

# **INCE - wykład 5**

---

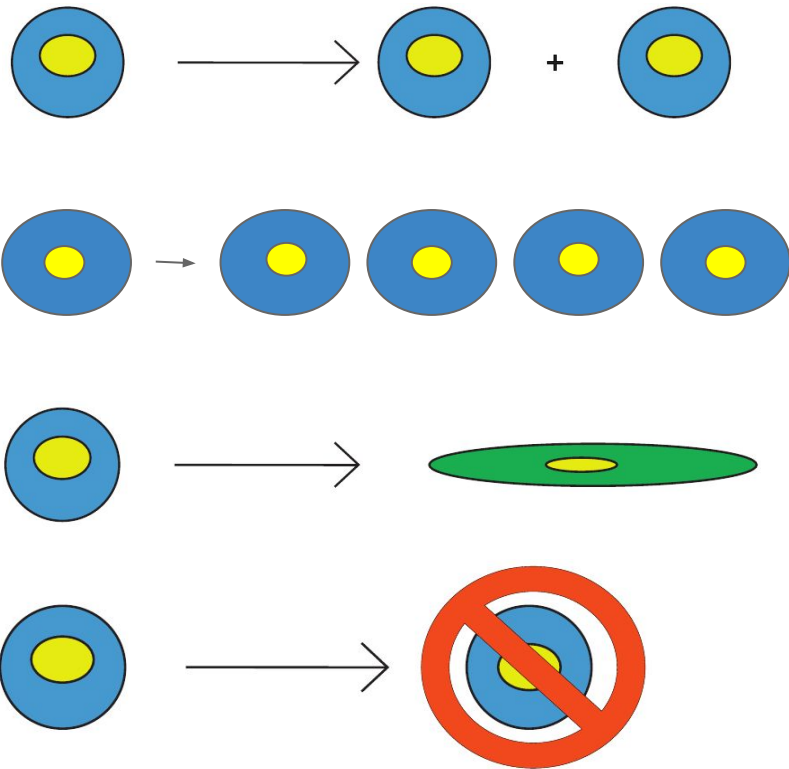
Instytut Informatyki, Politechnika Warszawska  
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

**Tomasz Gambin**

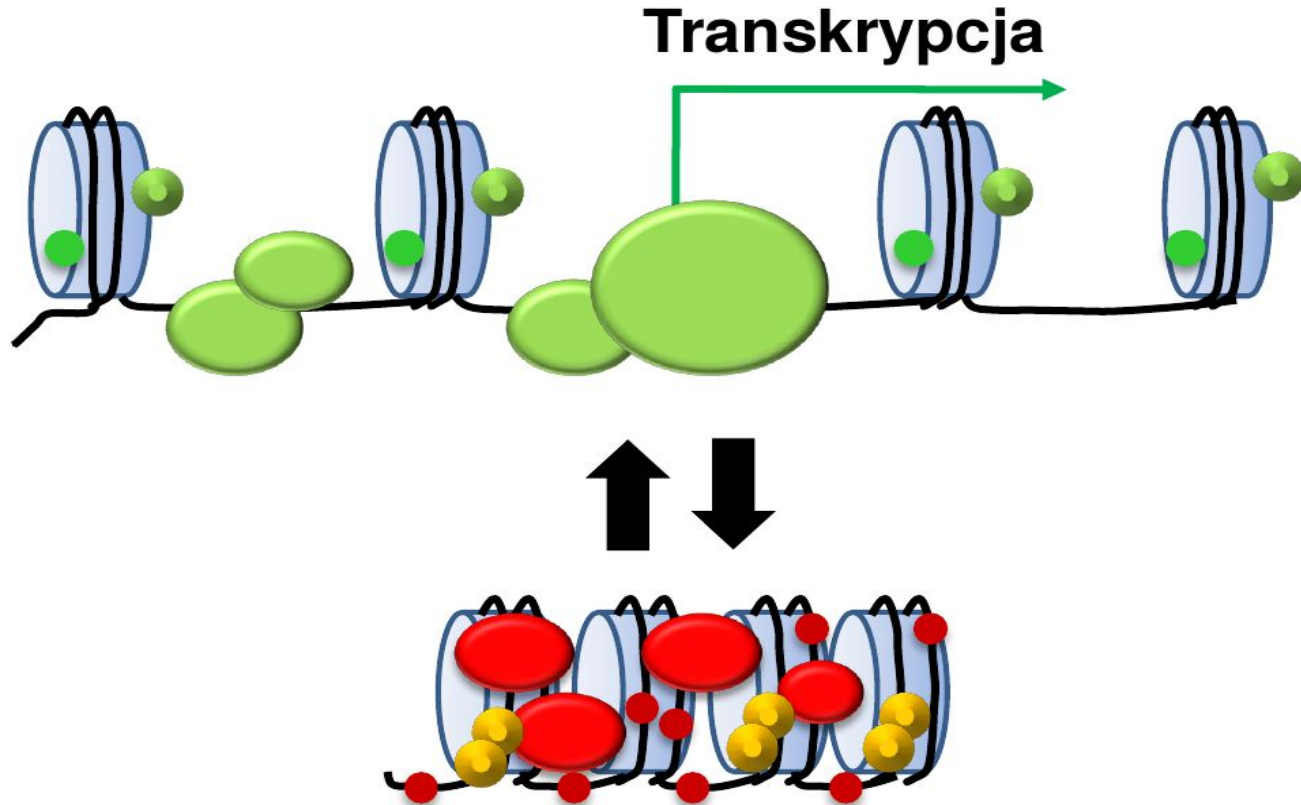
na podstawie prezentacji **dr hab. n med. Michała Mikuli**

# Los komórki eukariotycznej

- **Podział mitotyczny** ( powstają dwie identyczne komórki potomne)
- **Podział mejotyczny** (proces produkcji komórek rozrodczych)
- **Różnicowanie komórek** (zmiana struktury i specjalizacja komórek)
- **Apoptoza** - programowana śmierć komórki



# Los komórki determinują zmiany ekspresji genów

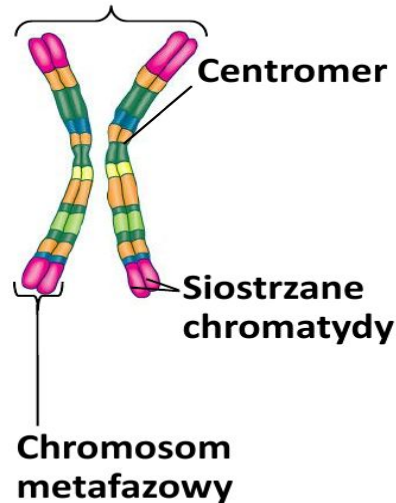


# Podział komórkowy

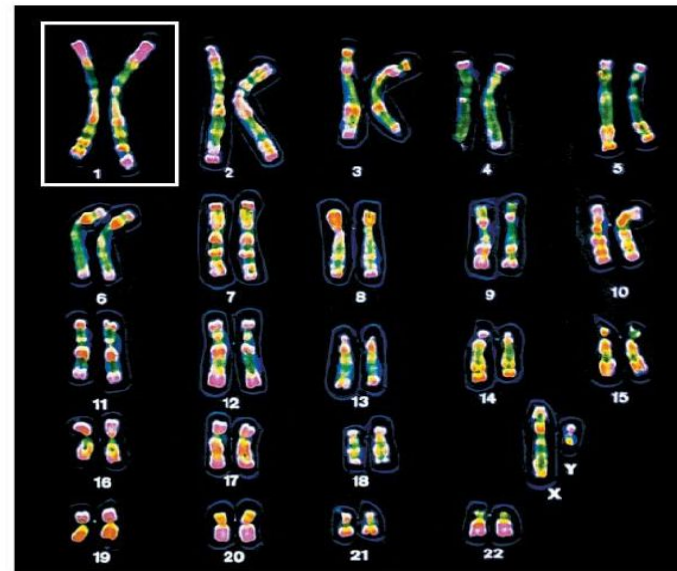
- Zdolność organizmów do reprodukcji się odróżnia materię żywą od nieożywioną
- Organizmy jednokomórkowe przez podział komórki reprodukcją cały organizm
- Podział komórkowy u organizmów wielokomórkowych umożliwia:
  - Rozwój zapłodnionego jaja
  - Wzrost i rozwój
  - Naprawę tkanek

- Podział komórkowy generuje komórki potomne z identyczną informacją DNA
- Wyjątkiem jest **mejoza** – podział komórkowy, w wyniku którego powstają plemniki i komórki jajowe
- Całkowite DNA danego organizmu nazywane jest **genomem**
- DNA w jądrze jest zapakowane w struktury zwane chromosomami

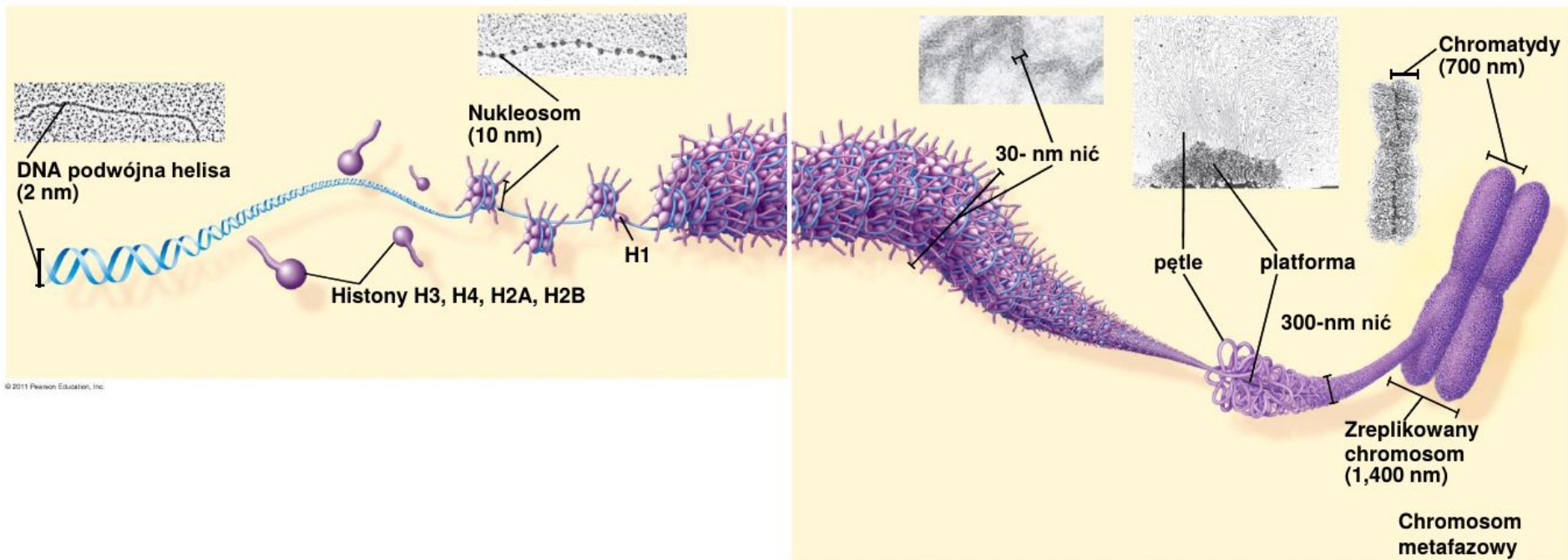
### Para homologicznych zduplikowanych chromosomów



