

3. NUKLEINSAVAK

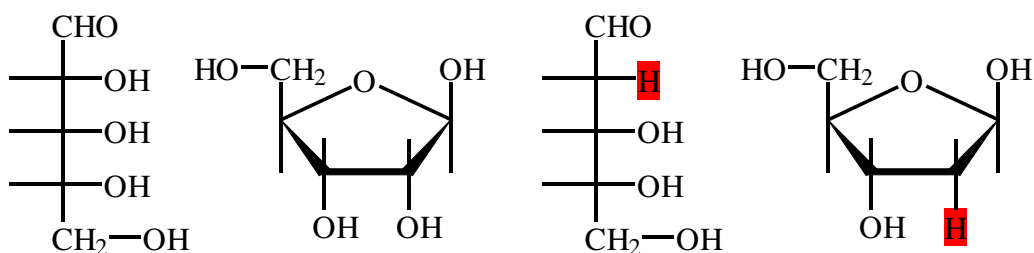
3.0. Bevezetés

Az élő szervezet jellemző sajátossága az önreprodukció képessége, amivel faji és egyedi sajátosságait utódaira átörökíti. Ehhez minden élőlényben van egy nagy részben állandó, az előző generációtól kapott információkészlet, amit a dezoxiribonukleinsav (DNS) molekula (retrovírusoknál a ribonukleinsav: RNS) tartalmaz. A nagyon egyszerű szervezeteknél (egyes baktériumok, kékmoszatok) a sejtben egyetlen kettős-szálú DNS molekula található. A fejlettebb élőlényeknél több kettős szálból álló DNS molekula (kromoszóma) található főleg a sejtben (pl. az *Escherichia coli* baktérium sejtjében DNS-e 4,7 millió nukleotidpárt tartalmaz). A Human Genom Program, mely az ember teljes genetikai információjának feltárására irányul, és a DNS láncunk (kinyújtva 2 m hosszú molekula) mintegy hárommilliárd nukleotidjának sorrendjét határozza meg, várhatóan a közeljövőben fejeződik be.

3.1. Nukleinsavak szerkezete

A nukleinsavak három komponensből tevődnek össze: cukor, nitrogén tartalmú heterociklusos bázis és foszforsav. A cukorkomponens alapján a nukleinsavakat két részre oszthatjuk:

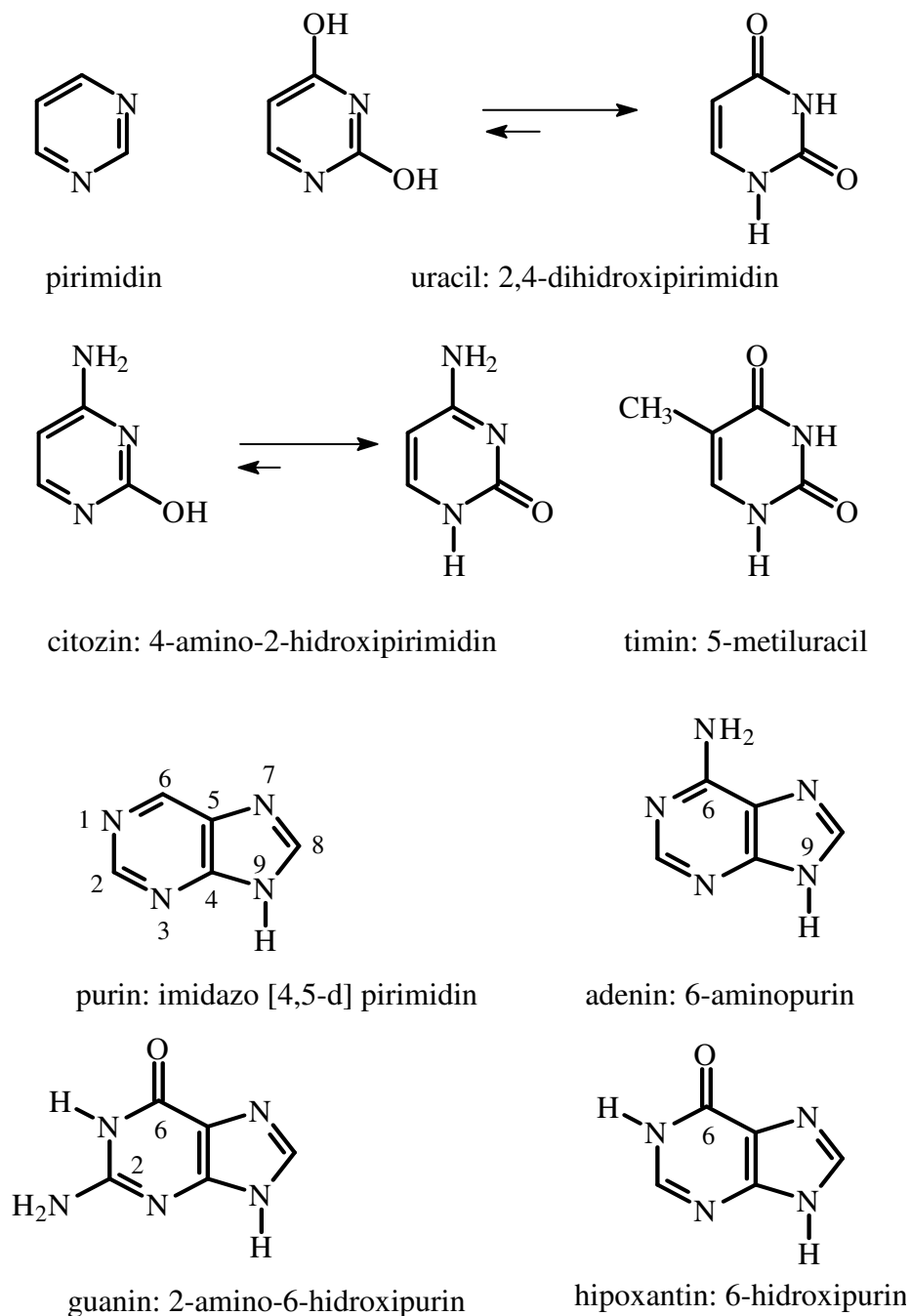
1. Ribonukleinsavak (RNS), D-(-)-ribózt tartalmaznak.
2. Dezoxiribonukleinsavak (DNS), 2-dezoxi-D-ribózt tartalmaznak.



D-(-)-ribóz
(2R, 3R, 4R)

β-D-ribofuranóz 2-dezoxi-D-ribóz β-D-2-dezoxi-ribofuranóz

A nukleotidokban leggyakoribb hat bázis *pirimidin* és *purin* bázisokra osztható. Pirimidin gyűrűt tartalmaz az uracil, a citozin és a timin. Purin váz található az adeninben, a guaninban és a hipoxantinban.

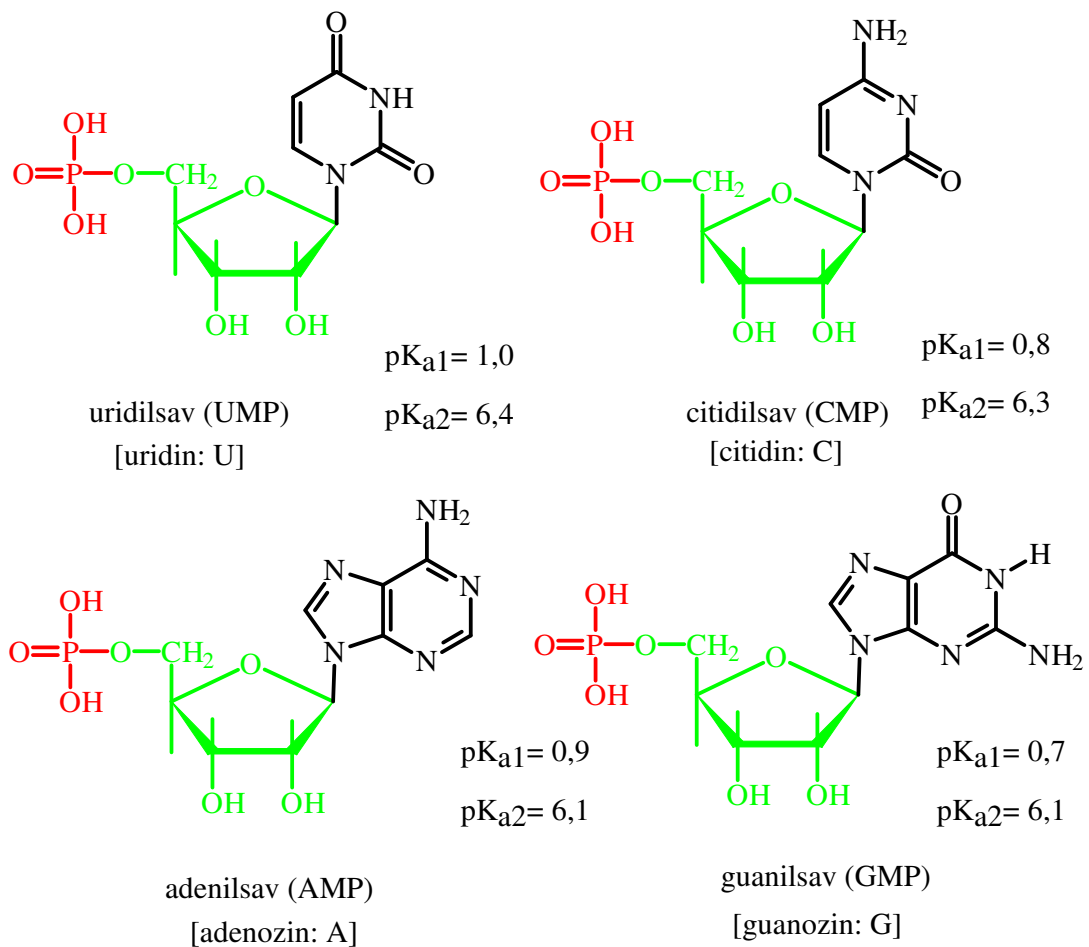


A ribonukleinsavakban a pirimidin bázisok közül uracil és citozin fordul elő. A dezoxiribonukleinsavak timint és citozint tartalmaznak. A purin bázisok (adenin és guanin) mindkét nukleinsavban azonosak.

A felsorolt bázisokon kívül még előfordul az 5-metilcitozin (pl. növényi sejtekben) és *N*-6-metiladenin (prokariota sejtekben).

A nukleinsavakban ismétlődő monomer részeket nukleozidoknak hívjuk. A nukleozidokat 3',5'-helyzetben foszforsav kapcsolja össze észter kötéssel (nukleotid egységek, 3.1. és 3.2. ábra).

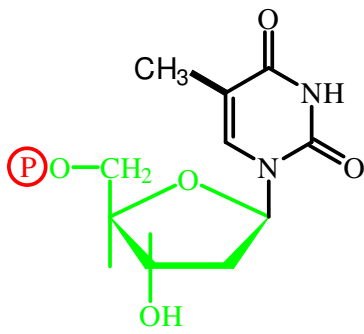
A nukleotid monofoszfátok pK_a értéke 1 és 6 körüli, azaz vizes közegben a foszforsav monoészter dianionként van jelen.



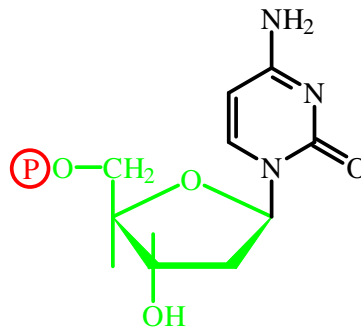
3.1. Ábra.

Ribonukleotidok

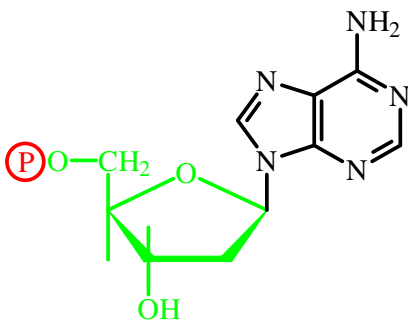
Az 3.1. és 3.2. ábrákban felsoroltakon kívül néhány nukleotid jelentős szerepet játszik metabolikus folyamatokban (szabályozók), vagy energiaátvivő anyagok.



