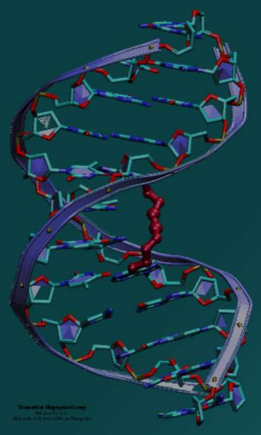
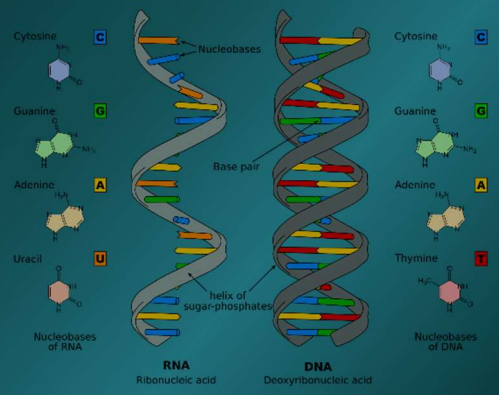
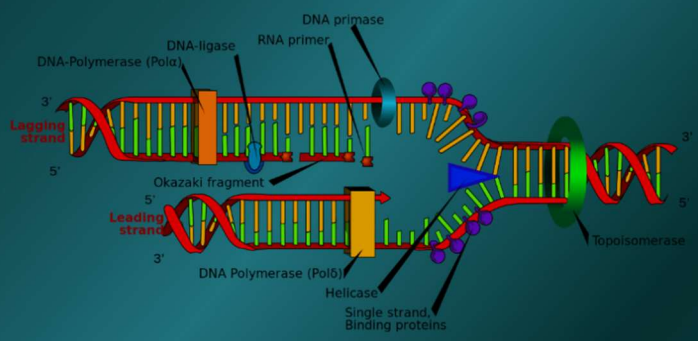
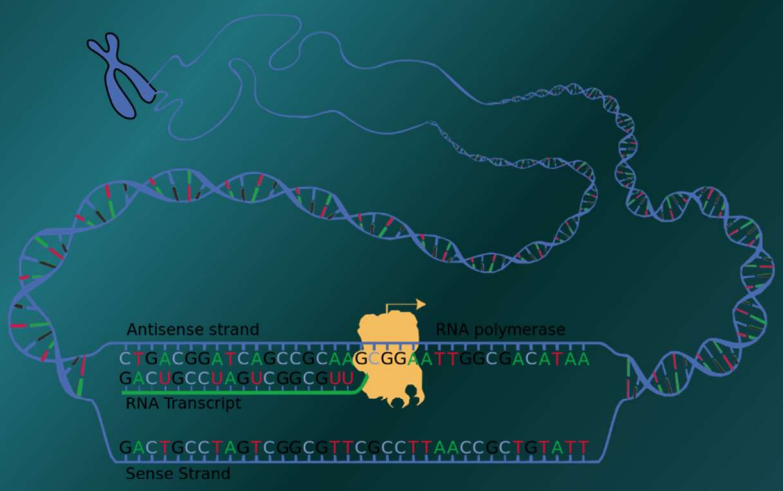


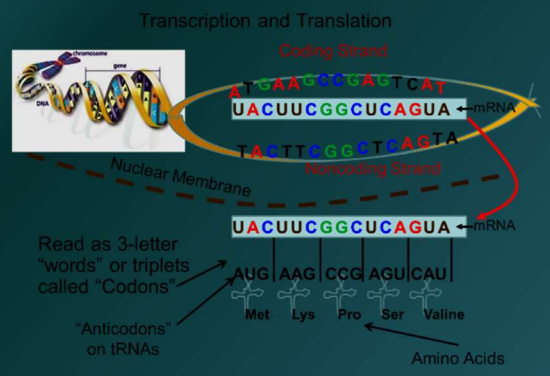


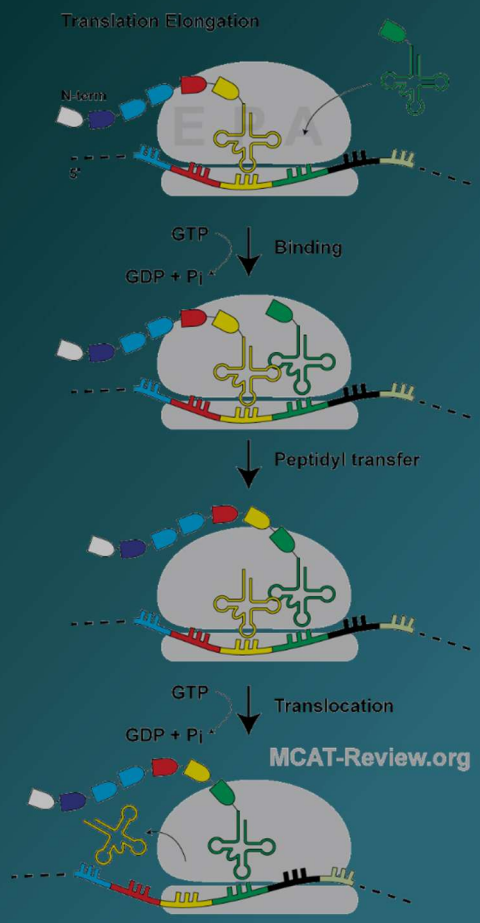




# 6.1. MOLEKULÁRIS GENETIKA

*Készítette: Vizkievicz András*



# Emelt szintű vizsgakövetelmények 2024

## 6.1. Molekuláris genetika

### 6.1.1. Alapfogalmak, információáramlás

**Kulcsfogalmak**

- DNS megkettőződés, átírás, lefordítás/leolvasás, gén, allél, genetikai kód, kromoszóma, homológ kromoszóma rekombináció,
- replikáció, transzkripció, transzláció, komplementer, minta szál (átíródó szál), riboszóma, kódszótár, RNS polimeráz.

**Gondolkodási művelet**

- Ismertesse ábra alapján a sejten belüli információáramlás főbb lépéseit: a DNS megkettőződés folyamata, a DNS-mRNS átírása és az mRNS információtartalmának lefordítása aminosavsorrendre. Használja a kodonszótárt.
- Ismertesse az általános összefüggést a DNS, a fehérje aminosavsorrendje, térszerkezete és biológiai funkciója, valamint a tapasztalható jelleg között.
- Ismertesse és alkalmazza a gén, az allél, a genetikai kód, a kromoszóma, homológ kromoszóma, a rekombináció fogalmakat.
- Elemezze a sejten belüli információáramlás főbb lépéseit: a DNS megkettőződés folyamata, a DNS-mRNS átírása és az mRNS információtartalmának lefordítása aminosavsorrendre.
- Értelmezze annak jelentőségét, hogy a genetikai kód általános érvényű.
- Kösse a fehérjeszintézis fázisait az eukarióta sejt alkotórészeihez.
- Értelmezze, hogy a DNS-ről készült éretlen mRNS másolatból többféle érett mRNS is kialakulhat.

| First Position | Second Position: U | | C | | A | | G | | Third Position |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | code | amino acid | code | amino acid | code | amino acid | code | amino acid | |
| U | UUU | phe | UCU | ser | UAU | tyr | UGU | cys | U |
| | UUC | | UCC | | UAC | | UGC | | C |
| | UUA | leu | UCA | | UAA | STOP | UGA | STOP | A |
| | UUG | | UCG | | UAG | STOP | UGG | trp | G |
| C | CUU | leu | CCU | pro | CAU | his | CGU | arg | U |
| | CUC | | CCC | | CAC | | CGC | | C |
| | CUA | | CCA | | CAA | gln | CGA | | A |
| | CUG | | CCG | | CAG | | CGG | | G |
| A | AUU | ile | ACU | thr | AAU | asn | AGU | ser | U |
| | AUC | | ACC | | AAC | | AGC | | C |
| | AUA | | ACA | | AAA | lys | AGA | arg | A |
| | AUG | met START | ACG | | AAG | | AGG | | G |
| G | GUU | val | GCU | ala | GAU | asp | GGU | gly | U |
| | GUC | | GCC | | GAC | | GGC | | C |
| | GUA | | GCA | | GAA | glu | GGA | | A |
| | GUG | | GCG | | GAG | | GGG | | G |

## 6.1.2. Mutáció

### Kulcsfogalmak

- Mutáció, mutagén hatások, spontán mutáció, karcinogén, rák, jó- és rosszindulatú daganat, áttét,
- sarlósejtes vérszegénység, albinizmus, fenilketonúria, gén-, kromoszóma-és genommutációk, szerkezeti és számbeli kromoszómamutációk.

### Gondolkodási művelet

- Ismertesse a mutáció fogalmát, értelmezze evolúciós szerepét és lehetséges hatásait (hátrányos, közömbös, előnyös). Alkalmazzon példákat ezekre esettanulmány alapján. Hasonlítsa össze a mutációt és az ivaros szaporodást, mint a genetikai változékonyság forrásait.
- Ismertessen példát az emberi népességben többféle génváltozat tartós jelenlétére.
- Ismertesse, hogyan alakulhat ki mutáció, a mutagén hatásokat (biológiai, kémiai és fizikai), hatásuk felismerésének problémáját, csökkentésének vagy kivédésének lehetőségeit.
- Igazolja konkrét példákkal a mutációk és a betegségek (anyagcserezavarok, daganatos betegségek) összefüggését.
- Igazolja, hogy a mutagén és a rákkeltő (karcinogén) hatás gyakran jár együtt.
- Ismertesse a jó- és rosszindulatú daganat, az áttét fogalmát, néhány daganattípusra utaló jeleket (bőr-, emlő- , here-, prosztata-, méhnyakrák), korai felismerésük jelentőségét.
- Értelmezze grafikon alapján, hogy a genetikai rendellenességek esélye növekedhet a szülők életkorával.
- Magyarázza a sarlósejtes vérszegénység és az albinizmus genetikai hátterét, hatásait. Ismertesse a fenilketonúria öröklésmenetét, hatását, kezelésének módját (diéta).
- Hasonlítsa össze a gén-, kromoszóma-és genommutációkat (ploidiák). Ismertesse, hogy a kromoszómamutációk lehetnek szerkezetiek és számbeliek, hozzon ezekre példákat
- Értelmezze az összefüggést a rák kialakulása és a sejtciklus zavarai között; ismertesse, hogy mit tesz a sejt és a szervezet a daganatok kialakulásának megelőzéséért (daganatelnyomó fehérjék, programozott sejthalál).
- *A kodonszótár segítségével vezesse le különböző típusú pontmutációk fehérjeszintézisbeli és funkcionális következményeit.*
- *Vezesse le a meiózis során kialakuló rendellenes kromoszómaszétválások számbeli következményeit.*
- *Értelmezzen megadott mutációs tesztet.*

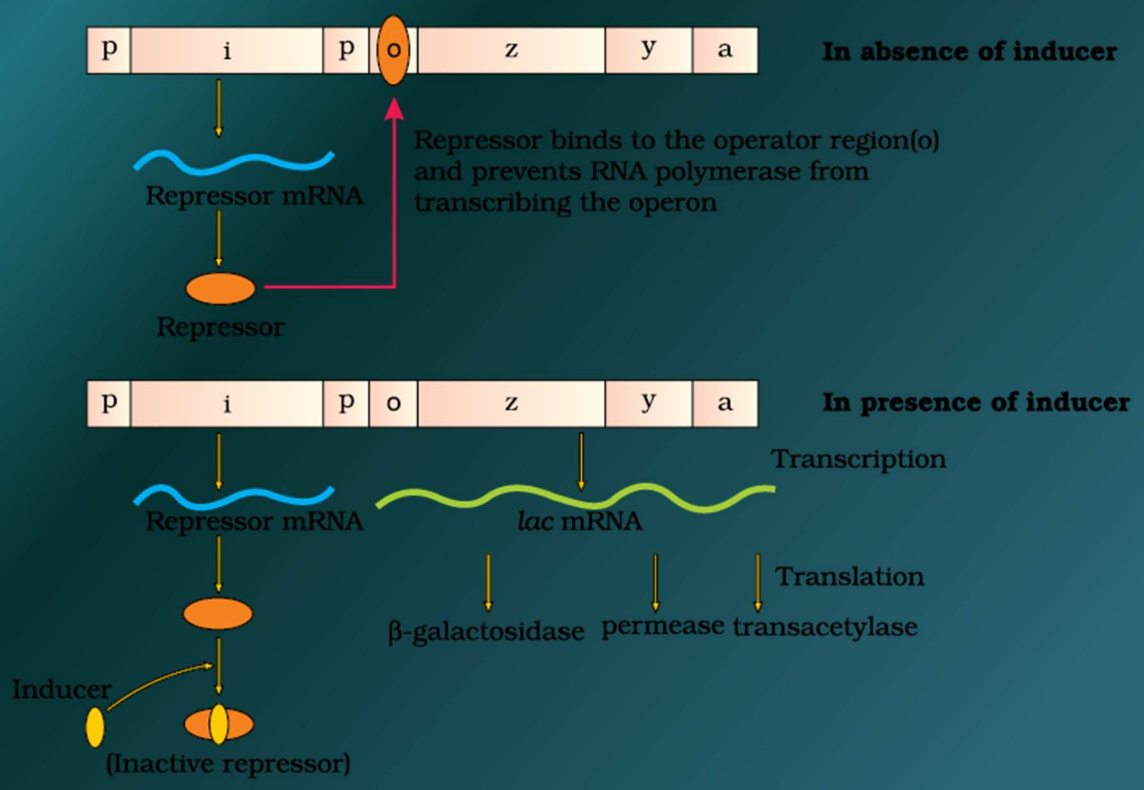
## 6.1.3. A génműködés

### Kulcsfogalmak

- Aktív régió, őssejt, differenciált sejt, daganatsejt, epigenetika,
- génhálózat, környezeti hatás, penetrancia, expresszivitás, laktóz-operon, nem kódoló részek szabályozó szerepe.

### Gondolkodási művelet

- Értelmezze az őssejt, differenciált sejt és daganatsejt fogalmát.
- Értelmezze a kapcsolatot az életmód, a környezeti hatások és a gének kifejeződése között (epigenetika). Értelmezze, hogy az epigenetikai hatások nyomán megvalósuló változások egy része a sejtről utódsejtjeire átadódó módosulásokat is jelenthet.
- Értelmezze, hogy különböző felépítésű és működésű testi sejtjeink genetikai információtartalma azonos, illetve ezt mutációk megváltoztathatják. Magyarázza, hogy miért nem mindig aktív minden gén. Értelmezze, hogy a gének megnyilvánulását a hormonális állapot is befolyásolja.
- Magyarázza az örökítőanyag többszintű szerveződésének okát.
- Magyarázza, hogy legtöbb tulajdonság nem egyedi gének, hanem a gének-gének és gének-környezet kölcsönhatásaként nyilvánul meg.
- Ismerje fel ábrán a laktóz-operon részeit, értelmezze szerepüket.
- Ismertesse a humán genom fehérjéket nem kódoló részeinek szerepét a gének működésének szabályozásában.



# 6.1. Molekuláris genetika

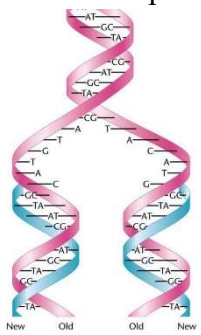
## 6.1.1. Alapfogalmak, információáramlás

Készítette: Vizkievicz András

**A DNS megkettőződése, a replikáció** (lásd még 2.1.Szervetlen és szerves alkotóelemek)

A sejtek osztódásához szükséges a genetikai információ pontos megkettőződése és átadása az utódsejteknek, ez biztosítja ugyanis a biológiai információ lényegében változatlan megőrzését az utódnemzedékben. A DNS megkettőződés során a DNS molekula pontos másolata jön létre.

A DNS molekulában észlelhető szabályosság, a bázisok megfelelő kapcsolódása (komplementaritása) képezi az alapját a genetikai információ egyértelműen pontos másolásának, a **replikációnak** (adeninnel szemben mindig timin van, citozinnal szemben pedig guanin helyezkedik el).



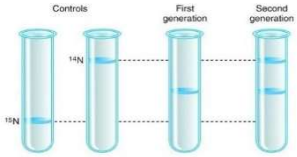

A replikáció alatt **a DNS molekula két szála elválik egymástól és az így különváló láncok mintaként szolgálnak egy-egy újabb DNS-szál szintézisének**.

**új II. szál 5'... T-T-C-A-G-G-T-C...3'**
régi I. szál 3'... A-A-G-T-C-C-A-G...5'
régi II. szál 5'... T-T-C-A-G-G-T-C...3'
**új I. szál 3'... A-A-G-T-C-C-A-G...5'**

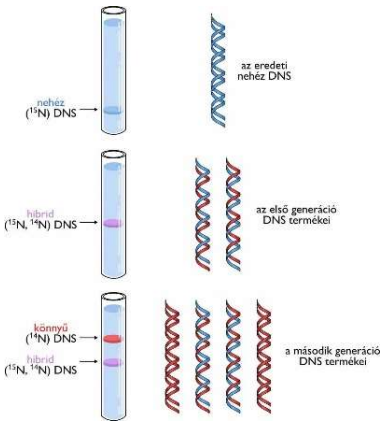
**Ennek megfelelően az utód DNS molekulák egyik lánca a szülői DNS-ből származik, a másik komplementer lánc újonnan szintetizálódik hozzá (szemikonzervatív – félig megmaradó - jelleg).**

**Matthew Meselson** és **Franklin Stahl 1958**-ban megdönthetetlen bizonyítékokkal alátámasztott kísérlettel igazolták a replikáció szemikonzervatív mechanizmusát.

