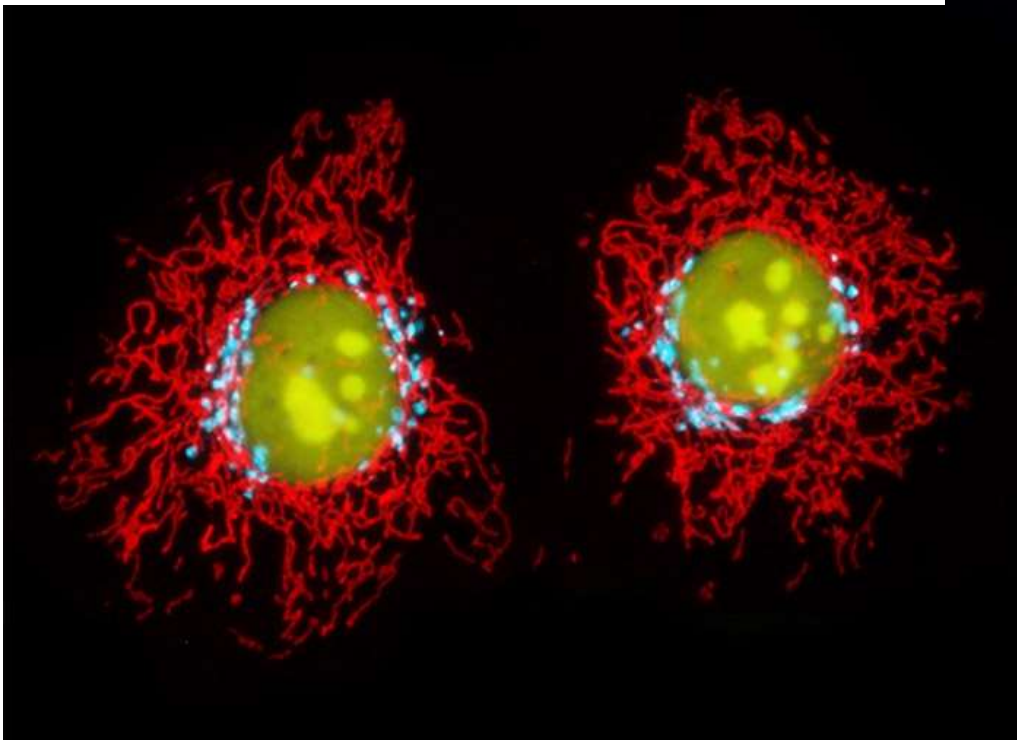
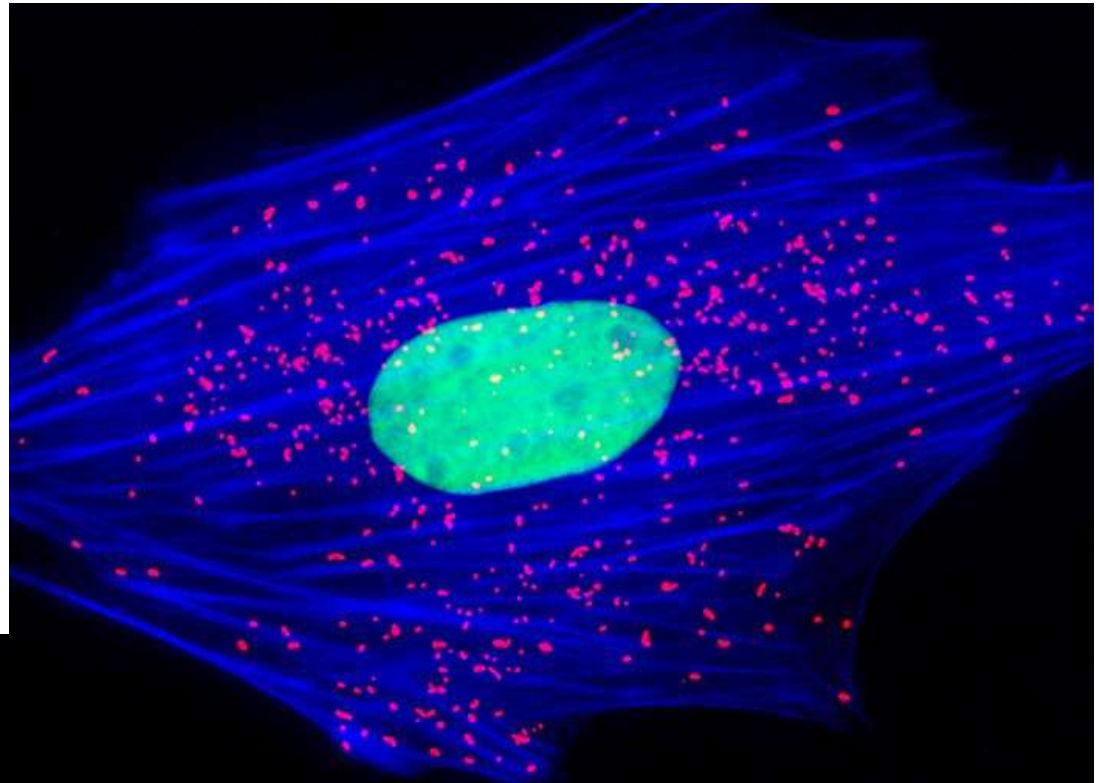
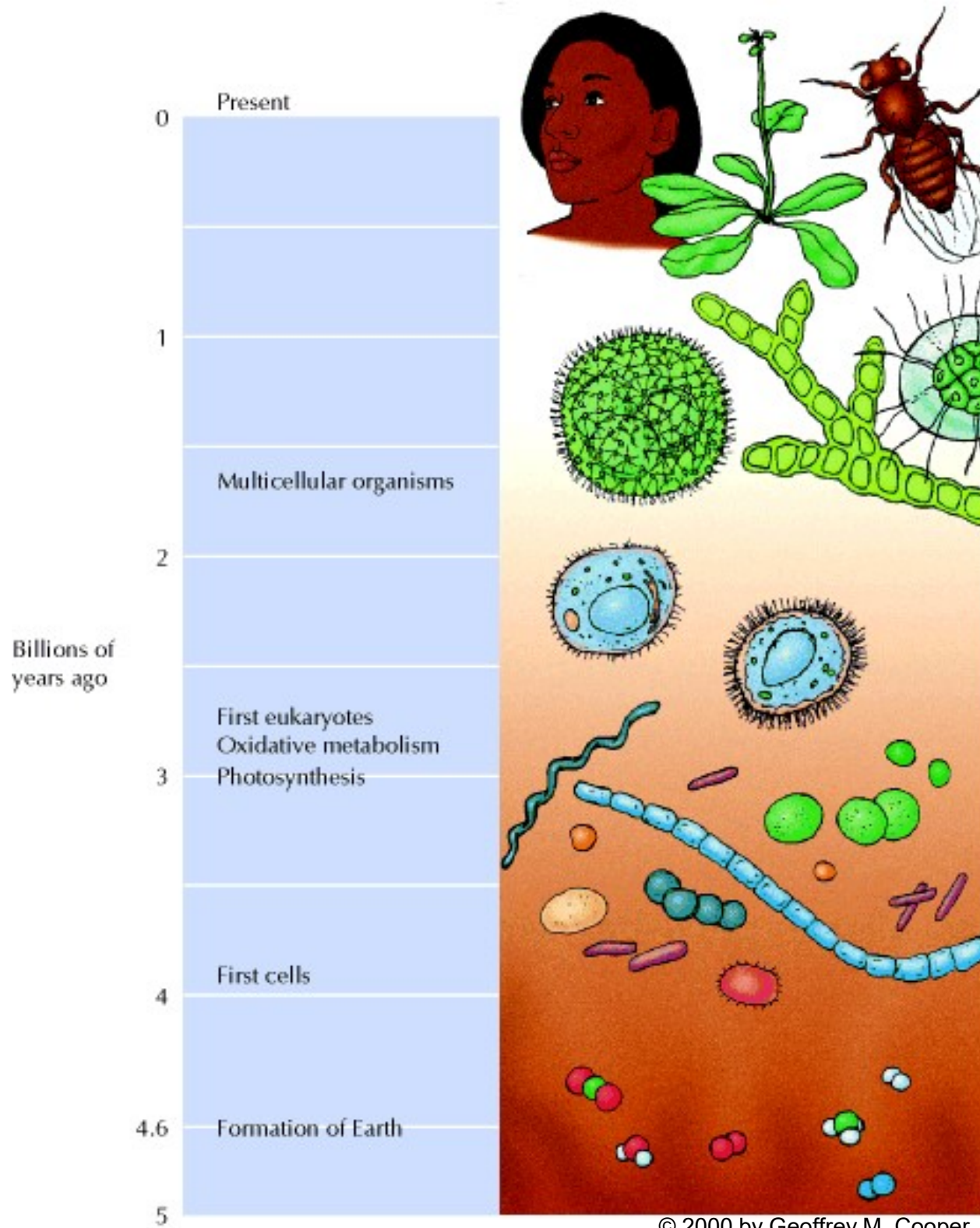


Εισαγωγή στα κύτταρα



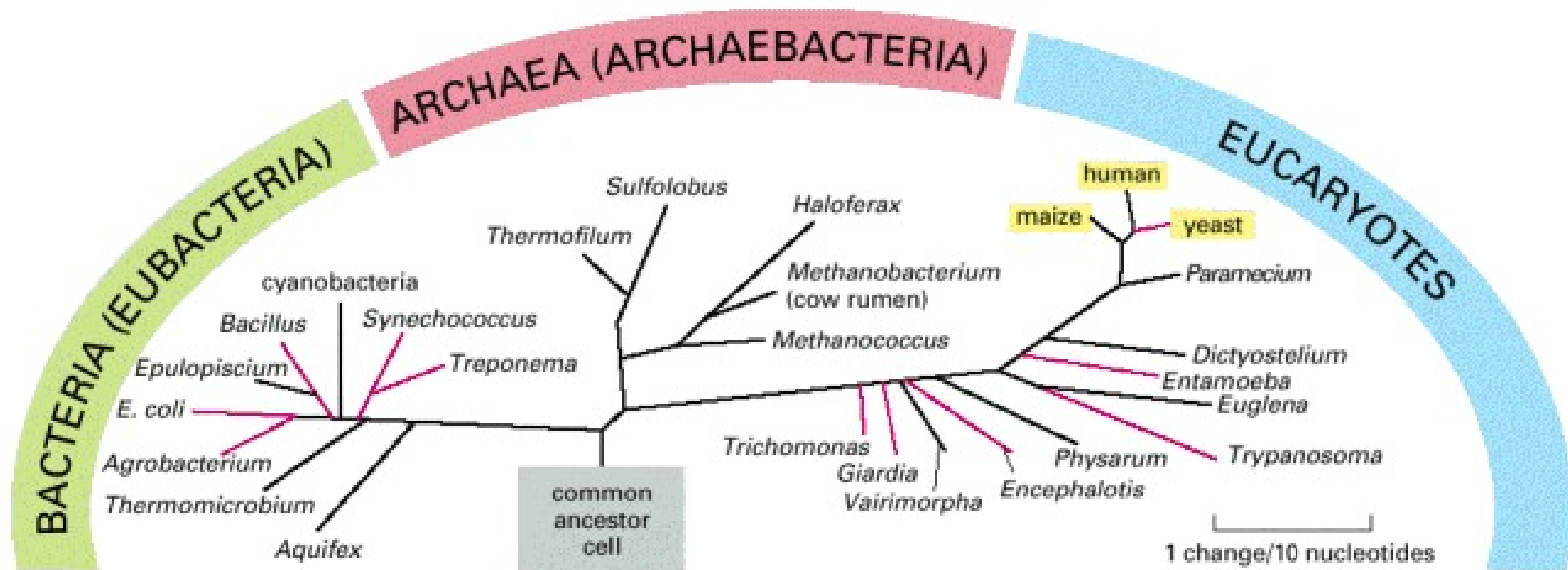
Z. Λυγερού, Ιατρική Πατρών



Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί έχουν προέλθει από **ένα πρώτο κύτταρο**, που εμφανίστηκε στη γη πριν από περίπου 4 δισεκατομμύρια χρόνια

Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί έχουν έναν **κοινό πρόγονο**

Το δέντρο της ζωής...



Οι 3 επικράτειες της ζωής: **Ευκαρυώτες, Βακτήρια και Αρχαία**

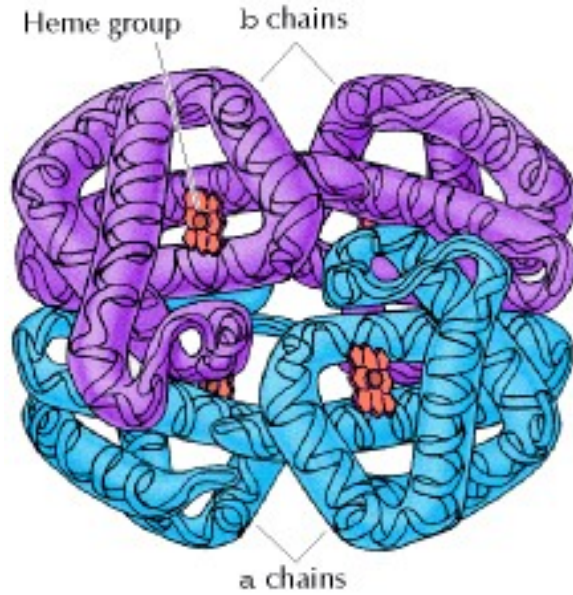
Όλα τα κύτταρα δημιουργούνται από τους ίδιους δομικούς λίθους

Ποιά είναι τα κύρια βιομόρια;

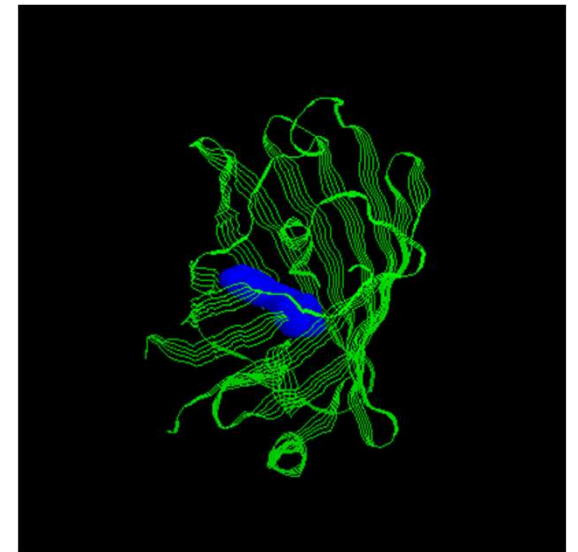
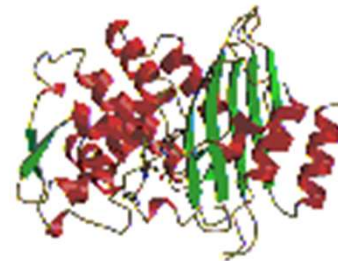
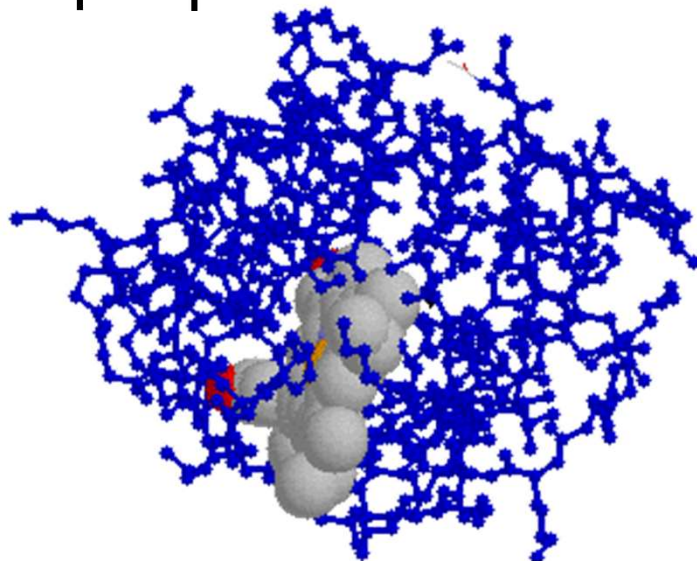
DNA, RNA, πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες, λιπίδια

Ποιό είναι το κύριο δομικό και λειτουργικό συστατικό (βιομόριο) των κυττάρων;

