

# Zn *in vivo*

## Γενικά για Zn

- Δεύτερο σε αφθονία ιχνοστοιχείο στον άνθρωπο (2 g ανά 70 kg)
- Ποσότητα στον άνθρωπο: 2 - 3 g
- **Πηγές** του Zn στη διατροφή : οστρακοειδή, μαγιά μπύρας, σικώτι, κρέας, αυγά, γάλα, ψάρια
- Υπεύθυνος για δράση **200+ μεταλλοενζύμων**

## Ζη είναι απαραίτητος:

- για την **ανάπτυξη** και **λειτουργία** του **νευρικού συστήματος (+εγκεφάλου)**: ("δομικό στοιχείο" παράγοντα ανάπτυξης νεύρων, συμβάλλει → μεταβίβαση μηνυμάτων)
- στο **μεταβολισμό** των **νουκλεϊνικών οξέων και των πρωτεϊνών**
- στη διαίρεση των **κυττάρων** και την ανάπτυξή τους

## Ανεπάρκεια του Ζη

- Σε ειδικές **δίαιτες**, κατάχρηση **αλκοολούχων** ποτών, ασθένειες του **ήπατος**, **γαστρεντερικές** ανωμαλίες, εκτεταμένα **εγκαύματα**, χρόνιες **νεφρικές** ανεπάρκειες και διατροφή πλούσια σε **φυτικά οξέα**
- → **αναστολή** της **ανάπτυξης**, ορισμένες **δερματίτιδες**, ανωμαλία στη σύνθεση του **DNA** και του **RNA**, **ψυχικές** διαταραχές, **διαβήτης**, **στεριότητα** κ.ά.
- → **διανοητικές** διαταραχές, κακή **διάθεση**, δυσκολία στην ικανότητα για **μάθηση** καθώς και ανωμαλίες στη **γεύση** και την **όσφρηση**

## Υπερεπάρκεια του Zn

- παρεμπόδιση στο μεταβολισμό **Fe, Cu**
- (εγκεφαλικά κύτταρα) → **νευροτοξικότητα**

## Zn στο ανθρώπινο σώμα

Ιστός	Μέση συγκέντρωση Zn (μg/g)	Ολική ποσότητα Zn (g) (%)
Σκελετικοί μύες	51	1.53(57.0)
Οστά	100	0.77(29.0)
Δέρμα	32	0.16(6.0)
Συκώτι	58	0.13(5.0)
Εγκέφαλος	11	0.04(1.5)
Νεφρά	55	0.02(0.7)
Καρδιά	23	0.01(0.4)
Μαλλιά	150	<0.01(0.1)
Πλάσμα αίματος	1	<0.01(0.1)

## Κατανομή του Zn στο σώμα από

- Η **ανάπτυξη** και το **μέγεθος** ( $[Zn]_{\text{νεογέννητο}} \gg [Zn]_{\text{ενήλικο}}$ )
- Οι **ορμόνες** και το **άγχος**. (Zn - αυξητικές ορμόνες, ορμόνες του φύλου)
- **Κληρονομικές ανωμαλίες** στο μεταβολισμό του Zn (εντεροπαθητική δερματίτιδα, οφείλονται σε έλλειψη του Zn)

## Zn & ασθένειες

- **Ακμή**: (χαμηλά επίπεδα Zn στο ορό). βοηθητικός ρόλος του Zn στην πρόληψη της ακμής.
- **Κοινό κρυολόγημα**: Zn αποτελεσματικός για μείωση σοβαρότητας και διάρκειας συμπτωμάτων.
- **Κίρρωση ήπατος**: συσχετίζεται με τη μείωση [Zn] σε ήπαρ και αίμα.
- **Συμπληρώματα ψευδαργύρου**: σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, εκφύλιση της ωχράς κηλίδας του αμφιβληστροειδούς, νόσο Alzheimer και νόσο του Wilson, διάρροια, και λέπρα.

# Zn στη θεραπευτική

- **Calamine** (δερματική αλοιφή)
- ZnO (αλοιφές)
- σε αντιμυκητιακά μέσα
- $[Zn(CQ)_2(H_2O)]$  (CQ=κλιοκινόλη)  
→ θεραπεία **διαφόρων λοιμώξεων**, καταπολέμηση νόσου **Alzheimer** (κλινικές δοκιμές)
- «**Baby Zinc**»: σημαντική ελάττωση της παιδικής θνησιμότητας από θανατηφόρα διάρροια (diarrhea)



## Zn στα ένζυμα

# Ρόλος Zn στα μεταλλοένζυμα

- **δομικός**
- **καταλυτικός**
- **ρυθμιστικός**
- **μη-καταλυτικός**

## Δομικός ρόλος Zn

- Απαιτείται μόνο για τη **δομική** σταθερότητα της πρωτεΐνης
- Είναι απαραίτητος για τη δραστικότητα σε βαθμό που επηρεάζεται μόνο από το αποτέλεσμα του ενζύμου

## Καταλυτική (ενζυμική) δράση Zn

- Σχετίζεται άμεσα με την **καταλυτική ικανότητα** του ενζύμου
- **100 μεταλλοένζυμα** Zn + περισσότερα μεταλλοεξαρτώμενα

## Ρυθμιστικός ρόλος του Zn

- **ρυθμίζει** μόνο, χωρίς να είναι απαραίτητος, την **ενζυμική δραστικότητα** ή τη **σταθερότητα** της πρωτεΐνης
- αμινοπεπτιδάσες

## Μη-καταλυτικός ρόλος Zn

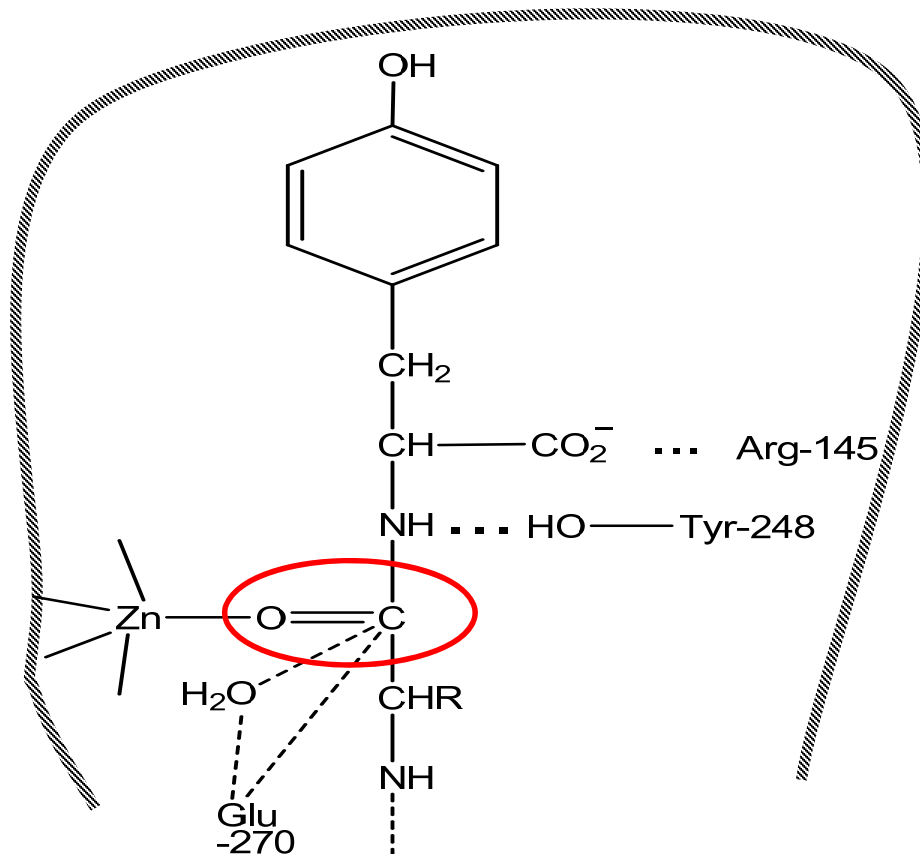
- Είναι **άγνωστη** η δράση του
- αλκοολικές αφυδρογονάσεις (μετατροπή αιθανόλης & πρωτοταγών αλκοολών στις αντίστοιχες αλδεΐδες):  $1 \text{ Zn (καταλυτικό)} + 1 \text{ Zn (άγνωστη δράση)}$

## Μηχανισμοί δράσης ενζύμων Zn

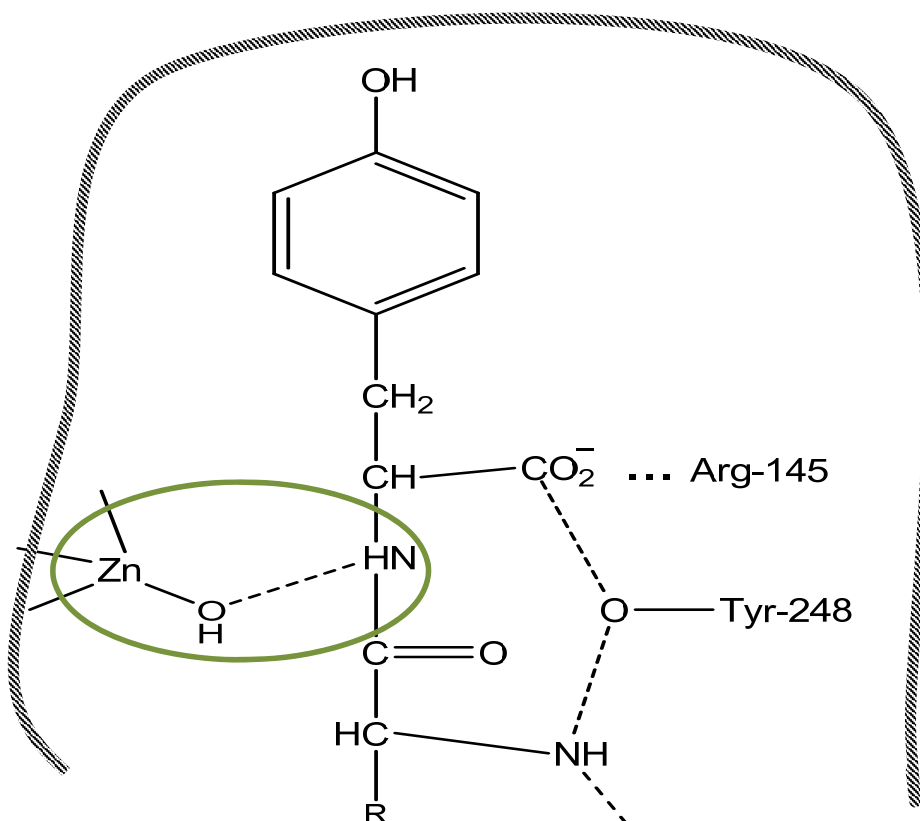
- **Zn-καρβονυλίου**
- **Zn-υδροξειδίου**



# Μηχανισμοί δράσης Zn-καρβονυλίου



# Μηχανισμός δράσης Zn-υδροξειδίου

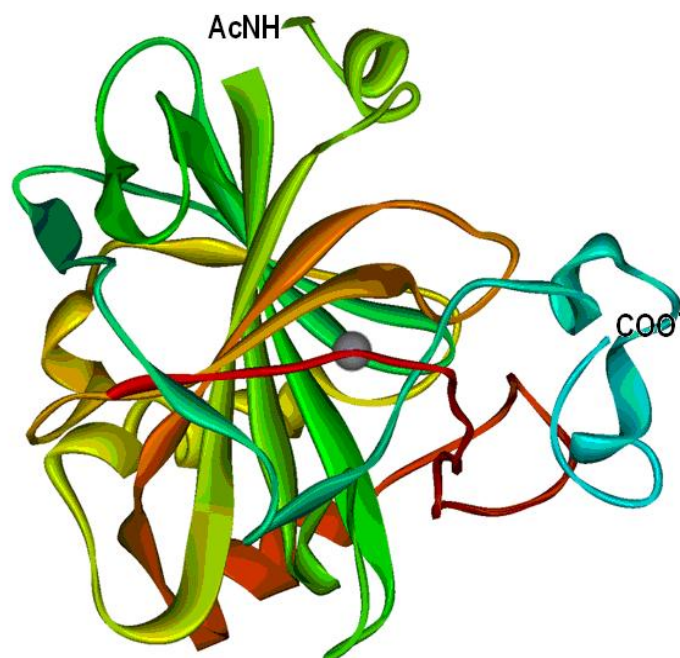


# Ένζυμα του Zn

- **Καρβονική ανυδράση**
- Καρβοξυπεπτιδάση
- **Θερμολυσίνη**
- **Αλκοολική αφυδρογονάση**
- **α-αμυλάση**
- Σουπεροξειδική δισμουτάση Cu-Zn
- **DNA-** και **RNA-πολυμεράση**
- Πρωτεΐνες **Zn-fingers**
- Zn στο δηλητήριο των φιδιών

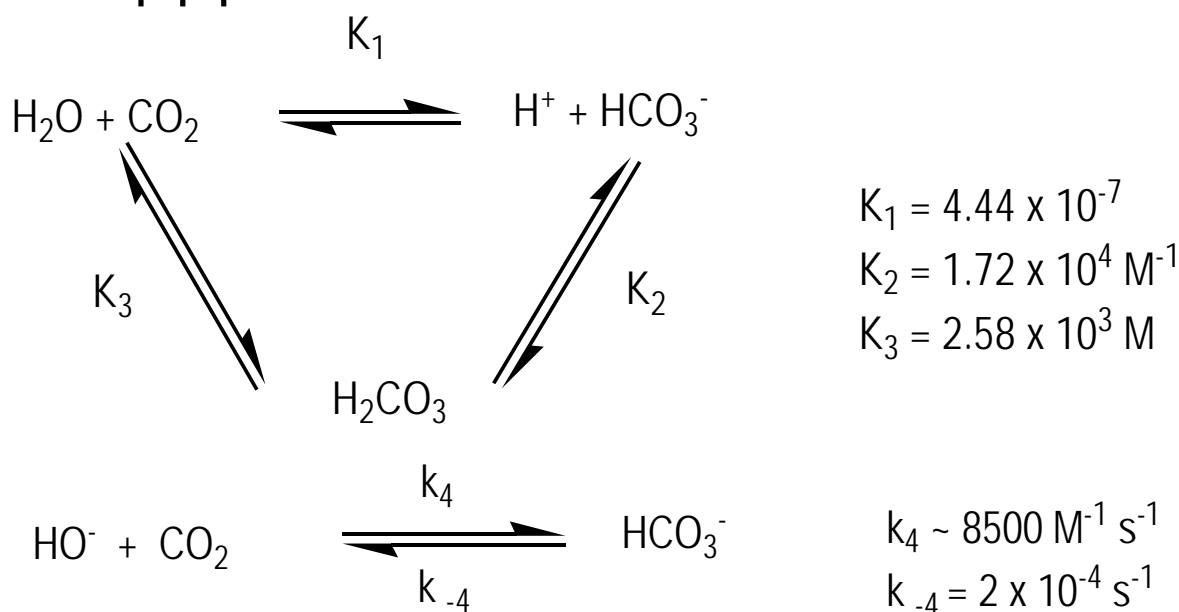
## Καρβονική ανυδράση

- καταλύει την ισορροπία της υδρόλυσης του  $\text{CO}_2$
- $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$



