

Regeneracija u hidri

Regeneration in Hydra

Seminarski rad

Ivan Andreas Stan ić

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate student of biology)

Mentor : Doc. dr. sc. Renata Matoni Ćin Kepe Ćija

Zagreb, 2013.

Sadržaj:

Uvod.....	2
Podjela regenerativnih procesa.....	4
Signalne molekule i hipoteza o „nišama“.....	7
Hidra- primitivni žarnjak.....	9
Hidra - model matičnih stanica.....	11
Literatura.....	15
Sažetak.....	17
Summary.....	17

Uvod

Regeneracija u širem smislu označuje reprodukciju ili rekonstrukciju izgubljenoga ili ozlijeđenog dijela tijela, ali i isto tako jednu vrstu nespolnog razmnožavanja. Regeneracija se može odvijati na svim razinama, od stanice do tkiva ili dijelova tijela što uključuje kompleksne interakcije, reakcije i proliferacije. Postoje različite vrste regeneracije od razine stanice i njezine samoobnove do ekstremnih i rijetkih primjera potpune obnove dijelova tijela kao što je kod hidre ili daždevnjaka. No, svaki od tih regenerativnih procesa ima identične molekularne mehanizme.

Sve započinje određenim tipom matične ili zrele stanice. Svaka od tih stanica ima receptore za određene signalne molekule. Kada se signalna molekula poveže s receptorom pokrenut će se niz reakcija unutar stanice, koje zovemo transdukcija. Postoji vjerojatno mnogo signalnih molekula koje mogu djelovati na stanicu, ali postoji samo mali broj transdukcijski putova koji će pokrenuti proces proliferacije ili dijeljenja stanica. Temelj regenerativnih procesa je dijeljenje stanica uslijed primljenog signala. Ovisno o tipu stanice postoje različiti načini proliferacije, ali najčešći je put dijeljenja stanice kada nastaje dviju stanica kćeri, od kojih će jedna zadržati totipotenciju, dok će druga stanica prijeći u proces diferencijacije. Za odrasle, zrele stanice, postoji poseban regenerativan proces u kojem se stanica vraća na neki raniji stupanj zrelosti ili slijedi brisanje epigenetskih obrazaca, što joj onda omogućuje djelovanje u regeneraciji.

Organizator čini posebna skupina stanica koja otpuštanjem signalnih molekula nadzire cijeli proces proliferacije stanica. Organizator neizravno utječe i na stvaranje osi, strukture tijela i dinamiku stanica. Signalne molekule proizvode i izluku različite stanice u izvanstaničnu tekućinu te s time ostvaruju poseban mikrookoliš, koji određuje ne samo aktivnost stanice nego u konačnici i njezinu funkciju.

Svaka stanica, kao i matična, ima svoj poseban mikrookoliš, koji se sastoji od signalnih molekula i izvanstanične tekućine. Ako dođe do promjene mikrookoliša, stanica će promijeniti svoju aktivnost. U slučaju matičnih stanica doći će do proliferacije proizvodnje diferenciranih stanica koje će sudjelovati u izgradnju novog tkiva. Svaka stanica se zbog toga ne definira kao individualna stanica, i kada se govori o totipotenciji, govori se o liniji, nizu ili obitelji stanica koja je regulirana od strane svojeg mikrookoliša, izvanstanične tekućine i signalnih molekula. Kod proučavanja regeneracije koriste se mnogi modeli, od kojih su

vjerojatno najpoznatiji i najpopularniji daždvenjaci. Oni se najviše rabe zato što svojom složenosti najviše sliče ljudima. No, za proučavanje temeljnih regenerativnih procesa potreban je vrlo jednostavan model, po mogućnosti s vrlo malo vrsta stanica, jednostavne tjelesne strukture i laganog uzgoja u laboratorijima, a upravo to omogućuje životinjski model hidre.

Podjela regenerativnih procesa

Postoje različite vrste regeneracije, od razine stanica do razine tkiva i organa pa i pojedinih dijelova tijela. Obnova i rekonstrukcija tkiva zahtjeva kompleksne interakcije počevši od signalnih molekula pa do različitih stanica, tkiva i organa koji međusobno komuniciraju i izgrađuju novo tkivo identično starom. Regeneracija dijelova stanice i potpuna regeneracija stanice (ili obnova stanica) su dva najvažnija načina regeneracije na razini jedne stanice. Prvi način se naziva još i stanična regeneracija i odnosi se na obnovu i rekonstrukciju dijelova stanice nakon što je pretrpjela određenu štetu na molekularnoj razini (poremećaj u radu citoskeleta, povećani gubitak nekih važnih metabolita, gubitak prostorne orijentiranosti i ostalo). Drugi način regeneracije zove se regeneracija stanica ili fiziološka regeneracija.