Πρωτεΐνες



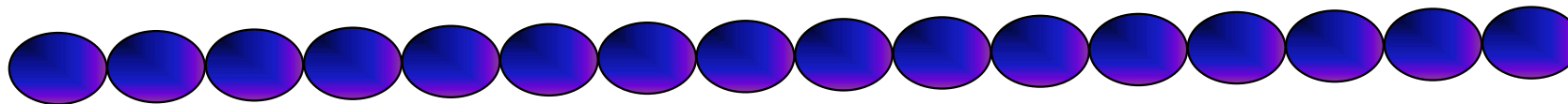
Αιμοσφαιρίνη



Οι πρωτεΐνες είναι αλυσίδες αμινοξέων

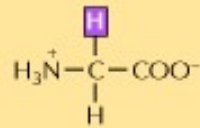
NH₂

COOH

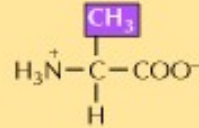


20 διαφορετικά αμινοξέα στις πρωτεΐνες

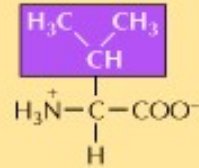
Nonpolar amino acids



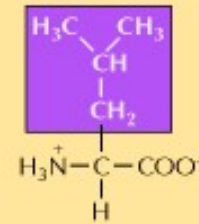
Glycine (Gly) G



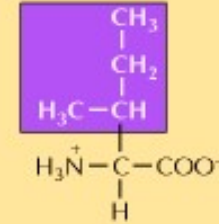
Alanine (Ala) A



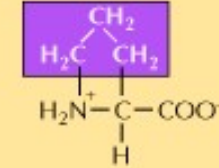
Valine (Val) V



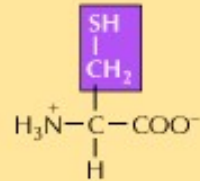
Leucine (Leu) L



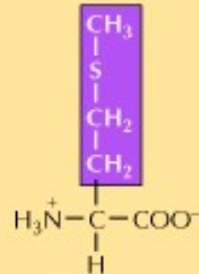
Isoleucine (Ile) I



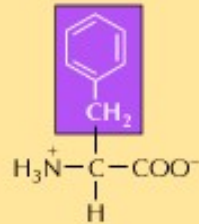
Proline (Pro) P



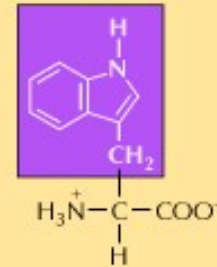
Cysteine (Cys) C



Methionine (Met) M

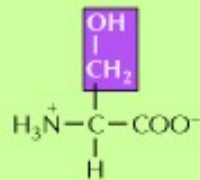


Phenylalanine (Phe) F

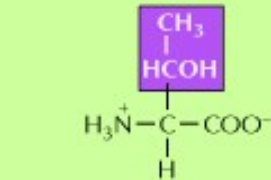


Tryptophan (Trp) W

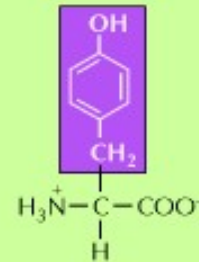
Polar amino acids



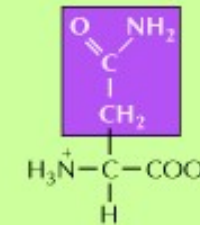
Serine (Ser) S



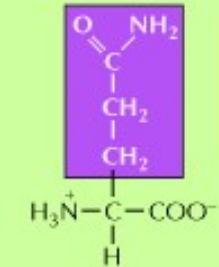
Threonine (Thr) T



Tyrosine (Tyr) Y

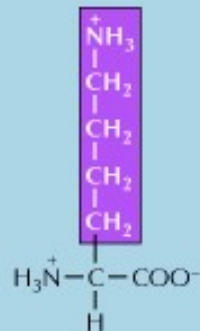


Asparagine (Asn) N

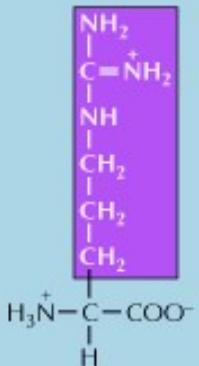


Glutamine (Gln) Q

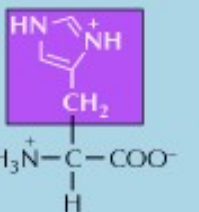
Basic amino acids



Lysine (Lys) K

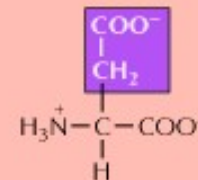


Arginine (Arg) R

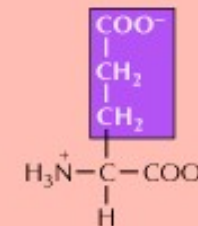


Histidine (His) H

Acidic amino acids

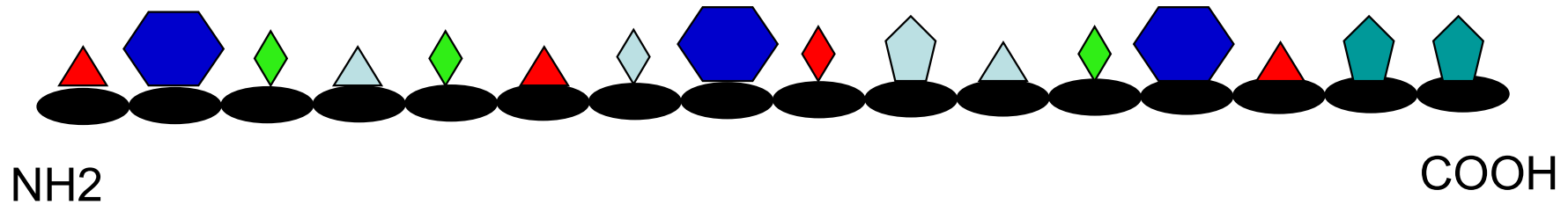


Aspartic acid (Asp) D

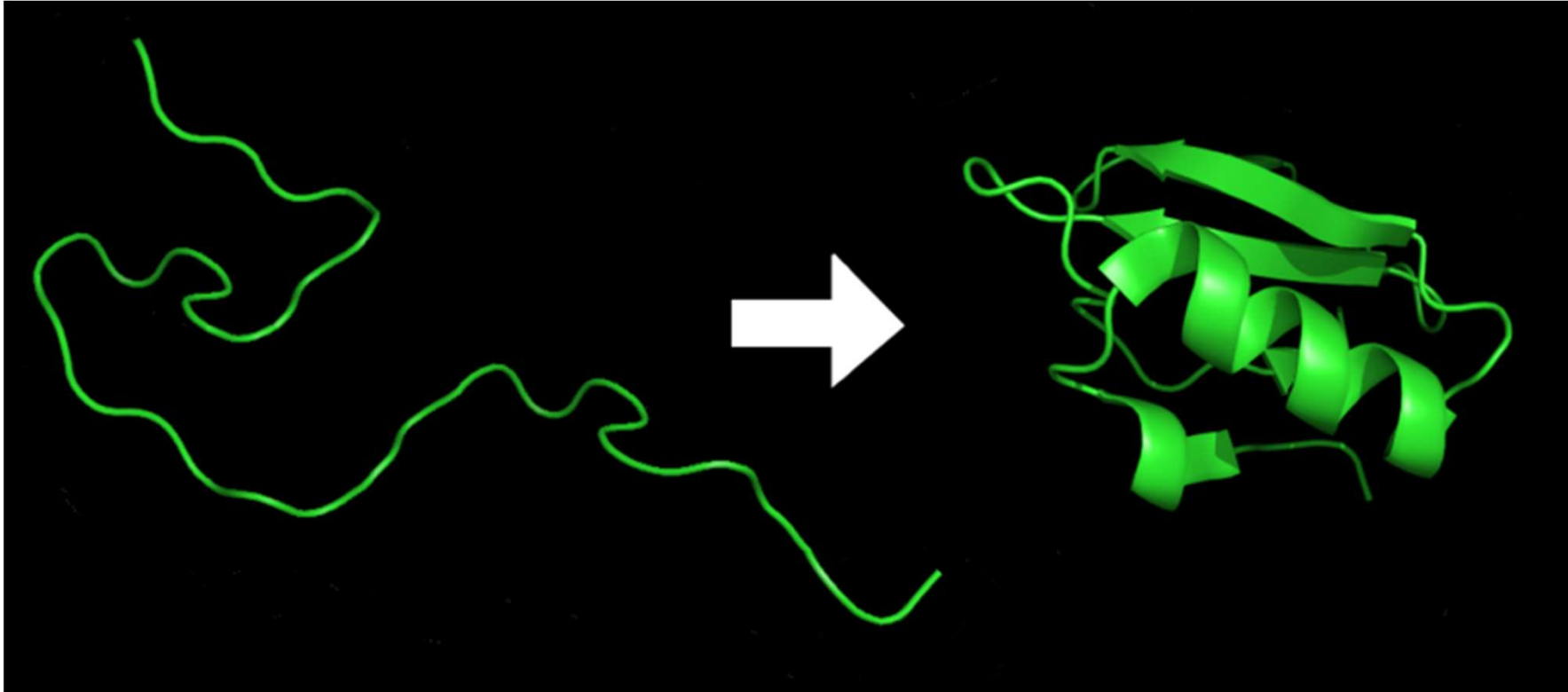


Glutamic acid (Glu) E

*Οι ιδιότητες των πλευρικών αλυσίδων των
αμινοξέων καθορίζουν τη δομή και λειτουργία των
πρωτεϊνών*



**Οι πρωτεΐνες πτυχώνονται σε μια σταθερή
στεreoδιάταξη που επιτρέπει συγκεκριμένη
λειτουργία**



**Η αμινοξική αλληλουχία περιέχει όλη την πληροφορία για τη δομή
και λειτουργία των πρωτεϊνών**

2020: πρόβλεψη 3D δομής πρωτεϊνών από την αμινοξική αλληλουχία

Ένα (ακόμη) κατόρθωμα της τεχνητής νοημοσύνης

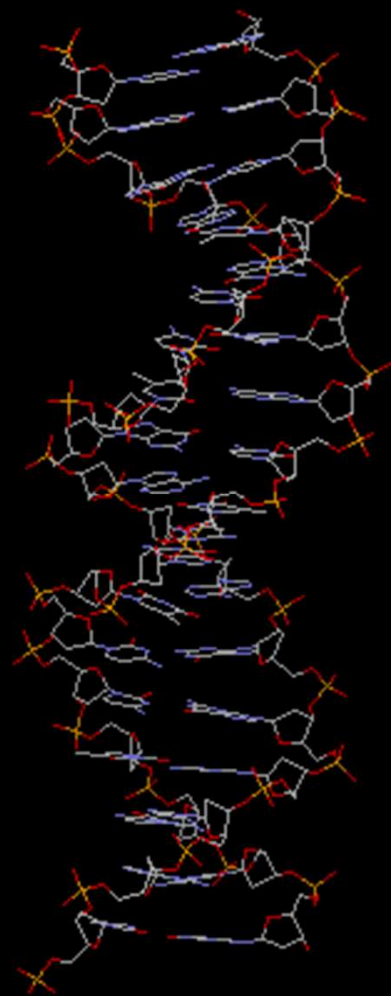
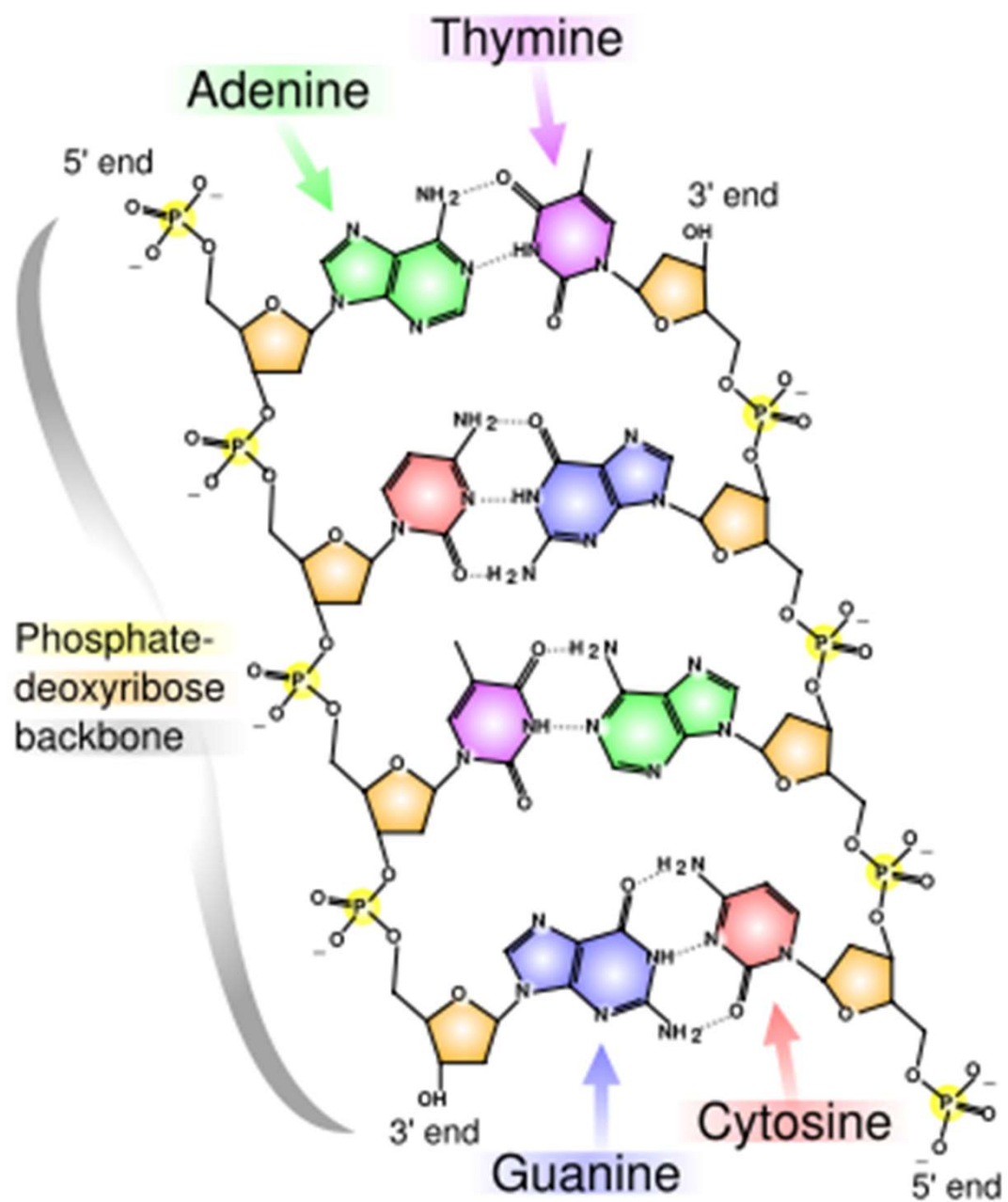
DeepMind Alphafold - (google it!)



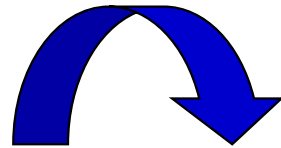
Demis Hassabis

Τον Ιούλιο '22 ανακοινώθηκε η δομή 200 εκατομμυρίων πρωτεϊνών
- σχεδόν όλων των γνωστών πρωτεϊνών -

Πώς καθορίζεται η αμινοξική αλληλουχία των πρωτεϊνών?



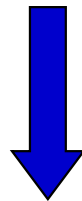
Το κεντρικό δόγμα της βιολογίας



Αντιγραφή



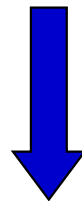
DNA



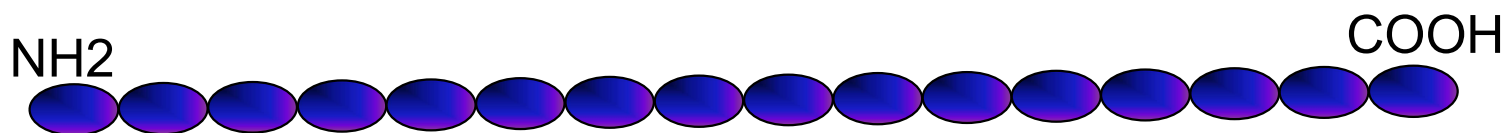
Μεταγραφή



RNA

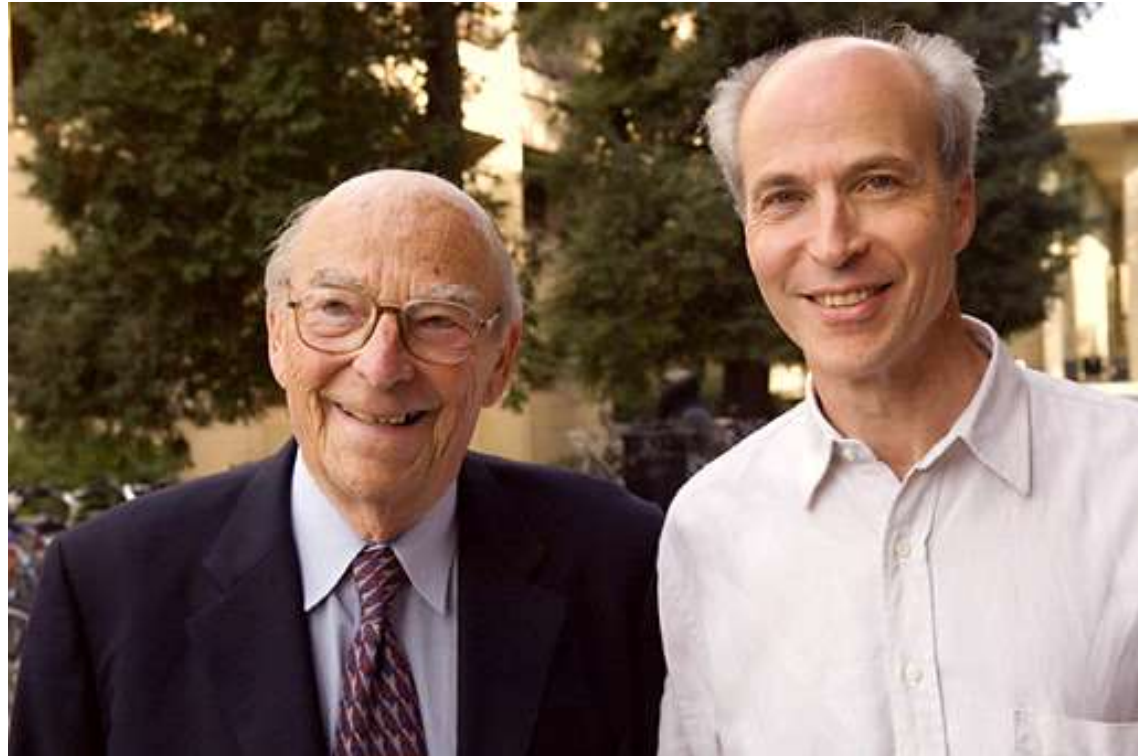


Μετάφραση



Πρωτεΐνη

Το κεντρικό δόγμα, μια οικογενειακή επιχείρηση...



Arthur Kornberg
Nobel Price 1959
Replication

Roger Kornberg
Nobel Price 2006
Transcription

Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί αποτελούνται από κύτταρα

Τα κύτταρα είναι η **δομική και λειτουργική** μονάδα όλων των ζώντων οργανισμών

Μερικοί οργανισμοί είναι **μονοκύτταροι** (π.χ. τα βακτήρια) και άλλοι, **πολυκύτταροι** (π.χ. ο άνθρωπος με 10^{14} κύτταρα, τα έντομα κλπ.)

Όλα τα κύτταρα προέρχονται από **προϋπάρχοντα** κύτταρα

Οι ζωτικές λειτουργίες των οργανισμών συμβαίνουν μέσα στα κύτταρα τους

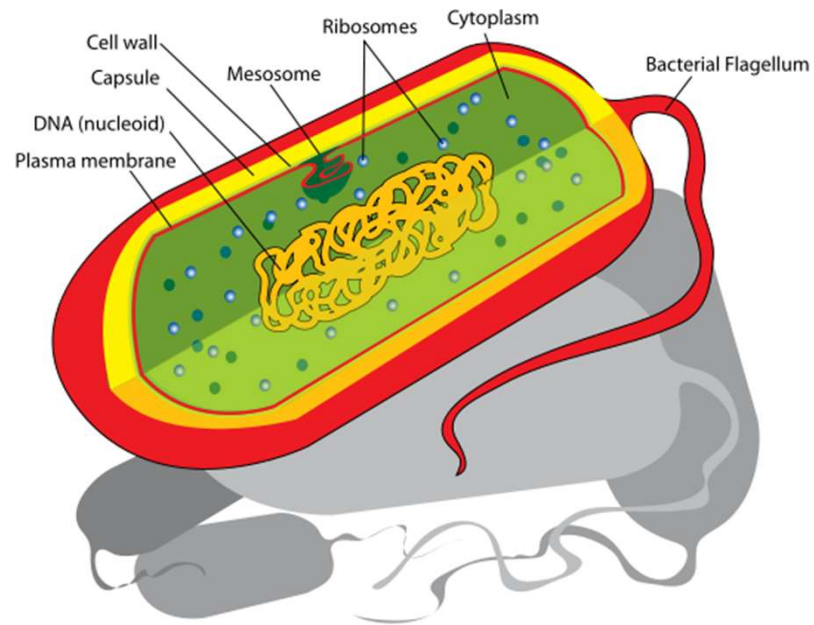
Όλα τα κύτταρα περιέχουν τη **γενετική πληροφορία** που απαιτείται για τη **ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας τους** και για τη μεταφορά της (πληροφορίας) στην επόμενη γενιά

Ιοί? Prions?

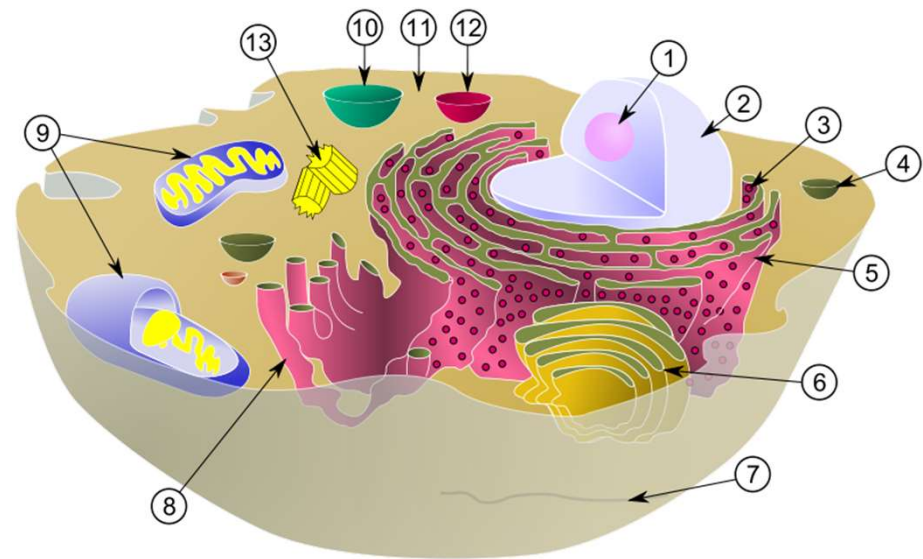
Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί αποτελούνται από κύτταρα

Προκαρυωτικό κύτταρο

Ευκαρυωτικό κύτταρο



1-10 μm



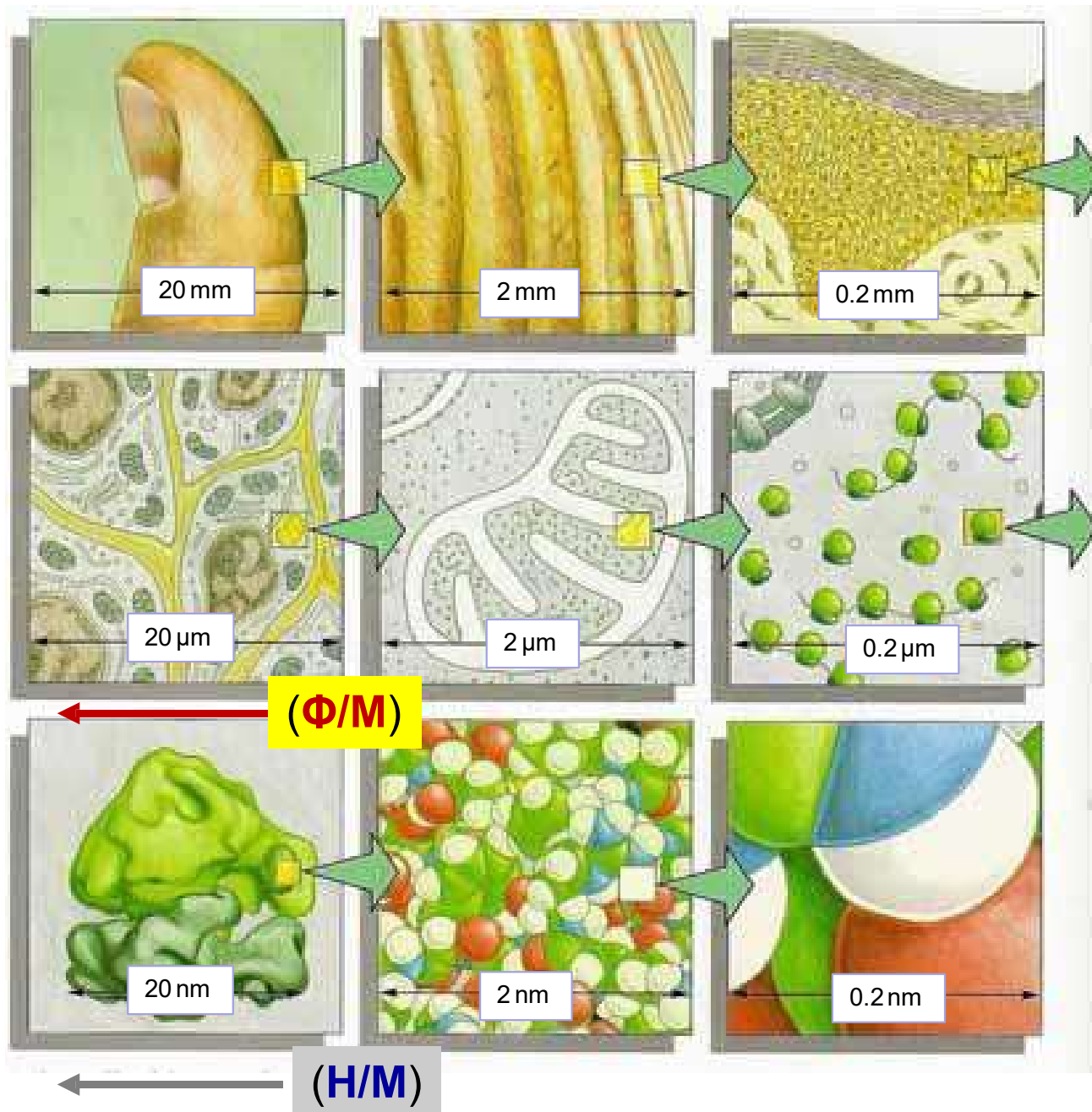
10-100 μm

Οργάνωση των βιολογικών συστημάτων

Μόρια → Οργανίδια → Κύτταρα → Ιστοί → Όργανα και συστήματα οργάνων → Οργανισμοί (άτομα) → Πληθυσμοί → Βιοκοινότητες → Οικοσυστήματα → Βιόσφαιρα

