

# Клетъчно ядро

## 1. Клетъчно ядро - структура:

- ✓ ядрена обвивка
- ✓ хроматин, хромозоми
- ✓ ядърце
- ✓ ядрен матрикс (нуклеоплазма)

## 2. Химичен състав и функция на ядрото

## 3. Хромозоми – структура

## 4. Кариотип, хромозомни аномалии

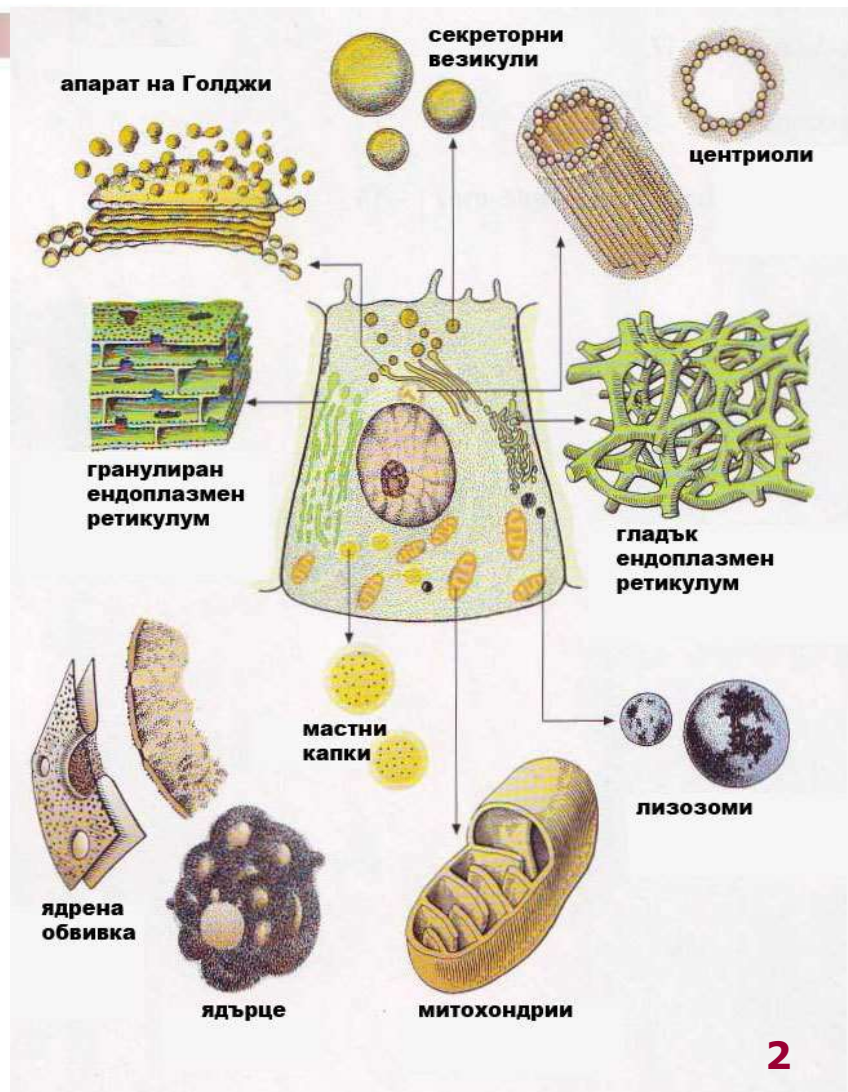
## 5. Структура и репликация на ДНК, геном

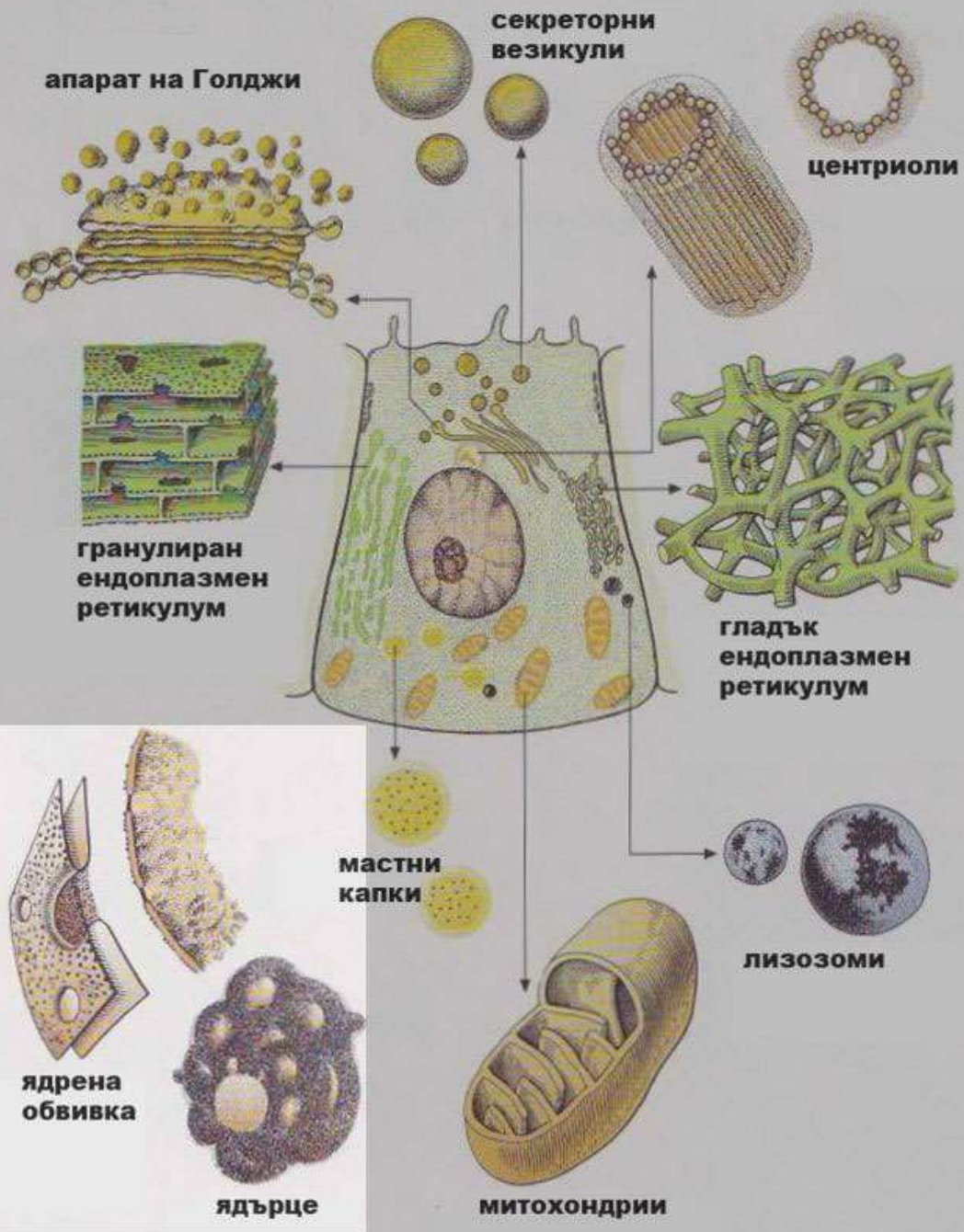




# Мембранни клетъчни органели

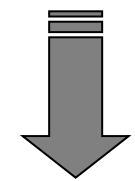
- ✓ Ендоплазмен ретикулум
- ✓ Апарат на Голджи
- ✓ Лизозоми
- ✓ Секреторни везикули
- ✓ Транспортни везикули
- ✓ Пероксисоми
- ✓ Митохондрии
- ✓ Покрити везикули
- ✓ Ядро



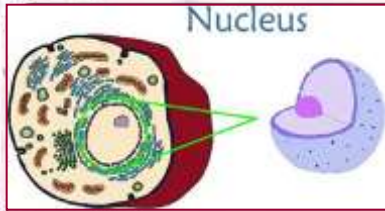


# Временно мембранны клетъчни органели

ядро



генетичен носител  
клетъчно делене  
клетъчно диференциране

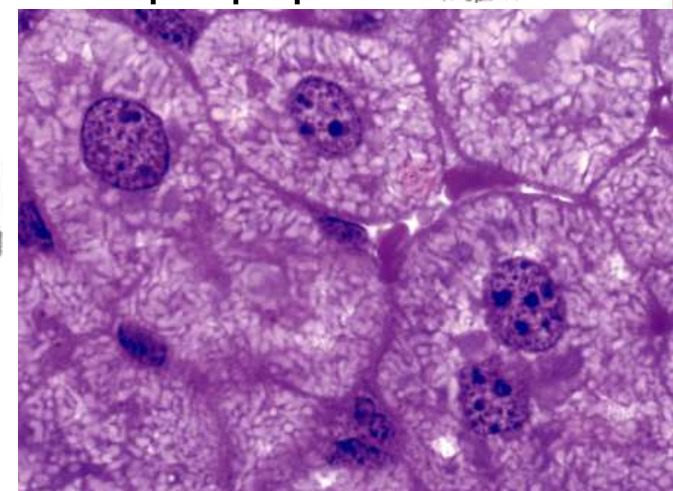
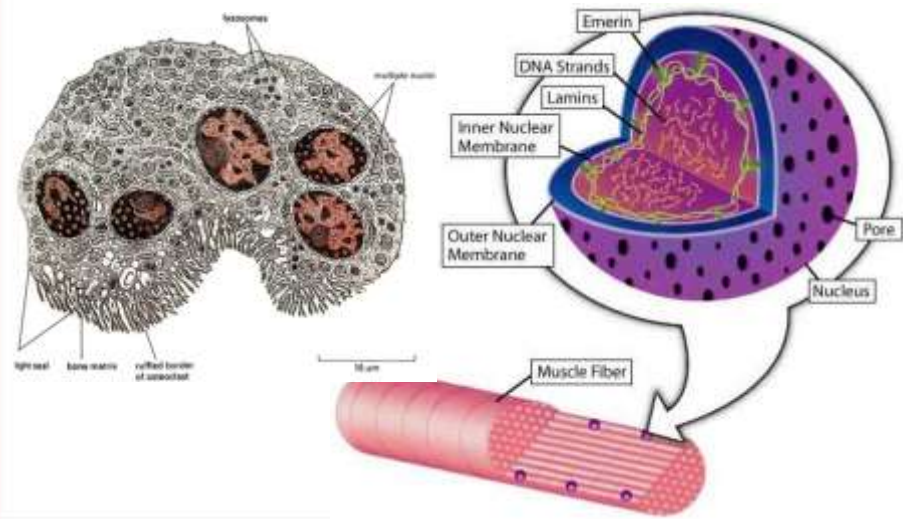
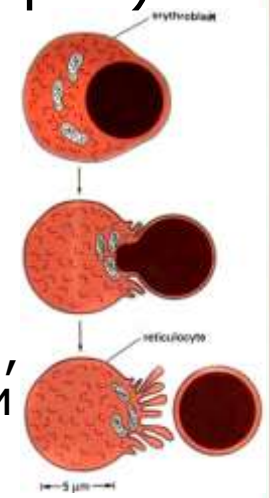