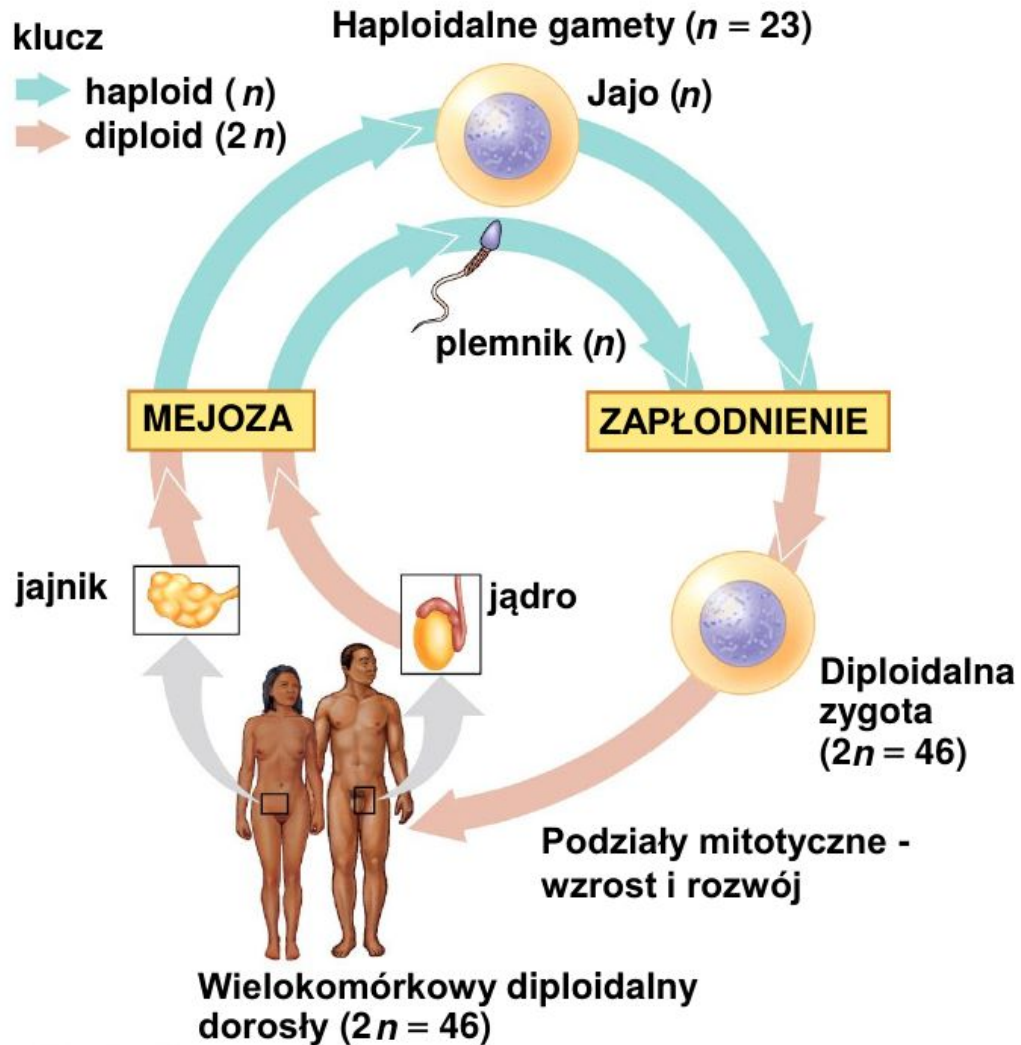
5  $\mu\text{m}$



Chromosomy eukariotyczne zbudowane są z kompleksu DNA i białek zwanego chromatyną, która podlega kondensacji podczas podziału komórkowego.



- Różne gatunki posiadają różną liczbę chromosomów (23 u człowieka)
- Komórki somatyczne posiadają dwa zestawy chromosomów ( $n=46$ ) - są **diploidalne**
- Komórki rozrodcze (gamety) posiadają pojedynczy zestaw chromosomów ( $n=23$ ) - są **haploidalne**
- Kobiety XX, mężczyźni XY
- 22 chromosomy autosomalne



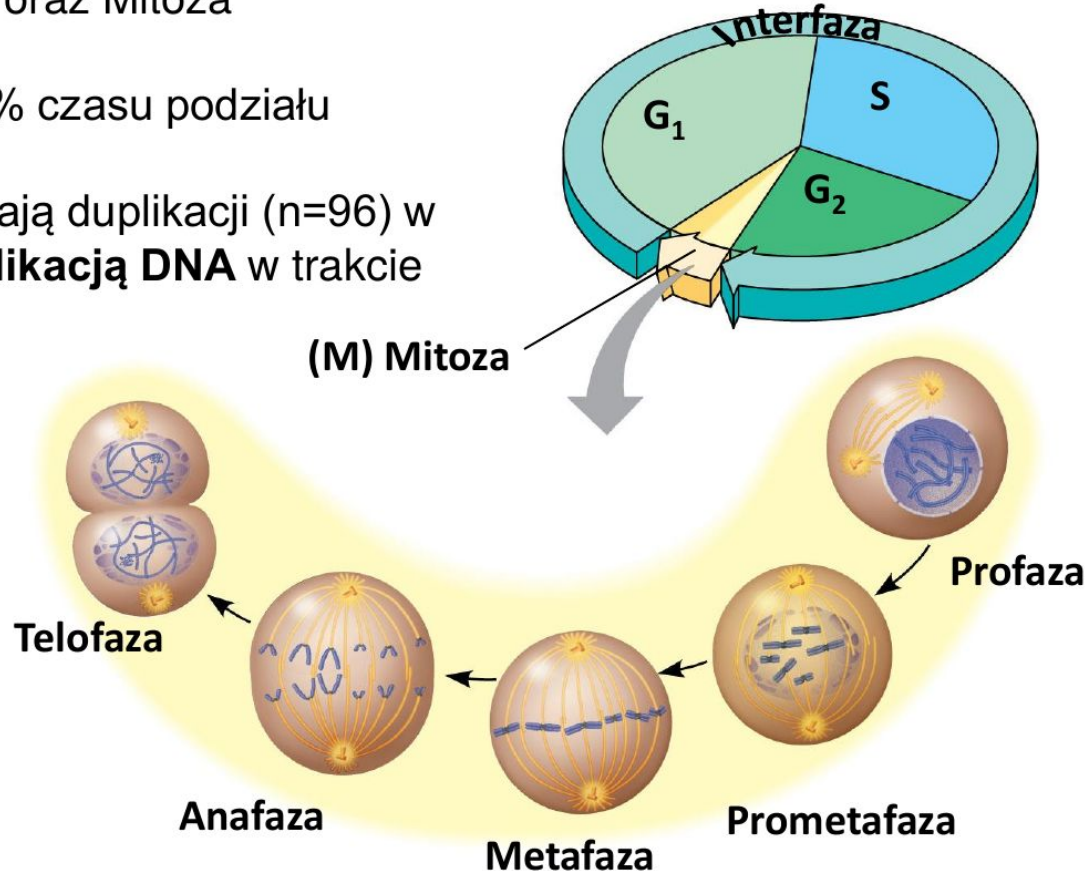


# Podział mitotyczny

► Podział komórki eukariotycznej składa się z 4 etapów, których kolejność jest zawsze taka sama: G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> (Interfaza), oraz Mitoza

► Interfaza zajmuje 90% czasu podziału

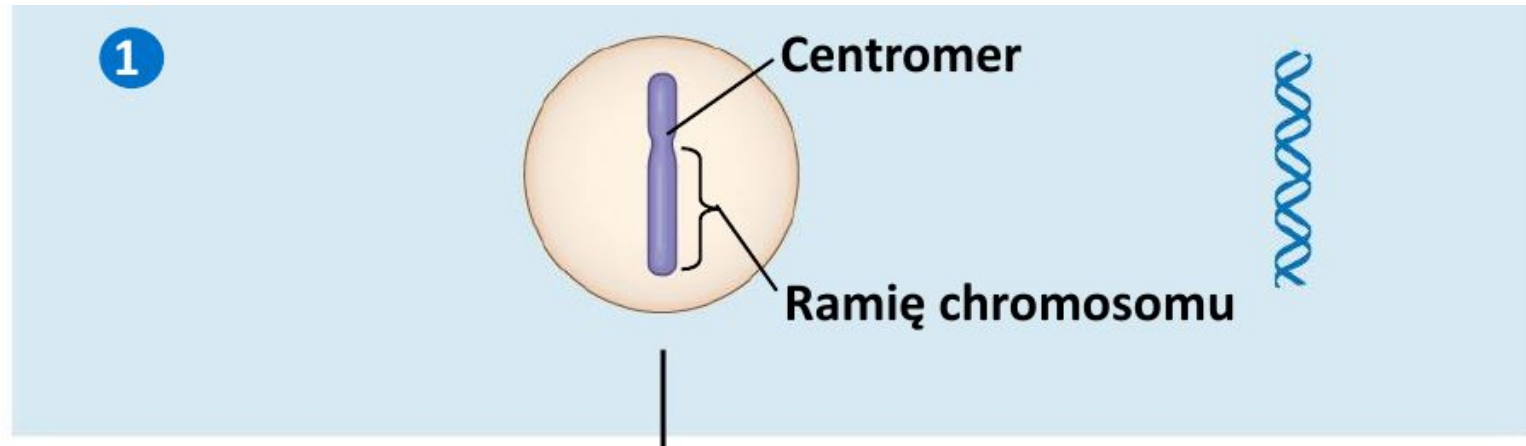
► Chromosomy podlegają duplikacji ( $n=96$ ) w procesie zwanym **replikacją DNA** w trakcie fazy S