Fiziološka regeneracija je vrsta regeneracije koja se svakodnevno zbiva u našem tijelu. Opisujemo je kao prirodnu zamjenu ostarjelih i odumrlih dijelova tijela. Primjeri ove vrste regeneracije su ljuštenja kože, gubitak epitelnih stanica u probavnom sustavu, obnova endometrijuma nakon menstrualnog ciklusa ili zamjena crvenih krvnih stanica. Važna karakteristika fiziološke regeneracije je mogućnost prilagodavanja zahtjevu određene intenziteta aktivnosti ili izloženosti stresu u kojem se tijelo nalazi. Primjer situacije kada se pojavljuje ova značajka je povećano stvaranje eritrocita na većim nadmorskim visinama. Svrha ove vrste regeneracije je konstantnim obnavljanjem održati homeostazu ili ravnotežno stanje organizma održavajući dinamiku stanica na optimalnoj razini. Najnovija istraživanja su usredotočena na ovu razinu.

Na razini tkiva postoje različiti načini regeneracije ovisno o vrsti oštećenja. Postoje regeneracije koje su isključivo usmjerene prema potpunom popravku i obnovi oštećenih ili oduzetih dijelova tijela, a ujedno i čini i najpoznatiju regeneraciju ikada: obnova udova kod daždevnjaka. Taj primjer se često koristi kao klasičan primjer u regeneraciji, a daždevnjaci su česti modelni organizmi. Druge pojave regeneracije na razini tkiva nisu toliko ekstremni, i pojavljuju se dosta često, kao i fiziološke regeneracije. Primjeri takvih regeneracija su popravak i obnova tkiva nakon oštećenja poput loma noge ili regeneracije jetra nakon djelovanja različitih toksina. Ovisno o stupnju, načinu oštećenja i vrsti tkiva, uvijek će se pojaviti odgovarajući odgovor u službi odražavanja homeostaze.

U početima proučavanja regeneracija postojala je gruba podjela ove vrste regeneracije. Epimorfoza i morfolaksoza su dvije kategorije regeneracija koje je Thomas Hunt

Morgan opisao davne 1901. godine. Ključna karakteristika koja stvara podjelu je pojava blastema. Blastema je skupina nediferenciranih stanica koja se pojavljuje nakon reza ili ozljede tkiva. One su važne za stvaranje novog uda, tkiva ili organa i lako su uočljive zbog svoje nepigmentiranosti. Samo kod epimorfoze se pojavljuje blastema. Prema tome, epimorfoza (eng. epimorphosis) se opisuje kao kategorija regeneracija u kojoj nakon intenzivne obnove tijela dolazi do obnove starog dijela tijela. U ovoj kategoriji se pojavljuje blastema i dolazi do obnove samo jednog dijela tijela. Primjer ove kategorije regeneracije je obnova uda daždevnjaka.

Kod ove kategorije regeneracije najprije dolazi do prekrivanja površine oštećenog dijela tijela s posebnim slojem epitelnog tkiva. Uloga posebnog epitelnog tkiva je dvojak: odvajanje ozlijeđenog tkiva od vanjskog utjecaja ili okoliša, ali istovremeno stvara prostornu i kontrolnu točku od koje će nastati novi ud, tkivo i organ nakon stvaranja blasteme iza tog sloja. Slijedi fagocitoza mrtvih i oštećenih stanica, a onda proliferacija stanica u blastemi i stvaranje novog tkiva. Nakon nekog vremena dolazi do faze raste i prestanka proliferacije i nastaje potpuno novo i funkcionalno tkivo.

Morfolaksoza (eng. morphallaxis) je druga kategorija regeneracije u kojoj od jednog dijela tijela nastaje novi dio tijela ili dio organizma. Najbolji primjeri za ovu kategoriju su plošnjaci ili hidre, gdje od pojedinih dijelova tijela moguće je u potpunosti obnoviti cijelu jedinku. U ovom slučaju dolazi do potpuno obnove svih dijelova tijela i nema nastanka blasteme. Pristup ovim kategorijama je zastario jer novija istraživanja pokazuju da dva ova modela na staničnoj i molekularnoj razini preklapaju. (Agata et al. 2007, Carlson 2012)