Κάθε ανώτερο επίπεδο βιολογικής οργάνωσης συνοδεύεται από νέες ιδιότητες (Αναδυόμενες ιδιότητες)

Σε όλα τα επίπεδα βιολογικής οργάνωσης υπάρχει στενή συσχέτιση **δομής με λειτουργία**



Εννέα τάξεις μεγέθους (10⁹ φορές) χωρίζουν το σώμα μας από τα άτομα

Χρειαζόμαστε ειδικά όργανα για την παρατήρηση της ζωής σε επίπεδο κυττάρου

Πώς μελετάμε τα κύτταρα

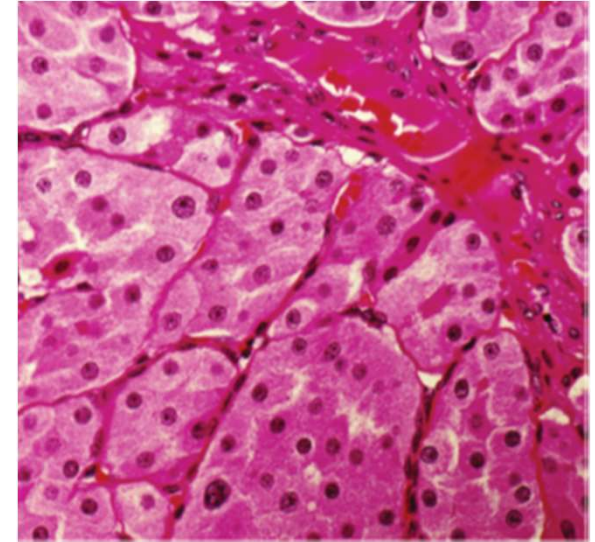
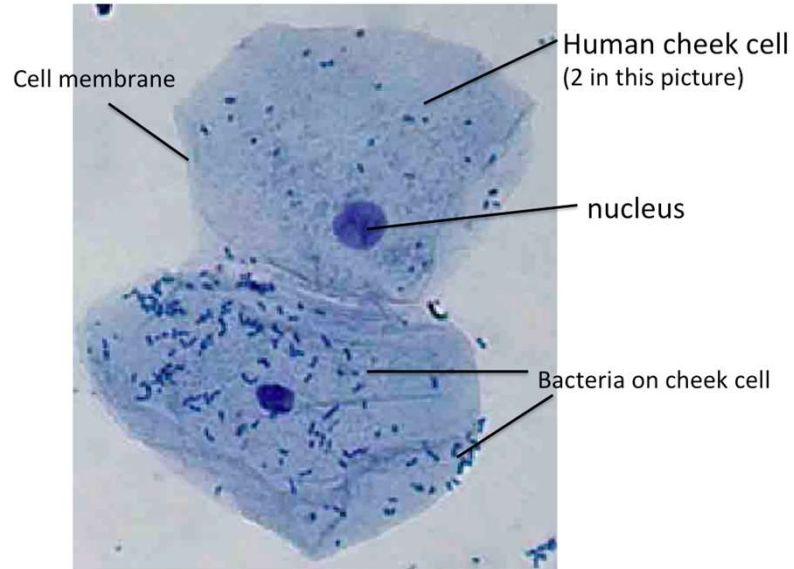
- Μικροσκοπική παρατήρηση
- Μελέτη κυτταρικών συστατικών σε εκχύλισμα (πχ υποκυτταρική κλασμάτωση)

Φωτονικό μικροσκόπιο

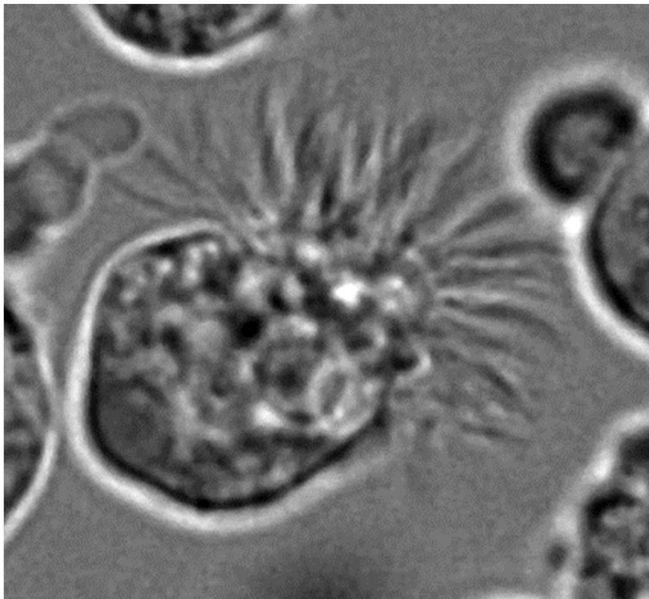


Χρησιμοποιεί ορατό φως (φωτόνια)

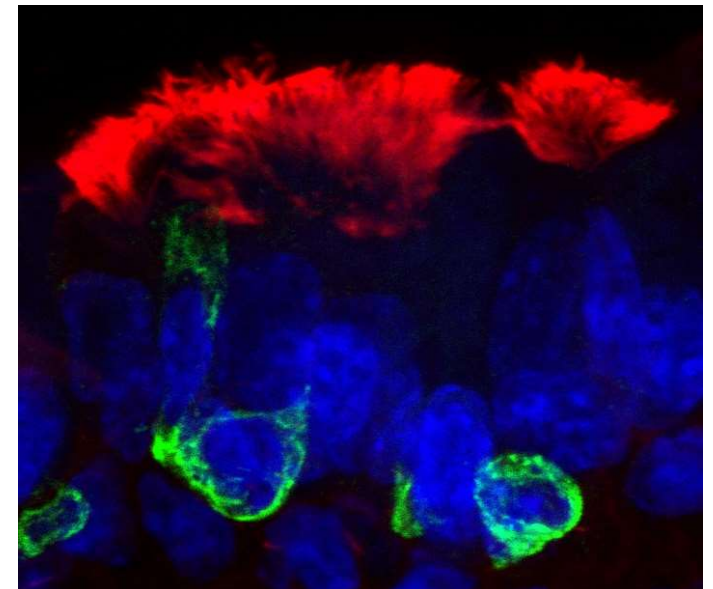
Φωτεινού πεδίου
(κεχρωσμένο παρασκεύασμα)
εργαστήριο



Αντίθεσης φάσης
(ζωντανά κύτταρα, time lapse)



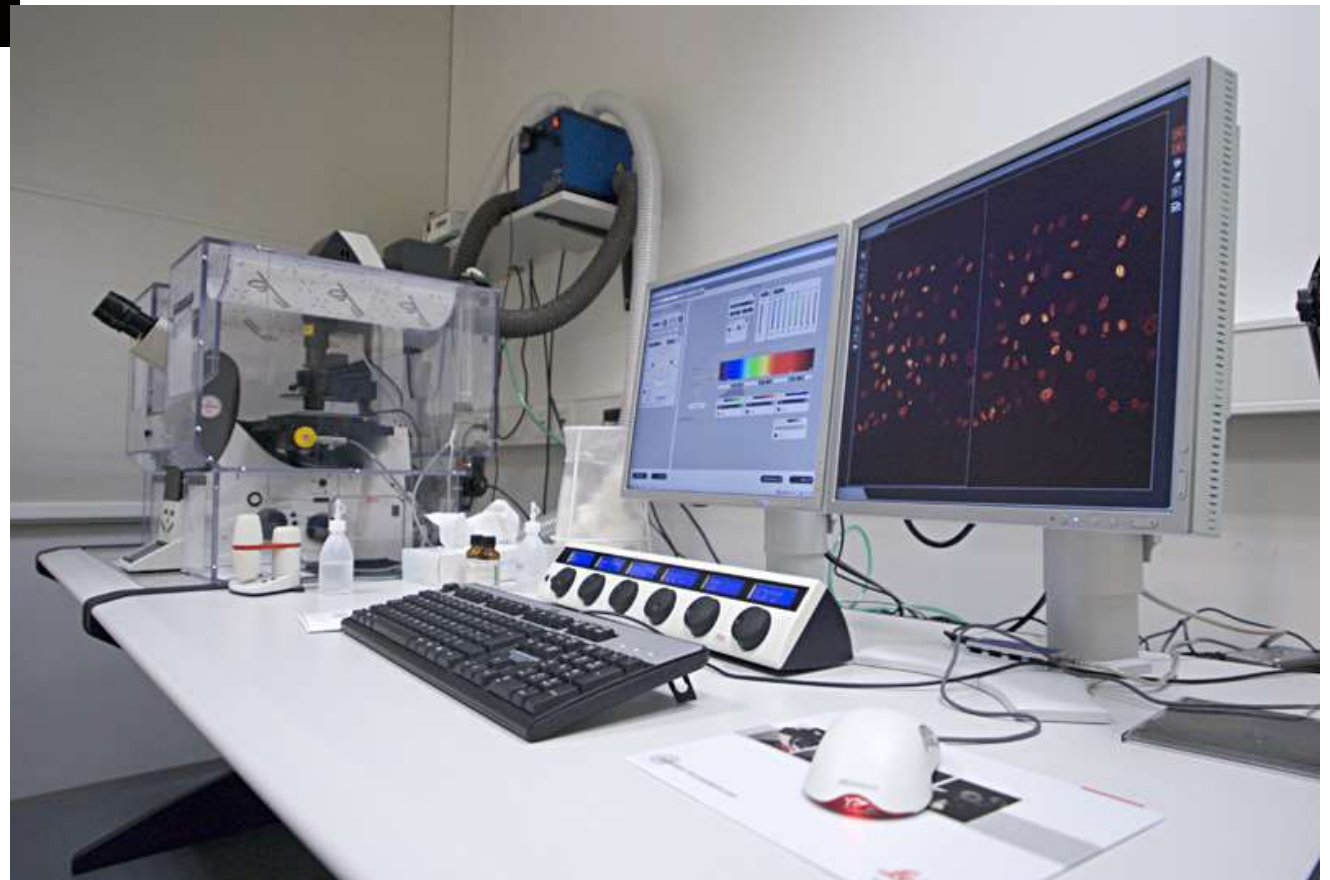
Φθορισμού





Φωτονικό
Φθορισμού
Συνεστιακό

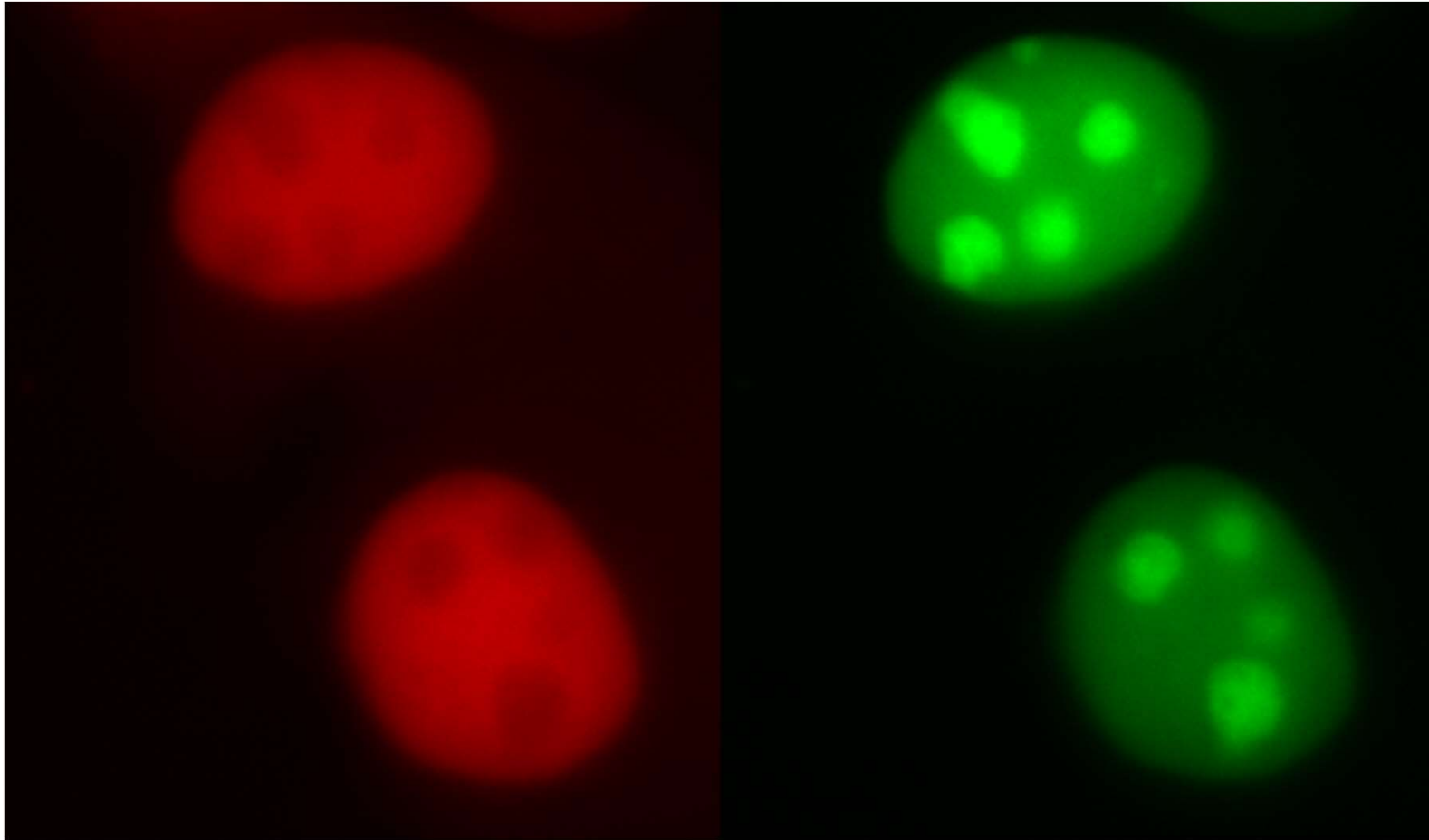
Μικροσκοπία φθορισμού: συγκεκριμένα υποκυτταρικά συστατικά (πχ DNA, ή συγκεκριμένες πρωτεΐνες) σημαίνονται με φθορίζοντα μόρια (πχ με φθορίζοντα αντισώματα) και εντοπίζονται με μικροσκόπιο φθορισμού



