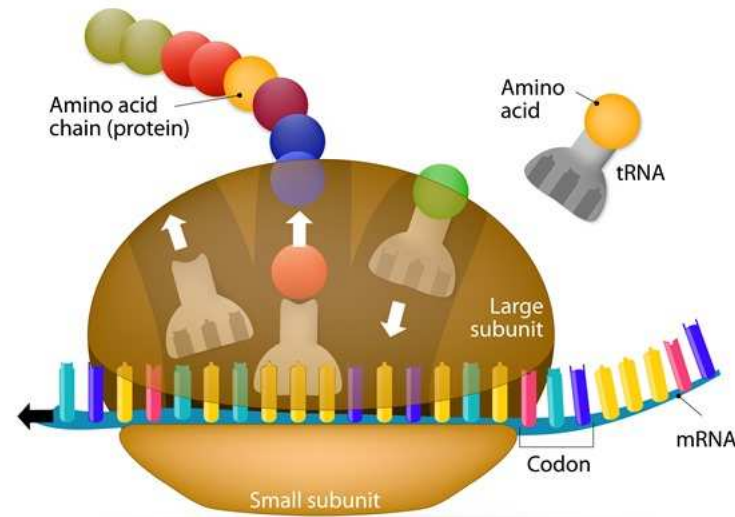


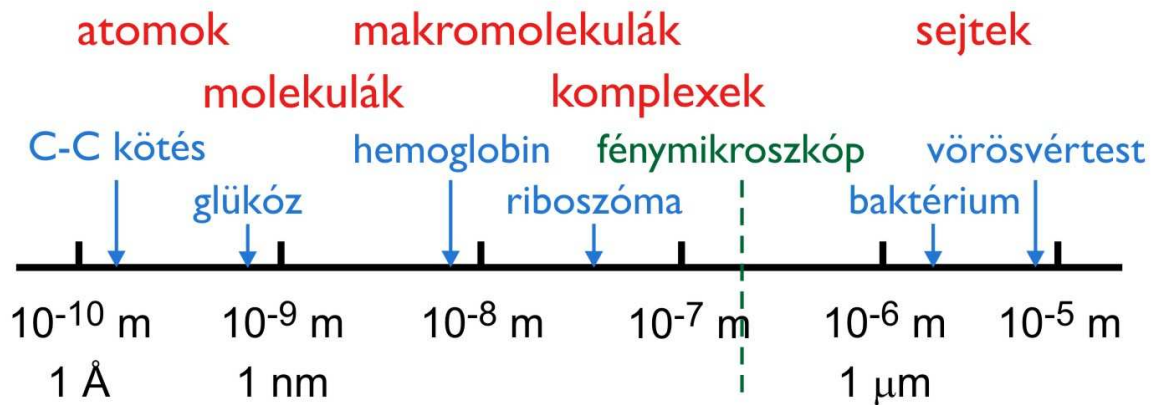
Molekuláris biológiai alapok



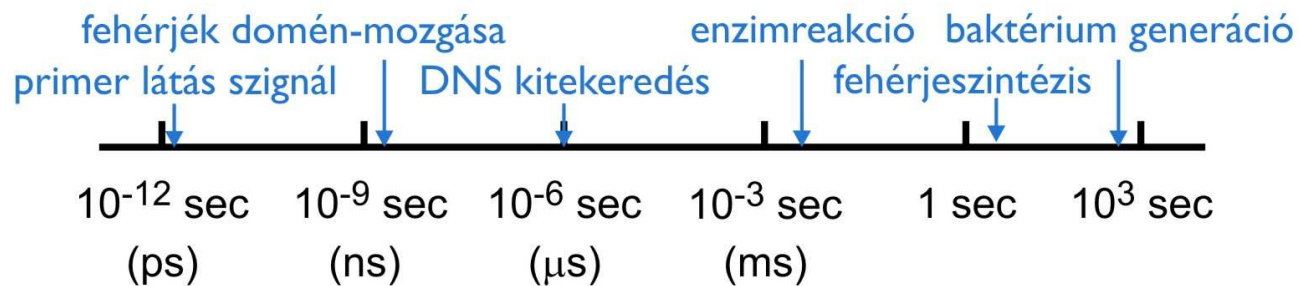
Sarang Zsolt

Dimenziók a biológiában

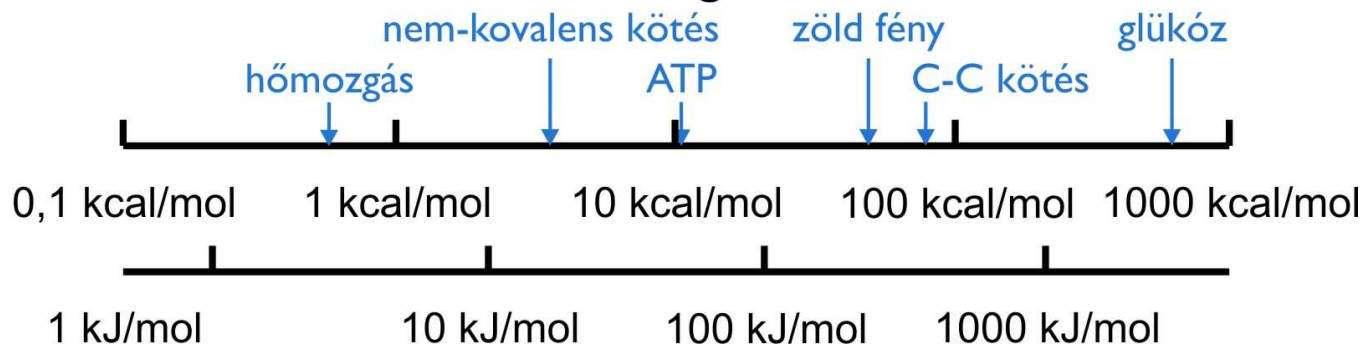
méret



idő



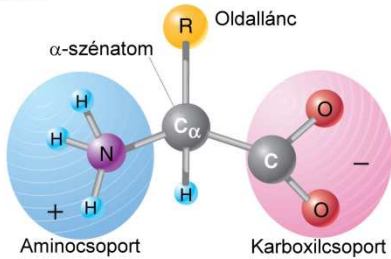
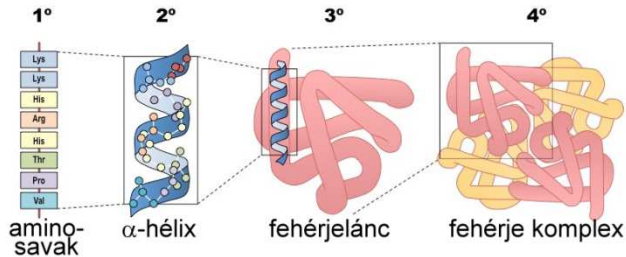
energia



Élő szervezetek szénvázás molekulái

Fehérjék

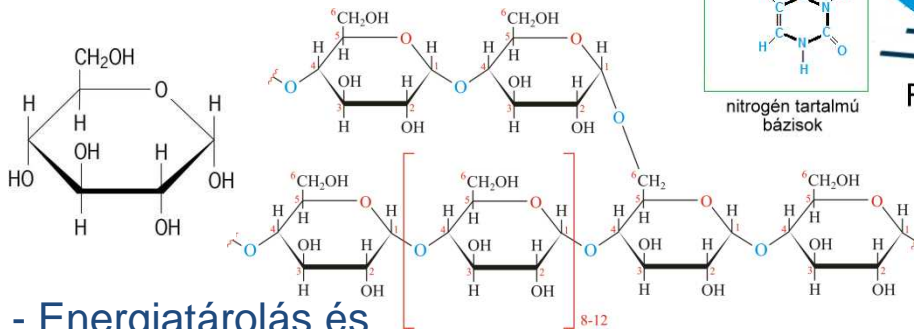
(kb. 50 ezer különböző fehérje a szervezetben 21 féle aminosavból épül fel)



- Strukturális fehérjék
- Enzimek, stb.

