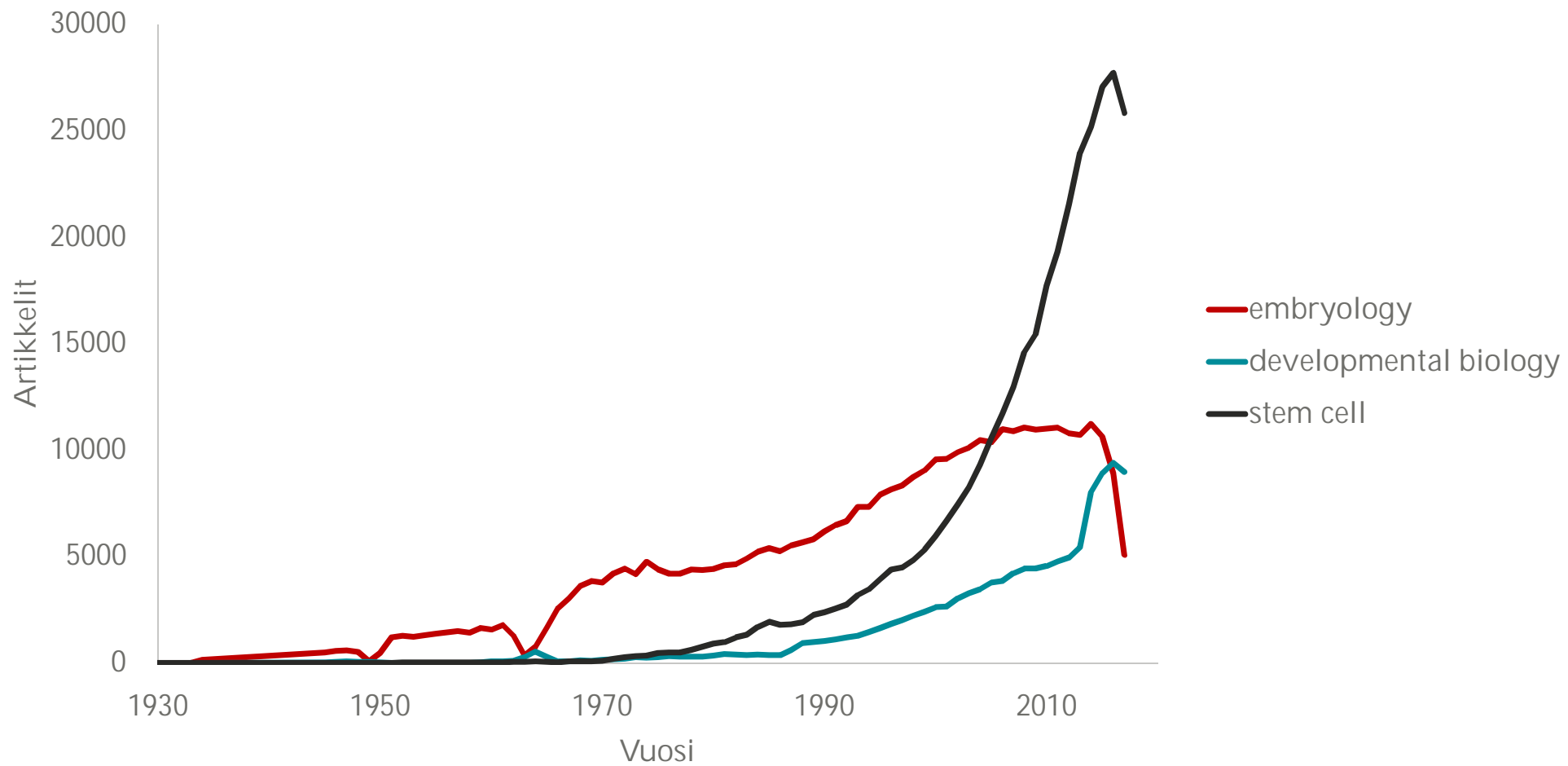
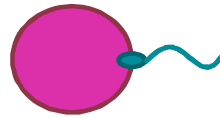


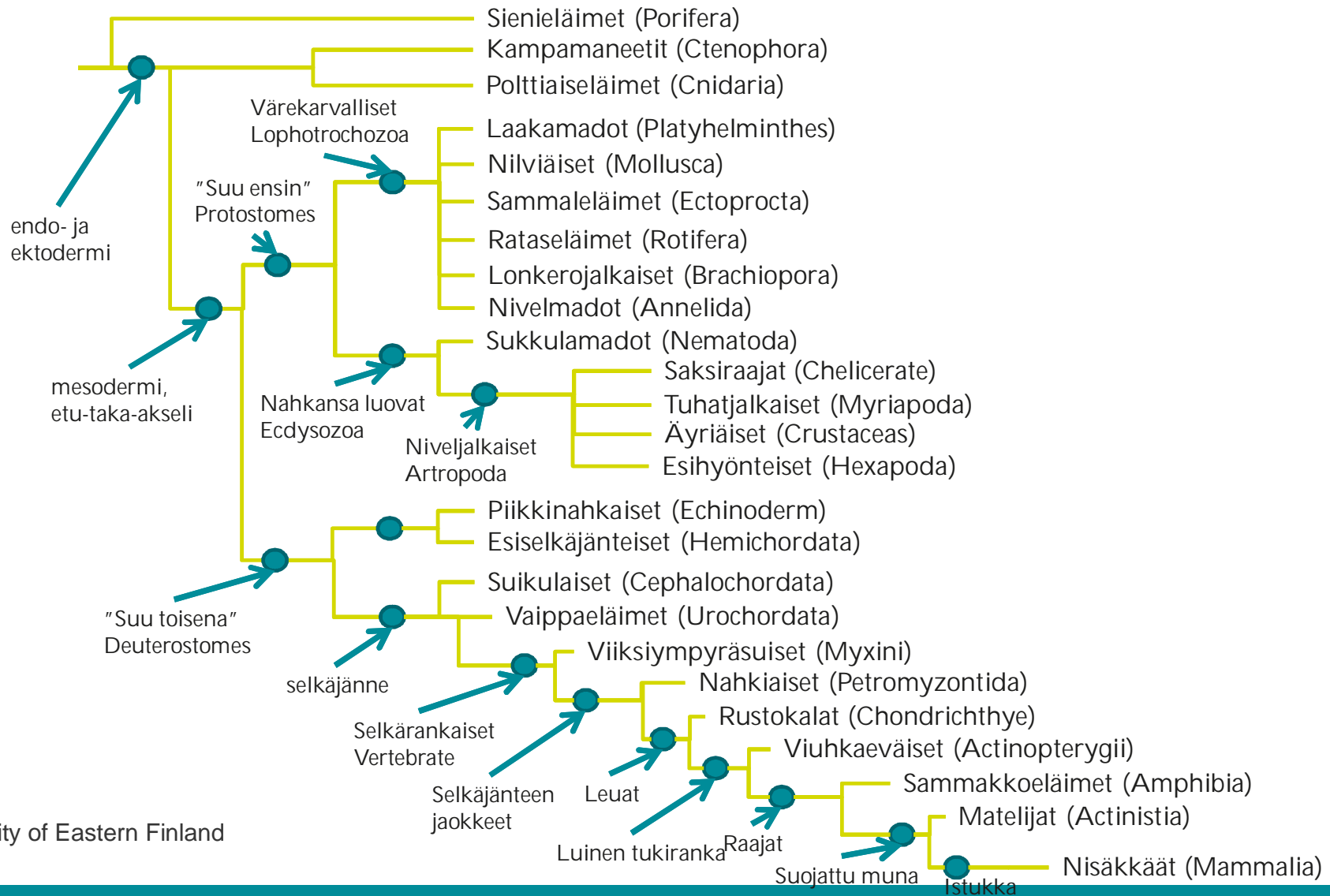
Kehitysbiologia 2 op



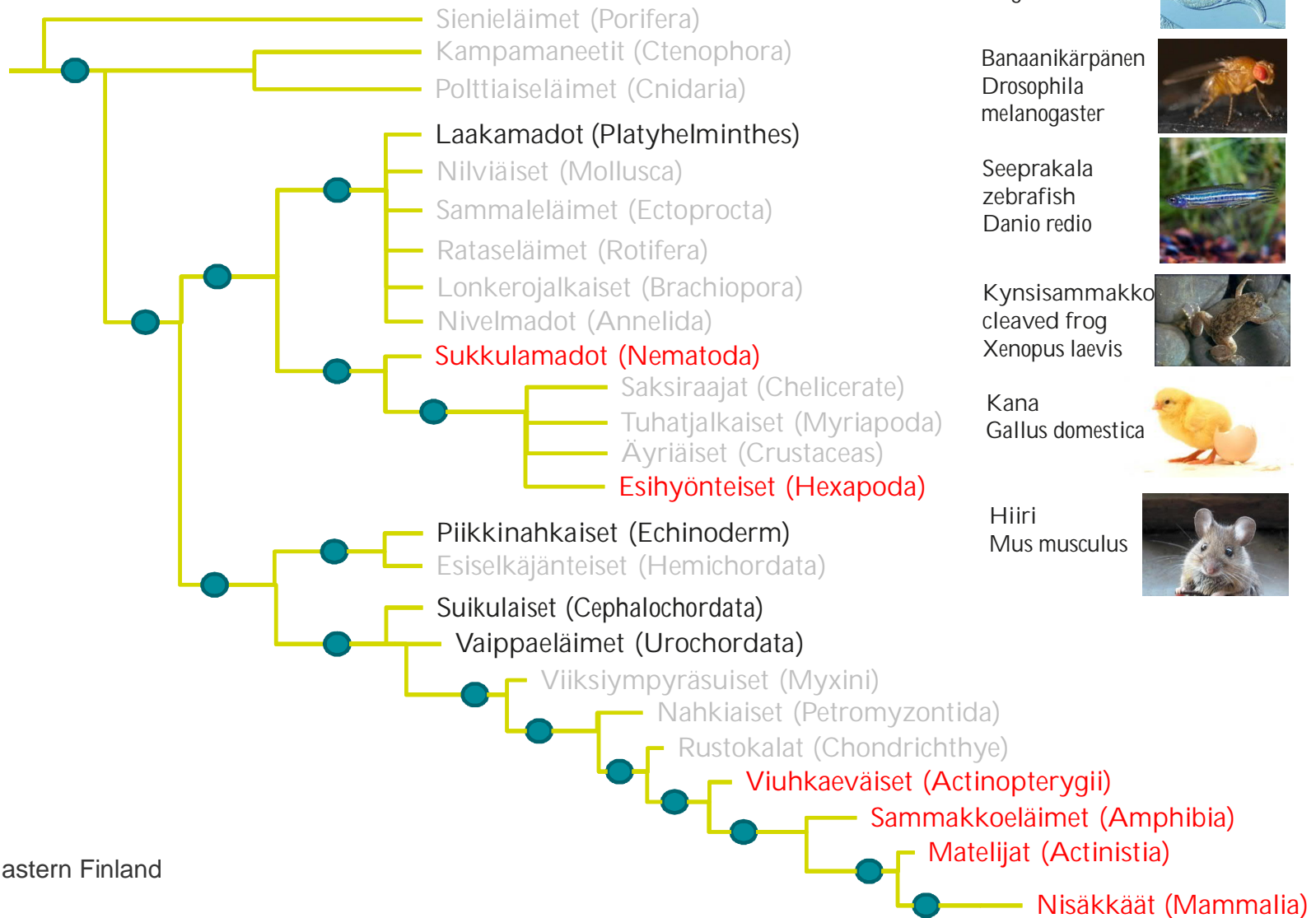
Munasolusta voi kehittyä eri näköisiä ja kokoisia eliöitä









Lajiutuminen on kehitysbiologinen prosessi



Kehitysbiologian 6 mallilajia



Mallilajien valinta

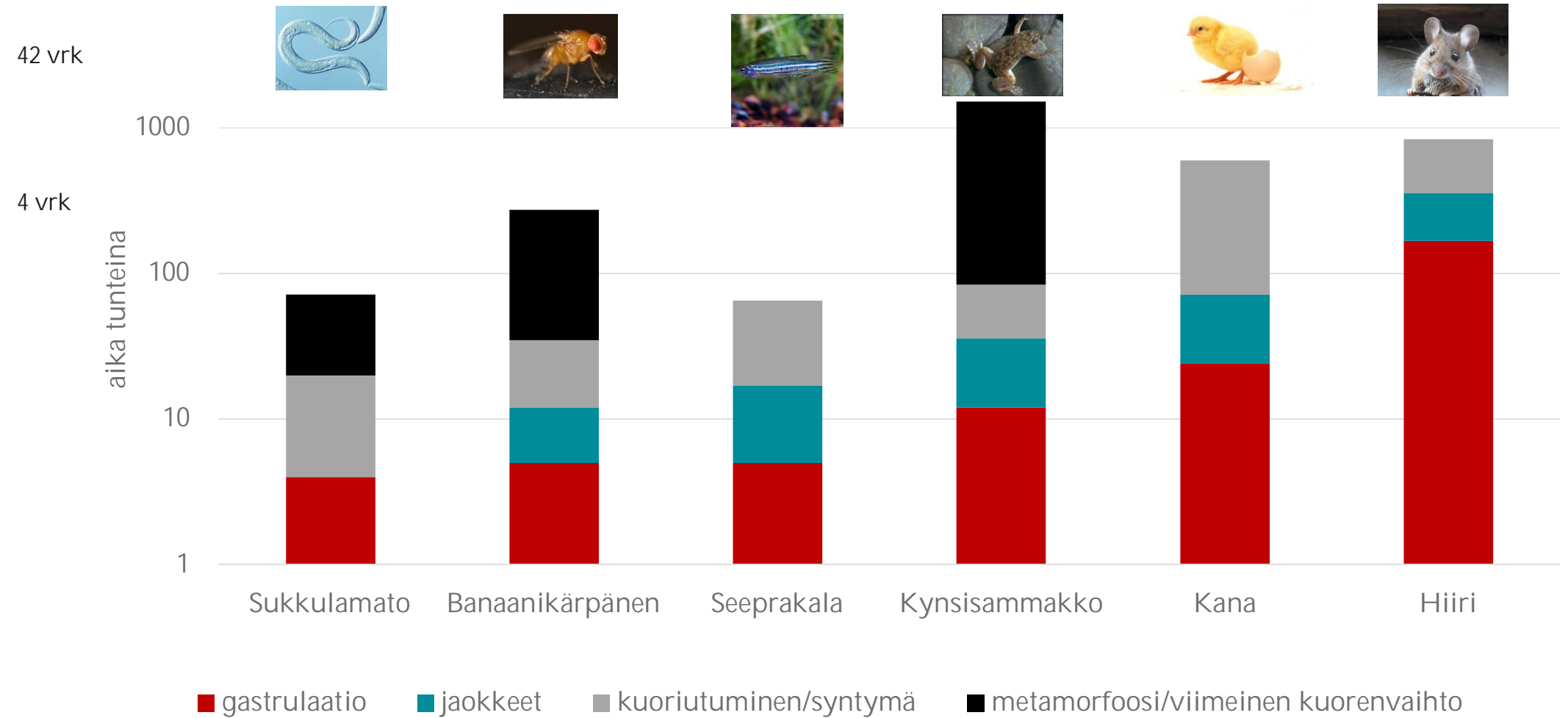
						
Alkioita	+	+	+	+	-	-
Hinta	+	+/-	+/-	+/-	++	-
Pääsy alkioihin	+	+	+	+	+	-
Mikro-kirurgia	-	-	+/-	+	+	-
Genettinen muokkaus	+	+	+/-	-	-	+
Genomi tiedossa	+	+	+	+/-	+	+
Artikkeleita*	11507	37378	22003	14776	32784	477566

* Artikkelien lukumäärä Pub.Med 3.6.2020

Kehitysbiologian mallilajit ovat keskittyneet muutamiin pääasiassa selkärangkaisiin lajeihin, joiden genomi on tiedossa. Tällöin oletuksena on, että yksilönkehitys lajeilla tapahtuu samalla tavalla kuin ihmisillä.

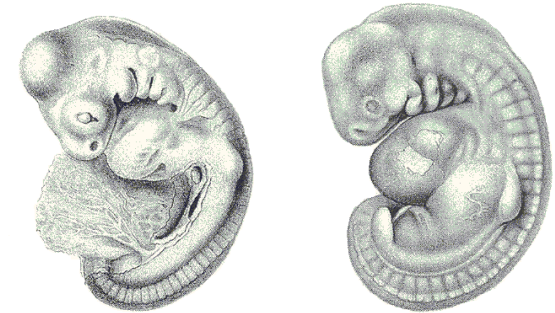
Lajinvalintaan vaikuttaa myös alkoiden hinta ja määrä, kuinka helppo alkioita on tarkkailla yksilönkehityksen aikana, voidaanko soluja/kudosta poistaa alkioista, kuinka helppoa geenien säätely on tehdä ja onko eläimen koko genomi tiedossa.

Yksilönkehityksen kesto



Vertaileva embryologia

"I have two small embryos preserved in alcohol, that I forgot to label. At present I am unable to determinate the genus to which they belong. They may be lizards, small birds or even mammals." – Karl Ernst von Baer 1828



Vertaileva embryologia

Eläinten kehityksessä 4 von Baerin periaatetta:

1. Suuren eläinryhmän yleiset rakenteet kehittyvät ennen pienen ryhmän erikoistuneita rakenteita.
 - Esim. kaikilla selkärangaisilla kehittyä samanlainen selkäjänne hermostoputken alapuolelle.
2. Erikoistuneet rakenteet kehittyvät jo kehittyneistä yleisistä rakenteista
 - Aluksi kaikilla selkärangaisilla on samanlainen iho, joka erilaistuu suomuiksi, höyheniksi, karvapeitteeksi ja kynsiksi.
3. Yksilönkehitys ei etene alkeellisempien eliöiden rakenteiden kautta vaan alkiot erilaistuvat erilaisemmiksi.
 - Kiduskaaret esiintyvät kaikilla selkärangaisilla, mutta myöhemmin ne tukevat kaloilla leukoja, ovat osa matelijoiden kalloa ja sisäkorvan luita nisäkkäillä.
4. Alkio ei siten muistuta kehittyessään alkeellisempää eliötä vaan alkeellisemmän eliön alkioita.

Moderni kehitysbiologia

Molekyylibiologiset menetelmät ovat vauhdittaneet yksilönkehityksen ymmärrystä huomattavasti. Vanha embryologinen kirjallisuus keskittyi kuvaamaan rakenteiden muotoutumista yksilönkehityksen aikana ja tunnettiin vain joitain tapauksia, joissa kehityksen tapahtumia pystyttiin muuttamaan kokeellisesti.

Nykyään tunnetaan joukko molekyylejä (sääteleytekijöitä), jotka vaikuttavat solujen erilaistumiseen. Sääteleytekijöihin vaikuttamalla voidaan testata niiden merkitys yksilönkehityksessä. Esim. hiireltä poistetaan Hox-geenejä, kehittyä sille ylimääräisiä varpaita.

Uusin ja nopeiten kehittyvä kehitysbiologian ala on kantasolututkimus, jossa tavoitteena on paitsi valmistaa erilaistuneita kudoksia kantasoluista sääteleytekijöiden avulla, myös kehittää uusia kantasoluja jo erilaistuneista soluista.



Vogel 2012 Science 338: 1406

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

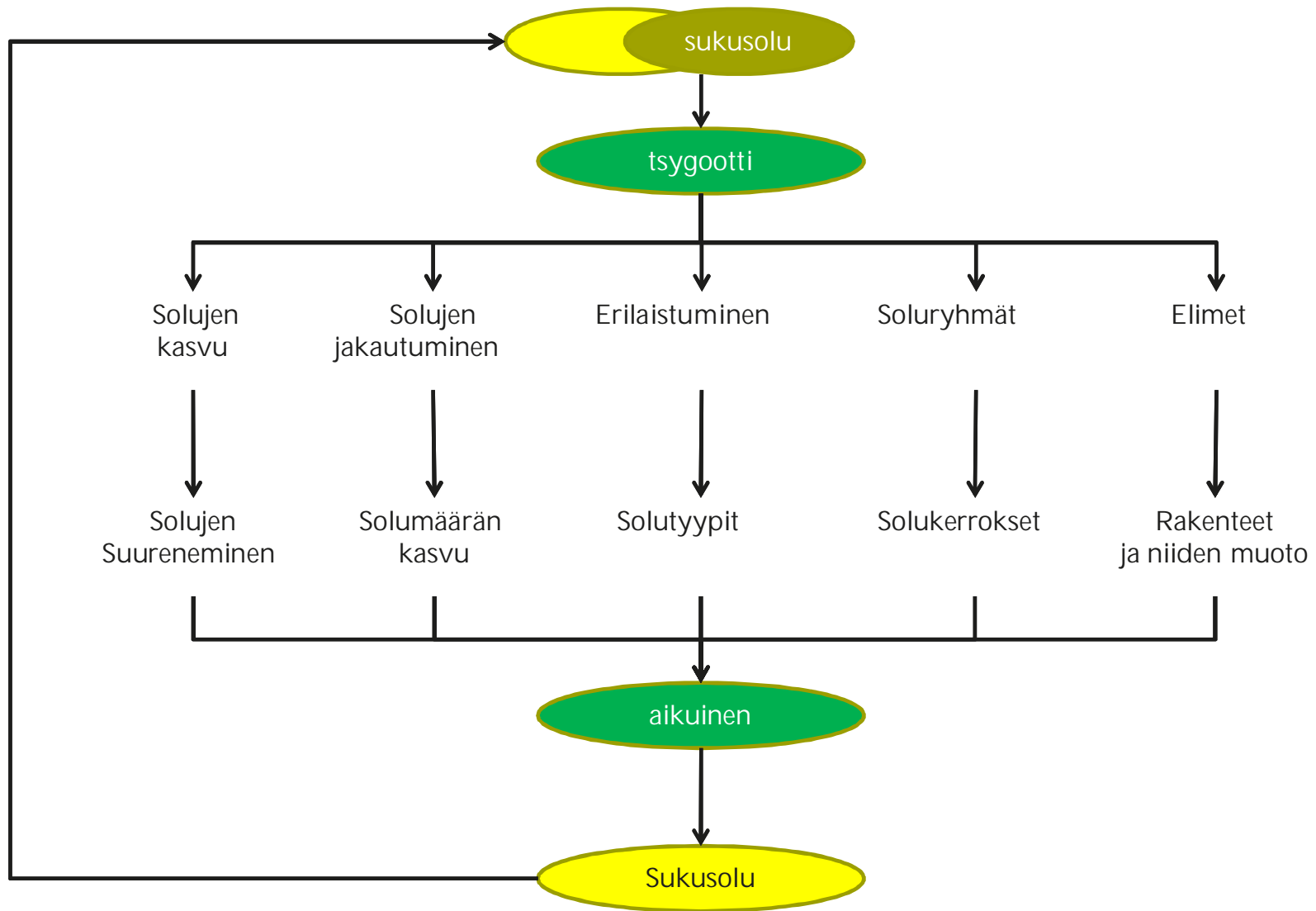
uef.fi



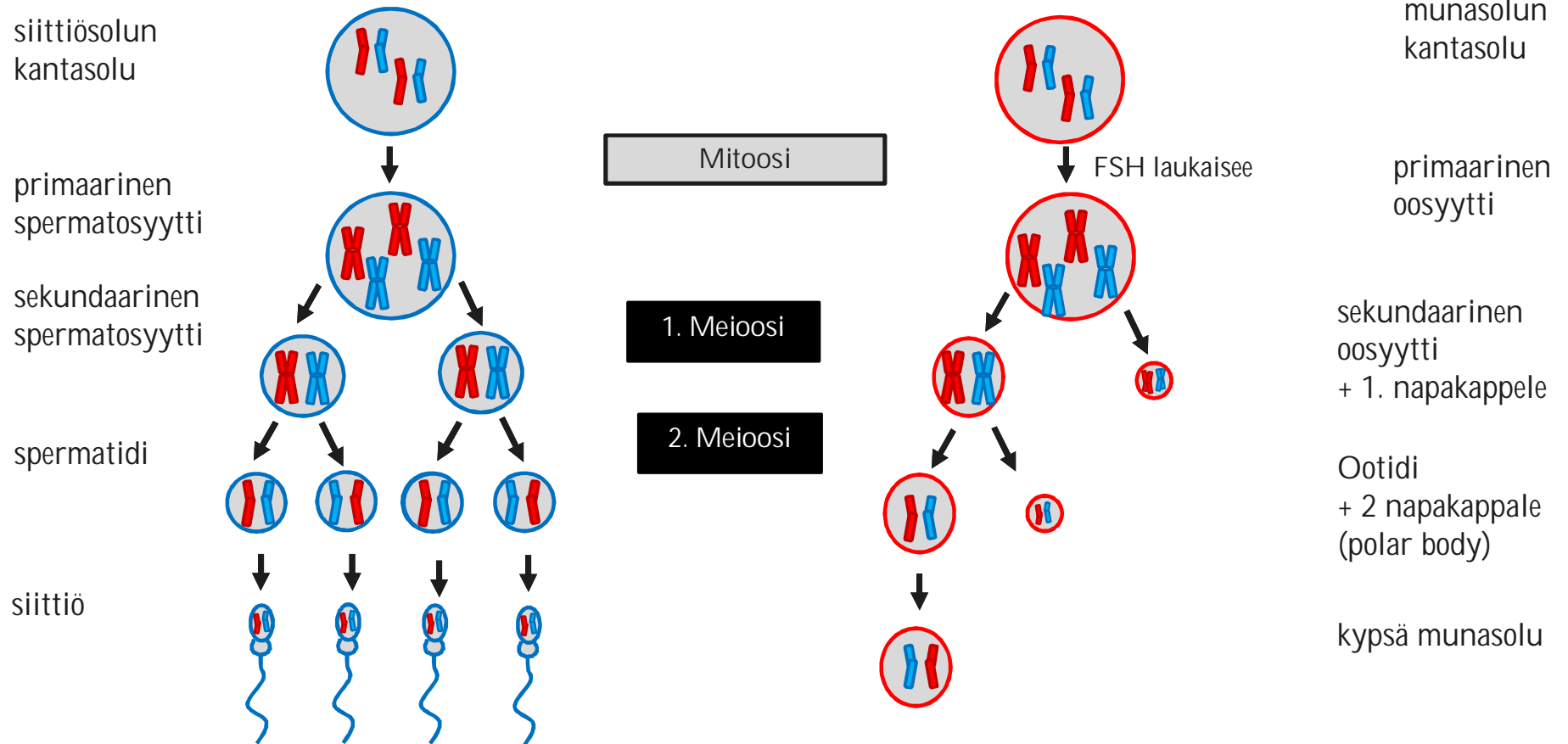


Meioosi ja sukusolujen tuottaminen

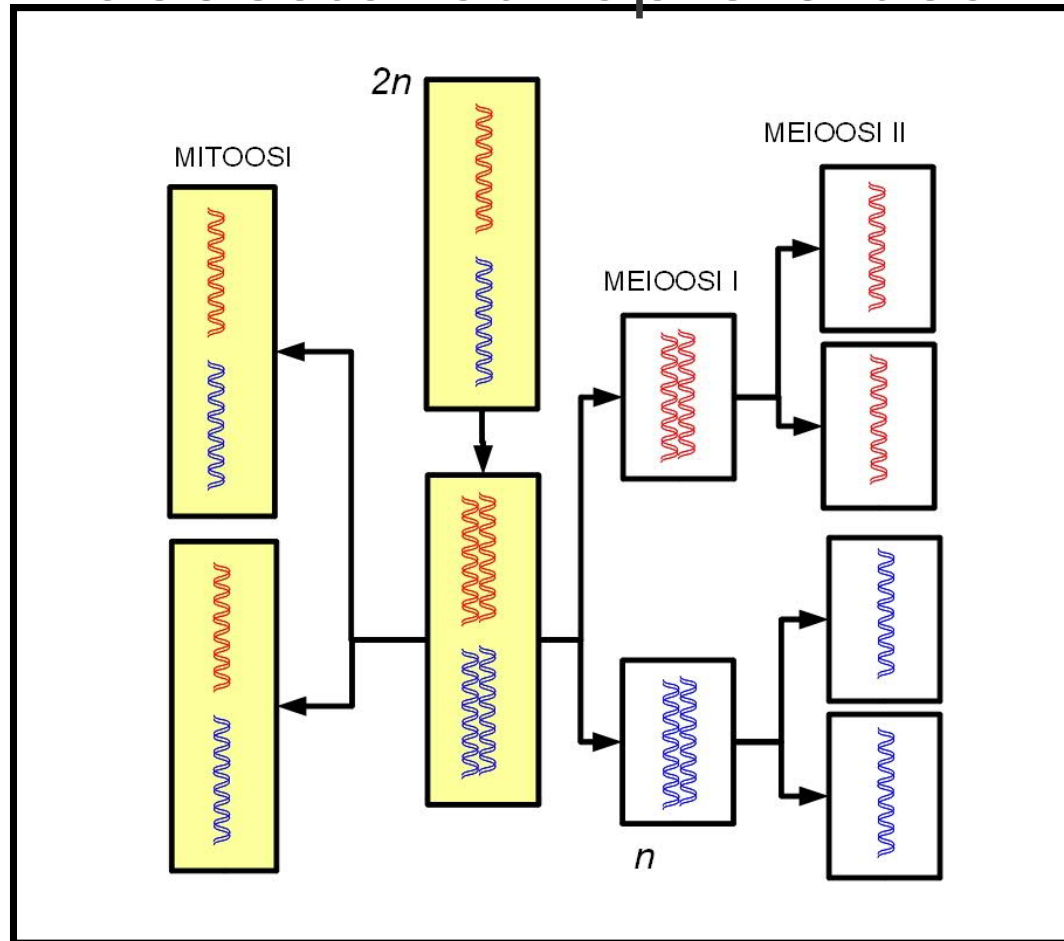
Kehitysbiologia, UEF



SUKUSOLUJEN TUOTTAMINEN

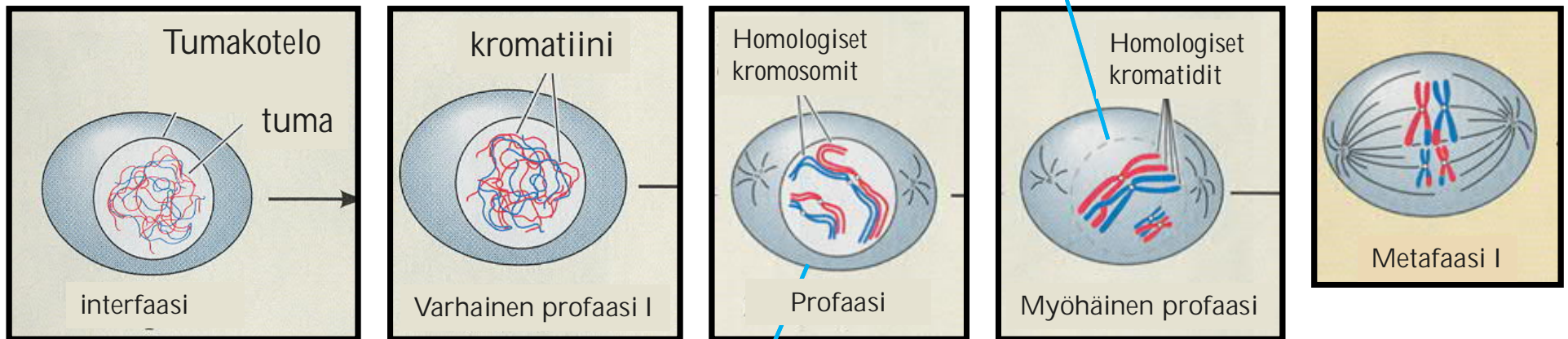


Meioosissa muodostuvat haploidit sukusolut



Meioosin vaiheet

1. meioosi: homologisten kromosomien erotus

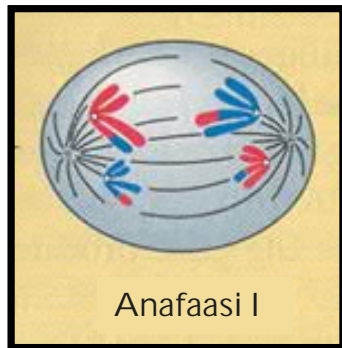


Replikoituneet kromosomit (kromatidit) pariutuvat sentromeereistä (kinetokoreista)

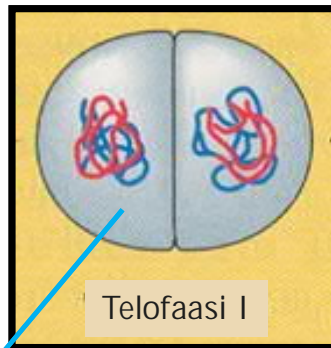
Kromosomit replikoituvat ennen solujakoa, jolloin jokaista geeniä on 4 kappaletta

Meioosin vaiheet

2. meioosi: kromatidien erotus

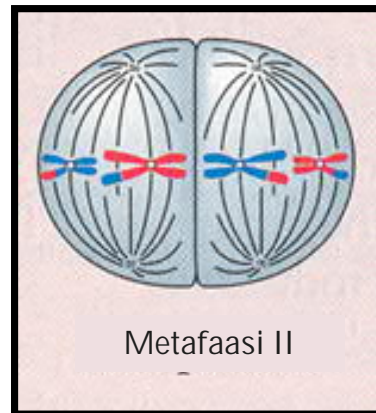


Anafaasi I

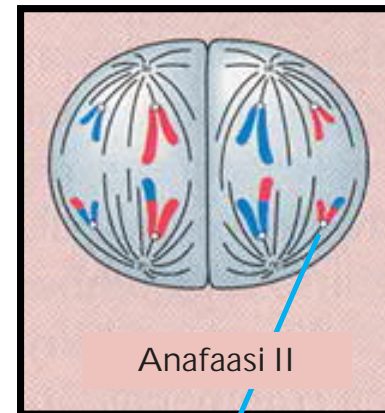


Telofaasi I

Homologiset kromosomit eri soluissa

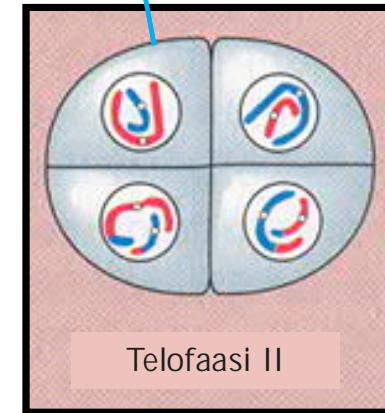


Metafaasi II



Anafaasi II

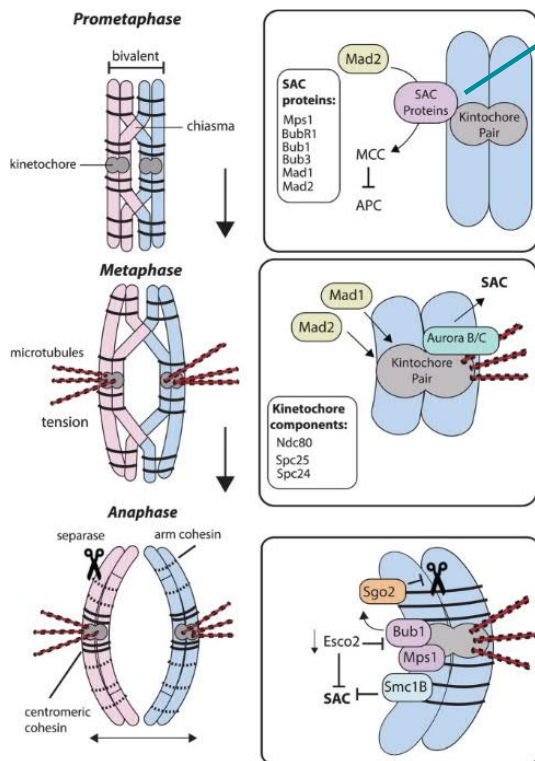
Kinetokorit irtoavat



Telofaasi II

4 haploidia sukusolua

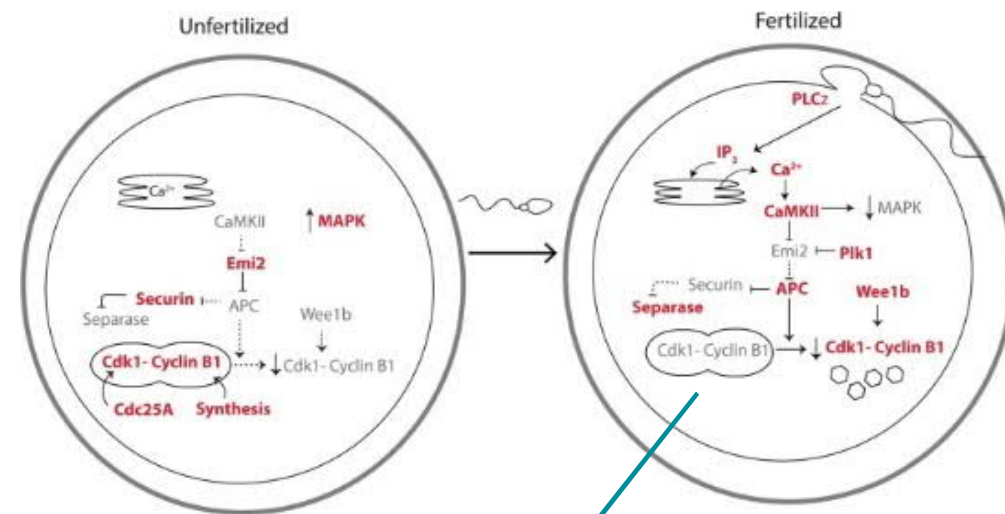
Miten meioosia säädellään?



Meioosin I vaiheessa homologiset kromosomit on kiinnitetty toisiinsa, jolloin anafaasi ei pääse käynnistymään. Tämä lisää perintötekijöiden vaihtoa.

Mikrotubulusten kiinnittyminen laukaisee anafaasiin etenemisen.

Kohesiini pitää sisarkromatidit yhdessä homologisten kromosomien ajautessa tytärsoluihin.



Ihmisellä toinen meioottinen vaihe käynnistyy vasta hedelmöittymisen myötä.

Sanders 2018 Biochem.Soc.Trans 46: 797-806.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Uroksen sukupuolielimet

Kehitysbiologia, UEF

"Kun siemenet menevät häpyyn, kaikkein puhtain ja ikään kuin parhaiten sekoitettu menee ensimmäisenä ja asettuu syvimmälle... jos tuo siemen nyt siis olisi vain yhdeltä vanhemmalta, se virtaisi helposti ulos samaa tietä kuin se tuli sisäänkin. Ei näet ole mitään, mikä pitäisi sen siellä. Niinpä yksi siemen ei riitä syntymiseen.

Jo saas molempien vanhempien siemenet sekoittuvat samanaikaisesti, niin silloin ne laajenevat sitä enemmän, mitä enemmän ne lämpenevät...

Kasvit ja eläimet muodostuvat sikäli samalla tavalla, että se tapahtuu lämmön voimalla kehää kiertävistä materian osasista."

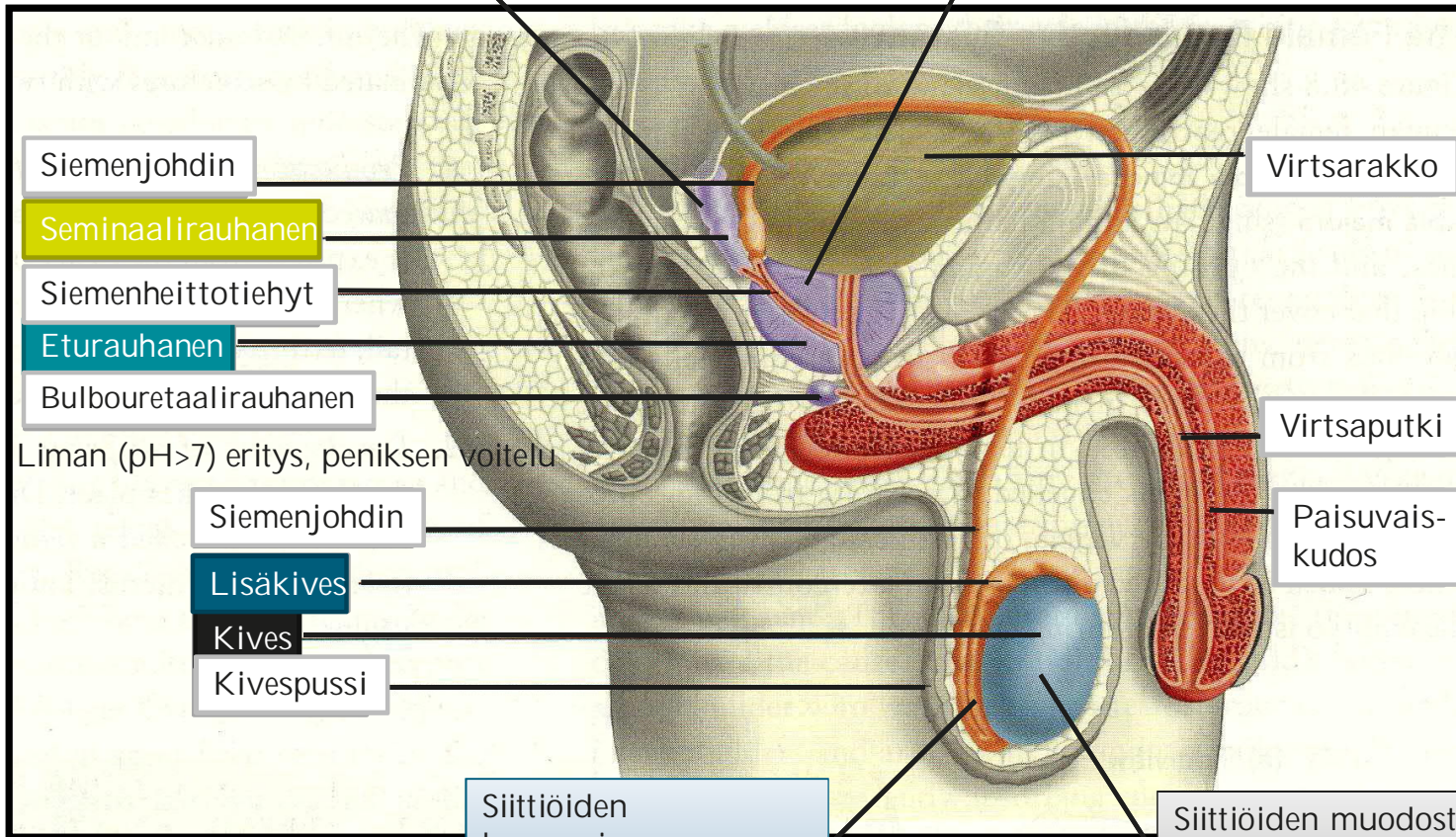
Descartes 1646



Uroksen lisääntymiselimet

Viskoottinen lima
fruktoosia ja prostaglandiineja
Kohdun supistuminen

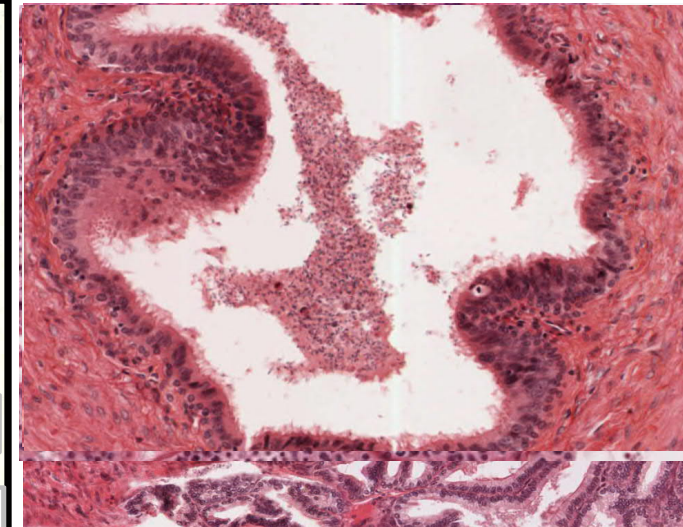
Virtsatiehyen ja vaginan neutralointi
Antibiootteja, ravinteita



Liman (pH>7) erityys, peniksen voitelu

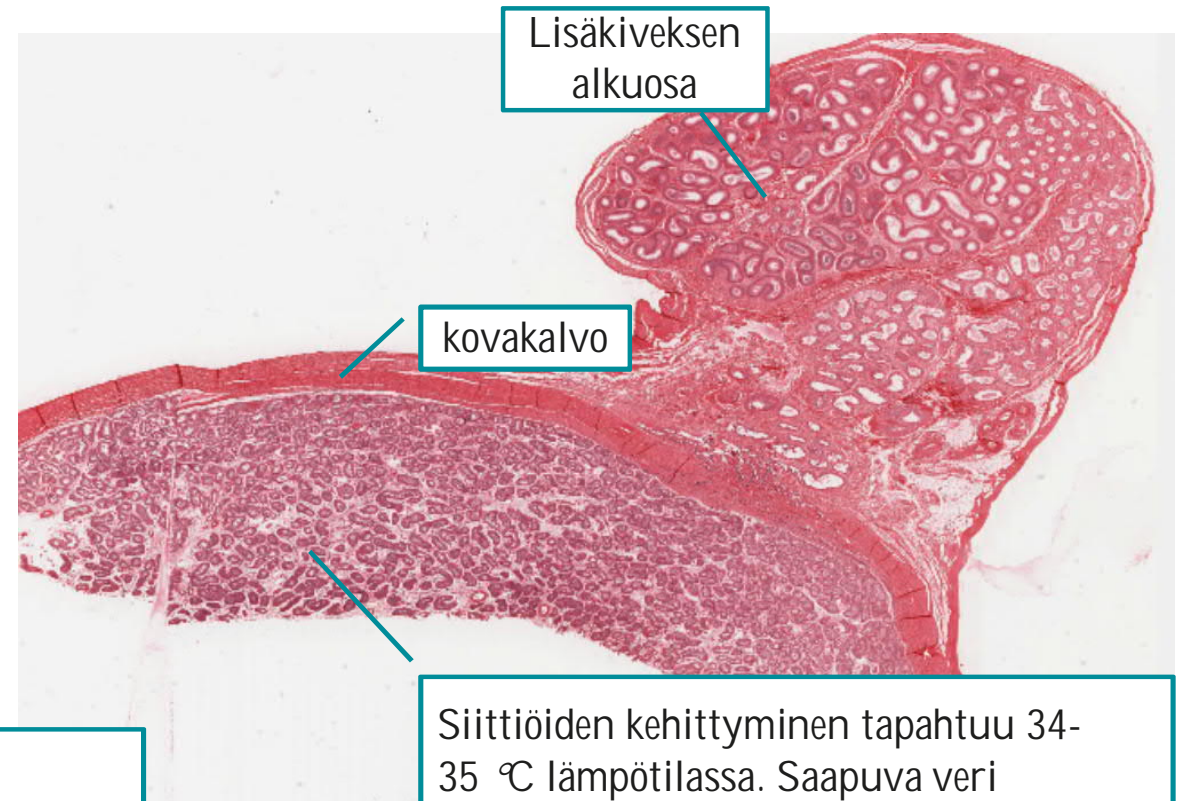
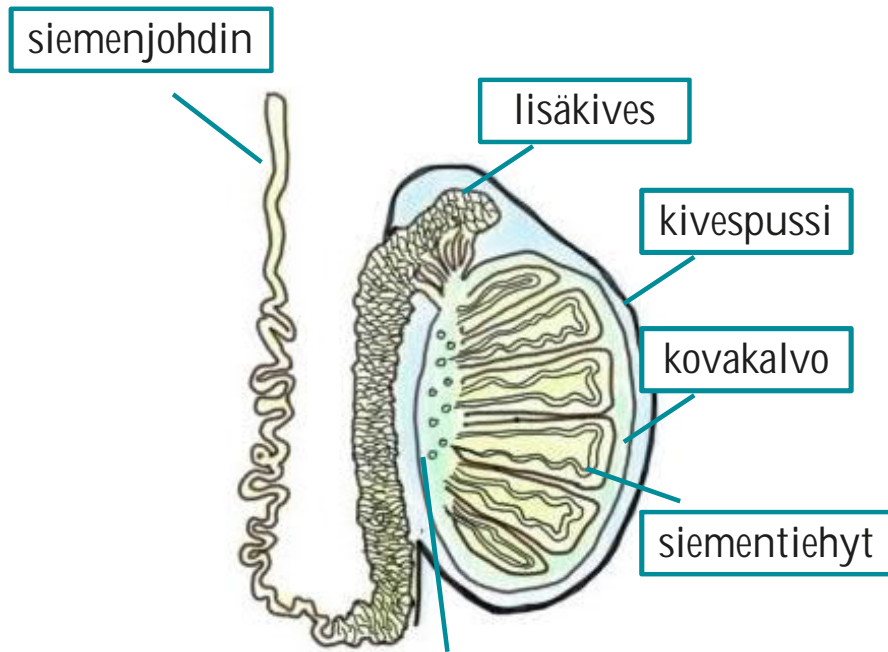
Siittiöiden
kypsyminen
ja varastointi

Siittiöiden muodostus,
Sukusolujen kantasolut,
testosteroni



100 μm

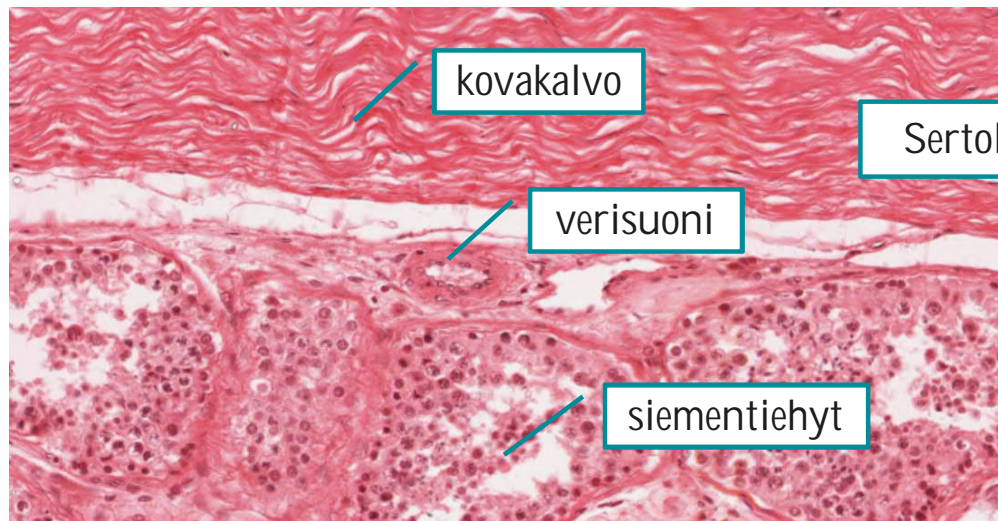
Siittiöiden kehitys vaatii alemman lämpötilan ja pitkän putkiston



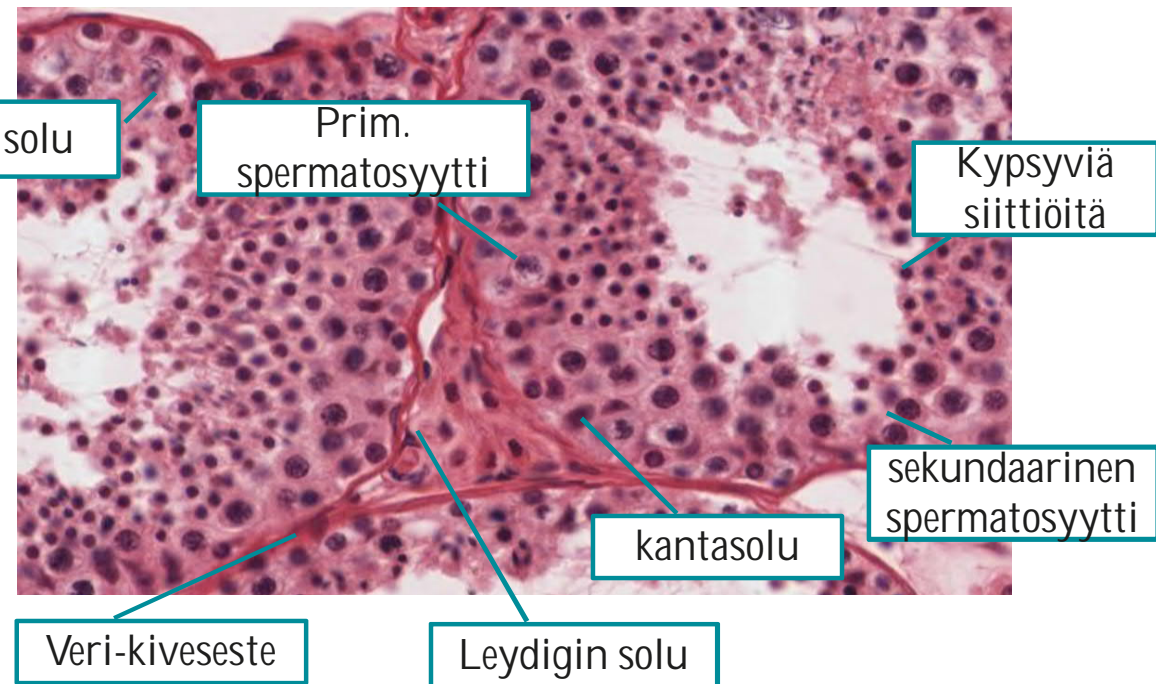
Kehittyvät siittiöt kulkevat kiveksen ja lisäkiveksen putkistossa virtaavan nesteen mukaan. Pelkästään kiveksessä kukin siittiötä kypsyttävä putki on n. 1 m pitkä.

