

Αύξηση

Αύξηση λόγω: -κυτταρικών διαιρέσεων (κυρίως) & κυτταρικού θανάτου-
απόπτωσης
-αύξηση μεγέθους κυττάρων

Ελάχιστα μελετημένος ο συνολικός έλεγχος της αύξησης

Πώς ρυθμίζεται το μέγεθος ενός οργανισμού;



Γιατί κάποια χρονική στιγμή σταματάει η αύξηση του ζώου;

Θεωρία που συσχετίζει την ανάγκη για παροχή θρεπτικών ουσιών με τη διαδικασία κατανομής τους στο σώμα

Η ανάγκη για θρεπτικές ουσίες είναι ανάλογη με τον όγκο του σώματος &

η παροχή τους περιορίζεται από τον αριθμό και την κατανομή των τελικών τριχοειδών που δεν είναι δυνατόν να αυξηθούν τόσο γρήγορα όσο ο όγκος μιας τρισδιάστατης δομής

Η θεωρία αυτή δεν εξηγεί...

...τις μεγάλες διαφορές στο μέγεθος μέσα στο ίδιο είδος

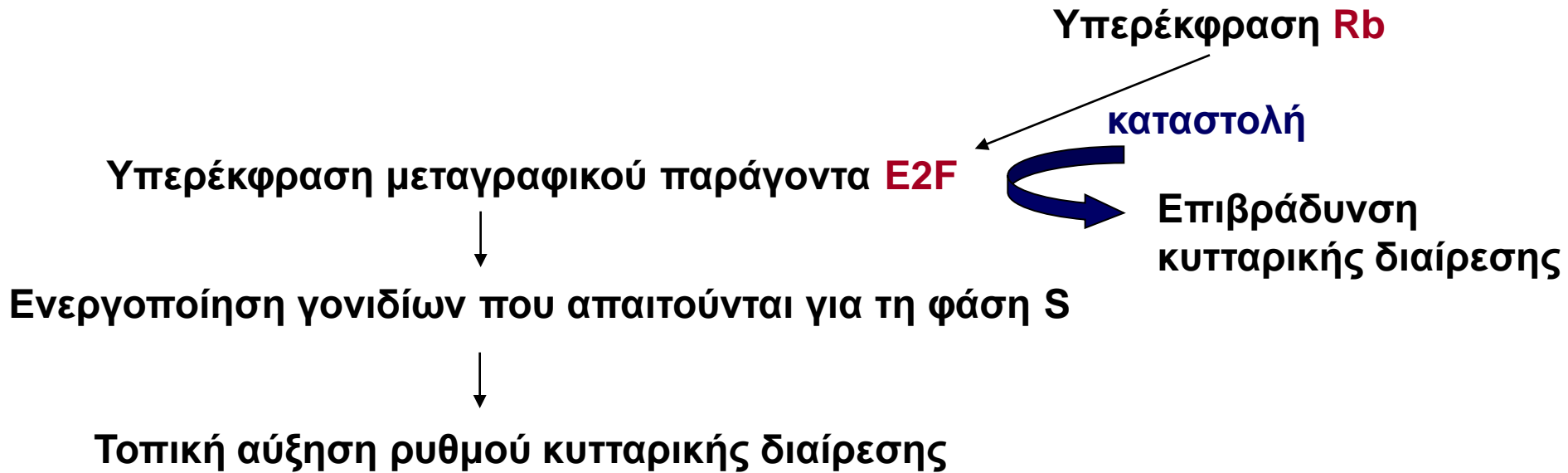


> x50

April 6, 2007

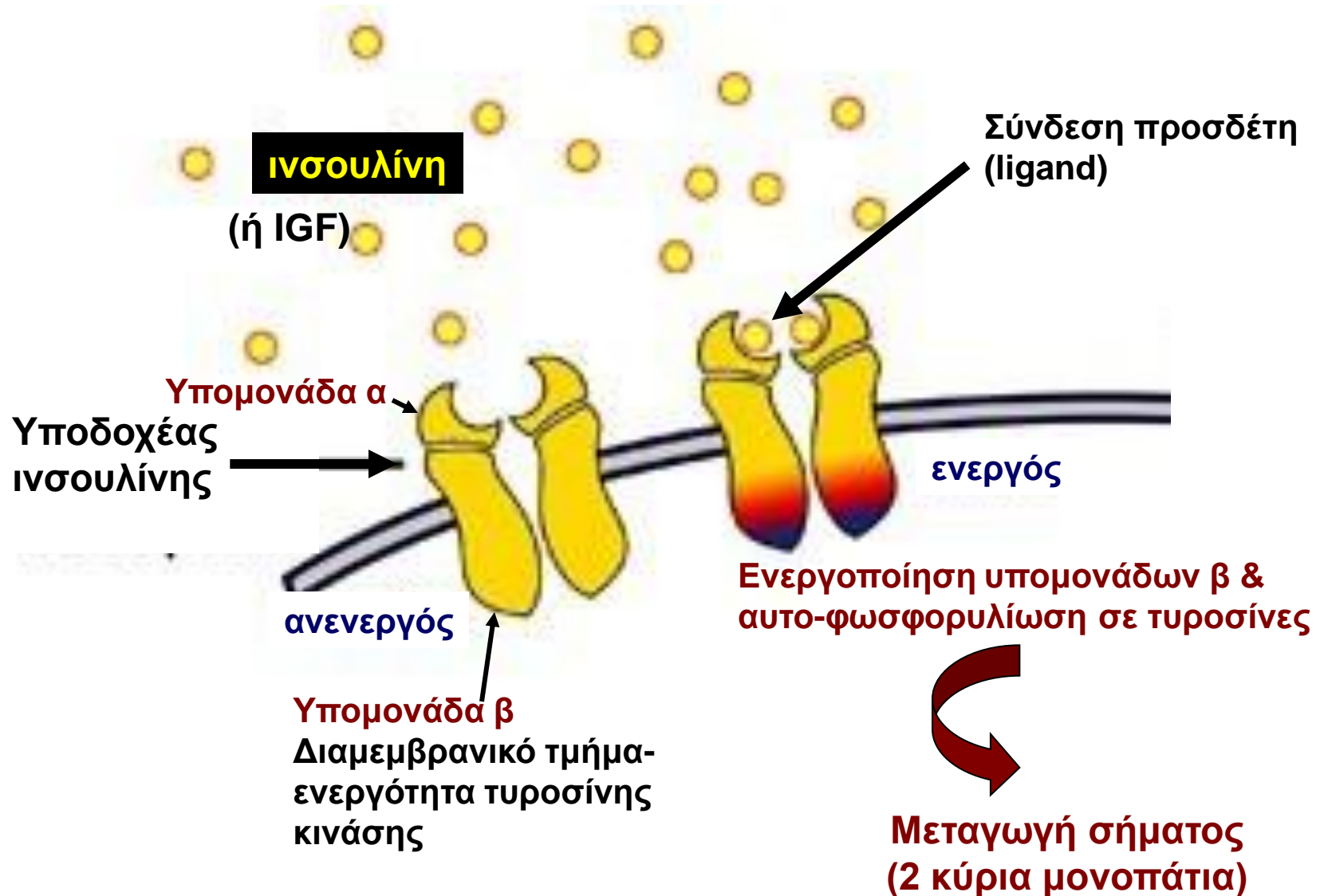
Βιοχημεία της αύξησης του ρυθμού της κυτταρικής διαίρεσης

