

Az orvosi biotechnológiai mesterképzés megfeleltetése
az Európai Unió új társadalmi kihívásainak
a Pécsi Tudományegyetemen és a Debreceni Egyetemen

Azonosító szám: TÁMOP-4.1.2-08/1/A-2009-0011



HUNGARY'S RENEWAL

Az orvosi biotechnológiai mesterképzés megfeleltetése
az Európai Unió új társadalmi kihívásainak
a Pécsi Tudományegyetemen és a Debreceni Egyetemen
Azonosító szám: TÁMOP-4.1.2-08/1/A-2009-0011



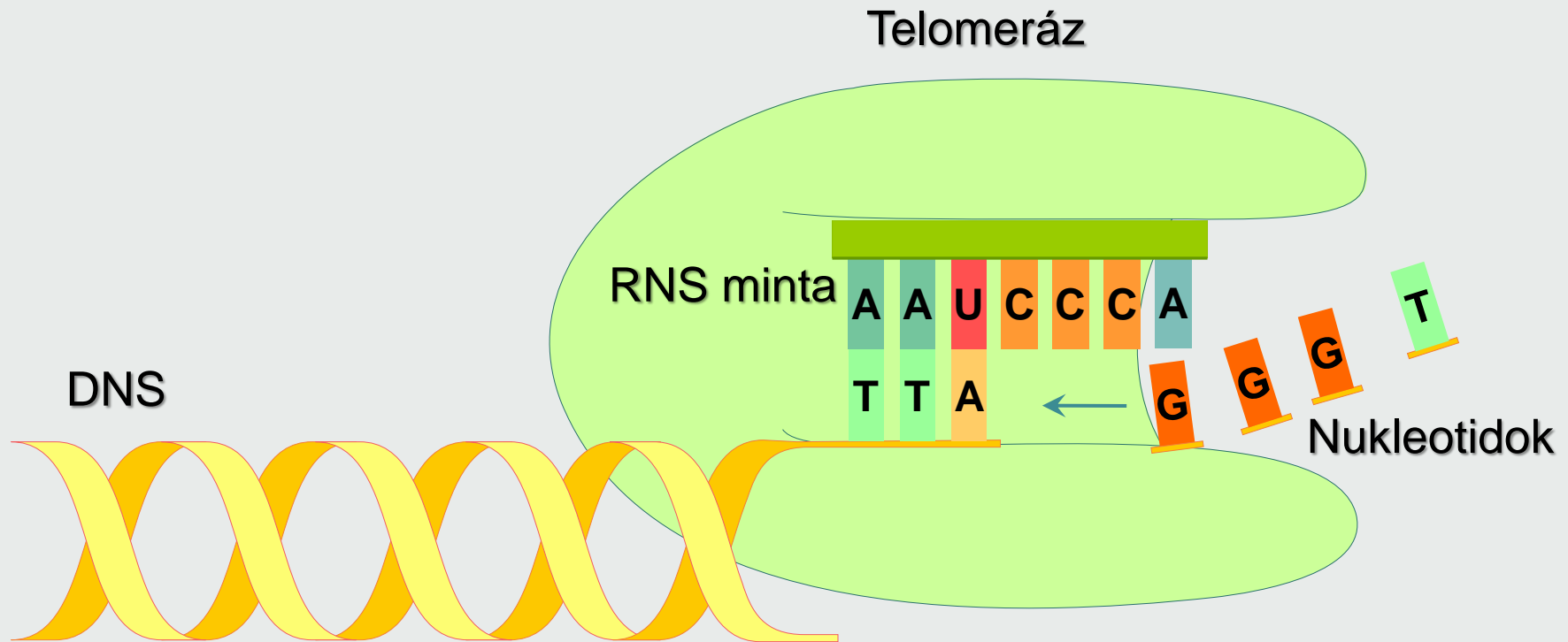
Kvell Krisztián

A Gerontológia Molekuláris és Klinikai Alapjai – 28. előadás

ÖREGEDÉS ÉS GÉNEXPRESSZIÓ– A GENOM VÁLTOZÁSAI AZ ÖREGEDÉS SORÁN



