλαξη (mutation)** στην αλληλουχία του DNA, σε ένα υπάρχον γονίδιο, μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ερυθρομυκίνη.

- Η μετάλλαξη μιας συγκεκριμένης υπομονάδας του DNA στο γονίδιο που κωδικοποιεί το ριβοσωματικό DNA (για παράδειγμα μια μετάλλαξη που καλείται A2058G) καθιστά επίσης τα βακτήρια ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη.
  - Μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη ριβοσωματική πρωτεΐνη L4 (για παράδειγμα μια μετάλλαξη που καλείται K63E) μπορεί να κάνει ένα βακτήριο ανθεκτικό στην ερυθρομυκίνη.
-

- Ο καρκίνος είναι ένας φαινότυπος των ανθρώπινων κυττάρων που προκύπτει από έναν συνδυασμό γενετικών αλλαγών.
- Ο φαινότυπος του καρκίνου είναι ο επεκτατικός, *μη ελεγχόμενος κυτταρικός πολλαπλασιασμός*. Κάθε καρκινική κυτταρική σειρά συνήθως παρουσιάζει έναν μοναδικό γονότυπο.
- Τα περισσότερα φάρμακα που συνταγογραφούνταν για τη λευχαιμία είχαν ως στόχο τον φαινότυπο της *μη ελεγχόμενης κυτταρικής ανάπτυξης* με την ένθερμη ελπίδα ότι θα σκοτώσουν τον καρκίνο γρηγορότερα από τον ασθενή.
- Νεώτερα αντικαρκινικά φάρμακα στοχεύουν στο να διακρίνουν τα καρκινικά κύτταρα από τα φυσιολογικά στο επίπεδο της γονοτυπικής ποικιλομορφίας, προκαλώντας λιγότερες παρενέργειες.



*Το μεταγράφομα είναι μια συλλογή όλων των μεταγράφων (transcripts) σε ένα κύτταρο*



Μια απλοποιημένη εικόνα του μεταγραφώματος. Η μεταγραφή επιλεγμένων γονιδίων, το καθένα με διαφορετική ταχύτητα, οδηγεί σε μια συλλογή μεταγράφων του RNA που ονομάζεται μεταγράφομα. Τα πραγματικά μεταγραφώματα αποτελούνται από χιλιάδες είδης μεταγράφων του RNA, το καθένα σε ποικίλες ποσότητες.

Το μεταγραφικό προφίλ ενός ανθρώπινου κυττάρου αποτελεί μια άμεση ανάγνωση των ενεργών γονιδίων και έτσι εξαρτάται

- **το είδος του ιστού**
  - **τα θρεπτικά συστατικά**
  - **τα εξωκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια**
  - **τη θερμοκρασία**
-



Η ανάπτυξη στο εργαστήριο ανθρώπινων κυττάρων σε ελαφρώς αυξημένη θερμοκρασία μεταβάλλει εμφανώς το μεταγράφομα, αφού τα κύτταρα αγωνίζονται να προσαρμοστούν στο σοκ της υψηλότερης θερμοκρασίας.

Η κατάσταση αυτή, που καλείται **θερμικό σοκ (heat shock)**, εφοδιάζει τα κύτταρα με νέα εξειδικευμένα mRNA μετάγραφα· επιπλέον, μεταβάλλονται τα επίπεδα των φυσιολογικών mRNA μεταγράφων.

---

## Το μάτισμα του RNA (RNA splicing) ενισχύει την πολυπλοκότητα του μεταγραφώματος

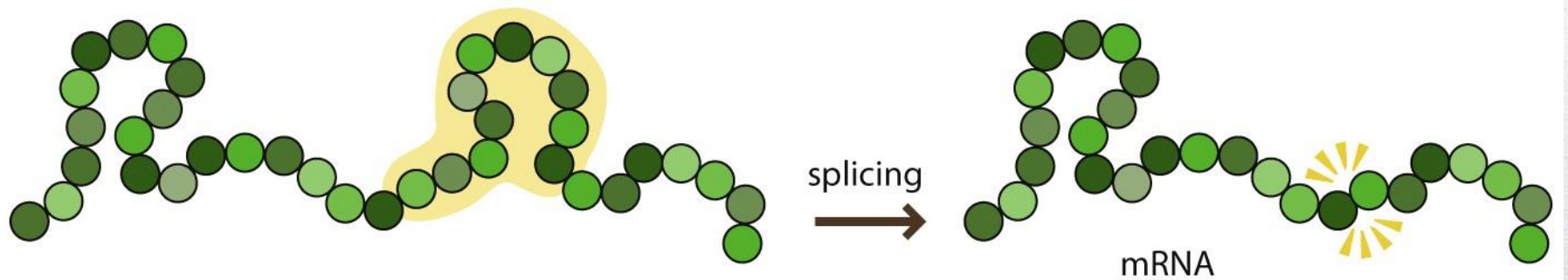


Figure 1.18 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

**Το μάτισμα.** Το μάτισμα σχετίζεται με την απομάκρυνση ενός εσωτερικού τμήματος, επισημασμένο με κίτρινο, από ένα βιοπολυμερές. Στους ανθρώπους, το μάτισμα του RNA οδηγεί σε μόρια mRNA τα οποία δεν μπορούν να προβλεφθούν από τις αρχικές αλληλουχίες των γονιδίων του DNA.

---



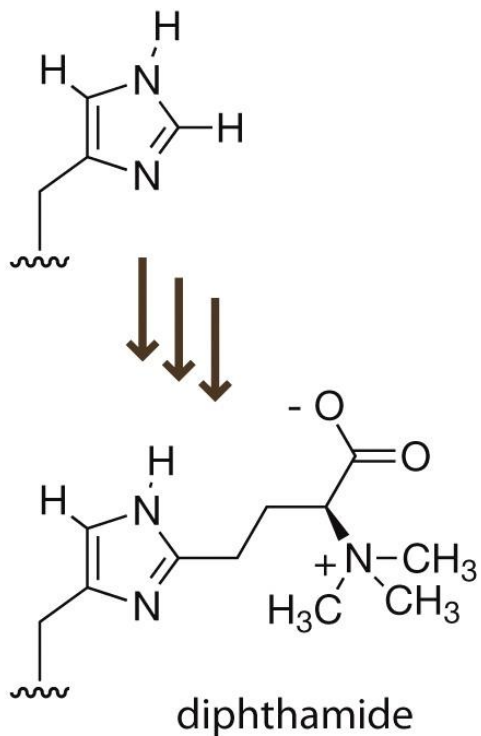
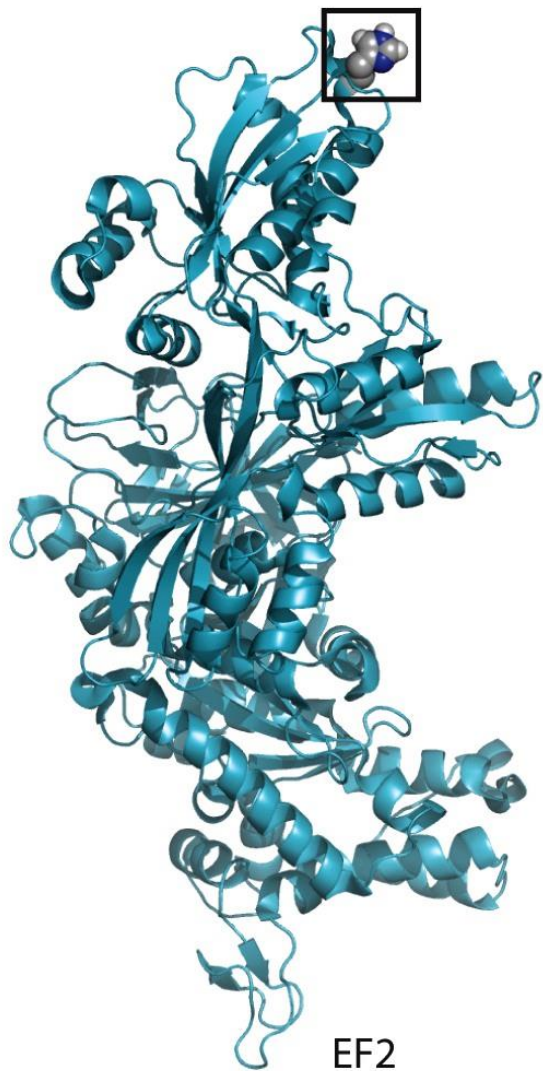
## Η μετα-μεταφραστική τροποποίηση των πρωτεϊνών ενισχύει την ποικιλομορφία του πρωτεώματος

Οι πρωτεΐνες συναρμολογούνται από 20 αμινοξέα.

- ❖ Τα αμινοξέα έχουν ένα πολύ ευρύτερο φάσμα χημικής δραστηριότητας από ότι οι υπομονάδες νουκλεοτιδίων που συνθέτουν το DNA και το RNA.
  - ❖ Οι αναδιπλωμένες πρωτεΐνες επιτελούν το μεγαλύτερο μέρος της δραστηριότητάς τους μέσα στο κύτταρο, συμπεριλαμβανομένων της κατάλυσης συγκεκριμένων αντιδράσεων και του σχηματισμού δομικών υποστηριγμάτων.
  - ❖ Σε αναλογία με το μεταγράψωμα, το **πρωτέωμα (proteome)** είναι το σύνολο όλων των πρωτεϊνών σε ένα κύτταρο, οργανισμό ή σε ένα δείγμα ιστού.
-

- *Απλές μέθοδοι είναι διαθέσιμες για την απομόνωση και τον προσδιορισμό της αλληλουχίας του mRNA και των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν, αλλά είναι ακόμη δύσκολο να προβλεφθεί το πλήρες φάσμα των πρωτεϊνών μέσα σε ένα ανθρώπινο κύτταρο.*
  - Σε αναλογία της ρύθμισης της μεταγραφής των γονιδίων από μεταγραφικούς παράγοντες, *η μετάφραση του mRNA σε πρωτεΐνες ρυθμίζεται από πολλές πρωτεΐνες που ελέγχουν τη μετάφραση.*
-





**Η μετα-μεταφραστική τροποποίηση.** Μια μόνο υπομονάδα αμινοξέος (σε τετράγωνο) στον παράγοντα επιμήκυνσης 2 (EF2) τροποποιείται μετα-μεταφραστικά για να παράγει μια νέα υπομονάδα που καλείται διφθαμίδιο. Ο EF2, με το τροποποιημένο κατάλοιπο διφθαμιδίου, είναι απαραίτητος για την πρωτεϊνική σύνθεση. Το *Corynebacterium diphtheriae* διακόπτει την ανθρώπινη πρωτεϊνοσύνθεση παράγοντας μια τοξίνη που ψάχνει τον EF2 και τροποποιεί χημικά το μοναδικό διφθαμιδικό κατάλοιπο.

## **Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις (post translational modifications)** μετά τη ριβοσωματική μετάφραση

περιλαμβάνουν το κόψιμο, το μάτισμα, τη φωσφορυλίωση, τη γλυκοζυλίωση, την οξειδωση, την προσθήκη μεμβρανικών αγκυρών, τη συγχώνευση με άλλες πρωτεΐνες, την αλκυλίωση, την ακετυλίωση

---



## Πέραν της κατεθυνόμενης από πρότυπα σύνθεσης βιοολιγομερών

Τα ένζυμα καταλύουν τη σύνθεση των τριών τύπων βιοολιγομερών

- των πολυκετιδίων
- των ολιγοσακχαριτών
- των τερπενίων.

Κάθε υπομονάδα προστίθεται από ένα μοναδικό ένζυμο το οποίο δε χρησιμοποιεί άλλα βιοολιγομερή ως εκμαγείο, σε αντίθεση με τον τρόπο που η πολυμεράση του RNA μπορεί να μεταγράψει το DNA ή το ριβοσωμάτιο μπορεί να μεταφράσει το mRNA.

---

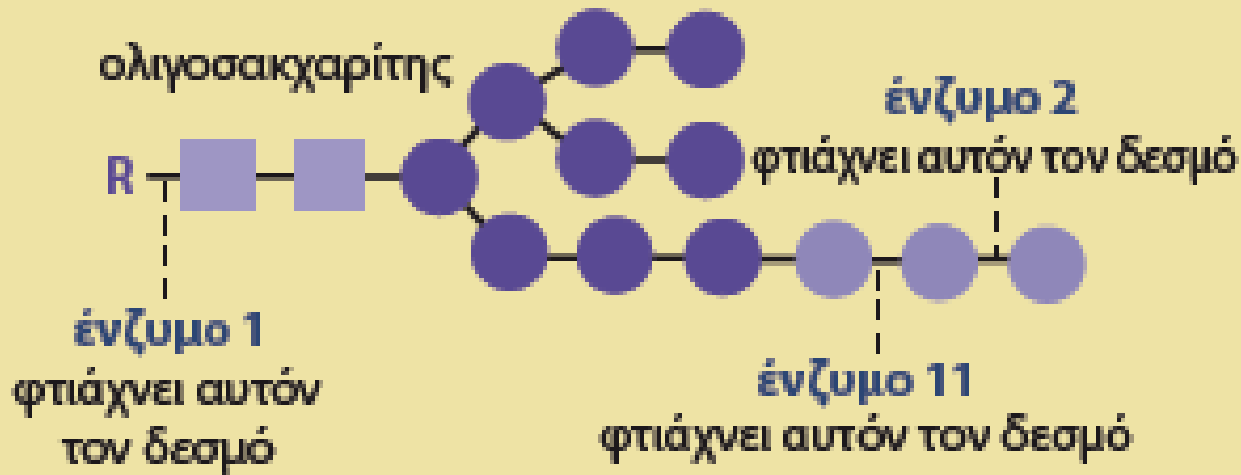
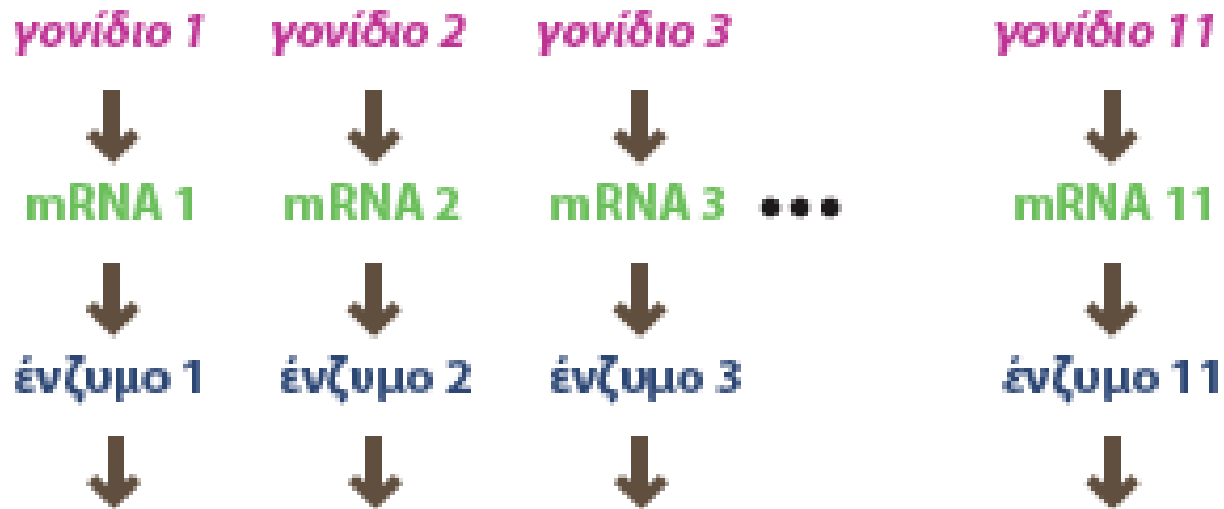
Πολλοί ολιγοσακχαρίτες είναι μη γραμμικοί και/ή διακλαδισμένοι και η αλληλουχία των υπομονάδων δεν μπορεί εύκολα να συσχετισθεί με την αλληλουχία του γραμμικού DNA ή την πρωτεϊνική αλληλουχία.

