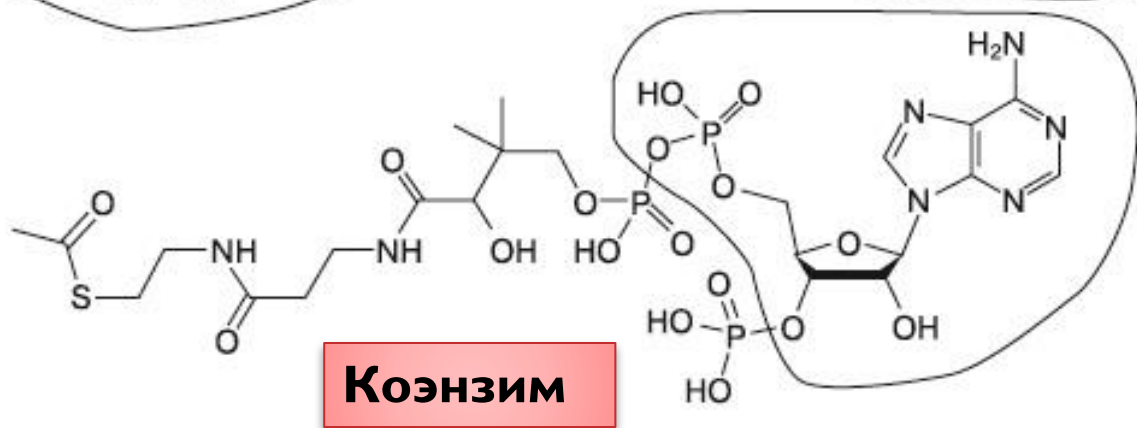
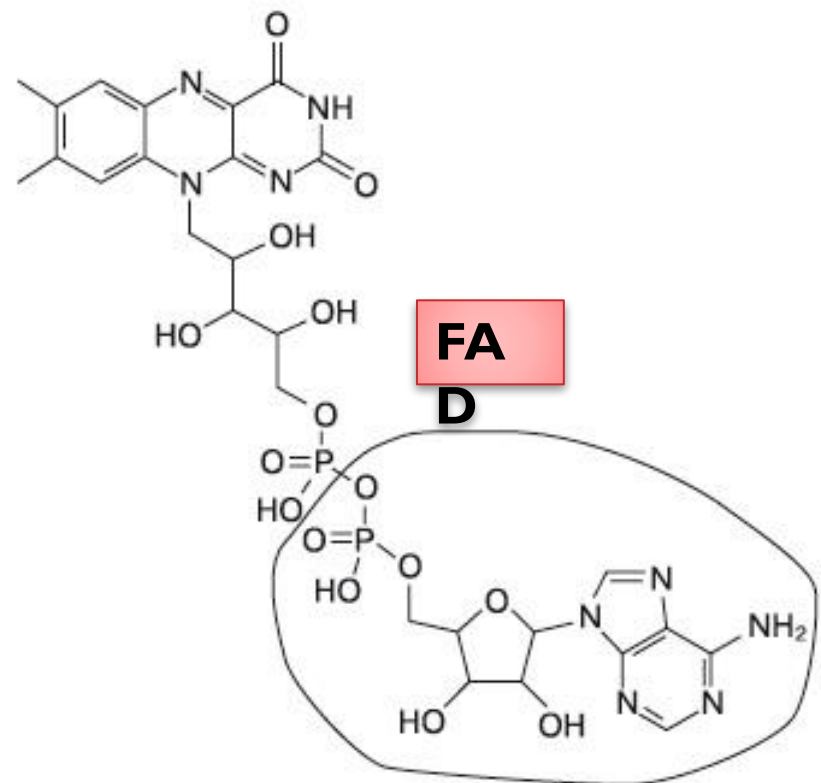
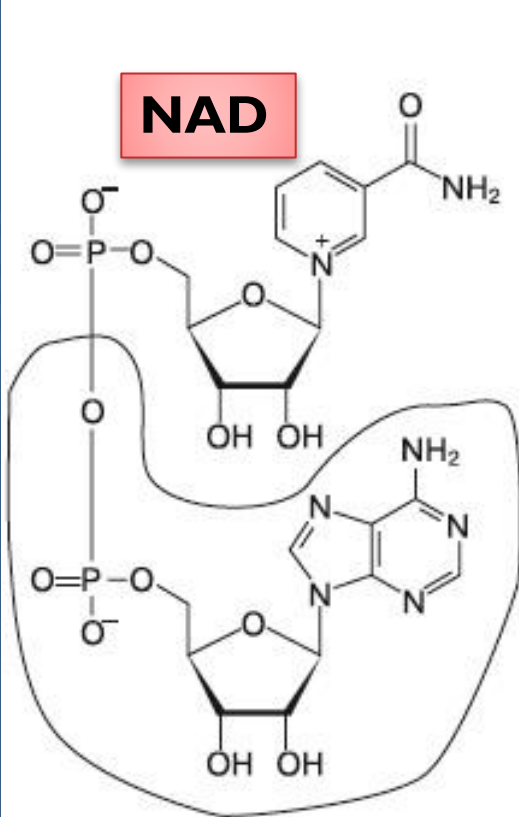
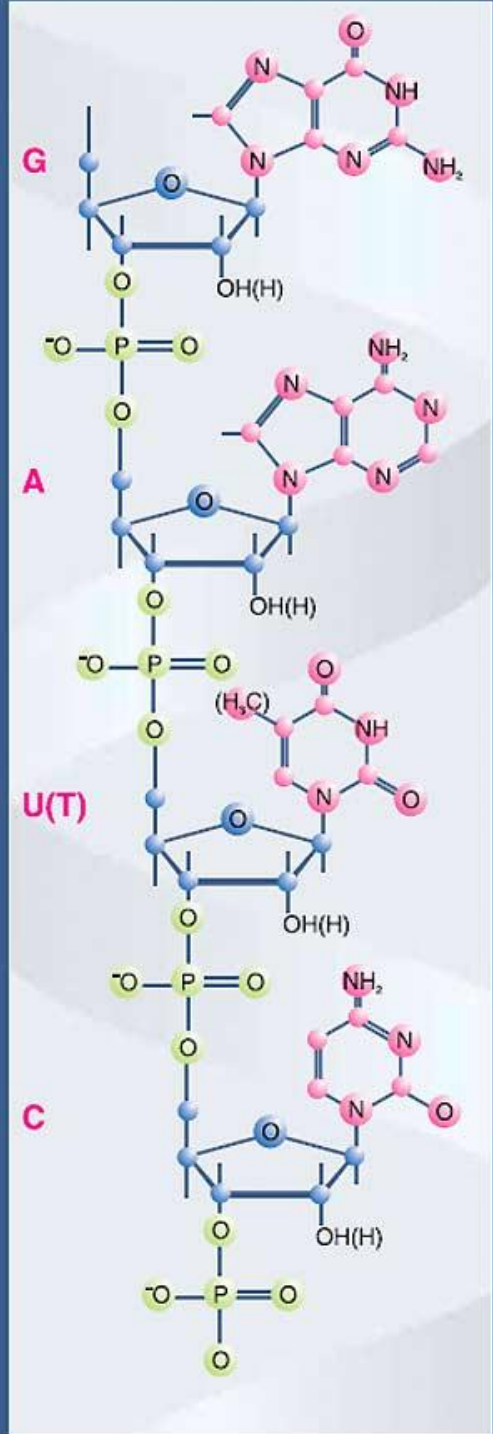


