

 **Mechanizmy różnicowania i rozwoju komórek**

**Roman Zieliński**

**Biologia molekularna, kierunek lekarski**

**2022/2023**

**Mechanizmy różnicowania i rozwoju**

- Ewolucja wielokomórkowości**
  - Kolonie i agregaty
  - Przodkowie Metazoa
  - Specjalizacja komórek
- Genetyczne podstawy wielokomórkowości**
  - Geny wielokomórkowości
  - Geny homeotyczne, hox
  - Geny Pax
- Różnicowanie komórek**
  - Regulacja proliferacji
  - Rozwój embrionalny



## 1. Ewolucja wielokomórkowości

Organizmy jednokomórkowe stanowią ponad 50% biomasy na Ziemi i przystosowały się do różnorodnych środowisk.

Organizmy jednokomórkowe występują:

- w silnie zasolonych wodach,
- wodach kwaśnych
- gorących źródłach
- jeziorach metanowych
- na terenach suchych.

*Picrophilus oshimae* (Archaea): występuje w fumarolach, pH = 2,2 (wyziewy wulkaniczne towarzyszące czynnym wulkanom).

*Colwellia* sp.: rodzaj bakterii, które występują w głębi oceanicznej, wytrzymują ciśnienie 51-103 mPa. Tworzą polisacharydowe otoczki.

*Drainococcus radiodurans*: bakteria odporna na UV i promieniowanie kosmiczne.

Ekstremofile: organizmy, które występują w środowiskach ekstremalnych pod względem jednego lub większej liczby czynników fizyko-chemicznych.

## 1. Ewolucja wielokomórkowości: kolonie...

Tworzenie wielokomórkowych kolonii było pierwszym etapem ewolucji prowadzącej do organizmów tkankowych.

- Myksobakterie: występują w glebie i drewnie, wydzielają śluz:
  - tworzą luźne kolonie, które zwiększają efektywność wykorzystania wydzielanych na zewnątrz enzymów;
  - przy braku składników pokarmowych tworzą wielokomórkowe skupienia – ciała owocowe.
- Zielone glony: jedno i wielokomórkowe, różne gatunki tworzą szereg pokazujący etapy dochodzenia do wielokomórkowości.

A-D: glony reprezentujące różne etapy ewolucji wielokomórkowości.

A. *Chlamydomonas*: jednokomórkowe glony z witiką.

B. *Gonium*: komórki z witiką tworzą luźne kolonie, ruch witek jest niezależny, ale witki są zorientowane w tę samą stronę, każda komórka może dać początek nowej kolonii.

C-D. *Volvox*: komórki w kolonii połączone są cytoplazmatycznymi mostami, ruch witek skoordynowany, podział funkcji, tylko część komórek się dzieli i daje początek nowym koloniom.

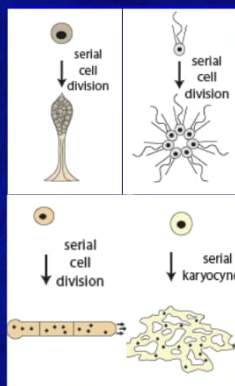
Ciała owocowe myksobakterii.

## 1. Ewolucja wielokomórkowości: agregaty...

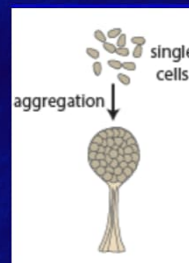
Metazoa, wielokomórkowe zwierzęta wyewoluowały około 760 mln lat temu od przodka, który był obligatoryjnym wielokomórkowcem.

### Mechanizmy prowadzące do wielokomórkowości

- Rozwój klonalny: seria podziałów komórkowych, ale komórki potomne pozostają połączone.
- Agregacja: komórki skupiają się i przylegają do siebie tworząc jeden agregat:
  - agregacja występowała kilkakrotnie u Eukariota;
  - komórki reagują na warunki niekorzystne poprzez migrację i tworzenie odpornej struktury;
  - agregaty mogą tworzyć genetycznie różne komórki.



Schemat rozwoju klonalnego.



Schemat agregacji komórek.

Metazoa prawdopodobnie powstały w wyniku agregacji.

Wielokomórkowość u zwierząt jest związana ze złożoną embriogenezą oraz występowaniem 4-5 typów morfologicznie różnych komórek.

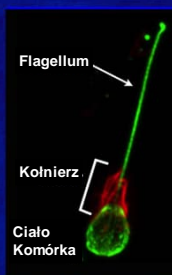


## 1. Ewolucja wielokomórkowości: Metazoa

Wiciowce kołnierzykowe (Choanoflagellata): jednokomórkowe organizmy będące linią siostrzaną dla Metazoa.

