

Speciális sejtciklusok

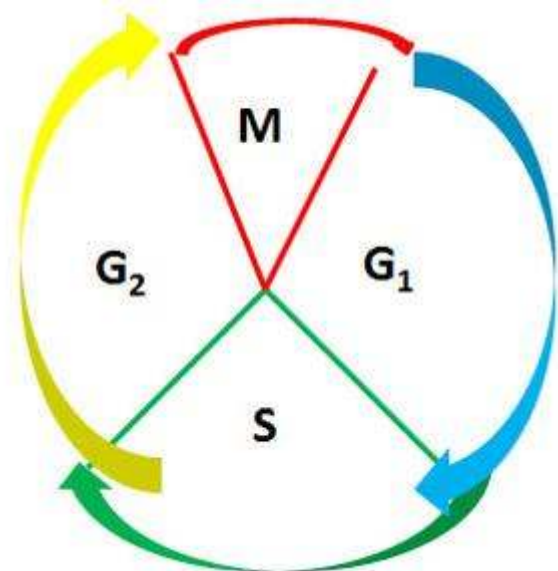
Össejtek

Programozott sejthalál

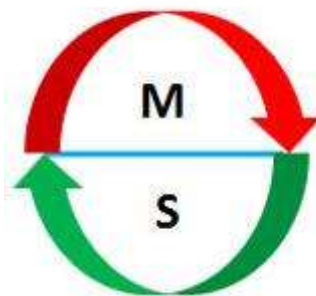
2016. április 28.

Módosult sejtciklusok

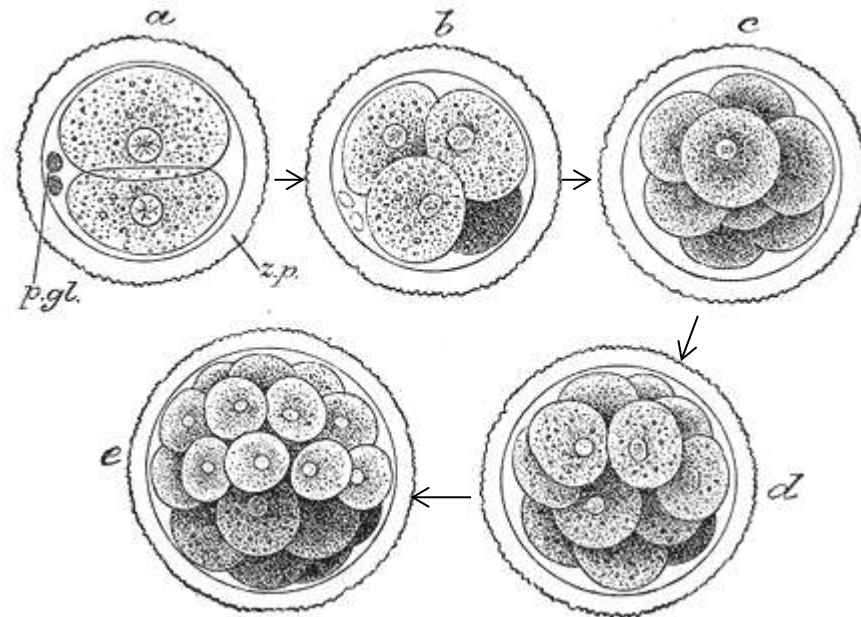
Módosult sejtciklusok I: az embrionális sejtciklus



Tipikus sejtciklus



Embrionális sejtciklus



Osztódo embrió

A négyfázisos, a legtöbb sejtfeleségre jellemző sejtciklus helyett korai embriókban az M és S fázis gyorsan követi egymást, a G_1 és G_2 fázisok rövidek, vagy el is maradhatnak. Ezért az új sejtek mérete folyamatosan csökken (nincs idő a citoplazma növekedésére).

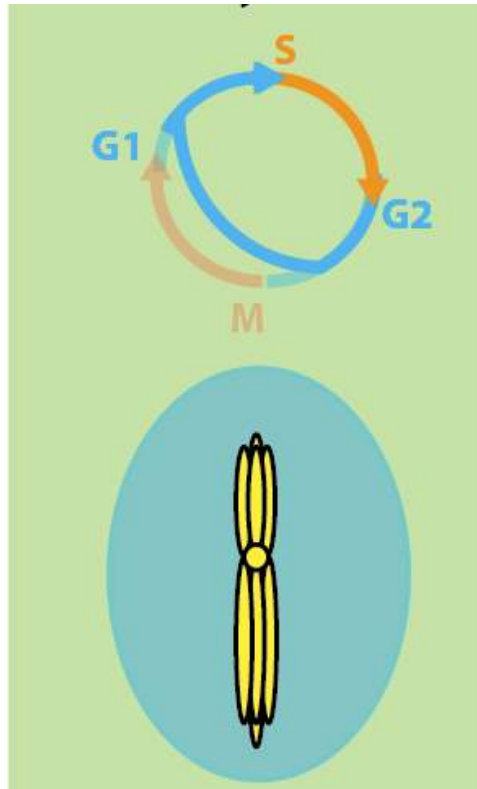
Mindez azért lehetséges, mert az osztódást elkezdő megtermékenyített petesejt tömege igen nagy a felhalmozott tápanyag miatt. Ha az utódsejtek mérete átlagosra csökken, újra beiktatódnak a G_1 és G_2 fázisok.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Embryogenesis>

<http://www.nature.com/scitable/content/comparison-of-early-embryonic-cell-cycle-with-14463865>

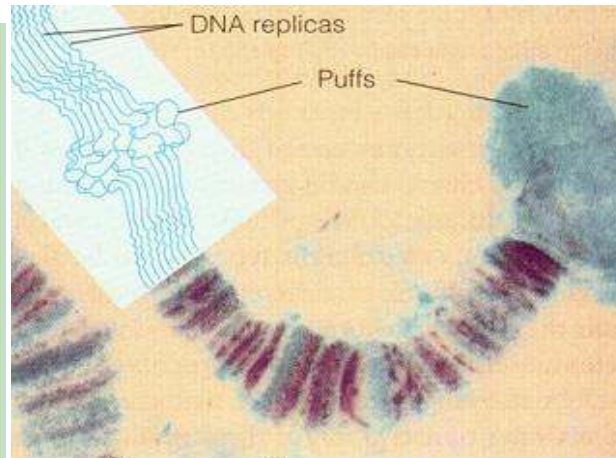
Módosult sejtciklusok II: A sejt nem válik szét: endoreplikáció

Politén kromoszómák kialakulása

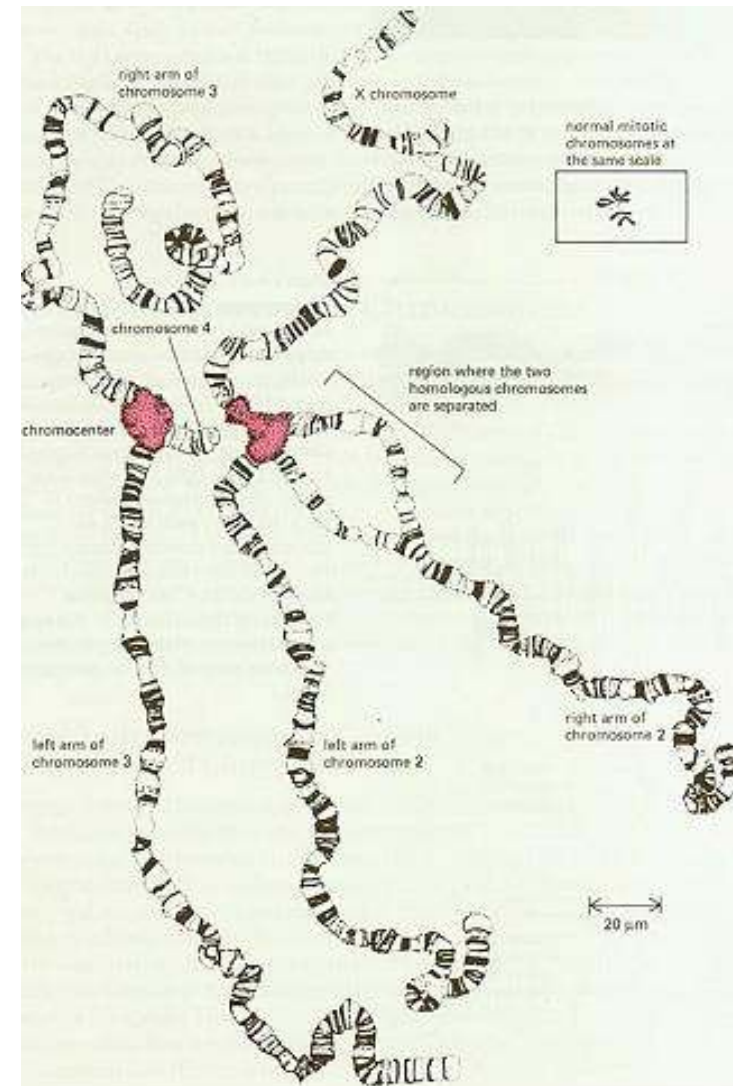


endoreduplikáció
(endociklus)

$G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow S$



Ha az **M-fázis teljesen elmarad**: a kromoszómák folyamatosan kettőződnek és együtt maradnak, óriás-kromoszómák, úgynevezett *politén kromoszómák* jönnek létre. Jellemző pl. egyes rovarok lárváinak nyálmirigysejtjeiben, az emlősök méhlepényében.

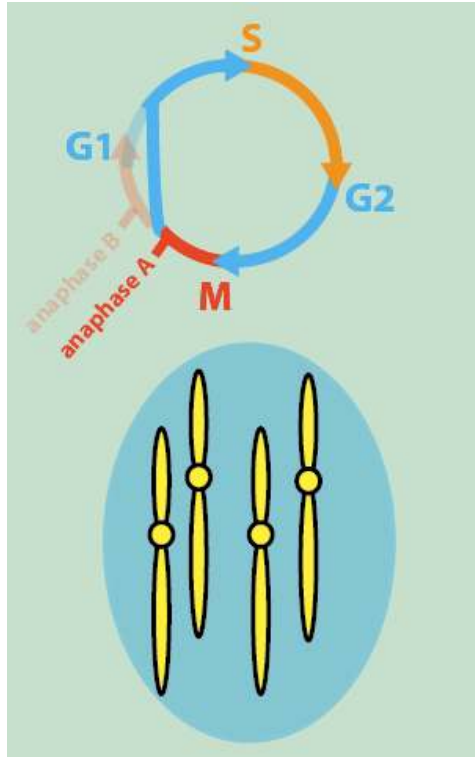


<http://en.wikipedia.org/wiki/Endoreduplication>

<http://greatcourse.cnu.edu.cn/xbswx/wlkc/kcxx/9English%20ppt%20%2850470400Bytes%29.htm>

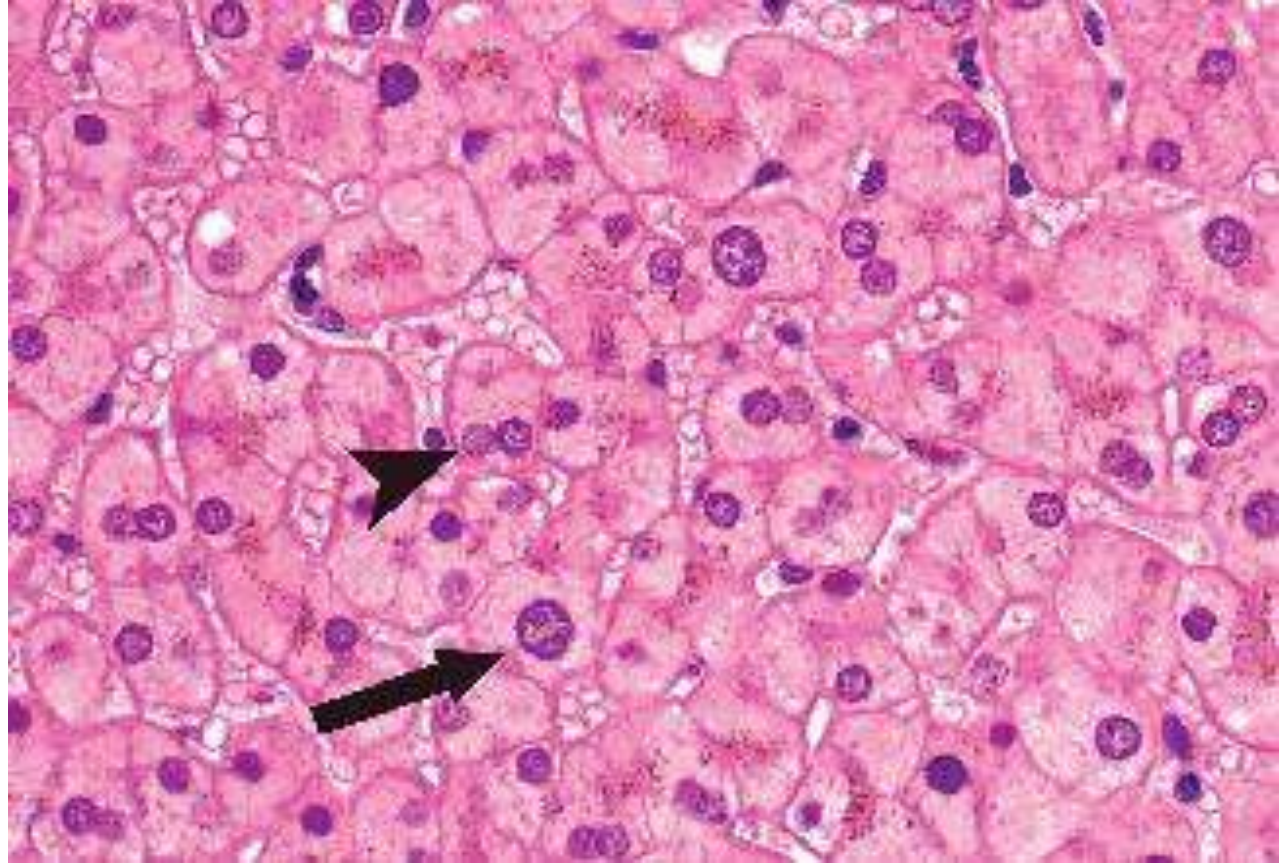
Módosult sejtciklusok II. A sejt nem válik szét: endoreplikáció

Poliploid és többmagvú sejtek kialakulása



endomitózis

$G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M^* \rightarrow S \rightarrow G_2$

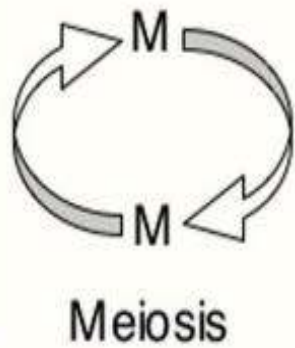


Ha a **mitózis csak részben zajlik le**, az anafázis során megszakad, többszörös számú ($2n$ helyett $4n$, $8n$, stb) kromoszómát tartalmazó sejtmagok jönnek létre (nyíl).

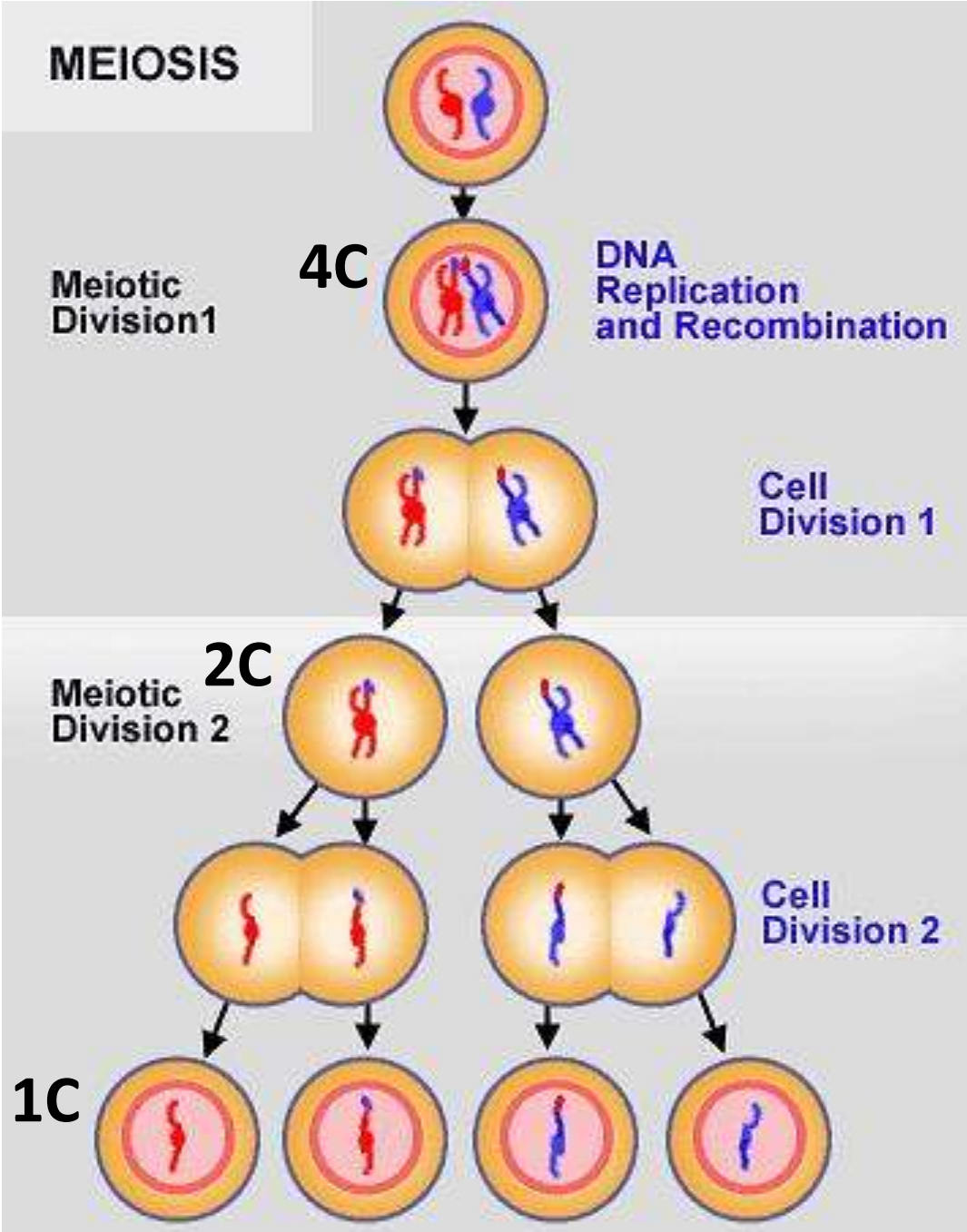
Ha az M-fázisból **csak a citokinézis marad el**: többmagvú sejt jön létre (nyílhegy). Mindkettő jellemző a májsejtekre.

Módosult sejtciklusok III.

A meiózis

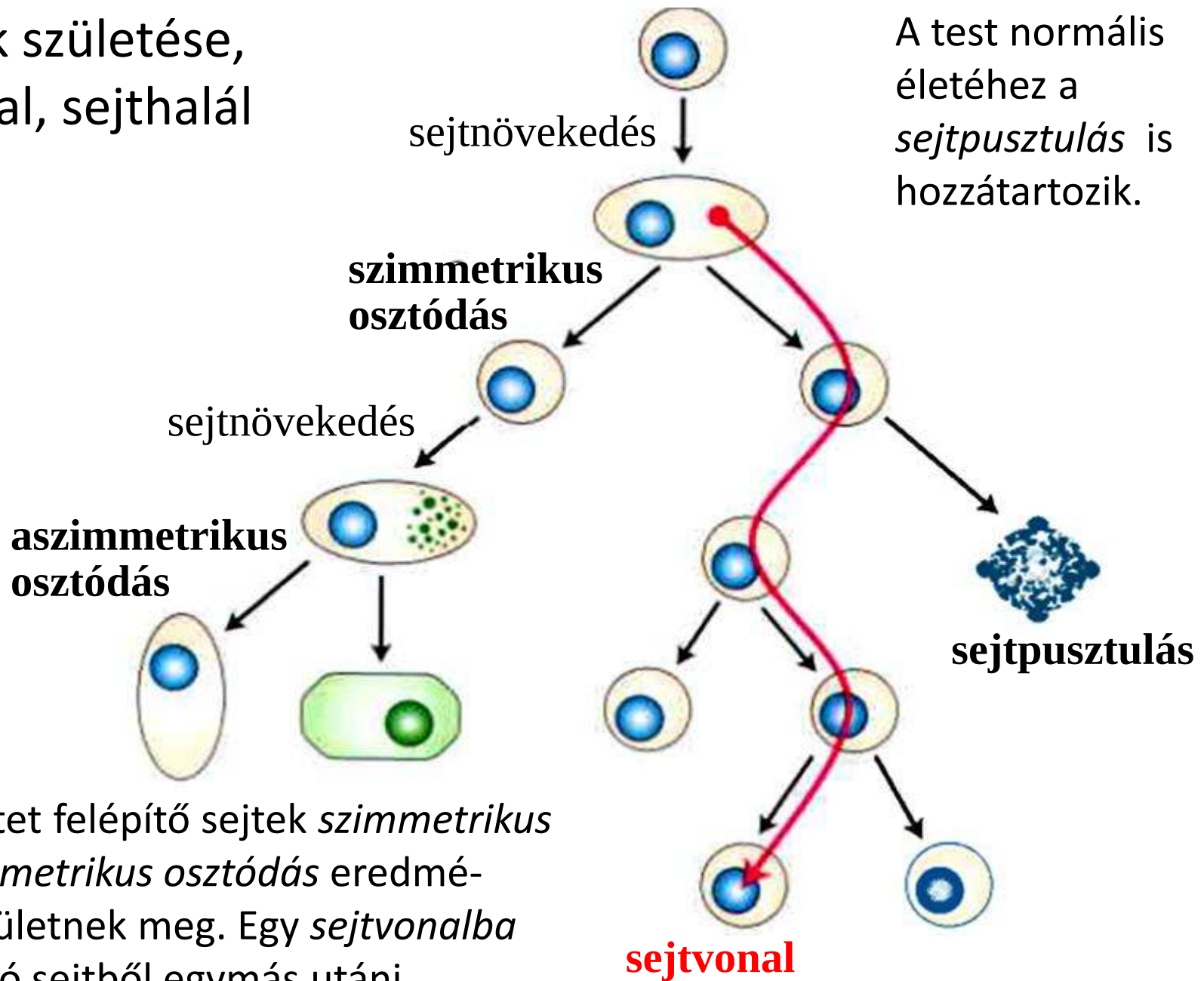


A meiózis során az első osztódást követően kimarad az S fázis, így a második (meiotikus) osztódás során haploid , 1C DNS-tartalmú sejtek keletkeznek.



