LECTURE "5"

* **nucleus:** The genome and the machinery of replication, transcription and processing
→ during interphase: تتكون من ① chromatin (50% histones + Eu and hetero) ② Nucleolus (DNA (rRNA genes), RNA and regulatory cell cycle proteins) ③ Nuclear envelope (double membrane perforated by nuclear pores, The outer membrane is continous with rER and studded with ribosomes) ④ The nucleosome (The smallest units of chromatin structures, macromolecular complexes of DNA and histones

Histology A Text... ← p.92 ← Fig 3.1 *

nucleus تكون لها اتصال مباشر ومستمر مع cisterna of ER و الـ intermembrane space

بين 2 membranes للـ nucleus لها تواصل مع // وأحيانا لها outer membrane

بيكون في ribosomes ← protein synthesis

* الـ packaging في chromatin مش عشوائي حيث إنه كل خلية في الجسم منها
كل الـ genome لكن function تختلف: إفراز مواد - secretion
contraction , digestion , توصيل إشارات - nerve cells
فاد بيصير من خلال أنه في أجزاء بيصير لها inactivation يعني كل
ما الخلية صار لها differentiation هيكون الجزء الفعال من chromatin هو
اللازم لوظيفتها مثلاً:

muscle cell → proteins (contraction) + مايلزمها
active chromatin ← هيكون

→ heterochromatin: ① constitutive نوع موجود في البنية لكل الخلايا
ومنه وحدات مكررة لها أهميتها

② facultative
→ karyosomes: rounded heterchromatin structures + heterochromatin في منطقة nucleolus مهمة في ذلك
→ The nuclear envelope forms a selectively permeable barrier between the nuclear and cytoplasmic compartements. é microscopy reveals that the envelope has 2 concentric membranes separated by a narrow (30-50 n.m) perinuclear space.
→ contains other regions of DNA with genes where transcription is variably inactivated in different cells by epigenetic mechanisms and can undergo reversible transcriptions (compact inactive → open active conformations)

light microscope ﺑﻨﺎﺀ ﻋﻠﻰ - التعريفات بالبداية تم صياغتها

Euchromatin: loose ~~the~~ active chromatin
heterchromatin: condensed (أي packaging)

- Euchromatin ← لـ ع ميكرو سكوب
  ↳ less tightly packed granular and filamentous appearance → stretched out active chromatin

* when chromatin is extracted from the nucleus, the nucleosomal substructure of chromatin is visible in TEM and is often described as "based on a string".

* Fig 3.2 ← p.93 ← نفس المرجع

الدائرة كلها عبارة عن nucleus لـ neuron ← خلية نشطة
حيث يحصل expression لعدد كبير من البروتينات، والصورة
تظهر الـ chromatin، اللي غالبيته Eu (loose)
و nucleolus واضحة حيث أنه قد يكون حجمها كبير في
بعض الخلايا التي تكون بروتينات بشكل كبير وقد تكون أكثر من
واحدة مثلاً: وجود أكثر من nucleolus
cancer cells → huge nucleolus ,

وأيضاً في الصورة يوجد خلية غير نشطة نسبياً lymphocyte
حيث أنه لما تلاقي بكتيريا بتعمل (immune system) reaction
و الـ chromatin تبعها جزء كبير منه hetero، وما في nucleolus

Folding and packaging:

* DNA : double strand → codes for genes → histones حولها
  ↳ لها دورين الـ packaging و ح نعرف أكثر أنه لها
  دورين للـ expression لـ DNA حيث ممكن أحيانا تمنع الـ expression
  لجين ما ويظهر للمريض أعراض كأن الـ gene غير تم
  تعديل packaging, المحيط لـ DNA

* المشاكل التي بتصير في البروتينات مش في DNA ← epigenetics
  genetics, cytogenetic ← مشاكل في DNA

① The nucleosomes (10-n.m diameter particles) represent the first level of chromatin folding and are formed by coiling ~~t~~ of DNA molecules around a protein core. This step shortens the DNA