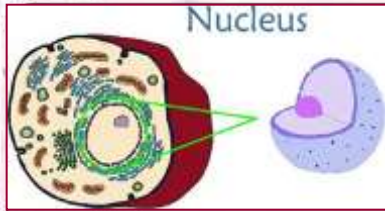
# Клетъчно ядро



**Robert Brown**  
(1773-1858)

- R. Brown, 1831 – *nucleus* (Gr. *karyon*, орех)
- J. Purkinje, 1825 – първо описание
- универсален органел – изключение Ег, корнеоцити в епидермиса на кожата
- брой – едноядрени, двуядрени, многоядрени
- хромозомен набор – хаплоидни, диплоидни, полиплоидни (тетра-, окта- и т.н.), анеуплоидни
- локализация – централно или периферно

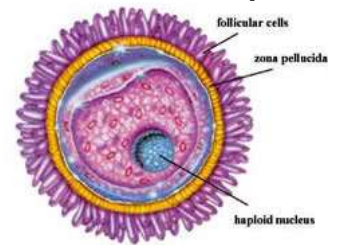




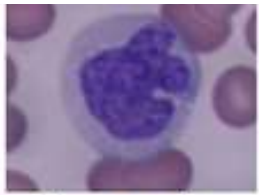
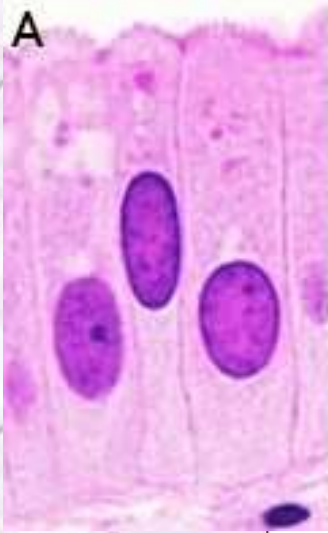
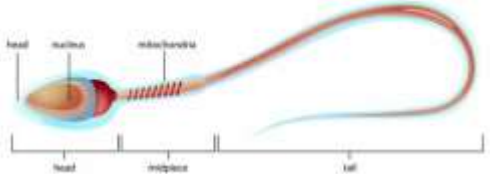
# Клетъчно ядро

## ■ външна морфология:

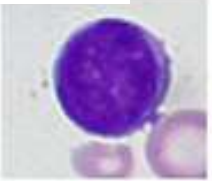
- ✓ форма – видово разнообразна – сферични, яйцевидни, пръчковидни, бъбрековидни, сегментирани
- ✓ големина – 10% от клетъчния обем; 5  $\mu\text{m}$  (сперматозоид), 40  $\mu\text{m}$  (яйцеклетка)



Sperm Cell Anatomy



Monocyte



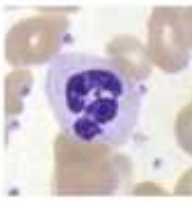
Lymphocyte



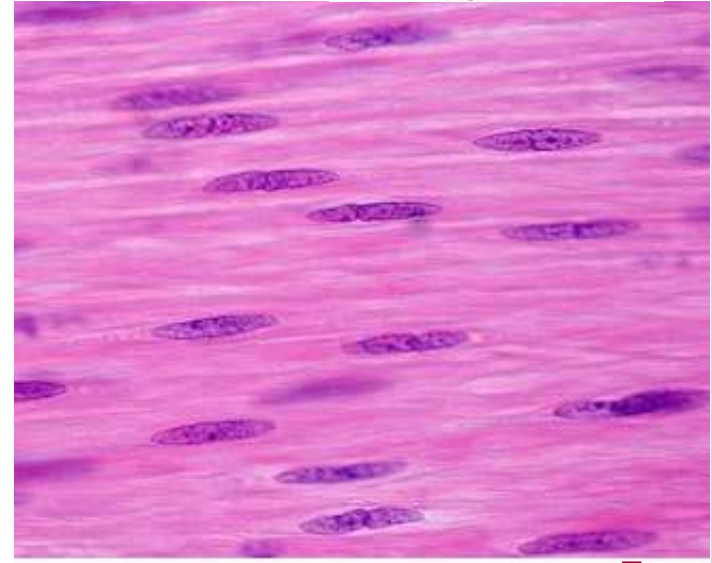
Basophil



Eosinophil



Neutrophil

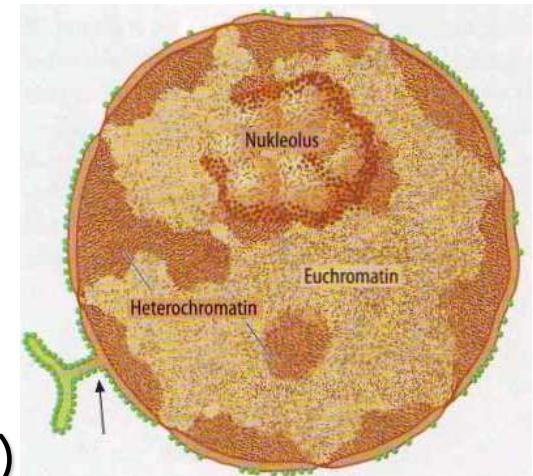


shutterstock.com • 418976233

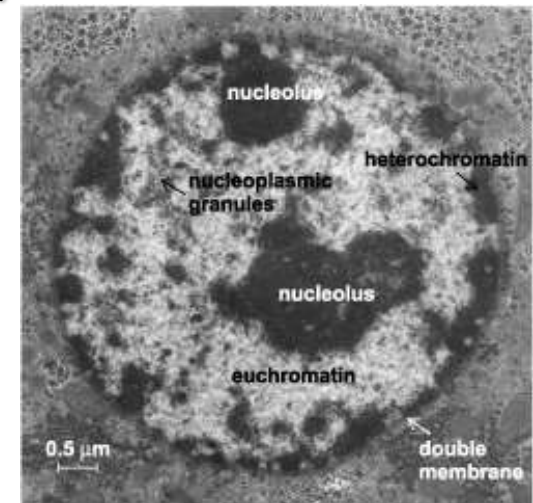
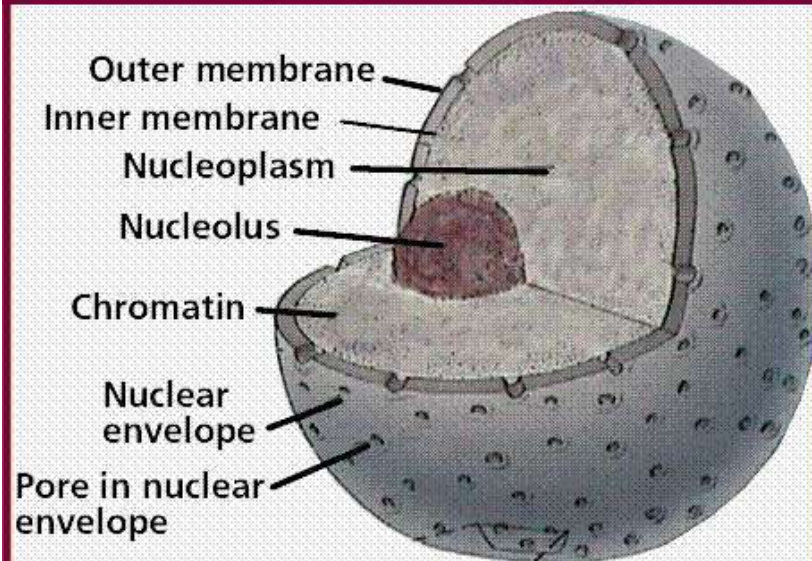


# Ядро - структура

- Структурни елементи:
  - ✓ ядрена обвивка
  - ✓ хроматин
  - ✓ ядърце
  - ✓ ядрен матрикс (нуклеоплазма)



## The Cell Nucleus



✓ телца на Сагал –  
small nuclear RNA (snRNA) **6**

Проф. д-р Николай Лазаров

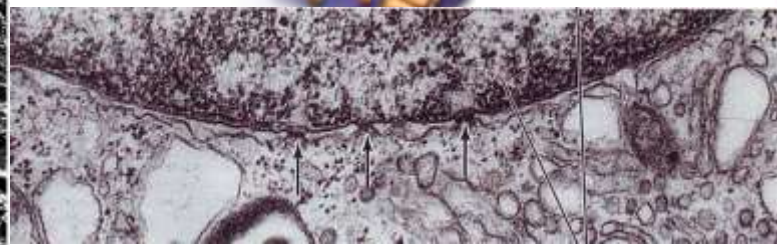
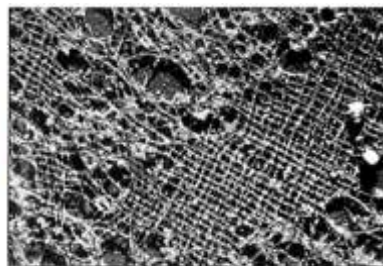
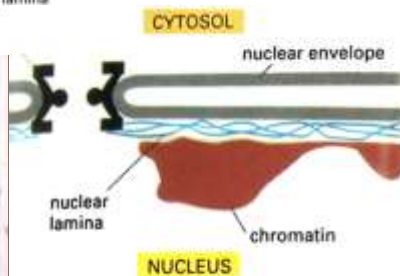
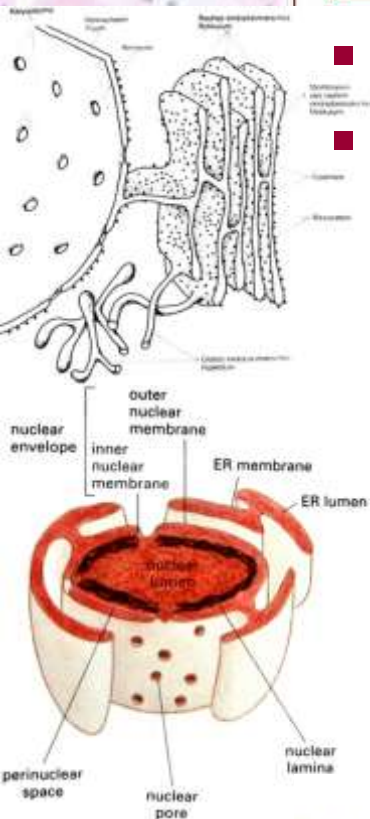
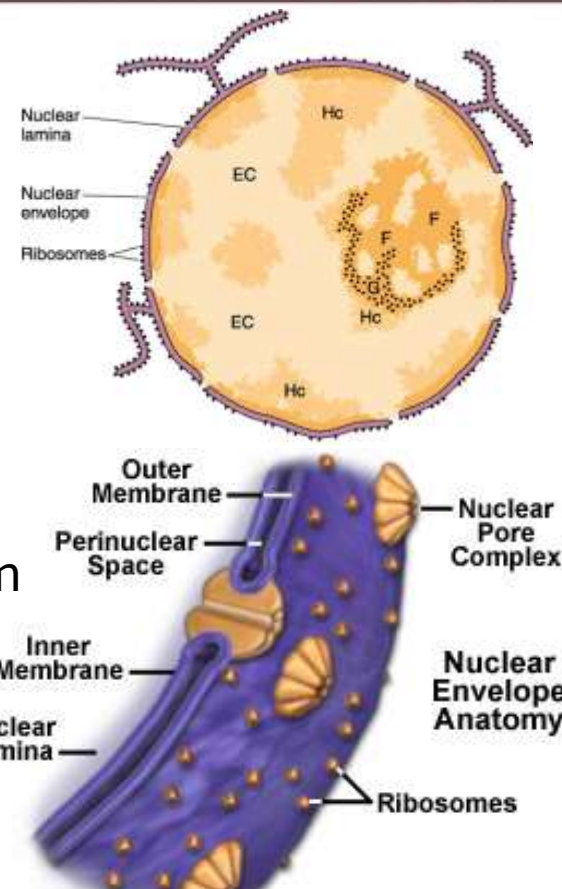


