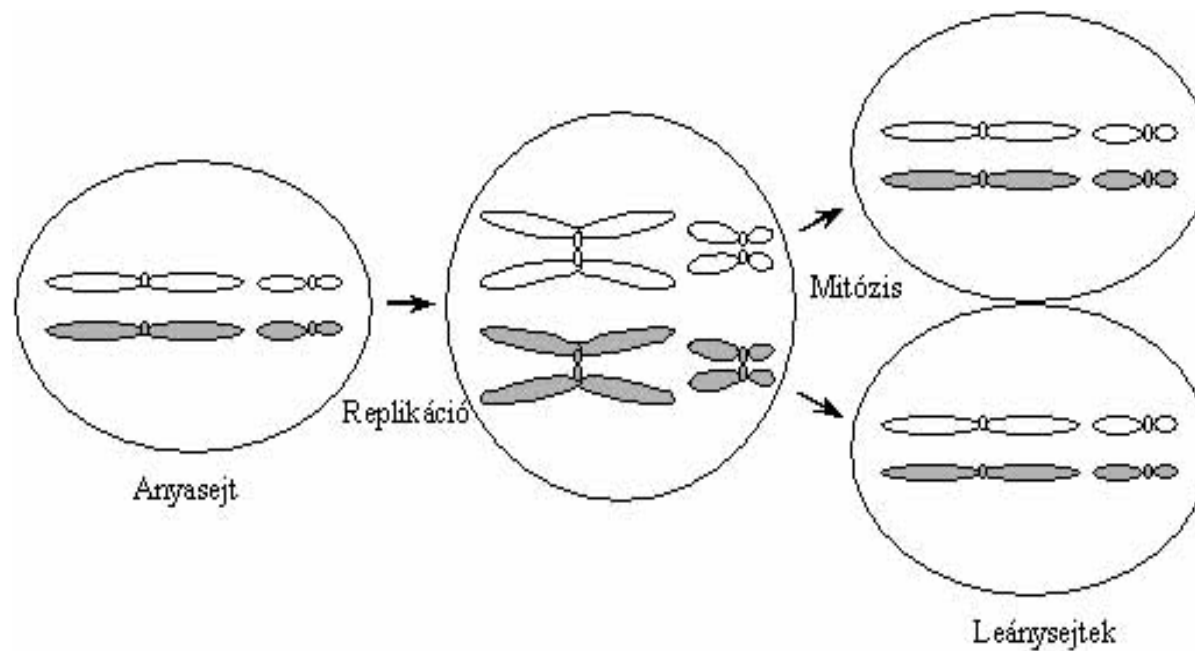


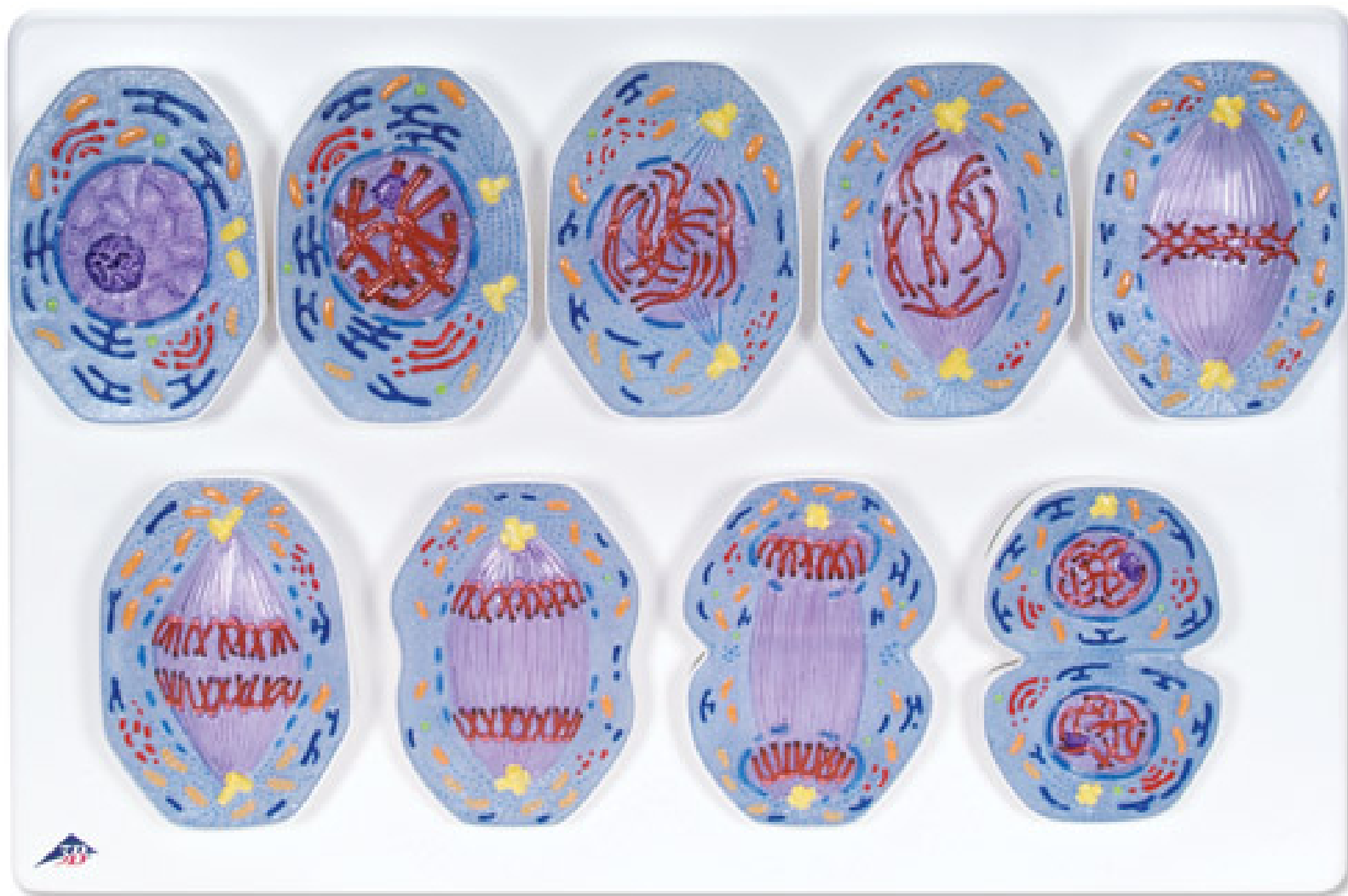
Sejtosztódás, differenciálódás

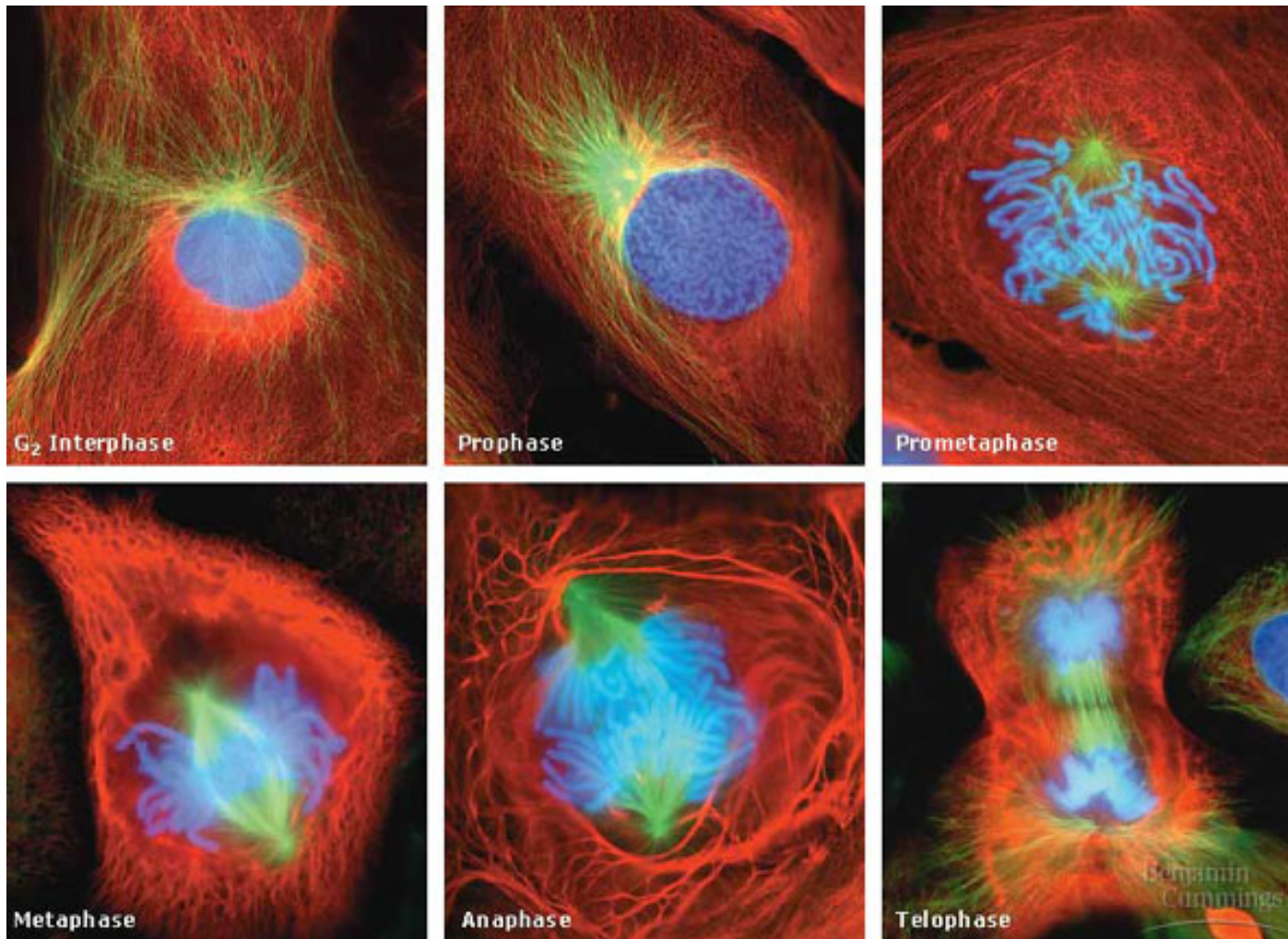
Sejtosztódás típusai:

Mitózis: számtartó osztódás, kromoszóma állomány megkettőzése és 2 identikus utódsejtbe szétosztása, diploid sejtek keletkeznek



Mitózis eseményei schematikusan





Mitózis szakaszai elektronmikroszkópos felvételen.

Szakaszai:

Profázis

A két kromatidából állnak, a testvér kromatidákat centromerek tartják össze.

A kromoszómák kondenzálódnak, magmembrán lebomlik. Kialakul az osztódási orsó. A húzófonalak a kromoszómák centromeronjaihoz tapadnak.

Metafázis

A kromoszómák a sejt középsíkjába rendeződnek.

Anafázis

A testvérkromatidák centromeronjai elválnak egymástól, és a két leánykromatida a sejt két pólusa felé vándorol.

Telofázis

A kromoszómák szerkezete fellazul, visszanyerik interfázisos állapotukat, az osztódási orsó eltűnik, újraalakul a sejtmag hártya, majd a sejt citoplazmája is kettéosztódik.

Meiózis:

Számfelező osztódás, genetikai állomány átrendeződését biztosítja haploid sejtek keletkezésére.

Állatokban az ivarsejtek osztódási típusa

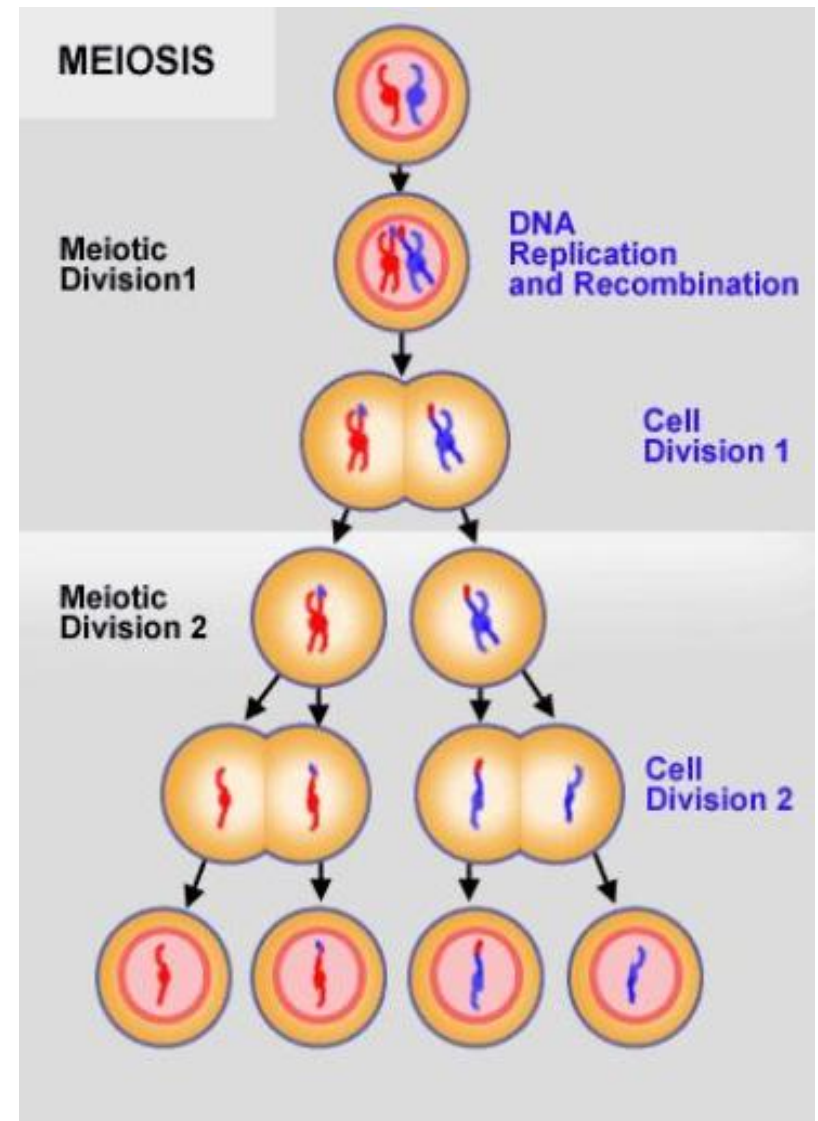
Meiotikus osztódás 1. szakasza:

DNS replikáció és rekombináció.

Eredmény 2 utódsejt, diploid kromoszómaszám, rekombinált DNS.

Meiotikus osztódás 2. szakasza:

Homológ kromoszómák szétválása, haploid utódsejtek.



Szakaszok: 1. osztódási szakasz:

Profázis

Legfontosabb különbségek a mitózishoz képest itt játszódnak le.

Leptotén (vékony fonalas) szakasz

A kromoszóma kondenzáció kezdete.

Zigotén (párosodó fonalas) szakasz

A homológ kromoszómák egész hosszuk mentén párosodnak egymással, lejátszódik a crossing over: testvér kromatidák között kisebb nagyobb darabok pontos kicserélődése.

Minden kromoszóma komplexet négy darab kromatida alkot, minden sejtben haploid kromoszómaszámú komplex látható.

Pahitén (vastag fonalas) szakasz

A kromoszómák kondenzálódnak.

Diplotén (dupla fonalas) szakasz

Homológok kettőzöttsége látszik. A diakinézis során a kromoszómák eljutnak a kondenzáció legnagyobb fokára, a homológokat a crossing over helyek átkereszteződési pontjai tartják össze.

A sejtmaghártya eltűnik.

Metafázis

A homológ párok az egyenlítői síkba rendeződnek, centromeronjai. pedig az ellenkező pólushoz tartozó húzófonalakhoz tapadnak.

Anafázis

A homológ párok tagjai a sejt ellenkező pólusaira vándorolnak, de a

testvérkromatidákat összekapcsoló centromeronok nem osztódnak, így a szétváló homológok mindegyike két kromatidából áll.

Telofázis

Fajonként változó. Egyes fajok esetén azonnal folytatódik a második osztódási szakasz, míg más fajoknál kialakulhat a magmembrán, sőt a sejtmembrán is mielőtt a sejt a második osztódási szakaszba lép, de DNS szintézis soha sincs.

2. osztódási szakasz

Mitózisra emlékeztet

A két leánysejt még egyszer ketté osztódik, a testvér kromatidák elválnak egymástól, és létrejön a négy haploid utódsejt.

Sejtciklus

Osztódó sejtpopulációkban a sejtek élelciklusa osztódási (mitotikus **M**) fázisból és osztódások közötti interfázisokból áll.

Az interfázis további alszakaszokból áll:

S-fázis: a DNS-szintézis fázisa, nem kezdődhet meg közvetlenül az M-fázis után, a sejtnak előbb növekednie kell.

G1-fázis:A mitózis végétől a DNS-szintézisig szükséges időszakasz. Leghosszabb és legváltozatosabb szakasz.

G2-fázis: S-fázis vége és az M-fázis kezdete közötti előkészítő szakasz, a sejtosztódást végrehajtó apparátus szintézise.