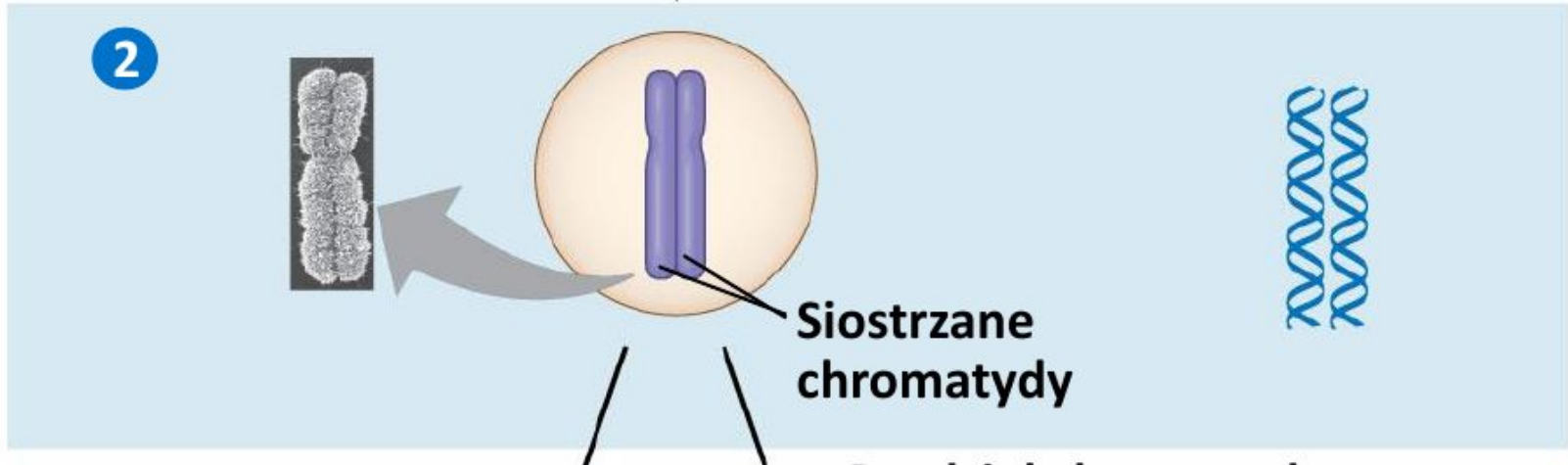
# Faza G1

- Brak syntezy DNA
- Dla części komórek faza trwa kilka godzin, dla innych dni albo lata
- Część komórek (jak neurony, czerwone krwinki), nie podlegają replikacji i zostają uwięzione w specjalnej fazie **G0**
- Inne komórki (np wątroby) również pozostają w fazie **G0**, natomiast w przypadku uszkodzenia mogą wrócić do stanu **G1** i kontynuować cykl
- Podczas fazy **G1** komórka posiada 1 diploidalną (od ojca i matki) kopię genomu



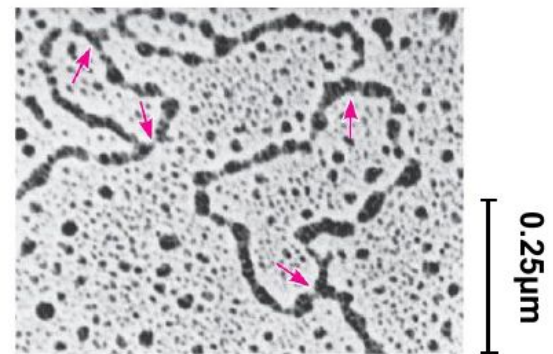
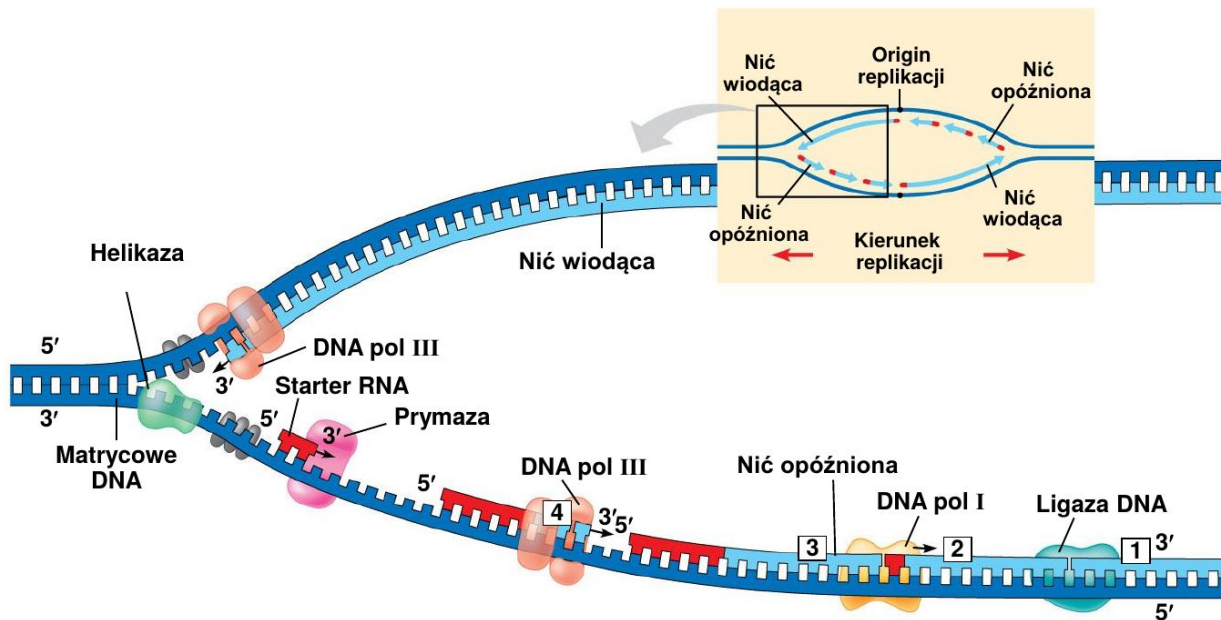
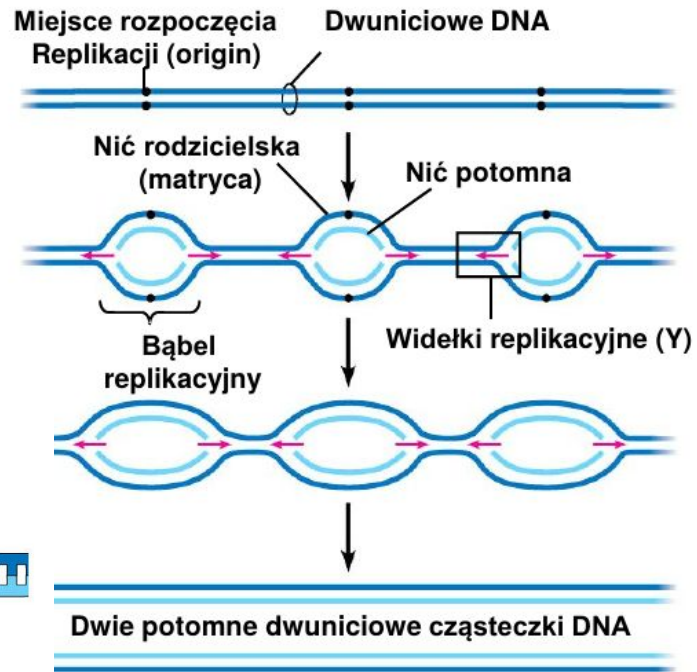
# Faza S

- Programowana synteza DNA (6-8 godzin)
- Każdy chromosom podlega replikacji, w wyniku której powstają dwie identyczne siostrzane chromatydy
- Łączą się one centromerami

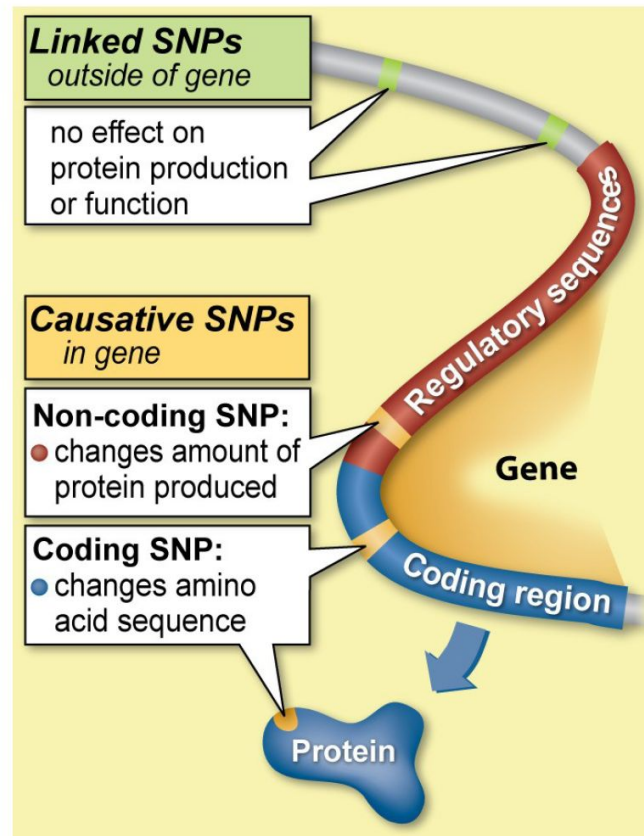
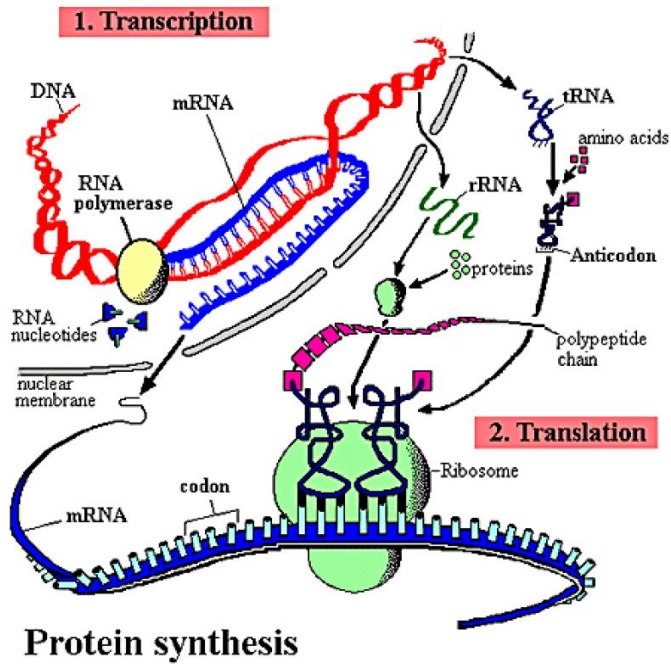


