

Μοριακή Βιολογία: από το ανόργανο στο οργανικό

Γιάννης Ράπτης

Εισαγωγικά

- **Μακρομόρια**

- Πρωτεΐνες
- Σάκχαρα/Υδατάνθρακες
- Λιπίδια
- Νουκλεϊνικά οξέα

- **Μεταβολισμός**

- Πως τα κύτταρα αντλούν ενέργεια;
- Πως συνθέτουν τις δομικές μονάδες των βιολογικών μακρομορίων;

Ήδη ξέρουμε πολλά:

- Γονίδιο σε πρωτεΐνη
- Δομή και δράση των μορίων
- Μεταβολισμός και αποθήκευσης ενέργειας
- DNA και Μηχανική Γενετική
- ΟΛΟΙ ΟΛΑ
- ATP κοινό νόμισμα ενέργειας

Βιοχημεία/Γενετική/Μικροβιολογία

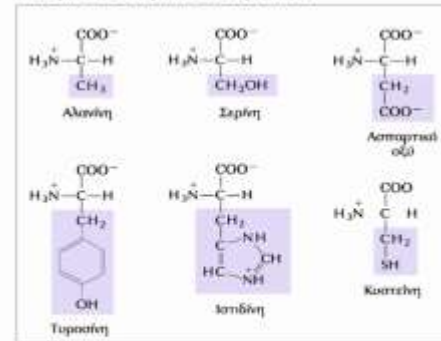
- Οι βάσεις για τις σημερινές Επιστήμες Υγείας
- Οι υπολογιστές άλλαξαν το παιχνίδι
- Διάγνωση και θεραπεία μέσω δεικτών
- Νέα φάρμακα
- Μικροοργανισμοί ως οικόσιτα ζώα

Νέοι δρόμοι

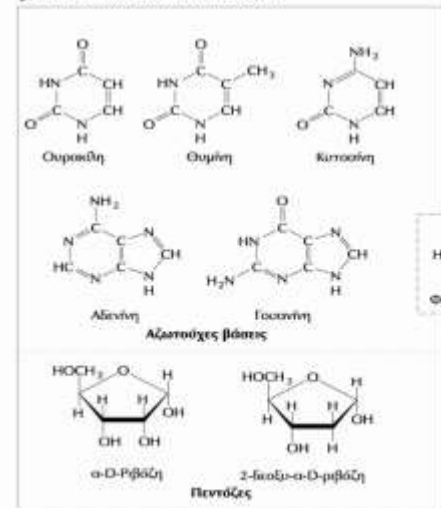
- Αθανασία
- Υπερμνήμη
- Όχι ανίατες ασθένειες
- Παραμονή στο διάστημα
- Αντιμετώπιση ιατρικού χάσματος
- Επιστροφή στα μαθηματικά και στα βασικά δομικά συστατικά των μακρομορίων

Βασικές δομικές ουσίες των μακρομορίων

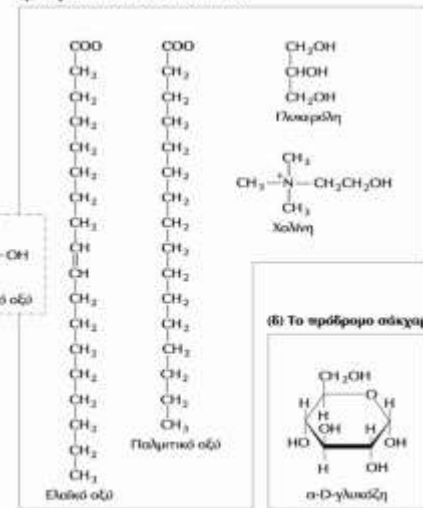
(α) Μερικά από τα αμινοξέα των πρωτεϊνών



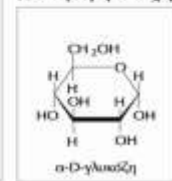
(β) Τα συστατικά των νουκλεϊκών οξέων



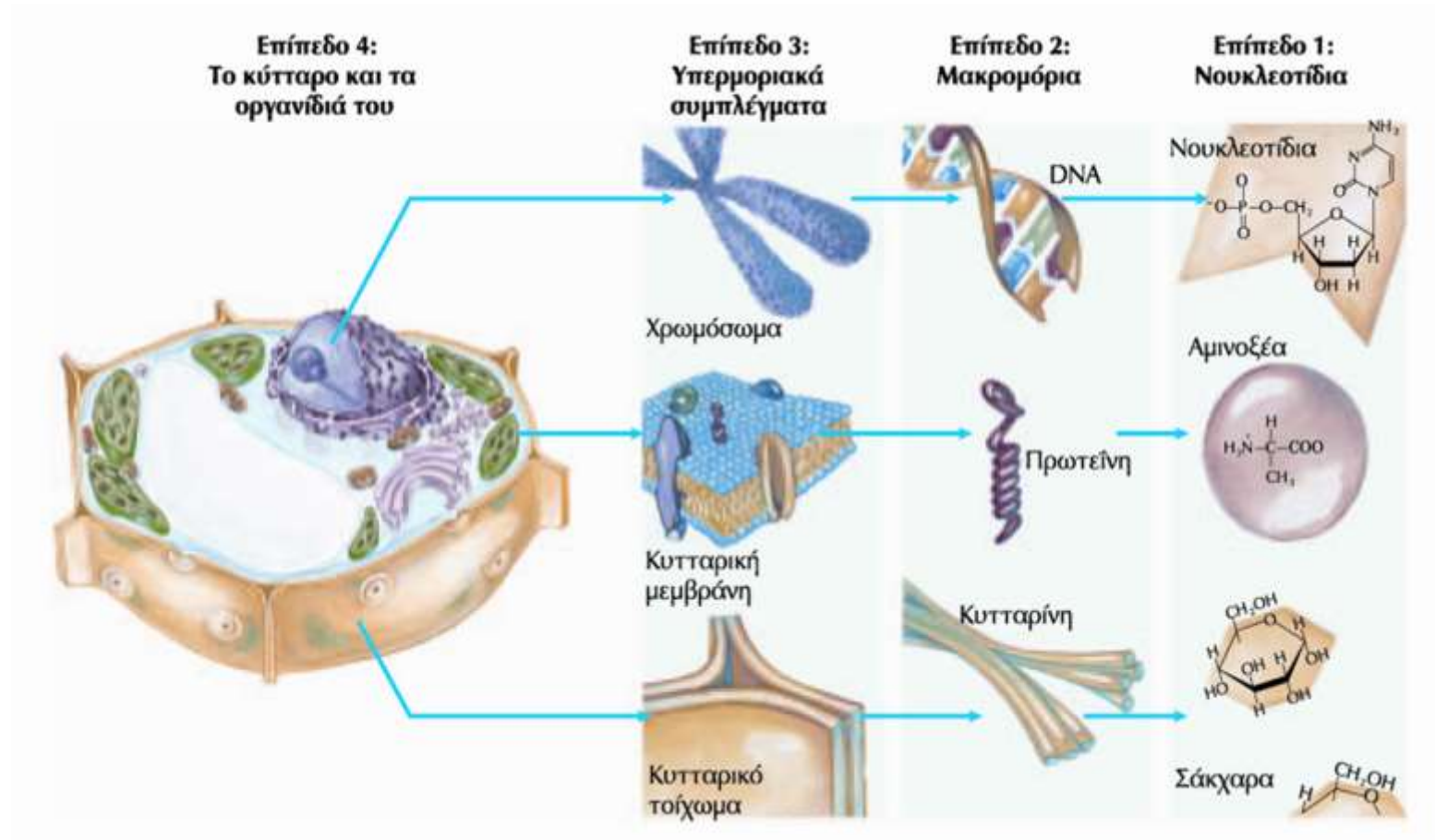
(γ) Μερικά συστατικά των λιπιδίων



(δ) Το πρόδρομο σάκχαρο



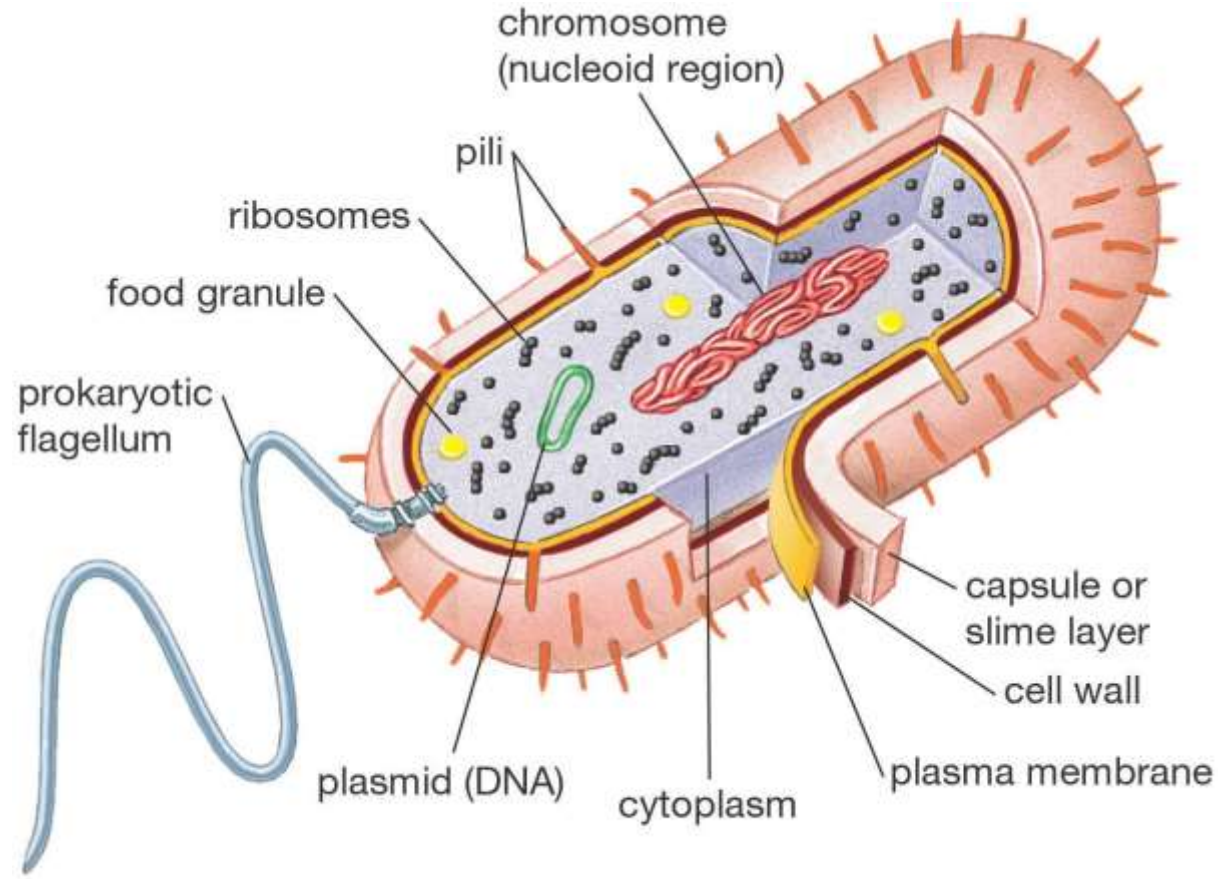
Από το μόριο στο κύτταρο!



Κυτταρική Βιολογία

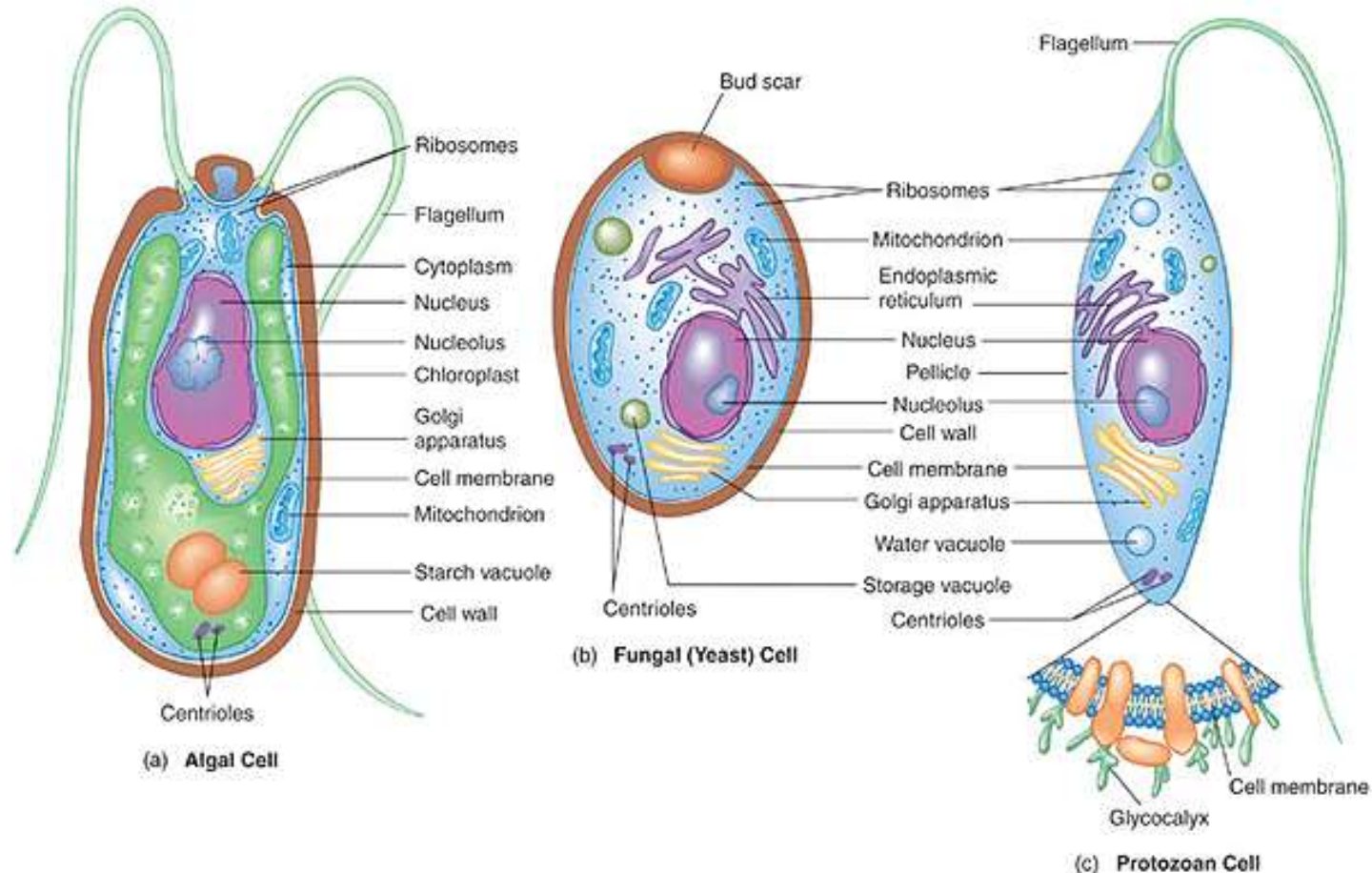
- Προκαρυωτικά vs. Ευκαρυωτικά κύτταρα:
 - Άλλος μεταβολισμός
 - Άλλη διαίρεση κυττάρου (μίτωση)
 - Διαφορετικά οργανίδια
 - Σημαντικές διαφορές στην διαφοροποίηση
 - Άλλες επιμέρους λειτουργίες

Βασική δομή προκαρυωτικού κυττάρου



Βασική δομή ευκαρυωτικού κυττάρου

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



ΠΡΟΣΟΧΗ:

- Οι άλγες και οι μύκητες έχουν κυτταρικό τοίχωμα, τα πρωτόζωα όχι.
- Οι άλγες έχουν χλωροπλάστες, οι μύκητες και τα πρωτόζωα όχι.

Προκαρυωτικά vs. Ευκαρυωτικά κύτταρα:

• Προκαρυωτικό κύτταρο

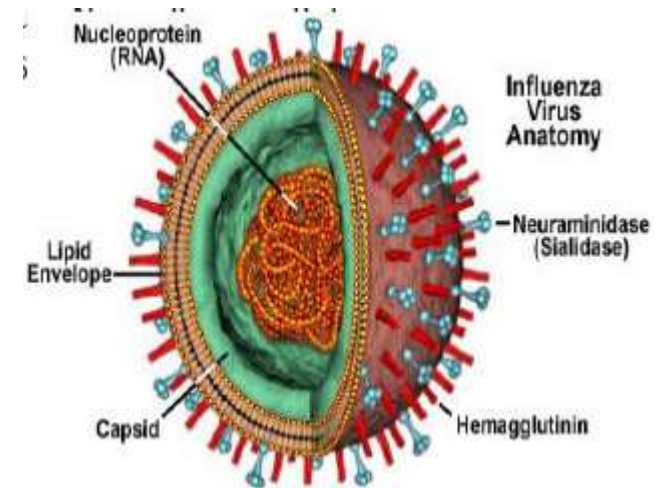
- Κυτταρική μεμβράνη
- Μεσοσώματα, ως επέκταση της κυτταρικής μεμβράνης στο εσωτερικό του κυττάρου, κατανομή DNA κατά τη μίτωση
- Ριβοσώματα στο κυτταρόπλασμα
- Ένα μόριο DNA στο κυτταρόπλασμα
- Σχεδόν πάντα κυτταρικό τοίχωμα, το κύτταρο κρατά το σχήμα του

• Ευκαρυωτικό κύτταρο

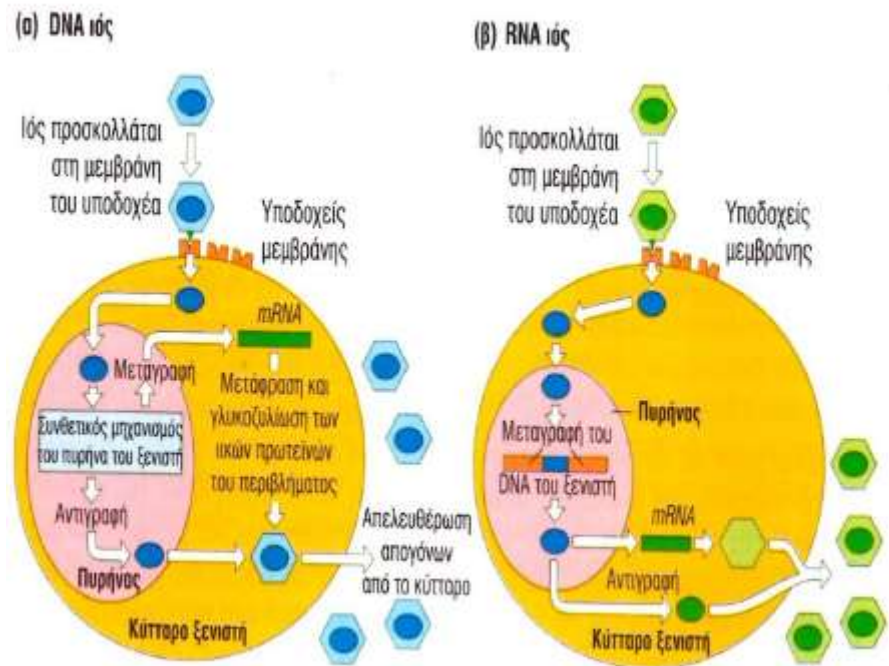
- Κυτταρική μεμβράνη
- Ενδοπλασματικό δίκτυο με ριβοσώματα (πρωτεΐνες)
- Πυρήνας με DNA και δική του μεμβράνη
- Κενοτόπια ως αποθήκες ουσιών
- Σύστημα Golgi ως εκκριτικός μηχανισμός
- Μιτοχόνδρια, εργοστάσια ενέργειας με δικό τους DNA (συμβίωση;)
- Πλαστίδια (χλωροπλάστες κυρίως) με δικό τους DNA (συμβίωση;)
- Κάποια είδη με κυτταρικό τοίχωμα

Παθογόνα μικρόβια: Ιοί

- Μη αυτόνομοι οργανισμοί, χωρίς δικό τους μεταβολισμό, παρασιτούν σε ξενιστές.
- Ένα μόριο DNA ή RNA, το οποίο περιβάλλεται από μια πρωτεΐνη (καψίδιο) και τα δύο μαζί=νουκλεοκαψίδιο.
- Σε κάποιες περιπτώσεις υπάρχει και φάκελος λιπιδικής φύσεως.
- Μπορεί να περιβάλλονται και από μια γλυκοπρωτεΐνη, το έλυτρο.
- Μικρό μέγεθος 20-300nm



Ιοί: Στάδια ανάπτυξης



- Προσκόλληση π.χ. SARS-COV2 με τα spikes σε αντίστοιχα μόρια των ξενιστών π.χ. CDs family
- Διάτρηση της μεμβράνης του ξενιστή ή «σύντηξη» του νουκλεοκαψιδίου στην επιφάνειά της
- Ελευθέρωση (έκδυση) του γενετικού υλικού (DNA π.χ. πολιομυελίτιδα ή RNA π.χ. αδενοϊός, HIV) από το καψίδιο στο κύτταρο του ξενιστή, ενσωμάτωση γενετικού υλικού σε γενετικό υλικό ξενιστή. Στην περίπτωση των RNAίων=ρετροϊοί η Αντίστροφη Μεταγραφή (Reverse Transcriptase, RT) μετατρέπει το RNA του ιού σε DNA, το οποίο και τελικά ενσωματώνεται.
- Προκαλούμενη τροποποίηση μεταβολισμού ξενιστή προς όφελος του ιού
- Αποτροπή μόλυνσης του ξενιστή από άλλον ιό, π.χ. μέσω καταστροφής των μορίων πρόσδεσης της μεμβράνης του ξενιστή
- Ο ιός αναπαραγάγεται σε εκατομμύρια αντίγραφα, ο ξενιστής διαρρηγνύεται. Στην περίπτωση των βακτηριοφάγων (ιοί των βακτηρίων) οι λυτικοί διαρρηγνύουν το βακτηριακό κύτταρο, οι λυσιγενείς ενδημούν σε λανθάνουσα μορφή προφάγου και διαρρηγνύουν το βακτηριακό κέλυφος (τοίχωμα και μεμβράνη), όταν υπάρξουν οι συνθήκες.
- Οι νέοι ιοί προσκολλώνται σε γειτονικά κύτταρα, ο κύκλος ξαναρχίζει.
- Η ιντερφερόνη που παράγεται από τον ξενιστή προστατεύει τα υπόλοιπα κύτταρά του, όχι όμως άλλους οργανισμούς. Καθίσταται έτσι δύσκολη η παραγωγή ορών.