Szénhidrátok

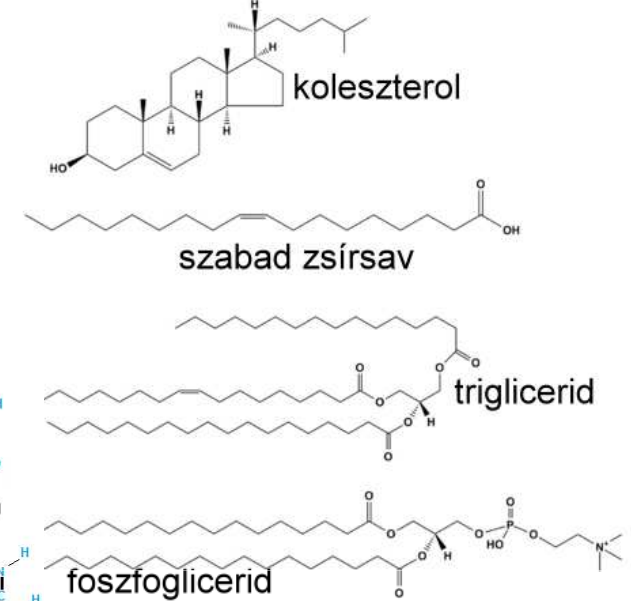
(egyszerű cukrok: glükóz, fruktóz, stb.)
komplex cukrok: glikogén, keményítő, stb.)



- Energiatárolás és forrás
- Térkitöltő molekulák

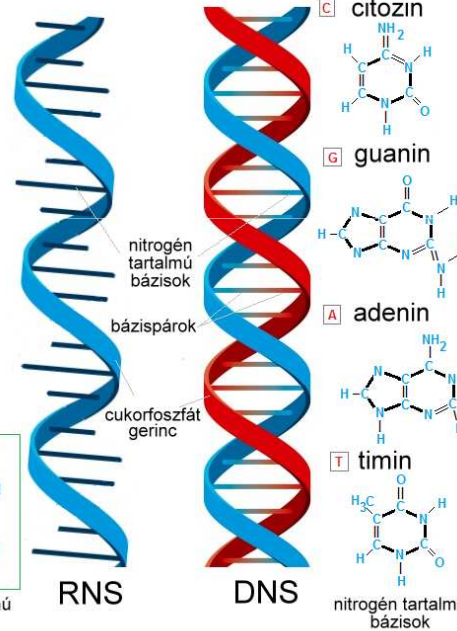
Lipidek

(zsírok és olajok, amelyek vízben nem oldódnak)



- Energiatárolás
- Hormonok
- Membránok

Nukleinsavak



- Örökítő anyag (DNS)
- Fehérjeszintézis (RNS)

Fehérjék/polipeptidek szerkezete

Fehérjék aminosavakból épülnek fel, amelyek között peptid kötések vannak (polipeptidek).

Elsődleges szerkezet: aminosav sorrend.

Másodlagos szerkezet: α -hélix, β -redő, fordulat, hurok.

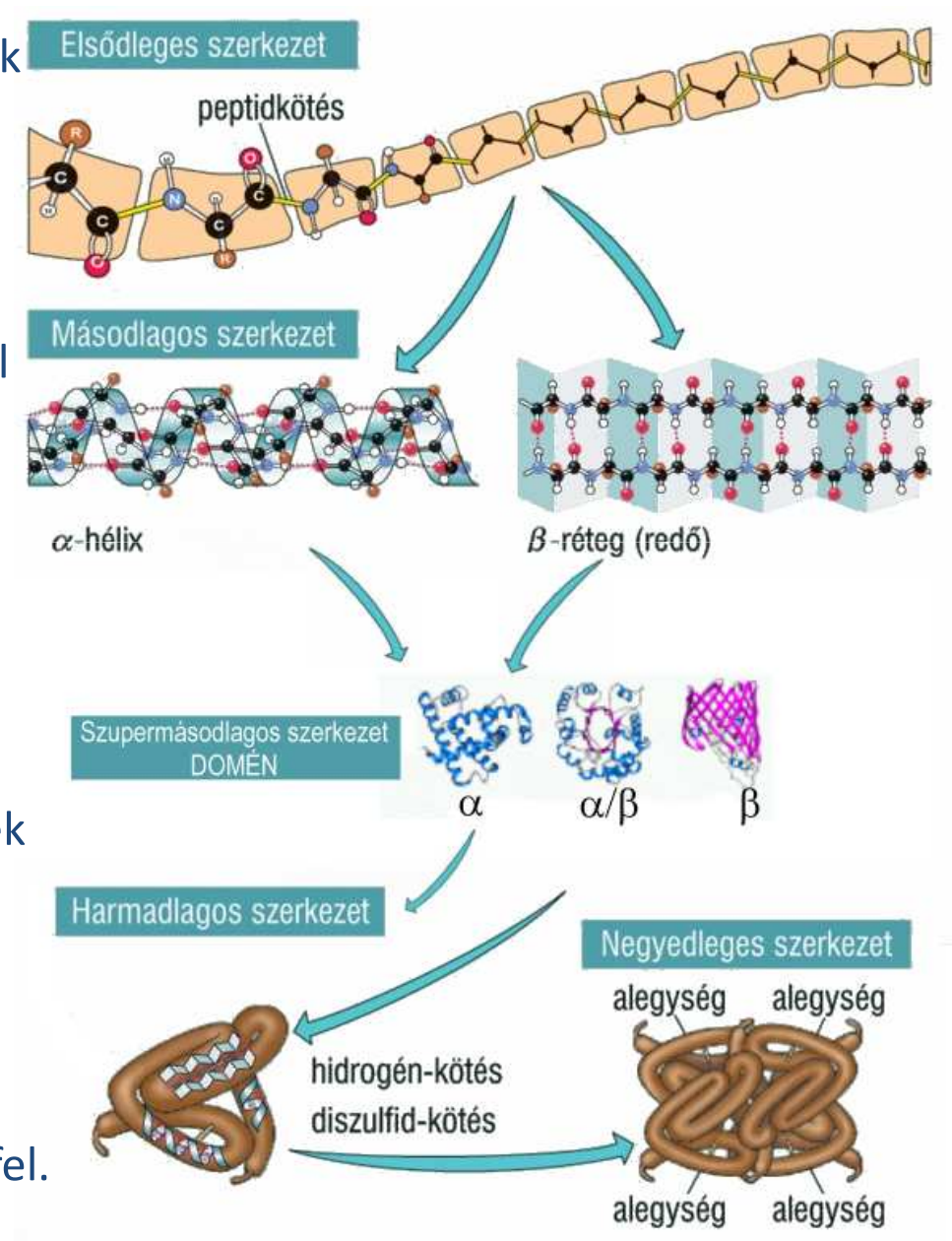
Domén: több másodlagos szerkezeti elemből felépülő, önállóan feltekeredő, saját aktivitással/funkcióval rendelkező egység.

Harmadlagos szerkezet: az egész fehérje térbeli szerkezete.

Negyedleges szerkezet: több alegységes fehérjék komplexek szerkezete.

A fehérjék szerkezetének kialakításában az aminosavak töltése és mérete vesz részt. Ezek egymással és a víz molekulákkal lépnek kölcsönhatásba.