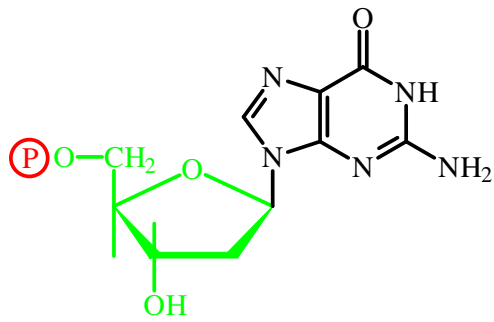
timidilsav (dTMP)



2-dezoxi-citidilsav (dCMP)



2-dezoxi-adenilsav (dAMP)

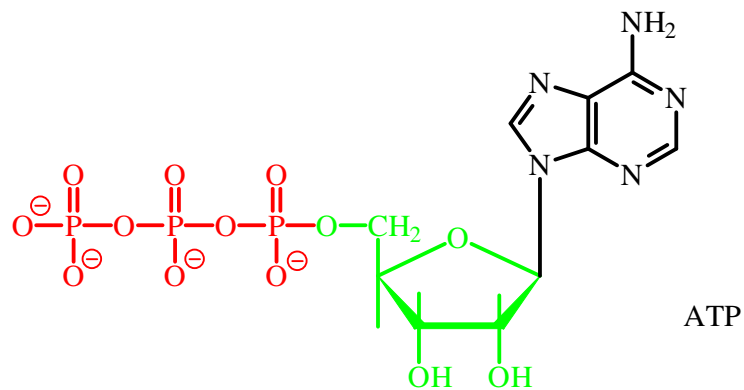


2-dezoxi-guanilsav (dGMP)

3.2. Ábra.

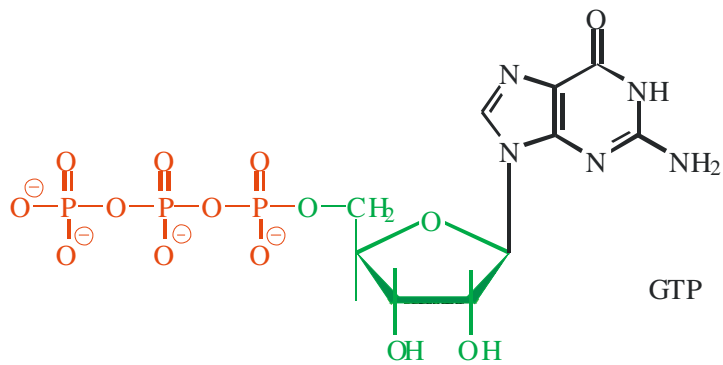
Dezoxiribonukleotidok

Adenozin-5'-trifoszfát (ATP): Élő szervezetek fő energiátároló és energiaátvivő anyaga. Különösen sokat tartalmaznak az izmok. Vizes közegben 75%-ban teljesen disszociált formában van ($pK_{a1} = 2,5$; $pK_{a2} = 6,5$) és a négy negatív töltést viselő képződmény Mg-sóként stabilizálódik.



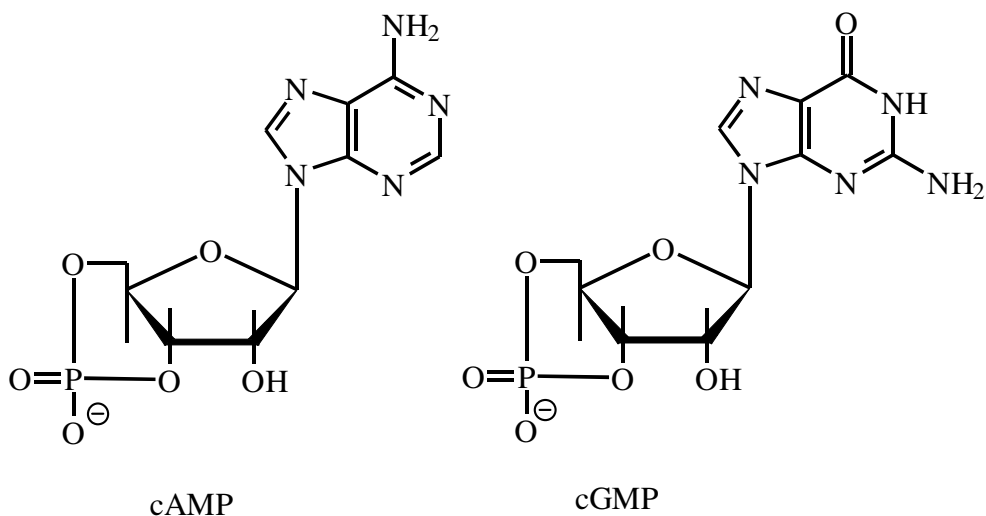
Az ATP enzimkatalizált hidrolízisének egy foszforsav egység lehasadásával adenzin-5'-difoszfát (ADP) keletkezik és 30 kJ/mol energia szabadul fel. A pirofoszfát egység lehasadása is exoterm (35 kJ/mol).

Guanozin-5'-trifoszfát (GTP): Az ATP-hez hasonló energiaátvivő szerepet tölt be a peptidszintézisekben.

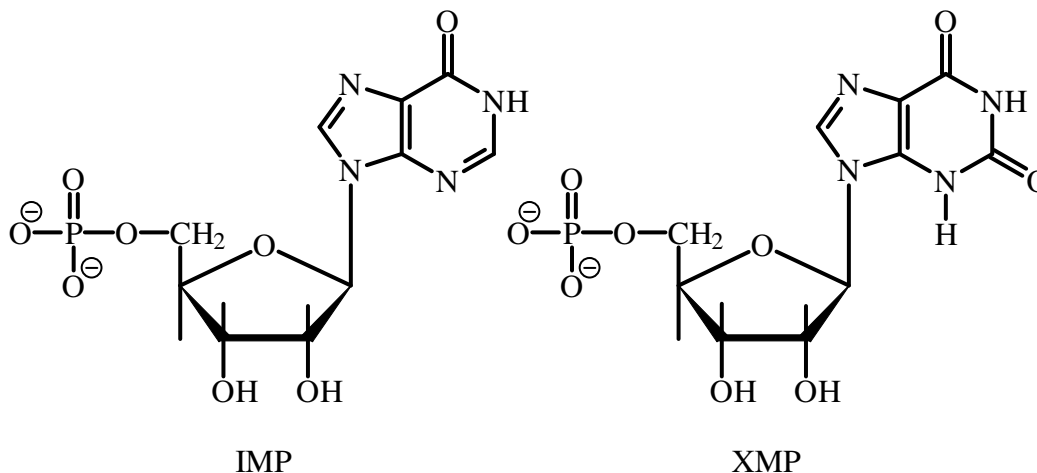


Adenzin-3',5'-ciklofoszfát (cAMP): A sejtmembránhoz érkező információk és utasítások továbbítását (másodlagos hírvivő) és a sejtben belüli információk továbbítását végzi. A hormonális úton (elsődleges hírvivő) érkező információ a sejt fal G-fehérjéiben konformációs változást okoz, ami kiváltja az ATP átalakulását cAMP-vé. Az utóbbi protein kinázt aktiválva egy sor enzimet aktiválhat (pl. glikogén lebontása glükóz-1-foszfáttá).

Guanozin-3',5'-ciklofoszfát (cGMP): A cAMP-hez hasonló másodlagos hírvivő szerepet tölt be. Elsősorban sejtben belüli szabályozó szerepe van.



Inozin-5'-monofoszfát (IMP): A purin nukleotidok bioszintézisének intermedierje. Általában nem halmozódik fel a sejtekben, gyorsan kétlépéses folyamatban AMP-vé vagy xantozin-5'-monofoszfáton (XMP) keresztül GMP-vé alakul.

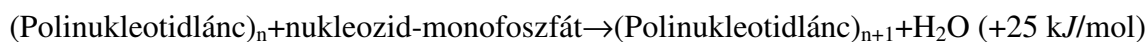


3.2. Nukleinsavak bioszintézise

Az élőlények a pirimidin nukleotidokat aszparaginsavból és glutamátból képezett karbamoil-foszfátból építik fel enzimkatalizált reakciókkal (3.3. ábra).

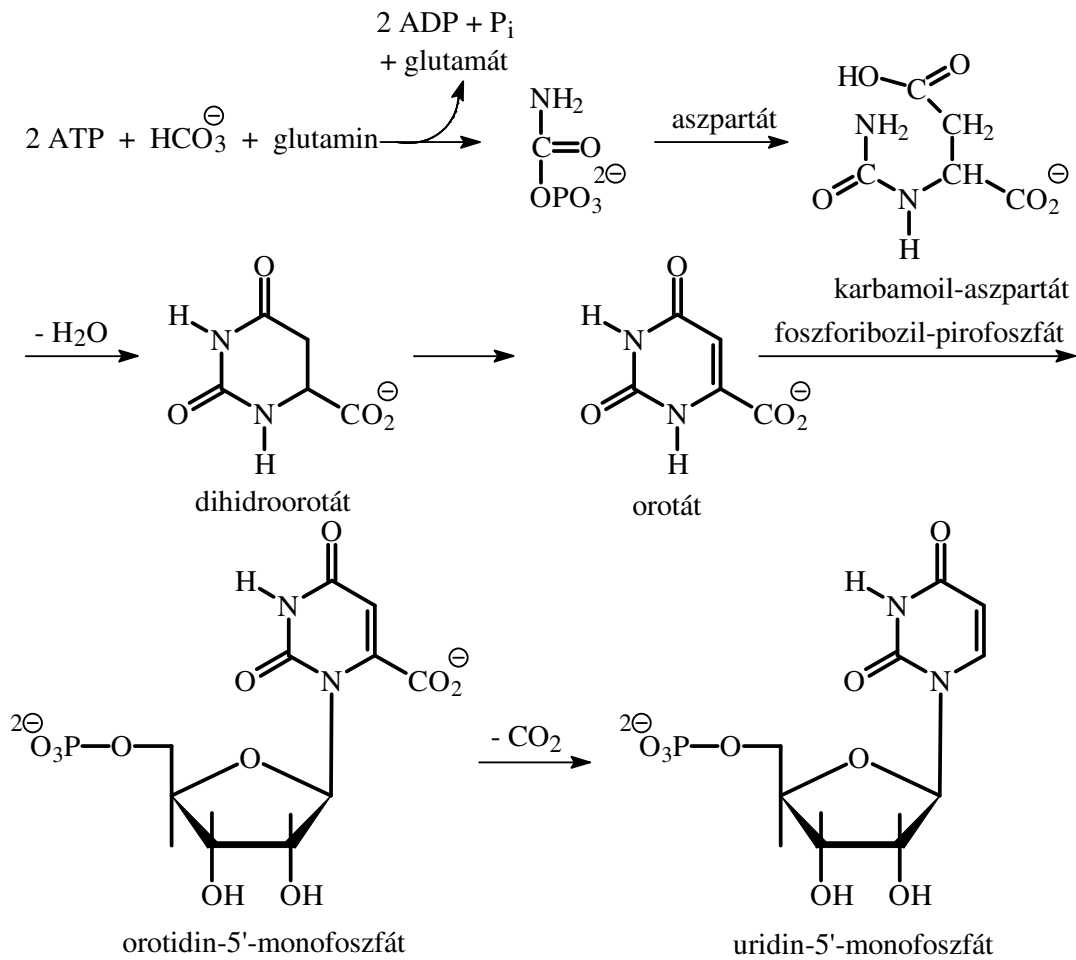
A purinvázis nukleotidok bioszintézise foszforibozil-aminból és glicinből kiindulva összetett reakciósorral történik. A 3.4. ábrán a purin egyes atomjainak eredetét tüntettük fel.

