1. **Őssejtek**

**John B Gurdon-** sikerrel klónozott egy, a Xenopus nemhez tartozó békaporontyot a testi, más néven szomatikus sejtekből származó sejtmag átültetésével.
A 2012-es orvosi Nobel-díjat megosztva ítélték oda Gurdonak és a Jamanaka Sinjának, azért a felfedezésért, hogy az érett sejteket vissza lehet programozni pluripotens sejtekké, amelyekből a test valamennyi szövete kialakítható. Ebben a kísérletben bizonyosodott be, hogy differenciált sejtjeink mindegyike tartalmazza azokat az információkat, amik az egész egyed létrehozásához szükségesek

**Kísérlet:** Kifejledt béka bőrsetjeiből kipreparálják a magot, majd egy olyan petesejtbe ültette, ahol a magot UV fénnyel szétverték. Nomrál embrió és normál ebihal fejlődött ki belőle.

Dolly (1996- 2003) egy nőstény birka volt, a világ első klónozott emlőse.1996-ban született Edinburgh-ban. Klónozásának folyamatát Ian Wilmut fejlesztette ki. Egy petesejt magját eltávolította, és a klónozni kívánt élőlény sejtmagját ültette helyébe. Így az élőlény DNS-ét pontosan lemásolta. Ezt már csak egy „béranyába” kellett helyezni. (Az ember klónozását nemzetközi egyezmények jelenleg is tiltják.)

2001-ben egy birkáknál nagyon gyakori betegséget kapott el, ám immunkezeléssel sikerült meggyógyítani. Végül 2003-ban pusztult el, 6 éves korában. Halála után kitömték, és Edinburgh-ban kiállították.

Magyarországon Klonilla (fekete egér) az első testi sejtből létrehozott klónozott egér

Tanszgenikus állatok- Minden olyan állat, melynek genomja emberi közremüködéssel bejuttatott DNS-t tartalmaz. A bejuttatni kívánt gént mikroinjekciózzák a megtermékenyített oocytába, majd az embriót kihordja az egér. Ezután a megszületett egerekből kiválasztják a transzgént hordozókat, majd beltenyésztéssel homozigóta egereket nyernek.

Knockout állatok- az emlős sejtekben lejátszódó homológ rekombináció felhasználható arra, hogy adott géneket célzottan módosítsanak a genomban. A módszer egy kettős pozitív-negatív szelekción alapszik, melynek segítségével tesztelhetővé vált a homológ rekombináció sikeressége bármely megcélzott DNS szakasz esetén embrionális őssejtbe bejuttatva a megfelelő rekombináns DNS konstrukciót. A módszerrel lehetőség nyílt bármely gén funkcióját közvetlenül, a teljes élőlényben vizsgálni és elsősorban KO egereket felhasználva emberi betegség kutatásához elengedhetetlen modellállatokat lehetett létrehozni.
A módszer célzott génmódosítással kezdődik, majd embrionális őssejteket használunk a tenyészetben. Az őssejtekbe a DNS konstrukciót elektroporálással vagy liposzómákba csomagolva juttatjuk be. Antibiotikum szelekció után megtörténik a sejtek injektálása a blasztocisztába és az embriókat kihordja az egér. Kiméra kisegerekből beltenyésztéssel tiszta mutáns egereket nyerünk.

Őssejtek: Olyan sejtek, amelyek más sejtek létrehozására képesek és korlátlan osztódó képességgel rendelkeznek (önmegújulás)

Lehetnek:
1) Embrionális🡪pluripotensek, ICM eredetüek, önmegújító képességel rendelkeznek, és tenyészetben fenntarthatóak
2) Felnőtt (szövetspecifikusak)
3) Tumor

a) Totipotens🡪1 petesejt és 1 spermasejt összeolvadásával keletkeznek, és azok is maradnak az első néhány osztódás során. Embrionális és extraembrionális sejttípusokká tudnak differenciálódni.
b) Pluripotens🡪 totipotens sejtből alakulnak ki és a három csíralemez sejtjeivé képes átalakulni. Korai embrióbál nyerhetők, mesterséges tenyészetben fenntarthatóak és lefagyaszthatóak.
 Oct4 és Nanog TKF-ok vannak bennük. Oct4 és Sox2 TKF-ok a blastocyta sejtcsomójában expresszálódnak.
c) Multipotens🡪a már kialakult, érett szövetben található, önmegújításra és az adott szövet sejtjeinek képzésére (differenciálódás) is alkalmas sejt (multipotens)

d) Unipotens🡪1 sejttípussá képes átalakulni, de önmegujjító képességel rendelkezik, ami megkülönbözteti őt a nem őssejtektől.

