

A sejtek differenciálódása, öregedése Sejthalál

A sejtek lehetséges sorsa

- osztódás
- az osztódási folyamatok befejezése és specializálódás egy (összetett) funkcióra: differenciáció
- előregezés (szeneszcencia)
- elhalás

A sejtek differenciálódása

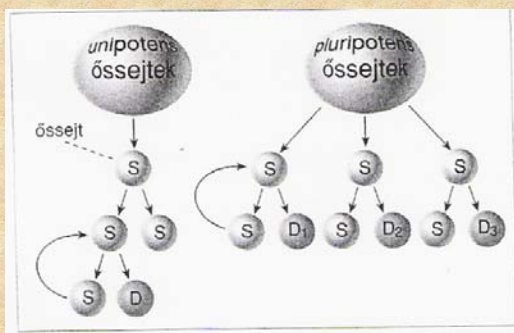
- A differenciálódás a struktúra és a funkció progresszív specializálódása melynek következtében az egyes sejtek
 - speciális funkciók ellátására válnak alkalmassá
 - sajátos alakú, szerkezeti, kémiai, élettani jellegzetességek alakulnak ki.
- Ennek eredményeként alakulnak ki az embrionális fejlődés során a zigótából a speciális szövetek (histogenesis), szervek (organogenesis).

Animáció (egg cells)

Animáció (Drosophila)

A differenciált sejtek tulajdonságai

- a megtermékenyített petesejt totipotens
- a barázdálódás után multi-, majd unipotens sejtek alakulnak ki
- A differenciálódott sejt unipotens, ha még képes a sejtciklusba visszatérni



Őssejték aszimmetrikus sejtosztódása, melynek eredményeként differenciált sejtek is keletkeznek (D), és az őssejtkompartment (S) is megőrződik.

- A fejlett soksejtű szervezetek minden sejtje bizonyos mértékig differenciált sejt.
- Differenciáltságuk azonban különböző, és ugyancsak különböző az osztódási képességük is.
- Soksejtű állati szervezet különböző sejtpopulációinak növekedését és megújulását vizsgálva 3 fő populációtípust különböztetünk meg



STATIKUS

(stabil, nem osztódó) sejtpopuláció

- mitotikus aktivitás nincs
- DNS-tartalom állandó
- sejtjei erősen differenciálódott, osztódási képességüket elvesztett sejtek
- differenciálódásra képtelenek
- Pl.: gerincesek idegszöve

EXPANDÁLÓ sejtpopuláció

- az egyed élettartalmának végéig élhetnek
- csak annyi sejtet hoznak létre, amennyi a szerv növekedéséhez és a pusztuló sejtek pótlásához kell
- a sejtpusztulással arányosan osztódnak
- idősebb korban az osztódási aktivitásuk erősen csökken
- Pl.: hámszövet, mirigyek

MEGÚJULÓ sejtpopuláció

- differenciált sejtjeik rövid élettartalmúak, folyamatosan pusztulnak
- pótlás: az „őssejtek” állandó mitotikus osztódása, vagy a kevésbé differenciált sejtek fokozatos differenciálódása
- Pl.: csontvelő

Törzssejt-vonalak:

Az embrionális fejlődés során a totipotens megtermékenyített petesejt barázdálódásakor alakulnak ki.

Az embrionális fejlődés befejeztével egyes törzsvonalak:

- végleg elvesztik osztódó képességüket
- visszacsatolás útján szabályozottan osztódnak anélkül, hogy tovább differenciálódnának
- ismét mások osztódási és differenciálódási képességüket is megőrzik

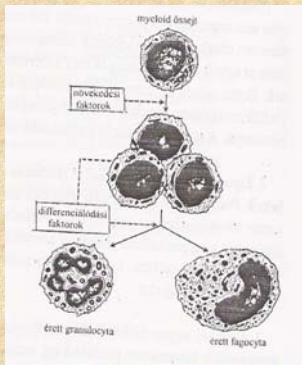
Determináció és differenciálódás

- A soksejtű szervezetek szomatikus sejtjei azonos és az egész szervezetre jellemző genetikai információ-készlettel rendelkeznek
- A differenciálódást megindító folyamatok a sejtmagban mennek végbe

Determináció

- A különböző gének repressziója meghatározza (determinálja) a sejt differenciálódásának irányát anélkül, hogy a sejtben mikroszkóppal kimutatható strukturális változások lennének láthatók.
- Determinált a sejt abban a pillanatban, amikor génjeinek egy része tartósan represszálódik, génjeinek egy része viszont aktív
- Az aktív gének működése következtében a citoplazmában csak bizonyos fehérjék termelése és bizonyos struktúrák kialakítása megy végbe, kialakulnak a differenciált sejtje jellemző és mikroszkóppal megfigyelhető alaktani és élettani sajátosságok, vagyis a sejt most már DIFFERENCIÁLT sejt.