## Υδρόλυση CO<sub>2</sub>

- Εξαρτάται από το pH
- Αργή διαδικασία



Γ ΨΩΜΑΣ

21

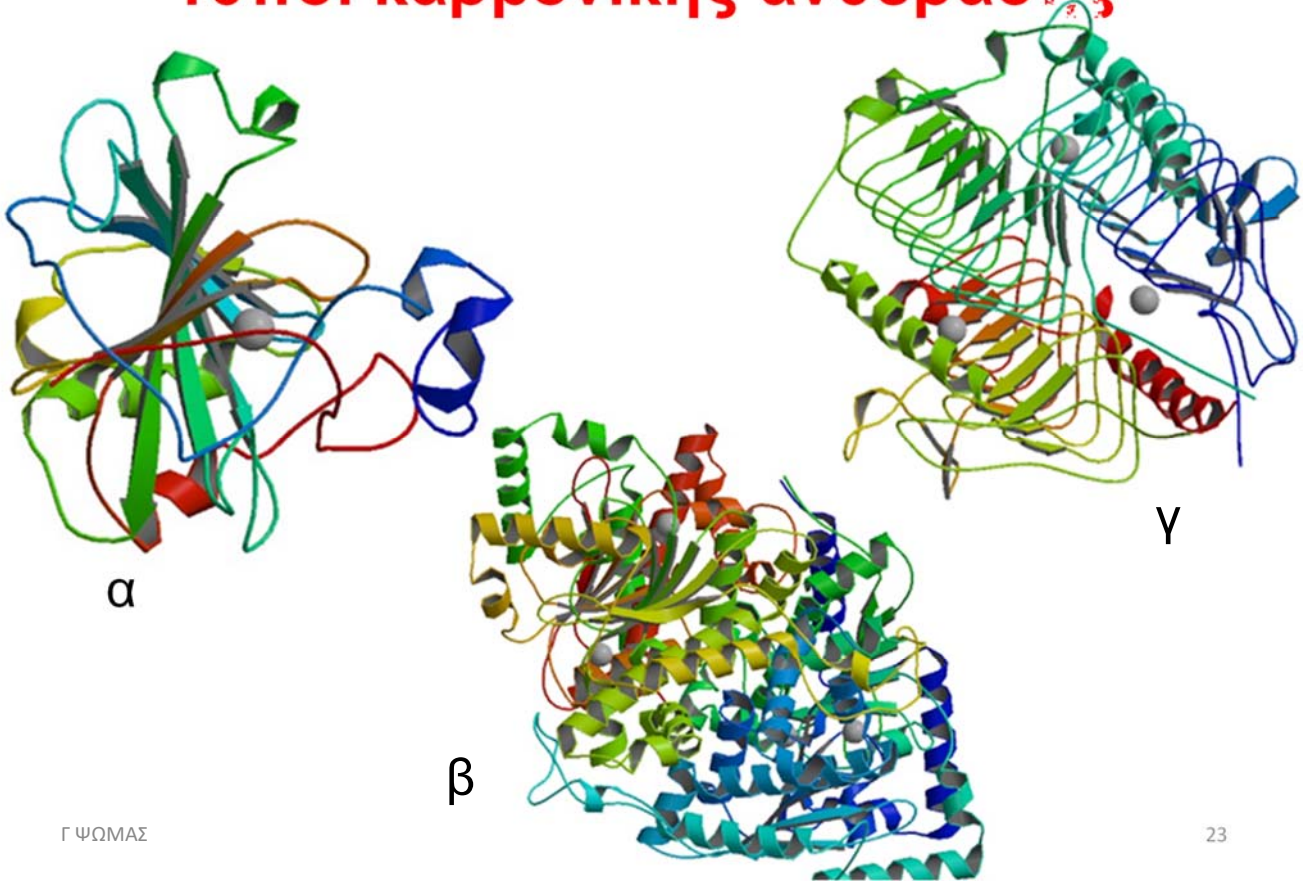
## Καρβονική ανυδράση

- **1933**: εντοπίστηκε στα ερυθρά αιμοσφαίρια των αγελάδων.
- άφθονες σε όλους τους **ιστούς θηλαστικών**, τα φυτά, τα φύκια και τα βακτήρια.
- Τρεις τύποι (άλφα, βήτα και γάμα)
- Άλφα: **θηλαστικά**.
- Βήτα: **φυτικά ένζυμα**.
- Γάμα: βακτήρια που αναπτύσσονται σε θερμές πηγές.

Γ ΨΩΜΑΣ

22

## Τύποι καρβονικής ανυδράσης

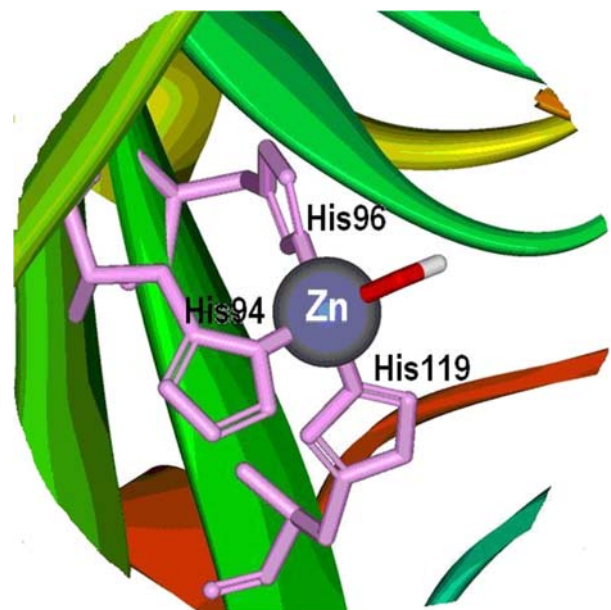


Γ Ψ Ω Μ Α Σ

23

## Καρβονική ανυδράση

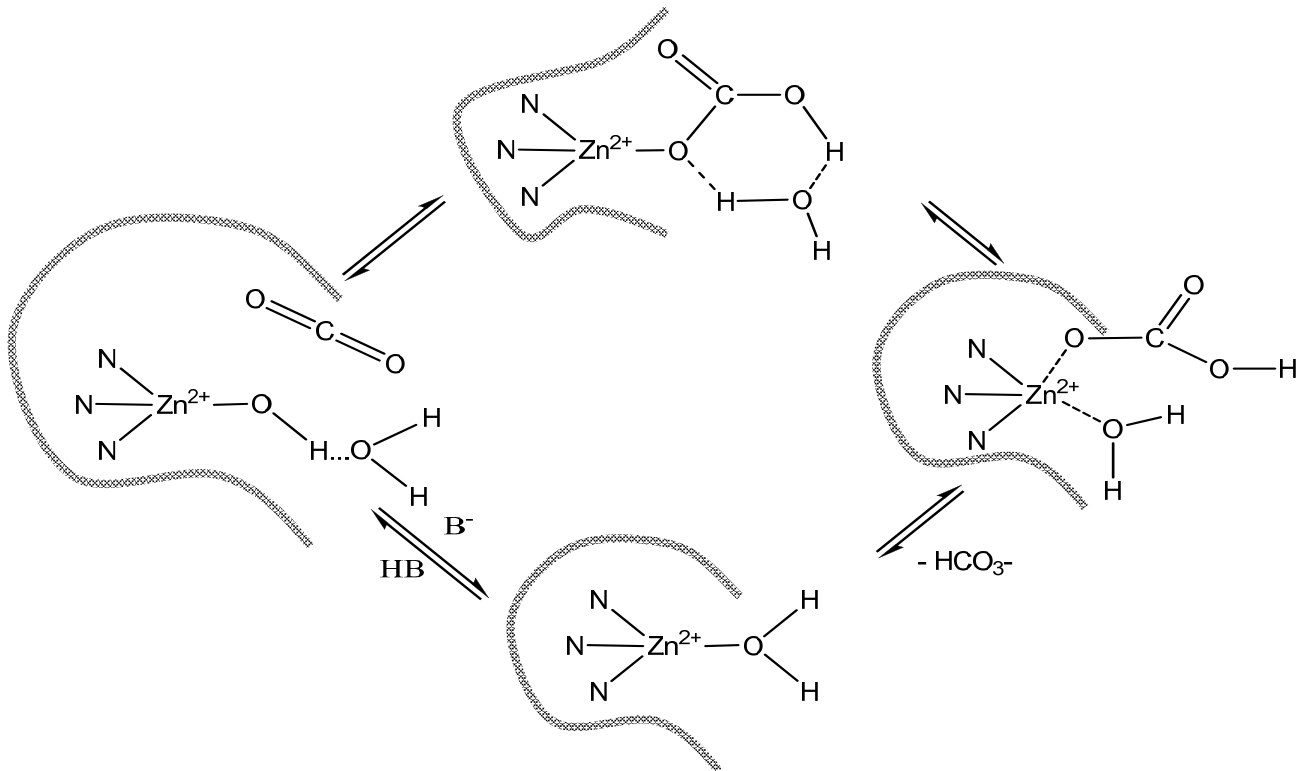
- Από **259 αμινοξέα** - MB ~ 30.000
- Zn: συναρμωσμένος με **τρεις ουδέτερες ιστοιδίνες** + 1 **H<sub>2</sub>O** (συνδέεται με δεσμούς υδρογόνου με άλλα αμινοξέα και μόρια νερού δίκτυο μορίων νερού)
- Γεωμετρία γύρω από Zn: **παραμορφωμένη τετραεδρική**



Γ Ψ Ω Μ Α Σ

24

# Μηχανισμός δράσης καρβονικής ανυδράσης



Γ ΨΩΜΑΣ

25

## Εφαρμογές καρβονικής ανυδράσης

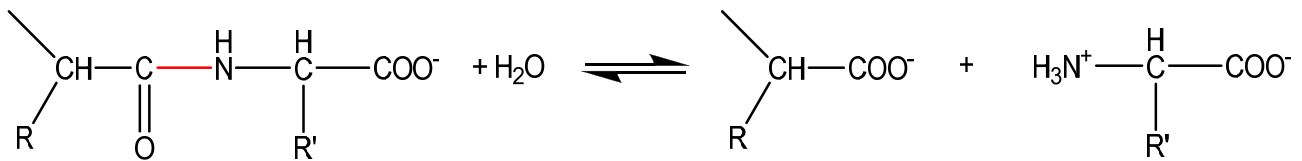
- **ρύθμιση** του pH και **ισορροπία** των **υγρών** σε διάφορα μέρη του σώματος
- ρόλο στην **έκκριση οξέος** στο βλεννογόνο του **στομάχου**
- συμβάλλει στο να καταστούν τα **παγκρεατικά** υγρά **αλκαλικά** και το **σάλιο** μας **ουδέτερο**
- Έλεγχος της ρευστοσυσσώρευσης του υγρού που διατηρεί το **σχήμα** των **ματιών** μας. (γλαύκωμα)

Γ ΨΩΜΑΣ

26

## Καρβοξυπεπτιδάση

- η **λύση** του C-τελικού **πεπτιδικού** δεσμού πρωτεϊνών, πολυπεπτιδίων και N-ακυλο-αμινοξέων, όταν η παράπλευρη αλυσίδα του C-άκρου είναι αρωματική ή διακλαδισμένη αλειφατική με L-διαμόρφωση

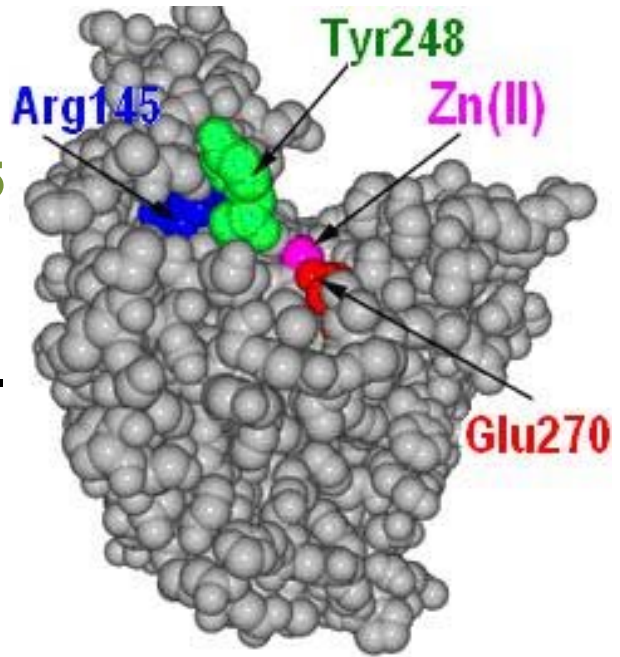


## ΚΑΡΒΟΞΥΠΕΠΤΙΔΑΣΗ Α

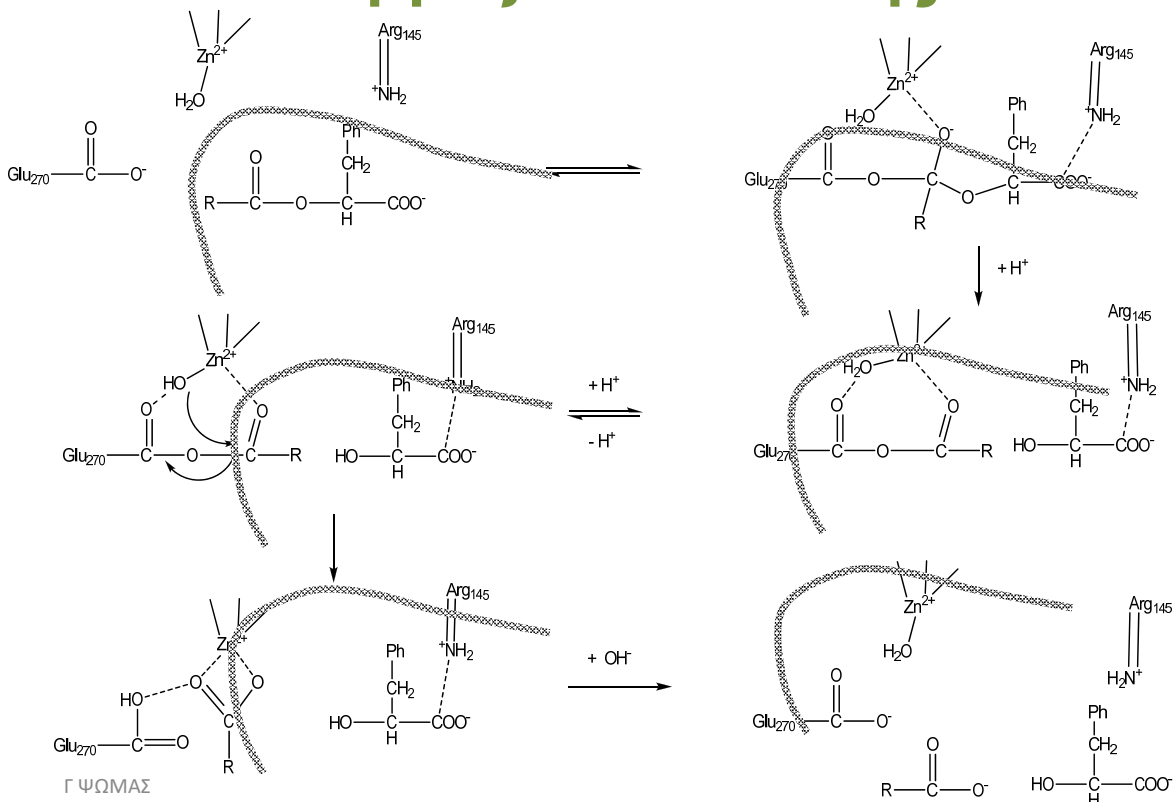
- **307 αμινοξέα**, έχει MB 34500.
- Εκκρίνεται από το **πάγκρεας** των ζώων.
- Δρα στο λεπτό έντερο.
- Ανήκει στις **εξωπεπτιδάσες** (τρεις τύποι)
  - α) **καρβοξυπεπτιδάση**: προσβάλλει **καρβοξυλική** άκρη αλυσίδας,
  - β) **αμινοπεπτιδάση**: προσβάλλει **αμινική** άκρη της αλυσίδας
  - γ) **διπεπτιδάση**: διασπά δεσμούς **διπεπτιδίων**

