

Modern Biológia Alapjai

- Kémia szakos hallgatóknak
- Írásbeli vizsga
- Előadások anyaga:
chembiol.ttk.hu/education.html
- Ajánlott irodalom
 - Stryer: Biochemistry
 - Solomon, Berg, Martin: Biology
 - Maynard Smith: Kulcskérdések a biológiában
 - Richard Dawkins: Az önző gén

Elérhetőségek

- E-mail: kele.peter@ttk.hu
- TTK, Szerves Kémiai Intézet
Kémiai Biológia Kutatócsoport, K5.04 szoba
- Web: chembiol.ttk.hu

Miről lesz szó?

- Kémiai biológia
 - az élő rendszerek tanulmányozása kémiai eszközökkel
 - vs. biokémia, bioorganikus kémia
- Feltételek
 - Kemoszelektivitás, biokompatibilitás, molekuláris felismerés, vizes közeg
- Mire jó?
 - Modern gyógyszerkutatás, terápiák (ADC), siRNS
 - Diagnózis, követés (jelzővegyületek)
 - Rendszerszintű tudományok (proteomika, glikomika, genomika)

Miről lesz szó?

- Élő szervezetek felépítése
 - biomolekulák felépítése, sejtalkotók, sejtek
- Élő szervezetek vizsgálatának eszközei
 - **molekuláris / kémiai biológiai** módszerek, technikák
- Alkalmazások
 - (gyógyszer)kutatás, kriminalisztika, orvosdiagnosztika

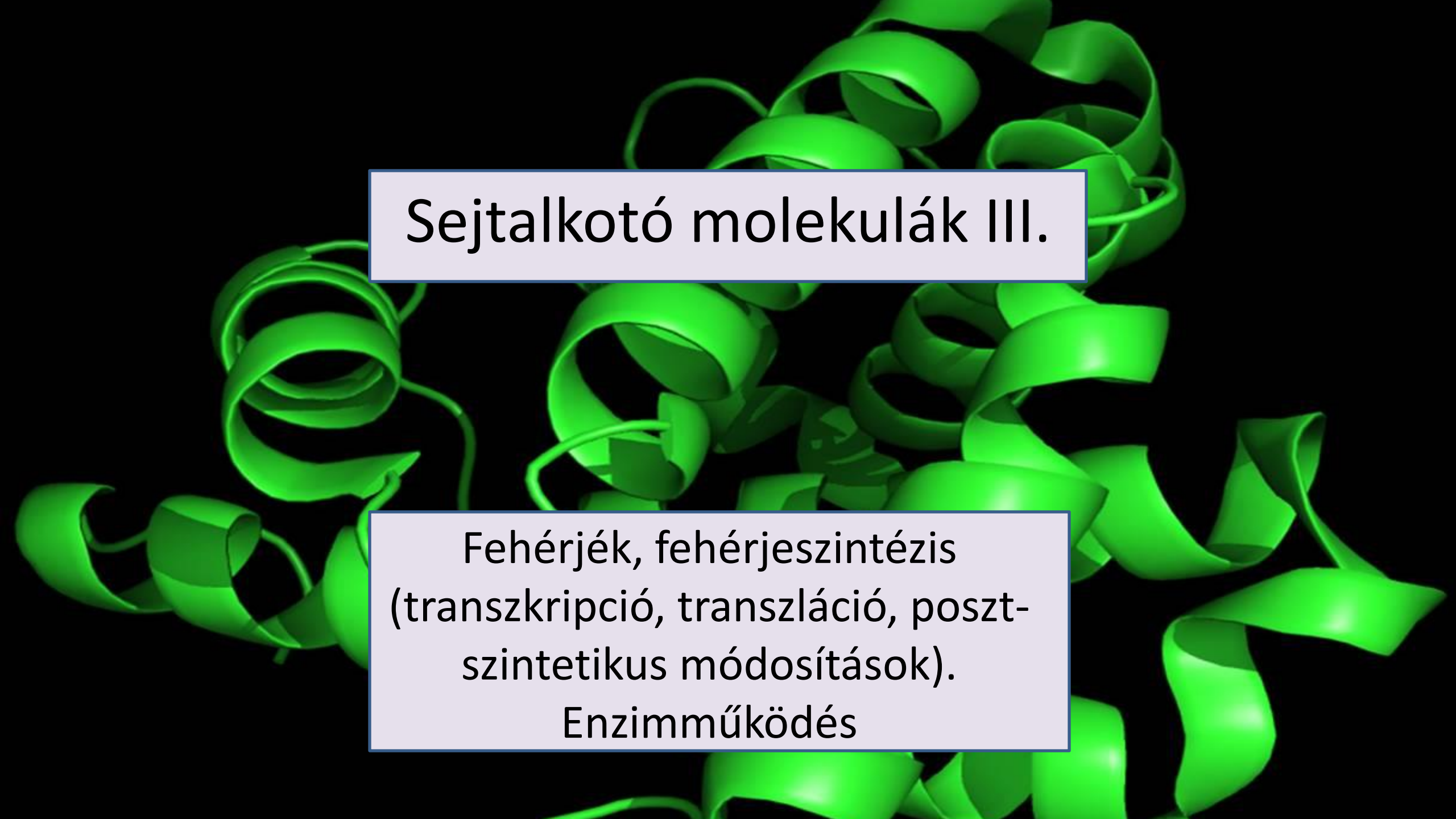
Szakirodalom

- Chemical Biology (ACS, RSC)
- ChemBioChem (Wiley)
- J. Chem. Biol. (Springer)
- Nature Chem. Biol.
- J. Am. Chem. Soc.
- Nat. Commun.
- Org. Biomol. Chem.



Sejtalkotó molekulák II.

Az örökítőanyag (DNS, RNS replikáció), és az öröklődés molekuláris alapjai (gén, genetikai kód)

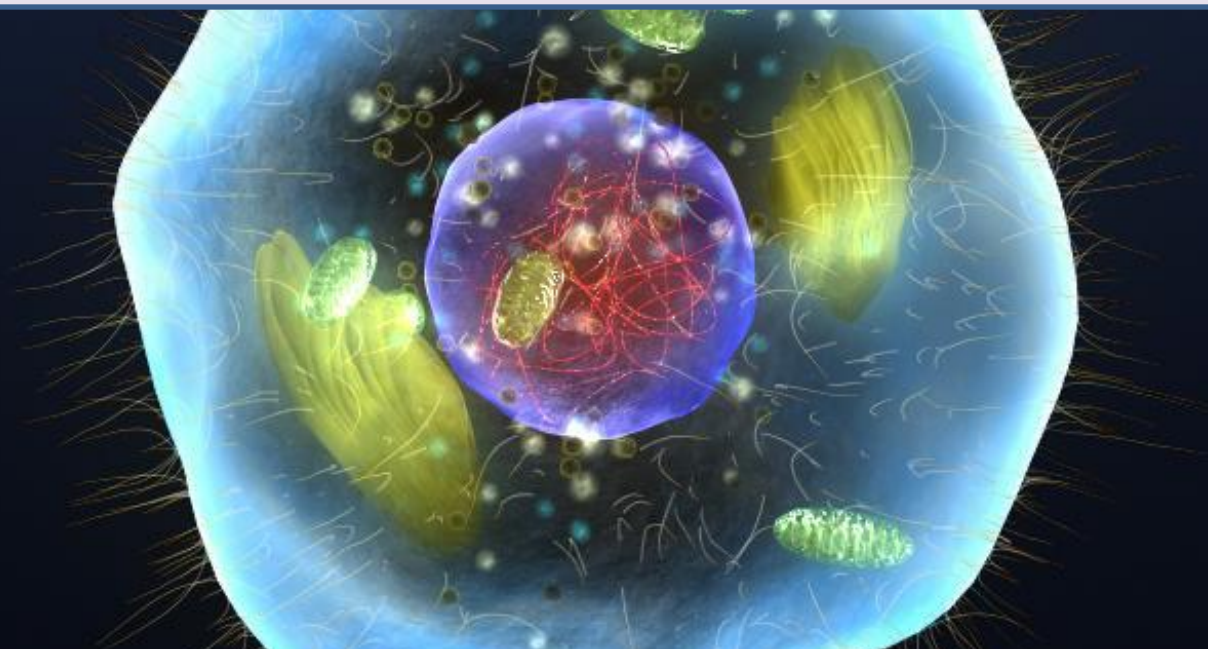


Sejtalkotó molekulák III.

