

1. Celična membrana - zgradba plazemske membrane

1. Sestava fosfolipidnega dvosloja (P in E sloj membranskih dvoslojev).

Plazemska membrana je zgrajena iz lipidov in proteinov. Lipidi dajejo celici osnovno tekoče ogrodje (MK), prepreko prepustnosti in predstavljajo 50% mase membrane. Proteini so mozaično razporejeni in lahko spreminjajo svoje mesto. Imajo posebne naloge (selektivna prepustnost – transport, sprejemanje signalov, stiki med celicami).

V glavnem membrano sestavljajo 4 tipi **fosfolipidov** (fosfatidilholin, fosfatidiletinolamin, fosfatidilserin in spingomelin (holin in mielin na zunanji strani membrana, etanolamin in serin na notranji)), so asimetrično razporejeni. Glavno molekulo predstavlja glicerol na katerega je povezana fosfatna skupina in polarni alkohol (polarna glava), ter 2 maščobni kislini (nepolaren rep).

Membrano pravtako sestavljajo glikolipidi in holesterol. **Glikolipide** najdemo na zunajcelični strani plazmaleme. Sodelujejo pri obrambi, zaščiti, prepoznavanju, vezavi strupov, ... Molekula glikolipida je sestavljena iz glavne molekule serina, na katero je vezana glukoza ter MK in maščobna veriga. **Holesterol** pa je sestavljen iz polarne glave, steroidnega obroča in nepolarnega repa. Poveča neprepustnost membrane za nekatere snovi, zmanjša fluidnost in inhibira fazni prehod. Če povečamo temperaturo holesterol omogoči, da je zunanja membrana manj fluidna. Pri znižanju T pa H prepreči, da bi membrana zmrznila ter tako ohranja fluidnost. Ni zmožen oblikovati membrane sam ampak se membrani pridruži s polarno glavo.

2. Membranski proteini – značilnosti zgradbe, vrste in različne naloge proteinov.

50% mase membrane nosijo membranski proteini, ki pa jih je v številu veliko manj kot lipidov. Razločimo dva tipa MP: periferne in integralne. Imajo posebne naloge (selektivna prepustnost – transport, sprejemanje signalov, stiki med celicami, encimi, ki katalizirajo različne reakcije).

Periferni so indirektno povezani z membrano preko protein-protein povezav (nekovalentne interakcije). Z membrane se lahko odcepijo pri spremembi pH ali koncentracije soli in so nato topni v vodnih pufrih.

Integralni proteini so vpeti v membrano. Od nje se odcepijo le v primeru ko se poruši lipidni dvosloj. Lahko so vstavljeni v membrano, povezani z lipidi ali pa prehajajo lipidni dvosloj → **transmembranski IP**. TransIP prehajajo čez celoten lipidni dvosloj in so amfipatične molekule (v dvosloj je vstavljen hidrofoben del (α -helix), hidrofilna sta v citosolu ali zunaj celice). Obliko α -helixa omogočajo nepolarni aminokislinski ostanki. Med peptidnimi vezmi pa se rade oblikujejo H-vezi, ki prispevajo k obliki vijačnice.

MP omogočajo prenos snovi skozi dvosloj in tako ločimo kanale in prenašalce. Oboji omogočajo selektiven transport, ki je reguliran, so mozaično razporejeni. Kanali imajo hidrofilen značaj in omogočajo hiter transport. Prenasalci pa vežejo molekule in omogočajo počasnejši transport.

3. Povezave perifernih in transmembranskih proteinov z dvoslojem.

Periferni so povezani z dvoslojem preko transmembranskih z nekovalentnimi interakcijami. Transmembranski so vstavljeni v dvosloj.

4. Gibanja v membranskem dvosloju, asimetrija in fluidnost, mozaičnost membrane.

Membrano si lahko predstavljamo kot nekakšen tekoči mozaik. Gibanje je omejeno če je kakšen protein pripet na citoskelet, drug membranski protein ali na ECM. Znotraj dvosloja se pojavljajo različni tipi gibanj molekul: **lateralna difuzija**, rotacija (molekule se vrtijo okoli svoje osi), upogibanje repov, flip-flop (eden izmed načinov sestavljanja lipidnega dvosloja – glej ER).

5. Glikokaliks – glikoproteini, glikolipidi in proteoglikani – naloge glikokaliksa.

Površino celice pokriva plašč sestavljen iz ogljikovih hidratov. Glikokaliks sestavljajo oligosaharidi glikolipidov in transmembranski glikoproteini. **Glikoproteini** imajo vezane sladkorne ostanke, ki se vežejo na dva načina. Preko N-vezi (protein – AK – sladkorni ostanek) ali preko O-vezi (preko AK). Sladkorne preostanke najdemo le na ECS. **Glikolipide** najdemo na zunajcelični strani plazmaleme. Sodelujejo pri obrambi, zaščiti, prepoznavanju, vezavi strupov, ... Molekula glikolipida je sestavljena iz glavne molekule serina, na katero je vezana glukoza ter MK in maščobna veriga. **Proteoglikani** so sestavljeni iz proteina in nanj vezanega polisaharida.

Ena izmed nalog GK je zaščita celične površine. Oligosaharidi pa predstavljajo markerje za medcelične interakcije. Tisti oligosaharidi, ki so vezani na glikoproteine imajo naslednje funkcije: vzdrževanje med celicami, zaščita pred mehanskimi in kemičnimi poškodbami, specifično prepoznavanje, strjevanje krvi, ...

6. Pojem membranski predelek – kompartment.

2. Zunajcelični matriks (ZM)

1. Gradbene sestavine in funkcije ZM: proteoglikani, strukturne in adhezivne komponente zunajceličnega matriksa (kolagen, laminin, glikozaminoglikani, fibronektin, entaktin).

ZM sestavljajo proteini in polisaharidi. ZM napolni praznino med celicam ter poveže celice in tkiva skupaj. Molekule, ki jo sestavljajo lahko delimo v dve skupini: GAGe in fibrilarne proteine. Te delimo naprej še na strukturne (kolagen in elastin) in pritrditvene (fibronektin in laminin).

Proteoglikani: osnovo predstavlja glikoprotein na katerega so kovalentno vezani GAGi (hondroitinsulfat, keratansulfat). V molekuli proteoglikana je lahko vezan en sam GAG, lahko pa tudi nekaj sto (agregan – hrustančni matrix). V ECM se združujejo v velike komplekse oziroma agregate. Ogrodje predstavlja hialuronska kislina oziroma hialuronan, na katerega so preko glikoproteinov nekovalentno vezani posamezni proteoglikani. Imajo strukturno funkcijo. Negativni naboji (sulfatne in karboksilne skupine) privlačijo katione, kar povzroči vezavo velikih količin vode v tkivu. Tako tvorijo porozne, hidratizirane gele, ki so odporni proti pritiskom (nestisljivost vode) in omogočajo veliko mehansko odpornost ECM. Nanje se vežejo obveščevalne molekule, rastni faktorji in encimi ter tako vplivajo na delovanje celic v tkivu.

Kolagen: K je najbolj razširjen protein v telesu. Sestavljen je iz treh polipeptidnih verig, ki se ovijejo ena okoli druge v trojno vijačnico (hidroksilne skupine stabilizirajo helix zaradi H-vezi). V polipeptidu se pogosto ponavlja zaporedje Gly-x-y, pri katerem je x pogosto prolin in y pogosto hidroksiprolin. Najbolj pogost kolagen je kolagen tipa I, ki se sintetizira v fibroblastih.

V zER se tri verige pro- α povežejo v trojno vijačnico prokolagena, ki se izloči iz celice. V ECM se odcepi propeptid in kolagen se lahko začne povezovati v kolagenska vlakna. Proproteini tako omogočijo, da se vlakna v celici ne morejo tvoriti in je s tem ne morejo uničiti.

K oblikovanju vlaken prispevajo kovalentne vezi med stranskimi skupinami lizina in hidroksilizina. Prolin stabilizira α -helix, glicin, kot najmanjša aminokislina omogoči, da je vijačnico tesno zbita skupaj.

GAG: GAGi so sestavljeni iz ponavljajočih se enot disaharidov. En sladkor je lahko N-acetilglukozamin ali N-acetilgalaktozamin, drug pa je ponavadi uronska kislina (glukuronska kislina). So negativno nabite molekule, vežejo pozitivno nabite ione (Na^+ - osmotsko aktiven delec) in tako ujamejo vodo ter tvorijo gele – mehanska opora ECM.

Hialuronska kislina je edini GAG, ki ni sulfoniran. Je glavni GAG v rahlem vezivu.

Fibronektin: fibronektin je molekula zgrajena iz dveh enakih delov, ki sta povezana z disulfidnimi vezmi. Ima vezavna mesta za kolagen in GAGe. Uravnava in usmerja gibanje celic ter zagotavlja kontinuiteto med

citoskeletom in medceličnino. Na fibronektinski molekuli je mesto, ki omogoča vezavo celic na ECM. Mesto morajo prepoznati celični receptorji.

Igra vlogo v pravilnem nalaganju in usmeritvi kolagena in medceličnine ter pri vezavi celic na medceličnino. Celične membrane vsebujejo številne transmembranske protinske komplekse (integrini), ki delujejo kot celične adhezijske molekule. Eden od integrinov je fibronektinski receptor, ki ustvarja medcelične zveze z aktinskimi filamenti citoskeleta in zunajceličnim fibronektinom.

Entaktin: povezuje se z kolagenom IV in lamininom v bazalni membrani. Nefibrilarni sulfonirani glikoprotein.

2. Zgradba in funkcija bazalne lamine.

BL je tanka membrana na kateri ležijo epitelne celice. Loči epitelne celice od vezivnih, pomembna struktura v ledvičnih glomerulih v katerih je BL dvojna, saj deluje kot filter za makromolekule. Objema mišične celice, maščobne celice in periferne živce. Predstavlja oporo poškodovanemu tkivu, omogoča regeneracijo tkiva, preprečuje kontakt med hitro delečimi se fibroblasti in epitelnimi celicami.

Osnovo predstavlja kolagen IV. Nanj se vežejo komponente ECM. Veliko je laminina, ki je pritrjen na integrin in med seboj, in perlekana, ki določa koliko luknjic je v BM za prehajanje molekul. Pravitako BL sestavljajo fibronektin, laminin in entaktin.

Laminin: sestavljajo ga 3 polipeptidne verige, ki so povezane med sabo tako, da tvorijo asimetričen križ. Povezane so med sabo s pomočjo disulfidnih vezi. Ena izmed njegovih domen se lahko veže na kolagen IV, entaktin ali heparan sulfat. Ena se lahko veže na površje celice.

3. Integrini in povezave celica-ZM ter celica – celica.

Integrini so eni izmed CAM in so od kalcija odvisni. Integrin je transmembranski protein, ki je sestavljen iz dveh podenot α in β . Vežejo se na kratka AK zaporedja v ECM (kolagen, fibronektin in laminin). Služijo kot sidra citoskeleta. Vezava citoskeleta na ECM je odgovorna za stabilnost povezave celica-ECM. Poznamo dve povezavi med integrini in citoskeletom: fokalni stik in hemidezmosom.

Za vezavo mora biti integrin aktiviran. Ta signal pride iz citoplazme in signalna molekula se veže na receptor. Konformacija integrina se spremeni, vezavno mesto se preoblikuje in postane aktivirano.

4. Integrini in specifičnost medceličnih povezav, regulacija povezovanja.

**

Migracijo levkocitov na mesto infekcije; citokini signalizirajo da je prišlo do vnetja. Po krvi potujejo levkociti, ki imajo neaktiven integrin in sladkorne preostanke.

Levkocitna adhezijska deficitnost – bolezen, ko ni β podenote integrina in levkociti ne pridejo do mesta vnetja. Integrini imajo tudi vlogo pri nastanku malignosti. Celice z več integrina so bolj maligne.

Specifični so za trombocite in prispevajo k nastanku strdkov. Sredstva proti strjevanju krvi se vežejo na aktivirane integrinske molekule in preprečijo vezavo s trombociti.

3. Povezave med sosednjimi celicami

1. Različne vrste CAM-molekul: kadherini, selektini in Ig družina CAM molekul (NCAM).

Kadherini in selektini so od kalcija odvisne molekule medtem ko je družina Ig od kalcija neodvisna.

Kadherini: predstavniki klasičnih kadherinov so N-kad. (živčna tkiva), P-kad. (placenta) in E-kad. (epitel). Kadherini povezujejo celico in celico ter predstavljajo mehansko povezavo med njima. So dolgotrajni sklepi, ki omogočajo, da se prave celice povežejo med seboj. Povezave so zgrajene iz enega transmembranskega dela in

večih blokov. Če kalcija ni, deli izven plazmaleme prosto opletajo v ECM. Če dodamo kalcij se ti deli poravnajo in povezave preidejo v 2 paličasti strukturi.

Kadherini omogočajo povezovanje enakih tipov celic. To je pomembno pri embrionalnem razvoju, pri odrasle pa ohranja v tkivo celice istega tipa. Sodelujejo pri formaciji stabilnih povezav med celicami v tkivu.

Selektini: selektini povezujejo celice med sabo. So od kalcija odvisne in tvorijo heterofilne povezave. Ločimo L (levkociti), E (enotelij) in P (trombociti) selektine. Vezava je prehodna in šibka, traja kratek čas. Pomembno vlogo imajo pri migraciji levkocitov in pri strjevanju krvi.

Selektini prepoznajo sladkorne ostanke in se vežejo na oligosaharide v membrani levkocita.

Ig družina: imunoglobulini tvorijo povezave med celicami. Lahko gre za homofilno ali heterofilno povezavo. So neodvisni od kalcija. Pomembni so na treh področjih: v imunskem sistemu (povezave med limfociti, limfociti in makrofagi, limfociti in tarčnimi celicami), v neimunskem odzivu (kot vaskularne CAM – nastopajo v žilah, omogočajo povezavo med Ig in integrinom, kot nevrnalne CAM – povezave med živčnimi celicami).

L1 omogočajo prepoznavanje med istimi celicami, da se lahko združijo v organe. Bolezni: fetalni alkoholni sindrom, ko alkohol blokira povezavo med L1.

2. Homofilne in heterofilne povezave.

Ločimo dve vrsti povezav. Homofilne so tiste pri katerih se povezuje enaki adhezijski molekuli. Pri heterofilni se povežeta različni. Lahko pa tudi pride do povezave preko povezovalne molekule.

3. Submembranski proteini in CAM-povezave. (tabela spodaj)

4. Povezovanje med CAM in elementi citoskeleta. (tabela spodaj)

5. Lokalizacija povezav v celicah.

Povezave se lahko nahajajo na apikalni, lateralni ali bazolateralni strani celice.

4. Medcelični stiki in komunikacije

I. Vrste stikov - lokalizacija, zgradba in vloga stikov na nivoju celic:

1. Tesni stik.

2. Adherentni stik.

3. Dezmosom in hemidezmosom.

4. Presledkovni stik.

II. Stične komponente:

1. Transmembranske, submembranske in citoskeletne

Pravi tipi celic se med seboj prepoznajo in povežejo. Celice v tkivu lahko med sabo komunicirajo. Stiki povezujejo celice med sabo in na ECM. Povezujejo jih v tkiva. So stalno prisotni al pa se vzpostavljajo občasno in po potrebi. So lahko komunikacijske povezave, v osnovi jih gradijo CAM molekule. Se nahajajo na polariziranih predelih plazmaleme in igrajo vlogo pri celičnem obveščanju.

Stiki	Lokalizacija	Vloga/pomen	Trans-membranski proteini	Sub-membranski proteini	Elementi citoskeleta
Tesni stik	Lateralna stran celice	- preprečevanje paraceličnega prehoda – zaježitvena vloga - preprečevanje lateralne difuzije med A/BL plazmalemo - vloga zavese - nastanek in povečanje čezcelične upornosti - pečatijo epitelijske celice - zagotavljajo polarizacijo celice na A in BL del	Okludin, klavidin, jam proteini	Zo-1,2,3, cingulin	
Adherentni stik		- Povezava aktinskih snopov 2 sosednjih celic - omogoča mehansko trdnost, gibljivost celic, pomemben med razvojem tkiv	e-kadherin	Katenini α , β , γ Vinkulin, α -aktin, plakoglobin	aktinski
Dezmosom	Lateralna površina, v polariziranih in nepola.	- vezava intermediarnih filamentov 2 celic - velika mehanska trdnost	Kadherini (dezoglein, dez mokolin)	Specifični katenini (plakoglobulin, dez moplakin)	intermediarni
Hemi-dezmosom	Bazalna stran	- povezava intermediarnih filamentov z BL - povezava epitelov z vezivom	Integrini $\alpha_6\beta_4$	Talin, α aktin, vinkulin, plektin	Intermediarni
Presledkovni stik		- Omogoča prehod molekul in ionov (anorganski ioni, AK, nukleotidi, vitamini, cAMP) - direktna povezava med sosednjimi celicami - majhne odprtine skozi plazmalemi sosednjih celic	Zgradba: protein koneksin 4x prehaja dvosloj; 6 koneksinov tvori cilindar z poro v sredini - koneksom, polkoneksom se poveže z drugim polkoneksom druge celice in skupaj tvorita presledkovni stik		

** → presledkovni stik

Medicinski pomen: med embriogenezo živčne celice komunicirajo preko presledkovnega stika. Obdajajoče ektodermalne celice ne izražajo presledkovnih stikov s celicami nevalne cevi. Zagotovljen je normalen razvoj ovarijev in zorenje jajčnih celic; če pride do napake v koneksinih to povzroči žensko sterilnost.

Regulacija delovanja: če znižamo citosolni pH s tem zapremo stik. Do istega učinka pridemo če citosolna koncentracija kalcijevih ionov narašča.

Pomen: pri mehanski poškodbi celice presledkovni stiki preprečijo, da bi snovi iz sosednjih celic prehajale ven (ko pride do poškodbe celice, v celico vderejo kalcijevi ioni, zaradi njih se na strani poškodovane celice zaprejo presledkovni stiki in s tem preprečijo, da bi škodljive snovi poškodovale sosednje celice); sodelujejo pri utripanju migetalk v migetalčnem epiteliju (odstranjevanje tujkov). Če ne delujejo pravilno lahko povzročijo motnje v delovanju srčne mišice (moten je ritem električne sinapse), vrsto gluhosti (prenašajo sporočila med čutnimi celicami v kortijevem organu), katarakt (vrsta slepote, PS omogočajo intenzivno izmenjavo med sosednjimi celicami leče, kar povzroči da postane porozna), lahko pride do defektne mielina in s tem degeneracije perifernih živcev.

**

Fokalni stik		- je stik med ECM in aktinskimi filamenti celic (gibljava povezava) - omogoča gibanje celic po podlagi, prenos sporočil	- prisoten aktin in FAK
---------------------	--	--	-------------------------

5. Antigeni v celičnih membranah

1. Membranski glikoproteini in glikolipidi kot antigeni.

6. Transport skozi celično membrano

1. Različne vrste transporta skozi plazmalemo: difuzija in pospešena (facilitarna) difuzija, aktivni transport.

Prehod skozi dvosloj je odvisen od sestave dvosloja in od kemijske narave transportiranih molekul. Plini lahko prehajajo brez pomoči, hidrofobne molekule se prerinejo skozi fosfolipide, male polarne molekule gredo skozi tunele, velike polarne molekule in ioni pa za prehod potrebujejo prenašalce.

Poznamo tri tipe transporterjev: črpalke, kanale in prenašalce.

Prenašalci so prenašalni proteini, ki prenašajo snov v skladu z gradientom. so encimom sorodni proteini, ki omogočajo pasivno potovanje topljencev čez membrano. To vključuje konformacijsko spremembo proteina. Izvor energije je ionski gradient.

Kanali so specifične ionske pore, ki se kontrolirano odpirajo in zapirajo. Prenos žene električni ali kemični gradient.

ATP črpalke pa so encimi, ki porabljajo energijo ATP za premik ionov in topil čez membrano; torej aktivno črpajo snov. Ustvarjajo koncentracijski gradient.

2. Pasivni transport: difuzija in pospešena (facilitarna) difuzija.

Pasivna difuzija je spontan proces pri katerem se snovi gibljejo skozi dvosloj z mesta višje koncentracije proti mestu z nižjo koncentracijo. **Pospešena difuzija** pravtako nosi snovi z mesta višje na mesto nižje koncentracije, vendar pa za prenos uporablja posebne proteine.

Pasivna difuzija je najbolj preprost mehanizem prehajanja molekul. Med prenosom se molekule prerinejo skozi dvosloj na drugo stran. Smer transporta uravnava koncentracija snovi, ki prehaja. PD vedno poteka v smeri nižjega koncentracijskega gradienta. Ni selektiven prenos, kar pomeni, da lahko prehaja katerakoli molekula, ki je majhna in relativno hidrofobna. Membrano tako prehajajo kisik, CO₂, hidrofobne molekule in majhne polarne vendar nenabite molekule.

Pri **pospešeni difuziji** energija ni potrebna, potrebni pa so ionski kanali in prenašalci, ki omogočajo hitrejši in uspešnejši prenos snovi skozi membrano. Tako prehajajo velike polarne molekule, AK in ioni. Prenasalne snovi niso v stiku s hidrofobno notranjostjo membrane. **Prenašalci** so prenašalni proteini, ki prenašajo snov v skladu z gradientom. so encimom sorodni proteini, ki omogočajo pasivno potovanje topljencev čez membrano. To vključuje konformacijsko spremembo proteina. Izvor energije je ionski gradient. **Kanali** so specifične ionske pore, ki se kontrolirano odpirajo in zapirajo.

3. Različne vrste kanalskih proteinov: električni, ligandni in mehanski ter primeri Na⁺-kanal, K⁺-kanal in Ca²⁺-kanal.

Kanali so integralni membranski proteini in hkrati transmembranske pore. Transport preko njih je hiter, učinkovit in selektiven, energija pa zanj ni potrebna.

Vrste kanalskih proteinov:

- **Električni:** so napetostno odvisni, pride do spremembe v električnem potencialu
- **ligandni:** ekstrinzično ali intrinzično regulirani, molekule se vežejo na proteine
- **mehanski:** stresni kanali (notranje uho)

Na⁺ kanal: sestavlja ga ena polipeptidna veriga, ki jo sestavljajo tudi 4 ponavljajoče se podenote (enako kalijevem kanalu)

K⁺ kanal: kalijev kanal je sestavljen iz 4 identični podenot, vsaka vsebuje 6 transmembranskih α -vijačnic

Ca²⁺ kanal: ima podobno sestavo kot Na⁺ kanal

4. Transporterji – različne vrste: uni -, sim- in antiporterji ter primeri: Na⁺/glukozni simporter, Na⁺/Ca²⁺ transporterji v srčni mišični celici.

