

Dr. Bjelik Annamária

A sejtciklus szabályozása. A sejtosztódás típusai: mitózis és meiózis

Segédlet a BSc záróvizsgára való felkészüléshez

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen készült az Európai Unió támogatásával.

Projekt azonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014

A sejtciklus és a sejtosztódás

Segédlet a BSc államvizsgára való felkészüléshez

Készítette: Dr. Bjelik Annamária
SZTE, 2020

Államvizsgatétel címe: **A sejtciklus szabályozása. A sejtosztódás típusai: mitózis és meiózis.**

Definíciók: Sejtciklus: A sejtciklus magában foglalja a teljes sejtmagi genom megkettőződését, majd a dupla információmennyiség kettéosztását az utódsejtek között, egyenlő módon.

Mitózis: aszexuális reprodukció, számtartó osztódással két azonos genetikai kópiát hordozó sejt alakul ki, szomatikus sejtekre jellemző.

Meiózis: szexuális reprodukció, gaméták alakulnak ki, redukciós osztódással fél kromoszómagarnitúrával és új génkombinációval.

A segédlet az előadások anyaga mellé készült, nem helyettük van.

A sejtciklus 1.

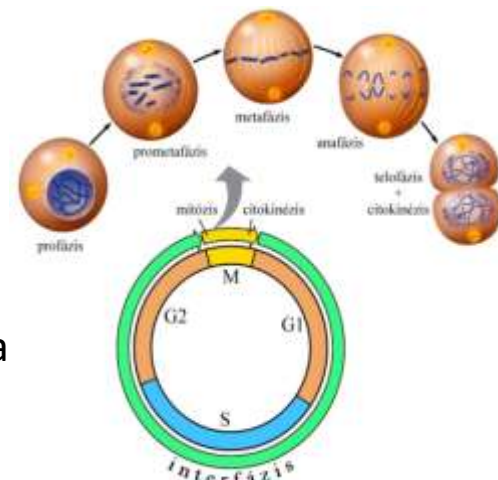
A sejtciklus során az egysejtűeknél egy új élőlény keletkezik, többsejtűeknél sok-sok sejtosztódás szükséges egy új élőlény létrejöttéhez. A többsejtű szervezetben a folyamatosan pusztuló sejteket is a sejtciklusok során folyamatosan képződő új sejtek pótolják a szöveti őssejtekből. Emberben másodpercenként több millió új sejt keletkezik. Az osztódó anyasejt megkettőződését egy előkészítő szakasz követi, s csak ezután indul meg az osztódás amely során a leánysejtek keletkeznek. **Ez a periodikusan ismétlődő folyamat a sejtciklus.** A sejtciklus szabályozása a szervezet növekedés-szabályozásának sejtszintű alapja. A ciklus szabályozásában felmerülő hibák vagy a sejt pusztulását okozzák, vagy korlátlan növekedéshez, végső fokon rosszindulatú daganatos folyamatokhoz vezetnek. **Alapfeladata, hogy az egy sejt kromoszómáin tárolt információját változatlan formában továbbadja a belőle keletkező leánysejteknek.**

Tradicionálisan két nagy szakaszra osztható:

- **S-fázisra** (szintézis), ami egy tipikus emlős sejtben 10-12 óráig tart és a kromoszómák megkettőződését (**replikálódását**) foglalja magába
- **M-fázisra** (mitózis vagy meiózis), ami általában csak egy órát igényel és a feladata a replikálódott kromoszómák egy-egy kromatidájának (**testvérkromatidák**) szétválása, majd a sejt két ellentétes pólusába húzása a **mitotikus orsó** segítségével.

Az **M-fázist** tovább lehet tagolni a kromoszómáknak mikroszkópban megfigyelhető jellegzetes viselkedése alapján.

A sejtmag osztódását: **a profázis, prometafázis, metafázis, anafázis, telofázis** írja le, majd megkezdődik a sejt befűződése a középsík mentén. Ettől a ponttól a két független sejt létrejöttéig terjedő szakaszt **citokinezisnek** nevezik.



