



Προϋπόθεση για την ανακάλυψη καινούργιων φαρμάκων είναι η κατανόηση της δομής και της λειτουργίας του στόχου του φαρμάκου είτε πρόκειται για ένζυμο είτε για γονίδιο ή για σηματοδοτικό μόριο. Επομένως, η επιτυχής ανακάλυψη φαρμάκων απαιτεί βαθιά κατανόηση της βιοχημείας και των συναφών κλάδων.

Η βιοχημεία και η γλώσσα της χημείας

«Σε γενικές γραμμές, μπορούμε να κατανοήσουμε τη ζωή με ορθολογικούς όρους αν την εκφράσουμε στη γλώσσα της χημείας. Πρόκειται για μια παγκόσμια, διαχρονική γλώσσα η οποία εξηγεί από πού προερχόμαστε, τι είμαστε και πού μας επιτρέπει ο φυσικός κόσμος να φτάσουμε». Αυτές οι λέξεις γράφτηκαν το 1987 από τον Arthur Kornberg (1918-2007), έναν από τους μεγαλύτερους βιοχημικούς του 20ού αιώνα και μας παρέχουν ένα πλαίσιο αναφοράς για την μελέτη μας στη βιοχημεία. Επειδή στόχος της βιοχημείας είναι η κατανόηση της χημικής βάσης όλων των διαδικασιών της ζωής, αποτελεί ταυτόχρονα κλάδο της βιολογίας και της χημείας. Πράγματι, όλα τα παραδοσιακά αντικείμενα μελέτης της βιολογίας –περιλαμβανομένων της φυσιολογίας, της γενετικής, της εξέλιξης και της οικολογίας μεταξύ άλλων– σήμερα χρησιμοποιούν τη γλώσσα και τις τεχνικές της χημείας. Πολλοί από σας που διαβάζετε αυτό το βιβλίο σχεδιάζετε να κάνετε καριέρα στις βιοεπιστήμες –στη διδασκαλία, στη βασική έρευνα, στις επιστήμες υγείας, στην ανακάλυψη φαρμάκων, στις επιστήμες του περιβάλλοντος, στη βιοτεχνολογία, στη γεωπονία κ.ο.κ. Η βιοχημεία βρίσκεται στον πυρήνα όλων αυτών των πεδίων των βιολογικών επιστημών.

Καθώς προχωράμε στη μελέτη της βιοχημείας, θα χρησιμοποιούμε τη «γλώσσα της χημείας». Για να κατανοήσουμε μια γλώσσα, πρέπει να εξοικειωθούμε με τις λέξεις της και τον τρόπο με τον οποίο αυτές συνδυάζονται μέσα σε προτάσεις. Σε αυτό το σύγγραμμα περιλαμβάνονται πολυάριθμοι όροι και χημικές δομές τις οποίες θα πρέπει να μάθουμε, όπως για παράδειγμα τα αμινοξέα στις πρωτεΐνες ή τα σάκχαρα στο άμυλο ή την κυτταρίνη. Αυτές είναι οι λέξεις στη γλώσσα της βιοχημείας και η εκμάθησή τους θα απασχολήσει στο μεγαλύτερο μέρος αρκετών από τα

1

Κεφάλαιο 1

- 1.1 Η επιστήμη της βιοχημείας
- 1.2 Τα στοιχεία και τα μόρια των ζωντανών συστημάτων
- 1.3 Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ζωντανών συστημάτων
- 1.4 Η μονάδα της βιολογικής οργάνωσης: Το κύτταρο
- 1.5 Η βιοχημεία και η έκρηξη της πληροφορίας