Az őssejtek a stróma jelektől függenek. Ha az őssejt Kit és Notch 1 receptorához kapcsolódik a stomasejt az SCF és Notch ligandjával, az őssejt osztódik és őssejt marad. Ha a stromasejt leválik, akkor az őssejt elköteleződik, differenciálódik vagy elpusztul.

A dermis papillák csúcsán levő őssejtek a köztes zónákban átmeneti osztódó sejteket hoznak létre, amelyek a papillák között differenciálódnak és a felszínre vándorolnak. A Wnt gátolja az őssejtek átmeneti sejtekké alakulását.
Őssejt jelleget szabályozó faktorok: EGF, FGF, Wnt, Hedgehog, Notch, TGF/b.



Őssejtek az agyban: bulbus olfactorius, agykamrák mediolaterális falában, hippocampusban

Őssejtek a vázizomban: immunofluoreszcens vizsgálatokkal 1 izolált miofibrillumban ki lehet mutatni postmitotikus sejtmagokat és pax7 + szatellita sejtet.

Potenciális felhasználási lehetőségek az őssejteknél:
Storke, tanulási rendellenességek, Alzheimer, Parkinson, vakság, süketség, infarktus, izomsorvadás, diabetes, porckopás, csontvelőátültetés, fogpótlás

Betegségek, melyeket már őssejtekkel kezelnek:

1) Sejttípus/sejtvonal funkcionális kieséséből adódó betegségek

2)A csontvelő átültetés– évtizedes gyakorlat

3)Parkinson-kór – dopamin előállításáért felelős sejtek, lehetséges embrionális és szöveti őssejtből is

4)IDDM – inzulin dependens diabétesz – hasnyálmirigy vagy máj eredetű sejtek in vitro inzulintermelő sejtekké differenciálódnak

5)Az epidermisz őssejteket bőrsérülések javítására használják (átmeneti plasztik takaró véd, amíg az őssejteket kitenyésztik)

6)izomdisztrófiák, szívinfarktus (kardiomiociták

Indukált pluripotens őssejtek: (Yamanaka 2012 Npbel díj)
Az indukált pluripotens őssejteket (iPS sejtek) mesterségesen hozzák létre szomatikus sejtekből. Az iPS sejtek hasonló tulajdonságokkal bírnak, mint az embrionális őssejtek.
A testi sejtek átprogramozása során ún. transzkripciós faktorokat (Oct4, Sox2, Klf4 és c-Myc) juttatnak kívülről a sejtekbe, amely a sejteket átvezeti a pluripotens állapotba. Így keletkezik az iPS sejt, amelyből bármilyen szomatikus sejt differenciáltatható.
Oct4 és sox2🡪pluripotencia faktorok
Klf4🡪kofaktor és apoptózis inhibitor
Myc🡪kromatin struktúra fellazítás

**Ontogenezist szabályozó mechanizmusok**

Waddington epigenetikus tájképe egy metafora. A metaforikus kép szerint a fejlődés során a sejtek differenciálódási útvonala úgy képzelhető el, mint egy völgy, amelynek oldalán márvány golyókat gurítunk le. A golyók lefelé gurulva versenyeznek egymással a barázdákért, amelyekben elérhetik a völgy alját. A völgy alján a pontok, ahová a golyók érkeznek tekinthetők a sejtek végdifferenciált állapotának, amit a szöveti életük során betöltenek. Azon mutációk amelyek ezt az „epigenetikus tájképet” módosítják befolyásolják a sejtek differenciációját. Waddington volt az első, aki hangsúlyozta, hogy az evolúció főleg azokon a mutációkon keresztül történt, amelyek a fejlődési anatómiát befolyásolták.