Molecular Cell Biology, 8th edition New York: W. H. Freeman and Company 2016

A sejtciklus 2.

A sejtciklusba szünetek is iktatódnak amely lehetővé teszi a sejt növekedését és szabályozási lehetőséget is biztosít:

- G₁ (gap)-fázis:** az S-fázis elé, a sejttömeg és a sejtalkotók/makromolekulák mennyiségének megnövelését végzi a sejt.

- G₂ (gap)-fázis:** az M-fázis elé, ahol közvetlenül előkészül a sejt a mitózisra.

A szünetek lehetőséget adnak, hogy a sejt a ciklus során érzékelje a külső és belső környezetét.

Ezek az ellenőrzőpontok:

- G₁-S fázis között- a restrikciós pont (R)** amin áthaladva

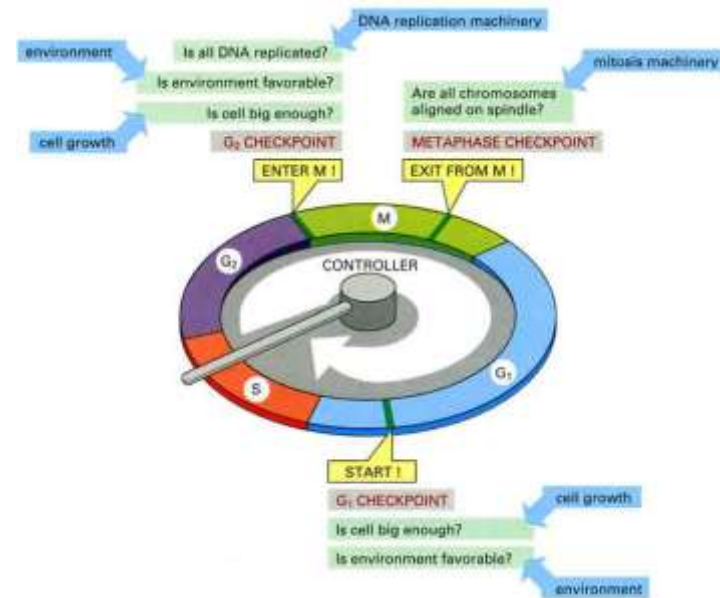
a sejt elkötelezetté válik a DNS megkettőzése mellett. A sejt, ha átjutott ezen, akkor a külső környezet kedvezőtlené válása már nem tudja visszafordítani a folyamatot. Az átbillenés helyét **startnak** (élesztőben) vagy **restrikciós pontnak (R)** (emlősökben) hívják. Az átbillenéshez szükséges a mitogén szignál, hogy elég nagy legyen a sejt az osztódáshoz és megfelelő legyenek a környezeti feltételek.

- G₂-M fázis közötti-** a DNS-szintézis (replikáció) hűségét ellenőrzi, hibáit, és azt, hogy megtörtént-e a hibák javítása.

- M fázis végén-** hogy szabályosan épült-e fel a mitózis apparátusa, indulhat-e a magosztódás.

A G₁-fázist, az S-fázist és a G₂-fázist együtt interfázisnak nevezik.

A sejten kívüli mitogén szignál, ami az egyes sejtípusokra nézve a specifikus **növekedési faktor, (GF)** jelenléte váltja ki, hogy a mitózisból kilépett „új” sejt ismét belépjen a G₁-szakaszba. Növekedési faktor hiányában a sejt nyugalmi, ún. **G₀-fázisba** kerül: kilép a ciklusból. A sejtosztódás szempontjából **nyugvó sejteket G₀ sejteknek** nevezzük. A permanensen G₀ állapotban lévő sejtek: a harántcsíkolt izomsejtek és a neuronok- amelyeket terminálisan differenciált sejteknek is neveznek.



Molecular Cell Biology, 4th edition New York: W. H. Freeman and Company 2000.

A sejtciklus szabályozása 2.