G0-fázis: Növekedési faktorok (mitogén szignálok) hiányában kialakuló nyugalmi fázis.

Mitogén szignál:

G1-fázisra jellemző gének aktiválása: az S-fázis felé előreléptető és egyben a citoplazma növekedését serkentő fehérjék hírvívő-RNS molekuláinak, majd e fehérjéinek szintézise.

További növekedési faktorok receptorai is szintetizálódnak majd megjelennek a sejtfelszínen.

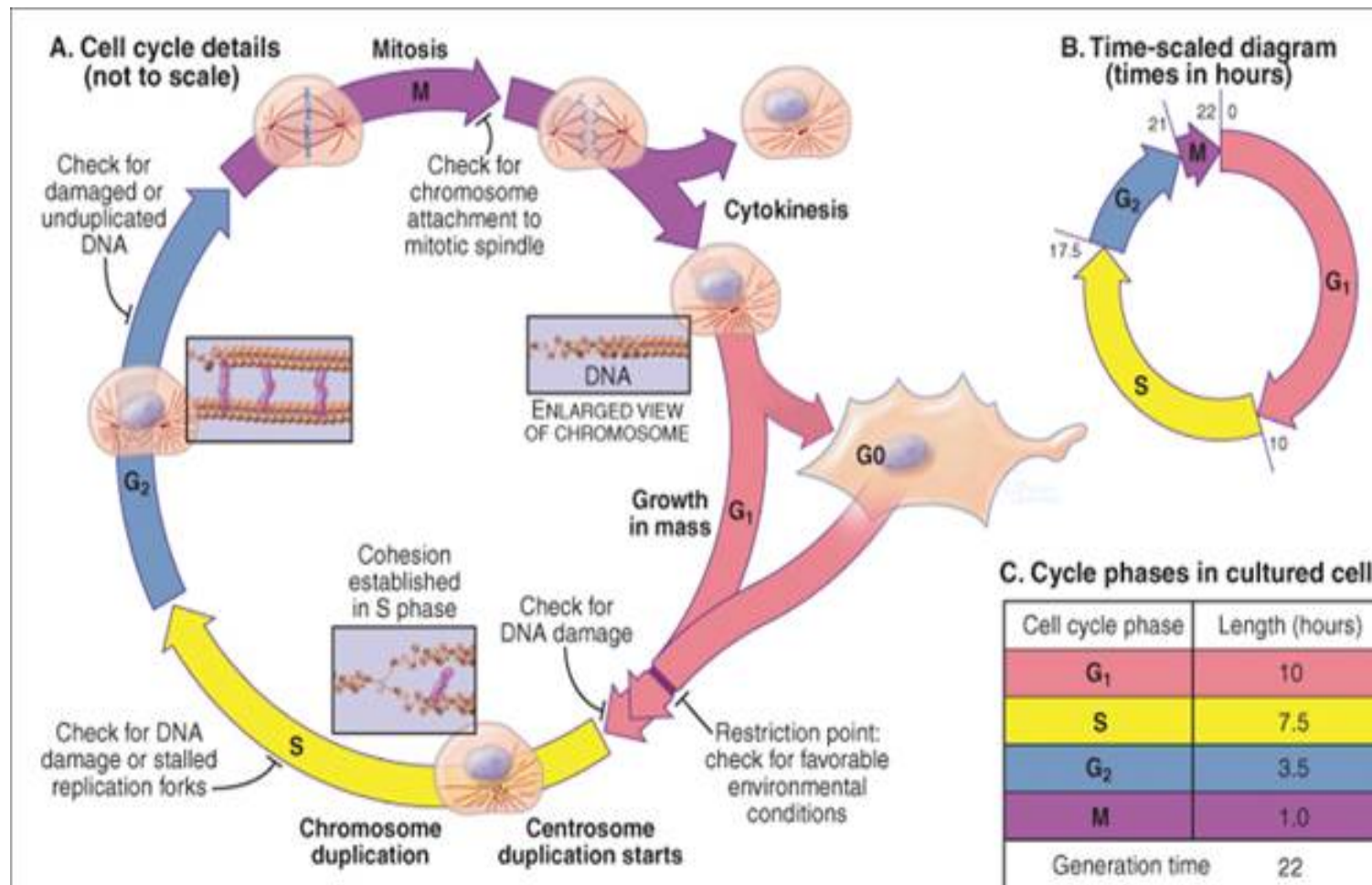
Ha a sejt környezetéből hozzájut ezekhez a növekedési faktorokhoz is, akkor azok továbbléptetik a sejtet a G1-fázisba.

Restrikciós pont: (leggyakrabban a G1-S átmenet ellenőrzési pontja)

A sejt végül elkötelezetté válik a DNS-szintézis megkezdésére: elkezdődik az S-fázist végrehajtó molekulák (pl. a DNS-polimeráz) szintézise.

A restrikciós pontot megelőzően a növekedési faktor(ok) megvonása a G1-fázis leállítását és a sejt G0-fázisba húzódását eredményezi. Utána a növekedési faktor megvonása már hatástalan: a sejt mindenképpen S-fázisba lép.

A sejtciklus schematikus diagramja:.



Sejtosztódás szabályozása: A sejtciklus ellenőrzési pontjai

Ahhoz, hogy a sejt megkezdje és végig is vigye az osztódás folyamatát - a DNS szintézisétől egészen a leánysejtek elkülönüléséig - számos külső és belső körülménynek kell együttesen fennállnia.

E feltételek teljesülését a sejt az ellenőrzési pontokon vizsgálja meg.

Ha hibát észlel ezeken a pontokon, akkor a folyamat a hiba kijavításáig megreked.

Ha a hiba kijavíthatatlan, akkor a sejt *apoptózissal* öngyilkosságot követ el, ezzel védve a szervezetet attól a veszélytől, amit egy hibás sejt továbbélése jelentene.

G1 fázis történései G1-S átmenet:

- Növekedési faktorok receptoraikon keresztül jelátviteli láncreakciókat beindítják.
- A tirozin-kináz/Ras/MAP kináz jelátviteli út beindulásával a sejtciklus elindításához szükséges gének expresszióját irányító transzkripciós faktorok kialakulnak.
- Ciklin-D gén expresszálódik.
- Ciklin-D felhalmozódáskor aktiválódik a Cdk4/ciklin-D komplex
- Cdk4/ciklin-D komplex legfontosabb szubsztrátja a sejtosztódás egyik legfőbb fékezőjeként ismert *retinoblasztóma (Rb)* fehérje, amely foszforilálódik,

- Rb fehérje hiperfoszforilált állapotban elengedi az addig kötött E2F transzkripciós faktort.
- E2F faktor felszabadul, és a magban megindítja a G1-S átmenethez és a DNS replikációjához szükséges gének átírását
- Ciklin-E gén átírás megtörténik, a sejt átlép a G_1 -ből az S fázisba.
- SPF: (synthesis/S phase promoting factor) azoknak a ciklin-függő-kináz - ciklin komplexnek (CDK-cyclin komplex) a gyűjtőneve amelyek az S fázisba jutáshoz kellenek és a DNS szintézist elindítják.

Az első ellenőrzési pont, a G1 fázisból a szintézisbe (S) való átmenet: nem károsodott-e a DNS?

Talán a legfontosabb ellenőrzési pont. Sejtosztódás megkezdését szabályozza.

A sejt akkor tud a G1-ből az S fázisba lépni, ha:

- a növekedési faktorokhoz (mitogénekhez) hozzájutott
- tömege megfelelő méretűre növekedett,
- DNS-állománya ép,
- a replikációhoz szükséges apparátus és anyagok (pl. polimerázok, nukleotidok stb.) rendelkezésre állnak
- p53 alacsony koncentrációban van jelen.

p53 szerepe:

A genom integritásának egyik fontos “őre”.

Megakadályozza, hogy hibás DNS replikálódjon és öröklődjön.

Rákos betegeknél gyakran kimutatják a p53 hibáját.

Kettős szerepe van, időt ad a DNS kijavítására azzal, hogy meggátolja az S-G2 átmenetet illetve beindítja az apoptózist.

p53 által kiváltott folyamatok sejttípustól és a körülményektől is függenek.

A p53 folyamatosan termelődik, de normálisan gyorsan degradálódik.

DNS kötőhelye: 10 bázispárból álló 0-13 bázispárral szeparált 2x ismétlődő 5'-PuPuPuC(A/T)(A/T)GPyPyPy-3' DNS szakasz.

