

# **Βιολογία I**

Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας

## **Από το DNA στις Πρωτεΐνες**

**Γιάννης Δρόσος**

Επίκουρος Καθηγητής

Εργαστήριο Βιολογίας

Τμήμα Ιατρικής

Πανεπιστήμιο Πατρών

[idrosov@upatras.gr](mailto:idrosov@upatras.gr)

# Το κεντρικό δόγμα της βιολογίας περιγράφει την ροή της πληροφορίας από το DNA στις πρωτεΐνες



NATURE VOL. 227 AUGUST 8 1970

561

## Central Dogma of Molecular Biology

by  
FRANCIS CRICK  
MRC Laboratory of Molecular Biology,  
Hills Road,  
Cambridge CB2 2QH

The central dogma of molecular biology deals with the detailed residue-by-residue transfer of sequential information. It states that such information cannot be transferred from protein to either protein or nucleic acid.

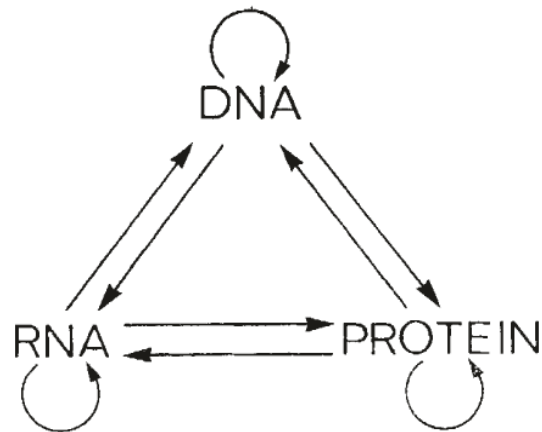


Fig. 1. The arrows show all the possible simple transfers between the three families of polymers. They represent the directional flow of detailed sequence information.

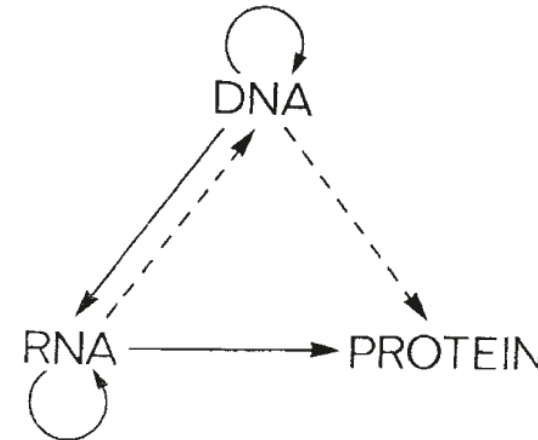


Fig. 2. The arrows show the situation as it seemed in 1958. Solid arrows represent probable transfers, dotted arrows possible transfers. The absent arrows (compare Fig. 1) represent the impossible transfers postulated by the central dogma. They are the three possible arrows starting from protein.

# Το κεντρικό δόγμα της βιολογίας περιγράφει την ροή της πληροφορίας από το DNA στις πρωτεΐνες



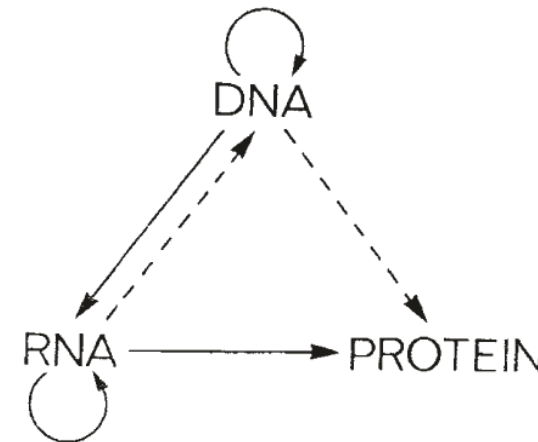
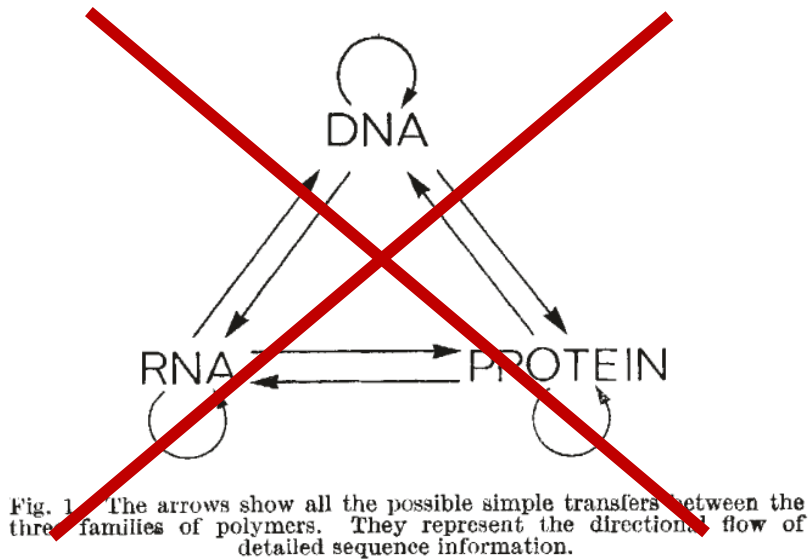
NATURE VOL. 227 AUGUST 8 1970

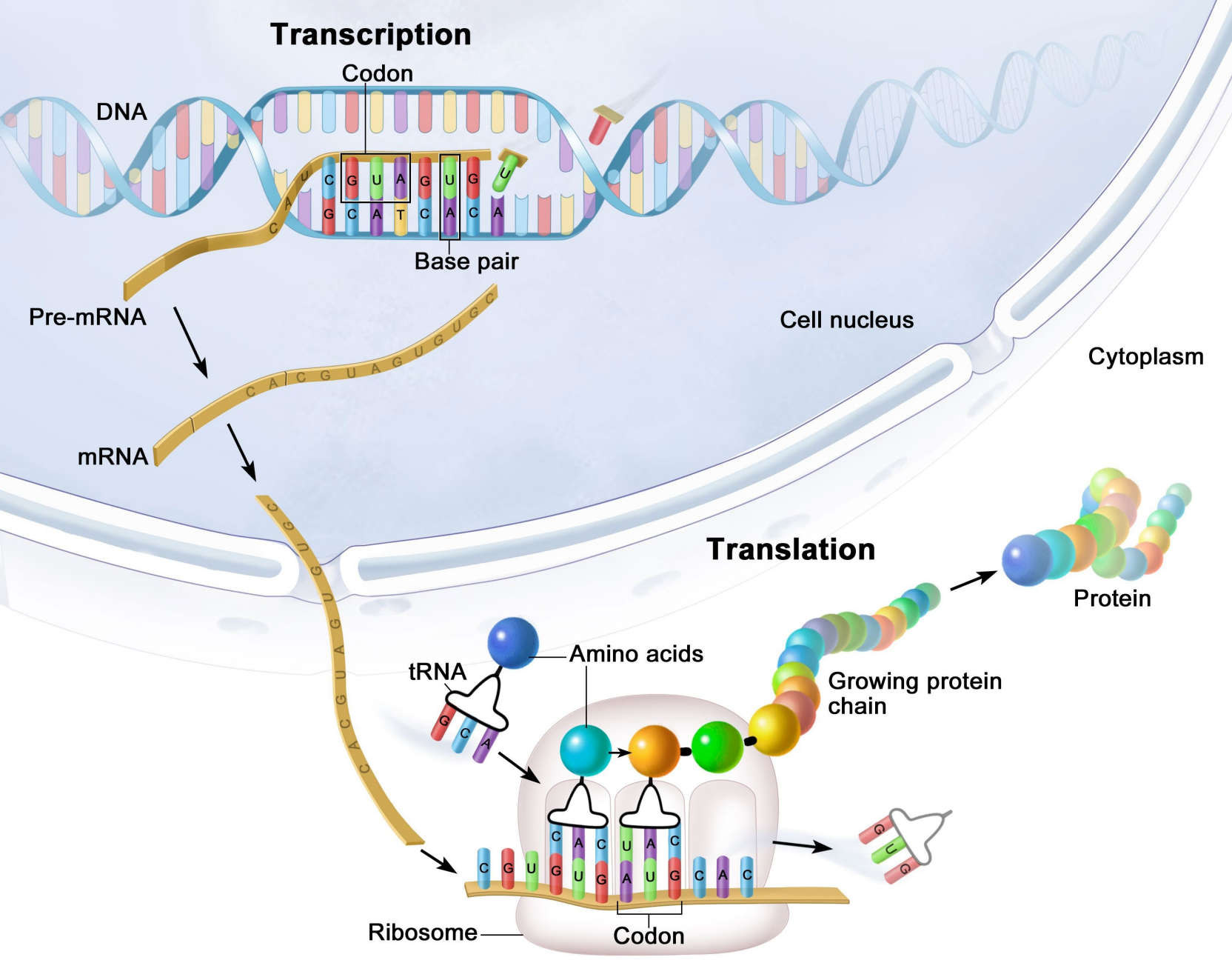
561

## Central Dogma of Molecular Biology

by  
FRANCIS CRICK  
MRC Laboratory of Molecular Biology,  
Hills Road,  
Cambridge CB2 2QH

The central dogma of molecular biology deals with the detailed residue-by-residue transfer of sequential information. It states that such information cannot be transferred from protein to either protein or nucleic acid.



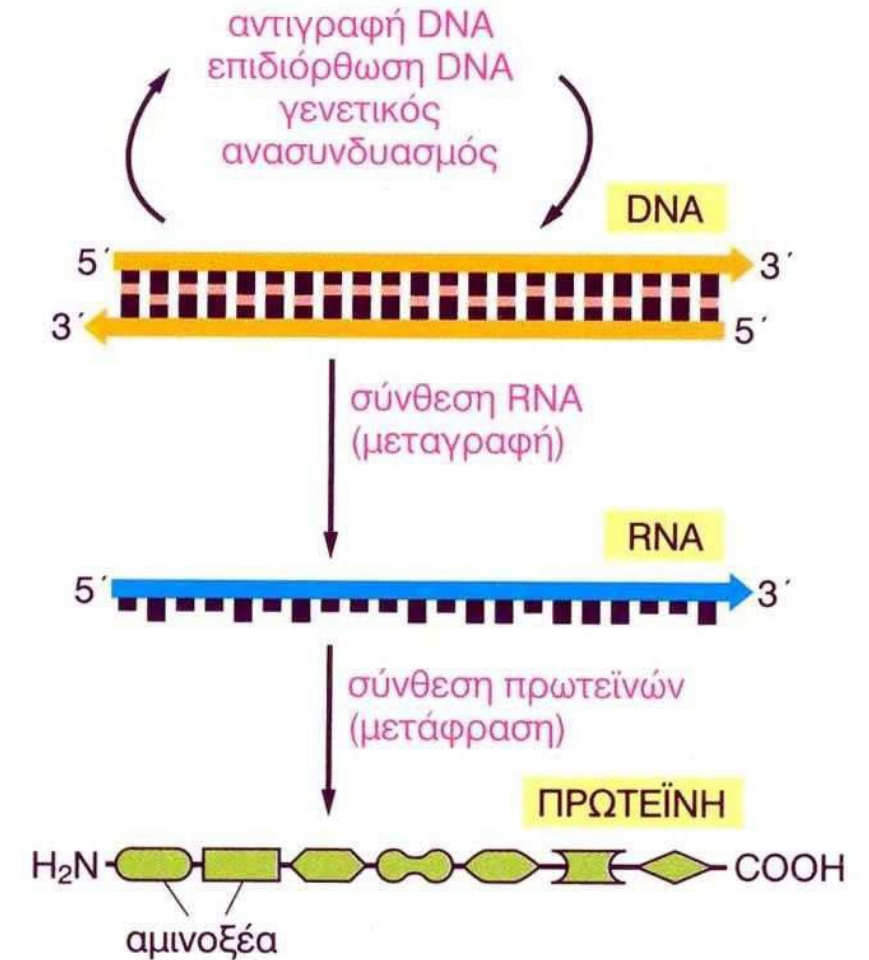


- Έκφραση γενετικής πληροφορίας
- Μεταγραφή
- Μετάφραση
- RNA πολυμεράσες
- Γενετικός κώδικας
- Κωδικόνια-Αντικωδικόνια
- Εξώνια και Ιντρόνια
- Ριβοσώματα
- Κόσμος του RNA

# Βασικές έννοιες I



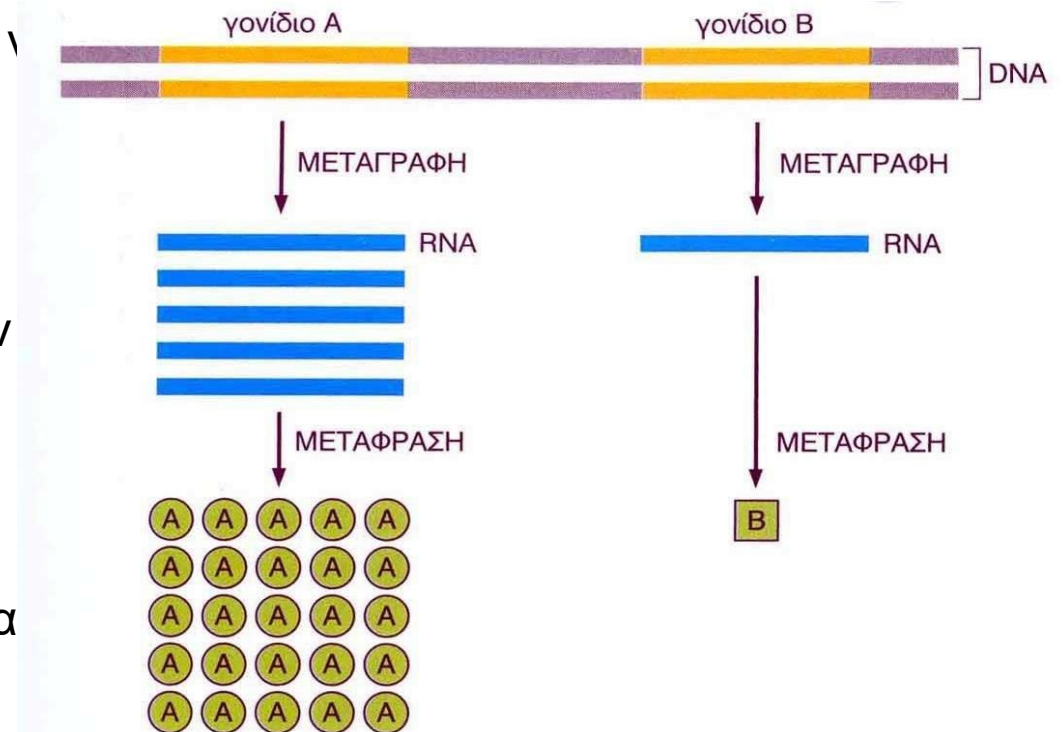
- Ροή της γενετικής πληροφορίας: **DNA**→**RNA**→**πρωτεΐνη**.
- Οι βασικές διαδικασίες που επιτελούνται κατά την ροή της γενετικής πληροφορίας είναι η **μεταγραφή** και η **μετάφραση**
- Τόσο η μεταγραφή όσο και η μετάφραση βασίζονται στην αρχή της **συμπληρωματικότητας** των βάσεων DNA και RNA
- Το κύριο ένζυμο που καταλύει την **μεταγραφή** είναι η **RNA πολυμεράση**
- Το κύριο (μη μεμβρανώδες) οργανίδιο που επιτελεί την **μετάφραση** είναι το **ριβόσωμα** (ή ριβοσωματίο)



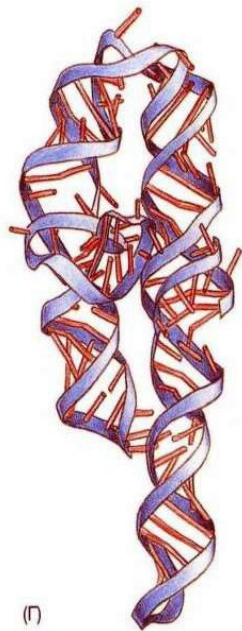
# Βασικές έννοιες II



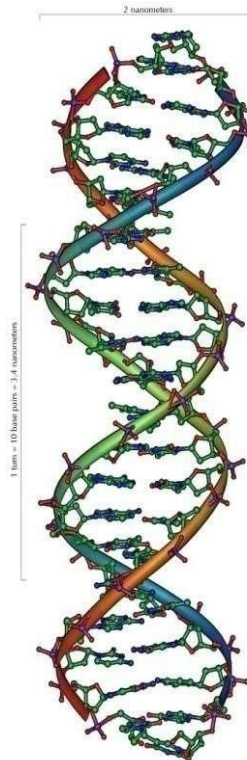
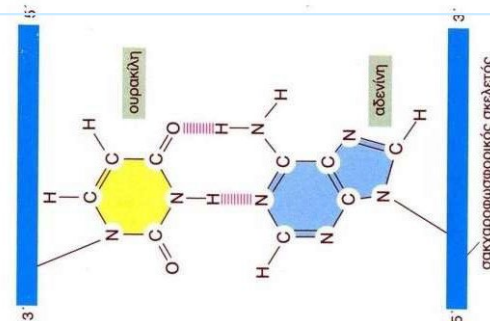
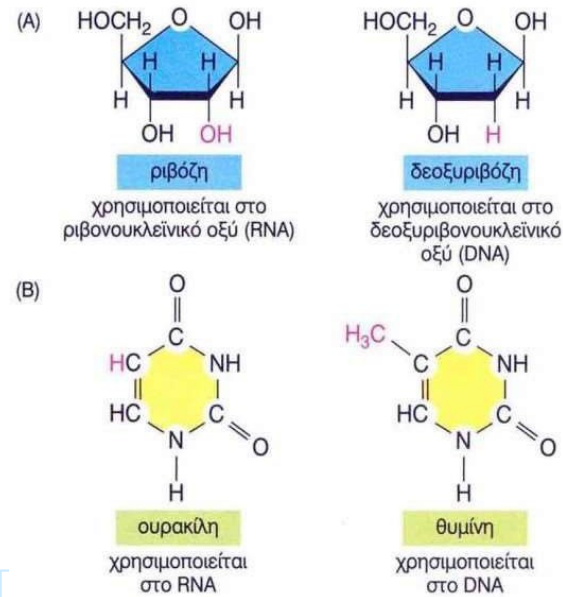
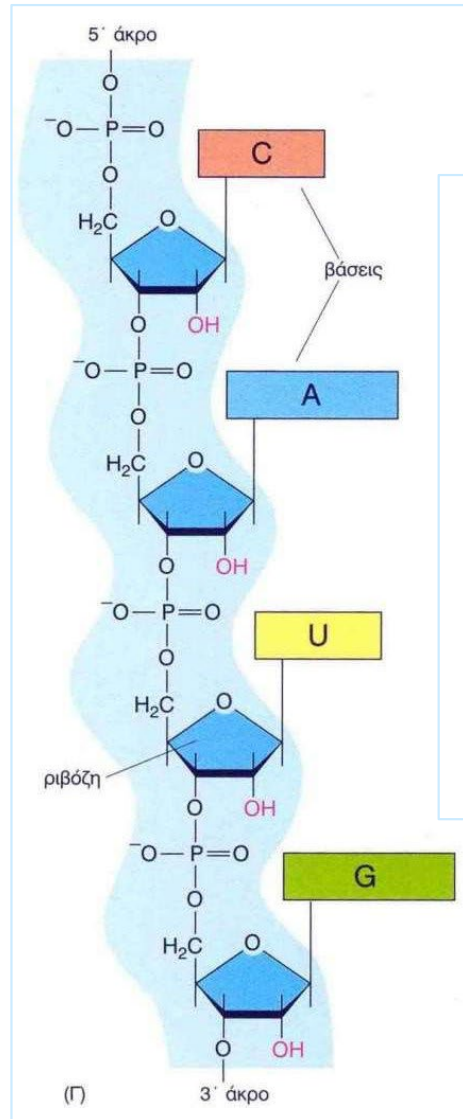
- **Γονίδιο:** Ένα τμήμα DNA που μπορεί να μεταγραφεί, δηλαδή να χρησιμοποιηθεί ως εκμαγείο για να συντεθεί RNA
- Ένα κύτταρο εκφράζει διαφορετικά γονίδια με διαφορετικό ρυθμό
- Σε κάποιες περιπτώσεις, το τελικό προϊόν της μεταγραφής δεν είναι μια πρωτεΐνη αλλά ένα μόριο **RNA με ρυθμιστικό ρόλο**
- Υπάρχουν 5 βασικά είδη RNA που συμμετέχουν στην μεταγραφή και μετάφραση της γενετικής πληροφορίας
- Ορισμένα μόρια **RNA έχουν καταλυτική δράση** και πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύουν ένα από τα πιο πρώιμα στάδια της εξέλιξης της ζωής πάνω στην Γη (**κόσμος του RNA**)