*Η σύνθεση ενός διακλαδισμένου ολιγοσακχαρίτη με 11 τύπους δεσμών θα μπορούσε να χρειάζεται 11 διαφορετικά ένζυμα, κωδικοποιημένα από 11 διαφορετικά γονίδια*

---



- Τα γονίδια μπορεί να βρίσκονται στο γονιδίωμα με οποιαδήποτε σειρά, ακόμα και αν τα ένζυμα συναρμολογούν της ολιγοσακχαρικές υπομονάδες με μια καθορισμένη σειρά.
  - Τα πολυκετίδια, οι ολιγοσακχαρίτες και τα τερπένια τροποποιούνται περαιτέρω από επιπρόσθετα ένζυμα, αφού οι υπομονάδες έχουν συνδεθεί μεταξύ τους.
  - Τα επιπρόσθετα ένζυμα καταλύουν πολλές αντιδράσεις που καμουφλάρουν τη δομή του αρχικού βιοολιγομερούς, όπως κυκλοποιήσεις, οξειδώσεις, αναγωγές και διασπάσεις.
-



Ο ολιγομερισμός χωρίς ένα εκμαγείο. Οι ολιγοσακχαρίτες κατασκευάζονται από πολλά ένζυμα—ένα για κάθε είδος συνδέοντα δεσμού—χωρίς ένα βιοολιγομερικό εκμαγείο. Η σειρά των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα δε σχετίζεται με τη δομή του τελικού ολιγοσακχαρίτη.





Η συνδυαστική  
συναρμολόγηση των  
γραμμικών  
βιοολιγομερών  
μπορεί να παράγει  
τεράστια  
ποικιλομορφία

Figure 1.21 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

Υπάρχουν δύο σημαντικά στάδια στην εξέλιξη:

- η δημιουργία ενός ποικιλόμορφου πληθυσμού
- η επιλογή του πιο ισχυρού

Όταν τα κύτταρα του *E. coli* εκτίθενται στο αντιβιοτικό σιπροφλοξασίνη, τα βακτήρια ενεργοποιούν μια απόκριση SOS που χαρακτηρίζεται από 10.000 φορές αύξηση στην ταχύτητα των μεταλλάξεων.

Σχεδόν όλα τα προκύπτοντα μεταλλαγμένα βακτήρια είναι λιγότερο ικανά να επιβιώσουν, ακόμα και υπό ιδανικές συνθήκες ανάπτυξης.

Λίγα μεταλλαγμένα βακτήρια— και χρειάζεται μόνο ένα— είναι ανεκτικά στο αντιβιοτικό. Οι ταχύτητες μετάλλαξης υποχωρούν καθώς αυτά τα υγιή, ανθεκτικά βακτήρια αρχίζουν να ακμάζουν και να αναπαράγουν υγιείς αποικίες.

---



Οι ολιγομερικές αρχιτεκτονικές καθιστούν εφικτή τη δημιουργία τεράστιων, ποικιλόμορφων συλλογών μορίων από λίγες αντιδράσεις απλής σύνδεσης και ένα μικρό αριθμό υπομονάδων.

*Με τα 26 γράμματα του Αγγλικού αλφάβητου, κάποιος θα μπορούσε να δημιουργήσει  $26^4$ , ή 456.976, λέξεις τεσσάρων γραμμάτων*

---

# Η συνδυαστική σύνθεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση βιβλιοθηκών DNA

Ολιγομερή του DNA με περισσότερες από 50 υπομονάδες μπορούν να συντεθούν από συσκευές σε κλίμακα των  $50 \text{ nmol} = 3 \times 10^{16}$  μόρια.

Αν πραγματοποιήσετε κάθε στάδιο σύζευξης με ένα ισομοριακό μίγμα και των τεσσάρων υπομονάδων του DNA, θα δημιουργήσετε μια συνδυαστική βιβλιοθήκη μορίων του DNA στην οποία κάθε αλυσίδα έχει το ίδιο μήκος αλλά διαφορετική αλληλουχία.

Η πιθανή ποικιλομορφία μιας αλυσίδας DNA με 50 υπομονάδες είναι 450 ή περίπου 1030 μόρια. Εάν με κάποιο τρόπο παρασκευάζατε όλα τα πιθανά 50-μερή, αυτά θα ζύγιζαν συνολικά περισσότερο από 25.000 κιλोटόνους.

Η αυτοματοποιημένη σύνθεση του DNA καθιστά εύκολη τη συναρμολόγηση συνδυαστικών βιβλιοθηκών του DNA

Εάν έχετε μια βιβλιοθήκη DNA, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε μια πολυμεράση RNA για να δημιουργήσετε μια συμπληρωματική βιβλιοθήκη RNA.

Η βιβλιοθήκη RNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μήτρα για τη ριβοσωματική μετάφραση για να δημιουργηθεί μια πρωτεϊνική βιβλιοθήκη.

---



# Η αρθρωτή αρχιτεκτονική δανείζει τον εαυτό της στη σύνθεση μη φυσικών χημικών βιβλιοθηκών

Η Οργανική σύνθεση μπορεί να οδηγήσει σε πεπτοειδή (peptoids).

Μέχρι και 8000 διαφορετικά τριμερή πεπτοειδή μπορούν να δημιουργηθούν από 20 διαφορετικές υπομονάδες μέσω της επαναλαμβανόμενης εφαρμογής μιας μοναχά αποτελεσματικής διαδικασίας σχηματισμού δεσμού

---

**Συνθετικά πεπτοειδικά ολιγομερή.** Ένας αναστολέας της κυτταρικής αυτοκτονίας αναγνωρίστηκε από μια συνδυαστική βιβλιοθήκη 5120 συνθετικών πεπτοειδών· οι μεμονωμένες πεπτοειδικές υπομονάδες είναι φωτισμένες. Η ένωση προσδέεται εκλεκτικά στην πρωτεΐνη Araf-1. Μια εκδοχή του αναστολέα ικανή να διαπεράσει τις μεμβράνες ήταν δραστική έναντι των λεμφωματικών κυττάρων U937.

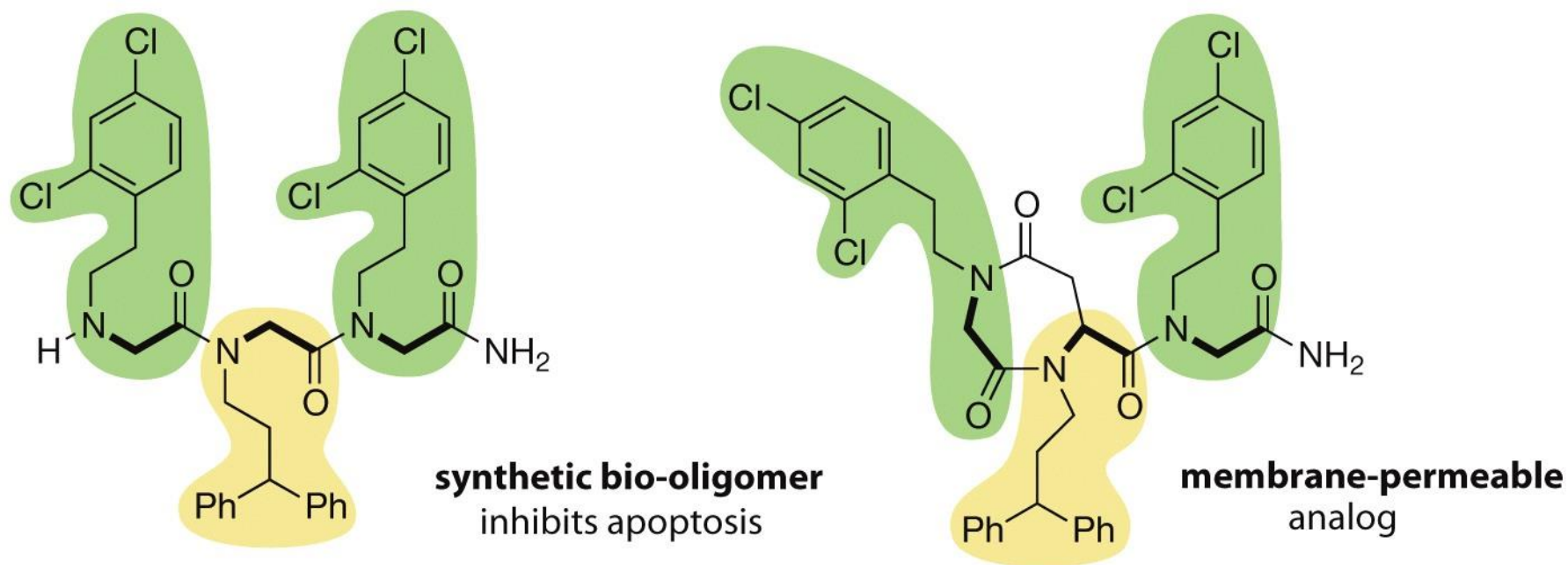


Figure 1.22 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)



Συνδυαστική σύνθεση μη ολιγομερικών μικρών μορίων. Η παράλληλη σύνθεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία ποικιλόμορφων βιβλιοθηκών 1,4-βενζοδιαζεπινών, οι οποίες έχουν όλες δομικά χαρακτηριστικά φαρμάκων—δηλαδή, μικρή μοριακή μάζα, ικανότητα διαπέρασης μεμβρανών

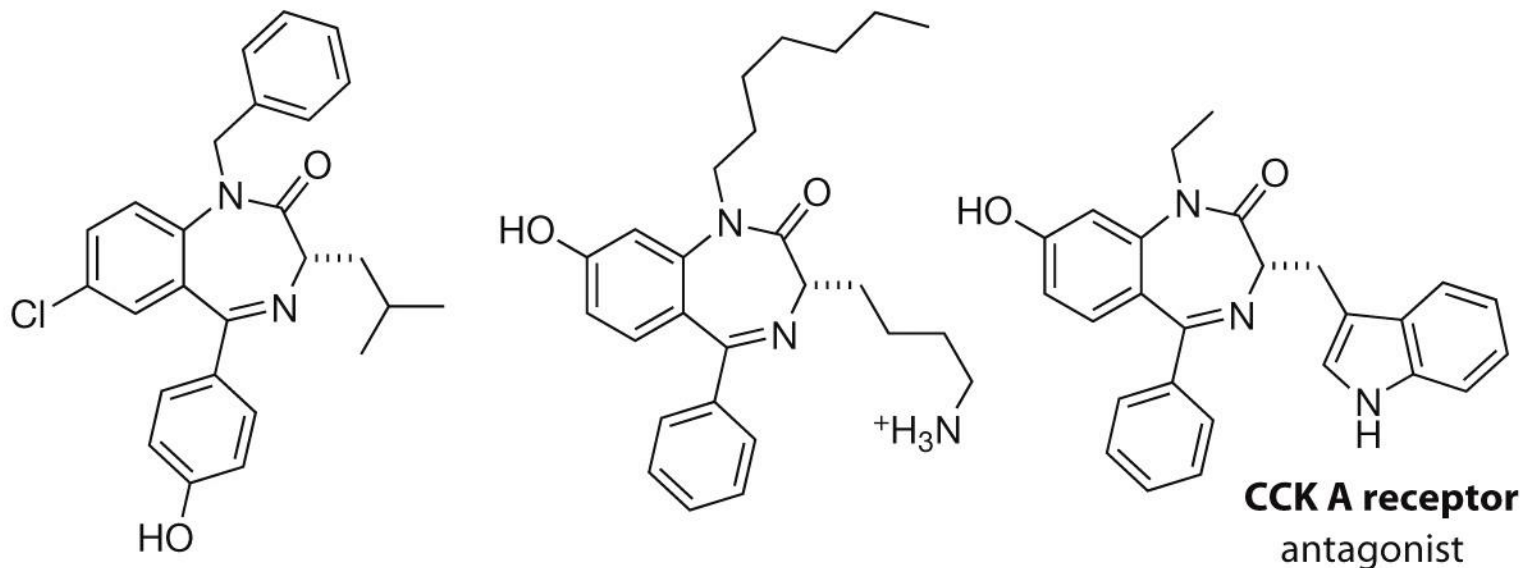
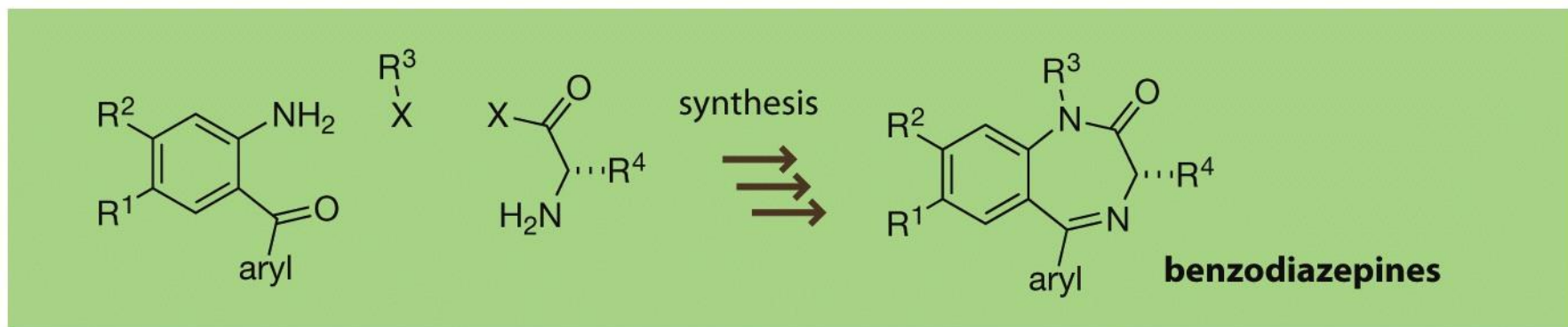


Figure 1.23 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

# Το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιεί τη συνδυαστική βιοσύνθεση

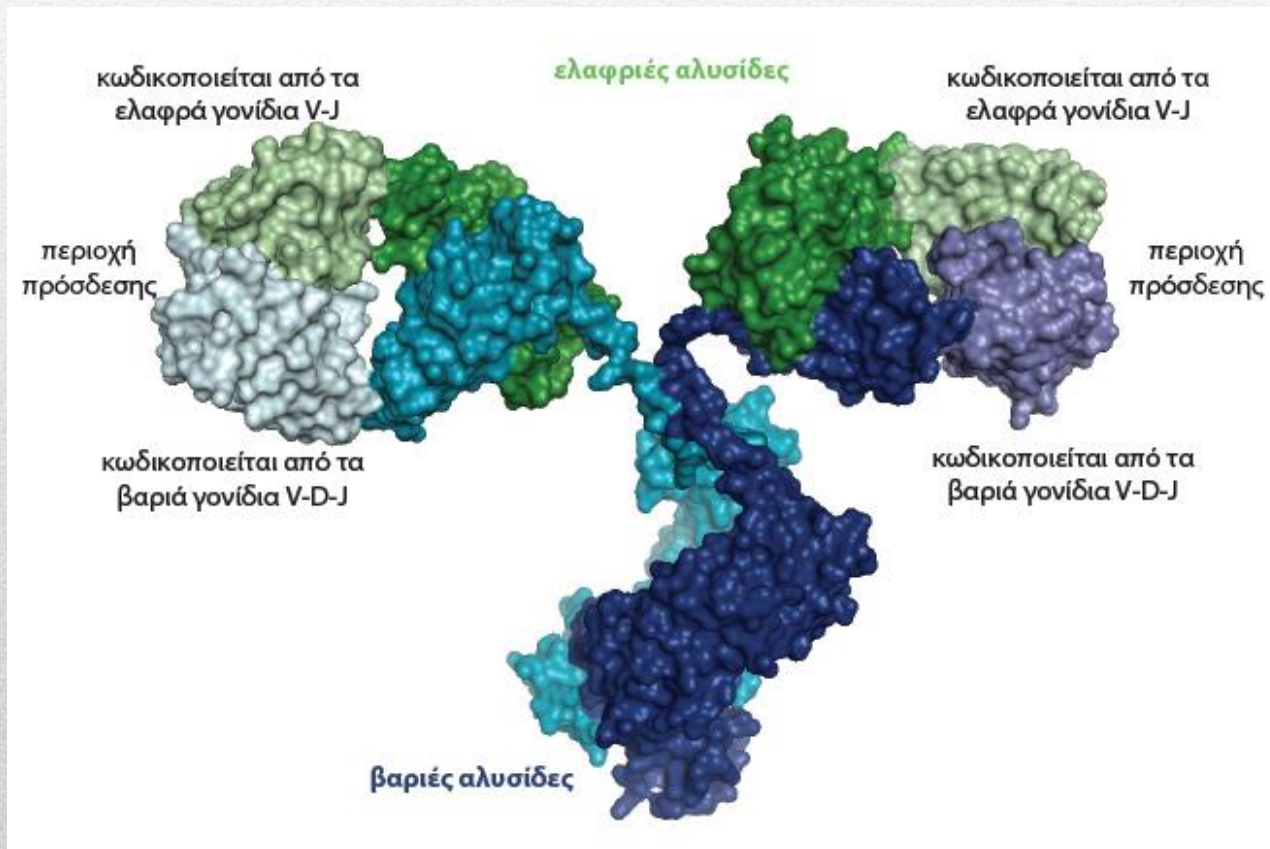
Το ανοσοποιητικό σας σύστημα συνθέτει συνδυαστικές βιβλιοθήκες **αντισωματικών (antibody)** πρωτεϊνών.

