

4. REPLIKÁCIÓ ÉS SEJTOSZTÓDÁS.

A replikáció mechanizmusa. A vírusgenom replikációja. A megkettőződött genetikai anyag szétosztása az utódsejtekbe: teltfej- és helyspecifikus pakolódás; mitózis; meiózis. Nondiszjunkció. Aneuploidia és következményei.

A fejezetet Szabad János egyetemi tanár jegyzete alapján módosította Lippai Mónika.

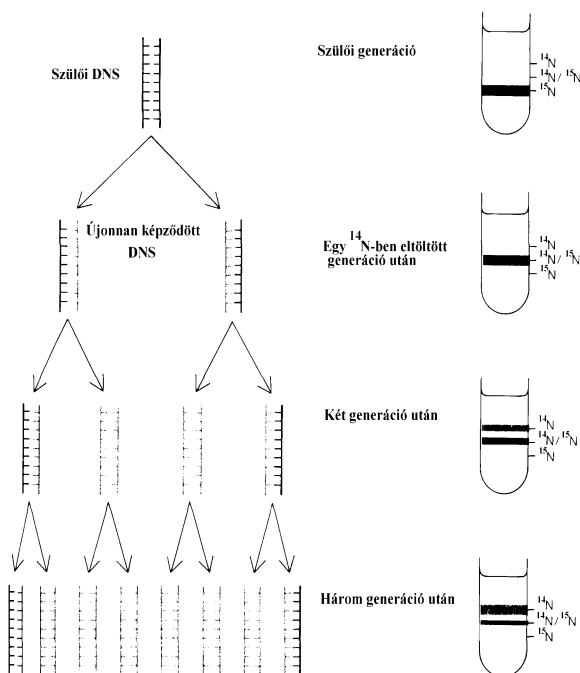
BEVEZETÉS

Az utódok hasonlósága az egymást követő nemzedékekben azt jelzi, hogy az örökítő anyag átjut sejtről sejtre, generációról generációra. Ezt azonban meg kell előznie a megkettőződésnek, azaz a replikációnak. Vajon hogyan történik ez? Milyen mechanizmusok szerint oszlik meg pontosan a DNS az utódsejtek között? Milyen következményei vannak a DNS (vagyis a kromoszómák) tökéletlen megoszlásának? A következő fejezet a fenti kérdéseket válaszolja meg.

REPLIKÁCIÓ

A replikáció szemikonzervatív természeté

Egy DNS kettős spirál megkettőződésére elvileg három lehetőség kínálkozik. (1) A **konzervatív** mechanizmus, amely szerint az eredeti DNS kettős spirál mintájára úgy képződik egy új kettős spirál, hogy az eredeti kettős spirál is megőrződik. (2) A **szemi-konzervatív** modell szerint a DNS kettős spirál száalai elválnak egymástól, és mindkét szál templátként szolgál a komplementer szál szintéziséhez. (3) A **diszperzív** modell szerint az új DNS kettős spirálokban az eredeti DNS szálak anyaga véletlenszerű elrendezésben őrződik meg az utódszálakban. Meselson és F. Stahl 1958-ban bebizonyította.

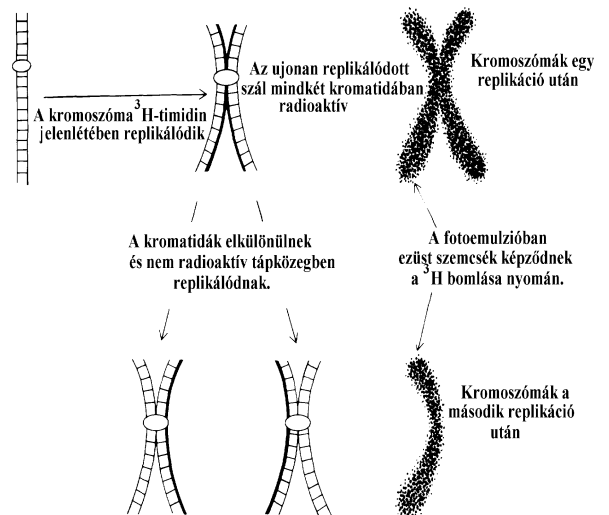


4.1. ábra. A replikáció szemikonzervatív mechanizmusának sematikus ábrázolása.

Meselson és Stahl olyan közegben szaporított sok generáción át baktériumokat, amely ¹⁵N-t, a nitrogén nehéz izotópját tartalmazta. A ¹⁵N a DNS alkotójává vált, „nehézzé” téve a DNS-t. A nehéz DNS cézium-kloridos sűrűséggradiens centrifugálás során a centrifugacső alsó részébe ülepszik, oda, ahol a sűrűsége megegyezik a közeg sűrűségével. A könnyű, ¹⁴N-et tartalmazó DNS-ből a centrifugacső felső részében képződött sáv (4.1. ábra). A „nehéz” DNS-t tartalmazó baktériumokat egyetlen generációra olyan közegbe tették, amely a nitrogén könnyű, ¹⁴N változatát tartalmazta. Egy generáció (kb. 20 perc) múltán DNS-t izoláltak a baktériumokból, és megvizsgálták az ülepedését. A DNS egyetlen sávban helyezkedett el a centrifugacsőben, egy köztes pozícióban (4.1. ábra). Tehát a ¹⁴N-es közegben replikálódott DNS egyik szála nehéz, a másik könnyű volt, bizonyítva a replikáció szemikonzervatív természetét: ha ugyanis a replikáció konzervatív volna, egy nehéz (az eredeti) és egy könnyű (az új) DNS-nek megfelelő sáv képződött volna a centrifugacsőben. Diszperzív replikáció esetén ugyan csak egy, de elmosódott sáv lenne várható a centrifugacső közepe táján.

A kutatók a nehéz DNS-t tartalmazó baktériumok egy másik mintáját két generáción át szaporították ¹⁴N könnyű nitrogént tartalmazó közegben, majd a DNS-t izolálták és vizsgálták sűrűséggradiens centrifugálással. A centrifugacsőben két egyforma vastagságú sáv alakult ki: egy a közepes, egy pedig a könnyű „helyen”, megerősítve a replikáció szemikonzervatív természetét (4.1. ábra). (Ha a replikáció konzervatív lenne, egy nehéz és egy könnyű sáv képződött volna, és a könnyű háromszor több DNS-t tartalmazott volna, mint a nehéz. Diszperzív replikáció esetén egy elmosódott sáv alakult volna ki, valahol a közepes és a könnyű sávok között...)