Gének-úgy működnek, hogy alátámasszák a fejlődés „anyagi szükségleteit”. Bizonyos esetekben , mint kontextus -függő katalizátorai a sejtes változásoknak , nem pedig mint " vezérlői a fejlődés előrehaladásának, irányának.
Aktivitásuk a mindenkori TKF koncentrációtól, minőségtől (foszforiláltság) és kombinációtól függ.

Az egyes sejttípusok kialakulása (differenciáció) során nem a kromoszómák összetétele változik meg, hanem a génexpressziós mintázat.
A génexpresszió szabályozásának szintjei:

-transzkripció szabályozása

-nukleáris RNS érés szabályozása

-mRNS transzláció szabályozása

-fehérje poszttranszlációs módosítása

Sejtmagban: TK, 5’sapkaképződés, 3’ poliadeniláció, RNS splicing
CP-ban: Transzláció

Transzkripciós szabályozás:
- Génregulációs helyek (génkontroll-régiók) a DNS-láncon. Ide génregulációs fehérjék (specifikus transzkripciós faktorok) kötődhetnek. Ezek együttese hat a promoter régióhoz kötődő fehérjék, az ún. általános transzkripciós faktorok és az RNS-polimeráz komplexére. Kedvező kölcsönhatás esetén az RNS-polimeráz megindul, és a start-bázistól kezdve RNS-t (primer transzkriptumot) szintetizál.

-A gének emlékezete:
a) hiszton acetiláció (lazítás, TK) és dezacetiláció (merevítés osztódásnál)
b) DNS metiláció🡪gnek elhallgattatása. Metilált DNS-en nincs TK
c) Foszforiláció

Az érett petesejtekben és hímivarsejtekben gátolt a transzkripció, mert DNS-ük metiláltsága magasszintű. A metiláció a gének szabályozó régióinak citozin nukleotidjain történő változás és inaktiválja az adott gének átírását.

A fertilizáció után 4 órával demetiláció történik az apai eredetű genomon.

Az anyai genom demetilálása lassabb folyamat és a korai moruláig tart.

Újra metilálás az ICM-ben , késői blastocystában maximális. A csíravonalban a magas metiláltság megszűnik, amikor a genitális redőkbe kerülnek a sejtek.

A késői gametogenezisben újrametilálódik a DNS. Itt KÖRNYEZETI HATÁS ÉRVÉNYESÜLHET!!!!

Egy átlagos eukarióta gén:
A promoter és az enhancer a gén szabályozó régióihoz tartoznak. A transzkripció előtt mindkét elemhez transzkripciós faktorok kötődnek. Ezek felelősek a gén aktiválásáért. Bizonyos gének silencer szekvenciákkal is rendelkeznek, melyek aktiválásával a gén transzkripciós aktivitása lecsökken.

A kódoló szakasz exonokból és intronokból áll. Csak az exonok tartalmaznak aminosav szekvenciát kódoló adatokat. Az intronok ezzel szemben némák, és az általuk tárolt információ nem jelenik meg az aminosav szekvenciában.

A TK szabályozó elemei lehetnek cisz (DNS szekvenciák) és transz (regulátor fehérjéket kódoló gének) elemek.

Alap transzkripcióhoz szükséges:
1) TATA box🡪RNS polimeráz II és egyéb faktorok kötése
2) UPE🡪erősítik az alap promotert

Szabályozott TK-hoz szükséges:
1) Olyan szekvenciák, amelyek csak bizonyos gének szabályozó régióira jellemzők, specifikusak adott génekre (Pl.: hősokk elem, glükokortikoid reszponzív elem, GATA,E box, N-boksz)

A speciális TKF-ok az enhancerhez és a szabályozó elemek régióhoz kötődnek

Enhancer:
-noveli a promoter aktivitását

-Elhelyezkedhet a gén előtt, után, vagy a TK-s egységben
-Általánosak, vagy szövetsépecifikusak
- TK kötőhelyeket tartalmaznak
-Csökkenthetik is a TK-t
-bármely gén működését képesek szabályozni(szövet/szervspecifikus kimutatás)

A transzkripciós faktorok olyan fehérjék, amelyek a gének szabályozó régióihoz képesek kötődni és ezzel aktiválják, vagy gátolják az adott gén átírását. Az RNS szintézist különbözőképpen befolyásolhatják:

-stabilizálják az RNS polimeráz kötődését a DNS-hez

-néhányuk a nukleoszómák szerkezetét bontja meg

-növelhetik a transzkripció hatásfokát
Szerkezeti elemeik:
1) DNS-kötő domén🡪speciális DNS szekvenciák felismerése
2) Transz aktivátor domén🡪TK szintjének megváltoztatása
3) Fehérje-fehérje interakciós domén🡪DNS-hez kötődő TKF-ok aktivitásának megváltoztatása más fehérjék által.

