

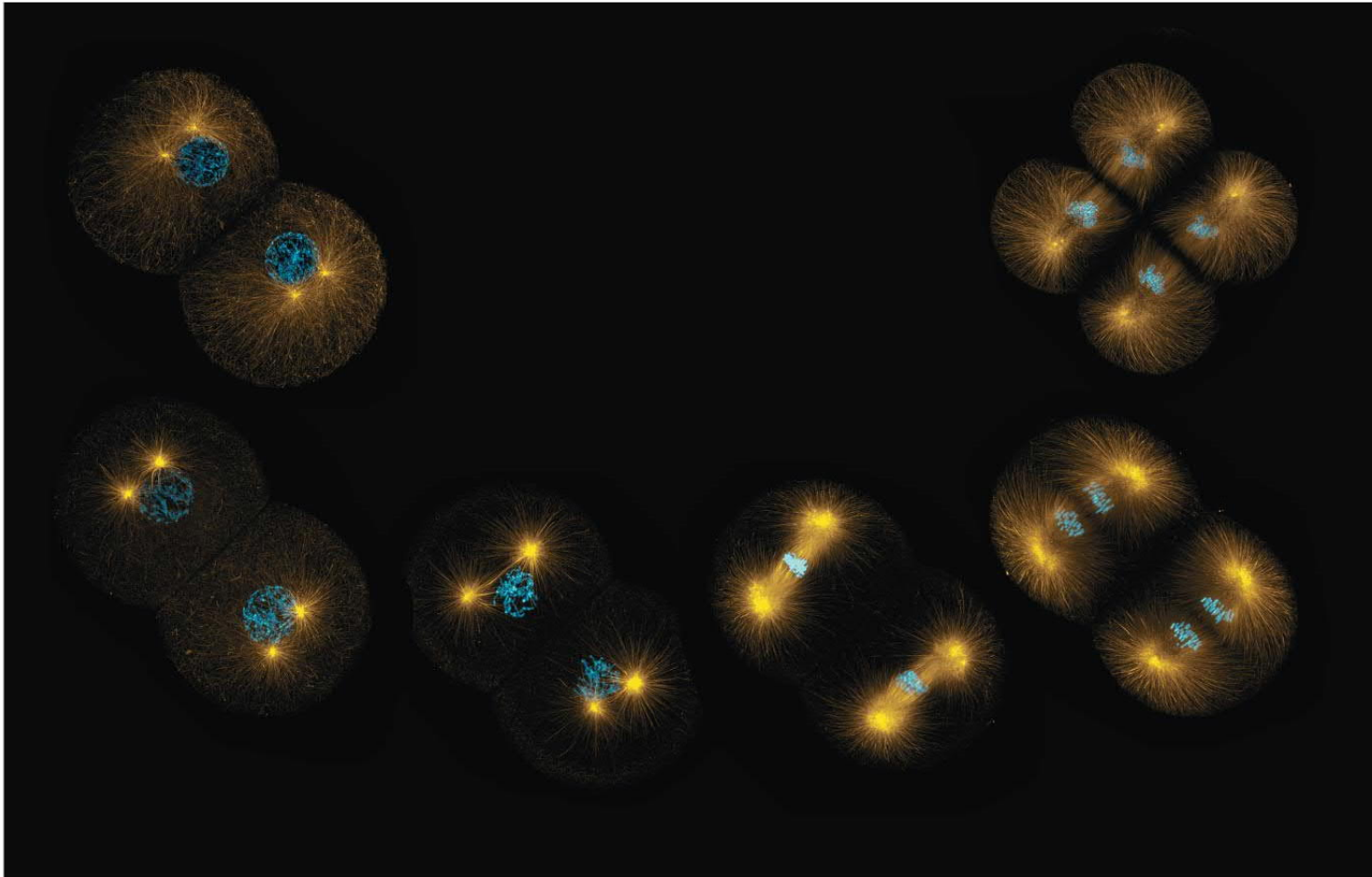
Solu- ja molekyylibiologian perusteet

# Solujen jakautuminen: Solut eivät ole ikuisia

# Miksi solut jakautuvat?

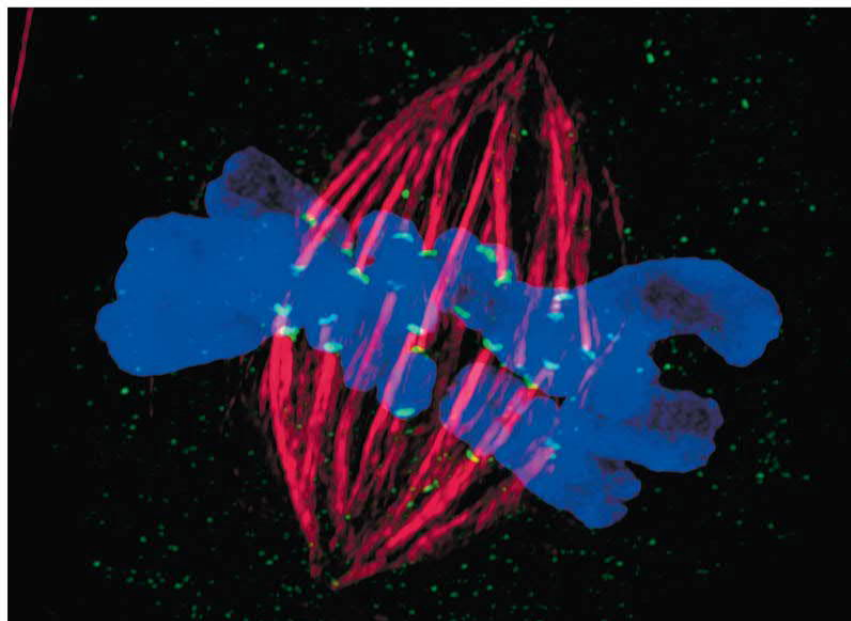
Solut ikääntyvät ja kuolevat aikanaan (ei tiedetä, miksi: telomeeri, oksidatiivinen stressi tms?)

- Elämä on lisääntymistä eli solut tekevät itsestään kopioita
- Kopioitumisen ja solukuoleman säätelyn epäonnistuminen johtaa hallitsemattomaan solukasvuun (syöpä)
- Solut tekevät uusia soluja jakautumalla (cell division)
- Jakautumisessa joko geeniperimä säilytetään muuttumattomana (mitoosi) tai muodostetaan sukusoluja vähennysjakautumisella (meioosi).



UEF // University of Eastern Finland

---



**Kromosomit (sinisellä) siirretään narumekanismilla (punainen) rottakengurun (*Potorous tridactylis*) munuaisepiteelisolujen jakautuessa**

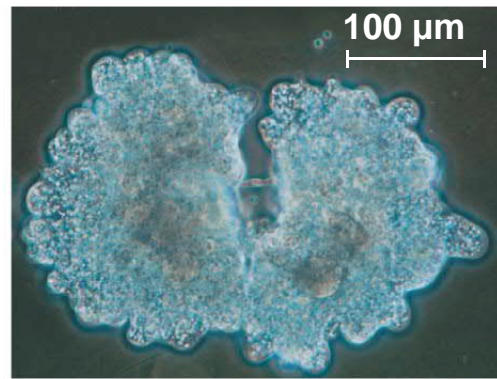
# Miksi solut jakautuvat?

Yksisoluisilla organismeilla solun jakautuminen tuottaa kokonaisen organismin.

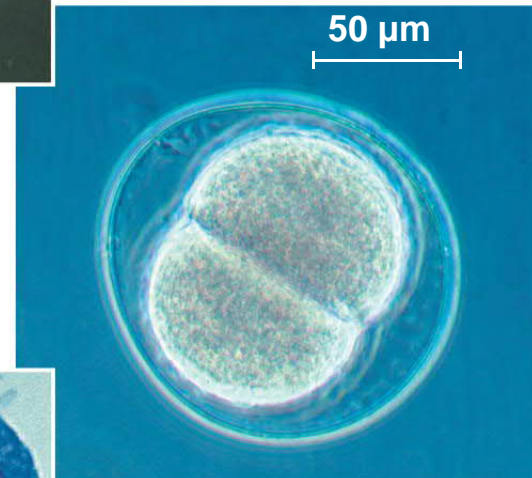
Monisoluisilla eukaryooteilla solut jakautuvat kolmea tarkoitusta varten

1. Yksilönkehitys hedelmöittyneestä munasolusta
2. Kudosten kasvu
3. Vaurioiden korjaaminen

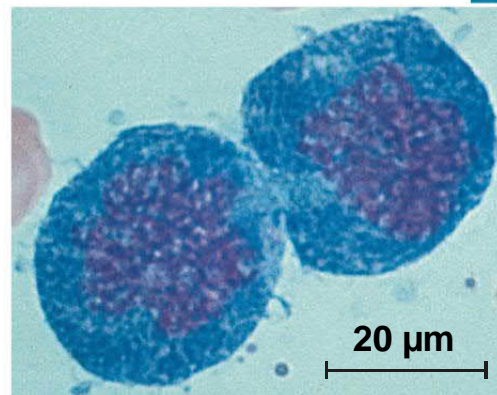
Solujen jakautuminen on osa solusykliä, jossa solu syntyy, elää ja jakautuu.



**(a) Lisääntyminen**



**(b) Kasvu ja kehitys**



**(c) Kudoksen uusiminen**

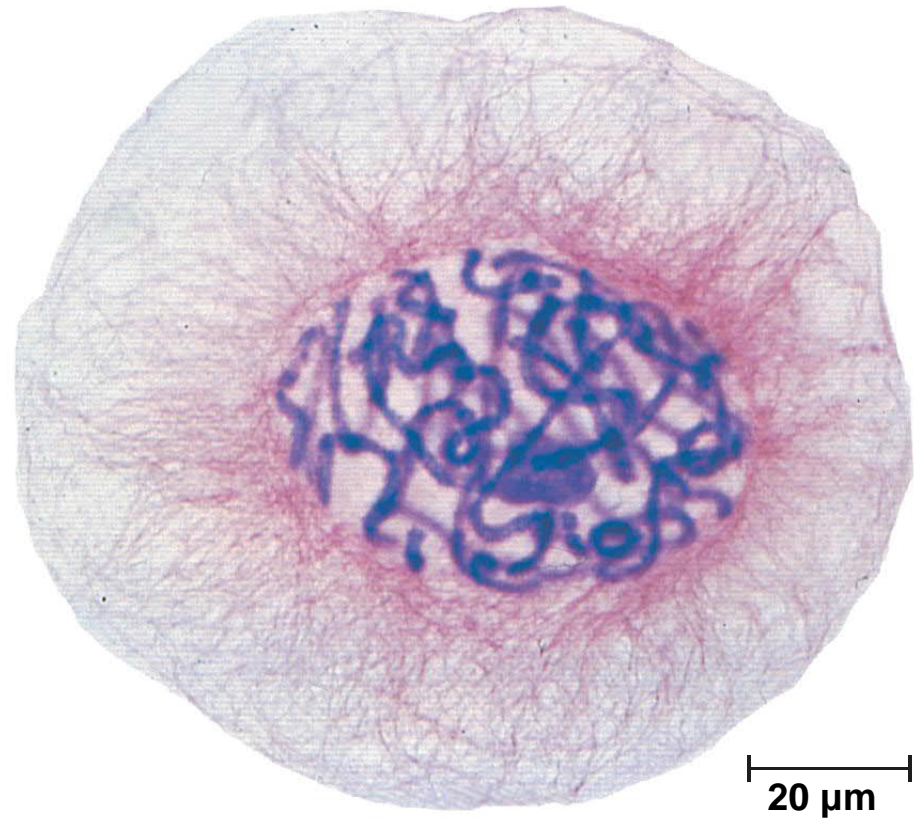
# Useimmat solujakautumiset tuottavat geneettisesti identtisiä tytär-soluja

Solun genomi sisältää kaiken solussa olevan DNA:n.

Se voi olla joko pakattuna yhteen molekyyliin (yleistä prokaryooteilla) tai useisiin molekyyliin (yleistä eukaryooteilla). DNA:n pakkausta kutsutaan kromosomiksi.

Kromosomien lukumäärä vaihtelee lajeittain

| Laji                      | Kromosomien lkm | Laji             | Kromosomien lkm |
|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Lituruoho                 | 10              | Banaani-kärpänen | 8               |
| Ruis                      | 14              | Hiiri            | 40              |
| Maissi                    | 20              | Ihminen          | 46              |
| Tupakka                   | 48              | Koira            | 72              |
| Käärmeenkieli (saniainen) | 1260            | Kultakala        | n. 100          |



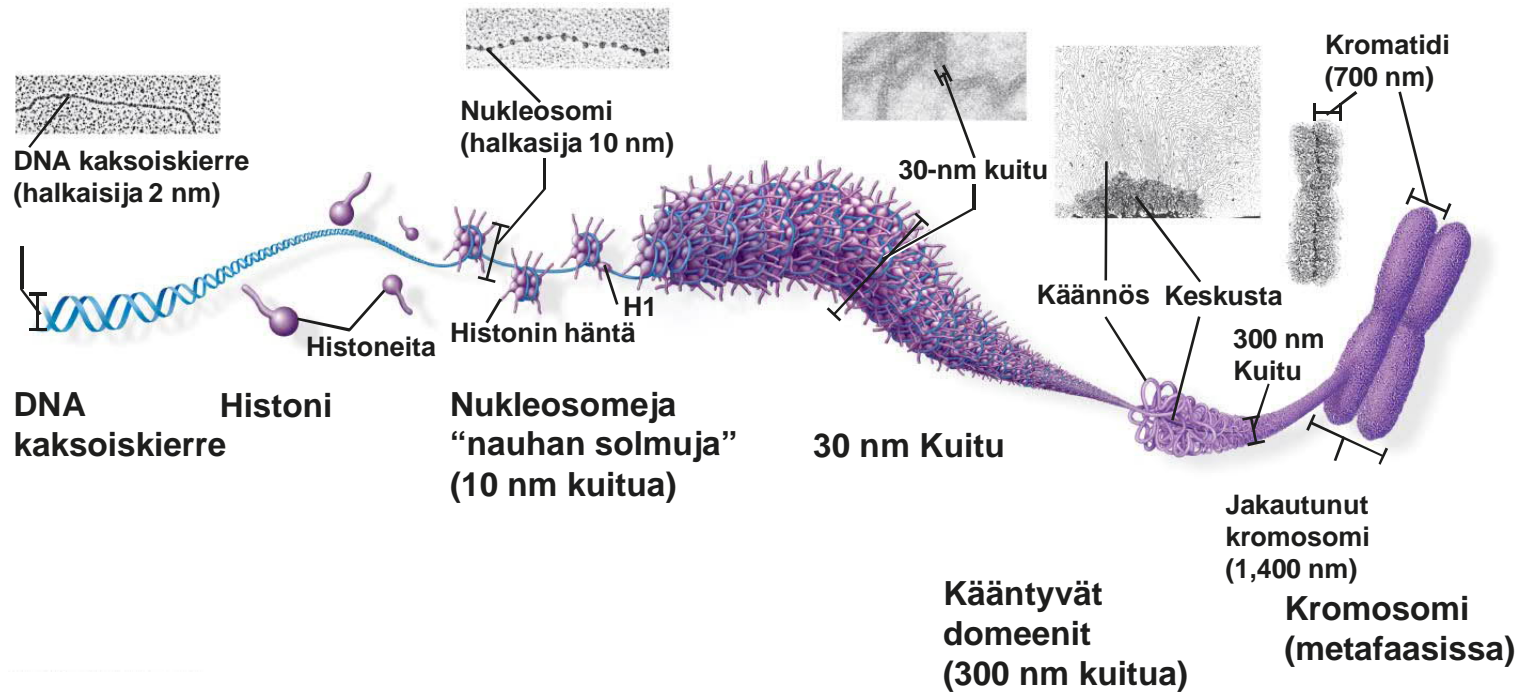


# Pakkautuminen kromatiiniksi

Eukaryoottien DNA muodostaa tiivistä kromatiinia, jolloin kromosomit ovat helposti tunnistettavia (ja menevät pieneen tilaan).

- Tarve pakkaamiselle ilmeinen: suurimmat ihmisen kromosomit 250 miljoonaa emäsparia, mikä vastaisi lähes 17 cm suoraa nauhaa.
- Yleensä eukaryoottisolulla on lajille tyypillinen määrä kromosomeja tumassa: somaattisissa soluissa kaksinkertainen kromosomisto (diploidi) ja sukusoluissa puolet tästä (haploideja).
- Muistettava, että monet lajit ovat tetraploidisia (esim. tupakka, kynsisammakko). Myös ihmisellä soluissa olevien kromosomien määrä vaihtelee: esim. vastasyntyneen sydänsoluista suurin osa diploideja, aikuisella tetraploideja.

# DNA:n pakkautuminen



# Kiitos!



UNIVERSITY OF  
EASTERN FINLAND

[uef.fi](http://uef.fi)



Solu- ja molekyylibiologian perusteet

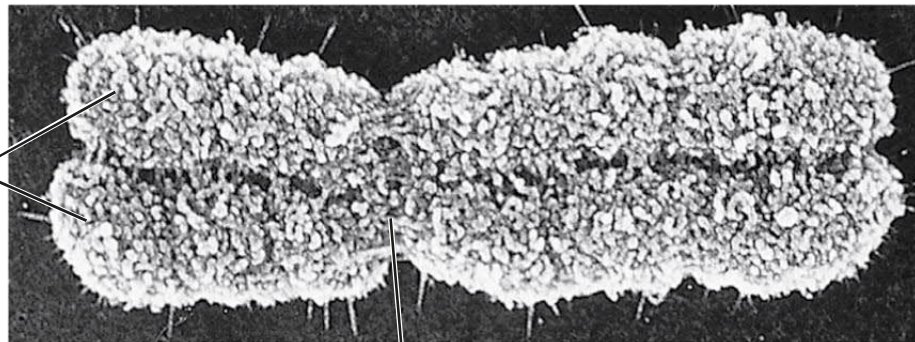
# Solujen jakautuminen: Solusykli

# Kromosomien jaottelaan eukaryoottisolun jakautumisessa

Solun valmistautuessa solujakoon, DNA kahdennetaan ja kromosomit pakataan.