Svi dijelovi tijela nekog animalnog organizma sastoje se od tkiva koje je nastalo od slojeva stanica tijekom embrionalnog razvoja. Epitelne stanice podrijetlom dolaze od ektodermalnog i endodermalnog sloja gastrule tijekom embrionalnog razvoja. Oni čine većinu našeg tijela (oko 60%), povezane su posebnim sponama i bazalnom membranom. Karakteristične su po tome što u sebi sadržavaju velike količine keratina. U tijelu grade epidermu, kožu, površinu probavnog sustava i respiratornog sustava te odvodne i izvodne kanale. Stanice koje regeneriraju epitelne stanice nalaze u bazalnom sloju. Od mezodermalnog sloja kod gastrule tijekom embrionalnog razvoja, razvija se mišićno-skeletni sustav, srčani mišići, glatke mišići i vezivna tkiva. Ovu vrstu tkiva regeneriraju mesenhimske

i hematopoetske matične stanice u koštanoj srži. Podrijetlo stanica koje sudjeluju u regenerativnim procesima je različita i središte mnogih rasprava. Postoje odrasle matične stanice koje mogu izravno sudjelovati u regenerativnim procesima, ali i u nekim slučajevima diferencirane stanice pretvaraju se u matične stanice ili prema nekim istraživanjima (Carlson 2007) stanice postaju „nezrele“ odnosno vraćaju se nekoliko stupnjeva zrelosti i onda tek sudjeluju u regenerativnim procesima. Prema prihvaćenom gledištu, postoji nekoliko načina pretvorbe stanica u totipotentniji oblik, a to su dediferencijacijom zrele stanice u preostalom tkivu, proliferacijom stanica bez dediferencijacije, proliferacijom matičnih stanica u ozlijeđenom tkivu, dovođenjem matičnih stanica s izvorom izvan ozlijeđenog mjesta. Dediferencijacija je proces vraćanja unatrag na neki drugi stupanj zrelosti (Carlson 2007).

Matične stanice su posebna vrsta stanica koja ima sposobnost samoobnavljanja putem dijeljenja. Postoje odrasle matične i embrionalne matične stanice. Matične stanice su u današnje vrijeme središte istraživanja u području regenerativnih procesa (Bonfanti 2011).

Svaka matična stanica prolazi kroz različite stanične cikluse ovisno o nastalim stanicama kćeri. Intrinzični i stohastički modeli opisuju kako matične stanice održavaju totipotentnost. Kod intrinzičnog mehanizma dolazi do asimetrične diobe, gdje jedna stanica kćer očuva svojstvo totipotentnosti, a druga prelazi u stupanj diferencijacije. Kod stohastičkog mehanizma može doći do simetrične ili asimetrične diobe pa prema tome postoji nekoliko mogućnosti: nastanak jedne matične i diferencirane kćeri stanice, dvije matične stanice ili dvije diferencirane stanice. Stohastički model regeneracije je složeniji mehanizam s mnogo više načina samoregulacije, kao i načina održavanje dinamike gibanja stanice (Hobmayer et al. 2012)

Signalne molekule i hipoteza o „nišama“

Svaka stanica u našem tijelu nalazi se u određenom mikrookolišu ili „niši“ koja se sastoji od izvanstaničnih matriksa i signalne molekule, topive ili netopive molekule koji su sintetizirale susjedne i udaljene stanice. Njezina je svrha potaknuti transdukciju ili niz reakcija u stanici. Hipotezu o nišama predložio je Schofield 1978. godine. Mikrookoliš ili „niša“ je vrlo važna karakteristika stanice. U njoj, signalne molekule se kroz specifične putove prijenosa vežu za receptor na površini stanice i određuju, utječu ili gase njezinu aktivnost. Promjena aktivnosti stanice dovodi do promjene njezine funkcije. Uz mikrookoliš, postoji i još jedna komponenta koja određuje funkciju stanice, a to je prostorna orijentiranost stanice u tijelu. Ovisno o položaju koji stanica ima, od površine tijela do duboko u unutrašnjost, različite signalne molekule ovisno o putu prijenosa mogu se vezati na receptore tih stanica. Različite vrste signalnih molekula dopire do različitih mjesta unutar tijela te i utječu na funkciju stanice.