# Καρβοξυπεπτιδάση A

- 1 άτομο **Zn** ανά μόριο πρωτεΐνης και έχει MB 34500
- Zn: αριθμό συναρμογής = 5
- συναρμοσμένος με 3 αμινοξέα πρωτεΐνης: **2 ιμιδαζόλια (His-69 και His-196)** + διδραστικά συναρμοσμένη **καρβοξυλική ομάδα (Glu-72)** + ένα μόριο νερού



## Μηχανισμός δράσης καρβοξυπεπτιδάσης A



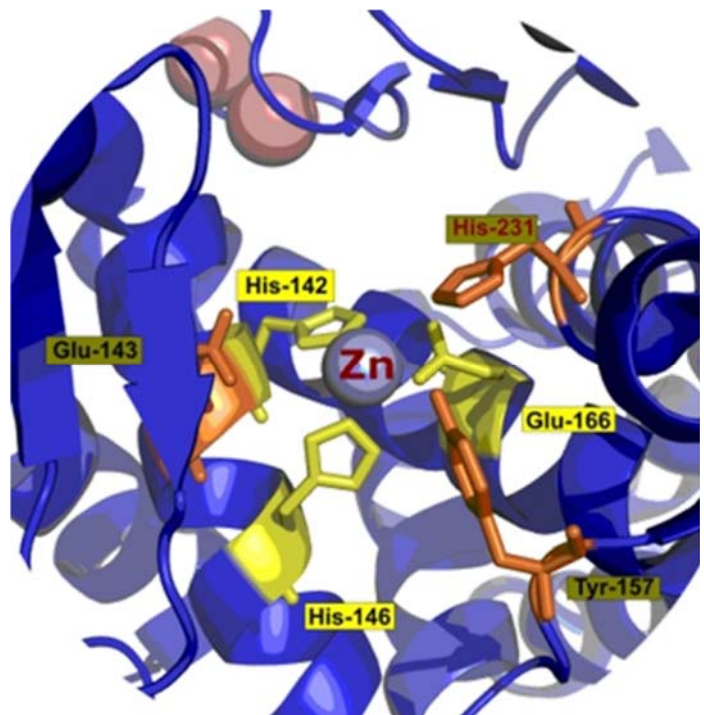


# Εφαρμογές καρβοξυπεπτιδάσης

- Συμβολή στην **αποικοδόμηση** των **τροφών** στο **λεπτό έντερο**.
- Διάσπαση της **τοξικής μεθοτρεξάτης** σε **μη-τοξικές** ουσίες
- Συστατικό του μίγματος της **Αλόης**, σε περιπτώσεις **δυσπεψίας**.

## Θερμολυσίνη

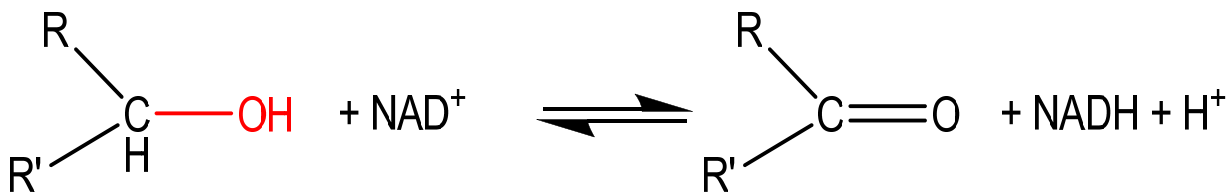
- Καταλύει **υδρόλυση πεπτιδικών δεσμών** (**υδρόφοβα** αμινοξέα: Leu, Ile, Val, Phe)
- ενδοπεπτιδάση Zn (MB 34600), **1 Zn<sup>2+</sup>** & **4 Ca<sup>2+</sup>**
- **βασικός** μηχανισμός Zn (αρ. συν. 5) συναρμογή 1 H<sub>2</sub>O + καρβονυλικό οξυγόνο





## Αλκοολική αφυδρογονάση

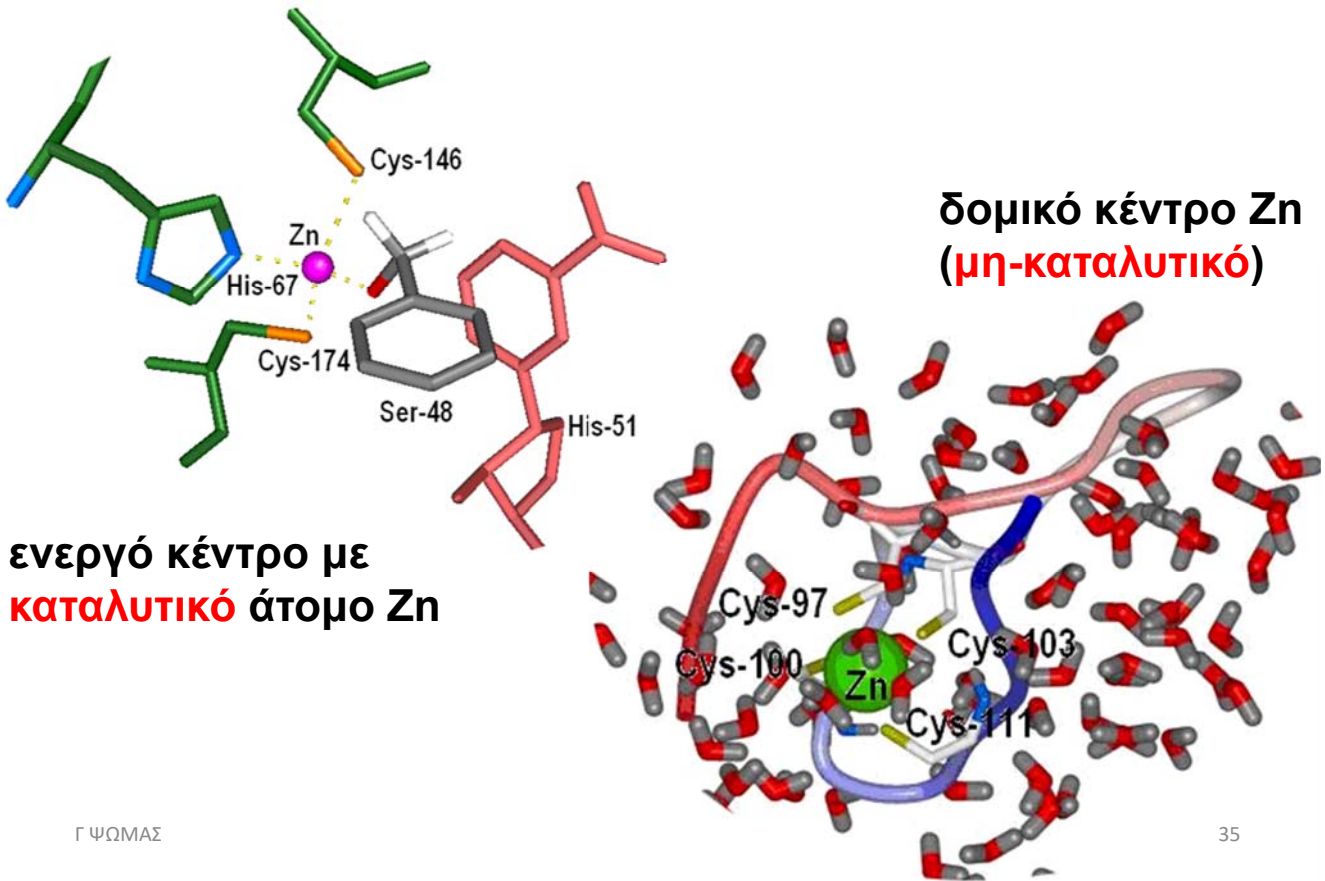
- καταλύει την **αντιστρεπτή οξείδωση των πρωτοταγών ή δευτεροταγών αλκοολών** προς **αλδεΐδες ή κετόνες**, αντίστοιχα, παράλληλα με την αναγωγή του  $\text{NAD}^+$  προς  $\text{NADH}$



## Αλκοολική αφυδρογονάση

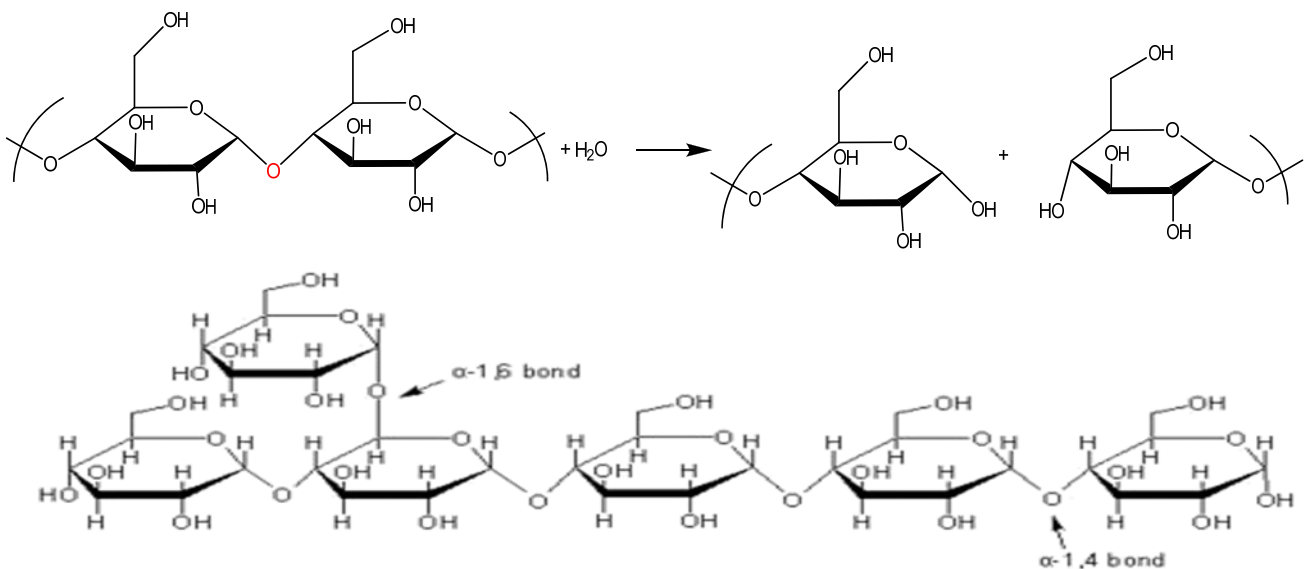
- Οι **αλκοολικές αφυδρογονάσες** είναι διμερή με  $\text{MB } 80.000$ , αποτελούνται από δύο όμοιες υπομονάδες που καθεμία περιέχει από **δύο άτομα Zn** και ένα μόριο  $\text{NAD(H)}$ .
- Στον άνθρωπο οι αφυδρογονάσες των αλκοολών βοηθούν στο **μεταβολισμό των αλκοολών** που αλλιώς θα ήταν τοξικές.
- δύο διαφορετικά άτομα Zn:  
**ένα** είναι απαραίτητο για την **κατάλυση** δράση του άλλου δεν είναι καταλυτική (άγνωστη δράση, πιθανόν **δομική**)

# Αλκοολική αφυδρογονάση



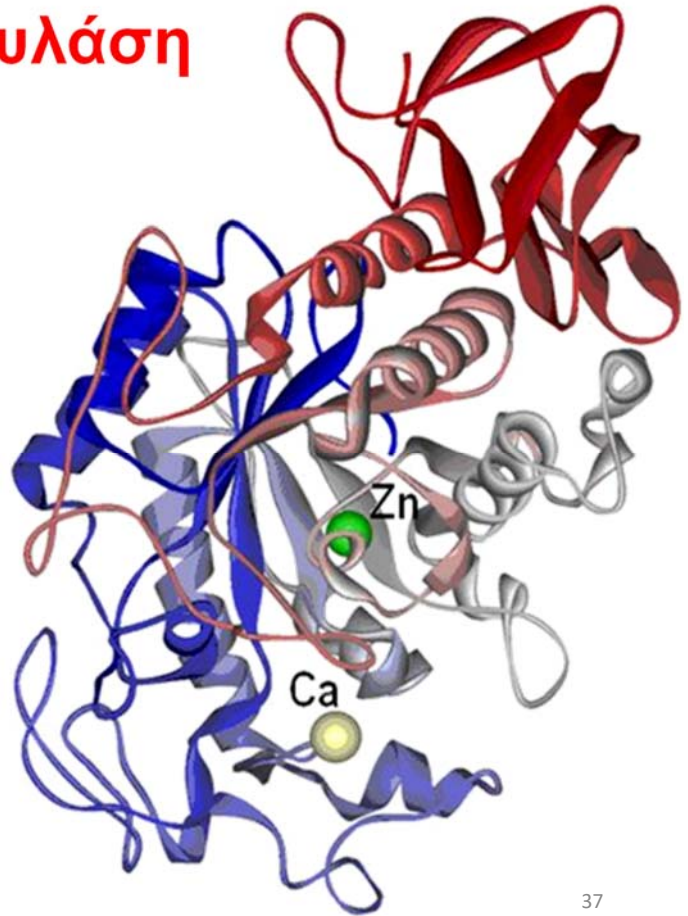
## α-αμυλάση

- καταλύει την **υδρόλυση των πολυσακχαριτών** (άμυλο, γλυκογόνο) προς γλυκόζη και μαλτόζη → **παραγωγή ενέργειας**