Telomer szekvencia és telomeráz funkció



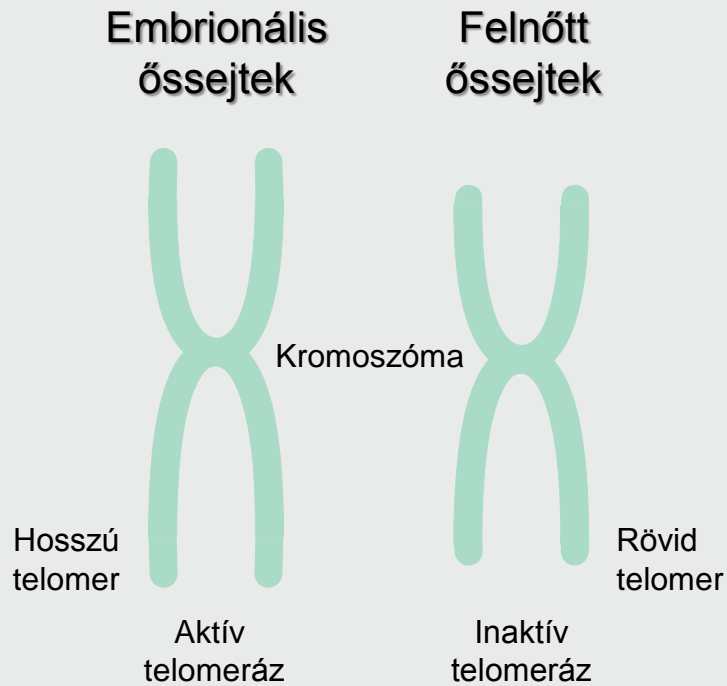
Telomerek mint biológiai órák

- Legkedveltebb óra, de ok vagy okozat?
- Szekvencia: TTAGGG hexanukleotid > 1000x
- Polimeráz rövidít minden replikációval
- Az oxidatív stressz gyorsítja a telomer rövidülést

A telomer rövidülést befolyásoló tényezők

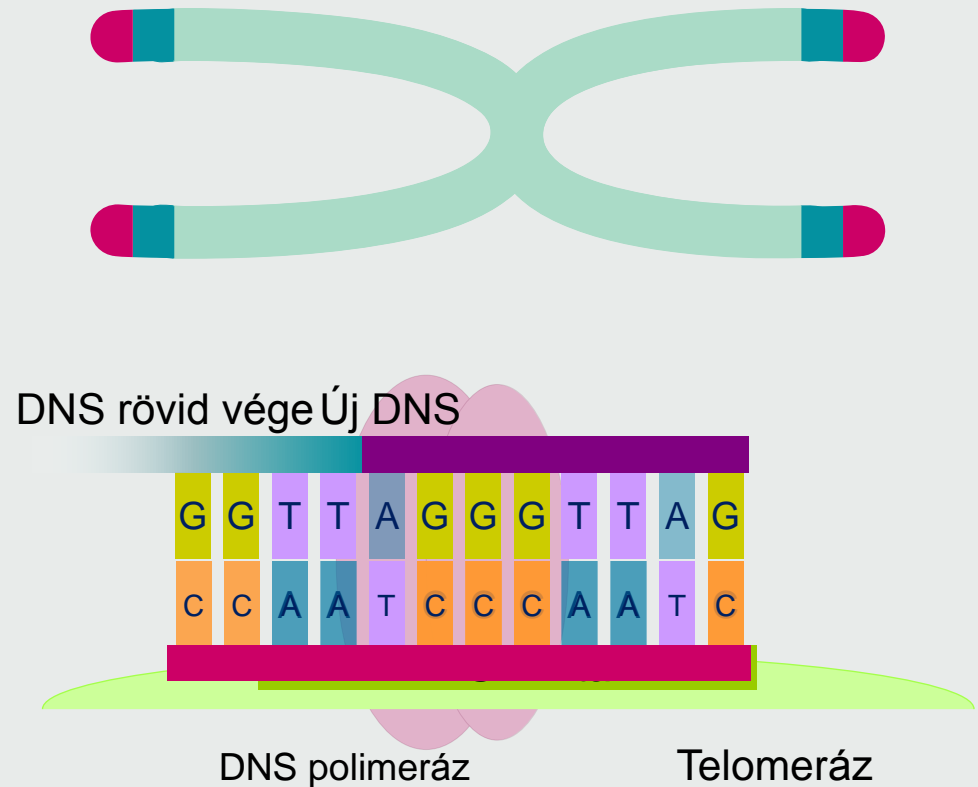
- A telomerek stabil terminális hurkokat formálnak
- A TRF2 szerepe telomer stabilitásban
- A telomer hossz-küszöbérték problematikája
- A stressz és telomer rövidülés problematikája

