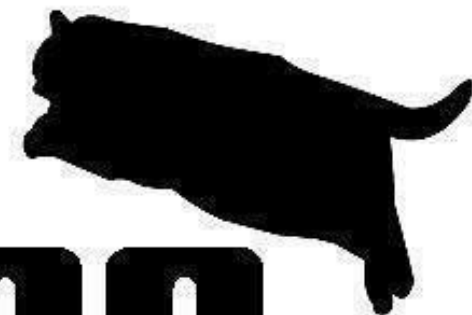


## Regulace velikosti buněk a orgánů ve vývoji a příklady jejich nezbytnosti

Tomáš Bárta  
tbarta@med.muni.cz



**PUMA**®

## Obsah přednášky

- Úvod
- Velikost embrya
- Signální dráhy v regulaci velikosti jedince/orgánů
- Aspekty regulace Growth rate/duration
- Příklady – Drosophila, Člověk
- Regulace velikosti orgánů

# Regulace velikosti - food for thought

- Základní otázka vývojové biologie
- Stále neznáme jasnou odpověď

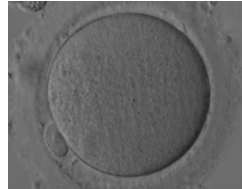


*Suncus etruscus*

vs



*Balaenoptera musculus*



Stejný plán těla (musí být zachovány propozice), liší se velikosti tkání a orgánů





# Regulace velikosti - food for thought

- Velikost je nejzákladnějším fenotypem
- Zasahuje do mnoha aspektů biologie živočichů: anatomie, fyziologie, chování...
- Proto je kontrola velikosti těla/orgánů klíčovým vývojovým procesem, který zajišťuje, že živočich doroste do velikosti, která je pro jeho druh typická.



- Nesprávná regulace vede u organismů ke dwarfismu, gigantismu a/nebo hypo- nebo hyperplazii u orgánů.



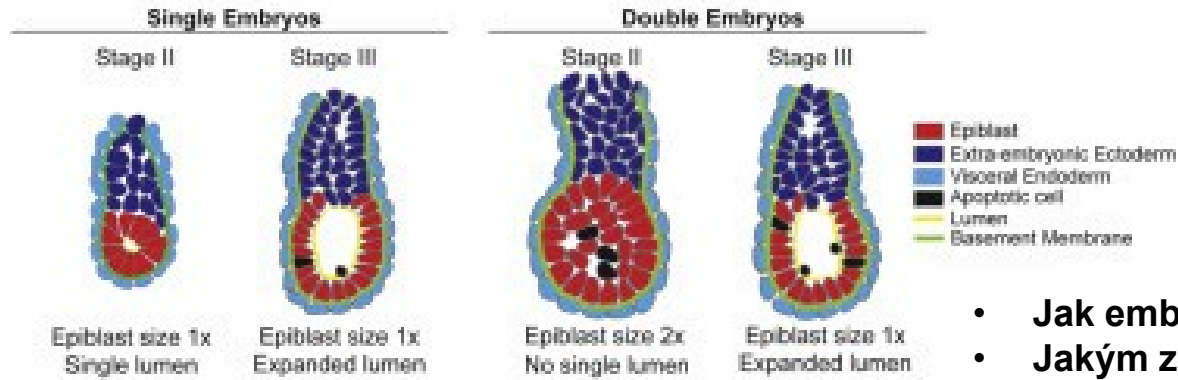
# Regulace velikosti - food for thought

Regulace počtu buněk

Regulace velikosti buněk

# Jak se reguluje velikost embrya?

Pokud agregujeme dvě embrya dohromady - vznikne normální jedinec

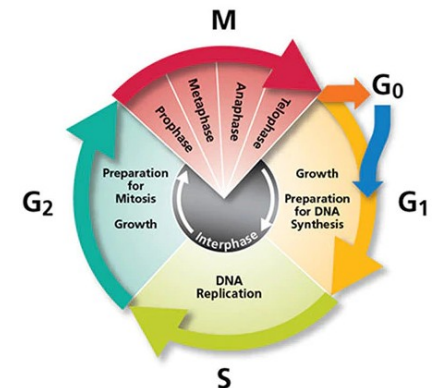


- Jak embryo pozná, že má mít správný počet buněk?
- Jakým způsobem a kdy upraví počet buněk?

„Size regulation appeared to be brought about by alteration in cell cycle length. There was no obvious increase in cell death in the double embryos nor an increase in the non-dividing cell population.“

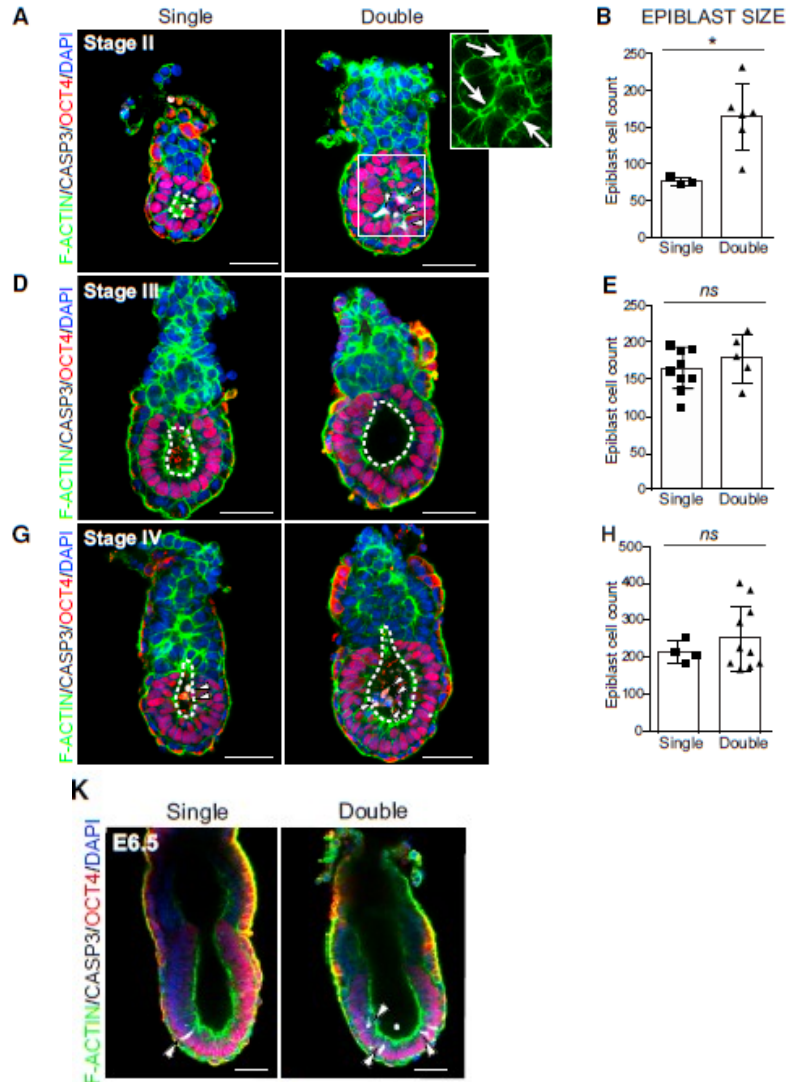
Lewis and Rossant 1982

**Prodloužením buněčného cyklu se upraví počet buněk.**  
Dochází k tomu po implantaci, ale ještě před gastrulací

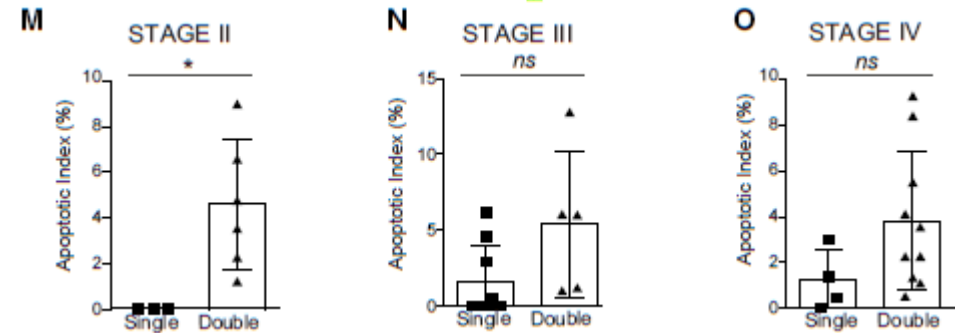


# Pokud buňky nadbývají: Jak se reguluje velikost embrya?

Pokud agregujeme dvě embrya dohromady - vznikne normální jedinec

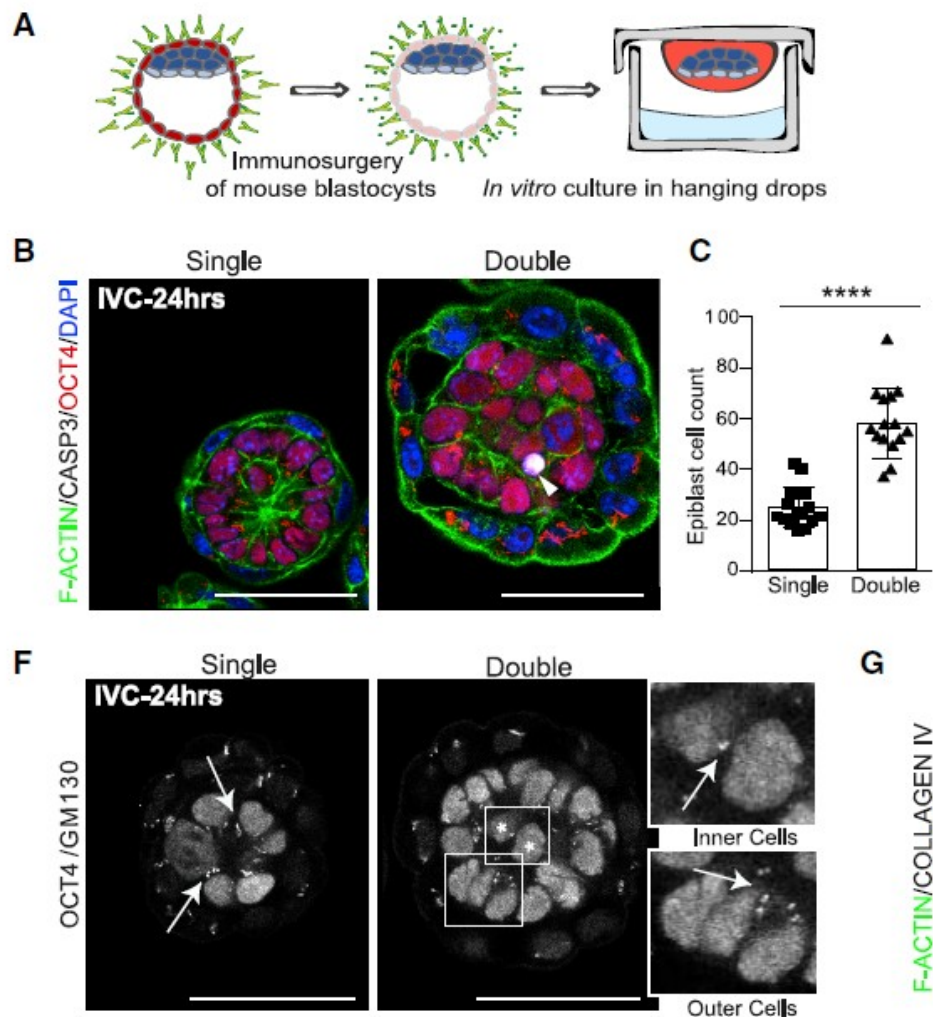


V double embryi apoptózu indukují jen buňky epiblastu (žádné jiné), které nejsou v kontaktu s bazální membránou a jen v brzkém embryonálním stádiu.



# Pokud buňky nadbývají: Jak se reguluje velikost embrya?

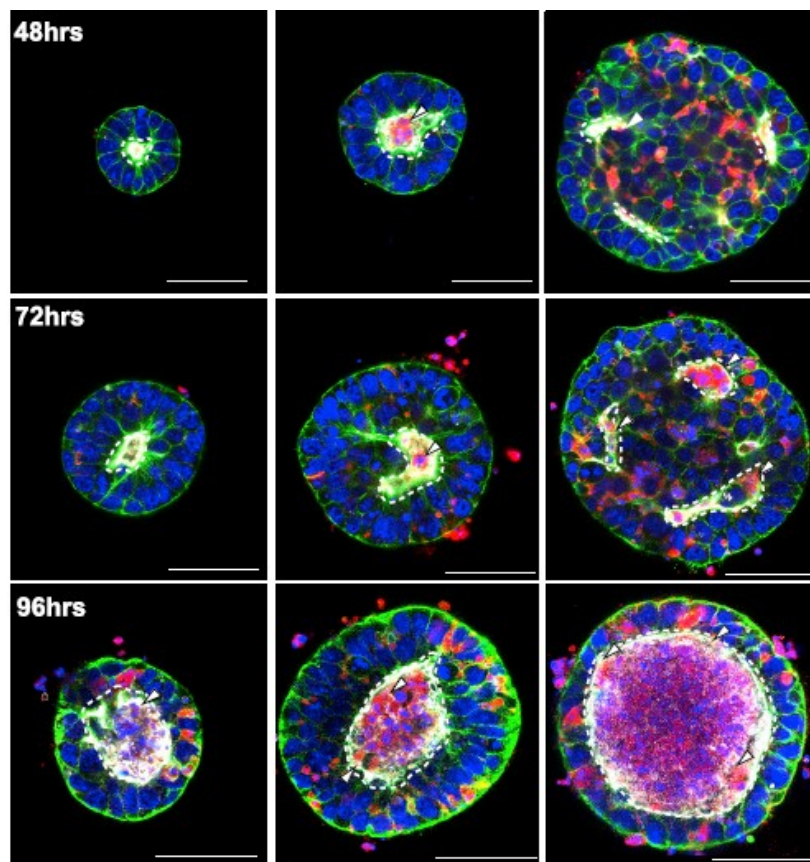
Zopakováno na izolovaném epiblastu *in vitro* - bez přispění trofektodermu



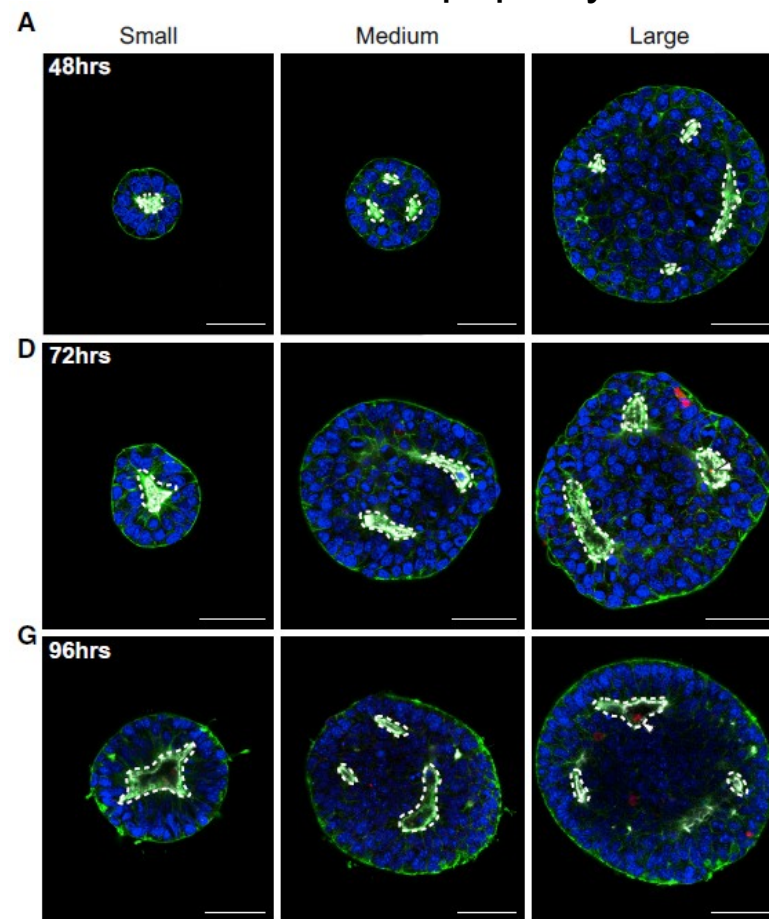


# Pokud buňky nadbývají: Jak se reguluje velikost embrya?

Zopakováno na ESC



Inhibice apoptózy

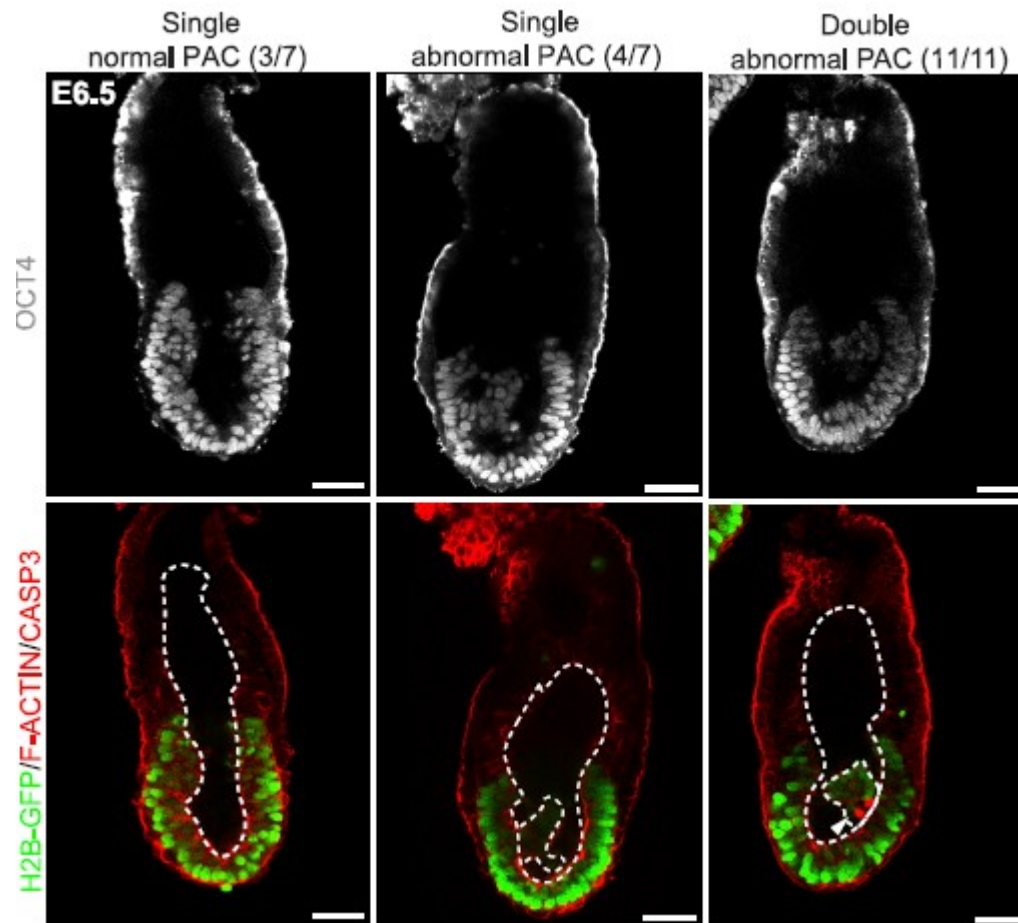


F-ACTIN/CASP3/PODXL/DAPI

Inhibice apoptózy nevedla k utvoření epitelu.

# Pokud buňky nadbývají: Jak se reguluje velikost embrya?

Apoptóza ALE nereguluje velikost embrya!



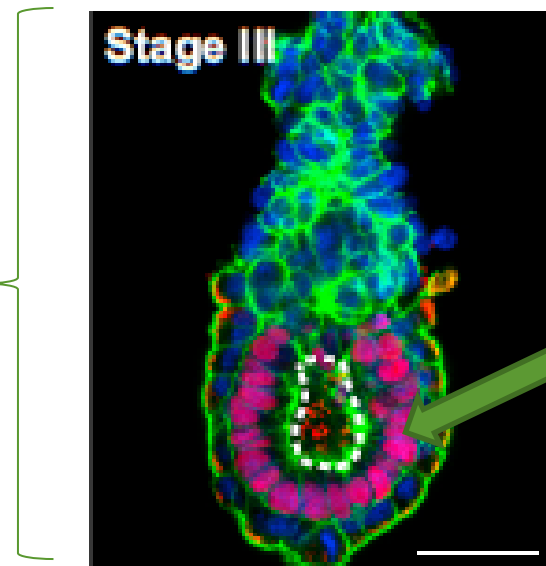
Embrya s inhibovanou apoptózou dokázaly upravit svou velikost

# Pokud buňky nadbývají: Jak se reguluje velikost embrya?

## Souhrn:

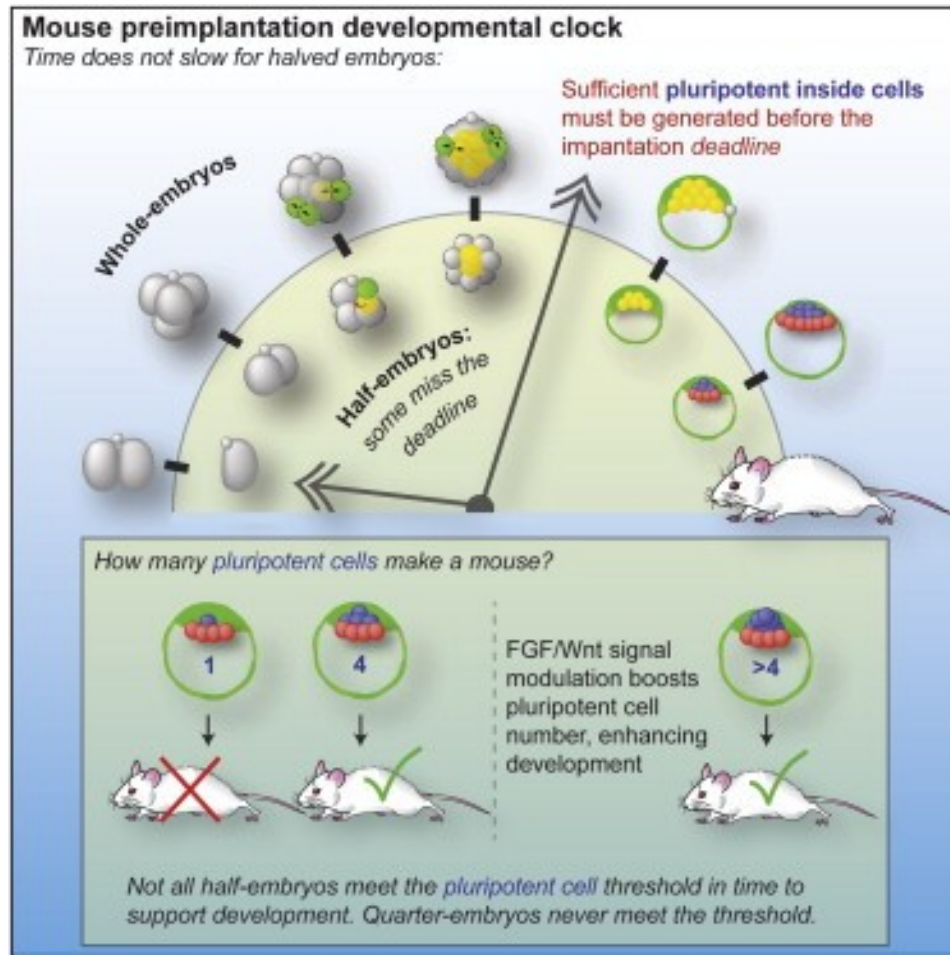
- Zvýšený počet buněk embrya kompenzuje prodloužením buněčného cyklu nikoliv apoptózou.
- Apoptóza je nicméně nutná ke správnému vytvoření epitelu epiblastu.
- Dva rozdílné mechanismy: apoptóza x zpomalení proliferace