DNS-t felismerő szerkezeti motívumok
1) Hélix-kanyar-héllix🡪történetileg is az első, prokariótákra is jellemző ősi szekvencia, mely általában dimerként működnek (Pl.:homeobox, POU (Oct gének, Pit1), paired (Drozi paired, Pax gének), winged HTH (c-ets, PU.1)) Két a-hélix, melyeket 1 egyenes szakasz köt össze, és egymással szöget zárnak be
2) Cinkujj🡪 Zn összeköthet a-hélixet b-redővel, vagy két a-hélixet is, de mindegyikben cink atom stabilizálja a szerkezetet és egy a-hélix ismeri fel a speciális szekvenciát a DNS nagy árkában . Az IC R-ok is ilyen motívumot tartalmaznak.
Cinkujjas GATA faktorok:
1) GATA 1, 2, 3 (embrionális vérképzés)
2) GATA 4, 5, 6 (szívfejlődés)

-a motívum előnye, hogy ismétlődésével növelhető a DNS kötés erőssége és specificitása
3) Leucin-cippzár🡪két monomer 1-1 hélixe kapcsolódik össze ezzel a szerkezettel. A kölcsönhatás hidrofób AS-ak közt jön létre. A képződő dimerek Y alakúak, és karjain vannak a DNS-kötő és aktivátor régiók
4) Hélix-hurok-hélix🡪Egy rövidebb a-hélix kapcsolódik egy hurokkal egy hosszabb a-hélixhez. A hurok területén hajlékony a fehérje (nem úgy, mint a HTH esetében).

-DNS kötést és dimerizációt (homo és hetero) is lehetővé tesz

Homeobox gének🡪A szekvencia egy 60 aminosavas fehérjerészletet kódol (homeodomén),

ezen belül található a hélix-kanyar-hélix motívum. A bakteriális HTH motívumokkal ellentétben a homeodoménben a HTH-t körülvevő fehérjerész is megegyezik a különdöző fehérjékben, tehát a homeodomén mindig ugyanúgy illeszkedik a DNS-hez
Egérben a Hox8 génkiütés az 1. L csigolya átalakulását eredményezi bordát hordozó csigolyává

TF-ok az izomfejlődésben: Pax3, Meox2, Lbx1, Myf5, Myogenin, Mrf4
bHLH TF család a neurogenezisben: NeuroD, Olig, Mash, E protein, Hes
TKF komplex a vérképzésben: E2A, SCL, Gata1, Lmo2, Ldb1

A fejlődés során különböző transzkripciós komplexek irányítják a génműködéseket. A különböző komplexek egymás után jönnek létre a differenciáció során, úgy, hogy a már meglévő komplexek bizonyos elemei fokozatosan kicserélődnek. A megváltozott összetételű komplexek természetesen másképpen befolyásolják a gének átírását.

Coctail part modell:
- A korai hemopoetikus progenitorban Gata2, ScL és LMO2 van
- Az erithroid és megakariocyta progenitor sejtben a Gata2-t Gata1 váltja fel, az Scl Lmo2 komplexet pedig FOG
- A megakariocyta vonalban FOG és Y van, az erithroid vonalban pedig EKLF és Gata1

Szuper enhancer locus control régiók (LCRs)

* az LCR-ek nyitott kromatin állapotot hoznak létre, gátolva ezzel a transzkripció normál represszióját egy néhány gént átívelő DNS szakaszon.
* A kromatin ezeken a helyeken nincs annyira „becsomagolva” (DNáz kezelésre érzékeny), ezért a TF-ok könnyebben hozzáférnek
* A B globin gének átírását LCR-nek nevezett DNS szakasz szabályozza. A bLCR 4 fő kontrol régiót tartalmaz, ezek mindegyike különböző TF-ok kötőhelyeit tartalmazza. Ebből az NF-E2 és GATA-1 specifikus TF-ok, amelyek magas szinten expresszálódnak az eritroid sejtekben, a többi kötőhely általános faktorokat köt meg. Azt, hogy éppen melyik globin gén íródik át a mindenkori TF koncentráció és kombináció határozza meg. Az embrionális, fetális és felnőtt gének egymás után kapcsolódnak be.