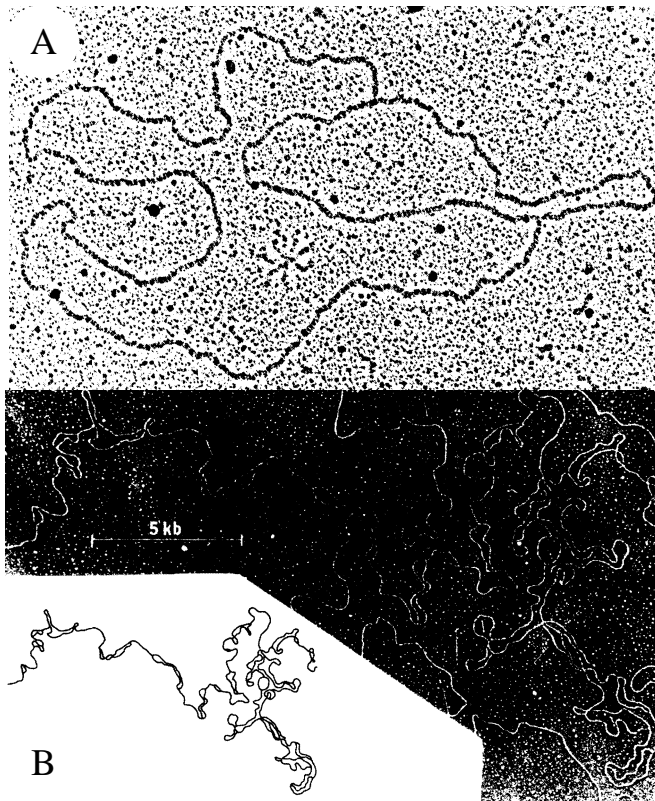
Herbert Taylor azt bizonyította 1958-ban, hogy a replikáció mechanizmusa eukariótákban is szemikonzervatív (4.2. ábra). Taylor egy sejtciklusra olyan közegbe tett emlős sejteket, amely ³H-al jelzett timint tartalmazott (mivel a timin csak a DNS-be épül be, ³H-timinnel a DNS specifikusan jelölhető). Egy sejtciklus (kb. egy nap) múltán az osztódó sejtekből metafázisos kromoszómákat preparált.



4.2. ábra. Az eukarióta kromoszómák replikációja is szemikonzervatív módon történik.

A preparátumot vékony fotoemulzió-réteggel borította, és autoradiográfiával detektálta a ^3H -al jezett kromatidákat (a ^3H bomlása során képződő β -sugárzás nyomot hagy az emulzióban, ami előhívás után fekete jelként ismerhető fel; 4.2. ábra). Azt tapasztalta, hogy mindkét leánykromatida felett elsötétedett a fotoemulzió, vagyis mindkét kromatida tartalmazott egy-egy új, ^3H -al jezett DNS-fonalat. (Ha a replikáció konzervatív volna, csak a leánykromatidák egyike tartalmazott volna ^3H timint, a másika nem. Diszperzív replikáció esetén a leánykromatidák "foltosan" kiegészítették volna egymást, és a foltosság mértéke is változó lett volna.)

Taylor a ^3H -al jezett sejtek egy mintáját egy további sejtciklusra olyan közegbe tette, amely nem tartalmazott ^3H -t, majd ismét kromoszóma-preparátumokat készített és vizsgált. A második replikáció után csak a leánykromatidák egyike tartalmazott ^3H jelölést, a másika nem, bizonyítva, hogy a replikáció eukariótákban is szemikonzervatív (4.2. ábra).



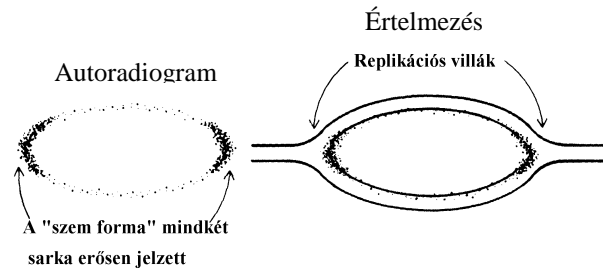
4.3. ábra. A replikáció prokariótákban egy (A), eukariótákban sok helyen kezdődik (B).

A replikáció kétirányú

John Cairns és munkatársai elektronmikroszkópos felvételeken tanulmányozták a DNS replikációját (4.3 ábra). Láthatóvá vált, hogy a replikáció a prokarióta kromoszóma (és plazmid) egyetlen pontján kezdődik, eukariótákban pedig egyszerre sok helyen (4.3. ábra).

D. Prescott és R. G. Wake ^3H -timint tartalmazó közegbe tett rövid időre baktériumokat (mások pedig eukarióta sejteket). A baktériumokból DNS-t izoláltak elektronmikroszkópos vizsgálatokhoz. A kromoszómákat vékony fotoemulzió réteggel borították, hogy láthatóvá tegyék azokat a helyeket, ahová ^3H épült be,

bomlott el és hagyott jelölést a fotoemulzión (4.4. ábra). A jelek vizsgálata alapján vált világossá, hogy a replikáció a DNS kettős spirálon mindkét irányban folyik, pro- és eukariótákban egyformán.



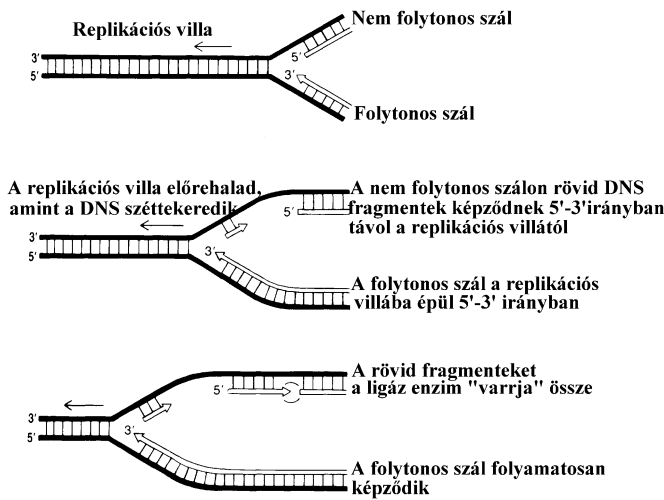
4.4. ábra. A replikáció két irányban folyik.