P 53 transzkripciós faktor : géneket transzaktivál:

p21:kinázgátló fehérjét termel

A p21 a Cdk4/ciklin-D komplexhez kötődik és azt inaktív állapotban tartja. Ezzel az S fázisba lépést lehetővé tevő faktorok (E2F, Ciklin-E) nem alakulnak ki, a sejt nem lép az S fázisba, időt nyer a DNS hiba kijavítására.,

GADD45 (growth arrest and DNA damage inducible gene)

14-3-3-sigma: minden eukarióta sejtben megtalálható reguláló gén

G2 -M átmenetet blokkolják

p53 gén által kiváltott apoptózis

Transzkripció regulálása:

Sejtfelszíni TNF típusú receptorok szintézise (halál receptorok)

Mitokondrium által indukált apoptózis fehérjéinek szintézise

Reaktív oxigén gyököket előállító citoplazmatikus fehérjék szintézise

Transzkripció-független hatások

Mitokondriális citokróm-c felszabadulás

S-fázis jellemzői eseményei:

S fázisban a sejt egyszer és csakis egy másolatot készít DNS-molekuláiról.

A **jogosítófaktor** (licensing factor) az a fehérje komplex ami az egy kópia készítését engedélyezi.

A mitózis végén a DNS-molekulák azon szakaszaira kötődik, ahol majd a következő S fázisban megindul a replikáció.

Jogosító faktor működése:

A DNS-polimeráz csak a jogosítófaktorral kijelölt helyekről tudja megindítani a replikációt, ha a G1-S fázisátmenetnél aktiválódó ciklin komplexek (Cdk2-ciklinE) jelen vannak.

Ciklin komplexek hatására a jogosító faktor egyes fehérjéi foszforilálódnak, leválnak a DNS-ről,

DNS-polimeráz el tudja kezdeni a DNS másolást

Másolás végeztével a jogosító faktor hiányában ismételten már nem tud a replikációs eredő pontokhoz kötődni, tehát nem indulhat meg ugyanazon szakasz ismételt lemásolása.

G2 fázis eseményei:

A G2-M átmenetet MPF nevű faktor (maturation promoting factor, érést/mitózist elősegítő faktor) váltja ki.

Az MPF a Cdk1/ciklin-B komplex amely az inaktív Cdk1-ből keletkezik úgy hogy a ciklin-B 3 aminosavat eltávolít róla.

A ciklin-B az interfázis elején hiányzik a sejtből, majd fokozatosan nő a koncentrációja és a G2-M fázis határán eléri azt a koncentrációt, amellyel a Cdk1-et aktiválni tudja. Cdk1/ciklin-B komplex foszforilálja az M fázis végrehajtásához szükséges fehérjéket, és aktivál egy proteolitikus enzimrendszert is (az APC-t), mely a ciklin-B-t a metafázisban elbontja, és a ciklin-B/Cdk1 kináz komplexet kikapcsolja.

Egy önszabályozó rendszer valósul meg amelyben a ciklin-B mennyisége ciklikusan változik, és elég magas koncentrációt elérve aktiválja az elbontásához szükséges rendszert.

MPF cél fehérjéi:

- Mikrotubulus-asszociált proteinek - magorsófonalak kialakítása
- Kondenzin: kromoszómák kondenzációjához kell
- laminin: sejtmaghártya degradálásának beindítása
- H1 és H3 hisztonok
- Golgi mátrix fehérjék: Golgi szétesésének beindítása

A második ellenőrzési pont, a G_2 fázisból a mitózisba (M) történő átmenet: megfelelően zajlott-e a DNS másolása?

DNS másolása megfelelő, ha minden DNS-szakaszról pontosan egy másolat készült, és emellett a másolás során nem következtek be újabb, javításra szoruló hibák.

Ha nem megduplázódott DNS maradt akkor az MPF szintézis leáll és a sejt nem lép be az M fázisba

A harmadik, a mitózis metafázisa: megfelelően váltak-e szét a kromoszómák?

A metafázisban a kromoszómák felsorakoznak a sejt középsíkjában és a húzófonalakhoz kapcsolódnak.

A kromoszómák egyenlő elosztásához az kell, hogy minden kromoszóma egy-egy testvér-kromatidájához a két pólus felől egy-egy húzófonál csatlakozzon.

Amíg ez nem történik meg, addig az APC aktivációja gátolt (MPC kifejti hatását a mikrotubulis asszociált proteinekre) és a sejt nem tud az anafázisba átlépni

Az ellenőrzési pont a kromoszómák megfelelő szétosztását biztosítja.

Sejtciklusok fő típusai

Standard:

gyakran osztódó sejtek

irányítók

SPF (G1-S átmenetet)

MPF (G2-M átmenetet)

Soksejtűekre jellemző:

sejtek G0-ban (nincs ciklin)

szabályozók:

ciklinek, CDK, növekedési faktorok

Embrionális:

A petesejt általában nagyméretű sejt, ez teszi lehetővé, hogy a korai embrionális osztódások során az osztódások között ne legyen növekedési szakasz a sejtek méretének csökkenése ne akadályozza az egymás utáni osztódásokat.

A kromoszómák állapotának ellenőrzése sem történik meg.

Fehérjeszintézis az anyai mRNS-ekből történhet, de tulajdonképpen csak a ciklin-B szintézise szükséges az osztódás fenntartásához.

egyetlen irányító az MPF

nincs ellenőrzési pont

Differenciálódás:

Ivaros szaporodásnál az élőlény egy totipotens sejtől alakul ki. Az egyedfejlődés során a sejtek potenciája beszűkül, DNS-ük egyre nagyobb része van jelen véglegesen 'olvasás előtt elzárt' formában, azaz nem történhet róla transzkripció. A fejlődési potenciának a beszűkülése a determináció, ezt követi a differenciálódás, melynek során a sejt alakja, működése elnyeri végső formáját.

VAGYIS

az expresszálandó illetve represszált gének speciális kombinációja határozza meg a sejt morfológiáját és funkcióját.

A gén expressziót külső és belső jelzések (cues - végszavak) közötti kölcsönhatások szabályozzák.

Totipotens sejt:

Egy organizmus mindenféle sejtjét létre tudja hozni.

Példa: őssejtek: legalább egyik leánysejtje az anyasejttel egyező sajátságokat mutat. Az őssejtpopuláció ezáltal önfenntartó.

Pluri-, multipotens sejt:

Sokféle sejtet hozhat létre (de nem mindegyiket).

Példa: progenitor sejt: fejlődési potenciája beszűkült, néhány, meghatározott sejttypussá fejlődhet. Bizonyos számú osztódásra képes.

Unipotens sejt:

Csak egyféle sejtté alakulhat.

Példa: Prekurzor sejt: Valamely érett sejtféleség előalakja, nem teljesen differenciálódott formája.

Gén expressziót reguláló külső faktorok:

Környezeti tényezők: hőmérséklet, oxigén, feromonok, kemotaxis kiváltó anyagok

Egyéb sejtek által termelt szignál molekulák (növekedési faktorok, citokinek, morfogének, stb),

Gén expressziót reguláló belső faktorok:

A kromatin (DNS - hisztonok) módifikálása: megváltoztatja a transzkripciós faktorok kapcsolódását a génekhez: növelheti és csökkentheti a génexpressziót.

Két típusa van: DNS-metiláció, hiszton módosítás (metiláció vagy acetilezés) Ezeket nevezik epigenetikus információknak, amelyek a DNS promer szerkezetét nem érintik, de osztódáskor megőrződnek

Kromatin epigenetikus módosítása stabilizálódik az élőlény hátralevő életére, permanensen hat a génexpresszióra.

De nem teljesen irreverzibilis a folyamat pl rákos elváltozásoknál visszaalakulhat.

Gaméták kialakításánál ezek az epigenetikus módosítások elvesznek. Embriionális sejteknek más típusú kromatin módosító faktoraik vannak mint amelyek kifejlett állapotban találhatók.

Embriionális faktorok blokkolják az embriionális fejlődés idejére blokkolni tudnak géneket pl a felnőtt kromatin modifikáló faktorokat, így ezeket a géneket nem kell folyamatosan represszálni.

Sejtosztódás - vándorlás:

Sejtosztódások számának szabályozása: telomer/telomeráz rendszer.

Posztmitotikus sejt: már nem osztódik tovább.

Idegsejtek, ezután vándorolnak a végleges helyükre, és kezdenek differenciálódni.

Proliferáció a végleges helyre vándorlás után (is) történhet, pl. az ivarsejtek esetén.

A nem megfelelő helyre jutott, vándorlásában vagy differenciálódásában meggátolt sejt általában spontán, programozott sejthalállal elpusztul. Azok a sejtek is amelyek kellő számú sejt-sejt kapcsolatot nem képesek létesíteni vagy nem kapnak elegendő növekedési faktor szignált.