Svojstva mikrookoliša odnosno njegova kompozicija je izrazito bitna za aktivnost odraslih i embrionalnih matičnih stanica. Za odrasle matične stanice promjena mikrookoliša znači da se potpuno njihova aktivnost, te iz mirujućeg stanja prelaze u pripravnost te započinju dijeljenje i diferencijaciju. Ovisno o vrsti signale molekule potaknuti i se različiti oblici i ciklusi dijeljenja. Sustavni prijenos signalnih molekula odvija se preko nekoliko različitih putova ovisno o položaju ciljane stanice. Prema tome, postoji četiri glavna prijenosa signalnih molekula, no jedna stanica ne mora nužno koristiti samo jedan način. Komunikacija među stanicama nastaje kao rezultat niza složenih putova prijenosa signala. Dakle, u sustavni prijenos spadaju autokrini, parakrini, jukstakrini i endokrini put. U prijenosu signala postoji specifični ili općeniti receptor. Svaka signalna molekula spojit će sa svojim posebnim receptorom. To će rezultirati nizom reakcija unutar stanice u procesu koji nazivamo transdukcija. Svrha transdukcije je kroz niz unutrašnjih reakcija proizvesti određeni odgovor na dani signal. Autokrini put je najjednostavniji i najbrži put prijenosa signala. U njemu stanica izljuje signal koji se onda veže za receptor na istoj stanici. Sljedeći po složenosti su parakrini i jukstakrini putovi, kod kojih se ciljane stanice se nalaze u neposrednom susjedstvu. Kod parakrinih koristi se izvanstanična tekućina kao medij prijenosa signalnih molekula, dok se kod jukstakrinih prijenos odvija putem kontakta koji se ostvaruje među stanicama na površini membrane. Na taj način se kod oba načina prijenosa može prenositi signal od stanice

do stanice. Najsloženiji i najsporniji put prijenosa signala je endokrini u kojem se putem krvotoka prenose signalne molekule do jako udaljenih ciljnih stanica u nekom tkivu (Stocum 2012)

Kod parakrinog prijenosa signala ve ina signalnih molekula mogu se svrstati u etiri glavne porodice: fibroblastni faktor rasta, Hedgehog porodica, Wnt porodica i TGF-beta superporodica, koja sadrži TGF-beta porodica, porodicu koštanih morfogeneti kih proteina, porodicu Nodal proteina, Vg1 porodicu i ostale proteine. Wnt je najistraživaniji transdukcijski put jer se pojavljuje u embrionalnom razvoju i povezuje se s rakom. Wnt proteini poti u formiranje osi, organogenzu i gibanje tkiva uzrokovano morfogenezom. Wnt put transdukcije je iznimno važan za prou avanje evolucije višestani nih oblika života. Wnt transdukcijski put se dijeli na tipičan i netipičan. Tipičan Wnt, koji uključuje akumulaciju beta-*kat*enina, je transdukcijski put koji aktivira i kontrolira organizator, skupina stanica ija je uloga u organizizmu vezana uz kontrolu nad proliferacijom, formiranje osi i struktorom tijela. Tipičan put utje e i na razvoj matičnih stanica u ranom embrionalnom razvoju. Mutacije u Wnt genima tipičnog puta mogu dovesti do ontogenske transformacije stanice i mogu održavati matične stanice raka. Netipičan Wnt transdukcijski put na primjer pojavljuje se kod hidre i ima ulogu u pokretanju tijela te evaginacije i formiranju pupova (Hobmayer 2012).

Hidra- primitivni žarnjak

Kod beskralježnjaka pod koljenom žarnjaci (Cnidaria) u razredu Hydrozoa nalazi se rod *Hydra* s otprilike stotinjak vrsta (<http://www.marinespecies.org/>). Kod Hydrozoa ve ina vrsta su zadružni i morski, no hidre su vrlo neobi ni žarnjaci veliki samo nekoliko milimetara i solitarnog na ina života koji ve inom prebivaju u slatkim vodama. Prema ishrani su karnivora i aktivno love plijen pomo u tentakula.

Hidre imaju jednostavno, radijano tijelo gra eno od tri odvojena sloja koji se slažu jedan na drugi tvore i tijelo nalik valjku s diferenciranim ustima i tentakulima, kolumnom i bazalnom plo om ili stopalom. S vanjske strane valjka nalazi se sloj epiderme, a s unutarnje gastroderm, dok se izme u ova dva sloja nalazi mezogleja.

Epiderma je vanjski površinski sloj stanica gra en od jednog sloja posebnih stanica. Te stanice su funkcionalno i morfološki polarizirane tako da stanice koji se orijentirane prema van imaju epitelnu funkciju, dok prema unutrašnjosti se nalazi dio s kontraktilnim vlaknima s miši nom funkcijom. Prema, tome ove stanice se nazivaju epidermalno-miši ne stanice. Knidociti ili žarne stanice se nalaze izme u epitelno-miši nih stanica. One imaju ulogu u obrani i hvatanju plijena. Gra eni su od membranozne ahure, koja je ispunjena teku inom i u kojoj se nalazi smotana duga ka cjev ica ili žarna nit nastala invaginacijom stijenke ahure. Žarne stanice nastaju od nematoblasta.

