

Εξέλιξη και Ποικιλομορφία των Κυττάρων - Πρότυποι Οργανισμοί Μελέτης Βιολογικών διεργασιών

Καλλιόπη Γκούσκου

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας-Γενετικής
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Επιστημονική υπεύθυνη Genosophy
(gkouskoukal@med.uoa.gr)



National and Kapodistrian
UNIVERSITY OF ATHENS

Η Εξέλιξη και Ποικιλομορφία των Κυττάρων



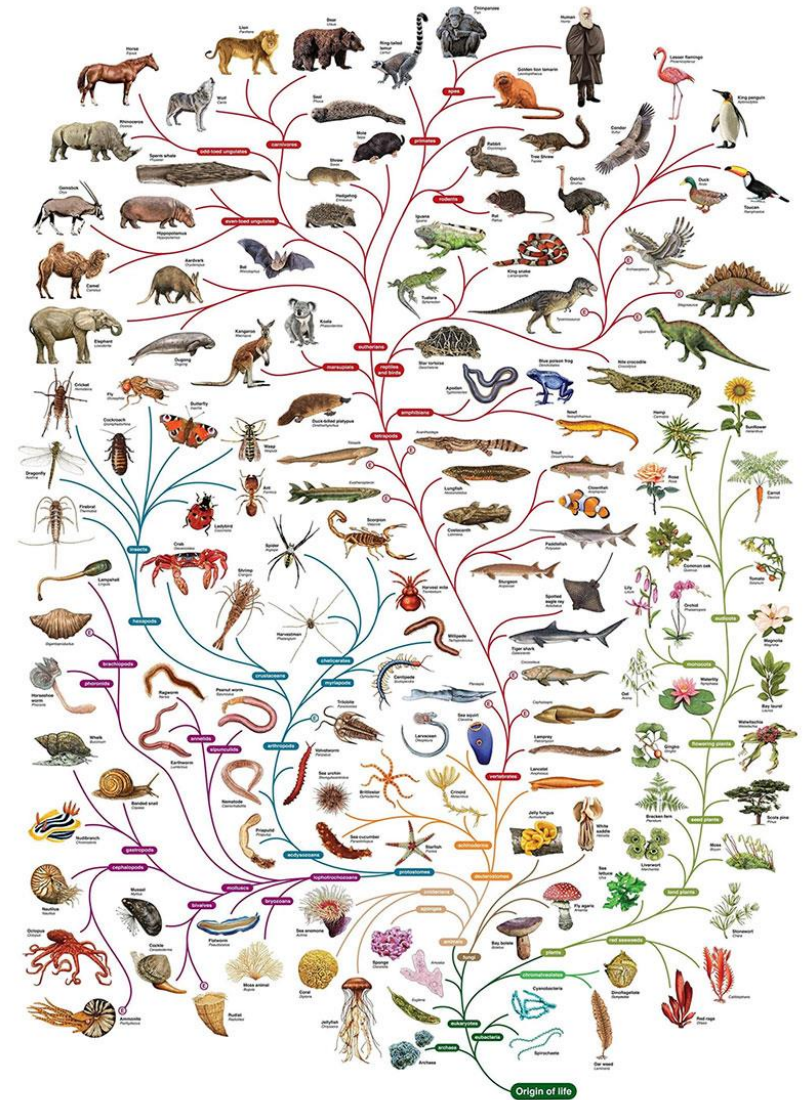
Στόχοι του μαθήματος

Να γνωρίσουμε:

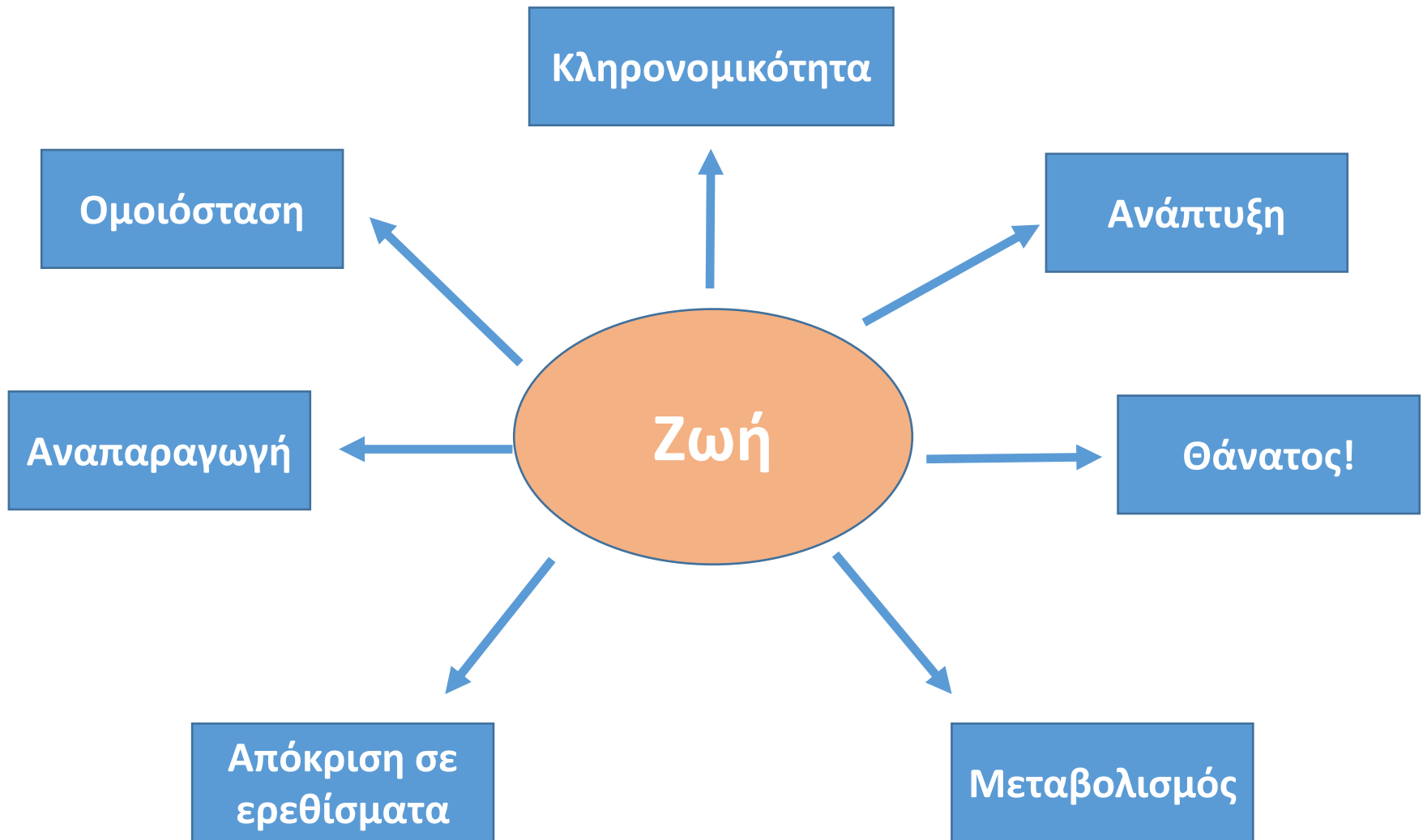
- τα χαρακτηριστικά της ζωής
- την τεράστια ποικιλότητα που παρουσιάζουν τα κύτταρα αλλά και τις ομοιότητες
- κοινούς εξελικτικούς μηχανισμούς
- τι είναι μετάλλαξη
- πως μπορεί ένα χαρακτηριστικό να εγκατασταθεί στον πληθυσμό
- ποιοί οργανισμοί χαρακτηρίζονται ως προτύποι

Τι σημαίνει να είσαι «ζωντανός»;

- Ποιά είναι τα χαρακτηριστικά που διακρίνουν τα έμβια όντα από την άβια ύλη;
- Ποιά είναι η θεμελιώδης αρχή που διέπει τη ζωή;



Χαρακτηριστικά της ζωής



Κυτταρική θεωρία

Κύτταρά: Η θεμελιώδης μονάδα της ζωής

Κυτταρική θεωρία

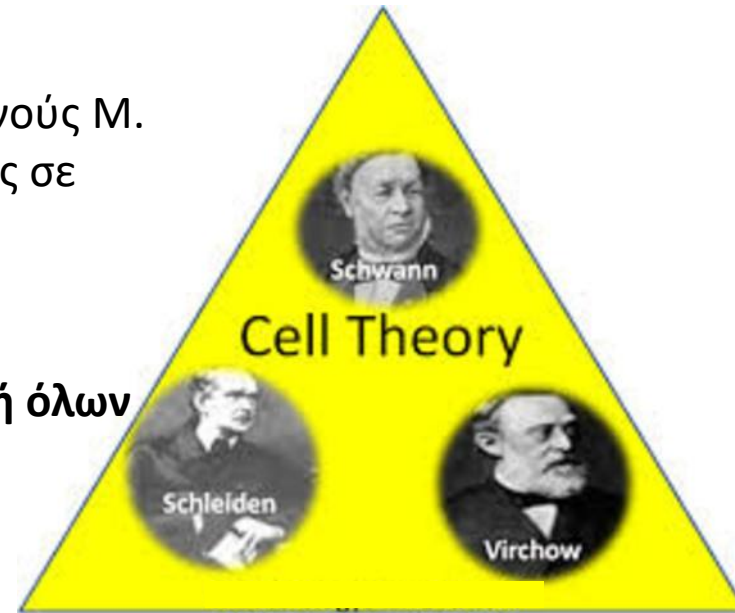
Διατυπώθηκε για πρώτη φορά το 1838 από τους Γερμανούς M. Schleiden και Th. Schwann μετά από σειρά μελετών τους σε φυτικούς και ζωικούς οργανισμούς αντίστοιχα.

Οι επιστήμονες αυτοί υποστήριξαν ότι:

«Θεμελιώδης μονάδα δομική και λειτουργική όλων των έμβιων οργανισμών είναι το κύτταρο».

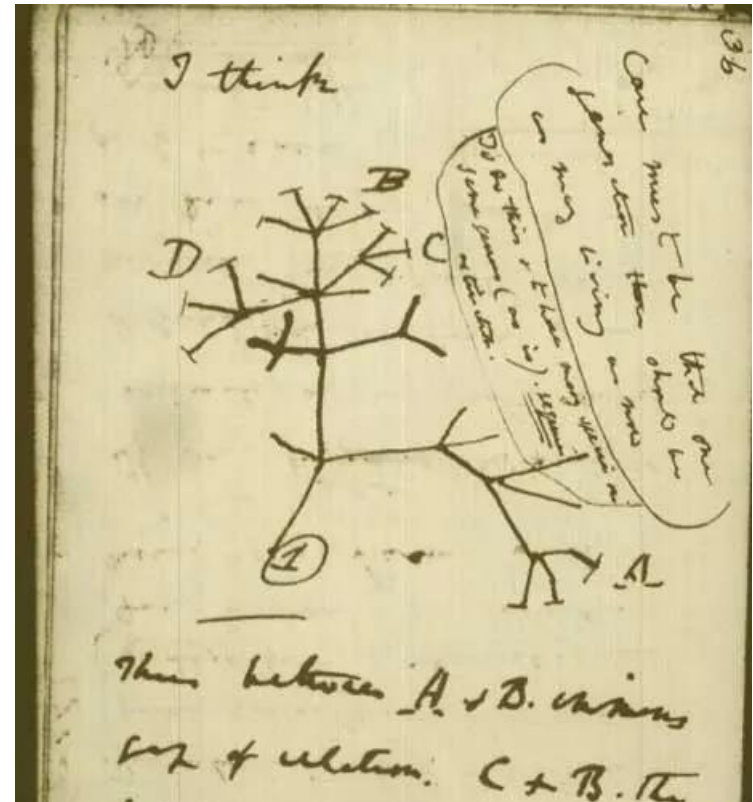
Μερικά χρόνια αργότερα, ένας άλλος επιστήμονας, επίσης Γερμανός R. Virchow συμπλήρωσε την κυτταρική θεωρία με το γνωστό αξίωμα:

«Omnis cellula e cellula»

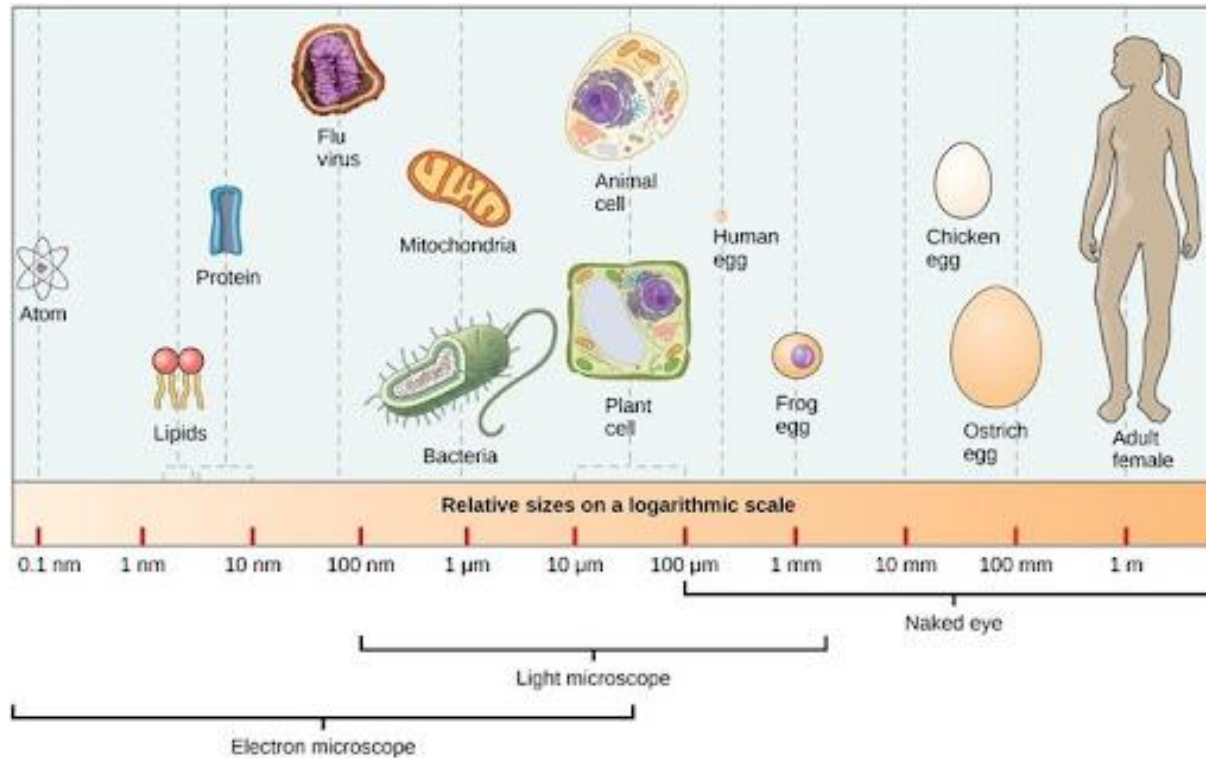


Βιολογία και ερωτήματα ύπαρξης

- Από πού προήλθαμε;
- Πως αναπτυσσόμαστε από ένα μεμονωμένο γονιμοποιημένο ωάριο;
- Τι μας κάνει να διαφέρουμε από τους υπόλοιπους ανθρώπους;
- Τι ομοιότητες έχουμε με τους υπόλοιπους ζωντανούς οργανισμούς;
- Γιατί πεθαίνουμε;

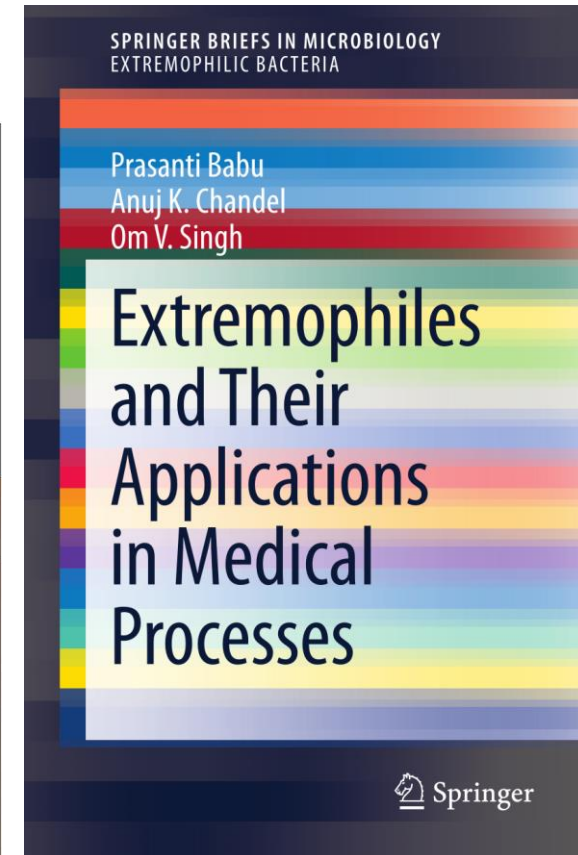
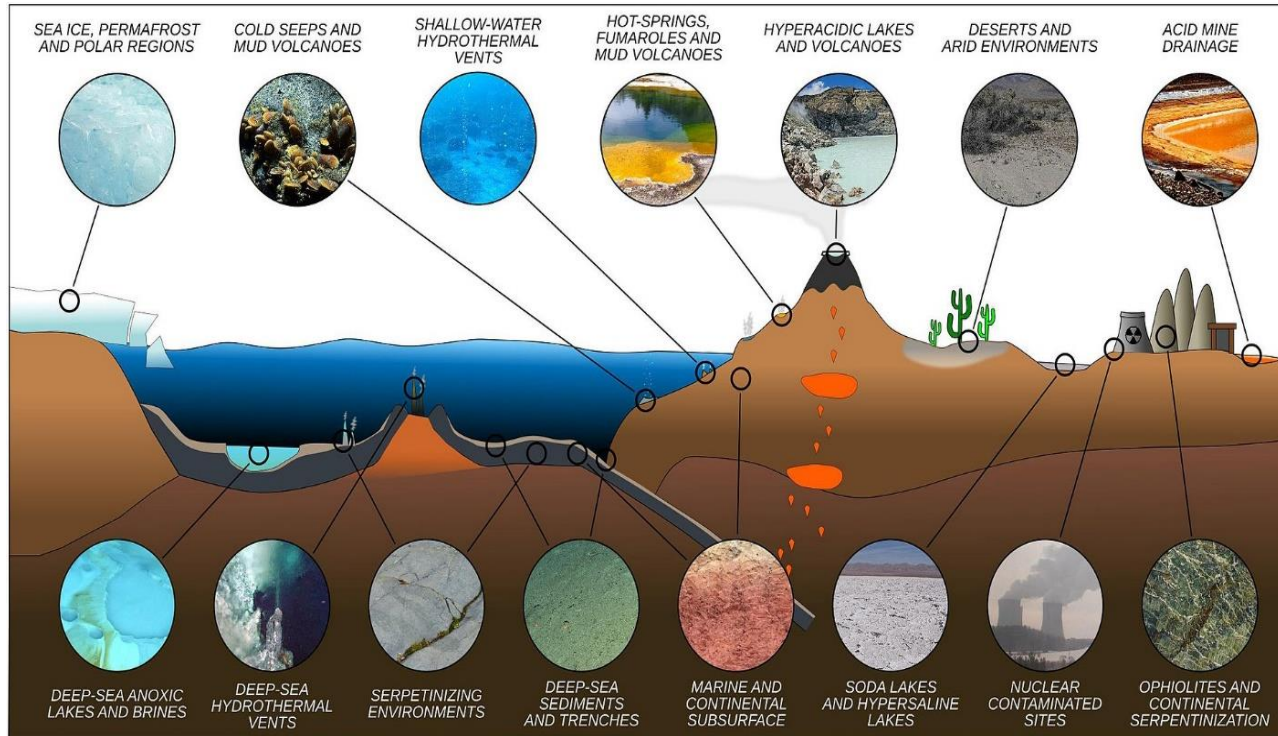