ccl.med.upatras.gr

Μονάδα λειτουργικής
μικροσκοπίας Παν. Πατρών

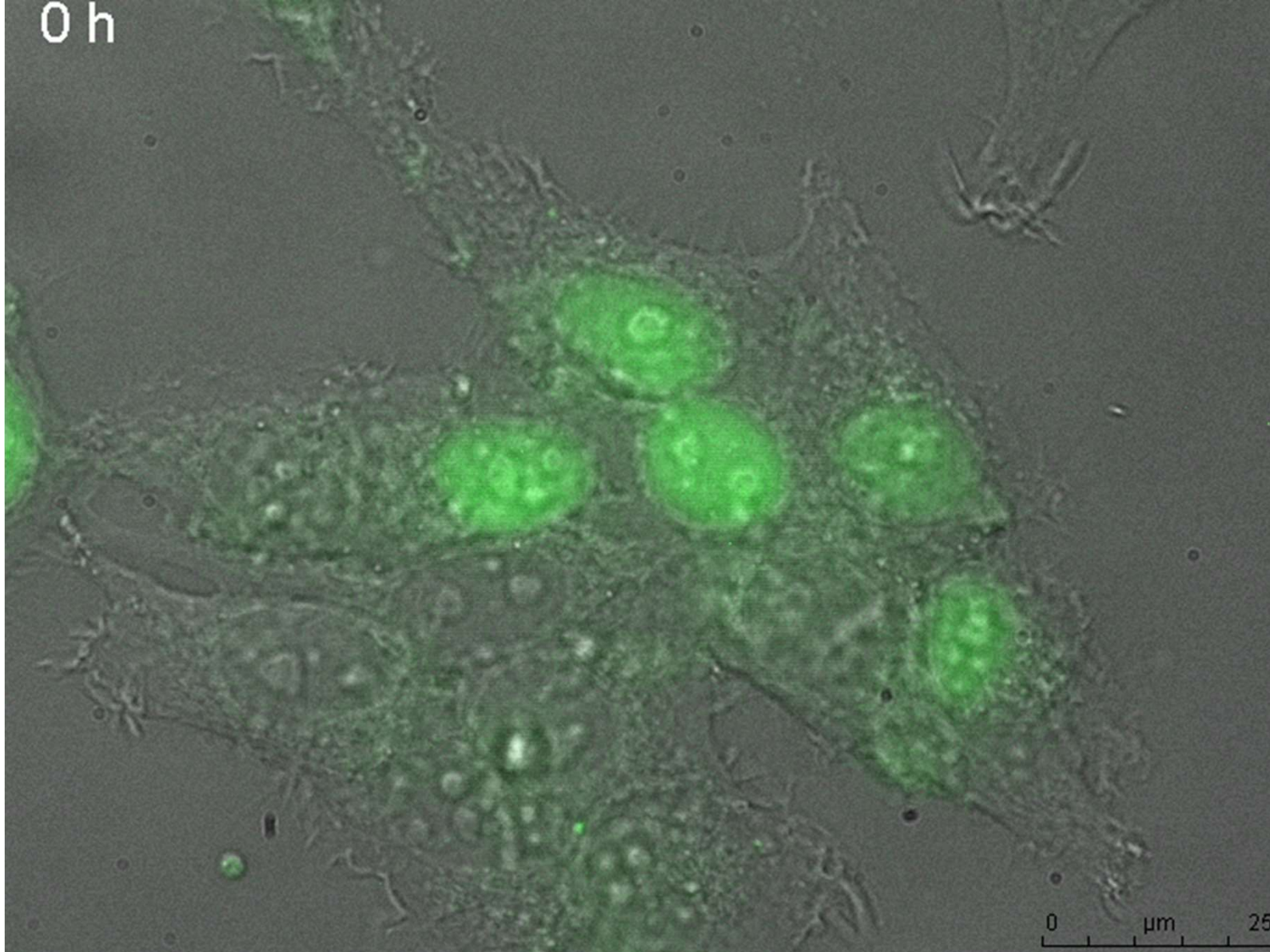




Φωτονικό μικροσκόπιο

Φθορισμού

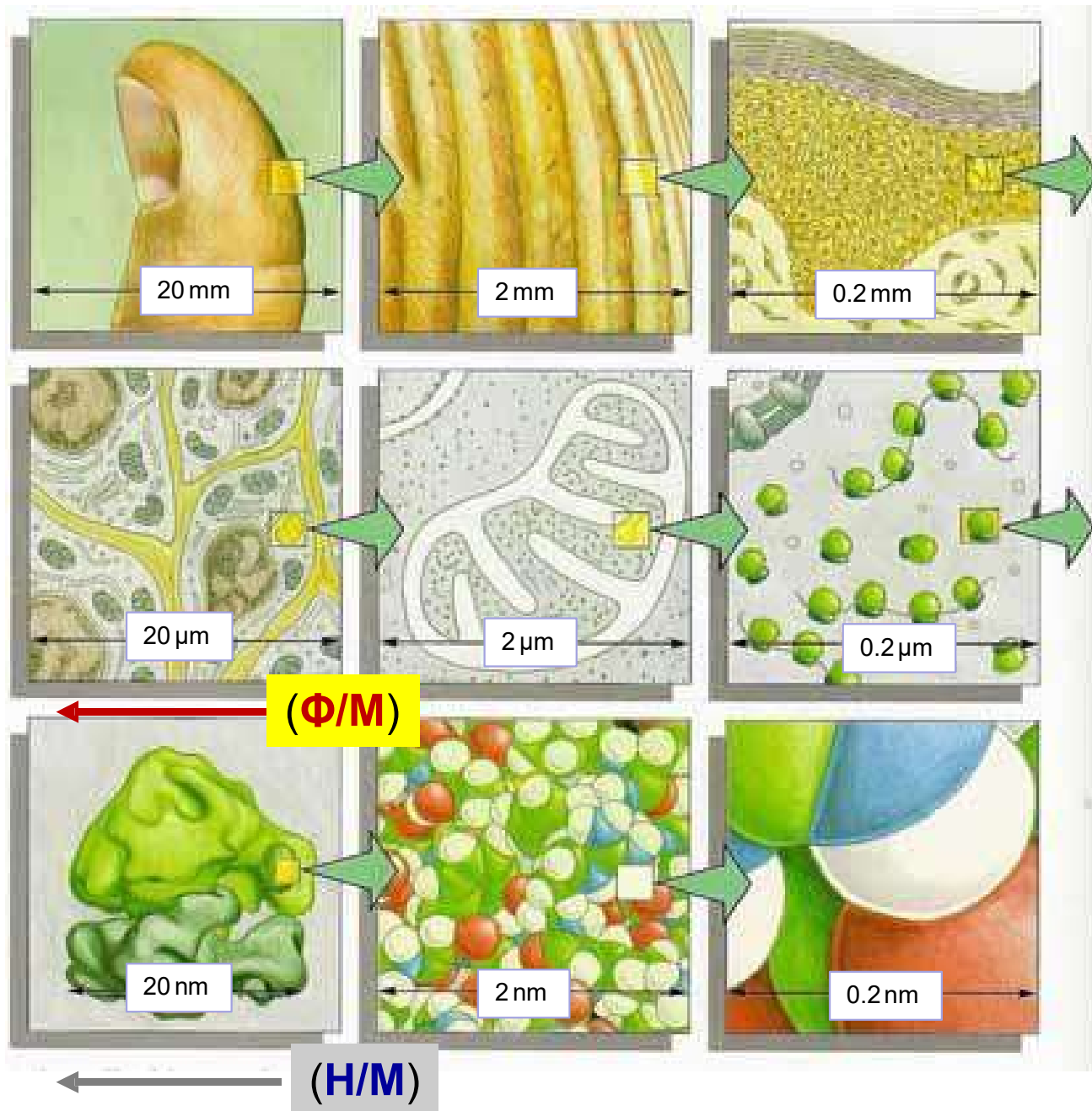
Time-lapse

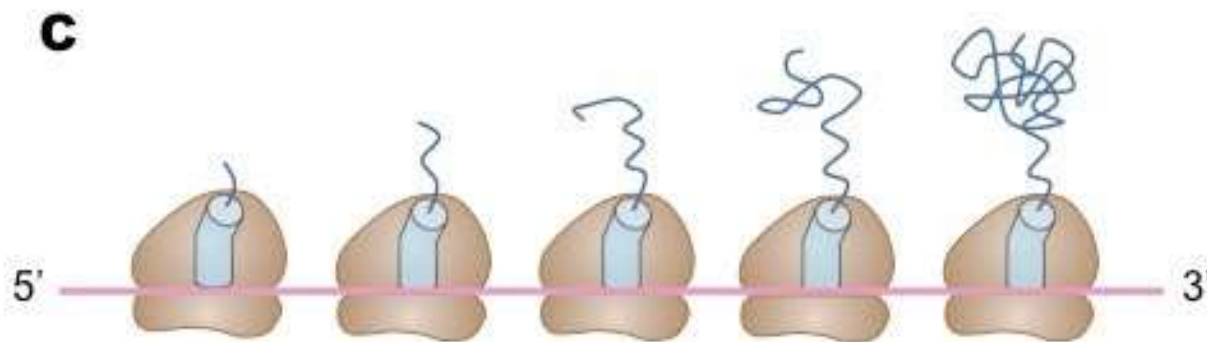
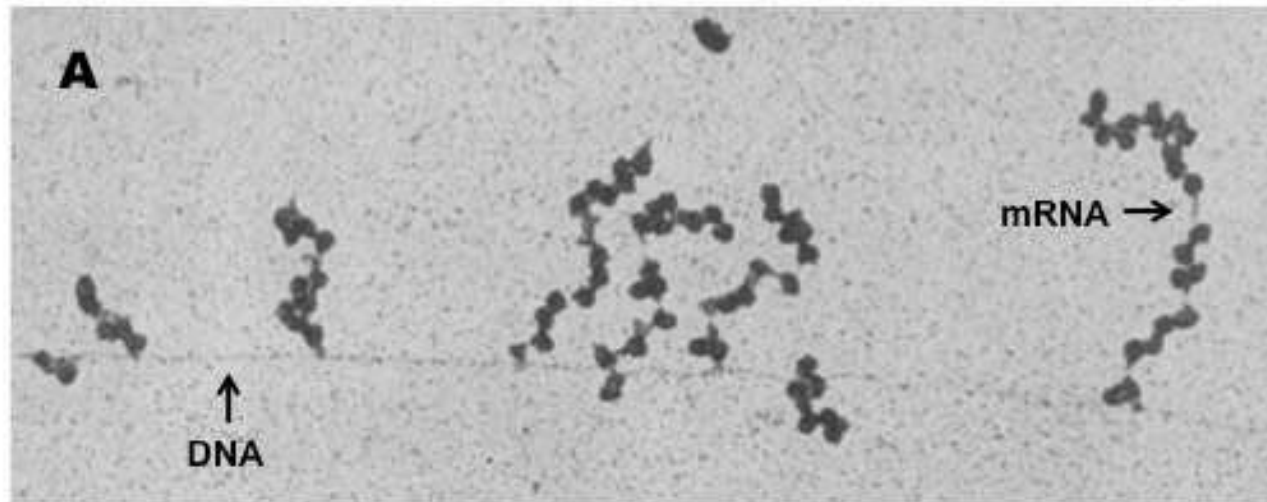


Φωτονικό μικροσκόπιο

Συνδυασμός αντίθεσης φάσης και φθορισμού

Το φωτονικό μικροσκόπιο δεν μπορεί να διακρίνει ως ξεχωριστά αντικείμενα που απέχουν $<200\text{ nm}$ (διακριτική ικανότητα)

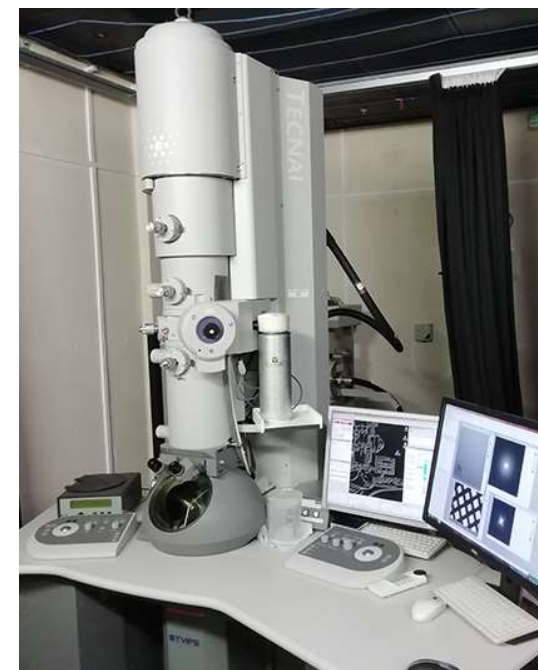
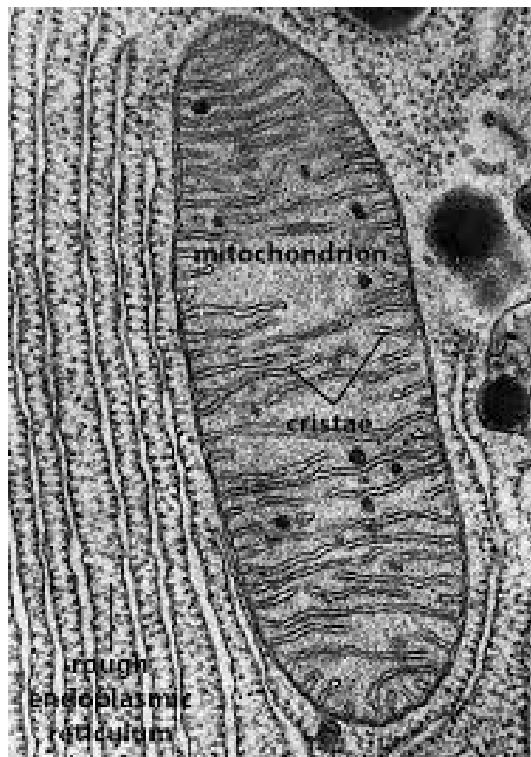
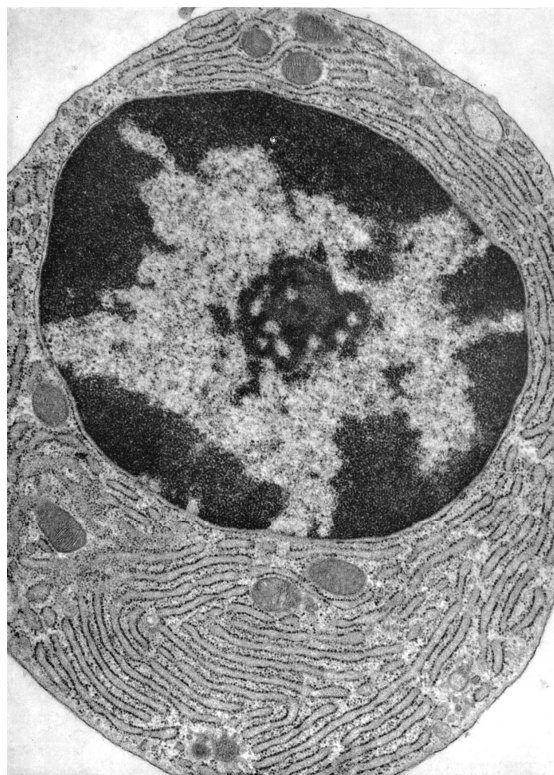




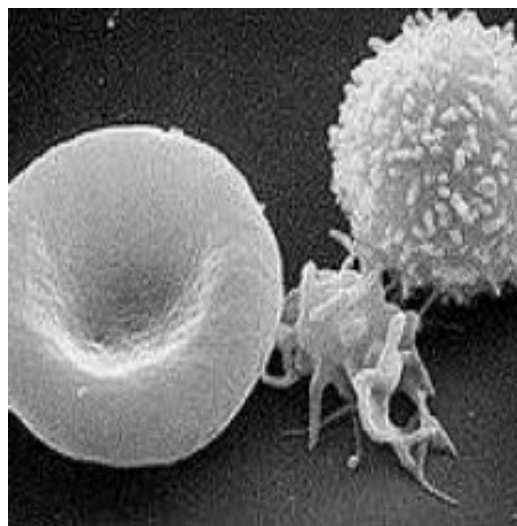
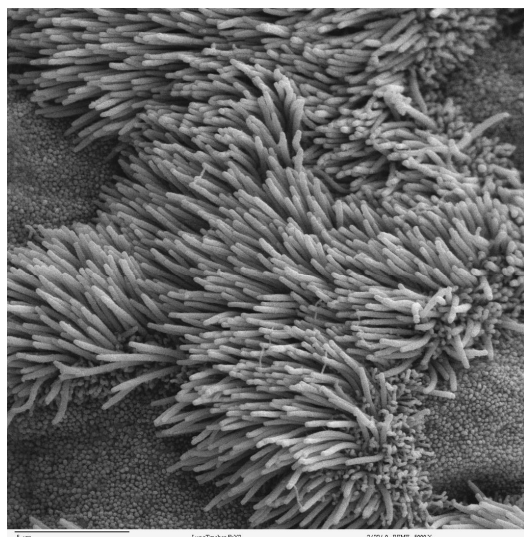
- A:** Polysome formation on RNA strands being transcribed from a DNA template (prokaryote)
- B:** Polysome formation on a eukaryotic mRNA transcript (arrow indicates 5'-end of transcript)
- C:** Diagrammatic representation of polysomes (polypeptide chain gets longer as ribosome moves 5' → 3')

Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Διεύλευσης



Σάρωσης



Επόμενο μάθημα

Τετάρτη 5/10 11:00-12:00, Διάλεξη ΖΛ, Κεφάλαιο 1, ΑΙ1

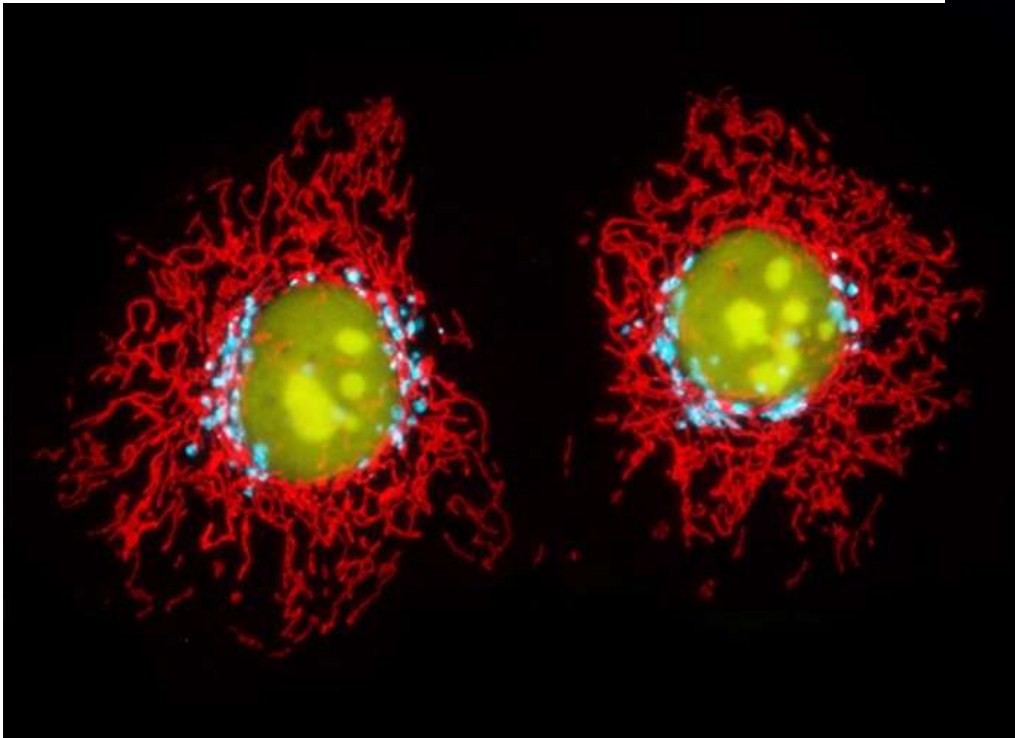
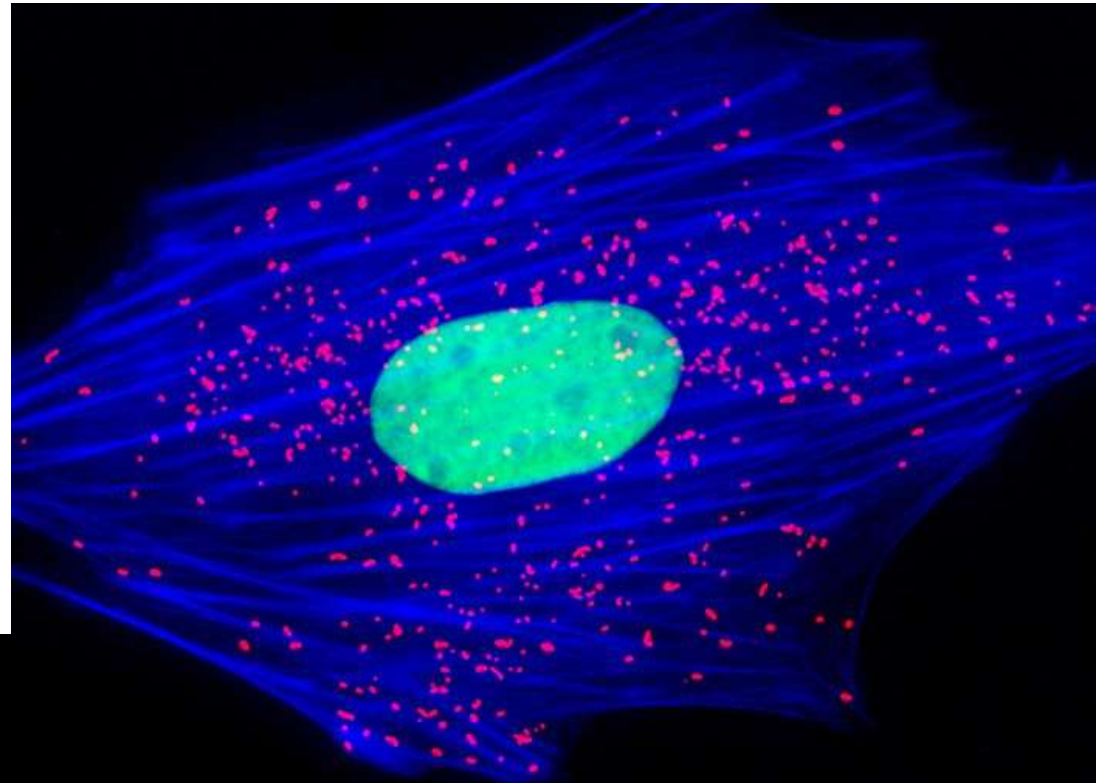
Προετοιμασία

1. Στο eclass του μαθήματος <https://eclass.upatras.gr/courses/MED800/>, δείτε την εικόνα στην αρχική σελίδα και απαντήστε:

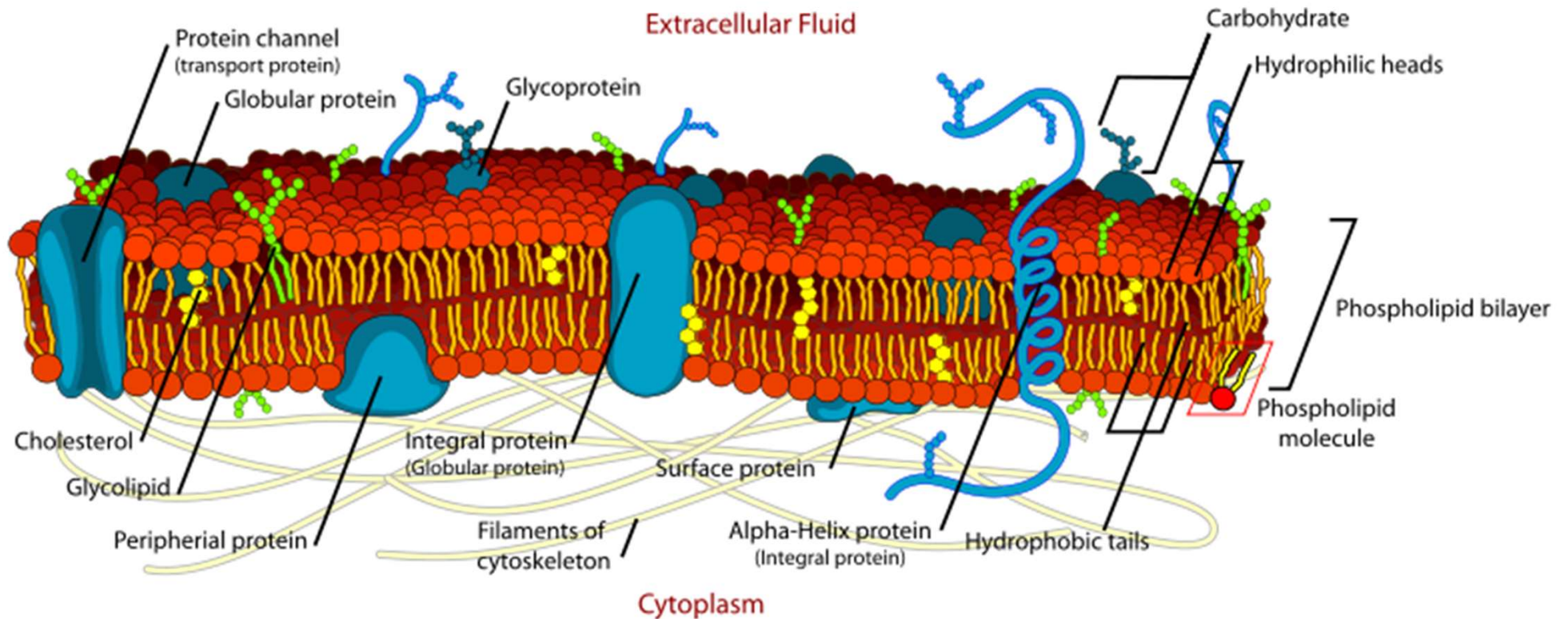
Τι δείχνει – ποιά κύτταρα και ποιές υποκυτταρικές δομές; Με τι μικροσκοπία απεικονίζονται; Τι είναι ετεροχρωματίνη, πυρηνίσκος, αντιγραφικές εστίες;

2. Στο eclass του μαθήματος, Σύνδεσμοι (αριστερά)
δείτε το animation Inner life of a cell, music version και (οι πιο φιλομαθείς) το full narrated version

Οι εσωτερικές δομές του κυττάρου είναι ιδιαίτερα δυναμικές!
(συμπεριλαμβανομένου του κυτταροσκελετού, πχ μικροσωληνίσκοι)

