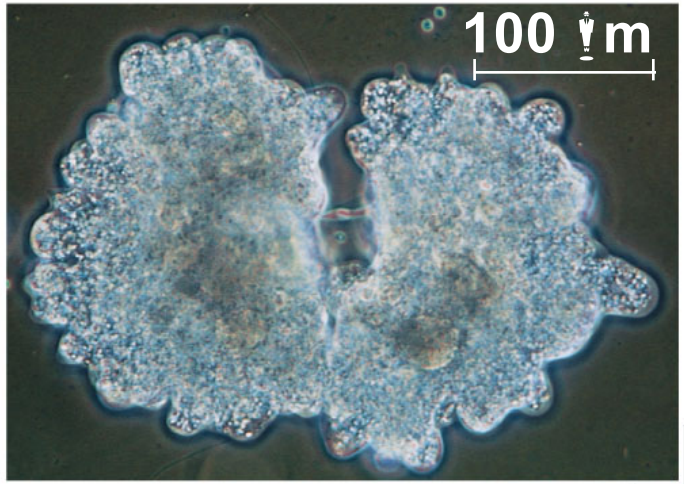
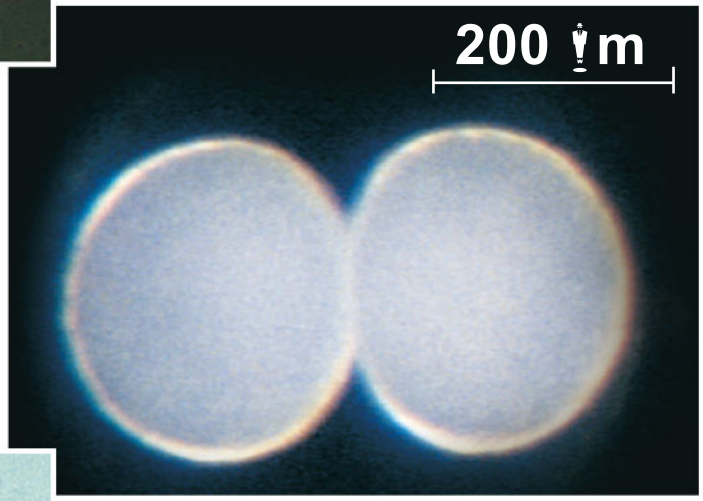
9. előadás: Sejtosztódás és sejtciklus

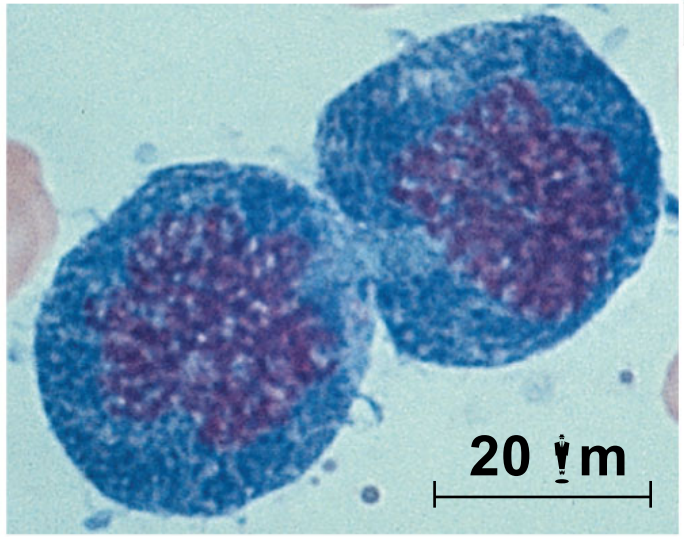
- Egysejtű organizmusok esetén a sejtosztódás során egy új egyed keletkezik (**reprodukció**)
- Többsejtő szervezetek esetén a sejtosztódás részt vesz:
  - a növekedésben és a fejlődésben
  - a szövetmegújításban
  - a regenerációban
- A sejtosztódás eseménye a **sejtciklus** integráns része (sejtciklus = *Azon egymást követő fázisok vagy szakaszok sorrendje, amelyen egy sejt áthalad az egyik osztódástól a következőig*.)



(a) Reprodukció

(b) Növekedés és fejlődés





© 2011 Pearson Education, Inc.

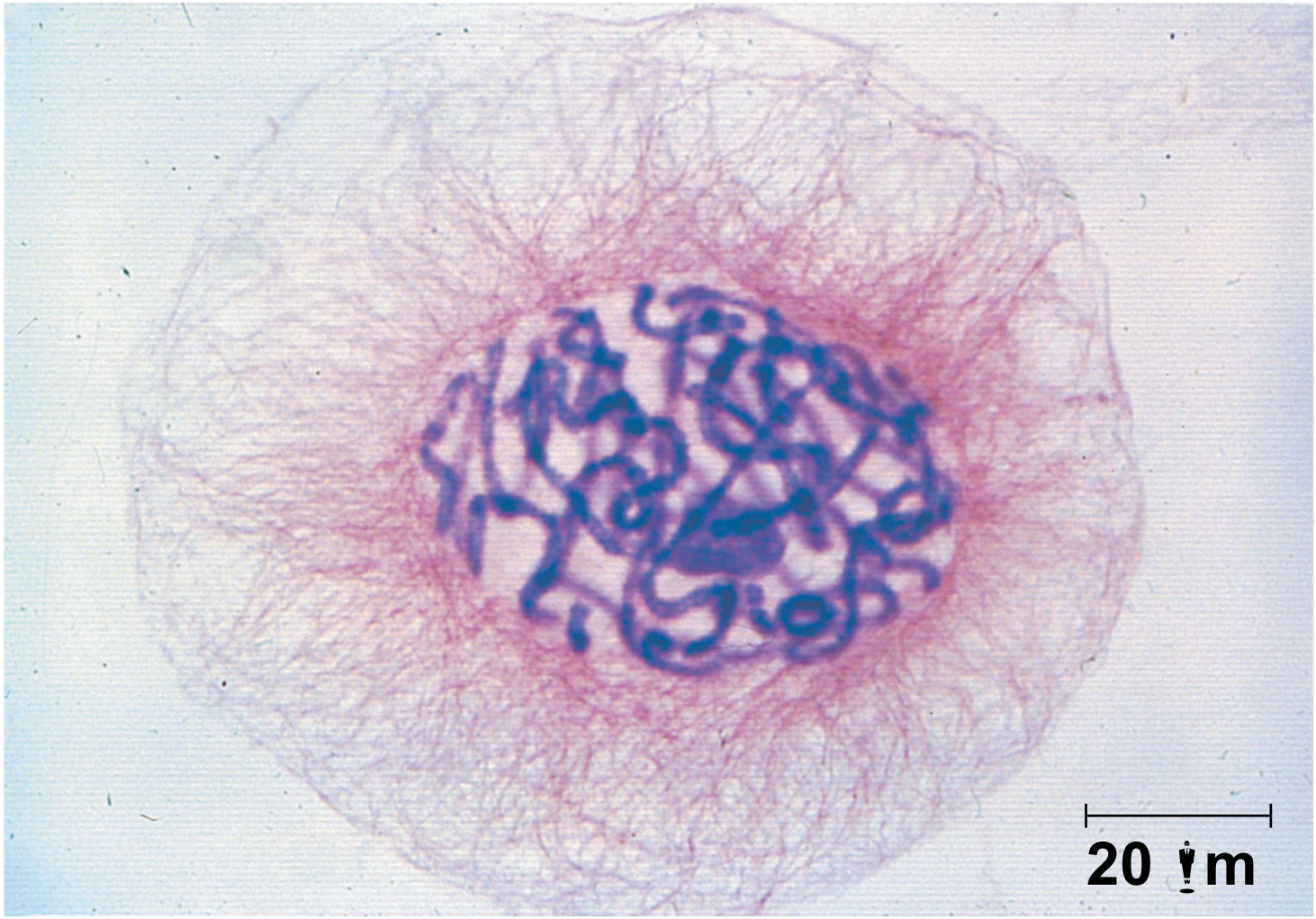
(c) Szövetmegújítás és regeneráció

A legtöbb sejtosztódás genetikalilag azonos leánysejteket eredményez

- A sejt(mag)osztódás két formája:
  - koromoszómaszám tartó (**mitózis**)
  - kromoszómaszám felező (**meiózis**)
- a legtöbb osztódás mitózis
- meiózis során az ivarsejtek és a spórák képződnek.

Az örökítőanyag organizációja a sejtben

- A sejt teljes DNS készletét **genomnak** nevezzük
- A genom állhat egyetlen (prokarióta sejtekben általános) vagy számos (eukarióta sejtekben) DNS molekulából
- A DNS molekulák **kromoszómákba** csomagolódnak

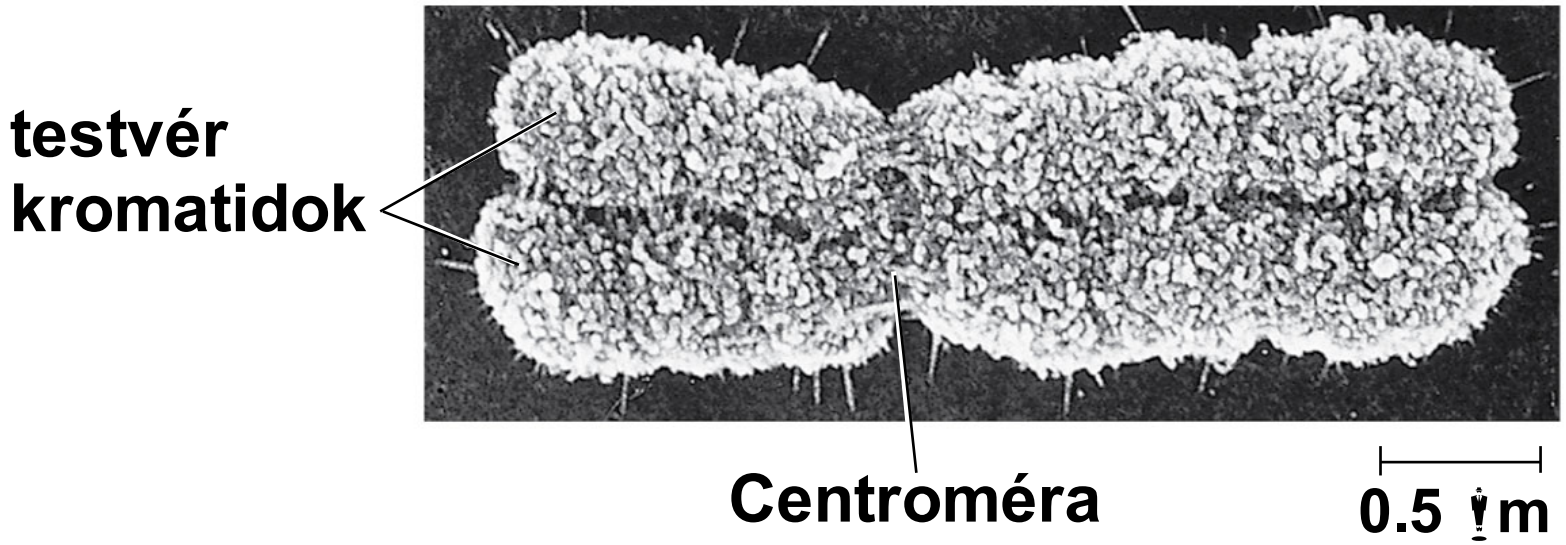


© 2011 Pearson Education, Inc.

- Az eukarióta kromoszómák **kromatinból** épülnek fel: DNS és fehérje komplex, melynek a kondenzációja változik a sejtciklus során
- Minden eukarióta faj jellemző kromoszóma számmal rendelkezik
- **Szomatikus/testi sejtek** (nem-reproduktív sejtek) kétszeres kromoszóma készlettel (2n) rendelkeznek - **diploidok**
- **Gaméták/ ivarsejtek** egyszeres kromoszóma szerelvénnyel (1n) rendelkeznek - **hapliodok**

A kromoszómák elosztása az eukarióta sejtosztódás alatt

- A sejtosztódás kezdetén, a DNS megkettőződött és a kromoszómák kondelzáltak
- Minden megkettőződött kromoszómának van egy **testvér kromatidja** (az eredeti kromoszómával öszekapcsolódott másolata), mely elválik a sejtosztódás során
- A **centroméra** a kromoszóma azon része, ahol a kromatidák összekapcsolódnak, illetve ahova az osztódási orsó tapad *(ismétlődéseket tartalmaz)*

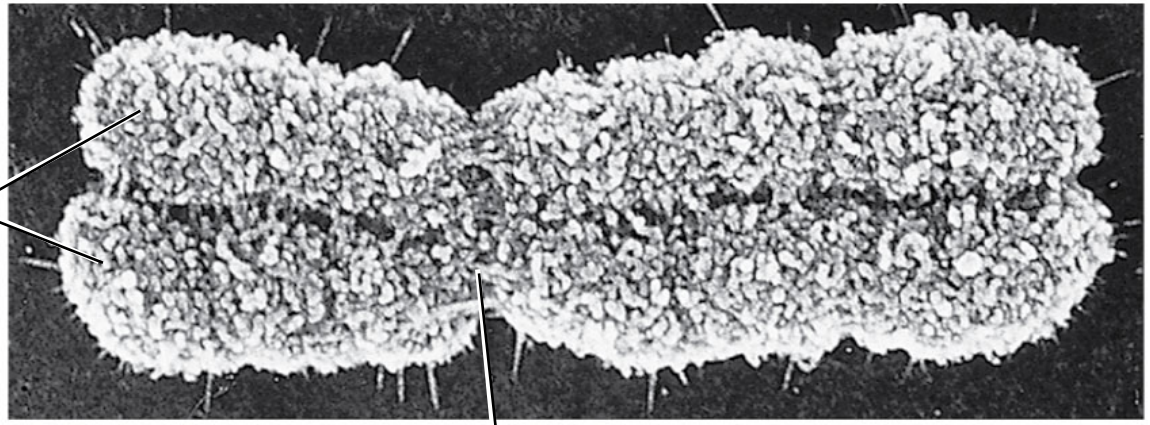


© 2011 Pearson Education, Inc.

A centroméra elhelyezkedése alapján a kromoszóma lehet:

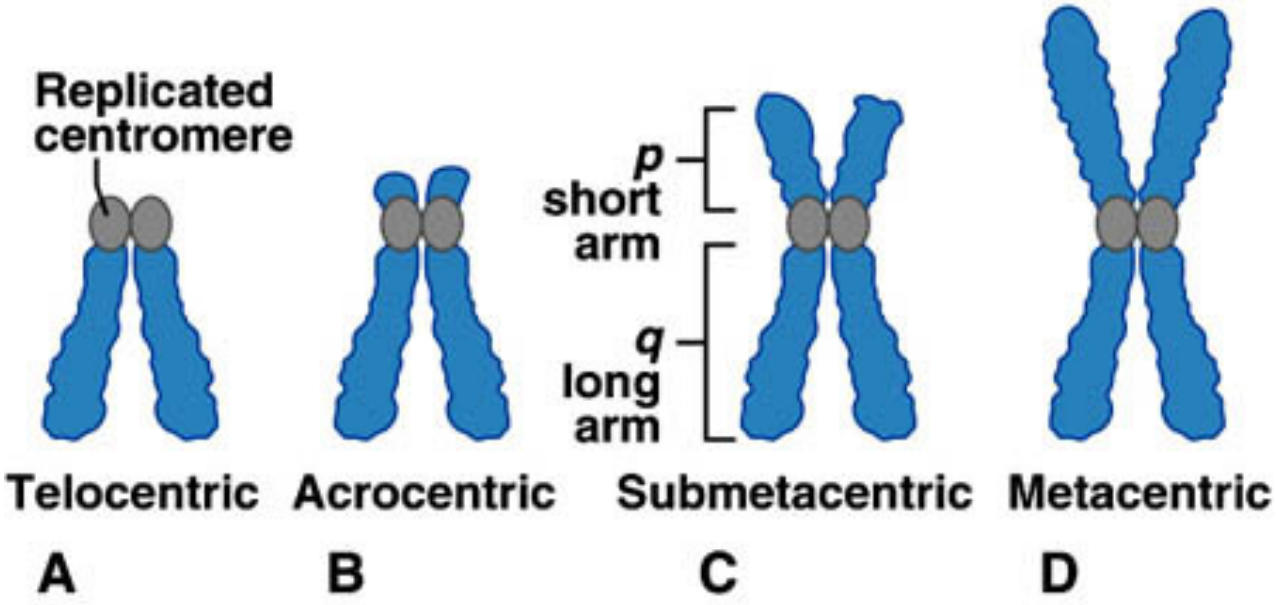
- **metacentrikus** (középen elhelyezkedő centroméra)
- **akrocentrikus** (a vége közelében elhelyezkedő centroméra)
- **telocentrikusnak** (a centroméra valamelyik kar végén helyezkedik el)