# Βασικές διαφορές DNA και RNA



snRNA

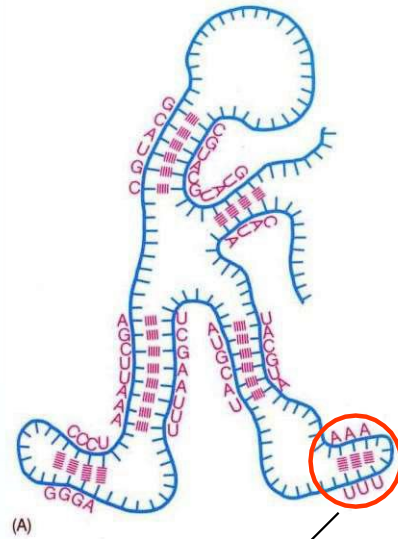


DNA

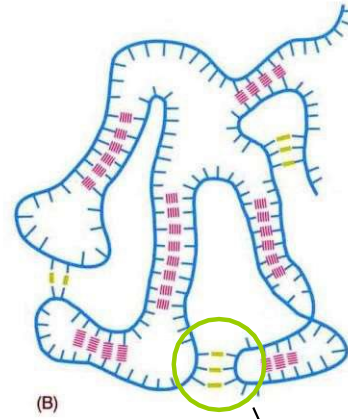
# Το μονόκλωνο RNA αποκτά δίκλωνες διαμορφώσεις στο χώρο



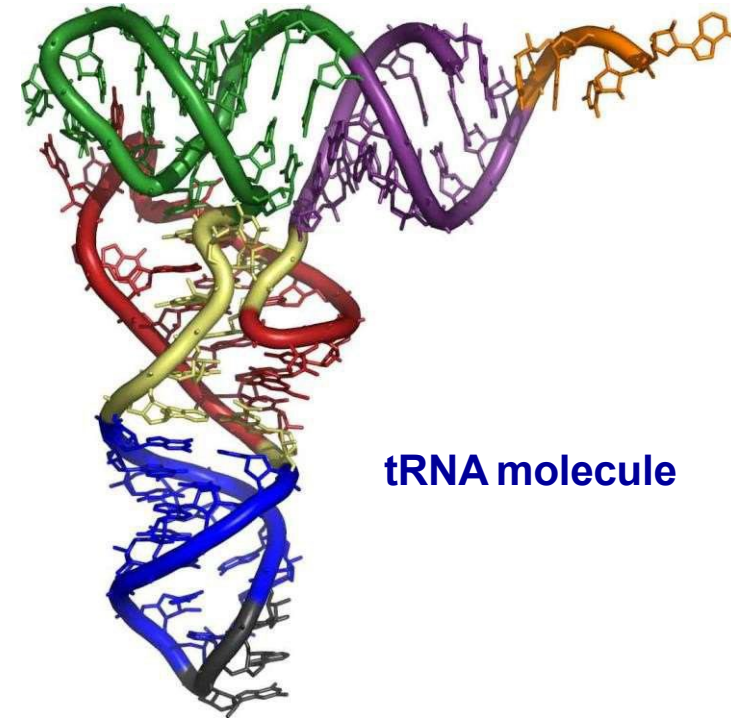
## Μόρια RNA



συμβατική ζεύγωση (A-U)

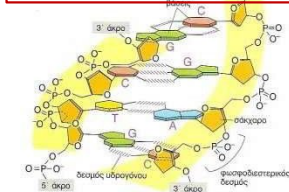


μη-συμβατική ζεύγωση (A=G)



tRNA molecule

## DNA

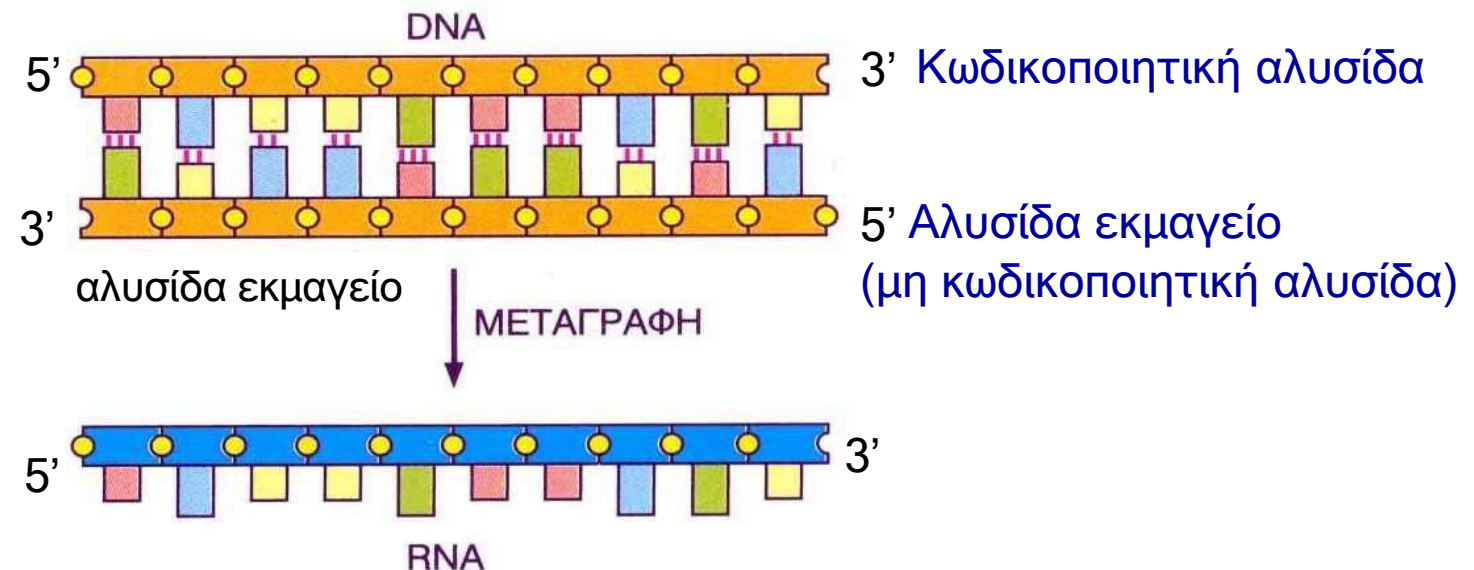




# Η μεταγραφή του DNA βασίζεται στην συμπληρωματικότητα των βάσεων



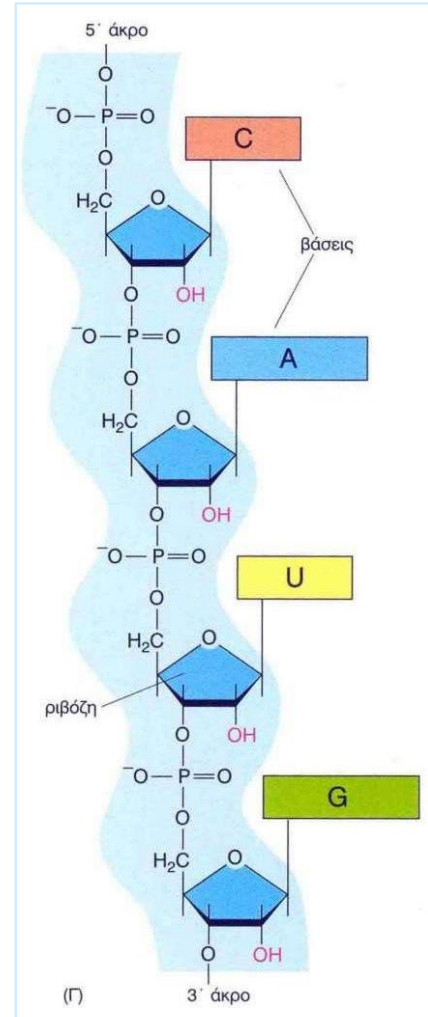
- Η μεταγραφή του DNA παράγει RNA που είναι **συμπληρωματικό** με μια από τις δυο αλυσίδες του DNA.
- Αυτή η αλυσίδα του DNA, ονομάζεται **εκμαγείο**, είναι η μη κωδικοποιητική αλυσίδα (anti-sense strand).
- Η συμπληρωματική της, είναι **ισοδύναμη** με την αλυσίδα του RNA και ονομάζεται κωδικοποιητική (sense strand) του DNA.



# Η DNA και η RNA πολυμεράση καταλύουν την ίδια αντίδραση με κάποιες βασικές διαφορές



- Η RNA πολυμεράση καταλύει τη σύνδεση ριβονουκλεοτιδίων και όχι δεοξυριβονουκλεοτιδίων
- Η RNA πολυμεράση μπορεί να αρχίσει την μεταγραφή του DNA χωρίς να χρειάζεται εκκινητή
- Οι RNA πολυμεράσες κάνουν περίπου ένα λάθος ανά  $10^4$  νουκλεοτίδια ενσωματωμένα σε RNA ενώ αντιθετα η συχνότητα λάθους της DNA πολυμεράσης είναι περίπου ένα λάθος ανά  $10^7$  νουκλεοτίδια.



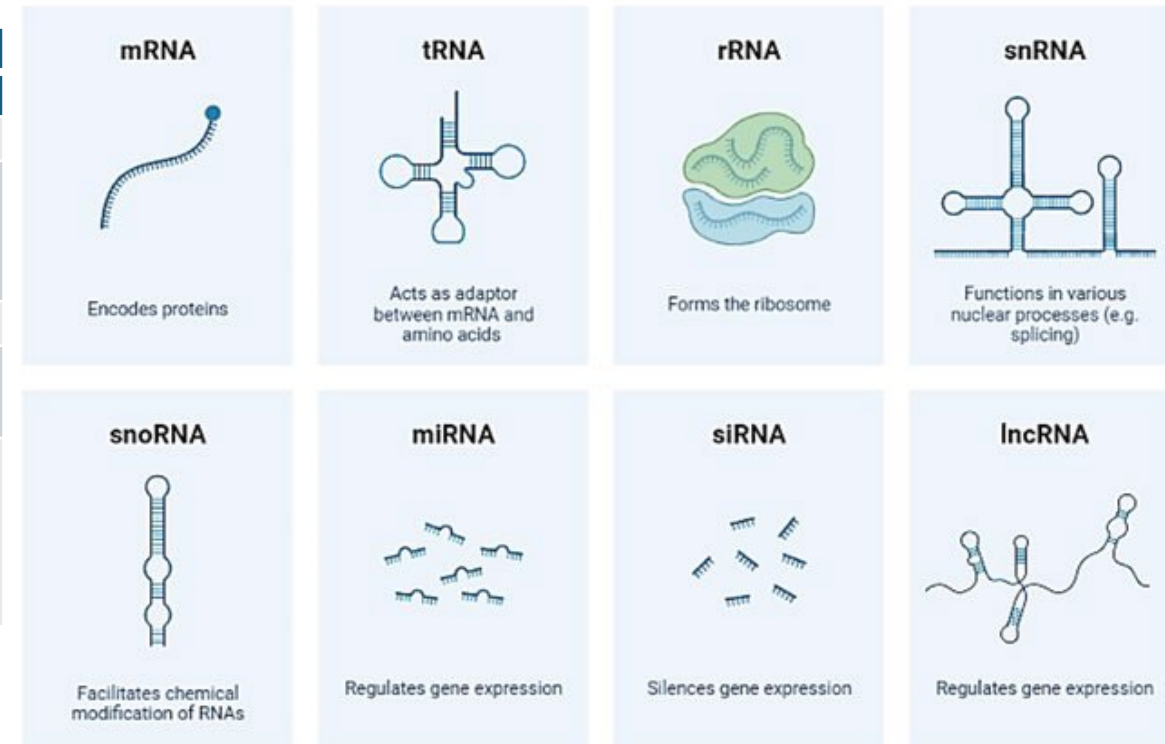


# Τα κύτταρα παράγουν διάφορους τύπους RNA



## Types of RNA Produced in Cells

Τα είδη των μορίων RNA που παράγονται στα κύτταρα	
Είδος RNA	Λειτουργία
Αγγελιοφόρο RNA (mRNA)	Κωδικοποιούν πρωτεΐνες
Ριβοσωμικό RNA (rRNA)	Δημιουργούν τον πυρήνα της δομής του ριβοσωματίου που καταλύει την σύνθεση των πρωτεϊνών
μικρο RNA (miRNA)	Ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων
Μεταφορικό RNA (tRNA)	Χρησιμοποιούνται στην πρωτεϊνοσύνθεση ως μόρια διασύνδεσης του mRNA με τα αμινοξέα
Άλλα μη κωδικοποιητικά RNA (non-coding RNAs)	Χρησιμοποιούνται στη συρραφή του RNA, στη γονιδιακή ρύθμιση, στη διατήρηση των τελομεριδίων και σε άλλες διεργασίες του κυττάρου

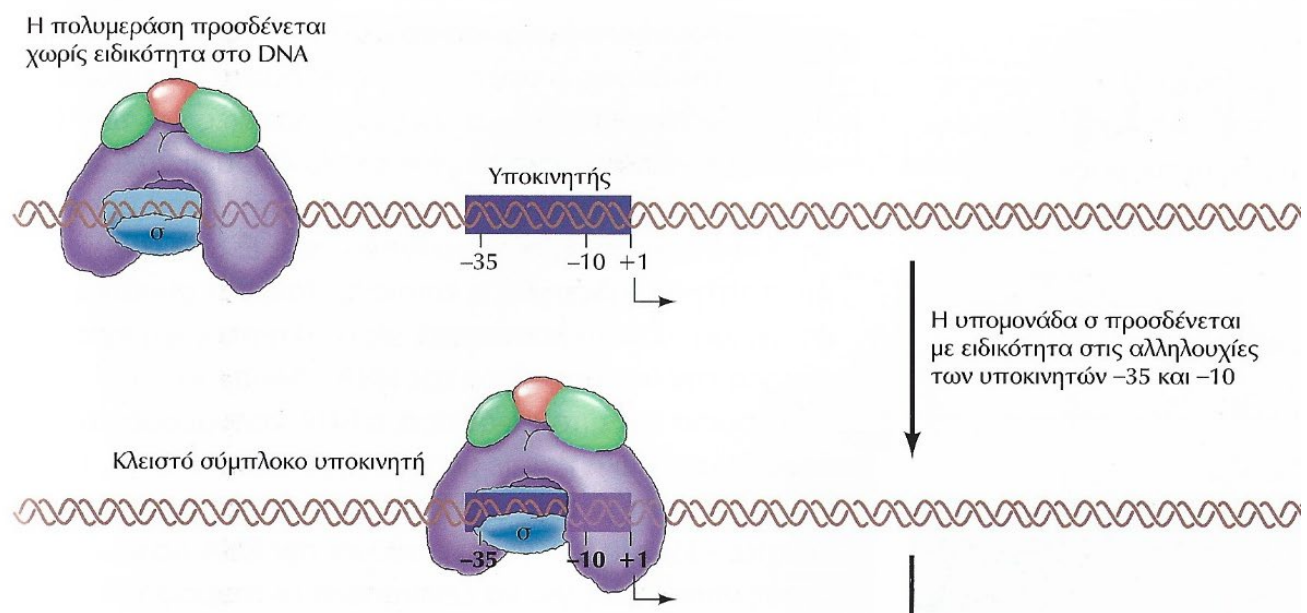
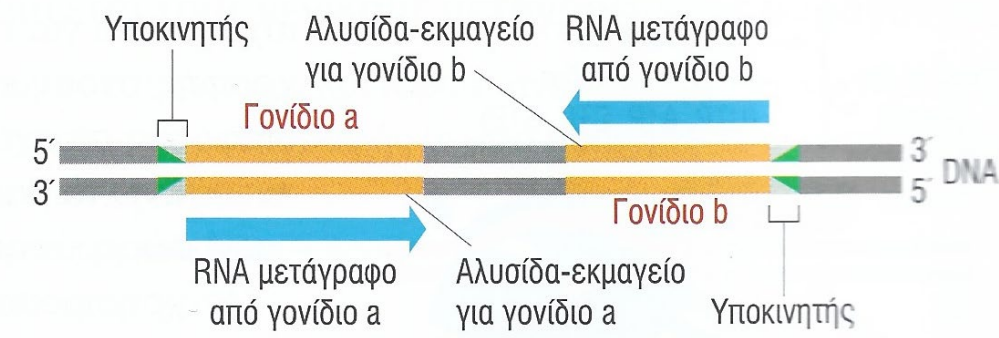
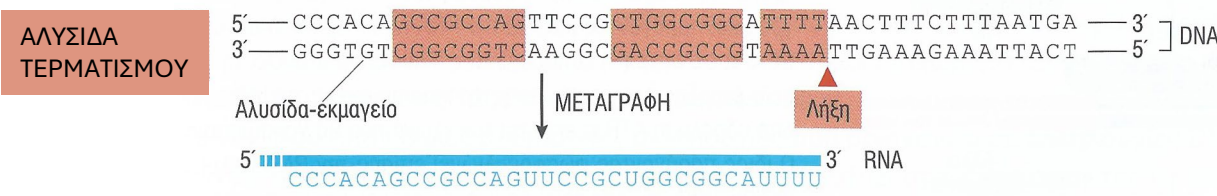
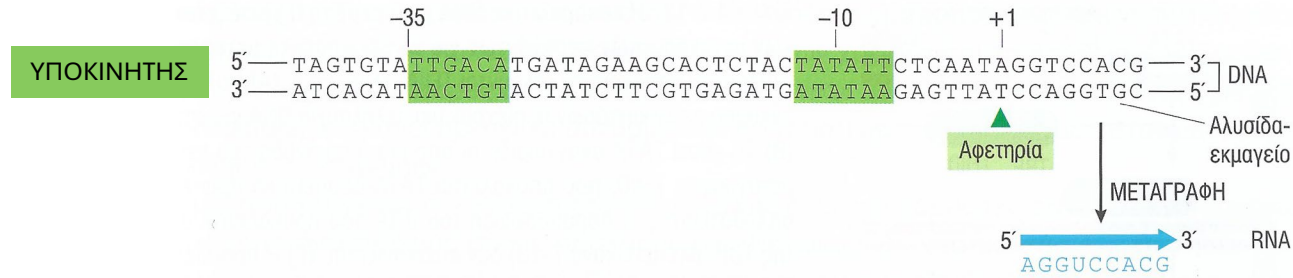