Σε δίσκους πτέρυγας *Drosophila*

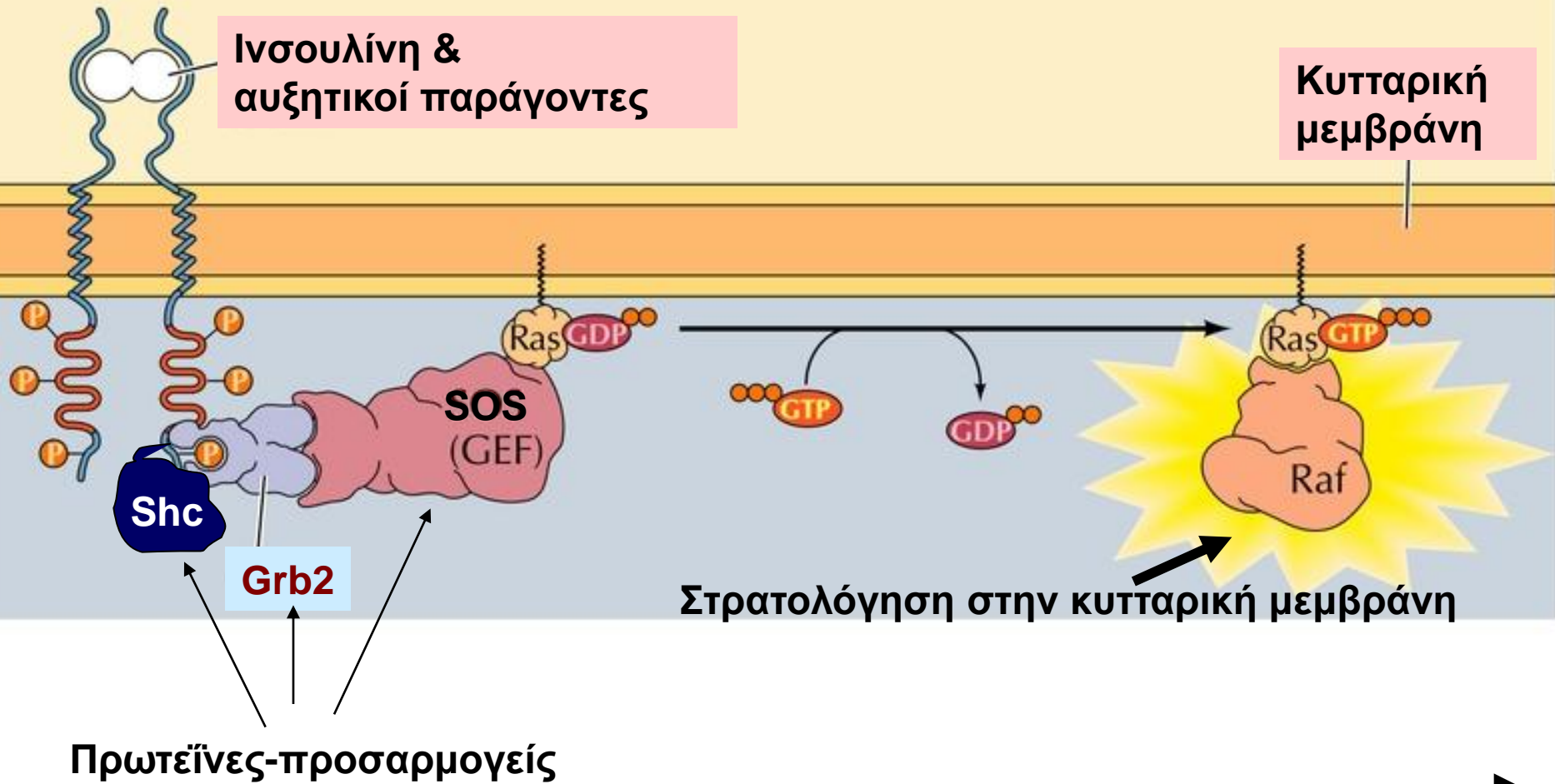


Συνολικό μέγεθος & αναλογία δίσκου πτέρυγας δεν επηρεάζεται σημαντικά

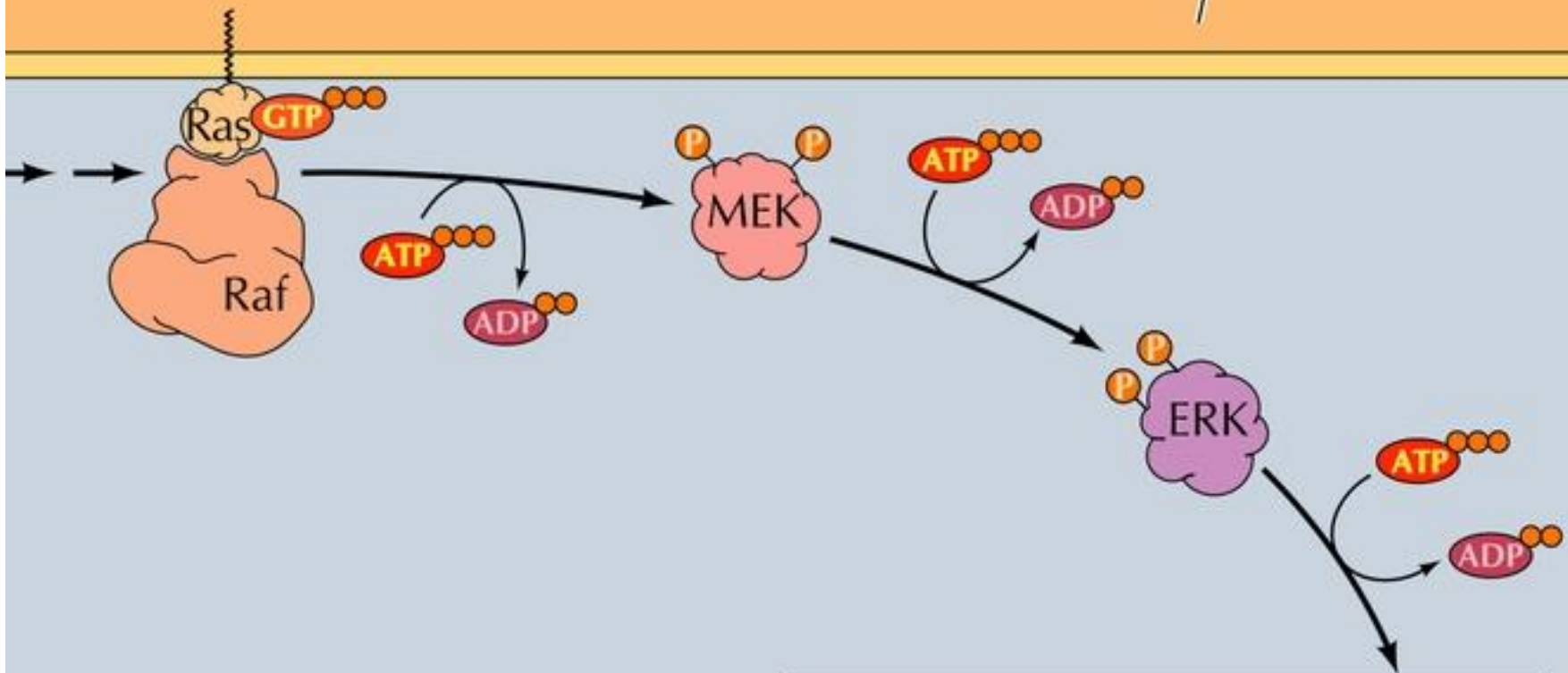
Βιοχημεία της αύξησης του κυτταρικού μεγέθους



