

# Συμπερασματικά I

Η υπόθεση του Diener το 1989[31] είχε προτείνει ότι οι μοναδικές ιδιότητες των ιοειδών τα καθιστούν πιο εύλογα μακρομόρια από τα ιντρόνια ή άλλα RNA που θεωρούνταν στο παρελθόν ως πιθανά «ζωντανά λείψανα» ενός υποθετικού, προκυτταρικού κόσμου RNA. Αν ναι, τα ιοειδή έχουν λάβει σημασία πέρα από την ιολογία των φυτών για την εξελικτική θεωρία, επειδή οι ιδιότητές τους τα καθιστούν πιο εύλογους υποψηφίους από άλλα RNA για να εκτελέσουν κρίσιμα βήματα στην εξέλιξη της ζωής από αβιοτική ύλη (αβιογένεση). Η υπόθεση του Diener ξεχάστηκε ως επί το πλείστον μέχρι το 2014, όταν αναβιώθηκε σε ένα άρθρο ανασκόπησης από τους Flores et al.,[29] στο οποίο οι συγγραφείς συνόψισαν τα στοιχεία του Diener που υποστηρίζουν την υπόθεσή του ως:

- Μικρό μέγεθος των ιοειδών, που επιβάλλεται από την επιρρεπή σε σφάλματα αντιγραφή.
- Η υψηλή περιεκτικότητά τους σε γουανίνη και κυτοσίνη, η οποία αυξάνει τη σταθερότητα και την πιστότητα αντιγραφής.
- Η κυκλική τους δομή, η οποία εξασφαλίζει πλήρη αντιγραφή χωρίς γονιδιωματικές ετικέτες.
- Ύπαρξη δομικής περιοδικότητας, η οποία επιτρέπει τη σπονδυλωτή συναρμολόγηση σε διευρυμένα γονιδιώματα.
- Η έλλειψη ικανότητας κωδικοποίησης πρωτεΐνης, που συνάδει με έναν κόσμο χωρίς ριβόσωμα.
- Η αντιγραφή μεσολαβείται σε μερικούς από ριβοένζυμα - το δακτυλικό αποτύπωμα του κόσμου του RNA.

Η παρουσία, σε υπάρχοντα κύτταρα, RNA με μοριακές ιδιότητες που προβλέπονται για RNA του κόσμου του RNA αποτελεί ένα άλλο ισχυρό επιχείρημα που υποστηρίζει την υπόθεση του κόσμου του RNA. Ωστόσο, η προέλευση των ίδιων των ιοειδών από αυτόν τον κόσμο του RNA έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ανακάλυψης ρετροζύμων (μια οικογένεια ρετροτρανσποζονίων που πιθανόν αντιπροσωπεύει τους προγόνους τους) και την πλήρη απουσία τους από οργανισμούς εκτός των φυτών (ειδικά την πλήρη απουσία τους από προκαρυώτες, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων και των αρχαίων).

*Annual Review of Virology*

## Advances in Viroid-Host Interactions

Beatriz Navarro,<sup>1</sup> Ricardo Flores,<sup>2,\*</sup> and Francesco Di Serio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute for Sustainable Plant Protection, National Research Council of Italy, I-70126 Bari, Italy; email: beatriz.navarro@ipsp.cnr.it

<sup>2</sup> Institute of Molecular and Cellular Biology of Plants (UPV-CSIC), Polytechnic University of Valencia, 46022 Valencia, Spain

# Συμπερασματικά II

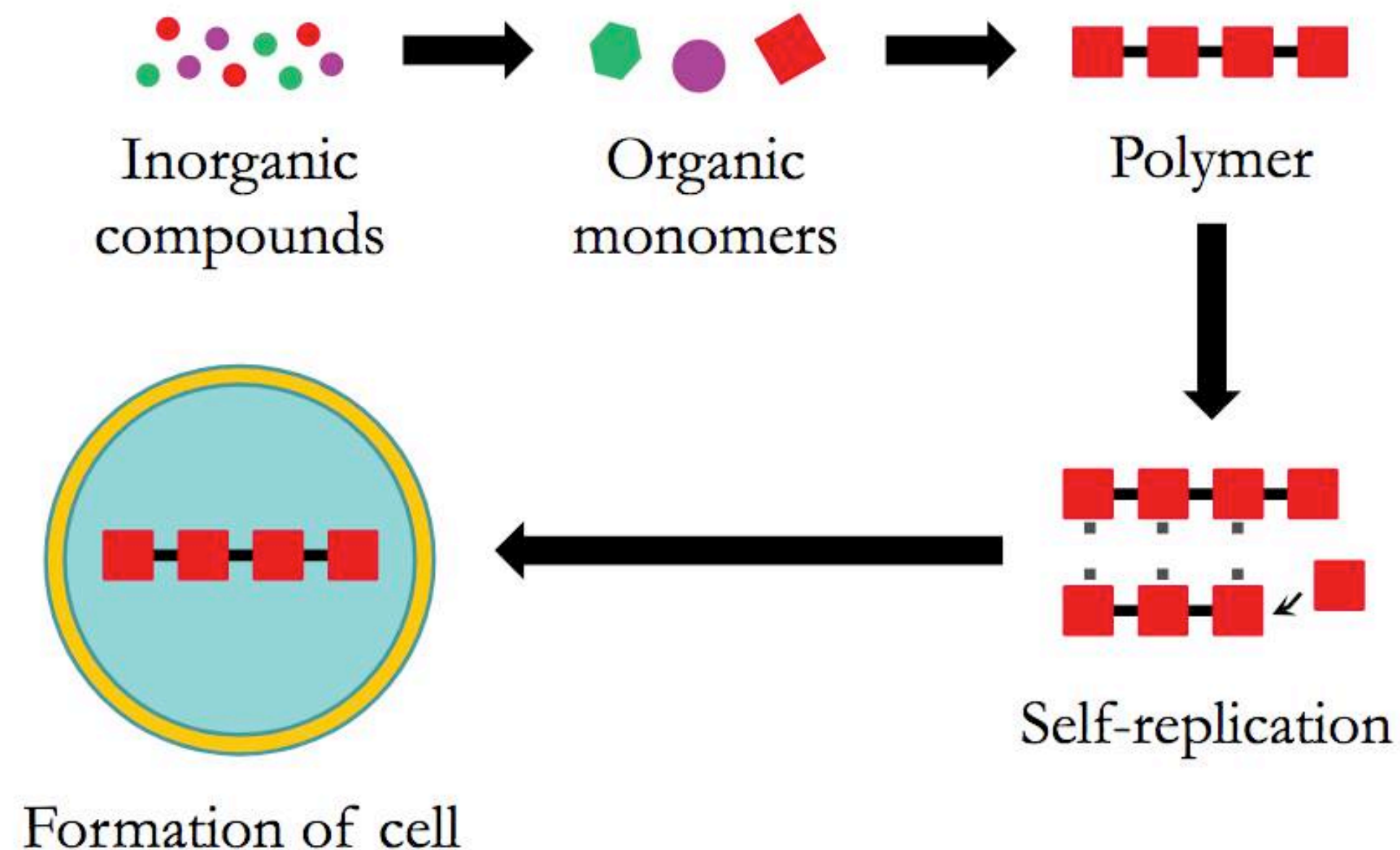
Το μήνυμα που δίνουμε εδώ είναι ότι η αρχή της ζωής πρέπει να ήταν απλή και ότι τα RNA που μοιάζουν με ιοειδή είναι καλοί υποψήφιοι για τα πρώτα βιομόρια που μοιάζουν με τη ζωή. Τα ιοειδή είναι οι μικρότερες γνωστές οντότητες που μπορούν να αναπαραχθούν και να υποστούν τη δαρβινική εξέλιξη, έναν από τους ορισμούς της ζωής. Τα σημερινά ιοειδή απαιτούν κύτταρα ξενιστές για την αντιγραφή τους, αλλά οι πρόγονοί τους μπορεί να ήταν ικανοί για ανεξάρτητη αναπαραγωγή και εξέλιξη πριν από την εμφάνιση της κυτταρικής ζωής. Το μικρό τους μέγεθος, η ευελιξία, η μεταλλαξιγένεση και η αυτονομία τους, βασισμένα αποκλειστικά σε δομικές πληροφορίες απουσία γενετικού κώδικα και πρωτεϊνοσύνθεσης, είναι χαρακτηριστικά που χρειάζονται για άλλες μορφές ζωής, όπως παραδειγματίζονται από τα ριβοσώματα των οποίων η καταλυτική δραστηριότητα εξαρτάται από δύο ριβόζυμα.

Το ένα εκτελεί σύνθεση πεπτιδίων, το άλλο, η RNase P, επεξεργάζεται το ριβοσωμικό RNA και κόβει το tRNA στην τελική του δομή. Είναι ο βασικός μεταφορέας των αμινοξέων όπως απαιτείται από τον γενετικό κώδικα του mRNA. Κατά συνέπεια, προτείνουμε ότι τα ιοειδή μπορεί να χρησιμεύσουν ως μοντέλα για πρώιμες μορφές ζωής στη Γη. Ανάλογα δομικά στοιχεία με καταλυτικές λειτουργίες που απαιτούνται για την αντιγραφή μπορεί να υπάρχουν σε άλλους πλανήτες και ουράνια σώματα καθώς και σε εξωπλανήτες. Οι επίγειες οντότητες που μοιάζουν με ζωή με βασικές ιδιότητες των απλών ριβοζύμων ή ιοειδών θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι έχουν εξελιχθεί αλλού. Έτσι, τα ιοειδή μπορούν να θεωρηθούν ως κύριοι υποψήφιοι ή μοντέλα στην αναζήτηση ανάλογων οντοτήτων εκτός της Γης στο σύμπαν.

# Η μετάβαση από τον άβιοτικό στον ζωντανό κόσμο

Η δημιουργία κυττάρων από αβιοτικές συνθήκες περιλαμβάνει 4 στάδια :

1. Σύνθεση σε αβιοτικές συνθήκες οργανικών βιομορίων
2. Συναρμολόγηση τους σε πολύπλοκα πολυμερή και ανταγωνισμός μεταξύ τους (ένα είδους γενετικής παρέκκλισης υποσυνόλων βιομορίων και λειτουργικής επιλογής τους ανάλογα με τη σύσταση του και το μικροπεριβάλλον που μοιράζονται)
3. Δημιουργία υποσυνόλων **λειτουργικών και παρασιτικών πολυμερών** που έχουν όμως και τα δύο την ικανότητα αυτό-αντιγραφής.  
Multilevel selection system 1 -> group selection
4. Πακετάρισμα τους σε μεμβράνες (πρώτο-κύτταρα) ώστε να διαχωριστεί ο εσωτερικός μεταβολισμός από τις συνθήκες που επικρατούν στο περιβάλλον. Δημιουργία πιο εξειδικευμένων και αποτελεσματικότερων υποσυνόλων βιοπολυμερών |  
Multilevel selection system 2 - The first major transition event.
5. Symbiotic events followed



# Το κεντρικό δόγμα της Βιολογίας

- Το DNA μεταγράφεται σε RNA και το RNA μεταφράζεται σε πρωτεΐνη (Francis Crick, 1958)
- Όταν η πληροφορία έχει μεταφερθεί στην πρωτεΐνη δεν μπορεί να εξαχθεί ξανά. Πιο συγκεκριμένα, ενώ είναι δυνατή η μεταφορά πληροφορίας από νουκλεϊκό οξύ σε νουκλεϊκό οξύ ή από νουκλεϊκό οξύ σε πρωτεΐνη, η μεταφορά πληροφορίας από πρωτεΐνη σε πρωτεΐνη ή από πρωτεΐνη σε νουκλεϊκό οξύ είναι αδύνατη.
- Ως πληροφορία εδώ νοείται ο ακριβής προσδιορισμός της αλληλουχίας, είτε των βάσεων στο νουκλεϊκό οξύ είτε των αμινοξέων στην πρωτεΐνη.
- tRNA and aminoacyl-tRNA-synthetase ως μόριο προσαρμοστές (adaptors) για τη μεταφορά της πληροφορίας από το RNA στην πρωτεΐνη - Συνεξέλιξη αυτών έφερε την ακρίβεια του γενετικού κώδικα και την δημιουργία σε αφθονία αξιόπιστων πρωτεϊνών