- A kísérlet során **coli baktériumokat** tenyésztettek több generáción át **$^{15}$N**, tehát **nehéz nitrogén-tartalmú tápoldatban**. A baktérium DNS-ébe bekerült a $^{15}$N izotóp, vagyis a sejtek „**nehéz DNS-t**" tartalmaztak.
- Egy párhuzamos kísérletben, kontrollként normál $^{14}$N-tartalmú tápoldatban is tenyésztettek coli baktériumokat.
- Majd ezt követően a $^{15}$N nehéz izotópot tartalmazó tápoldatból a baktériumok egy részét átoltották **normál, $^{14}$N-es tápoldatba**.



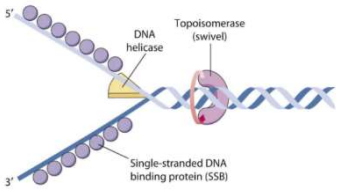

- **Egy sejtosztódás után** mintát vettek, izolálták a DNS-t, és **sűrűséggradiens centrifugálással** meghatározták a sűrűségét. Az eljárás során a gyors forgás miatt fellépő erő hatására a centrifugacsövekben sűrűséggradiens alakul ki, az oldat sűrűsége a cső alján a legnagyobb, a cső teteje felé haladva pedig fokozatosan csökken. A mintában lévő DNS az oldat azon rétegébe süllyed, ahol az oldat sűrűsége megegyezik a minta DNS sűrűségével.
- **Ugyanezt megtették a második osztódást követően is.**
- Az **első osztódás után** csak **közepes sűrűségű DNS**-t kaptak.
- A **második sejtosztódást** követő eredmény szerint a mintában **50-50%-ban** volt jelen **közepes** sűrűségű és könnyű, azaz **normális sűrűségű DNS**.




A kísérlet eredménye a **DNS megkettőződésének – replikációjának – szemikonzervatív mechanizmusával** értelmezhető.

## A replikáció mechanizmusa

A replikáció a DNS-szál szigorúan meghatározott részén, az ún. **kezdő** – iniciációs - **ponton** indul meg, amit **replikációs origónak** nevezünk.




1. A másolást megelőzően a kromoszóma szakaszhoz **kicsavaró fehérjék – helikázok -** kapcsolódnak. A folyamatban résztvevő enzimek **felszakítják a bázisok közötti H-kötéseket**, aminek következtében a **DNS-szálak elválnak egymástól**. E. coli-ban kb. 10 000 kicsavaró fehérje működik egyszerre.

- A kialakult egyfonalas DNS-szakaszokat **stabilizálni** kell. Az egyfonalas szakaszokhoz **egyszálú DNS-t kötő fehérjék** kapcsolódnak, amelyek megakadályozzák a kettős hélix formába való visszarendeződést.
- A szabaddá vált DNS-szakaszon a **DNS-függő RNS polimeráz** segítségével megindul a DNS-szélával komplementer, 50-100 ribonukleotid egységből **RNS-primer** szintézise.

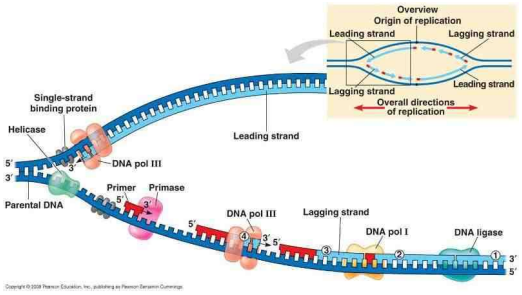
2. A primer RNS 3'-OH végéhez a **DNS polimeráz III** lépésenként **dezoxiribonukleotid-trifoszfátokat** kapcsol. A folyamat energia igényét a pirofoszfátok hidrolízise biztosítja.

   **Az új szál tehát 5' ➔ 3' irányba nő.** Ahogy az új szál hosszabbodik, a kicsavaró fehérjék elválasztják a komplementer szálakat, kialakítják a replikációs villa újabb szakaszait.

   Mivel a DNS két szála ellentétes polaritású úgy **szintézisük is ellentétes irányba történik**, hiszen a **szintézis iránya mindig 5' ➔ 3'**.

   Minthogy a kicsavaró fehérjék csak az egyik irányba haladnak, azaz a replikációs villa csak az egyik irányba nyílik szét, **csak az egyik szál szintézise lehet folyamatos,** az, amelynek növekedési iránya megegyezik a helikázok haladási irányával. Ebből következik, hogy a **másik ellenkező irányba növő szál szintézise csak szakaszosan mehet végbe**. (Okazaki-fragmentek)

   Az ellenkező irányba növekvő szálon a szintézis 1000-2000 RNS nukleotid egység összekapcsolásáig tart. Az RNS-primert a **polimeráz I** távolítja el, majd helyére komplementer dezoxiribonukleotidokat épít (kitölti a hézagokat).




3. Az egyes **DNS-szakaszokat** a **ligáz kapcsolja össze** úgy, hogy két nukleotid egység között **foszfodiészter** kötés kialakulását katalizálja.

A DNS megkettőződése bonyolult, több lépésből álló folyamat, melynek lebonyolításában több enzim vesz részt. Az E. coli félóránként kettőződik, vagyis ezalatt a sejtnek újabb teljes DNS-t kell szintetizálnia. Tehát a folyamat igen gyors, a kb. 4 millió bp.-ból álló E.-coli DNS nagyjából 20 perc alatt lemásolódik. Ez azonban csak akkor történhet meg, ha a felnyílás és a másolás egy időben egyszerre több helyen indul meg.

https://drive.google.com/file/d/0B15KJwYa2uMFeDJsQjJQZHdJUEk/view?usp=sharing

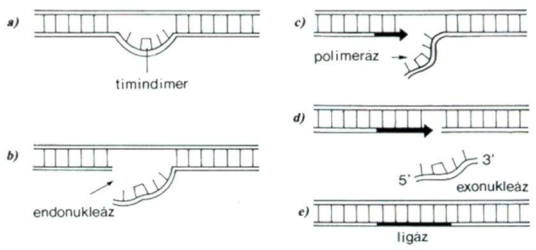
## A replikáció pontossága

A tulajdonságok megfelelő öröklődése szempontjából rendkívül fontos, hogy az örökítő anyagot a sejtek pontosan lemásolva adják át egymásnak. Ennek biztosítéka egyrészt a **másolás pontossága, másrészt a replikáció során történt hibák kijavítása.**

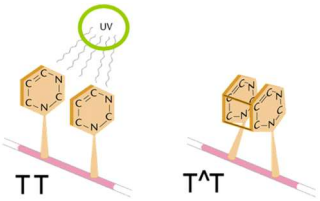
Az emberi genom – haploid sejtenkénti DNS állomány – 3 milliárd bázispárból épül fel, tehát replikációjakor átlagosan 3 hiba történik. A replikáció ilyen pontosságáért a **hibajavító mechanizmusok** felelősek.
A replikációban bekövetkező hibák korrigálásáért a **DNS polimeráz I** felelős.

- A **DNS polimeráz I felismeri a deformált szakaszt**, majd a hiba mellett hasadékot létesít a DNS-szálon.
- A polimeráz I megfelelő nukleotidokat épít a hibásak helyébe 5' ➔ 3' irányba folyó szintézissel.

- Az enzim 5' → 3' nukleáz aktivitással kihasítja a hibás szakaszt.
- A DNS ligáz az új szálat a régivel összeköti.




A DNS polimeráz korrigáló működésének a hiánya emberben, pl. a **xeroderma pigmentosum** nevű igen súlyos betegség kialakulásához vezethet. A betegek bőre rendkívül érzékeny a napfényre ill. az UV sugárzásra. A bőr igen száraz, a szemlencse szarusodik, rendszerint több helyen **bőrrák** alakul ki, aminek következtében a betegek már a 30.-életévük előtt meghalnak.




Az UV sugárzás a bőrben **timin dimereket** hoz létre. A pirimidin bázisok UV fénnyel történő megvilágítás hatására egymással kovalensen összekapcsolódnak. Ezek nem illeszkednek be a kettős hélixbe, megállítják a replikációt mindaddig, amíg a polimeráz I ki nem hasítja a hibás szakaszt és helyére megfelelőt nem épít. Egészséges emberben a repair mechanizmus a dimereket kihasítja a DNS-ből. A betegekben a javítórendszer hiányzik, a dimerek bennmaradnak a DNS-szálban.
A hibás DNS kijavításának hiányával összefüggő, ritka betegségek mind korai halált okoznak: mint pl. a Gilford-szindróma, amely a gyermekkorban az aggkorra jellemző tünetek kialakulása jellemző.

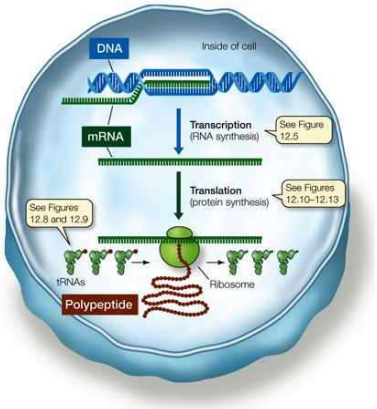
## Transzkripció - átírás

**Az élő szervezetek bármilyen életjelensége - anyagcsere, mozgás stb. - fehérjék működésén keresztül valósul meg.** A különböző funkciókért specifikus fehérjék felelősek. Specifitásuk az aminosavsorrendjükben rejlik. Egy fehérje aminosavsorrend információját a DNS molekula adott szakasza, az ún. **struktúrgén** hordozza.
Eukariótákban az információt hordozó DNS a sejtmagban helyezkedik el, ugyanakkor a fehérjék szintézise a citoplazmában folyik. **A DNS tehát közvetlenül nem szolgálhat mintaként a fehérjék szintéziséhez.** Ebből az következik, hogy a DNS az információt egy **közvetítő molekulának adja át,** amely kijutva a citoplazmába irányítja a fehérjék szintézisét. Ezt a szerepet a **hírvivő**, vagyis a **messenger RNS (mRNS)** látja el.

**A DNS információjának RNS-molekulára átmásolását transzkripciónak nevezzük.** E folyamattal nemcsak az mRNS szintetizálódik, hanem az összes többi RNS fajta is (tRNS, rRNS). A sejten belül az információáramlás a következő úton halad (**centrális dogma**):

**DNS — transzkripció — RNS — transzláció — fehérje — tulajdonság**

Az információtároló DNS és az információt közvetítő RNS igen hasonló, közöttük a kémiai különbség csekély:




| DNS | RNS |
|---|---|
| dezoxiribóz | ribóz |
| timin | uracil |
| kétszálú hélix | egyszálú |

### Alapfogalmak

A **gén az öröklődés anyagi** egysége.

- **Klasszikus genetikai génfogalom** szerint, a gén egy tulajdonság kialakulását határozza meg.
- **Molekuláris genetikai génfogalom** alapján, első megközelítésben, a gén a **DNS molekula egy szakasza**, amely egy **polipeptidlánc aminosavsorrendjét kódolja** (továbbá vannak t- és r-RNS gének).

**A DNS működése alapján lehet:**

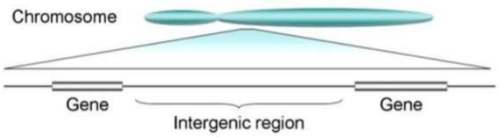
- **struktúrgén,** a DNS olyan szakasza, amely **RNS-be átíródhat**:
  - vagy egy polipeptidlánc aminosavsorrendjét határozza meg (**mRNS**),
  - vagy az r- és t-RNS molekulákat kódol.
- **szabályozó régió, amely nem íródik át**, a struktúrgének működését, átíródását szabályozza (pl. operátor régió, lásd lac-operon).

A fentieken kívül a DNS nagyrészt ún. nem-kódoló szekvenciákat – „hulladék DNS-t" – tartalmaz. Ezek ismétlődő, ismeretlen funkciójú vagy nem-kódoló szakaszok. Az ember esetén ez a genom kb. 90%-a.
Az élővilág genetikai anyaga nagyrészt a DNS molekulára épül, ugyanakkor ismertek vírusok (retrovírusok, mint pl. HIV), melyek genetikai anyaga RNS.

A fejlődés különböző szintjein álló szervezetek DNS-ének információtartalma eltérő.

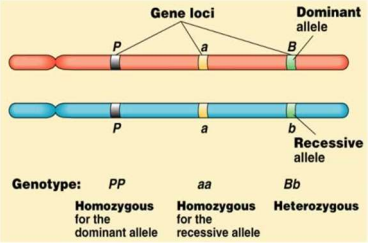
- **Vírusok** esetén a **DNS túlnyomó része hordoz információt**, sőt egyes vírusokban átfedés folytán egy-egy szakasz több információt is tartalmazhat.
- **Prokariótákban** a **DNS zöme átíródik**, csak elenyésző része nem.
- **Eukariótákban** azonban **a DNS-nek csupán néhány %-a hordoz információt**, másik nem nagy része valamilyen egyéb feladatot tölt be (szabályozó régió) és tekintélyes részének jelenleg a funkcióját nem ismerjük.

A **haploid** – egyszeres kromoszómakészletű - **sejtek teljes genetikai állománya a genom**. Az eukarióta genom szerveződésére jellemző, hogy a **genom mérete sokkal nagyobb, mint a róla átírt, érett RNS-eké**. Ez azt jelenti, hogy az **információ a DNS-ben nem kontinuus**. **Emberben** ma kb. **21 000 gén** létét feltételezik, aminek **mérete a teljes genom 1-2 %-a**, azaz a **gének kisebb nagyobb távolságra találhatók egymástól** és őket át nem íródó szakaszok választják el.




- Az **allél (génváltozat)** a kromoszóma egy adott szakaszán (lókuszán) elhelyezkedő **gén variációja**. Egy gén alléljai ugyanarra a tulajdonságra vonatkoznak, de azon belül eltérő jellegeket kódolnak, mint pl. az AB0 vércsoportot meghatározó gén A ill. B alléljai.

A **diploid élőlények** a testi sejtjeikben **homológ kromoszómapárokat** hordoznak – egy apai, ill. egy anyai változattal -, s így egy **gén két kópiájával – alléljával -** rendelkeznek.



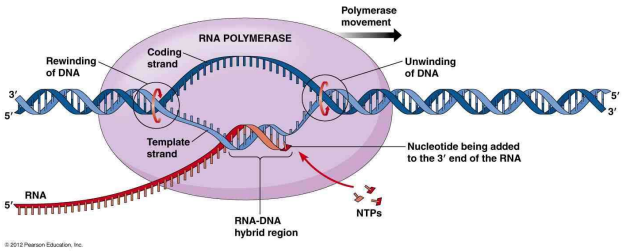

- **Homozigóta** egyedben adott két **allél** teljesen **azonos**, jelölésük: AA vagy aa.
- **Heterozigóta** egyedben adott két **allél különbözik**, jelölése: Aa.

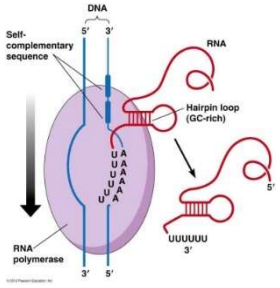
## Az átírás mechanizmusa

**Az RNS-ek szintézisét DNS-mintaszálon az RNS polimeráz enzim végzi úgy, hogy az RNS nukleotidokat lépésenként összekapcsolja a mintául szolgáló DNS bázissorrendjének megfelelően.**
Az **RNS polimeráz felismeri és hozzá kötődik** az átírás kezdőpontjához a **promoterhez**. A kapcsolódáskor a **DNS két szála elválik egymástól**, majd az **értelmes – aktív - szálon megindul az átírás** a bázisok párosodási szabályainak megfelelően. **A = U, G = C**

A DNS kettős hélixnek csak az egyik szála íródik át (**értelmes szál**), a másik soha (**néma szál**). Az értelmes szál DNS-szakaszonként – génenként - változhat, **de egy adott génre mindig állandó.** A szintézis addig tart, amíg az RNS polimeráz eléri a szintézis befejezését jelentő **stopjelet**.

A lánc vége előtt egy U-ban gazdag szekvencia található, amely az átírást követően egy hajtűhurkot – palindróma - kialakítva megakasztja az enzimet, miáltal az átírás befejeződik.

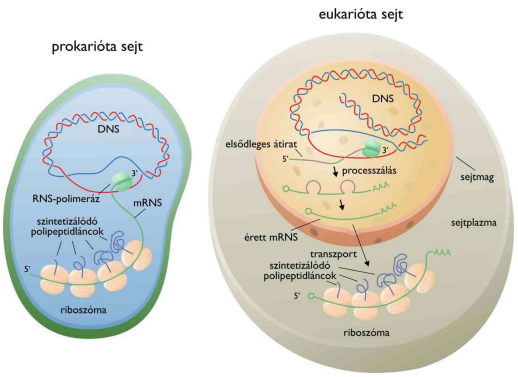



https://drive.google.com/file/d/0B15KJwYa2uMFNlE1TnhvYXhUNzA/view?usp=sharing
https://drive.google.com/file/d/0B15KJwYa2uMFNUJXRUI2NEhHejg/view?usp=sharing

A **prokariótáknál** a transzkripció és a fehérjeszintézis csaknem **szimultán folyamat**, az elkészült mRNS vége még jóval a lánc szintézisének a befejezése előtt hozzákapcsolódik riboszómákhoz, s ezen a szakaszon már megkezdődik a fehérjeszintézis.