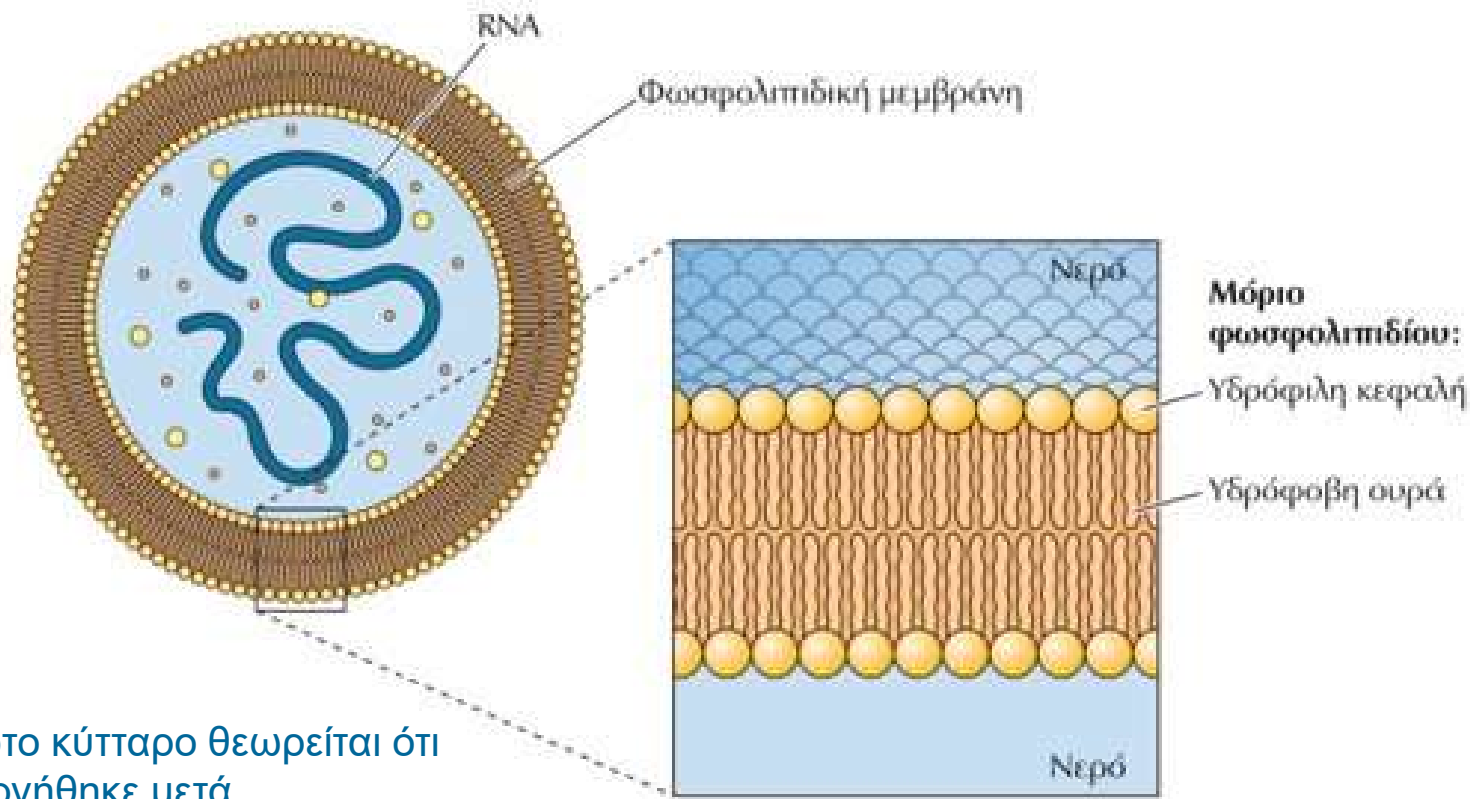


Όλα τα κύτταρα περιβάλλονται από κυτταρική μεμβράνη

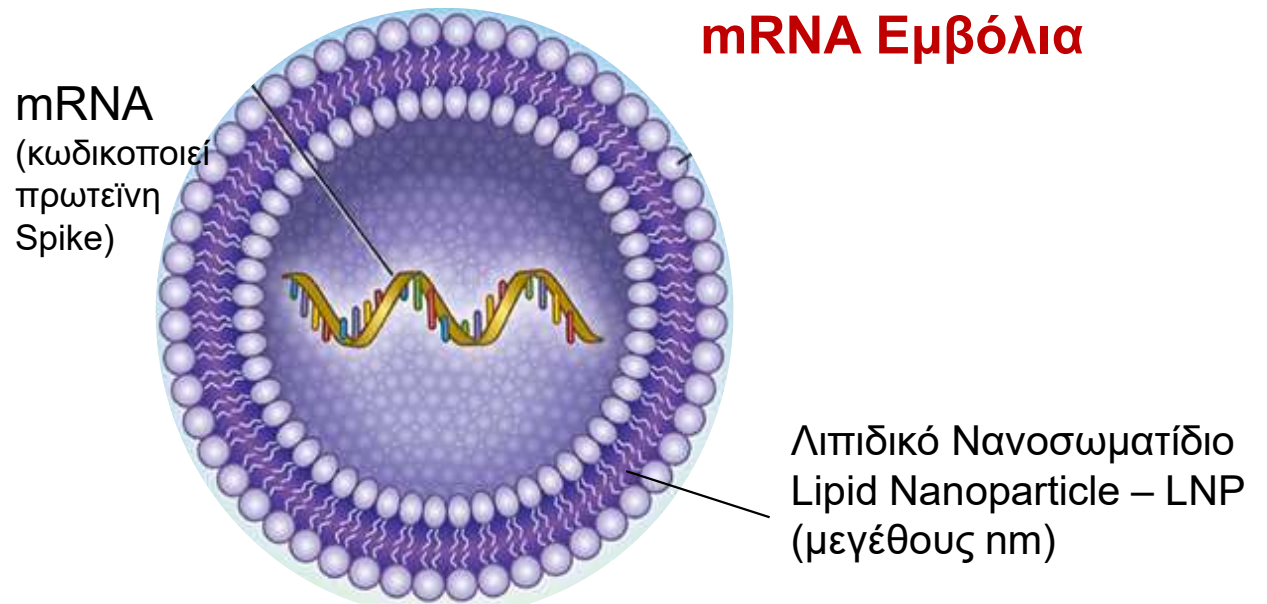


Διπλοστοιβάδα αποτελούμενη από φωσφολιπίδια. Κάθε μόριο φωσφολιπιδίου έχει δύο μεγάλες υδρόφοβες αλυσίδες συνδεδεμένες σε μια υδρόφιλη κεφαλή. Οι υδρόφοβες ουρές είναι κρυμμένες στο εσωτερικό της λιπιδικής διπλοστοιβάδας, ενώ οι υδρόφιλες κεφαλές βρίσκονται εκτεθειμένες στο νερό και στις δύο πλευρές της μεμβράνης. Η κυτταρική μεμβράνη περιέχει επίσης πρωτεΐνες και άλλα λιπίδια (πχ γλυκολιπίδια, χοληστερόλη – στα ζωικά κύτταρα)

Όλα τα κύτταρα έχουν γενετικό υλικό (DNA) και ριβοσώματα



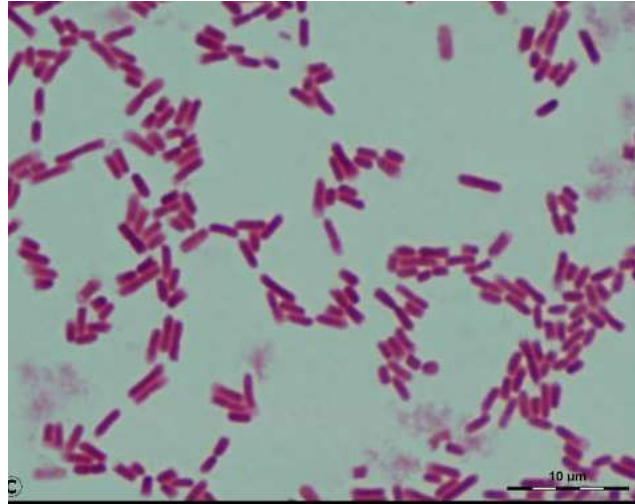
Το πρώτο κύτταρο θεωρείται ότι δημιουργήθηκε μετά από εγκλεισμό αυτοδιπλασιαζόμενου RNA και συνδεδεμένων με αυτό μορίων σε μια μεμβράνη από φωσφολιπίδια.



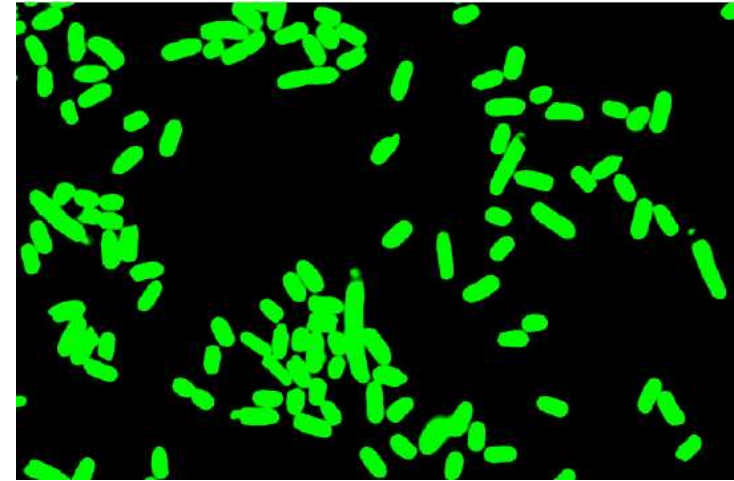
Προκαρυωτικό κύτταρο

Escherichia coli

Φωτονικό

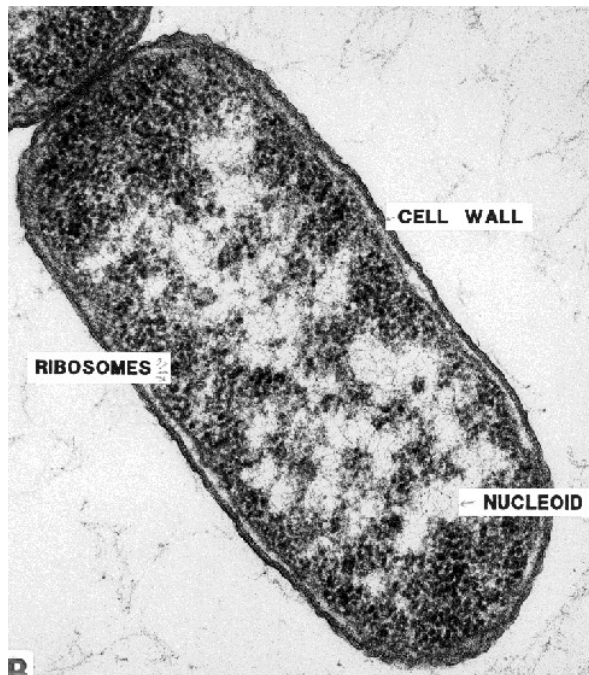


Φωτεινού πεδίου

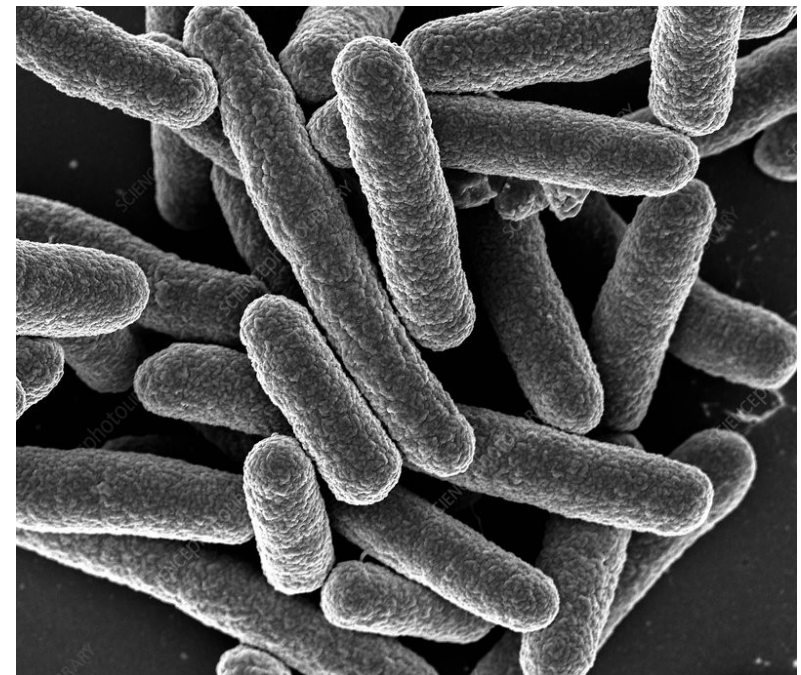


Φθορισμού

Ηλεκτρονικό

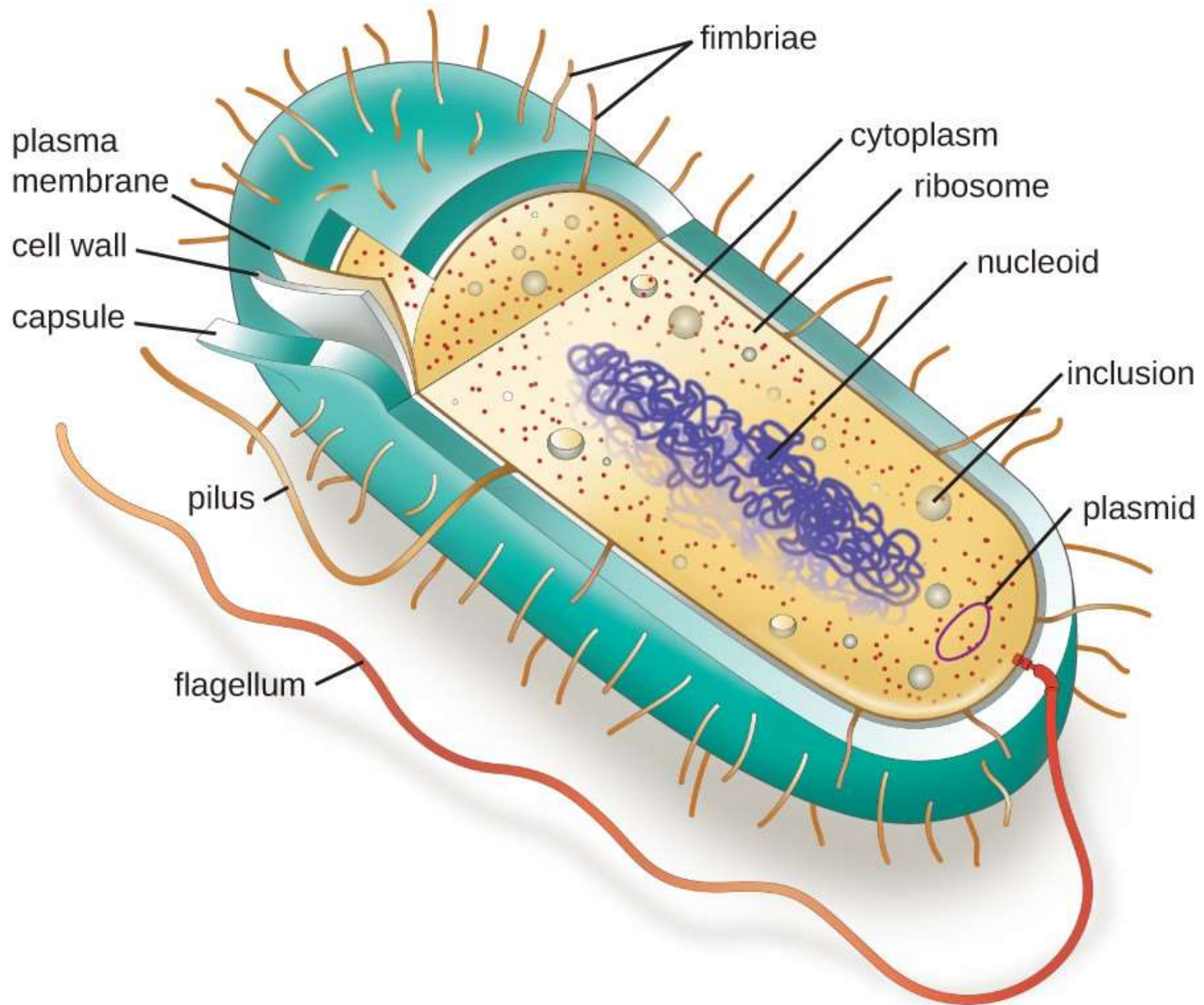


Διέλευσης



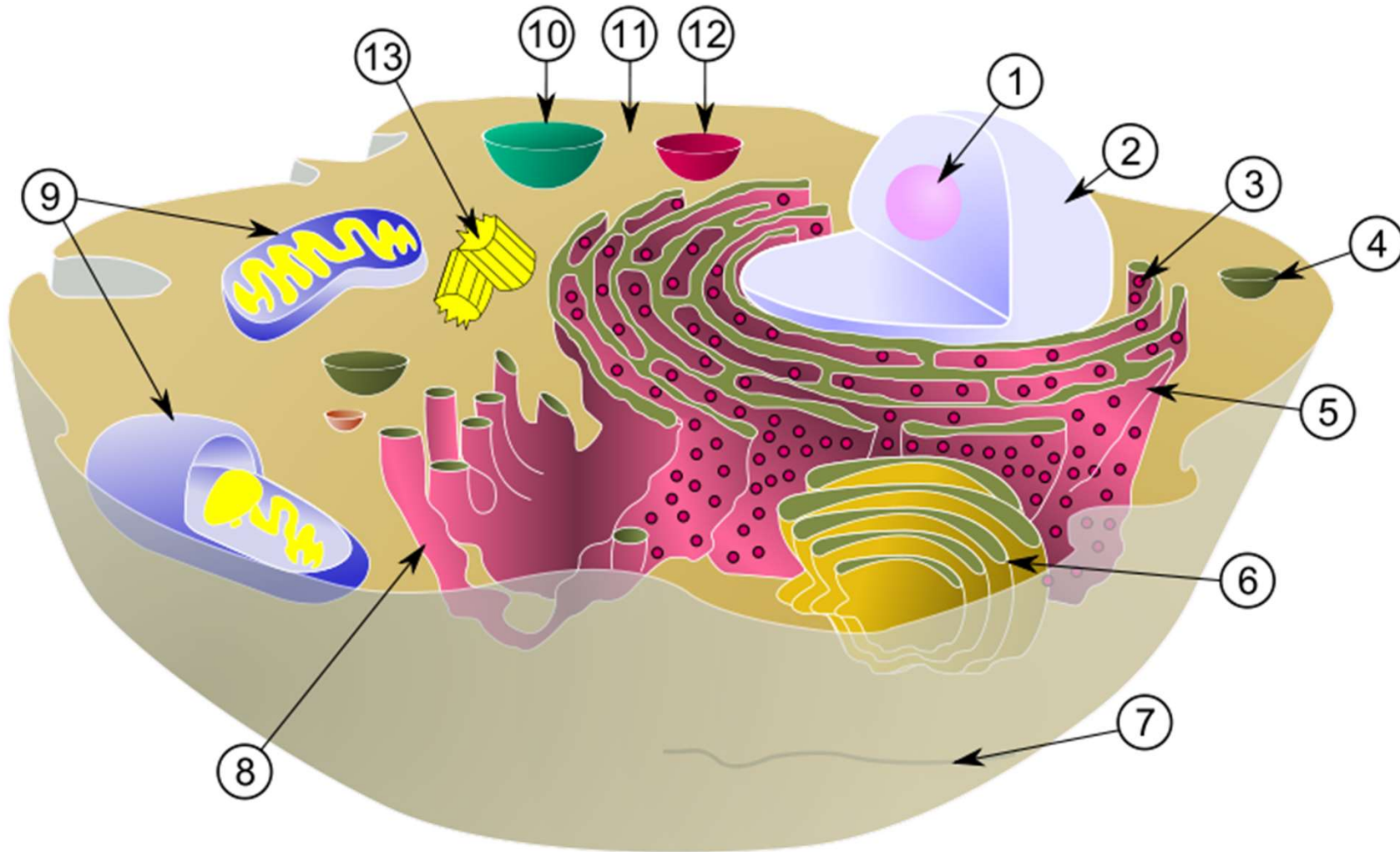
Σάρρωσης

Προκαρυωτικό κύτταρο



Ευκαρυωτικό (ζωικό) κύτταρο

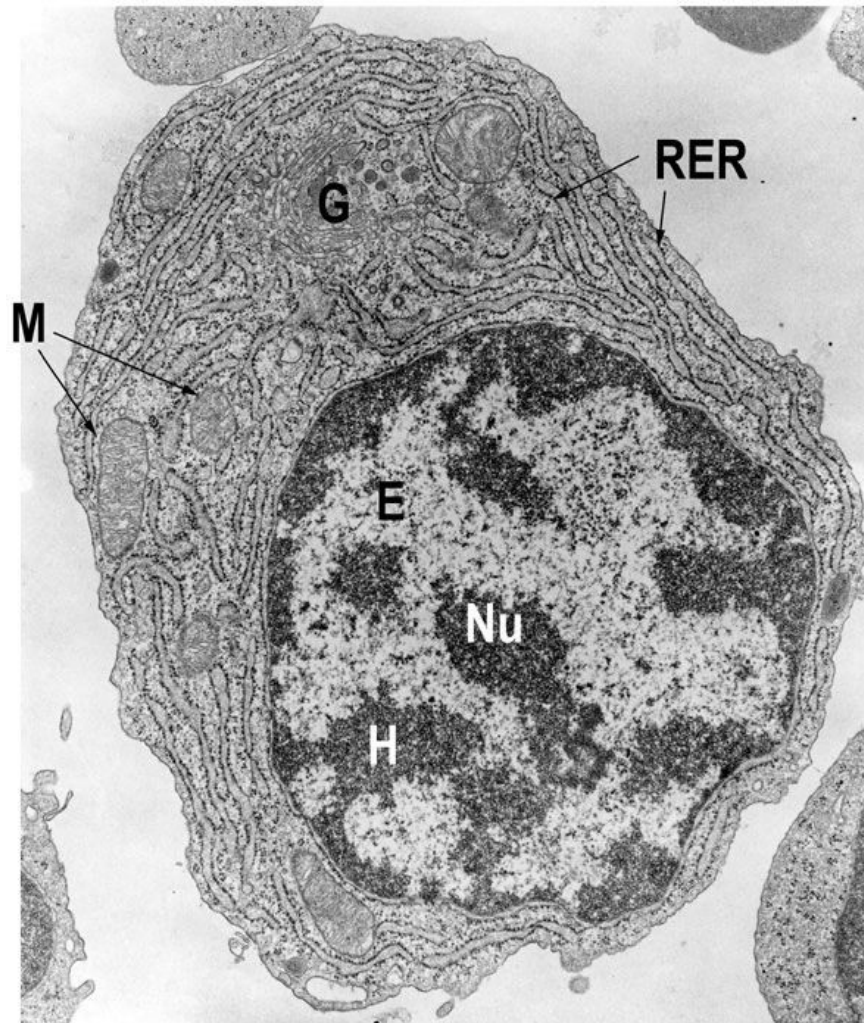
Εσωτερικές μεμβράνες, οργανίδια (= υποπεριοχές του κυττάρου με συγκεκριμένη δομή και λειτουργία, συνήθως περιβάλλονται από απλή ή διπλή μεμβράνη)