A replikáció molekuláris mechanizmusa

A DNS replikációjában enzimek sokasága vesz részt. A replikáció az ún. replikációs origókban kezdődik. A replikációhoz a DNS kettős spirált szét kell tekerni (a széttekeredés sebessége kb. 10^4 fordulat/perc). A széttekeredés után a DNS mindkét szála templátként (mintaként) szolgál az új, komplementer DNS szálak szintéziséhez (4.5. ábra). Az új DNS-szálak szintézisének sebessége lenyűgöző: prokariótákban 5×10^4 , eukariótákban 5×10^3 nukleotiddal hosszabbodnak percenként! Az új DNS-szálat a DNS templát szál alapján a DNS-polimeráz enzimkomplex végzi. A DNS-polimeráz csak a 3' véghez képes újabb nukleotidot építeni, tehát a DNS (ugyanúgy, mint minden más nukleinsav) szintézise $5' \rightarrow 3'$ irányban folyik. Ahhoz, hogy a DNS-polimeráz elkezdhesse a DNS szintézisét, egy indító molekulára, ún. primerre van szükség. A primer *E. coli*-ban egy kb. 30 nukleotidból, eukariótákban 10 nukleotidból álló RNS, amit egy primáz nevű RNS-polimeráz enzim szintetizál a DNS-templát alapján (az RNS-polimeráz maga ugyanis nem igényel primert!).

A primert az $5'$ irányból érkező DNS-polimeráz bontja el és épít helyére DNS-t. A DNS-polimeráz a négyféle dezoxi-nukleotidból a DNS-templát alapján szintetizálja az új DNS-fonalat. Amíg az ún. vezető szál szintézise folyamatosan haladhat az $5' \rightarrow 3'$ irányban, addig az ellentétes polaritású késlekedő szál rövid részletekben (ún. Okazaki fragmentekben) szintetizálódik. Az Okazaki fragmenteket a ligáz enzim kapcsolja egységes fonallá (4.5. ábra). A folyamat gördülékeny lezajlásában még számos más fehérje játszik szerepet.

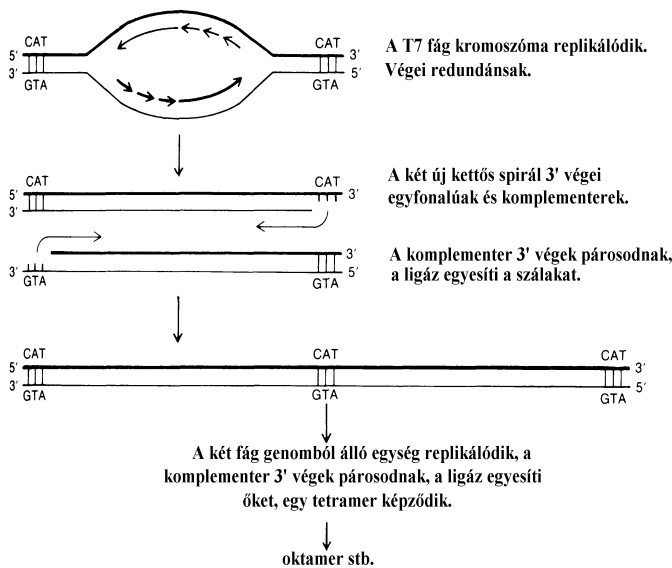
Mivel (i) minden DNS szál szintézise csak RNS-primerral kezdődhet és (ii) minden DNS-szintézis templát alapján történik, az új szálak $5'$ végének szintézise (ahol az RNS-primert nem lehet lecserélni DNS-re) külön problémát jelent. A problémára különféle megoldások léteznek. A baktériumok kromoszómái és a plazmidok gyűrűbe zártak. A konkatemerek (egyes vírusok DNS-ének replikációja során képződő képlet – lásd alább) esetében a lineáris DNS-szakaszok összekapcsolódnak. Eukariótákban pedig az ún. telomeráz enzim akadályozza meg a kromoszómák rövidülését, erről a folyamatról a második félév anyagában lesz részletesebben szó.



4.5. ábra. A DNS két szálán a replikáció ellentétes irányban zajlik.

A konkatemer

Sok vírus, mint pl. a T7 bakteriofág (baktérium-vírus) DNS-e lineáris, és különös módon replikálódik (4.6. ábra). Egy-egy replikációs ciklus végén olyan szabad 3' végek képződnek, amelyek komplementerei egymásnak. A komplementer végek párosodnak, és a ligáz enzim összeköti őket. Végeredményben olyan DNS képződik, egy ún. *konkatemer* (concatemer), amely ekkor még csak két kópia vírusgenomból áll. A konkatemert alkotó vírusgenomok száma mértani haladvány szerint halad a replikációk során, és így módon nagyon hosszú konkatemekek képződhetnek.

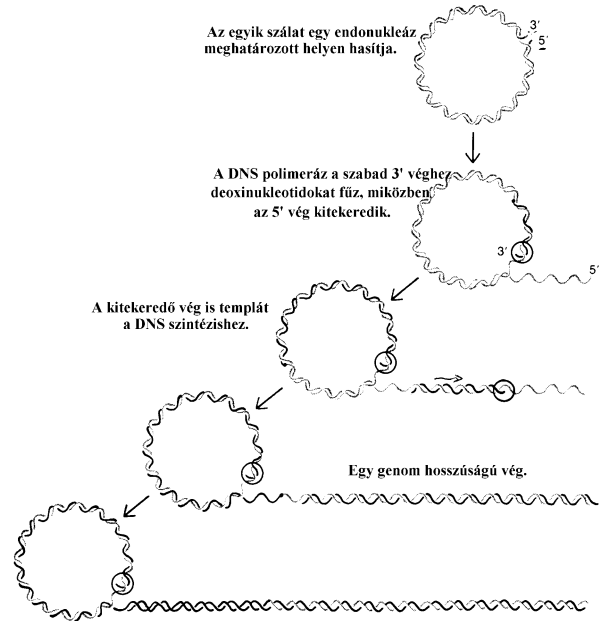


4.6. ábra. A konkatemer-képződés modellje.

A forgó gyűrű

A forgó gyűrű-módszer sok vírus és plazmid esetében is hatékony megoldás a DNS replikációjára (4.7. ábra). Első lépésben egy endonukleáz enzim elhasítja a gyűrű alakú DNS kettős spirál egyik szálát. Amíg az 5' vég szabaddá válik, a szabad 3'-hez kapcsolódva a DNS-polimeráz DNS-t szintetizál a

gyűrű alakú templát alapján. Miközben a templát DNS körbeforog, az újonnan szintetizálódott DNS egyre hosszabb lesz, és templátként szolgál a másik DNS-szál szintéziséhez. Végeredményben egy hosszú DNS kettős spirál, szintén egy konkatemer képződik, amely annyi vírusgenomot tartalmaz, ahányat gördült a gyűrű (4.7. ábra).



A szintézis folytatódik, miközben konkatemer képződik.

4.7. ábra. A „forgó gyűrű” replikáció eredménye hosszú, lineáris, a genomot több kópiában tartalmazó DNS-szál, azaz konkatemer.