Differenciálódás szabályozása:

Növekedési faktorok:

Génexpresszió szabályozása

Extracelluláris mátrix

Sejtdhéziós molekulák

Megfelelő sejtkapcsolatok kialakulása

Sejtkapcsolatok szerepe:

Gyenge sejtkapcsolatok szükségesek a vándorláshoz,

Erősek a vándorlás megállításához.

Pl. az immunglobulin-szerű sejtadhéziós molekulák sok szíálsavat tartalmazó formája sok vizet köt meg, a hidrátburok a nagysága nem engedi olyan közel a sejteket, hogy erős kapcsolatokat alakítsanak ki, ezért tovább vándorolnak.

Ha a sejt szíálsav mentes adhéziós molekulákat juttat a felszínére (a sejtfelszín receptorai, kapcsolófehérjéi állandóan cserélődnek), akkor erős kapcsolat alakul ki, a sejt nem vándorol tovább. Megindul a differenciációja.

Markerek

A sejthártya aszimmetrikus:

extracellulárisan oligoszacharidokban gazdag (glikoprotein és glikolipid oldalláncai révén)

Sejteket jelölő anyagok – markerek és a jelfogók – receptorok kémiaailag ebbe a csoportba tartoznak

A markerek genetikailag meghatározottak

Gyakorlati jelentősége:

A sejtek különböző (al)populációi nem mindig különíthetők el morfológiai jegyek alapján (pl. T és B limfociták)

Különböző funkciójú (sejtfelszíni) molekulák expressziós mintázata teszi lehetővé az egyes sejtpopulációk elkülönítését

Az egyes sejtfelszíni molekulák azonosítását a velük specifikusan reagáló monoklonális ellenanyagok kifejlesztése tette lehetővé

Típusok:

Fejlődési folyamatok markerei (CAM) sejtadhéziós molekulák:

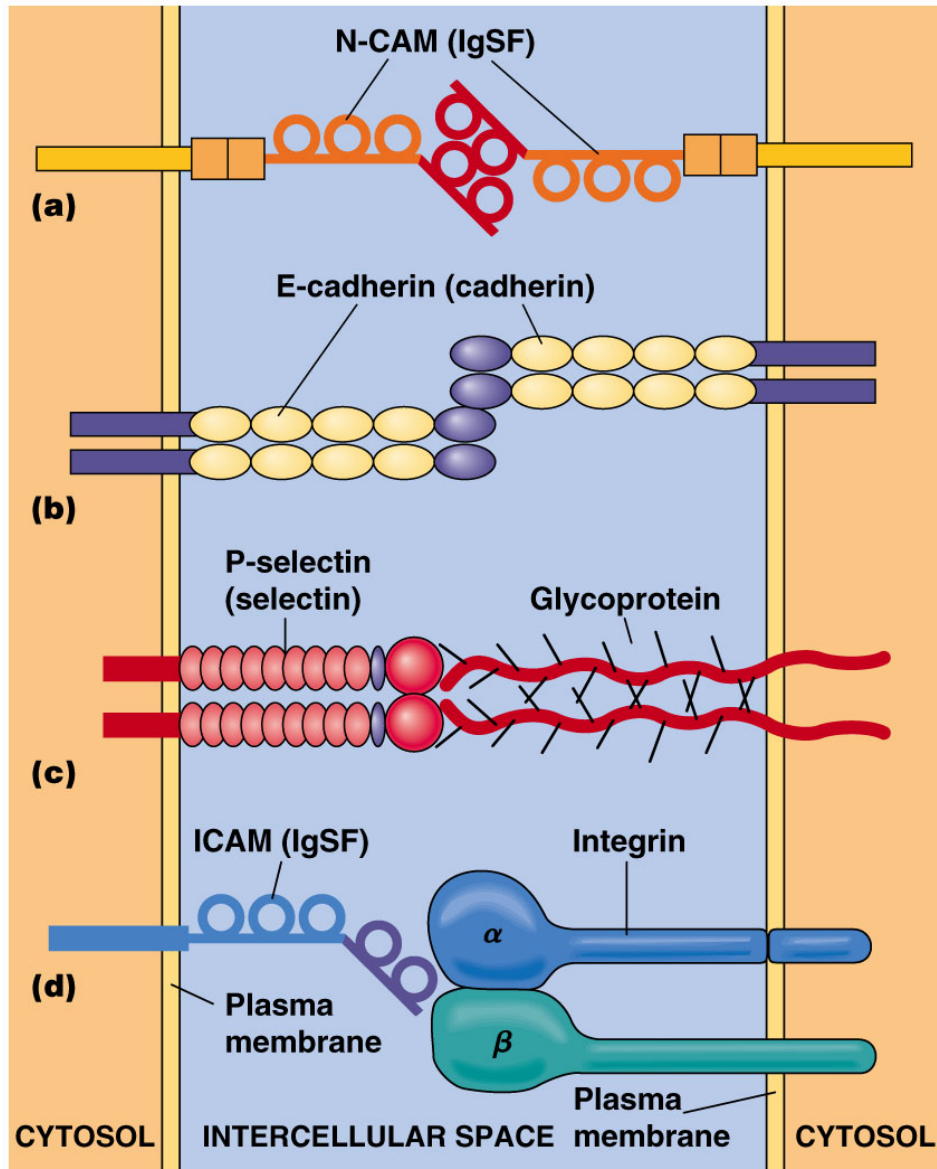
Oligoszacharid oldalláncai a sejtburrokba érnek be, illetve abból lógnak ki.

Nem fajspecifikusak.

Ősi gén (általános gén) határozza meg

→ szerv és szövetspecifitásért felelősek

segítségével ismerik fel a sejtek egymást és alakítanak ki kapcsolatokat



© 2012 Pearson Education, Inc.

<http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-17/CB17.html>

CD fehérjék (csoportdetermináns fehérjék):

Szerepük van az immunfolyamatokban, sejtkapcsolatban, szöveti differenciálódásban

Sejtvonal markerek (lineage markers):

ezek a molekulák kizárólag egyes sejttípusokon jelennek meg.

CD 2,3,5,7 az összes T sejt felszínén

CD 4 az összes T H sejt felszínén

CD 8 az összes Ts és Tk sejt felszínén található.

Érési markerek

ezek a molekulák egyes sejttípusoknak csak bizonyos érettségi állapotára jellemzőek. (pl. CD10 (CALLA) megjelenik éretlen B-sejteken és bizonyos B-sejtes leukémiákon)

-

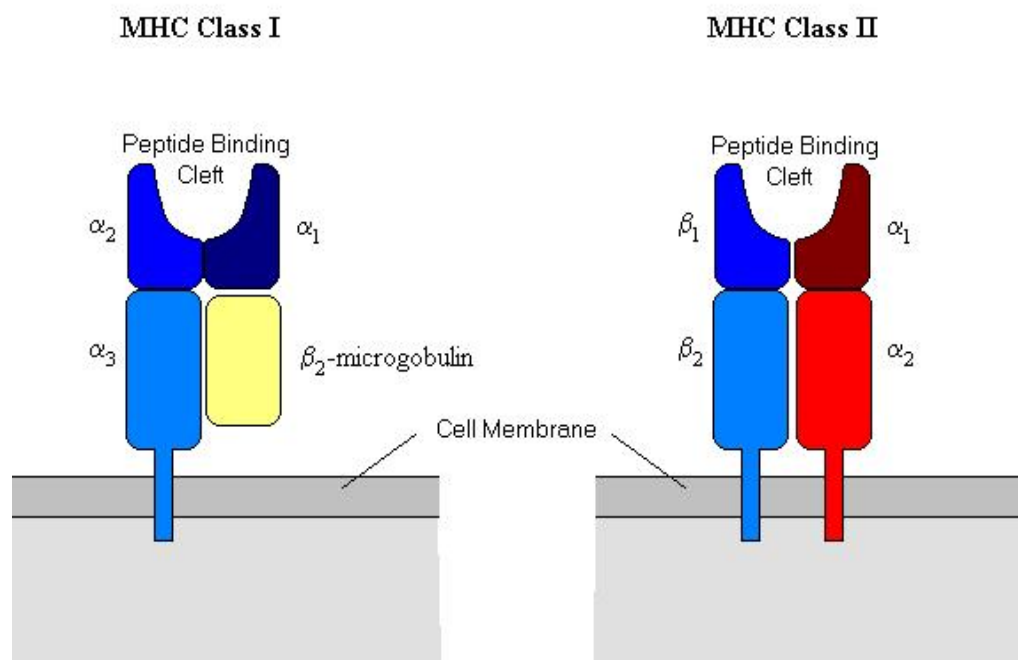
Aktivációs markerek:

nyugvó sejteken nem vagy alacsony szinten, aktivált sejteken magas szinten expresszálódó molekulák. (pl. CD25, CD80, CD86)

