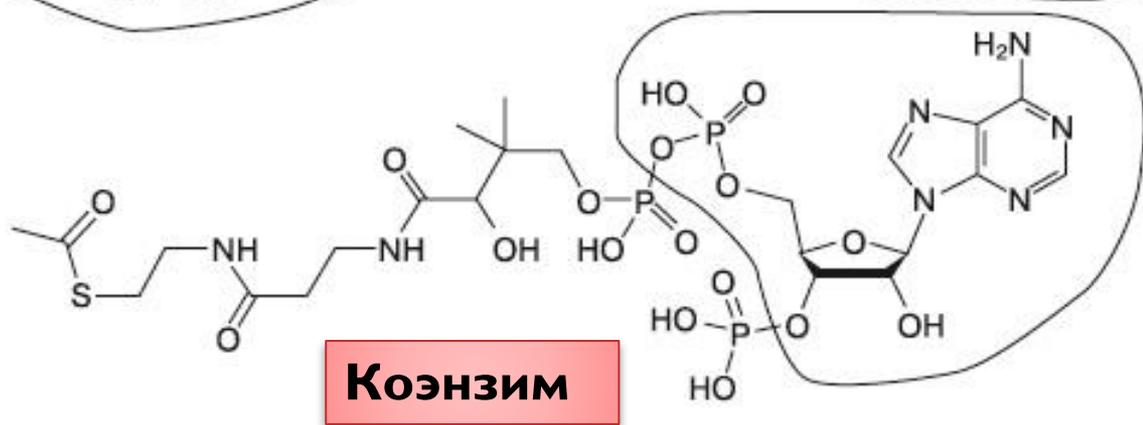
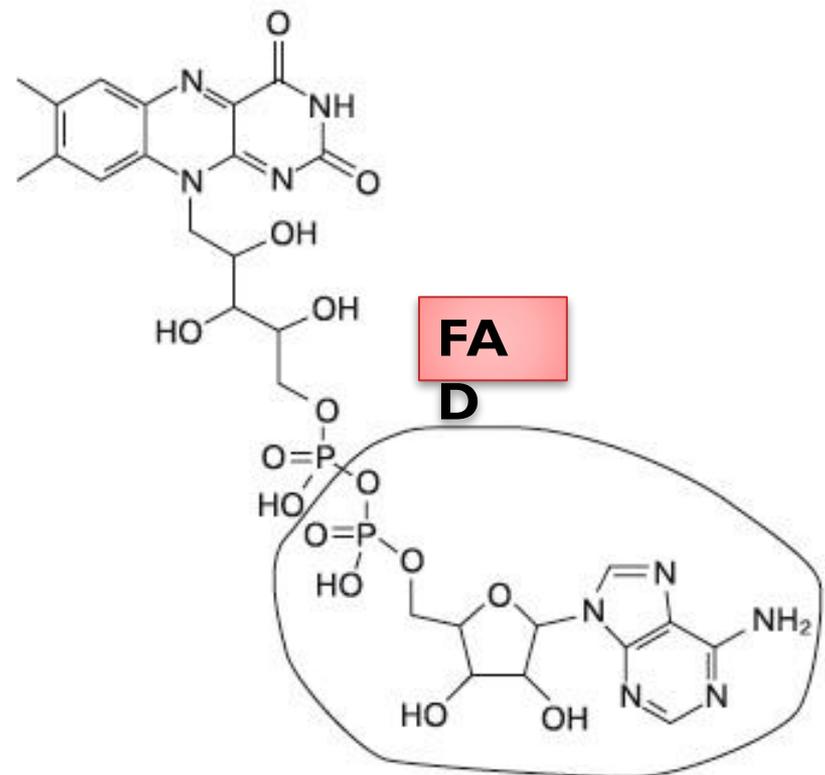
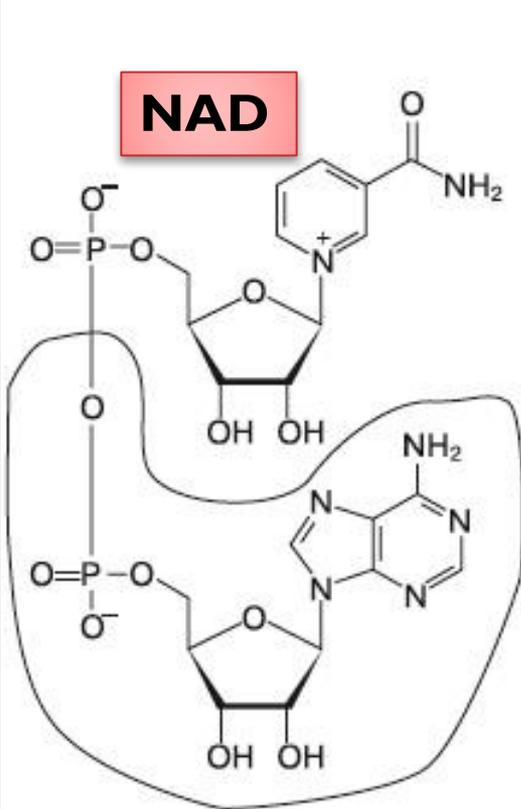
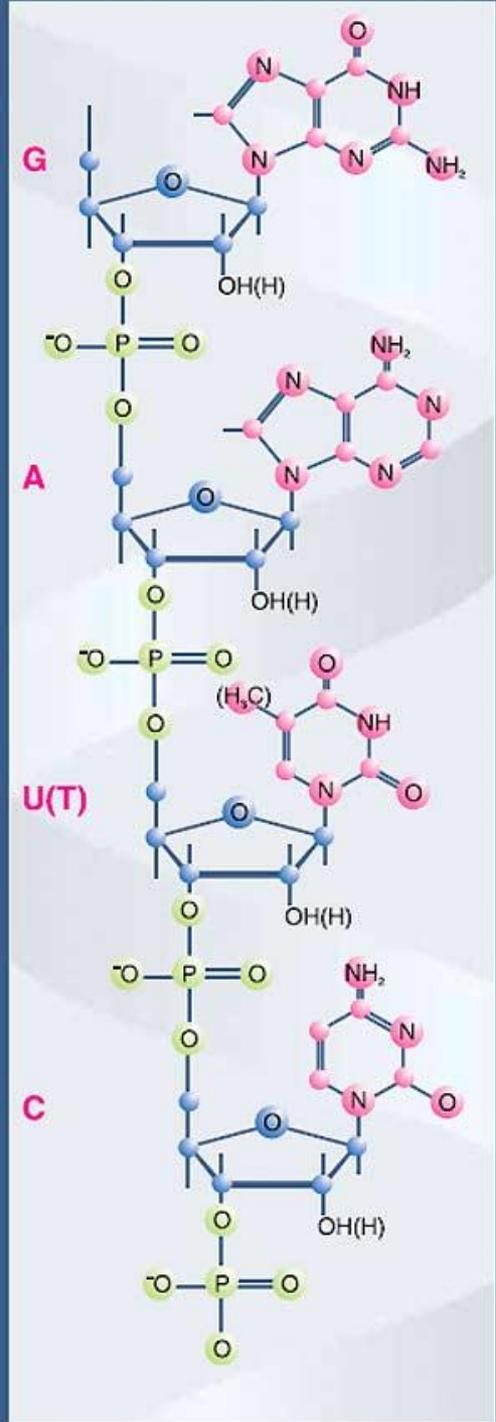


# Происхождение трансляционных процессов и генетического кода

Луговец Даяна

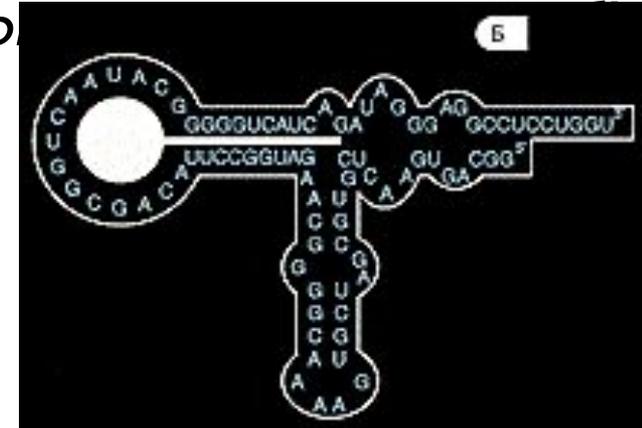
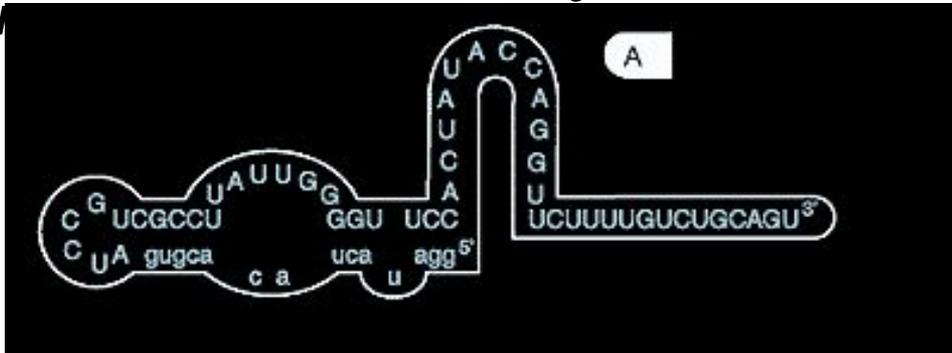


Один из следов мира РНК – нуклеотиды в составе различных БАВ, коферментов.