A sejtek születése,
sejtvonal, sejthalál

A test normális
életéhez a
sejtpusztulás is
hozzátartozik.



A szervezetet felépítő sejtek *szimmetrikus* vagy *aszimmetrikus osztódás* eredményeként születnek meg. Egy *sejtvonal*ba egy kiinduló sejtől egymás utáni osztódással létrejött sejtek tartoznak.

A sejtek általában nem
osztódhatnak akárhányszor.

Az emlős sejtek „ciklizálását”, és azt, hogy hány cikluson tudnak keresztülmenni, szövettényészetben lehet vizsgálni

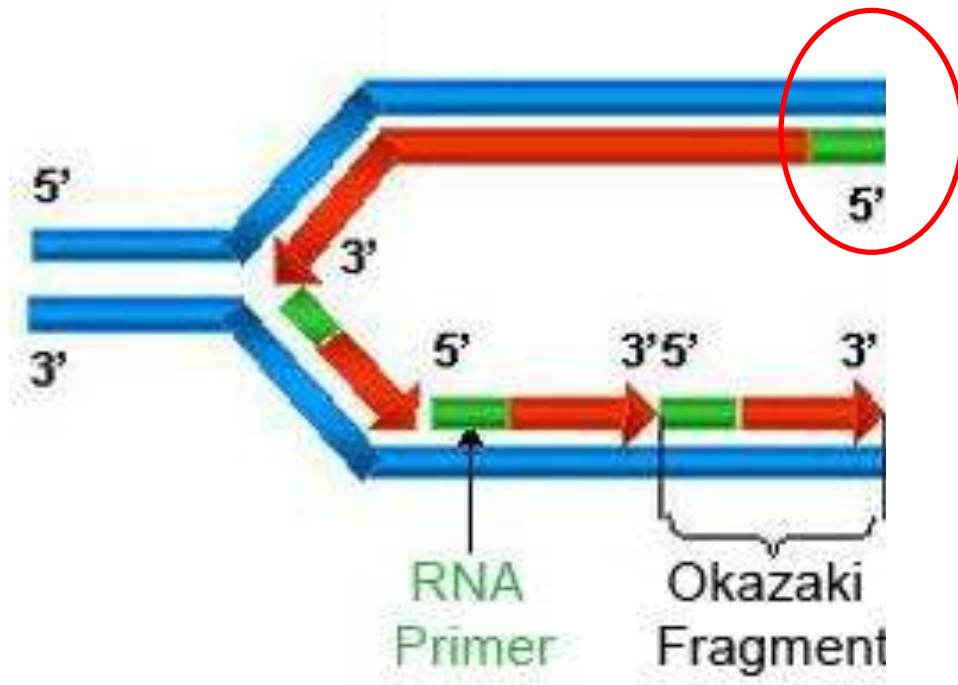
A sejtciklus beindításához (a G1-S átmenethez) szükséges tényezők:

- növekedési, osztódási faktorok és megfelelő sejtméret
- hordozófelületre ki tudjanak tapadni (de a sejt-sejt kapcsolatok kialakulása gátol!)
- egy szöveten belül a szövetféleség mérete is limitáló tényező (pl. máj)

Egy sejtféleség **osztódási potenciálja** - azaz, hogy hány cikluson tud keresztülmenni - fajra jellemző, genetikailag szabályozott érték.

- A ciklizálóképesség elvesztése: **celluláris öregedés**. A jelenség oka: a kromoszómák fokozatos rövidülése a replikáció során.

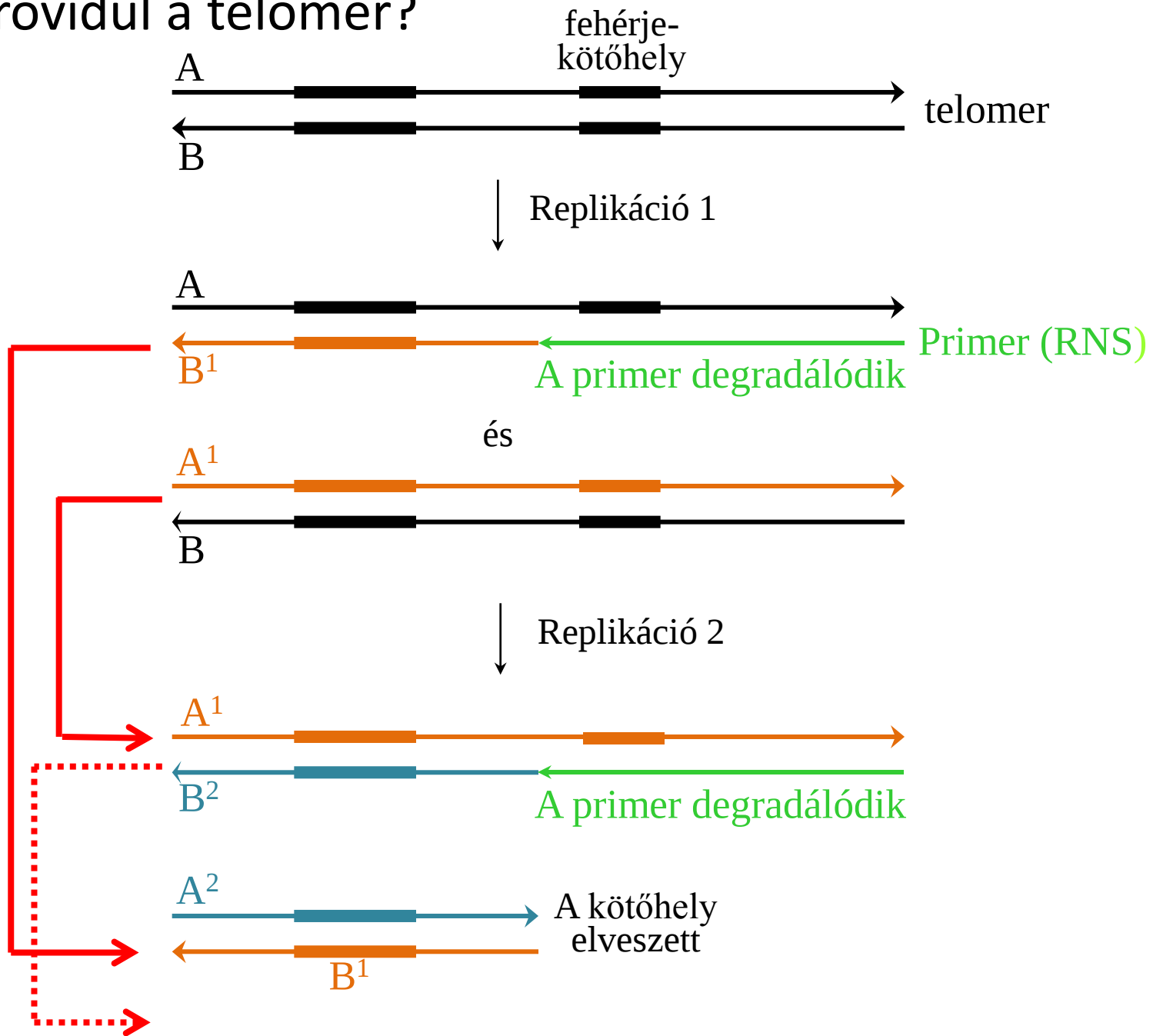
Miért rövidül a telomer?



A replikáció természetéből adódóan a mindig RNS-primerrel kezdődik a másolás.

Az új DNS-molekula frissen szintetizálódott 5' legvégén az RNS-primer lebomlik, de a helyébe nem szintetizálódik DNS.

Miért rövidül a telomer?

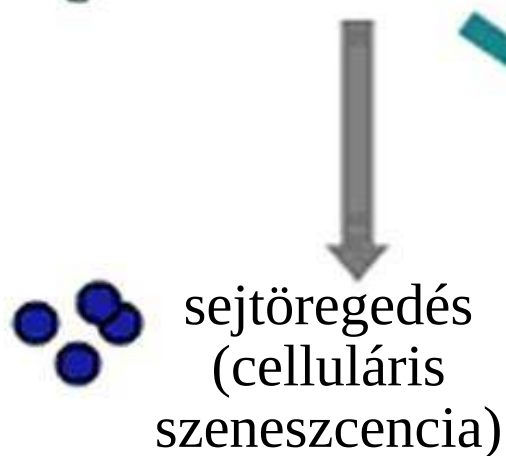


Össejtek

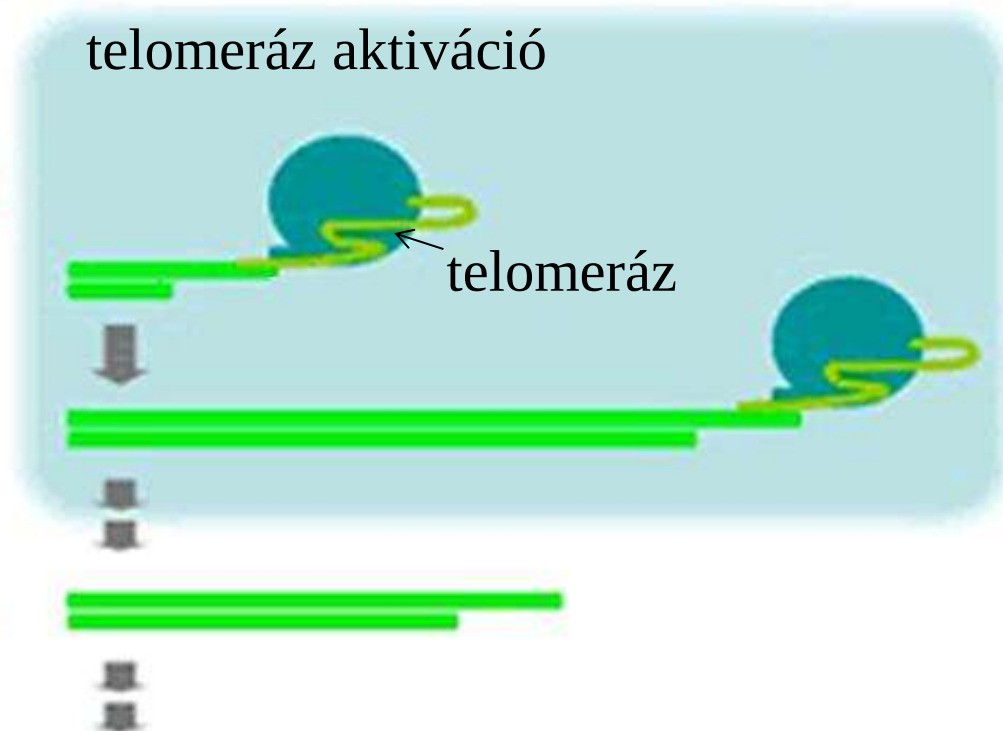
sejtosztódás

a telomer hossza

A legtöbb sejt osztódási
képessége nem végtelen
(a sejtvonalkorlátozott
számú elemből áll)



telomeráz aktiváció



Miért halhatatlanok
az őssejtek?

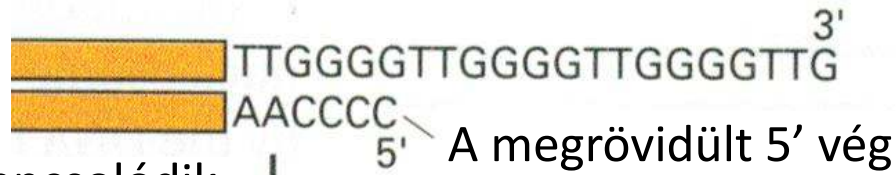
Miért halhatatlanok az őssejtek?

A telomer rövidülése ellen hat a **telomeráz** enzim, amely normális esetben a szomatikus sejtek többségében nem vagy alig expresszálódik.

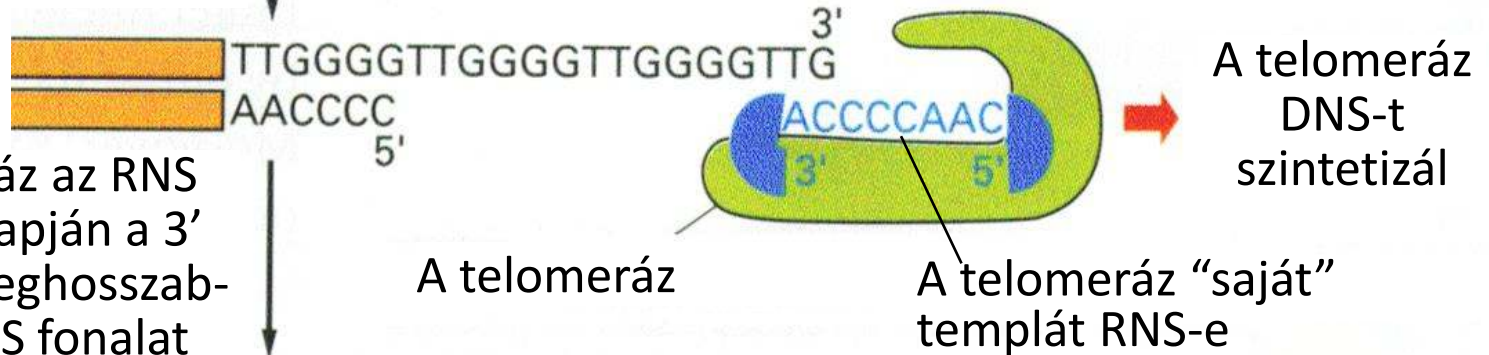
Az őssejtekben (vagy más néven törzssejtekben) viszont aktív!

(*Dyskeratosis congenita*: az egyik kópia telomeráz-gén mutációja miatt kevésbé hatékony a telomerek hosszának biztosítása. Egy idő után abbamarad az őssejtek osztódása, a következmény csontvelőhiány, májzsugorodás, bőrkárosodás.)

A telomeráz működése



Kapcsolódik a telomeráz



A telomeráz az RNS templát alapján a 3' irányban meghosszabbítja a DNS fonalat



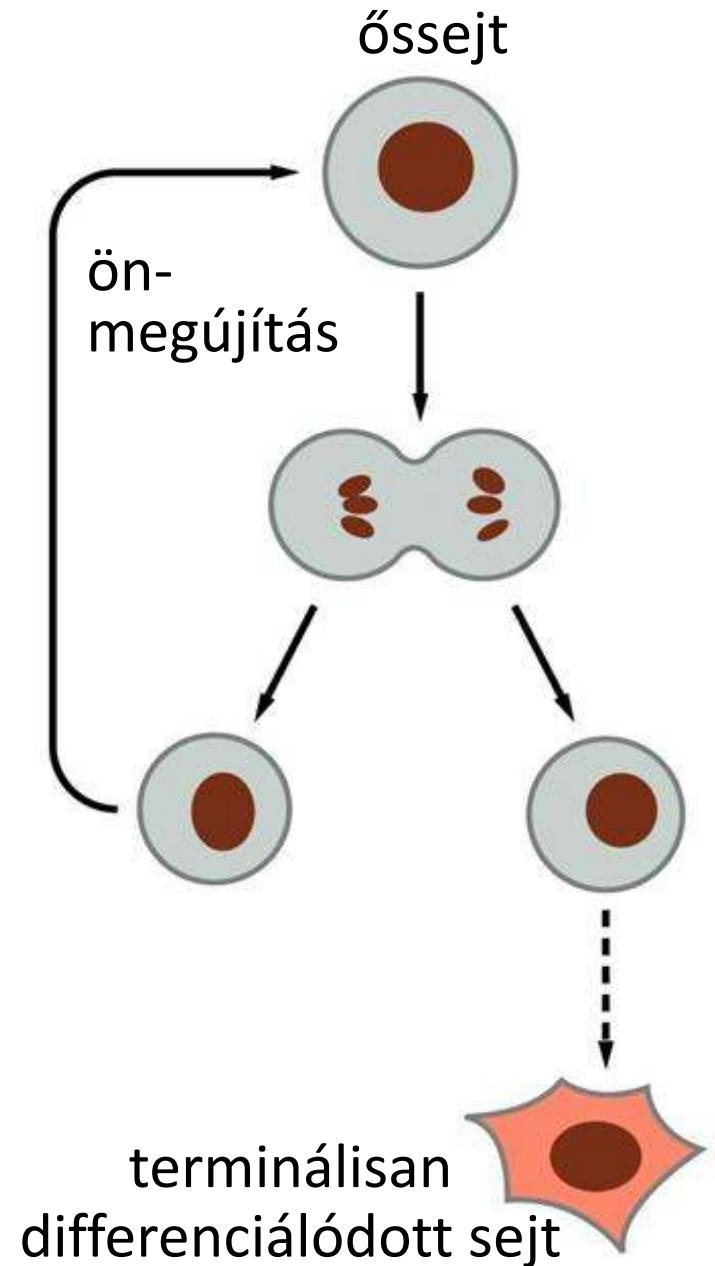
A DNS polimeráz az új 5' véget RNS primertől indulva kiegészíti



A templátként szolgáló „régi” DNS-szál 3' végének meghosszabbításával lehetővé válik, hogy az új 5' vég is hosszabb legyen!