α) Μονοπάτι ERK



Κυτταρική
μεμβράνη

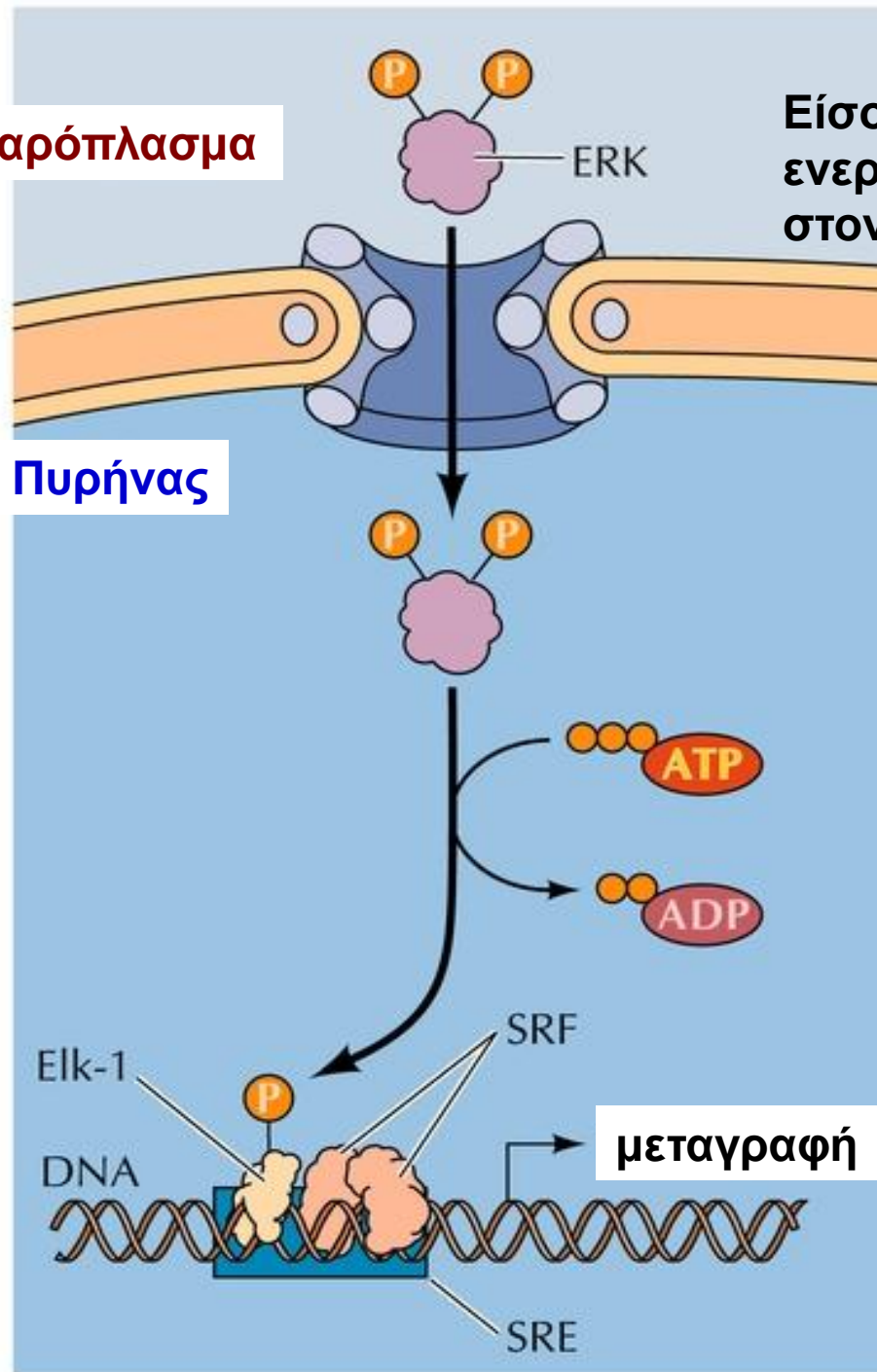


κυτταρόπλασμα

Είσοδος της ενεργοποιημένης ERK στον πυρήνα

Πυρήνας

Ενεργοποίηση γονιδίων-στόχων



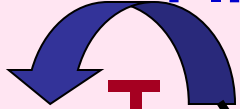
β) Μονοπάτι κινάσης PI3 (PI3K)

Κινάση σερίνης-θρεονίνης
Στρατολογείται στην
κυτταρική μεμβράνη και
ενεργοποιείται

Ενεργός υποδοχέας

PKB
(Akt)

PIP3 PIP2



PTEN

Αποφωσφωρυλιώνει PIP3

Insulin Receptor Substrate
Αναγνωρίζει φωσφορυλιωμένες
τυροσίνες στην υπομονάδα β
Φωσφορυλίωση σε τυροσίνες

PI3K

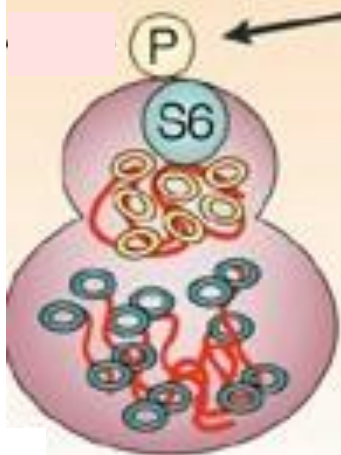
↓

π85 ρυθμιστική υπομονάδα
Αναγνωρίζει φωσφορυλιωμένες
τυροσίνες στον IRS

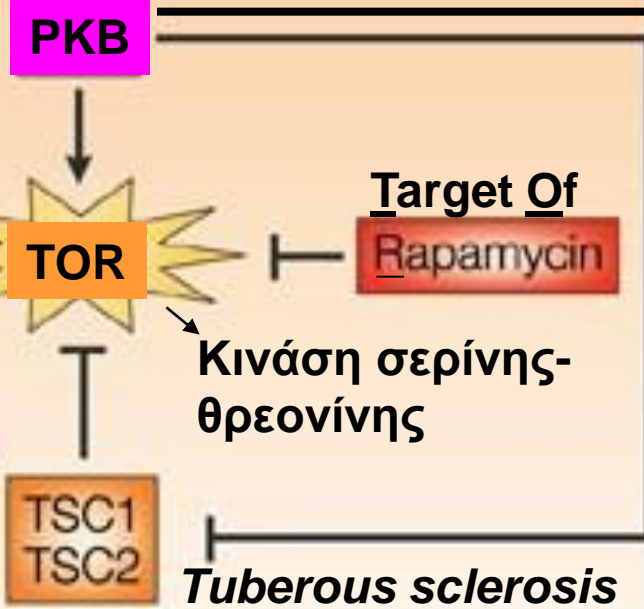
π110 καταλυτική υπομονάδα
Φωσφωρυλιώνει το μεμβρανικό
φωσφολιπίδιο PIP2 σε PIP3 (4,5 δι- σε 3, 4,
5-τριφωσφορική φωσφατιδυλ-ινοσιτόλη)

Κινάση S6

Φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί την ριβοσωμική πρωτεΐνη S6



Μετάφραση mRNAs ριβοσωμικών πρωτεϊνών



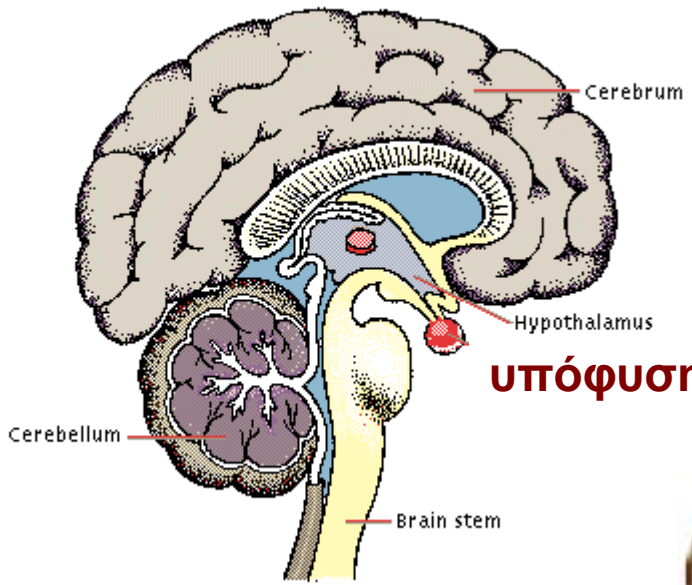
Κινάση σερίνης-θρεονίνης

Tuberous sclerosis

FoxO
Ενεργοποιεί μεταγραφή παραγόντων που ελατώνουν πρωτεινοσύνθεση (π.χ. 4EBP) και που μειώνουν την κυτταρική διαίρεση

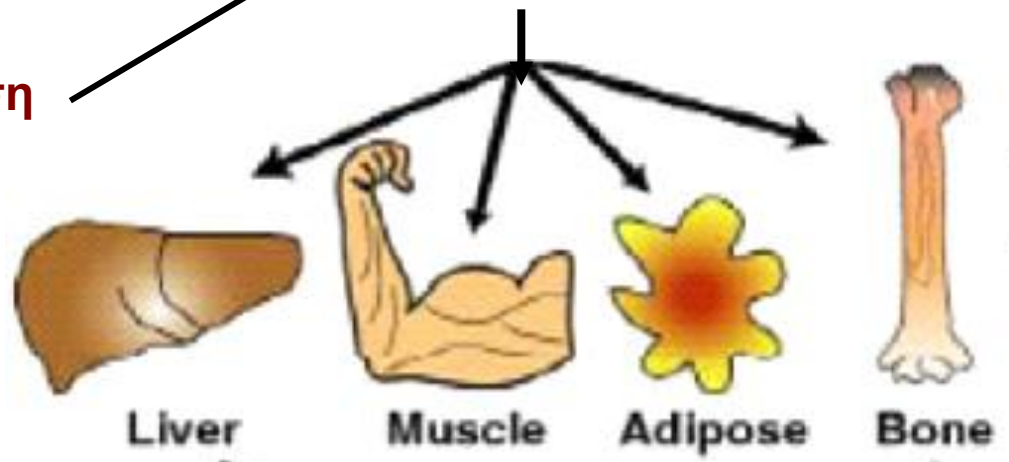
Μονοπάτι ινσουλίνης στα θηλαστικά

Αυξητικοί παράγοντες που μοιάζουν με ινσουλίνη: IGF1, IGF2



αυξητική ορμόνη (GH) = σωματοτροπίνη

εκκρίνει



Επιδρά σε διάφορα όργανα είτε άμεσα είτε έμμεσα-ελέγχοντας την παραγωγή των αυξητικών παραγόντων IGF1 & IGF2