# Ядрена обвивка

■ Описание: М. Watson, 1955

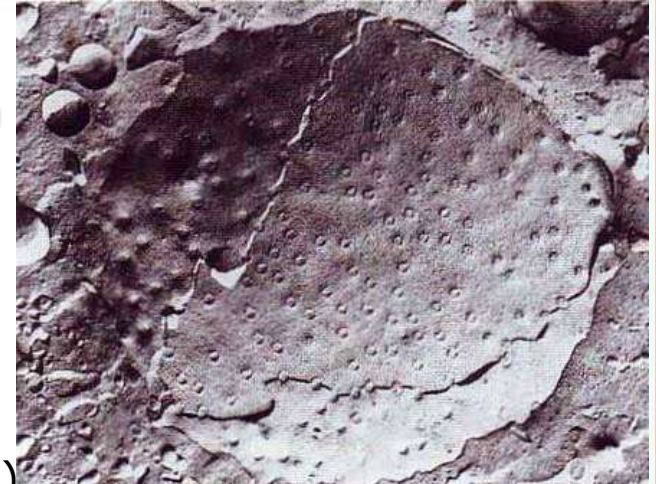
■ Ултраструктура:

- ✓ външна мембрана – 6 nm
  - рибозоми ⇨ ГрЕР
  - виментинови филаменти
- ✓ вътрешна мембрана – 6 nm
  - ядрена ламина – 100-300 nm ламини А, В, С ⇨ хроматин
- ✓ перинуклеарно пространство – 10-40 nm
- ✓ ядрени пори

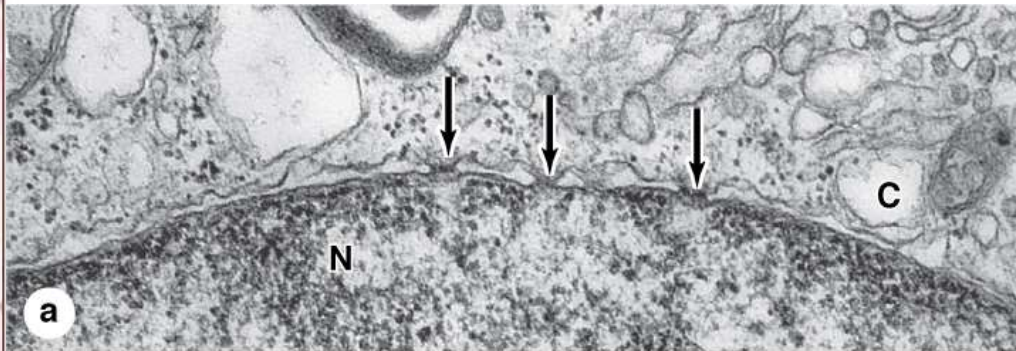
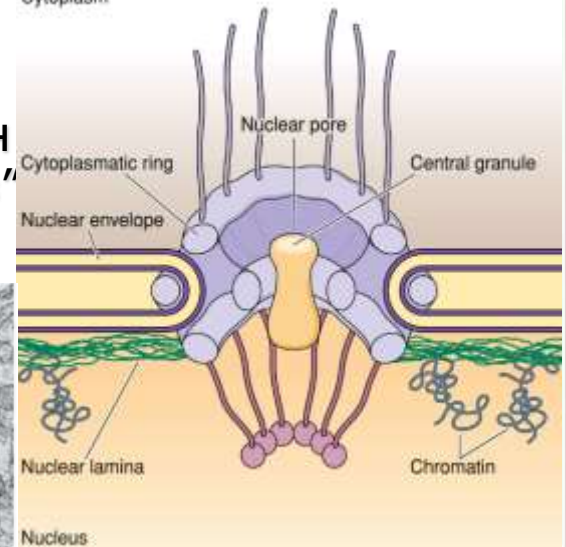
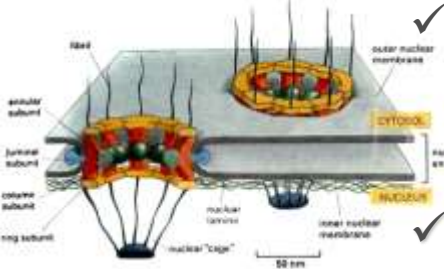


# Ядрено-порен комплекс

- Наименование: M. Watson, 1959
- Ядрена пора:
  - ✓ общ брой – 3000-5000
  - ✓ диаметър – 70-80 nm
- Ядрено-порен комплекс:
  - ✓ общ диаметър – 130 nm
  - ✓ 1000 протеина (нуклеопорини)
  - ✓ 3 пръстена x 8 гранули:
    - цитоплазмен – филаменти
    - луменов – външен и вътрешен
    - нуклеоплазмен ⇒ "ядрен кафез"
  - ✓ диафрагма – 9 nm



Cytoplasm



a

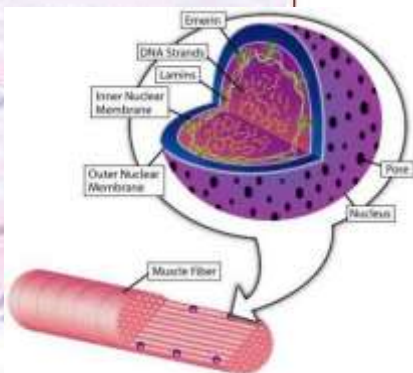
N



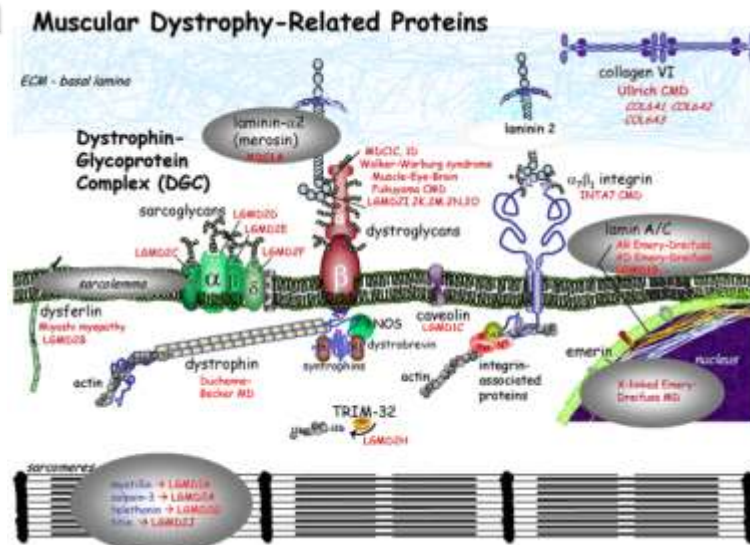


# Нуклеарни "енвелопатии"

- Нарушения на ядрената обвивка ("енвелопатии"):
  - ✓ заболявания, свързани с дефекти в ядрената обвивка – 2000 г.
- Ламинопатии: първи съобщения в края на 1990-те год.
  - ✓ група от редки генетични нарушения, които са причинени от мутации в гените, кодиращи протеините на ядрената ламина
- Мускулна дистрофия на Emery-Dreifuss:



- ✓ наречена на Alan Emery (1928-) и Fritz Dreifuss (1926-1997)
- ✓ мутации в гена EMD за протеина emerin и гена LMNA, кодиращ два сходни протеина – lamin A и lamin C





# Нуклеарни "енвелопатии"

**Table 1. The nuclear envelopathies**

Disease	Form of inheritance	Clinical phenotype	Mutated NE protein	Reference
<i>Emery-Dreifuss muscular dystrophy</i>	X-linked	Slowly progressing contractures and muscle weakness, wasting of skeletal muscle and cardiomyopathy	Emerin	22, 24, 25
<i>Emery-Dreifuss muscular dystrophy</i>	Autosomal dominant	Slowly progressing contractures and muscle weakness, wasting of skeletal muscle and cardiomyopathy	Lamin A/C	29
<i>Limb girdle muscular dystrophy</i>	Autosomal dominant	Slowly progressive pelvic girdle weakness, later development of contractures and cardiac disturbances	Lamin A/C	32, 34
<i>Dilated cardiomyopathy with conduction system disease</i>	Autosomal dominant	Dilated cardiomyopathy	Lamin A/C	33, 36
<i>Charcot-Marie-Tooth</i>	Autosomal recessive	Motor and sensory neuropathy, diabetes	Lamin A/C	37, 38
<i>Mandibuloacral dysplasia</i>	Autosomal dominant	Postnatal growth retardation, craniofacial anomalies, skeletal malformations, mottled cutaneous pigmentation	Lamin A/C	41
<i>Dunnigan-type familial partial lipodystrophy</i>	Autosomal dominant	Subcutaneous fat loss, adipose tissue accumulates (face and neck), insulin resistance and diabetes	Lamin A/C	42, 43
<i>Hutchinson-Gilford progeria syndrome</i>	<i>De novo</i> mutation	Premature aging, dwarfism, alopecia, craniofacial disproportion, delayed tooth formation, aged-looking skin, osteoporosis and joint problems. Early death due to atherosclerosis and cardiovascular disease.	Lamin A/C	47, 52
<i>Atypical Werner's syndrome</i>	Autosomal recessive	Scleroderma-like skin, cataract, subcutaneous calcification, premature arteriosclerosis, diabetes mellitus, prematurely aged facies	Lamin A/C	55
<i>Pelger-Huët anomaly</i>	Autosomal dominant	Hypolobulated neutrophil nuclei, coarse chromatin, varying degrees of developmental delay, epilepsy and skeletal abnormalities	Lamin B receptor	58
<i>Greenberg skeletal dysplasia</i>	Autosomal recessive	Lethal course, fetal hydrops, short limbs, abnormal chondro-osseous calcification	Lamin B receptor	60
<i>Restrictive dermopathy</i>	Autosomal recessive	Early neonatal lethal course. Intrauterine growth retardation, tight and rigid skin with erosions, mineralization defects of the skull, pulmonary hypoplasia.	Lamin A/C	61
<i>Restrictive dermopathy (RD)</i>	Autosomal recessive	Early neonatal lethal course. Intrauterine growth retardation, tight and rigid skin with erosions, mineralization defects of the skull, pulmonary hypoplasia.	ZMPSTE24 (FACE-1)	61

Nuclear envelopathies represent a group of inherited diseases that arise through mutations in genes encoding proteins of the nuclear lamina. In each disease, the form of inheritance, clinical phenotype, the mutated NE protein, and citations are presented.