Uniporter prenaša le eno snov, med tem ko simporter in antiporter prenašata 2. Pri simporterju imata snovi različen gradient, prehajata pa v isto smer. Pri antiporterju pa imata snovi enako postavljena gradienta, vendar prehajata v različni smeri.

Na⁺/glukozni simporter: najdemo v tankem črevesju. Celice črpajo glukozo in Na⁺ s pasivnim transportom. Na⁺ se potem neprestano črpa iz epiteljskih celic tankega črevesa.

Na⁺/Ca²⁺ transporter: antiporter, razmerje: 3Na in 2Ca; Ca gre proti gradientu

5. Aktivni transport in ATP-črpalke – različne vrste P,V in F ter primeri transporta Ca²⁺ -ATPaza, Na⁺/K⁺ -ATPaza.

ATP črpalke transportirajo molekule proti gradientu in zato porabljajo energijo ATP. Pogosto sta sklopljeni dve reakciji (energetsko ugodna in neugodna), celokupna reakcija je ugodna. Posledica delovanja ATPaze je koncentracijski gradient, ta pa se porablja za mehansko delo, prenos ionov, celično homeostazo, regulacijo pH in volumna celice.

Ločimo več vrst črpalk: P, V in F.

Vrsta črpalk	Transportirani ioni	Lastnosti	Lokacija
P	H ⁺ , K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺	Ob transportu se fosforilira α podenota, porabi se ATP	Plazmaleme bakterijske celice, evkariontov, želodčnega epitelija, sarkoplazemski retikulum v mišični celici
V	H ⁺	Poteka hidroliza ATP. Ima 7 podenot	V membrani kislih kompartmentov v celicah (lizosom, endosom, GA, sekrecijski vezikli) → poteka sklopitev prenosa ionov, kationov in anionov, v plazmalemi osteoklastov, makrofagov, celicah ledvičnih tubulov
F	H ⁺	Poteka sinteza ATP, ima 8 podenot	Plazmalema bakterij, notranja mitohondrijska membrana

Ca²⁺ -ATPaza: specifičen prenos Ca²⁺ ionov, črpa kalcijeve ione iz celice ven, proti gradientu. Na citosolni strani so mesta za vezavo, Ca potuje skozi plazmalemo s pomočjo črpalke.

Na⁺/K⁺ -ATPaza: ima kompleksno zgradbo in je sestavljena iz 2 α ter 2 β podenot, ki se nahajajo v plazmalemi. Na citosolni strani so tri vezalna mesta za Na. Afiniteta je zelo velika, K pa se ne more vezati. Nato poteče hidroliza ATP in ta preide v ADP. Črpalka ima pripeto fosfatno skupino, kar povzroči konformacijsko spremembo črpalke. Afiniteta do Na se tako zmanjša, Na se odcepi in afiniteta do K se poveča. Ta se EC veže, fosfat se spet sprosti, kar povzroči ponoven konformacijski obrat črpalke. K se prenese iz zunanosti v notranost in se s tem sprosti iz vezavnega mesta.

6. ABC transporterji.

Osnovna struktura enota je sestavljena iz 6 transmembranskih domen katerim sledi ATP-vezaven del. V plazemski membrani sta združeni dve takšni podenoti, kar pomeni da ima enota 12 transmembranskih domen in 2 ATP-vezavni mesti.

Nahajajo se v prokarijskih in evkarionskih celicah. V bakterijah izrabljajo energijo pridobljeno s hidrolizo ATP za transport molekul, ionov, sladkorjev in AK. Najdemo jih v ledvicah, možganih, jetrih, .. in so odgovorni za prenos strupov iz celic. Neselektivno transportirajo mnoge substance.

Bolezni, ki so povezane s ABC: cistična fibroza, rakave celice, ..

Rakave celice: ABC transporterji naj bi bili produkt gena, ki naredi rakave celice odporne na kemoterapijo → MDR transporter. V primerju da je teh MDR transporterjev preveč, ti pospešeno črpajo strupe iz celic in s tem omogočijo preživetje rakavih celic.

Cistična fibroza: Cl kanal v epitelinih celicah (izjema zaradi potrebne sklopitve hidrolize ATP, cAMP-odvisne fosforilacije)

7. Sklopitev več vrst transportnih sistemov na ravni celice - primeri: transporterji v enterocitih in parietalnih celicah želodca.

Transporterji v enterocitih: enterocit je isokoprizmatska epiteljska celica, ki oblaža svetlino tankega črevesa, od koder absorbira hranilne snovi. Na BL: Na/K ATP-aza, glukozni uniporter. Na AP Na/glukozni simport (1 glukoza, 2 Na).

Parietalne celice želodca: Parietalne celice želodca izločajo kislino v obliki HCl (posebej izločajo H^+ in Cl^- , v lumnu se združita v HCl. V apikalni membrani je protonsko-kalijeva črpalka: H^+/K^+ ATPaza. V lumen prenaša H^+ , v celico pa K^+ .

8. Transportni proteini za anione – primer membrane eritrocita.

V antiport anionov je vključen protein antiporter-band III, ki prenaša HCO_3^- v smeri gradienta in Cl^- proti gradientu.

Naloga eritrocitov je, da prenašajo kisik iz eritrocita v celice, CO_2 pa odnašajo iz tkiv. CO_2 je slabo topen, zato se ga večino do pljuč prenese v obliki karbonata. V eritrocitih se poveže z OH^- in s pomočjo encima karboanhidraze v karbonatni ion → $CO_2 + OH^- \rightarrow HCO_3^-$

Z disociacijo vode pa nastane vodikov ion, ki se veže na AK hemoglobina – histidin.

9. Transportni proteini in pH v limfocitih.

7. Receptorji v celični membrani

G-protein:

- je trimerni GTP-vezavni regulatorni protein
- uravnava interakcijo med receptrom in tarčnim proteinom, ki je lahko ali encim ali ionski kanal
- je transmembranski protein, ki 7krat prehaja membrano
- ko se tarčni protein aktivira to lahko spremeni koncentracijo intracelularnih mediatorjev ali pa se spremeni ionska prepustnost plazmaleme
- so aktivirani ko imajo vezan GTP in inaktivirani ko GDP
- EXC ligand se veže na G-proteinom vezan receptorjem. Receptor se po vezavi konformacijsko spremeni, kar povzroči da je na G-protein vezan GTP. G-protein hidrolizira GTP v GDP. Aktivni protein ima med hidrolizo možnost, da se z njega odcepi in posreduje sporočilo.

- Intracelularni mediatorji so tudi: cAMP in Ca²⁺

1. Pojmi: receptor, posrednik, efektor.

Receptor je struktura ali molekula na membrani ali v notranjosti celice, na katero se specifično vežejo telesu lastne ali v telo vnesene snovi oziroma zdravila.

Posrednik je spojina, ki omogoči komunikacijo med vzdražljivimi celicami, kot npr. med nevroni, ali med nevroni in vsemi vrstami mišic ali med nevroni in eksokrinimi ter tudi nekaterimi endokrinimi žlezami.

Efektor je molekula, ki ob vezavi na specifično beljakovino (encim, receptor) spremeni konformacijo oziroma funkcijo te beljakovine.

2. Osnovne značilnosti zgradbe in delovanja receptorjev.

Receptor je specifičen protein, ki se veže na signalno molekulo in tako povzroči odgovor v tarčni celici. V večini primerov so receptorji transmembranski proteini na površini tarčnih celic. Ko vežejo EXC signalno molekulo, postanejo aktivirani in povzročijo številne intracelularne signale, ki spremenijo obnašanje celic. V nekaterih primerih pa so receptorji v tarčni celici in ligand mora vstopiti v celico, da jih aktivira. Ligandi morajo biti male, hidrofobne molekule, da so sposobne prehajanja skozi membrano.

3. Nekateri primeri receptorjev v celičnih membranah – na primer tirozinkinazni receptorji – RTK, /insulinski receptor/. (wikipedia)

Ko se ligand veže na TKR, se receptorji povežejo v dimere. Citoplazmatske domene nato fosforilirajo ena drugo na tirozinskih ostankih, kar imenujemo avtofosforilacija.

Izjema je insulinski receptor, ki je tetramer. Sestavljen je iz dveh α (vsaka ima po eno cistein-bogato domeno) in dveh β podenot (β podenoti ležita v celični membrani, povezani sta z disulfidnimi vezmi, na njih se nahaja tirokinazna domena). Ko se ligand veže, to povzroči alosterično interakcijo dveh polovic receptorja. Ko se veže nanj insulin, receptor fosforilira svoje katalitične domene. Te se aktivirajo, fosforilirajo protein (insulin receptor substrate, IRS-1) na tirozinskih ostankih. Fosfotirozini na IRS-1 postanejo visoko afinitetna vezavna mesta za usmerjanje in aktivirajo intracelularnih signalnih proteinov, ki se tudi lahko vežejo na druge aktivirane TKR.

4. Pregled različnih dogodkov v celici kot odgovor na aktivnost različnih receptorjev v plazemskih membranah.

5. Prenos sporočil iz receptorjev v celično notranjost, na primer iz RTK do Ca²⁺ -kanalov v ER.

hidrolizo PIP₂ aktivirajo tudi protein-tirozinske kinaze. Pri H nastanejo DAGi (diacilglicerol) in IP₃ (inozitol trifosfat).

DAGi aktivirajo protein-tirozinske kinaze. IP₃ pa je mala polarna molekula, ki se po hidrolizi odcepi v citosol (DAG ostane vezan na plazmalemo). Sodeluje pri sproščanju Ca²⁺ ionov iz predelkov celice (hrani ga ER). IP₃ povzroči sprostitev Ca²⁺ iz ER tako, da se veže na receptorje, ki so »ligand-gated«^{Ca²⁺} kanalai. Ko se vežejo, koncentracija Ca²⁺ v citosolu naraste in tako vpliva na aktivnost različnih tarčnih proteinov.

Drug način prehoda Ca²⁺ v citosol je skozi plazmalemo.

PIP₂ lahko fosforilira na 3. mestu inozitola encim IP₃-kinaza. Ena oblika ima SH₂ domeno in se aktivira z vezavo na RTK. Fosforilacija povzroči nastanek PIP₃, ki je sekundarni obveščevalec, ki stimulira proteinske kinaze in protein-serin/treoninsko kinazo (Akt).

8. Aktinski filamenti

1. Aktin G, aktin F.

Monomeri aktinskih filamentov so aktini G (globularni), ki se povežejo med sabo in oblikujejo aktin F (fibrilarni). Molekula aktina je sestavljena iz 375 AK. Je konzervativna molekula → tekom evolucije se ni veliko spreminjala. Je množično zastopan protein v celici. Ima 6 izomernih oblik: 4 α , β , γ . 4 se pojavijo v mišičnih celicah, 2 v nemišičnih celicah.

2. Nastanek aktinskega filameta in »treadmilling«.

Aktini G se povežejo med sabo v fibrilarni aktin. Najprej oblikujejo dimere in trimere, ti pa nato rasejo z dodajanjem monomerov na oba konca. Vsak monomer je rotiran za 166°, kar da filamentu posebno obliko. Aktinski monomeri so orientirani v isto smeri, kar pomeni da imajo aktinski filamenti značilno polarnost → + in – konec. Najhitreje se monomeri dodajajo na + konec in sicer kar 5 do 10 krat hitreje kot na - konec. Aktinski monomeri tudi vežejo ATP, ki se hidrolizira do ADP, ko se filament sestavlja skupaj. Če je ATP vezan na monomer se ta hitreje sestavlja, kot pa če je nanj vezan ADP.

Aktinski filamenti se lahko tudi depolimerizirajo z disociacijo aktinskih podenot, kar omogoča da se filament cepijo ko je to potrebno.

Treadmilling: je fenomen, ki ponazarja dinamično obnašanje aktinskih filamentov. – konec filameta rase počasneje kot + konec. Razlika v rasti se odraža v kritični koncentraciji za adicijo monomerov na oba konca filameta. Aktin, ki je vezan na ATP, se poveže s + koncem, ATP pa se nato hidrolizira v ADP. Ker se ADP-aktin z filameta loči hitreje kot ATP-aktin, je kritična koncentracija aktinskih monomerov večja za adicijo na – konec kot na + konec. Treadmilling poteka ko je koncentracija monomerov med kritičnima koncentracijama za – in + konec. Disociacija monomerov na – koncu je uravnotežena z adicijo monomerov na + koncu.

3. Vpliv citohalazina, latrunkulina in faloidina na dinamiko aktinskih filamentov.

Snov	Vpliv na dinamiko
Citohalazin	Veže se na + konec in prepreči podaljševanje filamentov, spremeni se oblika celice
Latrunkulin	Veže se na posamezne aktinske monomere in preprečuje njihovo vključevanje v filament
faloidin	Veže se ob filament in ga stabilizira, prepreči depolarizacijo

4. Vloga timozina in profilina.

Timozin: je protein, ki veže aktinske monomere in prepreči njihovo vezavo v filamente.

Profilin: se veže na aktinske monomere in prepreči njihovo vezavo v filamente. Lahko pa pospeši vezavo monomerov v filamente s stimuliranjem izmenjave vezanega ADP s ATP. Lahko se poveže z fosfolipidi v plazemski membrani, ki sodelujejo pri celičnem komunikaciji.

5. Pokrovni, cepitveni proteini in proteini, ki vežejo aktinske filamente na plazmalemo - primer eritrocita in mišične celice.

Arp proteini:

- Arp 1: omogočajo transport ob mikrotubulih
- Arp 2/3: omogočajo nastanek aktinskih filamentov, imajo sposobnost vezave na že obstoječe aktinske filamente. Vežejo se na – konec in preprečijo odpenjanje ali pa se vežejo na filament ob strani in tako povzročijo močno razvejanost.

Pokrovni proteini: (capping proteini) se vežejo na oba konca aktinskih filamentov in preprečijo izgubo ali vezavo monomerov. Nekateri pokrovni proteini sodelujejo pri cepitvi aktinskih filamentov.

Gelsolin: cepi filamente a nato ostane vezan na + konec in prepreči nadaljnjo rast filamentov. Aktivira ga kalcijev ion. Aktiviran se veže na filament in se zasidra med 2 molekuli aktina in cepi filament na 2 fragmenta. Odvisen je od kalcijevega iona.

Cepitveni proteini: cepijo filamente. Primer je kofilin-ADP-G-aktin, ki se veže na ADP-G-aktin in odceplja monomere iz polimera. Kasneje se odcepi in nadomesti ga profilin. Lahko precepi filament v sredini in nastanejo manjši filament.

Proteini, ki vežejo aktinske filamente na plazmalemo: distrofin (Duschenova mišična distrofija)

Eritrocit: aktin se veže na transmembranske proteine preko perifernih. Pomembno vlogo ima spektrin, ki je sestavljen iz dveh podenot z aktinskim vezavnim mestom, ki se med seboj antiparalelno povežeta. Spektrin se veže na transmembranske proteine: spektrin – ankirin – band 3.

Mišične celice: aktinski filament se povezujejo na transmembranske proteine. Tu ima vlogo beljakovina distrofin, ki s povezavo na aktin in na kompleks transmembranskih proteinov povezuje citoskelet mišičnih celic na ECM.

6. Nastanek aktinskih snopov in aktinske mreže ter njihova vloga v celici.

Aktini se med sabo povezujejo v aktinske snope in aktinske mreže. V snopih so aktinski filament razporejeni vzporedno, med sabo jih povezujejo proteini. V mrežah pa so aktinski filament narahlo povezani med seboj. Aktinski vezavni proteini imajo vsaj dve domeni, ki vežeta aktin in tako omogočita da se protein lahko veže na dva različna aktinska filamenta. Proteini, ki sestavljajo aktinske snope, so majhni in prisilijo aktinske filamente, da potekajo blizu skupaj. Proteini, ki sestavljajo aktinske mreže, pa so veliki in fleksibilni.

Aktinski snopi: poznamo dve obliki aktinskih snopov. Pri prvi obliki so filament blizu skupaj, potekajo paralelno in podpirajo obliko plazmaleme. Vsi filament imajo isto polarnost; + konci se nahajajo blizu plazmaleme. **Fimbrin** je eden izmed proteinov, ki zagotavlja takšno obliko. Ima dve aktinski vezavni domeni, njegova vloga je, da poveže dva filamenta skupaj. Drug tip aktinskih snopov sestavljajo filament, ki so bolj oddaljeni med sabo, so zmožni kontrakcije. Filamente med sabo povezuje **α -aktinin**. α -aktinin je dimer, vsaka podenota se poveže z enim filamentom. Večja razdalja med filament omogoča, da se protein miozin poveže z aktinom, kar omogoči kontrakcijo.

Aktinske mreže: **filamin** je protein, ki omogoči vezavo aktinskih filamentov v mreže. Je dimer in je fleksibilna molekula v obliki črke V. Vezavne domene se nahajajo na koncu krakov Vja.

7. Zgradba in vloga miozinov I, II in V.

Miozini so ATPaze, ki se premikajo vzdolž aktinskih filamentov vedno proti +koncu. Premik miozina je sklopljen s hidrolizo ATP in konformacijsko spremembo miozina. Miozinska molekula je sestavljena iz težke verige in lahke verige. V vsaki molekuli so 3 regije: glava, vrat in rep. Glava je vezavno mesto za aktin in ATP. Vrat sestavljajo lahko verige, imajo regulacijsko vlogo pri delovanju glave. Rep specificira funkcijo miozina. Glava se veže na aktinski filament, rep na membrano ali AF.

Miozin	Zgradba	Vloga
I	1 težka in 3 lahke verige	Sodeluje pri transportu veziklov in organelov, povezuje snope AF na plazmalemo, sprejema makromolekule iz okolja, pomaga pri sekreciji produktov iz celice, filopodiji, lamelopodiji, fagocitoza
II	2 teži in 4 lahke verige	Omogoča predelitev celic na dvoje – citokineza, tvori kontraktilni prstan, antiparalelno potekajoči AF, pripeti na membrano, v citokinezi sodeluje pri depolimerizaciji in kontrakciji
V	2 teži in 8 lahkih verig	Sodeluje pri transportu pigmentnih zrn, rasti živčnih celic, veziklov iz gER v živčne odrastke, omogoča transport vseh molekul za rast živčnih končičev

8. Mehanizem interakcije med aktinom in miozinom.

Glava miozinske molekule je trdno vezana z aktinsko. Vezava ATP povzroči konformacijo v miozinski glavi – prekine se povezava z AF in MG se odmakne. Hidroliza ATP povzroči zamik miozinske glave proti + koncu → po odcepitvi Pi se MG pritrdi na naslednjo aktinsko molekulo. Odcep ADP povzroči premik AF proti – koncu.

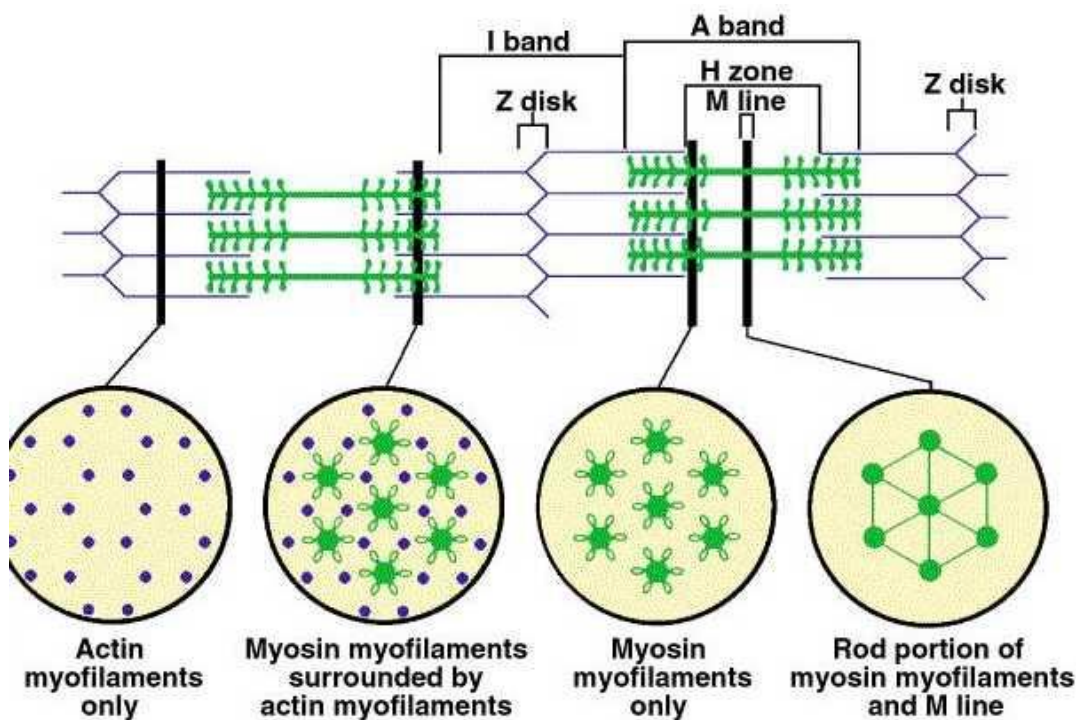
9. Lokomocija celic. (C442)

Lokomocija poteka v 3 stopnjah.

- 1: celica oblikuje podaljške v obliki psevdopodijev ali lamelopodijev (bolj krpasti plazmatski podaljški).
- 2: podaljški se pritrdijo na substrat, preko katerega se celica premika. Podaljšek oblikuje fokalni stik → pred pritrditvijo so aktinske molekule proste in miozin II je neaktiven. Pritrjen podaljšek povzroči tenzijo AF v smeri podaljška in celotno telo se premakne.
- 3: stiki se prekinejo

Gibanje je natančno regulirano s proteini iz družine Rho (Cdc 42, Rac, Rho).

10. Zgradba sarkomere in osnove delovanja.



Model, ki pojasnjuje krčenje mišic, se imenuje teorija drsečih filamentov. Med mišično kontrakcijo se sarkomera skrajša, razdalja med Z diski se zmanjša. Širina A pasu se ne spremeni, pasa I in H pa popolnoma izgineta. Aktinski in miozinski filament drsijo en mimo drugega; aktinski filament se premaknejo v A in H pas. Mišice se tako skrčijo zaradi interakcije med miozinskimi in aktinskimi filament → miozin se veže na aktin in tako pomaga pri drsenju filamentov.

SKELETNE MIŠIČNE CELICE: v mirovanju je ATP vezan na glavo težke verige miozina, vendar poteka hidroliza ATP zelo počasi. Za hidrolizo ATP in sproščanje energije potrebuje miozin kot kofakton aktin, ki pa v mirovanju nista povezana. Vzrok za to je prikritost vezavnega mesta za aktin na miozinski glavi, vezavno mesto pa prikriva kompleks troponina in tropomiozina na aktinu F. Ko je v okolici na voljo kalcij, se kalcij veže na podenoto C troponina, ki porine tropomiozin globlje v brazdo v dvojni vijačnici aktina. Na ta način se odkrije in izpostavi na aktinu vezavno mesto za miozin, aktin se poveže z miozinom (z glavo težke verige), kar sproži hidrolizo ATP.