Επιτρέπει στο σώμα να δημιουργήσει βιβλιοθήκες από διαφορετικά Β λεμφοκύτταρα (B lymphocytes), έτοιμα να αποκρούσουν ένα ευρύ φάσμα λοιμώξεων. Όταν ένας ιός γρίπης συνδέεται σε ένα αντίσωμα που βρίσκεται προσδεμένο στην επιφάνεια ενός Β λεμφοκυττάρου, η σύνδεση ενεργοποιεί τα γονίδια του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Όπως τα Β λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται, δημιουργούν περισσότερες παραλλαγές του αντισωματικού γονιδίου, μερικές των οποίων προσδένονται στους ιούς ισχυρότερα και μερικές ασθενέστερα.

---



**Μια τυπική ανοσοσφαιρική πρωτεΐνη.** Αυτό το αντίσωμα είναι φτιαγμένο από δύο ελαφριές αλυσίδες (πράσινες) και δύο βαριές αλυσίδες (γαλάζιες). Οι ποικίλες περιοχές του αντισώματος, που κωδικοποιούνται από τις V-J και V-D-J γενετικές μονάδες, περιέχουν τις περιοχές πρόσδεσης που αναγνωρίζουν τις ξένες πρωτεΐνες.



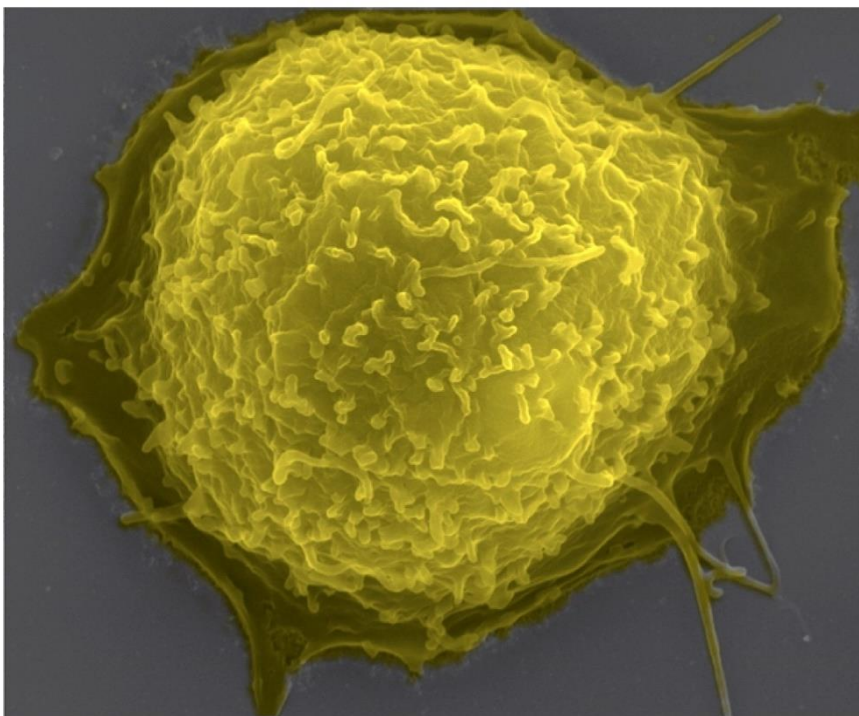


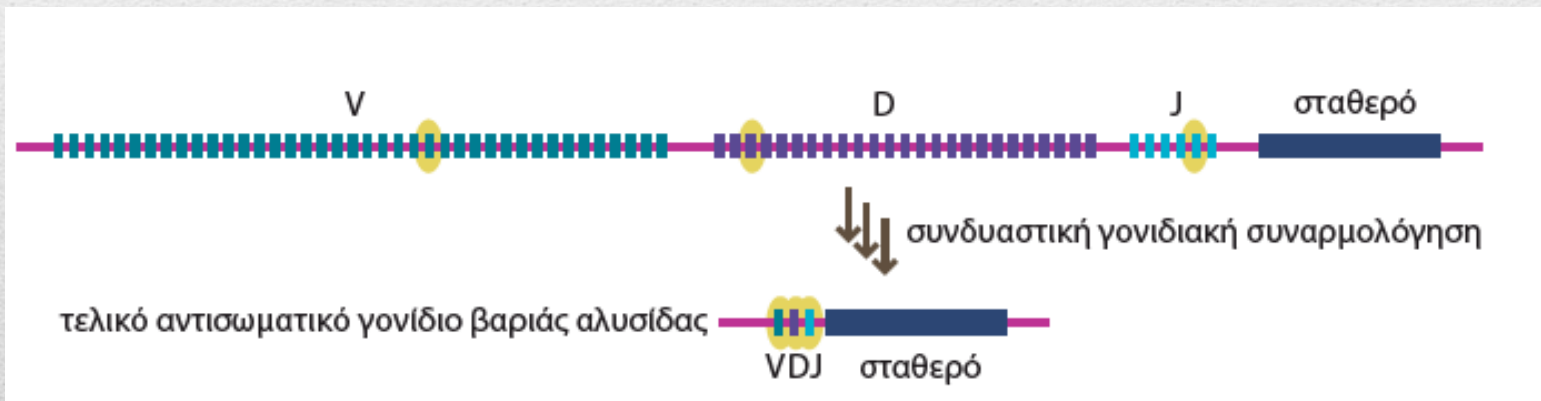
Figure 1.25 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

Εργαστάσιο αντισωμάτων. Η επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων είναι διάστικτη με αντισώματα (πολύ μικρά για να τα δείτε) που λειτουργούν ως υποδοχείς ξένων μορίων.

---



**Συνδυαστική αντισωματική συναρμολόγηση γονιδίου.** Η συνδυαστική συναρμολόγηση των γονιδιακών μονάδων V, D και J με μια σταθερή γονιδιακή μονάδα δημιουργεί ένα τελικό αντισωματικό γονίδιο βαριάς αλυσίδας.

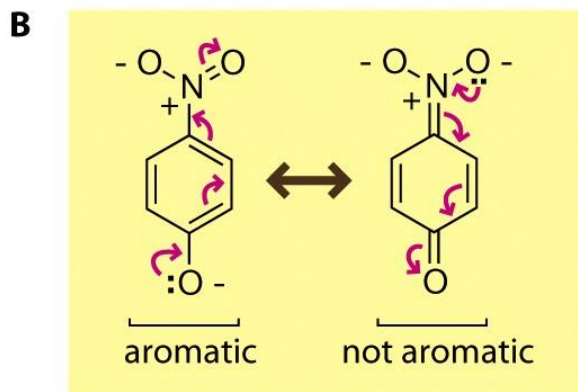
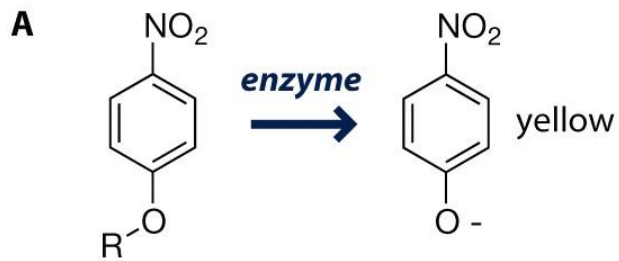


# ΜΕΡΙΚΑ ΚΟΙΝΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

## **Τα χρωμοφόρα αποκαλύπτουν αόρατα μόρια**

- Τα περισσότερα βιολογικά μόρια είναι άχρωμα και έτσι είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν ή να εντοπιστούν με τη μικροσκοπία φωτός
-





Μια απλή χρωματική δοκιμασία. (A) Ένα χρωματομετρικό υπόστρωμα απελευθερώνει το κίτρινο p-νιτροφαινολικό ανιόν, αποκαλύπτοντας την παρουσία του ενζύμου α-γαλακτοσιδάση (α-galactosidase). (B) Η ένταση του p-νιτροφαινολικού ανιόντος αποδίδεται στον ανταγωνισμό μεταξύ του απεντοπισμού φορτίου και της αρωματικότητας.

Figure 1.27 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

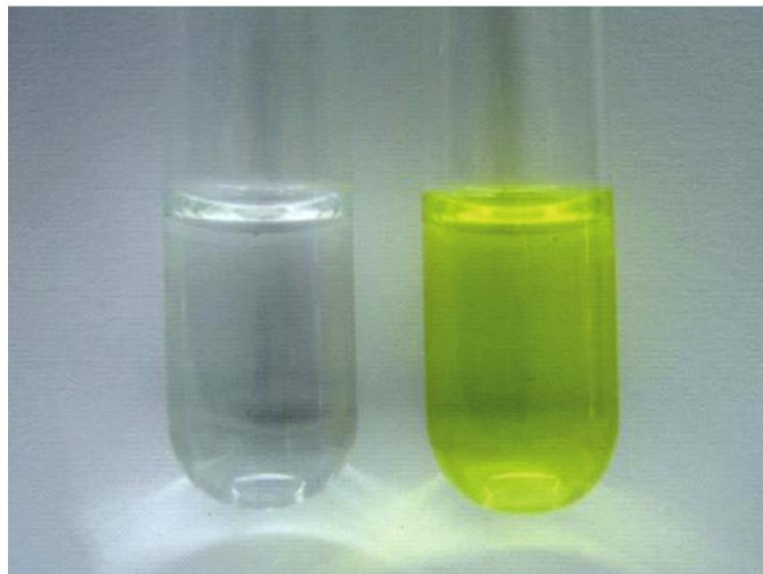
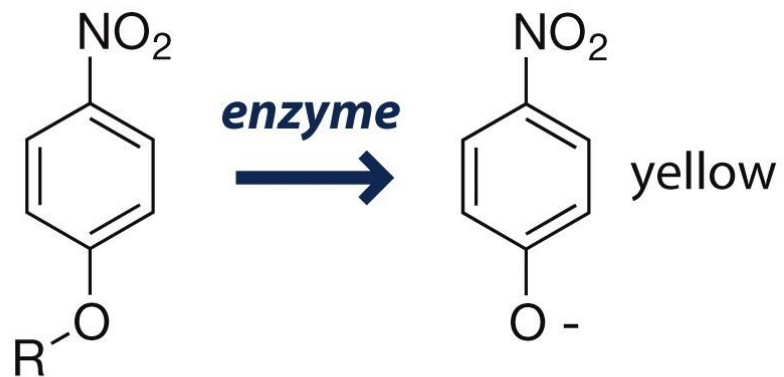


Figure 1.27a Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)



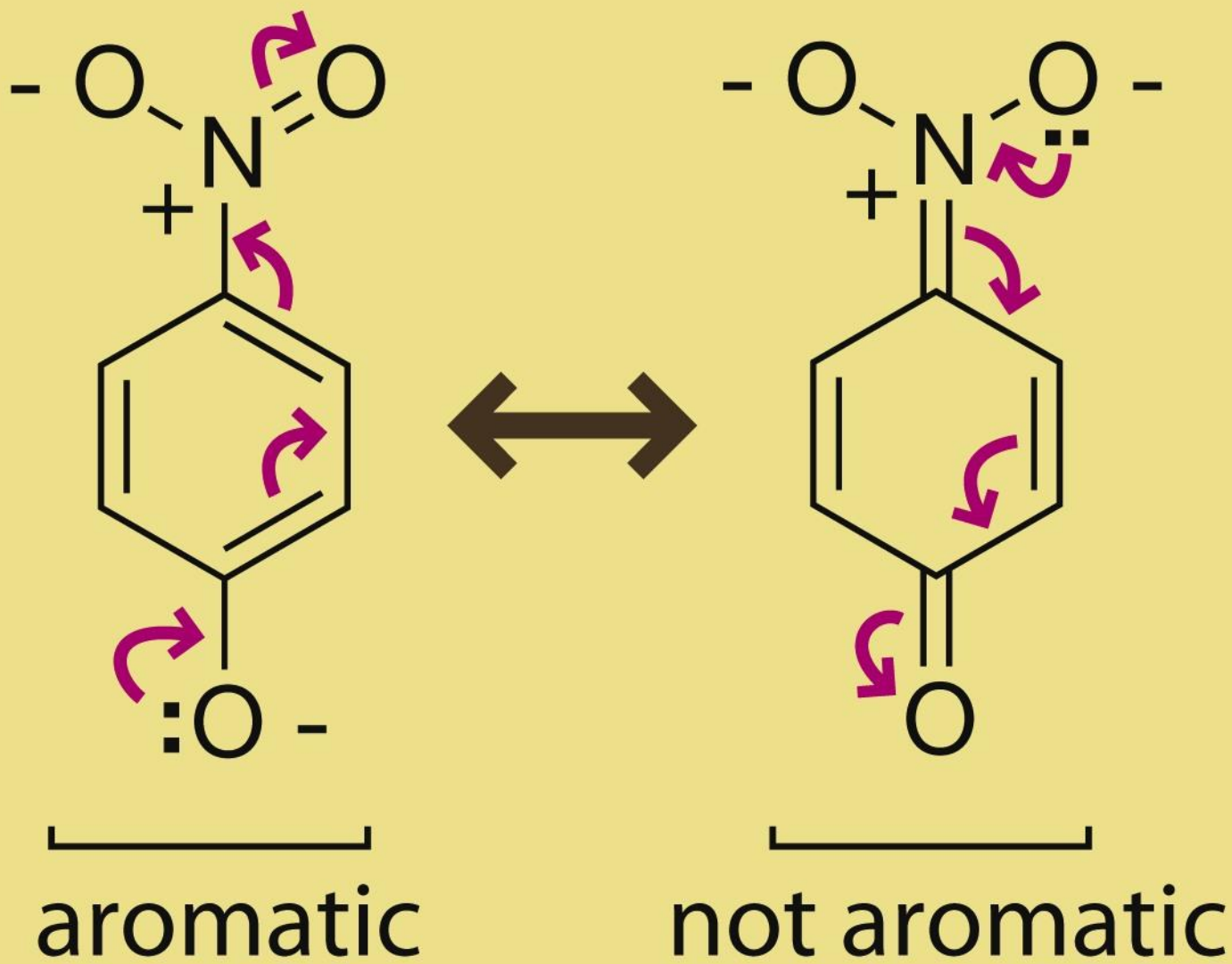


Figure 1.27b Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

Λαμπερά μόρια. (A) Κοινά φθορισμοφόρα χρησιμοποιούνται σε βιολογικές αναλύσεις και στη μικροσκοπία φθορισμού. (B) Ένα πνευμονικό κύτταρο σαλαμάνδρας υφίσταται μίτωση (mitosis) μετά τη χρώση με φθορισμο-επισημασμένα αντισώματα.