A polinukleotidokban a nukleozid egységek 3',5'-foszforsav-diészter kötésekkel kapcsolódnak egymáshoz. A kötés kialakítása erősen endoterm folyamat (a szabadenergia változás +25 kJ/mol), így energia közlését igényli. A szükséges energiát nukleozid-trifoszfát (általában ATP) biztosítja. A folyamat alapreakciója:



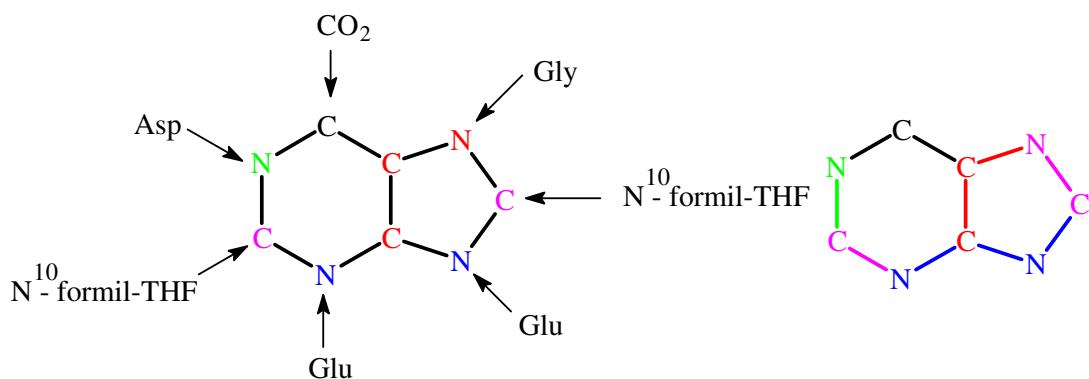
A polinukleinsavak instabilis molekulák de hidrolízisük katalizátor nélkül lassú. A gyomorban található enzimek nem bontják, de a hasnyálmirigy ribonukleáz és dezoxiribonukleáz enzimjei oligonukleotiddá bontják a vékonybélben, majd tovább hidrolizálódnak a foszfodiészteráz enzim (foszfatáz) hatására. Végülis 5'- és 3'-

mononukleotidokat kapunk, amelyek tovább hidrolizálódnak, és a képződött nukleozidok szívódnak fel a béltraktusból.



3.3. Ábra.

Pirimidin nukleotidok bioszintézise

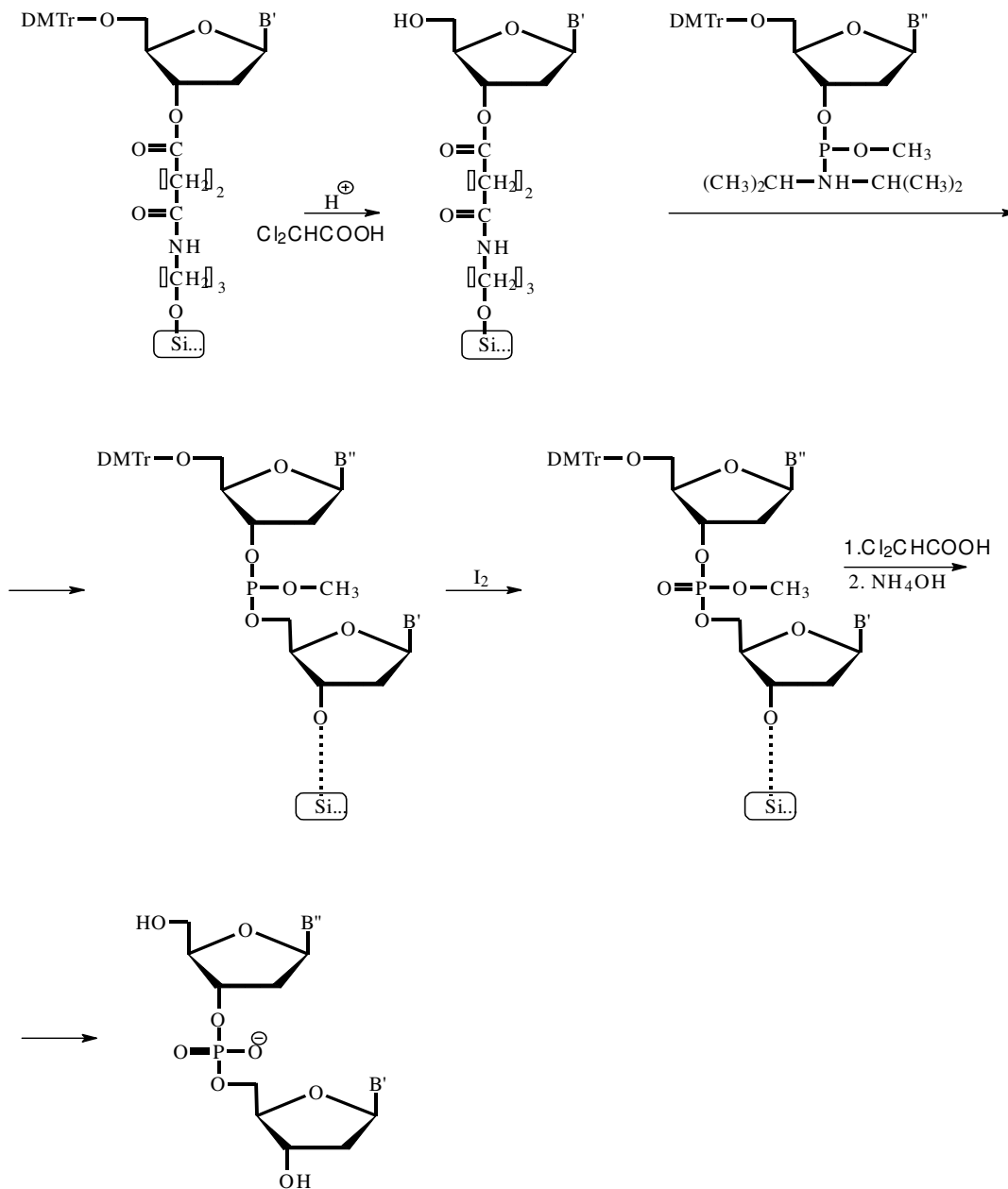


3.4. Ábra.

A purin atomjainak eredete

3.3. Nukleinsavak szintézise

A polinukleinsavak felépítése két nukleozid egység közötti 3',5'-foszforsav-diészter kötés kialakítását jelenti.



3.5. Ábra.

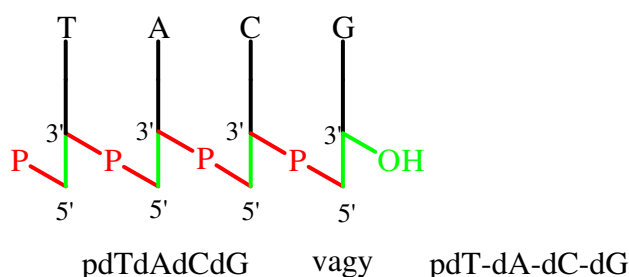
Polinukleinsavak szintézise

Ehhez a monomerek bázisainak funkciós csoportjait (pl. NH_2) védeni kell, amit általában benzoil- vagy izobutiril-csoportok segítségével végzünk. Ugyanígy védeni kell az egyik nukleozid 5'-helyzetében a hidroxilcsoportot, amire a p,p'-dimetoxitritil-csoportot (DMTr) alkalmazhatjuk. A másik nukleozid 3'-helyzetében a hidroxilcsoportot aktiválnunk kell, amit a nagyon reakcióképes foszforamidit csoport kialakításával végezhetünk. Az eljárást a leggyakrabban használt szilárd fázisú technikával mutatjuk be (3.5. ábra).

A szintézisben az 5'-helyzetű hidroxilcsoporton védett nukleozidot észter kötással szilikát mátrixhoz kötjük, majd enyhén savas kezeléssel a DMTr csoportot eltávolítjuk. Az így kialakított 5'-helyzetben szabad nukleozid származékot reagáltatjuk a 3'-helyzetben aktivált nukleoziddal. A képződött dinukleozid származékot jóddal oxidáljuk, majd a DMTr védőcsoport eltávolítása után (savas kezelés) újabb aktivált nukleozidot kapcsolunk hozzá. Az oxidációt minden kapcsolás után el kell végezni. A szintézis végén a védőcsoportokat lúgos kezeléssel eltávolítjuk és a polinukleotidot ammónium-hidroxiddal a szilikátról lehasítjuk.

3.4. A DNS szerkezete

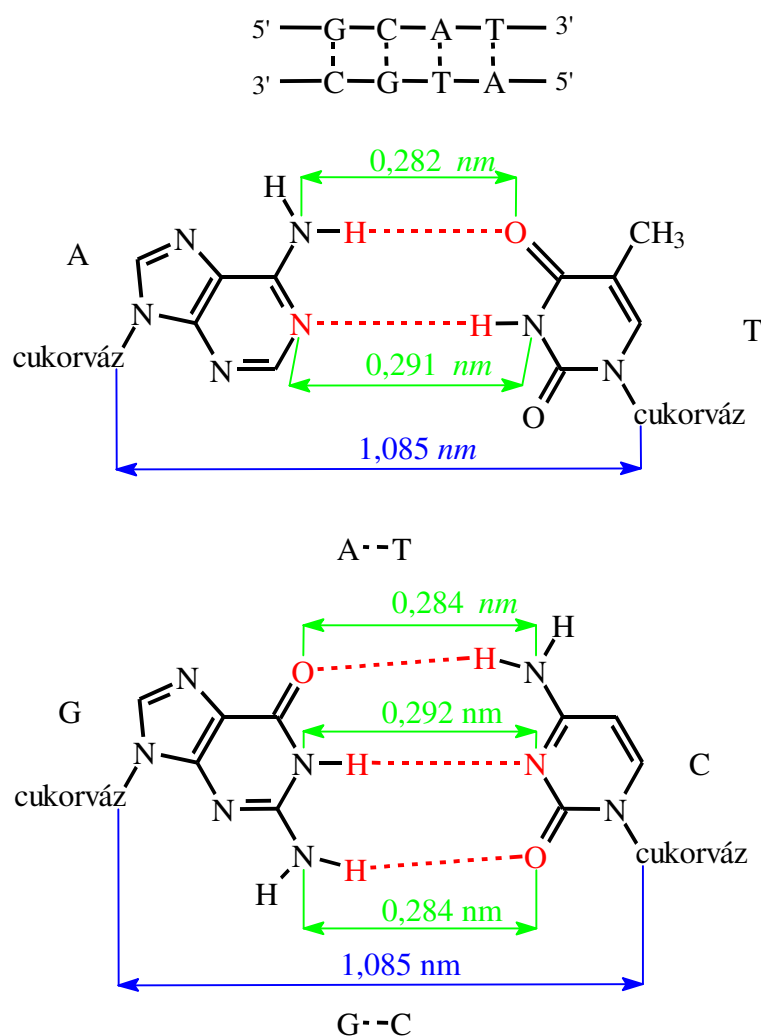
A DNS molekula lineáris szerkezetű két polinukleotid láncból álló kettős hélix (P-helix). *Elsődleges szerkezetük* alatt a nukleotidok sorrendjét értjük. Ábrázolásukat mindig az 5'-végnél kezdjük és az alábbi egyszerűsített írásmódokat használhatjuk.



Annak ellenére, hogy a különböző DNS-ek bázisösszetétele széles határok között változhat, az adenin és timin, illetőleg a citozin és guanin aránya 1:1. Ugyanis a kettős hélixben az egyik lánc adeninje a másik lánc timin bázisával, míg a citidin a másik lánc guaninjával képez erős hidrogén kötéseket. A DNS két fonalát (antiparallel láncok) ezek az A-T ill. G-C bázispárok közötti hidrogénkötések tartják össze.

A bázispárok tárgyalt aránya miatt a DNS összetételére elég a GC arányt megadni. Például, GC 40%-nál a bázisok mennyisége: 20% G, 20% C, 30% A, és 30% T.

