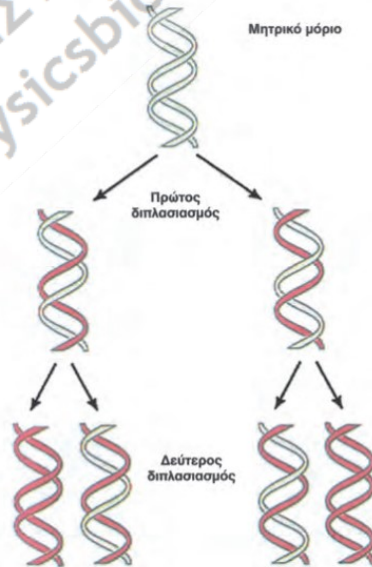


## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο : Αντιγραφή Έκφραση και Ρύθμιση της γενετικής πληροφορίας

Τι ονομάζουμε ημισυντηρητικό μηχανισμό Watson - Crick ;

Οι Watson και Crick φαντάστηκαν μια διπλή έλικα η οποία ξετυλίγεται και κάθε αλυσίδα λειτουργεί σαν καλούπι για τη σύνθεση μιας νέας συμπληρωματικής αλυσίδας. Έτσι τα δύο θυγατρικά μόρια που προκύπτουν είναι πανομοιότυπα με το μητρικό και καθένα αποτελείται από μία παλιά και μία καινούρια αλυσίδα. Ο μηχανισμός αυτός ονομάστηκε ημισυντηρητικός.



Η διαδικασία της αντιγραφής είναι μια απλή διαδικασία ;

Η διαδικασία της αντιγραφής, όπως υποδηλώνεται από τη δομή της διπλής έλικας και τον ημισυντηρητικό μηχανισμό, φαίνεται απλή. Όμως, ύστερα από πολύχρονη ερευνητική μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η διαδικασία στην πραγματικότητα είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη. Τα κύτταρα διαθέτουν ένα σημαντικό «οπλοστάσιο» εξειδικευμένων ενζύμων και άλλων πρωτεϊνών που λειτουργούν ταυτόχρονα και καταλύουν τις χημικές αντιδράσεις της αντιγραφής με μεγάλη ταχύτητα και με εκπληκτική ακρίβεια.

Τι ονομάζουμε θέσεις έναρξης της αντιγραφής ;

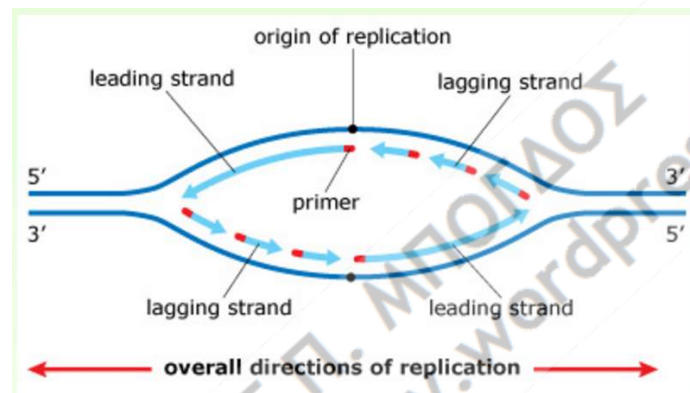
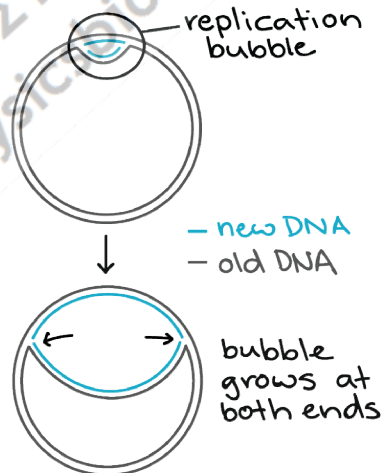
Η αντιγραφή του DNA αρχίζει από καθορισμένα σημεία, που ονομάζονται θέσεις έναρξης της αντιγραφής.

Γιατί ο μηχανισμός της αντιγραφής έχει μελετηθεί περισσότερο στα προκαρυωτικά κύτταρα;

Ο μηχανισμός της αντιγραφής έχει μελετηθεί πολύ περισσότερο στα προκαρυωτικά κύτταρα, και κυρίως στο βακτήριο *Escherichia coli*, γιατί το DNA τους είναι πολύ μικρότερο και απλούστερα οργανωμένο από το DNA των ευκαρυωτικών κυττάρων. Όμως τα βασικά στάδια του μηχανισμού της αντιγραφής παρουσιάζουν σημαντικές ομοιότητες και στα δύο είδη κυττάρων.

Τι γνωρίζετε για το χρόνο αντιγραφής στα προκαρυωτικά και τα ευκαρυωτικά κύτταρα;

Το βακτηριακό DNA, που είναι κυκλικό, έχει μία μόνο θέση έναρξης της αντιγραφής και αντιγράφεται κάτω από ευνοϊκές συνθήκες σε λιγότερο από 30 λεπτά. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, πριν την αντιγραφή, το DNA κάθε χρωμοσώματος είναι ένα μακρύ γραμμικό μόριο, το οποίο έχει πολυάριθμες θέσεις έναρξης της αντιγραφής. Έτσι το DNA των ευκαρυωτικών κυττάρων αντιγράφεται ταυτόχρονα από εκατοντάδες σημεία σε όλο το μήκος του και στη συνέχεια τα τμήματα που δημιουργούνται ενώνονται μεταξύ τους. Με αυτό τον τρόπο το DNA των ανώτερων ευκαρυωτικών οργανισμών, παρ' ότι είναι περίπου 1.000 φορές μεγαλύτερο από των προκαρυωτικών, αντιγράφεται πολύ γρήγορα.