## α-αμυλάση

- Άνθρωπος: 2 είδη (αμυλάση του σιελογόνου αδένου και η παγκρεατική αμυλάση)
- **Zn**: δομικός ρόλος
- + **Ca<sup>2+</sup>** υπεύθυνο για την καταλυτική δράση

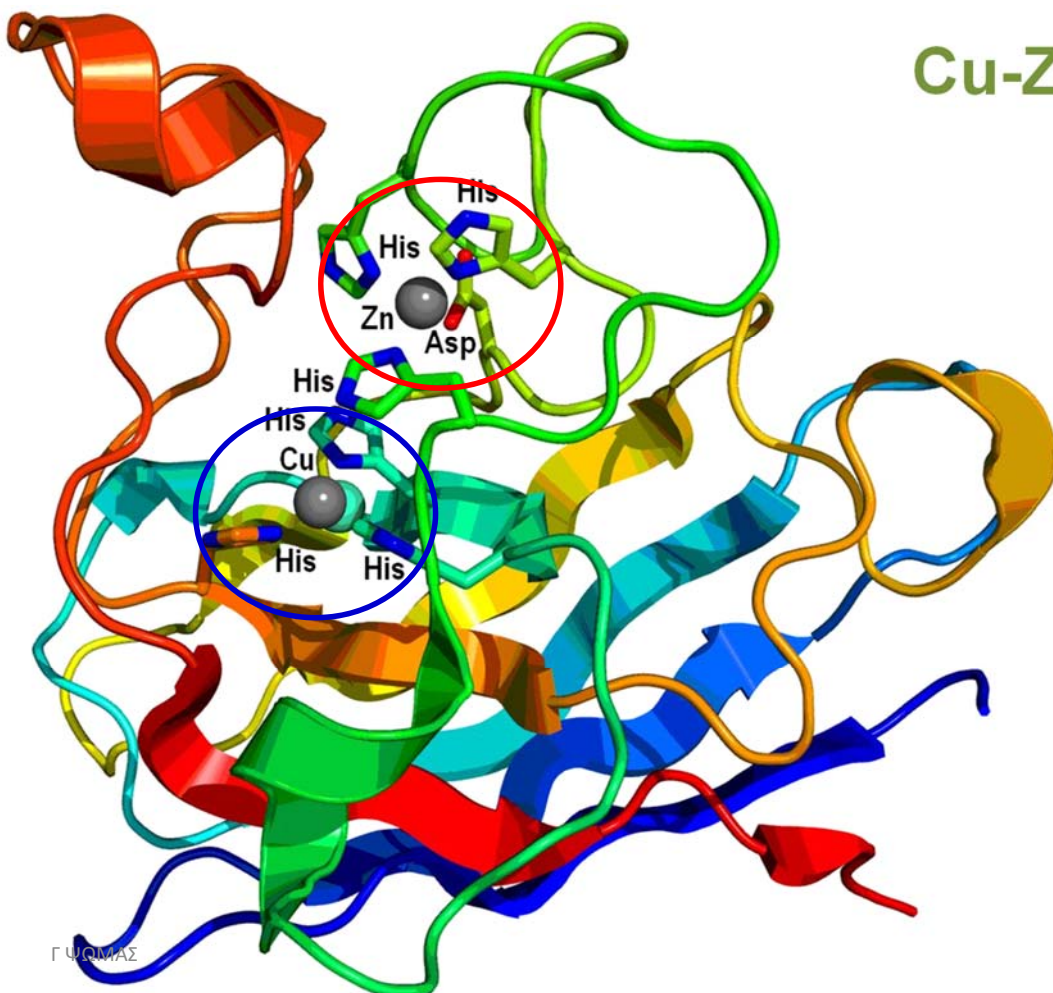
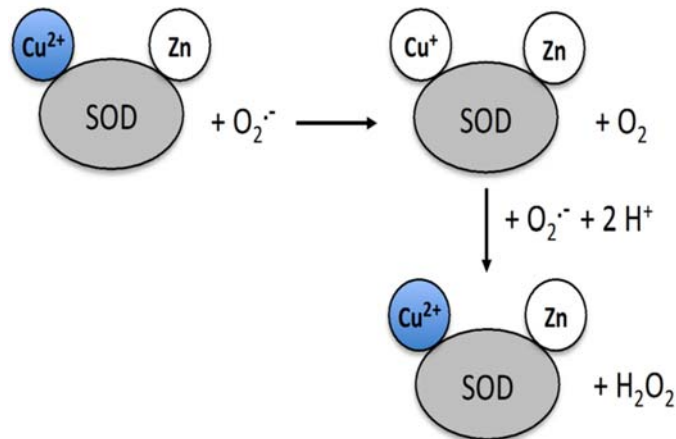


## Σουπεροξειδική δισμουτάση, SOD

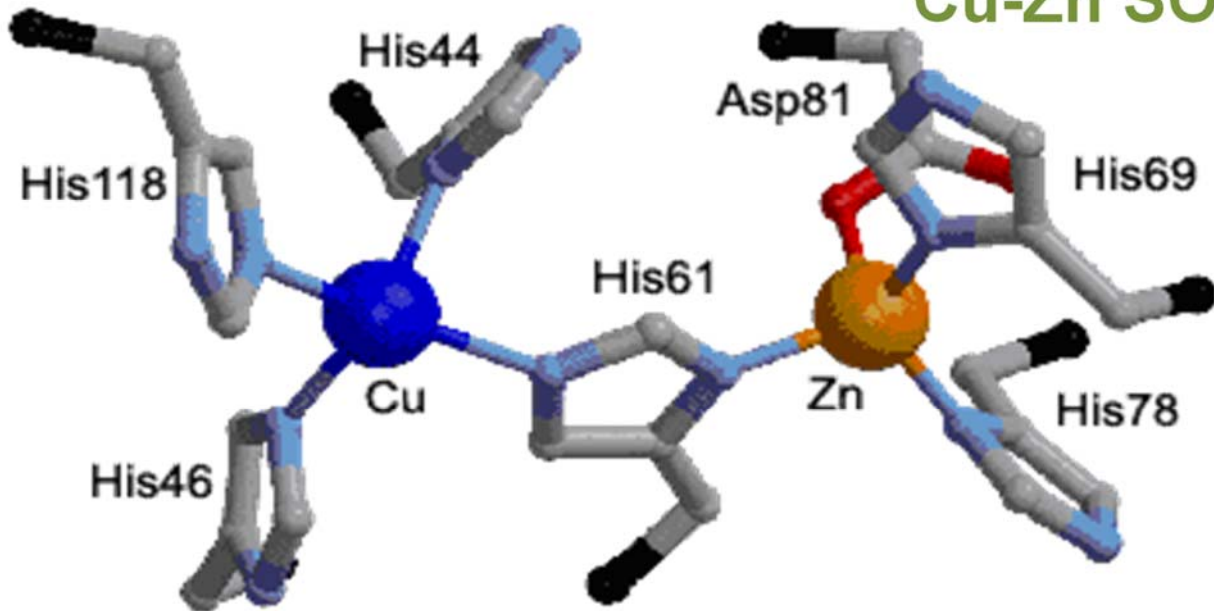
- **SuperOxide Dismutase, SOD**
- Καταλύει διάσπαση σουπεροξειδικού ιόντος
- 
- $2 \text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \xrightarrow{\text{SOD}} \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$
- **SOD από ευκαρυωτικούς οργανισμούς: Cu και Zn**
- **SOD από άλλες πηγές: Fe και Mn,**
- ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων

# Cu-Zn SOD

- MB 31400, δύο πανομοιότυπες υπομονάδες (ένα ίον  $\text{Cu}^{2+}$  και ένα ίον  $\text{Zn}^{2+}$ )
- ο **χαλκός** οξειδώνεται και ανάγεται αντιστρεπτά σε διαδοχικές αντιδράσεις, ενώ το σουπεροξειδίο μετατρέπεται σε  $\text{O}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}_2$ .



## Cu-Zn SOD

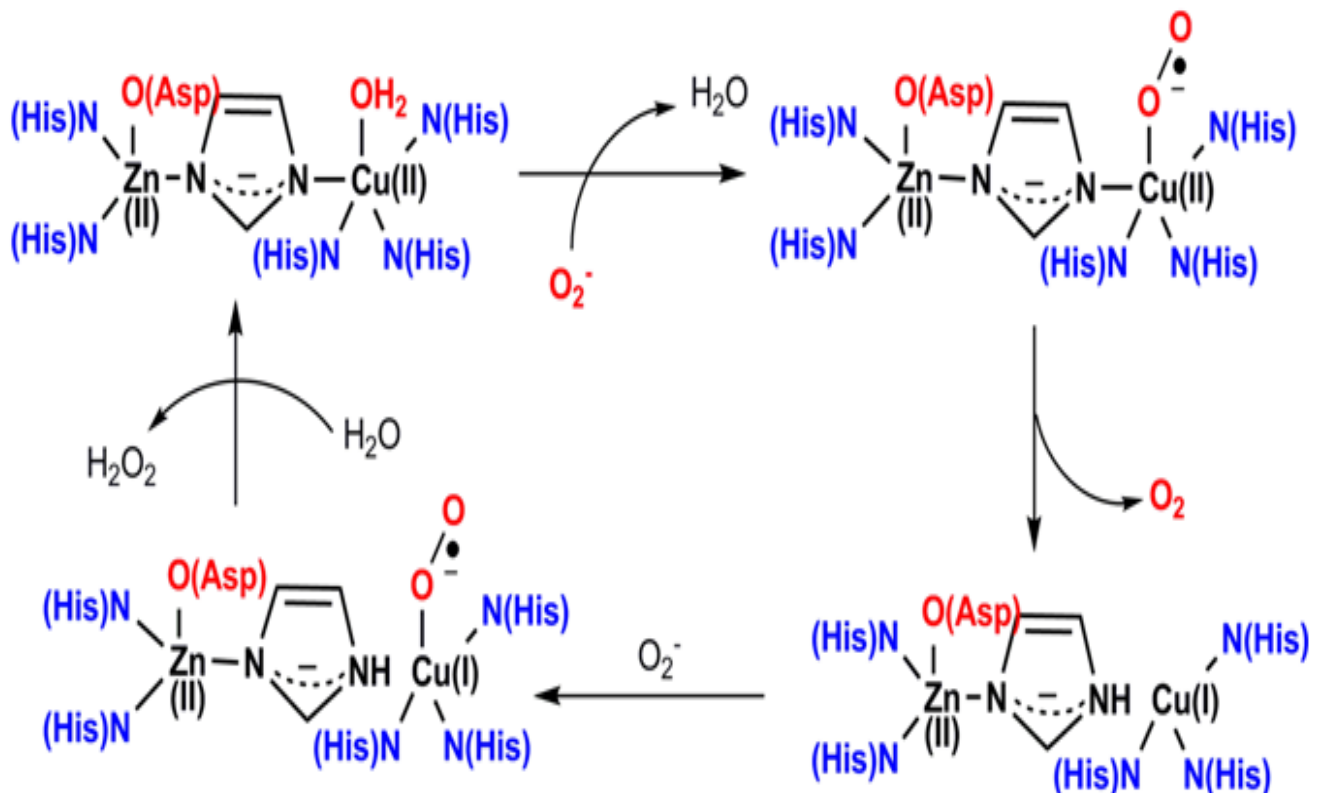


- **Cu:** καταλυτικός ρόλος
- **Zn:** δομικός ρόλος, αυξάνει έμμεσα τη δραστηκότητα του χαλκού
- **Τετραεδρικός Zn:** N<sub>3</sub>O – γέφυρα ιμιδαζολίου