Ιοί: Στάδια ανάπτυξης II

1. Φάση έκλειψης: το γενετικό υλικό του ιού έχει ενσωματωθεί στο γενετικό υλικό του ξενιστή, αλλά δεν έχει αρχίσει η πρωτεϊνοσύνθεση. Η φάση αυτή μπορεί να διαρκέσει αρκετές ημέρες = διαγνωστικό παράθυρο.
2. Φάση ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης: η πρωτεϊνοσύνθεση και η αναπαραγωγή των νουκλεϊνικών οξέων έχει αρχίσει, τα διαγνωστικά εργαλεία ανιχνεύουν τον ιό ανάλογα με το κατώφλι ανίχνευσης εκάστου εργαλείου.
3. Φάση Λύσης/Απελευθέρωσης: επέρχεται διάρρηξη του ξενιστή και διασκορπισμός των νέων ιών στο περιβάλλον.

Αντιμετώπιση ιών

- Χημειοάντοχοι (οξέα, ένζυμα, άλατα, αντιβιοτικά με κάποιες εξαιρέσεις π.χ. rifampicin και αναστολή της πολυμεράσης του RNA κάποιων ιών)
- Ευαίσθητοι σε θερμοκρασία, ακτινοβολία, αλκοολούχα διαλύματα
- Ευαίσθητοι σε φάρμακα που:
 - καθιστούν δυσχερή την πρόσδεση ή
 - αναστέλλουν την ιική έκδυση ή
 - αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση ή
 - αναστέλλουν την αναπαραγωγή/διακίνηση των νουκλεϊνικών οξέων π.χ. αναστολείς της Αντίστροφης Μεταγραφάσης= πρόωρη λήξη της επιμήκυνσης του DNA, προσοχή όχι της πρωτεϊνοσύνθεσης (~22 δις \$, π.χ. Zovirax), αναστολείς Πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη), αναστολείς σύντηξης (π.χ. ενφουρβιτίδη) ή και με διπλό μηχανισμό δράσης π.χ. αμπεναβίρη

Παθογόνα Μικρόβια: Μύκητες (fungi)

- **Ευκαρυωτικοί οργανισμοί μονοκύτταροι (π.χ. ζύμες=yeasts) ή πολυκύτταροι (π.χ. μούχλες=molds) ή διμορφισμός ανάλογα με τις συνθήκες**
- Έχουν κυτταρικό τοίχωμα και είναι σπορογόνα.
- Κάποιοι έχουν και έλυτρο.
- Αερόβιοι, αλλά και αναερόβιοι (π.χ. ζύμες)
- Αναπτύσσονται όπου δυσκολεύονται τα βακτήρια π.χ. όξινο pH.
- Τα τρία ζωντανά: ψωμί, κρασί, τυρί
- Παραγωγή ουσιών για τον άνθρωπο όπως αντιβιοτικά, βιταμίνες, πολυμερή
- Παθογόνοι
- Παράγουν νημάτια, τις επονομαζόμενες υφές, οι οποίες συμπύσσονται κατά εκατομμύρια και είναι ορατές με γυμνό μάτι (μυκη(τύλ)λιο).
- Μέγεθος μονοκύτταρων δεκαπλάσιο των ρικετσίων, 3-5μm=βλαστοκύτταρα

Διαχωρισμός Μυκήτων

- Τέσσερις κύριες ομάδες
 - Ζυγομήκυτες: νηματοειδείς, σχηματίζουν ζυγοσπόρια , όχι παθογόνοι για τον άνθρωπο
 - Ασκομύκητες: Penicillium, ασπέργιλλος (αφλατοξίνες)=βαρία νόσος
 - Βασιδιομύκητες: ενδημούν στα φυτά, εδώδιμοι μύκητες=μανιτάρια
 - Δευτερομύκητες: παθογόνοι για τον άνθρωπο π.χ. Candida albicans (διμορφισμός: ζυμομήκυτας=μονοκύτταρος στο ανθρώπινο σώμα και νηματώδης=πολυκύτταρος στο περιβάλλον)

Αναπαραγωγή

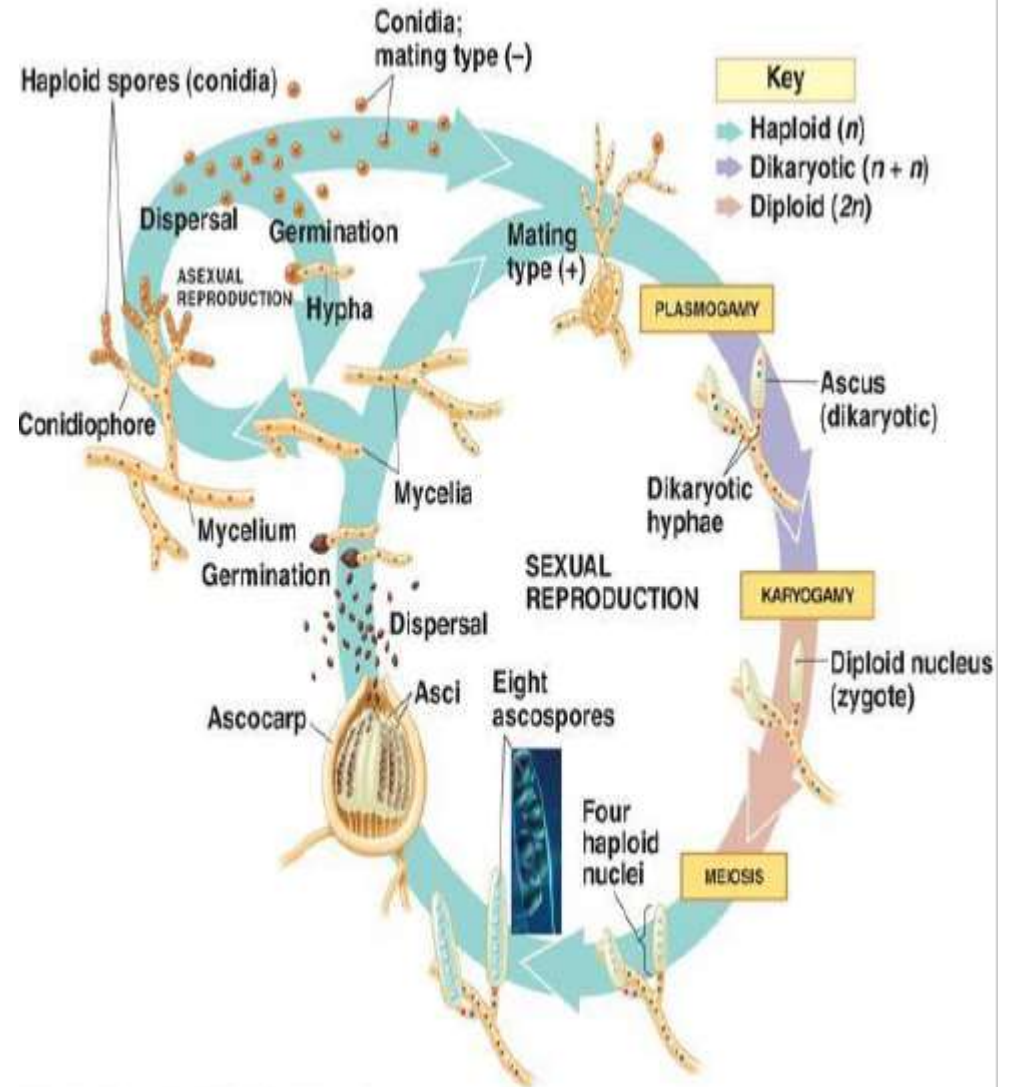
- Μονογονική

- Σε κατώτερες τάξεις μυκητών,
- Μιτωτική διαίρεση,
- Αναπαραγωγικά κύτταρα υπό μορφή σπορίων,
- Τα σπόρια στα άκρα των υφών, γνωστά και ως κονίδια, ανατροφοδοτούν τον κύκλο.

ή και

- Αμφιγονική σε τρία στάδια:

- συγχώνευση γαμετών (πλασμογαμία),
- συνένωση πυρήνων (καρυογαμία) και
- μειωτικές διαιρέσεις με παραγωγή του λεγόμενου αμφιγονικού σπορίου από τον ασκό

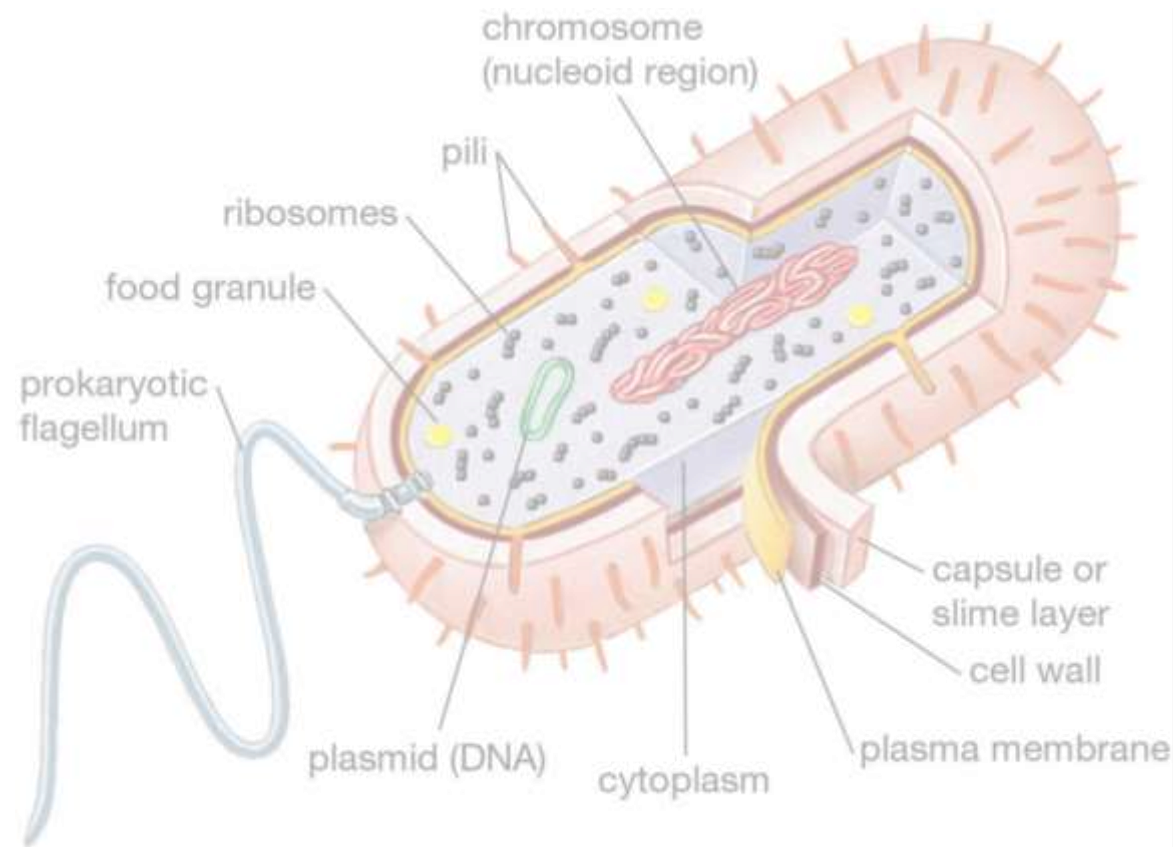


Φαρμακευτική αντιμετώπιση μηκυτιάσεων

- Γενικά ανθεκτικές στα αντιβιοτικά των βακτηρίων, κυρίως λόγω χαμηλού μιτωτικού ρυθμού
- Επί εδάφους ανοσοκαταστολής (π.χ. μεταμόσχευση, χημειοθεραπεία, HIV, κτλ.), συνήθως συστηματικές λοιμώξεις
- Σε ιστούς χαμηλής αιμάτωσης π.χ. φτέρνες, νύχια, μαλλιά, συνήθως επιφανειακές λοιμώξεις
- Τρεις κατηγορίες φαρμάκων:
 - Αζόλες: (στόχος η εργοστερόλη, αντί της χοληστερόλης των θηλαστικών, της κυτταρικής μεμβράνης), κετοконаζόλη, φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη
 - Πολυένια: αμφοτερικίνη Β (επίσης στοχεύει την εργοστερόλη) ενδοφλέβια, νεφροτοξική
 - Εχινοκανδίνες, ~ 16 δις \$: π.χ. κασποφουνγκίνη (Cancidas), αναστέλλει τη σύνθεση της β-(1,3)-D-γλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος=ασφαλές, ένδειξη σε ασπεργίλλωση και καντιντίαση

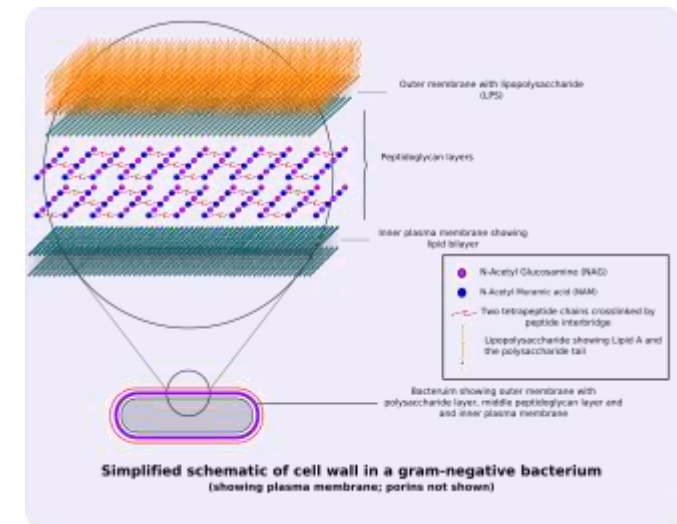
Εισαγωγή στο βακτηριακό κύτταρο

- Μέγεθος από $0,5\mu m$ έως και $5\mu m$
- Αποτελούνται κυρίως από πρωτεΐνες και υδατάνθρακες, η ακριβής κατανομή εξαρτάται από το είδος
- Έχουν κυτταρικό τοίχωμα.
- Κοκκία, σφαιρίδια, βάκιλλοι
- Μπορεί να είναι σπορογόνα.
- Φωτοτρόφα και χημειότροφα, αυτότροφα και ετερότροφα δλδ. προέλευση άνθρακα
- Τα αυτότροφα χρειάζονται νερό, διοξείδιο του άνθρακα και άλατα ή ελεύθερες ρίζες ως πηγές των ιχνοστοιχείων N, P, S, Na, Fe, Cu, Ca, Mn, Mg



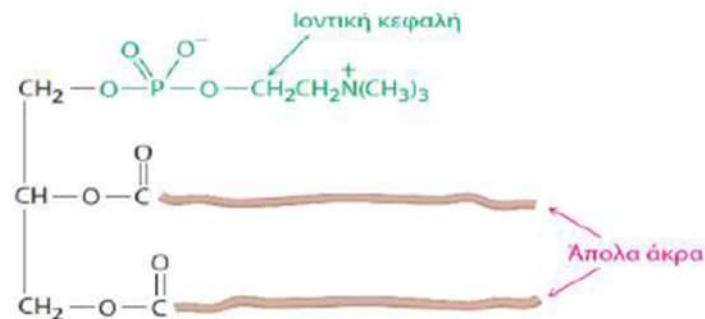
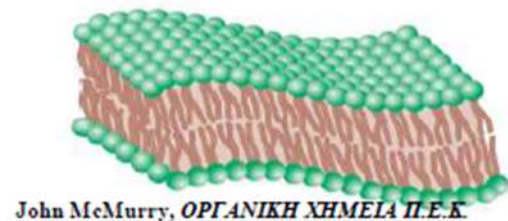
Δομή βακτηριακού κυττάρου: το κυτταρικό τοίχωμα

- ~25% της συνολικής μάζας
- Πρωτεϊνοσακχαρικής φύσεως με ενσωματωμένες πρωτεΐνες-μεταφορείς, λιπίδια και οξέα, κυρίως τειχοϊκό οξύ
- Gram(+) βακτήρια: συμπαγές στρώμα γλυκοπρωτεϊνών, κυρίως πεπτιδογλυκάνης, σε συνδυασμό με οξέα: κατακρατούν τα χρωστικά αντιδραστήρια
- Gram(-) βακτήρια: λιγότερες γλυκοπρωτεΐνες χωρίς οξέα, συνήθως εξωτερική μεμβράνη: δεν κατακρατούν τα χρωστικά αντιδραστήρια
- Διατηρεί το σχήμα του κυττάρου, προσδένονται βλεφαρίδες και μαστίγια, μέσο προσκόλλησης σε άλλα κύτταρα
- Λειτουργεί ως αντιγόνο για το ανοσοποιητικό, π.χ. D-αμινοξέα μόνο στο κυτταρικό τοίχωμα



Δομή βακτηριακού κυττάρου: η κυτταρική μεμβράνη

- Μοντέλο υγρού μωσαϊκού
- Φωσfolιπιδικής φύσεως με ενσωματωμένες γλυκοπρωτεΐνες και γλυκολιπίδια, χωρίς στερόλες (μήκυτες εργοστερόλες, άλλα ευκαρυωτικά χοληστερόλες)
- Εκλεκτική διαπερατότητα μέσω διάχυσης ή ενεργούς μεταφοράς
- Λειτουργική βάση ενζύμων π.χ. NAD
- Εκκρίνει ουσίες προς το περιβάλλον
- Τοπογραφικό υπόστρωμα δημιουργίας κυτταρικού τοιχώματος, ελύτρων, κινητικών οργάνων δλδ. βλεφαρίδων και μαστιγίων κτλ.



Δομή βακτηριακού κυττάρου: το κυτταρόπλασμα

- ~80% υδάτινο
- Διάχυτα οργανίδια π.χ. ριβοσώματα και γενετικό υλικό
- Κενοτόπια με ουσίες
- Μεσοσώματα=αναδιπλώσεις της κυτταρικής μεμβράνης, ως τόπος σχηματισμού σπορίων, προσκόλλησης των χρωμοσωμάτων κατά τη μίτωση, μετέχουν της αναπνοής
- Πυρήνας χωρίς πυρηνική μεμβράνη
- Έγκλειστα ως αποθήκες γλυκογόνου ή ανόργανης ύλης
- Ριβοσώματα, ελεύθερα, ως βάσεις πρωτεΐνοσυνθέσεως

Δομή βακτηριακού κυττάρου: το έλυτρο

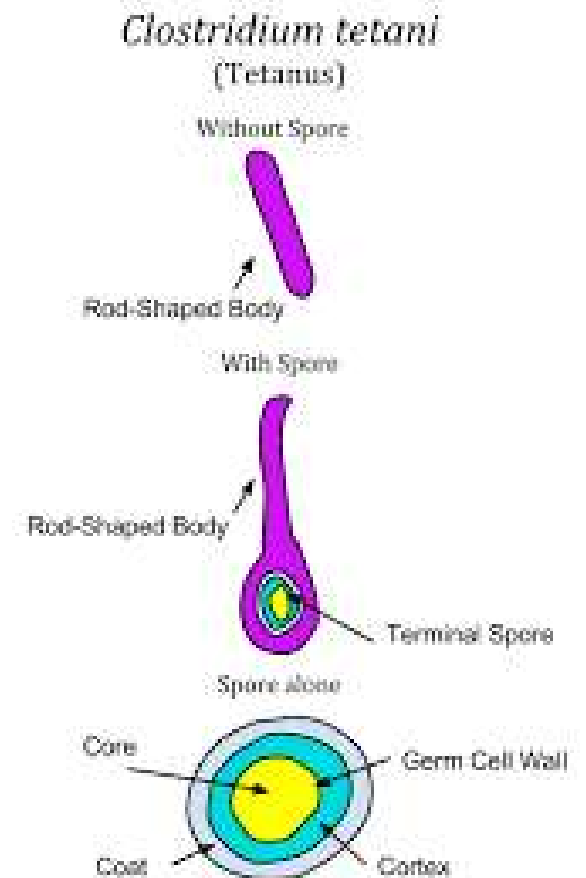
- Αναφέρεται και ως κάψα.
- Περικλείει το κυτταρικό τοίχωμα
- Προφυλάσσει από φαγοκύτταρα, χημικές ουσίες
- Πολυσακχαρικής φύσεως για αυτό τον λόγο μπορεί να διενεργηθεί χρώση με σινική μελάνη
- Προσκολλώνται σε επιφάνειες

Δομή βακτηριακού κυττάρου: τα όργανα κίνησης

- Πρωτεϊνικής φύσεως
- Βλεφαρίδες κι μαστίγια μπορούν να προσδώσουν ταχύτητα μέχρι $200\mu\text{m}/\text{sec}$
- Φιμπρίες και ινίδια με μικρότερο μήκος από τις βλεφαρίδες, χρησιμοποιούνται για προσκόλληση σε άλλα βακτήρια και μεταφορά DNA
- Χημειοταξία
- Υποδοχείς φάγων
- Αντιγονικές ιδιότητες
- Γλυκοπρωτεϊνικής φύσεως

Σπορογονία

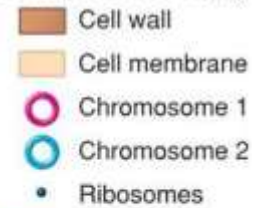
- Υπό αντίξοες συνθήκες π.χ. έλλειψη υποστρώματος, αντικανονικές θερμοκρασίες, pH, ακτινοβολία
- Από 80% νερό σε 15-20%, εν υπνώσει μεταβολισμός
- Αδιαπέραστο περίβλημα διπικολινικού οξέος (DPA), αντοχή σε ακτινοβολία, αντιμικροβιακά (εκτός χλωρίου), μηχανική ή υδροστατική πίεση, θέρμανση μέχρι 80°C, πρέπει αποστειρωθούν στους 121°C για 15'
- Εκτός του περιβλήματος διαθέτουν και τοίχωμα/φλοιό.
- Σχηματίζεται ταχύτατα στα μεσοσώματα
- Απαντάται σε βάκιλλους π.χ. Clostridia
- Διαθέτει αισθητήρες για ανίχνευση συνθηκών και επαναβλάστηση στη φυτική μορφή



Αγενής αναπαραγωγή βακτηριακού κυττάρου

- Διπλασιασμός και μετανάστευση γενετικού υλικού στους πόλους
- Διάφραγμα (septum) από κυτταρική μεμβράνη και κυτταρικό τοίχωμα στο κέντρο
- Αποκόλληση κυττάρων ή παραμονή σε επαφή και δημιουργία αλυσίδων
- Χρόνος γενεάς μικρότερος της ώρας

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



① A young cell.