- До появления белков аминокислоты могли выступать в роли вспомогательных групп для молекул РНК.

а) РНК-аптамер, связывающий аминокислоту



- ⇒ рибозимы с функцией аминоксил-тРНК-синтетаз (прикрепляющие аминокислоты к предшественникам транспортных РНК), могли быть востребованы задолго до появления белкового синтеза.

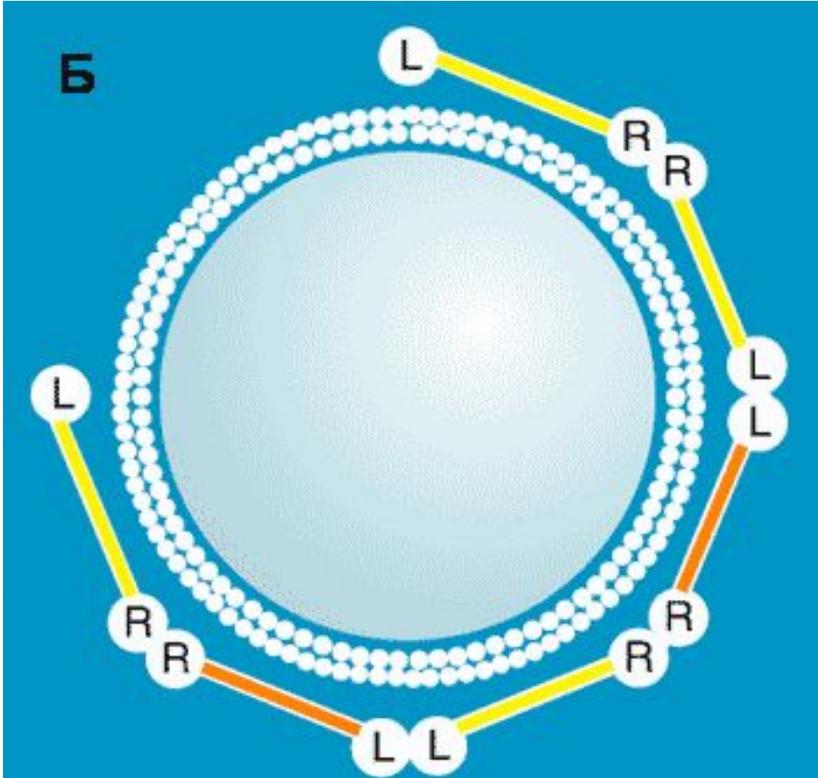
Филогенетические исследования показывают, что к моменту появления современных аминоксил-тРНК-синтаз уже существовало более сотни видов белков

# РНК, регулирующие проницаемость мембран:

а) запись нуклеотидных последовательностей РНК, выделенных из препарата РНК, связывающегося с фосфолипидными мембранами; б) схема формирования «мембранного» комплекса РНК на поверхности



⇒ **Возможно образование функциональных комплексов РНК**



# Транспортные РНК – важнейшая деталь системы синтеза белка



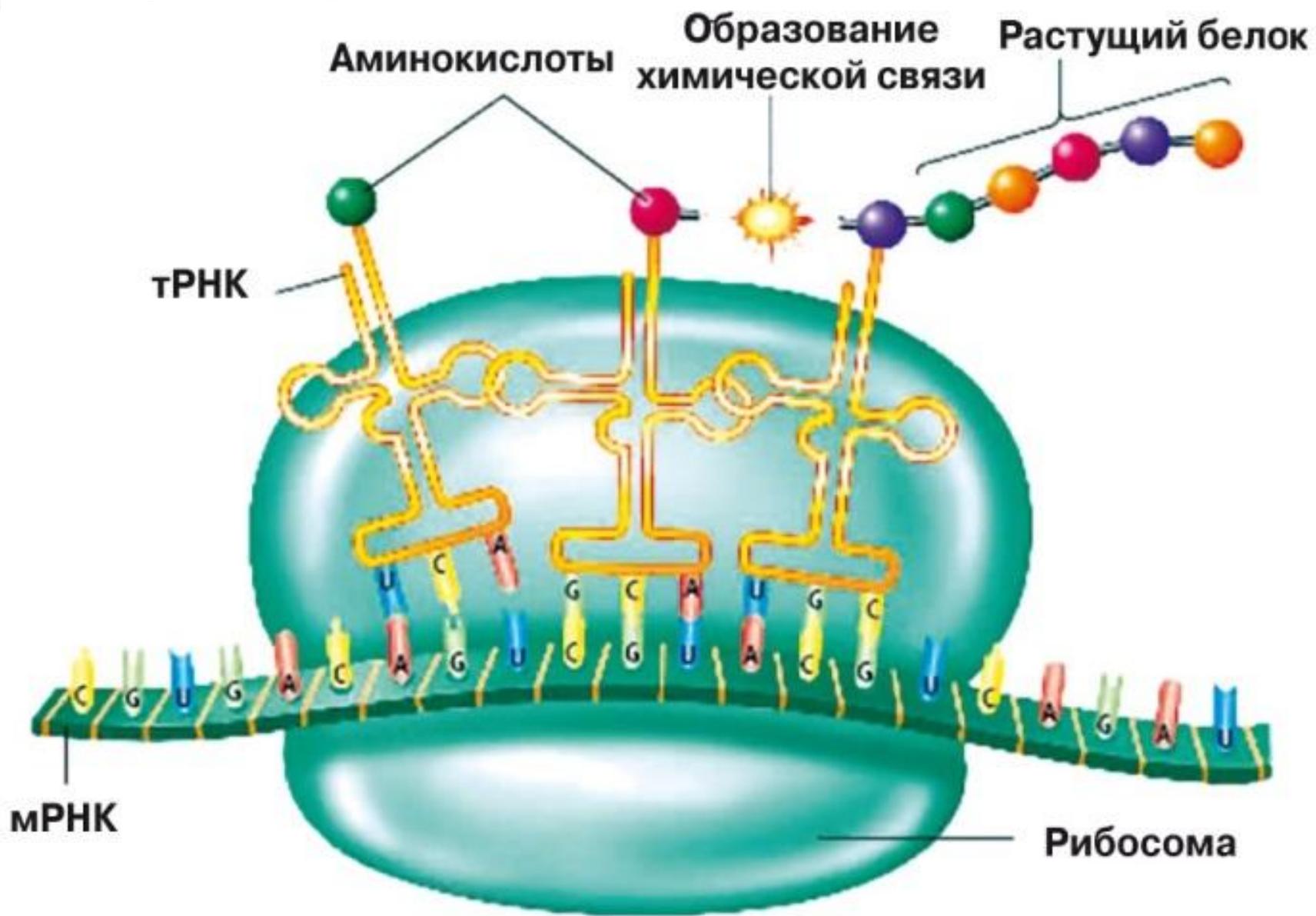
**тРНК-подобные структуры участвуют в репликации РНК-вирусов и ретровирусов (например, на конце РНК-генама бактериофага Q $\beta$ , вируса желтой мозаики турнепса, вируса мозаики цветной капусты).**