Происхождение трансляционных процессов и генетического кода

Луговец Даяна

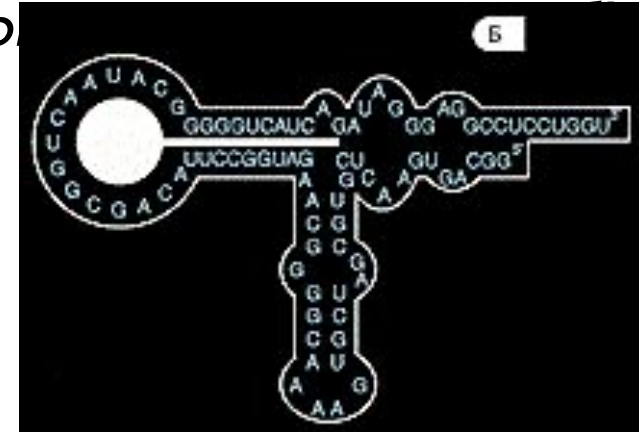
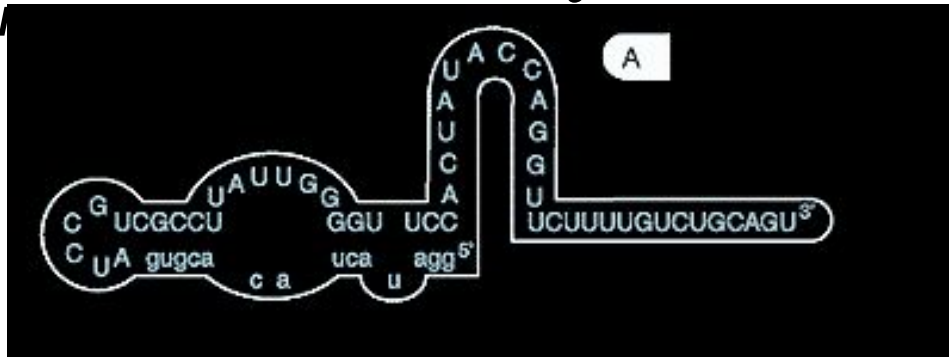