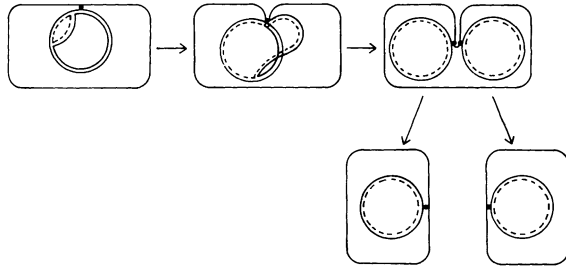
A KROMOSZÓMÁK ÁTJUTÁSA SEJTRŐL SEJTRE, GENERÁCIÓRÓL GENERÁCIÓRA

Vírusok: "helyspecifikus" és "teltfej" pakolódás

Konkatemerből kétféle módon képződhetnek genom-méretű fragmentek. A *helyspecifikus* változatban a konkatemert endonukleázok jól definiált helyeken hasítják, úgy, hogy egy fragment éppen egy vírusgenomnyi DNS-t tartalmaz. A genomnyi DNS épül be a már elkészült vírusburokba, így végül fertőzőképes vírusok képződnek. A *teltfej* pakolódás esetében a konkatemer egyik vége betüremkedik a burokba, majd egy endonukleáz enzim akkor vágja el a konkatemert, amikor az éppen kitölti a burkot. Ennek belső térfogata akkora, hogy pontosan egy vírusgenomnyi DNS fér bele. A konkatemer bármely pontján is kezdődjön el a "teltfej" pakolódás, a vírusburok mindig egy genomnyi DNS-t tartalmaz.

A baktériumsejtek osztódása

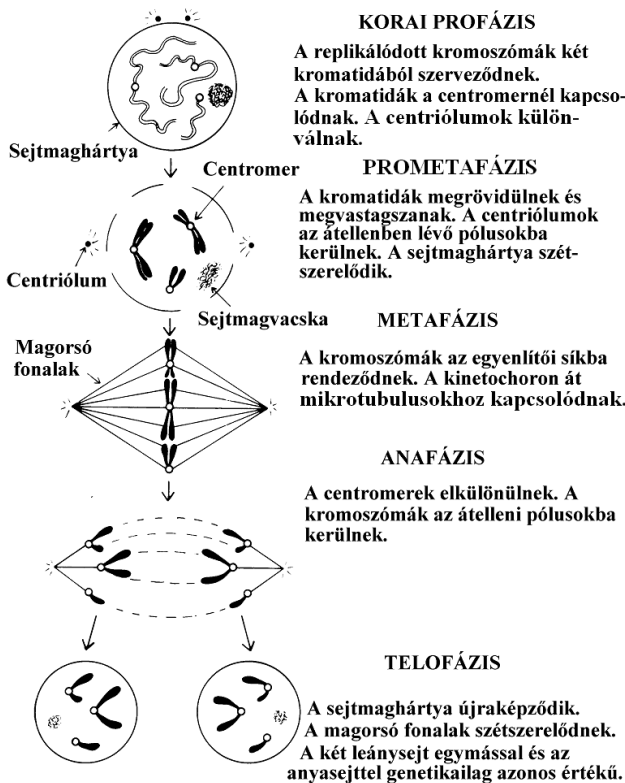
A baktérium-kromoszómák egy ponton a sejthártyához kapcsolódnak - ez a kapcsolódási pont nem azonos azzal a ponttal, ahol a replikáció kezdődik, bár a két pont nincs nagyon távol egymástól. A replikációt követően a baktériumsejtek osztódása viszont éppen azon a ponton kezdődik el, ahol a kromoszóma a sejthártyához kapcsolódik. A sejthártya lefűződése, a tapadási pontok elkülönülése azt eredményezi, hogy a kromoszómák is elkülönülnek egymástól, és végeredményben más-más sejtbe jutnak (4.8. ábra).



4.8. ábra. A baktérium-kromoszómák megoszlása az utódsejtek között a sejtosztódás folyamán.

AZ EUKARIÓTA SEJTEK OSZTÓDÁSA: MITÓZIS

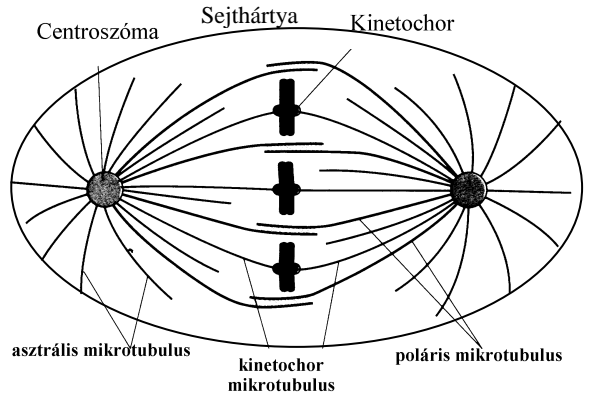
Az eukarióta sejtek életében a növekedés és az osztódás ciklusokban követi egymást. Két osztódás között, az interfázisban, van egy olyan szakasz, az ún. S (szintézis) fázis, amikor a sejtek örökítő állománya (a sejtmagi DNS) replikálódik, megkettőződik. Az osztódásra felkészült sejtől ezután a sejt a *mitózis* során osztja ketté az örökítő anyagát, és végül két leánysejt keletkezik. A mitózist számtartó sejtosztódásnak is nevezik, mert a genetikai állomány mennyisége, a kromoszómák száma az utódsejtekben változatlan marad. A két leánysejt genetikai értelemben tehát azonos értékű egymással, valamint az anyasejttel is.



4.9. ábra. A mitózis sematikus ábrázolása.

A mitózist mikroszkópban jól látható események alapján öt fontosabb szakaszra osztják (4.9. ábra).

1. Profázis. A replikáció után minden kromoszóma két teljesen egyforma leánykromatidából áll. A leánykromatidák a centromerjeiknél kapcsolódnak, és a profázis során tömörödni kezdenek, ezért megrövidülnek. Az interfázisban osztódott *centroszómák* szétválnak és vándorolni kezdenek: a még meglévő sejtmembránja felszínén ellentétes irányba mozognak.



4.10. ábra. A háromféle mikrotubulus egy metafázisos sejtben: a mitotikus orsó.

2. Prometáfázis. A kromatidák tovább tömörödnek, rövidek. A centroszómák elérnek a sejt két szemközti szélére (a pólusokra). A sejtmembránja és a sejtmembránja felbomlik.