A két komplementer DNS szálnál a hidrogénkötéseken kívül további stabilitást jelent a hélix belsejében a bázisok egymásra helyezése (csomagolási hatás). Ugyanakkor destabilizációs hatást jelent a negatív töltésű foszforészter részek kölcsönös taszítása és a hőmozgás. Ezek a kettős spirál gyors elválását és újraképződését váltják ki. Magasabb hőmérsékleten a molekulák hőmozgását a gyenge kölcsönhatások nem tudják ellensúlyozni és a két szál elválik egymástól (denaturálódás). A DNS denaturálódásának hőmérséklete annál magasabb (65-75°C), mennél nagyobb a GC tartalma (a G és C bázisok közötti erősebb hidrogénkötések miatt).



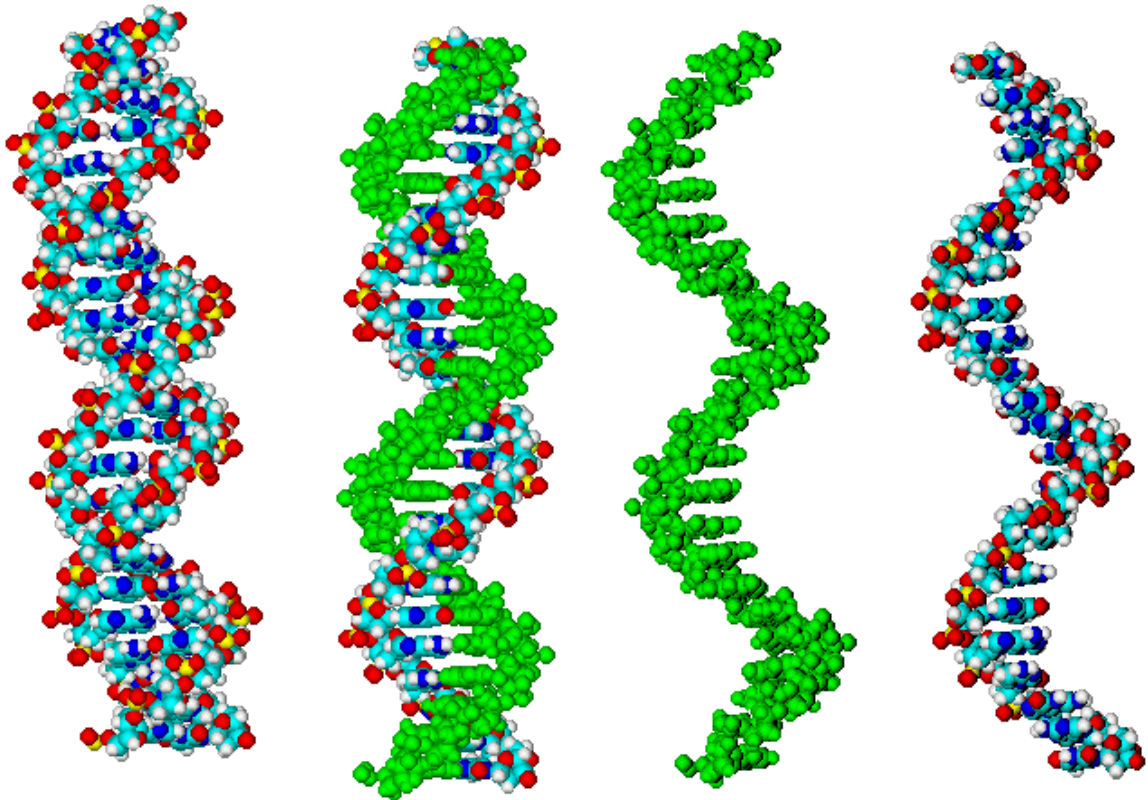
3.6. Ábra.

A bázispárok között kialakuló hidrogénhidak

A DNS denaturálódásának hőmérséklete az oldat ionerősségétől is függ. Alacsonyabb sókoncentrációnál a negatív töltések kölcsönös taszítása erősebb.

A kettős spirál modelljét Watson és Crick tárta fel. A kettős spirálban a bázisok belül vannak és a poláros hidrophil részek (dezoxiribóz és foszfordiészter) kívül helyezkednek el. A spirál egy fordulata 3,4 nm-enként következik be, ami 10,5 bázist érint. A molekula átmérője 2 nm és a bázisok közötti távolság 0,34 nm. A bázispárok ugyanabban a síkban helyezkednek el és közel merőlegesek a spirál tengelyére.

Az eredeti hélixmodell később módosult. A DNS leggyakoribb úgynevezett *B*-formájában a bázisok nem pontosan merőlegesek a hélix tengelyére. Az eltérés mintegy 6° (3.7. ábra).



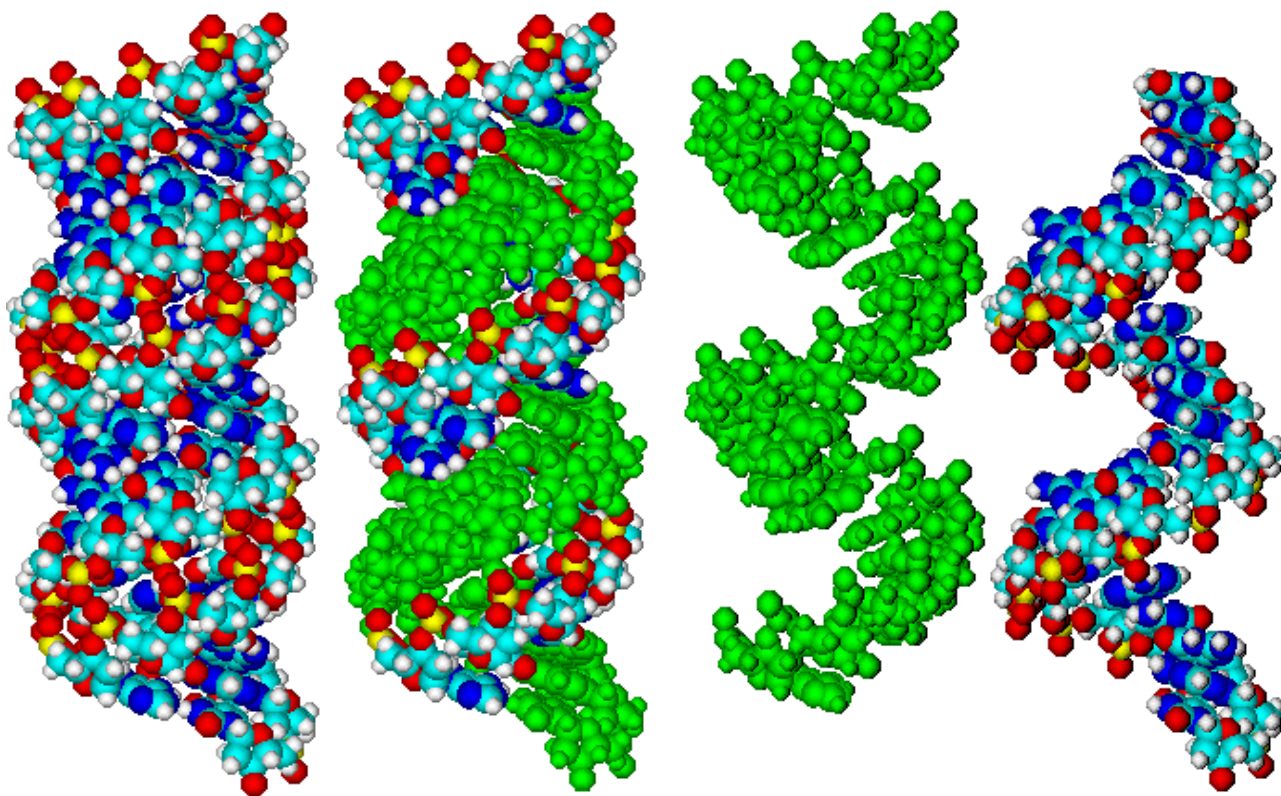
3.7. Ábra.

A DNS *B*-formája

(A második ábrán az egyik láncot zöld színnel jelöltük. A harmadik és negyedik ábrák a különálló láncokat mutatják)

A bázisok a hélix tengelyéhez közel helyezkednek el, és a tengely átmegy a hidrogénkötések között. A hélix külső részén két különböző mélységű vajat van. Híg oldatokban a víz a kisebb vajatba beépül. A nagyobb vajat teszi lehetővé, hogy a bázisok más molekulák részére hozzáférhetőek legyenek.

A DNS A-formáját alacsony víztartalomnál úgynevezett mikrokristályos állapotra észlelték. Az A-formában a bázisok a hélix tengelyétől távolabb helyezkednek el és erősen hajlanak a tengely felé (3.8. ábra). Ebben a formában a két vajat közel azonos méretű.



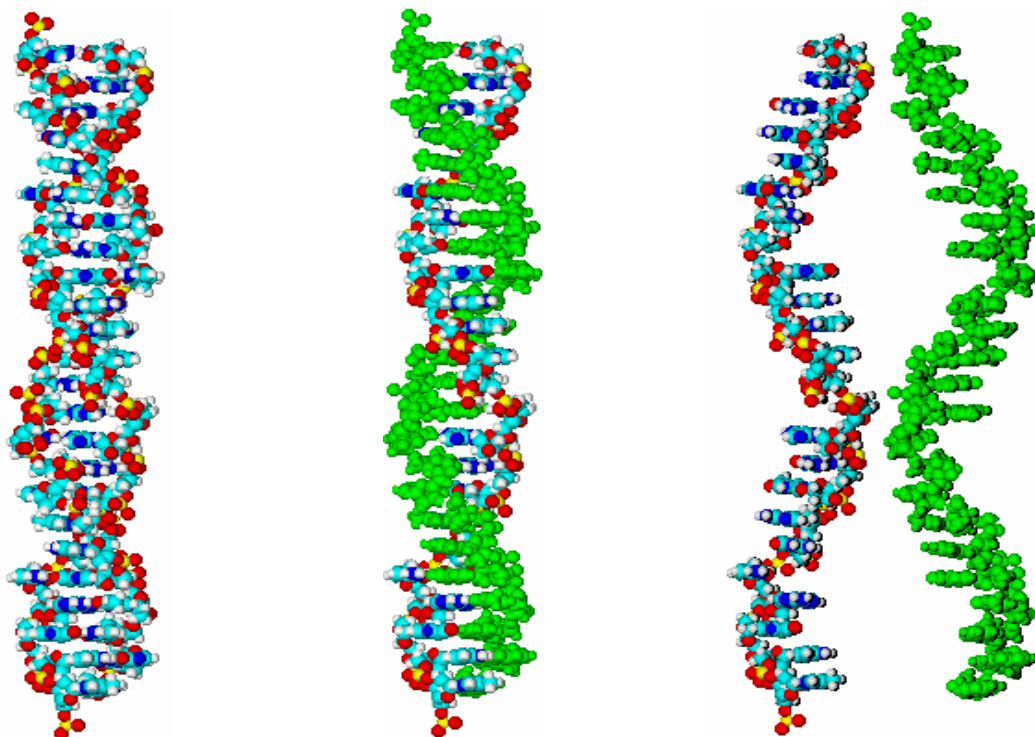
3.8. Ábra.

A DNS A-formája

(A második ábrán az egyik láncot zöld színnel jelöltük. A harmadik és negyedik ábrák a különálló láncokat mutatják)

A DNS Z-formájában a C_1 -N kötésre a konformáció — az eddigiektől eltérően — *szin* (3.9.ábra), és a spirál balmenetű (*M*-hélix).

Egyes DNS molekulák gyűrűs szerkezetűek, ami akkor alakulhat ki ha egy szál (vagy mindkettő) a végénél foszforsav diészter kötésekkel van összekötve.



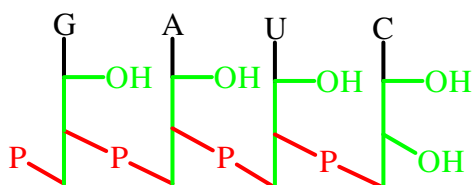
3.9. Ábra.