Sloj mezogleja kod žarnjaka obi no izaziva raspravu te neki autori opisuju taj sloj kao izvanstani ni matriks, dok ga drugi smatraju pravim slojem sastavljenim od stanica. Gastrodema ili unutarnji sloj ine gastrodermalne-miši ne stanice, koje su funkcionalno podijeljene kao i stanice epiderme, i enzimatsko-žljezdane stanice, koje se manje i nalaze se izme u prethodno navedenih te imaju u svojoj citoplazmi probavne mjehuri e s enzimima. Stanice zatvaraju gastrovaskularnu šupljinu, a prema unutrašnjosti uz gastrodermu, nalaze se multipolarne živ ane stanice koje ine dugu difuznu živ anu mrežu. Tijekom embrionalnom razvoja gastroderm i epiderma nastaju od endoderme i ektodermne, dok mezogleja nastaje od endoderme.

U povoljnim uvjetima života hidre se razmnožavaju pupanjem. Pupanje je nespolni na in razmnožavanje. Na tijelu hidre postoji odre ena zona na kojem se pojavljuju nove jedinke koje se nakon nekog vremena odvajaju i nastavljaju samostalno svoj život. Pupanjem nastaju geneti ki istovjetne jedinke. Spolnim na inom hidre se razmnožavaju kada su uvjeti

nepovoljni. Na tijelu se stvaraju gonade s muškim i ženskim spolnim stanicama, a oplodnja se odvija u slobodnoj vodi. Kod hidri ne postoji izmjena generacija između meduze (spolne, pokretne generacije) i polipa (nespolne, nepokretne) odnosno metageneza (Habdija et al. 2011).

Kod nekih vrsta hidri pojavljuje poseban mikrobiom. U nekim dijelovima tijela, najčešće ispod epiderme mogu se nalaziti alge. Alge i hidra ostvaraju mutualistički odnos: hidra daje zaštitu od ultraljubičastog zračenja, dok alge opskrbljuju hidre s ugljikohidratima. (Mews 1980).

Hidre se mogu kretati pomoću dva načina: koraćanjem i prebacivanjem tijela. Kod koraćanja donji dio tijela je pričvršćen na podlogu dok se gornji s lovkama naginje i prihvaća na neki daljnji dio podloge. Nakon što se uvrsti s tim dijelom tijela, donji dio se približava gornjem pričvršćenom dijelu. Kod prebacivanja tijela dolazi do iste situacije, no donji dio tijela se odvaja i taj način kretanja podsjeća na izvođenje „zvijezde“ kod ljudi (Habdija et al. 2011).

Regerativne sposobnosti hidre su poznate još od 18. stoljeća i zahvaljujući istraživanjima Abraham Trembleya (Bonfanti 2011). Nakon dvjesto godina, hidra je poslužila kao model istraživanja u mnogim granama znanosti: u području neurofiziologije koristiti se kao model proučavanja neurotransmitera zbog jednostavnog živčanog sustava, može poslužiti kao model u ekotoksikologiji za morska i slatkovodna područja ili kao model za proučavanja endosimbioze (Kovečević 2012). No, zbog svoje jednostavne prozirne građe i laganog uzgoja u laboratorijima najbolje je poslužila kao model u svrhu proučavanja regeneracije. (Galliot 2012)

Hidra- model matičnih stanica

U rodu *Hydra* može se pronaći mnogo vrsta, ali kada se pregledava stručna literatura, često se ne može pronaći točno definirano o kojoj je vrsti riječ. Razlozi tome su mnogostruki, ali najvažniji je moderan pristup vrstama koji nadilazi uobičajeni klasični biološki pristup i prelazi u službu medicinskih i biomedicinskih znanosti. Zbog toga se hidra opisuje kao model triju potpuno odvojenih obitelji matičnih stanica.

Regenerativne sposobnosti hidre u usporedbi s ostalim regenerativnim procesima kod životinja su iznimno moćni. Najekstremniji primjer regeneracije hidre je eksperiment „reagregacija“ hidre. U reagregaciji mehanički se uništilo tijelo što je dovelo do svake stanice odvajanja od druge stanice, koje se onda nakon nekoliko dana ponovno organiziralo u dvosloje te je nastao novi polip (Gierer et al. 1972).