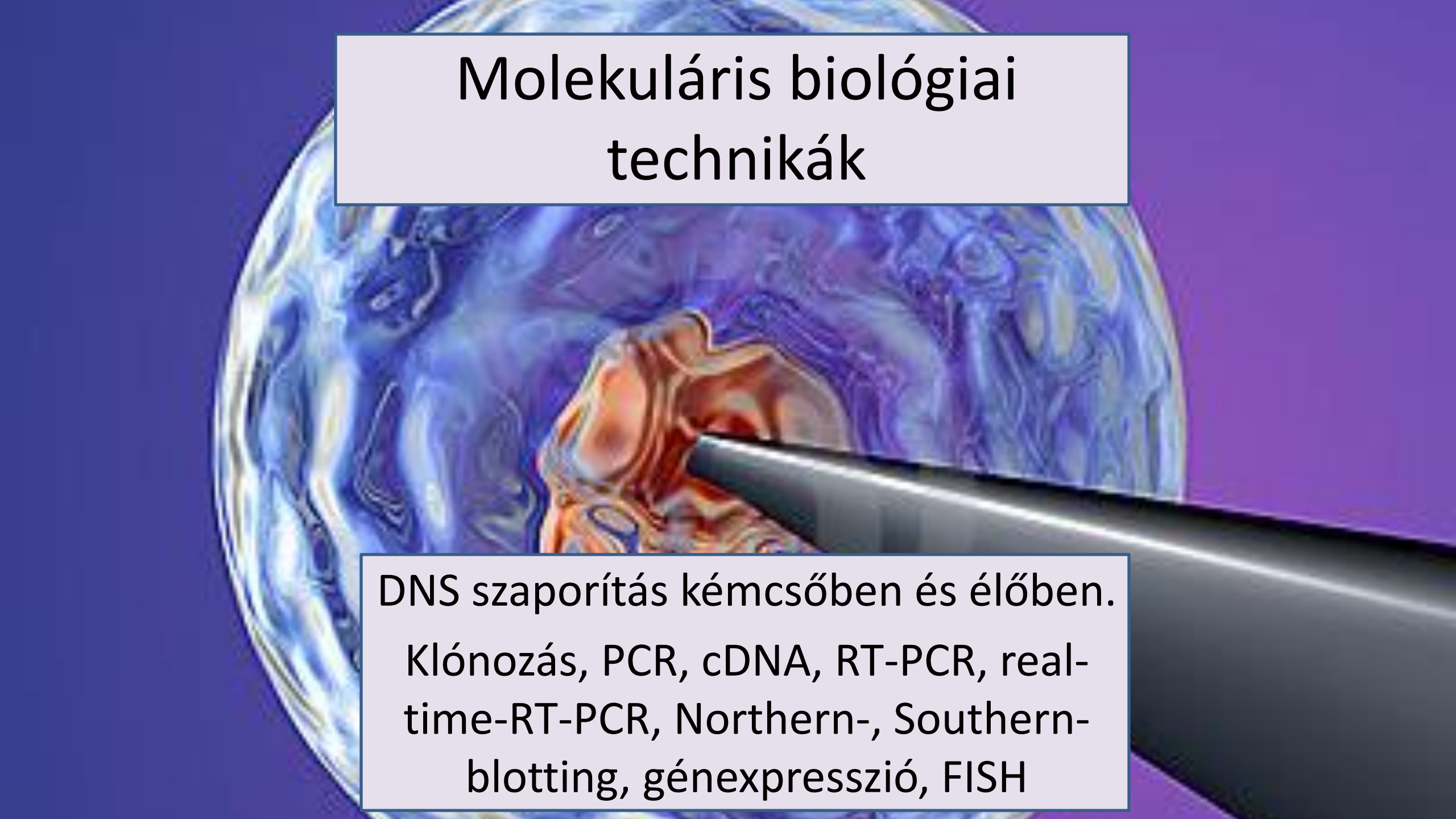
Fehérjék, fehérjeszintézis
(transzkripció, transzláció, poszt-
szintetikus módosítások).

Enzimműködés

Sejt szerveződése és a sejt élete



Sejtalkotók, felépítő és lebontó folyamatok, jelátvitel, trafficking, sejtosztódás, sejthalál



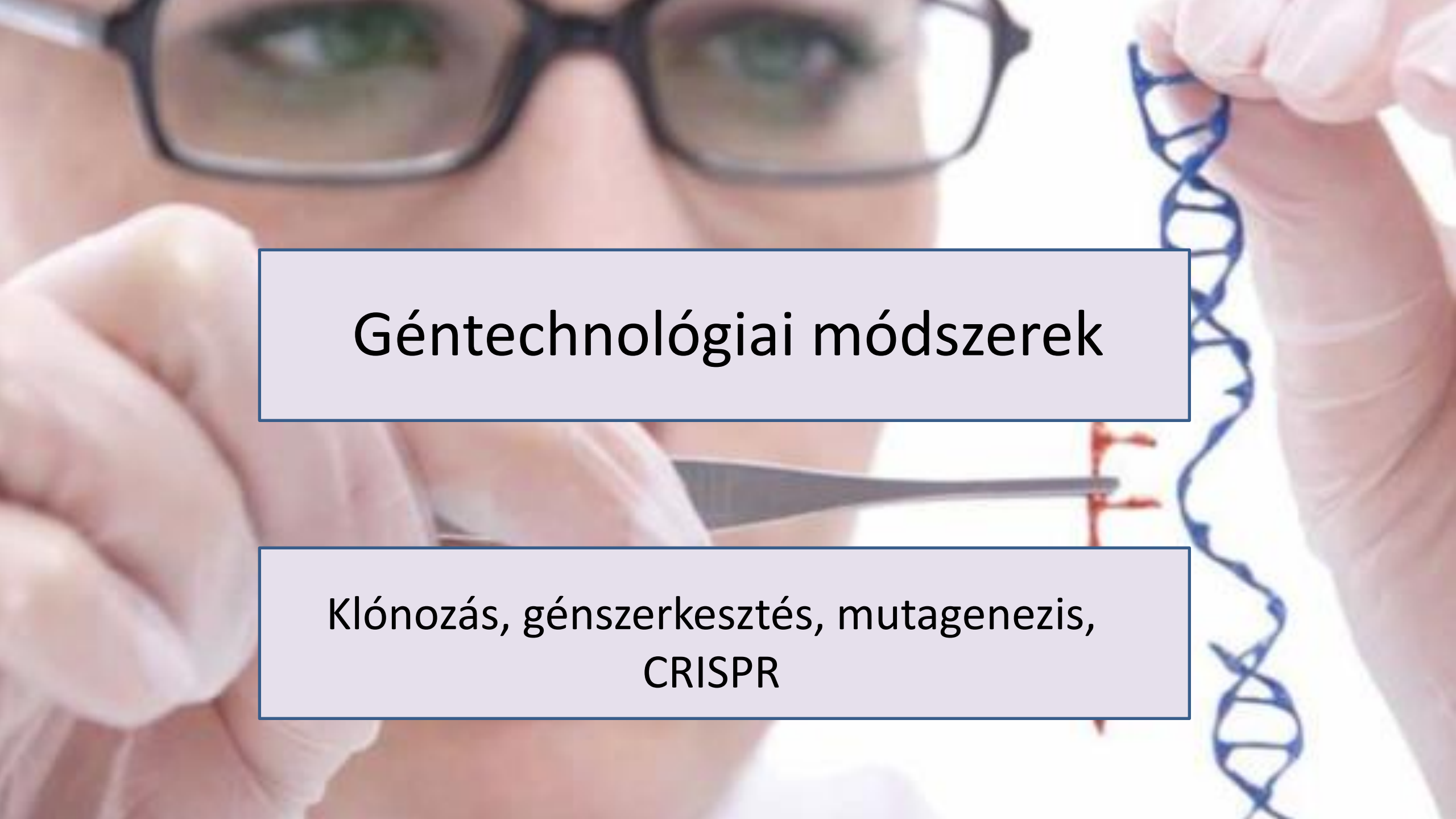
Molekuláris biológiai technikák

DNS szaporítás kémcsőben és élőben.
Klónozás, PCR, cDNA, RT-PCR, real-
time-RT-PCR, Northern-, Southern-
blotting, génexpresszió, FISH

A fluorescence microscopy image showing a dense network of cells. The cells are stained with green and red dyes, highlighting their internal structures and cytoskeleton. Several nuclei are stained blue, providing a clear contrast against the green and red background. The overall image has a dark background, making the fluorescent signals stand out.

Fehérjék kimutatása. Biokémiai és sejtszintű vizsgálatok

Immunaffinitás, ellenanyagok.
Western-blot, ELISA, FACS,
immuncitokémia,
mikroszkópok (fény, EM,
fluoreszcens, konfokális)