Один из следов мира РНК – нуклеотиды в составе различных БАВ, коферментов.



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

а) РНК-аптамер, связывающий аминокислоту



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

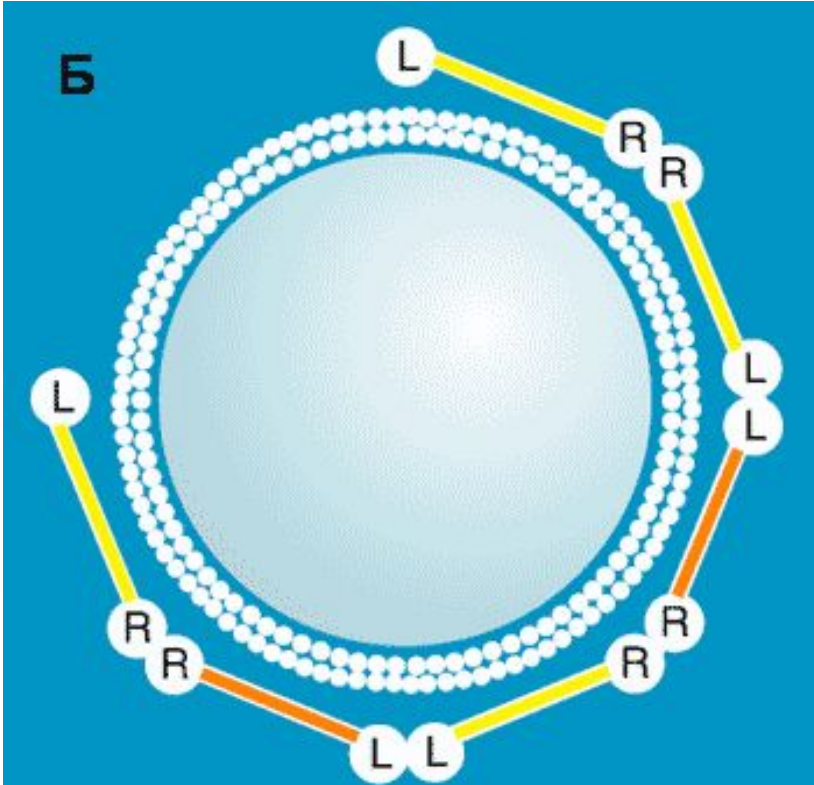
Филогенетические исследования показывают, что к моменту появления современных аминокил-тРНК-синтаз уже существовало более сотни видов белков

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



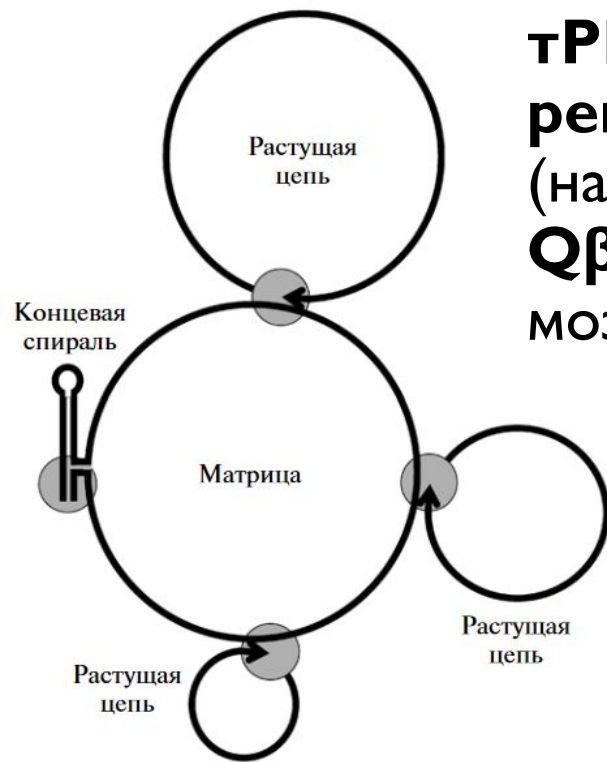
⇒ **Возможно образование функциональных комплексов РНК**