Αύξηση μετά τη γέννηση

Αύξηση κατά την εμβρυική περίοδο

Απενεργοποίηση του γονιδίου του υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης (Laron mouse)



νανισμός



γιγαντισμός

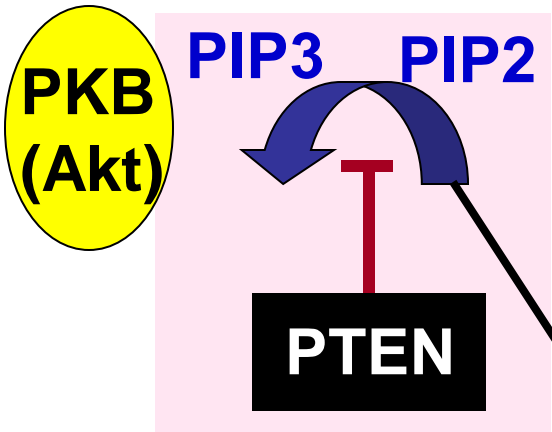
Διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν αυξητική ορμόνη

Όγκοι στην υπόφυση σε ενήλικες οδηγούν σε **μεγαλακρία** (δυσανάλογη μεγέθυνση σιαγόνων, χεριών και ποδιών) και όχι σε γιγαντισμό (γιατί οι ζώνες αύξησης των μακρών οστών έχουν ήδη κλείσει)



RICHARD "JAWS" KIEL

?? Μεταλλαγή στο PTEN -/- (ογκοκατασταλτικό)



Σύνδρομο του Πρωτέα



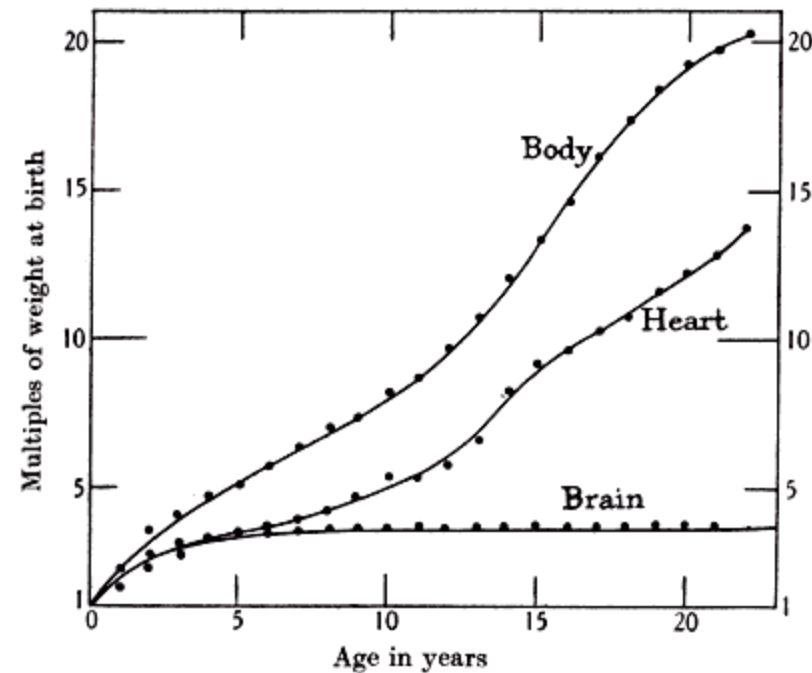
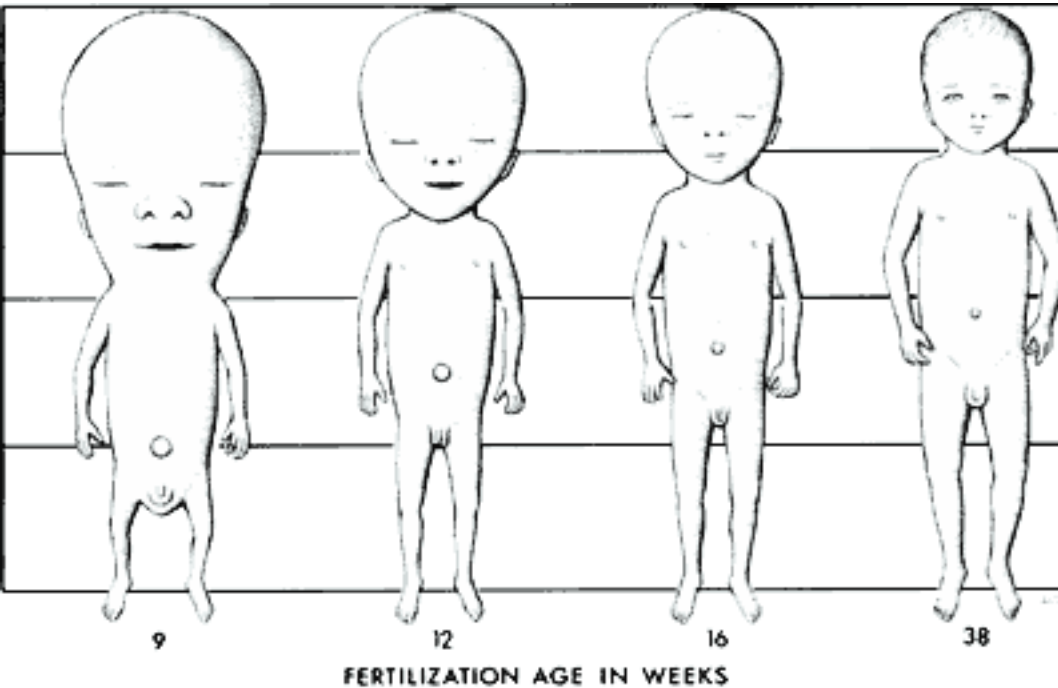
Λόγω πολύ πρώιμης
σωματικής μεταλλαγής
στην εμβρυική ανάπτυξη-
άτομο μωσαικό

Τοπική υπερανάπτυξη

Joseph Merrick

Έλεγχος σχετικών αναλογιών

Αλλομετρία = διαφορετικοί ρυθμοί αύξησης σε διάφορα τμήματα του σώματος ενός οργανισμού