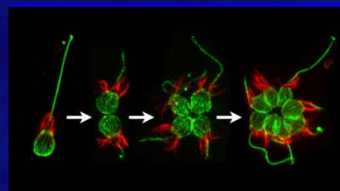
### Choanoflagellata

- Wolnożyjące organizmy cudzożywne, jednokomórkowe lub tworzące kolonie.
- Posiadają długą wić otoczoną wysokim kołnierzem z wypustek cytoplazmatycznych.
- Żywią się bakteriami, które są odfiltrowywane za pomocą kołnierza.
- Żyją w wodach słodkich i słonych, w strefie pelagialnej lub bentalnej.
- Rozmnażają się płciowo i bezpłciowo.



Tworzenie kolonii typu rozeta u Choanoflagellata. Proces odzwierciedla przejście od jedno- do wielokomórkowości u przodka zwierząt.

Podobieństwo morfologiczne Choanoflagellata i niektórych komórek zwierzęcych (kołnierz) było podstawą hipotezy o bliskim pokrewieństwie. Sekwencjonowanie genomu *Monosiga brevicollis* potwierdziło tę hipotezę.

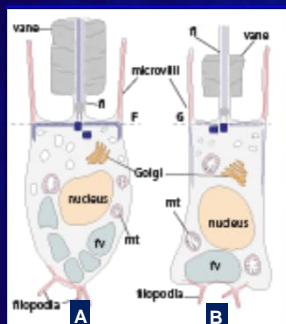


Grupy siostrzane: grupy, które powstały z jednej linii ewolucyjnej na skutek jej rozszczepienia. Grupy siostrzane mają wspólnego przodka.

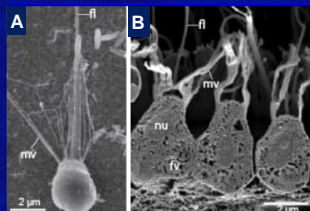


## 1. Ewolucja wielokomórkowości: Metazoa

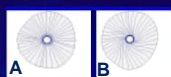
Pochodzenie Metazoa i Choanoflagellata od wspólnego przodka potwierdza podobieństwa morfologiczne i genetyczne komórek.



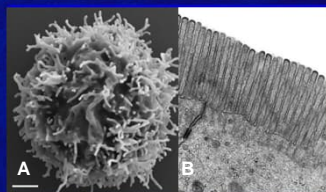
Porównanie komórki Choanoflagellata (A) i Metazoa, gąbki (B).



Porównanie komórek Choanoflagellata (A) i prymitywnych Metazoa, gąbki, B. fl – witka, mv – mikroskoki, nu – jądro.



Przekrój przez mikrotubule Choanoflagellata (A) i Metazoa, gąbki (B).



Mikroskoki na powierzchni komórek T (A) i w jelicie cienkim (B). Są to wypustki błony komórkowej, które zwiększają powierzchnię wchłaniania.

Choanoflagellata zawierają homologi genów kodujących białka mikroskoki komórek nabłonka np. w jelicie cienkim.

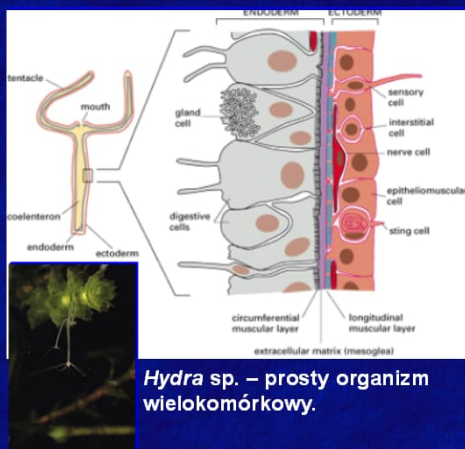


## 1. Ewolucja wielokomórkowości: Hydra

*Hydra* sp. - prymitywne zwierzęta zbudowane z nabłonka, komórek nerwowych, mięśniowych i wzajemnych połączeń.

### Budowa *Hydra* sp.

- Nabłonek zbudowany jest z 2 warstw, ektodermy i endodermy.
- Endoderma otacza jamę ciała i pierwotny otwór gębowy.
- Część komórek endodermy wydzielają enzymy trawienne, inne absorbują składniki odżywcze.
- Ścisłe przylegające komórki nabłonka tworzą środowisko wewnętrzne, w którym odbywa się trawienie.
- Komórki ektodermy zawierają trujące substancje, które uśmiercają ofiary.



*Hydra* sp. – prosty organizm wielokomórkowy.

Ewolucja złożonych form wielokomórkowych związana była ze specjalizacją komórek oraz sposobami koordynacji między nimi.