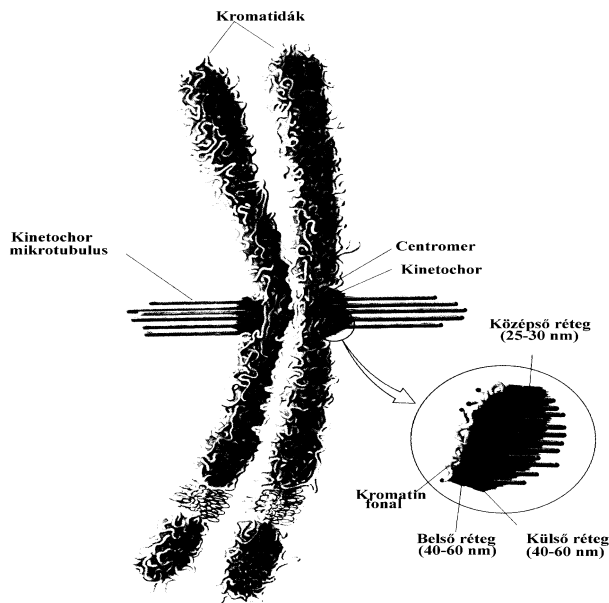
3. Metafázis. A centroszómákból kiindulva háromféle funkciójú mikrotubulus szerveződik. (4.10. ábra).

(1) Az ún. *poláris mikrotubulusok* a sejt egyenlítői síkjában átfednek a szemközti pólusról indulókkal. A poláris mikrotubulusokhoz az átfedő részekben olyan mechanoenzimek (motorfehérjék) kapcsolódnak, amelyek, miközben összekapcsolják a szemközti mikrotubulusokat, az ellenkező irányba tolják őket. A poláris mikrotubulusok szerepet játszanak a két centroszóma távolításában.

(2) A *kinetochor mikrotubulusok* a centromerhez kapcsolódó ún. kinetochorhoz tapadnak. A kinetochort szendvicsszerűen elrendezett kinetochor fehérjék alkotják. Egyetlen kinetochorhoz több mikrotubulus is rögzül, és kapcsolatot teremt a centroszómák és a kromoszómák között (4.11. ábra). A leánykromatidák egyike az egyik, másika a másik centroszómához tartozó kinetochor mikrotubullussal kapcsolódik. Az ősi kikerics alkaloidja, a kolhicin a mikrotubulusok alapegységéhez, a tubulin dimerhez kapcsolódva megakadályozza a mikrotubulusok képződését. A metafázisban képes felüggeszteni a mitózist, lehetővé téve például a metafázisos kromoszómák izolálását és vizsgálatát, azaz a kariotipizálást.

(3) Az *asztrális mikrotubulusok* a centroszómából sugárzanak ki és a sejtmembránhoz rögzítik, így tartják a centroszómákat a sejt megfelelő térrészében.

A mitotikus orsó és a motorfehérjék működéséről részletesebben a második félév során lesz szó.



4.11. ábra. A centromer, a kinetochor, és a kinetochor mikrotubulus kapcsolata.

4. *Anafázis.* A centromerek, és így a leánykromatidák elválnak egymástól. Az immár egykromatidás kromoszómák az ellentétes oldalakon levő pólusok felé haladnak. A kromoszómák vándorlásában a mitotikus orsót alkotó mindhárom fajta mikrotubulus részt vesz. Mérések szerint egy kromoszóma "elszállításához" kb. 20 ATP molekulát használ fel a sejt.

5. *Telofázis.* Befejeződik a mitózis. Újraalakul a sejtmaghártya, a sejtmagvacska, szétszerelődik a mitotikus mikrotubulus-apparátus, azaz a mitotikus orsó. Végeredményben két, az anyasejttel genetikai értelemben teljesen azonos értékű leánysejt képződik.

A *citokinézis* folyamán különülnek el egymástól a leánysejtek, miközben az anyasejt citoplazmája a két leánysejt között megoszlik. Állati sejtekben a leánysejtek elkülönülését aktin mikrofilamentumok és a hozzájuk kapcsolódó speciális miozin motorfehérjék biztosítják. Magasabbrendű növényekben az egyenlítői sík környékén, az osztódási orsóra merőlegesen egy ún. sejtlemez (fragmoblaszt) alakul ki, amely a mikrotubulusok származéka. Anyagai a Golgi-készülékből érkeznek az új sejthártya és a sejtfal építőelemeit tartalmazó vezikulákban.

Mitotikus nondiszjunkció

A mitózis nagy pontossággal biztosítja, hogy a metafázisos kromoszómák egyik leánykromatidája az egyik, másika a másik leánysejtbe kerüljön, így azt is, hogy a kromoszómák száma sejtenként nem változik, a sejtek diploidok ($2n$) maradnak. A leánysejtek kromoszómaszáma csak nagyon ritkán különbözik az anyasejtétől. Ez azért van, mert időnként mégis elveszik egy-egy kromoszóma: ritkán előfordulhat, hogy a kromoszómák rendellenesen oszlanak meg az utódsejtek között, ún. kromoszóma szét-nem-válás, szakszóval *nondiszjunkció* következik be. A **mitotikus nondiszjunkció** következményeként az egyik

leánysejtbe a szokásosnál általában egy kromoszómával több ($2n+1$ állapot, ún. triszómia alakul ki), a másikba eggyel kevesebb kerül ($2n-1$ állapot, ún. monoszómia alakul ki). A szokásostól eltérő számú kromoszómát hordozó sejteket **aneuploid** sejteknek nevezzük. A sejtek ugyanis akkor *euploidok*, ha a haploid kromoszómaszám (n) egész számú többszörösét hordozzák. Diploidon kívül lehetnek *triploidok* ($3n$): minden kromoszómából három van, *tetraploidok* ($4n$): minden kromoszómából négy van, stb.

Az aneuploid sejtek életképessége a diploidhoz képest általában csökkent, a megbomlott géndózis és géntermék-koncentráció viszonyok miatt. Már viszonylag kis kromoszómák hiánya, vagy a közepes méretű kromoszómák feleslege a sejt pusztulásához vezet. Minél kisebb a számfeletti vagy a hiányzó kromoszóma, azaz minél kevesebb gént kódol, annál kevésbé csökken a sejtek életképessége. A triszómiás sejtek életképessége mindenestre általában jobb, mint a monoszómiásoké.

A túlélő aneuploid sejtek osztódhatnak, együtt maradhatnak, és egy ún. *klónt* alkothatnak. Az aneuploid sejtek bizonyos esetekben - megváltozott működésük miatt - rákos daganatok kiindulási gócai is lehetnek. Ismertek olyan környezetszennyező tényezők, amelyek fokozzák a mitotikus nondiszjunkció gyakoriságát.