Siittiöiden kehittyminen tapahtuu 34-35 °C lämpötilassa. Saapuva veri jäädytetään vasta-virtaperiaatteella, minkä lisäksi kivekset ovat kivespussissa.

Siittiöt kehittyvät kiveksissä verenkierron ulkopuolella



100 μ m



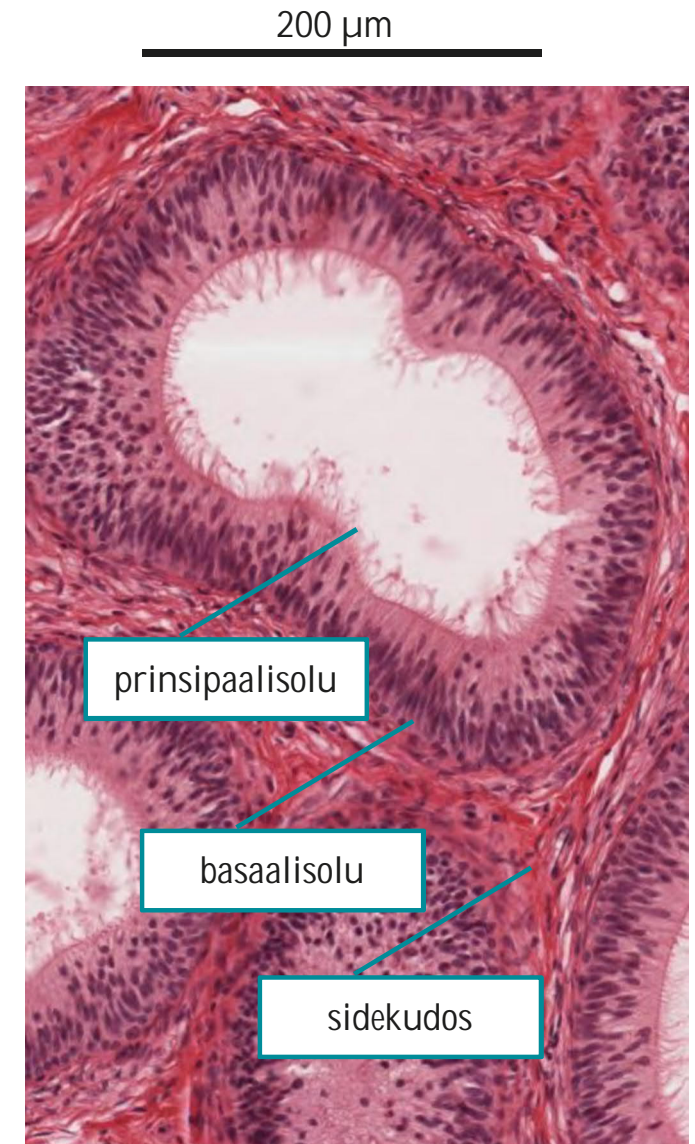
50 μ m

Lisäkiveksen rakenne

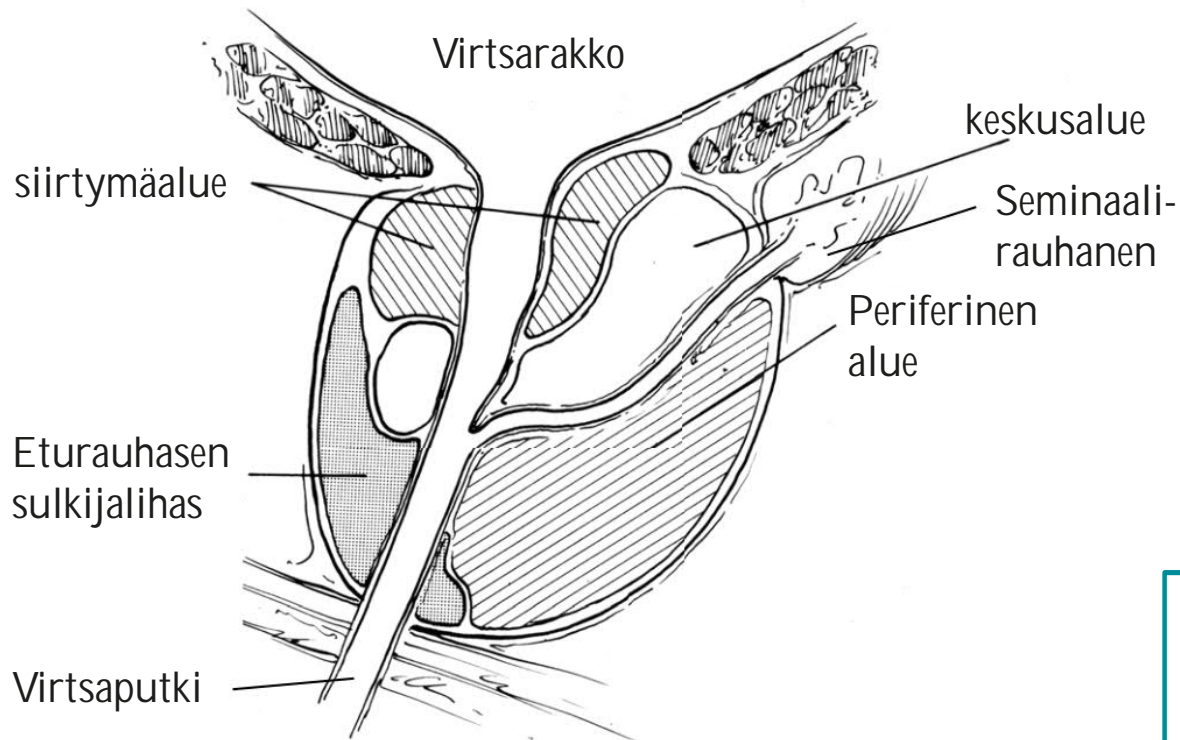
Lisäkiveksen sisällä on 4-5 metriä siemenjohdinta, jossa siittiöt muuttuvat lopulliseen muotoonsa:

- Siittiön DNA:n pakkaaminen ja pöörakenteen pieneneminen
- Sytoplasman vähentäminen ja siittiön kapeneminen
- Solukalvon ja sen proteiinien muutokset
- Akrosomirakkulan muutokset (dekapasitaatio)

Lisäkiveksessä siemenjohtimen pinnan muodostavat värekarvalliset prinsipaalisolut, jotka sekä erittävät siittiöiden kypsymistä edistäviä aineita että absorboivat siittiöistä irronneita kappaleita.



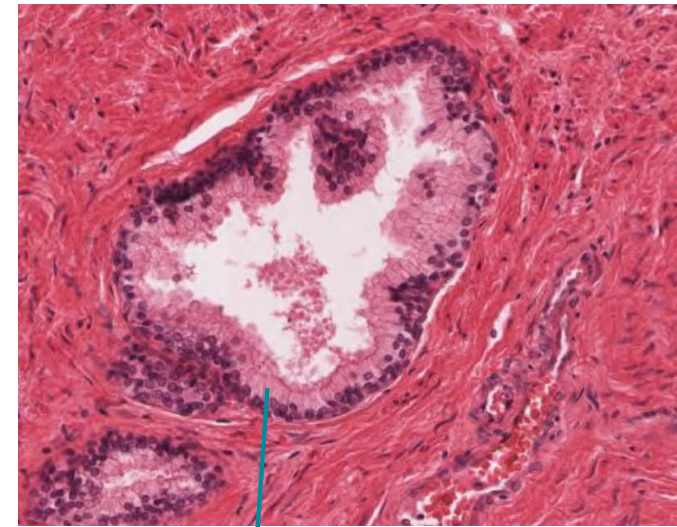
Eturauhanen ja seminaalirauhanen



Toivonen 2017 Development 144: 1382-98.

UEF // University of Eastern Finland

Eturauhanen erittää 30% siemensiöksen sisällöstä. Neste hieman hapan ja sisältää mm. happamia fosfataaseja, saostavia entsyymejä, glukoosia, bikarbonaattia, sitraattia.



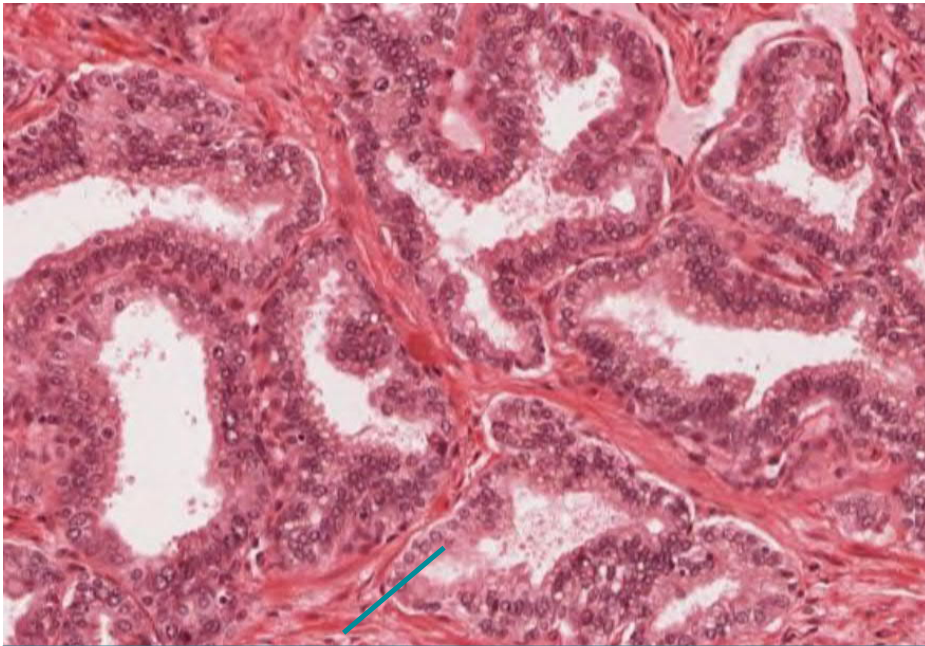
100 μ m

Eturauhanen on pähkinän kokoinen elin virtsarakon alapuolella. Sen rakenne vaihtelee nisäkkäillä runsaasti.

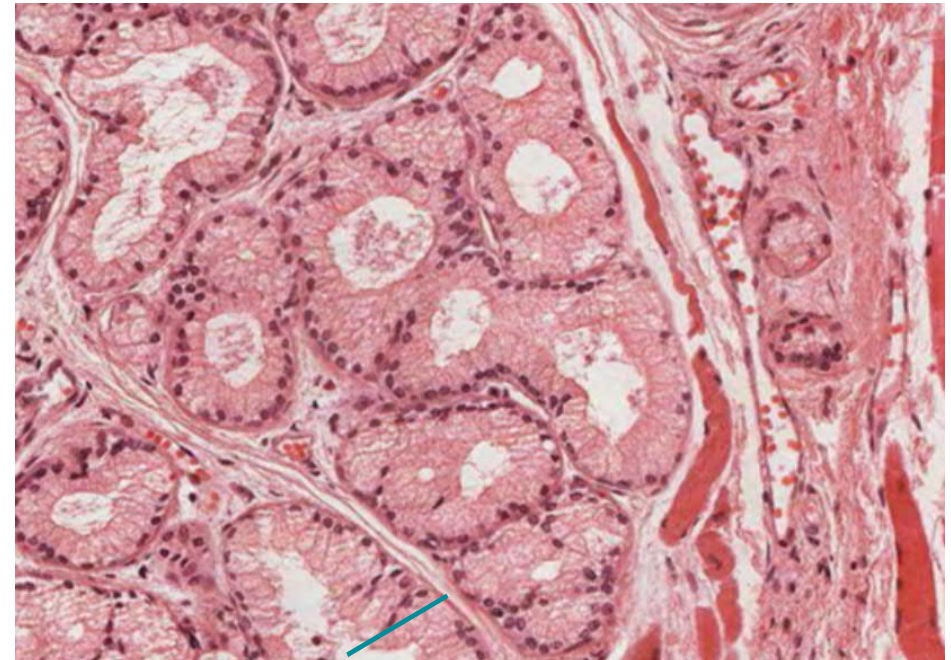
Epiteelikudos: luminaali ja basaalisolut muodostavat erittäviä rauhasia. Niiden ympärillä on vaihteleva määrä sidekudosta ja sileitä lihaksia.

Seminaali ja bulboruretraalirauhanen

100 μm



Seminaalirauhanen tuottaa yli n. 70% siemensyöksen nesteistä. Hieman emäksinen erityös eritetään hieman myöhemmin sisältäen mm. askorbiinihappoa, fruktoosia, pepsinogeeniä, prostaglandiinia (PGE_2), sitraattihappoa.



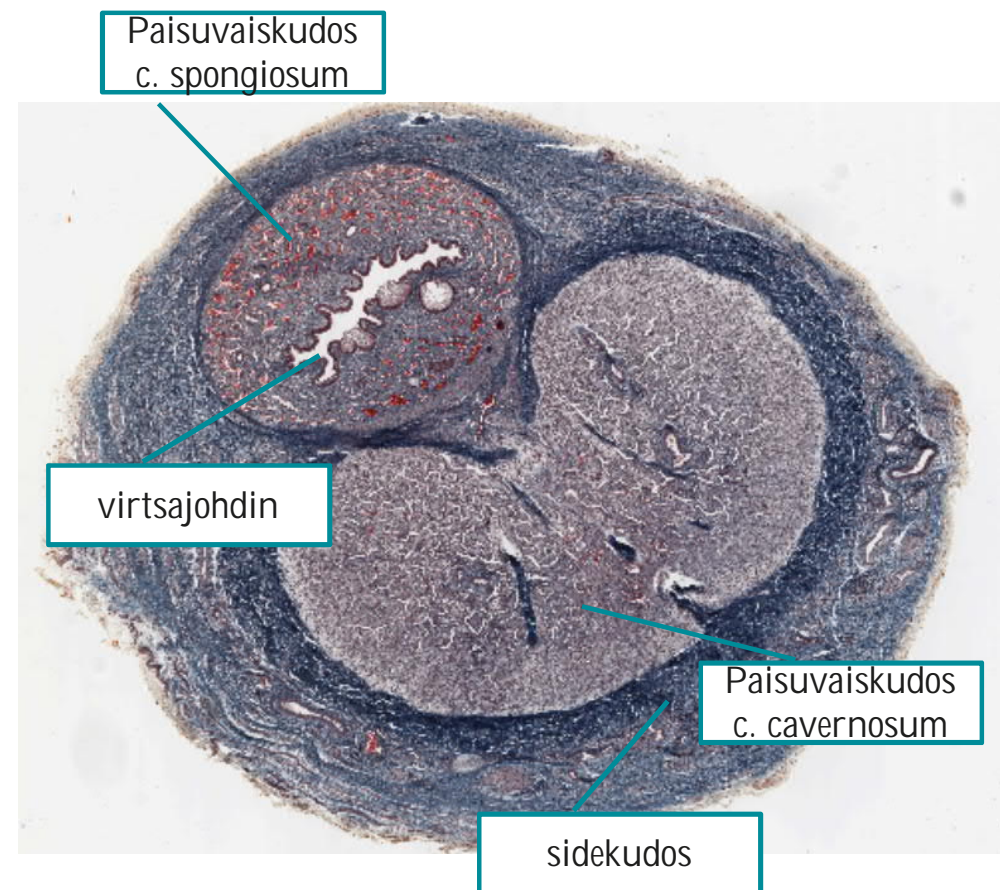
Bulboruretraalirauhanen on ihmisellä herneen kokoinen ja erittää 4 ml kirkasta nestettä kiihottumisen aikana. Neste neutraloi ja puhdistaa virtsajohtimen ennen siemensyökyä.

Peniksen rakenne

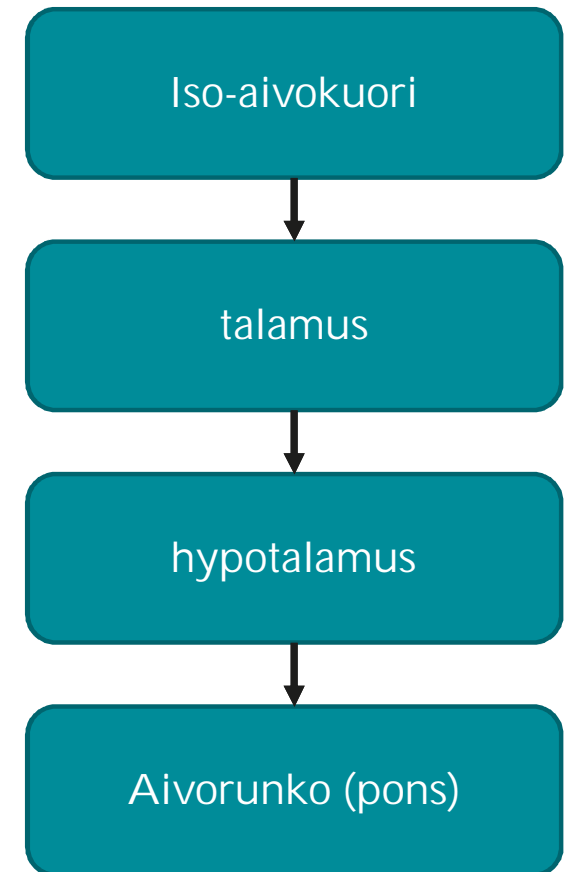
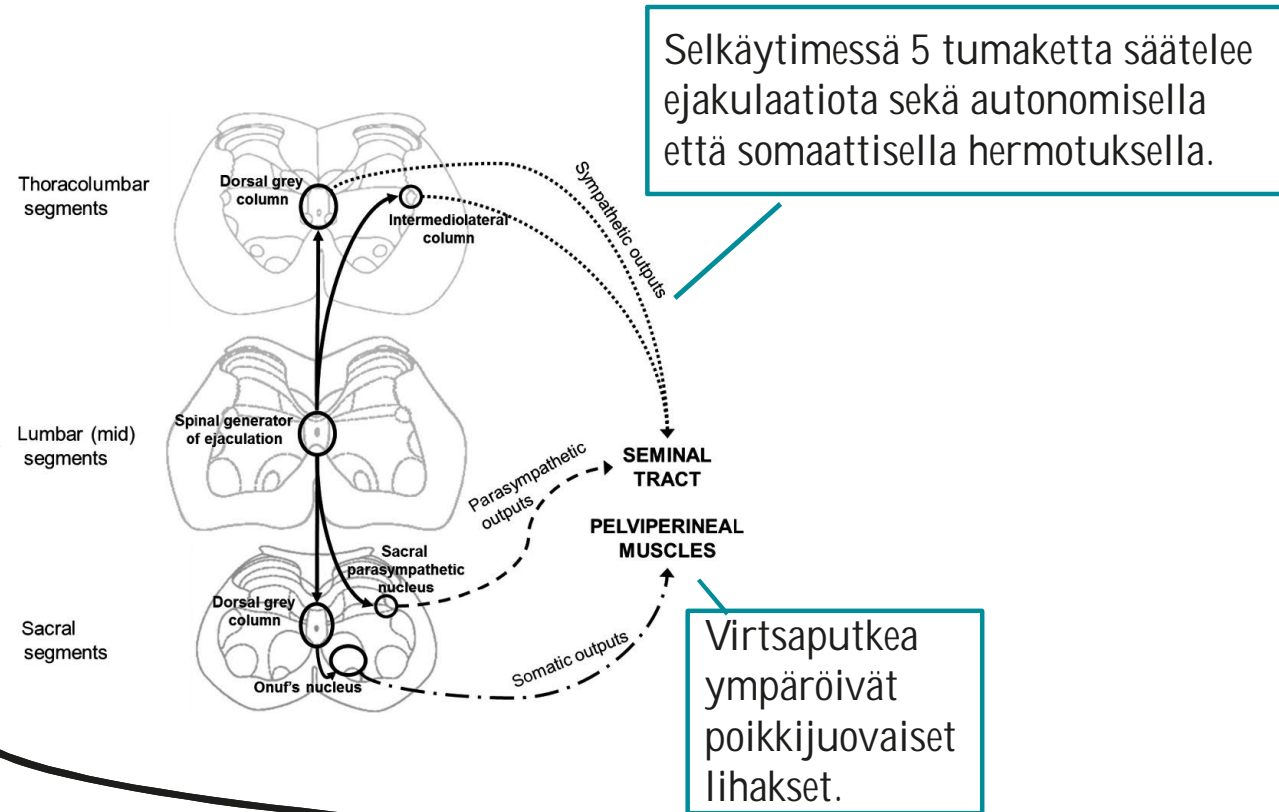
Peniksessä on kaksi suurta paisuvaiskudosta: corpus cavernosum ja corpus spongiosum. Näitä ympäröi sidekudoskerros.

Paisuvaiskudos sisältää paljon epäsäännöllisen mallisia verisuonipoukamia, joita ympäröi sileä lihas. Poukamot täyttyvät erektiossa verellä parasympaattisen hermoston relaksoidessa sileitä lihaksia. Tällöin ympäröivä sidekudoskerros venyy, mikä estää veren virtausta laskimoissa.

Erektio loppuu sympaattisen hermoston supistaessa sileitä lihaksia, mikä vähentää veren virtausta paisuvaiskudokseen.



Erektio ja ejakulaatio



Clement 2015 Basic Clinical Pharm.Tox 119: 18-25.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi



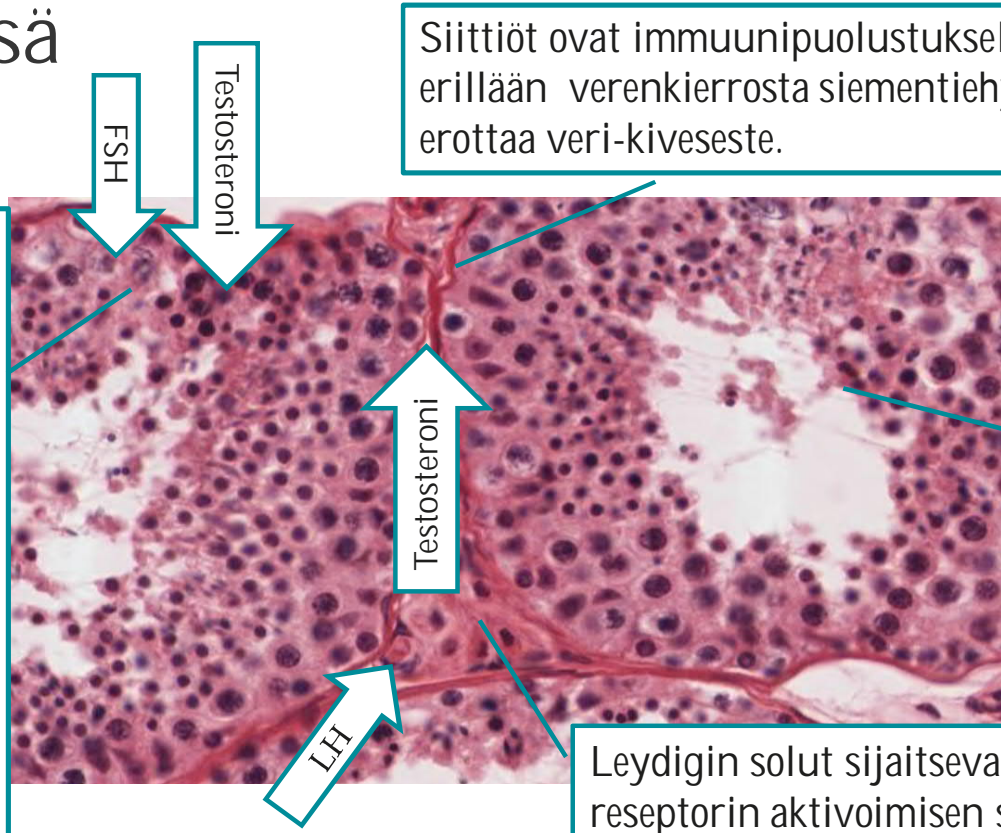


Siittiöiden tuottaminen

Kehitysbiologia, UEF

Sertolin ja Leydigin solut auttavat siittiöiden kehityksessä

Sertolin soluissa sijaitsevat siementiehyissä. FSH-reseptorin aktivoituessa solu erittää androgeenien sitomis-proteiinia (ABP), inhibiiniä, aktiviinia, estrogeeniä ja siittiöiden kehityksen säätelijöitä. ABP sitoo testosteronin ja lisää sen vaikutusta Sertolin soluille.



Siittiöt ovat immuunipuolustukselle vieraita soluja, joten ne tuotetaan erillään verenkierrosta siementiehyessä (seminiferous tubule). Niitä erottaa veri-kiveseste.

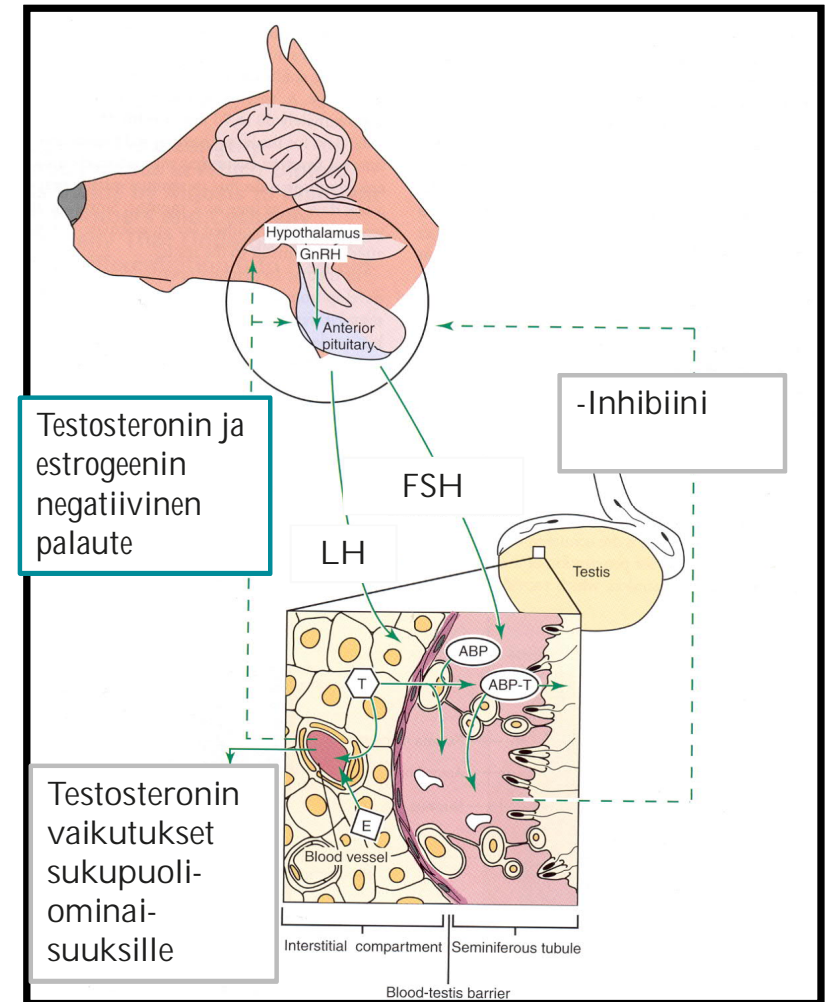
Siittiöiden kypsyminen kestää ihmisillä n. 74 vuorokautta ja niitä tuotetaan 300 miljoonaa/vrk.

Leydigin solut sijaitsevat verisuonten vieressä. LH-reseptorin aktivoimisen seurauksena solut muuttavat kolesterolia testosteroniksi ja erittävät sitä veri- ja lymfasuonistoon.

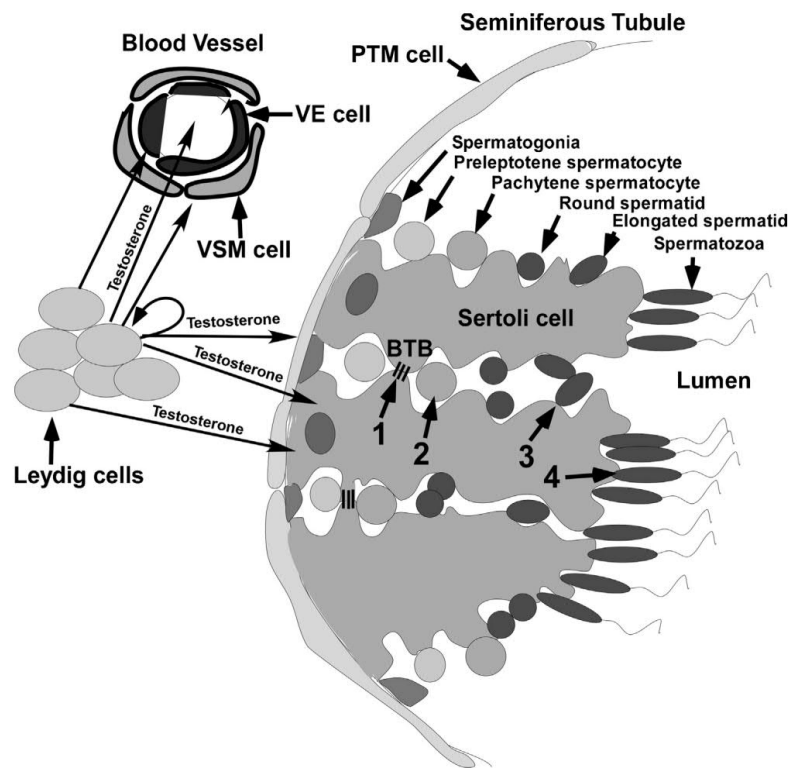
Kivesten hormonaalinen säätely

Kivesten säätelyssä vaikuttavat samat hormonit kuin munasarjojen säätelyssä:

- Hypotalamus erittää gonadotropiinin vapauttaja-hormonia (GnRH), joka säätelee aivolisäkkeen etulohkon sukupuolihormonien eritystä.
- "gonad" =sukupuolirauhanen, "trophin" =kudosta ravitseva
- Aivolisäkkeen etulohko erittää luteinisoivaa (LH) ja follikkeleja stimuloivaa hormonia (FSH), jotka vaikuttavat sukuelimissä.
- "lutein" =keltainen, "follicle" =rakkula



Testosteronilla 4 vaikutusta siittiöiden kehitykselle



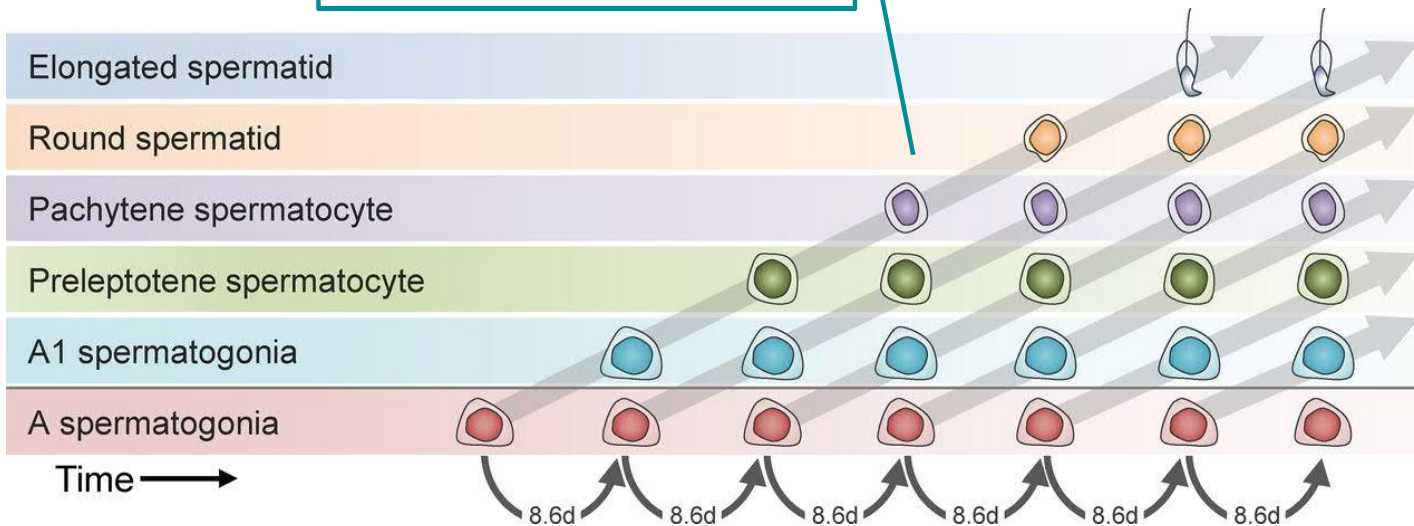
Leydiginsoluista vapautuva testosteroni kulkeutuu verisuonten epiteelisoluihin (VE), sileisiin lihassoluihin (VSM) ja verenkiertoon. Lisäksi se vaikuttaa siementiehyen reunan soluissa (PTM), Sertolin soluissa ja itse Leydigin soluissa.

Siittiöiden kehityksen kannalta vaikutuksessa neljä mekanismia:

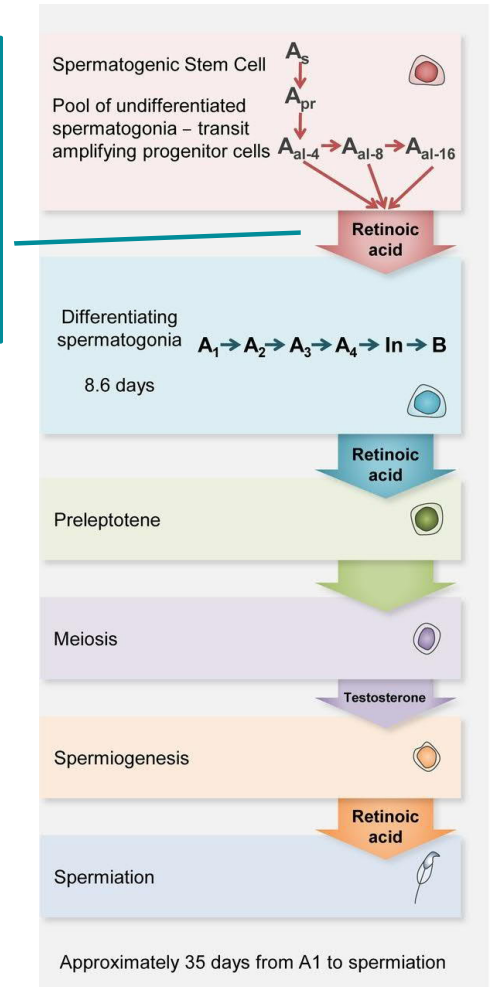
1. verikivesesteen tiivistäminen (BTB)
2. Spermatozyttien meioosin viimeistely
3. Spermatozyttien liittäminen Sertolin soluihin
4. Kypsien spermatozyttien vapauttaminen

Siittiöiden kehityksen säätely

Kehityksessä on useita viikon kestäviä jakautumissyklejä



Siittiöiden kehitys etenee vaiheittain ja vaatii retinoidihappoa ja testosteronia.



Kivesten hormonaalinen säätely

Solut/kudos	Hormoni	Vaikutus
Hypotalamus	GnRH	Lisää FSH:n ja LH:n eritystä
Aivolisäkkeen etulohko	LH	Aktivoi kiveksissä olevissa Leydigin soluissa testosteronin eritystä
	FSH	Vaikuttaa kiveksissä Sertolin soluihin, jotka huolehtivat siittiöiden ravitsemuksesta
Leidigin solut	Testosteroni	Sukupuolen kehittyminen, primaariset ja sekundaariset sukupuoliominaisuudet. GnRH:n ja LH:n erityksen estäminen
Sertolin solut	Androgeenin sitomisproteiini ABP	Sitoo testosteronia ja estä sen poistumisen siementiehyestä
	estradioli	Hidastaa Leydigin solujen toimintaa
	Inhibiini	Estää FSH:n eritystä

Siittiöiden soluorganelit muuttuvat ja vähenevät

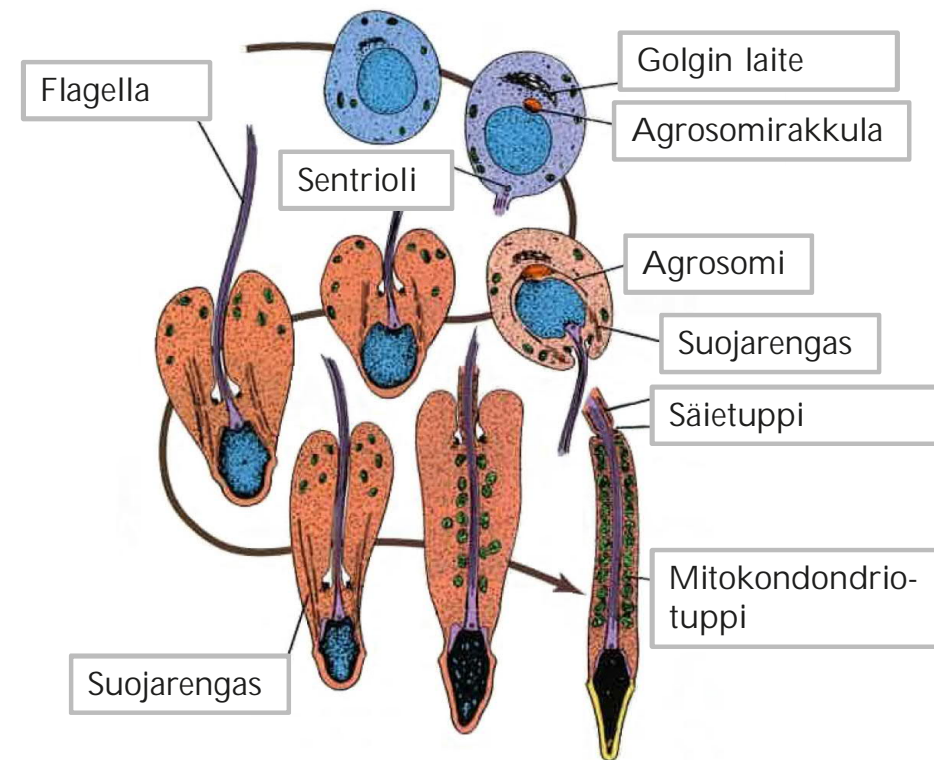
Siittiöiden kehittyminen alkaa Golgin laitteen muuttumisella akrosomirakkulan muodostavaksi, runsaasti glykoproteiineja sisältäväksi rakenteeksi. Samalla sentriolit siirtyvät solun toiselle puolelle.

Akrosomirakkula suurenee ja leviää täyttämään solun etupuolen. Samalla tumakotelo kovenee ja tuman sisältö tiivistyy.

Flagella alkaa kehittyä takapuolelle samalla, kun tuma litistyy ja akrosomirakkulan taakse järjestyy mikroputkien muodostama rengasmaisen suoja.

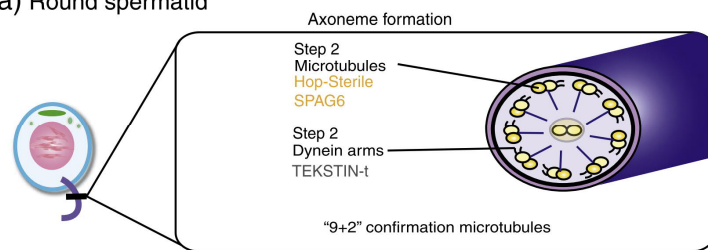
Sentriolit siirtyvät taemmas muodostaen mitokondrion tupen.

Solukalvo venyy flagellan alkuosan ympärille ja sinne siirtyy solun mitokondriot tiiviiksi paketiksi.