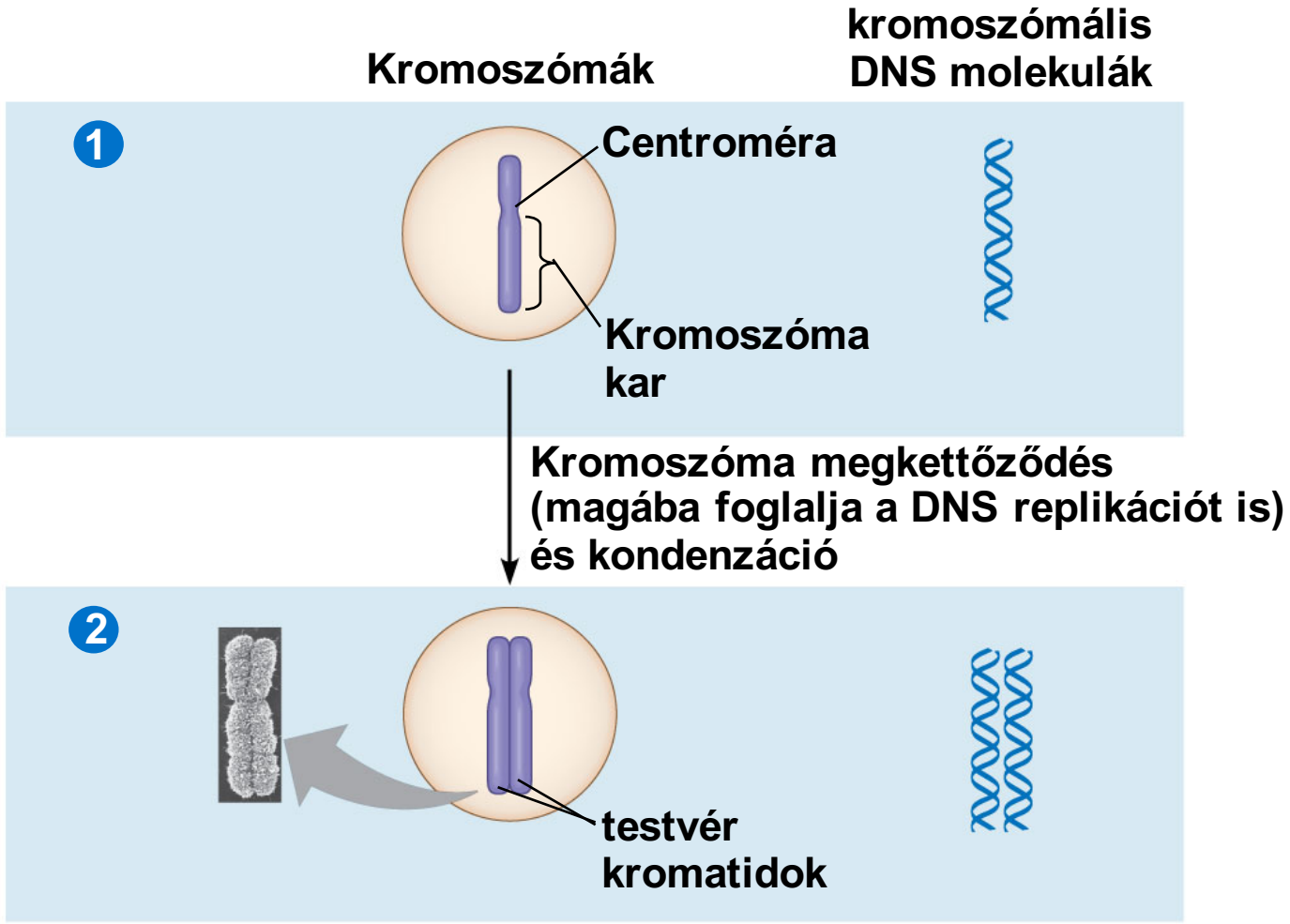
testvér kromatidok



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

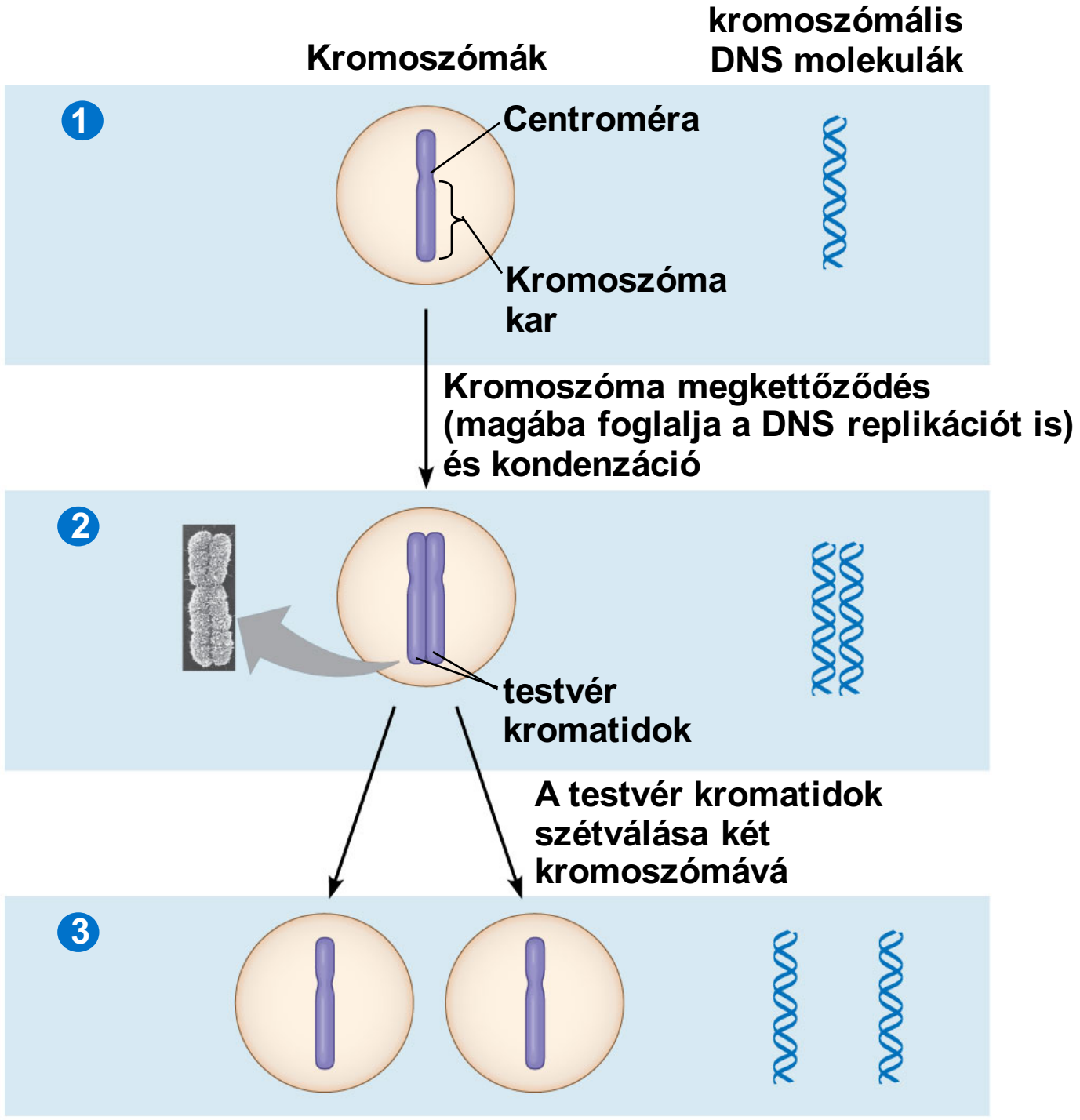
© 2011 Pearson Education, Inc.





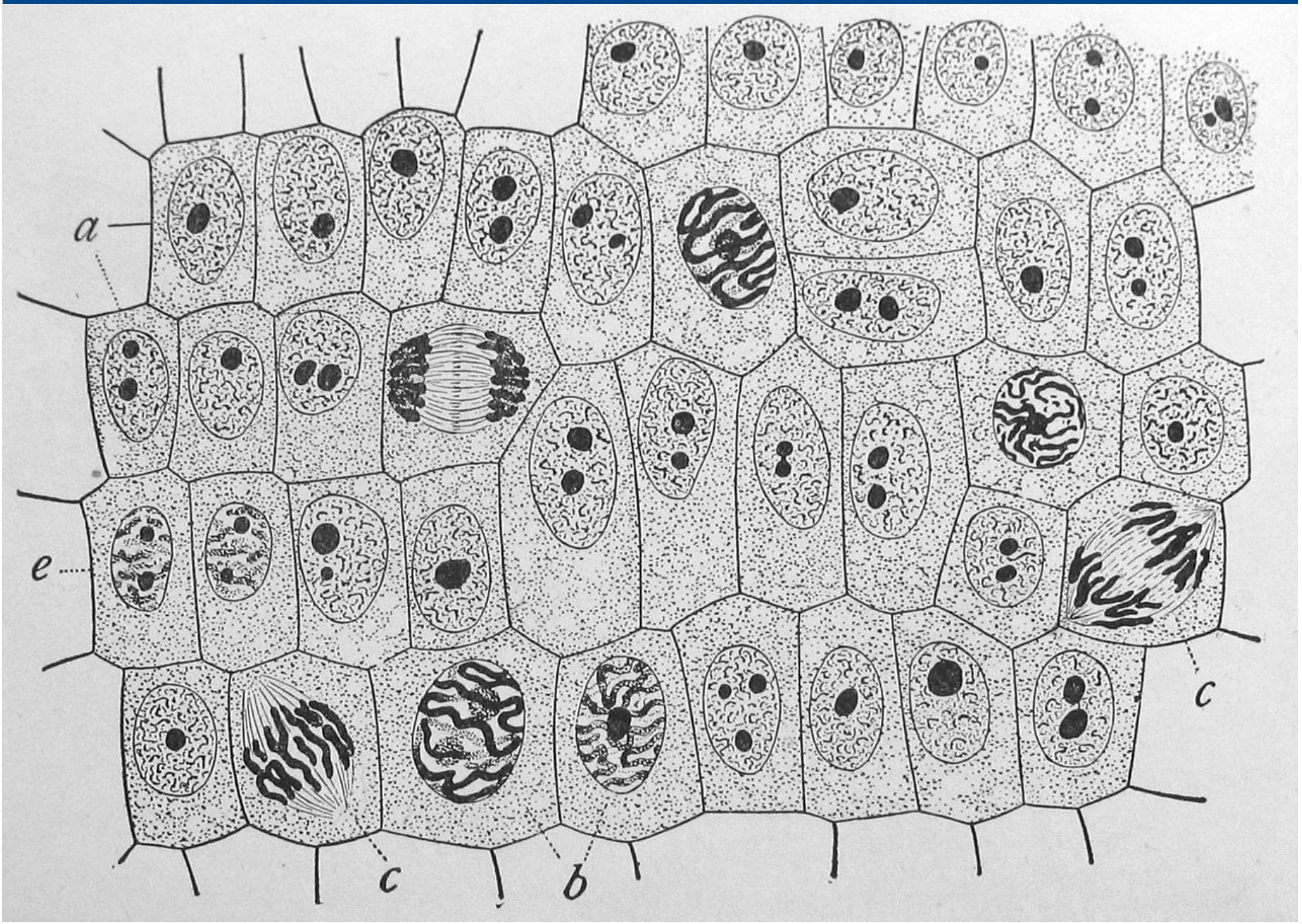
- Mitózis során a testvér kromatidok minden megkettőződött kromoszóma esetén elválnak egymástól, és két külön sejtmagot hoznak létre.
- Ha elváltak egymástól a kromatidok, akkor már kromoszómáknak nevezzük őket

© 2011 Pearson Education, Inc.



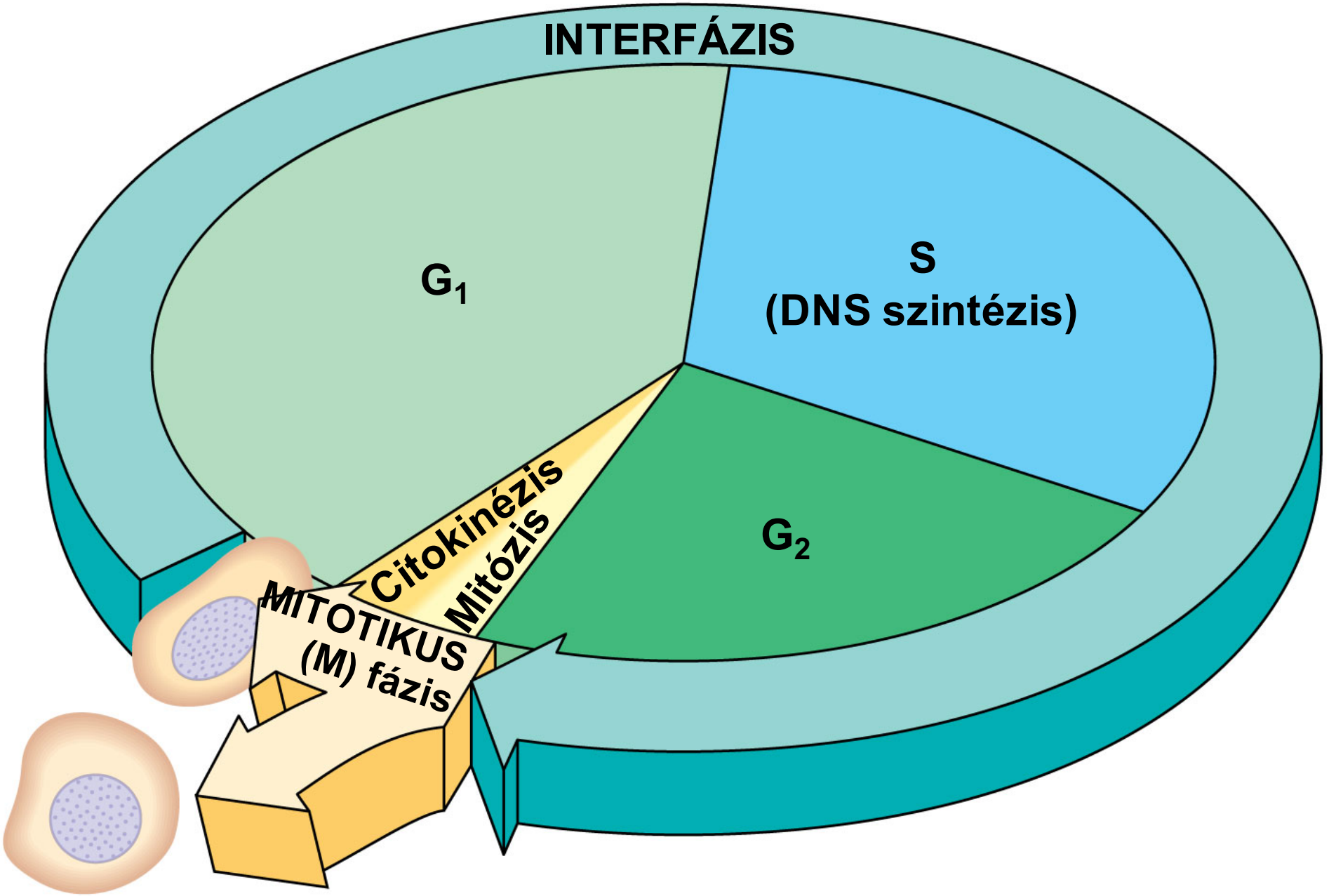
© 2011 Pearson Education, Inc.

- Az eukarióta sejtek osztódása két szakaszból áll:
  - **Mitózis**, az örökítő anyag szétosztása a leendő leánysejtek között (a mag osztódása)
  - **Citokinézis**, a citoplazma szétválása


a
e
c
b
c

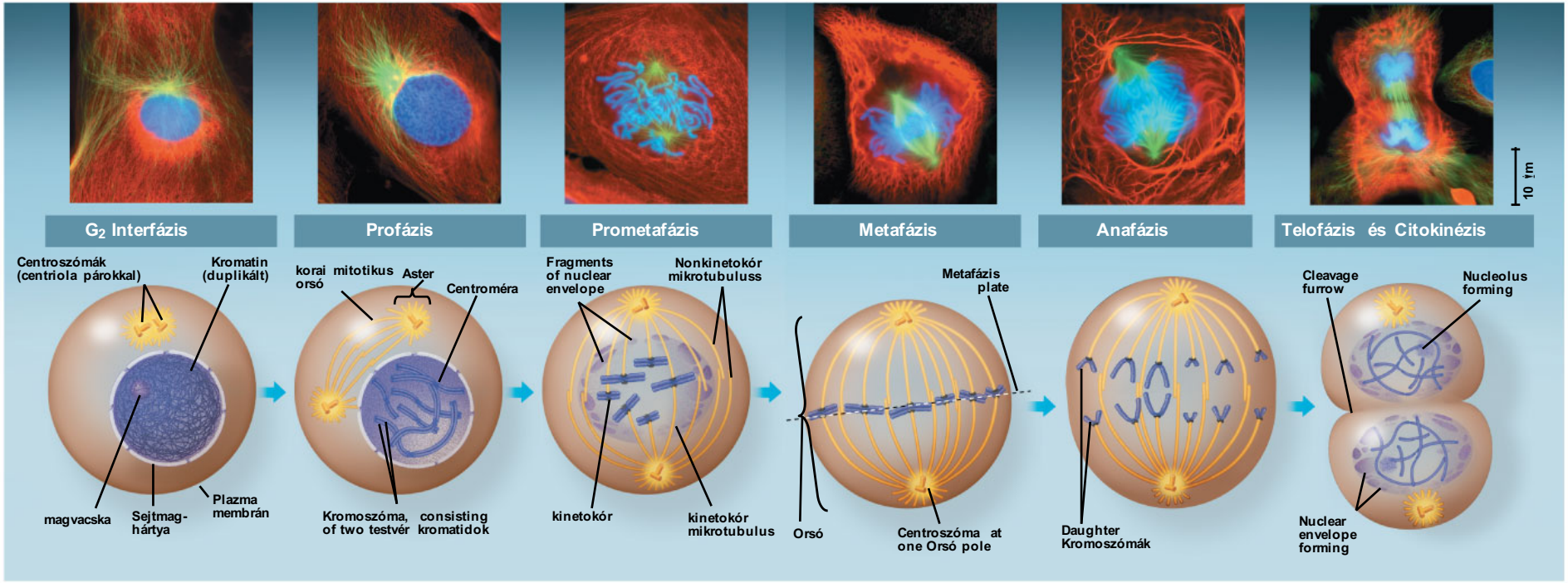
- Az interfázist (a sejtciklus kb. 90%-át alkotja) alfázisokra lehet osztani:
  - **G_1 fázis** (“first gap”)
  - **S fázis** (“synthesis”)
  - **G_2 fázis** (“second gap”)

- A sejt növekedése mindhárom fázisban zajlik, de a kromoszómák megkettőződése csak az **S** fázisban

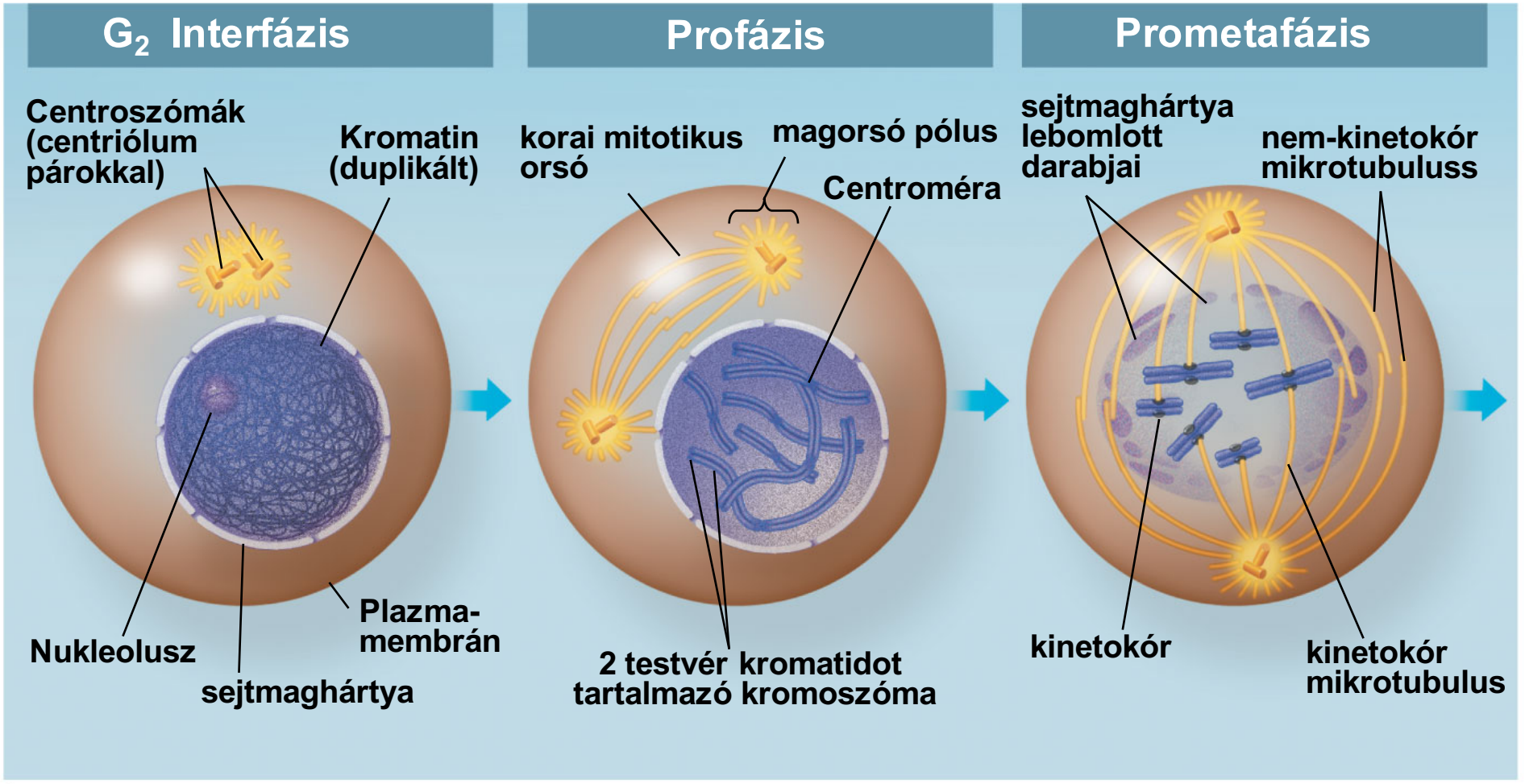


© 2011 Pearson Education, Inc.