A mitotikus nondiszjunkció egy-egy testi sejtben következhet be, de nondiszjunkció természetesen nemcsak a mitózis, hanem a meiózis folyamán is megtörténhet.

A MEIÓZIS

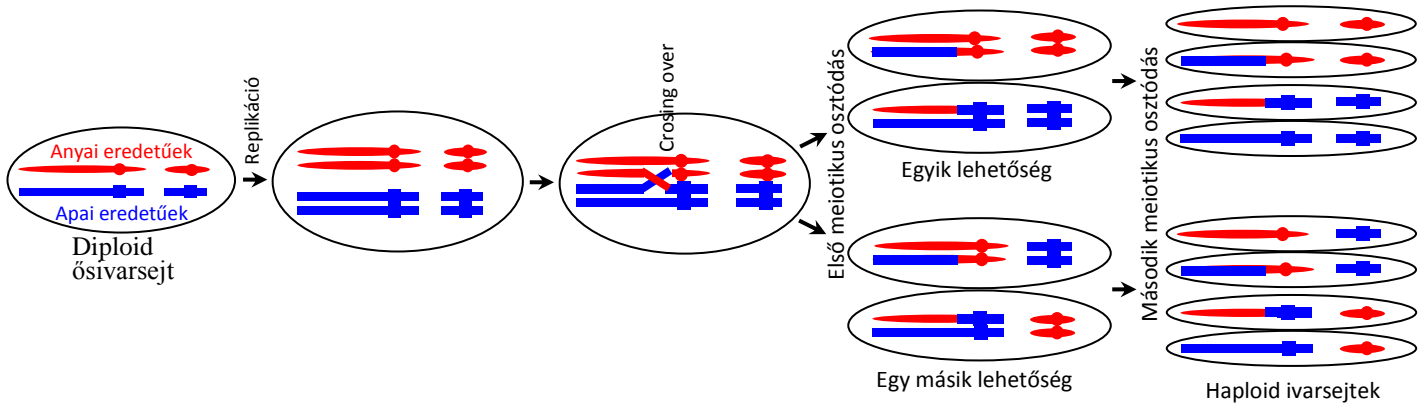
A meiózis vagy számfelező sejtosztódás lényegében két sejtosztódás, amelyek végén a diploid sejtekre jellemző kromoszómaszám megfelelődik. A meiózis termékeként képződő ivarsejtbe minden homológ kromoszómából csak egyetlen egy kerül (4.12. ábra).

Az ivarmirigyekben (petefészkek, illetve here) található ősvarsejtek diploidok, ésérésük során először mitotikusan osztódnak, míg elérik a megfelelő sejtszámot. A nő- illetve a hímnemű egyedekben oo- illetve spermatogoniális sejteknek nevezik őket.

Az oo- és a spermatogoniális sejtek kezdik el az első meiotikus osztódást. Az első meiotikus osztódásban levő sejtek az *elsődleges oociták*, illetve *spermatociták*.

Az első meiotikus osztódás után a sejtek rögtön elkezdik a második meiotikus osztódást. A második meiotikus osztódást elkezdett sejteket nevezik *másodlagos oo- illetve spermatocitáknak*. A második meiotikus osztódás végén képződnek az ivarsejtek.

Az elsődleges oociták az emberi magzatok petefészkeiben a 3-8. hónapban jönnek létre, és az első meiotikus osztódás profázisában "vesztegelnek" a nemi érés kezdetéig (ez a többi gerincesre is jellemző folyamat). A nemi érés kezdetétől hormonális hatásra folytatódik a meiózis az elsődleges oociták némi mélyikében. Az oogenezis ezek után ismét leáll, a legtöbb gerinces fajban a második meiotikus osztódás metafázisában. Ezt a második meiotikus blokkot a spermiummal való találkozás oldja fel, így a meiózis csak a megtermékenyülés után fejeződik be.



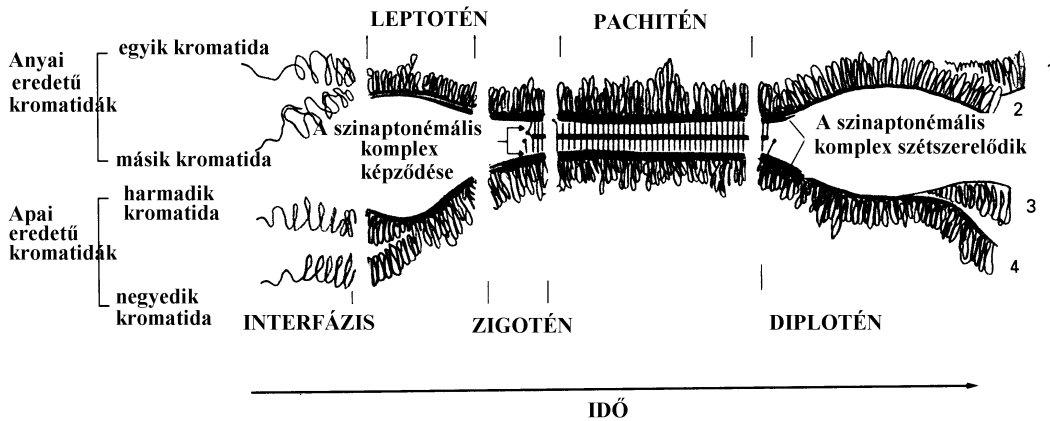
4.12. ábra. A meiózis sematikus és egyszerűsített ábrázolása csak két pár homológ kromoszómával. Crossing over csak a hosszabbik kromoszómá pár között van feltüntetve, de valójában minden kromoszómá pár esetében előfordul legalább egyszer. A hosszabbik kromoszómá pár szegregálódásának lehetőségei közül is csak az egyik van ábrázolva.

kromoszóma összetapadt ikerkromatidait diádnak nevezik, két homológ kromoszóma összetapadt négy kromatidája egy ún. *tetrádot* alkot. Tehát egy emberi ivarsejtben a meiózis során 23 tetrád alakul ki, míg a mitotikus sejt metafázisában 26 diád emezősik a középsíkba.

3. A *pachitén* stádiumban cserélődnek ki a kromatidák komplementer részei, játszódik le a crossing over – bár ebből a mikroszkópban még semmi sem látszik.

A crossing over mindig a nem-leány kromatidák között történik, és legtöbbször pontos. A crossing over alapja a DNS-fonalak törése és újraegyesülése. A crossing over a *rekombináció*, a genetikai sokféleség

egyik pillére: a szülői eredetű kromoszómá részek cseréjével az utódokban a tulajdonságok új kombinációi jöhetnek létre (molekuláris mechanizmusával a genetika és biokémia tankönyvek foglalkoznak). A *rekombináció* az anyai és az apai eredetű kromoszómák, vagy kromoszómá részek (azaz a genetikailag meghatározott szülői tulajdonságok) újfajta kombinációinak kialakulását jelenti az ivarsejtek képződése során.