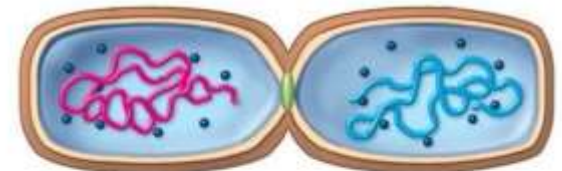
② Chromosome is replicated and new and old chromosomes move to different sides of cell.



③ Protein band forms in center of cell.



④ Septum formation begins.



⑤ When septum is complete, cells are considered divided. Some species will separate completely as shown here, while others remain attached, forming chains or doublets, for example.

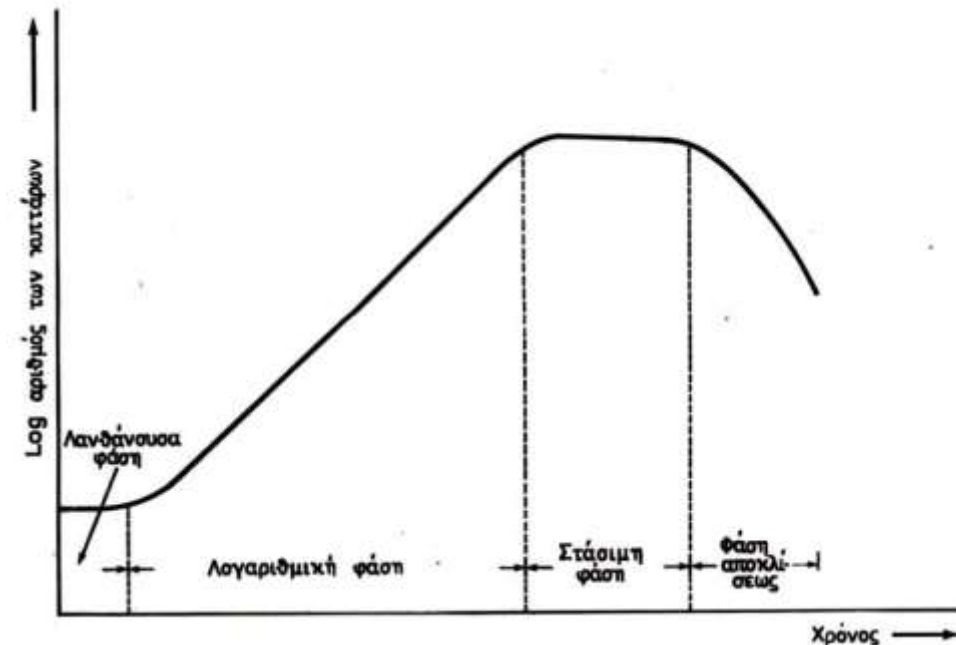


Ανάπτυξη βακτηρίων I

- Αυτότροφα (ανόργανος C και φως) και ετερότροφα (οργανικός C και άλατα)
- Παράγοντες ανάπτυξης (οργανικές ουσίες από τροφές) και περιβαλλοντικοί παράγοντες (θερμοκρασία, οξυγόνο, pH)
 - Μεσόφιλα αναπτύσσονται από 5°-45°C με βέλτιστο 30°-40°C π.χ. παθογόνα στους 37°C, θεرمόφιλα από 40°-85°C βέλτιστο 55°-65°C, ψυχρόφιλα από -5°-20°C με βέλτιστο τους 7°C και ψυχρότροφα 0°-30°C με βέλτιστο 20°-25°C
 - pH από 7,2-7,5
 - Υποχρεωτικά αερόβια, υποχρεωτικά αναερόβια και προαιρετικά αναερόβια
- Τα Gram(+) έχουν μεγαλύτερη κατανάλωση παραγόντων ανάπτυξης

Ανάπτυξη II: καμπύλη ανάπτυξης σε υγρό θρεπτικό μέσο

- Λανθάνουσα ή προσαρμογής φάση: προετοιμασία, βιοσύνθεση μακρομορίων
- Λογαριθμική ή εκθετική φάση: για κάθε μια γενεά/διχοτόμηση του πληθυσμού (ενδιάμεσος χρόνος μίτωσης για κάθε τύπο βακτηρίου και συνθηκών) μία λογαριθμική τάξη αύξηση αριθμού π.χ. 2×10^3 , 3×10^3 κτλ.
- Φάση στασιμότητας: εξάντληση των θρεπτικών, τοξικότητα μεταβολικών προϊόντων, οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά μόνο στην επιφάνεια, επιβίωση για διαστήματα μηνών/ετών
- Φάση θανάτου ή απόκλισης: υψηλή τοξικότητα περιβάλλοντος
- Ρυθμός ανάπτυξης/θανάτωσης ίσος με αύξηση/μείωση αποικιών ή μάζας στην μονάδα χρόνου



Ανάπτυξη III: εξωγενείς παράγοντες ανάπτυξης, σχέσεις γειτονίας

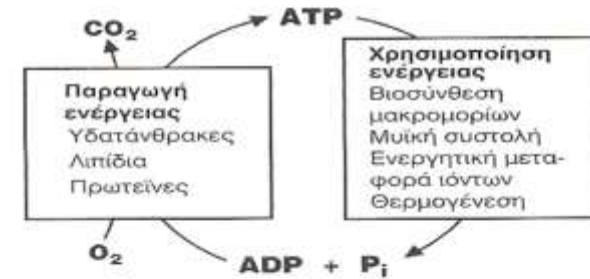
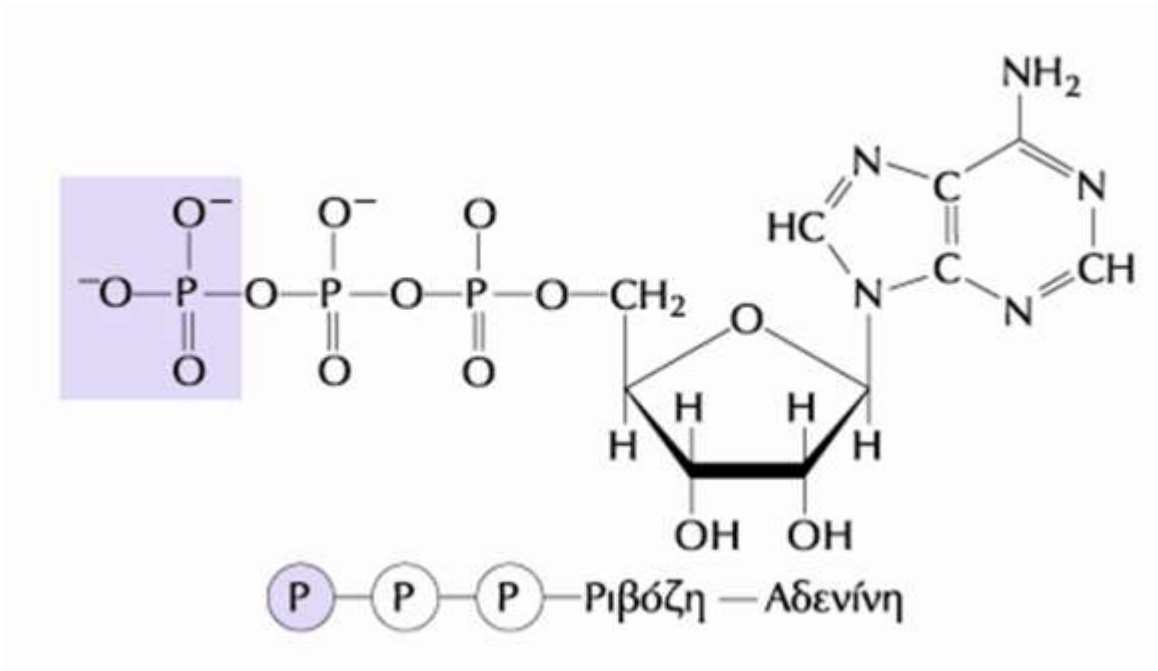
- Στην πραγματικότητα τα βακτήρια εξαρτούν την ανάπτυξή τους από άλλα βακτήρια, από τους μύκητες και από τις συνθήκες
- Η ανάπτυξη των μυκήτων είναι εφικτή όταν τα βακτήρια μπουν σε στάσιμη φάση ή ανασταλούν π.χ. γιαούρτι, τυρί κτλ..
- Σε ημιαναερόβιες συνθήκες πρώτα αναπτύσσονται τα αερόβια και μετά την εξάντληση των αποθεμάτων οξυγόνου, αναπτύσσονται τα αναερόβια.
- Οι βακτηριακές σχέσεις μπορεί να είναι:
 - Ανταγωνιστικές, π.χ. γαλακτικό οξύ λακτοβακίλων ενάντια σε *Listeria* στο γιαούρτι
 - Συμβιωτικές, π.χ. λακτοβάκιλοι υδρολύουν υποστρώματα των στρεπτόκοκκων και οι στρεπτόκοκκοι προσφέρουν μυρμηγκικό οξύ στους λακτοβάκιλους στο γιαούρτι
 - Βιοφίλμ και μεγάλη ανθεκτικότητα σε εξωτερικές εισβολές, π.χ. βιοφίλμ μοσχευμάτων

Τα Μακρομόρια είναι η βάση της ζωής

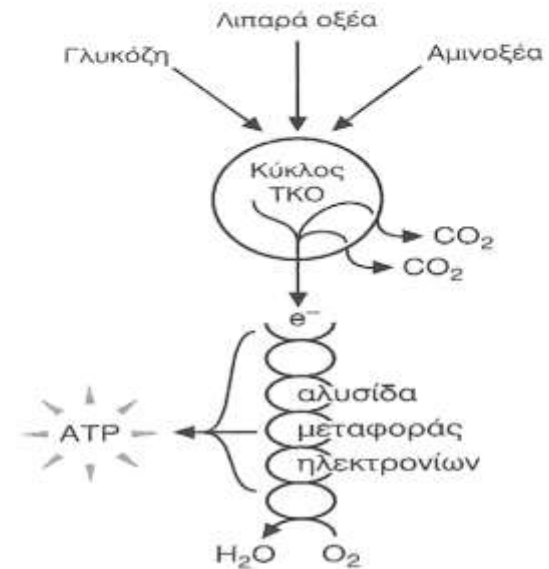
- Περιέχουν πληροφορίες
- Αποκτούν τρισδιάστατη αρχιτεκτονική
- Περικλείουν/μεταφέρουν/αποθηκεύουν ενέργεια (ομοιοπολικοί δεσμοί)
- Εξυπηρετούν λειτουργικούς σκοπούς π.χ. ένζυμα
- Συσσωματώνονται σε αυτόνομα οργανίδια (!)
- Στο τέλος δημιουργείται ένας οργανισμός που αναπαράγεται (!!!!)
- Είναι κοινά σε ΟΛΟΥΣ τους οργανισμούς (!!!!!!!!!!!)

Υδατάνθρακες - Λιπίδια

- Ενέργεια= Κοινό νόμισμα ATP
- Δομικά συστατικά



Σχήμα 1.1. Ο κύκλος ATP-ADP.

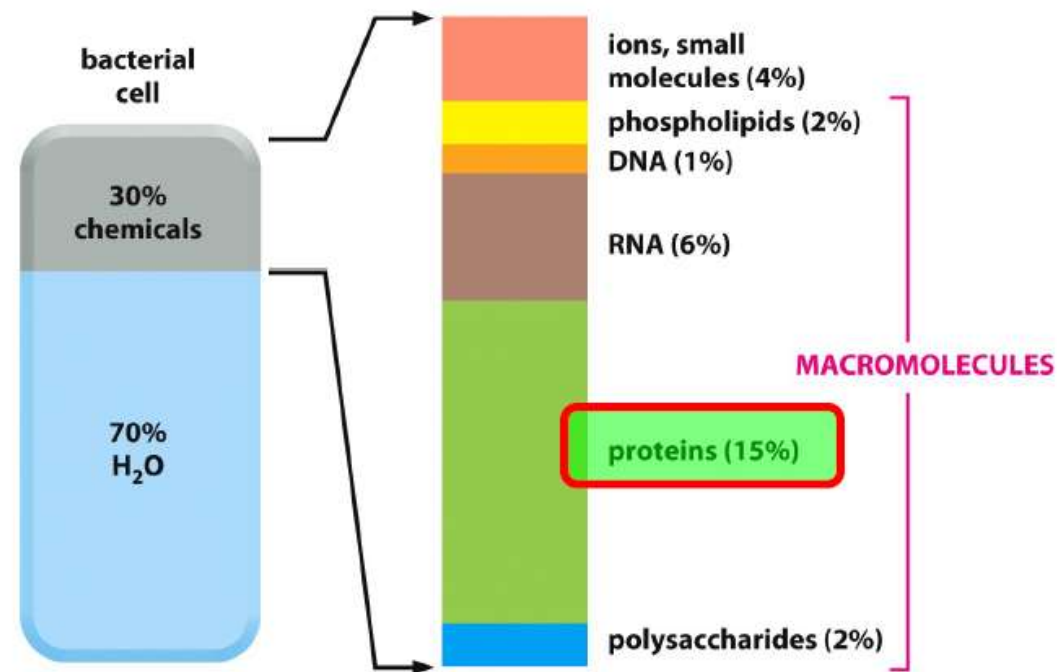


Πρωτεΐνες

- ▶ Μεταφέρουν συστατικά πολύτιμα για τον οργανισμό, π.χ. η αιμοσφαιρίνη μεταφέρει O_2 στους ιστούς και παραλαμβάνει/απομακρύνει το CO_2 ,
- ▶ Ευθύνονται για την κίνηση,
- ▶ Παρέχουν μηχανική στήριξη,
- ▶ Μεταβιβάζουν σήματα,
- ▶ Καταλύουν τις βιοχημικές αντιδράσεις (Ένζυμα),
- ▶ Οργανώνουν το αμυντικό σύστημα (Αντισώματα) και
- ▶ Διεκπεραιώνουν τη σηματοδότηση από τη μεμβράνη του κυττάρου στο πυρήνα για την έναρξη της μεταγραφής.

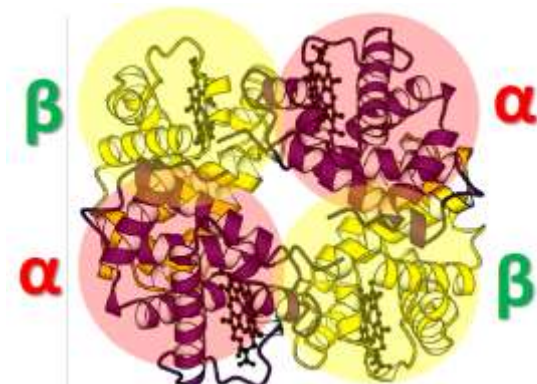
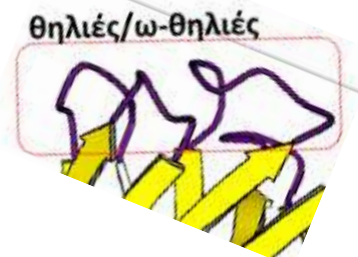
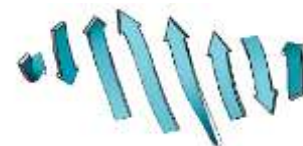
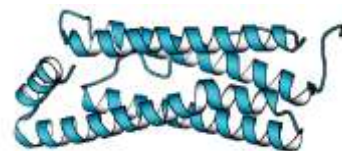
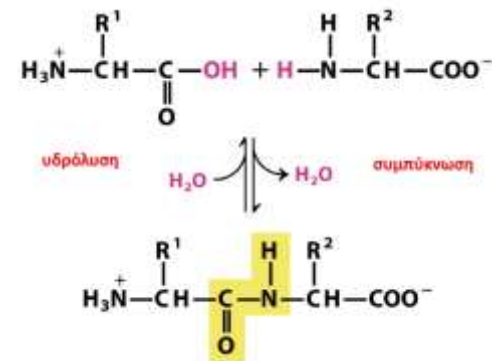
Πρωτεΐιον

Οι ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ συνιστούν το μεγαλύτερο μέρος των βιολογικών μακρομορίων του κυττάρου



Δομή πρωτεϊνών

- Οι πρωτεΐνες δομούνται από ένα σύνολο 20 αμινοξέων.
- Πρωτοταγής δομή: τα αμινοξέα συνδέονται με **πεπτιδικό δεσμό** (C-terminus to N-terminus, με απώλεια ενός μορίου ύδατος) σχηματίζοντας πεπτίδια (μικρές αλυσίδες) και πολυπεπτιδικές αλυσίδες.
- Δευτεροταγής δομή: οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες μπορούν να αναδιπλώνονται σε **κανονικές** δομές όπως η α -έλικα, η β -πτυχωτή επιφάνεια, οι στροφές και οι θηλιές.
- Τριτοταγής δομή: οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες συγκροτούν **συνδυασμούς** των ανωτέρω.
- Τεταρτογενής δομή: Οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες συγκροτούν **σχηματισμούς με υπομονάδες** τριτοταγούς δομής.
- Η αλληλουχία αμινοξέων μιας πρωτεΐνης **καθορίζει** την τρισδιάστατη δομή της.



Αιμοσφαιρίνη

Πρωτεΐνες και νόσος

- Η εσφαλμένη αναδίπλωση και η συσσωμάτωση πρωτεϊνών σε αδιάλυτα σύμπλοκα προκαλούν νόσους του νευρικού συστήματος.
- Η νόσος Alzheimer, Parkinson, Huntington και οι σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες (νόσος του πρίον) οφείλονται σε λανθασμένα αναδιπλωμένες πρωτεΐνες με αποτέλεσμα την εναπόθεση συσσωματωμάτων πρωτεΐνης (ινίδια αμυλοειδούσής πλάκες-αμυλοειδώσεις) στους ιστούς.
- Η πρόβλεψη/διόρθωση της τρισδιάστατης δομής των πρωτεϊνών παραμένει πρόκληση.

Βιολογική σημασία των αμινοξέων

- Πηγή αζώτου για τα νουκλεοτίδια και τους νευροδιαβιβαστές
- Είναι τα ίδια νευροδιαβιβαστές (ασπαραγίνη και πατατάκια, ακρυλαμίδιο)
- Σχηματίζουν την αίμη
- Από τα 20 αμινοξέα το ανθρώπινο ήπαρ συνθέτει μόνο τα δέκα, τα υπόλοιπα δέκα προσλαμβάνονται από τις τροφές (λυσίνη, λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη, φαινυλαλανίνη, θρεονίνη, μεθειονίνη, τρυπτοφάνη, ιστιδίνη και αργινίνη).
- Μεγάλη επιρροή στον μεταβολισμό

Μεταβολισμός=....