A DNS Z-formája

(A második ábrán az egyik láncot zöld színnel jelöltük. A harmadik és negyedik ábrák a különálló láncokat mutatják)

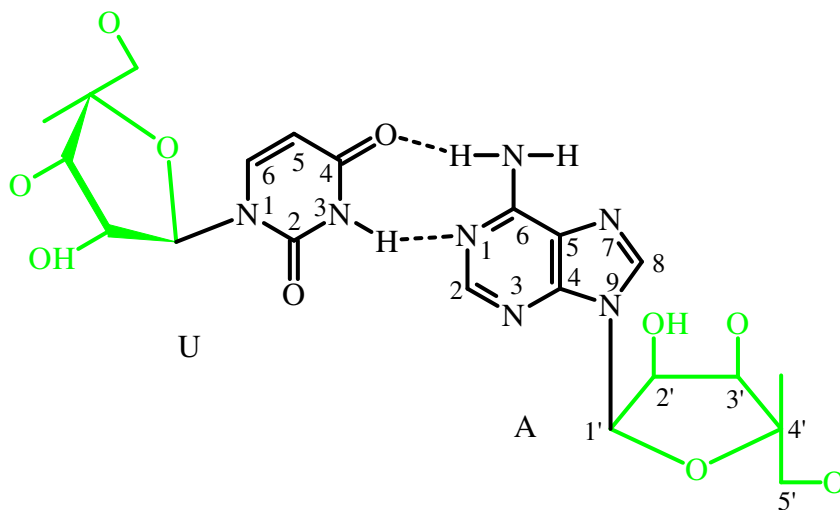
3.5. RNS Szerkezete

Az RNS molekula szerkezete — hasonlóan a DNS-éhez — három szinten tárgyalható. Elsődleges (primer) szerkezeten itt is a molekula 3',5'-foszfodiészter kötésekkel összekapcsolt bázisainak sorrendjét értjük.



pGpApUpC
(pG-A-U-C)

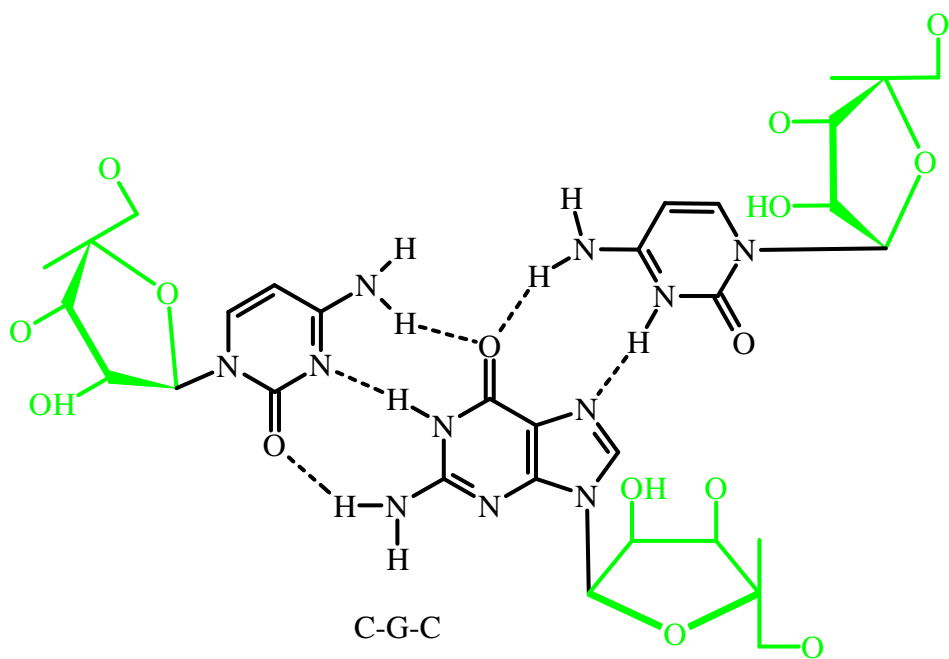
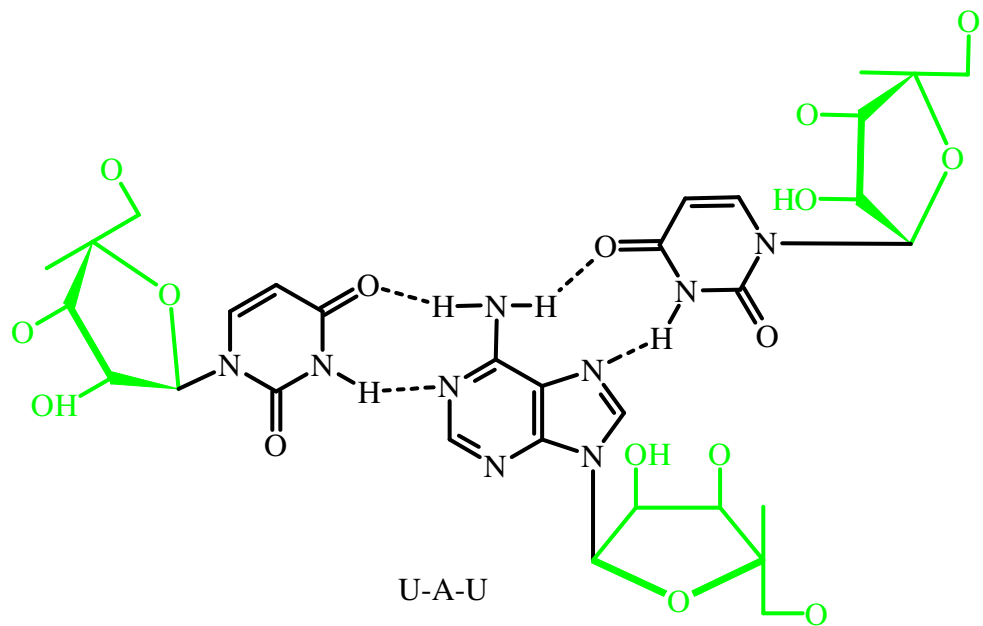
Másodlagos (szekunder) szerkezet alatt az RNS lánc hidrogénkötésekkel összekapcsolt részleteit és ezekkel kialakuló térbeli elrendeződéseket értjük. Hidrogénhidak uracil és adenin, valamint citozin és guanin bázisok között alakulhatnak ki.



Gyakori az U-A párhoz harmadikként uracil kapcsolódása hidrogénkötésekkel és a C-G párhoz citozin bázis kötődése (3.10.ábra).

Az RNS molekulában nem találunk olyan mérvű rendezettséget, mint a DNS-ben láttunk. Egy szálon belül vagy két szál között a hidrogénkötések csak molekularészeket kapcsolnak össze.

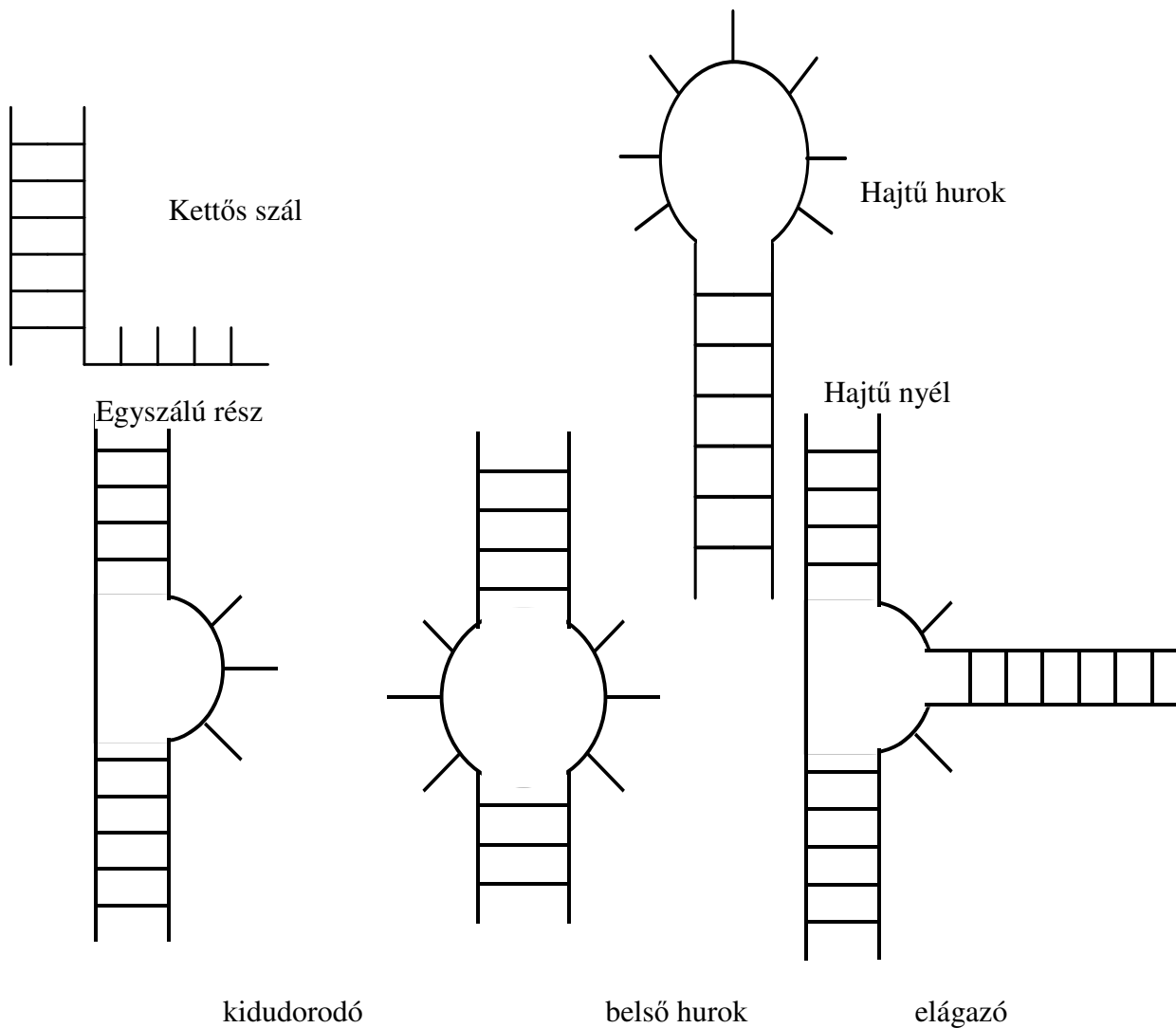
Az RNS terciér szerkezetében különálló másodlagos szerkezetelemek kölcsönhatását értjük.



3.10. Ábra.

Hármas bázispárok RNS-ban

A leggyakoribb harmadlagos szerkezet részletek:



3.6. Genetikai információ

A fajra és egyedre jellemző *genetikai kód* a DNS-ben tárolódik. A DNS egy darabja (*gén*) valamilyen szerepű polipeptid szintézisét irányítja RNS molekulák közreműködésével.

A DNS-ben három nukleotid (*kodon*) kódol egy aminosavat, vagy stop és start jelet. A négy nukleotidnak megfelelően 4^3 , azaz 64 triplétt lehetséges. Közülük 61 kódol aminosavat és három megálljt jelző triplétt (stopjelek). Mivel az aminosavakkal közvetlen kapcsolatba az RNS hozható, a kódokat a DNS komplementerjére, az RNS-re szokás megadni (3.1. táblázat). Látható, hogy egy-egy aminosavat több triplétt is meghatároz.

Általában az első két nukleotid jellemző az adott aminosavra, a haramadik változhat. Például, a fenilalanin szintézisét kódoló két tripllett az UUU és UUC. Az aminosav szintézisét leállító három tripllett (stopjelek) UAA, UAG és UGA. A szintézis indító kódja AUG, ami egyúttal a metionin szintézisét is kódolja.

A genetikai kód univerzálisnak mondható. Eltérést csak a mitokondriális géneknél és kloroplasztoknál találunk. Például az emlősök mitokondriumaiban az egyébként arginint kódoló AGA és AGG triplettek stopjelek.