Zpomalení buněčného cyklu

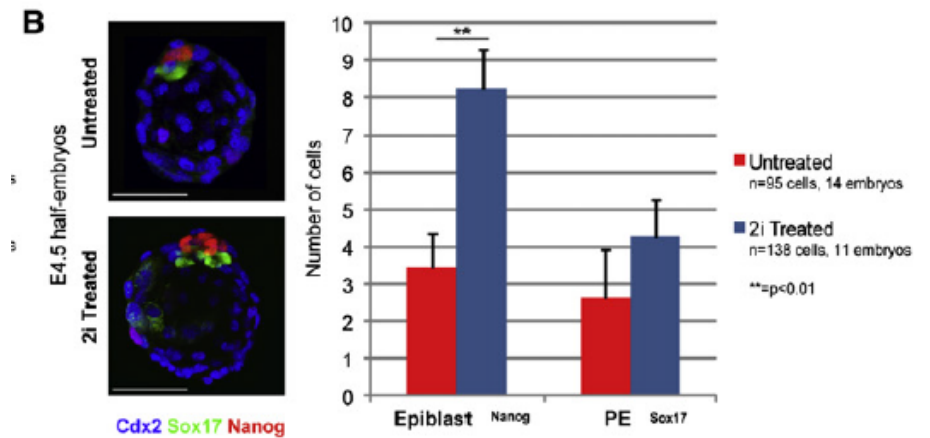


Apoptóza je nutná k uspořádání epitelu epiblastu u „double“ embryí

# Pokud chybí buňky: Jak se reguluje velikost embrya?



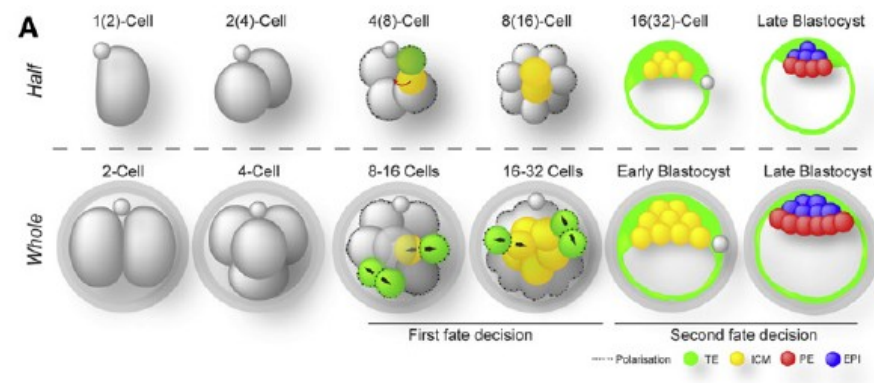
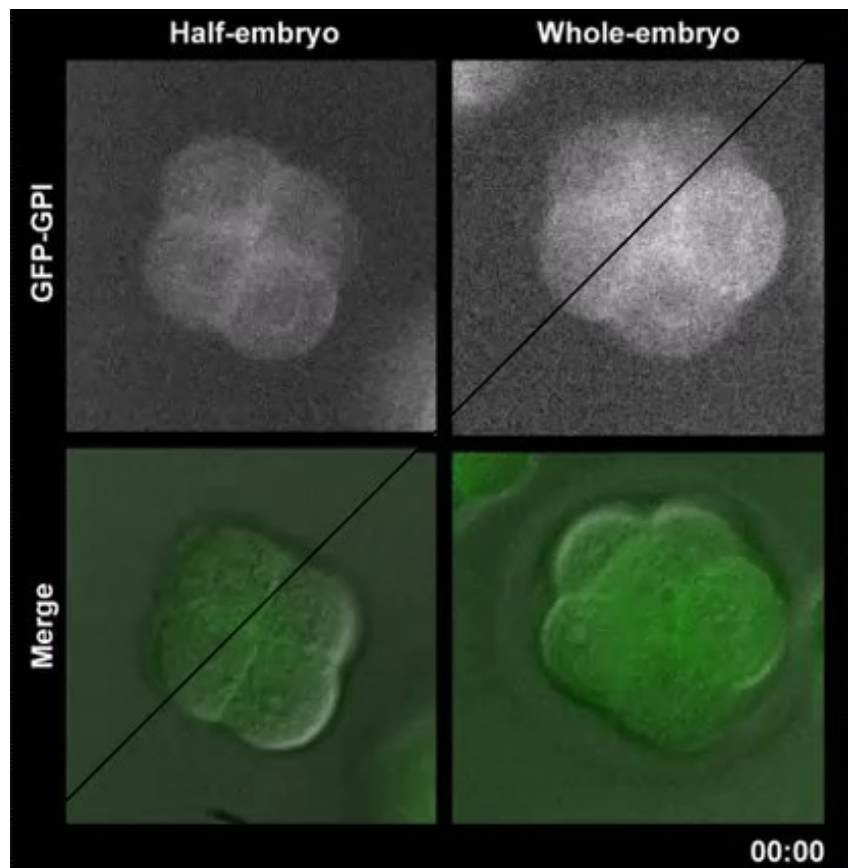
- ▶ Poloviční embrya mají stejné načasování vývoje jako normální embrya, ale jejich vývojový potenciál je snížen.
- ▶ aby byl vývoj zachován, je nutná přítomnost aspoň 4 pluripotentních buněk.
- ▶ Fgf/Wnt modulace vede k nápravě vývoje polovičního embrya



Existuje tedy ve vývoji nějaký kontrolní bod, kdy embryo „kontroluje“ svou velikost?



# Pokud chybí buňky: Jak se reguluje velikost embrya?



## Pokud chybí buňky: Jak se reguluje velikost embrya?

### **Souhrn:**

- Poloviční embrya dokončí svůj vývoj (ne všechna)
- Žádné  $\frac{1}{4}$  embrya nedokončí svůj vývoj - chybí mu buňky.
- Možno kompenzovat modulací FGF, Wnt signalingu.

# Známé signální dráhy, které jsou zapojeny do regulace velikosti

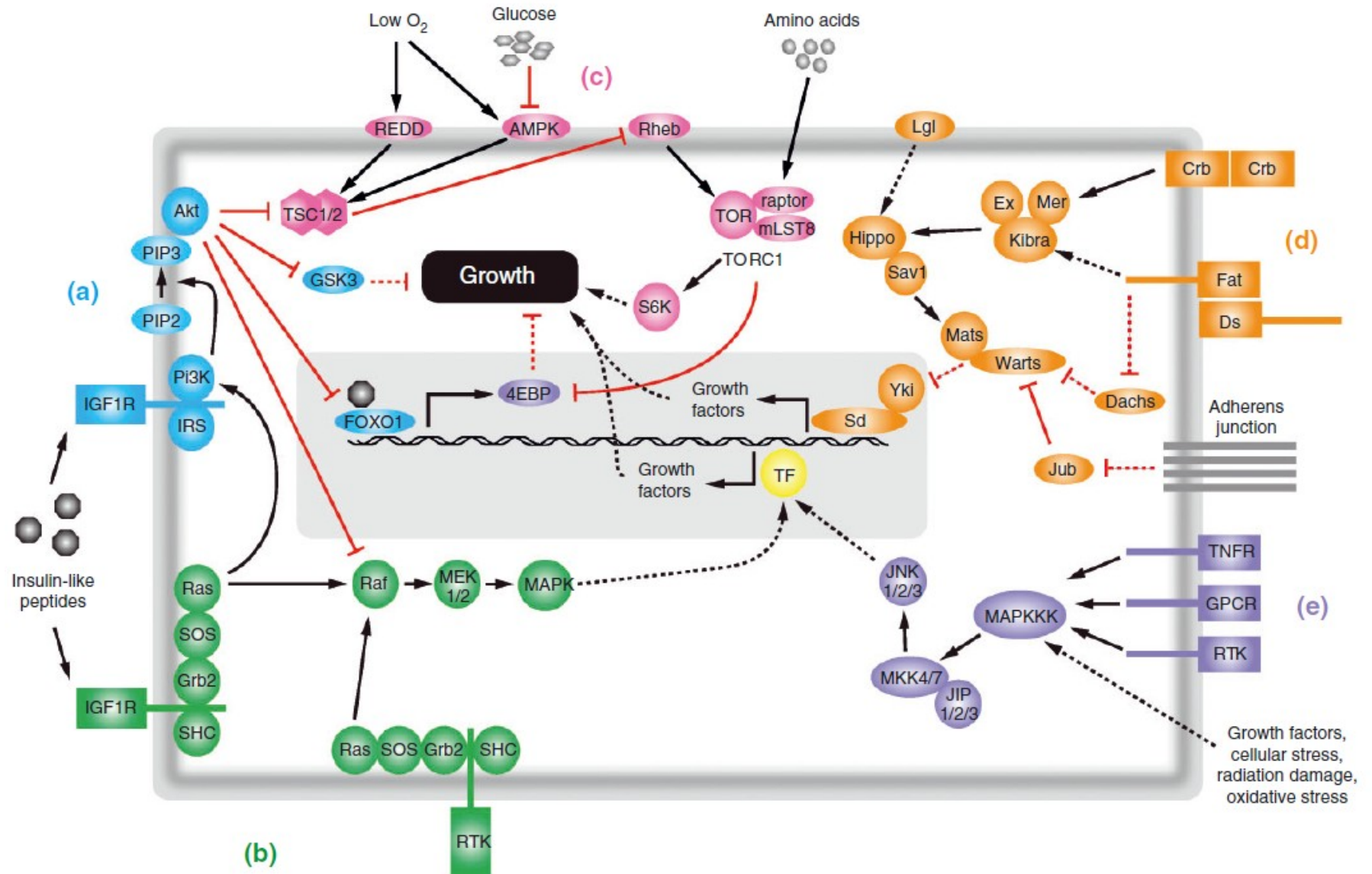
Zahrnují:

- Geny
- Signální dráhy
- Hormony
- Dohromady zajišťují správně proporcionální a přiměřeně velké tělo

**Insulin/IGF-, RAS/RAF/MAPK-, TOR, Hippo, and JNK pathways**

- Crosstalk mezi nimi
- Rychlost růstu
- Délku růstu
- Velikost (tkáň orgánu)
- Koordinaci růstu

# Známé signální dráhy, které jsou zapojeny do regulace velikosti

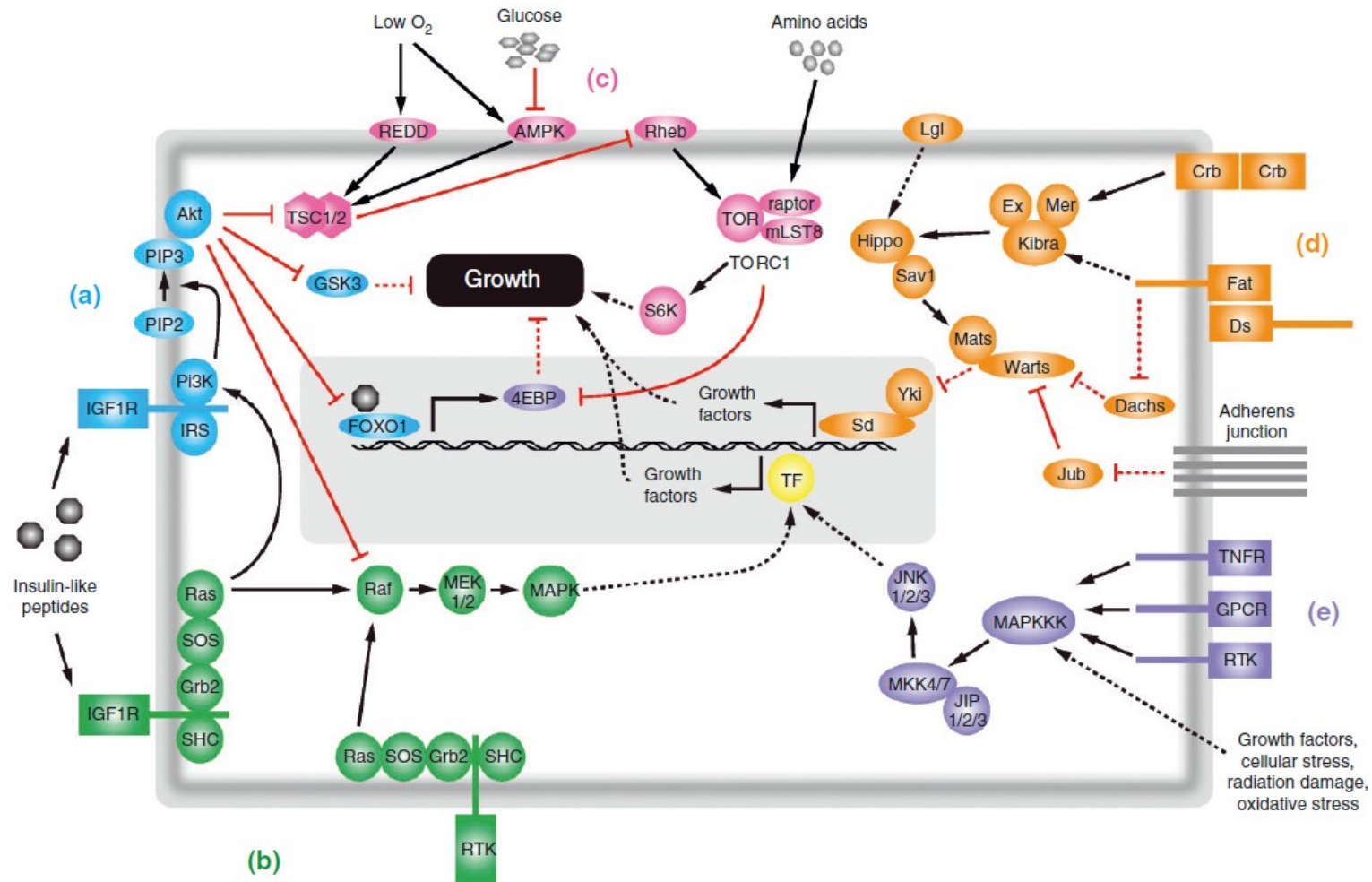




# Velikost – signální dráhy – Insulin/IGF1

Insulin/Insulin-like growth factor (IGF) Signaling (IIS) pathway

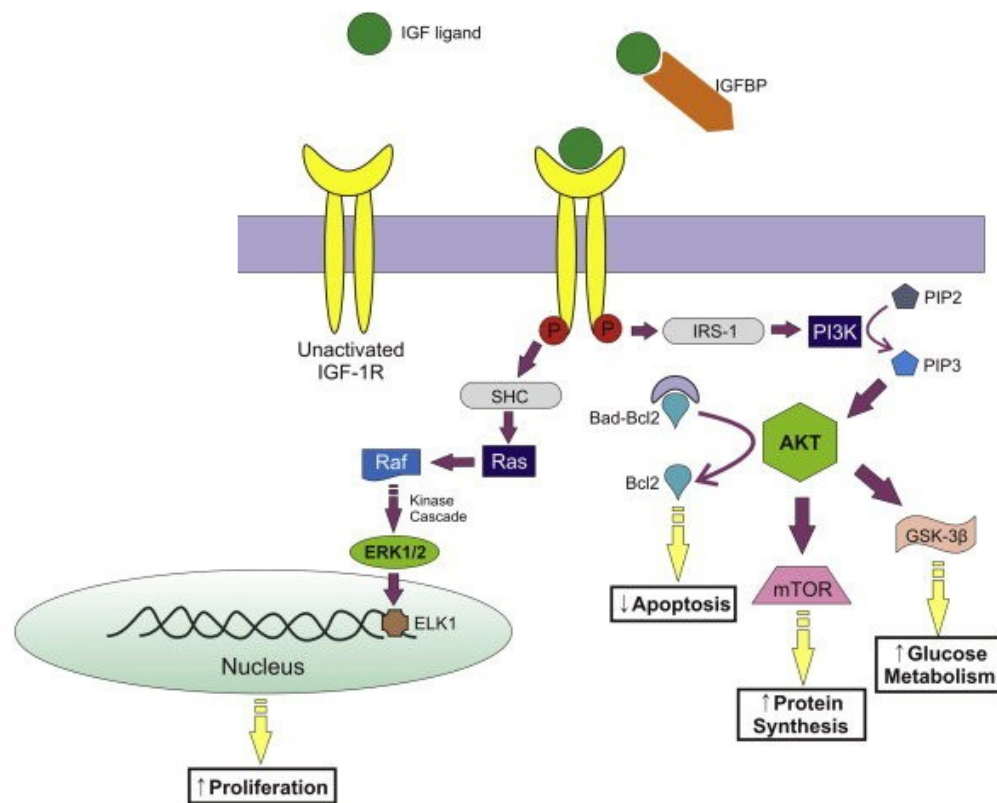
- Množství IGF v závislosti na výživě/nutrientech



# Velikost – signální dráhy – Insulin/IGF1

Insulin/Insulin-like growth factor (IGF) Signaling (IIS) pathway

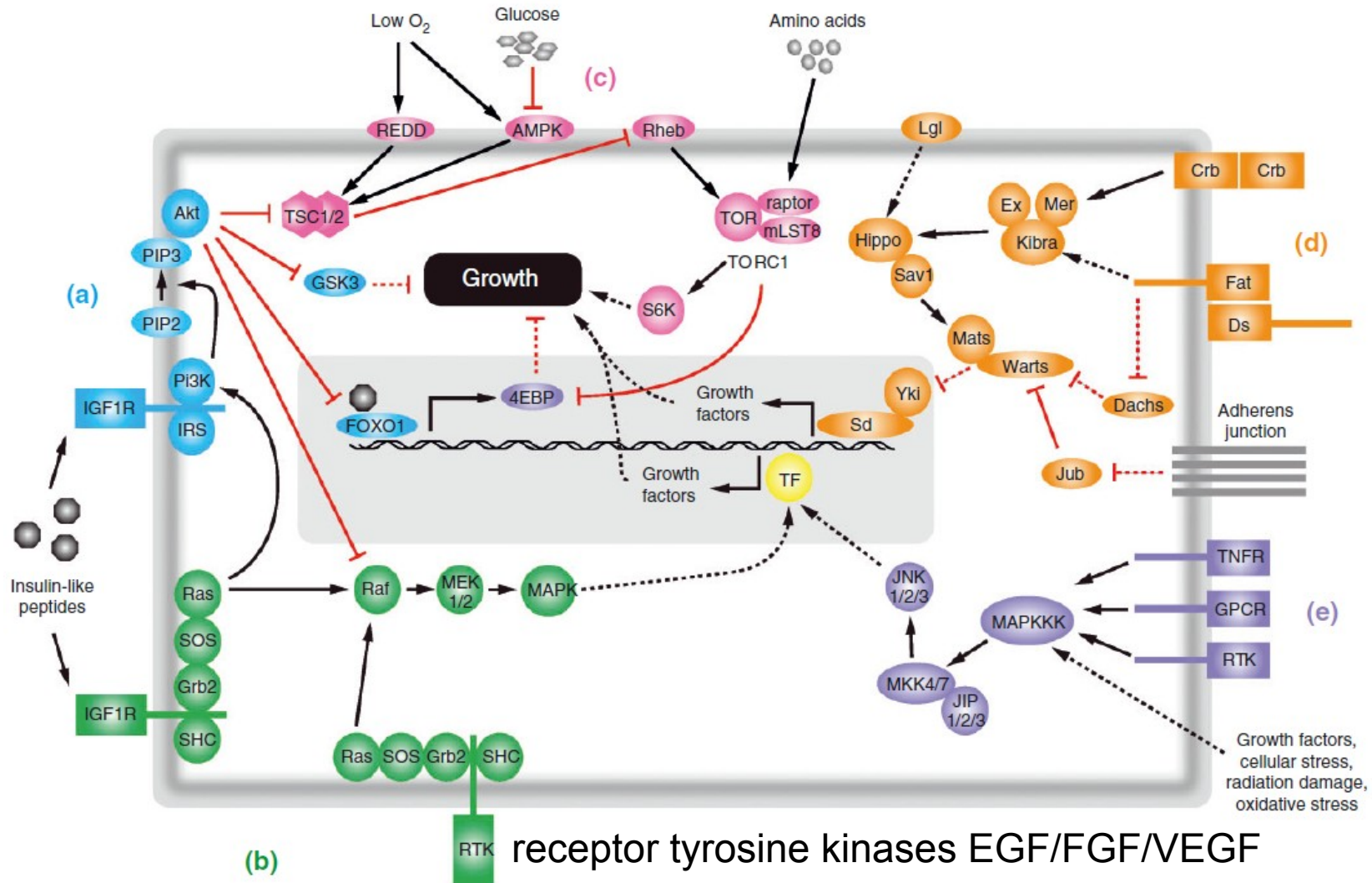
- Množství IGF v závislosti na výživě/nutrientech



