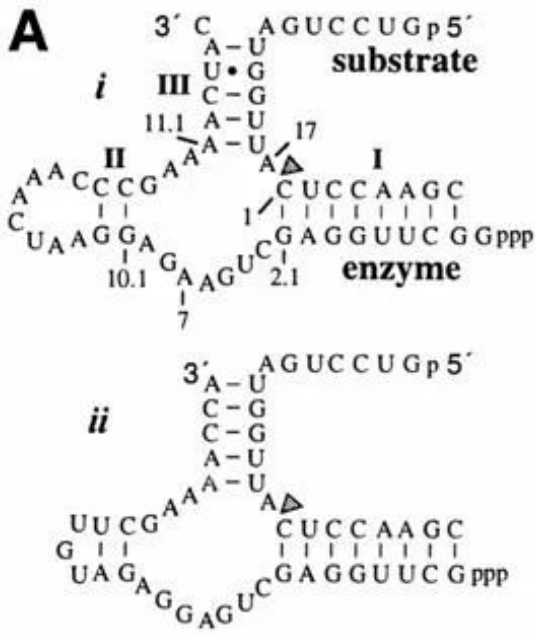
Каталитикалық РНК

Рибозим («рибонуклеиндік қышқыл»мен «энзим» - фермент), ферментативтік РНҚ немесе каталитикалық РНК — каталитикалық әсері бар РНҚ молекуласы. Негізінен рибозимдер әр түрлі РНҚ-субстраттардың ыдырауы мен лигирилденуін (тігу) катализдейді. Көптеген табиғи рибозимдер өздерін немесе басқа РНҚ молекулаларын ыдыратады, сонымен қатар белоктағы пептидтік байланыстардың пайда болуы рРНК рибосома көмегімен жүреді.

Рибозимы – молекулы РНК, способные, подобно белкам-ферментам, выполнять «активную работу», то есть катализировать различные реакции.



Два варианта простейшего рибозима «hammerhead». Этот рибозим опознает «субстрат» (молекулу РНК с определенной последовательностью нуклеотидов) и разрывает ее в определенном месте.

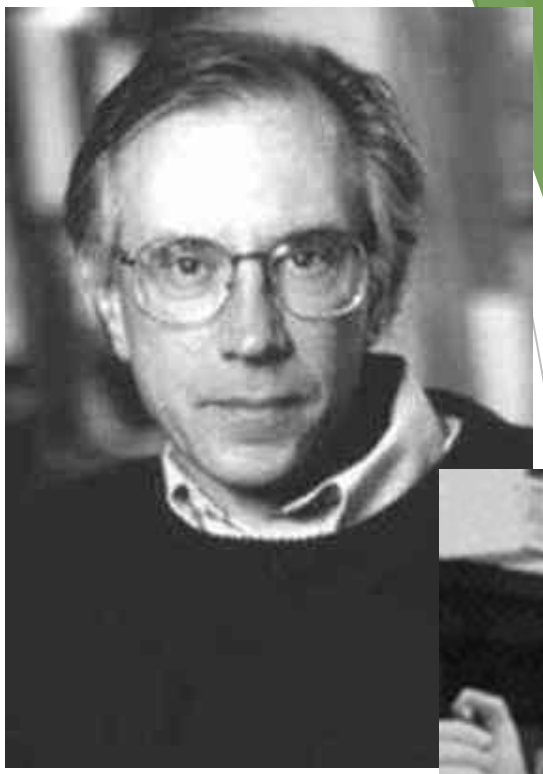
Рибозимдер ашылмай тұрып ферменттерде ғана каталитикалық қабілет бар деп саналған. 1967 жылы Карл Вёзе, Френсис Крик және Лесли Оргель ең бірінші рет РНК катализатор болуы мүмкін деген болжам жасаған. Бұл болжам РНК-ның күрделі екінші структура жасауына негізделген.

