

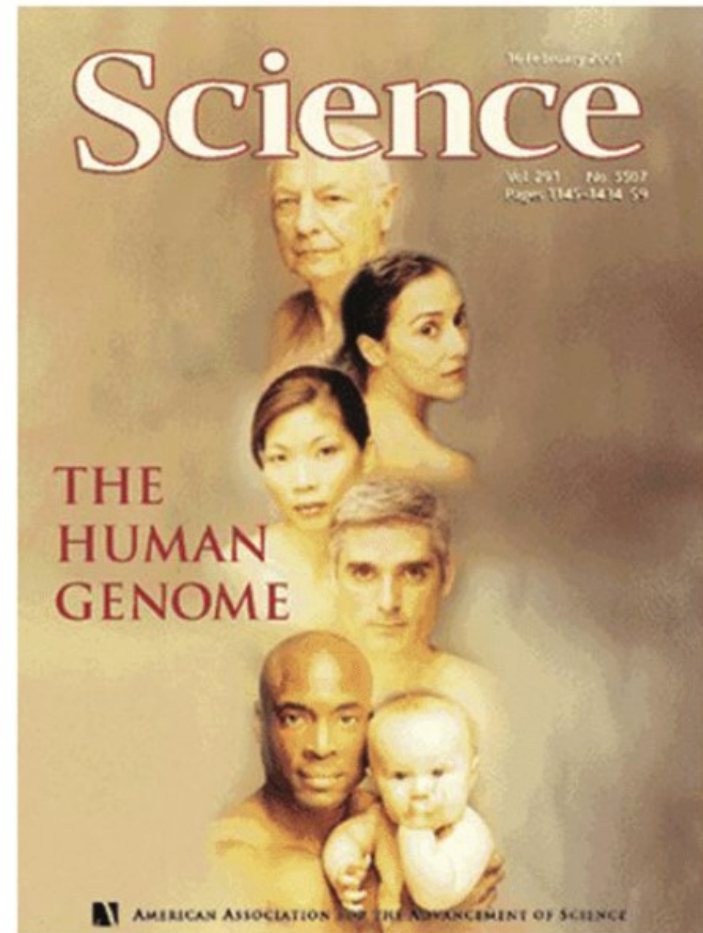
Αρχές ρύθμισης γονιδιακής έκφρασης

Τότα Γιαρδόγλου, PhD

Ροή γενετικής πληροφορίας

- *Αντιγραφή*: Διατήρηση και μεταβίβαση γενετικής πληροφορίας
- *Μεταγραφή*: Μεταφορά γενετικής πληροφορίας από τα μόρια DNA σε μόρια RNA
- *Μετάφραση*: Μεταφορά γενετικής πληροφορίας από τα μόρια RNA στις πρωτεΐνες
- *Γονιδιακή Έκφραση*: Πορείες μεταγραφής και μετάφρασης των γονιδίων
- *Γονίδια*: Τμήματα του DNA που φέρουν τη γενετική πληροφορία
- *Γενετική πληροφορία*: Καθορισμένη αλληλουχία βάσεων όπως η σειρά γραμμάτων σε μία λέξη

The Human Genome



Πρόγραμμα ανθρώπινου γονιδιώματος

1984: Πρόταση για απόπειρα αποκρυπτογράφησης ανθρώπινου γονιδιώματος

1988: Θεωρητική έναρξη προγράμματος υπό την επίβλεψη του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (NIH)

1990: Διεθνοποίηση του προγράμματος – Ευρωπαϊκή συμμετοχή: 20 ινστιτούτα από ΗΠΑ, Καναδά, Γερμανία, Γαλλία, Μεγάλη Βρετανία, Ιαπωνία και Κίνα

1/10/1990 -> Επίσημη έναρξη

1996: Συνθήκη Bermuda – Πολιτική κοινοποίηση αποτελεσμάτων

1999: Ίδρυση ιδιωτικής εταιρείας Celera Genomics

Ιούνιος 2000: Ανακοίνωση αποτελεσμάτων αποκρυπτογράφησης ανθρώπινου γονιδιώματος (97%)

Απρίλιος 2003: Ανακοίνωση τελικών αποτελεσμάτων



The Human Genome Project

"All the News
That's Fit to Print"

The New York Times

Late Edition

New York: Today, afternoon thundershowers, high 88. Tonight, showers end, low 67. Tomorrow, partly cloudy with showers late, high 81. Yesterday, high 88, low 74. Weather map, page B8.

VOL. CXLIX . . No. 51,432

Copyright © 2000 The New York Times

NEW YORK, TUESDAY, JUNE 27, 2000

\$1 beyond the greater New York metropolitan area.

75 CENTS

Genetic Code of Human Life Is Cracked by Scientists

JUSTICES REAFFIRM MIRANDA RULE, 7-2; A PART OF 'CULTURE'

By LINDA GREENHOUSE

WASHINGTON, June 26 — The Supreme Court reaffirmed the Miranda decision today by a 7-to-2 vote that erased a shadow over one of the most famous rulings of modern times and acknowledged that the Miranda warnings "have become part of our national culture."

The court said in an opinion by Chief Justice William H. Rehnquist that because the 1966 Miranda decision "announced a constitutional rule," a statute by which Congress had sought to overrule the decision was itself unconstitutional.

Miranda had appeared to be in jeopardy, both because of that long-ignored but recently rediscovered law, by which Congress had tried to overrule Miranda 31 years ago, and because of the court's perceived hostility to the original decision.

The chief justice said, though, that the 1966 law, which required the Miranda warnings with a case-by-case test of whether a confession was voluntary, could be upheld only if the Supreme Court decided to overturn Miranda. But with Miranda having "become embedded in routine police practice" without causing any measurable difficulty for prosecutors, there was no justification for doing

Justices Antonia Scalia and Clarence Thomas cast the dissenting votes.

The decision overturned a ruling last year by the federal appeals court in Richmond, Va., which held that Congress was entitled to the last word because Miranda's presumption that a confession was not voluntary unless preceded by the warnings was not required by the Constitution.

The decision today — only 14 pages long, in Chief Justice Rehnquist's typically spare style — brought an abrupt end to one of the odder episodes in the court's recent history, an intense and strangely delayed refiguring of a previous generation's battle over the rights of criminal suspects. *Miranda v. Arizona* was a hallmark of the Warren Court, and Chief Justice Rehnquist, despite his record as an early and tenacious critic of the decision, evidently did not want its repudiation to be an imprint of his own tenure.

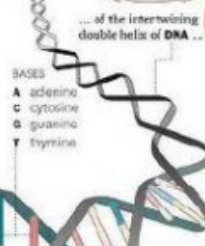
There was considerable drama in the courtroom today as the chief justice announced that he would deliver the decision in the case, *Dickerson v. United States*, No. 99-5525. The announcement meant that he was the majority opinion's author. Given

The Book of Life

The three billion base pairs ...

BASE PAIRS
Rungs between the strands of the double helix

BASES
A adenine
C cytosine
G guanine
T thymine



... that make up the set of chromosomes in our cells, have been sequenced.

By ordering the base units, scientists hope to locate the genes and determine their functions.

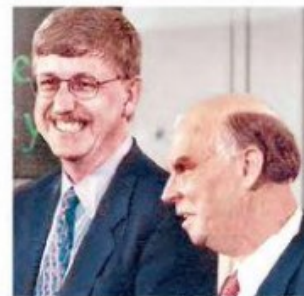
The New York Times

Science Times A special issue

- Putting the genome to work.
- Some information has already paid research dividends.
- Two research methods, two results.
- From Mendel to helix to genome.
- More articles, charts and photos of the genome effort.

Section 1

Francis S. Collins, head of the Human Genome Project, left, with J. Craig Venter, head of Celera Genomics, after the announcement yesterday that they had finished the first survey of the human genome.



Paul Heston/The New York Times

A SHARED SUCCESS

2 Rivals' Announcement Marks New Medical Era, Risks and All

By NICHOLAS WADE

WASHINGTON, June 26 — In an achievement that represents a pinnacle of human self-knowledge, two rival groups of scientists said today that they had deciphered the hereditary script, the set of instructions that defines the human organism.

"Today we are learning the language in which God created life," President Clinton said at a White House ceremony attended by members of the two teams, Dr. James D. Watson, co-discoverer of the structure of DNA, and via satellite, Prime Minister Tony Blair of Britain. [Excerpts, Page D8.]

The teams' leaders, Dr. J. Craig Venter, president of Celera Genomics, and Dr. Francis S. Collins, director of the National Human Genome Research Institute, praised each other's contributions and signaled a spirit of cooperation from now on, even though the two efforts will remain firmly independent.

The human genome, the ancient script that has now been deciphered, consists of two sets of 23 giant DNA molecules, or chromosomes, with each set — one inherited from each parent — containing more than three billion chemical units.

A Pearl and a Hodgepodge: Human DNA

Γονιδίωμα

- ~3,2 δισεκατομμύρια ζεύγη βάσεων σε κάθε κύτταρο
- Τα γονίδια αντιπροσωπεύουν το 1,5% του συνολικού γονιδιώματος
- Επομένως στον άνθρωπο υπάρχουν περίπου 30.000 γονίδια

Γονιδίωμα

Χρωμ.	Γονίδια	Βάσεις
1	2968	245,203,898
2	2288	243,315,028
3	2032	199,411,731
4	1297	191,610,523
5	1643	180,967,295
6	1963	170,740,541
7	1443	158,431,299
8	1127	145,908,738
9	1299	134,505,819
10	1440	135,480,874
11	2093	134,978,784
12	1652	133,464,434

Χρωμ.	Γονίδια	Βάσεις
13	748	114,151,656
14	1098	105,311,216
15	1122	100,114,055
16	1098	89,995,999
17	1576	81,691,216
18	766	77,753,510
19	1454	63,790,860
20	927	63,644,868
21	303	46,976,537
22	288	49,476,972
X	1184	152,634,166
Y	231	50,961,097