**Jelátviteli folyamatok**

A szervet alkotó szövetekben elhelyezkedő sejtek sorsának meghatározásában általában fontos szerepet játszik egy már előzőleg kialakult másik sejtcsoport által termelt szignálmolekula jelenléte, vagy hiánya. Ezt a folyamatot embrionális indukciónak nevezzük.

Az indukáló sejtcsoport az inducer, az indukált sejtcsoport pedig a responder. Az inducer alakváltozást, mitotikus ráta változást vagy sejtsors változást képes indukálni a respondertől. (A chorda dorsalis indukálja az ektoderma neuroektodermává alakulását)

A kompetencia egy adott sejtcsoport válaszadási képessége egy bizonyos induktív szignálra (a szemhólyag által ind szemlencse indukciója során csak a Pax6-ot tartalmazó ektorderma képes a szemlencsét létrehozni)

Reciprok indukciónak nevezzük azt a jelenséget, amelynek során az indukált szövet később visszahat az induktorra. (A lencse indukciója után a kialakult szemlencse visszahat a szemhólyagra és abban indukálja a retina kialakulását).

A fejlődésben szerepet játszó fontosabb szignálútvonalak: Citokinin R, RPTK, TGFb, Hg-R, Wnt R, Notch R
A jelátvitel elsődleges eredménye a speciális célgének transzkripciójának megváltozása a jel által szabályozott transzkripciós faktor által.

TGFb/BMP jelátviteli útvonal
- TGFb szerű ligandok: Activin, Inhibin, Vg1, BMP, Nodal, Lefty
- BMP a csontfejlődésben aktív molekula, de sokszor előkerül az embrionális fejlődésben is (gátol bizonyos folyamatokat)
- Számos esetben a szabályozás a gátlás gátlásával valósul meg (indukciós hatás a BMP-t gátló molekulák megjelenésével kezdődik (chordin, noggin, cerberus)
- A növekedés NEGATÍV szabályozói
- Jelátviteli útvonal: TGFb vagy TGFb szerű ligand a R-hoz köt, melynek citoszolikus oldalán Ser-Thr kináz doménhez van, majd foszforiláció útján citoszolikus Smad TF-at aktiválnak, melyek génaktivációt (Aktivin és TGFb) vagy repressziót (BMP) okoznak

FGF jelátvitel
-Fibroblaszt sejtek növekedést stimuláló faktora
-Heparán szulfáthoz köt az EC térben, és így aktiválja receptorait
- A reguláció bekövetkezhet EC, heparán szulfát kötés szinten, R szinten (TM proteinek), vagy IC szinten
- A növekedés POZITÍV regulátorai

Receptor tirozin kináz jelátvitel
- a ligandum a R-hoz kötve citoszolikus tirozin-kináz domént és G proteines jelátvitelt indukál. Citoszolikus kinázok aktiválódnak, melyek a magban TF-okat aktiválnak foszforiláció útján

Hedgehog jelátvitel
- Ligandumok: desert, indian, sonic (shh)
- Jelátvitel: Shh hasad és glikozilálódik, majd autohasításon és koleszterol kötésen esik át. Szerketálódik és a sejtfelszínhez köt. Áthelyeződik a sejtfelszinről dispersed segítségével. Mikrotubulushoz kötődik és a SM-ba megy (Gli TF leválik a MT-okról, majd bejut a sejtmagba)