**Eukariótáknál** az RNS polimeráz hatására kialakuló mRNS még nem teljes értékű végtermék, biológiai feladatának betöltése érdekében többféle **átalakuláson, ún. érésen** kell keresztülmennie, mielőtt kikerül a citoplazmába.



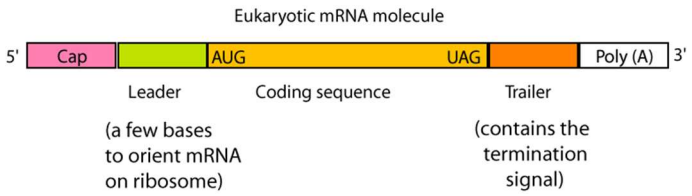

## Az RNS érési folyamatai eukariótáknál (poszttranszkripciós módosítások)

1. **Az mRNS két végéhez különböző szerkezeti elemek kapcsolódnak.**
2. **Az elsődlegesen elkészült mRNS-ből különböző méretű szakaszok hasadnak ki. Ez a splicing.**

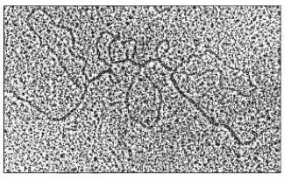
1. Az mRNS két végéhez különböző szerkezeti elemek kapcsolódnak:

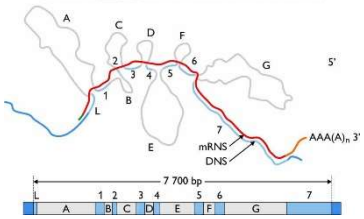
- **védősapka, cap-képződés az 5'-végen.**
- **Poli-A farok a 3'-végen.**

A mRNS-nek nemcsak a szintézise, hanem a lebontása is többnyire az 5'-végen kezdődik. A sejtben levő nukleázokkal szemben az ún. sapka védi az 5' véget. A cap felépítésére jellemző, hogy az utolsó bázis gyakran G, aminek 7-helyzetű N-je metilálva van (m7G), így ez extra + töltést visel, ami elektromos taszítást eredményez. Közvetlenül a transzkripció után, az RNS 3'-végéhez kb. 150-200 adenin nukleotidot tartalmazó poli-A farok kapcsolódik a fenti okok miatt.



## 2. Az mRNS hasítása - splicing.

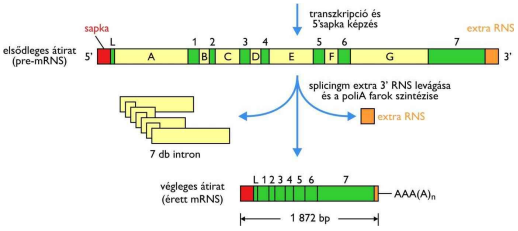





Sőt ezen túlmenően a gének tartalmaznak

- **intron** (intragén) szakaszokat, aminek átírási terméke az érett **messengerből kivágódik**, és tartalmaz
- **exonokat**, amelyek a **gének kifejeződő szakaszai**.

Az exonokat egymástól 10 - 10000 nukleotidpárból álló intron szakaszok választják el. A kétféle DNS-szakasz aránya a genomban változatos, az intron mennyisége gyakran többszöröse az exonénak.

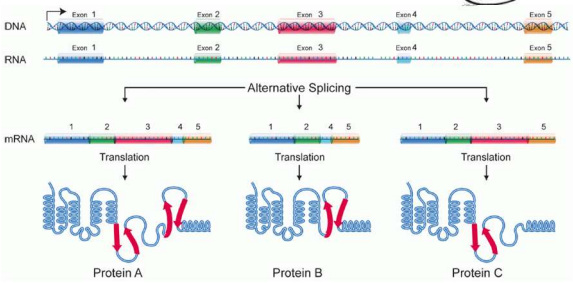



A gén átírása folyamatos, a keletkező elsődleges átiratból egymást követő lépésekben hasadnak ki az üzenetet nem tartalmazó intron szakaszok és a szabadon maradt végek egymással összeillesztődnek. A folyamatot splicingnak nevezik. A vágó-illesztő folyamat mechanizmusának rendkívül pontosnak kell lennie, egy nukleotidot sem tévedhet, mert teljesen megváltozna az információtartalom.

Tehát,

- a DNS-ről tehát transzkripcióval egy igen rövid életidejű **elsődleges átirat** keletkezik, amelyet régebben heterogén nukleáris RNS-nek, röviden hnRNS-nek neveztek.
- Ezt követően felkerül a cap és a poli-A farok.
- Majd ezek után következik a splicing, azaz az intronok kihasítása.

A splicing mechanizmusáért RNS-ből és egy sor fehérjéből álló kis komplex gömböcskék, ún. kis sejtmag ribonukleoproteinek - small nuklear ribonucleoprotein, röviden snRNP - felelősek. Az snRNP ejtése: sznörp, amely a hupikék törpikék néven ismert rajzfilmfigurák -angolul smurfs - nevére rímelő lefordíthatatlan szójáték.




Az emberi gének száma mindössze kétszerese az ecetmuslicában meghatározottaknak. A **komplexitás** titka nem a gének számában, hanem **a gének által meghatározott fehérjék összerakási módjában van** rejtve, amiben fontos szerepet játszik az **alternatív splicing** mechanizmusa, amely következtében **egy gén többféle fehérjét is meghatározhat.** Tehát a tudománytörténetben jelentős szerepet játszó klasszikus tézis: „egy gén – egy enzim” messzemenően nem igaz.

## A genetikai információ kifejeződése, a fehérjék bioszintézise (transzláció)

A genetikai információt a DNS molekula hordozza. Az információ továbbításáért az mRNS molekulák felelősek. A kérdés az, hogy a DNS-ben nukleotidsorrend formájában foglalt információ hogyan határozza meg a fehérjemolekulák aminosavsorrendjét.
A választ a **genetikai kód** adja meg, amely egy olyan **szabályrendszer**, **kódolási eljárás** (nem anyagi egység), ami szerint a nukleinsavakban szereplő szöveg lefordítható a fehérjékben szereplő szövegre (transzláció – átfordítás). Ennek a szabályrendszernek a feltárása a biológiai kutatások körében az egyik legnagyobb intellektuális teljesítmény volt.

## A genetikai kód

**A nukleinsavak ABC-je 4 betűs (DNS-ben pl. A,T,G,C), a fehérjéké 20 (aminosavak).**

- Egyetlen nukleotid tehát nem lehet **jel** – **kodon** -, mert így csupán 4-féle aminosav beépülését lehetne szabályozni.
- Ha két-két nukleotid alkotna egy-egy jelet, akkor is csak $4^2$ = 16-féle kodon alakulhatna ki.
- A **3 nukleotidból álló egységek már $4^3$ = 64-féle kombinációt hoznak létre**, ami bőségesen elegendő a 20-féle aminosav kódolásához.

**A genetikai információ egységeit, tehát DNS- vagy RNS-nukleotid hármasok ún. tripletek alkotják. Ezeket kodonoknak nevezzük. A kodonok jelentését a kodonszótár tartalmazza.**

**A kodonszótár megfejtése** (emelt szintű érettségi feladat)

A kodonszótár megfejtéséért Robert Holley, Har Ghobind Khorana és Marshall Nierenberg 1968-ban kapott Nobel-díjat. Tervszerű kísérletekkel igazolták a kapcsolatot az mRNS bázishármasok és a fehérjék aminosav sorrendje között.

Nierenberg kísérletsorozatának első részében olyan mesterséges mRNS-t szintetizáltak, amely csupa uracilbázist tartalmazott (poli-U). Ennek segítségével a riboszómákon egy kizárólag fenilalanin aminosavakból álló lánc jött létre. Ez a kodonszótár első megfejtett szava: UUU > Phe (fenilalanin).

A kutatók ezután különböző koncentrációjú nukleotidelegyeket alkalmaztak, és figyelték a termékként kapott polipeptidben az aminosavak arányát.

Ha például az elegyben csak uracilt (U) és citozint (C) tartalmazó nukleotidok vannak 2:1 arányban, ezek gyakorisága p (U) = 2/3 és q (C) = 1/3. Az egyes bázishármasok keletkezésének valószínűsége – föltételezve, hogy kapcsolódásuk véletlenszerű – az elemi valószínűségek szorzata lesz.

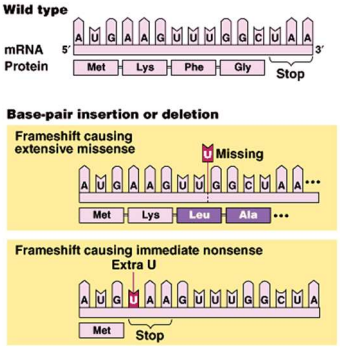
Így például az UUC bázishármas ebben az elegyben $x(UUC) = p(U)^2.q(C) = (2/3)^2. (1/3) = 4/27$ valószínűséggel keletkezik, s mivel a létrejövő fehérjeláncban éppen ekkora volt a fenilalanin relatív gyakorisága, megállapítható, hogy ez a bázishármas is a fenilalanint kódolja.

## A genetikai kód jellemzői

**1. Degenerált** (redundáns), azaz **egy aminosavat több triplet határoz meg**, hiszen 20 aminosav beépülésére 64 kodon áll rendelkezésre.

A leggyakoribb aminosavakat 4-6 kodon is jelöli, pl. az Arg-nak, Ser-nek, Leu-nak 6,

- Az **AUG-kodon a transzláció start jele** (egyben a metionin kodonja).
- **Három kodon jelzi a fehérjeszintézis végét**, ezeket a tripleteket **stop-kodonnak** nevezzük, **ezek nem kódolnak aminosavakat**.




**2. Univerzális,** mivel a genetikai kód a szervezetek fejlettségi szintjétől függetlenül egységes, **minden élőlényre igaz** (kivéve a mitokondriális DNS-t).

**3. Átfedés- és kihagyásmentes,** azaz **egyetlen nukleotid sem lehet tagja két szomszédos kodonnak, ill. minden nukleotid tagja valamelyik tripletnek.**

Ha egy vagy két nukleotid kiesik vagy beékelődik, az **eltolja a leolvasási keretet**, és ezzel értelmetlen aminosavsorrendet hoz létre, ami teljesen működésképtelen fehérjét eredményez (frame shift mutáció).

## A transzláció mechanizmusa

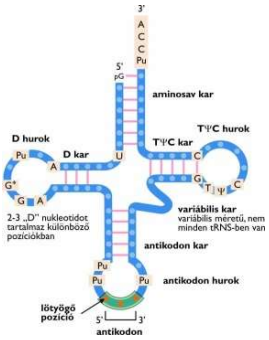
Az mRNS kodonjai közvetlenül semmilyen módon nem hozhatók kapcsolatba az általuk kódolt aminosavakkal, mivel szerkezetük nem komplementer. Ezért az aminosavaknak először egy olyan közvetítő molekulához kell kapcsolódni, amely valamilyen módon kapcsolódni képes az mRNS kodonjaival.

**A közvetítő molekula a tRNS amelynek feladata tehát kettős:**

- Az adott aminosavval összekapcsolódik, s mivel szerkezete (antikodon része) komplementer a megfelelő kodonnal, **megfelelteti egymásnak az aminosavat és az aktuális kodont**.
- A **polipeptidlánc szintézise E-t igényel**, ezért előzőleg az **aminosavakat** magasabb energiaállapotba kell hozni, azaz **aktiválni** kell. Az aktiválás során **ATP** közreműködésével az aminosavak nagy energiájú kötéssel kapcsolódnak a tRNS molekulákhoz.

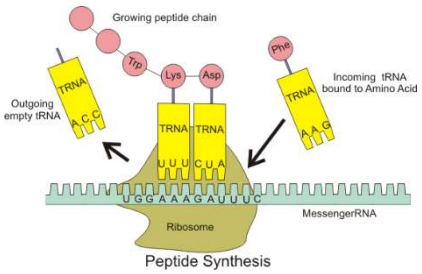
Az aminosavak aktiválása, a tRNS feltöltése

1. aminosav + ATP = aminosav-AMP + PP
2. aminosav-AMP + tRNS = aminosav-tRNS + AMP




### A tRNS szerkezete

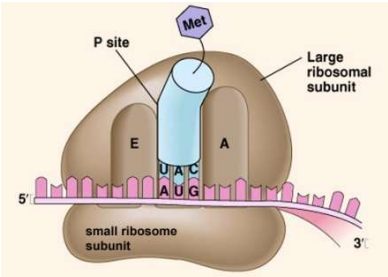
A tRNS a ribonukleinsavak között a legkisebb molekula, mindössze 75-90 nukleotid egységből épül fel. A tRNS-nek specifikus **háromdimenziós szerkezete** van, amely biztosítja a molekula maximális stabilitását. A molekula térbeli szerkezete lóherelevélre emlékeztet.
A molekulának a legfontosabb része az **mRNS kodon felismerését biztosító, ún. antikodon rész.** Az **antikodon** lehetővé teszi, hogy az **adott tRNS-molekula**, amely adott aminosavat szállít, a neki megfelelő **mRNS kodonhoz kapcsolódjon**.




Az mRNS kodon és a tRNS antikodon komplementaritása a biztosítéka annak, hogy adott DNS-bázisszekvenciáról mindig azonos aminosav-szekvencia keletkezzék.

### A riboszómák

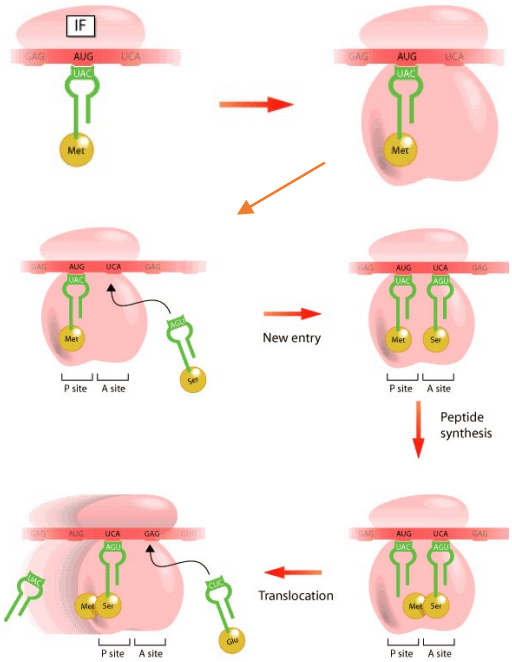
A **fehérjeszintézis helyszínei**, **rRNS-ekből** és **fehérjékből** épülnek fel. Prokarióta sejtekben ezernyi, eukarióta sejtekben sok ezernyi található a **citoplazmában, ill. előfordulnak egyes sejtszervecskékben, mint pl. mitokondriumokban, színtestekben**. Működésük, hogy az mRNS nukleotidsorrendjében foglalt információt fordítják le aminosavsorrendre.
Szerkezetük egységes az egész élővilágban, egy nagyobb és egy kisebb alegységből állnak.




A két alegység a fehérjeszintézis kezdetén kapcsolódik össze, majd a transzláció végén ismét disszociálnak.
A nagy alegység köti meg a tRNS-eket a transzláció során. A nagy alegység felületén **három** eltérő **tRNS-kötőhely** van: „**E**" (*exit*), „**P**" (peptidil-tRNS) és „**A**" (aminosav-tRNS).

## A transzláció lépései prokariótákban röviden

1. **A start kodonhoz hozzá kapcsolódik az első aminosavat szállító tRNS.**
2. **A következő lépésekben a kodon felismerése révén a megfelelő aminosav-tRNS-ek egymást követően a riboszómához kapcsolódnak,**
3. **az aminosavak között kialakul a peptidkötés,**
4. **a riboszóma lépésenként odébb mozdul az újabb tRNS megkötésének érdekében.**
5. **Ha a riboszóma elérkezik a stop kodonhoz, a transzláció befejeződik. A terminációnak az az oka, hogy a három stop kodonhoz nem kapcsolódik tRNS, mivel a kodonoknak megfelelő komplementer antikodont tartalmazó tRNS nincs.**
6. **A stop-jel felismerését követően a polipeptidlánc leválik a riboszómáról.**

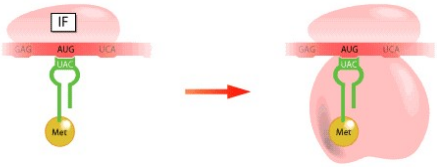



## Lépések részletesen (nem követelmény)

### 1. Kezdés (iniciáció)

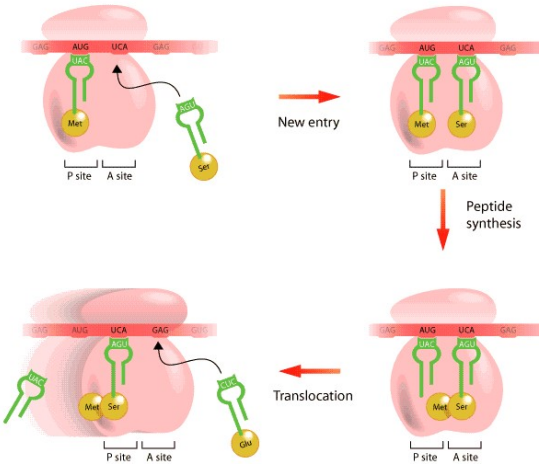
A polipeptidlánc szintézise, csakúgy, mint a nukleinsavaké, **egy irányba halad**. **Az mRNS kevéssel kialakulása után már kapcsolódhat riboszómákhoz és megkezdődhet a polipeptidlánc szintézise.**

Az iniciáció lépései.