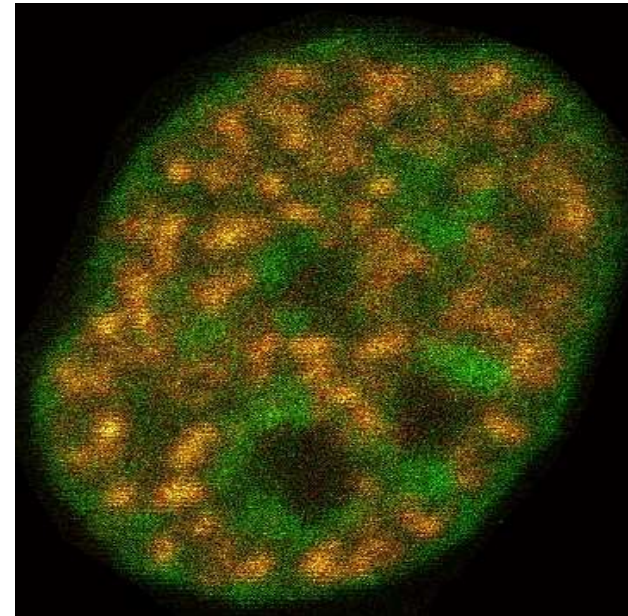
1. Πυρηνίσκος, 2. Πυρήνας, 3. Ριβόσωμα, 4. Κυστίδιο, 5. Αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, 6. Σύμπλεγμα Golgi, 7. Κυτταροσκελετός, 8. Λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, 9. Μιτοχόνδριο, 10. Λυσοσωμάτιο, 11. Κυτταροδιάλυμα, 12. Υπεροξυσωμάτιο, 13. Κεντροσωμάτιο

Πυρήνας (Nucleus)

Στον πυρήνα είναι αποθηκευμένες οι γενετικές πληροφορίες του κυττάρου
Αντιγραφή, μεταγραφή (pre-mRNA, tRNA, rRNA κα), ωρίμανση RNA



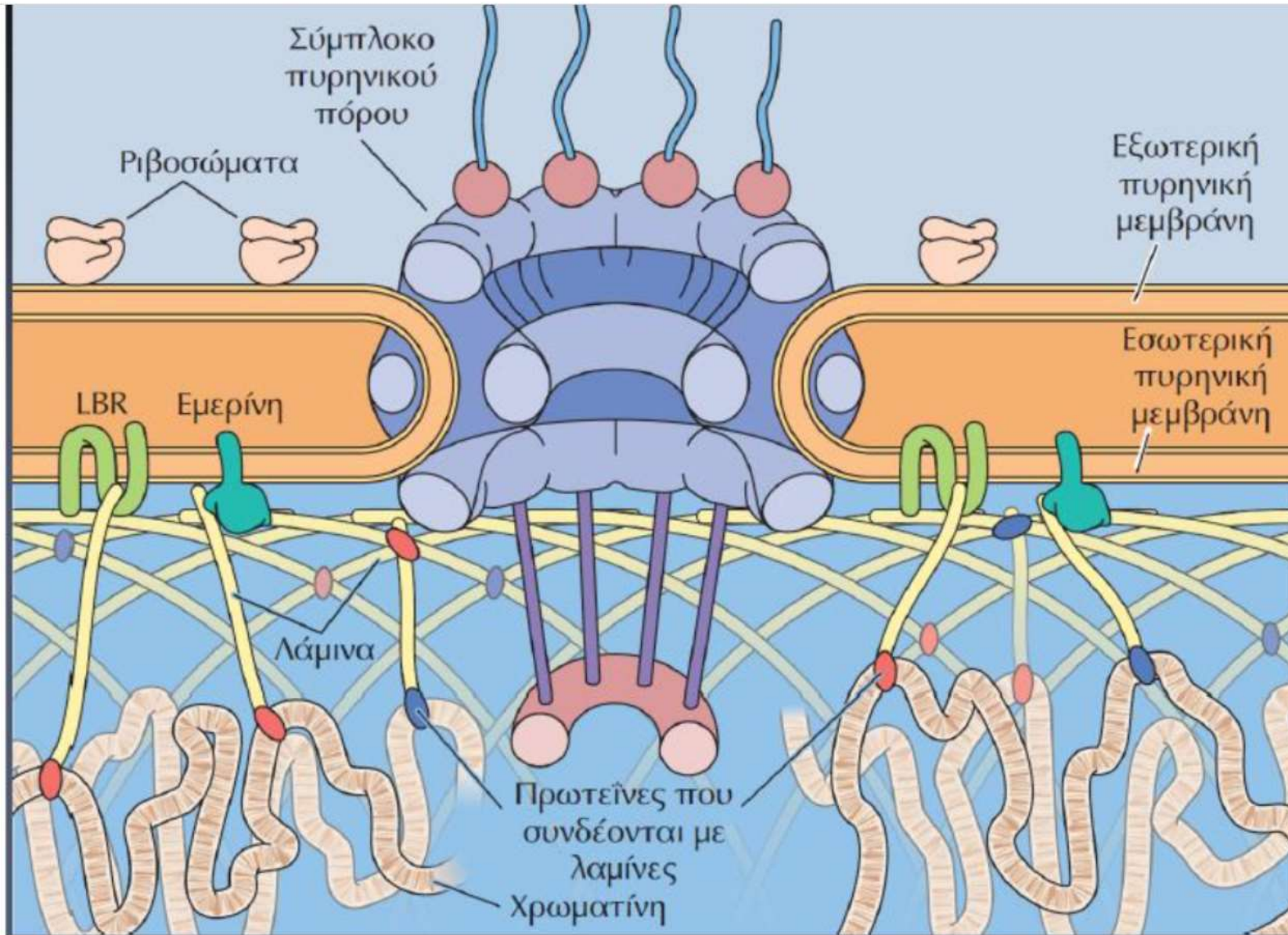
Nu-nucleus, E-euchromatin, H-heterochromatin, M-mitochondria, RER-rough endoplasmic reticulum, G-golgi complex



10 μm

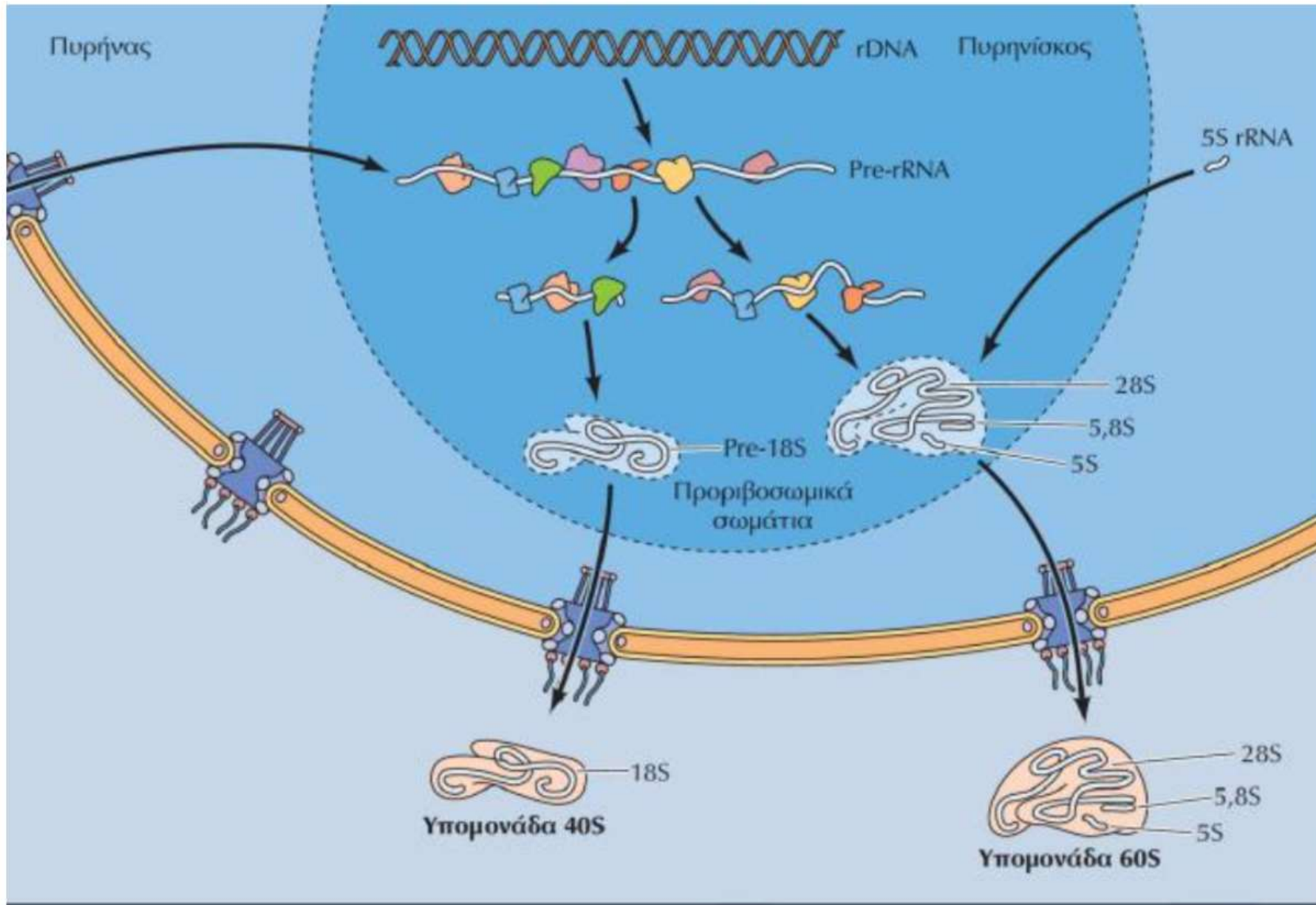
Διπλή μεμβράνη, πυρηνικοί πόροι
Πυρηνικός φάκελος (nuclear envelope)
Πυρηνική λάμινα (nuclear lamina)
Πυρηνόπλασμα (nucleoplasm)
Ευχρωματίνη/ετεροχρωματίνη
Εργοστάσια αντιγραφής
Πυρηνίσκοι (= εργοστάσια παραγωγής ριβοσωμάτων)

Πυρηνικός φάκελος = Πυρηνική μεμβράνη, πυρηνικοί πόροι, πυρηνική λάμινα



Πυρηνίσκος (Nucleolus)

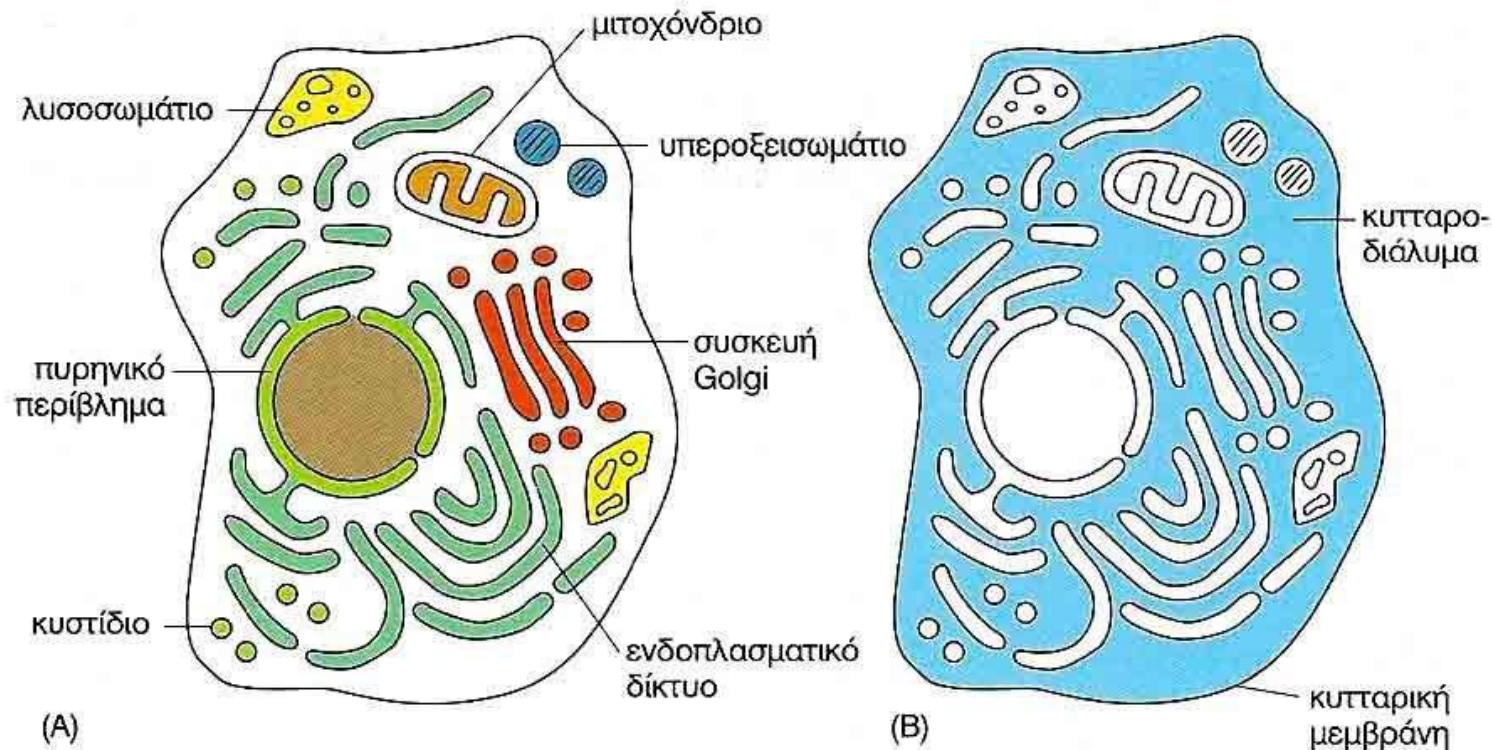
Εργοστάσιο παραγωγής ριβοσωμάτων: τα γονίδια για τα ριβοσωμικά RNA (εδράζονται στα 5 ακροκεντρικά χρωμοσώματα στον άνθρωπο) μεταγράφονται, τα πρόδρομα rRNA μόρια ωριμάζουν και ενώνονται με τις ριβοσωμικές πρωτεΐνες που εισέρχονται από το κυτταρόπλασμα. Οι ριβοσωμικές υπομονάδες (40S και 60S) εξέρχονται στο κυτταρόπλασμα μέσω των πυρηνικών πόρων.



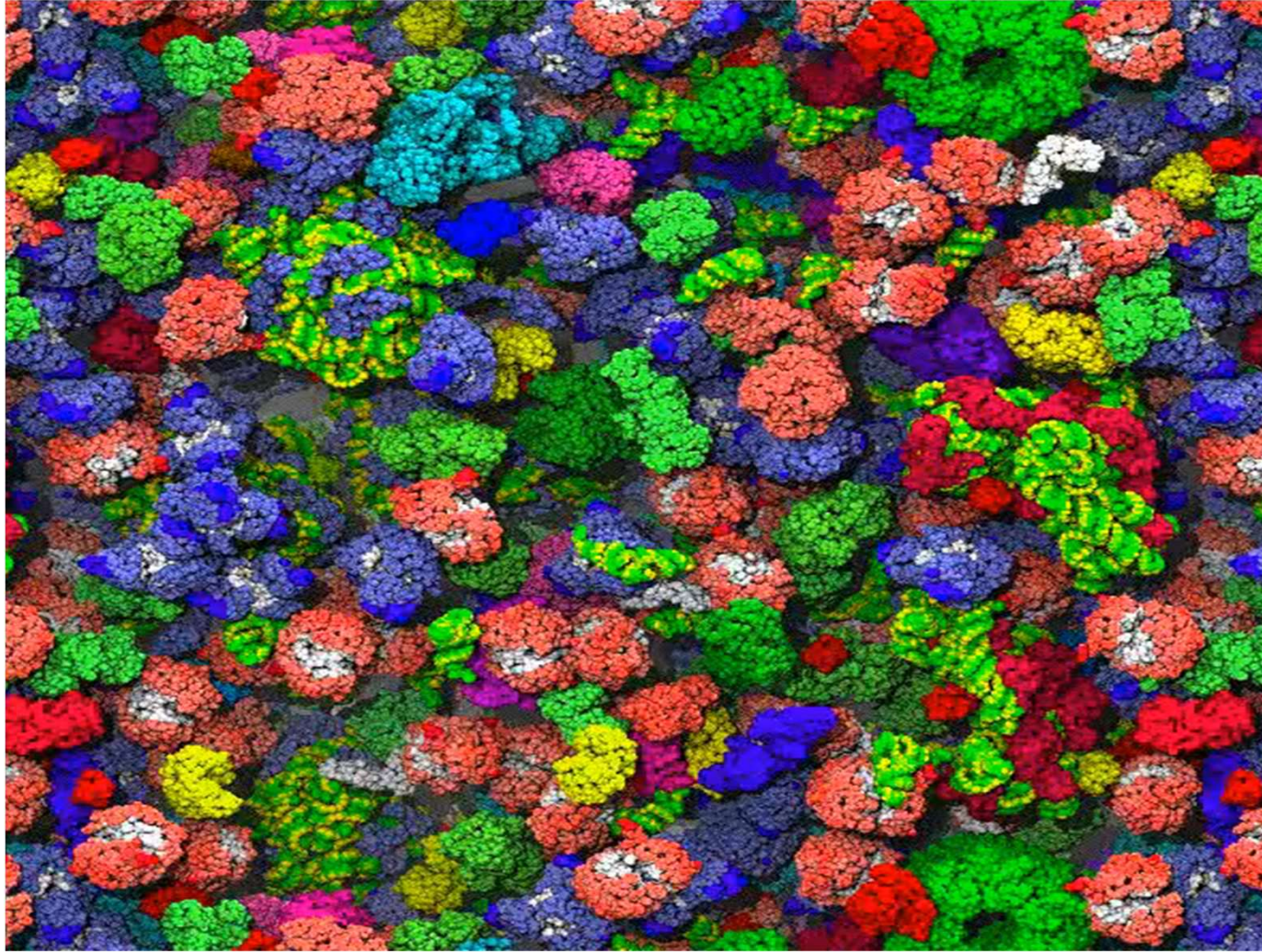
Κυτταρόπλασμα: το περιεχόμενο του κυττάρου εκτός του πυρήνα, περιλαμβάνει τα οργανίδια

Οργανίδια: δομές του κυττάρου με συγκεκριμένη λειτουργία, κατά κανόνα περιβάλλονται από απλή ή διπλή μεμβράνη, δυναμικές όχι στατικές δομές

Κυτταροδιάλυμα: το περιεχόμενο του κυττάρου που παραμένει εάν αφαιρεθούν πυρήνας και οργανίδια