Έλεγχος σχετικών αναλογιών

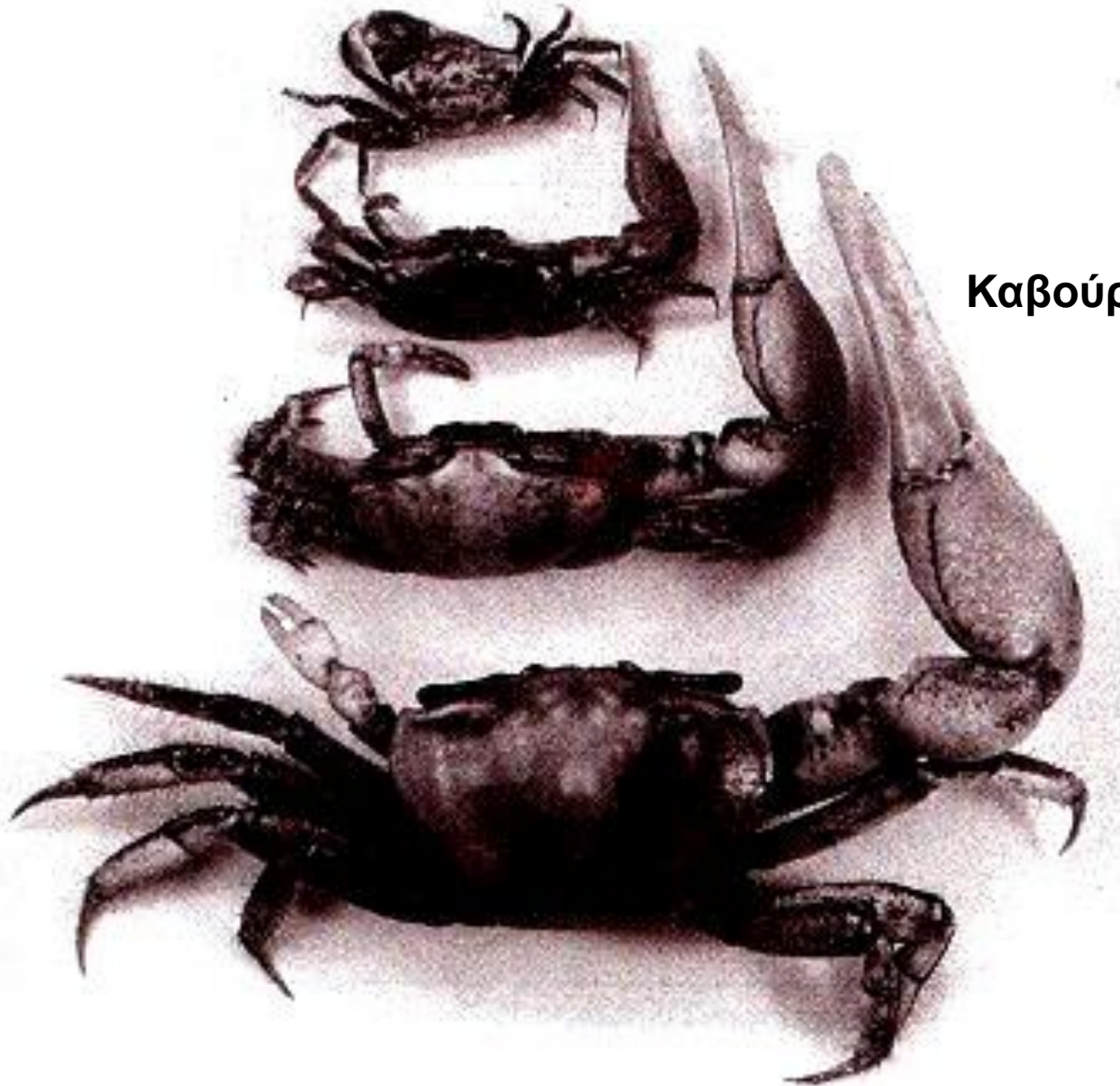


Fig. 61. Baby and adult chimpanzee from Naef, 1926b. Naef remarks: "Of all animal pictures known to me, this is the most manlike" (p. 448).



Έλεγχος σχετικών αναλογιών

Στα νεαρά αρσενικά άτομα και στα θηλυκά οι δαγκάνες έχουν ίδιο μέγεθος.



Καβούρι *Uca rugosa*

Έλεγχος σχετικών αναλογιών

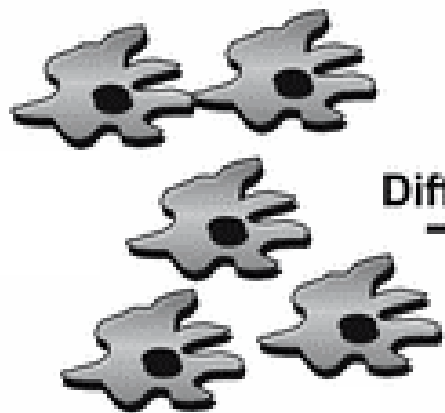
Η υπόθεση της χαλόνης (σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης)

Μη-αυτόνομος τρόπος ελέγχου του μεγέθους ενός οργάνου

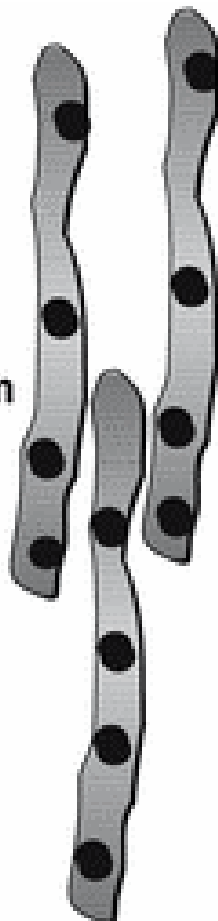
Χαλόνη: Μόριο που εκκρίνεται από έναν ιστό και αναστέλλει την αύξησή του

Μυοβλάστες

(βλαστικά κύτταρα σκελετικών μυών που διαιρούνται όταν απαιτείται)



Differentiation



Αναστολή αύξησης
μεγέθους μυικών ινών

Έκκριση μυσστατίνης (οικογένεια TGFβ)

Αναστολή διαίρεσης
μυοβλαστών

μυικές ίνες

Έλεγχος σχετικών αναλογιών

wild-type
mouse

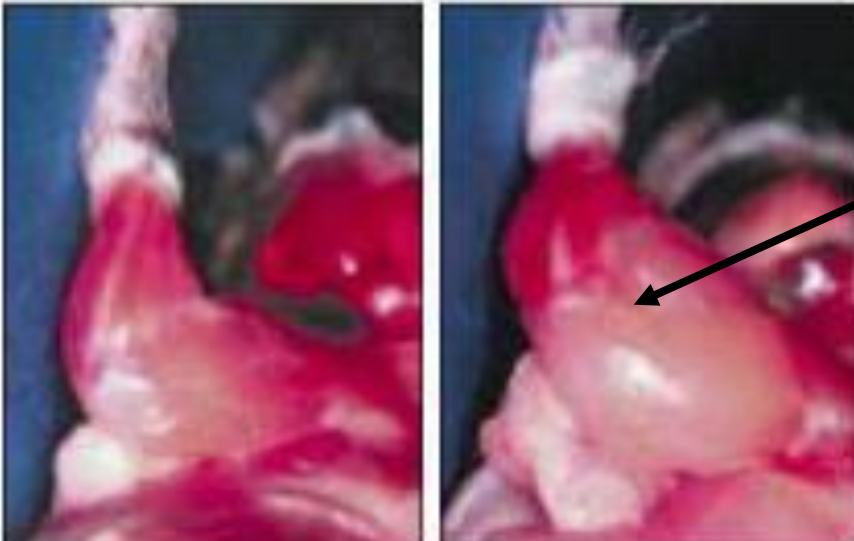
myostatin
mutant

Στοχευμένη αδρανοποίηση

Αύξηση μυϊκής μάζας κατά 2-3 φορές



(A)



Μυς ποδιού

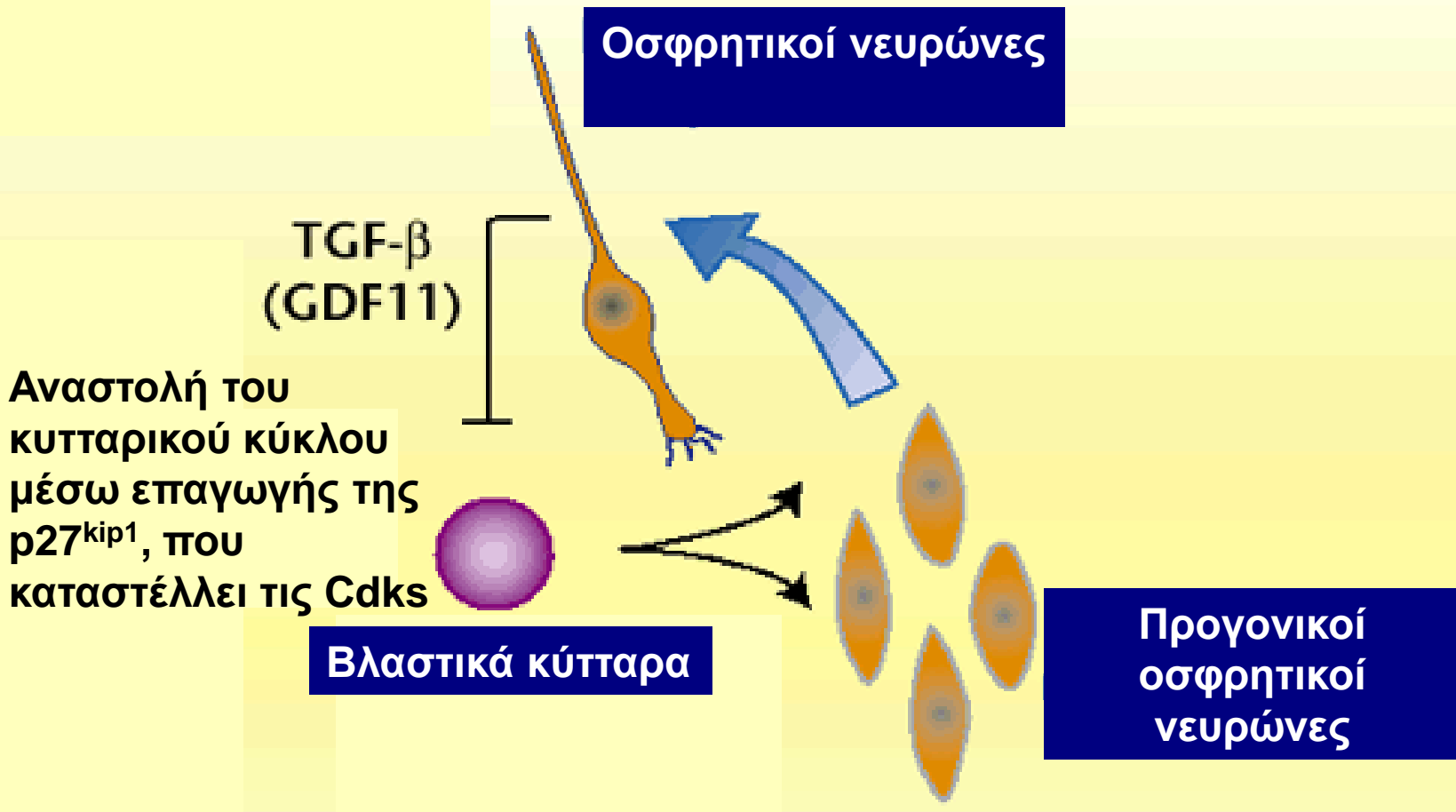
Ράτσα βοδιού Belgium Blue με υπομορφικά αλληλόμορφα της μυοστατίνης