- Jokaisessa kahdennetussa kromosomissa kaksi sisar-kromatidia (puolikromosomi, alkuperäisen kromosomin kopiota), jotka ovat toisissaan kiinni kohesiini-proteiinikompleksilla.
- Lähes keskellä kromosomia on keskusjyvänen (sentromeeri), jonka kohdalla sisarkromatidit ovat lähes kiinni toisistaan
- Jakautumisessa sisarkromatidit irroitetaan toisistaan ja vedetään eri tumiin. Erotettuja kromatideja kutsutaan kromosomeiksi.

**Sisar-  
kromatidit**

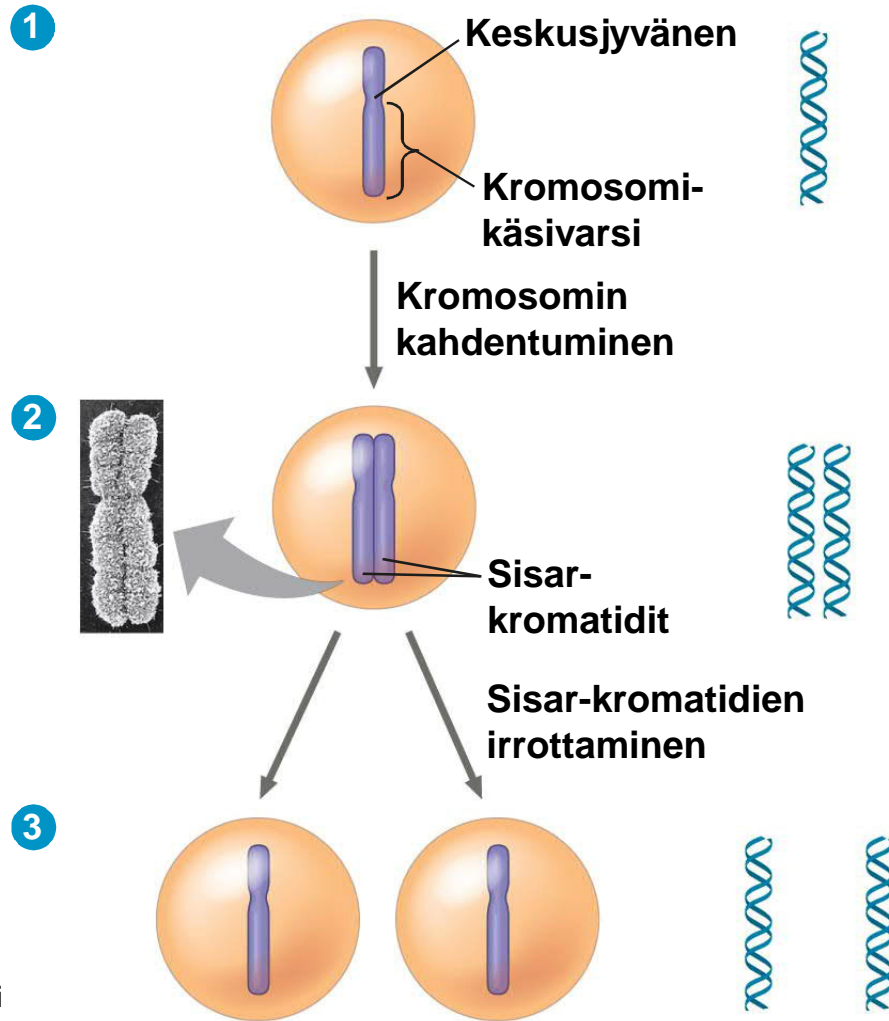


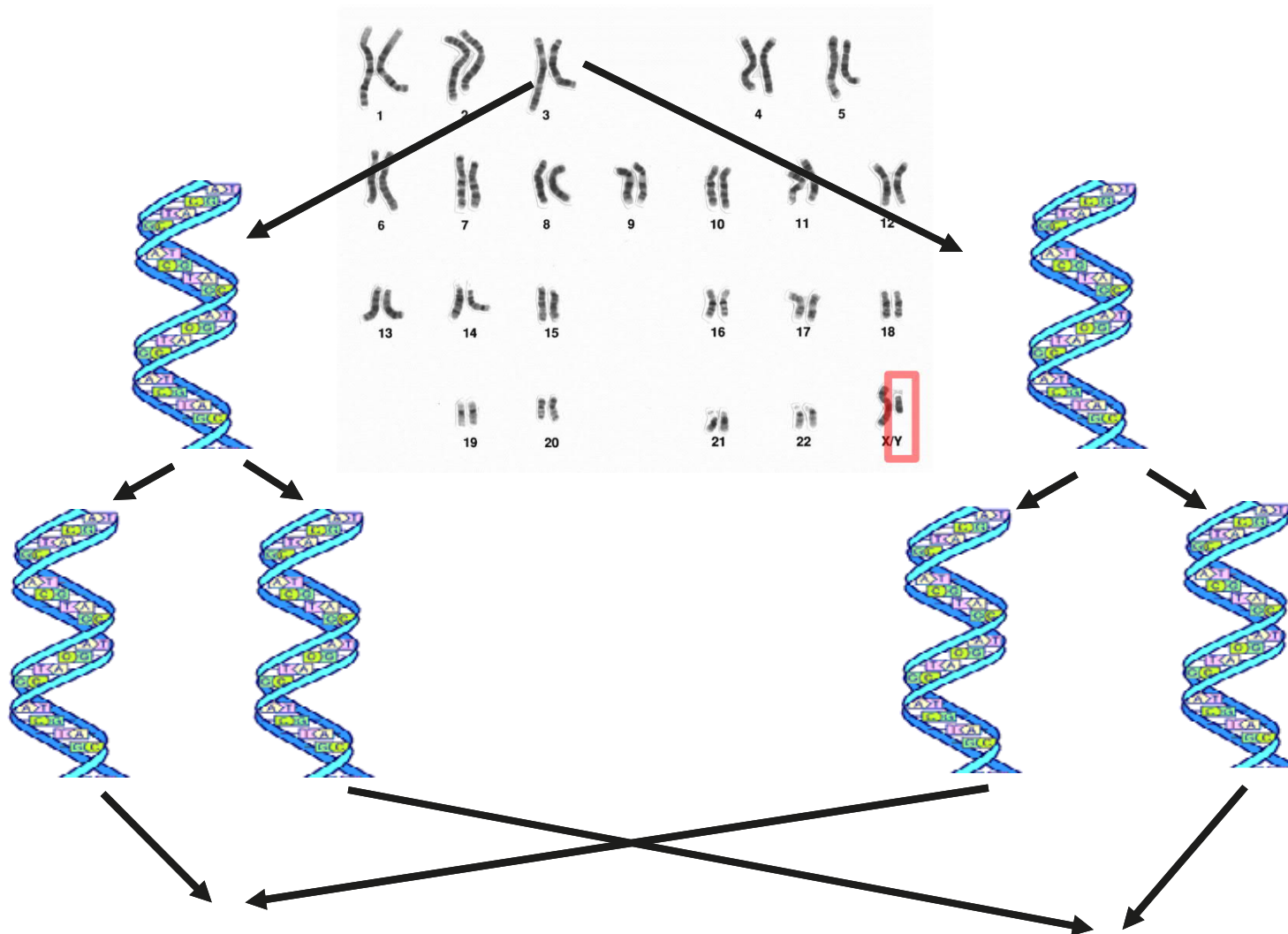
**Keskusjyvänen**

**0.5 μm**

# Kromosomi

# DNA kromosomissa







# Solujen jakautumisen vaiheet

Solujen jakautumisessa kaksi erillistä vaihetta

1. Mitoosi, jossa tuman geneettinen materiaali jaetaan
2. Sytokineesi, jossa solulima jaetaan

Mitoottisessa jaossa tuotetaan kaksi identtistä tytärsolua

- Kromosomien määrä ei muutu
- Soluliman komponenttien tasainen jako vaikeampaa

Sukusolut tuotetaan solujaon muunnelmalla, meioosilla

- Käsitellään aineopintojen genetiikan kurssilla

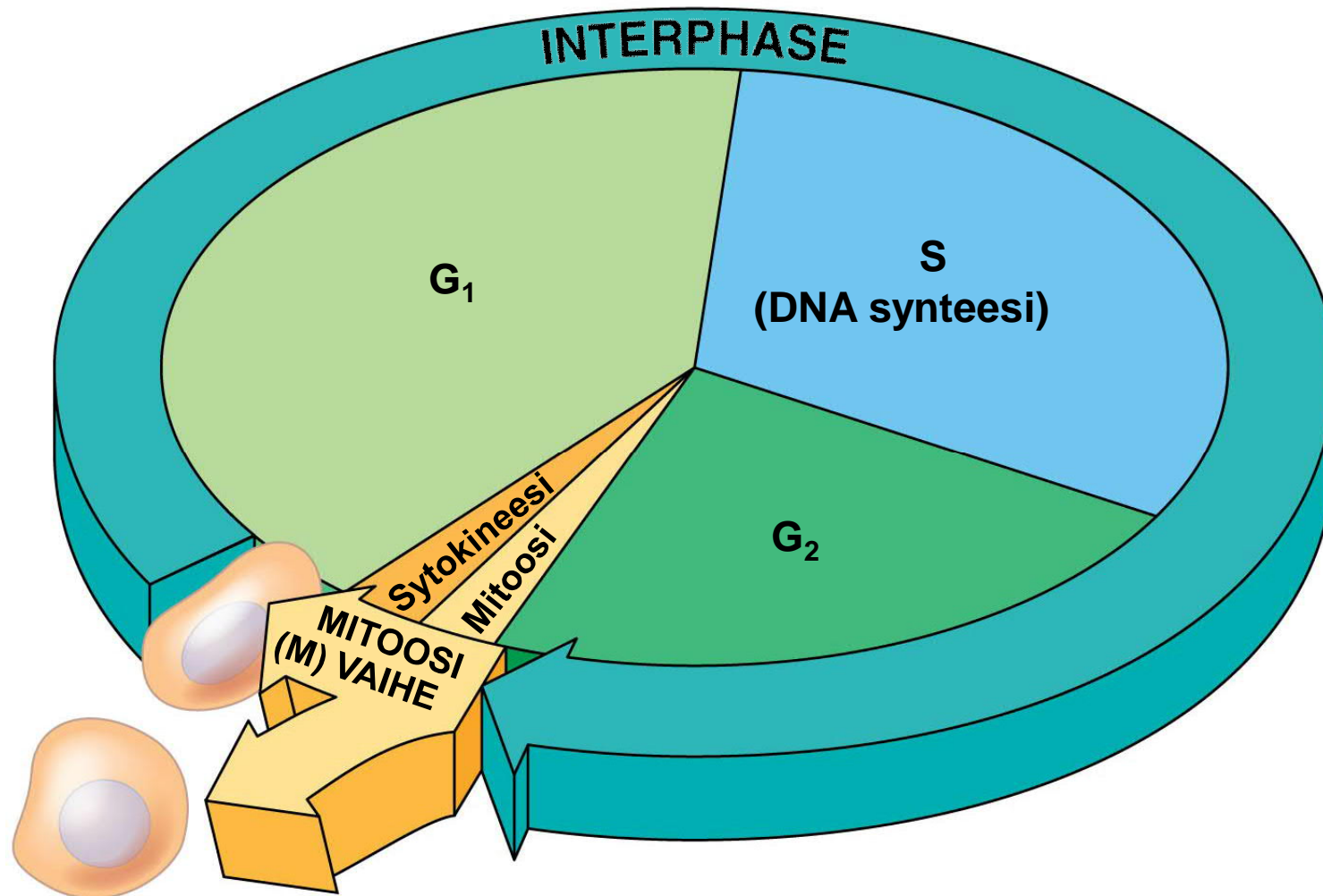
# Solusyklissä mitoottinen vaihe vuorottelee välivaiheen (interfaasi) kanssa

Saksalainen anatomian ja histologian tutkija Walter Flemming kehitti v. 1882 värjäystekniikan kromosomeille

- Flemmingin liuos: kromia, osmiumia ja etikkahappoa
- "Chromatin" (värjäytyvä materiaali) – heterokromatiini
- "Achromatin" (värjäytymätön rakenne) – eukromatiini
- "Karyomitosis", "Mitosen" (tuman metamorfoosi) – mitoosi
- Huomattava, että kromosomit löydettiin vasta 6 vuotta myöhemmin

# Solusyklin vaiheet

| Vaihe                      |   | Tapahtumat  |
|----------------------------|---|---|
| Mitoottinen vaihe (M) 1 h  | Mitoosi, karyokineesi   | Sisarkromatidien erotus: <ul style="list-style-type: none"><li>- Profaasi</li><li>- Prometafaasi</li><li>- Metafaasi</li><li>- Anafaasi</li><li>- Telophase</li></ul> |
|                            | Sytokineesi   | Soluliman erotus  |
| Välivaihe (interfaasi) 90% | G <sub>1</sub> vaihe (1. tauko gap <sub>1</sub> ) 9 h – ikuisesti | RNA:n ja proteiinien synteesi, päätös solun jakautumisesta  |
|                            | S vaihe (synteesi) 7-10 h   | DNA:n kahdentuminen sisarkromatideiksi  |
|                            | G <sub>2</sub> vaihe (2. tauko gap <sub>1</sub> ) 1 h – ikuisesti | Solun kasvu, soluelinten siirto   |



# Kiitos!



UNIVERSITY OF  
EASTERN FINLAND

[uef.fi](http://uef.fi)



Solu- ja molekyylibiologian perusteet

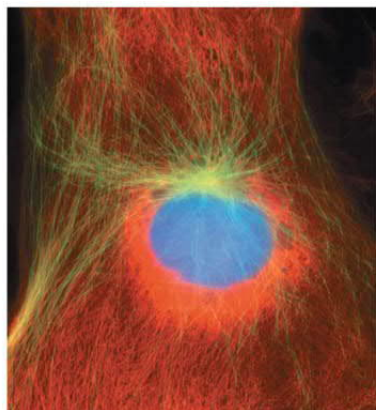
# Solujen jakautuminen: Mitoosin vaiheet

# Mitoosin vaiheet

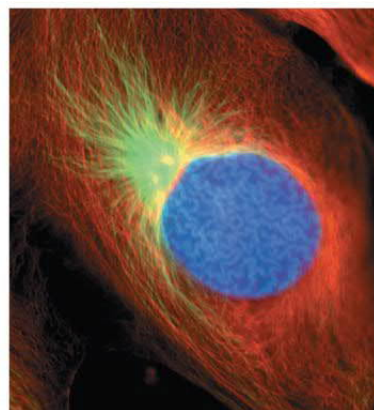
Mitoosi jaetaan viiteen vaiheeseen, joita tarvitaan sisarkromatidien irrottamiseen solun eri päihin.

| Faasi                       | Tapahtumat                              |
|-----------------------------|---|
| Profaasi (alkuvaihe)        | DNA-pakkaus, mitosisukkula              |
| Prometafaasi                | tumakotelon hajotus, kromosomien siirto |
| Metafaasi (välivaihe)       | sisarkromatidien irrotus                |
| Anafaasi (ylösnoston vaihe) | sisarkromatidien siirto                 |
| Telofaasi (loppuvaihe):     | tumakoteloiden jälleenrakennus          |

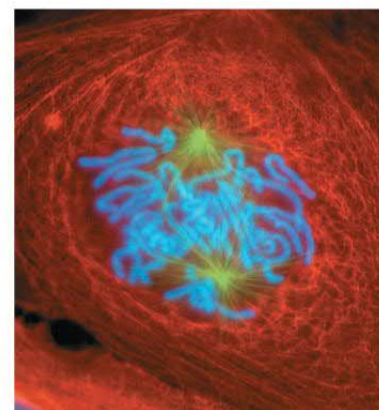




**Interfaasi G<sub>2</sub>**



**Profaasi**

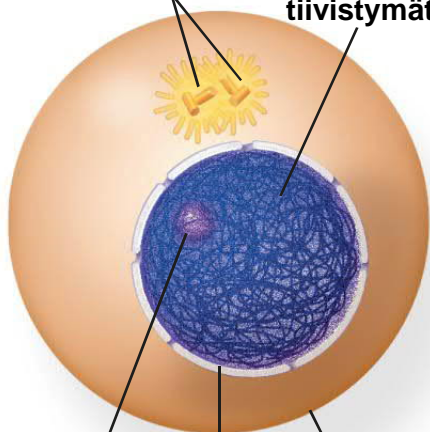


**Prometafaasi**

10 μm

Sentrosomi  
(Sentriolipari)

Kromosomit  
(kahdentuneet,  
tiivistymättömät)