A sejtciklust protein kinázokra épülő rendszer szabályozza, középpontjában a **ciklin-dependens protein kinázok (Cdk-k)** állnak. Aktivitásuk- oszcillációt mutat a sejtciklus alatt, ezáltal mindig más és más célfehérjéket foszforilálnak. Működésükhöz egy másik fehérjét, a **ciklint** kell kötniük. **A ciklinfüggő kinázok mennyisége állandó. A ciklinek minden mitotikus ciklusban újra szintetizálódnak és lebomlanak, így mennyiségük a ciklus alatt változik. A ciklinek szabályozott lebontása ubiquitinálódásuk révén valósul meg.** Valamennyi ciklin-Cdk komplex molekuláris kapcsolóként működik, más-más intracelluláris eseményeket indíthatnak el.

Emlős és humán sejtekben négy különböző ciklin- Cdk komplex működik sorbakapcsolva:

-**G1 fázis:** ciklinjei a Cdk-hoz kötődnek, ezek a **ciklin D,E + Cdk4** és beviszik a sejteket az S-fázisba.

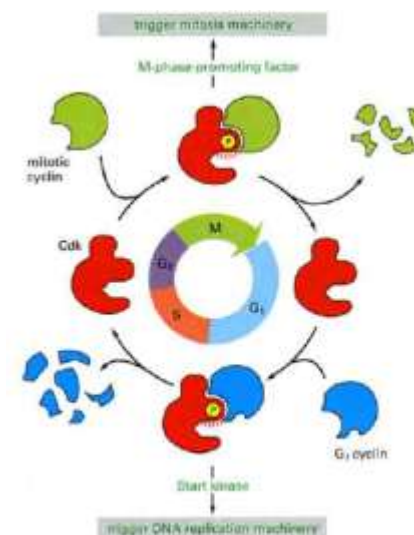
- **S fázis:** **ciklin A+ Cdk2** a DNS megkettőződését segítik elő.

-**Mitotikus ciklinek:** Cdk-khoz kötődnek a G2 fázis alatt és beviszik a sejtet a mitózisba, **ciklin B + cdk2=M-Phase promoting factor (MPF)**.

A **restrikciós ponton (R)** túli történések a **retinoblastoma proteinen (RB)** múlnak.

Az **RB protein** nyugalmi állapotban gátolja a sejtciklust. A növekedési faktor által közvetített jelre a sejt új gének kifejezésével reagál és megjelennek a restrikciós ponton ellenőrző **ciklin D molekulák**.

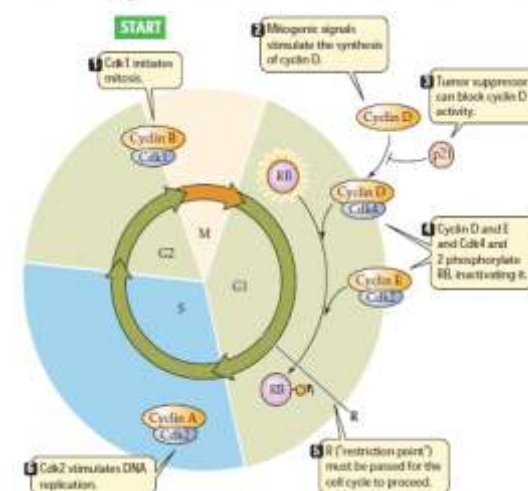
Ezek **Cdk 4** partnereikkel, foszforilálják a RB proteint, amely inaktiválódik és nem képes a R-nál gátolni a sejtciklust. Az RB fehérje rákos sejtekben gyakran nem működik. Egyes proteinek, mint a **p21, p53 vagy RB**, normális körülmények között gátolják a sejtciklust, ezek a **tumor szuppresszor fehérjék**.



A Cdk-k egymás után különböző ciklinekhez kapcsolódnak, s ezzel a ciklus megfelelő folyamatait váltják ki. A Cdk aktivitást a ciklinek lebomlása függeszti fel.