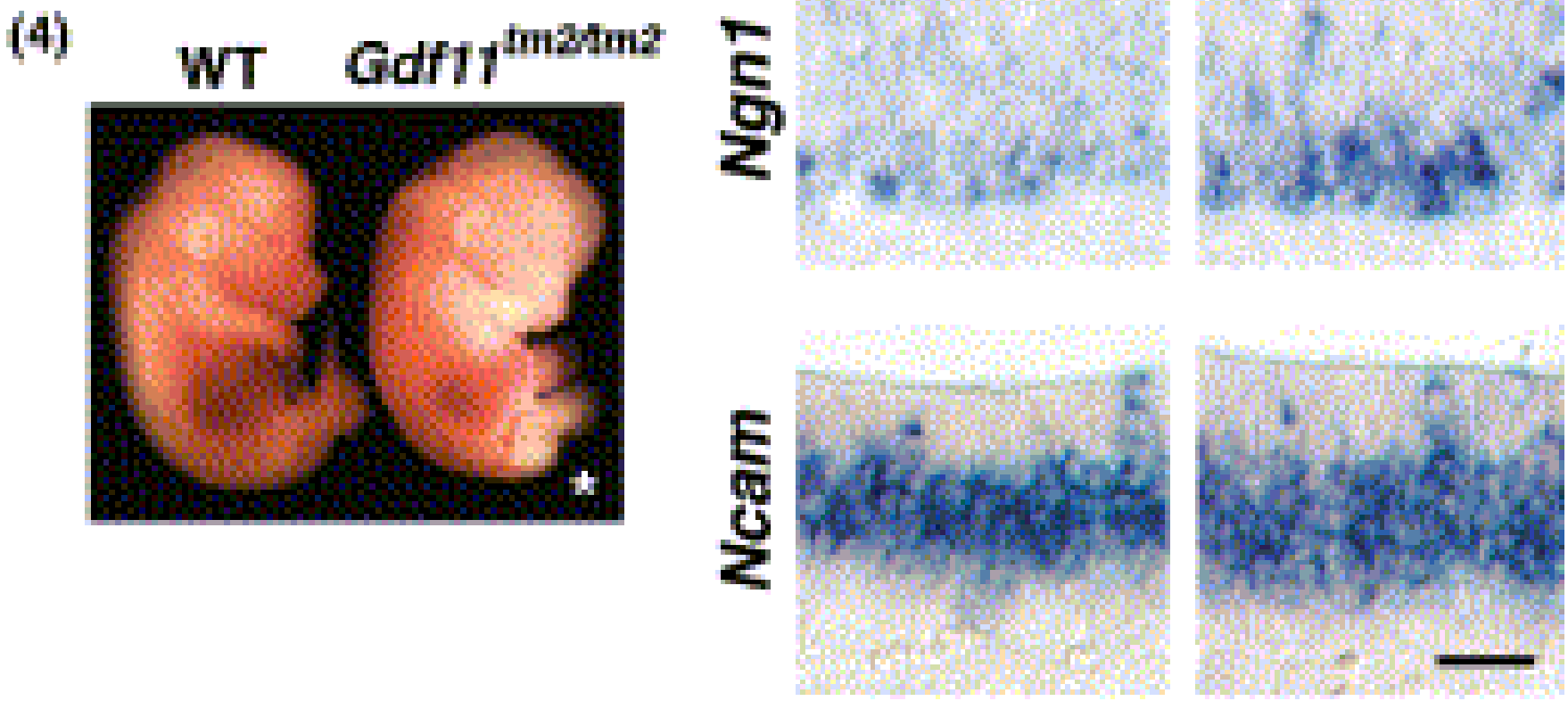
Η υπόθεση της χαλόνης (σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης)
Μη-αυτόνομος τρόπος ελέγχου του μεγέθους ενός οργάνου

GDF11 (growth & differentiation factor 11)

Οσφρητικό σύστημα



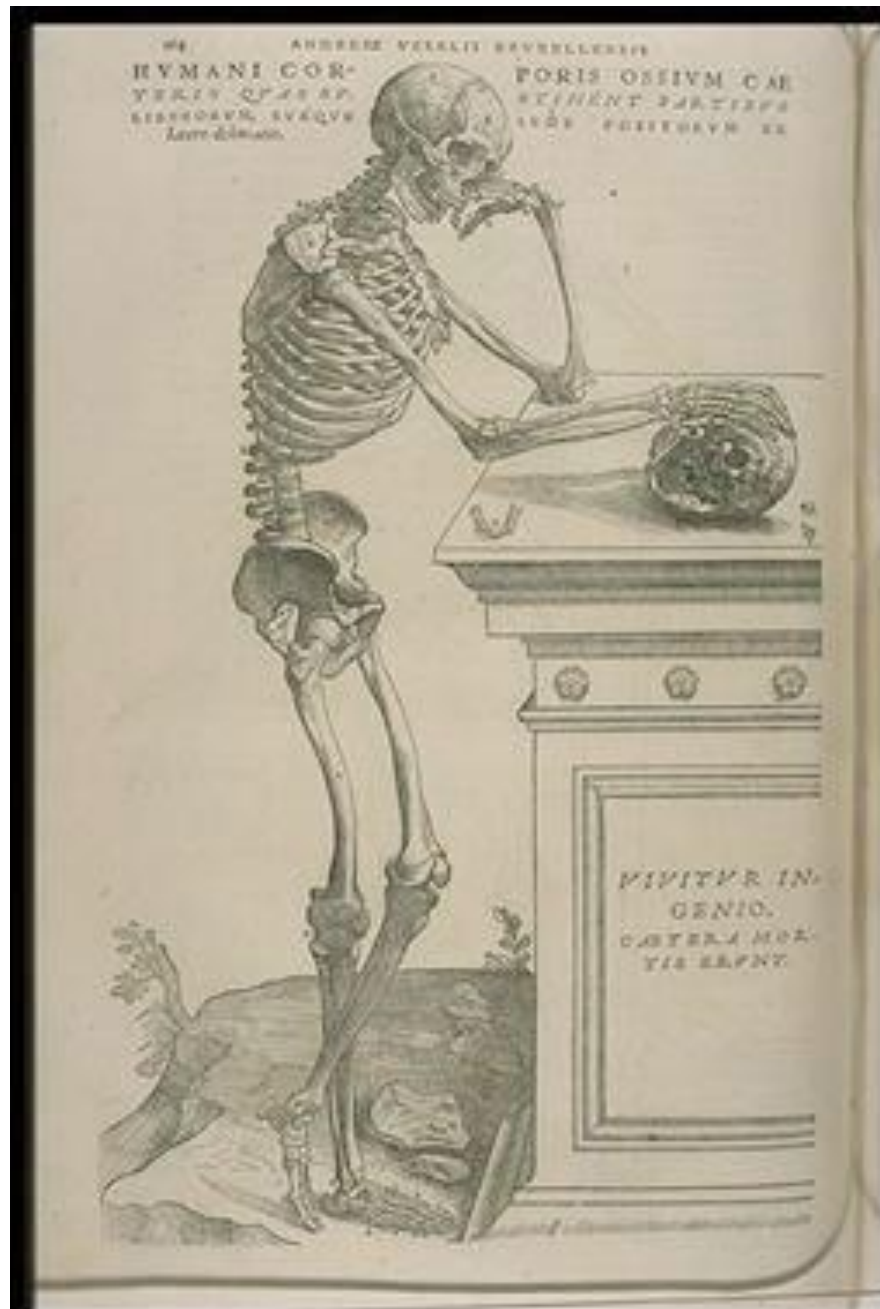
Νευρογένεση στο οσφρητικό επιθήλιο ποντικών με απενεργοποιημένο το Gdf11