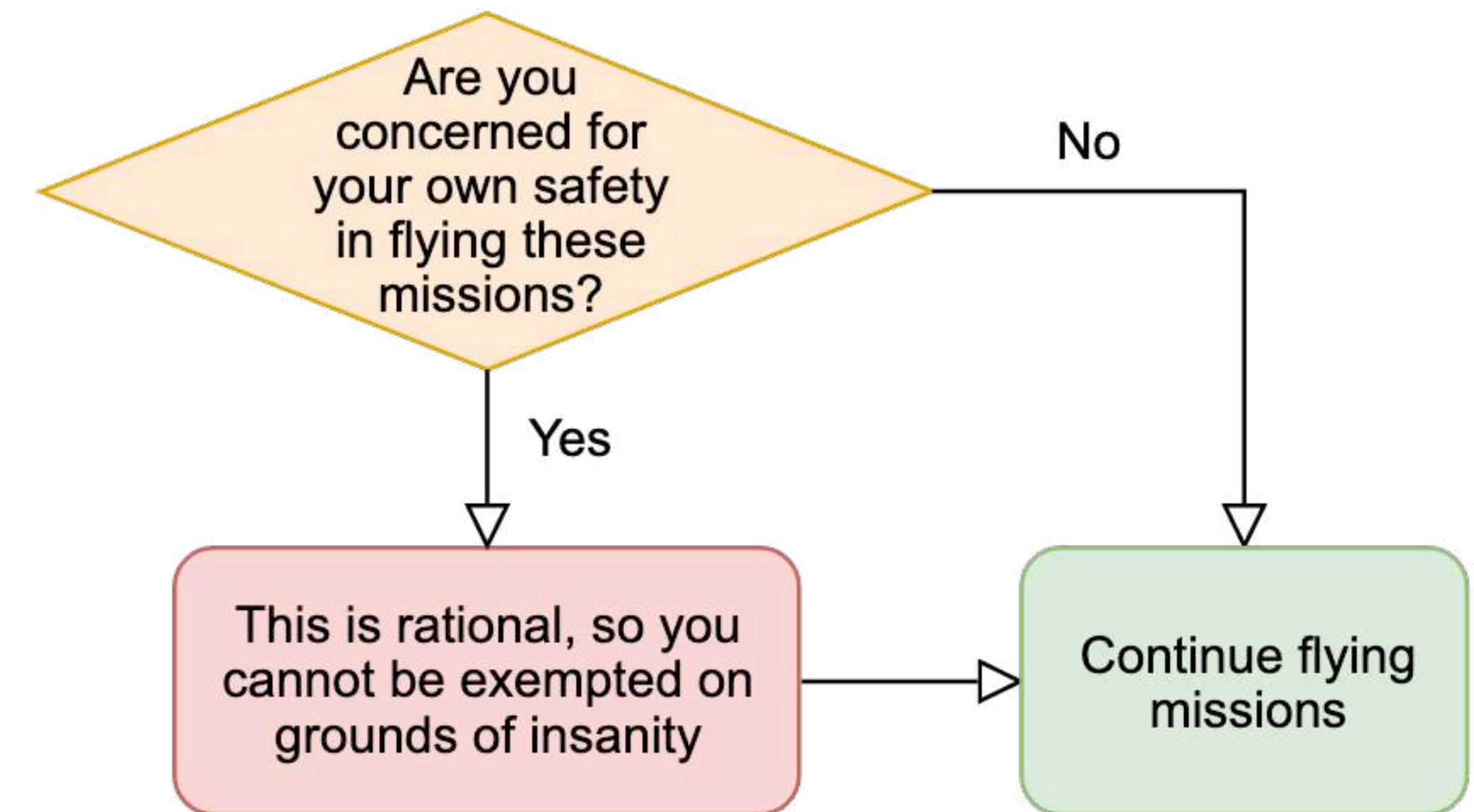
Pre-RNA <-> RNA/protein



DNA vs πρωτεΐνη – και τα δύο βιοπολυμερή επιτελούν καθοριστικές κυτταρικές λειτουργίες αλλά δεν επικοινωνούν άμεσα μεταξύ τους - το RNA έχει προκύψει ως ενδιάμεσο μόριο

# Το Origin of Life είναι πρόβλημα Catch-22, εκτός εάν το σύστημα σκέψης μας τοποθετηθεί έξω από το κουτί

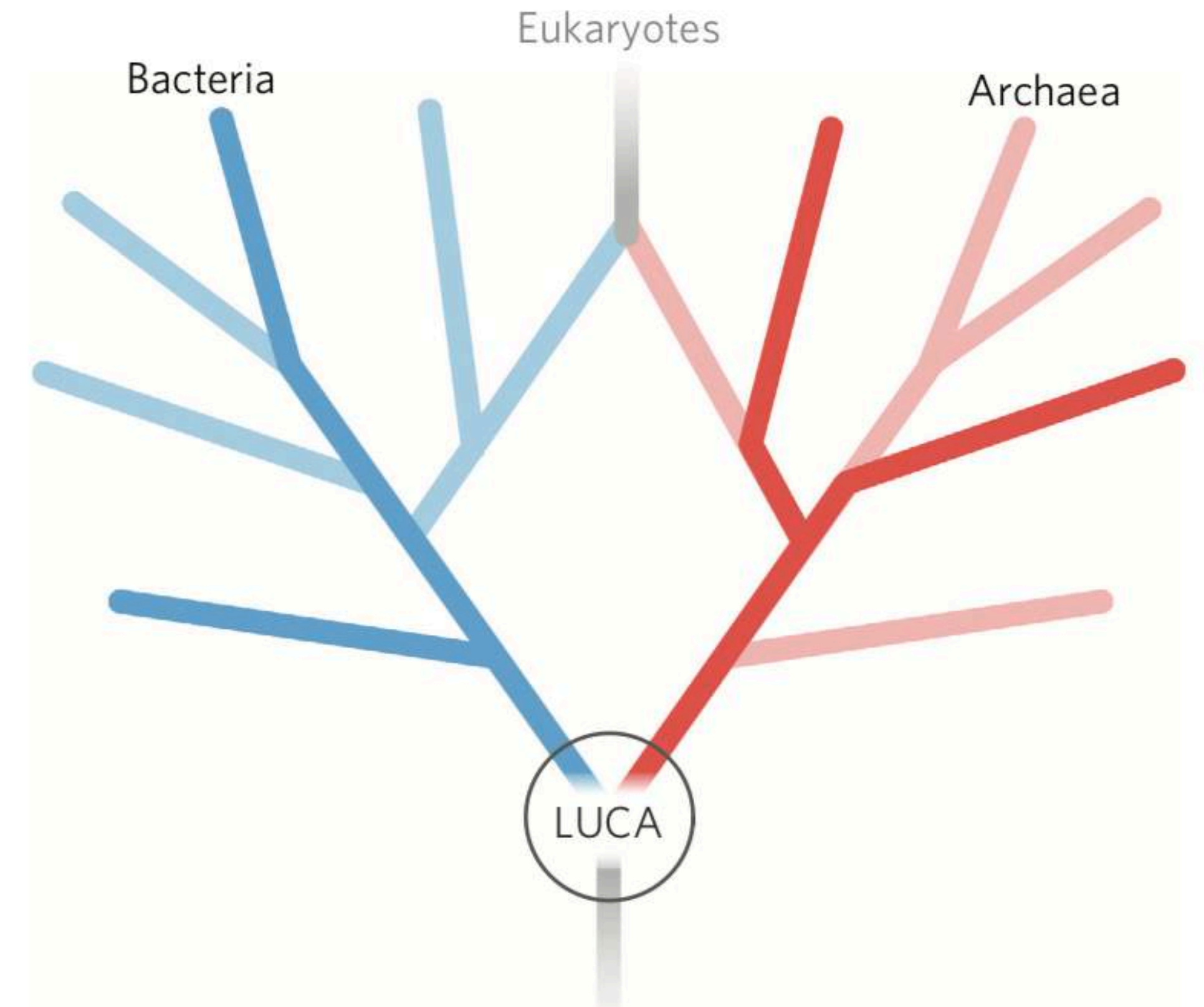
- Η προέλευση της ζωής είναι ένα πρόβλημα Catch-22: η επαρκώς ακριβής αντιγραφή είναι απαραίτητη για την εξέλιξη, αλλά οι μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται μια τέτοια διαδικασία αντιγραφής είναι οι ίδιοι προϊόντα πολύπλοκων εξελικτικών διαδικασιών.
- Επειδή η ικανότητα αναπαραγωγής των ζωντανών οργανισμών είναι από μόνη της προϊόν εξέλιξης, μια λύση στο πρόβλημα της προέλευσης της ζωής πρέπει να αναζητηθεί έξω από το παραδοσιακό πλαίσιο της εξελικτικής βιολογίας. Η σύγχρονη εξελικτική θεωρία, εμποτισμένη στη γενετική πληθυσμού, λαμβάνει μια λεπτομερή και, αναμφισβήτητα, σε μεγάλο βαθμό ικανοποιητική περιγραφή των μικροεξελικτικών διεργασιών, δηλαδή την εξέλιξη των συχνοτήτων αλληλόμορφων σε έναν πληθυσμό οργανισμών υπό επιλογή και την τυχαία γενετική μετατόπιση (7, 8).
- Ωστόσο, η πληθυσμιακή γενετική θεωρία έχει λίγα να πει για την πραγματική ιστορική εξέλιξη της ζωής, ειδικά για τη μακροεξέλιξη που περιλαμβάνει την εμφάνιση νέων επιπέδων βιολογικής πολυπλοκότητας και τίποτα για την προέλευση της ζωής.
- Το κρίσιμο χαρακτηριστικό της βιολογικής πολυπλοκότητας είναι η ιεραρχική της οργάνωση. Πράγματι, οι πολυεπίπεδες ιεραρχίες διαπερνούν τη βιολογία. Από μικρά μόρια σε μακρομόρια. από μακρομόρια έως λειτουργικά σύμπλοκα, υποκυτταρικά διαμερίσματα και κύτταρα. από μονοκύτταρους οργανισμούς σε κοινότητες, κοινοπραξίες και πολυκυτταρικότητα. Δύο στενά συνδεδεμένες αλλά διακριτές, θεμελιώδεις έννοιες που βρίσκονται ουσιαστικά έξω από την κανονική αφήγηση της εξελικτικής βιολογίας αντιμετωπίζουν την εξέλιξη της βιολογικής πολυπλοκότητας: σημαντικές μεταβάσεις στην εξέλιξη (MTE) και επιλογή πολλαπλών επιπέδων (MLS)



Vanchurin V, Wolf YI, Katsnelson MI, Koonin EV. Toward a theory of evolution as multilevel learning. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Feb 8;119(6):e2120037119. doi: 10.1073/pnas.2120037119

# Το δέντρο της ζωής και η ρίζα του

- Φυτά, ζώα, μύκητες, πρῶτιστα, eubacteria and archaeobacteria
- Όλες αυτές οι μορφές ζωής έχουν ένα μονοκύτταρο κοινό πρόγονο που έζησε 4 δισεκατομμύρια χρόνια πριν, όταν η Γη ήταν ένα κοσμικό μωρό!
- Τον ονομάζουμε LUCA (Last Universal Common Ancestor)
- Η ύπαρξη του LUCA προϋποθέτει και τη ύπαρξη ενός κοινού γενετικού κώδικα- Τι είναι και από τι αποτελείται ο γενετικός κώδικας;
  - Φυλογενετικές μελέτες δείχνουν ότι ο γενετικός κώδικας δεν εξελίχθηκε αλλά υπήρχε εξ αρχής στον LUCA
  - Επίσης περιγράφουν τα γονίδια που αποτελούσαν τον LUCA και επομένως το περιβάλλον, το μεταβολισμό και τη φυσιολογία του (π.χ. εξωφρενόφιλο, κυρίως αβιοτικό περιβάλλον)