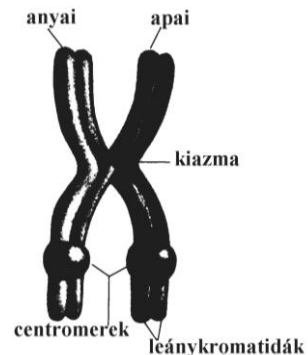
4.13. ábra. Az első meiotikus osztódás profázisát alkotó első négy stádium időbeli ábrázolása. Magyarázat a szövegben.

Az első meiotikus vagy redukciós osztódás

Az első meiotikus osztódás során a homológ kromoszómák részei kicserélődnek, rekombinálódnak, köztük ún. **crossing over** játszódik le. Az első meiotikus osztódás, hasonlóan a mitózishoz, stádiumokra osztható.

Profázis I. Az első meiotikus osztódás legfontosabb szakasza a profázis, öt alstádiumra szokás elkülöníteni (4.13. ábra).

1. A *leptotén* stádiumban a korábban már replikálódott kromoszómák tömörödnek, mikroszkópban felismerhetővé válnak. A leánykromatidák szorosan összetapadnak.
2. A *zigotén* stádiumban viszont – a mitózissal szemben! – nem az egyes kétkromatidás kromoszómák, hanem a **homológ kromoszómá párok** (természetesen egyenként két-két leánykromatidával) párosodnak és egy ún. szinaptonemális komplexet képeznek. Míg egy



4.14. ábra. A homológ kromoszómák kromatidáinak cseréje helyén kiazma képződik.

4. A *diplotén* stádiumban a párba állt homológ kromoszómák (összesen tehát négy) kromatidái között kezd lazulni a kapcsolat. A crossing over helyén a kromatidák X alakban rendeződnek el, és egy ún. kiazmat képeznek (4.15. ábra). A kiazma tehát a crossing over mikroszkópban látható megjelenési formája.

5. A *diakinézis* során a kromatidák teljesen kondenzálódnak és egyenként láthatóvá válnak. A profázis végén kezdődik a sejtmaghártya felbomlása.

Metafázis I. Szétszerelődik a maghártya és a sejtmagvacskák is. Mikrotubulusok képződnek és kapcsolódnak a kinetochorhoz. A homológ kromoszómák (még mindig tetrádot képezve) az egyenlítői síkban helyezkednek el.

Anafázis I. A homológ kromoszómák egyike (a maga két kromatidájával, a melyeket a centromer még összetart) az egyik, másika a másik a pólushoz kerül. Az anyai és az apai eredetű kromoszómák *véletlenszerű kombinációkban* jutnak valamelyik pólushoz: ez a meiózis másik "értelme", a rekombinációs események másik komponense (a crossing over mellett) azaz szintén hozzájárul az élőlények sokféleségének, a környezethez való alkalmazkodó-képességének kialakulásához.

A kromoszómáknak az első meiotikus osztódás anafázisában bekövetkező véletlenszerű szegregációja miatt tehát egy ember $2^{23} = 8,4 \times 10^6$ különböző kromoszóma-kombinációjú ivarsejtet képezhet. A $8,4 \times 10^6$ értékből eredő változatosságot tovább fokozza a kromoszómánkénti 2-3 crossing over, valamint a ritkán bekövetkező mutációk is. A leendő utódsejt ekkor már *haploidnak* számít, hiszen egyfajta kromoszómából csak egyet tartalmaz.

Telofázis I. Csak nagyon rövid ideig tart, ezalatt új sejtmaghártya képződik. Az első telofázist citokinézis is követi, de az új sejtekben replikáció már nem zajlik le, hanem gyorsan beindul a második osztódás.

Második meiotikus (számartó) osztódás

A második meiotikus osztódás lényegében egy mitózis (4. 12. ábra).

Profázis II. Csak pár percig tart, miközben újra lebomlik a sejtmaghártya.

Metafázis II. A kromoszómák (a homológoknak már csak egyike a maga két kromatidájával) az egyenlítői síkban helyezkednek el, és szorosan kapcsolódnak a kinetochor mikrotubulusokkal.

Anafázis II. A leánykromatidák elkülönülnek egymástól, és már mint önálló egykromatidás kromoszómák az ellentétes oldali pólusokba vándorolnak.

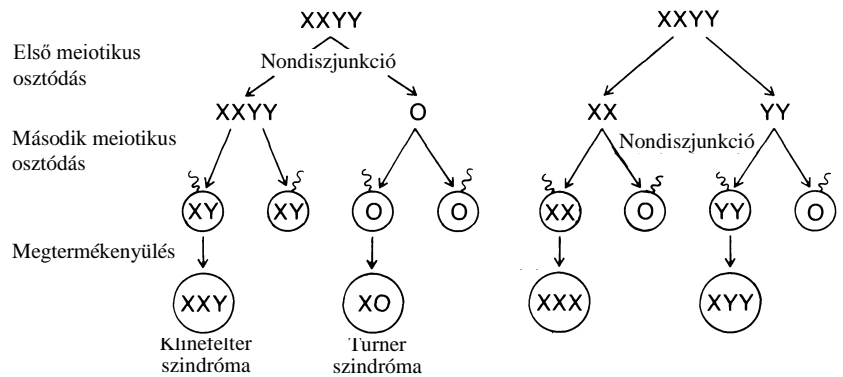
Telofázis II. Újra képződik a sejtmaghártya. A citokinézis után, a

két egymás utáni meiotikus osztódás eredményeképpen összesen négy haploid utódsejt képződik, a DNS mennyisége egy-egy utódsejtben a meiózis megkezdő ősvarsejtékének negyede. Nőstényekben a haploid sejtek egy petesejtté és sarki testekké, hímekben spermiumokká differenciálódnak.

Meiotikus nondiszjunkció

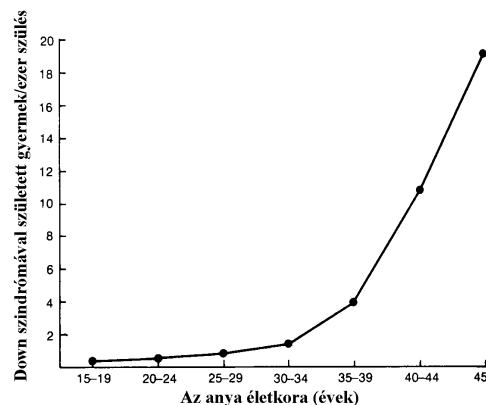
Nondiszjunkció, azaz a kromoszómák rendellenes megoszlása az utódsejték között, természetesen az első és a második meiotikus osztódás során is bekövetkezik. A nondiszjunkció érintheti az autoszómákat és a nemi kromoszómákat is (4.15. ábra).

