

# Egy vagy több nukleotid mutációja megváltoztathatja a fehérje szerkezetét és működését

- **Mutáció:** egy sejt genetikai anyagában létrejövő hirtelen véletlenszerű változás, aminek hatására az a sejt és az abból származó összes sejt külső megjelenésben vagy viselkedésben a normál típushoz képest eltér.
- **pont mutáció esetén** a kémiai változás a gén csak egy bázispárját érinti
- DNS templát szálán egy nukleotid cseréje abnormális fehérje szintézisét eredményezheti

# Pontmutáció hatása a hemoglobinban:

## Vad típusú hemoglobin

### Vad típusú hemoglobin DNS



### mRNS



### Normál hemoglobin



## Sarló sejtés hemoglobin

### Mutáns hemoglobin DNS



### mRNS



### Sarló sejtés hemoglobin



# Mutagének

- Spontán mutációk előfordulhatnak a DNS replikációja, javítása alatt vagy rekombináció miatt
- A mutagén olyan fizikai vagy kémiai hatás, melynek következtében nő a mutánsok száma egy populációban.

## Kis szakaszt érintő mutációk típusai

- A génen belüli pont mutációkat két általános csoportra oszthatjuk:
  - nukleotid-pár cserék/**szubsztitúciók**
  - Egy vagy több nukleotid-pár beékelése/**inzerciója** vagy kiesése/**deléciója**

# *Szubsztitúciók*

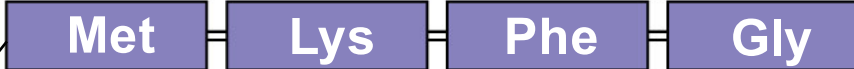
- A **nukleotid-pár szubsztitúció esetén** a nukleotid párt egy másik váltja fel
- **Silent - "csendes" mutáció** az, amikor a kodon változik, de ugyanazt az aminosavat jelenti továbbra is
- **Neutral - semleges hatású mutáció**, mivel a mutáció következtében egy aminosav egy másik, de hasonló tulajdonságú aminosavra változik
- **Missense - megváltozott értelmű mutáció** következtében egy aminosavat jelentő kodon úgy változik meg, hogy az eredeti aminosavat helyettesíteni képtelen új aminosav beépülését eredményezi.
- **Nonsense "értelmetlen" mutáció** az, amikor aminosavat nem jelentő kodon keletkezik, azaz egy kodon stop kodonra változik.

## Vad típus

DNS templát szál



Protein



Stop

Amino terminális

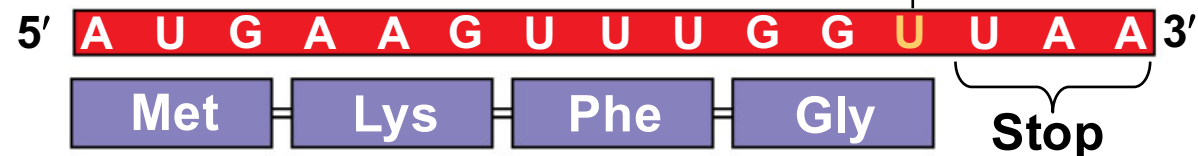
Karboxil terminális

## (a) nukleotid-pár szubsztitúció: silent (csendes)

G helyett A



C helyett U



## Vad típus

DNS templát szál



Protein



Amino terminális

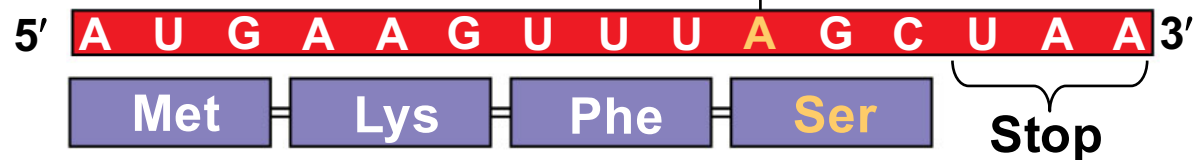
Karboxil terminális

## (a) nukleotid-pár szubsztitúció: missense

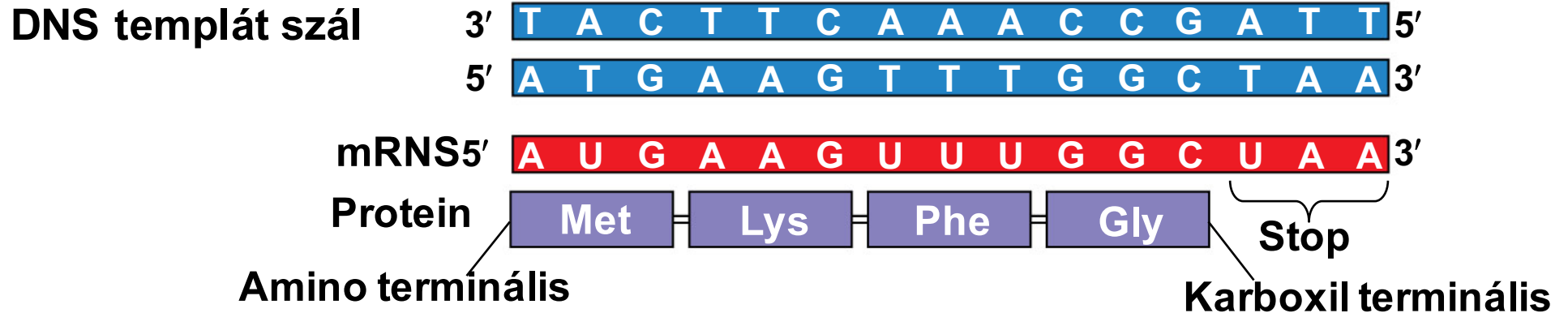
C helyett T



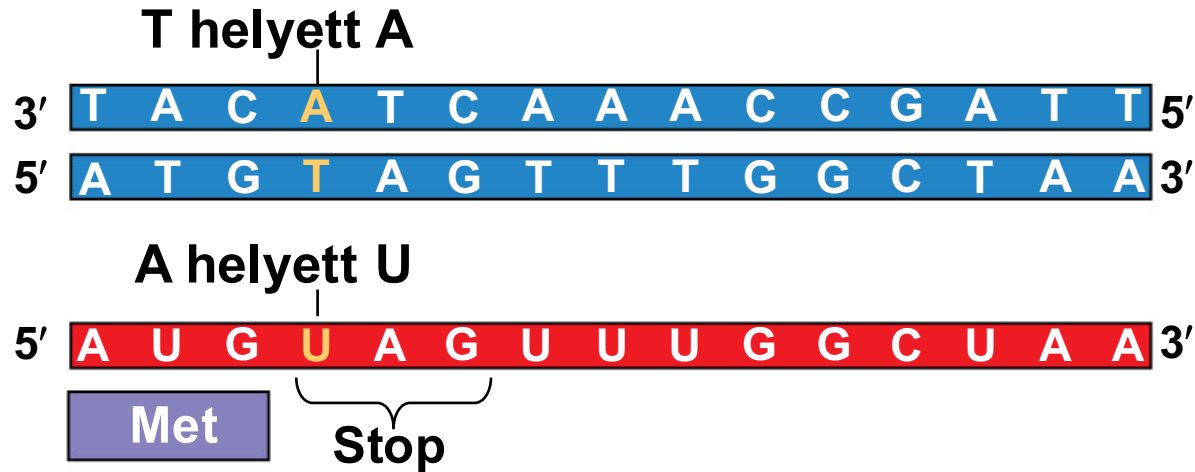
G helyett A



## Vad típus



## (a) nukleotid-pár szubsztitúció: nonsense



# *Inzerciók és deléciók*

- **Inzerciók és deléciók** nukleotid párok hozzáadódását vagy hiányát jelentik a gén szekvenciájában. Gyakrabban okozzák a fehérje hibáját, mint a szubsztitúciók.
- Hatásuk gyakran ún. **frameshift mutáció kereteltolódást okozó mutáció**, ahol egy vagy több bázispár kiesés, beékelődés hatására a leolvasási keret a kódoló szekvencián belül eltolódik, így a mutáció helye után a DNS teljesen más aminosav sorrendet határoz meg.



# Vad típus

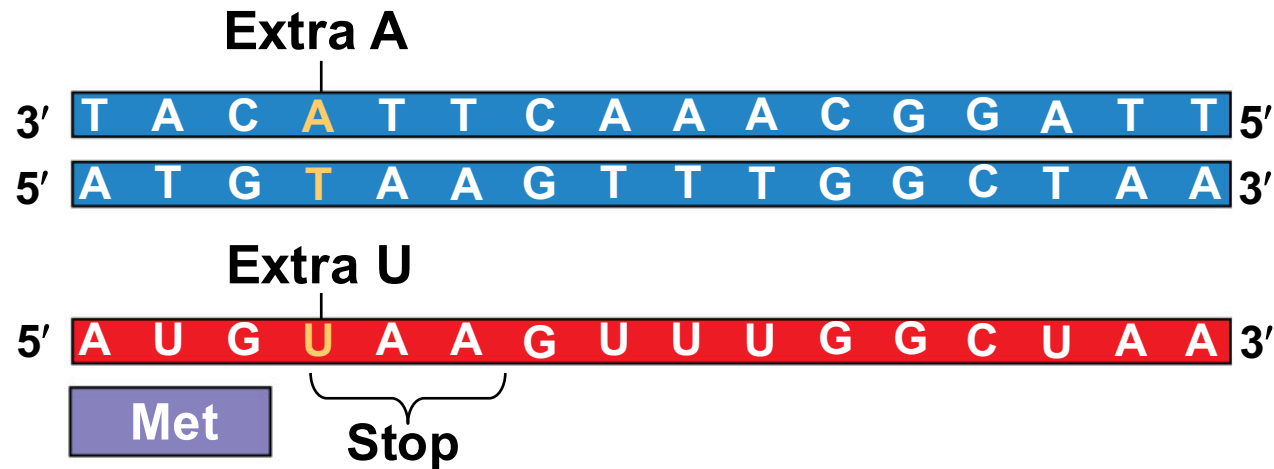
DNS templát szál



Amino terminális

Karboxil terminális

(b) nukleotid-pár inzerció vagy deléció: a kereteltolódás azonnal nonsense mutációt okoz



1 nukleotid-pár inzerciója

# Vad típus

DNS templát szál



Amino terminális

Karboxil terminális

(b) nukleotid-pár inzerció vagy deléció: kereteltolódás kiterjedt missense mutációt okoz