Σύγκριση ανθρώπινου γονιδιώματος με άλλους οργανισμούς

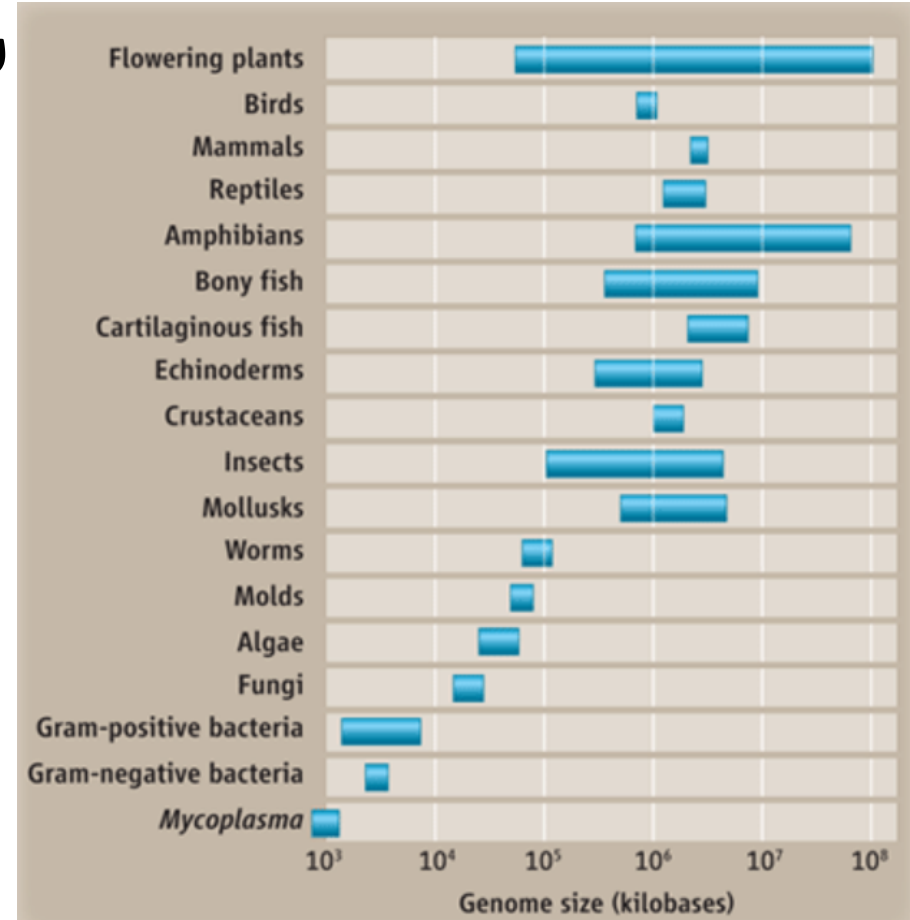
Οργανισμός	Μέγεθος γονιδιώματος (bases)
Human (<i>Homo sapiens</i>)	3.2 δισεκατομμύρια
Laboratory mouse (<i>M. musculus</i>)	2.6 δισεκατομμύρια
Zebrafish (<i>D. rerio</i>)	1.3 δισεκατομμύρια
Mustard weed (<i>A. thaliana</i>)	100 εκατομμύρια
Roundworm (<i>C. elegans</i>)	97 εκατομμύρια
Fruit fly (<i>D. melanogaster</i>)	137 εκατομμύρια
Yeast (<i>S. cerevisiae</i>)	12.1 εκατομμύρια
Bacterium (<i>E. coli</i>)	4.6 εκατομμύρια
Human immunodeficiency virus (HIV)	9700

Παράδοξο της τιμής C

Τιμή C ορίζεται η ποσότητα του DNA στο απλοειδές γονιδίωμα κάθε οργανισμού

Το παράδοξο της τιμής C περιγράφει:

- Την αδυναμία συσχέτισης μεγέθους γονιδιώματος και πολυπλοκότητας οργανισμού
- Το μεγάλο εύρος τιμών C ακόμα και μεταξύ ορισμένων συγγενών ειδών

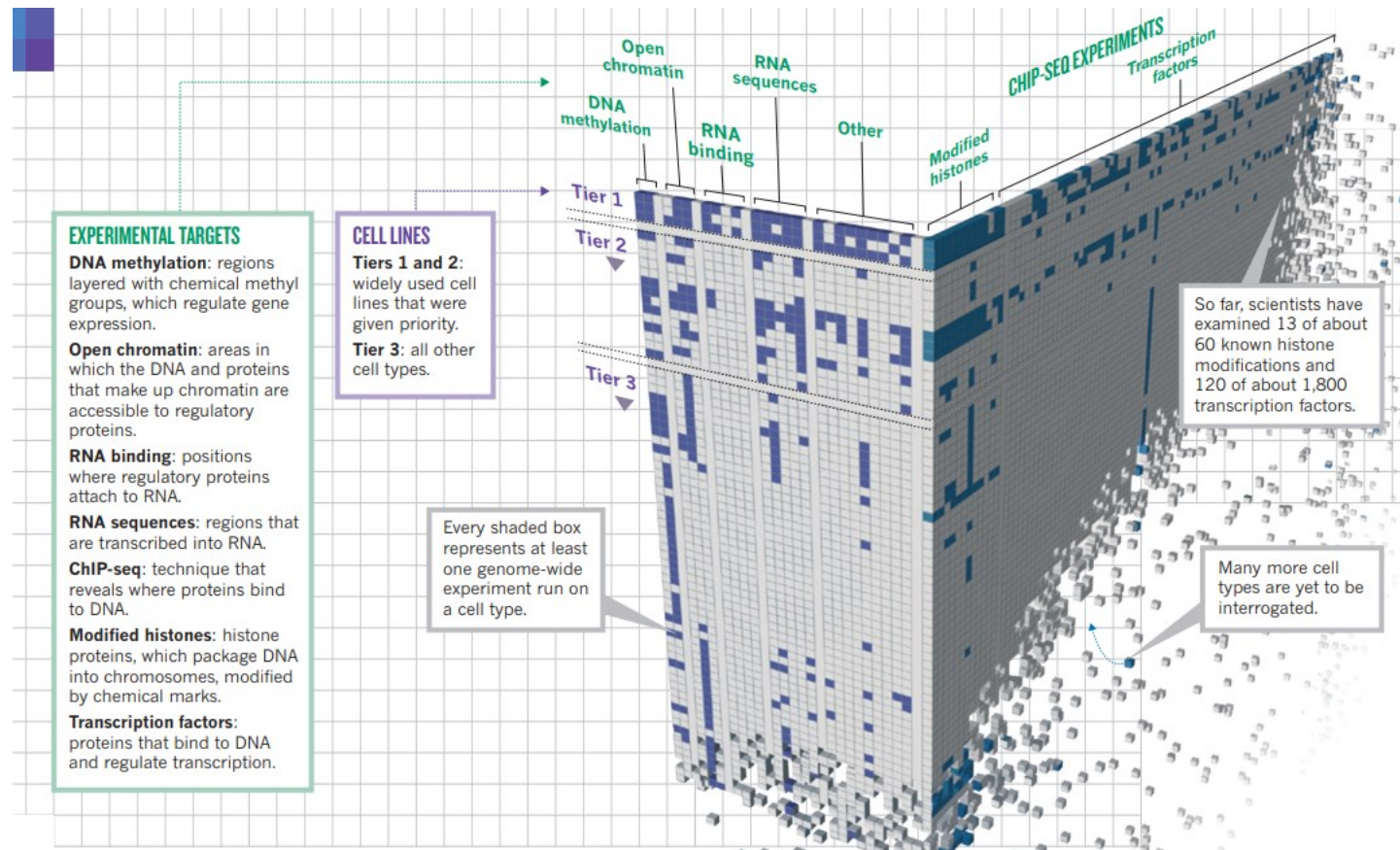


ENCODE project



- Encyclopedia of DNA Elements
- Επακόλουθο πρόγραμμα του Human Genome project
- Διεθνής συνεργασία ερευνητικών ομάδων χρηματοδοτούμενο από το Εθνικό Ερευνητικό Ινστιτούτο Ανθρώπινου Γονιδιώματος (NHGRI)
- Ξεκίνησε το 2003
- Σκοπός:
 - Εντοπισμός λειτουργικών DNA ακολουθιών
 - Ποιες είναι η επιδράσεις τους πακετάρισμα και τη ρύθμιση του γονιδιώματος
- Έχει αποδοθεί λειτουργία σε ~80% του γονιδιώματος (>40.000 υποκινητές, ~400.000 ενισχυτές)
- Διαψεύδει το “junk DNA” ???
- Φάση 4 είναι ongoing...

ENCODE project



- 24 είδη πειραματικών αναλύσεων
- 150 κυτταρικές σειρές
- Πολλές αναλύσεις υπό επεξεργασία....

'omics'



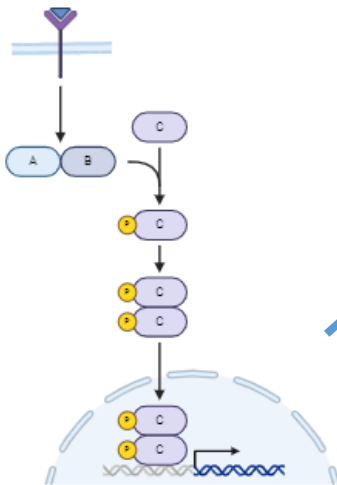
Genomics



Transcriptomics



Fluxomics



Metabolomics



Proteomics

Ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης

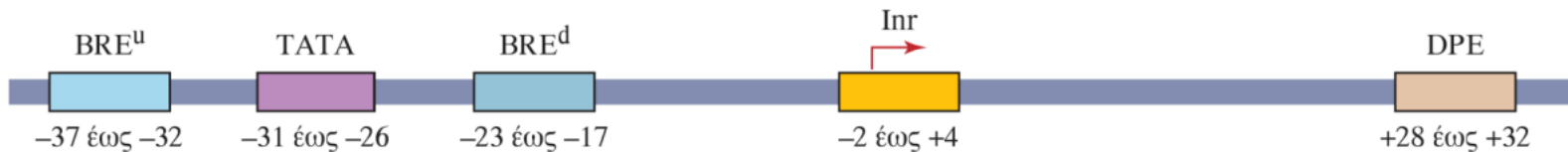
1. Ρύθμιση μεταγραφής (Transcriptional control)
2. Ρύθμιση ωρίμανσης RNA (RNA processing control)
3. Ρύθμιση μεταφοράς ώριμου RNA από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα (Transport control)
4. Ρύθμιση μετα-μεταγραφική RNA (post-transcriptional control)
5. Ρύθμιση αποικοδόμησης RNA (mRNA degradation control)
6. Μετα-μεταφραστική ρύθμιση (post-translational control)
7. Επιγενετικοί μηχανισμοί

1. Ρύθμιση μεταγραφής

- Πρόσδεση μεταγραφικών παραγόντων
- Αναδιαμόρφωση χρωματίνης, τροποποιήσεις ιστονών
- Εναλλακτικοί υποκινητές σε ένα γονίδιο

Υποκινητές

- Δομή των ευκαρυωτικών υποκινητών περισσότερο σύνθετη από των προκαρυωτικών
- Ο υποκινητής είναι η ελάχιστη αλληλουχία που επιτρέπει τη συγκέντρωση των μεταγραφικών παραγόντων για την εκκίνηση της μεταγραφής
- Έχει συνήθως 40-80 νουκλεοτίδια μήκος πριν (ανοδικά/upstream) και μερικά νουκλεοτίδια μετά (καθοδικά/downstream) της θέσης έναρξης μεταγραφής



- **BRE^u** και **BRE^d**, στοιχεία αναγνώρισης του μεταγραφικού παράγοντα TFIIB (TFIIB Recognition Element)
- **Πλαίσιο (box) TATA** εντοπίζεται 25-30 bp ανοδικά της θέσης έναρξης της μεταγραφής
- **Inr** (Initiator Element), εναρκτήριο στοιχείο, 6 bp περιμετρικά της θέσης έναρξης
- **DPE** (Downstream Promoter Element), καθοδικό στοιχείο, μετά της θέση έναρξης της μεταγραφής

Υποκινητές

- Ένας υποκινητής φέρει κάποια από τα βασικά στοιχεία
 - Το Inr εντιπίζεται σχεδόν στους μισούς υποκινητές
 - Τα στοιχεία BRE^u και BRE^d βρίσκονται περίπου στο 24% των υποκινητών
 - Το πλαίσιο TATA βρίσκεται περίπου στο 20% των υποκινητών
- Υπάρχουν και υποκινητές που δεν φέρουν κάποιο από τα γνωστά στοιχεία...