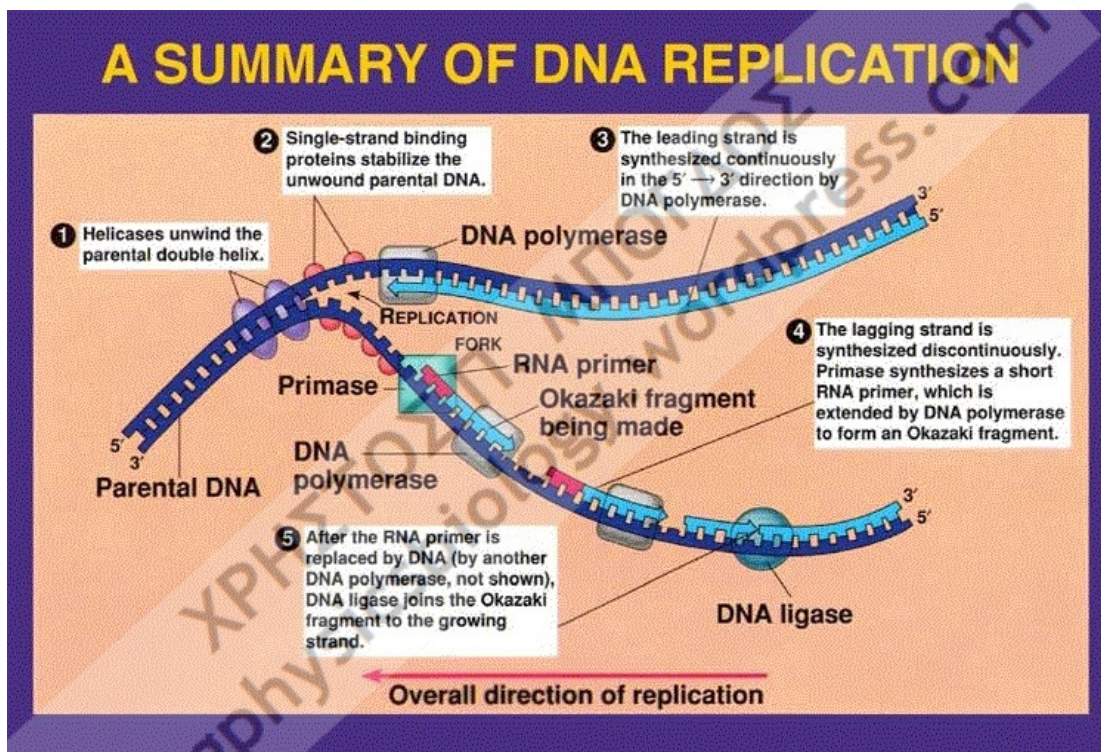


#### Ποιος ο ρόλος των DNA ελικάσών;

Για να αρχίσει η αντιγραφή του DNA, είναι απαραίτητο να ξετυλιχθούν στις θέσεις έναρξης της αντιγραφής οι δύο αλυσίδες. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια ειδικών ενζύμων, που σπάζουν τους δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των δύο αλυσίδων. Τα ένζυμα αυτά ονομάζονται DNA ελικάσες. Όταν ανοίξει η διπλή έλικα, δημιουργείται μια «θηλιά», η οποία αυξάνεται και προς τις δύο κατευθύνσεις. Οι θηλιές που δημιουργούνται κατά την έναρξη της αντιγραφής σε ένα μόριο DNA είναι ορατές με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

#### Ποιος ο ρόλος των DNA πολυμερασών;

Τα κύρια ένζυμα που συμμετέχουν στην αντιγραφή του DNA ονομάζονται **DNA πολυμεράσες**. Επειδή τα ένζυμα αυτά δεν έχουν την ικανότητα να αρχίσουν την αντιγραφή, το κύτταρο έχει ένα ειδικό σύμπλοκο που αποτελείται από πολλά ένζυμα, το **πριμόσωμα**, το οποίο συνθέτει στις θέσεις έναρξης της αντιγραφής μικρά τμήματα RNA, συμπληρωματικά προς τις μητρικές αλυσίδες, τα οποία ονομάζονται **πρωταρχικά τμήματα**. DNA πολυμεράσες επιμηκύνουν τα πρωταρχικά τμήματα, τοποθετώντας συμπληρωματικά δεοξυριβονουκλεοτίδια απέναντι από τις μητρικές αλυσίδες του DNA. Τα νέα μόρια DNA αρχίζουν να σχηματίζονται, καθώς δημιουργούνται δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των συμπληρωματικών αζωτούχων βάσεων των δεοξυριβονουκλεοτιδίων. DNA πολυμεράσες επιδιορθώνουν επίσης λάθη που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της αντιγραφής. Μπορούν, δηλαδή, να «βλέπουν» και να απομακρύνουν νουκλεοτίδια που οι ίδιες τοποθετούν, κατά παράβαση του κανόνα της συμπληρωματικότητας, και να τοποθετούν τα σωστά. Ταυτόχρονα DNA πολυμεράσες απομακρύνουν τα πρωταρχικά τμήματα RNA και τα αντικαθιστούν με τμήματα DNA. Οι DNA πολυμεράσες λειτουργούν μόνο προς καθορισμένη κατεύθυνση και τοποθετούν τα νουκλεοτίδια στο ελεύθερο 3' άκρο της δεοξυριβόζης του τελευταίου νουκλεοτιδίου κάθε αναπτυσσόμενης αλυσίδας. Έτσι, λέμε ότι αντιγραφή γίνεται με προσανατολισμό 5' προς 3'. Κάθε νεοσυντιθέμενη αλυσίδα θα έχει προσανατολισμό 5'→3'. Έτσι, σε κάθε διπλή έλικα που παράγεται οι δύο αλυσίδες θα είναι αντιπαράλληλες. Για να ακολουθηθεί αυτός ο κανόνας σε κάθε τμήμα DNA που γίνεται η αντιγραφή, η σύνθεση του DNA είναι **συνεχής** στη μια αλυσίδα και **ασυνεχής** στην άλλη.



Τι γνωρίζετε για την DNA δεσμάση;



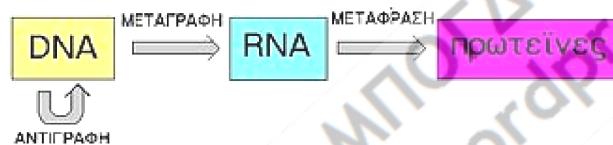
Τα κομμάτια της ασυνεχούς αλυσίδας συνδέονται μεταξύ τους με τη βοήθεια ενός ενζύμου, που ονομάζεται DNA δεσμάση. Το ίδιο ένζυμο συνδέει και όλα τα κομμάτια που προκύπτουν από τις διάφορες θέσεις έναρξης αντιγραφής.

### Με ποιο τρόπο γίνεται ο έλεγχος της αντιγραφής του DNA;

Όπως τα προϊόντα ενός εργοστασίου ελέγχονται με αρκετούς τρόπους, για να εξακριβωθεί αν έχουν κατασκευαστεί σωστά, έτσι και το κύτταρο ελέγχει αν η αλληλουχία βάσεων του DNA είναι σωστή. Η αντιγραφή του DNA είναι απίστευτα ακριβής, μόνο ένα νουκλεοτίδιο στα 100.000 μπορεί να ενσωματωθεί λάθος. Τα λάθη που δεν επιδιορθώνονται από τις DNA πολυμεράσες, επιδιορθώνονται σε μεγάλο ποσοστό από ειδικά **επιδιορθωτικά ένζυμα**. Έτσι ο αριθμός των λαθών περιορίζεται στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς στο ένα στα  $10^{10}$ !

### Πως εξελίσσεται η ροή της γενετικής πληροφορίας;

Το DNA ενός οργανισμού είναι ο μοριακός «σκληρός δίσκος» που περιέχει αποθηκευμένες ακριβείς οδηγίες, οι οποίες καθορίζουν τη δομή και τη λειτουργία του οργανισμού. Ταυτόχρονα περιέχει την πληροφορία για τον αυτοδιπλασιασμό του, εξασφαλίζοντας έτσι τη μεταβίβαση των γενετικών οδηγιών από ένα κύτταρο στα θυγατρικά του και από έναν οργανισμό στους απογόνους του. Το πρώτο βήμα για την έκφραση της πληροφορίας που υπάρχει στο DNA είναι η μεταφορά της στο RNA με τη διαδικασία της μεταγραφής. Το RNA μεταφέρει με τη σειρά του, μέσω της διαδικασίας της μετάφρασης, την πληροφορία στις πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη δομή και λειτουργία των κυττάρων και κατ' επέκταση και των οργανισμών. Η σχέση αυτή συνοψίζεται στο ακόλουθο σχήμα, όπου τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της μεταφοράς της γενετικής πληροφορίας:



Το σχήμα αυτό αποτελεί το **κεντρικό δόγμα** της Μοριακής Βιολογίας όπως ονομάστηκε από τον F. Crick (1958). Η γενετική πληροφορία είναι η καθορισμένη σειρά των βάσεων, όπως η πληροφορία μιας γραπτής φράσης είναι η σειρά των γραμμάτων που την αποτελούν. Η πληροφορία υπάρχει σε τμήματα του DNA με συγκεκριμένη ακολουθία, τα **γονίδια**. Αυτά, διά μέσου της μεταγραφής και της μετάφρασης, καθορίζουν τη σειρά των αμινοξέων στην πρωτεΐνη. Οι πορείες της μεταγραφής και της μετάφρασης των γονιδίων αποτελούν τη **γονιδιακή έκφραση**. Για αρκετό καιρό οι ερευνητές πίστευαν ότι όλη η ροή της γενετικής πληροφορίας γινόταν προς τη μία μόνο κατεύθυνση, δηλαδή ότι το DNA μεταγραφόταν σε RNA. Σήμερα είναι γνωστό ότι μερικοί ιοί έχουν RNA ως γενετικό υλικό. Ένα ένζυμο που υπάρχει στους ίδιους τους ιούς, η **αντίστροφη μεταγραφάση**, χρησιμοποιεί ως καλούπι το RNA, για να συνθέσει DNA. Επιπλέον, σε ορισμένους ιούς το RNA έχει την ικανότητα να αυτοδιπλασιάζεται. Έτσι σήμερα το κεντρικό δόγμα περιγράφεται ως εξής:

**DNA**  $\rightleftharpoons$  **RNA**  $\rightarrow$  πρωτεΐνες ή

**νουκλεϊκά οξέα**  $\rightarrow$  πρωτεΐνες

Συνοψίζοντας, λοιπόν, διαπιστώνουμε ότι η αντιγραφή του DNA διαιωνίζει τη γενετική πληροφορία, ενώ η μετάφραση χρησιμοποιεί αυτή την πληροφορία, για να κατασκευάσει ένα πολυπεπτιδίο. Η μεταγραφή καθορίζει ποια γονίδια θα εκφραστούν, σε ποιους ιστούς (στους πολυκύτταρους ευκαρυωτικούς οργανισμούς), και σε ποια στάδια της ανάπτυξης. Όλα τα κύτταρα ενός πολυκύτταρου οργανισμού έχουν το ίδιο DNA. Σε κάθε ομάδα κυττάρων όμως εκφράζονται διαφορετικά γονίδια. Στα πρόδρομα ερυθροκύτταρα, για παράδειγμα, εκφράζονται κυρίως τα γονίδια των αιμοσφαιρινών, ενώ στα Β-λεμφοκύτταρα τα γονίδια των αντισωμάτων.

**Σε ποιες κατηγορίες χωρίζονται τα γονίδια;**

Τα γονίδια διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

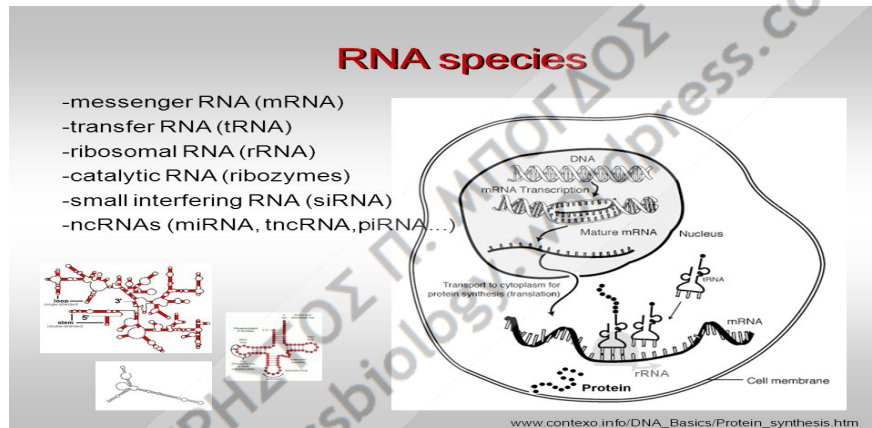
- Στα γονίδια που μεταγράφονται σε mRNA και μεταφράζονται στη συνέχεια σε πρωτεΐνες και
- Στα γονίδια που μεταγράφονται και παράγουν tRNA, rRNA, και snRNA. Το απλοειδές ανθρώπινο γονιδίωμα έχει μήκος  $3 \times 10^9$  ζεύγη βάσεων. Από αυτό, μικρό ποσοστό μεταγράφεται σε RNA, δηλαδή αποτελεί τα γονίδια.

**Ποια είναι τα είδη μορίων RNA;**

Υπάρχουν τέσσερα είδη μορίων RNA που παράγονται με τη μεταγραφή: το αγγελιαφόρο RNA (mRNA), το μεταφορικό RNA (tRNA), το ριβοσωμικό RNA (rRNA) και το μικρό πυρηνικό RNA (snRNA).

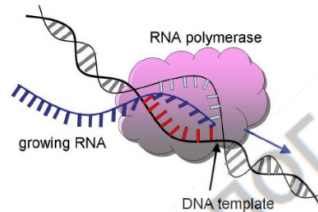
Τα τρία πρώτα είδη υπάρχουν και στους προκαρυωτικούς και στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, αλλά το τέταρτο υπάρχει μόνο στους ευκαρυωτικούς.

1. *Αγγελιαφόρο RNA (mRNA)*. Τα μόρια αυτά μεταφέρουν την πληροφορία του DNA για την παραγωγή μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας.
2. *Ριβοσωμικό RNA (rRNA)*. Τα μόρια αυτά συνδέονται με πρωτεΐνες και σχηματίζουν το ριβόσωμα, ένα «σωματίδιο» απαραίτητο για την πραγματοποίηση της πρωτεϊνοσύνθεσης.
3. *Μεταφορικό RNA (tRNA)*. Κάθε μεταφορικό RNA συνδέεται με ένα συγκεκριμένο αμινοξύ και το μεταφέρει στη θέση της πρωτεϊνοσύνθεσης.
4. *Μικρό πυρηνικό RNA (snRNA)*. Είναι μικρά μόρια RNA, τα οποία συνδέονται με πρωτεΐνες και σχηματίζουν μικρά ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια. Τα σωματίδια αυτά καταλύουν την «ωρίμανση» του mRNA, μια διαδικασία που, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, γίνεται μόνο στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς.



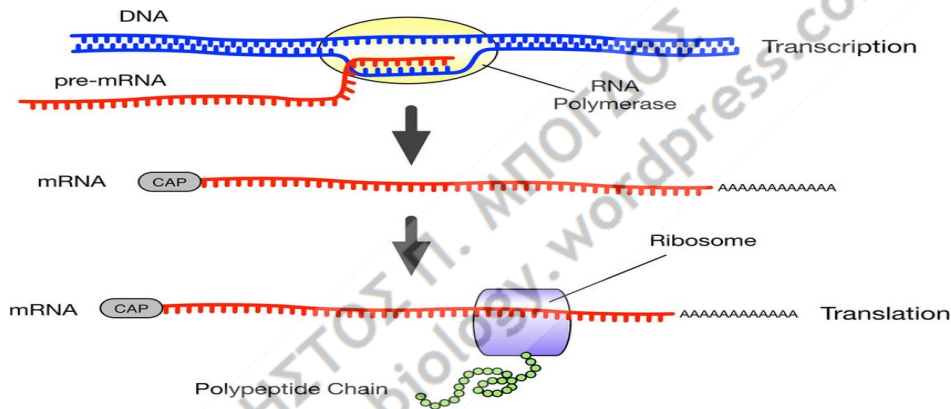
### Τι γνωρίζεται για τη μεταγραφή του DNA;

Ο μηχανισμός της μεταγραφής είναι ο ίδιος στους προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς οργανισμούς. Η μεταγραφή καταλύεται από ένα ένζυμο, την **RNA πολυμεράση** (στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς υπάρχουν τρία είδη RNA πολυμερασών). Η RNA πολυμεράση προσδένεται σε ειδικές περιοχές του DNA, που ονομάζονται **υποκινητές**, με τη βοήθεια πρωτεϊνών που ονομάζονται **μεταγραφικοί παράγοντες**. Οι υποκινητές και οι μεταγραφικοί παράγοντες αποτελούν τα ρυθμιστικά στοιχεία της **μεταγραφής του DNA** και επιτρέπουν στην RNA πολυμεράση να αρχίσει σωστά τη μεταγραφή. Οι υποκινητές βρίσκονται πάντοτε πριν από την αρχή κάθε γονιδίου.