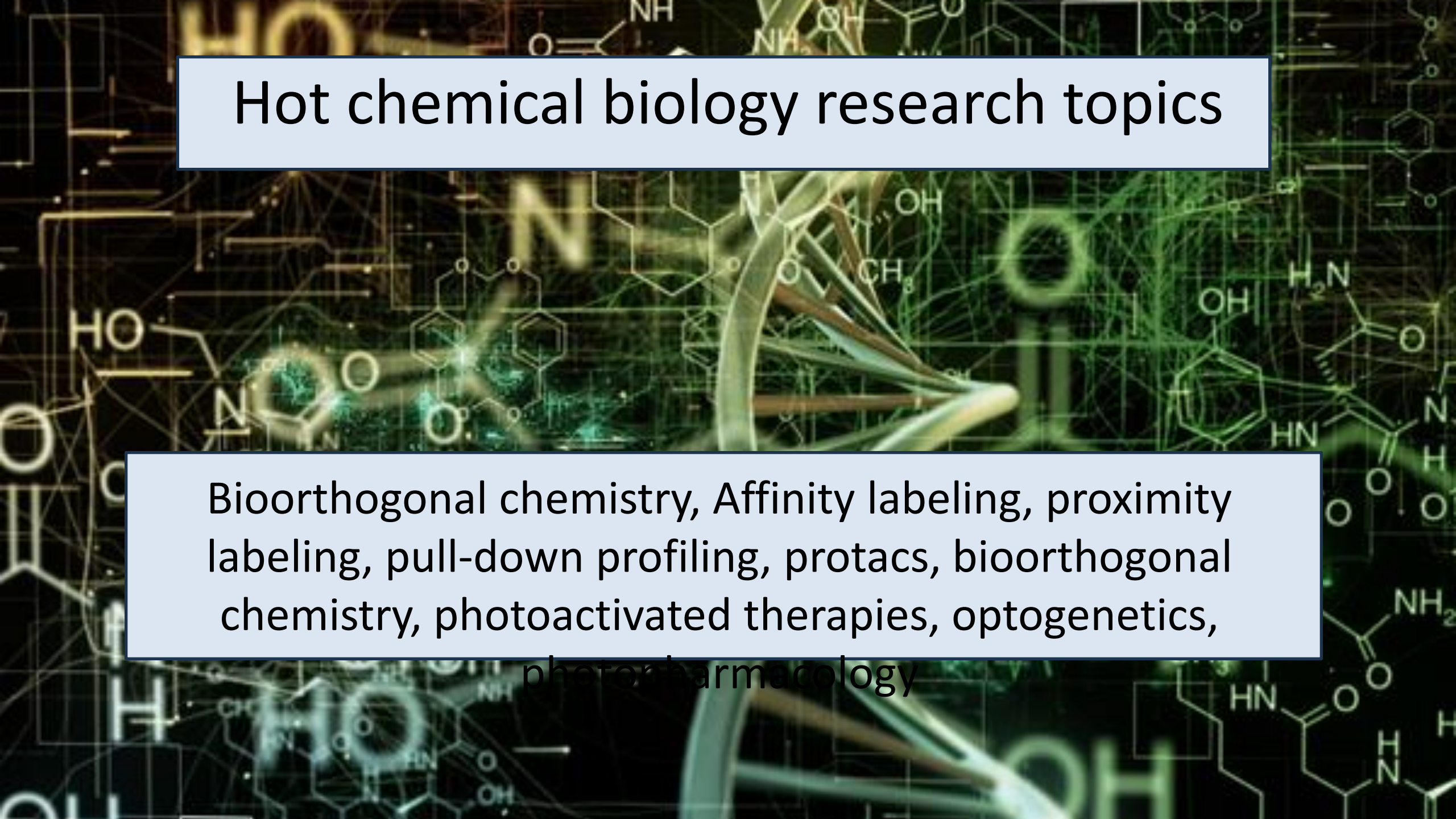
A close-up photograph of a person wearing black-rimmed glasses and a white lab coat. They are holding a pair of metal forceps in their right hand and a blue plastic DNA double helix model in their left hand. The background is blurred, showing a white surface with some red markings.

Géntechnológiai módszerek

Klónozás, génszerkesztés, mutagenézis,
CRISPR

Rendszerszemléletű biológia a kémikus szemével

Genomika, proteomika,
metabolomika

The background of the slide is a complex, artistic representation of chemistry and biology. It features a central DNA double helix structure, with various chemical structures and molecular formulas scattered around it. The colors are primarily green and yellow, giving it a scientific and futuristic feel.

Hot chemical biology research topics

Bioorthogonal chemistry, Affinity labeling, proximity labeling, pull-down profiling, PROTACs, bioorthogonal chemistry, photoactivated therapies, optogenetics, photopharmacology

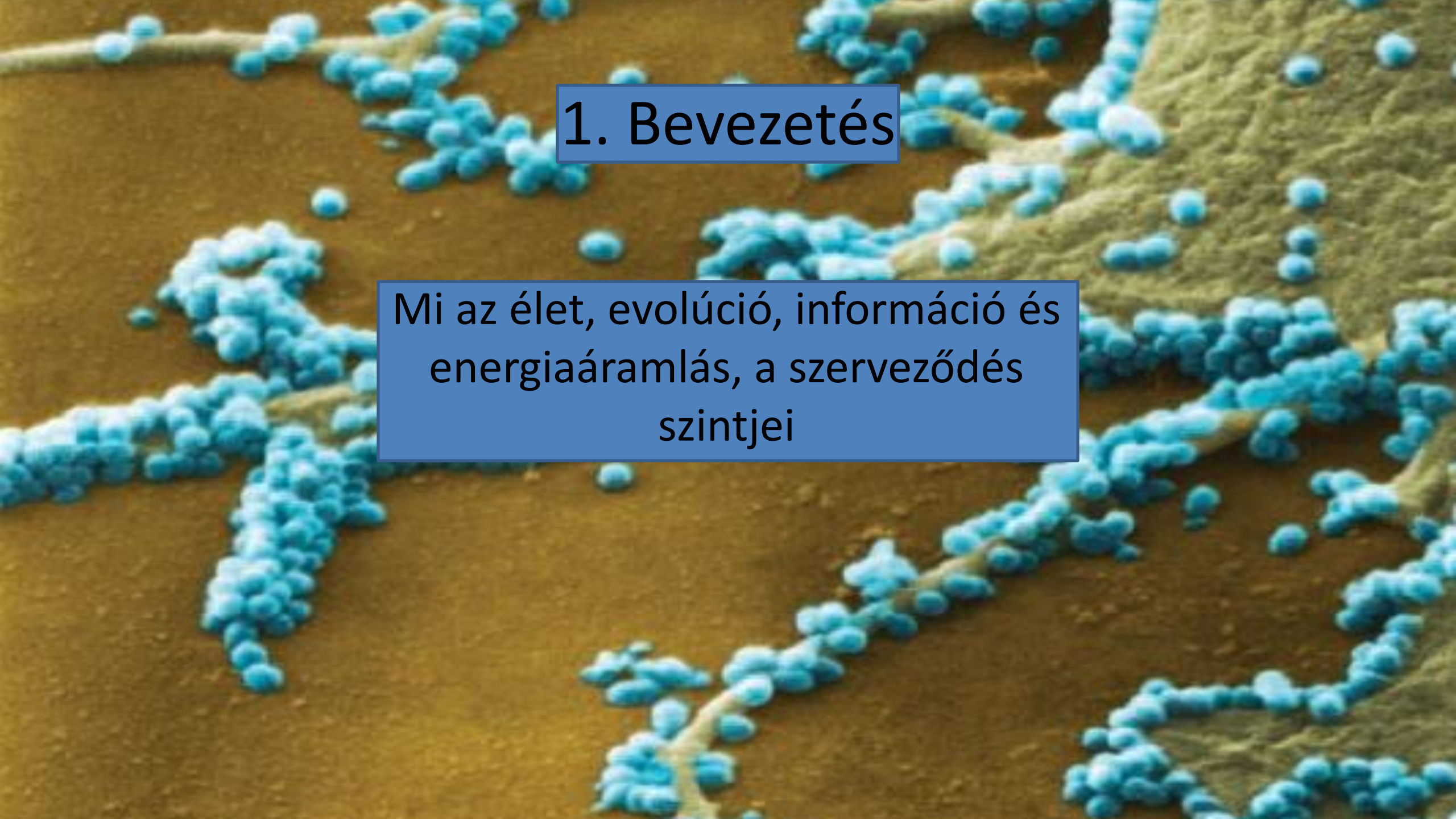
CSI: crime scene investigation

CSI. A molekuláris biológiai
technikák alkalmazásai





10. Dr. House. Biokémiai és
sejtbiológiai módszerek
alkalmazása az orvoslásban



1. Bevezetés

Mi az élet, evolúció, információ és
energiaáramlás, a szerveződés
szintjei

Mi az élet?

- Definíció
 - Alkalmas legyen különbségtételre élő/élettelen közt
 - Ne legyen túl korlátozó (más területen is alkalmazható legyen, korábbi létformára is)
 - Lehetővé tegye hogy megtervezzenek és létrehozzanak egyszerűbb modelleket
 - Ellentmondásmentesnek kell lennie

- Hol a határ élő és holt között?
- Az élő szervezetet lebontva annak élő mivoltja egy „adott” szinten megszűnik - az egyes szervek izolálva nem maradnak sokáig életben
- Konklúzió: nem az anyag él, az élő egy állapot. Nincs „életerő” az élő struktúrákban, csak rendkívül magas fokú szervezettség.