# Хроматин - видове

- Първо описание: W. Flemming, 1882

- Хетерохроматин (кондензиран) – 90%  
Gr. *heteros*, друг + *chroma*, цвят:

- ✓ периферен – ядрена мембрана
- ✓ хромоцентър, кариозома – нуклеоплазма
- ✓ нуклеоларно-свързан:
  - перинуклеоларен
  - интрануклеоларен

- ✓ конститутивен – неактивен (центромери)

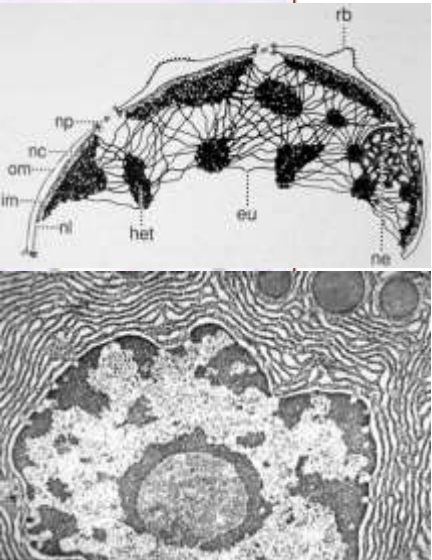
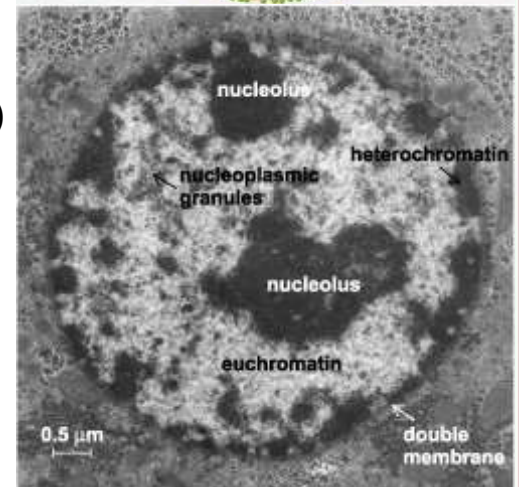
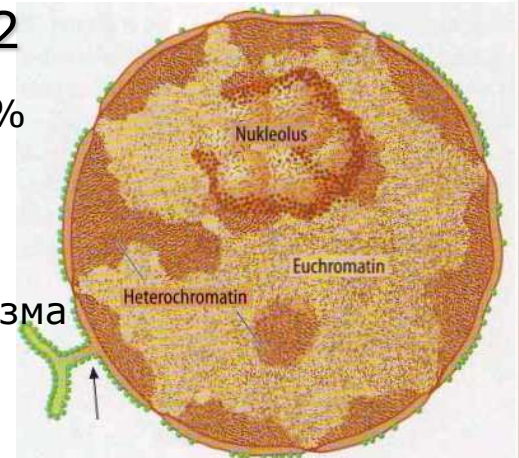
- ✓ факултативен ⇔ еухроматин

- ✓ полов хроматин (телце на Barr)

- Еухроматин (декондензиран) – 10%  
Gr. *eu*, – добър, хубав:

- ✓ деспирализираната част на хромозомите

- ✓ генетично активен – репликация и транскрипция

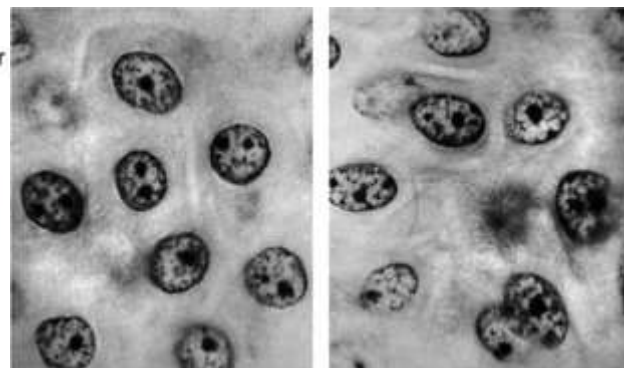
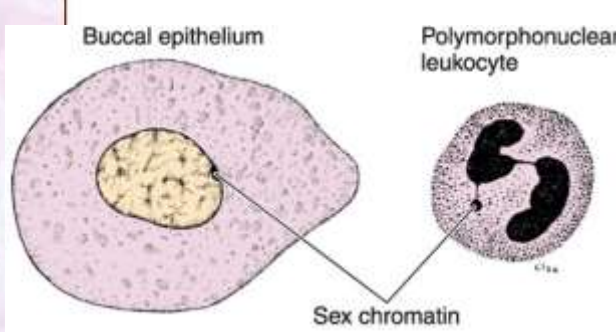
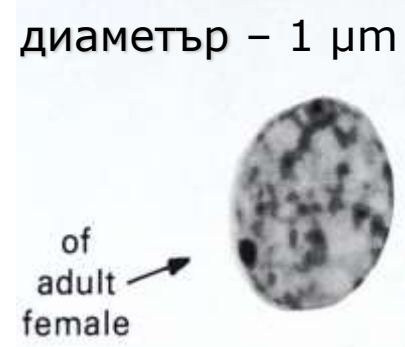
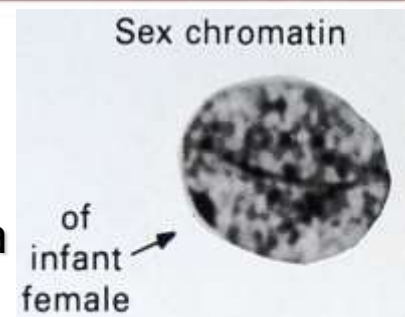


# Полов хроматин

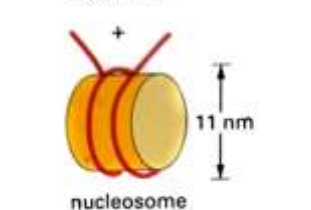
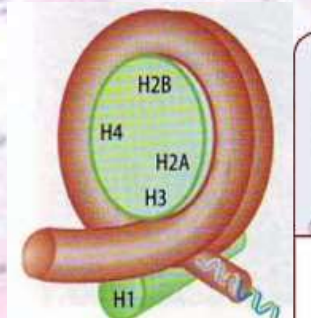


**Murray L. Barr**  
(1908-1995)

- **Синоним:** телце на *Barr* – Barr, Vertram, 1949
  - ✓ спирализирана неактивна X хромозома
  - ✓ локализация:
    - вътрешен лист на ядрена мембрана
    - “барабанна палка”
- **Клинични приложения:**
  - ✓ диагностика в ендокринологията
  - ✓ съдебно-медицинска практика
  - ✓ вродени полови хромозомни аномалии – синдроми на *Klinefelter*, *Turner* и др.
  - ✓ установяване на генетичен пол



# Хроматин - състав



H1 BINDS TO SPECIFIC REGION OF NUCLEOSOME



NUCLEOSOME PACKING IS MEDIATED BY HISTONE H1



## ■ Състав:

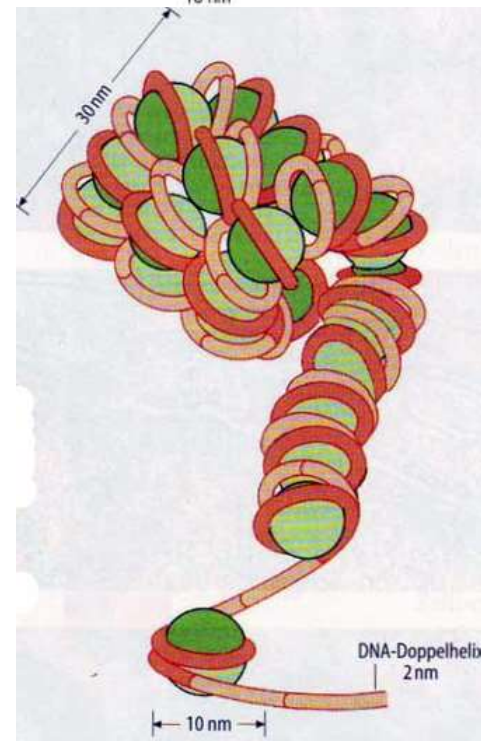
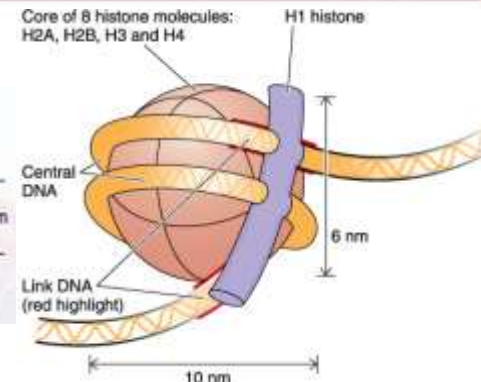
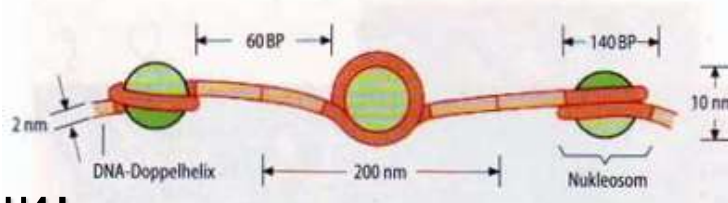
✓ ДНК

✓ белтъци:

- нехистонови (20%) – кисели ядрен белтъчен матрикс
- хистонови (80%) – основни само в ядрото
  - H1 – хроматинови нишки
  - H2A, H2B, H3, H4 – нуклеозоми

## ■ нуклеозома (U-телце):

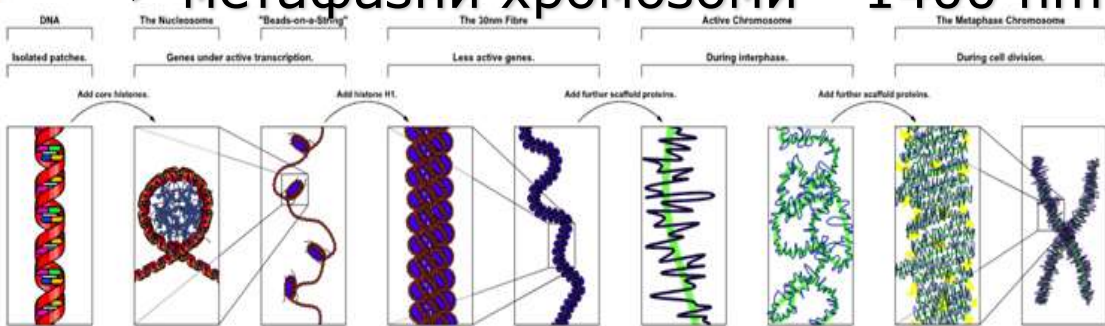
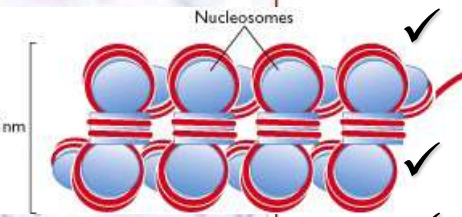
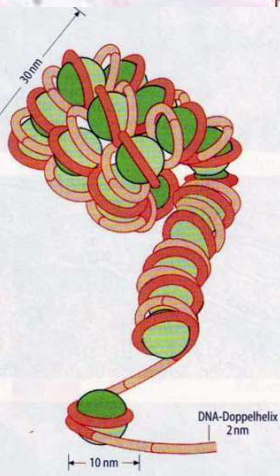
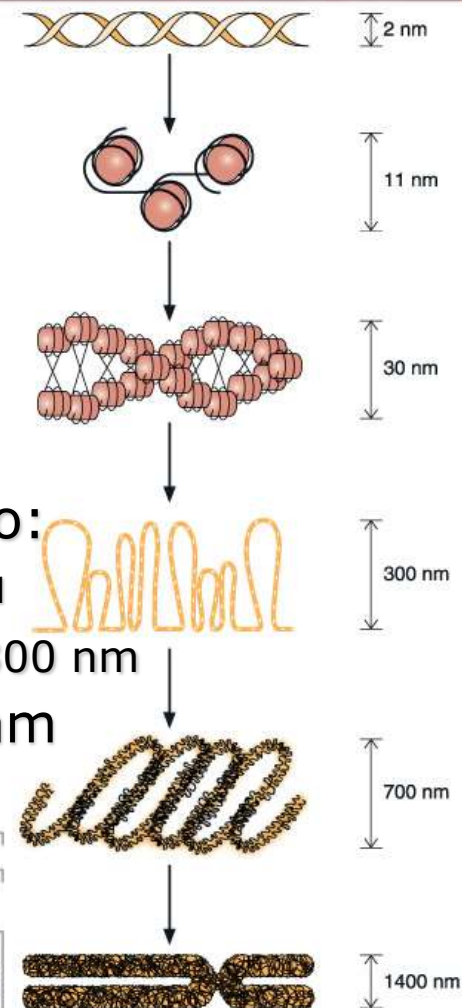
- ✓ октамерна сърцевина (10-11 nm) – хистони
- ✓ ДНК (2 nm) – 146 нуклеотида
- ✓ линкер – 55-60 нуклеотида
- ✓ соленоид (30 nm)