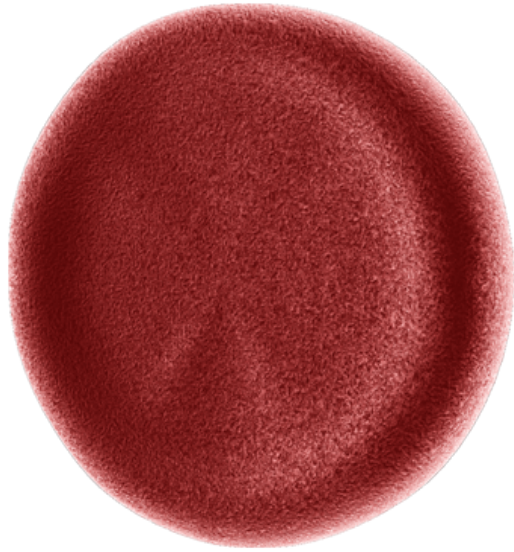
Faji markerek

Egyedi markerek

Az MHC (Major Histocompatibility Complex) rendszer specifikus génjei határozzák meg → saját és idegen elkülönítése



Vörösvértest (vvt)



CD235a

Vércsoport felelős antigén, a glicoforin A családba tartozik. Vvt-en és prekurzorain fejeződik ki. Hemolízist és hemagglutinációt gátolja. Influenza, hepatitis A, malária ezen keresztül kötődik a vvt-hez.

TER-119

Glycophorin A-hoz kapcsolódó protein, proeritroblaszt állapotban jelenik meg, eritrocita specifikus.

CD24

Adhéziós vagy kostimulációs marker, sejttípusok differenciációjában és aktivációban vesz részt.

GPI kapcsolt szialoglikoprotein, limfocitákon, epitéliális sejteken, granulocitákon, thymocitákon és dendritikus sejteken is kifejeződik.

Növekedési faktorok szerepe:

Génexpresszió szabályozásával befolyásolják a sejtek differenciációját.

Egyes gének aktiválásával/inaktiválásával indukálják bizonyos tulajdonságok kialakulását, másokét pedig elnyomják, átmenetileg, vagy véglegesen.

A legkorábbi lépések közé tartozik a test fő irányainak (tengelyeinek) meghatározódása.

Legtöbbet homeobox gének temelik.

Homeobox gén

Géncsalád amelybe ez embrionális fejlődés korai szakaszának irányításáért felelős gének tartoznak.

Emberben 235 gén és 65 pszeudogén tartozik ide, minden kromoszómán van belőlük.

Mindegyik tartalmazza a homeodomain szekvenciát ami egy 60 aminosav hosszú, a cél gén DNS-ének reguláló szakaszához kapcsolódó proteint kódol.

Tumor szupreszor funkcióval rendelkező homeobox gének is vannak, aktivitás változásuk rákhoz vezet.

Fő csoportok: Hox gének, Pax gének, MSX gének (fej, arc, fogak fejlődése)

A homeobox/toolkit gének jellemzői

- Az összes gén kis részét alkotják - kevés gén hat specifikusan a fejlődésre
- Legtöbb transzkripciós faktort, vagy jelátviteli útvonal komponenst kódol - általában más gének kifejeződésére hatnak
- A gének idő- és térbeli kifejeződése gyakran egybeesik azzal a régióval, amelyben a gén funkcionál
- Redundánsak lehetnek: eltérő genotípusú hasonló mutáns fenotípusok gyakran arra utalnak, hogy a két gén ugyanazon az útvonalon hat.
- Az indukciós hatások szabályozzák a gének aktiválódási sorrendjét illetve az adott szervre jellemző gének aktiválódását és a többi DNS szakasz átírás előli elzárását.

Evolúciósan konzervált fejlődési útvonalak léteznek:

Wingless-útvonal:

- pl. szerepe van: korai ektodermában, a szegmentek polaritásának kialakításában
- később, az embrionális ektodermában a láb- és szárny imaginális diszkuszkok kialakulásában
- a lárvális szárnymezőben a D/V (dorzoventális) polaritás kialakításában, a szárny kibontakozásában, és az érzékszervek mintázatkialakításában
- végül a szem, láb és más szövetek polaritásának kialakításában
- Az indukciós hatások egy-egy testtáj, szerv területén a génaktivitást, a transzkripciós folyamatokat szabályozzák.

Toolkit/homeobox gének típusai:

- Mező-specifikus szelektor gének

Egész struktúrák kialakulását és/vagy mintázatképzését szabályozzák.

- Kompartment szelektor gének

Olyan határok létét jelenti az élőlény fejlődési mezőin belül, amelyeket bizonyos sejtek utódjai (klónjai) sohasem lépnek át. Ezek legtöbb esetben nem anatómiai értelemben vett határvonalak.

- Sejttípus-specifikus szelektor gének

Proneurális gének kifejeződése sejtklaszterekben történik, amelyekből egyetlen prekurzor szelektálódik. A termelt transzkripciós faktorok egymással homo- és heterodimereket alkotva iniciálják a neurális sejtsors kialakulását

- Testtengelyek kialakulását szabályozó gének

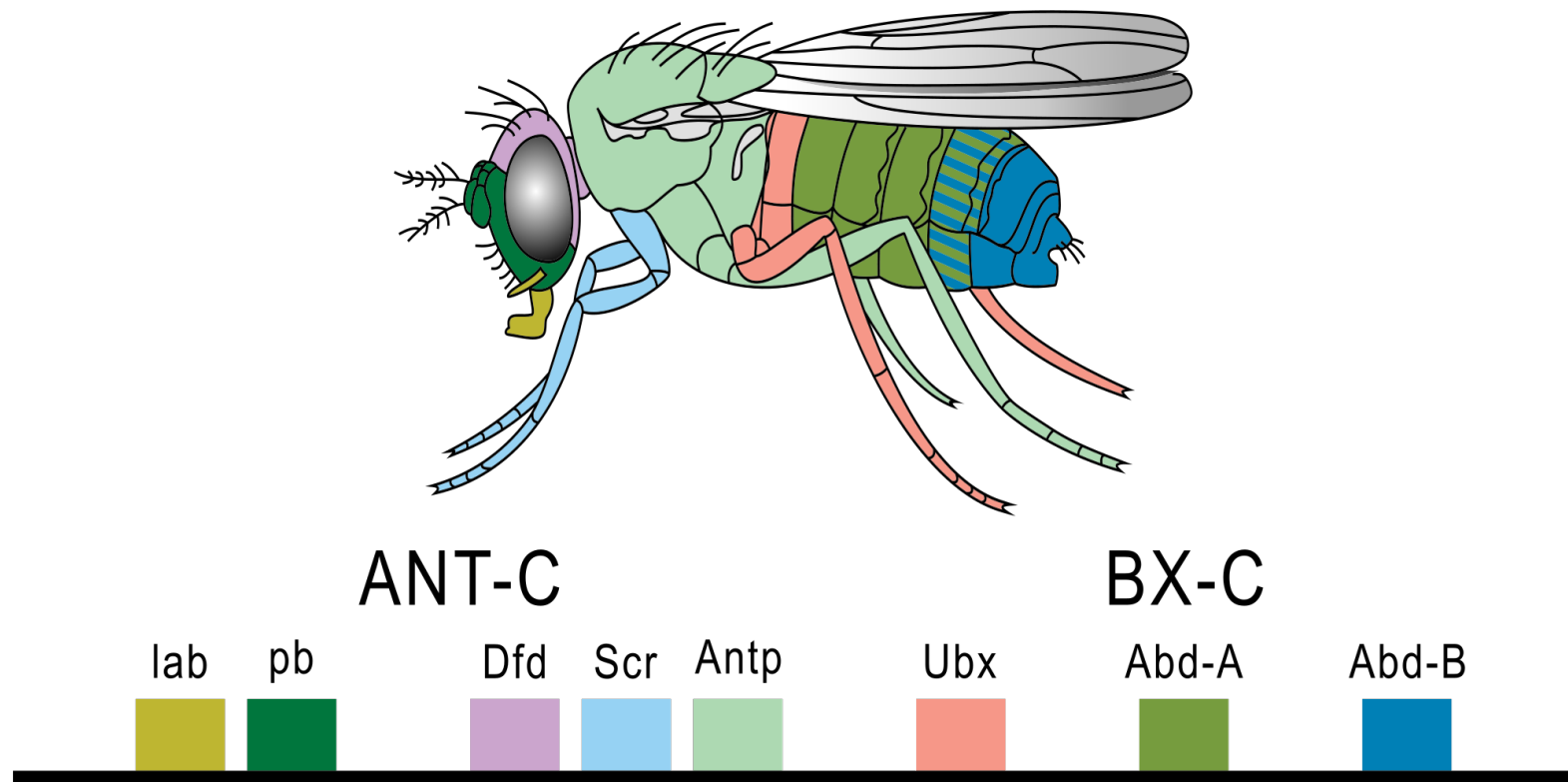
Hox gének

konzervatív DNS-szakasz evolúció során alig változott

A Hox gének a kromoszómán egymásután helyezkednek, ahogyan a test egyes tájékainak fejlődését antero-posterior irányban meghatározzák.