### Πως εξελίσσεται η μεταγραφή;

Κατά την έναρξη της μεταγραφής ενός γονιδίου η RNA πολυμεράση προσδένεται στον υποκινητή και προκαλεί τοπικό ξετύλιγμα της διπλής έλικας του DNA. Στη συνέχεια, τοποθετεί τα ριβονουκλεοτίδια απέναντι από τα δεοξυριβονουκλεοτίδια μίας αλυσίδας του DNA σύμφωνα με τον κανόνα της συμπληρωματικότητας των βάσεων, όπως και στην αντιγραφή, με τη διαφορά ότι εδώ απέναντι από την αδενίνη τοποθετείται το ριβονουκλεοτίδιο που περιέχει ουρακίλη. Η RNA πολυμεράση συνδέει τα ριβονουκλεοτίδια που προστίθενται το ένα μετά το άλλο, με 3'-5' φωσφοδιεστερικό δεσμό. Η μεταγραφή έχει προσανατολισμό 5'→3' όπως και η αντιγραφή. Η σύνθεση του RNA σταματά στο τέλος του γονιδίου, όπου ειδικές αλληλουχίες οι οποίες ονομάζονται **αλληλουχίες λήξης της μεταγραφής**, επιτρέπουν την απελευθέρωσή του.



### Ποια αλυσίδα χαρακτηρίζεται κωδική και ποια μη κωδική;

Το μόριο RNA που συντίθεται είναι συμπληρωματικό προς τη μία αλυσίδα της διπλής έλικας του DNA του γονιδίου. Η αλυσίδα αυτή είναι η μεταγραφόμενη και ονομάζεται μη κωδική. Η συμπληρωματική αλυσίδα του DNA του γονιδίου ονομάζεται κωδική. Το RNA είναι το κινητό αντίγραφο της πληροφορίας ενός γονιδίου.

### Τι ακολουθεί τη μεταγραφή;

Στους προκαρυωτικούς οργανισμούς το mRNA αρχίζει να μεταφράζεται σε πρωτεΐνη πριν ακόμη ολοκληρωθεί η μεταγραφή του. Αυτό είναι δυνατό, επειδή δεν υπάρχει πυρηνική μεμβράνη. Αντίθετα, στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, το mRNA που παράγεται κατά τη μεταγραφή ενός γονιδίου συνήθως δεν είναι έτοιμο να μεταφραστεί, αλλά υφίσταται μια πολύπλοκη διαδικασία ωρίμανσης.

### Ποια τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τη διαδικασία της ωρίμανσης;

Η διαδικασία αυτή αποτελεί ένα από τα πιο ενδιαφέροντα ευρήματα της Μοριακής Βιολογίας, γιατί οδήγησε στο συμπέρασμα ότι τα περισσότερα γονίδια των ευκαρυωτικών οργανισμών (και των ιών που τους προσβάλλουν) είναι ασυνεχή ή διακεκομμένα. Δηλαδή, η αλληλουχία που μεταφράζεται σε αμινοξέα διακόπτεται από ενδιάμεσες αλληλουχίες οι οποίες δε μεταφράζονται σε αμινοξέα. Οι αλληλουχίες που μεταφράζονται σε αμινοξέα ονομάζονται **εξώνια** και οι ενδιάμεσες αλληλουχίες ονομάζονται **εσώνια**.

### Τι γνωρίζεται για το πρόδρομο και το ώριμο mRNA;

Όταν ένα γονίδιο που περιέχει εσώνια μεταγράφεται, δημιουργείται το **πρόδρομο mRNA** που περιέχει και εξώνια και εσώνια. Το πρόδρομο mRNA μετατρέπεται σε mRNA με τη διαδικασία της ωρίμανσης, κατά την οποία τα εσώνια κόβονται από μικρά ριβονουκλεοπρωτεϊνικά «σωματίδια» και απομακρύνονται. Τα ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια αποτελούνται από snRNA και από πρωτεΐνες και λειτουργούν ως ένζυμα: κόβουν τα εσώνια και συρράπτουν τα εξώνια μεταξύ τους. Έτσι σχηματίζεται το «**ώριμο**» mRNA.



Αυτό, παρ' ότι αποτελείται αποκλειστικά από εξώνια, έχει δύο περιοχές που δε μεταφράζονται σε αμινοξέα. Η μία βρίσκεται στο 5' άκρο και η άλλη στο 3' άκρο. Οι αλληλουχίες αυτές ονομάζονται 5' και 3' αμετάφραστες περιοχές, αντίστοιχα. Το mRNA μεταφέρεται από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα και ειδικότερα στα ριβοσώματα όπου είναι η θέση της πρωτεϊνοσύνθεσης.

### Τι είναι ο γενετικός κώδικας και τι γνωρίζετε γι' αυτόν;

Με τη μεταγραφή, οι πληροφορίες που βρίσκονται στα γονίδια μεταφέρονται στο mRNA με βάση τη συμπληρωματικότητα των νουκλεοτιδικών βάσεων. Η αλληλουχία των βάσεων του mRNA καθορίζει την αλληλουχία των αμινοξέων στις πρωτεΐνες με βάση έναν κώδικα αντιστοίχισης νουκλεοτιδίων mRNA με αμινοξέα πρωτεϊνών, ο οποίος ονομάζεται **γενετικός κώδικας**. Γι' αυτό η πρωτεϊνοσύνθεση είναι πραγματικά μία διαδικασία «μετάφρασης» από τη γλώσσα των βάσεων στη γλώσσα των αμινοξέων. Επειδή ο αριθμός των διαφορετικών αμινοξέων που συγκροτούν τις πρωτεΐνες είναι είκοσι και, αντίστοιχα, ο αριθμός των διαφορετικών νουκλεοτιδίων που συγκροτούν το RNA είναι τέσσερα, θεωρήθηκε πιθανό ότι τρία νουκλεοτίδια αντιστοιχούν σε ένα αμινοξύ και γι' αυτό ο γενετικός κώδικας ονομάστηκε κώδικας τριπλέτας. Ο κώδικας τριπλέτας είναι φυσική συνέπεια του γεγονότος ότι τέσσερα νουκλεοτίδια, αν συνδυαστούν ανά ένα ( $4^1 = 4$ ) ή ανά δύο ( $4^2 = 16$ ), δε δίνουν αρκετούς συνδυασμούς για να κωδικοποιηθούν τα είκοσι αμινοξέα. Αν όμως συνδυαστούν ανά τρία ( $4^3 = 64$ ) οι συνδυασμοί είναι παραπάνω από αρκετοί.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1: Γενετικός κώδικας**

		Δεύτερο γράμμα							
		U	C	A	G				
Πρώτο γράμμα	<b>U</b>	UUU } φαινυλαλανίνη UUC } (phe) UUA } λευκίνη UUG } (leu)	UCU } UCC } σερίνη UCA } (ser) UCG }	UAU } τυροσίνη UAC } (tyr) UAA } λήξη UAG } λήξη	UGU } κυστεΐνη UGC } (cys) UGA } λήξη UGG } τρυπτοφάνη (trp)	U	C	A	G
	<b>C</b>	CUU } CUC } λευκίνη CUA } (leu) CUG }	CCU } CCC } προλίνη CCA } (pro) CCG }	CAU } ιστιδίνη CAC } (his) CAA } γλουταμίνη CAG } (glu)	CGU } CGC } αργινίνη CGA } (arg) CGG }	U	C	A	G
	<b>A</b>	AUU } ισολευκίνη AUC } (ile) AUA } AUG } μεθειονίνη (met) έναρξη	ACU } ACC } θρεονίνη ACA } (thr) ACG }	AAU } ασπαραγίνη AAC } (asn) AAA } λυσίνη AAG } (lys)	AGU } σερίνη AGC } (ser) AGA } αργινίνη AGG } (arg)	U	C	A	G
	<b>G</b>	GUU } GUC } βαλίνη GUA } (val) GUG }	GCU } GCC } αλανίνη GCA } (ala) GCG }	GAU } ασπάρτικό οξύ GAC } (asp) GAA } γλουταμινικό οξύ GAG } (glu)	GGU } GGC } γλυκίνη GGA } (gly) GGG }	U	C	A	G