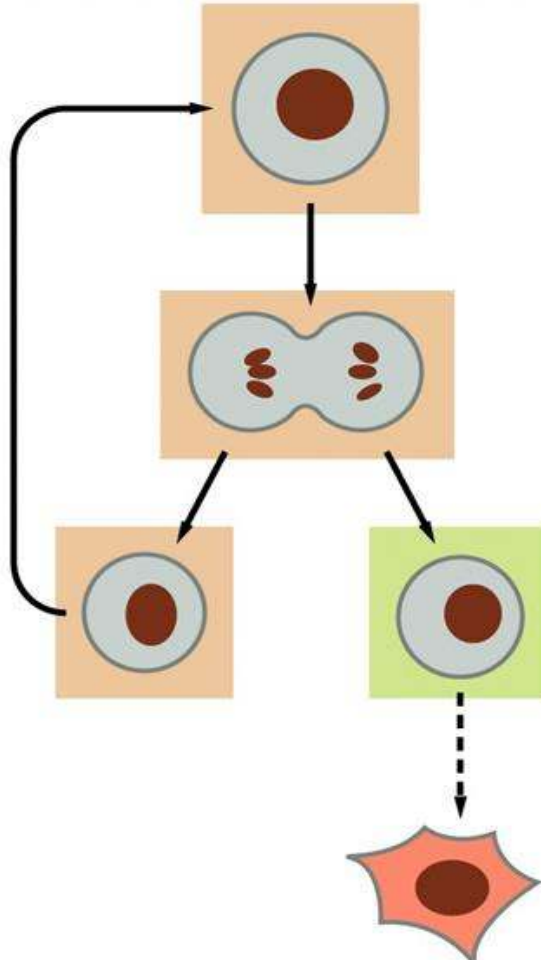
Az őssejt alaptulajdonságai

- korlátlan ideig képes osztódni (halhatatlan)
- többféle sejt keletkezhet belőle (nem differenciált)
- általában ritkán/lassan osztódik
- aszimmetrikus osztódással egyrészt önmagához hasonló őssejtet, másrészt egy differenciáltabb (behatároltabb fejlődési potenciállal rendelkező) sejtet hoz létre – amely utódai végül tovább nem osztódó, terminálisan differenciálódott sejtek lesznek



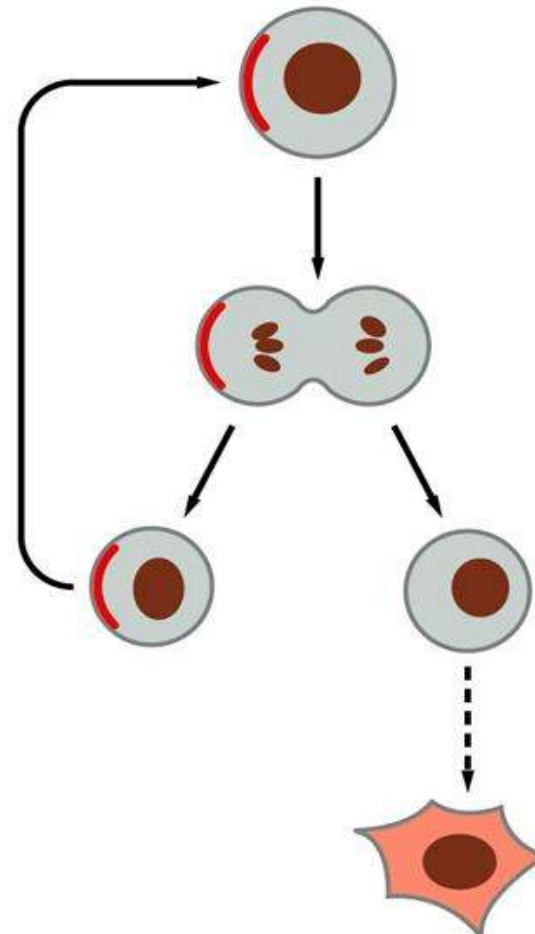
A különböző utódsejtek akár a környezet hatására, akár az egyenlőtlen eloszlású citoplazma miatt is létrejöhetnek

a környezet hatása



differenciálódott sejt

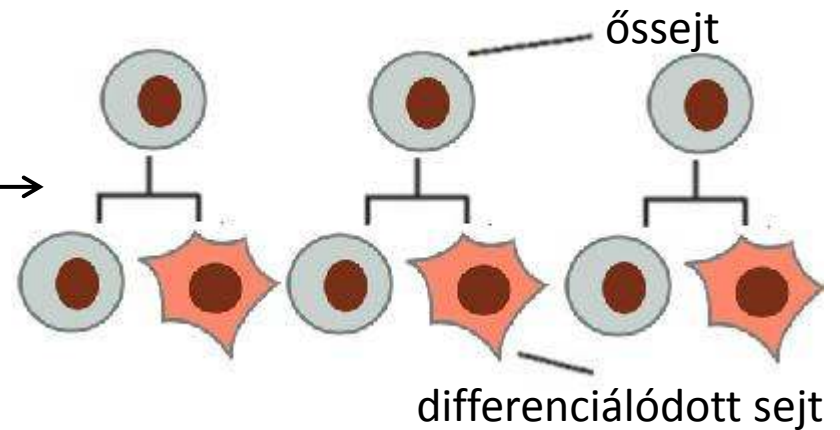
aszimmetrikus citoplazma



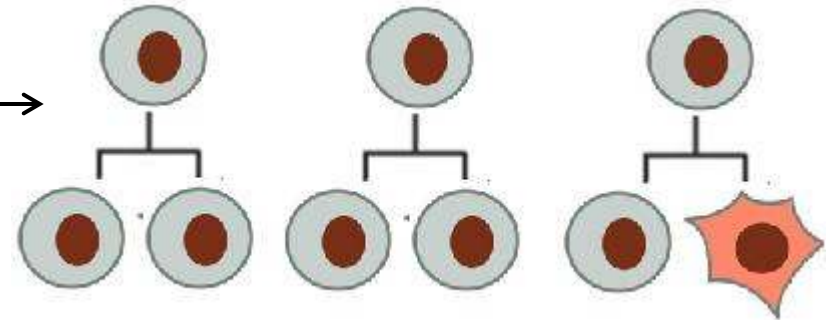
differenciálódott sejt

Ha a környezet is befolyásolja az őssejt osztódását, szabályozható az utódsejtek minősége

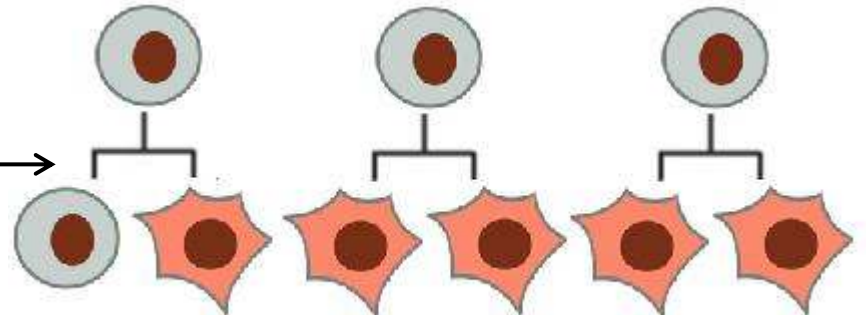
Az őssejtek száma állandó marad →



Az őssejtek számát növelni kell →

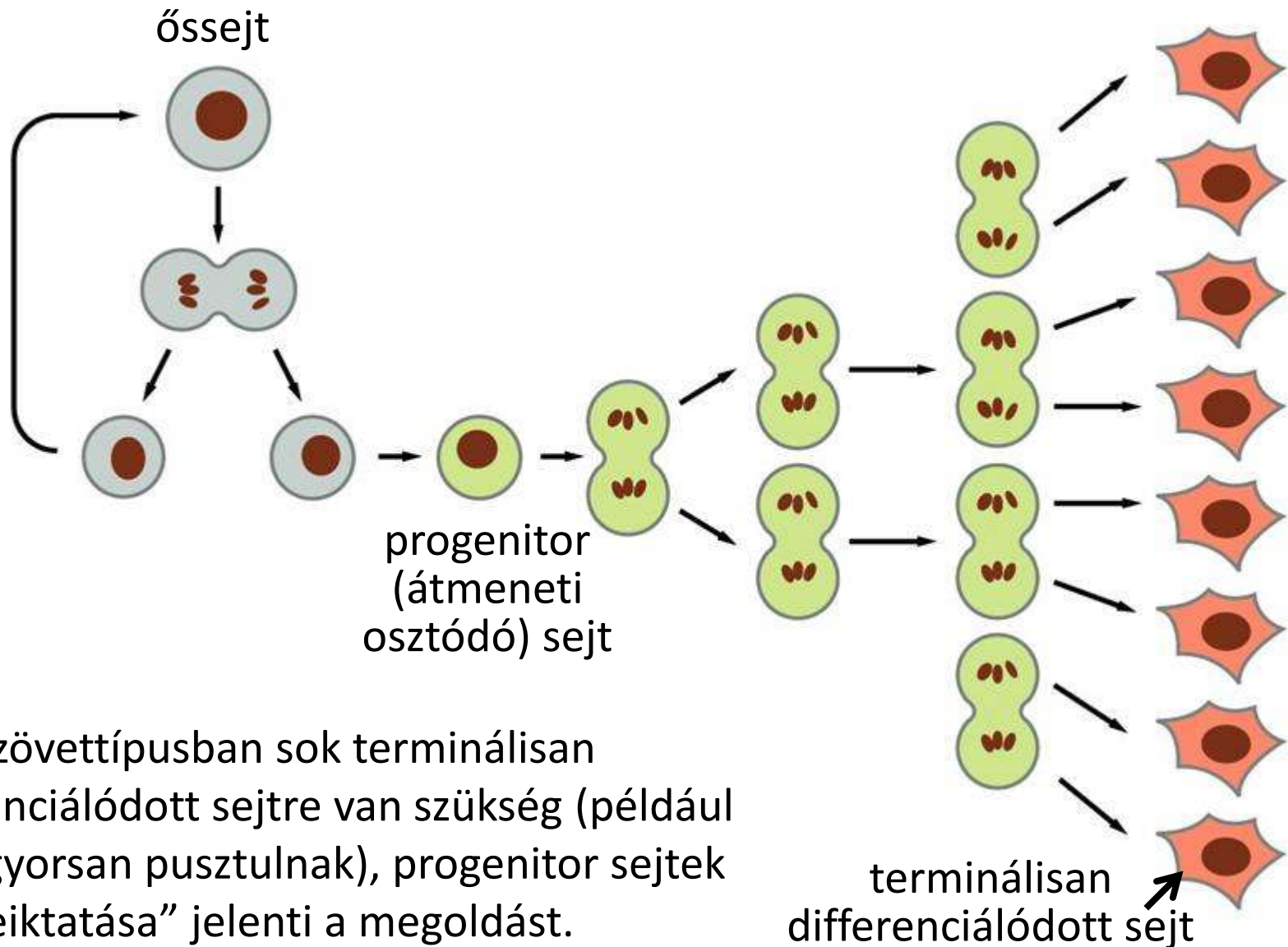


A differenciált sejtek számát kell növelni →



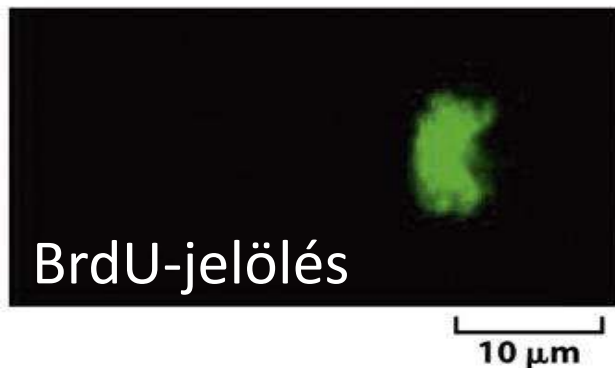
Az őssejt/differenciált utódsejt aránya változhat a szervezet igényeinek megfelelően.

Sokszor az őssejtekből gyorsan osztódó, de véges számú mitózisra képes *progenitor* sejtek jönnek létre



Ha a szövettípusban sok terminálisan differenciálódott sejtre van szükség (például mert gyorsan pusztulnak), progenitor sejtek „közbeiktatása” jelenti a megoldást.

Egyes őssejtekben valamennyi „fiatalabb”, újabban szintetizálódott DNS a differenciáltabb utódsejtbe kerül



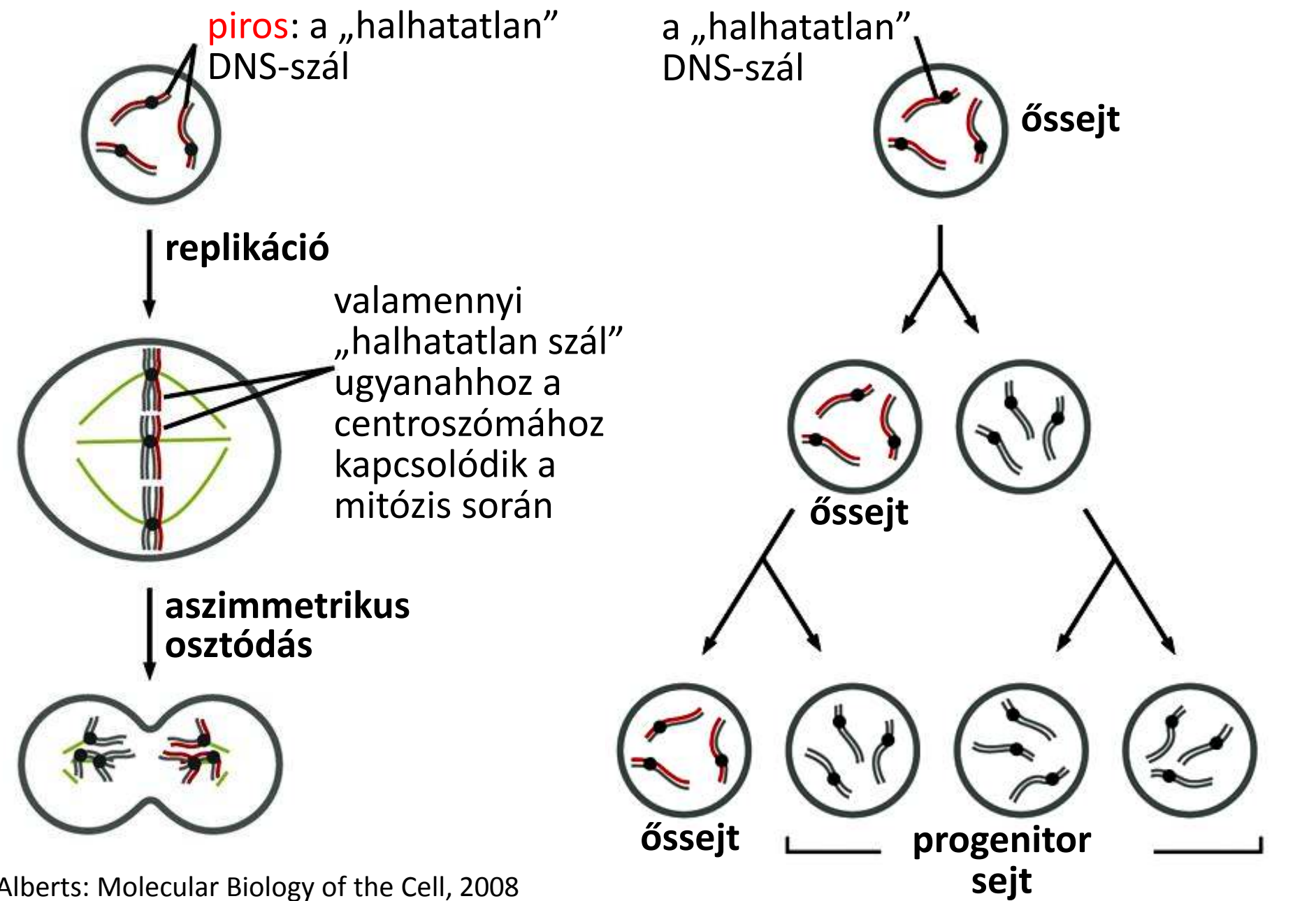
Izom-őssejteket egy osztódási cikluson keresztül BrdU-tartalmú közegben tartottak, így a sejtekben valamennyi kettős spirál egyik szála BrdU-t tartalmazott.

Majd eltávolították a BrdU-t, és hagyták a sejteket még egy napig osztódni.

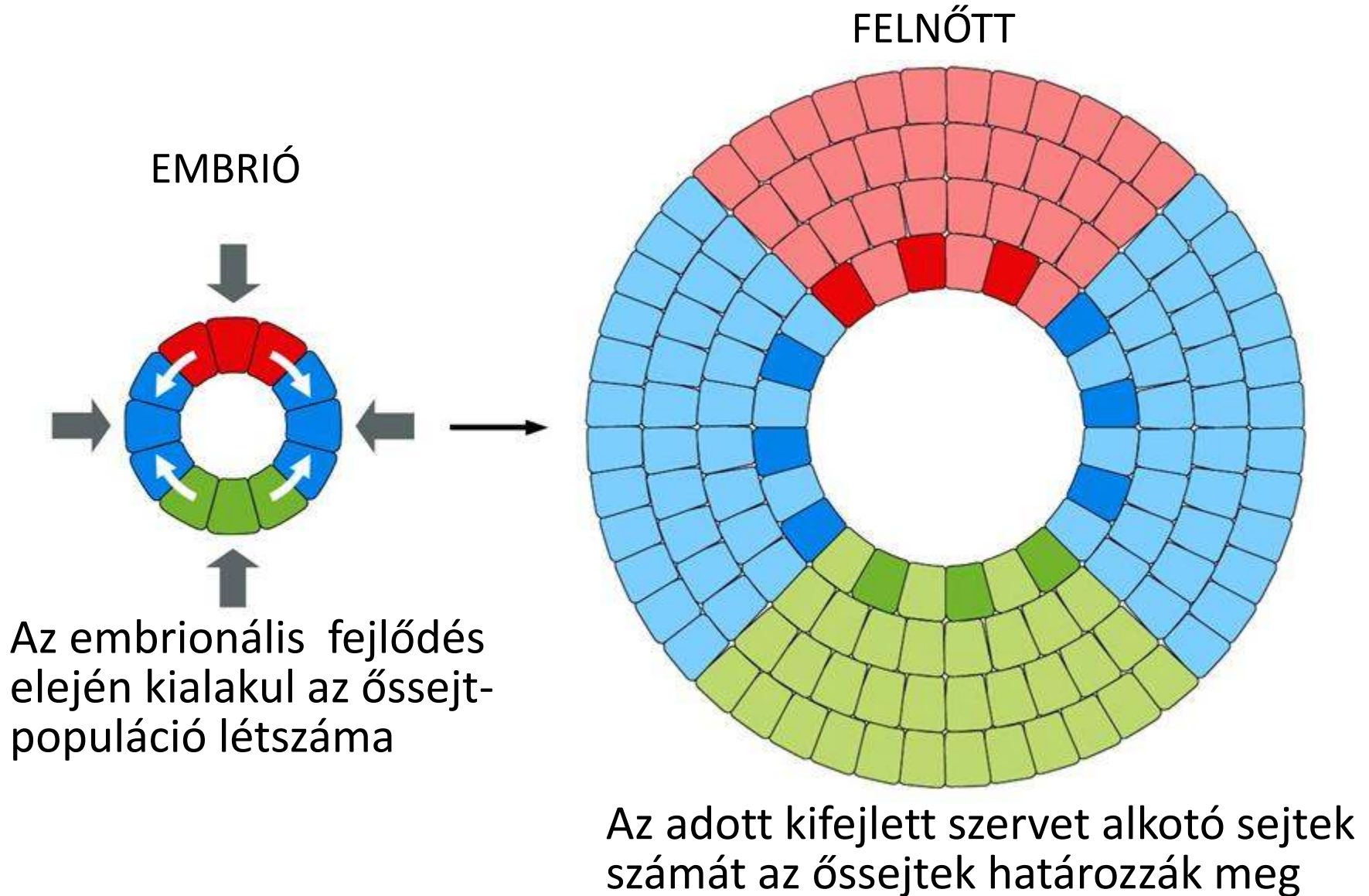
Egy nap múlva két utódsejt közül az egyikbe egyáltalán nem került új, azaz BrdU-t nem tartalmazó DNS – a másik sejt örökölte valamennyi (mind a 46) “szülői” DNS-szálat, amely már a BrdU hozzáadása során is létezett.

A replikáció során egy különleges mechanizmussal az őssejt megjelöli azokat a DNS-szálakat, amelyek majd a leendő őssejt-utódba kerülnek (és amelyek még az első osztódó őssejtből származnak). Ez az úgynevezett **halhatatlan DNS**.

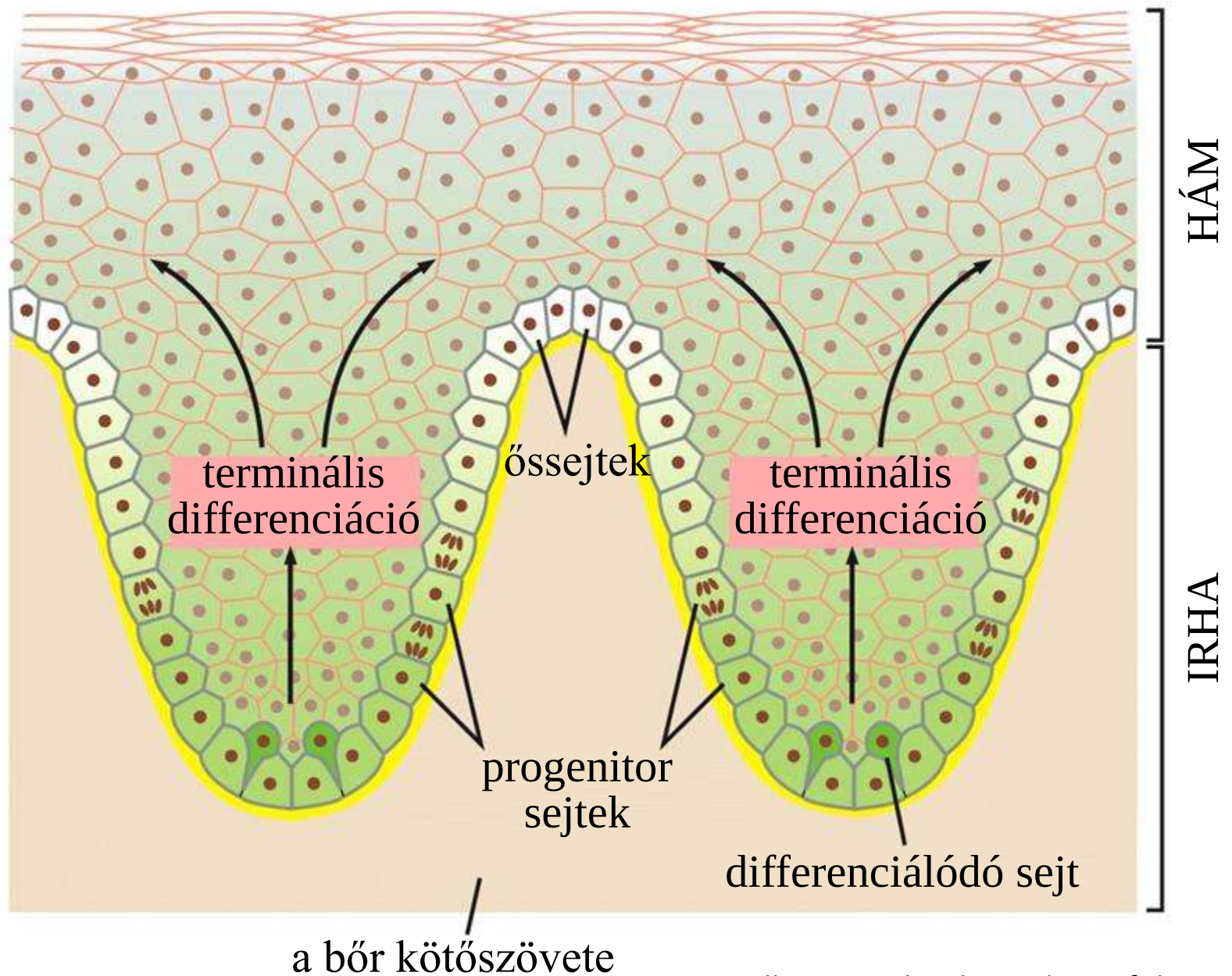
Az őssejtek különleges módon védik genetikai állományukat