Változások a telomer hosszban



A telomer repetetív DNS szakasza

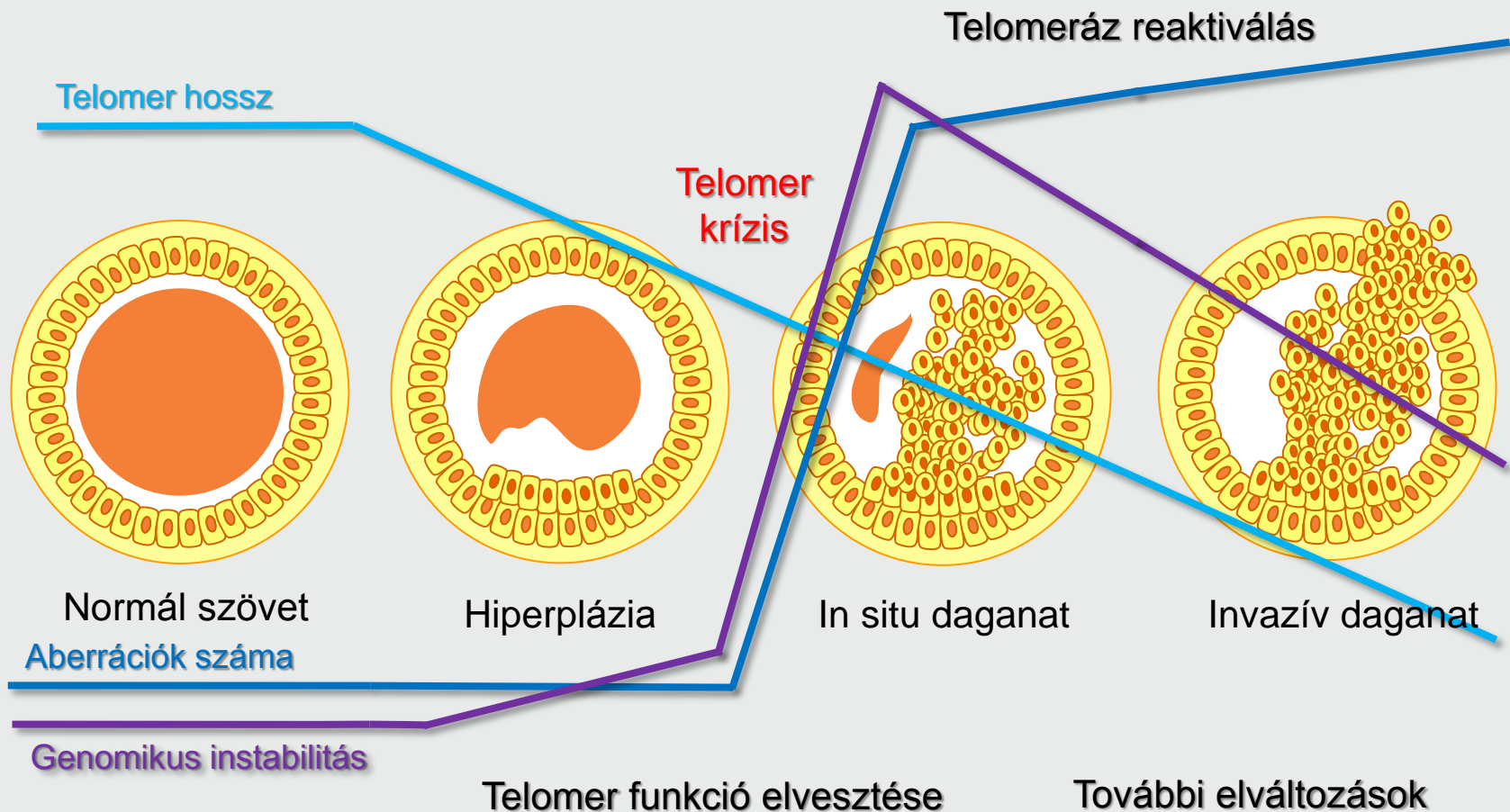
Telomer hosszának növelése



A telomer rövidülés lassítása, visszafordítása

- Az (oxidatív) stressz kiküszöbölése
- A telomeráz aktivitás növeli a telomer hosszát
- ALT: alternatív telomer hossz növekedés

Telomer szerepe daganatokban



Egyéb ketyegő órák

- Szolubilis faktorok / nem sejt-autonóm terjedés
- Tobozmirigy óra, a melatonin szerepe
- Cirkadián óra mechanizmusok
- DNS metiláció, acetiláció, de-acetiláció

Genomikus instabilitás progériákban

- Werner szindróma
- Cockayne szindróma
- Hutchinson-Guilford progéria
- Xeroderma pigmentosum

Werner szindróma

- Homozigóta recesszív (bőr, szürkehályog, diabetes, osteoporosis)
- WRN fehérje (anti-rekombináz, helikáz, eltávolítja a rekombináció és repair köztes termékeit)
- Hibás átíródás (50%)
- Kapcsolat p53-al (gyengült apoptózis)
- Fokozott telomer rövidülés