# Йерархия на хроматинната организация

## ■ Седем нива на организация:

- ✓ ДНК двойна спирала – 2 nm
- ✓ нуклеозома (ню-телце)
- ✓ “мъниста на наниз” форма:
  - нуклеозомни частици – 11 nm
  - участъци от линкерна ДНК
- ✓ модел “соленоид” – 30 nm влакно:
  - кондензирани хроматинни нишки
- ✓ разгънати хроматинни влакна – 300 nm
- ✓ кондензирани хромозоми – 700 nm
- ✓ метафазни хромозоми – 1400 nm





# Ядърце, *nucleolus*

■ Първо описание: Fontana, 1774

■ Брой: 1- max. 10:

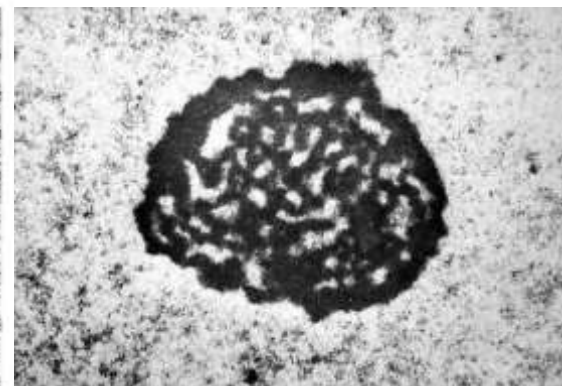
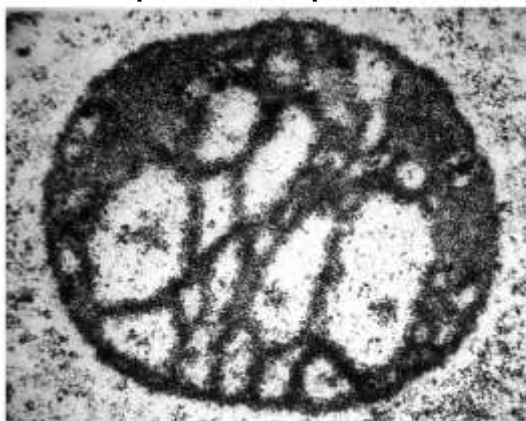
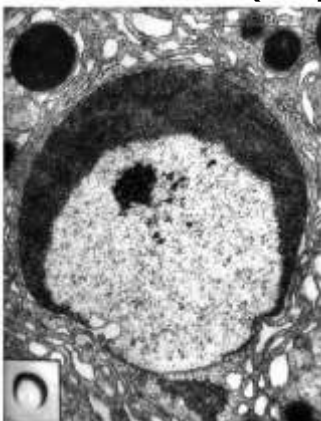
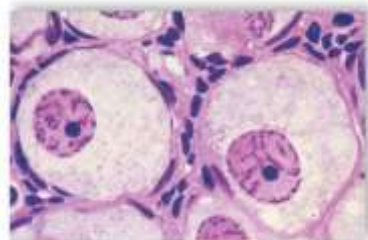
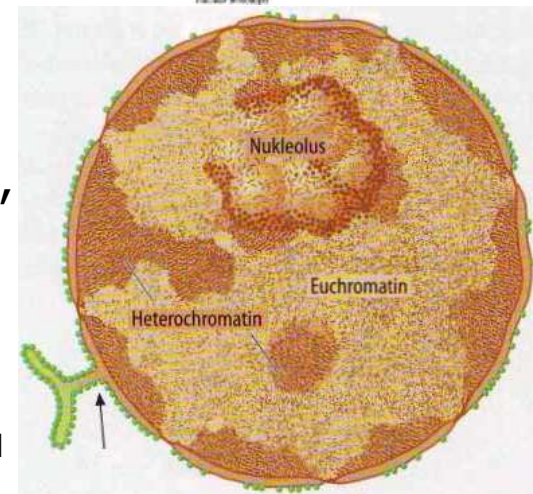
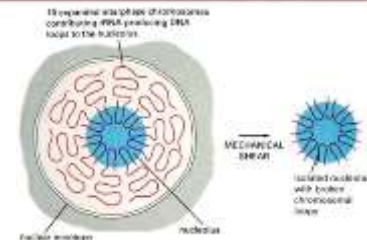
- ✓ метаболитно активни клетки
- ✓ ембрионални клетки
- ✓ бързоделящи се, туморни клетки

Външна морфология:

- ✓ форма – сферична, компактни, ретикуларни, ануларни и др.
- ✓ диаметър – 1-3  $\mu\text{m}$

■ Образуване:

- ✓ нуклеоларни организатори – къси рамена на хромозоми 13, 14, 15, 21 и 22 (acrocentric хромозоми)





# Ядърце - ултраструктура

■ Електронномикроскопски: три отчетливи компонента

■ **Фибриларен център, *pars amorpha*:**

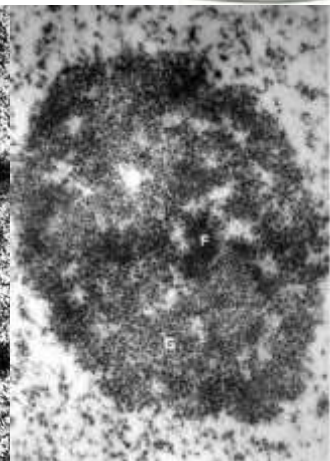
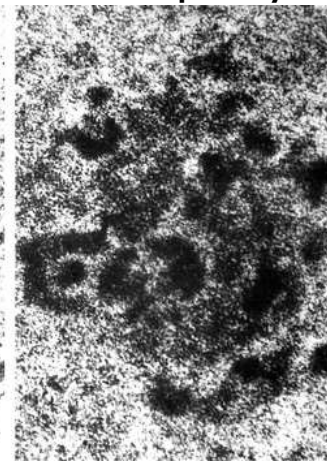
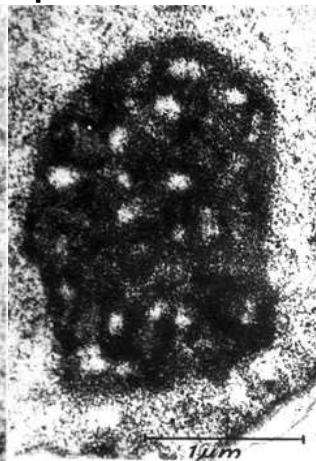
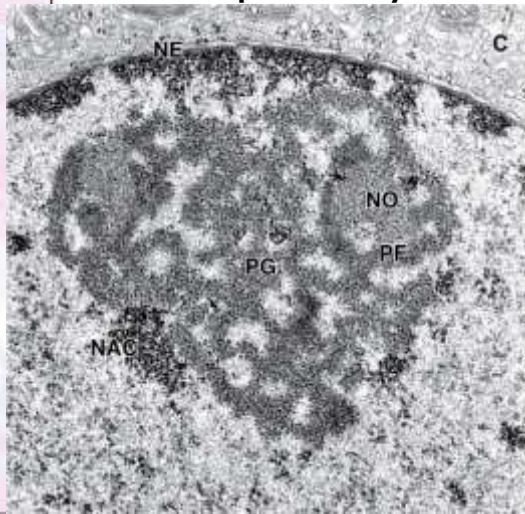
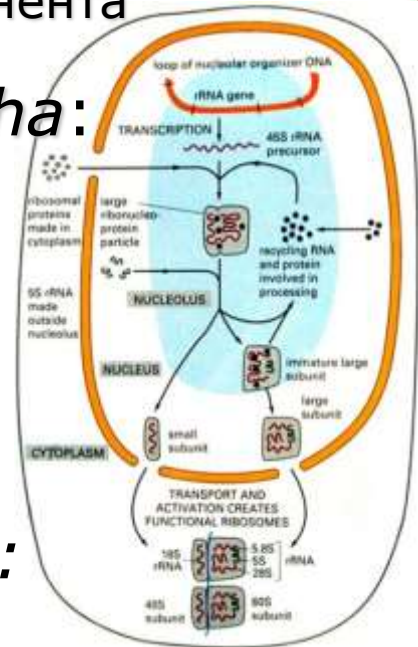
- ✓ фини филаменти
- ✓ РНК-полимераза I ⇒ транскрипция на рРНК