## Ποια τα βασικά χαρακτηριστικά του γενετικού κώδικα;

Τα βασικά χαρακτηριστικά του γενετικού κώδικα είναι:

1. Ο γενετικός κώδικας είναι **κώδικας τριπλέτας**, δηλαδή μια τριάδα νουκλεοτιδίων, το **κωδικόνιο**, κωδικοποιεί ένα αμινοξύ.
2. Ο γενετικός κώδικας είναι **συνεχής**, δηλαδή το mRNA διαβάζεται συνεχώς ανά τρία νουκλεοτίδια χωρίς να παραλείπεται κάποιο νουκλεοτίδιο.
3. Ο γενετικός κώδικας είναι **μη επικαλυπτόμενος**, δηλαδή κάθε νουκλεοτίδιο ανήκει σε ένα μόνο κωδικόνιο.
4. Ο γενετικός κώδικας είναι **σχεδόν καθολικός**. Όλοι οι οργανισμοί έχουν τον ίδιο γενετικό κώδικα. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι το mRNA από οποιονδήποτε οργανισμό μπορεί να μεταφραστεί σε εκχυλίσματα φυτικών, ζωικών ή βακτηριακών κυττάρων *in vitro* και να παραγάγει την ίδια πρωτεΐνη.
5. Ο γενετικός κώδικας χαρακτηρίζεται ως **εκφυλισμένος**. Με εξαίρεση δύο αμινοξέα (μεθειονίνη και τρυπτοφάνη) τα υπόλοιπα 18 κωδικοποιούνται από δύο μέχρι και έξι διαφορετικά κωδικόνια. Τα κωδικόνια που κωδικοποιούν το ίδιο αμινοξύ ονομάζονται **συνώνυμα**.
6. Ο γενετικός κώδικας έχει κωδικόνιο έναρξης και κωδικόνια λήξης. Το κωδικόνιο έναρξης σε όλους τους οργανισμούς είναι το AUG και κωδικοποιεί το αμινοξύ μεθειονίνη. Υπάρχουν **τρία κωδικόνια λήξης**, τα UAG, UGA και UAA. Η παρουσία των κωδικονίων αυτών στο μόριο του mRNA οδηγεί στον **τερματισμό της σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας**.

### Σημείωση :

Ο όρος **κωδικόνιο** δεν αφορά μόνο το mRNA αλλά και το γονίδιο από το οποίο παράγεται. Έτσι, για παράδειγμα, το κωδικόνιο έναρξης AUG αντιστοιχεί στο κωδικόνιο έναρξης της κωδικής αλυσίδας του γονιδίου ATG κ.ο.κ.

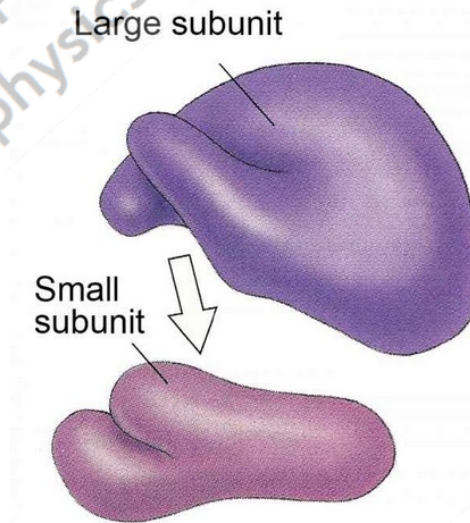
Το τμήμα ενός γονιδίου, και του mRNA του που κωδικοποιεί μια πολυπεπτιδική αλυσίδα, αρχίζει με το κωδικόνιο έναρξης και τελειώνει με το κωδικόνιο λήξης.

### Τι είναι η μετάφραση;

Η μετάφραση του mRNA, δηλαδή η αντιστοίχιση των κωδικονίων σε αμινοξέα και η διαδοχική σύνδεση των αμινοξέων σε πολυπεπτιδική αλυσίδα, πραγματοποιείται στα ριβοσώματα με τη βοήθεια των tRNA και τη συμμετοχή αρκετών πρωτεϊνών και ενέργειας.

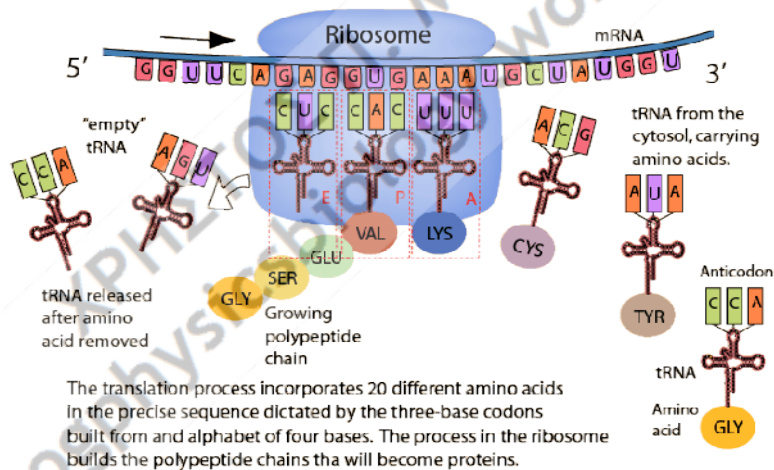
## Τι γνωρίζεται για τα ριβοσώματα;

Τα ριβοσώματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θέση μετάφρασης για οποιοδήποτε mRNA. Αυτό εξηγεί γιατί τα βακτήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν «εργοστάσια παραγωγής ανθρώπινων πρωτεϊνών». Κάθε ριβόσωμα αποτελείται από δύο υπομονάδες, μια μικρή και μια μεγάλη, και έχει μία θέση πρόσδεσης του mRNA στη μικρή υπομονάδα και δύο θέσεις εισδοχής των tRNA στη μεγάλη υπομονάδα. Κάθε μόριο tRNA έχει μια ειδική τριπλέτα νουκλεοτιδίων, το **αντικωδικόνιο**, με την οποία προσδένεται, λόγω συμπληρωματικότητας, με το αντίστοιχο κωδικόνιο του mRNA. Επιπλέον, κάθε μόριο tRNA διαθέτει μια ειδική θέση σύνδεσης με ένα συγκεκριμένο αμινοξύ.



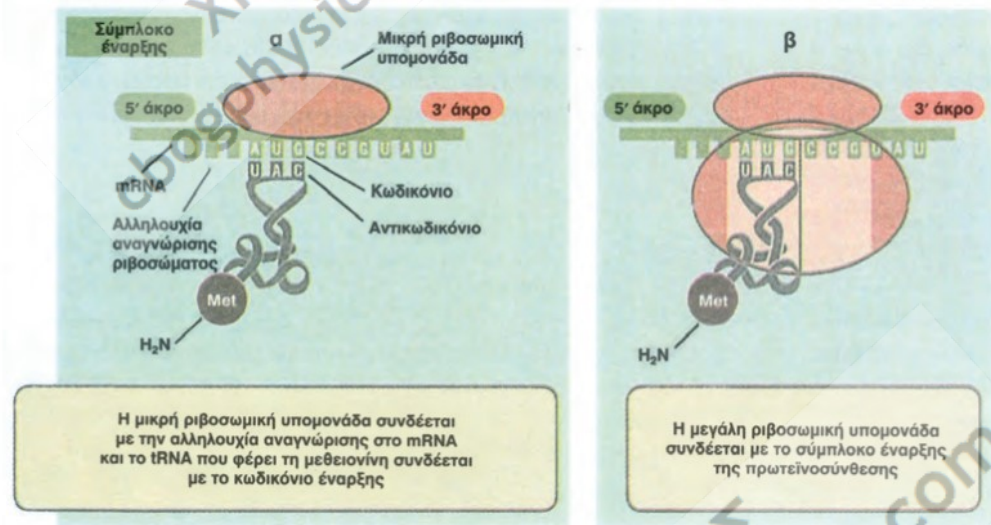
## Σε ποια στάδια διακρίνεται η πρωτεϊνοσύνθεση;

Η πρωτεϊνοσύνθεση διακρίνεται σε τρία στάδια: την έναρξη, την επιμήκυνση και τη λήξη.