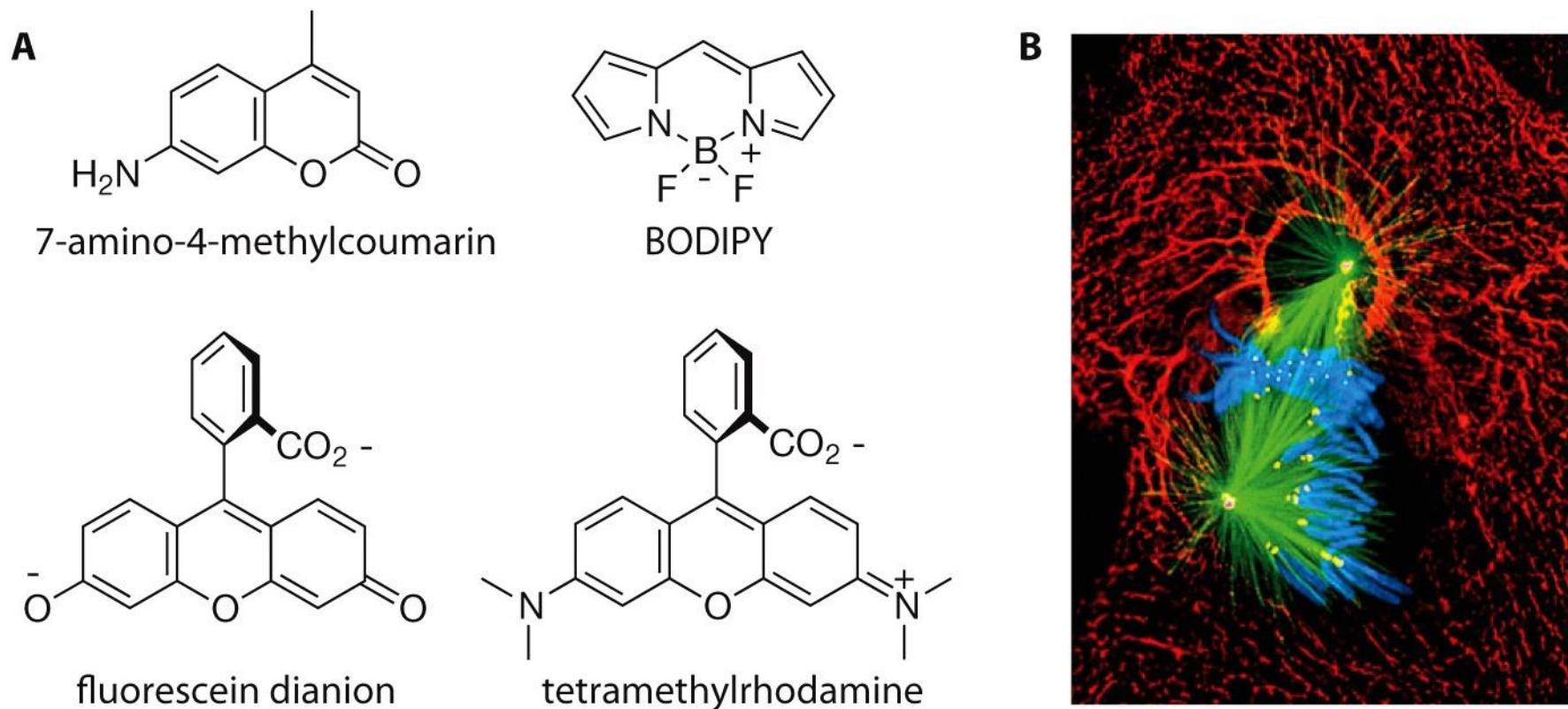
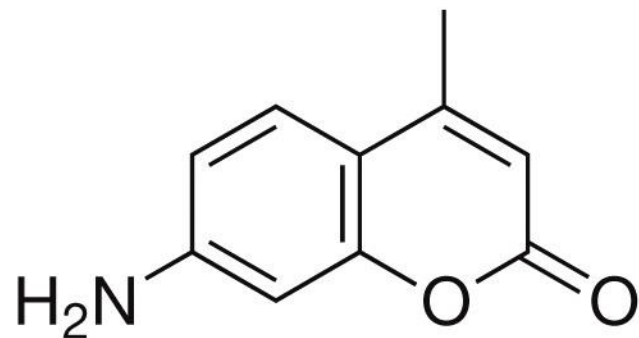
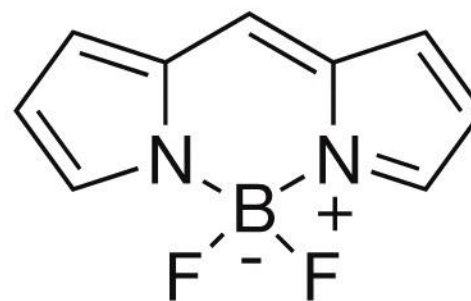


Figure 1.28 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

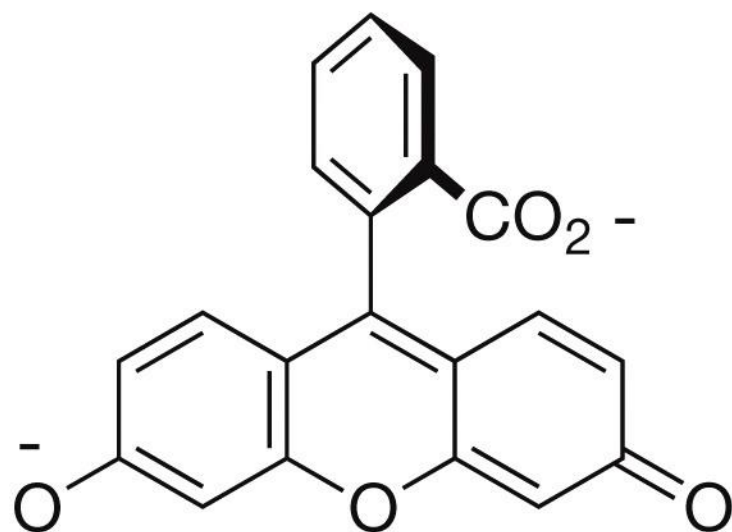




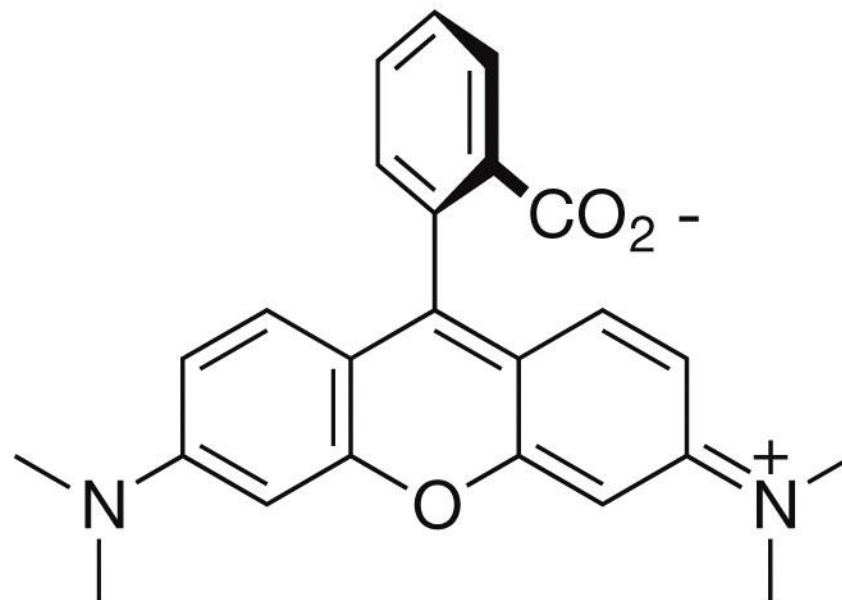
7-amino-4-methylcoumarin



BODIPY



fluorescein dianion



tetramethylrhodamine

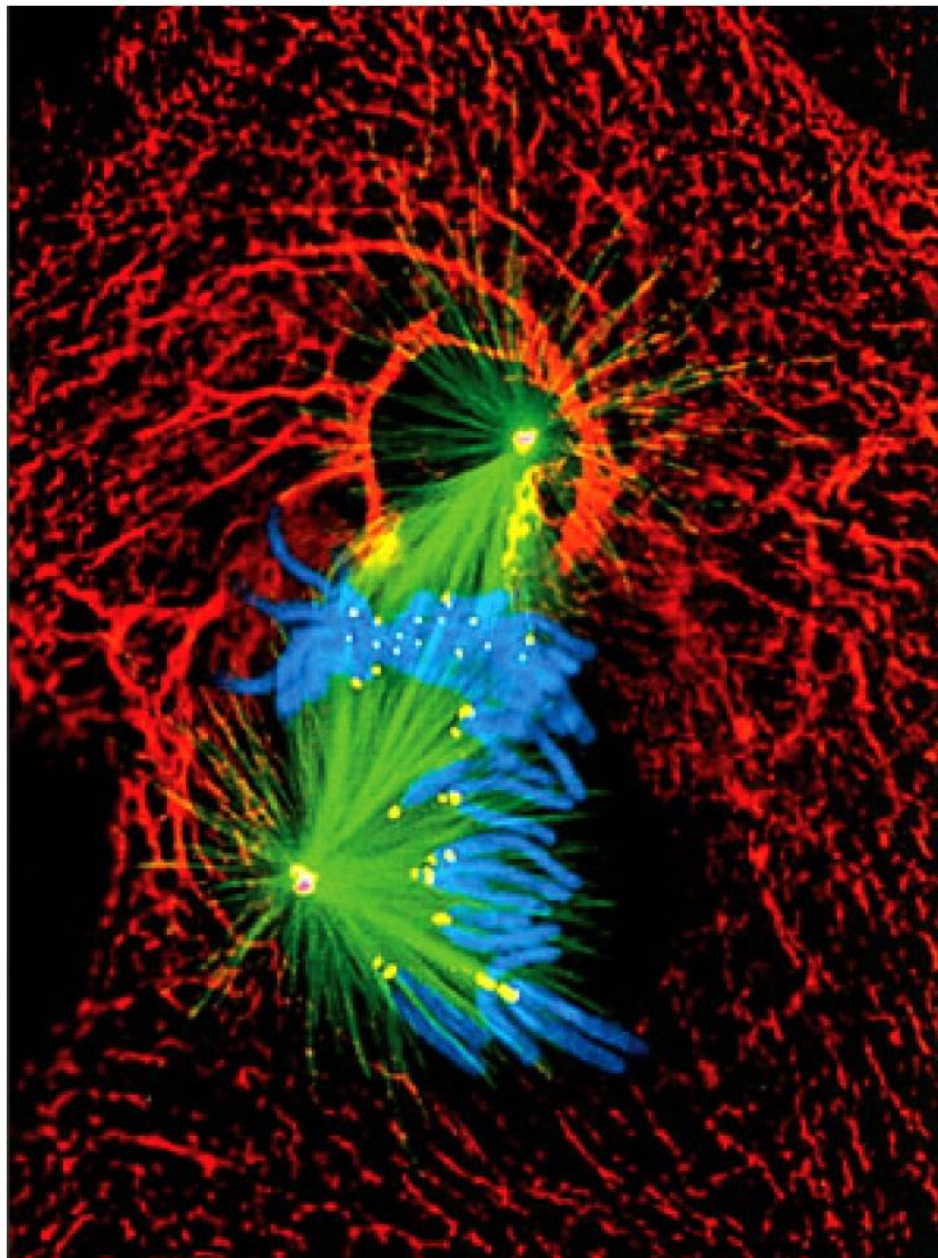


Figure 1.28b Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)



## Οι αναλύσεις συνδέουν τις μοριακές οντότητες με εύκολα παρατηρήσιμα φαινόμενα

- Οι χημικοί χρησιμοποιούν φασματοσκοπικές τεχνικές (όπως οι φασματοσκοπίες NMR, IR και UV-vis) ή τη φασματομετρία μαζών για να προσδιορίσουν τη δομή των καθαρών μορίων και στη συνέχεια εφαρμόζουν αναλύσεις για να προσδιορίσουν τη συγκέντρωση μέσα σε μίγματα—μερικές αναλύσεις βασίζονται επίσης στη φασματοσκοπία.
  - Η εκλεκτική ανίχνευση μορίων σε βιολογικά δείγματα είναι δύσκολη αφού τα βιολογικά μόρια *σπάνια* έχουν μοναδικά χρωμοφόρα· επίσης υπάρχουν σε μικρές ποσότητες και σε μίγματα με χημικά ομόλογες ενώσεις.
-

Παράλληλες αναλύσεις. Οι πολυκάναλες μικροπιπέτες μπορούν να διαμοιράσουν υγρό σε πολλαπλά κελιά μιας μικροπλάκας 96 κελιών με υψηλή ακρίβεια. Κάθε κελί λειτουργεί ως ένα δοχείο αντίδρασης και ως μια κυψελίδα. Η απορρόφηση του διαλύματος σε καθένα και σε όλα τα κελιά μπορεί να διαβαστεί σε δευτερόλεπτα με μια συσκευή ανάγνωσης μικροπλακών.