- Az mRNS hozzákötődik a riboszóma kis alegységéhez.
- Az mRNS megkötését a kis alegységben található rRNS végzi. Az mRNS 5' végének szekvenciája komplementer az rRNS-ével.
- A nagy alegység összekapcsolódik a kicsivel.
- **A start kodon – AUG** - a P ablakba kerül és **hozzá kapcsolódik az első aminosavat szállító** -formil-metionin- **tRNS**. A metionin később lehasad a polipeptidláncról.
- A folyamat energiaigényét GTP hidrolízise fedezi.

### 2. Hosszabbítás (elongáció)




**Lényege, hogy**

- **a kodon felismerése révén a megfelelő aminosav-tRNS-ek egymást követően a riboszómához kapcsolódnak,**
- **az aminosavak között kialakul a peptidkötés,**
- **a kialakult peptidszakasz továbbítódik – a riboszóma odébb mozdul - az újabb peptidkötés kialakítása érdekében.**
- A következő tRNS a riboszómán az A-helyhez kötődik.
- A riboszóma A-helyére kerülő újonnan érkezett tRNS aminosava összekapcsolódik a fMet-tRNS aminosav részével.
- A keletkezett dipeptidil-tRNS az A-helyen kötődik, míg az aminosavtól megfosztott tRNS egyelőre még a P-helyen marad.
- A P-helyen feleslegessé váló tRNS árkerül az E-helyre, majd leválik a riboszómáról.

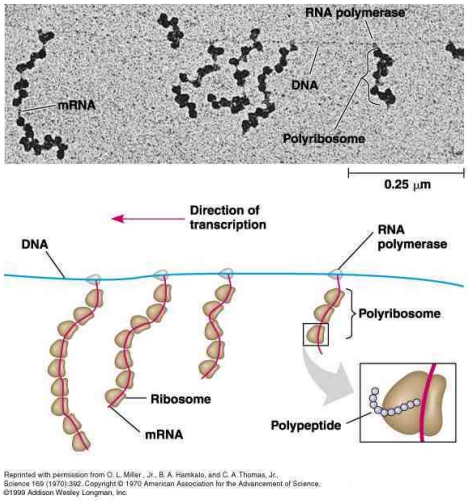
- Egy-egy aminosav kapcsolódása után a keletkező tRNS az A-helyről a P-helyre kerül (transzlokáció), hogy ez által a következő aminoacil-tRNS kötődhessen az A-helyhez.
- A polipeptidlánc az N-terminális felől nő a C-terminális felé.

**3. Befejezés (termináció)**

**Ha a riboszóma** A ablaka **elérkezik a stop kodonhoz, a transzláció befejeződik. A terminációnak az az oka, hogy a három stop kodonhoz nem kapcsolódik tRNS, mivel a kodonoknak megfelelő komplementer antikodont tartalmazó tRNS nincs.**
**A stop-jel felismerését követően** a P-helyen levő utolsó tRNS és az aminosav közötti kötés felszakad, a **polipeptidlánc leválik a riboszómáról**. A három stop-szignál felismerésében riboszómális fehérjék közreműködnek. Végül a riboszóma alegységek disszociálnak.

Baktériumokban a fehérjeszintézis sebessége rendkívül gyors, másodpercenként akár 30 aminosav is beépülhet.
Az intenzív transzlációnak több oka van:

- az mRNS DNS-ről történő **transzkripciója alatt**, még a nem teljesen kész mRNS-en **már megindul a transzláció**.
- Ha a riboszóma bizonyos számú kodont már leolvasott, az mRNS-hez újabb riboszóma kapcsolódhat. Így gyakran egy mRNS-en egyszerre több riboszóma dolgozik, és ún. **poliriboszóma** alakul ki, ami lehetővé teszi, hogy egy időben egy mRNS-ről egyszerre több polipeptidlánc íródjék át.




https://drive.google.com/file/d/0B15KJwYa2uMFYWJfOG1Mam9PZVE/view?usp=sharing

**Gyakorló emelt szintű érettségi feladatok**

## A fehérjék különbségének vizsgálata

Egy faj két populációjából azonos fehérje mintát vettek. Az aminosav sorrend vizsgálatakor kiderült, hogy a fehérjék egyik polipeptid láncának 112. és 117. aminosav közötti szakaszán két aminosav különböző, a többi helyen teljes a megegyezés. Az alábbi táblázat az adott szakasz aminosav sorrendjét mutatja.

| Aminosav sorszáma | 112. | 113. | 114. | 115. | 116. | 117. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. minta | Gly | **Ala** | Ala | **Phe** | Gly | Ala |
| 2. minta | Gly | **Gly** | Ala | **Tyr** | Gly | Ala |

Az 1. minta esetében sikerült az adott polipeptid lánc szintéziséhez mintaként szolgáló RNS-t is elkülöníteni és bázissorrendjét megállapítani. Az adott szakasz bázissorrendje a következő volt:

| Az adott aminosavak sorszáma | 112. | | | 113. | | | 114. | | | 115. | | | 116. | | | 117. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Az mRNS bázissorrendje | G | G | G | G | C | A | G | C | C | U | U | U | G | G | U | G | C | U |

Milyen a bázissorrendje az információt tároló DNS adott szakaszának?

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1.** | A DNS átíródó (aktív) szála | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **2.** | A DNS nem átíródó (néma) szála | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Időközben a 2. minta megsemmisült, így az mRNS-t nem tudták elkülöníteni.
Adja meg a kodonszótár segítségével a 2. mintában eltérő aminosavak lehetséges kodonjait!

**3.** A Gly lehetséges kodonjai: ……

**4.** A Tyr lehetséges kodonjai: ……

| A kodon első betűje | A kodon második betűje | | | | A kodon harmadik betűje |
|---|---|---|---|---|---|
| | U | C | A | G | |
| | Phe | Ser | Tyr | Cys | U |
| U | Phe | Ser | Tyr | Cys | C |
| | Leu | Ser | stop | stop | A |
| | Leu | Ser | stop | Try | G |
| | Leu | Pro | His | Arg | U |
| C | Leu | Pro | His | Arg | C |
| | Leu | Pro | Gln | Arg | A |
| | Leu | Pro | Gln | Arg | G |
| | Ile | Thr | Asn | Ser | U |
| A | Ile | Thr | Asn | Ser | C |
| | Ile | Thr | Lys | Arg | A |
| | lánckezdő és Met | Thr | Lys | Arg | G |
| | Val | Ala | Asp | Gly | U |
| G | Val | Ala | Asp | Gly | C |
| | Val | Ala | Glu | Gly | A |
| | Val | Ala | Glu | Gly | G |

Az eddigi ismeretek alapján állítsa össze a 2. minta mRNS-ének bázissorrendjét az adott szakaszon, feltételezve, hogy egy bázishármason belül csak egy bázis változott meg.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **5.** | 2. mRNS | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Írja le, hogy az eredeti DNS átíródó szálán milyen bázisnak mivé kellett változnia, ahhoz, hogy a fenti eltérés kialakuljon!

**6.** A 113. aminosav esetében: ……

**7.** A 115. aminosav esetében: ……

## Megoldás

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1.** | A DNS átíródó (aktív) szála | **C** | **C** | **C** | **C** | **G** | **T** | **C** | **G** | **G** | **A** | **A** | **A** | **C** | **C** | **A** | **C** | **G** | **A** |
| **2.** | A DNS nem átíródó (néma) szála | **G** | **G** | **G** | **G** | **C** | **A** | **G** | **C** | **C** | **T** | **T** | **T** | **G** | **G** | **T** | **G** | **C** | **T** |

Hibátlan soronként 1–1 pont — 2 pont
**3.** A Gly lehetséges kodonjai: **GGU, GGC, GGA, GGG** — 1 pont
**4.** A Tyr lehetséges kodonjai: **UAU, UAC** — 1 pont

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **5.** | 2. mRNS | G | G | G | **G** | **G** | **A** | G | C | C | **U** | **A** | **U** | G | G | U | G | C | U |

Ha mindkét eltérés helyes, akkor — 2 pont
(Ha egy eltérés helyes, akkor 1 pont.)
**6.** A 113. aminósav esetében: egy G változott C-re — 1 pont
**7.** A 115. aminósav esetében: egy A változott T-re — 1 pont

## A kodonszótár megfejtése

A kodonszótár megfejtéséért Robert Holley, Har Ghobind Khorana és Marshall Nierenberg 1968-ban kapott Nobel-díjat. Tervszerű kísérletekkel igazolták a kapcsolatot az mRNS bázishármasok és a fehérjék aminosavsorrendje között.

1. A kísérlet elvégzésekor a bázishármasok léte még nem volt bizonyos, a kódolás módjáról többféle elképzelés is napvilágot látott. Indokolja, hogy a kutatók milyen elméleti megfontolás alapján kerestek mégis bázishármasokat, és nem két bázisból álló egységeket!
……

2. A sikeres kísérlet feltétele a kémcsőben is végrehajtható mesterséges fehérjeszintézis volt. Melyik – baktériumokból is kinyerhető – sejtalkotóra volt feltétlenül szükség ehhez a szintézishez?
…….

Nierenberg kísérletsorozatának első részében olyan mesterséges mRNS-t szintetizáltak, amely csupa uracilbázist tartalmazott (poli-U). Ennek segítségével a riboszómákon egy kizárólag fenilalanin aminosavakból álló lánc jött létre. Ez a kodonszótár első megfejtett szava: UUU > Phe (fenilalanin). A kutatók ezután különböző koncentrációjú nukleotidelegyeket alkalmaztak, és figyelték a termékként kapott polipeptidben az aminosavak arányát.

Ha például az elegyben csak uracilt (U) és citozint (C) tartalmazó nukleotidok vannak 2:1 arányban, ezek gyakorisága $p_{(U)} = 2/3$ és $q_{(C)} = 1/3$. Az egyes bázishármasok keletkezésének valószínűsége – föltételezve, hogy kapcsolódásuk véletlenszerű – az elemi valószínűségek szorzata lesz.
Így például az UUC bázishármas ebben az elegyben $x_{(UUC)} = p_{(U)}^2.q_{(C)} = (2/3)^2 . (1/3) = 4/27$ valószínűséggel keletkezik, s mivel a létrejövő fehérjeláncban éppen ekkora volt a fenilalanin relatív gyakorisága, megállapítható, hogy ez a bázishármas is a fenilalanint kódolja.

Tételezzük föl, hogy kísérletünkben Nierenberg módszerét alkalmazzuk, és az elegyben 1/2 :1/2 arányban adenin- és uraciltartalmú nukleotidokat oldunk.

3. Mit tartalmaznak ezek a nukleotidok az adeninen és uracilon kívül?

……. és …….

4. Milyen típusú kémiai reakcióval kapcsolódnak össze a nukleotidok?
……

5. Hányféle bázishármas jöhet létre, ha kísérletünkben tetszés szerinti sorrendben kapcsolódhatnak? A kapott kodonszótár segítségével állapítsa meg, hányféle aminosav alkothatja az ezen mRNS láncok alapján létrejövő fehérjéket! Magyarázza a két számérték különbségét!

Hányfélék a bázishármasok? ……
Hányféle aminosav? …….
A különbség okai: ……

| A kodon | A kodon második betűje | | | | A kodon |
|---|---|---|---|---|---|
| első betűje | U | C | A | G | harmadik betűje |
| | Phe | Ser | Tyr | Cys | U |
| U | Phe | Ser | Tyr | Cys | C |
| | Leu | Ser | stop | stop | A |
| | Leu | Ser | stop | Try | G |
| | Leu | Pro | His | Arg | U |
| C | Leu | Pro | His | Arg | C |
| | Leu | Pro | Gln | Arg | A |
| | Leu | Pro | Gln | Arg | G |
| | Ile | Thr | Asn | Ser | U |
| A | Ile | Thr | Asn | Ser | C |
| | Ile | Thr | Lys | Arg | A |
| | lánckezdő és Met | Thr | Lys | Arg | G |
| | Val | Ala | Asp | Gly | U |
| G | Val | Ala | Asp | Gly | C |
| | Val | Ala | Glu | Gly | A |
| | Val | Ala | Glu | Gly | G |

6. Állapítsa meg, hogy az adott elegyben várhatóan mekkora lesz a izoleucin (ile), illetve a leucin (leu) aminosavak aránya a fölépülő peptidláncban, ha feltételezzük, hogy a szintetikus mRNS-ben bármelyik nukleotid azonos eséllyel kapcsolódik bármelyik másikhoz!

leucin – izoleucin arány: ……...

7. Tételezzük fel, hogy a fenti kísérletben 4 aminosavból álló peptidlánc keletkezett. Adja meg, hányféle lehetséges sorrendben kapcsolódhatnak össze ebben az aminosavak!

**Megoldás**

1. Báziskettősök esetén csak $4^2 = 16$ féle aminosav kódolására volna lehetőség, holott a természetben 20 (21) féle van.
2. riboszómákra
3. foszforsavat / foszforsavmaradékot és cukrot / ribózt / pentózt
4. (Poli)kondenzáció / észterképződés.
5. Nyolcféle (AAA, AAU, AUA, UAA, AUU, UAU, UUA, UUU). Hatféle aminosavat kódolhatnak, mert egy STOP jel van köztük, egy aminosavat (az izoleucint) pedig két bázishármas is kódol.
6. A leucin-izoleucin arány: 1:2
7. $6^4$ (= 1296)

## Fehérjeszintézis

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C | T | A | C | T | T | C | C | C | T | G | C | G | G | G | G | C | G | A | A | T | T |

Egy DNS-molekula részletének bázissorrendje látható a táblázatban:

1. Mi jellemző erre a DNS szakaszra? 3 pont

A) Amikor ez a DNS-molekula megkettőződik, a molekularészlet harmadik bázisához a bázispárosodás alapján egy timin kapcsolódik.
B) A molekularészlet 4. bázisa 2 hidrogénkötéssel kapcsolódik a kiegészítő polinukleotidszál megfelelő bázisához.
C) Eukarióta sejtekben előfordulhat a színtestekben is.
D) Baktériumok sejtmagjában is előfordulhat.
E) Riboszómák alkotórésze lehet.
F) Kondenzációs reakciók sora hozta létre.

2. A bázispárosodás szabályait Erwin Chargaff ismerte föl még azelőtt, hogy a DNS szerkezetét kiderítették volna. Chargaff különböző fajú élőlények DNS-eit hidrolizáltatta, és a nukleotidok arányát vizsgálta. Mit állapíthatott meg? 2 pont

A) A kétgyűrűs purin- és az egygyűrűs pirimidintartalmú nukleotidok száma bármely faj egyetlen egyedében mindig megegyezett.
B) Az adeninek és timinek aránya fajra jellemző volt.
C) Az adeninek és guaninok aránya fajonként különbözött.
D) Azonos faj két egyedét vizsgálva az adenin- és guaninbázisok aránya mindig azonos.
E) Ha egy mintában 25% volt az adenin aránya, akkor 25% volt a guanin aránya is.

3. Ez a DNS-szakasz egy rövid, 5 aminosavból álló peptid génjét tartalmazza (a peptidszintézis során ez az átíródó szál). A peptid első aminosava: lys (lizin), a második aminosava: gly (glicin). A kodonszótár segítségével állapítsa meg, mi a következő három aminosav (elegendő a hárombetűs rövidítéseket megadni)! Kodonszótárt lásd fent!

harmadik aminosav: ……..……
negyedik aminosav: ……
ötödik aminosav: ……....…

4. Mi a jelentése a molekularészlet utolsó bázishármasáról készült mRNS-kodonnak?
……

5. Tételezzük fel, hogy sejtosztódás előtt az adott DNS-molekularészlet 10. bázisának helyére pontmutáció során egy másik bázis épül be, és e hiba átkerül az utódsejtekbe is.
Hogyan befolyásolja ez a változás a létrejövő peptid aminosavsorrendjét? Válaszát indokolja!
…….

6. A példaként megadott DNS-szakasz egy része nem peptidet kódoló génhez tartozik.
Milyen más szerepe lehet még az ilyen DNS-részleteknek? Nevezzen meg egy lehetséges funkciót!
……

**Megoldás**

1. A , C , F
2. A , C
3. Arg, Pro, Ala
4. Stop-kodon: befejeződik a leolvasás / fehérjeszintézis / transzláció.
5. Semmilyen változás nem történik, mert bármi is az adott bázishármas harmadik tagja, mindenképpen Gly épül be a polipeptidbe /a genetikai kód „degeneráltsága” miatt
6. Lehet szabályozó szerepe, például operátor / promoter szakasz.

## Génműködés szabályozása a prokariótákban

### A lac-operon

Differenciált génműködés folyamatát prokariótákban írták le először. **A génműködés szabályozását leíró modell az operon modell.** Az operon általi **génműködés-szabályozás** a sejtek gyors és hatékony alkalmazkodását teszi lehetővé a változó környezeti feltételekhez.