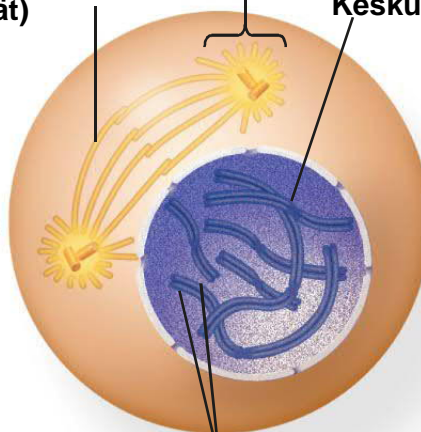
Tumajyvänen

Tumakotelo

Solukalvo

UEF // Un

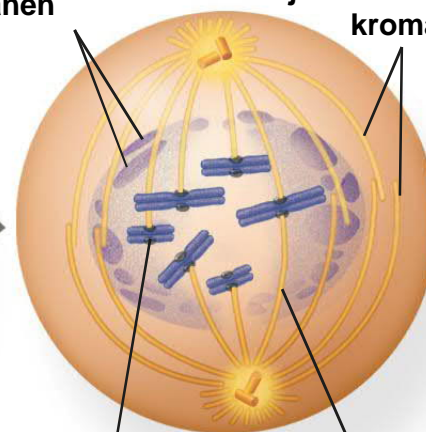
Mitoosisukkula  
Astero  
Keskusjyvänen



Kromosomin  
sisarkromatidit

Tumakotelon  
kappaleita

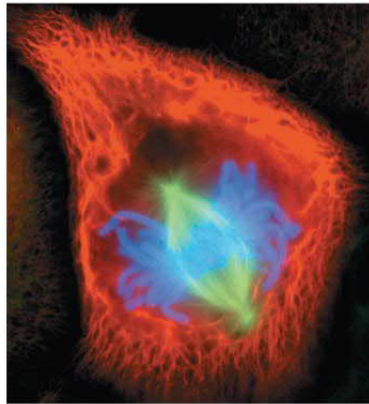
Mikrotubuluksia,  
jotka eivät kiinnity  
kromatideihin



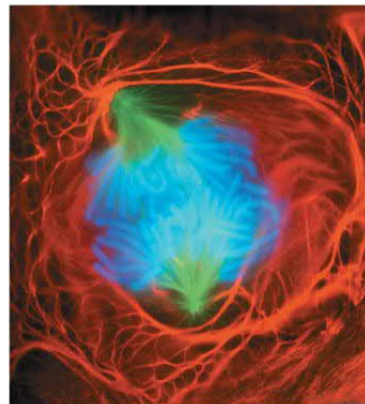
Kinetokori

Kinetokorin  
mikroputket

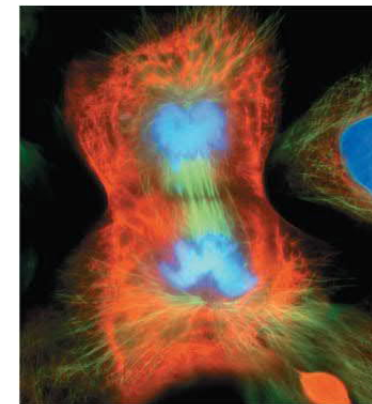




Metafaasi

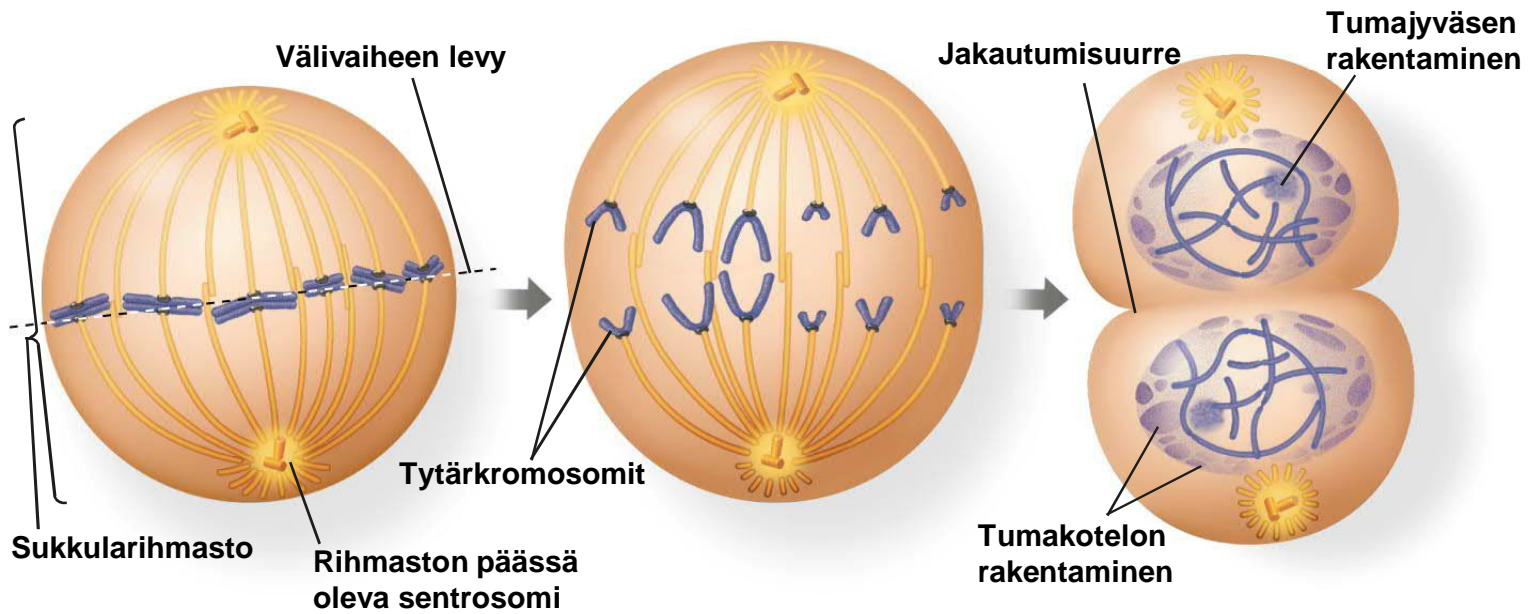


Anafaasi



Telofaasi ja sytokineesi

10 μm

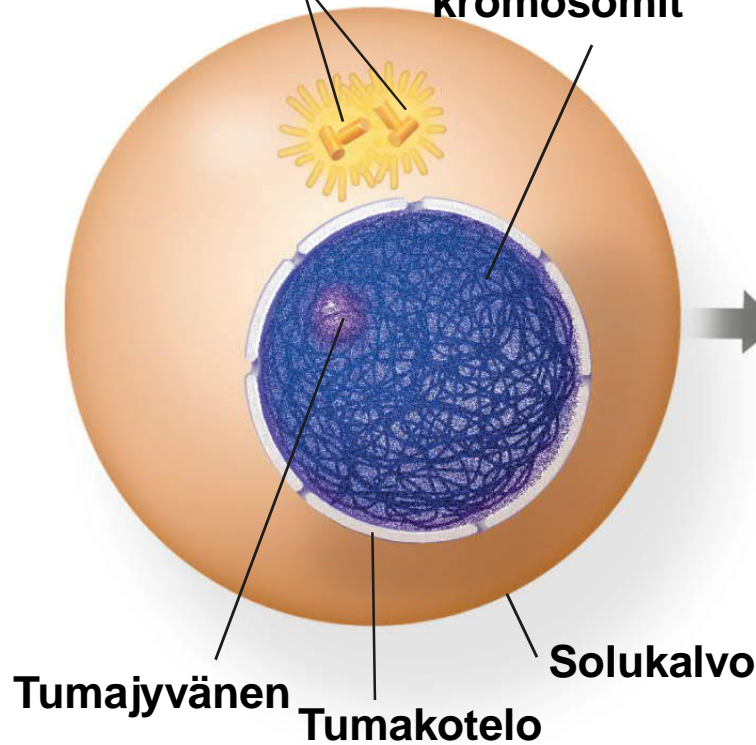


Inter=välillä, pha'sis=vaihe

## Interfaasi G<sub>2</sub>

Sentrosomit  
(sentrionipari)

Jakautuneet,  
tiivistymättömät  
kromosomit



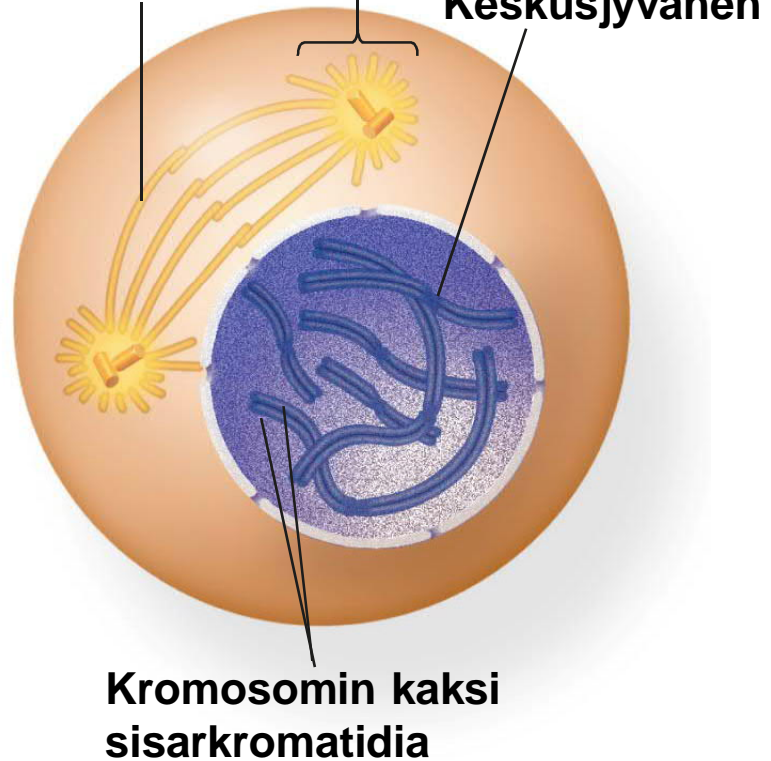
pro=alku

## Profaasi

Mitoosisukkula  
(mitotic spindle)

Asteri

Keskusjyvänen

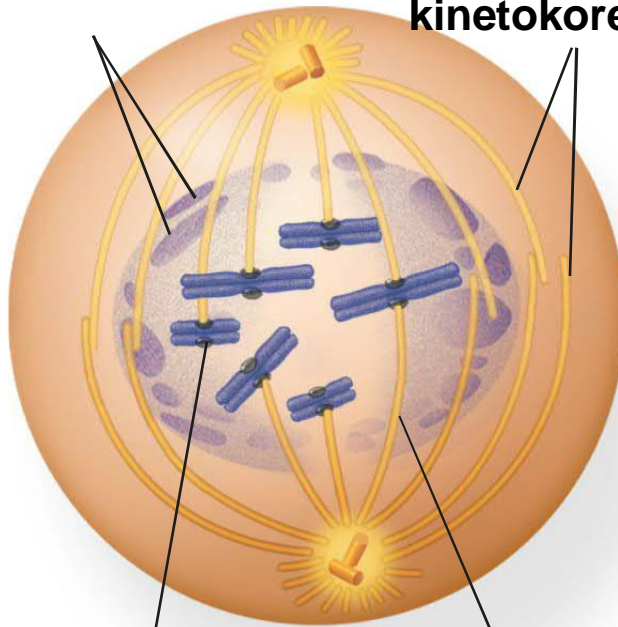


Meta=välissä

## Prometafaasi

**Tumakotelon kappaleita**

**Mikroputkia, jotka eivät liity kinetokoreihin**



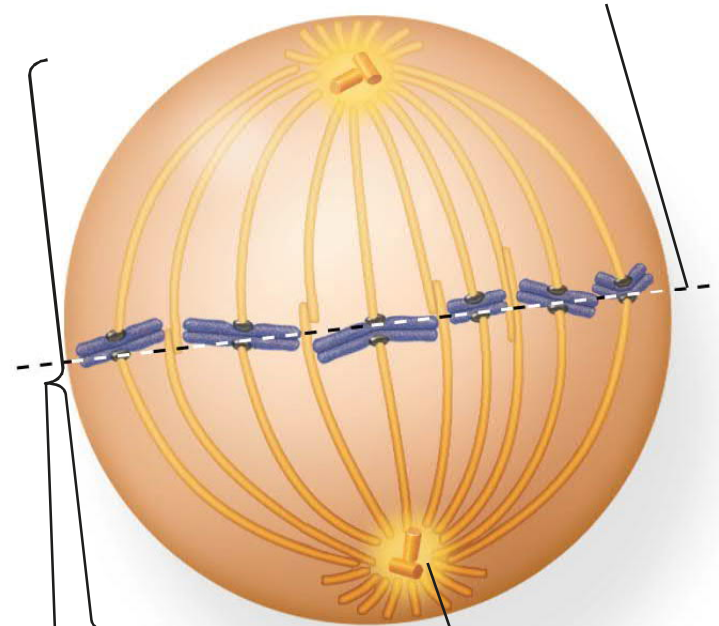
**Kinetokori**

Kineto's=liikuteltava  
kko'ra=paikka

**Kinetokoriin liittyvä mikroputki**

## Metafaasi

**Metafaasin levy**



**Sukkularihmasto**

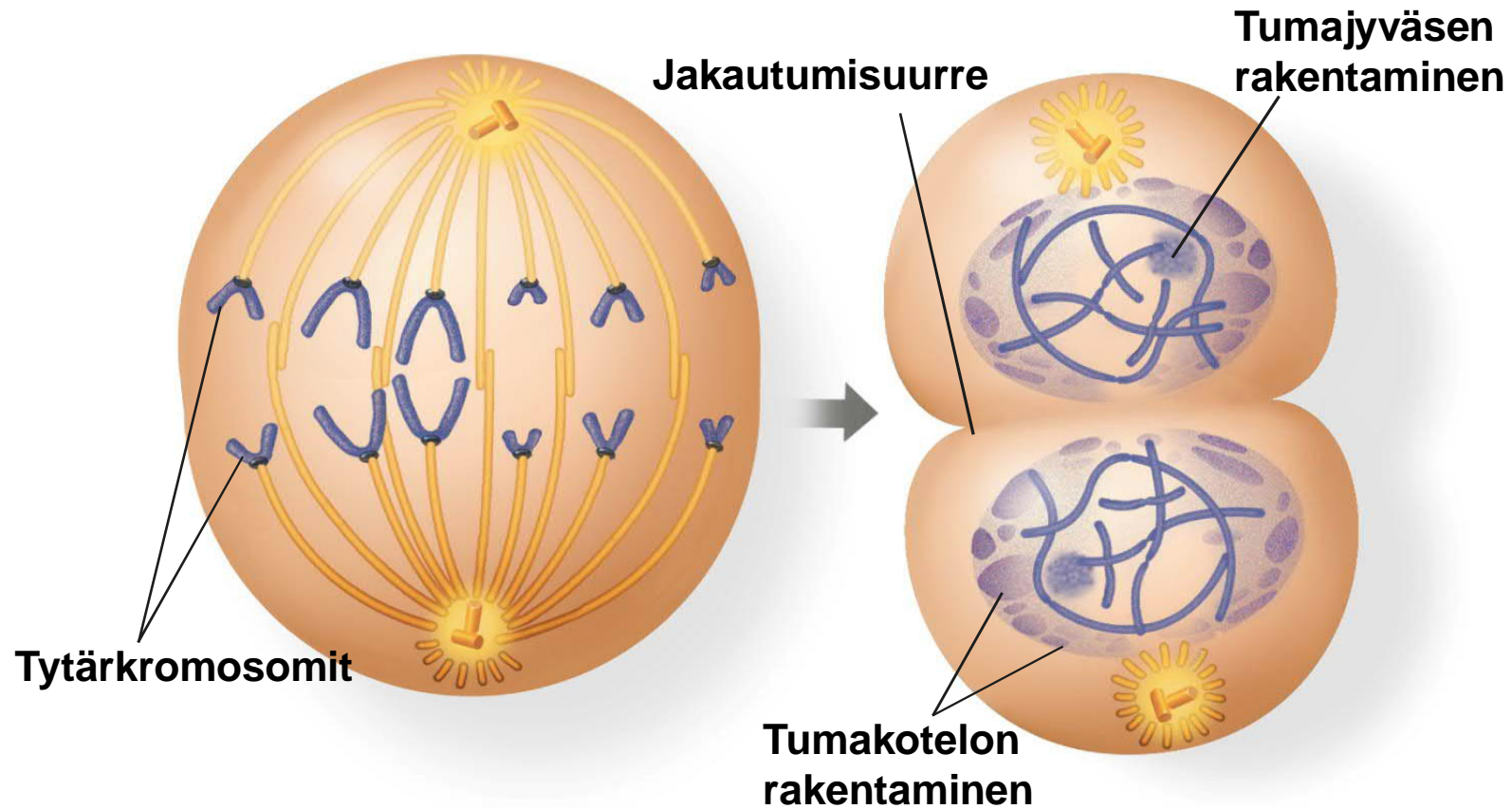
**Rihmaston päässä oleva sentrosomi**

Ana=ylös/esiin

## Anaphase

Te'los=loppu ky'tos=solu

## Telophase and Cytokinesis



# Kiitos!



UNIVERSITY OF  
EASTERN FINLAND

[uef.fi](http://uef.fi)



Solu- ja molekyylibiologian perusteet

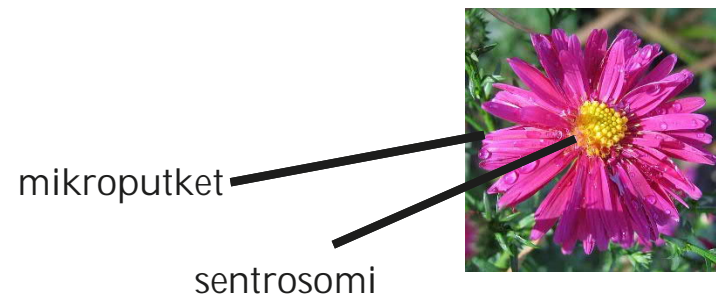
# Solujen jakautuminen:

## Sisarkromatidien ja tytärsolujen irrotus

# Mitoosisukkula

Mikroputket muodostavat mitoosisukkulan (mitotic spindle), jolla säädellään kromosomien liikettä mitoosin aikana

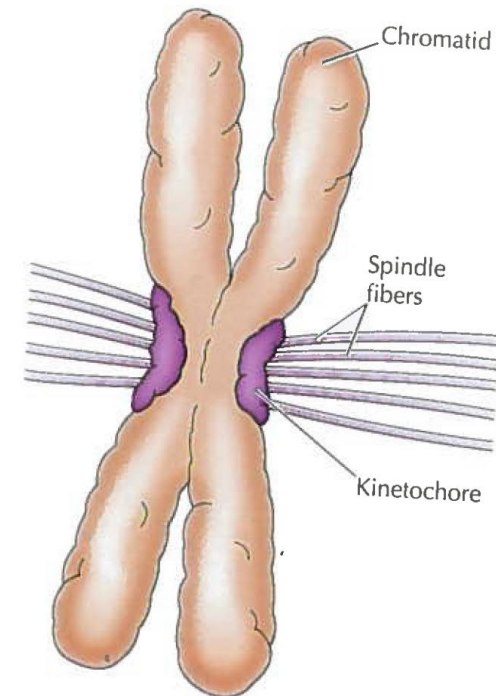
- Eläimillä mikroputket alkavat sentrosomeista
- Sentrosomi jakautuu interfaasin aikana ja jakautuneet sentrosomit liikkuvat solun eri päihin profaasin ja prometafaasin aikana
- Sentrosomin ympärillä on pieniä mikroputkia, jotka muistuttavat asterin kukkaa



# Kromosomit ja mitoosisukkula

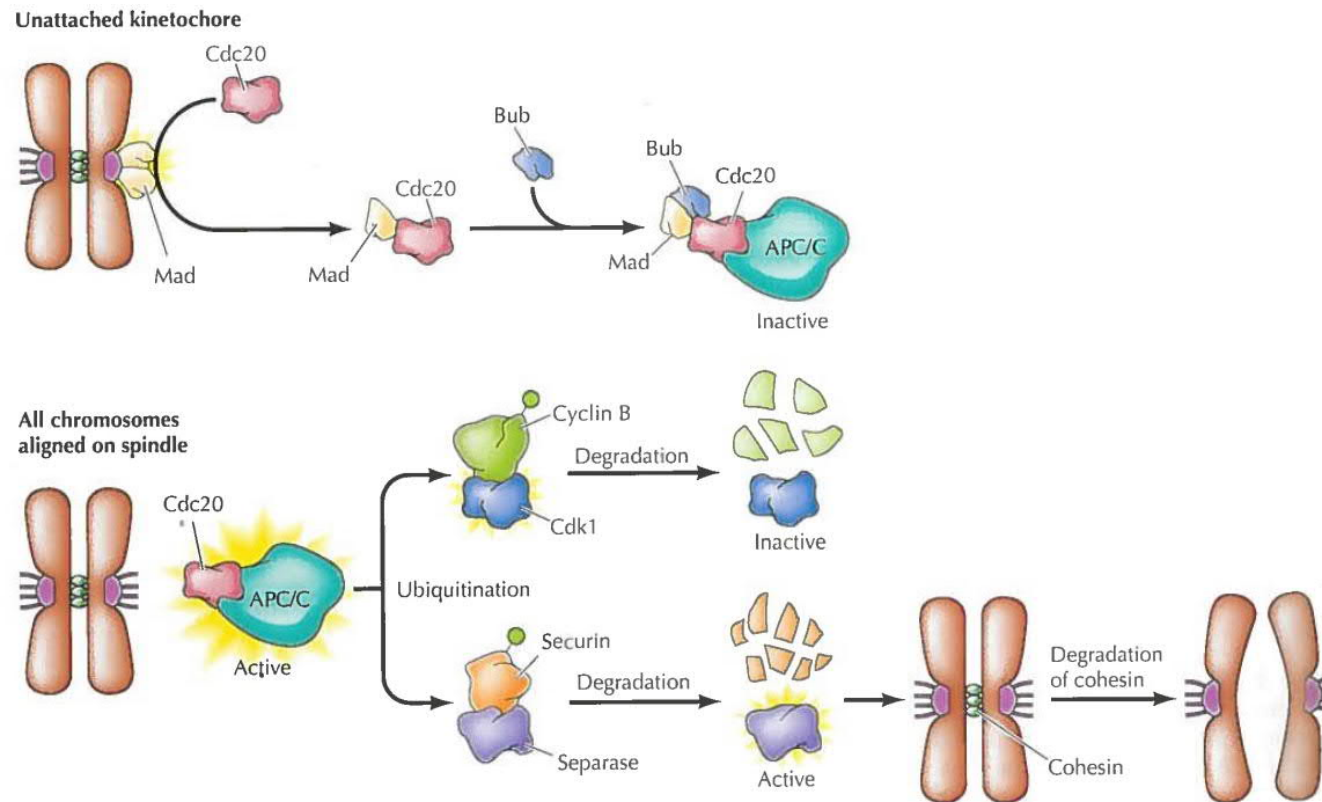
Prometafaasissa mikroputket liittyvän kromosomien kinetokoreihin ja liikuttavat kromosomeja

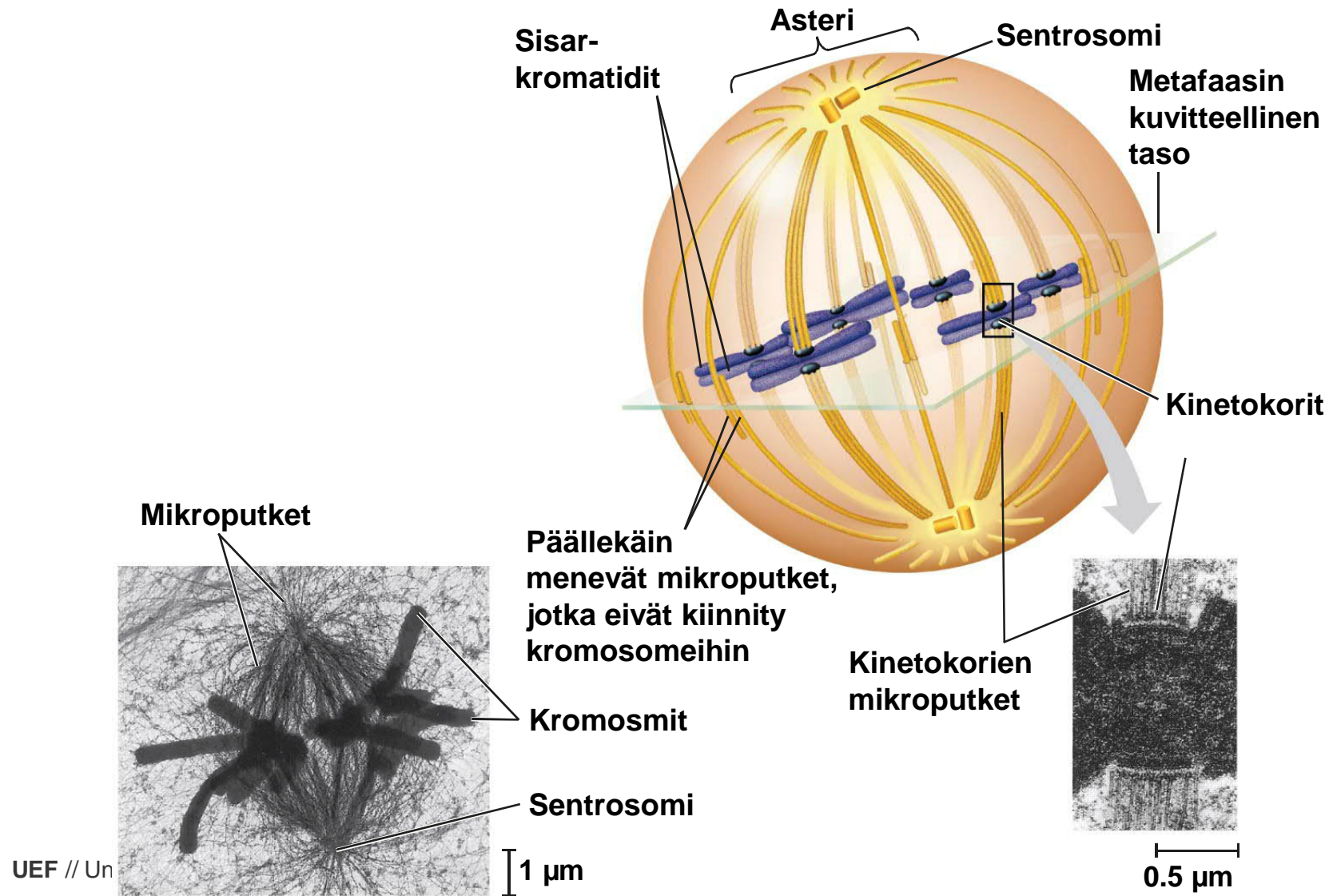
- Kinetokorit ovat keskusjyväsiin (sentromeereihin) liittyneitä proteiinikomplekseja
- Kinetokorit helpottavat mikroputkien kiinnittymistä sisarkromatideihin.
- Metafaasissa kromosomit sijaitsevat vierekkäin mitoosisukkulan keskellä muodostaen metafaasin tason



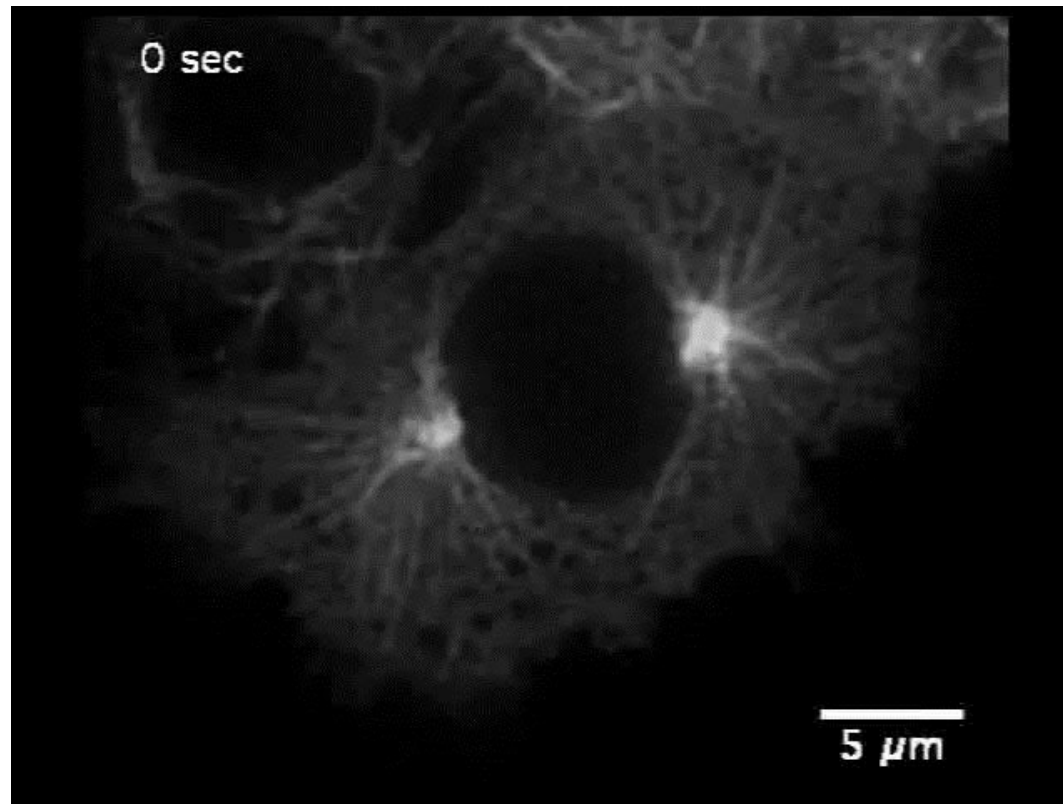


Ennen sisarkromatidien erotusta tarkastetaan, että molempiin on liittynyt mikroputki. Tarkastukseen osallistuu sykliini ja siihen liittyvät proteiinit.





# Sukkulan muodostuminen mitoosissa



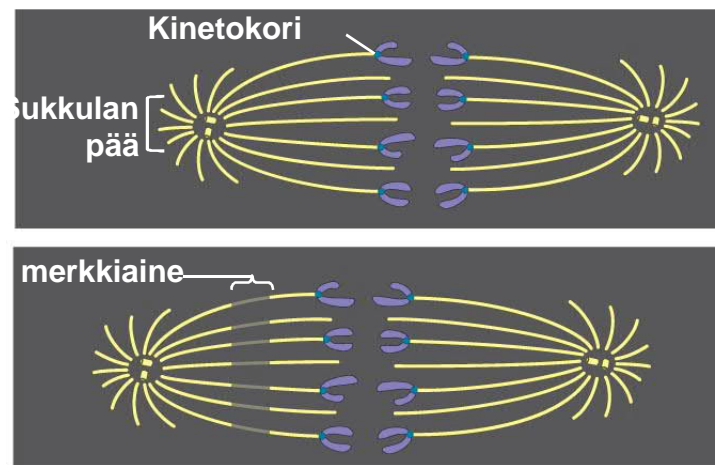
# Sisarkromatidien erotus

Kohesiinit leikataan separaasi-entsyymillä anafaasissa, jolloin sisarkromatidit irtoavat toisistaan

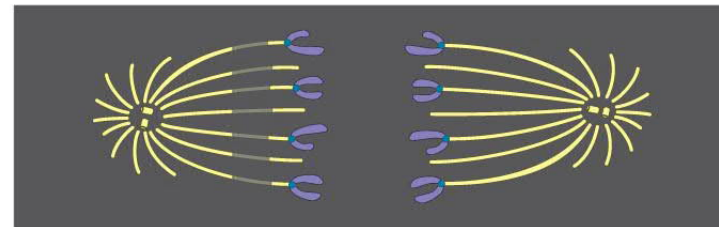
- Sisar-kromomatidit/tytär kromosomit liikkuvat mikroputkien vetäminä solun eri päihin
- Liikkuminen johtuu mikroputkien depolymerisaatiosta (pilkkomisesta) kinetokorin puoleisesta päästä
- Kinetokoreihin liittymättömät mikroputket lomittuvat vastakkain ja työntävät toisiaan, jolloin solu pitenee
- Telofaasissa identtiset tytärtumat kehittyvät solun eri päihin
- Sytokineesi (solujen erkaneminen) alkaa anafaasissa tai telofaasissa ja mitoosisukkula hajoaa.

# Miten kinetokoreja liikutetaan?

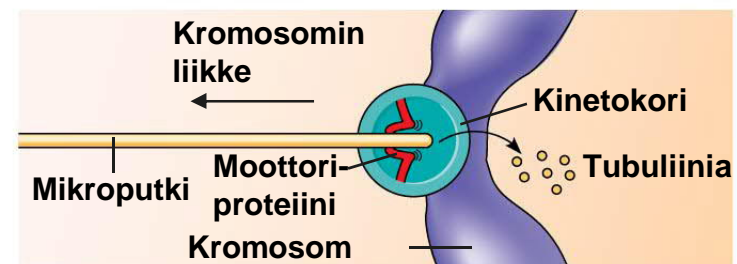
## Koe



## Tulokset



## Johtopäätös

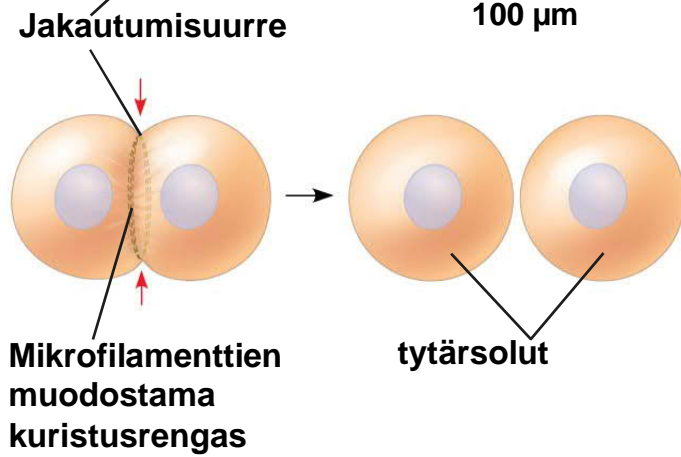
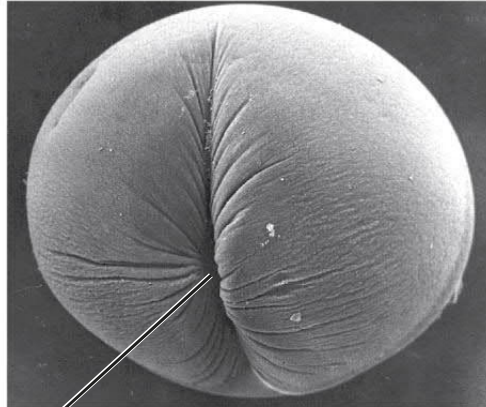


# Sytokineesi

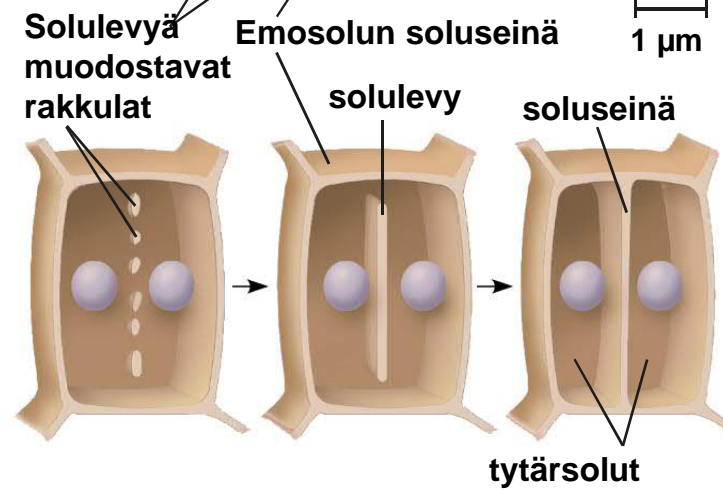
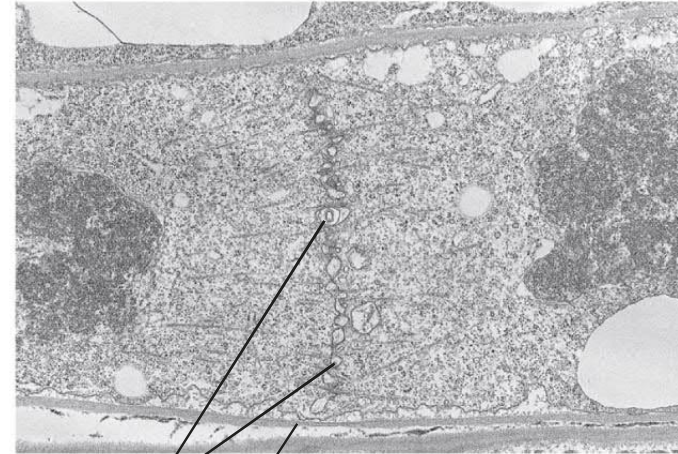
Perimän kahdentuminen on edellytyksenä perimältään samanlaisten solujen kahdentumiselle.