Ha egy aneuploid petesejtet normális számú kromoszómát hordozó spermium termékenyít meg (vagy fordítva), olyan zigóta képződik, amelynek később minden utódsejtje aneuploid lesz. Az aneuploid sejtek életképessége korlátozott (lásd fentebb). A minden sejtükben aneuploid élőlények, ha életképesek, általában szembetűnőbbek, mint azok, amelyekben „csak” mitotikus rekombináció zajlott le, és testi sejtjeinek csupán egy kis csoportja aneuploid.



4.15. ábra. A meiózis folyamán bekövetkező nondiszjunkció eredményeként aneuploid ivarsejtet képződhetnek. Ez a példa az egyszerűség kedvéért a nemi kromoszómák nondiszjunkciójára vonatkozik.

Az autoszómák aneuploidijára legismertebb példa a Down-szindróma, amely a 21. kromoszóma triszómiája. Ismert, hogy az anyai kor előrehaladtával exponenciálisan növekszik a Down-szindrómával született gyermekek gyakorisága (4.16. ábra).



4.16. ábra. Összefüggés a szülő nő életkora és annak valószínűsége között, hogy gyermeke Down szindrómás lesz.

Nondiszjunkció következtében nemcsak az autoszómák, hanem a nemi kromoszómák száma is lehet rendellenes (4.15. ábra). A nemi kromoszómákra aneuploid élőlények életképessége általában csak csekély mértékben csökkent. Ha rendellenes számban nemi kromoszómákat hordozó ivarsejtek vesznek részt a megtermékenyülésben, olyan emberek születnek, akik például a Turner- (X0), vagy a Klinefelter- (XXY) szindrómára jellemző tünetegyüttest mutatják (4.1. táblázat.)

4.1. táblázat. Rendellenes nemi kromoszóma-garnitúrák jellemzői emberben.

Kromo- szóma	Születési gyako- riság	Nem	Jellemzői
X0 Turner	0,04	Nő	Sterilitás, rövid törzs, széles nyak. Sokszor csökkent értelmi képesség.
YYY	0,125%	Férfi	Semmi különös
XXY Kline- felter	0,14%	Férfi	Sterilitás, magas, kis emlők fejlődnek. Sokszor csökkent értelmi képesség.
XXX	1,10%	Nő	Csökkent fertilitás és időnként enyhén csökkent értelmi képesség
XXXX	<0,03%	Nő	Csaknem sterilek, értelmi képesség csökkent.

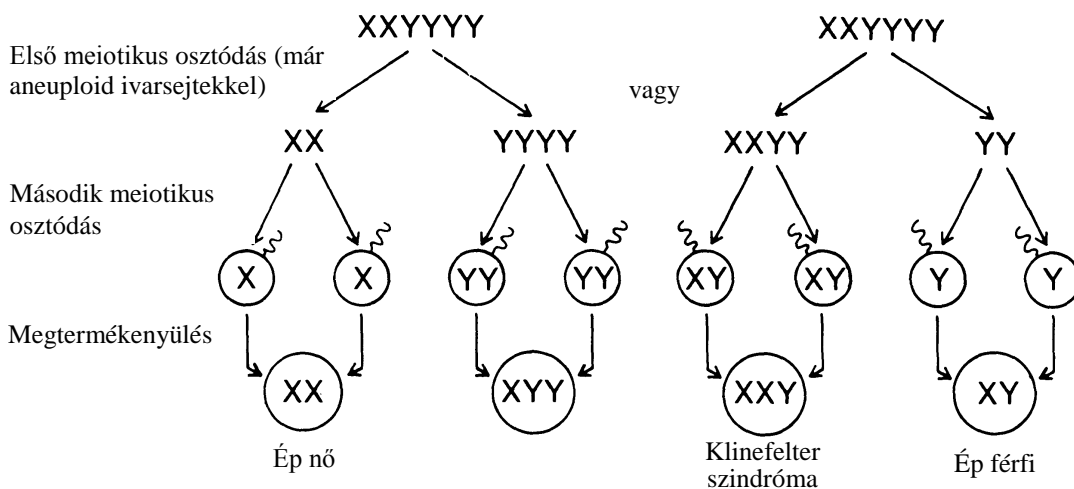
A meiózis során bekövetkező nondiszjunkciót nevezik *elsődleges nondiszjunkciónak*. A *másodlagos nondiszjunkció* során az ősvarsejtek már eleve aneuploidok, és emiatt jönnek létre végül aneuploid ivarsejtek. Az aneuploid ősvarsejtekben ugyanis megmarad a számfeletti kromoszóma a meiózis során, és valamelyik ivarsejt alkotójává válik (4.17. ábra). Végeredményben tehát az aneuploid élőlényektől anélkül származnak nagy gyakorisággal aneuploid ivarsejtek, hogy bennük a meiózis során elsődleges nondiszjunkciónak kellene bekövetkeznie.

Prenatális diagnosztika

A prenatális diagnosztikai módszereket elterjedten alkalmazzák elsősorban olyan esetekben, amikor viszonylag nagy az esély rá, hogy a magzat kromoszóma-garnitúrája rendellenes (mint pl. a 40 évesnél idősebb várandós asszonyok esetében). A vizsgálat során magzati sejteket kariotipizálnak. A magzataból sejteket négyféle módszerrel lehet gyűjteni: (i) a magzatvízből, (ii) a korionboholyból, (iii) a köldökvénából, vagy (iv) az anya vérkeringéséből.

BEFEJEZÉS

Az örökítő anyag szemikonzervatív módon replikálódik, hogy szabályozza a következő generációk életét, biztosítsa a fajok létét. Az örökítő anyag átadására ugyan többféle mechanizmus alakult ki az evolúció folyamán, közös jellemzőjük, hogy az átadott "egység" genomnyi. Az örökítő anyag fontos jellemzője, hogy különféle mechanizmusok révén biztosítja az élőlények sokféleségét, esélyt a túlélésre a változó életfeltételek közepe. Az örökítő anyag mennyiségének részleges változása (az aneuploidia) a sejtek és/vagy az utódok teljes vagy csökkent életképtelenségét eredményezi.



4.17. ábra. Ha az ősvarsejtek eleve aneuploidok, a meiózis során nem kell elsődleges nondiszjunkciónak bekövetkeznie, hogy aneuploid ivarsejtek képződjenek. Ez a másodlagos nondiszjunkció jelensége.