# Replikacja DNA

<https://www.youtube.com/watch?v=TNKWgcFPHqw>

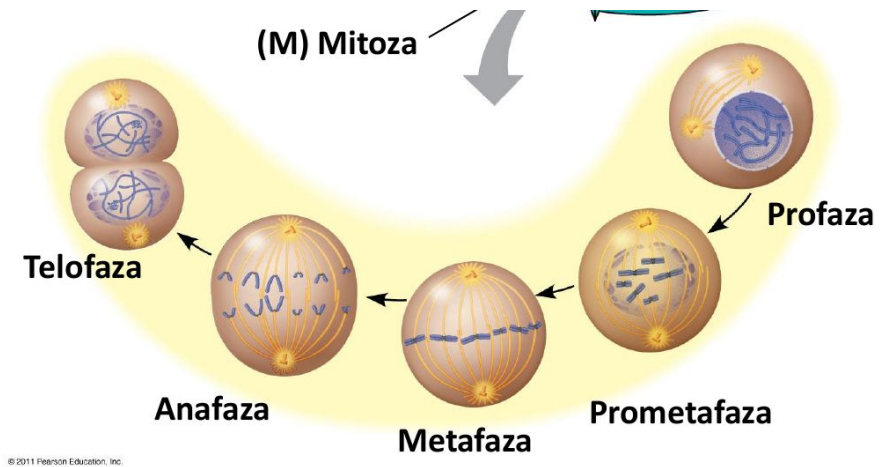


# Skutki błędów podczas replikacji (~1 na 100 mln nukleotydów)



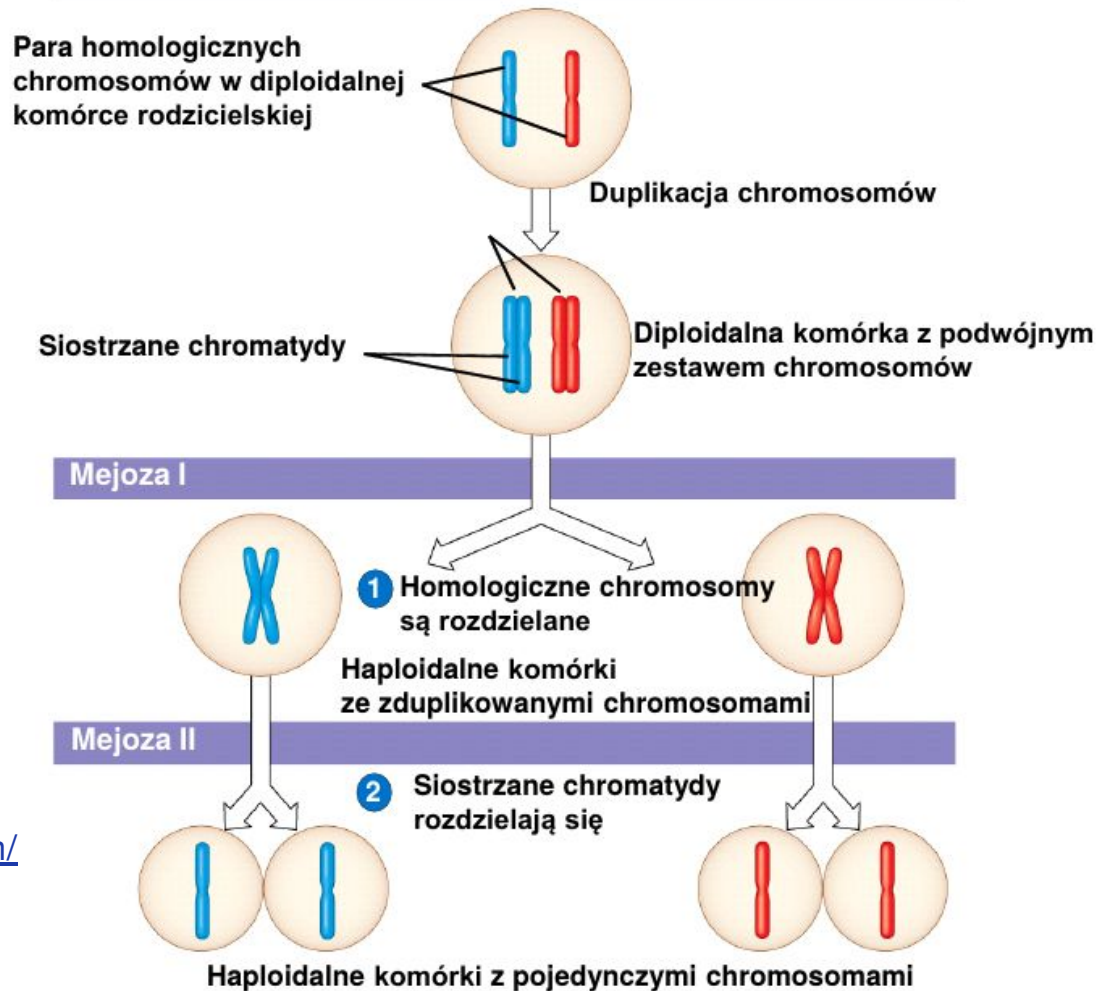
# Faza G2 i mitoza

- W fazie **G2** komórka podlega dalszemu powiększeniu
- **Profaza** - kondensacja, tworzenie centrosomów



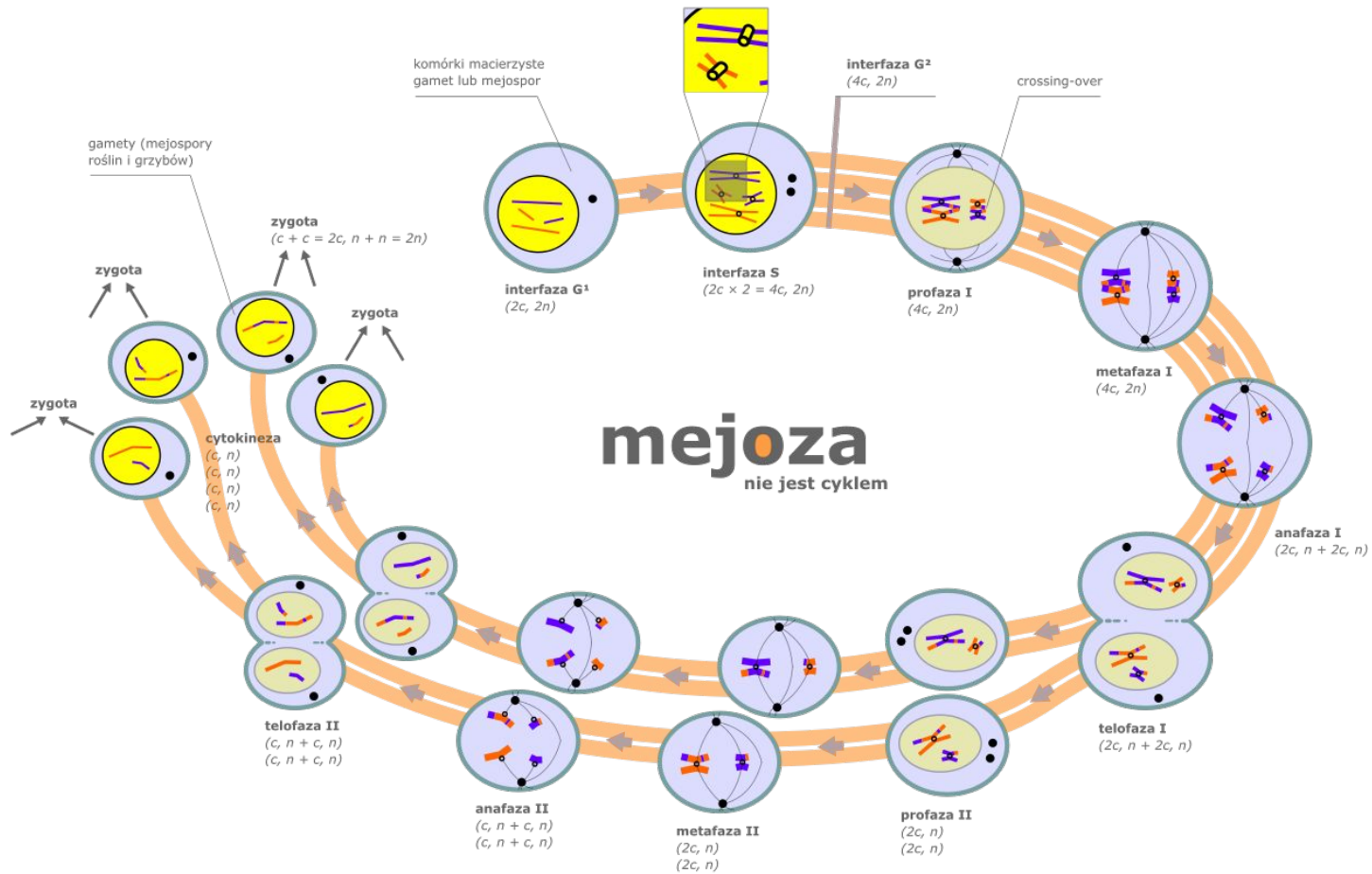
- **Prometafaza** - zanika membrana jądrowa, rozprzestrzenienie się chromosomów
- **Metafaza** - chromosomy są maksymalnie skondensowane i ułożone w jednej płaszczyźnie
- **Anafaza** - chromosomy są separowane w centromerach (rozdzielenie siostrzanych chromatyd)
- **Telofaza** - chromosomy zaczynają się dekontensować, powstają jądra wokół dwóch grup chromosomów, cytoplazma ulega podziałowi w procesie zwanym **cytokinezą**