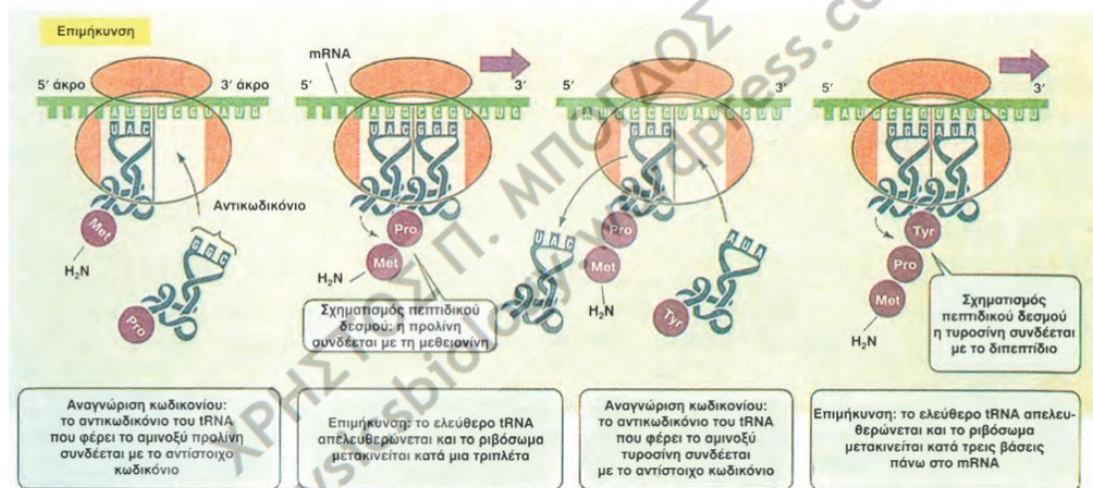
**Έναρξη:** Κατά την έναρξη της μετάφρασης το mRNA προσδένεται, μέσω μιας

αλληλουχίας που υπάρχει στην 5' αμετάφραση περιοχή του, με το ριβοσωμικό RNA της μικρής υπομονάδας του ριβοσώματος, σύμφωνα με τους κανόνες της συμπληρωματικότητας των βάσεων. Το πρώτο κωδικόνιο του mRNA είναι πάντοτε AUG και σ' αυτό προσδένεται το tRNA που φέρει το αμινοξύ μεθειονίνη. Όμως δεν έχουν όλες οι πρωτεΐνες του οργανισμού ως πρώτο αμινοξύ μεθειονίνη. Αυτό συμβαίνει γιατί, σε πολλές πρωτεΐνες, μετά τη σύνθεσή τους απομακρύνονται ορισμένα αμινοξέα από το αρχικό αμινικό άκρο τους. Το σύμπλοκο που δημιουργείται μετά την πρόσδεση του mRNA στη μικρή υπομονάδα του ριβοσώματος και του tRNA που μεταφέρει τη μεθειονίνη ονομάζεται **σύμπλοκο έναρξης** της πρωτεϊνοσύνθεσης. Στη συνέχεια η μεγάλη υπομονάδα του ριβοσώματος συνδέεται με τη μικρή.

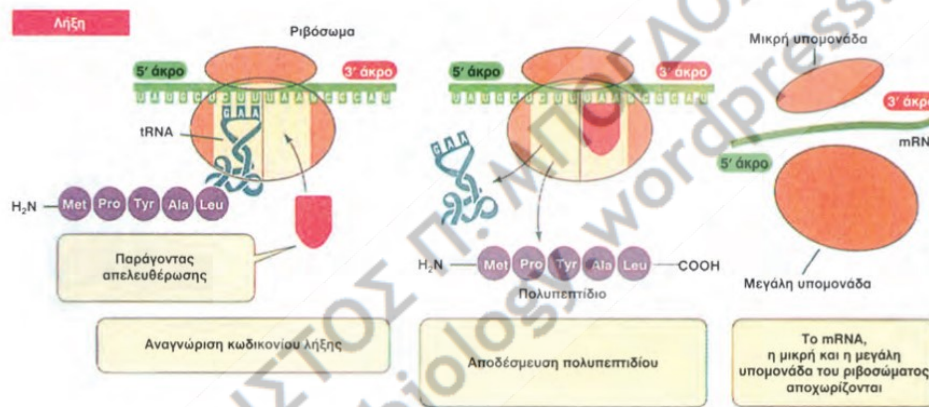


**Επιμήκυνση:** Κατά την επιμήκυνση ένα δεύτερο μόριο tRNA με αντικωδικόνιο συμπληρωματικό του δεύτερου κωδικονίου του mRNA τοποθετείται στην κατάλληλη εισδοχή του ριβοσώματος, μεταφέροντας το δεύτερο αμινοξύ. Μεταξύ της μεθειονίνης και του δεύτερου αμινοξέος σχηματίζεται πεπτιδικός δεσμός και αμέσως μετά, το πρώτο tRNA αποσυνδέεται από το ριβόσωμα και απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα όπου συνδέεται πάλι με μεθειονίνη, έτοιμο για επόμενη χρήση. Το ριβόσωμα και το mRNA έχουν τώρα ένα tRNA, πάνω στο οποίο είναι προσδεμένα δύο αμινοξέα. Έτσι αρχίζει η επιμήκυνση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Στη συνέχεια το ριβόσωμα κινείται κατά μήκος του mRNA κατά ένα κωδικόνιο. Ένα τρίτο tRNA έρχεται να προσδεθεί μεταφέροντας το αμινοξύ του. Ανάμεσα στο δεύτερο και στο τρίτο αμινοξύ σχηματίζεται πεπτιδικός δεσμός. Η πολυπεπτιδική αλυσίδα συνεχίζει να αναπτύσσεται καθώς νέα tRNA μεταφέρουν αμινοξέα τα οποία συνδέονται μεταξύ τους.





**Λήξη:** Η επιμήκυνση σταματά σε ένα κωδικόνιο λήξης (UGA, UAG ή UAA), επειδή δεν υπάρχουν tRNA που να αντιστοιχούν σε αυτά. Το τελευταίο tRNA απομακρύνεται από το ριβόσωμα και η πολυπεπτιδική αλυσίδα απελευθερώνεται. Σημειώνεται ότι πολλά μόρια mRNA μπορούν να μεταγράφονται από ένα μόνο γονίδιο. Πολλά ριβοσώματα μπορούν να μεταφράζουν ταυτόχρονα ένα mRNA, το καθένα σε διαφορετικό σημείο κατά μήκος του μορίου. Αμέσως μόλις το ριβόσωμα έχει μεταφράσει τα πρώτα κωδικόνια, η θέση έναρξης του mRNA είναι ελεύθερη για την πρόσδεση ενός άλλου ριβοσώματος. Το σύμπλεγμα των ριβοσωμάτων με mRNA ονομάζεται **πολύσωμα**. Έτσι, η πρωτεϊνσύνθεση είναι μια «οικονομική διαδικασία». Ένα κύτταρο μπορεί να παραγάγει μεγάλα ποσά μιας πρωτεΐνης από ένα ή από δύο αντίγραφα ενός γονιδίου.