Ποικιλότητα μεγέθους



Ποικιλότητα κυττάρων

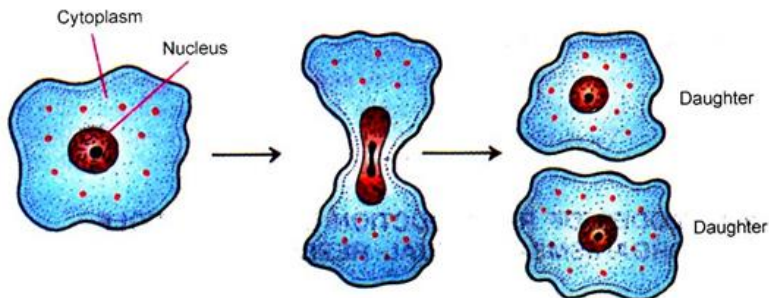
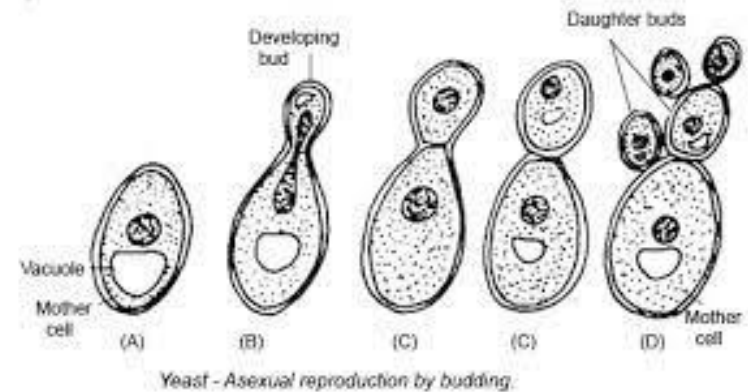
- Ποικιλότητα στις χημικές απαιτήσεις και στις μεταβολικές δραστηριότητες
- Επιβίωση σε ακραία περιβάλλοντα (Εξτρεμόφιλα)



Ποικιλότητα αναπαραγωγής κυττάρων

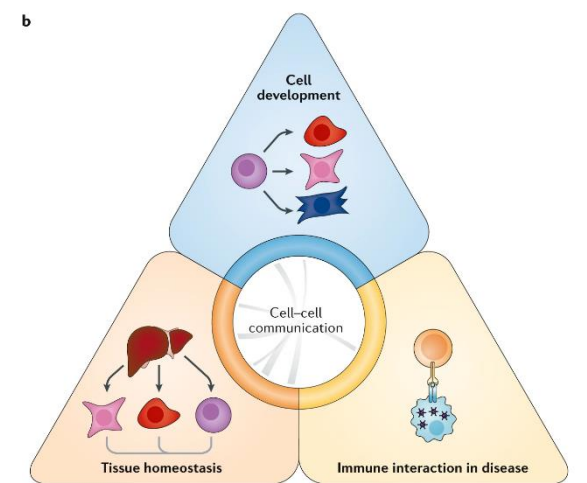
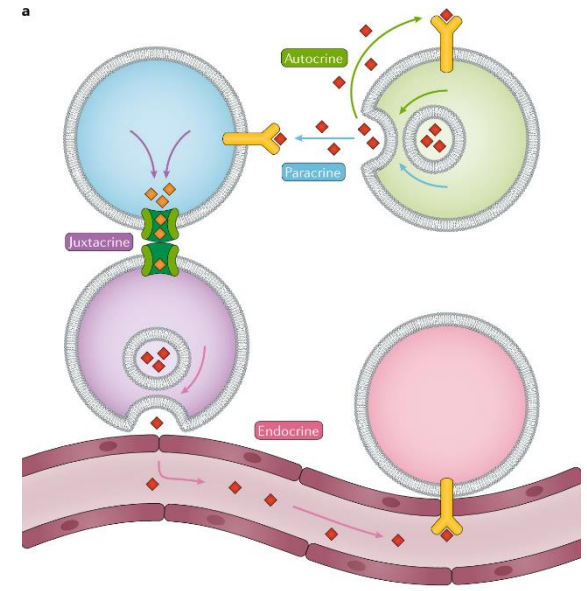
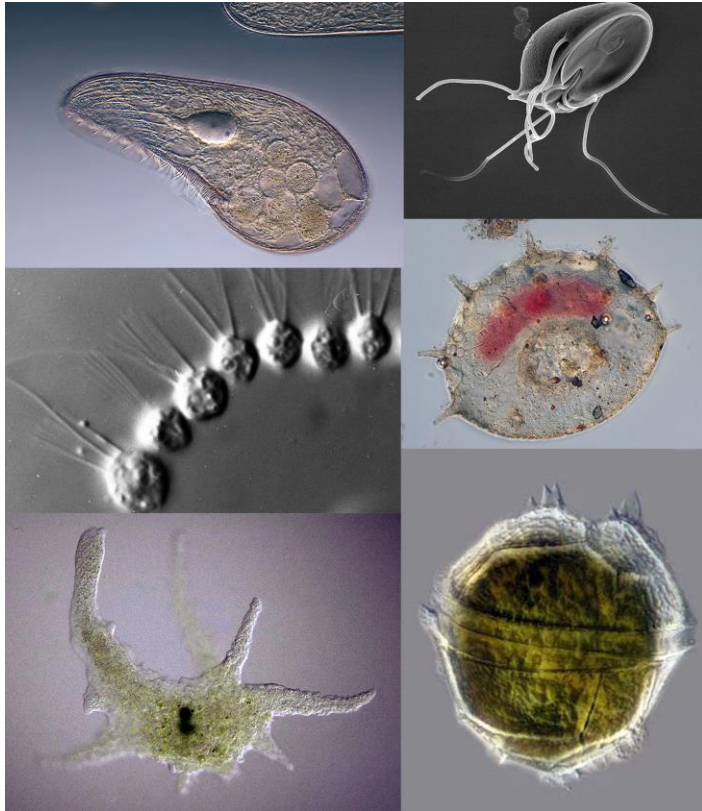
- Ποικιλότητα στη διαδικασία απόκτησης απογόνων

Η μεγάλη εξειδίκευση οδηγεί στην απώλεια αναπαραγωγής.
Μια τέτοια εξειδίκευση θα ήταν άσκοπη για ένα μοναχικό κύτταρο.



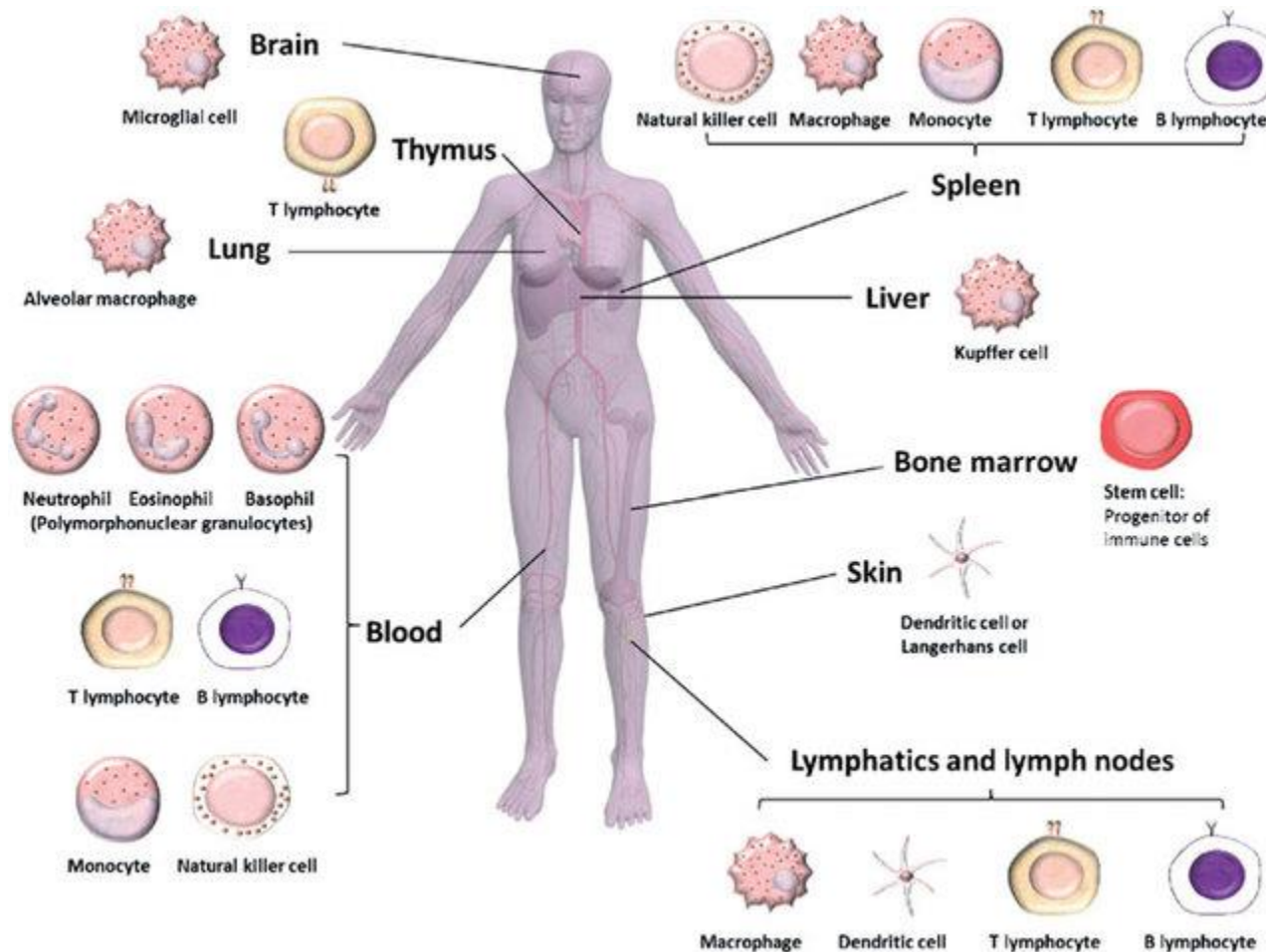
Binary fission in Amoeba

Ποικιλότητα στην ανεξαρτησία

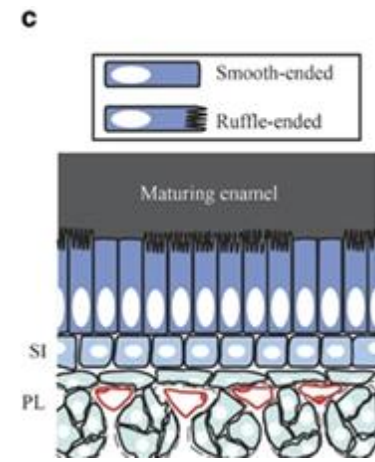
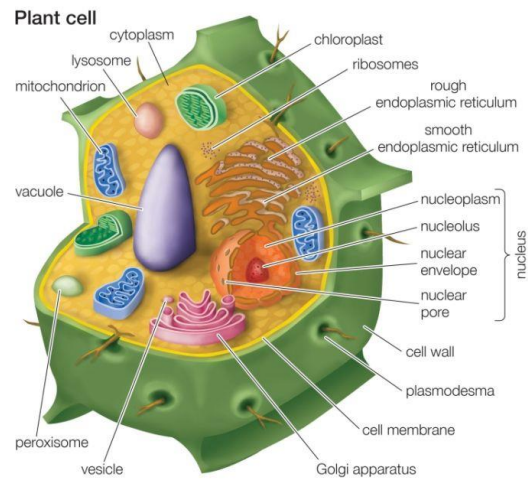
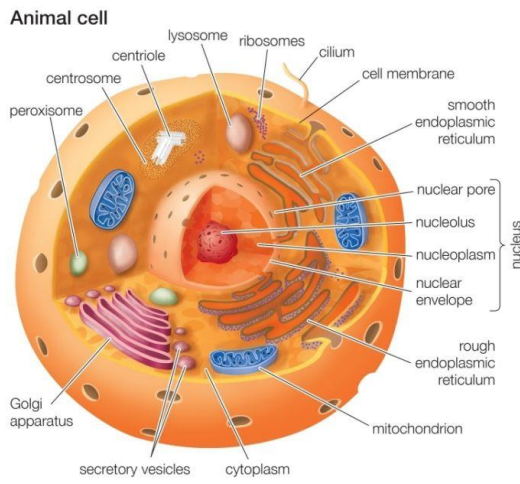


Ποικιλότητα κυττάρων

- Ποικιλότητα στην εξειδίκευση



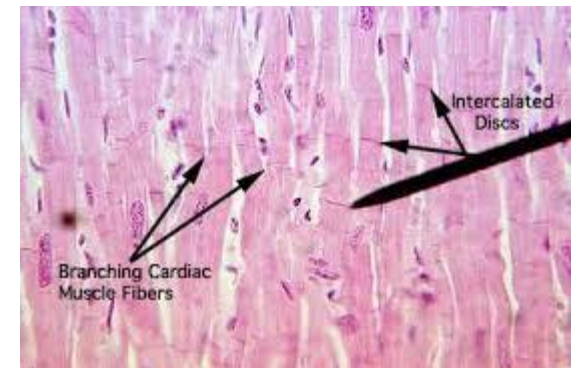
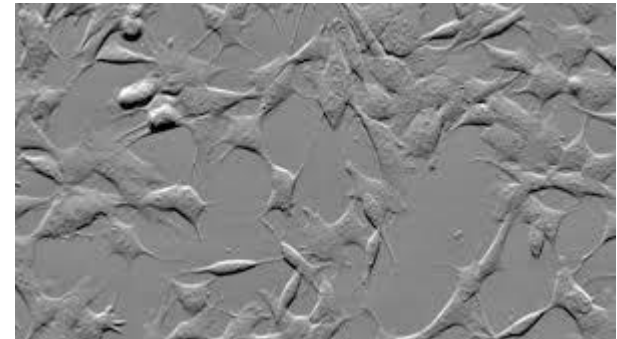
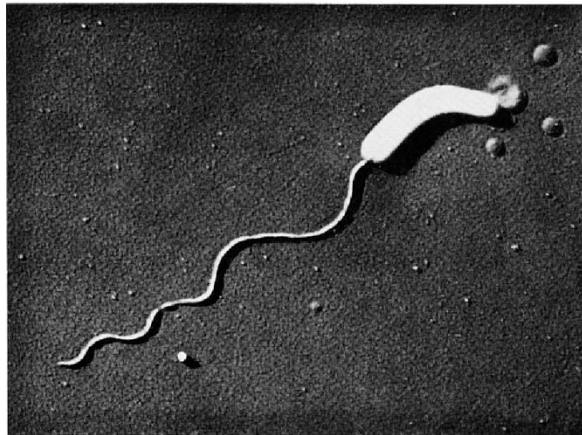
Ποικιλότητα περιβλήματος