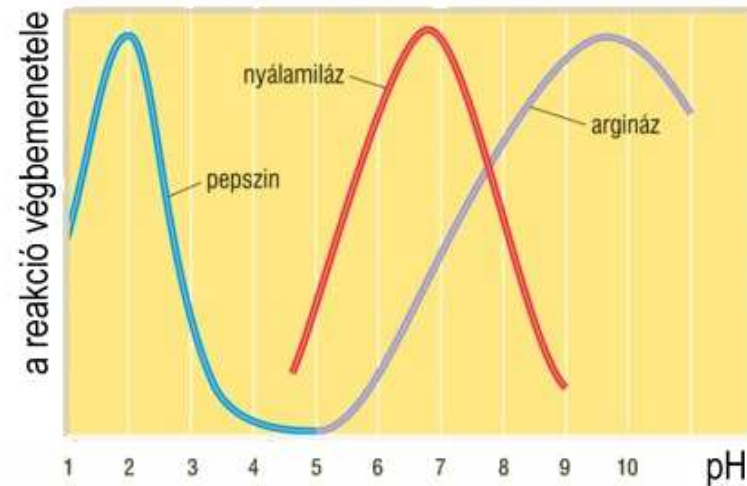
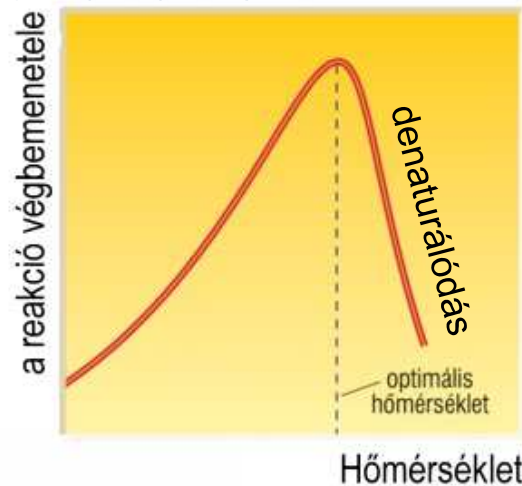
Rendezetlen (fuzzy) fehérjék: nincs jól definiált szerkezet. Csak az elsődleges szerkezetük állandó. Más fehérjékhez kapcsolódva ideiglenes szerkezetet vesznek fel.



Enzimek

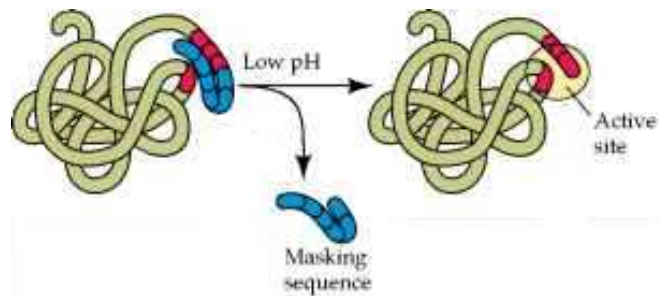


A legtöbb enzim fehérje (de van RNS is). Biológiai katalizátorok. Rendelkeznek aktív centrummal, amely tartalmazza a szubsztát (kiindulási anyag) kötő zsebet, és a katalitikus centrumot, ahol a katalizált reakció lezajlik és legtöbbször szabályozó hellyel. Enzimek nem változtatják meg a reakció egyensúlyát csak felgyorsítják a reakciót azáltal, hogy csökkentik a végbemenéshez szükséges energiát. Egyedi pH és hőmérséklet optimumuk van:

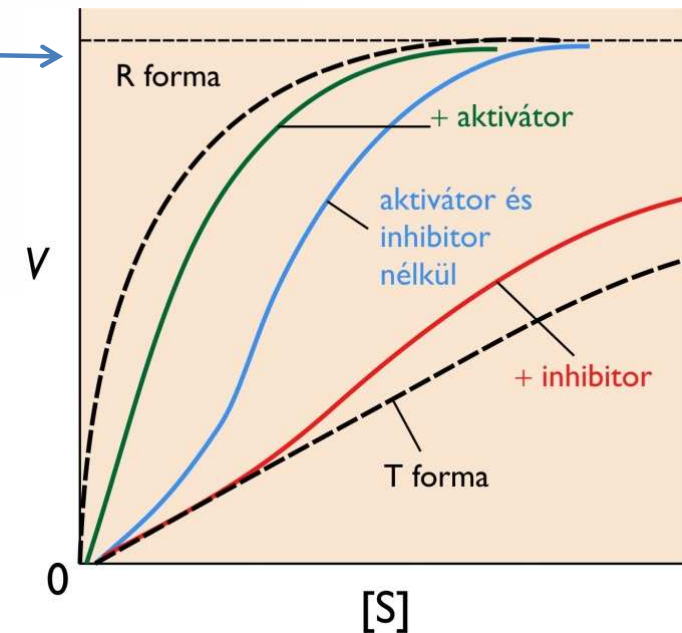


Enzimek szabályozása

1. Kompartmentalizáció (pl: glükokináz)
2. Az enzim mennyiségének szabályozása (génexpresszió) (pl: PEPCK, FAS)
3. Az enzim katalitikus aktivitásának reverzibilis szabályozása
 - Gátlások - kompetitív
- nem kompetitív
 - Alloszterikus modifikáció (pl: PFK1)
 - Az enzim kémiai (kovalens módosítása) (pl: PFK2)
4. Proteolitikus aktiválás (pl: emésztőenzimek)

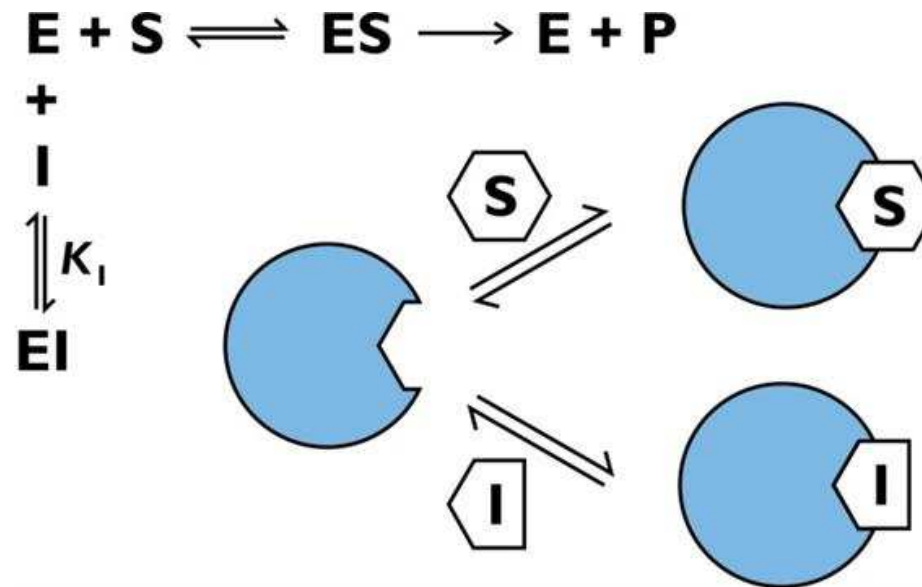


Tripszinogén aktiválása vékonybélben tripszinné.



Kompetitív gátlás

A klasszikus kompetitív inhibitorok szerkezetükben hasonlítanak a szubsztráthoz és versengenek a szubsztráttal az enzimhez való kötődésért:



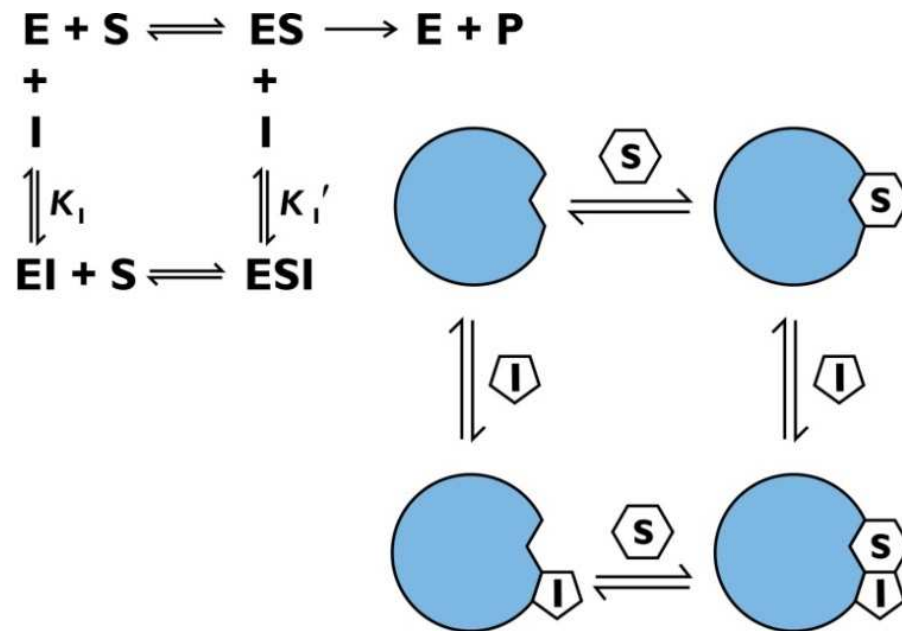
Példák: cianid a légzési lánc IV. komplexének gátlója, sejtszinten okoz fulladást és halált. Sildenafil a cGMP foszfodiészteráz gátlója.