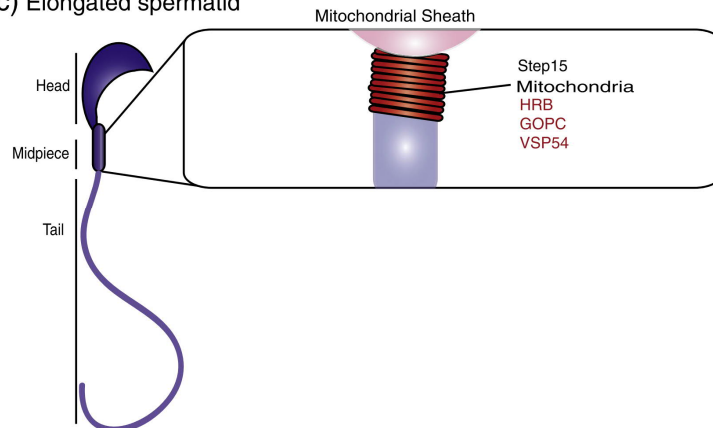


Siitteiöiden rakenteen muutokset on tarkkaan säädeltyjä

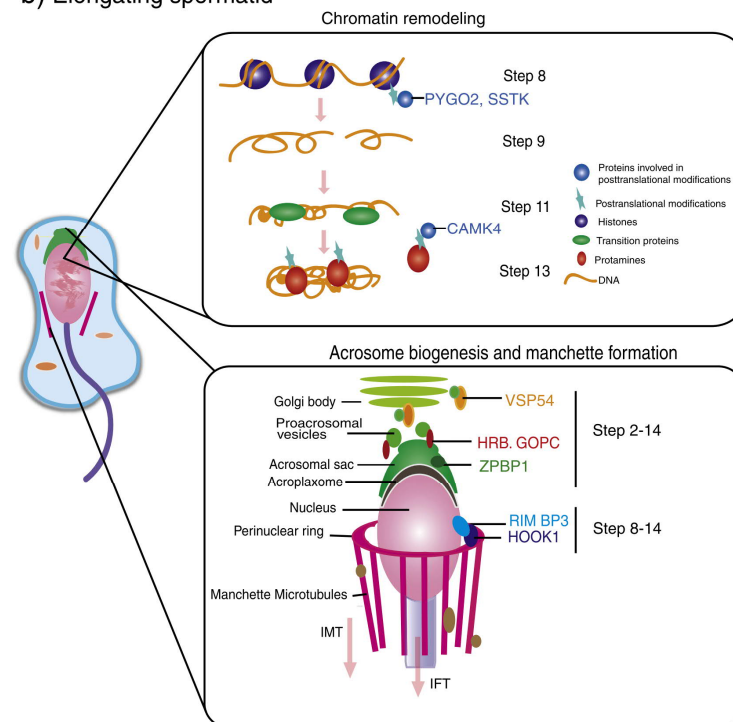
a) Round spermatid



c) Elongated spermatid



b) Elongating spermatid



Siittiön rakenne

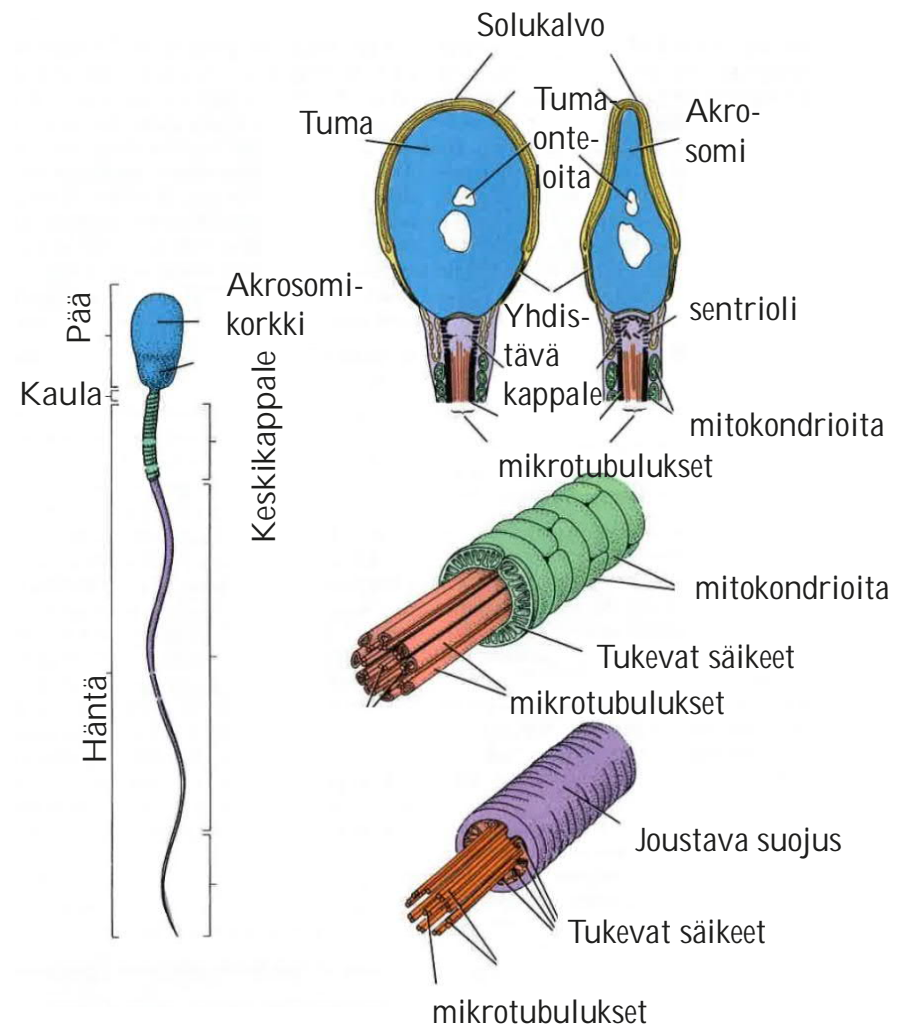
Muodostunut siittiö on ihmisellä n. 60 µm pituinen ja sen pää on vain muutaman µm kokoinen (siitäkin suurin osa on akrosomirakkulaa).

Siittiön häntä sisältää kaulan, keskikappaleen ja hännän.

Kaulassa on sentriolien muodostama yhdistävä kappale, johon mikrotubulukset ovat kiinnittyneet.

Hännän keskikappale sisältää mikrotubulusten ympärillä mitokondrioiden muodostaman vaipan.

Taaempänä hännässä on mikroputkien ympärillä joustava suojus (aivan lopusta suojus puuttuu).



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi

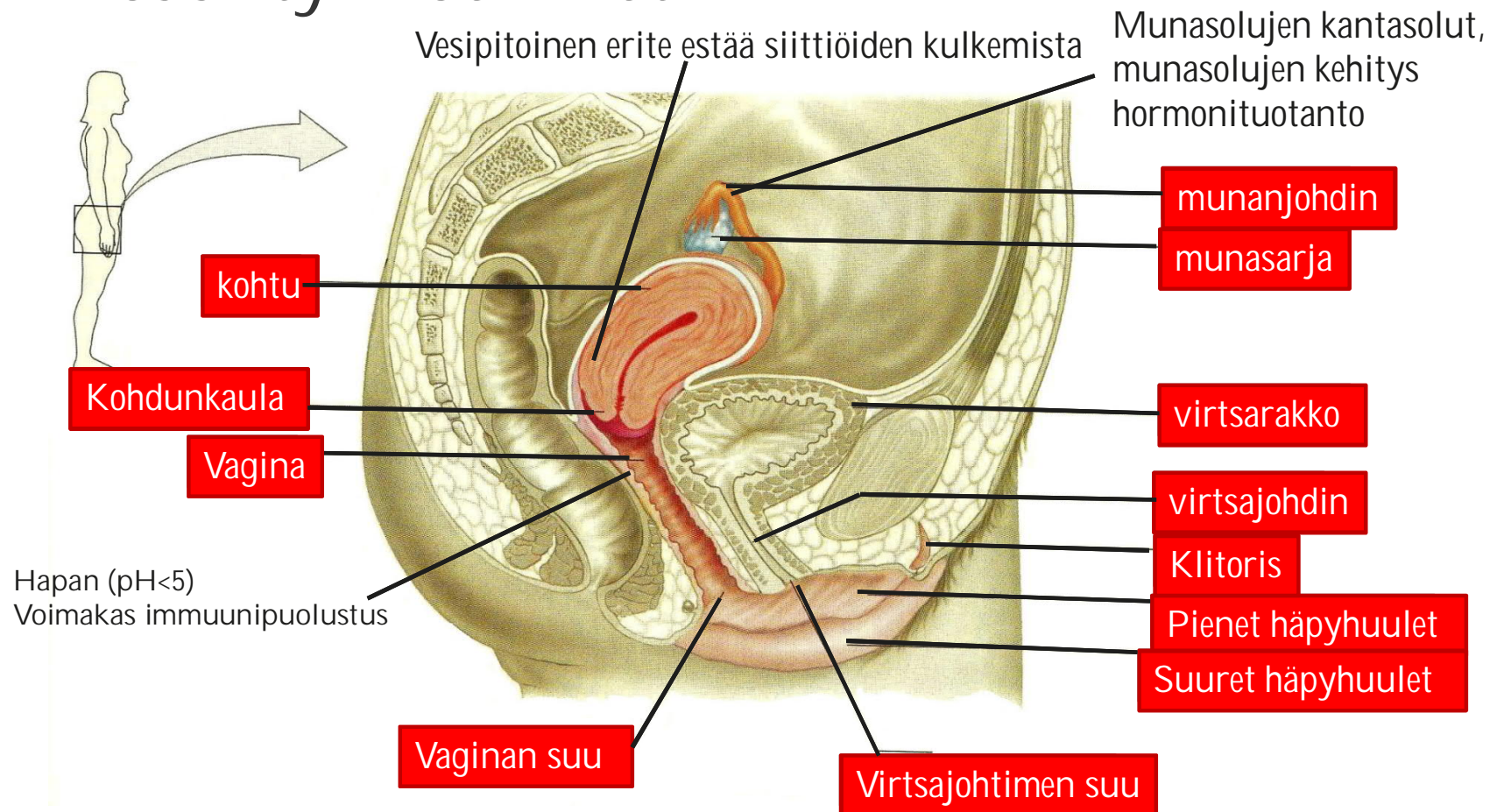




Naaraan sukusolujen tuottaminen

Kehitysbiologia, UEF

Naaraan lisääntymiselimet

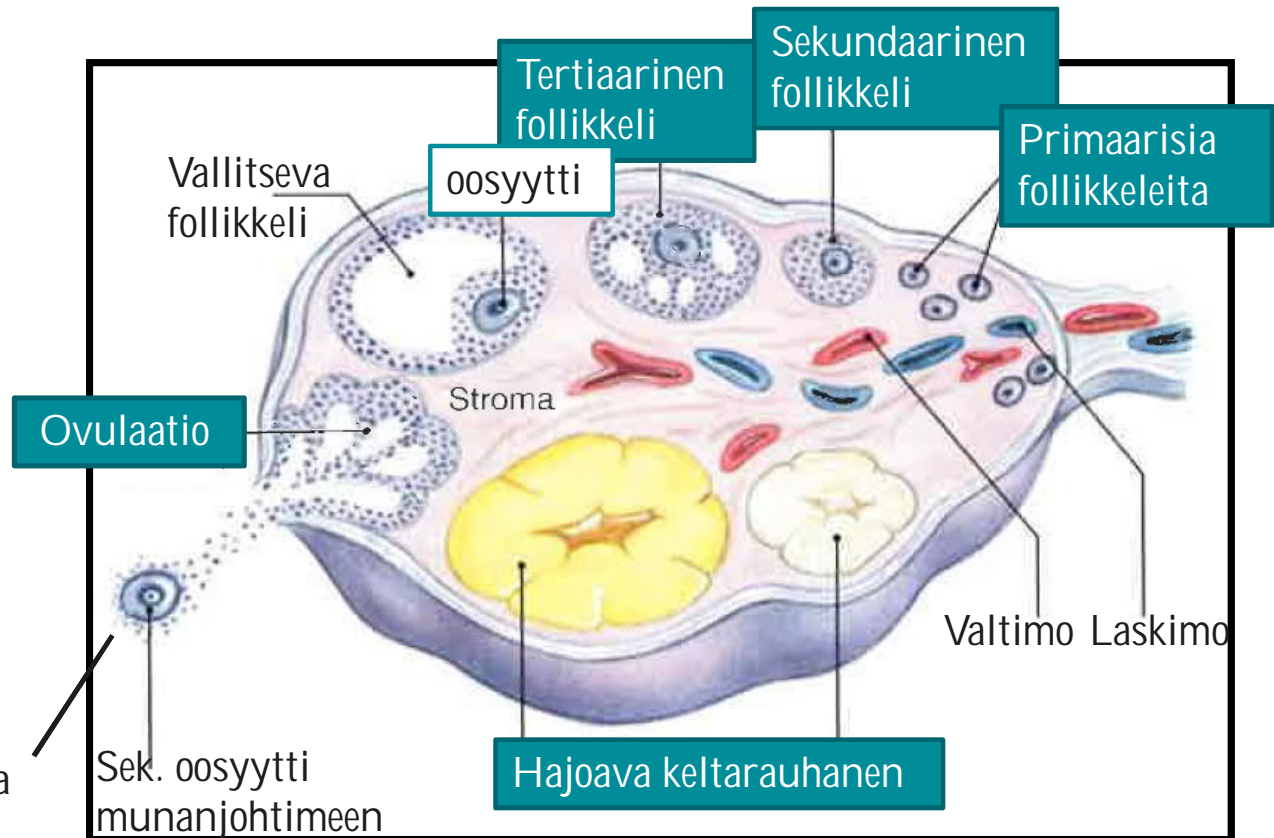


Munasolut kypsyvät munasarjoissa

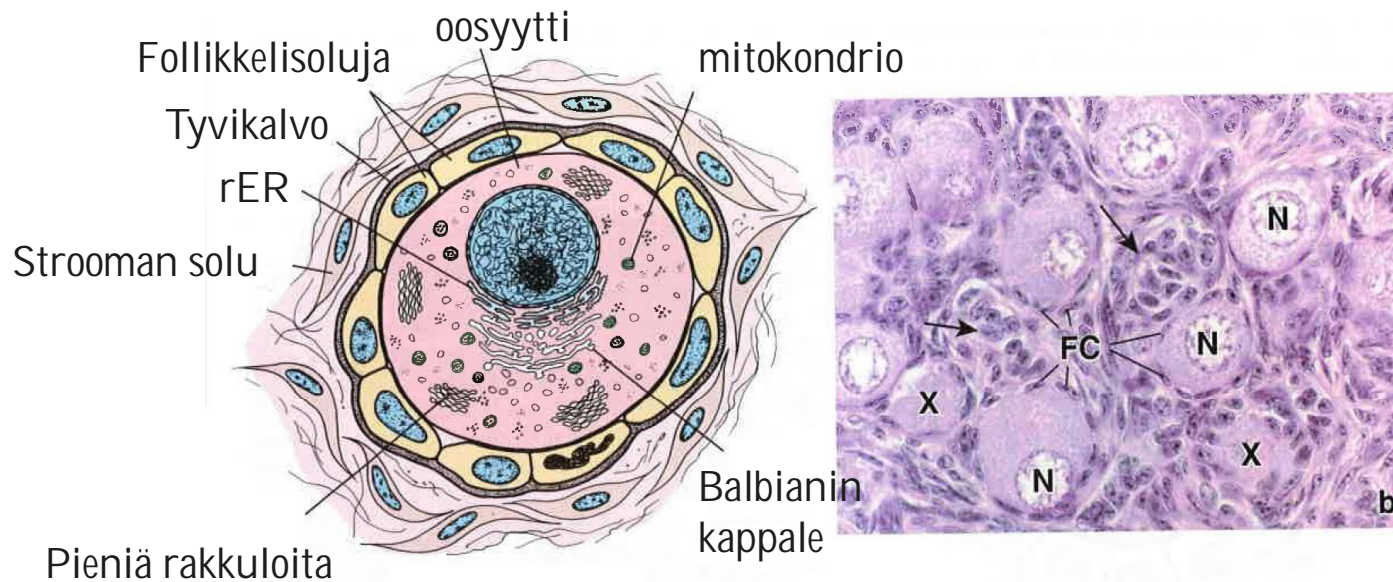
Munasarjat ovat ihmisellä n. 3 cm pitkät. Niitä ympäröi germinaalinen epiteeli, jonka muutokset aiheuttavat valtaosan munasarjasyövistä.

Munasarjojen kuorikerroksessa kehittyä murrosiästä vaihdevuosiin munasoluja.

ihmisellä 200 000 – 400 000 kpl
Vain 400 eritetään ovulaatioissa



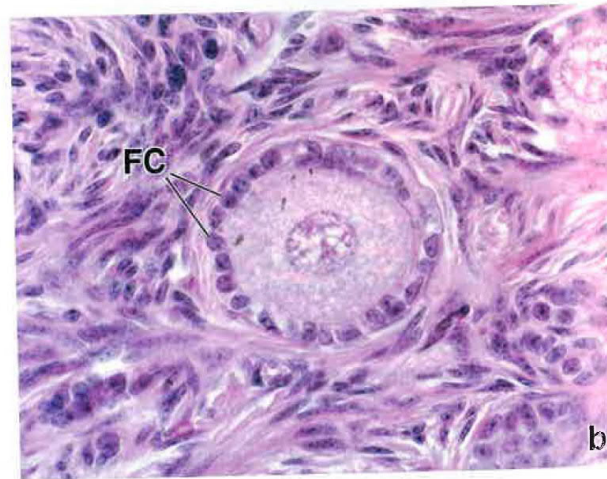
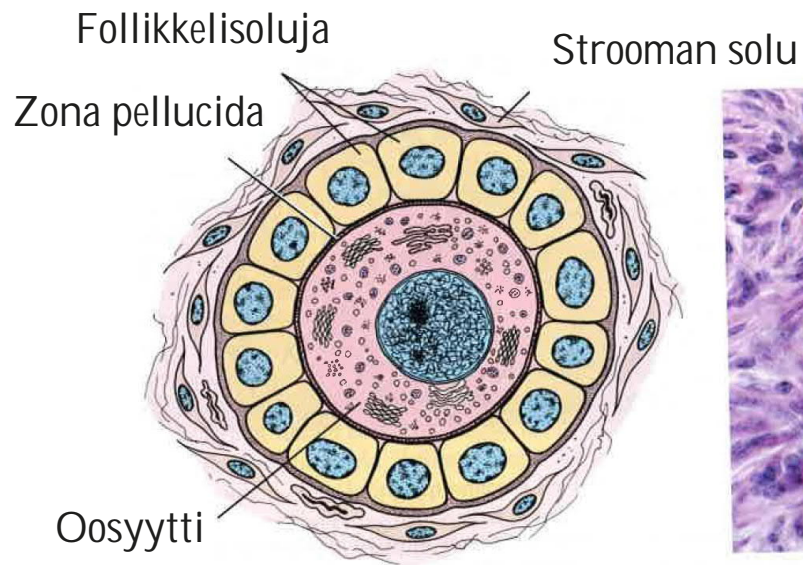
Kehittymättömät follikkelit



Jo kolmannella raskauskuukaudella muodostuu kehittymättömiä follikkeleita, joissa munasolua ympäröi follikkelisolujen kerros.

Munasolun koko on n. 30 μm ja siinä erottuu soluorganellien kasauma (Balbianin kappale). Ihmisellä siinä näkyy myös tumakotelosta irronneita pieniä rakkuloita.

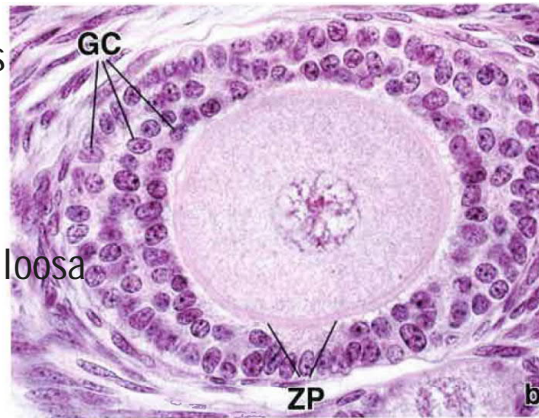
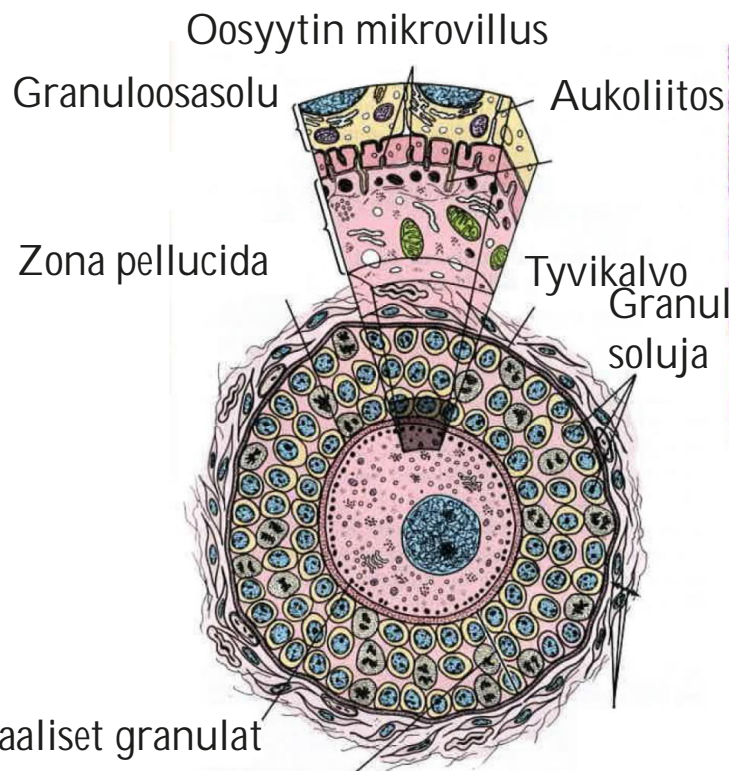
Primaarinen follikkeli



Munasolun kasvaessa follikkelisolut muuttuvat kantikkaiksi samalla, kun munasolu erittää ympärilleen zona pellucida-kerroksen.

Follikkeliä ympäröivä tyvikalvo ei ole yhtä paksu kuin siementiehyissä, joten munasolu saa siittiöitä paremmin ravinteita.

Kehittynyt primaarinen follikkeli



Follikelin kypsyessä
follikelisolut muuttuvat
granuloosasoluiksi
(kerrostunutta epiteeliä)

Samalla tyvikalvon ulkopuoliset
solut alkavat muuttua
teekasoluiksi.

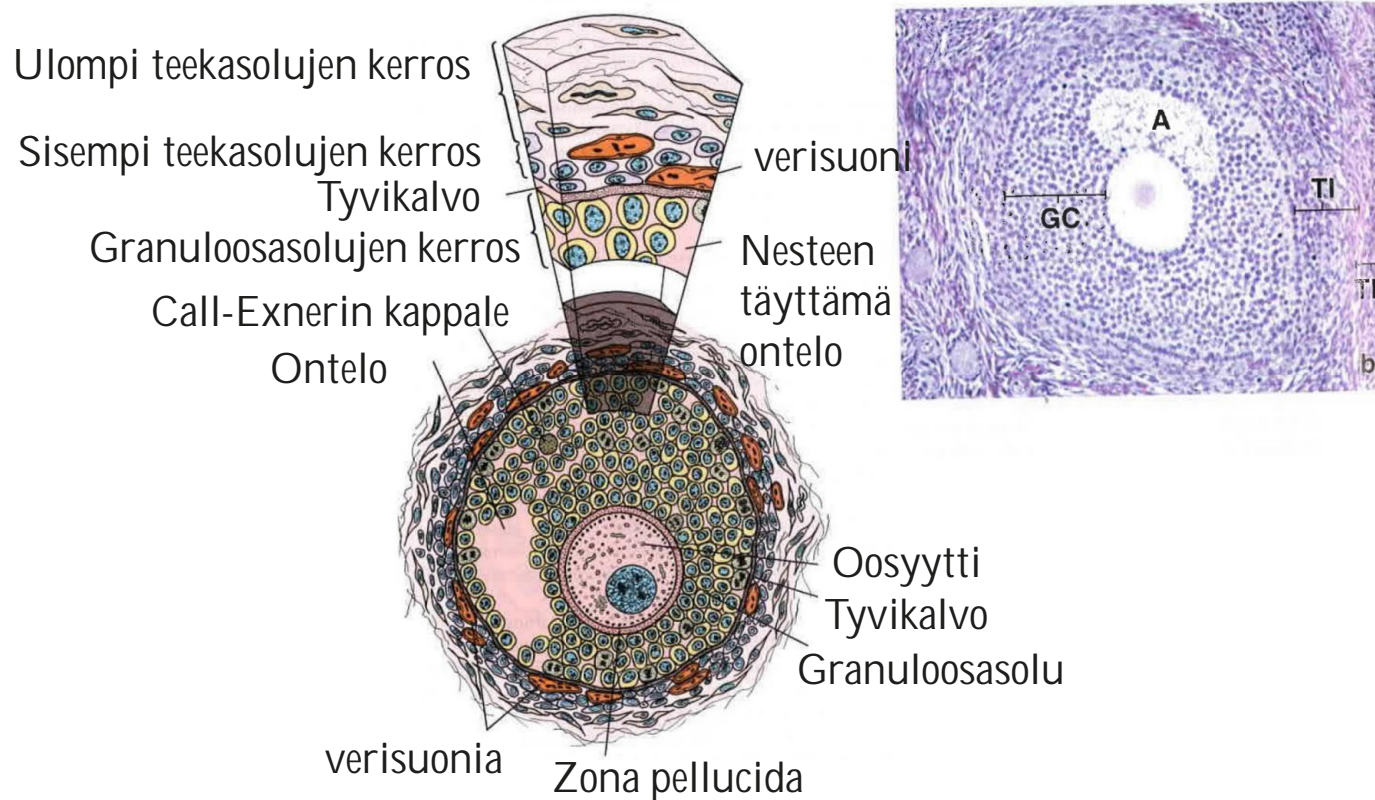
Kortikaaliset granulat

Granuloosaselujen kerros

Ross Histology 2011

UEF // University of Eastern Finland

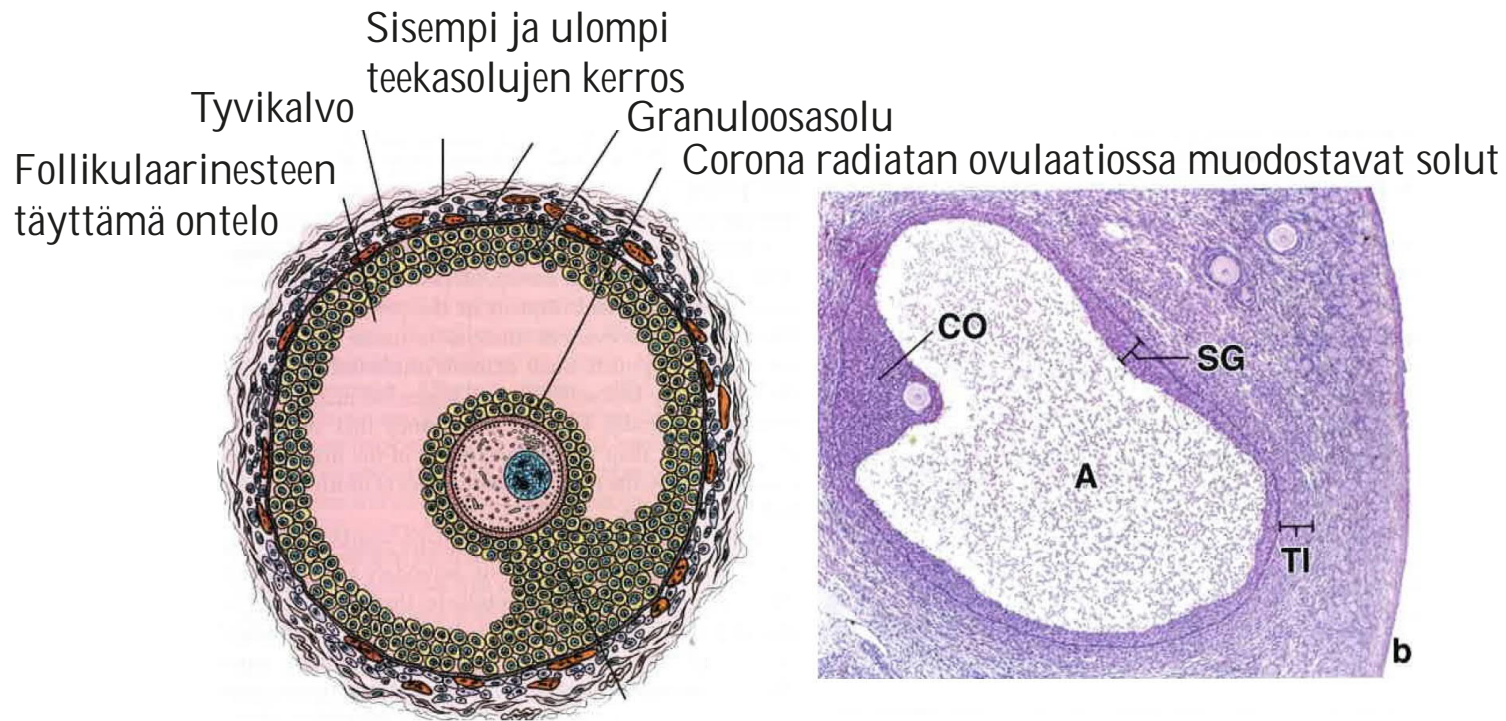
Sekundaarinen follikkeli



Granuloosasolujen jakautuessa follikkeliin muodostuu nesteen täyttämä ontelo.

Munasolun koko on n. 0,1 mm ja sitä voidaan rajoittaa granuloosasolujen erittämällä tekijällä.

Kypsä graafin follikkeli



"Munakumpu"
Cumulus oophorus

Kypsän graafin follikkelin koko on n. 1 cm.

Munasolua ympäröi ohut kerros soluja, jota seuraavat sitä ovulaatiossa.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Estruskierto

Kehitysbiologia, UEF

Menstruaatiokierron vaiheet (ihminen)

Päivät	Kohdun vaihe	Munasarjan vaihe
1-4	<p>Menstruaatio (päivät 1-5)</p> <ul style="list-style-type: none">• kohdun limakalvon ulkokerrokset poistetaan <p>Limakalvon kasvu (päivät 6-15)</p> <ul style="list-style-type: none">• limakalvo kasvaa 3-5 mm paksuksi ja siihen kehittyä verenkierro & erityisrauhasia• kohdun sileät lihakset kasvavat	<p>Folikulaarivaihe</p> <ul style="list-style-type: none">• useita follikkeleita alkaa kehittyä ja erittää estrogeeniä.• ihmisellä muut kuin yksi follikkeli kuolee ohjelmoidusti.• kesto vaihtelee 10 – 20 vrk.
14		<p>Ovulaatio</p> <ul style="list-style-type: none">• munasolu ja sitä ympäröivät granuloosasolut eritetään munasarjan pinnalta.
15-28	<p>Eritys</p> <ul style="list-style-type: none">• kohdun limakalvon rauhaset erittävät glykogeenia ja entsyymeitä.• verisuonten määrä kasvaa ja, mikäli hedelmöitys tapahtuu, alkio implantoituu 7 vrk:n kuluttua.	<p>Luteaalivaihe</p> <ul style="list-style-type: none">• jäljelle jääneet follikkelisolut muodostavat keltarauhasen, joka erittää estrogeeniä, progesteronia ja inhibiiniä.• jos hedelmöitystä ei tapahdu, surkastuu keltarauhanen 10-12 vrk kuluttua.• jos hedelmöitys tapahtuu, keltarauhanen säilyttää toimintakykynsä.

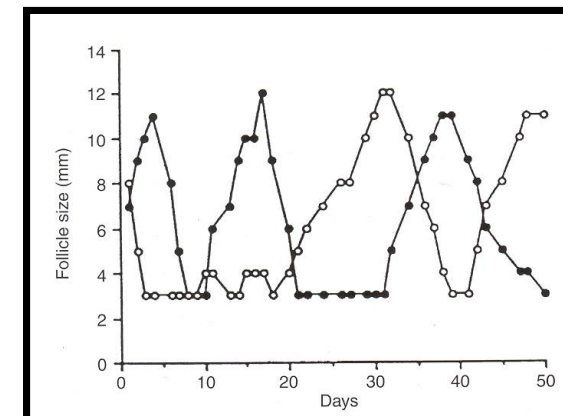
Kierron vaiheissa on lajien välisiä eroja

Kädellisillä follikulaari ja luteaalivaihe ovat täysin erillään toisistaan. Sen sijaan suurilla nisäkkäillä (esim. hevonen, lehmä) follikkelit alkavat kasvaa jo luteaalivaiheessa, jolloin hedelmällisin aika (kiima) on määritettävissä helposti gonadotropiinien määrästä. Sen sijaan kädellisillä follikkeleiden kehitys voi viivästyä esim. stressin vuoksi, mikä vaikeuttaa ovulaation ajankohdan arviointia.

Joillain nisäkkäillä ovulaatio käynnistyy vasta yhdynnässä (esim. kissa, jänis, hilleri, minkki, kameli, laama ja alpaka). Tällöin follikkeleita voi kehittyä jatkuvasti (esim. laama) tai follikkelien kehittymisen välissä on viikon tauko (esim. kissa).

Esim. jyrsijöillä yhdyntä pidentää luteaalivaiheen kestoa lisäämällä prolaktiinin eritystä. Tämä aiheuttaa vale-raskauden vaikka hedelmöittymistä ei tapahtuisi.

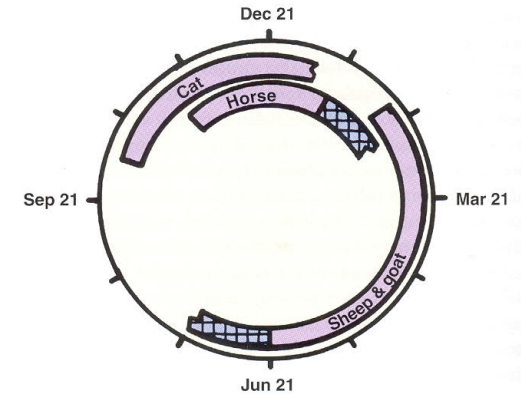
Laaman vasemmassa (valkoinen) ja oikeassa (musta) munasarjassa kehittyvien follikkelien koko.



Kiertojen määrä ja kesto ovat lajikohtaisia

Joillain lajeilla naaras on hedelmöittymiskykyinen kaikkina vuodenaikoina (esim. ihminen). Tällöin follikulaari- ja luteaalivaihe vuorottelevat jatkuvasti, mistä käytetään termiä menstruaatiokierto ('mensis' = kuukaudet).

Usein naaras on hedelmöittymiskykyinen vain kausittaisesti. Tällöin luteaalivaihetta seuraa hiljainen kausi, joka esim. koirilla kestää n. 3 kk. Kierrosta käytetään termiä estruskierto ('oi'stros = paarma, kiima).



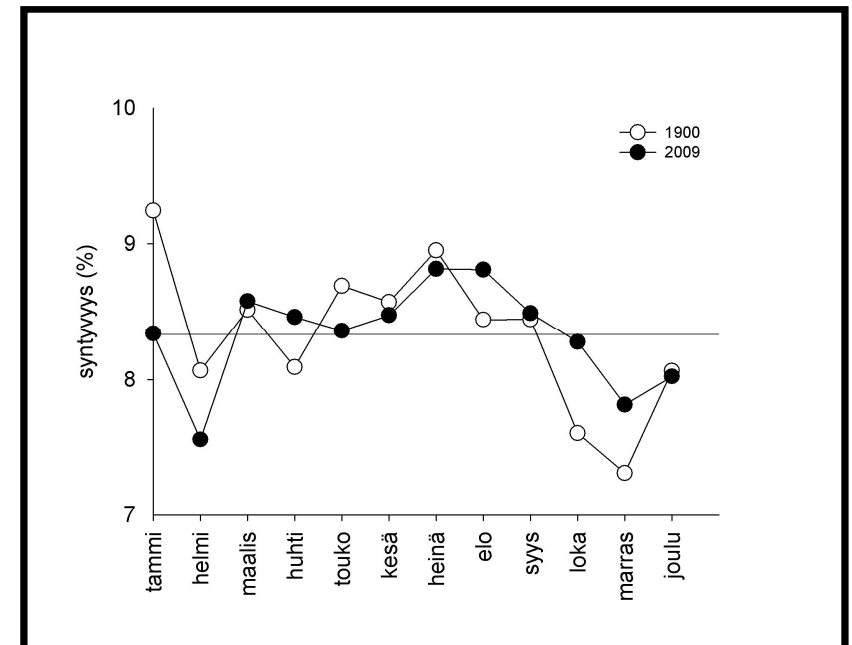
Cunningham & Klein Textbook of Veterinary Physiology 2007

kiertojen määrä vuodessa	Laji	kierron kesto
Kerran (monestrous)	punakettu, peto— eläimet	
Useita kiertoja (polyestrous)		
- jatkuva	Ihminen	28 vrk (21 – 42 vrk)
	hiiri	4-5 vrk
- kausittainen (anestous)	hevonen	21 vrk
	lammas	

Hedelmällisyyskierto ihmisellä?

Vaikka ihmisellä hedelmöittyminen voi tapahtua mihin aikaan vuodesta tahansa, on esim. Suomessa ollut pientä vaihtelua lasten syntyvyydessä eri vuodenaikoina. Tätä on selitetty päivän pituuden vaihteluilla, mikä vaikuttaisi ihmisten hormonimääriin.

Vielä 1900-luvun alussa touko-heinä-kuussa syntyi jonkin verran enemmän ja loka-marraskuussa vähemmän kuin. Viime vuosina tämä vuodenaikaisvaihtelu on kuitenkin hävinnyt. Huomaa, että vaihtelu on erittäin vähäistä ja havaittavissa ainoastaan suurilla otosmäärillä.

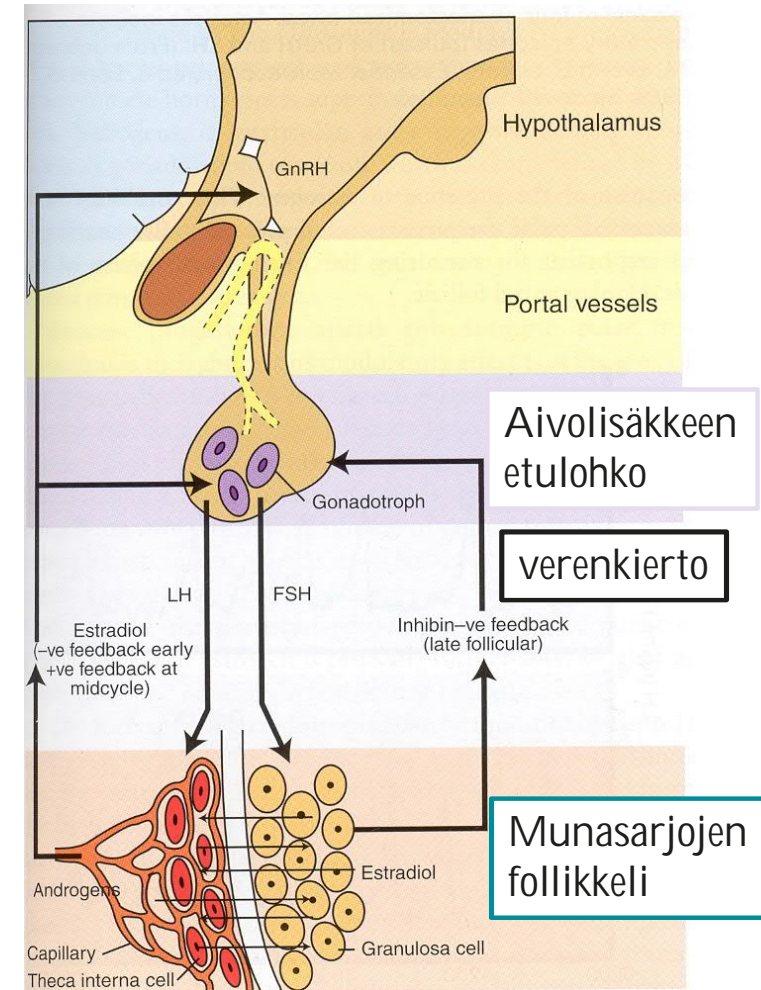


Naaraan hedelmällisyyden hormonaalinen säätely

Naaraan hormonaalinen säätely toimii samalla hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselilla kuin uroksella.

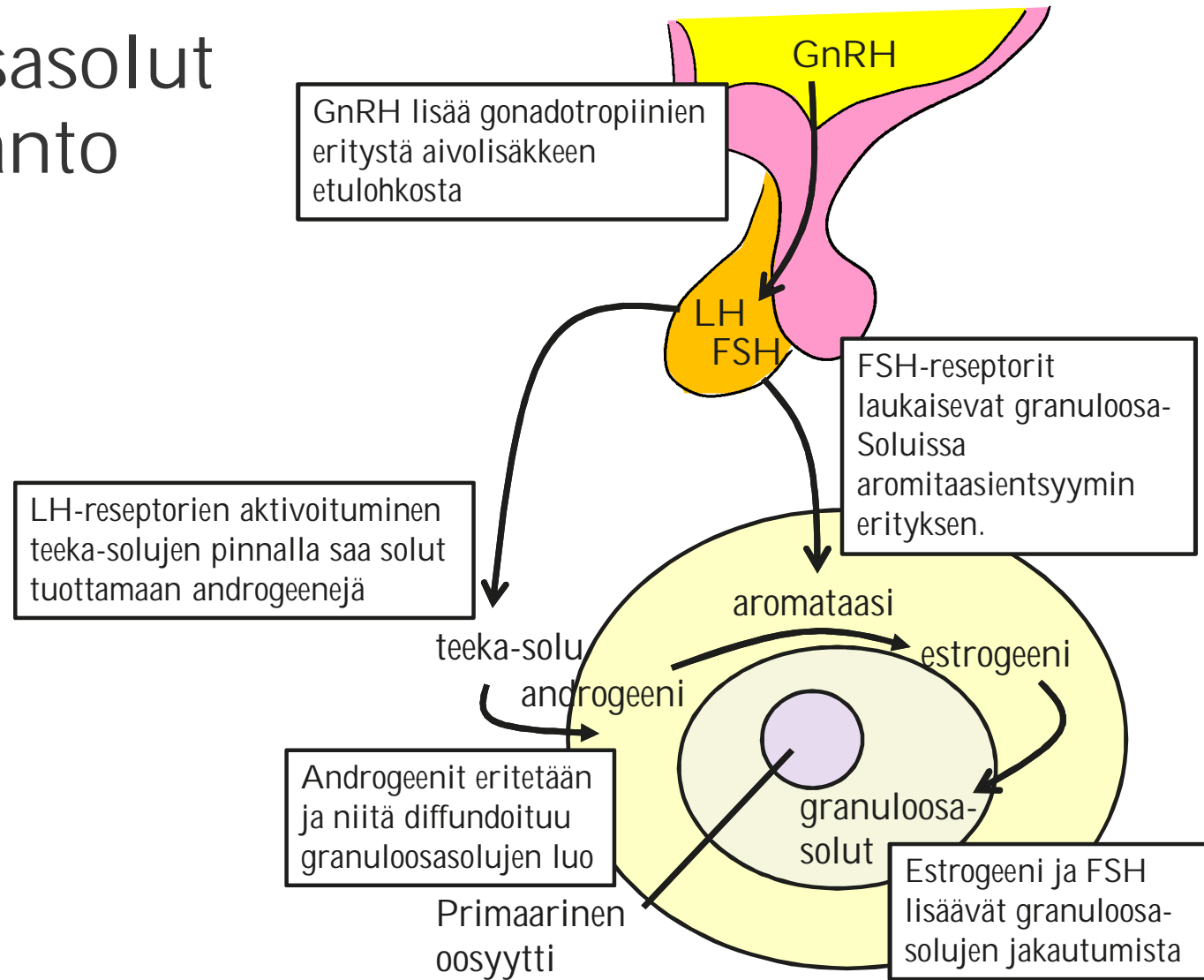
Aivolisäkkeen erittämä LH vaikuttaa follikkeleiden pinnassa oleviin teekasoluihin, jotka erittävät steroidihormoneja (androgeenejä). Steroidi-hormonit vähentävät alhaisilla pitoisuuksilla hypotalamuksen ja aivolisäkkeen säätelevien hormonien eritystä (negatiivinen takaisinkytkentä).

FSH vaikuttaa granuloosasoluihin ja saa ne erittämään inhibiiniä ja muuttamaan androgeenit estrogeeniksi. Inhibiini estää aivolisäkkeen etulohkossa FSH:n eritystä. Estrogeeni puolestaan lisää granuloosasolujen jakautumista.

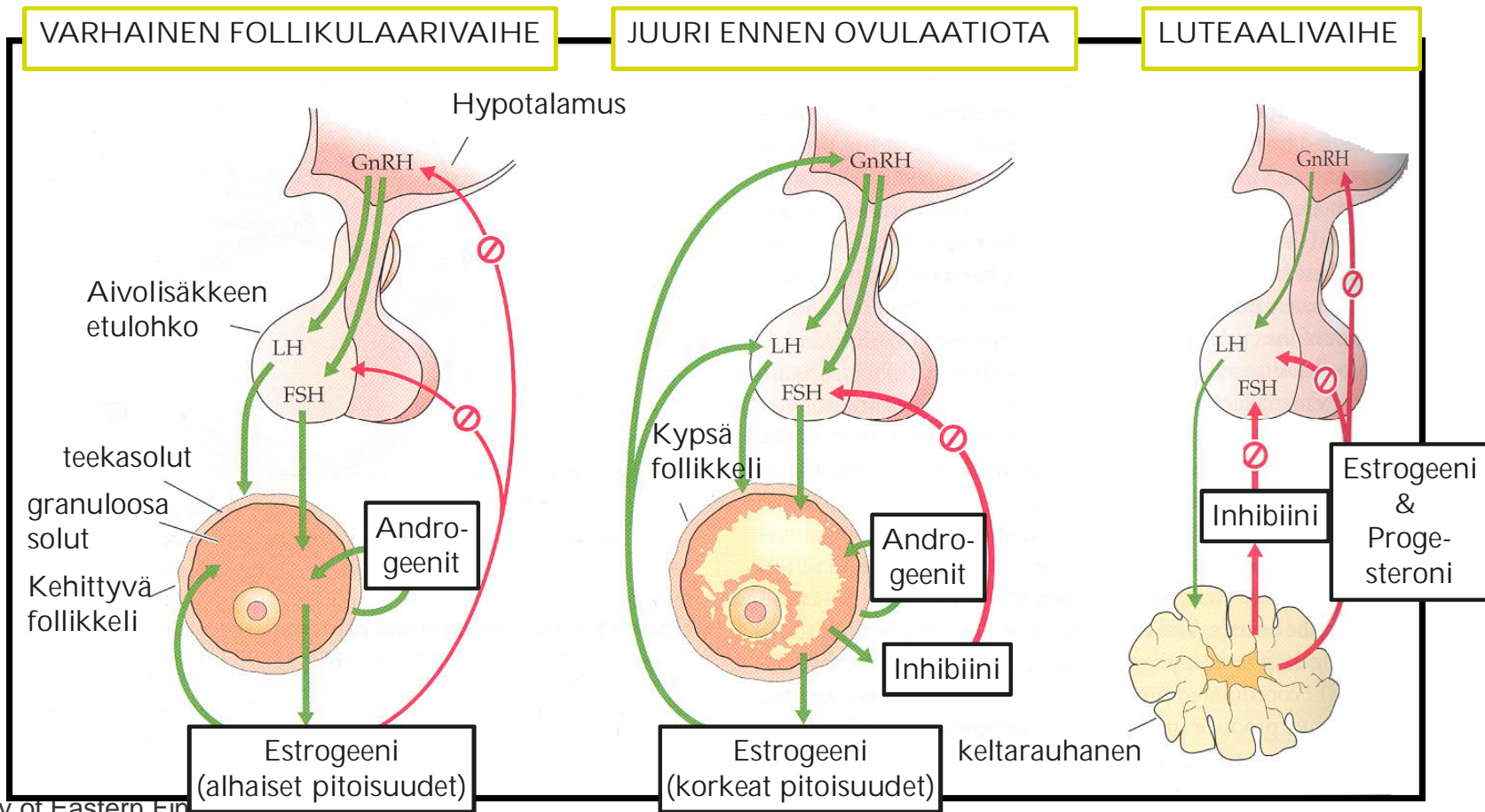


Teeka- & granuloosasolut ja estrogeenin tuotanto

Lisääntynyt granuloosasolujen voimistaa estrogeenin tuotantoa (positiivinen takaisinkytkentä). Lisäksi follikkelien kypsyessä granuloosasoluihin kehittyi LH-reseptoreita.