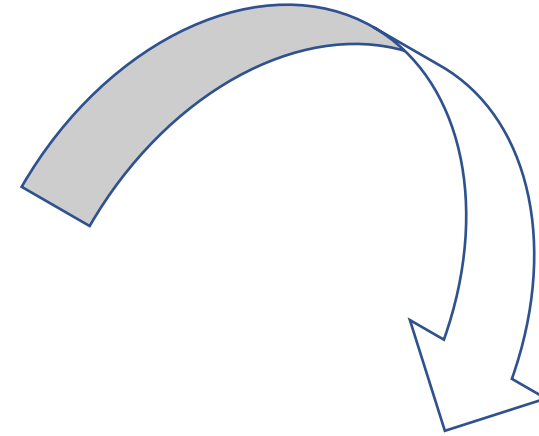
Καταβολισμός

και

Αναβολισμός

Καταβολισμός των αμινοξέων

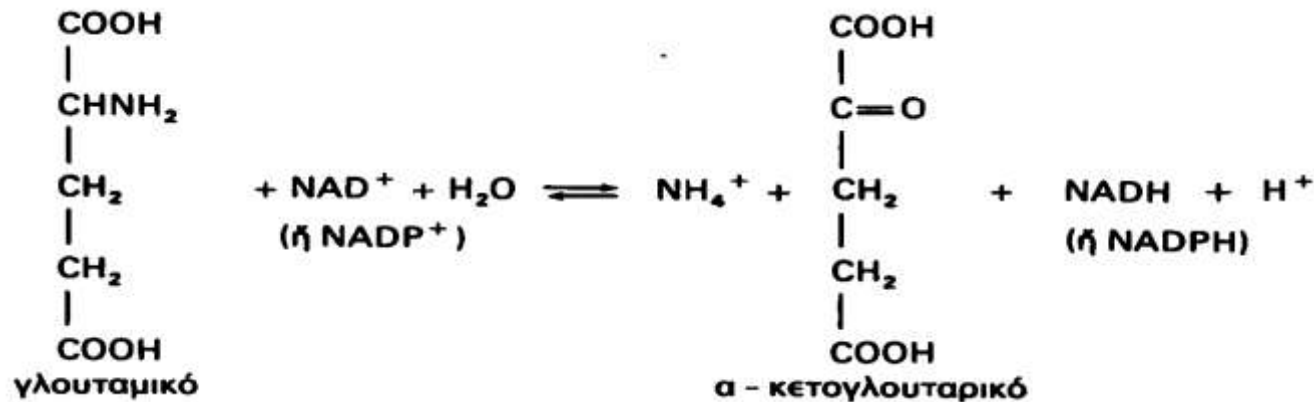
- Δομικά υλικά για νέες πρωτεΐνες
- Δομικά υλικά για φωσfolιπίδια/αίμη
 - χολίνη
 - αιθανολαμίνη
 - πορφυρίνη
- Ορμόνες
- **Δότες αζώτου** μέσω απαμίνωσης (αφαίρεσης NH_4^+) για άλλες αζωτούχες ενώσεις:
 - Αμίνες π.χ. νορεπινεφρίνη, ακετυλοχολίνη και σεροτονίνη (νευροδιαβιβαστές)
 - **Νουκλεϊνικά οξέα, δλδ. πουρίνες, πυριμιδίνες**
- **Δότες ανθρακικών σκελετών για κυτταρική αναπνοή=μεταβολικό καύσιμο**



- ΑΡΑ: δίνουν άζωτο, δίνουν ενέργεια
- Ο καταβολισμός περιλαμβάνει αντιδράσεις όπως η απαμίνωση = αφαίρεση αζώτου και η αποκαρβοξυλίωση (COO^-)

Απαμίνωση (οξειδωτική του γλουταμι(νι)κού οξέος)

γλουταμική
δεϋδρογενάση = 40 πολυπεπτιδικές αλυσίδες



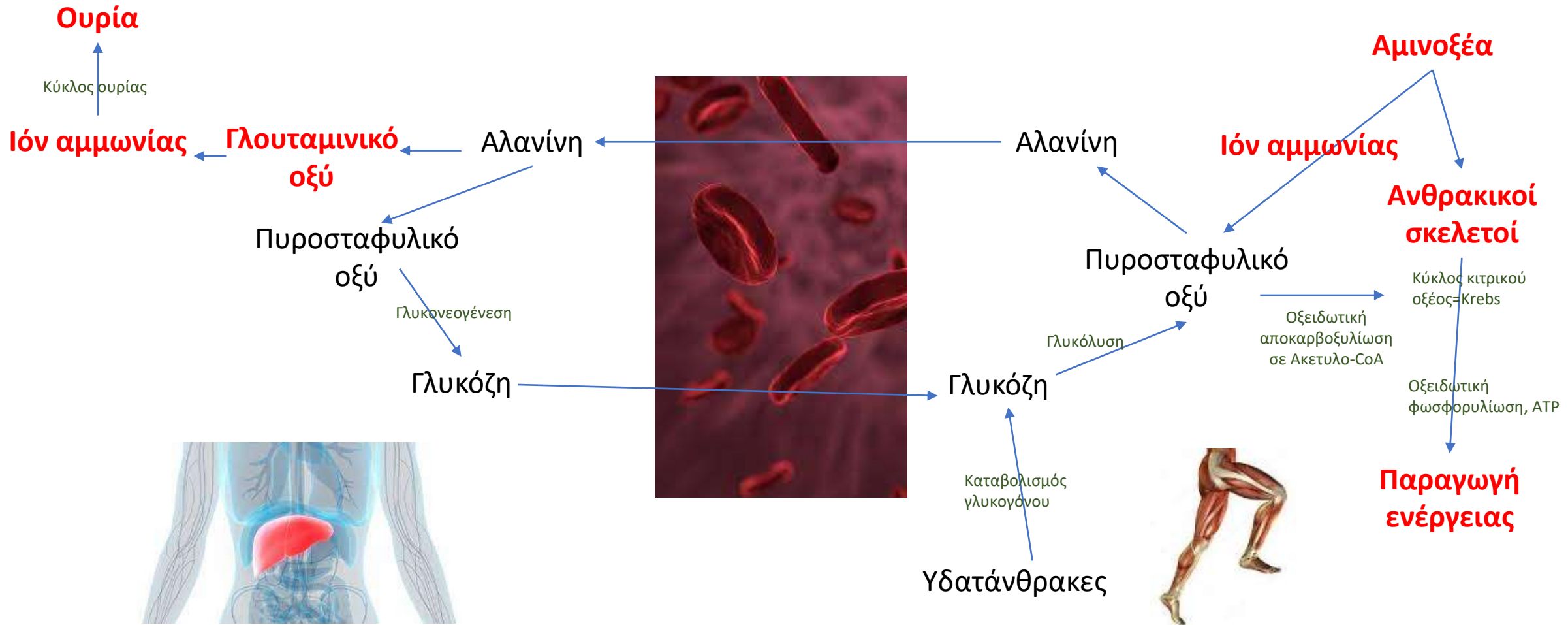
- Η αμμωνία NH³ (ιόν αμμωνίου στην πραγματικότητα) φέρει το άζωτο του αμινοξέος, το οποίο, πλέον, είναι ανθρακικός σκελετός. Η αφαίρεση αυτή λαμβάνει χώρα και στους μύες, ώστε αν η γλυκόζη δεν επαρκεί να παραχθούν ανθρακικοί σκελετοί=ενέργεια από αμινοξέα.
- Η ίδια η αμμωνία μετασυντίθεται σε καρβάμυλο-φωσφορικό οξύ, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε **παραγωγή πυριμιδών (νουκλεϊνικά)** ή **ουρίας=N₂H₄CO** (απόβλητο). Η μέτρηση της ουρίας στα ούρα (μυρωδιά!) είναι μέτρο της πρωτεϊνικής αποδόμησης.

Μετατροπή πυροσταφυλικού σε Ακετυλο-CoA μέσω (οξειδωτικής) αποκαρβοξυλίωσης



**Είσοδος
στον
κύκλο του
κιτρικού
οξέος**

Μέρος του μεταβολισμού



Προβληματικός μεταβολισμός αμινοξέων

- Κιτρουλλιναιμία (λήθαργος, παροξυσμοί)
- Τυροσιναιμία (αδυναμία, νοητική υστέρηση)
- Αλφισμός (απουσία χρωστικής στο δέρμα)
- Ομοκυστινουρία (σκολίωση, νοητική υστέρηση)
- Υπερλυσιναιμία (μυϊκή ατονία, αταξία)

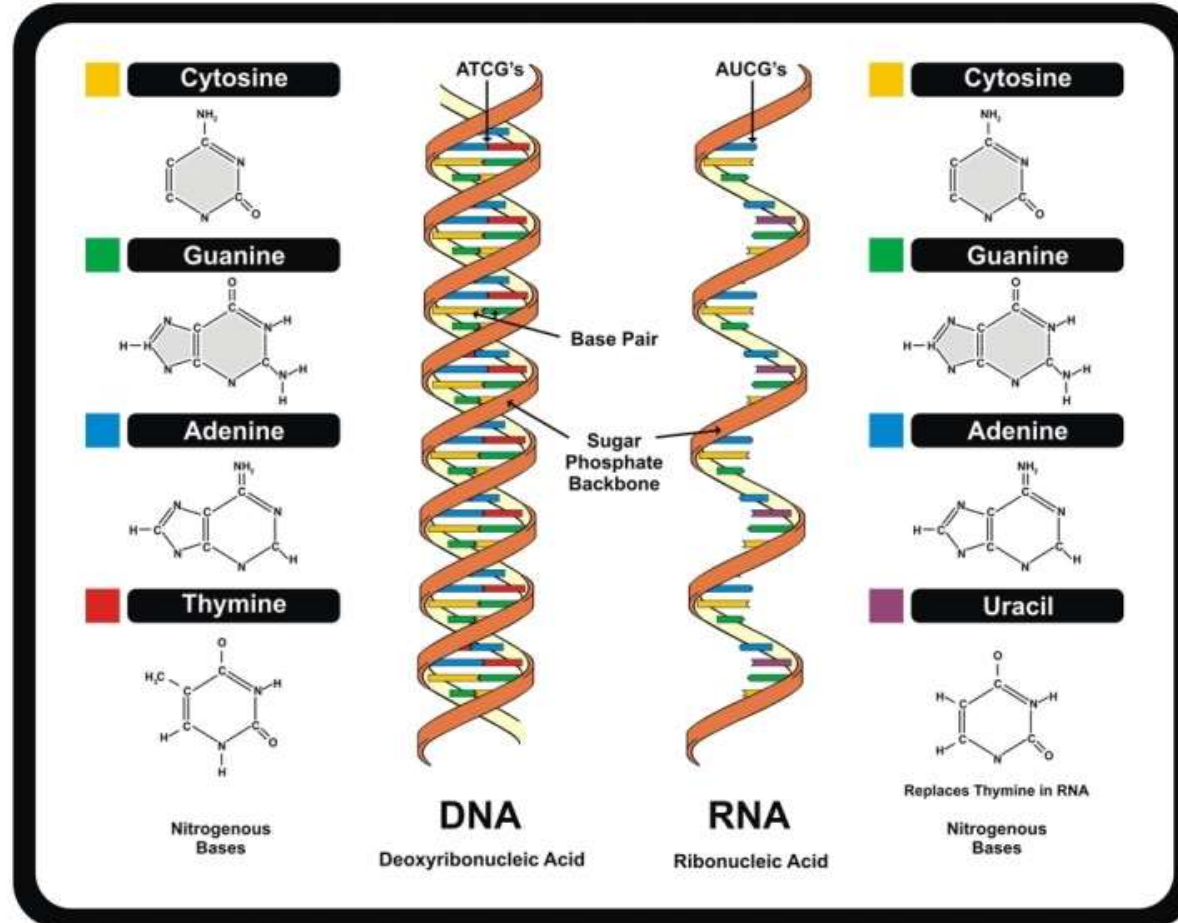
Αναβολισμός αμινοξέων: η πρωτεϊνοσύνθεση

- Βασική πληροφορία στο DNA/γονίδιο/χρωμόσωμα (αντιγραφή)
- Μεταφορά μηνύματος από RNA (μεταγραφή)
- Έκφραση στο ριβόσωμα (μετάφραση) από το 5' προς το 3' άκρο
- Έναρξη – επιμήκυνση – λήξη από το N στο C άκρο
- Μεταγενέστερες παρεμβάσεις (μετα-μεταφραστικά)= αναδίπλωση, λιπο-πρωτεΐνες, γλυκο-πρωτεΐνες, σύνθετες πρωτεΐνες κτλ.
- Ο γενετικός κώδικας είναι κοινός.
- Η μετάφραση είναι κοινή.
- Τα mRNA, tRNA και rRNA αλληλοεπιδρούν μέσω ενζύμων.

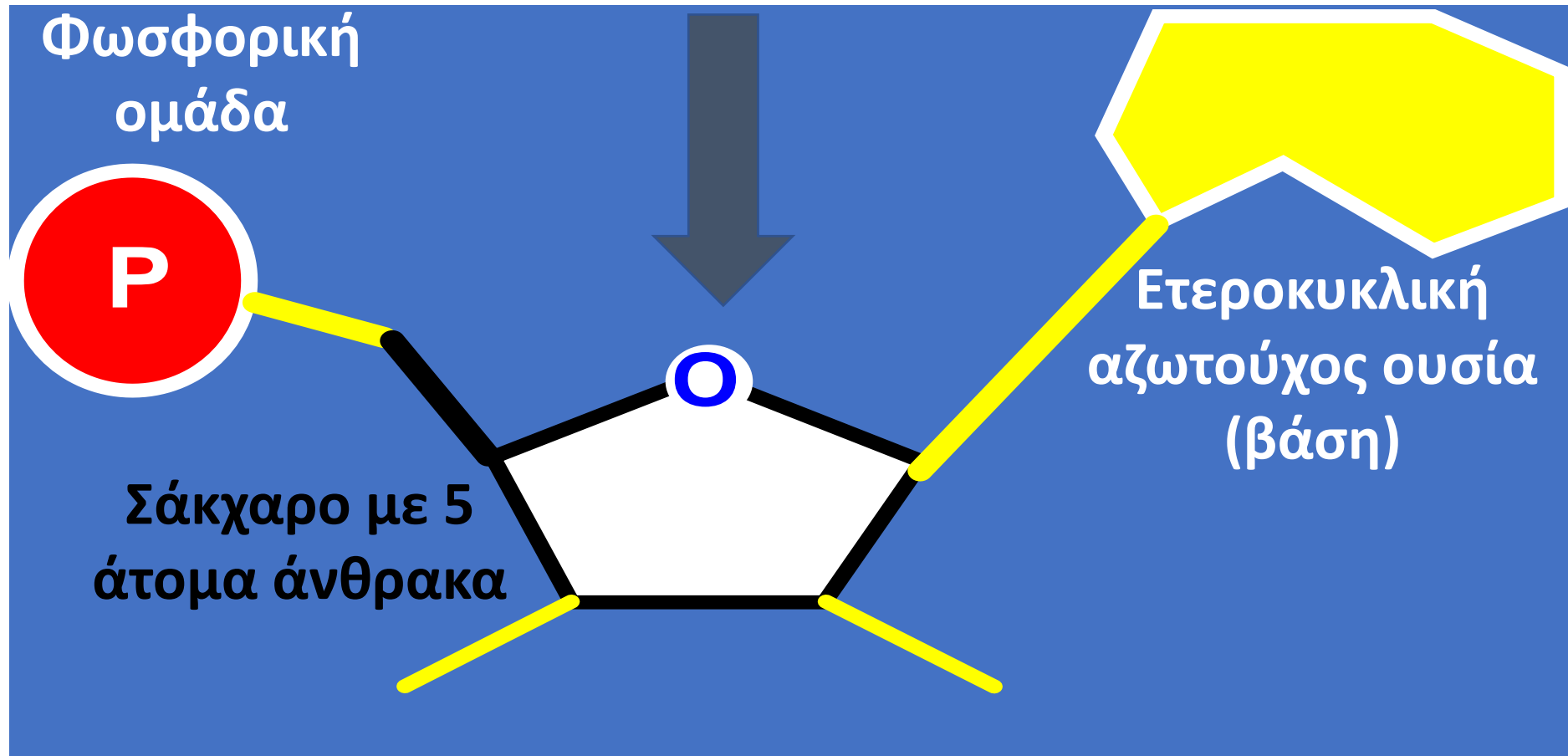
Η πρωτεϊνοσύνθεση ως στόχος φαρμάκων

- ▶ Ερυθρομυκίνη: εμποδίζει την μετατόπιση του ριβοσώματος μόνο στα προκαρυωτικά, άρα αποτελεσματικότητα και όχι παρενέργειες.
- ▶ Στρεπτομυκίνη: επιτρέπει την πρόσδεση, αλλά όχι την επιμήκυνση μόνο στα προκαρυωτικά, άρα αποτελεσματικότητα και όχι παρενέργειες.
- ▶ Κυκλοεξαμίδιο: αναστέλλει την πεπτιδυλο-μεταφορά μόνο στα ευκαρυωτικά, κατάλληλο για πρωτόζωα ή μύκητες.
- ▶ 5-FU (5- Fluor Uracil, 5 φθοριοουρακίλη): ανάλογο = μιμείται την ουρακίλη, παίρνει τη θέση της στο RNA και δημιουργούνται μη-λειτουργικά μόρια, η πρωτεϊνοσύνθεση σταματά, φάρμακο κατά του καρκίνου.

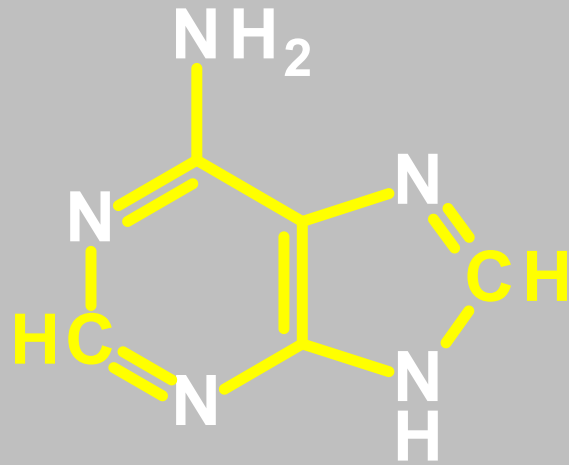
Μονά ή διπλά;



Δομική Μονάδα=Νουκλεοτίδιο

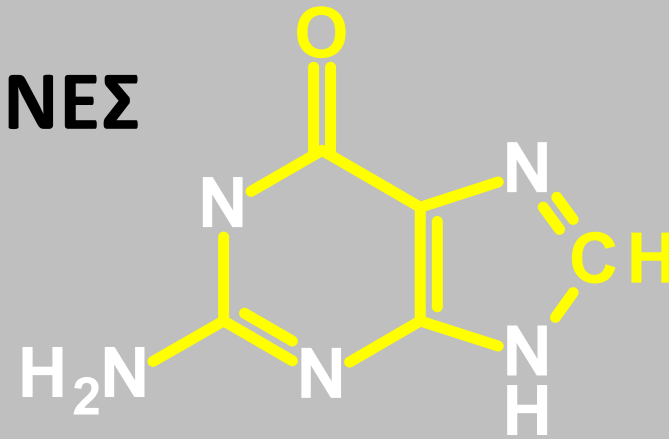


**Οι βάσεις
του DNA
και του
RNA**



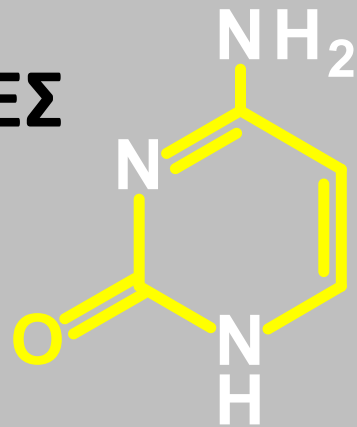
Αδενίνη (A)
(στο DNA και RNA)

ΠΟΥΡΙΝΕΣ

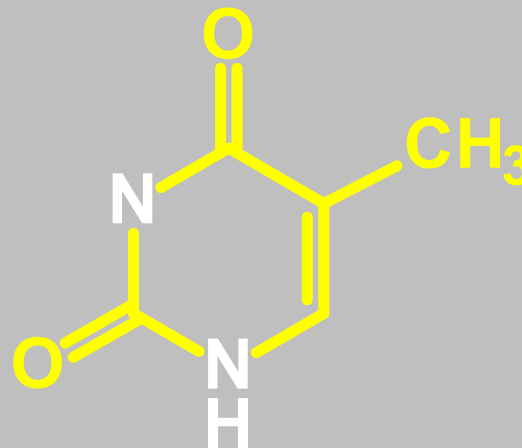


Γουανίνη (G)
(στο DNA και RNA)

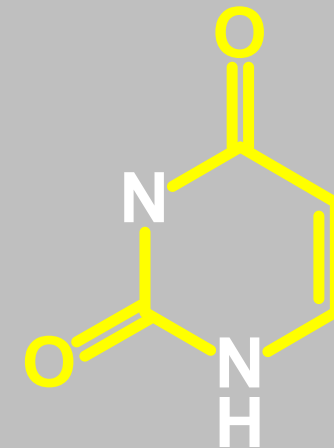
ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΕΣ



Κυτοσίνη (C)
(στο DNA και RNA)



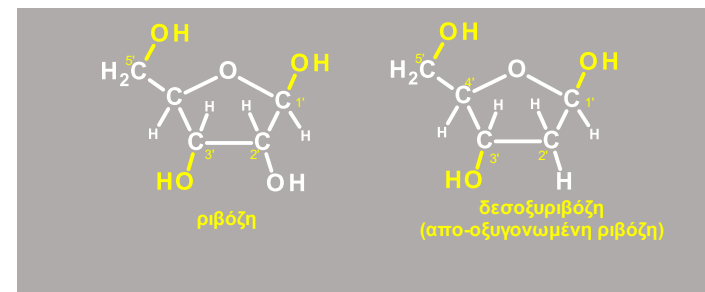
Θυμίνη (T)
(Μόνο στο DNA)



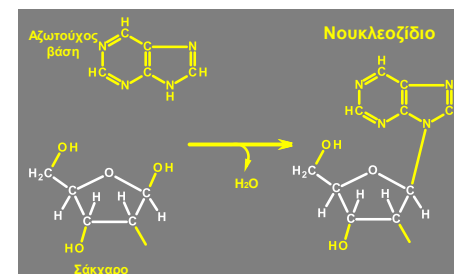
Ουρακίλη (U)
(Μόνο στο RNA)

Οι δομικές βάσεις των νουλεο...ιδίων

- Ριβόζη (RNA) ή δεσοξυ-ριβόζη (DNA)

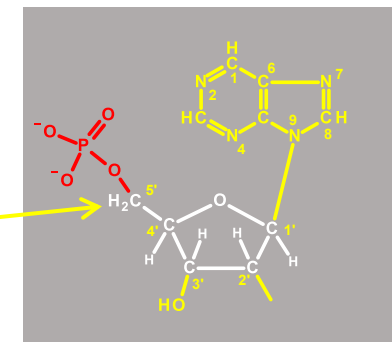


- Σάκχαρο + Βάση = Νουκλεοσίδιο



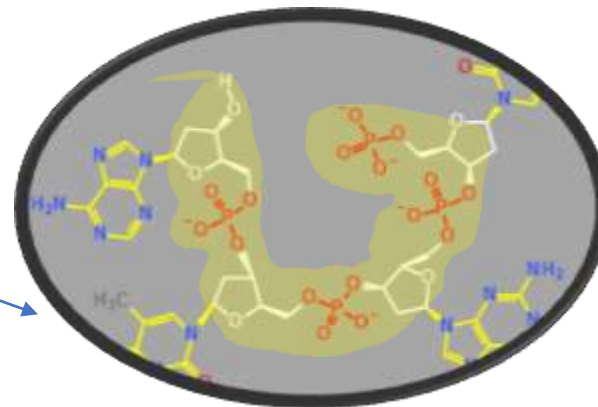
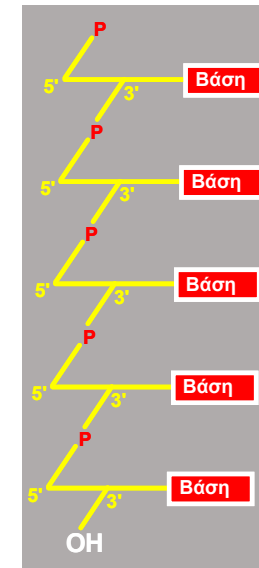
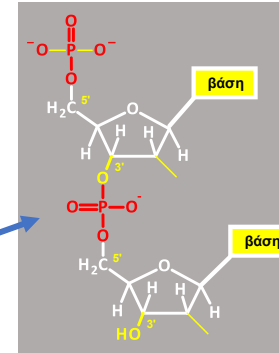
- Σάκχαρο + Βάση + φωσφορικό οξύ = Νουκλεοτίδιο

Φωσφοεστερικός
δεσμός, προσοχή στην
κατεύθυνση 3'-5'



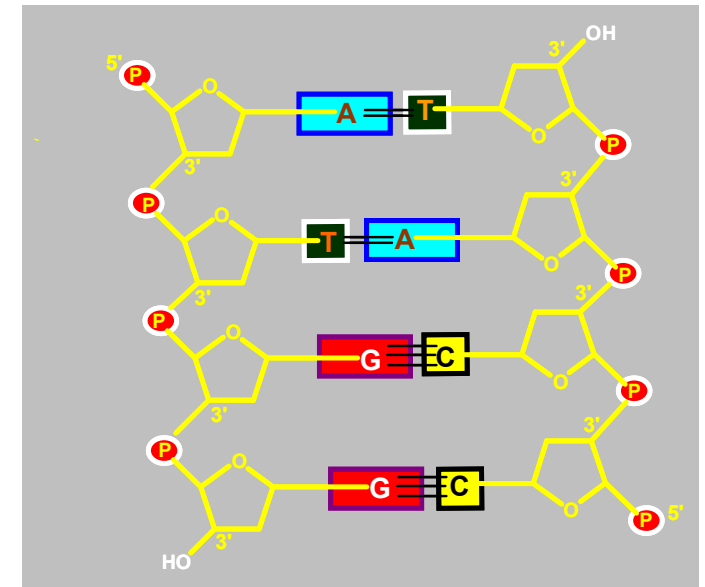
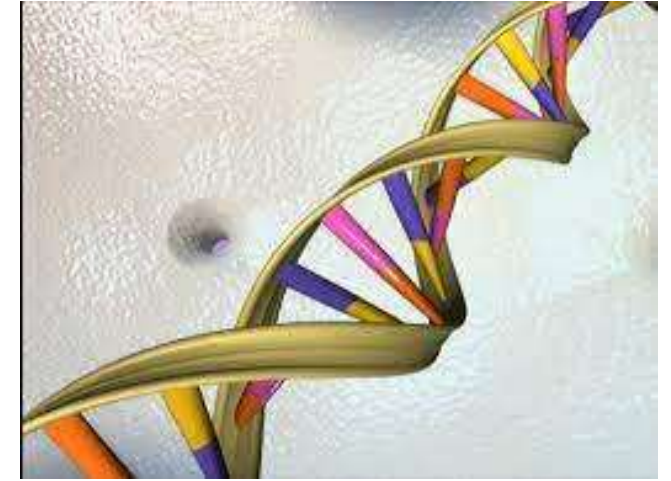
Η δημιουργία των αλυσίδων

- Δημιουργία φωσφοδιεστερικού δεσμού = δινουκλεοτίδιο
- Δημιουργία αλυσίδας = πολυνουκλεοτίδιο
- Οι συνθήκες του διαλύματος, η δομή του ίδιου του νουκλ. οξέος, αλλά και οι γύρω πρωτεΐνες (ιστόνες) καθορίζουν τον τρόπο αναδίπλωσής του.