- Perimän jako tapahtuu mikroputkilla, jotka vetävät tytär-kromosomeja erilleen. Solujen on lisäksi jollain tavalla erottava toisistaan, mikä on hankalaa, jos solu ei voi liikkua.
- Eläinsoluilla eroaminen tapahtuu kuroutumalla (cleavage), jossa muodostuu kuroutumisuurre (cleavage furrow)
- Kasvisoluilla muodostuu sytokineesissä tytärsolujen välille solulevy (cell plate), josta kehittyy soluseinä

(a) Eläinsolun jakautuminen (SEM)

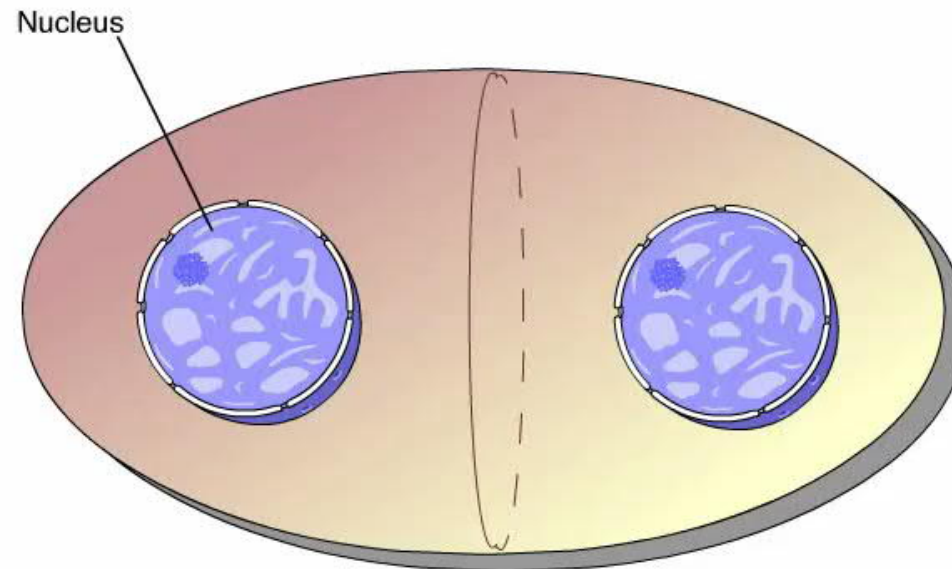


(b) Solulevyn muodostus kasvisolussa (TEM)



# Sytokineesi-animaatio

---



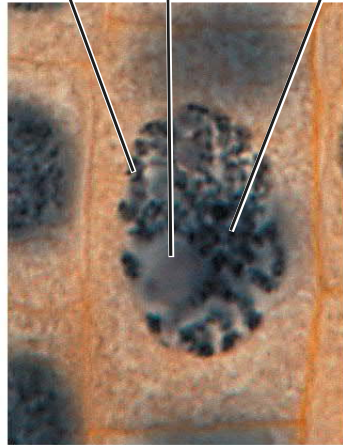
**CYTOKINESIS**

Animal cell

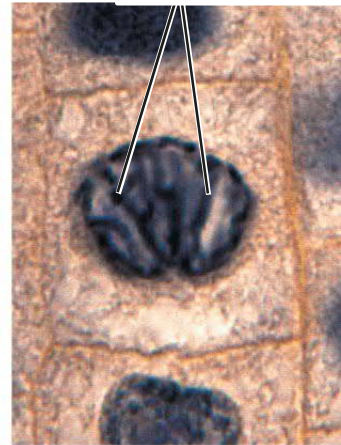
---



Tuma Tuma-  
jyvänen Tiivistyvät  
kromosomit



1 Profaasi



2 Prometaaasi

10  $\mu$ m

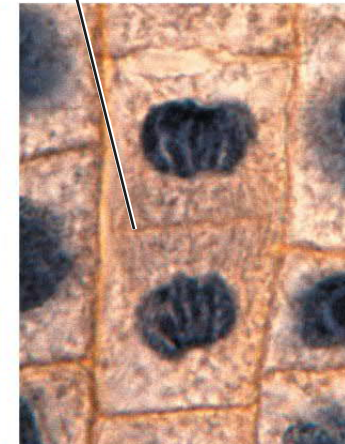
Solulevy, josta muodostuu soluseinä



3 Metafaasi



4 Anafaasi



5 Telofaasi

# Kiitos!



UNIVERSITY OF  
EASTERN FINLAND

[uef.fi](http://uef.fi)



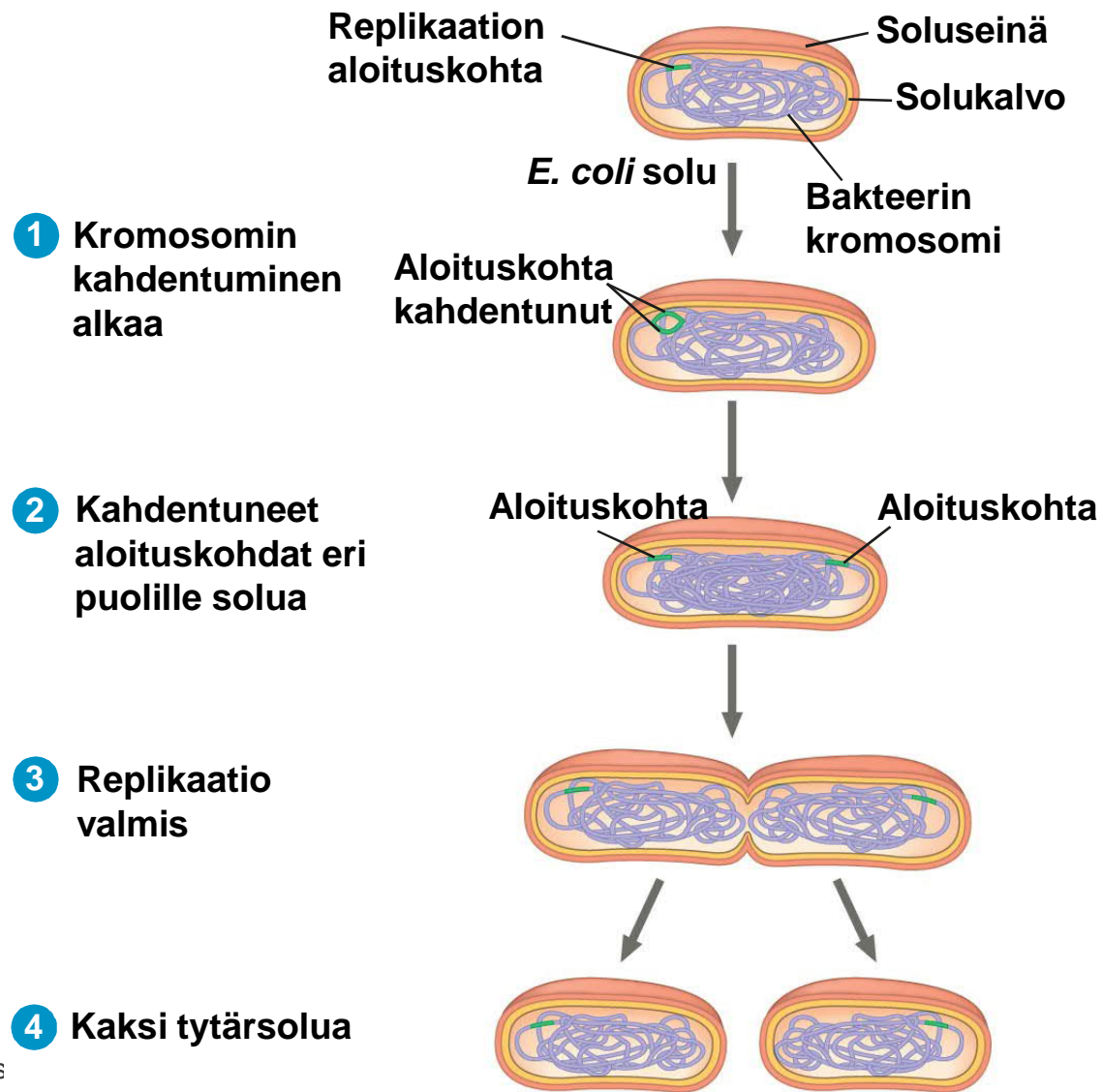
Solu- ja molekyylibiologian perusteet

# Solujen jakautuminen: Binaarifissio

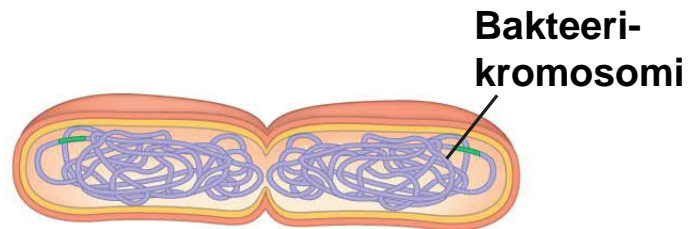
# Bakteereiden binaarifissio

Kaikki eliöt eivät ole juustosta pitäviä jyräjöitä eivätkä kaikki solut liity syöpätutkimukseen. Prokaryooteilla (bakteerit ja arkit) lisääntyminen tapahtuu binaarifissiolla

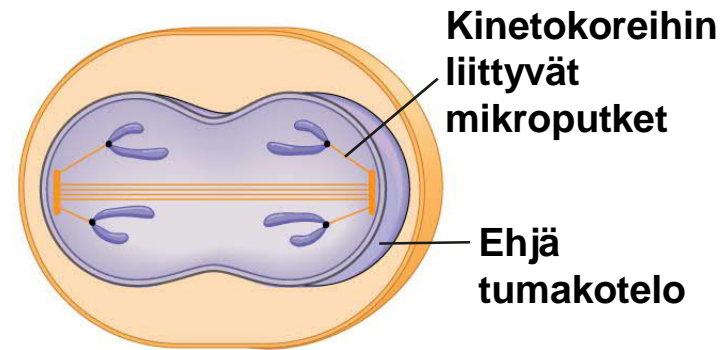
- Kromosomi kahdentuu alkaen replikaation aloituskohdasta ja tytärokromosomit liikkuvat aktiivisesti erilleen
- Solukalvo kuristuu sisäänpäin, jolloin muodostuu kaksi solua.



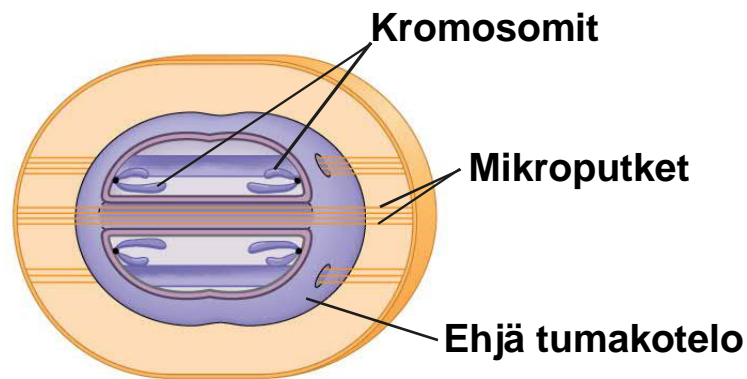
# Mitoosin evoluutio



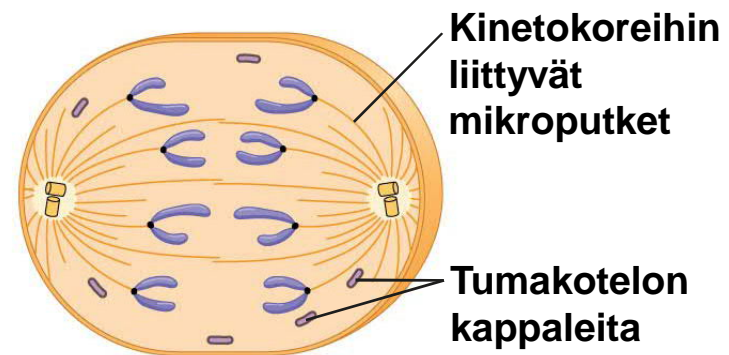
(a) Bakterit



(c) Piilevät ja jotkut hiivat



(b) Panssarilevät



(d) Useimmat eukaryootit

# Kiitos!



UNIVERSITY OF  
EASTERN FINLAND

[uef.fi](http://uef.fi)



Solu- ja molekyylibiologian perusteet

# Solujen jakautuminen: Solusyklin säätely

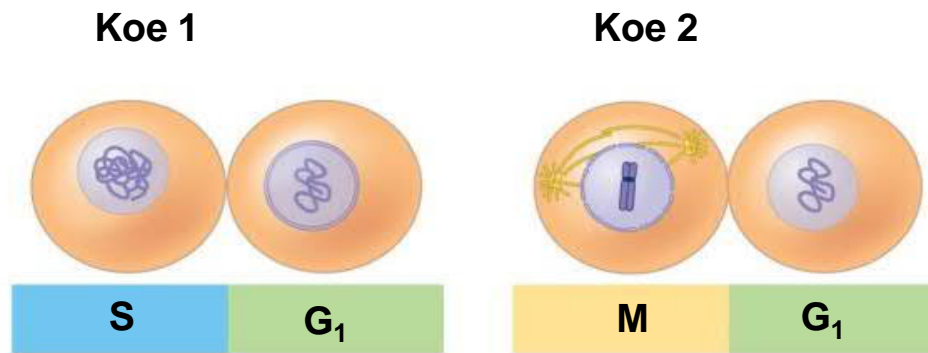


# Eukaryoottien solusyklin kontrollin molekulaariset mekanismit

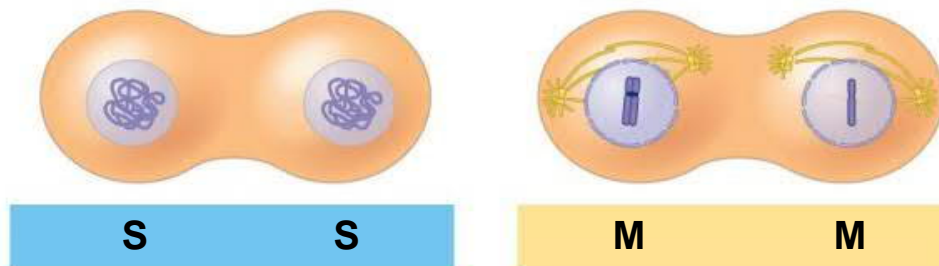
Solujen jakautumistaajuus vaihtelee solutyypeittäin (esim. suoliston epiteeli vs. neuroni). Mikäli solusyklin säätelyssä tapahtuu häiriöitä, voi seurauksena olla syöpä.

- Solusyklin säätely tapahtuu sytoplasman kemiallisilla signaaleilla
  - Todettavissa kokeilla, joissa solusyklin eri vaiheissa olevia soluja yhdistetään kaksitumaiseksi soluksi.