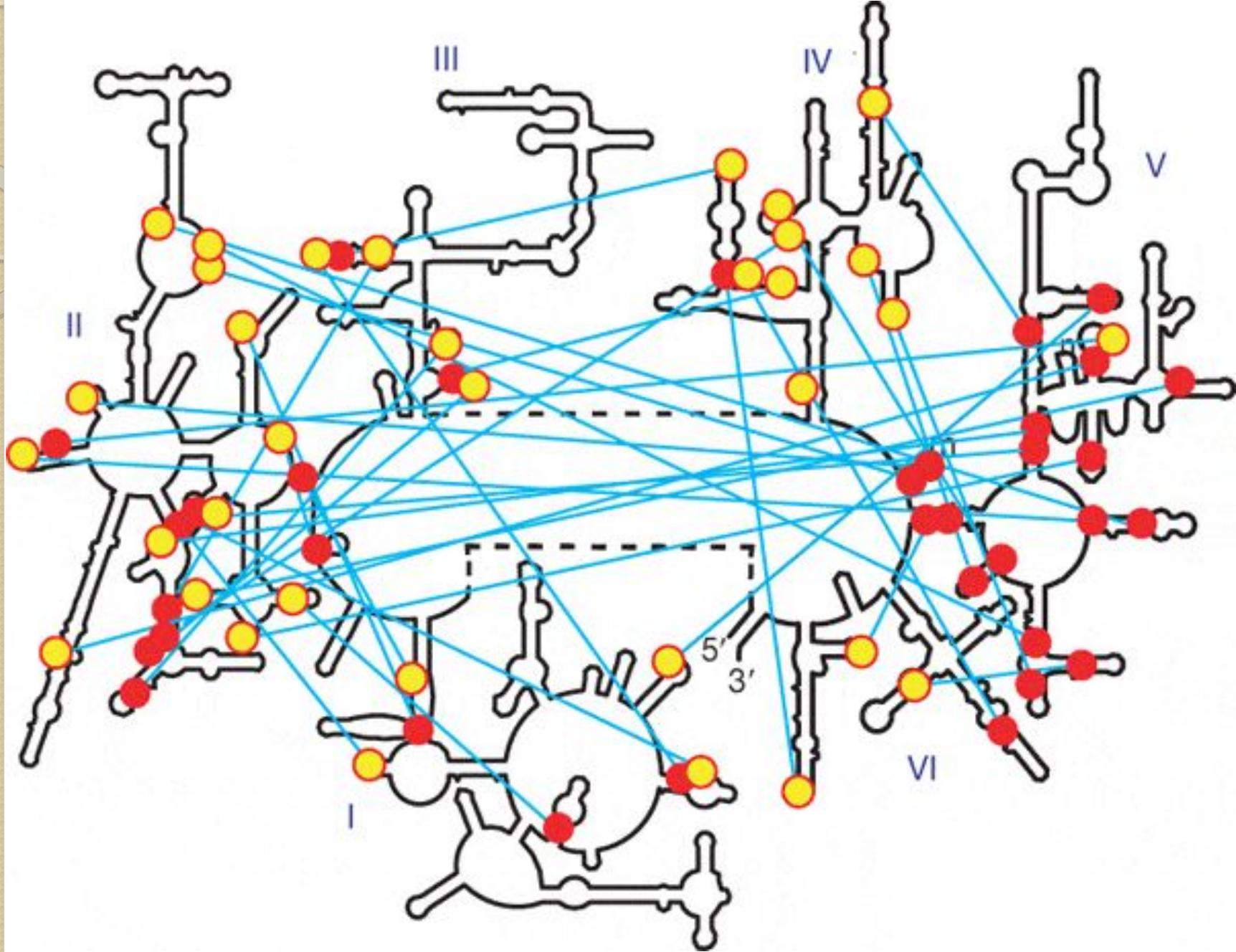


У молекул, которые должны были работать рибозимами и не участвовать дальше в репликации, фермент — предшественник РНКазы Р отрезал «клеверный лист». Отрезанные «клеверные листья» накапливались, и в какой-то момент для них нашлась новая функция: они стали служить адаптерами для прикрепления аминокислот к рибозимам.

**Гипотеза «геномной метки»:** сначала тРНК-подобные «клеверные листья» появились на концах геномных молекул в РНК-мире и **служили местом начала репликации и первыми теломерами**; фактически – помечали РНК, несущую геном.

# Проторибосома



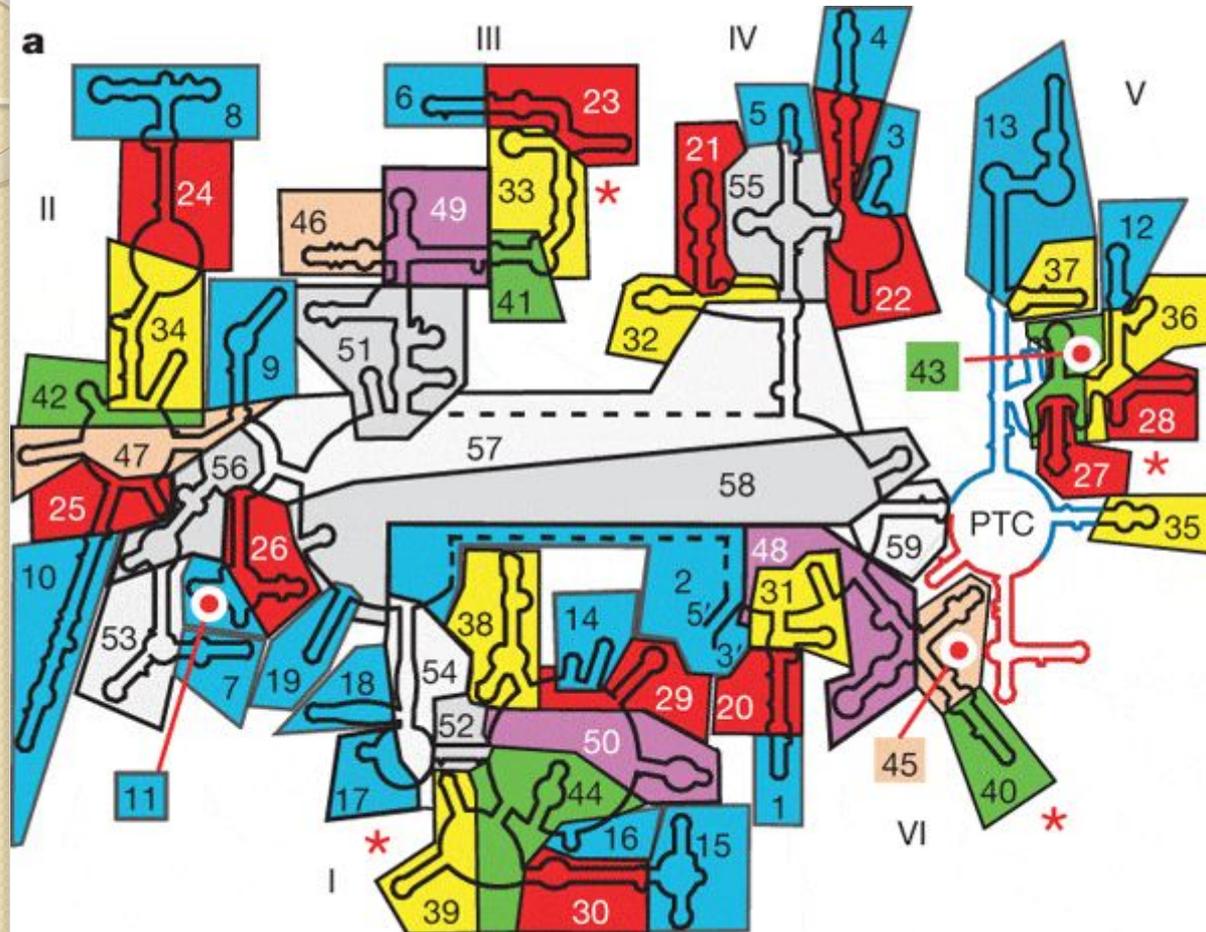


**В пятом домене аденозиновых «стопок»**

Оказалось, что молекулу можно постепенно «разобрать», ни разу не нарушив структуру остающихся блоков.

*Последовательность*

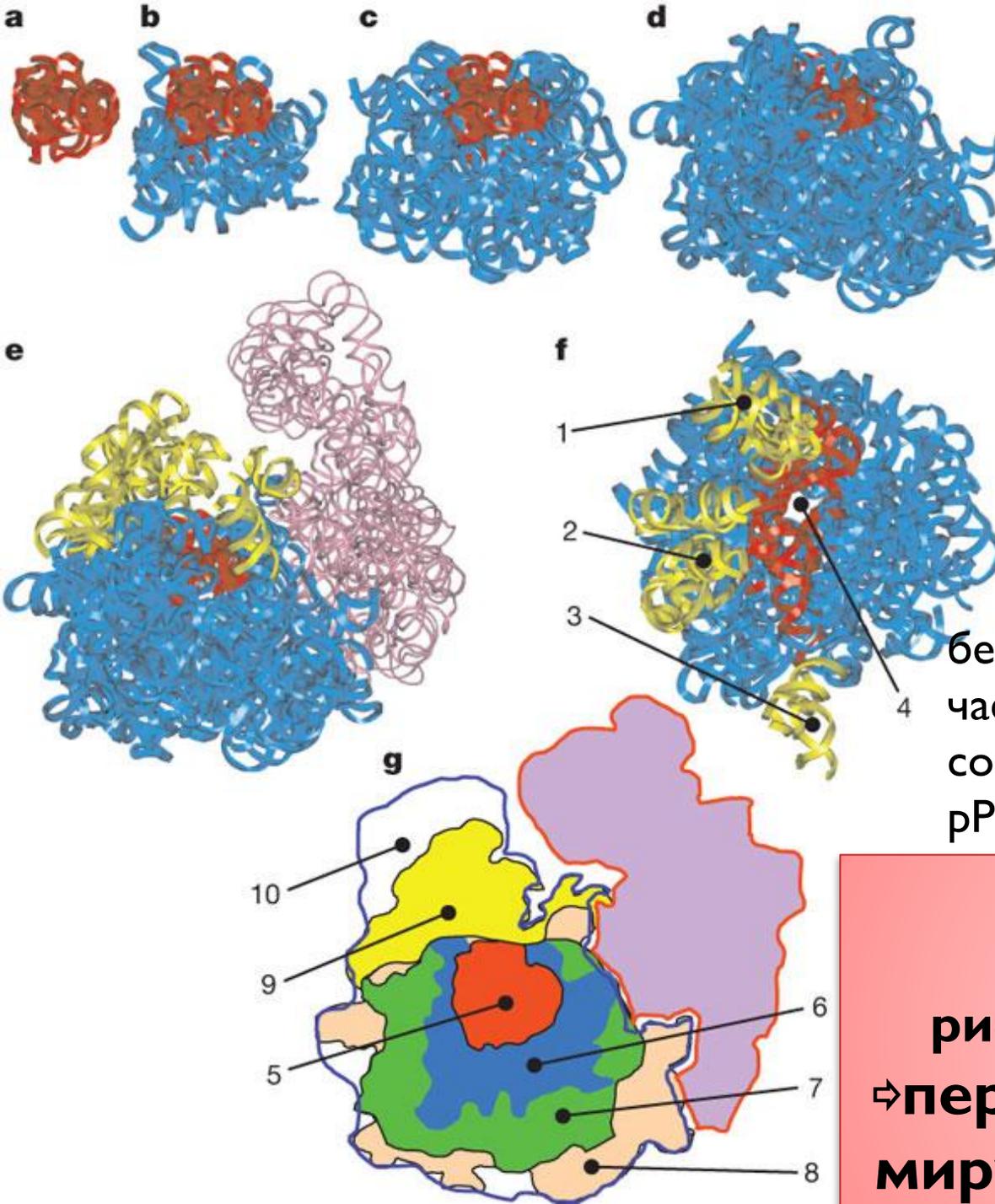
*«разборки»:  
синие, затем  
красные, желтые,  
зеленые,  
розовые,  
сиреневые,  
белые и серые  
блоки.*