Proučavanje regenerativnih sposobnosti hidre može doprinjeti i novim spoznajama u evoluciji. Naime, hidre pripadaju žarnjacima koji imaju most između u spužava i pravih mnogostaničnih životinja bilateralne simetrije. Ako se hidra gleda isključivo kao model matičnih stanica istraživanja na svim razinama od molekularnih pa do tkiva mogu objasniti evolucijski razvoj regenerativnih procesa od samog početka razvoja životinja. Mnogi molekularni mehanizmi pojavljuju se i kod složenijih oblika životinjskih organizama.

Svaka stanica hidre ima poseban mikrookoliš građen od izvastaničnog matriksa i susjednih stanica. Lokacija stanice u hidrinom tijelu određuje njezinu funkciju. No, lokacija svake stanice u hidrinom tijelu se mijenja jer se odrasle matične stanice u središtu tijela hidre konstantno dijele. Naime, kod hidre je prisutan jednostavan slučaj dinamike stanice. Dinamika stanice leži temelj homeostaze i pojavljuje se kod svakog živog organizma. Dinamika stanica označava brojčanu ravnotežu između nastanka novih stanica i odumiranja oštećenih, starih ili bolesnih stanica. Svaki organizam sastoji se od točno određenog broja stanica i poremećaj u odnosima među stanicama dovodi do bolesti ili pojave. Regulacija položaja i dinamike stanice se ostvaruje kontrolom preko organizatora (Bosch et al. 2010).

Kao što je navedeno, organizator je skupina stanica koja ima kontrolu nad proliferacijom stanica. Postoje različiti organizatori u hidrinom tijelu, a najbolje je proučeni organizator

na glavi u blizini hipostoma. Organizator na glavi kontrolira proliferaciju pojedinih stanica pomoću signalnih molekula aktivatora i inhibitora. Aktivator potiče stvaranje hipostoma i tentakula odnosno glave, dok inhibitor sprječava, što je eksperimentalno utvrđeno presjivanjem stanica organizatora s jedne na drugu hidru (Bode 2003).

Neprekinuto lučenje aktivatora i inhibitora organizatora na glavi stvara gradijent duž oralno-aboralne osi hidre. Inhibitor ima kraći životni vijek (oko 3 sata) od aktivatora. Zbog toga se gradijent inhibitora prema stopalu padati, dok se za aktivator bitno obratno slušaju. Na bazalnom dijelu ne može doći do stvaranja glave zbog toga što tamo postoji poseban organizator, ali postoji posebna zona na hidrinom tijelu na kojoj se stvaraju pupovi, a rezultat su djelovanja aktivatora. U zoni pupanja postoji manja količina inhibitora.

Kada se hidrino tijelo presječe, koncentracija inhibitora i aktivatora nalazi se u neravnoteži. Ako je presječen gornji dio tijela, nedostajati će kritična koncentracija inhibitora, pa će onda nastati nova glava i novi organizator. Organizator zbog toga što djeluje na proliferaciju stanica neizravno djeluje i na formiranje struktura i osi, kao što je glava ili stopalo, te dinamiku i gustoću stanica. Stanice u hidrinom tijelu se gibaju prema terminalnim dijelovima tijela, glave i stopala, zbog konstantnog dijeljenja stanica u središnjem dijelu tijela. Zbog toga će i svaki organizator nakon nekog vremena biti zamjenjen novim. Skupina stanica koja se nalazi ispod organizatora prima signale koji stvaraju prekursore organizatora (Bode 2003, Bosch et al. 2010).

Kod hidrinog tijela pronalazimo tri odvojene skupine matičnih stanica. Ektodermalne i endodermalne matične stanice, koje se u stručnoj literaturi nazivaju još i epitelne stanice. Te odrasle matične stanice su bile dio gastrule. Druga skupina odraslih matičnih stanica su intersticijske stanice. Epitelne matične stanice se nalaze u posebnim slojevima, dok intersticijske obitavaju u svakom od tih slojeva. Svaki od tih slojeva ili skupina stanica ima posebnu, odvojenu liniju ili obitelj matičnih stanica (Hobmayer et al. 2012).

Ektodermalni i endodermalni su odrasle matične stanice od kojih nastaju gastroderma i epiderma. Od ektodermalnih matičnih stanica nastaju specifične stanice koje čine tentakule, hipostom ili usni otvor i sekretorne stanice na bazalnom disku. Stanice koje izgrađuju ove potpuno diferencirane dijelove tijela hidre morfološki se teško mogu razlikovati, ali lagano se granica između njih može primijetiti promatranjem genske ekspresije stanica pojedinog sloja.