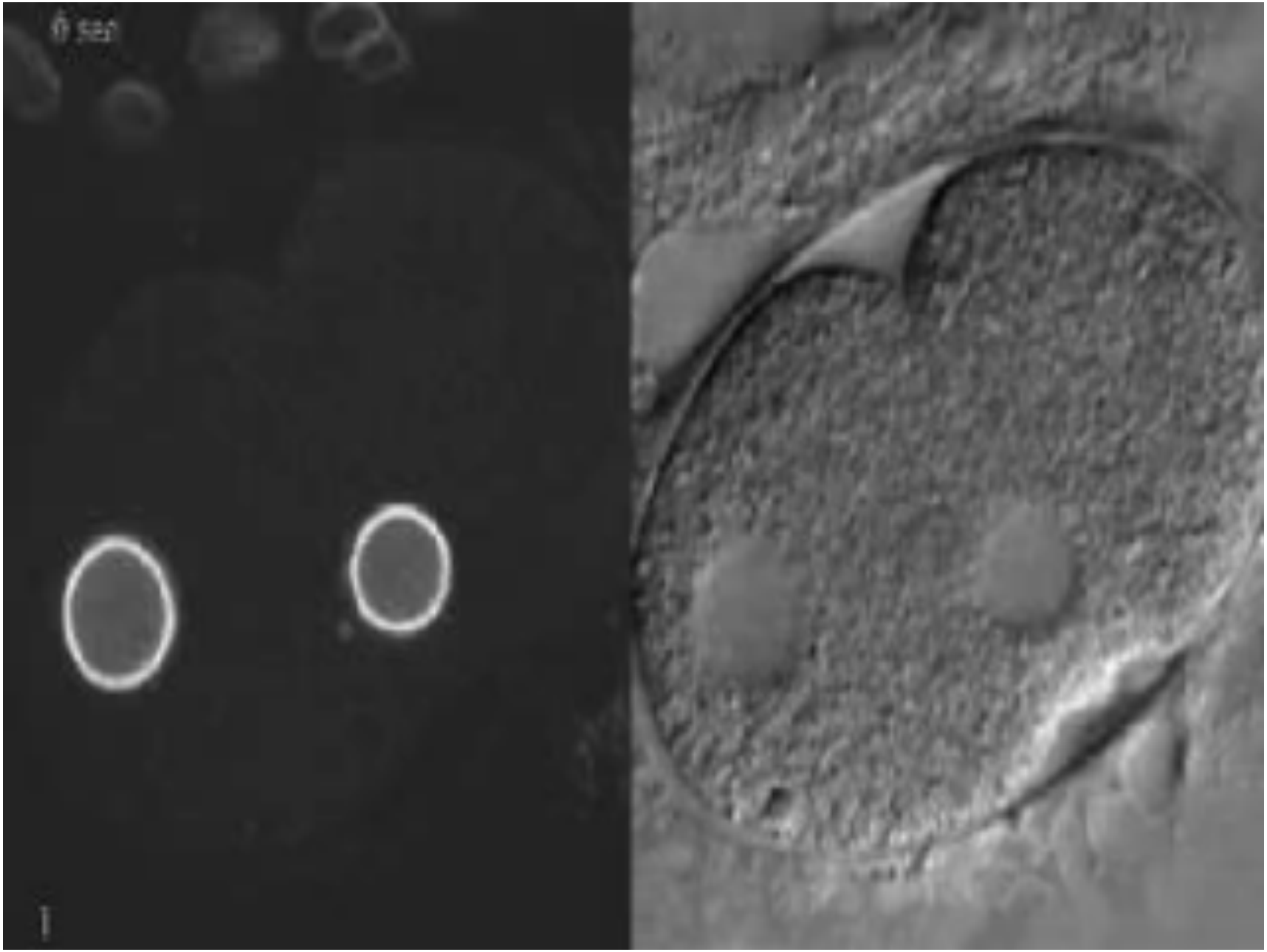
- A mitózis hagyományosan 5 fázisra osztjuk:
  - **Profázis**
  - **Prometafázis**
  - **Metafázis**
  - **Anafázis**
  - **Telofázis**
- A citokinézis időben átfed a mitózis késői fázisaival

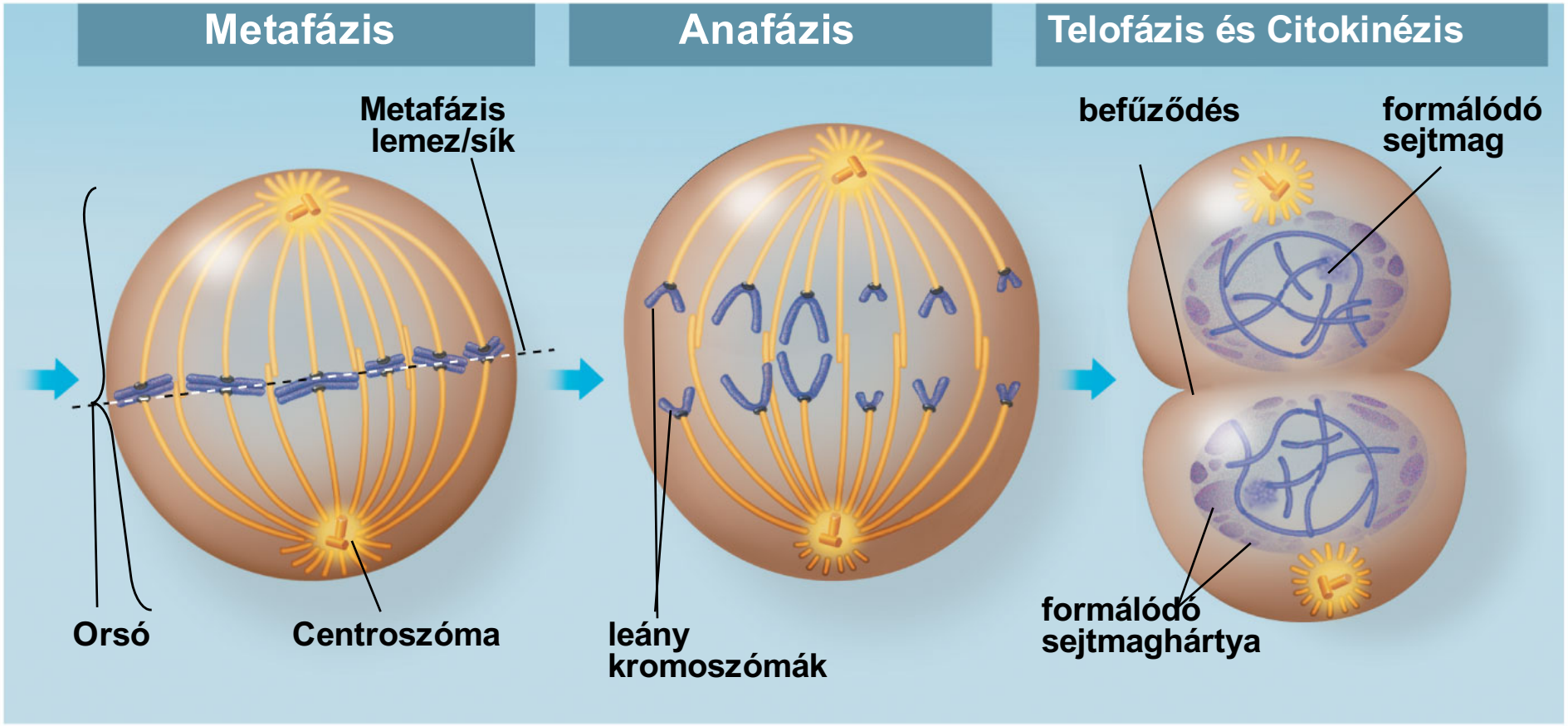


© 2011 Pearson Education, Inc.



© 2011 Pearson Education, Inc.





© 2011 Pearson Education, Inc.

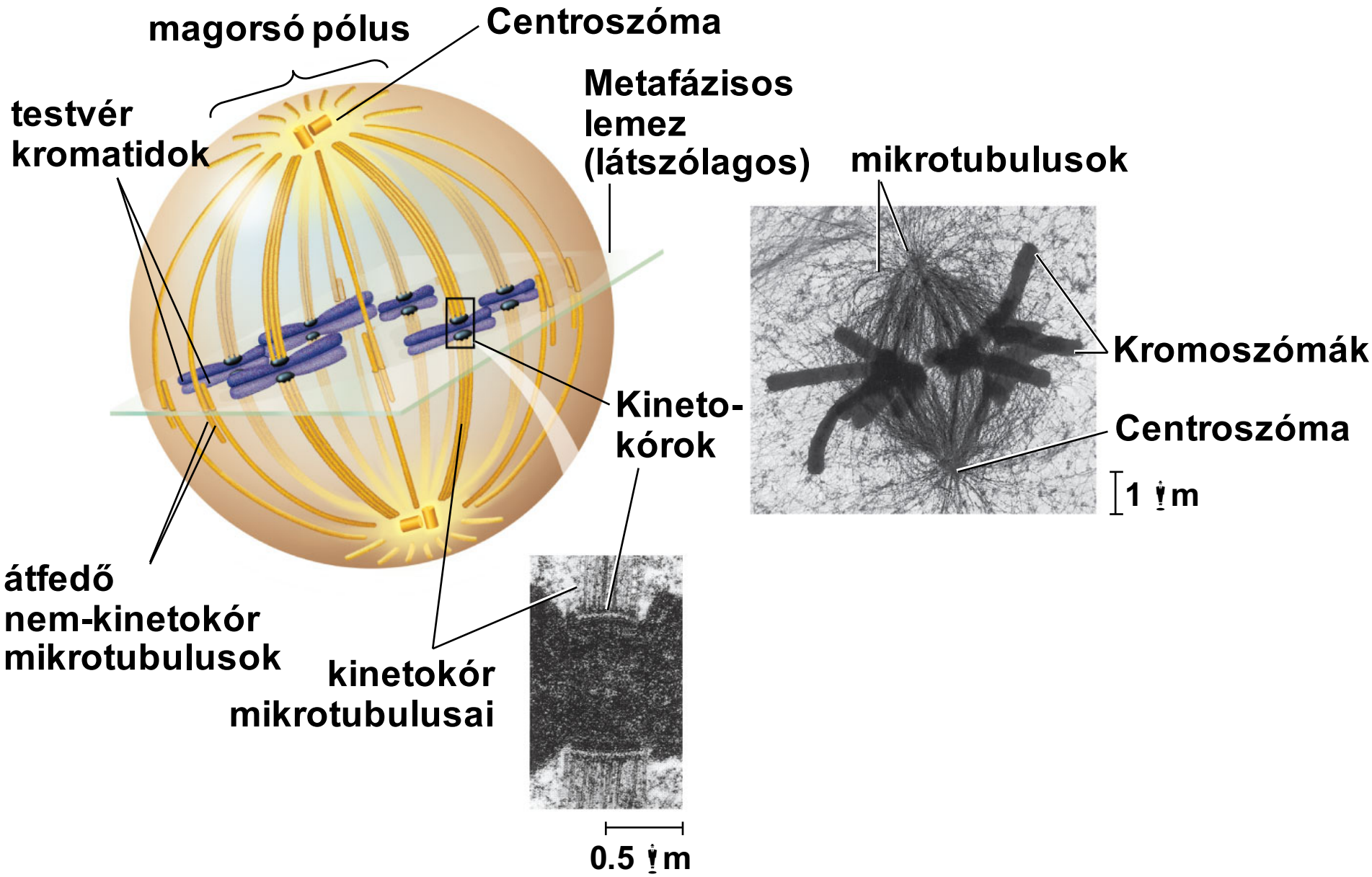
Mon Apr 3 07:12:01.306 2000

A mitotikus orsó:

- A **mitotikus orsó** olyan mikrotubuláris struktúra, mely a kromoszómák mozgását irányítja a mitózis során
- Állati sejtekben, a mitotikus orsó összeszerelődése a c**entroszómában**, a mikrotubulus organizáló központban kezdődik
- a centroszóma megkettőződik interfázis alatt, a két centroszóma a mitózis pro/prometafázisában a sejt két ellentétes pólusára vándorol

- A magorsó fonalak kezdeményei (**aster)** (rövid mikrotubulusok csillag alakban) kinyúlnak mindkét centroszómából
- A magorsó magába foglalja a centroszómákat, a magorsó fonalak mikrotubulusait és a magorsó pólust (aster)

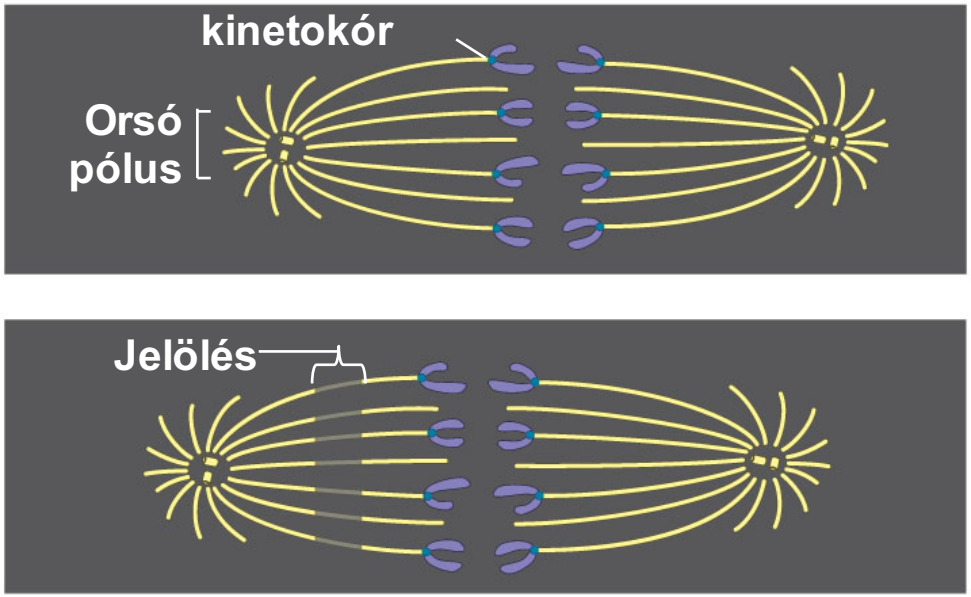
- Prometafázis alatt a magorsó húzófonalai (mikrotubulusai) a kromoszómák kinetokórjaihoz kapcsolódnak, és mozgatni kezdik a kromoszómákat
- **A kinetokór** a kromoszómák centromérájához asszociálódott fehérjekomplex
- Metafázisban a kromoszómák a **metafázisos síkba** rendeződnek, a kétmagorsó pólustól egyforma távolságban



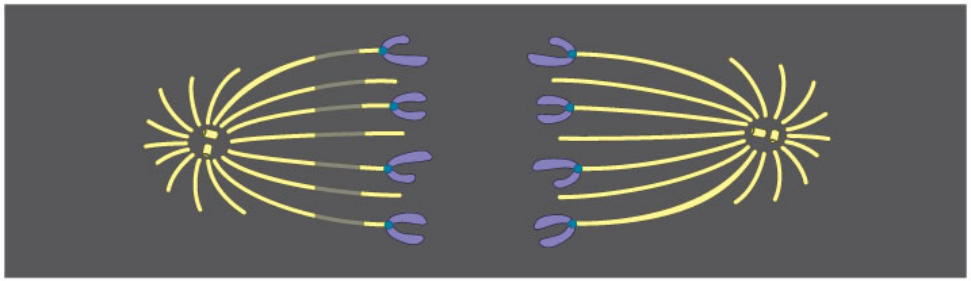
© 2011 Pearson Education, Inc.