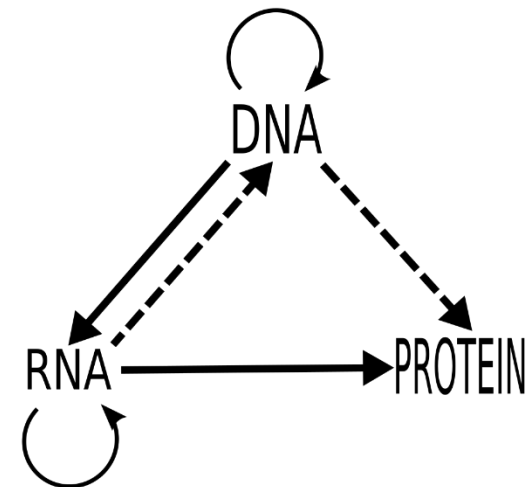
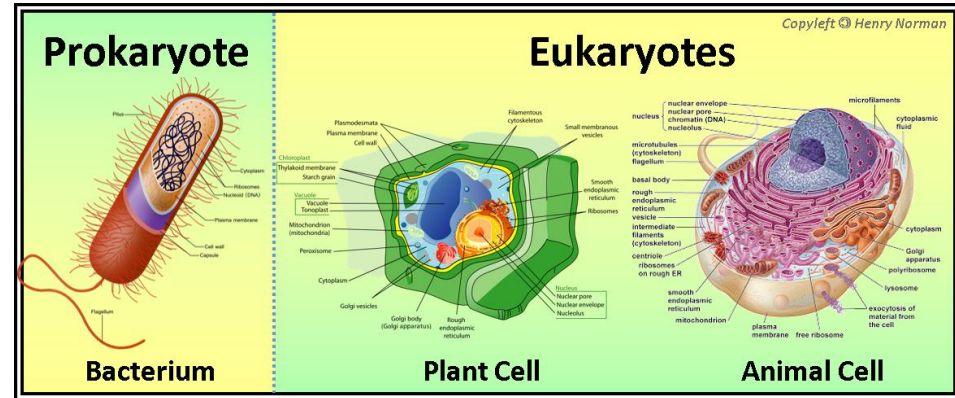
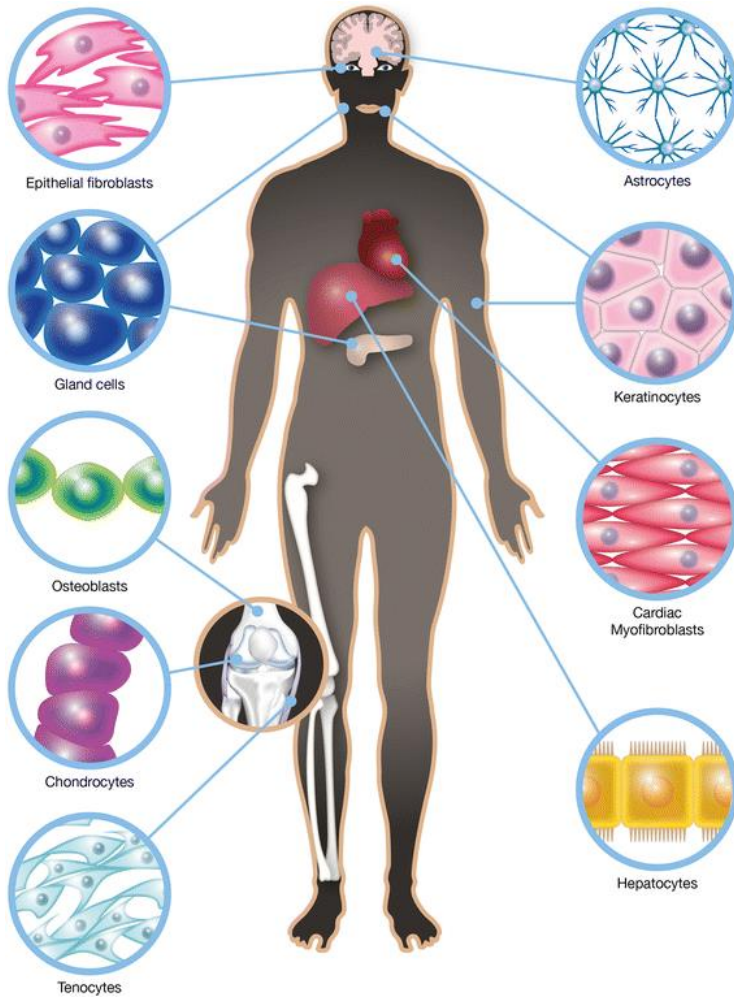
Ζωικό vs Φυτικό

Περιβλημα κυττάρων δοντιού

Ποικιλότητα σχήματος



Γονιδίωμα και Ποικιλότητα ΚΥΤΤΑΡΩΝ

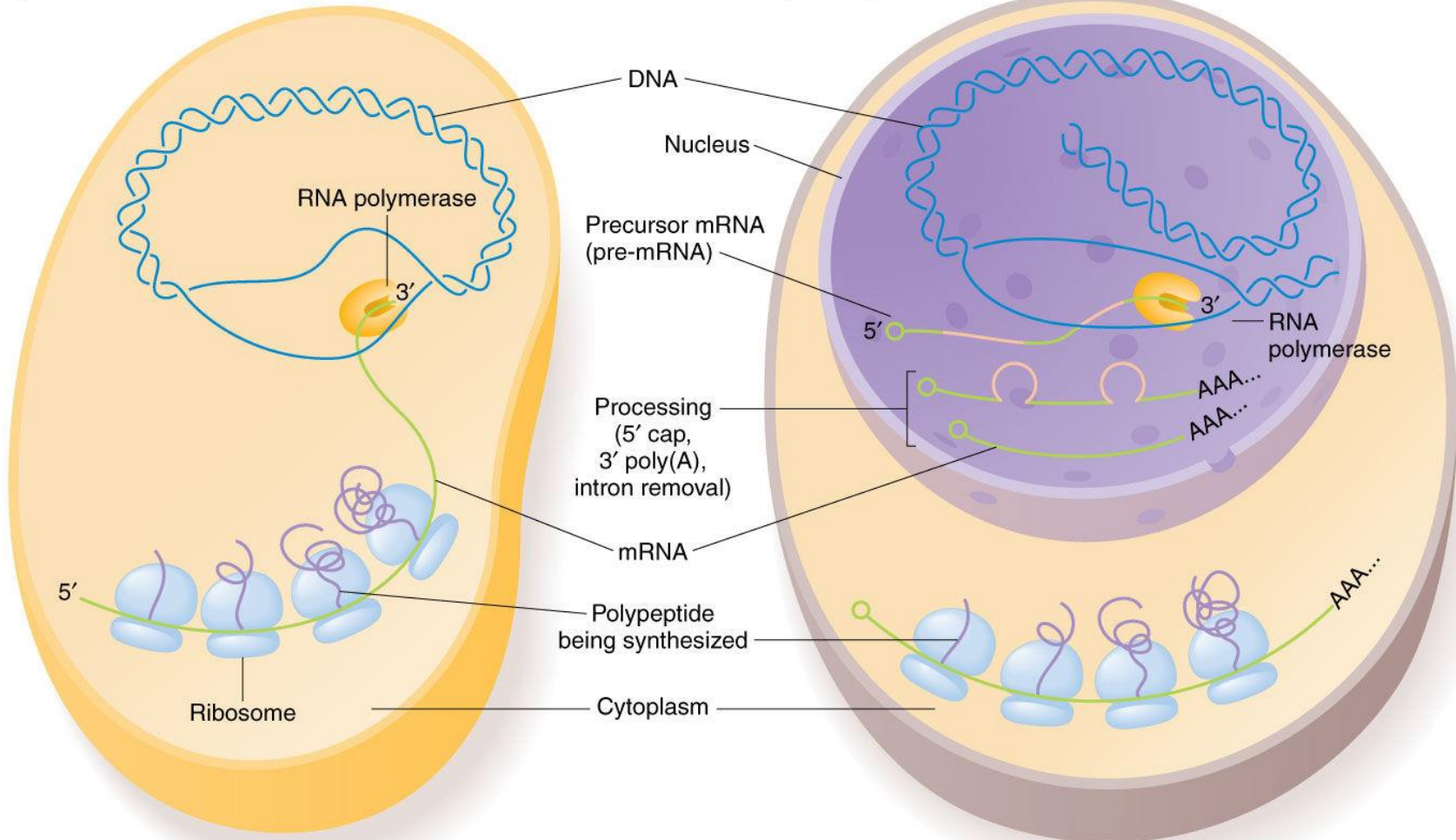


Ομοιότητες κυττάρων

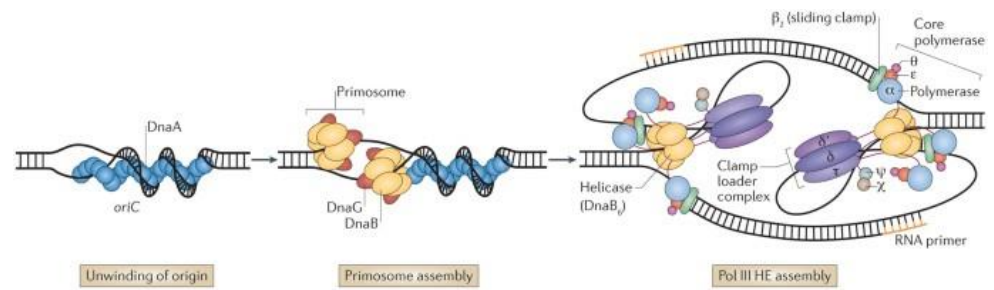
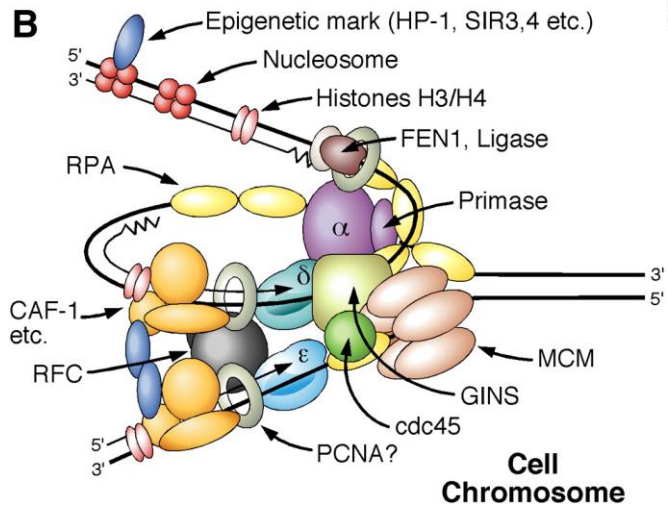
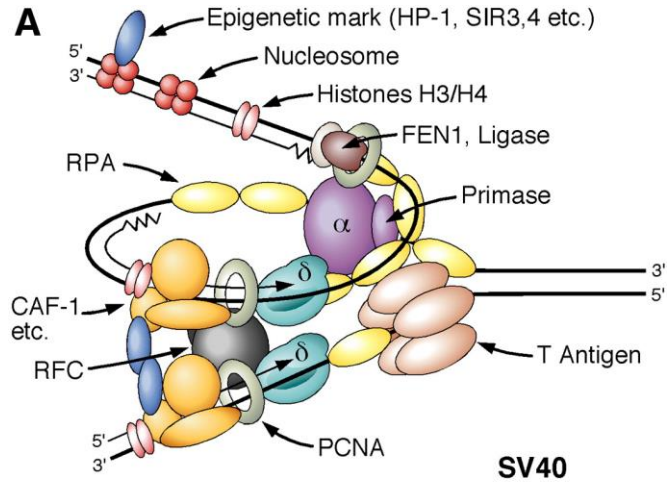
Ο ρόλος της Βιοχημείας και της Μοριακής Βιολογίας

a) Bacterium

b) Eukaryote



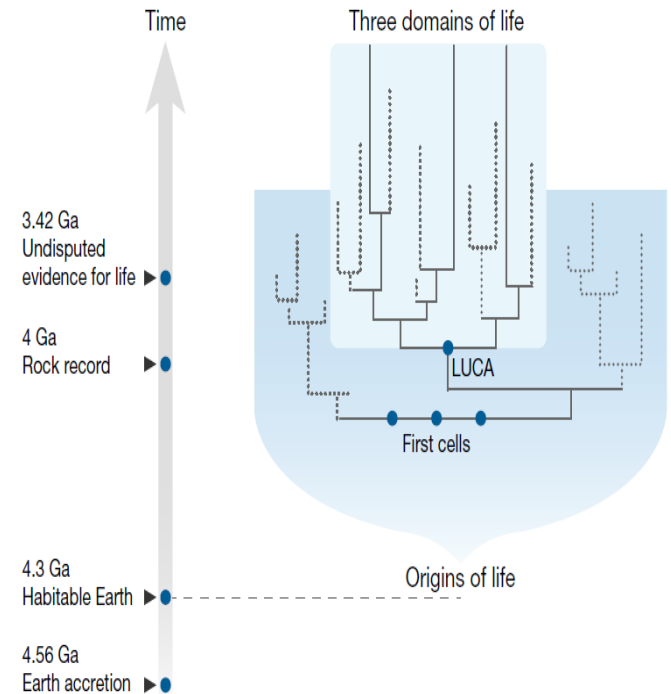
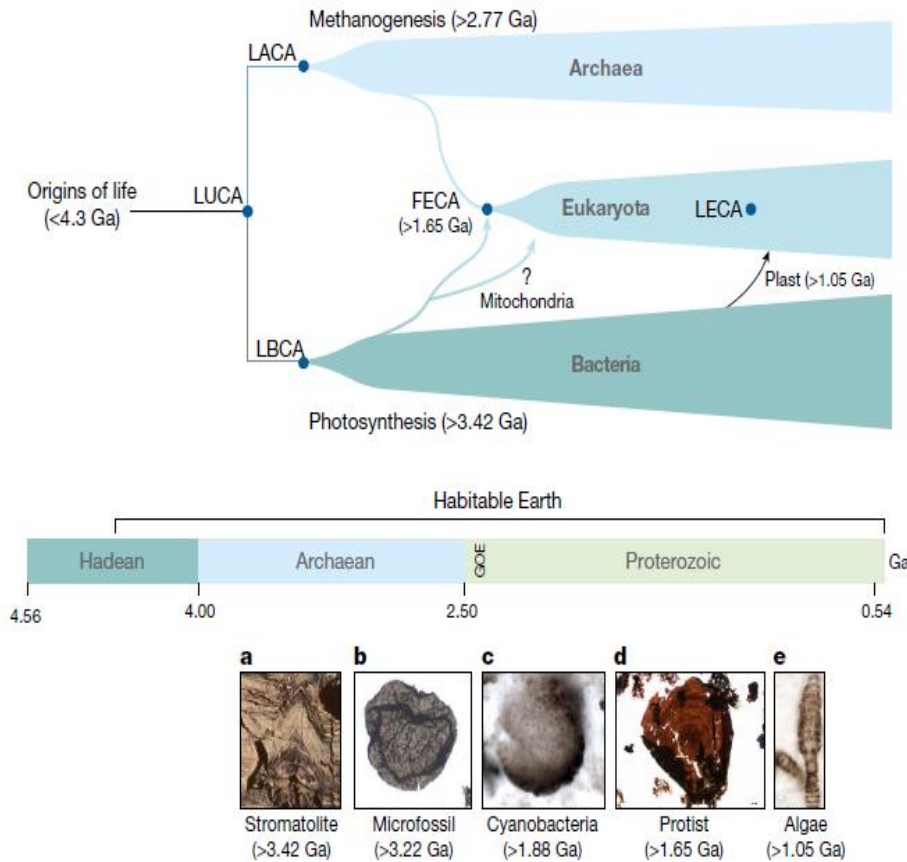
Το δόγμα της Βιολογίας, στην πραγματικότητα, είναι λίγο πιο πολύπλοκο!



Nature Reviews | Microbiology

Σε ποίο βαθμό μοιάζουν και σε ποίο βαθμό διαφέρουν οι οργανισμοί;

Κοινή καταγωγή



nature

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

nature > review articles > article

Review | Published: 21 August 2019

Challenges in evidencing the earliest traces of life

Emmanuelle J. Javaux

Nature 572, 451–460 (2019) | Cite this article

*Last Universal common ancestor (LUCA)

*Last Archaea common ancestor (LACA)

*Last Bacteria common ancestor (LBCA)

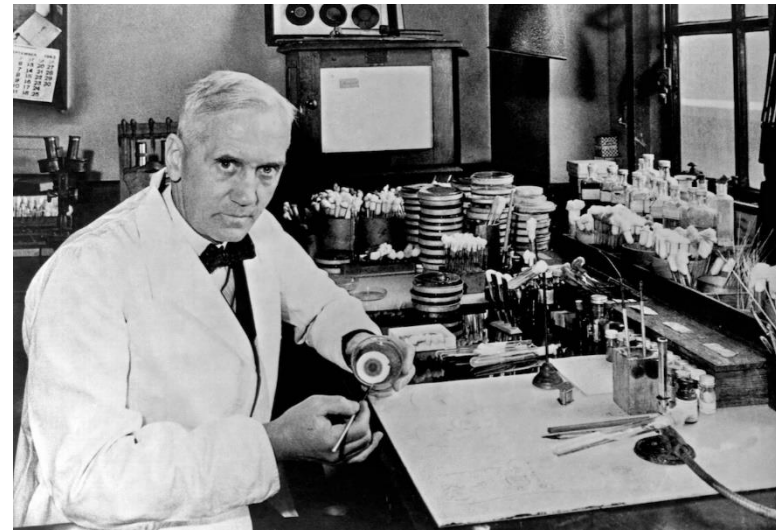
*First Eukaryote common ancestor (FECA)

Τι είναι οι μεταλλάξεις;

- Η αντιγραφή δεν είναι πάντοτε τέλεια και οι πληροφορίες κάποιες φορές αλλοιώνονται.

Μια μετάλλαξη μπορεί σε δεδομένες περιβαλλοντικές συνθήκες:

1. να κάνει ένα κύτταρο λιγότερο ικανό να επιβιώσει.
2. να κάνει ένα κύτταρο περισσότερο ικανό να επιβιώσει.
3. να είναι αδιάφορη για την επιβίωσή του.

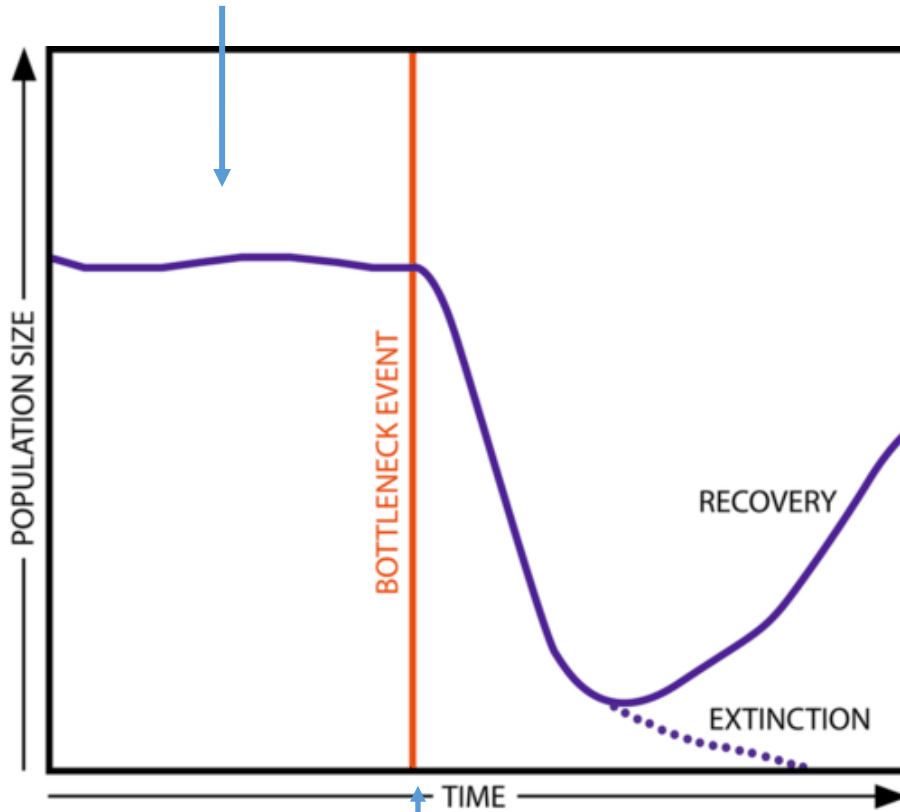


Φλέμινγκ 1928

Why wrong is not always bad?