Πιθανώς να υπάρχουν και άλλα στοιχεία που δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί και αναγνωριστεί

Μεταγραφικοί παράγοντες

- Απαιτούνται για την **ειδική αναγνώριση** των υποκινητών και για τη **στρατολόγηση** της RNA πολυμεράσης

Διακρίνονται σε:

- **Γενικούς** μεταγραφικούς παράγοντες (general transcription factors)
 - **Ρυθμιστικούς** μεταγραφικούς παράγοντες (regulatory transcription factors)
- Οι γενικοί ρυθμιστικοί παράγοντες μαζί με την RNA πολυμεράση συνιστούν τη *βασική μεταγραφική συσκευή*

Γενικοί μεταγραφικοί παράγοντες RNA pol II

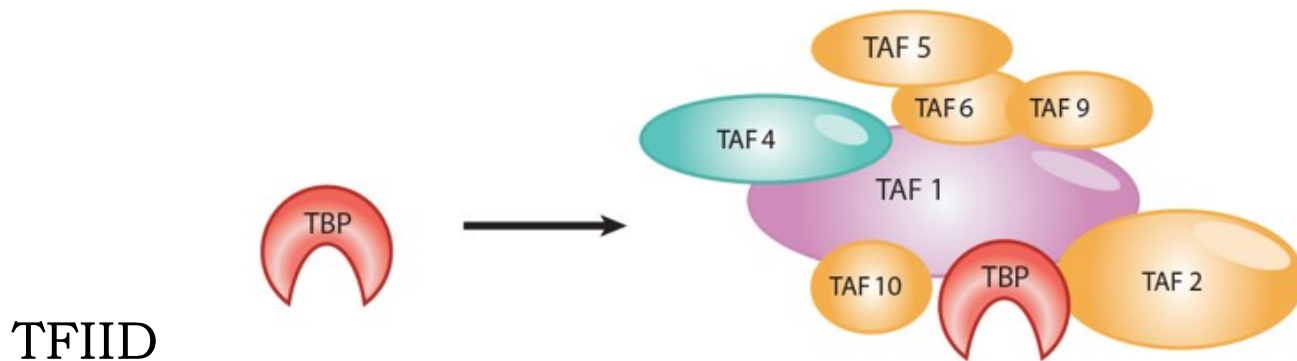
Γενικός μεταγραφικός παράγοντας	Αριθμός υπομονάδων	Ρόλος
TBP	1	Μετά τη δέσμευση στο DNA, η TBP παραμορφώνει εκτεταμένα την αλληλουχία TATA. Το προκύπτον σύμπλοκο TBP-DNA παρέχει μία πλατφόρμα για τη στρατολόγηση άλλων γενικών μεταγραφικών παραγόντων και της ίδιας της RNA πολυμεράσης στον υποκινητή.
TFIIA	2	Σταθεροποιεί την προσδεσμένη στο DNA TBP.
TFIIB	1	Εισέρχεται στο προεναρκτήριο σύμπλοκο μετά την TBP, φαίνεται να γεφυρώνει την προσδεσμένη στο πλαίσιο TATA TBP και την πολυμεράση
TFIID	TBP+ 14 TAF	Αποτελείται από TBP συνδυασμένη με έως και 14 άλλες υπομονάδες που καλούνται TAF. Είναι ο παράγοντας τοποθέτησης της RNA πολυμεράσης II στον υποκινητή.
TFIIE	2	Διαδραματίζει ρόλους στη στρατολόγηση και τη ρύθμιση του TFIIF
TFIIF	3	Συνδέεται με την Pol II και στρατολογείται στον υποκινητή μαζί με αυτό το ένζυμο. Πρόσδεση των Pol II –TFIIF σταθεροποιεί το σύμπλοκο DNA – TBP – TFIIB
TFIIH	10	Ο TFIIF ελέγχει την εξαρτώμενη από την ATP μετάβαση του προεναρκτηρίου συμπλόκου σε ανοικτό σύμπλοκο. Είναι ο μεγαλύτερος και πιο σύνθετος από τους γενικούς μεταγραφικούς παράγοντες.
TAF	11	Αποτελούν συστατικά μέρη του TFIID και μεσολαβούν στον σχηματισμό του προεναρκτηρίου συμπλόκου της μεταγραφής.

- ‘*TF*’ υποδηλώνει γενικό μεταγραφικό παράγοντα (Transcription Factor) και το ‘*II*’ πως συμμετέχουν στην μεταγραφή με την RNA pol II

- TBP και TAF συγκροτούν τον TFIID

TFIID μεταγραφικός παράγοντας

- Ο TFIID μεταγραφικός παράγοντας είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την αναγνώριση του υποκινητή και το σχηματισμό του προεναρκτηρίου συμπλόκου
- TBP: Προσδένεται στο πλαίσιο TATA (TATA-binding protein)
- TAF: Αναγνωρίζουν άλλα στοιχεία του υποκινητή όπως Inr (TBF-associated factor)

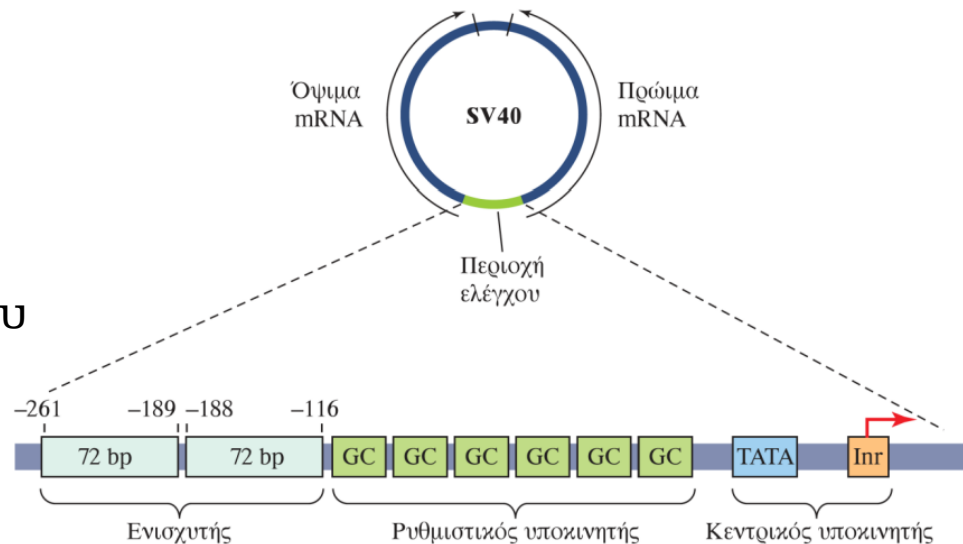


Ρυθμιστικές αλληλουχίες

- **Ενισχυτές (enhancers)**

- Ρυθμιστικές αλληλουχίες που επάγουν τη μεταγραφή
- Μπορεί να είναι χιλιάδες bp ανοδικά ή καθοδικά της θέσης έναρξης μεταγραφής
- Επάγουν τη μεταγραφή ανεξάρτητα από τον προσανατολισμό τους

Ρυθμιστικές
αλληλουχίες στο
πρώιμο mRNA του
ιού SV40

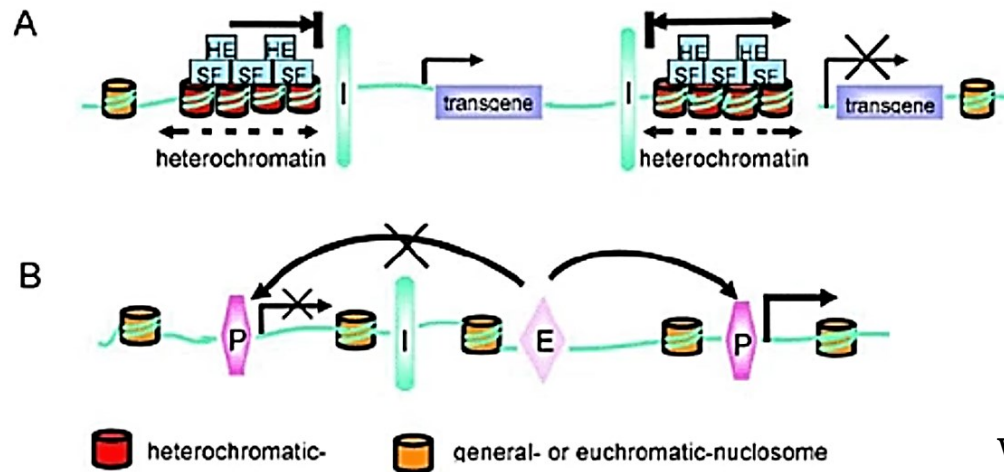


- **Σιγαστές (silencers)**

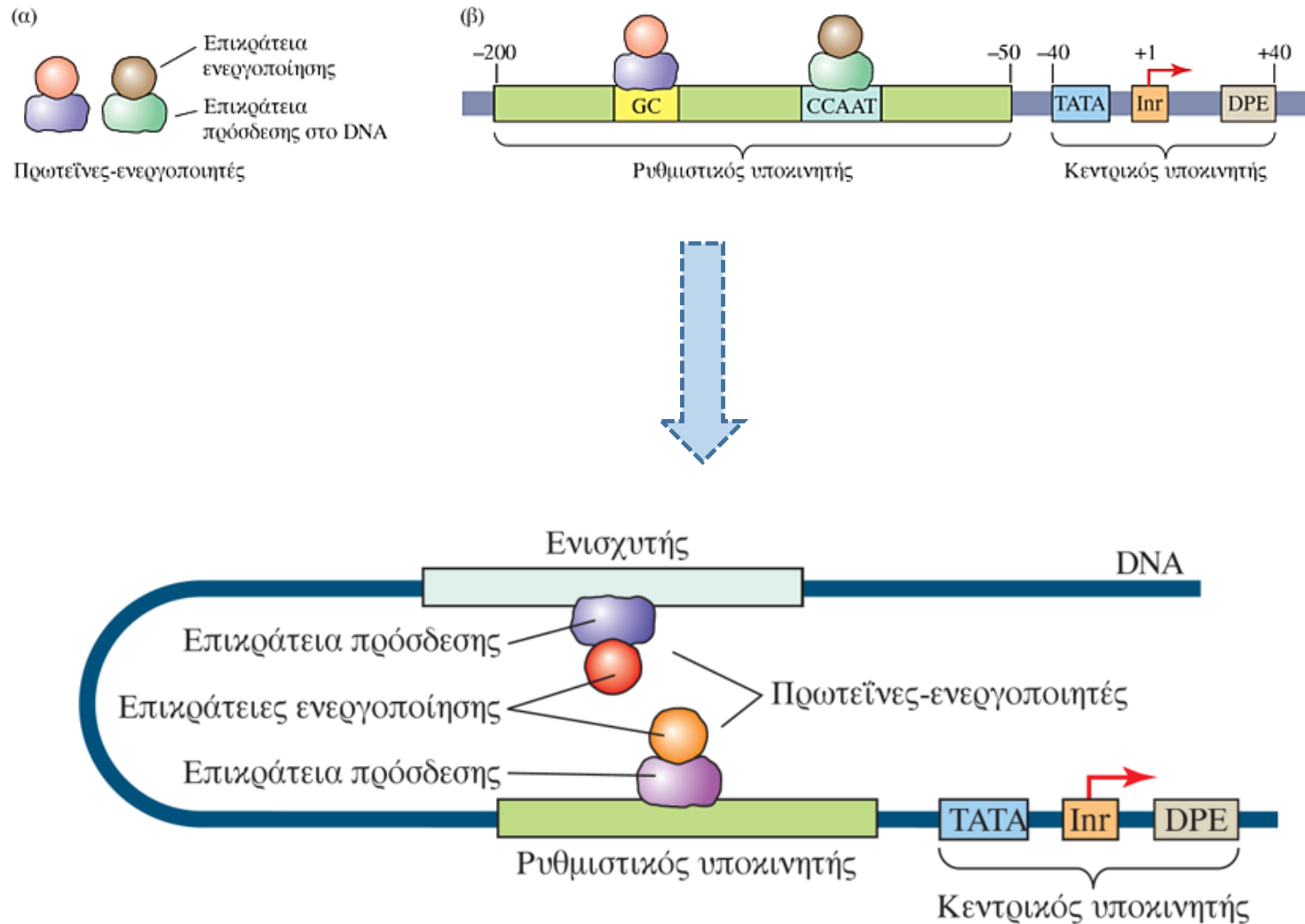
- Στοιχεία που ρυθμίζουν αρνητικά τη μεταγραφή γονιδίων είτε αποτρέποντας τη πρόσδεση κάποιου ενισχυτή είτε εμποδίζοντας το σχηματισμό του ενακτήριου συμπλόκου