A szöveti őssejtek és a belőlük származó progenitor sejtek révén egyes szervek mérete is szabályozható

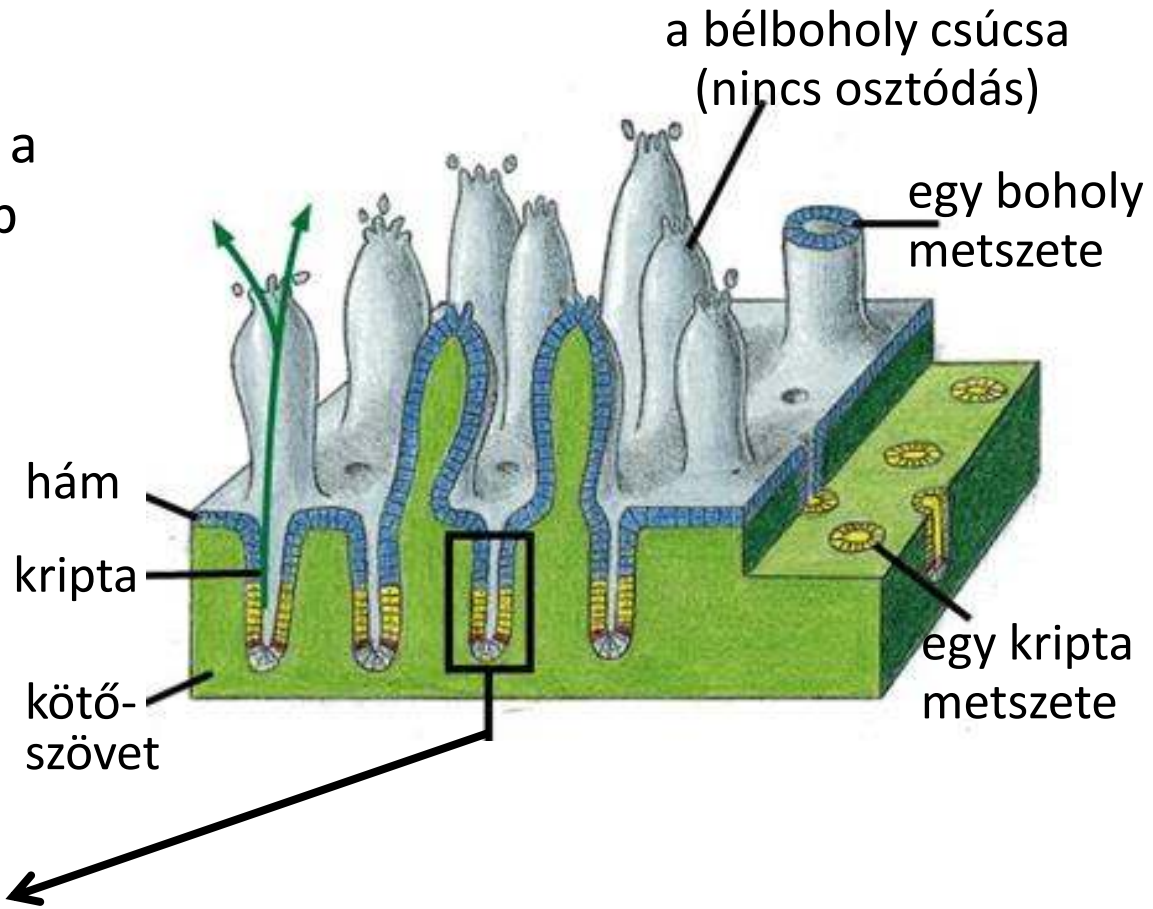
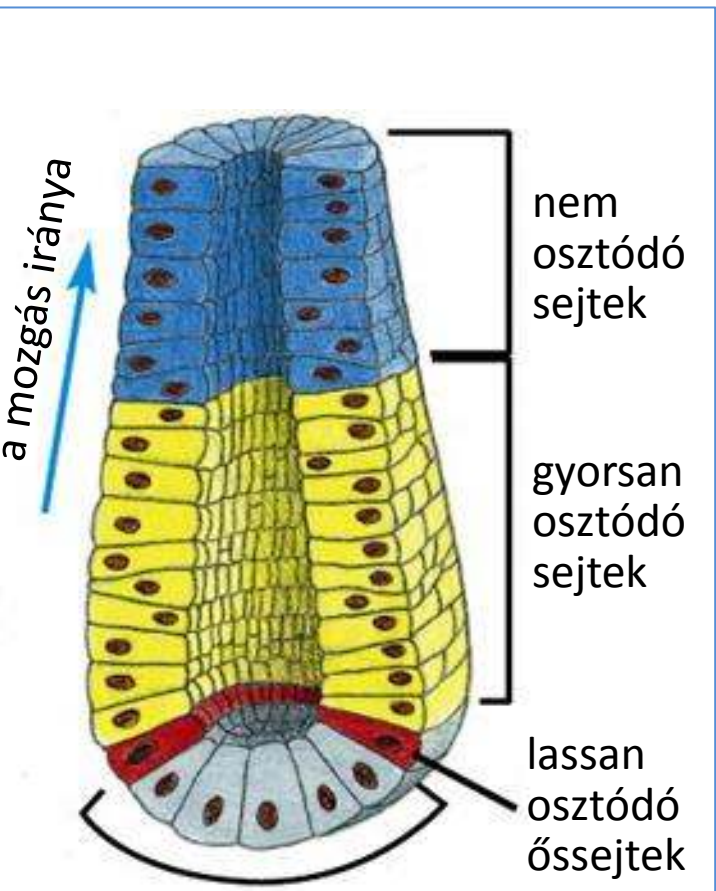


Szöveti őssejtek a bőr hámszövetében



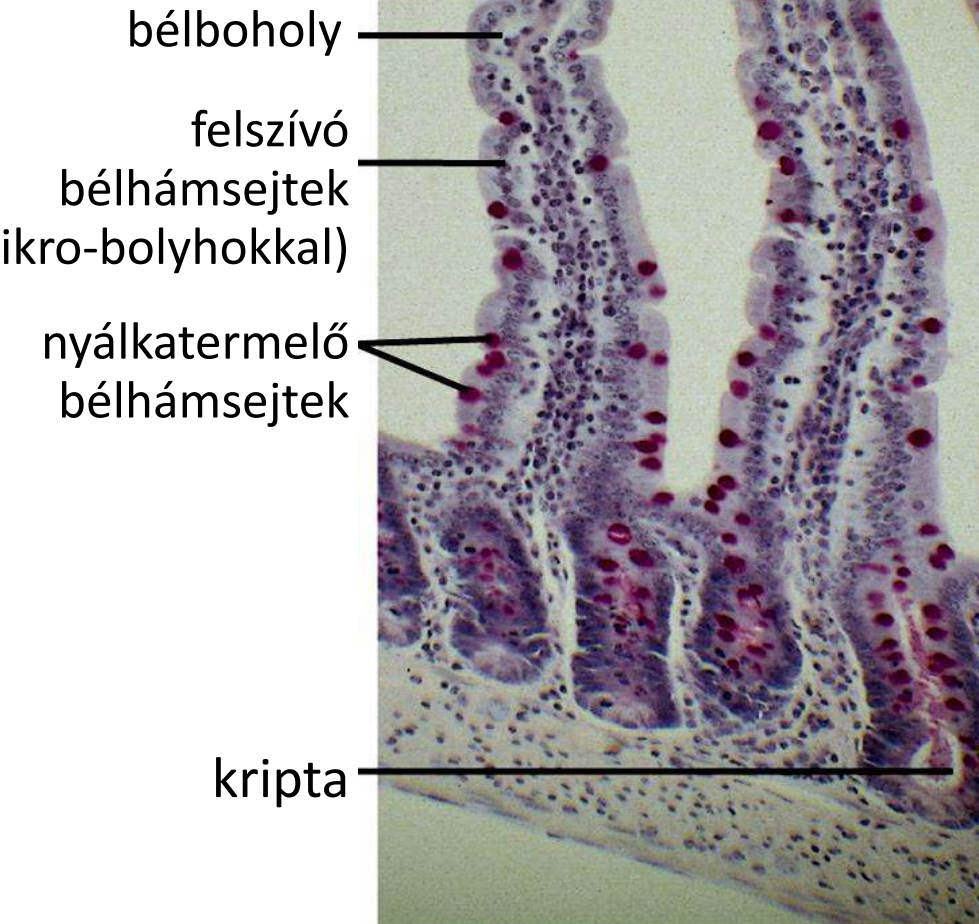
A bélhám megújulása

A hámsejtek a kripták mélyéről a bélbolyhok csúcsára kb. 3-5 nap alatt vándorolnak fel.

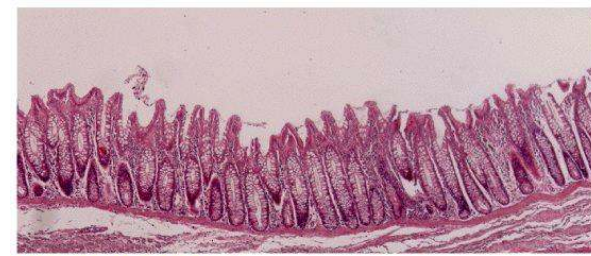


A bélbolyhok csúcsán folyamatosan elhasználódó, lelökődő hámsejteket a védett kriptában osztódó őssejtek pótolják

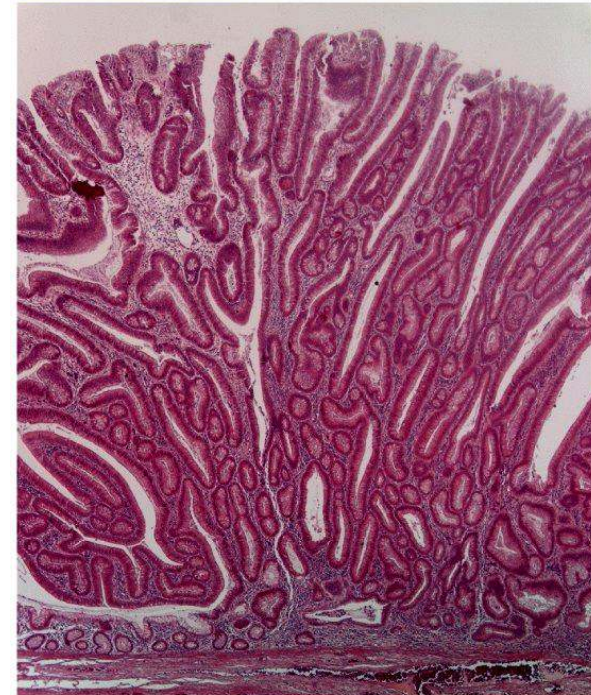
A bélhám képe



A pirosan festődő nyákkatermelő sejtek is a kriptákban található őssejtekből differenciálódtak, akár csak a felszívásért felelős hámsejtek



NORMAL COLON

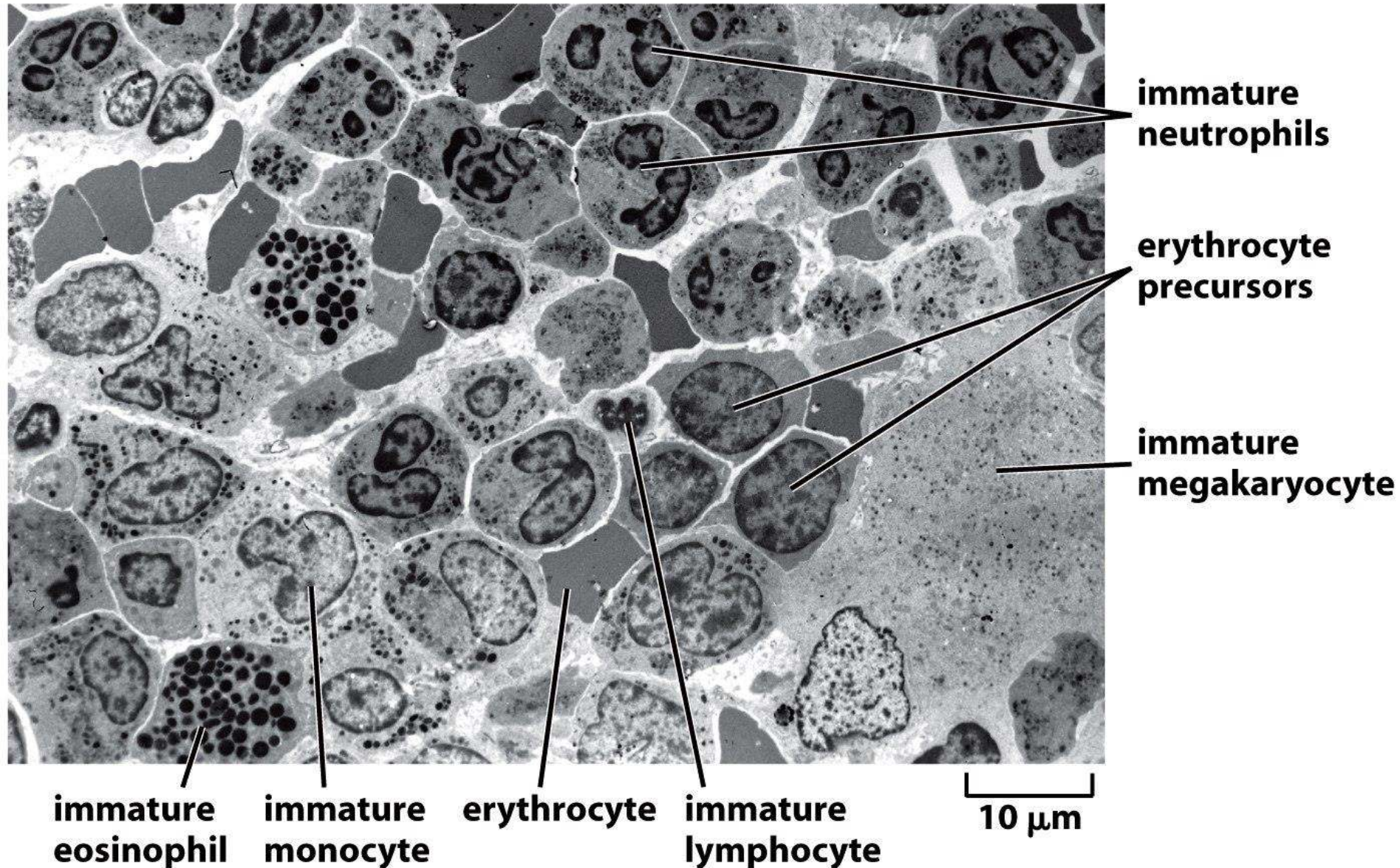


ADENOMA

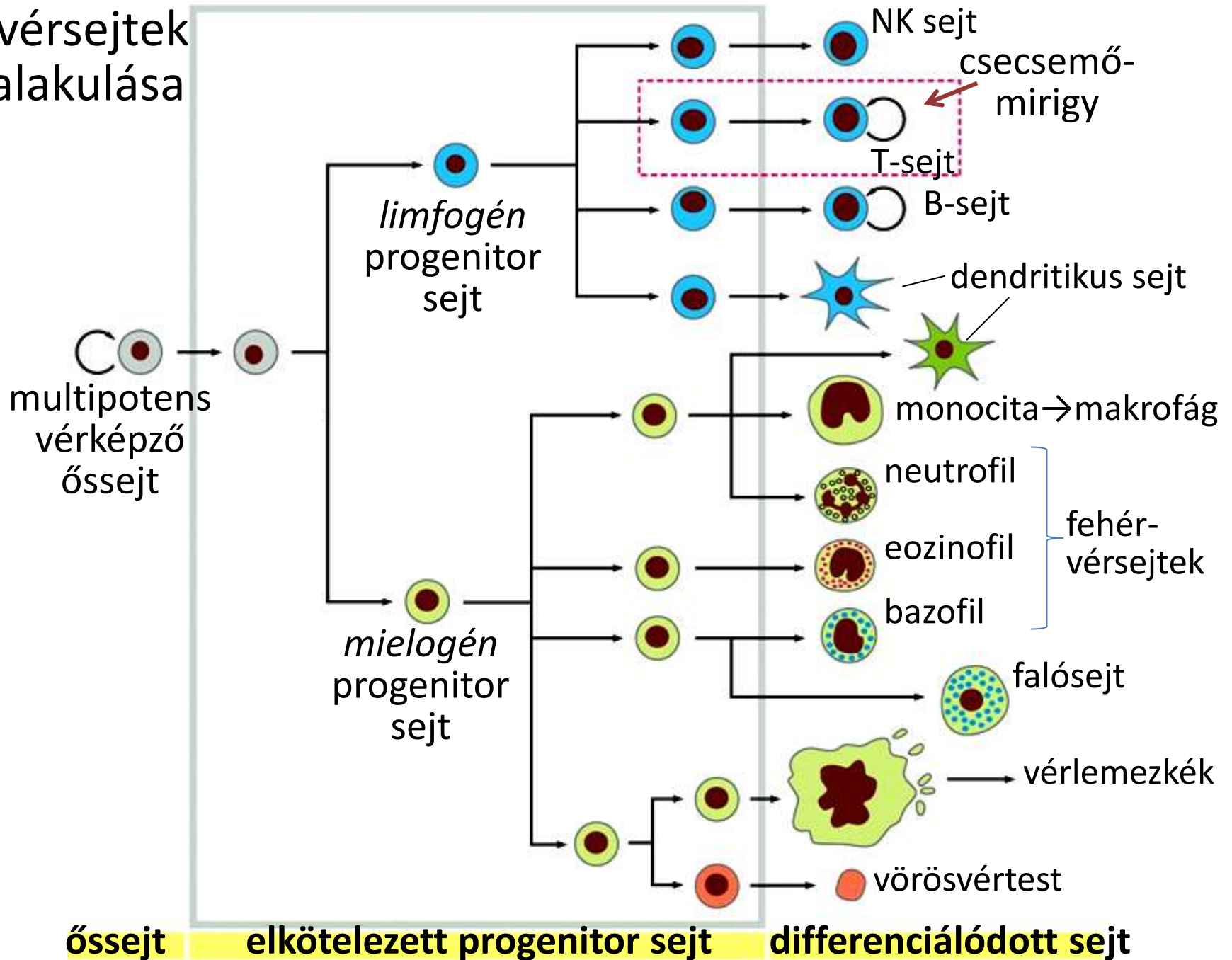
200 μ m

Ha a differenciálódás szabályozása zavart szenved, és túl sokat osztódnak az őssejtek, abnormálisan sok és hosszú kripta jön létre. Ez jóindulatú daganatot (adenómát) képez.