Aktiválódásukat sok transzkripciós faktor és sejtfelszíni receptortól származó hatás irányítja. Az antero-posterior tengely mentén a hox gén-család tagjai más-más kombinációban aktiválódnak.

Ezek a gének irányítják az embrió eredetileg egyforma szegmentumaiban eltérő szervek kialakulását ld. pl. a bélcső szakaszai, az ősvese származékai, a kopolyúívek, az agytörzs, stb.

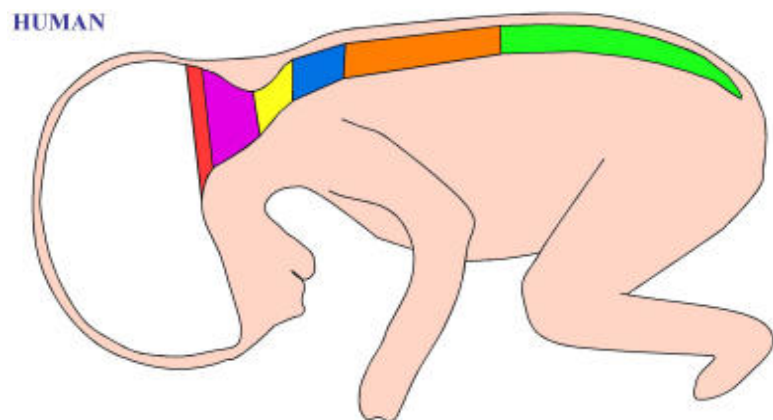
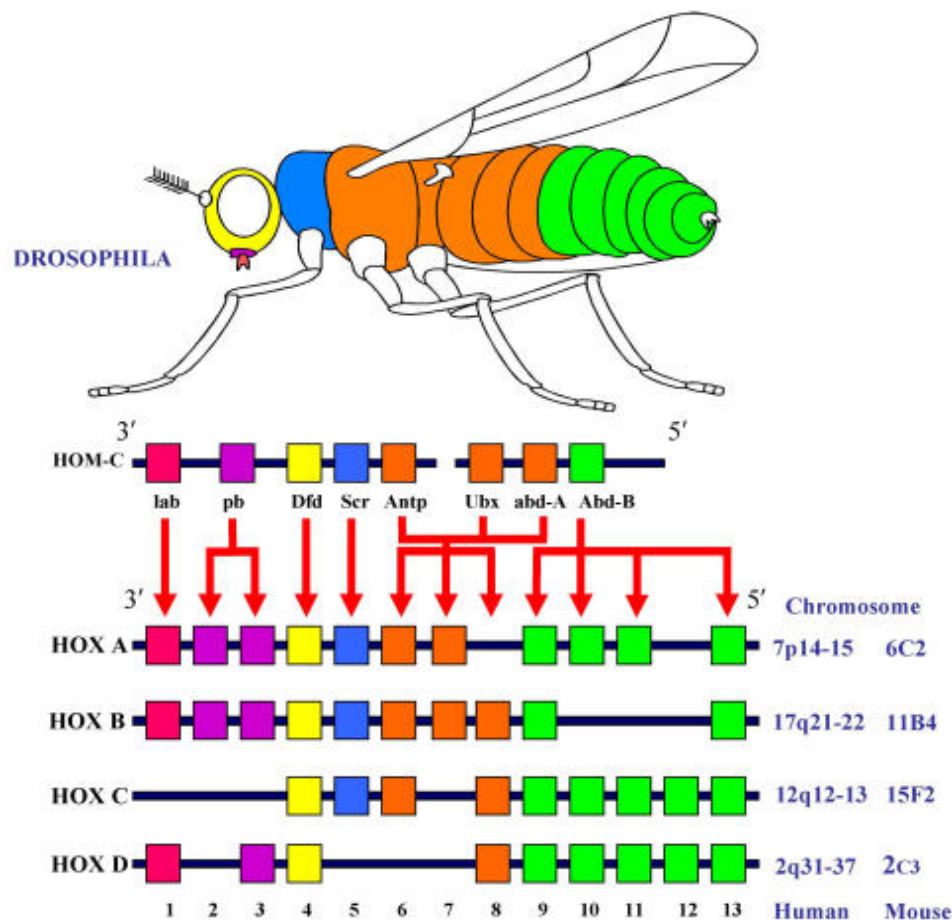


Drosophila-nak 8 Hox gén 2 klaszterben a 3-as kromoszómán.

ANT-C: antennapedia komplex a test elülső részének kialakítása

BX-C: második pár lábat viselő szegmenstől a testrészek kialakítása

Ha egy Hox gén hiányzik az a testtáj amelyik kialakításában részt vesz hiányzik.



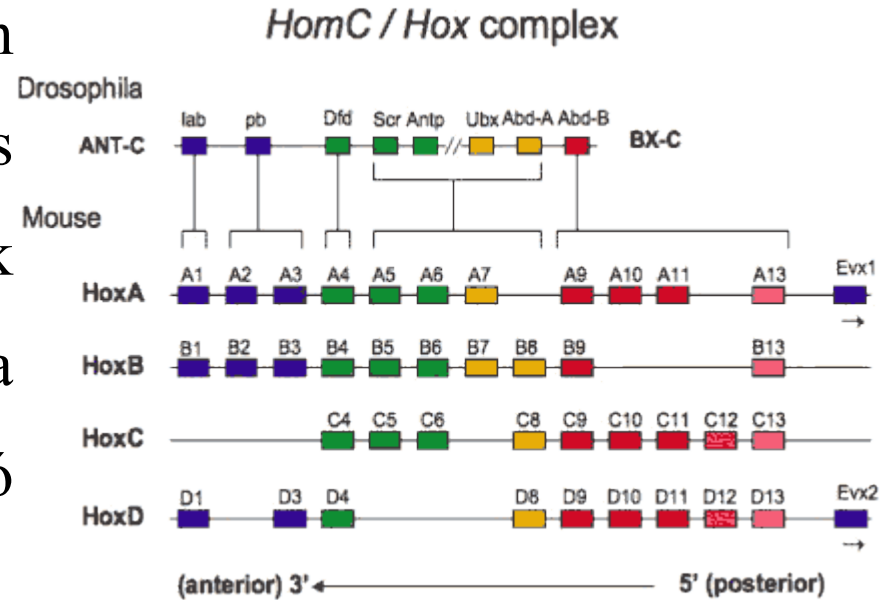
Emlősökben 39 Hox gén található

Ezek 4 egymással kapcsolatban levő klaszterben helyezkednek el.

Mindegyik csoport Anterior-Posterior irányban behatárolt területen expresszálódik.

A test tengelyében a fejlődő embrióban meghatározott területén az egyes klaszterek meghatározott Hox génjei expresszálódnak.

Az emlősök parallel Hox gén csoportjai redundánsak, az egyes csoportok génjei az egyes sejtek differenciációjának adott irányba történő irányításában hasonló funkcióval rendelkeznek.



Például az első csigolya kialakulásához kell a HoxA3 gén HoxA3 gén deléciójának még sincs hatása a csigolya fejlődésére, HoxD3 gén helyettesíti. Ha HoxD3 mutálódik akkor viszont az első csigolya és a koponya részlegesen fúzionál. HoxA3 és HoxD3 együttes mutációjakor viszont ki sem alakul az első csigolya.

A multiplicitás miatt gerincesekben ritka a homeotik mutáció.

Pax gének: (paired boksx genes)

9 pax gén három alcsoportba osztva (evolúciós kialakulásuk alapján).

I csoport: Pax 1 és Pax 9

II. csoport: Pax2, Pax 5, Pax 8

III. csoport: Pax 3 Pax 7

Szövetek és szervek formálásához elengedhetetlen gének

Transzkripciós faktorok: olyan fehérjéket kódolnak amelyek a DNS-hez kötve további gének expresszióját kontrollálják.

Néhány sejttípus normális funkciójához születés után is elengedhetetlen, de általában a PAX gének születéskor inaktiválódnak.

Születés után aktív PAX gének stressz elleni védelemben vesznek részt. Túlaktivitások rákos sejtekben figyelhető meg. Protoonkogének.