### Τι είναι η γονιδιακή έκφραση;

Ο όρος γονιδιακή έκφραση αναφέρεται συνήθως σε όλη τη διαδικασία με την οποία ένα γονίδιο ενεργοποιείται, για να παραγάγει μια πρωτεΐνη. Όμως σε κάθε κύτταρο δεν παράγονται όλες οι πρωτεΐνες σε κάθε χρονική στιγμή. Επιπλέον, επειδή το κύτταρο χρειάζεται κάθε πρωτεΐνη σε συγκεκριμένη ποσότητα, οι πρωτεΐνες ενός κυττάρου δεν παράγονται σε ίσες ποσότητες.

Αν λοιπόν όλα τα γονίδια δούλευαν με τον ίδιο ρυθμό, ορισμένες πρωτεΐνες θα παράγονταν σε μεγάλες ποσότητες και άλλες σε ποσότητες που δε θα επαρκούσαν. Έτσι, είναι απαραίτητη η ύπαρξη και η λειτουργία ενός προγράμματος ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης, που παρέχει τις οδηγίες για το είδος και την ποσότητα των πρωτεϊνών οι οποίες πρέπει να παραχθούν σε κάθε συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

### **Που χρησιμεύει η ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων στα βακτήρια;**

Στα βακτήρια η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης αποσκοπεί κυρίως στην προσαρμογή του οργανισμού στις εναλλαγές του περιβάλλοντος, έτσι ώστε να εξασφαλίζονται οι καλύτερες συνθήκες για τη βασική λειτουργία του που είναι η αύξηση και η διαίρεση.

### **Που χρησιμεύει η ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων στους πολυκύτταρους οργανισμούς;**

Τα κύτταρα ενός πολυκύτταρου οργανισμού, σε αντίθεση με τα κύτταρα που ανήκουν σε ένα βακτηριακό στέλεχος και είναι πανομοιότυπα μεταξύ τους, διαφέρουν στη δομή και στη λειτουργία τους. Η ζωή αρχίζει, όταν ένα γονιμοποιημένο ωάριο διαιρείται με μίτωση και παράγει τρισεκατομμύρια κύτταρα, που έχουν τα ίδια γονίδια. Στα αρχικά στάδια της εμβρυογένεσης τα κύτταρα εξειδικεύονται, για να εκτελέσουν επιμέρους λειτουργίες και η διαδικασία αυτή ονομάζεται **κυτταρική διαφοροποίηση**. Τα κύτταρα ενός πολύπλοκου πολυκύτταρου οργανισμού, όπως τα νευρικά, τα μυϊκά, τα ηπατικά, διαφέρουν στη μορφή και στη λειτουργία τους, αλλά έχουν όλα το ίδιο γενετικό υλικό, άρα και τα ίδια γονίδια. Τι τα κάνει τότε να διαφέρουν τόσο πολύ; Μολονότι όλα τα κύτταρα έχουν τις ίδιες γενετικές οδηγίες, έχουν αναπτύξει μηχανισμούς που τους επιτρέπουν να εκφράζουν τη γενετική τους πληροφορία επιλεκτικά και να ακολουθούν μόνο τις οδηγίες που χρειάζονται κάθε χρονική στιγμή. Κάθε κυτταρικός τύπος έχει εξειδικευμένη λειτουργία και πρέπει να υπάρχει πλήρης συντονισμός των λειτουργιών όλων των κυττάρων. Γι' αυτό, η τελειοποίηση των συστημάτων ελέγχου είναι αναγκαία και λόγω της μεγαλύτερης πολυπλοκότητας των ευκαρυωτικών κυττάρων, αλλά και επειδή πρέπει να ελεγχθεί προσεκτικά η ανάπτυξη των πολυκύτταρων οργανισμών.

Κατά συνέπεια, η ρύθμιση των γονιδίων στα ευκαρυωτικά κύτταρα γίνεται σε πολλά επίπεδα.

### **Που χρησιμεύει η γονιδιακή ρύθμιση στους προκαρυωτικούς οργανισμούς;**

Ένα βακτηριακό κύτταρο *E. coli* έχει περισσότερα από 4000 γονίδια. Μερικά γονίδια μεταγράφονται συνεχώς και κωδικοποιούν πρωτεΐνες, που χρειάζονται για τις βασικές λειτουργίες του κυττάρου. Άλλα γονίδια μεταγράφονται μόνο όταν το κύτταρο αναπτύσσεται σε ειδικές περιβαλλοντικές συνθήκες, επειδή τα προϊόντα των γονιδίων αυτών είναι απαραίτητα για την επιβίωση του κυττάρου στις συνθήκες αυτές. Ένα παράδειγμα είναι το εξής: τα

Βακτήρια *E. coli* χρησιμοποιούν ως πηγή άνθρακα το σάκχαρο γλυκόζη. Γεννιέται λοιπόν το ερώτημα: αν στο περιβάλλον αντί για γλυκόζη υπάρχει ο δισακχαρίτης λακτόζη, το βακτήριο έχει τη δυνατότητα να τον διασπάσει για να επιβιώσει ή θα πεθάνει, μολονότι γύρω του υπάρχει άφθονη τροφή; Το βακτήριο λύνει το πρόβλημα αυτό ρυθμίζοντας την παραγωγή των κατάλληλων ενζύμων, που θα διασπάσουν τη λακτόζη σε γλυκόζη και γαλακτόζη.

### Τι είναι το οπερόνιο της λακτόζης;

Οι μηχανισμοί με τους οποίους ένα κύτταρο «ξυπνά» ένα «κοιμισμένο» γονίδιο είναι οι πιο σημαντικοί και πολύπλοκοι της Μοριακής Βιολογίας. Οι αρχικές μελέτες της ρύθμισης των γονιδίων έγιναν από τους Jacob και Monod, το 1961. Οι ερευνητές περιέγραψαν την ικανότητα του βακτηρίου *E. coli* να παραγάγει τα τρία απαραίτητα ένζυμα που χρειάζεται για να μεταβολίσει το δισακχαρίτη λακτόζη, όταν δεν υπάρχει γλυκόζη στην τροφή του. Οι Jacob και Monod απέδειξαν με γενετικές μελέτες ότι τα γονίδια που κωδικοποιούν τα τρία αυτά ένζυμα βρίσκονται το ένα δίπλα στο άλλο πάνω στο γονιδίωμα του βακτηρίου και αποτελούν μια μονάδα, που την ονόμασαν **οπερόνιο της λακτόζης**.

Σε αυτό περιλαμβάνονται εκτός από αυτά τα γονίδια, που ονομάζονται **δομικά**, και αλληλουχίες DNA που ρυθμίζουν τη μεταγραφή τους. Οι αλληλουχίες αυτές που βρίσκονται μπροστά από τα δομικά γονίδια είναι κατά σειρά ένα **ρυθμιστικό γονίδιο**, ο **υποκινητής** και ο **χειριστής**. Το οπερόνιο της λακτόζης δε μεταγράφεται ούτε μεταφράζεται, όταν απουσιάζει από το θρεπτικό υλικό η λακτόζη. Τότε λέμε ότι τα γονίδια που το αποτελούν βρίσκονται υπό **καταστολή**.