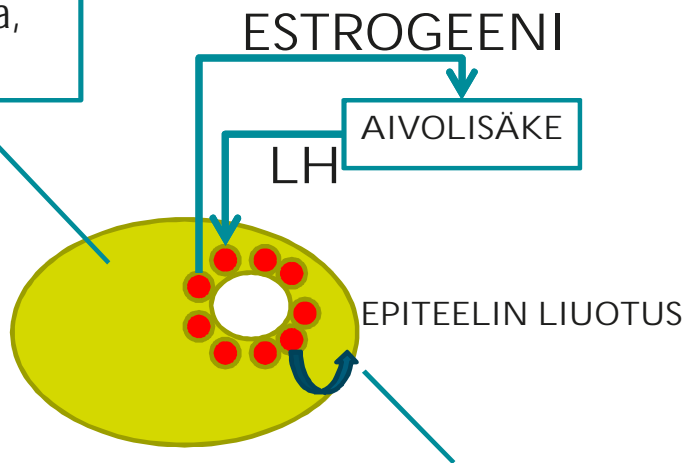
Hormonaalinen säätely ja estruskierto



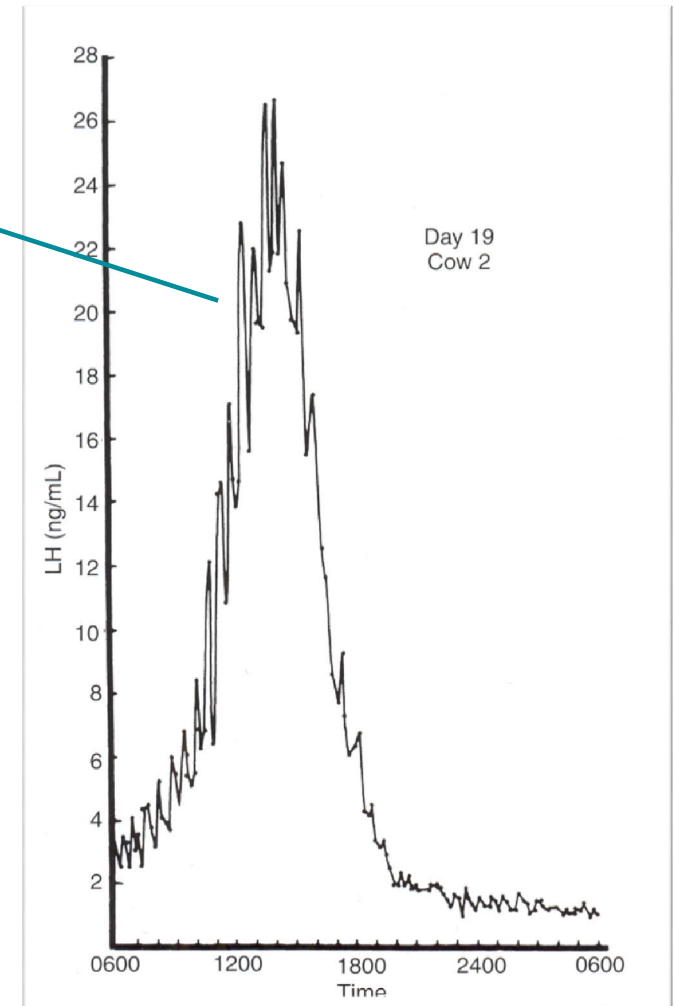
LH-piikki

Jäljelle jääneet granuloosaset muodostavat keltarauhasen, joka erittää progesteronia, estrogeeniä ja inhibiiniä.

Positiivinen takaisinkytkentä vapauttaa aivolisäkkeen etulohkosta kaiken luteinisoivan hormonin (LH-piikki). Tällöin LH:n pitoisuus verenkierrossa on yli 10-kertainen muutaman tunnin ajan.



Korkea LH vaikuttaa kypsässä follikkelissa munasolua ympäröiviin granuloosasiin. Granuloosaset alkavat erittää entsyymejä ja prostaglandiineja, jotka hajottavat follikulaarikudosta ja munasarjan epiteeliä, mikä vaaditaan, jotta munasolu pääsee siirtymään munanjohtimeen.



Hormonaalinen säätely follikkelien kehittyessä

Solut/kudos	Hormoni	Vaikutus
Hypotalamus	GnRH	Lisää FSH:n ja LH:n eritystä
Aivolisäkkeen etulohko	LH	Lisää androgeenien erityksen teekasoluista follikkelin kehittyessä. LH-piikki laukaisee ovulaation
	FSH	Lisää granuloosasolujen aromitaasiaktiivisuutta (androgeeneista estrogeeniä)
Munarakkulan teekasolut	Androgeenit	Diffundoituvat teekasoluista granuloosasoluihin
Munarakkulan granuloosasolut	Estrogeenit	Lisää FSH:n kanssa granuloosasolujen määrää
		Alhaisilla pitoisuuksilla negatiivinen takaisinkytkentä aivolisäkkeeseen (alentaa FSH:n ja LH:n eritystä)
		Korkeilla pitoisuuksilla positiivinen takaisinkytkentä. Lisää LH:n eritystä.
	Inhibiini	Estää FSH:n eritystä

Hormonaalinen säätely luteaalivaiheessa

Solut/kudos	Hormoni	Vaikutus
Keltarauhasen solut	Progesteroni	Kohdunseinämä muuttuu erittäväksi, rentouttaa kohdun ja munajohtimen sileitä lihaksia
	Estrogeeni	Yhdessä progesteronin kanssa estää FSH:n ja LH:n eritystä ja siten estää (kädellisillä) tai hidastaa (muilla nisäkkäillä) follikkelien kehitystä.
	Inhibiini	Estää FSH:n eritystä

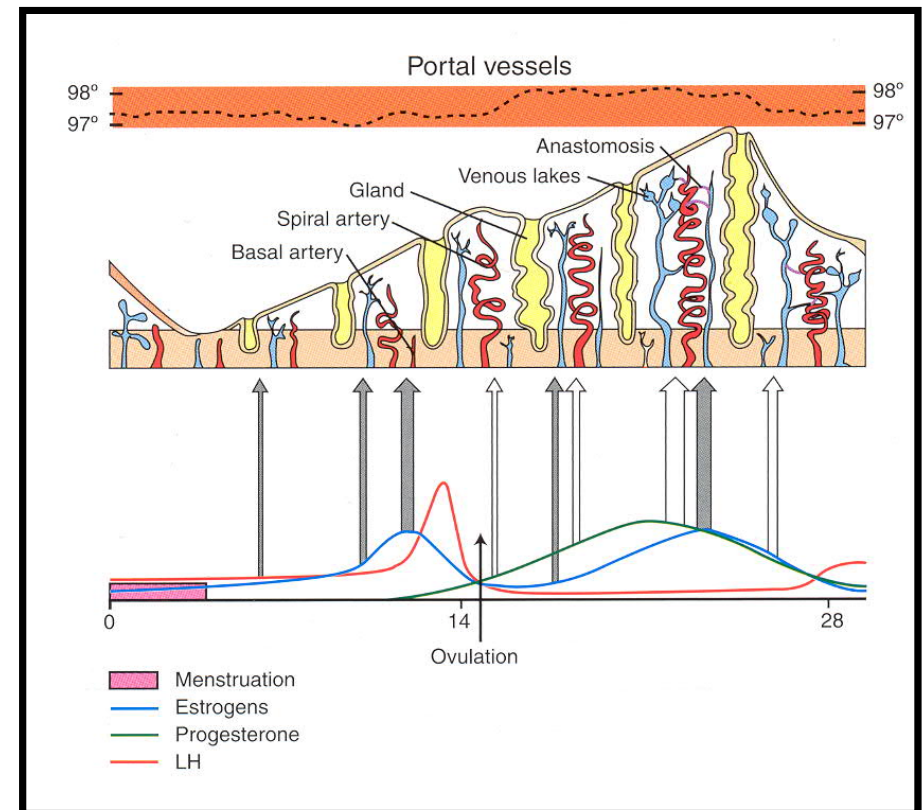
Naaraan hedelmällisyyden hormonaalinen säätely

Menstruaatiosykli vaikuttaa kohdun seinämän rakenteeseen.

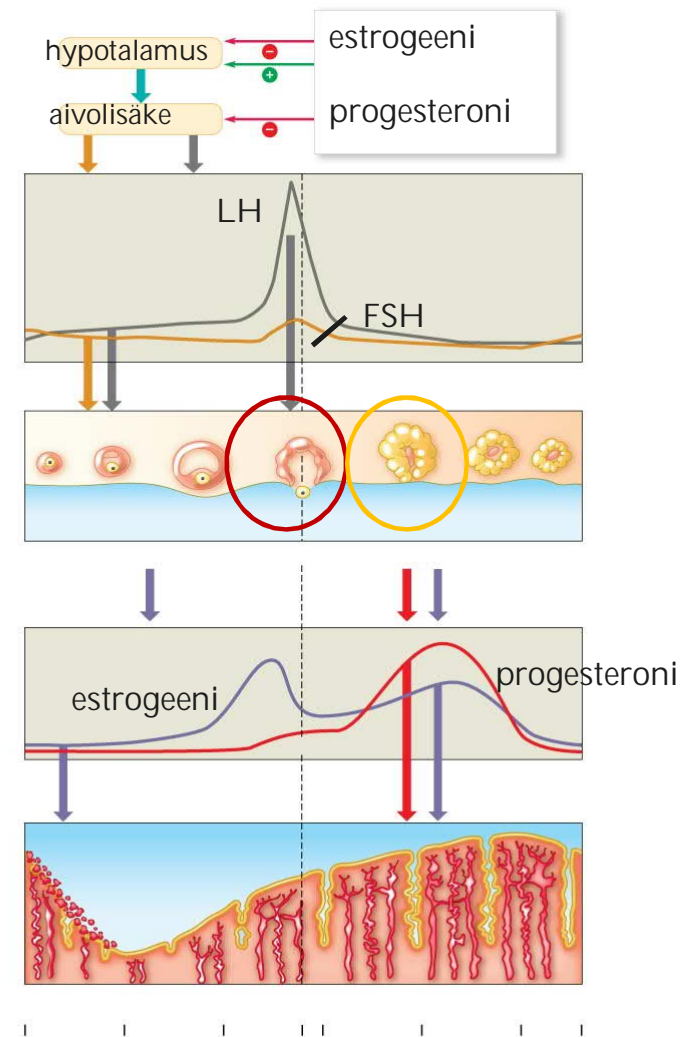
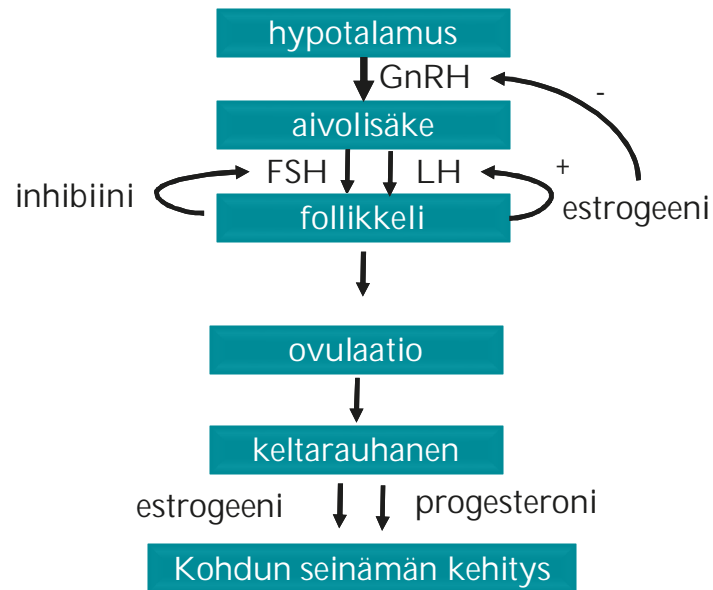
Estrogeenin vaikutuksesta (harmaa nuoli) kohdun limakalvo paksunee ja siihen kehittyy valtimoita, laskimoita ja limaa erittäviä rauhasia.

Estrogeenin aiheuttama LH-piikki ja progesteronin erityis (valkoinen nuoli) ohjaa verisuonten kehitystä, jolloin muodostuu laskimo-poukamia sekä kammioiden ja laskimoiden välisiä yhdysaukkoja.

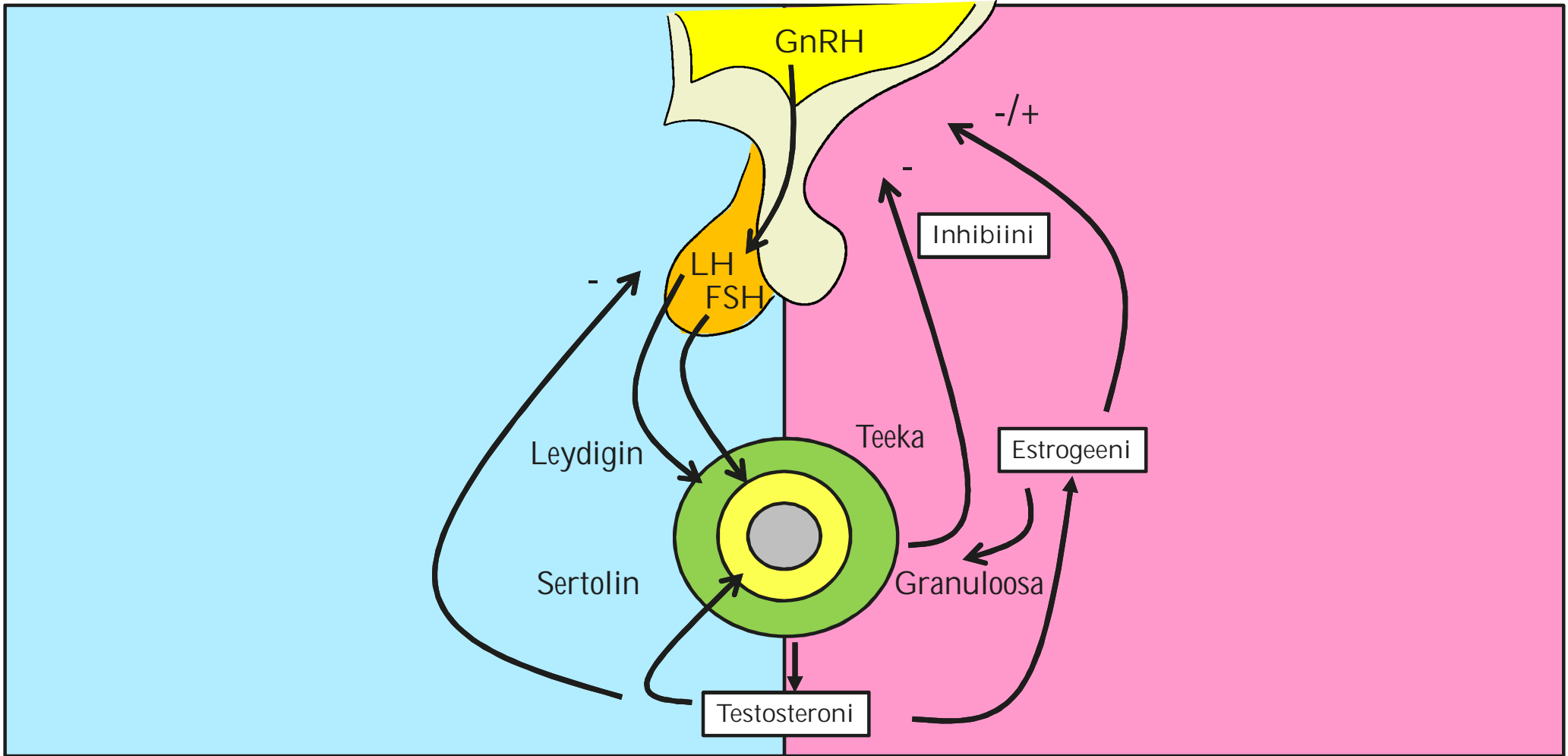
Estrogeenin ja progesteronin määrien aleneminen aiheuttaa kohdun limakalvolla prostaglandiinien erityksen, jolloin kohdun verisuonet supistuvat ja pintakudos kuolee. Lopulta verenkierto alkaa uudelleen ja kuljettaa pois kuolleen pintakudoksen.



Kuukautiskierron säätely



© 2014 Pearson Education, Inc.



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Hedelmöittäminen

Kehitysbiologia, UEF

Munasolun jakautuminen ja hedelmöittyminen

- Hedelmöitys mahdollista vain meioosin tietyssä vaiheessa

Siittiön kulkeminen munasolun luo

- Naaraan suojaimekanismit karsivat "maanantai"-kappaleita

Siittiön kypsyminen

- Kypsyminen (kapasitaatio) ja kemotaktisuus ovat välttämättömiä hedelmöitymiselle

Tunkeutuminen munasoluun

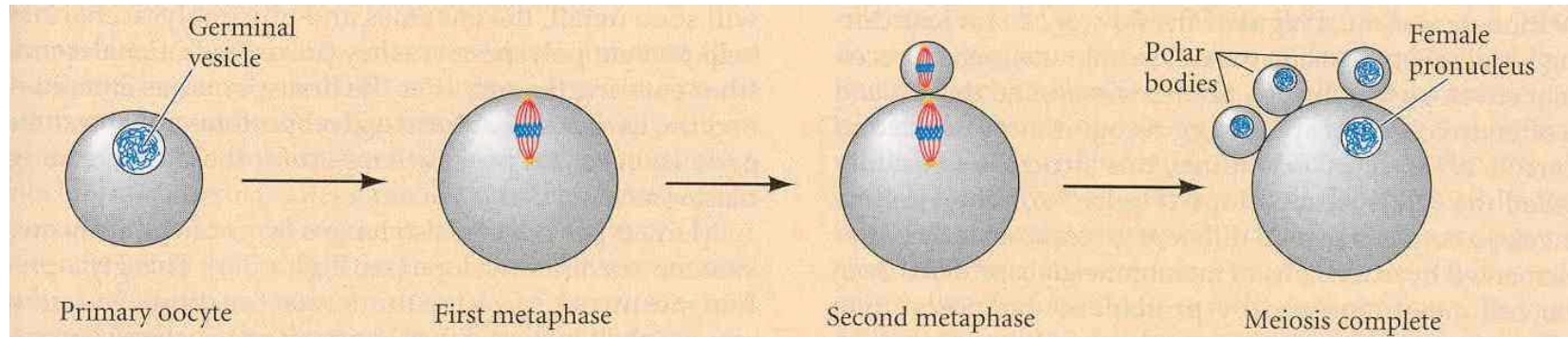
- Lajispesifi tunnistus, akrosomireaktio

Polyspermian ehkäisy

- Nopea (sähköinen) ja hidas (Ca^{2+} -välitteinen) ehkäisy

Perimäaineksen sekoittuminen

Munasolun jakautuminen ja hedelmöityshetki



Primaarinen oosyytti

kastemato
Sienieläin (Grantia)
Simpukka (Spisula)
Koira, kettu

1. metafaasi

limamato
(Cerebratulus)
nilviäisiä
useimmat hyönteiset
meritähti

2. metafaasi

suikulainen
(Branchiostoma)
kalat
sammakot
useimmat
nisäkkäät
(mm. ihminen)

Täydellinen meioottinen
jakautuminen

Polttieläimet
Merisiilit

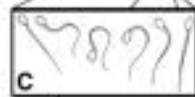
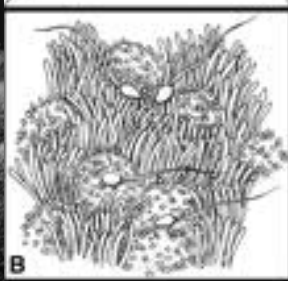
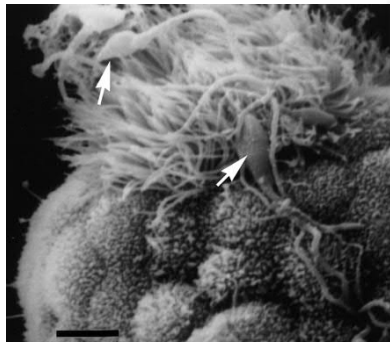
4. MUNANJOHTIMEN JA KOHDUN VÄLINEN LIITOS

Tehokas siittiöiden liikkeen estäjä
Rakenne mutkikas/viskoottinen lima
Siittiöiden kalvoproteiinit mahdollistavat siirtymisen munanjohtimeen
Munanjohdin toimii useilla lajeilla siittiöiden varastointipaikkana

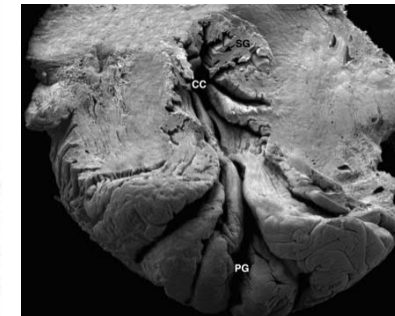
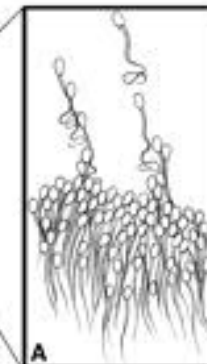
3. KOHTU

Siittiöt uivat 5mm/min
- kohdun halki 10 minuutissa.
Follikkelien kypsyminen ja sperman komponentit supistavat kohdun lihaksia: nopeuttaa siittiöiden uimista

5. KAPASITAATIO



6. HEDELMÖITYS



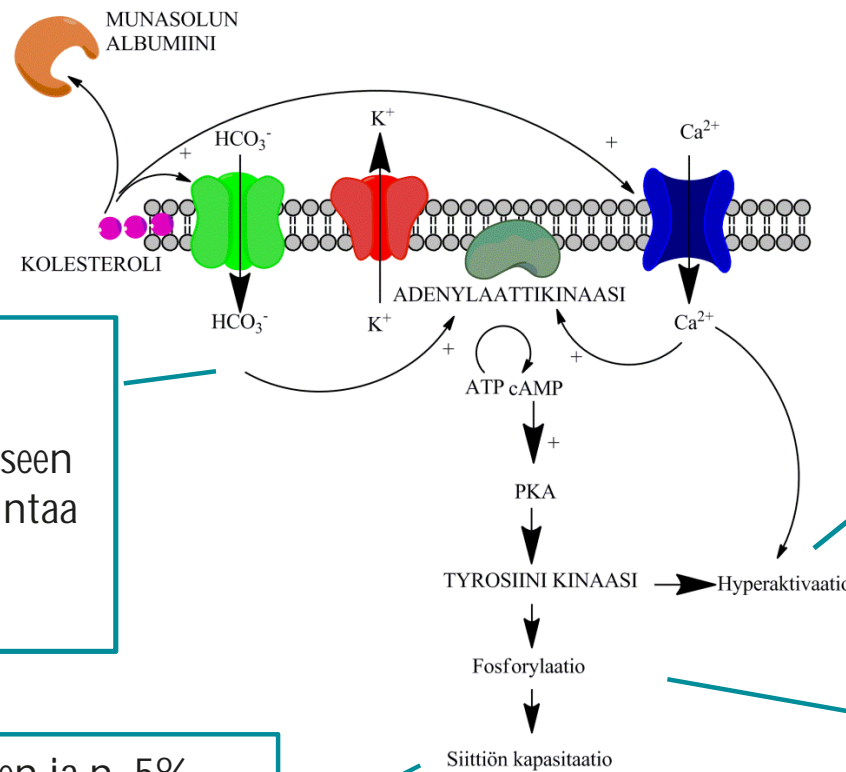
1. EMÄTIN

pH<5, voimakas immuunipuolustus.
Sperma neutraloi, jolloin siittiöt voivat siirtyä kohdunkaulaan

2. KOHDUNKAULA

Siittiöt säilyvät elävinä jopa 5 vrk
erite vesipitoista, koostumus riippuu estruskierrosta

Kapasitaatio



Siittiön on muututtava voidakseen hedelmöittää munasolun. Siittiö valmistautuu hedelmöittymiseen muuttamalla kalvoproteiinien toimintaa ja alentamalla solukalvon kolesterolipitoisuutta.

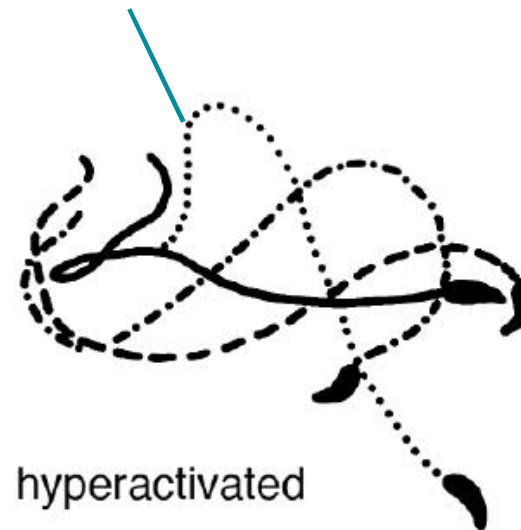
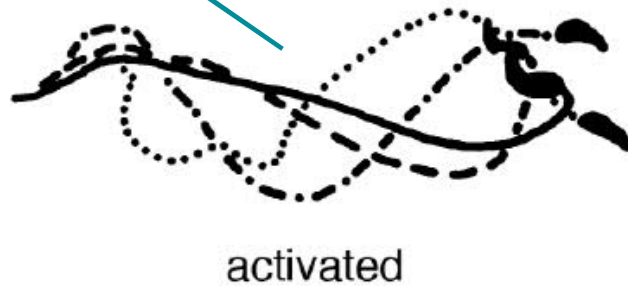
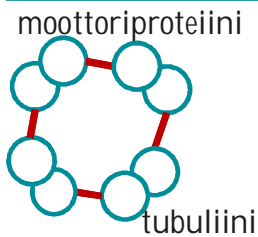
Kapasitaatio aiheuttaa siittiön hyperaktivoitumisen, jolloin flagellan taipuminen tehostuu

Kapasitaatio tapahtuu >60% hiiren ja n. 5% ihmisen siittiöistä: vaikutuksia spermakilpailuun ja lisääntymiskäyttäytymiseen

Muuttumista kutsutaan kapasitaatioksi ja siinä akrosomirakkulan rakenne muuttuu, jolloin siittiö pystyy tunkeutumaan munasoluun.

Hyperaktivaatio

Flagellaa liikutetaan toisiaan vasten liikkuvilla tubuliinirakenteilla.



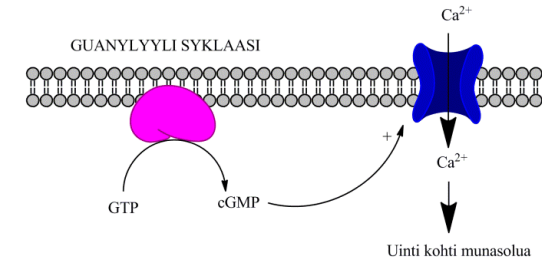
Hyperaktivaatio voimistaa flagellan liikkeitä, jolloin sen on helpompi kulkea viskoosisessa limassa ja läpäistä munasolua ympäröivät kerrokset.

Pyörivä liike helpottaa etenemistä viskoosisessa ympäristössä.

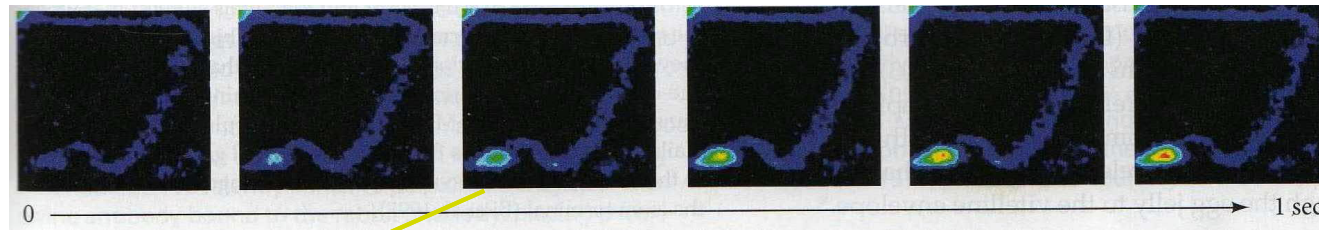
Kapasitaatiolle on oleellista solukalvon CatSperm-kalsiumkanavien aktiivisuus.

Fig. 2. Movement patterns of activated and hyperactivated mouse sperm (modified from Suarez and Dai, 1992).

Kemotaktisuus

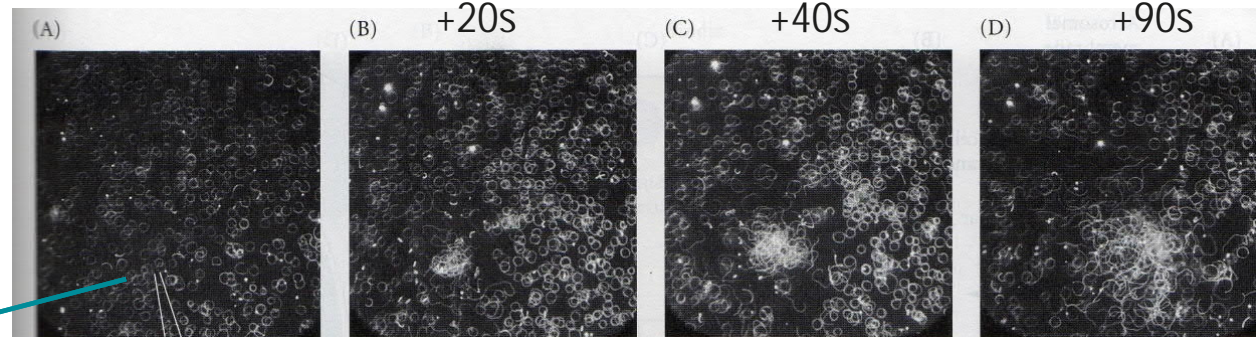


Kapasitaatio mahdollistaa siittiöiden suunnatun liikkumisen. Suunnistaminen munasolun erittämien peptidien (ym.?) avulla - sitoutuvat siittiön hajureseptoreihin ja aktivoivat Ca^{2+} kanavia (CatSperm), jolloin $[\text{Ca}^{2+}]_i$ kasvaa ja liikkuminen lisääntyy.



$[\text{Ca}^{2+}]_i$:n kasvu

Kemotaktisuutta esiintyy monissa selkärangattomissa, sammakoissa ja suurissa nisäkkäissä (mm. ihminen).



Peptidin lisäys

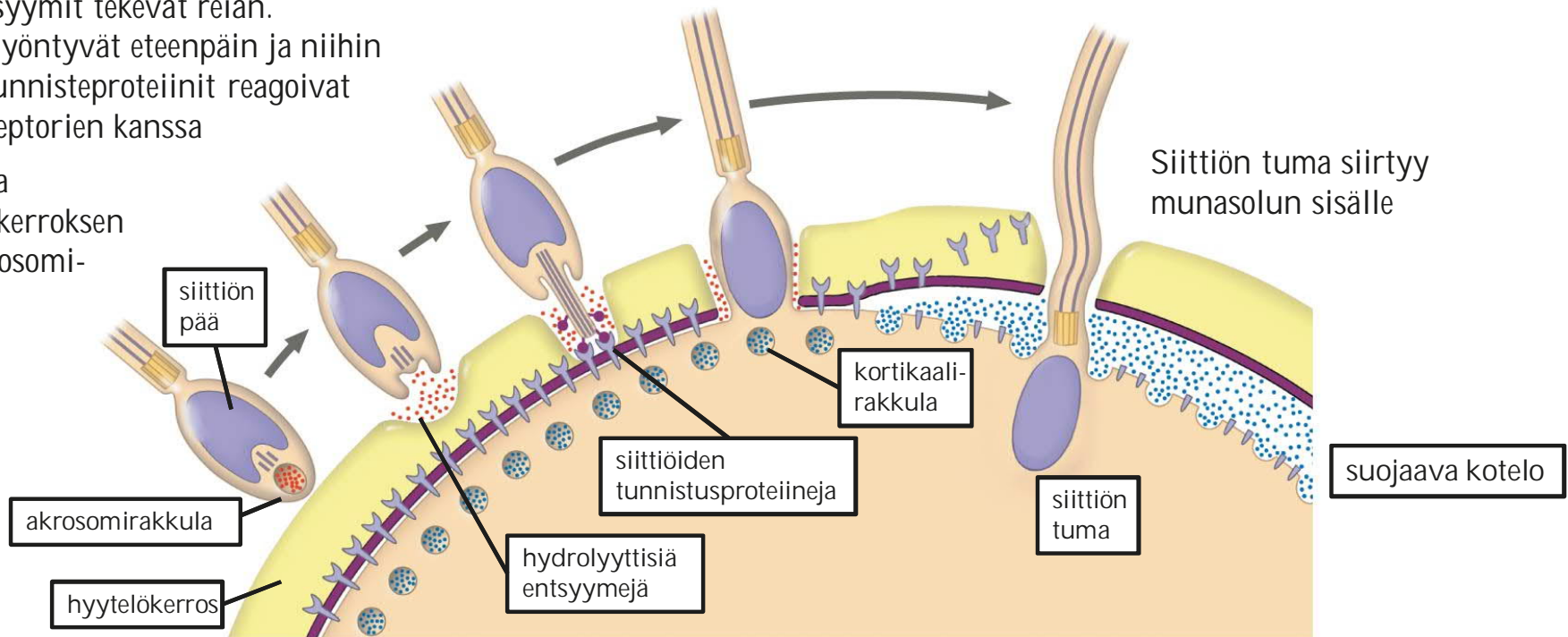
Akrosomaalireaktio

Siittiön ja munasolun solukalvot yhtyvät, mikä laukaisee nopean polyspermian ehkäisyyn

Kortikaalirakkulat yhtyvät solukalvoon, jolloin siittiöiden tunnistusproteiinit irtoavat ja muodostuu munasolua suojaava kotelo

Hajottavat entsyymit tekevät reiän.
Aktiinisäikeet työnnyvät eteenpäin ja niihin kiinnittyneet tunnisteproteiinit reagoivat munasolun reseptorien kanssa

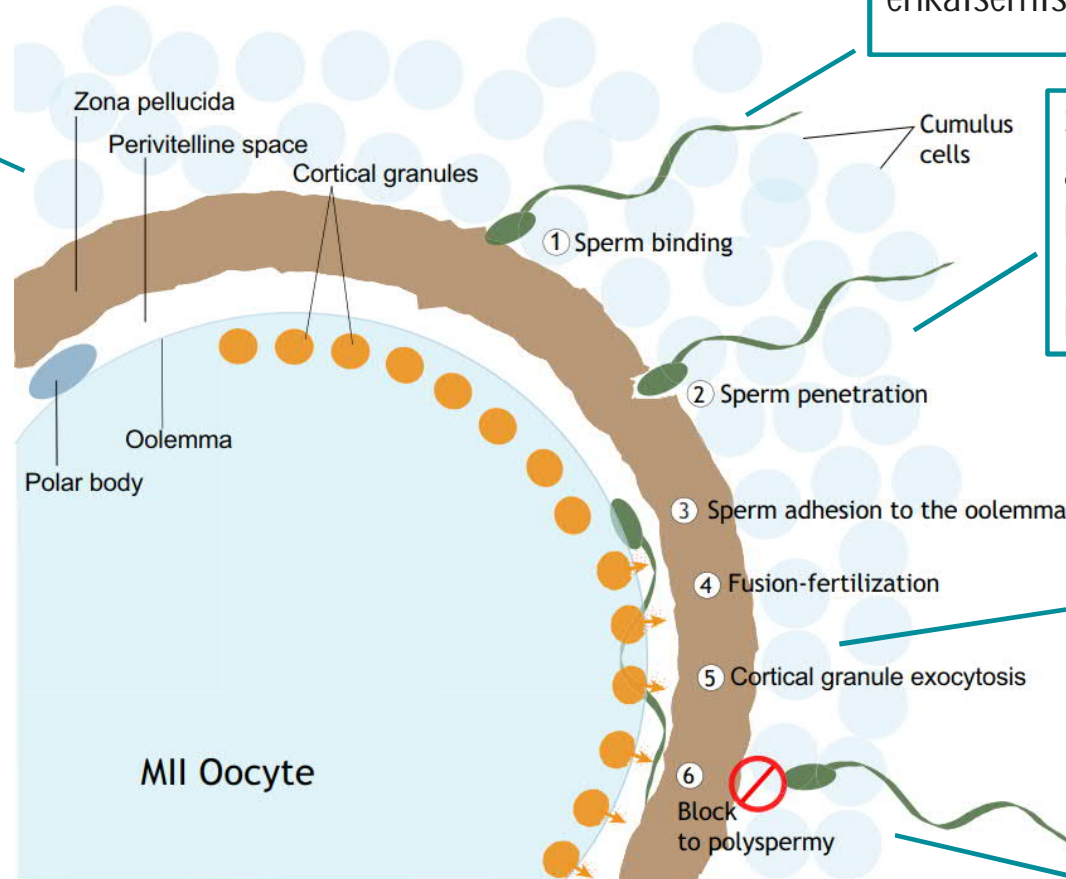
Kontakti munasolua ympäröivän hyytelökerroksen kanssa laukaisee akrosomi-reaktion



© 2014 Pearson Education, Inc.

Zona pellucida

Nisäkkäillä munasolua ympäröi munasolun ketto (zona pellucida) ja sitä ympäröivä follikkeli-solujen kerros. Ympäröiviä soluja tarvitaan munasolun siirtämiseen munanjohtimeen.



Zona pellucida-kerros sisältää siittiöitä tunnistavia proteiineja, joita tarvitaan lajiristeymien ehkäisemisessä.

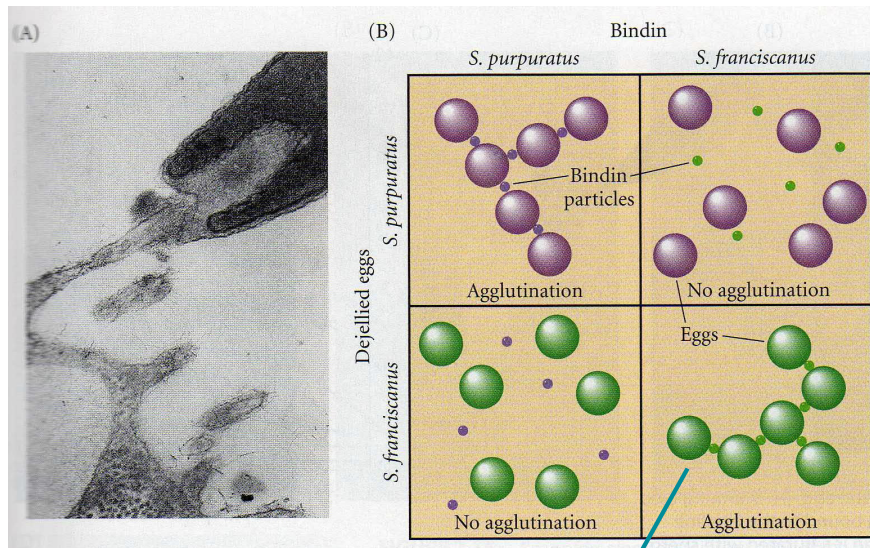
Siittiössä aktivoituu akrosomireaktio, jolloin hajottavat entsyymit pilkkovat paksua munasolua suojaavaa kerrosta.

Siittiön kosketus munasolun solukalvolle aiheuttaa kortikaalirakkuloiden sisällön erittämisen munasolua suojaavaan rakenteeseen

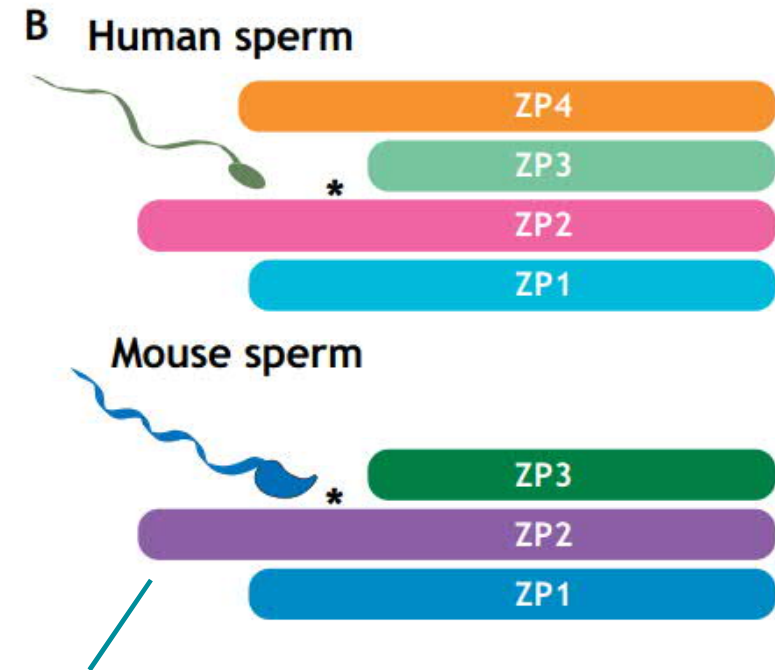
Tällöin siittiöitä tunnistavat proteiinit lakkaavat toimimasta, jolloin m muilla siittiloilla ei tapahdu akrosomireaktiota.

Akrosomi-reaktio estää lajiristeymiä

Akrosomireaktion säätely on tärkeä lajiristeymien ehkäisijä etenkin merieläimillä.



Merisiilin siittiöt kiinnittyvät vain saman lajin munasoluista eristettyihin reseptoreihin.



Nisäkkäillä siittiö kiinnittyy munasolun keton Glykoproteiineihin (ZP1-4) , mikä laukaisee akrosomireaktion.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi

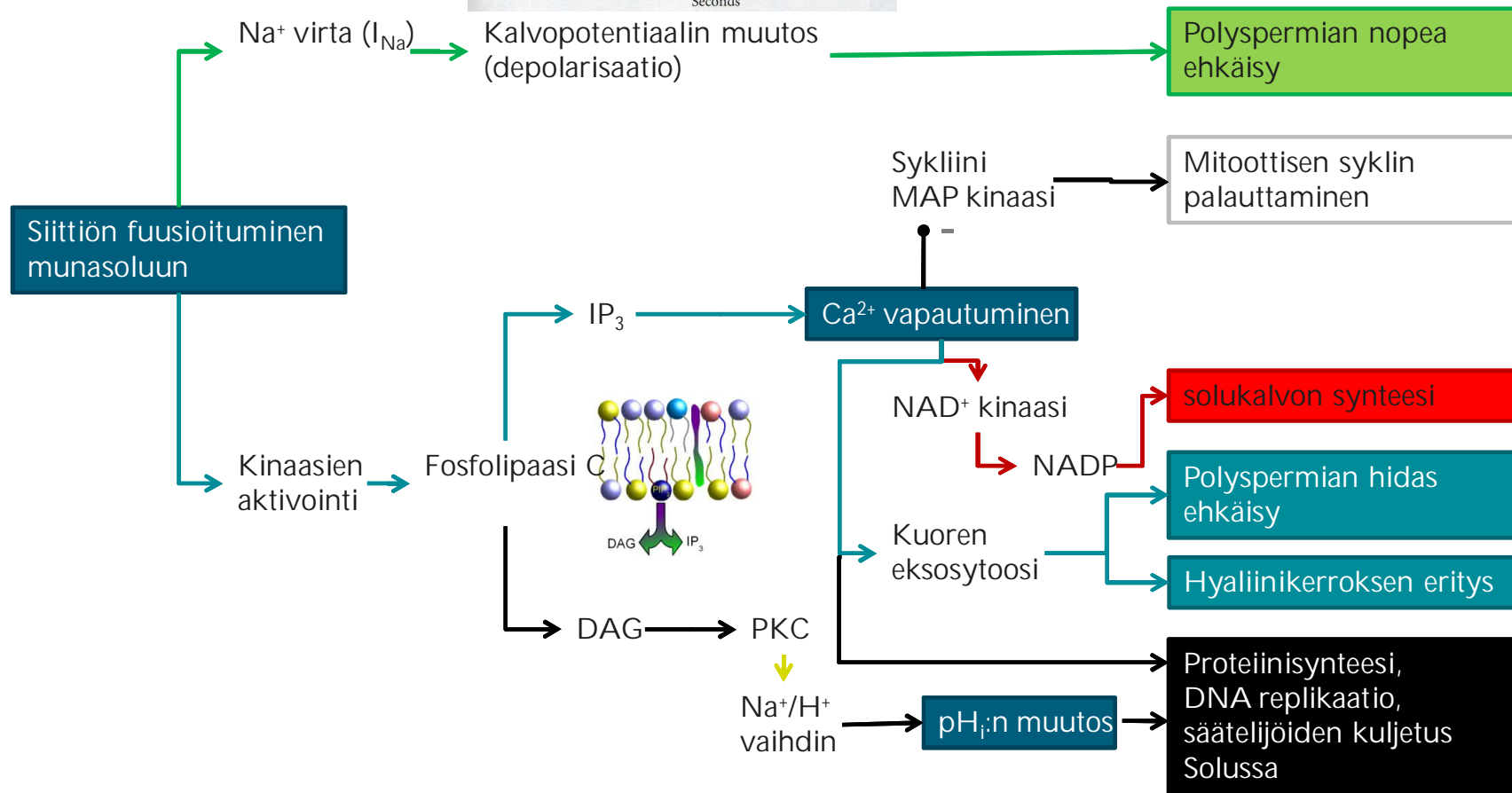
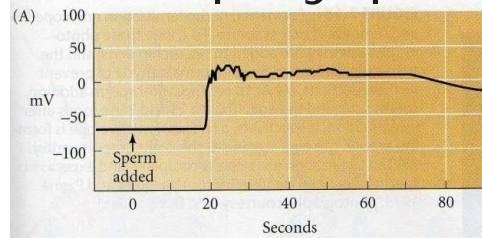




Polyspermian ehkäisy

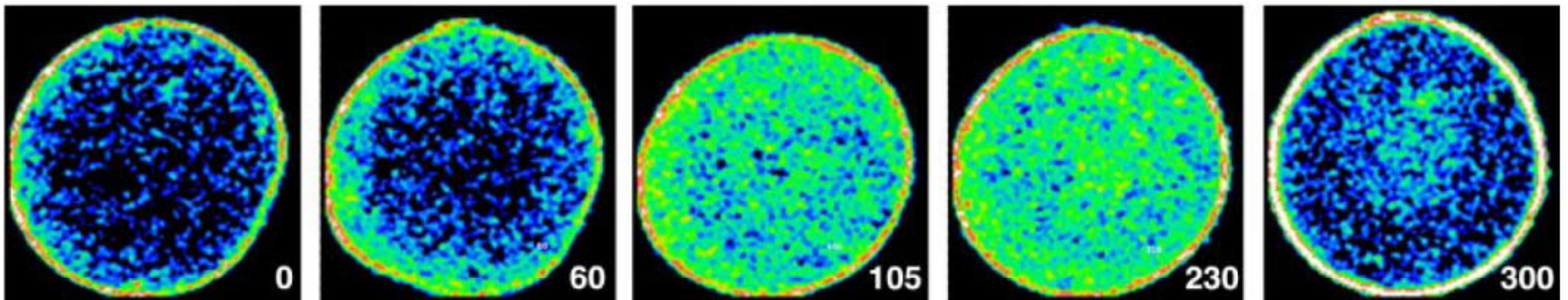
Kehitysbiologia, UEF

Siittiö laukaisee polyspermian ehkäisyn

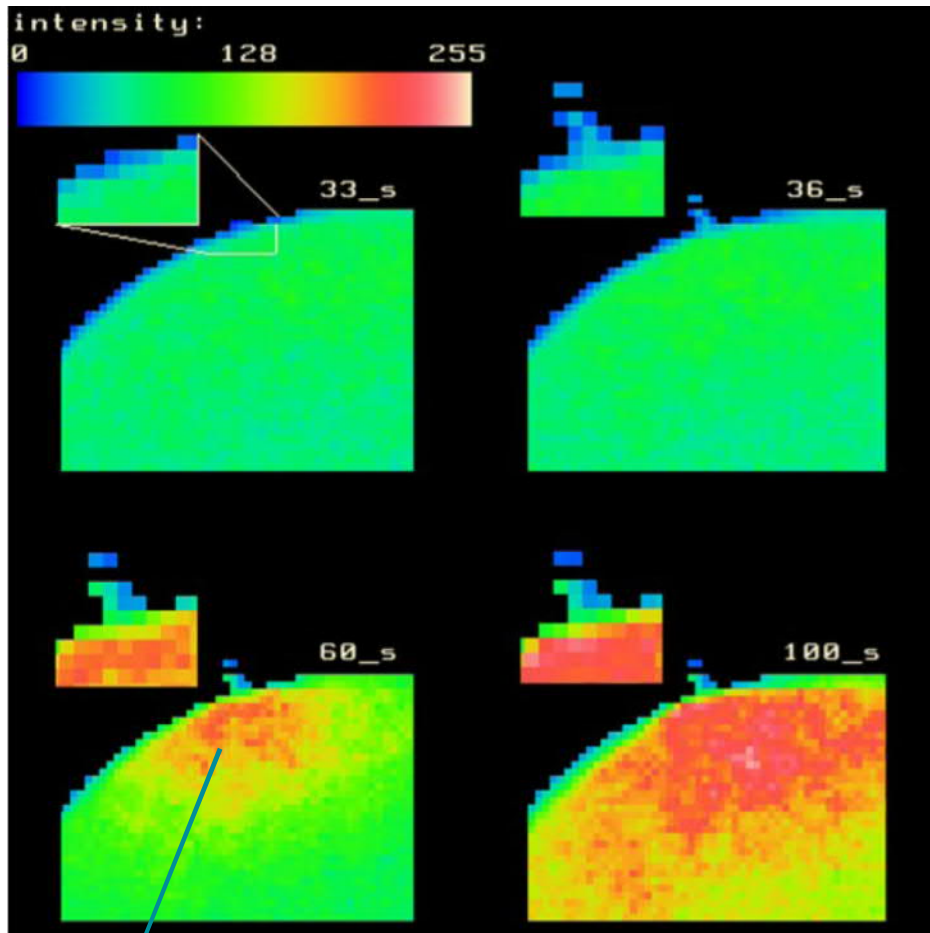


Hedelmöitys ja kalsium

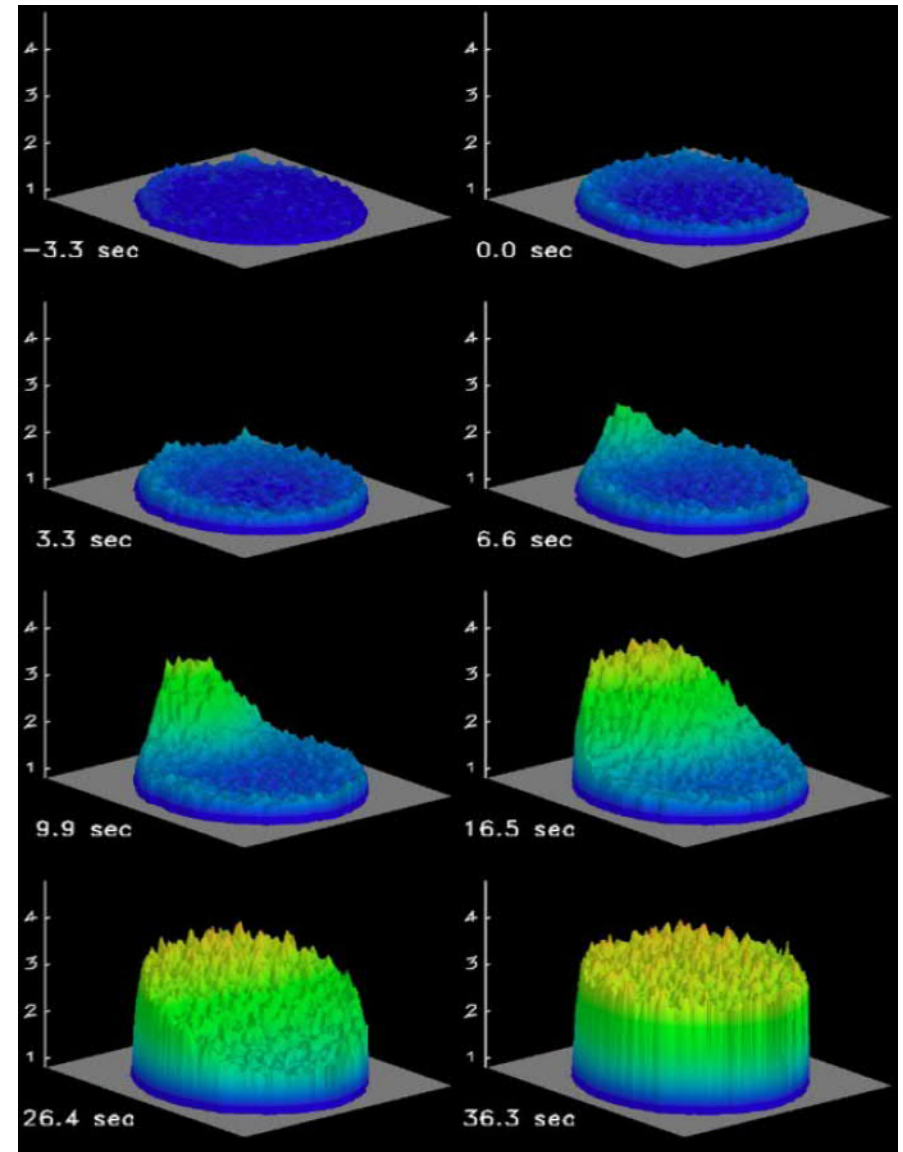
Siittion kiinnittyminen tai fuusioituminen munasoluun laukaisee tilapäisen $[Ca^{2+}]_i$ lisääntymisen (Ca^{2+} transient) - vrt. lihaksen supistuminen, hermovälittäjäaineiden erityks). Ca^{2+} toimii useiden soluprosessien nopeana säätelijänä (10-kertaa nopeampi kuin IP_3)



Solukalvon lähellä $[Ca^{2+}]_i$ kasvaa paljon solun syvempiä osia nopeammin.
Muihin Ca^{2+} välitteisiin signaaleihin verrattuna munasolun reaktiot ovat hyvin hitaita.