Regulatorni proteini:

- **titin:** stabilizira miozinski filament, omogoča da se ta med krčenjem ne spremeni
- **nebulin:** ovija aktinske filamente v celoti in tako prepreči konformacije AF
- **distrofin:** veže AF na transmembranske proteine in tako prepreči deformacijo plazmaleme med kontrakcijo
- **α -aktinin:** omogoča stalno razdaljo med AF, vzporedni
- **Miomezin:** omogoča stalno razdaljo med miozinskimi filament, vzporedni
- **Tropomiozin:** nahaja se vzdolž AF in ga stabilizira, prekriva mesto na AF za vezavo miozinske glave
- **Troponin kompleks:** sestavljen je iz treh podenot (C, I, T). V citosolu se mora povečati koncentracija kalcijevih ionov, ki se vežejo na troponin C, ki se nato konformacijsko spremeni. Nato deluje preko troponina I na troponin T, ki je vezan na tropomiozin. Ko spremeni svojo lego, za sabo potegne tropomiozin se tako se mesto za vezavo miozinske glave na AF sprosti

9. Mikrotubuli

1. Zgradba in nastanek mikrotubulov.

Zunanji premer mikrotubula je 25 nm, dolgi pa so nekaj mikrometrov. Sestavljeni so iz α in β tubulina, ki se združita v dimer. S polimerizacijo dimerov se organizirata cevčica, sestavljena iz 13 nizov tubulinskih dimerov – protofilamentov. Ločimo pozitivni, kjer se dimeri tubulina dodajajo in mikrotubul raste, in negativni konec, kjer se dimeri tubulina odcepljajo, mikrotubul pa se krajša. Na stabilnost mikrotubulov pomembno vplivajo proteini MAP.

α in β tubulin vežeta GTP (ki igra podobno vlogo, kot ATP pri aktinih). GTP vezan na β -tubulin se hidrolizira v GDP, ko poteka polimerizacija. GTP hidroliza zmanjša afiniteto tubulina za vezavo, poveča možnost da depolimerizacijo in je tako odgovoren za dinamično obnašanje mikrotubulov.

Za mikrotubule je prav tako značilen treadmilling.

Katastrofin: veže se na + konec in ga stabilizira

Katanin: prereže celoten mikrotubul, povzroči azpad, krajšanje tubulov

Statmin: veže se na tubulinske dimere, poveže 2 med sabo, tako vzdržuje zalogo nepolimeriziranih dimerov

2. Dinamična nestabilnost mikrotubulov.

GTP hidroliza prav tako povzroča dinamično nestabilnost mikrotubulov. Mikrotubuli se izmenično depolimerizirajo in polimerizirajo.

3. Delovanje kolhicina, vinblastina in taksola.

Kolhicin: vpliva na polimerizacijo in jo inhibira. Delitveno vreteno se ne more oblikovati in tako se celica ne deli.

Vinblastin: ima podoben vpliv kot kolhicin. Je citostatik.

Taksol: blokira depolimerizacijo, preprečuje delitev celice.

4. Vloga MAP proteinov.

MAP proteini so najštevilčnejši v živčnih celicah. Imajo dve domeni: eno bazično, s katero so vezani na mikrotubul, in eno kislo, preko katere se mikrotubul veže na celične komponente.

5. Vloga kinezinov in dineinov.

Kinezini: so motorni proteini. Gibljejo se vzdolž mikrotubulov proti + koncu. Sestavljeni so iz dveh težkih in dveh lahkih verig. Imajo tri dele: glavo (mesto za vezavo na MT), pecelj in rep (2 lahki verigi, ima regulacijsko vlogo: uravnava delovanje glave, omogoča vezavo repa na tovor). Glede na nahajališče glave poznamo tri vrste kinezinov. N imajo glavo na NH₂ koncu, M imajo glavo v sredini molekule, C pa imajo glavo na COOH koncu. Transport s kinezini je najpomembnejši v živčnih celicah. Kažejo podobnost z miozini. Ena od glav je vedno v stiku z MT.

Glava kinezina z ADP se odmakne, glava z ATP pa je pritrjena na naslednji tubulin. Ko pride do vezave ATP pride do konformacijske spremembe. Glava z ADP preide naprej na naslednjo molekulo, sledi hidroliza ATP v glavi z ATP in ADP se z nje odcepi. Sledi odcep fosfata in odmik glave.

Kinezini zadržujejo membrano ER bolj periferno.

Dineini: so motorni proteini. Gibljejo se vzdolž MT proti – koncu. Poznamo 2 vrsti: citosolne in aksoneme dineine. So večje in kompleksnejše molekule kot kinezini. Sestavljeni so iz 2 težkih verig in 4 lahkih. Ne veže se direktno na tovor (endosomi, lizosomi, mitohondriji), vmes je kompleks dinaktin. Zaradi gibanja dineinov se vzdržuje stalna lokacija GA.

6. Zgradba in mehanizem gibanja bička oz. migetanke. Centriol in bazalno telesce.

Bički so pogosto diferenciacija, ki omogoča gibanje živalskih celic. To so izrastki iz celične površine, ki do obdani s plazmalemo. V osrednjem delu bička je aksonema, to je mikrotubularna struktura iz 9 parov mikrotubulov, ki so razvrščeni v krogu, v sredini bička pa je še en par mikrotubulov. Na bazi bička je bazalno telesce, ki se povezuje z elementi citoskeleta. Periferni pari MT v aksonemi se nadaljujejo iz mikrotubulov A in B bazalnega telesca in jih tudi v bičku označimo kot mikrotubula A in B. Na MT A so dineinske ročice. Dinein ima ATPazno funkcijo in omogoča gibanje. Gibanje temelji na medsebojnem vzdolžnem drsenju parov MT v aksonemi. MT A iz enega para mikrotubulov se preko dineinskih ročic poveže z MT B sosednjega para. V prisotnosti ATP se ta povezava prekine. Ob sprostitvi energije pri hidrolizi ATP, ki jo omogoča dinein kot ATPaza, se ročica konformacijsko spremeni in se poveže z MT B na drugem mestu in pod drugačnim kotom. S tem se para mikrotubulov medsebojno premakneta.

Centriol in bazalno telesce sta morfološko enaki strukturi, ki sta sestavljeni iz 9 tripletov mikrotubulov, združenih v cilinder. Tripleti MT so orientirani poševno proti centru centriola oz. BT. Mikrotubule v tripletu označujemo s črkami A, B, C od centra proti periferiji. BT leži vedno na bazi bička oz. cilije, centriol pa je v notranjosti celice v območju centrosoma, kjer je organizacijski center za tvorbo mikrotubulov v celici. Večina živalskih celic ima v interfazi dva centriola, ki ležita pravokotno drug na drugega. V S-fazi interphase nastane ob vsakem centriolu v paru še en nov centriol in vsak tako nastali par centriolov se na začetku mitoze pomakne na svoj pol celice. Okrog vsakega para centriolov se izoblikuje žarkasto nitje, ki poteka proti plazmalemi, med paroma centriolov pa se izoblikuje delitveno vreteno.

7. Vzroki in posledice negibljivosti bičkov oz. migetalk.

Kartagenerjev sindrom: sindrom negibljivih migetalk. Spremenjeno je število perifernih parov mikrotubulov, enojni mikrotubuli, spremenjeno je število središčnih MT, spremenjen položaj parov MT, povečano število aksonem. Bolniki imajo zmanjšano zmožnost transporta sluzi v dihalnih epitelijih in zato pogostejše respiratorne okužbe in kronične pljučne bolezni. Že embrionalno se jim razvijejo organi na nasprotni strani telesa, kot je normalno. Ker se pojavljajo napake tudi v zgradbi aksoneme bičkov pri spermijih, se pri moških bolnikih pojavlja neplodnost.

10. Intermediarni filamenti

So skupina citoskeletnih filamentov v obliki gladkih, nerazvejanih proteinskih niti z debelino 10nm. Nahajajo se okoli jedra in se pritrdijo na plazmalemo v obliki proteinskih ploščic. So zelo obstojni na raztezne sile, so raznolika skupina.

1. Skupine proteinov, ki sestavljajo intermediarne filamente.

Tip	Protein	Velikost kd	Mesto ekspresije
I	Kisli keratani	40-60	Epitelijske celice
II	Bazični keratani	50-70	Epitelijske celice
III	vimentin	54	Fibroblasti, bela krvna telesa
	Dezmin	53	Mišične celice
	Glia kisli proteini	51	Glia celice
	periferin	57	Periferni nevroni
IV	Nevrofilamentni proteini		Jedro
	- NF-L	60-70	
	- NF-M	105-110	
	- NF-H	135-150	
	- α -interneksin	66	
V	Jedrni lamini	60-75	Jedrna lamina
VI	Nestin	200	Embrionalne matične celice ČŽS

2. Značilnosti monomer intermediarnih filamentov in način povezovanja v filamente.

Osrednja paličasta regija je sestavljena iz α -verige iz približno 310 AK. Omejujeta jo dve regiji: karboksilna, ki tvori rep in amino, ki tvori glavo. Stranski regiji sta tisti, ki odločata o funkciji različnih intermediarnih filamentov.

Sprva se tvorijo dimeri. Osrednji paličasti regiji se ovijeta ena okoli druge. Posamezni dimeri se nato antiparalelno povežejo v tetramere, ti pa se nato povežejo v protofilamente. Končni intermediarni filament vsebuje 8 protofilamentov, ki so povezani med sabo. IF so apolarni in nimajo + ali – konca zaradi antiparalelnega povezovanja v tetramere.

Keratinski filamenti so sestavljeni iz heterodimerov (I in II tip). Tip III proteinov se povežejo v filamente kot monomeri ali kot dimeri dveh različnih proteinov tip III. α -interneksin se lahko sestavi v filament sam, tri nevrofilamenti pa se povežejo v heteropolimere.

3. Vloga fosforilacije in defosforilacije v dinamiki intermediarnih filamentov.

Fosforilacija regulira povezovanje in razkroj v celici. Primer: fosforilacija jedrne lamine, ki povzroči propad jedrne ovojnice med mitozo.

4. Pomen proteinov, ki se povezujejo z intermediarnimi filamenti.

- **plektin**: vezava na MT, aktin + miozin
- **filagrin**: vezava med seboj v snope IF – tonofilamenti
- **ankirin**:
- **dezmozoplakin**: dezmosomi
- **plakoglobin**: dezmosomi
- **brag 1**: hemidezmosomi
- **lamin B-receptor**

11. Endoplazemski retikulum

ER je sestavljen iz razvejenih, z membrano obdanih cevok in sploščenih cistern, ki se razprostirajo po vsem citosolu. Cevke in cisterne so med seboj povezane in oblikujejo enoten notranji prostor. Membrana ER ločuje notranji prostor od citosola.

zER ima ribosome na citosolni strani membrane. Na njem poteka sinteza proteinov za ER, GA, lizosome in plazmalemo. V ER se sintetizirajo sekretijski proteini, ki se z eksocitozo izločajo iz celice. Dobro je razvit v tistih celicah, v katerih poteka intenzivna sinteza proteinov, medtem ko je v embrionalnih, še nediferenciranih celicah manj razvit.

1. Pot proteinov, ki se sintetizirajo na ER.

Proteini gredo z zER na GA v sekretorna zrna in nato v zunanost celice.

2. Mehanizem preusmeritve sinteze proteinov iz citosola na endoplazemski retikulum. (slika 9.7, str. 353)

Signalna zaporedja so sestavljena iz okoli 20 AK, ki vsebujejo hidrofobne ostanke na amino delu polipeptidne verige. Ko se odcepijo z ribosoma, SRP prepozna in veže ta signalna zaporedja. SRP je sestavljen iz 6 polipeptidov in male citoplazmatske RNA (7SL RNA). Vezava SRP prepreči nadaljno translacijo in usmeri kompleks na zER s tem ko se veže na SRP receptor na ER membrani. Z vezavo se SRP sprosti z ribosoma in signalnega zaporedja. Ribosom se nato veže na proteinski translokacijski kompleks v ER membrani in signalno zaporedje vstopi v membranski kanal. Sledi translacija, rastoča polipeptidna veriga potuje čez membrano v ER. Ko translacija poteče se signalno zaporedje odcepi in polipeptid se sprosti v lumen ER.

3. Način vgrajevanja proteinov v membrano ER.

Integralni membranski proteini so vezani v membrano z hidrofobnimi verigami, ki potekajo skozi fosfolipidni dvosloj. Predeli verig, ki prehajajo skozi membrano so ponavadi α -vijačnice, ki so sestavljeni iz 20 do 25 AK.

Poznamo več načinov vgrajevanja proteinov v membrano ER. Določeni proteini imajo signalno zaporedje, ki se po končanem vgrajevanju odcepi. Drugi imajo notranje signalno zaporedje, ki ostane v membrani in se s polipeptidne verige ne odcepi. Protein pa lahko tudi večkrat prehaja skozi membrano.

V primeru ko se karboksilni del proteina nahaja v citosolu vgrajevanje poteka tako: proteini imajo normalno amino signalno zaporedje. Ko protein potuje skozi ER membrano, zaporedje obtiči v membrani. Protein se nato podaljšuje v lumen ER. V sredini proteina se nahaja α -heliks, ki blokira nadaljnjo translokacijo čez ER membrano. Ko se ribosom odcepi z translokacijskega aparata, se karboksi del proteina podaljšuje v citosolu. (slika 9.10)

Proteini z notranjim signalnim zaporedjem lahko vstopijo v membrano z amino ali karboksilnim koncem na citosolni strani. Če amino konec ostane v citosolu → ostanek polipeptidne verige prehaja v lumen ER ko poteka translacija. Ko je translacija končana, notranje signalno zaporedje ostane v membrani in se ne cepi s proteina. (slika 9.11)

V primeru da je karboksilen konec v citosolu, protein vstopi v lumen, podaljšuje pa se na citosolni strani.

Protein pa lahko tudi večkrat prehaja membrano. Protein vstopi v membrano z amino koncem na citosolni strani membrane. Stop-transfer zaporedje pa nato povzroči, da veriga oblikuje zavoj v lumnu ER, translacija pa se nato nadaljuje v citosolu. Drugo notranje signalno zaporedje nato povzroči, da polipeptidna veriga ponovno vstopi v ER membrano in tvori zavoj na citosolni strani. Proces se lahko ponavlja velikokrat.

4. Posttranslacijske modifikacije proteinov v ER.

Proteini pridejo skozi membrano kot ravne verige in translacija se še vedno odvija. Znotraj ER pa se verige zvijejo v 3D obliko s pomočjo šaperonov. Eden pomembnih proteinov znotraj ER lumna je član družine šaperonov Hsp70 BiP. Veže se na polipeptidno verigo, ko ta preide skozi membrano in nato regulira zvijanje proteinov in povezovanje proteinov med sabo. Ko so proteini pravilno sestavljeni se BiP odcepi z proteina in tako so proteini pripravljani za transport do GA. Če so proteini nepravilno zvit, ostanejo vezani na BiP in ne zapustijo ER.

Tvorba disulfidnih vezi med stranskimi verigami cisteinskih ostankov je pomemben del zlaganja proteinov. Tvorijo se le v ER lumnu zaradi primerne okolja (-SH → S-S). Tvorbo disulfidnih vezi uravnava encim disulfidna izomeraza.

Proteini so tudi glikolizirani na specifičnih asparaginskih ostankih medtem ko poteka translacija. Oligosaharid iz 14 sladkornih ostankov se veže na Asn. Sintetizira se na lipidnem nosilcu, ki se nahaja v membrani ER. Odstranijo se tri glukoze in nato še ena manozna. Nadaljnja glikolizacija poteka v GA. Pomembno vlogo igra encim oligosaharidna transferaza.

5. Vloga gladkega ER.

gER na citosolni površini nima ribosomov. Pri veliki večini celic je takih predelov malo. Nahaja se v celicah z izrazitim metabolizmom lipidov (testisi, ovariji), v celicah v katerih poteka sinteza lipidov in razstrupljanje (hepatociti).

Sinteza lipidov poteka le na enem sloju lipidnega dvosloja. Potrebujemo encime flipaze, ki omogočajo flip-flop lipidov iz enega sloja na drugega. Tako sta lipidna sloja sestavljena iz približno enakega števila lipidnih molekul.

12. Golgijev aparat

1. Zgradba in funkcija Golgijevega aparata.

GA je zgrajen iz ploščatih membranskih cistern in veziklov. Običajno leži v bližini jedra. Posebna značilnost GA je strukturna in funkcijska polarnost. Sestavlja ga pet funkcionalno različnih predelov: cisgolgijevo mrežje, golgijeva skladovalnica (cis, srednji, trans del) ter transgolgijevo mrežje. Proteini iz ER s pomočjo vezikularnega transporta vstopajo v GA na cis strani, se prenašajo skozi golgijev aparat in izhajajo na trans strani.

V GA poteka spreminjanje oligosaharidnega dela glikoproteinov, sinteza proteoglikanov in glikolipidov ter razvrščanje končnih produktov v transportne vezikle. Od transgolgijevega mrežja se odcepljajo transportni vezikli, ki prenašajo te produkte v lizosome, sekrecijske vakuole ali v plazmalemo.

2. Transport v Golgijev aparat in znotraj Golgijevega aparata.

V GA pridejo proteini iz ER. Iz ER lahko odidejo vsi proteini, vendar se morajo proteini s končno sekvenco KDEL (lizin, aspart. kislina, glutaminska kislina in levcin) ali KKXX vrniti nazaj v ER, saj tam opravljajo določene vloge. V nasprotnem primeru nadaljujejo svojo pot skozi GA.

BULK FLOW: konstitutivna sekrecija, direktno iz GA naprej, tako se transportira večina proteinov in lipidov, ki so namenjeni ugraditvi v celično membrano. Bulk flow omogoča tudi sekrecijo proteinov iz celice.

REGULIRANA SEKRECIJA: sekrecija hormonov iz endokrinih celic, neurotransmiterjev iz nevronov, prebavnih encimov iz pankreatičnih celic. V transGA se razvrščajo, spakirajo v vezikli in nato čakajo na signal, da se lahko sprostijo iz celice.

Transport proteinov v LIZOSOME: proteini namenjeni v lizosome, se morajo najprej spremeniti v procesu manozne fosforilacije.

3. Značilnosti glikozilacije v Golgijevem aparatu.

Glikozilacija v GA je nadaljevanje iz ER. Odcepijo se še tri manoze in doda se N-acetilglukozamin. Odcepijo se dve manози, nato pa se dodata fukoza in 2 N-acetilglukozamina. Na vsak N-glukozamin se doda po ena galaktoza, na katere se na koncu doda sialična kislina. Zadnji del glikozilacije poteka v trans GA.

Proteini, ki bodo prešli v lizosome, se spremenijo v procesu manozne fosforilacije. N-acetilglukozaminski fosfati se vežejo na manozne ostanke (cis GA). N-acetilglukozaminska skupina se odcepi in tako ostane na oligosaharid vezana manozna-6-fosfat.

4. Poti produktov iz trans-golgijevega mrežja. Eksocitoza.

Eksocitoza je fuzija veziklov s plazmalemo. Tako celica izloči večino proteoglikanov in glikoproteinov, ki so namenjeni v EXM.

13. Vezikularni transport

1. Vrste in vloga pokritih veziklov.

Prva stopnja vezikularnega transporta je formacija veziklov, ki se odcepljajo iz membrane. Ločimo tri tipe veziklov.

Klatrinski vezikli sodelujejo pri prevzemanju EXC molekul iz plazmaleme pri endocitozi in pri transportu molekul iz trans GA do lizosomov. Pravtako pa poznamo dve skupini veziklov, ki se odcepljajo iz ER in iz GA → COP vezikli. **COP I** se cepijo z GA, **COP II** pa iz ER do GA.

Klatrin je beljakovina, ki igra pomembno vlogo pri tvorbi košu podobnih struktur. Izkrivlja membrano in uravnava odcepljanje veziklov. Vezavo klatrinskih molekul pa uravnavajo **adaptini**. Beljakovina adaptin veže plašč na membrano vezikla in izbira molekule, ki bodo prešle v vezikle. Ima dve domeni: z eno se veže na klatrin in tako omogoča njegovo vezavo na molekule, z drugo domeno pa se veže na transmembranske proteine vezikla. Z adaptinom se poveže tudi citosoličen del manoze-6-fosfat in tako adaptin usmerja proteine, ki so namenjeni v lizosom.

Klatrinski vezikel nastane tako da se membrana rahlo upogne → vežejo se adaptini in začnejo se kopičiti transmembranski proteini. Ti privabijo klatrinske molekule, ki vlečejo membrano da se oblikuje brst, ki se nato odcepi. S pomočjo ATP se odcepita klatrinski plašč in adaptin in tako ostane gol vezikel. Protein dinamin pa je vključen pri odcepljanju brsta in je odvisen od GTP.

COP I vezikli se odcepijo iz GA in potujejo proti ER. To je visoko selektiven transport (receptorji prepoznajo protein, ki sodelujejo v ER, zato se morajo tja vračati). Pomembni so G-proteini. ARF in GTP se povežeta z membrano GA, potreben je za vezavo COPI plaščnih komponent ali klatrinskih adaptinov. Sledi ARF hidroliza GTP → povzroči konformacijsko spremembo. Nastane ARF+GDP, sledi disociacija plaščnih proteinov iz membrane vezikla.

COP II: pri nastanku sodeluje GTP protein. Sar-GTP se veže na membrano, nalagati se začnejo coatomeri. Sledi brst in vezava tovora na receptorje. Oblikujejo se vezikli, sledi hidroliza GTP in plašč se razgradi. Sar-GTP selektivno veže citosolno regijo transmembranskih proteinov (na signalno zaporedje). Lumenska regija transmembranskih proteinov veže topni tovor v lumen ER.

2. Mehanizem prepoznavanja in fuzije med vezikli.

Fuzija transportnih veziklov poteka v dveh korakih. Sprva morajo vezikli prepoznati pravilno tarčno membrano. Nato pa se morajo vezikli združiti s tarčno membrano in tako predati snovi, ki jih nosijo v organel.

SNARE hipoteza: interakcija med vSNARE in tSNARE je odgovorna za specifično fuzijo veziklov. vSNARE in tSNARE se morata konformacijsko ujemati, da se povežeta – ko se vezikel prenese tovor na pravo mesto. Omogočata specifičnost vezave. Rab GTP-vezavi protein je nujen za prepoznavanje med SNARami. Ima vezan GTP, ki se hidrolizira in s tem zakleni vezavo vezikla na tarčno membrano. RAB-GDP gre nazaj v citosol, in se nato pretvori v GTP ter se ponovno porabi. SNAPs + NSF proteini omogočijo, da pride do fuzije med membranama.