# Mejoza



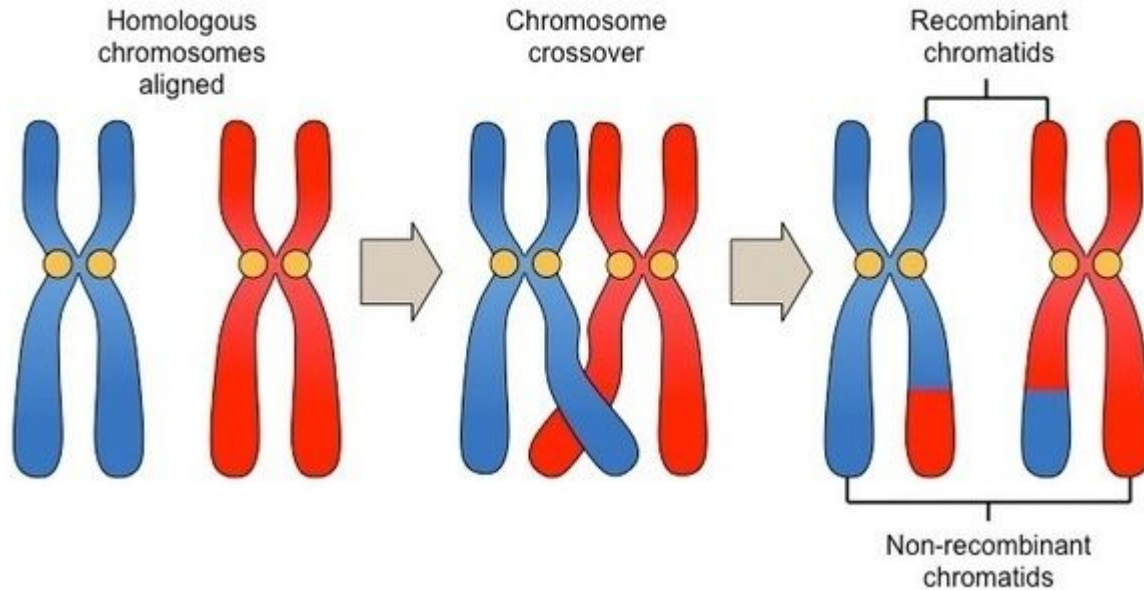
<https://www.youtube.com/watch?v=nMEyeKQClqI>







# Rekombinacja homologiczna/crossing over



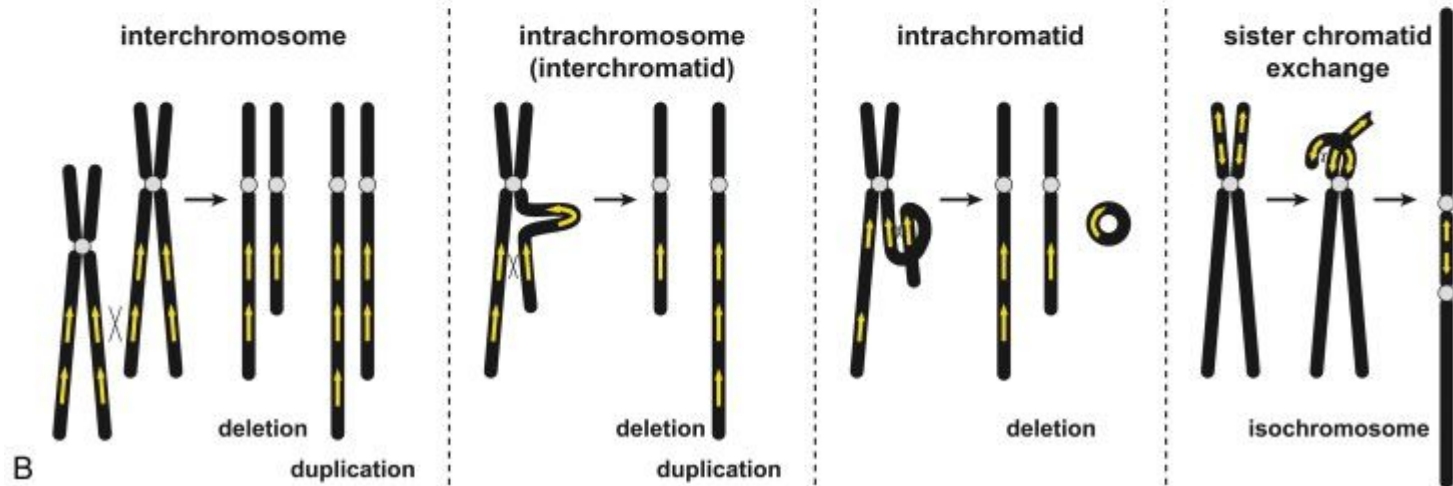
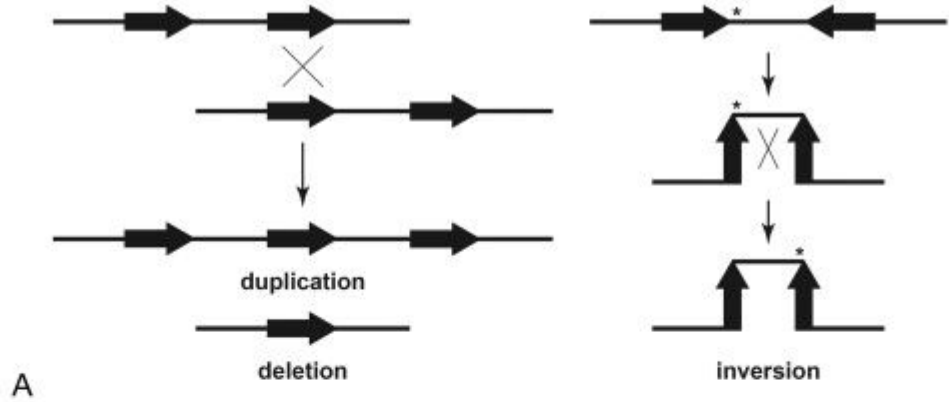
<https://www.quora.com/Does-crossing-over-occur-between-all-the-23-pairs-of-chromosomes>

# NAHR

Niealleliczna

Rekombinacja

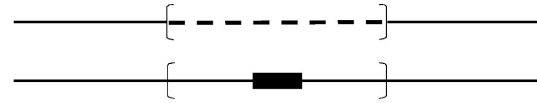
Homologiczna



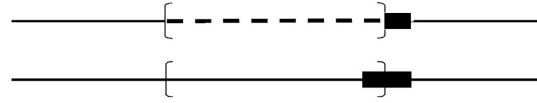
# Skutki NAHR

- Delecje
- Duplikacje
- Inwersje

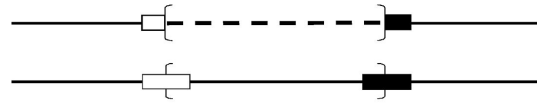
A) gene dosage



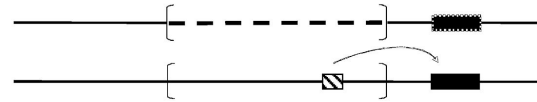
B) gene interruption



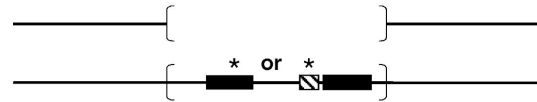
C) gene fusion



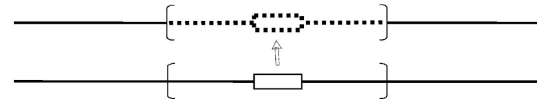
D) position effect



E) unmasking recessive allele  
or  
functional polymorphism

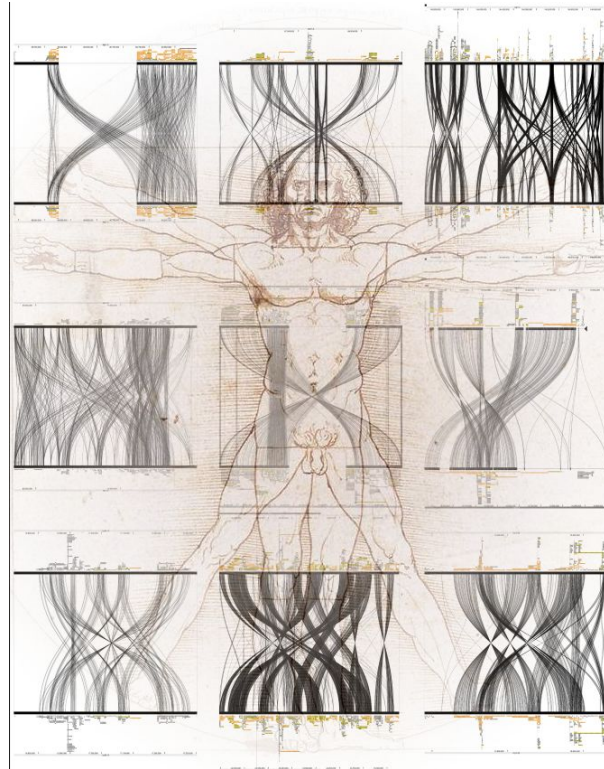


F) transvection effect



---  
del / dup

# Syndromy mikro-delecyjne/duplikacyjne



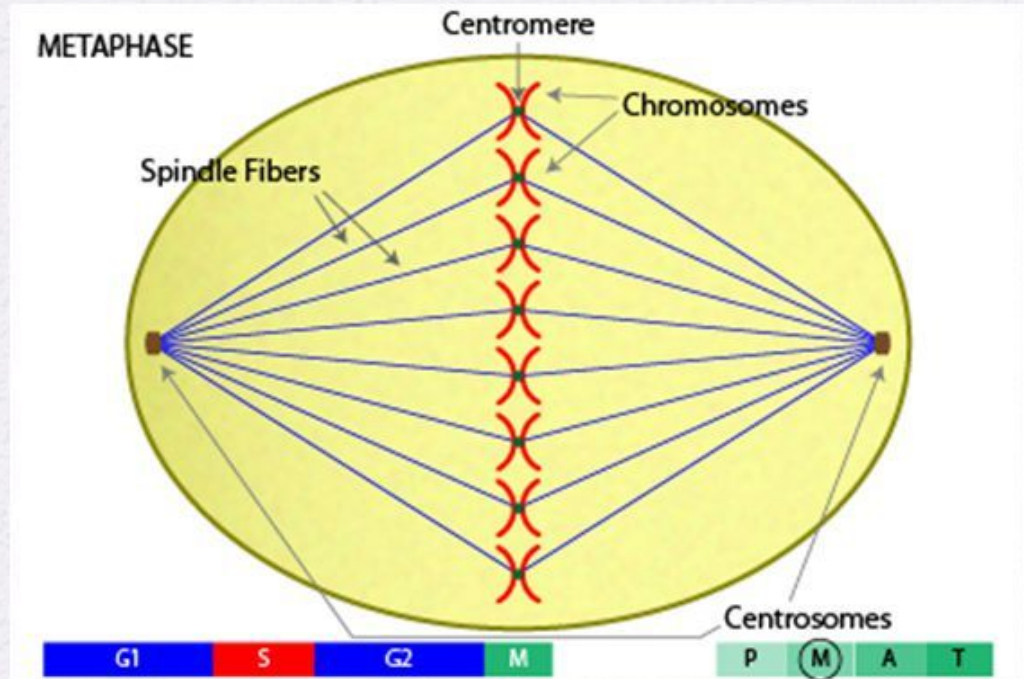
- NAHR jest przyczyną tzw. chorób genomowych
- Częstość występowania tych chorób jest taka sama w różnych populacjach
- Wynika z architektury genomu ludzkiego
- Do rearanżacji dochodzi częściej pomiędzy LCR'ami, które są:
  - większe
  - bliżej siebie
  - bardziej do siebie podobne

Dittwald et al. 2013

- Increased risk of down syndrome with age of mother.