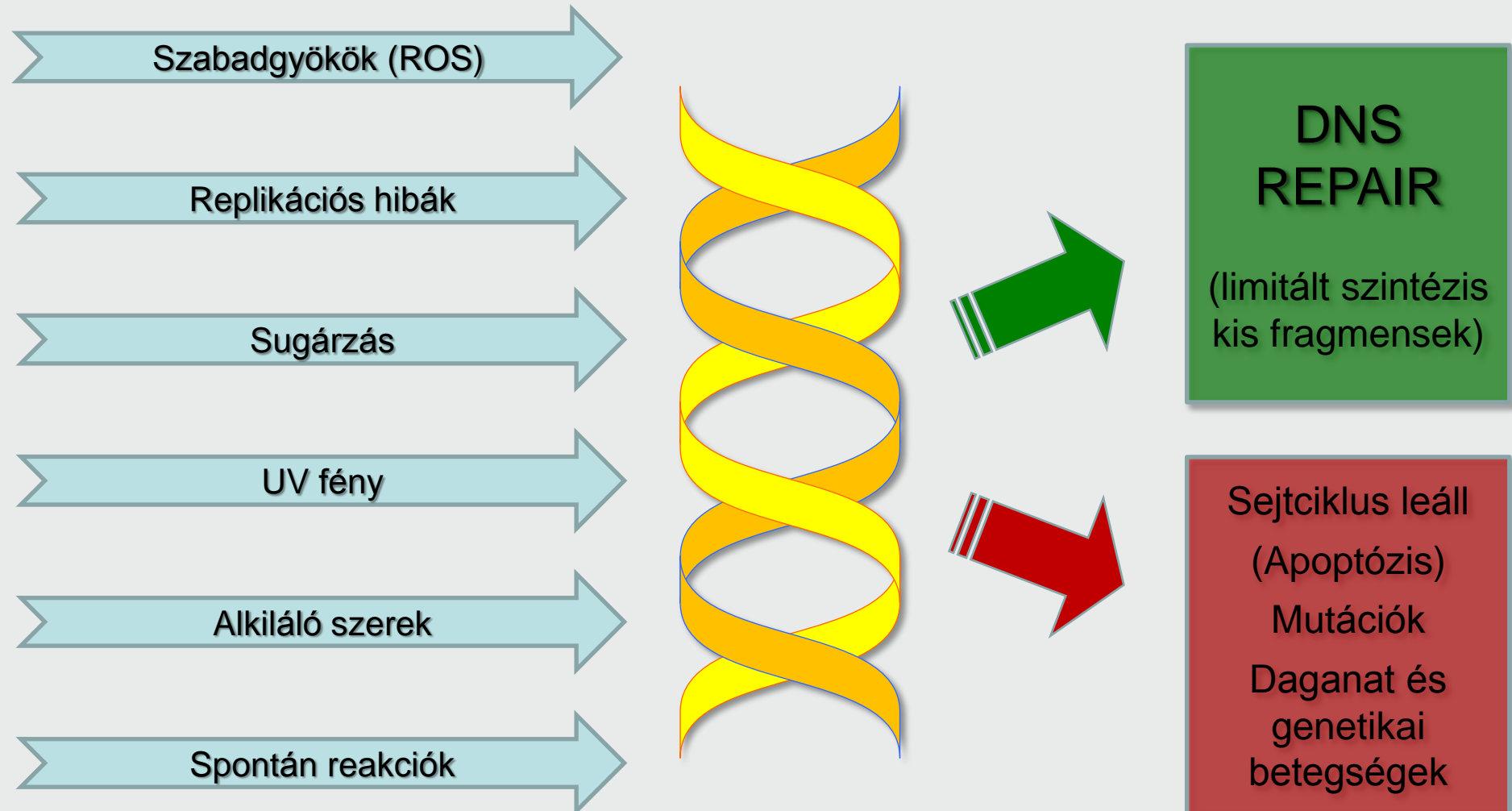
Cockayne szindróma

- Ritka szegmentális progéria (törpeség, fényérzékenység, neurológiai degeneráció stb.)
- Hibás átíródással kapcsolt repair (TCR)
- Hibás 8-oxodG kivágás (50%)
- Altípusok: CS-A, CS-B
- Teljes genom repair (GGR) kiemelkedően jó