14. Lizosomi

1. Značilnosti lizosomov in njihova vloga v celici.

Obdani so z membrano in vsebujejo približno 50 hidrolitičnih encimov, ki lahko razgradijo vse biološke makromolekule: proteine, NUK, OH in lipide. Optimalna aktivnost lizosomskih encimov je v kislem območju pH. Lizosomi so prebavni sistem celice in razgrajujejo določene izrabljene ali poškodovane sestavine lastne celice kot tudi material, ki pride v celico od zunaj. Oblika in velikost lizosomov nista stalni, ampak se spreminjata glede na izvor substrata. Notranja stran membrane je močno glikolizirana in tako nedostopna za delovanje encimov. V citosolu celice je pH rahlo bazičen in tako to onemogoča delovanje lizosomskih encimov.

Sinteza lizosomskih encimov poteka na zER. V transportnih veziklih se iz zER prenesejo v GA, kjer se v cis predelu modificirajo in v transgolgijskem mrežju vežejo na specifične receptorje. Ta povezava omogoča, da se v določenih veziklih zberejo samo lizosomski encimi. Ti vezikli nato brstijo iz transgolgijskega mrežja.

2. Nastanek lizosomov.

Lizosomi nastanejo z fuzijo transportnih veziklov, ki se odcepljajo z transgolgijskega mrežja.

Material iz zunanosti celice je spravljen v klatrinskem plašču. Ta se združi z zgodnjim endosomom. Komponenti membrane se vrnejo v plazmalemo, zgodnji endosom pa sčasoma dozori v pozni endosom, ki je prekursor lizosoma. Med zorenjem endosomov se pH zniža z 7.2 na 5.5.

Kislinsko hidrolazo usmeri na lizosome manosa-6-fosfat, katero prepoznajo M6F receptorji v transgolgijskem mrežju. Združi se z klatrinskimi vezikli. Klatrinski plašč se odlepi in transportni vezikel se združi z poznim endosomom. Kislinsko okolje povzroči da se hidrolaza odcepi z M6F receptorja. Hidrolaza se sprosti v lumen endosoma, receptor pa ostane v membrani. Pozni endosom dozori v lizosom.

3. Izvor substrata za razgradnjo z lizosomskimi encimi in bolezni kopičenja (tezavrizmoza).

Substrat za razgradnjo v lizosome lahko pride iz zunanosti celice (endocitoza), po avtofagni poti iz same celice ali pa izvira iz odmrle celice (fagocitoza).

Bolezni kopičenja: substrat se kopiči v lizosomu in se ne more razgraditi. Posledice takšnih boleznih so: mentalna prizadetost, okvara ledvic, okostja, smrt ponavadi nastopi v 1.2. letih po rojstvu.

Pri **Gaucherjevi bolezni** se predvsem kopičijo glikolipidi; pokavrjen je gen. Ki kodira lizosomalne encime, ki cepijo glikolipide.

I-celična bolezen (inclusion cell disease): zaradi pomanjkanja encima, ki katalizira 1. korak pripenjanja lizosomskih encimov. Kopičijo se različni substrati, kar povzroči motnje v fosfoliraciji manoz encimov, receptorji jih ne prepoznajo in encimi se izločajo ven iz celice.

15. Endocitoza

Endocitoza je procese razgradnje materiala, ki pride v celico iz njene zunanosti; poteka v lizosomih. Ločimo fagocitozo in pinocitozo (celično pitje).

1. Načini sprejemanja materiala iz okolja ter njegova pot v celici.

Pri fagocitozi celica pogoltne velike delce (bakterije, celice, delce celic). Vezava teh delcev na receptorje sproži podaljševanje psevdopodijev. Psevdopodiji sčasoma objamejo del in njihove membrane se združijo med sabo ter tako tvorijo fagosom. Fagosomi se nato združijo z lizosomi in tako nastanejo fagolizosomi v katerih se material s pomočjo kisle hidrolaze cepi. Pri človeku služi fagocitoza za obrambo proti mikroorganizmom ter sodeluje pri odstranitvi starih in poškodovanih celic.

2. Receptorska endocitoza - primer sprejemanja partiklov LDL.

Receptorska endocitoza je prenos molekul, ki so za celico koristne.

Makromolekule se sprva vežejo na receptorje na površini določene celice. Teh receptorjev je največ na predelu plazmaleme → clathrin-coated pits. Tvorijo se majhni klatrinski plašči, ki vsebujejo receptorje in na njih vezane makromolekule (ligande).

Holesterol se transportira skozi krvni obtok v obliki lipoproteinskih delcev; najpogostejša oblika se imenuje LDL. Veže se na receptorje na celici. Receptor zapusti celico, LDL pa preide v lizosome, tako pa se holesterol sprosti, celica pa ga lahko uporabi.

3. Transcitoza in usmerjanje produktov iz Golgijevega aparata v plazmalemo polariziranih celic

Transcitoza je proces prehajanja receptorjev med domenami plazmaleme v polariziranih celicah. Receptor, ki se odcepi z bazolateralnega dela plazmaleme lahko prehaja skozi apikalno, ko se združi z zgodnjim endosomom. Transcitoza omogoča prenos EXC makromolekul čez epitelne celice.

Protein, ki je namenjen k apikalnem delu plazmaleme, gre najprej do GA, nato pa z njega do bazolateralnega dela plazmaleme. Nato se endocitozira in je selektivno transportiran do apikalnega dela s pomočjo zgodnjih endosomov.

Vezikli z klatrinskimi plašči se znebijo svojega plašča in se združijo z zgodnjim endosomom. Specifičnost združitve omogočajo v-SNARE, t-SNARE in Rab GTP-vezavni proteini. Zgodnji endosomi služijo kot del celice, kjer poteka sortiranje molekul, ki so prišle v celico z endocitozo, da te potujejo do plazmaleme ali do lizosomov, kjer se bodo s pomočjo encimov razgradile.

Zgodnji endosomi omogočajo kisel pH (6.0, 6.2) kot rezultat membranske črpalke H⁺.

16. Mitohondriji

1. Zgradba in funkcija mitohondrijev.

Del	Funkcija
Zunanja membrana	Sinteza fosfolipidov, elongacija MK
Notranja membrana	Transport elektronov, oksidativna fosfoliracija (ATP sinteza), transport metabolitov
Medmembranski prostor	Fosfoliracija nukleotidov
Matrix	Oksidacija piruvata do Acetil Co-A, krebsov ciklus, β oksidacija maščob, replikacija DNA, transkripcija in translacija

2. Prenos proteinov iz citosola v mitohondrij.

Samo v jedru najdemo gene, ki kodirajo večino mitohondrijskih proteinov, ki so potrebni za OF in encime, ki sodelujejo pri metabolizmu mitohondrija. Proteini se sintetizirajo na prostih ribosomih v citosolu in vstopijo v

mitohondrij kot končane polipeptidne verige. Vnos proteinov je bolj kompliciran zaradi dvojne membrane mitohondrija, kot pa izhajanje proteinov iz organela. Proteini, ki so namenjeni v matrix morajo prehajati skozi zunanjo in notranjo membrano, drugi pa so namenjeni v medmembranski prostor.

Večina proteinov vstopi v mitohondrij z amino koncem; zaporedje iz 15-30 AK se nato odlomi z proteina, ko ta preide v organel. Ta del proteina je zelo + nabit. Prvi korak pri vstopu je prepoznavanje teh zaporedij s pomočjo receptorjev, ki jih nato usmerijo na površino mitohondrija. Citosolen hsp70 (družina šaperonov, omogoči da je protein delno ne zvit) se pripne na del s katerega se je presekvencia odcepila. Nezložen del proteina nato preide skozi membrani, ki sta v tem trenutku blizu skupaj. Elektrokemijski gradient je potreben za prenos skozi membrano. V medmembranskem prostoru je presežek + nabojev, na notranji membrani pa presežek – nabojev. To potegne pozitivno nabito presekvenco v lumen mitohondrija, ki se nato odcepi s proteina s pomočjo matrixne proteaze. Mitohondrijski Hsp70 se veže na polipeptidno verigo, ko gre ta skozi notranjo membrano. Mitohondrijska hsp60 pa uravnava zvijanje proteina v matrixu.

3. Mehanizem oksidativne fosforilacije.

The Cell 398.

4. Značilnosti genetskega sistema mitohondrijev.

Mitohondriji imajo lasten genetski sistem. Mitohondrijski genomi so ponavadi krožne DNA molekule, v enem organelu se pojavlja več kopij te molekule. Človeški genom mitohondrijev je velik okoli 16kb, v živalskem svetu najdemo organizme, ki imajo ta genom tudi večji. MG kodira le malo število proteinov, ki pa so pomembne komponente sistema oksidativne fosforilacije. Pravtako MG kodira vso rRNA in večino tRNA, ki je potrebna za translacijo kodirajočih zaporedij v mitohondriju.

Človeški MG kodira 13 proteinov, ki sodelujejo pri transportu elektronov in pri OF. Pravtako kodira 16S in 12S rRNA in 22 tRNA, ki so potrebni za translacijo proteinov, ki jih kodira genom organela.

Za MG pa je značilna različna genska koda od ostalih. U v antikodonu tRNA lahko tvori par s katerokoli bazo na tretjem mestu kodona mRNA, kar pomeni da lahko en tRNA prepozna 4 različne kodone. Pravtako lahko nekateri kodoni določajo druge AK kot jih isto zaporedje v univerzalni kodi.

Citokrom c preide skozi zunanjo membrano v medmembranski prostor direktno.

Nekateri proteini gredo skozi zunanjo membrano in ostanejo vezani na notranjo membrano.

Nekateri proteini pa gredo skozi zunanjo, ostanejo vezani na notranjo, nato pa se njihov del odcepi v medmembranski prostor.

17. Peroxisomi

1. Zgradba in vloga peroksisomov.

Peroxisomi so majhni, z membrano obdani organeli. Vsebujejo več kot 50 različnih encimov, ki sodelujejo pri številnih metabolnih reakcijah: oksidacija MK, sinteza holesterola in žolčnih kislin. Pri teh reakcijah nastaja vodikov peroksid. Katalaza, ki je v peroksisomih prisotna v velikih koncentracijah, vodikov peroksid razgrajuje. Sintaza peroksisomskih proteinov poteka v citosolu; v peroksisome nato vstopajo posttranslacijsko.

18. Jedro

Jedro je osrednji celični kompartment. Je ostro omejen proti citosolu. V jedru se nahaja DNA. Jedro je namreč razdelek, ki hrani informacijsko bit in kontrolira dostop molekul do DNA in izražanje DNA. V jedru se odvijata sinteza DNA in RNA molekul. Sintaza proteinov pa poteka izven jedra. Jedro razmejuje transkripcijo DNA in

translacijo. Je skladišče dednega materiala, v njem poteka podvojevanje DNA in prepisovanje. Poteka urejanje ribosomalnih podenot in igra vlogo transportnega mesta.

Celice imajo lahko enega ali več jeder (hepatociti, celice srčne mišičnine, megakariociti, epitelne celice sečnega mehurja, endotelij – roženica, ...), poznamo pa tudi takšne, ki nimajo jeder (eritrociti, kožne celice povrhnjice).

1. Ultrastruktura evkariontskega jedra.

Jedro je zgrajeno iz jederne ovojnice, ki prepreči prosto prehajanje molekul med jedrom in citoplazmo. Ovojnica je sestavljena iz dveh membran, zunanja ima večkrat vezane ribosome. Pod ovojnico je jedrna lamina in jedrnoporni kompleks. Gradijo jo lamini, ki se med seboj povezujejo in tvorijo filamente. Nukleoplazma je sestavljena iz kromatina. V jedru se nahaja jedrce, ki je osrednji jedrni kompartment.

2. Jedrne pore.

Jedrne pore so edini kanali skozi katere lahko v jedro prehajajo majhne polarne molekule, ioni in makromolekule. Jedrni porni kompleks je velika struktura, kimeri v premer tudi do 120nm. Regulira prenos molekul med jedrom in citoplazmo ter tako igra pomembno vlogo v fiziologiji evkarionske celice.

Male molekule takoj prehajajo skozi ovojnico. Ostale molekule pa potujejo skozi ovojnico s pomočjo aktivnega prenosa skozi jedrne pore. Pore prepoznajo molekule in tako omogočajo selektiven transport.

Jedrni porni kompleks sestavlja 8 *spokes*, ki se nahajajo okoli kanala. Povezani so na obroče na površini citoplazme in jedra ter se nahajajo na mestih kjer se povežeta med sabo zunanja in notranja membrana jedra.

Kanal meri 40nm v premer, kar pomeni, da omogoča prenos velikih molekul čez jedrno ovojnico. Pogosto se v tem kanalu nahaja nekakšen zamašek (central plug), katerega vloga je še neznan, nekateri pa menijo da regulira transport molekul čez centralni kanal. Med samimi *spokesi* se oblikuje 8 manjših kanalov, ki omogočajo prehajanje majhnih molekul z difuzijo.

Na citoplazmatski strani so z obročem povezani citoplazmatski filamenti. Na jedrni strani pa filamenti tvorijo obliko koša.

3. Transport makromolekul v in iz jedra.

Proteini, ki sestavljajo DNA in RNA polimerazo, TF, histoni pridejo v jedro iz citosola. Za prenos do jedra so odgovorni jedrni lokalizacijski signali, ki usmerjajo transport proteinov do jedrnega pornega kompleksa.

JLS so zaporedja v proteinu, ki so polna osnovnih AK. V veliko primerih so te AK blizu skupaj, čeprav se ne držijo ena druge, kar pomeni, da se lahko zaporedje med temi AK spremeni ne da bi vplival na samo funkcionalnost JLS.

Transport makromolekul v jedro poteka v dveh korakih, odvisno od tega ali potrebuje energijo. Brez ATP, se proteini s JLS le vežejo na jedrni porni kompleks, vendar ne gredo skozi samo poro. JLS prepozna citosolni receptorski protein in tako se kompleks receptor-substrat veže na jedrno poro. Receptor importin je sestavljen iz dveh podenot. Ena podenota se veže na JLS, druga pa uravnava povezavo z jedrnim pornim kompleksom. Druga korak predstavlja transport čez jedrni kompleks in je odvisen od energije (potrebuje ATP in GTP). Importin α gre s proteinom skozi poro, importin β pa se s proteina odcepi pri prehodu. Za prehod je potreben tudi majhen GTP-vezavni protein Ran, ki naj bi omogočil da se α in β podenoti ločita med sabo.

Nekateri proteini ostanejo v jedru, drugi pa se neprestano premikajo sem in tja skozi membrano jedra (nosilci molekul, koordinirajo jedrne in citoplazmatske funkcije).

4. Nukleolus ali jedrce.

Jedrce je mesto transkripcije rRNA in kjer nastajajo ribosomi. Nima membrane in je organiziran okoli kromosmskih regij, ki vsebujejo gene za 5.6S, 18S in 28S rRNA (celoten genom vsebuje 200 kopij teh genov). Ti se preprišejo kot ena enota znotraj jedra s pomočjo RNA polimerzae I.

Produkcija ribosomov je najpomembnejša v oocitih, v katerih rRNA geni podpirajo sintezo velikega števila ribosomov, ki so potrebni za zgodnji embrionalni razvoj. Jedrce je morfološko gledano sestavljen iz treh regij: fibrilarnega centra, fibrilarnih in granularnih komponent. Ta območja predstavljajo mesta progresivne rRNA transkripcije, procesiranja in sestavljanja ribosomov. rRNA geni se nahajajo in se prepisujejo v fibrilarnih centrih. Sestavljanje pre-rRNA z ribosomalnimi proteini poteka v fibrilarni in se nadaljuje v granularni komponenti jedrca.

Med celično delitvijo se jedrca oblikujejo okoli regij, ki vsebujejo zgoraj naštetih gene → jedrni organizacijski center.

5. Nukleolarni organizator ribosomske rRNA, ribosomske podenote.

Za tvorbo jedrnega organizacijskega centra je potrebna transkripcija 45Spre-rRNA, ki vodi fuzijo predjedrnih teles, ki vsebujejo različne faktorje in komponente jedra.

Ribosomske podenote se sestavijo znotraj jedra iz pre-rRNA in ribosomalnih proteinov (nastanejo v citosolu in nato preidejo v jedro, kjer se s pomočjo rRNA sestavijo v preribosomalne delce, ti gredo nato v citoplazmo, kjer oblikujejo podenote evkarionskih ribosomov).

19. Kromatin in kromosom

1. Kromatin - kromosom.

Kromatin je kompleks med evkarionsko DNA in proteini in vsebuje dvakrat več proteinov kot sama DNA. Najbolj pomembni proteini v kromatinu so histoni (1, 2a, 2b, 3, 4), ki vsebujejo velike količine osnovnih AK, ki se vežejo na negativno nabito DNA. Masa histonov je zelo podobna masi same DNA. Kromatin pravtako vsebuje enako maso nehistskih proteinov. Te predstavlja več vrst regulatornih proteinov in so nameščeni v nespiraliziranih delih DNA. Regulirajo delovanje genov.

Osnovna strukturna enota kromatina je nukleosom. Okrog nukleosoma je 1,65 krat zavita DNA molekula z 146 baznimi pari. Med nukleosomi je povezovalna DNA iz 10 baznih parov DNA. Vsaka povezovalna regija ima še dodaten histon H1. Vezava histonov ni odvisna od nukleotidnega zaporedja.

2. Nivoji spiralizacije.

Kromatinska nit je široka približno 10nm in predstavlja DNA zavito okoli enega histona. Takšna oblika skrajša DNA molekulo kar 6krat. Kromatin se nato dalje spiralizira v 30nm fibrile. Te nato v zanke (400nm), te v kromatin (700nm) in nato v kromosom (1400nm). Kromosmi so končna stopnja spiralizacije in so prisotni na določenih lokacijah, kjer so nameščeni.

3. Ev- in heterokromatin (konstitutivni in fakultativni).

Evkromatin: je manj spiraliziran, je dekondeziran in se razprostira po celotnem jedru. Kondenziran je v zanke 30nm fibril v katerih veliki zavoji vsebujejo 50-100 kb DNA. Od področij heterokromatina je ločen z izolatorji. Izolatorske zanke se nahajajo v bližini jedrnih por.

Heterokromatin: predstavlja 10% interfaznega kromatina, je močnejše spiraliziran. Ima specifično lokacijo, ni prepisno aktivne, ima omejeno sposobnost crossing overja v mejozi. Ima močno metilirana področja (CGCGCG) in vsebuje veliko ponovljenih zaporedij DNA. Poznamo **konstitutivni HK** in **fakultativni HK**. Konstitutivni je

prisoten v vseh celicah, v vseh obdobjih življenja celice in je prepisno zavrt predel kromatina. Fakultativni ni vedno prisoten.

4. Zgradba in funkcija kromosoma.

Kromosom je sestavljen iz dveh kromatid, ki sta združeni v centromeri. Na centromeri se nahajajo specifični proteini (kinetohor), na katere se pritrdijo mikrotubuli delitvenega vretena, kar kasneje omogoča razdelitev kromosomov. Centromera razdeli vsako kromatido na dva kraka → krak p in krak q. Konce krakov imenujemo telomere.

5. Kromosom, kromatida, DNA molekula.

6. Centromerna regija, kinetohor, telomerna regija, progavost kromosomov.

Progavost kromosomov je strukturna značilnost posameznih kromosomov, ki olajša njihovo identifikacijo in razvrščanje. Če uporabljamo barvanje po Giemsi se obarvajo proge G, v katerih je delež nukleotidnih parov A-T velik. S fluorescenčnim barvilom kinakrinom dobimo proge Q, ki so razporejene podobno kot proge G. proge R so razporejene obratno kot proge G oziroma Q in jih dobimo po toplotni obdelavi kromosomov. Vsebujejo razmeroma večji delež nukleotidnih parov G-C. obstajajo metode za obarvanje delov s konstitutivnim heterokromatinom v centromerni regiji (proge C) in za obarvanje telomernih regij kromosoma (proge T).

7. Kariotip.

Kariotip je skupek vseh značilnosti kromosomov v določeni celici. Zajete so vse značilnosti kromosomov določenega oseba.

20. Proliferacija celic

1. Faze celičnega ciklusa.

Celični ciklus delimo na interfazo (fazo I) in delitev (faza M). interfazo delimo na G1, S in G2 fazo. Delitev delimo na profazo, metafazo, anafazo in telofazo.

2. Stop - kontrolne točke.

Celični ciklus je eno najbolj kompleksnih dogajanj v celici. namen kontrole je preprečevanje nastanka za celice škodljivih dogodkov, zlasti prenosa takih sprememb na hčerinske celice. Kontrola omogoči celici, da vključi dogajanja, ki popravijo škodljive spremembe. Celica kontrolira dogajanja v KONTROLNIH ali STOP točkah.

G1 stop kontrolna točka: je predreplikacijska kontrola in najvažnejša točka. Celica ugotovi ali je DNA poškodovana in je okolje primerno.

G2 kontrola: je postreplikativna kontrola. Celica preveri če je DNA podvojena in če je ostala nespremenjena.

M kontrola: je kontrola predelitve celice in poteka med metafazo in anafazo. celica preveri če so vsi krosomi pritrjeni na niti delitvenega vretena.

S kontrola: je kontrola podvojevanja DNA – kromosomov. Celica preveri če je replikacija verodostojna, ali je 100% identična.

V stop točkah se torej preverja kakšen je status DNA, ali je okolje primerno (rastnih faktorjev mora biti dovolj, hormoni so snovi, ki vplivajo na celični ciklus) in ali so celice pritrjene na podlago (če se stik pretrga se celični ciklus nadaljuje drugače). V vsaki točki se preverjajo te tri stvari, če je vse v redu se ciklus nadaljuje.

MITOGENI: stimulirajo celično proliferacijo in rast. Izločajo jih celice kot rastne faktorje. Stimulirajo start kinazni in s kinazni kompleks. Delujejo preko reseptorjev – vplivajo na začetek in prehod v S fazo.

Če pride do napak, ki so nepopravljive celica ponavadi propade.

3. Regulacija poteka celičnega ciklusa – vloga ciklinov in ciklinskih kinaz, start- kinazni kompleks, MPF, Rb in p53.

Ciklini in ciklinske kinaze: kontrolirajo potek celičnega cikla. Cdc2 kontrolira prehod skozi START kompleks. Poveže pa se z določenim ciklinom → G1 ciklinom (Cln). Pravtako regulira prehod iz G2 faze v fazo M s pomočjo mitotičnih ciklinov tipa B. v višjih evkariontih celični cikel kontrolirajo tudi Dcd2 sorodne protein kinaze (Cdk). Člani družine Cdk se povežejo s specifični ciklini in tako uravnavajo prehod skozi različne faze celičnega cikla.