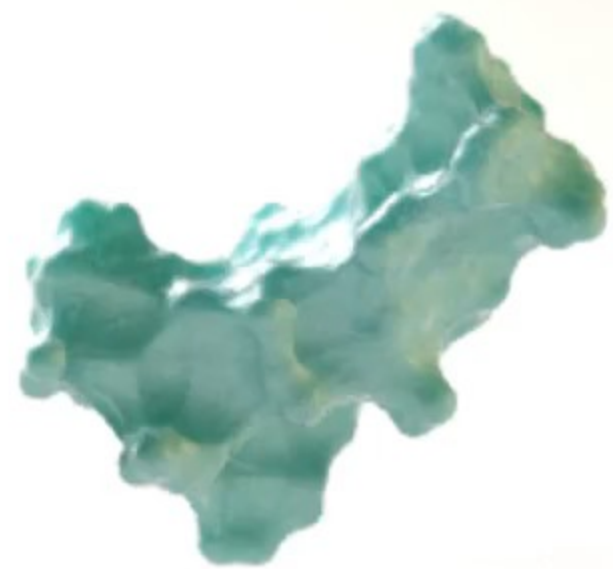


# Velikost – signální dráhy - Ras/Raf/MAPK

Aktivována IGF – viz předchozí slides



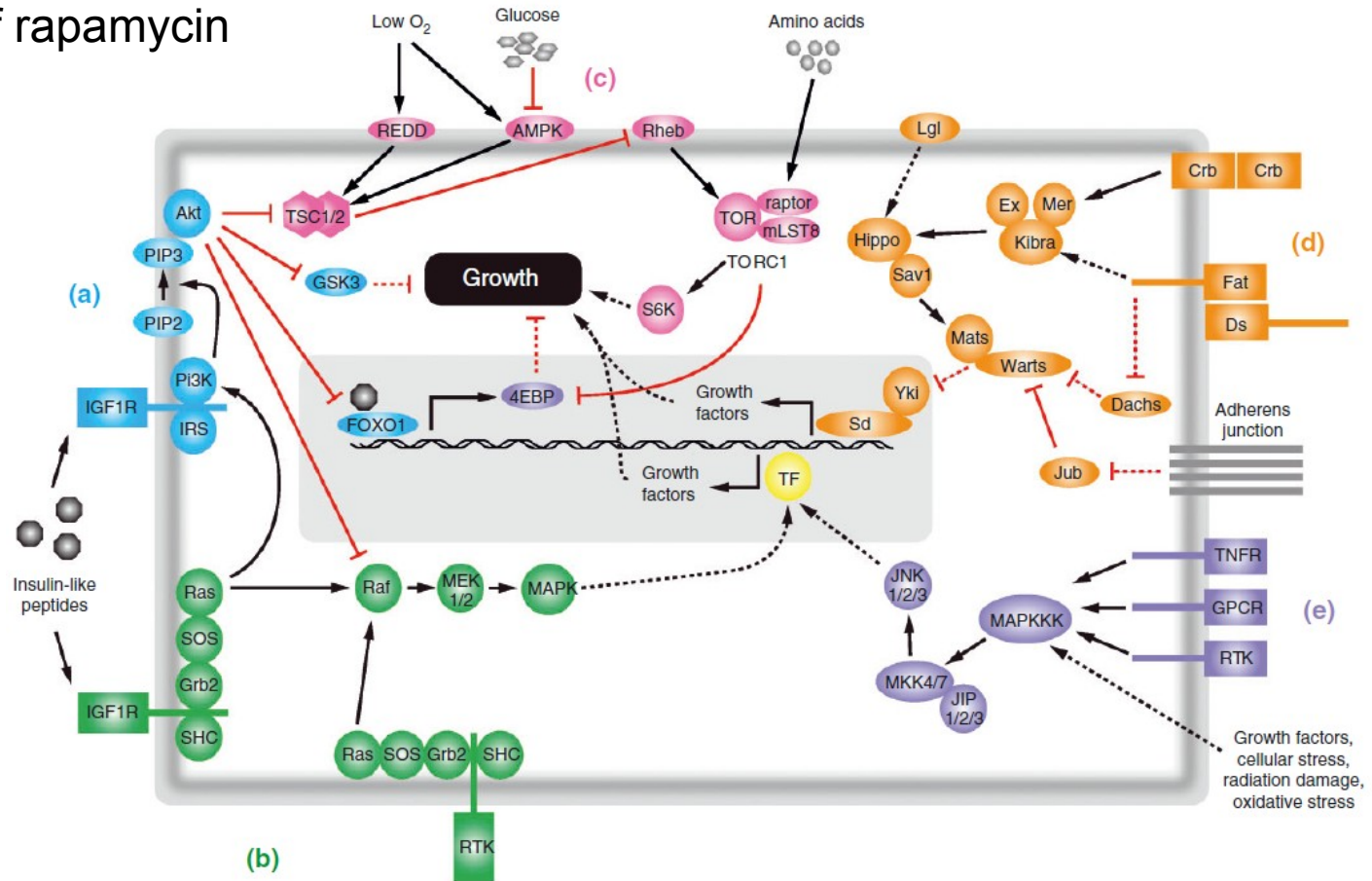




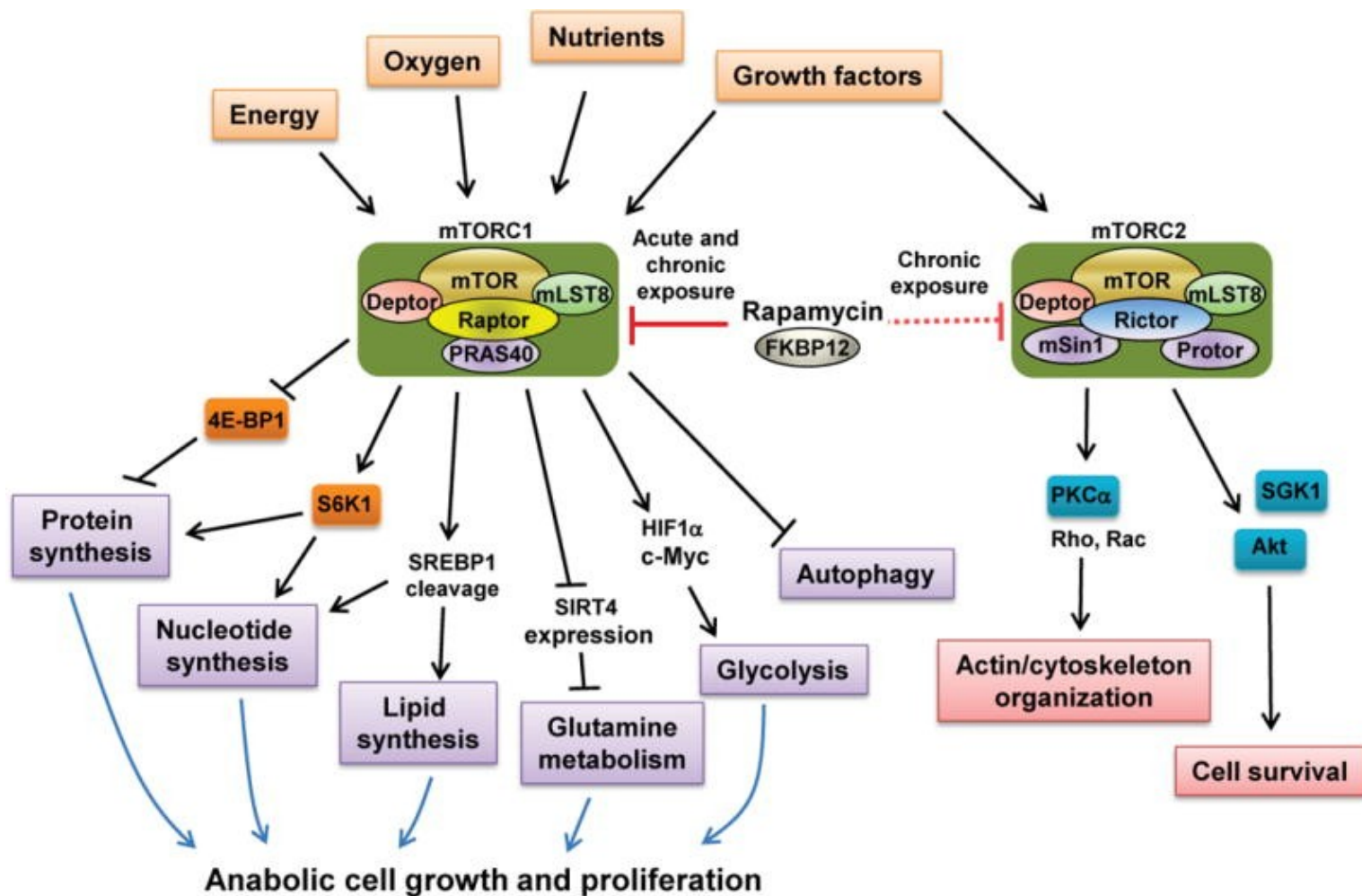
# Velikost – signální dráhy - TOR

- Podobně jako IGF, také reguluje růst na základě přítomnosti živin, energie, kyslíku
- Konzervován od kvasinek až po člověka
- IGF a TOR jsou hlavními hráči podílejícími se na předávání informací o přítomnosti živin za účelem koordinace růstu.

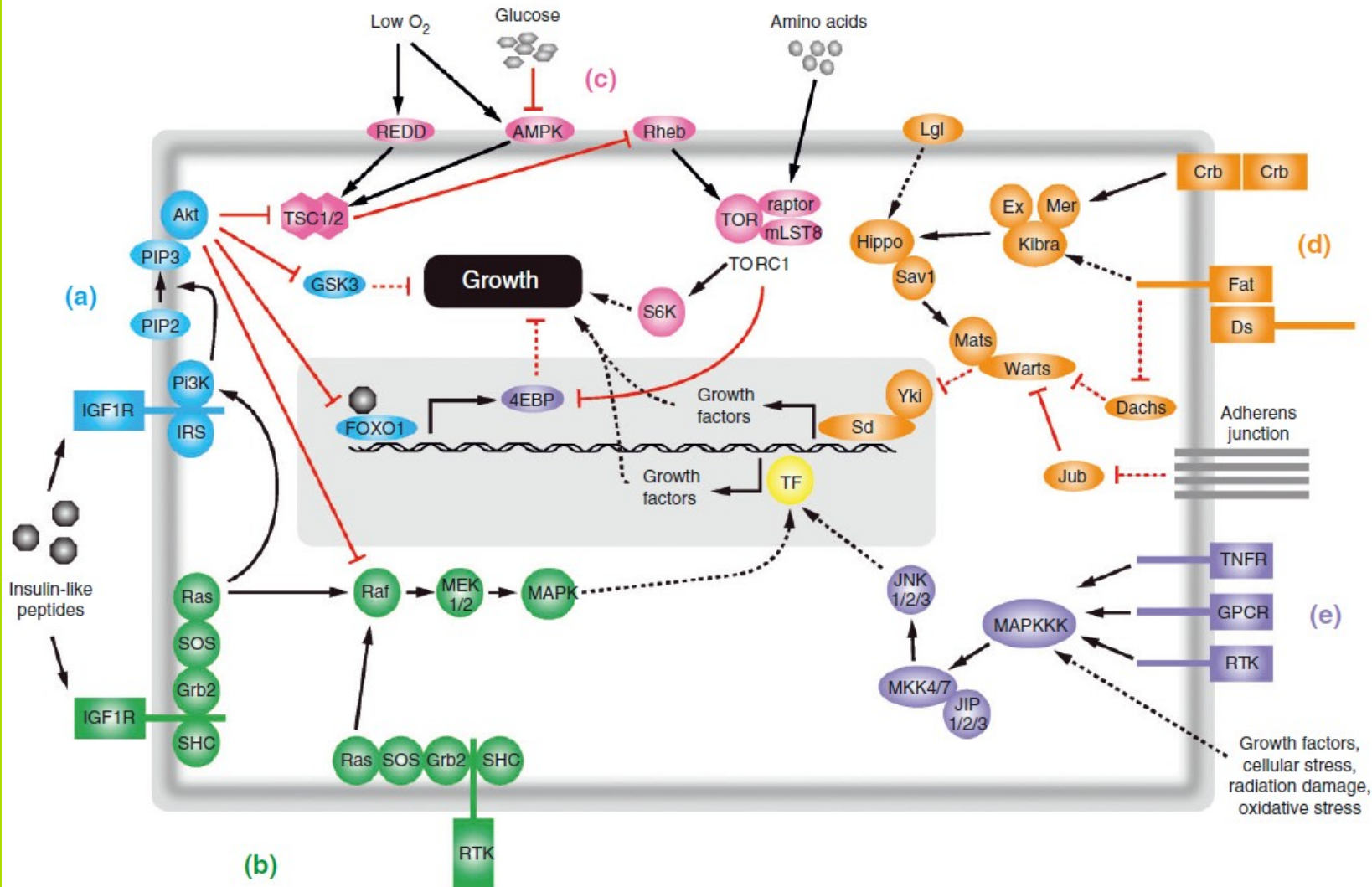
TOR = target of rapamycin



# Velikost – signální dráhy - TOR



# Velikost – signální dráhy - Hippo



Drosophila vs. Savci

Hippo = Mst1/2  
 Salvador = Sav1  
 Warts = Lats1/2  
 Mats = Mob1A/B

# **YAPing Hippo Forecasts a New Target for Lung Cancer Prevention and Treatment**

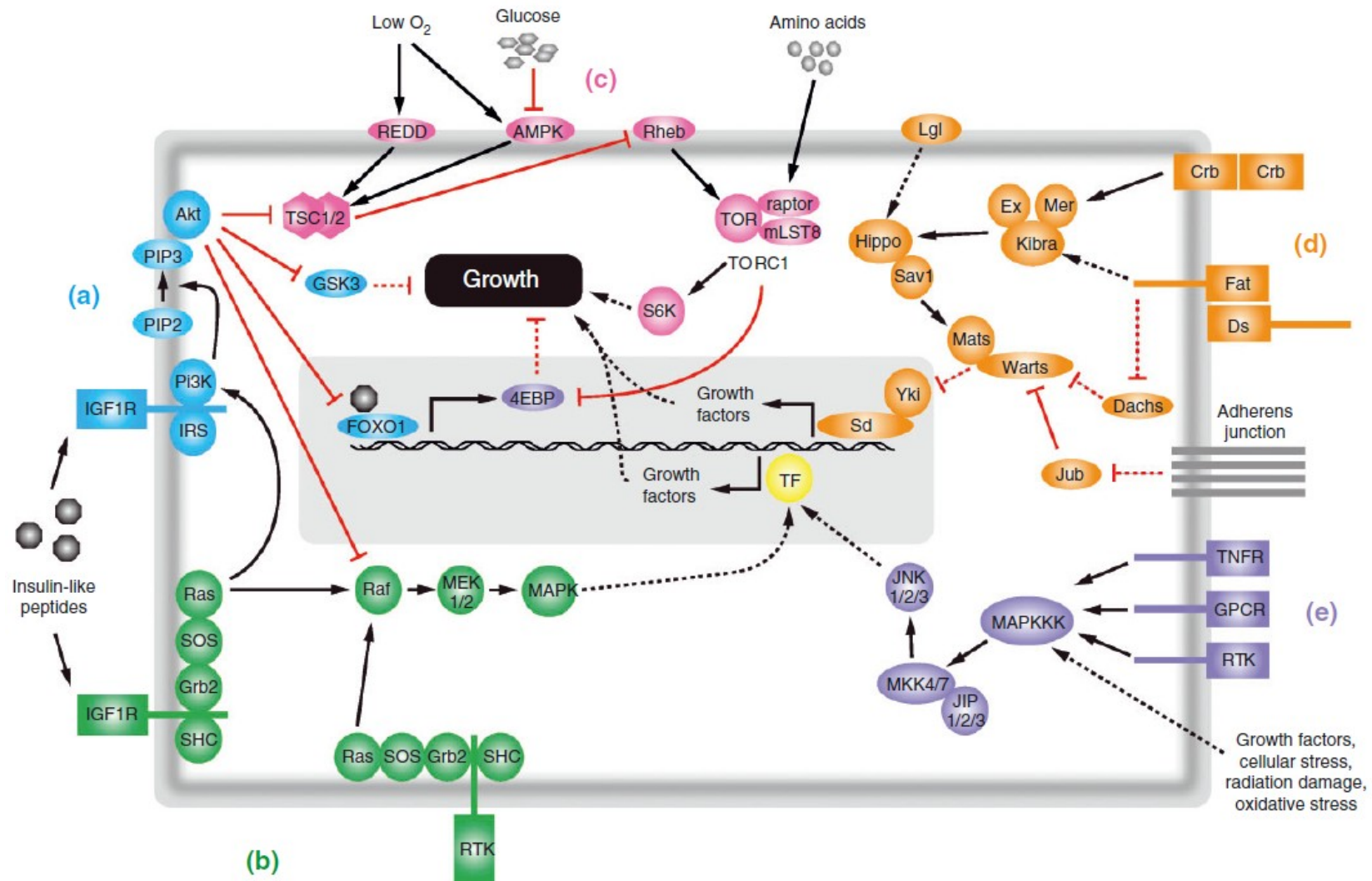
**Duojia Pan**

Howard Hughes Medical Institute, Johns Hopkins University School of Medicine,  
Baltimore, MD



# Velikost – signální dráhy - JNK

- Stresová pathway, reguluje buněčnou smrt, regeneraci tkání, hojení ran



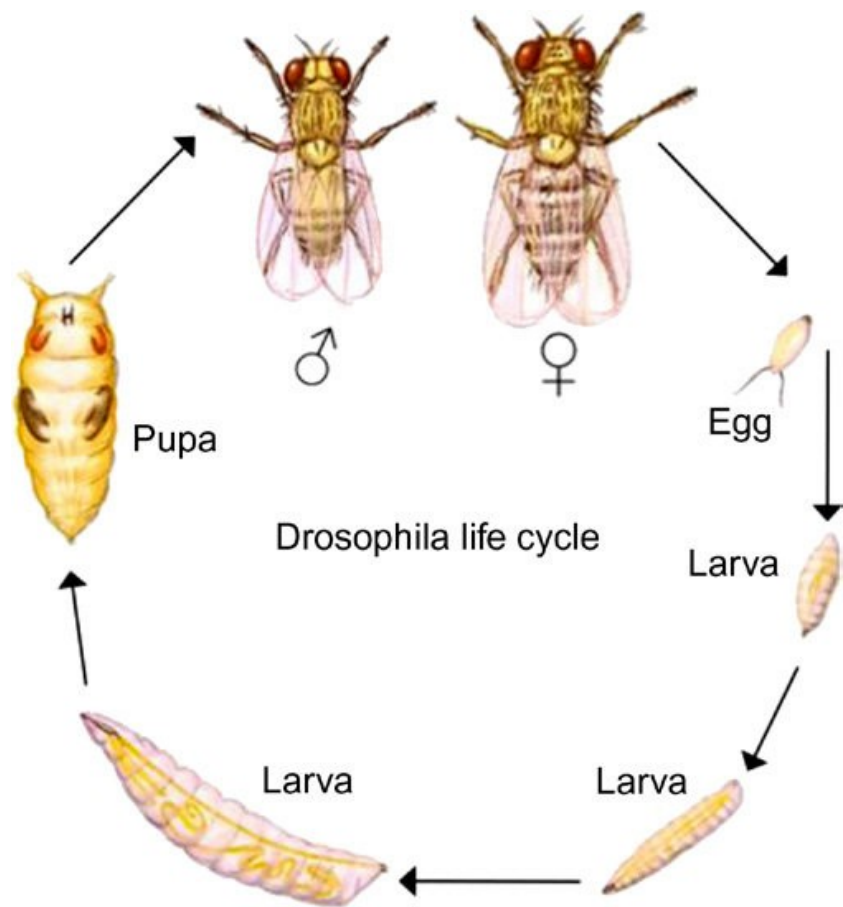
## Velikost – signální dráhy - Ostatní

- Signální dráhy, které kontrolují patterning
  - Kontrolují tvar a uspořádání orgánu - změny v buněčném růstu a proliferaci
  - Hh, Wnt, TGF- $\beta$

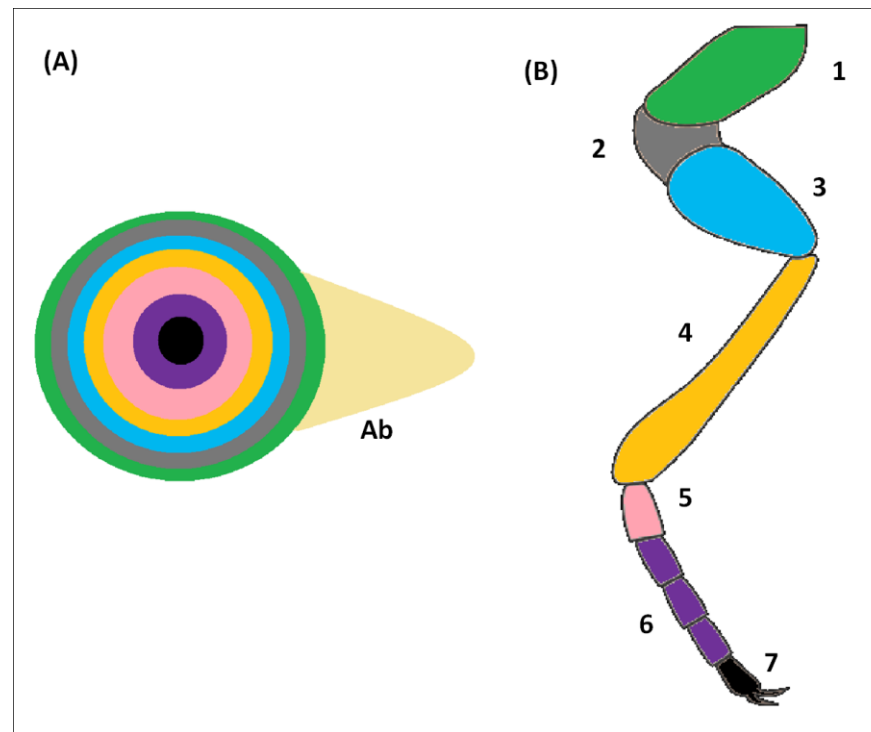
## Velikost – signální dráhy – Závěr a Otázky

- Znat základní signální dráhy, které regulují velikost.

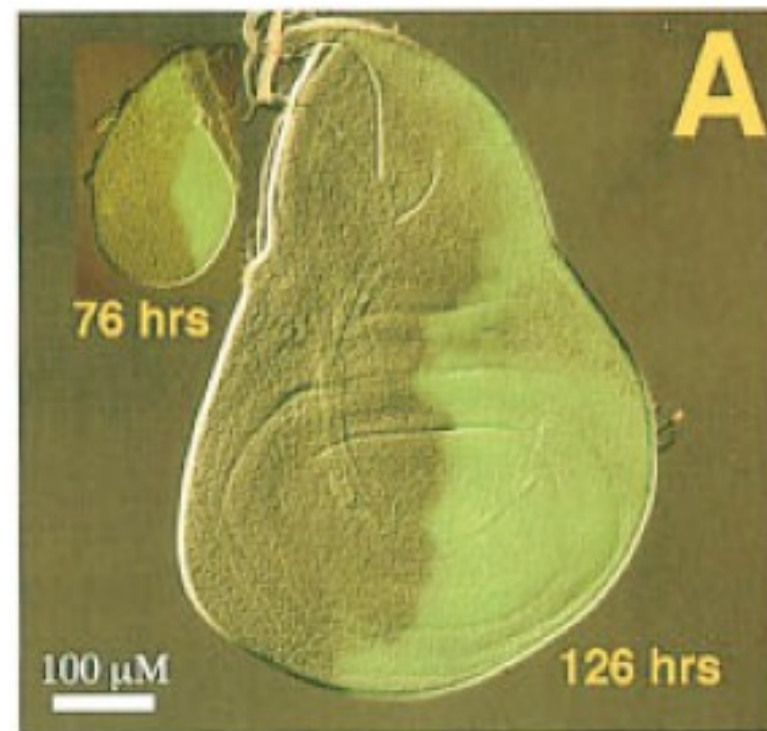
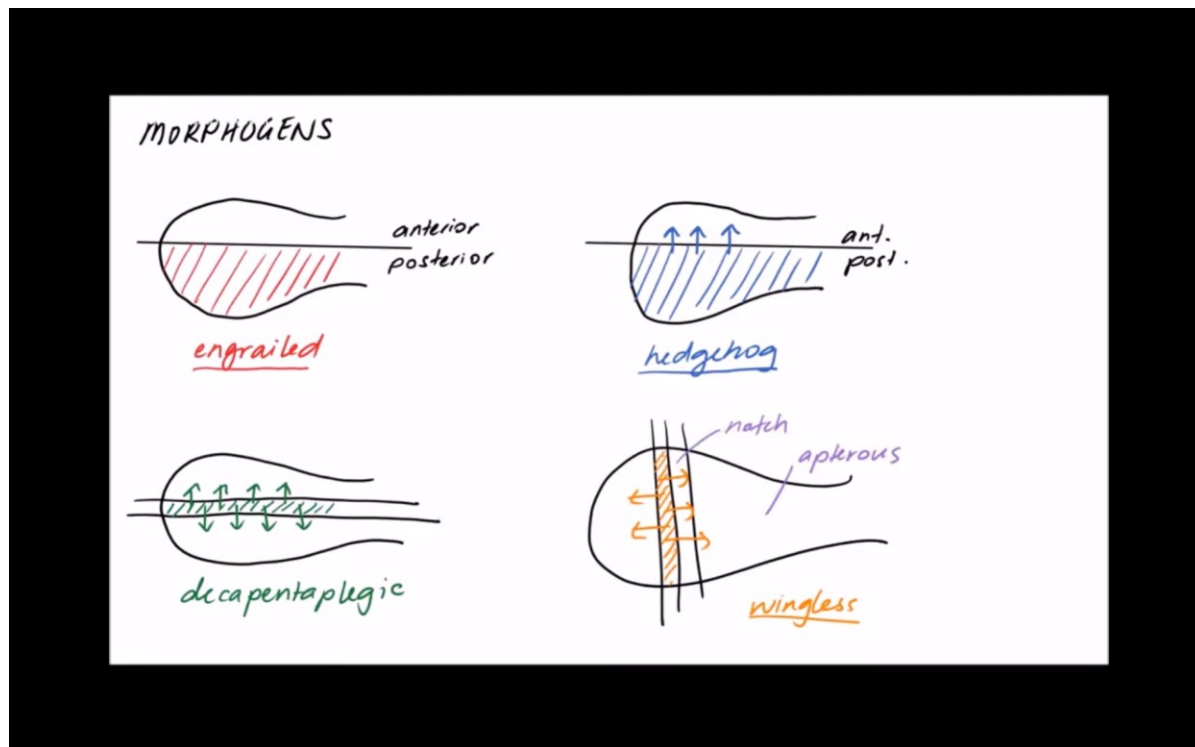
# Aspekty kontroly velikosti – Drosophila