**«Неразобраным» остается лишь маленький фрагмент молекулы, ответственный за транспептидацию**

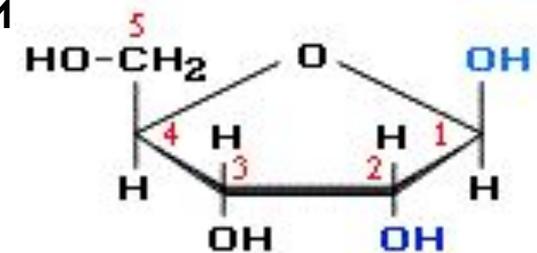
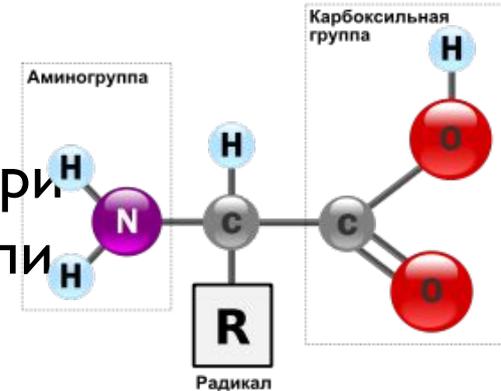
# Последовательные этапы эволюции рибосомы

Красным цветом выделена проторибосома, желтым — «выросты» (1–3; помогают рибосоме выбирать «правильную» тРНК), сиреневым — малая субъединица. 4 — выходной канал для белков. 5 — «визуальная» часть большой субъединицы, в состав которой не входит 23S-рРНК.



**Блоки на рис. b, не контактируют с рибосомными белками**  
⇒ **переход к «белковому миру» - после этого этапа**

Многие белки, образующие альфа-спираль, могут неспецифически связываться с двуспиральной РНК. При этом карбонильные группы пептидной цепи образуют водородные связи с 2'-гидроксильными группами остатков рибозы ⇒ **защита** от гидролиза РНК щелочами ионами металлов и РНКазами.



Самокопирующиеся рибозимы ⇒ **нуклеотиды стали дефицитным ресурсом** ⇒ защитный пептид мог обеспечить большое преимущество. Добавление любой новой аминокислоты подхватывалось отбором.

Теории возникновения связи между аминокислотами и нуклеотидными триплетами:

1. **«Застывшая случайность»;**
2. **Оптимизация** на минимум ошибок белкового синтеза:
3. Соответствие путей биосинтеза аминокислот кодонам либо антикодонам (**теория стереохимического соответствия**).

# Теория оптимизации:

Цель – чтобы при ошибках трансляции аминокислоты заменялись на химически похожие.

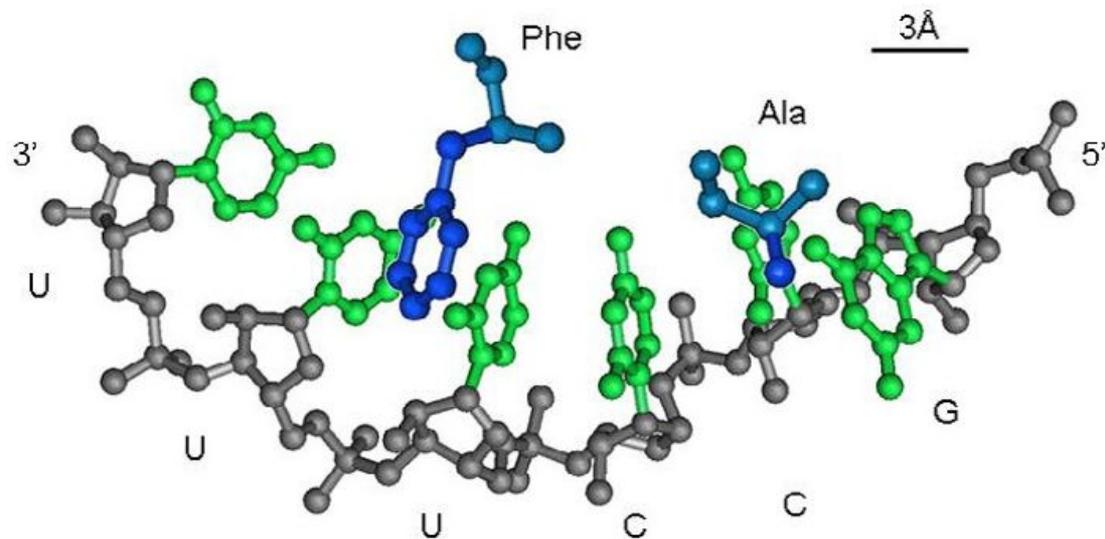
При этом вероятность ошибок различна: так, ошибка в третьем нуклеотиде вероятнее, чем в первых двух; перепутать А с Г или У с С проще, чем пурины с пиримидинами.

Однако базовый генетический код не самый лучший (например, стоп-кодон UGA – триптофан).

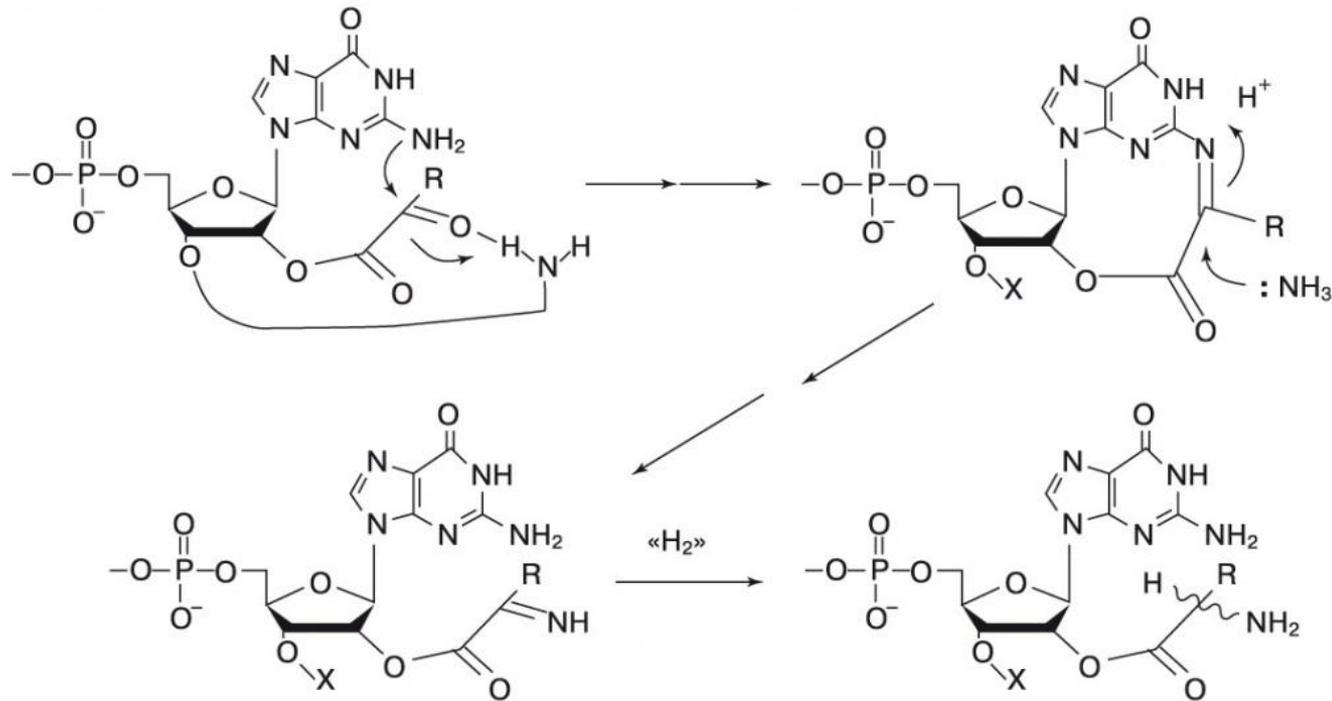
		Нуклеотид						
		2-й				3-й		
1-й		У	Ц	А	Г			
У	УУУ	Фенилаланин	УЦУ УЦЦ УЦА УЦГ	УАУ УАЦ УАА УАГ	Тирозин  стоп-кодона	УГУ УГЦ УГА УГГ	Цистеин  стоп-кодон Триптофан	У
	УУЦ							Ц
	УУА							А
	УУГ							Г
Ц	ЦУУ	Лейцин	ЦЦУ ЦЦЦ ЦЦА ЦЦГ	ЦАУ ЦАЦ ЦАА ЦАГ	Гистидин  Глютамин	ЦГУ ЦГЦ ЦГА ЦГГ	Аргинин	У
	ЦУЦ							Ц
	ЦУА							А
	ЦУГ							Г
А	АУУ	Изолейцин  Метионин старт-кодон	АЦУ АЦЦ АЦА АЦГ	ААУ ААЦ ААА ААГ	Аспарагин  Лизин	АГУ АГЦ АГА АГГ	Серин  Аргинин	У
	АУЦ							Ц
	АУА							А
	АУГ							Г
Г	ГУУ	Валин	ГЦУ ГЦЦ ГЦА ГЦГ	ГАУ ГАЦ ГАА ГАГ	Аспарагиновая кислота  Глутаминовая кислота	ГГУ ГГЦ ГГА ГГГ	Глицин	У
	ГУЦ							Ц
	ГУА							А
	ГУГ							Г

# Теория стереохимического соответствия

- Для восьми аминокислот с большими боковыми цепями были выделены аптамеры, значительно обогащенные триплетами нуклеотидов, идентичными либо кодонам, либо антикодонам соответствующей аминокислоты.
- Сборка пептида из аминокислот, связанных напрямую с кодонами мРНК, невозможна ⇨ предковые кодоны принимали участие в биосинтезе аминокислот.