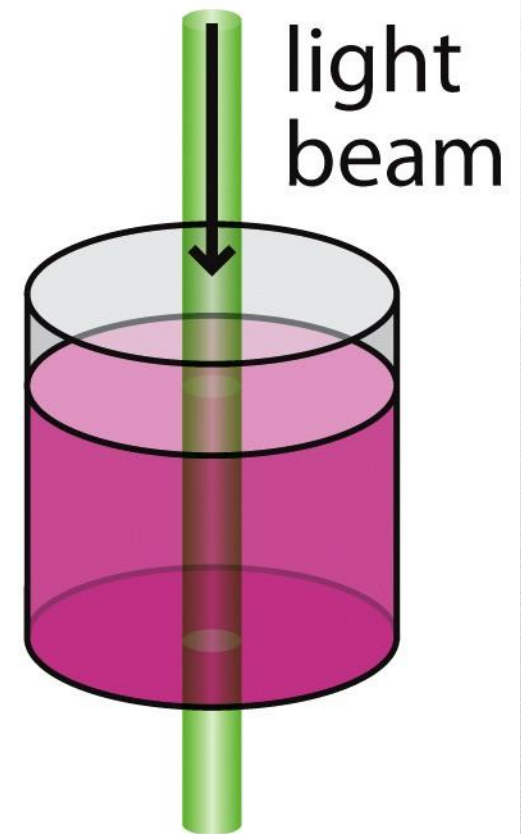
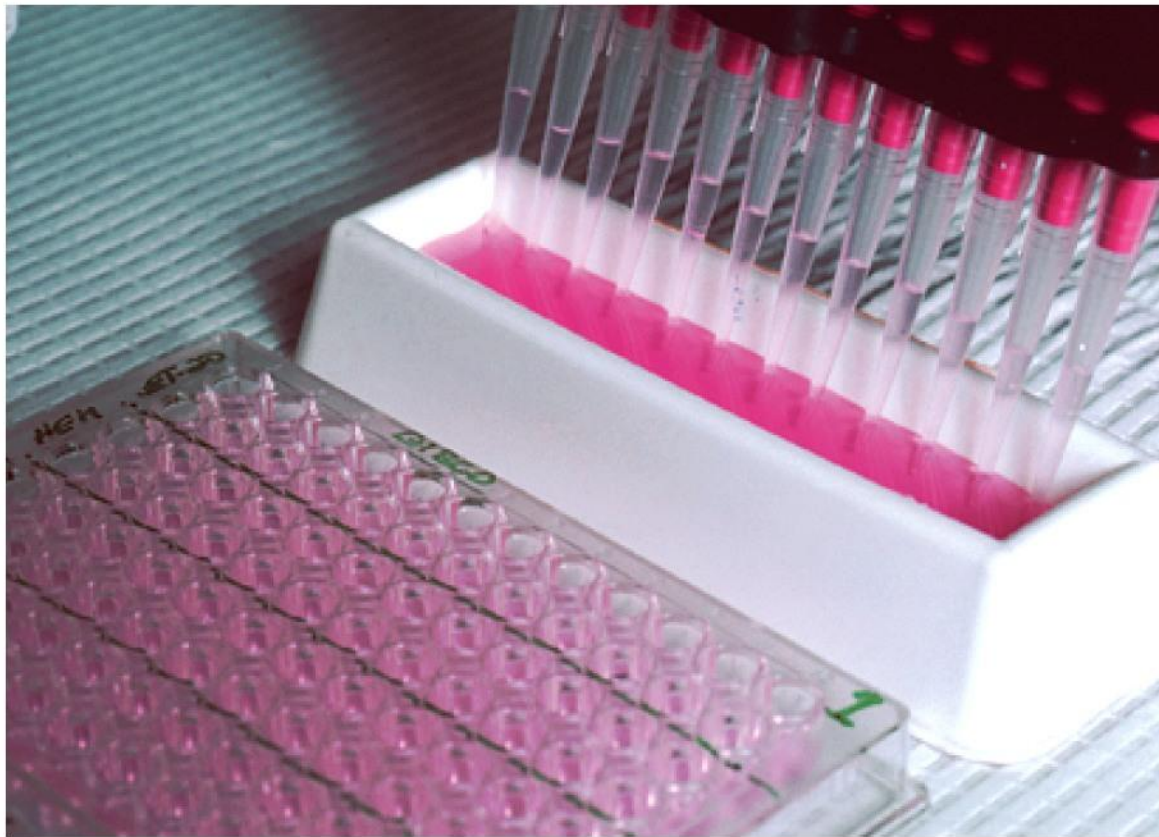


Figure 1.29 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)



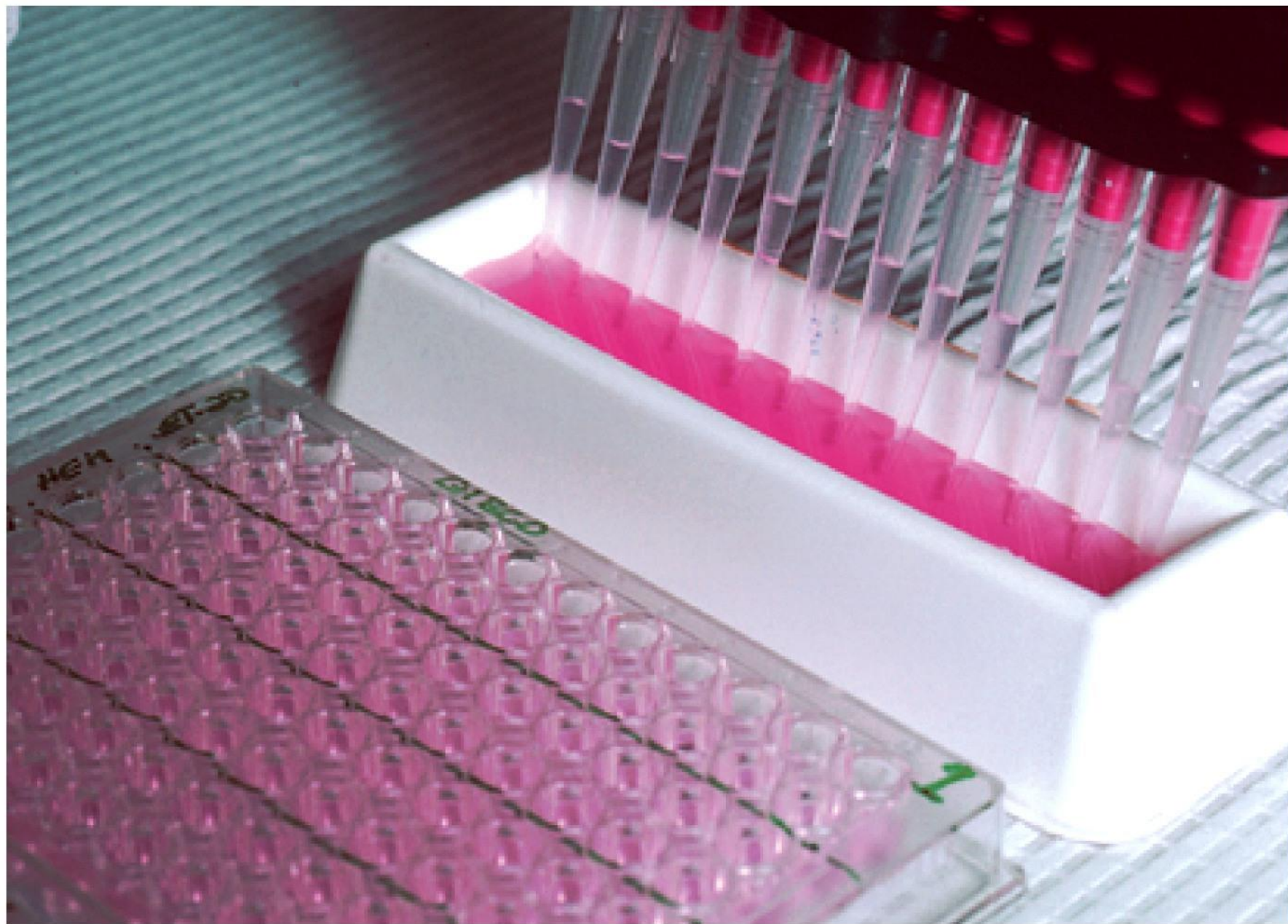


Figure 1.29 (part 1 of 2) Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

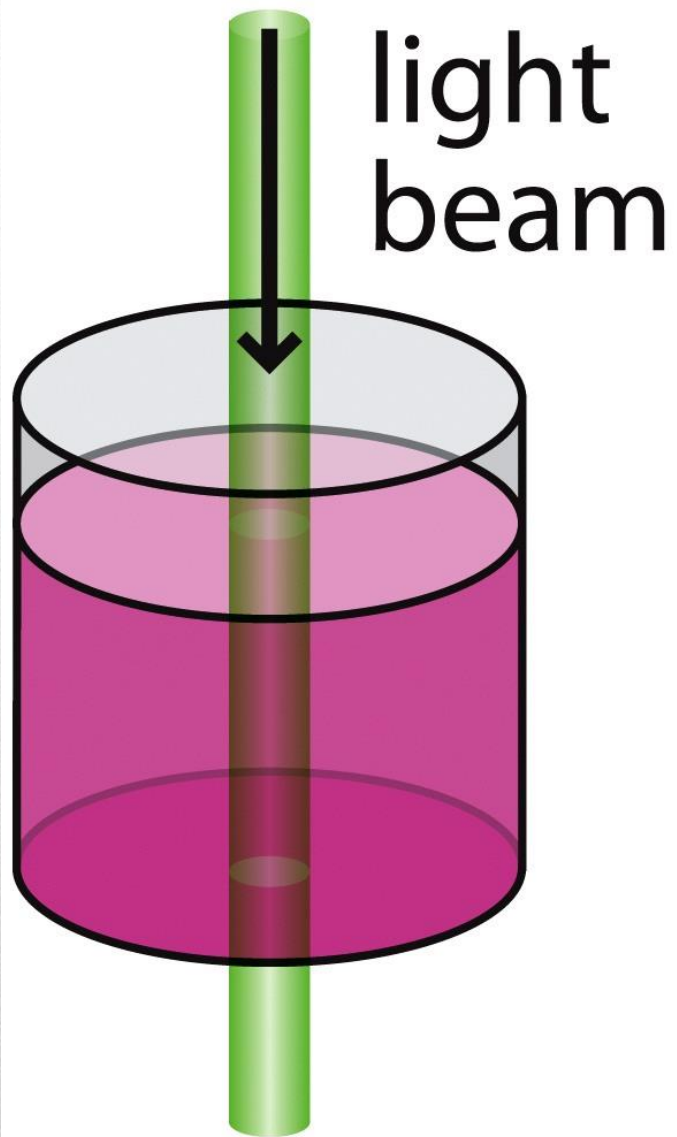


Figure 1.29 (part 2 of 2) Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)



## Ισχυροί μικροβιολογικοί έλεγχοι αποκαλύπτουν ενδιαφέροντα χημικά φαινόμενα

Ο έλεγχος ενός δισεκατομμυρίου ενώσεων σε μικροπλάκες 384 κελιών θα απαιτούσε πλάκες αρκετές για να καλυφθούν τέσσερα γήπεδα ποδοσφαίρου. Η εξέταση συλλογών υψηλής ποικιλομορφίας απαιτεί παράλληλες αναλύσεις σε μικρού μεγέθους κλίμακα. Τα κύτταρα είναι σχεδόν ιδανικά για εργασία σε μικρή κλίμακα επειδή ένα μόνο μικροσκοπικό κύτταρο μπορεί να πολλαπλασιαστεί για να παράγει μεγάλο αριθμό ταυτόσημων κλώνων, αρκετών για να προσδιορισθούν οι δομές των μορίων που περιέχουν.

---

## Ισχυρή αυξοτροφική επιλογή.

(A) Τα *fes*– *E. coli* δε δημιουργούν αποικίες (σκιασμένες θέσεις), διότι στερούνται την ικανότητα να μεταβολίσουν τον σίδηρο. (B) Όταν κάθε μέλος του βακτηριακού πληθυσμού *fes*– εκφράζει μια διαφορετική πρωτεΐνη δοκιμής (από 1,5 εκατομμύρια παραλλαγές), μερικά από τα βακτήρια ακμάζουν και δημιουργούν αποικίες

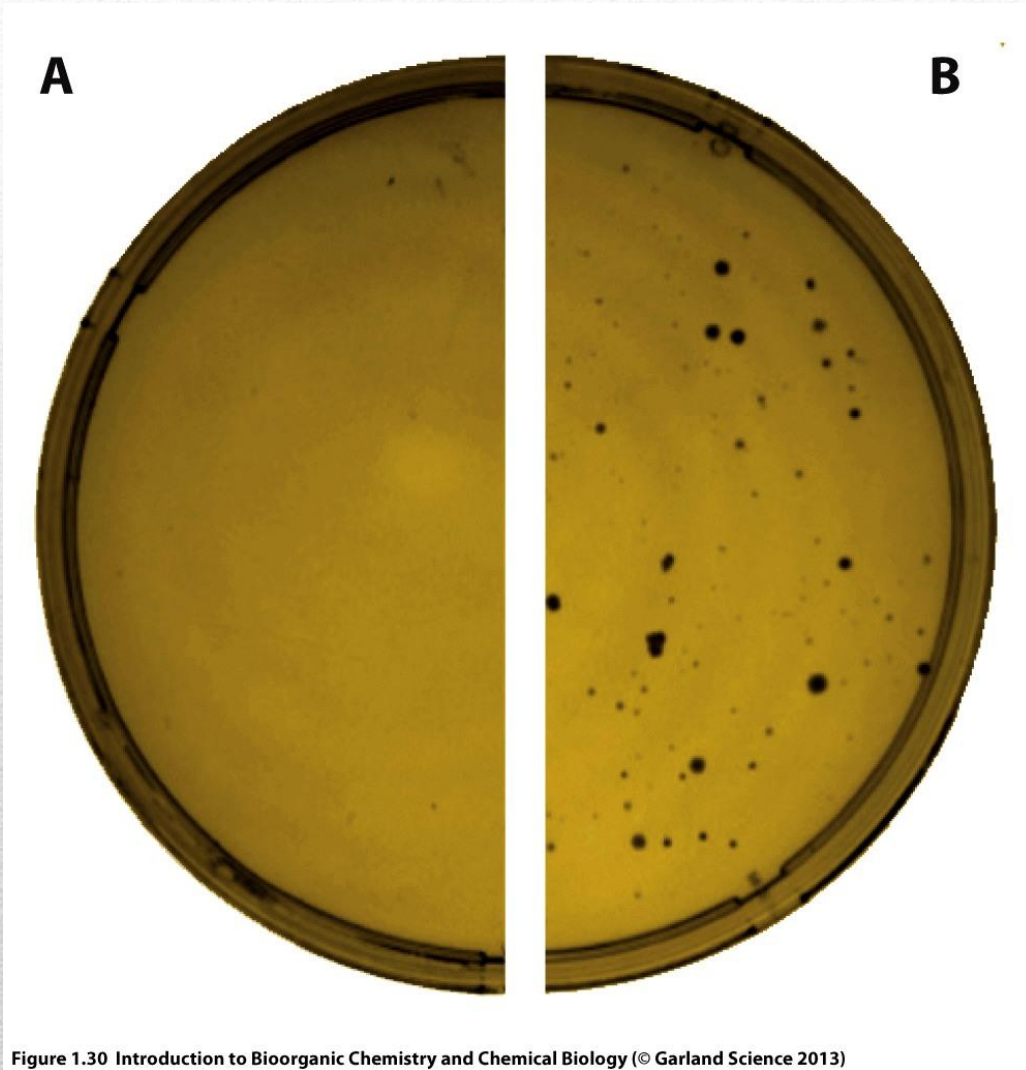
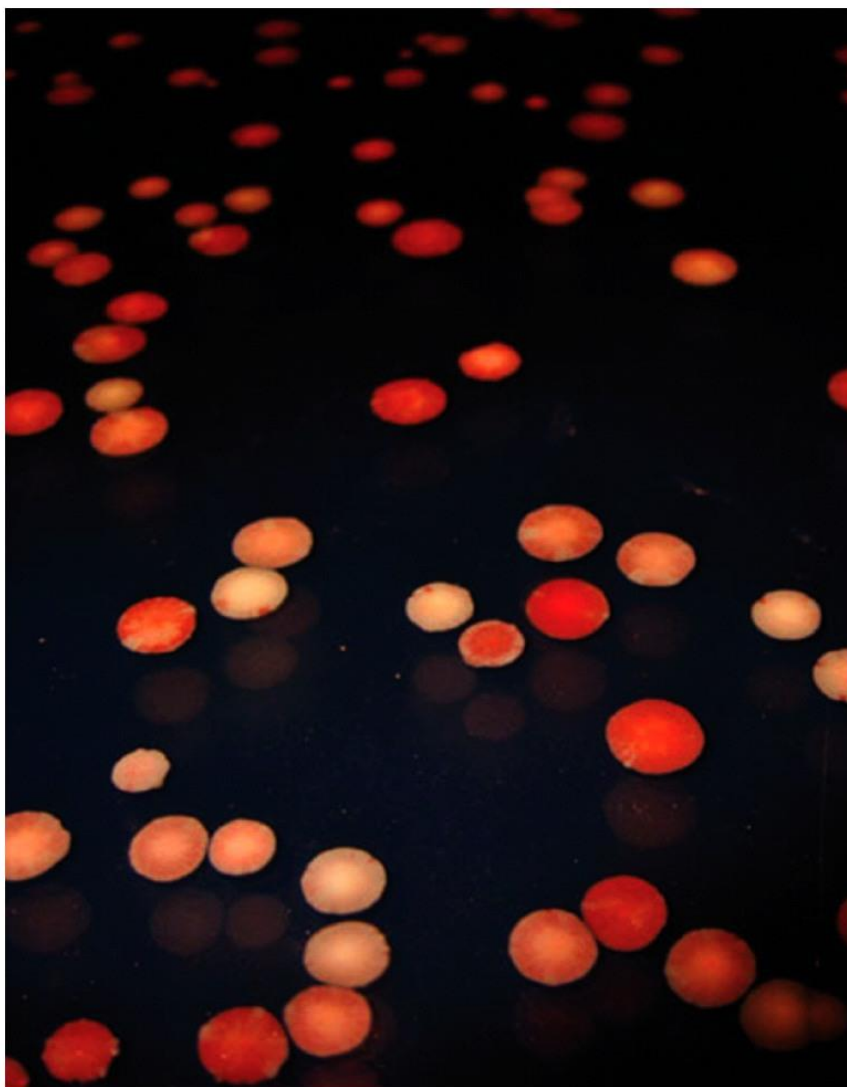