## Koe



## Tulos



**G<sub>1</sub> tuma siirtyi S vaiheeseen ja DNA synteesiin**

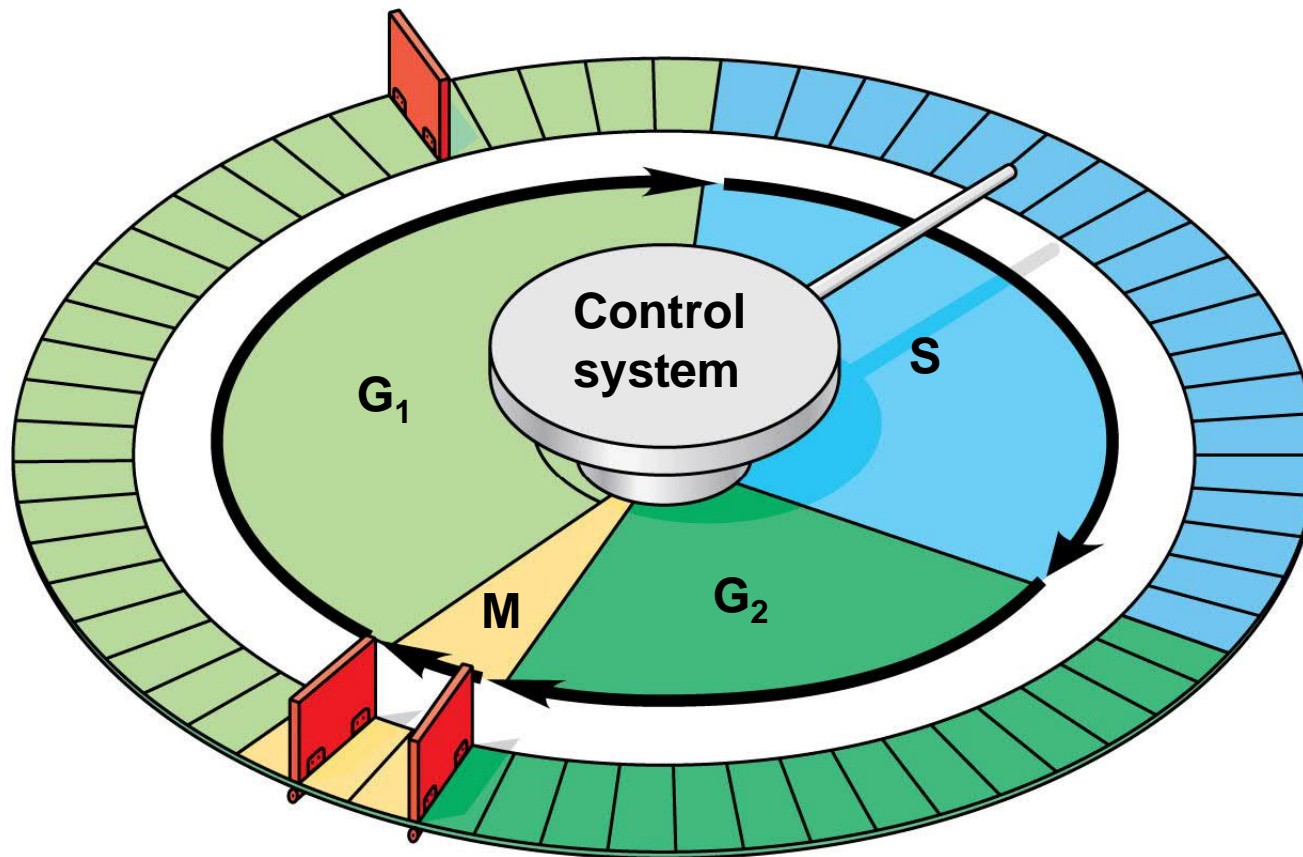
**G<sub>1</sub> tuma alkaa mitoosin ilman kromosomiston kahdentumista**

# Solusyklin vaiheiden säätely

Solusyklin vaiheet tapahtuvat peräkkäin kiertäen kuin kellotaulussa.

- Erona kellomekanismiin on kierron kontrolli, joka toimii solusyklin tahdistimena.
- Sykliä säädellään sekä solun sisältä (internal) että sen ulkopuolelta (external)
- Solukierron kellossa on tarkastuspisteitä, jotka solu pääsee läpäisemään vain ehtojen täytyessä.

**G<sub>1</sub> tarkastuspiste**



**M tarkastuspiste**

**G<sub>2</sub> tarkastuspiste**

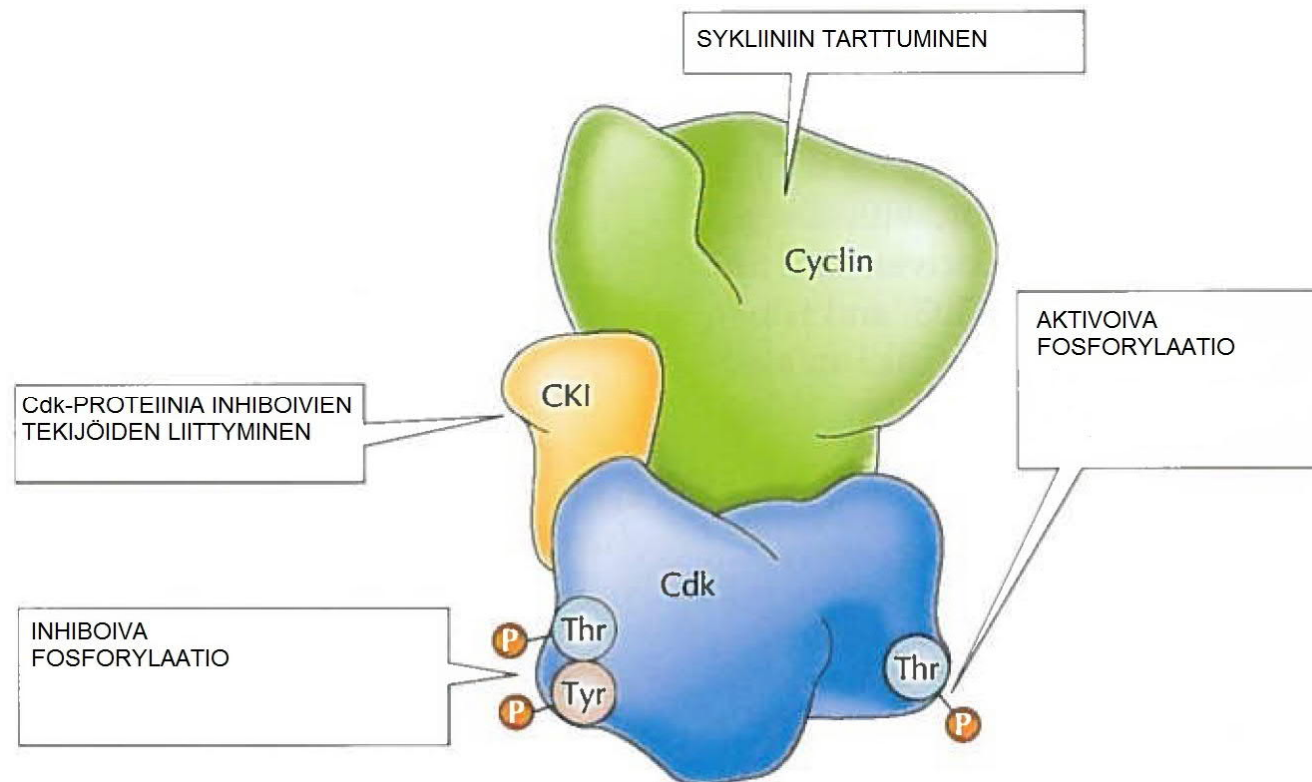


# Sykliinit ja sykliinin säätelemät kinaasit vaikuttavat solusykli-kellon säätelyssä

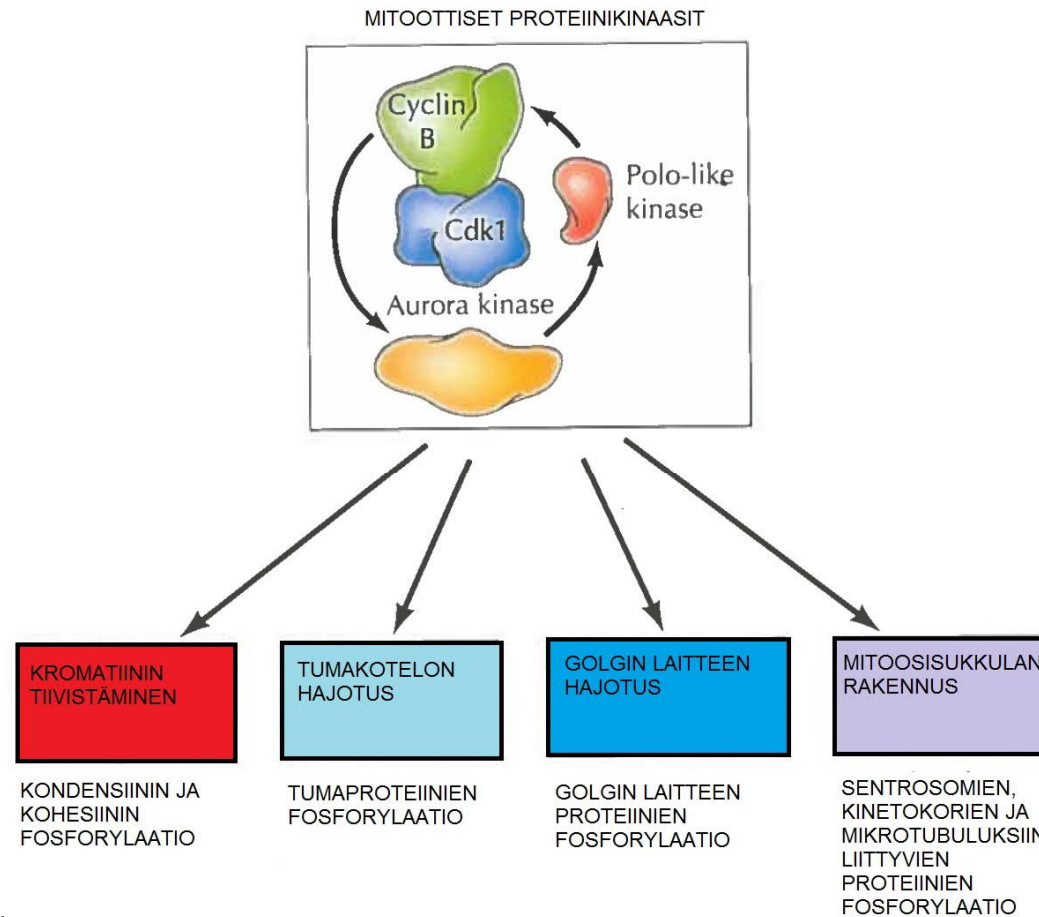
Solusykliin perustuu sykliini-proteiineihin ja niiden säätelemiin proteiinikinaaseihin (cyclin-dependent kinases, Cdk).

- Kinaasit ovat entsyymejä jotka lisäävät fosfaattiryhmiä proteiineihin, mikä aktivoi tai inhiboi fosforyloitavaa proteiinia
- Solun sykliinipitoisuuden muutokset vaikuttavat Cdk-proteiinin aktiivisuuteen
- Solun siirtymistä G<sub>2</sub>-vaiheesta M-vaiheeseen säätelee sykliini-Cdk-kompleksi, jota kutsutaan kypsymistä-lisääväksi tekijäksi (maturation-promoting factor, MPF)

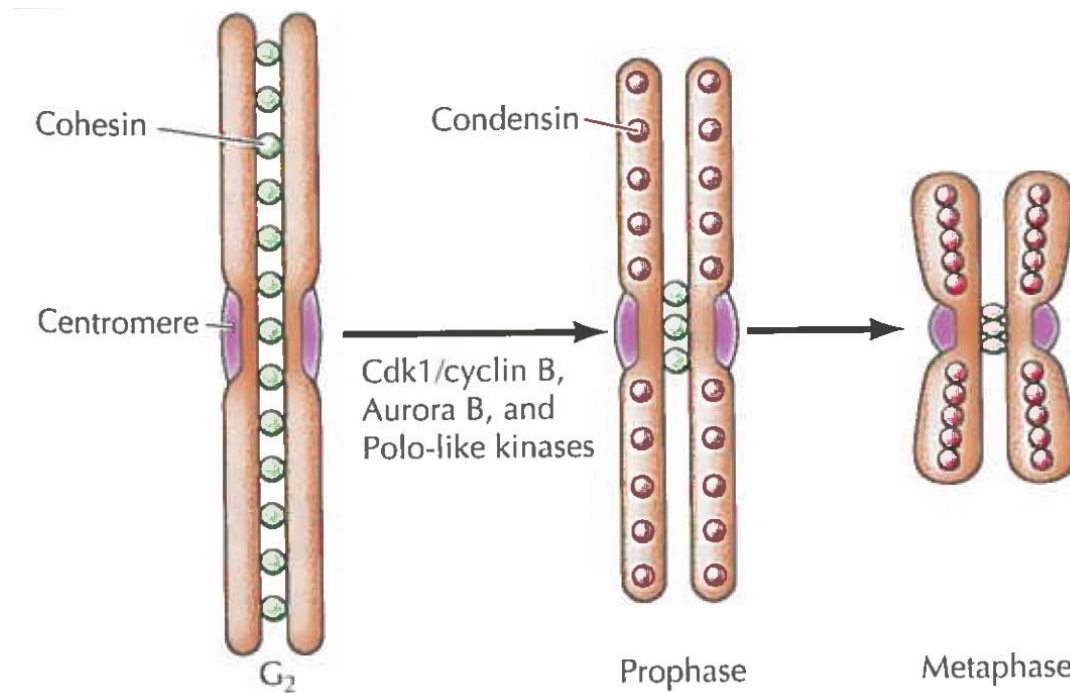
Sykliini-kompleksiin liittyy useita tekijöitä, jotka vaikuttavat toisiinsa. Siten Cdk:n toiminta on estetty erilaisilla inhiboivilla tekijöillä G<sub>1</sub> ja S-faasin aikana



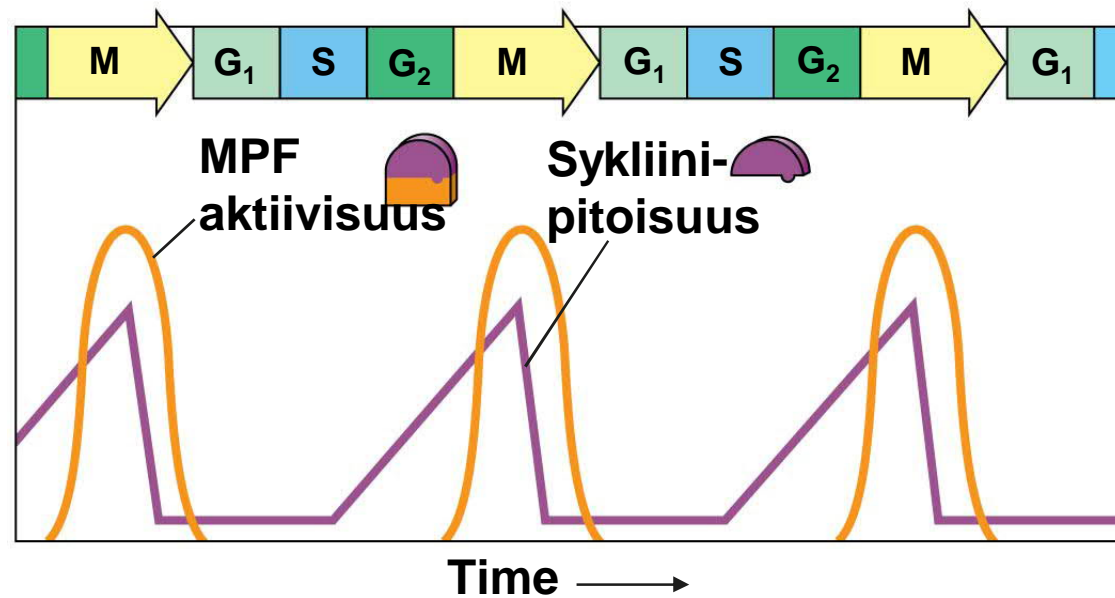
Sykliini-kompleksiin liittyy useita kinaaseja, jotka vaikuttavat kaikkiin solujakautumisen vaiheisiin.



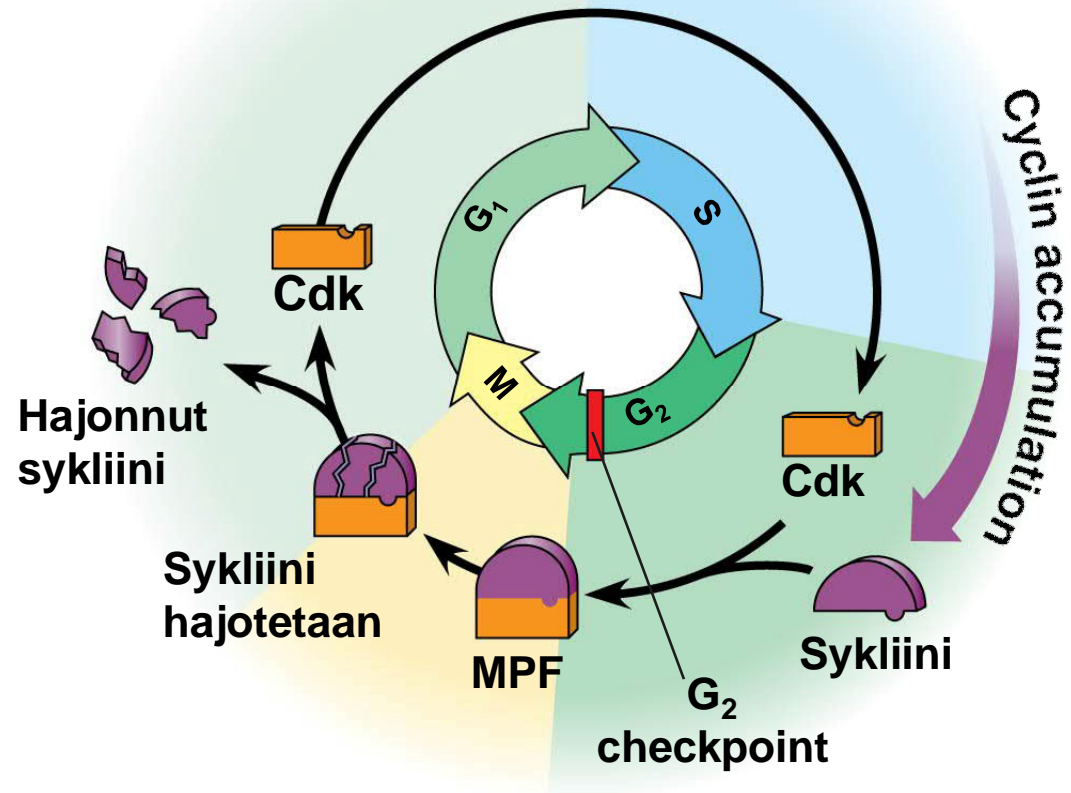
Sykliini-välitteisesti tapahtuu esimerkiksi kromosomien tiivistäminen ja kohesiinin vaihtaminen kondensiiniin, mikä helpottaa sisarkromatidien erottamista.