عشان DNA يـ للمساحة الصغيرة

molecule by approximately sevenfold relative to the unfolded DNA molecule. The core of nucleosome consists of 8 histone molecules (octamer). 2 loops of DNA (approximately 146 nucleotide pairs) are wrapped around the core octamer. The DNA extends between each particle as a 2-n.m filament that joins adjacent nucleosomes. بين كل nucleosome واخرى

يوجد connecting DNA طوله 2n.m

"beads on string" structure صار زي

② a long strand of nucleosomes is coiled to produce a 30-n.m chromatin fibril (fiber تصغير). 6 nucleosomes form 1 turn in the coil of the chromatin fibril, which is approximately 40-fold shorter than the unfolded DNA. long stretches of 30-n.m chromatin fibrils are further organized into loop domains (containing 15,000 to 100,000 base pairs), which are anchored into a chromosome scaffold or nuclear matrix composed of nonhistone proteins. In heterochromatin, the chromatin fibers are tightly packed and folded on each other; in euchromatin, the chromatin fibrils are more loosely arranged.

لما نزيح كل عناصر داخل النواة بضل structure فيها free proteins + fluid + عناصر اخرى

تشكل scaffold للكروموسومات زي template لـ

ليصطف فيه DNA

* Fig 3.3 ← p.94 ← نفس المرجع

إذا الخلية دخلت mitosis بيتكون الـ chromosome

in dividing cells, chromatin is condensed and organized into discrete bodies called chromosomes.

- During mitotic division, chromatin fibers formed from chromatin loop domains attached to a flexible protein scaffold undergo condensation to form chromosomes.
- chromosome = 2 chromatids joined at centromere. + telomere اطرافها
- double nature of chromosome تتكون (s)phase (DNA replication)
- telomeres: وحدات متكررة من النيوكليوتيدات ما الها شي , shorten each cell division

كل خلية لها عدد محدد من الانقسامات من لما تتكون خلية embryo لحد الوفاة يعني cell death, senescence تنقسم من 35 ← 50 مرة بعدها الخلية تصل لمرحلة

a process in which a cell ages and permanently stops dividing (but doesn't die)

فيتعرف الخلية أنها وصلت لهاي المرحلة لما يختفي telomere وينكشف جزء من الchromosome لكن في استثناءات خلايا تنقسم باستمرار

(خلايا دم , stem cells ← repair) تحوي كل إنزيم Telomerase

والذي يقوم بإعادة تركيب الجزء المفقود من telomerase بعد كل انقسام فتحتفظ الخلية بقدرتها الا نهائية للانقسام

وهذا الإنزيم موجود في cancer cells

(same shape and size) 23 homologous pairs ← human cell (46 chromosomes) → 23 الزوج → sex

• 22 autosomes

(identical → contains same portion of genome)

sex → xy male ♂ / xx female ♀

رمز 2n للكروموسومات (عددها 23)

و 2d لل DNA لما يتضاعف في الانقسام

somatic cells → diploid (2n)

• To simplify the description of chromosomal number and DNA changes during mitosis and meiosis, we use lowercase letter (n) for chromosomes number and lowercase letter (d) for DNA content. Diploid chromosomes have the (2d) amount of DNA immediately after cell division but have twice that amount (4d) after (s) phase. As a result of meiosis, eggs and sperm have only 23 chromosomes, the haploid (1n) + haploid (1d) amount of DNA.

at fertilization → somatic chromosome number (2n) + (2d) diploid amount of DNA are restablished.

← خلال cell cycle : بين انقسامين

① interphase

② synthetic (s) phase → DNA replication → DNA (4d) صار

في عنا gate 1, 2 ← عشان : ① تتم العملية بشكل سليم ② لو في خلل ب DNA ما ينتقل للجيل الآخر حيث أن انتقاله قد يسبب cancer → (accumulation of genetic defect / mistakes)

in a Karyotype, chromosome pairs are sorted according to their size, shape and emitted fluorescent color.