- Age 20 – 1/2000
- Age 35 – 1/350
- Age 40 – 1/100
- Age 45 – 1/35

- Due to increased chance of loss of spindle fiber checkpoint



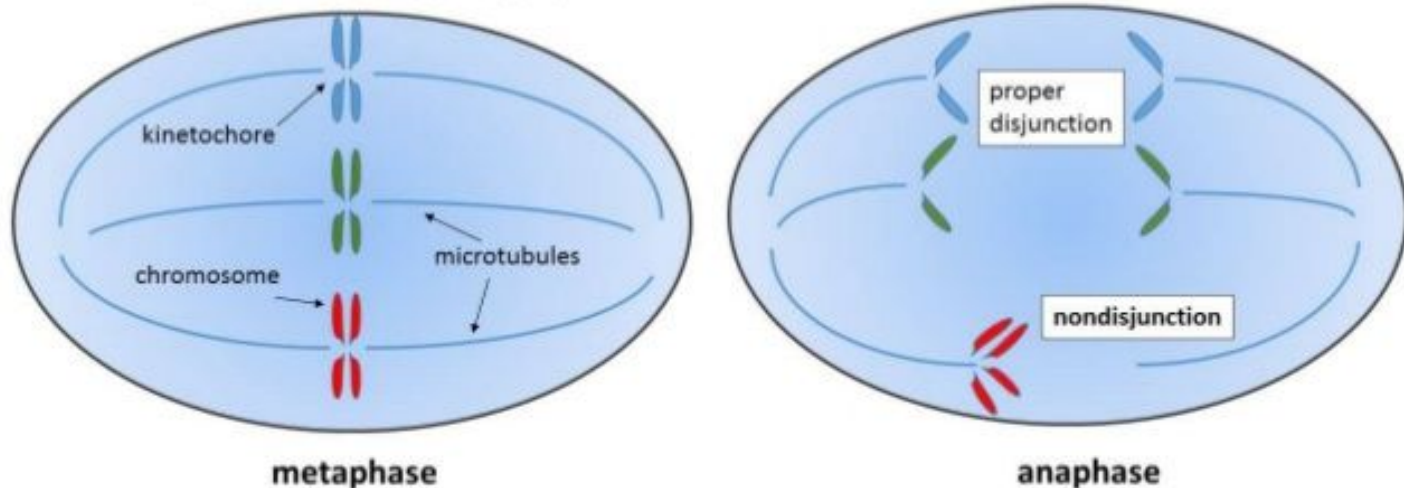


### 3.3 A.1 Non-disjunction can cause Down syndrome and other chromosome abnormalities.

#### Accidents During Meiosis Can Cause Chromosomal Abnormalities

– **Nondisjunction**: Chromosomes fail to separate.

- Gametes (and zygotes) will have an extra chromosome, others will be missing a chromosome.
- **Trisomy**: Individuals with one extra chromosome, three instead of pair. Have 47 chromosomes in cells.
- **Monosomy**: Missing a chromosome, one instead of pair. Have 45 chromosomes in cells.



# Spermatogeneza

- Spermatogonia powstaje w wyniku długiej serii mitoz
- W wyniku kolejnej mitozy powstają spermatocyty, które dalej podlegają mejozie I i II
- Cały proces trwa 64 dni
- Powstaje 200 milionów plemników,  $10^{12}$  w przeciągu całego życia, kilkaset mitoz

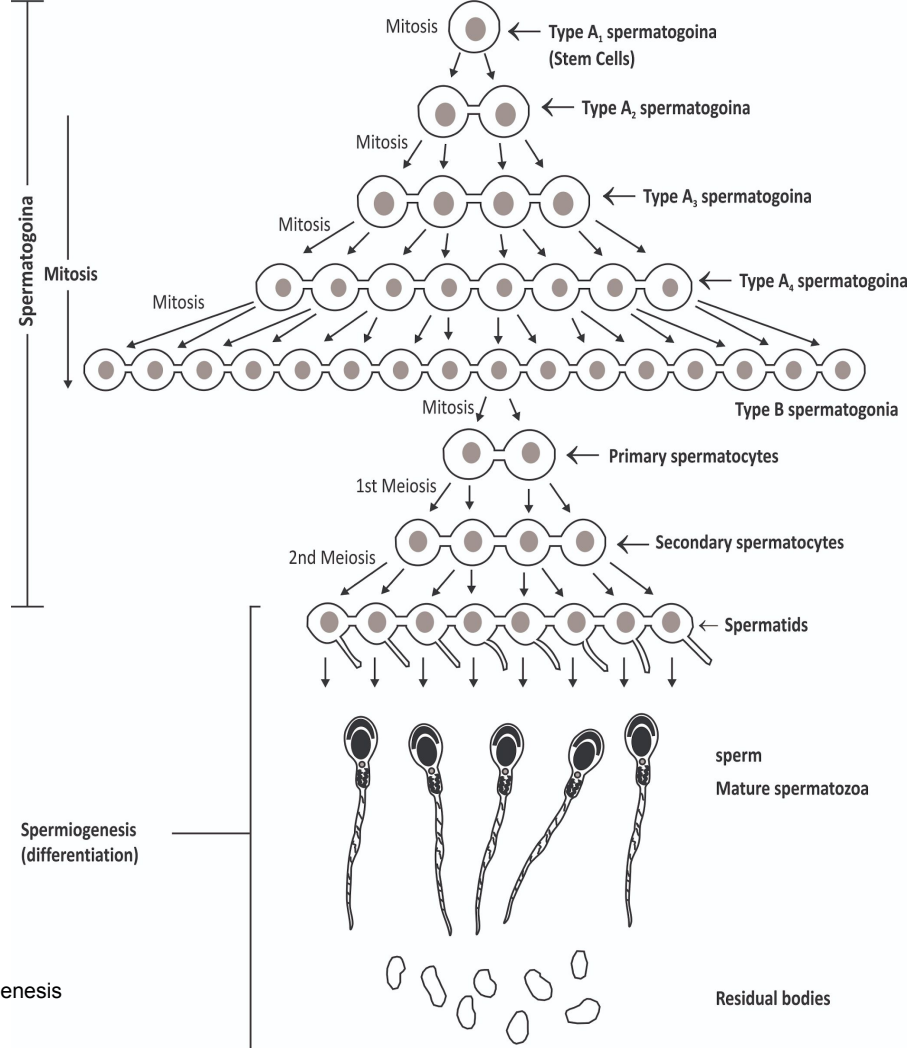


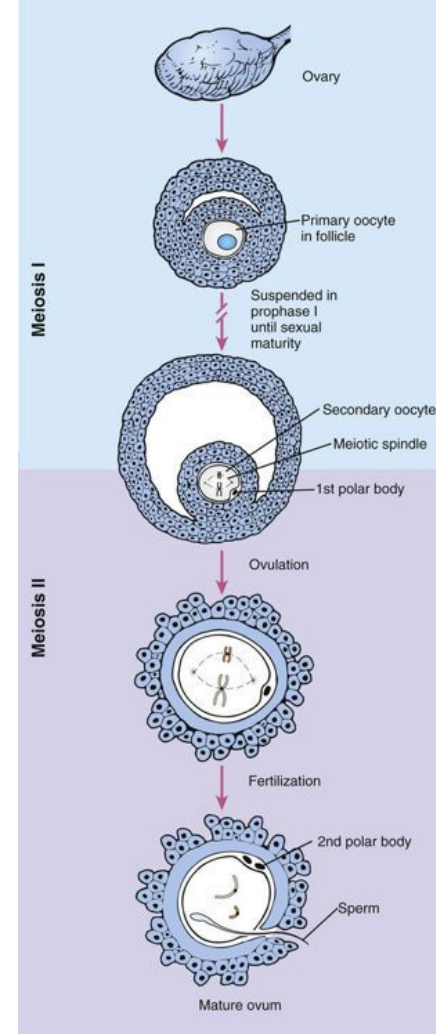
Fig. : Spermatogenesis - formation of sperm



# Oogeneza

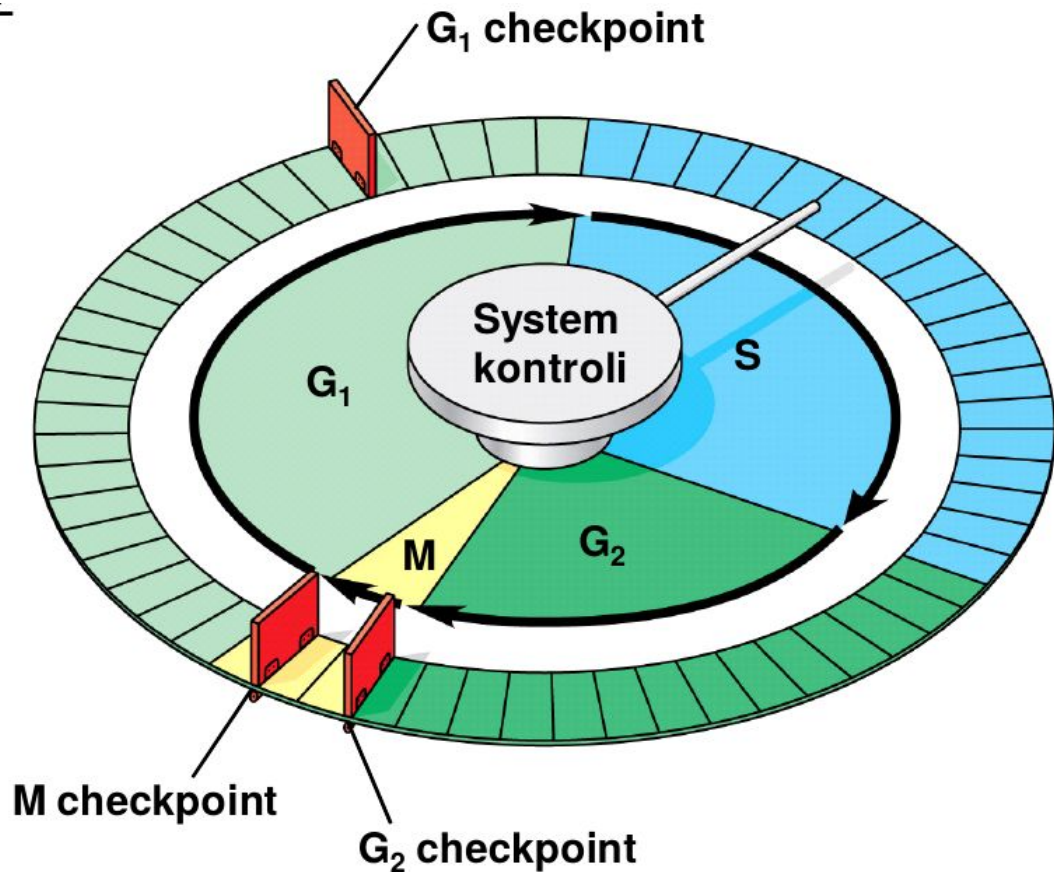
- Oogeneza rozpoczyna się u dziewczynek na etapie embrionalnym
- Z kilku milionów oocytów obecnych początkowo zostaje 400, które w przyszłości podlegają owulacji
- Tuż przed owulacją oocyt przechodzi mejozę I, w wyniku której powstaje jajeczko i ciało kierunkowe (polarne)
- Następnie komórka przechodzi mejozę II, przechodząc w stan metafazy w trakcie owulacji
- Zakończenie mejozy II jest możliwe tylko w przypadku zapłodnienia

Nussbaum, Robert L., Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard, Ada Hamosh, and Margaret W. Thompson. 2007. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. Philadelphia: Saunders/Elsevier.