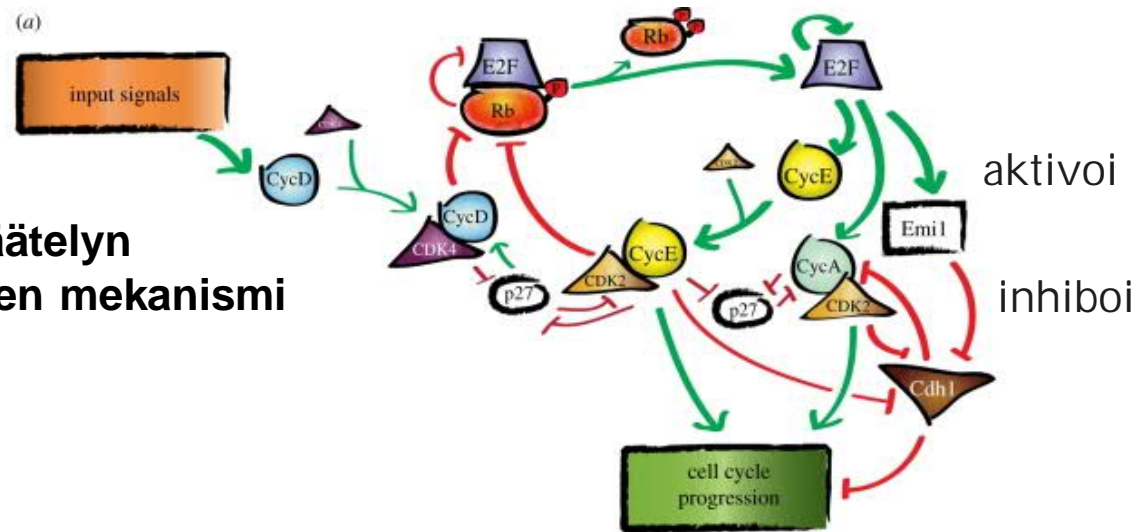


**(a) MPF aktiivisuuden ja sykliinin määrän vaihtelu solusyklin aikana**

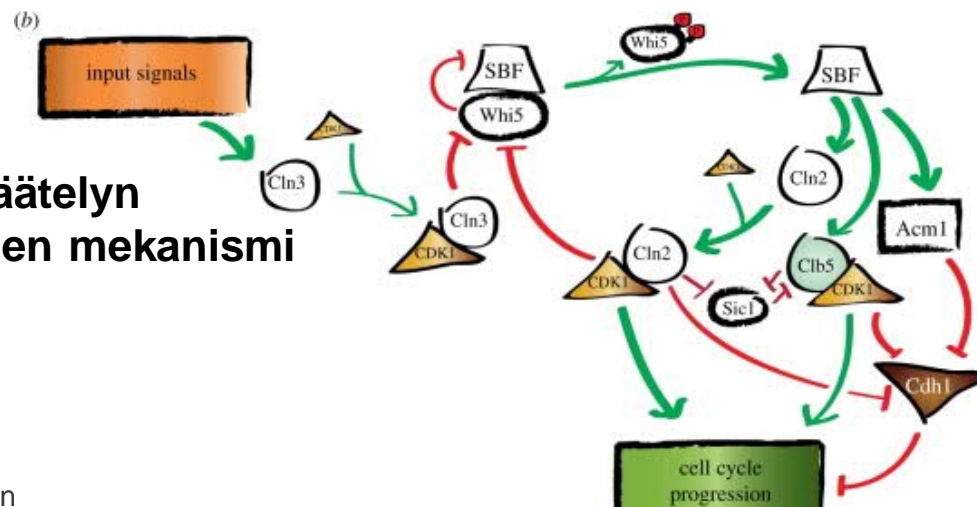


**(b) Solusyklin säätelyn molekulaarinen mekanismi**

**Solusyklin säätelyn  
molekulaarinen mekanismi  
nisäkkäillä**



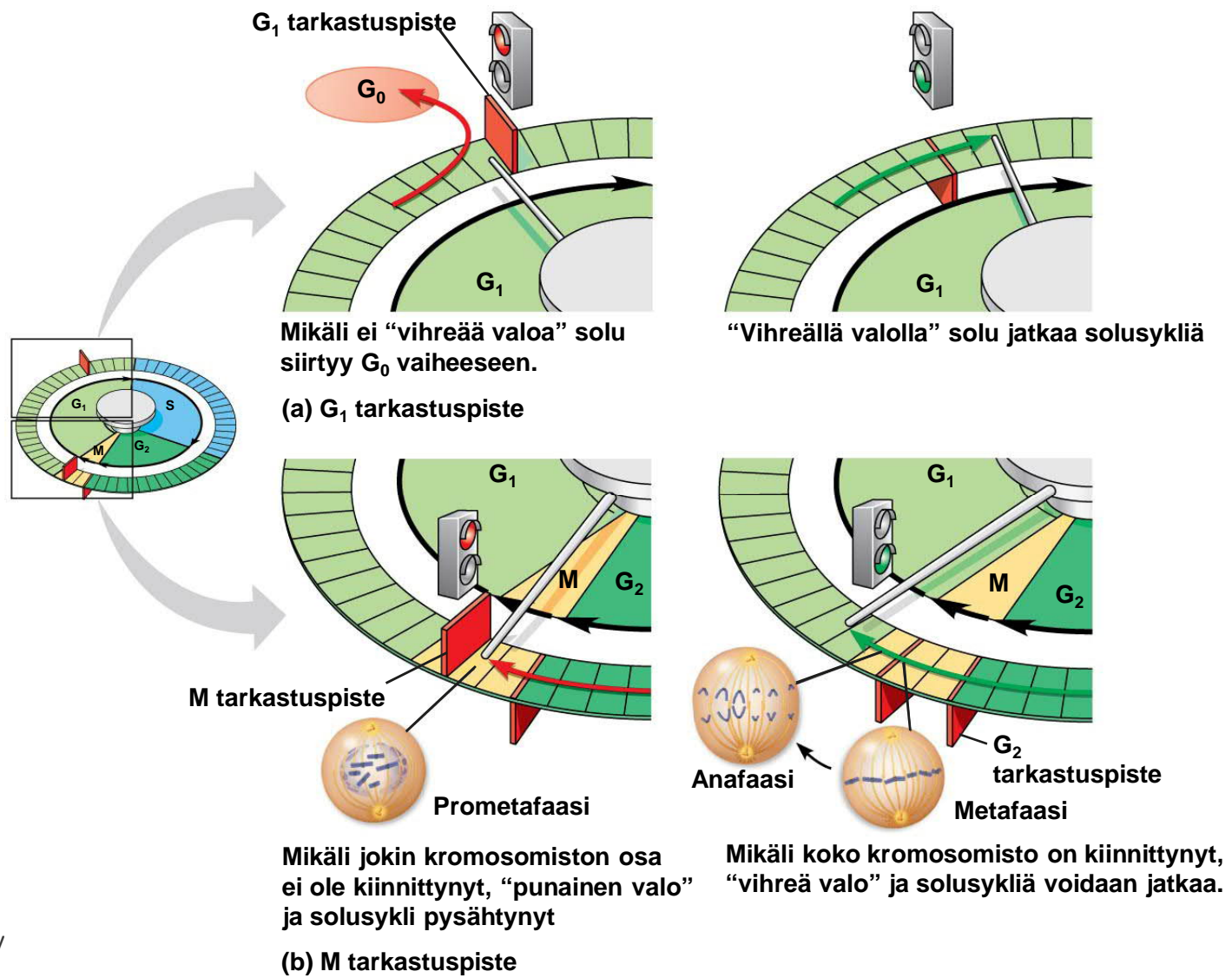
**Solusyklin säätelyn  
molekulaarinen mekanismi  
leiviniivalla**



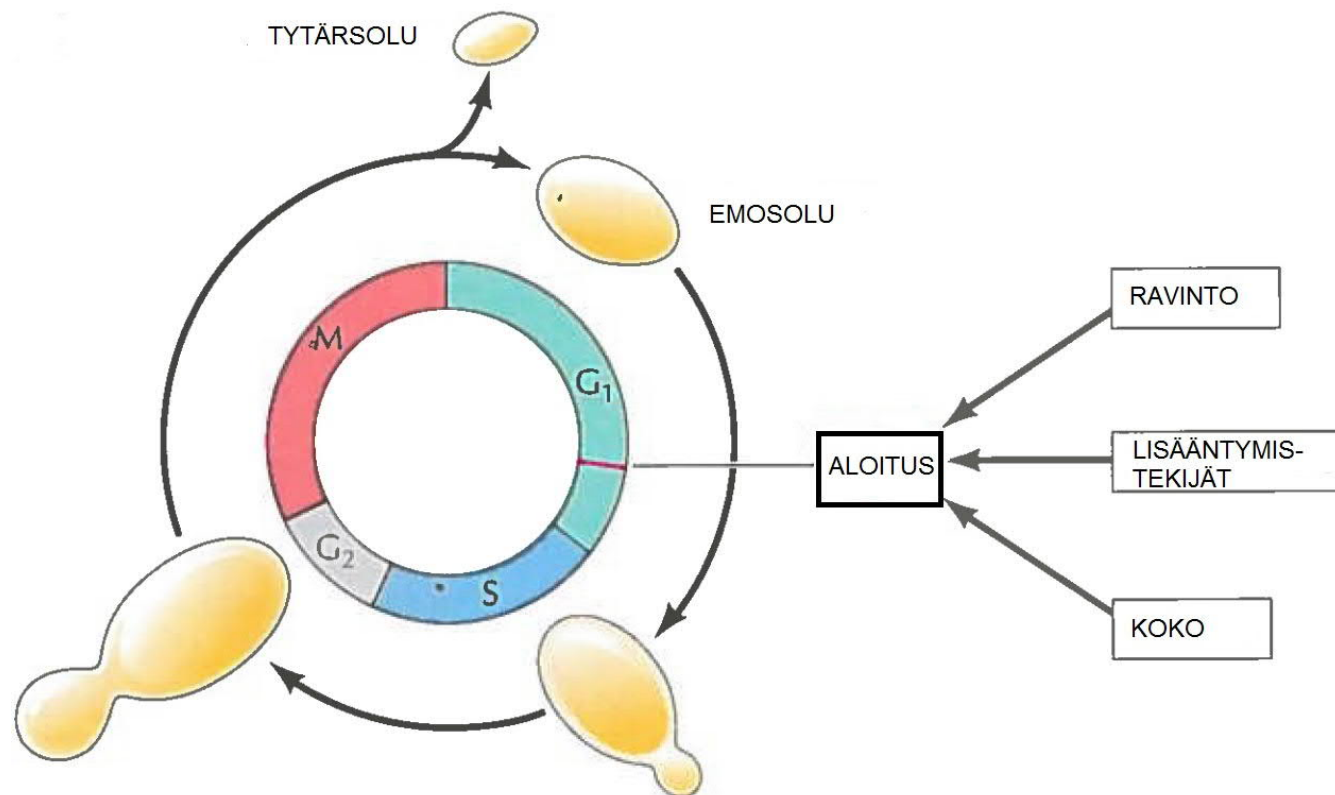
# “Punainen ja vihreä liikennevalo”: solun sisäiset ja ulkoiset säätelijät solusyklin säätelijöinä

Monet solun ylläpitomekanismit vaikuttavat tarkastuspisteiden kohdalla päätökseen jatkaa tai pysäyttää solusykli.

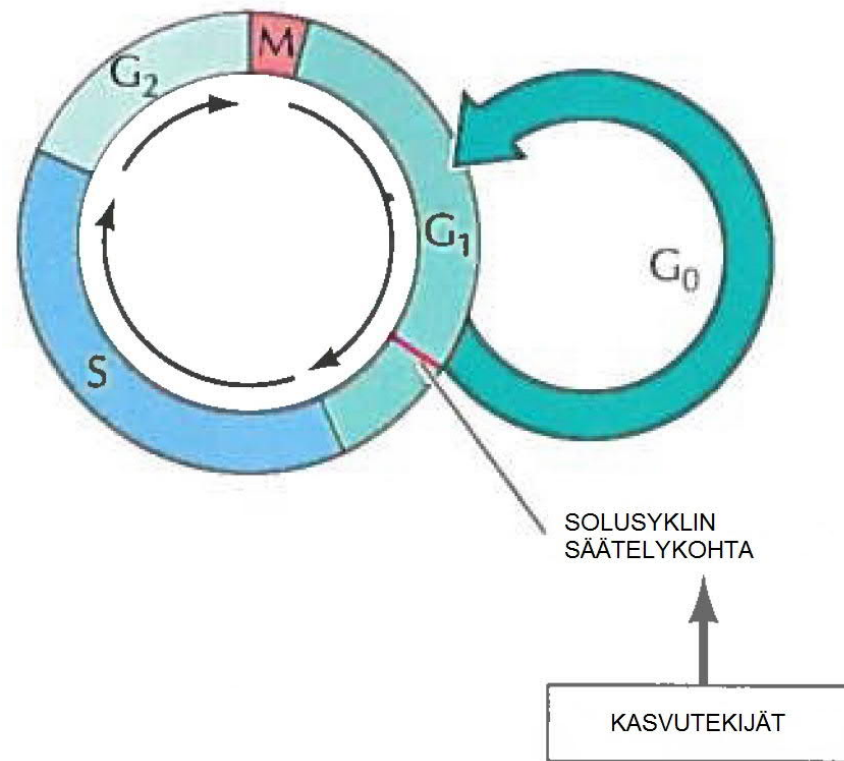
- Osa signaaleista myös solun ympäristöstä
- Kolme tärkeää tarkastuspistettä:  $G_1$ ,  $G_2$  ja M-vaihe
- Useimmille soluille  $G_1$  tarkastuspiste on tärkein: “vihreä valo” tässä vaiheessa tarkoittaa solulle S,  $G_2$  ja M-vaiheiden läpäisyä ja solun jakautumista
- Mikäli solulla  $G_1$  tarkastuspisteellä “punainen valo”, siirtyy se jakautumattomaan  $G_0$ -vaiheeseen.



Yksinkertaisilla eliöillä, kuten leivinihivalla, *Saccharomyces cerevisiae*, solusyklin säätely tapahtuu yhdessä kohdassa ulkoisten tekijöiden säatelemänä.



Eläimillä solusyklin säätely toimii periaatteessa samalla tavalla, mutta monisoluisilla säätelijöitä tarvitaan lopettamaan solusykli siirtämällä solu  $G_0$ -lepotilaan.



# Kiitos!



UNIVERSITY OF  
EASTERN FINLAND

[uef.fi](http://uef.fi)