Wnt jelátvitel
-Ligandumoknak szerepe van a kétéltüek dorzalizációjában, az emlős gasztrulációban, sejtproliferációban, fejlődés kezdetén és a differenciáció és polaritás kialakulás során.
- Ligand inhibitorok: WIF1 és cerberus
- R inhibitorok: dickkopf
- Wnt kötés hatására proteolízis történik🡪b.catenin, apc , axin és GSK-3 szétválik egymástól
A b-catenin a nukleolusba vándorol és LEF/TCF-hez köt, majd transzkripciót indít be

Notch-Delta jelátvitel
- Mindkét résztvevője membránkötött (juxtakrin jelátvitel)
- Ligandok: Delta, Serrate, jagged. Receptor: Notch
- Jelátvitel: A R ligandot kötve proteáz hatására lehasítja CP-us részét és a sejtmagba küldi, mely ott CSL-hez kötve TK-t indít be. Az aktivált gének szintén szabályozó molekulák, amelyek gátolják a neurális differenciációhoz szükséges géneket. (Mash1, NeurogeninD, NeuroD) A neurogenezist gátoljuk tehát.
- Szerepe van a sejtsors döntésben és a laterális gátlásban (Drosophila IR fejlődés)

Retinsav jelátvitel
- A retinol RBP-hez köt, majd a komplex RBP R-hoz. A Retinol CP-ba kerülve CRBP1-hez köt, majd kétszeres dehidrogenáláson megy keresztül, ami eredményeként kialakul a retinsav. A retinsav CRABP1-hez kötve jut a SM-ba, ahol RXR-RAR komplexhez kötődik és TK-t aktivál

A velőcső mintázatának kialakulásában fontos szerepe van a BMP-4 útvonal konzerváltságának
A BMP-4 és Shh együttműködése vezet az aortamintázat kialakulásához és a thymus organogeneziséhez
A BMP-4-nek és Ihh-nak fontos szerepe van a szikhólyagi vérképzésben

Cím helye

-Drosophila oogonium 4\* osztódik🡪1 primer oocyta és 15 nutritív, tápláló sejt képződik
A petesejtnek az az oldala amelyik a nutritív sejtekkel van kapcsolatban, lesz majd az embrió feji része, míg a konvexebb rész a leendő hasi oldalnak felel meg.

Anyai hatású gének- a pete polaritását meghatározó gének legtöbbje csak az anyai szervezet genomjáról íródik át a nutritív és follikuláris sejtekben még a megtermékenyítés előtt. Mutációik legtöbbször recesszívek és csak a petesejt fejlődésére hatnak. A szervezet alapvázát, a három csíralemez kialakulását határozzák meg, széles területeken aktiválják, vagy inaktiválják a gének működését.

Ap tengely: bicoid, oscar, nanos, hunchback
DV tengely: toll rec, dorsal, cactus

Bicoid (első felismert gén, mely a testtengelyek alakulására hat)🡪 a gén terméke az, ami elsősorban szükséges a feji vég normális morfogeneziséhez, valódi morfogén, hatása erősen kvantitatív jellegű.

Nanos🡪hátsó pólist meghatározó gén. Működése azonban nem meghatározó jellegű, mint a bicoidé a feji vég meghatározásában, hanem megengedő jellegű. Ezt az támasztja alá, hogy a sejtek nem képesek a változó koncentrációjú nanos géntermékre válaszolni pontról-pontra változó mintázat szerint, mint a bicoid esetében.
A hunchback mRNS-ről másolódó fehérje működését gátolja az embrió hátulsó pólusától előre haladva, egyre gyengébb mértékben. Ezáltal engedi meg a hátsó póluson az abdominális szelvények kifejeződését.

Hunchback🡪hiányában nincsenek feji szelvények. A petében még egyenletes az eloszlása, blasztoderma stádiumban azomban már van egy koncentrációgrádiens is

Zigótában ható gének
-A gasztrulációkor, vagy közvetlenül az után indul meg az expressziójuk, az embrió saját genomjáról. Mutációjuk hatására a testszelvények abnormálisan fejlődnek.
-Gap gének: Mutációjuk több testszelvény kiesését okozza, kisebb régiókat szabályoznak, mint a maternális gének.
-Pair-rule gének:Mutációjuk minden második szelvény hiányát okozza, lokális hatásúak, egyes sejtsorok fejlődését irányítják.
-Szegment polaritás gének: Mutációjuk következtében minden szelvény egy része kiesik és helyette a szomszédos szelvény egy részének megfelelő tükörképszerű sáv fejlődik.
- Homeotikus szelektor gének: Mutációjuk következtében az egyes testrészek, testszelvények úgy fejlődnek, hogy más szelvényekre jellemző struktúrák alakulnak ki rajtuk.