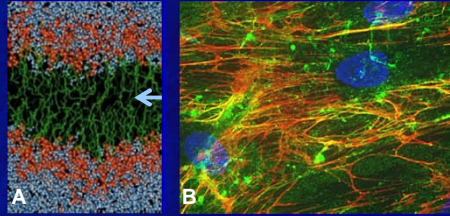


## 1. Ewolucja...: specjalizacja komórek

Aby powstał organizm wielokomórkowy, komórki muszą być połączone i częściowo wyspecjalizowane.

### Typy połączeń między komórkami

- Glony typu *Volvox*: połączone mostami cytoplazmatycznymi, podczas podziału nie rozdzielają się całkowicie, komórki o funkcjach reprodukcyjnych na obrzeżach kolonii.
- Rośliny wyższe: komórki połączone mostami cytoplazmatycznymi i ścianami komórkowymi.
- Zwierzęta: tworzą macierz pozakomórkową, błony komórkowe ściśle przylegają.



A. Model macierzy pozakomórkowej. B. Komórki (niebieskie) człowieka otoczone macierzą pozakomórkową, zielone: hialuronan, czerwone: fibronektyna.

Macierz pozakomórkowa wyewoluowała znacznie wcześniej niż pojawiły się komórki zwierzęce. Świadczy o tym obecność starych ewolucyjnie białek: kadheryn i integryn.

Macierz pozakomórkowa (ECM): trójwymiarowa sieć zbudowana z organicznych makrocząsteczek (kolagen, enzymy, glikoproteiny), która tworzy szkielet utrzymujący otaczające komórki.

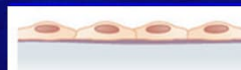


## 1. Ewolucja...: specjalizacja komórek

Specjalizacja komórek zwierzęcych była możliwa dzięki powstaniu nabłonka u prymitywnych organizmów wielokomórkowych.

### Tkanka nabłonkowa

- Powstaje w stadium blastuli.
- Może tworzyć jedną lub więcej warstw.
- Występują 3 główne typy:
  - płaski: szerokość komórek jest większa od wysokości;
  - prostopadłościenny: szerokość i wysokość komórek są podobne;
  - kolumnowy: wysokość komórek jest większa od szerokości.



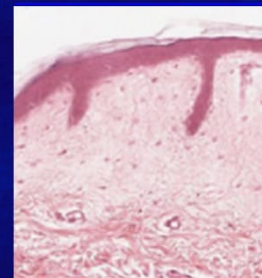
Nabłonek płaski.



Nabłonek prostopadłościenny.



Nabłonek kolumnowy.



Naskórek człowieka zbudowany z komórek nabłonka płaskiego. Komórki tworzą 4-5 warstw w zależności od lokalizacji. Komórki wszystkich warstw z wyjątkiem warstwy podstawnej to keratynocyty – komórki wytwarzające i magazynujące keratynę.

Tkanka nabłonkowa oddziela środowisko zewnętrzne od wewnętrznego, otacza naczynia krwionośne i narządy oraz wewnątrz jam ciała.



## 1. Ewolucja...: specjalizacja komórek

Tkanka nabłonkowa podlega znacznym deformacjom i migracji podczas różnicowania komórek.

**Mechanizmy oscylacyjne**

- Zdolność komórek nabłonka do skoordynowanego ruchu na znacznym obszarze na skutek drobnych drgań:
  - „fala wapniowa”: podniesienie poziomu wapnia w komórce pobudza komórki sąsiednie;
  - kurczliwość aktomiozyny (kontraktom).
- Sygnał przesyłany jest przez przylegające połączenia komórkowe.



„Fala wapniowa” w astrocytach. Stymulacja mechaniczna (strzałka) podnosi poziom  $Ca^{2+}$  w komórce stymulowanej, a następnie poziom  $Ca^{2+}$  wzrasta w komórkach sąsiednich.



**Mechanizm oscylacyjny w keratynocytach:**

A. Trajektorie komórek w różnym czasie.  
 B. Pola prędkości ujawnione w analizatorze cząstek (PIV)  
 C. Prędkość ruchu początkowo wolno rośnie, osiąga plateau i spada.  
 D. Koordynacja amplitudy drgań dla różnych komórek.

Migracje komórek nabłonka są związane ze skoordynowanymi drganiami (oscylacjami) wywołanymi czynnikami mechanicznymi.