A hiányzik

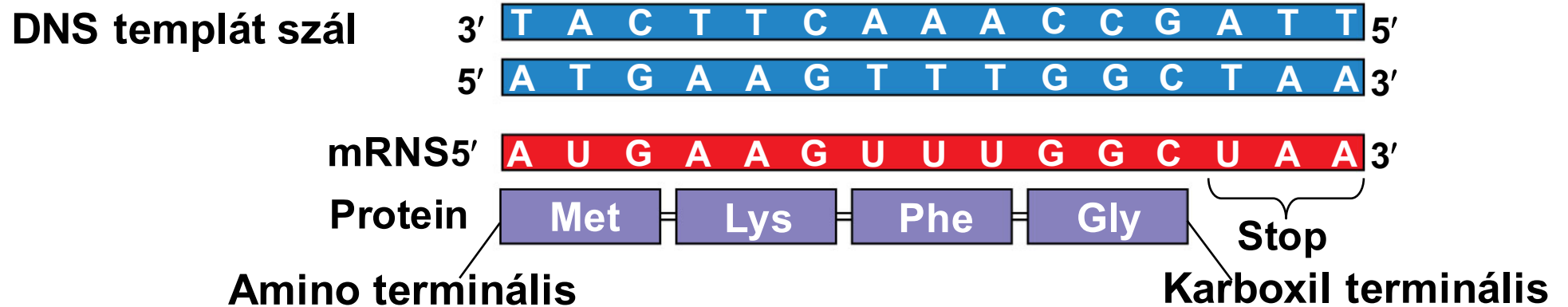


U hiányzik

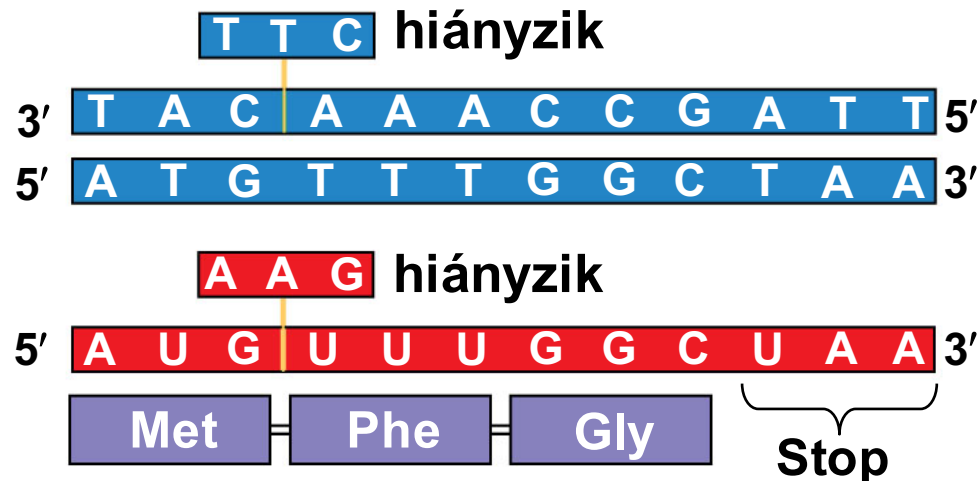


1 nukleotid-pár deléciója

## Vad típus



(b) nukleotid-pár inzerció vagy deléció: nincs kereteltolódás, de egy aminosav többlet vagy hiány van

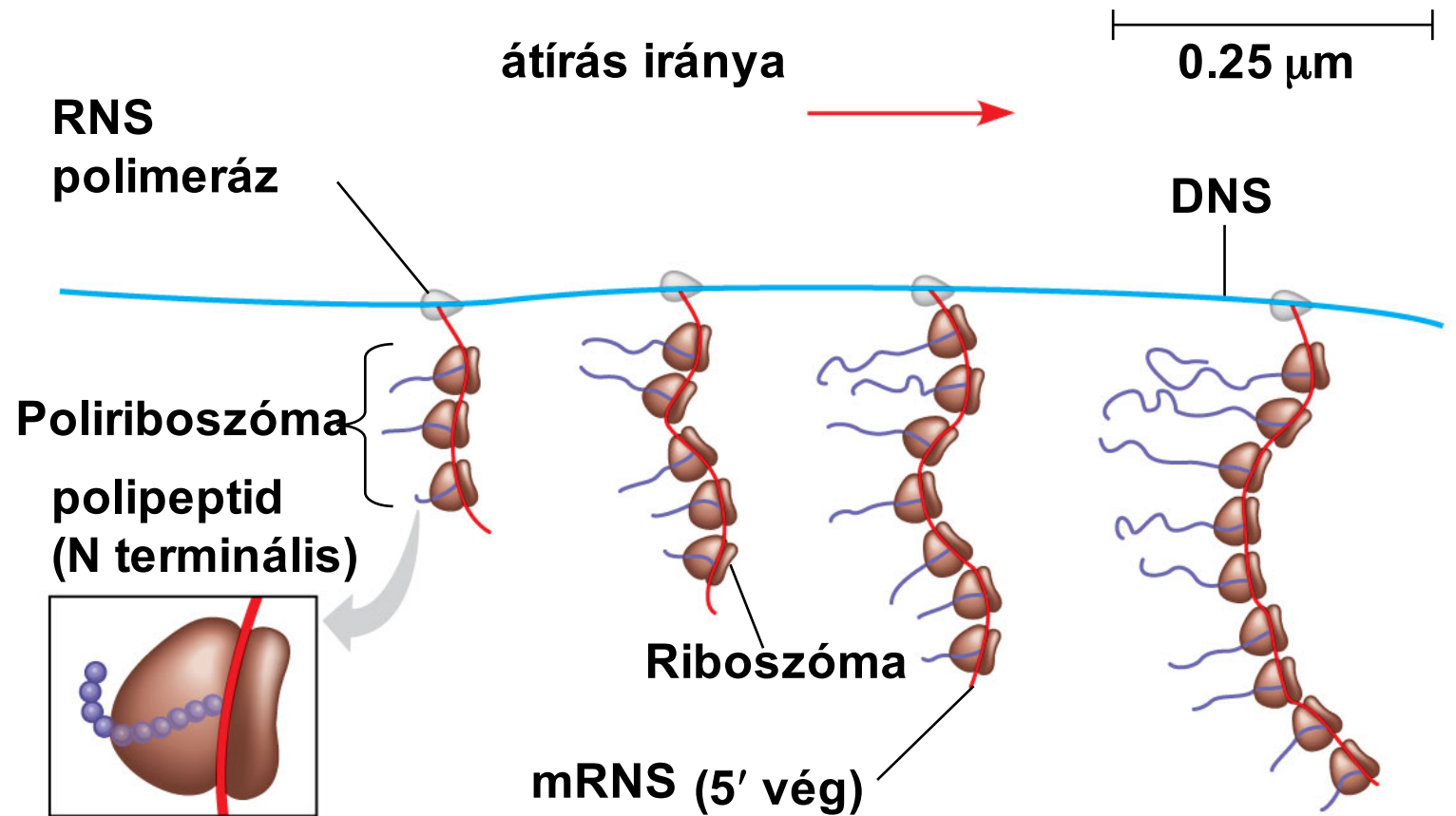
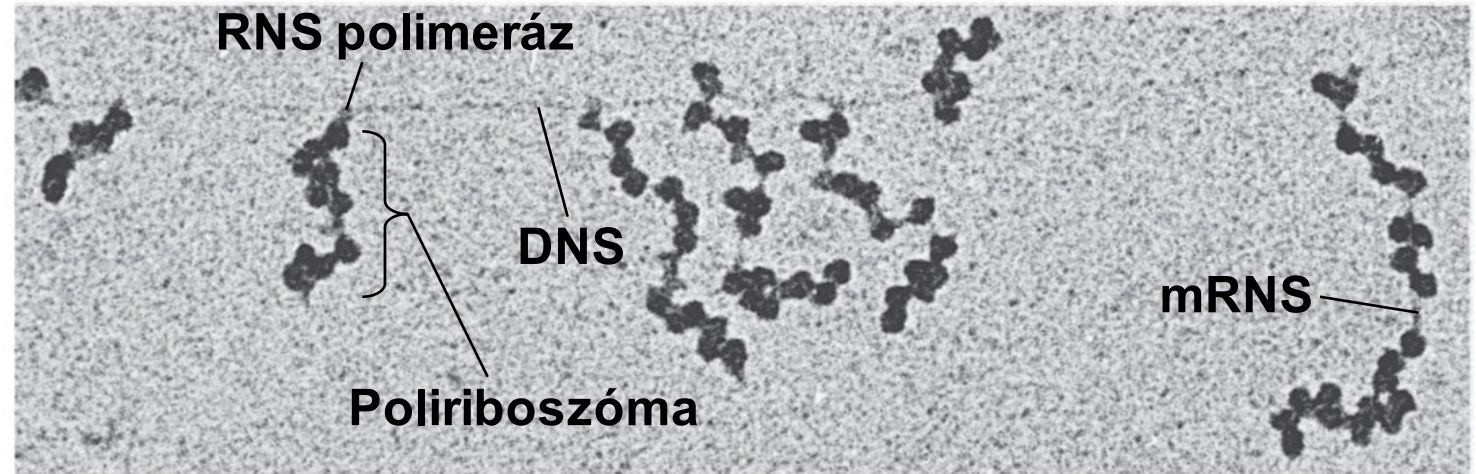


3 nukleotid-pár deléciója

# A prokarióta, archea és eukarióta génextpresszió összehasonlítása

- A baktériumok és eukarióták az RNS polimerázukban, az átírás befejezésében és a riboszómáikban különböznek; az archaea-k ezekben a tulajdonságokban inkább az eukariótákra hasonlítanak
- A baktériumok egyidejűleg tudnak egy gént átírni és transzlálni
- Eukariótákban az átírás és a transzláció a sejtmaghártya miatt térben elkülönül
- Archaea-kban az átírás és a transzláció gyakran kapcsolt