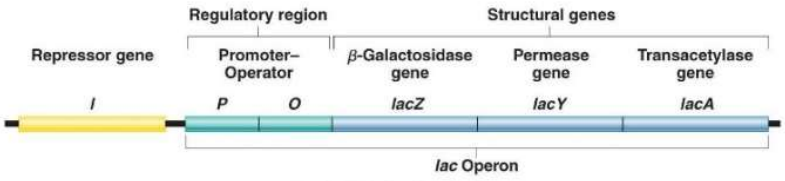
A baktériumok tápanyagok levesében úszva élnek. Sokféle **különböző cukor** fordulhat elő a környezetükben. Mindezek felvételéhez és lebontásához szükséges **enzimek egyidejű termelése sok energiába** kerülne. A baktériumok érzékelni képesek a rendelkezésre álló cukor típusát és **csak akkor termelik** a felvételhez és lebontáshoz **szükséges enzimeket, ha szükség van azokra.**

Courtesy of Cold Spring Harbor Laboratory Archives. Noncommercial, educational use only.

A laktóz-operon – röviden **lac-operon** - volt az elsőként leírt génregulációs mechanizmus, aminek felfedezéséért két francia kutató, a párizsi Pasteur Intézetben dolgozó Francois Jacob és Jacques Monod Nobel Díjat kaptak 1965-ben.

**Az operon tehát a génműködés-szabályozás egysége.** Megkülönböztetünk a DNS molekulában

- **strukturális (szerkezeti) géneket**, amelyek olyan **fehérjék aminosavsorrendjét kódolják**, amik lehetővé teszik a laktóz felvételét és lebontását,
- továbbá **régió szakaszokat**, amelyekről **nincs átíródás** – **nem kódolnak fehérjét** -, ezek a struktúrgének átíródását lehetővé tevő – szabályozó - egységek.




A lac-operon a következő elemekből áll:

- **három strukturális gén** (lacZ, lacY, lacA),
- **promóter** (lacP), az **RNS polimeráz kapcsolódási helye**,
- **operátor régió** (lacO), egy olyan DNS szakasz, ahol egy **gátlófehérje** (represszor) képes megkötődni, megakadályozva a fenti struktúrgének átírását, abban az esetben, ha nincs laktóz a tápanyagok között.

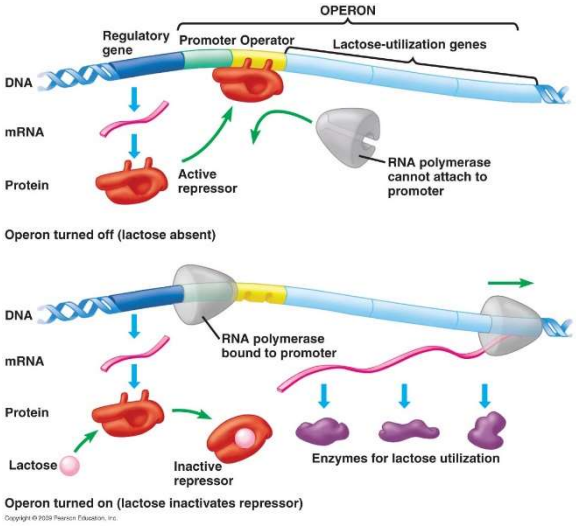
**Nem tartozik a lac operonhoz**, - de alapvetően szükséges annak működéséhez -, az ún**.** lacI **gén**. A lacI gén **kódolja a represszor fehérjét**, amely tehát laktóz hiányában az operátorhoz kapcsolódva **blokkolja a strukturális gének átíródását.**

**Laktóz hiányában**

- a **gátlófehérje az operátorhoz kapcsolódik** és megakadályozza a struktúrgének átírását.

**Laktóz jelenlétében**

- a **gátlófehérje megköti a laktózt, szerkezete megváltozik, leválik az operátorról** és nem képes tovább akadályozni az RNS polimerázt a struktúrgének átírásában.
- Eredményül **átíródnak a struktúrgének, fokozódik a laktóz felvétele, lebontása**.




**Video**

https://drive.google.com/file/d/0B15KJwYa2uMFeGpaNW5lUVhZUlk/view?usp=sharing

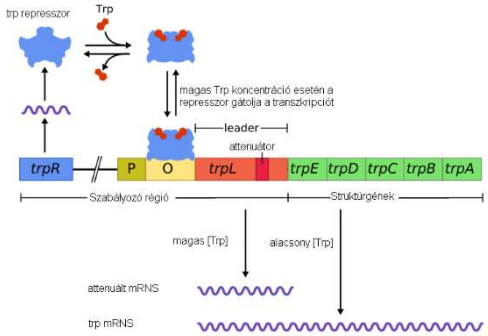
A triptofán operon (trp-operon)

A lac-operon

- egy **lebontó anyagcsereutat** szabályoz,
- a **laktóz kötődése** a represszorhoz **serkenti** a strukútrgének átírását.

A trp-operon

- egy **felépítő utat**, a triptofán aminosav szintézisét befolyásolja.
- A **Trp kötődése** a represszorhoz **gátolja** a **génátírást**.




A trp-operon

- egy promoter és
- egy operátor régióból
- egy ún. leader-szekvenciából és
- öt struktúrgénből áll.

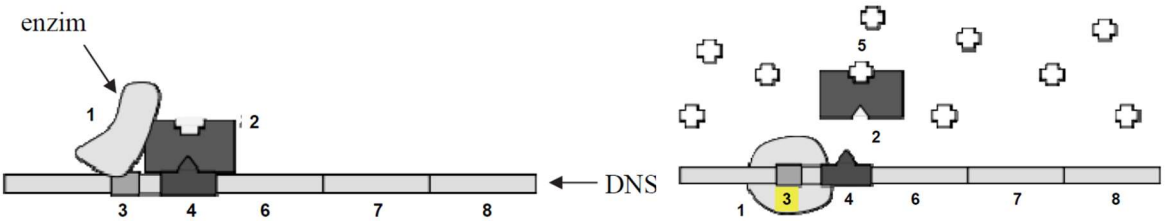
Tehát,

- ha nincs trp, akkor történhet transzkripció, így a trp-szintézis megindul;
- ha van trp a rendszerben, akkor trp-represszor fehérje trp-nal kapcsolódva aktiválódik, megtörténik az operátor régióhoz való kötődés, és a transzkripció gátolt lesz.

## Gyakorló emelt szintű érettségi feladatok

## A DNS összetétele és működése

A következő ábra Jacob és Monod francia tudósok által leírt, egyes baktériumokban működő tejcukor operont mutatja. Azonosítsa az operon elemeit!




2. Nevezze meg a funkció feltüntetésével, hogy mit jelöltünk az ábrán:

1-es számmal: ……

2-es számmal:…….

5-összámmal : ……...

Mi jellemző az ábra további részeire? A megfelelő betűjelet írja az állítás után!

A) A 3-as és 4-es részletre igaz
B) A 3-4-6-7-8-as részletre egyaránt igaz
C) A 6-7-8-as részletre igaz
D) Egyikre sem igaz

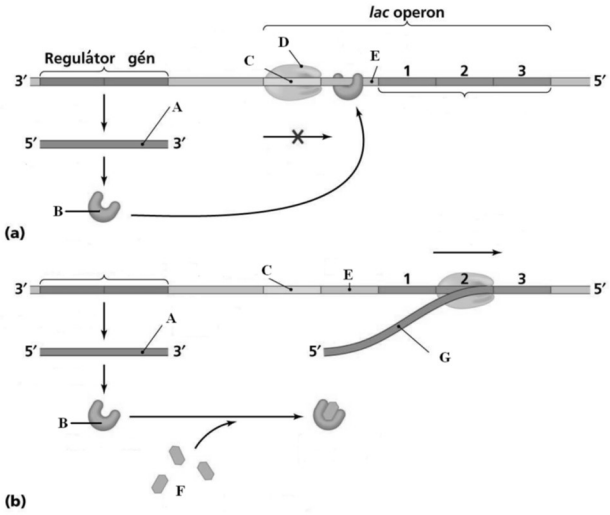
3. Fehérje.
4. Fehérjék készülnek az információja alapján.
5. Nukleotidok alkotják.
6. Ez a szakasz szabja meg a szabályozó fehérje aminosavsorrendjét.
7. Olyan DNS-szakasz, ami nem kódol fehérjét.
8. Az enzimfehérjéket kódoló gének.

**Megoldás**

**2.** az 1-es számmal jelölt: RNS-szintézist végző / polimeráz enzim
a 2-es számmal jelölt: a szabályozó/gátló /represszor fehérje
az 5-ös számmal: tejcukor/laktóz/jelként ható vegyület / enziminduktor

3. D
4. C
5. B
6. D
7. A
8. C

## Operonok




Az 1. ábra az Escherichia coli baktériumban a laktóz lebontását végző enzimek termelődésének szabályozását foglalja össze.

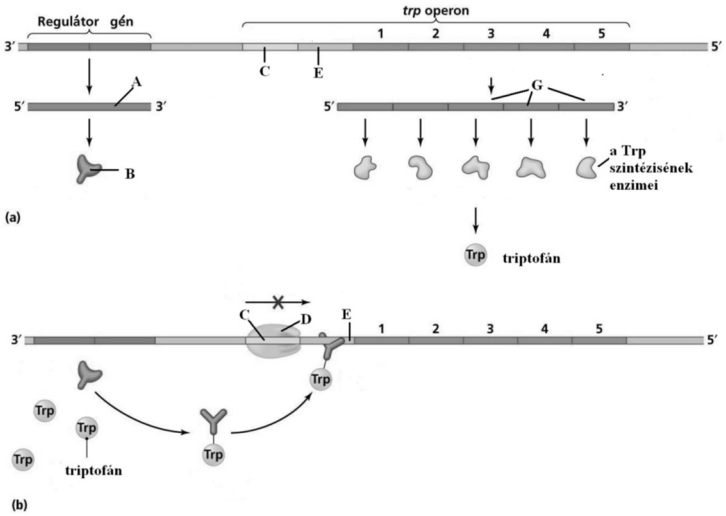
Az a) jelű sor a laktóz hiányában, a b) jelű a laktóz jelenlétében végbemenő folyamatokat mutatja. Tanulmányozza alaposan az ábrát, majd egészítse ki a szöveget!

1. A laktóz lebontását végző enzimek 1,2,3-mal jelölt génjeinek összességét ……..-eknek nevezzük. Ezekről a génekről Jacob és Monod kutatásai szerint laktóz hiányában nem íródik át mRNS, mert a(z) …… hozzákapcsolódik a DNS ……. régiójához, és megakadályozza, hogy a(z) …….. végighaladjon a DNS mentén.
Ha a baktériumot laktóz tartalmú táptalajra helyezik, a …….. hozzákapcsolódik a gátló molekulához, így nem áll akadály a lebontását katalizáló enzimeket kódoló mRNS-ek átírása elé.

2. Az ábrának mely betűi jelölnek fehérjemolekulát? 1 pont

A) A „B” és a „D” jelű
B) Az „A” és a „G” jelű
C) A „C” és az „E” jelű
D) A „B” és a „G” jelű
E) Az „A” és az „F” jelű

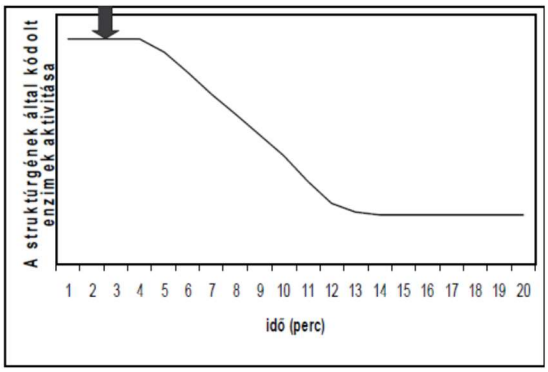
Az Escherichia coli baktériumban a triptofán (Trp) nevű aminosav szintézisét katalizáló enzimek génjeinek az operonja más elven működik. Ezt ábrázolja a 2. ábra. A megfelelő részeket ugyanazokkal a nagybetűkkel jelöltük, mint a laktóz (lac) operon ábráján. Az a) jelű sor alapállapotban, a b) jelű a triptofán aminosav magas koncentrációja mellett mutatja a folyamatot.




3. Fogalmazza meg röviden, hogy mi az alapvető különbség a két szabályozási modell között!
…….

4. A triptofán operon működésének modellje hasonlít a hormonrendszernél is ismert szabályozási mechanizmushoz. Hogy nevezzük általában ezt a mechanizmust?
……...

A laktóz vagy a triptofán hozzáadása kb. 10 perc alatt fejti ki hatását.
(A nyíl az anyag hozzáadásának időpontját jelzi.)




5. Állapítsa meg, hogy a mellékelt diagram a laktóz bontásáért vagy a triptofán szintéziséért felelős enzimek hatását mutatja! Egészítse ki az alábbi hiányos mondatot! Válaszát indokolja!

A diagram a …… enzimek / enzimjei aktivitásának (koncentrációjának) változását mutatja az idő függvényében, a szabályozó anyag hozzáadását követően.

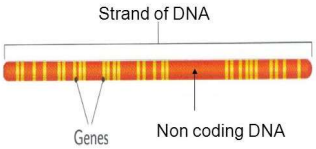
## Megoldás

1. struktúrgének
   Inhibitor/gátlófehérje
   Operátor
   RNS polimeráz/ RNS szintetizáló enzim
   Laktóz / tejcukor
2. A
3. A laktóz bekapcsolja, a triptofán gátolja a struktúrgének átírását.
4. negatív visszacsatolás
5. triptofán szintézis; Indoklás: Az anyag (triptofán) hozzáadását követően az enzimek szintézise csökken.

## 6.1.2. Mutáció

### Bevezetés

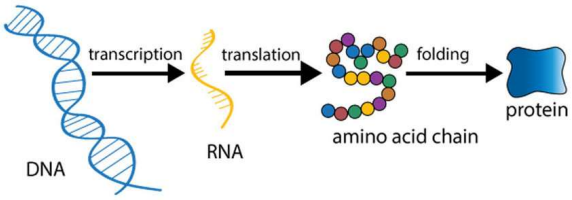
Az élőlények alapvető életjelenségei az **öröklődés** és az **öröklődő változékonyság**. **Az öröklődés** **során a szülői tulajdonságok adódnak tovább az utódokba**. Az élővilágban a genetikai információ tárolója kivétel nélkül a DNS-molekula, ugyanakkor ismertek vírusok - **retrovírusok**, mint pl. a HIV, influenza vírusok, COVID 19 (*coronavirus disease - koronavírus okozta megbetegedés 2019*) stb. - melyeknek az örökítő anyaga RNS. A nukleinsavakban az információkat **gének** hordozzák. **Génnek nevezzük a DNS-molekula adott szakaszát, amely valamilyen öröklődő jelleg kialakulását megszabja egy adott fehérje kódolásán keresztül.**




**Emberben** ma kb. **21 000 gén** létét feltételezik, aminek **mérete a teljes genom 1-2 %-a**, azaz a **gének kisebb nagyobb távolságra találhatók egymástól** és őket át nem íródó szakaszok választják el.

A különböző **tulajdonságokért specifikus fehérjék felelősek**. Specifitásuk az aminosav-sorrendjükben rejlik. A DNS a fehérjék aminosavsorrendjét nukleotidsorrend formájában kódolja, melyben az egyes aminosavaknak **nukleotidhármasok**, ún. **tripletek** feleltethetők meg. A sejten belül az információáramlás a következő úton halad (**centrális dogma**):

**DNS — transzkripció — mRNS — transzláció — fehérje — tulajdonság**

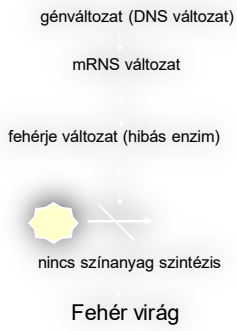


Amennyiben **megváltozik a DNS nukleotidsorrendje**, megváltozik az általa kódolt fehérje aminosav-sorrendje, ill. szerkezete is, aminek következtében **új tulajdonságok jönnek létre**.

Az **öröklődő változékonyság** azt jelenti, hogy az **öröklött tulajdonságok nem állandók, nemzedékről nemzedékre változhatnak**, ez lehetővé teszi, hogy az utódok tulajdonságai némileg eltérjenek a szülőkétől. Az élőlények változatossága azt eredményezi, hogy az egyes egyedeknek különbözők az esélyei az életben maradásra és a szaporodásra. **Az élőlények változatossága teremti meg az alapját az élővilág törzsfejlődésének, az evolúciónak**.

### Mutáció

**A mutáció az örökítő anyag (DNS) egyetlen nemzedéken belüli, ugrásszerű, öröklődő megváltozása. Óriási az evolúciós jelentősége**, a populációk genetikai sokféleségének az alapja.




A genetikai változatosságot a mutáción kívül tovább növeli az ivaros szaporodás során bekövetkező, véletlenszerű tulajdonságkombinációk végtelen lehetősége:

- a homológok véletlenszerű szétválása,
- az átörökítő DNS átrendeződése (intrakromoszómális rekombináció),
- az ivarsejtek véletlenszerű találkozása.

**A mutáció hatása lehet hátrányos (leggyakoribb), lehet közömbös, de lehet előnyös is.**

**Közömbös mutációról** akkor beszélünk, ha a DNS megváltozását nem követi fehérjeszerkezeti változás. Erre példa,

- ha a **mutáció nem kódoló**, öröklődés szempontjából közömbös **szakaszt érint**,
- vagy információt hordozó szakaszt érint, azonban a genetikai kód degeneráltsága miatt, **egy báziscsere nem változtatja meg az aminosavsorrendet**, tekintve, hogy a **megváltozott kodon ugyanazt az aminosavat kódolja**.