Imaginal discs – model systém  
Velikost disku determinuje velikost orgánu



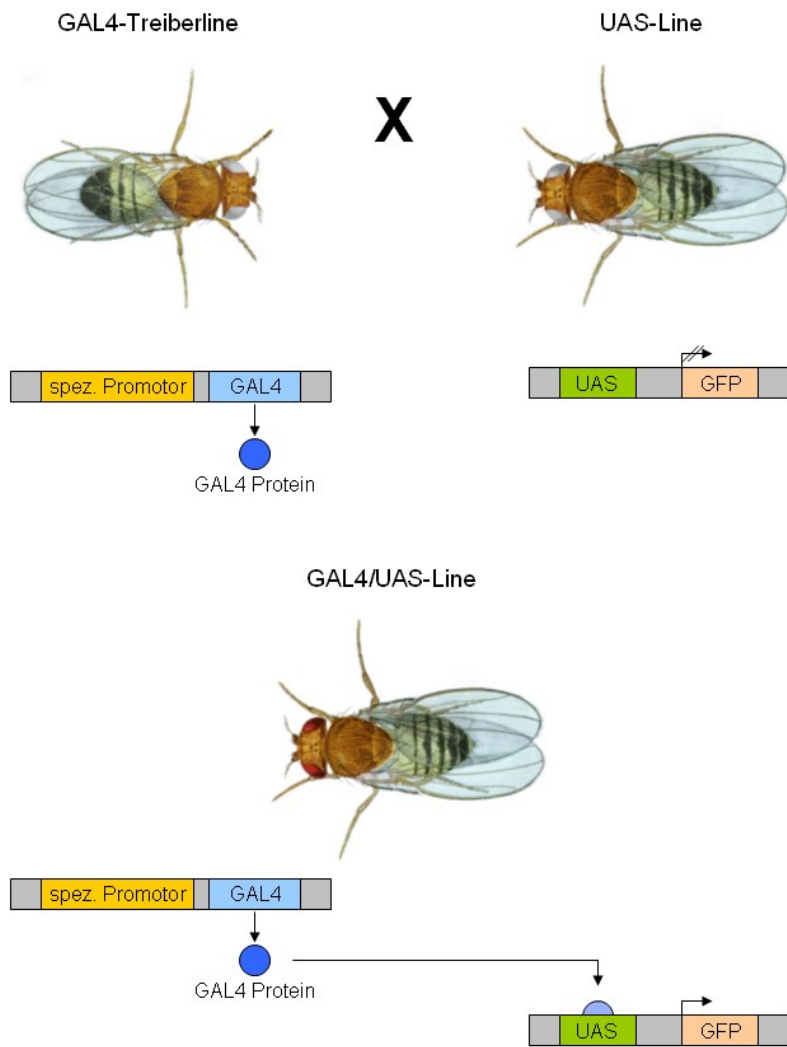
# Aspekty kontroly velikosti – Drosophila





# Aspects of Size Control – Drosophila

## GAL4/UAS system: a geneticist's Swiss army knife

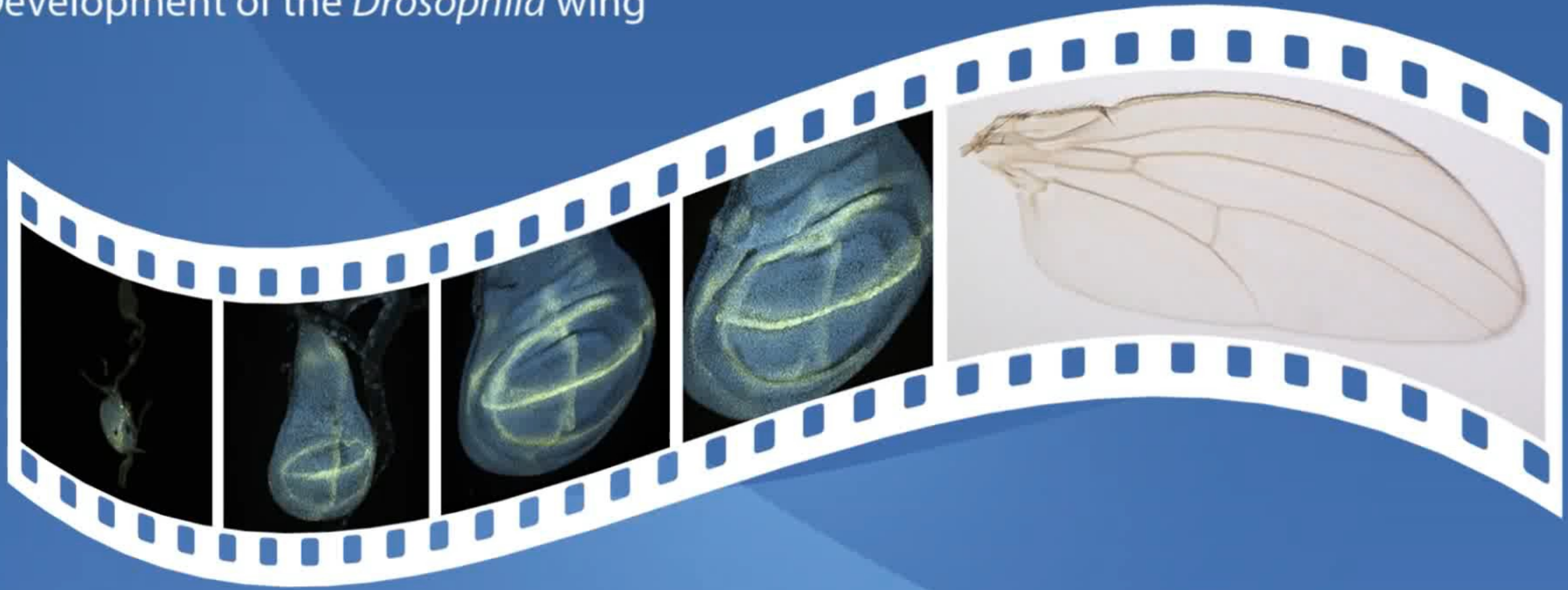


# Vývojová biologie

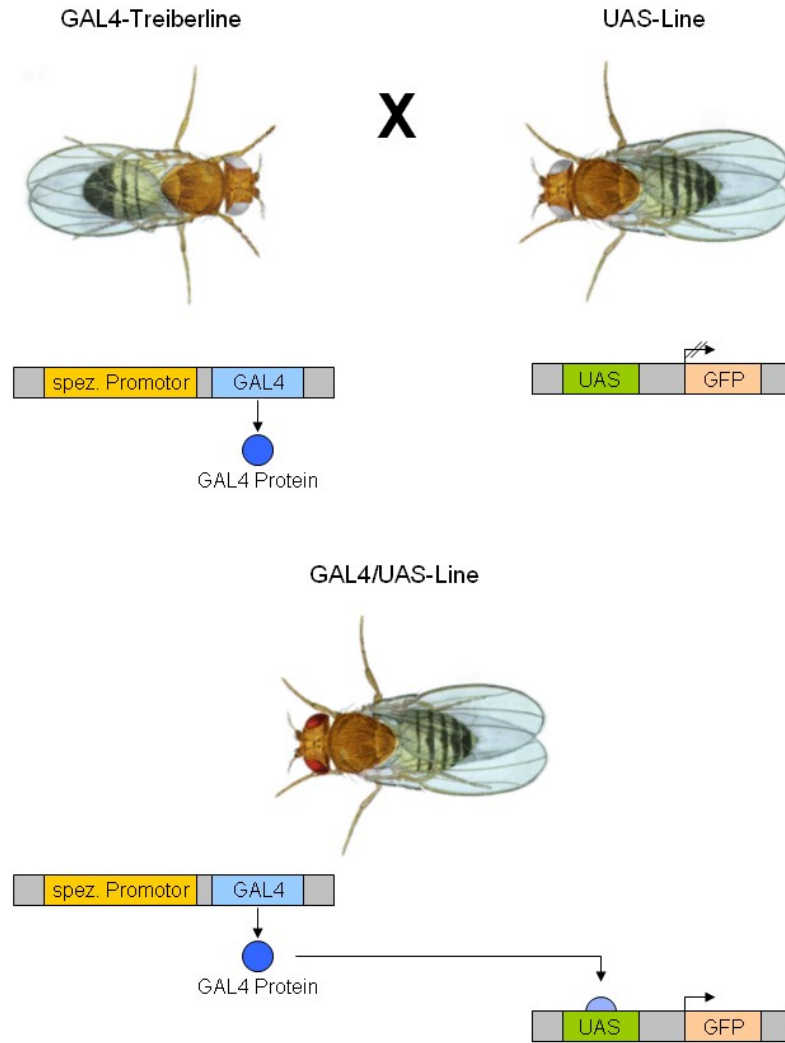


# WingJ

Development of the *Drosophila* wing



# Aspekty kontroly velikosti – Drosophila



## Aspekty kontroly velikosti

- Výše zmíněné signální dráhy regulují růst a proliferaci, to ale nevysvětluje samotnou podstatu kontroly velikosti.
- **Velikost tkáně/orgánu/jedince určuje tempo (rate) růstu a doba (duration) růstu.**



Tempo růstu

Řízeno signálními drahami, které regulují proliferaci a růst buněk

Doba/délka  
růstu

Je regulována systémovými hormonálními signály, které koordinují zastavení růstu v celém těle, a také orgánově autonomními procesy, které zajišťují, že orgány přestanou růst, jakmile dosáhnou své konečné velikosti.



# Aspekty kontroly velikosti

## Tempo růstu

Řízeno signálními drahami, které regulují proliferaci a růst buněk

## Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu

- Regulováno růstem buněk a jejich proliferací => více větších buněk/čas = větší orgán/jedinec
- Růst a proliferace jsou regulovány různými drahami.

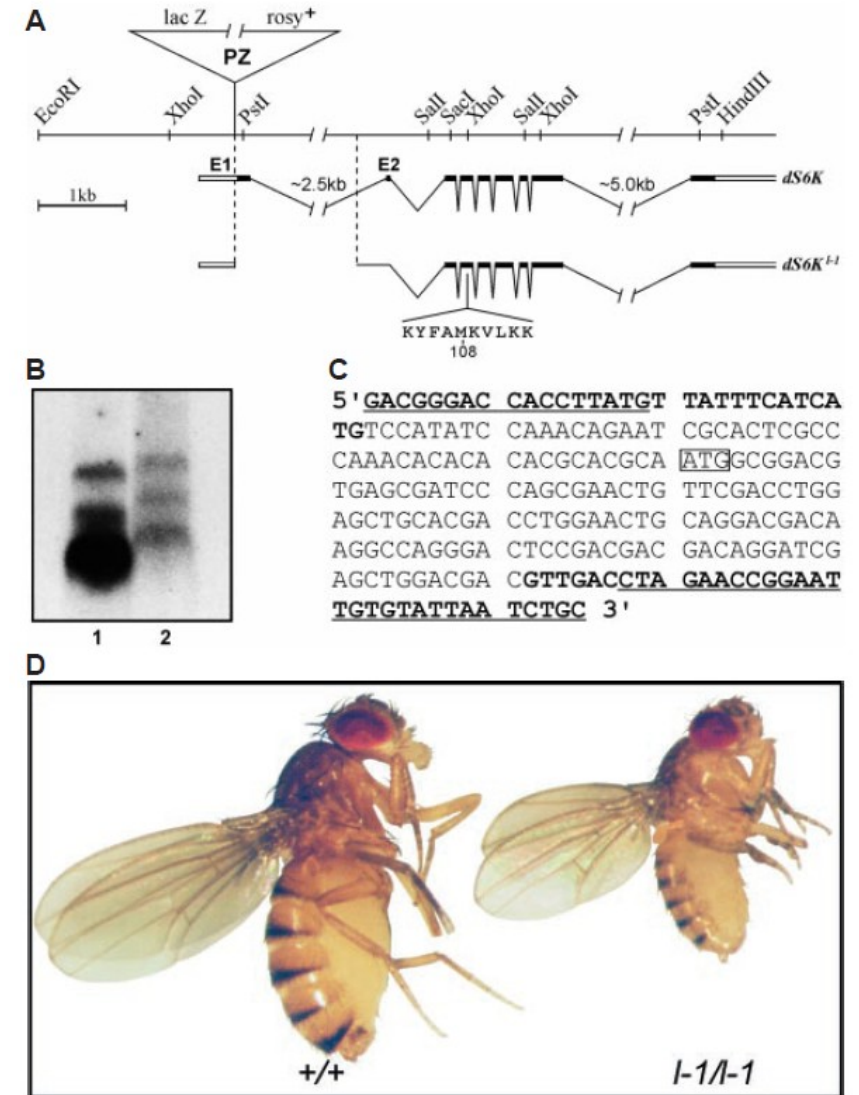
Růst buněk:

- 75% buňky je tvořeno vodou, ionty a malými molekulami
- 18% je tvořeno proteiny => **růst závisí na syntéze proteinu.**

# Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu

S6K (S6 kinase) je ribozomální 40S protein => kontroluje syntézu ribozomálních proteinů

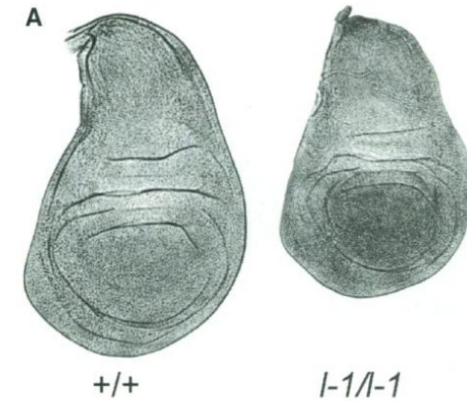
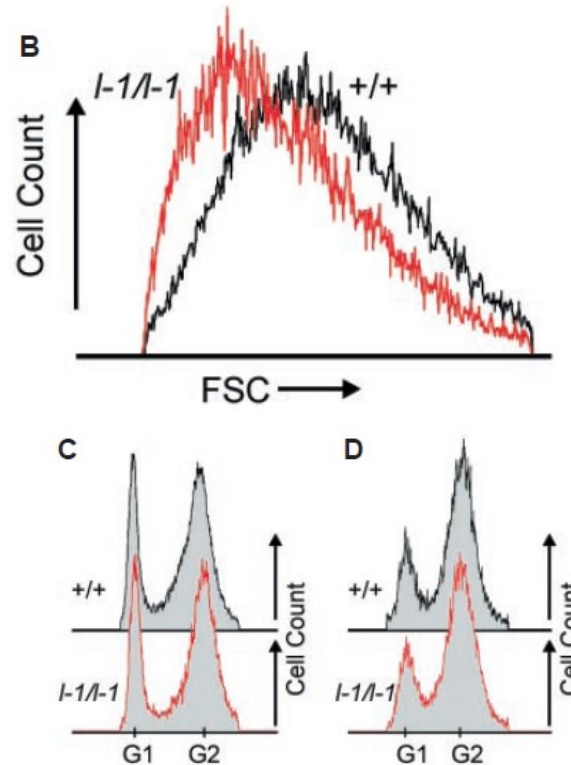
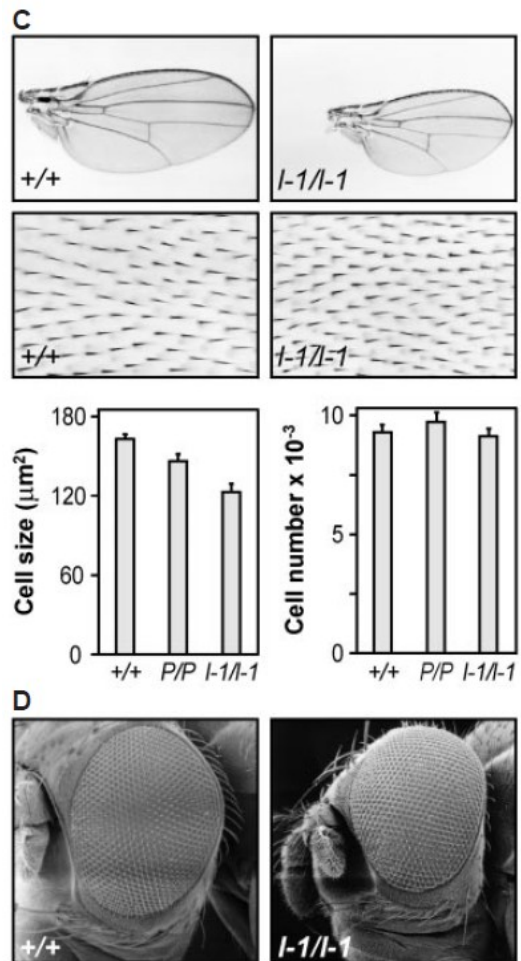
- Deficience S6K (I-1/I-1) – opožděný vývoj, menší jedinec, ale stejný počet buněk



# Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu

S6K je ribozomální 40S protein => kontroluje syntézu proteinů

- Deficience S6K (*l-1/l-1*) – opožděný vývoj, menší jedinec, menší orgány, ale stejný počet buněk

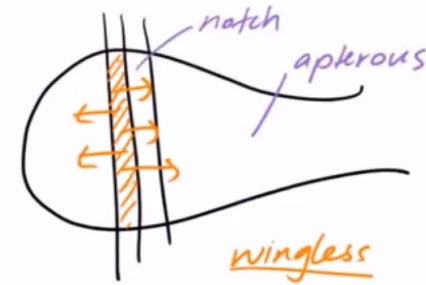
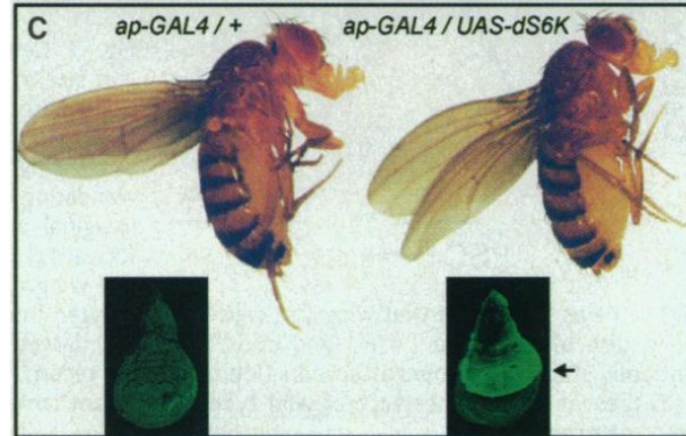


Montagne et al., 1999

## Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu

S6K je ribozomální 40S protein => kontroluje syntézu ribozomálních proteinů

- dS6K (overexpresse) – větší buňky

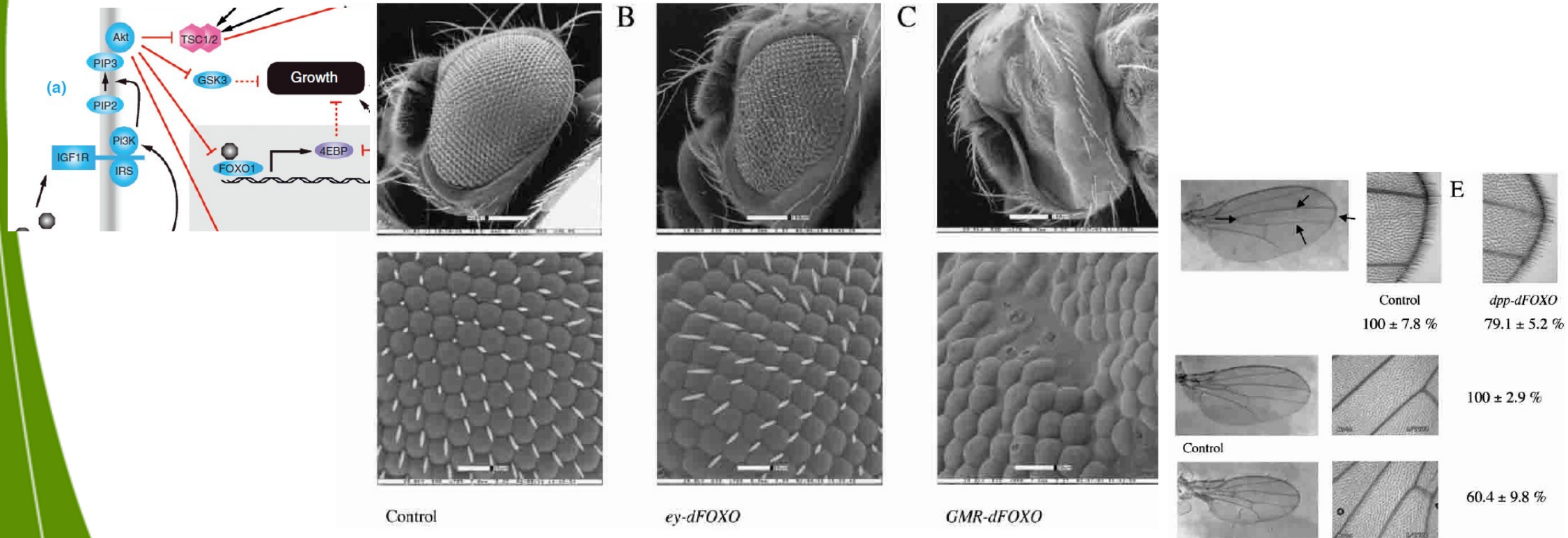


Montagne et al., 1999



# Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu - Insulin/Insulin-like growth factor (IGF)

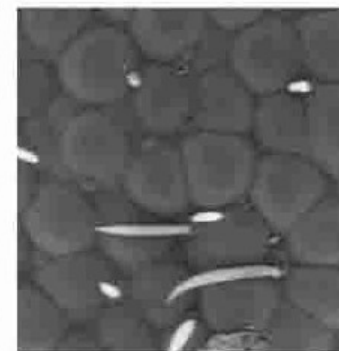
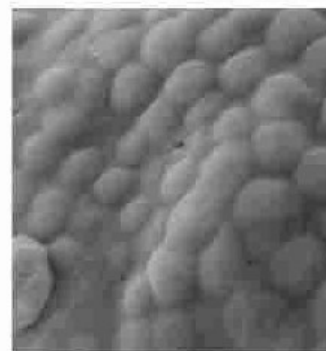
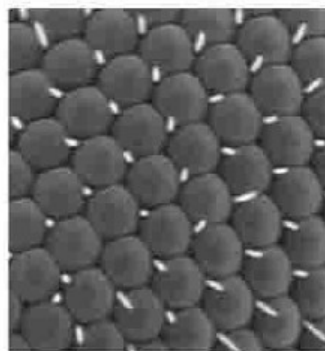
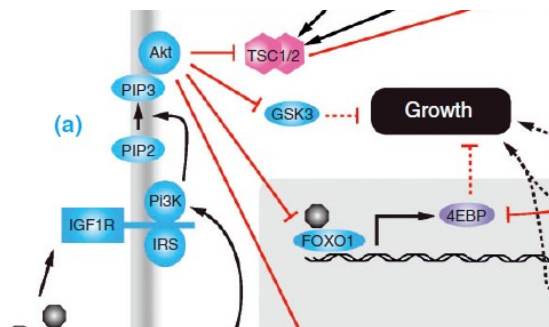
- FOXO reguluje velikost orgánu prostřednictvím kontroly počtu buněk
- Vyšší exprese FOXO, míň buněk