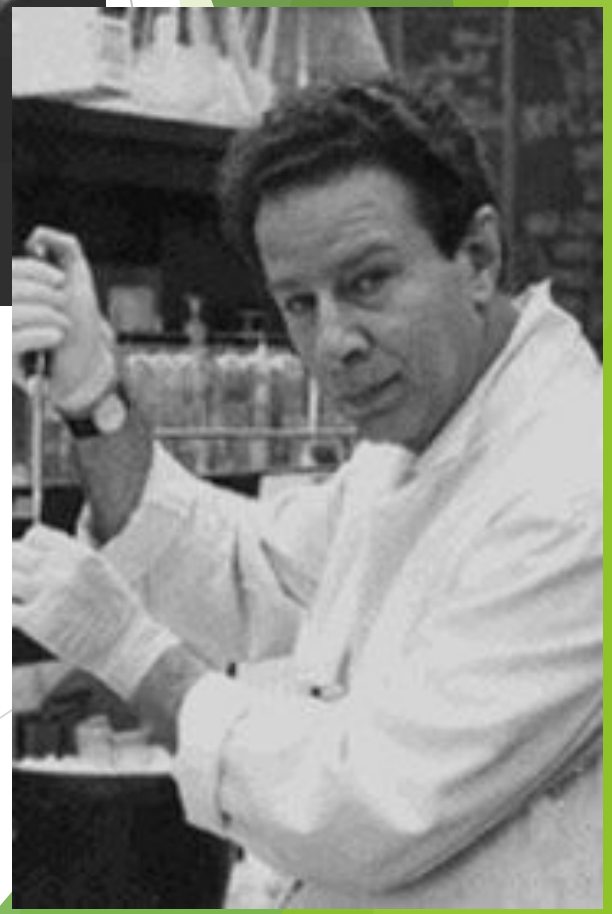
Рибозимдерді 1980 жылдары Томас Чек (Tetrahymena thermophila РНК сплайсингін (аутосплайсинг) зерттеу үстінде болған) және Сидни Альтман (бактериалдық рибонуклеаза Р-мен айналысқан) анықтаған.

Рибозимдер интронда және пре-тРНК өңдеуіне қатысқан рибонуклеаза Р комплексінің РНК-суббөлігінде табылған.

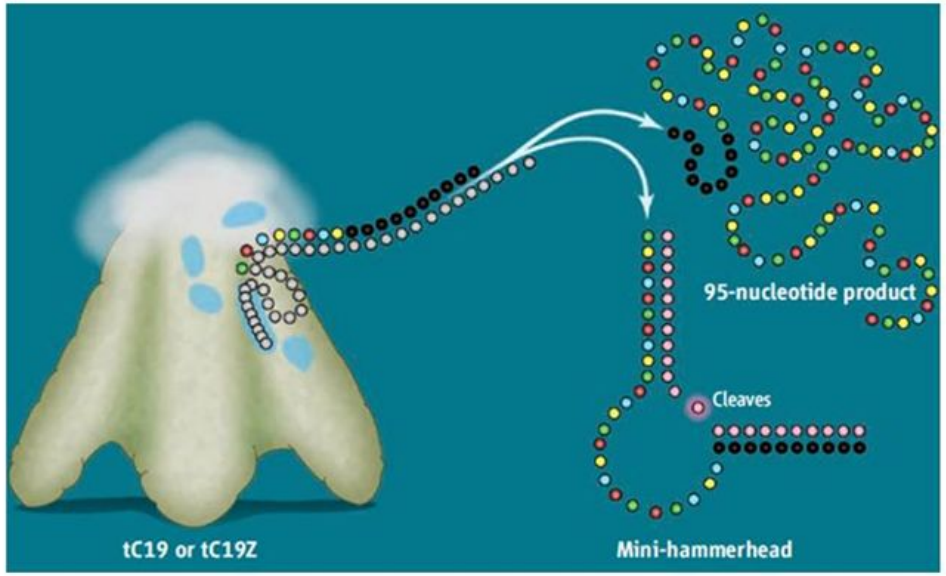
1989 жылы Чек пен Альтман Нобель сыйлығын алған.

Рибозим терминін 1982 жылы Келли Крюгер енгізген.