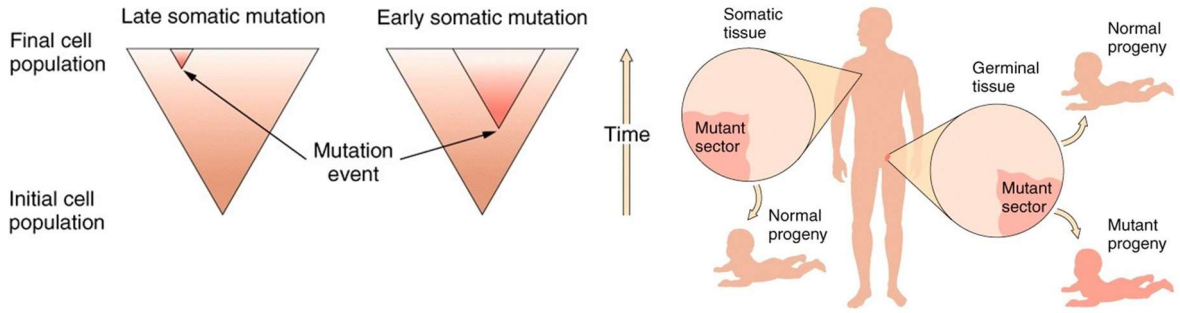
Az evolúció során tehát az egyes **allélváltozatok mutációval jöttek létre**. **Ma az élőlények az evolúció során felhalmozódott kedvező mutációkat hordozzák.**

A mutáció mindig átadódik az utódsejtekre, de az utódokba (egyedekbe) csak az a mutáció öröklődik, amely az ivarsejteket (vagy az azokat képző sejteket) érinti. Ez a **generatív mutáció** (a klasszikus értelemben vett mutáció)**.**

**A különböző felépítésű és működésű testi sejtjeink genetikai információtartalma azonos, azonban a szomatikus mutációk, ami a testi sejtekben történik, ezt megváltoztathatják**. A **szomatikus mutáció nem öröklődő**, mozaikos jellegű (pl. pigmenthiány a bőrön).

## Szomatikus mutáció

A szomatikus mutációk **mozaikos fenotípust** okoznak. A mutációt szenvedett testi sejtek utódai klónt alkotnak és gyakran a többi sejttől elkülöníthető mutáns szektorként jelennek meg. A mutáns szektor mérete annál nagyobb, minél korábban történt a mutáció.




## Generatív, csíravonal mutáció

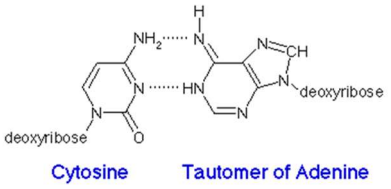
Az **ivarsejtekben megjelenő öröklődő mutációkat csíravonal-mutációknak nevezzük**. **Egyes gének csíravonal mutációi** örökletes **rákra hajlamosító tényezőt jelentenek**. Ez a magyarázata a rákra való hajlam örökölhetőségének. A **legismertebbek** talán az öröklődő **emlő- és petefészekrákkal** összefüggő BRCA1 és BRCA2 **gének mutációi**. (BRCA = breast cancer). Az emlőrákoknak kétféle típusa létezik, az öröklődő és a nem öröklődő emlőrák. A BRCA1 és a BRCA2 génekben előforduló mutációk növelik az öröklődő emlőrák kialakulásának kockázatát, mivel **e két gén olyan fehérjéket állít elő, amelyek a DNS hibáinak kijavításáért felelősek**. **Mutáns gének** esetén **romlik a DNS javítómechanizmusainak hatékonysága**, ezért nő a daganat kialakulásának a kockázata. Ha a BRCA1 és BRCA2 gének bármelyike mutáns formában kerül át az utódba, akkor már az átlagosnál jóval nagyobb eséllyel alakulhat ki a betegség. Az emlőrák kialakulásának általános kockázata 12,5%, ha azonban valaki mutáns BRCA-génnel rendelkezik, a valószínűség 50-85%-ra szökik fel.

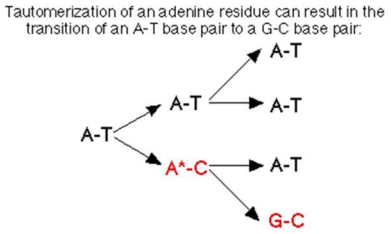
## A mutációk okai

**A mutáció során különféle okok miatt megváltozik a DNS-molekula nukleotidsorrendje.**

**Spontán mutáció** az olyan mutáció, aminek a **pontos kiváltó okát nem ismerjük.**

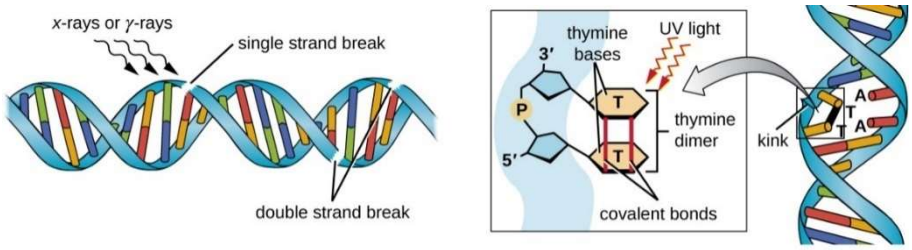
**Ilyenek a nemkívánatos kémiai reakciók, amelyek replikációs hibákhoz vezetnek.** Bonyolult kémiai átalakulások okozzák. A változások hátterében az áll, hogy a különféle **bázisok szerkezete könnyen átalakulhat** olyan módon (tautomer átalakulás), hogy a változás következtében már a másik, egyébként nem komplementer bázissal képes kapcsolódni, pl. az adenin nem a timinnel, hanem a citozinnal. Így másoláskor már a timin helyére citozin kerül, újabb másoláskor pedig az eredeti adenin helyére guanin.




**Indukált mutáció, melyeket ismert környezeti hatások (mutagének) váltanak ki.** A mutagén olyan hatás vagy anyag, amely mutációt képes kiváltani, illetve a mutációk számát megnövelni a spontán mutációk gyakoriságához viszonyítva. Lehetnek:

- **fizikai** okok:
  - **a nagy energiájú sugárzások** roncsolják a DNS-t,
    - UV, rtg, radioaktív sugárzás.
  - **Hőmérséklet emelkedés**.
- **Kémiai** hatások.
- **Biológiai** tényezők, pl. **baktérium- és gombatoxinok** és más természetes eredetű növényi vagy mikrobiális eredetű anyagok.




(a) Ionizing radiation (b) Non-ionizing radiation

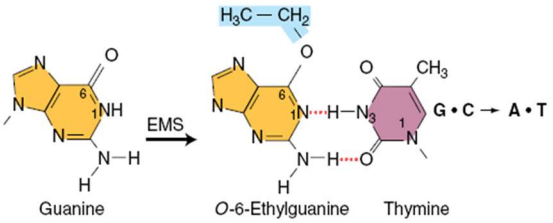
### Az UV sugárzás mutagén hatása

Az ultraibolya sugárzás a DNS-ben fotodimer termékeket eredményez, amelyek szomszédos timin bázisok kémiai összekapcsolódásával keletkeznek. Ezek a termékek torzulást eredményeznek a kettős spirál szerkezetében, és megakasztják a DNS polimeráz haladását.

### Kémiai mutagének

Például az **alkiláló szerek** (pl. a mustárgáz) úgy módosítják a bázisokat, hogy azok **rosszul párosodnak**.

Az EMS (etilmetánszulfonát) etil csoportot kapcsol a bázisokra. A leggyakoribb módosulat az etil-guanin timinnel párosodik, ami GC --> AT cserét eredményez.



## Mutációk gyakorisága, a mutációs ráta

**Az ivarsejtek képződésekor bekövetkező mutációk gyakoriságát fejezi ki.**

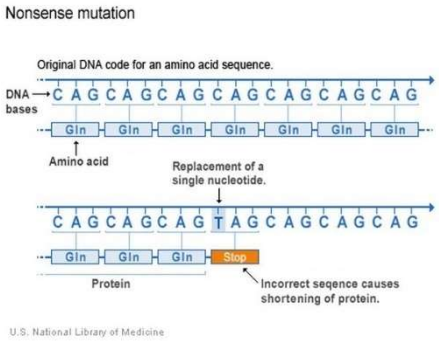
- $10^{-3}$ mutációs ráta azt jelenti, hogy 1000 ivarsejt képződésekor 1 mutáció jön létre,
- 3 x $10^{-3}$ ráta értékénél 1000 ivarsejt keletkezésekor 3 mutáció következik be az adott gén esetén.

A mutációs ráta

- fajonként eltérő,
- diploid szervezetekben gyakoribb,
- egy fajon belül génenként változó,
- emberben átlagosan $10^{-5}$ nagyságrendű.

## A mutációk típusai

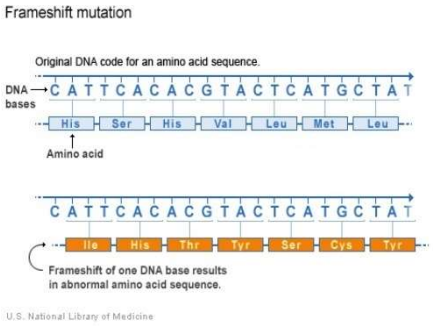
- **Pontmutáció** (egy vagy néhány nukleotidot érint).
- **Kromoszóma mutációk** (egy vagy több kromoszómát érint).
  - **Kromoszóma szerkezeti változások.**
  - **Kromoszóma számbeli változások.**
    - Aneuploid, ill,
    - **euploid genom mutáció**.




### Pontmutáció

Leggyakrabban a **replikáció során** következik be. A mutagének legalább háromféleképpen indukálhatnak mutációt:

- **kicserélődhet** egy bázis és így pl. stop jellé alakul.
- **Kieshetnek,** ill. **beépülhetnek** bázisok (frame shift mutációk), ami az egész leolvasási keret eltolódásához vezet.




### Kromoszómamutációk

Kromoszómamutációk azok a folyamatok, melyek

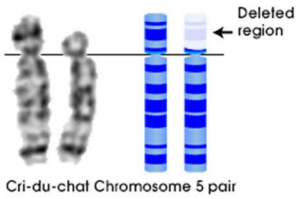
- **kromoszómarészek** átrendeződését,
- a **kromoszómák számának** megváltozását vagy
- az **egész kromoszómaszerelvény** – genom - számának változását eredményezik (ploidiaszint változás).

E változások többnyire mikroszkóppal is láthatók.

A **kromoszóma szerkezeti változások** **meiózis során jönnek létre, ugyanis a folyamatban természetszerűleg törnek-egyesülnek a kromoszómák**. Mutáció akkor keletkezik, ha a letört darab rendellenesen forr vissza.

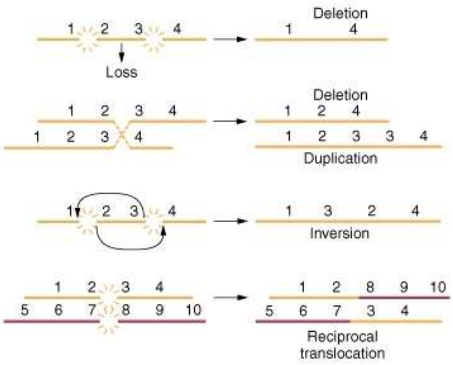
**Típusai**

- **Deléció**: egy kromoszómadarab kiesése.
  - Cri du chat – macskasírás szindróma.
  - A macskasírás szindróma estében az 5. kromoszóma rövid karjának vége hiányzik, kisfejűséggel, holdszerű arccal, macskanyávogásszerű hanggal és szellemi elmaradottsággal jár.




- **Duplikáció**: egy kromoszóma régió megkétszereződése.

- **Inverzió**: egy kromoszóma szakasz 180 fokos átfordulása az adott kromoszómán belül.
- **Transzlokáció**: két nem homológ kromoszóma közötti részek (kölcsönös) áthelyeződése.




## Számbeli kromoszóma-rendellenességek

**Egy faj alap kromoszómaszáma a haploid kromoszómaszám (genom).**

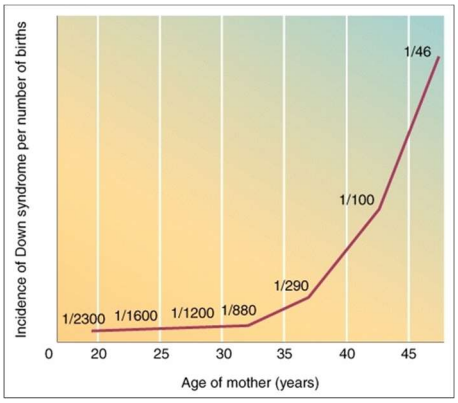
### Haploidok

- az **ivarsejtek**,
- **spórák**, a növények **ivaros nemzedékének** a sejtjei,
- **algák, mohák testi sejtjei**,
- a **hím méhek, darazsak, hangyák**. Ezek az állatok **szűznemzéssel**, azaz megtermékenyítetlen petéből jönnek létre. Ivarsejtjeiket mitózissal hozzák létre.

**Euploidok** azok a szervezetek, melyek a haploid kromoszómakészlet egész számú többszörösét hordozzák (diploid (2x), triploid (3x), tetraploid (4x) stb.).

A triploidok jellegzetesen sterilek. **A sterilitás oka, hogy a meiózis során páratlan számú kromoszómának kellene párba állni**. Triploidokat diploid és tetraploid szülők keresztezésével állítanak elő. A termesztett banán triploid, nincs magja, mert nincs normális meiózisa.

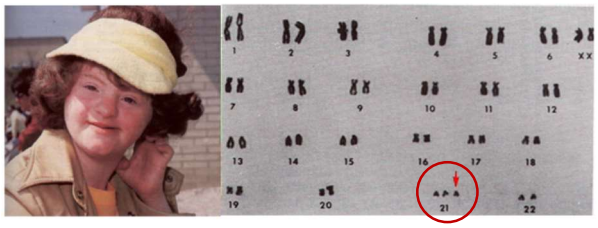
Az **aneuploidoknál** néhány kromoszómával több vagy kevesebb van a genomban. **A rendellenességek az ivarsejtek képződésekor a meiózis során a kromoszómák hibás szétválására vezethetők vissza.**




**21-es triszómia – Down szindróma**
**Főbb jellemzői**

- mongoloid szemrés,
- holdvilág arc,
- nagy nyelv,
- 50 körüli IQ,
- négyujjas tenyérbarázda,
- szívhibák,
- továbbá sokféle belső fejlődési rendellenesség.

**A rendellenesség kialakulásának a valószínűsége az anya életkorával nő**, **hiszen a petesejtek osztódásukat már az embrionális időszakban megkezdik**, melynek során az osztódó sejtek belépnek a meiózis I. főszakaszának a profázisába. A folyamat ezt követően megáll és csak a tüszőérés során fejeződik be, így a fejlődő petesejtekben a kromoszómák akár évtizedeket is összetapadva tölthetnek.



## Néhány, mutációra visszavezethető rendellenesség, betegség

A **mutációk** nem csak a daganatos betegségek kockázatát növelik, hanem egyéb **anyagcserezavarokkal kapcsolatos rendellenességek** kialakulásának a **hátterében is állhatnak**.

A veleszületett, **öröklődő anyagcsere-betegségek** alapja, hogy **enzimhiány következtében zavarok lépnek fel a szervezetbe bejutott tápanyagok átalakítása, anyagcseréje terén**. Ennek eredményeként bizonyos – nem kívánatos – anyagok felhalmozódnak, míg mások, amelyek a szervezet működése szempontjából fontosak, sokszor nélkülözhetetlenek, nem képződnek.

A **fenilketonúria** egy öröklődő, **enzimhiányon** alapuló **szervezetszintű anyagcserezavar**. A betegség a **vérben és vizeletben felszaporodó aminosavról, a fenilalaninról** ismerhető fel, amelyet újszülött korban vérminta útján vizsgálnak.

A **fenilalanin** az **esszenciális aminosavak** közé tartozik. A fenilalanin egy részét az egészséges szervezet májban termelődő egyik enzimje egy másik aminosavvá, tirozinná alakítja.

A fenilketonúriások szervezete - a májban az enzim hiánya vagy csökkent mértékű működése miatt – **nem tudja átalakítani** a **fenilalanint**, ezért az **felszaporodik a vérben**, ill. alternatív anyagcsereutak révén **mérgező anyagcseretermékek szabadulnak fel**.

A **lebontatlan**, így fölös mennyiségben jelenlévő **fenilalanin** a **központi idegrendszer bizonyos területein fölhalmozódva idegrendszeri károsodást okoz,** valamint az **agy fejlődését károsan befolyásolja, kisfejűség alakul ki**. Az értelmi fogyatékosságot okozó agykárosodás szigorú fenilalanin-mentes diéta nélkül az ötödik életév végére alakul ki.

**Kezelése fehérjeszegény diétával történik.** A fenilketonúriásnak tilos húsféléket, halat, tejtermékeket, gabonából készült termékeket, hüvelyeseket, tojást, szóját enni.

Ugyancsak öröklött mutációk következtében alakul ki többek között a **cisztás fibrózis**, a **vérzékenység**, valamint a **sarlósejtes vérszegénység**.

**Albinizmus** lényege, hogy a szervezetben a bőr festékanyaga, a **melanin termelődése csökken vagy teljesen hiányzik**. Emiatt a pigmentáció hiányos vagy teljesen hiányzik a bőrben, szőrzetben, hajban és az íriszben, aminek köszönhetően a szem színét a benne futó hajszálerekben keringő vér adja, így piros színű.