nature  
microbiology

PUBLISHED: 25 JULY 2016 | ARTICLE NUMBER: 16116 | DOI: 10.1038/NMICROBIOL.2016.116

ARTICLES

## The physiology and habitat of the last universal common ancestor

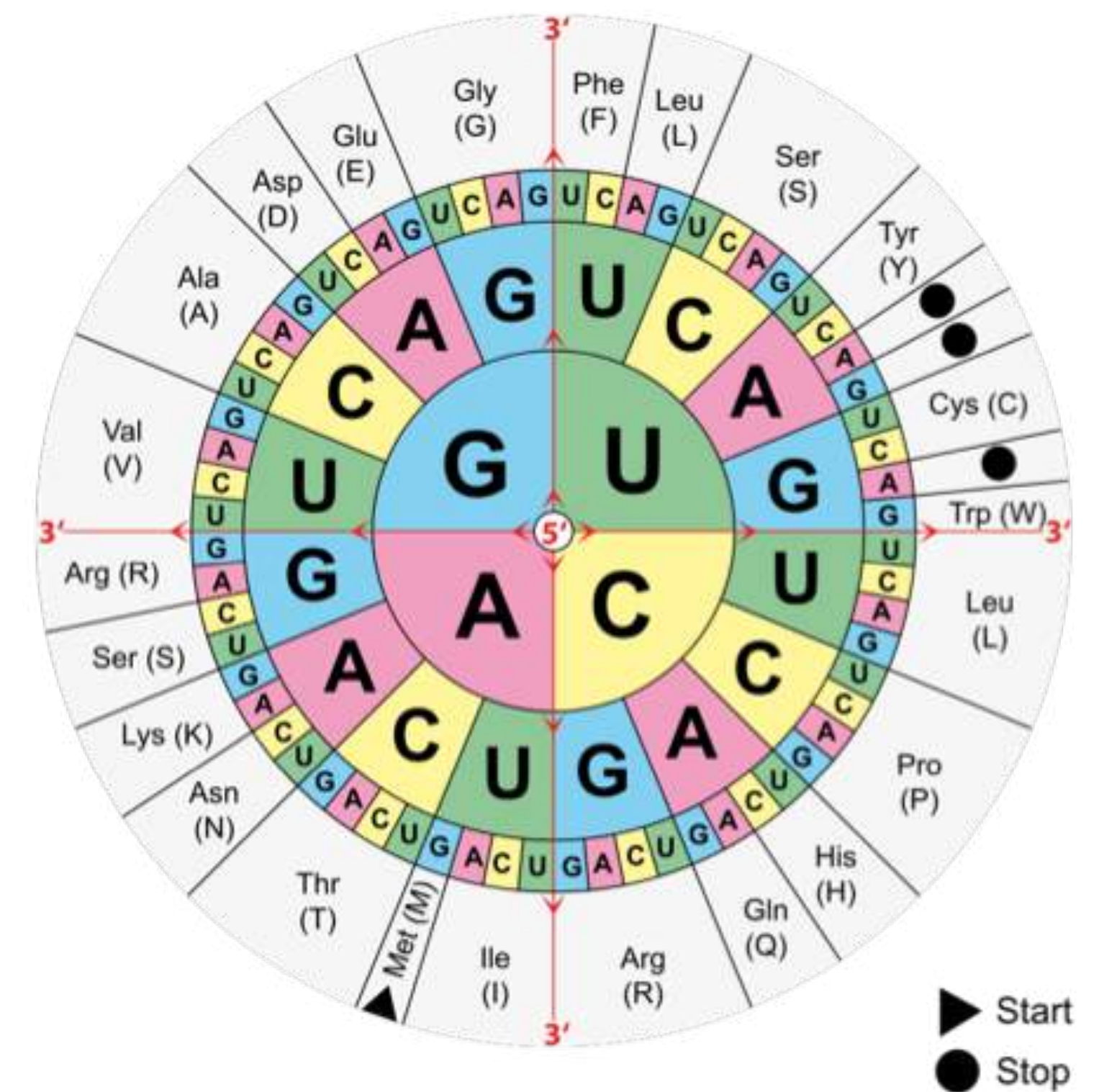
Madeline C. Weiss<sup>†</sup>, Filipa L. Sousa<sup>†</sup>, Natalia Mrnjavac, Sinje Neukirchen, Mayo Roettger, Shijulal Nelson-Sathi and William F. Martin<sup>\*</sup>

# Evolution is the force of Living

- Η ζωή αποτελείται από βιοτικούς και αβιοτικούς παράγοντες ως αλληλοεπιδρώντα πρότυπα «πληροφορίας» (γενετική, χημική, μεταβολική) με ένα εύρος αξιόπιστης επαναληψιμότητας, από ελάχιστη, μη ακριβής έως συνεχόμενη και/η ακριβείας.
- Δύο φαίνεται να είναι οι κύριες δυνάμεις της ζωής: η ΕΞΕΛΙΞΗ ως διαδικασία οργάνωσης της ενέργειας, πληροφορίας και ύλης και η ΕΝΤΡΟΠΙΑ ως η αντίθετη διαδικασία αποδιοργάνωσης.
- Η εξέλιξη είναι μια πολυεπίπεδη διαδικασία επιλογής γενετικής πληροφορίας και μονοπατιών μοριακών συνεργατών (RNA/DNA, proteins, lipids, metabolites).
- Ο Γενετικός κώδικας όλων των ζωντανών οργανισμών είναι κοινός. Εξελίχθηκε ως μέσο επίλυσης ενός τοπικού προβλήματος – πώς να βελτιωθεί τη σύνθεση στατιστικών πρωτεϊνών αλλά μετά έγινε το εργαλείο μιας πολύ μεγαλύτερης αλλαγής που μεταμορφώθηκε τον αρχαίο κόσμο του RNA στον σύγχρονο κόσμο των πρωτεϊνών.

Ερώτηση 1: Είναι αξιόπιστος; Για παράδειγμα, είναι για τη Βιολογία όπως ο περιοδικός πίνακας για τη Χημείας;

*Marcello Barbieri, Evolution of the genetic code: The ambiguity-reduction theory, Biosystems, Volume 185, 2019*



The ancestral genetic code was ambiguous and it took a complex evolutionary process to get rid of its original ambiguity

# Οι πιο κοινοί μηχανισμοί γενετικής ποικιλομορφίας είναι

- **Επέκταση Γενετικού «Λεξιλογίου»**
  - Horizontal Gene Transfer of plasmids, and phages, for extension of the required vocabulary in prokaryotes.
  - Endosymbiosis, Fusion-fission, whole or partial Genome duplications, viruses, and meiotic drive in eukaryotes
- Ο μηχανισμός **γονιδιακής έκφρασης** που αποτελεί τον κυτταρικό αλγόριθμο μετατροπής του γονότυπου σε ειδικό φαινότυπο.
- «**Η επιβίωση του πιο ικανού**» vs. «**Ουδέτερη εξέλιξη**» για την επιβίωση και επικράτηση ενός φαινοτυπικού χαρακτηριστικού σε έναν πλυθησμό (**micro-evolution, long-term, ordered**).
  - Fixation of a trait variation depends on population fitness – survival/Adaptability and Reproduction/Heritability within a sub-population by directional (Positive) or purifying selection (Negative).
  - *The bulk amount of molecular evolution (especially in diploids/eukaryotes) is not selected by strong natural selection forces but is Neutral or Balanced (and hence not fixed)*
- **Γενετική παρέκκλιση και MLS** (**macro-evolution, sudden for genic DNA or gradual non-genic or «junk» DNA**)
  - A Multilevel Selection (MLS) process based on a stochastic or random event
- **Πολυπλοκότητα οργανισμών** (π.χ. εξέλιξη βακτηρίων ή καρκίνου) (**evolution by clonal expansion and heterogeneity**)
- **Επιγενετική** (**the when and where of genetic expression in relation to the environment**).



# Η Εξέλιξη των ζωντανών οργανισμών

## Μια ιστορία γονιδιωματικής σύγκλισης κι απόκλισης

- Χρησιμοποιώντας ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος και έναν νέο μαθηματικό αλγόριθμο που ονομάζεται *continioned reconstruction* (CR) έχει προταθεί ότι τα ευκαρυωτικά κύτταρα αναπτύχθηκαν από μια ενδοσυμβιωτική σύντηξη γονιδίων μεταξύ δύο ειδών: το ένα Archaea και το άλλο ένα βακτήριο. Για αυτό κι ορισμένα ευκαρυωτικά γονίδια μοιάζουν με αυτά των Archaea, ενώ άλλα μοιάζουν με αυτά των Βακτηρίων. Ένα γεγονός ενδοσυμβιωτικής σύντηξης θα εξηγούσε ξεκάθαρα αυτή την παρατήρηση. Από την άλλη πλευρά, αυτή η εργασία είναι νέα και ο αλγόριθμος CR είναι σχετικά αβάσιμος, γεγονός που κάνει πολλούς επιστήμονες να αντισταθούν σε αυτήν την υπόθεση.

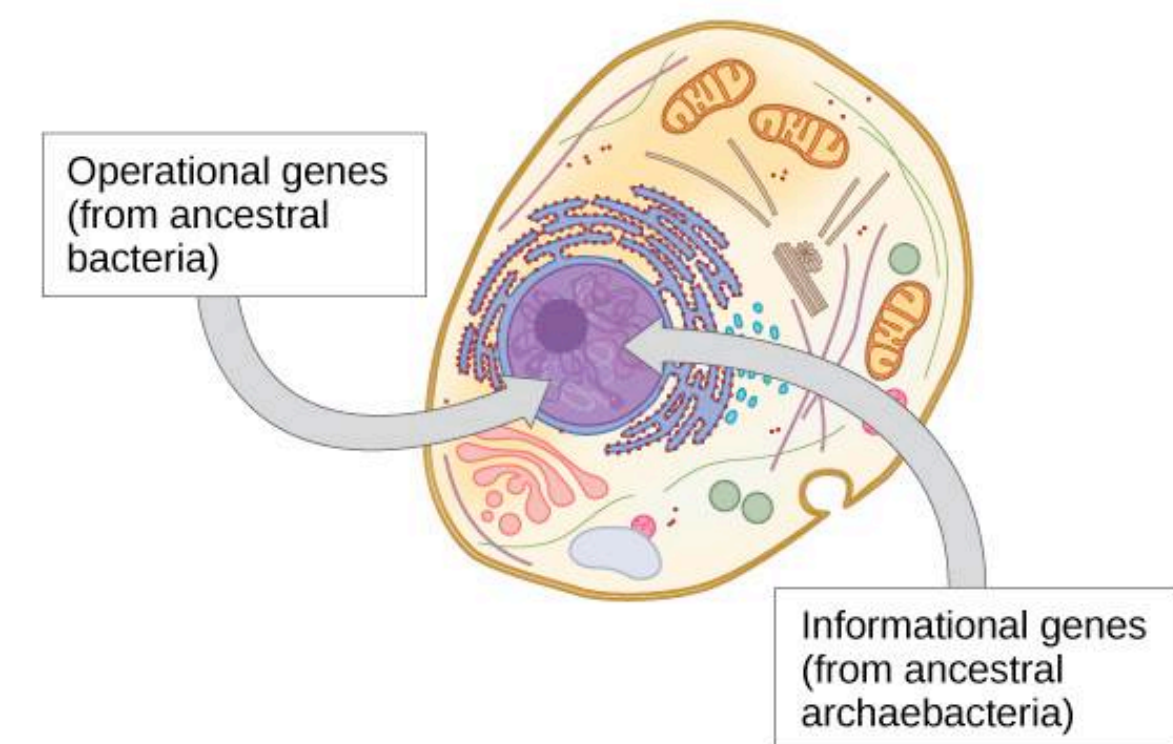
- Υπάρχουν πολλές άλλες ανταγωνιστικές υποθέσεις ως προς τη σειρά των γεγονότων γονιδιωματικής σύντηξης και ενδοσυμβίωσης που έλαβαν χώρα για τη δημιουργία των ευκαρυωτών και του πυρήνα: **(i)** η υπόθεση του πυρήνα πρώτα, προτείνει ότι ο πυρήνας εξελίχθηκε πρώτα σε προκαρυώτες, ακολουθούμενος από μια μεταγενέστερη σύντηξη του νέου ευκαρυωτικού με βακτήρια που έγιναν μιτοχόνδρια. **(ii)** Η υπόθεση του μιτοχονδρίου πρώτα, ωστόσο, προτείνει ότι τα μιτοχόνδρια ιδρύθηκαν αρχικά σε έναν προκαρυωτικό ξενιστή, ο οποίος στη συνέχεια απέκτησε έναν πυρήνα (με σύντηξη ή άλλους μηχανισμούς) για να γίνει το πρώτο ευκαρυωτικό κύτταρο. **(iii)** Το πιο ενδιαφέρον είναι ότι η υπόθεση του πρώτου ευκαρυωτικού προτείνει ότι οι προκαρυώτες στην πραγματικότητα εξελίχθηκαν από ευκαρυώτες χάνοντας γονίδια και πολυπλοκότητα αλλά κερδίζοντας σε προσαρμοστικότητα.

- Όλες αυτές οι υποθέσεις είναι ελεγχόμενες. Μόνο ο χρόνος και ο περισσότερος πειραματισμός θα καθορίσει ποια υπόθεση υποστηρίζεται καλύτερα από δεδομένα.