Peiret et al. 2018

## Mechanizmy różnicowania i rozwoju

1. Ewolucja wielokomórkowości
  - Kolonie i agregaty
  - Przodkowie Metazoa
  - Specjalizacja komórek
2. **Genetyczne podstawy wielokomórkowości**
  - Geny wielokomórkowości
  - Geny homeotyczne, hox
  - Geny Pax
3. Różnicowanie komórek
  - Regulacja proliferacji
  - Rozwój embrionalny



## 2. Genetyczne podstawy: geny

Około 12 genów jest niezbędne do funkcjonowania organizmu wielokomórkowego.

| Gatunek                         | Typ wielokomórkowości | Gen   | Funkcja  |
|---------------------------------|-----------------------|---|--|
| <i>Gonium pectorale</i> (glon)  | Klonalna              | <i>Retinoblastoma (Rb)</i>                                    | Czynnik transkrypcyjny   |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Agregacja             | <i>flo1, flo5, flo9, flo10, flo11, flo8, sta1, cts1, ACE2</i> | Lektyna<br>Czynnik transkrypcyjny<br>Endoamylaza<br>Chitynaza<br>Regulacja cyklu komórkowego |
| <i>Dictyostelium discoideum</i> | Agregacja             | <i>cbp-26</i>   | Lektyna  |
| <i>Salpingoeca rosetta</i>      | Klonalna              | <i>rosetteless</i>  | Lektyna  |

Geny wielokomórkowości kodują białka macierzy pozakomórkowej oraz regulatory cytokinezy.

Brunet and King 2017

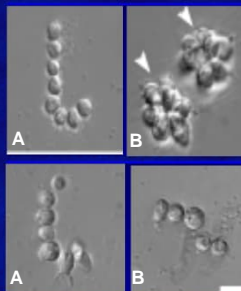


## 2. Genetyczne podstawy: geny

Przejsie z jedno do wielokomórkowości może być uwarunkowane jednym genem, *rosetteless (rtls)*.

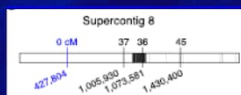
### Gen *rosetteless, rtls*

- Gen zidentyfikowano u Choanoflagellata, odpowiada za tworzenie kolonii w kształcie rozet.
- Gen koduje białko typu lektyny, które u zwierząt odpowiada za przyleganie komórek.
- U Choanoflagellata białko genu *rosetteless* jest wydzielane na zewnątrz komórek i utrzymuje strukturę kolonii.
- Mutanty w genie *rtls* nie mają zdolności tworzenia kolonii.



Komórki Choanoflagellata występują pojedynczo lub tworzą liniowe kolonie (A). Pod wpływem stresu komórki orientują się wokół punktu centralnego z wicią skierowaną na zewnątrz. Tworzą kolonię typu rozety (B).

Mutant *rosetteless*. W warunkach optymalnych (A) oraz pod wpływem stresu (B) tworzy tylko liniowe struktury, nie tworzy rozet.



Lokalizacja genu *rtls* (czarny kolor) na mapie genetycznej. Liczby to oznaczenia markerów.

Mutacja *rosetteless* jest recesywna.

Gen *rtls* koduje białko o masie 119 kDa. N-koniec zawiera peptyd sygnałowy, C-koniec zawiera regiony bogate w serynę i treoninę, które są typowe dla lektyn.

Levin et al., 2014

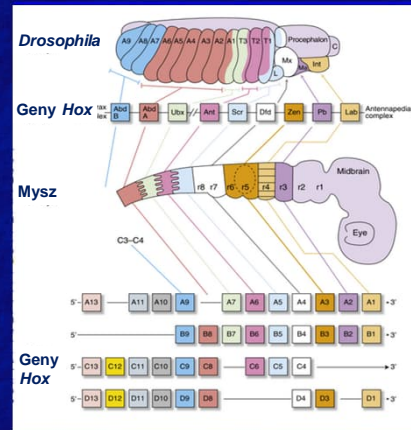


## 2. Genetyczne podstawy: geny homeotyczne

Ewolucja wielokomórkowości była związana z gwałtownym zróżnicowaniem czynników transkrypcyjnych i białek sygnałowych.

### Geny homeotyczne (homeoboksove)

- Białka Antp: antennapedia: rodzina białek kodowanych przez geny *Hox* (geny homeotyczne), odpowiedzialne za symetrię osiową u *D. melanogaster*.
- HOM-C: kompleks homeotyczny obejmujący geny *Hox* u *D. melanogaster*.
- Kompleks HOM-C u myszy wykazuje duże podobieństwo do genów *D. melanogaster*.
  - zachowana jest kolejność genów;
  - identyczność sekwencji wynosi 90%;
  - w trakcie ewolucji ssaków kompleks HOM-C uległ duplikacji.



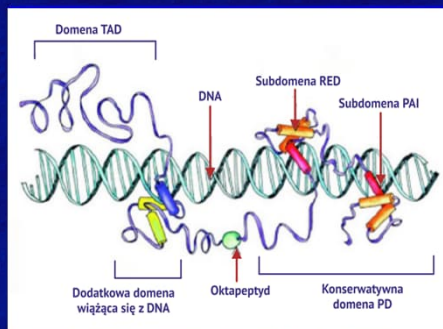
U zwierząt wielokomórkowych pojawiły się nowe rodziny genów, geny *Hox* oraz *Pax*.