Εξέλιξη και μεταλλάξεις

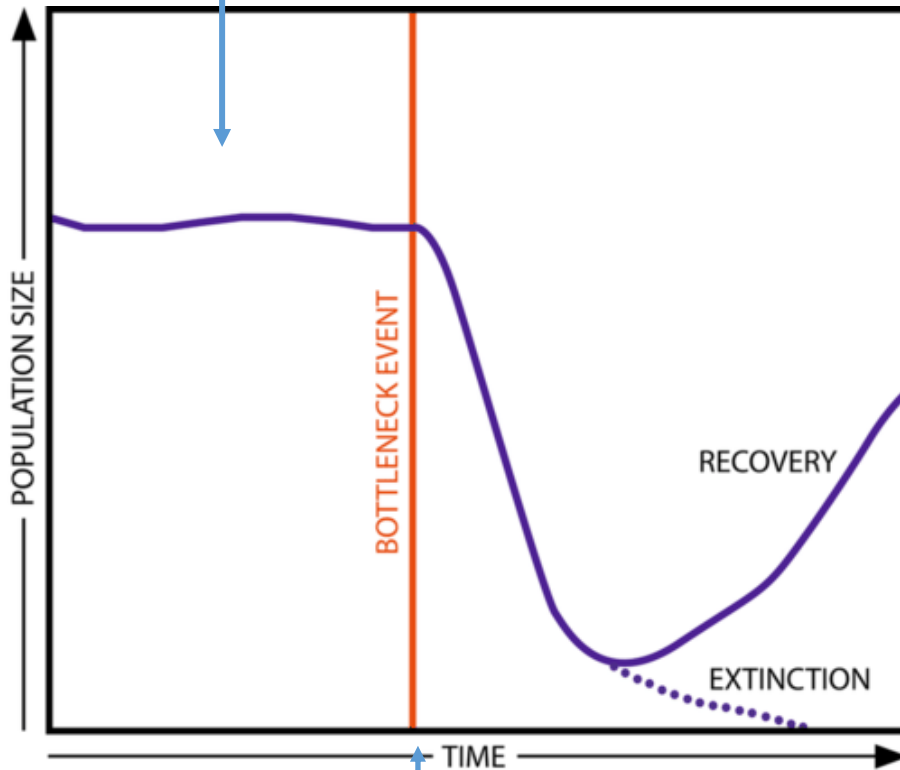
Εμφάνιση νέας μετάλλαξης σε
τυχαίο χρόνο



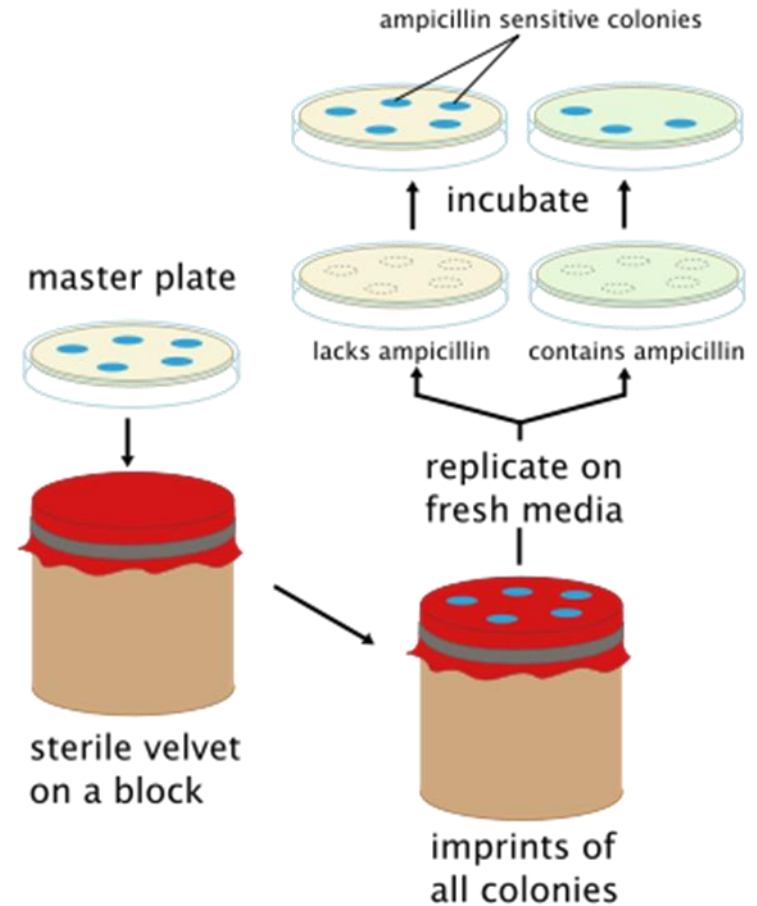
Αλλαγή περιβαλλοντικής
συνθήκης

Εξέλιξη και μεταλλάξεις

Εμφάνιση νέας μετάλλαξης σε τυχαίο χρόνο



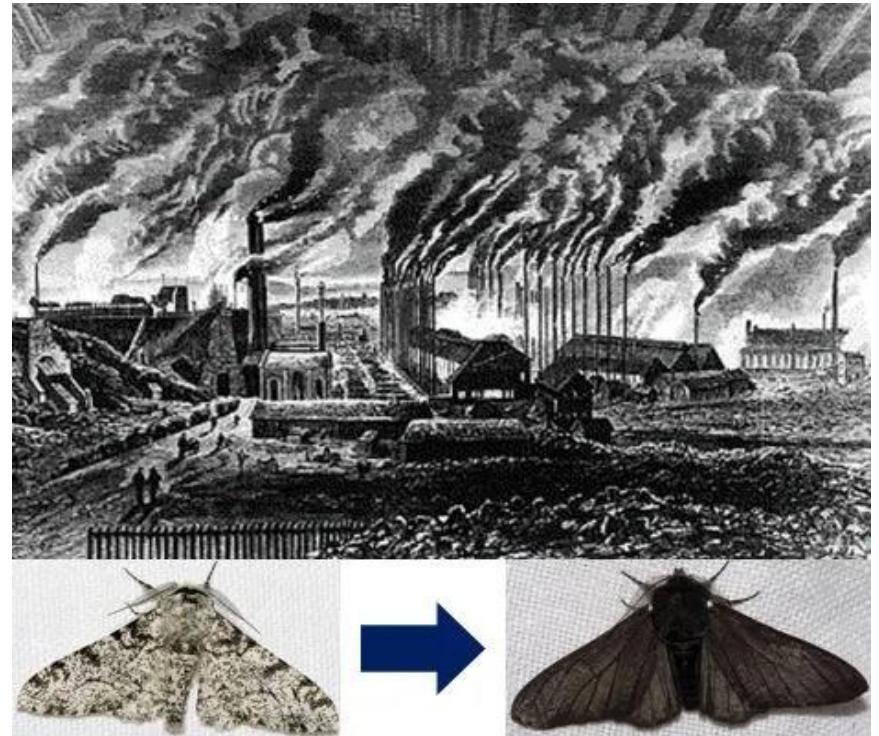
Αλλαγή περιβαλλοντικής συνθήκης



Εξέλιξη και μεταλλάξεις

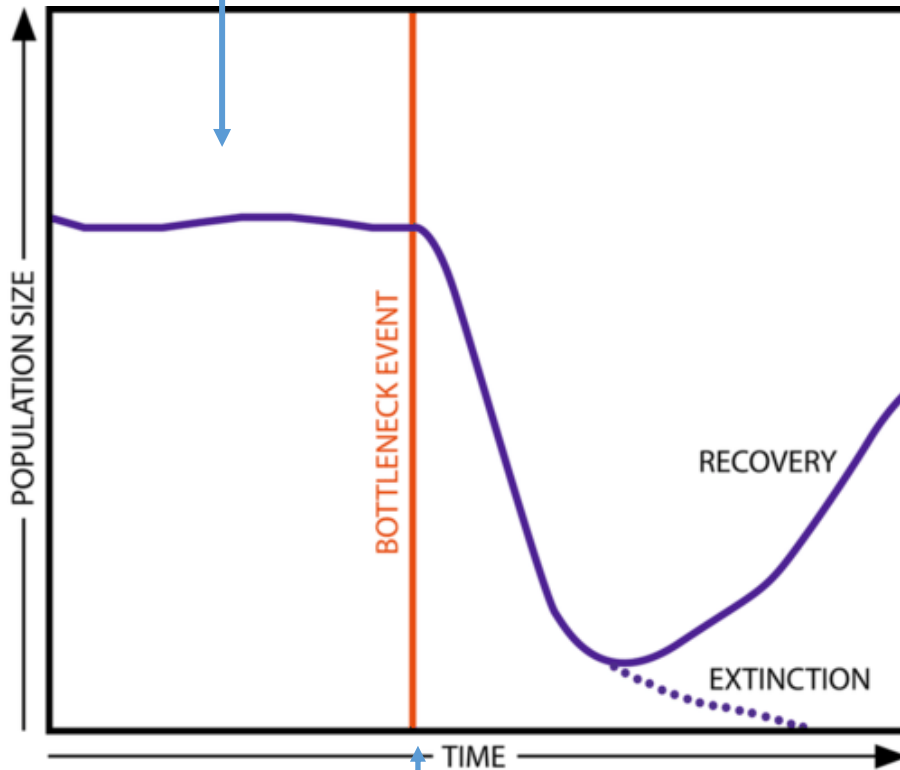
- Ποιά εξήγηση πιστεύετε ότι δόθηκε αρχικά για το **μαύρισμα των πεταλούδων** κατά τη βιομηχανική επανάσταση;

Τι συνέβη πραγματικά;

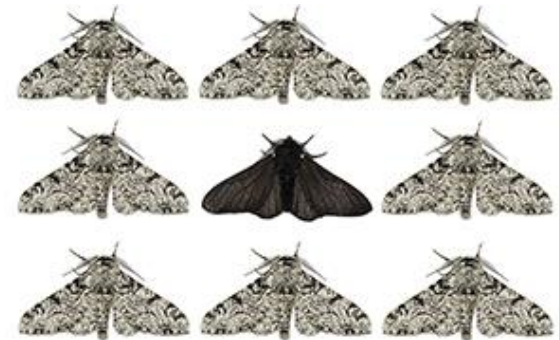


Εξέλιξη και μεταλλάξεις

Εμφάνιση νέας μετάλλαξης σε τυχαίο χρόνο



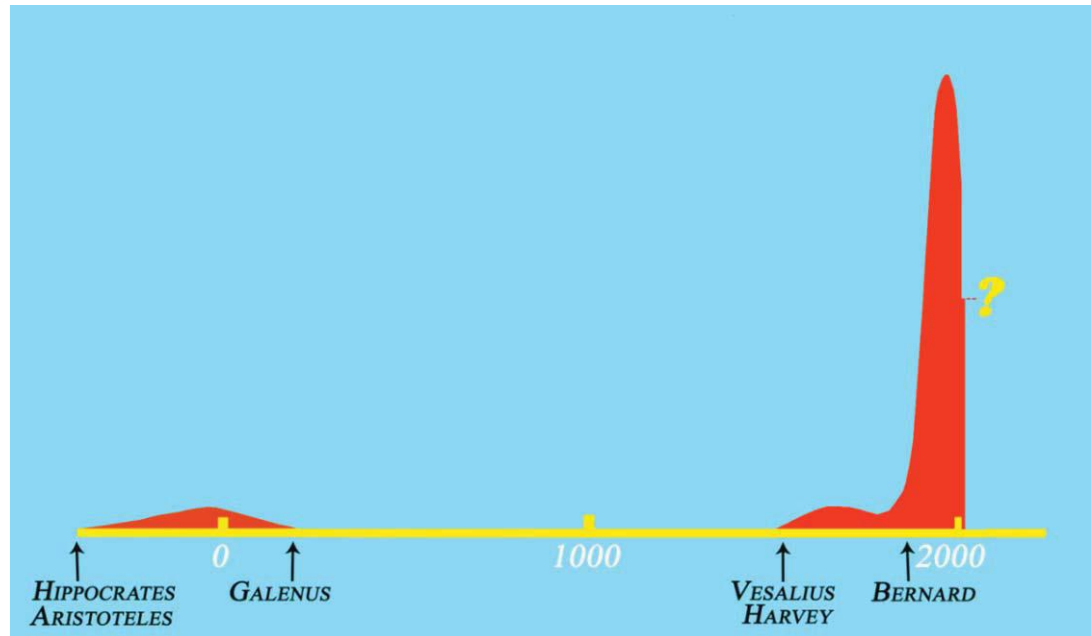
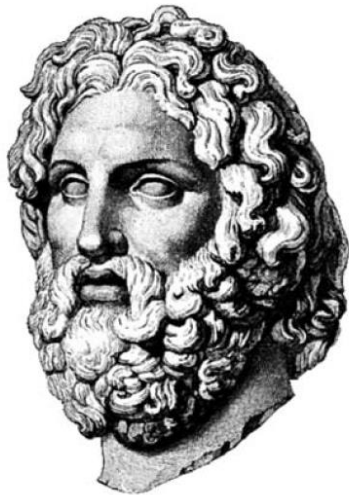
Αλλαγή περιβαλλοντικής συνθήκης



Πρότυποι Οργανισμοί Μελέτης Βιολογικών διεργασιών (Οργανισμοί Μοντέλα)

Χρήση πρότυπων οργανισμών ιστορικά

Herophilos, the great anatomist of antiquity



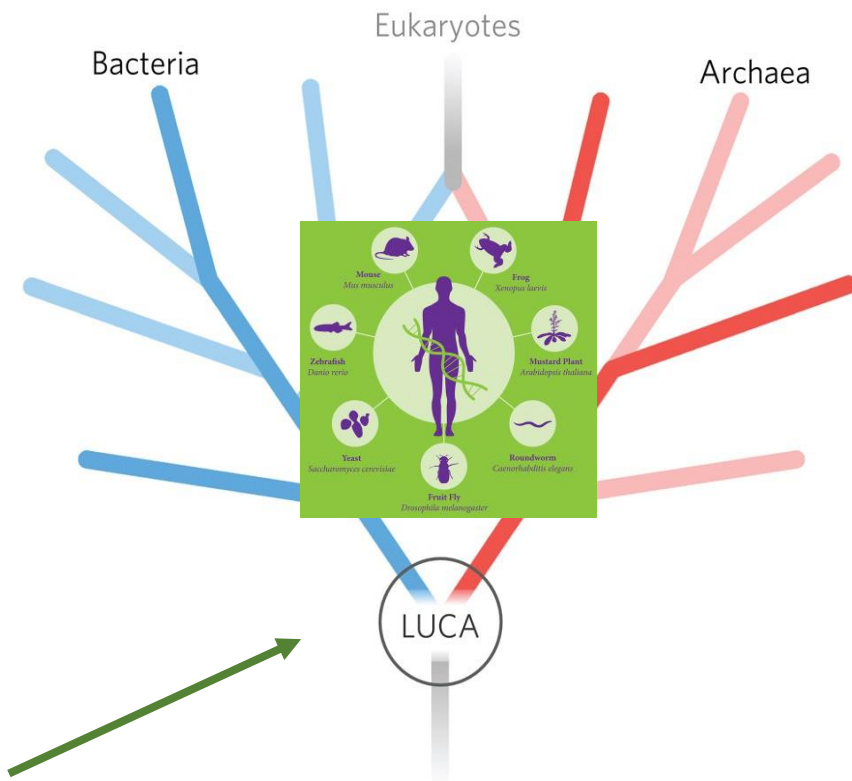
Πρότυποι οργανισμοί-Κριτήρια Επιλογής

Οι πρότυποι οργανισμοί συνήθως **δεν είναι ιδιαίτεροι** και δεν παρέχουν περισσότερη πληροφορία από άλλους, αλλά επιλέγονται διότι έχουν μια σειρά από πλεονεκτήματα που μπορεί να εξυπηρετούν το εκάστοτε πείραμα.

- ✓ Είναι ευκολότερο να μελετηθούν στο εργαστήριο.
- ✓ Μπορεί να αναπαράγονται γρήγορα και οικονομικά.

Κάποιοι για παράδειγμα είναι διαφανείς και να μας επιτρέπουν να δούμε άμεσα τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων μας στους ιστούς και στα όργανά τους.