# Regulacja cyklu komórkowego

- Sekwencja wydarzeń jest regulowana przez system kontroli
- System zatrzymuje się w ustalonych punktach (checkpoints) do czasu aż pojawi się odpowiedni sygnał
- Brak sygnału na **G1** powoduje przejście w stan “bez podziałów” **G0**
- Większość komórek jest w **G0**



# Punkty kontrolne

## Punkt kontrolny G1:

- **Rozmiar.** Czy komórka jest wystarczająco duża, żeby się podzielić?
- **Składniki odżywcze.** Czy komórka ma wystarczająco dużo rezerw energetycznych lub dostępnych składników odżywczych, aby się podzielić?
- **Sygnaly molekularne.** Czy komórka otrzymuje pozytywne sygnały (takie jak czynniki wzrostu) od otaczających komórek?
- **Integralność DNA.** Czy jakiegokolwiek DNA jest uszkodzone

## Punkt kontrolny G2:

- **Integralność DNA.** Czy jakiegokolwiek DNA jest uszkodzone?
- **Replikację DNA.** Czy DNA zostało w pełni skopiowane podczas fazy S?

## Punkt kontrolny M (wrzeciona przedziałowego):

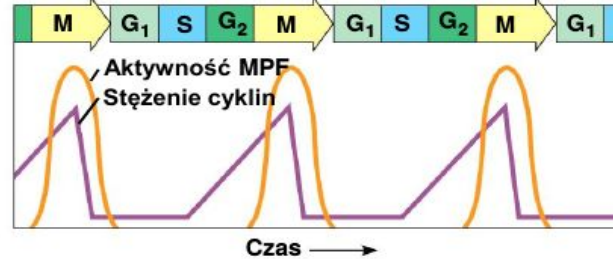
- Sprawdza przyłączenie chromosomów do płytki metafazowej

# Regulacja cyklu komórkowego

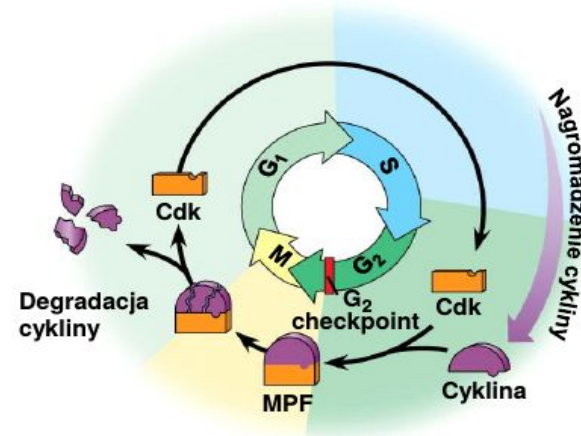
► Cykl komórkowy regulują dwa rodzaje białek: **cykliny** oraz **kinazy zależne od cyklin** – ang. *cyclin-dependent kinases* (**CDKs**)

► Aktywność **CDKs** zmienia się w trakcie cyklu gdyż jest kontrolowana przez cykliny, białka nazwane tak gdyż ich stężenie zależy od fazy cyklu komórkowego

► Komplex **MPF** (ang. *maturation-promoting factor*) powstaje z połączenia **cyklina-CDK** i wyzwala przejście z fazy G<sub>2</sub> do M



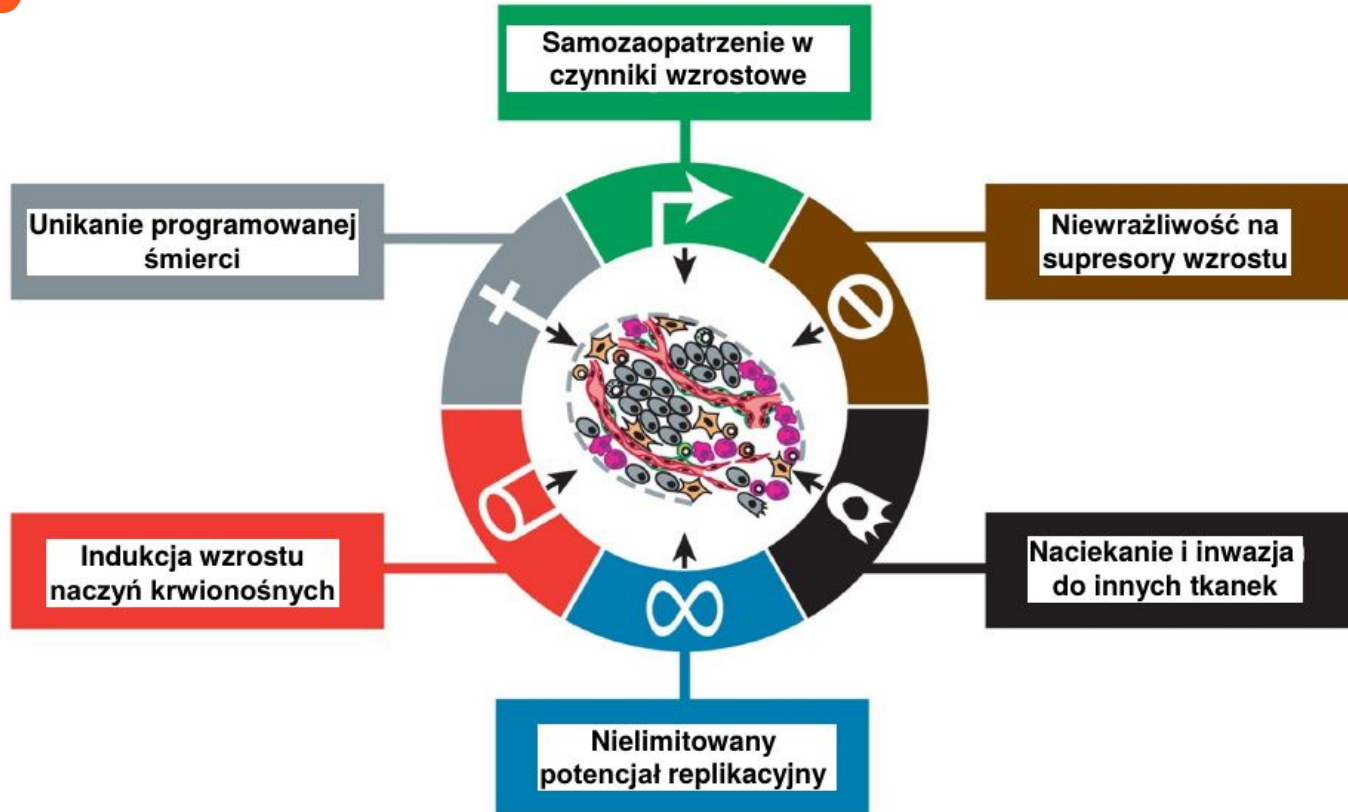
(a) Zmiana aktywności kompleksu MPF oraz stężenia cyklin w trakcie cyklu komórkowego



(b) Mechanizm molekularny kontrolujący cykl komórkowy

© 2011 Pearson Education, Inc.

# Cechy raka





▶ Komórki nowotworowe nie odpowiadają na mechanizm kontroli podziałów– posiadają **mutacje** w genach kodujących białka regulujące cykl komórkowy

## ▶ Rodzaje mutacji

- ▶ utrata, nabycie, rearanżacje chromosomu(ów)
- ▶ utrata lub nabycie krótkich sekwencji nukleotydowych
- ▶ zamiana, insercja bądź delecja pojedynczych nukleotydów z sekwencji DNA

### ▶ Powstałe naturalnie

▶ Źle sparowany nukleotyd jest wstawiany do powielanej nici DNA raz na  $10^5$  -  $10^6$  nowowłączanych nukleotydów → 30 tys. błędów w sekwencji zreplikowanego DNA. Błędy są naprawiane przed podziałem, ale nie zawsze w całości.