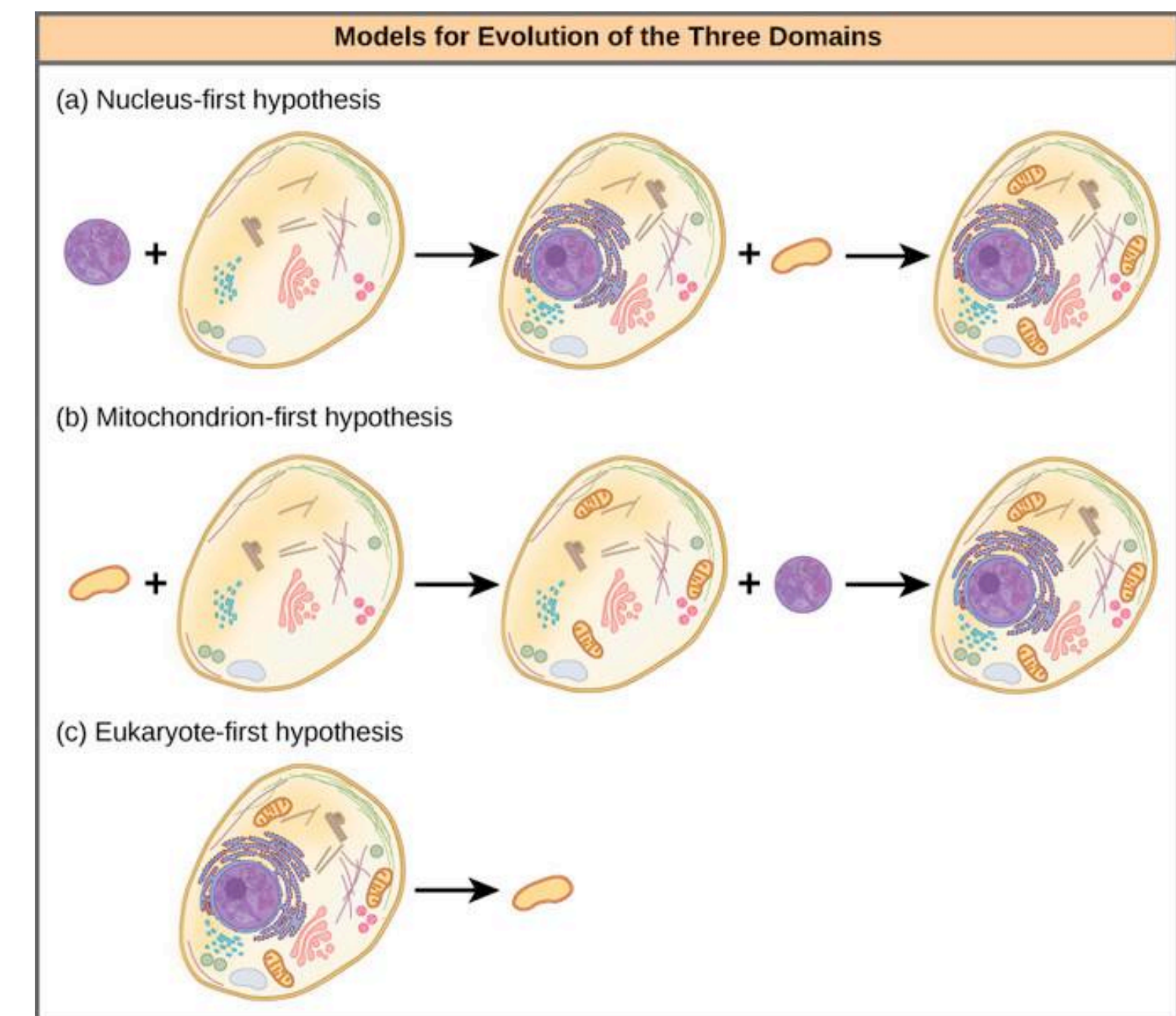
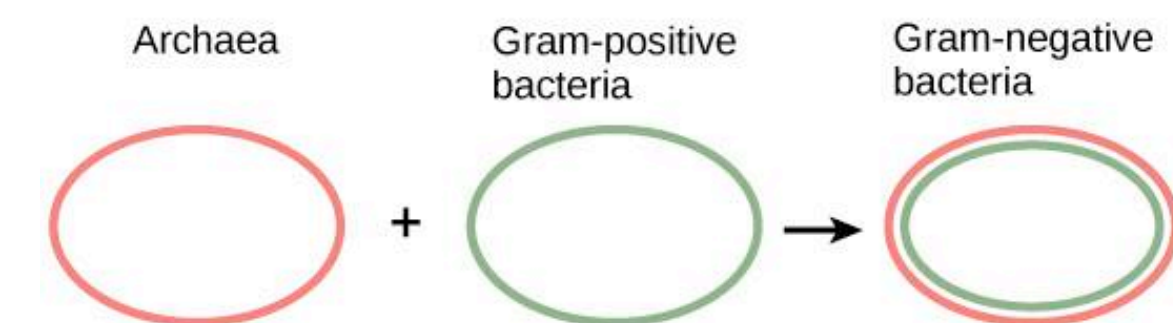
The presence of archaeal-like genes in Eukarya is a logical consequence of the sisterhood of Archaea and Eukarya, whereas the presence of bacterial-like genes is the expected result of mitochondrial endosymbiosis. Additional bacterial genes might have been introduced in proto-eukaryotes by LGT ([Doolittle, 1998](#)), which may have been partly mediated by large DNA viruses ([Forterre, 2013a](#)).

**The presence of many core eukaryotic genes (around 40%) that were already present in the last eukaryotic common ancestor (LECA) but have no detectable bacterial or archaeal homologs ([Fritz-Laylin et al., 2010](#))**

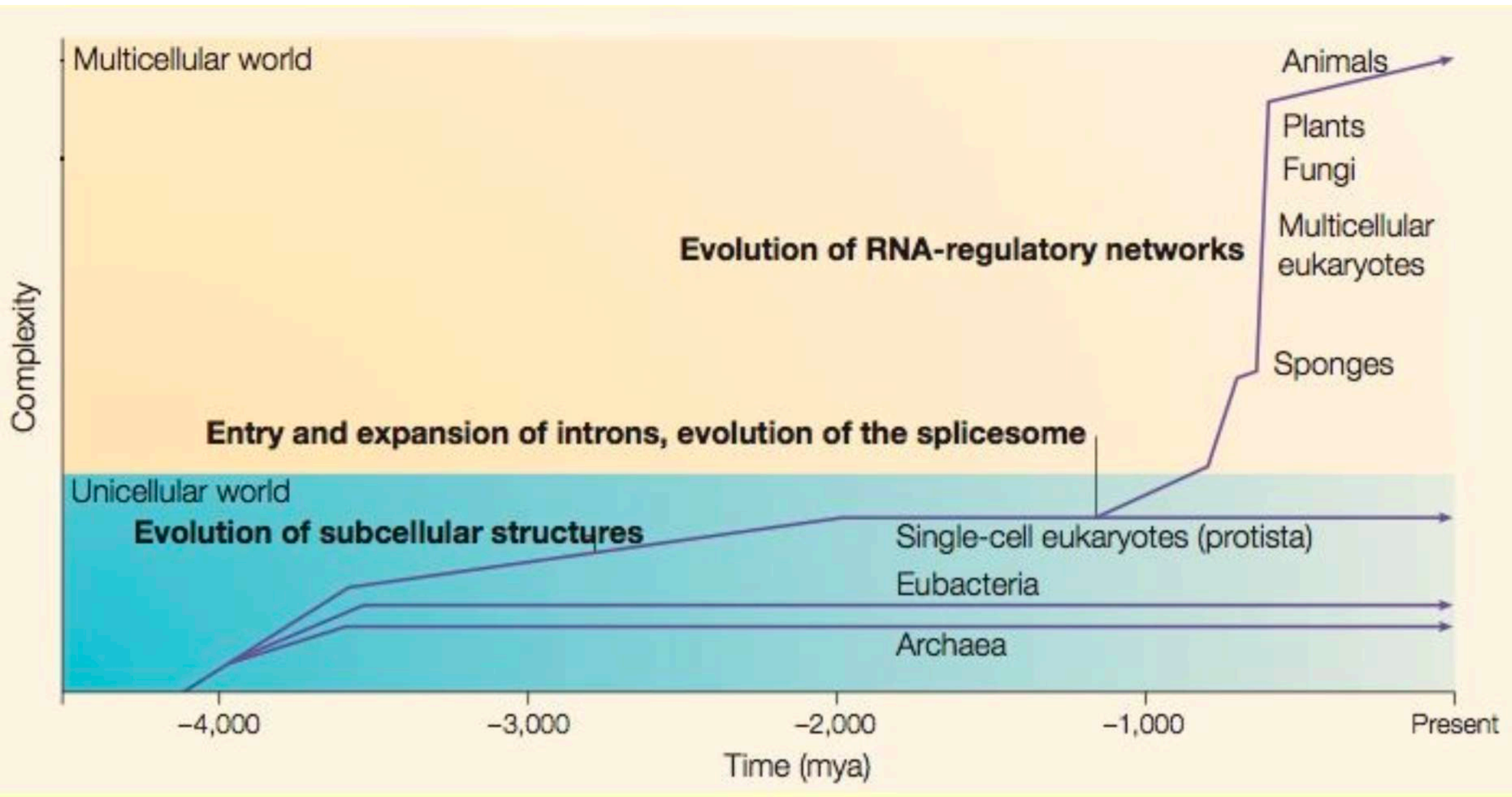
(a) Genome fusion by endosymbiosis



(b) Endosymbiotic formation of Gram-negative bacteria



# What characteristic of the genomes is correlated with species complexity?



Lamolle, G., Musto, H. Why Prokaryotes Genomes Lack Genes with Introns Processed by Spliceosomes?. *J Mol Evol* **86**, 611–612 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00239-018-9874-4>

## Major Transitions Events

# Η υπόθεση εξέλιξης της ζωής με βάση το RNA

- Όλες οι γνωστές μορφές ζωής έως και τον LUCA βασίζονται σε τρία βιοπολυμερή: τα DNA, RNA και τις πρωτεΐνες. Ο γενετικός κώδικας υπήρχε στον LUCA.
- Το DNA και οι πρωτεΐνες εκτελούν τις κυριότερες κυτταρικές λειτουργίες (αντιγραφή, αποθήκευση γενετικού περιεχομένου και κατάλυση βιοχημικών μονοπατιών και κατασκευή δομικών συστατικών του κυττάρου)
- Σε ένα υποθετικό οργανισμό πριν τον LUCA κάποια πρόδρομη μορφή του RNA ήταν το πρώτο υλικό γενετικής πληροφορίας (γονιδίωμα) και ο πρώτος καταλύτης που κωδικοποιήθηκε από αυτό το γονιδίωμα
  - Οι βασικές κυτταρικές λειτουργίες (όπως ο μεταβολισμός και η μετάφραση) εξελίχθηκαν γύρω από το RNA.
  - Είναι πολυδιάστατο (αλληλεπιδρά τόσο με DNA όσο και με πρωτεΐνες, μεταβολίτες και με άλλα RNA, επιτελεί διεργασίες τόσο του DNA όσο και των πρωτεϊνών)
  - Είναι πολύ-λειτουργικό (παρομοιάζεται ως «Ελβετικός σουγιάς»)

# Η ιστορία της κυτταρικής ζωής

1. Οι ευκαρυώτες είναι αρχαιοβακτηριακές χίμαιρες, οι οποίες εξελίχθηκαν ως αποτέλεσμα, ή τουλάχιστον υπό ισχυρή επίδραση, ενός ενδοσυμβιωτικού γεγονότος που προκάλεσε τα μιτοχόνδρια.

Γονιδιωματική σύντηξη (λόγω ενδοσυμβίωσης) και Κυτταρική ενδοσυμβίωση για τη δημιουργία ευκαρυωτικών οργανιδίων

2. Νωρίς στη γενεαλογία των ζώων, συνέβαιναν συχνά διπλασιασμοί ολόκληρου του γονιδιώματος και γονιδιωματική σύγκλιση για να επεκτείνουν απότομα το γενετικό λεξιλόγιο (600 MYA).

Γενετική σύγκλιση

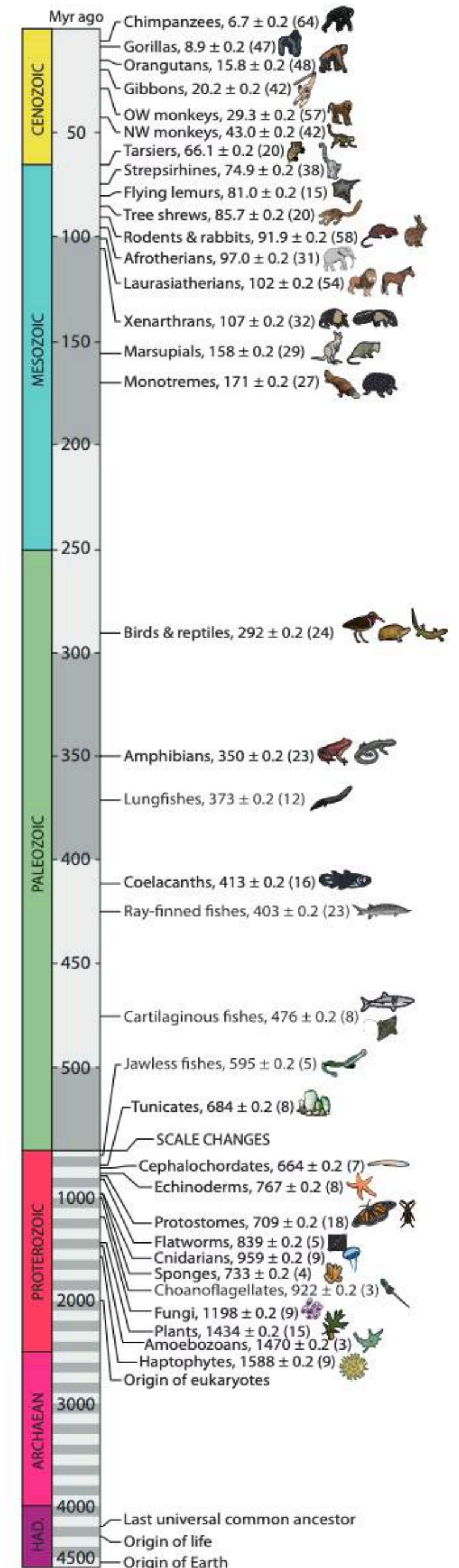
Οριζόντια μεταφορά γονιδίων, γενετικής ποικιλομορφίας και εξέλιξη των γονιδίων του ξενιστή μέσω πλασμιδίων, πλαστιδίων βακτηριαφάγων και ιών (mobile genetic elements)

Πολυπλοειδία πλασμιδίων, γονιδιωματικών περιοχών, χρωμοσωμάτων, και διπλασιασμοί/πολαπλασιασμοί ολόκληρων γονιδιωμάτων.