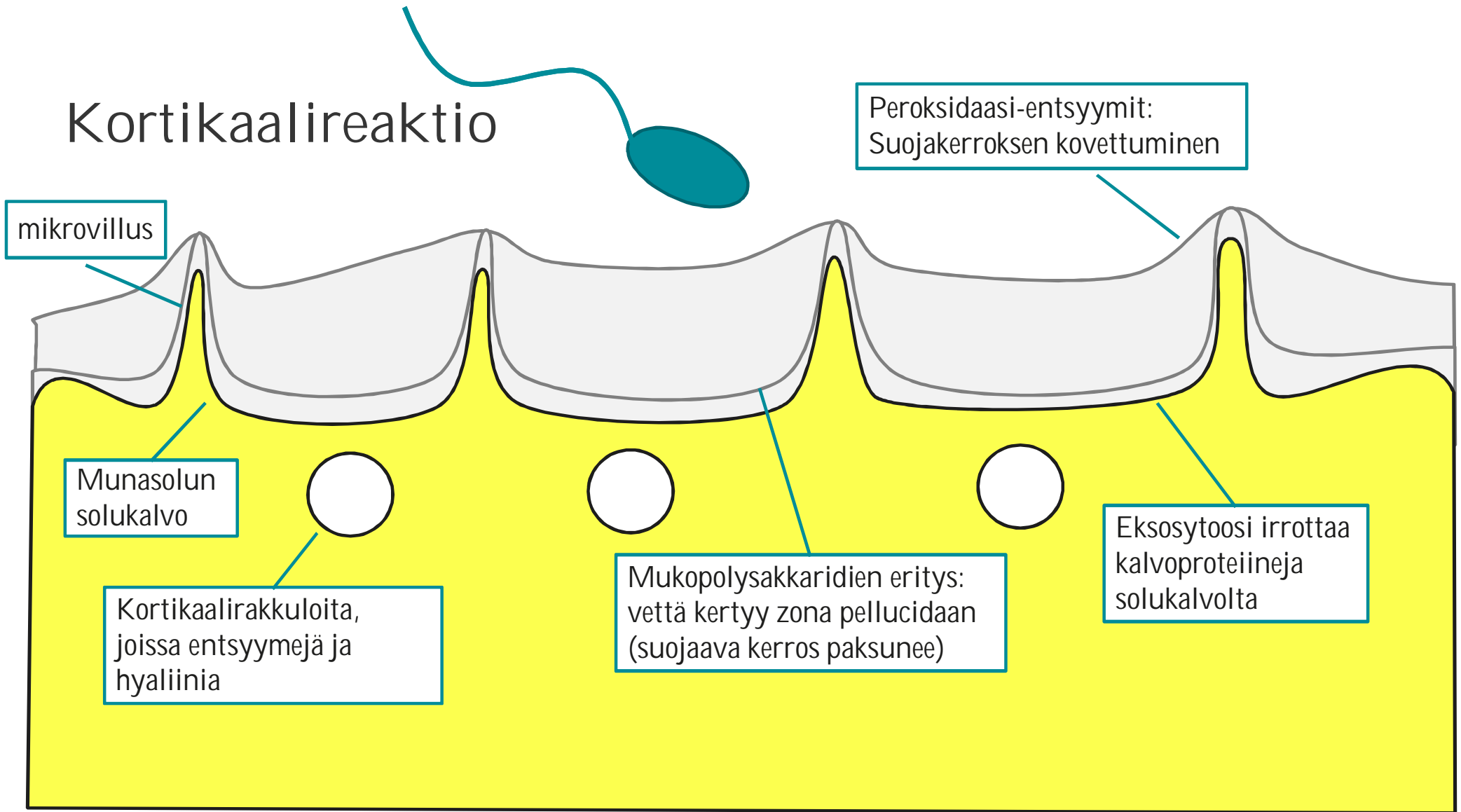


Siittiön tunkeutumiskohta

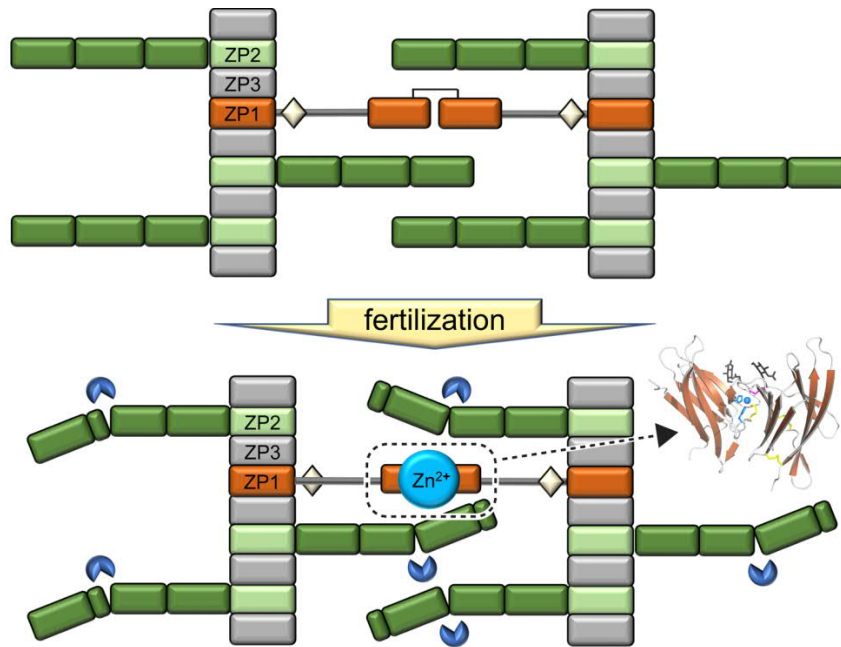


Whittaker Physiol. Rev 86:25-88. 2006

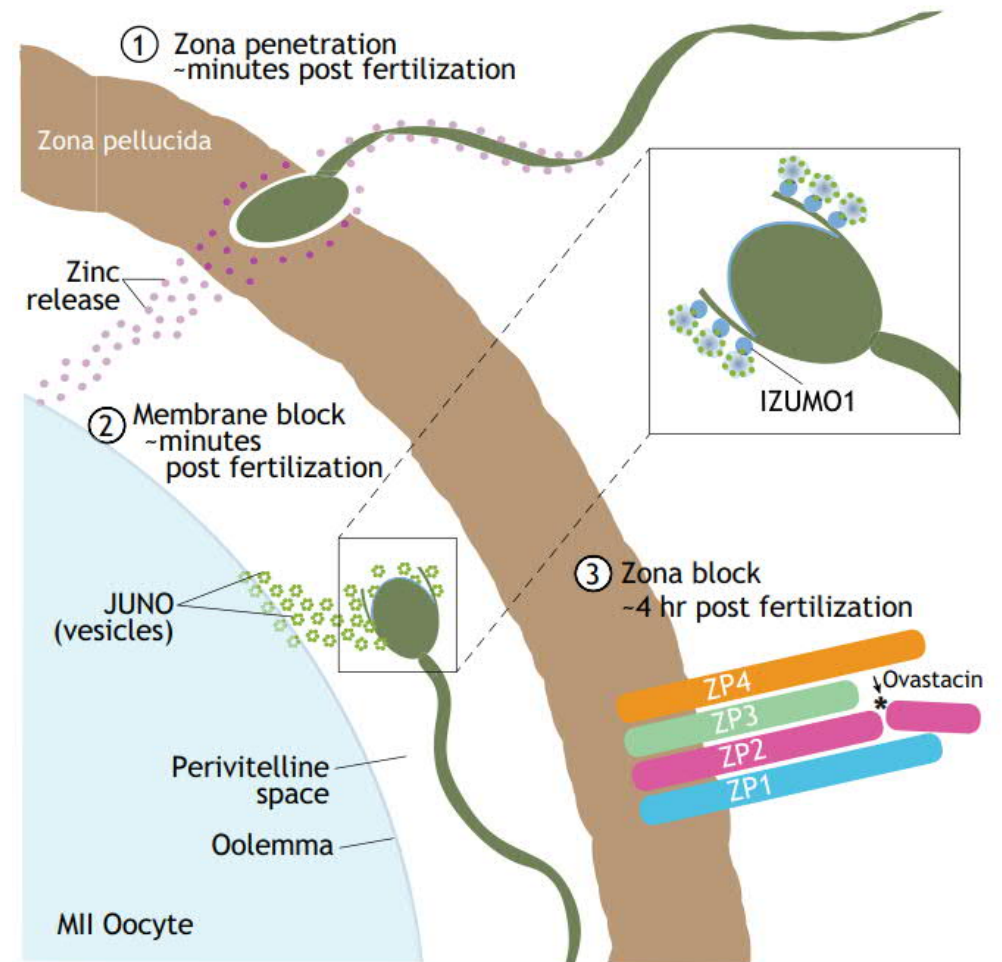
Kortikaalireaktio



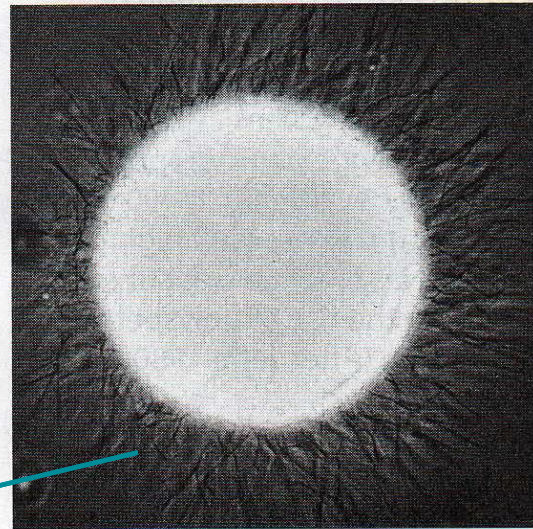
Kortikaalireaktion vaiheet



Fahrenkamp 2019 Mol.Rep.Dev. 87: 326-40.

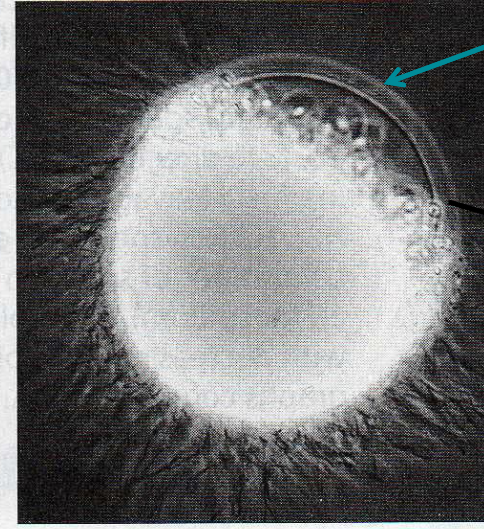


(A) 10 s



siittiötä

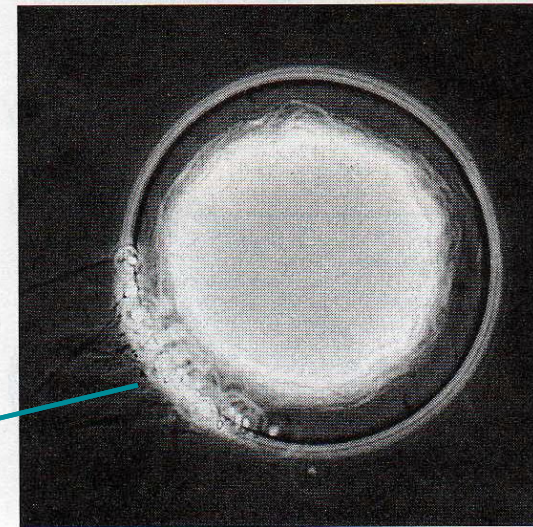
(B) 25 s



Hedelmöitys-
kohta

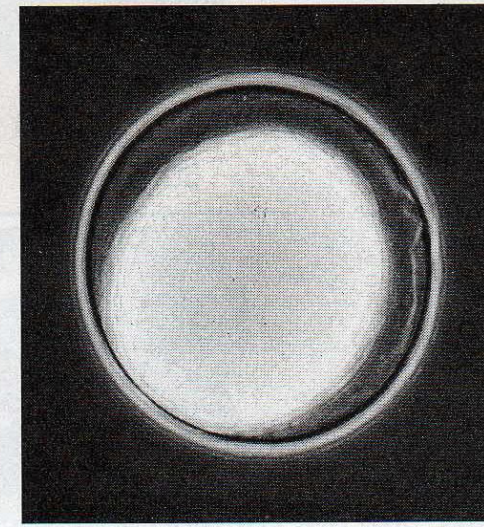
hyaliinivaippa

(C) 35 s



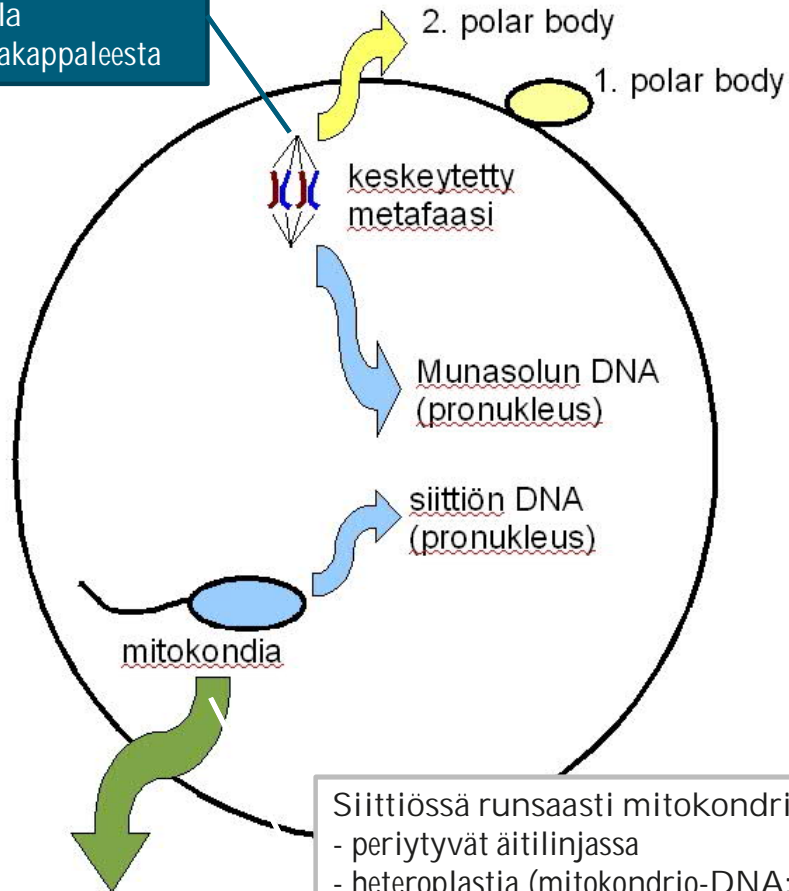
siittiötä

(D) Kortikaalireatio loppunut



Perimäaineksen yhtyminen on tarkasti säädelty

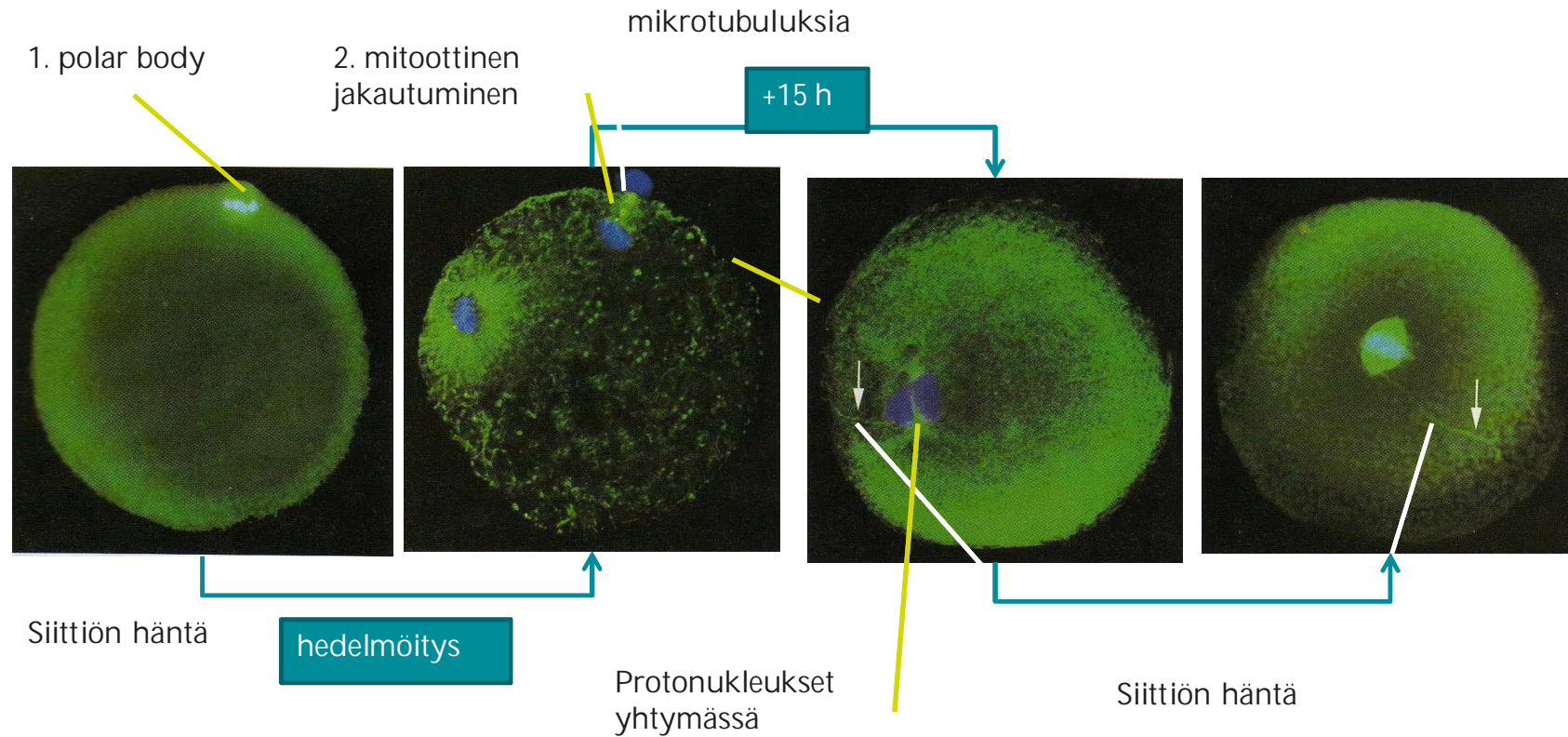
Ihmisen munasolu hedelmöittyy II metafaasin kohdalla -päästävä eroon 2. napakappaleesta



Mitokondrio-sairauksia
- epilepsia
- sydänsairaudet
- silmäsairaudet

Siittiössä runsaasti mitokondrioita
- periytyvät äitilinjassa
- heteroplastia (mitokondrio-DNA:n heterogeenisyys)
- siittiön mitokondrioiden aktiivinen poisto
- poistonopeus riippuu solutyypistä
- poisto tehokasta erityisesti sukusolulinjassa

DNA:n ja mikrotubulusten liikkuminen ihmisen hedelmöittyneessä munasolussa



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi



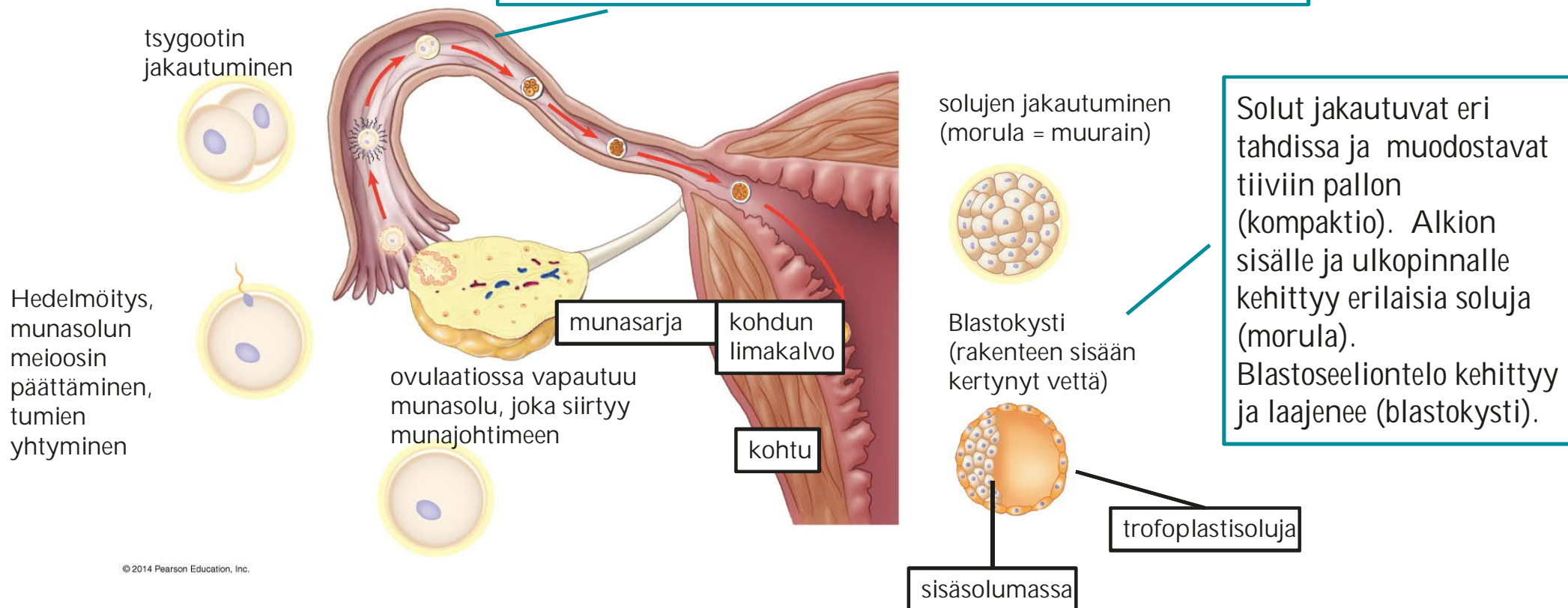


Kiinnittyminen kohtuun ja raskauden ylläpito

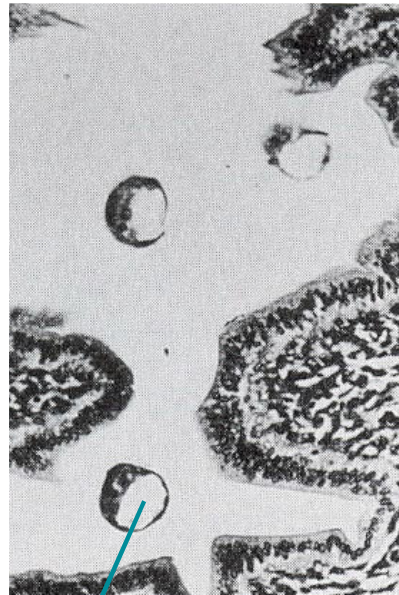
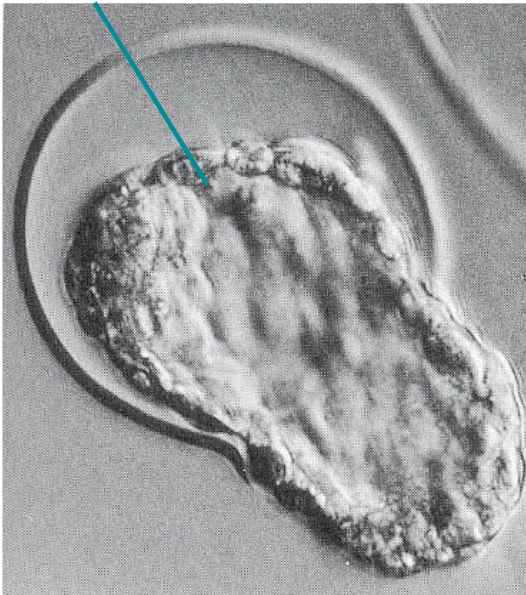
Kehitysbiologia, UEF

Hedelmöitys ja alkion kiinnittyminen kohtuun

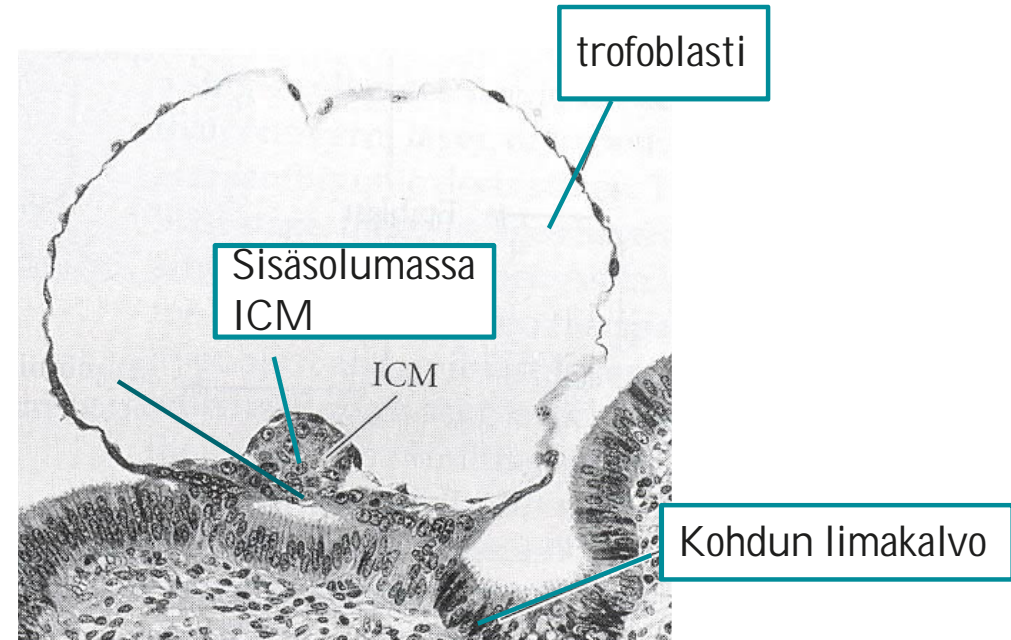
Nisäkkäillä hedelmöityksen jälkeiset solujaot hitaita (12-24 h) ja tsygootin säätelemiä (eivät munasolun sytoplasman).



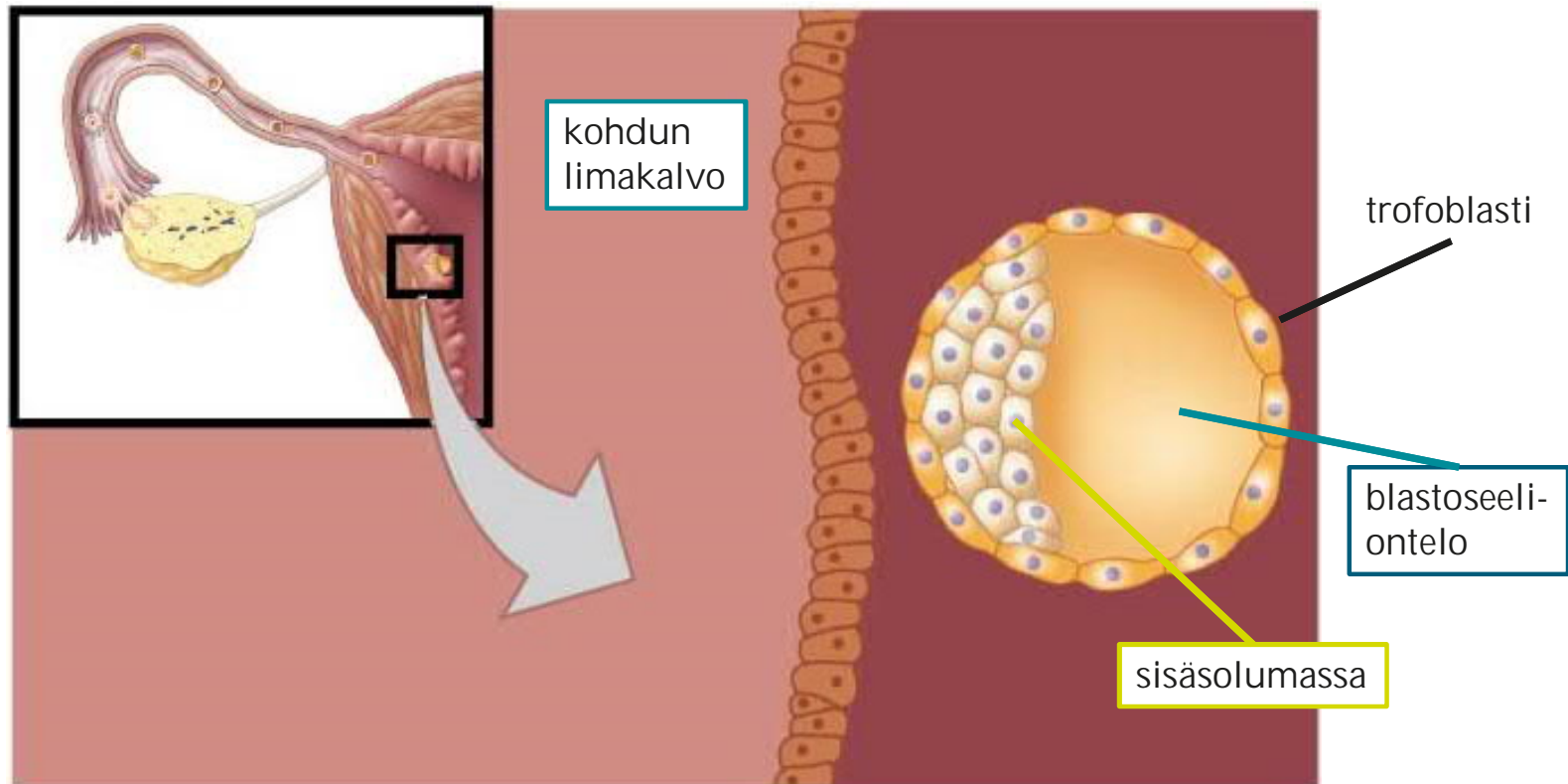
Alkio syövyttää reiän zona pellucidaan,
Jotta kiinnittyminen kohtuun mahdollista



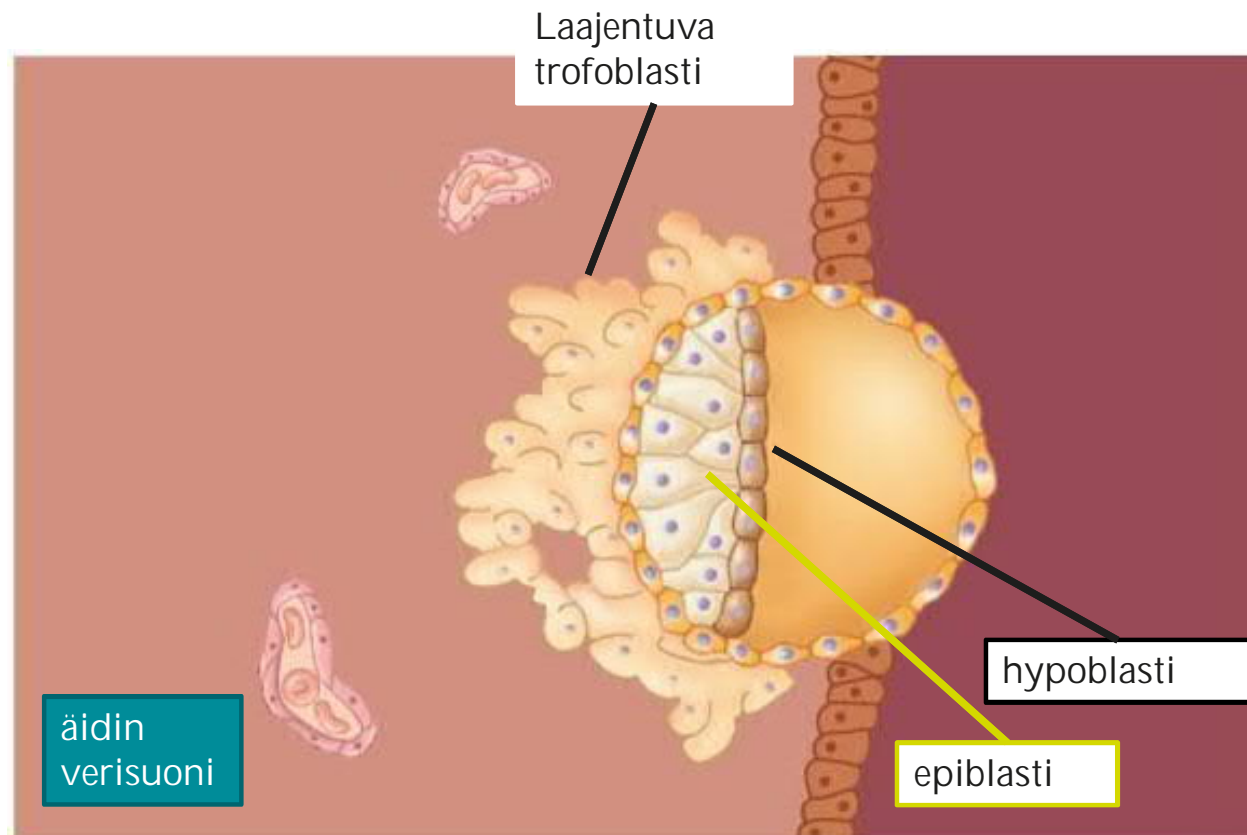
blastoseeli-ontelo



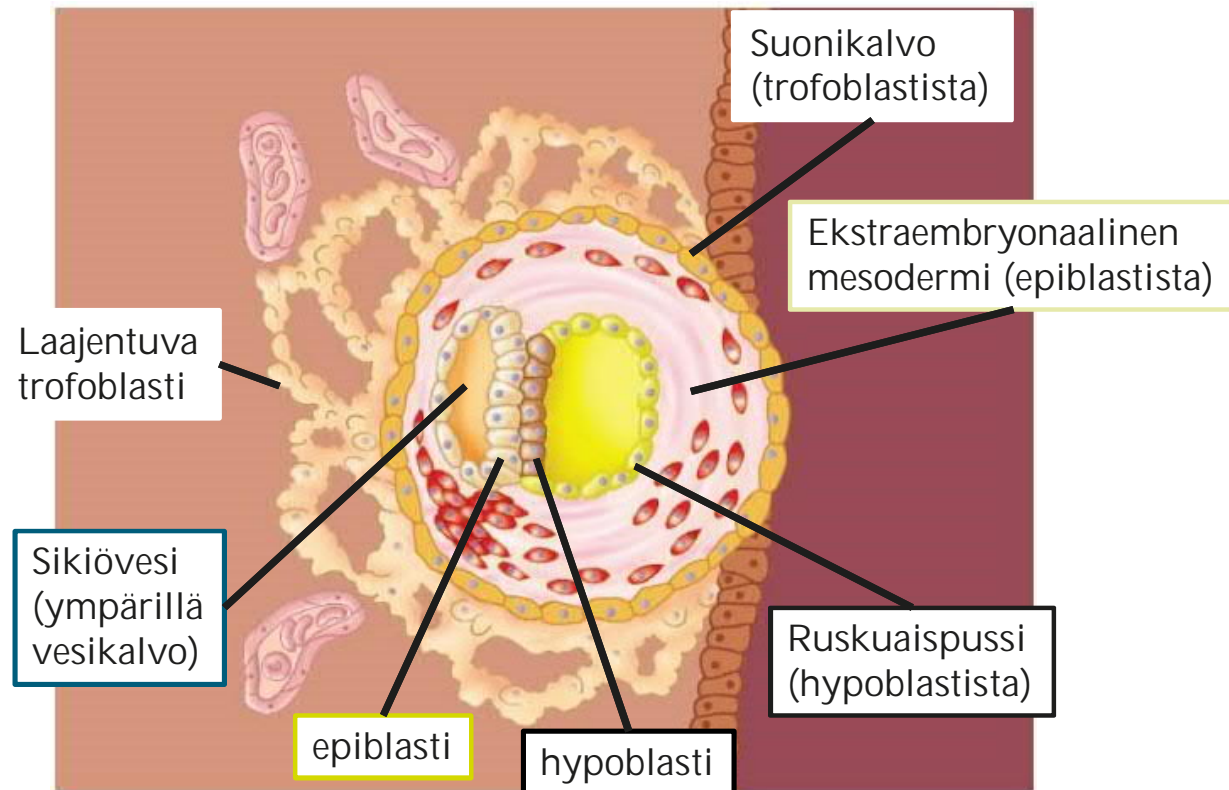
Nisäkäsalkio muodostaa kohdussa 2 onteloisen alkion



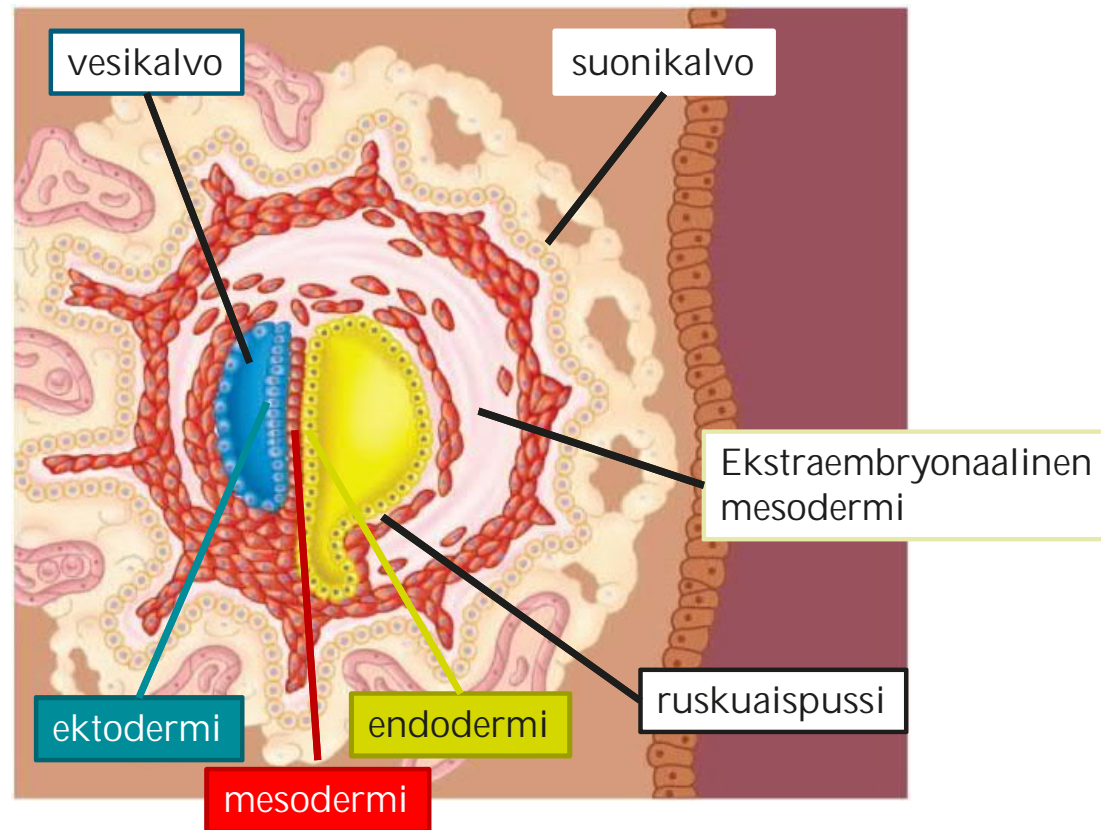
Nisäkäsalkio muodostaa kohdussa 2 onteloisen alkion



Nisäkäsalkio muodostaa kohdussa 2 onteloisen alkion



Nisäkäsalkio muodostaa kohdussa 2 onteloisen alkion

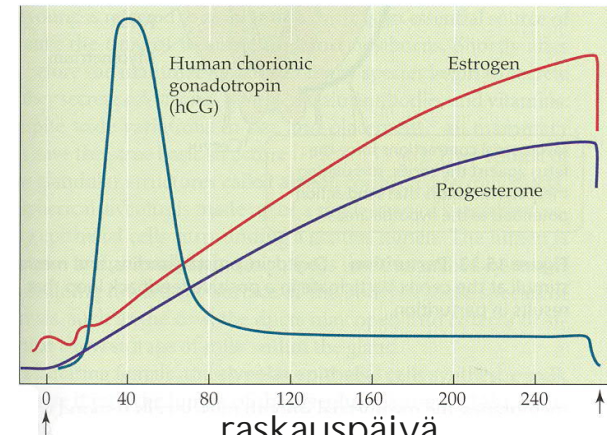


Raskauden säätely

Keltarauhasen ylläpitämiseen on myös muita tapoja: jyr sijät ja elefantti tuottavat prolaktiinia, lampaalla ja lehmällä alkion trofoplastisolut tuottavat keltarauhasen surkastumista estäviä tekijöitä. Esim. kissa tai koira eivät pidennä keltarauhasen toimintaa raskauden aikana lainkaan.

laji	istukka merkittävä progesteroni-lähde (suluissa kanto-aika)
ihminen	14-23 (266)
kissa	45 (65)
lammas	50 (150)
hevonen	70 (340)
lehmä, vuohi, sika	ei koskaan

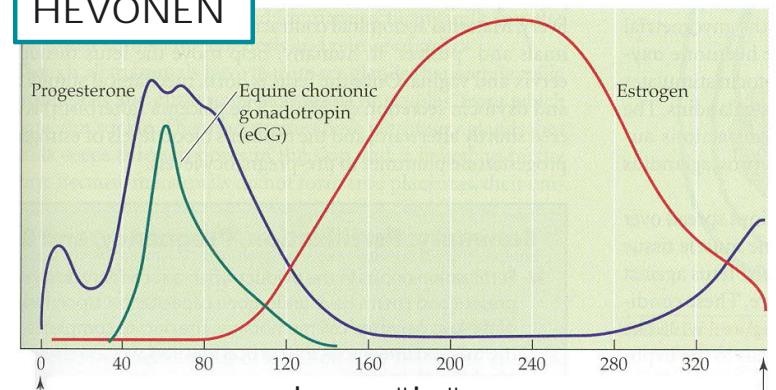
IHMINEN



hedelmöitys raskauspäivä laskettu aika

Kädellisillä ja hevosilla istukan suonikalvo erittää gonadotropiinia, joka estää keltarauhasen surkastumisen. Samalla istukka tuottaa kasvaessaan enenevässä määrin estrogeeniä ja progesteronia.