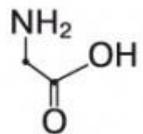
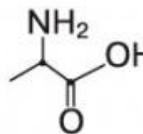
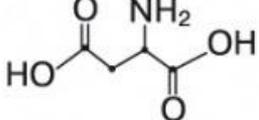
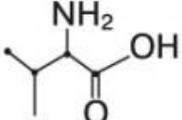
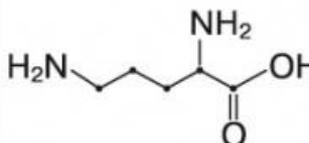
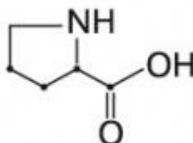
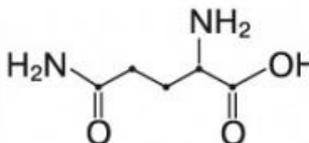
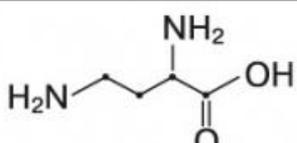
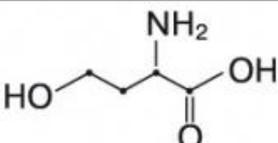
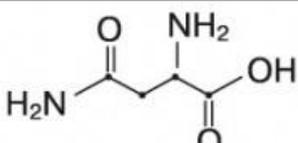
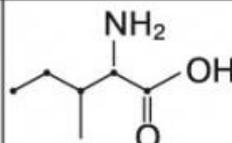
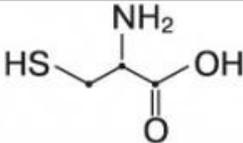
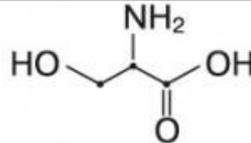
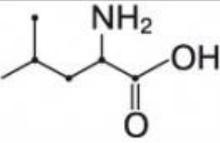


Три аминокислоты, синтезируемые в одну стадию из альфа-кетокислот — аланин, аспартат и глутамат, — имеют кодоны, начинающиеся с **G**:



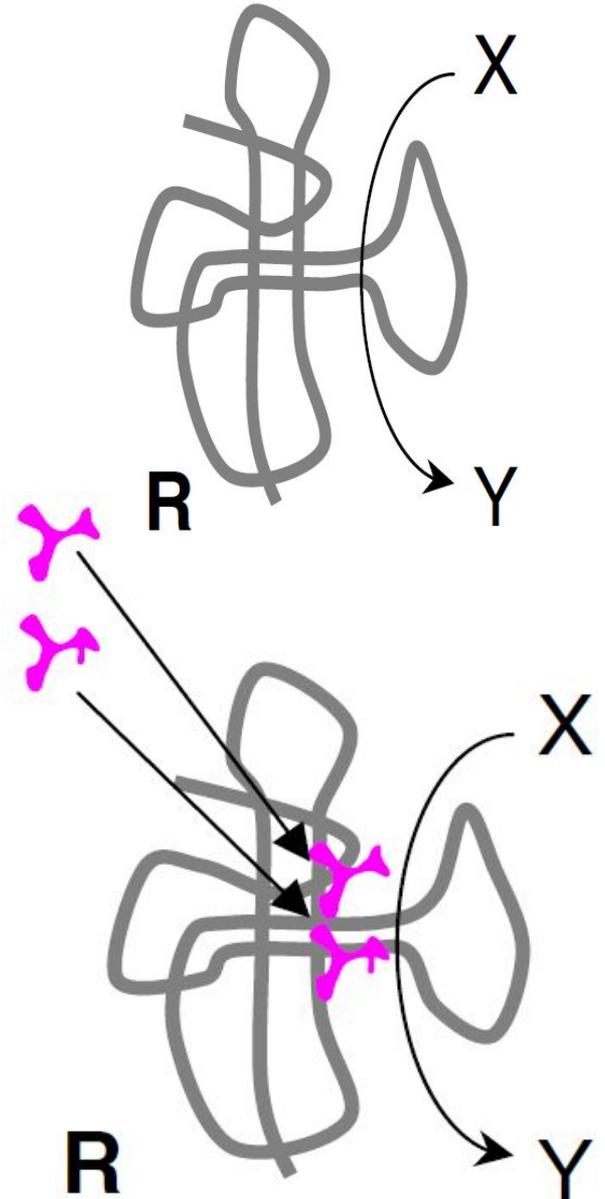
Присоединения молекулы-предшественника — альфа-кетокислоты — к 2'-гидроксилу рибозы, входящей в состав некой молекулы РНК, первые три нуклеотида которой дали начало кодону  $\Rightarrow$  аминогруппа гуанина оказывается способной катализировать восстановительное аминирование альфа-кетокислоты.

# Синтез других аминокислот начинается с фосфорилирования будущей боковой цепи.

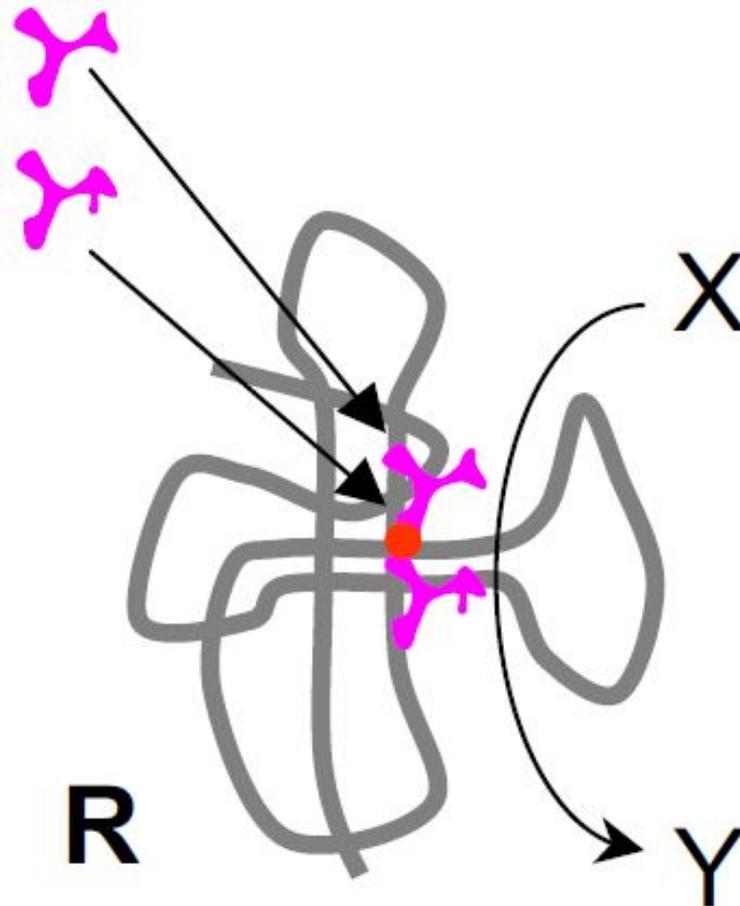
Исходные вещества для синтеза аминокислот	первая позиция	вторая позиция			
		G	C	A	U
α-кетокислоты	G	Gly	Ala	Asp/Glu	Val
		Gly	Ala	Asp/Glu	Val
					
α-кетоглутарат	C	Arg Orn	Pro Pro	Gln Gln	Leu ?
					?
оксалоацетат	A	Ser/Arg Dab	Thr Hsr	Asn Asn	Ile Ile
					
пируват	U	Cys Cys	Ser Ser	Tyr/stop ?	Leu Leu
				?	