# Σύνοψη I

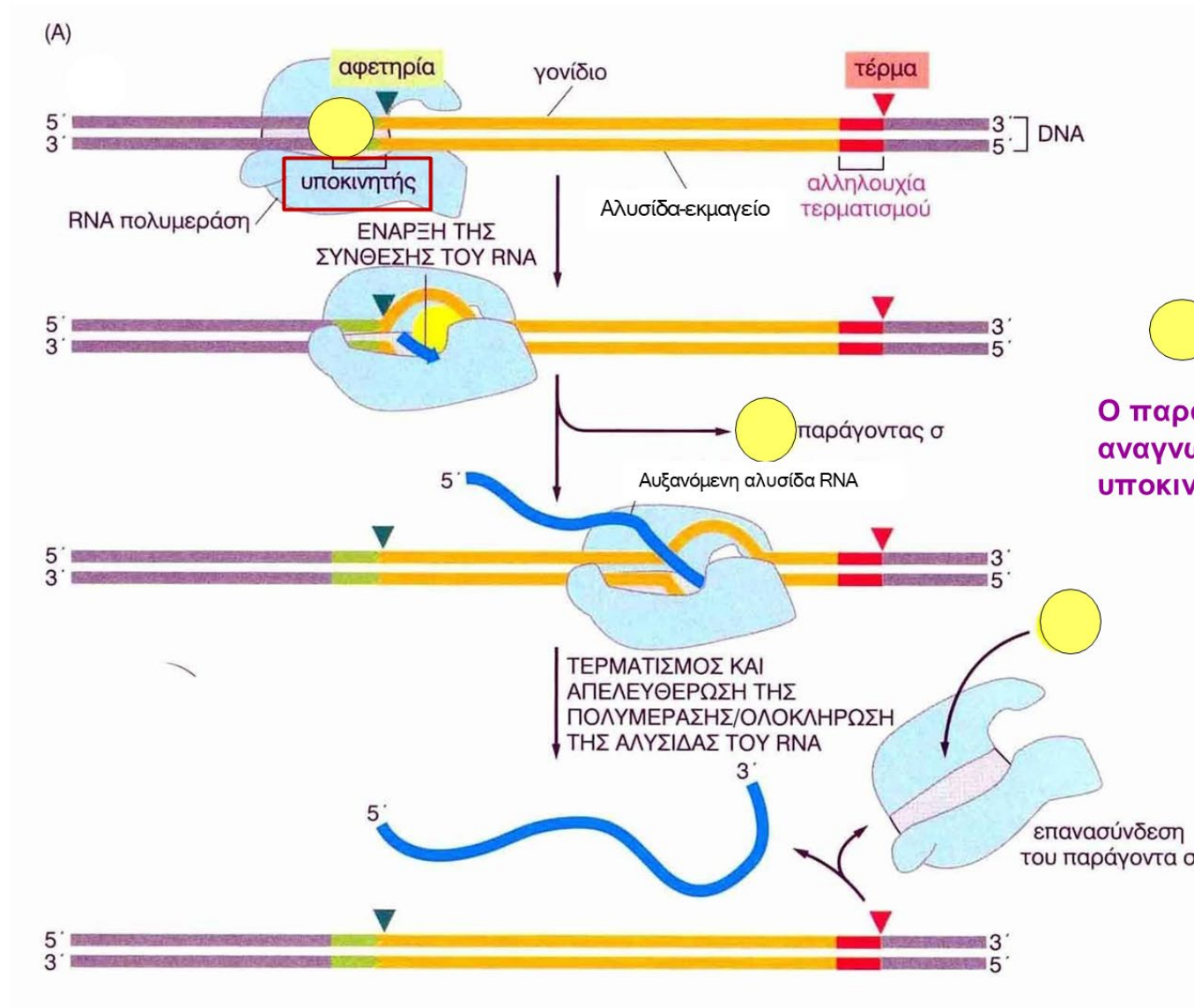


- Σε όλα τα ζωντανά κύτταρα η ροή της γενετικής πληροφορίας ακολουθεί το πρότυπο: DNA→RNA→πρωτεΐνη. Η μετατροπή των γενετικών οδηγιών του DNA σε RNA και πρωτεΐνη αναφέρεται ως έκφραση γονιδίων.
- Για να εκφραστούν οι γενετικές πληροφορίες που φέρει το DNA, η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων ενός γονιδίου πρώτα μεταγράφεται σε RNA. Η μεταγραφή καταλύεται από το ένζυμο **RNA πολυμεράση**, το οποίο αξιοποιεί τις νουκλεοτιδικές αλληλουχίες του DNA για τον καθορισμό του κλώνου που θα χρησιμοποιηθεί ως εκμαγείο και της αφετηρίας και του τέρματος της μεταγραφής.
- Το RNA εμφανίζει αρκετές διαφορές από το DNA. Αντί για το ζάχαρο δεοξυριβόζη περιέχει ριβόζη και αντί για τη βάση θυμίνη (T) περιέχει τη βάση ουρακίλη (U). Στα κύτταρα, τα μόρια του RNA συντίθενται ως μονόκλιωνα μόρια, τα οποία διπλώνονται σε τρισδιάστατες δομές.
- Τα κύτταρα παράγουν αρκετούς τύπους λειτουργικών ειδών RNA. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα μόρια του **αγγελιοφόρου RNA (mRNA)**, τα οποία μεταφέρουν τις οδηγίες για την παραγωγή των πρωτεϊνών, τα **ριβοσωμικά RNA (rRNA)**, τα οποία είναι σημαντικά συστατικά των ριβοσωματίων και τα **μεταφορικά RNA (tRNA)**, τα οποία δρουν ως μόρια συνδέτες κατά την πρωτεϊνοσύνθεση.

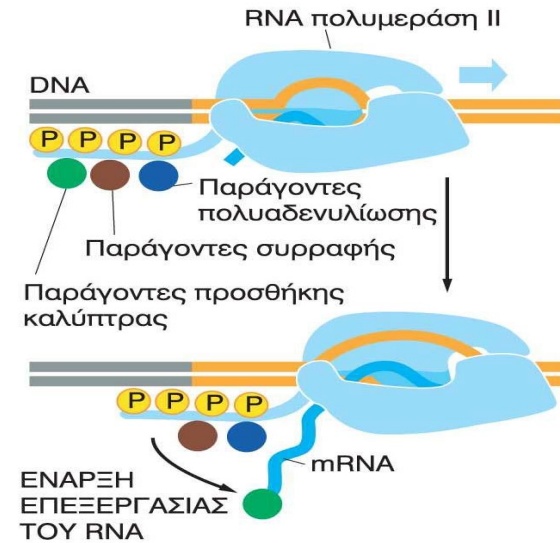
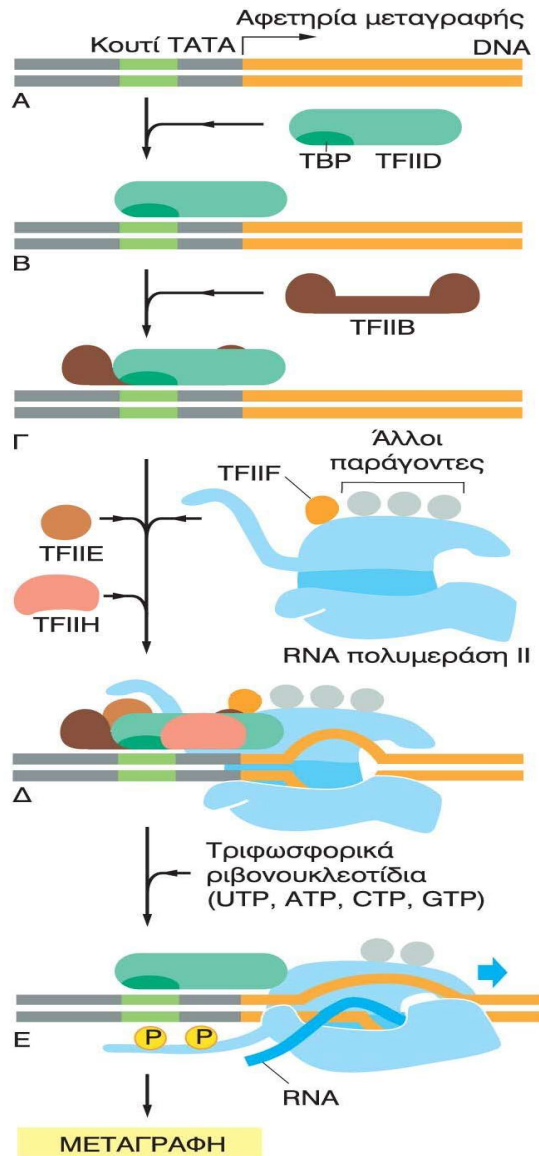
# Στο DNA υπάρχει η πληροφορία για τις θέσεις έναρξης και λήξης της μεταγραφής



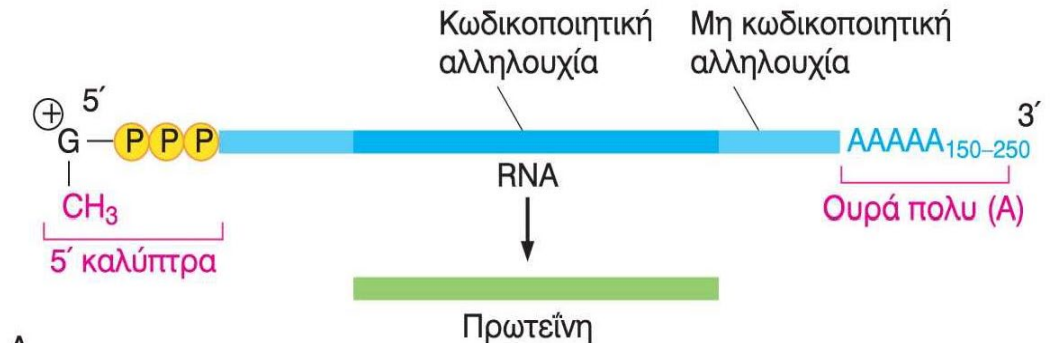
# Μεταγραφή στους προκαρυωτικούς οργανισμούς



# Μεταγραφή στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς



## Προσθήκη καλύπτρας και πολυαδενυλίωση του RNA



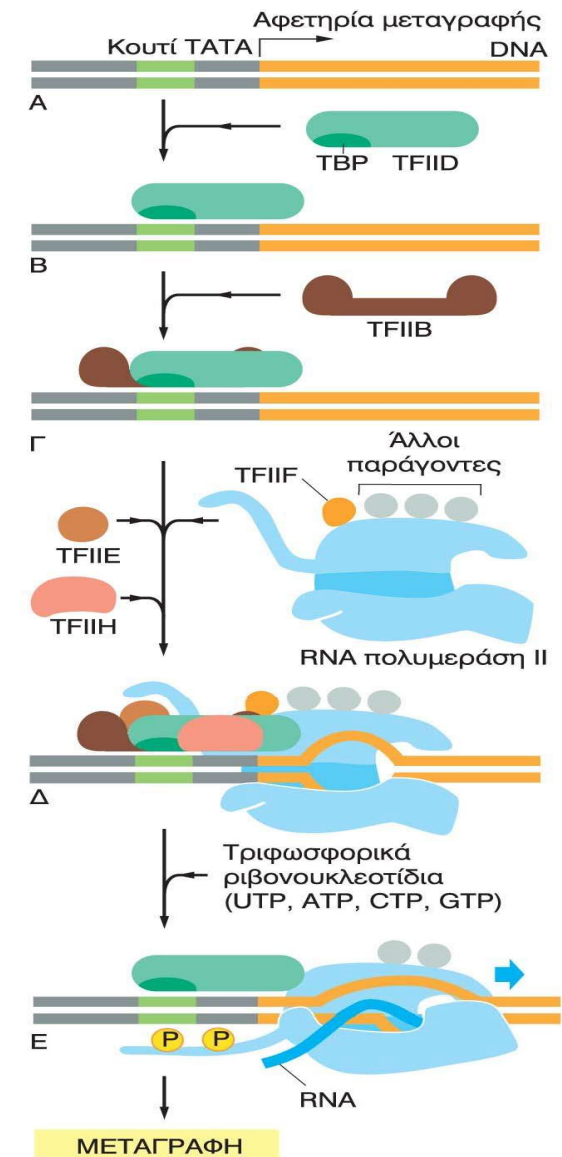
A



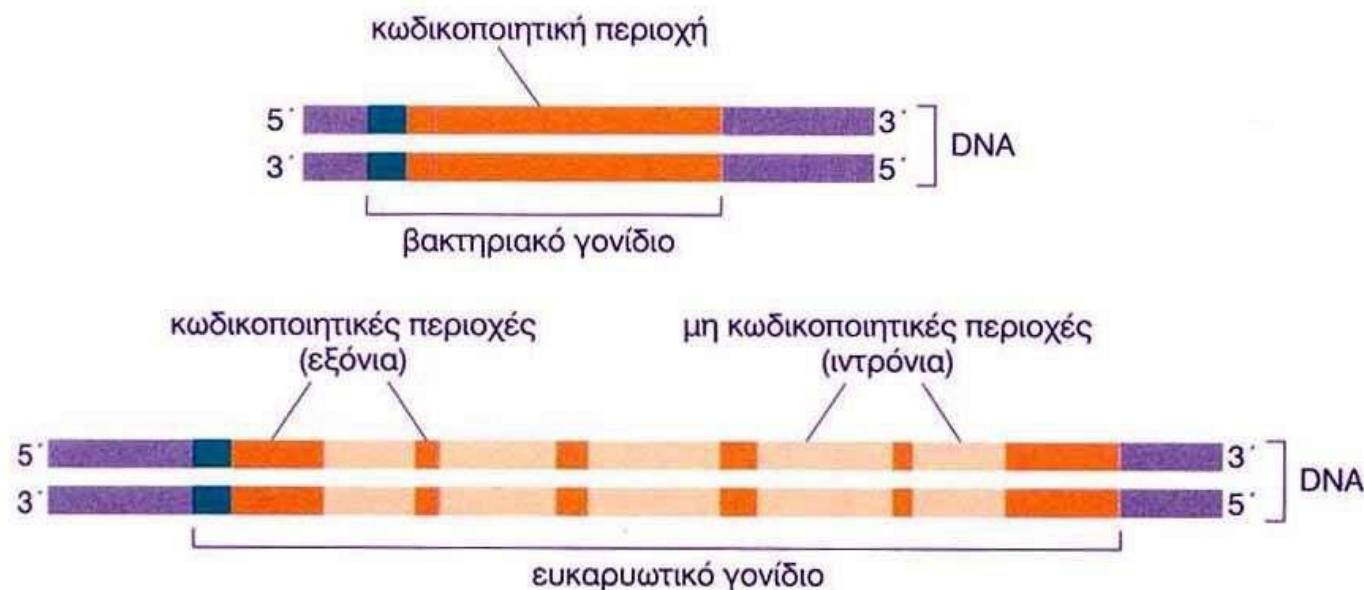
# Μεταγραφή στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς



1. Ενώ τα βακτήρια χρησιμοποιούν μόνο ένα είδος RNA πολυμεράσης, τα ευκαρυωτικά κύτταρα χρησιμοποιούν 3 είδη, RNA πολυμεράσες I, II και III
  - a. Οι RNA πολυμεράσες I και III μεταγράφουν τα γονίδια που κωδικοποιούν το ριβοσωμικό RNA, μεταφορικά RNA και πολλά άλλα RNA που έχουν δομικό και καταλυτικό ρόλο στο κύτταρο
  - b. Η RNA πολυμεράση II είναι υπεύθυνη για την μεταγραφή των υπόλοιπων γονιδίων, μεταξύ άλλων και για τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες.
2. Ενώ η βακτηριακή RNA πολυμεράση (μαζί με την υπομονάδα  $\sigma$ ) μπορεί να ξεκινήσει την μεταγραφή από μόνη της, οι RNA πολυμεράσες των ευκαρυωτικών οργανισμών χρειάζονται την βοήθεια πολλών βοηθητικών πρωτεϊνών.
3. Στα βακτήρια, τα γονίδια βρίσκονται πολύ κοντά το ένα στο άλλο στο DNA και ανάμεσα τους παρεμβάλλονται πολύ μικρά τμήματα μη μεταγραφόμενου DNA. Αντιθετα, στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, τα γονίδια είναι διάσπαρτα πάνω στο DNA και διαχωρίζονται το ένα από το άλλο από τμήματα DNA μήκους έως 100,000 ζευγών νουκλεοτιδίων.
4. Κατά την έναρξη της μεταγραφής στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς πρέπει να επιλυθεί το ζήτημα της οργάνωσης του DNA σε νουκλεοσώματα (Alberts, 5<sup>η</sup> έκδοση, Κεφ. 8).



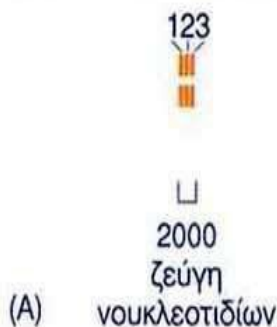
# Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες περιέχουν ιντρόνια



**Εξόνια: περιοχές που κωδικοποιούν**

**Ιντρόνια: μη κωδικοποιητικές περιοχές που εναλλάσσονται με τα εξόνια**

ανθρώπινο γονίδιο β-σφαιρίνης



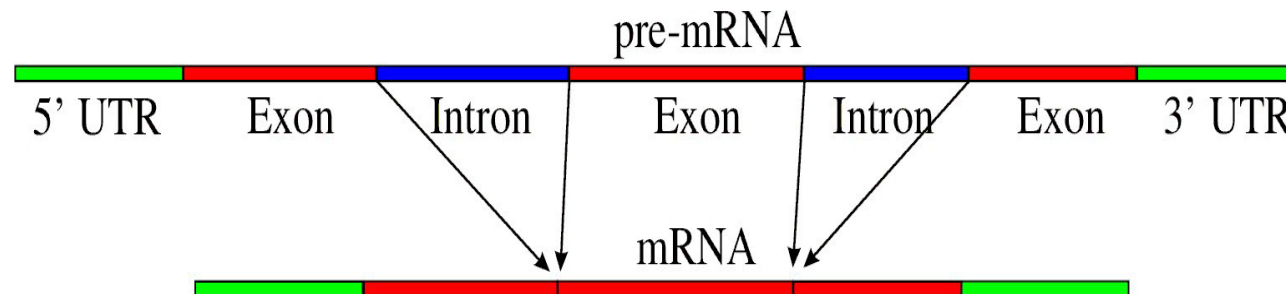
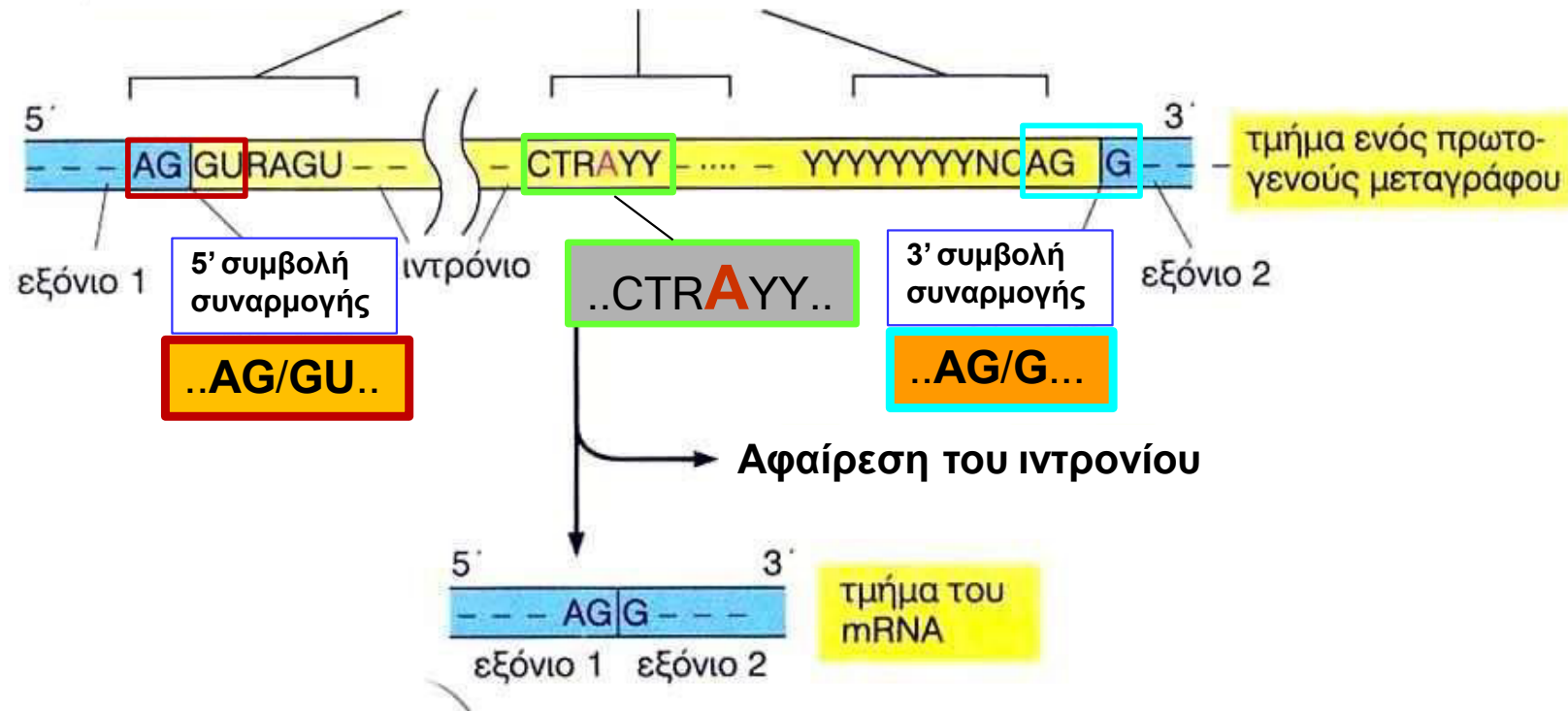
ανθρώπινο γονίδιο του παράγοντα VIII