Figure 1.30 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)





**Ελέγχοντας αποικίες.**  
Τα βακτήρια ελέγχονται  
εύκολα για την  
παραγωγή  
λυκοπένιου, μια  
οργανική χρωστική που  
βρίσκεται  
στις τομάτες, απλά  
παρατηρώντας το  
χρώμα των  
βακτηριακών αποικιών

Figure 1.31 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

## Οι ιοί διανέμουν τα γονίδια αποτελεσματικά

Οι ιοί (viruses) είναι μικρά πακέτα γενετικού υλικού ΠΟΥ ΕΚΜΕΤΑΛΛΕΥΟΝΤΑΙ εξοπλισμό ενός κυττάρου για να δημιουργήσουν περισσότερα αντίγραφα του εαυτού τους.

Μερικοί περιέχουν DNA· άλλοι περιέχουν RNA. Συνήθως είναι εξαιρετικά εξειδικευμένοι για ένα είδος κυττάρου. Για παράδειγμα, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας στοχεύει μόνο ένα τύπο T λεμφοκυττάρων στο ανθρώπινο σώμα.

---



Παρόλη την κακή τους φήμη, οι ιοί διαθέτουν αρκετές σημαντικές ιδιότητες που τους καθιστούν χρήσιμους στη μοριακή βιολογία.

- εισάγουν αποτελεσματικά το γενετικό υλικό στα κύτταρα
  - κωδικοποιούν ένζυμα που είναι καλύτερα μεταφρασμένα, που αναδιπλώνονται αποτελεσματικότερα και που καταλύουν καλύτερα από ότι τα ένζυμα των κυττάρων ξενιστών. Τα ιικά ένζυμα πρέπει να είναι ανώτερα ώστε να μπορεί ο ιός να καταλάβει το κύτταρο.
  - Μερικοί ιοί είναι αρκετά μικροί και απλοί για μας ώστε μπορούμε να φτιάξουμε ένα μοντέλο με όλα τα άτομα που βρίσκονται μέσα τους. Κανένα ζωντανό κύτταρο δεν έχει αυτό το επίπεδο απλότητας.
-

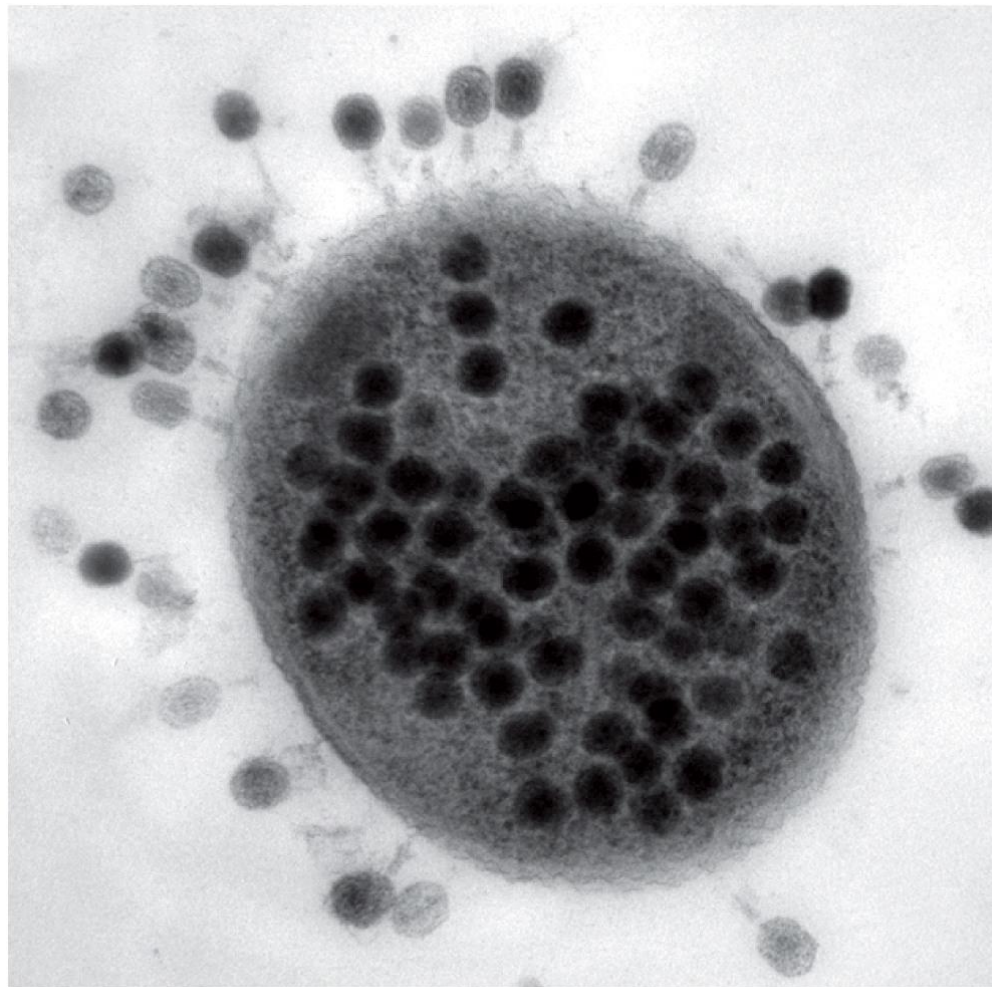


Figure 1.32 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

**Διαμόλυνση.** Αυτή η ηλεκτρονική μικρογραφία σάρωσης των T βακτηριοφάγων επιτιθέμενων σε *E. coli* αποκαλύπτει τα σχετικά μεγέθη του βακτηρίου και του ιού. Χρειάζεται μόνο ένας φάγος για να μετατρέψει το βακτήριο σε εργοστάσιο του ιού.



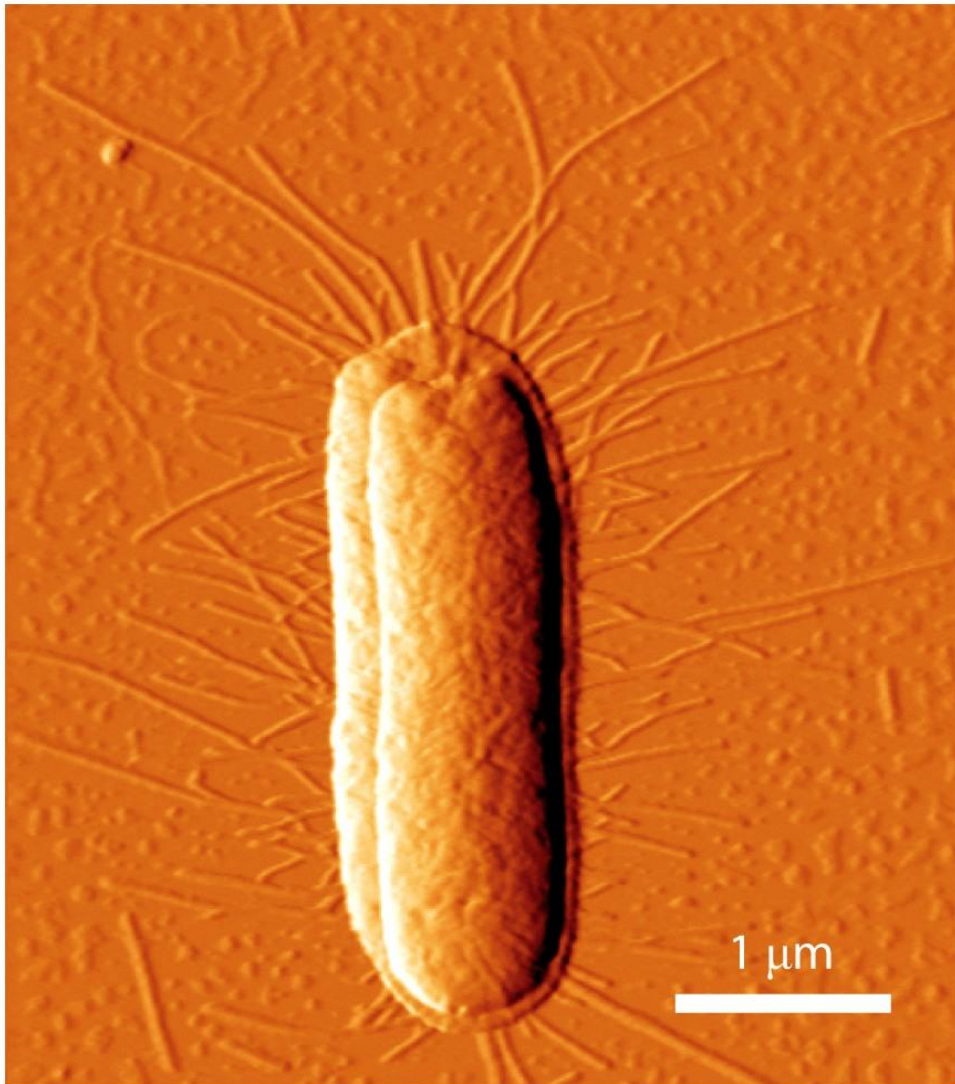


Figure 1.33 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

**Ο πολλαπλασιασμός (amplification).** Μετά τη διαμόλυνση, η μικροσκοπία ατομικής δύναμης (atomic force microscopy) αποκαλύπτει την εξώθηση πολλών νηματωδών φάγων M13 από ένα βακτήριο *E. coli*.

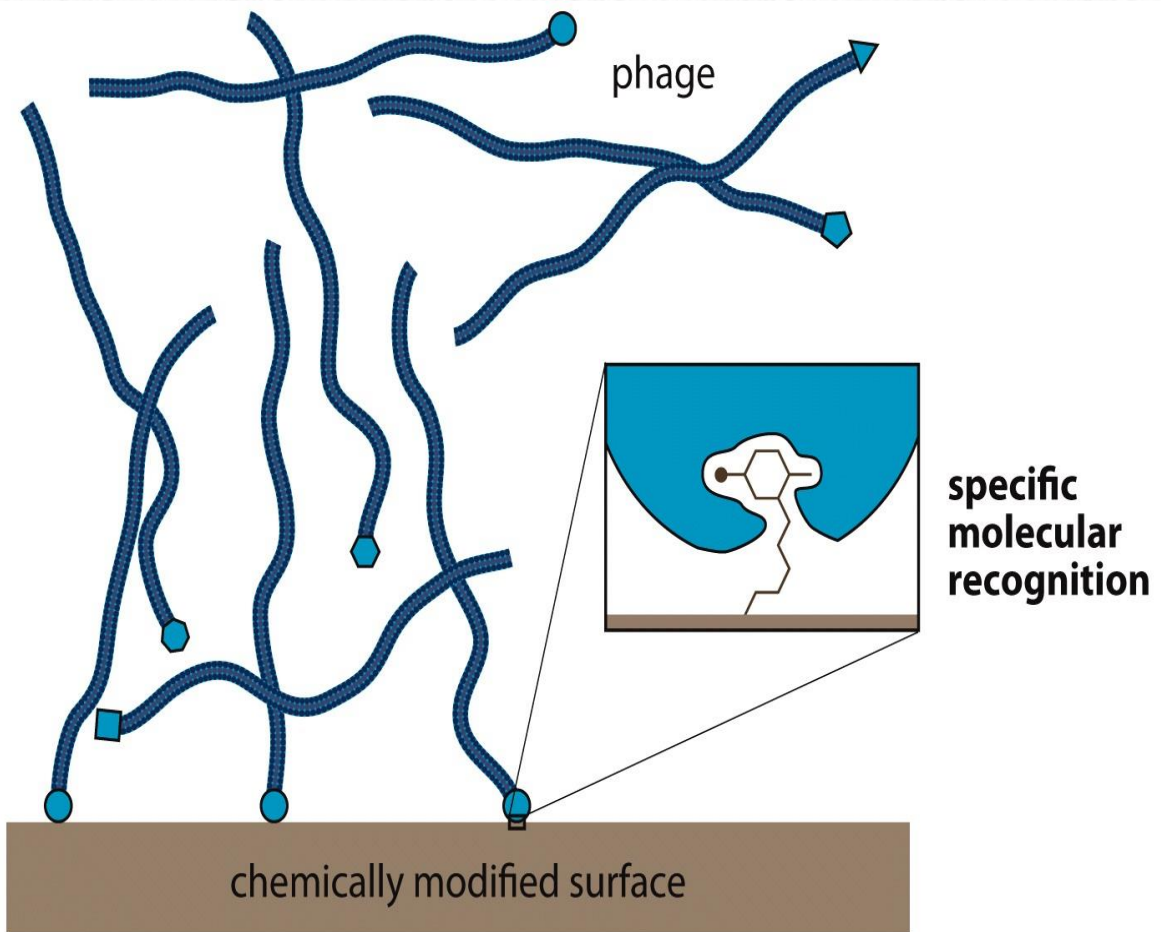
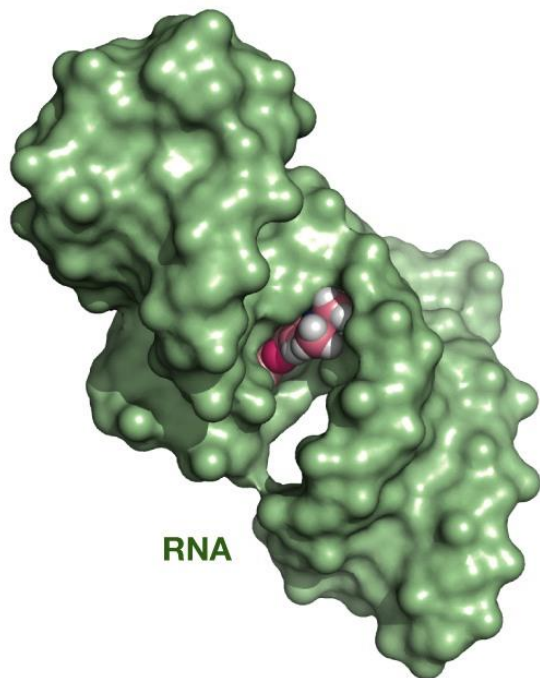


Figure 1.34 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

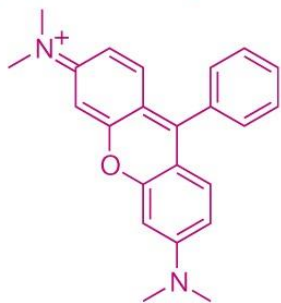
## Βιβλιοθήκες ιών.