Υπάρχουν και **αυτόνομοι τρόποι** ελέγχου του μεγέθους ενός οργάνου

Σε πειράματα μεταμόσχευσης, τα μοσχεύματα δεν προσαρμόζονται στο μέγεθος του δέκτη και δεν επηρεάζουν την αύξηση των αντίστοιχων τμημάτων του

Σκελετογένεση



Αύξηση σε ύψος

**Κέντρο οστέωσης της
επίφυσης
(δευτερογενές, εμφανίζεται ~
κατά τη γέννηση)**

επίφυση

χόνδρος

διάφυση

**(Πρωτογενές
κέντρο
οστέωσης)**

επίφυση

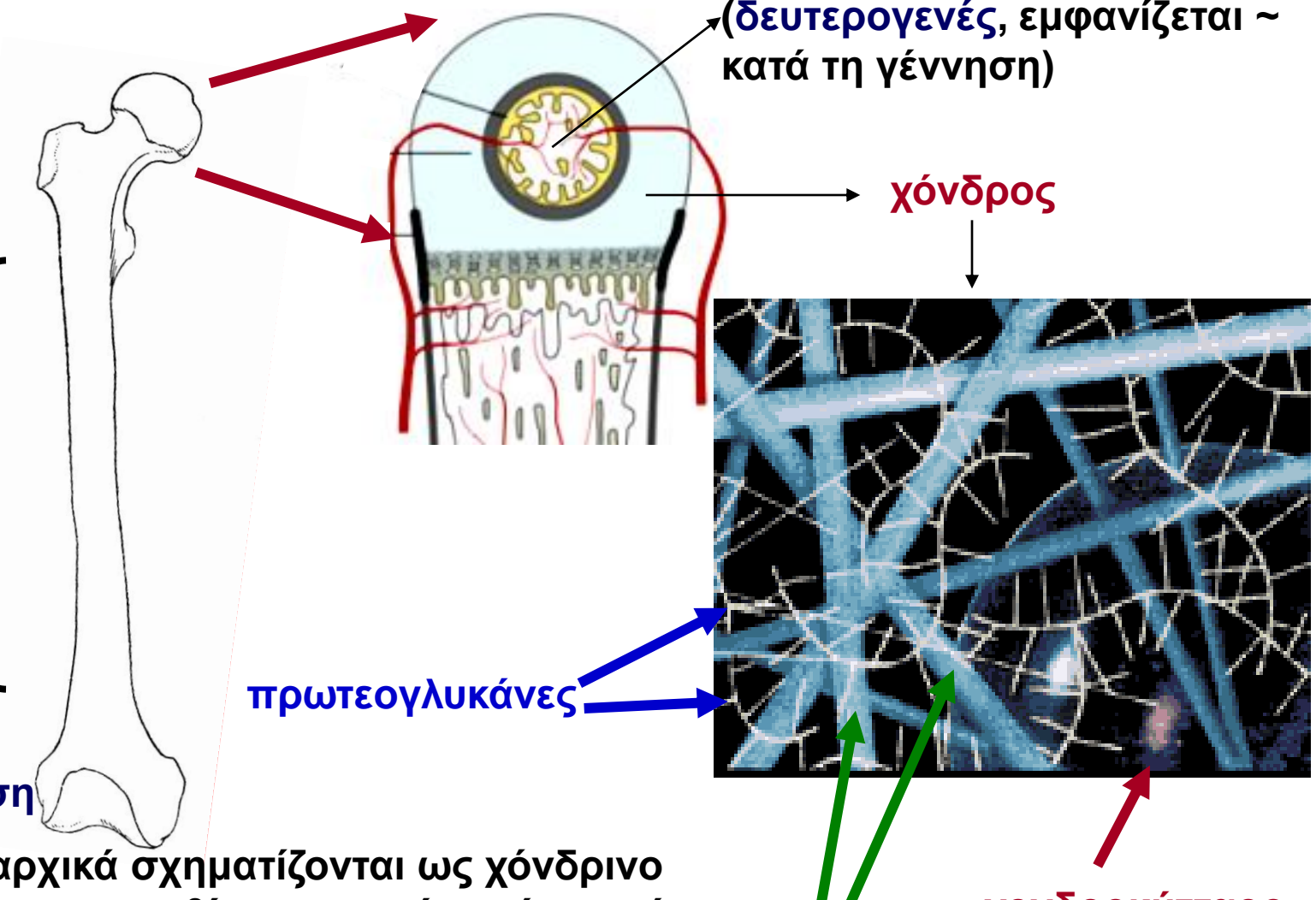
πρωτεογλυκάνες

Κολλαγόνο τύπου II

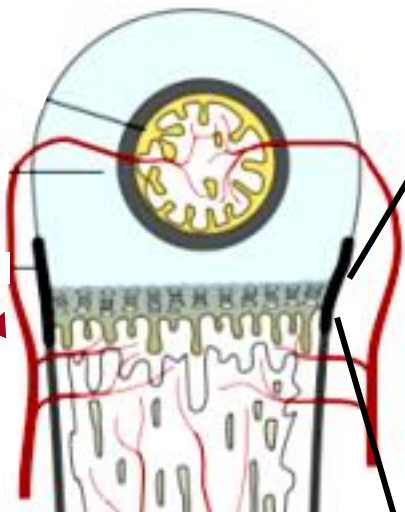
χονδροκύτταρο

Μακρύ οστό: αρχικά σχηματίζονται ως χόνδρινο πρόπλασμα που αντικαθίσταται από οστίτη ιστό

Sox9: μεταγραφικός παράγοντας που συμμετέχει στην ανάπτυξη του χόνδρου (ενεργοποιεί γονίδια κολλαγόνου)



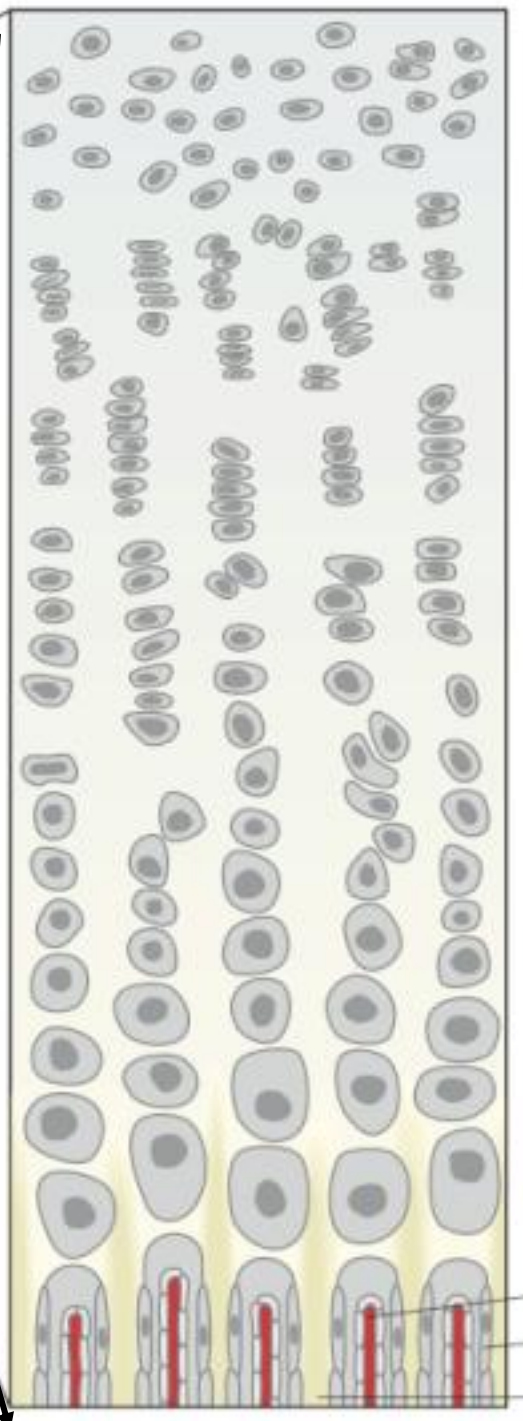
Αύξηση σε ύψος



Αυξητικό πέταλο της επίφυσης (growth plate)