πρώτα κεφάλαια αυτού του βιβλίου. Στη συνέχεια, αρχίζουμε να τοποθετούμε αυτές τις λέξεις μέσα σε *προτάσεις*—τις χημικές αντιδράσεις— και *παραγράφους*— τα μεταβολικά μονοπάτια, τα οποία αποτελούνται από συζευγμένες αλληλουχίες δύο ή περισσότερων επιμέρους αντιδράσεων. Για να διαβάσουμε τις προτάσεις και τις παραγράφους θα χρειαστεί να μάθουμε για τα ένζυμα και την κατάλυση των βιοχημικών αντιδράσεων. Αργότερα θα προχωρήσουμε από τις παραγράφους στις σελίδες και τα κεφάλαια, καθώς θα εξερευνούμε τον τρόπο με τον οποίο οι διαδικασίες μεταβολισμού σε διάφορους ιστούς συσχετίζονται για να εξηγήσουμε, για παράδειγμα, την προσαρμογή ενός ζώου στην έλλειψη τροφής ή τα πιθανά αποτελέσματα του περιορισμού των θερμίδων στην αύξηση του προσδόκιμου της ζωής. Θα μάθουμε επίσης τους κανόνες που διέπουν την έκφραση της βιοχημικής γλώσσας όταν ερευνούμε τα χρωμοσώματα, τα γονιδιώματα και τα γονίδια — και πώς η ελεγχόμενη έκφραση των γονιδίων υπαγορεύει ποιες προτάσεις θα αποτυπωθούν και σε ποια κύτταρα, αλλά και τον τρόπο με τον οποίο οι οδηγίες στη γλώσσα θα μεταβιβαστούν από γενιά σε γενιά.

Καθώς συζητάμε για τη γλώσσα της βιοχημείας και την έκφρασή της, θα εστιάσουμε την προσοχή μας σε τρία θέματα — τον *μεταβολισμό*, την *ενέργεια* και τη *ρύθμιση*. Ποιες είναι οι χημικές αντιδράσεις; Με ποιο τρόπο επιτελείται ο μεταβολισμός; Πώς ρυθμίζεται η έκφραση της γλώσσας;

Προκειμένου να χρησιμοποιήσετε τη γλώσσα της χημείας στην εκμάθηση της βιοχημείας, θα πρέπει να ανακαλέσετε στη μνήμη σας τις γνώσεις

● **ENNOIA** Όλες οι βιοεπιστήμες προϋποθέτουν την κατανόηση της γλώσσας της χημείας.

σας στην οργανική χημεία — για παράδειγμα, τις

δομές και τις ιδιότητες των κύριων χαρακτηριστικών ομάδων. Στο Κεφάλαιο 2 γίνεται μια σύντομη επισκόπηση των σπουδαιότερων χαρακτηριστικών ομάδων και στο Κεφάλαιο 11 περιγράφονται οι μηχανισμοί αντίδρασης οι οποίοι σχετίζονται πιο άμεσα με τη βιοχημεία.

Επειδή οι περισσότεροι από εσάς έρχεστε για πρώτη φορά σε επαφή με τη γλώσσα της βιοχημείας, αρχικά δίνουμε έμφαση σε μεμονωμένες αντιδράσεις και μονοπάτια που λειτουργούν, ως έναν βαθμό, σε απομόνωση. Θα πρέπει, ωστόσο, να λάβετε υπόψη ότι η εξέταση μεμονωμένων αντιδράσεων εκτός του κυττάρου είναι κάτι τεχνητό που γίνεται για λόγους απλούστευσης και ότι κάθε χημική αντίδραση εντός ενός κυττάρου γίνεται στο πλαίσιο ενός συντονισμένου συστήματος που απαρτίζεται από εκατοντάδες ή χιλιάδες επιμέρους αντιδράσεις, οι οποίες λαμβάνουν χώρα την ίδια χρονική στιγμή και στον ίδιο χώρο. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές οι οποίες δίνουν τη δυνατότητα να αναλύουμε τη *βιολογία πραγματικών συστημάτων*— τις χημικές αντιδράσεις, δηλαδή, καθώς πραγματοποιούνται μέσα σε ένα πολύπλοκο σύστημα και όχι απομονωμένες. Καθώς εμβαθύνουμε στη μελέτη μας, θα συζητήσουμε αυτές τις τεχνικές και τις γνώσεις που μπορούμε να αποκοιμίσουμε από αυτές, ωστόσο στα πρώτα μαθήματα βιοχημείας, η έμφαση δίνεται στα στοιχεία και την έκφραση της βιοχημικής γλώσσας.