Aktivnost Cdk pa uravnavajo 4 mehanizmi:

- vezava Cdkja z njegovim ciklinskih parterjem
- formacijo kompleksa Cdk/Cy kontrolira sinzeta in razkroj ciklina
- da se kompleks Cdk/Cy aktivira, mora priti do fosforilarije treoninskega AK ostanka 160 (katalizator Cdk)
- treoninski in tirozinski ostanki se morajo inhibitorno fosforilirati blizu Cdk amino dela
- aktivacijo kompleksov lahko regulira vezava inhibitornih proteinov na Cdk/Cy komplekse
-

Start-kinazni kompleks: Cdk4/6 in CyD. Če so rastni faktorji med G1 fazo prisotni, Cdk4/CyD omogoča prehod skozi kontrolno fazo. Če rastnih faktorjev ni, se CyD razgradi in celica ne gre skozi kontrolno fazo.

MPF: je faktor, ki povzročamaturacijo (maturation promoting factor). Aktivnost MPF je značilna za vse vrste celic v telesu in je glavni regulator prehod celičnega cikla iz faze G2 v fazo M. Sestavljajo ga dve podenoti: Cdc2 in ciklin B.

Sinteza CycB se začne v S fazi. Tvori kompleks z Cdc2, ko celica preide iz S v G2 fazo. Ko se kompleks vzpostavi, se Cdc2 fosforilira (Thr 161, 14, 15). Ko se defosforilira Thr14&15, se kompleks aktivira Cdc2 nato fosforilira tarčne proteine, ki sprožijo dogodke v M fazi. Aktiviran Cdc2 povzroči degradacijo ciklina B. Ko se ta popolnoma razgradi, to inaktivira Cdc2 → celice gre iz mitoze → sledi citokineza in ponovna interfaza.

Rb: je bil sprva identificiran kot produkt gena, ki je odgovoren za retinoblastom. Kasneje so ugotovili da je Rb prototip tumor supresornih genov, gen katerega inaktivacija povzroči razvoj tumorja. Ti proteini upočasnijo celični cikel. Aktivnost Rb uravnava spremembe v fosforilaciji, ko celica nadaljuje svojo pot skozi celični cikel. Ko je v svoji nefosforilirani obliki se veže z člani E2F družine TF. V takšnem stanju regulira ekspresijo določenih genov povezanih z nadaljevanjem celičnega cikla in DNA replikacijo. Če je vezan na E2F, ta ni funkcionalen. Cdk4/CyD pa lahko fosforilirata Rb. Ta se nato odcepi z E2F; ta lahko nato povzroči transkripcijo tarčnih genov. **E2F:** omogoča, da celica prepíše določene gene, ki so potrebni za potek S faze.

p53: protein, katerega gen je pogosto mutiran v rakavih celicah. Če protein ne opravlja svoje funkcije onemogoči, da bi se celica ustavila v G1 fazi, če odkrije določeno napako, in tako se mutacija v DNA prenaša na hčerinske celice. Tako se poveča frekvenca mutacij in nestabilnosti celičnega genoma, kar poveča možnost za tvorbo raka.

Če celica ugotovi, da je DNA poškodovana se količina p53 poveča → takoj začne delovati in signalizira celici, da se ta ustavi v G1 fazi. Aktivira transkripcijo p21, ki inhibira ciklinske kinaze. P21 se veže na Cdk/Cyc kompleks iter tako prepreči nadaljevanje celičnega cikla. Če se poveže z PCNA (proliferating cell nuclear antigen) pa lahko s tem prepreči sintezo DNA.

4. Faza G1.

Faza G1 je interval med mitozo in začetkom replikacije DNA. Celica je med to fazo metabolično aktivna in vedno bolj povečuje svojo velikost, vendar pa ne podvoji svoje DNA. Po tej fazi sledi predreplikacijska kontrolna točka, ki je najvažnejša. Celica ugotovi ali je DNA poškodovana in ali je okolje primerno za podvajanje DNA.

5. Faza S – replikacija DNA in sinteza histonov.

Faza S je faza sinteze; med njo se DNA molekula podvoji in nastajajo histoni. Replikacija DNA zagotavlja prenos informacije, njeno konstantnost (čeprav je odstopanje od tega pogoj za evolucijo) in omogoča relativno nespremenljivost informacij. DNA se podvoji samo enkrat in ne večkrat, kar omogoča replikacijski blok.

Podvojitvev DNA pomeni da iz ene starševske osnove nastaneta 2 hčerinski DNA, ki sta sestavljeni iz ene starševske enojne verige in novonastale enojne verige. Encimi, ki omogočajo podvojevanje, rabijo za svoje delo podlago. Po podvojitvi obstoji še originalna enojna starševska veriga, ki omogoča primerjavo z novonastalo in popravljanje napak do katerih bi prišlo med podvajanjem.

Pri replikaciji DNA sodeluje DNA polimeraza, ki gradi novo verigo. Je encim, ki je sposoben prepisati DNA v DNA in vedno rabi podlago za delovanje. Pravitako je pri podvajanju potreben DNA konec (3oh konec na deoksiribozi, potrebne so 4 vrste deoksiribonukleozid fosfatov. Polimeraza deluje v smeri od 5 do 3 konca. Ena veriga nastaja neprekinjena in jo imenujemo vodilna stran. Druga veriga pa nastaja v nasprotni smeri odpiranja vijačnice in se imenuje sledilna stran. Tam nastajajo Okazakijevi fragmenti. Nastajajo vedno novi začetki in sinteza teče tudi z malo zakasnitvijo. Od osnove naprej deluje DNA polimeraza:nasa RNA osnova, dodajajo se novi NA nukleotidi, RNA osnova se zamenja za DNA nukleotide in Okazakijevi koščki se povezujejo med sabo s pomočjo DNA ligaze.

Podvojevanje DNA je semikonzervativno in semidiskontinuirano. Na vodilni strani teče sinteza neprekinjeno, na sledilni pa s prekinitvami.osnovna enota replikacije je REPLIKON, to je območje kjer se DNA podvojuje. Ločimo enosmernega → ima svoj začetek in terminacijsko točko (spomni se na TF) in pa dvosmernega pri katerem sta dve terminacijski točki, med njima pa leži začetek ali origo.

Pri krožni DNA je celotna DNA replikon. V celicah najdemo multiple replikone, kar pomeni, da je na DNA več replikonov, ti so številčni in imajo replikacijski čas kratek. So različno dolgi in so odvisni od stopnje spiralizacije (kjer je kromatin spiraliziran se pojavijo kasneje). Ko se DNA odvije lahko pride do enoverižnih povezav, ki ovirajo replikacijo. Pri odvijanju DNA sodelujejo helikaze, ki raztegnejo DNA. Ker se v eno smer odvija, se v drugo še bolj zavija. DNA se prekine zaradi topoizomeraz. Ko je proces končan jo ligaze »zlepijo« nazaj skupaj.

Protein in encimi, ki sodelujejo v replikaciji: SSB proteini, helikaze, topoizomeraze, drsni obroč, ligaze, ...

S faza je zelo kratka; hitro dogajanje pa ima tudi svoje slabe strani. Problem replikacije koncev linearnih kromosomov rešujejo encimi telomeraze, ki zagotavljajo, da je na sledilni strani konec do konca in pravilno zapisan. V svoji osnovi ima RNA osnovo. Postavi se na 3konec in uporabi to podlago za sintezo komplementarnega zapisa. Ta RNA osnova podaljšuje 3 konec osnove, ki nato odpade.

6. Faza G2.

V fazi G2 celica še naprej raste, nastajajo proteini, katere bo celica uporabila med mitozo. Je postreplikativna faza, kratko obdobje, na koncu naraste količina ciklinov B. celica preveri če je DNA podvojena in če je ostala nespremenjena. V primeru poškodbe DNA se aktivirajo kinaze. M faktor ostane neaktiven in cikel se ustavi v fazi G2. če DNA ni poškodovana in če je dovolj M faktorja, pride do mitoze.

7. Mitoza – potek, vloga mikrotubulov in gibalnih proteinov.

Mitoza ima naslednje podfaze:

Profazo: kromosmi postanejo vidni. Vsak profazni kromosom je iz dveh kromatid, viden pa postane tudi primarni začetek (centromer), na katerem sta obe kromatidi združeni do metafaze. V citoplazmisi začne izoblikovati delitveno vretenov: para centriolov se pomikata na pola celice in med njima potekajo mikrotubuli delitvenega vretena.

Prometafazo: kromosomi se nadaljnjo kondenzirajo, razgradijo se jedrna ovojnica in jedrca. Na kinetohorje se začnejo pripenjati niti delitvenega vretena, ki kromosome postopno potiskajo v ekvatorialno ravnino celice.

Metafazo: kromosmi so maksimalno kondenzirani. Sestavljeni so iz dveh sestrskih kromatid, povezani so s kinetohotnimi mikrotubuli in razporejeni v ekvatorialni ravnini. Na koncu metafaze se ločijo povezave med kromatidama v centromerni regiji vsakega kromosoma.

Anafazo: sestrski kromatidi kromosoma se ločita in začneta potovati proti nasprotnima poloma celice. Potovanje kromatid proti poloma celice omogoča delitveno vreteno. Ker od trenutka ločitve sestrskih kromatid vsaka kromatida nosi popolno dedno informacijo in je vidna kot samostojna zaključena celita, takšno kromatido sedaj imenujemo kromosom. Od anafaze naprej so kromosomi zgrajeni iz ene kromatide.

Telofazo: potovanje kromatid proti poloma je končano, kromosomi se decondenzirajo, oblikuje se jedrna ovojnica in nastanejo tudi jedrca.

8. Citokineza.

Citokineza je proces predelitve citoplazme in razdelitev podvojene DNA. Kako se bo celica razdelila je odvisno od lege delitvenega vretena.

Začne se že na koncu anafaze. v ekvatorialni ravnini se oblikuje pas aktinskih filamentov, ki začne citoplazmo zažemati in celico razdeli na dve polovici.

21. Celična smrt – apoptoza in nekroza

1. Razlike med apoptozo in nekrozo.

Nekroza je patološka celična smrt, ki nastopi ob ekstremnih spremembah razmer v okolju (hipoksija, hipertermija, sprememba pH, mehanske poškodbe). Med nekrozo se pojavijo poškodbe plazmaleme, ki vodijo do vdiranja vode in ionov v celico. Celični organeli nabreknejo, kar povzroči lizo celice. Vsebina celice z encimi se sprosti v zunajcelični prostor, to privede do poškodb sosednjih celic in do vnetnega odgovora.

Apoptoza je celična smrt, ki nastopi v fizioloških okoliščinah in je aktiven ter genetsko voden proces. Pojavlja se pri oblikovanju tkiv med embrionalnem razvojem in pri vzdrževanju stalnega števila celic v diferenciranem tkivu. Celica pri apoptozi razpade na z membrano obdane koščke, ki vsebine ne sproščajo v okolje in tako ne izzovejo vnetnega odgovora. Apoptozo povzročijo najrazličnejši dejavniki: pomanjkanje ali prevelika količina rastnih faktorjev, virusne infekcije ali napake v regulaciji celičnega ciklusa.

2. Celica med apoptozo – dogodki na celičnem nivoju.

Pride do sprememb v sestavi membran, spremeni se transport ionov. Delujejo kaspaze, ki cepijo razne substrate. Celične sestavine razpadejo. Nastanejo z membrano obdana apoptotska telesa. Pride do fragmentacije celice, ki prepreči sproščanje snovi iz celice. Celica se odstrani (največkrat z limfociti).

***kaspaze:** so glavni encimi za razgradnjo snovi v celicah.

So citosolne aspartatne proteaze. Kot neaktivne so vedno prisotne v celici. Aktivirane postanejo ob določenem signalu. Cepijo različne proteine v celici. Ločimo iniciatorske (začetne) in efektorske (izvajanje) kaspaze.

Aktivacija kaspaz: prenos sporočila iz iniciatorske do efektorske kaspaze. C8,9 → C3,6,7

Substrati: aktin, gelsolin, keratin, laminin, ciklin, snRNP

Prokaspaze 8 in 9 aktivirajo →

- C7: skrčitev citoplazme
- C6: razpad laminina
- C3: fragmentacija DNA in jedra

3. Faze apoptoze – iniciacija, potek in zaključek.

Proces apoptoze delimo na tri faze:

Indukcijsko fazo: različni signali usmerijo celico na pot apoptoze.

Kontrolno fazo: v celici se odloči nadaljnja usoda celice – celica preživi ali odmre.

Fazo razgradnje: je ireverzibilna. Začnejo se odvijati značilne biokemijske in morfološke spremembe (agregacija kromatina, kondenzacija citoplazme, razpad celice na apoptotska telesa). DNA se cepi z endonukleazami, kar v končni fazi povzroči odmrtnje celice, še preden se pokažejo morfološke spremembe v citoplazmi.

4. Usoda apoptotskih telesc.

Apoptotska telesa, ki so po smrti celice ostala v tkivu, odstranjujejo makrofagi in sosednje celice. Nekatera apoptotska telesa pa se izrinejo iz epitela in odluščijo v lumen organa. Apoptotski način odstranjevanja ne izzove vnetnega odgovora.

22. Strukturne in številčne abnormalnosti kromosomov

1. Delecije, duplikacije, inverzije, izokromosomi, tranlokacije (uravnotežene in neuravnotežene), homozigotne in heterozigotne abnormalnosti.

Delecija: nastane zaradi preloma v kromosomu, segment, ki se odlomi, se ne poveže več s kromosomom. Lomi koncev kromosomov se imenujejo terminalne delecije. Če pride do delecije v kromosomu, pride do izgube genske informacije. Posamezniki z delecijo imajo nenormalen fenotip zaradi izgube nekaterih genov.

*Cri-du-Chat sindrom: mačji jok, mikrocefalija, otežena rast, nenavaden izgled, mentalna zaostalost.

*VCFS: (22, del q11.2), velokardiofacialni sindrom, težave pri učenju, psihične bolezni, variabilnost v fenotipu, mikrodelecija

*Prader-Willi: (46, XY, del15 q11-q13), od očeta, debelost, mentalna zaostalost, nizka rast, spremenjena zgornja ustnica

*Angelman: (46, XX, del15 q11-q13), od mame, izgled srečne lutke, mentalna zaostalost, izrazita čeljust, ni govora

*Wolf-Hirschhorn: (46, XX, del4 p16.1)

Duplikacija: je pojav ponovljenega genskega zaporedja, kar povzroči delno trisomijo. Posamezniki z duplikacijo imajo nenormalen fenotip. Lahko so posledica neenakomernega crossing-overja med mejozo ali pa se pri potomcu staršev s recipročno translokacijo.

Inverzija: je rezultat dveh prelomov kromosoma. Segment, ki se odlomi se obrne in se ponovno vstavi v kromosom. Inverzije, ki se zgodijo na področju centromere imenujemo pericentrične, tiste, ki ne vključujejo centromere pa paracentrične. Inverzija je uravnotežena strukturna preureditev; osebkim so fenotipično normalni, obstaja pa možnost, da pride do napak pri njihovih potomcih. Med mejozo pri združevanju homolognih parov kromosom z inverzijo oblikuje zavoje, da se pravilno postavi ob homologen kromosom. Pri posameznikih s paracentrično inverzijo obstaja večja verjetnost, da imajo potomca z nenormalnim fenotipom.

Izokromosom: je posledica preloma skozi centromerno regijo. Dva kromosoma imata tako podvojitve posameznih genov. Do napak pride ko se gameta prizadeta gameta združi z normalno.

Translokacije: o uravnoteženi translokaciji govorimo, kadar ne pride do izgube DNA in so nosilci klinično normalni. Potomci teh oseb lahko imajo spremenjeno količino DNA in so prizadeti.

***recipročna translokacija:** izmenjajo se deli nehomolognih kromosomov. V profazi 1. mejotske delitve nastane kvadrivalent, kjer so konjugirani vsi homologni odseki kromosomov. Potomci so: eden normalen, eden z uravnoteženo translokacijo in 10 gensko neuravnoteženih potomcev (spontana prekinitev nosečnosti).

***Robertsonova translokacija:** kraka dveh homolognih ali nehomolognih akrocentričnih kromosomov se prelomita v bližini centromere. Tako nastaneta en večji metacentrični ali submetacentrični kromosom in en manjši kromosomski fragment. Nosilec ima en kromosom manj, vendar ni opaziti fenotipskih sprememb. V profazi 1. mejotske delitve nastane trivalent. Posledica RT je lahko trisomija kromosoma št. 21.

Homozigotne abnormalnosti:

Heterozigotne abnormalnosti:

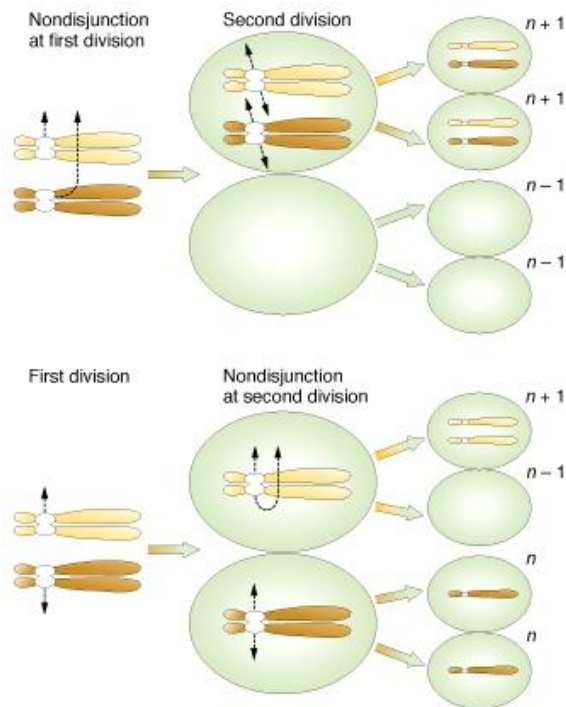
2. Poliploidije, endoreduplikacije in endomitoze.

Pri **poliplodijah** se poveča celotna garnitura kromosomov. Posledice so lahko tri ali tetraploidije in se pojavljajo večinoma v rastlinah ali somatskih celicah. Pojavi se lahko tudi pri ljudeh, čeprav je zelo redka. Osebkim so triplodijo, če se rodijo, umrejo v nekaj dneh po rojstvu. Vzrok za triplodijo je lahko oploditev jajčeca z dvema semenčicama ali pa fuzija jajčeca in polarnega telesa s semenčico. Tetraploidija je pogostejša od triplodije in je posledica napake med mitozo v zarodku, ko se podvojeni kromosomi preselijo v eno ali obe hčerinski celici ali fuzije med dvema diploidnima zigotama.

Endoreduplikacija: je podvojitve genoma brez mitoze. Je pogost proces v evkarjontih in povzroči povečanje jedrne DNA. Povečanje genoma je sorazmerno s povečanjem jedrne prostornine in velikosti celice – povečana količina jedrne DNA je potrebna za obstoj večjih celic. Endopoliplodija je pri sesalcih redka in je prisotna le v trohoblastih in miokardnih celicah.

Endomitoza: je ena izmed vrst mitoze, ki poteka brez delitve jedra ali celice. Tako nastanejo celice, ki imajo veliko kopij istega kromosoma v enem jedru.

3. Aneuploidije v anafazi I. in II. meiotične delitve ter v mitozii.



4. Aneuploidije avtosomov in spolnih kromosomov.

Aneuploidija	Pogostost	Značilnosti	Proгноza
Aneuploidije avtosomov			
Downov sindrom	1 : 800	Mentalna zaostalost, hipotonija, posebne obrazne značilnosti, trisomija 21	povečana verjetnost za levkemijo, zgodnjo Alzheimerjovo bolezen, srčne bolezni
Trisomija 18 – Edwardsov sindrom	1 : 6000	Posebne obrazne značilnosti, mentalna zaostalost, podaljšana lobanja, majhna čeljust, deformacije ušes	50% smrtnost v 1 mesecu
Trisomija 13 – Patavov sindrom	1: 10000	Deformirane oči, srčne napake, gluhost, dodatni prsti	Podobno kot T18
Aneuploidije spolnih kromosomov			
Turnerjev sindrom	1 : 5000	Nizka postava, sterilnost, široka prsa, pomanjkanje sekundarnih spolnih znakov	Krajša življenjska doba
Klinefelterjev sindrom	1 : 1000	Moški z dodatnim X kromosomom, telo podobno kot ženske, niso mentalno zaostali, povečana verjetnost za prsnega raka	
47, XXX ženske	1 : 1000	Ženske višje kot normalno, normalna rodnost	
47, XYY moški	1 : 1000	Moški večji kot normalno, vedenjski problemi, normalna rodnost	
Polisomija		49, XXXX, mentalna zaostalost, fizične nenormalnosti	

23. Mendlovi zakoni in odstopanja od veljavnosti Mendlovih zakonov

1. Celične osnove Mendlovih zakonov in veljavnost zakonov.

1. Zakon o enoti dedovanja

Aleli iz starševske generacije se v potomcih med seboj ne pomešajo. Ohranijo in dedujejo se kot celota.

2. Zakon o ločevanju alelov

Alela iz alelnega para se pri nastanku gamet vedno ločeno razporejata v različne gamete.

3. Zakon o naključni izbiri alelov, ki ležijo na nehomolognih kromosomih

Aleli različnih genov, katerih lokusi ležijo na nehomolognih kromosomih, se v gamete razporejajo neodvisno, naključno.

VELJAVNOST ZAKONOV

Mendlovi zakoni veljajo za monogenske lastnosti, torej tiste, ki so določene z enim genom in se izražajo s popolno dominanco ali recesivnostjo. 2. zakon ne velja, če pride do nerazdvajanja kromosomov, kar povzroči aneuploidije. Če poteka nerazdvajanje med mejozo, so potomci v vseh celicah aneuploidni, če pride do nerazdvajanja v mitoz, se pojavi mozaicizem.

2. Starševsko modificiranje genov.

IMPRINTING: gre za različno ekspresijo genetskega materiala na kromosomskem ali celičnem nivoju, ki je odvisna od tega od katerega starša je bil gen podedovan.

Naj bi šlo za rezultat selektivne inaktivacije enega gena (najverjetneje preko metilacije) v različnih vzorcih med žensko ali moško gametogenezo.

Prader-Willi (očetova mutacija) in Angelmanov (materna delecija) sindrom: ista mikrodelecija (15q11-13).

Različne lastnosti.

3. Nerazdvajanje kromosomov in uniparentalna disomija.

Do nerazdvajanja kromosomov pride lahko v 1. ali 2. mejotski delitvi pri avtosomnih ali spolnih kromosomih.

Do **uniparentalne disomije** pride ko oseba dobi dve kopiji kromosoma, ali le del kromosoma, od enega starša in nobene kopije tega kromosoma od drugega. Do nje lahko pride med oblikovanjem jajčnih celic ali spermijev ali pa v zgodnjem fetalnem razvoju.