3.1. Táblázat. A három betűs genetikai kód

5'-bázis	Középső bázis				3' bázis				
	U	C	A	G					
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tye	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop*	UGA	Stop*	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop*	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gin	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gin	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lzs	AGA	Arg	A
	AUG	Met [#]	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
		GUC Val		GCC Ala		GAC Asp		GGC Gly	C
		GUA Val		GCA Ala		GAA Glu		GGA Gly	A
		GUG Val		GCG Ala		GAG Glu		GGG Gly	G

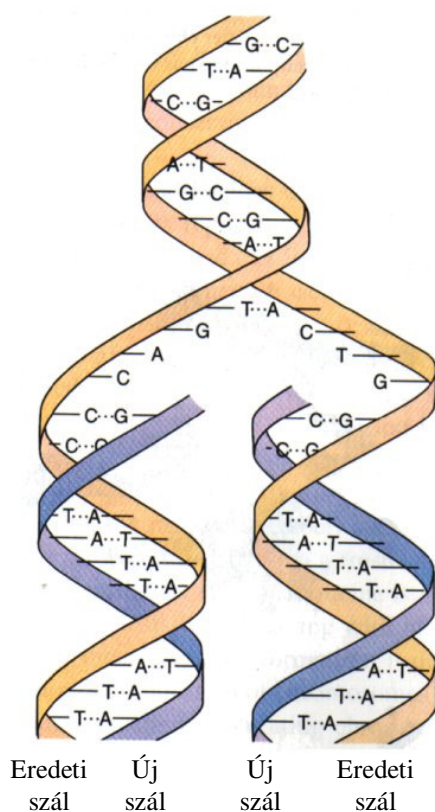
* Stopjelek

Az AUG kodon indítójel és metionint is kódol

3.7. DNS replikáció

A DNS két ellentétes irányultságú polinukleotid láncból felépülő kettős hélix, amelyeket komplementer bázispárok (A-T és G-C) közötti hidrogénhidak kötnek össze, DNS-polimeráz enzimek és kofaktorok jelenlétében képes szétválni és megkettőződni.

Korábban a szétváló két DNS fonalon szimultán DNS szintézist, azaz két új kettős hélix kialakulását tételezték fel (3.11. ábra).

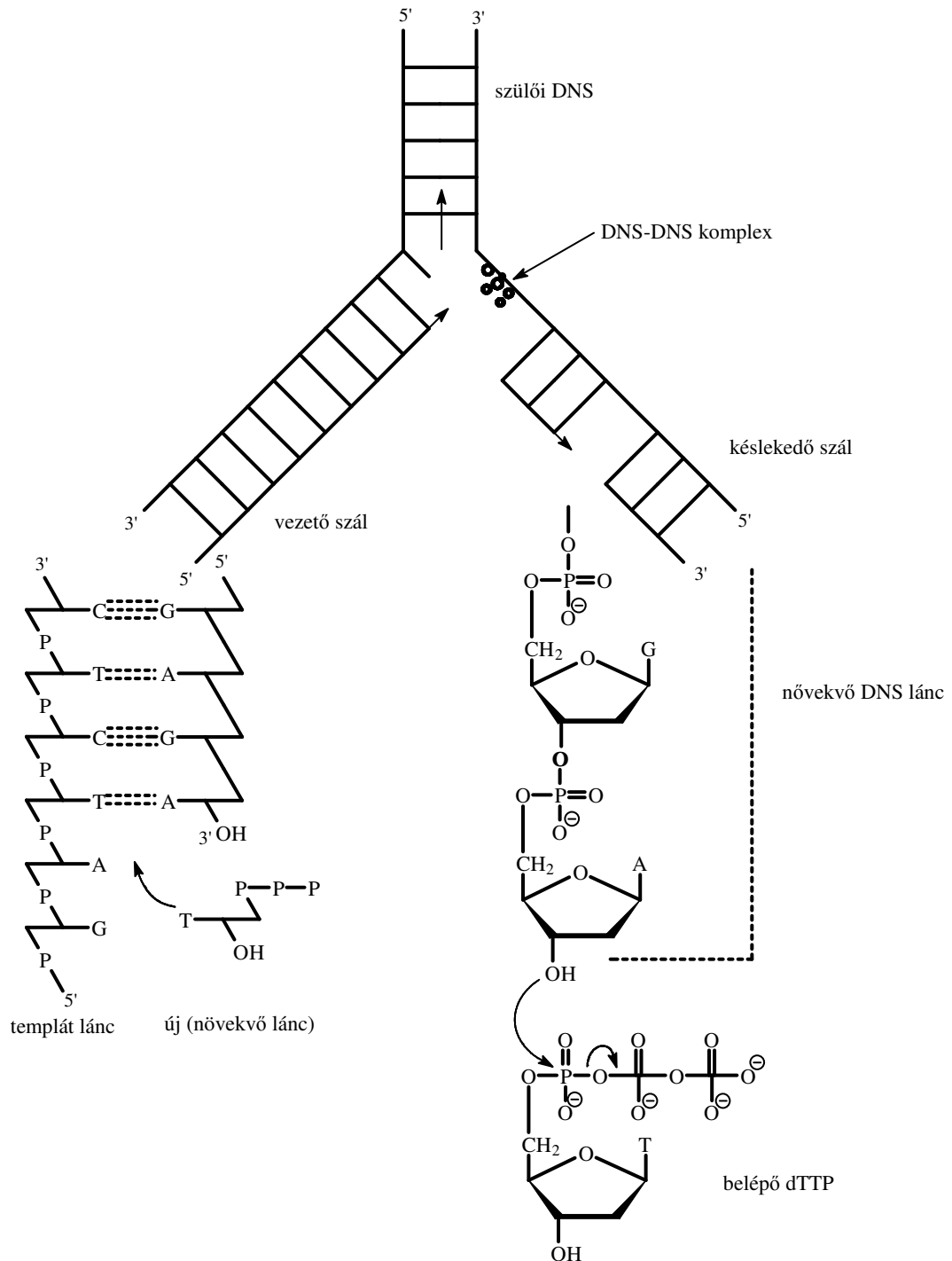


3.11. Ábra.

DNS kettős hélix replikációja

Később kiderült, hogy az új polinukleotid lánc szintézise csak 5' → 3' irányban folyhat. Ebből következően csak az egyik szálon folyamatos a szintézis. A másik szálon a szintézis a szétválástól kifelé szakaszosan halad és az így képződött kettős hélix darabokat a DNS-ligáz enzim kapcsolja össze. Az eukarióta DNS replikációja még bonyolultabb, a kettős hélix több szakaszán is egyszerre kezdődik (úgynevezett replikációs buborékok keletkeznek).

(A DNS-ben tárolt információ nem folyamatos. Az értelmes szakaszokat olyanok választják el, amelyek nem íródnak át. A nem értelmezhető DNS szakaszok szerepét még nem ismerjük, vagy nem is értelmezhetőek.)



3.12. Ábra.

DNS replikáció egyszerűsített ábrája.

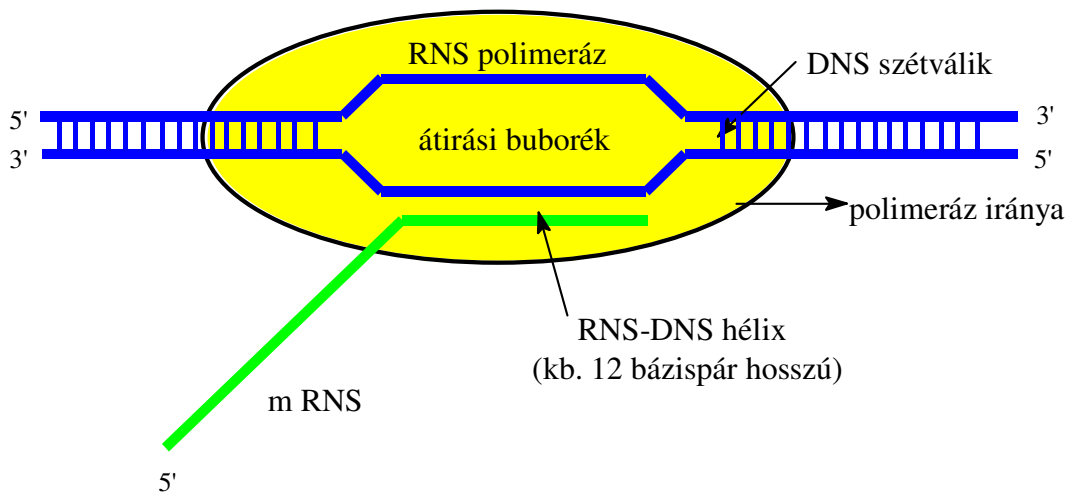
Az új DNS szál kezdő szakaszának szintézisét RNS-polimeráz enzimrendszer indítja, és a képződött úgynevezett indító RNS-fonal folytatódik tovább dezoxiribonukleotidok hozzákapcsolásával. A lánc eleji RNS-t később egy nukleáz enzim kivágja.

A két szál szintézisét nem ugyanaz az enzim vezérli. A vezető szál replikációját a δ -DNS-polimeráz végzi. Az úgynevezett késlekedő szál szintézisét az α -DNS-polimeráz irányítja (3.12. ábra). Az új nukleotid egység kapcsolása nukleozid-5'-trifoszfáton keresztül történik a lánc szabad 3'-pozíciójához kötött hidroxilcsoporton.

3.8. Transzkripció és transzláció

A sejtek anyagcseréjét irányító fehérjék szintézise a citoplazma riboszómáin történik. Az ehhez szükséges információt az eukarióta sejtekben a sejtmag kromoszómáiban található DNS adja. Az információt szállító szerepet a *hírvivő ribonukleinsav* (messenger RNS, *mRNS*) tölti be.

A *mRNS* néhány ezer bázist tartalmaz és minden proteinre más és más szerkezetű. Rövid élettartalmú, felezési ideje néhány perc.



3.13. Ábra.

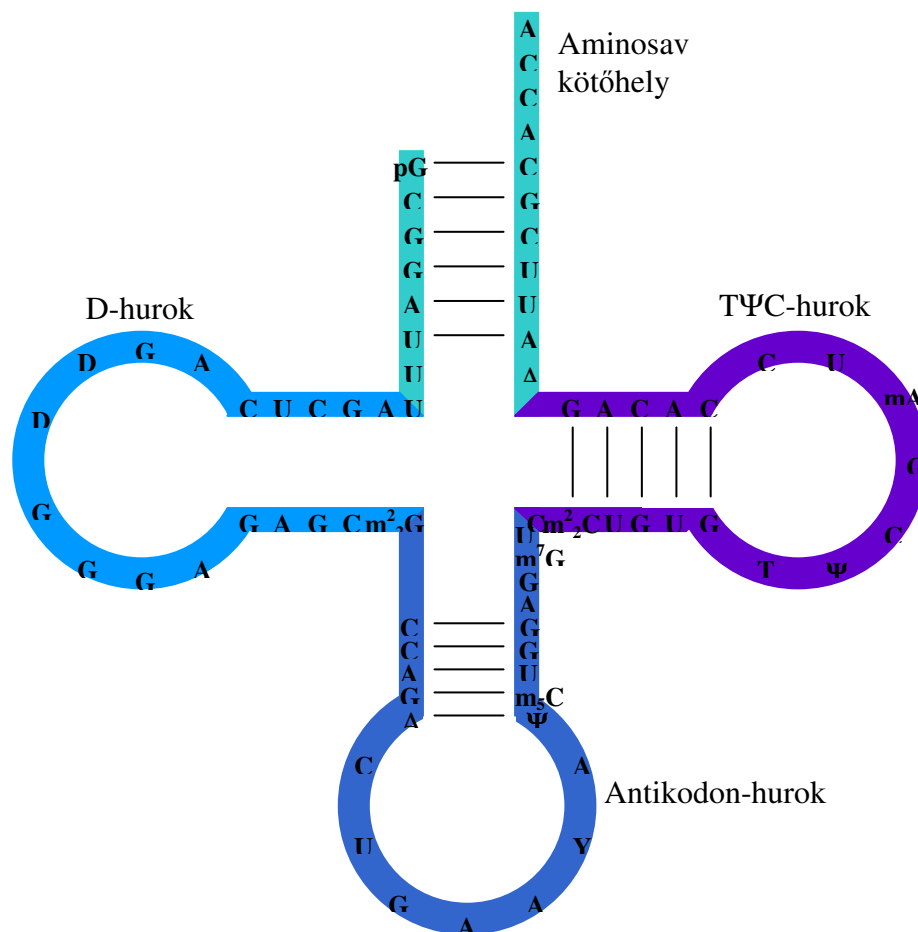
Genetikus információ átírása

Az információ átírását (transzkripció) az RNS-polimeráz enzimek végzik (3.13. ábra). Ezek felismerik a DNS átírási szakaszait (exonok) és indítják a komplementer bázisokat tartalmazó RNS bioszintézisét. Az RNS szintézise is csak $5' \rightarrow 3'$ irányban