Ρυθμιστικές αλληλουχίες

- **Εγγύς στοιχεία του υποκινητή/ρυθμιστικός υποκινητής** (promoter proximal elements)
 - Ρυθμιστική περιοχή ανοδικά του υποκινητή (περίπου 200bp) όπου προσδένονται ειδικές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη μεταγραφή
- **Ανοδικές αλληλουχίες ενεργοποιητή** (upstream activator elements)
 - Ρυθμιστικές DNA περιοχές που προσδένονται πρωτεΐνες και απαντώνται στις ζύμες και απλούς ευκαρυωτικούς οργανισμούς. Παρόμοιο του «Ενισχυτή» σε πιο εξελιγμένους ευκαρυώτες
- **Οριακά στοιχεία** (boundary elements) ή **Μονωτές** (insulators)
 - DNA περιοχές (0,5-5kb) που μονώνουν τη επίδραση της ετεροχρωματίνης από κοντινές περιοχές ή μπλοκάρουν τη σύνδεση ενισχυτών-υποκινητών



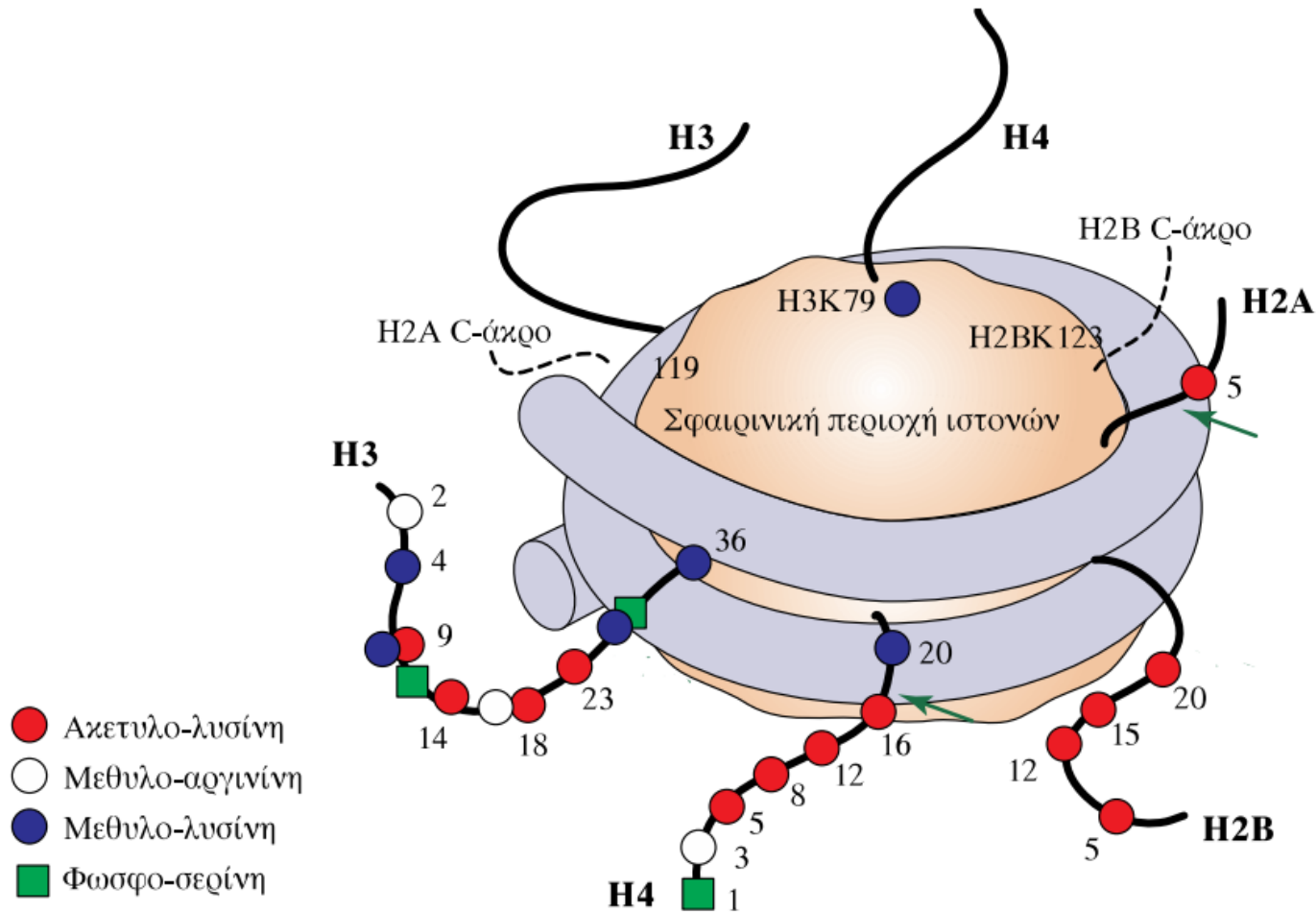
Δημιουργία βρόχου DNA



Τροποποίηση ιστονών

- Ένζυμα τροποποίησης ιστονών
 - Τροποποιούν τα αμινοτελικά άκρα των ιστονών
 - Προκαλούν τοπική 'χαλάρωση' ή 'συσπείρωση' της χρωματίνης
 - Μπορούν να στρατολογήσουν επιπλέον πρωτεΐνες για περαιτέρω αλλαγές χρωματίνης
- Οι κυριότερες τροποποιήσεις αφορούν **ακετυλίωση** λυσινών (επαγωγή μεταγραφής), **μεθυλίωση** λυσίνης και αργινίνης (επαγωγή ή καταστολή μεταγραφής) και **φωσφορυλίωση** σερινών (καταστολή μεταγραφής)
- Η συμπύκνωση της χρωματίνης καταστέλλει τη μεταγραφή, σταθεροποιεί τη δομή χρωμοσωμάτων και καταστέλλει την κινητοκότητα των μεταθετών στοιχείων

Τροποποίηση ιστονών, 'ιστονικός κώδικας'



Κώδικας ιστονών → πρότυπο χημικών τροποποιήσεων που καθορίζει τις περιοχές του γονιδιώματος που θα εκφραστούν σε δεδομένη χρονική στιγμή

Ακετυλίωση

Ακετυλοτρανσφεράσες (HAT | Histone acetyltransferases)

1) GNAT ή GCN5-σχετιζόμενες ακετυλοτρανσφεράσες

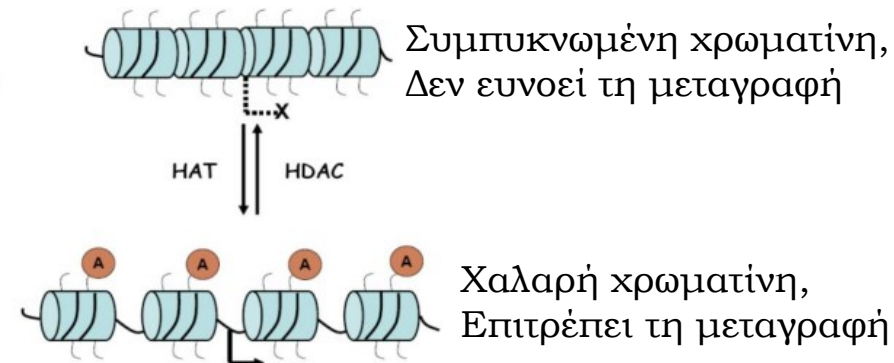
- ενεργοποίηση μεταγραφής γονιδίων
- επιδιόρθωση ορισμένων τύπων βλαβών του DNA, πχ. βλάβες που επάγονται από υπεριώδη ακτινοβολία

2) CBP/p300 (CREB-binding protein)

- κυτταρική διαφοροποίηση
- κυτταρικό πολλαπλασιασμό
- απόπτωση

3) MYST (MOZ/YBF2/SAS2/TIP60)

- ενεργοποίηση μεταγραφής
- επιδιόρθωση DNA
- ενεργοποίηση κυτταρικού κύκλου



Αποακετυλάσες (HDAC | Histone Deacetylases)

- Αποσιώπηση γονιδίων
- 4 κατηγορίες: Class I - IV

Μεθυλίωση

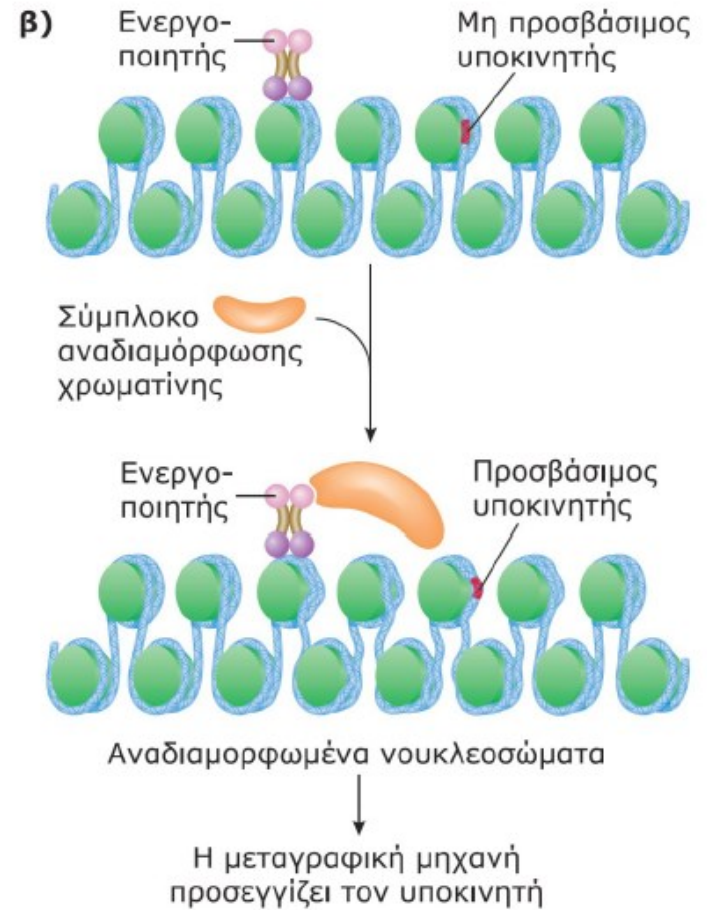
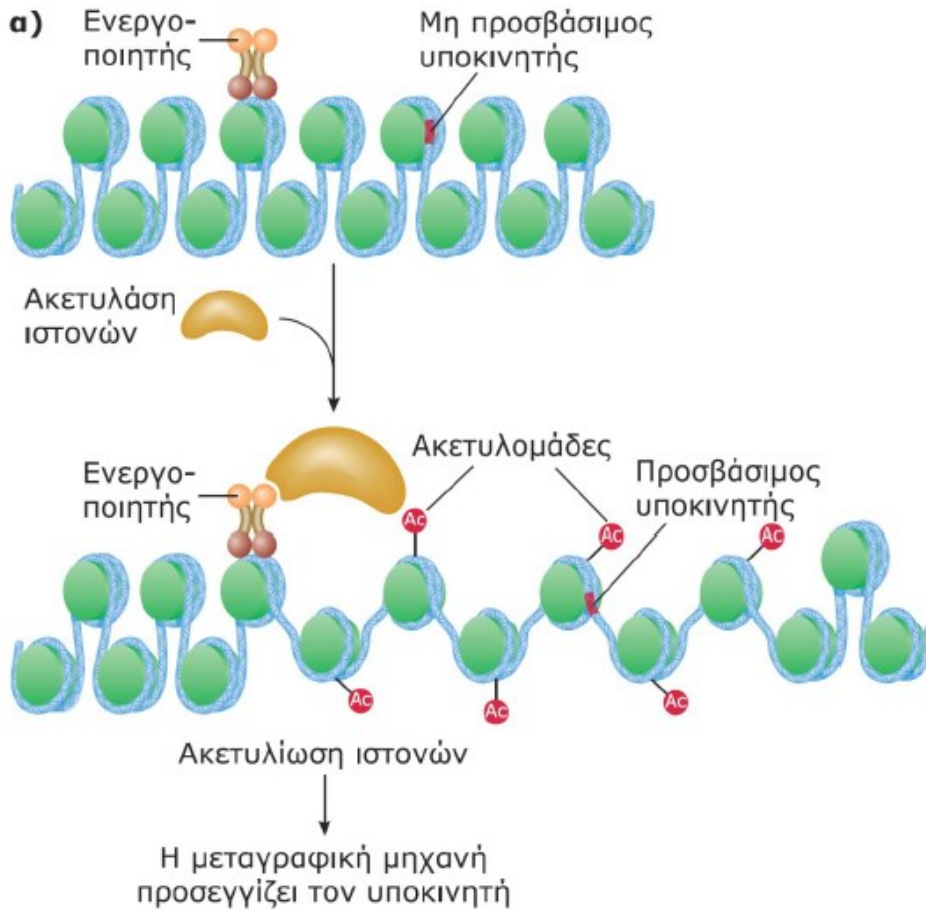
- Μακροπρόθεσμη διαδικασία, δυνητικά αναστρέψιμη, διαμεσολαβείται από τις μεθυλοτρανσφεράσες
- Μεθυλίωση στις H3K4, H3K36, H3K79 → ενεργοποίηση μεταγραφής
- Μεθυλίωση στις H3K9, H3K27, H3K20 → αναστολή μεταγραφής
- Συνήθως, οι **μονές μεθυλιώσεις** συνδέονται με γονιδιακή ενεργοποίηση
- Οι **τρι-μεθυλιώσεις** οδηγούν σε αναστολή της μεταγραφής