Allosztéria

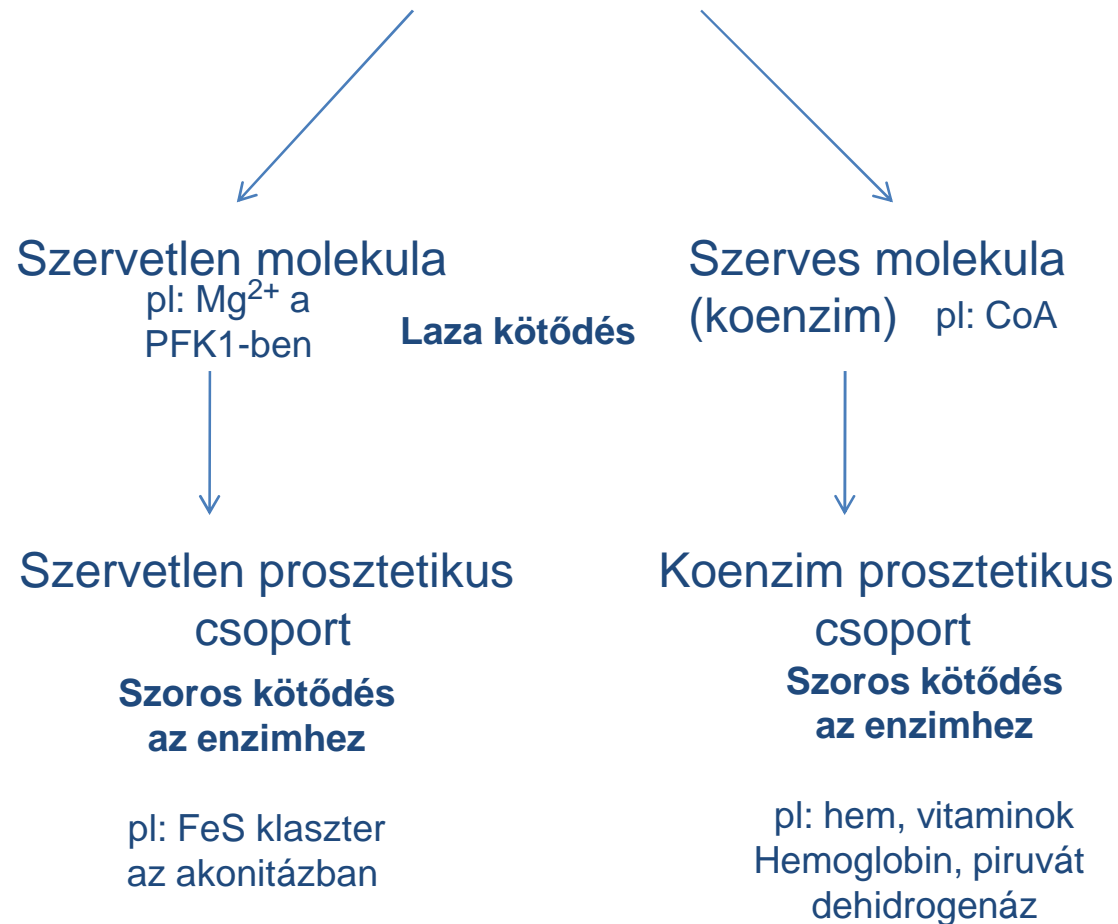
Allosztérikusnak nevezzük azt a szabályozást, amikor a szabályzó molekula az enzimhez rendszerint nem kovalensen kötődik a szubsztrát kötő zseben kívül és ez a kötődés megváltoztatja annak a szerkezetét és működését. Lehet aktiválás vagy gátlás.

Az allosztérikus inhibitorok nem a szubsztrát kötő zsebbe kötődnek hanem máshová de gátolják a szubsztrát kötődését.

A nem kompetitív inhibitorok nem befolyásolják a szubsztrát kötését de csökkentik az enzim aktivitását:



Kofaktorok

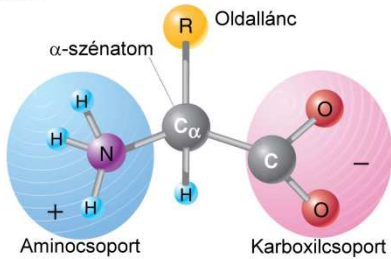
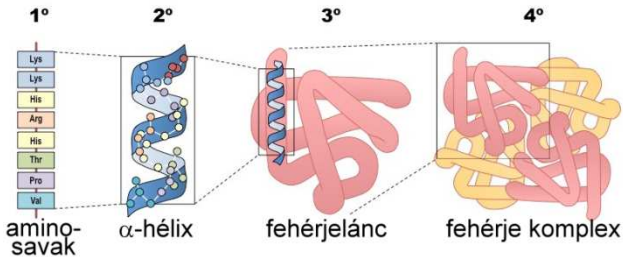


Kofaktor: enzim működéséhez szükséges nem fehérje molekula. Lehet szerves (koenzim) vagy szervetlen. Mind a kétféle molekula kapcsolódhat szorosan az enzimhez, ekkor prosztetikus csoportnak nevezzük. A kofaktor nélküli enzimet apoenzimnek nevezzük Kofaktor kötése után létrejön a holoenzim. A kofaktorok többnyire részt vesznek a katalitikus folyamatban.

Élő szervezetek szénvázás molekulái

Fehérjék

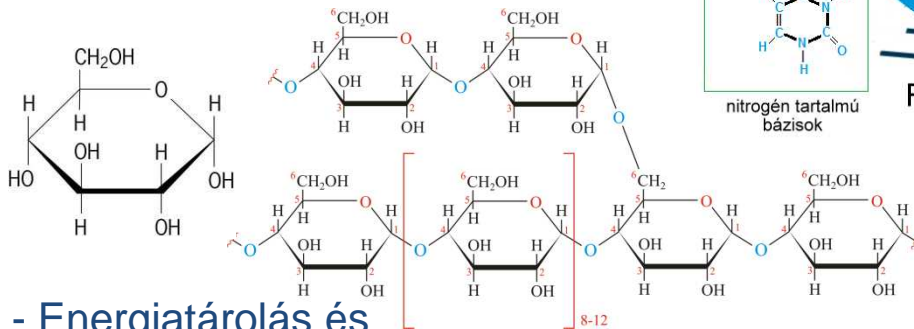
(kb. 50 ezer különböző fehérje a szervezetben 21 féle aminosavból épül fel)



- Strukturális fehérjék
- Enzimek, stb.

Szénhidrátok

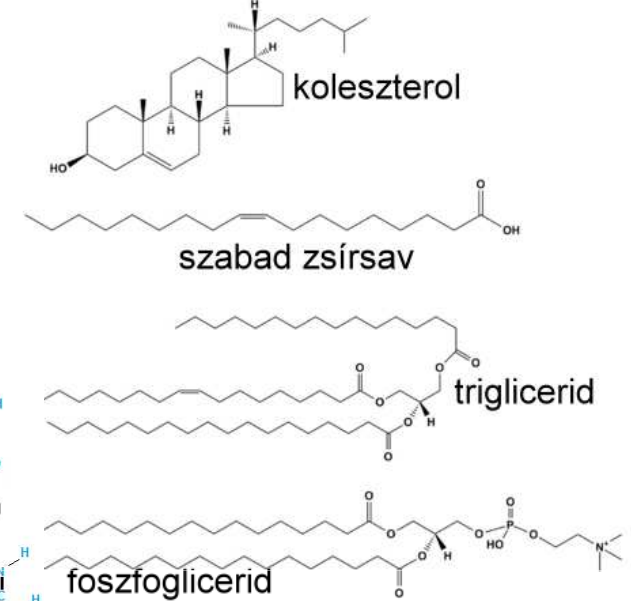
(egyszerű cukrok: glükóz, fruktóz, stb.)
komplex cukrok: glikogén, keményítő, stb.)