(صور أبيض وأسود)

قديما: الKaryotype كان يتم استخدام ميكروبات تصور الخلايا في مرحلة prophase, metaphase (مرحلة تكون الكروموسومات)

← لما تكون الكروموسومات واضحة ثم يتم أخذ صورة وطباعتها ومطابقة الأزواج ليتكون 23 pair من ثم يتم البحث عن تغيرات في شكل الchromosomes (cytogenetics) ← بدير gross changes (تغيرات بمستوى شكل الكروموسوم (مش DNA) "gross chromosomal rearrangements GCRs"

(translocations, inversions, amplifications and deletion)

← مثلاً ممكن نشوف أن ذراع أطول / أقصر من ذراع أو كروموسوم مفقود ..etc

← يساعدنا في تشخيص أمراض تتعلق بشكل الchromosomes

• P, q arm ← French petit, small ← P
q next letter in the alphapet,

حديثاً: FISH ← يتم تحديدهم بشكل واضح وملون وتظهر التغيرات

A preparation of chromosomes derived from mechanically ruptured, dividing cells that are then fixed, plated on a microscope slide, and stained is called a **metaphase spread**. In the past, chromosomes were routinely stained with Giemsa stain; however, with the recent development of in situ hybridization techniques, the fluorescent in situ hybridization (FISH) procedure is now more often used to visualize a chromosomal spread. These spreads are observed with fluorescence microscopes, and computer-controlled cameras are then used to capture images of the chromosome pairs. Image-processing software is used to sort the chromosome pairs according to their morphology to form a karyotype. A variety of molecular probes that are now commercially available are used in **cytogenetic testing** to diagnose disorders caused by chromosomal abnormalities such as nondisjunctions, transpositions, deletions, and duplications of specific gene sites. Karyotypes are also used for prenatal determination of sex in fetuses and for prenatal screening for certain genetic diseases.

" " ← p.96 ← Fig F3 1,1

FISH بنجيب وحدات DNA الملصقة ونرسل عليها إشارة ف... : ① نبحث عن جزء معين ونشوف إذا موجود بمكانه ولا ② ونشوف الشكل

The Barr Body represents a region of facultative heterochromatin that can be used to identify the sex of a fetus.

← في 2x chromosomes في females واحد منهم بيروح بشكل random ← inactivation ويتراكم بشكل heterochromatin في nucleus واسمه Barr body نسبة للعالم الذي اكتشفه

• The tightly packed heterochromatic form of x chromosome in females was discovered by Barr and Bartram in nerve cells of female cats, where it appears as a well-stained round body adjacent to the nucleolus.

• Barr Body: ① random inactivation of one X ② facultative heterochromatin ③ not involved in transcription throughout lifetime

← (مش قد تحصل expression وممكن تـ)

nucleus
multi-lobed + WBC أحد أنواع

④ morphology of Barr Bodies in oral mucosa and neutrophils
• any relatively large numbers of cells prepared as a smear (e.g, scarpings of the oral mucous membrane from the inside of the cheeks or neutrophils from a blood smear) can be used to search for the barr body.
→ cells of oral mucous membrane: Barr body is located adjacent (attached) to the nuclear envelope
→ neutrophils: the Barr Body form a drumstick-shaped appendage on one of the nuclear lobes.
→ nonmembranous region of the nucleus
Nucleolus: ① The site of rRNA synthesis and initial ribosomal assembly. RNA يتكون وجزء من بروتينات بتيجي من cytoplasm وبتسير المراحل الأولى لتكوين رايبوسوم وبعدها بغادر النواة لل ER أو cytoplasm
② well developed in protein producing cells, one or more (neuron, liver cell)

nucleolus has 3 morphologically distinct regions:
① Fibrillar centers: contain DNA loops of 5 different chromosomes (13, 14, 15, 21, and 22) that contain rRNA genes, RNA polymerase I and transcription factors. أجزاء من DNA تلتقي في nucleolus
بروتينات في النواة لتفعيل عمليات تحصل في DNA
② fibrillar material (pars fibrosa): contains ribosomal genes that are actively undergoing transcription and large amounts of rRNA.
③ Granular material (pars granulosa): represents the site of initial ribosomal assembly and contains densely packed periribosomal particles.
fibrillar ← خطوط
granular ← حبيبات
تحت الميكر وسكوب اذا نشوف