Εξαφανίζεται όταν ολοκληρωθεί η ανάπτυξη του ατόμου



germinal zone
containing stem cells

Ζώνη πολλαπλασιασμού

Ζώνη διαφοροποίησης

**Υπερτροφικά
χονδροκύτταρα**

Οστεοκύτταρα

Παράγοντες **BMP**: απαραίτητοι για την ανάπτυξη των οστών

Μεταλλαγές κέρδους λειτουργίας στον **FGFR3**: αχονδροπλασία λόγω μείωσης πολλαπλασιασμού αυξητικού πετάλου

Μέσω του FGFR δρα ο FGF στους χόνδρους, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων και τον σχηματισμό των οστών



Μεταλλαγές αδρανοποίησης του **FGFR3**: μεγαλύτερο μήκος μακρών οστών από το φυσιολογικό



**Toydemir et al., 2006,
Am. J. Hum. Genet. 79:
935-41**

Γήρανση

Είναι η γήρανση αναπτυξιακή διαδικασία;

Η γήρανση και ο θάνατος μπορούν να προκύψουν από

- προγραμματισμένα γεγονότα που ελέγχονται αναπτυξιακά
- προοδευτική φθορά του οργανισμού & συσσώρευση μεταλλαγών (τυχαία)

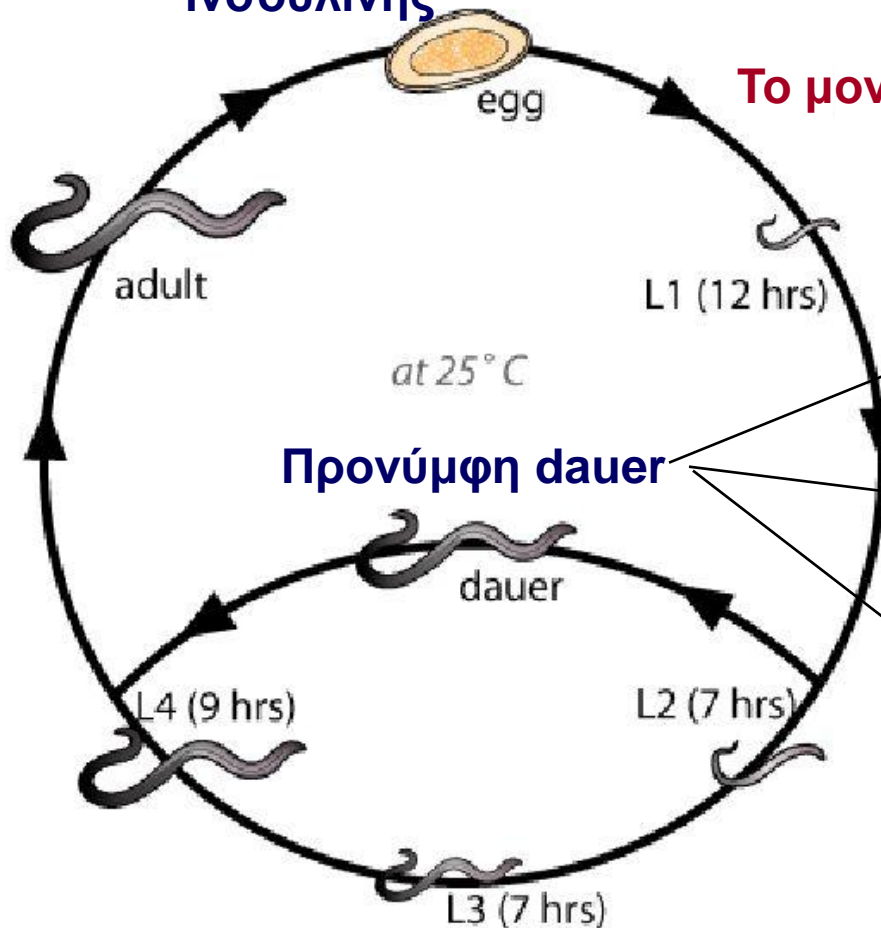
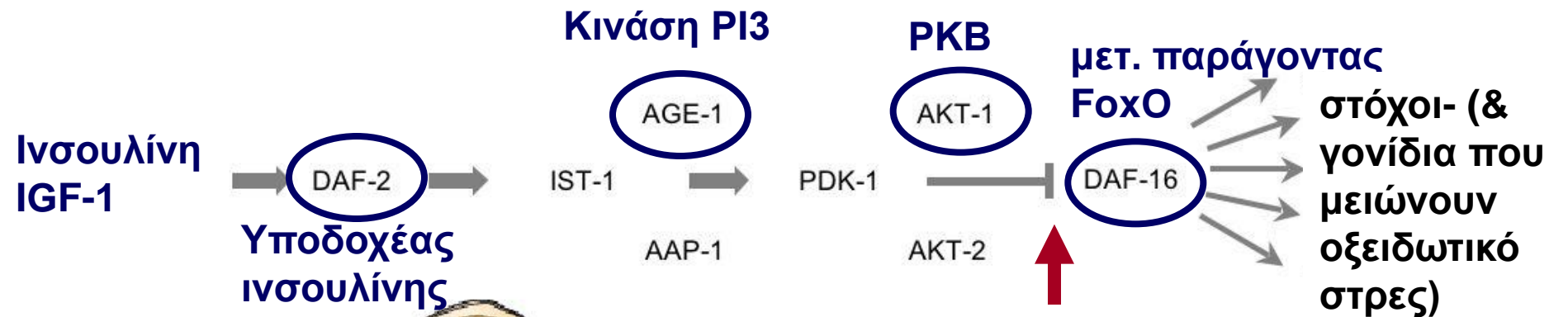


Νεαρό ενήλικο



Γηρασμένο ενήλικο

Μονοπάτι σηματοδότησης ινσουλίνης

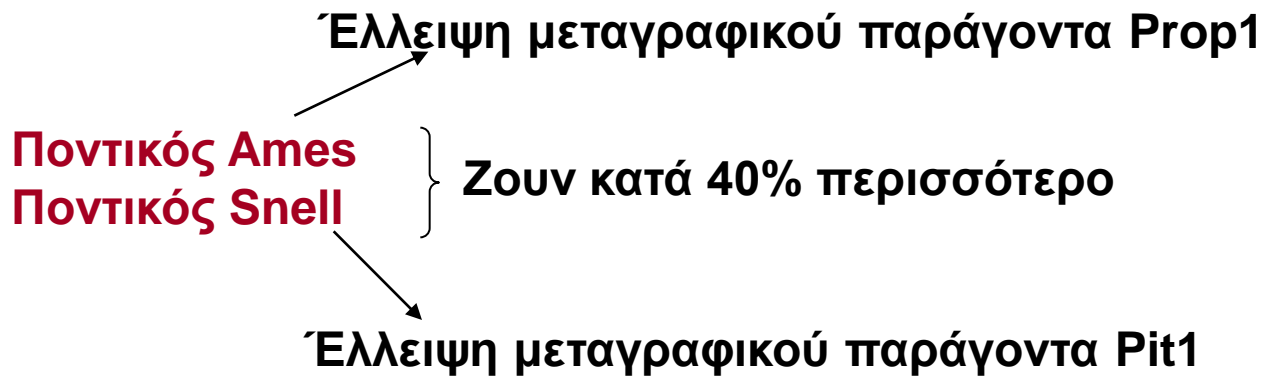


Το μονοπάτι ινσουλίνης καταστέλλει τον FoxO
Η παροχή τροφής ενεργοποιεί το μονοπάτι ινσουλίνης

Περιορισμένη παροχή τροφής
Συνωστισμός στον πληθυσμό

Αδιαπέραστο περίβλημα

Επιβίωση για μήνες



Δεν σχηματίζουν: σωματοτρόπα, λακτοτρόπα & θυρεοειδοτρόπα κύτταρα υπόφυσης

Μείωση επιπέδων αυξητικής ορμόνης

Μείωση παραγωγής IGF1

Μείωση σηματοδότησης μονοπατιού ινσουλίνης

Τα ποντίκια αυτά είναι νάνοι