Η επιμέρους ταυτότητα των νουκλ. οξέων

- Οι αλυσίδες με ριβόζη είναι ριβονουκλεϊκές (RNA), με δεσοξυ- ριβόζη είναι δεσοξυριβονουκλεϊκές (DNA).
- Όπως αναφέρθηκε, RNA= ένας κλώνος / (DNA) = διπλή έλικα σταθερού σπειρώματος και διαστάσεων, με αντιπαράλληλες και συμπληρωματικές αλυσίδες (Watson & Crick, 1953), οι οποίες μεταφέρουν το σύνολο της γενετικής πληροφορίας = γονίδια = γενετικό υλικό = πρωτοταγής δομή = ακολουθία βάσεων π.χ. ATGG.
- Οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των συμπληρωματικών βάσεων σταθεροποιούν τις συμπληρωματικές αλυσίδες στην 5'P-3'OH και 3'OH-5'P αντιπαράλληλία.
- Η περιέλιξη έχει σταθερό σπείρωμα και διαστάσεις.



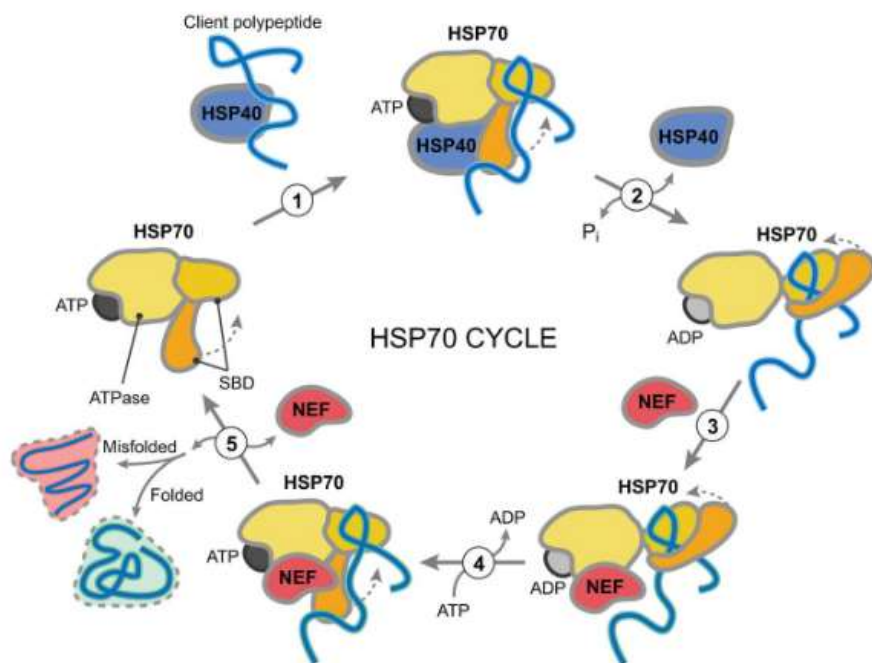
Διατήρηση και μεταφορά της γενετικής πληροφορίας

- Η γενετική πληροφορία διατηρείται με την μορφή DNA + ιστόνες= χρωμόσωμα, δλδ. μια υπερμοριακή συσσωμάτωση.
- Η πλειονότητα των οργανισμών έχει ζεύγη (ομόλογων) χρωμοσωμάτων, ένα από πατέρα και ένα από μητέρα.
- Το DNA αντιγράφει τον εαυτό του.
- Το DNA μεταγράφεται σε miRNA και ακολούθως σε mRNA.
- Το mRNA μεταφράζεται σε πρωτεΐνη με τη συμμετοχή των tRNA και rRNA.

Στάδια πρωτεϊνοσύνθεσης

- Έναρξη (Initiation Factors, IFs)
- Επιμήκυνση: μεταφορά tRNA με το αμινοξύ του στο ριβόσωμα, πρόσδεση/πεπτιδυλο-μεταφορά δλδ. πεπτιδικός δεσμός και αμέσως μετά η μετακίνηση κατά τρεις βάσεις (μετατόπιση). Η επιμήκυνση λαμβάνει χώρα τόσες φορές, όσες και τα κωδικόνια. Αν κατά την πρόσδεση δεν ταιριάζει το κωδικώνιο με το αντικωδικόνιο (άλλο tRNA με άλλο αμινοξύ), η αντίδραση δεν προχωρά και το tRNA αποδεσμεύεται (Elongation Factors, EF). Ο ρυθμός λάθους είναι 1/10.000 πεπτιδυλο-μεταφορές.
- Η πεπτιδυλο-μεταφορά ως μηχανισμός είναι σχετικά άγνωστος, θεωρείται ως σπάνιο φαινόμενο κατάλυσης βιοσύνθεσης από νουκλειϊκό οξύ και όχι από ένζυμο (ριβόζυμο, ribozyme).
- Λήξη και αποδέσμευση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας (Release Factors, RF, διαλυτοί παράγοντες απελευθέρωσης)

Μετα-μεταφραστικά στάδια



Marc Brehme, and Cindy Voisine Dis. Model. Mech. 2016;9:823-838

© 2016. Published by The Company of Biologists Ltd

Disease Models & Mechanisms

- Μοριακοί συνοδοί αναλαμβάνουν το έργο της σωστής τρισδιάστατης αναδίπλωσης, αλλά και τοποθέτησης σε συνεργασία με άλλους συνοδούς στο σωστό μέρος π.χ. στο κυτταροδιάλυμα του μιτοχονδρίου.
- Αν δεν πετύχει, υπάρχει μηχανισμός «διάσωσης», τα λεγόμενα σαπερόνια, δλδ. βαρελοειδή πρωτεϊνικά συμπλέγματα το εσωτερικό των οποίων αναδιπλώνονται οι πρωτεΐνες.
- Αν τελικά οι πρωτεΐνες δεν αναδιπλωθούν σωστά (misfolded, μετά το 5^ο βήμα) τότε συσσωρεύονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και

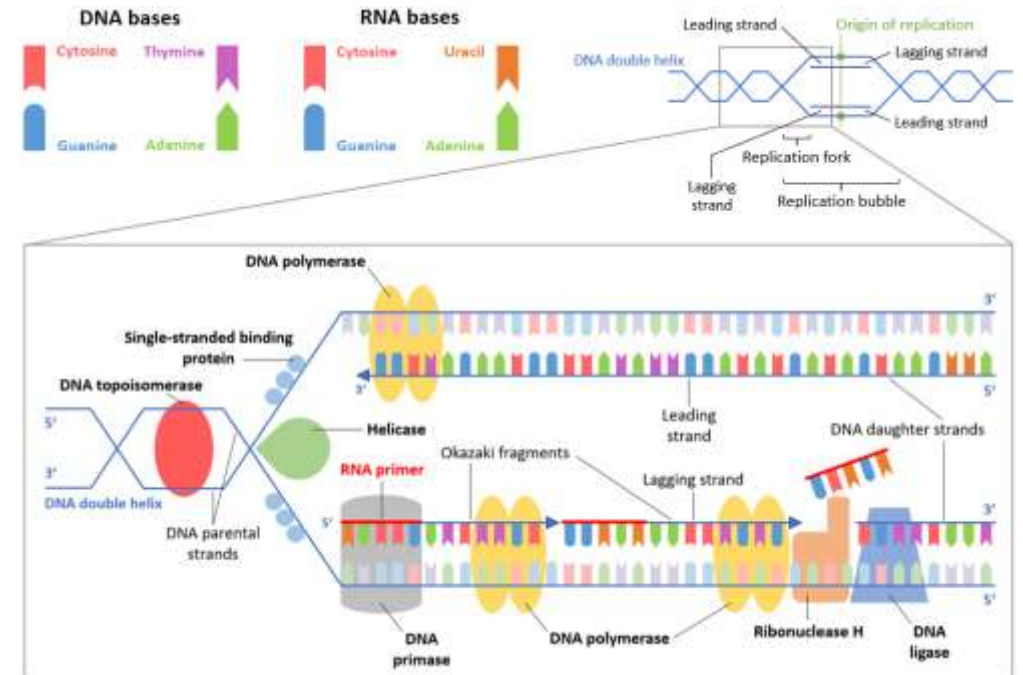
.... το κύτταρο νοσεί και κατ' επέκταση ο άνθρωπος, όπως π.χ. στις νευροεκφυλιστικές νόσους.

Neurodegenerative disease	Genes implicated in disease	Proteins encoded	References
Alzheimer's disease	APP	Amyloid precursor protein	Haass and Selkoe, 2007; Karran et al., Matus et al., 2011
	PSEN1	Presenilin-1	
	PSEN2	Presenilin-2	
	MAPT	Tau	
Parkinson's disease	SNCA	α -Synuclein	Chartier-Harlin et al., 2004; Schlehe et al.; Volpicelli-Daley et al., 2011
	PARK2	Parkin	
	PINK1	PTEN-induced putative kinase 1	
	PARK7	DJ-1	
	UCH-L1	Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1	
	PARK8	LRRK2	
Amyotrophic lateral sclerosis	SOD1	Cu/Zn superoxide dismutase 1	Ferraiuolo et al., 2011; Turner et al., 2010; Leblond et al., 2014; Renton et al., 2011
	TARDBP	TAR DNA binding protein 43 (TDP-43)	
	FUS	Fused in sarcoma	
	C9orf72	Chromosome 9 open reading frame 72	
	ALS2	Alsin	
	SETX	Senataxin	
	VAPB	Vesicle-associated membrane protein-associated B	
	OPTN	Optineurin	
	VCP	Valosin-containing protein	
	UBQLN2	Ubiquilin 2	
	PFN1	Profilin 1	
	SQSTM1	Sequestosome 1	
	HnRNPA2B1/A1	Heterogenous nuclear ribonucleoprotein	
	TAF15	TATA box binding protein-associated factor	

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2015.00080/full>

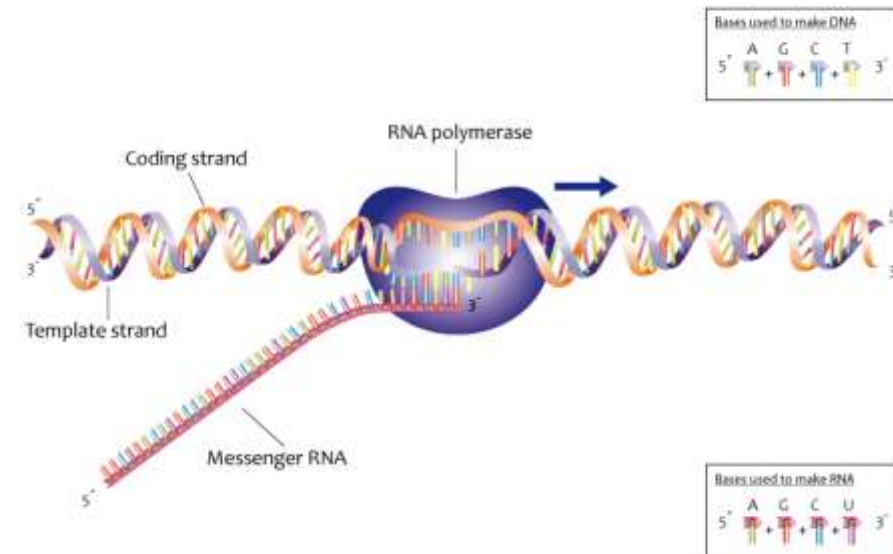
Αντιγραφή

- Συγκεκριμένα ένζυμα απαλλάσσουν από ιστόνες, ανοίγουν την αλυσίδα (ελικάση), μεταφέρουν νουκλεοτίδια και πολυμερίζουν (DNA εξαρτώμενη DNA πολυμεράση= αντιγράφει το DNA σε DNA) τις δύο αλυσίδες.
- Η αντιγραφή γίνεται πάντα από το 5' προς το 3'.
- Οι βάσεις τοποθετούνται πάντα συμπληρωματικά (A-T, G-C, T-A, C-G) στην πατρική αλυσίδα.
- Ημι-συντηρητικός τρόπος αντιγραφής, το νέο μόριο περιέχει μια παλιά αλυσίδα.



Μεταγραφή

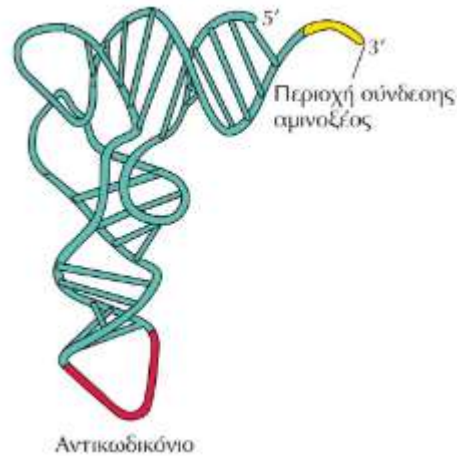
- Η DNA κατευθυνόμενη RNA πολυμεράση αντιγράφει το DNA σε RNA.
- Η αντιγραφή γίνεται από το 3' προς το 5' της πατρικής αλυσίδας DNA, παράγοντας RNA 5' προς 3'.
- Οι βάσεις τοποθετούνται πάντα συμπληρωματικά (T-A, A-U, G-C, C-G) στην πατρική αλυσίδα.
- Η πολυμεράση με τη βοήθεια των μεταγραφικών παραγόντων (πρωτεΐνες) εντοπίζει τον promoter, την ακολουθία DNA δηλ. , που ορίζει την προς μεταγραφή περιοχή και ξεκινά.
- Σταματά σε συγκεκριμένη ακολουθία του DNA.
- Το προϊόν τυχαίνει επεξεργασίας από συγκεκριμένα ένζυμα, πριν οδεύσει προς τη μετάφραση, δηλ. τη συνολική διαδικασία της πρωτεϊνοσύνθεσης.



Επεξεργασία των πρωτογενών mRNA

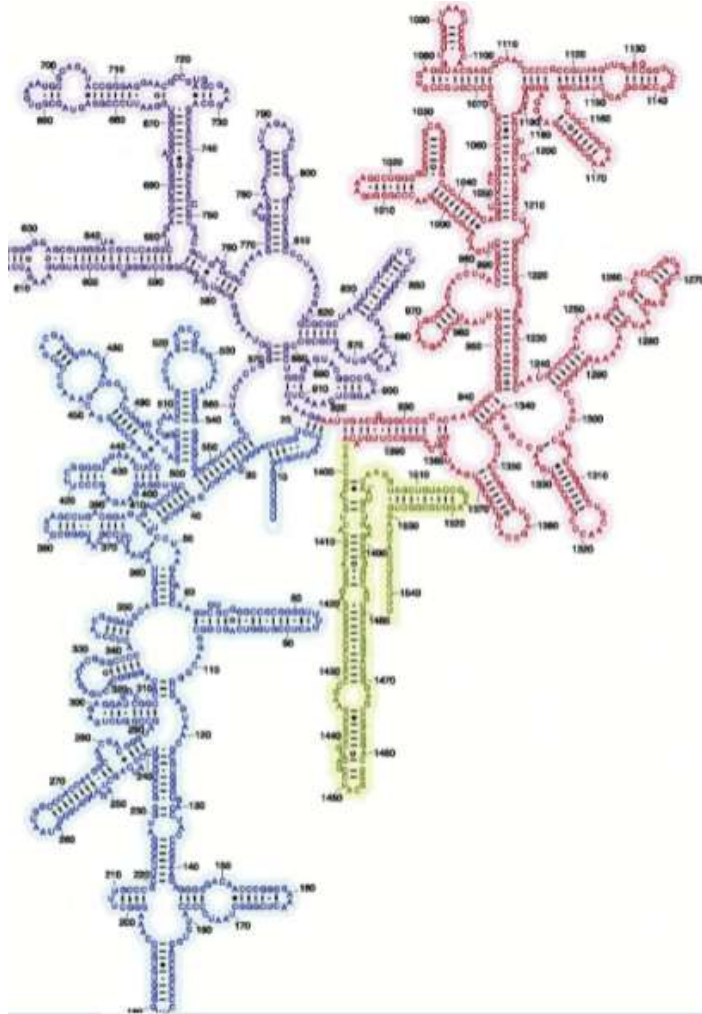
- Προσθήκη της λεγόμενης καλύπτρας, αλλά και αδενίνης
- Συρραφή των εξωνίων, των περιοχών δλδ. με γενετική πληροφορία και απόρριψη των εσωνίων, των περιοχών δλδ. χωρίς γενετική πληροφορία
- Κατά τη συρραφή μπορούν να επιλεγούν και διαφορετικά σενάρια, ακόμη και κομμάτια των εσωνίων.
- Η συρραφή είναι άλλη μια περίπτωση ριβόζυμων.
- Το επεξεργασμένο mRNA εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα.

Το tRNA



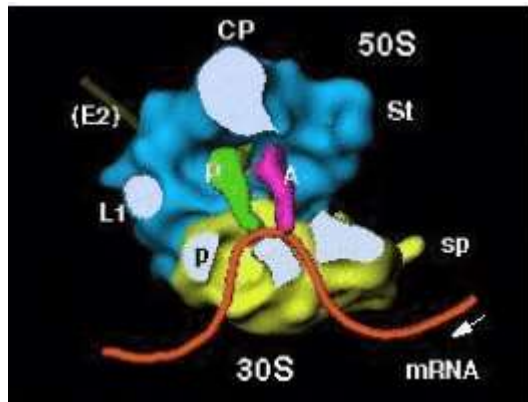
- tRNA=transfer RNA , δλδ. ο μεταφορέας αμινοξέος (κίτρινο τέλος)
- Το αντικωδικόνιο αποτελείται από τρεις βάσεις (κόκκινο τέλος).
- Το αντικωδικόνιο αντιστοιχίζεται με το κωδικόνιο του mRNA
- Το ένζυμο αμινοακυλο-συνθετάση μεταφέρει και προσδένει το κατάλληλο αμινοξύ στο κατάλληλο tRNA μόριο. Κάθε ένα tRNA αναγνωρίζεται μόνο από μία από τις 20 αμινοακυλο-συνθετάσες. Υπάρχουν ~40 προκαρυωτικά tRNA και ~100 ευκαρυωτικά tRNA.