Hutchinson-Guilford progéria

- LaminA mutáció (sérülékeny mag-envelope)
- Elsősorban a mesenchymális szöveteket érinti
- HGPS sejtek stressz-tűrő képessége csökkent
- Gyors progéria, korai halál

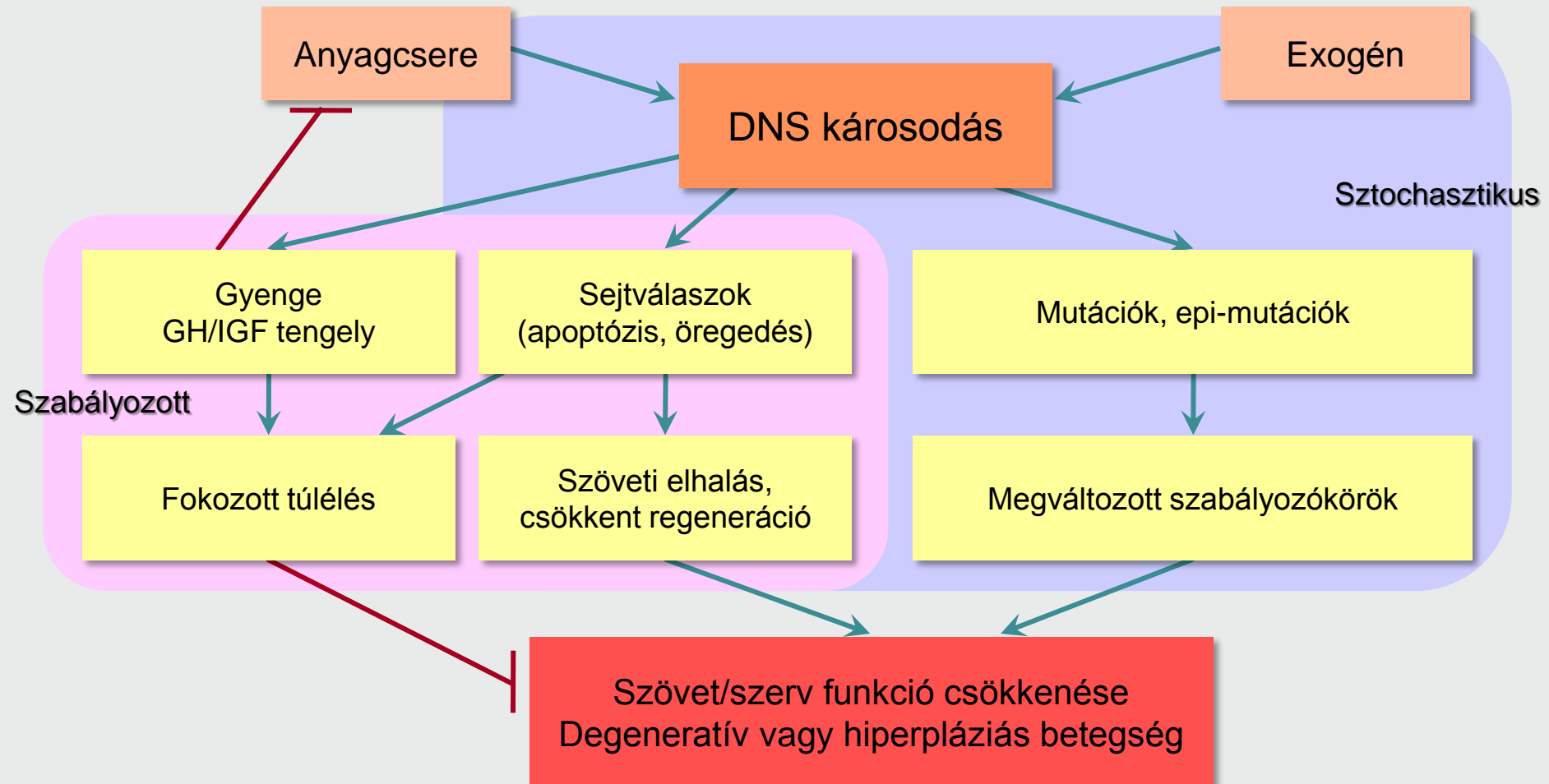
DNS károsodás: okok, következmények I.