# Kapcsolt génátírás és transzláció baktériumokban



# A géneexpresszió szabályozása

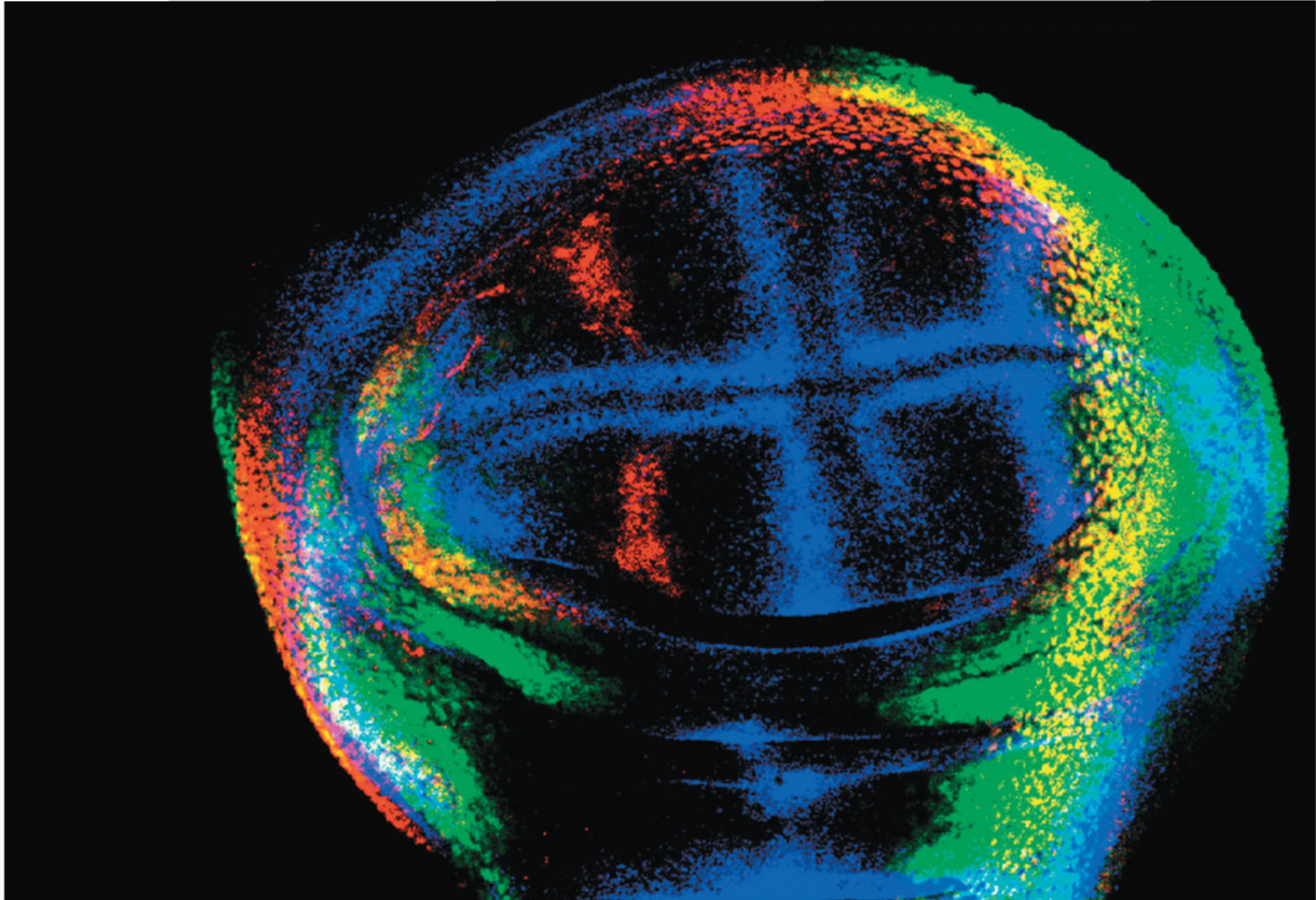
- Az egysejtű pro- és eukarióták a környezet változásainak megfelelően folyamatosan változtatják a géneexpressziójukat

Soksejtű eukariótákban a géneexpresszió szabályozza a fejlődés folyamatát és felelős az egyes sejtípusok kialakulásáért. Ezek zavara fejlődési rendellenességekhez vagy pl. teratómákhoz vezethet.

Teratóma: olyan daganat, melyben a test többféle szövetére jellemző struktúra képződik



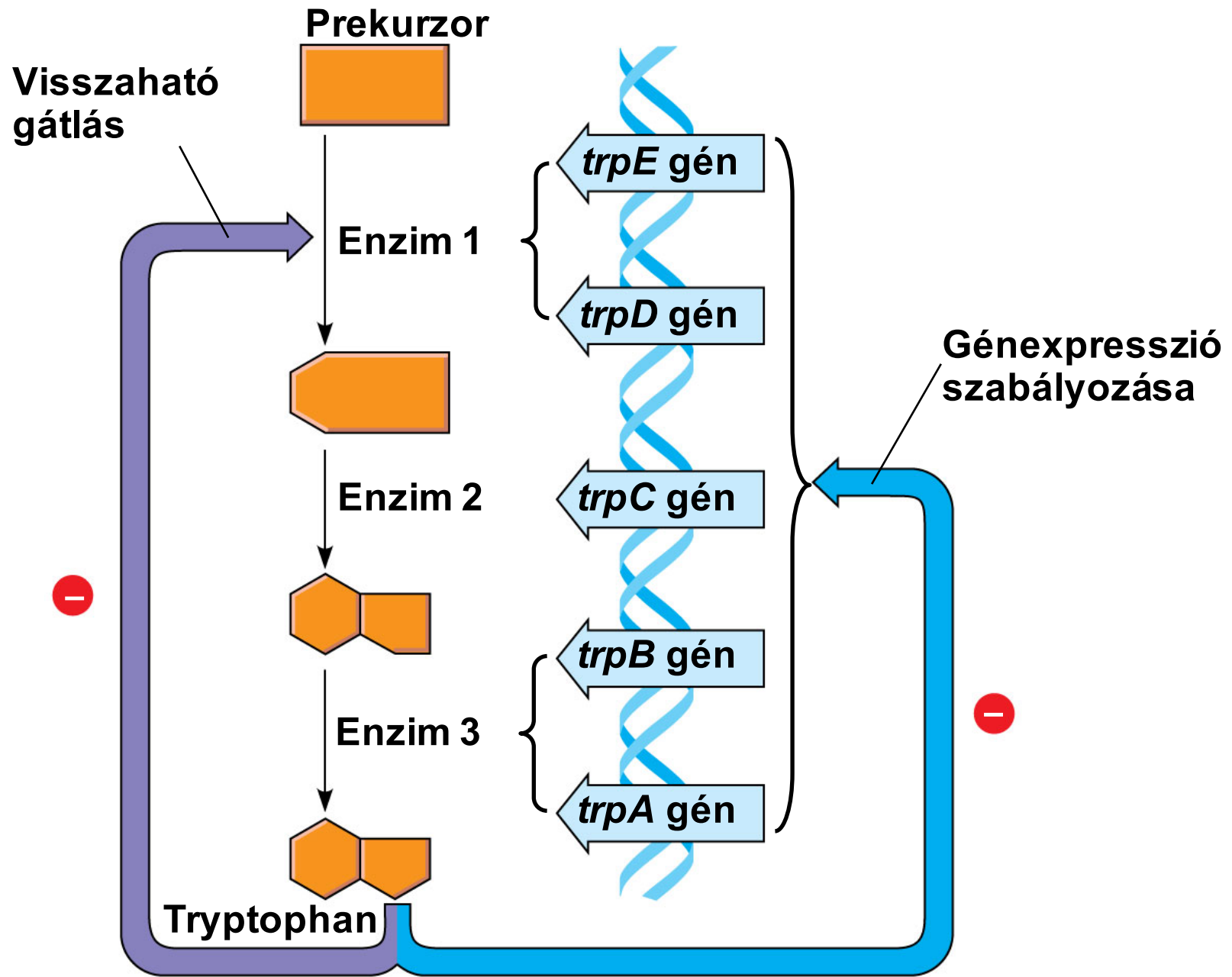
# Génkifejeződési mintázat egy fejlődő légyembrióban



# A baktériumok környezetük megváltozására a transzkripciójuk szabályozásával reagálnak

- A természetes szelekció azokat a baktériumokat részesítette előnyben, akik akkor állítottak elő termékeket, amikor a sejtnek arra szüksége volt.
- A sejt képes szabályozni a termék termelését egy visszaható gátlással vagy az adott gén szabályozásával
- A génextpresszió baktériumokban az **operon modell** szerint szabályozódik





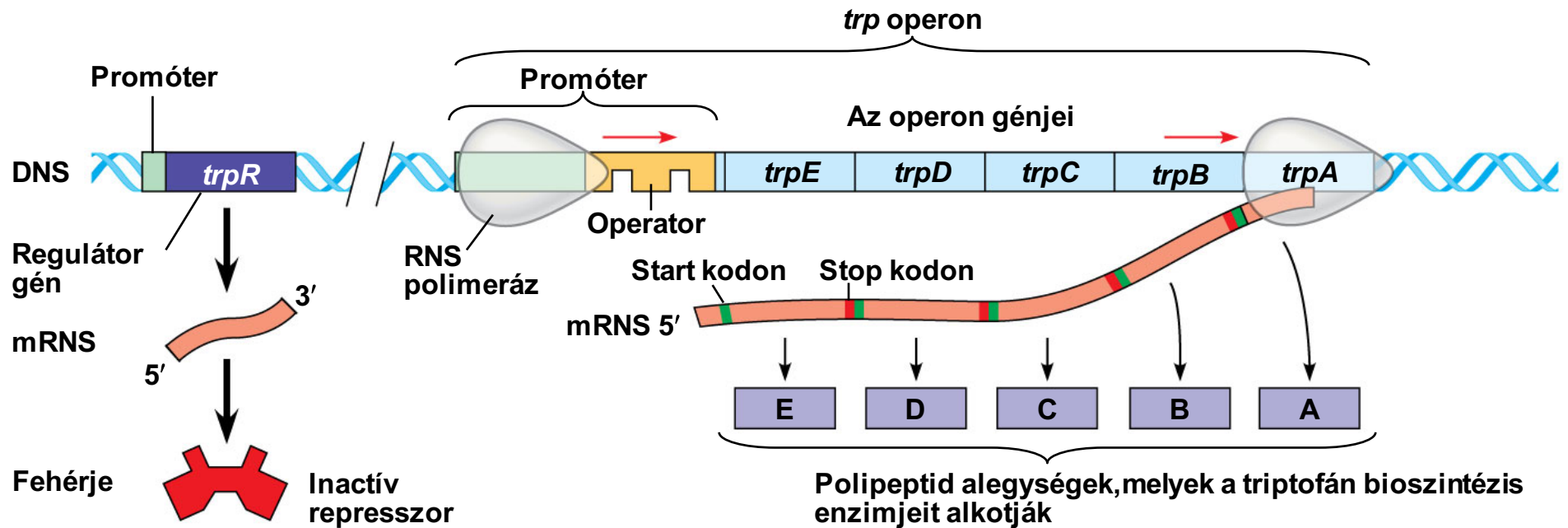
(a) Enzim aktivitás szabályozása

(b) Az enzim termelésének szabályozása

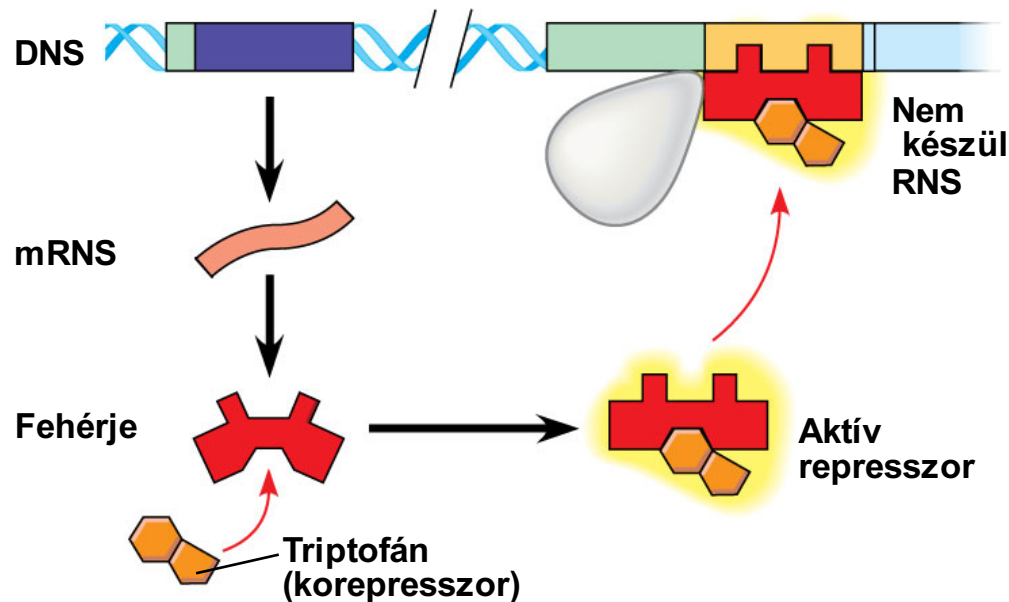
# Operonok: az alapmodell

- Funkcionálisan rokon gének csoportját egyszerű “be-ki kapcsoló” segítségével lehet összehangoltan szabályozni
- A szabályozó “kapcsoló” a DNS egy **operátornak** nevezett szakasza, mely leggyakrabban a promóter régióban található
- Az **operon** a DNS olyan szakasza, mely magába foglalja az operátort, a promótert és az általuk szabályozott géneket.