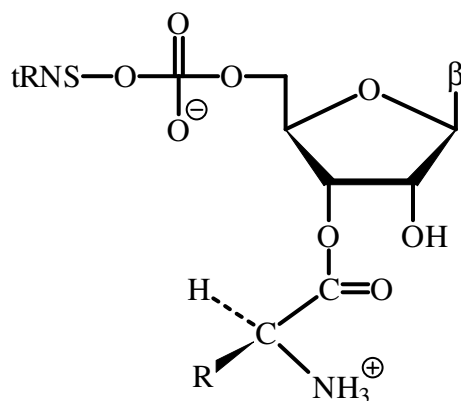
történhet és a mintaszállal antiparallel kell lennie, azaz az információ leolvasása 3' → 5' irányban folyik.

Riboszómális ribonukleinsav (rRNS) a riboszómákban található. A riboszóma szárazanyagára számítva mintegy 60% RNS-t és 40% fehérjét tartalmaz. Viszonylag stabilis, mintegy 1500-3000 nukleotid egységet tartalmaz. A riboszómális RNS a sejtek RNS tartalmának mintegy 90%-át adja. A mRNS a riboszóma speciális receptoraihoz kötődve elindítja a proteinszintézist, ami nagyrészt az rRNS-en történik. Transzláció alatt a mRNS molekulában hozott genetikus információ alapján történő aminosavak sorba rendeződését értjük a fehérjeszintézis során.

A *transzfer ribonukleinsavak* (tRNS) az aminosavakat szállítják a proteinszintézishez a riboszómákban. Az RNS-ek közül a legkisebb molekulatömegűek, általában 73-94 nukleotid egységet tartalmaznak. Minden aminosavnak legalább egy tRNS-e van.

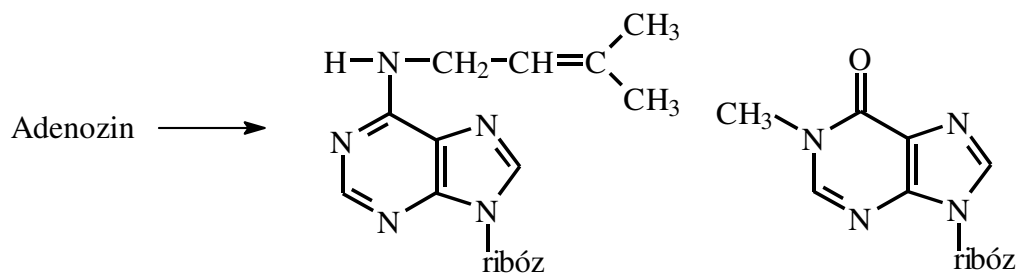


3.14 Ábra.
tRNS szerkezete.

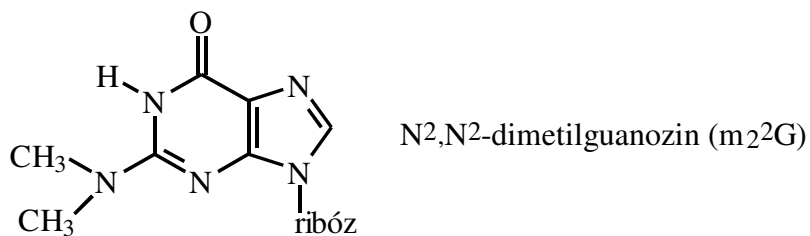
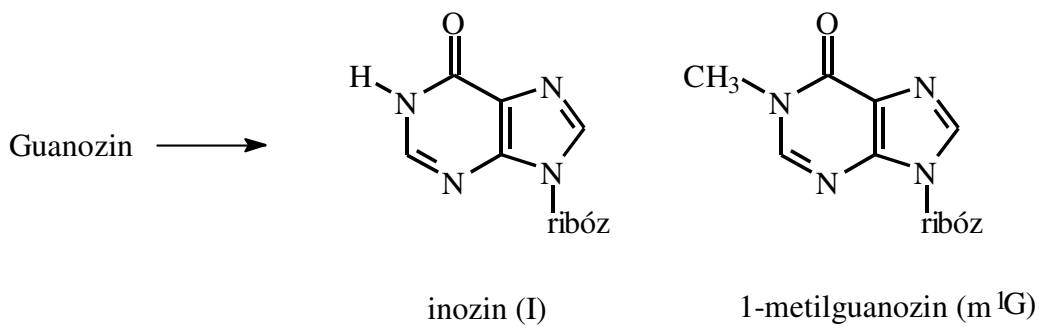


3.15. Ábra.

tRNS-hez kötött aminosav

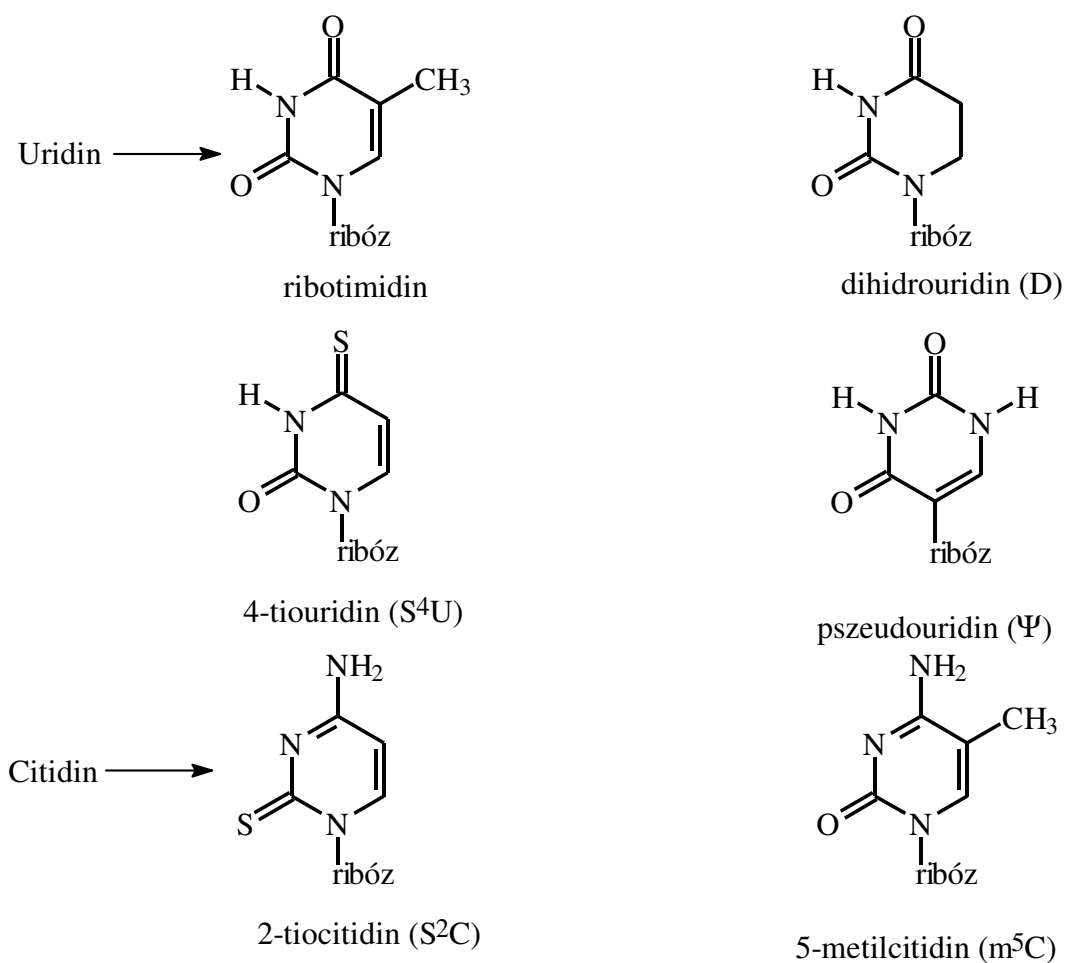


N^6 -izopenteniladenozin (i^6A) 1-metiladenozin (m^1A)



3.16. Ábra.

Bázismódosulások a tRNS-ben.



3.16. Ábra.
(folytatás)

A tRNS egyszálú, de egyes szakaszai a molekulán belüli hidrogénkötésekkel hélixé rendeződnek (3.14. ábra). A lóhere alakú molekulában a szállítandó aminosav a 3'-láncvég egyik szabad hidroxilcsoportjához kapcsolódik észterként (3.15 ábra).

A tRNS-ben az információ átírás után érdekes bázis módosulások jöhetnek létre. Közülük a leggyakrabakat a 3.16. ábra tartalmazza.

3.9. Mitokondriális DNS

Mitokondriumok a soksejtű élőlények minden sejtjének citoplazmájában előforduló kettős membránnal határolt szervecskék, amelyek fontos szerepet töltenek be a sejtlegzésben és energiatermelésben. A mitokondriumok is tartalmaznak DNS-t és annak szerepe ugyanaz mint a sejtmagban található DNS-é: információ tároló és átörökítő anyag.

A mitokondriális DNS mind méretében mind szerkezetében jellegzetesen eltér a sejtmag DNS-étől. Például, az ember sejtjeinek magjában tárolt DNS kettős hélix több milliárd bázispárt tartalmazó lineáris óriásmolekula, ami néhány százezer gént tartalmaz. Ezzel szemben az ember mitokondriális DNS-e (mtDNS) 16569 nukleotidpárt tartalmazó cirkuláris molekula (supercoiled), ami 37 gént tartalmaz, és közülük csak 13 kódol fehérjét. A többi gén 22 tRNS-t és két rRNS-t kódol, amelyek a mitokondrium saját fehérjeszintéziséhez szükségesek.