- Anafázisban a testvér kromatidok elválnak és a kinetokór mikrotubulusai mentén a sejt ellentétes pólusaira mozognak
- A mikrotubulusok megrövidülnek, mert a kinetokór végük (+ vég) depolimerizáció miatt megrövidül

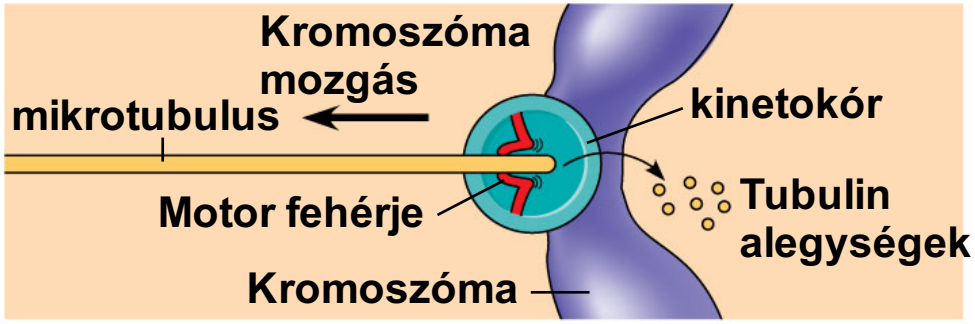
KÍSÉRLET



EREDMÉNY



KÖVETKEZTETÉS

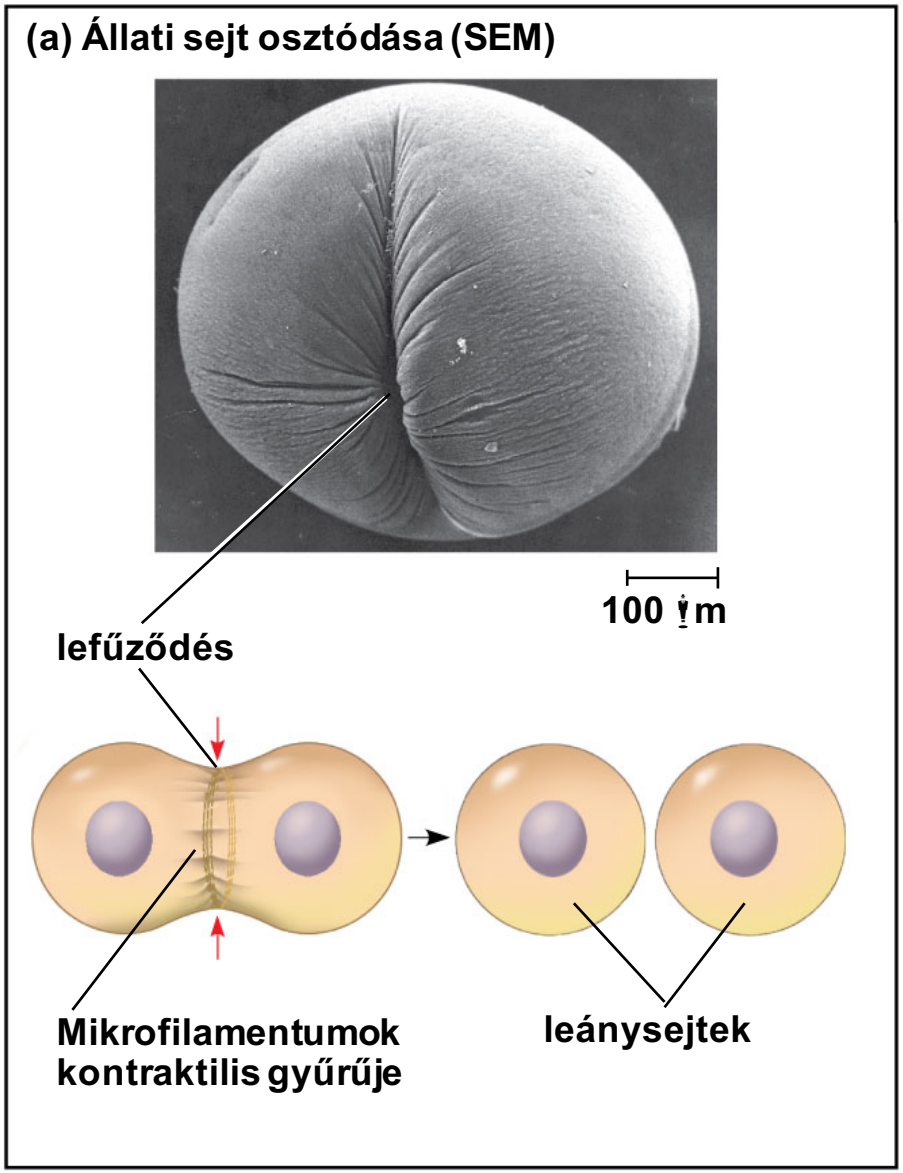


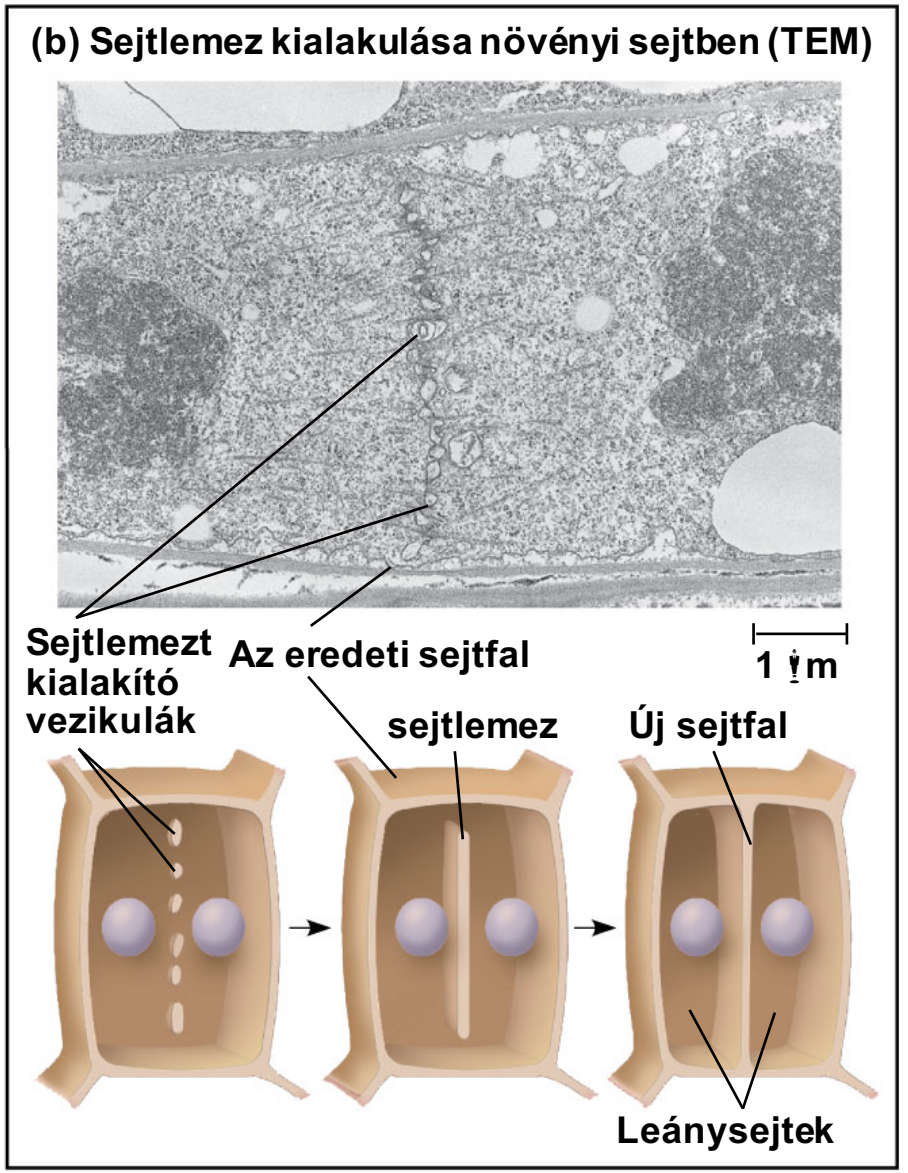
© 2011 Pearson Education, Inc.

- A szemközti pólisokról érkező nem-kinetokór mikrotubulusok átfednek és eltolják egymást, megnyújtva ezzel a sejtet
- Telofázisban két egymással genetikusan azonos leánysejtmag jön létre a sejt két pólusán
- A citokinézis anafázis vagy telofázis alatt kezdődik meg, és a magorsók lebomlanak

Citokinézis:

- Állati sejtekben a citokinézis **lefűződéssel** történik,
- Növényi sejtekben egy **sejtlemez** alakul ki a citokinézis során



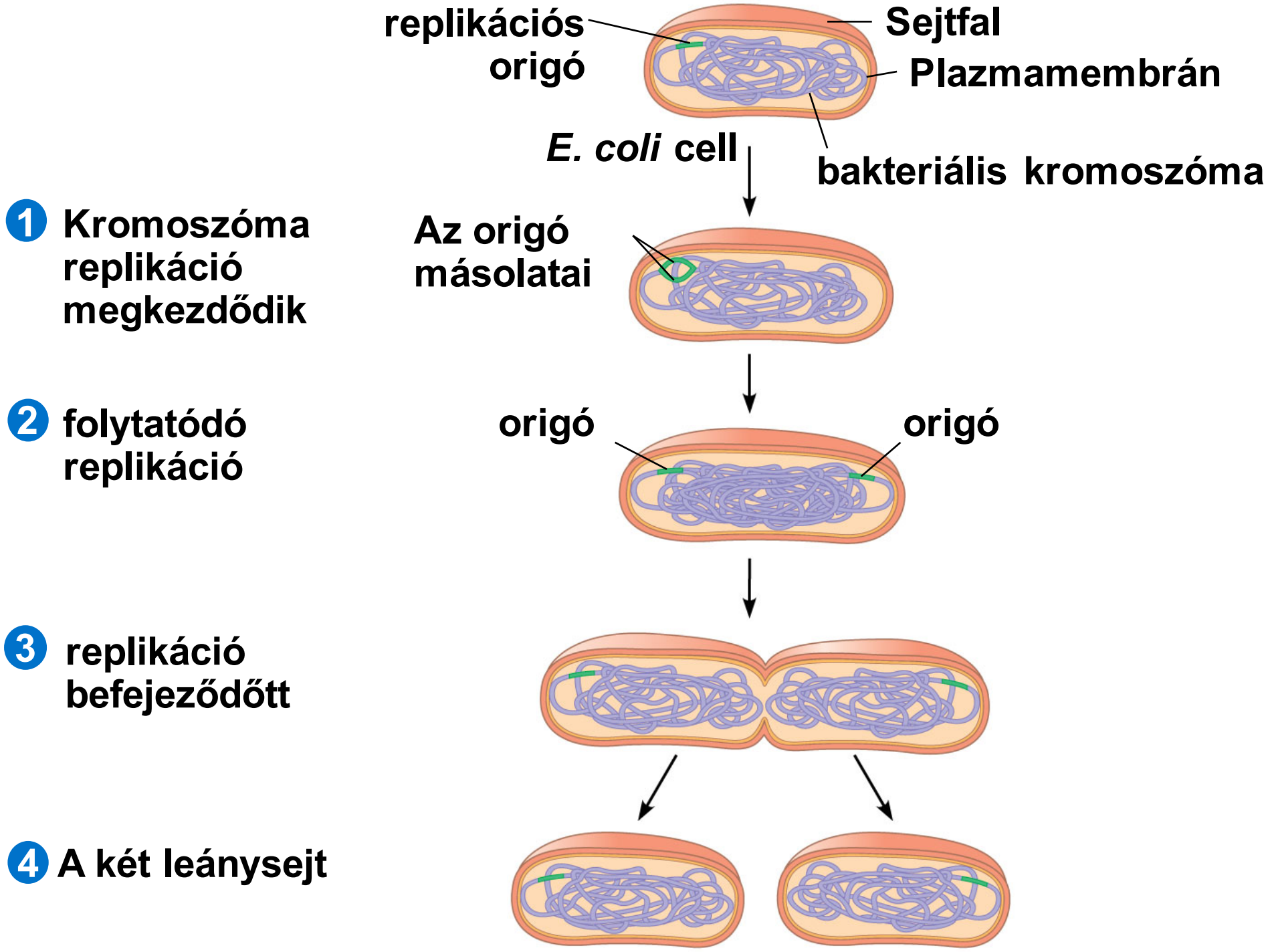


© 2011 Pearson Education, Inc.

© 2011 Pearson Education, Inc.

Baktériumok kettéosztódása

- Prokariótáknál (baktériumok, archaeák) a kettéosztódás a szaporodás egy formája
- E során a bakteriális kromoszóma megkettőződik (a folyamat a **replikációs origónál indul**), és a testvér kromoszómák aktívan eltávolodnak egymástól
- A plazmamembrán betűrődik és a sejt kettéosztódik

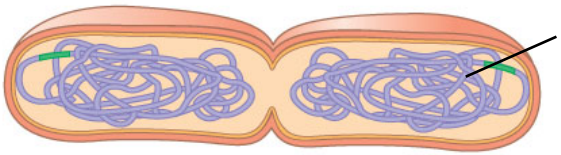


© 2011 Pearson Education, Inc.

A mitózis evolúciója

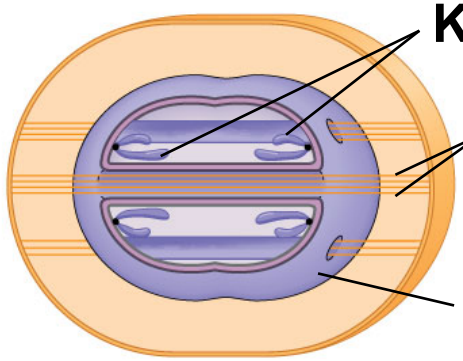
- Az eukarióták mitózisa a prokarióták egyszerű kettésztódásából evolválódott
- A protisták között találunk olyan csoportokat, melyek a bakteriális osztódás és a mitozis között képeznek átmenetet

(a) Bacteria



bakteriális kromoszóma

(b) Dinoflagellata

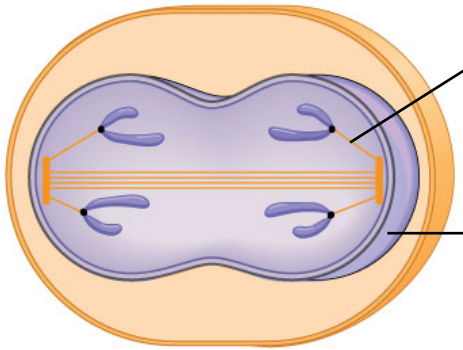


Kromoszómák

mikrotubulusok

Intakt sejtmag-hártya

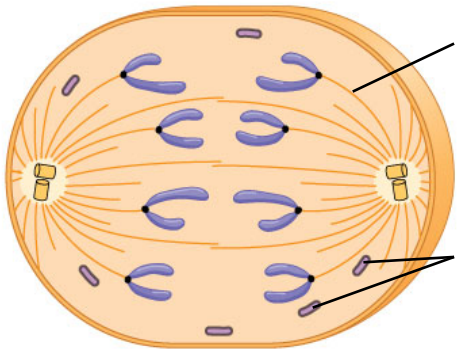
(c) egyes élesztők



kinetokór mikrotubulus

Intakt sejtmag-hártya

(d) a legtöbb eukarióta



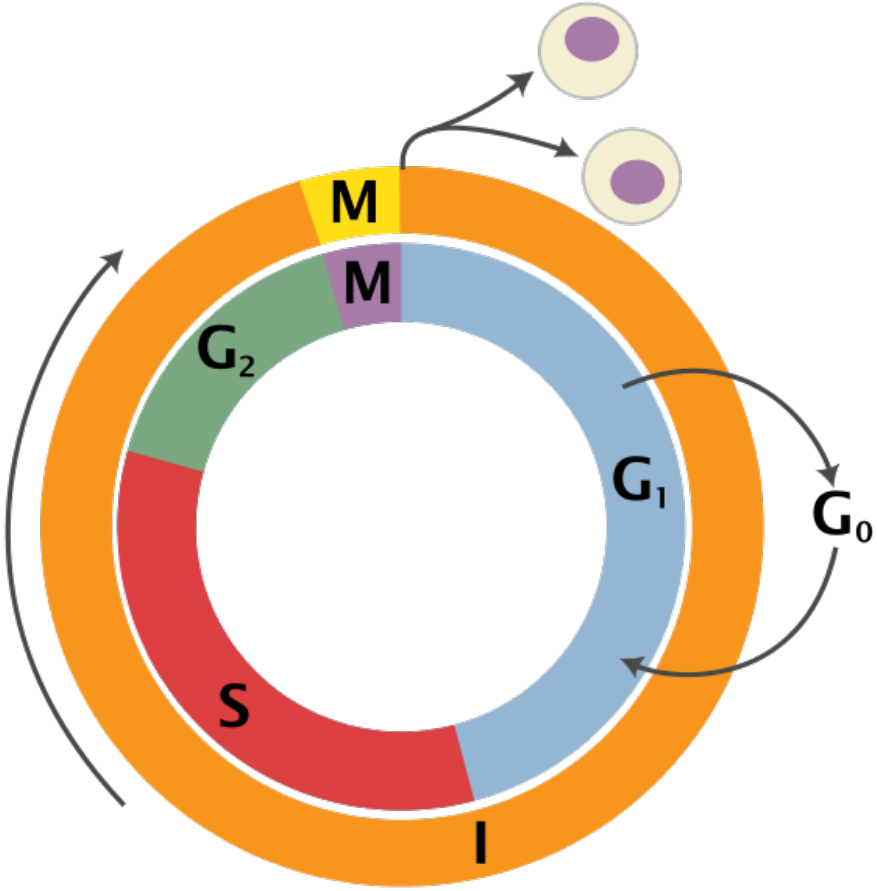
kinetokór mikrotubulus

sejtmaghártya darabjai

© 2011 Pearson Education, Inc.