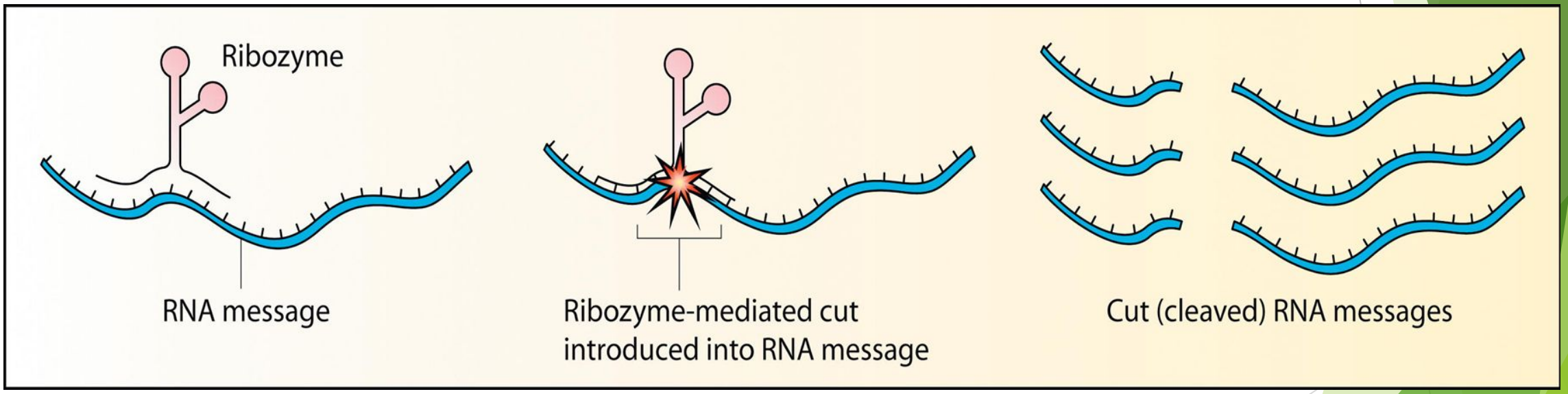


Зерттеушілер бір-бірін сәтті репликациялай алатын (копия жасайтын) бірнеше молекула каталитикалық активті РНК молекулаларын бөліп алған.Осындай өзара репликациалану нәтижесінде рибозимдер популяциясы геометриялық прогрессиямен ұзақ уақыт көбейе алады – ол үшін тек популяцияны керекті «ресурстармен», яғни бұрынғы материалдармен қамтамасыз етіп отыру керек. Қолайлы жағдайларда 30 сағат ішінде популяция 100 млн есе өсе алады.Сонымен қоса, бірнеше жүп көбейіп жатқан рибозимдерді субстрат үшін конкуренцияға түсетіндей жағдай жасағанда, дарвиндік эволюция басталды. Нәтижесінде спонтандық мутация мен табиғи іріктеу нәтижесінде көбею жылдамдығы жоғары рекомбинанттық рибозимдер пайда болды.



Новый рибозим (tC19 или tC19Z) и его «достижений». Рибозим работает с матрицей (молекулой РНК, которую нужно копировать; *серые шарики*) с заранее приделанным праймером (*черные шарики*). Начиная от праймера, рибозим синтезирует на матрице комплементарную ей цепочку РНК, присоединяя нужные нуклеотиды по одному (*разноцветные шарики*). В результате могут быть скопированы молекулы РНК длиной до **95 нуклеотидов** (*справа вверху*), в том числе **активный рибозим Mini-hammerhead** (*справа внизу*), который умеет разрезать в определенном месте молекулы РНК с определенной последовательностью нуклеотидов (*розовые шарики*)
ВПЕРВЫЕ ПРОДЕМОНСТРИРОВАНА РЕПЛИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МОЛЕКУЛЫ РНК ПРИ ПОМОЩИ РИБОЗИМА – РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ.

Бұрынғы РНК молекулаларын көптеп алатын тәжірибелермен салыстырғанда, бұл жағдайда процесс белоктық ферменттер қатысынсыз жүреді. Бірақ бұл процесстің бір ерекшелігі – субстрат табиғаты. Яғни көбеюші рибозимдер жаңа РНК молекулаларын жасау үшін материал ретінде жеке рибонуклеотидтерді қолдана алмайды, олар тек олигонуклеотидер, яғни ұзын РНК фрагменттерімен ғана жұмыс жасай алады. Рибозимдердің тағы бір ерекшелігі – каталитикалық қасиеті төмен температурада жұмыс істейді.