- Az operont a **represszornak** nevezett fehérje tudja kikapcsolni
- A represszor megakadályozza a gének átírását úgy, hogy köt a operátorhoz, és gátolja az RNS polimerázt
- A represszor egy független ún. **regulátor gén** terméke
- A represszor fehérje lehet aktív vagy inaktív állapotban attól függően, hogy más molekulák jelen vannak-e
- A **korepresszor** olyan molekula, mely együttműködik a represszonnal az operon szabályozásában

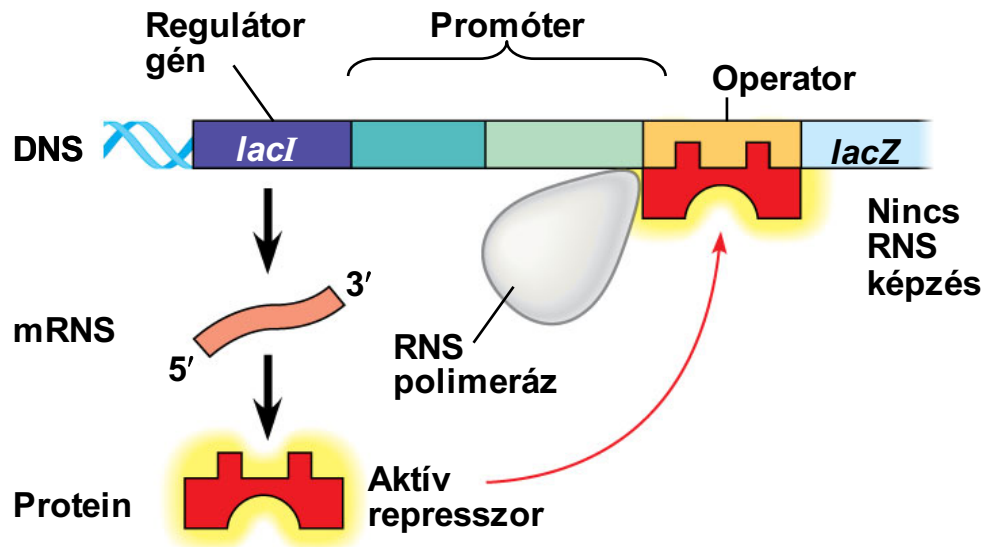


(a) Triptofán hiányzik, represszor inaktív, operon bekapcsolva



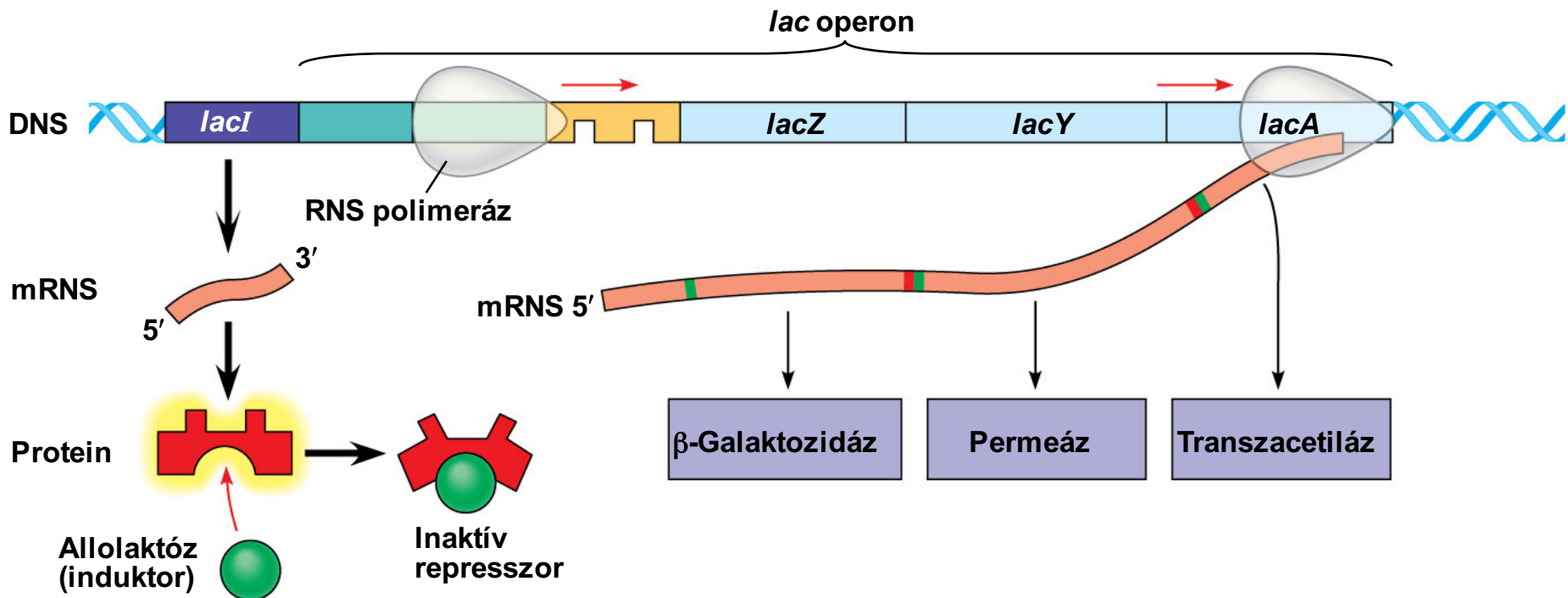
(b) Triptofán jelen van, represszor aktív, operon off

- Például az *E. coli* képes a triptofán aminosav bioszintézisére
- Alapállapotban a *trp* operon "ON" állapotban van, és a triptofán szintézis génjei átíródnak
- Ha a triptofán jelen van, köt a *trp* represszorhoz, ami kikapcsolja a *trp* operont
- A represszot csak a korepresszor triptofán jelenlétében aktív

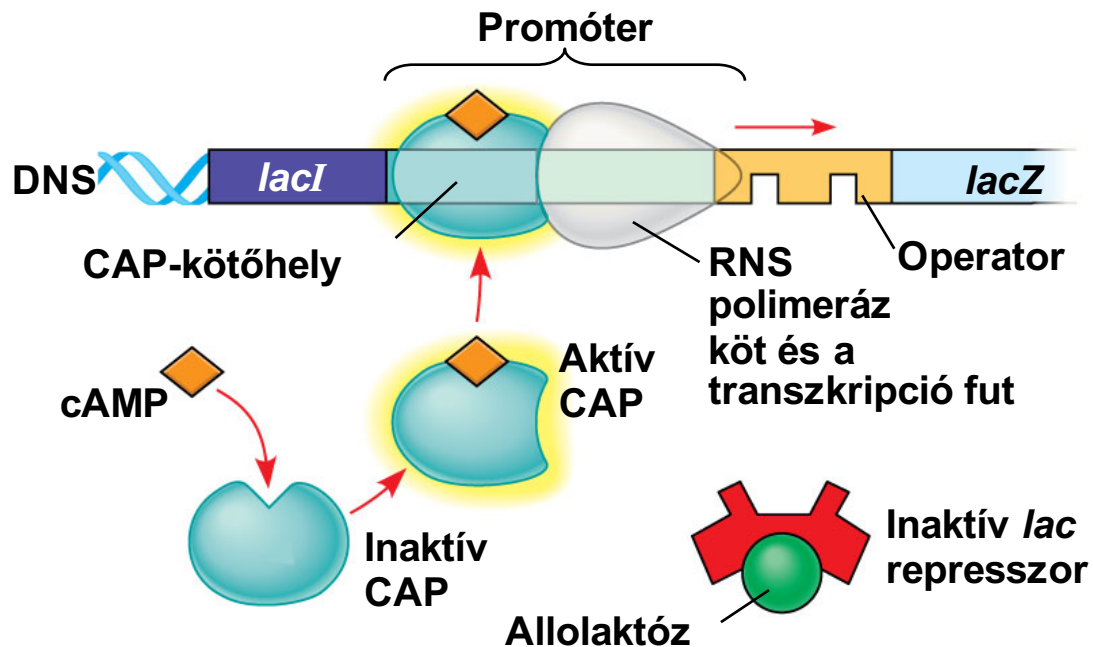


(a) laktóz hiányzik, represszor aktív, operon "off"

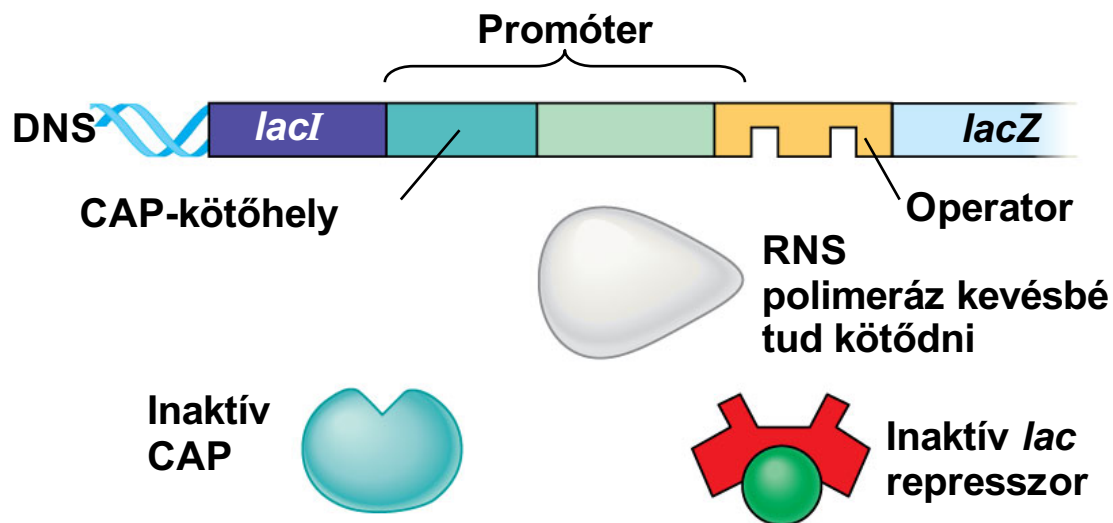
- A lac (laktóz - tejcukor) operon egy indukálható operon és olyan géneket tartalmaz, melyek a laktóz metabolizmusához kellene
- alapállapotban a lac represszor aktív és a lac operont kikapcsolt állapotban tartja
- Az induktornak nevezett molekula inaktiválja a represszort és a lac operont bekapcsolja