## 2. Genetyczne podstawy: geny Pax

Geny *Pax*: kodują rodzinę czynników transkrypcyjnych odpowiedzialnych za różnicowanie w trakcie rozwoju embrionalnego.

### Geny Pax

- 9 genów zidentyfikowano u ssaków.
- Białka PAX posiadają konserwatywną domenę (PD), która łączy się z DNA, występuje ona u wszystkich Metazoa.
- W białkach PAX kręgowców dodatkowo występuje:
  - dodatkowa domena wiążąca się z DNA;
  - region oktapeptydowy: miejsce wiązania ko-faktora.
- Na końcu C występuje domena TAD, miejsce przyłączenia białek aktywujących.



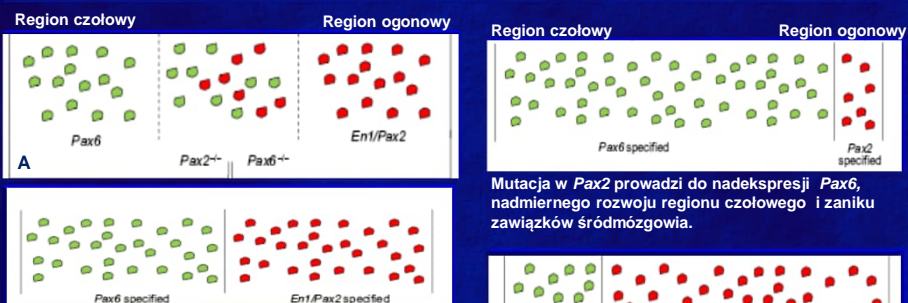
Struktura czynników transkrypcyjnych PAX. Konserwatywna domena PD składa się z dwóch subdomen: RED i PAI. Każda subdomena zbudowana jest z trzech  $\alpha$ -helis

Większość genów *Pax* podlega alternatywnemu splicingowi, który zapewnia zróżnicowanie funkcjonalne białek PAX.



## 2. Genetyczne podstawy: geny Pax

Geny *Pax* regulują segmentację, różnicowanie się mózgu, rdzenia kręgowego i trzustki w okresie embrionalnym ssaków.



Ekspresja *Pax6* i *Pax2* we wczesnych etapach rozwoju mózgu ssaków: *Pax6* podlega silnej ekspresji w regionie czołowym (zielone), *Pax2* w regionie ogonowym (czerwone). W środkowej części jest równowaga między ekspresją obu genów, które wzajemnie się inhibują aż do całkowitego zróżnicowania ekspresji w obu obszarach i utworzeniu zawiązków śródmózgowia.

Mutacja w *Pax2* prowadzi do nadekspresji *Pax6*, nadmiernego rozwoju regionu czołowego i zaniku zawiązków śródmózgowia.

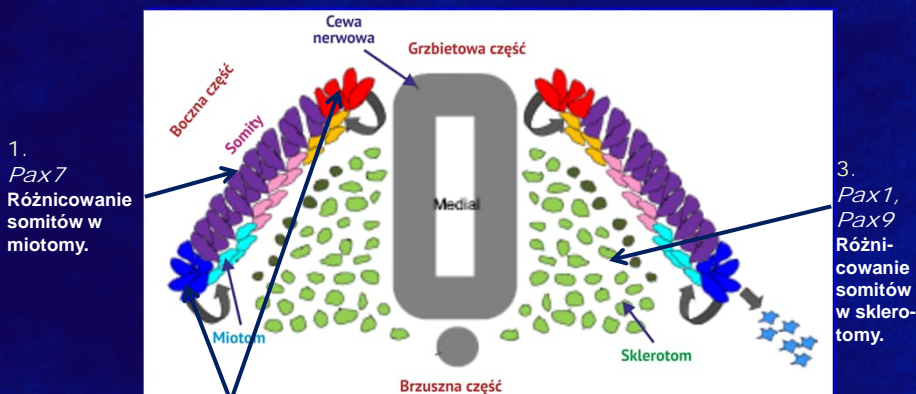
Mutacja w *Pax6* prowadzi do nadekspresji *Pax2*, nadmiernego rozwoju regionu ogonowego i zaniku zawiązków śródmózgowia.

Mutacje w genach *Pax* prowadzą do zaburzeń rozwojowych, w tym niedorozwoju nerwu wzrokowego i rozszczepie części oka, niedosłuchu czuciowo-nerwowego.



## 2. Genetyczne podstawy: geny Pax

Geny *Pax*, zwłaszcza *Pax3*, *Pax7* i *Pax9* są odpowiedzialne za różnicowanie mięśni szkieletowych u ssaków.