1.1 Η επιστήμη της βιοχημείας

Η ανθρωπότητα δρέπει τους καρπούς της βιοχημείας εδώ και χιλιάδες χρόνια. Η αρχή ίσως να έγινε 8000 περίπου χρόνια πριν με τη ζύμωση του μούστου σε κρασί. Στην **ΕΙΚΟΝΑ 1.1** φαίνεται η διαδικασία παραγωγής κρασιού που ακολουθούσαν στην Αίγυπτο περί το 1500 π.Χ. Παρόλα αυτά, η επιστήμη πίσω από την οινοποιία καθώς και πολλές άλλες βιοχημικές εφαρμογές, όπως είναι τα παραδοσιακά γιατροσόφια ή η βυρσοδεψία, παρέμενε κρυφή μέχρι τους τελευταίους τρεις αιώνες περίπου οπότε η βιοχημεία καθιερώθηκε ως επιστήμη. Αναφορικά με την οινοποιία, μπορείτε να ανατρέξετε στο Κεφάλαιο 12 για μια παρουσίαση της **γλυκόλυσης**, της θεμελιώδους διαδικασίας για τη διάσπαση των σακχάρων, η οποία μέσω της μαγιάς και άλλων μικροοργανισμών μετατρέπει το σάκχαρο σε αιθανόλη.

Οι απαρχές της βιοχημείας

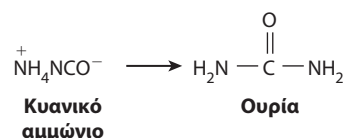
Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η βιοχημεία ως επιστήμη κάνει την εμφάνισή της στις αρχές του 19ου αιώνα, με το πρωτοποριακό έργο του Friedrich Wöhler (1800-1882) στη Γερμανία. Πριν από την εποχή του Wöhler, επικρατούσε η αντίληψη ότι οι ουσίες μέσα στα ζωντανά κύτταρα και τους οργανισμούς ήταν ποιοτικά διαφορετικές από εκείνες μέσα στην άψυχη ύλη και ότι δεν συμπεριφέρονταν σύμφωνα με τους γνωστούς νόμους της φυσικής και της χημείας. Το 1828 ο Wöhler έδειξε ότι η ουρία, μια ουσία βιολογικής προέλευσης, μπορεί να παρασκευαστεί στο εργαστήριο από την ανόργανη ένωση κυανικό αμμώνιο. Όπως ο ίδιος ο Wöhler έγραψε σε μια επιστολή προς έναν συνάδελφό του, «Πρέπει να σας ενημερώσω ότι μπορώ να παρασκευάσω ουρία χωρίς να χρειάζομαι ένα νεφρό ή ένα ζώο, ούτε έναν άνθρωπο ή σκύλο». Αυτή ήταν μια συγκλονιστική δήλωση για εκείνη την εποχή, γιατί έσπασε το υποτιθέμενο φράγμα μεταξύ ζώντων και μη ζώντων οργανισμών.

Ένα ακόμη ορόσημο στην ιστορία της βιοχημείας είναι η έρευνα του μεγάλου Γάλλου χημικού Louis Pasteur (1822-1895) για τη ζύμωση στα μέσα του 19ου αιώνα η οποία είχε στόχο να βοηθήσει τη γαλλική βιομηχανία κρασιού. Ο Pasteur αντιλήφθηκε ότι το κρασί μπορούσε να χαλάσει αν εισάγονταν κατά λάθος σε αυτό βακτήρια κατά τη διαδικασία της ζύμωσης και ότι μόνο τα κύτταρα ζύμης είχαν τη δυνατότητα να μετατρέπουν τα σάκχαρα των σταφυλιών σε αιθανόλη στο κρασί. Ακολουθώντας αυτήν την ανακάλυψη, επινόησε τρόπους για να απομακρύνει τα βακτήρια από τα ζυμούμενα μείγματα.

Παρότι ο Pasteur απέδειξε ότι τα κύτταρα ζύμης μπορούσαν να ζυμώσουν σάκχαρα σε αλκοόλη, έμεινε προσκολλημένος στην επικρατούσα αντίληψη που είναι γνωστή ως βιταλισμός (ζωτικοκρατία), σύμφωνα με την οποία οι βιολογικές αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα μόνο υπό την επίδραση μιας μυστηριώδους «ζωτικής δύναμης» και όχι με φυσικές και χημικές διαδικασίες. Με άλλα λόγια, η ζύμωση των σακχάρων σε αιθανόλη μπορεί να συμβεί μόνο μέσα σε ολόκληρα, ζωντανά κύτταρα.