Γονιδιωματική σύντηξη (genome fusion) λόγω ενδοσυμβίωσης

3. Φαινοτυπική απόκλιση (κοντινών κατά τα άλλα γενεαλογικών γραμμών) εξαιτίας σημαντικά διαφορετικών περιβαλλοντικών συνθηκών ή καταστροφών

Unicellular prokaryotes appeared first on the Earth, followed by Archean, and Eukaryotes and subsequently the metazoan multicellularity ~600 Myr ago.



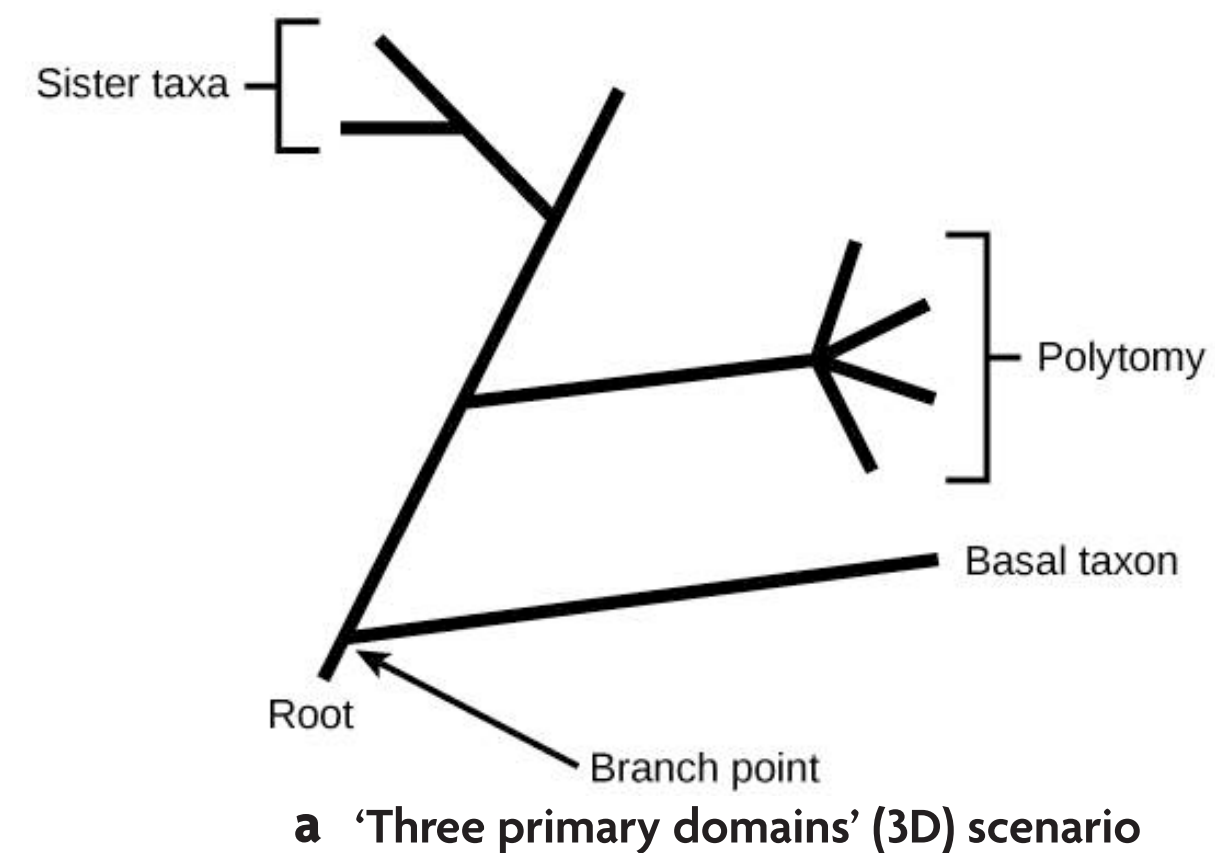
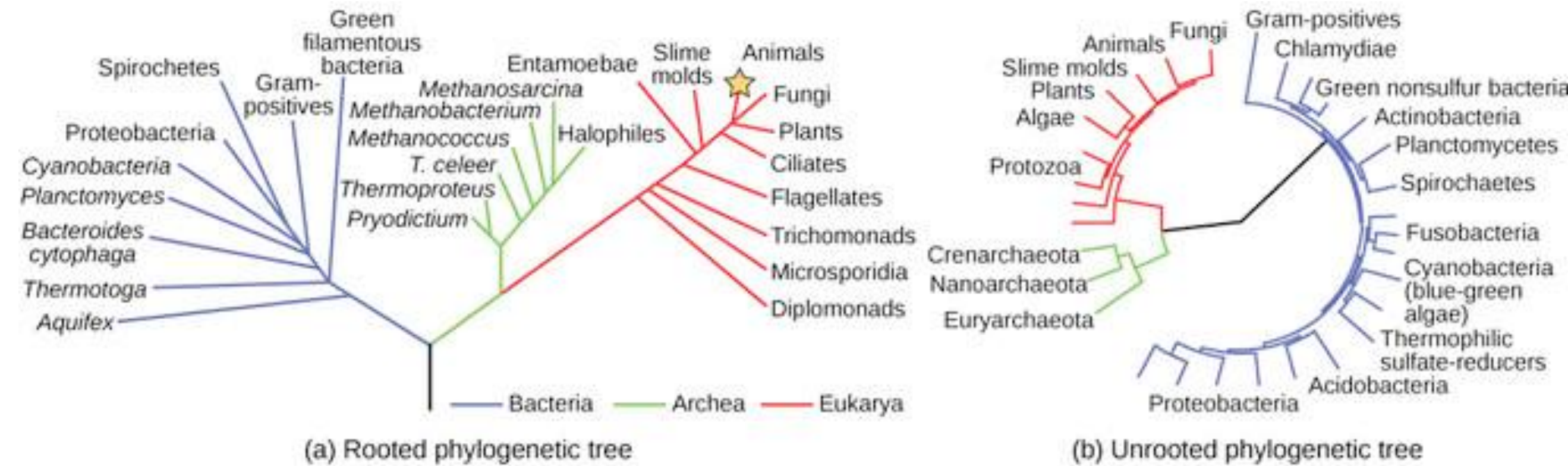
# Το 16S rRNA για τη δημιουργία του δέντρου

## της ζωής

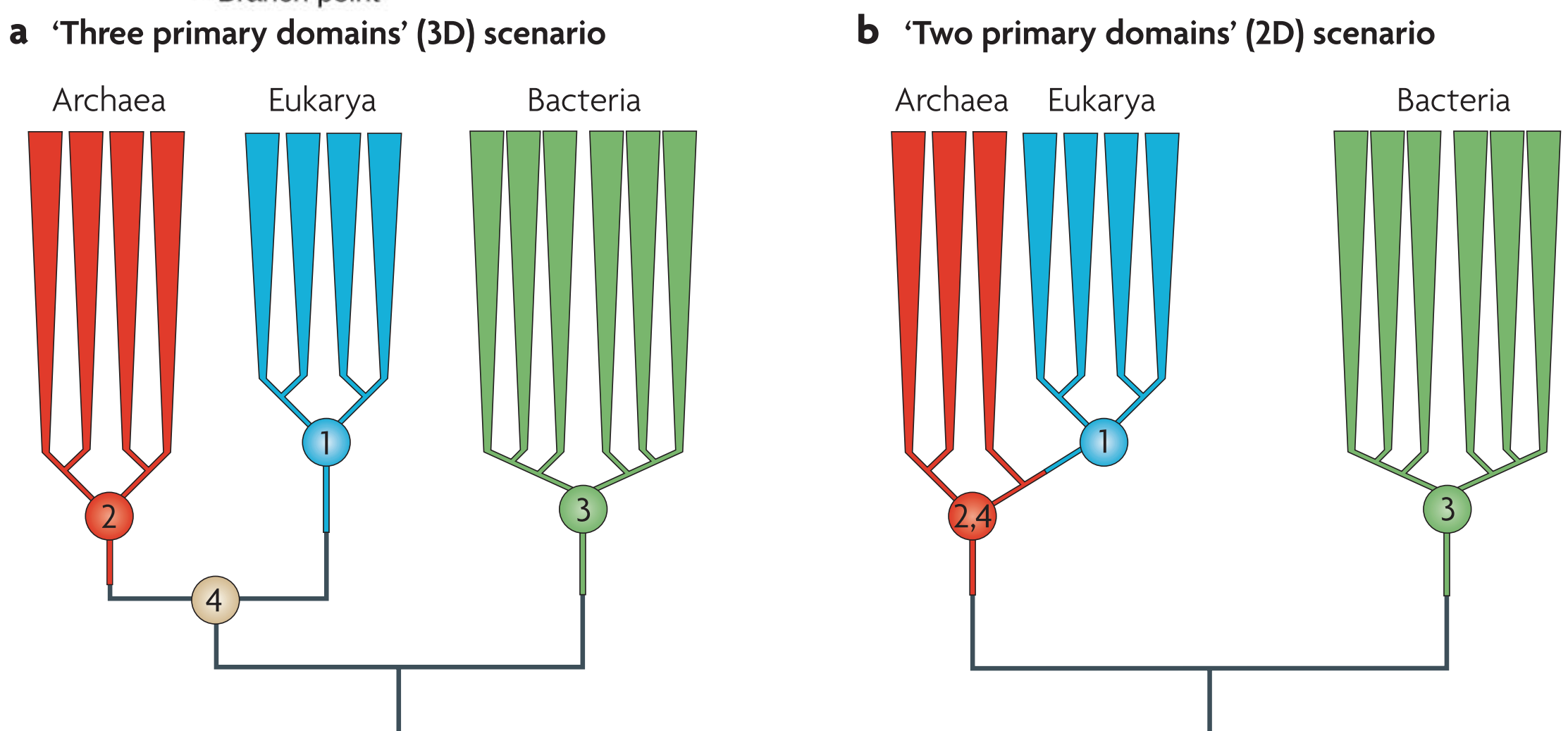
- By comparing the nucleotide sequences of the **16S rRNA** a global phylogeny of cellular organisms for the first time was made (Woese *et al.* 1990).
- This phylogeny overturned the eukaryote-prokaryote dichotomy by showing that the 16S rRNA tree neatly divided into three major branches, which became known as the three domains of (cellular) life: Bacteria, Archaea (both prokaryotes) and Eukarya.
- This discovery was enormously surprising, given that superficially the members of the new Archaea domain did not appear particularly different from bacteria.
- Since archaea and bacteria looked alike, how different could other organisms (that look alike or are different) be?

### Molecular Phylogenetics

- However, recent advances in Evolutionary and Comparative genomics and a better understanding of evolution, showed that the previous conception of the [Tree of Life](#) should be replaced by a complex network of treelike and netlike routes of evolution to depict the history of life.



Despite the longer path between eukaryotes and Eubacteria, a greater number of dispensable genes were retained than were retained from the more closely related Archaeobacteria. This makes the three-domain hypothesis highly implausible.