A vérsejtek többsége (a T-limfocitákat kivéve) a csontvelőben képződik

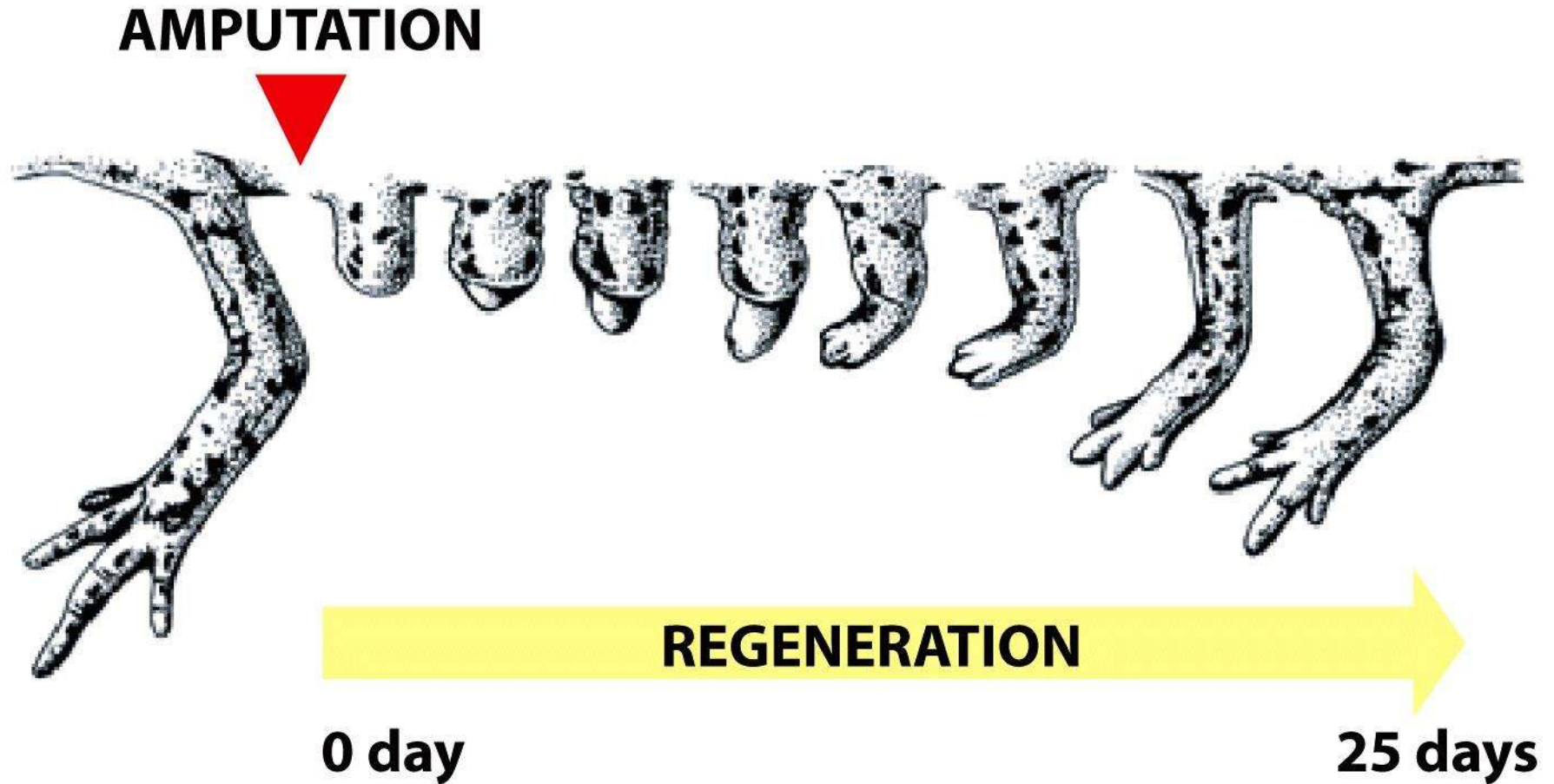


A vérsejtek kialakulása



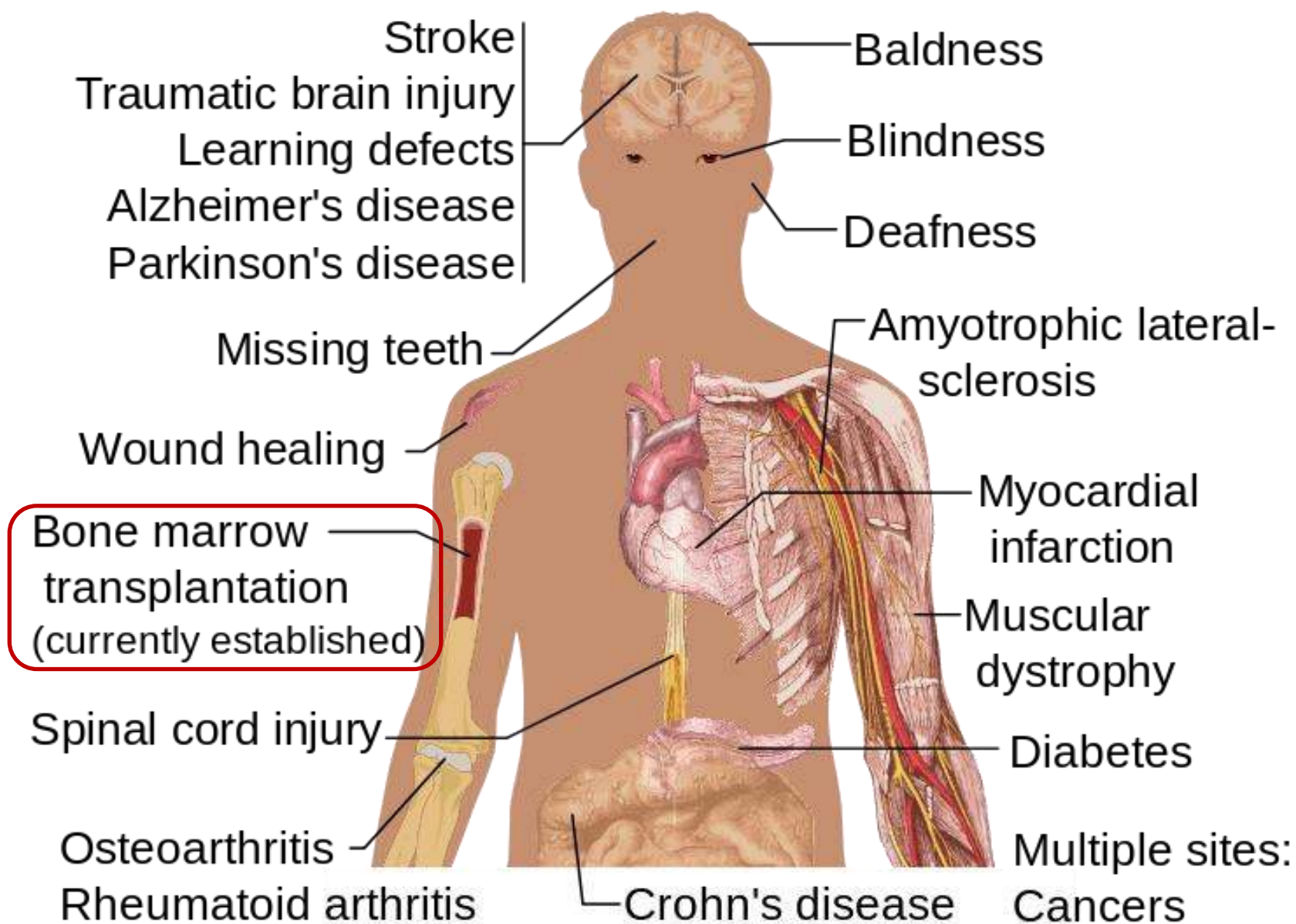
Össejtek alkalmazása a gyógyászatban

Az élővilágban még a gerincesek körében is előfordul, hogy differenciálódott sejtek újra őssejtekként képesek működni

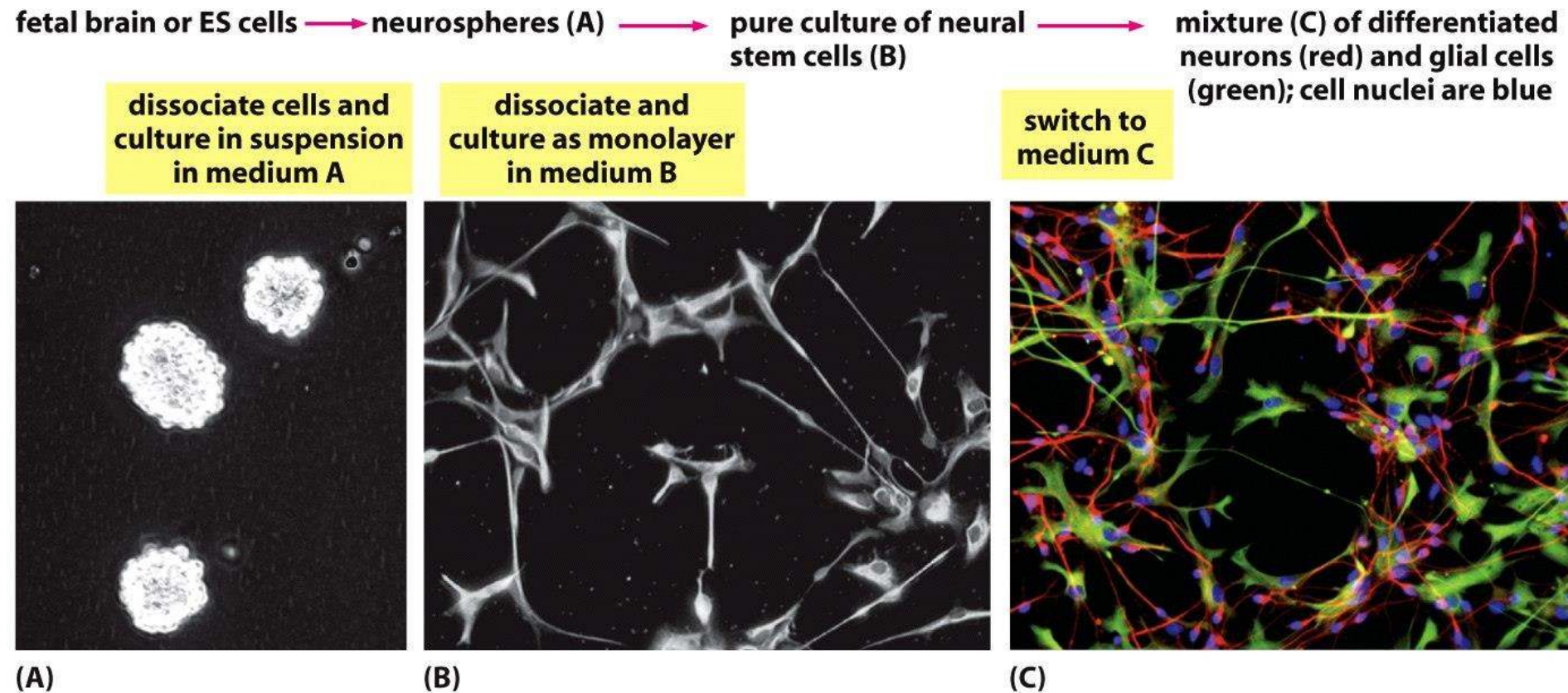


Egy axolotl végtagjának eltávolítása után új képződik – csontok, izmok, erek, idegek jönnek létre de-, majd redifferenciálódás során

Az őssejtek potenciális felhasználási területei

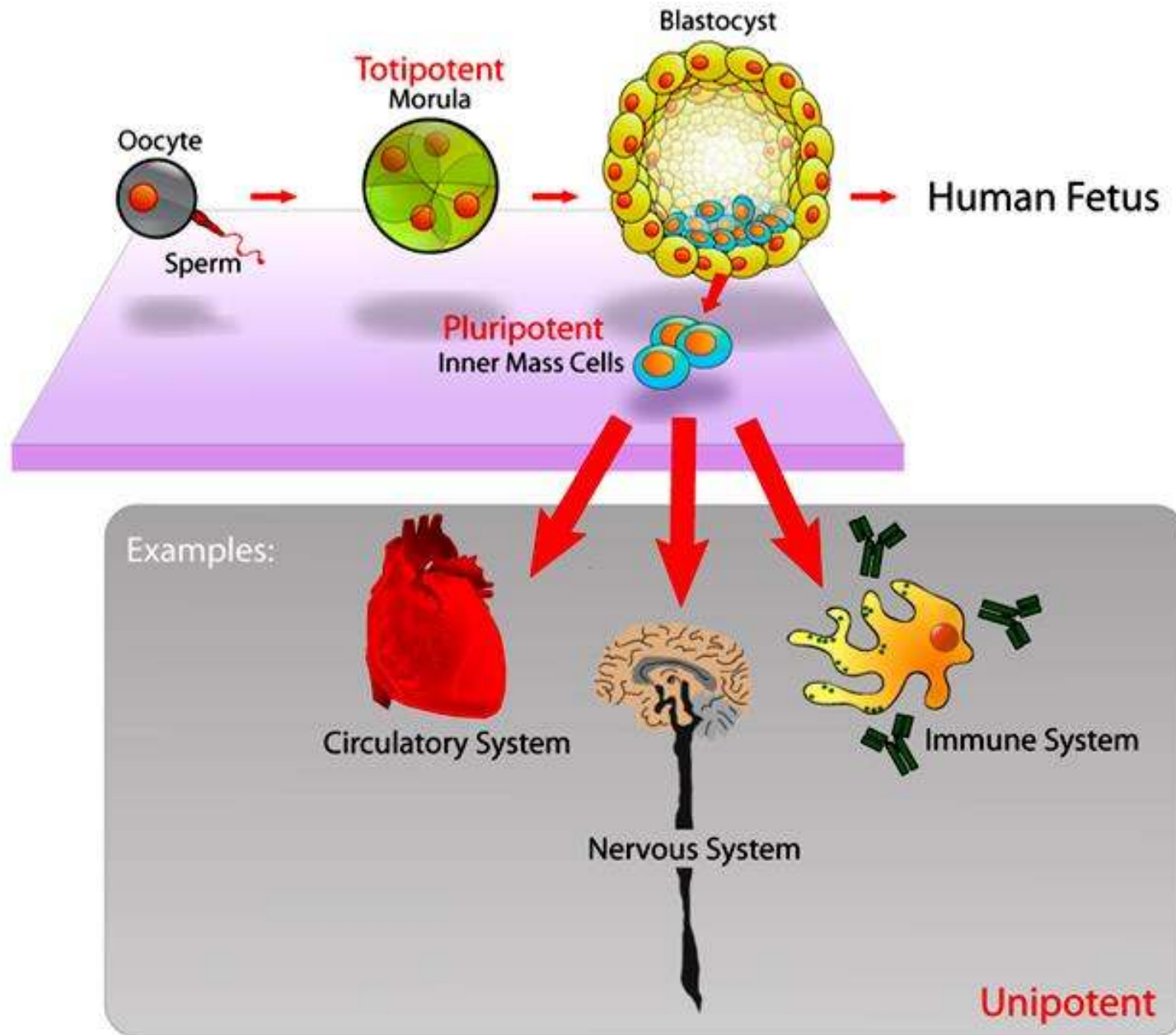


Ígéretes kísérletek folynak a nemrégiben felfedezett neurális őssejtekkel

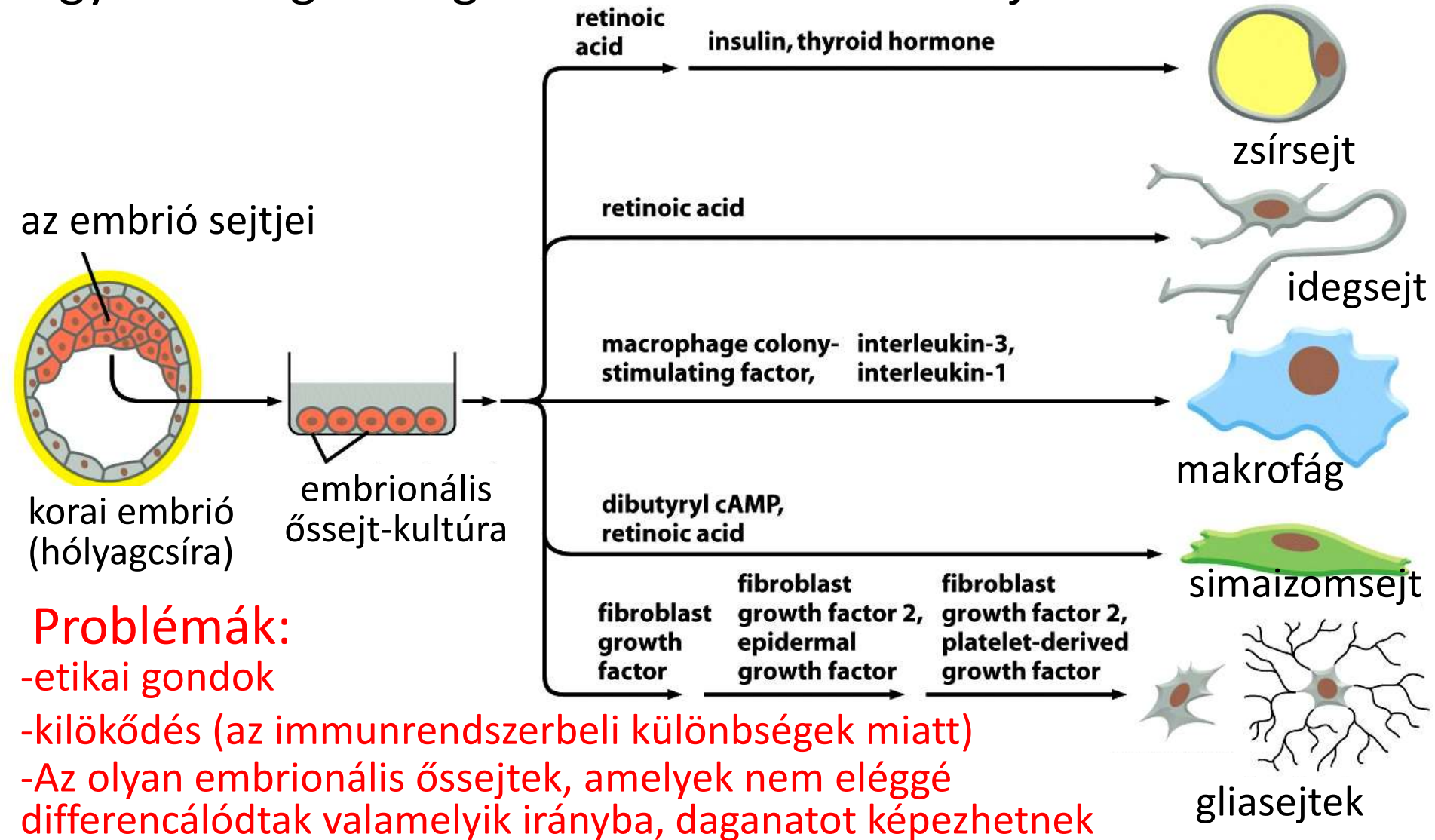


Magzati agyszövetből származó, osztódóképes sejtek (A) fenntarthatóak szövettenyészetként, mint halhatatlan őssejtek (B). A közeg megfelelő változtatásával akár glia-, akár idegsejteké differenciáltathatóak.

Egy lehetséges megoldás: embrionális őssejtek alkalmazása



Egy lehetséges megoldás: embrionális őssejtek alkalmazása



Problémák:

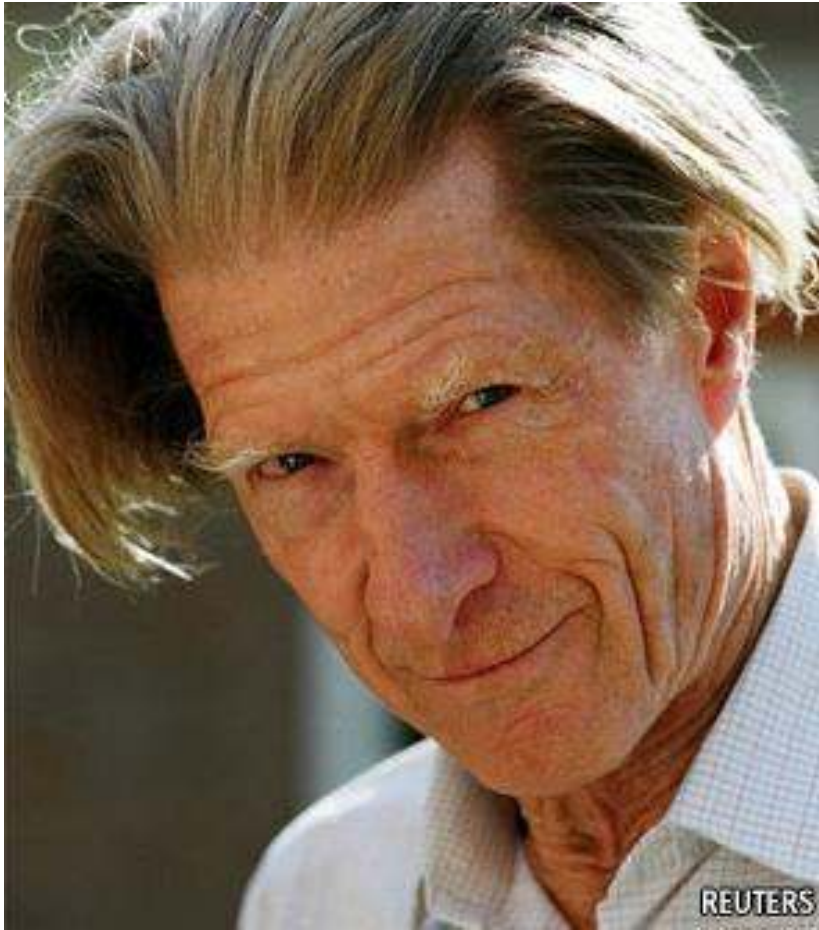
- etikai gondok
- kilökődés (az immunrendszerbeli különbségek miatt)
- Az olyan embrionális őssejtek, amelyek nem eléggé differenciálódtak valamelyik irányba, daganatot képezhetnek

Az embrionális sejtek *pluripotensek*: átültetés után a kifejlett egyed valamennyi sejtje létrejön/létrejöhét belőlük. Izolálhatóak és tenyésztetben fenntarthatóak: ez az **embrionális őssejt-kultúra**. Ebből elvileg bármilyen sejt differenciálódhat.

Jó lenne **saját, könnyen izolálható sejt**ből bármilyen sejt
„előállítására” képes (pluripotens) őssejtet létrehozni!