HEVONEN



hedelmöitys raskauspäivä laskettu aika

Raskautta säätelevät hormonit

Solut/kudos	Hormoni	Vaikutus
Kohdun solut	Suonikalvon gonadotropiini	Säilyttää keltarauhasen toiminnassa (eritetään hevosilla ja kädellisillä)
	Progesteroni	Estää estrogeenin kohdun sileitä lihaksia stimuloivaa vaikutusta
		Lisää prolaktiinin eritystä aivolisäkkeen etulohkosta
		Lisää mitorauhasten kasvua yhdessä estrogeenin ja prolaktiinin kanssa
	Estrogeeni	Lisää mitorauhasten kasvua yhdessä prolaktiinin ja prolaktiinin kanssa
		Estää maidontuotantoa yhdessä progesteronin kanssa
Lisää kohdun sileissä lihaksissa oksitosiinireseptorien määrää ja valmistaa niitä synnytystä varten		
	Lisää kohdunkaulan kollageenisäikeiden pilkkoutumista	
	Suonikalvon somatomammotropiini	Muuttaa emon glukoosi ja rasvametaboliala, jotta näitä riittää sikiölle.

Synnytyksen säätely

Estrogeeni lisää kohdun sileissä lihaksissa olevien oksitosiinireseptoreiden määrää.

ESTRO-
GEENI

Kohdun oksitosiini-
reseptorien aktivointi

OKSITO-
SIINI

Oksitosiini laukaisee kohdun supistuksia ja lisää kohdun sileissä lihaksissa prostaglandiinin tuotantoa.

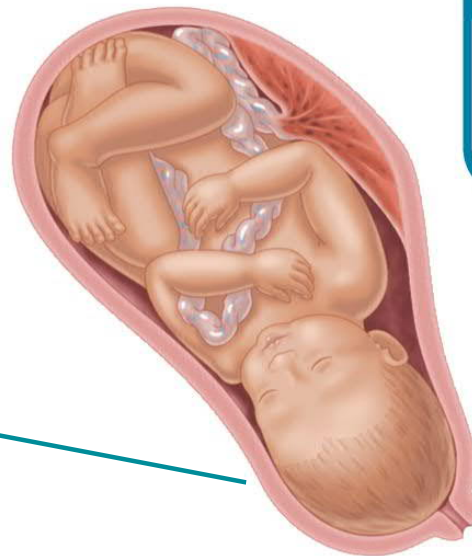
Kohdun supistukset

Kohdun
hormonituotanto

PROSTA-
GLANDIINIT

Lisää kohdun
supistuksia

Lisäksi supistumiset painavat sikiötä kohdunkaulaa vasten, mikä lisää oksitosiinin eritystä.



© 2014 Pearson Education, Inc.

Prostaglandiinit lisäävät itsensä tuotantoa ja oksitosiinin eritystä.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi



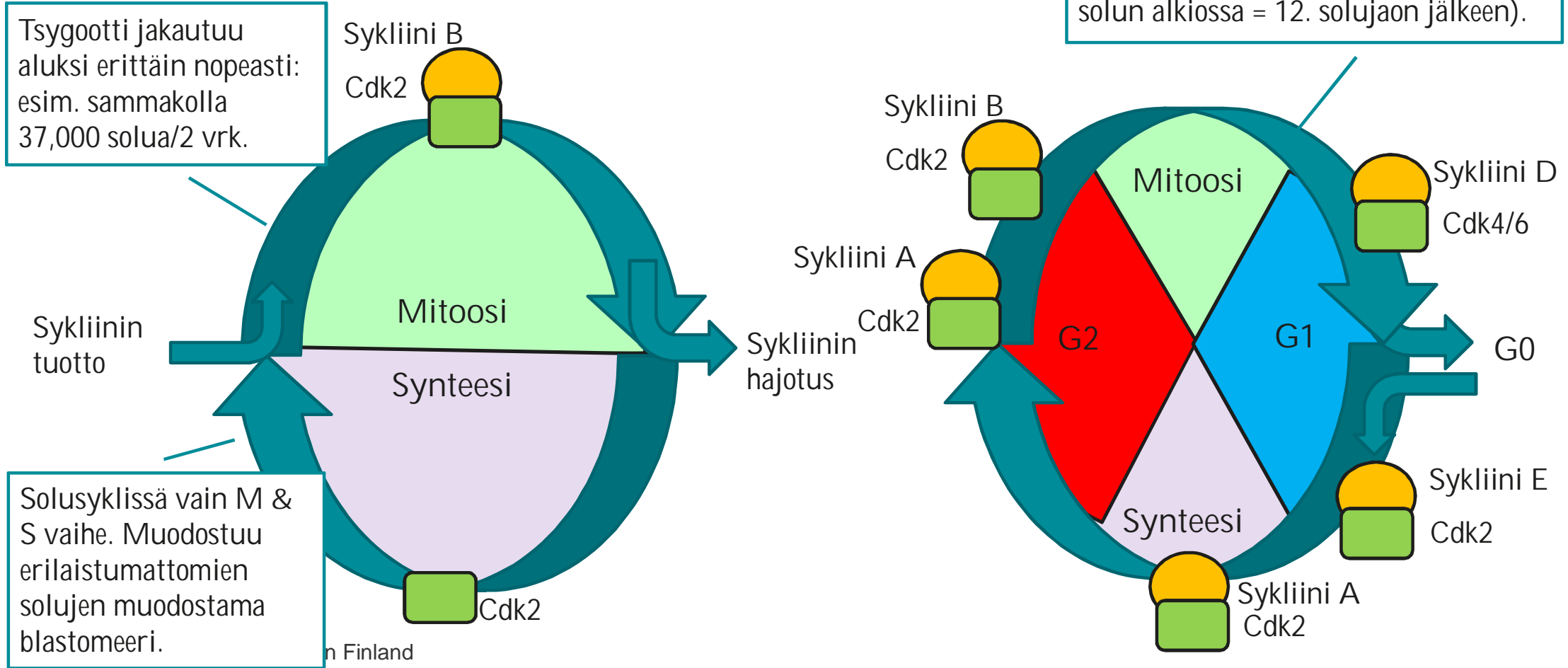


Solujen jakautuminen

Kehitysbiologia, UEF

Miten nopeuttaa yksikönkehitystä?

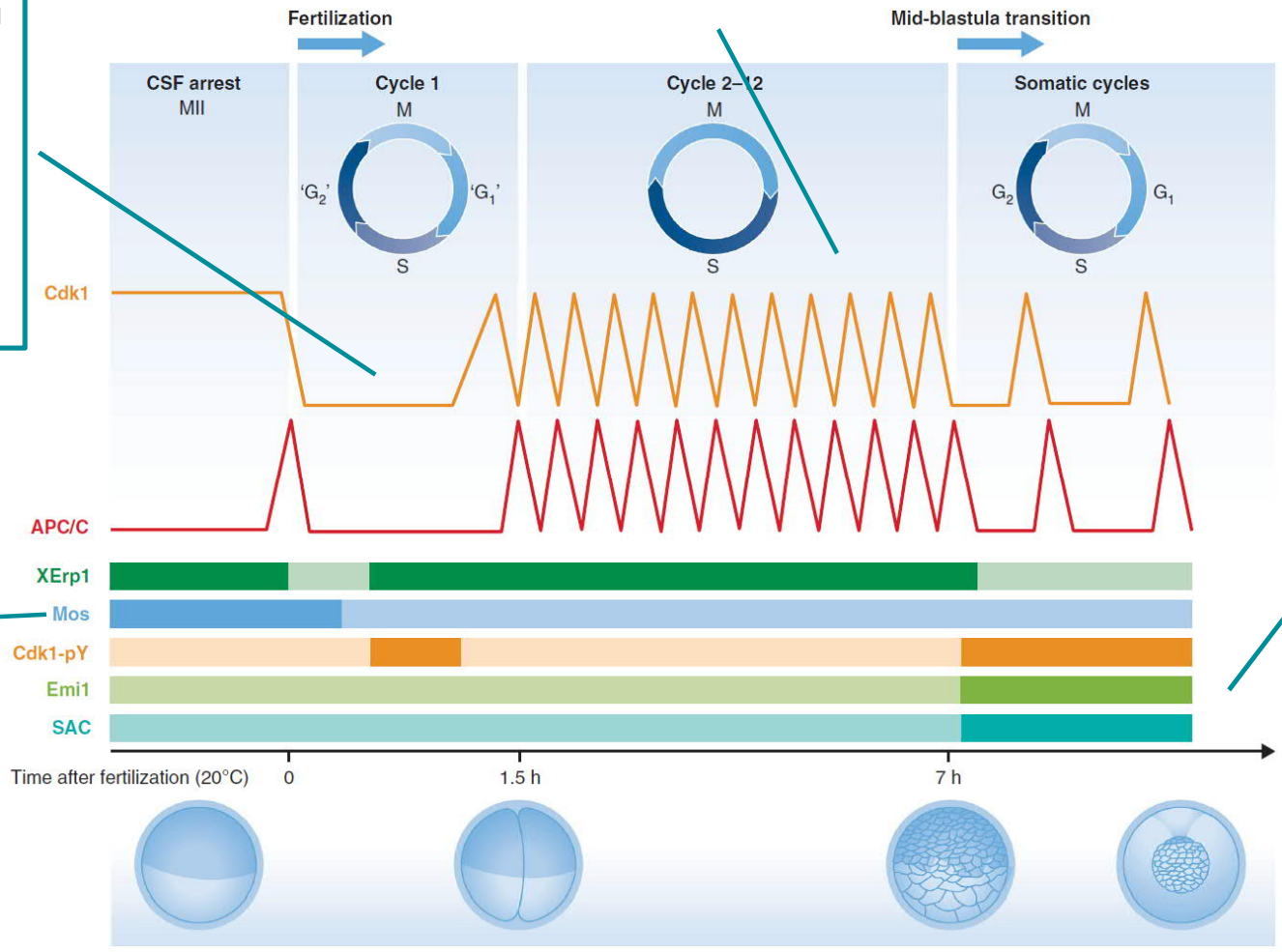
Myöhemmin solusykli hidastuu: pitkät G1 ja G2 vaiheet (sammakolla n. 5000 solun alkiossa = 12. solujaon jälkeen).



Hedelmöityksen jälkeen ensimmäinen solujako on viivästynyt, koska solusyklin liittyvä kinaasi (Cdk1) on fosforyloitu. Sykli kestää 90 minuuttia

Ennen hedelmöitystä kynsisammakon munasolun solusykli on estetty esim. cMOS proto-onkogeeneilla.

Seuraavat 11 solujakoa ovat erittäin nopeita (30 min).



Myöhemmin aktivoituvat erilaiset säätelijät (esim. Emi1), jotka estävät nopean solusyklin ja mahdollistavat solujen erilaistumisen.

Ensimmäisen, viivästyneen solujaon jälkeen alkion solujaot tapahtuvat nopeasti etenkin ulkoisessa hedelmöityksessä : 15 min välein seeprakalalla, 30 min välein sammakolla ja 12 tunnin välein hiirellä. Nopeita jakautumia tapahtuu myös eri määriä: seeprakalalla 10, sammakolla 13 ja hiirellä vain 1!

Jakautumisten suunta vaihtelee eri eläinryhmillä. Lisäksi solut voivat jakautua epätasaisesti suuriin ja pieniin soluihin (sammakot) tai valtavan ruskuaisisolun päälle levymäiseksi solukerrokseksi (kalat, matelijat, linnut)

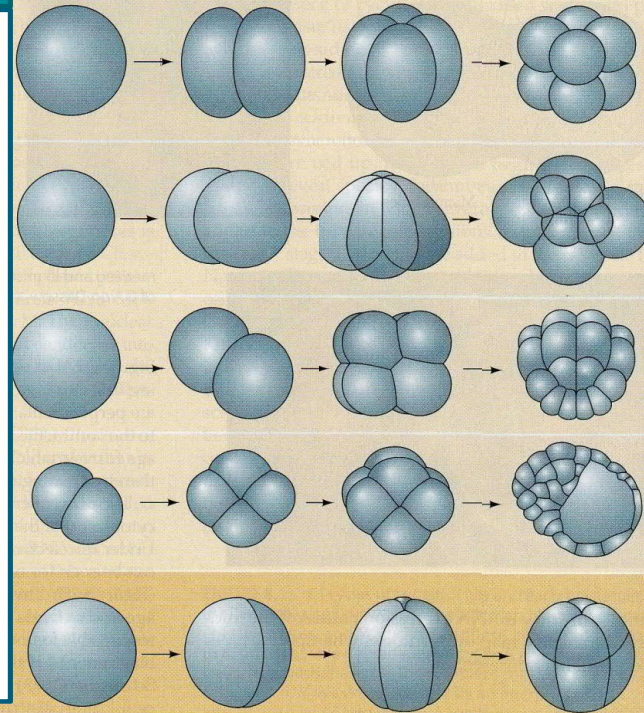
Erikoisin jakautuminen tapahtuu hyönteisillä, joilla suureen tsygoottiin syntyy useita tumia, muttei niiden välille soluseiniä.

Täydellinen jakautuminen

Tasainen jakautuminen

1. säteittäinen
 - piikkinahkaiset, suikulainen
2. kierteinen
 - nivelmadot, nilviäiset
3. kaksikylinen
 - vaippaeläimet
4. kierteinen
 - nisäkkäät, sukkulamadot

Epätasainen jakautuminen
- sammakkoeläimet

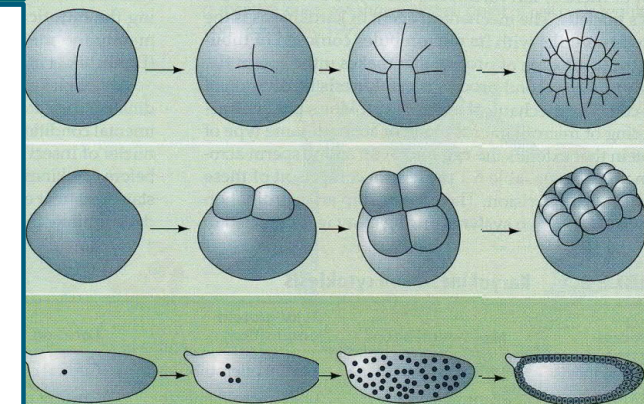


Osittainen jakautuminen

Ruskuainen tasaisesti solussa

1. kaksikylinen
 - pääjalkaiset nilviäiset
2. levymäinen
 - kalat, matelijat, linnut

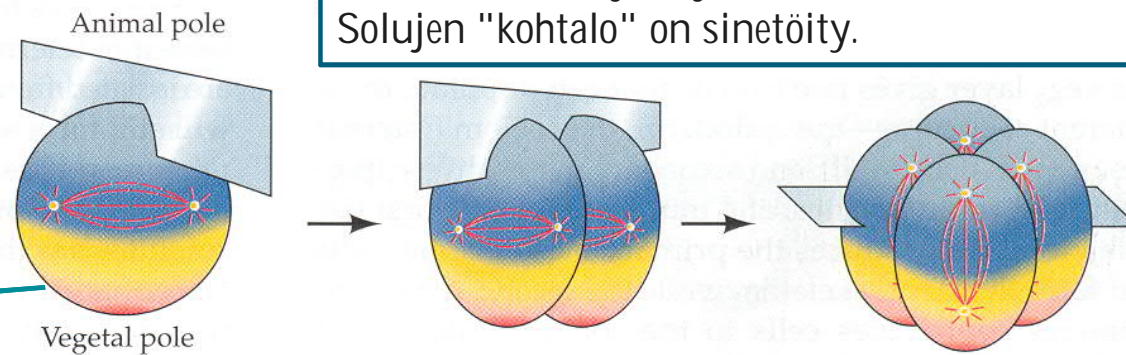
Ruskuainen keskellä solua
- useimmat hyönteiset



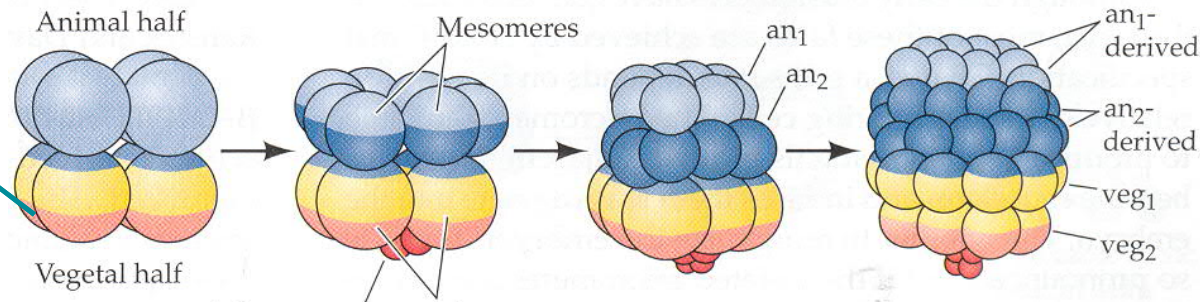
Solut voivat erilaistua jo muutamassa solujaossa

Merisiilin kaksi ensimmäistä solujakoa tapahtuu symmetrisesti. Kolmannen solujaon jälkeen soluissa erilaiset säätelytekijät, jolloin Solujen "kohtalo" on sinetöity.

Pieniä säätelytekijöiden pitoisuseroja solun osien välillä



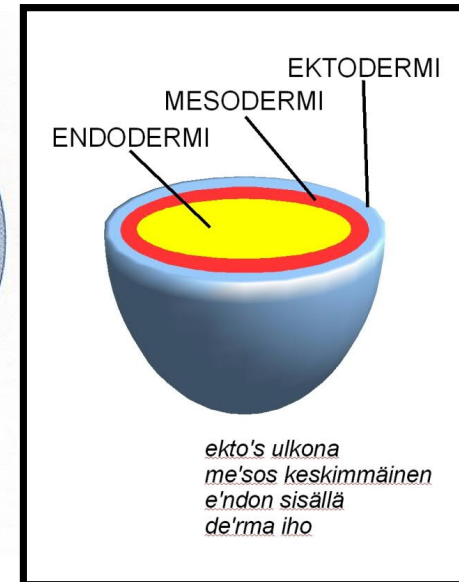
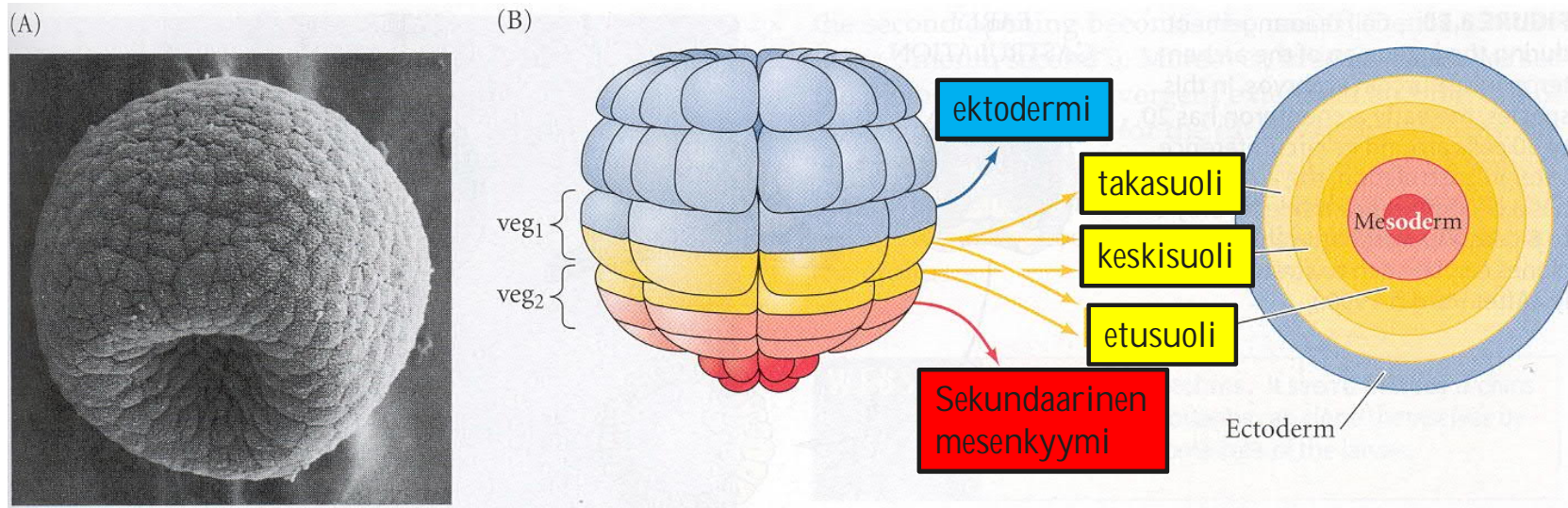
8-soluvaiheessa erilaistuneita soluja



vegetaalinen puoli jakautunut epätasaisesti isoihin ja pieniin soluihin

4 erilaistunutta soluryhmää

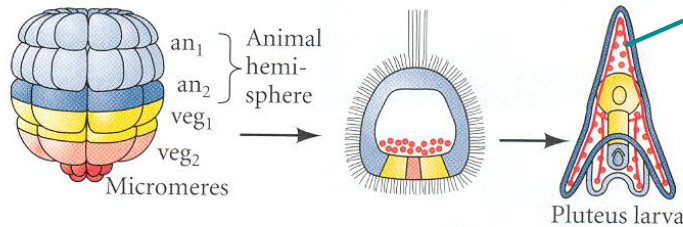
Solujen erilaistuminen on tärkeää rakenteen muodostumiselle



Merisiilen alkio kuroutuu sisään, jolloin animaalisen puolen soluista muodostuu eläimen ulko-osat (ektodermi) ja vegetatiivisen puolesta alkeissuoli ja mesodermi.

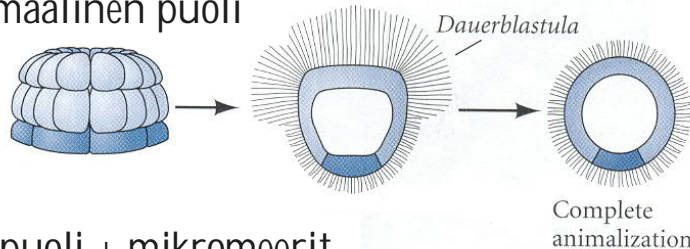
Solujen voivat aiheuttaa toistensa erilaistumisen

Normaali yksilönkehitys



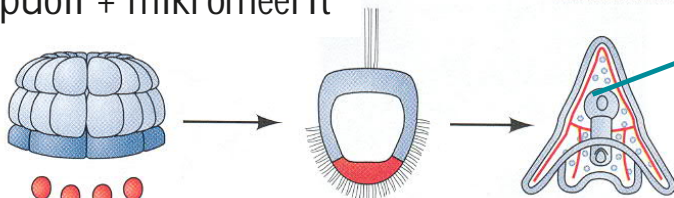
Merisiilin rakentuu 5 erilaistuneesta solukosta

Eristetty animaalinen puoli



Animaalinen puoli ei pysty yksin kehittymään kokonaiseksi merisiilin toukaksi,

Animaalinen puoli + mikromeerit

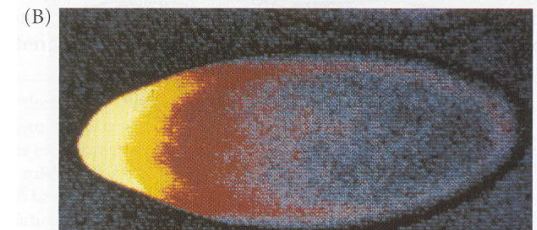
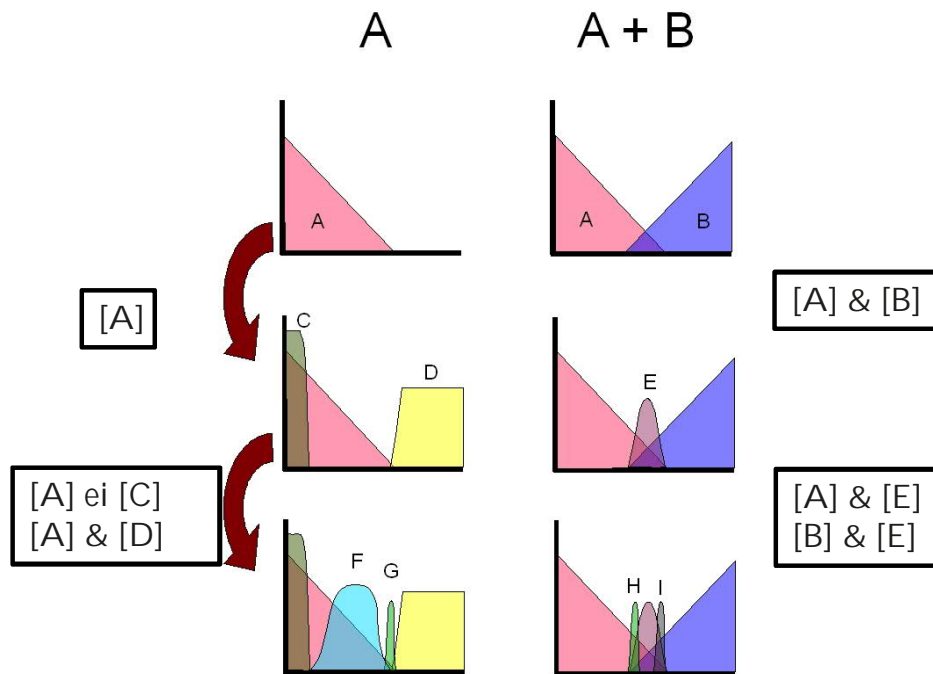


Endodermi kehittynyt animaalisista soluista

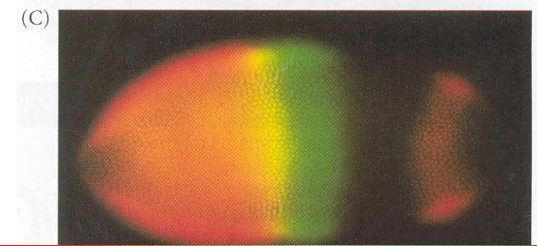
Lisäämällä animaalisen puolen viereen mikromeeri-soluja, ne muuttavat viereiset animaaliset solut endodermiksi ja mahdollistavat siten toukan osittaisen kehittymisen.

Vuorovaikutus voi laukaista (indusoida) joko suoria rakenteellisia muutoksia solussa tai muiden säätelymolekyylien eritystä.

Yksilönkehitys on säätelytekijöiden vuorovaikutusta



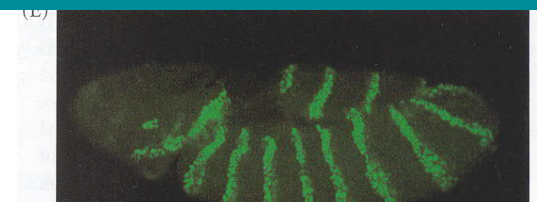
Munasolun polariteetti: Bicoid-proteiini



Aukko-geenit: Hunchback ja Krüppel



Segmentteihin jakavat geenit: fushi tarazu



Segmenttien polarisuus: engrailed

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Geenien säätely

Kehitysbiologia, UEF

Proteiinien määrää voidaan säädellä monessa vaiheessa

Transkription säätely

Geenien säätelyalueet, vahvistimet, hiljentäjät
DNA:n pakkautuminen, metylaatio,

RNA:n prosessointi

RNA:n pilkkominen & siirto tumen ulkopuolelle,
Säätävät RNA-pätkät (siRNA)

Proteiinisynteesi

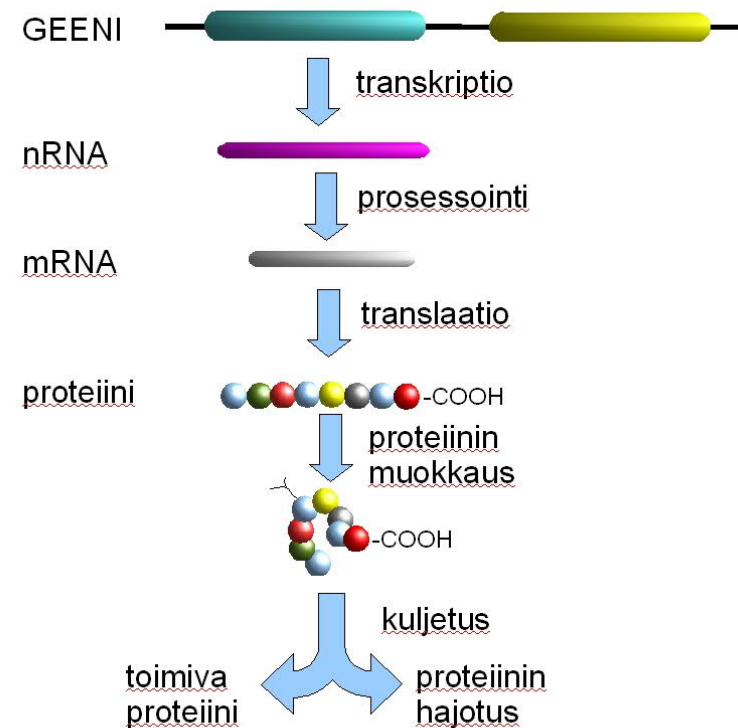
Translaationopeuden säätely

Proteiinin muokkaus

Proteiinin 3-ulotteisen rakenteen muokkaus,
Metylaatio, asetylaatio, sokereiden liittäminen, fosforylointi,
säätävät alayksiköt

Proteiinien kuljetus

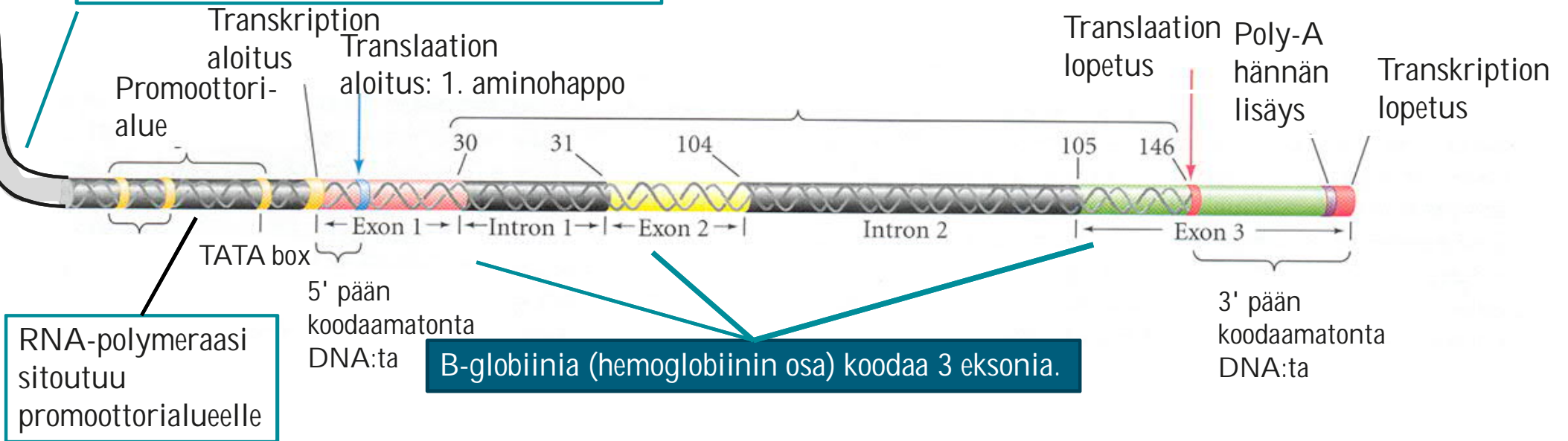
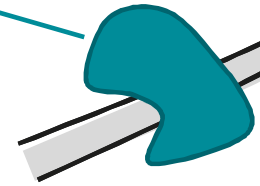
Syntesoitujen proteiinien siirto solun eri osiin,
Proteiinien uudelleensiirto, hajotus lysosomeissa



Geenin rakenne

RNA-polymeraasin kiinnittyminen voidaan säädellä sääteleyalueilla, jotka voivat sijaita samassa kromosomissa jopa 1,000,000 emäksen päässä transkription aloituskohdasta.

Säätelyalueita säädellään erilaisilla transkriptiotekijöillä, jotka joko aktivoivat tai estävät (inhiboivat) proteiinia koodaavan geenin transkriptiota



Transkriptiotekijät

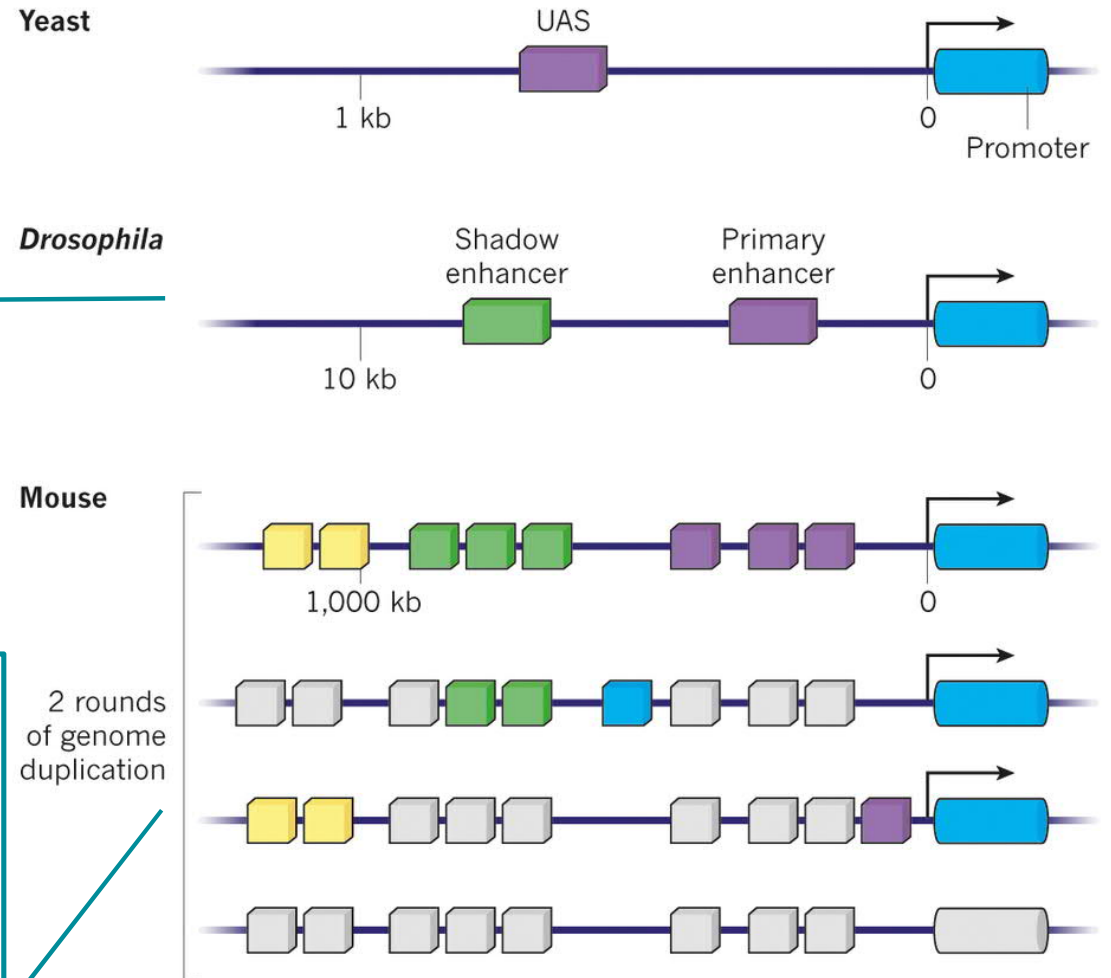
Transkriptiotekijäperhe		Esimerkkejä	Tehtäviä
Homeodomain	Hox	Hox1a, Hox1b...	Ruumiin akseleiden muodostuminen
	POU	Pit1, Unc-86, Oct-2	Aivolisäke, hermosolut
	Lim	Lim1, Forkhead	Pään kehitys
	Pax	Pax1, 2, 3, 6...	Hermosolujen erilaistuminen, silmän kehitys
Helix-loop-helix		MyoD, MITF, daughterless	Lihis- ja hermosolujen erilaistuminen, banaanikärpäsän sukupuolen määräytyminen, pigmentti
Leusiini-zipper		C/EBP, AP1	Maksan kehitys, rasvasolujen muodostus
Sinkkisormet	Standardi		Munuainen, sukupuolielimet, makrofagit, banaanikärpäsän jaokkeet
	Rasvaliuokoisten hormonien reseptorit	Glukokortikoidi-, estrogeeni-, testosteroni-retinoidihapporeseptorit	Sekundaariset sukupuoliominaisuudet, kasvojen ja raajojen kehitys
Sry-Sox		Sry, SoxD, Sox2	DNA:n taivutus, nisäkkäiden primaariset sukupuoliominaisuudet, ektodermin erilaistuminen

Säätelyalueet

Säätelyalueita voi olla useita ja ne voivat sijaita melkein missä tahansa kromosomissa. Perimästämme 95% ei koodaa proteiineja ja arviolta 40% tästä non-coding DNA:sta voi toimia proteiinia koodaavien geenien säätelyssä. Siten ihmisen 20000 geenille voi olla jopa miljoona säätelyaluetta!

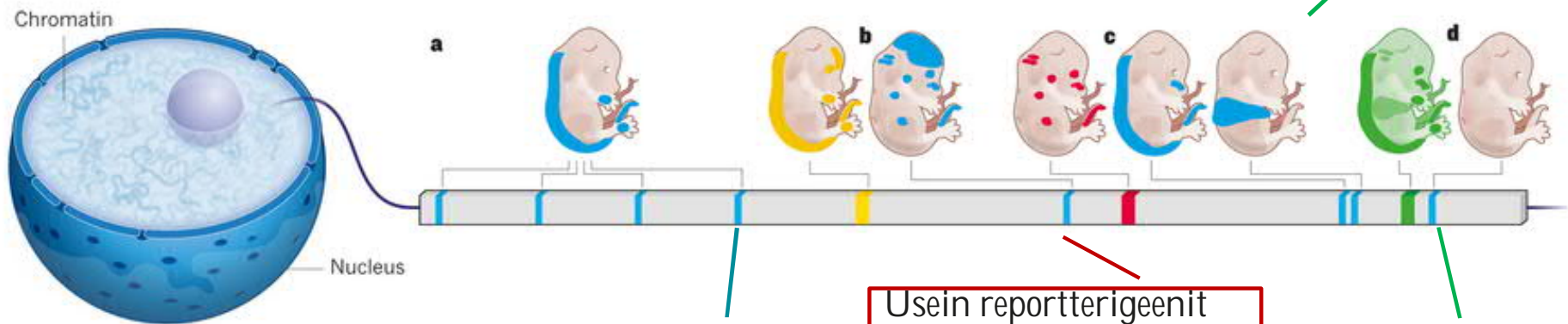
Hiivan harvat säätelyalueet (upstream activating sequences UAS) sijaitsevat lähellä. Banaani-kärpäsellä voi olla useita säätelyalueita, jotka sijaitsevat korkeintaan 100 kb:n päässä promoottorista

Selkärankaisten kehityksessä on tapahtunut kaksi genomia kahdentumista, jolloin meillä on neljä samankaltaista geeniä, joilla voi olla erilaisia säätelyalueiden yhdistelmiä.



Säätelyalueiden verkosto

Säätelyalueita voidaan testata liittämällä kromosomiin DNA:ta (merkkigeeni), joka tuottaa esim. fluoresoivaa proteiinia.



Reportterigeenit voivat olla aktiivia vain tietyissä kudoksissa, vaikka niiden lähellä olisi kaikissa kudoksissa aktiivinen housekeeping-geeni (vihreä). Myös kaksi toisiaan lähellä olevaa reportterigeeniä voi olla aktiivinen eri kudoksissa.

Samat säätelytekijät säätelevät reportterigeenin (sininen) ja luonnollisen geenin (keltainen) aktiivisuutta vaikka reportterigeenin sijainti kromosomissa voi vaihdella

Usein reportterigeenit ovat aktiivisia samoilla alueilla kuin niitä lähimpänä kromosomissa oleva luonnollinen geeni (punainen).

Joissain kromosomin osissa reportterigeenit eivät ole lainkaan aktiivisia.

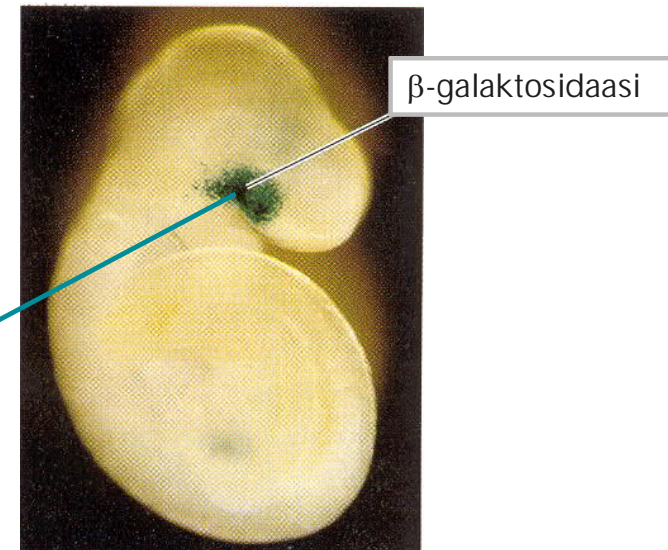
Kudospesifit säätelyalueet



Transkriptiotekijän Pax6 geenissä on 4 vahvistavaa säätelyaluetta (A-D), jotka sijaitsevat eri alueilla DNA:ta. Säätelyalueet ovat aktiivisia eri kudoksissa.

Säätelyalueet (enhancer) vuorovaikuttavat RNA-polymeraasin kanssa, jolloin transkriptio on joko mahdollista tai estetty.

Geeniaktiivisuus voidaan havaita liittämällä β -galaktosidaasia tuottava merkkigeeni (lacZ), jolloin riippuen merkkigeenin liittymiskohdasta ilmenee galaktosidaasiaktiivisuutta eri kudoksissa.

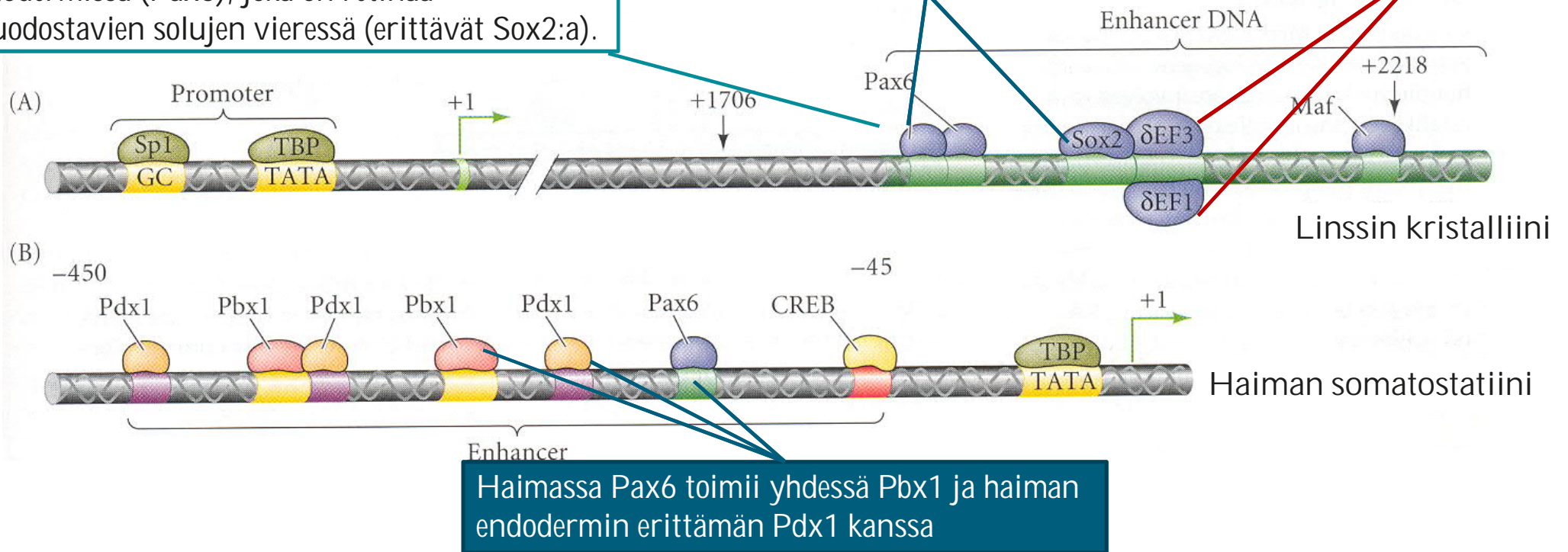


Säätelyalueiden yhteistyö

Siten kristallinia tuotetaan ainoastaan pään ektodermissä (Pax6), joka on retinaa muodostavien solujen vieressä (erittävät Sox2:a).

