

BIOLÓGIAI SZABÁLYOZÁSOK

(Péter Éva, 2001 december)

A biológiai szabályozásoknak különböző szintjei vannak, ezek mindegyike önálló tudományterület. Felsoroljuk ezeket, de csak néhányat foglalkozunk a következő előadásokon.

- **Kémiai szuperrendszerek** (CHEMOTON elmélet, Gánti Tibor): az életfolyamatokat a kémiai reakciókinetika törvényszerűségeivel írja le. Három összeépülő, önszabályozó körfolyamat feltételezésével az életműködések nagy része, az élet keletkezésének számos lépése jól modellezhető.
(Az élet és az evolúció termodinamikai megközelítése: ha egy rendszeren folyamatosan energiát áramoltatunk át, akkor ezt a rendszer igyekszik maximális mértékben visszatartani. Az energia tárolása egyre bonyolultabb struktúrákban történik, a rendszer egyre bonyolultabbá és rendezettebbé válik. Szervetlen közeg + energia → szerves vegyületek → élet. Ha abba marad az energiapótlás, az energiatartalom lecsökken, a rendszer visszasüllyed egyszerű állapotába. Minden földi élet a napenergiának köszönheti létezését.)
- **Genetikai szintű szabályozás**: a gének működésének szabályozása, átírás DNS-re, vagy RNS-re
- **Enzimműködés szabályozása**: az enzimmolekula katalitikus hatásának szabályozása.
- **Sejtosztódás szabályozása**: A sejt anyagot vesz fel → nő a sejt → az anyagcseréje a térfogatával arányos módon növekszik (d^3) → a felülete, amin az anyagfelvétel-, és leadás zajlik, viszont csak a második hatvánnyal (d^2) → a fajlagos felület (felület/térfogat) csökken. Növekedés során a transzport folyamatokhoz egyre kevesebb a felület (bevitelre és leadásra): ezért egy ponton szükségessé válik a sejt felület/térfogat arányát helyre tenni (két lehetőség adódik: - osztódik a sejt (közel gömb alakú egysejtűek), - hengeres lesz a sejt, és csak a hosszát növeli, „fonalak” alakulnak ki (penészgombák, sugárgombák). Az osztódás biokémiai szabályozását most is kutatják (dr. Novák Béla, BME MgKT).
- **Egyedfejlődés szabályozása**:
- **Hormonális szabályozás**: növényi hormonok, **állati-emberi hormonok** külön terület
- **Idegi szabályozás**
- **Magatartás szabályozása**: az állatok viselkedése az etológia, embereknél a szociológia egy ága
- **Szupraindividuális szabályozás**: egyedek összességével foglalkozik, a populációk egészét, egymásra való hatását vizsgálja → ökológia része

1. Genetikai szabályozás:

A genom (génállomány) célja a fennmaradás. Ehhez két dolog kell:

- Biztosítani kell a genom állandóságát, precízen kell másolni.
- A leghatékonyabban kell elszaporodnia.

Ha a kettő konfliktusba kerül a második lépés életbe, mert ez a fontosabb. Ha a szaporodás érdekében meg kell változnia a génállománynak, akkor változzon meg.

/43.ábra/

Mutáció: az örökítő anyagban hirtelen bekövetkezett változás, ami öröklődik.

A DNS átmásolása során mindig történnek hibák:

- Belső okok: másolórendszerek tökéletlenségéből eredő hibák: pl 1 hiba/millió bázis
- Külső okok: környezet mutagén hatásai:
 - kémiai anyagok reagálnak a DNS-sel és megváltoztatják azt
 - fizikai okok: háttérsugárzások (kozmosz sugárzás, UV sugárzás, kőzetek radioaktív sugárzása) Ezek a nagy energiájú sugárzások kémiai reakciókat idéznek elő a DNS-en.
- **Vannak pontmutációk**: egy bázist, vagy bázispárt érintenek = génmutáció: a bázishármasba beépül vagy onnan épp kiesik egy bázis ezzel megváltoztatva a keletkezendő fehérje milyenségét
- **Vannak kromoszómamutációk**:
 - egész kromoszómaszerelvényt érintő megsokszorozódás: pl.: xn
 - egyes kromoszómákat érintő változás:

- számbéli változás: xxx, xyy, xxy
- alakbéli változás: kiesés, megkettőződés, megfordulás, áthelyeződés

Egészséges mutációs ráta: a mutáció és a repair egyensúlya. Pl. a rovarok mutációja gyakoribb a trópikusokon. Nő a hőmérséklet → nő a mutáció → egyre több a repair enzim → azonos lesz a mutációs ráta, mint máshol.

Génpozíció:

Egy kromoszómában a gének szigorúan lineárisan, egymás után vannak. Több génes tulajdonság esetén a gének elhelyezhetnek:

- ugyanazon a kromoszóma oldalon: cisz allél
- ellentétes kromoszóma oldalon: transz allél

Ecetmuslicának kapcsolt tulajdonságai vannak. A gének elhelyezkedése a kromoszómán belül meghatározza a tulajdonságokat.

Géndózis: génmennyiség

Nem kromoszómális organizmusokra jellemző, pl. vírusok

Az embereknek minden sorozatból kétféle kópiája van: apai és anyai kromoszóma. Ennek variációja az utód kromoszómája. Van egy olyan kromoszóma, amiből egy is elég: az X kromoszóma XX esetén (nőnem) az egyik X összetömörödik: ez a Barr- test. Ha ez jele van, akkor az egyén neme női (szex-próba)

XY kromoszómánál az egyén neme férfi.

XYY: „szuper” férfi: férfiasabb testalkat

Szellemileg fogyatékosabbak IQ ~ 85

Agresszívabbak

Down kór: fölös példány egy kromoszómából.

Génfunkció:

A gén szerepe az átírás. Az átírást különböző enzimek végzik. Ezek enzim komplexek, melyeknek több alegysége lehet. Pl. prokarióta DNS polimeráz:

$\alpha:\beta\gamma\delta$ enzimkomponens, enzimkomplex

Egy enzim, a δ fehérje felelős hogy a saját DNS-t felismerje.

A többi fehérje magát a DNS láncot készíti.

Az mikroorganizmusok csak a saját DNS-üket készítik el.

Bakteriofág (baktérium-vírus):

Csak a saját δ fehérjéjének kódját tartalmazza, a többi hármat nem → hozzáteszi a megtámadott sejt $\alpha:\beta\gamma\delta$ fehérjéihez → így az átíró enzim képes lesz arra, hogy a vírus DNS-ét írja ki.

Operon szabályozás

Az átírás géncsoportokban történik.

Struktur gének: egy enzimrendszerhez tartoznak: x, y, a (45. ábra).

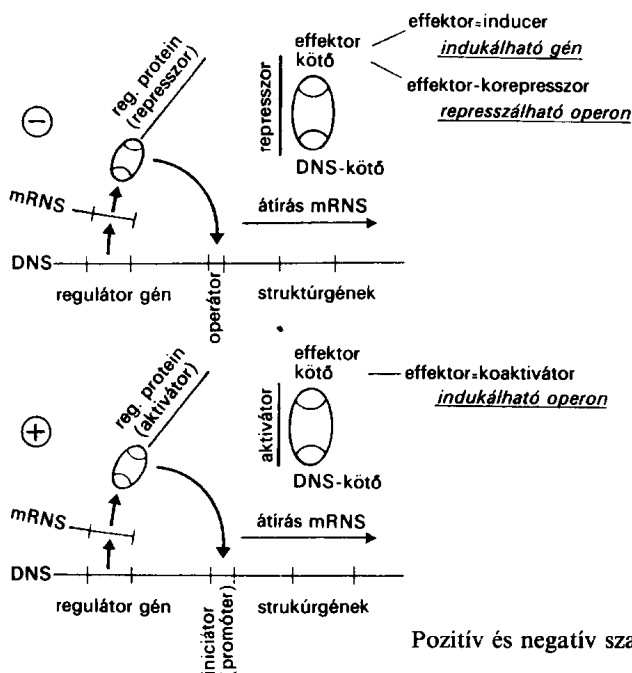
A jel, amit fogni kell egy fehérje, egy jeladó=regulátor gén készíti, valahol máshol van a génállományban. Ennek kiírásával képződik egy jeladó fehérje, melynek két funkciós kötőhelye van. Az egyikhez kapcsolódhat az effektor molekula, A másik része pedig a DNS kötőhelyhez kapcsolódik.