# Возможный сценарий эволюции трансляционных процессов и генетического кода

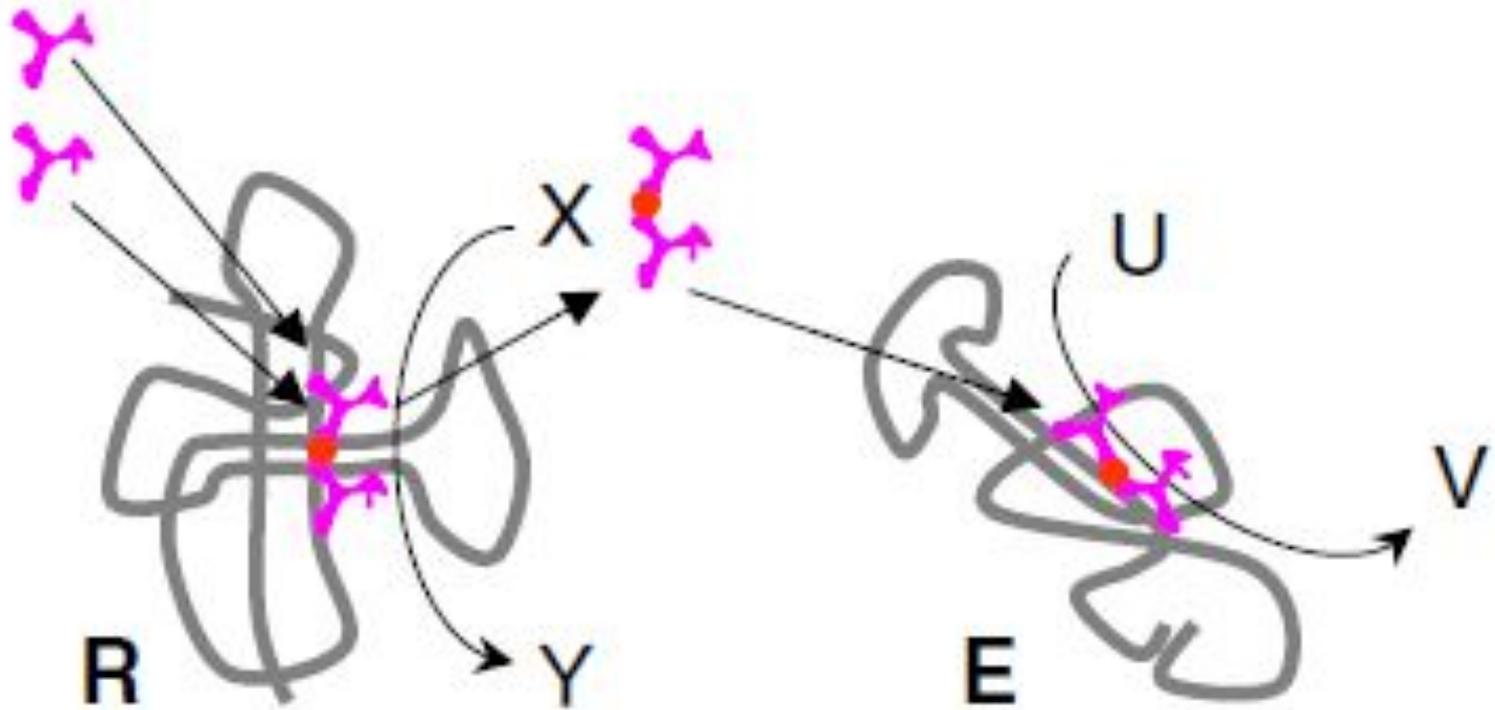
I) Рибозим R: катализ реакции ( $X \rightarrow Y$ ). Две или более абиогенных аминокислоты, присутствующие в ячейке, связываются с R и стимулируют реакцию  $X \rightarrow Y$ .



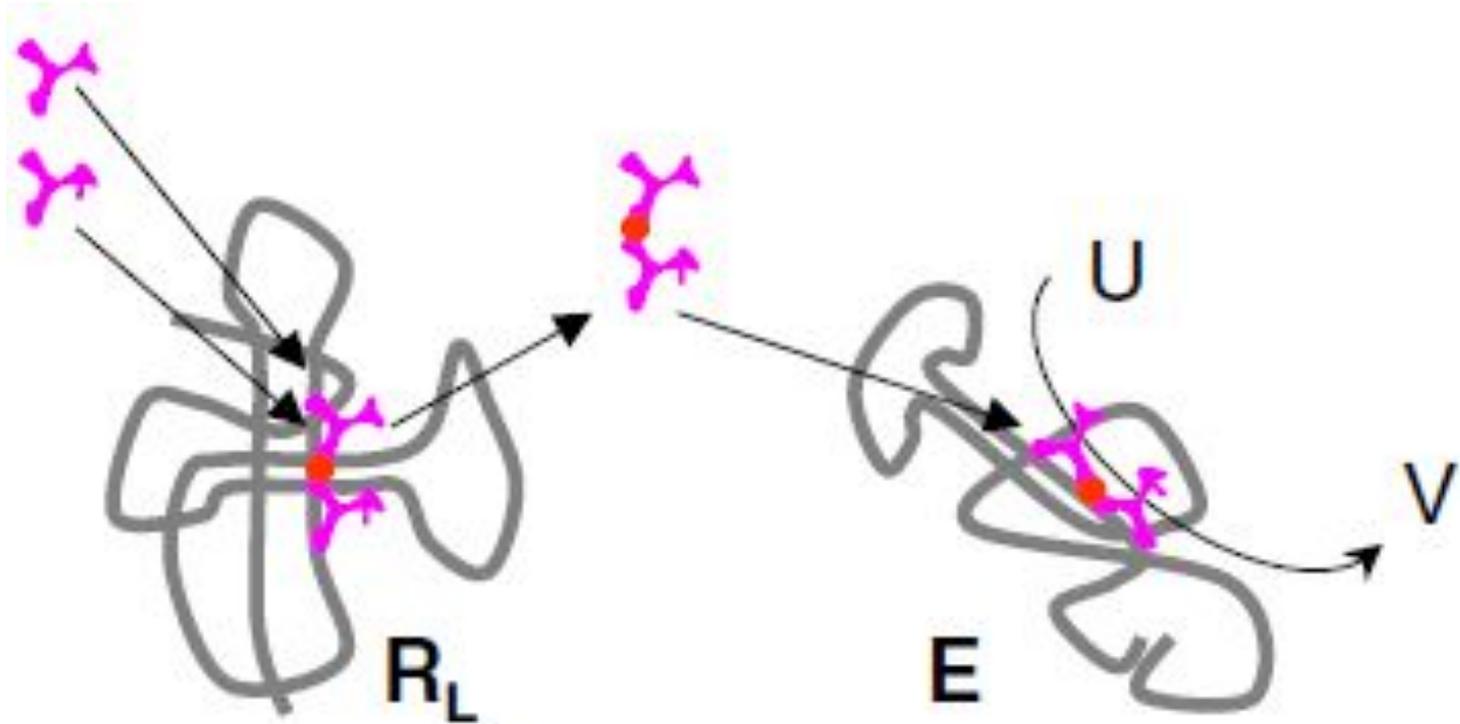
2) R приобретает дополнительную активность лигазы пептидной связи, формируя олигопептид P из соседних аминокислот, связанных с R  $\Rightarrow$  повышение стабильности комплекса  $\Rightarrow$  дальнейшее усиление реакции  $X \rightarrow Y$ .



3) Спонтанная диссоциация или распад R высвобождает пептид P, где он может быть захвачен другим рибозимом E, катализирующим другую реакцию ( $U \rightarrow V$ )  $\Rightarrow$  увеличение приспособленности всего ансамбля.

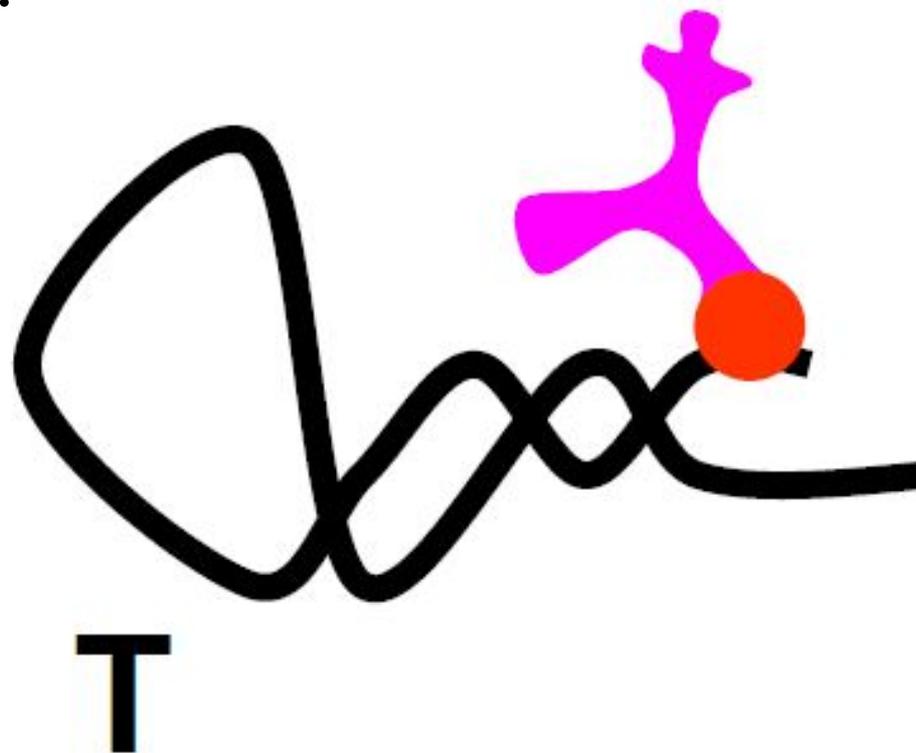


4) Копия  $R$  ( $R_L$ ) может потерять исходную функцию катализа  $X \rightarrow Y$  при усилении функции аминокислотной лигазы, в то время как другая копия ( $R_0$ ) сохраняет исходную функцию (субфункционализация).  $R_L$  – предок большой субъединицы рибосомы.



5) Катализ при помощи пептидов ⇨ аминокислоты становятся ценным ресурсом ⇨ развиваются малые РНК (Т), связывающие аминокислоты.