Sekä Pax6 ja Sox2 tarvitaan linssin kristallinin tuottamiseen

Geeniä säätelee lisäksi 2 muuta säätelytekijää, jotka estävät ekspression hermostossa



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





DNA:n pakkaaminen ja metylaatio

Kehitysbiologia, UEF

DNA:n pakkautuminen

DNA on pakkautunut nukleosomeiksi
Nukleosomin muodostaa 8 histonia,
joiden ympärille DNA on kiertynyt

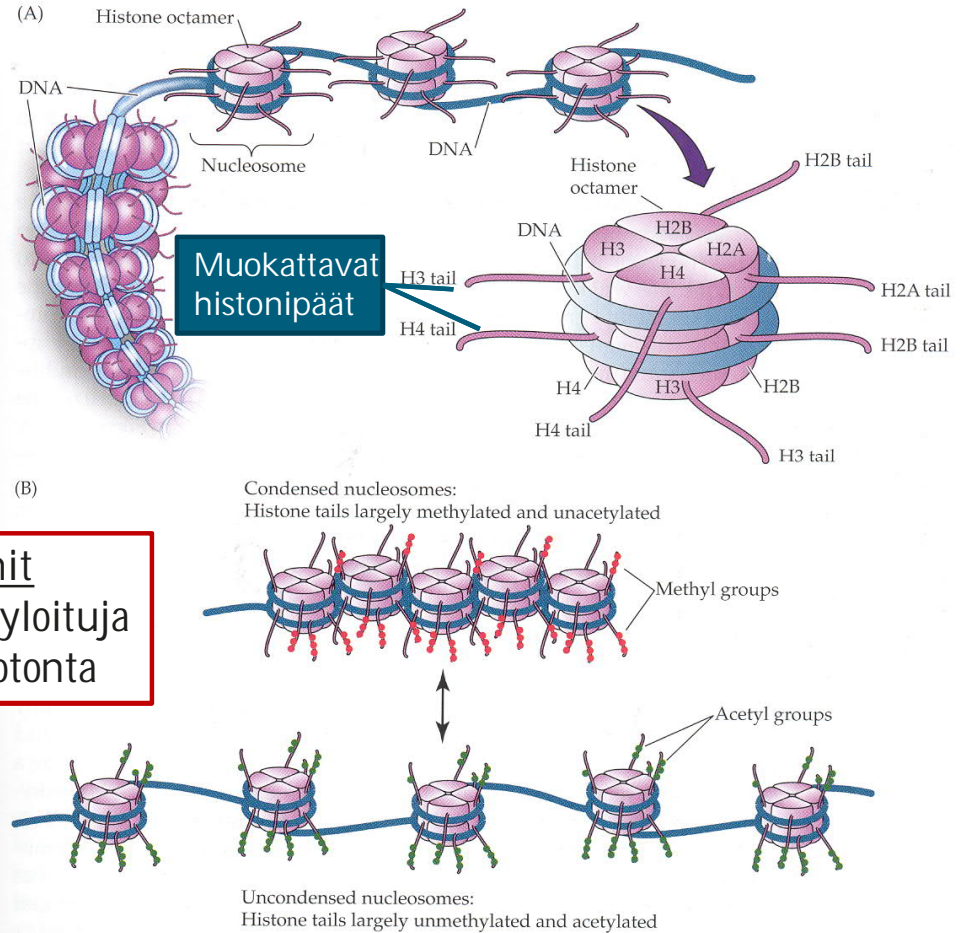
Metylaatio:
Histoni deasetylaasi

Histoni \rightleftarrows Histoni-CH₃

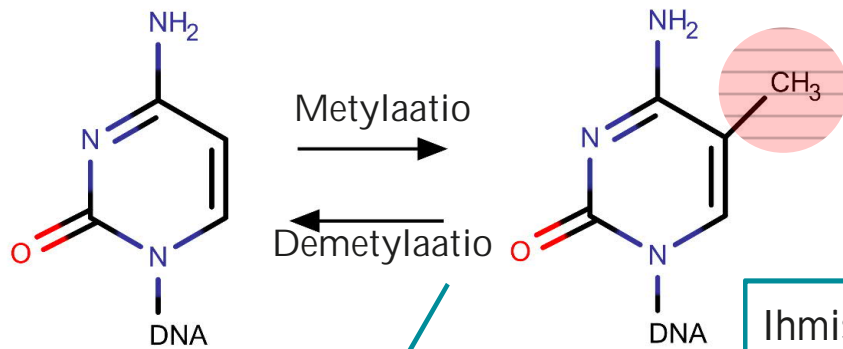
Asetylaatio:
Histoni asetyltransferaasi

Tiiviit nukleosomit
Histoni-hännät metyloituja
Transkriptio mahdotonta

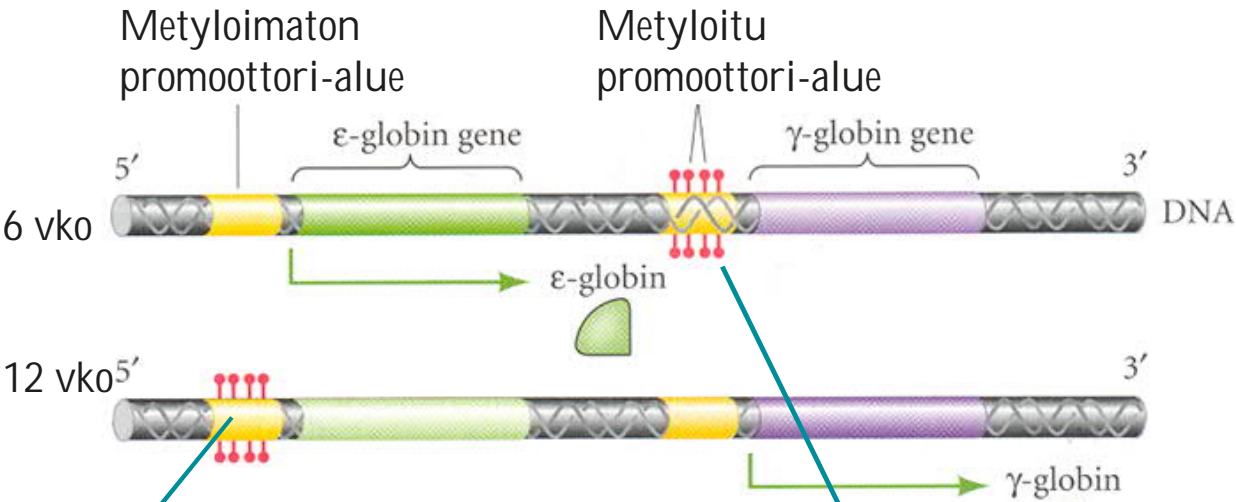
Löysät nukleosomit
Histoni-hännät asetyloituja
Transkriptio helppoa



DNA:n metylointi



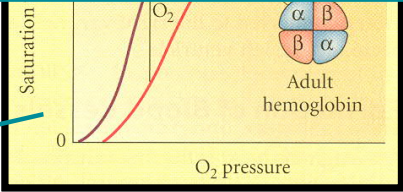
Sytosiinin metylaatio on tärkein transkription säätelijä selkärangkaisilla.



Ihmisen sikiössä hemoglobiinin globiini-proteiini vaihtuu metylaation seurauksena 6-12 viikon kohdalla.

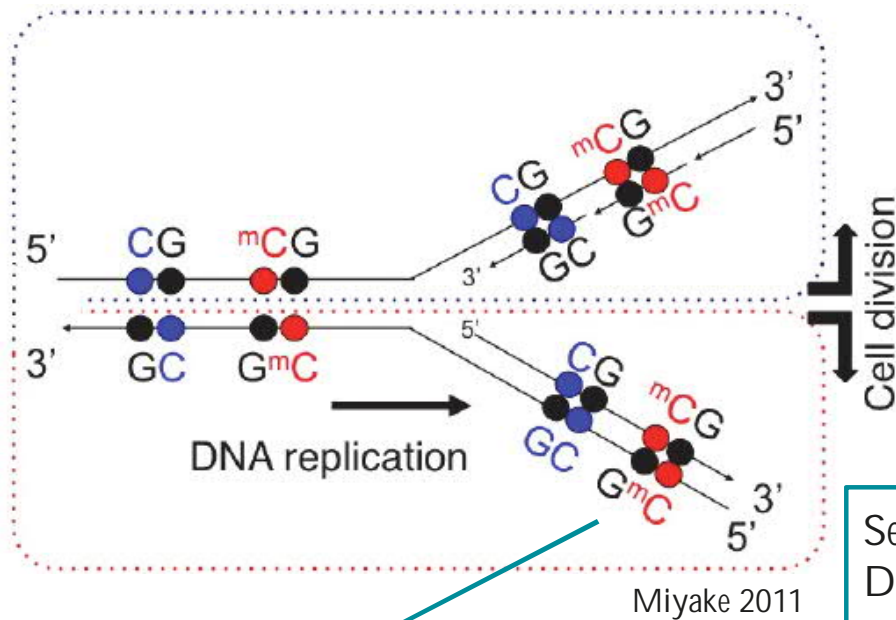
Metyyliryhmän lisääminen estää RNA-polymeraasin toiminnan, jolloin geenituotetta ei valmisteta. Metyyliryhmiä voidaan liittää myös säätelyalueille, jolloin transkriptiotekijöiden liittyminen estyy.

Muutoksella on vaikutus hapenkuljetukseen (sikiöllä tehokkaampi hapenkuljetus), jolloin sikiö pystyy tehokkaasti riistämään hapen istukan verenkierrosta.



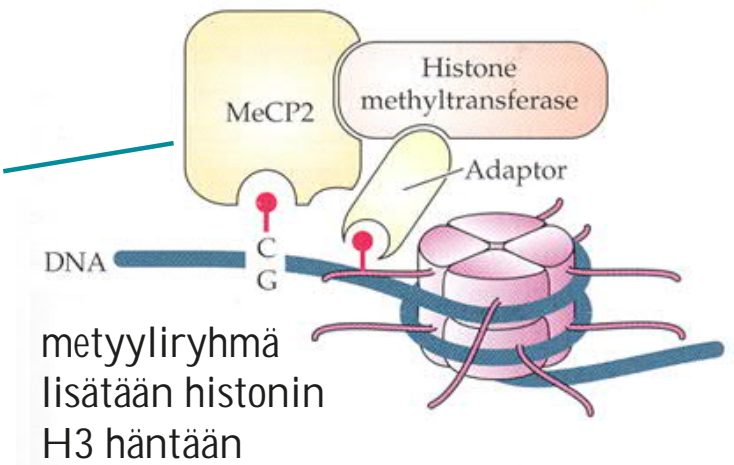
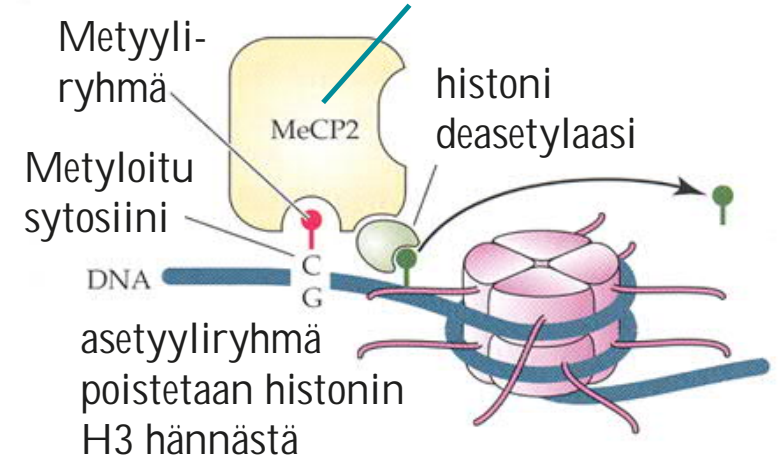
Metyloinnin säilyminen

Metylaatio voi myös vaikuttaa DNA:n pakkautumiseen histoneihin: MeCP2 tunnistaa metylaation ja metyloi tai deasetyloi histonin.



DNA metyyli transferaasi kopioi DNA:n metylaation komplementaariseen DNA:han, jolloin säätelyalueen metylaatio säilyy solujakautumisissa.

Seurauksena DNA:n tiivis pakkautuminen ja transkription estyminen.

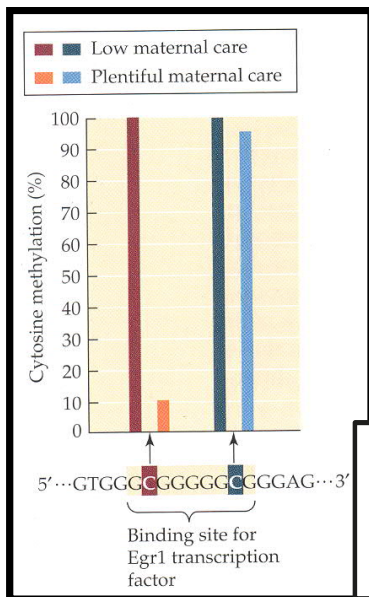


Ympäristö ja metylointi

Metylaatiota säätelevät solutyypin ja yksilönkehityksen vaiheen lisäksi esim. ravinto ja käyttäytyminen. Siten se toimii mekanismina, jolla yksilöt voivat sopeutua ympäristöönsä.



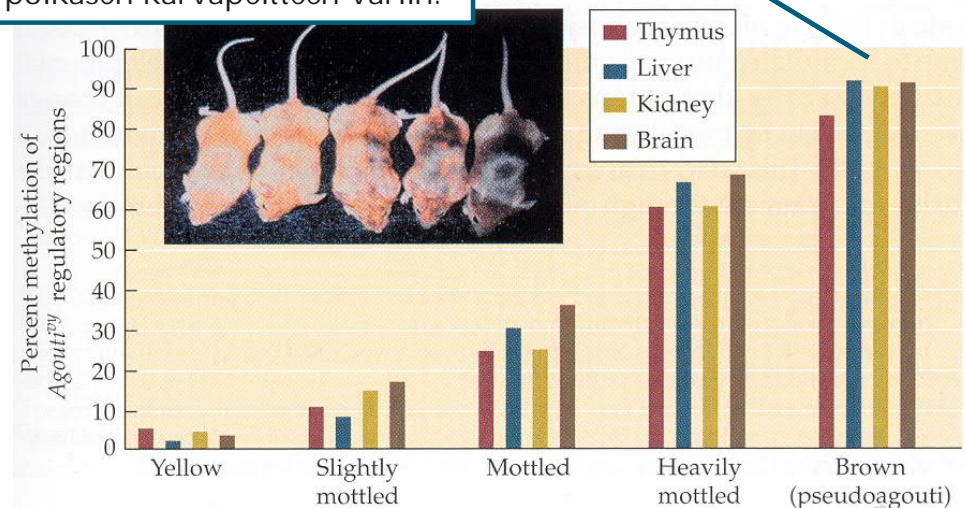
Dominantti Agouti geenin alleeli *Vy* aiheuttaa hiirillä vaalean värin ja huomattavaa ylipainoa.



Rotan glukokortikoidireseptorien säätelyalueen metylaatio riippuu emon huolenpidosta. Seurauksena on lisääntynyt stressinsieto!

Agouti^{Vy} naaraan ravinto vaikuttaa poikasilla geenin säätelyalueen metylaatioon, geenin hiljenemiseen ja siten poikasen karvapeitteen väriin.

Emon ravinnossa runsaasti metaboloitavia metyyliiryhmiä (foolihappo B₉, koliini, betaiini)



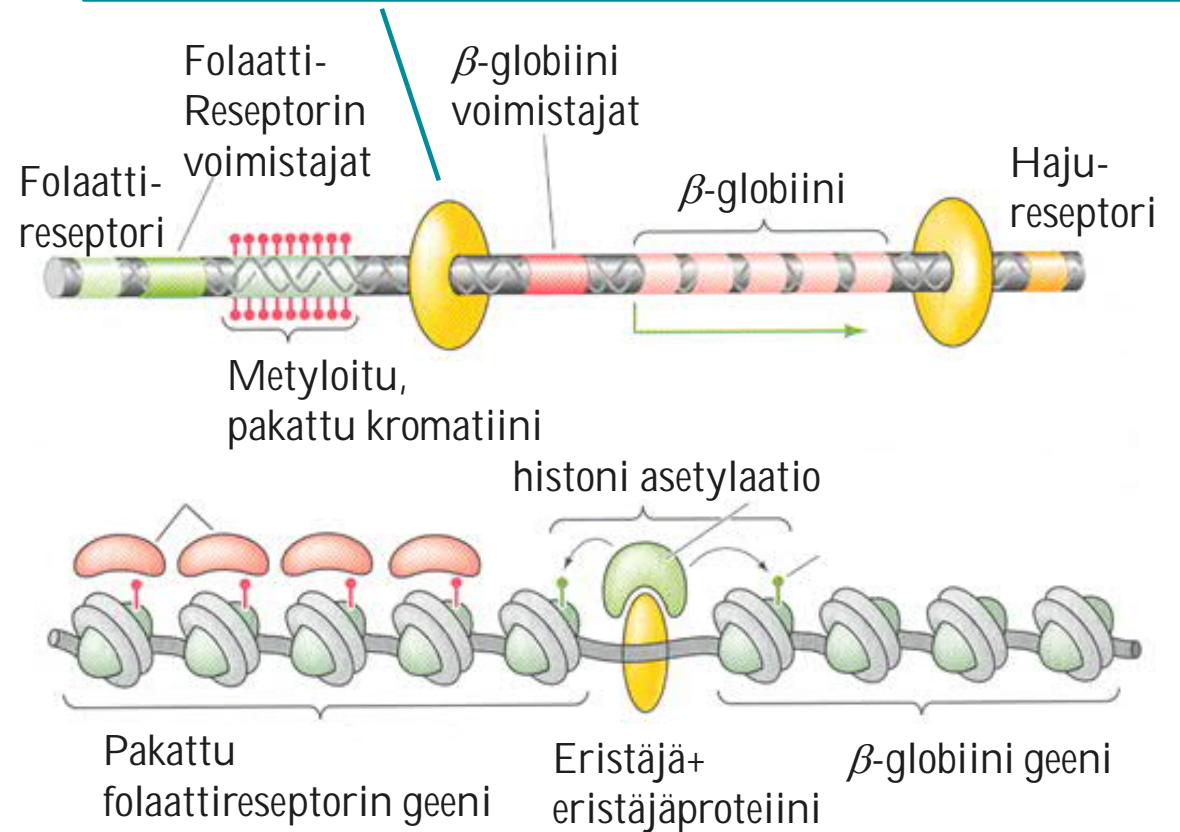
Alueiden eristys



Banaanikärpäsen DNA:ssa näkyy selvästi aktiivisia ja ei-aktiivisia alueita

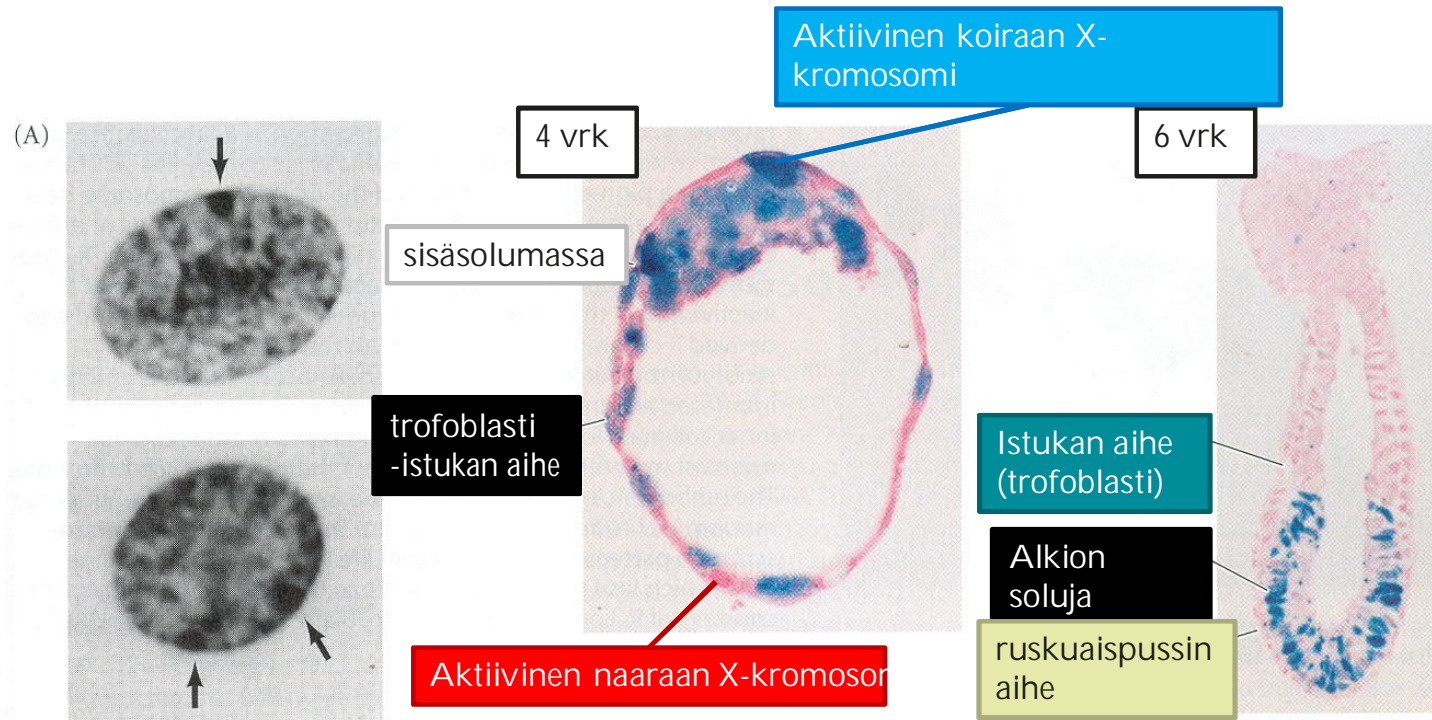
UEF // University of Eastern Finland

Eristyssekvenssit estävät β -globiini geenien säätelijöitä aktivoimasta folaatti- tai hajureseptoria koodaavia geenejä



X-kromosomin hiljentäminen

Molemmat X-kromosomit ovat aktiivisia varhaisessa kehityksessä. Nisäkkäillä toinen X-kromosomi inaktivoidaan pysyvästi (valinta satunnainen). Inaktivoitu X-kromosomi pakataan heterokromatiiniksi (Barrin kappale), joka replikoituu eri aikaan kuin muut kromosomit.

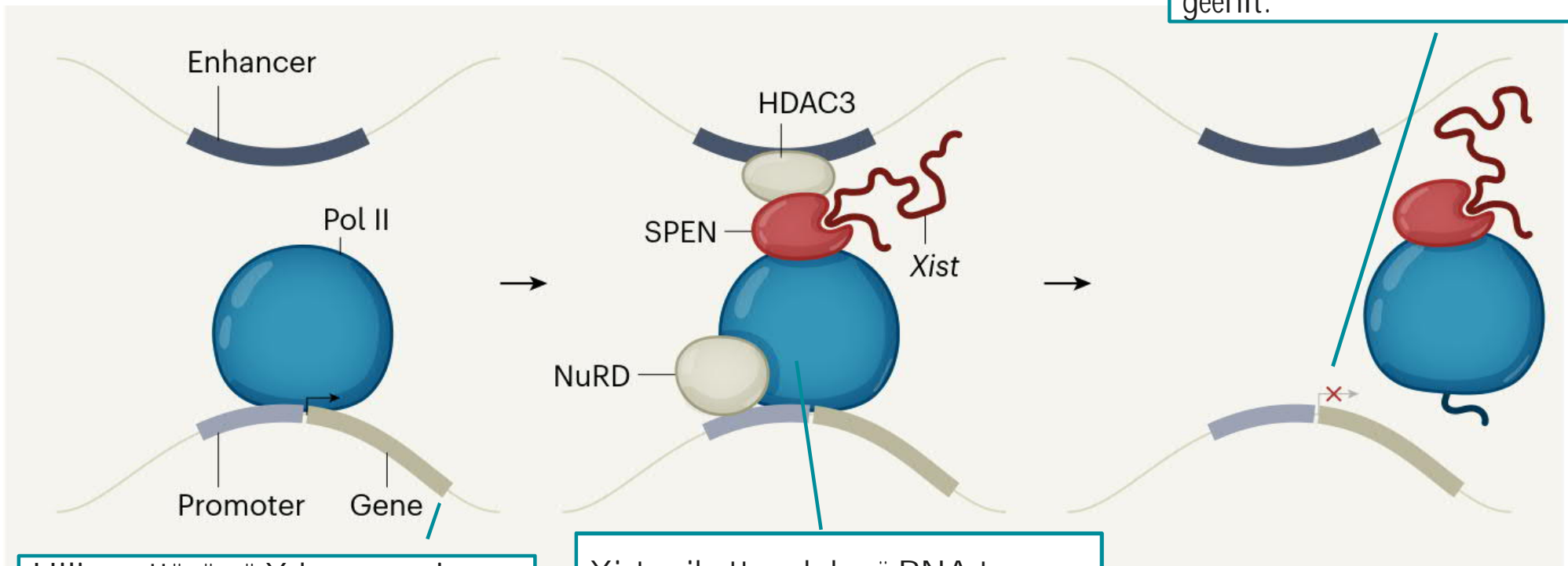


Normaalissa XX solun tumassa toinen X-kromosomi on inaktivoitu Barrin kappaleeksi. XXX solussa inaktivoituja X-kromosomeja näkyy 2 kappaletta.

Hiirellä istukan muodostavissa soluissa vain emon X-kromosomi on aktiivinen. Varsinaisen alkion soluissa toinen X-kromosomi on inaktivoitu satunnaisesti.

X-kromosomin hiljentäminen

Ne hiljentävät yksitellen kaikki kyseisen kromosomin geenit.



Hiljennettävässä X-kromosomissa tuotetaan pitkää ei-koodaavaa RNA:ta: Xist

Xist vaikuttaa yhdessä RNA:ta sitovan proteiinin SPENin kanssa.

Thotman 2020 Nature 587.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





RNA:n käsittely ja yksilönkehitys

Kehitysbiologia, UEF

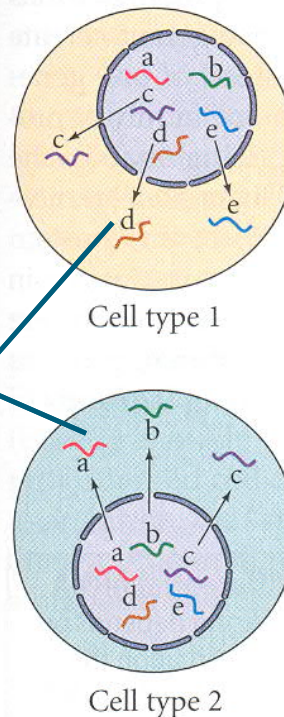
Geenistä voidaan saada useita mRNA tuotteita

Yleensä geenit koostuvat useista eksoneista, joiden välissä on proteiinia koodaamattomia introni-pätkiä.

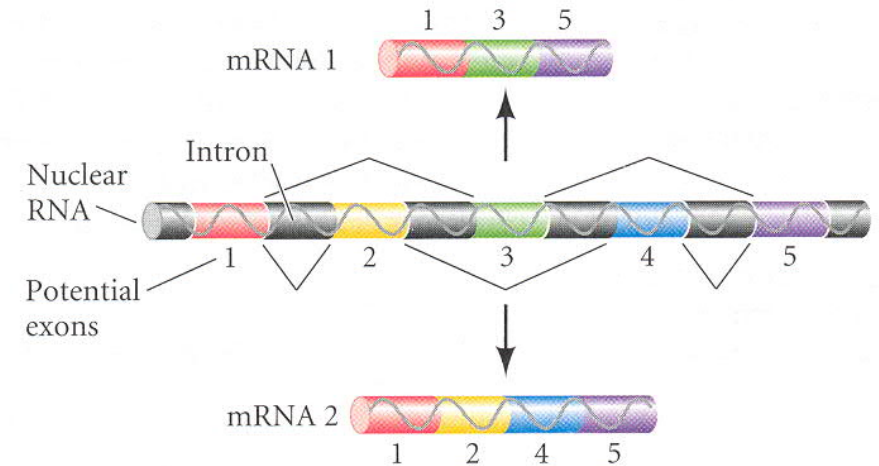
Eksoneita voidaan yhdistellä RNA:n muokkauksessa, jolloin proteiinien voidaan ajatella koostuvan erilaisia ominaisuuksia antavista moduleista. Näin tapahtuu arviolta 92 % ihmisen geneistä.

Transkription jälkeen nRNA:n pääsy ulostumasta voidaan estää jolloin eri soluissa proteiinisynteesiin käytettävissä oleva mRNA on erilaista

RNA valinta



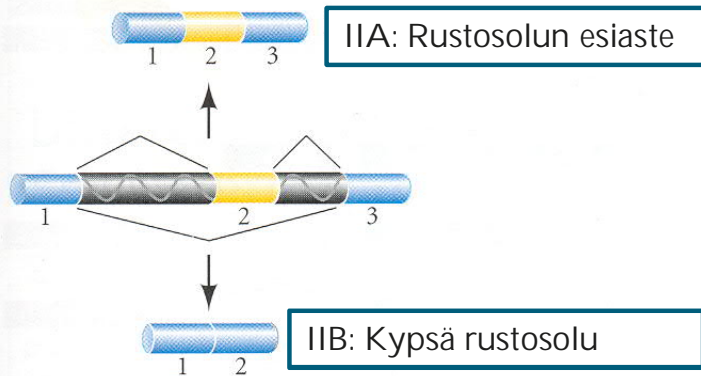
RNA:n pilkkoutuminen



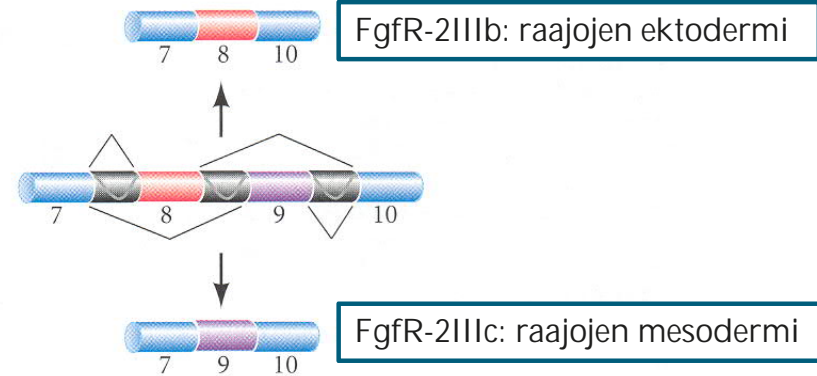
RNA:n pilkkomisella saadaan eksoneista erilaisia yhdistelmiä.

RNA pilkkoutuminen voi tapahtua usealla tavalla

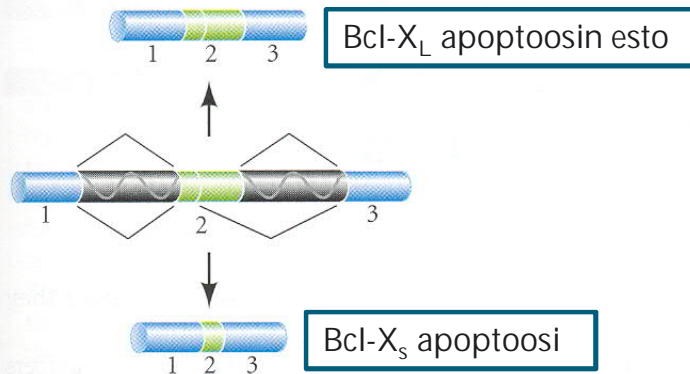
Valinnainen eksoni: tyypin II kollageeni



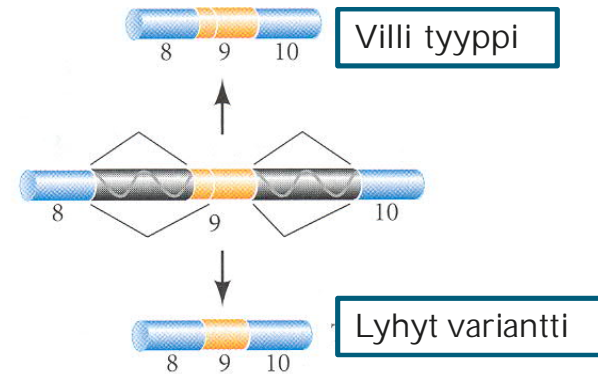
Vaihtoehtoinen eksoni: Fibroplastien kasvutekijä



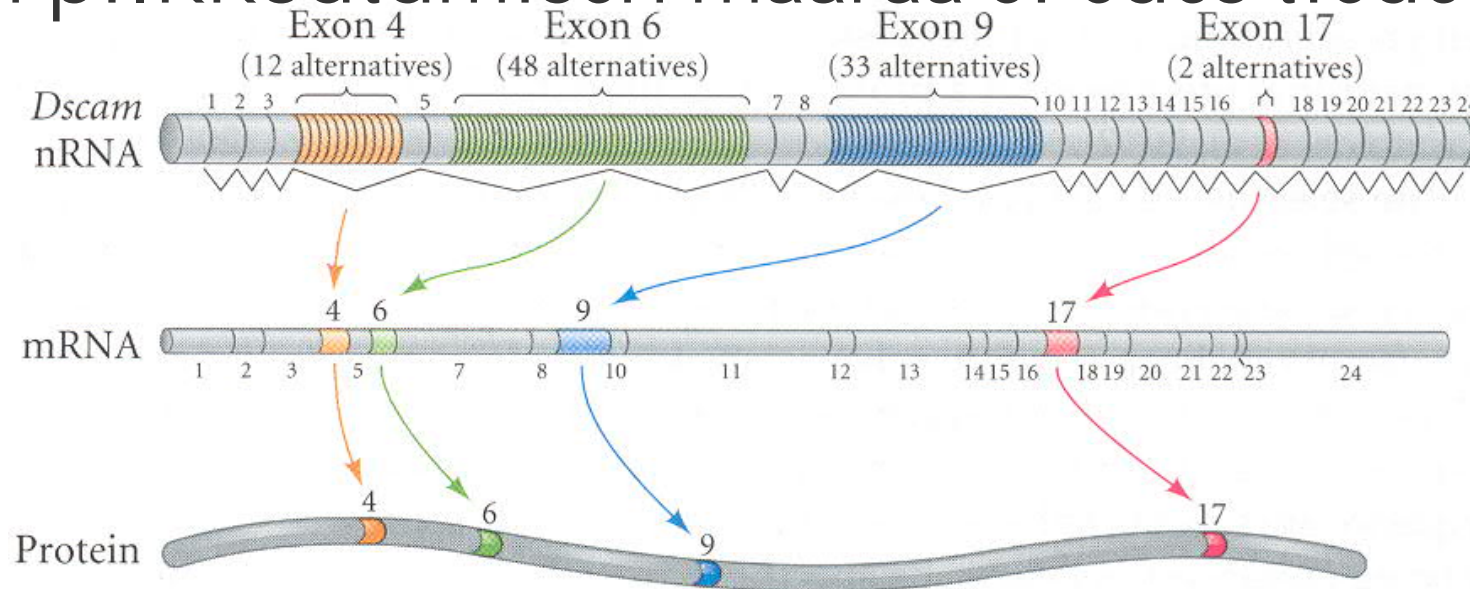
Vaihtoehtoinen 5'pää: solukuoleman estäjä



Vaihtoehtoinen 3'pää: säätelytekijä Choridiini



RNA:n pilkkoutumisen määrää ei edes tiedetä

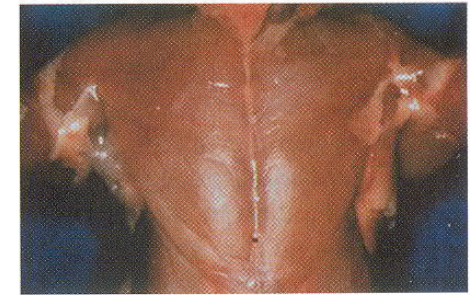
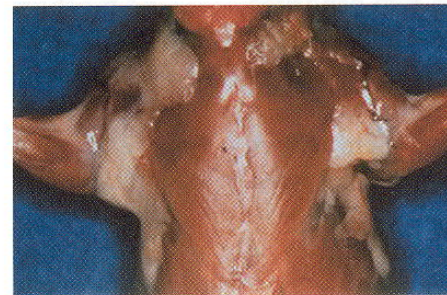
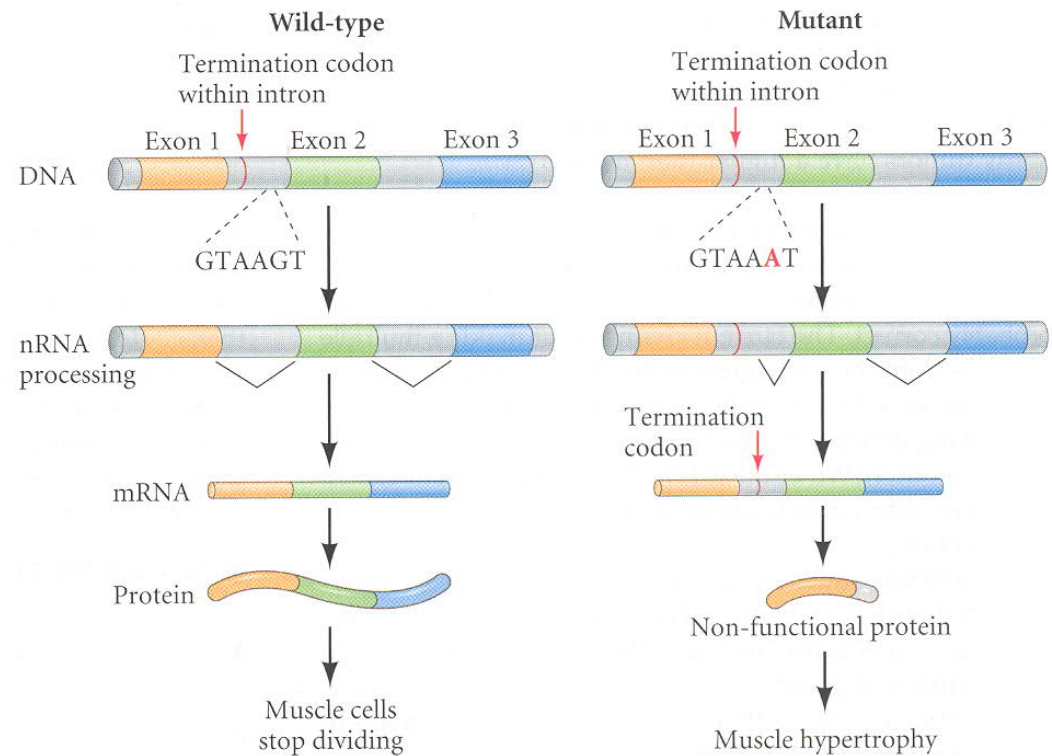


Banaanikärpäsen *Dscam* geenissä on 24 eksonia ja eksoneissa 4, 6, 9 ja 17 useita vaihtoehtoisia sekvenssejä. Yhteensä erilaisia proteiineja *Dscam*-geenistä voidaan tuottaa yli 38000, mikä on paljon enemmän kuin kärpäsellä on genomissaan genejä (14000). Useimpia proteiineja vieläpä tuotetaan, jolloin kullakin hermosolulla on oma *Dscam* proteiini.

Ihmisellä vastaava geeni sijaitsee kromosomissa 21 ja se on aktiivinen hermosoluissa. Geenitoiminnan virheet voivat olla syynä Downin syndrooman hermosto-oireisiin, mistä nimi Down Syndrome Cell Adhesion Molecule.

RNA-pilkkoutumista säätelevät pilkkoutumisen säätelijät (splicing enhancers), jolloin geenistä voidaan tuottaa toimimatonta proteiinia, mikäli RNA:ta ei pilkota. Tällöin esim. hermo- ja lihassolujen erilaistumista voidaan estää hermo- ja lihassolujen esisolussa (prekursoreissa).

Esim. lihaskasvua rajoittavan myostatiinia tuottavan geenin intronissa on lopetusgononi, jolloin mutaatioissa, jossa introniin on syntynyt uusi pilkkomiskohta, muodostuu lyhyttä toimimatonta proteiinia eksonista ja intronista. Seurauksena on voimakas lihaskasvu.



mRNA:ta voi säilyä solussa kauan tai vielä pitempään

mRNA:n elinikä riippuu poly-A hännän pituudesta.

Esim. kaseiinia (maitoproteiini) koodaavan mRNA:sta 1/2 katoaa normaalisti tunnissa, mutta prolaktiini lisää mRNA:n elinikää 28 kertaiseksi.

mRNA:ta voidaan myös säilöä. Esim. munasolussa on useita geenituotteita valmiina odottamassa hedelmöitystä. "Säilöttyä" mRNA:ta löytyy myös hermosoluista, joissa se osallistuu oppimisprosesseihin.

Säilötyn mRNA:n tehtävät	eläin
solujako	Sammakko
supistuminen	Hiiri
Kohtuun kiinnittyminen	Hiiri
Solujen kasvu	Hiiri
proteiinisynteesi	Sammakko
Etu-taka-akselin määräytyminen	Banaanikärpänen

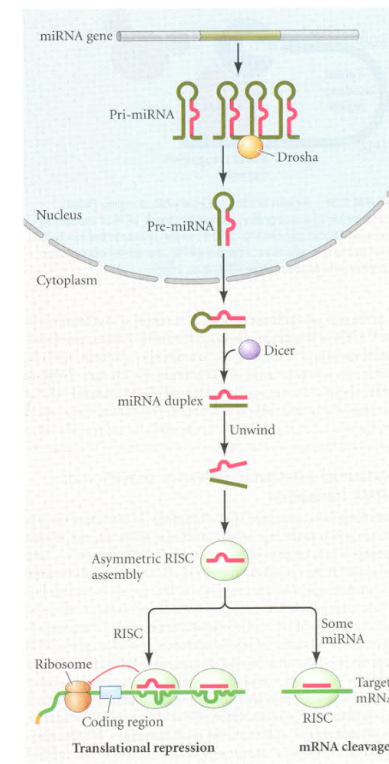
Lyhyet RNA-pätkät (miRNA) säätelevät translaatiota

MikroRNA (miRNA) on lyhyt (n. 22 nukleotidiä) pitkä RNA-pätkä, joka säätelee translaatiota. miRNA liittyy komplementaariseen RNA:han ja estää proteiinisynteesin.

Ihmisellä tunnetaan yli 1000 miRNA:ta, jotka säätelevät suurinta osaa proteiineja koodaavista geeneistämme.

miRNA muodostaa usein itsensä kanssa lenkkejä (hairpin), joita leikataan Drosha RNAaasilla. Syto-plasmassa toinen RNAasi, Dicer leikkaa miRNAsta osan pois, minkä jälkeen miRNA:n osa voi kiinnittyä RNA:n indusoimaan hiljentäjäkompleksiin (RISC), joka estää translaatiota. Samalla miRNA voi joissain tapauksissa liittyä suoraan mRNA:han, jolloin se pilkkotaan.

Joskus miRNA:ta voi esiintyä eri osissa solua eri tavoin. Esim. suurissa hyönteisalkioissa 70% miRNAsta sijaitsee vain tietyissä osissa solua, jolloin proteiineja voidaan tuottaa eri tavoin solun eri osissa.



Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Solujen erilaistumisen säätelytekijät

Kehitysbiologia, UEF

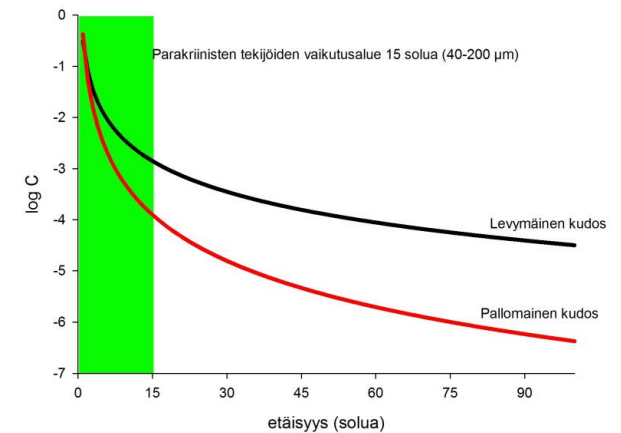
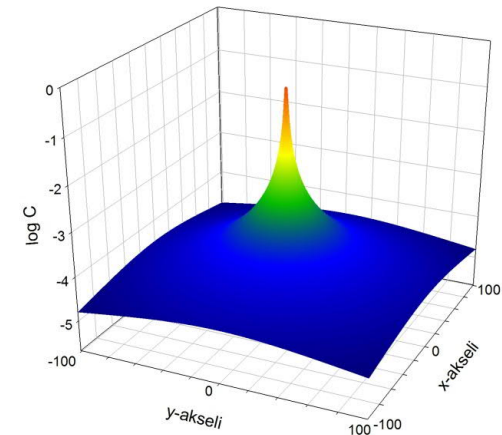
Solujen toimintaa säädellään liukoisilla parakriinisillä tekijöillä

Kuvitellaan levymäinen solukko, jonka keskellä oleva solu erittää säätelytekijää. Säätelytekijän diffundoituessa kauemmas erittävästä solusta kasvaa tilavuus, johon se on laimentunut. Tällöin säätelytekijän pitoisuus laskee nopeasti 10000-osaan (esim. 1 mM \rightarrow 0,1 μ M).

Mikäli solukko on pallomainen, on etäisyyden kasvulla vielä dramaattisempi vaikutus säätelytekijän pitoisuuteen: se laskee nopeasti miljoonasosaan (esim. 1 mM \rightarrow 1 nM).

Tällöin vähäisessä määrin eritettävät aineet, joita ei kuljeteta esim. verenkierrassa tehokkaasti eri kudoksiin, toimivat parakriinisesti lähimmissä soluissa. Näiden tehokas vaikutusalue on noin 15 solua (40 – 200 μ m).

Pitoisuuden muutos levymäisessä solukossa

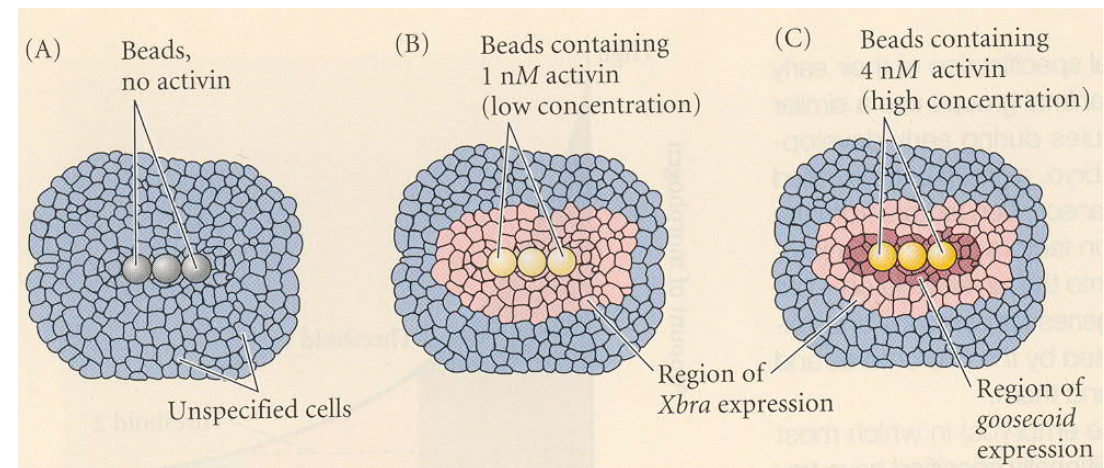
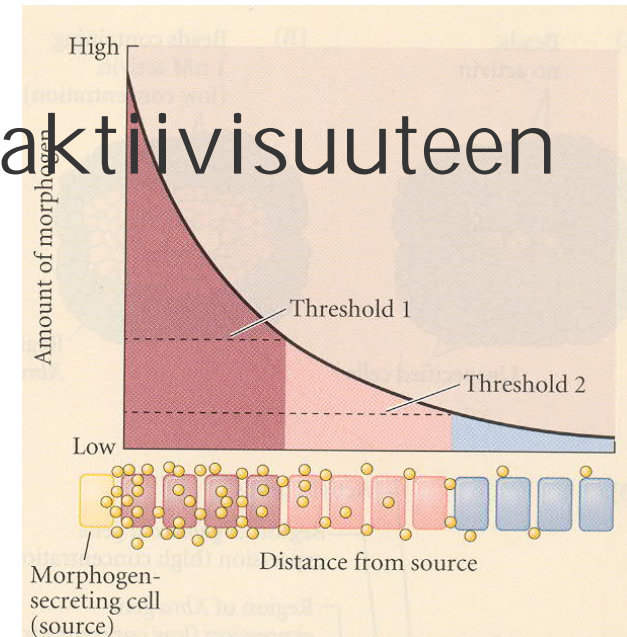


Parakriiniset tekijät vaikuttavat geeniaktiivisuuteen

Mikäli erilaistumattomien solujen päälle pisara, joka sisältää vähän parakriinisesti vaikuttavaa morfogeeniä, aktivoituu lähisolussa *Xbra*-geeni, joka muuttaa solut lihassoluiksi.

Mikäli aktiviiniä on enemmän (300 molekyyliä/solu), aktivoituu niissä *goosecoid*-geeni, joka muuttaa solut selän rakenteiksi.