To rRNA



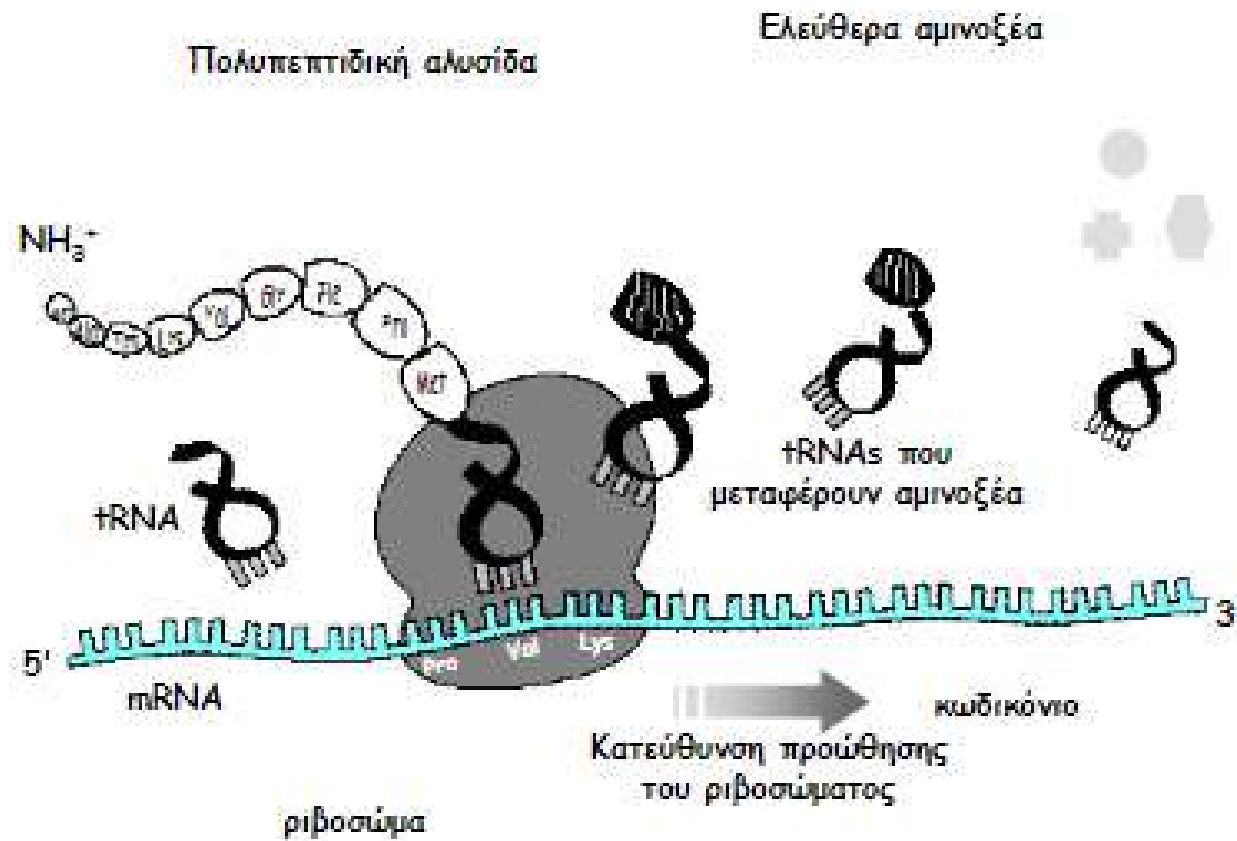
- Το rRNA=ribosomal RNA, ριβωσωμικό RNA είναι το δομικό συστατικό των ριβωσωμάτων μαζί με κάποιες πρωτεΐνες.
- Το γιγαντιαίο αυτό σύμπλοκο κινείται από το 5' στο 3' άκρο του mRNA και ταυτόχρονα καταλύει τη δημιουργία των πολυπεπτιδικών αλυσίδων.

Το mRNA



- Το mRNA= messenger RNA, είναι αγγελιοφόρος, δηλ. μεταφέρει το μήνυμα από το DNA (ακριβές αντίγραφο) σε «δόσεις» των τριών γραμμάτων/βάσεων του DNA=κωδικόνια.
- Σε κάθε τρεις βάσεις αντιστοιχεί και ένα αμινοξύ.
- Χρόνος ημίσειας ζωής ~2 λεπτά
- Ξεκινά με AUG=έναρξη και τελειώνει με UAA,UAG, UGA=λήξη.

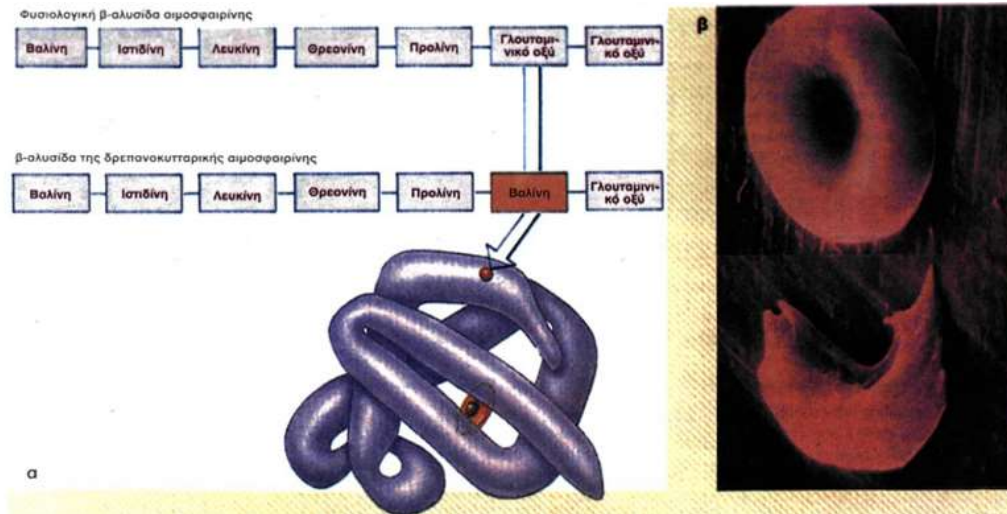
Η χορογραφία της πρωτεϊνοσύνθεσης



Πιστότητα και μεταλλάξεις

- Οι διαφοροποιήσεις στην ακολουθία των βάσεων διαφέρουν από γονίδιο σε γονίδιο. Υπάρχουν περιοχές υψηλής μεταβλητότητας, αλλά και περιοχές χαμηλής. Η υψηλή μεταβλητότητα χαρακτηρίζεται από συχνές τροποποιήσεις της ακολουθίας, παρέχοντας έδαφος στην εξέλιξη, ενώ οι περιοχές χαμηλής μεταβλητότητας παρέχουν ασφάλεια στις κρίσιμες λειτουργίες.
- Οι τροποποιήσεις αυτές ονομάζονται μεταλλάξεις.
- Προκαλούνται από τυχαία λάθη στην αντιγραφή, από τους ρετρο-ιούς, από χημικά π.χ. ελεύθερες ρίζες, ακτινοβολία, από παρουσία αναλόγων νουκλεοτιδίων, από φυσική «πίεση» του περιβάλλοντος π.χ. αλλαγή χρώματος περιστεριών σε αστικό περιβάλλον κτλ..
- Οι μεταλλάξεις μπορεί να είναι σημειακές (γονιδιακές) ή εκτεταμένες (χρωμοσωμικές), ενώ οι σημειακές μπορεί να είναι αποτέλεσμα αντικατάστασης, έλλειψης, προσθήκης, κτλ..
- Η μετάλλαξη μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή του φαινοτύπου, σε τοπική/συστηματική νόσο ή - μεταξύ άλλων - να μην έχει καμία γνωστή συνέπεια.

Το κλασσικό παράδειγμα των βιβλίων: η δρεπανοκυτταρική αναιμία



- Στην έκτη θέση της β-υπομονάδας της αιμοσφαιρίνης το γλουταμικό οξύ (υδρόφιλο αμινοξύ) αντικαθίσταται από τη βαλίνη (υδρόφοβο αμινοξύ) λόγω της τροποποίησης του κωδικωνίου από GAG σε GTG.
- Το άνω φυσιολογικό ερυθροκύτταρο παίρνει τη μορφή δρεπάνου και απολύει κάποιες από τις φυσιολογικές του λειτουργίες. Οι ομοζυγότες σωρρεύουν ερυθροκύτταρα σε διάφορα όργανα και έχουν ανάγκες συχνής μετάγγισης, ενώ οι ετεροζυγοτικοί φορείς εμφανίζουν προβλήματα δρεπάνωσης σε μεγάλα υψόμετρα.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ Ι

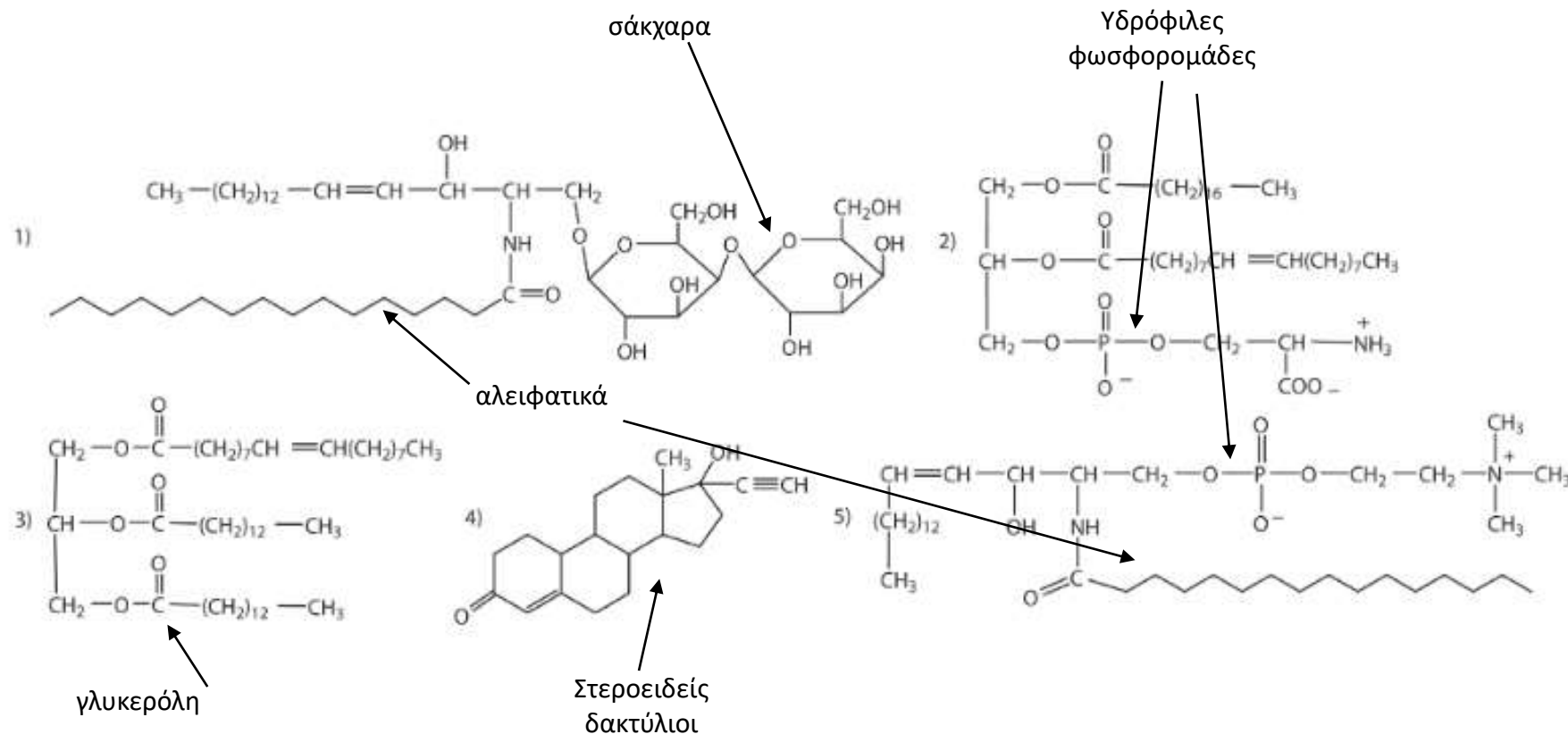
- Κοινός κώδικας σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς
- Μοναδική ικανότητα των νουκλεϊνικών οξέων η αυτοαναπαραγωγή
- Αυστηρά πρωτόκολλα προς αποφυγή λαθών
- Τοπογραφία πυρήνα - κυτταροπλάσματος
- Οι μεταλλάξεις δεν είναι πάντα παθογονικές.
- Η πλειονότητα των νοσολογικών καταστάσεων δεν αντιμετωπίζεται στο φαρμακείο.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ II

- Η πρωτεϊνοσύνθεση είναι χορογραφία.
- Διενεργείται προς κατευθύνσεις (5' προς 3' και N σε C), ώστε η λανθασμένη ανάγνωση είναι αδύνατη.
- Κωδικόνια και αντικωδικόνια καλύπτουν τους ζητούμενους συνδυασμούς.
- Ο πραγματικός μηχανισμός είναι περισσότερο περίπλοκος και λαμβάνει χώρα ταυτόχρονα, δλδ. πολλά ριβοσώματα παράγουν την ίδια ή διαφορετικές πρωτεΐνες.
- Μεγάλα κομμάτια του μηχανισμού παραμένουν άγνωστα ή ελλιπώς διευκρινισμένα.

Η επιμέρους ταυτότητα των λιπιδίων

- Μακρά και σύνθετα βιομόρια τα οποία αποτελούνται από αλκοολικής + καρβοξυλικής (άρα και εστερικής=C-O-CH), φωσφορικής και δακτυλιοειδούς προέλευσης
- Ετερογενής ομάδα με κοινό χαρακτηριστικό την αδιαλυτότητα στο νερό: μακριές υδρόφοβες πτέρυγες=αλειφατικές= άκυκλοι υδα/κες=ανοιχτή αλυσίδα
- 1) σφιγγολιπίδιο, 2) γλυκεροφωσfolιπίδιο, 3) τριγλυκερίδιο, 4) στερόλη και 5) σφιγγοφωσfolιπίδιο



Ταξινόμηση λιπιδίων

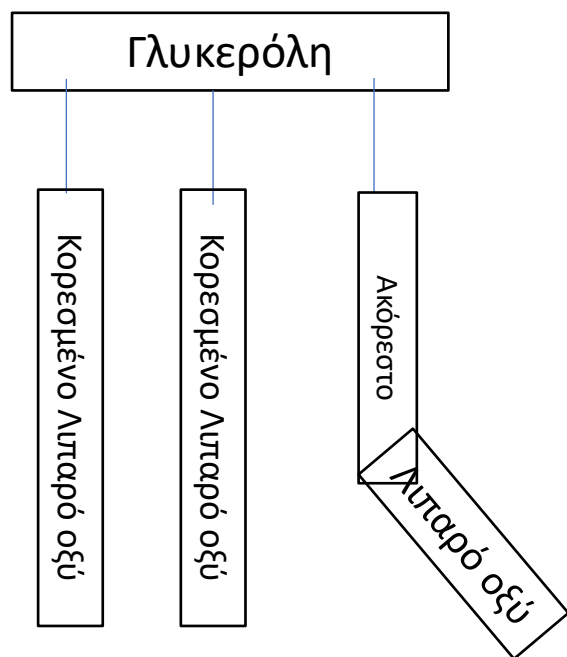
- **Πολικά** (φωσφολιπίδια και σφιγγογλυκολιπίδια) και **ουδέτερα** (τριγλυκερίδια και στερόλες)
- **Περιέχουν λιπαρά οξέα**=εστέρες της γλυκερόλης με λιπαρά οξέα=σαπωνοποιήσιμα (τριγλυκερίδια, έλαια) και **δεν περιέχουν λιπαρά οξέα**=μη-σαπωνοποιήσιμα π.χ. τερπενοειδή
 - **Κορεσμένα**: σε άτομα H=χωρίς διπλούς δεσμούς, υψηλής ενεργειακής προσφοράς στον κυτταρικό μεταβολισμό
 - **Ακόρεστα λιπαρά οξέα** των λιπιδίων σε **μονοακόρεστα**=ένας διπλός δεσμός και **πολυακόρεστα**=δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς
 - Εναλλακτική ονοματοδοσία της θέσης του διπλού δεσμού ξεκινώντας από το «τέλος» της αλυσίδας και όχι από την «αρχή» δηλ. την καρβοξυλομάδα: θέση «ω», όταν ο διπλός είναι στην 3 έχουμε ω3 λιπαρά οξέα (λινολενικό οξύ) και όταν είναι στη θέση 6 έχουμε ω6 λιπαρά οξέα (λινελαϊκό οξύ): δεν συντίθενται από τον ανθρώπινο οργανισμό.
 - Μόνο τα «ευέλικτα» cis ακόρεστα (μόρια υδρογόνου σε διαφορετική πλευρά στον διπλό δεσμό) αντικαθιστούν τα κορεσμένα, τα trans δημιουργούν αθηρωματικές πλάκες.
- **Απλά** (λίπη, κεριά), **σύνθετα** (π.χ. φωσφολιπίδια) και **παράγωγα** (π.χ. στεροειδή, λιποδιαλυτές βιταμίνες)

Ρόλος λιπιδίων

1. Αποθήκες ενέργειας: η περίσσεια υδα/κων αποθηκεύεται ως λιπίδια (κυρίως τριγλυκερίδια) τα οποία κατ' επίκληση υδρολύονται σε λιπαρά οξέα τα οποία και οξειδώνονται σε CO_2 , H_2O και ATP. Στα φυτά αποδίδουν υδατάνθρακες στα νεαρά φυτά μέχρι να αρχίσουν να φωτοσυνθέτουν.
2. Δομικές μονάδες: φωσφολιπίδια και χοληστερόλη
3. Βιολογικοί διαβιβαστές: στεροειδείς ορμόνες (π.χ. προσταγλανδίνες), βιταμίνες D, A, K, E κτλ., αραχιδονικό οξύ
4. «Μηχανικές εργασίες»: Θερμομόνωση, προστασία οργάνων, απορρόφηση τροφών (χολικά άλατα), ενδοκυττάρια σηματοδότηση
5. Σημαντικός ρόλος στη βιομηχανία τροφίμων (γαλακτωματοποιητές, βελτιωτικά γεύσης κτλ.)

1α. Τρι-ακυλο-γλυκερόλες ή Τριγλυκερίδια: Λίπη και έλαια

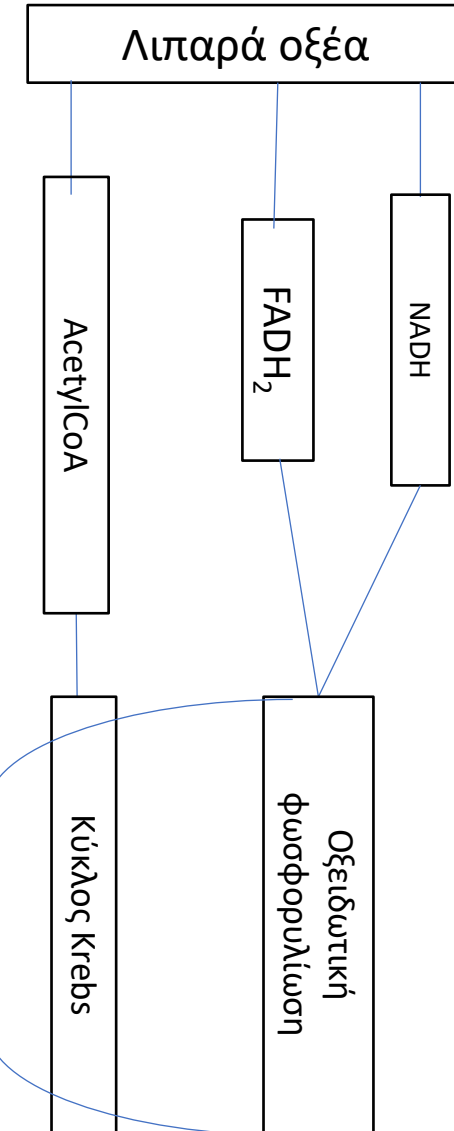
Τριεστέρες της γλυκερόλης



- Το λιπαρό οξύ μπορεί να είναι ή ακόρεστο ή κορεσμένο, αλλά και συνδυασμός σε ένα μόριο γλυκερόλης.
- Στα λίπη/βούτυρα τα οξέα είναι όλα κορεσμένα=ίσιες αλυσίδες=σύμπτυξη=χαμηλό σημείο πήξεως=στερεά.
- Στα έλαια τα οξέα είναι κατά πλειοψηφία μονοακόρεστα π.χ. ελαιϊκό οξύ ή στα πολυακόρεστα π.χ. λινελαϊκό οξύ λόγω του διπλού/διπλών δεσμών υπάρχει η «γωνία» στη στερεοτακτική διάταξη=δύσκολη σύμπτυξη= υψηλό σημείο πήξεως.
- Προσθήκη H_2 σε ακόρεστα=κορεσμένα π.χ. μαργαρίνες
- Τα τριγλυκερίδια υδρολύονται παρουσία βάσεως και παράγονται άλατα Na ή K των λιπαρών οξέων=σάπωνες=η λιπόφιλη ουρά δεσμεύει τον ρύπο και η υδρόφιλη κάνει το σύμπλοκο υδατοδιαλυτό και έτσι αποβάλλεται.

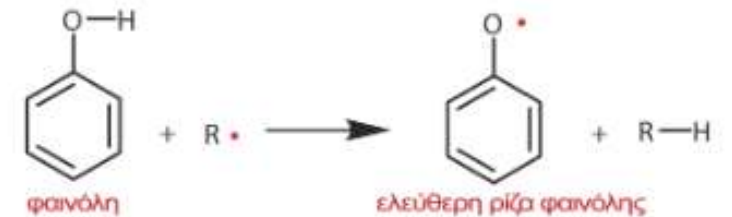
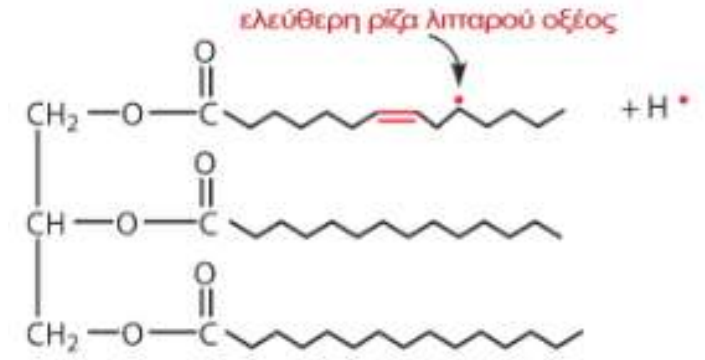
1β. Η οξείδωση των λιπαρών οξέων και η παραγωγή ενέργειας

- Τα τριγλυκερίδια υδρολύονται σε ακύλια λιπαρού οξέος.
- Το λιπαρό οξύ εισέρχεται στον λεγόμενο κύκλο της **β-οξείδωσης**, από τον οποίο παράγονται ηλεκτρόνια για την οξειδωτική φωσφορυλίωση=ATP, AcetylCoA (=δύο άνθρακες που αφαιρούνται από το λιπαρό οξύ) το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του Krebs=ATP και H₂O.
- Ένα οξύ με 16 άνθρακες αποδίδει συνολικό όφελος 129 ATP (παραγωγή 131, κατανάλωση δύο).