(b) laktóz jelen van, represszor inaktív, operon "on"



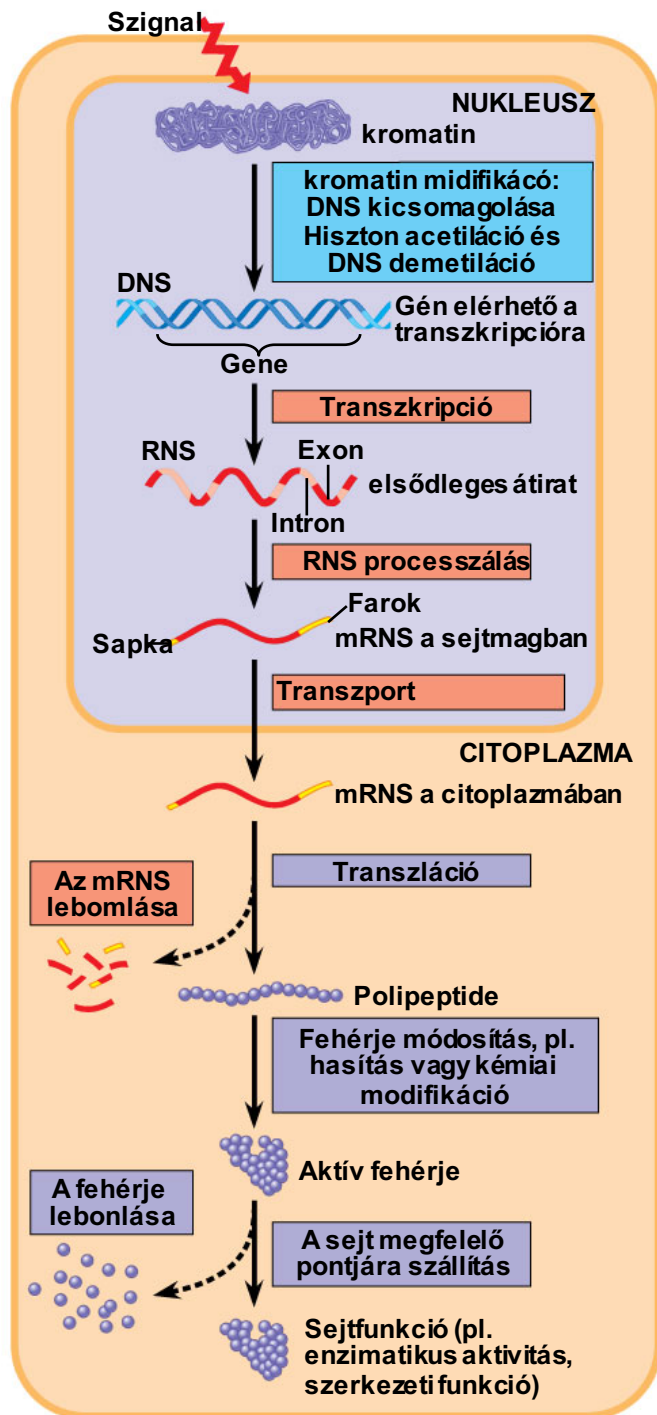
(a) laktóz jelen van, glükóz kevés van (cAMP-szint magas): nagy mennyiségű *lac* mRNS szintetizálódik



(b) laktóz jelen van, glükóz jelen van (cAMP-szint alacsony): kevés *lac* mRNS szintetizálódik

## Pozitív génexpresszió szabályozás

- Számos operon pozitív szabályozás alatt is áll; ez esetben transzkripcióaktivátorok segítik a gének átírását, ilyen a katabolizmus-aktivátor fehérje (CAP)
- Ha a glükóz-szint (a baktérium inkább ezt szereti használni) alacsony, a CAP aktiválódik, mert köti a ciklikus AMP-t (cAMP)
- Az aktivált CAP a *lac* operon promotórégiójához kapcsolódik és az RNS polimeráz kötési affinitását növeli, így gyorsítja a transzkripciót
- Ha a glükóz-szint emelkedik, a CAP lekapcsolódik a *lac* operonról, és a transzkripció visszatér a normál szintre
- CAP más katabolikus útvonalban részt vevő enzimek termelését is segíti

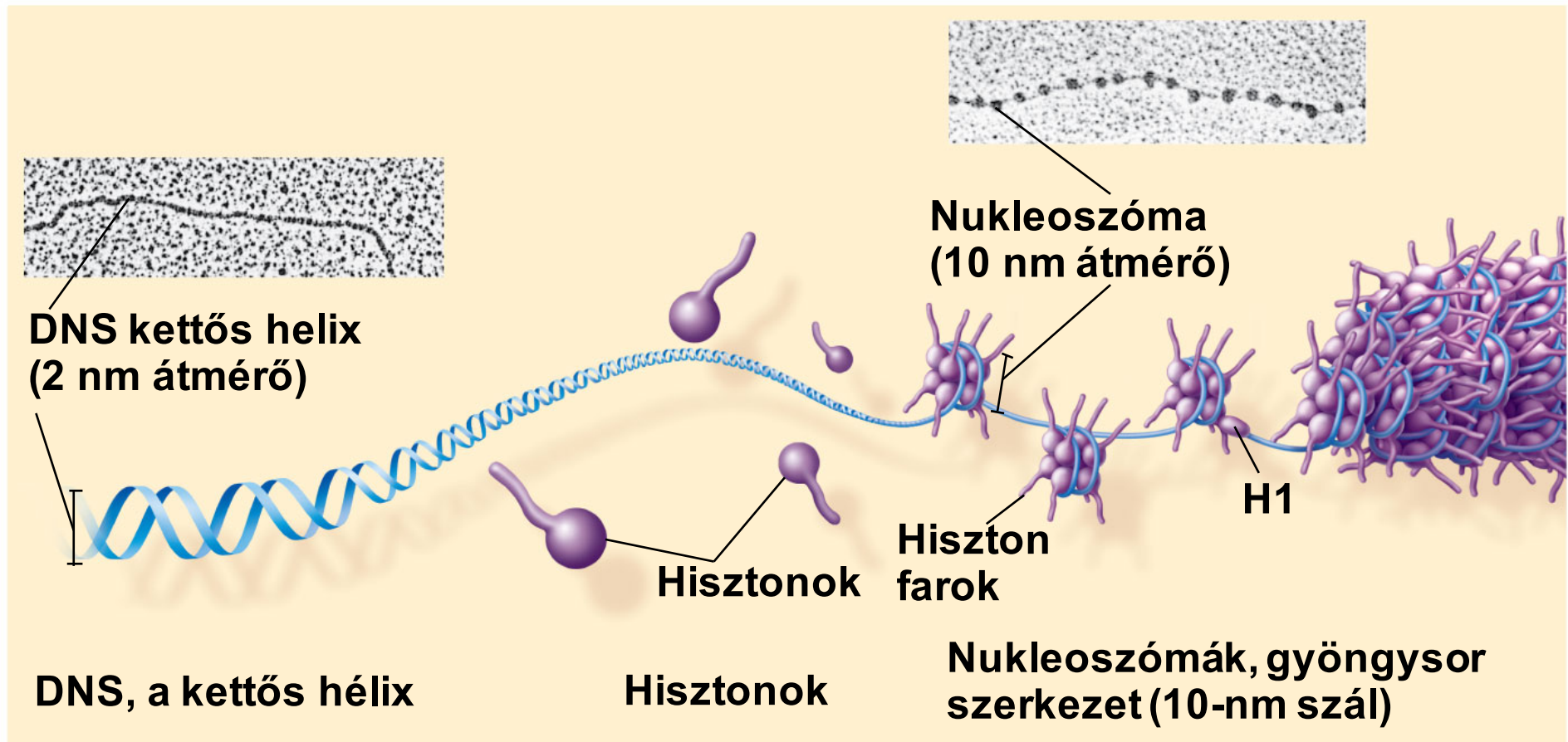


# Az eukarióta génextresszió számos lépésen át szabályozott

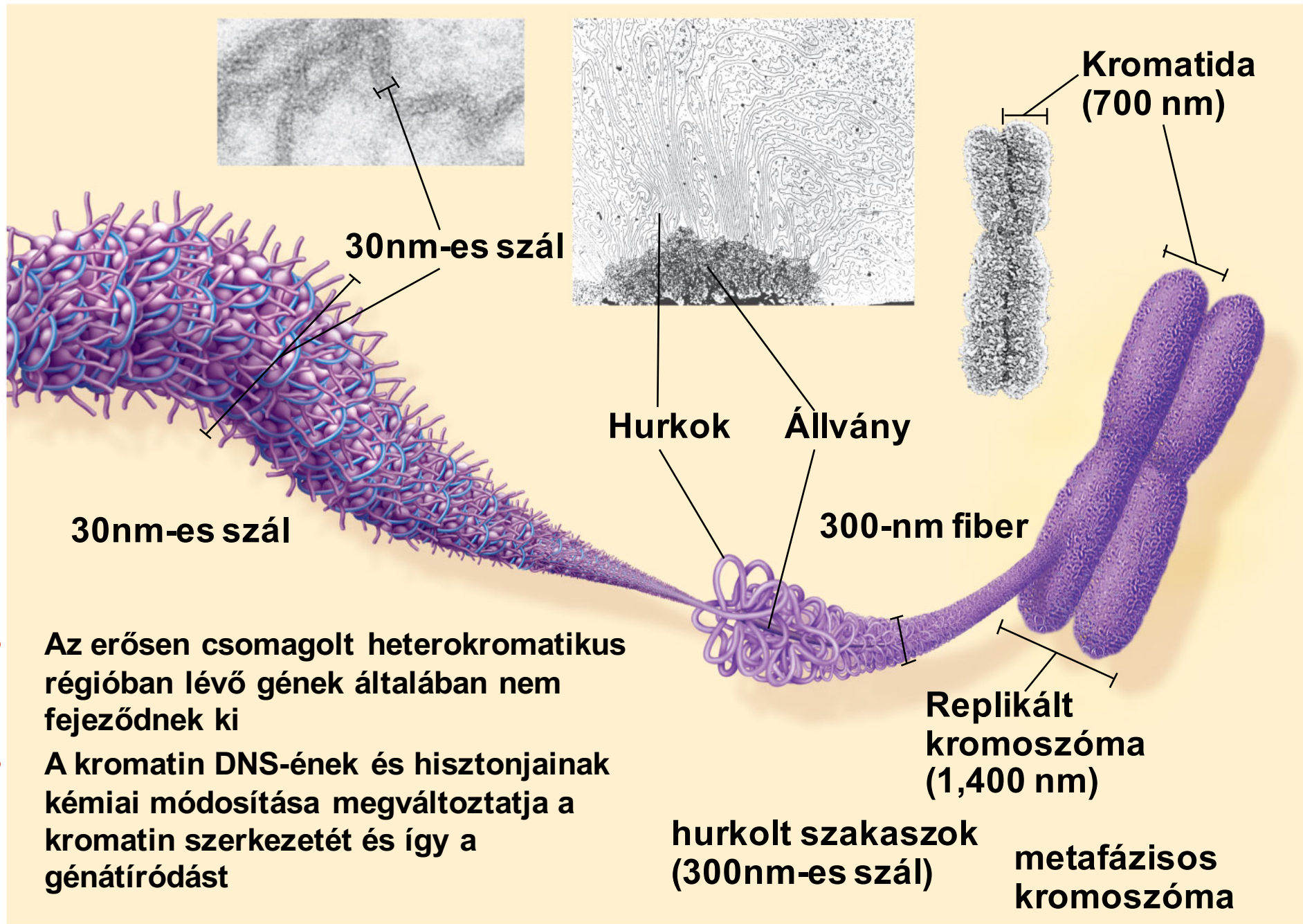
- Minden sejt a szervezetben genetikailag azonos
- A különböző sejtípusok között megfigyelhető különbség a differenciális génextresszió eredménye, vagyis az azonos genomú sejtek eltérő géneket fejeznek ki.
- A gének expressziója számos ponton szabályozható