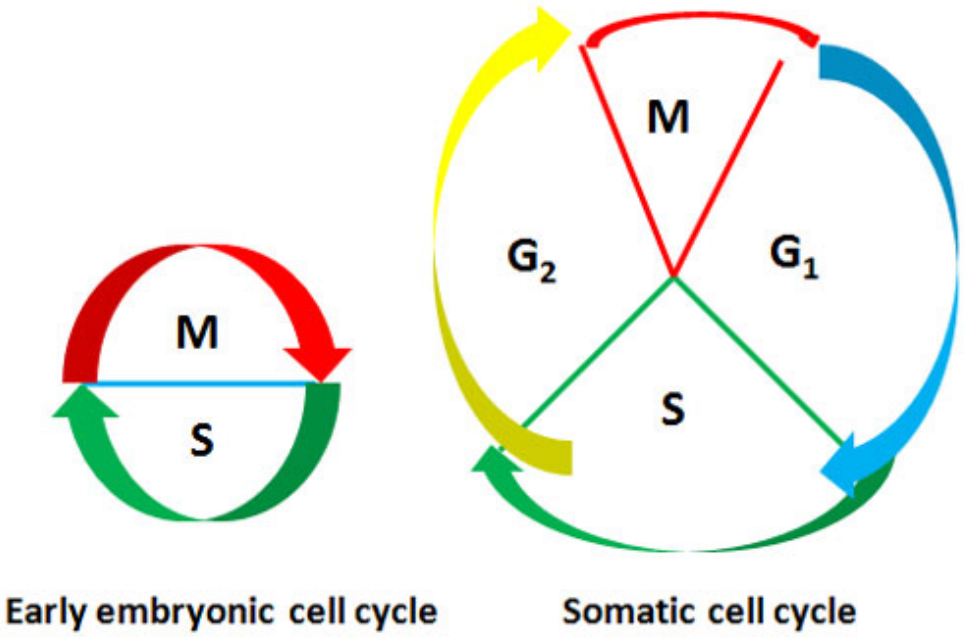
10. előadás: A sejtciklus szabályozása és a rák

sejtciklus = *Azon egymást követő fázisok vagy szakaszok sorrendje, amelyen egy sejt áthalad az egyik osztódástól a következőig.*)



A sejtciklus változatai – szabálytalan sejtciklusok

- **Korai embrionális sejtciklus**

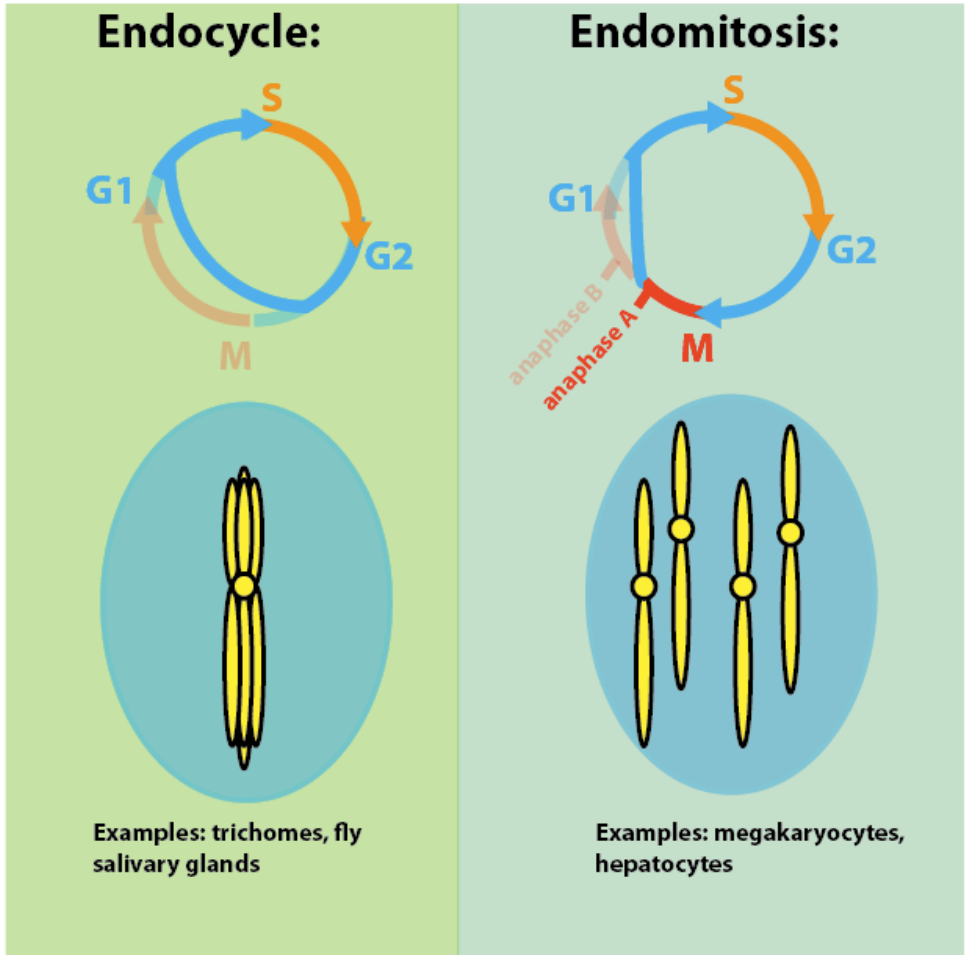


A petesejt megtermékenyítését követően gyors mitózisok zajlanak. Ilyenkor

- kimarad a G_1 és G_2 fázis;
- A sejtek tömege feleződik

A sejtciklus változatai – szabálytalan sejtciklusok

- **endoreplikáció**



A folyamat során kimarad vagy nem zajlik te teljesen a mitózis: a sejtek nem válnak szét.

a) **A kromoszómák dulikálódnak, de nem válnak szét**: *politén óriás kromoszómák* képződnek
b) **Az anafázis vagy a citokinézis megakad** (*többszörös kromoszómaszerelvényű, ill. többmagvú sejtek*)

A sejtciklus változatai – megállás a sejtciklus valamelyik fázisában

- **petesejtek meiózisa**

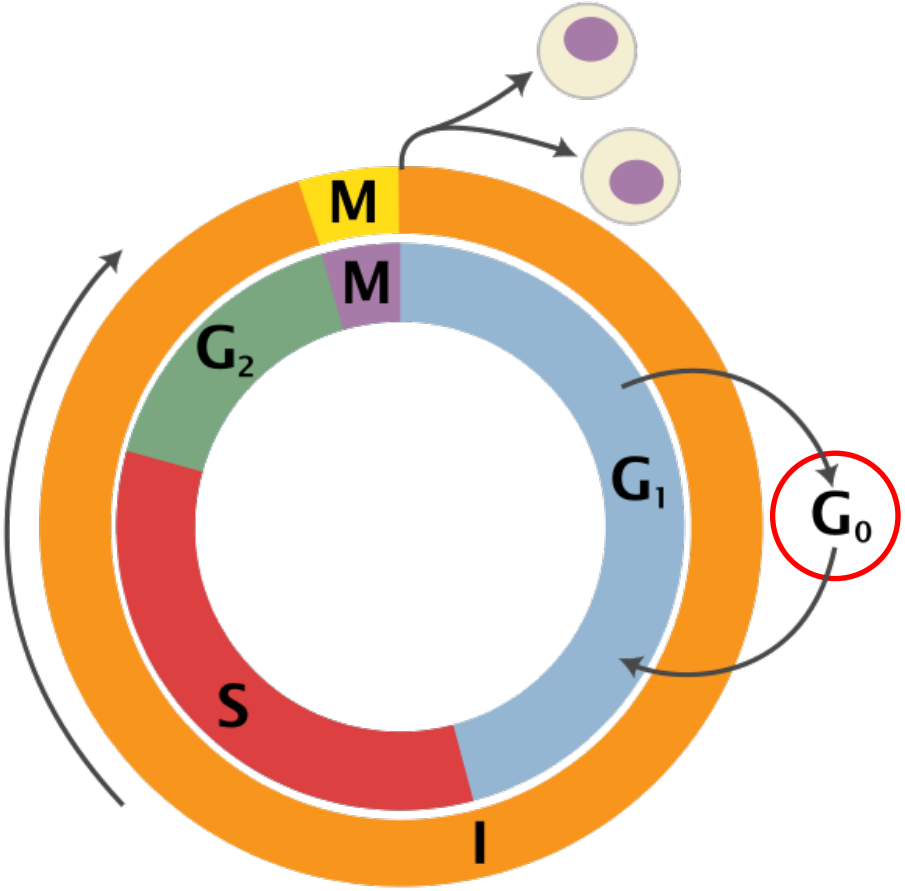
a) Születés időpontjára kialakul a végleges petesejt készlet. A sejtek **megállnak** *meiózis I profázis*ában (egészen a serdülőkorig).

b) A női nemi ciklus során (progeszteron hatására) folytatódik az osztódás, érett petesejt képződik és ovulálódik. Ugyanakkor a meiózis **megáll** *meiózis II. metafázis*ban.

c) A meiózis a megtermékenyítés hatására fejeződik be.

A sejtciklus változatai – kilépés a sejtciklusból

- **G_0 és differenciáció**



A **differenciált** (*adott funció elvégzésére specializálódott*) sejtek speciális ún. G_0 fázisban vannak (a G_1-ből nem léptek S-be).

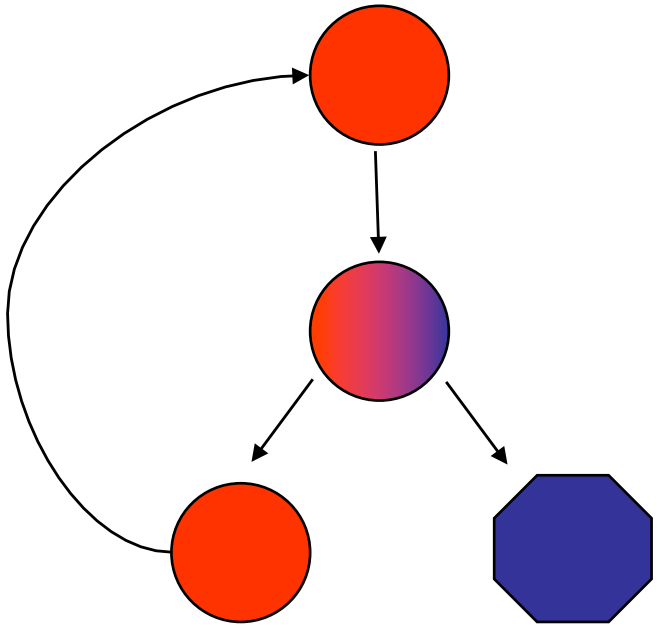
Ez a kilépés lehet

- végleges (terminális differenciáció): pl. izomsejt, idegsejt
- vagy ideiglenes: pl. májsejtek

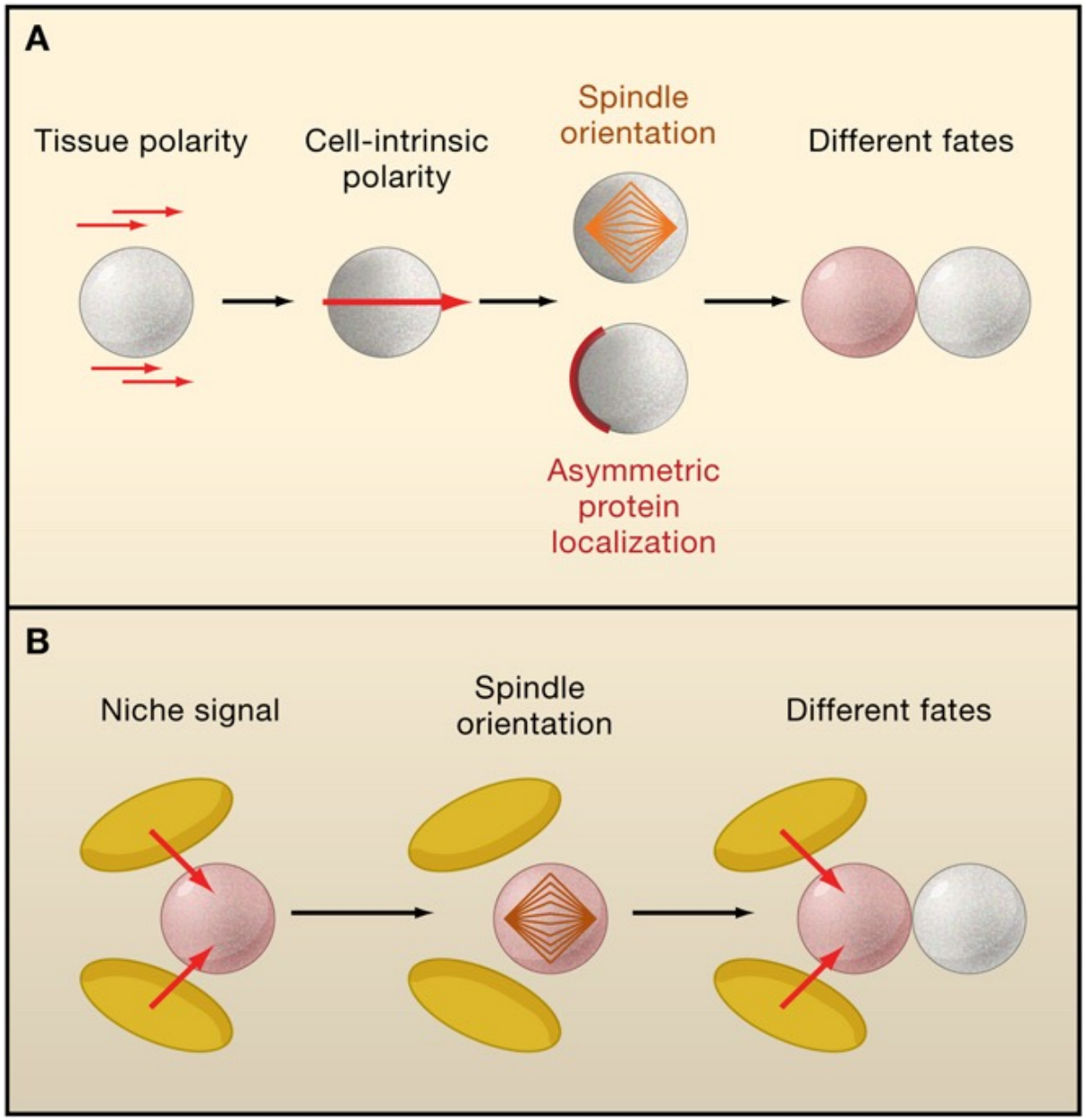
Speciális sejtsorsok: az őssejtek (stem cells)

- Önmegújító képesség, relatíve „halhatatlan”
- Differenciált sejtek létrehozása: pluripotens - unipotens
- Sérült szövet pótlása
- Szimmetrikus-aszimmetrikus osztódás

- aszimmetrikus osztódással egy önmagától eltérő (differenciált sejt) és egy önmagával megegyező (önmegújító képesség) sejt létrehozásának képessége



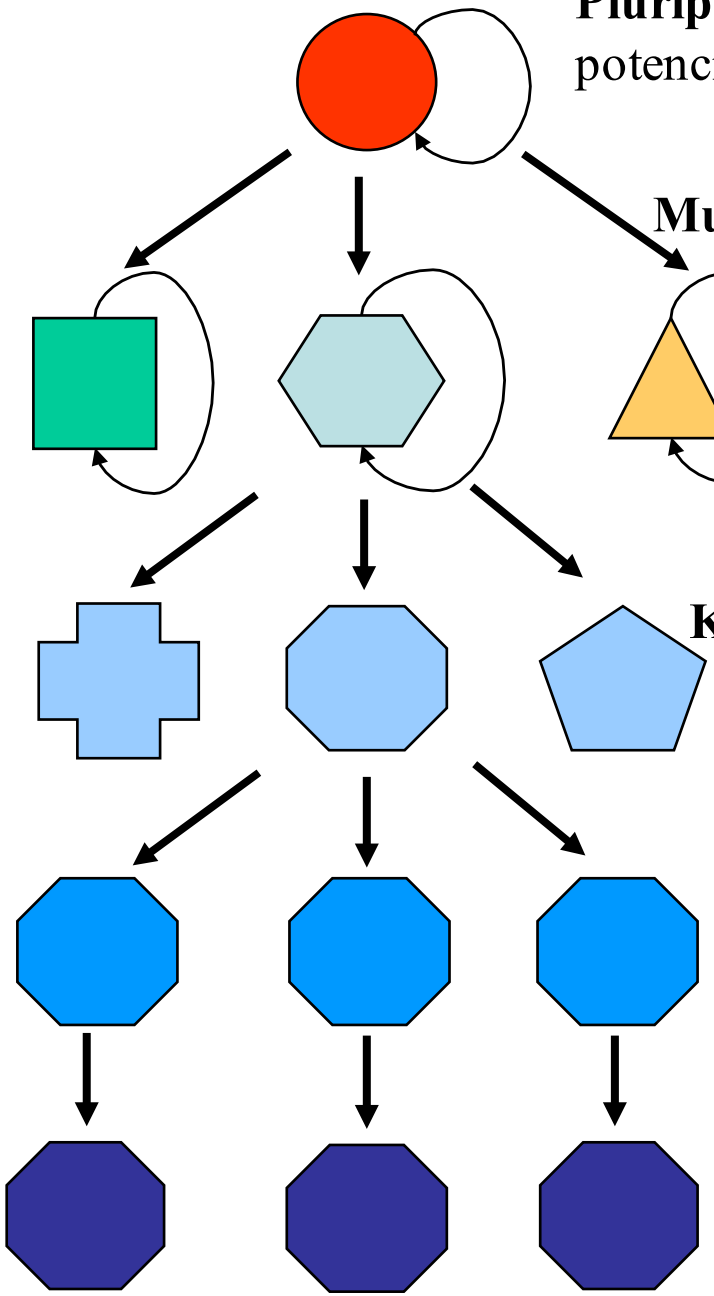
Speciális sejtsorsok: őssejtek asszimetrikus osztódás



„Intrinsic” út: Egyenlőtlen citoplazma/ fehérje megoszlás eredményeképp az osztódást követően a két sejt nem lesz egyenértékű

„Extrinsic” út: Más környezeti faktorok érik az utódsejteket a térbeli elhelyezkedésük miatt. A megfelelő mirokörnyezetben helyet foglaló sejt őssejt marad, a másik differenciálódik

Van-e a differenciációnak általános menete?