Puig et al, 2006 *MS1096-dFOXO*

# Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu - Insulin/Insulin-like growth factor (IGF)

- FOXO reguluje velikost orgánu prostřednictvím kontroly počtu buněk
- Vyšší exprese FOXO, míň buněk
- Rescue fenotyp prostřednictvím overexprese dAkt (inhibice inhibitoru růstu)

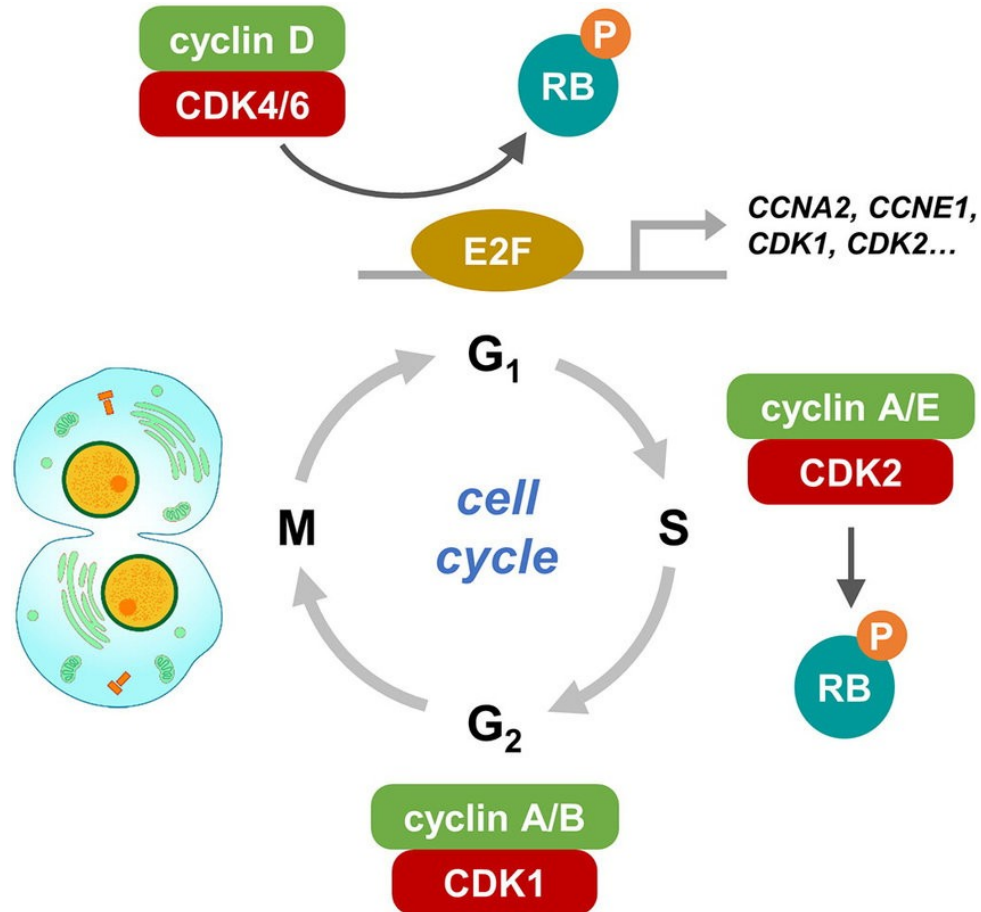


Control

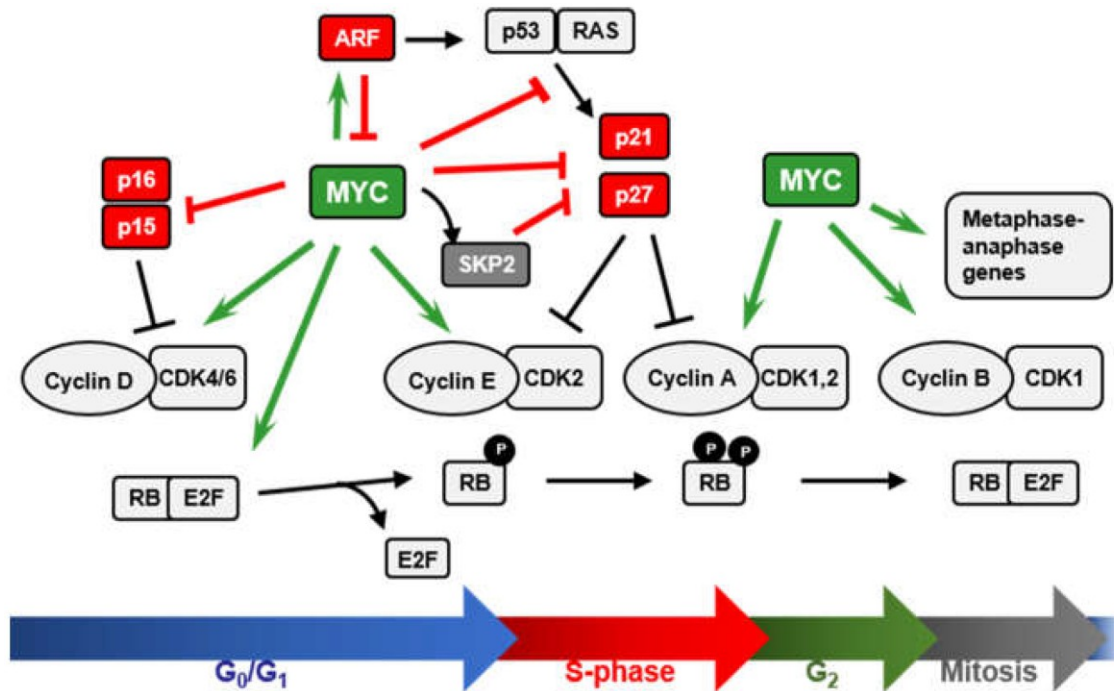
dFOXO

dAkt +  
dFOXO

# Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu – buněčný cyklus



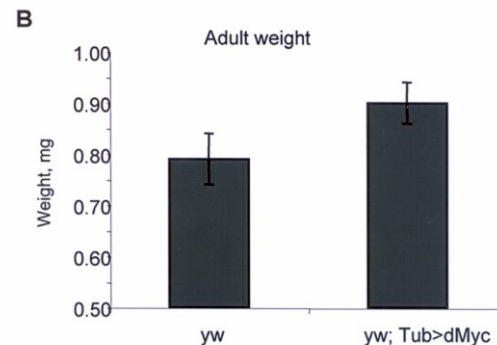
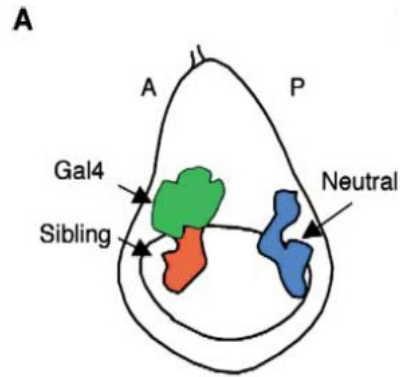
# Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu – buněčný cyklus - MYC



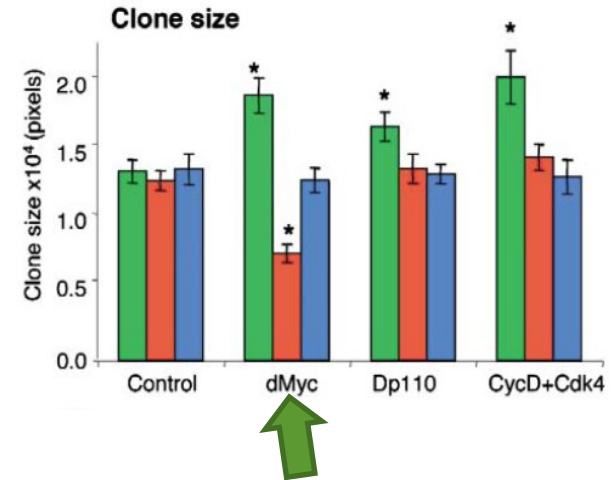
- Onkoprotein
- Indukuje expresi mnoha růstových faktorů
- Pozitivně reguluje biogenezi ribozomů a tím také syntézu proteinů



# Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu – buněčný cyklus - MYC



Myc overexpress



Buňky v blízkém kontaktu s dMyc klonem mají růstovou nevýhodu.

Is a difference in growth rates between populations of cells sufficient to induce competition?

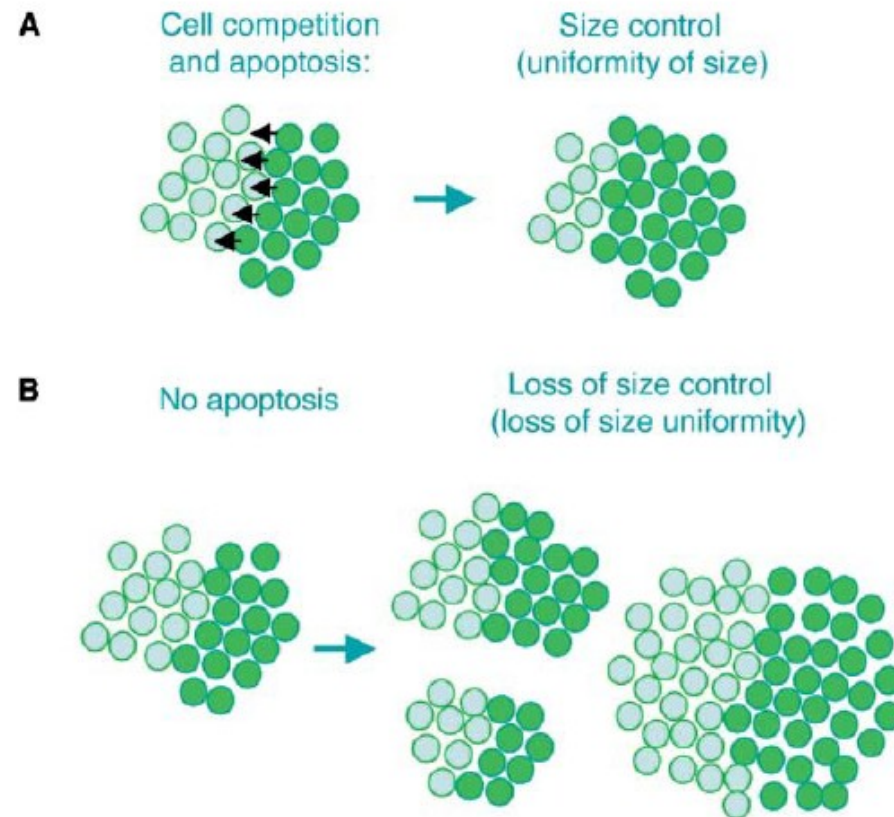
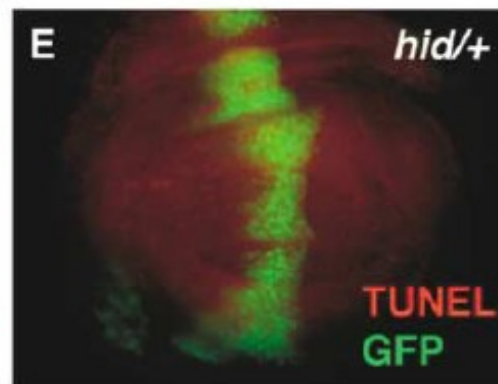
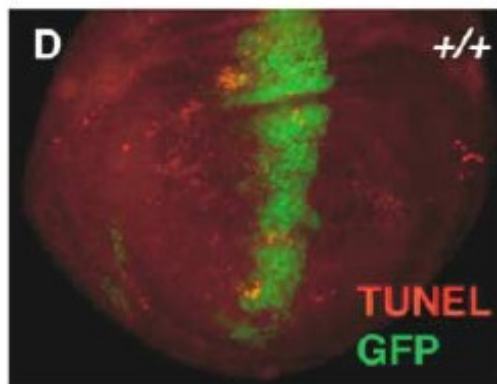
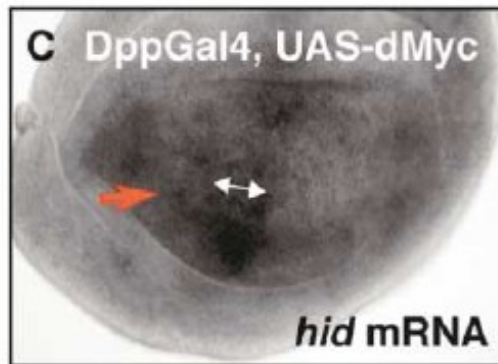
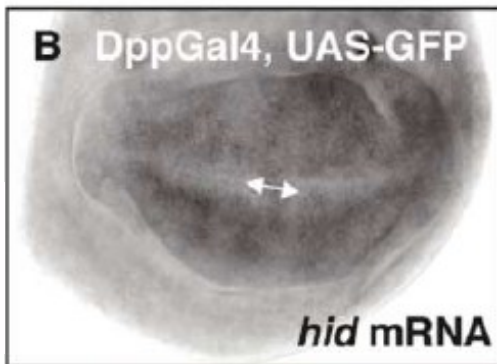
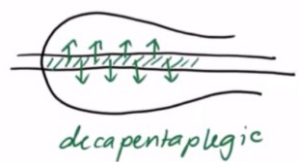


# Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu – buněčný cyklus - MYC

Myc overexpresse

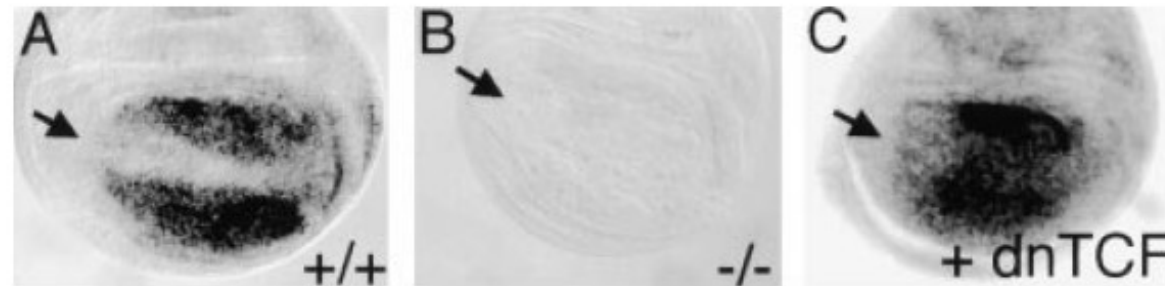
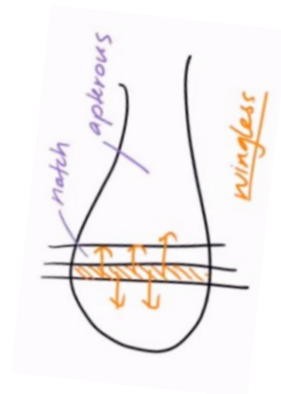
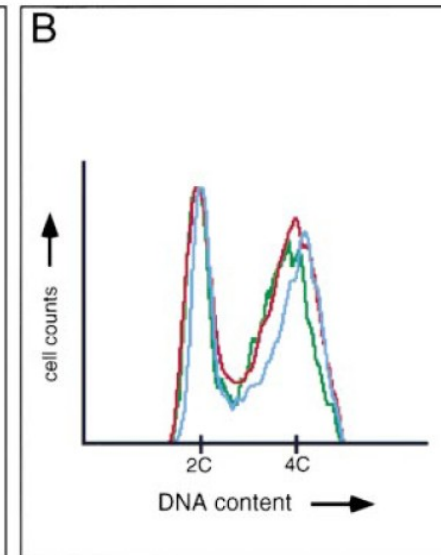
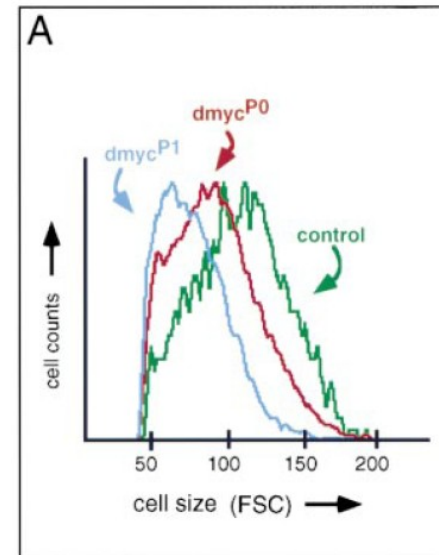
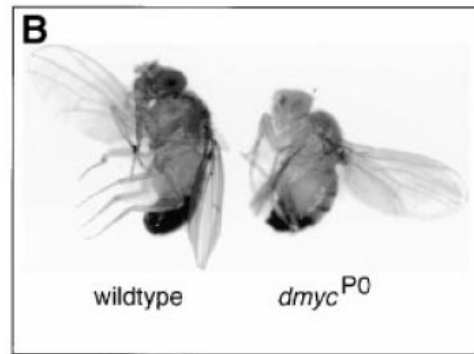
**A** Tunel+ cells (fold over control)

	Control	dMyc	Dp110	CycD/Cdk4	
In clone	1.0	8.3 *	4.2	4.4	* p<0.005
Outside clone	1.0	3.5 *	0.3	0.8	



# Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu – buněčný cyklus - MYC

Myc deficiency



Johnston et al., 1999

Wnt kontroluje velikost

# Aspekty kontroly velikosti – Tempo růstu – buněčný cyklus - MYC

## Shrnutí MYC

Myc overexpresse = více větších buňek, rychlejší proliferace, větší jedinec, ztráta kontroly velikosti  
Myc deficiencie = menší buňky, menší jedinec

Velikost křídla je kontrolována Wnt (Wg)

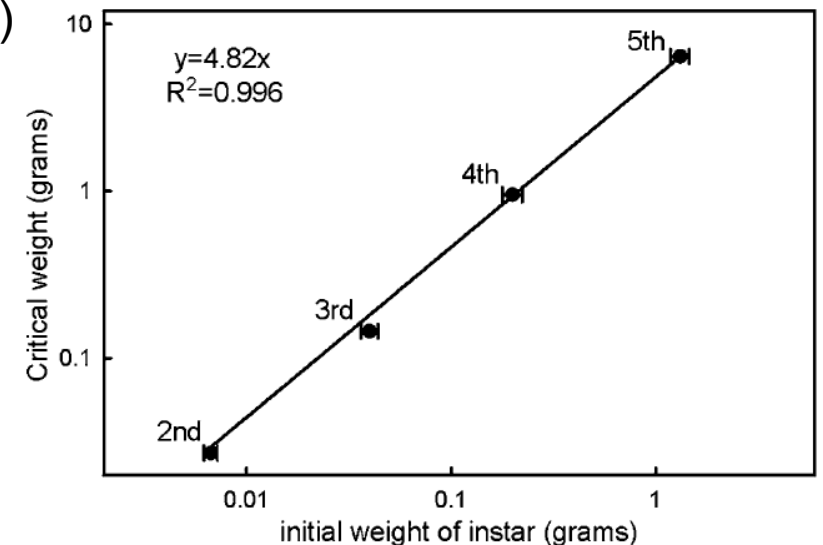
# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration)

## Doba/délka růstu

Je regulována systémovými hormonálními signály, které koordinují zastavení růstu v celém těle, a také orgánově autonomními procesy, které zajišťují, že orgány přestanou růst, jakmile dosáhnou své konečné velikosti.

## Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration)

- Regulace tempa růstu a proliferace (Growth rate) nestačí k plné kontrole růstu
- Rozdíly mezi jedinci (a také mezi jednotlivými druhy) jsou způsobeny rozdílnou velikostí a počtem buněk -> také regulováno dobou růstu
- Mnoho signálních drah a molekulárních mechanismů, které regulují tempo růstu, jsou také zapojeny do regulace doby růstu.
- Drosophila – 3 larvální stádia
- Velikost jedince je dána: tuhým exoskeletem – nedochází k dalšímu růstu, velikostí larvy ve stádiu kdy přestává přijímat potravu, před stádiem kukly (*larval wandering*).
- Rozhodnutí se zakuklit je ale v mnohem dřívějším stádiu (začátek 3. instaru) a je asociováno s nabytím určité velikosti (*critical size*)