## Mechanizmy różnicowania i rozwoju

### 1. Ewolucja wielokomórkowości

- Kolonie i agregaty
- Przodkowie Metazoa
- Specjalizacja komórek

### 2. Genetyczne podstawy wielokomórkowości

- Geny wielokomórkowości
- Geny homeotyczne, hox
- Geny Pax

### 3. Różnicowanie komórek

- Regulacja proliferacji
- Rozwój embrionalny

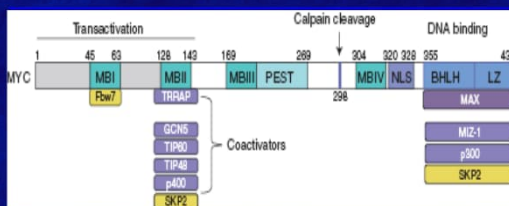


## 3. Różnicowanie komórek: proliferacja

Kręgowce posiadają około 200 typów wyspecjalizowanych komórek, które powstają podczas rozwoju osobniczego.

### Regulacja cyklu życiowego

- Cykl życiowy komórek oraz przejście w fazę  $G_0$  u kręgowców są regulowane przez cykliny, podobnie jak u innych organizmów.
- U kręgowców cykliny są aktywowane przez czynniki wzrostu, które są w niskich stężeniach.
- Konkurencja komórek o dostęp do czynników wzrostu ogranicza niekontrolowane namnażanie.



Struktura rodziny białek MYC u człowieka: 439 aminokwasów, struktura konserwatywna, typowa dla kręgowców. Na C-końcu znajduje się „zamek leucynowy” (LZ) oraz II rzędowa struktura typu helisa-pętla-helisa (BHLH). N-końiec zawiera konserwatywne fragmenty MBI i MBII, które aktywują transkrypcję. Środkowy segment PEST jest bogaty w prolinę, kwas glutaminowy i treoninę.

*Myc*: geny kodujące czynniki transkrypcyjne, które indukują ekspresję genów związanych z proliferacją. Konstytutywna ekspresja *Myc* prowadzi do nowotworu.

Każda komórka ma swój specyficzny program transkrypcji kontrolowany przez organizację chromatyiny i epigenetyczne modyfikacje.

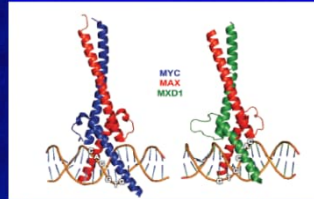


### 3. Różnicowanie komórek: proliferacja

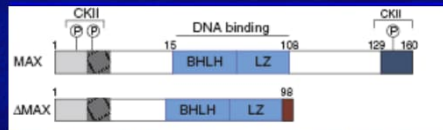
Białka MAX są niezbędne do regulacji ekspresji genów warunkujących proliferację komórki.

#### Białka MAX

- Niewielkie peptydy, które łączą się z czynnikami transkrypcyjnymi tworząc heterodimery.
- Heterodimery łączą się z DNA w pozycji ramki E o sekwencji CANNTG:
  - heterodimer MAX-MYC inicjuje transkrypcję;
  - heterodimer MAX-MXD1 jest represorem transkrypcji.
- Peptydy MAX występują jako izoformy wynikające z różnego splicingu.



Struktura heterodimerów białek MAX połączonych z MYC oraz dimerów MAX z MXD1. Heterodimery wiążą się z ramką E w DNA.



Struktura izoform peptydów MAX. Forma dłuższa występuje częściej. Formy różnią się 9 aminokwasami na N-końcu (ciemno szary). Forma Δ jest krótsza i na C-końcu (czerwone) nie zawiera zamka leucynowego.

Czynniki mitogenne (białka MAX, osocze, niektóre szlaki sygnałowe) aktywują geny typu *Myc*, które wpływają na proliferację komórek.

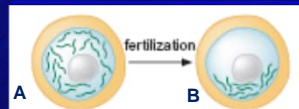


### 3. Różnicowanie komórek: rozwój

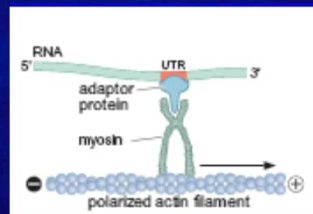
Różna ekspresja genów w komórkach w trakcie rozwoju embrionalnego prowadzi do różnicowania komórek.

#### Strategie wpływające na zróżnicowanie ekspresji genów:

- zróżnicowanie rozmieszczenia mRNA w komórce jajowej przed lub krótko po zapłodnieniu;
- kontakty pomiędzy komórkami: komórka A musi dotykać komórki B aby doszło do stymulacji receptorów na powierzchni B i uruchomienia szlaku sygnałowego;
- sygnalizacja komórkowa inicjowana przez określone cząstki sygnałowe.