Molecular Cell Biology, 4th edition New York: W. H. Freeman and Company, 2000.

LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Eighth Edition © 2007 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.



Sejtosztódás 1.

A sejtek osztódásának négy feltétele van:

Reproduktív szignál: a sejtosztódás rajtjele

DNS replikáció

Szegregáció: a DNS elosztása az utódsejtekbe

Citokinézis: az utódsejtek szétválasztása

Eukarióta sejtosztódás

Többsejtű eukarióták egyetlen sejtből a **megtermékenyített petesejtből** alakulnak ki. Ez a sejt a gaméták egyesüléséből képződik, ami így mindkét szülőtől örököl genetikai állományt.

A mitózis során a mag anyaga két egyenlő értékű utódsejt között egyenlően oszlik meg, majd az utódsejtek citokinézissel szétválasztódnak.

A meiózis során az ivarsejtek képződnek. A folyamatban nem egyenértékű genetikai állományú sejtek képződnek.

Mitózis (számartó, testi sejtek):

profázis
metafázis
anafázis
teleofázis

Meiózis (redukciós, ivarsejtek, spórák):

meiózis I.:

profázis I.:

- Leptoten
- Zygoten
- Pachyten
- Diploten
- diakinézis

metafázis I.

anafázis I.

teleofázis I.

meiózis II.:

profázis II.

metafázis II.

anafázis II.

teleofázis II.

Interfázis: Az S fázis

A DNS, a replikációja után különböző fehérjékkel együtt szorosan csomagolt **kromatinná** válik. **Condensin** fehérjék borítják be a kromatint, amitől kompaktabbá válik. Minden kromoszóma két azonos félből, **kromatidából** áll. A két **nővér kromatida** párhuzamosan fekszik egymás mellett, érintkeznek is egymással, a **cohesin** fehérje tartja össze egészen a mitózis metafázisáig. A DNS replikációval párhuzamosan lejátsszódik a **centroszómák (citocentrum) duplikációja** és kezdetét veszi a **centroszómaciklus**. A *G1-M átmenet során*: a centroszómák a sejt szemközti végeihez mozdulnak. Az orientáció határozza meg a síkot, amely mentén a sejtek osztódnak és a két sejt térbeli összefüggését. Nagy koncentrációban tubulin dimérek veszik körbe a centroszómákat. Kialakulnak a mikrotubulusok kezdetei, majd az egész **magorsó**. A centroszóma duplikáció és migráció független a sejtmagtól.

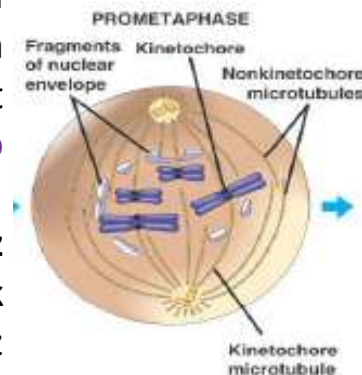
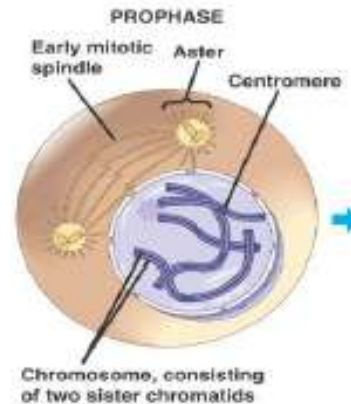
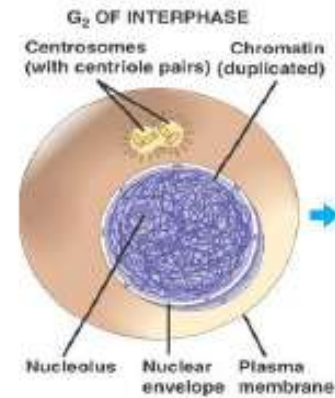
Az M-fázis

Profázis, Prometafázis, Metafázis, Anafázis és Teleofázis. A testvérkromatidákat el kell választani egymástól, és a sejt két ellentétes pólusába vontatni. Ennek lebonyolítását az **mitotikus ciklinek (ciklinB)** aktiválódása indítja el. A szintjük a G₂-fázisban kezd el emelkedni, egészen az M-fázis kezdetéig.