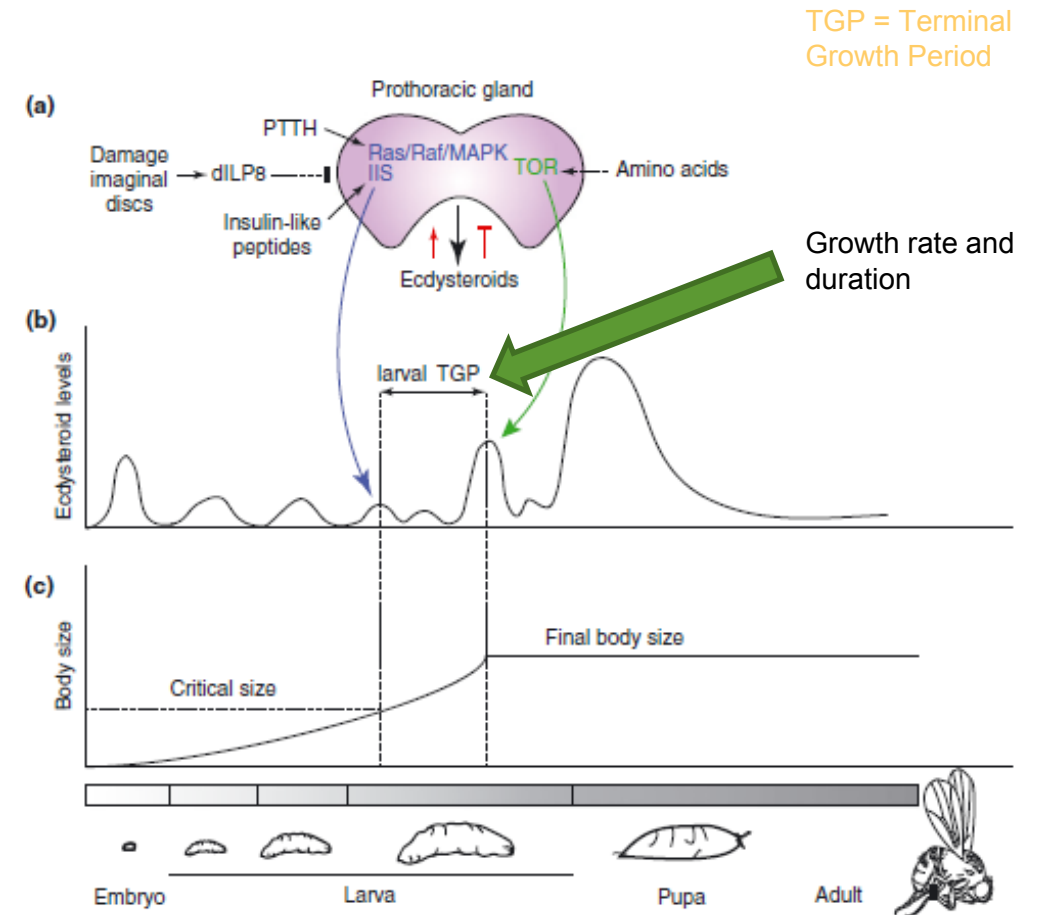




# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) - IGF

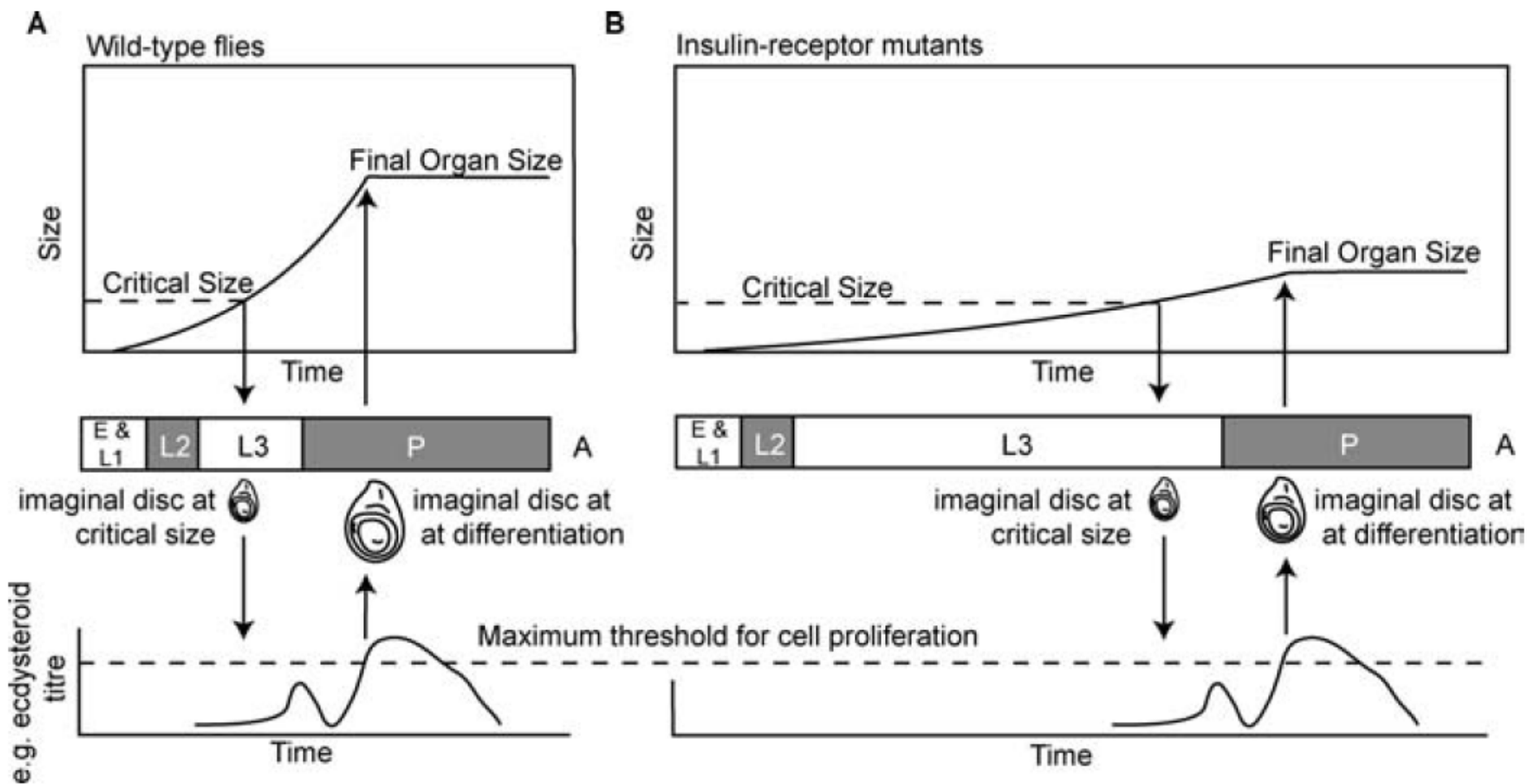
- Rozhodnutí se zakuklit je ale v mnohem dřívějším stádiu (začátek 3. instaru) a je asociováno s nabytím určité velikosti (*critical size*), což je doprovázeno syntézou hormonu ekdyson
- Ekdyson je syntetizován v narůstajících pulzech a každý pulz je asociován s konkrétní událostí ve vývoji (metamorfózou).

- Critical size chybí u člověka.

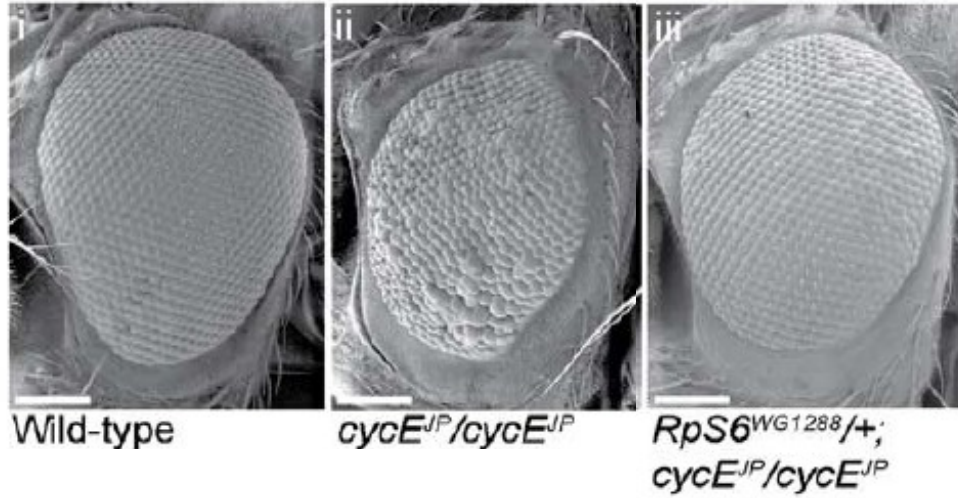


# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) - IGF

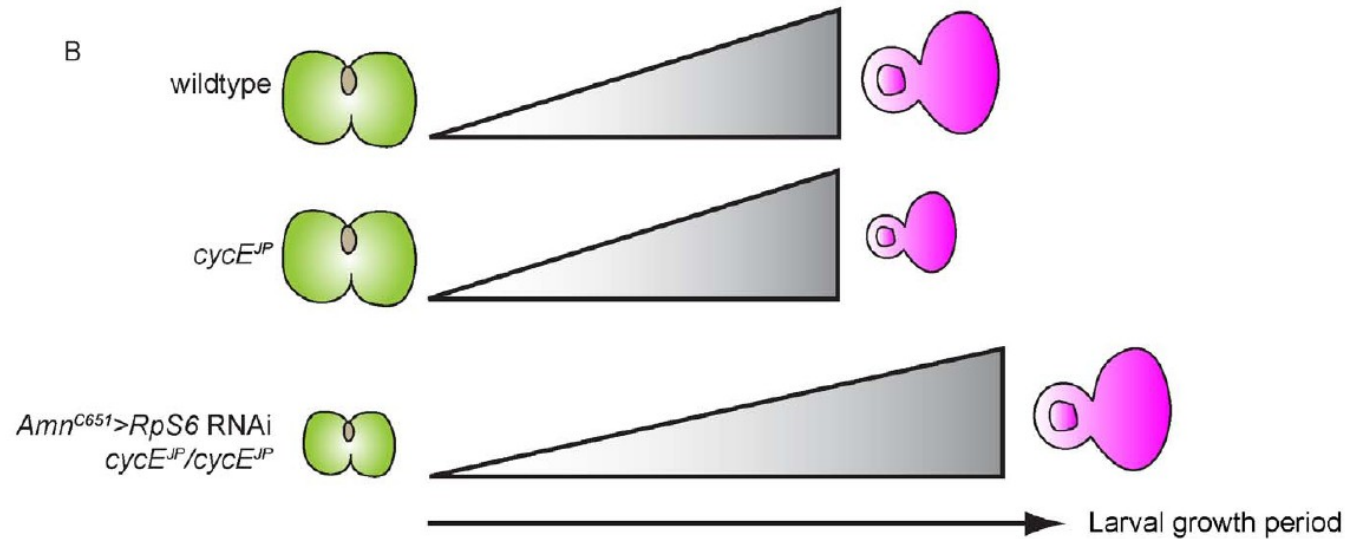
IGF reguluje growth rate během TGP



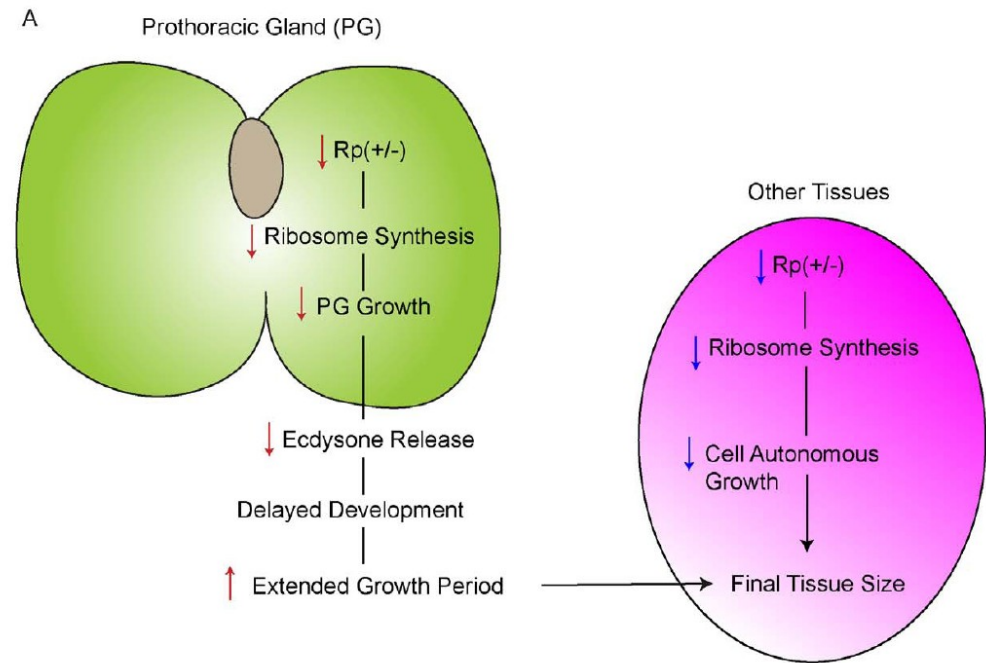
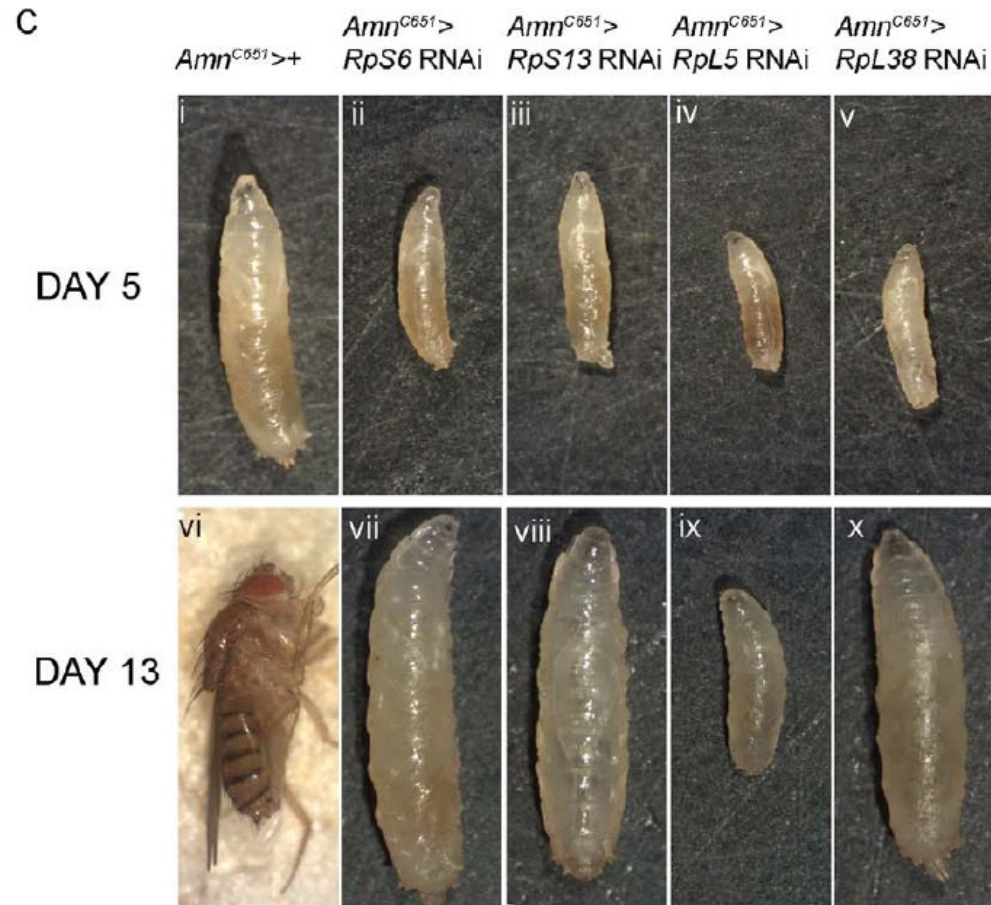
# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration)



Prodloužení doby růstu vede k „záchraně“ fenotypu *cycE* hypomorfní mutace



# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) – syntéza proteinů





# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration)

Přesný mechanismus jak larvy zaznamenají svou *critical size* není jasný... ale...



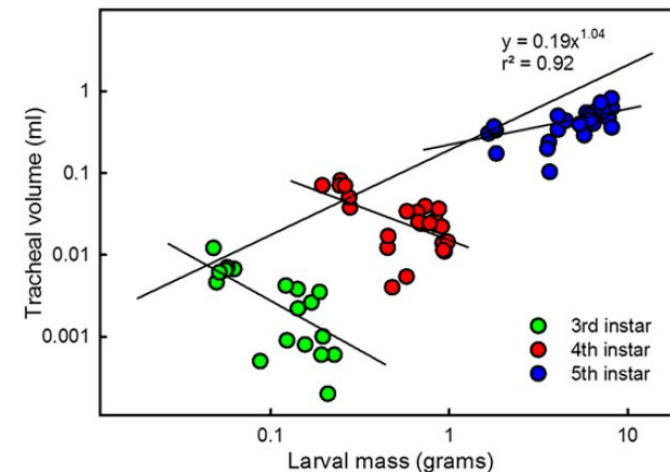
## Control of body size by oxygen supply reveals size-dependent and size-independent mechanisms of molting and metamorphosis

Viviane Callier and H. Frederik Nijhout<sup>1</sup>

Department of Biology, Duke University, Durham, NC 27708

Edited\* by Mary Jane West-Eberhard, Smithsonian Tropical Research Institute, Ciudad Universitaria, Costa Rica, and approved July 28, 2011 (received for review April 27, 2011)

Here we show that this size-sensing mechanism depends on the limited ability of a fixed tracheal system to sustain the oxygen supply to a growing individual. As body mass increases, the demand for oxygen also increases, but the fixed tracheal system does not allow a corresponding increase in oxygen supply. We show that interinstar molting has the same size-related oxygen-dependent mechanism of regulation as metamorphosis. We show that low oxygen tension induces molting at smaller body size, consistent with the hypothesis that under normal growth conditions, body size is regulated by a mechanism that senses oxygen limitation.

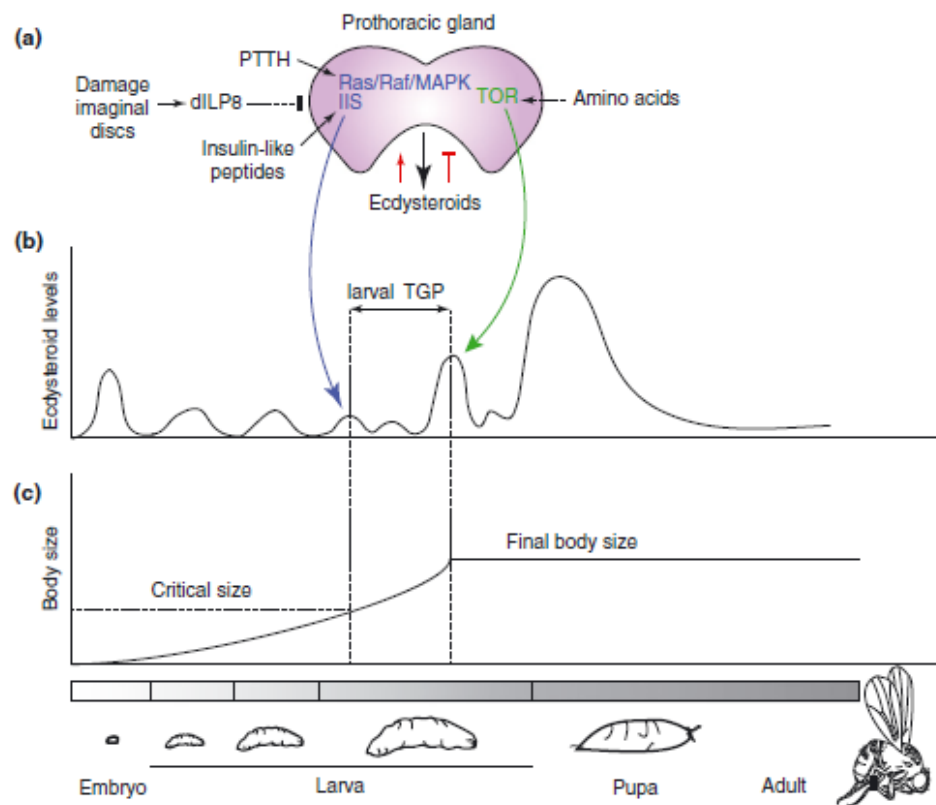




# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration)

Přesný mechanismus jak larvy zaznamenají svou *critical size* není jasný, ale jsou známy signální dráhy regulující syntézu Ekdysyonu a tím reagují na dosažení *critical size*

IIS, TOR, RAS/RAF/MAPK



# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) - člověk

A co člověk?

# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) - člověk

## A co člověk?

- Zastavení růstu je asociováno s koncem puberty -> načasování puberty je důležitý faktor v regulaci velikosti
- Hormonální změny v pubertě jsou známy, ALE mechanismy, které řídí, kdy jsou tyto hormonální změny zahájeny, jsou mnohem méně pochopeny.

„For example, children displaying precocious puberty are typically tall for their age because of an advanced adolescent growth spurt, but generally become shorter adults because they enter maturation and, therefore, adulthood earlier. Conversely, delayed puberty commonly leads to individuals with high stature.“

- Vyšší BMI, dříve puberta
- To naznačuje, že načasování puberty a zastavení růstu u lidí, stejně jako u Drosophily, jsou regulovány stavem (množstvím) výživy a velikostí těla mladistvých.

# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) - člověk

## *LIN28B* the first genetic determinant regulating the timing of human pubertal growth

genetics

study for age at menarche in 4,714 women  
independent replication studies in 16,373 women

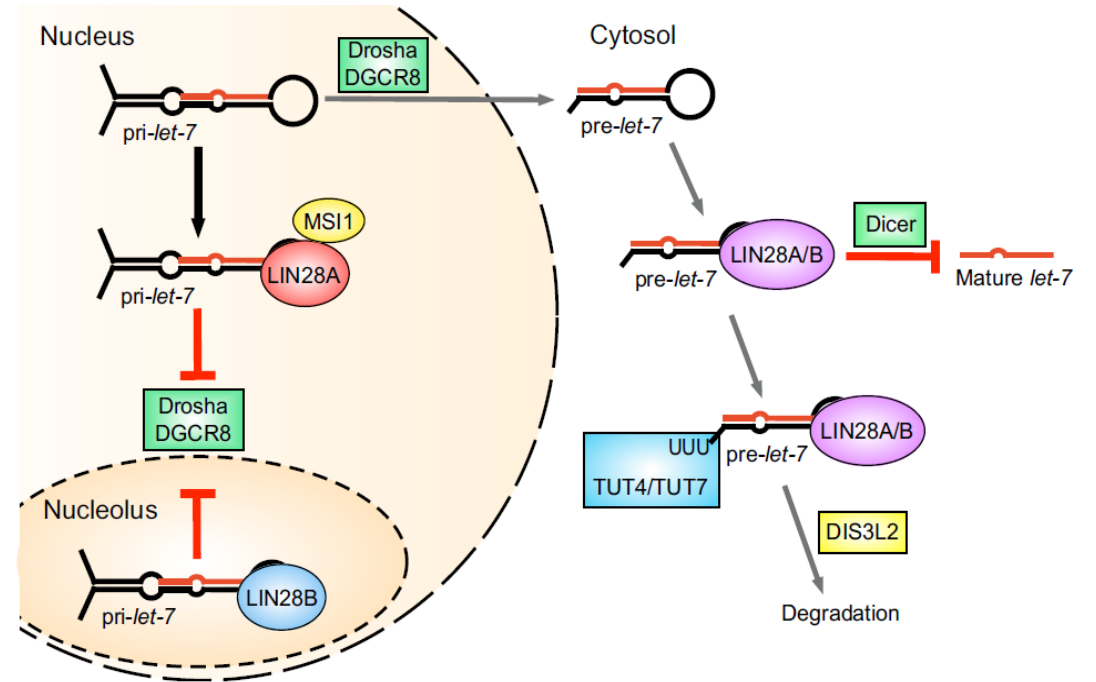
Genetic variation in *LIN28B* is associated with the timing of puberty

Ken K Ong<sup>1-3</sup>, Cathy E Elks<sup>1,2</sup>, Shengxu Li<sup>1,2</sup>, Jing Hua Zhao<sup>1,2</sup>, Jian'an Luan<sup>1,2</sup>, Lars B Andersen<sup>4</sup>, Sheila A Bingham<sup>5,6</sup>, Soren Brage<sup>1,2</sup>, George Davey Smith<sup>7</sup>, Ulf Ekelund<sup>1,2,8</sup>, Christopher J Gillson<sup>1,2</sup>, Beate Glaser<sup>7</sup>, Jean Golding<sup>9</sup>, Rebecca Hardy<sup>10</sup>, Kay-Tee Khaw<sup>11</sup>, Diana Kuh<sup>10</sup>, Robert Luben<sup>11</sup>, Michele Marcus<sup>12-14</sup>, Michael A McGeehin<sup>12</sup>, Andrew R Ness<sup>15</sup>, Kate Northstone<sup>16</sup>, Susan M Ring<sup>16</sup>, Carol Rubin<sup>12</sup>, Matthew A Sims<sup>1,2</sup>, Kijoung Song<sup>17</sup>, David P Strachan<sup>18</sup>, Peter Vollenweider<sup>19</sup>, Gerard Waeber<sup>19</sup>, Dawn M Waterworth<sup>17</sup>, Andrew Wong<sup>10</sup>, Panagiotis Deloukas<sup>20</sup>, Inês Barroso<sup>20</sup>, Vincent Mooser<sup>17</sup>, Ruth J Loos<sup>1,2</sup> & Nicholas J Wareham<sup>1,2</sup>

„This allele was also associated with earlier breast development in girls; earlier voice breaking and more advanced pubic hair development in boys; **a faster tempo of height growth in girls and boys; and shorter adult height in women and men in keeping with earlier growth cessation.**“

# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) – LIN28

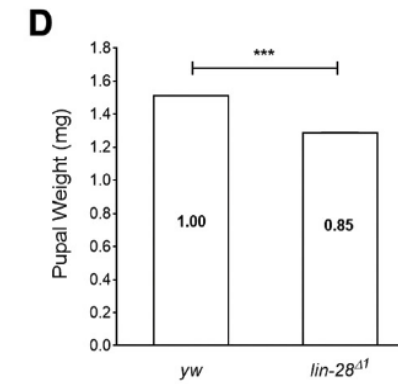
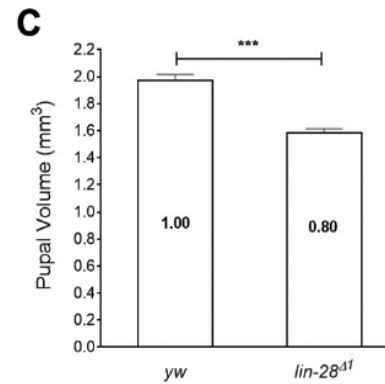
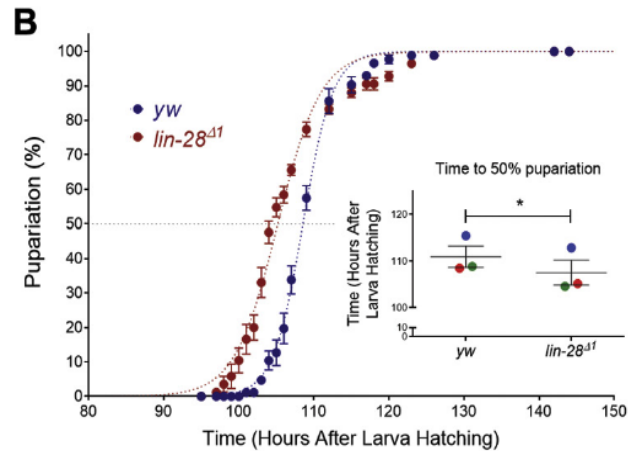
- Důležitý v mikroRNA processingu (inhibuje Let-7).
- Kontroluje růst a metabolismus.