- Az élet önfenntartó, szervezett állapot
- Az élő állapot olyan komplex rendezettség, amely megfelelő körülmények között, átáramló energiát felhasználva, szabályozó folyamatok révén fenntartja önmagát
- Nyílt rendszerek, melyek aktívan fenntartják magukat
- Az élő képes az entrópiát csökkenteni (az élet rendet igyekszik csinálni a rendezetlenségben)

Hagyományos definíció

- Életjelenségeket mutató rendszerek
 - Légzés
 - Mozgás
 - Táplálkozás
 - Kiválasztás
 - Növekedés
 - Szaporodás
 - Fejlődés
 - Ingerlékenység

Általánosabb definíció

- Gánti Tibor
- **Abszolút kritériumok:** minden élő szervezetben, minden pillanatban megtalálhatók folyamatosan és egyidejűleg
- **Potenciális kritériumok:** az összetett rendszerek (egyedek fölötti szerveződések) létezése és fejlődése szempontjából nélkülözhetetlenek

Abszolút kritériumok

- **Inherens egység** (tulajdonságai nem rakhatók össze egyszerű addícióval a részeinek tulajdonságaiból, lényege az elemei közötti –nemlineáris- kölcsönhatásokban van)
- **Biológiai anyagcsere**
- **Stabilitás** (homeosztázis megőrzése, reagálóképesség)
- Létezés, működés számára **információhordozás**
- **Halál**

Potenciális kritériumok

- Növekedés, reprodukció
- Öröklődés, változékonyság, sokféleség
- Természetes szelekció, evolúció

Abszolút kritériumok

Inherens egység

- A sejt
 - Szervezetek felépítő egysége
 - Egysejtűek, többsejtűek
 - Sejtmembrán, sejtalkotók (sejtmag)
 - Prokarióta, archea, eukarióta



Anyagcsere, energiaáramlás

- Anyagok / energia felvétele, leadása, átalakítása, előállítása (megfelelő mennyiségben)
- Információ az önszabályozásra, önszerveződésre
- Szervezett biokémiai hálózatok rendszere (katalízis)
- Autotróf (felépítő) szervezetek
 - Szervetlen szénforrás
 - Fotoszintézis, kemoszintézis
- Heterotróf (fogyasztó) szervezetek
 - Elsődleges, másodlagos
- Lebontók

Stabilitás

- Reakció a környezeti ingerekre önazonosság megtartása mellett
- Dinamikus állandóság (inherens reagálóképes stabilitás = homeosztázis – több stabilis egyensúlyi állapot lehet – nyílt rendszer)
- Stresszre való reakcióképesség (stresszválasz) – újabb homeosztatikus állapot megtalálása (vagy halál)

Információáramlás

- A teljes rendszer keletkezésére, létezésére, működésére vonatkozóan
- DNS (generációk közti)
 - Bázisok, nukleotidok, nukleotidsorrend, gének
- Fehérjék, hormonok, elektromos jel
 - Sejtek közti kommunikáció
 - Sejtek működése és fejlődése közben
- Immunrendszer (saját vs. idegen)

Halál

- Csak élő halhat meg
- Testi sejtekre jellemző (előbb-utóbb elvesztik homeosztázisukat)

Potenciális kritériumok

Növekedés, reprodukció

- Növekedés (saját anyagok arányos gyarapodása)
- Reprodukció (a gyarapodással függ össze csak térben elkülönül)
- Ivaros, ivartalan szaporodás (a szexualitás ára)

Öröklődés

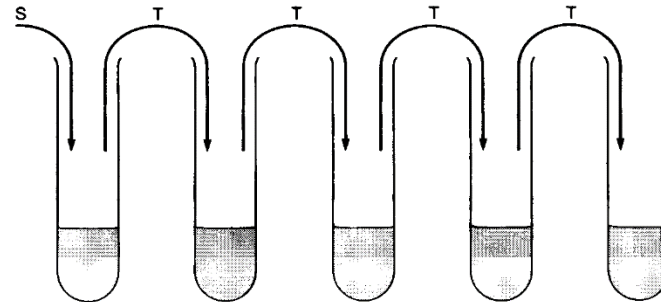
- Információátadás az utódnak
- Változékonyság (mutáció, rekombináció)
- Sokféleség (diverzitás) – lehetőség a stresszválaszra

Evolúciós hajlam

- Természetes szelekció: Az egységek szaporodásának és / vagy túlélésének valószínűségét bizonyos öröklött jellegzetességek befolyásolják (rátermettség, nemi szelekció, rokonszelekció, mesterséges szelekció)
- Adaptáció a környezethez (mutáció, genetikai sodródás, génáramlás, rekombináció)
- Darwini elmélet

RNS evolúció kémcsőben

- Bakteriofág RNS (4500 nukleotid)
- RNS replikáz
- Szabad nukleotidok
- Sók
- 74 generáció után megjelent egy „törpe-RNS” (218 bázis)
- Gyorsabb replikáció
- Sikeres „versenyző”



Evolúció *in silico*

- Tom Ray
- 80 byte hosszú számítógép vírus
- Mutáció
- Rekombináció
- Népesítsék be a memóriát
- Rövidebb vírusok is jelentek (79, 51, 45, 22)
- Stratégiák: parazita, szimbionta, védekező

Mémek

- Az evolúciós elmélet kiterjesztése
- A kulturális információátadás egysége (Richard Dawkins)
- Átadása utánzással (mutáció, rekombináció)
- vicc, pletyka, sláger stb.

De!

- Sem az RNS, sem a vírus, sem a mém nem élő
- Nem önfenntartóak, energia, gazdaszervezet kell a működésükhöz
- Nem elegendő feltétel az szaporodás, mutáció, evolúció és nem is kizáró egyik, vagy másik hiánya (pl. meddő egyed)
- Csak potenciális kritériumok

A biológiai szerveződés szintjei

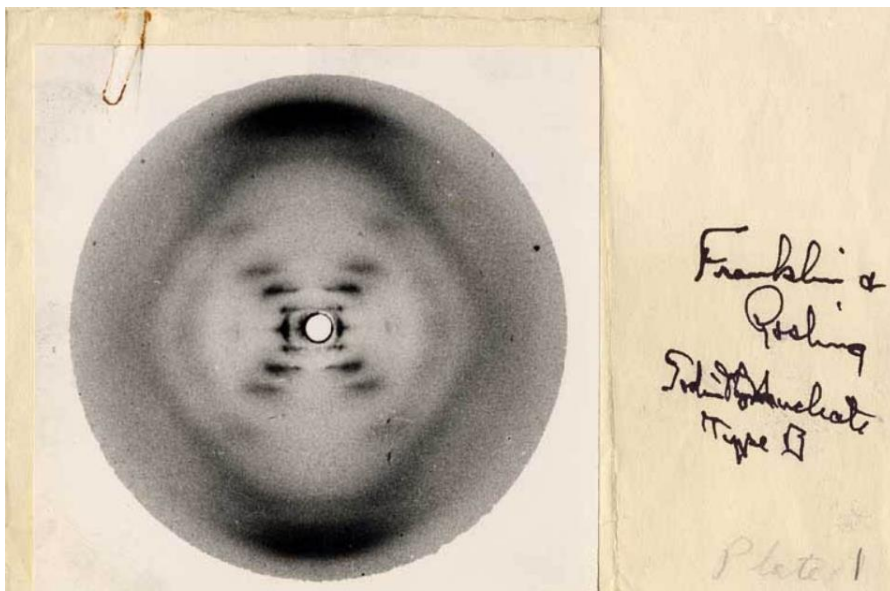
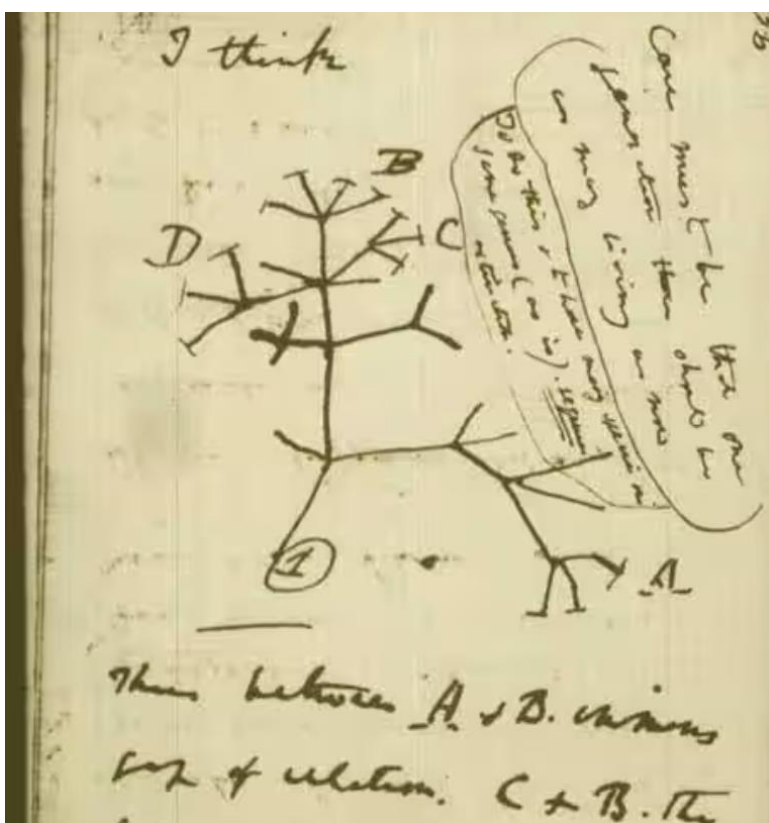
- Szerveződési szintek
 - Kémiai (atom, molekula, makromolekula)
 - Biológiai (sejtalkotó, sejt, szövet, szerv, szervrendszer, szervezet)
 - Ökológiai (egyed, populáció, társulás, ökoszisztéma, bioszféra, kettős nevezéktan (*Homo sapiens*), taxonómia)

Az élet kialakulása

- Kémiai evolúció
 - Az alapvető kémiai anyagok kialakulása
 - Miller kísérlet (ősleves, redukív légkör –víz, metán, ammónia, hidrogén)
 - „Prebiotikus pizza” (felületek szerepe, pirit, agyagásványok)
 - Pánspermia (más bolygókon keletkezett szerves vegyületek)
formaldehid, HCN, glicin
- Biológiai evolúció

- Biológiai evolúció
 - Több elmélet
 - A replikáció alapja az autokatalízis (egy ciklus végén két ciklus lesz)
 - Önszerveződő körök
 - Elkülönült terek (membrán)
 - Kemoton modell (Gánti)

A vezérlőelv az eszköz és az eredmény



Sejtalkotó molekulák I.