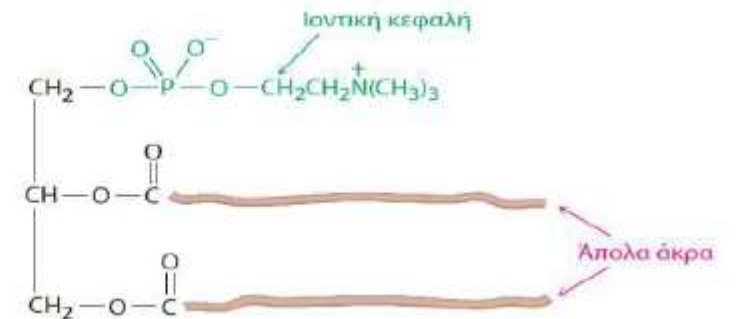
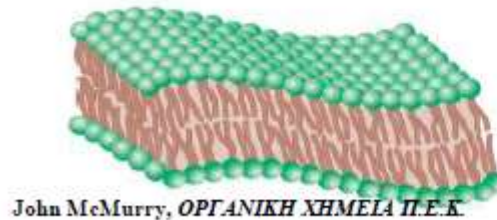
1γ. Η οξείδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων

- Υπό παρουσία φωτός και O_2 δημιουργείται ελεύθερη ρίζα στον γειτνιαζόντα άνθρακα του διπλού δεσμού.
- Η ελεύθερη ρίζα εκκινεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων διασπώντας τις αλυσίδες των λιπαρών οξέων και υποβαθμίζοντας την ποιότητά τους.
- Η οξείδωση σταματά με τη βοήθεια των αντιοξειδωτικών μέσων, κυρίως των **φαινόλων**, οι οποίες επιστρέφουν το αποσπασθέν υδρογόνο στα οξέα, καθιστάμενες οι ίδιες ελεύθερες ρίζες με πολύ μικρότερη δραστηριότητα.



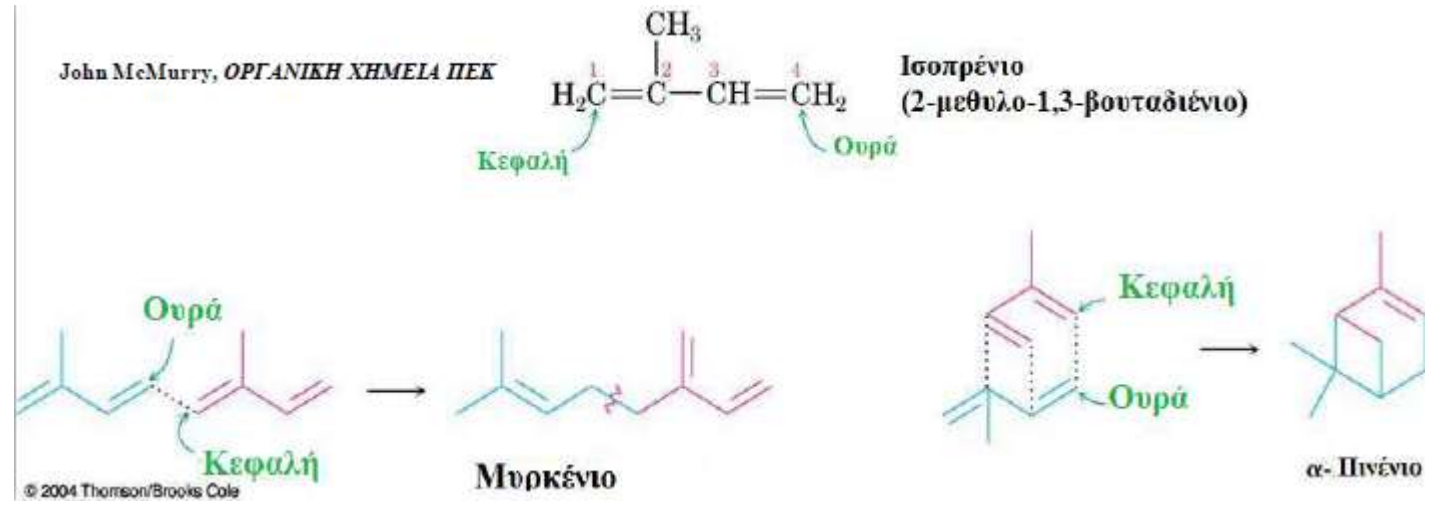
2. Φωσφολιπίδια

- Γλυκεροφωσφολιπίδια και σφιγγοφωσφολιπίδια
- Τροποποιημένες τριακυλογλυκερόλες, δηλ. ένα από τα τρία λιπαρά οξέα αντικαταστάθηκε με φωσφορικό οξύ ή παράγωγό του.
- Δομικοί λίθοι της κυτταρικής μεμβράνης – μοντέλο ρευστού μωσαϊκού
- Οι σφιγγομυελίνες είναι η πλειονότητα των φωσφολιπιδίων των νευρικών ιστών. Στα ερυθροκύτταρα καθορίζουν την ομάδα αίματος ανάλογα με τον σακχαρίτη που φέρουν.



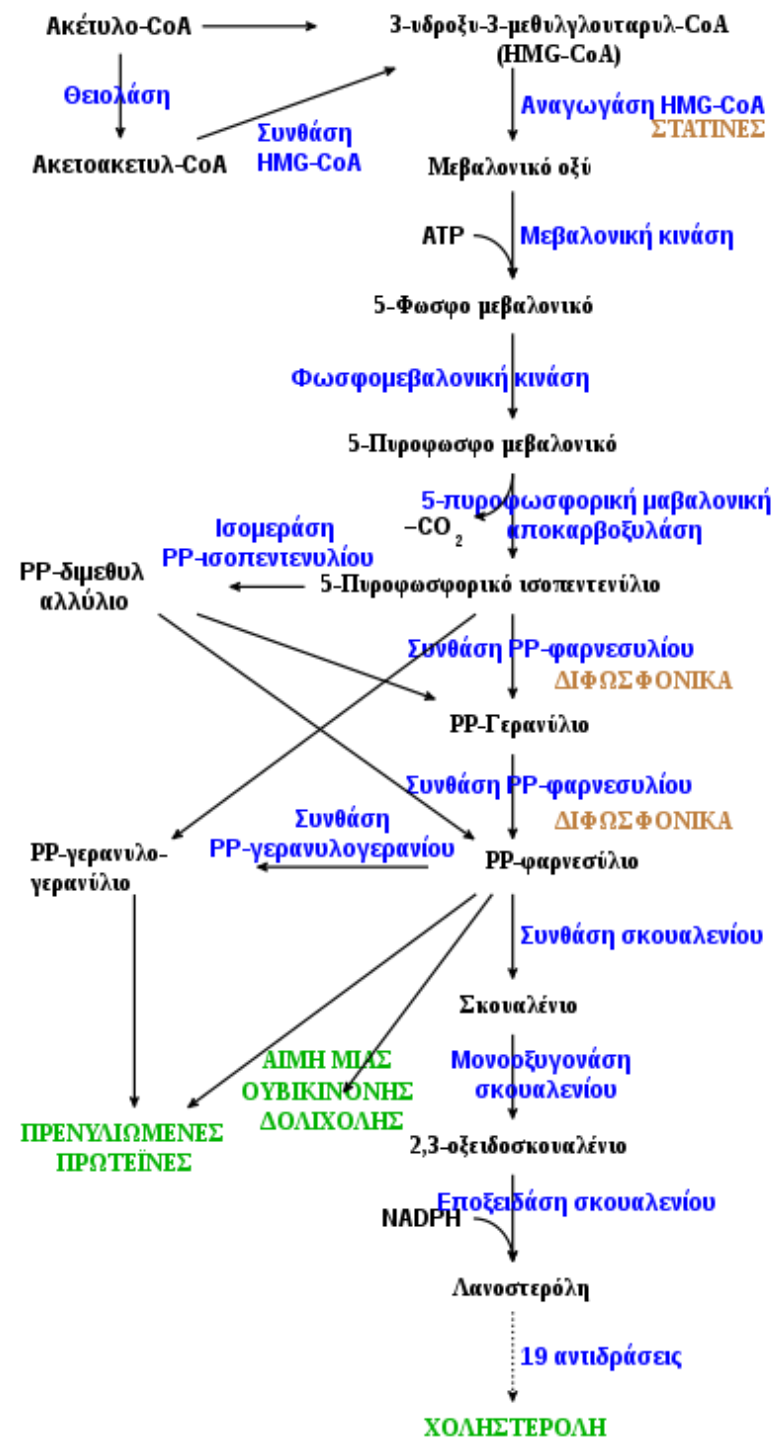
Τα τερπένια (τερπενοειδή)

- Απαντώνται σε αιθέρια έλαια, αρωματοθεραπεία, εμπορικά διαθέσιμα εκχυλίσματα, καλλυντικά φαρμακείου, φάρμακα π.χ. ταξόλη.
- Προέρχονται από σειριακή πρόσδεση μορίων ισοπρενίου (αυτό που κάνει τα βουνά να φαίνονται πίσω από πέπλο ομίχλης, εκκρίνεται από τις βελανιδιές).
- Η σύνδεση γίνεται με συγκεκριμένη φορά, δλδ., C1= κεφαλή και C4 =ουρά.
- Σημαντικός ρόλος σε αβιοτικές καταπονήσεις, π.χ. στην απορρόφηση της ηλιακής ακτινοβολίας από τα καροτενοειδή.
- Τα κυκλικά τερπένια είναι το β-καροτένιο, η βιταμίνη Α=ρετινόλη, η βιταμίνη Κ και η ουμπικινόνη.
- Το γραμμικό τερπένιο σκουαλένιο είναι πρόδρομο μόριο της χοληστερόλης.

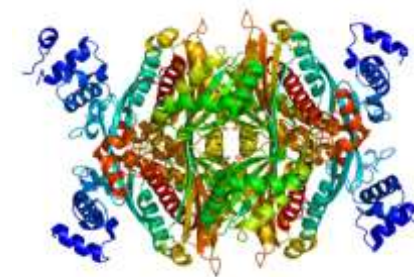


Η βιοσύνθεση της χοληστερόλης

- Τρία AcetylCoA παράγουν ένα 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο CoA (**HMG-CoA**).
- Η αναγωγή του HMG-CoA είναι ο παράγοντας περιορισμού του μονοπατιού βιοσύνθεσης, ο οποίος και ελέγχεται με την αναγωγή του HMG-CoA, η οποία και παράγει το μεβαλονικό οξύ στο κυτταρόπλασμα.
- Το μεβαλονικό μετατρέπεται σε πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο.
- Το πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο συμπυκνώνεται σε μονάδες των έξι παράγει το σκουαλένιο.
- Το σκουαλένιο κυκλοποιείται από μια κυκλάση παρουσία μοριακού οξυγόνου σε τετρακυκλικό ενδιάμεσο, το οποίο καταλήγει σε χοληστερόλη.



Τα σημαντικά της χοληστερίνης

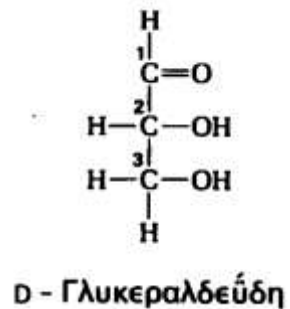


Αυτοκλήση του HMG-CoA

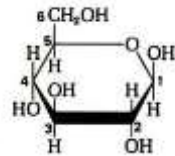
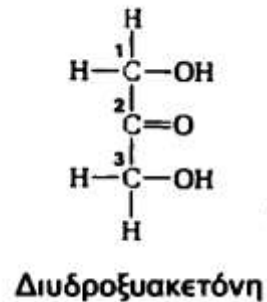
- **ΠΛΗΡΩΣ** αδιάλυτη σε υδατικά διαλύματα
- Αφθονεί σε μεμβράνες, στο αίμα κυκλοφορεί ως «**κακή χοληστερίνη**» LDL. Όταν υπάρχει αρκετή στο κύτταρο ο υποδοχέας LDL δεν εκφράζεται, οπότε δεν προσλαμβάνεται χοληστερόλη από το αίμα. Η «**καλή χοληστερόλη**» HDL συλλέγει τη χοληστερόλη που υπάρχει ελεύθερη (μη-δεσμευμένη από την LDL) στο αίμα, λόγω αποδόμησης μεμβρανών, κυτταρικών θανάτων κτλ..
- Η χοληστερόλη των τροφών αναστέλλει με αρνητική ανατροφοδότηση τη δραστηριότητα και την ποσότητα της HMG-CoA. Η τελευταία υπερπαράγεται (αυξάνεται η έκφραση του mRNA, μεταφράζεται γρηγορότερα, η ίδια η HMG-CoA δεν αποδομείται και δεν αναστέλλεται) όταν συγκεκριμένοι υποδοχείς μετρήσουν πεσμένα επίπεδα στο αίμα= παραγωγή χοληστερόλης σε ήπαρ και έντερο.
- Οι **στατίνες** (~60 δις\$) μοιάζουν με το μεβαλονικό και ξεγελούν την HMG-CoA, συνδεόμενες στο ενεργό της κέντρο και αναστέλλοντάς την.
- Η χοληστερόλη είναι πρόδρομο μόριο για τα χολικά άλατα (διαλύουν τα λίπη στο έντερο), τις στεροειδείς ορμόνες (γλυκοκορτικοειδή π.χ. κορτιζόλη, ανδρογόνα, οιστρογόνα) και τη βιταμίνη D.

Οι υδατάνθρακες και ο ρόλος τους

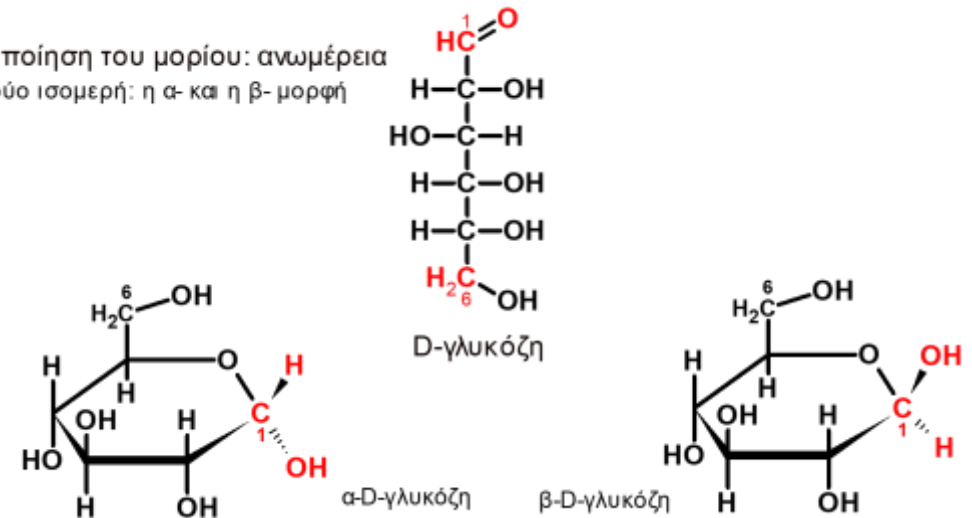
- Βασικό μακρομόριο, κοινό σε όλες τις μορφές ζωής
- Πρωτοσυντίθενται μέσω φωτοσυνθετικών διαδικασιών, αλλά και με γλυκονεογένεση.
- Από χημικής απόψεως είναι απότοκα πολύ-υδροξυλίωσης και κατατάσσονται στα σάκχαρα με βασικό μονοσακχαρίτη την εξόζη γλυκόζη. Ο γενικός τύπος είναι ο $(\text{CH}_2\text{O})_n$.
- Η πολυ-υδροξυλίωση προσδίδει στις -όζες υψηλή διαλυτότητα στο νερό, ταυτόχρονα με ασύμμετρα άτομα άνθρακα ($\text{H}-\text{C}-\text{OH}$ & $\text{OH}-\text{C}-\text{H}$)=ισομέριες: στη φύση υπάρχουν σχεδόν μόνο τα D-ισομερή ως εκδοχή των αλδεϋδών (ειδικότερα τα α-ανωμερή, στην περίπτωσή μας η **α-D-γλυκόζη**).
- Αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας - είτε άμεσα, είτε ως αποθηκευμένο γλυκογόνο -, αποδίδουν μονοσακχαρίτες για αναβολισμό υδατανθράκων και αποτελούν τα δομικά στοιχεία των NAD & NADP.



ή

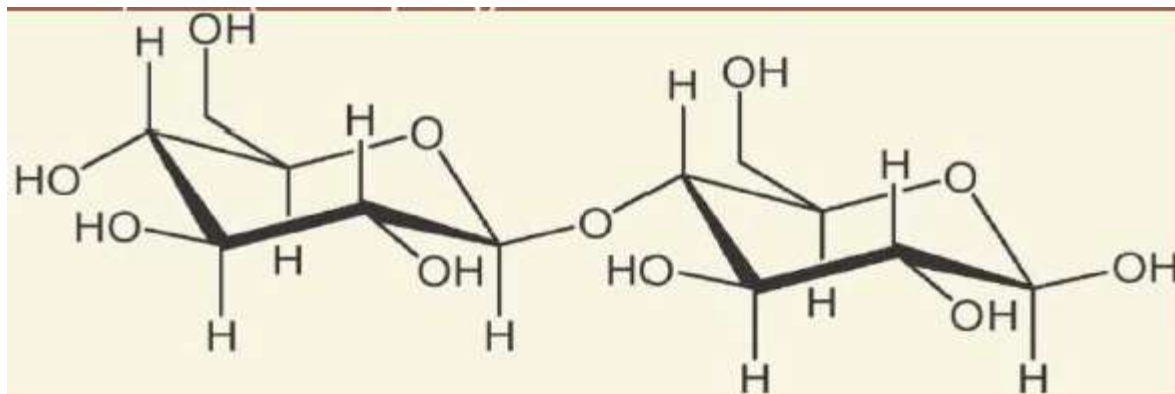


κυκλοποίηση του μορίου: ανωμέρεια
δύο ισομερή: η α- και η β- μορφή



Ταξινόμηση υδατανθράκων

- **Μονοσακχαρίτες** (γλυκόζη, φρουκτόζη, γαλακτόζη, ριβόζη, δεσόξυριβόζη) και **σύνθετα** σάκχαρα, όπως οι **δισακχαρίτες** (μαλτόζη, λακτόζη, σακχαρόζη=σουκρόζη=κοινή ζάχαρη) και οι **πολυσακχαρίτες** (άμυλο=ενέργεια/κυτταρίνη=δομικό συστατικό στα φυτά και γλυκογόνο=ενέργεια σε ζωικούς οργανισμούς)

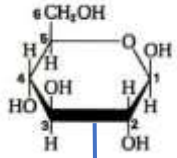


- Οι δισακχαρίτες - και κατ' επέκταση οι πολυσακχαρίτες - προέρχονται από σειριακή ένωση μονοσακχαριτών μέσω του γλυκοζιτικού δεσμού ανάμεσα στα υδροξύλια με την παραγωγή ενός μορίου ύδατος.
- Άμυλο και κυτταρίνη έχουν ως δομική μονάδα την D-γλυκόζη, εντούτοις με διαφορετικό γλυκοζιτικό δεσμό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αποβολή της κυτταρίνης από τον άνθρωπο που δεν διαθέτει το κατάλληλο ένζυμο διάσπασης=καλή λειτουργία του εντέρου.
- Τουναντίον, διαθέτει τα ένζυμα (υδρολάσες) τα οποία υδρολύουν το άμυλο μέσω συνεχόμενων καταλύσεων σε γλυκόζη, η οποία ακολουθεί διάφορους καταβολικούς δρόμους.

Ρόλος υδατανθράκων

1. Δομικές μονάδες: π.χ. κυτταρίνη
2. Πάροχος δομικών συστατικών αναβολισμού: σάκχαρο + αμινοξύ=γλυκοπρωτεΐνες, σάκχαρο+λιπίδιο=γλυκολιπίδια
3. Πάροχοι ενέργειας: γλυκόλυση, αερόβιες συνθήκες, αναερόβιες συνθήκες, φωσφορυλίωση, κύκλος Krebs

Η γλυκόλυση: το πρώτο βήμα στον καταβολισμό (κυτταρόπλασμα)



2 x 3P-γλυκεραλδεΐδη

Αναγωγή 2 NAD σε
2 NADH+H⁺

2 x ATP καταναλώνονται

2 x 1,3P-δ-β-γλυκερικό
οξύ

Φωσφορύλιωση

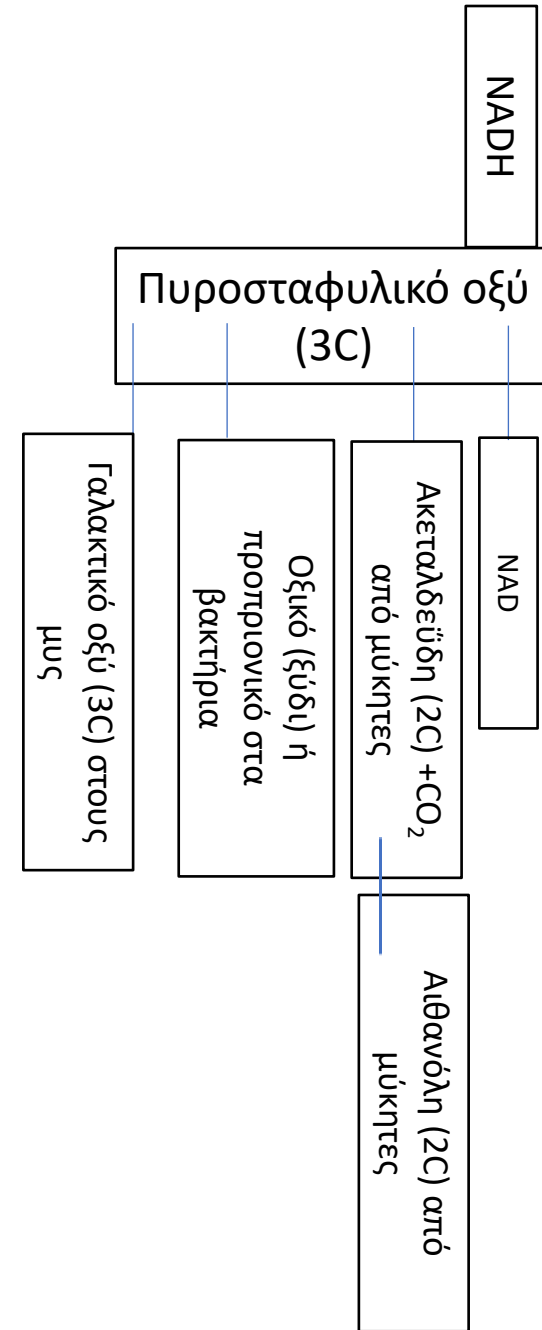
4 x ATP παράγονται

2 x CH₃COCOOH
(πυροσταφυλικό οξύ)

- Αναγωγοξείδωση σε δύο βήματα
- Η γλυκόζη προσφέρει ηλεκτρόνια στο NAD
- Η γλυκόζη προσφέρει ενέργεια ως φωσφορομάδες, μια κινάση καταλύει τη μεταφορά της ομάδας από το γλυκερικό οξύ σε ένα νουκλεοτίδιο, την αδενοσίνη.