Κυτταροδιάλυμα cytosol



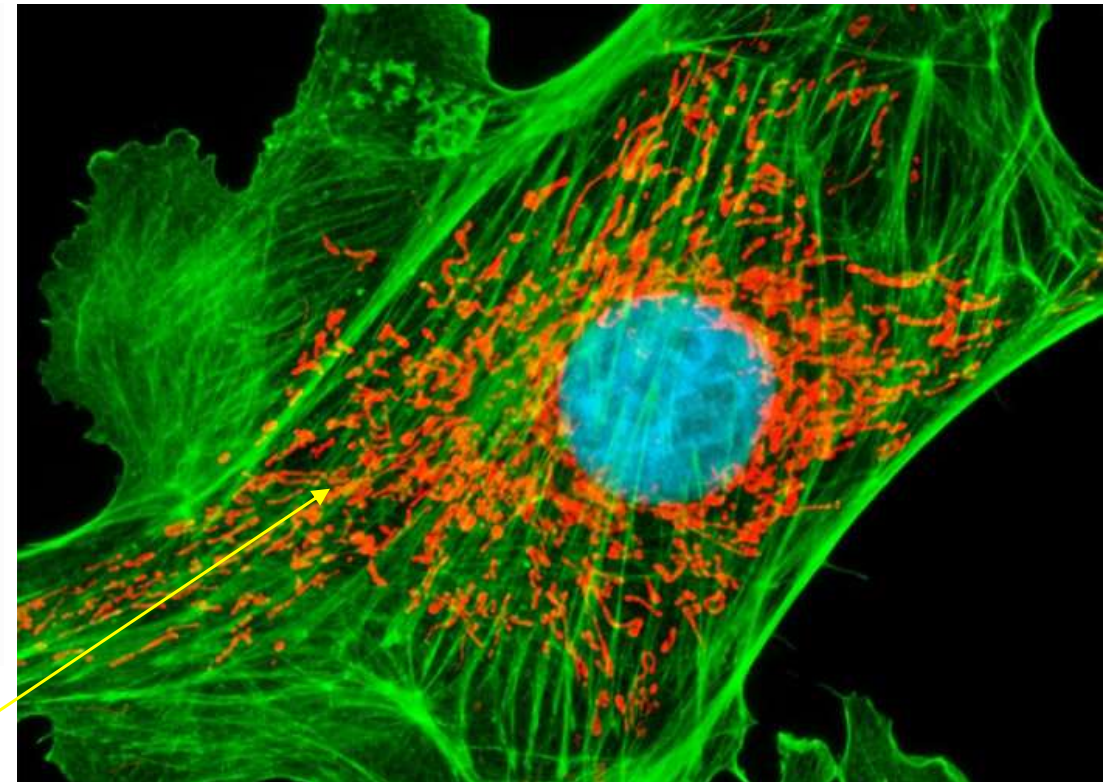
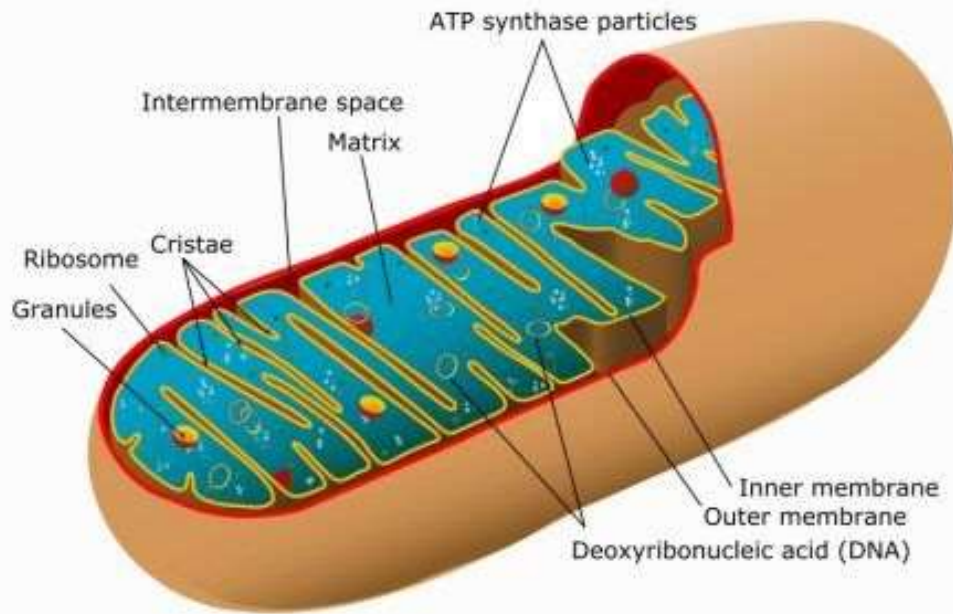
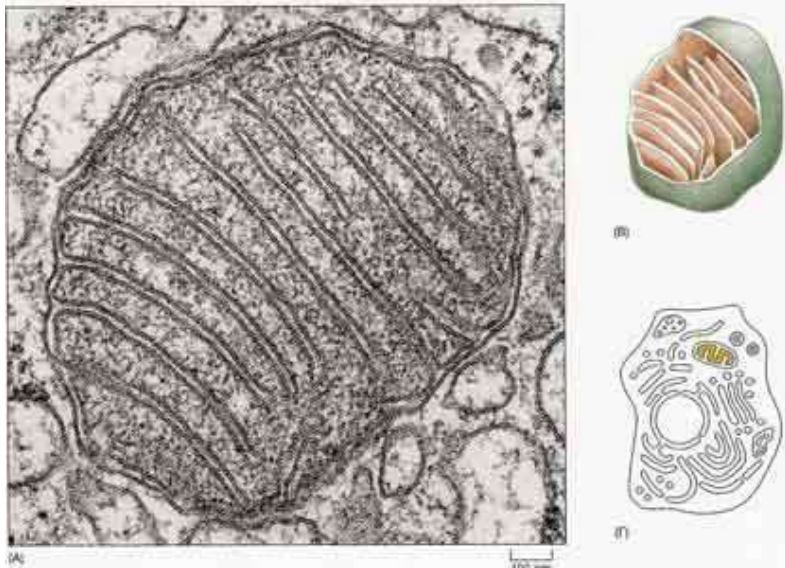
Μιτοχόνδρια

Παραγωγή ενέργειας, κυτταρική αναπνοή

Περιβάλλονται από διπλή μεμβράνη, η εσωτερική σχηματίζει πτυχώσεις - cristae, όπου γίνεται η οξειδωτική φωσφορυλίωση

έχουν δικό τους γενετικό υλικό (mtDNA, 13 πρωτεΐνες) και δικά τους ριβοσώματα, ελαφρά τροποποιημένο γενετικό κώδικα

στο εσωτερικό των πτυχώσεων (στρώμα) λαμβάνουν χώρα μεταβολικές αντιδράσεις (πχ κύκλος του Krebs), μεταγραφή, μετάφραση.

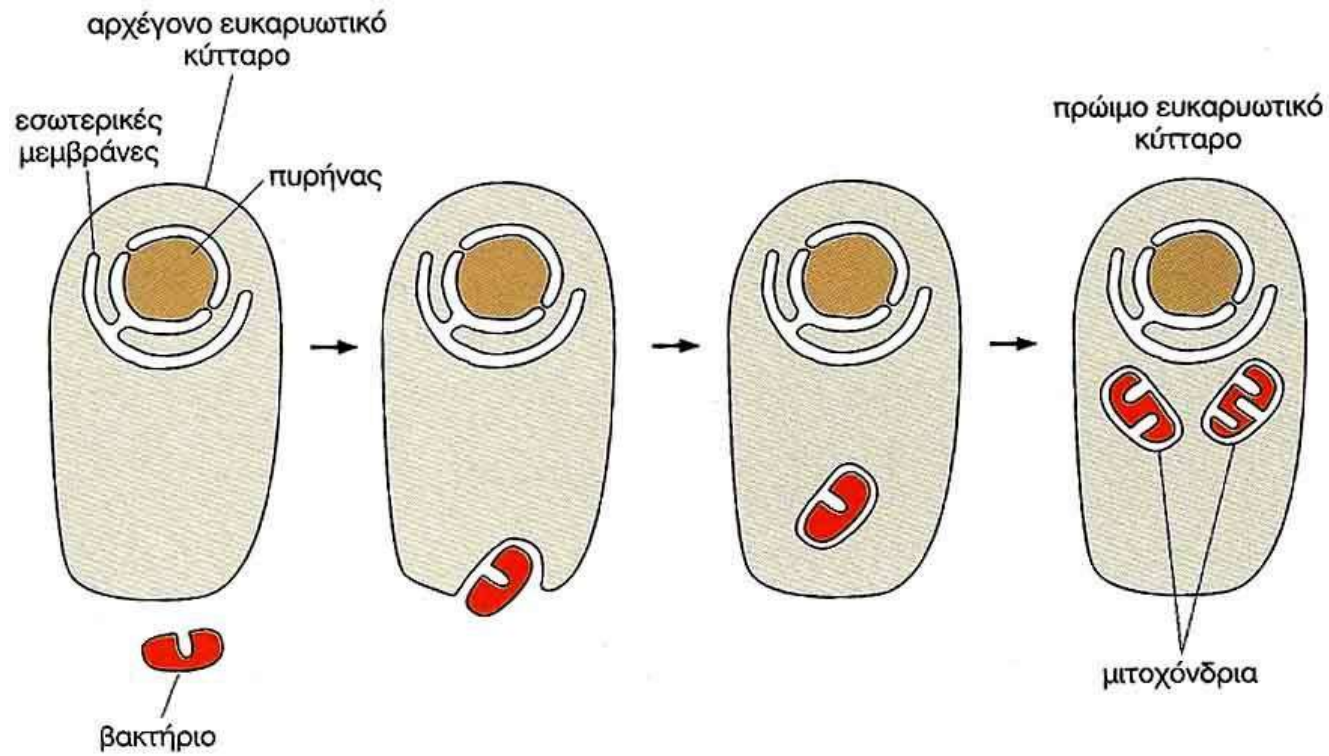


Μιτοχόνδρια

Μιτοχόνδρια

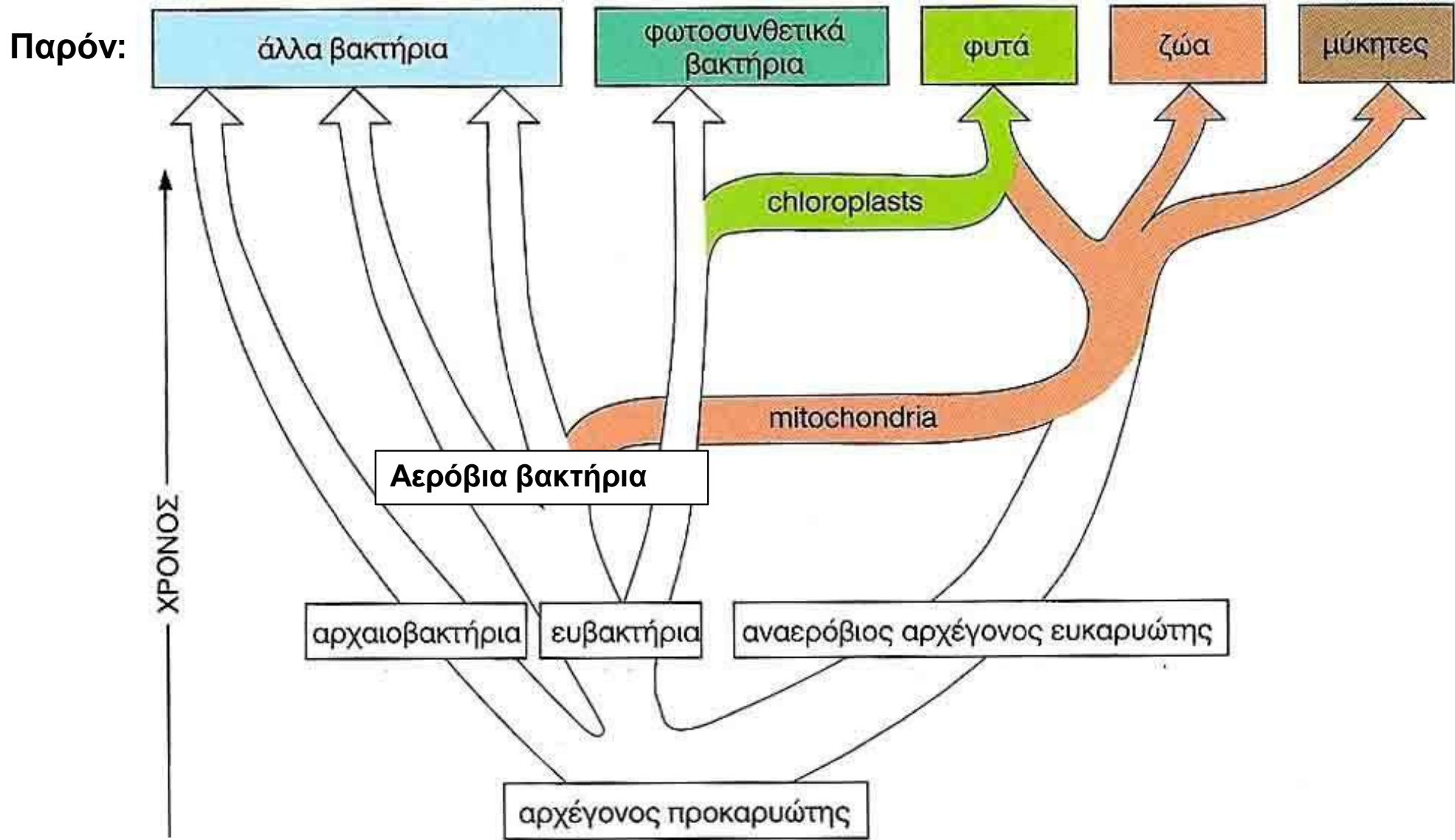
Θεωρία Προέλευση

Από βακτήρια που εγκολπώθηκαν από έναν πρόδρομο ευκαρυώτη



Αντίστοιχη προέλευση προτείνεται και για τους χλωροπλάστες

Εξελικτικό Δέντρο

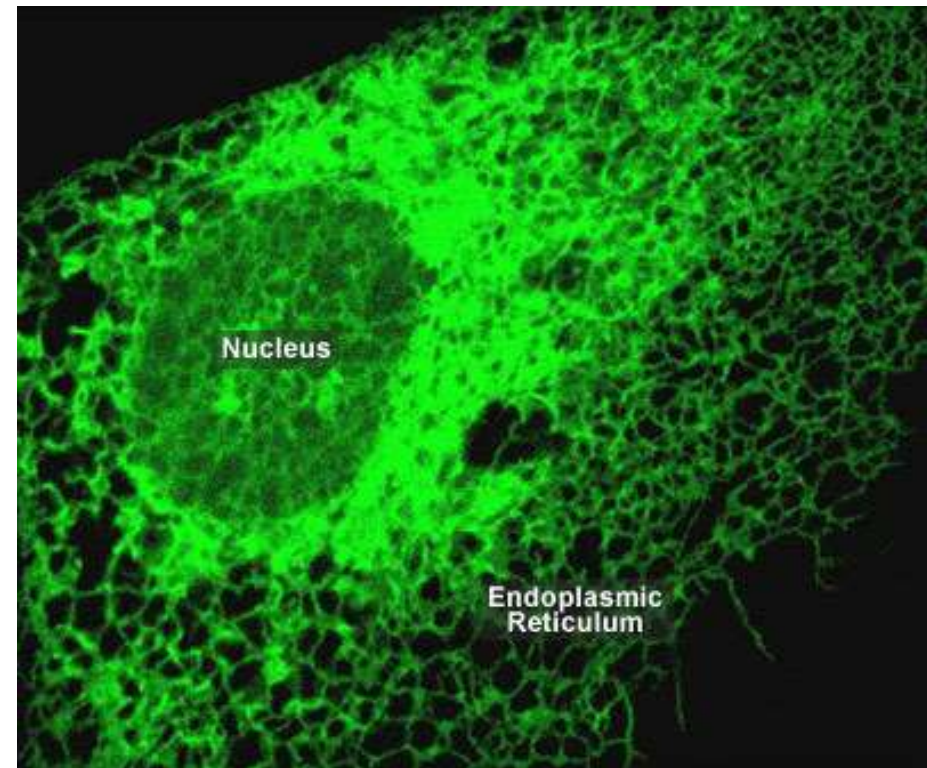
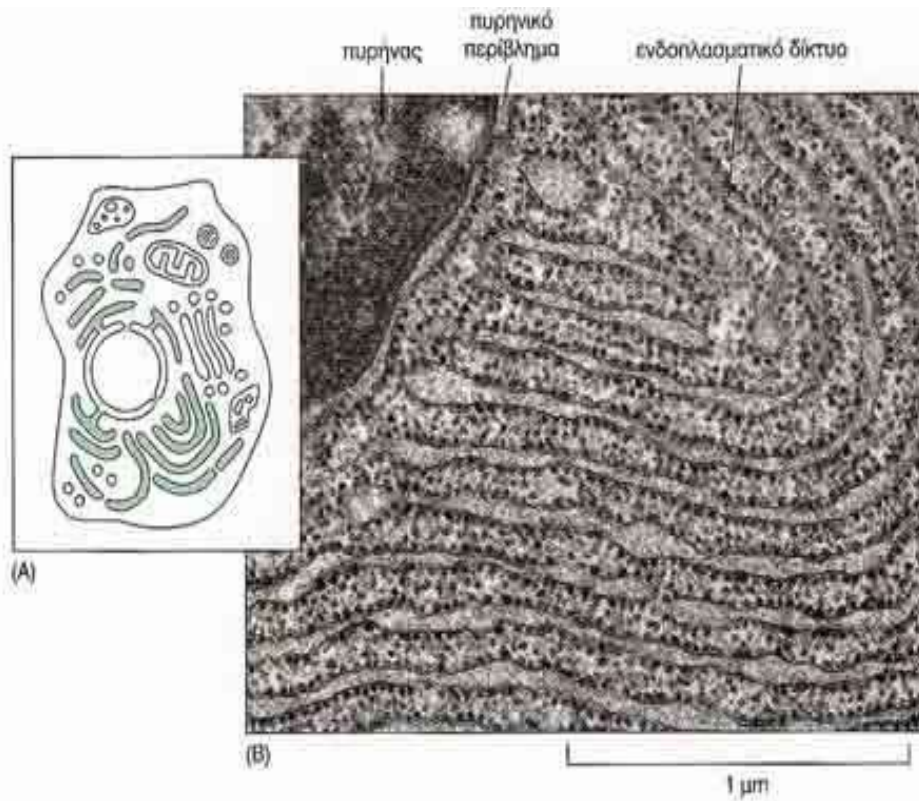


Τα ευκαρυωτικά κύτταρα αρχικά ήταν αναερόβια που απέκτησαν μιτοχόνδρια (πριν 1,5 δισ. χρόνια) και αργότερα, χλωροπλάστες

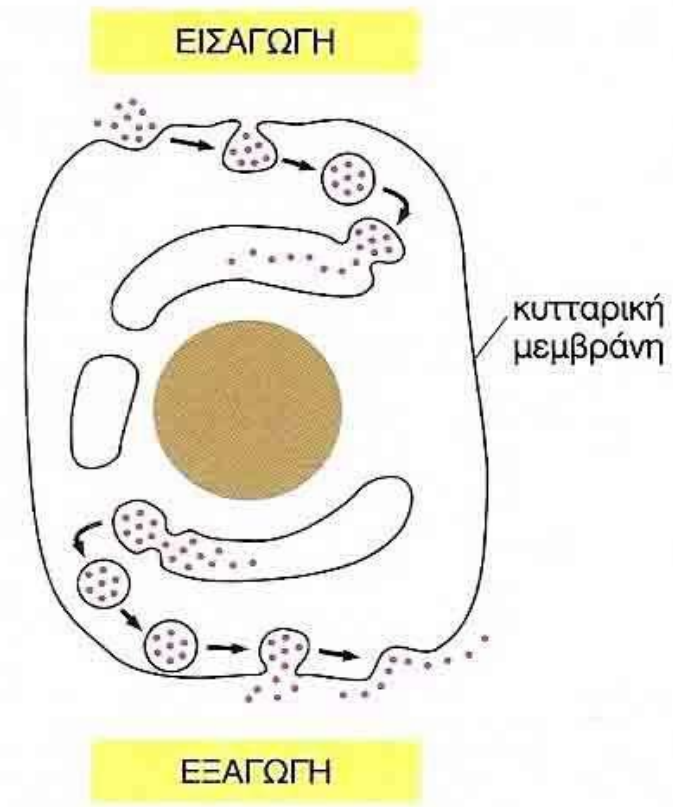
Ενδοπλασματικό Δίκτυο (Endoplasmic Reticulum, ER)

Αδρό (rough): φέρει προσδεμένα ριβοσώματα – πρωτεϊνοσύνθεση μεμβρανικών και εκκρινόμενων πρωτεϊνών

Λείο (smooth): σύνθεση λιπιδίων, στεροειδών, μεταβολισμός φαρμάκων



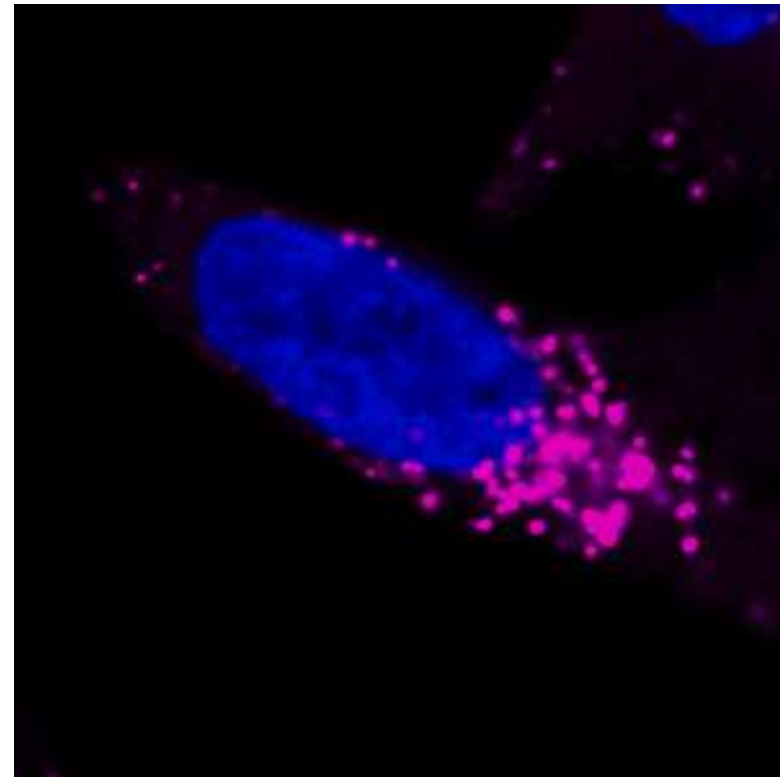
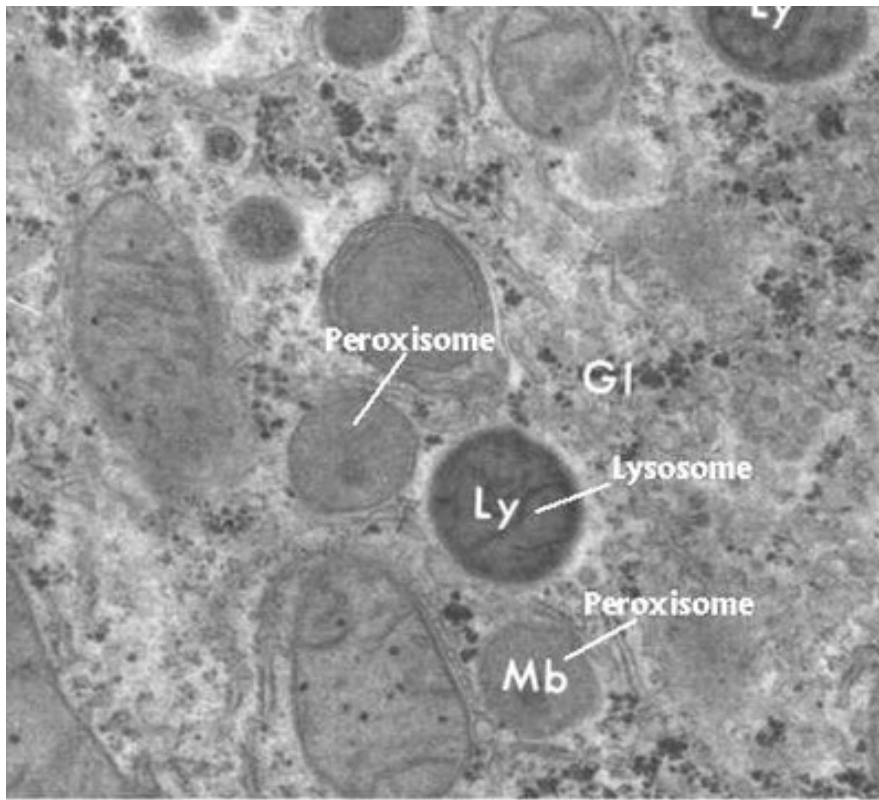
Οι ενδοκυττάρειες μεμβράνες δημιουργούν ένα δίκτυο που φέρνει σε ελεγχόμενη επικοινωνία το εξωκυττάριο περιβάλλον με τις κυττάρικες δομές μέχρι τον πυρήνα