• ع ميكروسكوب سوا نقلة نوعية حيث أنه سرنا قادرين على رؤية أشياء حجمها n.m لكنه بس بنشوف الشكل من خلاله وهو قاصر عن إعطاء فكرة عن الوظيفة ففي تقنيات أخرى لهذا الغرض
eg: ① Karyotype قديما كان بس صورة لكن حديثا يتم استخدام FISH technique حيث بنجيب probe عليها إشارة فلورسنت يكون متمم للجين الذي نبحث عنه فبعطينا عدد أنه نشوف إذا p/q أقصر / أطول فبامكاننا نشوف إذا الجين بمكانه صح أو لا أو إذا حدث translocations يعني جزء من كروموسوم تبادل مكانه مع chromosome آخر مثلًا: لوكيميا lukemia بتكون بسبب كروموسوم philadelphia واللي بصير تبادل بين أجزاء من كروموسوم 9 و 22
↳ وبيتكون كروموسوم جديد اسمه

فبنقدر نعرف نربط ش حصل من خلال FISH

② مثلاً CT بيعطي شكل واضح للـ organs لكن م نقدر نعرف وظيفة نشي نوع

حديث من scans اسمه PET Positron Emission Tomography

بيظهر الأنسجة النشطة والخاملة ← مفيد للـ cancer tissue حتى نعرفه نشط جداً

له بيعطي صورة تعبر عن الوظيفة

Fig 3.5 ← P.695 ← " "

صورة للـ nucleolus — heterogenous structures — é dense areas / é lucent areas

e ميكروسكوب ← é beam ← نسبة مرور é من النسيج

Nuclear envelope:

① formed by 2 membranes with a perinuclear cisternal space between them and it separates the nucleoplasm from the cytoplasm

1. **The outer nuclear membrane** closely resembles the membrane of the endoplasmic reticulum and in fact, is continuous with the rER membrane. Polyribosomes are often attached to ribosomal docking proteins present on the cytoplasmic side of the outer nuclear membrane.
2. **The inner nuclear membrane** is supported by a rigid network of intermediate protein filaments attached to its inner surface called the nuclear (fibrous) lamina. In addition, the inner nuclear membrane contains specific lamin receptors and several lamina-associated proteins that bind to chromosomes and secure the attachment of the nuclear lamina.

The nuclear lamina:

- is formed by intermediate filaments and lies adjacent to the inner nuclear membrane.
- a thin, electron-dense intermediate filament network-like layer, that resides underneath the nuclear membrane.
- In addition to its supporting or "nucleoskeletal" function, nuclear lamina is essential in many nuclear activities such as DNA replication, transcription, and gene regulation.
- If the membranous component of the nuclear envelope is disrupted by exposure to detergent, the nuclear lamina remains, and the nucleus retains its shape.
- The major components of the lamina, as determined by biochemical isolation, are nuclear lamins, a specialized type of nuclear intermediate filament, and lamin-associated proteins.

The nuclear envelope:

- is assembled from two (outer and inner) nuclear membranes with a perinuclear cisternal space between them. The perinuclear clear cisternal space is continuous with the cisternal space of the rER.
- provides a selectively permeable membranous barrier between the nuclear compartment and the cytoplasm, and it encloses the chromatin.
- The two membranes of the envelope are perforated at intervals by nuclear pores that mediate the active transport of proteins, ribonucleoproteins, and RNAs between the nucleus and cytoplasm.

خلال receptors وعمليات معقدة

The nuclear pores: ⇒ مجموعة من البروتينات تتحكم في دخول المواد من

- At numerous sites, the paired membranes of the nuclear envelope are punctuated by 70- to 80-nm "openings" through the envelope.
- are formed from the merging of the inner and outer membranes of the nuclear envelope.
- With an ordinary TEM, a diaphragm-like structure appears to cross the pore opening.
- Often, a small dense body is observed in the center of the opening. Because such profiles are thought to represent either ribosomes or other protein complexes (transporters) captured during their passage through the pore at the time of fixation, the term central plug/transporter is commonly used to describe this feature.
- Eight multidomain protein subunits arranged in an octagonal central framework at the periphery of each pore form a cylinder-like structure known as the nuclear pore complex (NPC). The NPC is composed of about 50 different nuclear pore complex proteins collectively referred to as nucleoporins (Nup proteins). The central framework is inserted between the cytoplasmic ring and the nuclear ring.