# Ο κόσμος του RNA

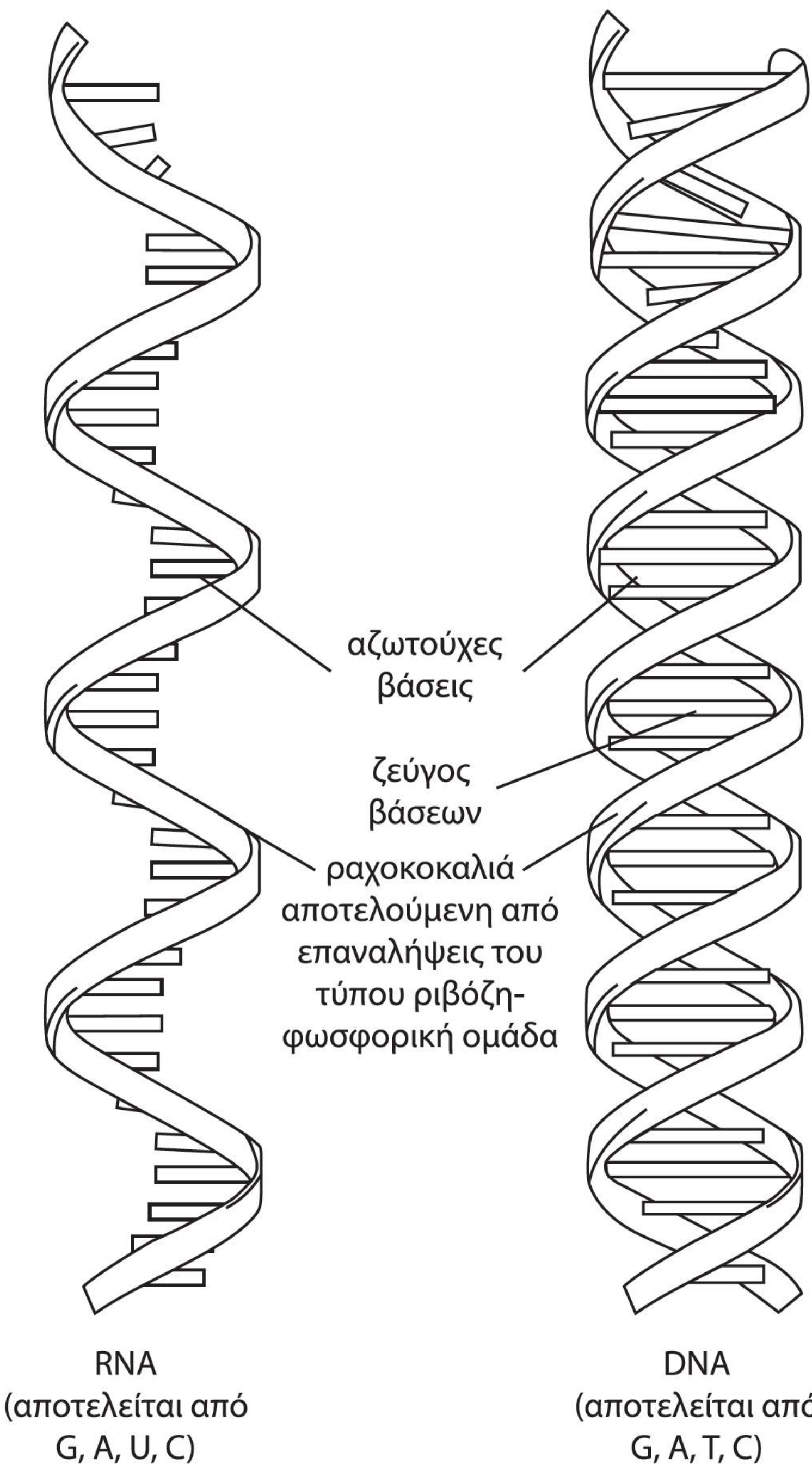
- Το κεντρικό δόγμα στη Βιολογία παρέσυρε για αρκετό καιρό τους επιστήμονες να θεωρούν ότι τα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες και οι πρωτεΐνες επιτελούν όχι μόνο όλες τις δομικές και καταλυτικές λειτουργίες στο κύτταρο αλλά και σχεδόν όλες τις ρυθμιστικές λειτουργίες.
- Αυτό μπορεί να είναι ουσιαστικά αλήθεια για τους προκαρυωτικούς οργανισμούς.
- Δεν αληθεύει στους ανώτερους οργανισμούς όπου οι αλληλουχίες που κωδικοποιούν πρωτεΐνες είναι ένα πολύ μικρό ποσοστό τους συνολικού γονιδιώματος τους.
- Το RNA αποτελεί ένα ιδανικό μόριο για τη ρύθμιση βιολογικών κυκλωμάτων εξαιτίας της ιδιότητας τους να αποθηκεύει γενετική πληροφορία και της δομικής του πλαστικότητας του.

# RNA vs DNA

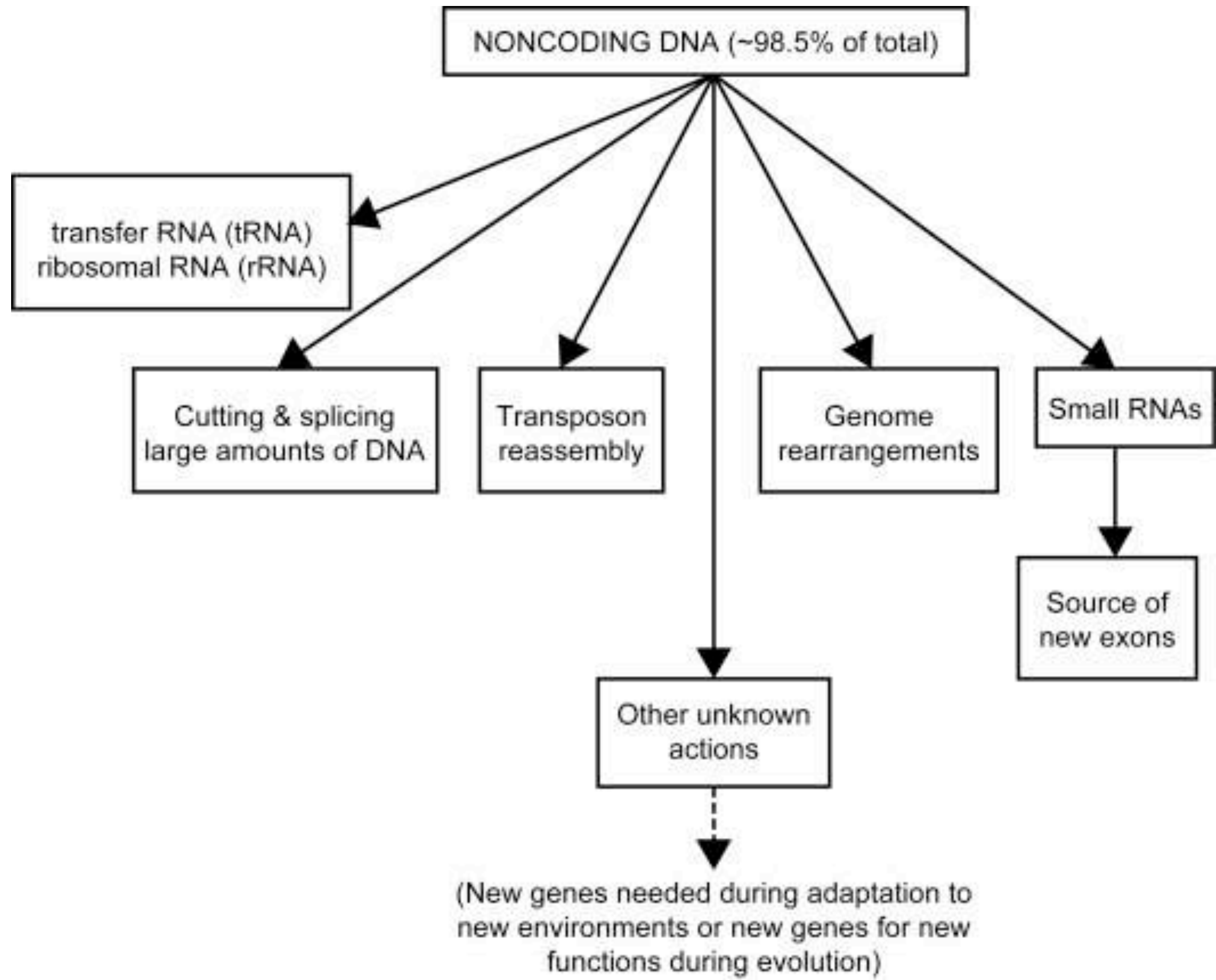
- Το RNA δρα ως γενετικό υλικό αλλά και ως καταλύτης αντιδράσεων
- Ως καταλύτης το RNA αντιδρούσε και επομένως δεν ήταν σταθερό
- Το DNA εξελίχθηκε από το RNA με κατάλληλες χημικές τροποποιήσεις
- Το DNA ως δίκλωνο μόριο είναι πολύ πιο σταθερό και είναι ανθεκτικό σε αλλαγές και τροποποιήσεις χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της αντιγραφής. Επιτρέπει όμως τροποποιήσεις, προσθήκες/αφαιρέσεις

Ενώ το DNA συνήθως είναι δίκλωνο και έχει τη μορφή διπλής έλικας, το RNA συνήθως είναι μονόκλωνο. Ωστόσο, όλα τα μόρια RNA (και ειδικά τα μη κωδικά RNA που θα δούμε αργότερα) αναδιπλώνονται στο χώρο αυθόρμητα σχηματίζοντας δομές στελέχους-βρόχου.

(James Watson και Francis Crick, 1953)







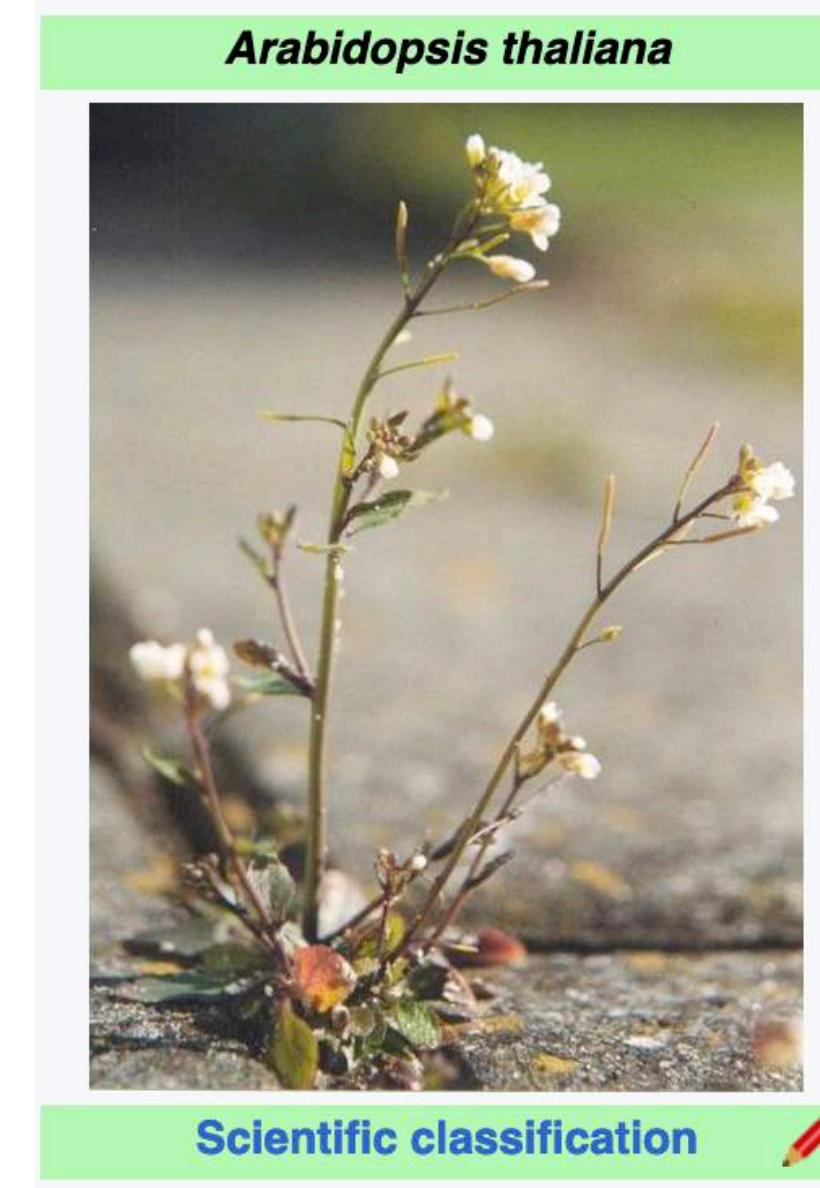
Noncoding [DNA](#) makes up about 98.5% of the total DNA. While it was previously thought to have no function, newer information is beginning to shed light on the many functions of this mass of DNA. It is involved in the cutting and splicing of large amounts of DNA, is involved in [transposon](#) reassembly, **genome rearrangements**, and the production of small [RNAs](#), some of which may serve as a source for new exons. It is also possible that [noncoding DNA](#) was used as a source of new genes needed for adaptation or for functions during evolution.