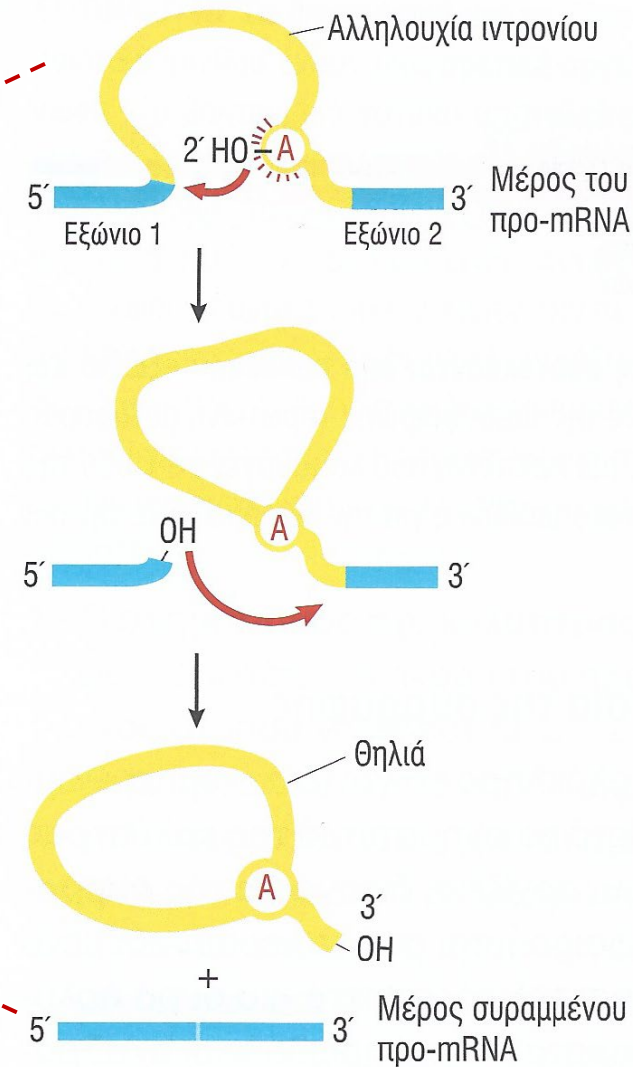
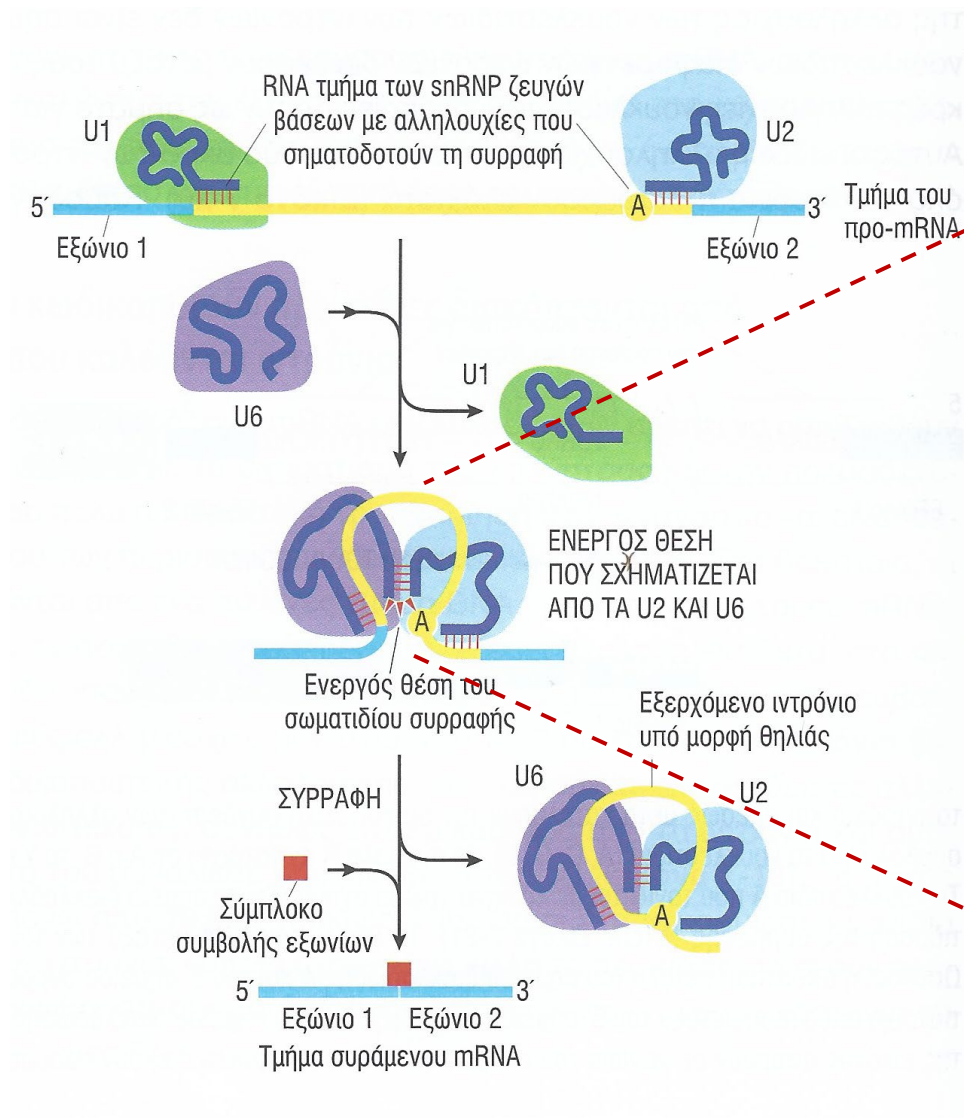
# Τα ιντρόνια απομακρύνονται από το προ-mRNA με τη διαδικασία της συρραφής



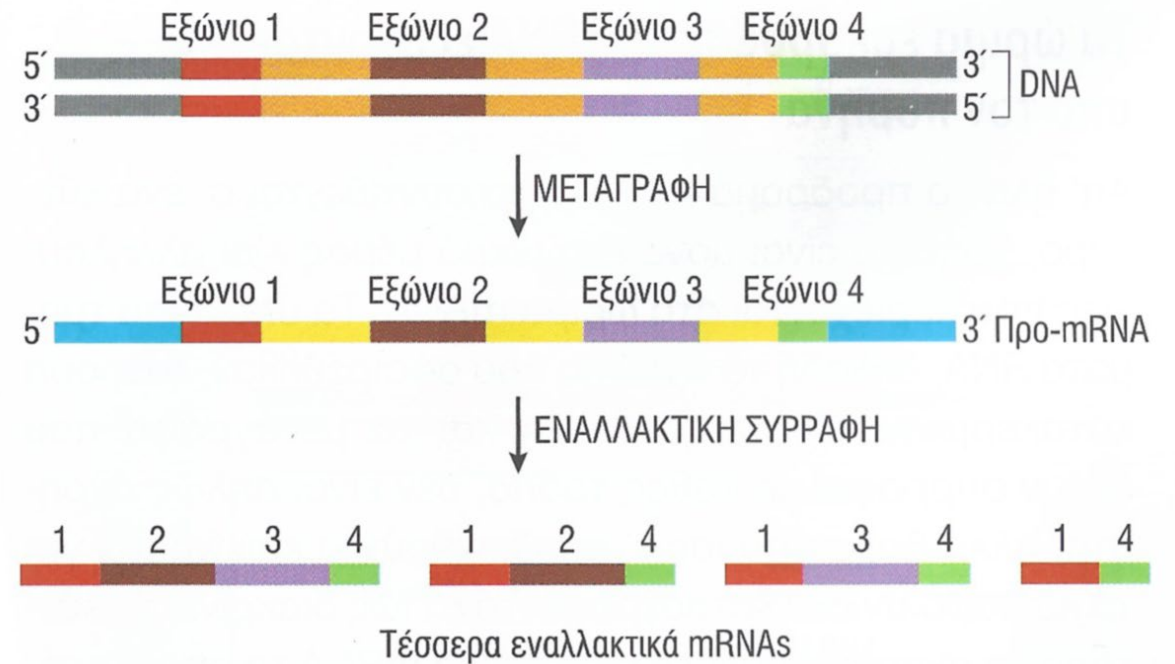
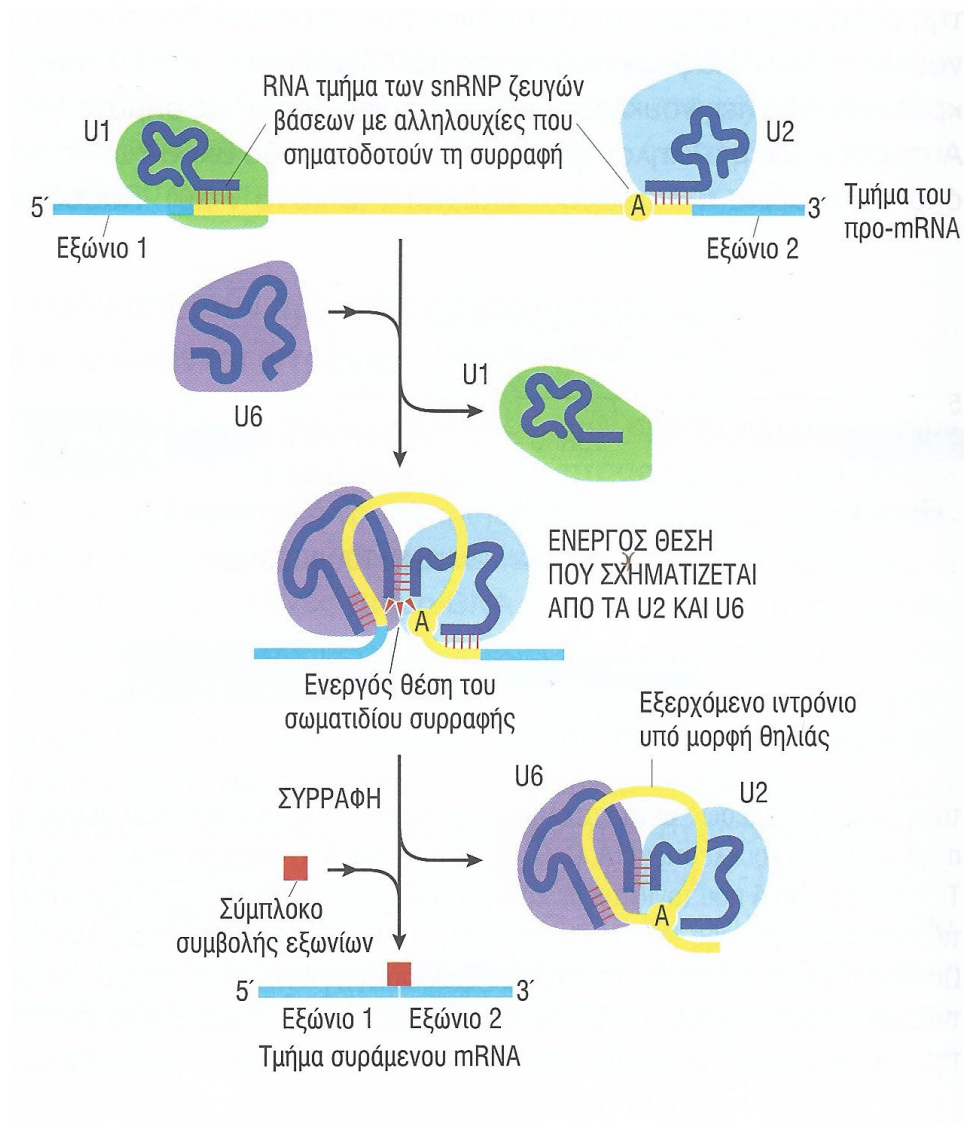
Αλληλουχίες του RNA που είναι απαραίτητες για την αφαίρεση του ιντρονίου



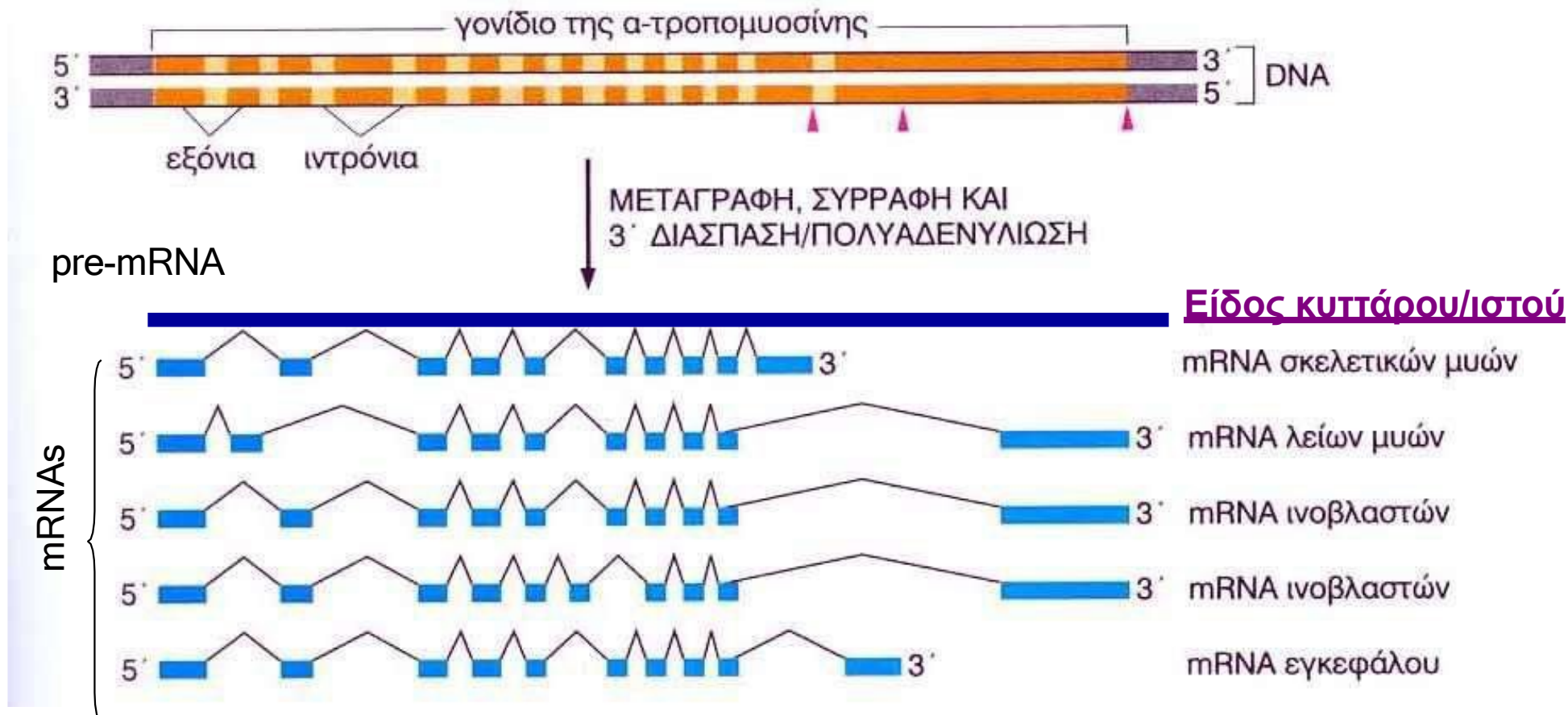
# Στην διαδικασία συρραφής των ιντρονίων συμμετέχουν μικρά μη κωδικοποιητικά RNA



# Μέσω εναλλακτικής συρραφής, ένα γονίδιο μπορεί να παράγει διαφορετικά mRNA

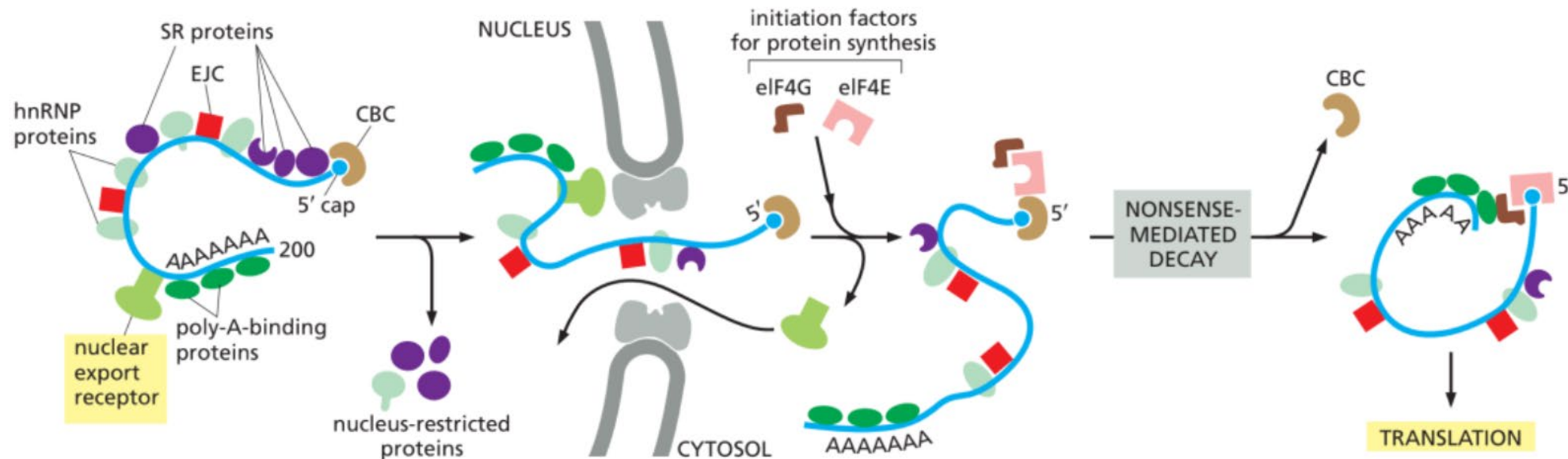


# Μέσω εναλλακτικής συρραφής, ένα γονίδιο μπορεί να παράγει διαφορετικά mRNA



- Η **εναλλακτική συναρμογή** των μεταγράφων επιτρέπει σε ένα γονίδιο να συνθέτει ένα pre-mRNA αλλά να κωδικοποιεί περισσότερα μόρια mRNA ανάλογα με το είδος του ιστού ή/και το αναπτυξιακό στάδιο του οργανισμού.
- Η **εναλλακτική συναρμογή** αφορά >60% των γονιδίων του ανθρώπου και αυξάνει την πολυπλοκότητα της γενετικής πληροφορίας στο επίπεδο του μεταγραφώματος (transcriptome)

# Η μεταφορά του ώριμου mRNA στο κυτταρόπλασμα γίνεται μέσω των πυρηνικών πόρων



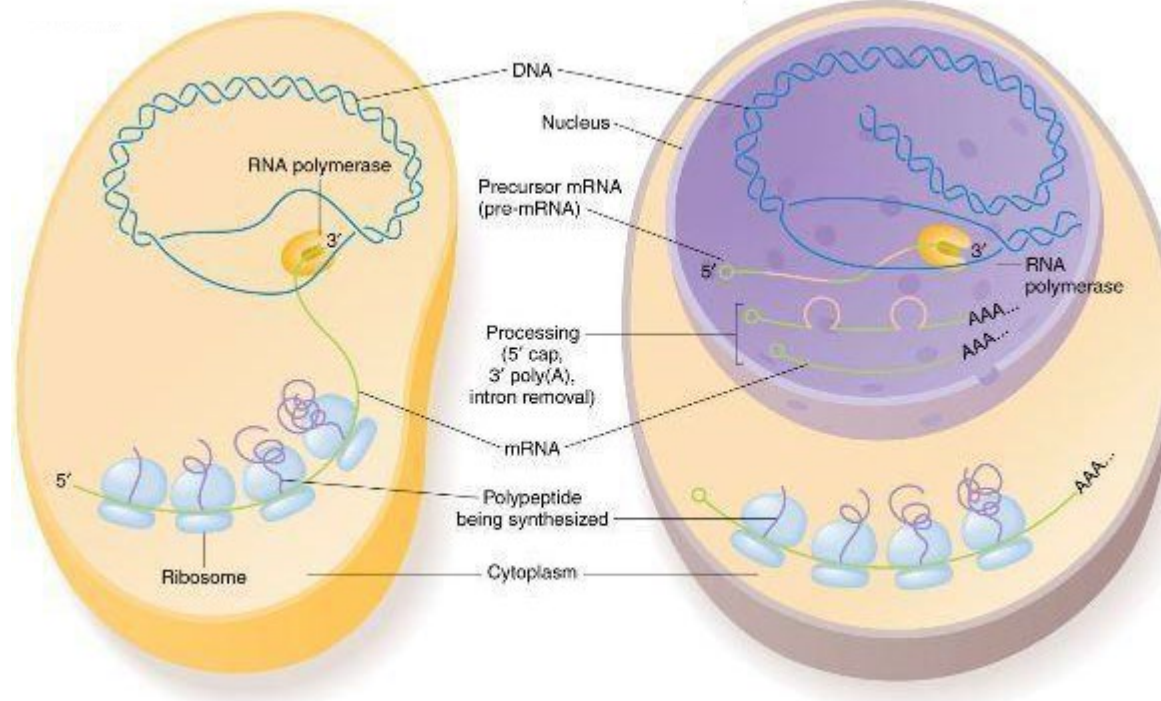
- Μόνο τα σωστά επεξεργασμένα mRNA εξάγονται στον πυρήνα για μετάφραση
- Αυτή η επιλεκτική μεταφορά διαμεσολαβείται από τα σύμπλοκα των πυρηνικών πόρων
- Για την εξαγωγή, κάθε ώριμο mRNA πρέπει να συνδεθεί με ειδικές πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν τόσο την 5' καλύπτρα όσο και την poly-A ουρά