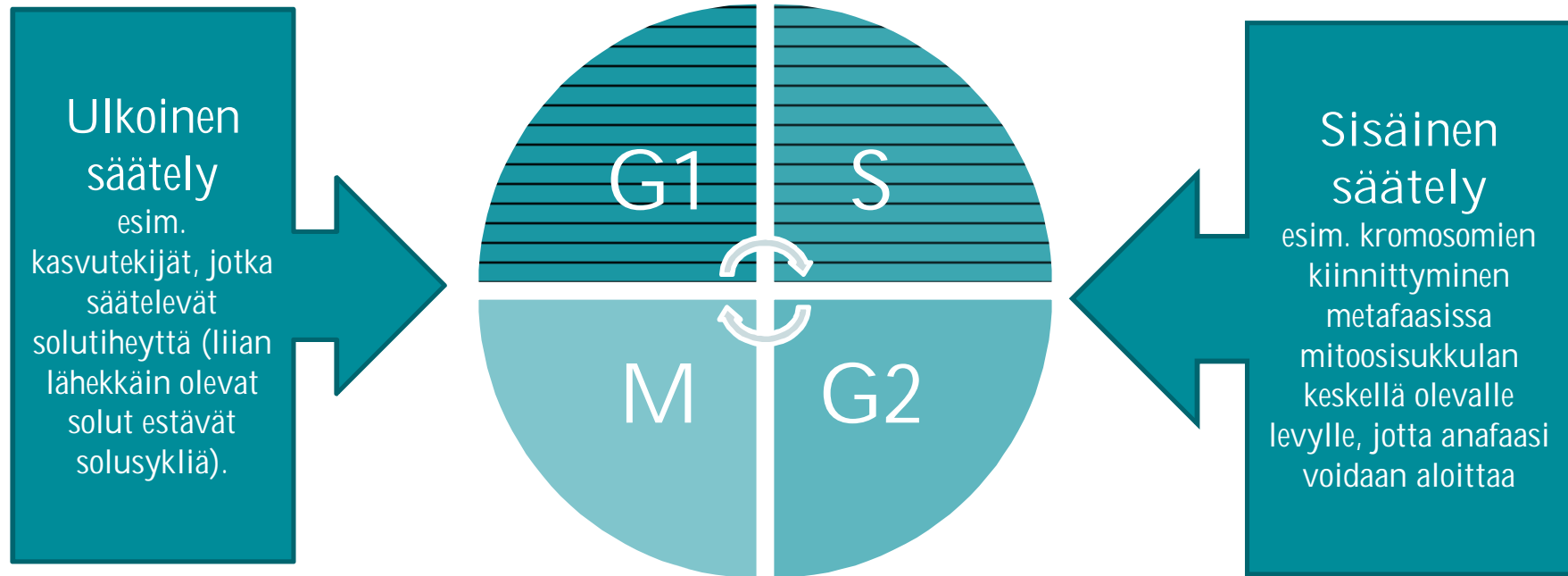


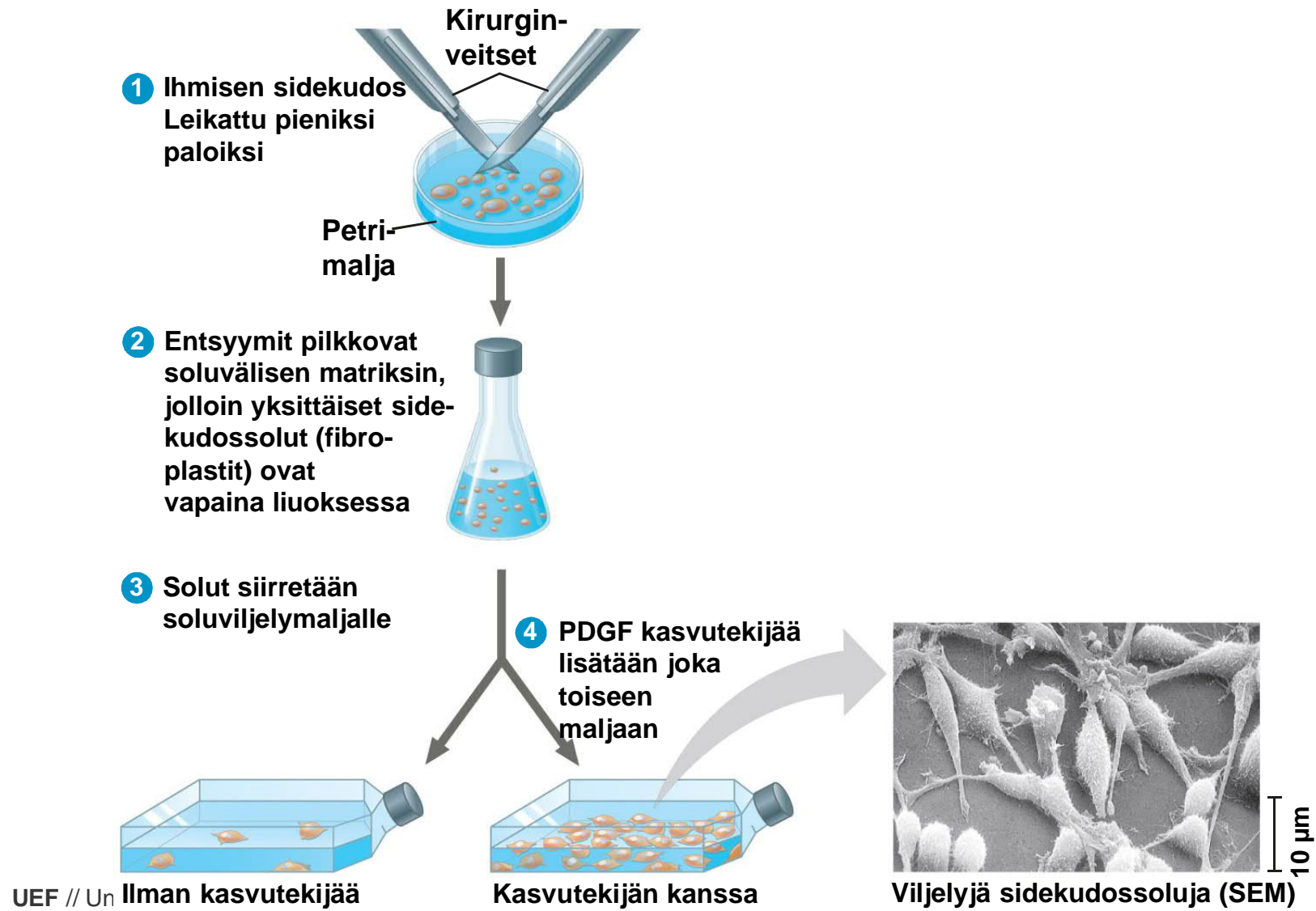


Solu- ja molekyylibiologian perusteet

# Solujen jakautuminen: Solusyklin säätely ja syöpä

# Solusykli ja säätelijät



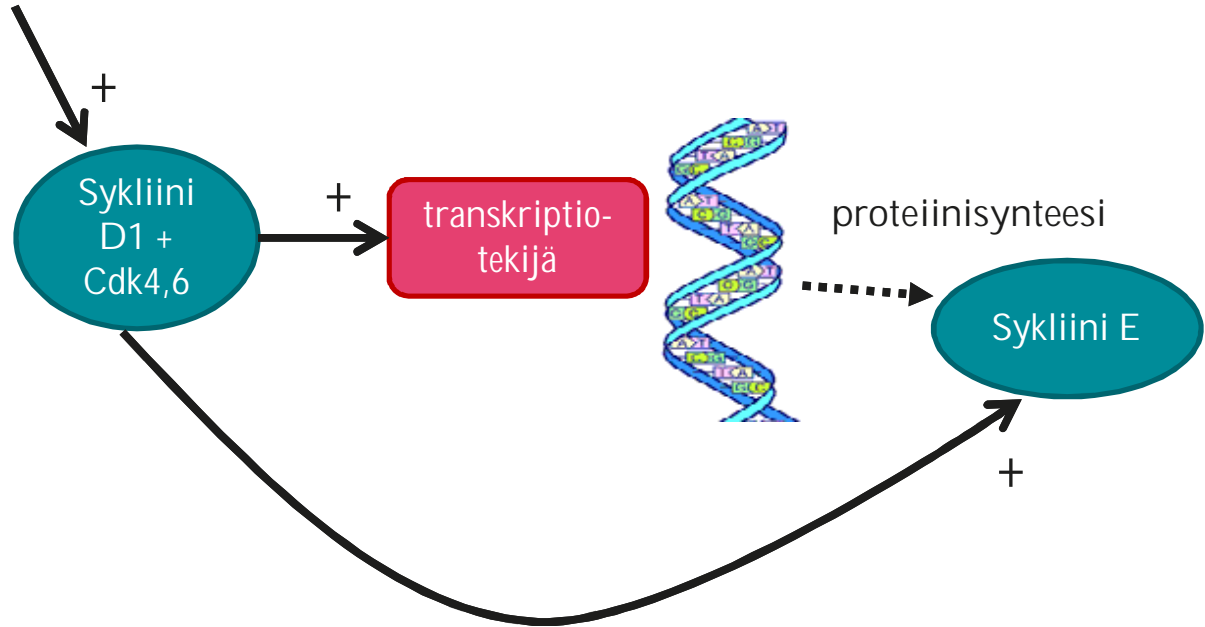


# Kasvutekijät (growth factors)

Kasvutekijöitä tarvitaan  $G_1$  vaiheen tarkastuspisteen ylittämiseen

- Edellytyksenä DNA:n kahdentumiselle, S-faasille.
- Usein vaikutus sykliini D1:n ja siihen liittyneellä kinaasilla Cdk4,6
- Sykliini D1 aktivoi geeniaktiivisuutta lisäävän transkriptiotekijän toimintaa.
  - solusykliin tarvittavia proteiineja aletaan tuottaa solussa.
  - eräs tuotetuista proteiineista on sykliini E, joka muuttuu DNA-kahdentumista aktivoivaksi sykliini D vaikutuksesta.
- Solusyklin ylläpitämiseen tarvitaan useiden mekanismien aktivointia.

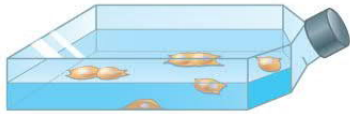
kasvutekijä



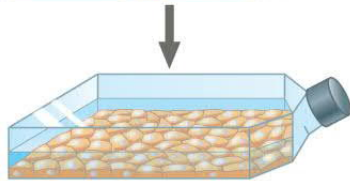
# Kasvualusta

Useimmat solut vaativat jakautumiselle jonkin alustan (muita soluja tai solumaljan muovipohjan).

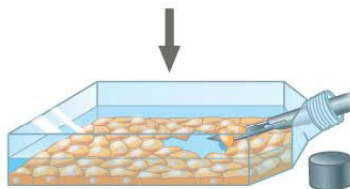
- Solutiheydestä riippuva inhibitio ja ankkuroitumisvaatimus varmistavat, että soluja on sopivasti
- Syöpäsolut ovat menettäneet kyvyn molempiin säätelyihin



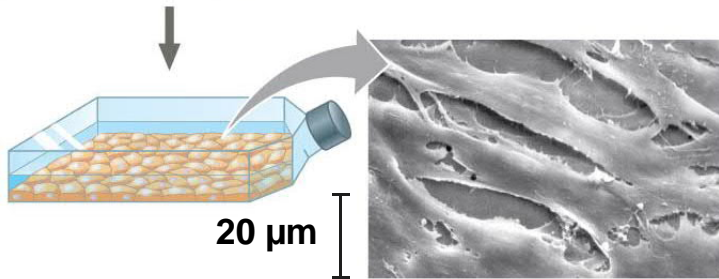
Ankkurista riippuvat solut tarvitsevat pinnan (maljan pohjan), solut voivat jakautua



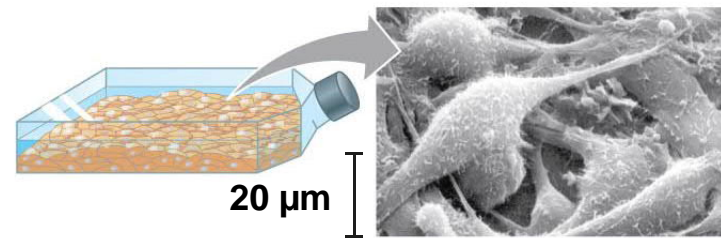
Solutiheys rajoittavana tekijänä: solut muodostavat yhden solun paksuisen kerroksen



Mikäli maljan pohjalle muodostuu tyhjä tila, solut jakautuvat ja täyttävät aukon

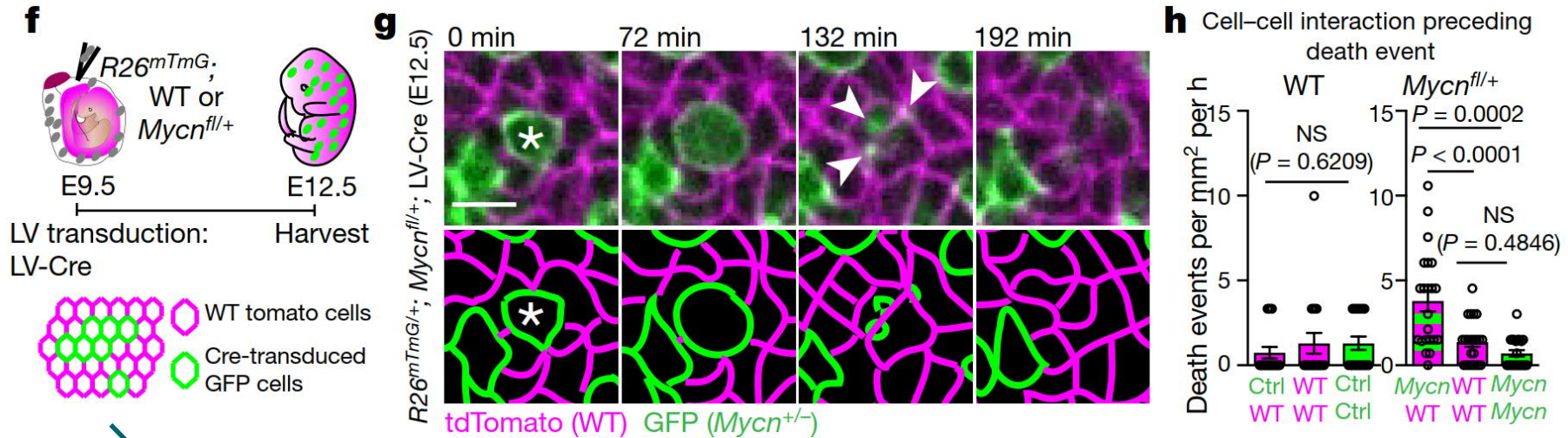


(a) Normaalit nisäkässolut



(b) Syöpäsolut

# Solut voivat myös lisätä tyhjää tilaa tappamalla



Hiiren alkion pintasolukko (epidermi) sisältää joko GFP:tä tai punaisena fluoresoivia soluja.

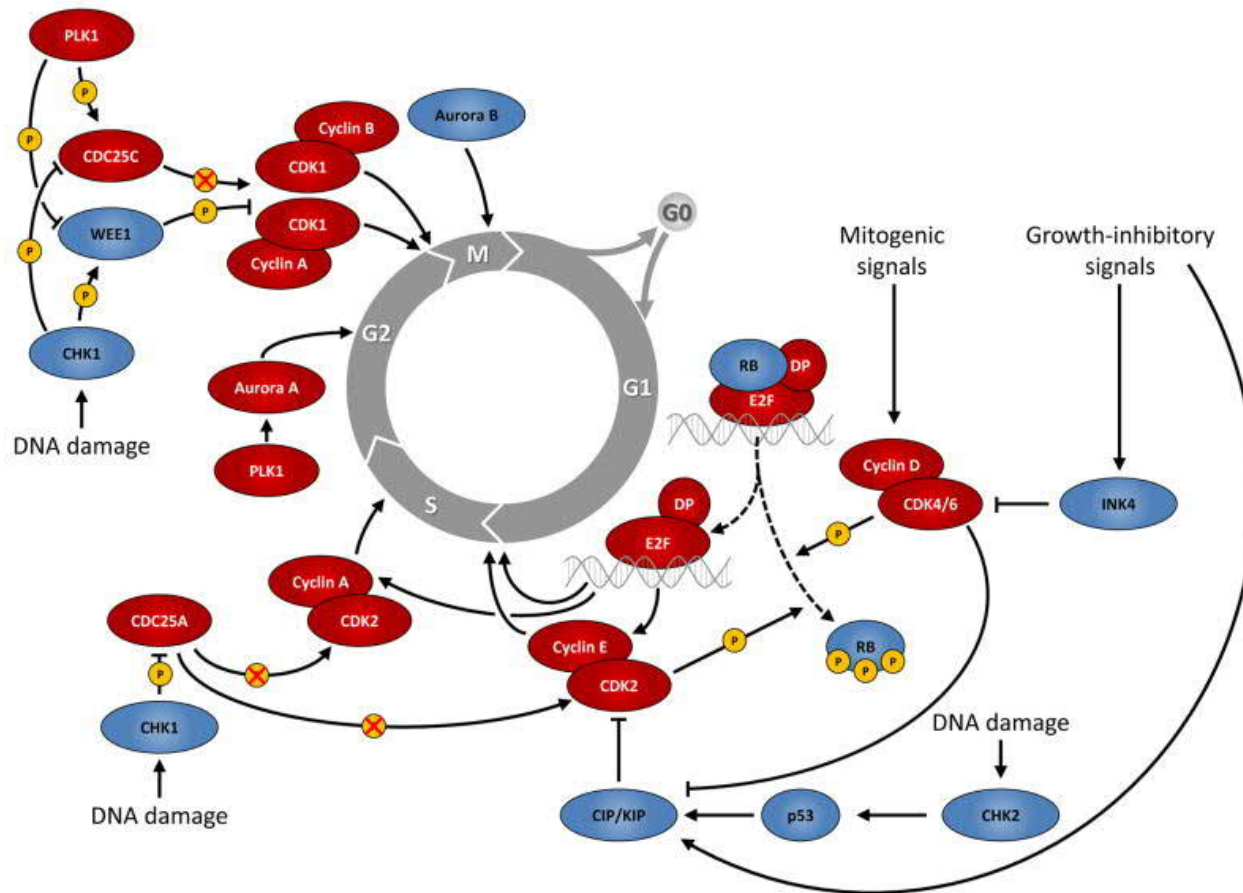
Vihreät solut kuolevat nopeasti ollessaan punaisten solujen vieressä. Niissä on vähemmän proto-onkogeeniä, *Mycn*:iä.



# Syöpäsolut menettävät solusyklin säätelyjärjestelmät

Syöpäsolut eivät ole herkkiä elimistön säätelymekanismeille eivätkä ne myöskään tarvitse kasvutekijöitä kasvaakseen ja jakautuakseen

- Mitoottinen katastrofi (säätelyn puute johtaa joko solun kuolemaan tai syöpäsolun kehittymiseen)
- Voivat tehdä omat kasvutekijät, käyttää kasvutekijän signaalinvälitysketjua ilman solun ulkoista säätelijää tai sillä voi olla muuttunut solusyklin säätelyjärjestelmä
- Tavallisesta solusta tulee syöpäsolu transformaatiolla: DNA-muutokset, joilla solusyklin säätely estyy (eri asia kuin bakteerien transformaatio). Yleensä syöpäsolussa mutaatioita löytyy kymmeniä tuhansia.



Solusyklin  
inhiboija

Solusyklin  
stimuloija

# Pahanlaatuiset kasvaimet

Pahanlaatuiset kasvaimet laajenevat viereisiin kudoksiin ja solut voivat lähteä vaeltamaan muualle elimistöön, jolloin voi muodostua etäpesäkkeitä.

- Paikalliset kasvaimet voidaan hoitaa korkea-energisellä säteilyllä, joka vaurioittaa solujen DNA:ta
- Etäpesäkkeitä muodostavia syöpiä voidaan hoitaa solunsalpaajahoidolla (kemoterapialla), joka vaikuttaa solusykliin: Esim. Paklitakseli (Taksoli) estää mikrotubulusten toiminnan.

# Kiitos!



UNIVERSITY OF  
EASTERN FINLAND

[uef.fi](http://uef.fi)