Késői interfázis, profázis-metafázis átmenet

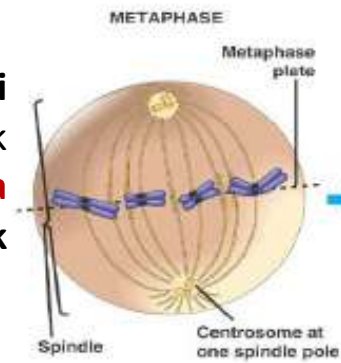
A **profázis alatt** a kromatin állomány tovább kondenzálódik. A **cohesin** fehérje a **nővér kromatidákról** eltűnik, kivéve a **centromer régióból**, ahol a legszorosabb kapcsolatot hozta létre, kialakítva a kromoszómák jellegzetes X vagy V alakját. A centroszóma régióban kialakul a **kinetochor komplex**, a mikrotubulusok tapadási helyei. A centroszómák mint **mikrotubulus organizáló központok (MTOC)** szolgálnak, közöttük alakul ki a **magorsó** (asztrális, poláris, kinetochor mikrotubulusok).

A **kinetochor mikrotubulusok** a kromoszómák mindkét nővér kromatidához kapcsolódnak. Prometafázis alatt a sejtmagmembrán felbomlik- a lamin fehérjék foszforilációjával, a sejtmagvacska (nukleolusz) eltűnik. A kromoszómák fokozatosan az egyenlítői sík felé tolódnak.



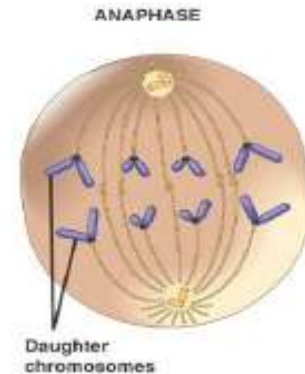
Metafázis

A kromoszómák addig vándorolnak amíg a pórusoktól egyenlő távolságra az egyenlítői síkban fel nem sorakoznak. A mikrotubulusok feszítő, húzó hatásának és a motor fehérjék (dinein, kinezin) mozgásának köszönhetően **a kromoszómák centromérjai egyenlítői síkba kerülnek**. A kromoszómák nővér kromatidáinak szétválását a cohesin komplexek akadályozzák meg.



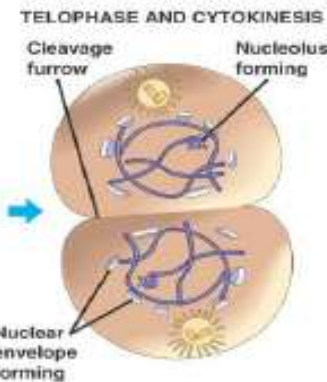
Anafázis

A nővér kromatidák szétválnak és a mitotikus orsó szemközti végei felé mozognak. Az anafázisban aktiválódó faktor az **APC (anaphase-promoting complex)** az M-fázisban szereplő ciklineket és egyéb fehérjéket jelöli meg **ubiquitinnel** és ezáltal lebontásra küldi őket. A kromatidák szeparálását a **separase** végzi hidrolízissel. A separase ezt megelőzően inaktív, mert egy gátló alegység, a **securin** kapcsolódik hozzá. Amikor az összes kromatid az orsóhoz kapcsolódik, **aktiválódik az APC komplex**, és **elbontja a securint**, a **separase** felszabadul és lebontja a **cohesint**: ez az **orsó ellenőrzési pont (spindle checkpoint)**. A nővér kromatidák szétválnak és megkezdhetik vándorlásukat az ellentétes pólusra.