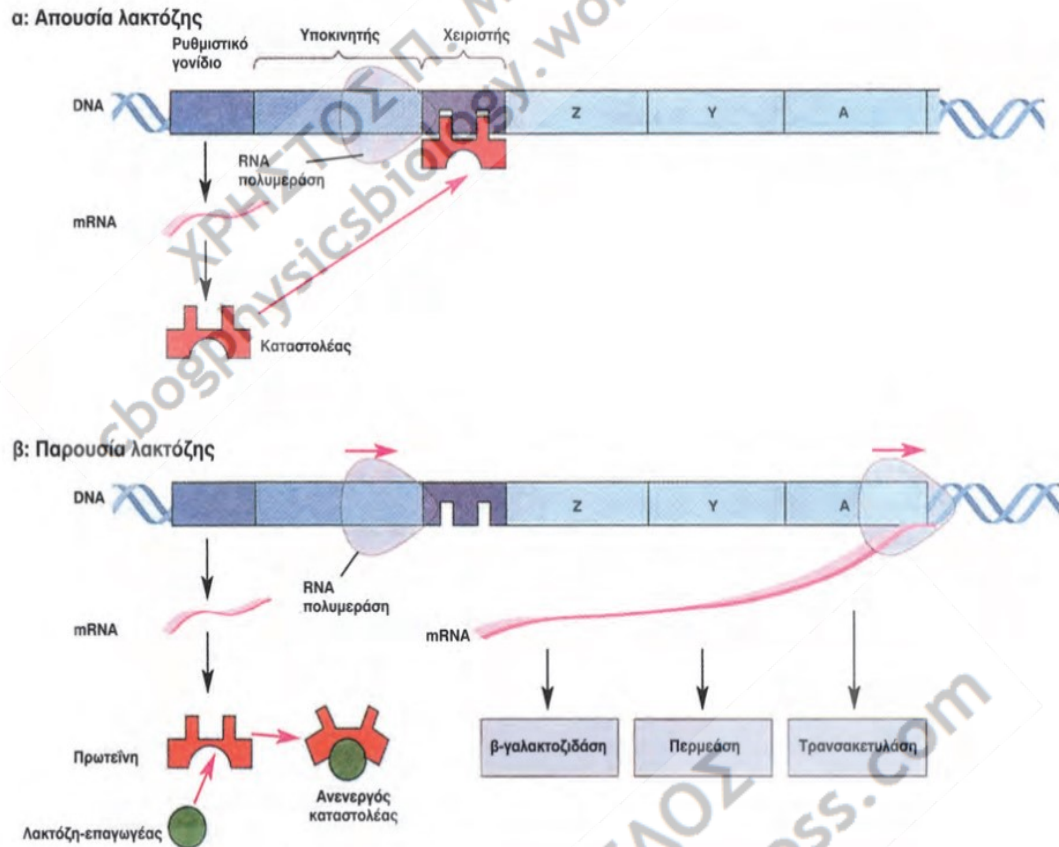
### Πώς επιτυγχάνεται η καταστολή;

Δύο είναι τα ρυθμιστικά μόρια: μια αλληλουχία DNA, που ονομάζεται χειριστής και βρίσκεται μεταξύ του υποκινητή και του πρώτου γονιδίου, και μια ρυθμιστική **πρωτεΐνη-καταστολέας**. Όταν απουσιάζει η λακτόζη ο καταστολέας προσδένεται ισχυρά στο χειριστή και εμποδίζει την RNA πολυμεράση να αρχίσει τη μεταγραφή των γονιδίων του οπερονίου. Ο καταστολέας κωδικοποιείται από ένα ρυθμιστικό γονίδιο, που βρίσκεται μπροστά από τον υποκινητή. Το ρυθμιστικό γονίδιο μεταγράφεται συνεχώς και παράγει λίγα μόρια του καταστολέα. Τα μόρια αυτά προσδένονται συνεχώς στο χειριστή. Όταν στο θρεπτικό υλικό υπάρχει μόνο λακτόζη, τότε ο ίδιος ο δισακχαρίτης προσδένεται στον καταστολέα και δεν του επιτρέπει να προσδεθεί στο χειριστή. Τότε η RNA πολυμεράση είναι ελεύθερη να αρχίσει τη μεταγραφή. Δηλαδή η λακτόζη λειτουργεί ως **επαγωγέας** της μεταγραφής των γονιδίων του οπερονίου. Τότε τα γονίδια αρχίζουν να «εκφράζονται», δηλαδή να μεταγράφονται και να συνθέτουν τα ένζυμα. Τα τρία ένζυμα μεταφράζονται ταυτόχρονα από το ίδιο μόριο mRNA το οποίο περιέχει κωδικόνιο έναρξης και λήξης για κάθε ένζυμο. Συμπερασματικά, η ίδια η λακτόζη ενεργοποιεί τη διαδικασία για την αποικοδόμησή της. Όταν η λακτόζη διασπαστεί πλήρως, τότε η πρωτεΐνη καταστολέας είναι ελεύθερη να προσδεθεί στο χειριστή και να καταστείλει τη λειτουργία των τριών γονιδίων.

Στο γονιδίωμα των προκαρυωτικών οργανισμών τα γονίδια των ενζύμων



που παίρνουν μέρος σε μια μεταβολική οδό, όπως η διάσπαση της λακτόζης ή η βιοσύνθεση διάφορων αμινοξέων, οργανώνονται σε οπερόνια, δηλαδή σε ομάδες που υπόκεινται σε κοινό έλεγχο της έκφρασής τους.



### Τι γνωρίζετε για τη γονιδιακή ρύθμιση στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς;

Η ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων στα ευκαρυωτικά κύτταρα γίνεται με ιδιαίτερα πολύπλοκους μηχανισμούς και αποτελεί σήμερα αντικείμενο εντατικής ερευνητικής μελέτης. Η πλήρης διαλεύκανση των μηχανισμών αυτών θα δώσει απαντήσεις για το πώς, όταν οι μηχανισμοί αυτοί απορρυθμίζονται, τα κύτταρα «βγαίνουν» από το αυστηρό πρόγραμμα της λειτουργίας τους και γίνονται καρκινικά.

### Σε πόσα επίπεδα ρυθμίζεται η γονιδιακή έκφραση στα ευκαρυωτικά κύτταρα;

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα η γονιδιακή έκφραση ρυθμίζεται σε τέσσερα επίπεδα:

- Στο **επίπεδο της μεταγραφής**. Ένας αριθμός μηχανισμών ελέγχουν ποια γονίδια θα μεταγραφούν ή/και με ποια ταχύτητα θα γίνει η μεταγραφή. Το

DNA των ευκαρυωτικών κυττάρων δεν οργανώνεται σε οπερόνια αλλά κάθε γονίδιο έχει το δικό του υποκινητή και μεταγράφεται αυτόνομα. Η RNA πολυμεράση λειτουργεί (όπως και στους προκαρυωτικούς οργανισμούς) με τη βοήθεια πρωτεϊνών, που ονομάζονται μεταγραφικοί παράγοντες. Μόνο που στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς οι μεταγραφικοί παράγοντες παρουσιάζουν τεράστια ποικιλία. Κάθε κυτταρικός τύπος περιέχει διαφορετικά είδη μεταγραφικών παραγόντων. Διαφορετικός συνδυασμός μεταγραφικών παραγόντων ρυθμίζει τη μεταγραφή κάθε γονιδίου. Μόνο όταν ο σωστός συνδυασμός των μεταγραφικών παραγόντων προσδεθεί στον υποκινητή ενός γονιδίου, αρχίζει η RNA πολυμεράση τη μεταγραφή ενός γονιδίου.

- **Στο επίπεδο μετά τη μεταγραφή.** Περιλαμβάνονται οι μηχανισμοί με τους οποίους γίνεται η ωρίμανση του πρόδρομου mRNA και καθορίζεται η ταχύτητα με την οποία το ώριμο mRNA αφήνει τον πυρήνα και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα.
- **Στο επίπεδο της μετάφρασης.** Ο χρόνος που «ζουν» τα μόρια mRNA στο κυτταρόπλασμα δεν είναι ο ίδιος για όλα τα είδη RNA, επειδή μετά από κάποιο χρονικό διάστημα αποικοδομούνται. Επίσης, ποικίλλει και η ικανότητα πρόσδεσης του mRNA στα ριβοσώματα.
- **Στο επίπεδο μετά τη μετάφραση.** Ακόμη και όταν γίνει η πρωτεϊνοσύνθεση και παραχθεί η κατάλληλη πρωτεΐνη, μπορεί να πρέπει να υποστεί τροποποιήσεις, για να γίνει βιολογικά λειτουργική.