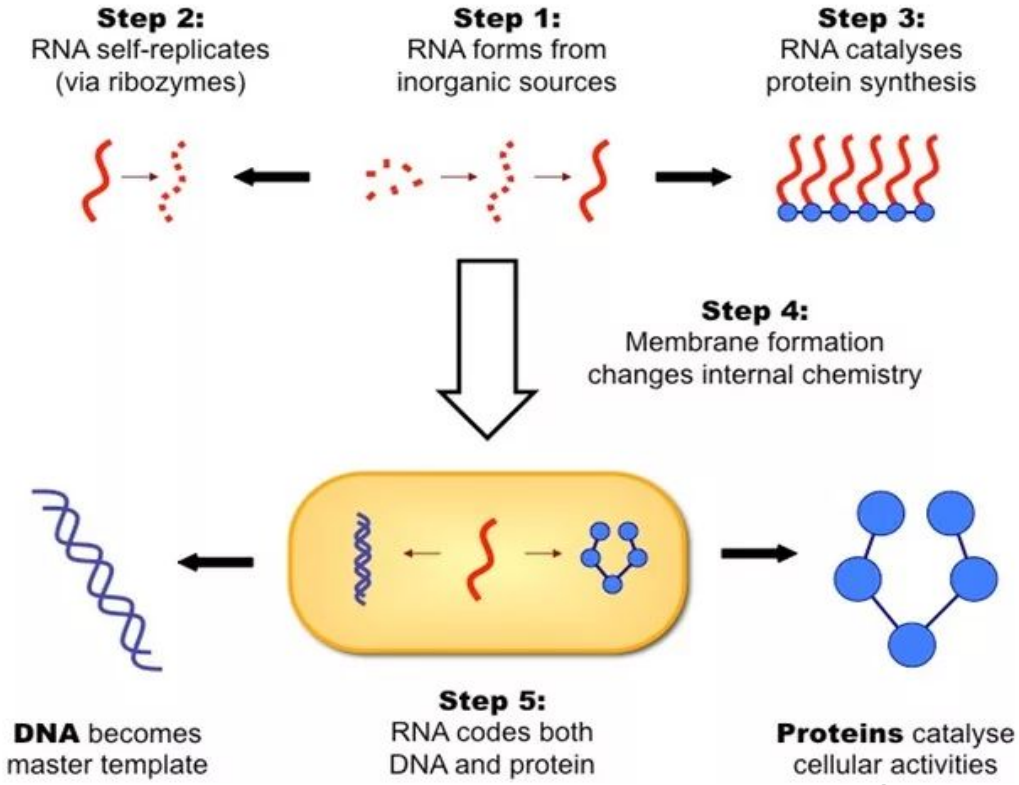


Рибозимдер жасушада өте сирек кездескенмен, кейде олардың өмір сүруінде өте маңызды роль атқарады. Мысалы, ақуыз трансляциясын жүзеге асыратын рибосоманың активті бөлігі – рибозим.

Кейбір рибозимдер кофактор ретінде екі валенттік металл иондарын пайдаланады, мысалы Mg2+.

РНК тұқым қуалайтын ақпарат сақтауы мүмкін деген тұжырым Уолтер мен Гилбертке мынадай болжам жасауға негіз салды: Ежелгі уақытта РНК генетикалық материал ретінде, катализатор ретінде, жасушаның структуралық компоненті ретінде қолданылған,нәтижесінде осыдан кейін бұл рөлдер ДНК және ақуыз арасында бөлінген. Бұл гипотеза қазір РНК гипотезасы (Теория РНК-мира) ретінде белгілі.

Приондардың шиыршықталуы жөніндегі жақында ашылған зерттеулер, РНК шаперондар сияқты ақуызды патологиялық конфигурацияларға шиыршықтай алады дегенді көрсетеді.



Табиғи рибозимдер:

Интроны групп I и II;

Свинцовый рибозим (leadzyme) — обнаружено несколько естественных образцов, хотя впервые был создан в лаборатории;

Рибозим, содержащий шпильку;

Рибозим типа hammerhead;