UPD v večini primerov nima nobenega vpliva na zdravje ali razvoj osebk. Ker večina genov ni vtisnjenih, je popolnoma vseeno od katerega starša je osebek dobil določen gen. Možno pa je, da oseba z UPD nima aktivnih kopij pomembnih genov, ki se nato vtisnejo. Izguba genske funkcije pa lahko vodi k poznejšemu razvoju, mentalni zaostalosti ali drugim zdravstvenim problemom. Najbolj poznani primeri UPD so: prader-willijev sindrom, angelmanov sindrom (kromosom 15) in beckwith-wiedemannov sindrom (kromosom 11)

4. Miksoploidija, mozaicizem ter mikrohimerizem.

Miksoploidija:

Mozaicizem: je pojav prisotnosti dveh tipov celic z različnim genotipom v pacientu, kjer je eden do teh tipov gensko prizadet. Je možen rezultat mutacije med samim razvojem zarodka. Pri ženskah je večja verjetnost za mozaicizem, kot posledica inaktivacije enega X kromosoma med razvojem. Primeri: klinenfelterjev sindrom (nekateri celice vsebujejo XY kromosome, druge XXY), trisomija (pojavijo se le v nekateri celicah in povzročijo pojav milejšega fenotipa, kot pri osebah, ki nimajo mozaicizma, imajo pa enako bolezen)

Mikrohimerizem: je pojav prisotnosti majhnega števila celic, ki so genetsko različne od celic pacienta. Najbolj pogosta oblika je fetalni mikrohimerizem, ko celice fetusa preidejo v mater. Celice lahko ostanejo v materi tudi do 27 let. Prav tako je MH posledica krvnih transfuzij pacientom, ki so prizadeti zaradi travme.

5. Somatični in zarodni mozaicizem.

Somatični mozaicizem: do SM pride ko je eden od starševskih kromosomov inaktiviran v vsaki telesni celici. Celice se razlikujejo od tega kateri kromosom je inaktiviran; ko se inak. pojavi potomci celic obdržijo isti vzorec inaktivacije. Primeri: bolezni povezane z x-kromosomom pri ženskah.

Zarodni mozaicizem: do zarodnega mozaicizma pride ko mutacija nastane postzigotično v enem od staršev. Le del njegovih celic vsebuje to mutacijo. Mutacija v zarodnih celicah se lahko pojavi le v manjšini in tako ni nujno da se ustvari prepoznaven fenotip v celotnem tkivu. Zdrava starša imata lahko prizadete potomce (gen, ki se izraža avtosomno dominantno).

6. Vezano dedovanje, alelna heterogenost, alelno neskladje, lokusna heterogenost in fenokopije.

Vezano dedovanje: 3. Mendlov zakon velja samo za alele, ki ležijo na različnih in nehomolognih kromosomih. Pri genih, katerih lokusi ležijo na istem kromosomu (vezani geni), pa je verjetnost, da se v gameto razporedijo skupaj, večja od verjetnosti, da se v gametah neodvisno kombinirajo. V organizmu, ki je heterozigoten za gena A in B, nastali 4 tipi gamet (AB, ab, Ab, aB), vendar bo v primeru, ko sta gena A in B vezana, frekvenca gamet s parentalno kombinacijo AB oz ab večja. Genotip zapišemo kot AB/ab, če govorimo o vezanosti genov. Število skupin vezanih genov ustreza haploidnemu številu kromosom določne vrste.

Alelna heterogenost: različne mutacije enega gena povzročijo dedovanje iste genetske motenje v različnih družinah. Cistična fibroza. Vsi posamezniki, ki so prizadeti, imajo vsi isto mutacijo → FOUNDERS EFFECT, potomci istega prednika. Tay-Sachs: vzhodni EV Židje, izguba funkcije nevramidaze, ki deluje v lizosomih in pomaga pri cepitvi sfingolipidov. Lizosomi postanejo napolnjeni z celičnim debrisom → nevronska toksičnost.

Alelno neskladje: več različnih mutacij enega gena povzroči različni fenotip. Dve različni bolezni sta posledici mutacije istega gena.

Lokusna heterogenost: Mutacije različnih genov povzročijo isto bolezen.

Fenokopije: oseba lahko zbolí za določeno boleznijo zaradi drugih dejavnikov in ne zaradi dedovanja. Droge, alkohol.

24. Razne vrste dedovanj

1. Zakonitosti mitohondrijskega dedovanja.

Mitohondrijska DNA nima sposobnosti popravljanja napak, kar pomeni da se lahko mutacije kopičijo. Vse mitohondrijske lastnosti dobimo samo od matere – materinsko dedovanje. Prenos mitohondrijev v jajčno celico je naključen. moški ne prenašajo lastnosti na potomce. Ženske in moški so prizadeti nekako pogosto. Vsi potomci prizadetih žensk so lahko prizadeti. Izražanje je odvisno od stopnje prizadetosti, števila in razporeditev mitohondrijev v hčerinskih celicah. Izražanje je običajno s starostjo progresivno (ni mehanizmom popravljanja napak in te se kopičijo s starostjo).

2. Heteroplazmija.

Potomci lahko uidejo dedovanju mitohondrijske motnje ali pa so različno močno prizadeti. Vse je odvisno od tega kako se mutacija porazdeli med celotno populacijo mitohondrijev, ki jih potomec dobi od matere.

3. Vpliv starosti na mitohondrijsko dedovanje.

Ker ni mehanizma popravljanja napak se te kopičijo s starostjo.

25. Izvenkromosomsko – mitohondrijsko ali materinsko dedovanje

1. Zakonitosti dedovanja.

2. Primeri dedovanja kompleksnih lastnosti.

26. Poligeno in multifaktorsko dedovanje – avtosomsko dominantno dedovanje

1. Zakonitosti dedovanja.

Lastnost se pogosto pojavlja v vsaki generaciji. Verjetnost, da se bo lastnost pojavila pri potomcih osebe, pri kateri je ta lastnost tudi izražena, je najmanj 50% (ker je vsak otrok v družini statistično neodvisen dogodek, prihaja do velikih odklonov od pričakovane verjetnosti). Če starši niso nosilci neke lastnosti, ne morejo imeti otrok, pri katerih bi se ta lastnost izrazila. Izražanje in dedovanje lastnosti nista odvisna od spola. Značilna je anticipacija – večja moč izražanja v sledečih rodovih. Določene lastnosti se izražajo v vsaki sledeči generaciji prej in z večjo jakostjo. Dominantni homozigoti so relativno redki. Ni fenotipske razlike med dominantnimi homozigoti in heterozigoti.

Bolezen se pojavi, kljub temu, da je pristoten normalen gen:

- dominantni negativni efekt: mutiran genski produkt onemogoči normalno delovanje normalnega genskega produkta
- pridobitev funkcije: bolezen nastane zaradi povečane ekspresije normalnega gen
- izguba polovice aktivnosti normalnega gena lahko povzroči, da se bolezen pojavi

2. Primeri dedovanja.

***družinska hiperholesterolezija – FHS:** kopiči se holesterol v krvi in ne more prehajati v celice.

***Marfanov sindrom:** dedna bolezen, ki prizadene skelet, oči in kardiovaskularni sistem. Posamezniki imajo dolge ekstremitete, dolge prste na rokah in nogah, kurja prsa, kratkovidnost, dislokacija leče, .. Pride do mutacije fibrilinskega gena na 15 kromosomu.

***Tourettov sindrom:** motorični in verbalni 'krči', obsesivno-kompulzivno obnašanje, probeli s koncentracijo, pozornostjo, težave pri učenju, se izboljša s starostjo

3. Avtosomsko dominantna letalnost.

Postzigotične somatične muutacije povzročijo mozaičnost. Ker niso vse celice prizadete to omogči preživetje odraslim osebkom. Če pride do mutacije v gametogenetzi, se v vseh somatskih celicah pojavi ista mutacija, izrazi se takoj, je letalna. Zaradi tega se ne more prenašati naprej. McCine Albrightov sindrom je genska bolezen, pri kateri pride do mutacije G proteina, ki ji sledi maligna rast. Sindrom se nikol ni podeduje in se vedno pojavlja na novo.

27. Avtosomsko recesivno dedovanje

1. Zakonitosti dedovanja.

Heterozigotni starši, pri katerih se lastnost ne izraža, imajo lahko tudi otroke, pri kateri se lastnost izrazi. Če se lastnost izraža pri obeh starših, se bo izrazila tudi pri vseh otrocih. Starši potomcev, pri katerih se izrazi neka redka lastnost ali anomalija, so pogosto med seboj v sorodu. Izražanje in dedovanje lastnosti nista odvisna od spola.

2. Konsangvinost.

Če sta starša bližnja sorodnika in nosita isti recesiven gen, je večja verjetnost da bo njun potomec prizadet. Fenilketonuria je okvara encima, ki je vključen v metabolizem fenilalanina.

3. Izguba heterozigotnosti.

Do izgube heterozigotnosti pride, ko je mutacija, ki je prisotna v drugem alelu manjša in se zato ne pojavi markirana. Mehanizem popraviljanja DNA zazna da nista gena enaka, vendar popravi napačen gen, kar povzroči, da sta oba gena enaka in mutirana. Osebek je homozigoten za to lastnost in s tem izgubi heterozigotnost.

*Komplementacija: starša sta homozigota in prizadeta. Rodi se otrok, ki pa ni prizadet; starša imata različni mutaciji, ki ena drugo popravita.

28. Spolno vezano – X vezano recesivno dedovanje

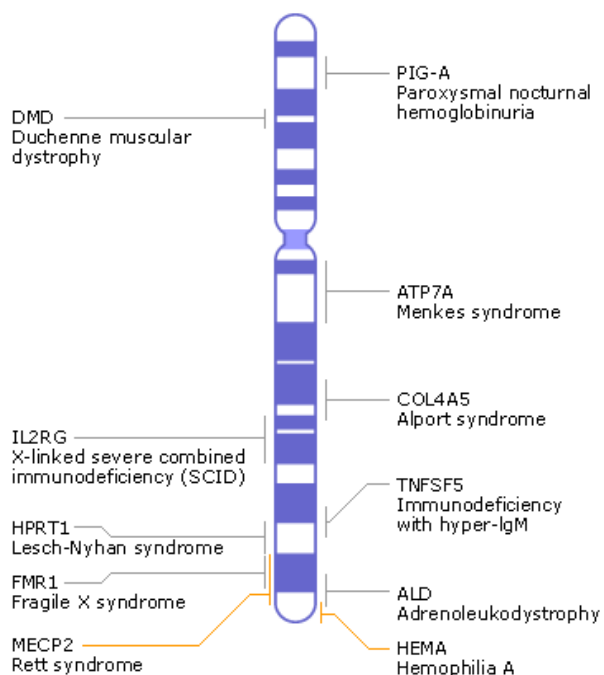
1. Homozigotnost, heterozigotnost in hemizigotnost

Homozigotnost: posameznik ima dva identična alela na določenemu lokusu; oba sta ali bolna ali zdrava

Heterozigotnost: posameznik ima dva različna alela, eden je normalen, drugi prizadet

Hemizigotnost:

2. Zapis na kromosomu X.



3. Zakonitosti dedovanja.

Verjetnost, da se lastnost pojavi, je pri moških večja kot pri ženskah. Moški prenašajo lastnosti na svoje hčere, ne pa na svoje sinove. Heterozigotne ženske prenašajo lastnosti na polovico svojih otrok.

4. Dedovanje hemofilije.

Hemofilija je bolezen katere posledica je motenost faktorjev strjevanja krvi 8 in 9. povzroča jo točkovna mutacija gena. Izraža se recesivno spolno vezano.

5. Klonska inaktivacija kromosoma X.

Lionizacija je izraz, ki ga uporabljamo za poimenovanje naključne inaktivacije enega od X kromosomom pri ženski. Organizem poskuša doseči, da imata oba spola enako število funkcionalnih alelov za gene na X kromosomu (XX, XY). X kromosom, ki je inaktiviran je viden tudi med interfazo mitotičnega cikla, čeprav niso kromosomi takrat vidni pod mikroskopom. Ta oblika kromosoma X se imenuje Barrovo telo. Ženske imajo ponavadi eno barrovo telo na celico, medtem ko BT moški nimajo. Geni, ki uidejo inaktivaciji so redki.

IXK je naključno razporejena po tkivu. Ni v vseh telesnih celicah isti X inaktiven. Tako so ženske mozaiki glede na inaktivacijo x. Duchennova mišična distrofija se kaže tako, da so mišice le oslabele.

Pri mutacijah enega x kromosoma, ni vseeno kater kromosomse inaktivira. Če se normalen, se bo izrazil mutiran x, čeprav je ženska le prenašalka in bi sklepali, da se pri njej ta bolezen ne bi izrazila. Izrazi se ke manj.

29. X-vezano dominantno dedovanje

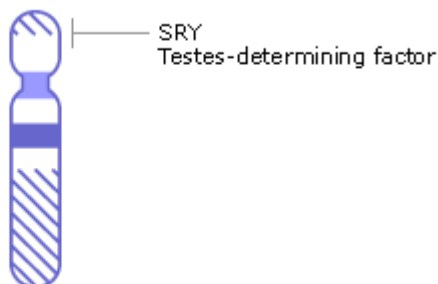
1. Zakonitosti dedovanja.

Obolel moški prenese lastnost na svoje hčerke in ne na svoje sinove. Heterozigotne žene prenašajo gene na polovico svojih otrok. Prizadete ženske so pogostejše kakor moški.

30. Y-vezano dedovanje

1. Zapis na kromosomu Y.

Y kromosom je majhen in zato nosi zelo malo genov. Nosi večino genov za lastnosti, ki so značilne za moške.



2. Zakonitosti dedovanja.

Vsi moški potomci prizadetega moškega so prizadeti. Lastnosti se z očeta ne prenašajo na hčerke.

31. Psevdoavtosomsko dedovanje

1. Psevdoavtosomna regija na kromosomu X in Y.

Psevdoavtosomalni regiji (PAR1, PAR2) sta homologna zaporedja nukleotidov na X in Y kromosomu, ki omogočata da se X in Y kromosom med mejozo sparita. Ta proces se pojavi le med gametogenezo pri moški, regije pa se pojavijo na vseh X kromosomih, kar pomeni, da imajo tudi ženske ta zaporedja.

Edini gen na PAR1 regiji, ki so ga prepoznali in povezali z motnjami pri ljudeh, se imenuje SHOX gen. Psevdoavtosomalni geni pa so zmožni uiti inaktivaciji x kromosoma in so tako kandidati za anevlodijo spolnih kromosomov (45, X; 47, XXX; 47, XXY; 47, XYY).

32. Genetski polimorfizem

1. Multipli aleli v osebkih in v populaciji.

2. Polimorfni aleli krvnih celic – polimorfizem ABO, MN, Rh.

ABO: multiple alele ABO kodirata 2 gena na 9.kromosomu. Dedovanje je Mendelsko. Alela A in B sta kodominantna in dominantna nad alelom O. krvna skupina je določena s sladkorji – glikozidtransferazami. A ima GalNac, B ima Gal, O nima vezanega.

MN: en gen, dva alela. M in N sta kodominantna. Glede na to katere AK so na proteinih v membranah.

Rh: proteini, ki nosijo Rh antigen so transmembranski proteini, katerih struktura namiguje da so ionski kanali. Nahajajo se na membranah eritrocitov. Glavni antigeni so C, D, E, c in e, ki jih kodirata dva lokusa (D lokus, CE lokus). d označuje pomanjkanje antigena D (delecija, nefunkcionalnost gena). D določa pozitivnost ali negativnost. (problem pri nosečnicah in otrocih z različnim faktorjem, druga nosečnost)

3. Polimorfizem MHC I in II.

Gre za posebno skupino antigenov na vseh somatskih celicah v telesu. Ti geni so zelo raznoliki in so polimorfni – imajo veliko št. Alelov prisotnih v populaciji. Določajo specifično individuum.

MHC – major histocompatibility complex. Kar 80 različnih genov se nahaja na 6 kromosomu. Geni so razdeljeni na tri razrede. Razred III: vsebuje komponente komplementarnih sistemov in genov. Pomanjkanje povzroči congenital adrenal hyperplasia. Razreda I in II igrata pomembno vlogo pri imunskem odzivu. **Razred I** predstavlja antigene T-celicam CD8+ (vpletene v citotoksijo z virusom okuženih celic). **Geni razreda II** predstavljajo antigene T-celicam CD4+, ki pomagajo B-celicam pri proizvodnji primernih imunoglobulinov.

Ker je število alelov veliko je možnost, da bi imela oseba, ki si nista v sorodu, enako kombinacijo alelov zelo majhna → pomembno pri transplantacijah.

Molekule MHC I so pranašalni proteini, ki iz citoplazemskih proteinov nastae peptide prenašajo na celično membrano. Večina celic z jedrom ima na membrani MHC I, antigen predstavljene celice pa na površini izražajo oba MHC I in II kompleksa. Molekule MHC so edinstvene za posamezen osebek, razen enojajčni dvojčki imajo iste molekule MHC. Če limfocit T spozna epitop, ne pa molekule MHC, se ne aktivira in ne izzove imunskega odziva. Molekule MHC omogočajo antigen predstavitvenim celicam in virusno spremenjenim celicam, da predstavijo epitope celicam T.

Molekule MHC so razdeljene v 3 razrede.

MHC I: spodbujajo imunski sistem, da uniči okužene celice in aktivira citoksične limfocite

MHC II: nahajajo se na limfocitih B in APC. Aktivirajo celice T pomagalko, ki spodbudijo celice B k izdelovanju protiteles

MHC III: povezane z proteini in z tumorskim nekrotizirajočim faktorjem TNF.

33. Gen - alel - cistron

1. Definicija gena.

Gen je funkcionalna enota dednosti, ki se praviloma nespremenjena podvojuje, odsek na molekuli DNA, ki kodira eno beljakovino ali eno molekulo RNA.

2. Cistron – definicija in odstopanja.

Cistron je odsek na molekuli DNA, ki kodira en polipeptid in ustreza enemu strukturnemu genu; sin. komplon.

3. Vrste genov v genomu – geni, ki kodirajo proteine, geni RNA, genske družine, psevdogen, razcepljen in nerazcepljen gen.

Vrste genov:

- geni, ki kodirajo polipeptide
- geni, ki ne kodirajo polipeptidov (rRNA, tRNA)
- psevdogeni
- razcepljeni in nerazcepljeni geni
- multigenске družine: preproste in kompleksne

Psevdogeni so geni, ki so bili v preteklosti aktivni, zdaj pa zaradi mutacij niso več. Še vedno so prisotni v genomu, a se ne izrazijo.

Večina genov je **razcepljenih**, kar pomeni da je informacija prekinjena z neinformacijo. Zapis je sestavljen iz eksonov in intronov, ki pa se pri prepisovanju izrežejo. Eksoni predstavljajo informacijo. Ti geni imajo prednost; če ne bi bili prekinjeni, bi se vsaka mutacija izrazila. V intronih lahko pride do mutacij, te ne vplivajo na zapis gena. Razcepljeni geni pa imajo tudi večjo frekvenco rekombinacijskih dogodkov, saj so deli genov oddaljeni med sabo in ne ležijo tesno skupaj. Razcepljeni geni omogočajo, da iz istega gena dobimo več produktov.

Genske družine nastanejo iz enega gena, ki se je podvojeval nato pa je prišlo do diferenciacije. Geni v družini imajo tako isti izvor in druge funkcije ter produkte. Primer so hemoglobinski geni, ki so nastali iz skupnega gena za mio- in hemoglobin. Pri preprostih so vsi geni identični, pri kompleksih pa so podobni.

4. Ponavljajoča zaporedja DNA.

Nukleotidna zaporedja v našem genomu so ponavljajoča in neponavljajoča. Neponavljajoča zaporedja vključujejo gene in taki geni se obnašajo kot je predvidel Mendel.

Ponavljajoča so mnogokrat in zmerno ponavljajoča. Predstavljajo le 1,7% informativne DNA. Mnogokrat pon. se delijo naprej na :

- satelitna (kratko zaporedje)
- minisatelitna (nestabilna – spreminjajo se iz generacije v generacijo, variabilna, polimorfna – identifikacija oseb, rizična – se premikajo, motijo izražanje genov)
- mikrosatelitna (številni lokusi, homogeni v genomu, polimorfni, rizični)

Zmerno ponavljajoča lahko kodirajo znan genski produkt ali pa nimajo kodirajoče naloge.

34. Homologna rekombinacija

1. Homologna, splošna, meiotična rekombinacija.

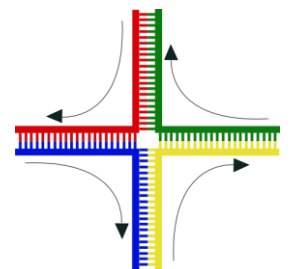
Homologna rekombinacija je proces rekombiniranja homolognih zapisov. Poznamo tudi nehomologno kjer se tuji zapisi kombinirajo z našim genomom (virusi). Je najpomembnejši pojav za variabilnost in omogoča večjo odpornost, prilagodljivost posameznikov.

Rekombinacija poteka v pahitenu profaze. V njej se izoblikujejo bivalenti, ki vsebujejo dva homologna kromosoma. Nato pride do rekombinacije, ko se kromatide homolognih kromosomov v tetradi na nekaterih mestih prekinejo in medsebojno izmenjajo homologne segmente v procesu prekrivanja (crossing over).

2. Mitotska rekombinacija.

Mitotska rekombinacija poteka le v določenih somatskih celicah. Z dodatnimi kombinacijami dobimo večjo variabilnost. Samo v diploidnih celicah. Potrebno je imeti par kromosomov, da crossing over poteče. Rezultat rekombinacije je homozigotična alelična kombinacija na vseh heterozigotičnih genih distalno od crossing overja. Geni so sprva recesivni, nato se izražajo kot nov fenotip.

3. Potek rekombinacije, križne strukture in heterodupleksi, izomerizacija.



Rekombinacija poteka v profazi 1. mejotske delitve. Pravilno konjugacijo homolognih kromosomov in s tem paralelno lego homolognih genskih lokusov zagotavlja posebna struktura, imenovana sinaptični kompleks ali sinaptonema, ki sodeluje tudi pri rekombinaciji dednega materiala. Ko je konjugacija homolognih kromosomov dokončana po celotni dolžini se izoblikujejo bivalenti, ki vsebujejo dva homologna kromosoma (4 kromatide). Pride do rekombinacije, ko se kromatide homolognih kromosomov v tetradi na nekaterih mestih prekinejo in medsebojno izmenjajo homologne segmente v procesu prekrižanja (crossing over). Homologna kromosoma se delno razmakneta. Mesta, kjer kromosomi ostanejo povezani, imenujemo kjazme. Tetrade se razporedijo ob jedrni ovojnici. Razdelijo se dvakrat, enkrat v 1. mejotski delitvi (2 kromatidi), nato v 2. mejotski.