Oxidatív DNS károsodás

- > 10,000 DNS lézió / sejt / nap
- DNS károsodás típusai (> 50 típus)
- 5 különálló csoport
 - Oxidált purinok
 - Oxidált pirimidinek
 - Bázis-mentes helyek
 - Egyesláncú törések
 - Kettősláncú törések

DNS károsodás: okok, következmények II.



Oxidatív DNS károsodás repair típusok I.

- Bázist kihalásító repair (BER) a legfontosabb, altípusai: AP endonukleáz vagy liáz repair
- Oxidált purinok eltávolítása (két léziótípus: 8-oxodG és formamid-pirimidin)
- Oxidált pirimidinek eltávolítása (erős blokk, erősen toxikus)
- Bázismentes helyek javítása (leggyakoribb) AP endonukleáz által

Oxidatív DNS károsodás repair típusok II.

- DNS lánc törések javítása (az egyesláncú törések 10x gyakoribbak)
- Korlátozott mitokondriális DNS repair (magban kódolt fehérjék: OGG1, POLG)
- Bázist kihasító repair (NER) amely átíródáshoz kacsolt, az aktív géneket javítja

Oxidatív DNA károsodás repair gének

- Hiányuk letális: APE1, FEN1, POLB, LIG1, LIG3, XRCC1
- Hiányuk életképes: OGG1, NTHL1, MYH, ADPRT
- Hiányuk nem tesztelt: NEIL1, 2, 3, TDG, SMUG1, APE2

Oxidatív DNA károsodás és az öregedés

- Fokozott daganat kockázat
- Werner szindróma (anti-rekombináz)
- Cockayne szindróma (TCR)
- XPD és XPA (repair hiány)
- Bázist károsító repair (BER) hiánya halálos
- Alternatív repair mechanizmusok

Nem-oxidatív DNS károsodás

- Depurinálás és depirimidinálás
- Deaminálás
- Egyesláncú DNS törése
- Spontán metiláció
- Glikáció
- Keresztkötés

Nem-oxidatív fehérje károsodás

- Bioszintézis hibák
- Transzkripciós hibák
- Transzlációs hibák
- Racemizáció és izomerizáció
- Deamidálás (aszparagin és glutamin)
- Reaktív karbonil-csoportok (nem-oxidatív)
- Szerin defoszforiláció