Άλλα είδη τροποποίησης ιστονών

- Φωσφορυλίωση → σχηματισμός μεταφασικών χρωμοσωμάτων
- Ουμπικουτίνωση (προσθήκη της μικρής πρωτεΐνης ουμπικουτίνης) → έλεγχος κυτταρικού κύκλου
- Σουμοϋλίωση (προσθήκη της πρωτεΐνης SUMO) → παρόμοια δράση με την ουμπικουτίνωση, παίζει ανασταλτικό ρόλο στη μεταγραφή καθώς ανταγωνίζεται την ακετυλίωση

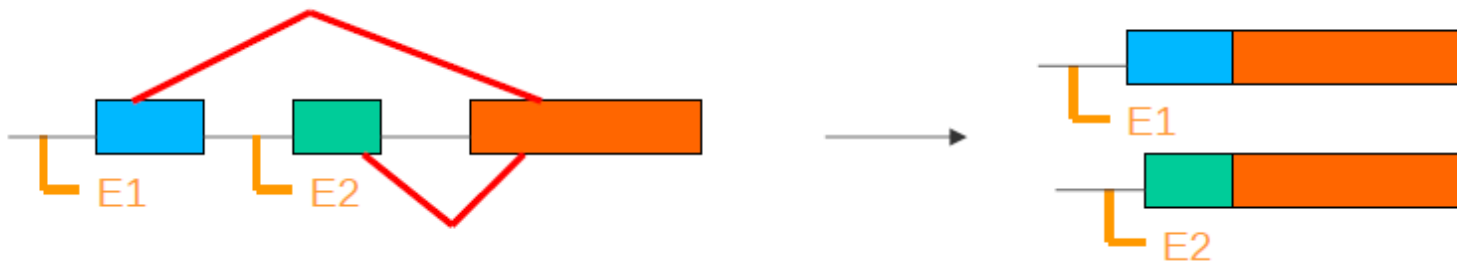
➤ Οι εναλλακτικοί αυτοί τύποι τροποποίησης επηρεάζουν τη δομή της χρωματίνης και τη δραστηριότητα του κυττάρου

Ρύθμιση αρχιτεκτονικής της χρωματίνης



Εναλλακτικοί υποκινητές

- Εναλλακτικοί υποκινητές με διαφορετικές θέσεις έναρξης της μεταγραφής
- Προσθήκη, απαλοιφή ή αλλαγή συγκεκριμένων νουκλεοτιδίων στο πρωτογενές μετάγραφο
- Στα θηλαστικά δεν έχουν τεκμηριωθεί παρα μόνο τροποποιήσεις νουκλεοτιδίων σε περιορισμένο

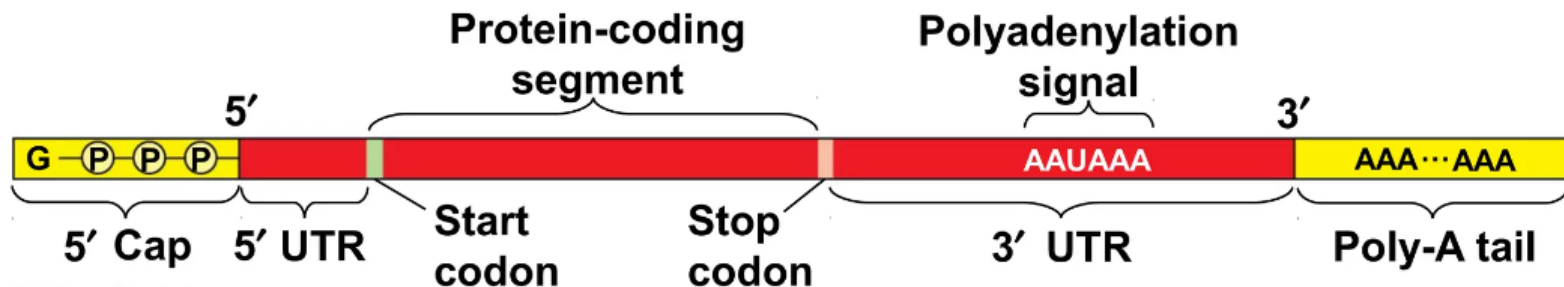


2. Ρύθμιση ωρίμανσης

- Προσθήκη καλύματος/καλύπτρας στο 5' άκρο (Capping)
- Πολυαδενοσύλιωση στο 3' άκρο (poly(A)-tail)
- Συρραφή - απομάκρυνση εσωνίων και σύνδεση εξωνίων (RNA splicing)

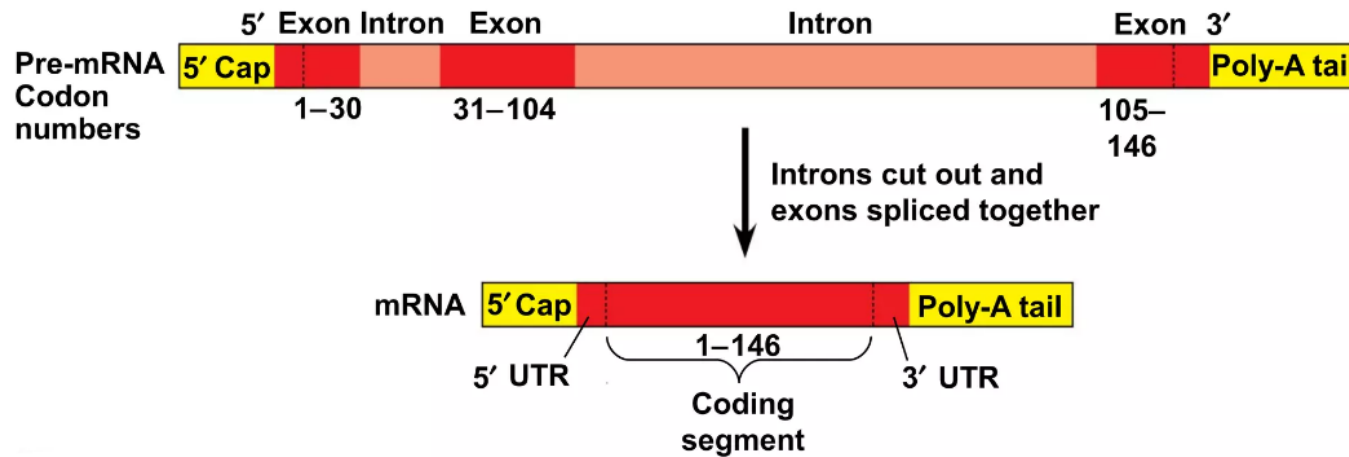
Προσθήκη καλύπτρας και ουράς πολύ-A

- Ειδικά ένζυμα τροποποιούν τα δύο άκρα του προ-mRNA
- Τα τροποποιημένα άκρα διευκολύνουν την **έξοδο** του mRNA από τον πυρήνα και το **προστατεύουν** από την αποικοδόμηση
- Στο κυτταρόπλασμα, τα τροποποιημένα άκρα, μαζί με ορισμένες πρωτεΐνες διευκολύνουν την πρόσδεση των ριβοσωμάτων
- Η καλύπτρα, η ουρά πολύ-A και οι περιοχές UTR **δεν** μεταφράζονται

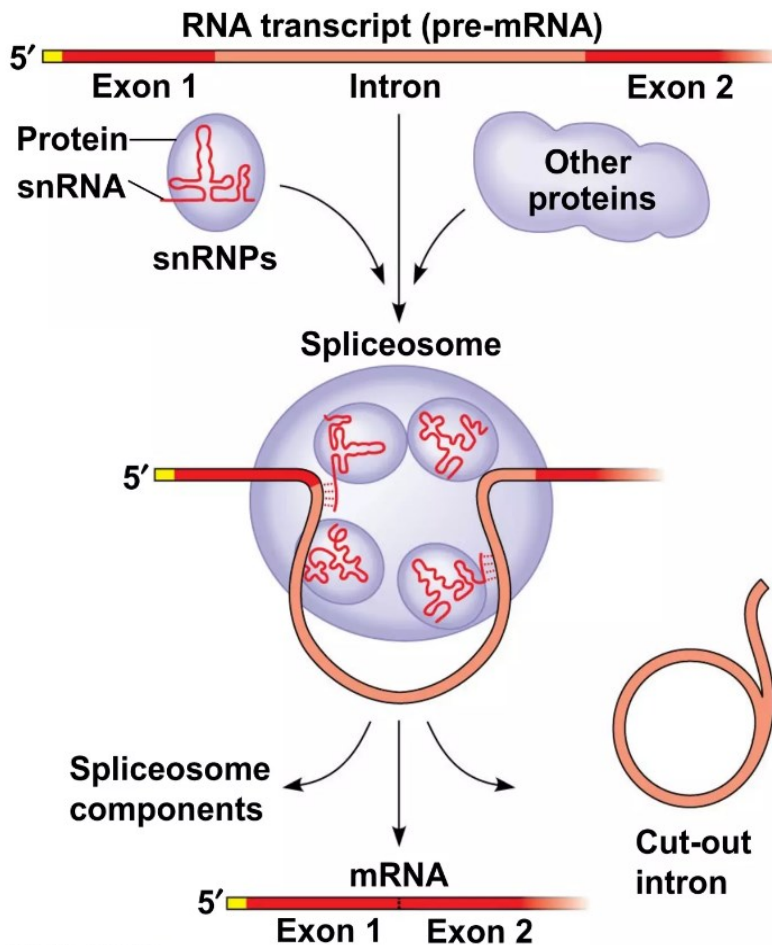


Συρραφή mRNA

Κατά την επεξεργασία του mRNA, τα ιντρόνια αποκόπτονται και τα εξόνια συναρμολογούνται μεταξύ τους