Βιβλιοθήκες εκατομμυρίων νηματώδων φάγων, καθένας με μια διαφορετική πρωτεΐνη στην επιφάνεια, μπορούν να εξεταστούν για την ικανότητα να αναγνωρίζουν μόρια ακινητοποιημένα σε μια επιφάνεια.





*N,N,N',N'*-tetramethylrosamine



*in vitro* εξέταση του DNA και του RNA  
μεγαλώνει τα όρια της ποικιλομορφίας  
της βιβλιοθήκης

Οι μεγαλύτερες βιβλιοθήκες που έχουν  
δημιουργηθεί και εξεταστεί βασίζονται στο  
DNA. Οι βιβλιοθήκες DNA μπορούν να  
μεταγραφούν με πολυμεράση του RNA για  
να δημιουργήσουν  
βιβλιοθήκες RNA, οι οποίες μπορούν να  
εξεταστούν και να πολλαπλασιασθούν με  
τρόπο παρόμοιο με αυτόν του DNA

Figure 1.35 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

## **Τα μικρά μόρια παίρνουν τον έλεγχο**

Οι χημικοί βιολόγοι προτιμούν να χρησιμοποιούν μικρά μόρια για να ελέγχουν την κυτταρική λειτουργία και να περιγράφουν τις κυτταρικές διαδικασίες.

---



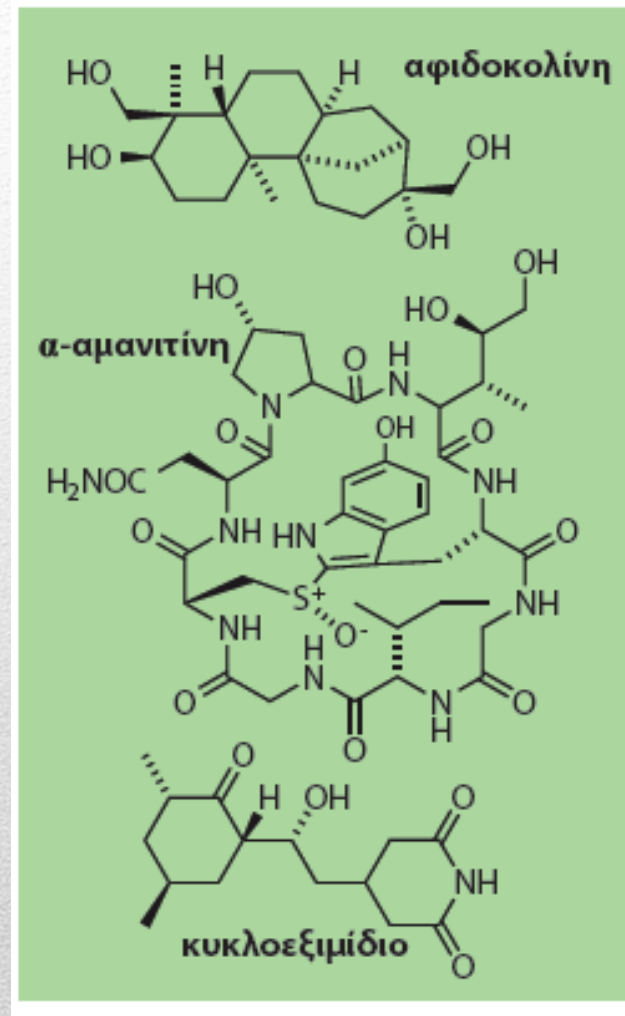
## Παράδειγμα

Εάν θέλατε να γνωρίζετε αν η φωσφορυλίωση του μεταγραφικού παράγοντα STAT1 είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση ενός μακροφάγου, θα μπορούσατε να προσθέσετε σταυροσπορίνη, έναν ισχυρό αναστολέα της πρωτεϊνικής φωσφορυλίωσης και να διαπιστώσετε αν τα μακροφάγα ανταποκρίνονται στα βακτήρια.

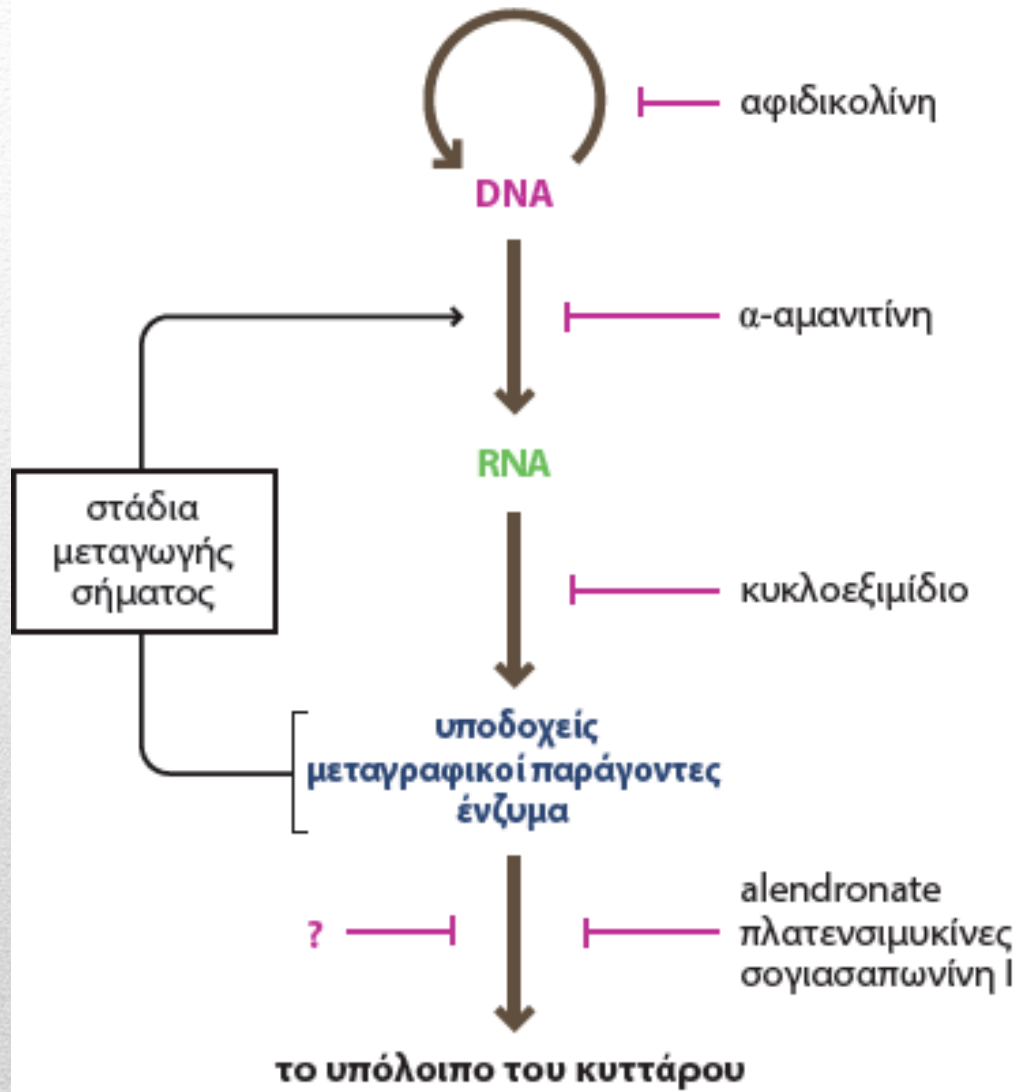
*Δυστυχώς, τα μακροφάγα διαθέτουν εκατοντάδες φωσφορυλιωτικά ένζυμα που στοχεύουν εκατοντάδες πρωτεΐνες και η σταυροσπορίνη αναστέλλει τα περισσότερα από αυτά. Αν χρησιμοποιήσετε έναν μη εκλεκτικό αναστολέα, όπως η σταυροσπορίνη, δεν μπορείτε να βγάλετε κανένα συγκεκριμένο συμπέρασμα, ακόμα και αν η ένωση αναστέλλει τη μακροφαγική ενεργοποίηση*

---

**Περιορισμένος έλεγχος.** Στο κεντρικό δόγμα έχουμε μικρομοριακούς αναστολείς για πολλά στάδια, αλλά τα μονοπάτια της μεταγωγής σήματος που ελέγχουν τη μεταγραφή είναι δύσκολο να οργανωθούν και να στοχοποιηθούν εκλεκτικά. Μια γραμμή με μια ράβδο στο τέλος συμβολίζει την αναστολή.







Μικρά μόρια RNA, με μήκος γύρω στις 20 υπομονάδες, προκαλούν μια καταστροφική απόκριση στα ανθρώπινα κύτταρα που οδηγεί στη διάσπαση σχετιζόμενων αλληλουχιών RNA. Αυτό το φαινόμενο αποτρέπει τη μετάφραση των μεταγραφωμάτων mRNA και καλείται **παρεμβολή του RNA (RNA interference)**.

*Τελικά η παρεμβολή του RNA δεν αναστέλλει πρωτεΐνες που έχουν ήδη μεταφραστεί· αποτρέπει τη μετάφραση νέων πρωτεϊνών*

---



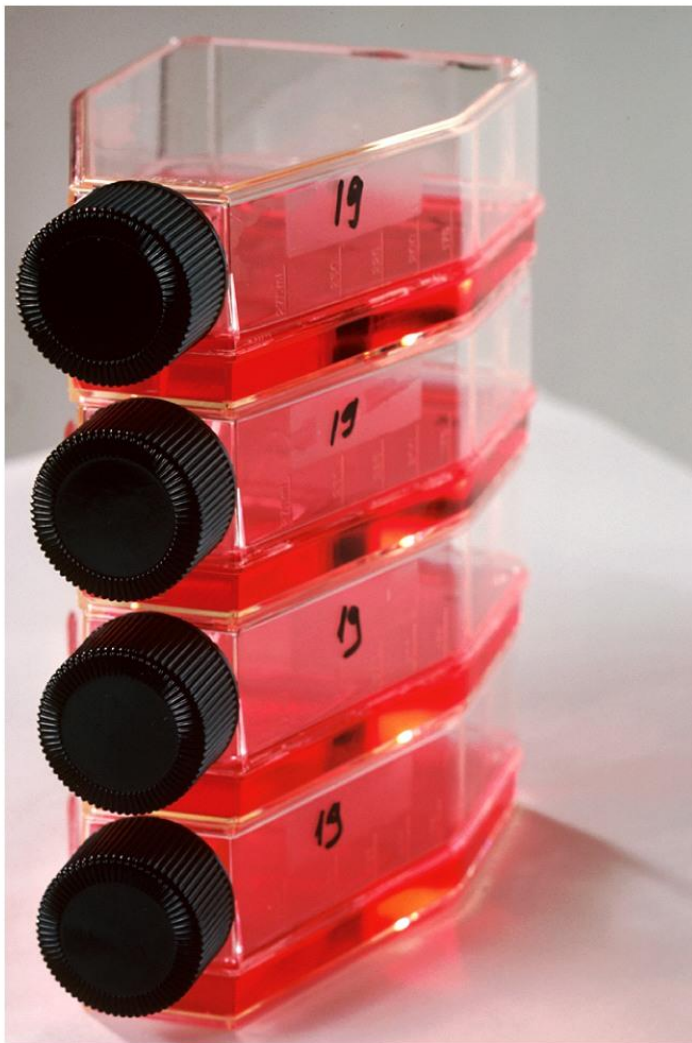


Figure 1.37 (part 1 of 2) Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

**Καλλιέργεια κυττάρων  
θηλαστικών.** Οι κυτταρικές  
σειρές θηλαστικών  
μπορούν να αναπτυχθούν στο  
εργαστήριο υπό  
ελεγχόμενες συνθήκες. Τυπικά  
σε μια ατμόσφαιρα διοξειδίου  
του άνθρακα την οποία  
δημιουργεί ένα ρυθμιστικό  
σύστημα διοξειδίου/  
διτανθρακικών στο μέσο της  
ανάπτυξης. Στο μέσο συνήθως  
προστίθεται ερυθρό της  
φαινόλης ως ένα ακίνδυνος  
δείκτης pH.



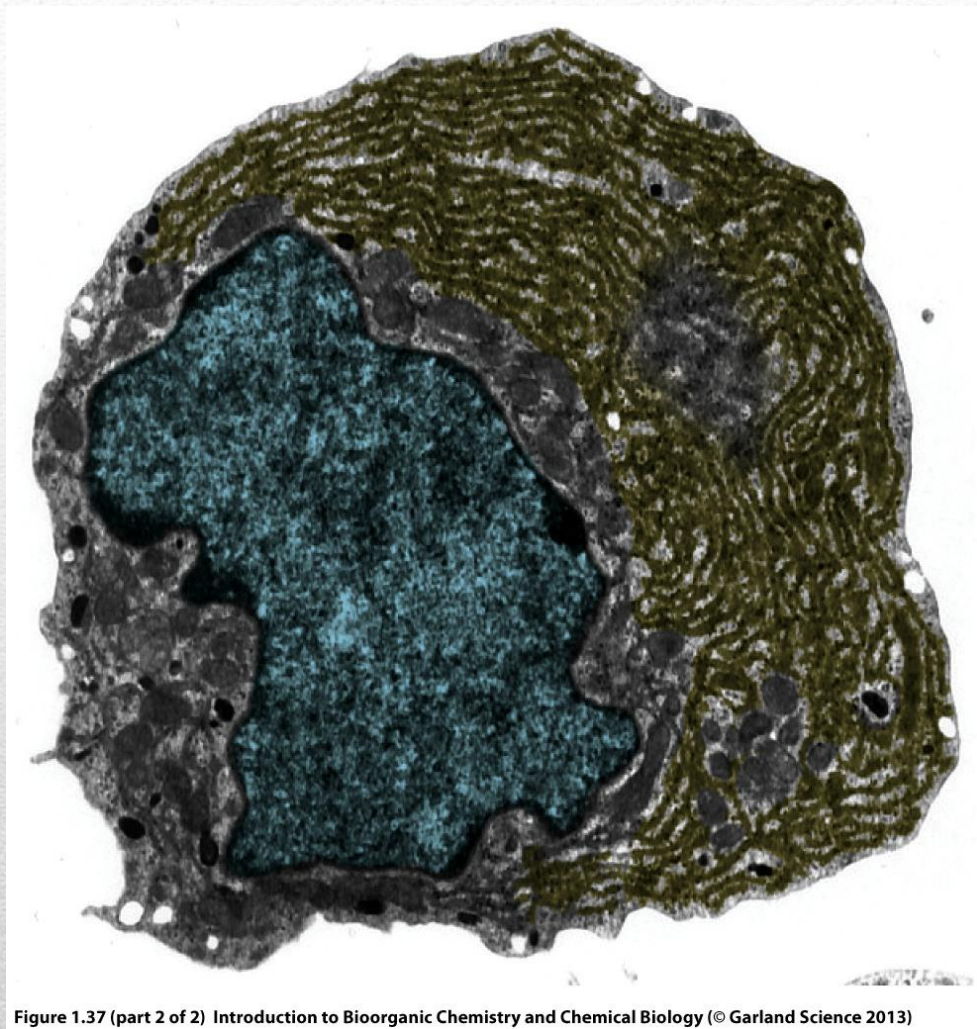


Figure 1.37 (part 2 of 2) Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

Οι υβριδωματικές κυτταρικές σειρές συνδυάζουν την αθανασία των καρκινικών κυττάρων και την ικανότητα παραγωγής αντισωμάτων ενός εξελιγμένου Β κυττάρου (κάτω). Αυτή η ψευδώς χρωματισμένη εικόνα ενός υβριδώματος δείχνει τον πυρήνα γαλάζιο και το εκτεταμένο κυψελοειδές δίκτυο που είναι σημαντικό για τη διακίνηση των αντισωμάτων εκτός του κυττάρου