Γ ΨΩΜΑΣ

41

## Δράση Cu-Zn SOD



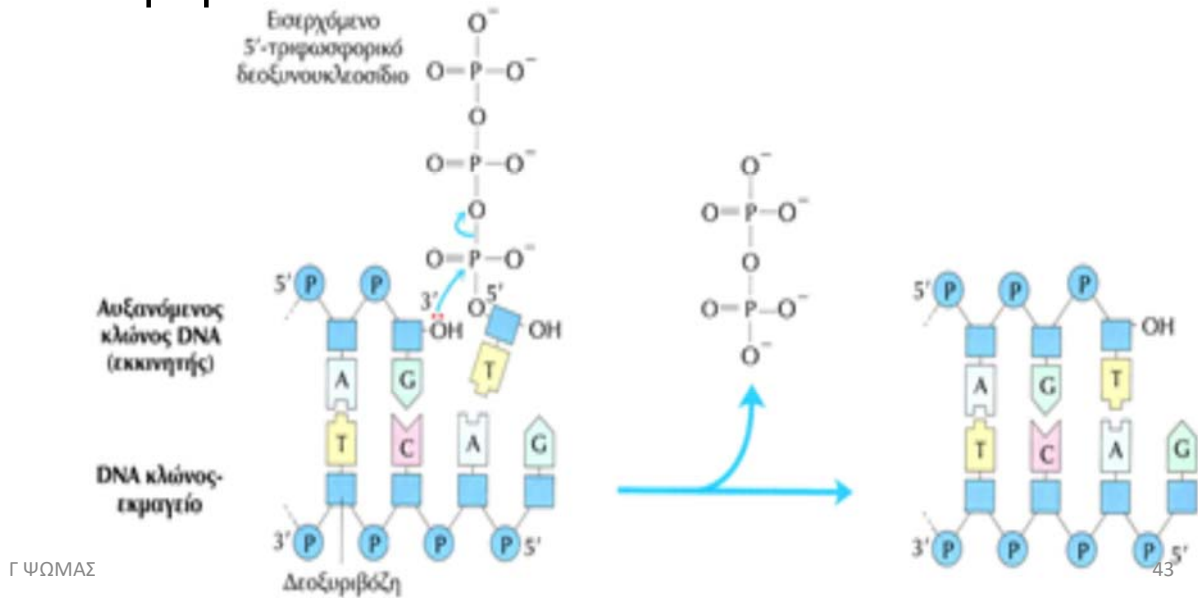
Γ ΨΩΜΑΣ

42



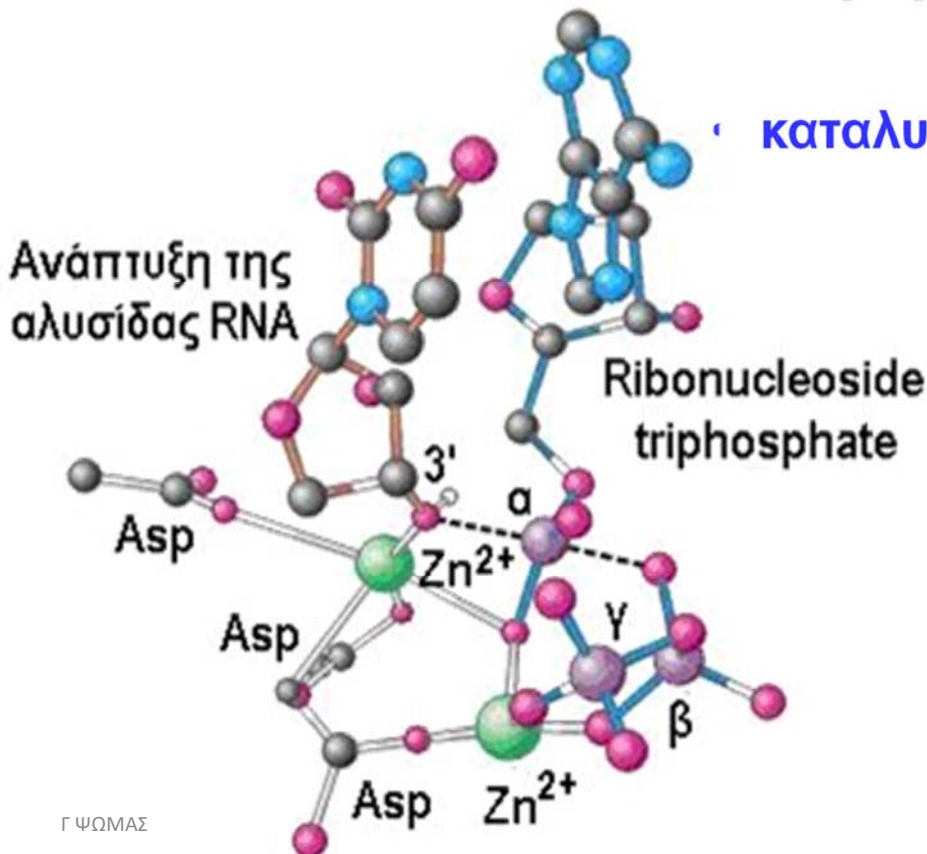
# DNA- και RNA-πολυμεράση

- καταλύουν την αντίδραση της **αύξησης** της **αλυσίδας του DNA και του RNA**
- π.χ. RNA-Πολυμεράση από *E.coli* → MB 500000, 2 **Zn<sup>2+</sup>** / μόριο



Γ ΨΩΜΑΣ

# DNA- και RNA-πολυμεράση



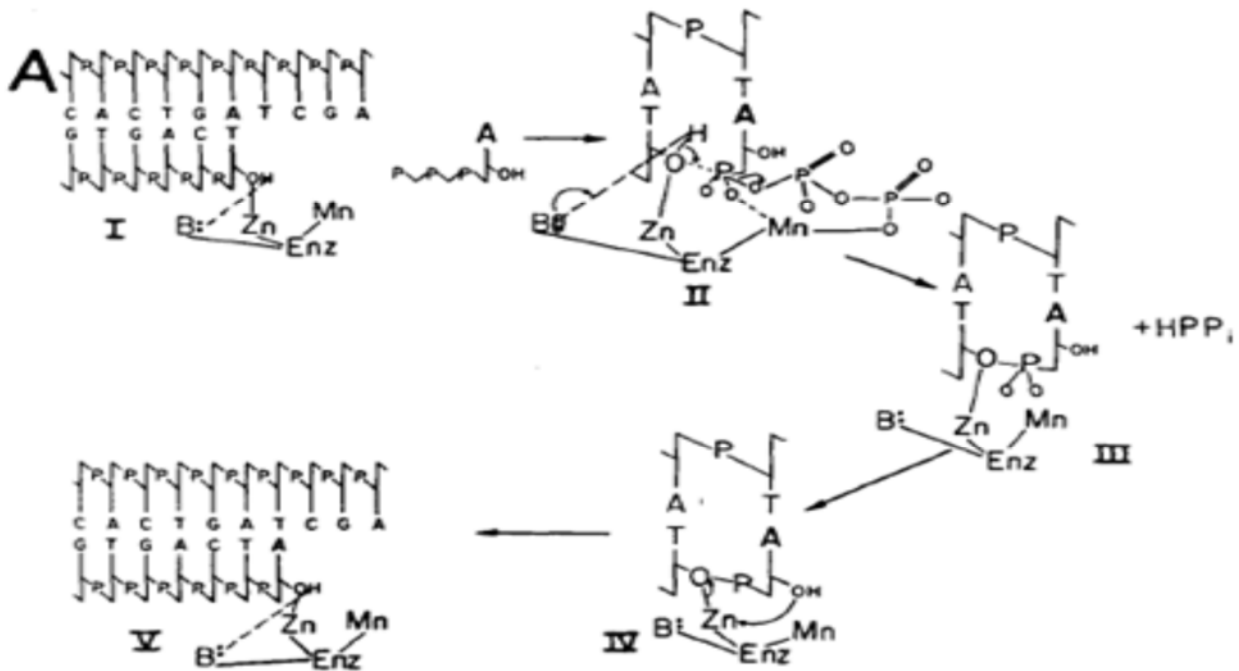
• καταλυτικός ρόλος Zn

Γ ΨΩΜΑΣ

44

# Κύκλος στη DNA-πολυμεράση

- Μηχανισμός 'Zn-υδροξειδίου'



45

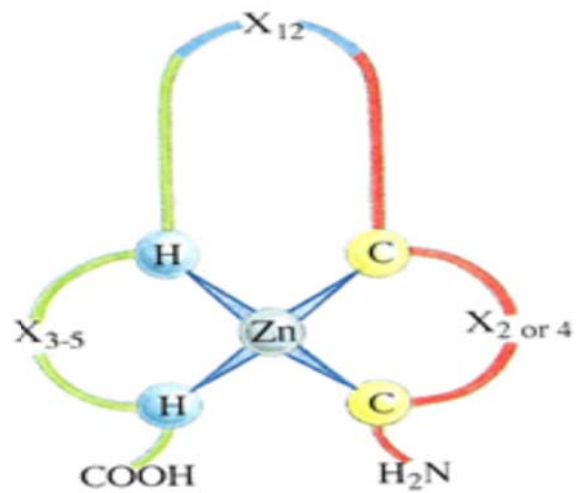
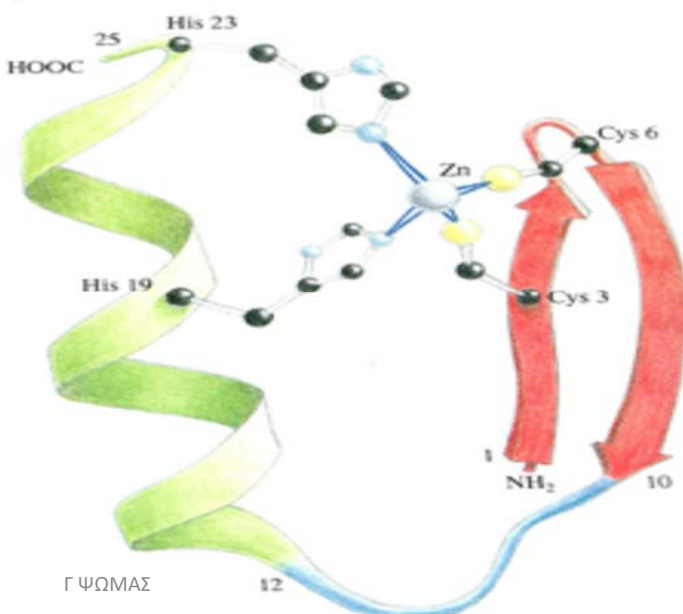
## Πρωτεΐνες Zn-fingers

- 1980** : πρωτεΐνες που **αναγνωρίζουν** την **ακολουθία** των **βάσεων του DNA** → εκλεκτική **ενεργοποίηση** και **ρυθμιστικό έλεγχο** της **γενετικής μεταγραφής**
- περιοχές **~30 αμινοξέα**, με την ίδια μορφή συμπλόκων του Zn.
- περιοχές πλούσιες σε **κυστεΐνη** και **ιστιδίνη** που εμφανίζουν μεγάλη **συγγένεια** για ψευδάργυρο

# Zn-fingers

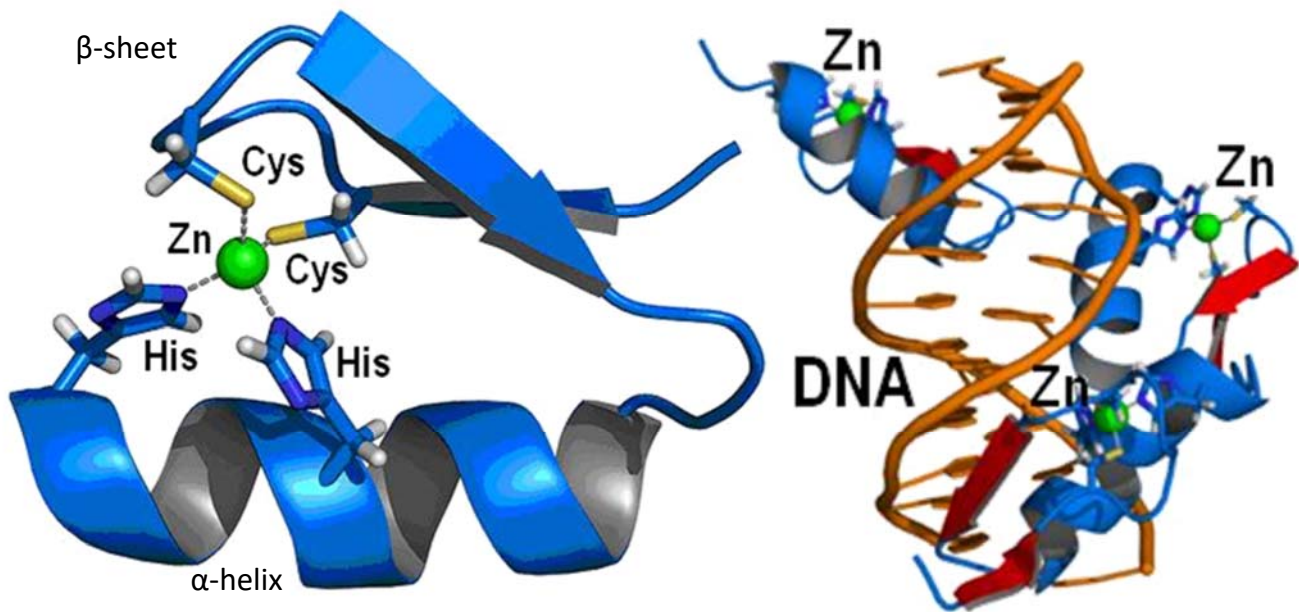
- Βίντεο

## Πρωτεΐνες Zn-fingers





# Πρωτεΐνες Zn-fingers



**Zn-finger περιοχή**

Αλληλεπίδραση DNA με Zn-finger πρωτεΐνη

Γ Ψ Ω Μ Α Σ

(+) Ποικιλία **δομών** και **σταθερότητα**

## Zn και Μεταλλοθειονίνη

- **μη-ενζυματική** πρωτεΐνη **συνδεδεμένη** με ένα άτομο Zn.
- σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του **μεταβολισμού** Zn, Cu και άλλων στοιχείων
- MB ~ 6200
- κυστεΐνη ~30% από το σύνολο των αμινοξέων
- μεγάλη **ικανότητα** να **δεσμεύει μέταλλα** (7 g ατόμων/mole)

Γ Ψ Ω Μ Α Σ

50

## Zn και μεταλλοθειονίνη

- Διάφορους **ιστούς** (κυρίως ήπαρ, πάγκρεας και νεφροί)
- Ρυθμιστικό **ρόλο** στο κύτταρο
- **Ομοιοστατικό** έλεγχο στην απορρόφηση Zn,
- Κυτταρική **αποτοξίνωση** και **αποθήκευση** του Zn
- Έλεγχο στη **διαφοροποίηση** και στην άμεση ενεργοποίηση των **ενζύμων** του Zn

# ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΟ DNA

## ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ DNA

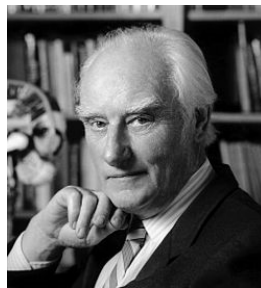
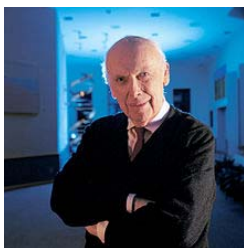
- βίντεο

# Εισαγωγικά για το DNA

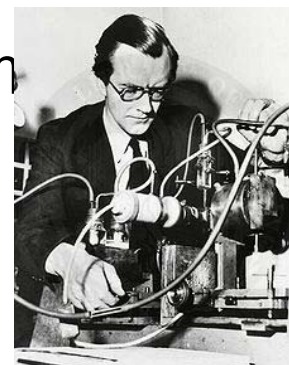
- δεοξυριβονουκλεϊ(νι)κό οξύ (Deoxyribonucleic acid = DNA)
- **ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ** κυττάρου (πληροφορίες που καθορίζουν τη βιολογική ανάπτυξη)

## ΔΙΠΛΗ ΕΛΙΚΑ DNA

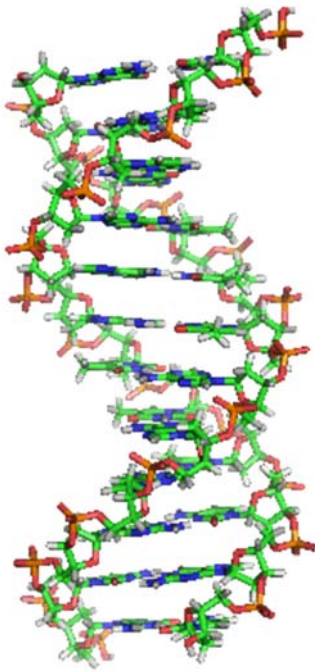
- 1953 - Πανεπιστήμιο Καίμπριτζ
- **Τζέιμς Γουάτσον και Φράνσις Κρικ**
- (James D. Watson) και (Francis Crick)



- ως η μεγαλύτερη βιολογική ανακάλυψη του 20ου αιώνα.
- 1962 το Βραβείο **Νόμπελ Φυσιολογίας** με το
- **Μόρις Γουίλκινς** (Maurice Wilkins)



# Η ΔΙΠΛΗ ΕΛΙΚΑ ΤΟΥ DNA



Γ ΨΩΜΑΣ



57

## ΔΟΜΗ ΤΟΥ DNA

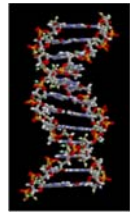


- Αποτελείται από δύο **νουκλεοτιδικές αλυσίδες** σε μορφή δύο αντιτακτών κλώνων που σχηματίζουν στο χώρο μια **δεξιόστροφη διπλή έλικα**.
- Κάθε νουκλεοτίδιο αποτελείται από μία **πεντόζη**, τη **δεοξυριβόζη**, ενωμένη με μία **φωσφορική** ομάδα και μία **αζωτούχα βάση**.