# Το πρόβλημα με το ροή της πληροφορίας όπως ορίζεται από το κεντρικό δόγμα

- Ήδη από τη δεκαετία του 1950, το μοντέλο αυτό αμφισβητήθηκε λόγω πειραματικών δεδομένων που αφορούσαν το RNA.
- Πειράματα υβριδοποίησης έδειξαν ότι μόνο ένα μικρό κλάσμα του RNA ήταν συμπληρωματικό με το DNA των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες
- Το **βακτηριακό RNA** μετά από καθαρισμό του από το DNA και τις πρωτεΐνες, αν αναλυθεί με φυγοκέντρηση σε διαβάθμιση πυκνότητας χωρίζεται σε διακριτές ζώνες που έχουν συντελεστές καθίζησης 23S, 16S, 5S και 4S.
- Τα μόρια 23S, 16S και 5S διαπιστώθηκε ότι εντοπίζονται στα ριβοσώματα και αποτελούν περίπου το 85% του RNA. Τα μόρια 4S αντιστοιχούν στο tRNA, που αποτελεί περίπου το 15% του συνολικού RNA.
- Μόνο ένα 1-4% του συνολικού RNA αντιστοιχεί στο mRNA.
- Και μετά την ολοκλήρωση αλληλούχισης ολόκληρων γονιδιωμάτων οργανισμών συνειδητοποιήσαμε ότι ούτε ο αριθμός mRNA/γονιδίων παρουσιάζουν μεταβολές ανάλογες της πολυπλοκότητας τους

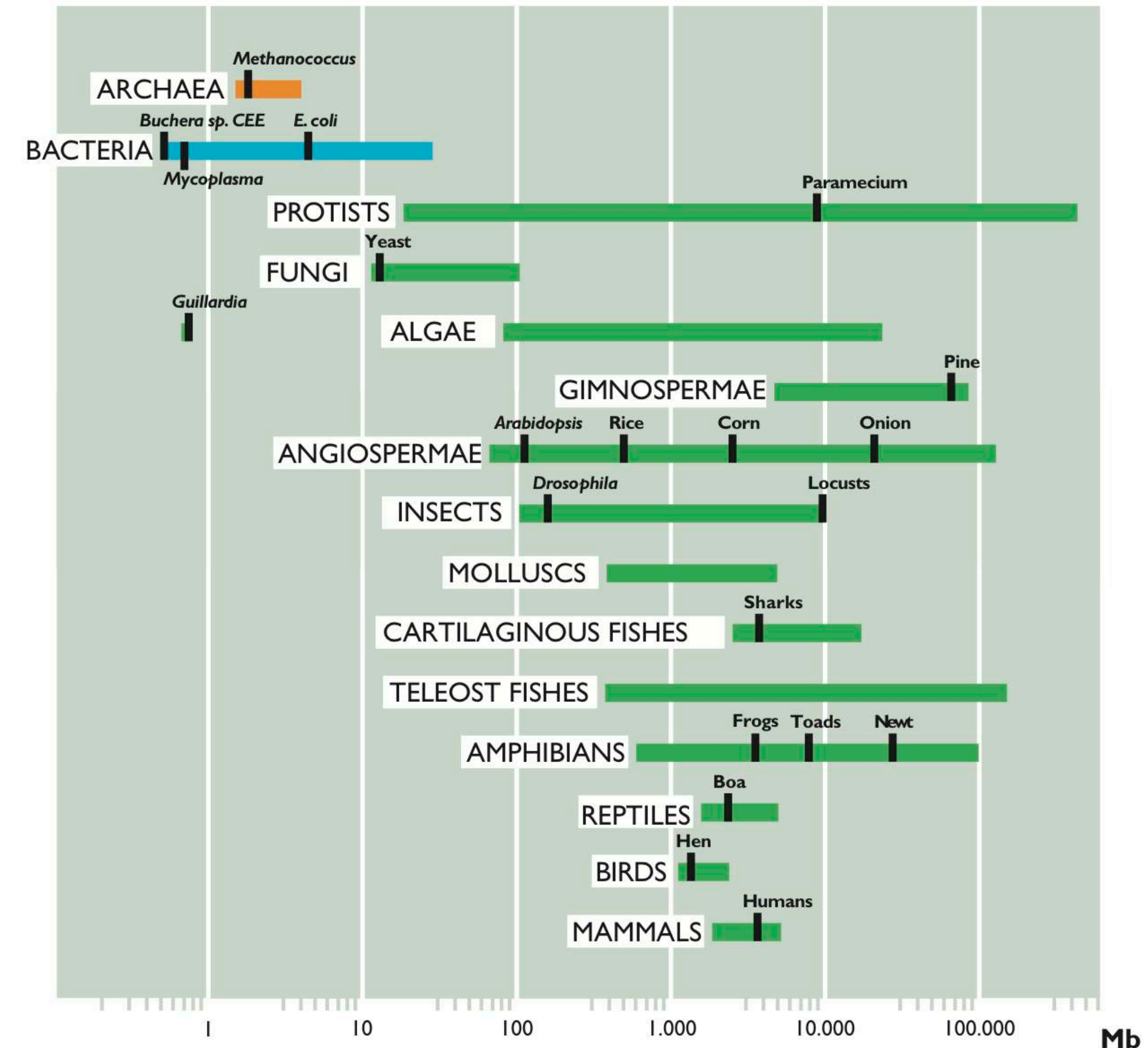
- Arabidopsis thaliana είναι οργανισμός μοντέλο (διπλοειδής) με ένα από τα μικρότερα γονιδιώματα των φυτών με περίπου 157 megabase pairs[36] και πέντε χρωμοσώματα.

- The genome of this plant encodes ~**27,600 protein-coding genes** and about **6,500 non-coding genes**. [41]



# Το παράδοξο της τιμής C (περιεχόμενο σε γονιδιωματικό DNA)

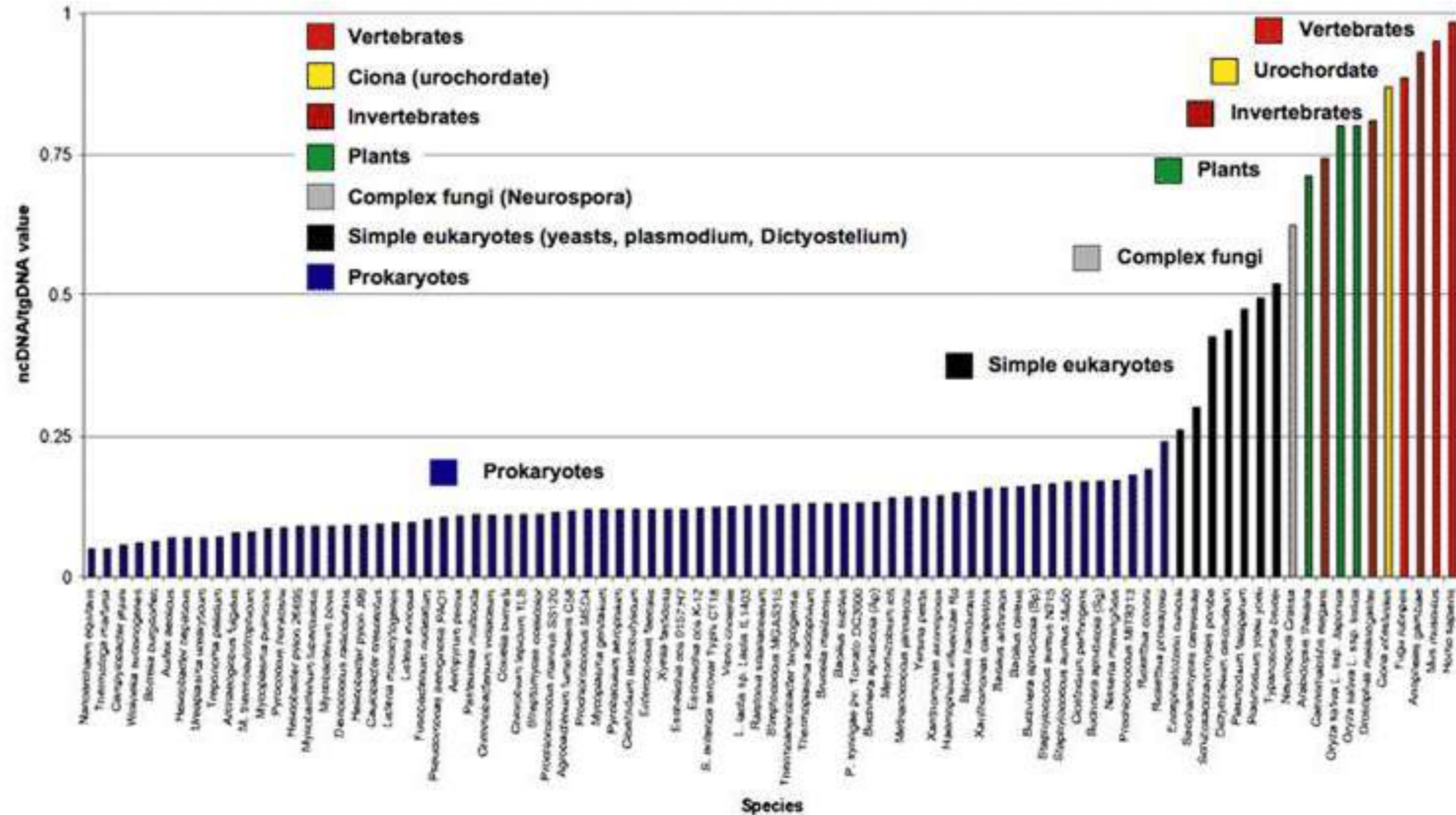
- Η τιμή C είναι η σταθερή ποσότητα DNA που περιέχεται σε ένα απλοειδές DNA ανά πυρήνα ή κύτταρο. Τυπικά υπολογίζεται σε πικογραμμάρια - 1 πικογραμμάριο είναι περίπου 1 γιγαβάση).
- Τι είναι το παράδοξο της τιμής C;



# Πως εξηγείται το παράδοξο της τιμής C;

- Με την καθολική εξάπλωση των μεταθετών στοιχείων στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς
- 45% του ανθρώπινου γονιδιώματος προέρχεται από μεταθετά στοιχεία. Το πραγματικό ποσοστό του DNA που προέρχεται από μεταθετά στοιχεία στο γονιδίωμα του ανθρώπου πρέπει να είναι μεγαλύτερο γιατί αλληλουχίες με ουδέτερο ρυθμό εξέλιξης εξαλείφονται τόσο γρήγορα ώστε μετά από 100 εκατομμύρια χρόνια περίπου αποδομούνται τόσο που είναι αδύνατον να ταυτοποιηθούν.
- Το παράδοξο της τιμής C εξηγείται σε μεγάλο βαθμό (αλλά όχι τελείως) από την εξάπλωση και εξάλειψη αυτών των μεταθετών στοιχείων. Μεγαλύτερα γονιδιώματα έχουν και μεγαλύτερο ποσοστό τέτοιων μεταθετών «κειμηλίων”
- Ένα μεταθετό στοιχείο και μόνο στον άνθρωπο, με την ονομασία Alu, έχει 1 εκατομμύριο αντίγραφα που αντιστοιχεί στο 10% του ανθρώπινου γονιδιώματος
- Αλλά τα μεταθετά στοιχεία είναι λειτουργικά. Το DNA τους είναι βιοχημικά ενεργό και μπορεί να κωδικοποιήσει πρωτεΐνες. Οι οργανισμοί έχουν μια σειρά από ρυθμιστικά συστήματα στο DNA τους προκειμένου να αποτρέπουν την δραστικότητα των μεταθετών στοιχείων. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα οργανισμών που έχουν αφομοιώσει ή ενεργοποιήσει λειτουργίες μεταθετών στοιχείων.