# A kromatin struktúrájának módosítása

A DNS a sejtmagban hiszton fehérjékhez kapcsolódik (kromatin) és különböző kondenzáltságú állapotban van



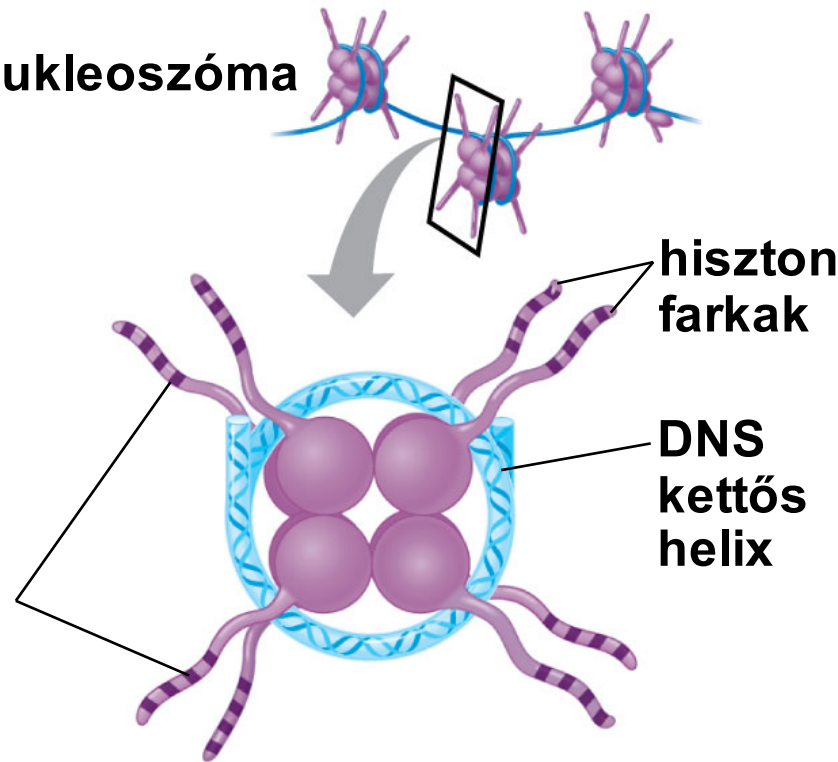




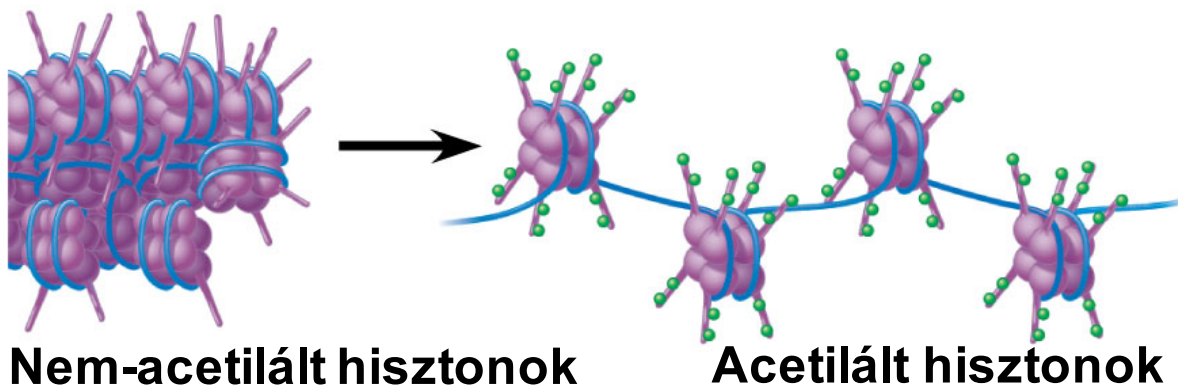
- Az erősen csomagolt heterokromatikus régióban lévő gének általában nem fejeződnek ki
- A kromatin DNS-ének és hisztonjainak kémiai módosítása megváltoztatja a kromatin szerkezetét és így a génátíródást

Nukleoszóma

A kémiai  
modifikáció  
számára  
elérhető  
aminosavak



(a) hisztonok farki része kilóg a nukleoszómából



(b) A hisztonok farki részének acetilációja lazítja a kromatin szerkezetét

## A HISZTON MÓDOSÍTÁSA

- A hiszton acetiláció során acetil csoportok kapcsolódnak a hisztonok pozitívan töltött lizin oldalláncaihoz (a hisztonok farki részén)
- Ez fellazítja a kromatin szerkezetet, így elősegíti a transzkripció iniciációs szakaszát
- metil csoportok hozzáadása (metiláció) kondenzálja a kromatint; ugyanakkor a metilált aminosavak melletti foszforiláció lazítja a kromatint

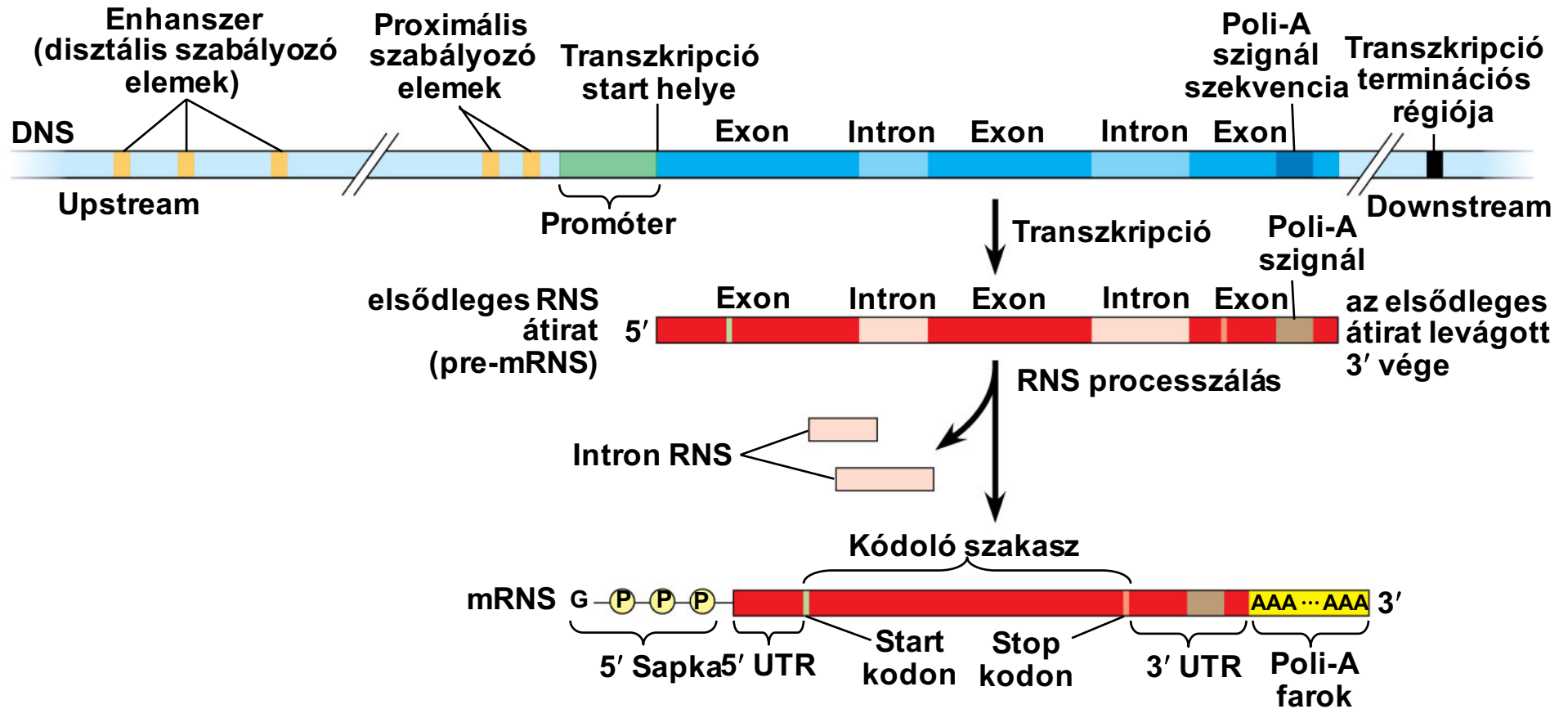
# ***DNS metiláció***

- **A DNS metilációja**, a bázisok metilcsoporttal való ellátása, a legtöbb fajban csökkenti a transzkripciót
- A DNS metilációja az adott gén hosszú idejű inaktivációját okozhatja a fejlődés során
- A szülői imprinting során metiláció szabályozza hogy az anyai vagy az apai allélok fejeződjenek-e ki a fejlődés kezdetén
- Az X kromoszóma inaktivációját is részben metiláció okozza.