# Βασικές διαφορές της μεταγραφής μεταξύ προκαρυωτικών και ευκαρυωτικών οργανισμών



## Προκαρυωτικό κύτταρο

## Ευκαρυωτικό κύτταρο

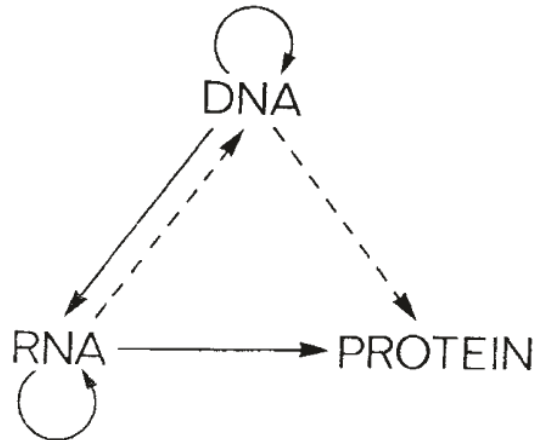


- Υπάρχει μόνο μια RNA πολυμεράση
- Δεν υπάρχουν τροποποιήσεις στο mRNA
- Δεν υπάρχουν ιντρόνια
- Η μετάφραση ξεκινάει πριν τελειώσει η μεταγραφή
- Μικρός χρόνος ζωής mRNA (1-3 min)

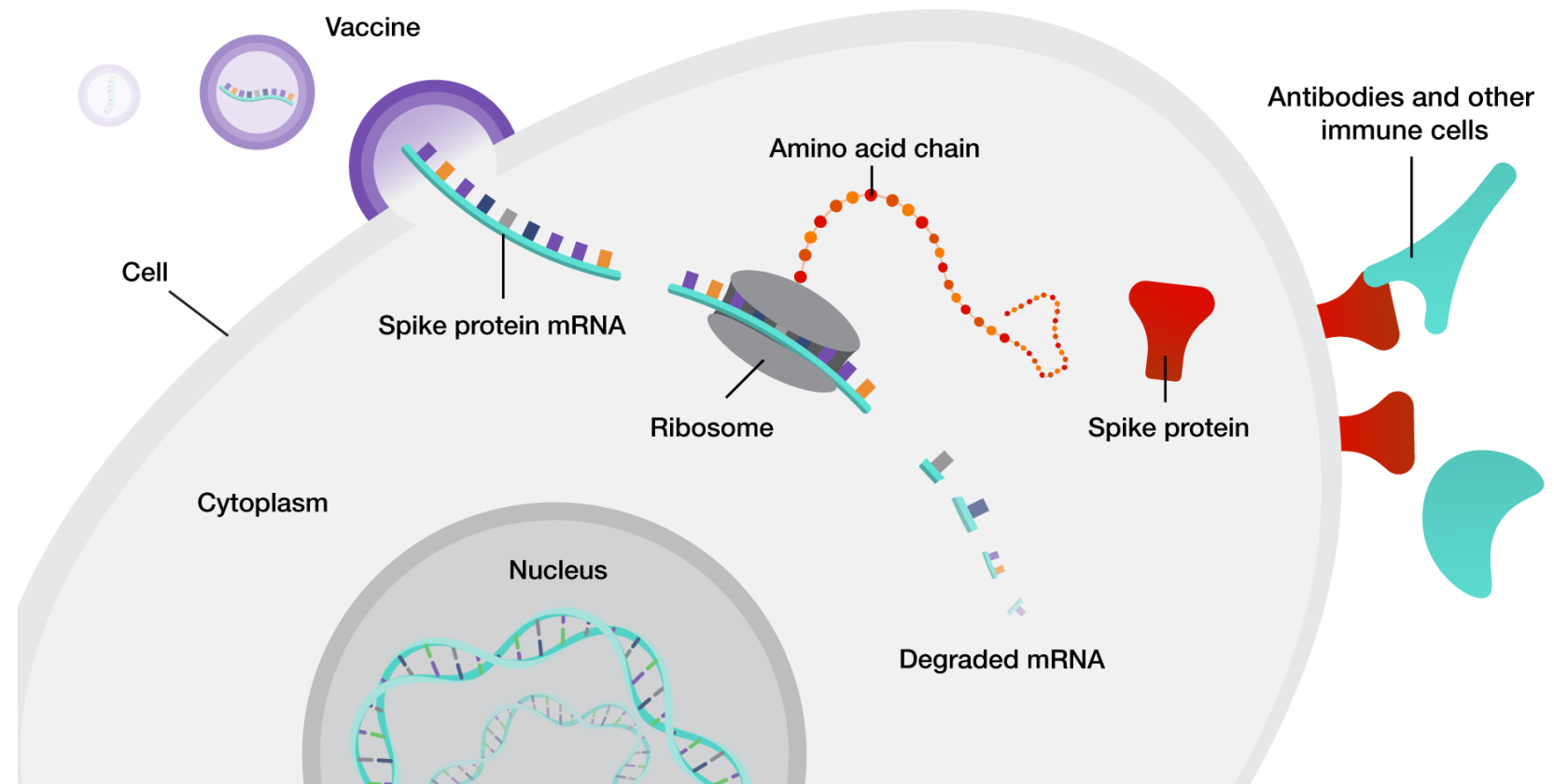
- Υπάρχουν 3 είδη RNA πολυμερασών
- Στο mRNA προστίθεται καλύπτρα στο 5 άκρο και polyA ουρά στο 3' άκρο
- Απομάκρυνση ιντρονίων και συρραφή εξωνίων
- Το mRNA μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα
- Μεγάλος χρόνος ζωής (10min-10h)



# Αλήθειες και μύθοι για τα εμβόλια mRNA



Το **ώριμο mRNA**, όπως αυτό που περιέχεται στο εμβόλιο mRNA κατά του COVID, **δεν μπορεί να εισέρθει στον πυρήνα** και δεν μπορεί να μεταγραφεί αντίστροφα σε DNA, άρα **δεν μπορεί να τροποποιήσει το γενετικό υλικό** του ατόμου που εμβολιάζεται



# Σύνοψη II



- Για την έναρξη της μεταγραφής, η RNA πολυμεράση προσδένεται σε ειδικές θέσεις του DNA που καλούνται υποκινητές και βρίσκονται ανοδικά των γονιδίων. Για να αρχίσει η μεταγραφή οι μεν ευκαρυωτικές RNA πολυμεράσες απαιτούν τη συναρμολόγηση ενός συμπλόκου γενικών μεταγραφικών παραγόντων στον υποκινητή, οι δε βακτηριακές μόνο μια επιπρόσθετη υπομονάδα που καλείται παράγοντας σίγμα.
- Τα περισσότερα ευκαρυωτικά γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες αποτελούνται από έναν αριθμό κωδικοποιητικών περιοχών που καλούνται εξώνια τα οποία διακόπτονται από μεγαλύτερες μη κωδικοποιητικές περιοχές που καλούνται ιντρόνια. Όταν ένα ευκαρυωτικό γονίδιο μεταγράφεται από DNA σε RNA, αντιγράφονται τόσο τα εξώνια όσο και τα ιντρόνια.
- Τα ιντρόνια απομακρύνονται από τα μετάγραφα mRNA στον πυρήνα με τη συρραφή, μια διεργασία που καταλύεται από μικρά ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σύμπλοκα, γνωστά ως snRNPs. Η συρραφή απομακρύνει τα ιντρόνια από το RNA και ενώνει τα εξώνια μεταξύ τους, συχνά με ποικίλους εναλλακτικούς συνδυασμούς, επιτρέποντας έτσι την παραγωγή πολλαπλών πρωτεϊνών από το ίδιο γονίδιο.
- Προτού εγκαταλείψουν τον πυρήνα, τα ευκαρυωτικά μόρια προ-mRNA υπόκεινται σε διάφορους τύπους επεξεργασίας, όπως η προσθήκη της καλύπτρας στο 5' άκρο και η πολυαδενυλίωση στο 3' άκρο. Αυτές οι αντιδράσεις, σε συνδυασμό με τη συρραφή, συμβαίνουν ενόσω συντίθεται το προ-mRNA.

# Αποκρυπτογράφηση του γενετικού κώδικα



## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1968

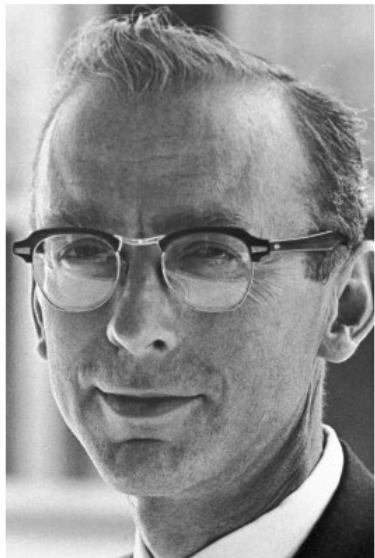


Photo from the Nobel Foundation archive.

**Robert W. Holley**

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

**Har Gobind Khorana**

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

**Marshall W. Nirenberg**

Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1968 was awarded jointly to Robert W. Holley, Har Gobind Khorana and Marshall W. Nirenberg "for their interpretation of the genetic code and its function in protein synthesis"





# Ο γενετικός κώδικας αποτελείται από τριπλέτες νουκλεοτιδίων



5'-ATGCAATGGAATGACGCCAGGTTAAAATAA-3'

5'-AT-GCA-ATG-GAA-TGA-CGC-CAG-GTT-AAA-ATA-A-3'

5'-A-TGC-AAT-GGA-ATG-ACG-CCA-GGT-TAA-AAT-AA-3'

5'-ATG-CAA-TGG-AAT-GAC-GCC-AGG-TTA-AAA-TAA-3'

# Ο γενετικός κώδικας αποτελείται από τριπλέτες νουκλεοτιδίων



5'-ATGCAATGGAATGACGCCAGGTTAAAATAA-3'

5'-ΕΓΩΔΕΝΕΧΩΚΑΝΕΝΑΚΑΙΕΣΥΘΕΣΔΥΟ-3'

5'-AT-GCA-ATG-GAA-TGA-CGC-CAG-GTT-AAA-ATA-A-3'

5'-ΕΓ-ΩΔΕ-ΝΕΧ-ΩΚΑ-ΝΕΝ-ΑΚΑ-ΙΕΣ-ΥΘΕ-ΣΔΥ-Ο-3'

5'-A-TGC-AAT-GGA-ATG-ACG-CCA-GGT-TAA-AAT-AA-3'

5'-Ε-ΓΩΔ-ΕΝΕ-ΧΩΚ-ΑΝΕ-ΝΑΚ-ΑΙΕ-ΣΥΘ-ΕΣΔ-ΥΟ-3'

5'-**ATG**-CAA-TGG-AAT-GAC-GCC-AGG-TTA-AAA-**TAA**-3'

5'-ΕΓΩ-ΔΕΝ-ΕΧΩ-ΚΑΝ-ΕΝΑ-ΚΑΙ-ΕΣΥ-ΘΕΣ-ΔΥΟ-3'

Μεθειονίνη (Met)

# Οι μεταλλάξεις μπορούν να μετατοπίσουν το πλαίσιο ανάγνωσης ενός γονιδίου/mRNA



5'-**ATG**-CAA-TGG-AAT-GAC-GCC-AGG-TTA-AAA-**TAA**-3'

5'-ΕΓΩ-ΔΕΝ-ΕΧΩ-ΚΑΝ-ΕΝΑ-ΚΑΙ-ΕΣΥ-ΘΕΣ-ΔΥΟ-3'

αντικατάσταση βάσης

5'-**ATG**-CAA-TGG-**AAC**-GAC-GCC-AGG-TTA-AAA-**TAA**-3'

5'-ΕΓΩ-ΔΕΝ-ΕΧ**Ο**-ΚΑΝ-ΕΝΑ-ΚΑΙ-ΕΣΥ-ΘΕΣ-ΔΥΟ-3'

προσθήκη βάσης

Μετάθεση πλαισίου ανάγνωσης

5'-**ATG**-CAA-TGG-**AAA**-TGA-CGC-CAG-GTT-AAA-ATA-A-3'

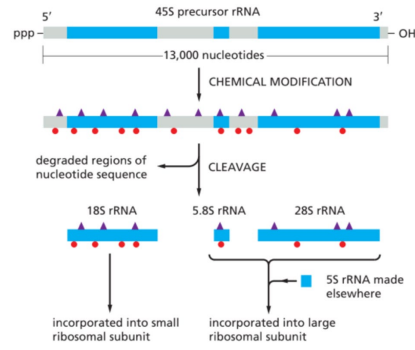
5'-ΕΓΩ-ΔΕΝ-ΕΧ**Χ**-ΩΚΑ-ΝΕΝ-ΑΚΑ-ΙΕΣ-ΥΘΕ-ΣΔΥ-Ο-3'

First position (5' end)	Second position				Third position (3' end)
	U	C	A	G	
U	UUU Phe } F UUC Phe } UUA Leu } L UUG Leu }	UCU Ser } S UCC Ser } UCA Ser } UCG Ser }	UAU Tyr } Y UAC Tyr } UAA Stop } UAG Stop }	UGU Cys } C UGC Cys } UGA Stop } UGG Trp } W	U C A G
C	CUU Leu } L CUC Leu } CUA Leu } CUG Leu }	CCU Pro } P CCC Pro } CCA Pro } CCG Pro }	CAU His } H CAC His } CAA Gln } Q CAG Gln }	CGU Arg } R CGC Arg } CGA Arg } CGG Arg }	U C A G
A	AUU Ile } I AUC Ile } AUA Ile } AUG Met } M	ACU Thr } T ACC Thr } ACA Thr } ACG Thr }	AAU Asn } N AAC Asn } AAA Lys } K AAG Lys }	AGU Ser } S AGC Ser } AGA Arg } R AGG Arg }	U C A G
G	GUU Val } V GUC Val } GUA Val } GUG Val }	GCU Ala } A GCC Ala } GCA Ala } GCG Ala }	GAU Asp } D GAC Asp } GAA Glu } E GAG Glu }	GGU Gly } G GGC Gly } GGA Gly } GGG Gly }	U C A G

Legend: Nonpolar (green), Polar (blue), Basic (yellow), Acidic (pink), Stop codon (purple)

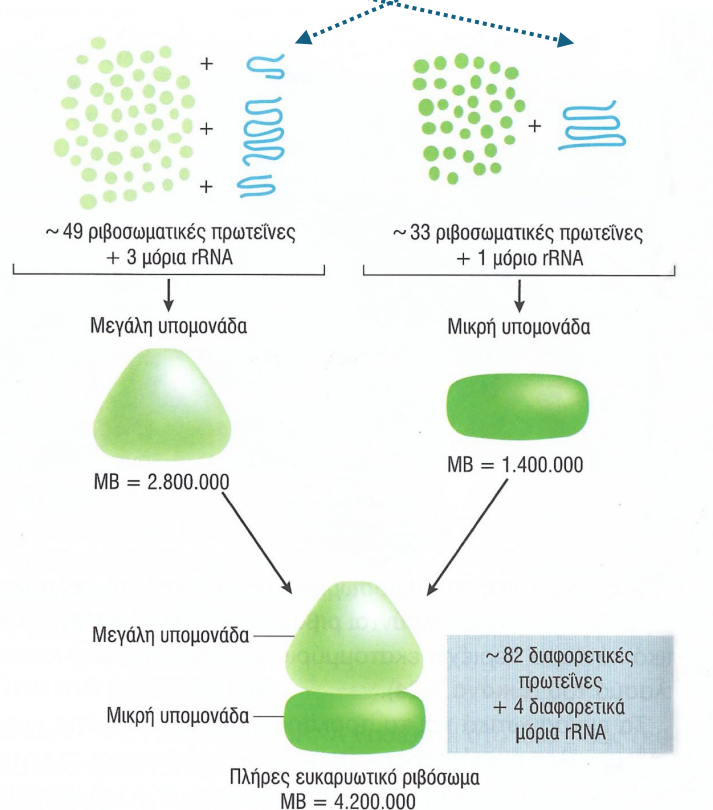


# Κάθε ριβόσωμα διαθέτει μια θέση σύνδεσης για το mRNA και 3 θέσεις σύνδεσης για τα tRNAs

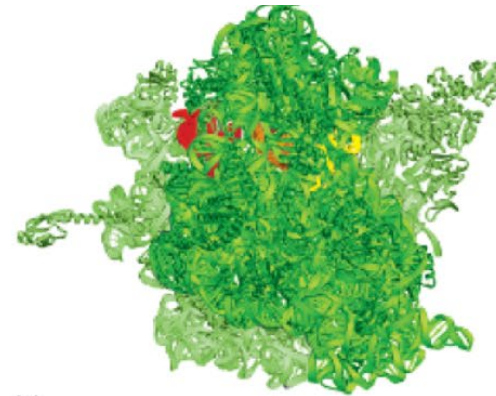
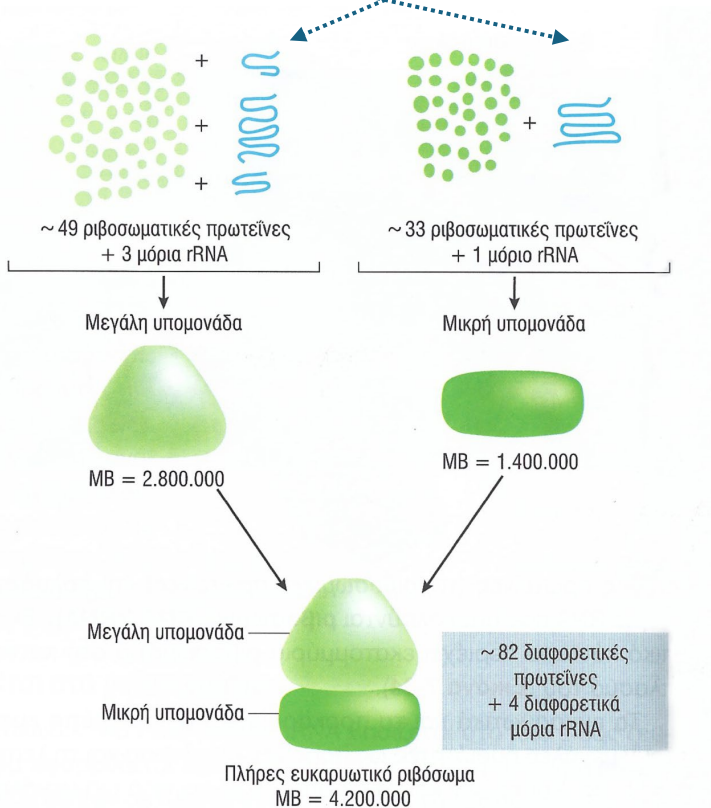
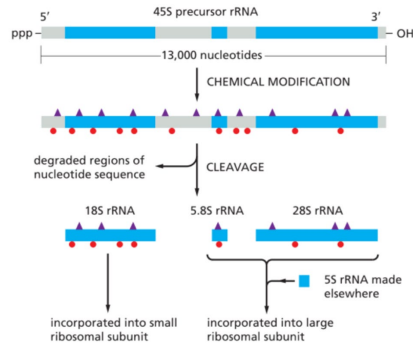


Τα μόρια rRNA του ριβοσώματος έχουν ενζυματική δράση και καθορίζουν τόσο την δομή όσο και την λειτουργία του

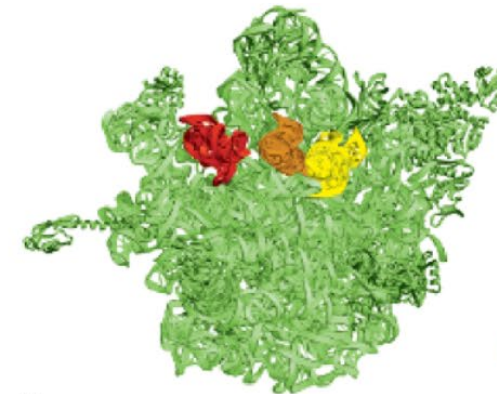
Δεν είναι οι πρωτεΐνες αλλά το RNA που καταλύει την πρόσδεση αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα!