Το δόγμα του βιταλισμού καταρρίφθηκε το 1897 όταν δύο αδέρφια από τη Γερμανία, οι Eduard (1860-1917) και Hans Buchner (1850-1902), ανακάλυψαν ότι εκχυλίσματα από διασπασμένα και νεκρά κύτταρα ζύμης μπορούν να επιτελέσουν ολόκληρη τη διαδικασία της ζύμωσης των σακχάρων σε αιθανόλη. Αυτή η ανακάλυψη άνοιξε τον δρόμο για ανάλυση των βιοχημικών αντιδράσεων και διαδικασιών **in vitro** (στα λατινικά, «στο γυαλί»), που

Η σύνθεση ουρίας του Wöhler από κυανικό αμμώνιο:



- **ENNOIA** Οι πρώτοι βιοχημικοί έπρεπε να ξεπεράσουν το δόγμα του βιταλισμού (ζωτικοκρατίας), σύμφωνα με το οποίο ζώσα και η άψυχη ύλη είναι θεμελιωδώς διαφορετικές.



EIKONA 1.1

Μια αρχαία εφαρμογή της βιοχημείας. Η οινοποιία στην Αίγυπτο γύρω στα 1500 π.Χ.

σημαίνει «μέσα σε δοκιμαστικό σωλήνα» ή, γενικότερα, έξω από έναν ζωντανό οργανισμό ή κύτταρο, αντί **in vivo**, δηλαδή μέσα σε ζωντανά κύτταρα και οργανισμούς. Στις δεκαετίες που ακολούθησαν, άλλες μεταβολικές αντιδράσεις και διαδρομές αντιδράσεων αναπαράχθηκαν σε δοκιμαστικό σωλήνα, επιτρέποντας έτσι την ταυτοποίηση των αντιδρώντων και των προϊόντων και των βιολογικών καταλυτών, γνωστών ως **ένζυμα**, που προάγουν κάθε βιοχημική αντίδραση. Η ονομασία «ένζυμο» επινοήθηκε το 1878 και προέρχεται από την ελληνική λέξη *ένζυμος* (που σημαίνει ζυμωτός, «με μαγιά»), αντανακλώντας το γεγονός ότι η χημική φύση αυτών των καταλυτών δεν έγινε γνωστή παρά κάποια χρόνια αργότερα, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Η φύση της βιολογικής κατάλυσης παρέμενε το τελευταίο καταφύγιο των οπαδών του βιταλισμού, που θεωρούσαν ότι οι δομές των ενζύμων ήταν υπερβολικά πολύπλοκες ώστε να περιγραφούν με χημικούς όρους. Όμως, το 1926 ο James B. Sumner (1887-1955) έδειξε ότι ένα ένζυμο από τα φασόλια, που ονομάζεται **ουρεάση**, μπορεί να κρυσταλλωθεί όπως οποιαδήποτε οργανική ένωση και αποτελείται εξ ολοκλήρου από πρωτεΐνη. Αν και οι πρωτεΐνες έχουν μεγάλες και πολύπλοκες δομές, αποτελούν απλώς οργανικές ενώσεις, ενώ οι δομές τους μπορούν να καθοριστούν με τις μεθόδους της χημείας και της φυσικής. Αυτή η ανακάλυψη σηματοδότησε το τέλος του βιταλισμού.

Παρότι οι εξελίξεις κατά το πρώτο μισό του 20ού αιώνα αποκάλυψαν σε γενικές γραμμές τις χημικές δομές των βιολογικών υλικών, προσδιόρισαν τις αντιδράσεις πολλών μεταβολικών οδών και εντόπισαν αυτές τις αντιδράσεις μέσα στο κύτταρο, η βιοχημεία παρέμενε ανολοκλήρωτη επιστήμη. Γνωρίζαμε ότι η μοναδικότητα ενός οργανισμού καθορίζεται από το σύνολο των χημικών του αντιδράσεων. Παρόλα αυτά, δεν είχαμε κατανοήσει πλήρως τον μηχανισμό με τον οποίο αυτές οι αντιδράσεις ελέγχονται μέσα σε έναν ζωντανό ιστό ή τον τρόπο με τον οποίο οι πληροφορίες που ρυθμίζουν αυτές τις αντιδράσεις αποθηκεύονται, μεταβιβάζονται όταν τα κύτταρα διαιρούνται και υφίστανται επεξεργασία της όταν τα κύτταρα διαφοροποιούνται.