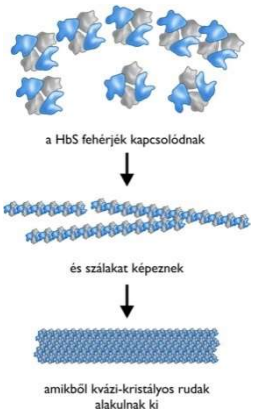
Az 1-es típusú albinizmus esetén a tirozináz enzim hiánya miatt a tirozin aminosav nem tud melaninná alakulni. A rendellenesség **autószómális recesszív** módon öröklődik.

**Sarlósejtes anémiában** a vörösvértestek **kóros hemoglobint tartalmaznak**, melynek következtében egyes **vörösvértestek sarló alakúvá válnak, összecsapódnak és vérrögöket képeznek.** A károsodott sejtek

- merevek, a kis vérereken való áthaladáskor szétesnek, **vérszegénységet**,
- a **vérrögök vérkeringési zavart**,
- ill. **csökkent oxigén-ellátottságot** okoznak.

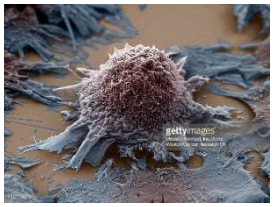
A deformált sejtek a lépet, a veséket, az agyat, a csontokat és a többi szervet is károsítják.

A rendellenesség hátterében egy, a **hemoglobin β-lánc** génjében bekövetkezett **pontmutáció** áll, aminek következtében a fehérjében negatív töltésű glutaminsav apoláros valinra cserélődik, ezért a **hemoglobin molekulák összecsapódnak, kikristályosodnak**.




A tünetek a **homozigóta egyéneknél súlyosak**, hiszen ezek kizárólag hibás β-láncot termelnek, a heterozigóták esetében a hemoglobinok egy része normális (azaz nem tartalmaz hibás szekvenciájú fehérjeláncot), így az összecsapódási hajlam is kisebb.
A sarlósejtes anémia rendkívül súlyos betegség, **homozigóta recesszíveknél korai elhalálozást okoz.**

## A daganatokról, rákbetegségről általában



Az emberi test mintegy 220 különböző sejttípusból áll. A sejtek normális körülmények között szabályosan növekednek, majd osztódnak, s így újabb sejtek születnek. A felnőtt szervezet sejtjei különböző mértékben őrzik meg osztódóképességüket: egyes szervekben - például a bőr és a belek hámborítása, vagy a vérképző vörös csontvelőben – folyamatosan osztódó sejtek vannak, mivel ezeken a helyeken a sejtpusztulás mértéke is nagy. Ugyanakkor a **legtöbb sejtünk kialakulása után végérvényesen elköteleződik**, teljesen **elveszítik osztódóképességüket** és valamilyen **feladat ellátására specializálódnak**.

**Rák**, vagyis **rosszindulatú daganat abban az esetben alakul ki**, ha a sejtciklust szabályozó folyamatokban hiba lép fel, a normálisan zajló, kontrollált osztódás helyett **szabályozatlan sejtburjánzás indul be**. A **rákos sejtek** (ún. tumorsejtek) **szakadatlanul osztódnak**, és olyan **differenciálatlan, folyamatosan osztódó sejteket hoznak létre**, melyekre a szervezetnek semmi szüksége. Az így **képződő szövethalmazt tumornak** vagy **daganatnak nevezzük**.

## A rák kialakulása és a sejtciklus zavarai

A **rák kialakulását** minden esetben az **örökítőanyagot érintő mutációk felhalmozódása okozza**. Csak azok a mutációk okoznak daganatot, amelyek a **sejtciklust szabályozó fehérjék működését érintik**. A daganatkialakulás szempontjából **érintett gének**

- a **protoonkogének**, melyek olyan **fehérjéket kódolnak, amik növekedési jeleket fognak fel** a sejtekben. E **géneknek mutációi eme fehérjék aktivációját idézik elő**, aminek hatására az érintett **sejt úgy érzékeli, mintha a növekedési jelzés folyamatosan jelen volna**. Az aktivált protoonkogéneket **onkogéneknek** nevezzük.
- **Tumor-szuppresszorok**, **daganatelnyomó** gének fehérjéi működésük során **féken tartják a sejtosztódást**, a sejtciklust hiba esetén leállítják.
- A **DNS-hibajavítók** és
- az **apoptózis-szabályozók**, amelyek **olyan fehérjéket kódolnak**, melyek a **programozott sejthalált beindítják.**

A rákos elváltozások kialakulásához általában öt-hat egymást követő mutáció szükséges.
Alapvető fontosságú, hogy a **sejtciklus egyes fázisai a megfelelő sorrendben kövessék egymást**, s a sejt csak akkor tudjon átlépni egy következőbe, ha az előzőt tökéletesen befejezte. Ellenkező esetben a **genetikai anyag eloszlásában zavarok léphetnek fel**.

Elveszhetnek kromoszómák vagy kromoszómarészletek, vagy egyenlőtlenül osztódnak szét az utódsejtek között. A tumorsejteknél gyakran jellemzők ilyen elváltozások.

Ezeket a **problémákat** a **sejtciklus ellenőrzési pontjai** **hivatottak kiküszöbölni** azáltal, hogy **leállítják a sejtciklust addig, amíg a hibák kijavításra kerülnek**, vagy ha ez nem lehetséges, programozott sejthalálra, **apoptózisra** **késztetik a sejtet**. Ha azonban **egyik sem következik be**, akkor **rákos elfajulás jöhet létre**: a sejt irányíthatatlan módon osztódni kezd. Az eredeti hibás sejtből egy **tumoros sejtvonal** alakul ki, amely **halhatatlanná** válik.

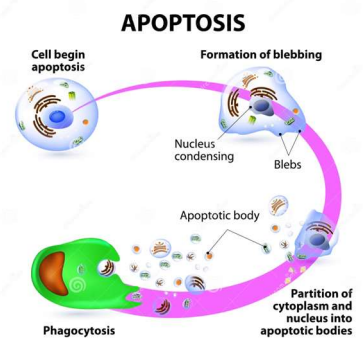
A **felnőtt szervezetben osztódásra** általában csak a **nem véglegesen elkötelezett őssejtek képesek**, bár kivételképpen megemlíthetők a máj sejtjei, melyek szükség esetén mégis vissza tudják nyerni osztódóképességüket (regeneráció). Korábban úgy gondolták, hogy a daganatok csak a véglegesen elkötelezett, differenciált sejtekből fejlődnek az elköteleződés "visszaprogramozódásával", azonban ma már tudott, hogy **számos daganat kiindulópontjául** a sejtciklust csak átmenetileg elhagyó, de abba bármikor könnyen visszabillenthető **őssejtek szolgálnak**.
Bár a **daganatok kialakulása minden esetben az örökítőanyag meghibásodására vezethető vissza**, a daganatos betegségeket a kiváltó okok szerint alapvetően két csoportra oszthatjuk,

- egyrészt **környezeti tényezők** – pl. karcinogén (rákkeltő) hatások - okozzák a **rákhoz vezető mutációk felhalmozódását**, **melyek kialakulását öröklött genetikai tényezők is növelhetik**.
- **Másrészt tisztán örökletes, genetikai okok** játszanak egyértelműen meghatározó szerepet a rák kialakulásában. A rosszindulatú daganatok nagyjából öt-tíz százaléka tartozik ebbe a csoportba.

A **rák** nem egyetlen betegség, hanem egy **gyűjtőfogalom**, amely **száznál is többféle megbetegedést foglal magába**. Megkülönböztetünk jó- és rosszindulatú daganatokat.

## Apoptózis, a programozott sejthalál, sejthalálgének

A programozott sejthalál esetében a sejtek nem véletlenszerűen, hanem **genetikailag meghatározott program** **szerint halnak el**. Az apoptózis igen fontos a **nem megfelelően létrejött, vagy feleslegben lévő sejtek eltávolításában**.




Sejtjeink a felnőtt szervezetben folyamatosan halnak el és pótlódnak. Ennek a folyamatnak a során a sejtek zsugorodnak, a DNS lebomlik és a sejttesttel együtt feldarabolódik. A sejtdarabokat a környező sejtek igen gyorsan bekebelezik és újrahasznosítják. Szemben a spontán - nem programozott - sejthalállal, az **apoptózist nem kíséri gyulladás**. Az apoptózisért ún. **sejthalál-gének** felelősek. Példák:

- **Vírusok által megtámadott sejtek öngyilkossága**, a fertőzés megakadályozása végett.
- Az embrionális fejlődés során a **felesleges szövetrészek eltávolítása**, ilyen pl. az ujjak elkülönülése.
- A **hibás immunsejtek** – a saját anyagokkal kapcsolatba lépő sejtek – **pusztulása**.
- Létrejött **tumorsejtek öngyilkossága**.

Az apoptózis rendkívül összetett folyamat, melyben fellépő bármilyen **zavar betegségek megjelenéséhez** vezet. Ha pl. nem hal el annyi sejt, mint amennyi születik, mert az **apoptózis valamelyik génje károsodik**, akkor az egyensúly eltolódik, az adott szövetben, szervben egyre több lesz a sejt, így **daganat**, tumor **keletkezik**. A daganatképződés hátterében legtöbbször a **sejthalál-gének** mutációja, így az apoptózis hiánya van.

## Az elsődleges daganatok, jó- és rosszindulatú daganatok

A daganat lehet **jóindulatú (benignus)**. Bár ez is kontrollálhatatlanul növekedik, de

- **nem tör be a környező szövetekbe**, és **nem pusztítja el őket,**
- **egy hártya borítja**, amely elszigeteli őket a környezetüktől,
- általában **lassan növekednek,**
- **rendszerint eltávolíthatók**, és legtöbbször **nem újulnak** ki,
- a belőlük származó sejtek **nem szóródnak szét** a szervezetben, nem képeznek áttétet,
- és ami a legfontosabb, a jóindulatú daganatok általában nem veszélyeztetik az életet.

A **rosszindulatú (malignus) vagy rákos** daganatoknál

- a daganatos sejtek kontrollálatlanul és megállíthatatlan módon osztódnak.
- A tumort szinte **soha nem borítja határoló hártya**, és ezért
- a tumorsejtek **betörve a környező szövetekbe** (orvosi kifejezéssel ezt beszűrődésnek, infiltrációnak nevezik) **áttéteket** képeznek.
- Amint a daganat növekszik, **megkezdi saját vérellátásának kiépítését**. A **tumorsejtek elveszik a táplálékot az egészséges sejtek elől**, a beteg gyengül, és fogyásnak indul.

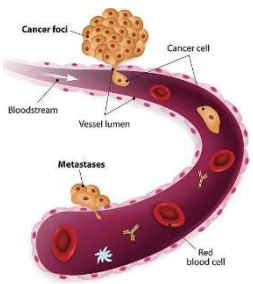
A rosszindulatú tumorokat két alapvető csoportba sorolják:

1. Az ún. **karcinómák hámszövetben** fejlődnek ki. A bőrön kívül ide tartoznak a szervek belső falát burkoló sejtrétegek is, például a bélcső üregének hámborítása.
2. Az ún. **szarkómák kötőszövetekből** indulnak ki.

Az egyes ráktípusokat a megtámadott szerv alapján is elnevezték (például emlő-, tüdő-, gyomorrák stb.).

## A rák hatása a szervezetre

A rák számos módon fenyegeti a szervezetet. Maga a daganat **fizikailag hatást gyakorolhat** a környezetében lévő szervekre, vezetékekre vagy véredényekre, **fájdalmat** és egyéb tüneteket okozva. Például az agyban lévő tumor fontos agyterületeket nyomhat (agyműködési zavarokat okozva), vagy a hasnyálmirigyben növekvő daganat elzárhatja az epevezetéket.
Amikor a rák betör a környező szövetekbe, a megsérült véredények miatt **vérzések keletkezhetnek**, a megtámadott szervek működésében pedig problémák lépnek fel.




A **tumorsejtek** bejuthatnak a vér- és a **nyirokkeringésbe**, és **távoli szervekhez is eljuthatnak**. E szervekben megtapadhatnak, s osztódásukkal megindulhat a távoli **áttétek (metasztázisok) kialakulása**. Sajnos számos daganat esetében az elsődleges tumor sokáig anélkül növekedhet, hogy a beteg által észrevehető tüneteket okozna. Pedig a gyógyulásra sokkal nagyobb esély van, ha a kezelések idejében, az áttétek kialakulása előtt megkezdődnek. Ezért elengedhetetlenek a **rendszeres szűrővizsgálatok.**

## A rák kezelése

Biztos diagnózist a tumorgyanús területről kinyert szövetrész szövettani vizsgálata adhat, amelyet patológus szakemberek végeznek el. A szövettani vizsgálattal meg lehet állapítani

- a tumor típusát,
- a betegség súlyossági fokozatát,
- a daganat kiterjedését,
- a betegség várható lefolyását (prognózis),
- a daganat érzékenységét a kemoterápiás szerekre, ami az optimális kezelés megtervezését segíti.

A **rák kezelésének** napjainkban három **hagyományos** módszere van.

1. Az első a **sebészeti beavatkozás.** Az operáció során **eltávolítják a daganatot** és a daganat típusától függően a környező szöveteket vagy szerveket (például nyirokcsomókat). A műtétet megelőzheti ún. **biopszia**, amelynek során **szövettani mintát vesznek** a daganatból.

2. A második módszer **a sugárkezelés (radioterápia).** Az eljárás során **nagy energiájú gamma vagy röntgensugárzással próbálják elpusztítani a tumorsejteket**. A sugárkezelés lokális kezelés, azaz egy körülhatárolt területre irányul. A teljes dózis egyszerre történő adása súlyos mellékhatásokkal járna, ezért a kezeléseket általában napi adagokban kapja a beteg, mert a hatás összeadódik.

3. A harmadik módszer **a kemoterápia.** Ennek során olyan **sejtmérgeket** (citosztatikumokat) alkalmaznak, amelyek különösen a **gyorsan osztódó sejtekre** (így például a tumorsejtekre) **fejtik ki hatásukat**. A kemoterápiás szereket a vérkeringésbe juttatják, így azok a szervezet minden részére eljutnak. A kemoterápiás kezelés káros mellékhatásainak alapját az képezi, hogy a **kemoterápiás szerek hatása nem csak a rákos sejteket érinti**. E szerek hasonló, tehát a sejtosztódást gátló, sejtpusztító hatást fejtenek ki a szerveinket, szöveteinket felépítő sejtek közül mindazokra, amelyek a ráksejtekhez hasonlóan gyors tempóban szaporodnak.

### Célzott daganatterápiák

A **célzott kezelések** a hagyományos kezelésekkel szemben egy **meghatározott molekuláris célpontra irányulnak**. Ez a **célpont általában egy fehérje**, amely folyamatos **növekedésre** és **osztódásra készteti a sejteket**. A **célzott terápiák feladata, hogy a hibás fehérje** - vagy más, a daganatsejt jelátviteli láncolatában elhelyezkedő, szintén hibásan működő molekula - **működését gátolja**, leállítva ezzel a tumorsejt növekedésének és osztódásának folyamatát. Az új és az eddig is alkalmazott rákgyógyszerek között az alapvető különbség, hogy a **célzott terápiás gyógyszerek elsősorban a daganatsejteket pusztítják**, ezért általában a **mellékhatásaik is sokkal enyhébbek**. A célzott kezelések a daganatsejtek olyan genetikai sajátosságait használják ki, amelyek a normális sejtekben nincsenek jelen.

Az **immunterápia** a **szervezet saját természetes védekezőrendszerének serkentésével törekszik a rák féken tartására**, illetve leküzdésére. Ennek egyik lehetséges módja, hogy a beteget a **saját daganatából készített vakcinával oltják be**, így próbálva megtanítani az immunrendszert a rákos sejtek felismerésére

## Emlőrákról kicsit részletesebben

Pontos kiváltó oka nem ismert a betegségnek. Ismertek azonban rizikófaktorok, melyek megléte fokozott kockázatot jelent a betegség kialakulásában.

Ezek a következőek:

- előrehaladott életkor,
- a családban korábban előfordult emlődaganat (elsősorban anyai ágon, fiatalabb életkorban),
- menstruáció korai megjelenése,
- kései menopauza,
- gyermektelenség, szoptatás hiánya,
- korábbi sugárkezelés a mellkas területén,
- elhízás,
- dohányzás.

Az öröklődő mellrák kialakulásának kockázatát a BRCA1 és a BRCA2 nevű génekben előforduló mutációk növelik. Ha egy nő a két gén valamelyikének hibás változatát örökli, annál a betegség kialakulásának átlagos valószínűsége 65 százalék lesz. (Más adatok 40 és 65% közé teszik a betegség kialakulásának kockázatát.) A mutációt nem hordozók esetében az emlőrák átlagosan 8 százalékos eséllyel alakul ki.
A két gén mutációi ráadásul férfiaknál is jelen lehetnek (bár náluk egyéb okok miatt jóval kisebb arányban okoz mellrákot), így az örökletes mellrák férfiágon is öröklődik. Azért növekszik a mellrák kockázata mutáns BRCA1 vagy BRCA2 esetén mert két gén olyan fehérjéket állít elő, amelyek a DNS hibáinak kijavításában vesznek részt. Hibás gének esetén romlik a DNS javítómechanizmusainak hatékonysága, ezáltal megnő a rákkockázat.