Συρραφή mRNA

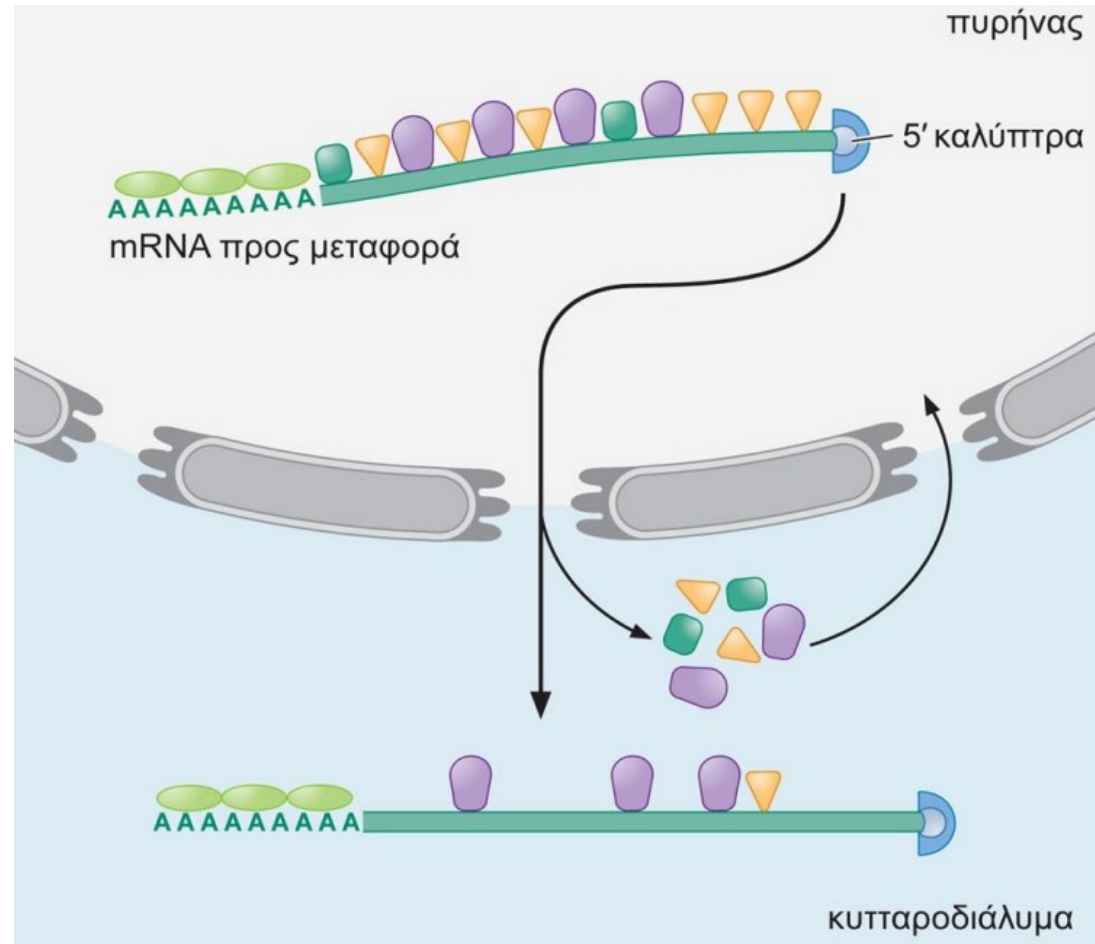


© 2011 Pearson Education, Inc.

- Μικρές πυρηνικές ριβονουκλεοπρωτεΐνες (snRNA) μαζί με άλλες πρωτεΐνες σχηματίζουν σύμπλοκο
- Στο **σωμάτιο συναρμογής**, τα νουκλεοτίδια του snRNA ζευγαρώνουν με συγκεκριμένες θέσεις ιντρονίων
- Το σωμάτιο συναρμογής τέμνει το προ-mRNA προκαλώντας απελευθέρωση των ιντρονίων και ύστερα επανενώνει τα εξόνια μεταξύ τους
- Το σωμάτιο συναρμογής αποσυναρμολογείται και το ώριμο mRNA ελευθερώνεται

3. Ρύθμιση μεταφοράς

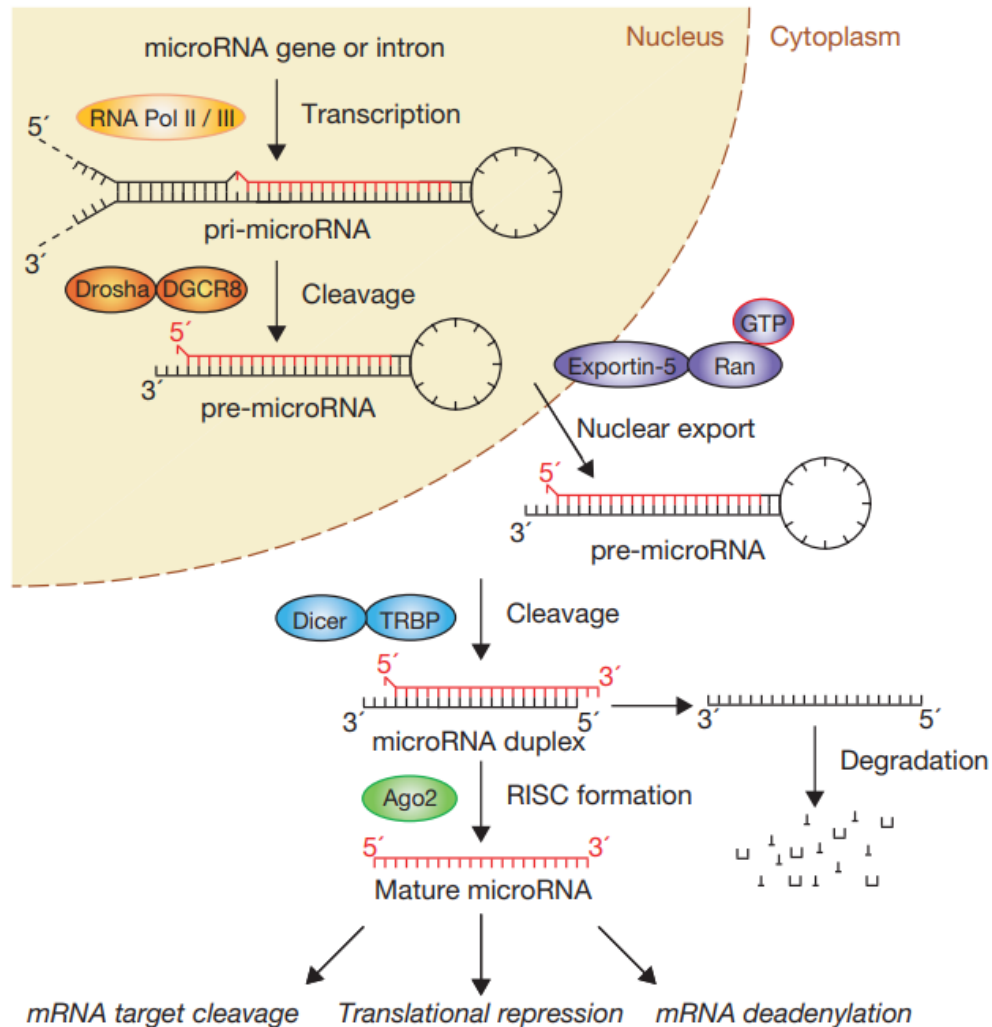
- Ενεργός διαδικασία εξαγωγής
- Διαλογή μορίων RNA
- Απαιτείται δέσμευση πρωτεϊνικών συμπλόκων, όπως SR πρωτεΐνες
- Τα υπόλοιπα είτε παραμένουν στον πυρήνα είτε αποικοδομούνται



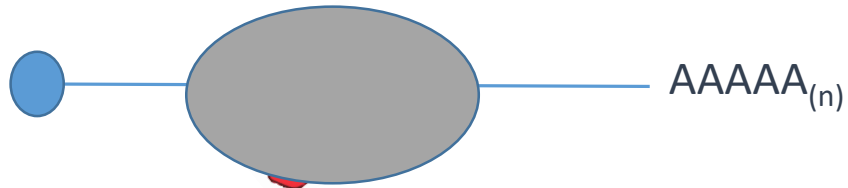
4. Μετα-μεταγραφική ρύθμιση

- miRNAs και siRNAs
 - **Μετα-μεταγραφική** καταστολή και στην παρεμβολή μέσω RNA (RNAi | RNA interference)
- Εναλλακτική συναρμολόγηση
- Εναλλακτική πολυαδενυλίωση

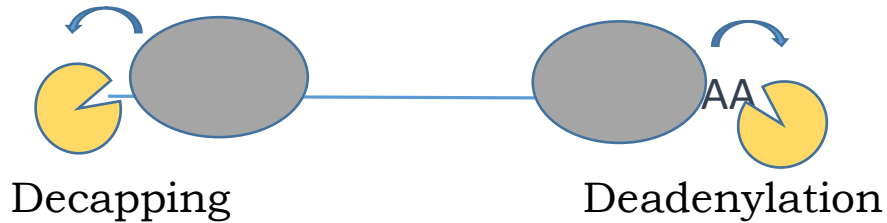
Σχηματική απεικόνιση της βιογένεσης των miRNAs