A sejtek száma

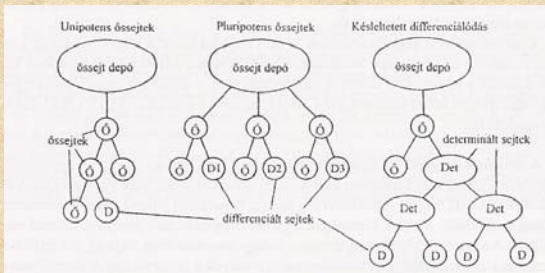


- növekedési faktorok határozzák meg
- A sejtek differenciálódását a differenciálódási faktorok határozzák meg (CD, CAM, SAM, stb.)

Programozott jelleg (egyedfejlődés)

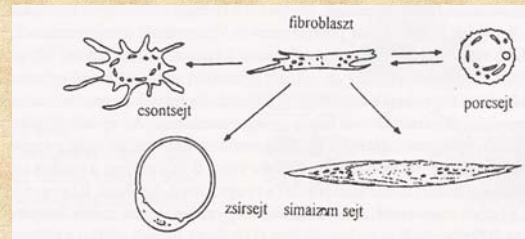
Visszacsatoló mechanizmusok:

- indukciós (pozitív visszacsatolás)
- gátló (negatív visszacsatolás)



Az unipotens és pluripotens őssejt szerepe a differenciálásban

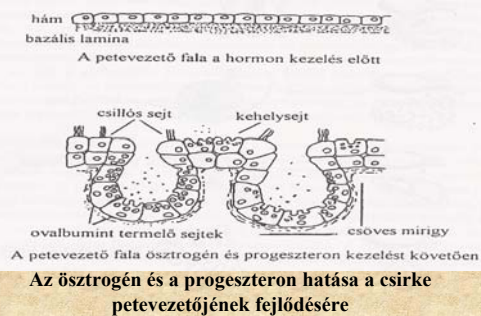
- A már bizonyos sejtek létrehozására determinált, de még nem egyetlen speciális feladatra differenciálódott prekursor sejteket általában **BLASZT-TÍPUSÚ** sejteknek nevezzük.



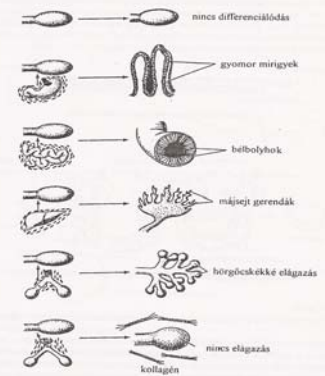
A fibroblasztok differenciálódási lehetőségei

Hormonok szerepe a pluripotens sejtek differenciálásában

- szervek fejlődésében játszott szerep
pl.: csirkeembrió petevezetőjének differenciálódása



A differenciálásban a központi irányító mechanizmusok mellett a helyi tényezőknek és a sejtek közvetlen kontaktusainak is fontos szerepe van.



A tüdőtümlő hámjának differenciálódását befolyásoló helyi tényezők

A sejtek dedifferenciálódása

- a differenciált sejt rendszerint legömbölyödik, az ősi sejtalakot veszi fel, visszanyeri osztódási képességét
- ezen képességen alapul a sebgyógyulás
- fontos szerepet játszik az immunológiai folyamatokban
- a REGENERÁCIÓ és a SZOMATIKUS EMBRIÓGENEZIS jelensége is a sejtek dedifferenciálódásán alapul.

A sejtek ciklusszáma, élettartama

- Alapvető különbség van az egysejtű és soksejtű szervezetek esetében
- az egysejtűek potenciálisan „halhatatlanok” (immortalizáltak)
- a soksejtűek szomatikus sejtjeinek ciklusszáma meghatározott
- a differenciálódási folyamatok is befolyásolják a maximális osztódási kapacitást
- összefüggés mutatható ki a fajok élettartama és a sejtek maximális ciklusszáma között
- a ciklusokat a sejtmag számlálja

A sejtek öregedése, pusztulása

- a differenciálódott sejt hosszabb-rövidebb ideig megőrzi szerkezeti és működési sajátosságait, majd öregedni kezd, és e folyamat végén elpusztul
- a sejtek öregedése és halála szorosan összefügg az egész szervezet öregedési folyamataival, mégsem azonosítható azzal
- a sejtek lehetséges élettartamát a genomban rögzített genetikai program határozza meg-elsősorban a ciklusszámot limitálja

A sejtek öregedését számos biokémiai, biofizikai és morfológiai változás jellemzi

- lipufuszcín pigmentek felhalmozódása
- lipidcseppek felhalmozódása
- csökken az endoplazmatikus retikulum mennyisége
- csökken a sejtek magjának térfogata
- növekszik a kalcium mennyisége
- csökken a víztartalom
- növekszik a koleszterin és az oldhatatlan fehérjék mennyisége
- csökken a sejtthártya permeabilitása és számos enzim aktivitása
- csökken a sejtleggzés és a fehérjeszintézis intenzitása

A különféle öregedési jelenségek végül a sejt halálához (KATABIÓZIS) vezetnek.

A sejt halálát posztmortális önoldási (autolitikus) folyamatok követik.