- Szénhidrátok
- Lipidek

Szénhidrátok

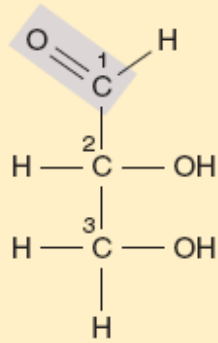
- $(\text{CH}_2\text{O})_n$
- Energiatárolás (glükóz, keményítő)
- Vázanyag (cellulóz, porc, kitin)
- Sejtek közti kommunikáció, felismerés, védelem (glikoproteinek, glikolipidek)

Szacharidok

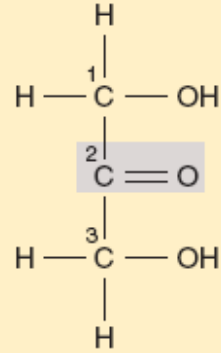
- Monoszacharidok (pl. glükóz)
- Diszacharidok (pl. cellobióz)
- Poliszacharidok (pl. keményítő)

Monoszacharidok

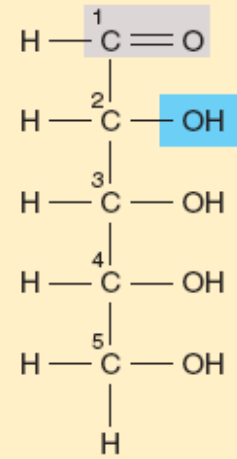
- Általában 3-7 szénatomosak (trióz, pentóz, hexóz)
- Egy szénatom kivételével C-OH
- Aldehydekek (aldóz)
- Ketonok (ketóz)
- Vízoldékonyak
- Glükopiranoz, glükofuranóz, **anomerek, epimerek**



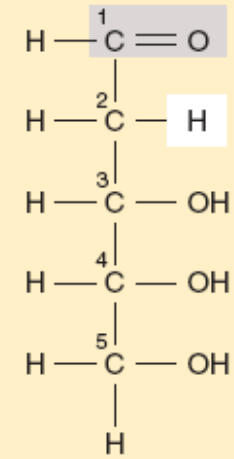
Glyceraldehyde ($C_3H_6O_3$)
(an aldehyde)



Dihydroxyacetone ($C_3H_6O_3$)
(a ketone)



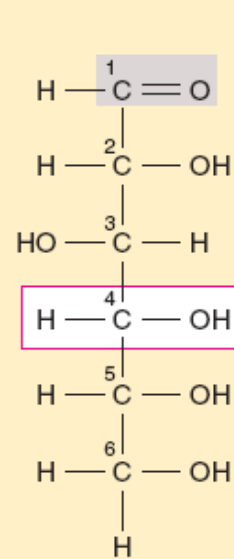
Ribose ($C_5H_{10}O_5$)
(the sugar component of RNA)



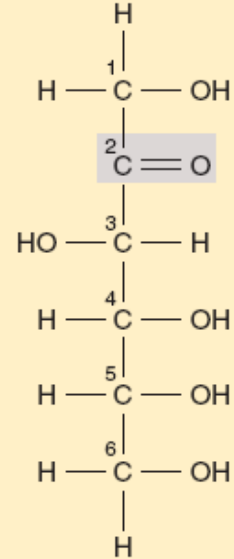
Deoxyribose ($C_5H_{10}O_4$)
(the sugar component of DNA)

(a) Triose sugars (3-carbon sugars)

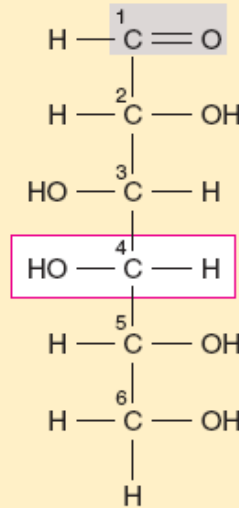
(b) Pentose sugars (5-carbon sugars)



Glucose ($C_6H_{12}O_6$)
(an aldehyde)



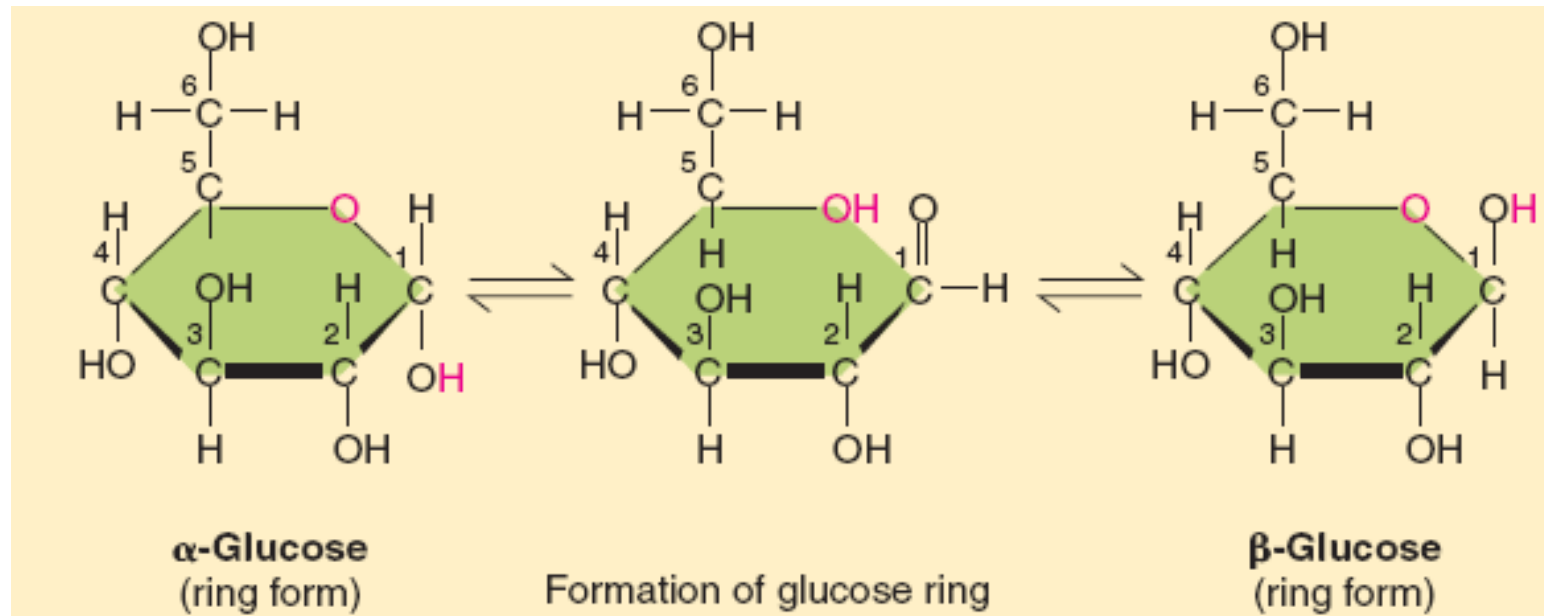
Fructose ($C_6H_{12}O_6$)
(a ketone)



Galactose ($C_6H_{12}O_6$)
(an aldehyde)