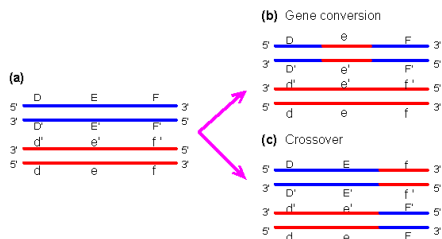
Na sliki Hollidayeva **križna struktura**, ki je značilna za vse rekombinacijske dogodke.

Heterodupleks: ni čisto linearen prelom, nekje je več genskega materiala od enega starša.

Med rekombinacijo lahko pride do sukanja krakov, kar imenujemo **izomerizacija**. Šele po njenem poteku se verigi ločita. Je predpogoj za rekombinantno potomstvo.

4. Izmenjava sestrskih kromatid.

5. Nerecipročna rekombinacija in genska konverzija.



Nerecipročna rekombinacija: je rezultat tvorbe heterodupleksa med nesesterskimi kromatidami. Napake v določeni regiji heterodupleksa se popravijo tako, da ena vijačnica deluje kot akceptor, katera se tako spremeni, da se ujema z drugo vijačnico, ki jo imenujemo donor.

Genska konverzija: je fenomen, ki se pojavi med mejotično delitvijo. Je proces pri katerem se DNA zaporedje prenese z ene vijačnice na drugo, pri kateri se spremeni zaporedje. Do nje pride med rekombinacijo. Pri

heterozigotnem organizmu je genotip Aa. Ko se gamete razdelijo, je razmerje med aleli 1:1. pri genski konverziji pa temu ni tako; razmerje med A in a ni 1:1 temveč npr. 3:1, 1:3, 5:3, ... konverzijo med aleloma se zgodi zaradi napake pri dodajanju baz (napačen par). Je eden izmed načinov kako so lahko geni mutirani in lahko povročijo raka.

6. Vpliv števila prekrižanj in števila udeleženih molekul DNA na izid rekombinacije.

7. Rekombinacijska frekvenca.

Rekombinacijska frekvenca nam pove medsebojno razdaljo dveh genov na kromosomu. Z analizo frekvence za različne pare genov lahko ugotovimo, kateri geni ležijo na istem kromosomu, in izdelamo gensko karto, na kateri soprikazane razdalje med genskimi lokusi na kromosomu in njihova razporeditev vzdolž kromosoma. Enota za razdaljo med geni je 1 centrimorgan, ki ustreza 1% rekombinant med potomci. Rekombinante so tisti osebki, katerih genotip ni enak nobenemu od staršev.

8. Rekombinacija in III. Mendlovo pravilo.

3. Mendlov zakon velja samo za alele, ki ležijo na različnih in nehomolognih kromosomih. Pri genih, katerih lokusi ležijo na istem kromosomu (vezani geni), pa je verjetnost, da se v gameto razporedijo skupaj, večja od verjetnosti, da se v gametah neodvisno kombinirajo. V organizmu, ki je heterozigoten za gena A in B, nastali 4 tipi gamet (AB, ab, Ab, aB), vendar bo v primeru, ko sta gena A in B vezana, frekvenca gamet s parentalno kombinacijo AB oz ab večja. Genotip zapišemo kot AB/ab, če govorimo o vezanosti genov. Število skupin vezanih genov ustreza haploidnemu številu kromosom določne vrste.

Vežanost genov lahko prekine proces prekrižanja v pahitenu prve mejotične delitve. Delikromatid homolognih kromosomov se izmenjajo, s tem pride do rekombinacije alelov. Frekvenca med dvema lokusoma je tem večja,

čimbolj sta med seboj oddaljena. Osebek z novo kombinacijo alelov, ki ni bila prisotna v parentalnem genotipu, imenujemo rekombinanta. Iz frekvenca rekombinant v prvi filialni generaciji lahko sklepamo na frekvenco rekombinacije alelov v mejozi (in razdaljo med genoma). Z analizo frekvenca ugotovimo, kateri geni ležijo na istem kromosomu – nastane genska karta. Enota za razdaljo med geni je 1 centimorgan (1% rekombinant med potomci).

9. Rekombinacija v meiozi pri človeku.

Rekombinacija poteka v profazi 1. mejotske delitve. Pravilno konjugacijo homolognih kromosomov in s tem paralelno lego homolognih genskih lokusov zagotavlja posebna struktura, imenovana sinaptični kompleks ali sinaptonema, ki sodeluje tudi pri rekombinaciji dednega materiala (**zigoten, pahiten**). Ko je konjugacija homolognih kromosomov dokončana po celotni dolžini se izoblikujejo bivalenti, ki vsebujejo dva homologna kromosoma (4 kromatide) (**pahiten**). Pride do rekombinacije, ko se kromatide homolognih kromosomov v tetradi na nekaterih mestih prekinejo in medsebojno izmenjajo homologne segmente v procesu prekrižanja (crossing over). Homologna kromosoma se delno razmakneta (**diploten**). Mesta, kjer kromosomi ostanejo povezani, imenujemo kjazme. Tetrade se razporedijo ob jedrni ovojnici (**diakineza**). Delitveno vreteno se na tetrado pripne v **prometafazi**. V **anafazi** se tetrade razdelijo. Sledi mitoza.

35. Nehomologna rekombinacija

1. Specifična rekombinacija – značilnosti in potek.

Specifična rekombinacija je kombinacija tujih zapisov z človeškim genomom (virusi).

Okužba z lizogenim virusom – okupira celoten sistem za sintezo beljakovin in NK in jo umeri v izdelavo svojih proteinov in novih virusov. To povzroči lizo celice in novi virusi se sprostijo iz celice.

Dna virus se vključi v kromosom in se zakodira. Virusna DNA se izreže in tvori v citoplazmi nove dele virusov.

Bakteriofag prenese svojo DNA v celico, se približa kromosomu, aktivira se encim integraza, ki omogoča prekinitev virusne in celične DNA ter njuno spajanje. Rna virusi se morajo najprej prevesti v DNA. Nato isti encim omogoči odstranitev osnovne molekule RNA in nastanek komplementarne verige DNA, ki se vključi v celično DNA.

Ko se RNA virusi vključujejo v kromosom, se ponavadi ne izrežejo več iz celične DNA in ostanejo v njej aktivni. Takšen provirus sintetizira svoje komponente. RNA ima dvojno funkcijo – omogoči sintezo virusnih proteinov, vključijo se v nov virus in RNA zapusti celico. Ne pride do lize. Virusi sprožijo, poleg sinteze svojih proteinov, še sintezo ostalih, ki so blizu na odseku DNA. Virus tako pri odhodu s sabo odnese še del njene DNA.

Nehomologna rekombinacija je lahko razlog za mutacije: nastanejo nove lastnosti, povzroči lahko inaktivacijo genov, povzroči večjo aktivacijo nekaterih genov, kar lahko povzroči nastanek raka (redko).

2. Konzervativna in transpozicijska rekombinacija. (wikipedia)

Konzervativna rekombinacija: mobilni DNA element je vstavljen v verigo DNA z načinom, ki je podoben tistim med crossing-over. Segment DNA na mobilnem elementu se ujema z segmentom DNA na tarči, kar omogoči encimom (integrase), da vstavi preostali del elementa v tarčo.

Integrase so poseben tip rekombinaz; encimov, ki oskubijo dvojno vijačnico DNA na določenih mestih, kar povzroči izgubo fosfodiesterških vezi. Reakcijo stabilizira tvorba kovalentnih vezi med rekombinazami in DNA preko fosfo-tirozinske vezi.

?Transpozicijska rekombinacija: TR ne potrebuje identične verige DNA in mobilnega elementa, ki bi se ujema z tarčno DNA. Integrase povzročijo prekinitve (nicks) v mobilnem elementu in tarčni DNA ter s tem omogočijo mobilni DNA da se vključi v zaporedje. »Nick« odstranijo ligaze.

3. Posledice premika transpozona – npr. pri nastanku novih genov za globine.

Transpozoni so zaporedja DNA, ki se lahko menjajo svojo pozicijo v genomu ene celice (proces transpozicija). Tekom transpozicije lahko povzročijo mutacije in spremembo količine DNA v genomu.

Ločimo dva razreda transpozonov. Razred I: retrotranspozoni se premikajo po genomu tako, da se sprva prepisejo v RNA, nato pa v DNA preko reverzne transkriptaze. Razred II se premikajo direktno z enega položaja na drugega s pomočjo transpozaze, ki omogočajo »cut&paste« v genomu.

Transpozone lahko uporabljajo raziskovalci, ki želijo spremeniti DNA v živem organizmu. Gradijo velik del genoma (45%).

Transpozoni so mutageni. Lahko poškodujejo genom celice. Transpozon, ki se vključi v funkcionalen gen, s tem ogrozi njegovo funkcijo. Ko zapusti gen je verjetno, da luknja v DNA ne bo pravilno popravljena. Večkratne kopije istega zaporedja lahko povzročijo neenakomeren crossing-over.

4. Virusi DNA in RNA v procesu rekombinacije.

RNA virus: vsebujejo RNA kot njihov genski material in se ne razmnožujejo s pomočjo vmesne DNA. Nukleinska kislina je ponavadi enojna vijačnica, ki se lahko tudi spremeni v dvojnovijačnico. Virusi RNA so: SARS, hepatitis C, ..

RNA viruse lahko nato razdelimo v + in – viruse. + so identični virusni mRNA in jo lahko gostiteljska celica takoj prevede. – so komplementarni mRNA in mora biti najprej prevedena v + s pomočjo RNA polimeraze.

DNA virus: vsebuje DNA kot svoj genski material in se razmnožuje s pomočjo DNA-odvisne DNA polimeraze. Nukleinska kislina je ponavadi dvojna vijačnica DNA, lahko pa je tudi enojna, ki se podaljša v dvojno v okuženih celicah.

36. Protoonkogeni, onkogeni in tumorje zavirajoči geni

1. Definicije in primeri.

Protoonkogeni: so normalni geni, ki lahko postanejo onkogeni po mutaciji ali pa po povečani ekspresivnosti. Kodirajo proteine, ki pomagajo regulirati celično rast (regulirajo jo preko rastnih faktorjev, receptorjev za rastne faktorje, prenašalnih infor. Molekul in TF) in diferenciacijo. Ko se aktivirajo postanejo onkogeni.

Protoonkogen lahko postane onkogen z mutacijo, ki spremeni strukturo proteina. Mutacije lahko povzročijo povečana encimska aktivnost, izguba regulacije, stvaritev hibridnega proteina ob celični delitvi (posledica levkemija). Protoonkogen lahko spremeni tudi povečana koncentracija proteina zaradi povečane ekspresije, proteinske stabilnosti ali podvojitve gena (več gena več proteina).

Onkogeni: je spremenjen gen, ki kodira proteine, ki povečajo malignost tumorskih celic. Nekateri onkogeni, ki so ponavadi vpleteni v zgodnje stopnje razvoja raka, povečajo možnost, da se normalna celica pretvori v tumorsko celico in lahko not tvori raka. Prvi onkogen je bil odkrit leta 1970 in sicer SRC gen.

Tumor zavirajoči geni: so geni, ki zmanjšajo možnost, da bi se celice v multicelularnem organizmu spremenile v tumorsko. Mutacija ali delecija takšnega gena poveča verjetnost, da se bo tumor razvil v osebku. Velja, da morata biti prizadeta oba alela, da tumor zavirajoči geni prenehajo opravljati svojo funkcijo. Če je prizadet en alel, lahko drugi še vedno proizvaja ustrezen protein. Nekateri proteini pomagajo pri regulaciji celičnega cikla, kontrolirajo DNA, da ne bi prišlo do napak in ustavijo celični cikel če ugotovijo, da je DNA poškodovana. Če poškodbe celice ne more popraviti, usmerijo celico na pot apoptoze. Nekateri proteini so vključeni v celično povezovanje in lahko preprečijo kontaktno inhibicijo.

2. Protoonkogeni: fos, jun, myc.

Fos: gen se poveže z jun genom in tako oblikujeta TF AP1. povezava med dvema genoma kje potrebna za vezavo na DNA v obliki levcinske verige. Hidrofobne interakcije med levcinski na vsaki sedmi AK omogočajo

trdno vezavo. AP1 se veže na zaporedje DNA na promotorju genov, ki sodelujejo pri reguliranju celične proliferacije.

Jun: s fos oblikuje AP1 TF.

Myc: je TF. Sodeluje pri celični proliferaciji, igra pomembno vlogo pri celični rasti, apoptozi, diferenciaciji in obnovi celic. Pogosto ga najdemo v rakavih celicah.

3. Tumor supresorski geni: Rb.

Rb: je bil sprva identificiran kot produkt gena, ki je odgovoren za retinoblastom. Kasneje so ugotovili da je Rb prototip tumor supresorskih genov, gen katerega inaktivacija povzroči razvoj tumorja. Ti proteini upočasnijo celični ciklus. Aktivnost Rb uravnava spremembe v fosforilaciji, ko celica nadaljuje svojo pot skozi celični cikel. Ko je v svoji nefosforilirani obliki se veže z člani E2F družine TF.

4. Izražanje – dominantnost in recesivnost.

Onkogeni se dominantno izražajo, kar pomeni, da je potreben le en alel, da se mutacija izrazi.

37. Mutacije

1. Somatične in gametične mutacije.

Glej 32.5

2. Genomske, kromosomske in genske mutacije.

Kromosomske mutacije: glej 22.1

3. Vrste genskih ali točkovnih mutacij.

Točkovne mutacije pogosto povzročijo kemikalije ali napake pri podvojevanju DNA. En nukleotid se zamenja za drugega. Najbolj pogosta zamenjava je med purinoma ali piridinoma. Manj pogosta je zamenjava med purinom in pirimidinom. Točkovno mutacijo lahko popravi le še ena točkovna mutacija, ki zamenja bazo tako da se vzpostavi prvotno stanje.

Ločimo tri vrste točkovnih mutacij:

- tiha mutacija: kljub zamenjavi zaporedje še vedno kodira isto AK
- »missense« mutacija: zaporedje kodira drugo AK
- »nonsense« mutacija: zaporedje kodira STOP, kar prekine protein

4. Mobilne mutacije in sindrom drobljivega X.

Sindrom drobljivega X: najbolj pogost vzrok mentalne zaostalosti, je povezan z avtizmom. Na x kromosomu pride do mutacije FRM1 gena. Normalen gen vsebuje med 6-55 ponovitev CGG kodona, poškodovan pa čez 230. To povzroči metilacijo tega dela DNA, kar utiša ekspresijo tega proteina. Osebki s popolno mutacijo imajo zmanjšano transkripcijsko ekspresijo drobljivega gena.

Posledice sindroma: mentalna zaostalost, dolg obraz, velika ušesa, določeni geni, sramežljivost, osebki se izogibajo pogledu v oči. Moški z polno mutacijo so hudo mentalno zaostali; pri ženskah je stopnja MZ različna.

38. Popravljanje napak DNA

1. Med podvojevanjem.

NAPAKE NA DNA:

- pri replikaciji:
 - o napačna vgraditev baz s polimerazo DNA
 - o vgradnja strukturnih analogov normalnih baz

- spontane spremembe:
 - o deanimacije
 - o depurinacije
 - o tautomerizacija baz
- delovanja neaktivnih metabolitov ali dejavnikov okolja
 - o UV svetloba, ionizirajoče sevanje, alkilirajoča sredstva

2. Depurinacije in deaminacije.

Depurinacija: spontana hidroliza N-glikozidne vezi med deoksiriboza in bazo, nastane abazično mesto in prosta riboza. Ta mesta so zelo citotoksična:

- povečajo inhibicijo topoizomeraz I
- riboza se linearizira
- reaktivna aldehydna skupina

Deaminacija: do nje pride zaradi spontane hidrolize ali pa po reakciji z nitrili

- citozil → uracil
- 5-metilcitozin → timin
- Adenin → hipoksantin
- Gvanin → ksantin

39. Geni imunskega sistema

1. *Geni receptorjev celic T, zgradba in nastanek funkcionalne prepisne enote.*

2. *Geni imunoglobulinov.*

3. *Geni za verigo H, κ in λ, konstantni in variabilni genski segmenti.*

C genski segment kodira C (konstantno) regijo v Ig verigi. Dva ali več genskih segmentov pa se mora združiti da kodirajo eno V (variabilno) regijo. Vsako lahko verigo V regije kodira kombinacija dolgega V genskega segmenta in J genski segment. Vsako težko verigo V regije kodira DNA zaporedje, ki ga sestavljajo trije genski segmenti: V, J in D genski segment. Ti genski segmenti se lahko različno kombinirajo in tako prispevajo k raznolikosti protiteles.

4. *Somatične rekombinacije med različnimi genskimi segmenti.*

5. *Alelna izključevanje in monoklonski izvor protiteles.*

Do njega pride le v genih, ki kodirajo protitelesa. Ena B celica naredi eno V_L regijo in eno V_H regijo. B celice so diploidne, kar pomeni, da izbirajo med 6 bazeni genskih segmentov: 2 za težko verigo, 4 za lahko (2x κ, 2x λ). Uporabijo pa le 1 bazen za težko in 1 bazen za lahko verigo, izbira pa tudi med materino in očetovo H, L verigo. Monoklonsko protitelo: b limfocite v kulturi okužimo z rakom, da postanejo nesmrtno, se neskončnokrat klonirajo in proizvajajo monoklonska protitelesa.

Monospecifično protitelo: protitelesa ene celice B so enaka (so kloni).

** V-regija:

- C-genski segment kodira C regijo v Ig verigi
- V-regijo lahke verige kodirata kombinacija: V genskega segmenta (dolga) in J genskega segmenta
- V-regijo težke verige kodirajo 3 segmenti: V, J, in D genski segmenti

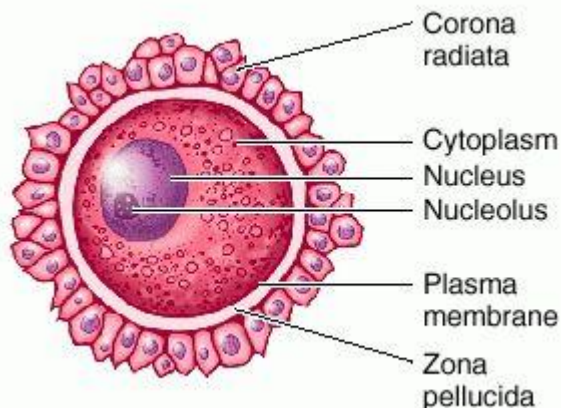
Oblikovanje/sestavljanje V-regije poteka po en segment naenkrat. Ponavadi se začne sestavljanje pri težki verigi (v bazenčkih).

VEČ O EMBRIOLOGIJI NA SPLETNI STRANI HISTOLOGIJE - EMBRIOLOGIJA

40. Klične celice

1. Strukturne in funkcijske značilnosti jajčne celice.

Jajčna celica je običajno okrogla in bistveno večja od povprečnih telesnih celic. V citoplazmi vsebuje večjo ali manjšo količino rumenjaka, pod plazmalemo pa je plast sekrecijskih vakuol (kortikalna zrna), katerih eksocitoza se sproži z oploditvijo. Plazmalema je prekrita z dodatno glikoproteinsko ovojnico, ki vsebuje receptorje za spermije – zona pellucida.



2. Oogeneza - diktioten, metafaza II.

Pri sesalcih se mitotične delitve oocitov v ovariju zaključijo že v embrionalnem obdobju in celice z rastjo preidejo v primarne oocite (diploidni). Začne se prva mejotična delitev, ki pa se ustavi v diplotenu profaze prve mejotične delitve. Ta podaljšan diploten traja do ovulacije med spolno zrelostjo in se imenuje tudi **diktioten**. V celici se akumulirajo rezervne snovi, celica raste, na njeni površini se izoblikuje jajčna ovojnica. Profazni kromosomi se despilarizirajo, kar omogoča prepisovanje iz DNA v RNA.

Nadaljevanje oogeneze sledi ob spolni zrelosti. En primarni oocit vstopi v nadaljnje faze oogeneze med vsakim razmnoževalnim ciklusom. S končano prvo mejotično delitvijo nastane dve haploidni celici, ki sta različno veliki. Večina citoplazme ostane v večji celici (sekundarni oocit), ki preide v drugo mejotično delitev, manjši polocit pa propade. Citokineza druge mejotične delitve je asimetrična in tako poleg polocita nastane večja zrela jajčna celica (ovum).

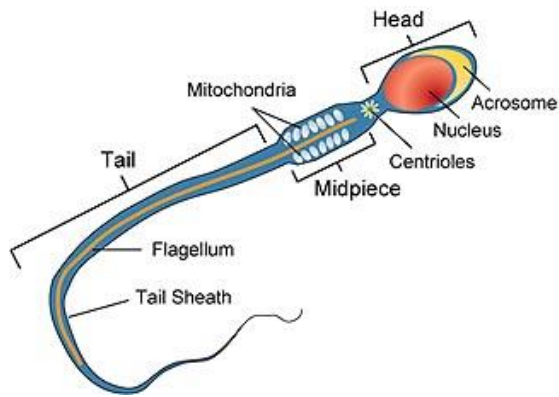
Druga mejotična delitev se dokonča samo, če spremij prodre v sekundarni oocit.

Oociti v ovariju so obdani s foliklovimi celicami, ki oocit prehranjujejo. V skorji ovarija poteka sočasno tudi spreminjanje značilnosti foliklovih celic. Ob rojstvu so primarni oociti obdani z enoslojnim ploščatim epitelom foliklovih celic (+foliklov epitel → primordijalni folikel). Nekateri začnejo rasti in se razvijati → primarni folikli. Foliklove celice postanejo visokoprizmatske, epitel pa večplasten. Foliklov epitel je obdan z bazalno lamino, ki loči folikel z oocitom od drugih celic v ovariju. Poveča se tudi primarni oocit, ki dobi na površini plast proteoglikanov, pod plazmalemo se pojavijo kortikalna zrna. Naslednja stopnja je sekundarni folikel, kjer se v večplastnem foliklovem epitelu začnejo pojavljati špranje, napolnjene s tekočino, ki se združijo v večjo votlino → zrel folikel. Oocit ostane obdan s foliklovimi celicami, ki tvorijo griček v steni zrelega folikla. Prva mejotična delitev oocite se v zrelem foliklu nadaljuje in dokonča. Sekundarni oocit preide v drugo mejotično delitev, ki se ustavi v **metafazi**. Zrel folikel se močno poveča, premakne tik pod površino ovarija in poče.

3. Mehanizmi za doseganje velikosti jajčne celice.

Mehanizmi:

- **prisotnost dodatnih kopij genov v celici:** oocit tako odloži zaključek 1. mejotične delitve na poznejši čas in zato raste, medtem ko celica vsebuje podvojen diploiden set kromosomov. Enkrat več DNA je na razpolago za RNA sintezo, kot pri somatskih celicah v G1 fazi celičnega cikla. Nekateri oociti naredijo več kopij določenega gena.
- **Foliklove celice:** razporejeni so kot epitelni sloj okoli oocita, s katerim so povezani z gap junctions. Naj bi pomagale z oskrbo majnih prekursorskih molekul, iz katerih se nato sestavijo makromolekule. Kontrolirajo osno asimetrijo in prostorsko vzorčenje jajca.