Γιατί όμως τους μελετάμε; Τι μας νοιάζει;

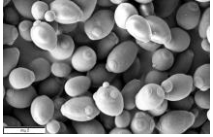


Ευκαρυωτικά


Θηλαστικά
Mammalian
Models


→ Mouse
Rat 


Μη Θηλαστικά
Non-Mammalian
Models

→ *S. cerevisiae* (budding yeast)
S. pombe (Fission Yeast)
Neurospora (filamentous fungus) 

→ *D. melanogaster*
(Fruit Fly) 

→ *C. elegans* (round worm) 


→ *D. discoideum* (social amoebae) 

→ *Xenopus* (frog) 

→ *Gallus* (chicken) 

→ *D. rerio* (zebrafish) 

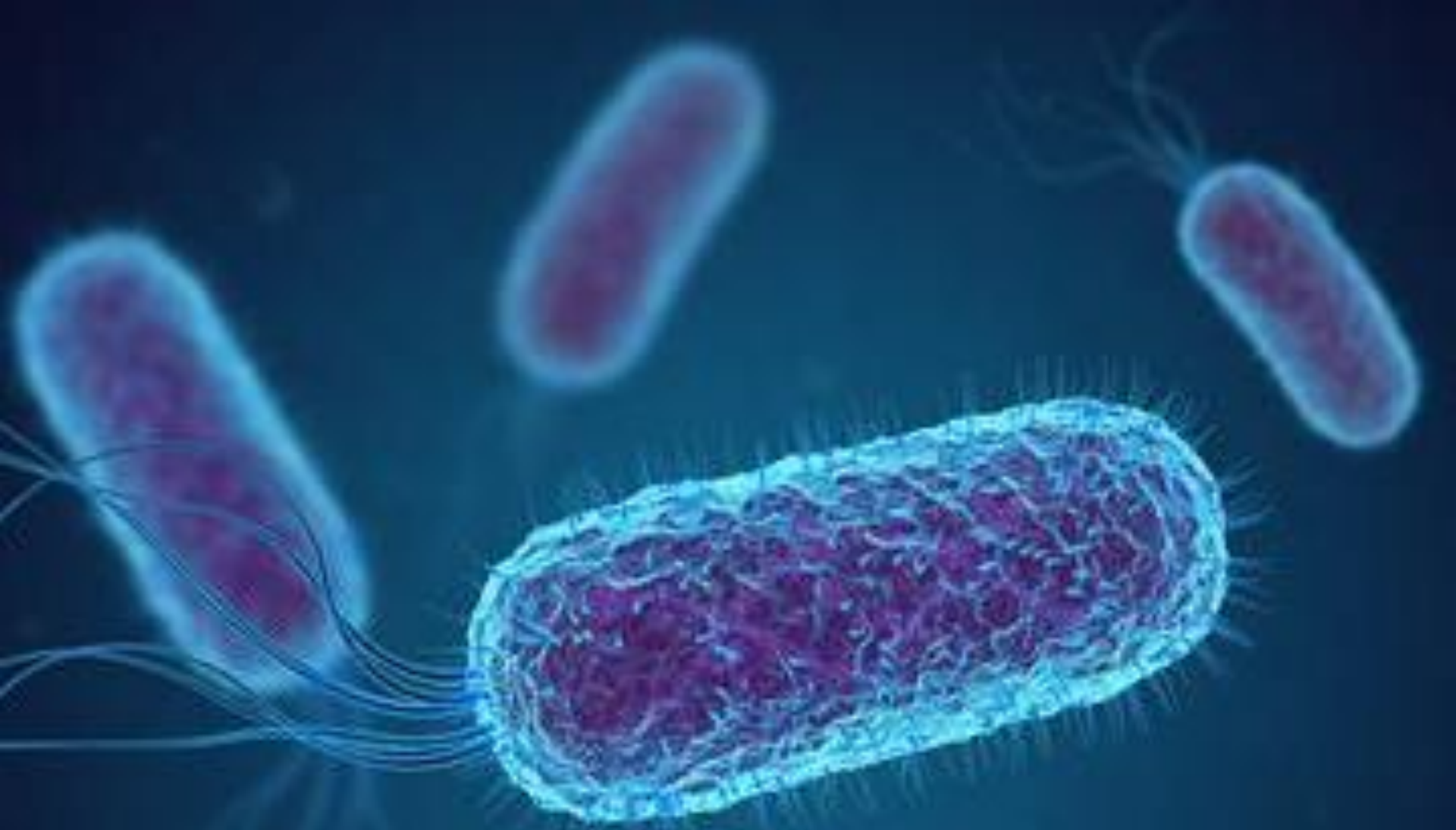
Φυτικά
Plant Models

→ *Arabidopsis* 

Προκαρυωτικά

→ Βακτήρια

→ *E.coli*



Escherichia coli

Προκαρυωτικό μοντέλο: Το βακτήριο *Escherichia coli*

Ιστορία

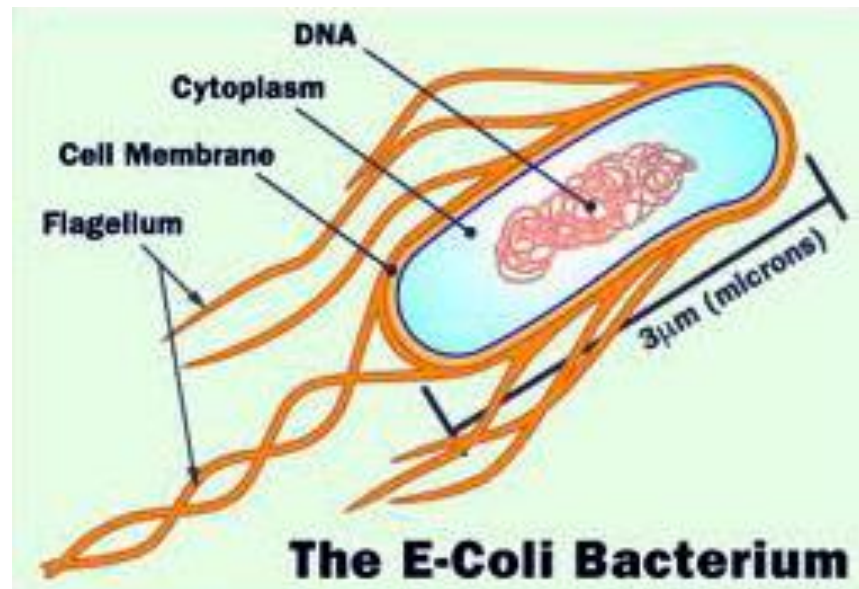


Theodor Escherich (1857–1911)
Prof. Paediatrics

Μορφολογία

Gram⁻, προαιρετικό αναερόβιο

σχήμα ράβδου με μήκος περίπου 2.0 μm και
διάμετρο 0.25-1.0 μm



Οικολογία-*E. coli*

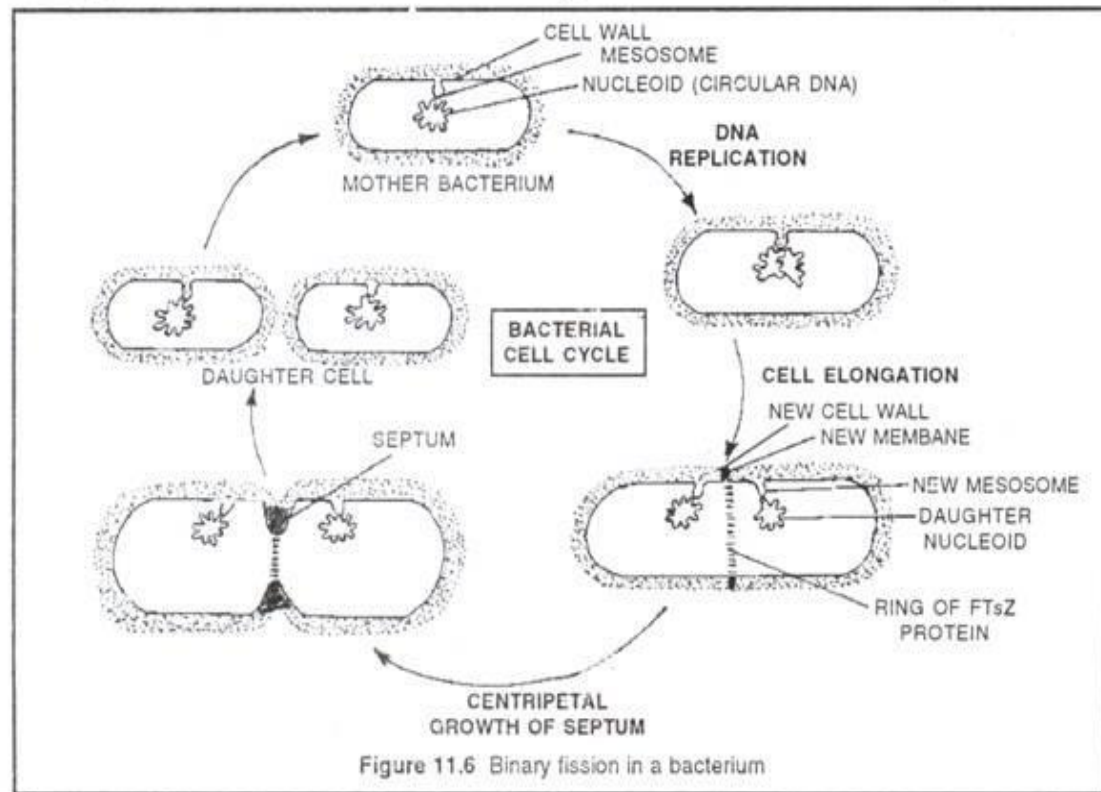
Φυσικό περιβάλλον

Το *E.coli* ζει στο έντερο του ανθρώπου και άλλων σπονδυλωτών ζώων

Πλεονέκτημα

Η ταχύτατη και οικονομική αναπαραγωγή σε ποικίλες χημικές συνθήκες.

Κύκλος ζωής



*E.coli*_Γενετική Πληροφορία

- Πλήρης αλληλούχιση DNA 1997
- Κυκλικό μόριο DNA μήκους 4.6 εκατομμυρίων ζευγών βάσεων
- 4288 γονίδια (που οργανώνονται σε 2584 οπερόνια) επτά ριβοσωμικά RNA (rRNA) οπερόνια και 86 γονίδια μεταφοράς RNA (tRNA)

Bacterial chromosomes have a single point of origin.

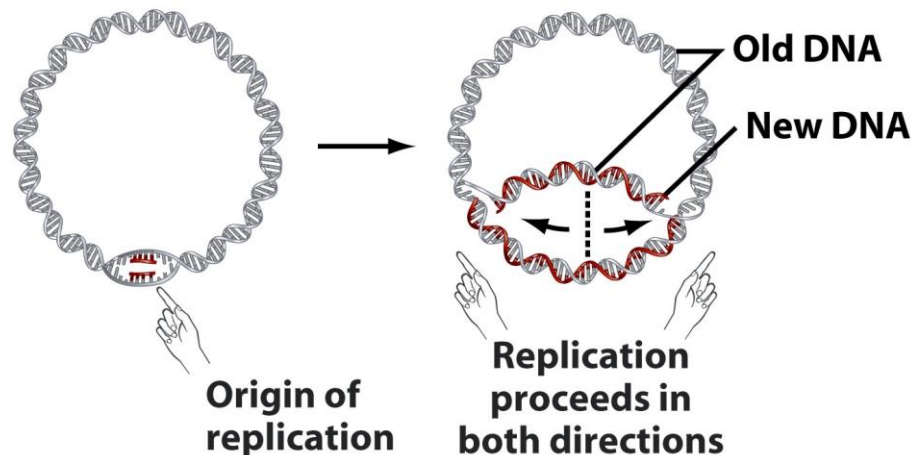


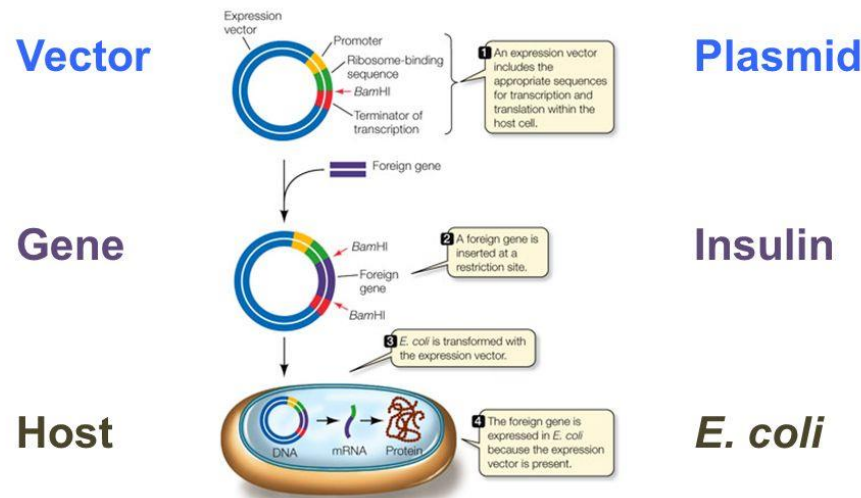
Figure 14-11b Biological Science, 2/e

© 2005 Pearson Prentice Hall, Inc.

Πεδία αξιοποίησης *E. coli*

- **Βιοτεχνολογία:** Το έργο των SN. Cohen και H. Boyer στο *E. coli*, χρησιμοποιώντας πλασμίδια* και ένζυμα περιορισμού για τη δημιουργία ανασυνδυασμένου DNA, έγινε το θεμέλιο της βιοτεχνολογίας.
- Παραγωγή ετερόλογων πρωτεϊνών (ινσουλίνη)

Requirements for recombinant protein production



*Το πιο σημαντικό ίσως εργαλείο τροποποίησης του DNA: Γενετικά στοιχεία που παραμένουν ανεξάρτητα από το χρωμόσωμα σε οποιοδήποτε στάδιο του κύκλου αντιγραφής του βακτηρίου

Θεμελιώδεις γνώσεις Μοριακής Βιολογίας που κατακτήθηκαν με τη χρήση του *E.coli*

Cracking του γενετικού κώδικά

Μηχανισμός αντιγραφής του DNA

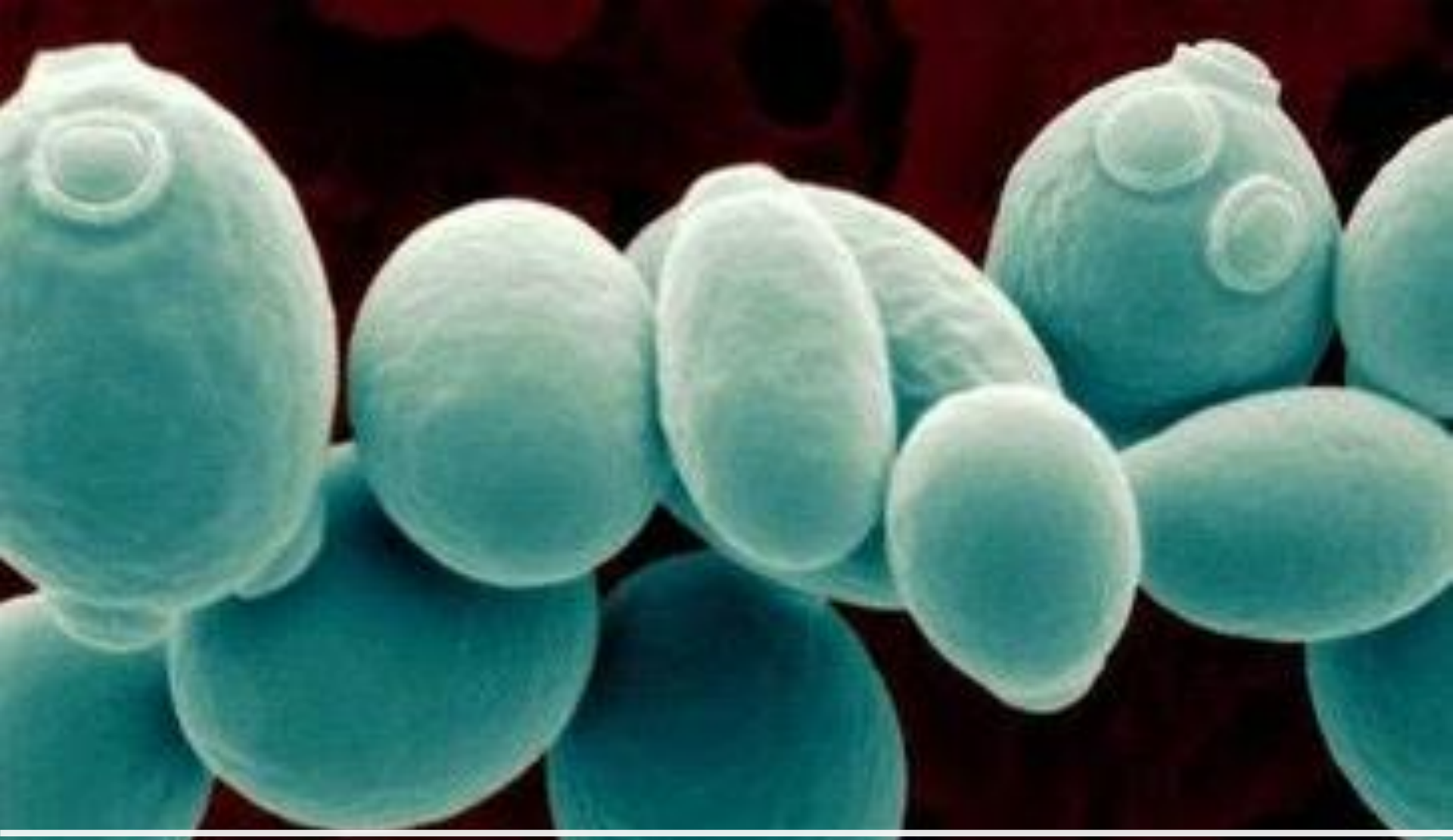
Οργανωση γονιδίων και γονιδιακή ρυθμιση ('the operon')

Βασικές πληροφορίες για την δημιουργία μεταλλαξεων και για την εξελιξη των ειδών

Δημιουργία γενετικά τροποποιημένων οργανισμών

Crick FH, Barnett L, Brenner S, Watts-Tobin RJ. General nature of the genetic code for proteins. Nature. 1961; 192:1227-32.