# Κάθε ριβόσωμα διαθέτει μια θέση σύνδεσης για το mRNA και 3 θέσεις σύνδεσης για τα tRNAs

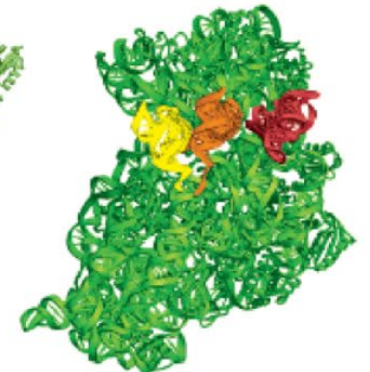


(A)

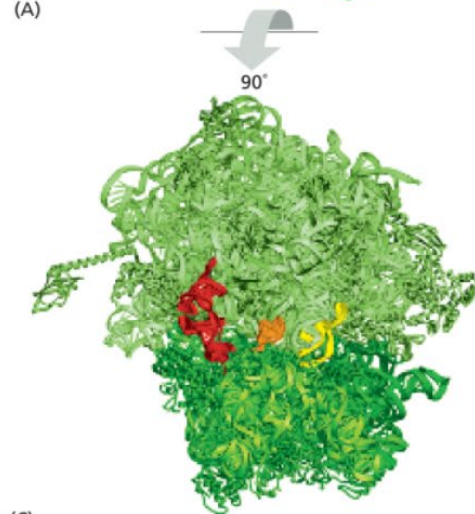


(B)

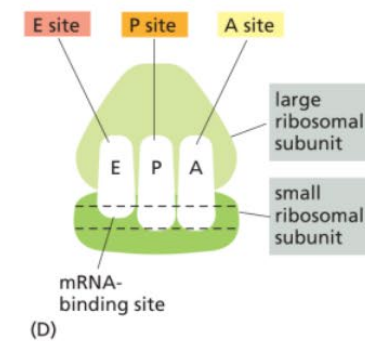
large subunit



small subunit

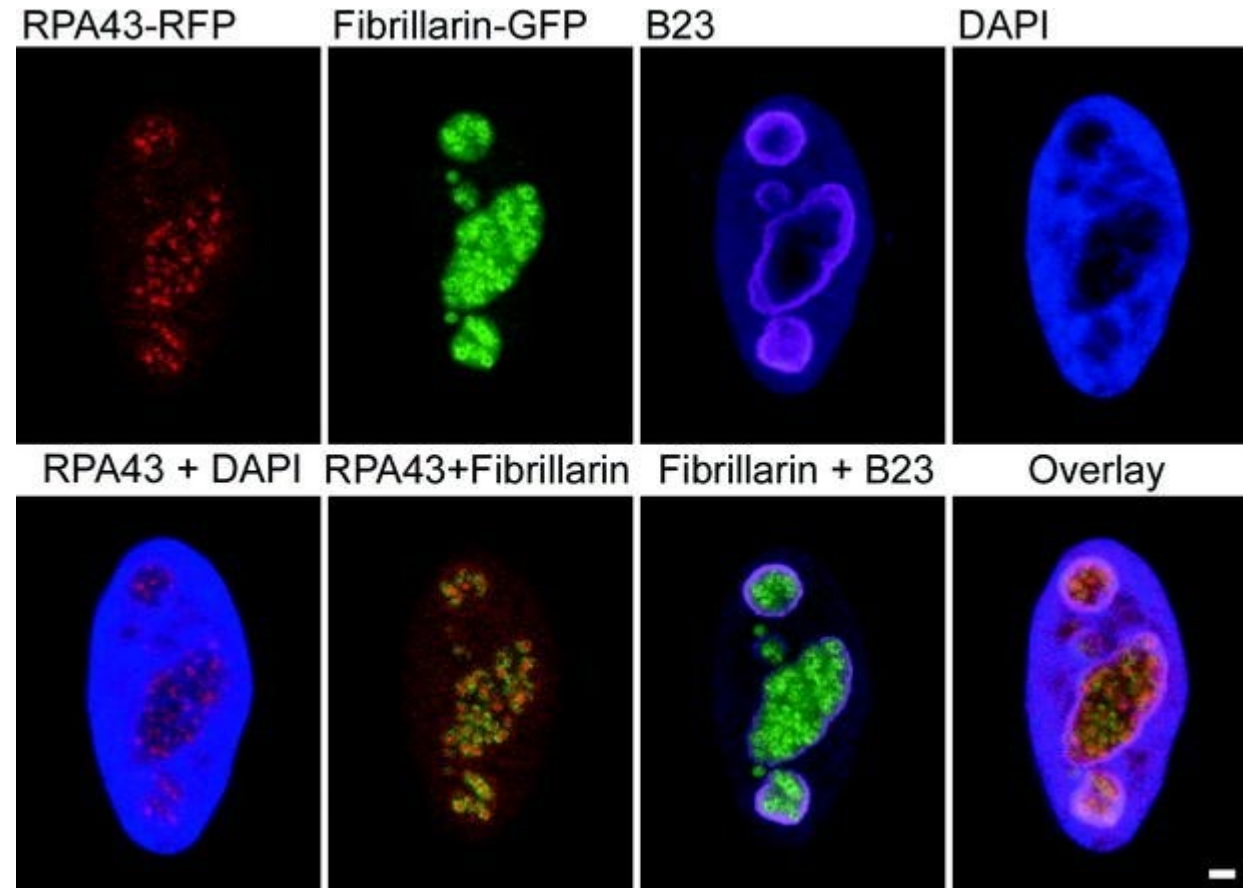
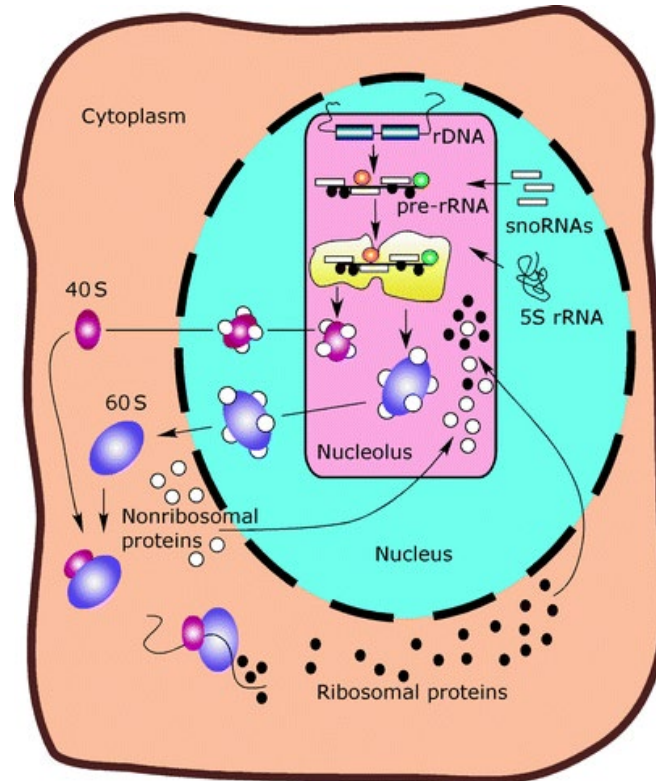
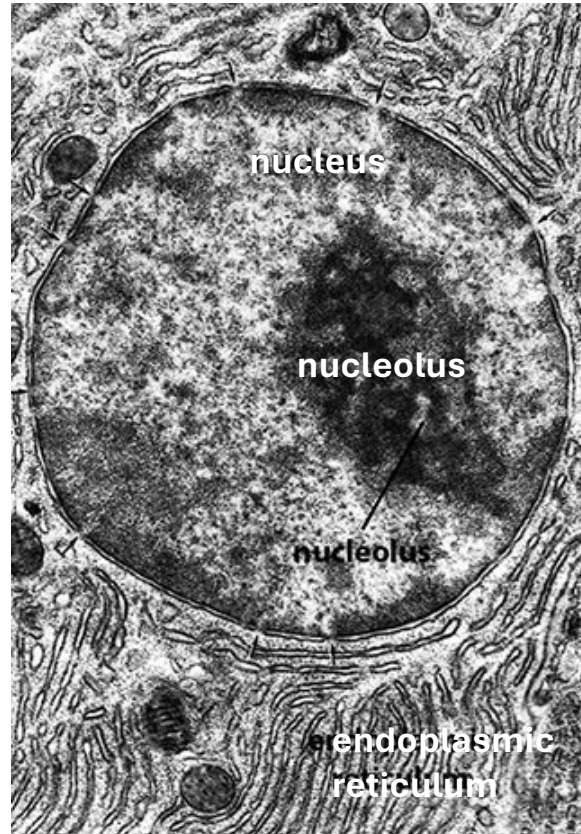


(C)



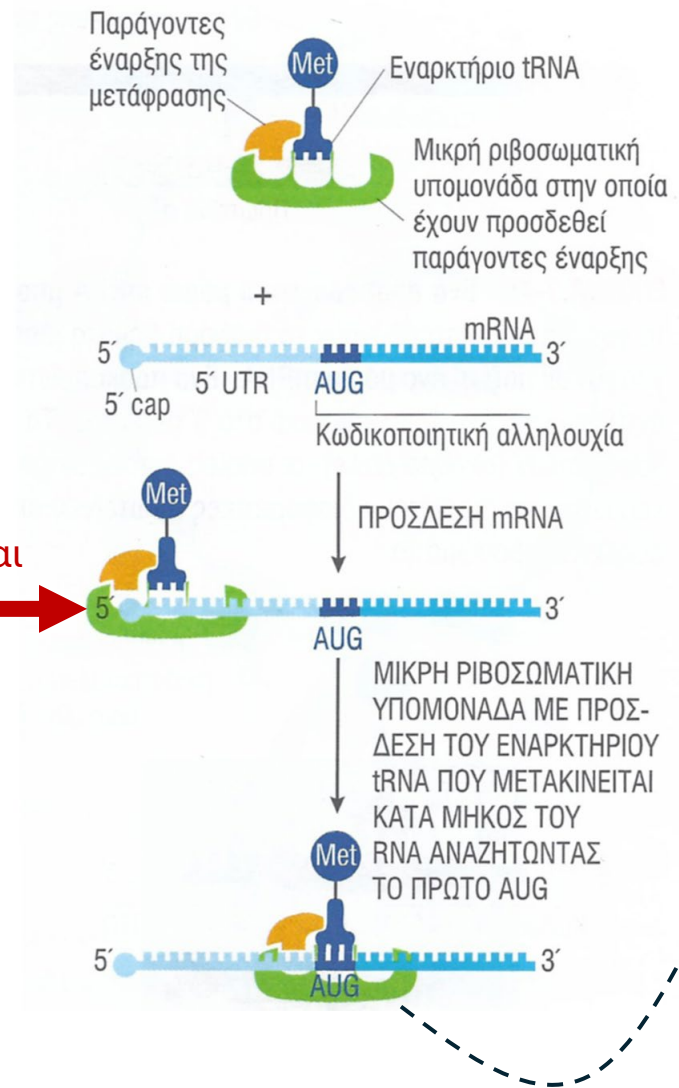
(D)

# Ο πυρηνίσκος είναι το κέντρο οργάνωσης των ριβοσωμάτων

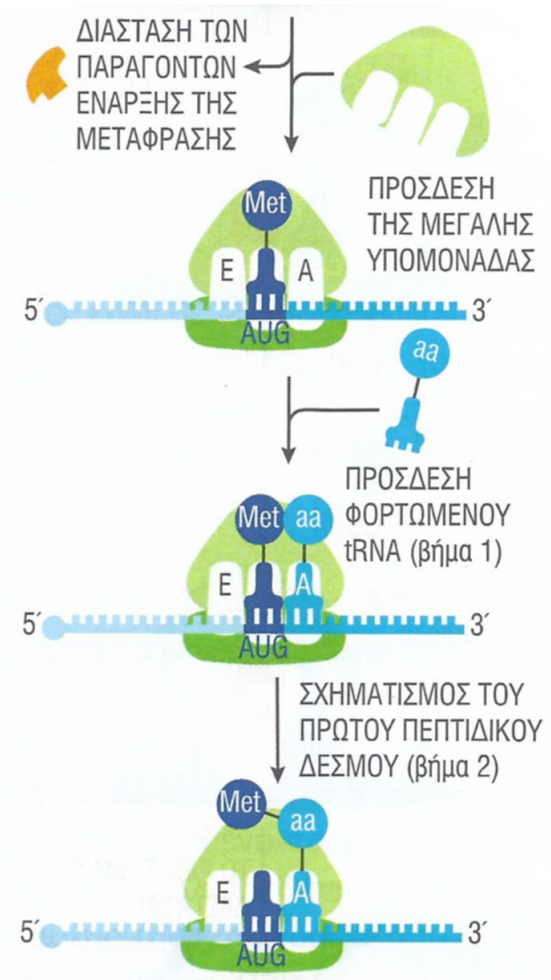


Olson, M.O.J., Dundr, M. The moving parts of the nucleolus.  
*Histochem Cell Biol* **123**, 203–216 (2005)

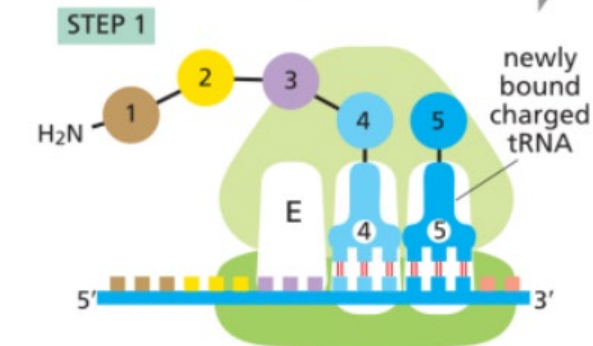
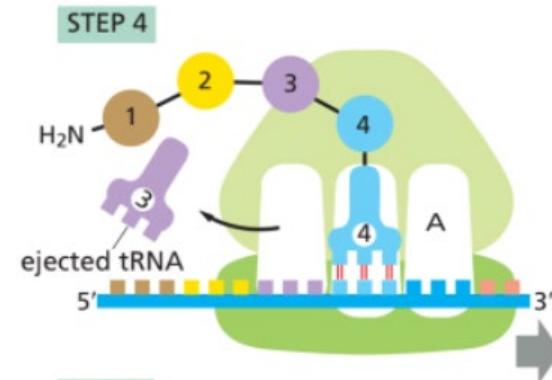
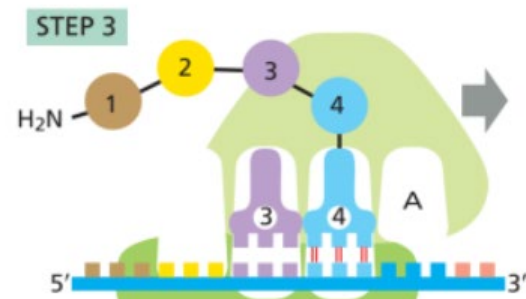
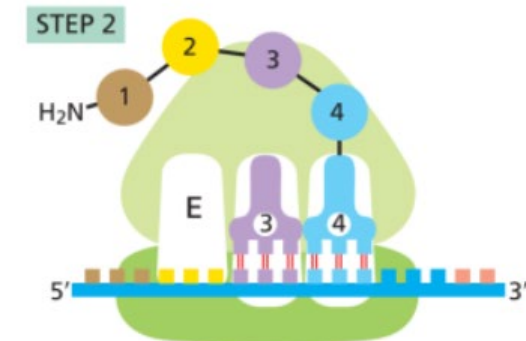
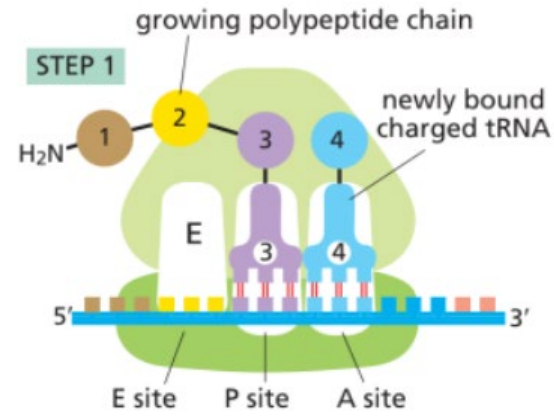
# Η έναρξη της πρωτεϊνοσύνθεση στους ευκαρυώτες περιλαμβάνει παράγοντες έναρξης και το εναρκτήριο tRNA



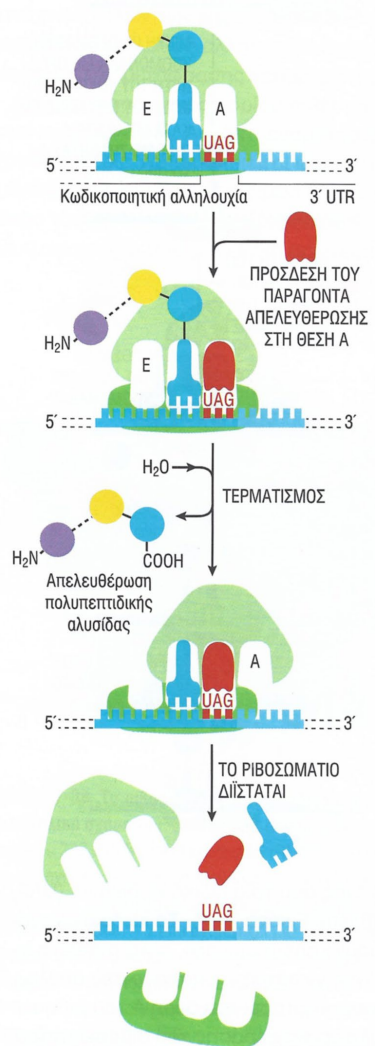
Το ριβόσωμα προσδέεται στο mRNA με βάση την καλύπτρα στο 5' άκρο