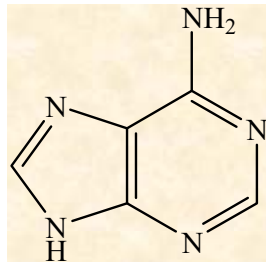
Γ ΨΩΜΑΣ

58

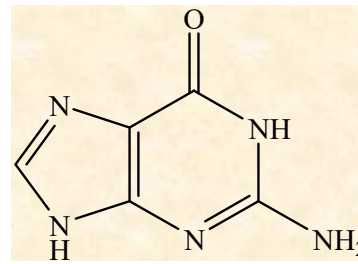
# ΑΖΩΤΟΥΧΕΣ ΒΑΣΕΙΣ



Πουρίνες

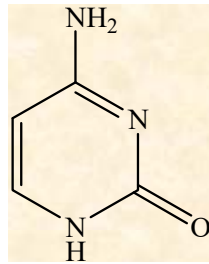


Αδενίνη (A)

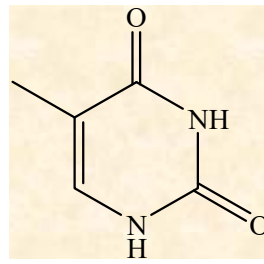


Γουανίνη (G)

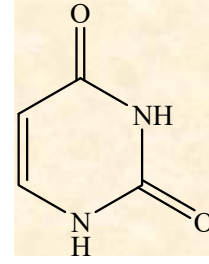
Πυριμιδίνες



Κυτοσίνη (C)



Θυμίνη (T)

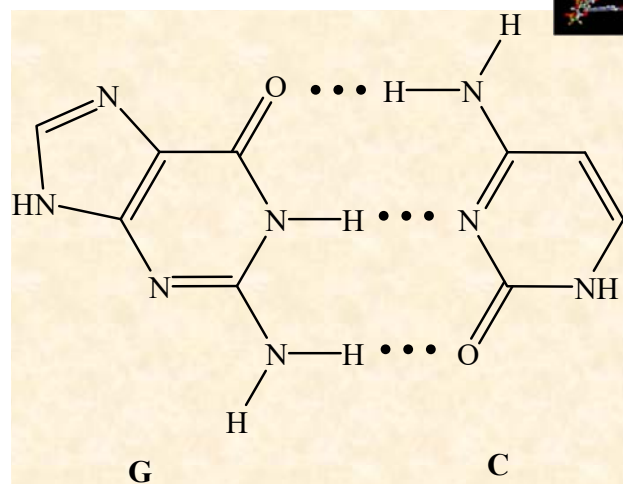
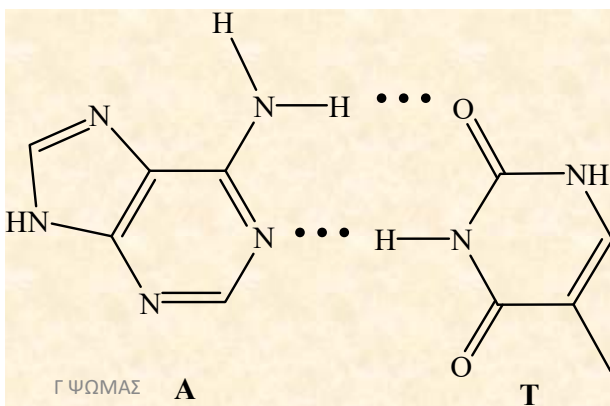


Ουρακίλη (U)

# ΖΕΥΓΗ ΒΑΣΕΩΝ ΚΑΤΑ WATSON-CRICK



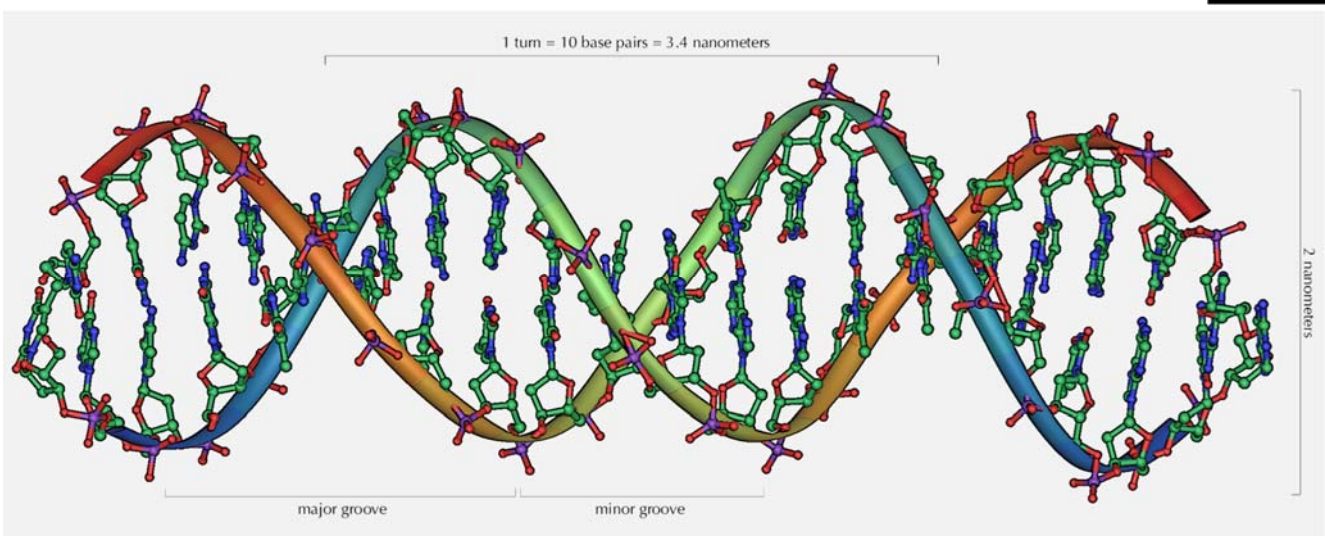
Αδενίνη (A) - Θυμίνη (T)



Γουανίνη (G) - Κυτοσίνη (C)

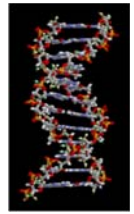
# ΑΥΛΑΚΕΣ (grooves)

## ΑΥΛΑΚΕΣ

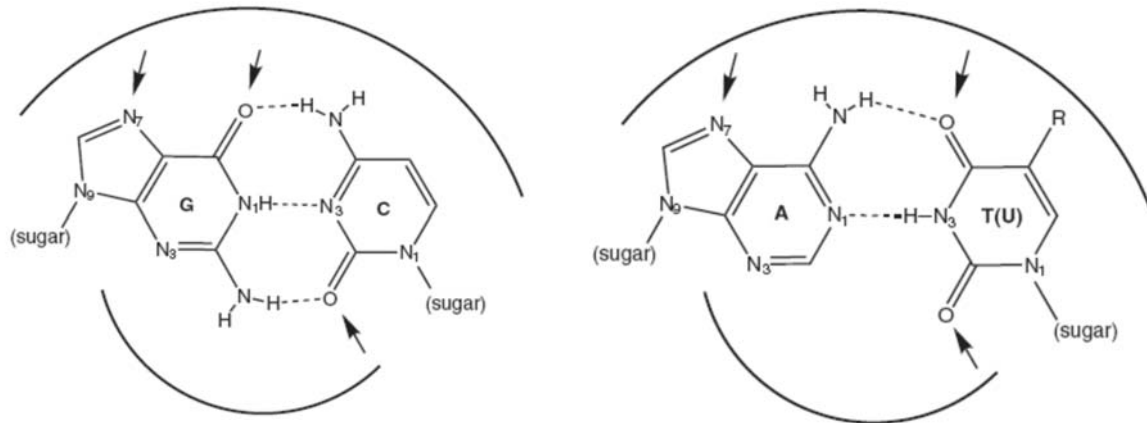




# ΒΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΑΥΛΑΚΕΣ



Κύρια αύλακα (major groove)

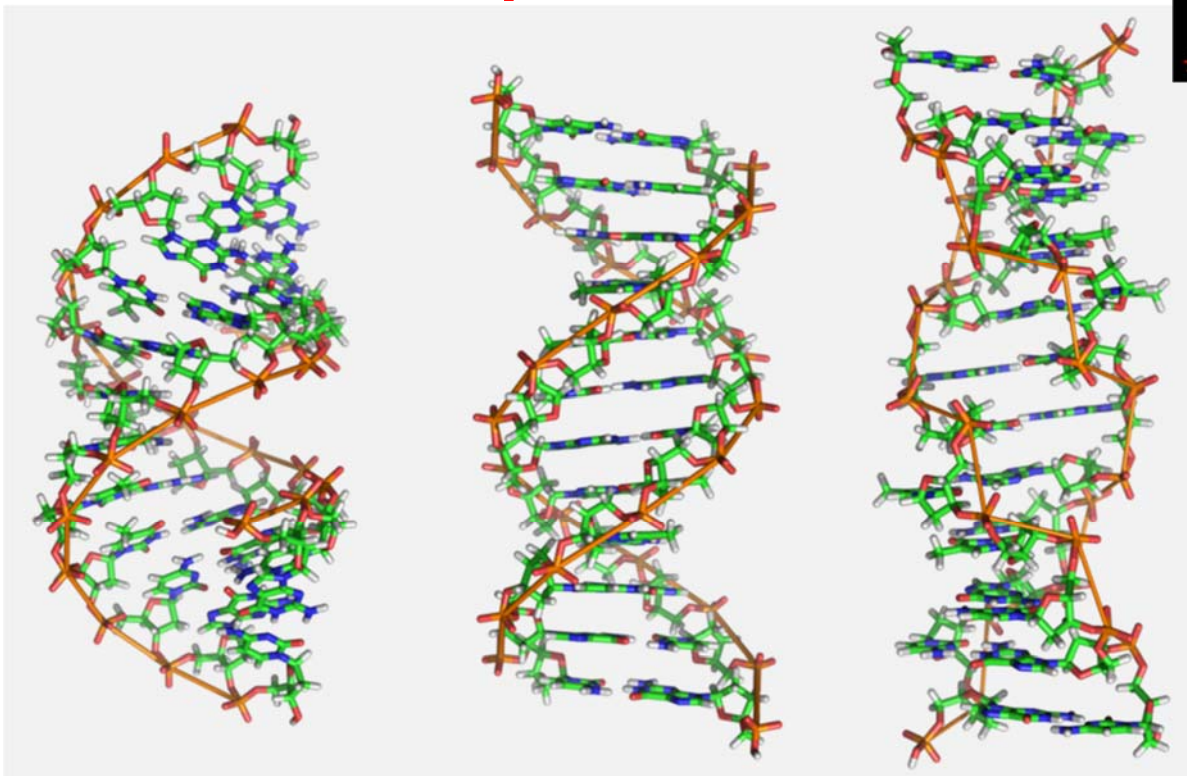


Δευτερεύουσα αύλακα (minor groove)

Γ ΨΩΜΑΣ

63

# ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΕΙΣ ΤΟΥ DNA



Γ ΨΩΜΑΣ

**A-**

**B-**

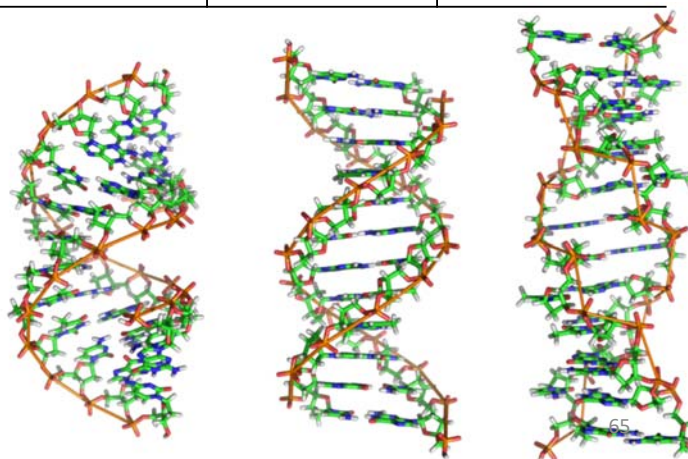
**Z-**

64

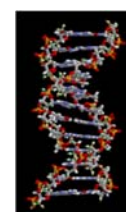


# ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΕΙΣ DNA

Διαμόρφωση	A	B	Z
Σχήμα	Ευρύ	<b>Κανονικό</b>	Επιμηκυμένο
Απόσταση μεταξύ διαδοχικών ζευγών βάσεων	2,3 Å	<b>3,4 Å</b>	3,8 Å
Διάμετρος έλικας	25,5 Å	<b>23,7 Å</b>	18,4 Å
Στροφή	Δεξιόστροφη	<b>Δεξιόστροφη</b>	Αριστερόστροφη
Ζεύγη βάσεων ανά στροφή της έλικας	11	<b>10,4</b>	12
Απόκλιση από τον κανονικό άξονα της έλικας	19°	<b>1°</b>	9°
Μεγάλη αύλακα	Στενή και βαθιά	<b>Ευρεία και βαθιά</b>	Επίπεδη
Μικρή αύλακα	Ευρεία και ρηχή	<b>Στενή και βαθιά</b>	Στενή και βαθιά



## ΥΠΕΡΕΛΙΚΩΣΗ ΤΟΥ DNA



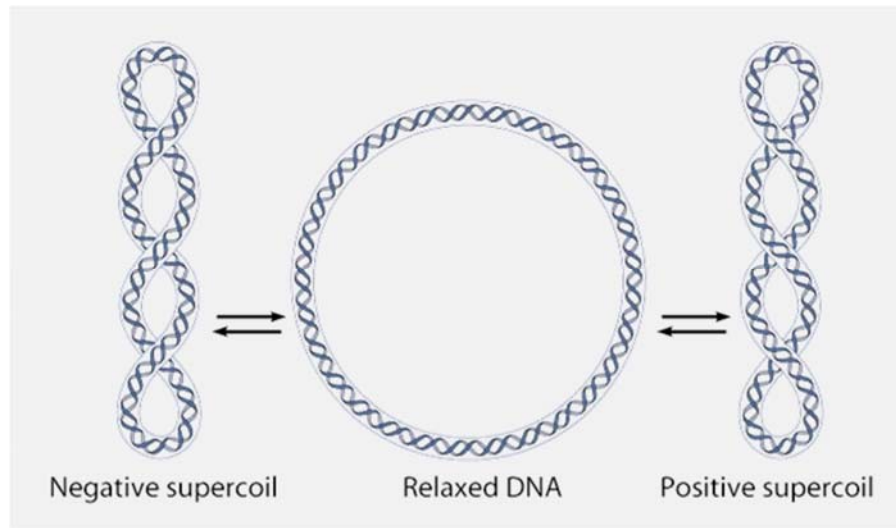
- Το DNA μπορεί να «τυλιχθεί» σε σχοινί σε μία διαδικασία που ονομάζεται **υπερέλικωση του DNA**
- **Χαλαρή κυκλική μορφή (relaxed)**, κύκλοι γύρω από τον άξονα της διπλής έλικας για κάθε 10,4 ζεύγη βάσεων