- Energiatárolás és forrás
- Térkitöltő molekulák

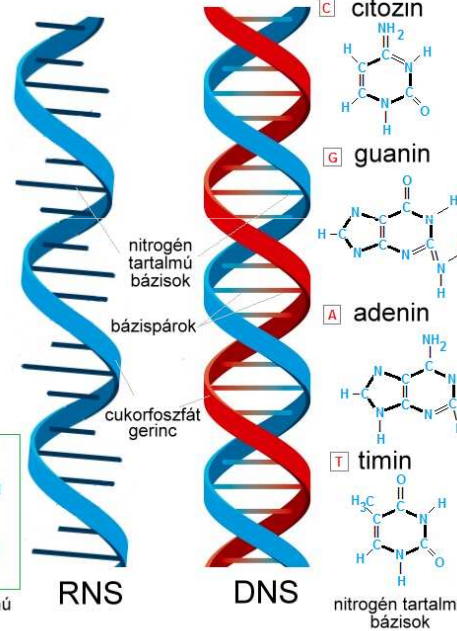
Lipidek

(zsírok és olajok, amelyek vízben nem oldódnak)



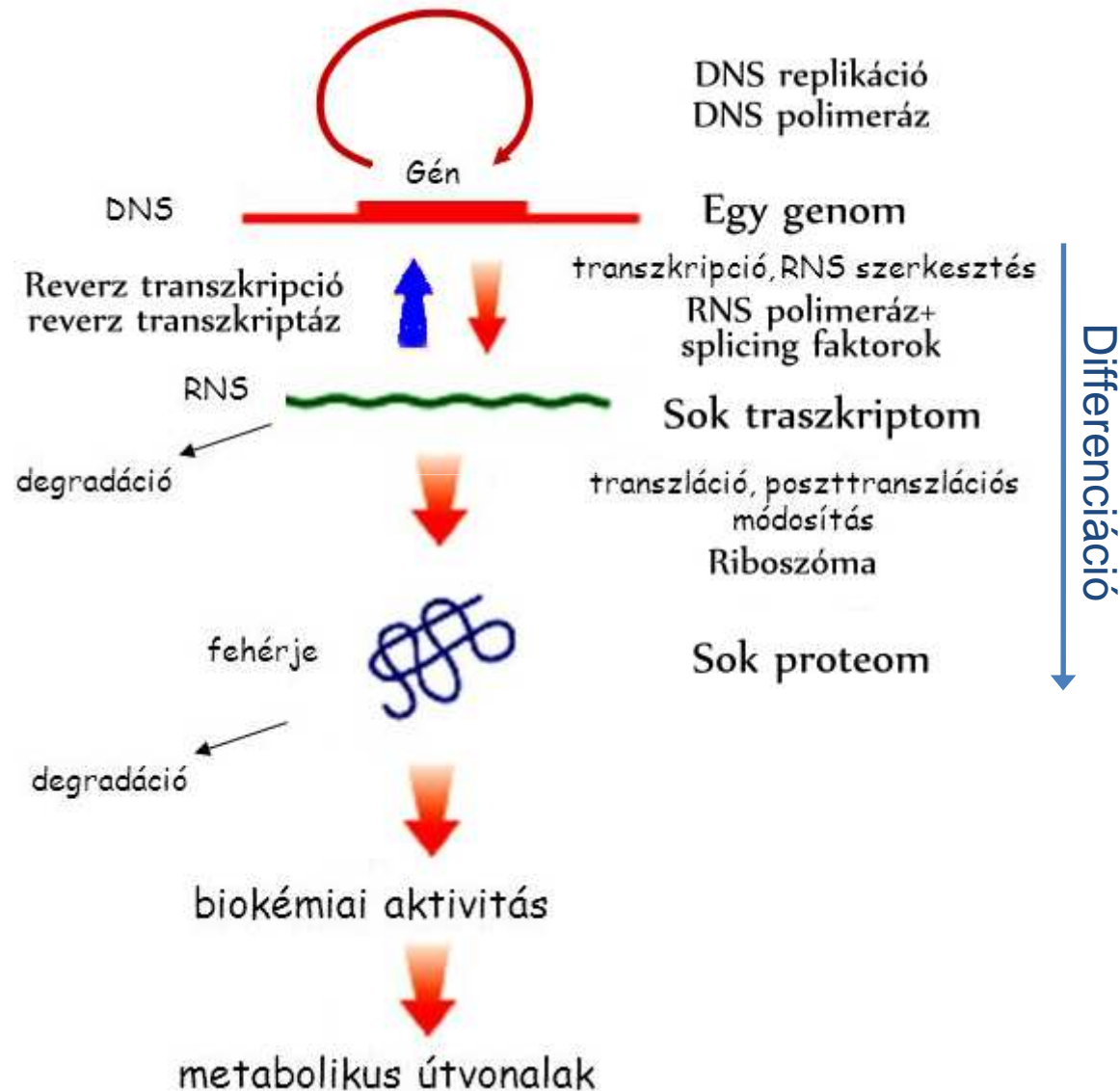
- Energiatárolás
- Hormonok
- Membránok

Nukleinsavak



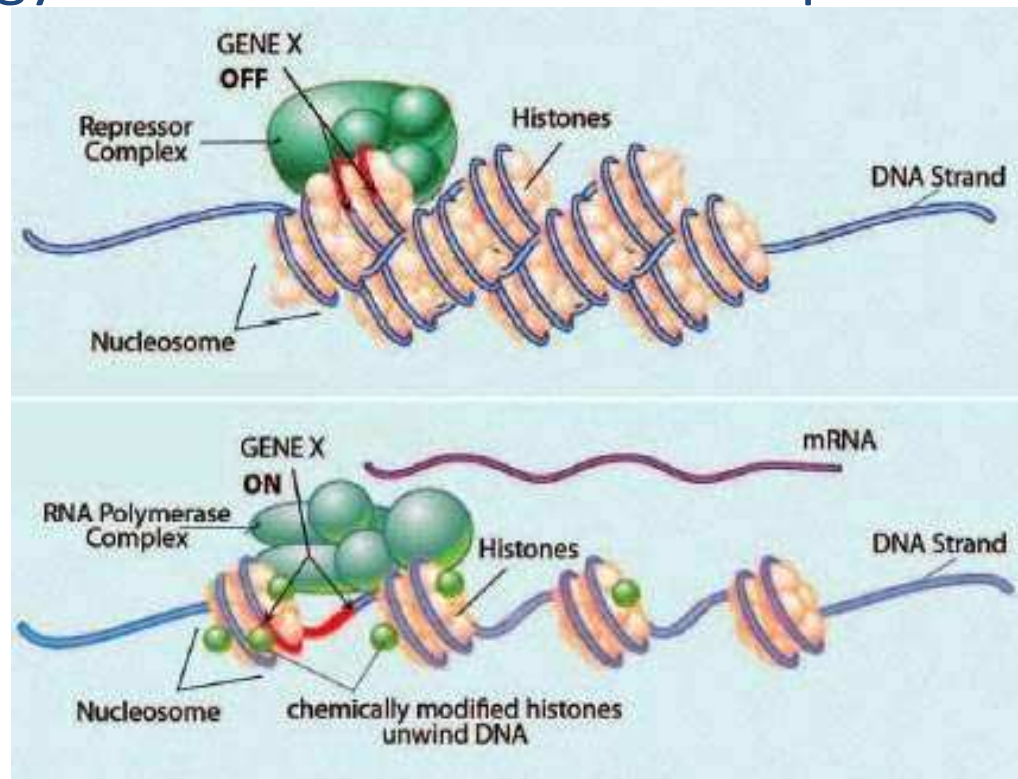
- Örökítő anyag (DNS)
- Fehérjeszintézis (RNS)