Ha a regulátor fehérje a DNS-hez kapcsolódik, a kiíró enzim nem tud rákapcsolódni a promoter szakaszra → nincs mRNS kiírás. Ha nincs gátló fehérje, az enzim rákapcsolódik a promoter szakaszra és végigmegy az x, y, z szakaszon → átírja az mRNS-t, a három génnek megfelelő három fehérje szintetizálódik.

Ha a laktóz hozzákötődik a fehérjéhez, az nem tud többet a DNS-hez kötődni. Ha a fehérje találkozik az effektor molekulával, nem gátolja az mRNS kiírását. Lejátszódik a szintézis → a laktóz hasznosításáért felelős fehérjék létrejönnek.

A baktériumok és vírusok szabályozási rendszereit ismerjük legjobban. Mivel a prokariótákban a transzkripció és a transláció szinte azonnal követi egymást (szemben az eukariótákkal, ahol a sejtmagból előbb ki kell jutnia az RNS-nek a citoplazmába), a transzkripció kontroll az általános. Ennek egyik alaptípusa a *Jacob és Monod* által leírt *operon*.

Az operon egy funkcionálisan egymással összefüggő fehérjéket (enzimeket) termelő struktúrgénkötegből, egy szabályozó fehérjét termelő regulátor génből és különféle szabályozó régiókból áll. Negatív és pozitív szabályozás alatt állhat



Pozitív és negatív szabályozású operonok elvi alapjai

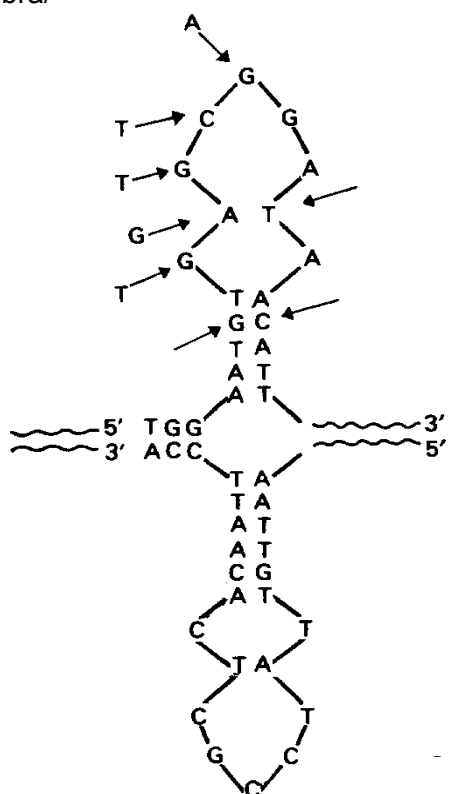
A *regulátor gén* kis gyakorisággal állandóan átíródik mRNS-re. Ennek átírási gyakorisága csak az RNS-polimerázt megkötő *promoterrégió* nukleotidszekvenciájától függ. Ezen tehát csakis mutáció változtathat. Az átírt mRNS-ről egy szabályozó vagy regulátor fehérjemolekula szintetizálódik, amely negatív szabályozás esetén gátló (*represszor*), míg pozitív szabályozás esetén serkentő (*aktivátor*) lesz. A regulátor fehérje mindkét esetben olyan specifikus DNS-régióba képes bekötődni, amely a struktúrgének előtt helyezkedik el. A bekötődés negatív szabályozás esetén a struktúrgének átíródását megakadályozza, míg a pozitív szabályozás esetében operonban serkenti azt.