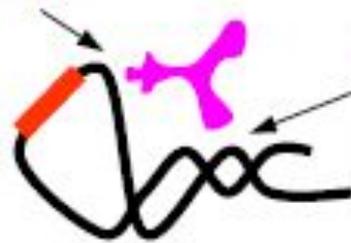
Первоначально РНК-Т связывают аминокислоты неспецифически, но постепенно – увеличение сродства к аминокислотам и избирательности в их связывании.



6) Различные виды РНК-Т, избирательно связывающие разные аминокислоты, эволюционируют в сторону накопления широкого набора аминокислот.

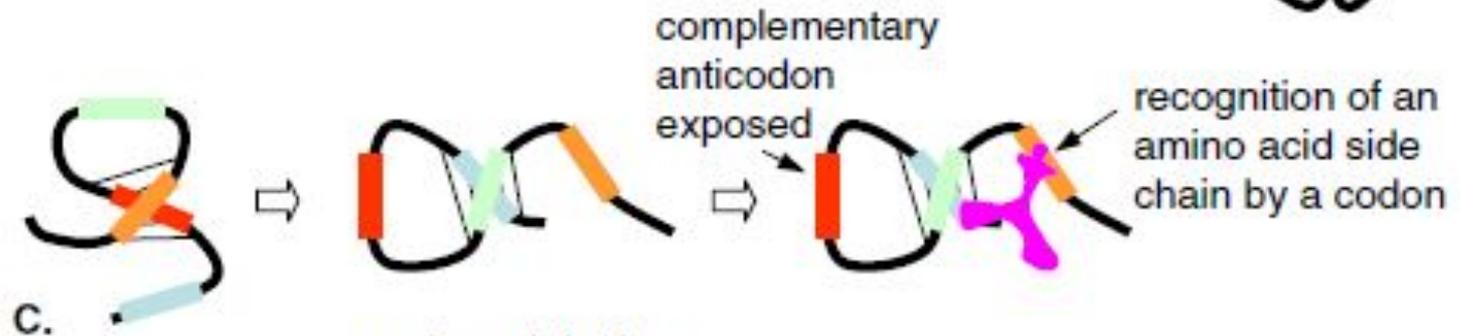
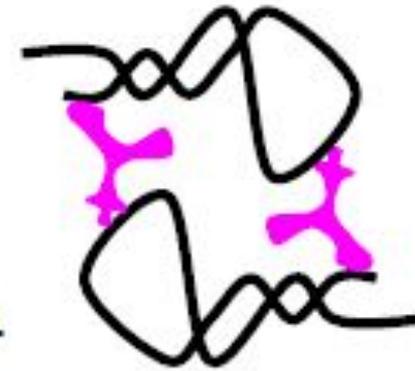
recognition of an amino acid side chain by an anti-codon

A.



recognition of an amino acid backbone chain by an *ad hoc* site

B.



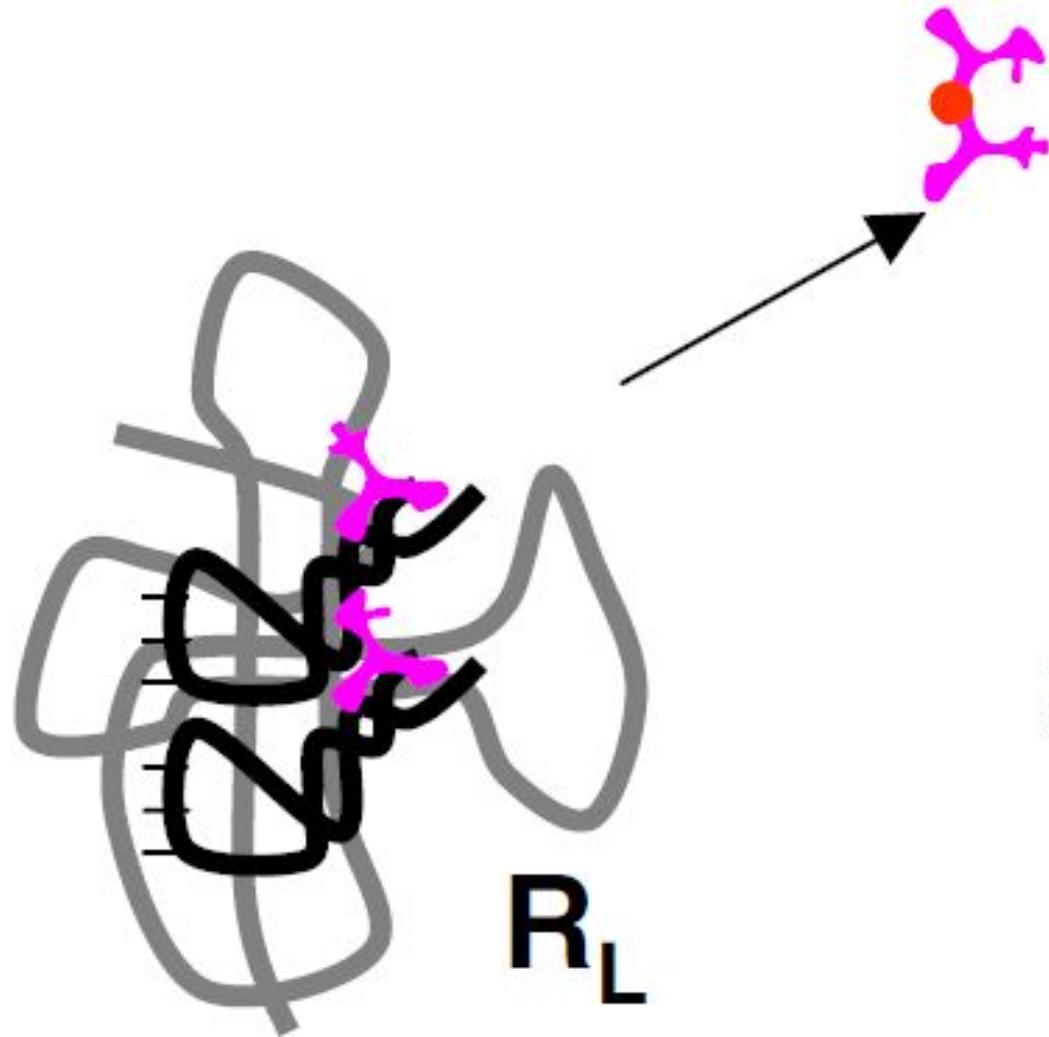
random triplet in the exposed loop

D.