Teleofázis

Amikor a nővér kromatidák elérik a két ellentétes pólust, a **magorsó lebomlik** és megkezdődik a két utódsejt kialakulása. Újraképződik a magmembrán- a lamin fehérjék defoszforilációjával, a kromoszómák despiralizálódnak, a sejtmagvacska ismét megjelenik. **A két utódsejt magjában azonos genetikai állomány van.**



Citokinézis

Az utódsejtek citoplazmájának a szétválása. Már anafázis alatt megkezdődik, helyét a magorsó komponensei határozzák meg, egy **kontraktilis aktomiozingyűrű** létrehozásával, amely **aktinból és II-es típusú miozin** fehérjéből áll. A kontraktilis gyűrű összehúzódásával a leendő utódsejtek határán membránbefűződés, **hasadási barázda** alakul ki, amely kettéválasztja a sejteket.

Meiózis

A szexuális/ ivaros szaporodási forma speciális sejtosztódása, az ivarsejtek létrehozását teszi lehetővé.

A meiózis során, a két szülőnek a genomja keveredik egymással, így az utódok különböznek mind a szüleiktől, mind pedig egymástól. Az ivaros szaporodásnak egyik fontos evolúciós előnye, hogy egy **adott faj egyedeinek genetikai változékonyságát biztosítja** és lehetővé válik az előre nem jósolható, váratlan környezeti tényezőkhöz való alkalmazkodás. Nagyon fontos tehát a fajok fennmaradása szempontjából.

A meiózis alatt az ovárium és a testis diploid ($2n$) sejtjeiből négy haploid (n) sejt keletkezik, majd haploid utódsejtek tovább differenciálódnak ivarsejtekké a spermatogenezis és az oogenezis során. A haploid gaméták egyesülésével (megtermékenyítés), a zigóta kialakulásával kialakul az új egyed és helyreáll a diploid kromoszómaszám.

A meiózis szakaszai

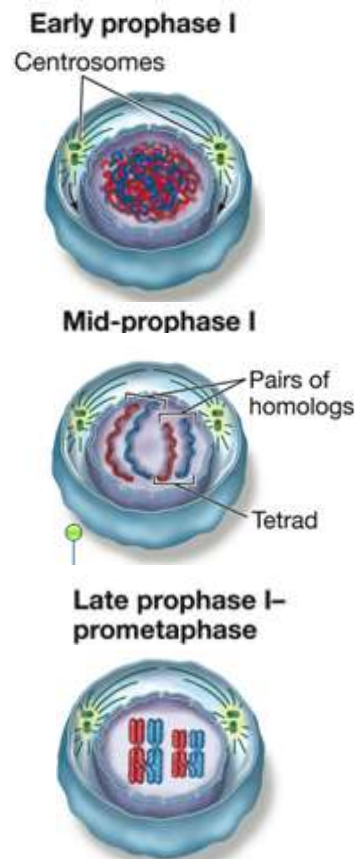
A meiózis két egymást követő, egymásra épülő sejtosztódásnak tekinthetjük, ahol megkülönböztetjük: a **meiózis I.** és **meiózis II.** szakaszokat.

Az egyedi jellegzetességek a **meiózis I. profázisban** történnek. Megindul a sejtmaghártya szétesése, eltűnik a sejtmagvacska, a megduplázódott centroszómák az ellentétes pólusra kezdenek vándorolni és megkezdődik az osztódási orsó kialakulása.

Ez a meiózis leghosszabb szakasza, amely 5 alszakaszra osztható:

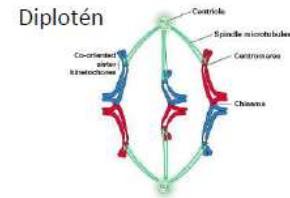
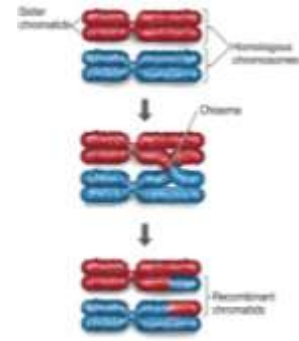
- **Leptotén:** S fázis során replikálódott DNS kondenzálódik, a leánykromatidák szorosan összetapadnak