// ← p.98 ← Fig 3.6 *
// ← p.99 ← Fig3.7 *

Nucleoplasm

nuclear matrix ← لما تشيل chromatin و histones نضل
metabolites + proteins + fluids

Tissues:

tissue: an organized aggregation of cells that function in a collective manner.

epi ⇒ فوق   thelium ⇒ طبقة / أطبح

+ cardiovascular system

epithelium: ① covers body surfaces ⇾ (peritoneal, pleural, pericardial)
② lines body cavities /
③ forms glands

internal يغطي
organs
(hollow) ⇾ GIT
طبقة داخلية منه ⇾

⇾ ممكن يعمل مجموعات دون مايوجد سطح يغطية
(خلايا مثلا معينة)

فيها DNA حلقي بسيط

* أبسط خلية: فيروسات ⇾ prokaryote ⇾ eukaryote
(bacteria)

. بعض الكائنات تكون unicellular زي الأميبا , البراميسيوم (تقوم الخلية بكل الوظائف

. أهم خطوة في التطور single cell ⇾ multicellular (يعني الخلايا تكون منظومة, وتتعاون فيما بينها لتؤدي وظائف أعقد)

زي كاس شكله ⇾
والتيار يدخل جوا التجويف

الإسفنج (كائن يعيش في البحر / المحيطات) هو multicellular حيث يوجد تجمع لمجموعة خلايا بسيطة تنقسم تقريبا لـ 3 أنواع:
① النوع الأول له أهداب زي cilia تعمل شوية تيار حول الخلايا وأثناء مرور التيار بعض particles تعلق بالأهداب وهذه الـ particles يتغذى عليها
② خلايا تهضم هذه الـ particles العالقة
③ ⇾ سطح خارجي خلايا تتحرك بشكل random تنقل وتوزع الغذاء على باقي الخلايا

⇾ فهو مجموعة من الخلايا متواجدة مع بعضها لأنه في بينها منفعة

⇾ الكائنات المتطورة لها غذاء + إخراج + جهاز دوري + التنفس و O_2 + endocrine
+ CNS ⇾ تجعل للكائن وعي وإدراك

. الـepithelium مش شرط يكون سطح ممكن عاملين مجموعات ولهم وظائف محددة زي endocrine أو exocrine لا يوجد سطح يغطيه (كل الأسطح متلاصقة)
⇾ ممكن تشكل receptors لـ special sense
زي في العين retina بعض الخلايا تحورت لتستقبل الضوء
وفي الأذن الداخلية مثلا بعض الخلايا تحورت لتستقبل الإشارات
⇾ avascular ⇾ تأخذ Blood supply من الأنسجة المجاورة أو المحيط by diffusion عشان هيك لا يتجاوز سمك معين
⇾ يشكل barrier ويكون selective زي GIT الخلايا فيه تدخل عناصر معينة

Salam Khaled Elhabbash

overview:

① 3 charactrestics:
- cell junctions
- polarity
- Basement membrane

(basement membrane طبقة تكون عليها الخلايا تؤمن التصاقها بالنسيج تحتها)

② absence of free surface (epithelioid cells)

في glands أو خلايا أخرى يوجد free surface حيث أن الخلايا من جهة كلها basement membrane ومن جهة الأخرى تطل كلها تجويف أو سطح خارجي للجسم
فأحيانا لا يوجد free surface (حتى لو الخلايا مش epithelial
وتكون الخلايا حاملة كمحان (زي epithelial) نسميها
epithelioid cells

e.g:
1. endocrine glands
2. granuloma

macrophages بتشكل مجموعات اسمها epithelioid macrophages

③ * in terms of layers: - simple - stratified
* In terms of shape of the surface cells:
- squamous مسطحة
- cuboidal
- columnar (pyramidal)

متوازي مستطيلات

زي خلايا في stomach