Транспортные РНК – важнейшая деталь системы синтеза белка



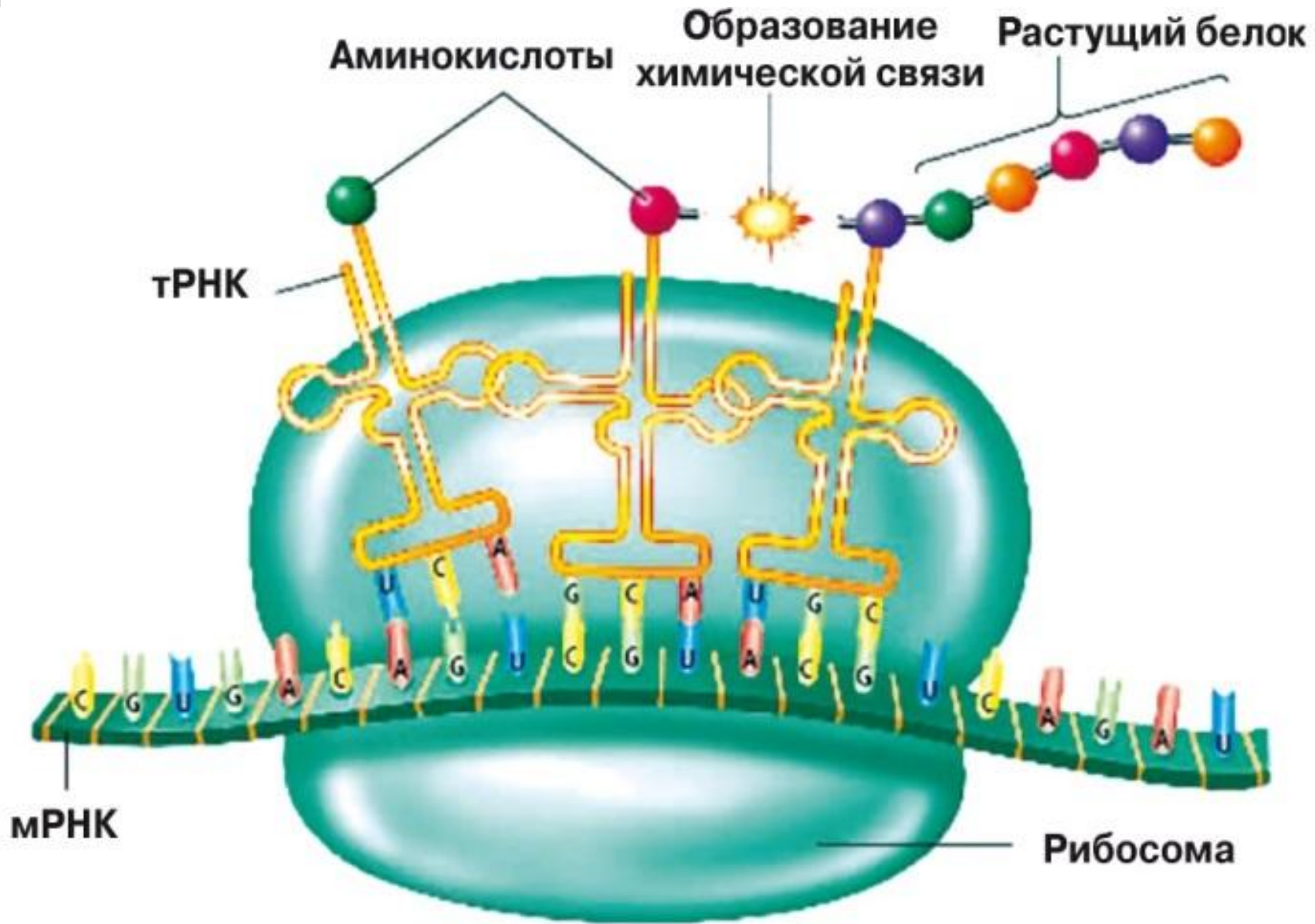
тРНК-подобные структуры участвуют в репликации РНК-вирусов и ретровирусов (например, на конце РНК-генома бактериофага Q β , вируса желтой мозаики турнепса, вируса мозаики цветной капусты).