Genetikai információ áramlása a sejtben

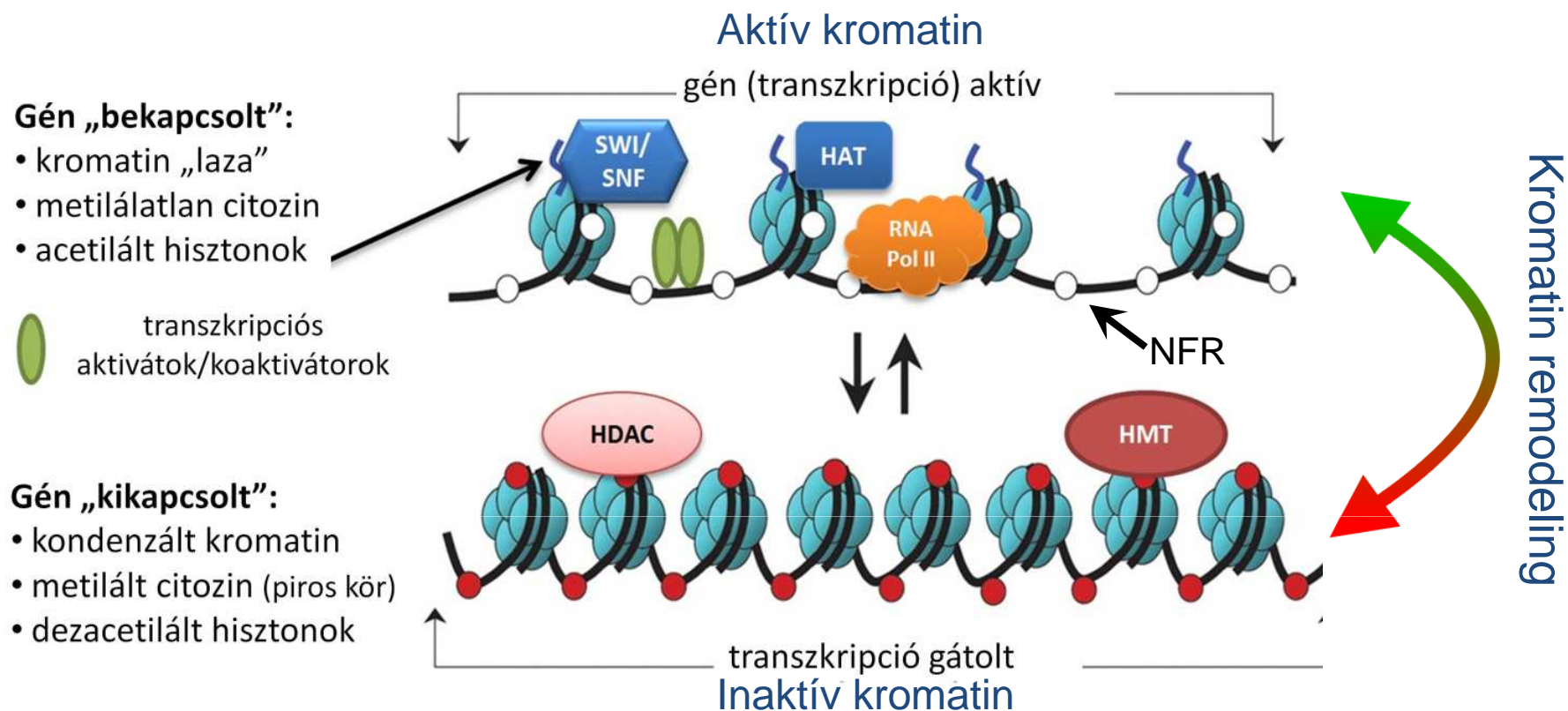


Kromatin (ismétlés)

- A sejtet irányító genetikai kódot tartalmazza.
- DNS-ből és a hozzákapcsolt fehérjékből+RNS-ből áll.
- Lehet lazább szerkezetű **eukromatin**, amiről RNS íródhat át vagy kondenzáltabb **heterokromatin**, ami nem íródhat át. A kettő egymásba alakulását transzkripció faktorok irányítják.



RNS szintézis/transzkripció



Kromatin remodeling során hiszton és DNS módosítások történnek, amelyek hatására a kromatin szerkezete megváltozik. Nukleosómák elcsúsznak (SWI/SNF) vagy „leesnek” a DNS-ről. Lokális NFR (nucleosome free region) kialakulása szükséges az RNS polimeráz bekötődéséhez.

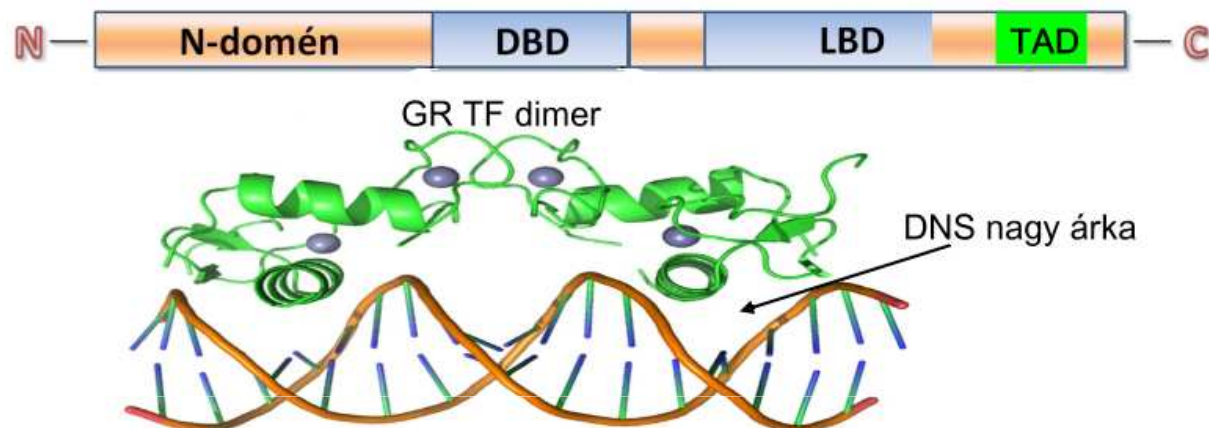
Hiszton acetilálás (hiszton acetil-transferáz, HAT) és DNS-ben lévő citozin demetilálása az eukromatin kialakulását segíti -> transzkripció lehetséges.

Hiszton deacetilálás (hiszton deacetiláz, HDAC), bizonyos hisztonok metilálása (hiszton metil-transferáz, HMT) és a DNS citozin metilálása a heterokromatin kialakulását segíti elő.

A fenti enzimeket kromatin remodeling enzimeknek nevezzük. Ezeket transzkripció faktorok irányítják.