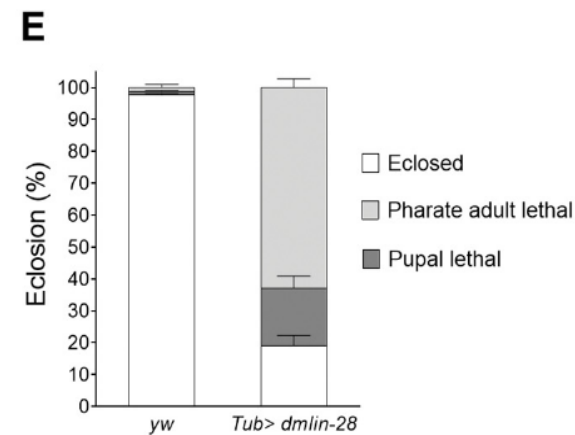
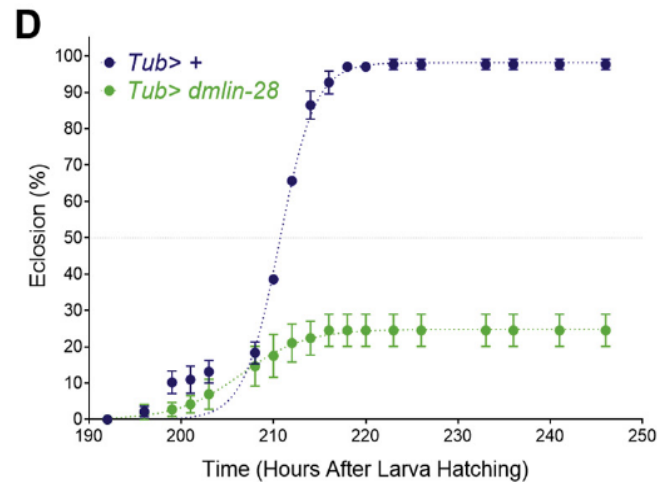
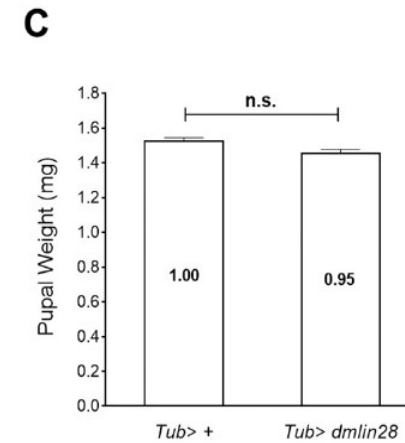
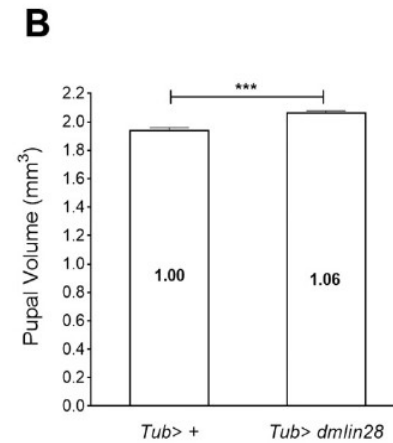
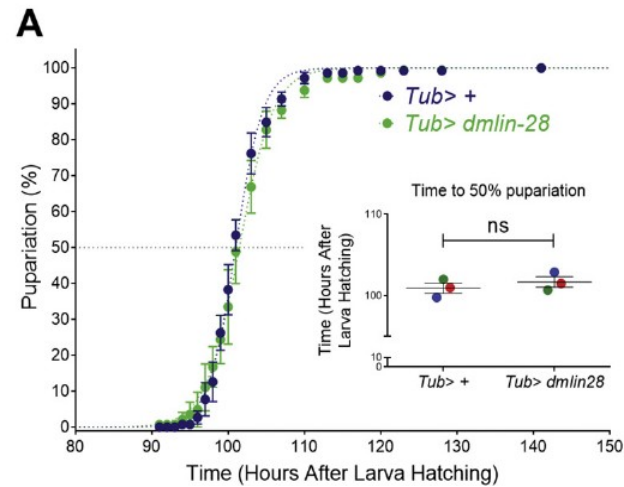
# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) – *LIN28*

- Zpět k mouchám
- Deficience *lin-28* vede k dřívějšímu zakuklení, menším a lehčím jedincům



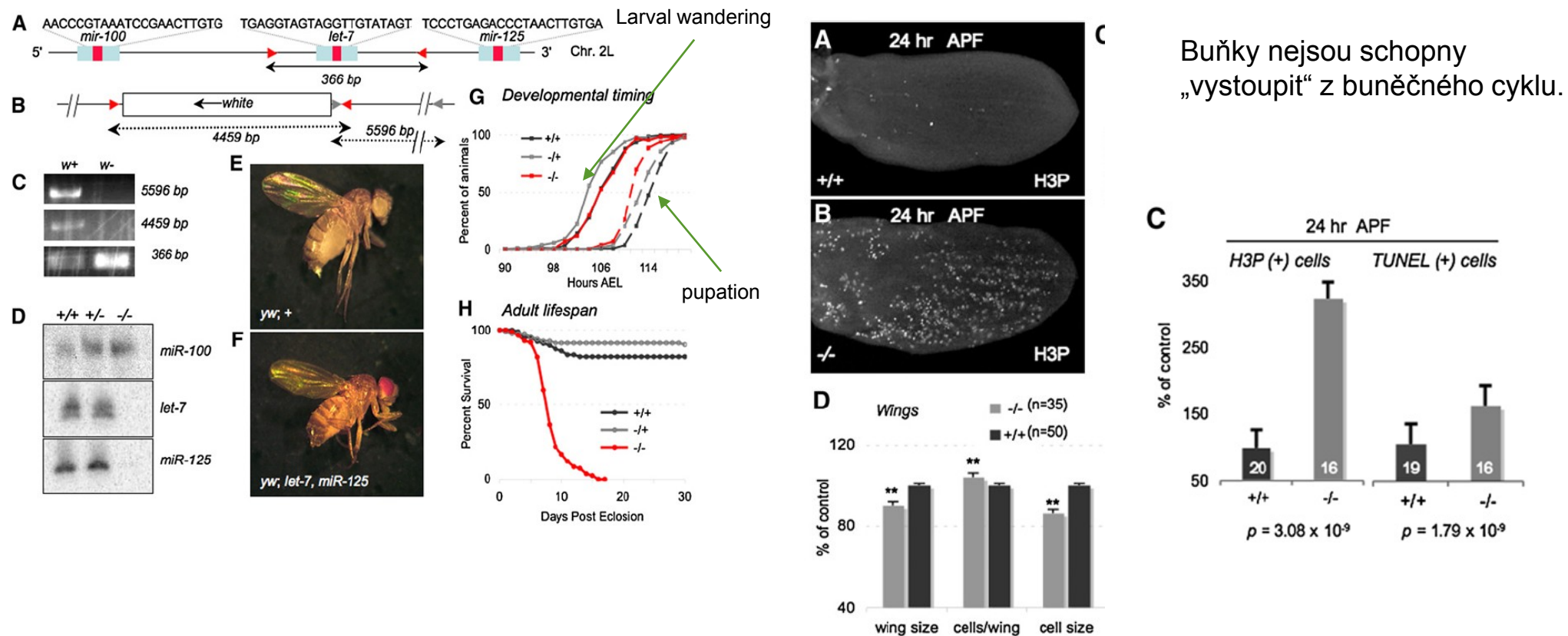
# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) – *LIN28*

- Zpět k mouchám
- Overexprese *lin-28* vede k větším jedincům a problémům při líhnutí (problémy v průběhu metamorfozy)



# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) – LIN28

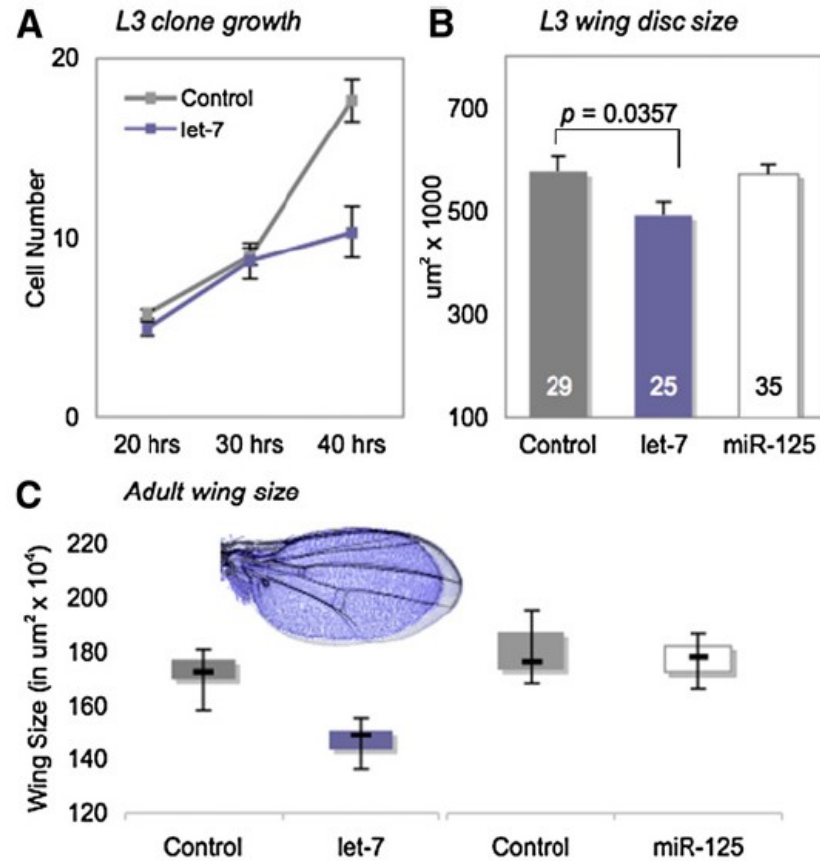
## Let-7 deficiency



Caygill et al., 2008

# Aspekty kontroly velikosti – Doba růstu (Growth duration) – LIN28B

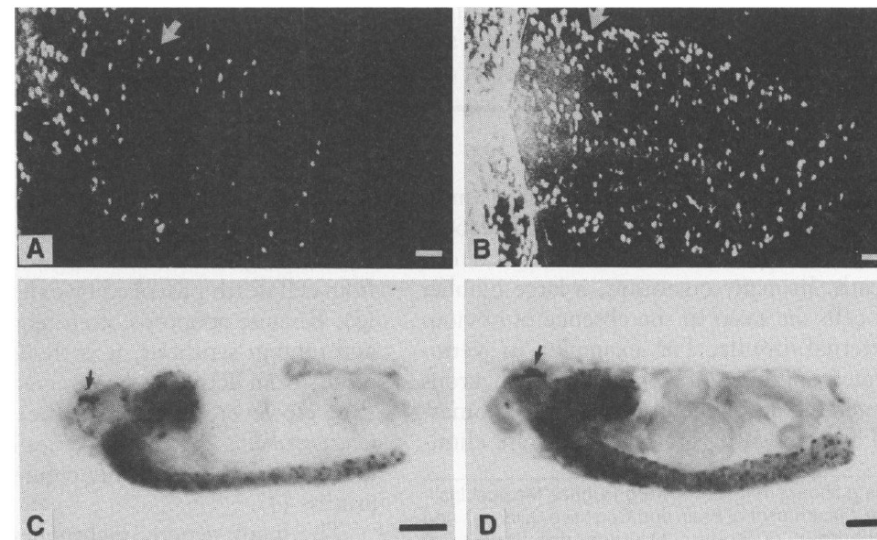
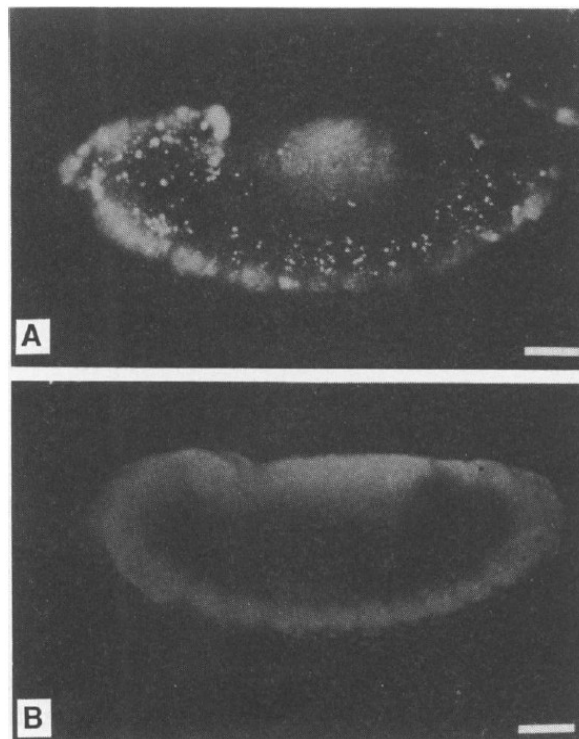
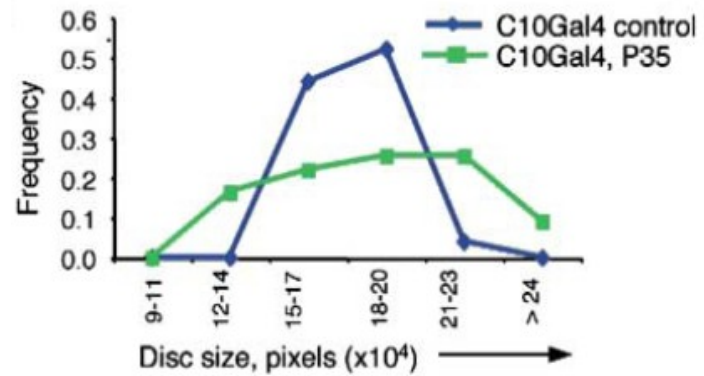
Let-7 overexpresse vede k zastavení vývoje v L1, L2 a vysoké letalitě => overexpresse miRNA ve vestigial (vg) – wing-specific



Caygill et al., 2008

# Negativní regulace růstu

➤ Apoptóza



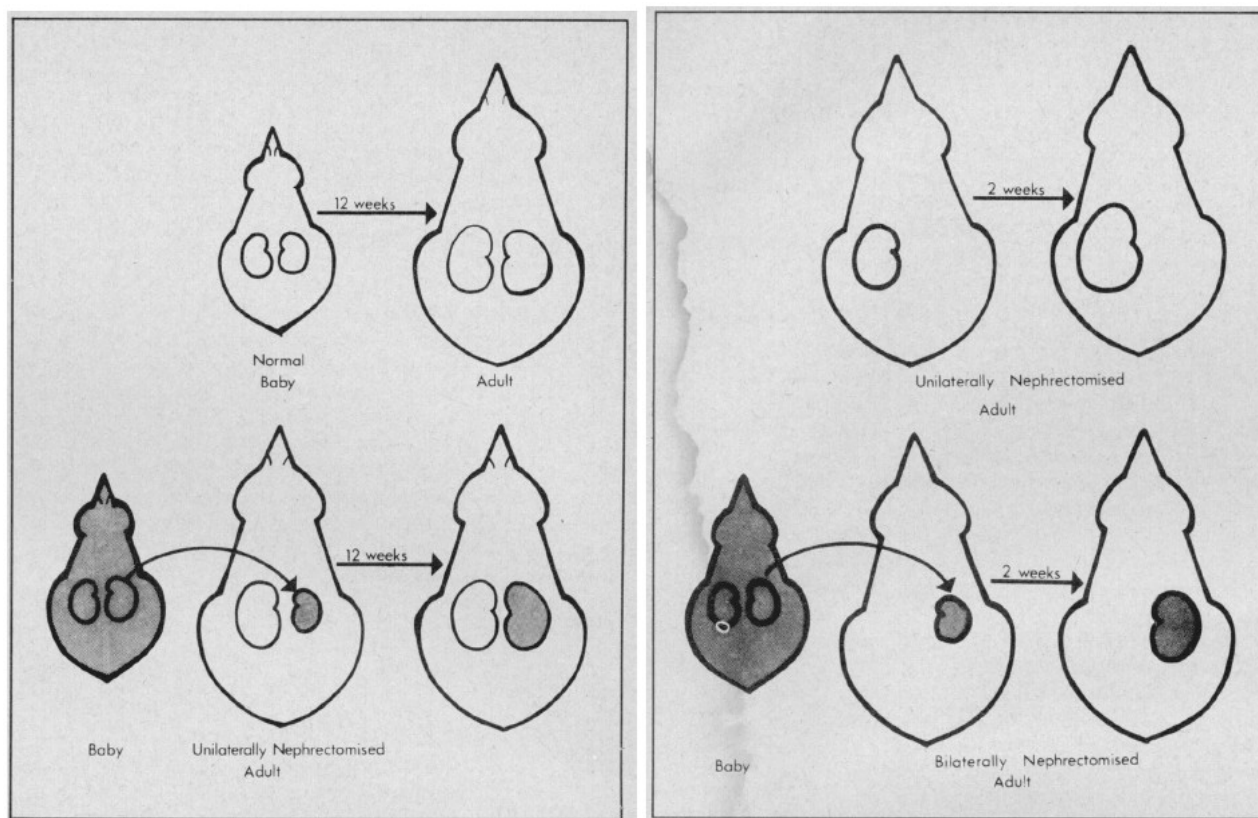
White et al., 1994



# Aspekty kontroly velikosti – Velikost orgánů

Orgány „vědí“ jakou velikost mají mít. A taky „vědí“, kdy mají přestat růst => autonomie co se velikosti orgánu týče. Koncept představen již v 70. letech.

Silber, 1976

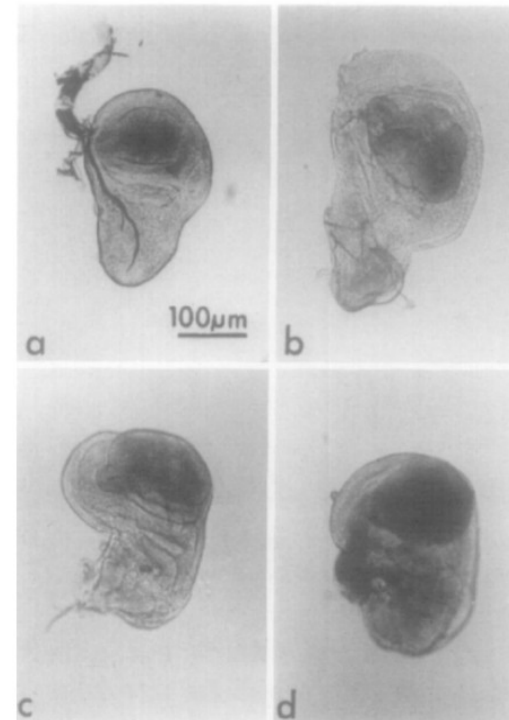


	Rat Age, Weeks	Kidney Age, Weeks	Kidney Size, cm*
Baby rat unilaterally nephrectomized at 4 weeks	4	4	1.27 ± 0.10
	7	7	1.80 ± 0.10
	12	12	2.05 ± 0.13
Baby kidney at 4 weeks transplanted into bilaterally nephrectomized adult rat	12	4	1.30 ± 0.15
	15	7	1.88 ± 0.12
	20	12	2.10 ± 0.14

# Aspekty kontroly velikosti – Velikost orgánů

To samé platí pro octomilku.

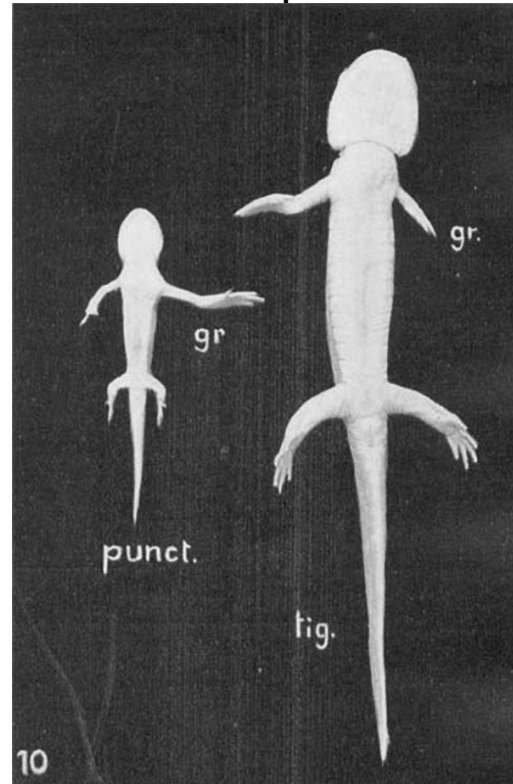
Imaginální disk křídla    Ten stejný disk, kultivovaný *in vivo* v dospělci



Bryant, Levinson, 1985

## Aspekty kontroly velikosti – Velikost orgánů

- Savci mají podobný tělní plán, ale velikost orgánů se dramaticky liší
- Velikost není náhodná, ale je výsledkem důkladné regulace
- Velikost orgánu se také musí přizpůsobit fyziologickým potřebám (při odebrání ledviny, ta druhá hypertrofuje)
- Koordinace proliferace a buněčné smrti je klíčová pro správnou velikost orgánu.