# Η αύξηση του μη-κωδικοποιού DNA κατά την εξέλιξη συνάδει με την αύξηση της εξελικτικής πολυπλοκότητας



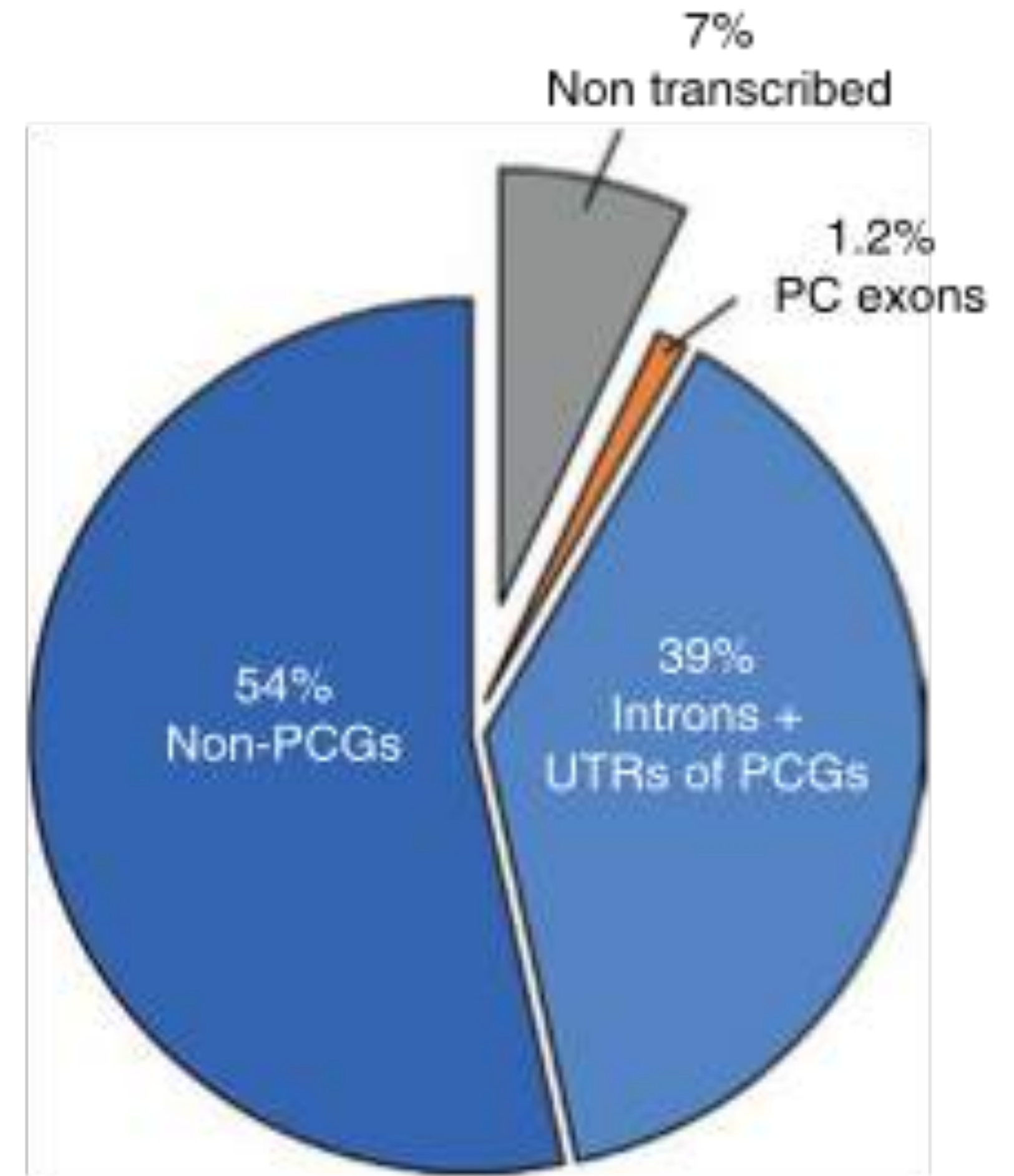
- Η αναλογία ncDNA/ολικού DNA για τις κύριες ομάδες οργανισμών ιεραρχημένες φυλογενετικά
- Η πολυπλοκότητα των οργανισμών φαίνεται να συσχετίζεται με την ποσότητα και οργάνωση ρυθμιστικών στοιχείων και γονιδίων ncRNAs σε σχέση με το μέγεθος του ολικού DNA τους.

# Γιατί είναι σημαντική η κατανόηση των αρχών του λειτουργικού αλλά μη-κωδικοποιού RNA

- Η θεωρία της εξέλιξης του γενετικού κώδικα με βάση τις ιδιότητες του RNA (δίκλωνο RNA)
- Ο ρόλος του RNA στην εξέλιξη της γονιδιακής έκφρασης.
- Ο κόσμος των μη-κωδικοποιών περιοχών του γονιδιώματος στον άνθρωπο.
- Ποια είναι η λειτουργική διασύνδεση του μη-κωδικοποιού RNA με όλα τα στάδια αντιγραφής/επιδιόρθωσης DNA και γονιδιακής έκφρασης;
- Η θέση της μακρών μη-κωδικοποιών RNAs στη Μοριακή Βιολογία και στη Γενετική
- Αλληλεπιδράσεις αλληλουχιών RNA με DNA/πρωτεΐνες ζεύγη τους – Μεθοδολογίες και υπολογιστικά εργαλεία ταυτοποίησης/λειτουργικού σχολιασμού μοριακών στόχων (DNA, RNA, πρωτεϊνών) των μη-κωδικοποιών μορίων RNA.
- Η σημασία της επιγενετικής και επι-μεταγραφωμικής στην κυτταρική απάντηση στο στρες – (μέτα)μεταγραφικές τροποποιήσεις RNA μηχανισμοί ενδο-/διακυτταρικής μεταφοράς και συσσώρευσης RNA.
- Αναδυόμενα επιστημονικά πεδία και τεχνολογίες στη μεταγραφωμική – Η επανάσταση του RNA
- Παν-γονιδιωματική - Η διασύνδεση της μεταγραφωμικής με όλες τις άλλες μεθόδους “-omics” για την μελέτη ολιστικών βιολογικών μοντέλων – Η κατεύθυνση προς το συλλογικό γονιδίωμα.

# Τα μη-κωδικοποιά RNA στο επίκεντρο των κυτταρικών διεργασιών ως οδηγός της βιολογικής πολυπλοκότητας και εξέλιξης

- Ποσοστό κωδικοποιών περιοχών (εξώνια) και μη-κωδικοποιών περιοχών στα πρωτεϊνικά γονίδια (ιντρόνια, UTRs κτλ) και αλλού στο γονιδίωμα του ανθρώπου σύμφωνα με το πρόγραμμα ENCODE



# Εξέλιξη με βάση το RNA

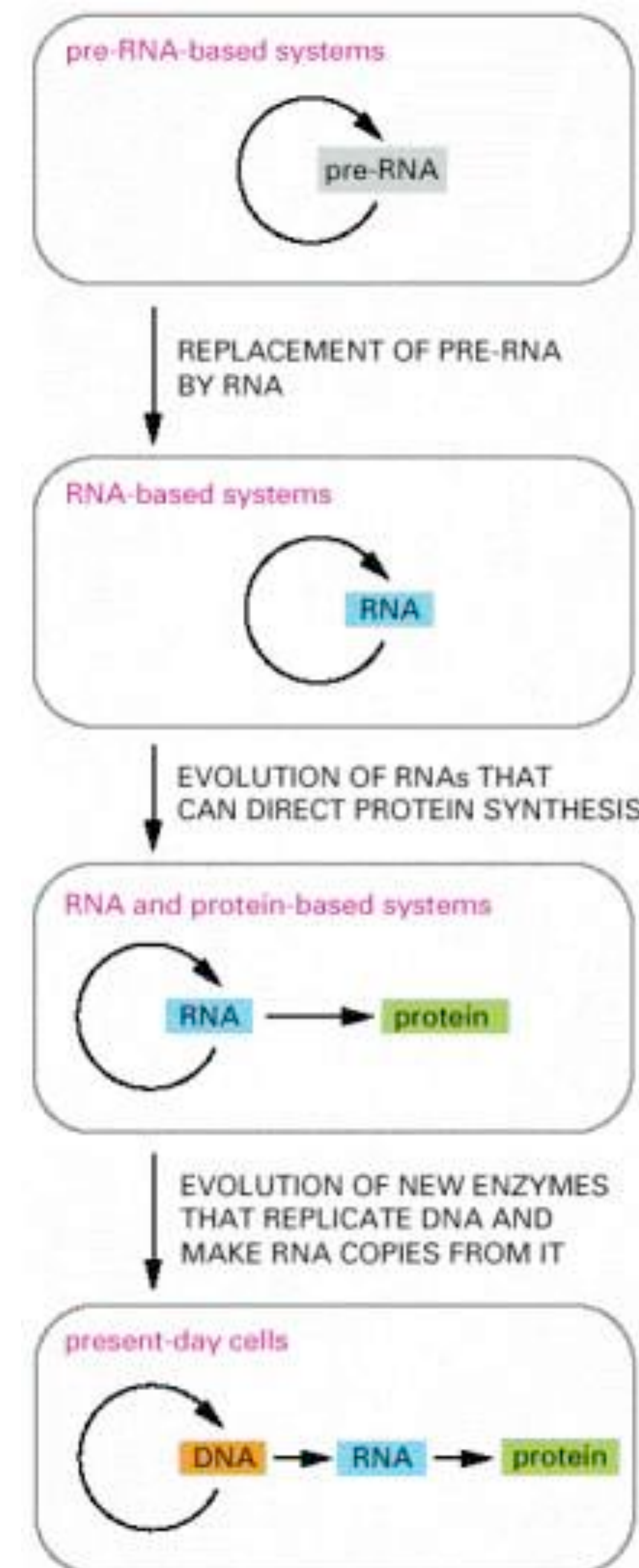
(1) Κάποια στιγμή της εξέλιξης της ζωής, η αναπαραγωγή της γενετικής πληροφορίας επιτεύχθηκε μέσα από την αντιγραφή του RNA

- το RNA δεν ήταν πάντα απλώς ένα ενδιάμεσο μόριο ανάμεσα στο μοντέλο των Watson and Crick του DNA και των πρωτεϊνών αλλά ένα πολύ δυναμικό και λειτουργικά αυτόνομο βιοπολυμερές που μπορούσε να υποστηρίξει βασικές μορφές ζωής, αφού καθόριζε τη ροή της γενετικής πληροφορίας και τον κυτταρικό φαινότυπο.

(2) Οι δεσμοί Watson-Crick αποτέλεσαν τη βάση της αντιγραφής αλλά και της δράσης του ως καταλύτης

- Ωστόσο το RNA είναι σχετικά ασταθές και απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ύπαρξη προστατευτικών μηχανισμών (η μεθυλίωση του RNA είναι πολύ πιθανά ο πρώτος μηχανισμός προστασίας του RNA από υδρόλυση του)
- Αργότερα στην εξέλιξη, η παρουσία του ενζύμου ριβονουκλεοτιδική αναγωγή λύνει το πρόβλημα σταθερότητας της δομής του RNA μετατρέποντας τη ριβόζη σε δεοδυξυροβόση, ρυθμίζοντας ένα εύρος κυτταρικών λειτουργιών όπως τη μεταγραφή του DNA, τη σταθερότητα του RNA και την ικανότητα του αγγελιοφόρου RNA να μεταφράζεται.
- Γεγονότα επεξεργασίας του RNA επιτρέπουν ένα εύρος πρωτεϊνών να μεταφραστούν από ένα γονίδιο και τα αντίστοιχα επίπεδα έκφρασης τους καθώς και λειτουργίας (Εναλλακτικό μάτισμα, σταθεροποίηση mRNA, αποτελεσματικότερη μετάφραση, αποσιώπηση mRNA).

(3) Το ερώτημα του πώς αυτός ο κόσμος του RNA προχώρησε στη συνέχεια στο επόμενο στάδιο, στο οποίο οι πρωτεΐνες έγιναν οι καταλύτες της ζωής και το RNA μείωσε τη λειτουργία του κυρίως στην αποθήκευση πληροφοριών και κατάλυση, παραμένει μυστήριο. Πρόσφατα οι Muller et al (2022). Έδειξαν ότι μη κανονικές νουκλεοτιδικές βάσεις RNA, οι οποίες βρίσκονται σήμερα σε μεταφορικά και ριβοσωμικά RNAs και που θεωρούνται λείψανα του κόσμου του RNA είναι σε θέση να καθιερώσουν σύνθεση πεπτιδίων απευθείας σε RNA. Η ανακαλυφθείσα χημεία δημιουργεί πολύπλοκα διακοσμημένα με πεπτίδια χιμαιρικά μόρια RNA, τα οποία υποδηλώνουν την πρώιμη ύπαρξη ενός κόσμου RNA-πεπτιδίων





# Ποια είναι η ισχυρότερη απόδειξη για την ύπαρξη ενός κόσμου RNA;

- Η αρχαιότητα του ριβοσωμικού RNA και η δομή του σύγχρονου ριβοσώματος. Η ενεργή θέση της δημιουργίας του πεπτιδικού δεσμού υπάρχει στο κέντρο του πυρήνα που αποτελείται από RNA όπου οι πρωτεΐνες «στολίζουν» το εξωτερικό του. Καμία πρωτεΐνη δεν υπάρχει σε απόσταση μικρότερης  $18 \text{ \AA}$  από την ενεργή θέση.
- Προφανώς και το ριβόσωμα είναι ένα ριβόζυμο και δύσκολα αποφεύγεται το συμπέρασμα όπως προτάθηκε από τον Crick ότι «το πρωτόγονο ριβόσωμα θα μπορούσε να ήταν κατασκευασμένο εξολοκλήρου από RNA» (1968)
- Το μέγεθος του ριβοσώματος συσχετίζεται με την εξέλιξη των ειδών
- Η περίπτωση του RNA ματίσματος στους ευκαρυώτες

# Μηχανισμός Μετάφρασης

- Μεταφορικό RNA (tRNA)
- Αμινο-άκυλο tRNA συνθετάσης
- Ριβοσωμικό RNA (rRNA)
- RNA αναγνώρισης του πεπτιδίου σήματος (SRP RNA, Signal Recognition Particle RNA, τύπος RNA που εμπλέκεται στη διαδικασία εξαγωγής/μεταφοράς πρωτεϊνών στο κύτταρο)
- RNάση P (RNase P, ένα χαρακτηριστικό ριβοένζυμο που είναι απαραίτητο για την ωρίμανση του tRNA)