### ▶ Indukowane czynnikami środowiska

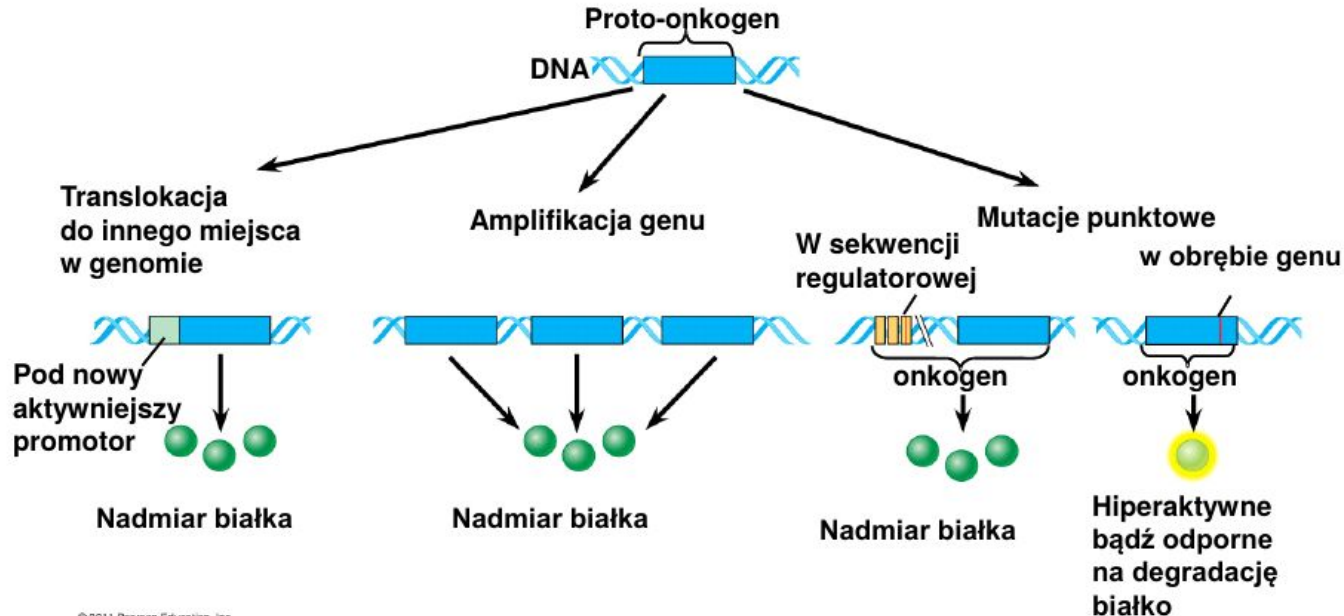
▶ Uszkodzenia DNA przez mutageny



FIGURE 9.33 DNA and Biotechnology Autorzy: Molly Fitzgerald-Hayes and Frieda Reichsman

# Utrata regulacji - onkogeny

- ▶ **Onkogeny** – geny wywołujące transformację nowotworową
- ▶ **Proto-onkogeny** to prawidłowe wersje genów kontrolujących wzrost i podziały komórkowe
- ▶ Konwersja proto-onkogeny w onkogen może wywołać nieprawidłowy przebieg cyklu komórkowego
- ▶ Możliwe scenariusze zamiany:

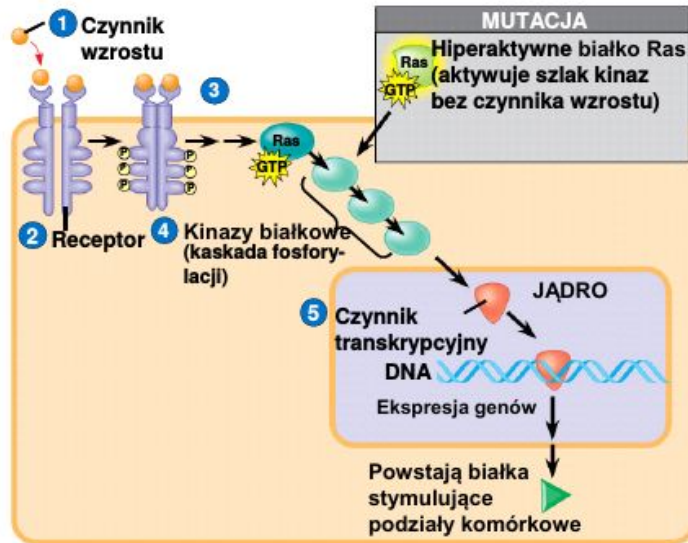




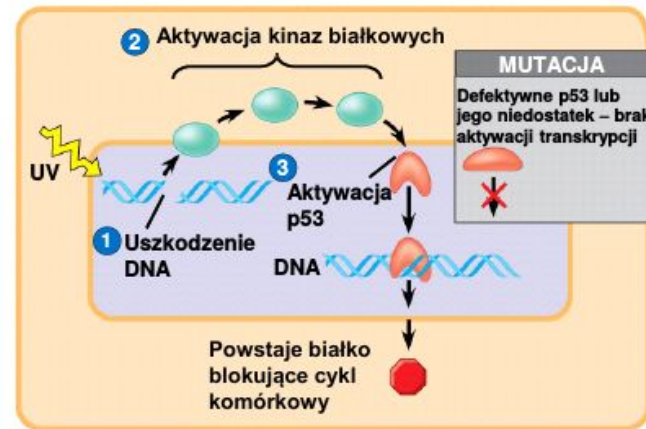
# Geny supresorowe

- ▶ Obok genów których produkty stymulują podziały komórkowe komórki zawierają **geny supresorowe** kodujące białka hamujące cykl komórkowy, zapobiegające niekontrolowanemu podziałom
- ▶ Mutacje w genach supresorowych zmieniających aktywność bądź ilość białka oraz mogą się przyczynić do transformacji nowotworowej
- ▶ Białka supresorowe pełnią różne funkcje np.:
  - Naprawa uszkodzonego DNA
  - Kontrola adhezji komórkowej
  - Kontrola i hamowanie cyklu komórkowego
- ▶ Następstwa mutacji protoonkogenów i genów supresorowych guza są podobne: **zaburzają równowagę między proliferacją a utratą komórek**

- ▶ Białka kodowane przez proto-onkogeny i geny supresorowe są ważnymi składnikami szlaków sygnałowych w komórce
- ▶ Mutacje proto-onkogenu **Ras** i genu supresorowego **p53** często występują w nowotworach człowieka
- ▶ Mutacje w genie **Ras** i **p53** występują odpowiednio u ok. **30%** i **50%** ludzkich raków



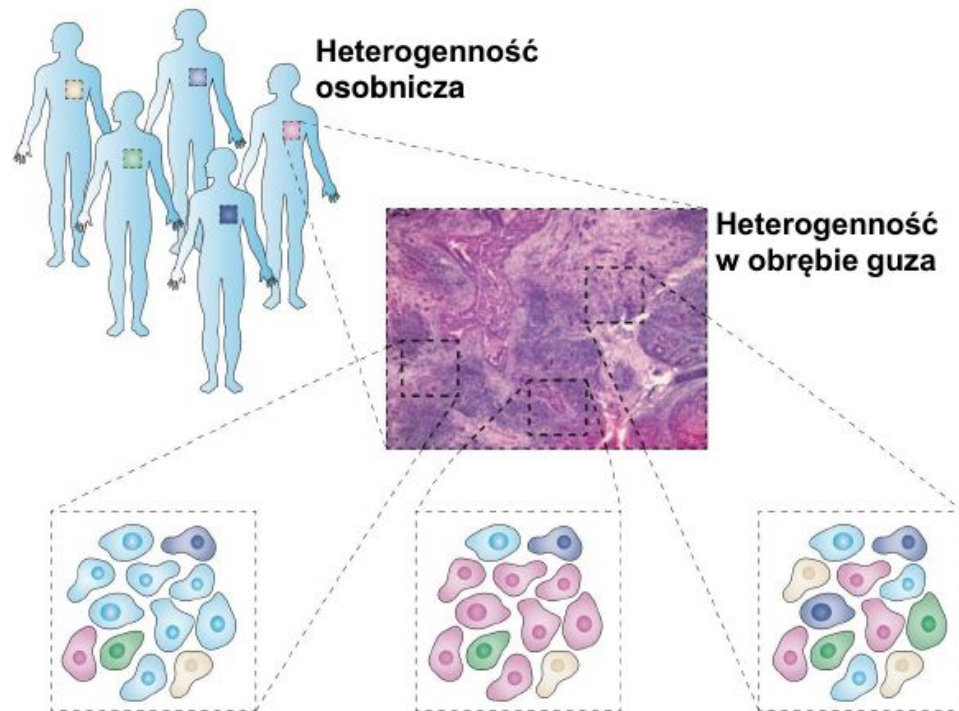
(a) Szlak aktywujący cykl komórkowy



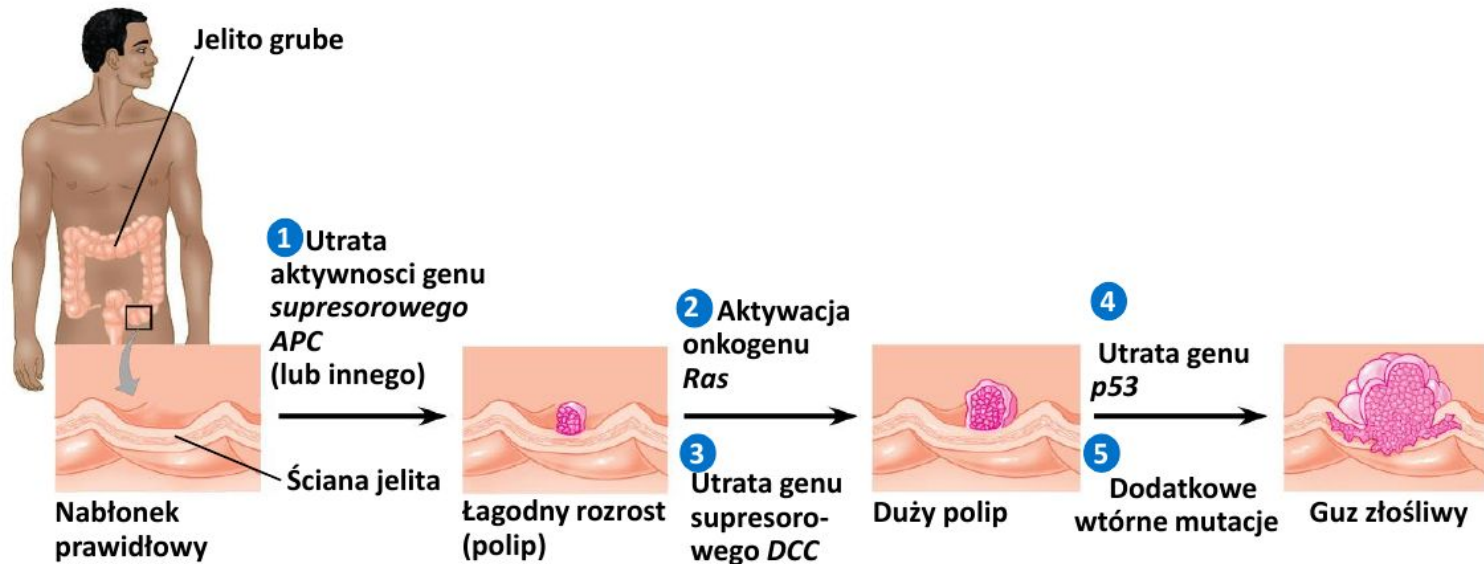
(b) Ścieżka blokująca cykl komórkowy



- ▶ Nie ma dwóch identycznych raków
- ▶ Narastanie **niestabilności genetycznej** sprzyja powstawaniu **kolejnych mutacji** i pojawianiu się **kolejnych klonów** komórek raka
- ▶ Ma to konsekwencje dla doboru sposobu leczenia i jego efektywności



# Wieloetapowy model rozwoju raka



© 2011 Pearson Education, Inc.