Ποιοι παράγοντες καθορίζουν ότι τα κύτταρα ζύμης μπορούν να προκαλέσουν τη ζύμωση των σακχάρων σε αιθανόλη, ενώ τα βακτήρια που μολύνουν μια καλλιέργεια κρασιού μπορούν να μετατρέψουν τα σάκχαρα σε οξικό οξύ μετατρέποντας το κρασί σε ξύδι; Για να απαντήσουμε σε αυτό το ερώτημα, θα πρέπει να κατανοήσουμε την έκφραση των **γονιδίων**, τα οποία ελέγχουν τη σύνθεση των εμπλεκόμενων ενζύμων. Η έννοια του γονιδίου, μιας μονάδας κληρονομικής πληροφορίας, προτάθηκε στα μέσα του 1900 αιώνα από τον Gregor Mendel (1822-1884), έναν Αυστριακό μοναχό, βάσει των γενετικών μελετών του πάνω στα φυτά του μπιζελιού. Μέχρι περίπου το 1900, οι κυτταρικοί βιολόγοι συνειδητοποίησαν ότι τα γονίδια πρέπει να βρίσκονται μέσα στα χρωμοσώματα, τα οποία αποτελούνται από πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα. Κατά συνέπεια, η νέα επιστήμη της γενετικής προσέφερε διαρκώς γνώσεις με αυξανόμενη λεπτομέρεια για μοτίβα κληρονομικότητας και εξέλιξης. Μέχρι τα μέσα του 20ού αιώνα όμως, κανένας δεν είχε απομονώσει ένα γονίδιο ή δεν είχε προσδιορίσει τη χημική του σύνθεση. Τα νουκλεϊκά οξέα είχαν αναγνωριστεί ως συστατικά των κυττάρων μετά την ανακάλυψή τους το 1869 από τον Friedrich Miescher (1844-1895). Όμως δεν είχαν γίνει πλήρως κατανοητές οι χημικές δομές τους· έτσι στις αρχές του 20ού αιώνα τα νουκλεϊκά οξέα θεωρούνταν απλές ουσίες με δομικό μόνο ρόλο μέσα στο κύτταρο. Οι περισσότεροι βιοχημικοί πίστευαν ότι μόνο οι πρωτεΐνες ήταν αρκούντως πολύπλοκες ώστε να φέρουν τη γενετική πληροφορία.

● **ENNOIA** Η βιολογία μεταμορφώθηκε το 1953, όταν οι Watson και Crick πρότειναν το μοντέλο της διπλής έλικας για τη δομή του DNA.

Η αντίληψη αυτή τελικά αποδείχθηκε λανθασμένη. Πειράματα που διεξάχθηκαν κατά τη δεκαετία του 1940 και στις αρχές της δεκαετίας του 1950 απέδειξαν κατηγορηματικά ότι το **δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA)** είναι ο πρωταρχικός φορέας της γενετικής πληροφορίας (το **ριβονουκλεϊκό οξύ, RNA**, είναι επίσης ένα μόριο φορέας πληροφορίας). Το 1953 ήταν μια χρονιά ορόσημο, καθώς τότε οι James Watson (1928-) και Francis Crick (1916-2004) περιέγραψαν τη δομή της

διπλής έλικας του DNA. Αυτή η θεώρηση έδειξε τα μονοπάτια μέσα από τα οποία η πληροφορία μπορεί να κωδικοποιηθεί στις δομές των μορίων και να μεταβιβαστεί άθικτη γενιά σε γενιά. Η ανακάλυψη της δομής του DNA, την οποία περιγράφουμε αναλυτικά στο Κεφάλαιο 4, αντιπροσωπεύει μία από τις σημαντικότερες επιστημονικές εξελίξεις του 20ού αιώνα (**EIKONA 1.2**).

Παρότι η εμβληματική ανακάλυψη των Watson και Crick έγινε πάνω από έξι δεκαετίες πριν, η επανάσταση που πυροδότησε βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη, όπως φαίνεται από μερικές πολύ σημαντικές ανακαλύψεις που έχουν σημειωθεί από το 1953 μέχρι τώρα. Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, γνωρίζαμε πολλά για τις λειτουργίες του RNA στην έκφραση των γονιδίων και ο γενετικός κώδικας έχει αποκωδικοποιηθεί (βλ. Κεφάλαια 24 και 25). Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, σχηματίστηκαν στο εργαστήριο τα πρώτα μόρια ανασυνδυασμένου DNA (βλ. Κεφάλαιο 4), ανοίγοντας έτσι τον δρόμο, όπως καμία άλλη ανακάλυψη, σε πρακτικές εφαρμογές της βιολογικής πληροφορο-