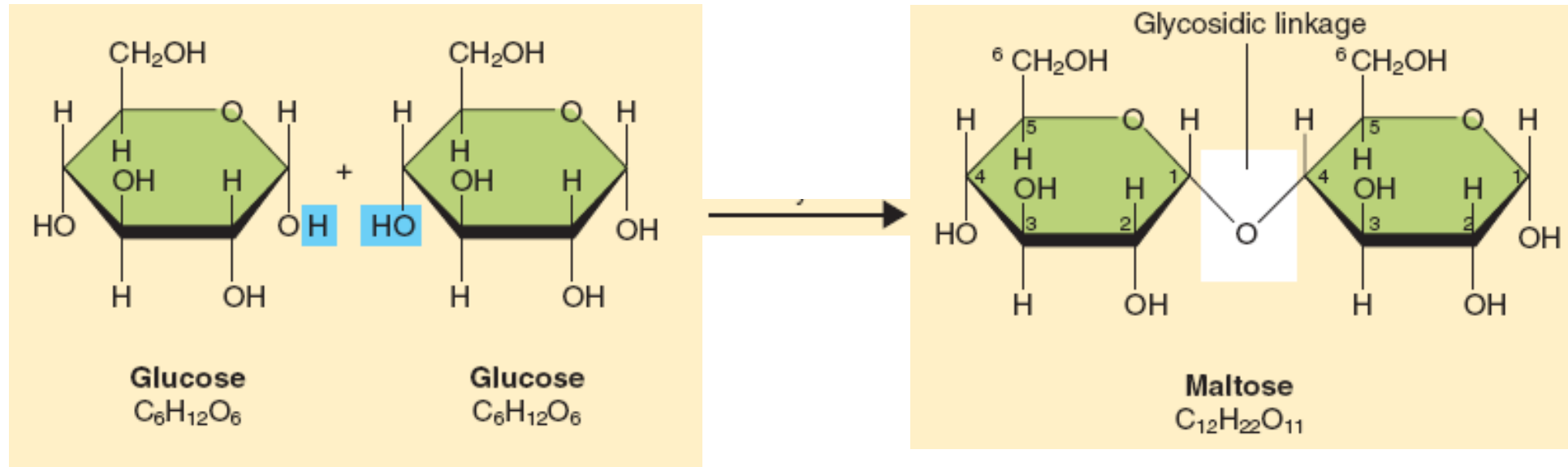
(c) Hexose sugars (6-carbon sugars)

- Glükóz (szőlőcukor) (*D-glükóz*)
 - Energiaforrás (sejtlégzés)
 - Nyersanyagforrás (aminosavak, zsírsavak)
 - Állandó koncentráció a vérben
 - Hexóz, piranóz (vizes oldatban, félacetál-laktol-)
 - Mutarotáció



Diszacharidok

- Két cukoregység
- Glikozid kötés (C1-OH és C4-OH)
- Maltóz (2 glükóz)
- Szacharóz (étkezési, nád, répa, juhar) (glükóz + fruktóz)
- Laktóz (glükóz + galaktóz)
- Hidrolizálva monoszacharidok lesznek (emésztés)

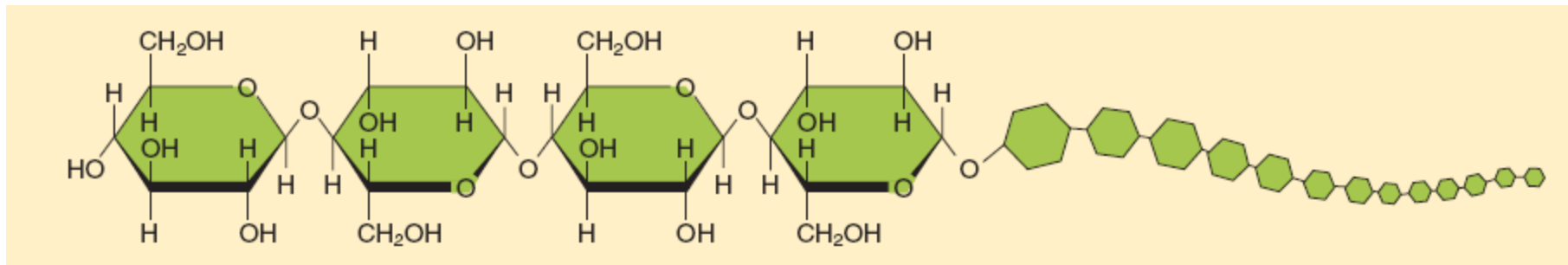


Poliszacharidok

- Policukrok, makromolekulák
- Keményítő
 - α -glükóz egységek (spirális szerkezet)
 - Amilóz (egyenes lánc, 1-4)
 - Amilopektin (elágazó, 1-4 és 1-6)
- Glikogén (állati keményítő, elágazóbb, májban)
- Dextrán (α -1,6-diglükóz, baktériumok, élesztők, orvosi, laboratóriumi használat)

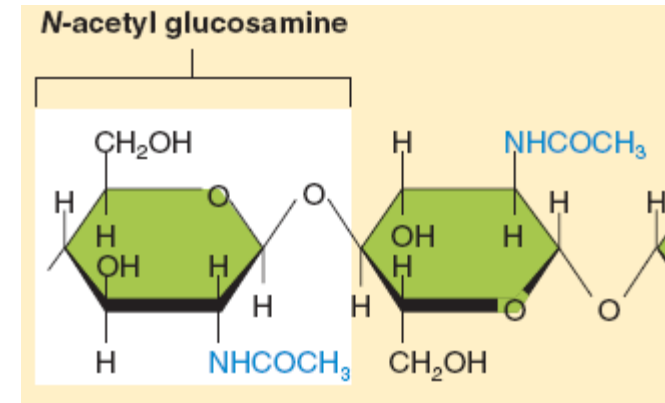
- Cellulóz

- Leggyakoribb szerves vegyület
- 2 β -glükóz (egyenes szerkezet, más enzimekkel bontható -baktériumok)
- Szerkezeti elemek (fibrillumok, sejtfal)



- Kitin

- N-acetil-glükózamin egységek
- gombák, ízeltlábúak sejtfala



Egyéb szénhidrátok

- Galaktózamin (porcokban, Kondroitin-szulfát, glikoprotein)
- Glikoproteinek – glikoziláció (membránok felszínén, felismerés, védelem, kapcsolódás, mucin)
- Glikolipidek (sejtek közti kommunikáció, felismerés, pl. AB0 antigének)
- N-glikozidok (pl. nukleotidok)
- Foszforilált szénhidrátok (energiatermelés, pl. glükóz-6-foszfát, ionizálás)

Szénhidrátok szerepe a felismerésben, szabályozásban

- Membrán-glikoproteinek alkalmasak egyedi információk hordozására
- Oligoszacharidok sokfélesége (monomerek, anomerek, elágazódási pontok)

- Metabolikus folyamatok
 - Pl. glikoprotein hormonok (FSH, LH, TSH, HCG) életideje
- Lektinek (szénhidrát kötő fehérjék)
 - Homing receptor
 - Sejtek összekapcsolása (pl. vörös vértestek)
 - Nitrifikáló baktériumok megkötése
 - Gonorrhea (*Neisseria gonorrhoeae*) kitapadása
 - Influenza vírus
 - Megtermékenyítés (spermium-petesejt kapcsolat)

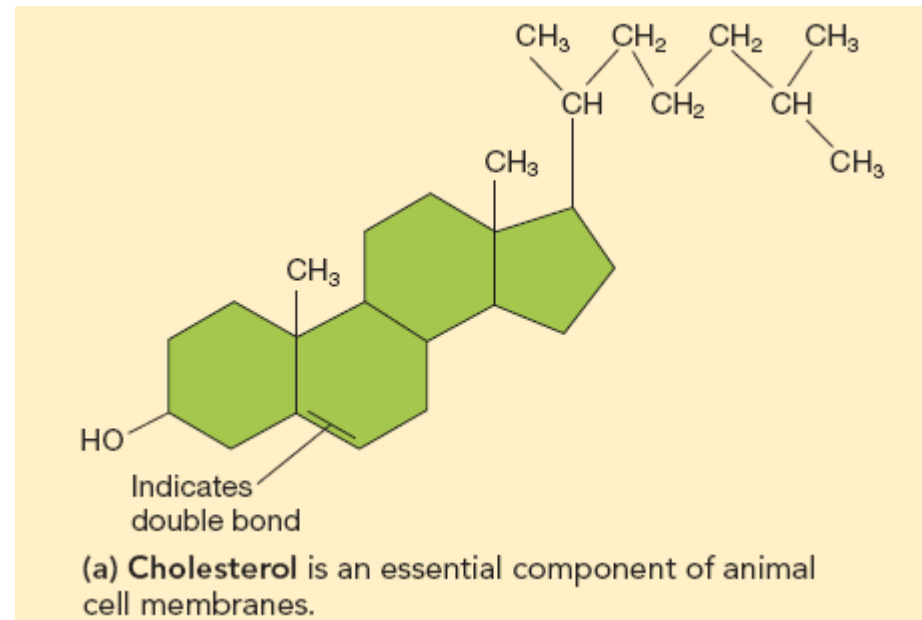
- Limfociták keringése, kitapadása (adhéziója)
 - Sérülés / gyulladás által kiváltott szelektin szintézis
 - Szelektinek általi fehérvérsejt megkötés, sejt-sejt összetapadás
 - Szelektinek működésének megértése (vérrögképződés-, gyulladás- / fertőzésgátló)
 - Idegrendszer fejlődése (idegsejtek specifikus adhéziója)
-
- Sejtfelszíni szénhidrát, glikoprotein mintázat
 - Egészséges/rákos sejtek
 - Mintázat felismerése, célbavétele
 - C. Bertozzi

Lipidek

- Nem egységes szerkezet
- Apolárisak vagy amfipatikusak
- Hidrolizáló lipidek
 - Neutrális zsírok
 - Foszfatidok
- Nem hidrolizáló lipidek
 - Szteroidok
 - Karotenoidok