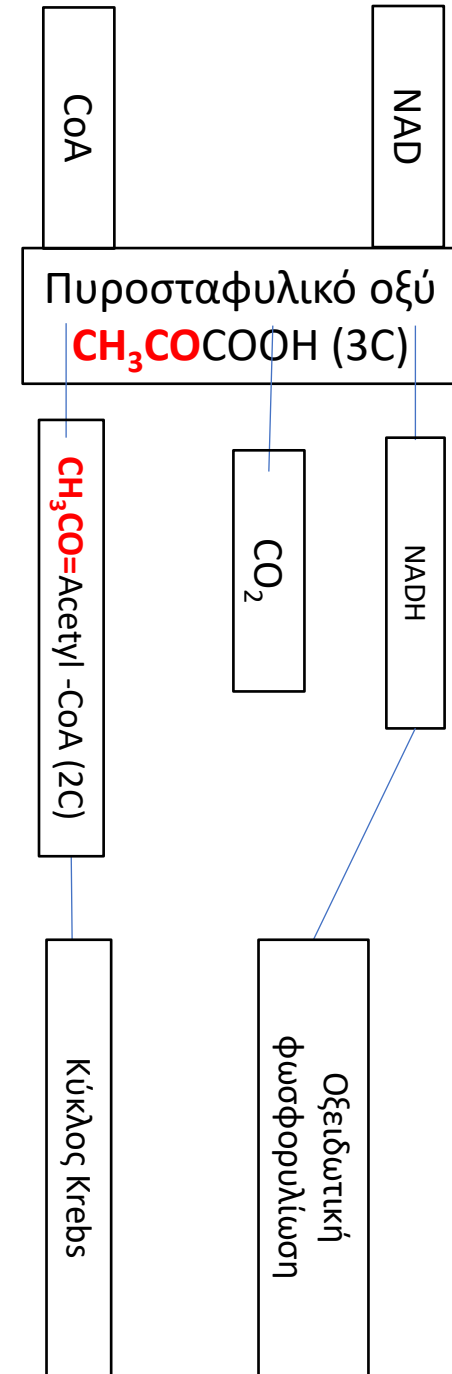
Το πυροσταφυλικό οξύ σε αναερόβιες συνθήκες

- Τα πυροσταφυλικό οξύ μεταπίπτει/ζυμώνεται σε κάποιου είδους οξύ παρουσία της αντίστοιχης αφυδρογονάσης
- Το NADH δίνει τα ηλεκτρόνια και πρωτόνια που κέρδισε κατά τη γλυκόλυση.



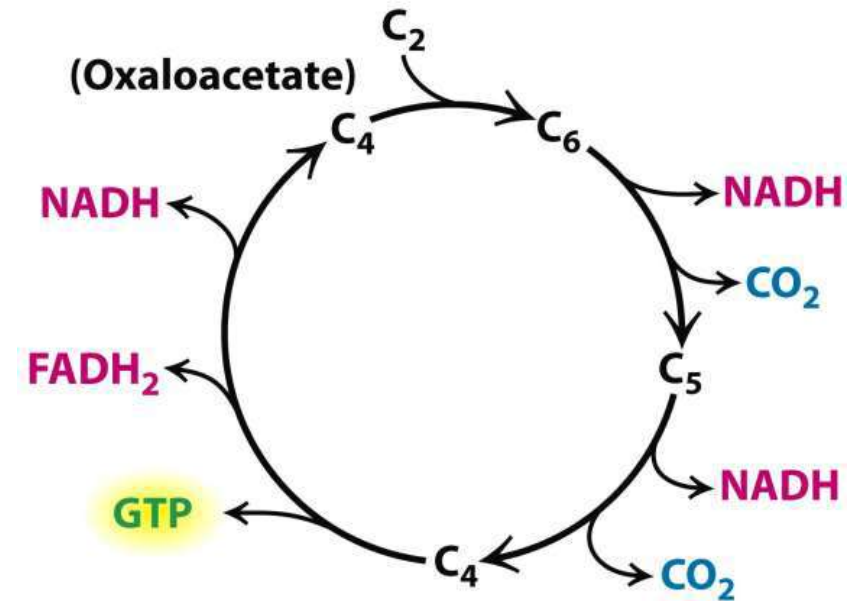
Το πυροσταφυλικό οξύ σε αερόβιες συνθήκες

- Τα πυροσταφυλικό οξύ δίνει ένα ακετύλιο (**CH₃CO**) τη φορά.
- Το **NAD** παίρνει ηλεκτρόνια κάθε φορά.
- Το **CH₃CO=Acetyl** -CoA εισέρχεται στον κύκλο του Krebs=TKO=κιτρικού οξέος



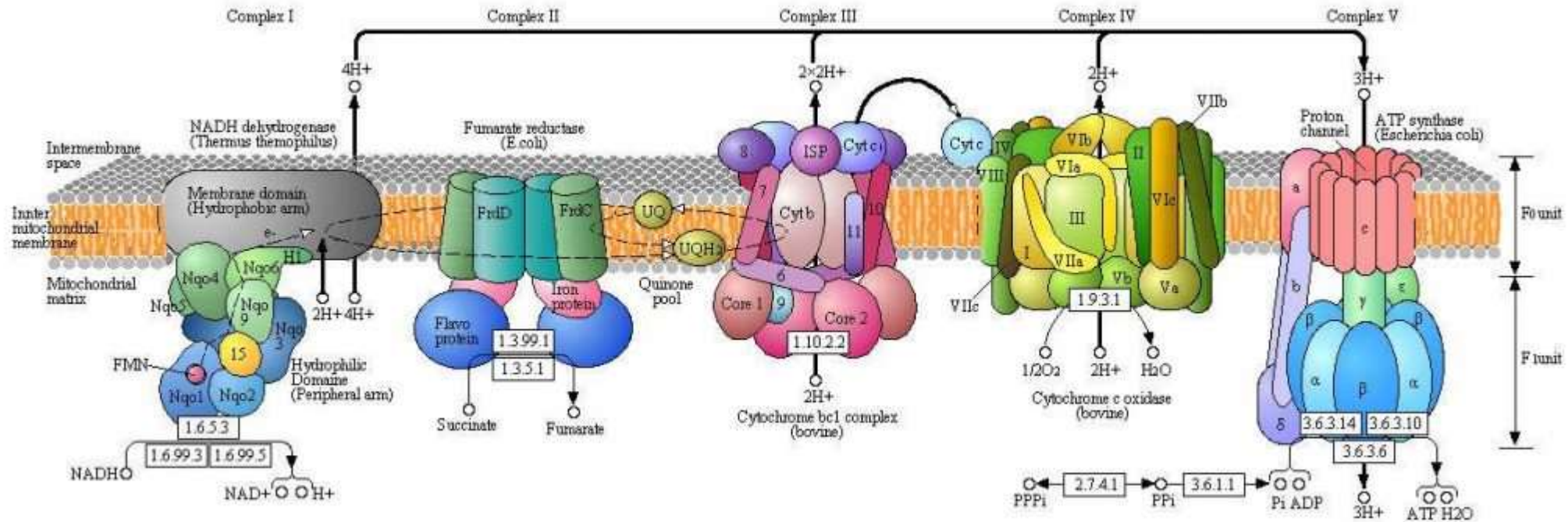
Μετά τη γλυκόλυση: ο κύκλος του(των) Krebs=TKO=κιτρικού οξέος

- Το ακετύλιο **CH₃CO** συνοδευόμενο από το συνένζυμο CoA εισέρχεται στον κύκλο (C₂).
- Στα επόμενα βήματα αποσπώνται ηλεκτρόνια υψηλής ενεργειακής στάθμης με τη μορφή άλλων συνενζύμων, των νουκλεοτιδίων NAD & FAD.
- Οι αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα στο μιτοχόνδριο, όπου και καταλύονται από σύνολο ενζύμων.
- Η ρύθμιση του κύκλου επιτυγχάνεται μέσω αναστολής από την περίσσεια Acetyl-CoA, από τη δραστηριότητα της πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης – η οποία και μεταφέρει τα ηλεκτρόνια, από το ενεργειακό φορτίο, αλλά και από ορμόνες, π.χ. ινσουλίνη. Όταν δεν υπάρχει ανάγκη ενέργειας ο ρυθμός παραγωγής και οξειδωσης ακετυλίων ρυθμίζεται καθοδικά (downregulation).



Μετά τη γλυκόλυση: η αναπνοή=οξειδωτική φωσφορυλίωση

- Τα ηλεκτρόνια υψηλής ενεργειακής στάθμης από τον κύκλο του Krebs εισέρχονται στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων=αναπνοή=οξειδωτική φωσφορυλίωση. Τελικός τους αποδέκτης είναι το οξυγόνο του περιβάλλοντος (όχι των δοτών ηλεκτρονίων, δλδ. υδατανθράκων, λιπαρών οξέων, αμινοξέων) το οποίο ανάγεται σε νερό.
- Η ενέργειά τους χρησιμοποιείται / δεσμεύεται για / στη σύνθεση ATP με τη βοήθεια του ενζύμου ATP-συνθ(ετ)άση.
- Οι αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα στη μεμβράνη του μιτοχονδρίου, όπου και καταλύονται από σύνολο ενζύμων και διαμεμβρανικών πρωτεϊνών.

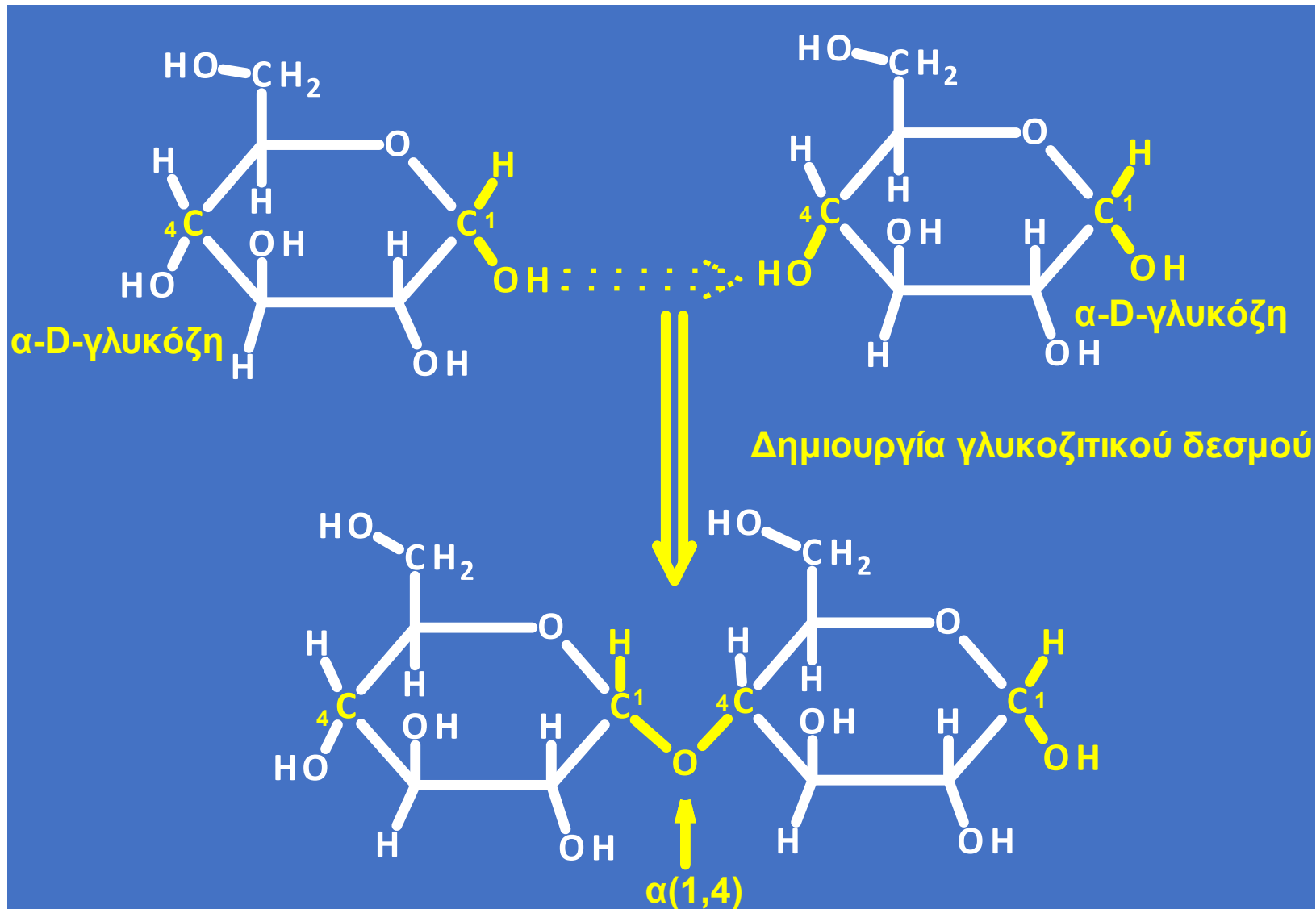


Από τον καταβολισμό στον αναβολισμό: Ο κύκλος του Krebs ως πηγή βιομορίων



Η α -D-γλυκόζη ως πρώτη ύλη για τη βιοσύνθεση δισακχαριτών

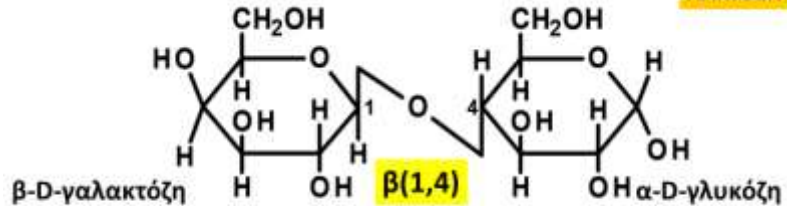
- Δημιουργία του $\alpha(1,4)$ γλυκοζιτικού δεσμού ανάμεσα στα δύο υδροξύλια με απόσπαση ενός μορίου ύδατος



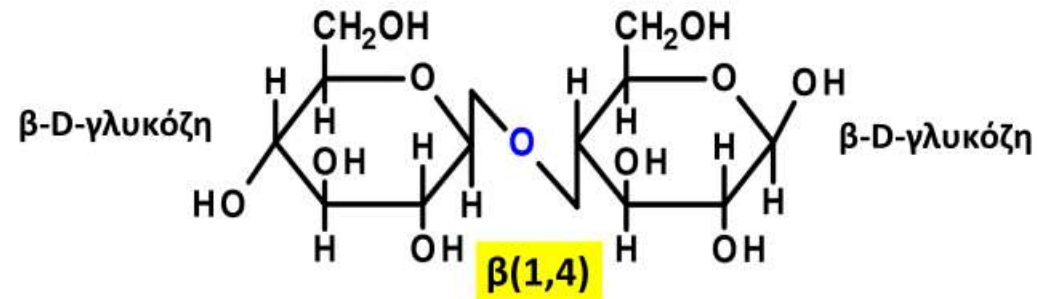
Συνδυασμοί τύπων γλυκόζης στη βιοσύνθεση δισακχαριτών

ΔΙΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ

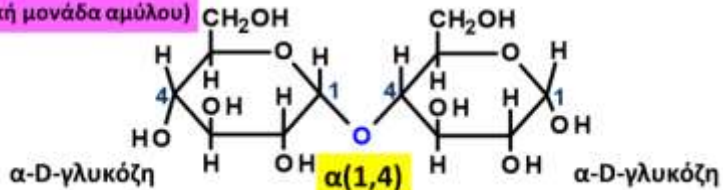
ΛΑΚΤΟΖΗ



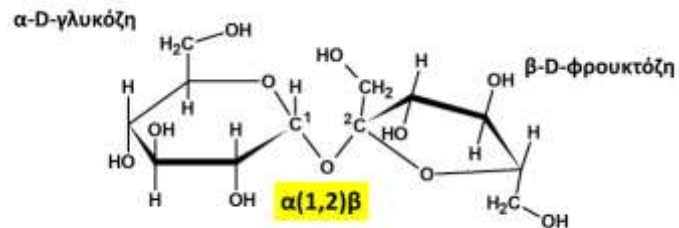
ΚΕΛΟΒΙΟΖΗ
(δομική μονάδα κυτταρίνης)



ΜΑΛΤΟΖΗ
(δομική μονάδα αμύλου)

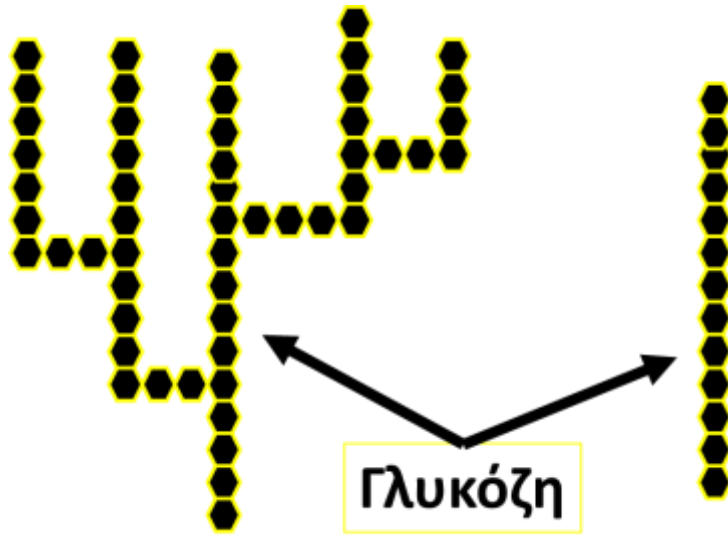


Τα πλείστα θηλαστικά δεν διαθέτουν το κατάλληλο ένζυμο ώστε να διασπάσουν τον β(1,4) γλυκοζιτικό δεσμό και για αυτόν τον λόγο δεν διασπούν την κυτταρίνη. Η σακχαρόζη είναι η κοινή ζάχαρη.

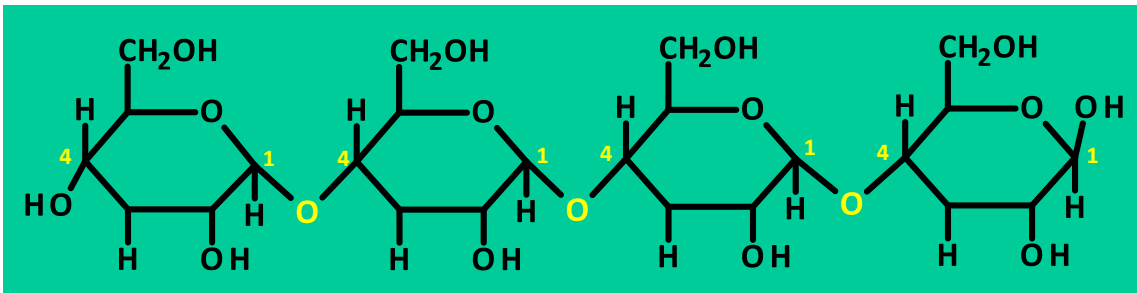


ΣΑΚΧΑΡΟΖΗ

Συνδυασμοί τύπων γλυκόζης στη βιοσύνθεση αποθησαυριστικών ολιγοσακχαριτών=δότες μορίων γλυκόζης και δομικών πολυσακχαριτών=κυτταρικό τοίχωμα



Η αμυλοπηκτίνη (αριστερά) είναι διακλαδισμένη, ενώ η αμυλόζη είναι ευθύγραμμη: το άμυλο είναι ένα 3 προς 1 μίγμα των δύο αυτών πολυσακχαριτών. Το γλυκογόνο είναι ο αντίστοιχος ζωικός πολυσακχαρίτης. Και οι δύο πολυσακχαρίτες έχουν δομική μονάδα την α -D-Γλυκόζη και σχηματίζουν $\alpha(1,4)$ γλυκοζιτικούς δεσμούς.



Η κυτταρίνη είναι πολυμερές της β -D-γλυκόζης, η οποία σχηματίζει $\beta(1,4)$ γλυκοζιτικούς δεσμούς.

Η α -D-γλυκόζη ως πρώτη ύλη για τη βιοσύνθεση γλυκοζιτών=γλυκοζιδίων

- Προσθήκη άλλου, μη-υδατανθρακικής φύσεως, μορίου, π.χ. πρωτεΐνης, λιπιδίου, ή μη-μακρομορίου, π.χ. μιας φαινόλης στην α -D-γλυκόζη
- Το γνωστότερο γλυκοζίδιο: η στέβια