■ **Фиброзна част, *pars fibrosa*:**

- ✓ нуклеолонема – 5-10 nm влакна
- ✓ новосинтезирана рРНК

■ **Грануларна част, *pars granulosa*:**

- ✓ рибонуклеопротеини – 15 nm гранули

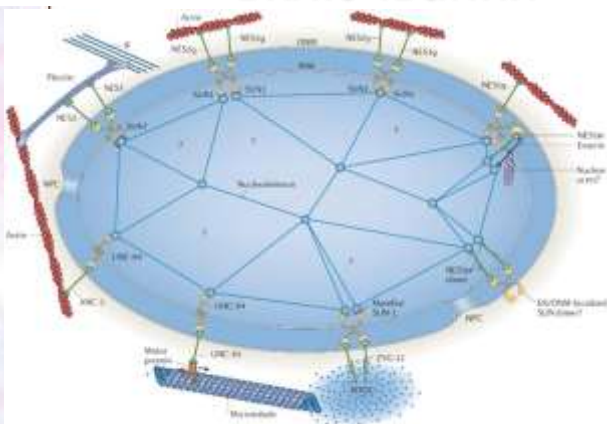
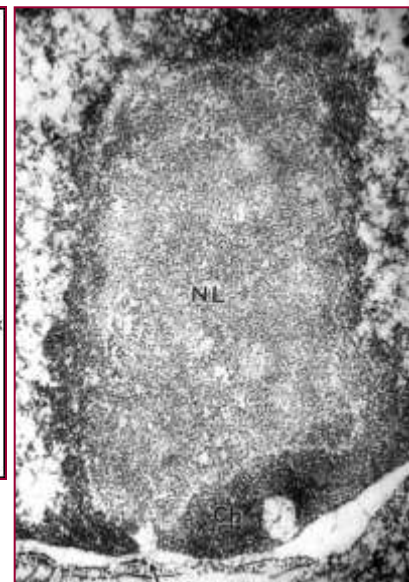
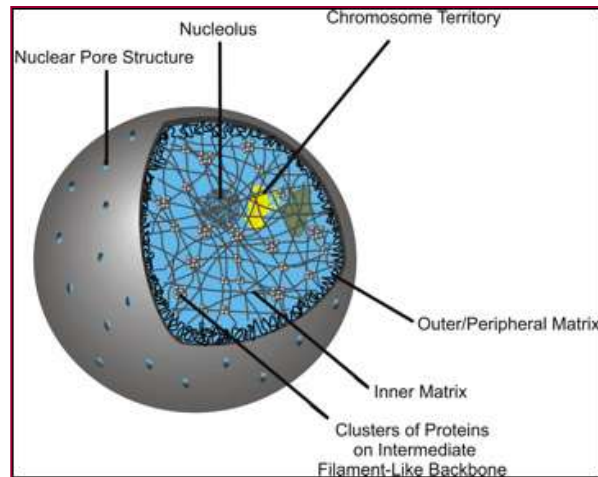
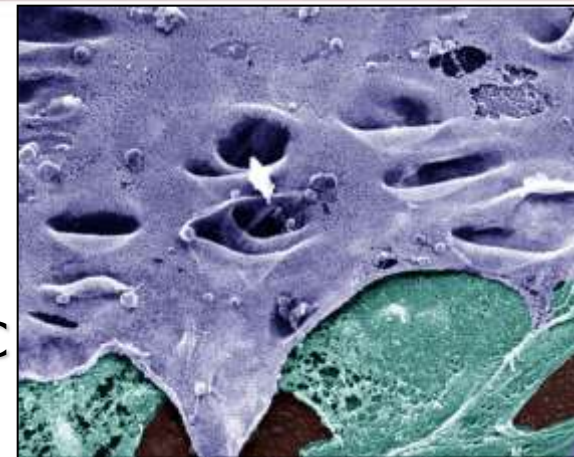
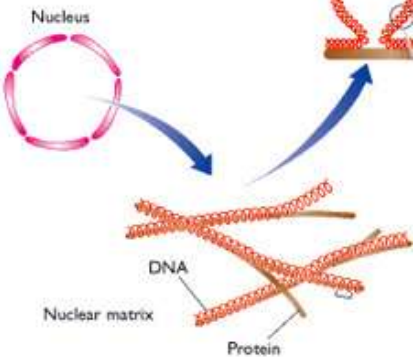




# Ядрен матрикс (нуклеоскелет)

- Синоними – ядрен сок, нуклеоплазма (кариоплазма)
- Състав - аморфен:

- ✓ протеини + РНК – ядрен скелет
- ✓ ядрена пластинка – ламини А, В, С
- ✓ actin, emerin, nesprin-1 и -2
- ✓ многобройни ензими
- ✓ метаболити
- ✓ йони
- ✓ кристалоиди
- ✓ вируси
- ✓ ВКЛЮЧВАНИЯ





# Хромозоми

- Наименование: W. von Waldeyer, 1888
- Определение:
  - ✓ много дълга ДНК молекула (която съдържа много гени) и свързани протеини, носещи части от наследствената информация на организма
- Общ брой – 46 хромозоми (2n), обединени в 23 хомоложни двойки:
  - ✓ 22 двойки автозоми (1-22)
  - ✓ 1 двойка гонозоми (полови хромозоми) – X и Y
- Размери:
  - ✓ дължина – 0.1 to 30  $\mu\text{m}$  (средно 3-8  $\mu\text{m}$ ) (51 – 245 млн. двойки нуклеотидни бази)
  - ✓ дебелина – 0.5-2  $\mu\text{m}$
  - ✓ ДНК молекула – 1.7-8.5 cm
  - ✓ обща дължина – 1.7 m





# Устройство на хромозомите

## ■ Строеж:

- ✓ рамена – дълги и къси
- ✓ първично прищъпване, центромер (Gr. *kentron*, център + *meros*, част), КИНЕТОХОР – център за образуване на микротубули

(Gr. *kinetos*, движение + *chora*, централен регион)

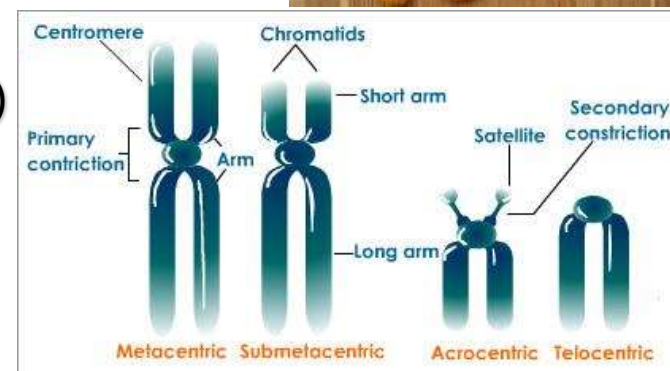
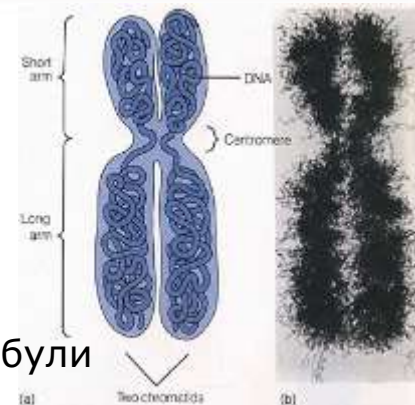
⇒ единични = S-хромозоми (хроматиди)

⇒ двойни = D-хромозоми

- ✓ теломери – протеини и теломераза
- ✓ вторично прищъпване, сателити (нуклеоларни организатори)

## ■ Видове:

- ✓ метацентрични
- ✓ субметацентрични
- ✓ акроцентрични – сателити
  - 5 двойки (№13, 14, 15, 21, 22)
- ✓ телоцентрични

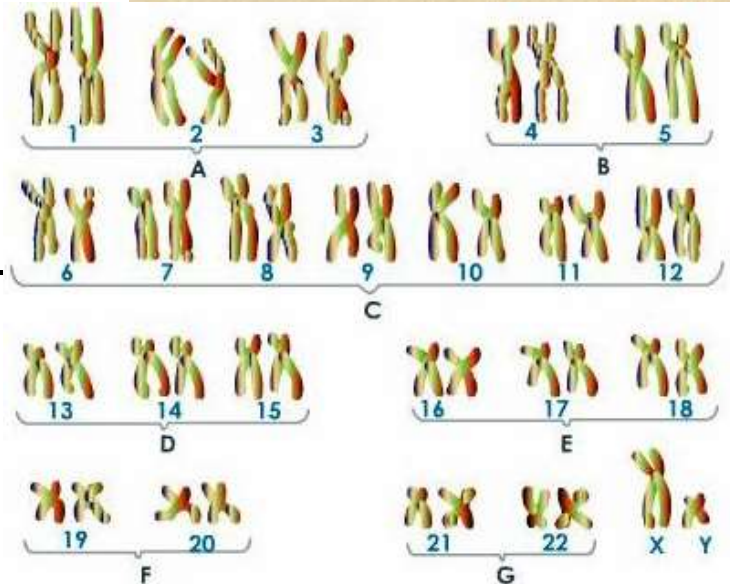
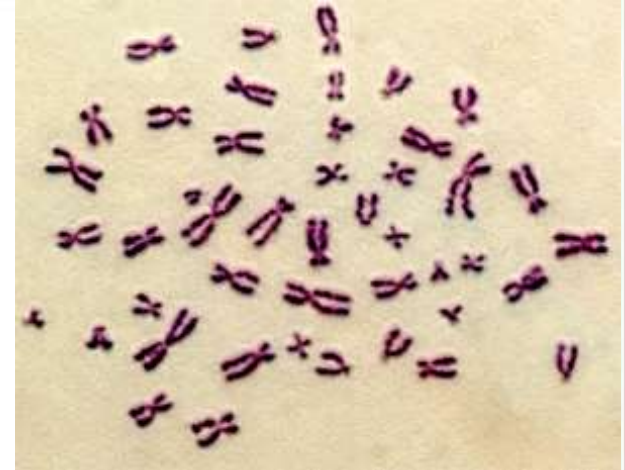




# Човешки кариотип



- Цитогенетика – хромозомни заболявания
- Човешки кариотип:
  - ✓ брой на хромозомите
    - полиплодия
    - анеуплодия
  - ✓ размери
  - ✓ структура
- Метафазни хромозоми –  
⇒ banding анализ
- Класификация Denver, 1960:
  - ✓ 7 групи автозоми (A-G)
  - ✓ гонозоми, X и Y





# Хромозомни аномалии

■ Всяка промяна в нормалната структура и броя на хромозомите

■ Бройни аномалии:

✓ анеуплоидия  
(променен брой хромозоми)

➤ монозомии

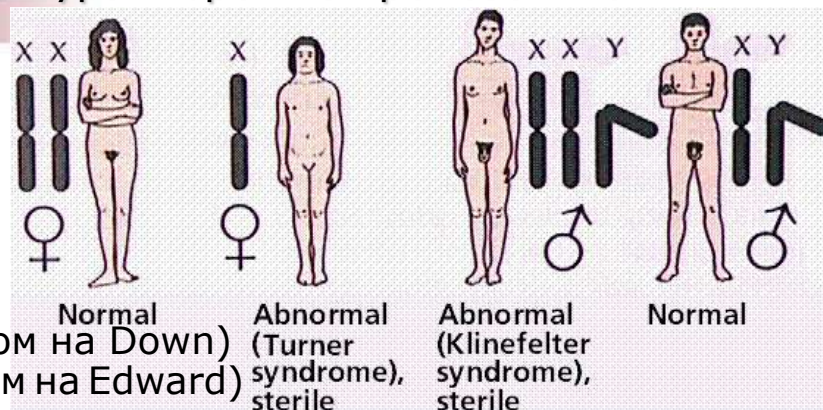
• синдром на Turner

➤ тризомии, тетразомии

• тризомия 21 (синдром на Down)

• тризомия 18 (синдром на Edward)

✓ полиплоидия



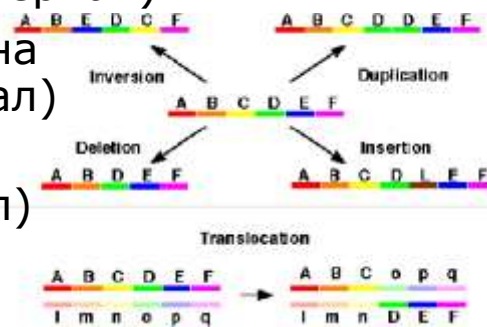
■ Структурни аномалии:

✓ делеции (загуба на хромозомен материал)

✓ дупликации (излишен хромозомен материал)

✓ транслокации (пренос на части от една на друга хромозома, обмяна на материал)

✓ инверзии и кръгови хромозоми  
(преподреждане на генетичен материал)



■ Мозаицизъм:

✓ наличие на две популации клетки с различен генотип в един и същи индивид

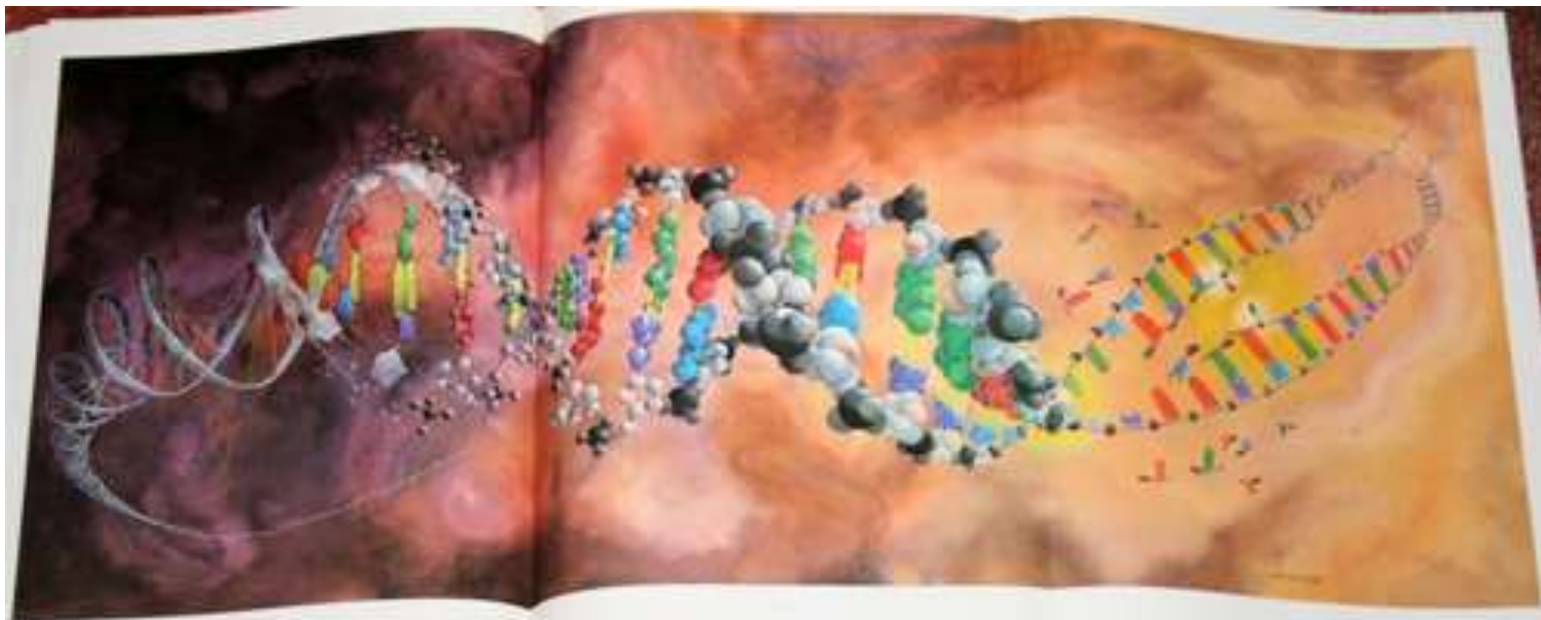
✓ хромозомните промени са само в

някои клетки на човешкото тяло Проф. д-р Николай Лазаров





# ДНК – матрица на живота





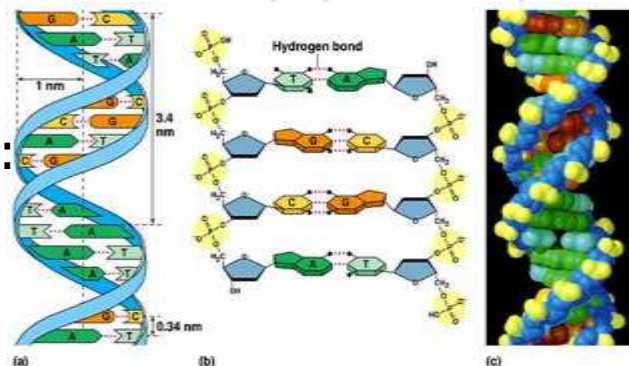
# Структура на ДНК

- Нуклеинова киселина носител на генетичната информация (гени)

- Химичен състав:

- ✓ дълги полимери от нуклеотиди:

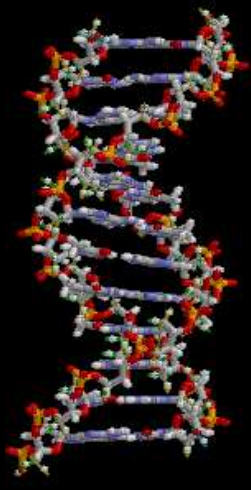
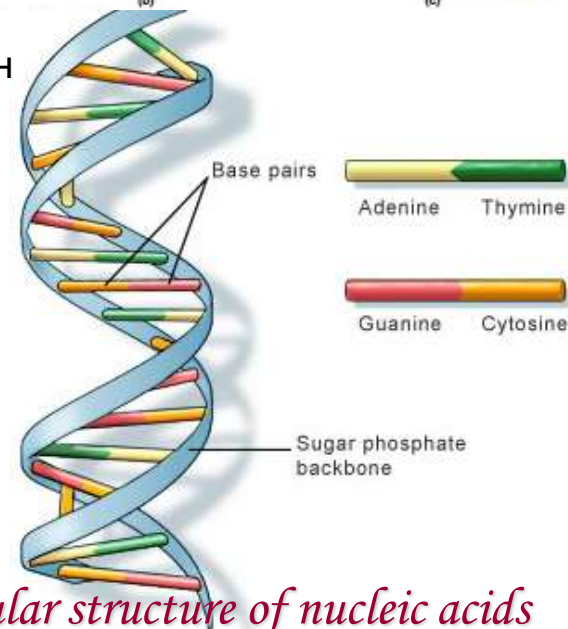
- фосфатна група
    - дезоксирибоза - пентоза
    - азотни бази
      - пуринови – аденин и гуанин
      - пиримидинови – тимин и цитозин



- Строеж:

- ✓ двойна спирала
  - ✓ две противоположни вериги

- двойна стълба:
      - страните на която са образувани от нуклеотиди
      - стъпалата са мостчета между базите като аденинът е свързан с тимин, а гуанинът – с цитозин



**ДНК**  
двойна  
спирала



Francis Harry  
Compton Crick



James Dewey  
Watson

*"for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material"*



The Nobel Prize in Physiology or  
Medicine 1962

23



# The Largest Human DNA Helix



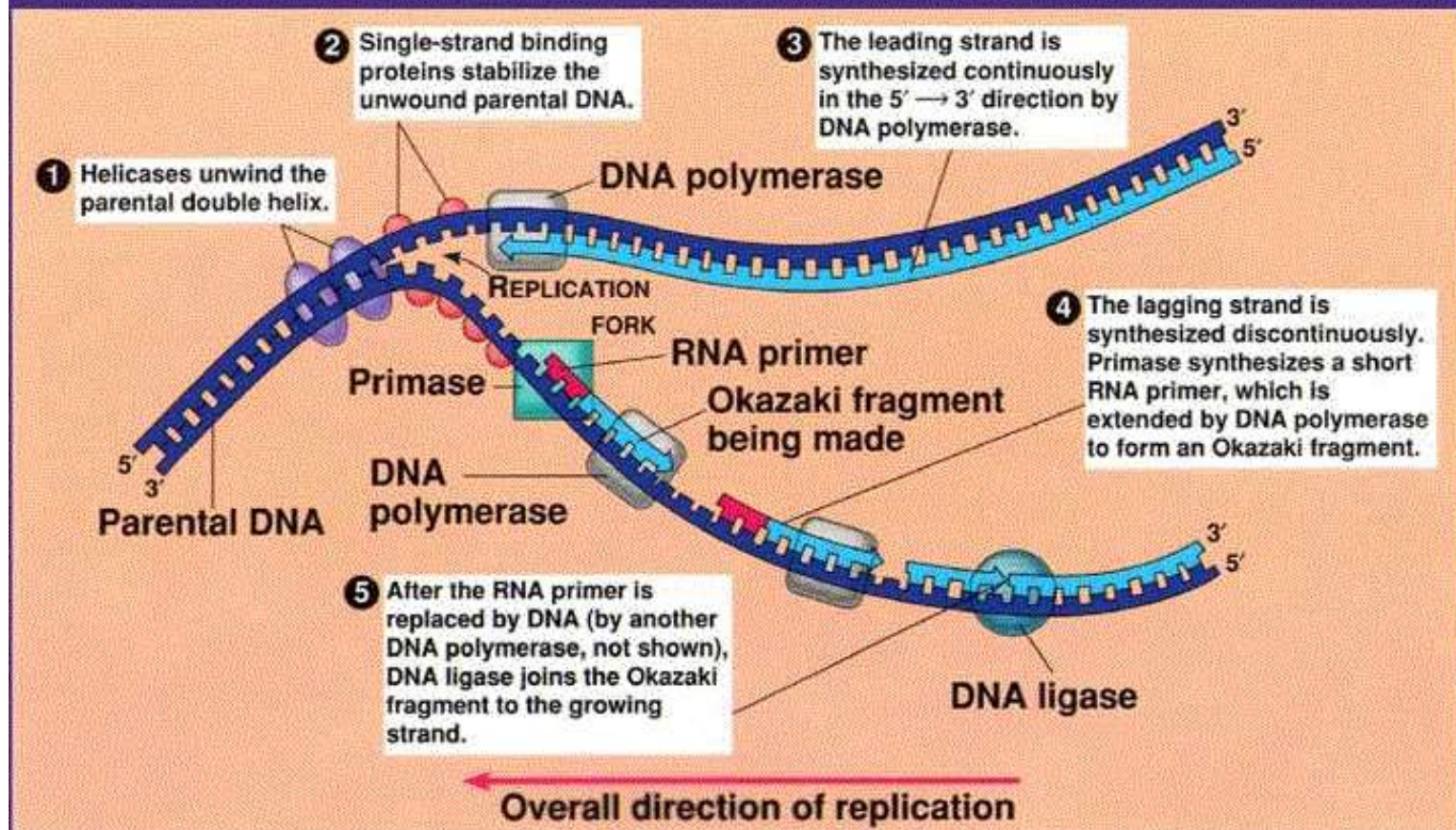




# ДНК репликация

- фундаментален процес при всички живи организми да копират своята ДНК

## A SUMMARY OF DNA REPLICATION



- ДНК репликация: основа на биологичната наследственост





# Мутации в ДНК

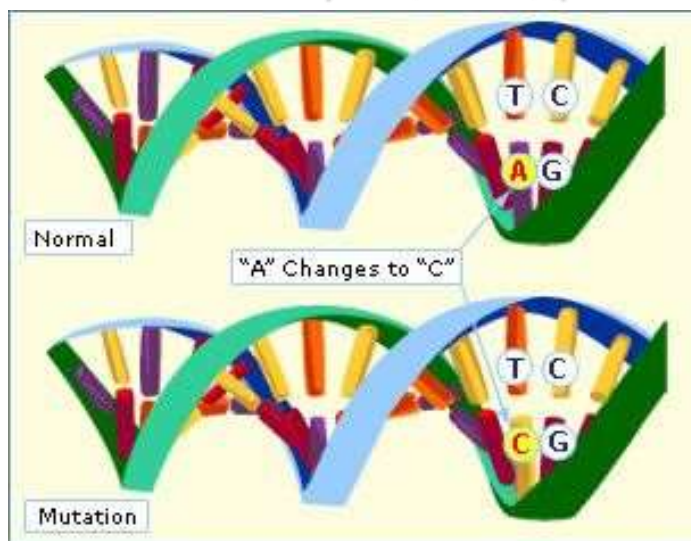
■ промени в ДНК последователността на клетъчния геном

■ Мутагенни причинители:

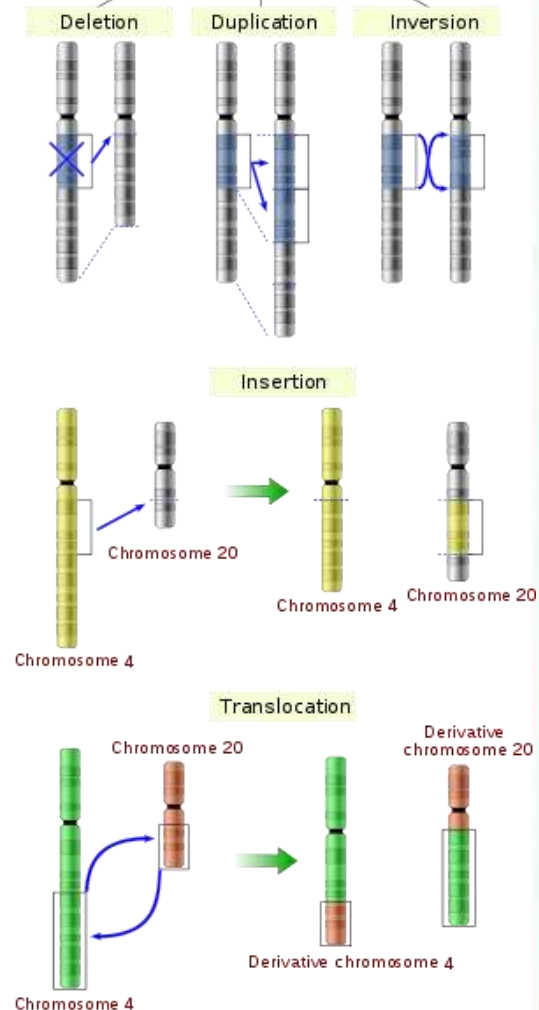
- ✓ радиация, вируси, отрови и мутагенни химикали
- ✓ грешки по време на мейозата или репликацията на ДНК

■ Видове мутации:

- ✓ летални мутации
- ✓ мутации със загуба на функция
- ✓ тихи "silent" мутации и др.



Single chromosome mutations





## The Nobel Prize in Chemistry 2015



Photo: Cancer Research UK

**Tomas Lindahl**

Prize share: 1/3



Photo: K. Wolf/AP Images for HHMI

**Paul Modrich**

Prize share: 1/3



Photo: M. Englund, UNC-School of Medicine

**Aziz Sancar**

Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Chemistry 2015 was awarded jointly to Tomas Lindahl, Paul Modrich and Aziz Sancar *"for mechanistic studies of DNA repair"*.

## THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2024

Illustrations: Niklas Elmehed



**Victor Ambros**

**Gary Ruvkun**

*"for the discovery of microRNA and its role in post-transcriptional gene regulation"*

THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET



## The Nobel Prize in Chemistry 2015

Tomas Lindahl, Paul Modrich, Aziz Sancar





# Човешкият геном

- Човешки геном: геномът на *Homo sapiens*, който се съхранява в 23 хромозомни двойки

- Геном:

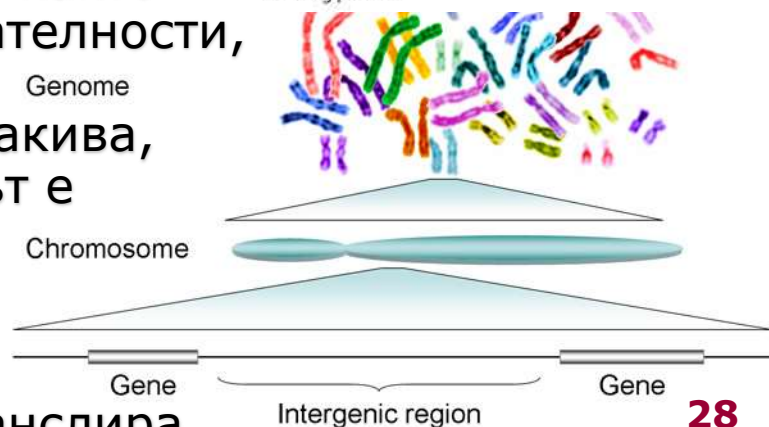
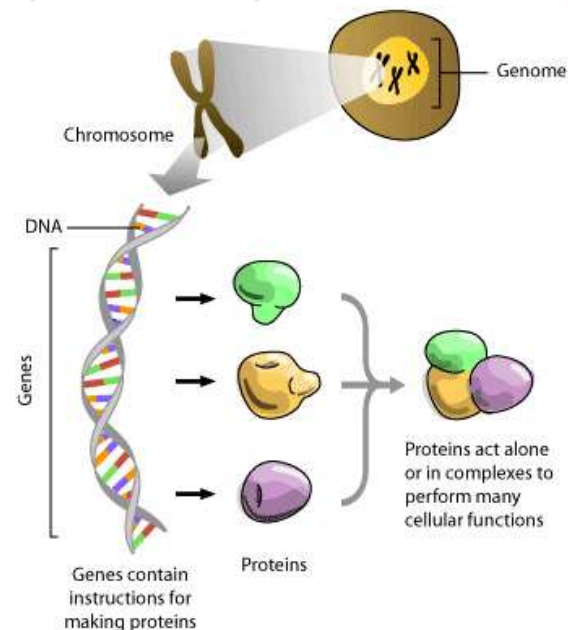
- ✓ пълната наследствена информация на организма
- ✓ включва гените и некодираните последователности в ДНК

- Гени:

- ✓ основни единици на наследствеността в живия организъм
- ✓ част от ДНК, съдържаща както "кодиращите" последователности, които определят гените, така и "некодираните" такива, които определят че генът е активен (експресиран)

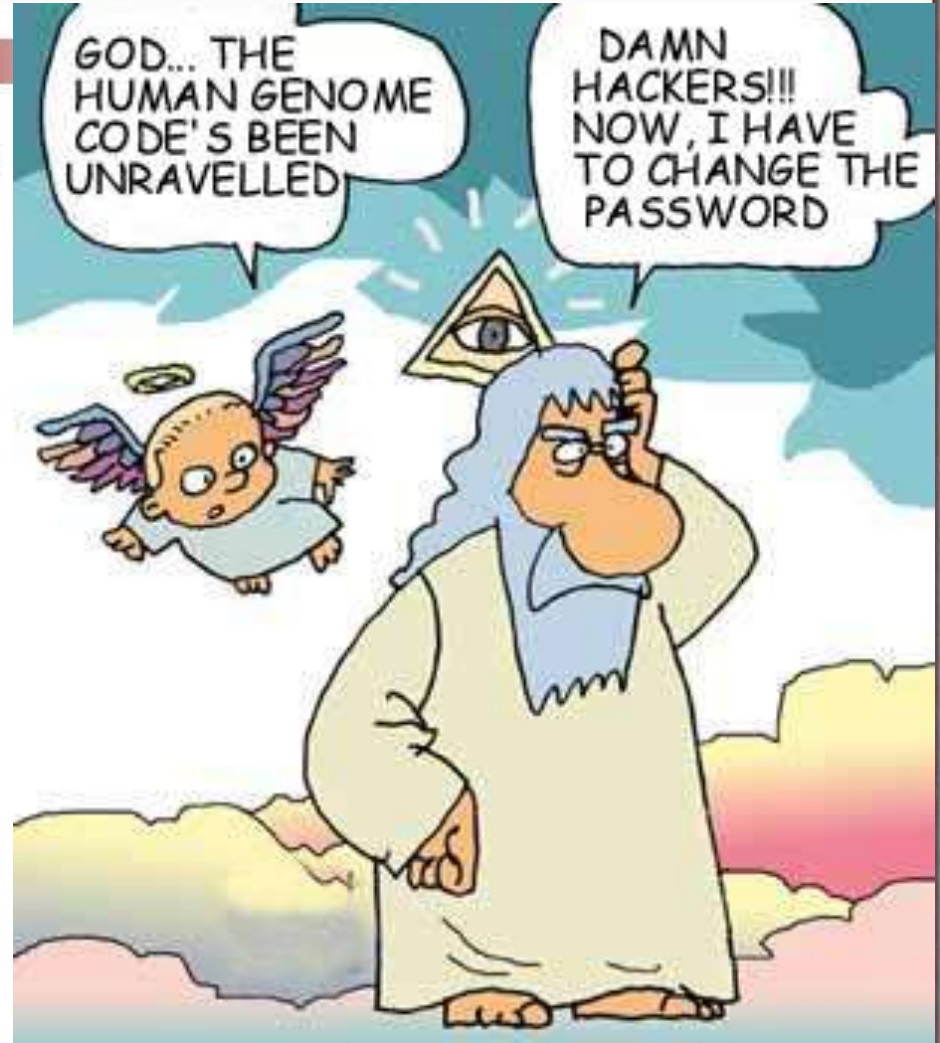
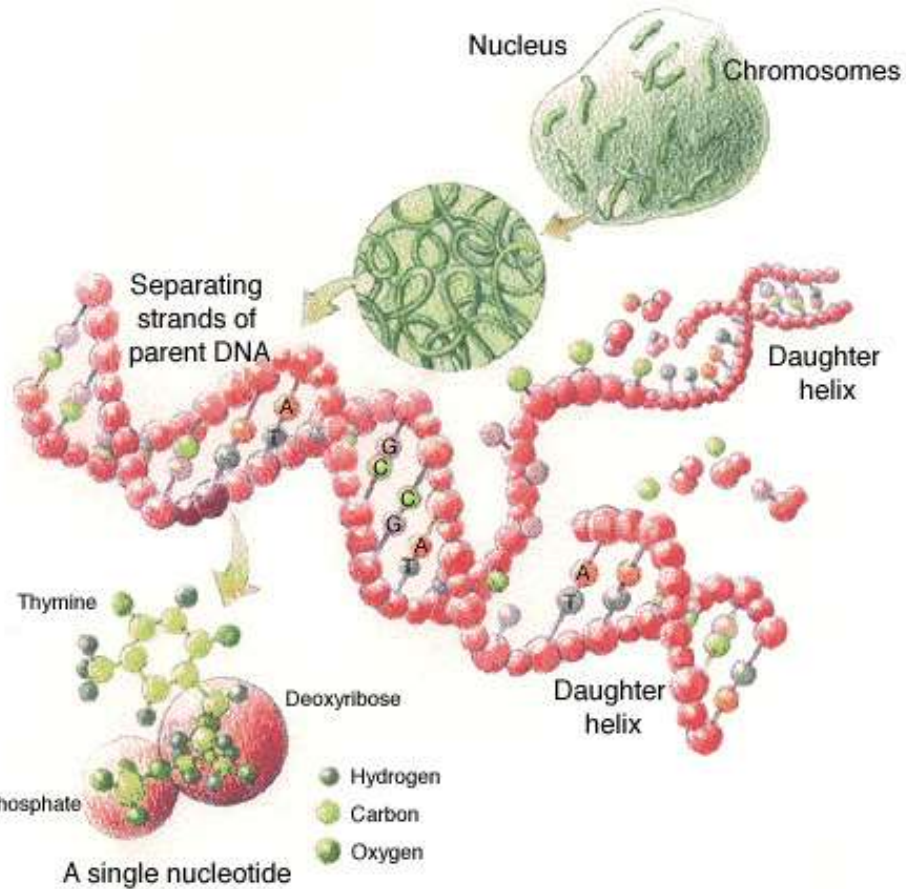
- Генетичен код:

- ✓ съвкупност от правила, по които един ген се транслира във функционален протеин





# Попитай своя геном ...



*Благодаря ...*