# Η επιμήκυνση της πρωτεϊνοσύνθεσης περιλαμβάνει 4 επαναλαμβανόμενα στάδια



# Η πρωτεϊνοσύνθεση σταματά στο κωδικόνιο τερματισμού

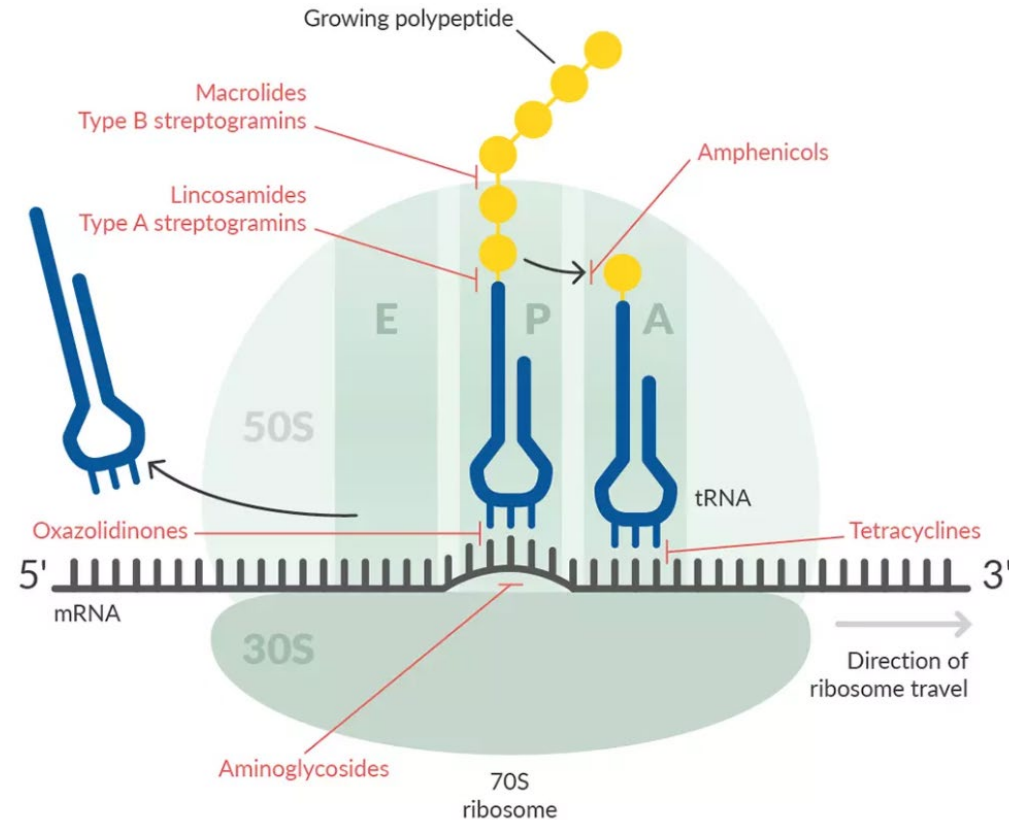


Δεν υπάρχει tRNA που να αντιστοιχεί στο κωδικόνιο λήξης

First position (5' end)	Second position				Third position (3' end)
	U	C	A	G	
U	UUU Phe } F UUC Phe } UUA Leu } L UUG Leu }	UCU Ser } S UCC Ser } UCA Ser } UCG Ser }	UAU Tyr } Y UAC Tyr } UAA Stop UAG Stop	UGU Cys } C UGC Cys } UGA Stop UGG Trp } W	U C A G
C	CUU Leu } L CUC Leu } CUA Leu } CUG Leu }	CCU Pro } P CCC Pro } CCA Pro } CCG Pro }	CAU His } H CAC His } CAA Gln } Q CAG Gln }	CGU Arg } R CGC Arg } CGA Arg } CGG Arg }	U C A G
A	AUU Ile } I AUC Ile } AUA Ile } AUG Met } M	ACU Thr } T ACC Thr } ACA Thr } ACG Thr }	AAU Asn } N AAC Asn } AAA Lys } K AAG Lys }	AGU Ser } S AGC Ser } AGA Arg } R AGG Arg }	U C A G
G	GUU Val } V GUC Val } GUA Val } GUG Val }	GCU Ala } A GCC Ala } GCA Ala } GCG Ala }	GAU Asp } D GAC Asp } GAA Glu } E GAG Glu }	GGU Gly } G GGC Gly } GGA Gly } GGG Gly }	U C A G

Legend: Nonpolar (Green), Polar (Blue), Basic (Yellow), Acidic (Pink), Stop codon (Purple)

# Πολλά αντιβιοτικά έχουν ως μηχανισμό δράσης την αναστολή της μετάφρασης



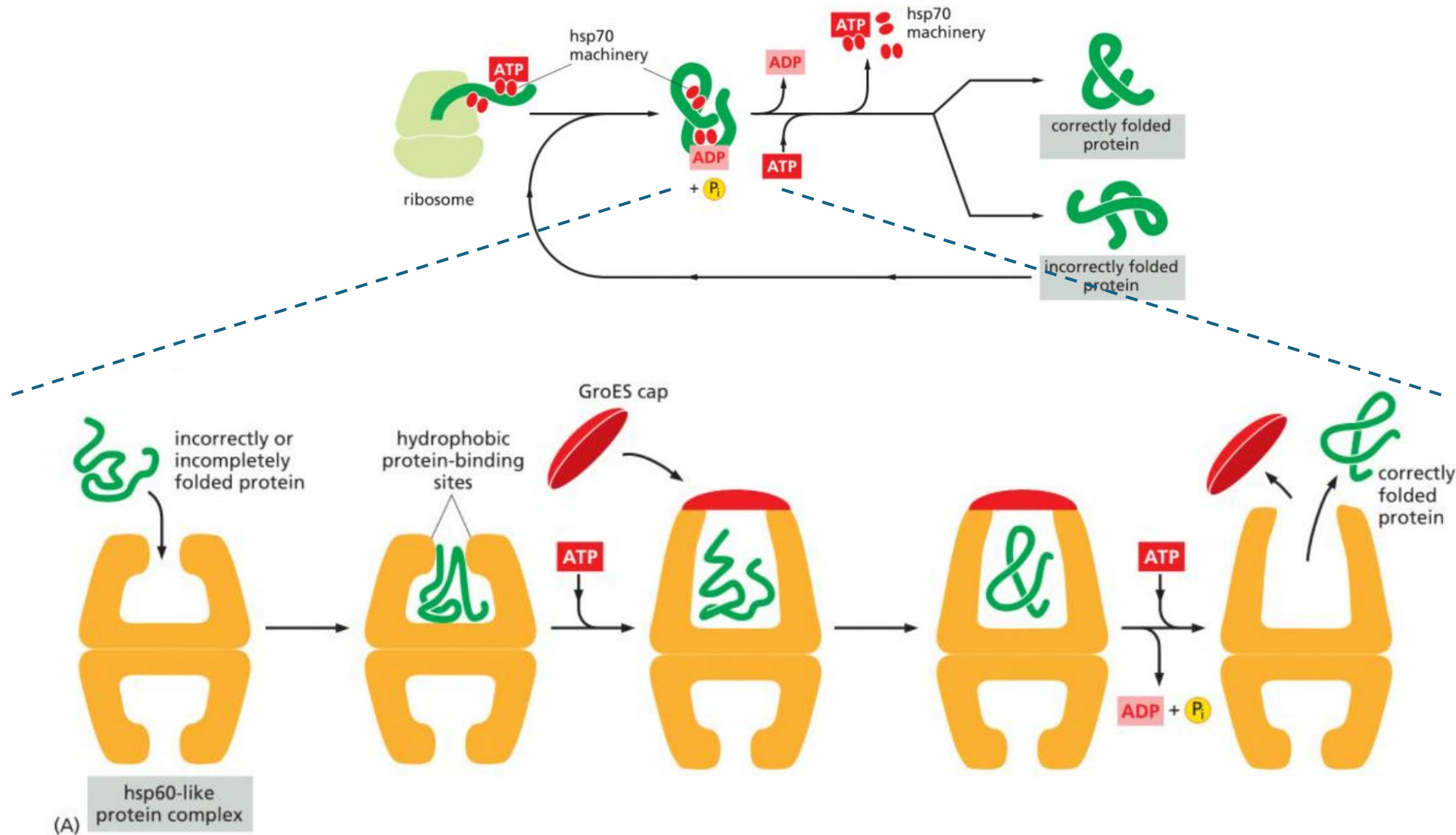
# Σύνοψη III



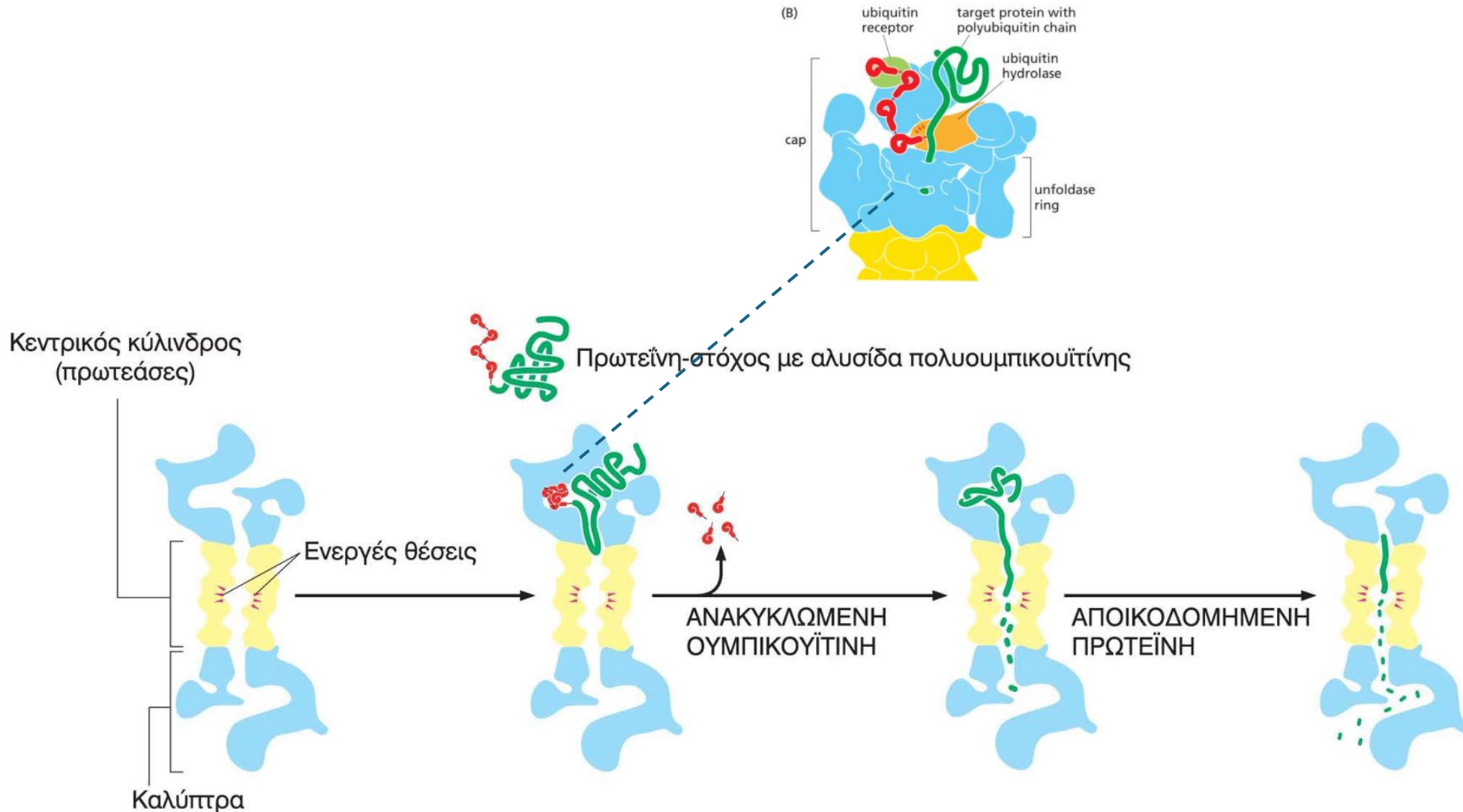
- Η **μετάφραση** της αλληλουχίας των νουκλεοτιδίων του mRNA σε πρωτεΐνη διεξάγεται στο **κυτταρόπλασμα**, σε μεγάλα ριβονουκλεοπρωτεϊνικά συγκροτήματα, γνωστά ως **ριβοσώματα**.
- Η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του **mRNA**, διαβάζεται σε **ομάδες 3 νουκλεοτιδίων**, γνωστές ως **κωδικόνια**. Το κάθε κωδικόνιο αντιστοιχεί σε ένα αμινοξύ.
- Η αντιστοιχία ανάμεσα στα αμινοξέα και τα κωδικόνια εξειδικεύεται στο γενετικό κώδικα. Οι δυνατοί συνδυασμοί των 4 διαφορετικών νουκλεοτιδίων του RNA αποδίδουν 64 διαφορετικά κωδικόνια.
- Τα ένζυμα που καλούνται **αμινοάκυλο-tRNA συνθάσες** συνδέουν τα αμινοξέα με τα αντίστοιχα tRNA. Κάθε μόριο **tRNA** περιέχει μια αλληλουχία 3 νουκλεοτιδίων, γνωστή ως **αντικωδικόνιο**, η οποία αναγνωρίζει ένα κωδικόνιο στο mRNA με συμπληρωματικό ζευγάρωμα ανάμεσα στις βάσεις.
- Η πρωτεϊνοσύνθεση αρχίζει μόλις ένα ριβόσωμα συνδεθεί με ένα **κωδικόνιο έναρξης (AUG)** του mRNA και εξαρτάται από πρωτεΐνες που καλούνται παράγοντες έναρξης της μετάφρασης. Η ολοκληρωμένη πρωτεϊνική αλυσίδα απελευθερώνεται από το ριβόσωμα μόλις το ριβόσωμα συναντήσει στο mRNA ένα **κωδικόνιο τερματισμού (UAA, UAG, UGA)**.
- Η σταδιακή ενσωμάτωση νέων αμινοξέων σε μια συντιθέμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα καταλύεται από ένα μόριο **rRNA** που ανήκει στη μεγάλη υπομονάδα του ριβοσώματος, το οποίο λειτουργεί ως **ριβοένζυμο**.



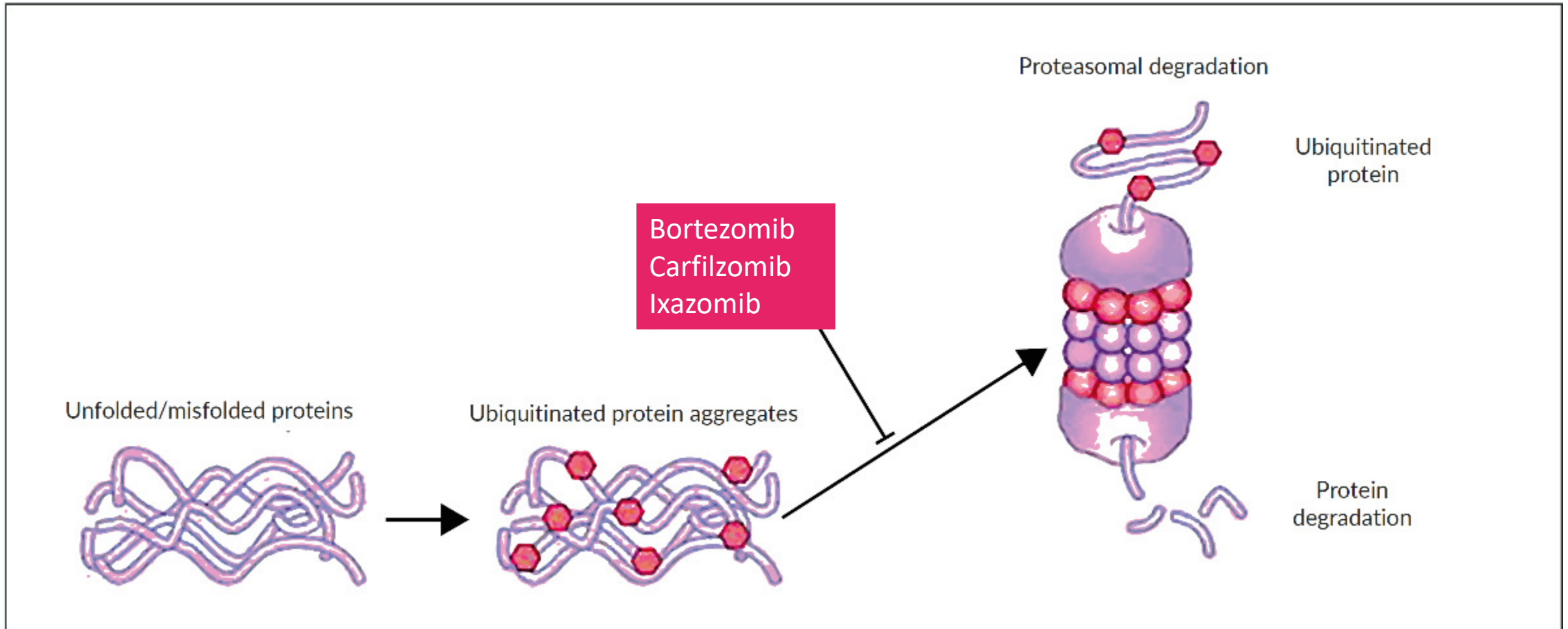
# Οι μοριακές συνοδοί (chaperones) ελέγχουν και κατευθύνουν την σωστή αναδίπλωση των πρωτεϊνών



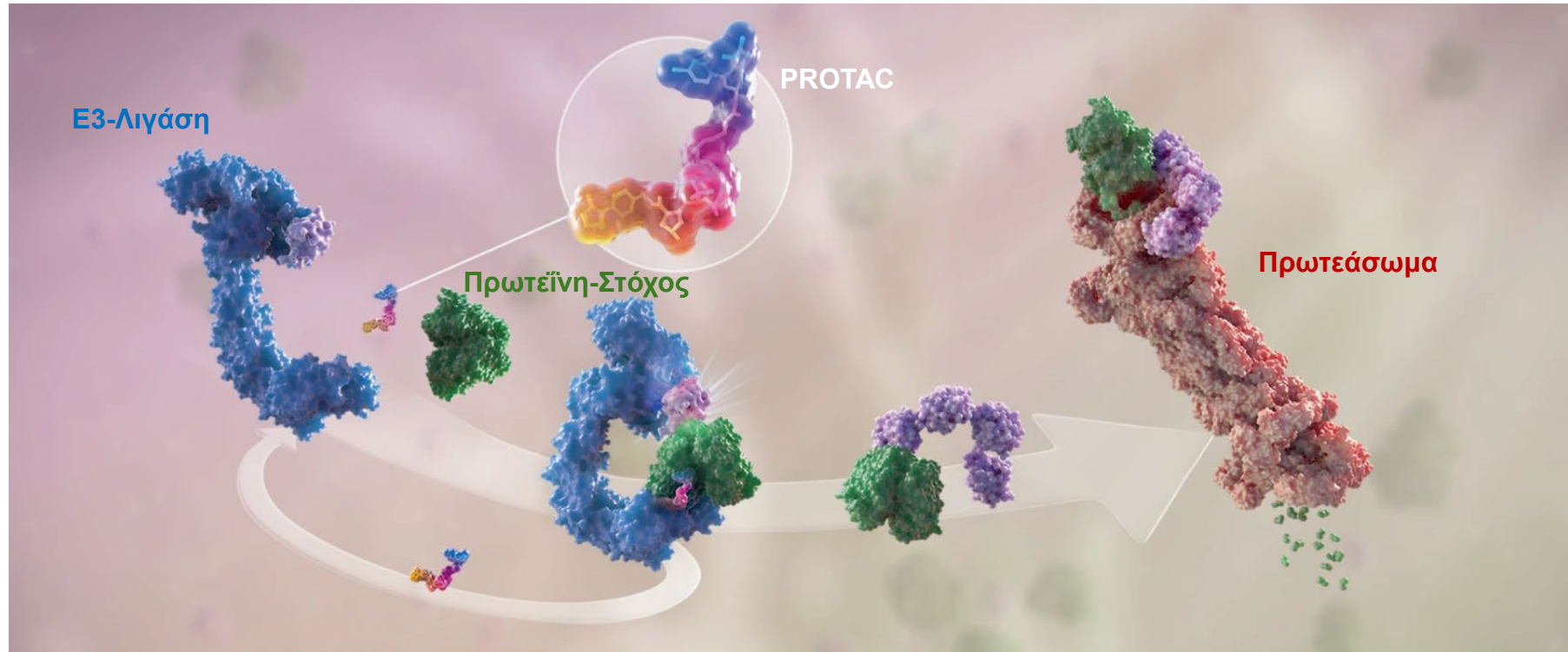
# Οι πρωτεΐνες ανοικοδομούνται στο πρωτεάσωμα μετα από σήμανση τους με ουβικουΐνη



# Αναστολείς του πρωτεασώματος χρησιμοποιούνται ως αντικαρκινικά φάρμακα



# PROTACs: Τα νέα μας όπλα κατά του καρκίνου



Békés, M., Langle, D.R. & Crews, C.M. *Nat Rev Drug Discov* **21**, 181–200 (2022).

**PRO**teolysis **TAR**geting **CH**imeras (PROTACs) are highly specific medicines that target unwanted or harmful proteins for degradation in proteasomes. PROTACs are bifunctional molecules with two heads connected by a linker.