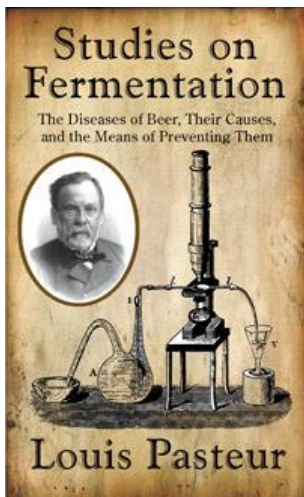
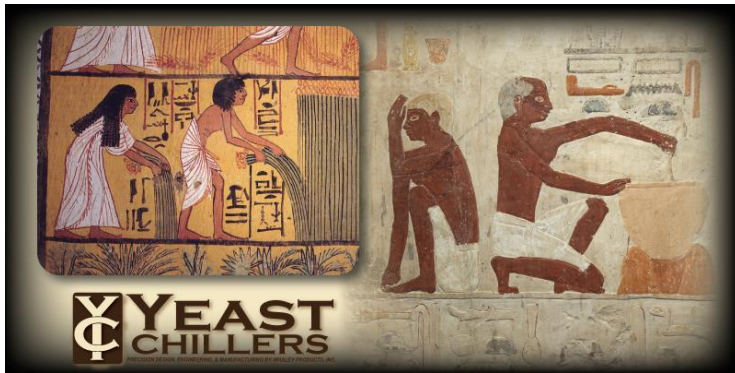
Lehman IR, Bessman MJ, Simms ES, Kornberg A. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. I. Preparation of substrates and partial purification of an enzyme from Escherichia coli. J Biol Chem. 1958; 233:163-70



Saccharomyces cerevisiae

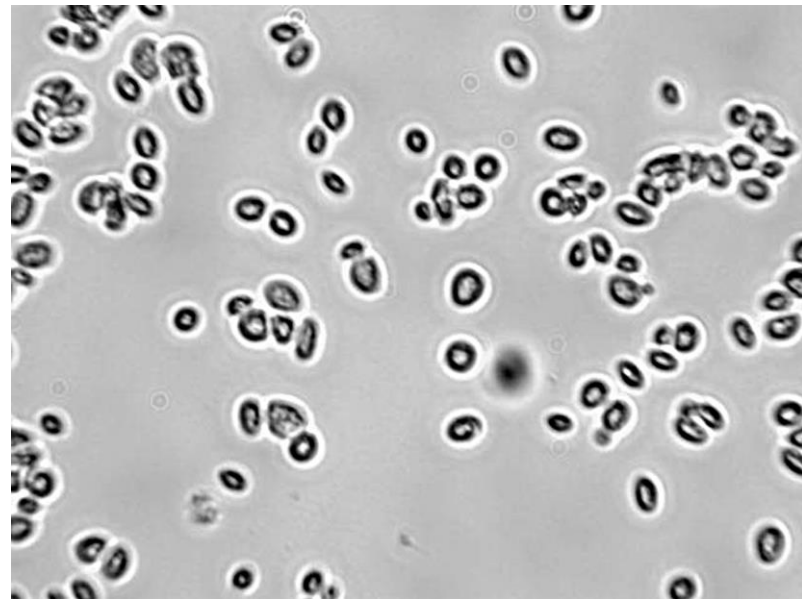
Ευκαρυωτικό μοντέλο: Ο ζυμομύκητας *Saccharomyces cerevisiae*

Ιστορία



Μορφολογία

Τα κύτταρα του *S. cerevisiae* είναι στρογγυλά έως ωοειδή, διαμέτρου 5-10 μm



Οικολογία-*S. cerevisiae*

Φυσικό περιβάλλον

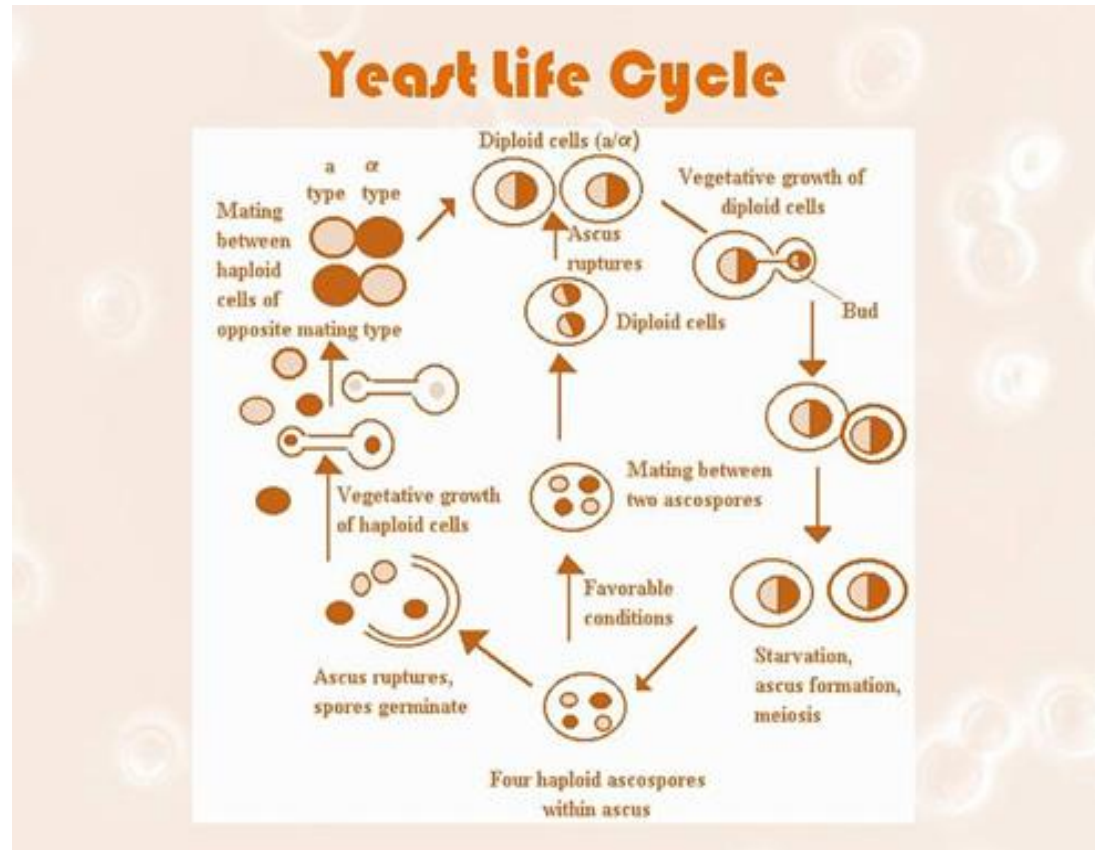
Ο ζυμομύκητας ζει στην επιφάνεια φρούτων και κυρίως σταφυλιών

Πλεονέκτημα

Η ταχύτατη και οικονομική αναπαραγωγή σε ποικίλες χημικές συνθήκες.

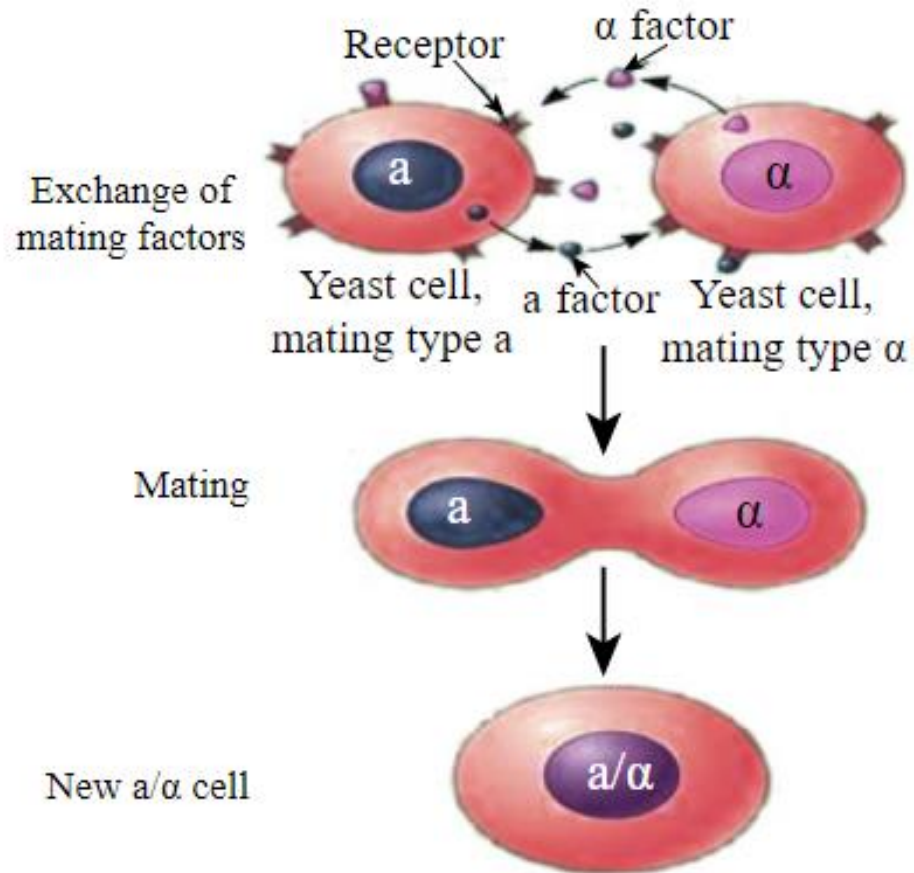
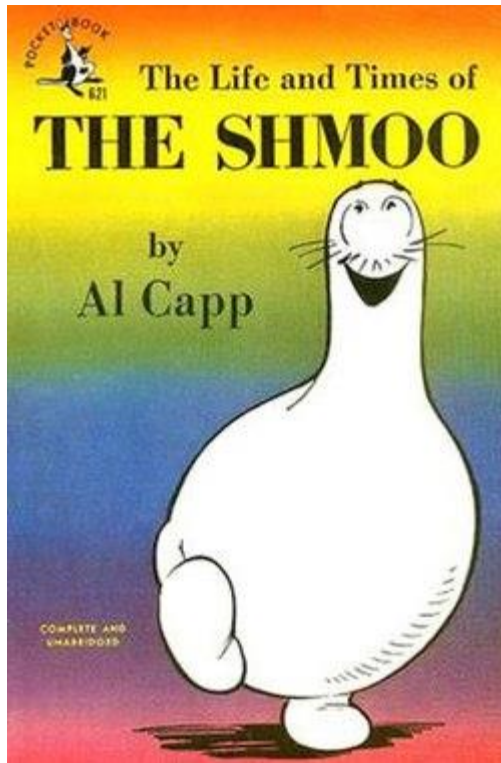


Κύκλος ζωής



Οικολογία-*S. cerevisiae*

Κύκλος ζωής



Πλεονεκτήματα χρήσης *S. cerevisiae*

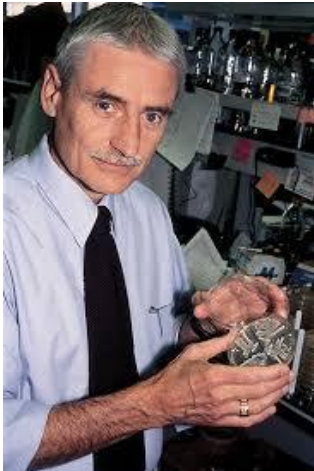
- Μικρός χρόνος αναπαραγωγής (ο χρόνος διπλασιασμού 15-2 ώρες στους 30° C)
- Εύκολη καλλιέργεια.
- Συντήρηση πολλαπλών στελεχών και δειγμάτων με χαμηλό κόστος.
- Εξαιτίας του διπλού τρόπου ζωής χρησιμοποιείται και για την αναπαραγωγική έρευνα.
- Μπορεί να μετασχηματιστεί επιτρέποντας είτε την προσθήκη νέων γονιδίων είτε τη διαγραφή μέσω ομόλογου αν συνδυασμού.
- Σύνθετη εσωτερική κυτταρική δομή χωρίς όμως το υψηλό ποσοστό μη κωδικοποιητικού DNA (απλότητα στη μελέτη)

*S. cerevisiae*_Γενετική Πληροφορία

- Το πρώτο ευκαρυωτικό γονιδίωμα που αναλύθηκε πλήρως (1996)
- *Saccharomyces* Genome Data Base
- <https://www.yeastgenome.org/>
- Περίπου 12.157.000 (2,5 φορές περισσότερο γενετικό υλικό από το *E. coli*) ζεύγη βάσεων και 6.275 γονίδια (5800 λειτουργικά), οργανωμένα συμπαγές σε 16 χρωμοσώματα
- Εκτιμάται ότι τουλάχιστον το 31% των γονιδίων ζύμης έχουν ομόλογα στο ανθρώπινο γονιδίωμα!!!

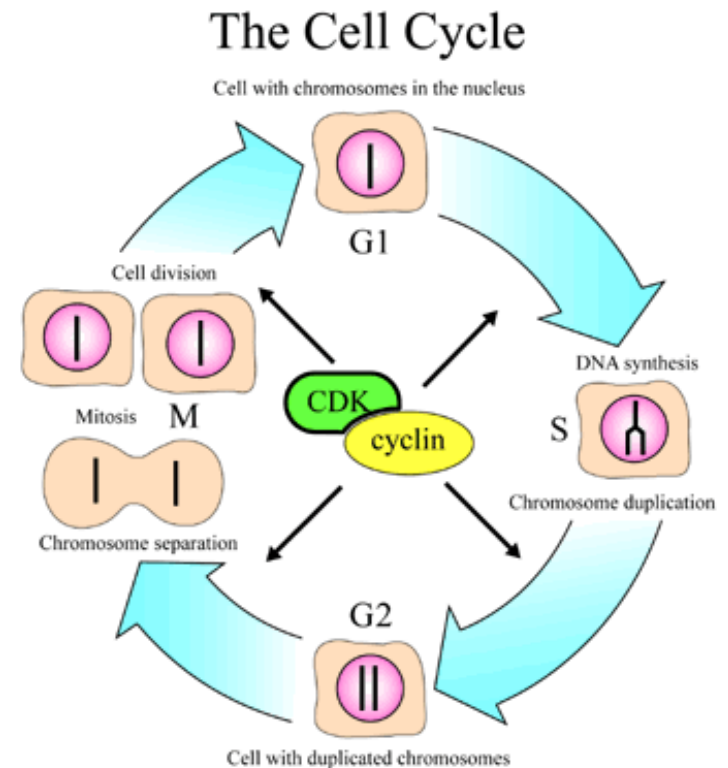
Πεδία αξιοποίησης του *S. cerevisiae*

Κατανόηση του κύκλου της κυτταρικής διαίρεσης και της κυτταρικής γήρανσης



Hartwell, L. H. "Yeast and Cancer," in : *The Nobel Prizes 2001*, ed. Tore Frängsmyr (Stockholm, Nobel Foundation, 2002)

Nurse, P. M. "Cyclin-Dependent Kinases and Cell Cycle Control," in : *The Nobel Prizes 2001*, ed. Tore Frängsmyr (Stockholm, Nobel Foundation, 2002)





Drosophila melanogaster

Πολυκύτταρο μοντέλο: *D. melanogaster* (Fruit Fly)

Ιστορία



Thomas Hunt Morgan (1866-1945)
Creator of Fly Room at Columbia University (1910)

Μορφολογία

Κίτρινο-καφέ, με κόκκινα μάτια και εγκάρσια μαύρα δαχτυλίδια στην κοιλιά.

Παρουσιάζουν σεξουαλικό διμορφισμό.

Θηλυκά: 2,5 mm ...παρθένες με τη βούλα!



Αρσενικά : ελαφρώς μικρότερα με πιο σκούρες πλάτες ,
μαύρη κηλίδα στη κοιλιά και αιχμηρές τρίχες (αγκάθια) που
περιβάλλουν τα αναπαραγωγικά μέρη

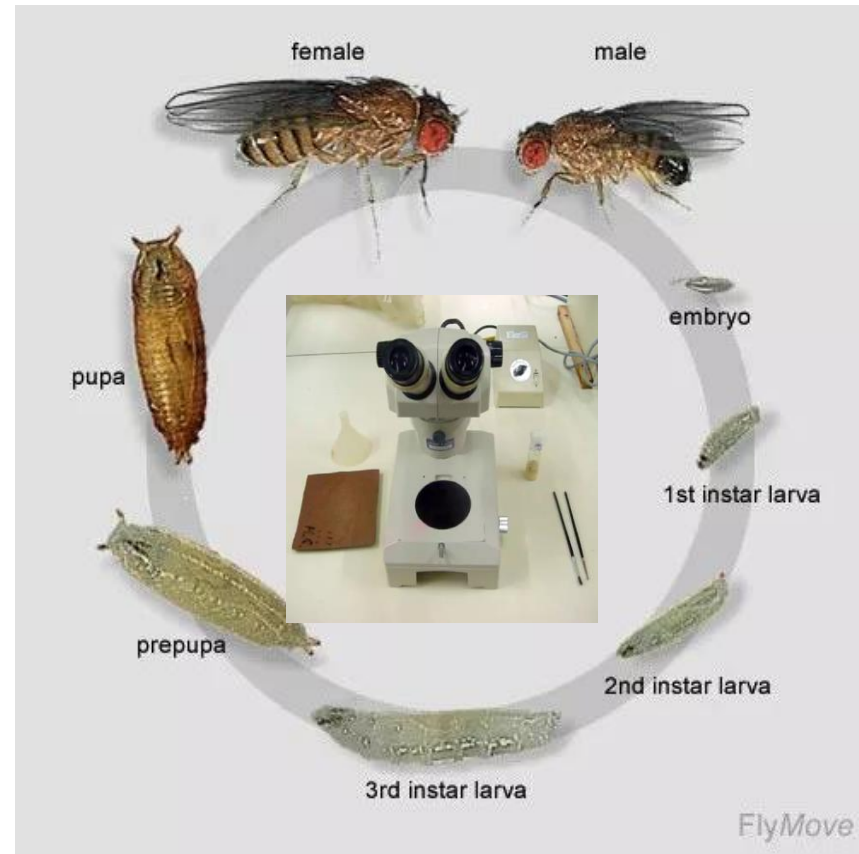


D. Melanogaster (Fruit Fly)-Οικολογία

Φυσικό περιβάλλον



Κύκλος ζωής



Πλεονεκτήματα

- Εντυπωσιακή ομοιότητα των γονιδίων του με τα ανθρώπινα
- Γρήγορη αναπαραγωγή

Όλα αυτά σε 12 ημέρες!!

*D. melanogaster*_Γενετική Πληροφορία

- Η αλληλούχηση του γονιδιώματος της ολοκληρώθηκε το 2000
- Έχει τέσσερα ζεύγη χρωμοσωμάτων - ένα ζεύγος X / Y και τρία αυτοσώματα
- Αποτελείται από 139,5 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων και περίπου 15,682 γονίδια
- Περισσότερο από το 60% του γονιδιώματος φαίνεται να είναι λειτουργικό DNA που
- Ο προσδιορισμός του φύλου στη *Drosophila* συμβαίνει με την αναλογία X:A των χρωμοσωμάτων X προς τα αυτοσωμικά, όχι λόγω της παρουσίας χρωμοσώματος Y (XO φύλο;;)
- Ομοιότητα με τον άνθρωπο
- Εκτιμάται ότι περίπου το 60% των γονιδίων διατηρούνται μεταξύ των δύο ειδών



Πλεονεκτήματα χρήσης *D. melanogaster*

- Είναι μικρά και εύκολα χειρισμένα.
- Μπορούν να αναισθητοποιούνται εύκολα.
- Είναι σεξουαλικά διμορφικά.
- Οι παρθένες μύγες φρούτων είναι φυσικά διακριτές από τους ώριμους ενήλικες, καθιστώντας εύκολη την απόκτηση παρθένων αρσενικών και θηλυκών για γενετική. Γεννάνε μέχρι και 100 αυγά τη μέρα (και περίπου 2000 κατά τη διάρκεια της ζωής).
- Τα αρσενικά δεν εμφανίζουν μειωτικό ανασυνδυασμό φυλετικό (Πώς βοηθάει αυτό;)
- Η φροντίδα και η καλλιέργεια των μύγων φρούτων απαιτεί ελάχιστο εξοπλισμό, χαμηλό κόστος και ελάχιστο χώρο

Πεδία αξιοποίησης της *D. melanogaster*

- Κλασική Γενετική (χρωμοσωμική κληρονóμηση)

Thomas Hunt Morgan

- Very important geneticist, studied *Drosophila melanogaster* (fruit flies)
- 8 chromosomes
- New generation every 2 wks
- XY sex determination

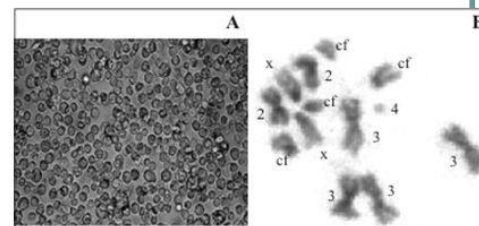
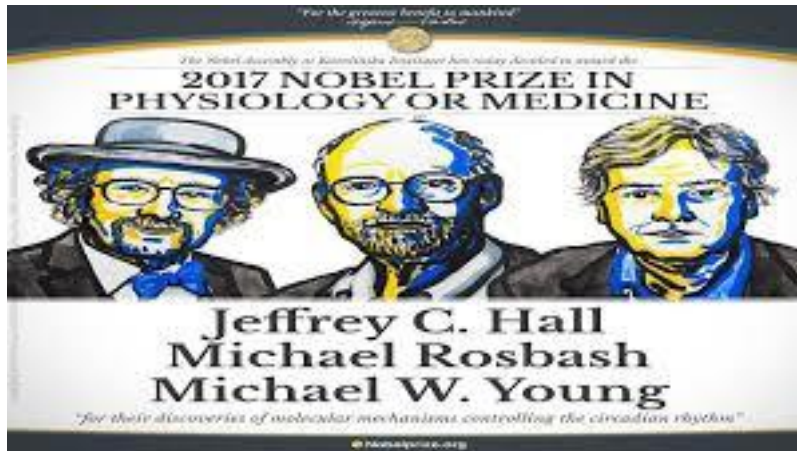


Figure 2. *D. melanogaster* S2 cell culture (A) and S2 cell metaphase (B) with four copies of chromosome 3 (3), centric fragments (cf) and breakages of X and 2 chromosomes (arrows).