Transzkripciós faktorok

A transzkripciós faktorok (TF) olyan DNS-kötő fehérjék, amelyek a génátírást szabályozzák. Lehetnek aktivátorok vagy represszorok. Kötődhetnek promóterhez, enhancerhez és silencerhez (szabályozó szekvenciák a DNS-ben). Ha liganddal vezérelhető akkor magreceptornak nevezzük. Részei:



1. Általános transzkripciós faktorok

TFIID, TFIIB, TFIIA, TFIIH, TFIIE, TFIIIF

Közvetlenül az RNS polimeráz működéséhez kell. Minden sejtben megtalálható. **Core promóterhez kötődnek**

2. Minden sejtben jelenlévő transzkripciós faktorok

sok gén transzkripcióját aktiválja
mennyiségük és aktivitásuk szabályozott

3. Szövetspecifikus transzkripciós faktorok

- Mennyiségük és aktivitásuk szabályozott
- Adott sejt típusban fejeződik ki
- Szövetspecifikus géneket aktivál

Specifikus TF-ek

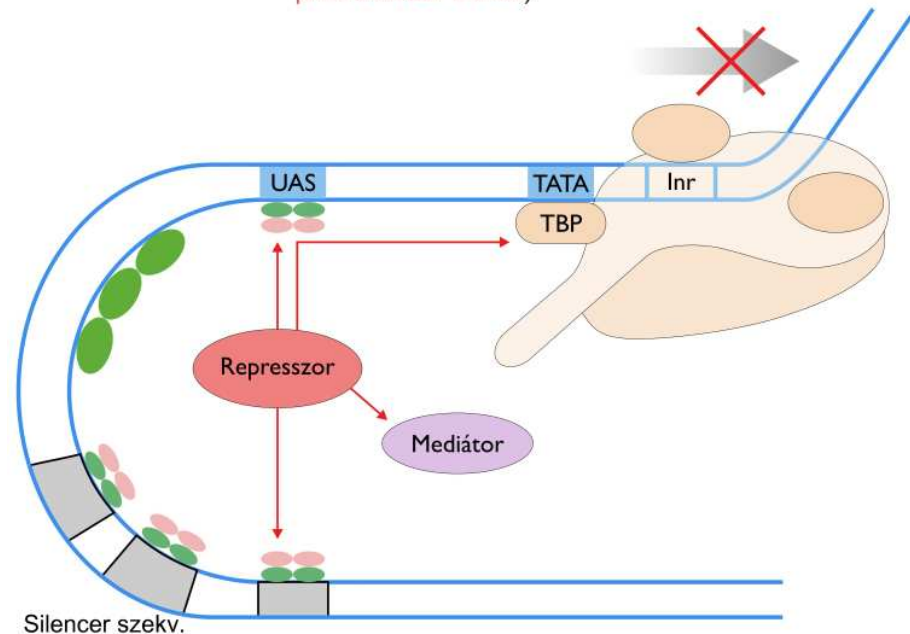
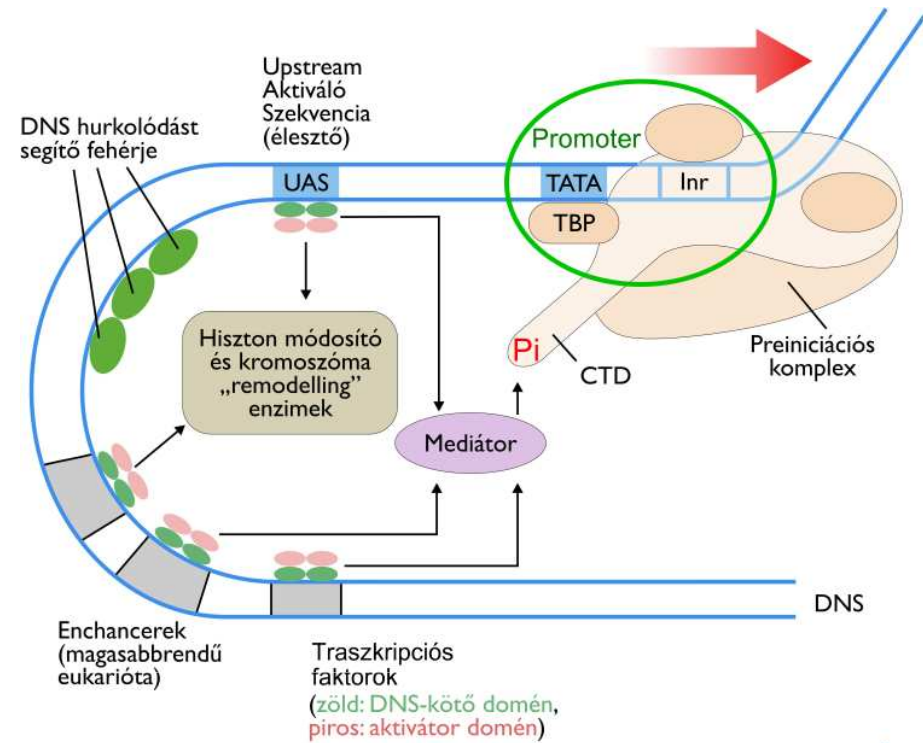
Transzkripció szabályozása

Promóter: közvetlenül a szabályozott gén előtt (5') irányban elhelyezkedő DNS-szakaszok. Köti az alap transzkripció faktorokat és RNS-polimerázt. Egy gént szabályoz.

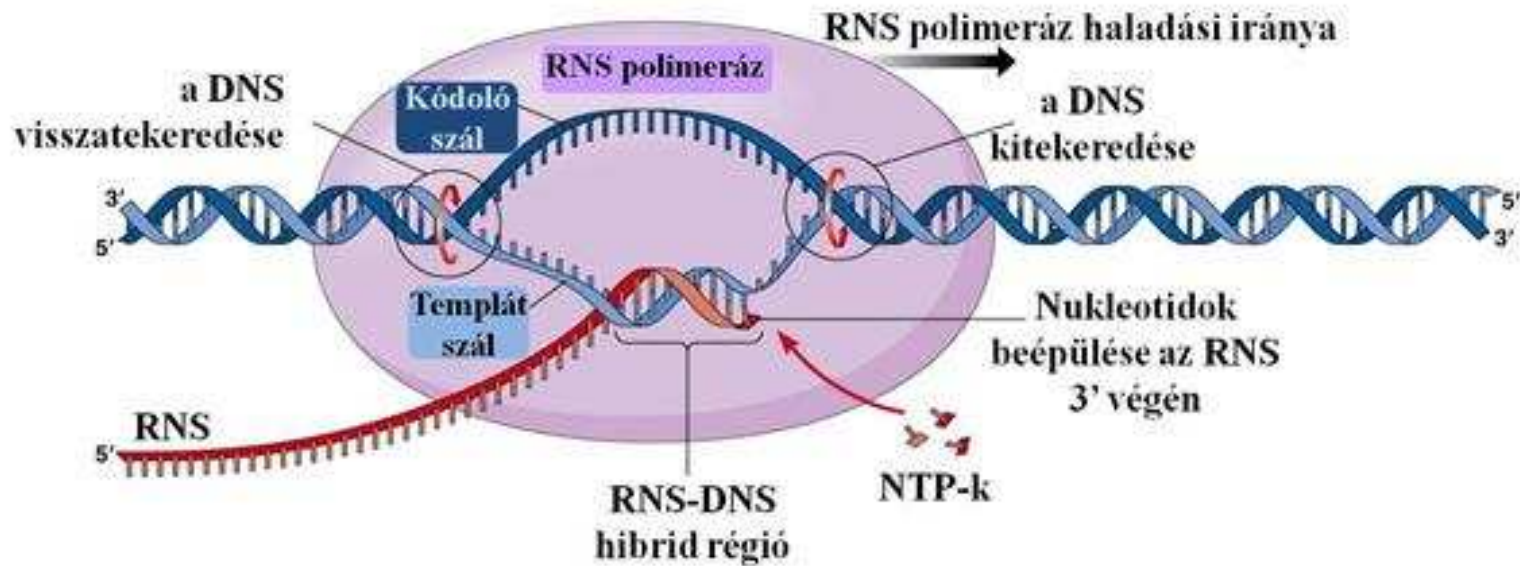
Enhancer/silencer: szabályozott géntől 5' és 3' irányban is lehetnek. Akár több ezer bp.-re is (DNS hurkok kialakulása!).

Speciális transzkripció faktorokat kötnek. Egy gént szabályoznak.

Az aktivált speciális transzkripció faktorok kromatin remodeling enzimek segítségével fellazítják a promotert és lehetővé teszik az RNS polimeráz kötődését és annak a C terminális doménjének foszforilálódását ezzel elindítva az RNS szintézisét.