Intersticijske stanice čine veliku dio tijela hidrinog tijela (oko 80 %). Intersticijske stanice imaju malu interfaznu jezgru i citoplazmu bogatu ribosomima, a često dolaze u paru i jednom individualnom pa nose naziv 1s+2s. Životni ciklus jedne intersticijske stanice je tridesetak sati. Nakon dijeljenja ove odrasle matične stanice mogu nastati četiri vrste prekursora:

a) Prekursori nematocista.

Prekursori nematocista prolaze kroz tranzitno umnožavanje i nastaju nematoblasti. U tranzitnom umnožavanju dolazi do nekoliko uzastopnih ciklusa proliferacije. Nastaju male skupine diferenciranih stanica koje se onda migriraju prema bazama tentakula.

b) Prekursori živčanih stanica.

Prekursori živčanih stanica prolaze najprije kroz samo jednu terminalnu mitozu, nakon koje nastaje ganglijska i osjetna stanica. Ponekad ganglijska stanica migrira u glavenu regiju da bi postala glaveno-osjetilna stanica.

c) Prekursori sekretornih stanica.

Prekursori sekretornih stanica su najmanje proučavani. Oni migriraju u gastroderm, gdje postaju žljezdane stanice, u hipostom, gdje stvaraju mukozne stanice, ili do bazalne ploče, gdje kao mukozne stanice učvršćuju tijelo za podlogu.

d) Prekursori gameta

Prekursori gameta prolaze kroz tranzitno umnožavanje. Jajne stanice se prenose na posebne strukture poput šalica, izgrađene od ektodermalnih stanica.

Postoje mnoge razlike između intersticijskih i epitelnih matičnih stanica. Intersticijske stanice imaju veću sposobnost samoregulacije broja ili vlastite gustoće stanica od epitelnih stanica i nalaze se dobro definiranom mikrookolišu. Tijekom embriogeneze, jaje se nalazi unutar debele i neprozirne ljuske i još nije uvijek određeno njihovo podrijetlo. Intersticijske stanice su jedinstveni za žarnjake i ne pojavljuju se u drugim skupinama. Genska aktivnost kod intersticijskih stanica je drugačija od epitelnih stanica. Epitelne matične stanice su složenije. Teško je definirati njihov mikrookoliš, a stanice međusobno stvaraju vrlo složene

interakcije. Epitelne matične stanice dolaze od slojeva ektodermalnih i endodermalnih stanica tijekom gastrulacije i njihovo podrijetlo je jako dobro definirano. Evolucijski, epitelne stanice se mogu povezati s različitim skupinama životinja, čak i sa spužvama, jednom vrlo arhaičnom skupinom životinja dok intersticijske stanice ostaju vezane samo za žarnjake i nije ih moguće povezati s ostalim skupinama (Hobmayer et al. 2012).

U tijelu hidre gubi se pojam individualna stanice zbog konstantnog dijeljenja matičnih stanica i guranja stanica van u smjeru oralno-aboralne osi. Svaka stanica ima kratki vijek trajanja i tek u terminalnom području ili gastrodermu i epidermi zauzima diferenciranu ulogu poput žarne stanice, mukozne stanice u gastrodermu ili bilo koje druge zrele i funkcionalne stanice. Kao posljedica podjele matičnih stanica i gibanja stanice uz pomoć određenih signala razvijaju se pupovi (Bosch et al. 2010).

Kod hidre na molekularnoj razini pronalazimo Myc i Wnt transdukcijske puteve. Wnt se pojavljuje u intersticijskim stanicama, a tijekom regeneracije postoji aktivacija i akumulacija beta-katenina u citoplazmi koji potiče mitotska djeljenja. Kod hidre pronalazimo različite transkripcijske faktore iz Wnt sustava koji su slični onima kao kod sisavaca, što pokazuje da je Wnt sustava evolucijski veoma bitan i star put. Postoji nekoliko vrlo bitnih Myc gena u tijelu hidre. Myc geni kodiraju razne transkripcijske faktore koji sudjeluju u proliferaciji stanica. Oni se pojavljuju i kod kralježnjaka. Neki geni kod hidre, poput Myc1 sudjeluju u različitim brzim ciklusima proliferacije intersticijskih stanica, kao što su prekursori nematoblasta ili mukoznih stanica. Myc2 gen sudjeluje u proliferaciji više različitih nezrelih stanica, ali se nije aktivan u terminalno smješteni i diferenciranim stanicama. Myc2 također je ključan za gametogenezu. Pojava različitih Myc gena je rezultat duplikacije gena i funkcionalnog odvajanja stanica, što je rezultiralo različito aktivnim Myc genima u različitim stanicama tijekom evolucijske prošlosti (Bode 2003, Hobmayer et al. 2012).