Hox gének
-A gerinces Hox gének fontos szerepet játszanak a test craniocaudalis szegmentációjában, tér- és időbeli expressziójuk precíz szabályok szerint történik. A kromoszómán való elhelyezkedésüknek megfelelően, szigorú rend szerint 3’–től az 5’ irány felé aktiválódnak és expresszálódnak.
- A Hox gének mutációi azoknak a szegmentális (szelvényezett) struktúráknak a morfológiai transzformációit eredményezik, amelyekben kifejeződnek. Általánosságban a funkcióvesztéses mutációk (loss-of-function, pl. knock-out, KO) esetében posteriorból anteriorabb struktúrák lesznek, a funkció „erősítő” (gain-of-function) mutációk viszont „poszteriorizációt” eredményeznek.
- A Hox gének expressziójának szabályozása bonyolult folyamat. A fő szabályozó molekula a fejlődő idegrendszer anteroposterior tengelye mentén a retinsav, de hatását más gének is befolyásolják. A Hox gének expressziójára a kromatinszerkezet változása, illetve az azt fenntartó szabályozó molekulák is hatással vannak.A Hox gének átírása után mRNS-eiket microRNS-ek képesek hasítani és ezzel inaktiválni.

**Epigenikus hatások a fejlődésben**

-A DNS szerkezetét alapvetően nem befolyásolószabályozási szint, nem a bázissorrend változik meg a DNS-en, hanem a szabályozó régiók hozzáférhetősége)

-Az epigenetika a kromatin öröklődő változásait tanulmányozza, amelyek nem járnak együtt a DNS szekvencia megváltozásával.
-A kromatin alapállapota represszált a sejtekben.A génexpresszió aktiválása tulajdonképpen azt jelenti, hogy az aktuálisan megszólaló gének „kiszabadulnak az elnyomásból”

Mola terhesség (a paternális imprinting a trophoblast fejlődését segíti elő)
-Az üszögterhesség – más néven mola terhesség – a méhlepény jóindulatú tumorrá fejlődése. Akkor következik be, mikor a megtermékenyített petesejt egy extra adag apai kromoszómát tartalmaz, s így a normális esetben méhlepénnyé váló sejtek szőlőfürtszerű ciszták halmazává alakulnak. A teljes üszögterhesség során nincs embrió vagy normál placenta szövet, míg a részleges üszögterhesség során van egy rendellenes embrió, és néhány normál placenta szövet is. Az embrió ugyan elkezd fejlődni, ám mivel genetikailag rendellenes, elhal.

-Az emberi sejtek normálisan 23 pár kromoszómát tartalmaznak. Minden pár kromoszóma egyik fele az apától származik, ám a teljes mola terhesség esetén a megtermékenyített petesejt minden kromoszómája az apától származik. Röviddel a megtermékenyítés után az anyai kromoszómák megsemmisülnek, és az apai kromoszómák duplikálódnak. A részleges mola terhességnél az anyai kromoszómák nem tűnnek el, de az apától származóak megduplázódnak. Ennek eredményeképpen az embrió 69 kromoszómával rendelkezik a 46 helyett. Ez abban az esetben lehetséges, ha az apa kromoszómái megduplázódnak, vagy két spermium termékenyíti meg ugyanazt a petesejt.