A regulátor fehérje a működését specifikus (operononként más és más) *effektormolekula* közreműködésével végzi el. Ez kötődik a regulátor fehérjéhez, s annak szerkezeti tulajdonságait módosítja (alloszterikus hatás).

Promoter és a jelfogó gén hossza kb. 90 bázisnyi. Ebből a jelfogó gén kb. 25 bázis hosszú.

A DNS önmagával is képes spirált alkotni. Ezt a kitüremkedést könnyű megtalálni. Ezek a palindromok (tükörkép szakaszok): ez a kettősszálú DNS-molekulának olyan részlete, mely komplementer, de ugyanakkor a 2 szálan 3'→ 5' irányban is azonos. A DNS-en ez egy kitüremkedést hoz létre, amit a kötődő fehérje könnyen megtalál.

/47. ábra/



A lac-operon operátor palindrómás szerkezete.

(A valóságban ~~mind~~ feltétlenül ilyen párosodás jön létre.) A nyilak az operátor-mutáció megváltozását jelölik

Operon: Közösen szabályozott gének csoportja

Szabályozások:

Pozitív szabályozás: Ha megjelenik egy molekula, az megindítja egy génszakasz kiírását.

Negatív szabályozás: Ha megjelenik egy molekula, az leállítja a géncsoport fehérjéinek szintézisét.

C fehérje: szabályozó hatású fehérje. Ha együtt van két C- forrás, pl. a glükóz és a laktóz akkor, a glükóz hasznosítása indul meg.

A C fehérjéhez cAMP= ciklikus AMP képes hozzákötődni. Amikor ezek együtt vannak, megakadályozzák a laktóz felhasználását, mert míg van glükóz, addig van cAMP is. Ha glükóz elfogy a sejtől → lecsökken a cAMP → nem tudja megakadályozni a fehérje promóter szakaszhoz kapcsolódását → megindul a laktóz hasznosítása.

Mutáció:

Operátor génen van a hiba: a DNS kötőhelyét érinti a hiba → nem tud a DNS-hez kötődni a szabályozó fehérje → állandó enzimettermelés (laktóz nélkül is).

Regulátor génen van a hiba: lehet:

- enzim túltermelés (laktóz nélkül is) – a fehérje nem tud kötődni a DNShez.
- gátolt enzimettermelés – a fehérje mindig kötődik a DNShez

Promóter génen történő mutáció:

- a kiírás soha nem történik meg – a kiíró enzim nem tud kötődni a DNShez

Struktur génen történő mutáció:

- ha egy másik aminosav kerül a helyére → hibás aminosavsorrend jön létre → az enzimaktivitás csökken, vagy megszűnik
- ha egy STOP kód kerül be → megszűnik az aktivitás → egy fehérje helyett két csonka lánc keletkezik → a mögötte álló kópiaszáma csökken (Id.: polarizáció)