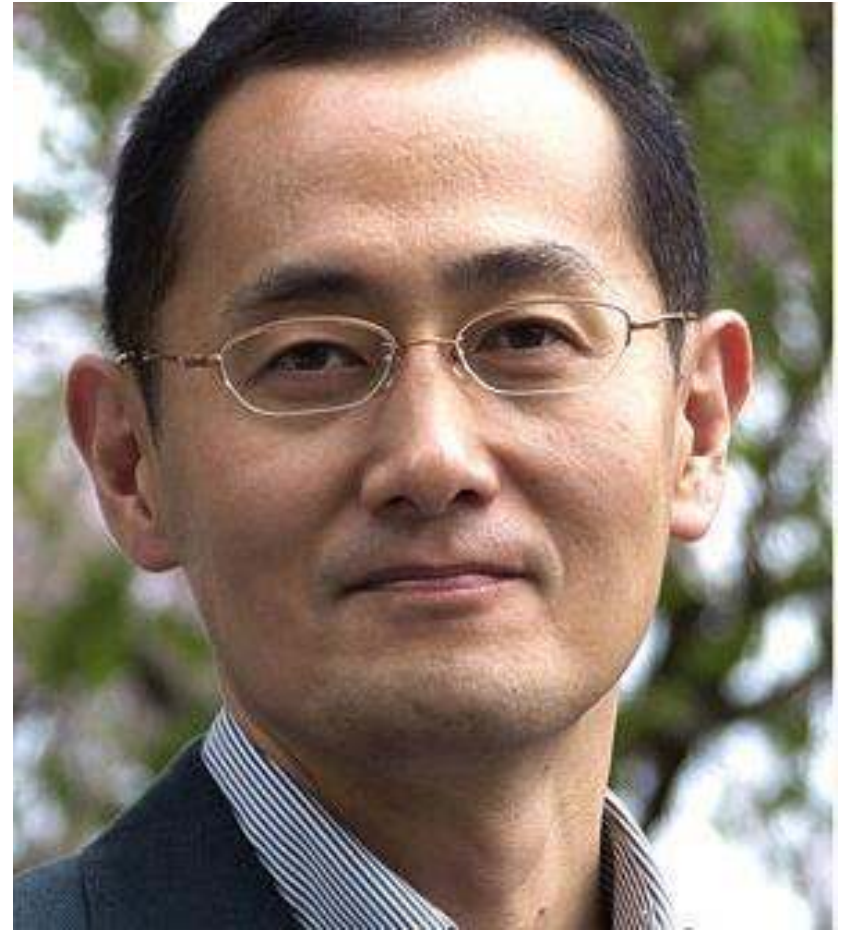
2012-es orvosi Nobel-díj:

”for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent”



John Gurdon

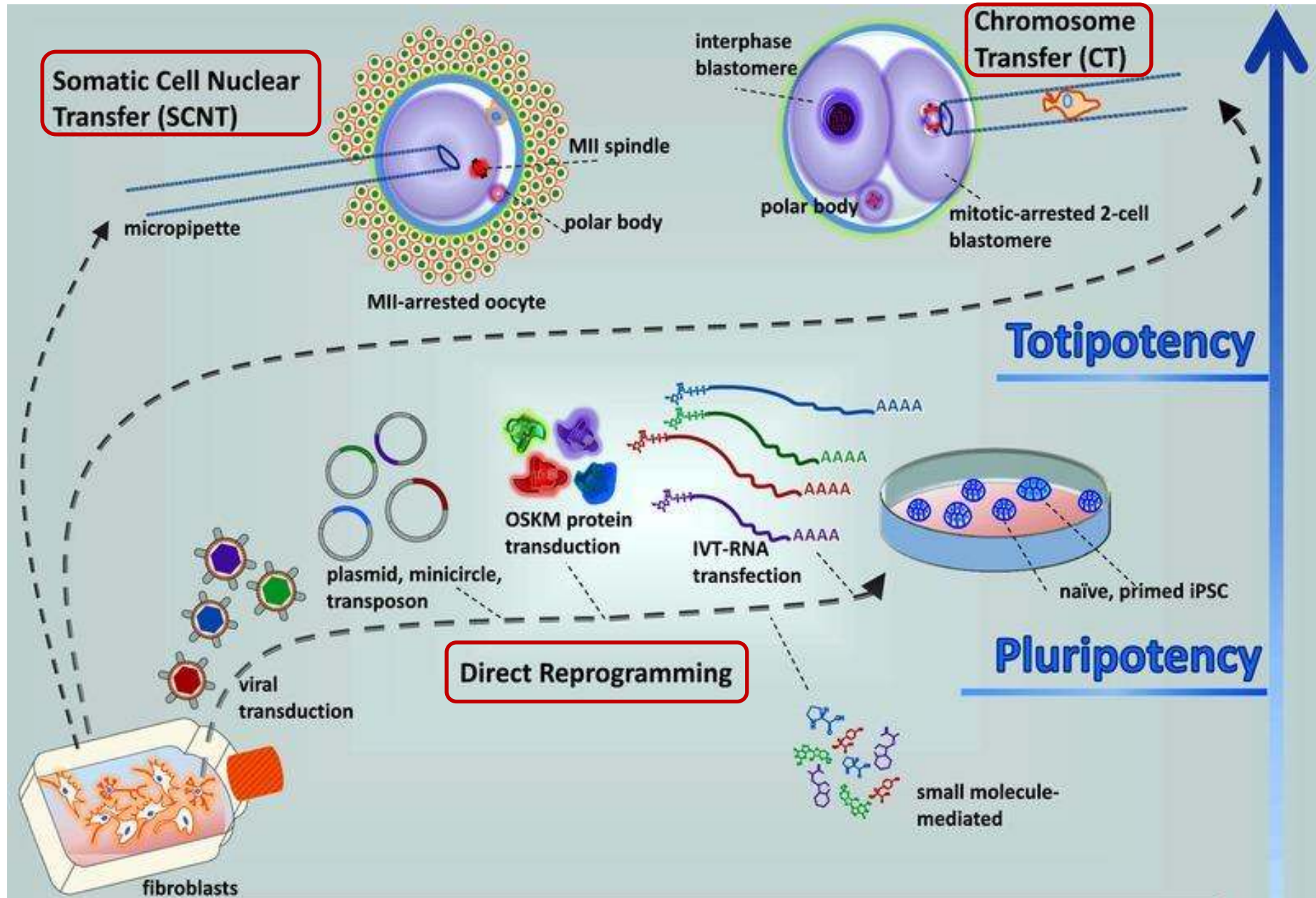
1962, sejtmag-átültetési kísérletek



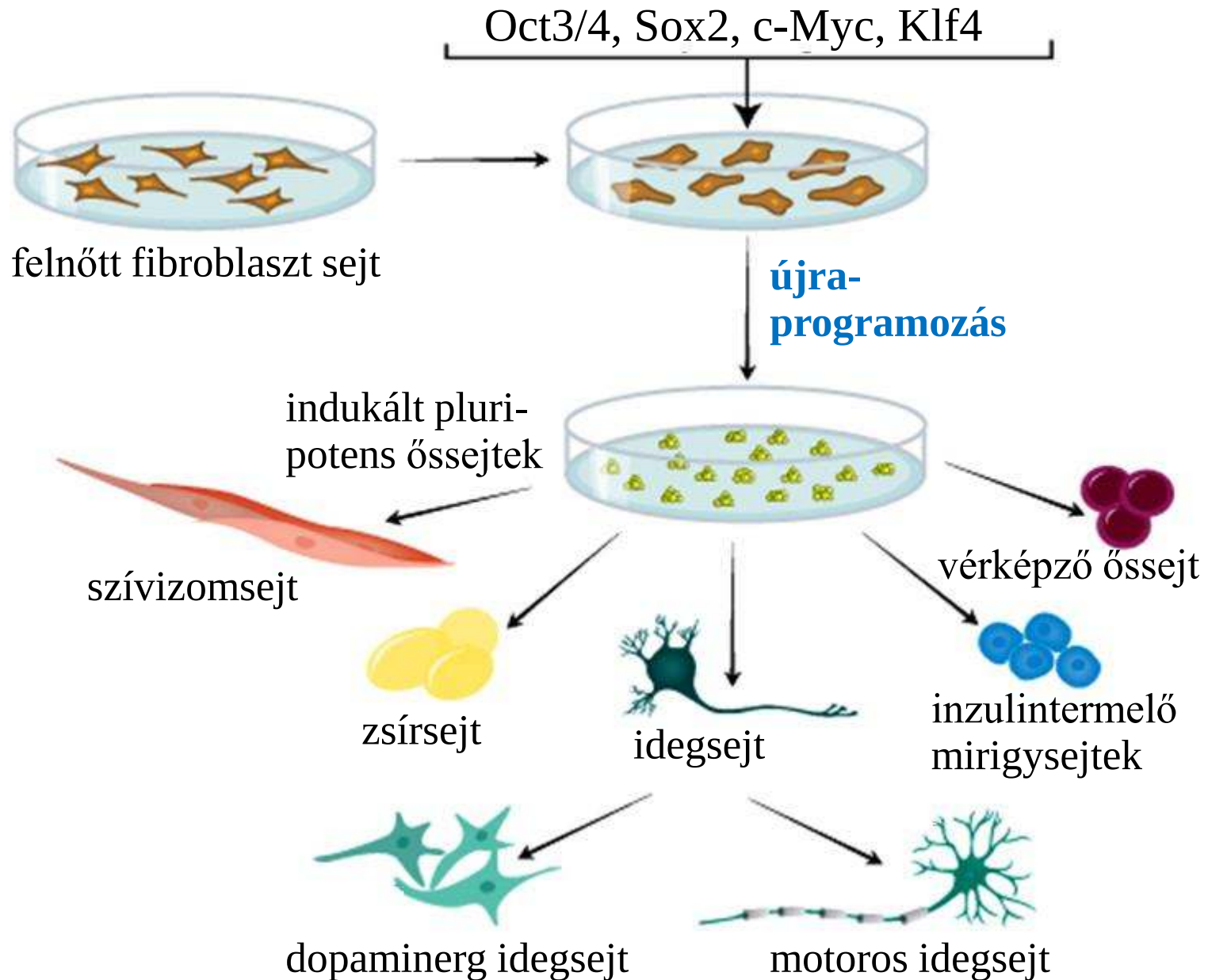
Shinya Yamanaka

2006, differenciált sejtek
újraprogramozása

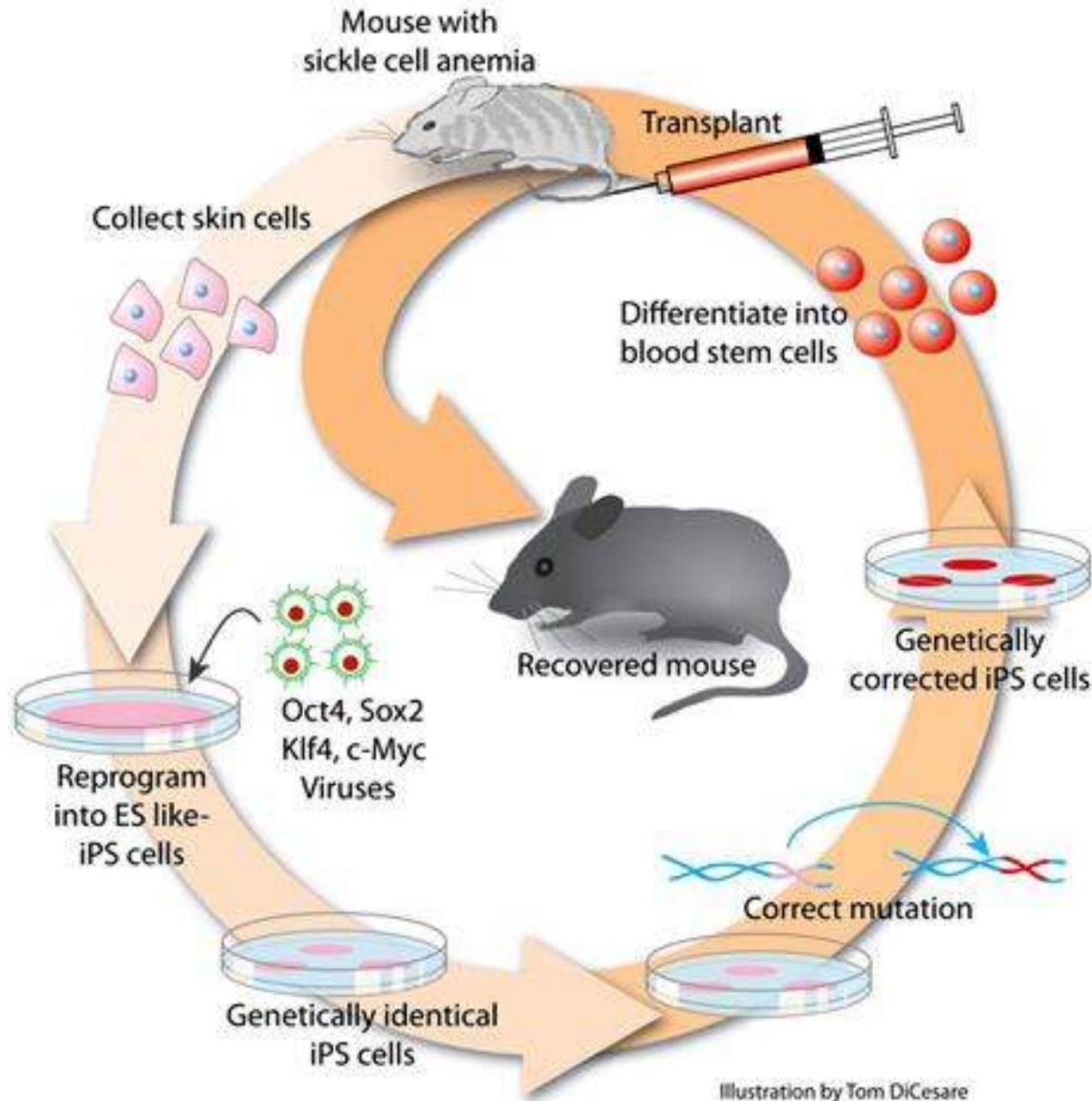
Kísérletek már differenciálódott sejtek „visszafiatalítására”



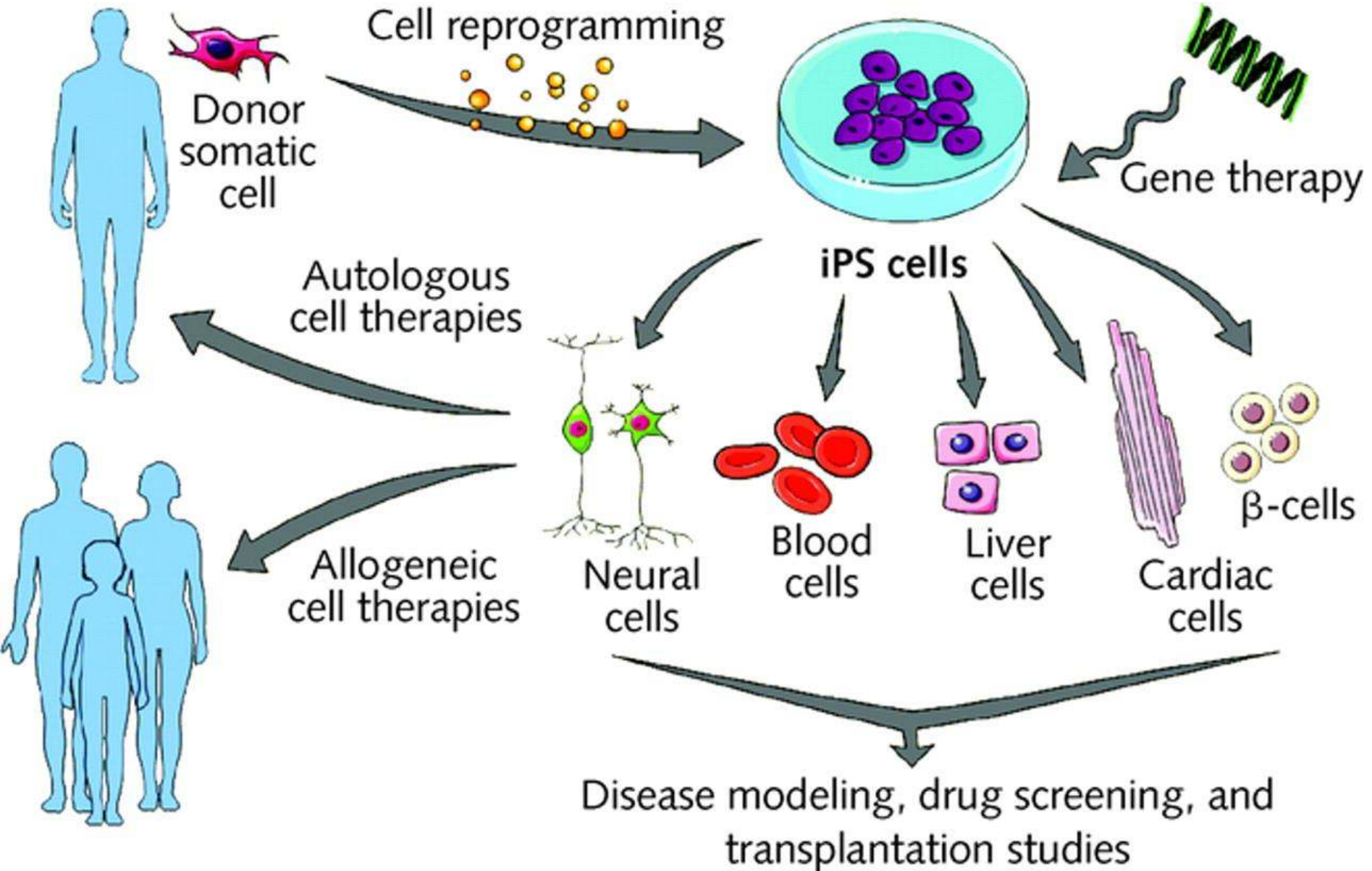
„Újraprogramozás”: differenciált sejtekből őssejtek (iPS)



Kísérletek genetikai betegségek gyógyítására iPS sejtekkel

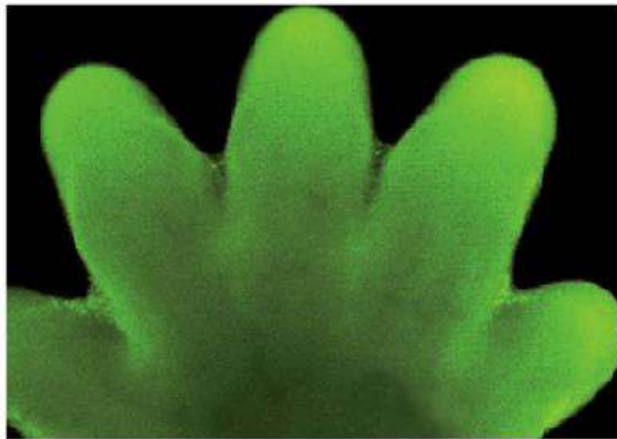
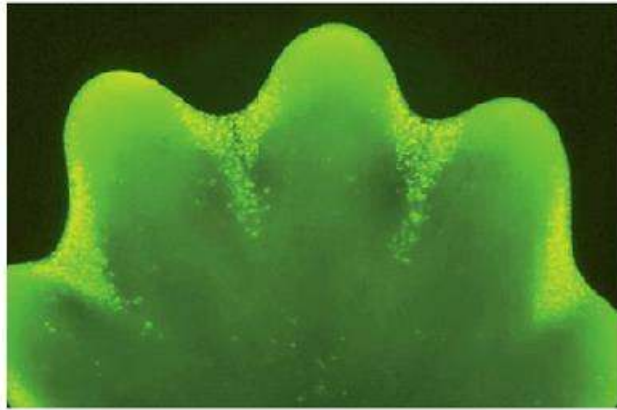


Kísérletek genetikai betegségek gyógyítására iPS sejtekkel

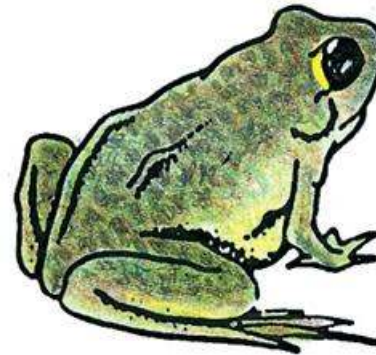
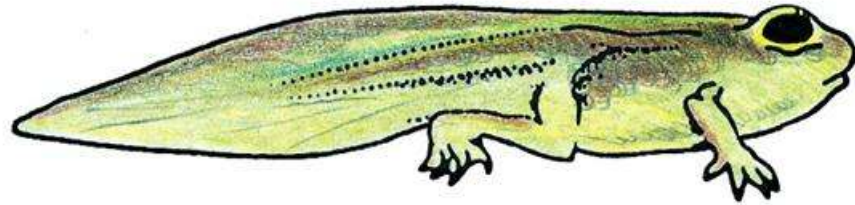


Programozott sejtpusztulás (apoptózis)

Az apoptózis az élőlények természetes fejlődése során bekövetkező folyamat.