4. Strukturne in funkcijske značilnosti spermija.

Funkcionalen spermij ima zelo malo citoplazme, biček in v glavici močno kondenzirano in običajno podaljšano jedro ter akrosom. Akrosom nastane z združevanjem veziklov, ki nastajajo v golgijevem aparatu. Vsebuje hidrolitične encime, ki so pomembni za prodiranje spermija skozi ovojnico jajčne celice med oploditvijo. Glavico in biček povezuje vrat, nekoliko širši del, v katerem je mitohondrij, ki ovija začetni del aksoneme bička in zagotavlja ATP za njegovo gibanje.

5. Spermatogeneza, nepopolna citokineza.

Spermatogeneza se začne s spolno zrelostjo in traja do pozne starosti. Poteka vzdolž testisovega kanalčka, v katerem ti ob bazalni lamini leži plast spermatogonijev, ki se množično mitotično delijo. Med spolnimi celicami so tudi sertolijeve celice, ki nastajajočim spermijem dajejo oporo in jih prehranjujejo.

Nekatere celice, ki nastanejo pri delitvi spermatogonijev, preidejo v dobo rasti in se diferencirajo v primarne spermatocite, ki so večji od spermatogonijev. V prim. spermatocitih se začne prva mejotična delitev → nastanejo sekundarni spermatociti, ki imajo haploidno št. kromosomov, ki so sestavljeni iz dveh kromatid. Po končani drugi mejotični delitvi iz sekundarnih spermatocitov nastanejo spermatide, ki so haploidne, kromosomi iz ene kromatide. Iz spermatide se diferencira funkcionalni spermij.

V procesu spermatogeneze ostajajo celice po delitvah, tako po mitozih kot po obeh mejotičnih delitvah, med seboj povezane s citoplazemskimi mostički vse do končne diferenciacije v spermije, tako da poteka njihova diferenciacija pod vplivom diploidnega genoma. Zreli spermiji se ločijo med seboj in se sprostijo v svetlino testisovega kanalčka.

6. Modifikacija spermijev po končani spermatogenezi.

41. Določitev spola

1. Migracija primordialnih kličnih celic v razvijajoče gonade.

2. Geni SRY, DAX1 in Od.

SRY: gen, ki se nahaja na Y kromosomu, najbolj pogost gen, ki določa spol. Moški z XX, ki nimajo Y, imajo prisotno kopijo SRY gena na njihovem X kromosomu. Prisotnost tega gena potrди, da je posameznik moški, čeprav mnogi moški XX ne razvijejo sekundarnih spolnih znakov.

DAX1: je gen, ki ga najdemo na X kromosomu. Tako kot SRY je odgovoren za normalen razvoj testisov, čeprav se nahaja na X kromosomu.

Od: je odgovoren za tvorbo ovarijev (ovary determining). Najdemo ga na X kromosomu ali avtosomu. Deluje tako, da aktivira naslednji gen v zaporedju, ki determinira ovarije. Povzroči, da se gonade razvijejo v ovarije.

3. Vloga hormonov pri določitvi spola.

42. Oploditev

Oploditev je fuzija obeh jeder. Med spermijem in jajčno celico pride do stika in vezave spermija na zono pellucido. Ta je sestavljena iz treh glikoproteinov

1. Interakcija med gametami - akrosomska reakcija.

Akrosomska reakcija se sproži ob vezavi spermija z zono pellucido, ko se spermij poveže z ustreznimi receptorji v njej. Proteaze in hialuronidaza, ki se sprostijo iz akrosoma, razgradijo zono pellucido in omogočijo spermiju neposreden dostop do plazmaleme jajčne celice.

2. Fuzija spermija z jajčecem.

Nekaj sekund po vezavi spermija na receptor v jajčni ovojnici se poveča njena prepustnost za ione natrija in pride do hitre, vendar začasne depolarizacije plazmaleme jajčne celice → hitri blok. Depolarizacija plazmaleme začasno preprečuje oploditev jajčne celice z večjim št. Spermijev ali polispermijo. Polispermijo trajno preprečuje počasni blok, ki je posledica kortikalne reakcije. V jajčni celici se sproži potem, ko spermij prodre skozi jajčno ovojnico in pride v stik s plazmalemo jajčne celice. V jajčni celici se poviša intracelularna koncentracija ionov kalcija in vsebina kortikalnih zrn, ki so bila nakopičena tik pod plazmalemo jajčne celice, se z eksocitozo izloči iz jajčne celice. Proteolitični encimi pa spremenijo proteine jajčne ovojnice tako, da nastane trdna oploditvena membrana, ki preprečuje nadaljnje oploditve že oplojene jajčne celice.

3. Aktivacija jajčeca in oblikovanje pronukleusov.

Ko je jajce oplojeno, ga imenujemo zigota. Oploditev pa ni končana, dokler se dva haploidna jedra (pronukleusa) ne združita in združita tudi svoje kromosome v eno diploidno jedro. Dva pronukleusa se ne združita direktno; ostaneta ločena dokler membrani pronukleusov ne razpadeta in zigota se pripravi na 1 mejotično delitev. Spermij, poleg svoje DNA, v zigoto prinese tudi svoje centriole (jajčece ima centrosom, a nima centriola). Pri nekaterih vrstah se podvoji in pomaga pri organizaciji prvega delitvenega vretena v zigoti.

43. Celični mehanizmi razvoja

1. Brazdanje pri sesalcih.

Potek brazdanja je odvisen od količine in razporeditve rumenjaka v jajčni celici. Jajčna celica ima lahko malo rumenjaka (oligolecitalno jajce), srednjo količino (mezo) ali veliko rumenjaka (poli). Rumenjaki je lahko po citoplazmi enakomerno razpršen (izo), lahko je nakopičen na enem polu celice (telo) ali na sredini jajčne celice (centro). Pol celice, na katerem je nakopičen rumenjaki v telo se imenuje vegetativni pol, nasprotni pol pa je animalni pol.

Oligo in mezo jajca se brazdajo v celoti (totalno brazdanje). Prvi dve brazdi potekata meridionalno v smeri od animalnega proti vegetativnemu poli in sta pravokotni druga na drugo. Tretja brazda poteka ekvatorialno in pravokotno na prvi dve. Če je na vegetativnem polu nakopičenega nekoliko več rumenjaka, ekvatorialna brazda ne poteka popolnoma po sredini prvih štirih blastomer, pač pa je premaknjena proti animalnemu polu. Ta tip brazdanja imenujemo inekvalno brazdanje, njegov rezultat pa so 4 manjše celice na animalnem polu (mikromere) in 4 večje celice, ki vsebujejo več rumenjaka, na vegetativnem polu (makromere). Izo jajca, pri kateri poteka ekvatorialna brazda popolnoma po sredini prvih 4 blastomer, se brazdajo ekvalno in vseh 8 blastomer, ki nastanejo pri tem načinu brazdanja, je enako velikih.

Sesalci imajo poseben tip blastule, ki nastane s totalnim ekvalnim brazdanjem oligolecitalnega jajca. brazdanje poteka med potovanjem po jajcevodu. V moruli, ki jo še vedno obdaja zona pellucida, pride do sprememb v medceličnih povezavah: med celicami zunanjega sloja se vzpostavijo tesni stiki, ki ločijo notranjost morule od zunanosti. Pri človeku morula prispe v maternico po približno petih dneh. V notranjosti morule se povečujejo medcelični prostori, nastane blastocel in morula tako preide v blastocisto.

2. Blastocista - trofoblast, notranja skupina celic.

Blastocisto sestavlja zunanji sloj ploščatih celic (trofoektoderm), ki obdaja blastocel, na enem polu blastociste pa je zbrana skupina poligonalnih celic, ki sestavljajo notranjo celično maso (embrioblast), iz katere se razvijejo embrio in nekatere zunajembrionalne ovojnice. Ko zona pellucida izgine, pridejo celice trofoblasta v neposreden stik z epitelom maternice in začne se vgnezdenje (implantacija) v steno maternice.

3. Gastrulacija.

Z delaminacijo notranje celične mase nastaneta dve plasti celic (epiblast in hipoblast). Iz epiblasta se razvije ektoderm, iz hipoblasta pa endoderm. Celice hipoblasta na notranji strani obraščajo trofoblast in tvorijo endoderm rumenjake oz. primitivnega črevesa. Znotraj epiblasta pa se oblikuje manjša votlina (amnion). Celice, ki so bližje hipoblastu, postanejo visokoprizmatske in iz njih se razvije embrionalni ektoderm. Del, kjer vzporedno ležita endoderm in embrionalni ektoderm, se imenuje embrionalni ščit, iz katerega se razvije embrio. Embrionalni ektoderm je ob robovih povezan s kubičnimi celicami ektoderma amniona. Ektoderm amniona skupaj s celicami trofoblasta predstavlja zunajembrionalni ektoderm. Podobno kot pri ptičih se v zadnjem delu embrionalnega ektoderma pojavi vgreznitev (primitivna prog), vzdolž katere se ektodermalne celice vrivajo med plast ektodermalnih in endodermalnih celic ter tvorijo tretji klični list – mezoderm.

Pri vseh strunarjih se iz mezoderma diferencira zasnova hrbtna struna (notohorda). Mezodermalna masa, ki leži vzdolž notohorde (epimera), se preoblikuje v somite (pri človeku 20-30 dni po oploditvi). Vsak somit se diferencira v sklerotom, ki leži najbližje notohordi, v dermatom, ki leži najbližje dorzalni površini embrija, ter v miotom, ki leži med sklerotomom in dermatomom. Del mezoderma, ki leži lateralno od epimere (mezomera), predstavlja osnovo za razvoj izločal, skrajno lateralni del mezoderma (hipomera) pa se razcepi v dve plasti, med katerima nastane sekundarna telesna votlina (celom). Somatični ali parietalni mezoderm je bližje ektodermu in se z njim poveže v somatoplevno, splahnčni ali visceralni mezoderm pa je bližje endodermu in skupaj z njim tvori splahnoplevno.

4. Ekto-, endo- in mezoderm.

Ektoderm: pokriva zunanjo telesno površino gastrule. Pokriva embrio in nato oblikuje epidermis. Iz njega se razvije živčni sistem.

Endoderm: pokriva površino pračrevesa (gastrocel), ki poteka od ust do anusa. Iz njega se razvije žrelo, požiralnik, želodec, notranji organi in mnoge žleze.

Mezoderm: plast celice med obema plastema.

5. Ekstraembrionalna tkiva.

Zunajembrionalne ovojnice se v embrionalnem razvoju razvijajo hitreje od samega embria. Diferencirajo se iz somatoplevne in iz splahnoplevne kot posebnih ovojnic, med katerimi je razvita tudi celomska votlina, ki pa ni del samega embria. Te ovojnice embrio ščitijo, omogočajo mu prehranjevanje in izločanje metabolitov ter razvoj, neodvisen od vodnega okolja. Ob zaključku embrionalnega obdobja se organizem loči od embrionalnih ovojnic, ki tako ne sestavljajo odraslega organizma.

Periferne endodermalne celice iz ventralnega dela embrionalnega ščita obraščajo trofoektoderm, in ko se združijo na nasprotnem polu, obdajajo votlino blastociste, ki tako postane **votlina rumenjake vrečke** (primitivno črevo). Čeprav ne vsebuje rumenjaka, delno ohrani svojo funkcijo zaradi vitelinskih žil, ki embriu zagotavljajo izmenjavo dihalnih plinov. Pri nekaterih sesalcih se rumenjaka vrečka lahko vključi v nastanek placente.

Hkrati nastane na dorzalni strani iz ektodermalnih celic **amnion**. Amnionsko votlino omejujeta embrionalni ektoderm in ektoderm amniona. Iz območja embrionalnega ščita prehajajo v prostor med trofoektodermom in zunajembrionalnim ektodermom oz. endodermom celice primarnega mezoderma. V primarnem mezodermu se kasneje pojavijo votline, ki se združijo v zunajembrionalni celom. Mezodermalne celice se na eni strani pridružijo ektodermu, na drugi pa endodermu in tako nastaneta somatoplevra oz. splahnoplevra.

Alantois se razvije kot izvihek endoderma iz zadnjega dela primitivnega črevesa. pri sesalcih alantois nima več funkcije kot skladišče za odpadne produkte metabolizma. Funkcijo ohranijo le njegove žile (popkavnica), preko katerih poteka izmenjava snovi s krvjo matere.

Horion nastane iz celic primarnega mezoderma in trofoektoderma, ki pri implantaciji embria vzpostavijo kontakt s sluznico maternice (horionske resice).

6. Nastanek somitov.

Somiti so skupek mezoderma, ki se nahaja na obeh straneh živčne cevi in je zameetek dermatoma, skeletnih mišic in sklerotoma. Vsak somit predstavlja eno emoto v končnem zaporedju sklepnih elementov.

Tkivo, ki obdaja živčno cev se razdeli na posamezne enote, ki jih imenujemo somiti. Ti se oblikujejo en za drugim; najprej se oblikuje glava in nato rep. Segmentacija poteka sočasno s spremembami v povezavi mezodermalnih celic.

7. Nastanek živčne cevi.

Živčna cev nastane v procesu nevrulacije. Širok pas ektoderma se odebeli in oblikuje cev, ki se nato odcepi od preostalih celic. Nastane živčna cev iz katere se oblikujejo možgani in hrbtenjača.

Notohorda in mezoderm inducirata diferenciacijo živčevja iz ektoderma. Ektoderm se najprej odebeli v nevrnalno ploščo z visokoprizmatskimi celicami, potem se nevrnalna plošča uviha v nevrnalni žleb, ki se končno zgoraj zapre v cev. Nad nevrnalno cevjo se združijo celice ektoderma.

8. Načini nastanka novih celic.

9. Indukcija.

Indukcija je preusmeritev razvoja celic iz ene poti v drugo pod vplivom določenih skupin celic.

10. Morfogeni in pozicijska informacija.

Majhen del tkiva postane izvor signala, ki se širi v sosednje tkivo in kontrolira njegovo obnašanje. Koncentracija določene molekule bo velika blizu svojega izvora in se bo zmanjševala s povečevanje razdalje od izvora. Celice na različnih razdaljah bodo izpostavljene različnim koncentracijam in so lahko drugačne med sabo. Taki substanci, katere celicam pove njihovo pozicijo glede na določene točko je morfogen. So pogost način kako celica izve pozicijsko informacijo ali pa so način kontroliranja njihovega vzorca diferenciacije.

** različna izpostavljenost in količina signala → različne celice

11. Determinacija, celični spomin, diferenciacija.

Usoda celice je določena preden se ta na zunaj spremeni in lahko glede na izgled ugotovimo katero vrsto tkiva bo tvorila. Celica je najprej **determinirana**, kar pomeni, da je notranje spremenjena, se tako loči od ostalih celic in ima določeno pot razvoja.

Celica je **diferencirana**, ko prepoznamo določene lastnosti navzven in ima specializirano funkcijo. Celice so sprva determinirane in potem diferencirane, čeprav lahko ta dva procesa potekata tudi sočasno.

** če celica še ni zunanje dif., nalogo celice prepoznamo po proteinih, ki jih proizvaja

Kdaj je celica dif. ugotovimo preko transplantacijskih eksperimentov. Vzamemo delček tkiva (nekaj celic) in jih presadimo v tkivo, ki je drugače dif. Če celice še niso determinirane bodo prevzele nalogo tistega tkiva v katerega smo jih preselili. Če so že determinirane bodo nadaljevale svojo pot dif. Determinacija poteka nekje med zgodnjo in pozno gastrulacijo.

Celični spomin delimo na:

- **citoplazmatskega**: komponente, katere kodira set aktivnih genov, so prisotne v citoplazmi in delujejo nazaj na genom. Tako ohranjajo selektivno izražanje tega seta genov (če jedro preselimo, se mora ekspresija genov ujemati s karakteristiko gostiteljske citoplazme).
- **avtokrinega**: odvisen je od sinteze produktov, ki stimulirajo lastno produkcijo. Ti produkti se nato izločajo iz celice in nato delujejo na zunanost celice. Celica tako še vedno izdeluje enake produkte. Če celico preselimo se prilagodi drugim, zaradi vpliva, ki ga imajo celice v tkivo ena na drugo.
- **jedrnega**: odvisen je od sprememb, ki definirajo selekcijo genov, ki bodo izraženi, a pustijo zaporedje DNA nespremenjeno (x-krom. Inaktivacija, vtisnjenje genoma, ...). Temelji na podedovanih modifikacijah v kromatinu ali DNA. Dovolji (v nasprotju s citoplazmatskim) soobstoj dveh identičnih genov v različnih stanjih v eni celici.

12. Matične celice - embrionalne, tkivne.

Diferencirane celice imajo določeno življenjsko dobo. Za njihovo obnavljanje skrbijo matične celice. Matična celice se lahko neomejeno dolgo deli. Pod ustreznimi pogoji in praviimi signali se lahko dif. V mnoge različne tipe celic.

Diferenciacijska sposobnost pa je za matične celice različna:

- **totipotentna celica**: razvije se lahko v popoln organizem. Samo jajčna celica ali blastomera po prvem brazdanju (z nadaljnjimi delitvami totipotentnost pada – upade ko se blastomere povežejo s stiki. Razvije se v celice organizma in ekstraembrionalne celice.
- **pluripotentna celica**: razvije se lahko v katerokoli celico telesa, ne more pa se iz nje razviti celoten organizem
- **multipotentna celica**: je specializirana za razvoj v prav določeno smer z določeno funkcijo (krvna matična celica se lahko razvije le v krvne celice/telesa)

Matične celice:

- **embrionalne**: so celice embrioblasta v blastocisti – so pluripotentne. Lahko se razvijejo v celico, ki izvira iz ekto-, endo- in mezoderma. Imajo neomejeno št. Delitev, so klonogene (razvije se v kolonijo genetično enakih celic), vzdržujejo stabilen, diploiden, normalen kariotip, njihovo proliferacijo in diferenciacijo je možno inducirati. Ni G1 kontrolne točke, večino časa je v S fazi. Za začetek replikacije ni potreben zunanji signal. Izražajo TF Oct-4, ki vzdržuje celico na nediferencirani in proliferativni stopnji.
- **tkivne**: se nahajajo že v izoblikovanih tkivih. Lahko se diferencirajo le v celice tkiva, v katerem se nahajajo. So multipotentne.

- **Embrionalne zarodne celice:** izvirajo iz primordialne klične celice. Nahajajo se v zgodnjih zasnovah gonad. Lahko se razvijejo v tkiva vseh treh kličnih listov.

13. Morfogenetska vloga ekstracelularnega matriksa.

14. Morfogenetska vloga celične površine in citoskeleta.

15. Materini geni za vzpostavitev telesnih osi.

Geni, ki so odgovorni za vzpostavitev telesnih osi, se prepišejo iz maternega genoma med oogenezo. Fenotip embria determinirajo aleli, ki so prisotni pri materi (ne pri obeh starših).

Dorzalno-ventralni sistem:

- **Toll:** kodira transmembranske receptorje za signalno molekulo
- **dorsal:** gen-regulatorni protein; sprva razporejen enakomerno (njegov mRNA in sam protein), ko se jedro preseli na površje embria (z namenom, da bi tvoril blastoderm) se protein drugače razporedi. Dorzalno ostane v citoplazmi, ventralno je koncentriran v jedrih. Tako razdelitev omogoči gen →
- **cactus:** veže se na dorsal protein, ga ujame v citoplazmi

Signal, ki pride od Toll proteina, naj bi vodil fosforilacijo dorsal proteina. Ta se nato odcepi z cactus proteina in vstopi v jedro. V jedru nato vpliva na druge gene:

- **ventralno:** DP konc. visoka, prižge twist gen (mesoderm)
- **dorzalno:** DP konc. nizka, prižge dpp gen (tvori dorzalne strukture; kodira protein, ki oblikuje lokalni morfogenetski gradient v dorzalnem delu embria)
- **vmes:** konc. ni prava za ničesar, celice postanejo nevrogeni ektoderm

Terminalni sistem: odvisen je od transmembranskih receptorjev. Odgovoren je za oblikovanje terminalnih struktur.

Posteriorni sistem: posebna naloga posteriornega sistema je specifikacija zarodnih celic. Jajce vsebuje lokalizirane citoplazmatske komponente, ki naj bi bile povezane z determinacijo značilnosti zarodnih celic. Te komponente ponavadi najdemo na posteriornem delu jajca. Najpomembnejši gen je gen oscar. Če gena ni, se zarodne celice ne morejo razviti. Če produkte gena zanese na anteriorni del jajca, se zarodne celice oblikujejo tam. Oscar mRNA kontrolira lokalizacijo produktov drugih genov v posteriorni skupini genov.

Anteriorni sistem: bicoid je gen, ki je odgovoren za pravilen razvoj glave in torakalnega dela trupa. Kot dorsal protein se veže na DNA in regulira ekspresijo drugih genov.

16. Segmentacijski geni.

Segmentacijski geni omogočajo segmentiranje trupa. Poznamo nekaj več kot 25 genov. Mutacija v kateremkoli genu bo povzročila spremembo števila segmentov, brez da bi vplivala na polarnost jajca. Delujejo pozneje v razvoju; ko embrio prepisuje svoj lasten genom namesto da bi se naslonil na materno mRNA. Delimo jih na:

- **»gap« gene:** vsaj 6 genov, mutacije gena povzročijo, da se določen segment ne oblikuje ali pa da se napačno razvije
- **»pair-rule« gene:** 8 genov, mutacije povzročijo, da ima embrio le pol segmentov kot ponavadi. Mutantu even-skipped manjkajo sodi segmenti, mutantu fushi lihi segmenti, mutantu hairy pa manjka celotna serija regij, ki ima podobno širino.
- **»segment-polarity« gene:** vsaj 10 genov, mutant ima normalno število segmentov, le da je del segmenta izbirsan (ne obstaja) in je nadomeščen z zrcalnim dvojnikom preostalega segmenta.

Mutantom gooseberry manjka posteriorna polovica vsakega segmenta; nadomeščena je z zrcalno podobo anteriornega dela.

17. Homeotični selektorski geni.

Homeotični selektorski geni določajo razliko med segmenti telesa na osi glava-zadek (head-to-rear). Lahko spremenijo značilnosti enega segmenta. Če genov ni, telo ne more oblikovati različne segmente.

HSG kodirajo DNA-vezavne proteine. Nahajajo se v HOM kompleksu. Kromosomsko zaporedje teh genov v kompleksu se ujema z zaporedjem v katerem se izrazijo v telesu.