# *Epigenetikus öröklődés*

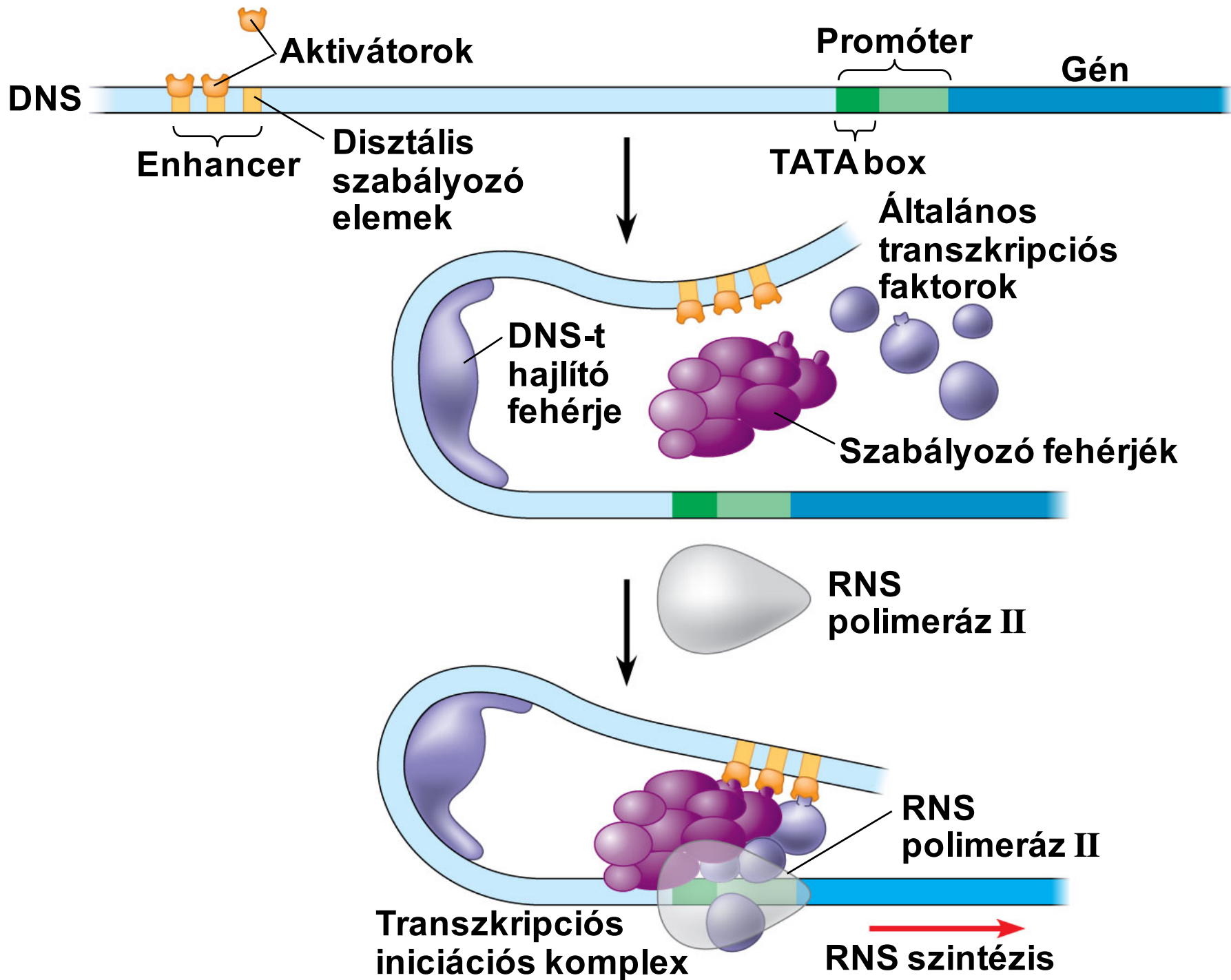
- Bár a kromatin módosítások nem változtatják meg a DNS szekvenciáját, de átadódhatnak a sejt utódaiba
- Ezt az öröklődési formát epigenetikus öröklődésnek nevezzük

# Egy tipikus eukarióta gén szerkezete

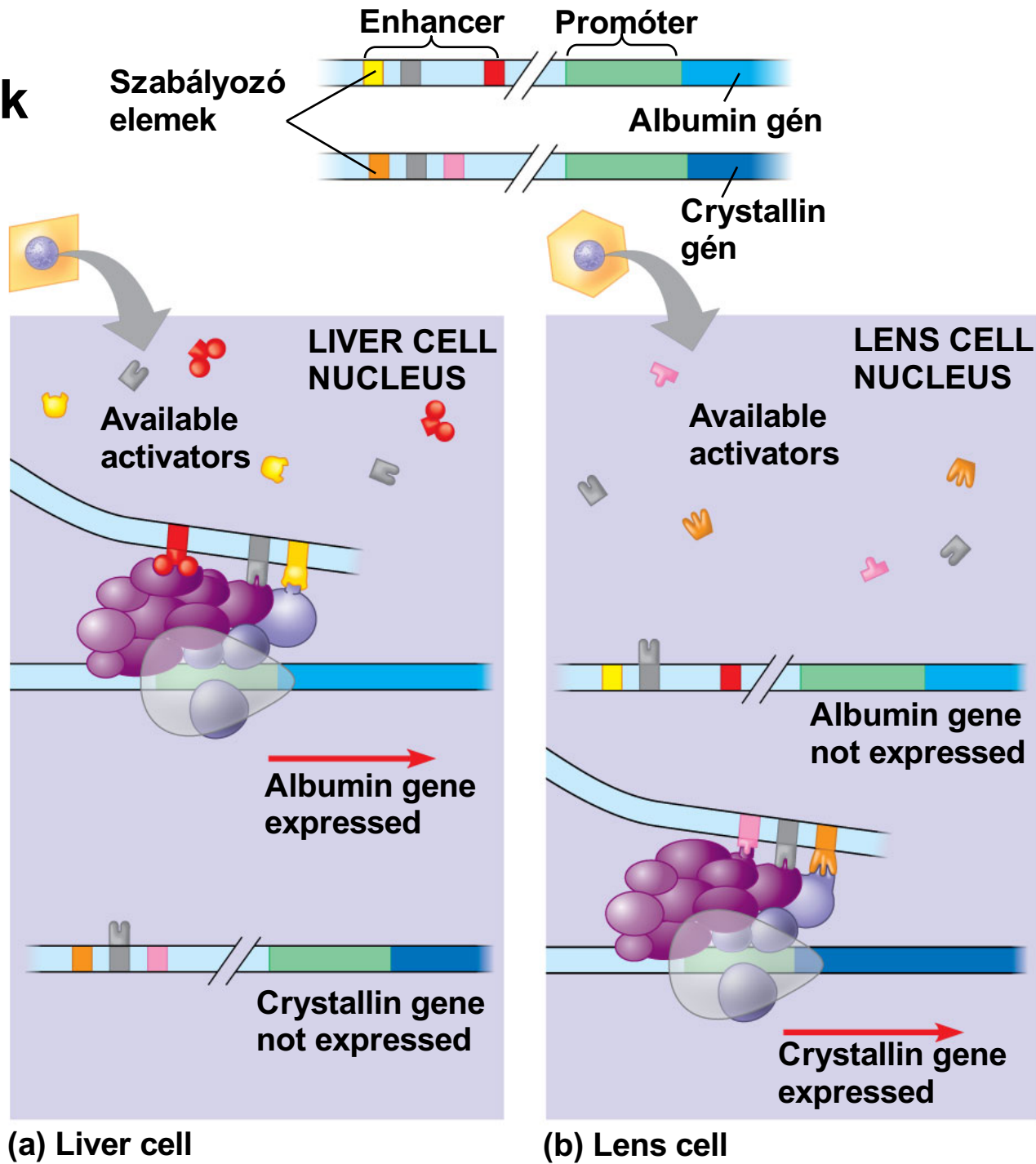


# *A transzkripciós faktorok és az enhanszerek szerepe*

- A transzkripció elindulásához az eukarióta RNS polimeráz transzkripciós faktorok jelenlétét igényli
- Az enhanszerek távoli (upstream) szabályozó elemek (gyakran intronban helyezkednek el)
- Az aktivátor az enhanszerhez köt és segíti az adott gén átírását

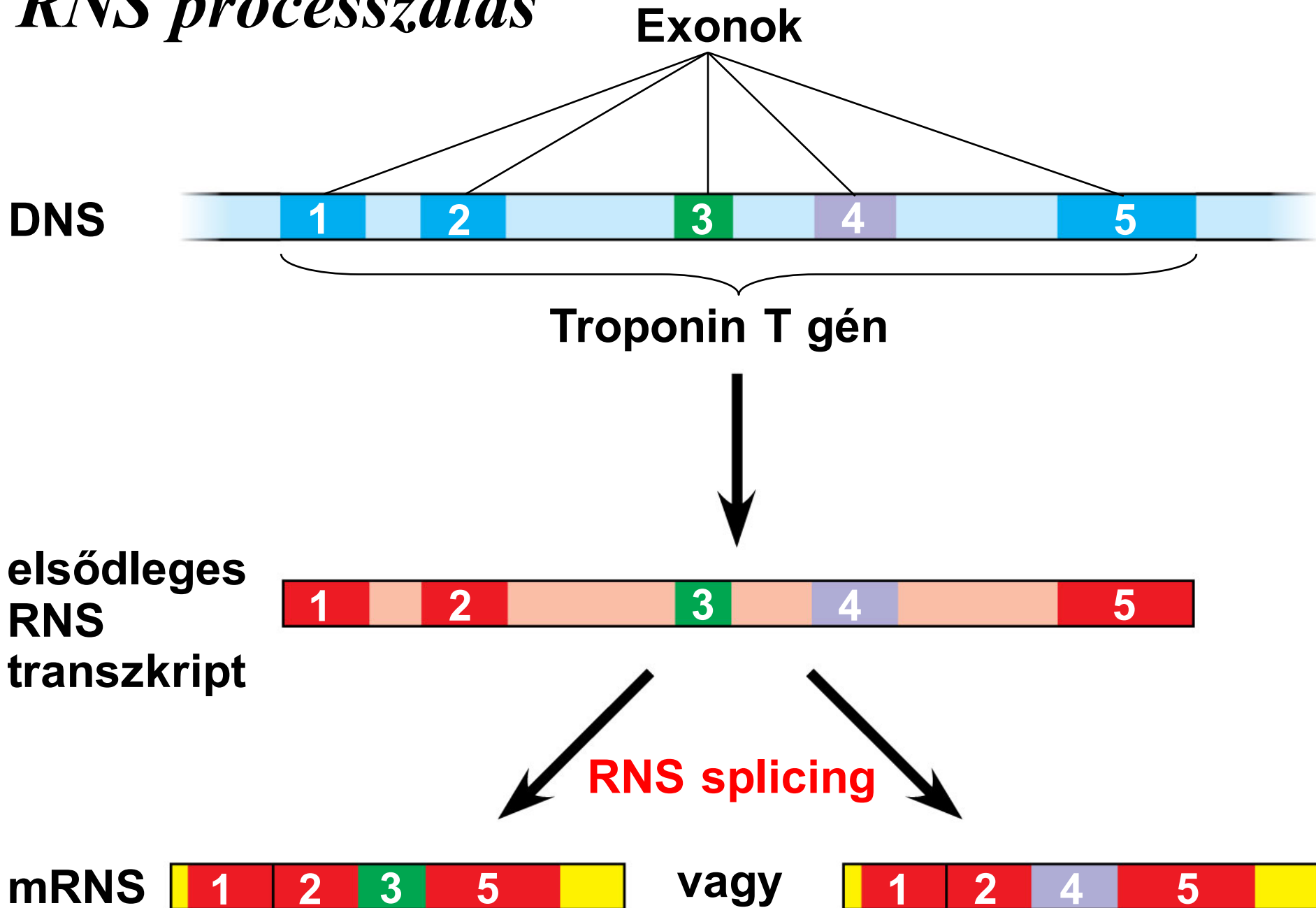


**Adott  
aktivátorok  
jelenléte,  
sejtsorsra  
jellemző  
géneket  
aktivál.**



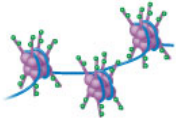


# *RNS processzáás*



### kromatin másosítás

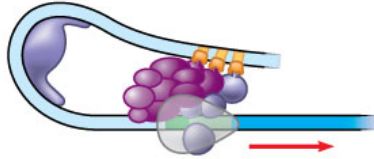
- Az erősen kondenzált kromatinban található gének általában represszáltak
- hiszton acetiláció lazítja a kromatin szerkezetét és segíti a traszkripciót



- A DNS metiláció általában gátolja a génexpressziót

### Transzkripció

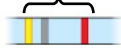
- A transzkripció iniciációjának szabályozása: DNS szabályozó elemei az enhanszerekben specifikus transzkripciós faktorokat kötnek




A DNS meghajlása miatt az aktivátorfehérjék kölcsönhatásba lépnek a promóternél lévővel, elindítva a transzkripciót

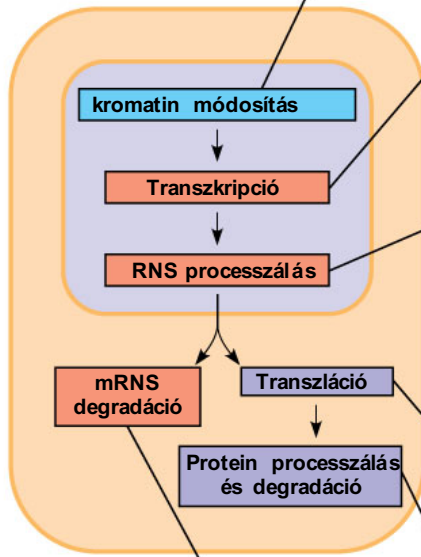
- Koordinált szabályozás:

Máj specifikus gének enhancere



lencse specifikus gének enhancere







### RNS processzálas

- Aternatív RNS splicing:

elsődleges RNS átírat



mRNS



vagy

### Transzláció


- A transzláció iniciációját iniciációs faktorok szabályozzák.