Λυσοσωμάτιο (Lysosome)

Απλή μεμβράνη

Κυτταρική πέψη: υδρολύουν βιομόρια που προέρχονται τόσο από το εξωτερικό όσο και από το εσωτερικό του κυττάρου



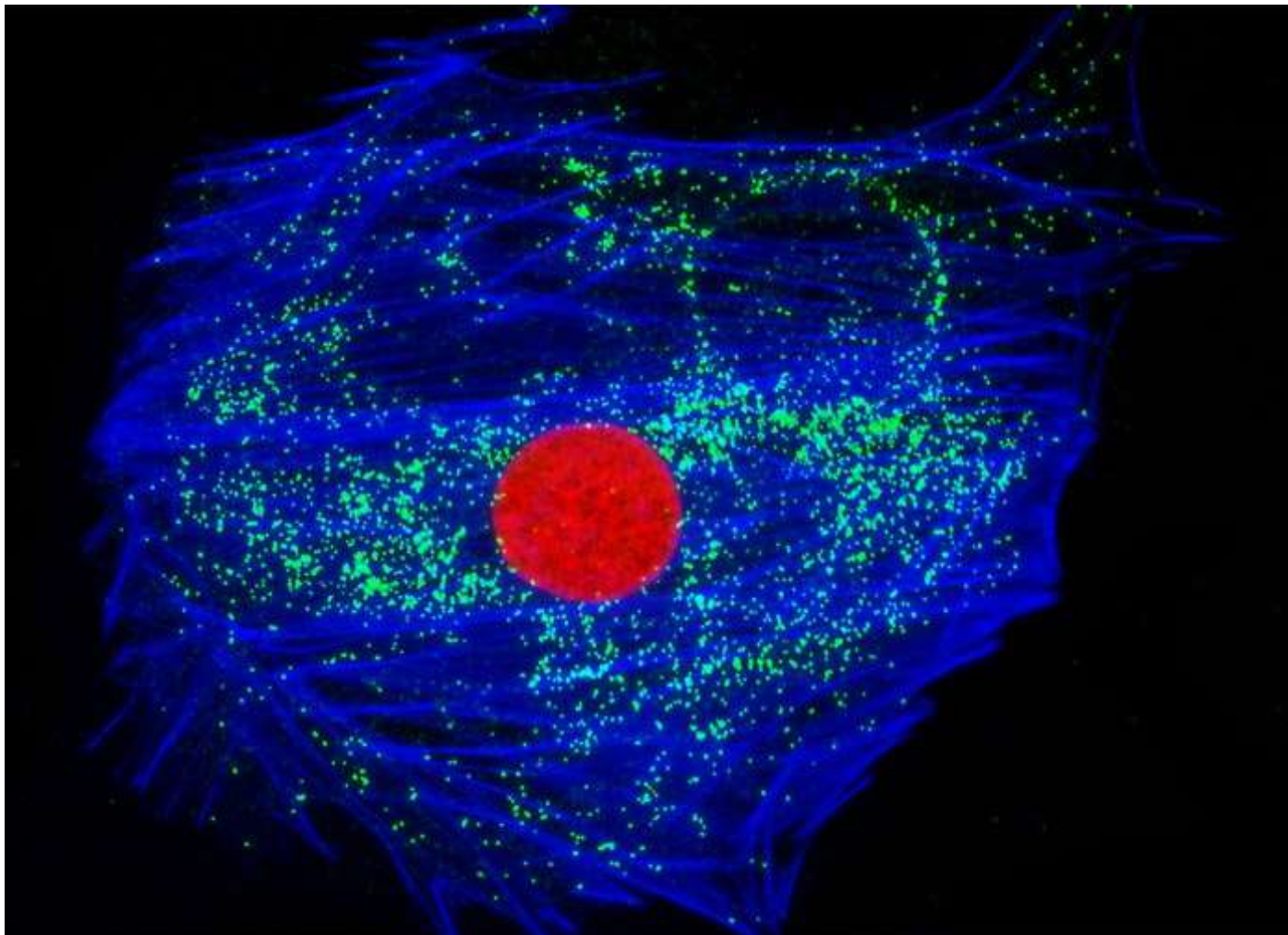
Υπεροξεισωμάτιο (peroxisome)

Μικρά οργανίδια (0,3-1,5μm), απλή μεμβράνη

Φέρουν ένζυμα που καταλύουν

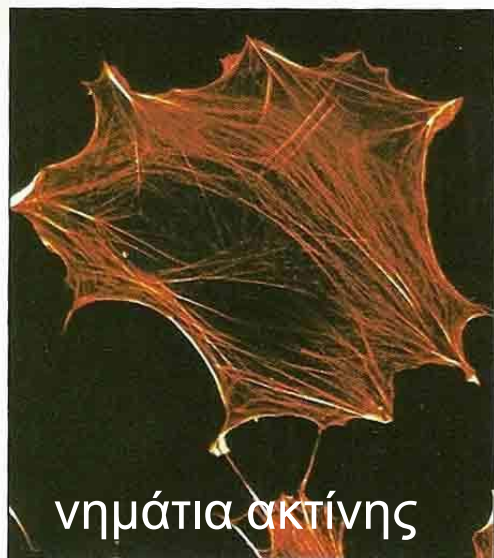
τη διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) - ένζυμο καταλάση. Σημαντικό για την προστασία του κυττάρου από οξειδωτικό στρες

άλλες βιοσυνθετικές και οξειδωτικές αντιδράσεις, κυρίως λιπιδίων



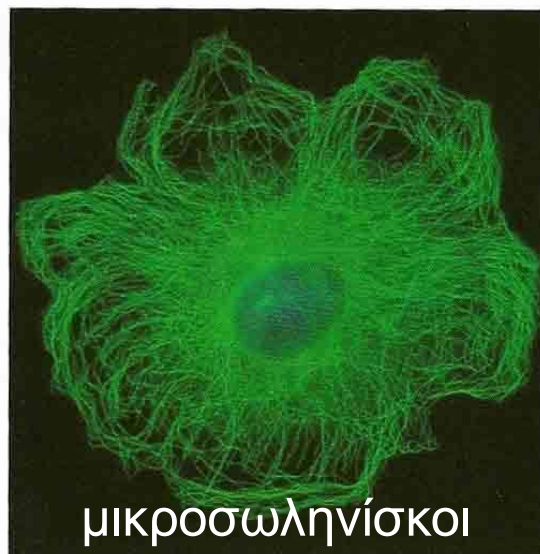
Κυτταροσκελετός

Ινίδια που συμβάλλουν στον καθορισμό του σχήματος του κυττάρου, στη μετακίνηση του κυττάρου, στη μεταφορά ουσιών και κυστιδίων μέσα στο κύτταρο και στην κυτταρική διαίρεση



(Α)

50 μm

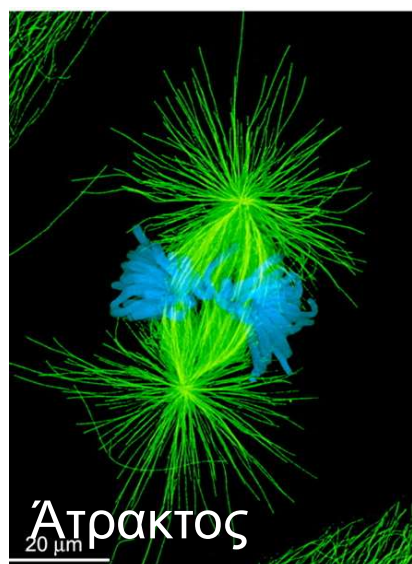


(Β)



(Γ)

Μεσόφαση
(interphase)



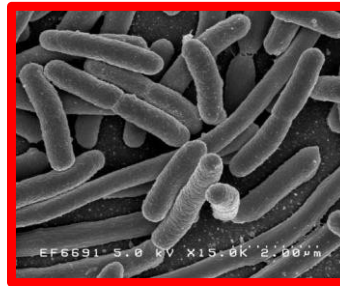
Κυτταρική διαίρεση

Πρότυποι οργανισμοί

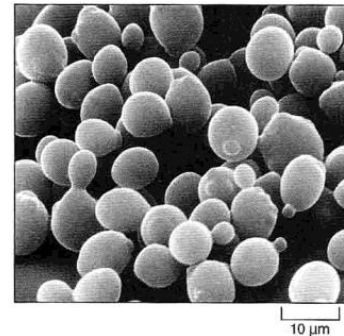
Πλεονεκτήματα:

- Φθηνή, εύκολη και γρήγορη καλλιέργεια σε ελεγχόμενες/απλές εργαστηριακές συνθήκες
- Βραχύχρονη αναπαραγωγική διαδικασία
- Λιγότερο πολύπλοκο γονιδίωμα
- Καλή γενετική ανάλυση
- Απλούστερη δομική οργάνωση & λειτουργία
- Καθόλου (ή λιγότερα) ηθικά προβλήματα στους χειρισμούς

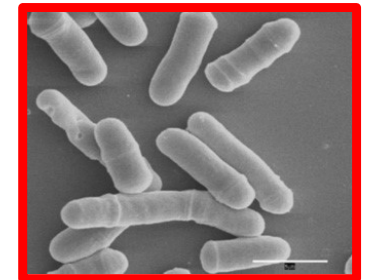
Το βακτήριο *Escherichia coli*



Ο μύκητας *Saccharomyces cerevisiae*



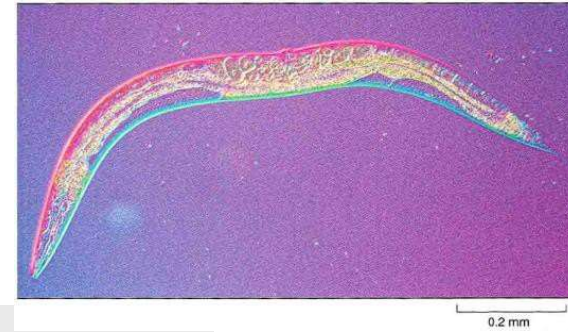
Schizosaccharomyces pombe



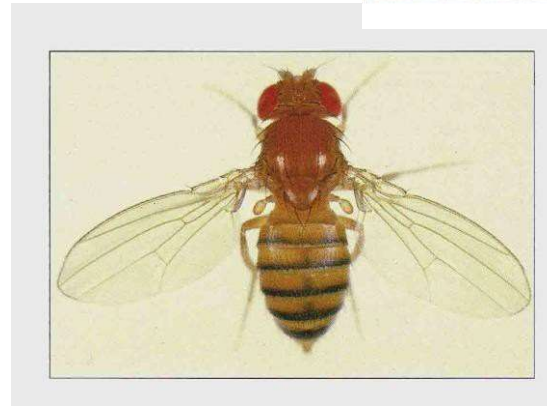
Το φυτό *Arabidopsis thaliana*



Ο νηματώδης σκώληκας *Caenorhabditis elegans*



Το έντομο *Drosophila melanogaster*



Το ποντίκι *Mus musculus*

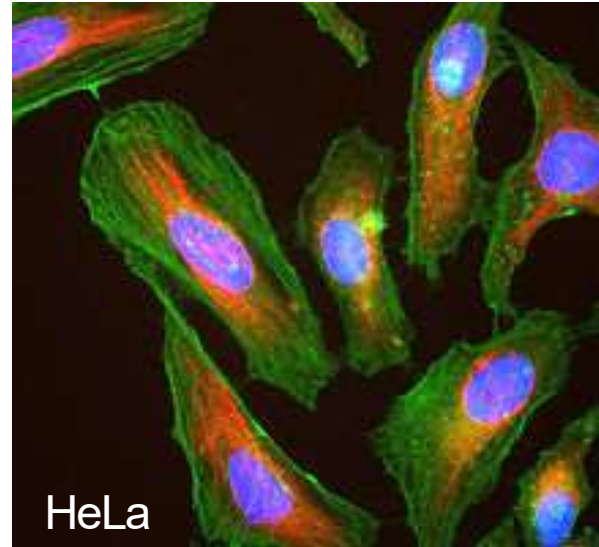
- Οι πρότυποι οργανισμοί (model organisms) είναι τα ερευνητικά μας εργαλεία για να κατανοήσουμε τις βασικές λειτουργίες της ζωής.
- Είναι καλά πειραματικά μοντέλα για τον εντοπισμό γονιδίων που σχετίζονται με ασθένειες και για δοκιμασίες θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Ανθρώπινα κύτταρα σε καλλιέργεια

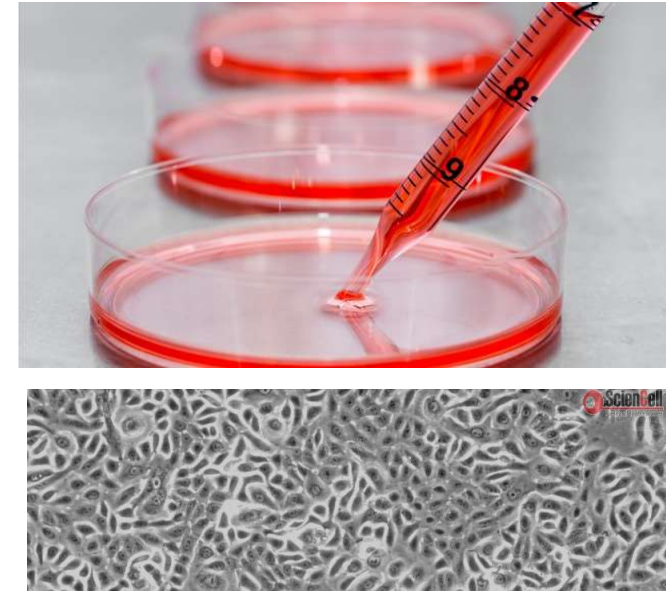
Φυσιολογικά κύτταρα



Καρκινικά κύτταρα



Κυτταροκαλλιέργεια



Ανθρώπινοι πληθυσμοί - νοσήματα



Σύγκριση αλληλουχιών γονιδίων/πρωτεϊνών από διαφορετικούς οργανισμούς

Η ταυτοποίηση εκτεταμένων ομοιοτήτων αποκαλύπτει τη συγγένεια & την κοινή καταγωγή της ζωής

Ομόλογες πρωτεΐνες/γονίδια : σημαντική δομική και λειτουργική ομοιότητα λόγω **κοινής εξελικτικής προέλευσης**.

Το πόσο όμοιες/α είναι δείχνει: πρόσφατη εξελικτική απόκλιση ή/και αλληλουχία απαραίτητη για την επιβίωση

Ομόλογες πρωτεΐνες/γονίδια

Ορθόλογες: με σημαντική δομική και λειτουργική ομοιότητα **σε διαφορετικά είδη** – επιτελούν την **ίδια λειτουργία** σε διαφορετικά είδη (πχ η β-σφαιρίνη του ανθρώπου και του ποντικού)

Παράλογες: με σημαντική δομική και λειτουργική ομοιότητα λόγω διπλασιασμού ενός γονιδίου σε ένα είδος – επιτελούν **παρόμοια λειτουργία**

(πχ η α και η β-σφαιρίνη του ανθρώπου= διαφορετικά γονίδια, παρόμοια δομή και λειτουργία, κοινή εξελικτική προέλευση)

Σύγκριση μεταξύ πρωτεϊνών ανθρώπου και δυο ειδών σακχαρομύκητα που εμπλέκονται στον κυτταρικό κύκλο

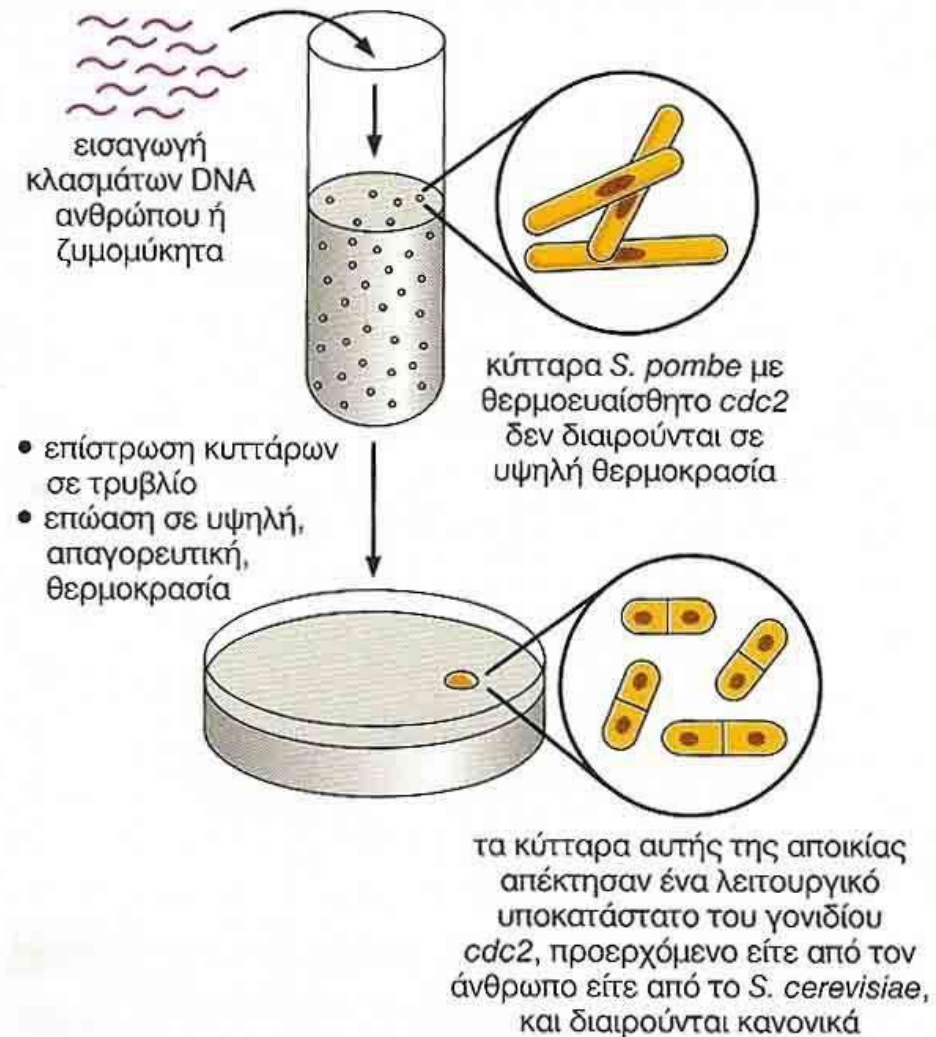
άνθρωπος	FGLARAFGIPIRVYTHEVVTLWYRSPEVLLGS
<i>S. pombe</i>	FGLARSGVPLRNYTHEIVTLWYRAPEVLLGS
<i>S. cerevisiae</i>	FGLARAFGVPLRAYTHEIVTLWYRAPEVLLGG
άνθρωπος	ARYSTPVDIWSIGTIFAELATKLP LFHGDSEI
<i>S. pombe</i>	RHYSTGVDIWSVGCIFAENIRRSPLFP GDSEI
<i>S. cerevisiae</i>	KQYSTGVDTWSIGCIFAHCNRLPIFSGDSEI
άνθρωπος	DQLFRIPRALGTPNNEVWP EVESLQDYKNTFP
<i>S. pombe</i>	DEIFKIPQVLGTPNEEVWPGVTLLQDYKSTFP
<i>S. cerevisiae</i>	DQIFKIPRVLGTPNEAIWPDIVYLPDFKPSFP



Paul Nurse
Nobel Ιατρικής 2001

Πείραμα διερεύνησης της λειτουργικής συμπληρωματικότητας ανάμεσα σε πρωτεΐνες ανθρώπου και δύο ειδών σακχαρομύκητα, που εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (*cdc2*).

Συμπέρασμα: Οι πρωτεΐνες *cdc2* από τους σακχαρομύκητες μέχρι τον άνθρωπο έχουν διατηρήσει δομική αλλά και λειτουργική ομοιότητα, άρα θεωρούνται ορθόλογες



Θερμοευαίσθητα μεταλλαγμένα στελέχη *S. pombe* με βλάβη σ' ένα γονίδιο του κυτταρικού κύκλου διασώζονται από το ισοδύναμο γονίδιο του *S. cerevisiae* ή του ανθρώπου.