# Οι σειρές αθάνατων καρκινικών κυττάρων χρησιμεύουν ως μιμητές των ανθρώπινων οργάνων

*Το μεγαλύτερο μέρος της γνώσης μας για τη λειτουργία των κυττάρων των θηλαστικών έχει προέλθει από εργαστηριακές μελέτες καρκινικών κυτταρικών σειρών με κωδικοποιημένους χαρακτηρισμούς όπως κύτταρα HeLa, κύτταρα MCF-7 και κύτταρα Jurkat*

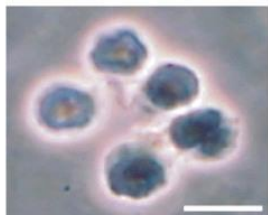
---

### Πίνακας 1.1 Παραδείγματα αθάνατων κυτταρικών σειρών θηλαστικών

Κυτταρική σειρά	Ιστός
Κύτταρα Jurkat	Ανθρώπινο Τ-κυτταρικό λέμφωμα
HeLa	Ανθρώπινος καρκίνος του τράχηλου
MGF-7	Ανθρώπινο αδenoκαρκίνωμα του μαστού
HepG2	Ανθρώπινο ηπατοκαρκίνωμα
NIH 3T3	Εμβρυονικοί ινοβλάστες ποντικού
MDCK	Νεφρός σκύλου Madin–Darby
CHO	Ωοθήκη κινεζικού χάμστερ



A



division and  
differentiation



B

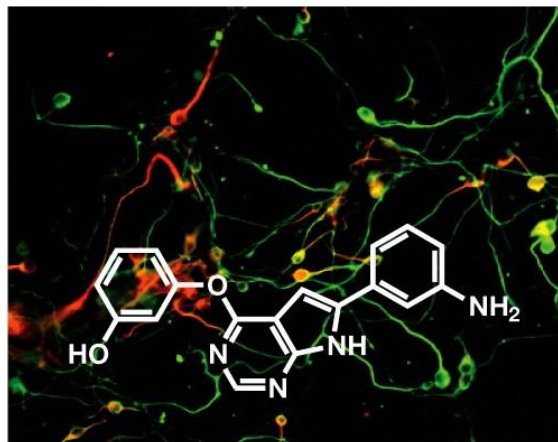


Figure 1.38 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

**Ελέγχοντας τη διαφοροποίηση.**

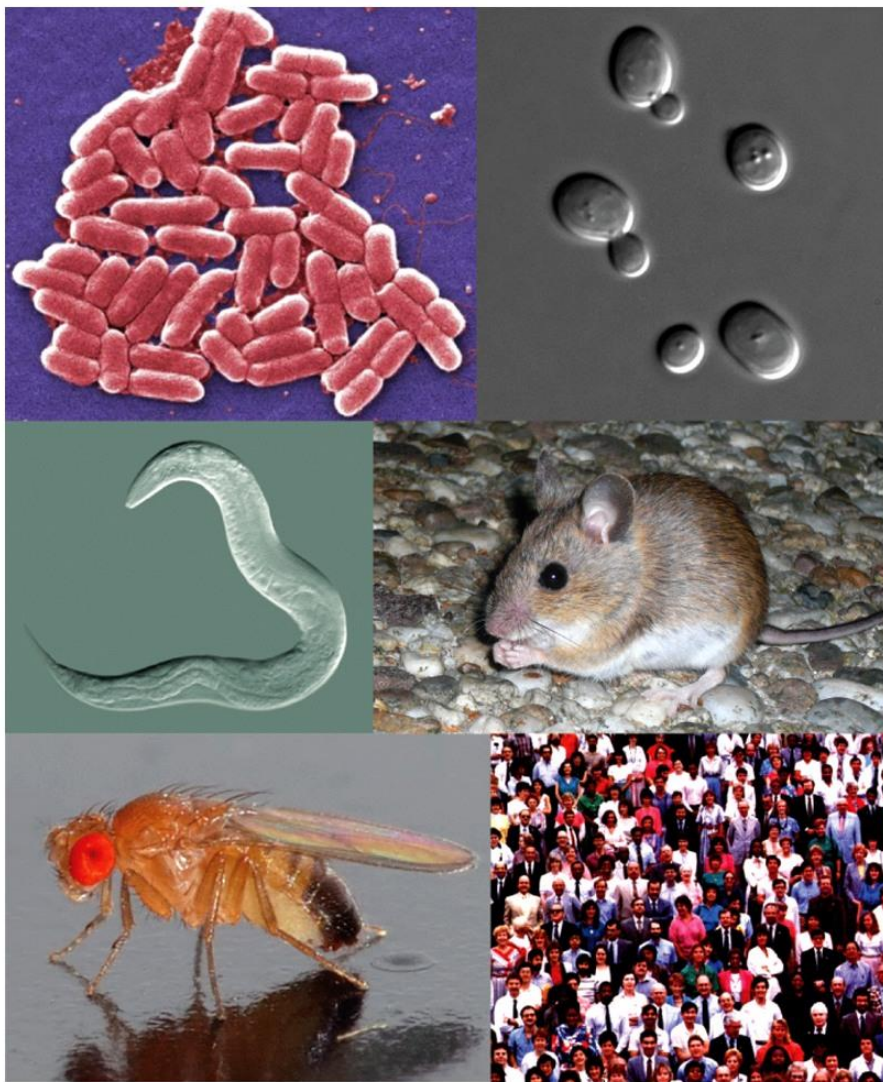
(A) Μικρά μόρια μπορούν να ελέγξουν τη διαφοροποίηση. (B) Ένας μικρομοριακός αναστολέας (TWS119) του ενζύμου GSK-3β επάγει τη διαφοροποίηση μιας εμβρυονικής κυτταρικής σειράς ποντικού σε νευρώνες.

# Οι οργανισμοί μοντέλα μας διδάσκουν για τους ανθρώπους

**Πίνακας 1.2** Συχνά μελετούμενοι οργανισμοί μοντέλα.

Οργανισμός	Κοινό όνομα	Χρόνος δημιουργίας	Πρωτεύουσα σημασία
<i>Escherichia coli</i>	Βακτήριο	20 λεπτά	Παραγωγή DNA και πρωτεϊνών
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Ζυμομύκητας	2 ώρες	Γενετική, παραγωγή πολύπλοκων πρωτεϊνών που μοιάζουν με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες
<i>Caenorhabditis elegans</i>	Ασκαρίδα	36 ώρες	Γενετικό μοντέλο για την κυτταρική ανάπτυξη/διαφοροποίηση
<i>Drosophila melanogaster</i>	Μύγα των φρούτων	10 μέρες	Γενετικό μοντέλο για την ανάπτυξη/διαφοροποίηση οργανισμών
<i>Mus musculus</i>	Ποντίκι	3 μήνες	Μοντέλο για την ανθρώπινη φυσιολογία
<i>Homo sapiens</i>	Άνθρωπος	14 χρόνια	Οργανισμός στόχος για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων





Οργανισμοί μοντέλα. Οι οργανισμοί μοντέλα μας βοηθούν να κατανοήσουμε τους ανθρώπους. Με τη φορά του ρολογιού από πάνω αριστερά: βακτήρια *E. coli*, ζυμομύκητας *Saccharomyces*, ένα ποντίκι, άνθρωποι, *Drosophila* και *C. elegans*.

Figure 1.39 Introduction to Bioorganic Chemistry and Chemical Biology (© Garland Science 2013)

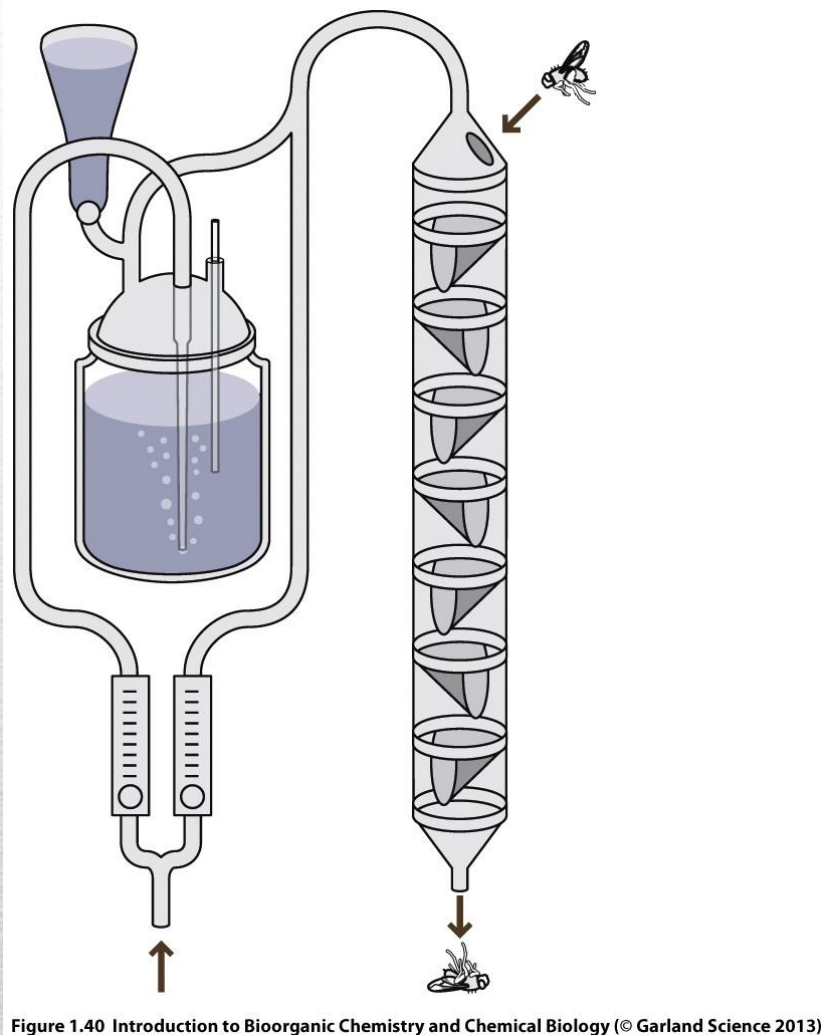


Οι μικροσκοπικοί σκώληκες του χώματος και οι μύγες των φρούτων φαντάζουν ως ακραίοι ερευνητικοί στόχοι. Δεν είναι παθογόνοι οργανισμοί, γιατί λοιπόν να τους μελετήσουμε; Οι σκώληκες και οι μύγες χρησιμεύουν ως οικονομικά μοντέλα για τη μελέτη της ανθρώπινης βιολογίας, φυσιολογίας και συμπεριφοράς.

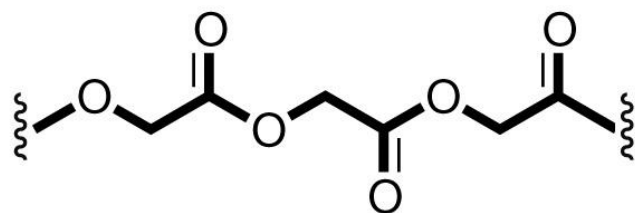
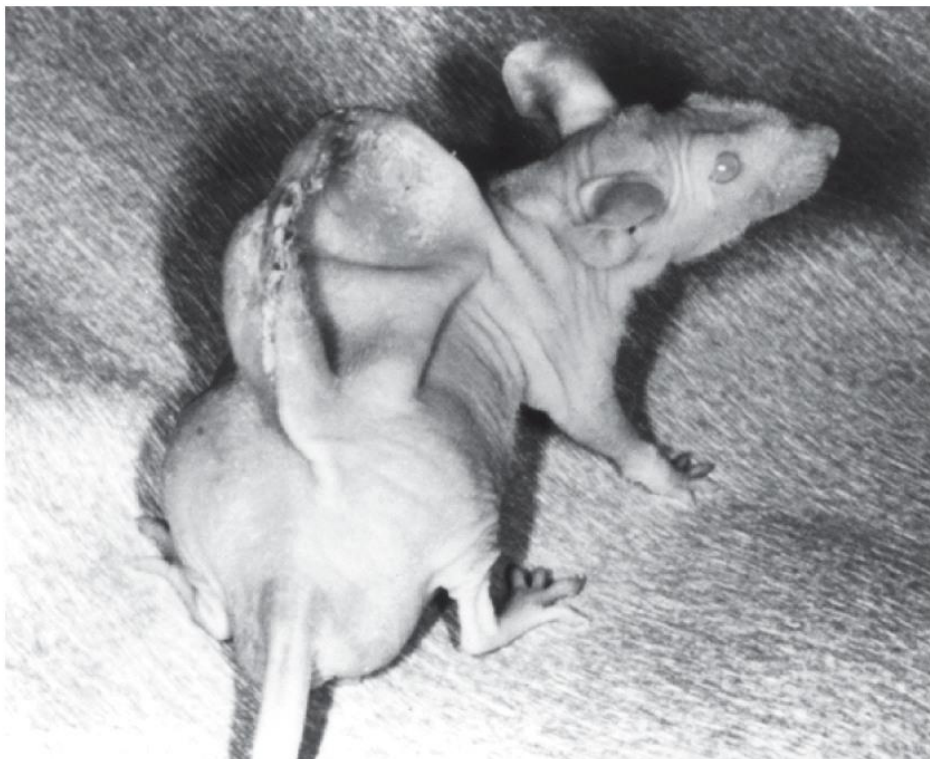
Σε ότι αφορά την αναπαραγωγή τους είναι γρηγορότεροι και ευκολότεροι οργανισμοί από ότι οι άνθρωποι και δεν εγείρονται ηθικά ζητήματα.

---





Μια συσκευή μέτρησης της μέθης. Αέρας εμπλουτισμένος σε αλκοόλ διοχετεύεται μέσα από στοίβα δικτυωτών χοανών στις οποίες βρίσκονται οι μύγες των φρούτων. Καθώς οι μύγες υποκύπτουν στο αλκοόλ, πέφτουν από τη μια χοάνη στην άλλη, από κάτω, και τελικά συγκεντρώνονται στον πυθμένα της συσκευής σε κατάσταση μεθυστικής αποχαύνωσης. Με τη συλλογή των μυγών που πέφτουν από τη συσκευή ταχύτερα, προσδιορίστηκαν τα σχετιζόμενα με την επιρρέπεια στο αλκοόλ γονίδια



biodegradable polymer

## Κατασκευή ιστού.

Κύτταρα

βόειου χόνδρου

χορηγήθηκαν με ένεση σε

ένα ανοσοκατασταλμένο

στέλεχος ποντικών και

αναπτύχθηκαν γύρω από

ένα καλούπι σε σχήμα

αυτιού κατασκευασμένο

από βιοδιασπώμενο

πολυμερές. Τα ποντίκια με

υγιές ανοσοποιητικό

σύστημα θα είχαν απορρίψει

τον ξένο ιστό.