Κιρκαδιανοί ρυθμοί και *D. melanogaster*

Το Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας/Ιατρικής για το 2017 απονεμήθηκε στους Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash, Michael W. Young για την εργασία τους πάνω στην κατανόηση των "μοριακών μηχανισμων που ελέγχουν τον κιρκαδιανούς ρυθμούς"





Caenorhabditis elegans

Πολυκύτταρο μοντέλο: *Caenorhabditis elegans*

Ιστορία

Εισαγωγή του *C. elegans* ως μοντέλο το 1963



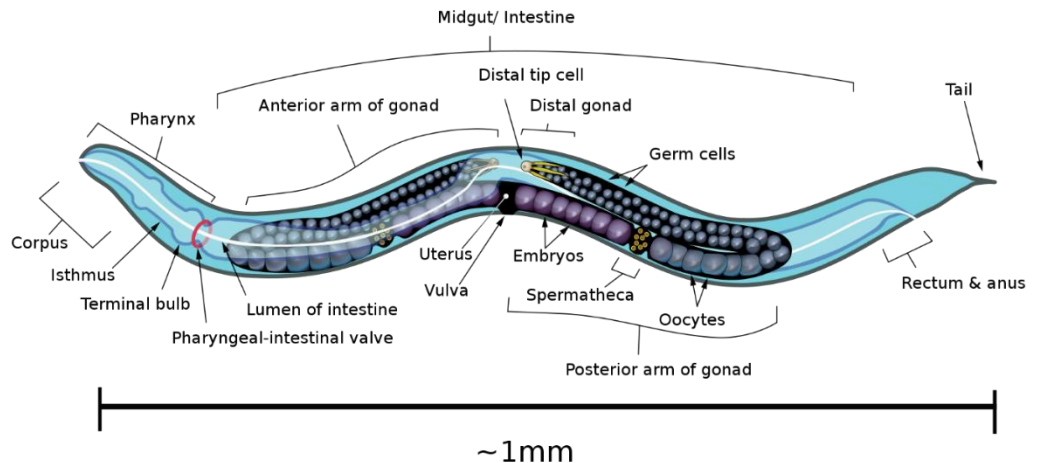
Sydney Brenner (13 January 1927
– 5 April 2019)

Μορφολογία

Ερμαφρόδιτα (με δυνατότητα αυτογονιμοποίησης)

Αρσενικά

Το φύλο καθορίζεται από την αναλογία X

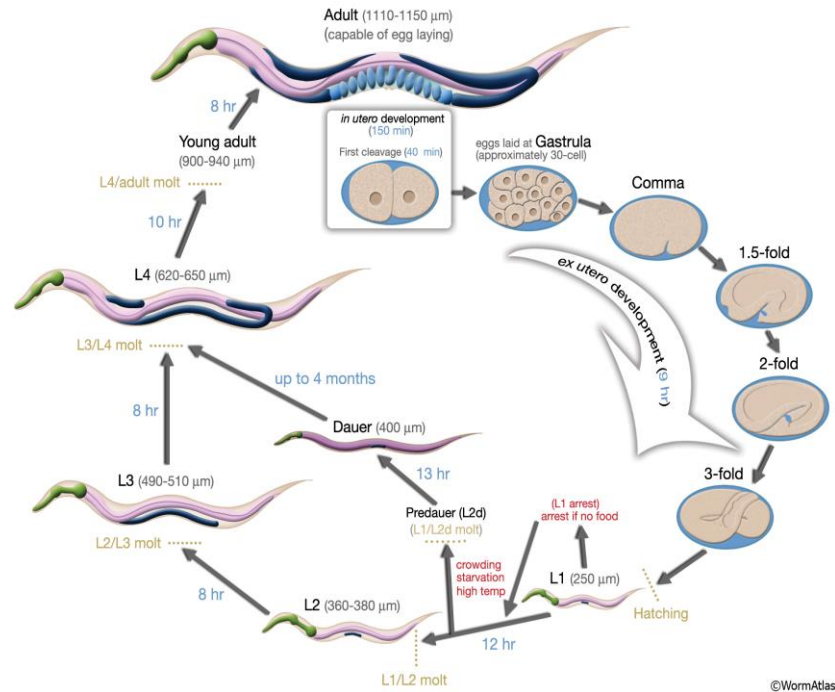


C. elegans -Οικολογία

Φυσικό περιβάλλον



Κύκλος ζωής

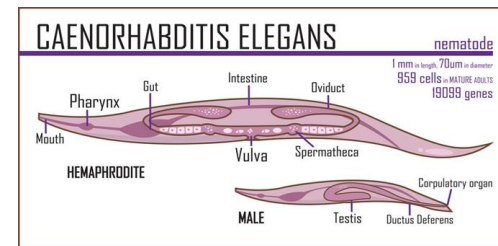


Πλεονεκτήματα

- Μικρός χρόνος αναπαραγωγής
- Εύκολη καλλιέργεια.
- Πιθανόν ο πιο απλός οργανισμός με νευρικό σύστημα
- Οι νευρώνες των ανθρώπων και του *C. elegans* είναι σχεδόν πανομοιότυποι!!
- Σύνθετη εσωτερική κυτταρική δομή χωρίς όμως το υψηλό ποσοστό μη κωδικοποιητικού DNA (απλότητα στη μελέτη)

*C. elegans*_Γενετική Πληροφορία

- Περίπου το 26% του γονιδιώματος είναι ιντρόνια
- Ο *C. elegans* ήταν ο πρώτος πολυκυτταρικός οργανισμός που αλληλουχηθηκε (1998 με καποια κενα και 2002 πλήρως)
- <https://www.wormbase.org>
- 100 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων
- έξι χρωσώματα και μιτοχονδριακό DNA.
- Διαθέτει οπερόνια!!!



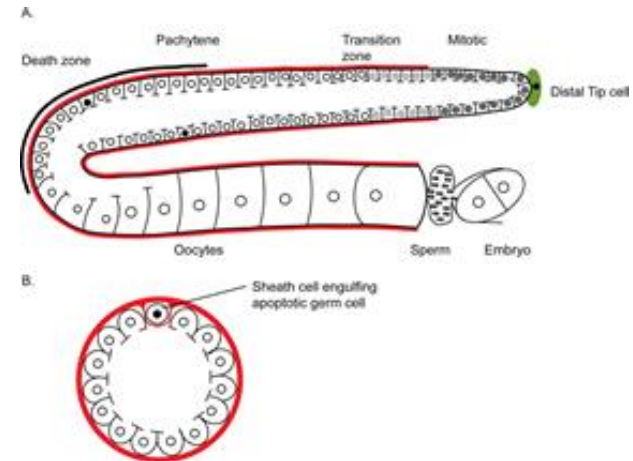
The C. elegans Sequencing Consortium (December 1998). "Genome sequence of the nematode C. elegans: a platform for investigating biology". Science. 282 (5396): 2012–8.

Blumenthal T, Evans D, Link CD, Guffanti A, Lawson D, Thierry-Mieg J, Thierry-Mieg D, Chiu WL, Duke K, Kiraly M, Kim SK (June 2002). "A global analysis of Caenorhabditis elegans operons".

Πεδία αξιοποίησης του *C. elegans*

Μελέτη νευροεκφυλιστικων νοσων, μελετη κυτταρικής απόπτωσης

- Το 2002, το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας/Ιατρικής απονεμήθηκε στους Σίδνεϊ Μπρένερ, Χ. Ρόμπερτ Χόρβιτς και Τζον Σουλόν για την εργασία τους **πάνω στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο** στο *C. elegans*.
- Το 2006, το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας / Ιατρικής απονέμεται στους Andrew Fire και Craig C. Mello για την ανακάλυψη **της παρεμβολής του RNA** στο *C. elegans*



https://www.youtube.com/watch?v=cK-OGB1_ELE

Video advised by Dr. Mello



Zebrafish (Danio rerio)

Πολυκύτταρο μοντέλο: Zebrafish (*Danio rerio*)

Ιστορία



George Streisinger

Founding Father" of Zebrafish Developmental and Genetic Research (1972)

Μορφολογία

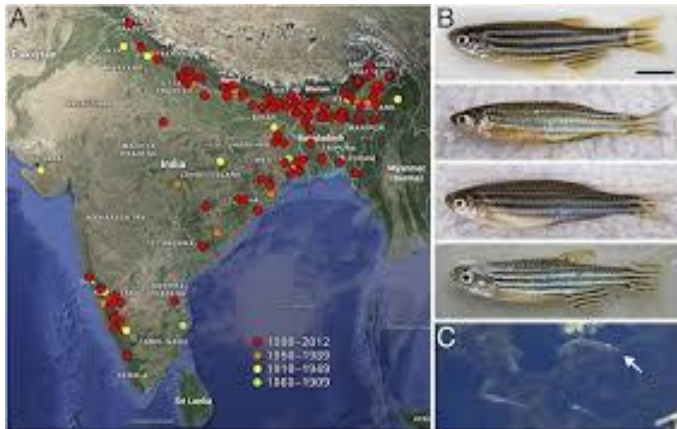
- Διαθέτει πέντε ομοιόμορφες οριζόντιες μπλε λωρίδες (εξού και ο όρος ζέβρα) και οι οποίες εκτείνονται μέχρι το τέλος του ουραίου πτερυγίου.
- Το αρσενικό έχει χρυσές ρίγες ανάμεσα στις μπλε λωρίδες.
- Το θηλυκό έχει μια μεγαλύτερη, υπόλευκη κοιλιά και ασημένιες ρίγες
- Μήκος 1,8-5 εκατοστά



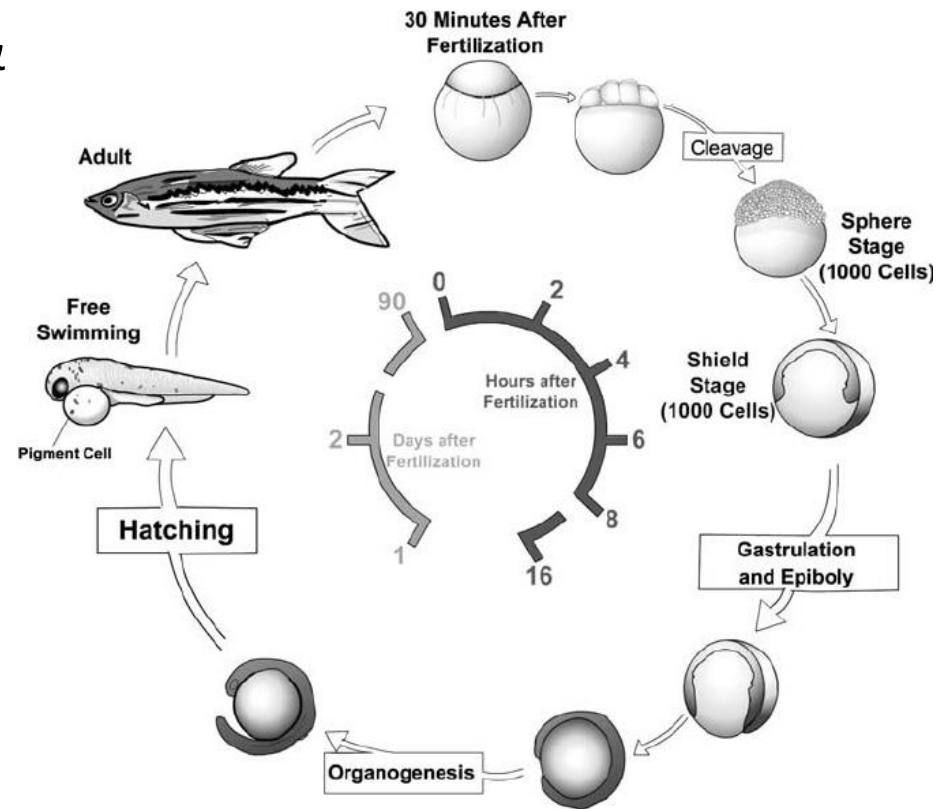
Zebrafish -Οικολογία

Φυσικό περιβάλλον

- Ιθαγενές σε τροπικά νερά στη Νότια Ασία, (Ινδία, Πακιστάν, Μπαγκλαντές, Νεπάλ και Μπουτάν)



Κύκλος ζωής



Πλεονεκτήματα *Zebrafish*

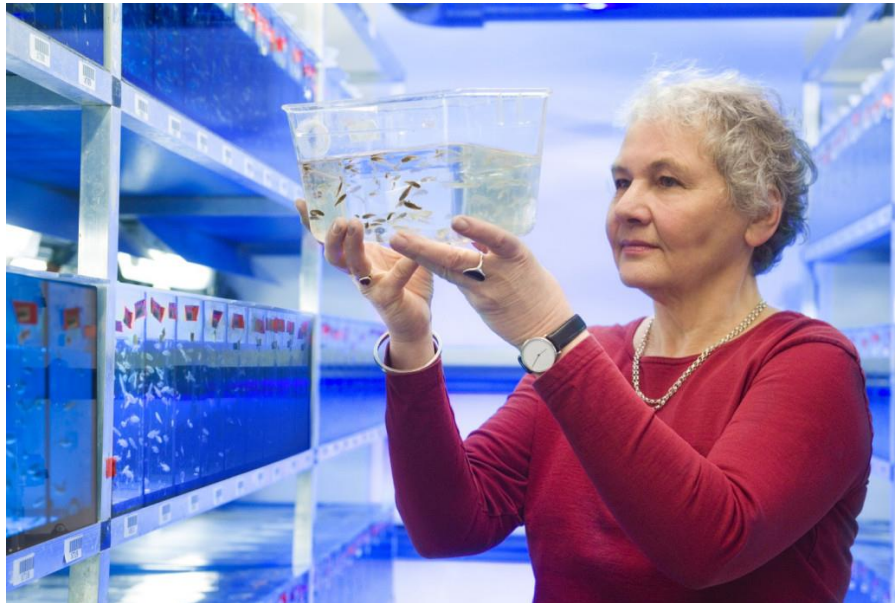
- Το έμβρυο αναπτύσσεται ταχέως έξω από τη μητέρα και είναι οπτικά καθαρό (διαφανές) και επομένως, εύκολα προσβάσιμο για πειραματισμό και παρατήρηση
- Το ενήλικο *zebrafish* ωριμάζει σεξουαλικά πολύ γρήγορα, έχοντας χρόνο αναπαραγωγής περίπου 10 εβδομάδες
- Έχει καλό ποσοστό γονιμότητας (κάτω από βέλτιστες συνθήκες μπορεί να παράγει περίπου 200 αυγά την εβδομάδα)
- Μπορεί να αναπαράγεται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους
- Καταλαμβάνει μικρό χώρο
- Έχει χαμηλό κόστος συντήρησης

*Zebrafish*_Γενετική Πληροφορία

- Το γονιδίωμα του αναλύθηκε πλήρως (1998)
- Z Genome Data Base
- <https://zfin.org/>
- Περίπου 1,4 δισεκατομμύρια ζεύγη βάσεων και 26.000 γονίδια

Πεδία αξιοποίησης του *Zebrafish*

- Στην Αναπτυξιακή Βιολογία (κυρίως στην ανάπτυξη του εντερικού νευρικού συστήματος) στην Αναγεννητική Βιολογία στην αγγειογένεση και στη Φαρμακολογία



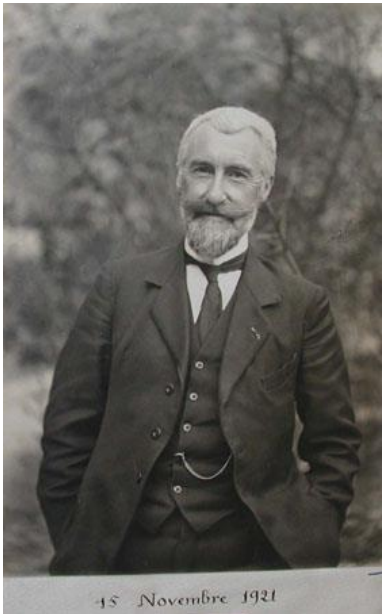
Christiane Nüsslein-Volhard with zebrafish at the Max-Planck Institute.