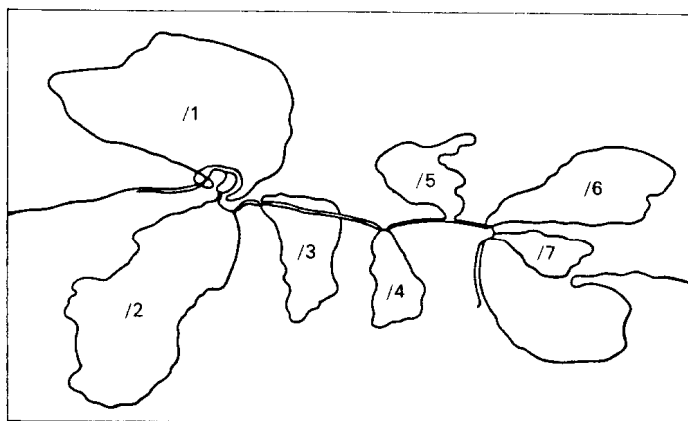
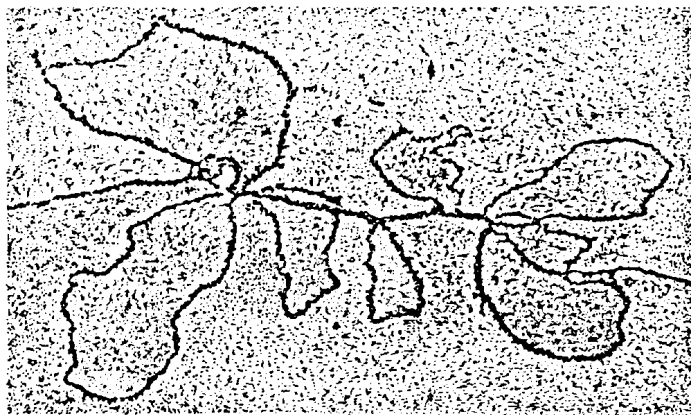
Genotípus: Génállományban lévő tulajdonságok összessége. A genotípusban van sok tulajdonság, ami csak akkor jelenik meg, ha előhívják.

Fenotípus: Az élőlények aktuális megjelenési formája, amit észlelünk.

Feed back represszió: egy anyagcsere-folyamat reakciólancának végterméke visszahat saját szintézisére – ha a szintézisút enzimeit kódoló gének egy operon struktúrgénjei, az enzimtermelés egységesen kapcsolható ki-be. Pl.:a triptofán leállítja a saját szintézisét, ha nincs több triptofánra szüksége a szervezetnek. Az összes szintetizáló enzim termelése leáll, tehát a köztitermékek sem keletkeznek feleslegesen.

Magasabb rendű élőlények szabályozása:

A DNS sok „felesleges” szakaszt tartalmaz.Az átírt mRNSről egy enzim levágja a felesleges részeket (intronok). A maradék fog majd kiíródni a riboszómán (50. ábra).



Egy hasított gén (citokrómc oxidáz génje a mitochondriális genomban) mRNS-ével hibridizáltatva. A hurkok (A – G) az intronok, melyek az mRNS-ből már hiányzanak

Az emberi génállomány milliószor nagyobb, mint az egyszéjtűeknél, de csak 1000- szer nagyobb az információtartalma. Összetettebb a szabályozása, több molekula szerepel benne.

Transzláció szabályozása:

/51. ábra/

- A mRNS érése, átszabása:

- A fehérje megakadályozza a kiírást, de ez nem gazdaságos, mert ha már egy DNS- ről elkészült a másolat, nem érdemes annak működését megakadályozni (mRNS). Így ezek a fehérjék csak átmenetileg vannak az mRNS- en → lassítják a kiírást.
- Dajka fehérje (chaperon): Feltekeri a mRNS-t → így az nem tud kiírni. Ha a fehérje elveszti feltekerési képességét, kiegyenesedik az mRNS, és kiíródhat. Ez csak lassítja a kiírást.

/52. ábra/

Élettartam szabályozás:

Ezzel is lehet szabályozni a mRNS-ről készült fehérjék számát. Ha rövid ideig él az mRNS → kevesebb fehérje keletkezik.

A mikroorganizmusok: a mRNS élettartama kicsi.

Magasabb rendű élőlényekben az mRNS élettartalma hosszabb. Emberben kb. pár napig vagy még tovább tart.

Élettartam szabályozásnál az mRNS megfelelő (kezdő) végéhez kapcsolódnak olyan fehérjék, amik megakadályozzák, hogy a lebontóenzim hozzákapcsolódjon, és lebontsa az mRNS- t. Ha nincs szükség már az mRNS-re, elhagyja az a fehérje ami a lebontását megakadályozta, és folyamatosan lebomlik.