Równomiernie rozłożony mRNA przed zapłodnieniem (A). Po zapłodnieniu komórka staje się polarna (B). mRNA znajduje się w dolnej części.



Białko typu adaptor łączy się z sekwencją w obrębie 3'UTR w mRNA. Dodatkowo adaptor łączy się z miozyną, która przemieszcza się wzdłuż filamentu aktynowego od „-” do „+”.

Różnice w dystrybucji mRNA mogą najczęściej wynikać z transportu mRNA w komórce wzdłuż mikrotubuli i filamentów aktynowych.

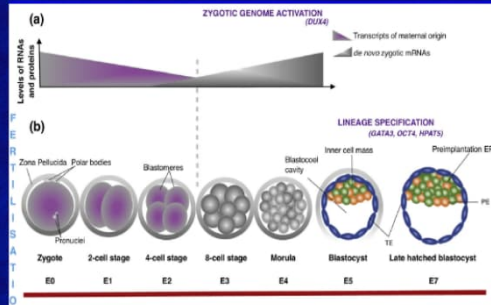


### 3. Różnicowanie komórek: rozwój

Pierwszym etapem różnicowania embrionu ssaków jest degradacja matczynej mRNA i inicjacja własnej transkrypcji.

#### Aktywacja genomu zygoty (ZGA)

- ZGA: proces, w którym embriion rozpoczyna własną transkrypcję.
- Gen *Dux4*: gen homeotyczny zlokalizowany na 4 chromosomie człowieka, pozbawiony intronów, zagnieżdżony w pierwotnym genie *DUXC*, zawiera podwójną homeodomenę.
- Geny *Dux* ulegają ekspresji w stadium 2 do 4 komórek, przed ZGA.
- Białka DUX wywołują relaksację chromatyny w pobliżu genów uczestniczących w ZGA.



Rozwój embrionu ludzkiego. W okresie do 4-komórek embriion korzysta z mRNA i białek matczynych (fioletowo-szare). W stadium 4 komórek mRNA ulega degradacji i aktywowany jest własny genom (ZGA, szare)

Rozwój embrionów ludzkich jest zaburzony jeżeli w okresie do stadium 4 komórek nie zostanie zainicjowana własna transkrypcja.

Ortega et al. 2018



### 3. Różnicowanie komórek: rozwój

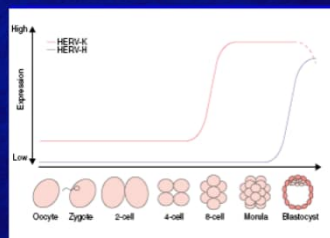
Aktywacja retrotranspozonów typu ERV we wczesnej embriogenezie ssaków reguluje geny warunkujące totipotencję komórek.

#### Indukcja transkrypcji przez ERV

- 30% miejsc inicjacji transkrypcji w ludzkich embrionach znajduje się w obrębie transpozonów.
- Dezaktywacja ERV powoduje redukcję pluripotencji.
- Transpozony HERV-H i HERV-K są miejscami przyłączenia czynników transkrypcyjnych związanych z indukcją pluripotencji.
- Transpozony HERV indukują szlak sygnałowy związany z ochroną przed infekcjami wirusowymi.



Budowa retrotranspozonu ERV: Gag: gen białka strukturalnego, Pol: gen odwrotnej transkryptazy.



Wzrost aktywności transpozonów w embrionach ludzkich w okresie 4-8 komórek.

Komórki totipotencjalne - różnicują się w dowolny typ komórek i łożysko, komórki pluripotencjalne - przekształcają się w dowolny typ komórek



## Zagadnienia do egzaminu: 1-3

1. Ewolucja wielokomórkowości, kolonie
  - Co oznacza pojęcie ekstremofile?
  - Jaki był pierwszy etap prowadzący do wielokomórkowości?
  - Jaka jest struktura kolonii myksobakterii i od czego ona zależy?
  - Jak mogą wyglądać poszczególne etapy dochodzenia do wielokomórkowości na przykładzie glonów?
2. Ewolucja wielokomórkowości, agregaty
  - Kiedy powstały Metazoa?
  - Jakie mechanizmy prowadzą do wielokomórkowości?
  - Czym różni się agregacja od rozwoju klonalnego?
  - Jaki typ tworzenia wielokomórkowości przyczynił się do powstania Metazoa?
  - Etapy tworzenia wielokomórkowości na przykładzie glonów?
3. Ewolucja wielokomórkowości, Metazoa
  - Która z obecnie występujących linii rozwojowych jest najbliższa Metazoa?
  - Czym charakteryzują się Choanoflagellata?
  - Co oznacza pojęcie linii/grupy siostrzanej?
  - Proszę przedstawić na schemacie jak wygląda proces przechodzenia od jedno- do wielokomórkowości na przykładzie Choanoflagellata.
  - Jakie dowody wskazują na wspólne pochodzenie Choanoflagellata i Metazoa?



