

Patobiokémia

Szarka András – Bánhegyi Gábor

A Patobiokémia tankönyv megírásakor fontosnak tartottuk, hogy a tárgyalt témakörök, problémák időszerűek legyenek és a legújabb ismereteket közvetítsük, oly módon, hogy az olvasó érdeklődése egy pillanatra se lankadjon. A tankönyv nem arra törekszik, hogy átfogó patobiokémiai ismereteket nyújtson, hanem arra, hogy néhány – a szerzők által érdekesnek ítélt – problémával ismertesse meg az olvasót. Ennek megfelelően mondandónkat három fő, egymással összefüggésben levő, problémakör köré szőttük. A tankönyv e három tartópillére az oxidatív stressz, amely területről szinte észrevétlenül váltunk a mitokondriális patobiokémiára, majd a fehérjék megfelelő térszerkezetének kialakulására, foglalkozunk ennek defektusaival, illetve ezek megoldására irányuló (pato)biokémiai folyamatokkal. A tankönyv naprakészségét kizárólag úgy érthetjük el, hogy annak alapját nem más patobiokémia tankönyvek, hanem jórészt a közelmúltban megjelent, folyóirat cikkek alkotják. Ennek eredménye az átlagos tankönyvekhez képest jóval tömönyebb, szakkifejezésekkel sűrűbben átszótt nyelvezet. Így reményeink szerint a tankönyv érdekessége mellett, segít be-, illetve átvezetni az olvasót a tudományos szakirodalom világába is, amely egy M.Sc. hallgató esetében kifejezetten kívánatos lehet.

Kulcsszavak: patobiokémia, oxidatív stressz, antioxidánsok, C-vitamin, öregedés, DNS mutációk, mitokondriális betegségek, diabétesz, fehérje térszerkezet, fehérjetekeredés, selejtfehérje válasz, fehérje lebontás



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Semmelweis Egyetem



SZÉCHENYI TERV

Typotex Kiadó

2014

COPYRIGHT: © 2014-2019, Dr. Szarka András egyetemi docens (1–5. fejezet), Dr. Bánhegyi Gábor intézetigazgató, egyetemi tanár (6–9. fejezet), Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Semmelweis Egyetem

Creative Commons NonCommercial-NoDerivs 3.0 (CC BY-NC-ND 3.0)

A szerző nevének feltüntetése mellett nem kereskedelmi céllal szabadon másolható, terjeszthető, megjelentethető és előadható, de nem módosítható.

Lektorálta: Dr. Simon György ny. egyetemi tanár

ISBN 978-963-279-178-4

Készült a [Typotex Kiadó](#) gondozásában

Felelős vezető: Votisky Zsuzsa

Készült a TÁMOP-4.1.2/A/1-11/1-2011-0079 számú, „Konzorcium a biotechnológia és bioinformatika aktív tanulásáért” című projekt keretében.

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszachenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Tartalomjegyzék

1. Redox egyensúly: oxidatív stressz, antioxidánsok.....	6
1.1. Oxidatív stressz.....	6
1.2. Reaktív oxigénvegyületek.....	6
1.3. Az oxigén tartalmú gyökök termelődésének legfontosabb helyszíne, a mitokondrium.....	8
1.4. A lánc mely pontjain keletkezik a ROS?.....	9
1.5. Más ROS termelő folyamatok a mitokondriumban.....	12
1.6. A ROS alapszintű termelődése és eliminációja.....	12
2. Több mint antioxidáns – a C-vitamin patobiokémiája.....	14
2.1. Fontos funkcióinak felismerése, hiánybetegsége a skorbut.....	14
2.2. Mi áll a skorbut tüneteinek hátterében? A C-vitamin funkciói.....	15
2.3. A C-vitamin felszívódása, sejtmembránon keresztüli transzportja.....	18
2.4. C-vitamin az endoplazmatikus retikulumban.....	21
2.5. C-vitamin a mitokondriumban.....	22
2.6. Vajon milyen szerepet tölthet be a C-vitamin a mitokondriumban?	23
2.7. Mennyi is az annyi?	24
3. A mitokondriális DNS és a mitokondriális betegségek	25
3.1. A mtDNS eredete	25
3.2. Bevezetés a mitokondriális betegségekbe	26
3.3. Mitokondriális genetika: alapok.....	26
3.4. Az emlős mtDNS replikációja és transzkripciója	27
3.5. Homoplazmia és heteroplazmia.....	28
3.6. A mutáns mtDNS szegregációja szomatikus szövetekben	29
3.7. A mtDNS anyai öröklésmenetének princípiumai	30
3.8. A mtDNS betegségek klinikai sajátosságai.....	31
3.9. Klasszikus mtDNS szindrómák	31
3.10. Klinikai szindrómák, amelyek hátterében nagy valószínűséggel mtDNS eltérés áll	31
3.11. A mtDNS rendellenességek szerepe gyakori betegségekben	32
4. Mitokondrium, oxidatív stressz és öregedés	33
4.1. Oxidatív stressz és mitokondriális DNS	33
4.2. ROS-mtDNS mutáció-ROS ördögi kör?.....	34
4.3. Az mtDNS mutátor egér.....	35
4.4. Egy váratlan fordulat: az mtDNS mutátor egér és a ROS kapcsolata	37
4.5. Záró gondolatok, konklúzió	38
5. A fehérjék nem enzimés glikációja, késői glikációs végtermékek	39
5.1. AGE képződés és szerkezet	39
5.2. Külsődleges AGE források.....	43

5.3. AGE keresztkötések kialakulása.....	43
5.4. AGE és AGE receptor kapcsolat	44
5.5. AGE metabolizmus.....	45
5.6. Az AGE képződés következményei diabéteszben.....	45
5.7. Az AGE képződés, mint terápiás célpont.....	46
6. A fehérjetekeredés (folding) patobiokémiája	47
6.1. A fehérjeszerkezeti betegségek legnagyobb csoportja – az amiloidózisok	48
6.1.1. Az amiloidózisok formái	49
6.1.2. Szisztémás amiloidózisok.....	50
6.2. Szövetspecifikus amiloidózisok.....	51
6.2.1. Alzheimer betegség	51
6.2.2. Parkinson kór.....	52
6.2.3. Poliglutamin betegségek.....	52
6.3. Prion betegségek.....	53
6.4. Egyéb konformációs betegségek.....	55
7. A szekréciós pálya patobiokémiája és az UPR.....	56
7.1. Fehérjeszintézis az endoplazmás retikulumon	57
7.1.1. A szekréciós fehérjék minőségi ellenőrzése	58
7.2. Az endoplazmás retikulum stressz	59
7.3. Jelátvitel az endoplazmás retikulum és a sejtmag között.....	60
7.4. Selejtfehérje válasz (unfolded protein response, UPR).....	60
7.5. A szekréciós pályával összefüggő betegségek	62
8. Fehérjelebontás – a lizoszóma	64
8.1. A lizoszomális proteóma kialakulása	64
8.2. A lebontandó szubsztrátok felvétele	66
8.2.1. Extracelluláris szubsztrátok.....	66
8.2.2. Intracelluláris szubsztrátok.....	66
8.2.3. A végtermékek exportja.....	67
8.3. Lizoszomális betegségek.....	67
8.3.1. A lizoszóma biogenezis zavarai	67
8.3.2. Lizoszomális tárolási betegségek.....	68
8.4. A lizoszomális ion- és pH homeosztázis zavarai.....	70
9. Proteosztázis – az ubikvitináció/proteaszóma rendszer	71
Felhasznált és ajánlott irodalom.....	77