- **Zigotén:** Az anyai és apai homológ kromoszómák párba állnak, a párosodott kromoszómák **tetrádokat** hoznak létre, tetrád, mert **négy kromatida alkotja**, két azonos apai és két azonos anyai eredetű. **23 tetrád alakul ki a 92 darab kromoszómából**, ami látszólagos kromoszómaszám- csökkenést eredményez. A párosodott kromoszómákat **bivalenseknek** nevezzük. A párba állást egy ún. **szinaptonémás komplex** segíti, amely létraszerűen tartja össze a tetrádokat.



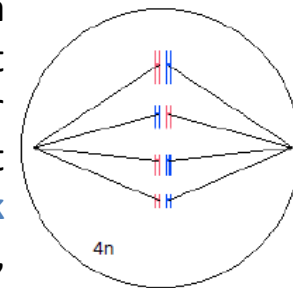
- **Pachitén:** A négy kromatida közül a **belső kettő (egy apai, egy anyai eredetű) között játszódik le a genetikai rekombináció, a crossing over**, amely során a homológ kromoszómaszakaszok egymással kicserélődhetnek. A crossing over DNS töréssel és átrendeződéssel jár, enzimatikus folyamat, a kromoszómákon levő **ún. szinaptonémális komplexek** végzik.

- **Diplotén:** A homológ kromoszómák kezdenek elválni egymástól, de a crossing over helyén még kapcsoltak maradtak- itt X alakban rendeződnek- **chiasmata** az átkereszteződött kromatidák neve. A rekombináció eredményeképpen olyan kromatida keletkezik, **amelyben az anyai eredetű homológ kromoszómák egyes részei kicserélődtek**, a másik két kromatida nem változik. **Kromoszómánként átlagosan 2-3 helyen történik crossing-over, amely a genetikai sokféleség egyik alappillére.**

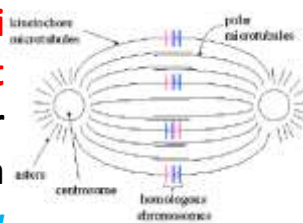


LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Eighth Edition
© 2007 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

- **Metafázis I.:** A párosodott homológ kromoszómák, a tetrádok a sejt egyenlítői síkjába **rendeződnek**. a cohezin fehérje amely a legerősebben a centromer régiójukban tartja őket össze. A kiazmák tartják össze a homológ anyai- apai kromoszóma párokat, a testvér kromatidákat pedig profázis során a kromoszómák centromer régiójában már kialakult a **kinetokor régió**, és metafázis alatt a kinetokor régióhoz a **kinetochor mikrotubulusok** kapcsolódnak. *Ellentétben a mitózissal, itt egy kromoszómán egy kinetokor régió alakul ki , így a kromoszóma mindkét kromatidája majd egy irányba, az egyik pólus felé fog vándorolni a tetrád másik kromoszómája párja pedig a másik pólus felé.* Az anyai és apai kromoszómák amikor metafázisban az egyenlítői síkba rendeződnek, az itt elfoglalt helyük szerint kerülnek be később az utódsejtekbe. Lehetőség van arra, **hogyan eredetileg a testi sejtekben jelen lévő anyai és apai kromoszómák ne az eredetüknek megfelelően, hanem véletlenszerűen váljanak szét az utódsejtekbe.** A kromoszómák független eloszlásának valószínűsége- 2^n . Az ember esetében 2^{23} variációs lehetőséget jelent, vagyis több mint 8 millió a lehetséges kromoszóma kombinációk száma az ivarsejtekben. **A genetikai sokféleség másik alappillére a homológ kromoszómák véletlenszerű elrendeződése.**