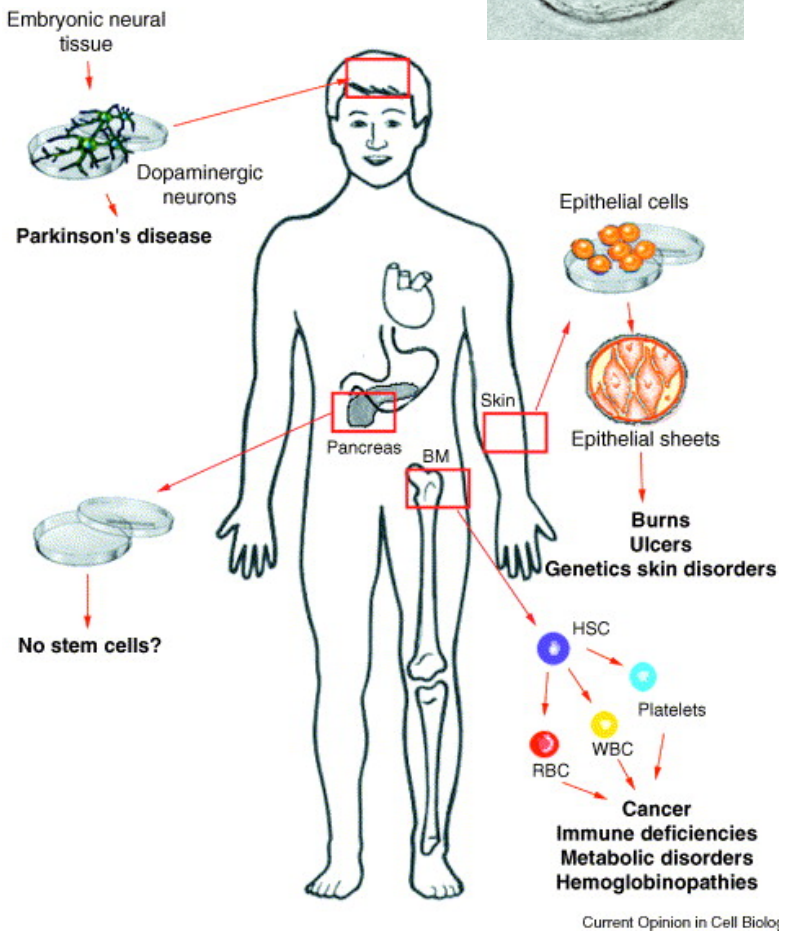
Pluripotens őssejt: korlátlan fejlődési potenciállal (ICM, ES)

Multipotens őssejtek: korlátozott fejlődési potenciállal (szövet-specifikus őssejtek)

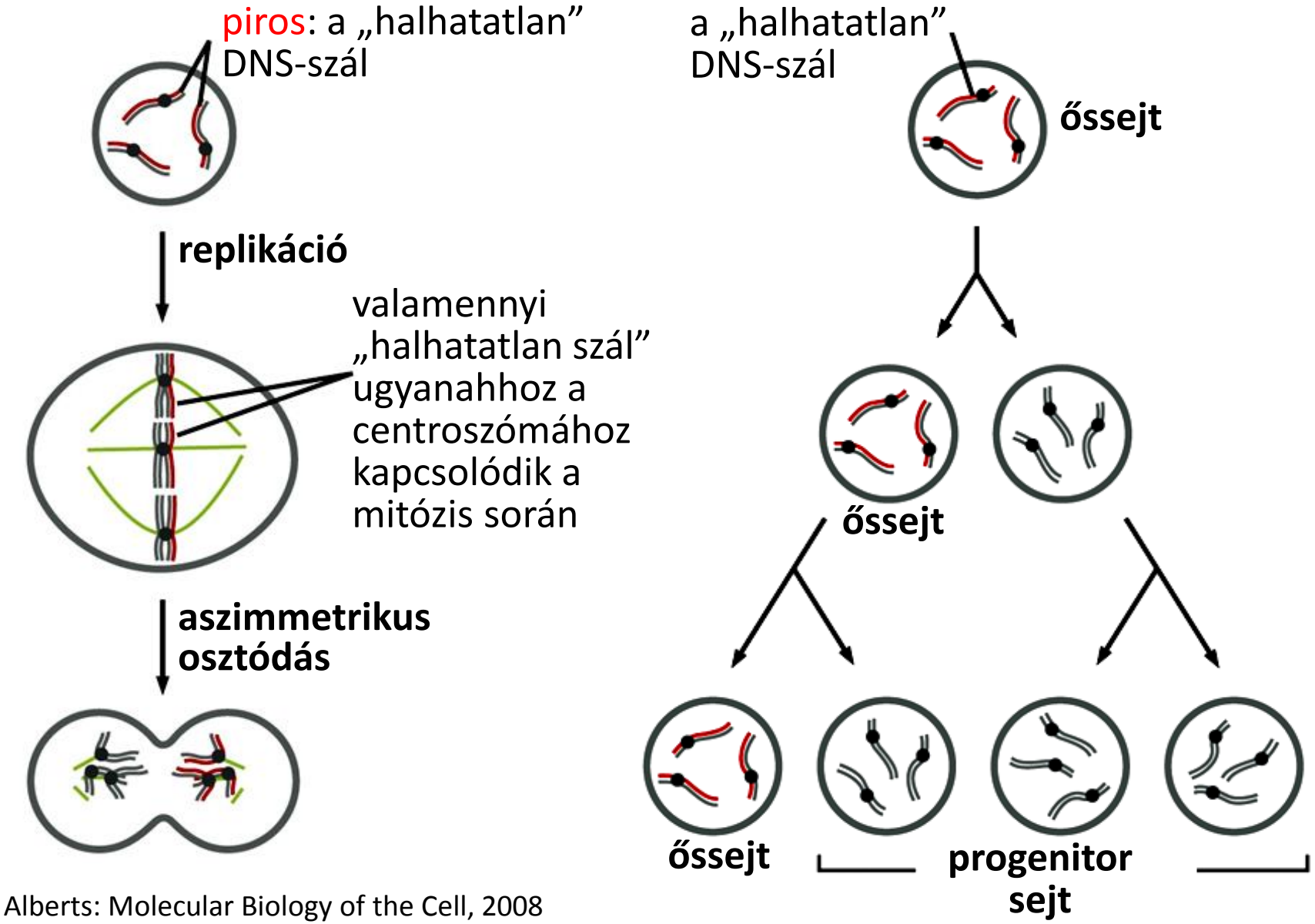
Köztes sokszorozó sejt /progenitor: korlátozott számú osztódás

Korai differenciált sejttípus posztmitotikus

Végdifferenciált sejt

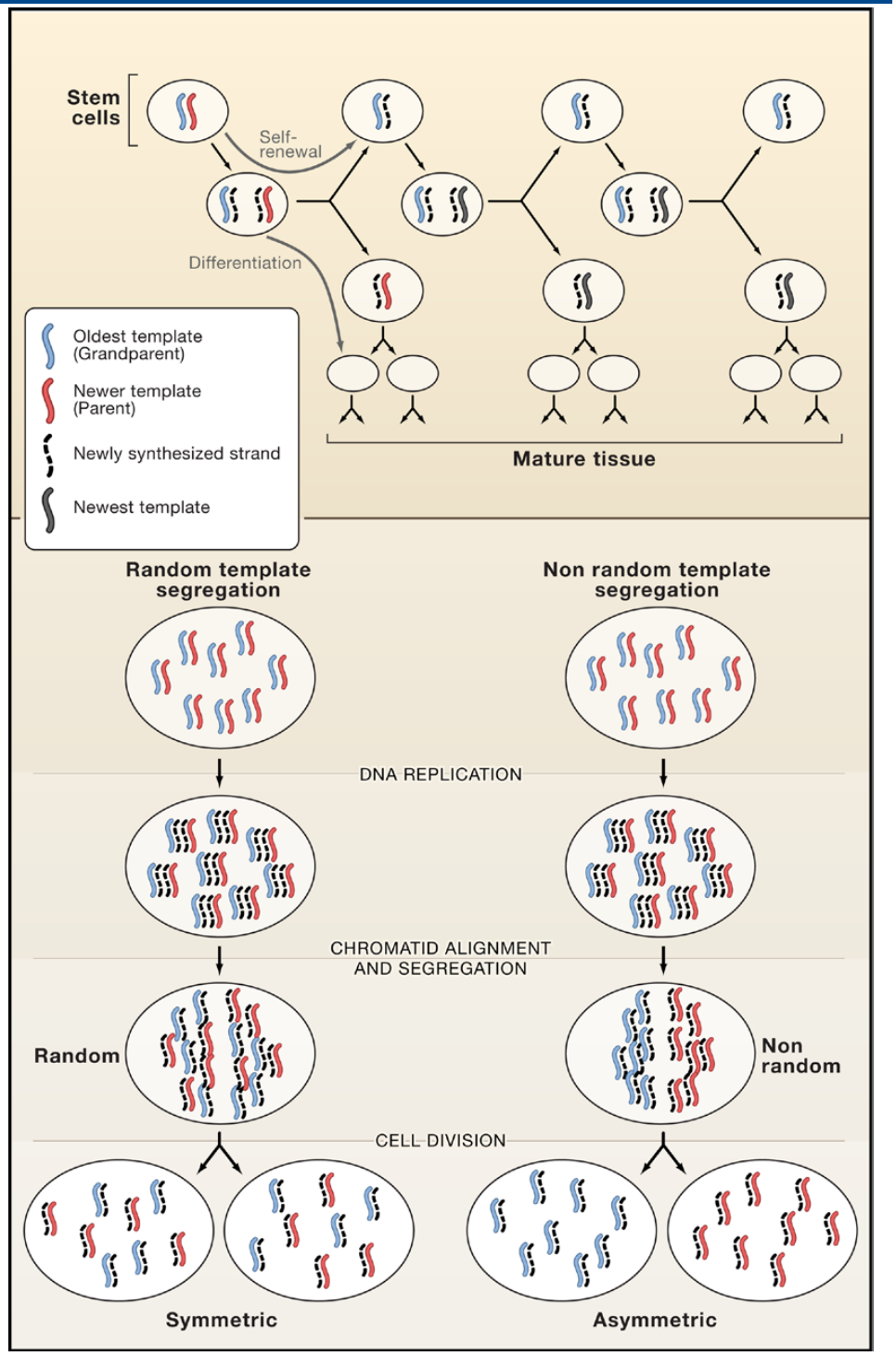


Az őssejtek kevesebb mutációt halmoznak fel: halhatatlan DNS szál hipotézis



Alberts: Molecular Biology of the Cell, 2008

Az őssejtek kevesebb mutációt halmoznak fel: halhatatlan DNS szál hipotézis



Az eukarióta sejt sejtciklusát molekuláris ellenőrző rendszer szabályozza

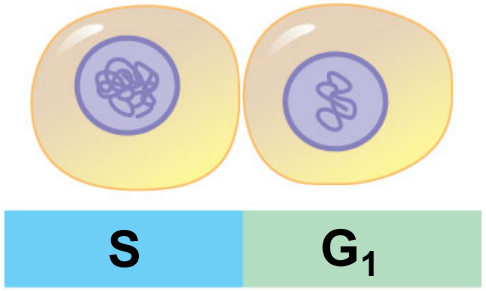
- A sejtosztódás gyakorisága sejttípusonként változik
- Ezek a különbségek a sejtciklus molekuláris szabályozásából származnak
- A rákos sejtek kikerülnek az ellenörző folyamatok alól

A citoplazmatikus szignálok jelentősége

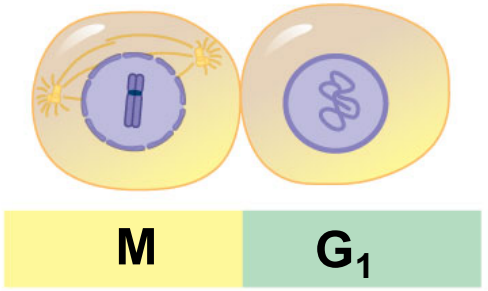
- A sejtciklust a citoplazmában jelenlévő kémiai szignálok hajtják
- E hipotézis számos bizonyítékát olyan szövettenyészetben tartott emlős sejtek szolgáltatták, melyeknél a sejtciklus különböző fázisaiban tartózkodó sejteket fúzionáltatták egymással

KÍSÉRLET

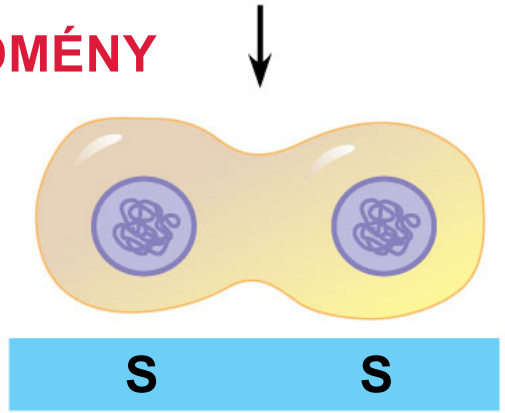
Kísérlet 1

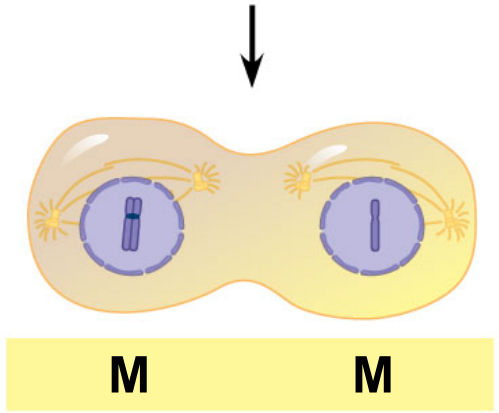


Kísérlet 2



EREDMÉNY





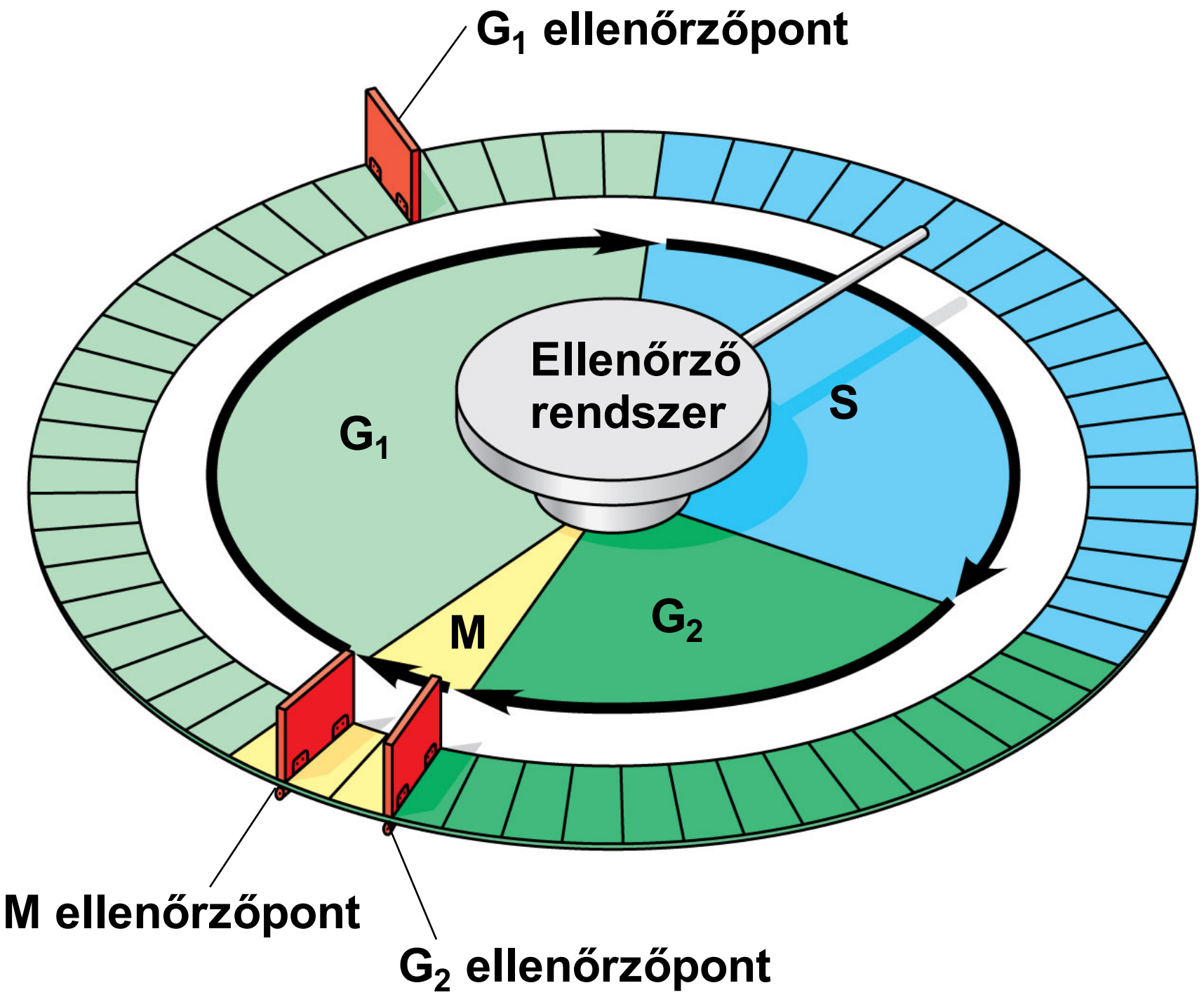
Amikor S fázisú sejtet fúzionáltattak G1 fázisú sejttel. A G1 fázisú sejtmag azonnal S fázisba lépett, és DNS-t kezdett szintetizálni

Amior M fázisú sejtet fúzionáltattak G_1 fázisúval, a G_1 sejtmag azonnal osztódni kezdett osztódási orsó alakult ki és kondenzáció indult be, annak ellenére, hogy a kromoszómák nem duplikálódtak.

© 2011 Pearson Education, Inc.

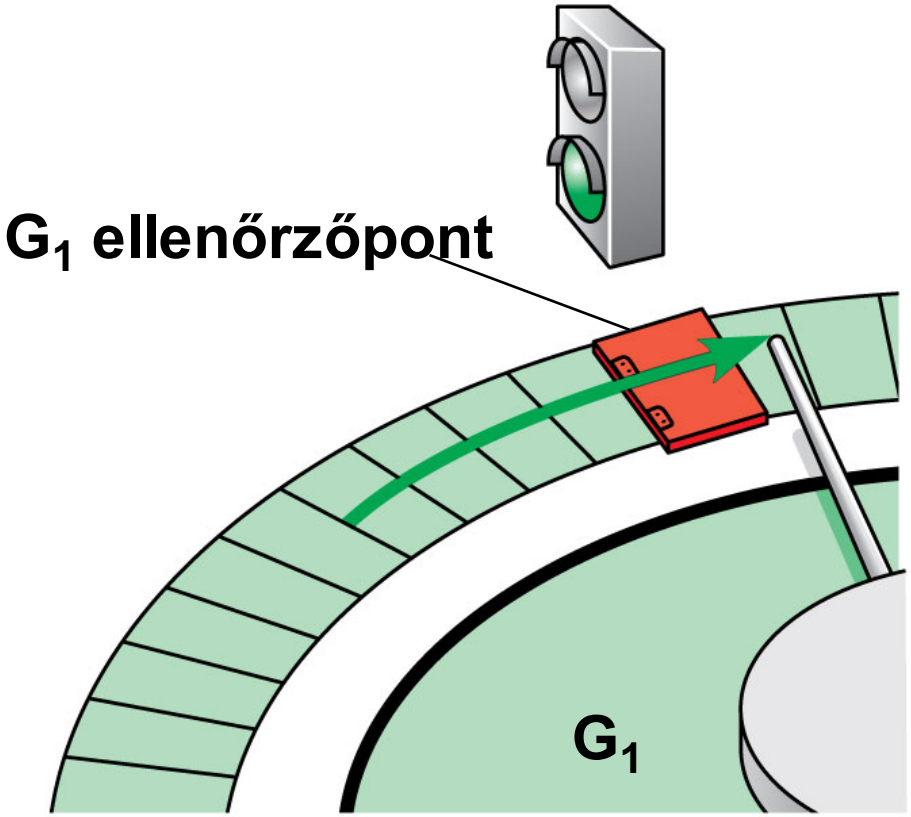
A sejtciklus ellenőrző rendszere

- A sejtciklus egymást követő eseményeit a sejtciklus ellenőrző rendszere irányítja
- Ez az ellenőrző rendszer mind külső, mind belső szabályozás alatt áll
- A ciklusnak meghatározott **ellenőrzőpontjai** vannak, ahol a sejtciklus megáll, amíg “tovább mehetsz” szignált nem kap

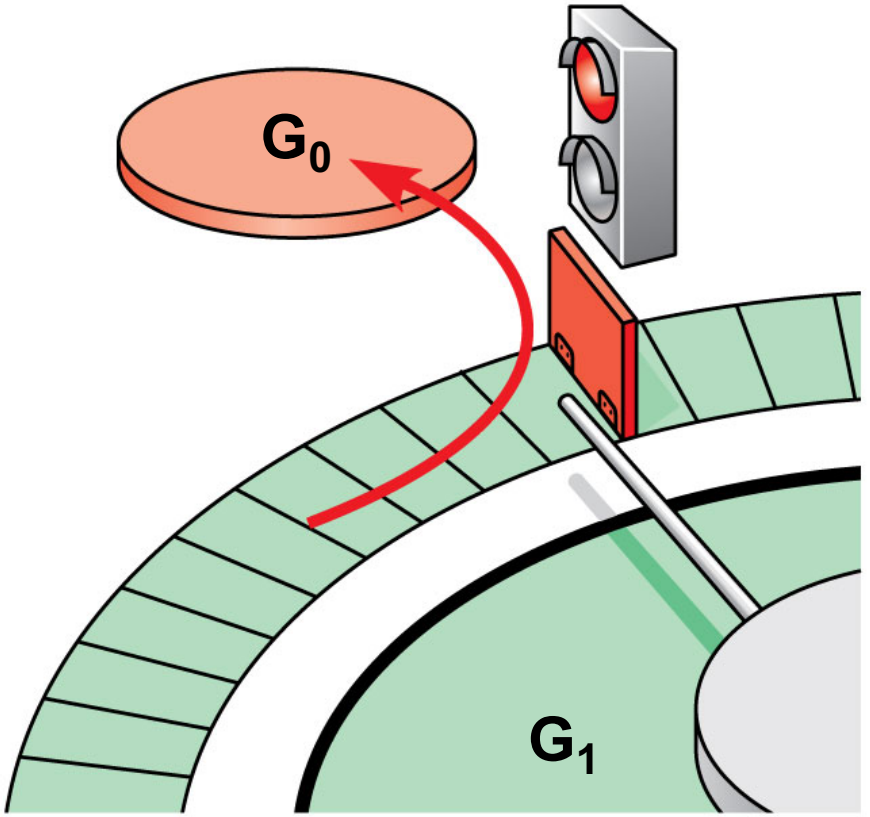


© 2011 Pearson Education, Inc.