### mRNS degradáció

- Minden mRNS jellemző élettíddel rendelkezik, melyet részben az 5' és 3' UTR szekvenciák szabnak meg.

### Protein processzálas és degradáció

- Protein processzálas és proteozómális degradáció a szabályozás alapja ezen a szinten.

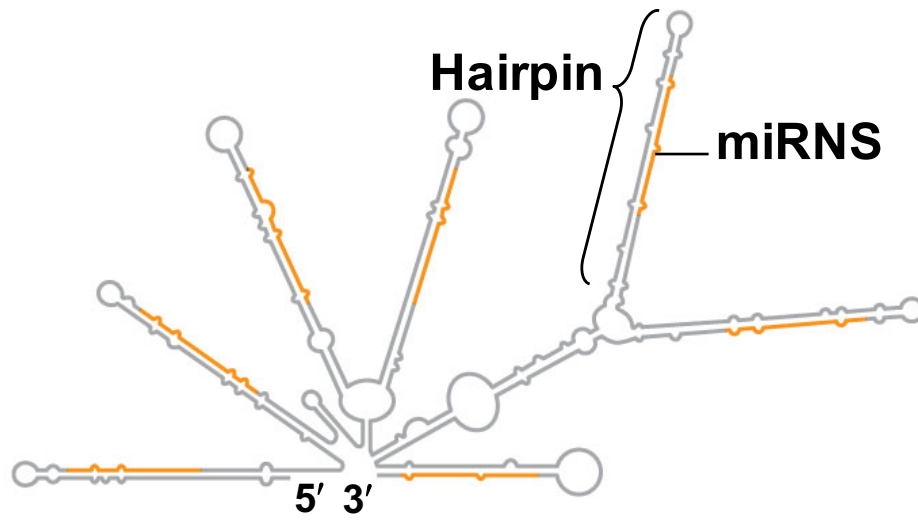


# A nem-kódoló RNsek sokrétű szerepet játszanak a génexpresszió szabályozásában

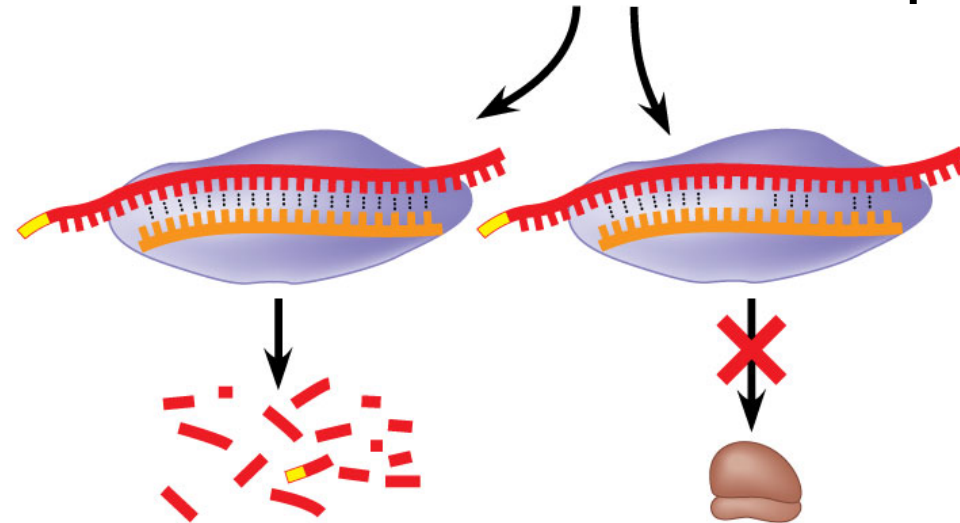
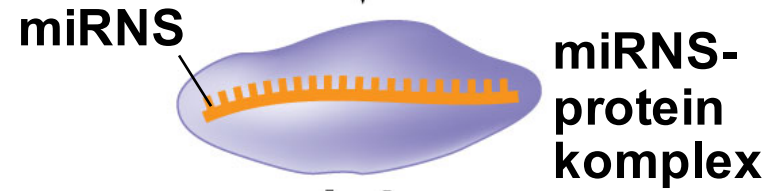
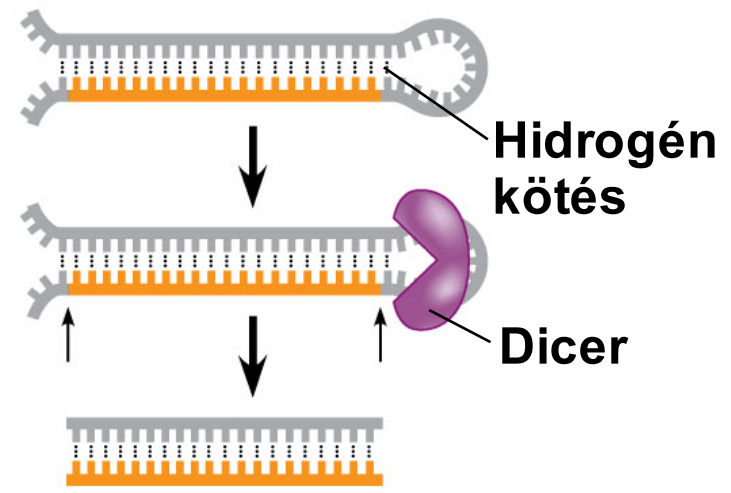
- A DNS-nek csak egy kis része kódol fehérjéket, és a DNS nem fehérje kódoló részének egy nagyon kis része tartalmazza az RNsek (rRNS, tRNS) génjeit
- A genom egy jelentős része ún. nem-kódoló RNsekké íródik át (noncoding RNs - ncRNs)
- A nem kódoló RNsek a génexpressziót két ponton szabályozzák:
  - mRNS transzláció
  - kromatin konfiguráció

# Az mRNSeken a mikroRNSek és a kis interferáló RNSek hatnak

- **MikroRNSek (miRNS)** kis egyszálú RNS molekulák, amik kötnek az mRNShez
- elindíthatják az mRNS degradációját vagy blokkolhatják a transzlációt

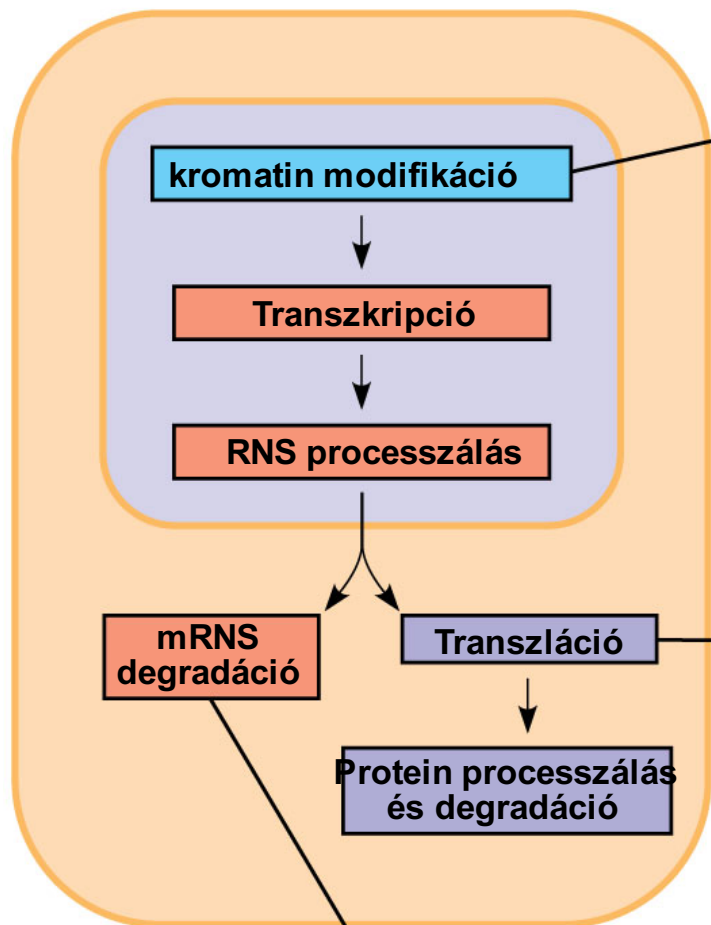


(a) elsődleges miRNS átírat



(b) miRNSek képződése és szerepe

- Az RNS molekulák segítségével megvalósított génexpresszió gátlás az **RNS interferencia (RNSi)**
- RNSi-t kis interferáló RNsek (**small interfering RNs - siRNs**) okoznak
- Az siRNsek és miRNsek hasonlóak, de különböző RNS prekurzorból képződnek

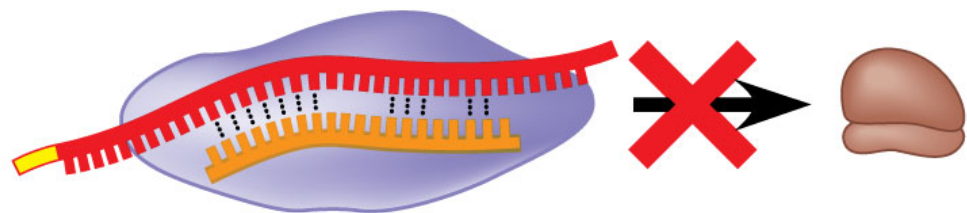


### kromatin modifikáció

- Kicsi vagy nagy nem-kódoló RNsek elősegíthetik a heterokromatin kialakulását, így blokkolva a transzkripciót.

### Transzláció

- miRNS vagy siRNS blokkolhatja az adott mRNS transzlációját.



### mRNS degradáció

- miRNS vagy siRNS specifikusan kijelölhet egy mRNS-t a degradációra.