RNS polimeráz működése



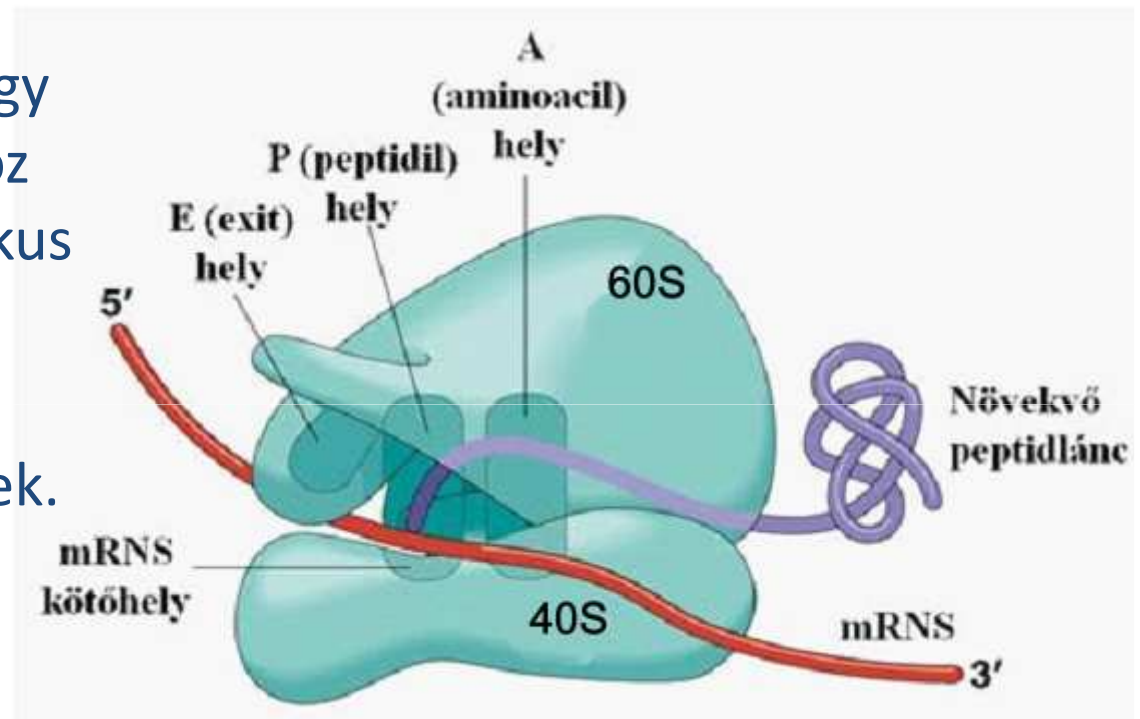
Az eukarióta RNS polimeráz működéséhez szükséges:

- templát DNS szál;
- Prekursor nukleozid trifoszfátok (ATP, CTP , GTP és UTP, rövidítve: NTP)

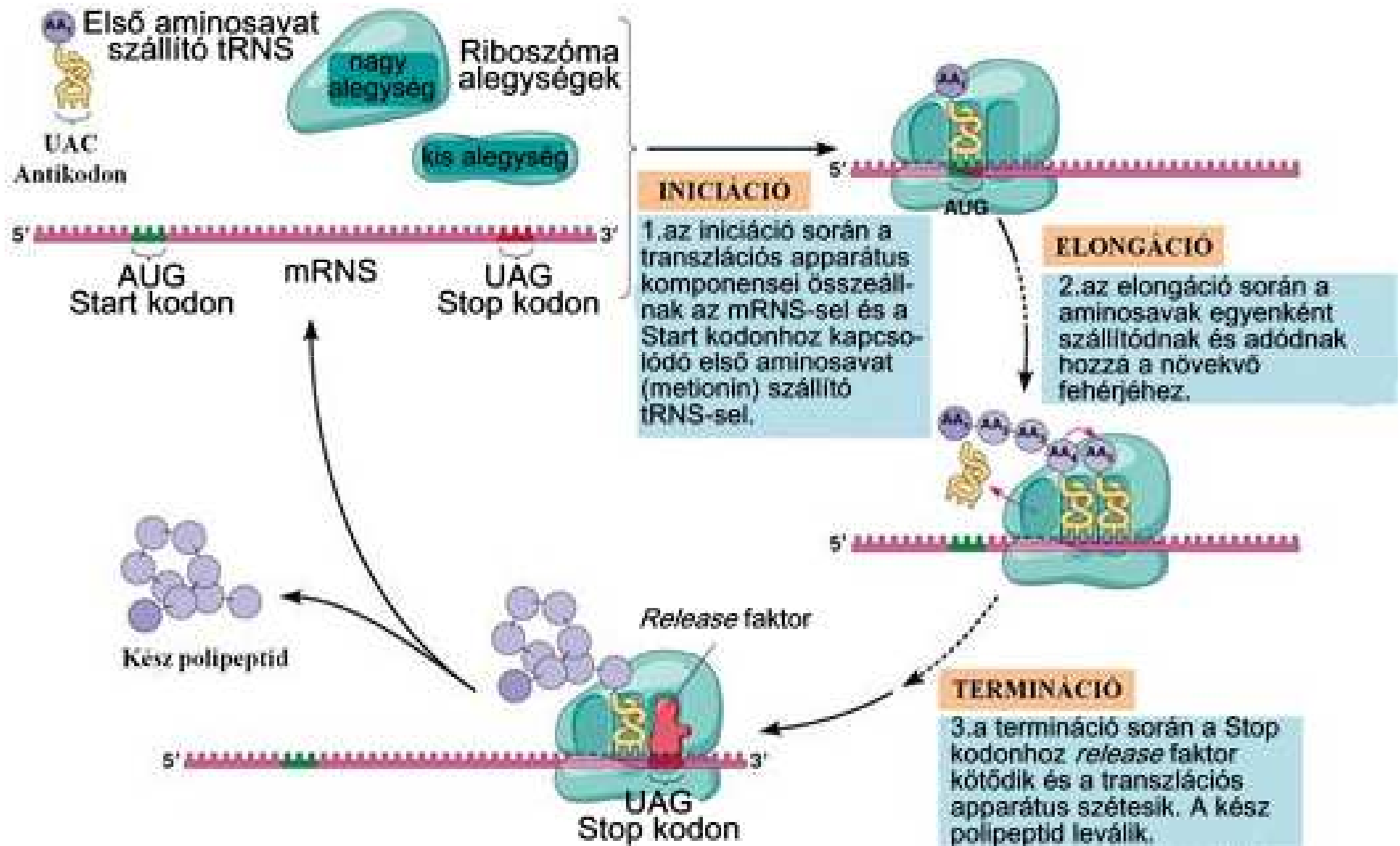
A termelődött messenger RNS-ek (mRNS) kijutnak a sejtmagból a citoplazmába és riboszómákhoz kapcsolódnak, ahol fehérjék íródnak át róluk.

Riboszómák (ismétlés)

- Fehérjegyárak, amelyek vagy szabadon, (citoszkeletonhoz kötve) vagy az endoplazmikus retikulum felületén ülnek.
- Ribonukleoproteinek, a sejtmagvacskában készülnek.



Fehérje szintézis/transzláció



Fehérje szintézis/transzláció

Az mRNS 5' → 3'-irányban olvasódik le a riboszómákon, a polipeptidlánc szintézise az N-terminálistól a C-terminális felé halad.

A fehérjemolekula aminosavsorrendjét az mRNS molekula nukleotid hármasai, **tripletei** határozzák meg. A tripletek, melyeket az mRNS molekulánál **kodonoknak** nevezünk, a bázispárosodás szabályainak megfelelően kapcsolódnak össze a tRNS molekula egyik hurokrészén található tripletekkel, az **antikodonokkal**.

A transzlációnak három szakasza van:

Iniciáció során a riboszóma és mRNS komplex összeszerelődik;

Elongáció során a peptid lánc hosszabbodik;

Terminálás során a fehérje lánc szintézise befejeződik és riboszóma/mRNS/polipeptid komplex szétesik.

Összefoglalás

Fehérjék szerkezete, domének, feltekeredés

Enzimek működése, enzimgátlások

Transzkripció szabályozása, transzkripciós faktorok

Transzláció, riboszóma szerkezete