- A legtöbb sejt esetében a G_1 ellenőrzőpont tűnik a legfontosabbnak
- Ha a sejt át tud lépni a G_1 ellenőrzőponton, akkor általában befejezik az S, G_2 és M fázist, és osztódik
- Ha a sejt nem kap átlépést engedélyező szignált, kilép a sejtciklusból, és nem-osztódó, ún. **G_0 fázisba kerül.**



(a) A sejt továbbléphet



(b) A sejt kilép a sejtciklusból

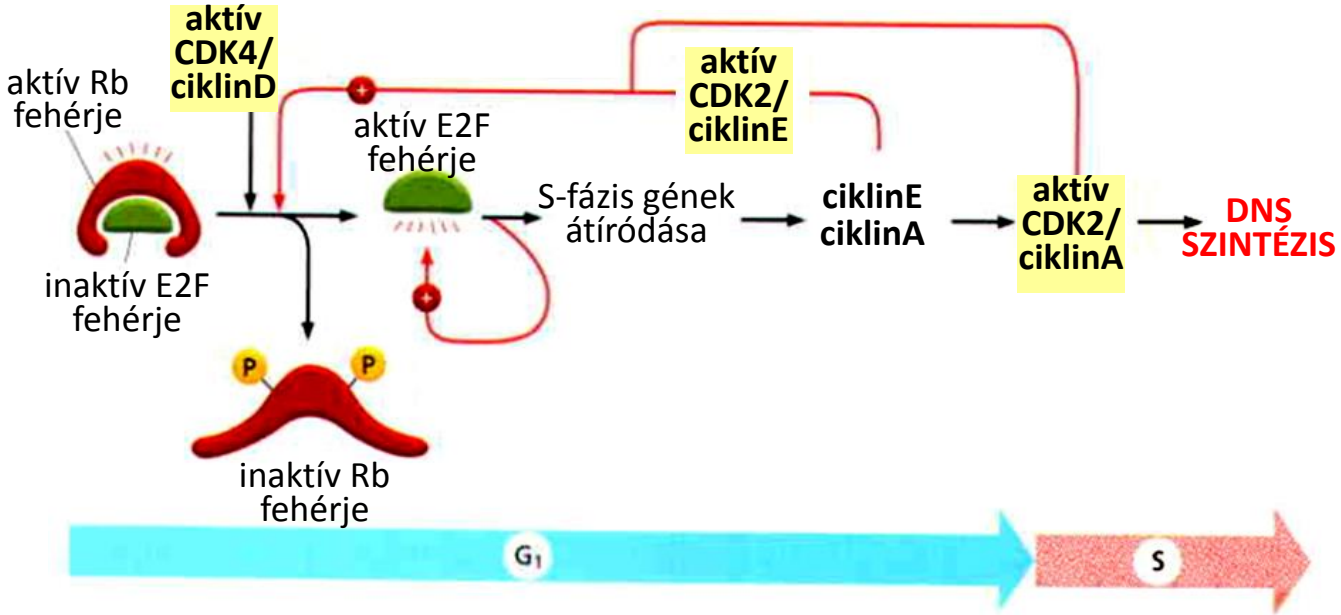
© 2011 Pearson Education, Inc.

A sejtciklus ellenőrző pontjai

- G_1 ellenőrző pont: Start vagy restrikciós pont

  Kérdés: Megfelelőek-e a körülmények

  A Cdk-aktivitás "beindításához" növekedési faktor szignál kell! A sejt nyugalomban van, míg jelet nem kap az osztódásra.



Az Rb inaktiválódása olyan CDK-ciklin komplexek kialakulásához vezet, amelyek beindítják az S fázist, a DNS replikációját. A pozitív visszacsatolások **gyors és éles G1-S-fázis átmenethez** vezetnek.

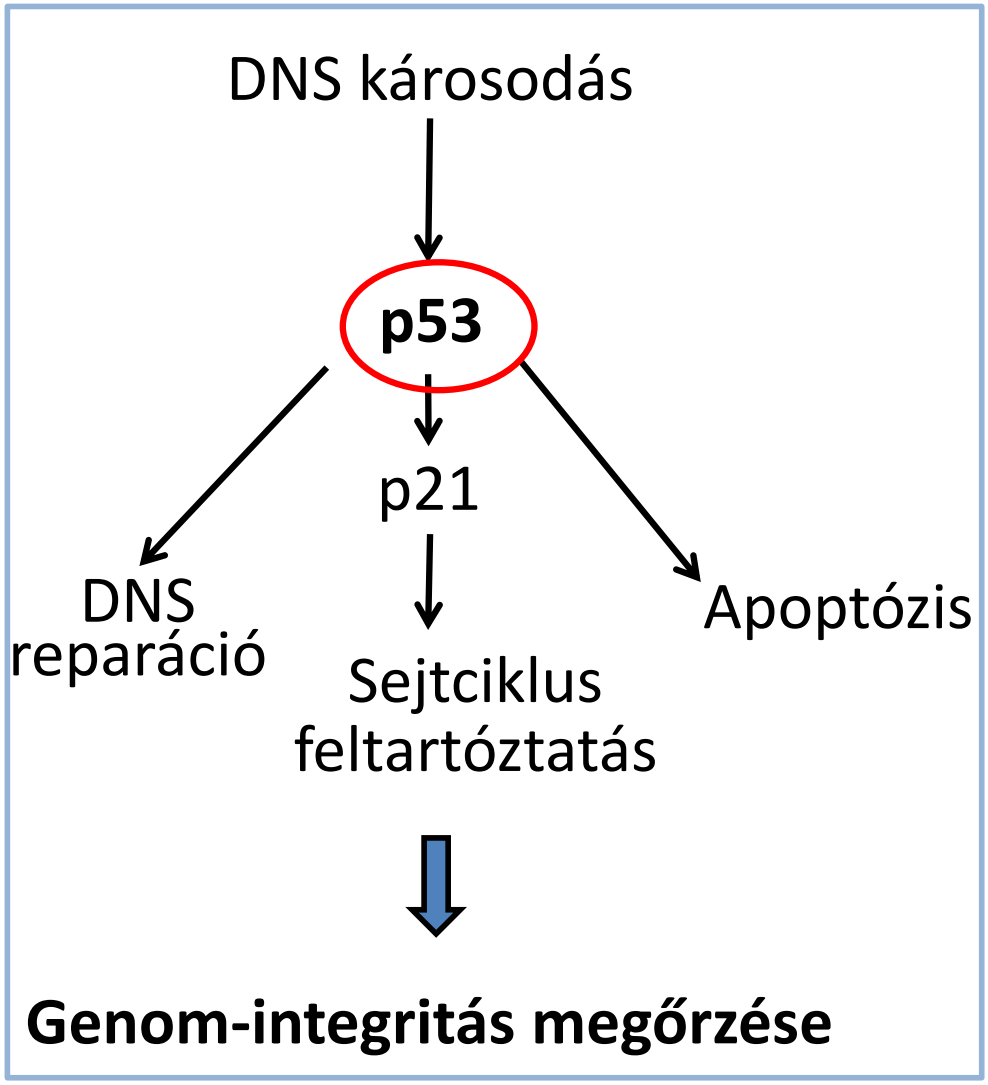
Alberts: Molecular Biology of the Cell, 2008

A sejtciklus ellenőrző pontjai

- G_2 ellenőrző pont: G2/M ellenőrző pont

  Kérdés: Replikálódott-e a DNS? Megfelelőek-e a körülmények?

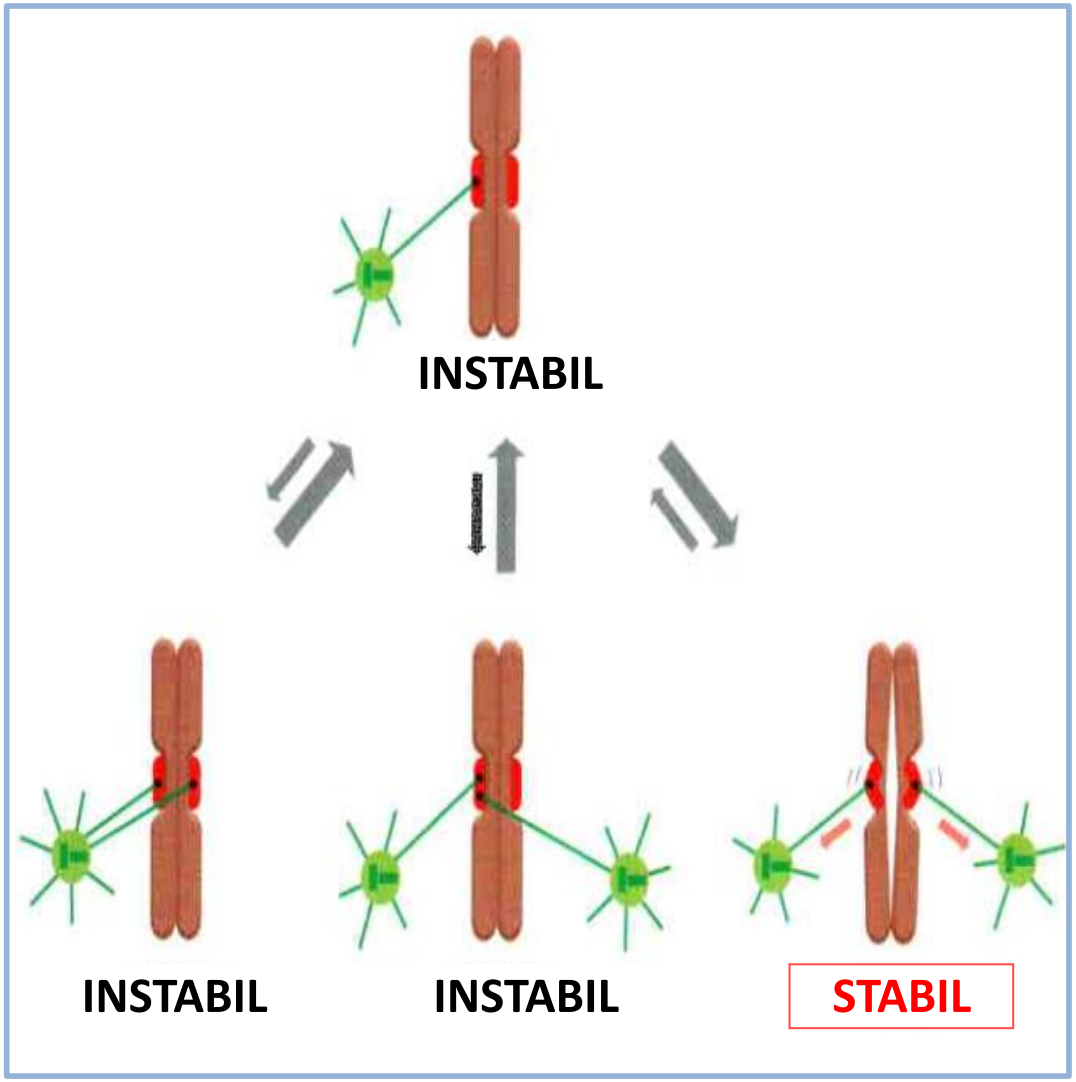
DNS károsodás esetén a p53 fehérje felfüggeszti a sejtciklust! (a G_1/S határon is!!!)



A sejtciklus ellenőrző pontjai

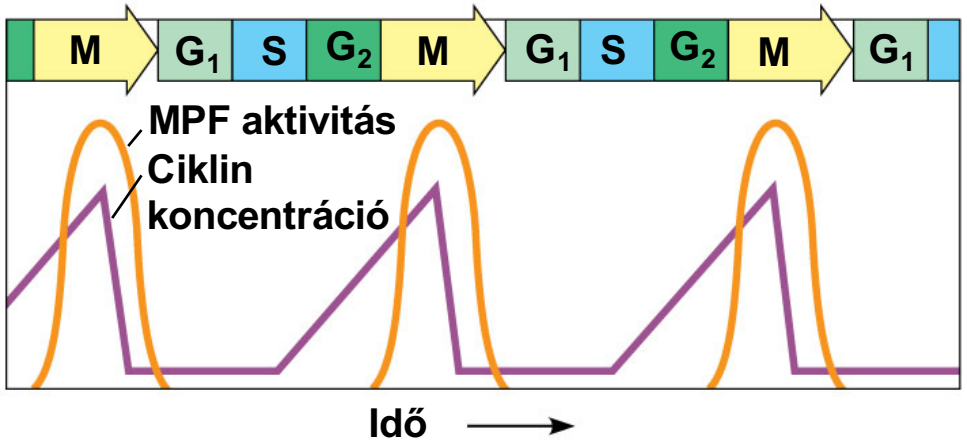
- M ellenőrző pont: Anafázis ellenőrző pont

  Kérdés: Minden kromoszóma osztódási orsóhoz kötődött-e?

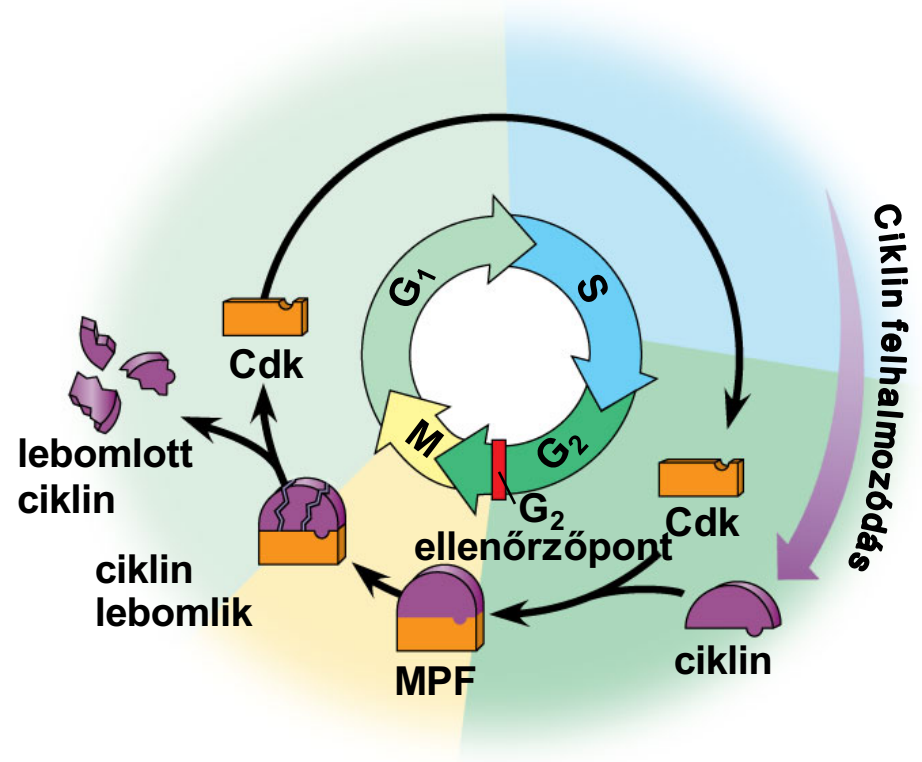


A sejtciklus óraművek: Ciklinek és ciklin-dependens (függő) kinázok

- A sejtciklus szabályozásában két fehérje család szerepel: **ciklinek és ciklin-függő kinázok (Cdks)**
- Cdks aktivitása fluktuál a sejtciklus alatt, mivel az őket szabályozó ciklinek koncentrációja a ciklussal változik
- **MPF** (maturation-promoting factor, érést elősegítő faktor) egy ciklin-Cdk komplex, mely a G_2 ellenőrzőpont átlépésére és M fázisba lépésre utasítja a sejtet



(a) Az MPF aktivitál és a ciklin koncentrációjának változása a sejtciklus alatt



(b) A sejtciklus szabályozását segítő molekuláris mechanizmus

© 2011 Pearson Education, Inc.