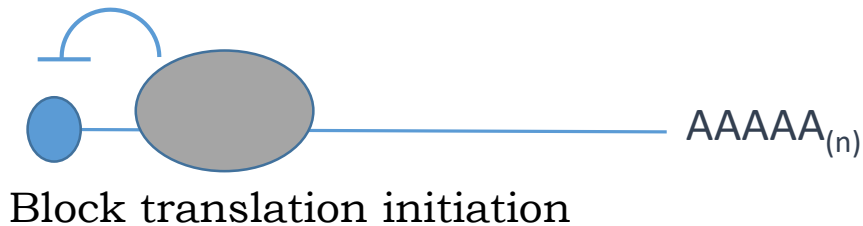
Μηχανισμοί δράσης miRNA και siRNA



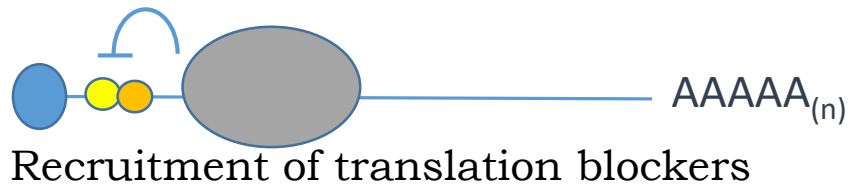
A. Ενδονουκλεολυτική αποικοδόμηση



B. Αποσταθεροποίηση mRNA και επαγωγή αποικοδόμησης



Γ. Καταστολή μετάφρασης



Recruitment of translation blockers

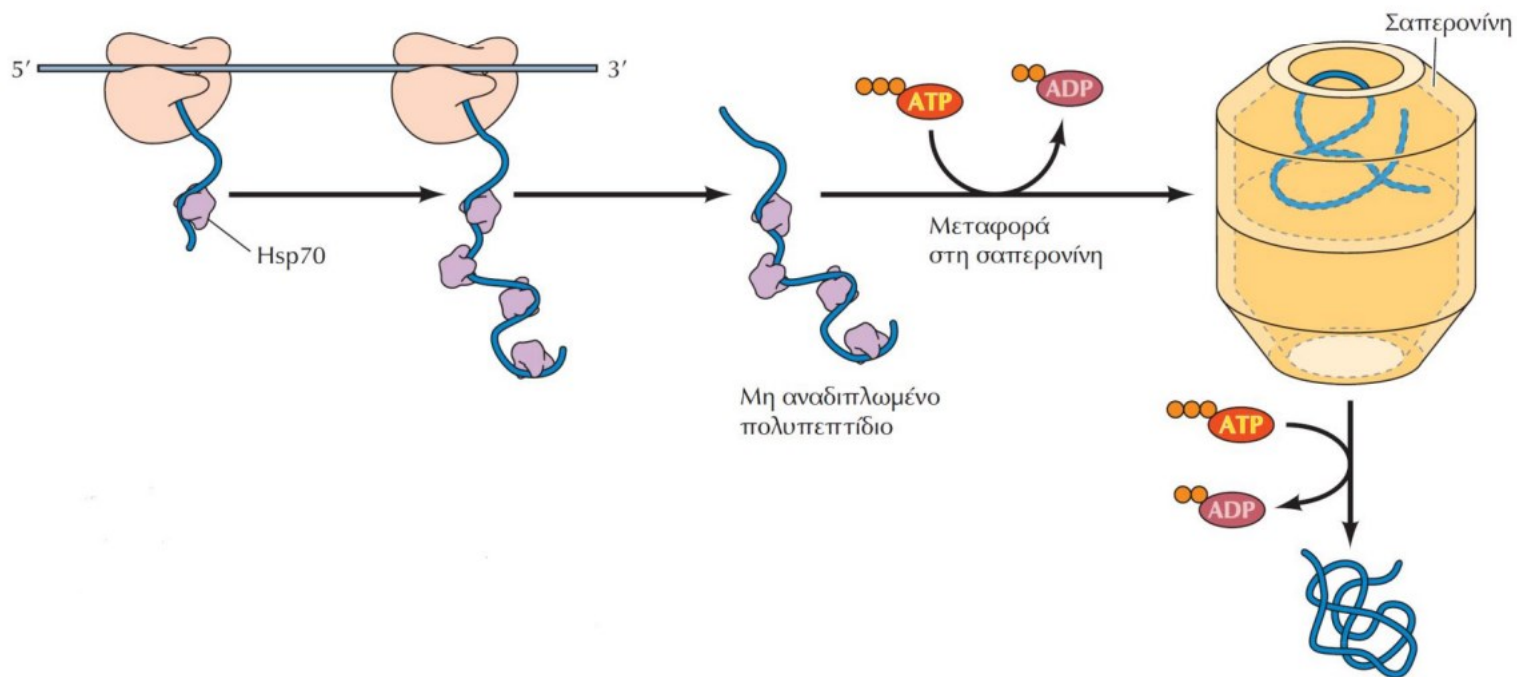
5. Ρύθμιση αποικοδόμησης

- Όλα τα μόρια RNA τελικώς αποικοδομούνται
- Κυμαίνεται ο χρόνος ημιζωής τους
- Περιέχουν αλληλουχίες ευάλωτες στη χρήση ριβονουκλεασών
- Η αποικοδόμηση των mRNA πραγματοποιείται με σταδιακή αφαίρεση της poly(A) ουράς και δράση εξωνουκλεασών
- Σύστημα 'ελέγχου ποιότητας' κατά το οποίο εντοπίζονται και αποικοδομούνται ελαττωματικά μόρια RNA, πχ *nonsense-mediated mRNA decay* (NMD) (αναγνωρίζουν ένα πρώιμο κωδικώνιο λήξης σε νεοσυντηθέμενή RNA αλυσίδα)

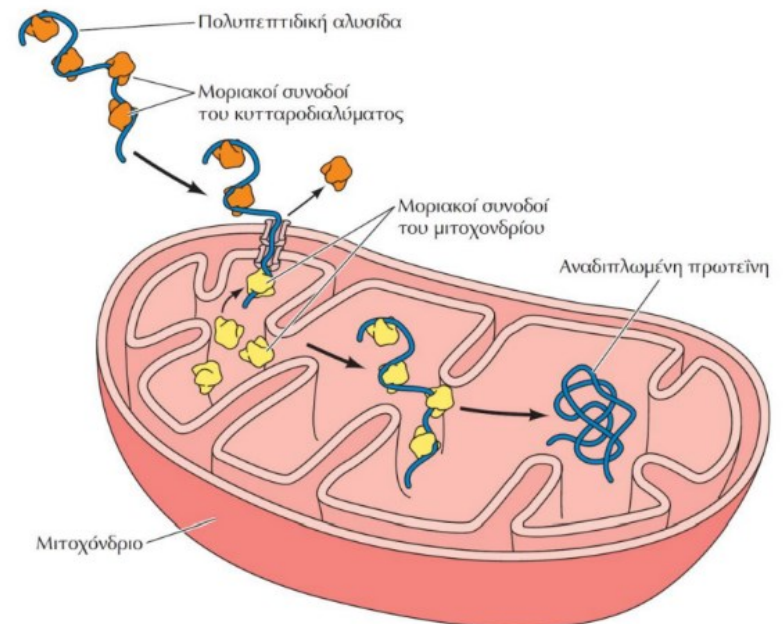
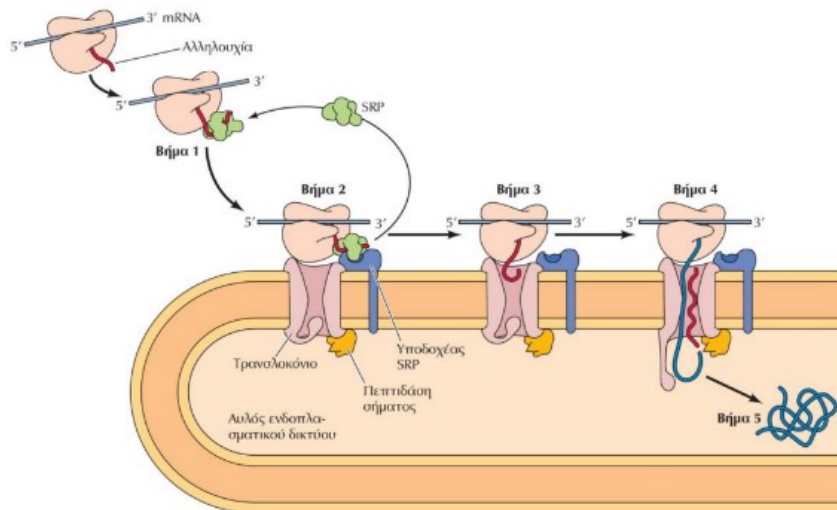
6. Μεταμεταφραστική ρύθμιση

- Προσθήκη χημικών ομάδων
 - Γλυκοπρωτεΐνες
 - Γλυκολιπίδια
 - Λιπαρά οξέα
- Επιλεκτική αποικοδόμηση
- Μεταφορά πρωτεϊνών στις θέσεις δράσης τους