# ΥΠΕΡΕΛΙΚΩΣΗ ΤΟΥ DNA



- **Θετική υπερέλικωση (positive supercoil):** κατά τη φορά της έλικας, οι βάσεις συγκρατούνται **πιο σφιχτά**.
- **Αρνητική υπερέλικωση (negative supercoil):** κατά την **αντίθετη** φορά της έλικας, οι βάσεις αποχωρίζονται πιο εύκολα



Γ ΨΩΜΑΣ

67

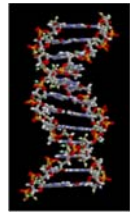
# ΥΠΕΡΕΛΙΚΩΣΗ ΤΟΥ DNA

- βιντεο

Γ ΨΩΜΑΣ

68

# Ένζυμα του DNA



- **Νουκλεάσες** (κόβουν τις αλυσίδες του DNA - καταλύουν **υδρόλυση** των φωσφοδιεστερικών δεσμών) - **εξωνουκλεάσες** (στα άκρα των αλυσίδων του DNA), **ενδονουκλεάσες** (εσωτερικά τις αλυσίδες)
- **Λιγάσες** (**επανασυνδέουν** κομμένες ή σπασμένες αλυσίδες DNA, σημαντικές στην αντιγραφή του DNA)
- **Τοποϊσομεράσες** (εμφανίζουν δράση **νουκλεάσης** και **λιγάσης** - τροποποιούν το ποσοστό της υπερελίκωσης)
- **Ελικάσες** (σπάζουν τους δεσμούς υδρογόνου μεταξύ νουκλεοβάσεων - **απελικώνουν** τη διπλή έλικα σε απλές αλυσίδες)
- **Πολυμεράσες** (συμμετέχουν στο **σχηματισμό** πολυνουκλεοτιδικών αλυσίδων)

## Δράση τοποϊσομερασών

- βιντεο

# ΤΡΟΠΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ DNA ΜΕ ΧΗΜΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις  
Μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις  
Ρήξη

Γ ΨΩΜΑΣ

71

## ΟΜΟΙΟΠΟΛΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

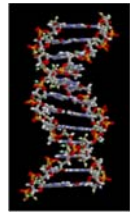


- κάπιο ή κάπιοια τα ευκίνητα ligands των συμπλόκων αντικαθίστανται από **N μίας αζωτούχας βάσης** του DNA, όπως N7 της γουανίνης

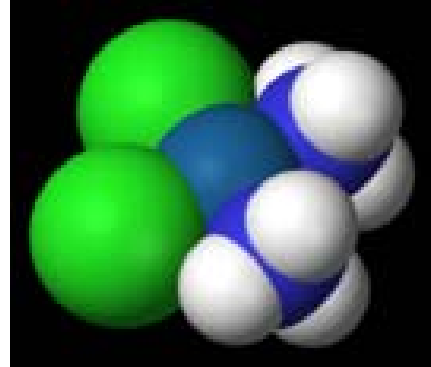
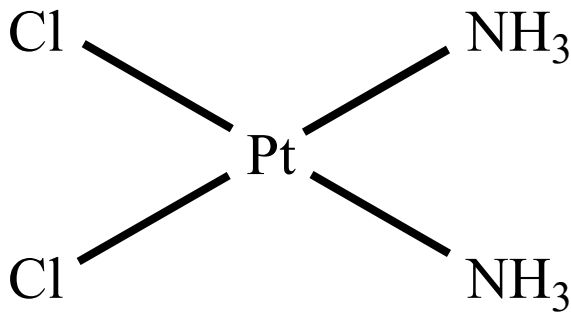
Γ ΨΩΜΑΣ

72

# cisplatin + DNA



- **Cisplatin:** σύμπλοκο του λευκοχρύσου  $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ , πολύ γνωστό για την αντικαρκινική του δράση

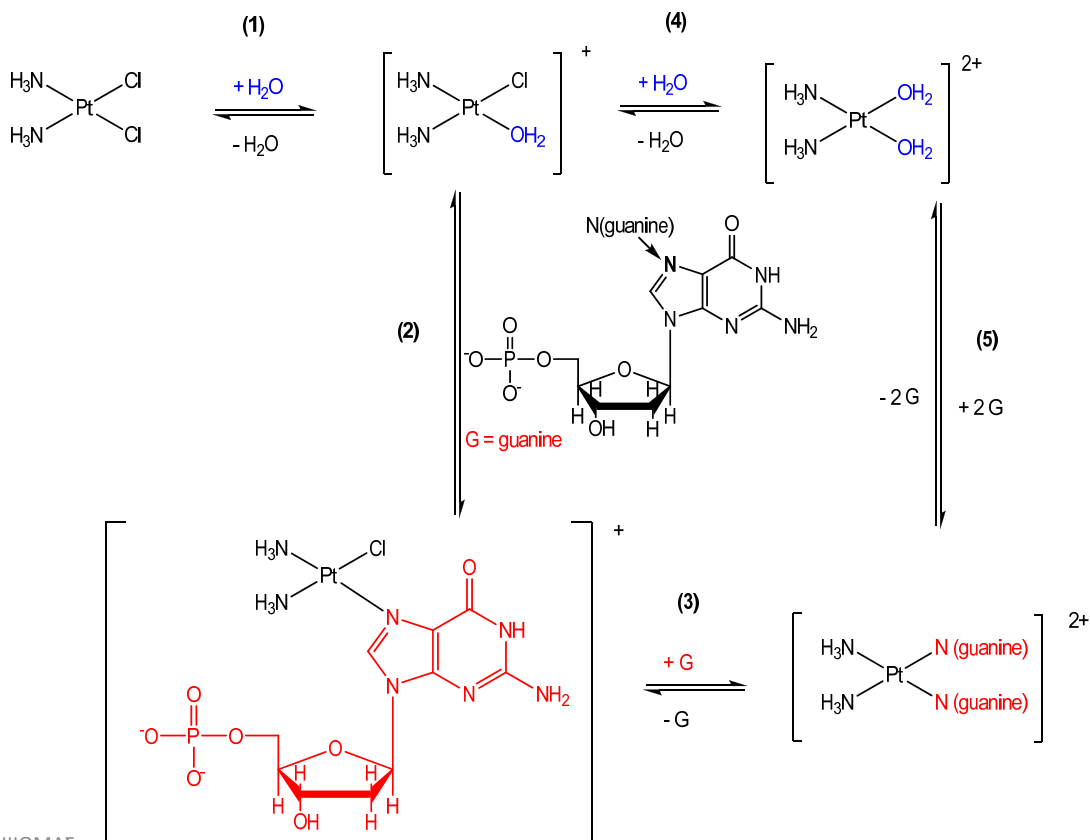


- Αφού αποβάλλει δύο ανιόντα  $Cl^-$ , συναρμόζεται στην έλικα του DNA μέσω του Pt ως  $[Pt(NH_3)_2]^{2+}$  προκαλώντας κάμψη κατά  $26^\circ$  στην κύρια αύλακα του DNA

Γ ΨΩΜΑΣ

73

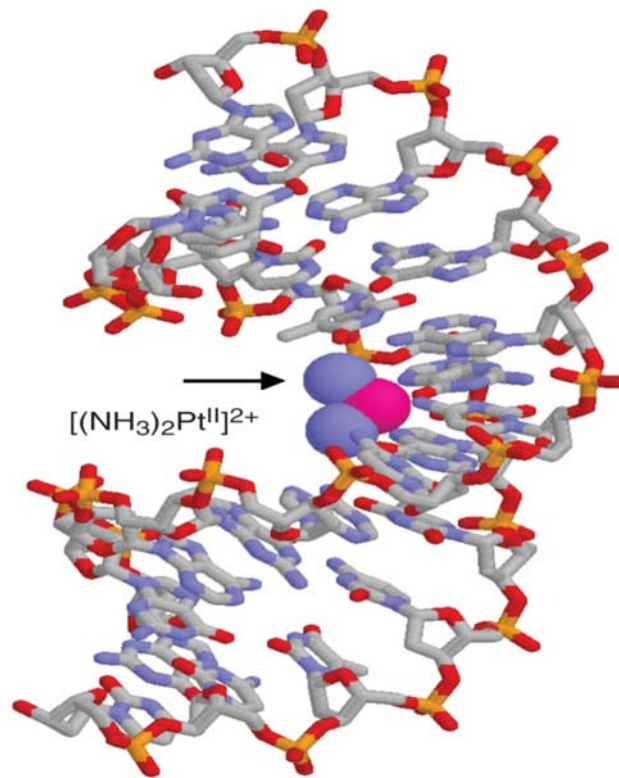
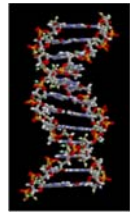
## Μηχανισμός δράσης του cisplatin



Γ ΨΩΜΑΣ

74

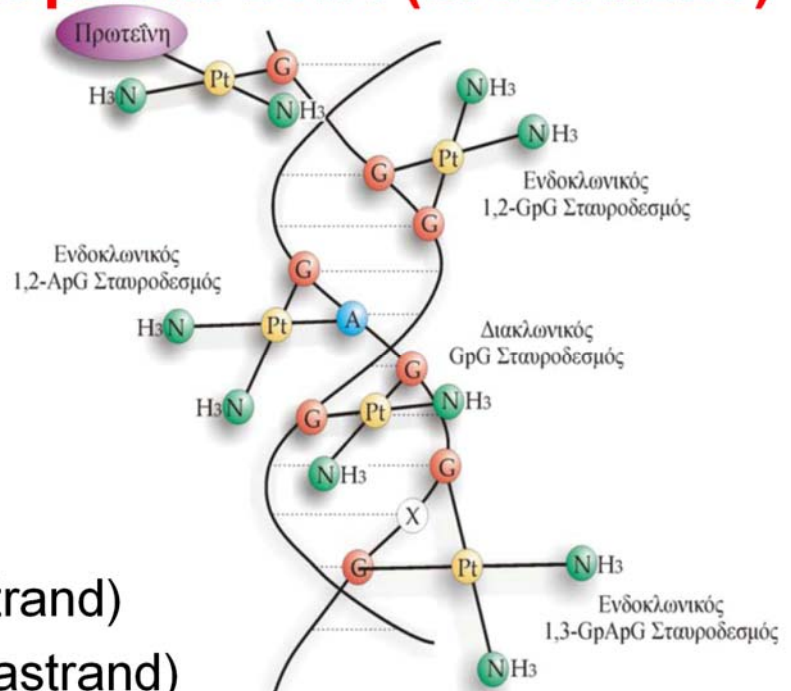
# cisplatin + DNA



Γ Ψ Ω Μ Α Σ

75

## Σταυροδεσμοί cisplatin-DNA (crosslinks)



- **Διακλωνικοί** (interstrand)
- **Ενδοκλωνικοί** (intrastrand)
- → παραμόρφωση του DNA (κάμψη της διπλής έλικας προς την κύρια αύλακα + αποελίκωση κατά  $\sim 20^\circ$ ) → **ΌΧΙ** αντιγραφή DNA → θάνατος κυττάρου

Γ Ψ Ω Μ Α Σ

76

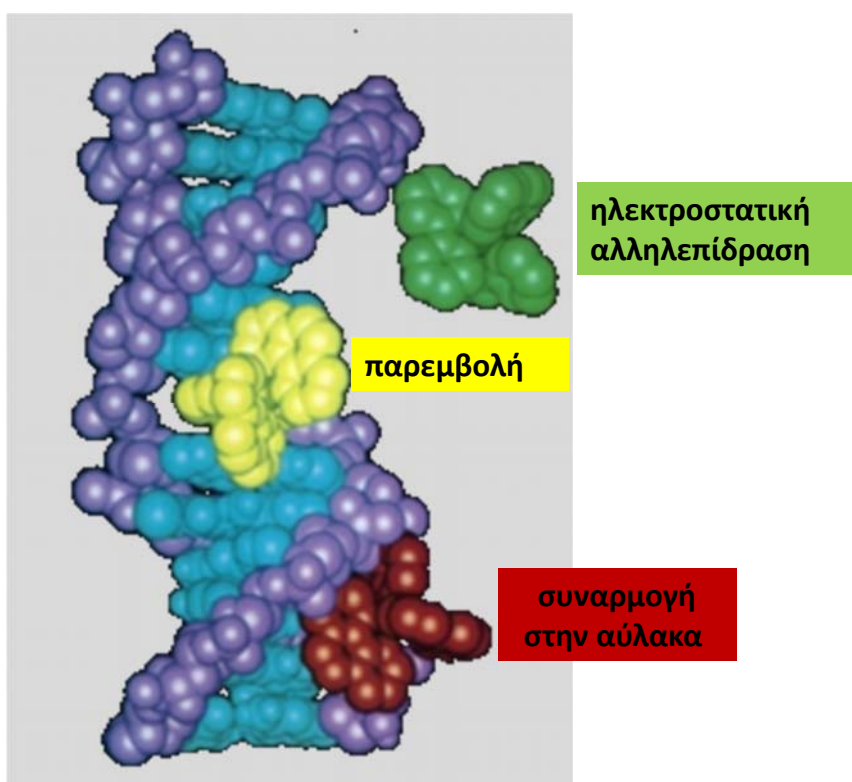
# ΜΗ-ΟΜΟΙΟΠΟΛΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Παρεμβολή  
Συναρμογή στις αΰλακες  
Εξωτερική συναρμογή - Ηλεκτροστατικές  
αλληλεπιδράσεις

Γ ΨΩΜΑΣ

77

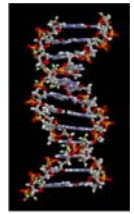
## ΜΗ-ΟΜΟΙΟΠΟΛΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ



Γ ΨΩΜΑΣ

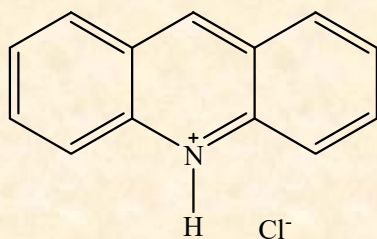
78

# Παρεμβολή (intercalation)

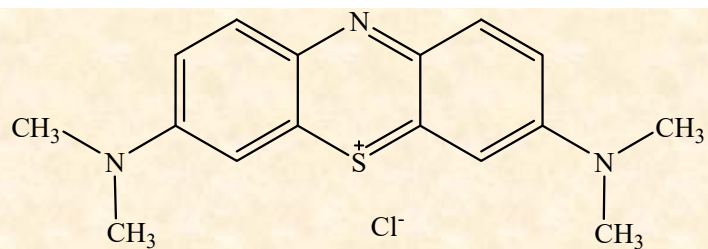


- 1961 Lerman
- Παρατήρησε ότι το **ιξώδες** ενός διαλύματος DNA αυξήθηκε ενώ ο συντελεστής ιζηματογένεσης μειώθηκε με την προσθήκη κάποιων ουσιών, όπως οι acridine, methylene blue, proflavin και acridine orange

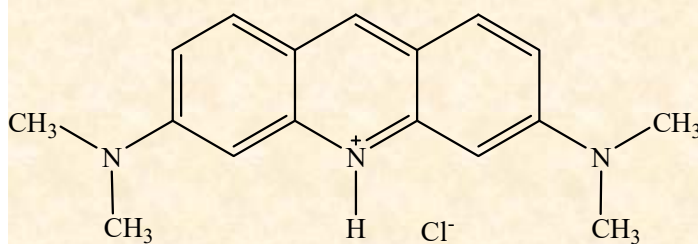
## Συντακτικοί τύποι παρεμβολέων



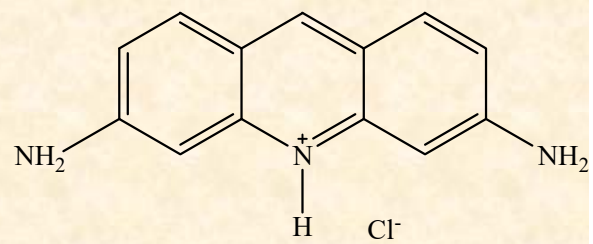
acridine



methylene blue



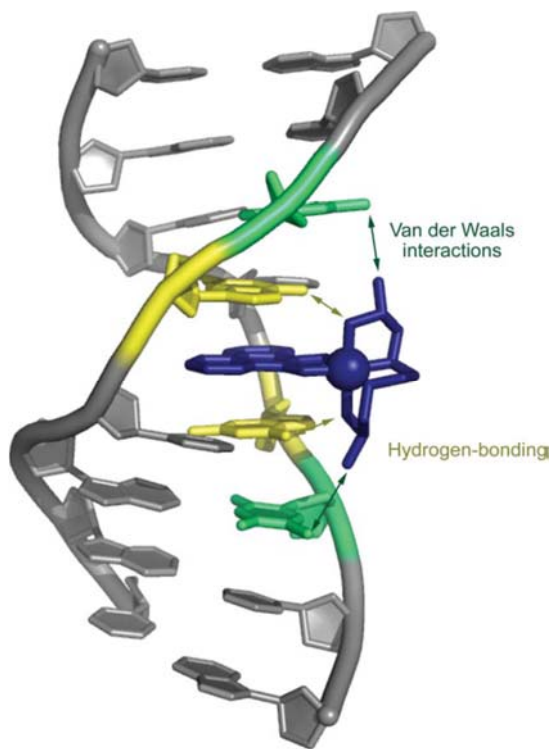
acridine orange



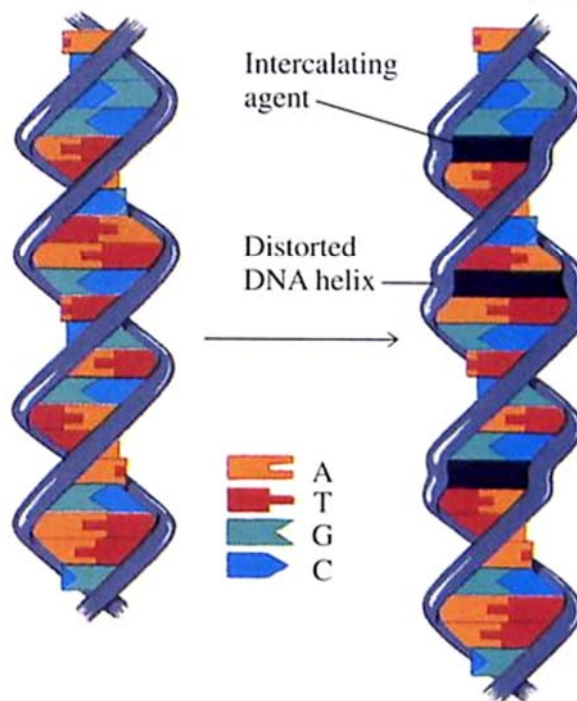
proflavin



# Παρεμβολή



Γ ΨΩΜΑΣ

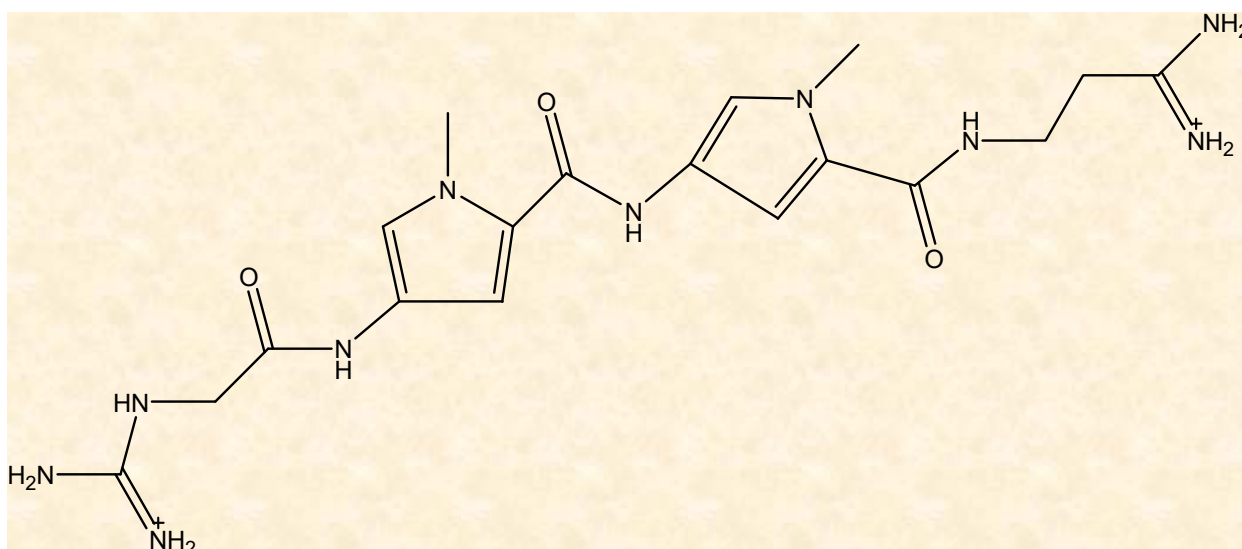


81

# Συναρμογή στην αύλακα (groove binding)



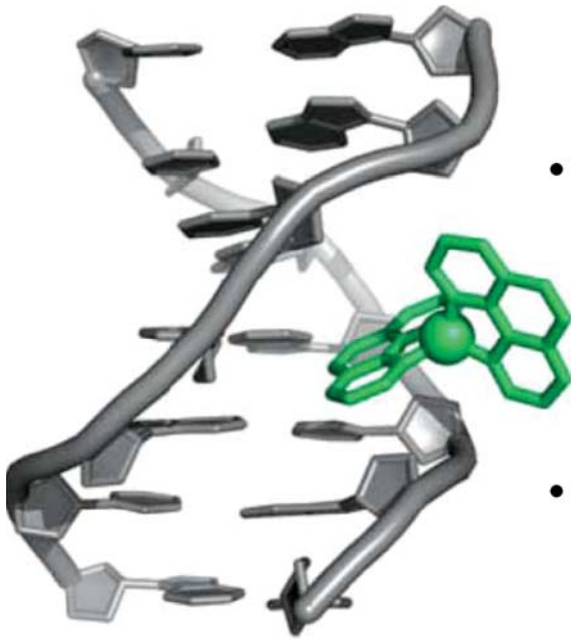
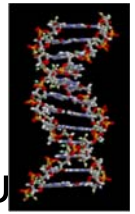
- **Netropsin**: επιλεκτικότητα στην ακολουθία αδενίνης-θυμίνης



Γ ΨΩΜΑΣ

82

## Συναρμογή στην αύλακα

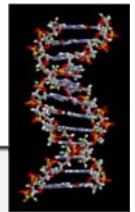


Γ Ψ Ω Μ Α Σ

- Υδρόφοβη μετακίνηση του υποκαταστάτη από το διάλυμα προς την έλικα
- Μη ομοιοπολικές μοριακές αλληλεπιδράσεις (**δεσμοί H** με τα ζεύγη A-T, δεσμοί **van der Waals** με τα τοιχώματα της αύλακας)
- (+) **Σχεδιασμός** ενώσεων που να καλύπτουν πολλά ζεύγη βάσεων → υψηλό βαθμό **αναγνώρισης ακολουθίας** νουκλεϊνικών οξέων

83

## Συναρμογή στην αύλακα



Συναρμογή  
στη μεγάλη  
αύλακα

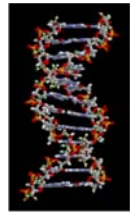
Γ Ψ Ω Μ Α Σ

Συναρμογή  
στη μικρή  
αύλακα



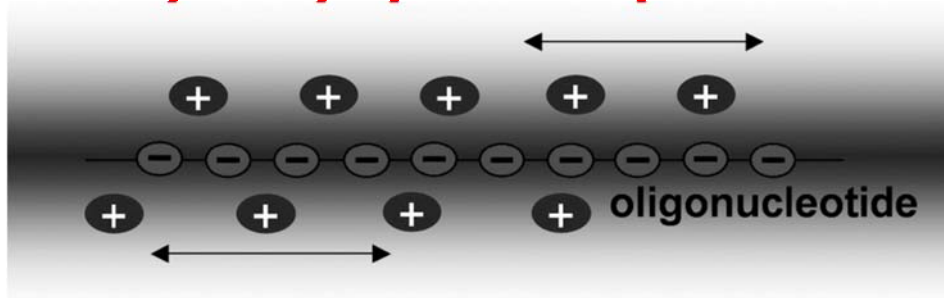
84

# Εξωτερική συναρμογή (external binding)



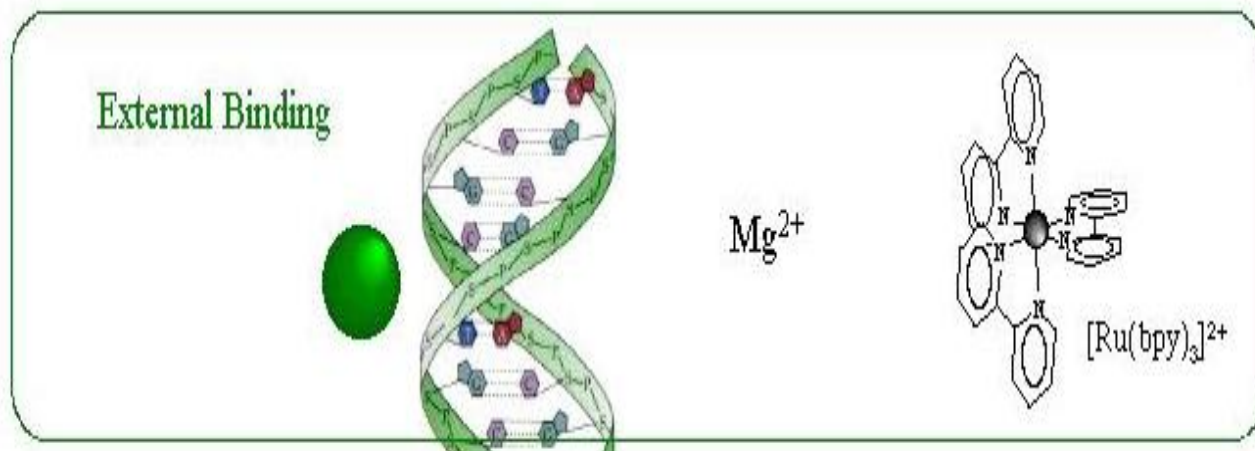
- **ηλεκτροστατικής** φύσης
- **κατιονικά** σύμπλοκα μπορούν να συναρμοστούν **εξωτερικά** στην επιφάνεια του DNA (external binding) αναπτύσσοντας **ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις** με τη **φωσφορική** ομάδα που βρίσκεται στο σκελετό του DNA.

## Πεδίο φωσφορικών ομάδων DNA



- Η συναρμογή του συμπλόκου με το DNA εξαρτάται από τις **ιοντικές** δυνάμεις που αναπτύσσονται μεταξύ των **αντιθέτων φορτίων**.
- Απαραίτητη προϋπόθεση για την εξωτερική συναρμογή είναι η ύπαρξη **θετικού φορτίου** στη χημική ένωση.

# ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ



# Ρήξη

## Ρήξη (cleavage)



- ο τρόπος δράσης των συμπλόκων που δρουν ως **χημικές νουκλεάσες**
- **Νουκλεάσες** (κόβουν τις αλυσίδες του DNA - καταλύουν υδρόλυση των φωσφοδιεστερικών δεσμών) - **εξωνουκλεάσες** (στα άκρα των αλυσίδων του DNA), **ενδονουκλεάσες** (εσωτερικά τις αλυσίδες)
- **Δύο τρόποι ρήξης**

## Ρήξη



- Οι χημικές νουκλεάσες αποσυντονίζουν τη δομή του DNA και εισχωρούν σ' αυτό μέσω διάρρηξής του ή μέσω των φωσφορικών μονοεστέρων ή, αλλιώς, τροποποιώντας τα σάκχαρα στην 3'- και 5'- θέση.
- Η ρήξη μπορεί να γίνει μέσω **οξειδωτικού** ή **υδρολυτικού** μηχανισμού ή/και **φωτολυτικά**.
- Σ' αυτήν την περίπτωση ρήξης παρατηρείται ο **κατακερματισμός** του DNA και η ύπαρξη **μικρότερων** θραυσμάτων.

# Ρήξη

- Η απομάκρυνση των δύο κλώνων του δίκλωνου DNA ως αποτέλεσμα της **κατάργησης των διακλωνικών δεσμών υδρογόνου** μεταξύ των βάσεων του DNA.
- Όλο ή μέρος του δίκλωνου DNA έχει μετατραπεί σε **μονόκλωνο**