Sejtciklus szabályozása

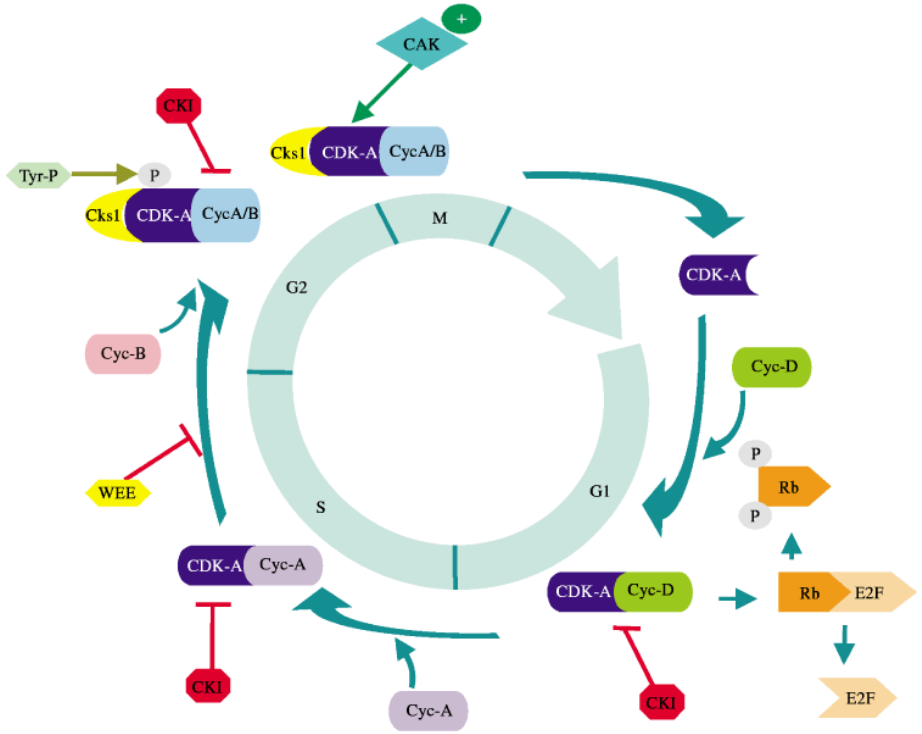
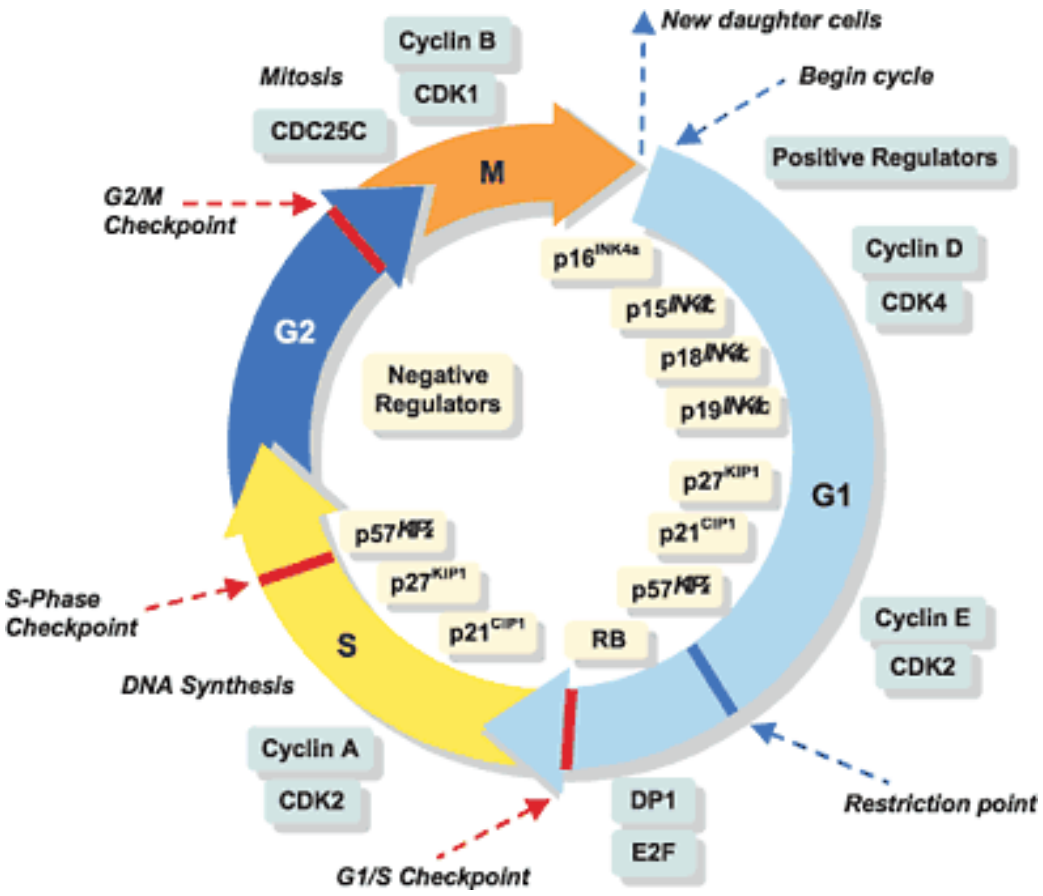


Figure 1 - Schematic representation of cell cycle control in plants. Progression through the mitotic cycle involves the successive formation, activation and subsequent inactivation of cyclin-dependent protein kinases (CDKs). The kinases bind sequentially to a series of cyclins, which are responsible for differential activation of the kinase during the cell cycle. The G1 to S transition is thought to be controlled by CDKs containing D-type cyclins that phosphorylate the retinoblastoma protein, releasing E2F transcription factors. E2F are involved in the transcription of genes needed for the G1 to S transition. The G2 to M transition is carried by CDK complexes containing CycA and CycB cyclins. CDK complexes are kept in inactive state by phosphorylation by the Wee1 kinase, and by interaction with inhibiting proteins (CKIs). At the G2 to M boundary activation of the kinase is brought about by release of the CKI protein, by positive phosphorylation (by CAK kinase), and by a still unidentified protein phosphatase.

növényi sejt

állati sejt



Stop and Go szignálok: belső és külső szignálok az ellenőrzőpontoknál

- Belső szignál például, ha a kinetokórok nem kapcsolódnak a magorsó fonalakhoz, ekkor késleltetődik az anafázist
- A külső szignálok pl. **növekedési faktorok**, olyan fehérjék, melyek a sejt osztódását indukálják
- pl.: vérlemezke eredetű növekedési faktor (PDGF, platelet-derived growth factor) humán fibroblaszt sejtek osztódását serkenti

1 Emberi kötőszövetet apró darabokra vágnak.

Darabolás

Petri csésze

2 Enzimmel megemésztik az extracelluláris mátrixot, és a sejteket disszociáltatják.

3 A sejteket szövettenyésztő edényekbe ültetik.

4 PDGF-t adnak az edényekhez.

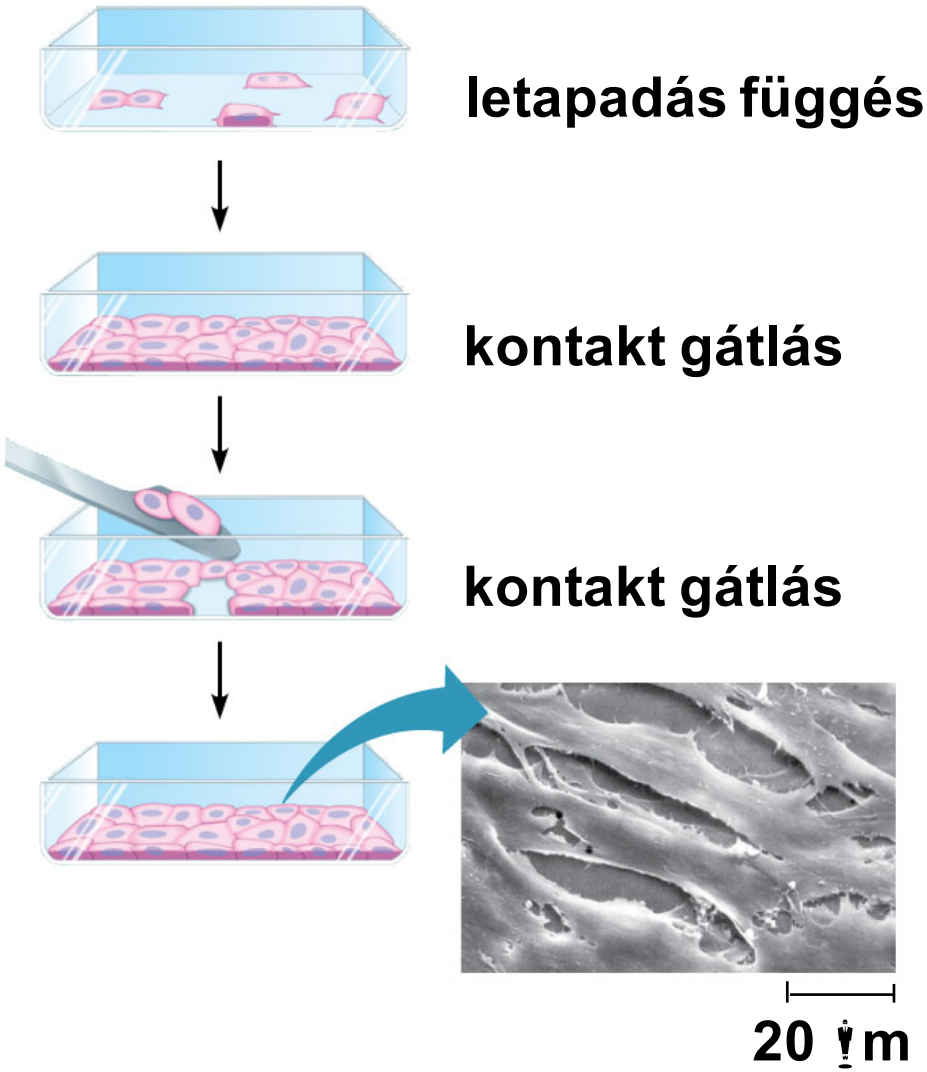
10 μm

PDGF nélkül

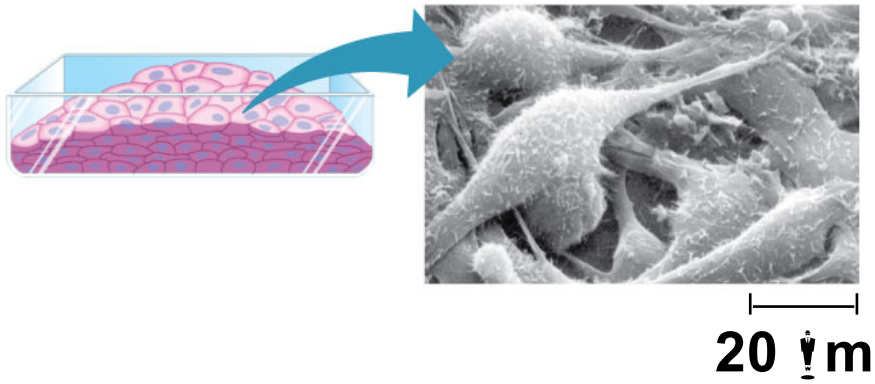
PDGF jelenlétében

© 2011 Pearson Education, Inc.

- Jellegzetes külső szignál a **kontakt gátlás** (***density-dependent inhibition***), a “tömegben” lévő sejtek osztódása leáll
- A legtöbb állati sejt **letapadás függést** mutat, ha nem tud kihorgonyzódni egy felülethez, akkor nem osztódik
- A rákos sejtekre ez a két limitáló tényező nem hat!



(a) Normál emlős sejt



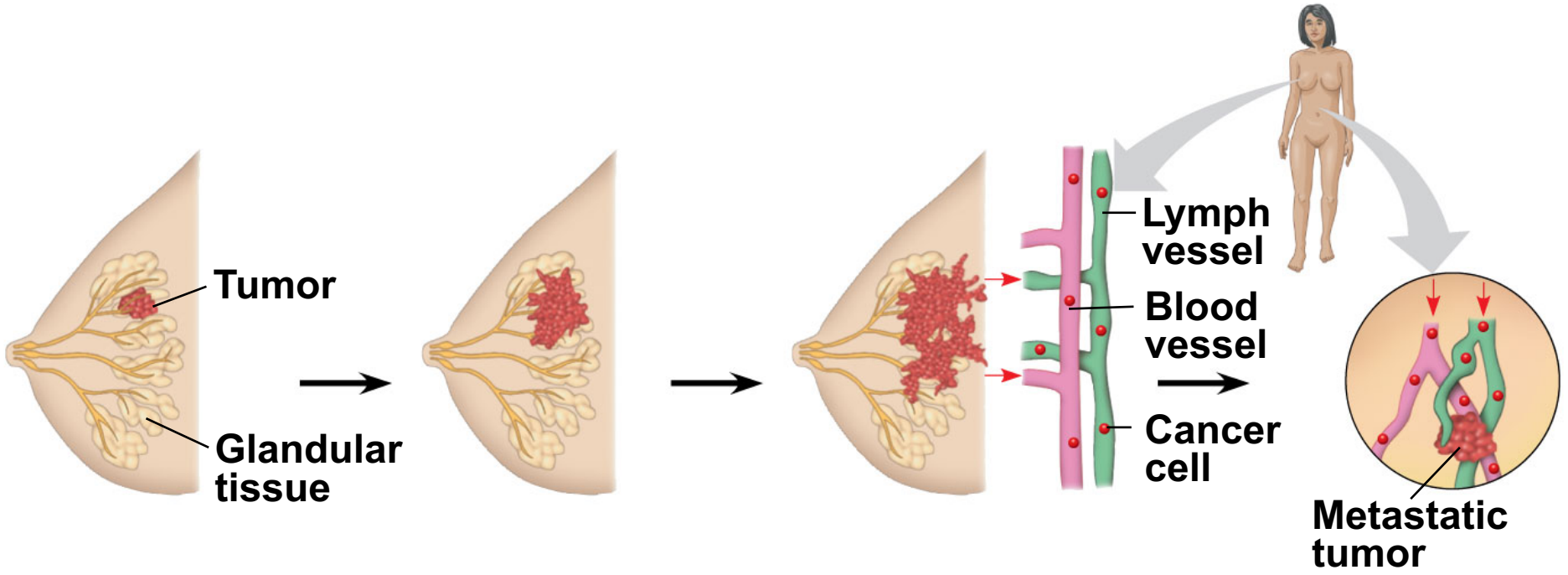
(b) Rákos sejt

© 2011 Pearson Education, Inc.

Rákos sejtekben elvész a sejtciklus szabályozása

- A rákos sejtek nem válszolnak megfelelően a szervezet ellenőrző mechanizmusaira
- A rákos sejteknek nincs szüksége növekedési faktorokra, hogy növekedjenek és osztódjanak
  - Saját maguk termelik a növekedési faktorokat
  - Növekedési faktorok hiányában is működik a belső jelátviteli útvonal
  - abnormális sejtciklus szabályozó rendszerrel rendelkeznek

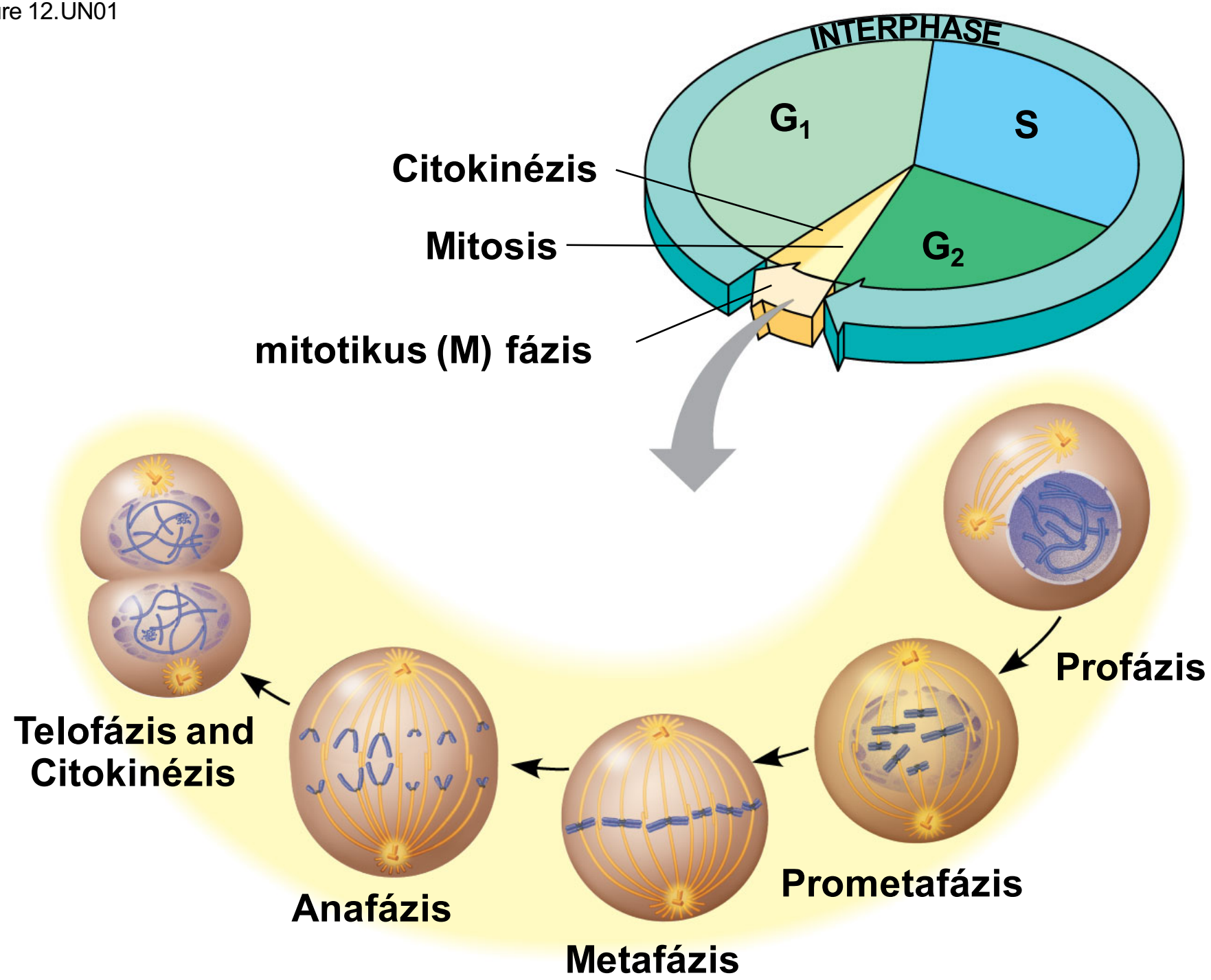
- Ha normál sejt rákos sejtté alakul azt **transzformációmak hívjuk**
- Ha a rákos sejteket nem tudja eltávolítani az immunrendszer, akkor azok tumorokat okoznak
- Ha az abnormális sejt a szöveti helyén marad és szövetrétegéből nem lép ki, akkor **benignus tumorról beszélünk**
- **Malignus tumorok** esetén, a rákos sejtek behatolnak a környező szövetekbe és **áttéteket** (**metasztázis)** hozhatnak létre, így újabb tumorokat alakíthatnak ki



1. A tumor grows from a single cancer cell.
2. Cancer cells invade neighboring tissue.
3. Cancer cells spread through lymph and blood vessels to other parts of the body.
4. Cancer cells may survive and establish a new tumor in another part of the body.

© 2011 Pearson Education, Inc.

Figure 12.UN01



© 2011 Pearson Education, Inc.