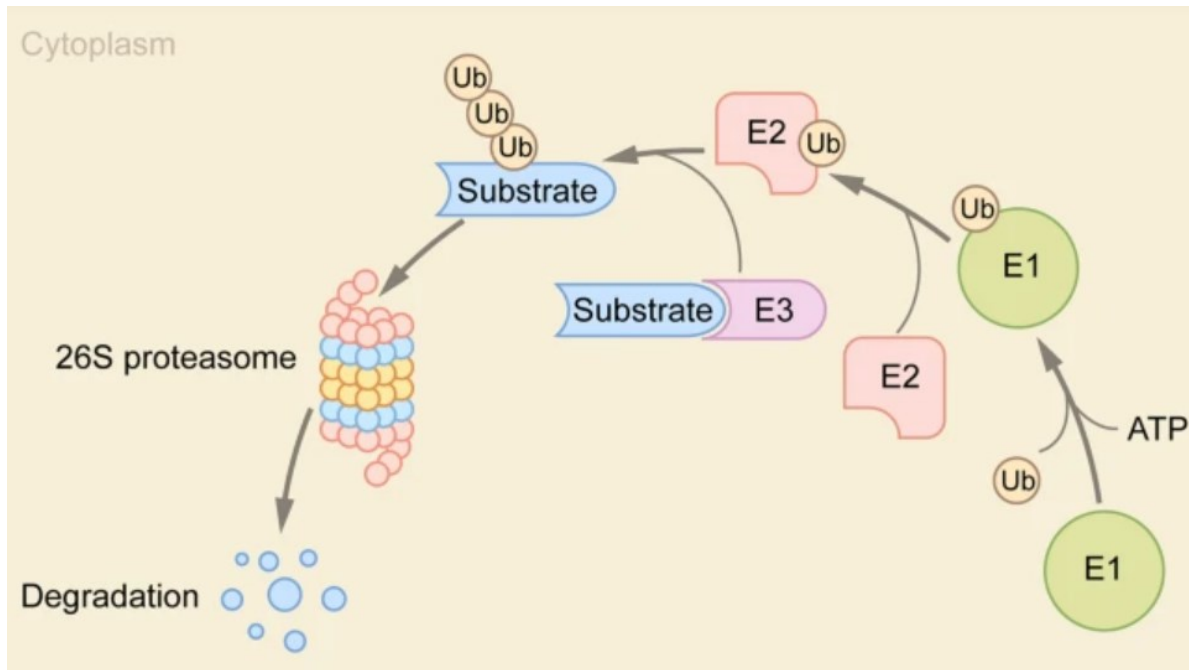
Αναδίπλωση πρωτεϊνών



Μεταφορά σε οργανίδια με τη μεσολάβηση συνοδών πρωτεϊνών

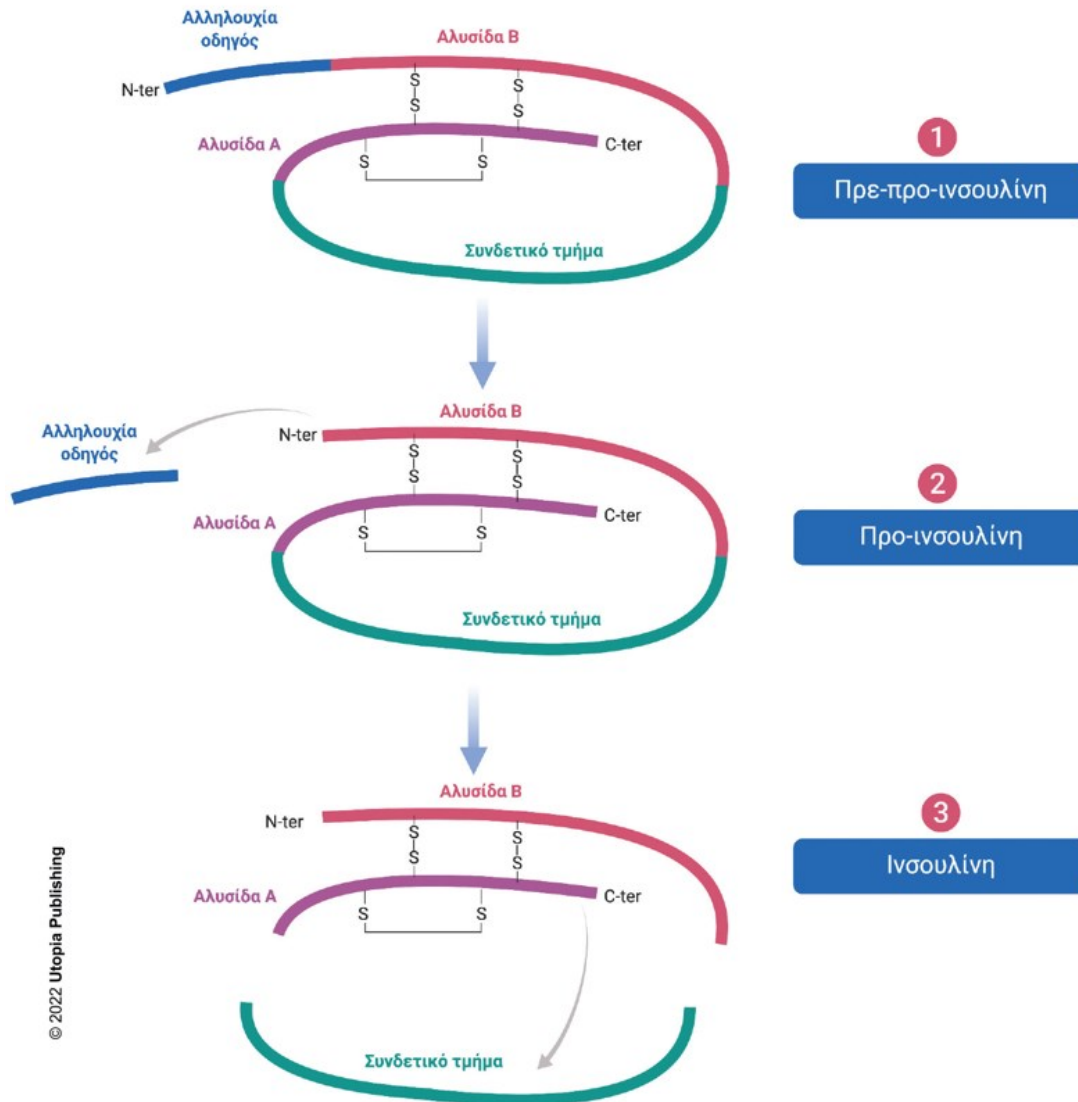


Επιλεκτική αποικοδόμηση πρωτεϊνών



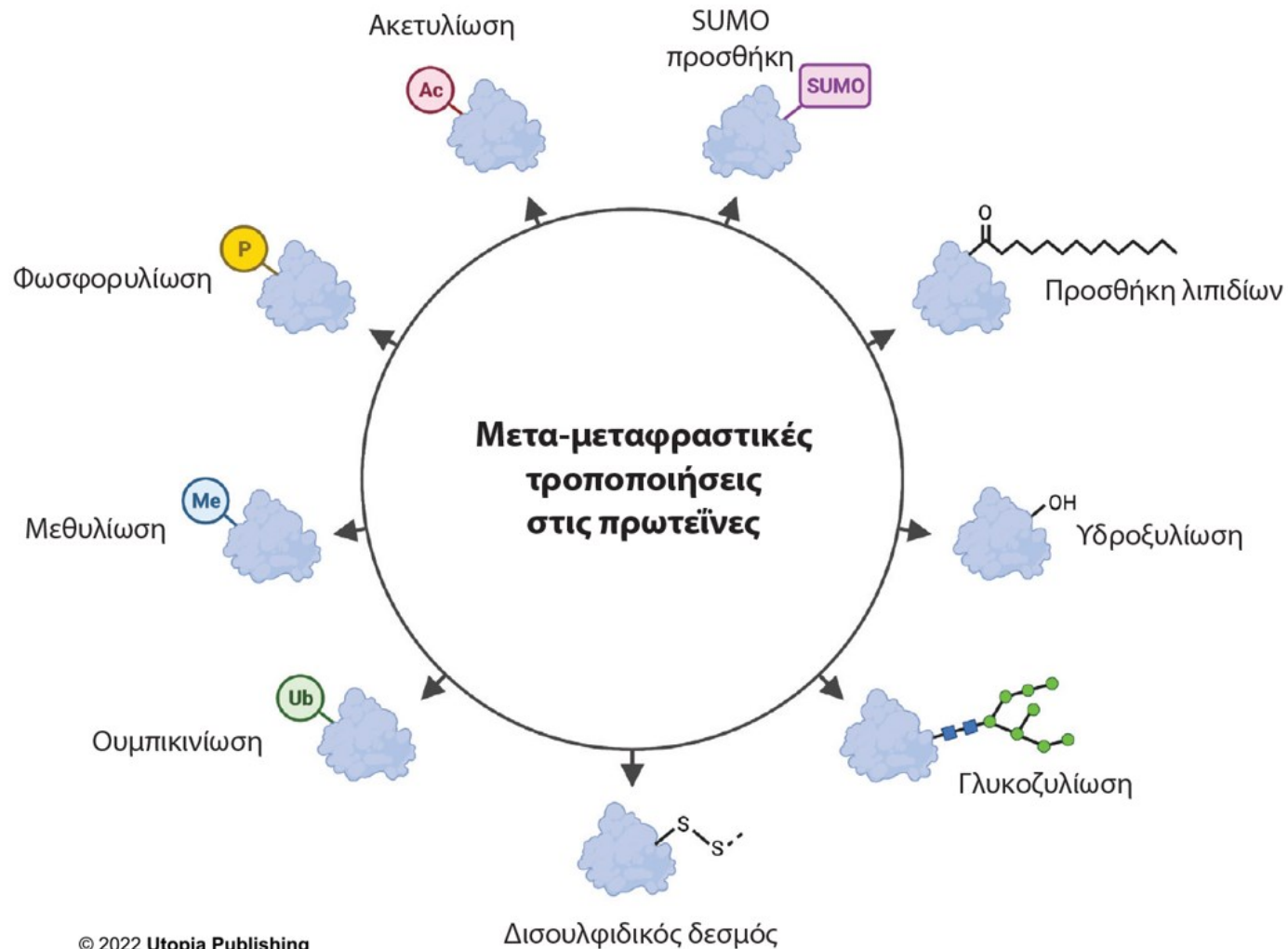
- Ομοιοπολική σύνδεση ουβικιτίνης (Ub) στοχοποιεί τις πρωτεΐνες προς αποικοδόμηση
- Η ουβικιτίνη αρχικώς ενεργοποιείται από το ένζυμο E1
- Μεταφέρεται σε ένζυμο σύζευξης E2
- Η λιγάση της ουβικιτίνης (E3) μεταφέρει την ουβικιτίνη στην πρωτεΐνη-στόχο
- Ακολουθεί η προσθήκη πολλών ουβικιτινών
- Η πολυουβικτινιωμένη πρωτεΐνη αποικοδομείται από το πρωτεάσωμα

Πρωτεόλυση – παράδειγμα ινσουλίνης



- Απομάκρυνση αμινοξέων αλληλουχίας-οδηγού του πολυπεπτιδίου προς σχηματισμό προ-ινσουλίνης
- Διάσπαση συνδετικού τμήματος μεταξύ αλυσίδας A και αλυσίδας B προς σχηματισμό ινσουλίνης
- Τελικό λειτουργικό μόριο που περιέχει 20αα από τμήμα αλυσίδας A και 32αα από τμήμα αλυσίδας B

Μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις πρωτεϊνών

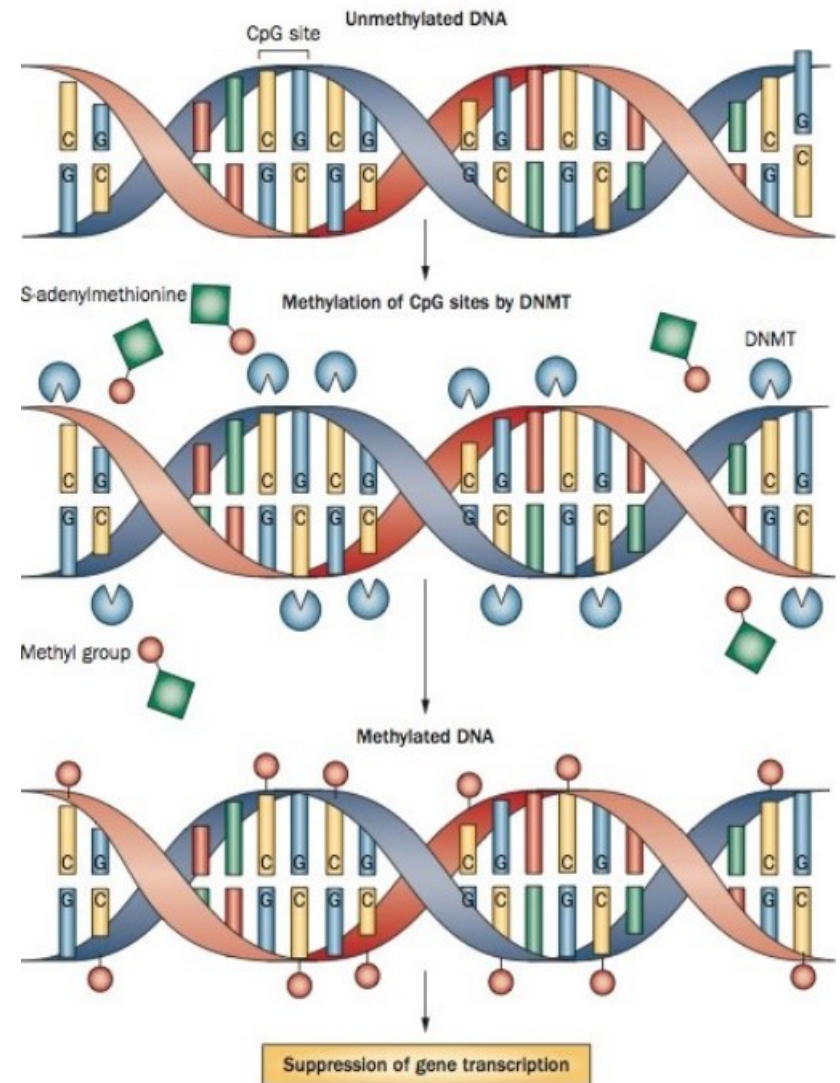


7. Επιγενετικοί μηχανισμοί

- Η επιγενετική κατάσταση του γονιδιώματος (επιγονιδίωμα) μεταβάλλεται δυναμικά στα κύτταρα των διάφορων ιστών, σε αντίθεση με την ακολουθία του DNA.
- Αναστρέψιμες μετατροπές χρωματίνης
- Κυρίως μέσω **μεθυλίωσης DNA, τροποποίησης ιστονών, non-coding RNA**
- Αποκλεισμός αλληλομόρφου
 - Γονιδιακό εντύπωμα (το εκφραζόμενο αλληλόμορφο εξαρτάται από τη γονεϊκή προέλευση)
 - Αποκλεισμός ανεξάρτητου γονεϊκής προέλευσης, πχ απενεργοποίηση χρωμοσώματος X

Μεθυλίωση του DNA

- Μεθυλίωση (προσθήκη μεθυλομάδων) στη βάση κυτοσινών C
- Αλληλουχίες 5'-CG-3' (νησίδα CpG)
- DNA μεθυλοτρανσφεράσες (DNMTs)
- Κυτταρική διαφοροποίηση: αυξημένη μεθυλίωση σε γονίδια που δεν εκφράζονται
- **Γονιδιωματική εγχάραξη:** Παγίωση έκφρασης μητρικού ή πατρικού αλληλομόρφου ενός συγκεκριμένου γονιδίου μέσω μεθυλίωσης (στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης)



Περιβαλλοντικοί παράγοντες με επιγενετική δράση