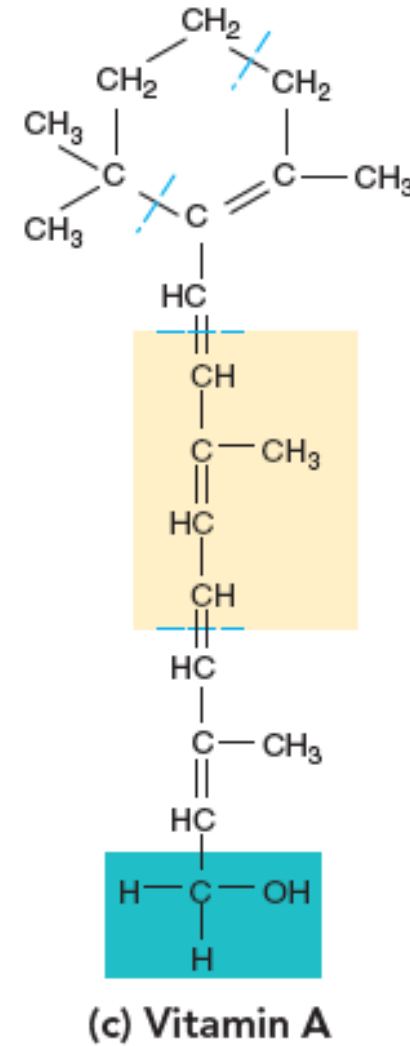
Nem hidrolizáló lipidek

- Szteroidok
 - Szteránvázas vegyületek
 - Hormonok (nemi hormonok, glükokortikoidok)
 - Koleszterin (membránokban, érfal)
 - Epesav
 - Vitaminok (D-vitamin)



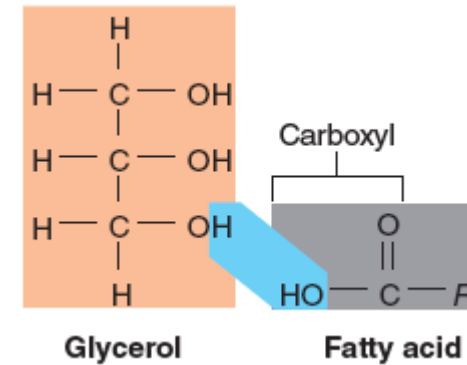
- Karotinoidok

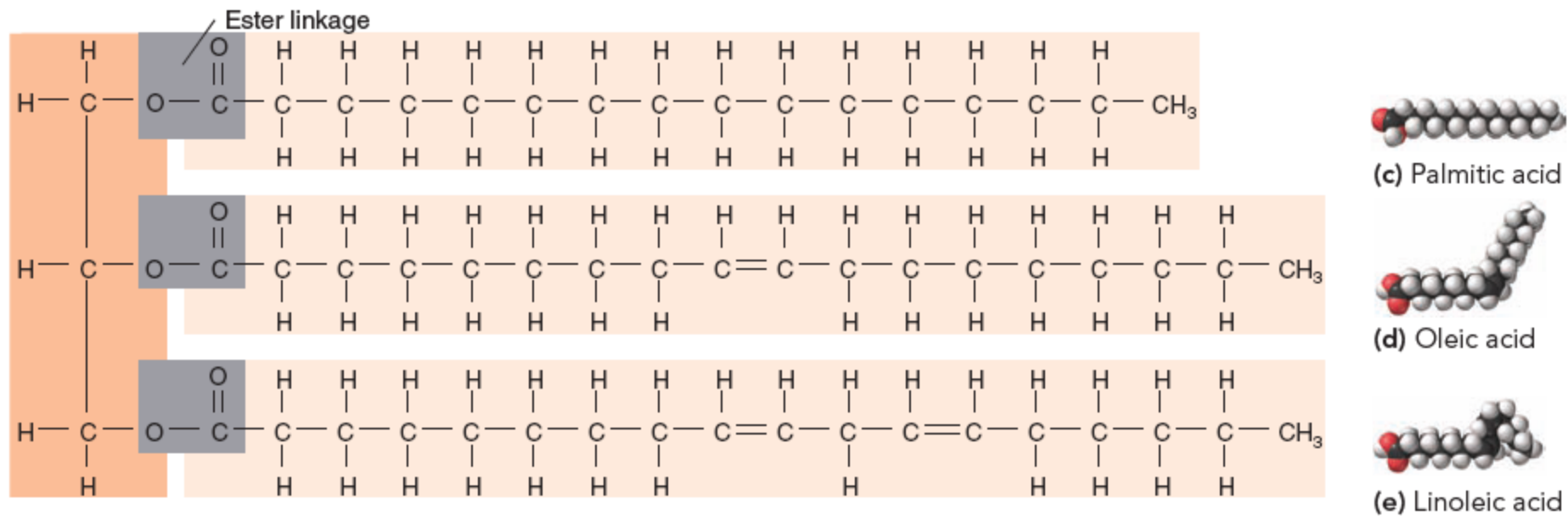
- Apolárisak
- Izoprén egységek
- Konjugált kettős kötések
- Színanyagok, vitaminok
- A-vitamin (6 vegyület összefoglaló neve)
- 11-cisz-retinal -> 11-transz-retinal
- Retinal + opszin (rodopszin, lipoprotein)
- Likopin



Hidrolizáló lipidek

- Neutrális zsírok észterei
 - Glicerín zsírsav észterei
 - Energiatárolás
 - Esszenciális zsírsavak (pl. telítetlen zsírok = F-vitamin)
 - Telített zsírsavak (palmitinsav, sztearinsav)
 - Szilárdak
 - Állati zsírok
 - Telítetlen zsírsavak (olajsav, linolénsav)
 - Alacsonyabb o.p.
 - Hidrogénezés (cisz-zsírsavból telített zsírsavak)
 - Transz-zsírsavak (kedvezőtlen biológiai hatás, LDL-koleszterin háztartás, hidrogénezés (margarin), kecskesajt)





Palmitinsav: C16

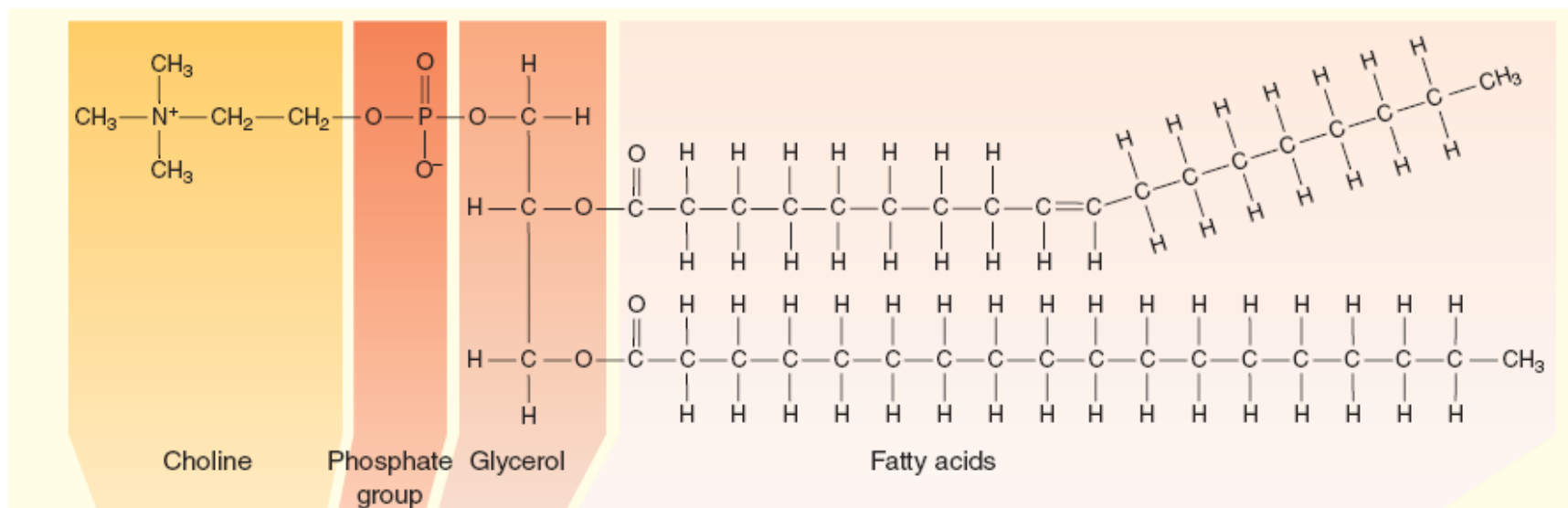
Sztearinsav: C18

Olajsav: C18, egyszeresen telítetlen

Linolénsav: C18, kétszeresen telítetlen

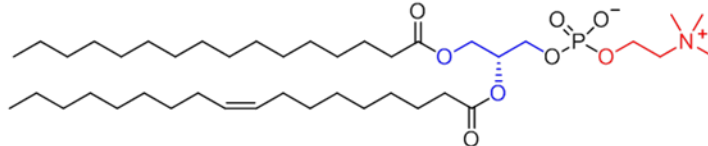
Foszfolipidek (foszfatidok)

- Glicerin+két zsírsav+foszforsav (+szerves vegyület – foszfatidil-kolin/szerin/inozitol/ etanolamin)
- Amfipatikusak
- Biológia membránok felépítése