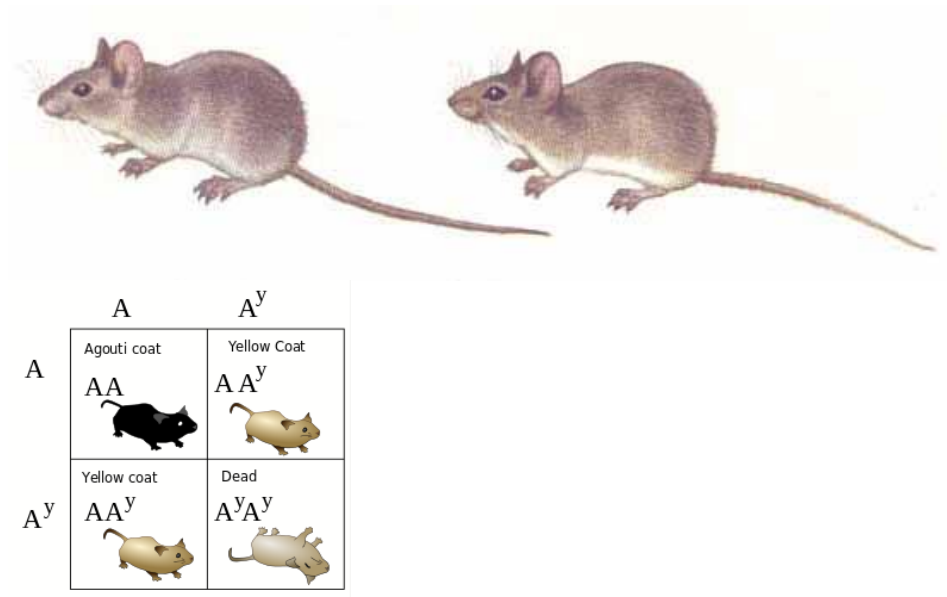
Mus musculus

Πολυκύτταρο μοντέλο-Θηλαστικό: *Mus musculus*

Ιστορία



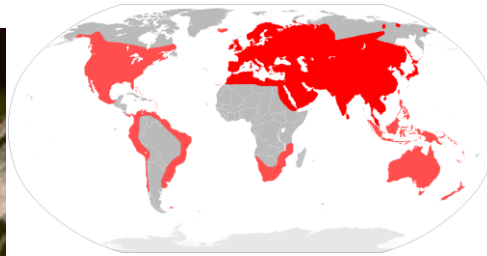
Μορφολογία



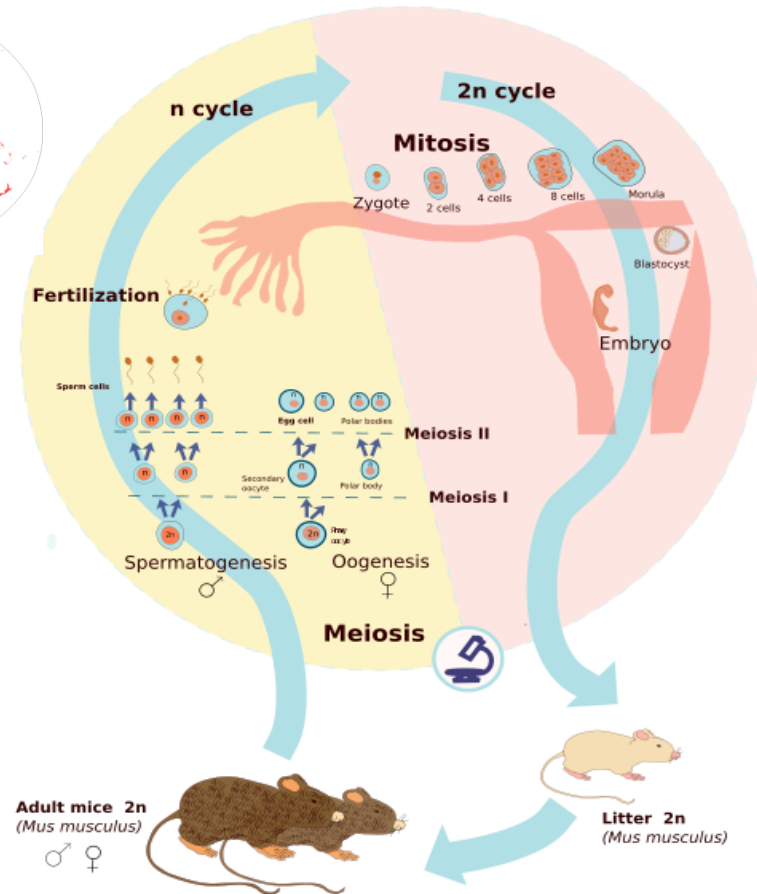
Cuénot L., (1905) Les races pures et leurs combinaisons chez les souris. Arch. Zool. Exp. Gén. Ser. 4, vol 3, pages cxxiii-cxxxii.

Mus musculus-Οικολογία

Φυσικό περιβάλλον



Κύκλος ζωής



Πλεονέκτημα

- Εντυπωσιακή ομοιότητα των γονιδίων του με τα ανθρώπινα
- Γρήγορη αναπαραγωγή



Πλεονεκτήματα του *Mus musculus*

- Εύκολο να μελετηθεί.
- Διαθεσιμότητα εκατοντάδων μονογονιδιακών μεταλλάξεων (χρήση ποντικών πολυτελείας για να αποδειχθεί ότι οι νόμοι του Mendel ισχύουν και ζωικούς οργανισμούς).
- Μικρή διάρκεια κύησης (οκτώ έως εννιά εβδομάδες).
- Αρκετά μικρό μέγεθος άρα μπορούν να εκτρέφονται σε μικρούς χώρους.
- σχεδόν για κάθε γονίδιο του ανθρώπου υπάρχει ένα ομόλογο στον ποντικό με παρόμοια αλληλουχία DNA και λειτουργία.
- Καλός ρυθμός αναπαραγωγής (γεννούν οκτώ και περισσότερα μικρά τη φορά).
- Αναπαράγονται εύκολα σε συνθήκες αιχμαλωσίας.
- Τα αρσενικά δεν επιτίθενται στα μικρά τους.
- Τα κατοικίδια ποντίκια είναι πειθήνια και εύκολα στον χειρισμό.
- Η γενετική ανάλυση στον ποντικό αποτελεί παράδειγμα της συνδυαστικής χρήσης μοριακών (δηλαδή της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA) και κλασικών αναπαραγωγικών τεχνικών, με αποτέλεσμα την ταυτοποίηση και κατανόηση σύνθετων γενετικών συστημάτων.

Mus musculus _Γενετική Πληροφορία

- Η αλληλούχιση του γονιδιώματος της ολοκληρώθηκε το 2000
- Έχει τέσσερα ζεύγη χρωμοσωμάτων - ένα ζεύγος X / Y και τρία αυτοσώματα

Χαρακτηριστικά	Ποντίκια	Άνθρωποι
Μέσο βάρος	30 g	77000 g
μέσο μήκος	10 cm (χωρίς ουρά)	175 cm
μέγεθος γονιδιώματος	3000000000 ζεύγη βάσεων	3000000000 ζεύγη βάσεων
απλοειδής αριθμός γονιδίων	25.000	25.000
αριθμός χρωμοσωμάτων	19 αυτοσωμικά + X και Y	22 αυτοσωμικά + X και Y
περίοδος κύησης	3 εβδομάδες	μέσος όρος, 38 εβδομάδες (8.9 μήνες)
ηλικία εφηβείας	5-6 εβδομάδες	μέσος όρος, 624-728 εβδομάδες (12-14 χρόνια)
κύκλος οίστρου	4 ημέρες	μέσος όρος, 28 ημέρες
διάρκεια ζωής	2 χρόνια	μέσος όρος 78 χρόνια

Πεδία αξιοποίησης του *Mus musculus*

Μοντέλο για ασθένειες του ανθρώπου_ Δημιουργία διαγονιδιακών ποντικών

- Ομόλογα
- Ισομορφικά
- Προβλεπτικά

1989

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2007 jointly to **Mario R. Capecchi**, **Martin J. Evans** and **Oliver Smithies** for their discoveries of principles for introducing specific gene modifications in mice by the use of embryonic stem cells.



P. Feters/HIMI



D. Sears



D. Sears

Mario R. Capecchi
Born 1937
University of Utah, Salt Lake City, USA

Sir Martin J. Evans
Born 1941
Cardiff University, UK

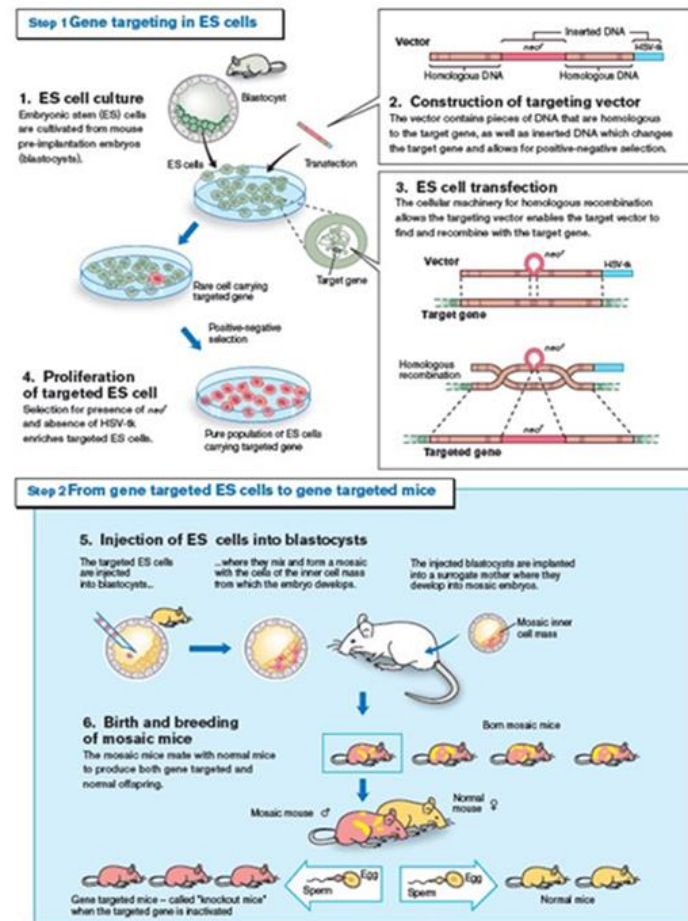
Oliver Smithies
Born 1925
University of North Carolina at Chapel Hill, USA

This has led to the creation of an immensely powerful technology referred to as gene targeting in mice. It is now widely used to understand the functions of genes in health and disease



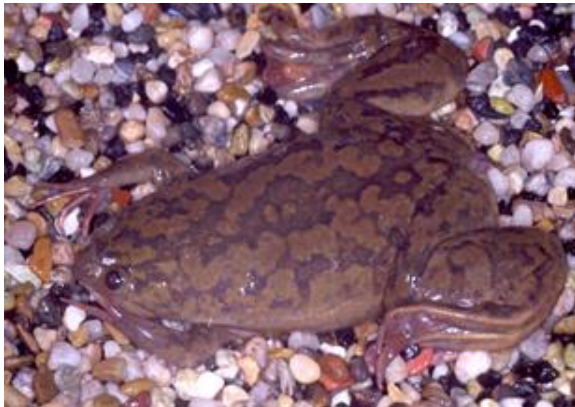
Almost any type of change can be introduced into mouse genes by gene targeting. A common change is to inactivate a gene, thereby creating a knockout "mouse".

General strategy for gene targeting in mice



Υπάρχει πληθώρα οργανισμών που χρησιμοποιούνται στην Βιολογία ως μοντέλα

Xenopus laevis



Τι σχέση μπορεί να έχει ο βάτραχος με το τεστ εγκυμοσύνης;

Xenopus Pregnancy Test, Edward R. Elkan M.D., British Medical Journal 1938;2:1253, 17 December 1938

Arabidopsis thaliana



Link, Bruce M., Busse, James S., Stankovic, Bratislav (2014) Seed-to-Seed-to-Seed Growth and Development of Arabidopsis in Microgravity. Astrobiology Vol. 14: Issue. 10: Pages. 866-875 doi:10.1089/ast.2014.1184

Οργανισμός μοντέλο: *Homo Sapiens*

Published in final edited form as:

Nature. 2017 April 12; 544(7649): 235–239. doi:10.1038/nature22034.

Human knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity

Danish Saleheen^{1,2,*†}, Pradeep Natarajan^{3,4,†}, Irina M. Armean^{4,5}, Wei Zhao¹, Asif Rasheed², Sumeet Khetarpal⁶, Hong-Hee Won⁷, Konrad J. Karczewski^{4,5}, Anne H. O'Donnell-Luria^{4,5,8}, Kaitlin E. Samocha^{4,5}, Benjamin Weisburd^{4,5}, Namrata Gupta⁴, Mozzam Zaidi², Maria Samuel², Atif Imran², Shahid Abbas⁹, Faisal Majeed², Madiha Ishaq², Saba Akhtar², Kevin Trindade⁶, Megan Mucksavage⁶, Nadeem Qamar¹⁰, Khan Shah Zaman¹⁰, Zia Yaqoob¹⁰, Tahir Saghir¹⁰, Syed Nadeem Hasan Rizvi¹⁰, Anis Memon¹⁰, Nadeem Hayyat Mallick¹¹, Mohammad Ishaq¹², Syed Zahed Rasheed¹², Fazal-ur-Rehman Memon¹³, Khalid Mahmood¹⁴, Naveeduddin Ahmed¹⁵, Ron Do^{16,17}, Ronald M. Krauss¹⁸, Daniel G. MacArthur^{4,5}, Stacey Gabriel⁴, Eric S. Lander⁴, Mark J. Daly^{4,5}, Philippe Frossard^{2,†}, John Danesh^{19,20,†}, Daniel J. Rader^{6,21,†}, and Sekar Kathiresan^{3,4,*†}

Ten years ago, Nobel laureate Sydney Brenner remarked, “We don’t have to search for a model organism anymore. Because we are the model organisms” (1). Indeed, over the past decade, we have deepened our understanding not only of how the genomic blueprint for human biology manifests physical and chemical characteristics (phenotype), but also of how traits can change in response to the environment. A better grasp of the dynamic relationship between genes and the environment may truly sharpen our ability to determine disease risk and response to therapy. A col-

“Deep phenotyping... comes close to...a ‘human gene knockout’ study.”



ESSAY

The future of humans as model organisms

A “human phenomic science” approach could accelerate personalized medicine

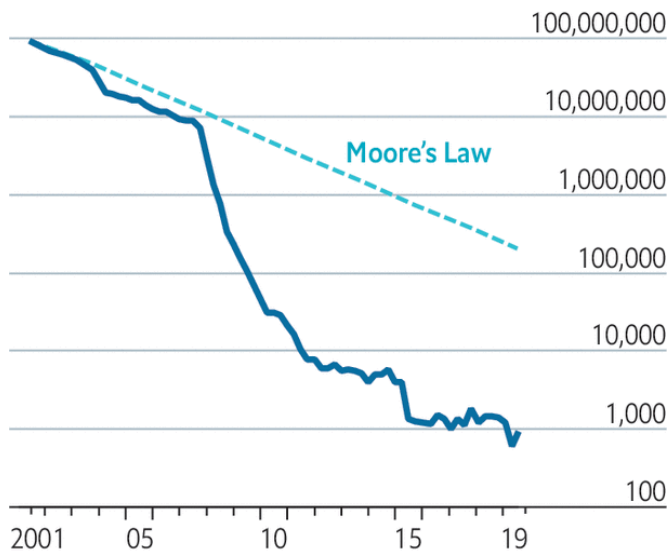
10 AUGUST 2018 • VOL 361 ISSUE 6402

sciencemag.org **SCIENCE**

Cheaper than chips

Cost per human genome, \$

Log scale



Source: National Human Genome Research Institute

The Economist

Technology Quarterly

Mar 12th 2020 edition >

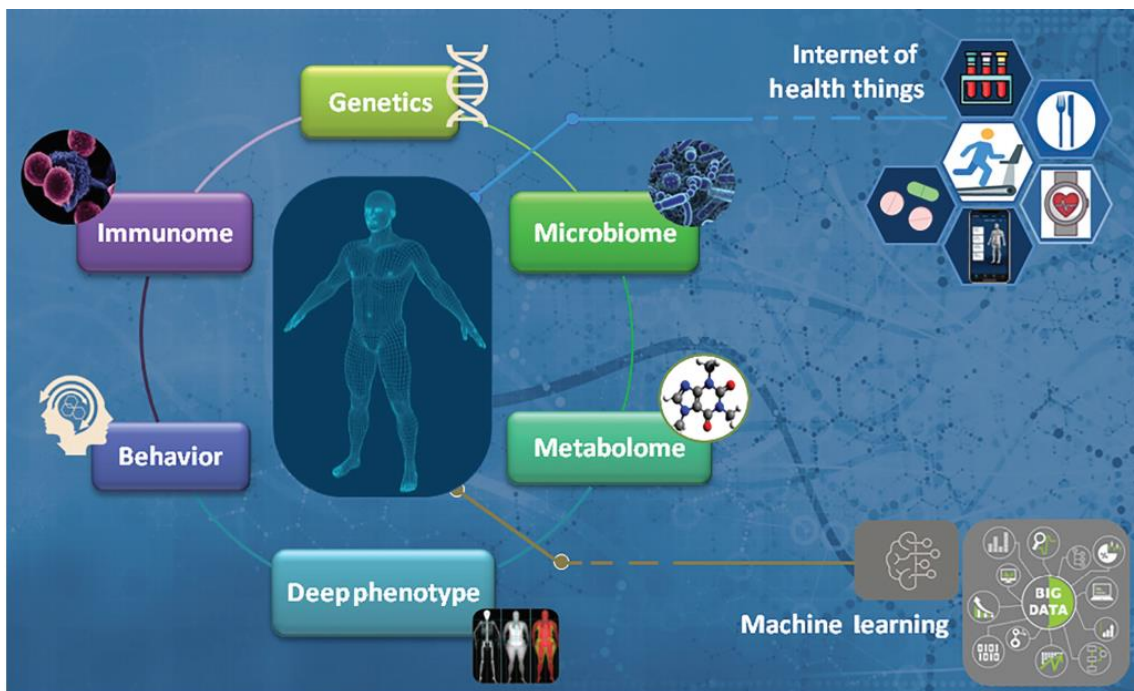
The human genome project

Genomics took a long time to fulfil its promise

Getting really cheap helped



Η ιδέα του Ψηφιακού «Διδύμου»



Volume 11, Issue 6

November 2020

Cover image

ISSN 2161-8313

EISSN 2156-5376

Εξατομικευμένες διατροφικές παρεμβάσεις που θα προσδιορίζονται *in silico* χρησιμοποιώντας τον ψηφιακό «δίδυμο» αδελφό μας.

Gkouskou et al.,
Advances in Nutrition (2020)

Ευχαριστώ!