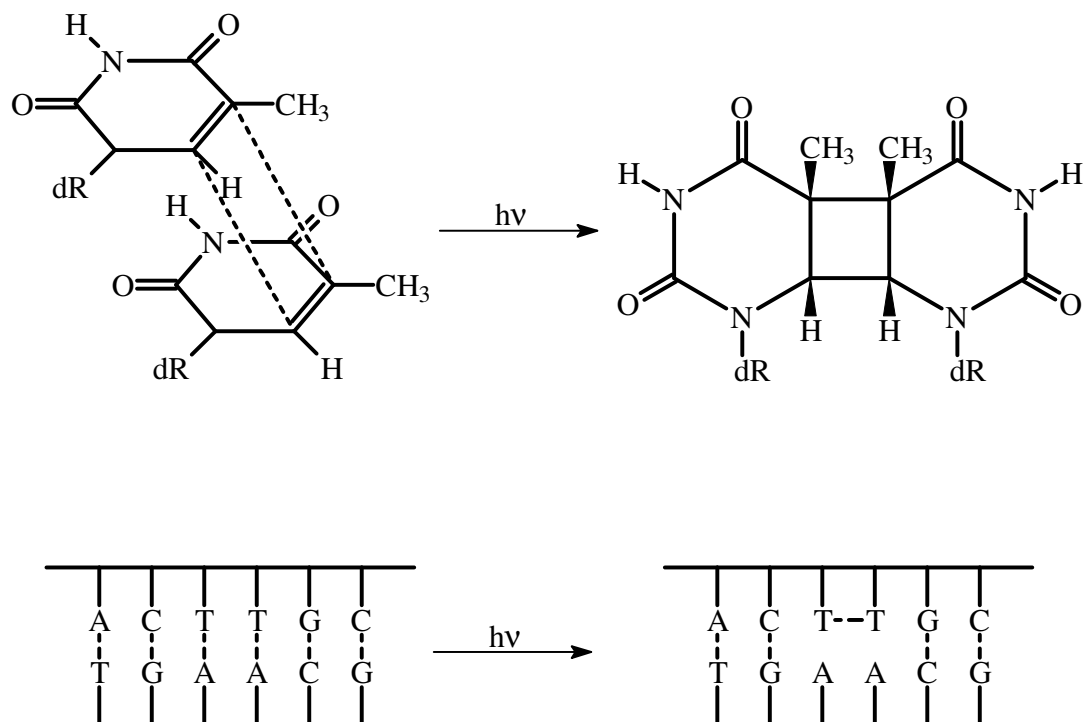
A mitokondriumok információ átadásában (öröklés) jellegzetes eltérések találhatók a sejtmagi örökléstől. A kromoszómális DNS (genom) az ivarsejtekben egy, a szomatikus sejtekben két példányban található. Ettől eltérően egy sejtben több száz mitokondrium lehet, és mindegyik 5-10 DNS molekulát tartalmaz, ami sejtenként mintegy ezer DNS molekulát jelent. A petesejtben több százezer mtDNS található, a spermiumban viszont csak néhány száz. Ez utóbbiak a megtermékenyítés után elpusztulnak. Így az utódban a mitokondriális gének csak az anyától származnak (bizonyos tulajdonságok csak anyai ágon öröklődnek).

3.10. Mutációk

A faji és egyedi jellegzetességek átöröklődése a genetikai anyag állandóságán és pontos másolásán alapul. A DNS-lánc azonban nem teljesen stabilis és megkettőződése során is előfordulnak hibák. Ezeket a hibákat a sejtek javító (repair) mechanizmusai folyamatosan javítják. Ha a hiba csak az egyik láncon fordul elő, az a megkettőződésig még javítható, mert a komplementer lánc még tartalmazza a helyes információt. Amennyiben a hibajavítás a megkettőződésig nem következik be, úgy a hiba rögzítődik és mutáció jön létre.

A DNS-lánc sérülése hőhatásra, ionizáló sugárzásra, UV-fényre és kemikáliák hatására is bekövetkezhet. Hőhatásra a purinbázisok (A, G) glikozidos kötése (C₁-N) hasadhat és úgynevezett depurináció játszódik le. A hiba gyakorisága sejtenként naponta több ezerre tehető. Ritkább a bázisok dezaminálódása (oxidatív dezaminálódás), ami hőhatáson kívül ionizáló sugárzás vagy alkilezőszerek hatására bekövetkezhet. A dezaminálódás során az adeninből hipoxantin, a guaninból xantin és a citozinból uracil jön létre. A tárgyalt hibákat nagyrészt a korrigáló rendszerek specifikus glikozidázai javítják, amelyek az idegen bázisokat felismerik, és glikozidos kötésük hasításával eltávolítják.

Gyakran megtörténik egy DNS-láncon egymás mellett előforduló timin bázisok $[2\pi_s + 2\pi_s]$ cikloaddíciója ultraibolya fény hatására.

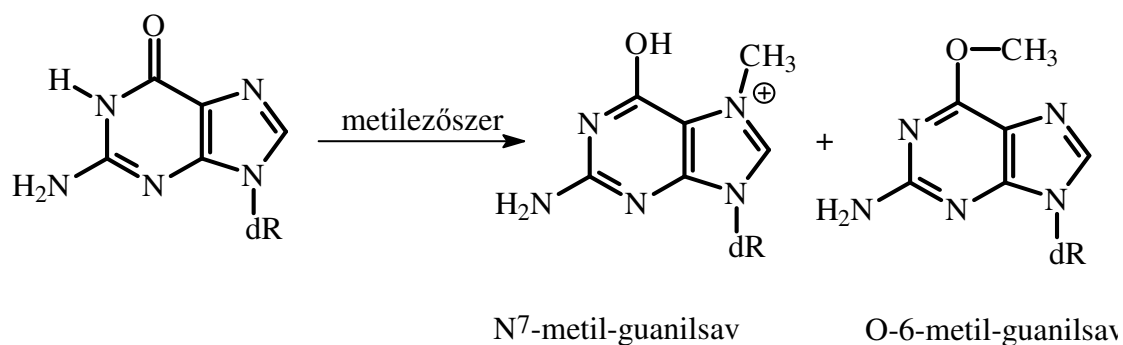


A dimerizáció kisebb gyakorisággal a láncon szomszédos helyzetben előforduló citozin bázisok és timin-citozin bázispárok között is lejátszódhat. A hiba javításakor egy specifikus endonukleáz felismeri a dimereket és az első sérült nukleotid 5'-foszfátját és a másik sérült nukleotid 3'-foszfátját hasítva eltávolítja a láncból, majd a hiányt a β -DNS-polimeráz a komplementer lánchnak megfelelő bázisokkal pótolja. A prokarióta sejtekben egy úgynevezett fotoaktivált enzim segítségével elkerülhető a sérült bázisok kivágása. Az enzim fény hatására ($\lambda < 400 \text{ nm}$) aktiválódik és hasítja a két bázis közötti kovalens kötések.

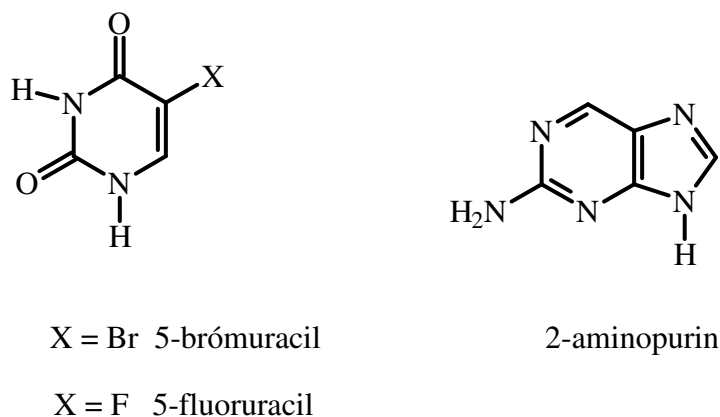
Számos vegyület okoz károsodást a genetikai anyagban. A kémiai mutagének közül a salétromossav dezamináló hatású. Az alkilezőszerek (dimetil-szulfát, diazometán, mustárgáz, nitrogénmustár) a DNS egy vagy több bázisát alkilezik. Például, a guaninból metilező szerekkel N^7 -metilguanidin és/vagy O -6-metilguanidin képződik. Metilezőszerekkel szemben a DNS bázisai közül legaktívabb (nukleofilabb) a guanin N^7 -pozíciója, ezt követi az adenin N^3 -as helyzete, majd az N^3 -pozíció következik a citozinban.

Az N -alkilezés fokozza a guanin savasságát, és a keto-enol tautomériát az enol-alak irányába tolja el. A DNS-ben a guanin keto-alakja képez hidrogénkötéseket a komplementer

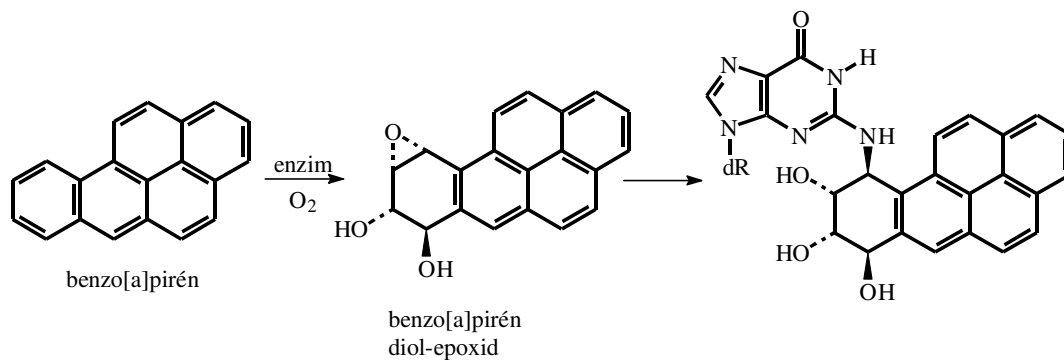
szál citozinjával. Az N^7 -alkilezett főleg enol-alakban jelenlévő molekula viszont a másik lánc timinjével alakít ki hidrogénkötéseket, ami a replikációnál hibás információt jelent.



A metilezett guaninhoz hasonló úgynevezett bázisanalógok, amelyek a természetes bázisokhoz hasonlóak, a DNS szintézis során beépülhetnek a láncba. Például, ilyen a timinnel analóg 5-bróm és 5-fluoruracil, vagy az adeniné a 2-aminopurin.



Rendkívül erős mutagénitást (és karcinogén hatást) fejt ki a benzo[a]piréndiol-epoxid, ami a guanin bázis aminocsoportjával reagálva megbontja a komplementer szálak bázispárjai közötti hidrogén-kötéseket.



3.11. RNS örökítőanyagú vírusok

A vírusok önálló életre alkalmatlan, csak fehérje burokba csomagolt genetikai információt hordozó részecskék. Energiatermelő és fehérje szintetizáló rendszerük nincs, így csak élőlények sejtjeiben képesek genetikai anyagaik megsokszorozására, azaz szaporodásra. A gazdasejt reprodukciós rendszerét és enzimeit felhasználva replikálódnak és genetikai anyagukat fehérjeburokba csomagolva juttatják ki a sejtből.

A vírusok genetikai anyaga (genomja) eltér a magasabbrendű szervezetekétől. Jelentős részüknél ugyan DNS-t találunk, azonban az lehet egyszálú vagy kettősszálú, lineáris vagy cirkuláris szerkezetű, és csak néhány száz gént tartalmaznak. Például, a polyomavírus kétszálú DNS-t tartalmaz és mindössze hat génnel rendelkezik.

A vírusok kisebb részének genetikai anyaga RNS. Leggyakoribbak az egyszálú RNS-genomú vírusok. Közéjük tartozik az influenzavírus, a járványos gyermekbénulás vírusa (poliovírus) és a száj- és körömfájás vírusa. Ezek replikációjához az RNS-függő RNS polimeráz enzim szükséges, amit a vírus genomja kódol. A replikációkor az egyszálú RNS szálról kettősszálú RNS képződik, majd az új szálról az eredeti szálak másolódnak és kerülnek fehérjeburokba. Az eredeti RNS szál egyúttal a m-RNS szerepét is betölti, ami a replikáz enzim szintézisét és a szükséges fehérjék felépítését is végzi. Mivel az RNS-polimeráznak nincs hibajavító enzime, a tisztán RNS-genomú vírusoknál gyakoriak a mutációk.

A retrovírusok (RNS-tumorvírusok) olyan egyszálú RNS-vírusok, amelyek az RNS átírását DNS-re irányító RNS-függő DNS-polimeráz enzimet (reverz transzkriptáz) is kódolják, és azt a fehérjeburokon belül tartalmazzák. Közéjük tartozik a human immunodeficiencia vírus (AIDS vírus) is.

A retrovírusok szaporodásánál a vírus a felületén található glikoprotein tüskéivel a sejt receptorához kötődik, majd a vírus és a sejt membránja egyesül. A sejt belsejébe került vírus RNS-ről a reverz transzkriptáz DNS másolatot készít. A keletkezett DNS-RNS hibrid RNS része lebontódik, és a DNS megkettőződik. A kétszálú DNS bejut a sejt genetikai anyagába és a sejt forrásait használva a vírus RNS-ét termeli.