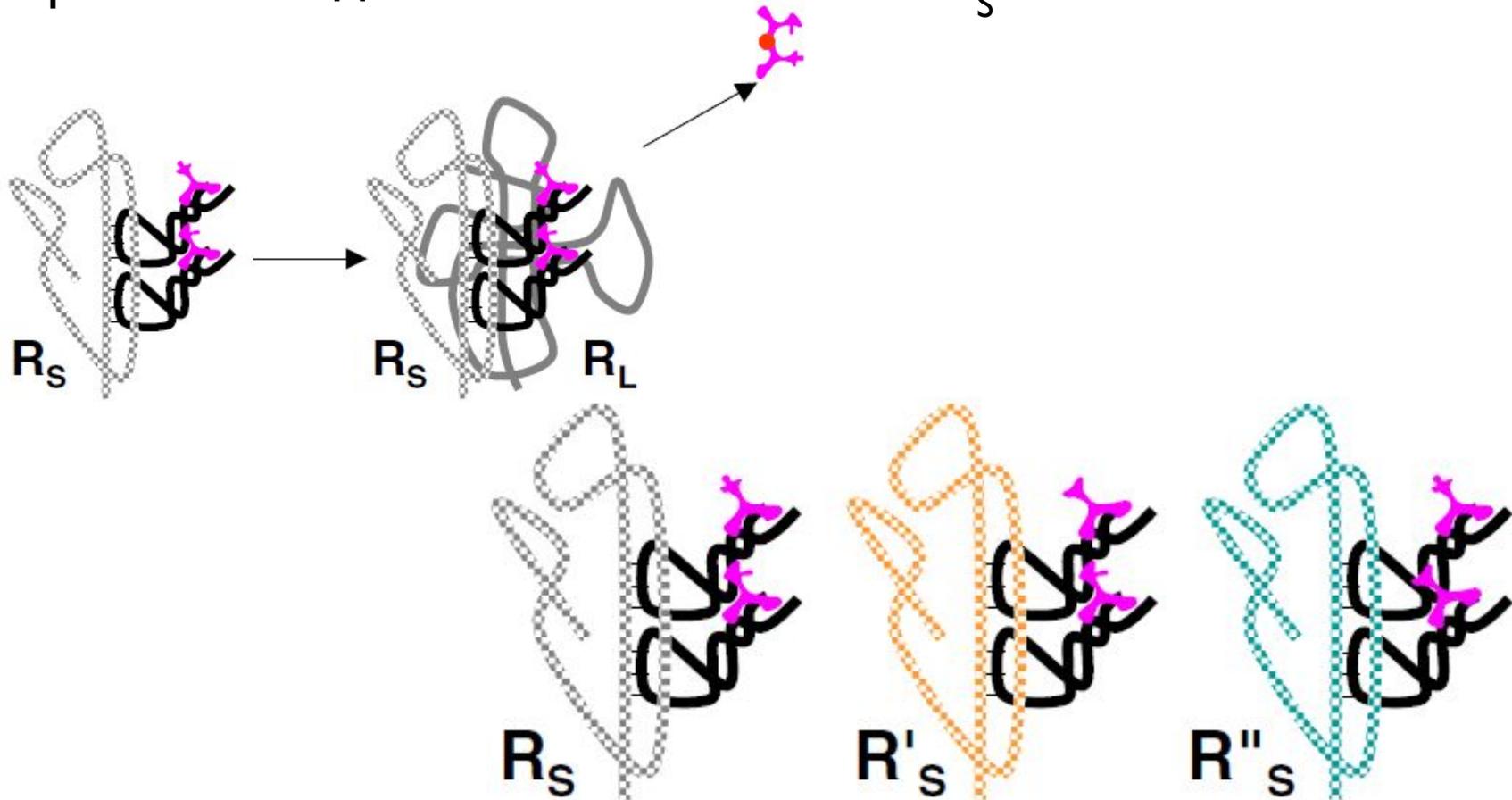


specific binding of an amino acid by an *ad hoc* site

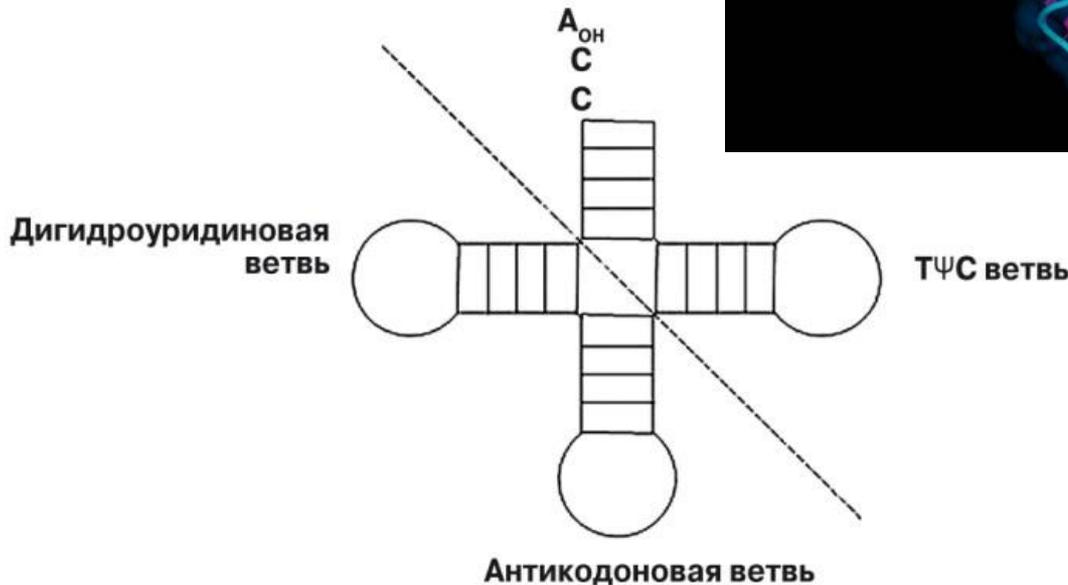
7) Рибозим  $R_L$  развивает способность связывать комплексы аминокил-РНК-Т, а не отдельные аминокислоты  $\Rightarrow$  большая стабильность и точность СВЯЗИ.



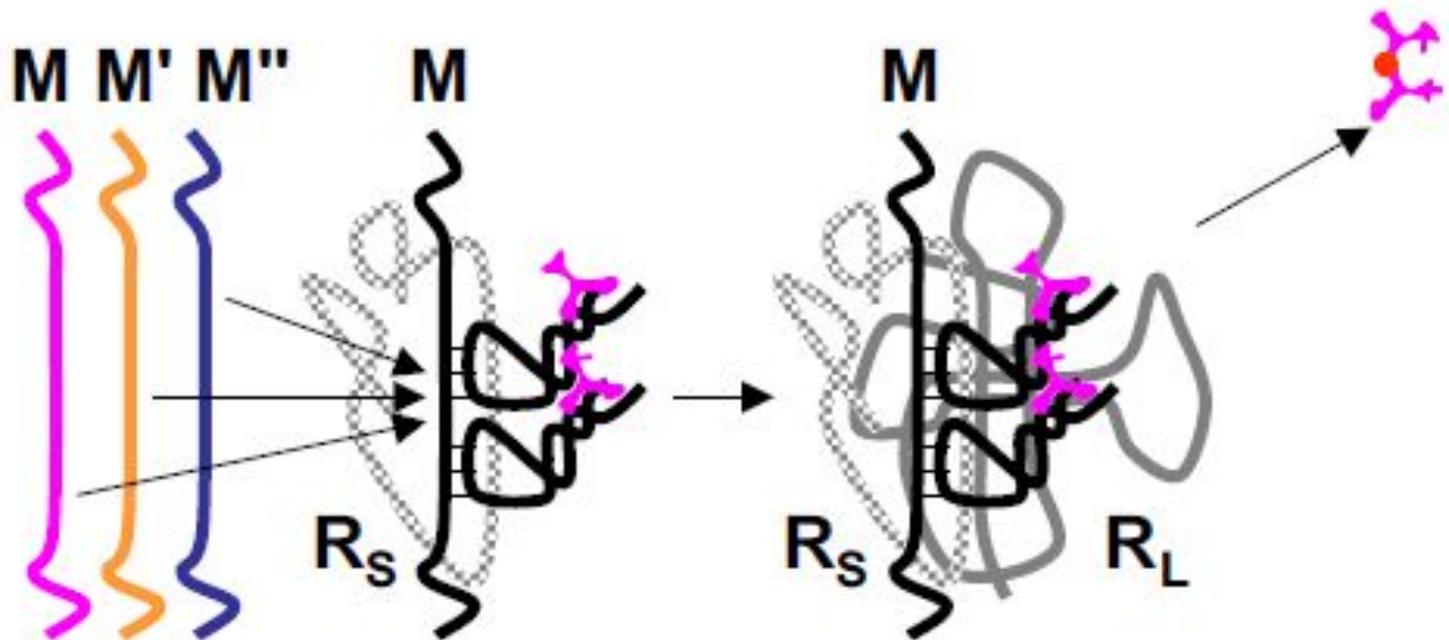
8) Под давлением отбора в сторону повышения эффективности связи и точности расположения комплекса аминоксил-Т на  $R_L$  эволюционирует вспомогательная субъединица РНК- $R_S$ . Механизм распознавания РНК-Т переходит от слабоизбирательного взаимодействия между РНК-Т и  $R_L$  к избирательному спариванию оснований между протоантикодонной петлей Т и РНК- $R_S$ .



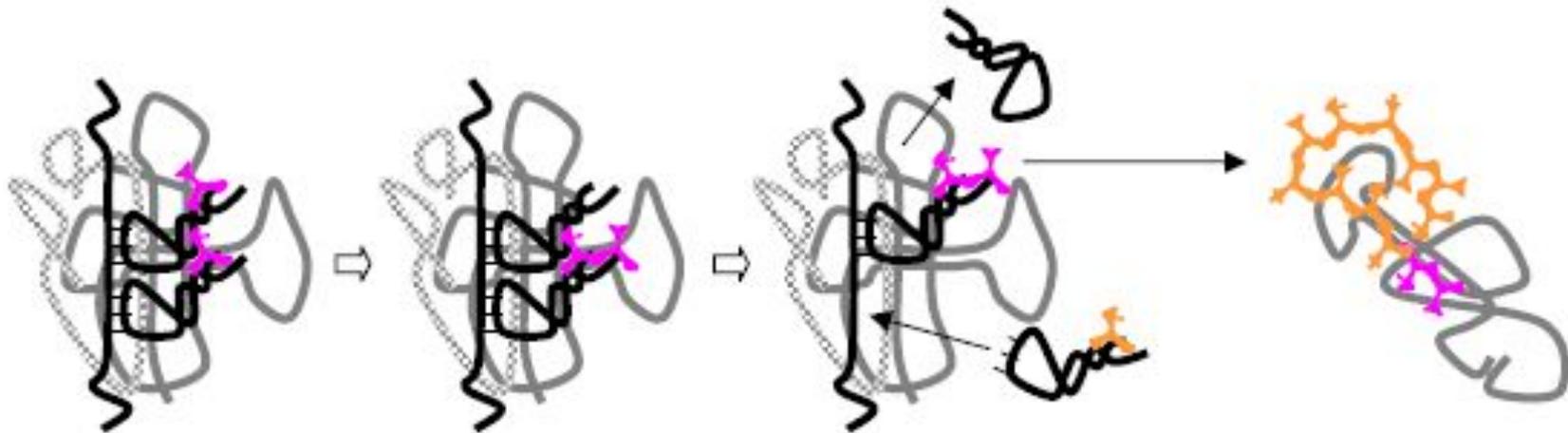
9) «Бутылочное горлышко» для тРНК, через которое прошел только один победитель: молекула в форме «L» с акцепторным триплетом С–С–А на 3'-конце.



10) Отделение матричной цепи  $M$  от  $R_S$   $\Rightarrow$  дальнейшее разделение функций кодирования и катализа. В этот момент нить  $M$  освобождается от эволюционных ограничений, связанных с функциями катализа и связывания в первичной трансляции, поскольку эти функции перешли на физически различные молекулы РНК  $R_L$  и  $R_S$  и прото-тРНК.



II) Освобождение прото-тРНК из  $R_S R_L$  при транспептидации вызывает трехнуклеотидный сдвиг, характерное движение современной рибосомы, позволяющее синтезировать длинные пептиды: **белковый прорыв**.



Путь к трансляционной системе современного типа – принятие на себя белками функций рибозимов.

**Спасибо за  
внимание!**