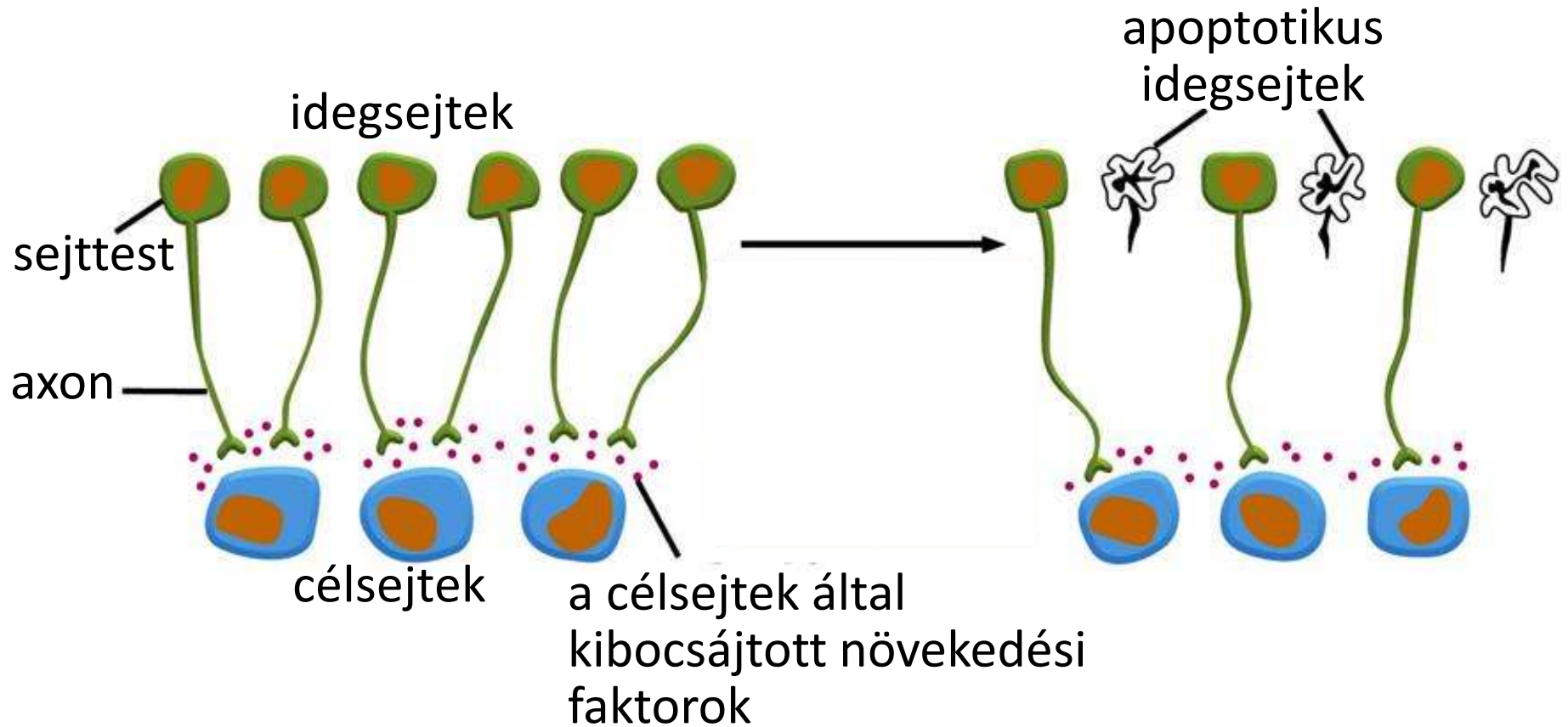


1 mm



Felnőtt élőlényben fontos szerepet játszik a sejtszám megfelelő szinten tartásában, valamint a sérült genomú vagy hibás működésű sejtek eltávolításában.

Az idegrendszer fejlődésekor kezdetben sokkal több neuron van jelen és növeszt axont, mint a felnőtt lényben.

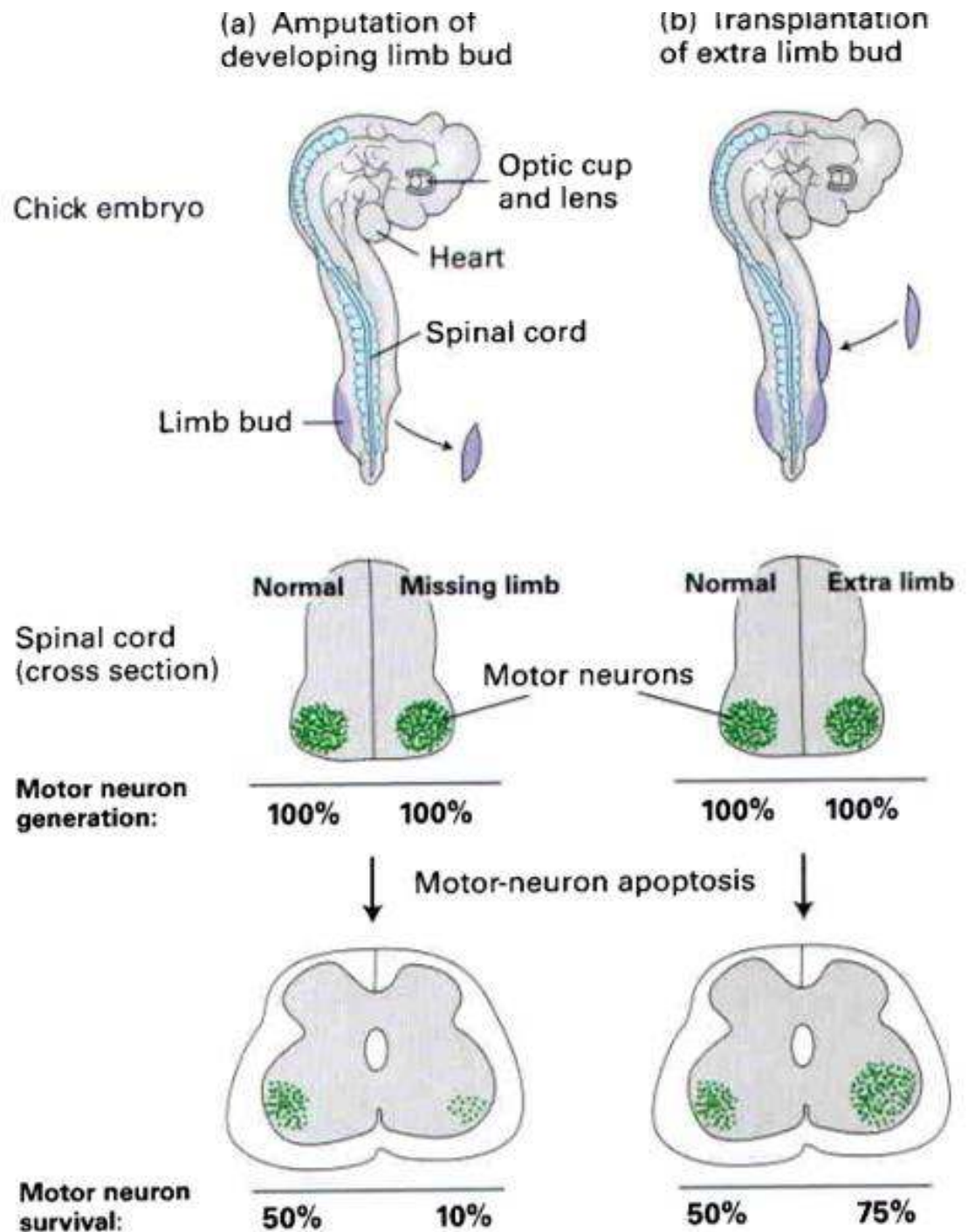


Ez azért van így, hogy minden beidegezendő célsejthez (például izom- vagy mirigysejthez) egészen biztosan kapcsolódjon egy szabályozó idegsejt. Később a programozott sejthalál az idegsejtek számát a beidegzett szerv méretéhez igazítja.

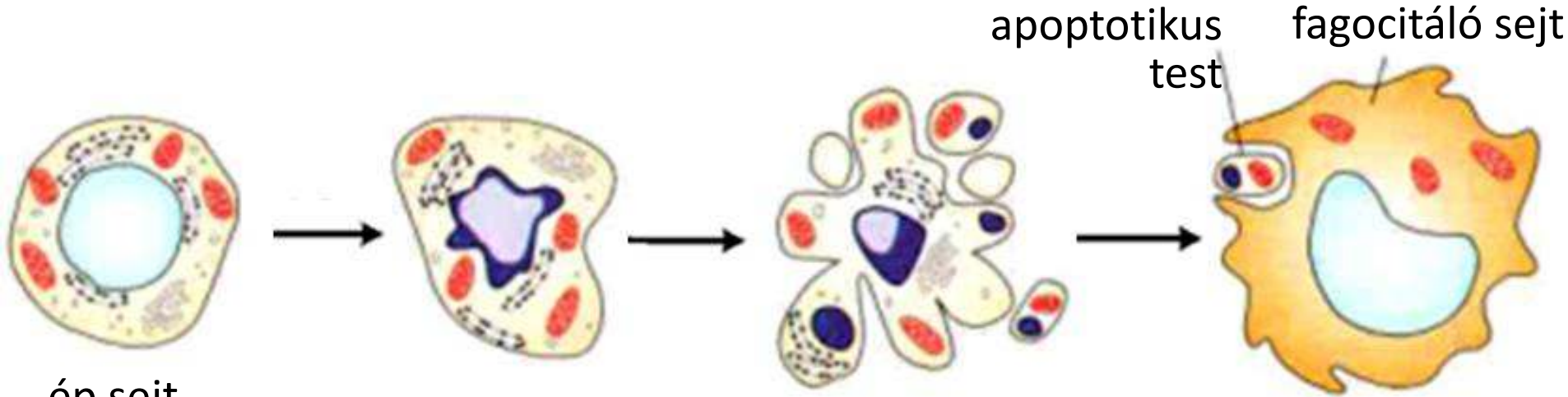
Kísérlet:

- Az egyik oldali hátsó végtagbimbó eltávolítása után azoknak a motoros neuronoknak, amelyek beidegezték volna a végtagot, nagyrésze elpusztul.

- Extra végtagbimbó beültetése után a a végtagot beidegző motoros neuronok száma megnövekszik a gerinvelő megfelelő szakaszában.



Az apoptózis során a sejtben egy „öngyilkos” program indul be. A folyamat jellegzetes, mikroszkópban jól látható lépéseken keresztül zajlik.



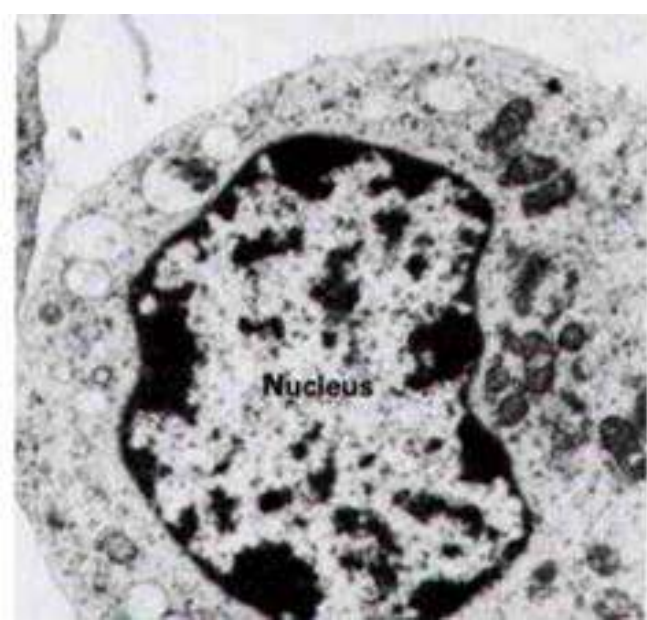
ép sejt

- a kromatin tömörödik a sejtmag periferiáján
- kondenzálódik a citoplazma

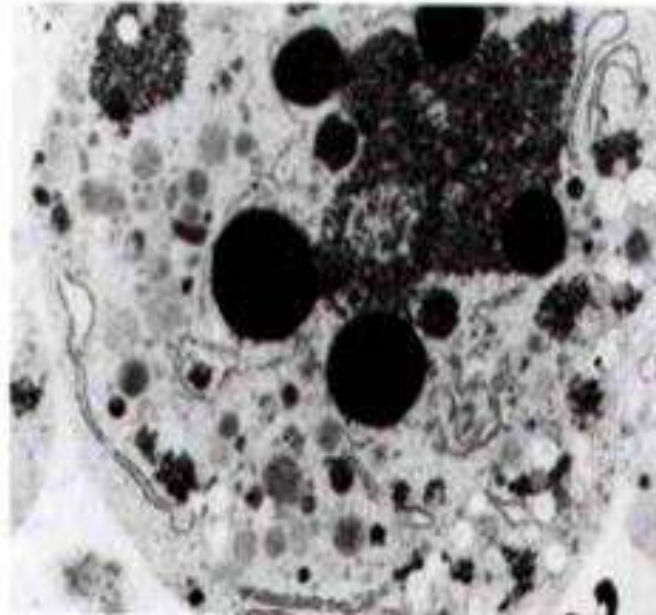
- felszakad a maghártya
- fragmentálódik a sejtmag
- „blebbing”
- a sejt maga is fragmentálódik

- fagocitózis

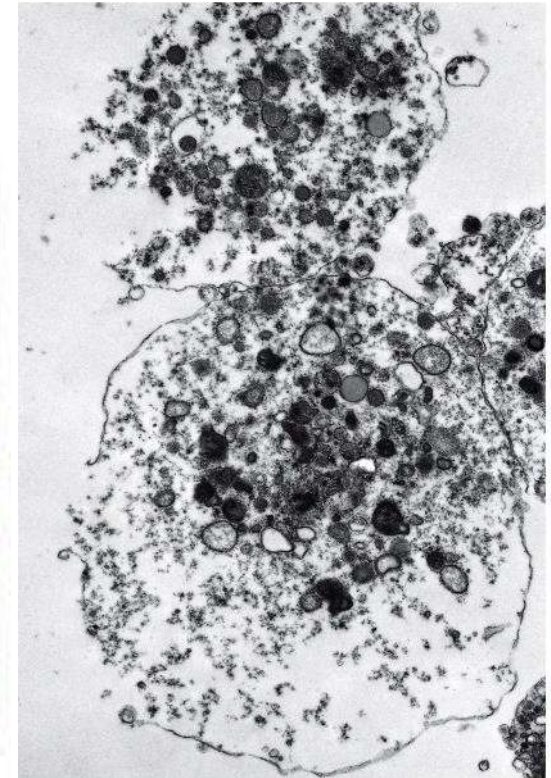
Apoptózis során a sejtmembrán nem szakad fel, a sejtet nyom nélkül bekebelezik a környező sejtek. Ellenben *nekróziskor* a sejt citoplazmájának tartalma kijut a szövetközi térbe, és gyulladás következik be



ép sejt

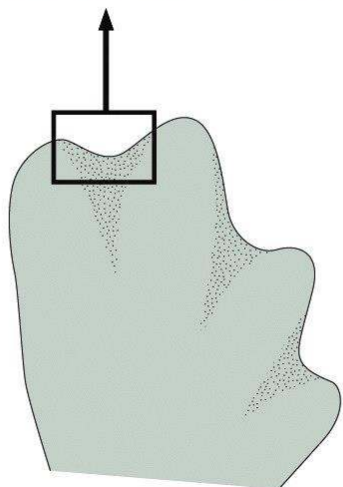
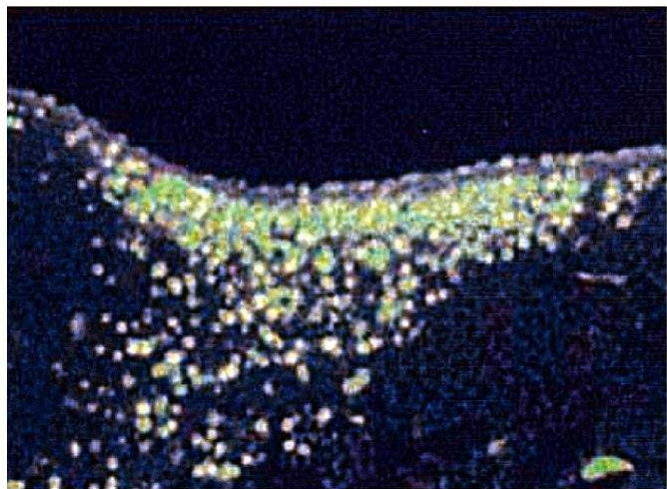


apoptotikus sejt

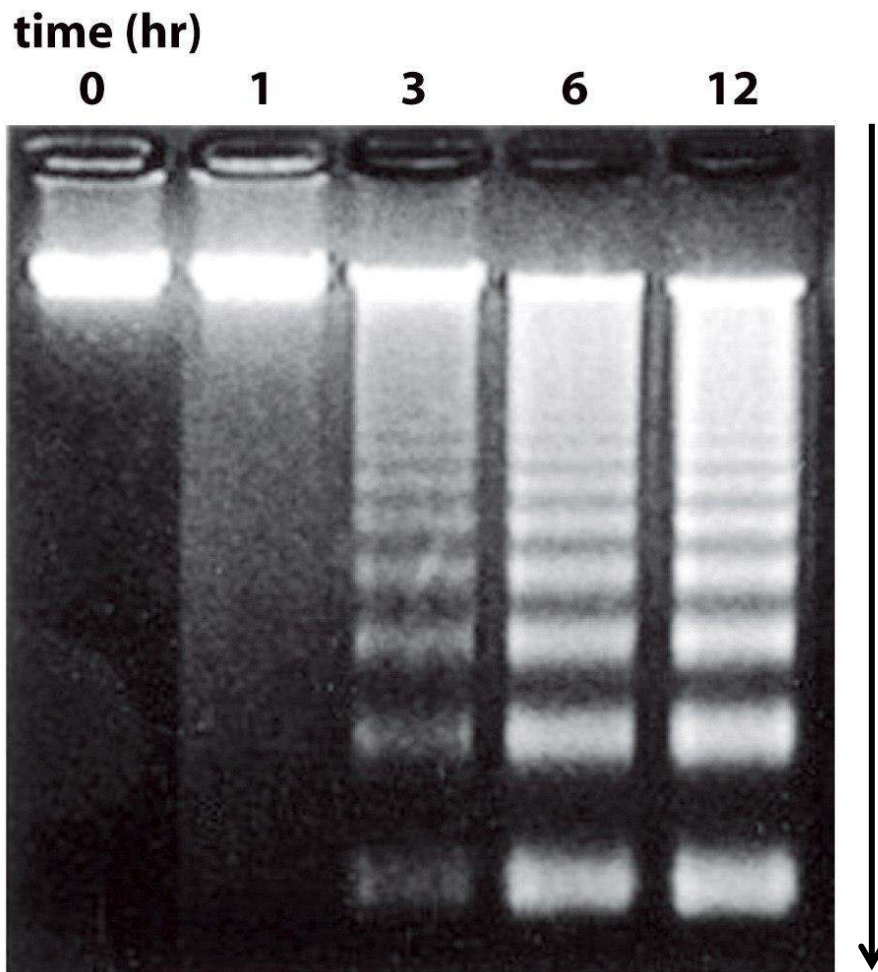


nekrotikus sejt

Az apoptotikus sejtekre jellemző a DNS fragmentálódása is.

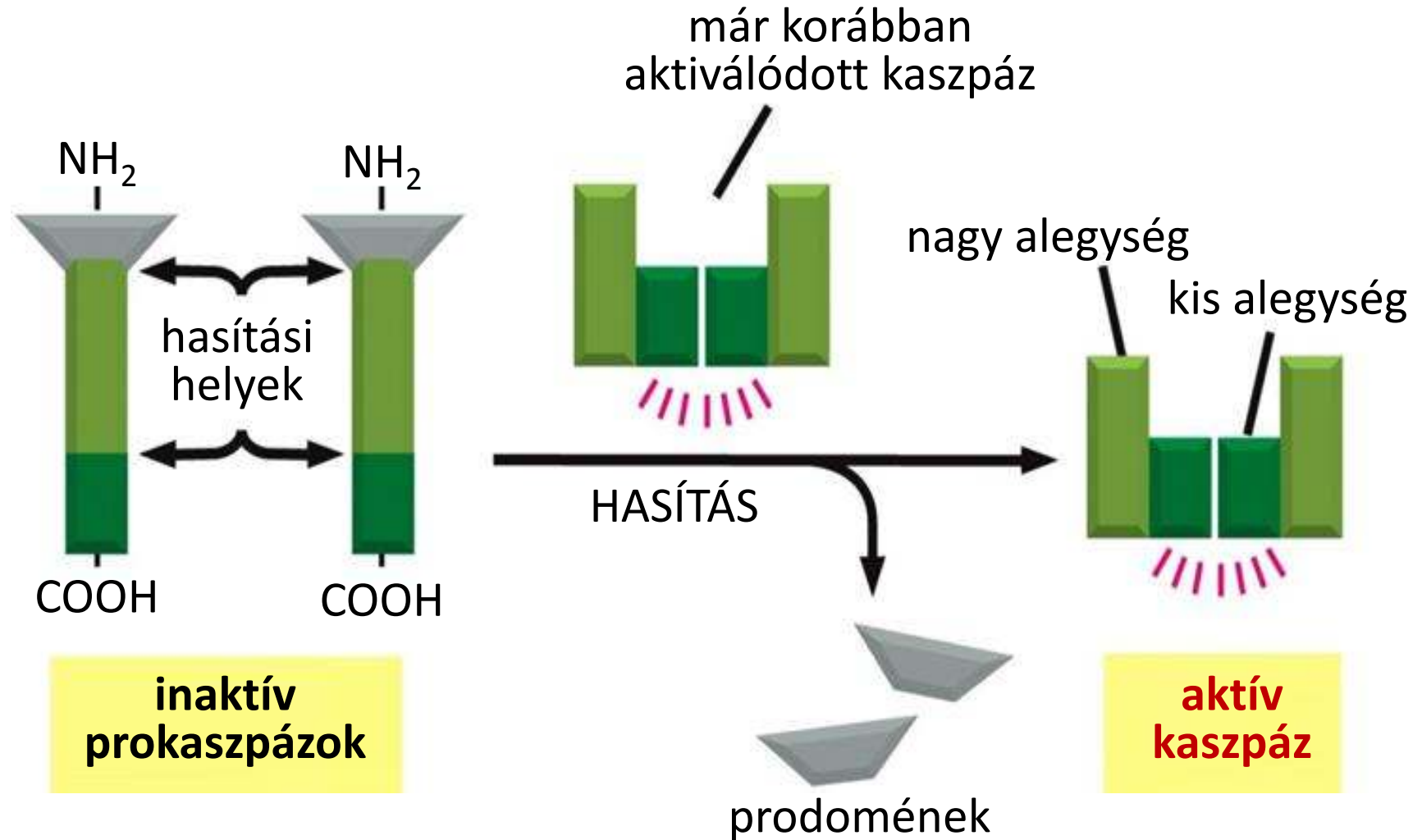


A sok szabad DNS-vég megjelenése speciális festéssel (TUNEL: dUTP nick end labeling) kimutatható