Metaphase I

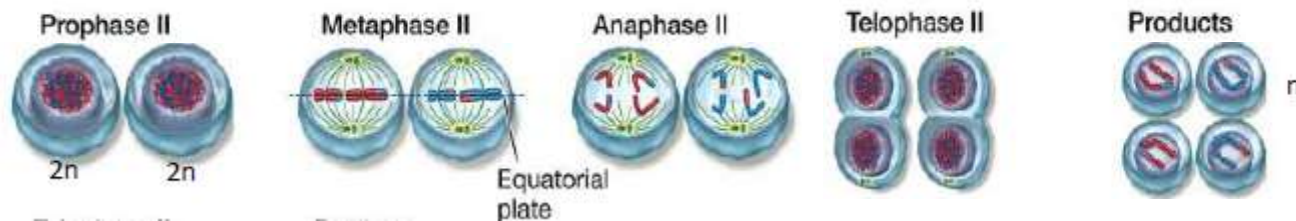


• **Anafázis I.:** A kinetokor mikrotubulusok nem a kromatidákat, hanem a **kromoszómákat** (testvér kromatidák együtt maradnak) húzzák el a két pólus felé, megindul a **homológ kromoszóma** párok szegregációja és teljesen megszűnnek a kiazmák.

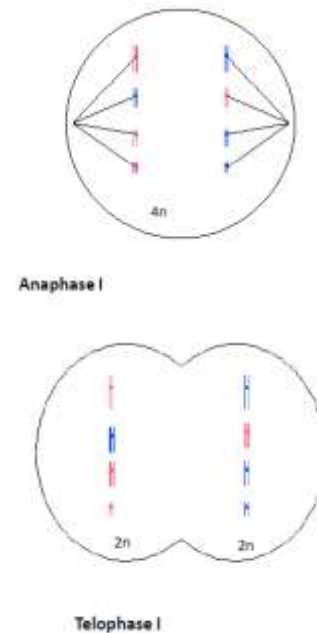
• **Teleofázis I.:** a sejtmaghártya újrászerveződik, **kialakul a két sejtmag.**

• **Interkinézis:** az interfázishoz hasonló, de rövidebb szünet amelyben nem történik DNS replikáció.

A **meiózis második osztódásában** is megkülönböztetünk **pro-, meta-, ana- és telofázist**, de ezek lényegében a mitózis fázisaira hasonlítanak. A meiózis végére , **kromoszómaszám tekintetében megegyező, négy haploid sejt** keletkezik, de a sejteknek a **genetikai információja nem azonos.**



LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Eighth Edition © 2007 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.



• **Az ovárium testi sejtjeinek meiózissal való osztódásának az eredménye nőkben:**

1 petesejt és 3 poláris sejt, 22+X kromoszómakészlet.

A gerinces állatok petesejtjének az egyik legjellemzőbb sajátossága, hogy a meiótikus osztódása **nem folyamatosan játszódik le**, hanem két megszakítással. (Embriionális 12.héten: meiózis profázis I. diplotén szakaszban, pubertáns után, ovuláció meiózis metafázis II. fázisban) A **meiózis második osztódása** csak a megtermékenyítés hatására fejeződik be.

• **A testis testi sejtjeinek a meiózissal való osztódásának eredménye férfiakban:**

• A meiózis mindkét szakasza a pubertáskorban kezdődik és az élet végéig tart. **4 spermátida, 22+X vagy 22+Y kromoszómakészlet.**

Az utódok genetikai variabilitását meghatározó tényezők:

1, A kromoszómák független eloszlása az utódsejtekbe- meiózis metafázis I.-ben a kromoszóma párok (tetrádok) random orientációja - 2^{23} variációs lehetőséget jelent.

2, Crossing over- meiózis korai profázis I.-ben játszódik le a homológ (anyai és apai) gének közötti génkicserélődés-nem testvér kromatidákon.

3, Random fertilizáció- bármelyik hímivarsejt bármelyik petesejttel egyesülhet. A két gaméta egyesülésével (egyenként $8,4 \times 10^6$), a keletkező zigóta diploid genomja 7×10^{12} lehetőséget hordoz.