## Zagadnienia do egzaminu: 4-5

4. Ewolucja wielokomórkowości, Hydra
  - Jak można zdefiniować *Hydra* sp.?
  - Jak zbudowany jest nabłonek u *Hydra*, na czym polega jego specjalizacja?
5. Ewolucja wielokomórkowości, specjalizacja komórek
  - Jakie możemy wyróżnić typy połączeń między komórkami?
  - U jakich organizmów występuje macierz pozakomórkowa?
  - Co pojawiło się przedziej: macierz pozakomórkowa czy komórki zwierzęce? Proszę uzasadnić odpowiedź.
  - Proszę zdefiniować macierz pozakomórkową.
  - Jaka struktura umożliwiła specjalizację komórek?
  - Na czym polega istotna rola nabłonka w ewolucji Metazoa?
  - Jakie typy nabłonka wyróżniamy?
  - Co dzieje się z nabłonkiem podczas różnicowania komórek?
  - Z jakim zjawiskiem związane są migracje komórek nabłonka?
  - Na czym polega mechanizm oscylacyjny?
  - Co to jest fala wapniowa?



## Zagadnienia do egzaminu: 6-7

6. Podstawy genetyczne, geny
  - Ile genów jest niezbędnych do funkcjonowania organizmu wielokomórkowego?
  - Co kodują geny niezbędne do wielokomórkowości?
  - Proszę wymienić geny warunkujące powstanie wielokomórkowości?
  - Jaką funkcję pełni gen *rosetteless*?
  - Jak zbudowane jest białko *rtIs*?
  - Jaki fenotyp ma mutant *rosetteless*?
  - Jak dziedziczy się mutacja *resetteless*?
7. Podstawy genetyczne, geny homeotyczne
  - Z jakim typem białek związana była ewolucja wielokomórkowości?
  - Jakie rodziny genów pojawiły się u zwierząt wielokomórkowych?
  - Jakie funkcje pełnią białka *Antp*?
  - Co oznacza HOM-C?
  - Na czym polega konserwatyzm kompleksu HOM-C?



## Zagadnienia do egzaminu: 8

8. Podstawy genetyczne, geny *Pax*
  - Jaką funkcję pełnią geny *Pax*?
  - Proszę omówić budowę białek PAX.
  - Proszę podać specyficzne cechy białek PAX u kręgowców.
  - Z czego wynika różnicowanie funkcjonalne białek PAX?
  - Jak wygląda wzór ekspresji genów *Pax2* i *Pax6* we wczesnych etapach rozwoju mózgu ssaków?
  - Jakie są efekty nadekspresji *Pax2* oraz nadekspresji *Pax6*?
  - Z czego wynika nadekspresja *Pax2* oraz nadekspresja *Pax6*?
  - Jakie zaburzenia rozwojowe związane są z mutacjami w genach *Pax*?
  - Jakie formy genów *Pax* są odpowiedzialne za rozwój mięśni szkieletowych ssaków?
  - Za co odpowiada gen *Pax7*?
  - Które geny *Pax* warunkują różnicowanie somitów w sklerotomy?



## Zagadnienia do egzaminu: 9-10

9. Różnicowanie komórek, proliferacja
- Jak regulowany jest cykl komórkowy?
  - Jaką funkcję pełnią geny *Myc*?
  - Proszę omówić strukturę ogólną rodziny białek MYC.
  - Proszę scharakteryzować białka MAX.
  - Kiedy białka MAX indukują transkrypcję, a kiedy są represorem transkrypcji?
  - Jak zbudowane są izoformy MAX?
  - W jaki sposób heterodimery, w skład których wchodzi białka MAX, działają na DNA?
10. Różnicowanie komórek, rozwój
- Z czego wynika różnicowanie komórek w trakcie rozwoju embrionalnego?
  - Proszę wymienić strategie wpływające na zróżnicowanie ekspresji genów w trakcie rozwoju embrionalnego?
  - Jaki mechanizm odpowiada za nierównomierne rozłożenie mRNA krótko po zapłodnieniu?
  - Od czego rozpoczyna się różnicowanie komórek po zapłodnieniu?
  - Na czym polega aktywacja genomu zygoty (ZGA)?
  - Jaką funkcję pełnią geny *Dux*?
  - Jaki element genetyczny reguluje totipotencję/pluripotencję komórek?
  - Jaką funkcję pełnią transpozony ERV w rozwoju embrionalnym?



Centre for Evolution, Genomics  
and Biomathematics, e-Gene



[prof.romanzielinski@gmail.com](mailto:prof.romanzielinski@gmail.com)

<https://www.matgen.pl>