Az emlőrák többnyire fájdalmatlan, sőt, minél inkább fáj egy csomó, annál kevésbé valószínű, hogy megjelenése rosszindulatú daganatra utal.
**Tünetek:**

- **az emlőben csomót tapint,**
- **az emlőbimbó behúzódik,**
- **emlőbimbón ekcémának tűnő elváltozás jelent meg,**
- **az emlő bőre – az ellenoldalihoz képest - duzzadttá, keménnyé, illetve pirossá válik,**
- **az emlőbimbóból véres váladékozást észlel,**
- **hóna alatt csomót tapint.**

Az emlő **önvizsgálatát** legkésőbb 20 éves kortól havonta egyszer, lehetőleg a menstruációs periódust követően kell elvégezni, amikor a mell nem érzékeny vagy duzzadt (a menstruáció lezajlását követő hétvége a célszerű időpont, amikor az emlő a legpuhább és a legkönnyebben áttapintható).
Az emlők **orvosi vizsgálata**

- 20-39 év között: 3 évente,
- 40 év felett: évente ajánlott.

A **mammográfia**

- 30-45 éves korig: 3 évente,
- 45-65 év között: 2 évente szükségszerű.

**Az anyajegyekből kiinduló rosszindulatú bőrrák – melanoma - tünetei:**

- **aszimmetrikussá válik,**
- **szélei egyenetlenek lesznek,**

- **eltérő színű területek jelennek meg,**
- **gyors méretbeli növekedés,**
- **vérzés, kifekélyesedés,**
- **viszketés.**

**A hererák tünetei:**

- **borsónyi, tömött, rendszerint fájdalmatlan csomó megjelenése a herében,**
- **a here megnagyobbodása,**
- **tompa fájdalom az alsó hasban vagy a lágyékban,**
- **hirtelen folyadékfelhalmozódás a herezacskóban,**
- **kényelmetlen, húzó érzés, fájdalom a herezacskóban vagy a herében.**

**A prosztatarák tünetei:**

- **gyakori vizelés, különösen éjjel,**
- **nehezen induló vizelés,**
- **a vizelet-visszatartás nehézsége,**
- **gyenge, vagy vizelés közben időnként megszakadó vizeletsugár,**
- **fájdalmas, égető érzés vizelés közben,**
- **vér megjelenése a vizeletben vagy az ondóban.**
- **A már igen előrehaladott, áttétekkel járó esetekben deréktáji fájdalom, a csípőben vagy a comb felső részében jelentkező merevség, fájdalom mutatkozik.**

**Méhnyakrák tünetei:**

- **szokatlan hüvelyi eredetű vérzés, amely elsősorban a nemi aktust követően jelentkezik,**
- **ha a vérzések nem a menstruáció ideje alatt jelentkeznek,**
- **ha a vérzések előfordulnak a menopauzát követően is, amikor már megszűntek a menstruációs ciklusok,**
- **ha a hüvelyben, illetve a hüvely körül fájdalmat érzünk a szexuális aktust követően,**
- **kellemetlen szagú, sárgás hüvelyi folyás,**
- **fájdalomérzet a vizelet ürítése közben.**

**Általában a hét figyelmeztető jel**

1. **Szemmel látható változások szemölcsön, anyajegyen.**
2. **Széklettel és vizelettel kapcsolatos változások.**
3. **Makacs köhögés vagy rekedtség.**
4. **Állandóan fennálló nyelési nehézségek.**
5. **Nem gyógyuló fekély vagy sérülés a bőrön.**
6. **Szokatlan vérzés, váladékfolyás.**
7. **Tapintható duzzanatok a mellben vagy a test más részén.**

A **korai tünet ritkán jár fájdalommal**. Ha ezeknek a jeleknek bármelyike több, mint két hétig észlelhető, azonnal orvoshoz kell fordulni! A tünetek természetesen nem minden esetben jelentenek rákos betegséget.

## Európai Rákellenes Kódex

**Alapvető tanácsok a rák megelőzéséhez és korai felismeréséhez. A malignus tumorok több, mint fele megelőzhető lenne!**

- **Ne dohányozz!**
- **Ha alkoholt iszol** - akár sört, akár bort, vagy szeszt - **mérsékeld a fogyasztást**!
- Növeld a napi főzelék- és friss gyümölcsfogyasztást! **Gyakran fogyassz magas rosttartalmú növényi táplálékot!**
- **Kerüld az elhízást**, **fokozd a fizikai tevékenységedet**, és **korlátozd a zsíros ételek fogyasztását!**
- **Óvd magad a túlzott napfénytől** és kerüld a napon való leégést, különösen gyermekkorban!
- **Keress fel orvost, ha csomót észlelsz**, vagy **ha fekélyed nem gyógyul**!
- Menj orvoshoz, ha **bőrödön olyan elváltozás van, amely alakját, nagyságát vagy színét változtatja, esetleg vérzik!**
- Vizsgáltass ki minden makacsul fennálló problémát, legyen az **állandó köhögés, rekedtség, a széklet vagy a vizelés ritmusának megváltozása, magyarázat nélküli fogyás!**

  Nők számára:
- szabályos időközökben vegyél részt szervezett méhnyakrák-szűrési programban!
- Vizsgáld meg emlőidet szabályos időközökben. Ha elmúltál 50 éves, vegyél részt mammográfiás szűrésen!

A Nemzetközi Rákellenes Unió 2011-ben nyilvánította február 4-ét a rák világnapjának (World Cancer Day). Ezen a napon a szakemberek minden évben rendezvényekkel, kiadványokkal és sajtóanyagokkal igyekeznek tudatosítani az emberekben, hogy megfelelő életmóddal, odafigyeléssel, rendszeres szűrővizsgálatokkal a daganatos megbetegedések jelentős része megelőzhető.

## 6.1.3. A génműködés

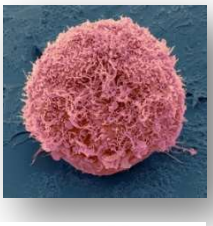
### Őssejtek, a differenciálódás

A többsejtű szervezetek egyedfejlődése a megtermékenyített petesejtből, a zigótából indul ki. A zigóta tartalmazza a petesejt és a hímivarsejt genetikai anyagának összességét, az egyed felépítéséhez és működéséhez szükséges teljes genetikai információt. A zigóta létrejötte után rövidesen – embernél kb. 24 óra múlva – osztódások – mitózisok – „végtelen” sorozatába kezd, melynek során örökítőanyaga szinte változatlan mennyiségben és minőségben adódik tovább az utódsejtekbe. **Eszerint egy felnőtt ember összes testi sejtje ugyanazt a genetikai készletet tartalmazza**, annak ellenére, hogy az egyedfejlődés során a sejtek rendkívüli változatosságban jönnek létre.

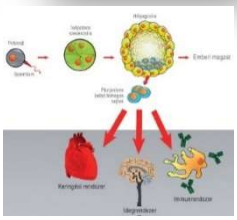
A **zigóta** és az **embrionális sejtek** korlátlan osztódóképességgel rendelkező, ún. **differenciálatlan sejtek**. A **differenciálódás** **során az eredetileg egyforma sejtek** valamilyen sajátos feladatnak, szerepnek megfelelően átalakulnak, **különféle feladatok ellátására specializálódnak**. A differenciálódás a soksejtű élőlényekben a szövetek és a szervek kialakulási folyamata. A **differenciálódás hátterében az egyes sejtek szelektív génkifejeződése áll.**

Az emberi genom - az ivarsejtek teljes genetikai anyaga –, ami kb. 21000 gént tartalmaz, magába foglalja a szervezet felépítéséhez és működéséhez szükséges összes információt. A differenciálódás során csak azok a géncsoportok működnek, amelyek elengedhetetlenek az adott feladat ellátására specializálódott szöveti sejt kialakulásához, működéséhez.

## Az őssejtek



Az **őssejtek korlátlan osztódóképességgel rendelkező differenciálatlan sejtek**. A fejlődő embrióban az őssejtek az összes magzati szövetté képesek átalakulni. A felnőtt szervezetben az őssejtek a test javító mechanizmusaként szolgálnak, ill. a folyamatosan megújuló szerveknek – mint a vér, bőr vagy az emésztőrendszer szövetei – normális regenerálódásában is közreműködnek. Az őssejteknek többféle típusát különböztethetjük meg.



### Embrionális őssejtek

- **Totipotens őssejt**: az összes szövet és szerv létrehozására képes. Ilyen pl. a **zigóta**.

### Szöveti őssejtek

- **Multipotens őssejt**: **nem képes ivarsejt létrehozására, de bármely más sejttípus kifejlődhet belőle.** Ilyenek a **kifejlett szervezet szöveti őssejtjei**.

A **szöveti őssejtek,** melyek a szervezet számos szövetében megtalálhatók, **osztódóképességük megőrzése révén biztosítják** életünk során a folyamatosan **elhasználódó szöveti sejtek újraképződését**, a szövetek, szervek regenerálódását, megújulását.

## Az őssejtek felhasználása a gyógyászatban

Az őssejtek haszna és orvosi felhasználása igen széleskörű. Minden olyan kórkép esetén, ahol sejtek, szövetek pusztulása okozza a tüneteket, az őssejtekből kiinduló szerv, szövet vagy sejtpótlás gyógyító hatású lehet. **Az őssejteket a károsodott területre juttatva, képesek arra, hogy a károsodott szöveteket regenerálják, újra életképessé tegyék**. A saját szervezetből származó sejtek révén pedig jelentősen csökkenthető a kilökődési reakció, vagyis ily módon a beültetés jóval biztonságosabbá válik. Napjainkban az **őssejteket leggyakrabban a vérképzőrendszert vagy az immunrendszert érintő betegségek kezelésében** (csontvelő elégtelenségben), valamint egyes daganatos megbetegedések (leukémia) esetén **alkalmazzák**.

Az őssejtek forrásai

- **Csontvelői** őssejtek
- **Méhlepény**, köldökzsinórvér-őssejtek
- **Zsírszövet**-eredetű őssejtek

A gyermekek születésekor levett köldökzsinórvért lefagyasztják és laboratóriumi körülmények között -190 °C-on tárolják. Ha a gyermeknek későbbiekben valamilyen szervre vagy sejtre lesz szüksége, saját őssejtjei használhatók fel a gyógyításhoz.
Az **őssejtterápia távlati céljai** között szerepel olyan **szövetek, szervek előállítása**, melyek segítségével akár pl. szívbillentyűk, ízületek, porckorongok hozhatók létre, hogy aztán **beültetve átvegyék a beteg szövetek, szervek funkcióját**.
**Minden őssejtkezelés ugyanakkor kockázatokkal jár**. Nem tudható például, hogy a beültetett őssejtek mikor indítanak el igazi szövetregenerációt, és mikor képeznek nem odavaló szöveteket (pl. csontlemezek a szívizomban vagy a gerincvelőben), ill. **nem keletkeznek-e**

**daganatok az őssejtekből**. Más személyből származó őssejtek alkalmazása esetén ráadásul az összeférhetetlenséggel, a kilökődéssel is számolni kell.

## Epigenetikai szabályozás, a gének kifejeződésének módosítása

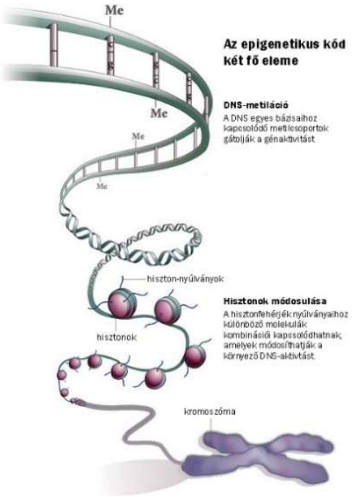
A környezetből számos olyan, ún. **epigenetikai hatás** (pl. táplálék, mozgás, gyógyszerek, mérgek, lelki hatások, stressz stb.) **érheti az örökítő anyagot**, amelyek a **DNS nukleotid-sorrendjét ugyan nem változtatják meg**, viszont a **génműködésekben változásokat idéznek elő** (pl. DNS metiláció, hiszton acetilálás stb.). Az epigenetikai hatások miatti változások egy része az **utódsejtekre is átadódhat**. A jelenséget **epigenetikai szabályozásnak** nevezzük.

A szabályozás hátterében vagy a **DNS, vagy a DNS-hez kapcsolódó szerkezeti fehérjék** (hisztonok) **kémiai módosítása** áll, pl. a nukleotidokhoz kapcsolódó (metil)csoport gátolja, míg a hiszton fehérjékhez kötődő (acetil)csoport megindíthatja a gének átírását.

A génkifejeződés megváltoztatásának egy módja a nukleoszómák töltéseinek megváltozása **acetilálás** révén. Ha a pozitív töltés semlegesség válik, a DNS lecsavarodhat a hiszton fehérjékről és így megindulhat az átírás.

**A DNS metilációja** ellentétes hatású, a heterokromatin állapot kialakulását eredményezi, ami az átírást és így **a génműködést blokkolja**.

A második világháborút követően az éhínség idején születetteknél megfigyelték, hogy hízékonyabbak voltak azoknál, akik az éhínség előtt vagy után születtek, továbbá magasabb volt a koleszterin-szintjük is. Az átlagnál jobban fenyegette őket az elhízás, a cukorbetegség, idős korukban pedig halandóbbak is lettek, 68 éves koruk felett tíz százalékkal magasabb volt a halandóságuk a hasonló korúaknál. A jelenség hátterében az állt, hogy az éhínség idején születettek szervezetében a gének kifejeződéséért felelős metil-csoportok kikapcsolták a PIM3 nevű gént, amely a test anyagcseréjében játszik szerepet. A gén kikapcsolásával az éhínség idején születettek szervezete kevésbé égette el a szervezetükben felhalmozott energiatartalékokat, ez okozhatta az elhízást és az emiatti következményeket.




## Az anyai hatás, mint az epigenetikai változások egyik oka

Az anyai hatás lényege, hogy a **petesejtek citoplazmája olyan molekulákat** – pl. fehérjéket - **tartalmaz**, amelyek a megtermékenyülést követően **egy ideig irányítják az embriók fejlődését. Ennek köszönhetően az anyai szervezetet ért hatások befolyással vannak az embrió fejlődésére, tulajdonságainak kialakulására.**

Vannak olyan környezeti tényezők (pl. a dohányzás), amelyek gátolják az anyai hatás anyagainak bekerülését a petesejtek citoplazmájába. A dohányzás például három generáció asztma valószínűségét fokozza jelentős mértékben, a terhes dohányzó nemcsak önmagát és magzatát, de utóbbi ivarsejtkezdeményeit is károsítja.
A tökéletlenül „feltöltött" petesejtek eredményezhetik pl. a nyitott gerinccsatorna kialakulását is. Ma már ismert, hogy a folsavhiány növeli a betegség kialakulásának kockázatát, mivel a folsav a petesejtek "feltöltődésének" legfontosabb tényezője.

Tehát egy **adott jelleg** – tulajdonság - **kifejeződését több tényező befolyásolja**:

- alapvetően a jelleget meghatározó **gének minősége** (genotípus),
- a **genetikai környezet, génhálózatok**, azaz milyen egyéb, más gének befolyásolják az adott gén működését, kifejeződését,
- **környezeti, epigenetikai hatások**.

## A penetrancia és az expresszivitás

**A gének kifejeződését a penetranciával és az expresszivitással jellemezzük.**

A **penetrancia** azt mutatja meg, hogy azonos genotípusú **egyedek csoportjában az egyedek hány százaléka mutatja a genotípusra jellemző tulajdonságot** (fenotípust).

- Ha a megegyező genotípusú egyedek mindegyikében megjelenik az adott tulajdonság, akkor a gén teljes penetranciájú (penetrancia 100%),
- ha csak az egyedek egy részén látszik a fenotípus, akkor a gén penetranciája nem teljes.

Az **expresszivitás** az **egyedekben a fenotípus kifejeződésének mértékét mutatja**.

A fajon, ill. populáción belüli, az egyedek külsődleges megjelenésének változatossága több tényezőre vezethető vissza.
Egy fajon/populáción belül az egyedek génállománya, allélösszetétele nem teljesen megegyező, láttuk ezt már az emberi faj esetén. Az élőlények tulajdonságait döntően a gének szabják meg (az emberi zigótából nem lesz szamár, néhány kivételes esettől eltekintve). Ez a **genetikai determináltság**. Ugyanakkor nincs egyértelmű viszony a genotípus (gének összessége), ill. a fenotípus (megjelenő tulajdonságok összessége) között, mivel az egyes tulajdonságok kifejeződését számtalan egyéb tényező befolyásolja, mint pl.

- az **egyes gének genetikai környezete**, azaz a gének befolyásolják egymás hatásait, **génkölcsönhatások** alakulnak ki, bizonyos jellegek – pl. mennyiségi jellegek – kifejeződésében akár több tucat gén is részt vehet. Ennek megfelelően érdemes **génhálózatok** működéséről beszélni (kopaszság eltérő megjelenése heterozigótákban).
- Másfelől **egy gén több tulajdonságot is befolyásolhat**.
- Harmadrészt bizonyos tulajdonságok kialakulását a különféle környezeti hatások jelentős mértékben befolyásolhatják, mint láttuk már az **epigenetikus hatások** bemutatásánál.

A **gyakori betegségeket általában nem egyetlen gén hibája, hanem több gén variánsainak együttes jelenléte és ezek összegződő hatásai okozzák**. Ezért ebben a vonatkozásban nem betegséget okozó génekről, hanem arra **hajlamosító tényezőkről** beszélünk.