LITERATURA :

- Agata K., Saito Y., Nakajima E. 2007. Unifying principles of regeneration I: Epimorphosis versus morphallaxis. *Development Growth & Differentiation* 49: 73–78.
- Bode H.R. 2003. The head organizer in Hydra. *The Internatioanl Journal of Developmental Biology* 226: 225–236
- Bonfanti L. 2011. From Hydra Regeneration to Human Brain Structural Plasticity: A Long Trip through Narrowing Roads. *The Scientific World Journal* 11, : 1270–1299.
- Bosch T. C. G., F. Anton-Erxleben F., Hemmrich G., Khalturin K. 2010. The Hydra polyp: Nothing but an active stem cell community. *Development Growth & Differentiation* 52: 15-25
- Carlson B. M. 2007.- Principles of regenerative biology, Elsevier
- Galliot B. 2012. Hydra, a fruitful model system for 270 years. *The Internatioanl Journal of Developmental Biology* 56(6-8) :411-23.
- Gierer A. Berking S , Bode H, David C. N. ,Flick K. , Hansmann G., Schaller H. Trenkner E.. 1972. *Nature New Biology* 239: 98-100
- Habdija I., Habdija B. P., Radanovi I., Špoljar M., Matoni kin-Kep ija R., Karlo Vuj i S., Miliša M., Ostoji A., Serti Peri M, Protista-protozoa Metazoa-Invertebrata Struktura i funkcije 1.izdanje, pp. 102-134.
- Hobmayer B., Jenewein M., Eder D. Eder M.-K., Glasauer S., Gufler S., Hartl M. Salvenmoser W. 2012. Stemness in Hydra - a current perspective. *The Internatioanl Journal of Developmental Biology* 56: 509-517.
- Kova evi G. 2012. Value of the Hydra model system for studying symbiosis. *The Internatioanl Journal of Developmental Biology* 56: 627-635
- Mews L. K. 1980. The Green Hydra Symbiosis. III. The Biotrophic transport of Carbohydrate from Alga to Animal. *Proceedings of the Royal Society Biological Sciences* 1176: 377-401.
- R.C. Brusca and G. J. Brusca, *Invertebrates* 2.izdanje, Sinauer Associates Inc., Publishers, Sunderland, Massachusetts, 2003, pp. 219-268
- Schofield R.1978. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 4 47-25.
- Stocum D.L. 2012. *Regenerative biology and medicine* Second edition, Elsevier.

Internet stranice :

<http://www.marinespecies.org/> (1.9.2013)

SUMMARY:

Regeneration is the reproduction or reconstruction of lost or injured body parts. Regenerative processes can take place on all levels, from cells to tissues or body parts which include complex interactions, reactions and proliferation. There are regeneration of parts of the cell, complete restoration of the cell or physiological regeneration, natural regeneration of tissue, regeneration of damaged tissues and complete regeneration of lost body parts.

Microenvironment of a cell consists of the extracellular fluid and various molecules.

Microenvironment determines the function and activity of each cell, particularly stem cells, which play a major role during regeneration. Hydra is the best model for studying the basic regenerative processes. Hydra is a small primitive cnidarian composed of several types of cells and cell layers. It is possible to study in detail the most important regenerative processes on the hydra such as transduction pathways or cell dynamics.

SAŽETAK :

Regeneracija označuje reprodukciju ili rekonstrukciju izgubljenog ili ozlijeđenog dijela tijela. Regenerativni procesi se mogu odvijati na svim razinama, od stanice do tkiva ili dijelova tijela što uključuje kompleksne interakcije, reakcije i proliferacije. Postoje regeneracija dijelova stanice, potpuna obnova stanice ili fiziološka regeneracija, prirodna regeneracija tkiva, regeneracija oštećenih tkiva i potpuna regeneracija dijelova tijela. Mikrookoliš stanice i stanični izvanstanični tekućina i različite molekula. Mikrookoliš određuje funkciju i aktivnost svake stanice, posebno matičnih stanica, koje imaju glavnu ulogu tijekom regeneracije. Hidra je najbolji model za proučavanje temeljnih regenerativnih procesa. Hidra je mali primitivni žarnjak građen od nekoliko tipova i slojeva stanica. Kod hidre je moguće detaljno proučavati najvažnije regenerativne procese poput transdukcijskih puteva ili dinamike stanica.