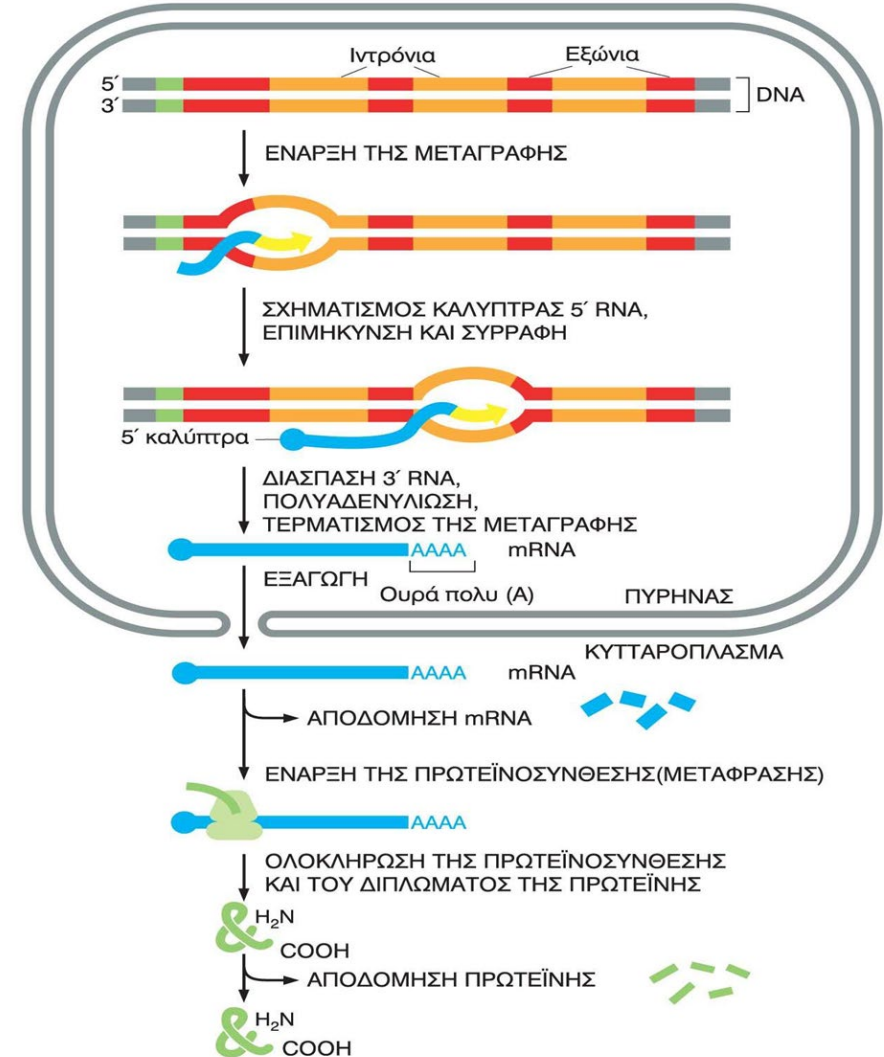
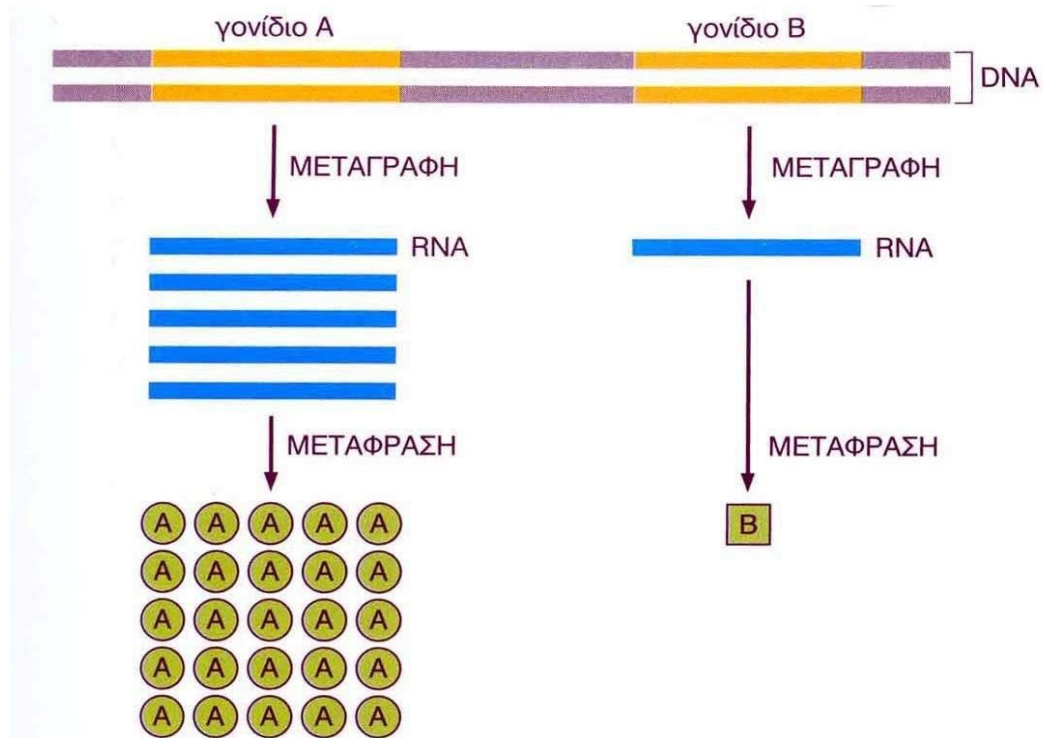
## PROTACs σε κλινικές δοκιμές

Androgen Receptor → Prostate Cancer

Estrogen Receptor → Breast Cancer

EGF Receptor-L858R → Lung Cancer

# Η ποσότητα μιας πρωτεΐνης στο κύτταρο ρυθμίζεται σε πολλά επίπεδα

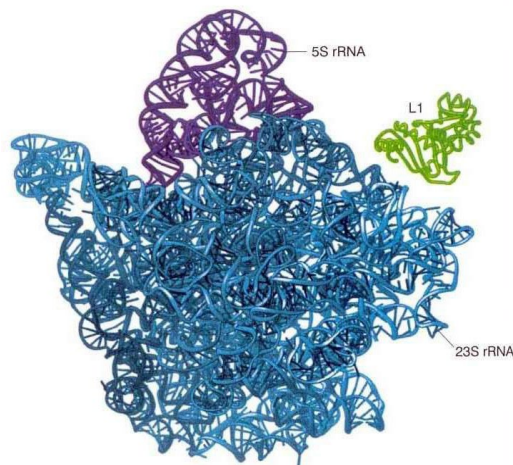


# Η καταλυτική δράση του RNA

## Η πρωτεϊνοσύνθεση γίνεται μέσω μορίων RNA

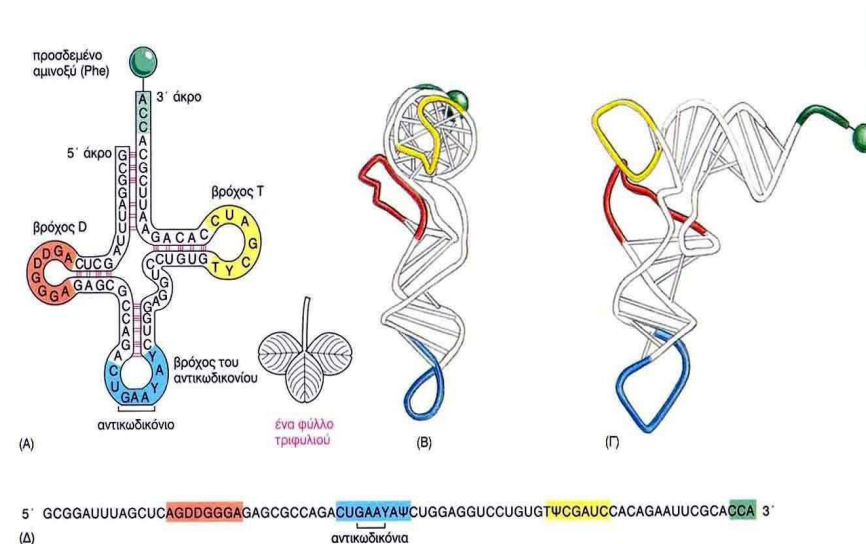
Τα rRNAs ευθύνονται για τη:

- συνολική **διαμόρφωση** του ριβοσώματος
- τοποθέτηση των tRNAs στο mRNA
- **καταλυτική λειτουργία** του ριβοσώματος



Ο πυρήνας της μεγάλης ριβοσωμικής υπομονάδας

Τα μόρια του tRNA συνδέουν τα **αμινοξέα** με τα **κωδικόνια**



# Η συρραφή των εξωνίων γίνεται μέσω ριβονουκλεοπρωτεϊνικών συμπλόκων



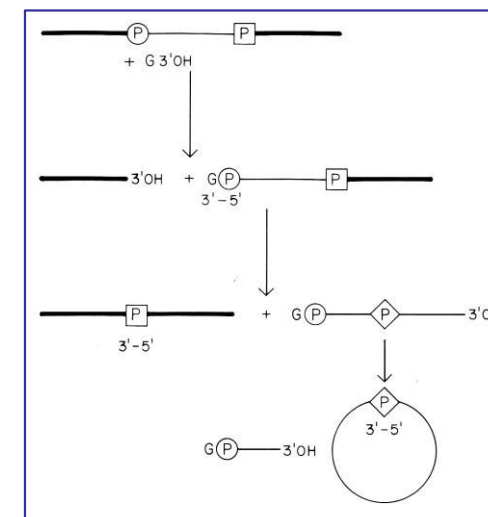
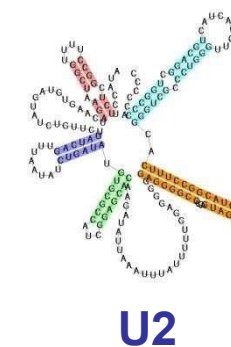
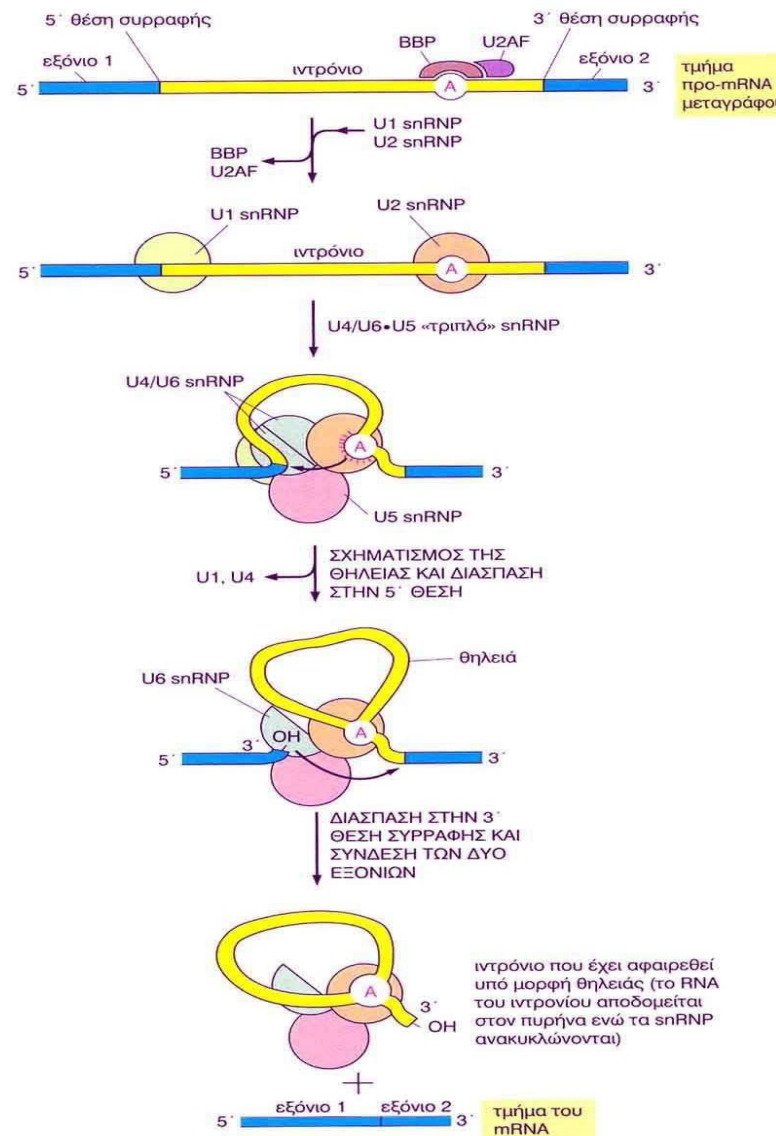
## Σωματίδιο συναρμογής Spliceosome

U1 snRNP  
U2 snRNP

U4/U6-U5 snRNPs

U5 snRNP

U6 snRNP



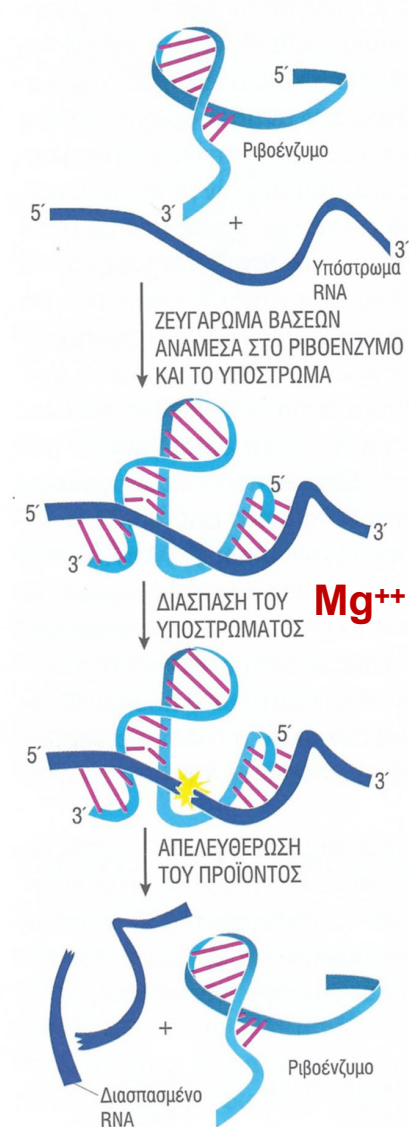
Αυτο-συναρμογή ιντρονίου Ομάδος I

# Τα ριβοένζυμα είναι μόρια RNA με καταλυτική δράση



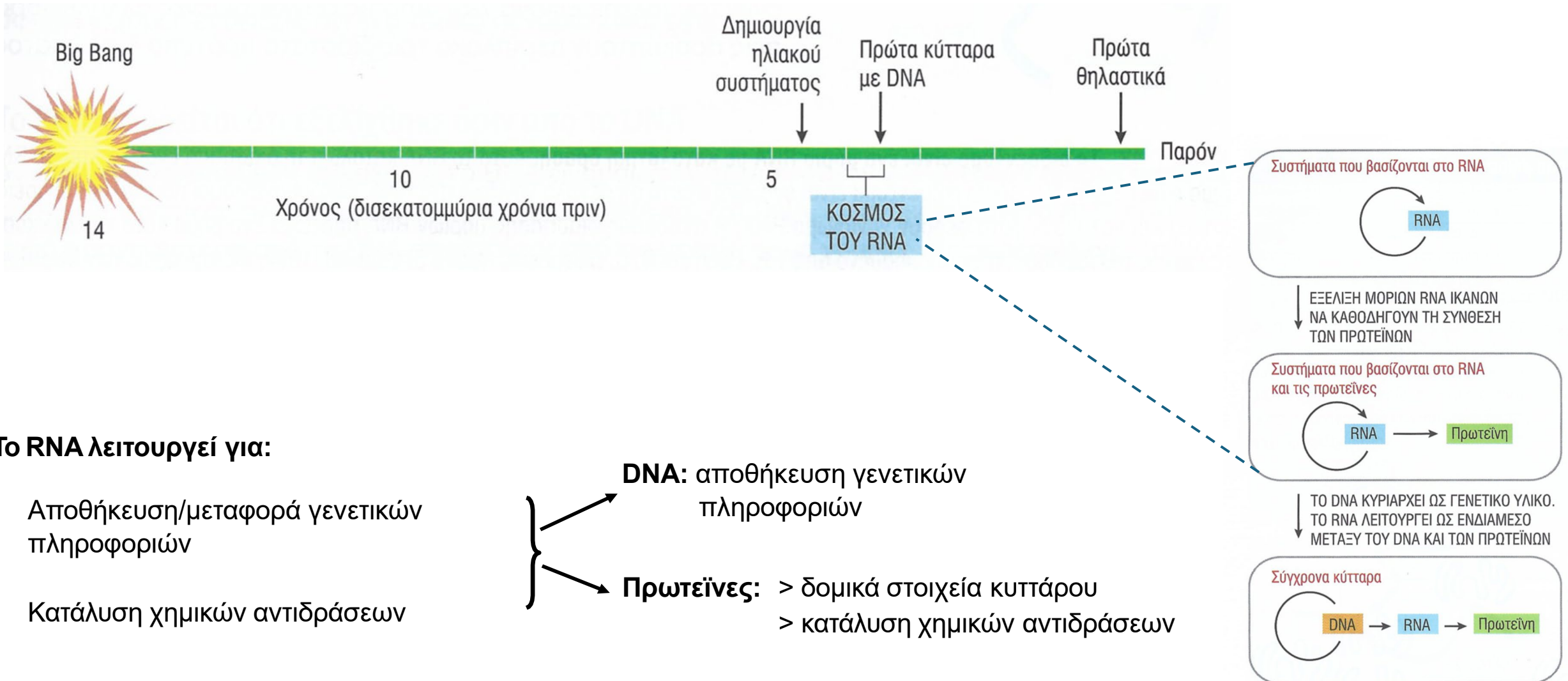
## Αντιδράσεις που καταλύονται από ριβοένζυμα

- Κοπή RNA
- Σύνδεση RNA
- Σχηματισμός πεπτιδικών δεσμών
- Κοπή DNA
- Συναρμογή/συρραφή του RNA
- Αμινοακυλίωση του RNA
- Πολυμερισμός RNA
- Φωσφορυλίωση RNA
- Αλκυλίωση RNA, κλπ.



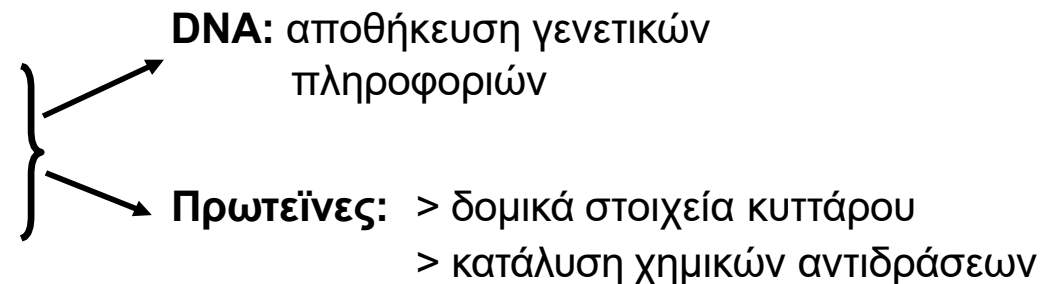


# Ο κόσμος του RNA



## Το RNA λειτουργεί για:

- Αποθήκευση/μεταφορά γενετικών πληροφοριών
- Κατάλυση χημικών αντιδράσεων



# Σύνοψη IV



- Η συγκέντρωση μιας πρωτεΐνης σε ένα κύτταρο εξαρτάται από το ρυθμό με τον οποίο συντίθεται και αποικοδομείται το αντίστοιχο mRNA και η πρωτεΐνη. Η αποικοδόμηση πρωτεϊνών στο κυτταρόπλασμα αλλά και στον πυρήνα πραγματοποιείται μέσα σε μεγάλα πρωτεϊνικά σύμπλοκα που καλούνται πρωτεασώματα.
- Με βάση όσα γνωρίζουμε για τους σύγχρονους οργανισμούς, από τα βιομόρια που περιέχουν, φαίνεται ότι η ζωή στη γη άρχισε με την εξέλιξη μορίων RNA ικανών να καταλήγουν την αντιγραφή τους.
- Έχει προταθεί ότι, στα πρώιμα κύτταρα, το RNA χρησίμευε τόσο ως γονιδίωμα όσο και ως καταλύτης πριν αντικατασταθεί αφενός από το DNA ως ένα πιο σταθερό μόριο για την αποθήκευση γενετικών πληροφοριών, και αφετέρου από τις πρωτεΐνες, οι οποίες σήμερα αποτελούν τα κύρια καταλυτικά και δομικά συστατικά του κυττάρου.
- Οι RNA καταλύτες, τα ριβοένζυμα, στα σύγχρονα κύτταρα θεωρείται ότι μας προσφέρουν μια εικόνα ενός αρχαίου κόσμου, που βασιζόταν στο RNA.

# Υλικό για μελέτη



- **Alberts et al. Βασικές Αρχές Κυτταρικές Βιολογίας, 5<sup>η</sup> έκδοση**
  - **Κεφάλαιο 7.** Από το DNA στις πρωτεΐνες
- Cooper GM. Το κύτταρο-Μια Μοριακή Προσέγγιση, 8<sup>η</sup> έκδοση
  - Κεφάλαια 8, 10.