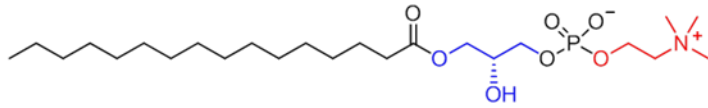


Foszfolipidek

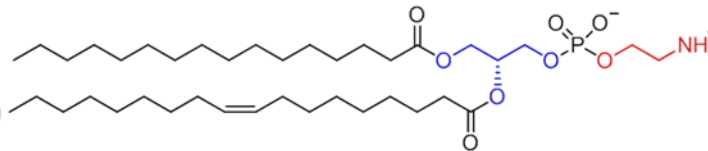
Phosphatidylcholine (PC)



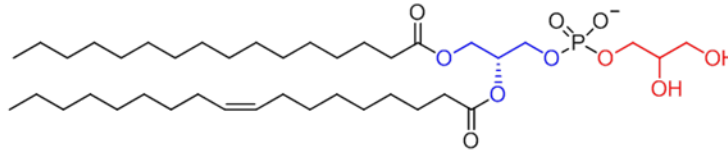
Monoacyl PC (LPC)



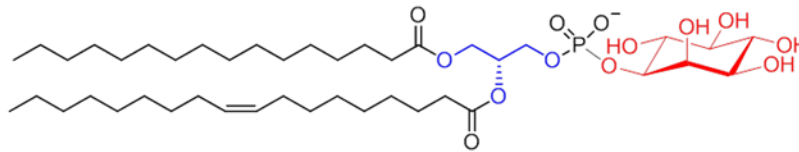
Phosphatidylethanolamine (PE)



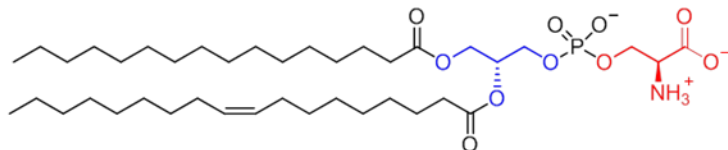
Phosphatidylglycerol (PG)



Phosphatidylinositol (PI)



Phosphatidylserine (PS)



Zwitterionic
at physiological pH

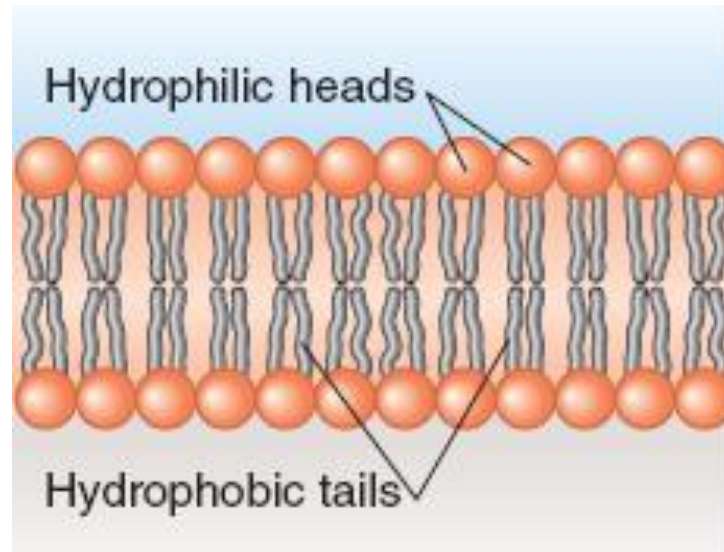
Zwitterionic
at physiological pH

Negatively charged
at basic pH

Negatively charged
at physiological pH

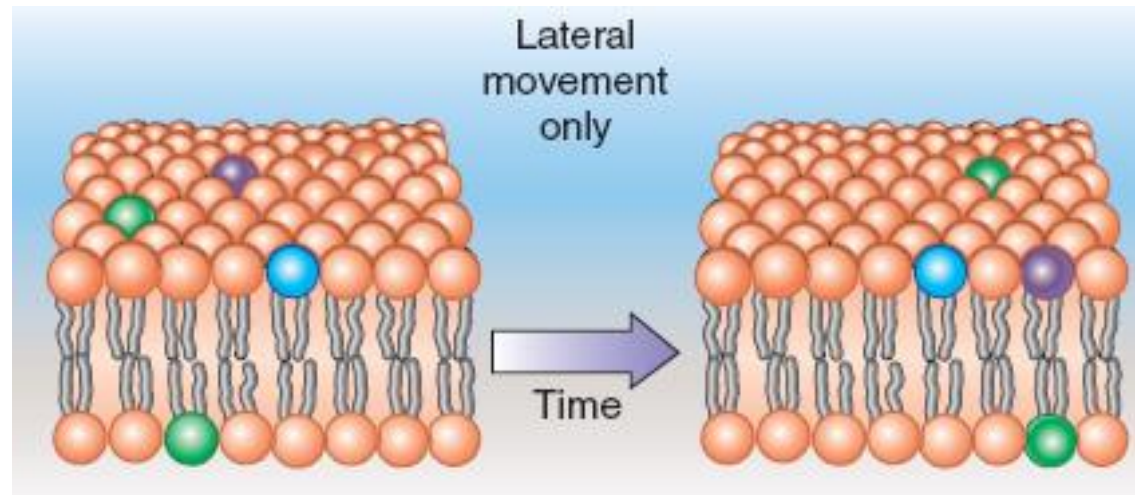
1.3 Biológiai membránok

- Foszfolipid kettősréteg + fehérjék
- Határolószervezetek (sejtek, kompartmentalizáció)
- Membránkapcsolt fehérjék (adhézió, enzimkatalízis, transzportfolyamatok)

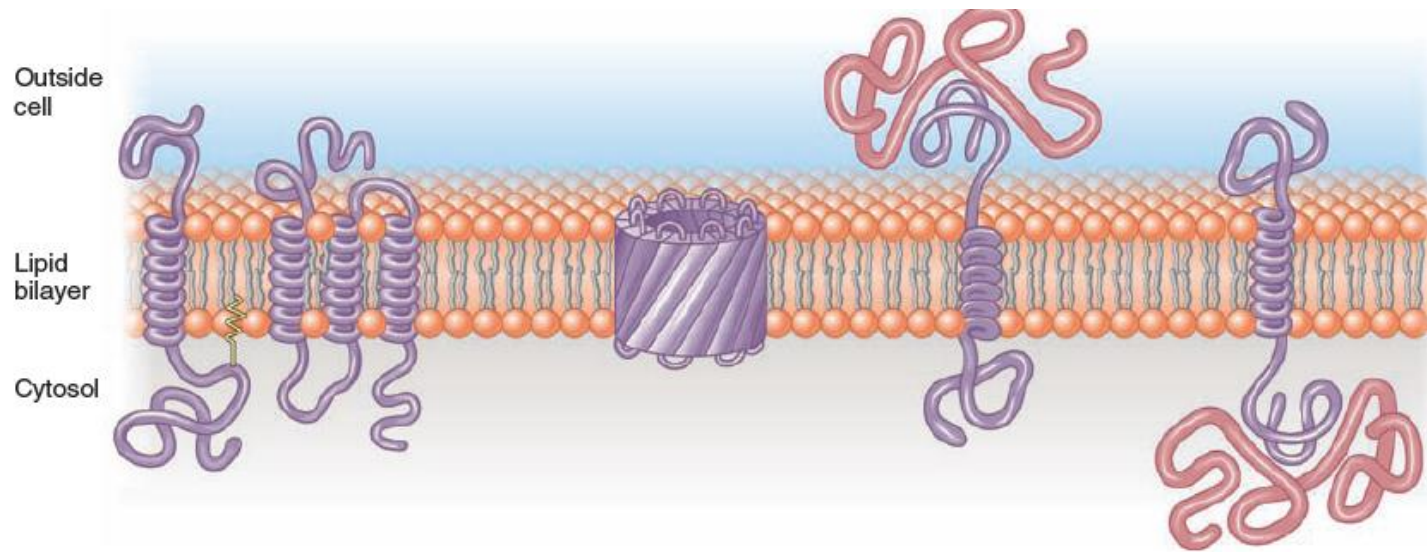


„fluid mozaik modell”

- Kétdimenziós folyadék (vö. folyadékkristályok)
- Hőmérsékletfüggő (szol-gél)
- Szabályozás (zsírsavkomponens, szteroidok)
- Szabad 2D (laterális) mozgás (dinamikus)



- Gömbök (vezikulumok, micellák)
- Membránfúzió, szeparáció (osztódás, megtermékenyítés, fagocitózis, extracelluláris vezikulumok)
- Membránfehérjék (felszíni és transzmembrán)
 - integráns (amfipatikus, transzmembrán, csatorna)
 - felszíni (könnyen eltávolítható, hidrofil)
- Glikoproteinek, glikolipidek



Membrántranszport

- Gázok – (O_2 , N_2 , NO, - permeábilisak – passzív
- Kis, semleges molekulák (pl. urea, víz, jelzővegyületek) – passzív, aktív
- Nagy, semleges molekulák (glükóz, hormon) – aktív
- Ionok – aktív
- Töltéssel rendelkező molekulák (ATP, aminosavak, jelzővegyületek) – aktív
- Csatornák, internalizáció (membránbefűződés)