Nem annyira testtájak, inkább szervrendszerek irányítói.

például:

Pax-1 – sclerotomok, discus intervertebrálisok, első három garattasak, végtagok, feji mezenchima, fülporc;

Pax-2 – vesetelep, pancreas, nyúltvelő, gerincvelő, szemserleg;

Pax-3 – dermatom, hátsó végtagbimbó, 1-2. kopoltyúív, szaglógödör, gerincvelő, ganglion spinale;

Pax 6 – szaglóhám, diencephalon, szemhólyag, corpus pineale,

Pax 7 – dermatom, miotom, velőcső dorzális része, nyúltvelő;

Pax 8 – vesetelep, pajzsmirigy, velőcső, nyúltvelő.

Egyik leghíresebb példa a *Drosophila* eyeless génje.

Eredetileg kis szemű, vagy szemnélküli, *Drosophila* mutánsokban azonosítottak.

Emlős homológjának a Pax 6 génnek a mutációja szintén a szem leépüléséhez vezet.

Mindkét gén kifejeződése a fejlődő szemkezdeményre korlátozódik.

Ha az eyeless gén ektopikusan is kifejeződött, akkor ez az egy gén elégséges ahhoz, hogy indukálja ektopikus szemek megjelenését.

Konervált génszakasz: tintahal illetve egér Pax6 génje képes a szem indukciójára *Drosophilában*.

Magyarázat:

A Pax6 által szabályozott gének jelentős része is konzerválódott, ezért képes ugyanaz a gén irányítani a fejlődést különböző genomokban.

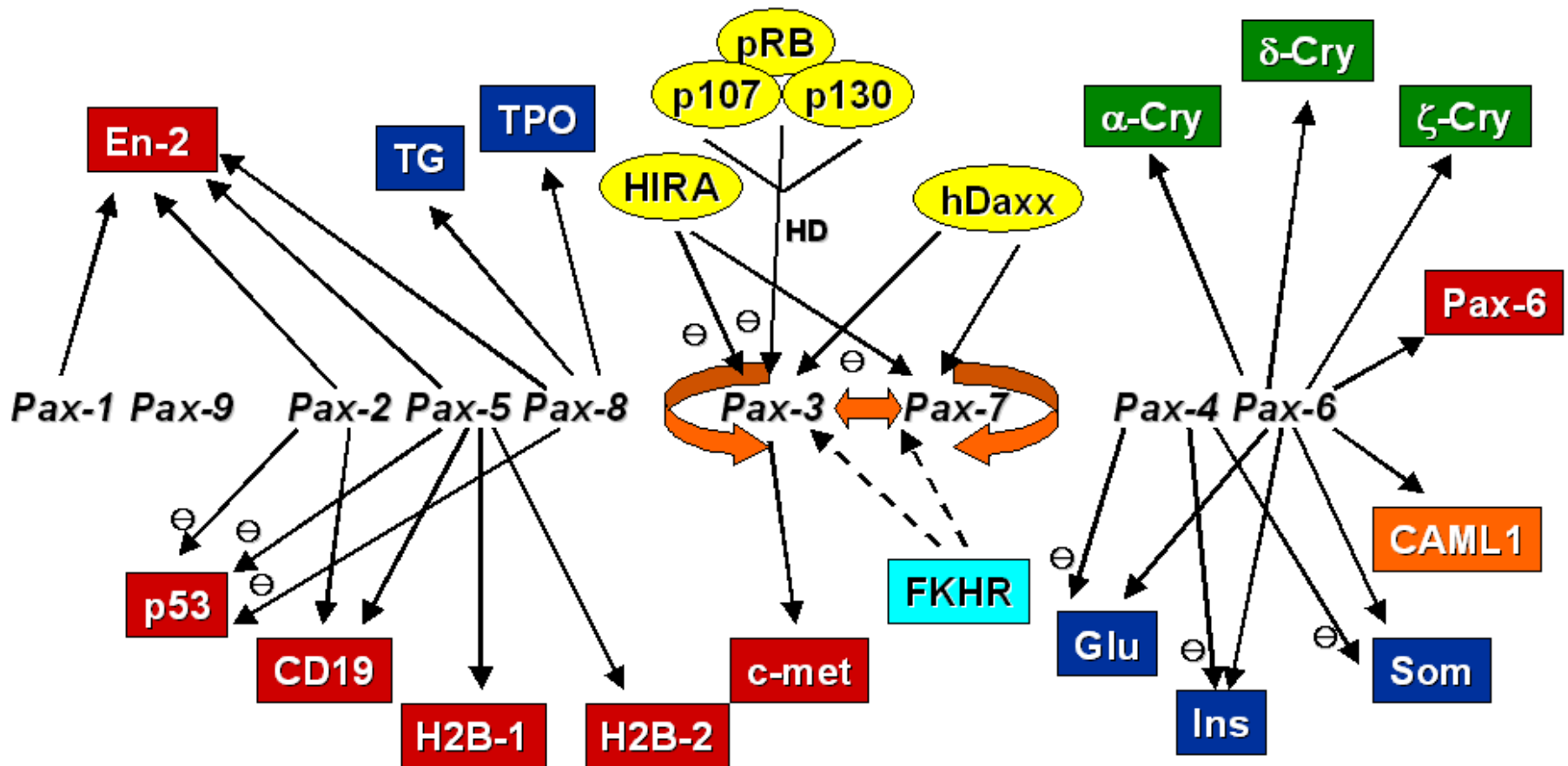
Az evolúciósan ősi képlet az ún. bazális törzseknél megtalálható fényérzékeny pigmentet (rodopszint) tartalmazó „szemfolt” lehetett.

Ebből számos szemtípus alakult ki az állatvilágban, de a Pax 6 gének univerzális jelenléte a közös eredetükre utal.

A Pax6 ősi funkciója, hogy szabályozza a fotoreceptor szervek univerzális komponenseinek kifejeződését, de a szem különböző morfológiai sajátosságai aztán a Pax 6 útvonalnak alárendelődött egyéb gének irányításával fejlődött ki.

A többi Pax gén által irányított útvonalra is hasonló elv érvényesül.

Pax gének által regulált célfaktorok



Glu: glukagon, Ins: inzulin, Som: szomatosztatin

CAML1 neuronális sejt adhéziós molekula L1

Cry: cristallin - szemlencse fehérjék

CAML1:	cell adhesion molecule L1
CD19:	cell surface protein on B-cells
c-met:	proto-oncogene
Cry:	crystallines (lens proteins)
En-2:	engrailed 2
FKHR:	forkhead factor
Glu:	glucagon
H2A-2, H2B-2:	histone genes
hDaxx:	human death-associated protein 6
HIRA:	histone cell cycle regulation defective
Ins:	insulin
p53:	tumor supressor gene
pRB, p107, p130:	retinoblastoma family
Pax-6:	paired box gene
Som:	somatostatin
TG:	thyroglobin
TPO:	thyroperoxidase

A fejlődésszabályozó génrendszer ősi és konzervatív.

Az ős- és újszájúak közös ősének is voltak fejlődési génjei. A rovarok szabályozó génrendszere igen hasonló a gerincesekéhez, sőt, egymást helyettesíthetik is.

A homeodoménnel rendelkező gének jelen vannak az összes többsejtűben, bár funkciójuk korántsem ugyanaz, pl. a növényekben nem látnak el az állatokéihoz hasonló globális funkciókat.

Vannak olyan teljes jelátviteli útvonalak, amelyek csak állatokban fordulnak elő pl. a TGF- β , Wnt szignálmolekulák.

Az indukált sejt dönti el, mivé fejlődik, az indukáló hatás ezt csak megindítja

Az indukációs hatások hierarchikus hálózatot alkotnak.

A hálózatban kitüntetett szerepe van az organizációs centrumoknak.

Pl az elsődleges organizátor centrum az ősszáj felső ajka, amely indukálja a másodlagos centrumok aktivitását.

A sejt, ill. szerv, amelynek fejlődését egy indukációs hatás megindította, maga is továbbiakat indukál. Ha a lánc megszakad, a fejlődés sem folyik tovább.

Látszólag értelmetlen fejlődési elemek szerepe a lánc továbbvitele.

Evolúció korábbi stádiumában még fontos szerv csökevényesen megjelenik.

pl. a szikzacskó, ősvese, kopoltyúívek, allantois, amely a hüllőknél, madaraknál az amnion és a tojáshéj között elhelyezkedő, az egész embriót beborító lapos zacskó.

A sportversenyen a startpisztolyt sok versenyágban használják, futóknál a futás kezdetét, úszóknál az úszás kezdetét, gyaloglóknál a gyaloglás kezdetét jelenti. A bíró pedig bármelyik sportágban eldönti a start helyességét, míg a néző ugyanerre a jelre csak megrezzen.