Siten parakriiniset tekijät vaikuttavat geenien aktiivisuuteen pitoisuudesta riippuen. Usein parakriiniset tekijät eivät suoraan voi toimia transkriptiotekijöinä vaan ne vaikuttavat solukalvolla erilaisin solusignaalintimekanismien välityksellä. Siten ne vaikuttavat ainoastaan soluissa, joissa on tarvittavat reseptorit ja signaalintimekanismit.



Parakriinisten tekijöiden diffuusiota voidaan rajoittaa

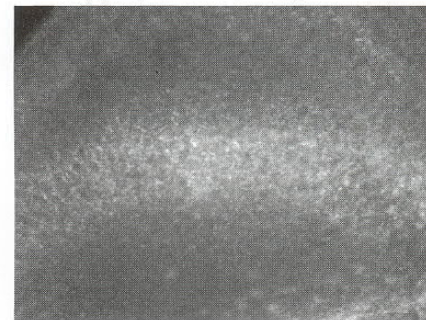
Parakriiniset tekijät eivät liiku vapaasti solujen välissä vaan niiden liikettä voivat rajoittaa solukalvot ja solunulkopuoliset rakenteet. Joissain tapauksissa ne voivat suoraan estää diffuusion tai jopa tuhota parakriinisiä tekijöitä.

Myös muut proteiinit voivat vaikuttaa parakriinisten tekijöiden leviämiseen.

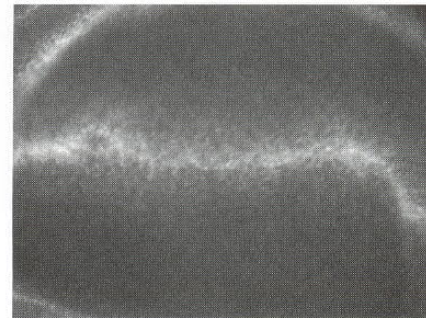
Esim. banaanikärpäsellän siivessä tuotetaan Swim-proteiinia stabiloimaan wingless (Wg) proteiinia. Tällöin poistogeenisessä *Swim*⁻ mutantissa Wg ei leviä vaan pääsee vaikuttamaan ainoastaan kärpäsen keskiosassa. Seurauksena on Wg:n indusoiman *Distal-less* geenin aktiivisuuden muuttuminen.

(A) *Wingless* (Wg) expression

Wild-type (normal *Swim*)

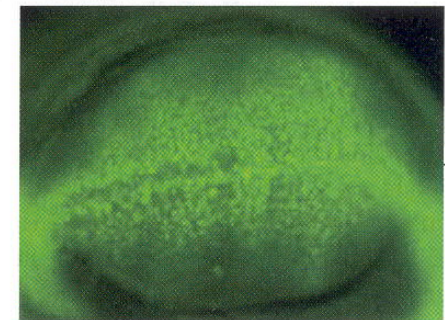


Swim⁻ mutant

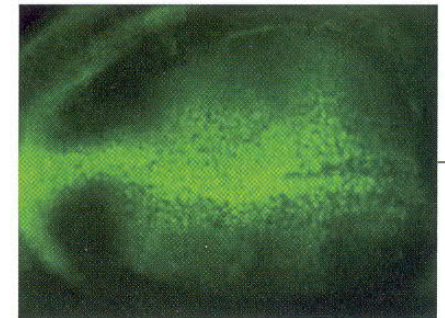


(B) *Distal-less* expression

Wild-type



Swim⁻ mutant



Ventral
↑
Midline of wing
↓
Dorsal

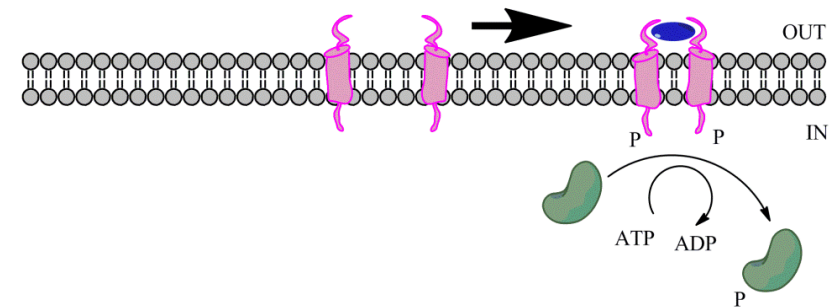
Ventral
↑
Midline of wing
↓
Dorsal

Parakriiniset tekijät jaetaan 4 proteiiniperheeseen

Parakriinisiä tekijöitä on erittäin suuri määrä. Ne voidaan kuitenkin rakenteensa puolesta jakaa neljään proteiiniperheeseen:

1. Fibroplastien kasvutekijät (FGF)
2. Hedgehog
3. Wnt
4. TGF- β (Transforming Growth Factor)

Useimpien parakriinisten tekijöiden vaikutus kulkee solubilsasta tutun tyrosiinikinaasi-reseptorin (RTK) kautta.



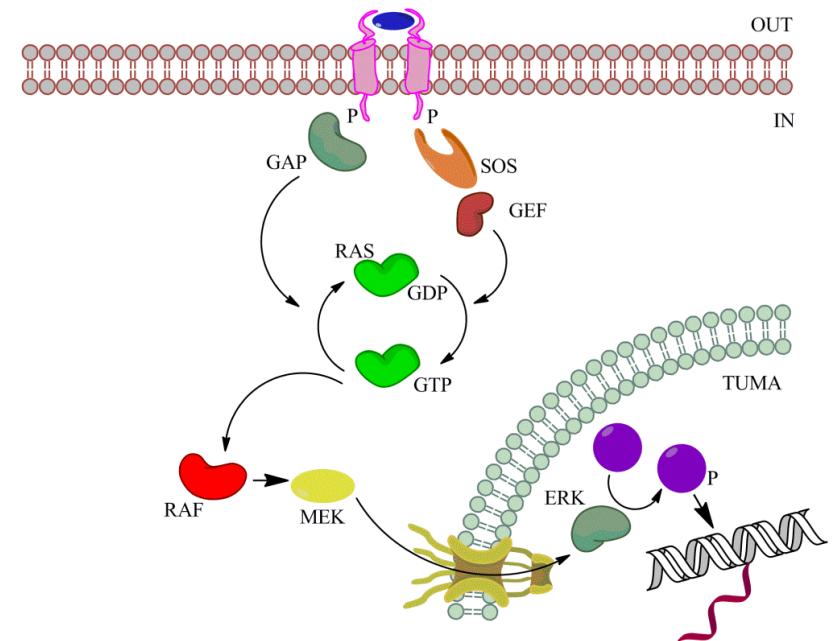
Tyrosiinikinaasireseptorit toimivat yhdessä (dimeerinä) ligandin liittyessä, jolloin ne fosforyloivat toinen toisensa (autofosforylaatio). Tämän jälkeen niiden solunsisäinen osa voi fosforyloida kohdeproteiinien tyrosiini-aminohappotähteitä.

Fibroplastiset kasvutekijät toimivat tyrosiinikinaasireseptorilla

Fibroplastien kasvutekijöitä tunnetaan yli 20 ja ne säätelevät vaihtoehtoista RNA pilkkoutumista useilla sadoilla geeneillä. Ne vaikuttavat tyrosiinikinaasireseptorien (FGF-reseptorien) kautta ja nämä reseptorit ovat herkkiä mm. fibroplastien, epidemin, verihiutaleiden ja kantasolujen kasvutekijöille.

Fosforyloitunut FGFR aktivoi väliproteiinin GEF, joka puolestaan aktivoi G-proteiinin, RAS vaihtamalla siinä olevan GDP:n GTP:ksi. RAS aktivoi kinaasiketjun $\text{RAF} \rightarrow \text{MEK} \rightarrow \text{ERK} \rightarrow$ transkriptiotekijä. Samalla RAS inaktivoidaan GAP proteiinilla.

Toinen fibroplastien kasvutekijöiden käyttämä signaalinvälitysreitti on JAK-STAT, jossa reseptoriin liittynyt JAK aiheuttaa STAT-proteiinien dimerisaation ja toimimisen säätelytekijöinä.



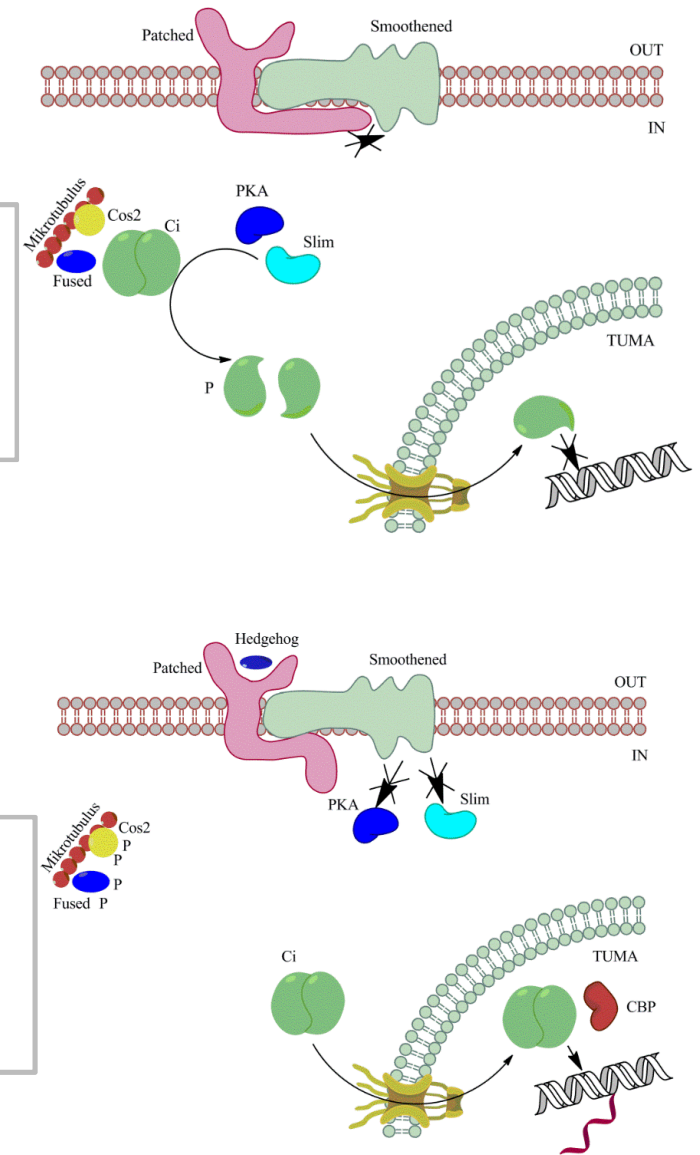
Hedgehog vaatii 2 kalvoproteiinia

Hedgehog proteiineja on selkärankaisilla kolme: sonic hedgehog (shh), desert hedgehog (dhh) ja indian hedgehog (ihh). Niiden nimet johtuvat banaanikärpäsmutanttien ulkonäöstä. Ne leikataan eritettäessä ja niiden toiminta vaatii kolesterolia.

Hedgehog liittyy Patched-reseptoriin joka ei toimi signaalinvälittäjänä vaan toisen kalvoproteiinin, Smoothened, säätelijänä.

Normaalisti säätelytekijä Cubitus interruptus (Ci) (nisäkkäillä Gli) on kiinni mikrotubuluksissa Cos2 ja Fused proteiineilla. Samalla Slim ja PKA voivat pilkkoa Ci:tä, jolloin se toimii geenien vaimentajana.

Hedgehogin liittyminen aktivoi Smoothened-proteiinin, jolloin PKA ja Slim proteiinien toiminta estyy. Samalla smoothened fosforyloi Cos2 ja Fused proteiineja, jolloin Ci pääsee irtoamaan ja toimimaan geenien aktivoijana.

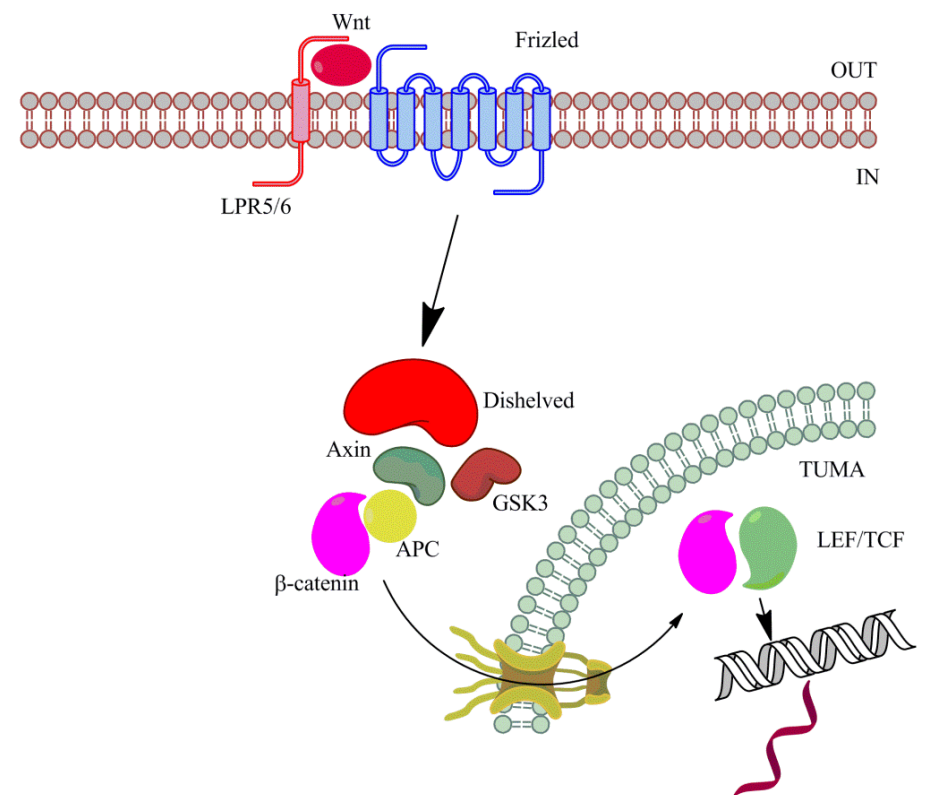


Wnt:llä on usein kaksi kalvoproteiinia

Erilaisia Wnt proteiineja on vähintään 15 ja ne ovat sukua banaanikärpäsen wingless proteiinille, jonka mutaatiot aiheuttavat siivettömyyttä. Nämä säätelijät ovat glykoproteiineja, joissa on runsaasti kysteiniä (C).

Normaalisti glykogeenisyntaasikinaasi 3 (GSK3) fosforyloi transkriptitekijän β -cateni, jolloin se hajotetaan solussa. Kun Wnt liittyy reseptori-molekyyleihin (LPR5/6 ja Frizzled), nämä sitovat GSK3:n ja hajottavan axin-proteiinin. Samalla ne aktivoivat Dishelved-proteiinin, joka estää GSK3:a fosforyloimasta β -cateniinia. Seurauksena on β -catenin pääsy tumaan, liittyminen toiseen proteiiniin (LEF/TCF) ja toimiminen transkriptiotekijänä.

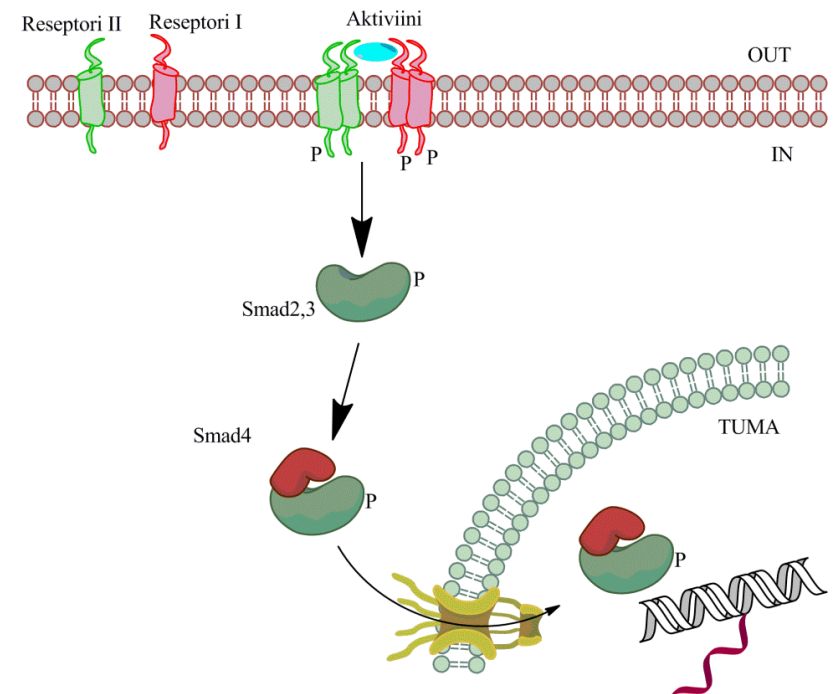
Wnt voi edellä mainitun kanonisen reitin lisäksi kulkea muita reittejä, jolloin se voi vaikuttaa suoraan solun morfologiaan ja solunsisäisen kalsiumin vapautumiseen.



TGF on suuri, heterogeeninen joukko

Erilaisia TGF proteiineja on yli 30 ja ne jaetaan eri ryhmiin: TGF- β , aktiivinit, Nodal, luidenkasvutekijät (BMP), anti-Müllerin hormoni (AMH).

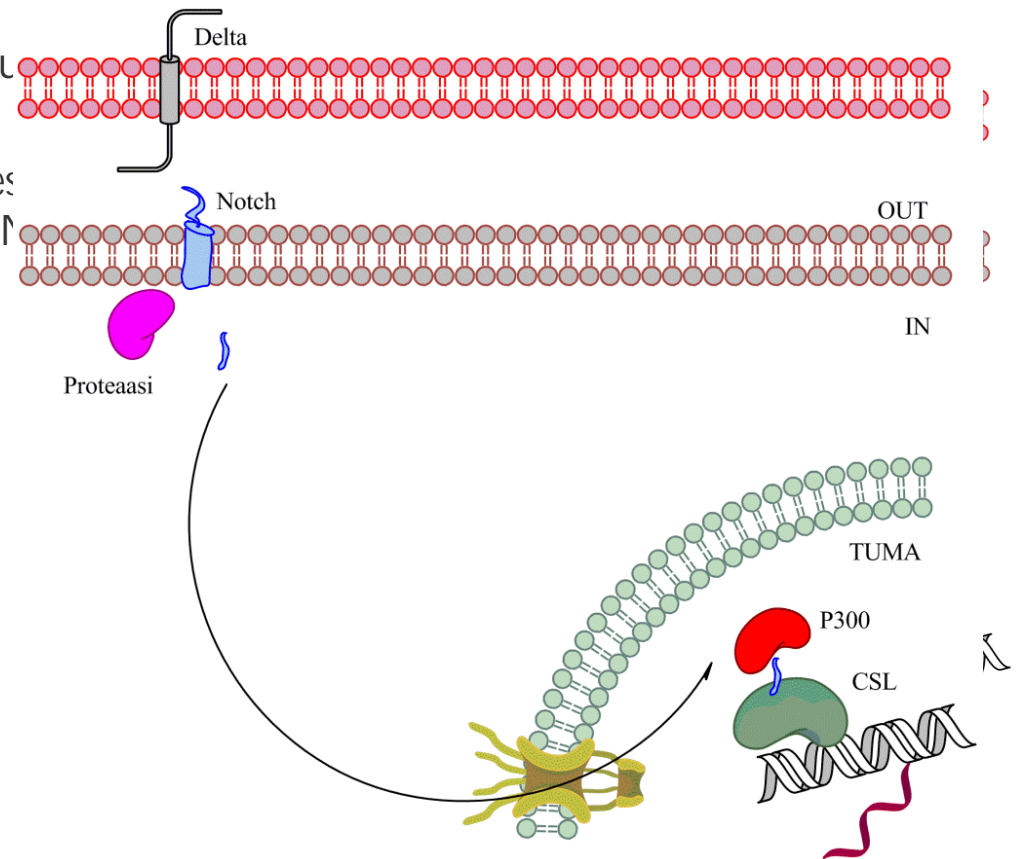
TGF:llä on kaksi reseptoria (tyyppi I ja II), jotka liittyvät aktivoituessaan. Aktivoituminen fosforyloi erilaisia Smad-proteiineja (TGF- β tekijöillä Smad2 ja Smad 3), jolloin Smad4 liittyy fosforyloituun proteiiniin. Yhdessä Smad-proteiinit toimivat transkriptiotekijöinä.



Jotkut reseptorit vaativat suoran kontaktin

Parakriinisten tekijöiden lisäksi geenisäätelyyn voidaan vaikuttaa myös suoralla solukontaktilla.

Notch on pieni solukalvon reseptori, joka aktivoituu viereisessä solussa olevalla Delta proteiinilla. Tällöin proteaasi pilkkoo Notch reseptorin solunsisäisen osan, joka voi liittyä CSL transkriptiotekijään.



Signaalinvälitysreitti	ligandi	Vaikutus	Signaalin välitys	geenisäätely	Käyttökohde
RTK Receptor Tyrosine Kinase	FGF	Dimerisaatio, autofosforylaatio	Kinaaseja (fosforylaatio)	Transkriptiotekijät	Pigmenttisolujen kehittyminen,
JAK-STAT JAnus Kinase, Signal Transducers and Activators of Transcription	FGF	Dimerisaatio, autofosforylaatio	JAK-kinaasi, STAT-dimerisaatio	STAT	Verisolujen erilaistuminen, raajojen kehitys, maidon tuotanto
Hedgehog	Hedgehog	Ligandi estää reseptorin toiminnan inhibiittorina	Ci-proteiini leikkautumisen estäminen	Ci aktivoi, Ci:n osa inhiboi	Liikehermot, sormien kehittyminen
Wnt	Wnt	Ligandi aktivoi tai vapauttaa solunsisäisen säätelyproteiinin	Kinaasin estäminen (b-cateniinin kiinnittyminen), solun tukirangan rakenne, kalsium	b-cateniini	
Smad	Activin, Nodal, TGF- β , BMP	Reseptorien fosforylaatio	Smad-proteiinit		Hermosto, epiteeli (munuainen, keuhkot)
Notch	Viereisen solun kalvoproteiinit	Reseptorin katkeaminen	Reseptorin osa	Reseptorin osa	Verisuonet, hermot, somiitit

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi





Induktio

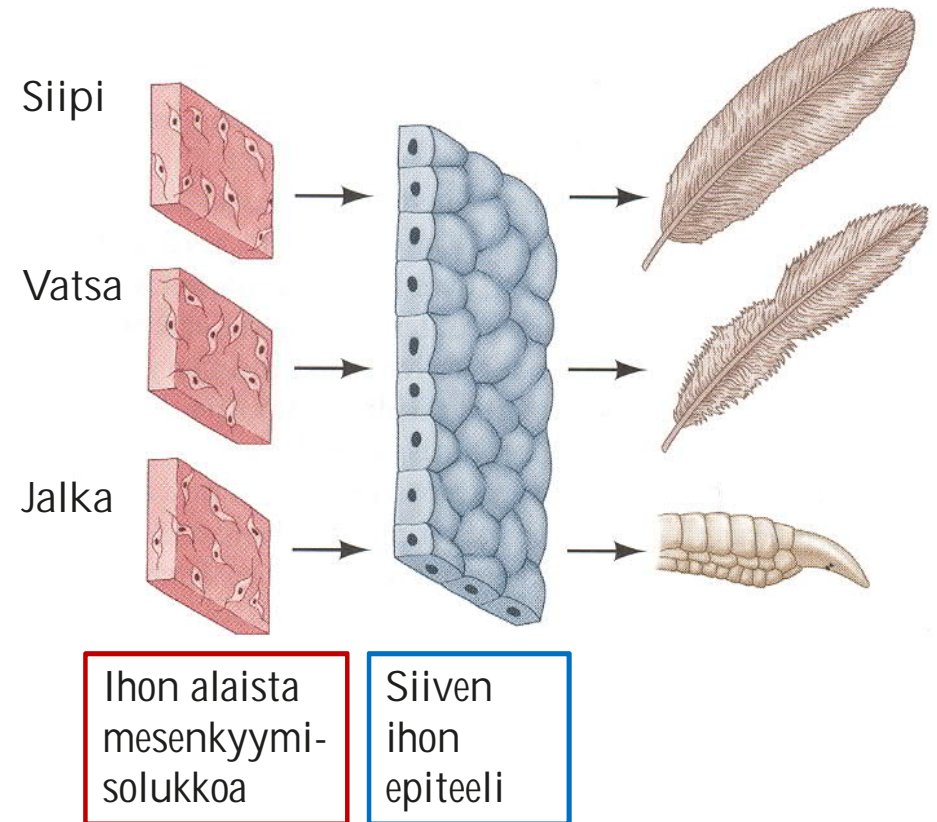
Kehitysbiologia, UEF

Parakriiniset tekijät selittävät solujen erilaistumisen

Solut voivat erittää parakriinisiä tekijöitä, jotka vaikuttavat lähellä olevien solujen geeniaktiivisuuteen.

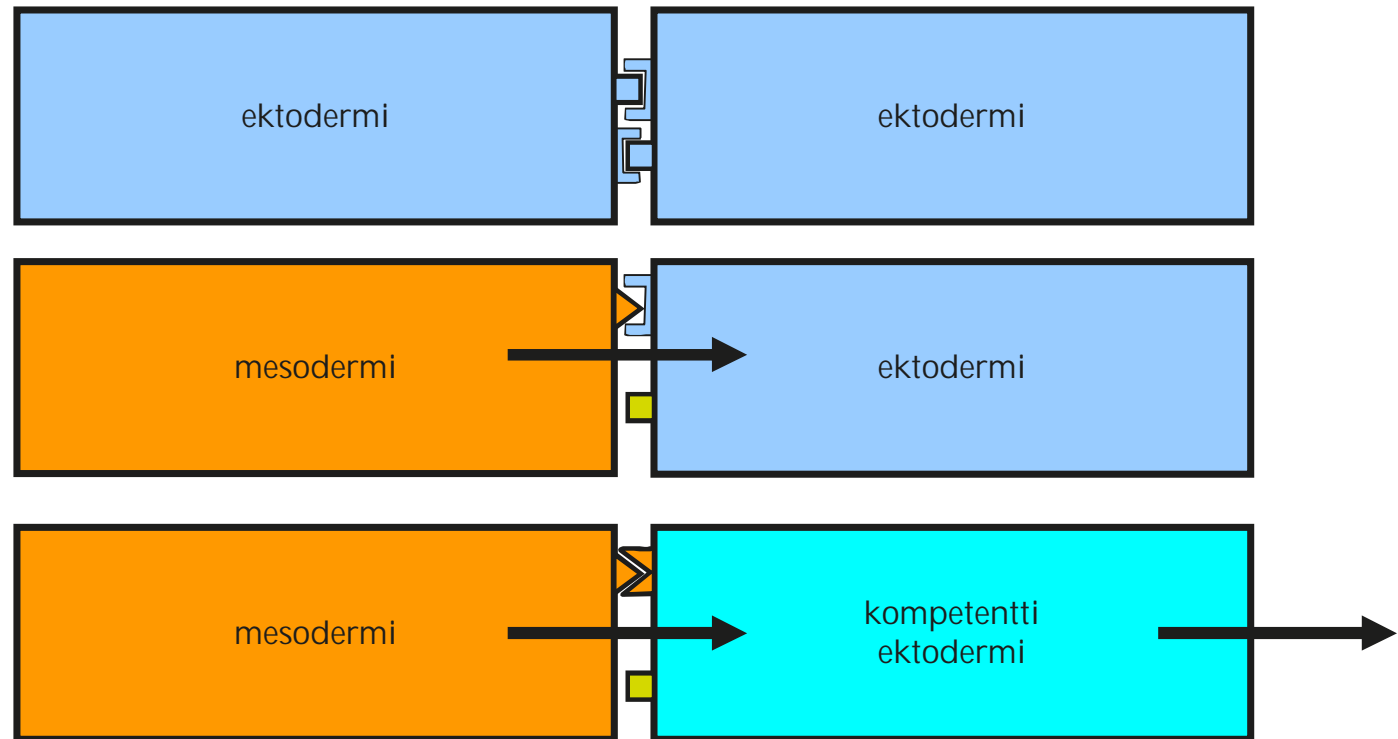
Muuttunut geeniaktiivisuus vaikuttaa solujen erilaistumiseen, jolloin esim. kanan siiven epiteelikudos voi muodostaa yhtä lailla sulkia, höyheniä kuin kynsiä riippuen siitä, millainen mesenkyymisolukko epiteelin alla on.

Vastaava mesenkyymien aiheuttama epiteelisolujen erilaistuminen havaitaan esim. raajan muodostumisessa ja ruoansulatuselimistön, keuhkojen, munuaisten ja hampaiden kehittämisessä.



Vain kompetentin kudoksen induktio on mahdollista

Induktio vaatii säätelytekijälle sopivan välimatkan lisäksi muutoksia vastaanottavassa kudoksessa. Siten mesodermi voi indusoida vain kompetentin ektodermin.



Primaari-induktiossa mesodermi indusoi ektodermistä keskushermoston

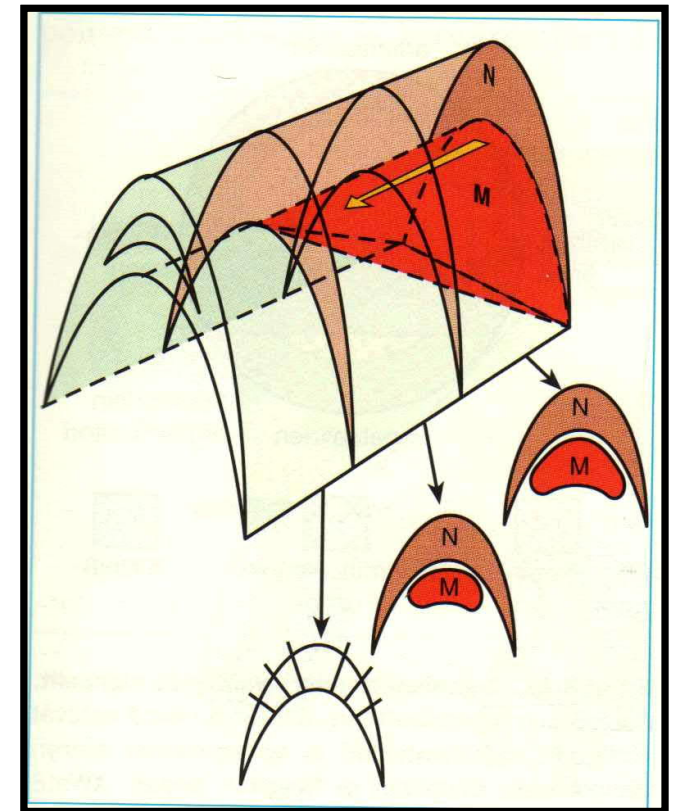
Alkeiskerrosten (ekto-, meso ja endodermin) kehittyttyä mesodermin säätelykeskus indusoi keskushermoston (aivot + selkäydin) muodostumisen ektodermiin (primaari-induktio).

Nimestään huolimatta primaari-induktio (Speman 1924) ei ole ensimmäinen yksilönkehityksen induktiotapahtuma eikä myöskään mekaanisesti eroa myöhemmistä (sekundaarisista) induktioista.

Induktion etenemiselle on esitetty kaarihallimallia (Toivonen & Saxen 1955), jossa pitoisuusgradientti määrittää erilaistumisen: Mesodermiä muodostavaa tekijän pitoisuus vähenee pään puolella, jolloin aivojen alueella vaikuttaa vain neuralisoiva tekijä.

Pitoisuusgradientin pituus vaihtelee säätelyaineittain

- suora kontakti (adheesio/parakriininen)
- muutaman solun etäisyys (parakriininen)
- laaja säätelyalue (endokriininen)

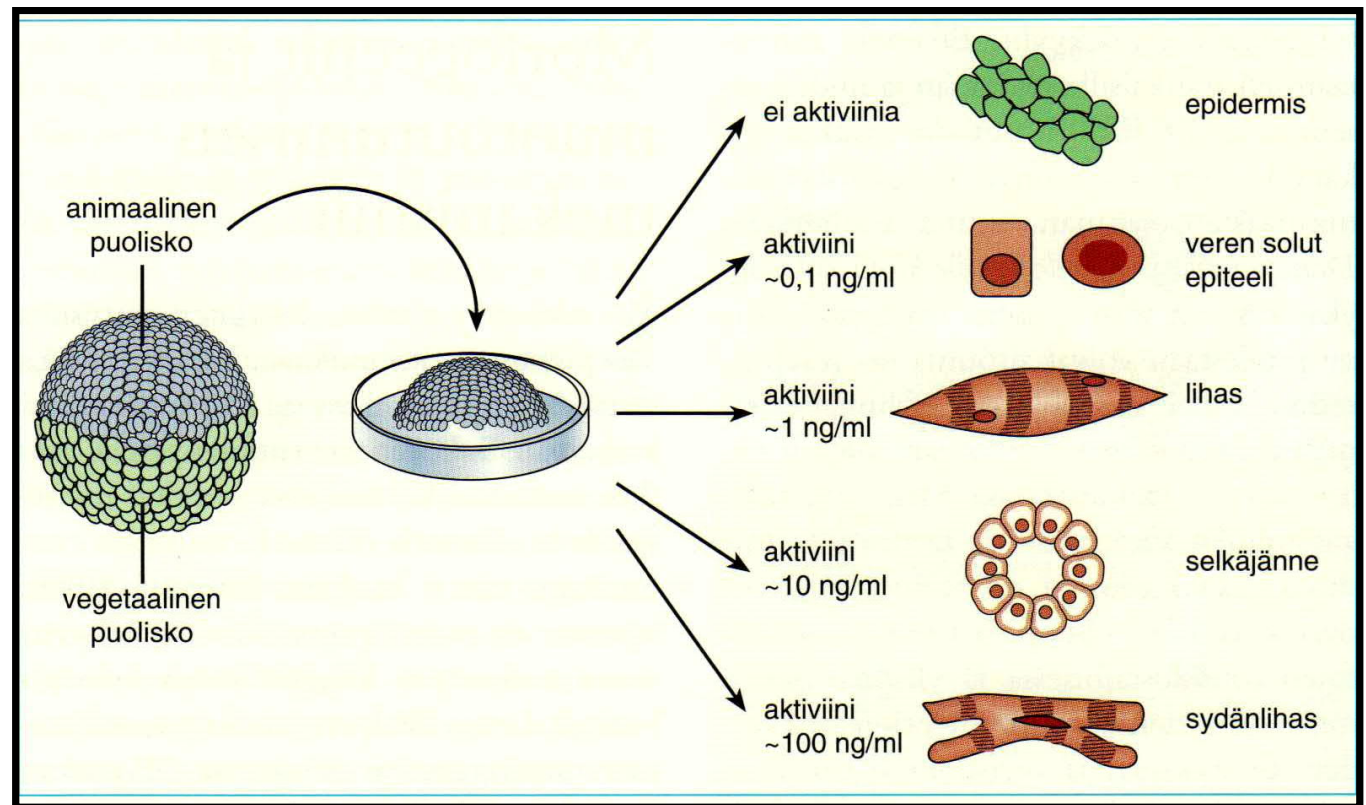


Indusoivilla säätelytekijöillä on erilaisia vaikutusalueita

kasvutekijä	vaikutusalue	Pitoisuus- gradientti	toiminta
Aktiviini	Useita soluja	+	TGF-perhe
BMP	Viereiset solut	-	hermosolujen hermostopienan ja mesodermin erilaistuminen
Kadheriini			
FGF			Hermostopienan erilaistuminen, somiittien muodostus, raajasilmun kehitys
Hox			Etu-taka-akseli, raajojen kehitys
Lim			Hermosolujen ohjaus
NODAL	Useita soluja	+	Etu-taka-akseli
Notch			Somiittien muodostus
Pax			Hermoston kehittyminen
Shh (Sonic Hedgehog)		+	Selkäytimen rakentuminen, hermosolujen erilaistuminen, sormien erilaistuminen
Wnt	Viereiset solut	-	Hermostopienan erilaistuminen, somiittien muodostus

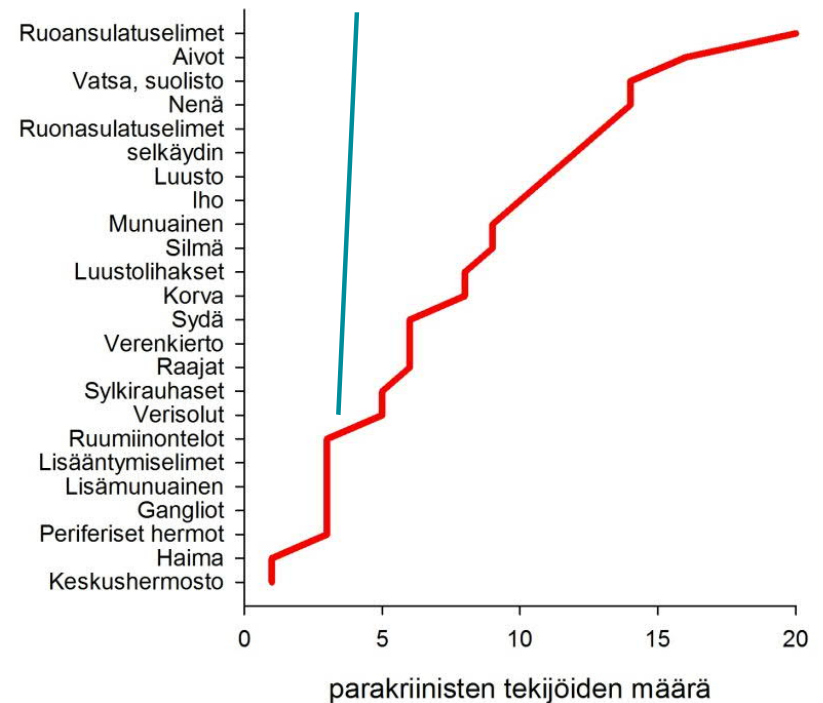
Aktiviinin pitoisuus määrää suoraan kudoksen erilaistumisen

Pitoisuusgradientin vaikutus voidaan todeta altistamalla alkiota säätelytekijän eri pitoisuuksille. Eri määrät aktiviinia ja Nodal:ia saavat aikaan erilaisten kudosten muodostumisen.



Parakriinisillä tekijöillä voi olla useita vaikutuskohteita

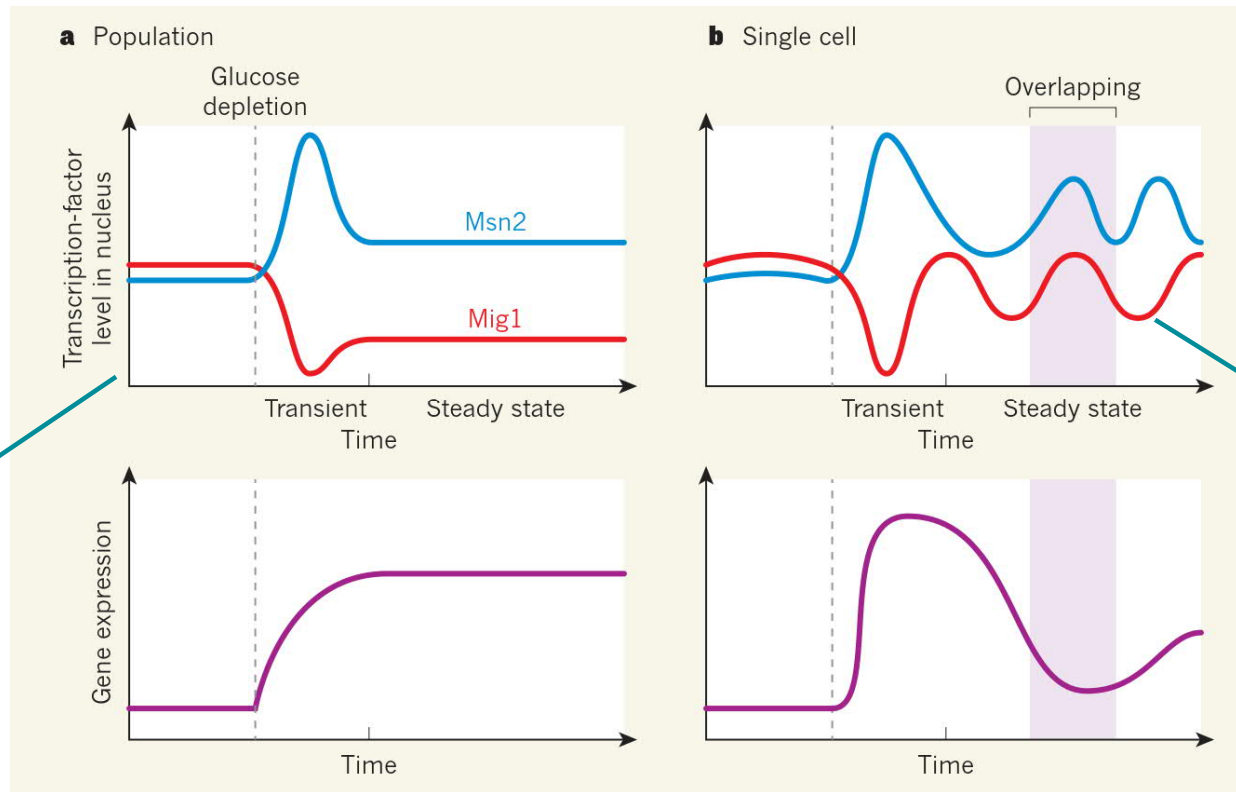
Vastaavasti yksittäisten elinten kehittyminen vaatii lähes poikkeuksetta useiden säätelytekijöiden läsnäolon.



<http://www.eurexpress.org/ee/>

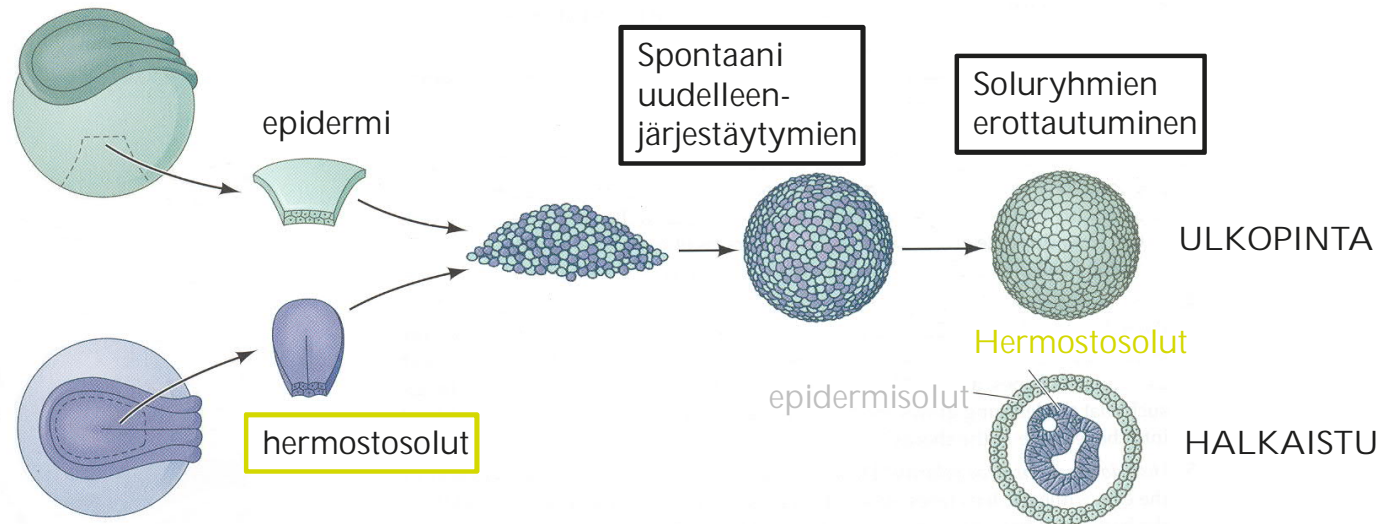
Säätelytekijät toimivat usein pareittain

Säätelytekijöiden määrä muuttuu väliaikaisesti ympäristövasteeseen reagoitaessa. Tämä lisää tiettyjen geenien aktiivisuutta.



Tarkasteltaessa yksittäisten solujen säätelytekijöitä, huomataan, että niiden määrät muuttuvat myöhemmin satunnaisesti. Säädeltävien geenien aktiivisuus riippuu molempien säätelytekijöiden määrän muutoksista.

Solut järjestäytyvät itsekseen ryhmiksi

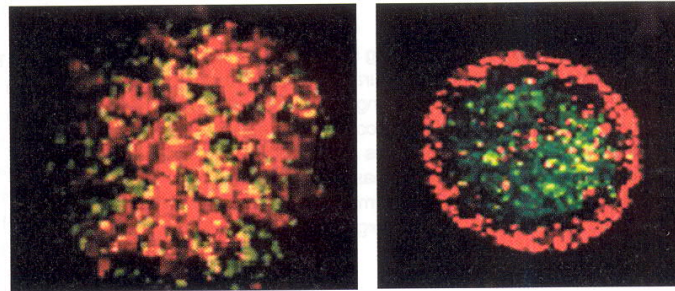
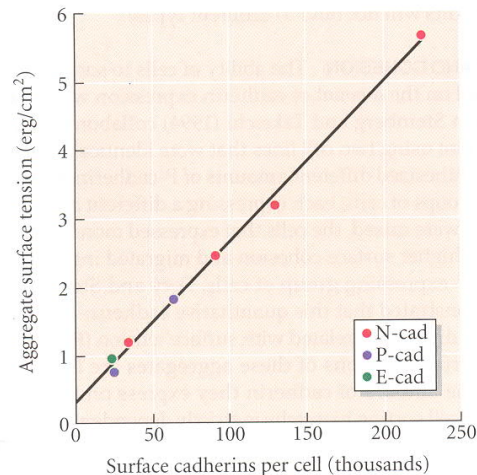


Sen lisäksi, että solut ovat erilaisia, ne myös muodostavat kudoksia. Kudoksissa on tyypillisesti useita soluja keskellä ja epidermaalista solukkoa (epiteeliä) ympärillä. Tämä rakenne muodostuu eläimillä spontaanisti.

Esim. kun sammakon hermostoa muodostavia ja epidermin soluja eristetään ($\text{pH} > 7$) ja solut sekoitetaan keskenään, muodostuu pallomainen solukko, jossa hermostosolut ovat kertyneet pallon sisälle ja epidermisolut ulkopinnalle.

Vastaavaa järjestäytymistä voidaan havaita yhdistämällä epi- ja mesodermiä, meso- ja endodermiä tai kaikkia kolmea alkiokerrostyyppiä. Siten alkiokerrokset muodostavat yhdessä spontaanisti "mielekkäitä" rakenteita.

Solujen järjestäytyminen johtuu kadheriini-molekyyleistä



Solujen järjestäytyminen kudoksiksi johtuu kadheriini-molekyyleistä (kalsiumista riippuvia adheesiomolekyyleistä), jotka ovat kalvoproteiineja ja jotka tarttuvat viereisten solujen kadheriineihin. Kadheriineja on monta tyyppiä: E-kadheriinia on kaikissa soluissa, P-kadheriinia istukassa, N-kadheriiniä hermostossa, R-kadheriinia retinassa. Lisäksi liikkuvilla soluilla on protokadheriinia, joka ei liity solun tukirankaan.

Kun soluissa on keinotekoisesti syntesoitu eri määriä kadheriineja ja näitä soluja on sekoitettu, on voitu osoittaa, että solut, joissa on 2-kertaa enemmän kadheriinia siirtyvät solujen järjestäytymisessä sisälle.

Kiitos!



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

uef.fi