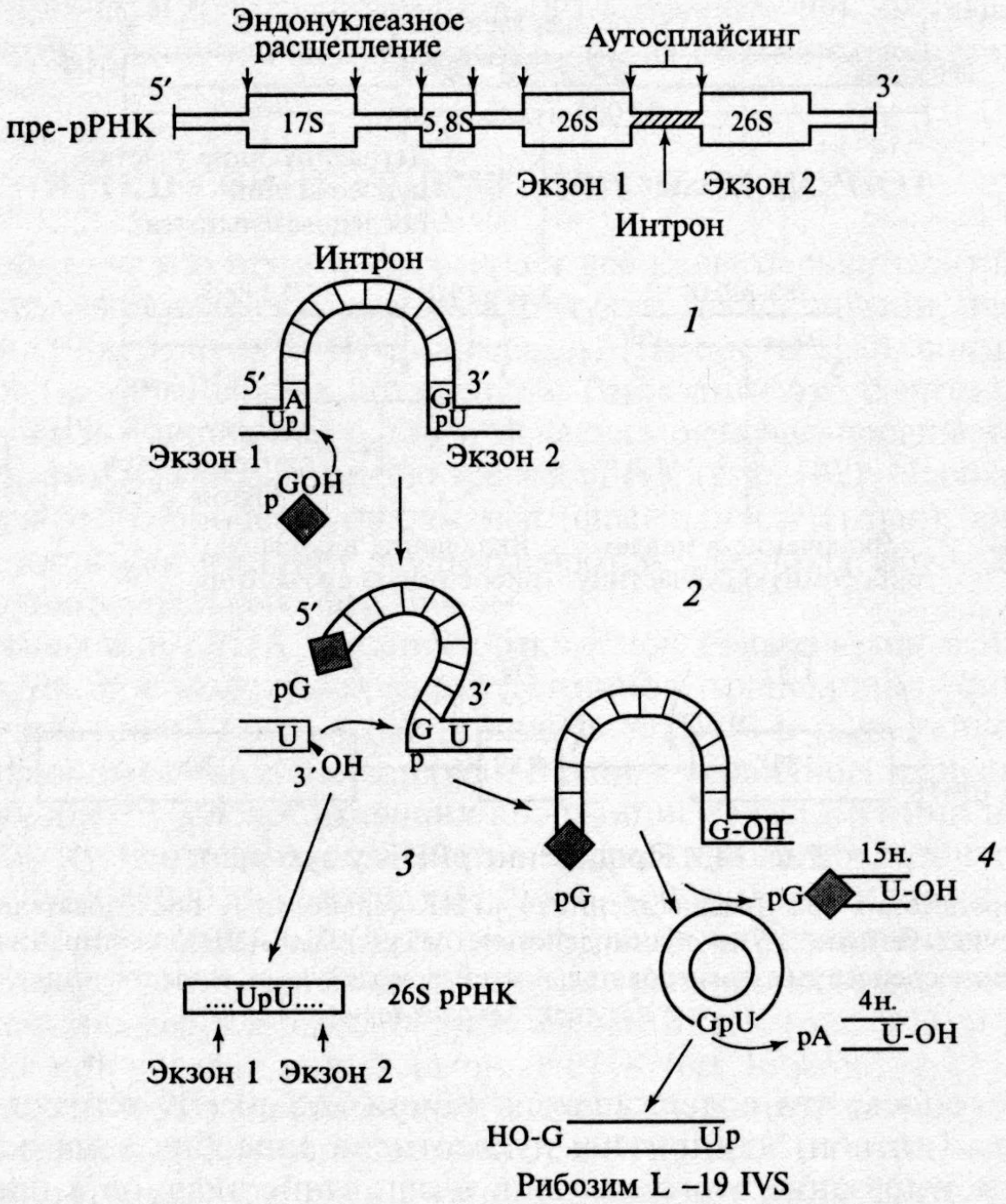
Рибозим вируса дельта-гепатита;

Рибозим Tetrahymena;

Рибозим VS;

Рибозим глюкозамин-синтазы (рибозим, активируемый глюкозамин-6-фосфатом)

Рибозимдердің бірнеше топтары анықталды.
I топтың рибозимдері үшін сплайссайтымен ковалентті байланыскан сыртқы гуанозин қажет. Мысал ретінде Tetrahymena инфузориясында орын алатын прем РНҚ-ның өздігінен жүретін сплайсингін қарастыруға болады . Осы жағдайда бір интрон трансэфиризациялану (фосфорлы қышқыл эфирлердің) көмегімен босатылады. Экзонның бос 3-ОН ұшы басқа экзонның 5-ұшын шабуылдайды да, интронды босатады. Келесіде интронның бос 3-ОН ұш ы 5-ұшының 15 нуклеотидтік қалдығын шабуылдап, 5-терминалды тізбекті босатады. Осы реакциялар тізбегінің нақтылығы РНҚ-ның ширақталған конформациясына тәуелді.
In virto жағдайында осы каталитикалық РНҚ бірнеше мәрте жұмыс істей алады. Дегенмен,
in vivo жағдайында бұл РНҚ өзін тек бір рет қана сплайсигтен өткізе алады.



II топтың рибозимдері

snRNP-лер сияқты бұғалық механизм көмегімен эрекет етеді. Олар үшін сыртқы нуклеотид қажет емес, ішкі аденозиннің 2 -ОН тобы сплайс сайтының 5'-фосфатын шабуылдайды. РНҚ-ның ширақталуы оның каталитикалық белсенділігі үшін маңызды. Бұл процесс үшін дивалентті катион (M g2+ немесе Мп2+) кажет; металл иондары РНҚ-ның кейбір фосфаттық топтарын бейтараптау көмегімен құрылымды тұрақтандырады. Дивалентті катион ең кіші рибозимдерге де қажет (ұзындығы 43 нуклеотидтен тұратын балғабас рибозимдердің каталитикалық белсенділігі болады). РНҚ-ның кең ауқымды конформациялық өзгерістері тек жоғары нақтылықпен іске асырылады. Егер АИТВ геномын кесе алатын рибозим жетілдірілсе, осы ауруды емдеу үшін рибозим үлес қосар еді.