Size was determined by integration of a limb-intrinsic “potential,” which was greater in tigrinum, and a systemic “regulator” more active in punctatum

- Každý orgán má autonomní kontrolu velikosti (částečně však podléhá i systémové kontrole)
- Zdá se, že growth duration/timing je tím klíčovým

## Aspects of size control - Size of organs

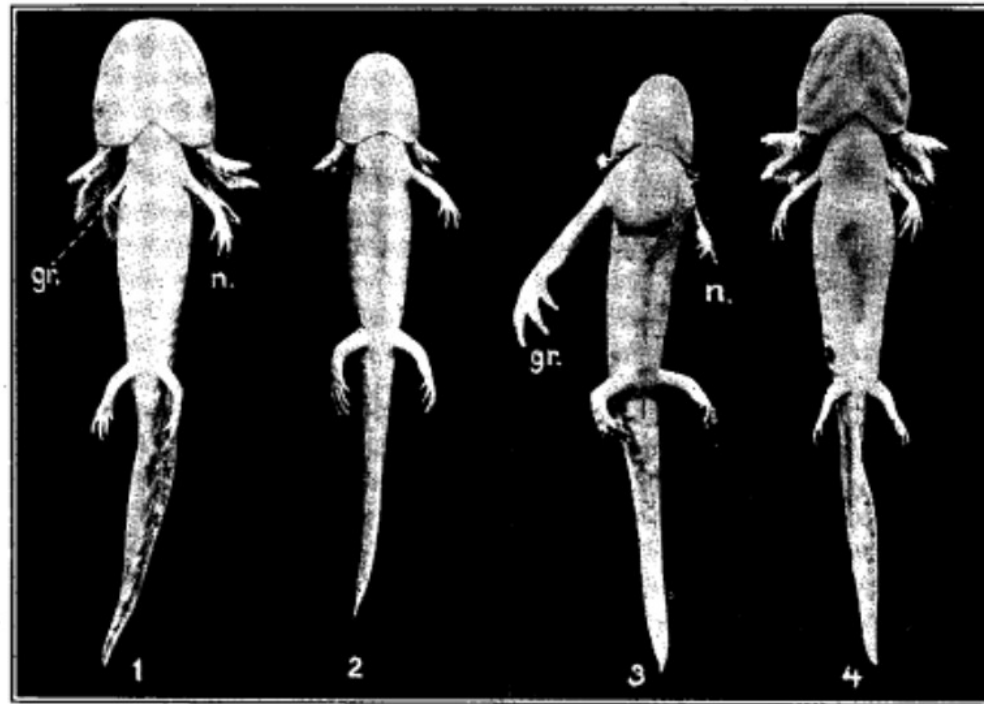


Fig. 1.—Larva of *Amblystoma tigrinum* with a punctatum fore limb (*gr*) on the right side; *n*, normal limb. Exp. NE.10; specimen preserved 76 days after operation.

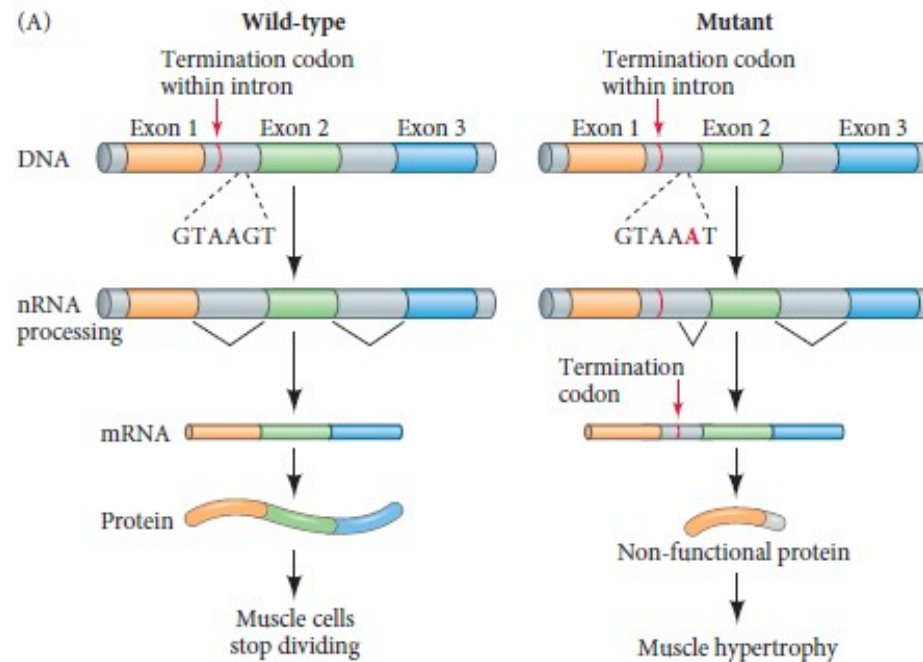
Fig. 2.—Larva of *A. punctatum*, the donor of the limb shown in fig. 1. Regeneration of the lost limb has not occurred. Specimen preserved 76 days after operation.

Fig. 3.—Larva of *A. punctatum*, showing a gigantic, but otherwise normal, *tigrinum* limb (*gr*), grown to this size after having been grafted in the limb bud stage; *n*, normal limb. Exp. NE.13, specimen preserved 72 days after operation.

Fig. 4.—Normal control larva of *A. tigrinum* of the same age.

# Aspekty kontroly velikosti – Velikost orgánů

- Každý orgán má autonomní kontrolu velikosti
- [Link na minulou přednášku](#)





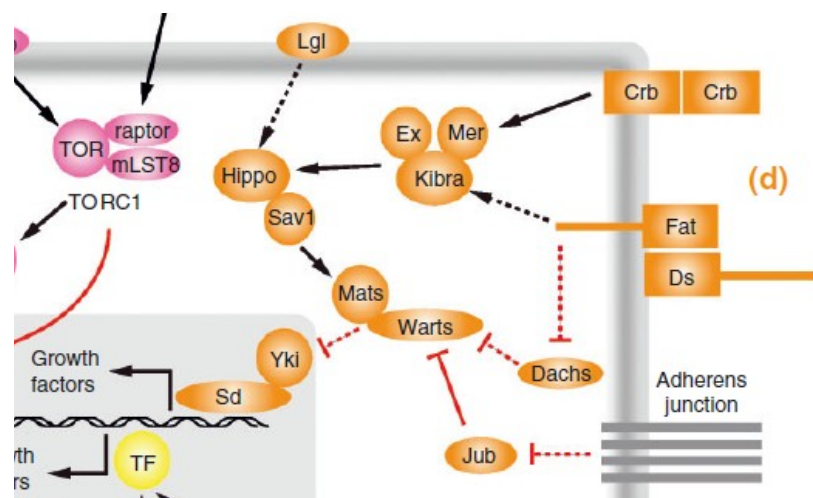
## Aspekty kontroly velikosti – Velikost orgánů

Koordinace proliferace a buněčné smrti je klíčová pro správnou velikost orgánu.



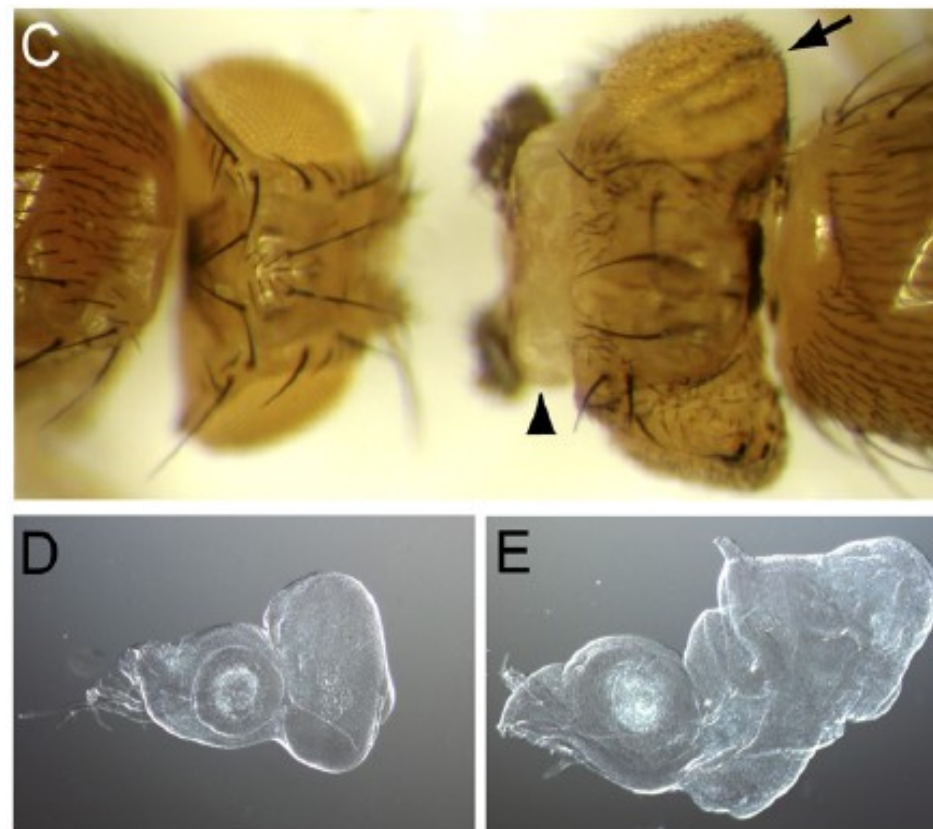
Hippo

# Aspekty kontroly velikosti – Velikost orgánů - Hippo



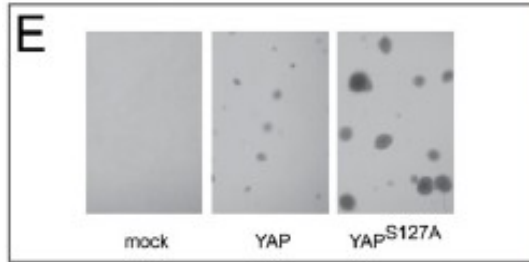
Dong et al., 2007

Yki<sup>S168A</sup>

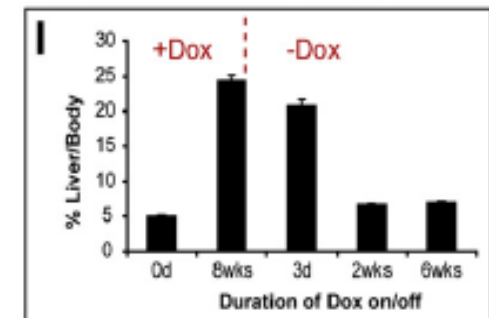
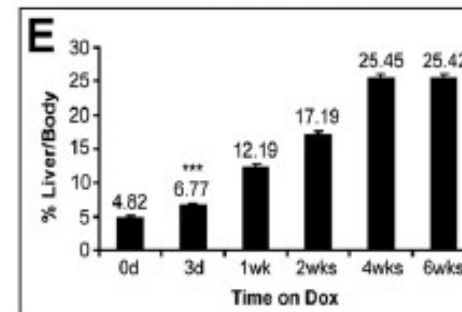
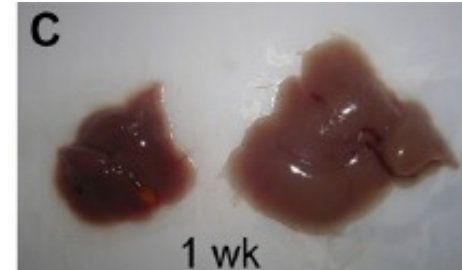
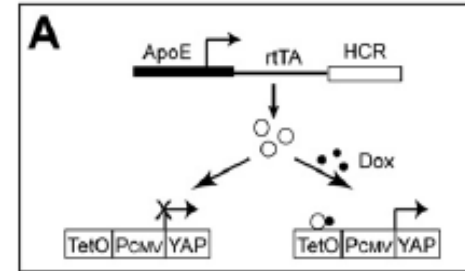


# Aspekty kontroly velikosti – Velikost orgánů - Hippo

A u savců?

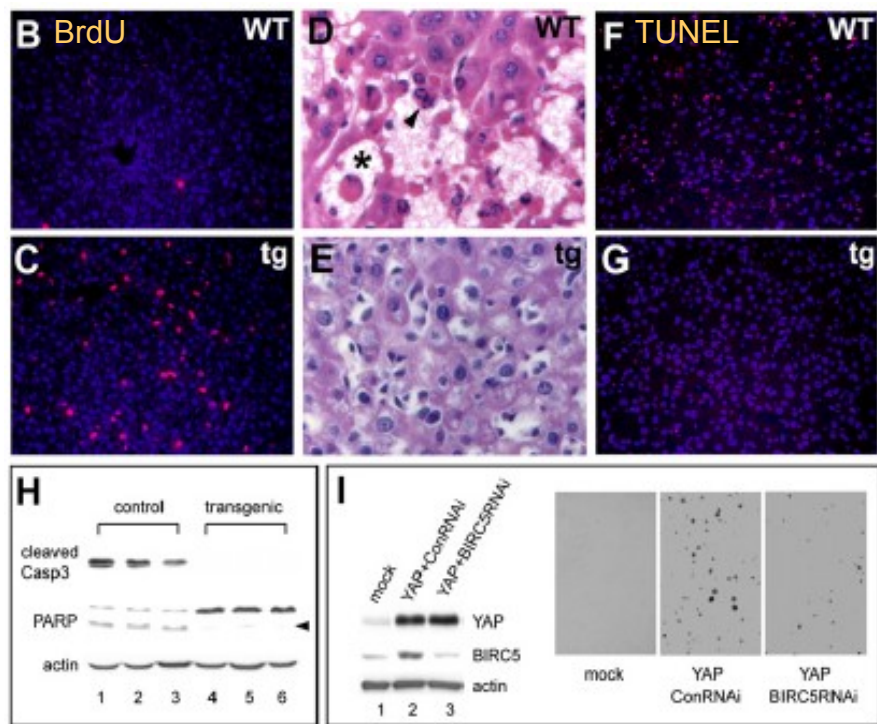


Dong et al., 2007



# Aspekty kontroly velikosti – Velikost orgánů - Hippo

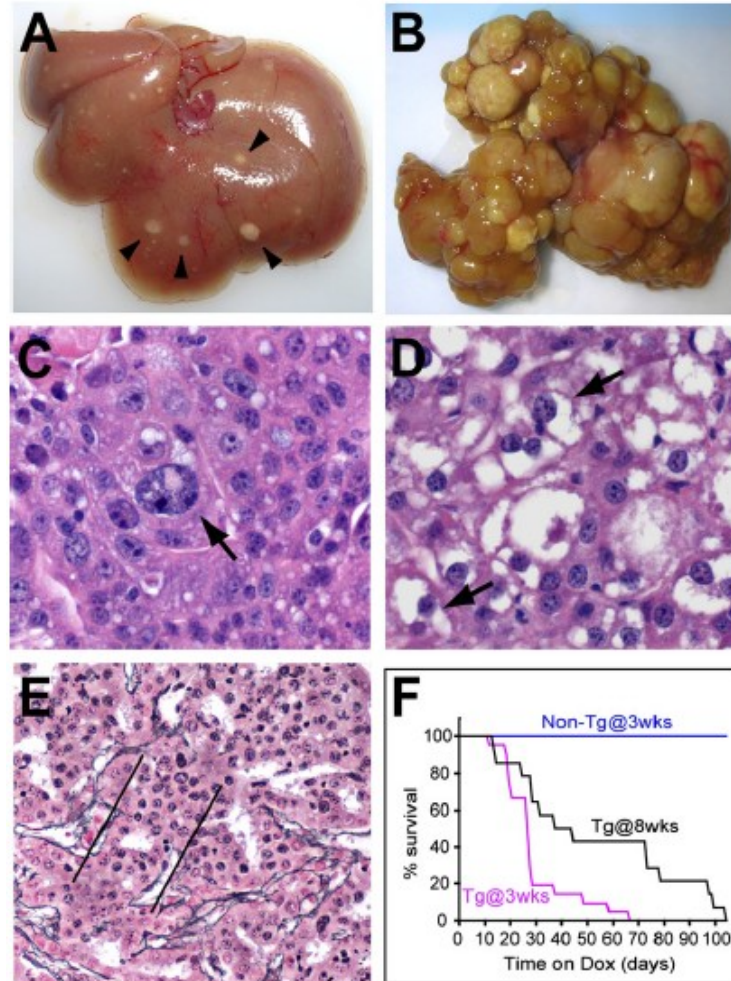
Hippo a buněčná smrt



Overexpress YAP

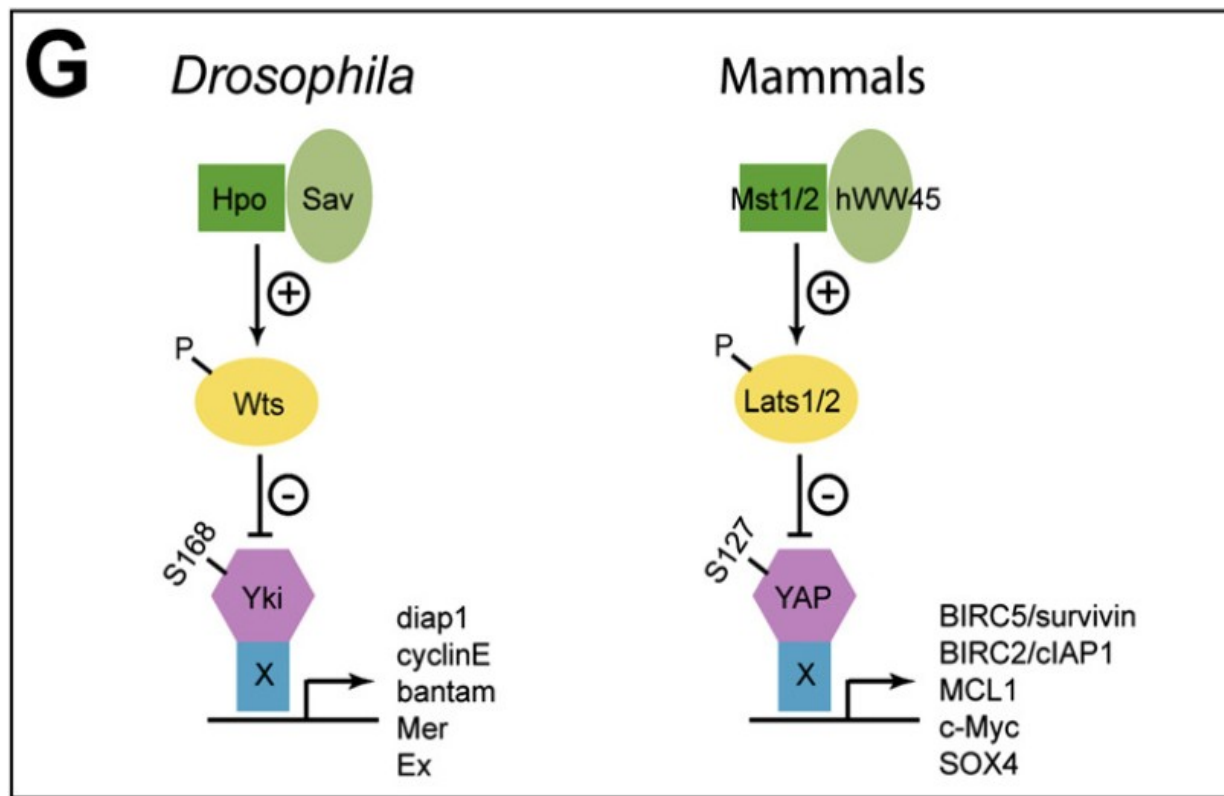
# Aspekty kontroly velikosti – Velikost orgánů - Hippo

BONUS: Hippo a rakovina





# Aspekty kontroly velikosti – Velikost orgánů – Hippo - závěr



# BONUS: Zpět k přednášce regulace velikosti

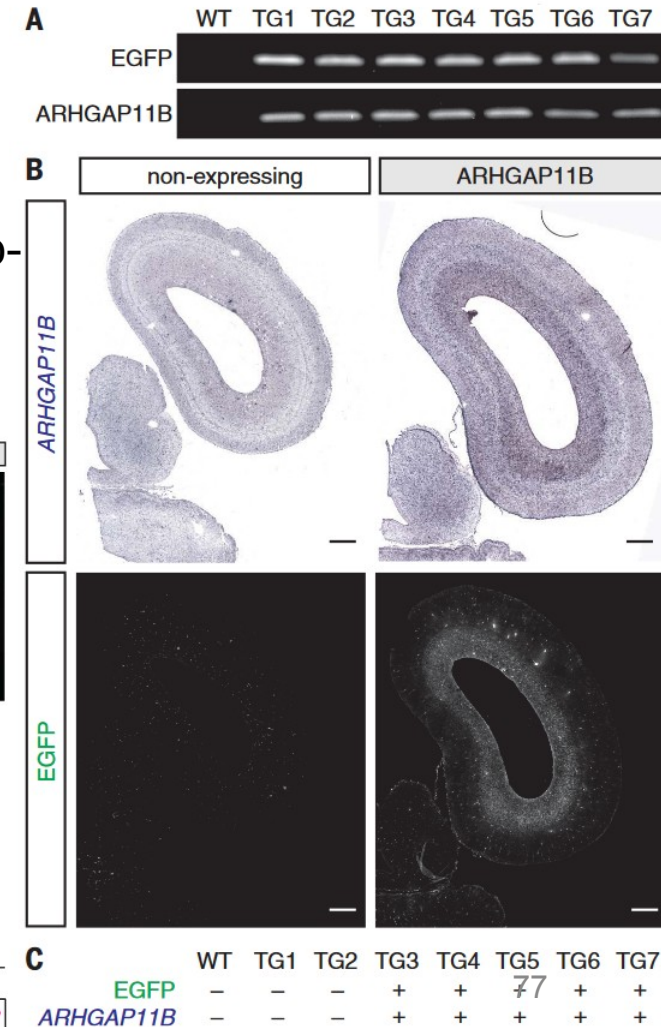
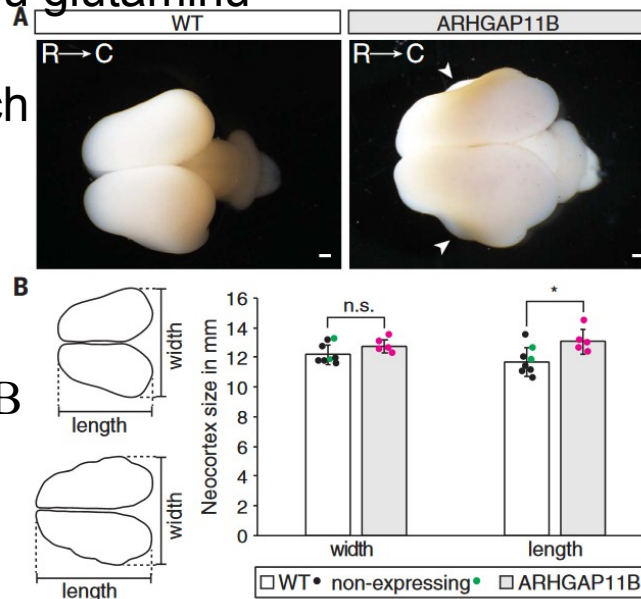
## NEURODEVELOPMENT

### Human-specific *ARHGAP11B* increases size and folding of primate neocortex in the fetal marmoset

Michael Heide<sup>1\*</sup>, Christiane Haffner<sup>1</sup>, Ayako Murayama<sup>2,3</sup>, Yoko Kurotaki<sup>4</sup>, Haruka Shinohara<sup>4</sup>, Hideyuki Okano<sup>2,3</sup>, Erika Sasaki<sup>4</sup>, Wieland B. Huttner<sup>1\*</sup>

- *ARHGAP11B* je pouze u lidí
- Vznikl před cca 5 miliony let částečnou duplikací genu *ARHGAP11A* (Rho-GAP v jádře)
- *ARHGAP11B* ale díky point mutaci ztratil tuto aktivitu a je lokalizován v mitochondriích, kde se účastní metabolismu glutaminu
- Zvýšené množství radiálních glií, neurálních prekurzorů neokortexu
- Etika?
- Opravdu tento gen oddělil člověka od primátů?

“The cells amplified upon *ARHGAP11B* expression in fetal marmoset neocortex exhibited a marker signature consistent with the identity of basal radial glia.”



## Závěr a otázky

- Kontrola růstu/velikosti Growth rate vs Growth duration + příklady (ne detaily)
- Kontrola růstu/velikosti orgánů (Hippo)
- Vědět, že existuje i negativní regulace.

Tempo růstu

X

Doba/délka růstu

Regulace počtu buněk

X

Regulace velikosti buněk

Tomáš Bárta  
tbarta@med.muni.cz

**Děkuji za pozornost**