Genomikus imprinting:

-Egérembrió-manipulációs kísérletek során azt tapasztalták, hogy ha egy egérpetesejtbe ugyanannak az egérnek egy másik petesejtjéből származó sejtmagot juttattak be, akkor az ily módon létrehozott diploid sejt, egy gynogenota ugyan elkezdte az embrionális fejlődést, de hamarosan elpusztult, ugyanis a fetalis membránok nem alakultak ki. Amikor a kísérleteket megismételték oly módon, hogy egy enukleált petesejtbe két spermiumból származó sejtmagot juttattak, akkor, bár szintén nem volt normális az embrionális fejlődés, az előbbitől eltérő jelenséget tapasztaltak. Az ilyen androgenotában embrió nem, csak túlburjánzó fetalis membránok alakultak ki. Vagyis az egérkísérletek nyomán arra a következtetésre jutottak, hogy az anyai és az apai genomfél funkcionálisan nem egyenértékű
-Minden kromoszómánk hordoz valamilyen jelet, ami a szülői eredetre utal. Ez a jel valamikor a gametogenezis során rögzül, azaz valahogy bevésődik az örökítőanyagba. A genom szülői eredetre utaló megjelölését genomikus imprintingnek nevezték el.

Szülői imprintinghez kötött kórképek:
1) Beckwith-Wiedemann szindrómát a fetális túlnövekedés és gyermekkori daganatok jellemzik. A 11-es kromoszóma imprinting régiójához köthető, ami az IGF-II (insulinlike growth factor-II) gént kódolja (növekedés) és a H19-et (növekedés gátló). Akkor alakul ki betegség ha mindkét allél apai mintázatot mutat.

2)Angelman szindómában a 15-ös kromoszóma hosszú karján detektálható mutáció. Mindkét nemű gyermekekben, amelyek az anyai mintázatot öröklik, mentális retardáció, görcsök és ataxia jelenik meg.

3) Prader-Willi szindróma az apai deléciót hordozó gyermekekben fejlődik ki. Obezitás, alacsony termet , hipogonadizmus , a meghajolt felső ajak , és enyhe értelmi fogyatékosság jellemzi.

X-kromoszóma inaktiváció

Evolúciósan szükségessé vált a két nem eltérő X-kromoszomális géndózisait kiegyenlíteni, azaz a dózisbeli eltéréseket kompenzálni. Ezt a dóziskompenzációt szokás lyonizációnak is nevezni a jelenség leírója, Mary Lyon után. Emlősökben, így az emberben is, ez a dóziskompenzáció a női szervezetben az X-kromoszóma inaktivációja révén valósul meg. Azonban hangsúlyozni kell, hogy más, ugyancsak heteromorf szexkromoszómával bíró élőlényekben a dóziskompenzáció más mechanizmusokkal történik. Az emlős embrionális fejlődés kezdetén a blasztociszta stádiumban történik az X-kromoszóma inaktivációja. A dóziskompenzáció első lépéseként egy ma még részleteiben nem teljesen ismert mechanizmussal, kromoszómaszámlálás történik. Ez azt jelenti, hogy a sejt információt szerez a benne található X-kromoszómák mennyiségéről. Amennyiben 2 vagy annál több X-kromoszóma van a sejtben, csak egy marad aktív, a másik (vagy a többi) inaktiválódik. Ez az inaktiválódás véletlenszerű (random), vagyis akár az anyai, akár az apai eredetű X inaktiválódhat. Azonban, ha egyszer a kiválasztott X inaktiválódott, akkor ez az állapot az adott sejt valamennyi utódsejtjében élethossziglan fennmarad. A random X-inaktivációnak köszönhetően egy női szervezetben lesznek olyan sejtek, amelyekben az anyai, és lesznek olyanok, amelyekben az apai eredetű X-kromoszóma lesz inaktív. Vagyis emiatt a női szervezet ún. funkcionális mozaicizmust mutat. Az inaktív X-kromoszóma intakt, génjeinek zöme nem íródik át, kivéve a pszeudoautoszomális részeket az X-kromoszóma mindkét karjának teloméra közeli területén (PAR1 és PAR2 régiók), illetve azt a néhány gént, amely megmenekül az X-inaktivációtól. Ezek az inaktív X-kromoszómán is aktívak maradnak. Annak kiderítése, hogy miért ezek a gének menekülnek meg és hogyan, intenzív kutatások tárgya ma is. Bár az inaktiváció a testi sejtekben utódsejtről utódsejtre továbbadódik, ez nem jelenti azt, hogy az ivarsejtekben is ez lenne a helyzet. A petesejtképzés során az inaktiválódott X-kromoszóma újra aktiválódik, és függetlenül attól, hogy végül melyik X-kromoszóma kerül az érett ivarsejtbe, az aktív lesz