Amíg a soksejtű szervezet egésze él, az elpusztult sejteket vagy azok maradványait a fagociták tüntethetik el

Minél hosszabb ideig él egy sejt, annál nagyobb a valószínűsége annak, hogy génállománya károsodik

A DNS károsodások minden valószínűség szerint spontán módon is létrejönnek

Bizonyos tényezők azonban indukálhatnak ilyen változásokat (ionizáló sugárzások, környezetszennyező vegyi anyag)

Fontos szerepet tulajdonítanak az O_2 átalakítása során létrejövő szabad gyököknek (hidroxil, hidroperoxid, peroxid, szuperoxid)

Két különböző mechanizmussal lezajló sejtpusztulást különböztetünk meg:



NEKRÓZIS

(„klasszikus” sejthalál)

- többnyire károsító tényezők hatására bekövetkező traumás folyamat
- a sejthártya és a belső membránok károsodásával jár
- a sejt először duzzad, térfogata növekszik, a sejthártya felszakad

APOPTÓZIS

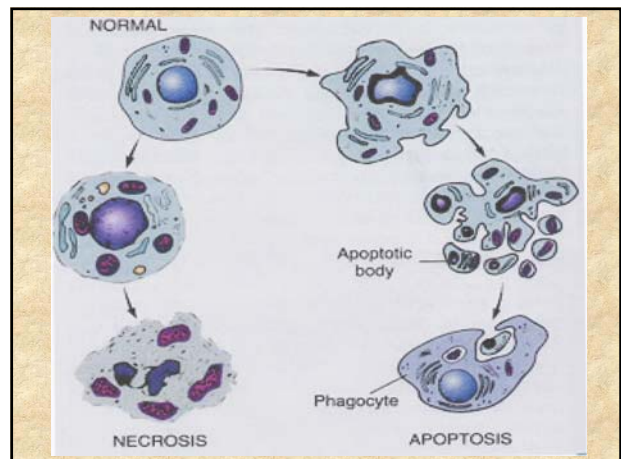
(programozott sejthalál)

- genetikailag programozott sejthalál → endonukleáz enzim aktiválódása
- egyedi sejtekben következnek be
 - Hogyan ?

animáció

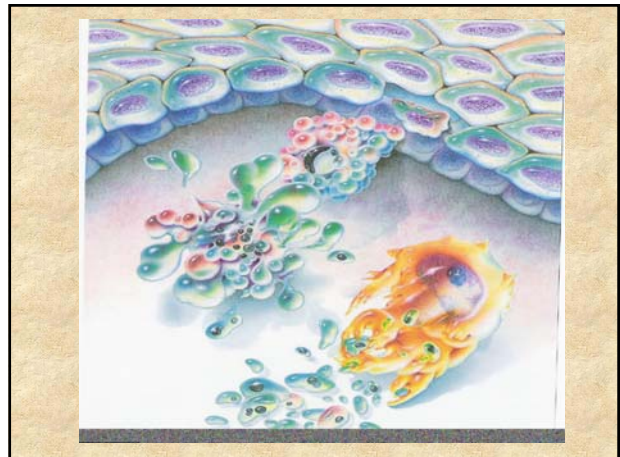
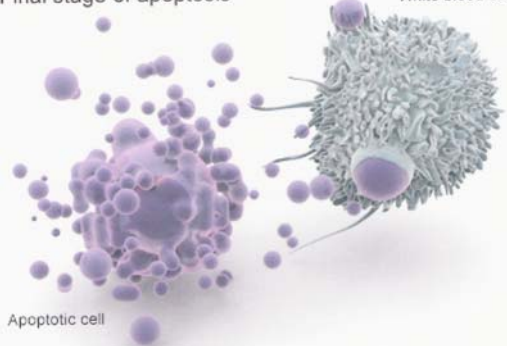


- sejtmag állománya kondenzálódik → fragmentálódik
- a citoplazma zsugorodik
- az elhaló sejt legtöbbször fragmentálódik
- az organelumok többsége épen marad
- az apoptotikus testek fagocitózissal gyorsan eliminálódnak
- nincs makromolekula kiáramlás
- nem követi gyulladás és hegképződés



Final stage of apoptosis

White blood cell



Az apoptózis elindítása

Az apoptikus faktorok lehetnek:

- sejtfelszíni receptorok
- magreceptorok

A sejtciklus leállításában és az apoptózis megindításában fontos szerepet játszik a p53-protein, amely a p53-szupresszor gén terméke.



- A p53 protein leállítja a sejtciklust a DNS replikáció előtt (nem történik hibajavítás)
- a p53-protein-termelés a sérült DNS-t tartalmazó sejtekben indukálódik
- a p53-gén mutációja az egyik leggyakoribb oka a tumorok kifejlődésének
- a rákos esetek mintegy 50%-ban kimutatható a p53-gén mutációja
- a neurodegeneratív Alzheimer-kór vagy a Parkinson-betegség egyaránt kapcsolatba hozható fokozott apoptózissal