Az apoptózis során aktiválódó DNS-endonukleáz a nukleoszmák között elhasítja a DNS-t – „létraszerű” gélkép

Az apoptózisban a kaspázok játszanak központi szerepet



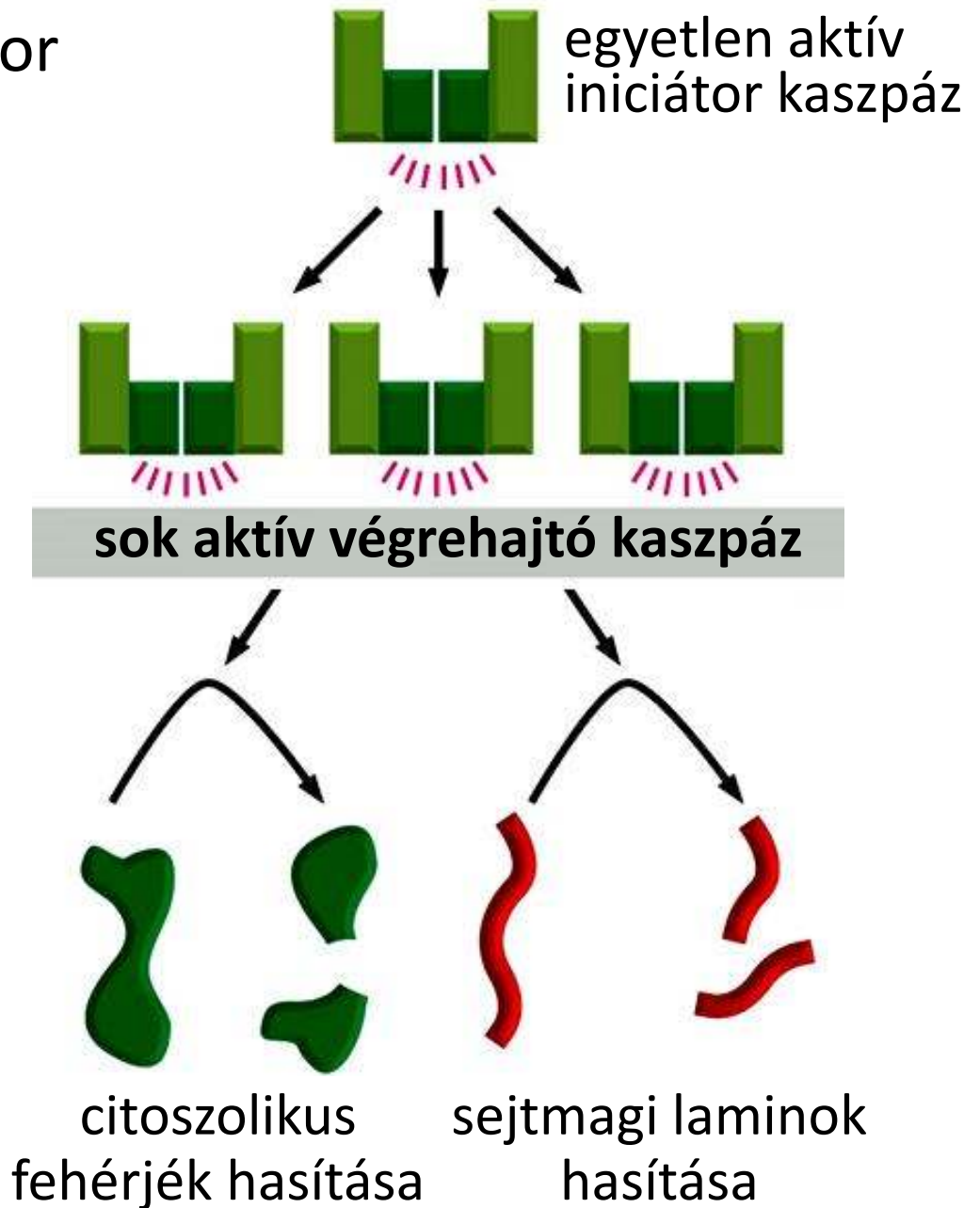
Fontos, hogy a kaspázok inaktív formában maradjanak mindaddig, amíg nincs szükség rájuk. Proteolitikus hasítás révén aktiválódnak, és maguk is proteázok.

Az öngyilkos programot az először aktiválódó iniciátor kaszpázok indítják be.

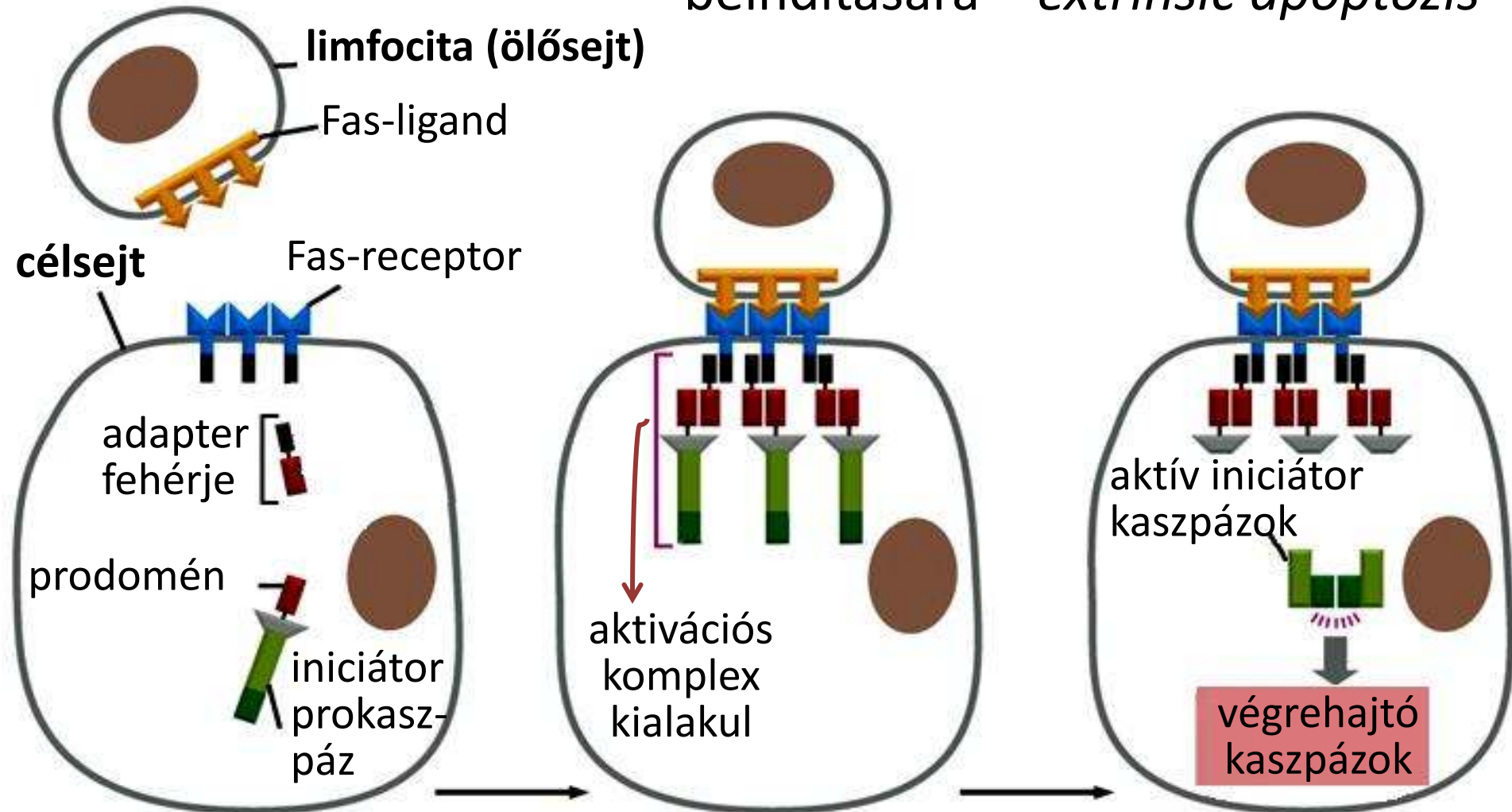
A végrehajtó (executioner) prokaspázok hasítása → aktiválása

A végrehajtó kaszpázok vágják szét a citoszol és a sejtmag egyes fehérjéit

a sejtmag és az egész sejt szerkezete megváltozik

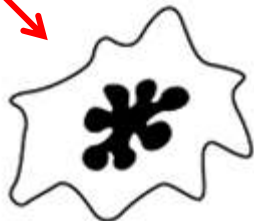


A fertőzött sejteket kívülről veszik rá a programozott sejthalál beindítására – *extrinsic apoptózis*

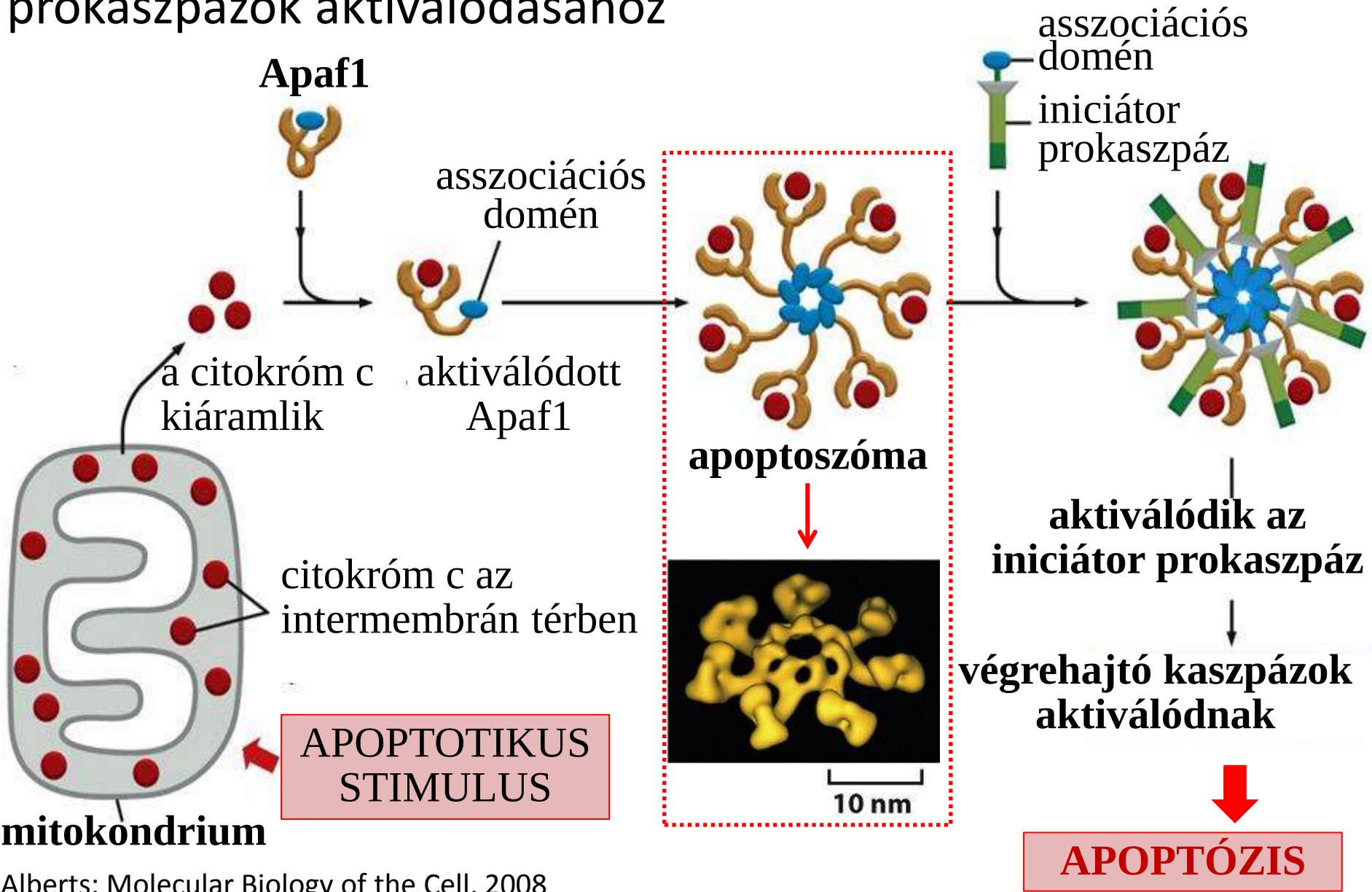


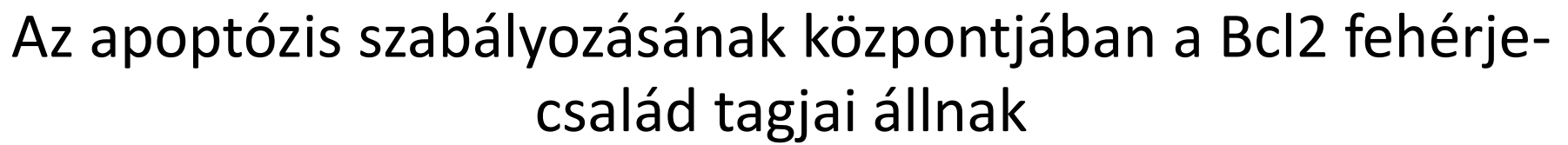
Az iniciátor prokaspázokat az aktivált receptor adaptereken keresztül hozza egymás közelségébe.

a célsejt elpusztul



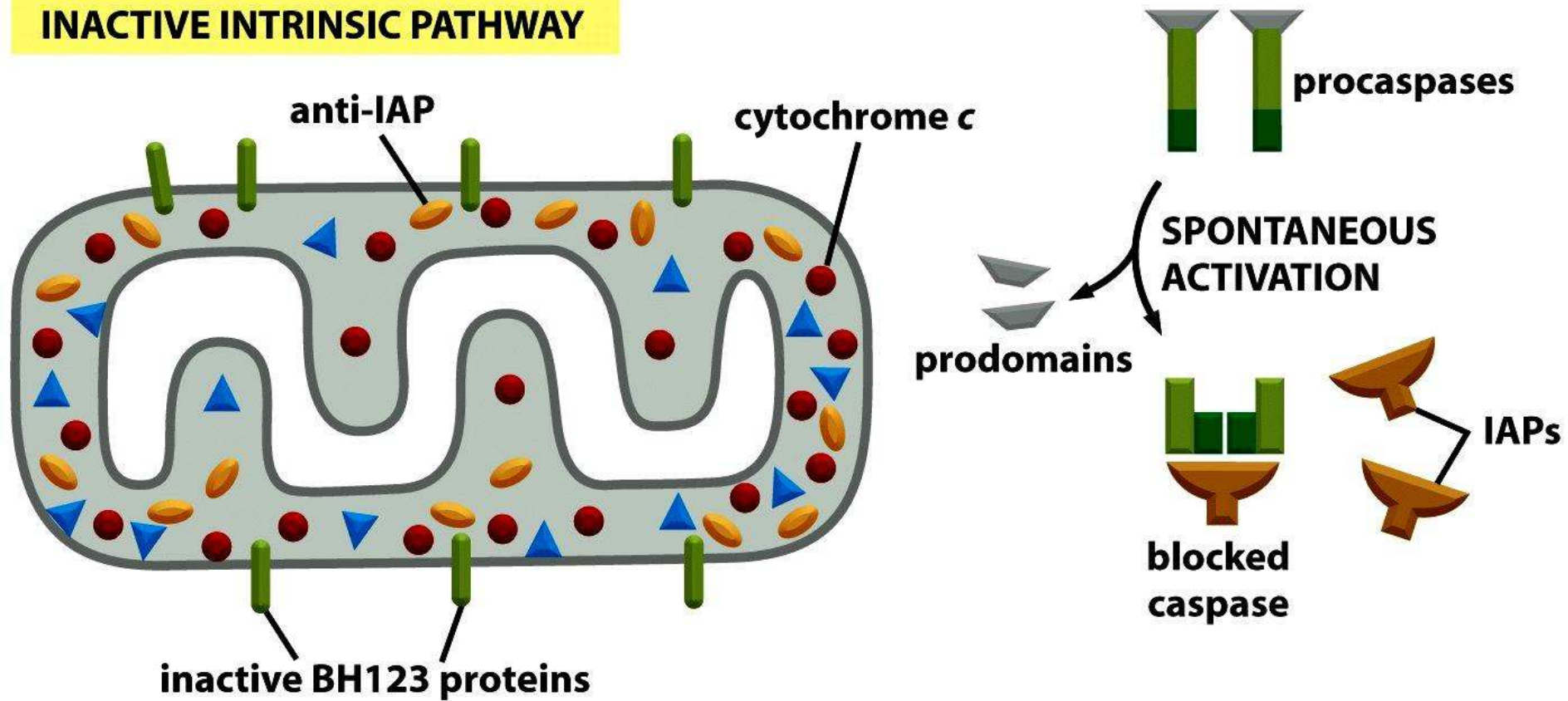
A sejt saját döntéseként induló *intrinsic apoptózis* során a mitokondriumból kiáramló citokróm c járul hozzá az iniciátor prokaspázok aktiválódásához





Az IAP-ok (inhibitor of apoptosis) megakadályozzák, hogy a véletlenül aktiválódott kaszpázok beindítsák az öngyilkos programot

INACTIVE INTRINSIC PATHWAY



Az apoptózis indukciója során a mitokondrium áteresztőképességének megváltozásával a citokróm c mellett kiáramló egyéb fehérjék blokkolják az IAP-okat

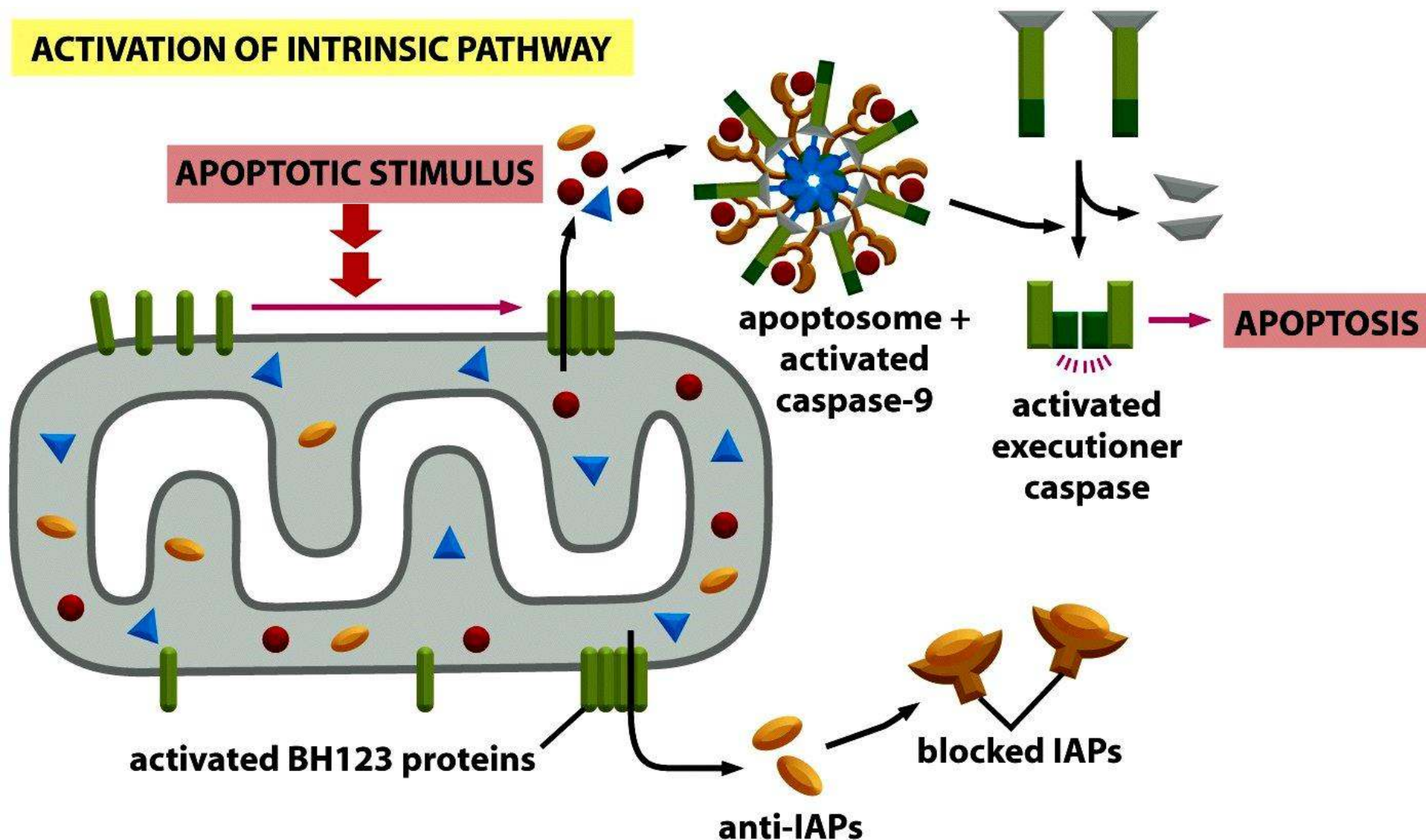


Figure 18-12b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)