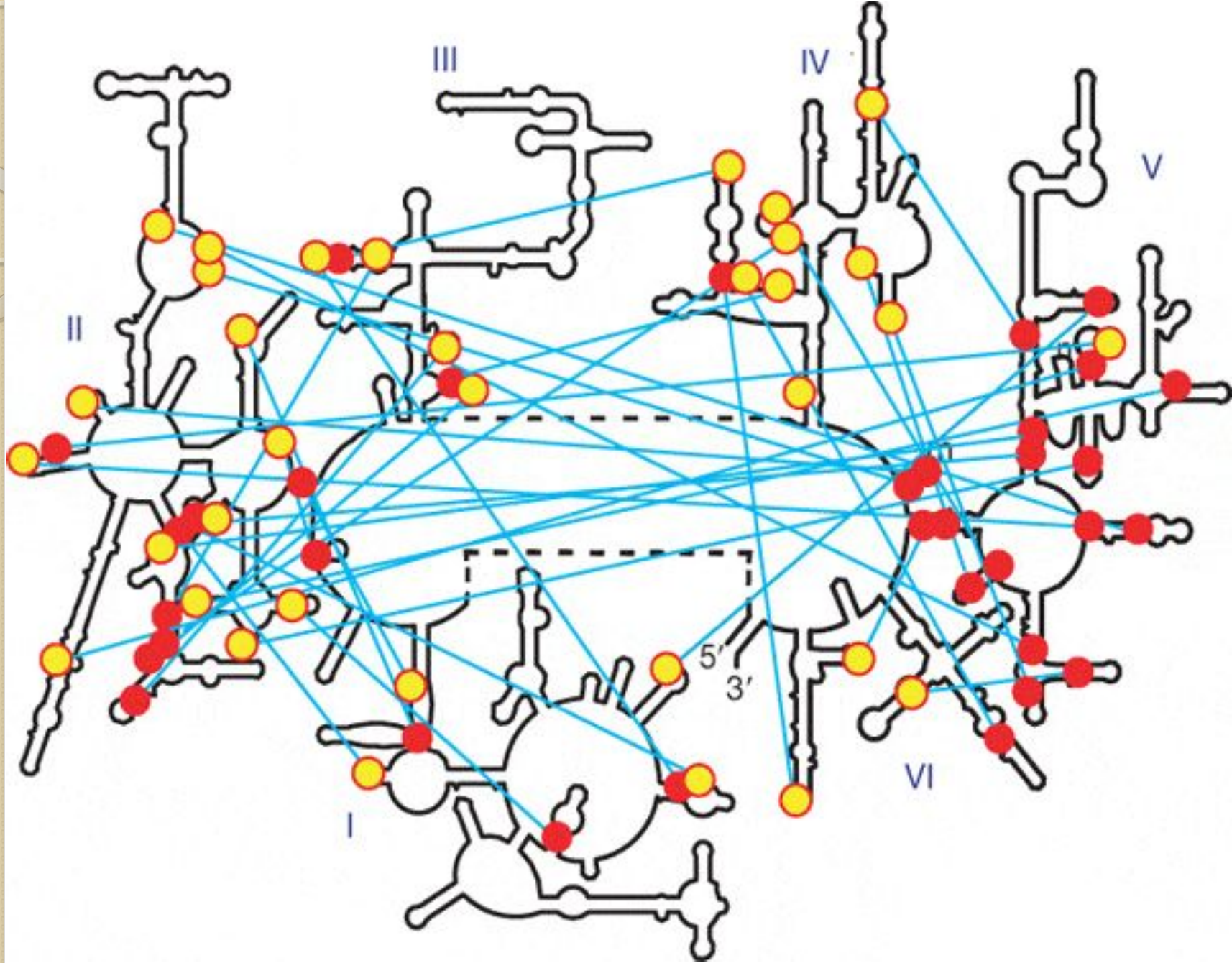


У молекул, которые должны были работать рибозимами и не участвовать дальше в репликации, фермент — предшественник РНКазы Р отрезал «клеверный лист». Отрезанные «клеверные листья» накапливались, и в какой-то момент для них нашлась новая функция: они стали служить адаптерами для прикрепления аминокислот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



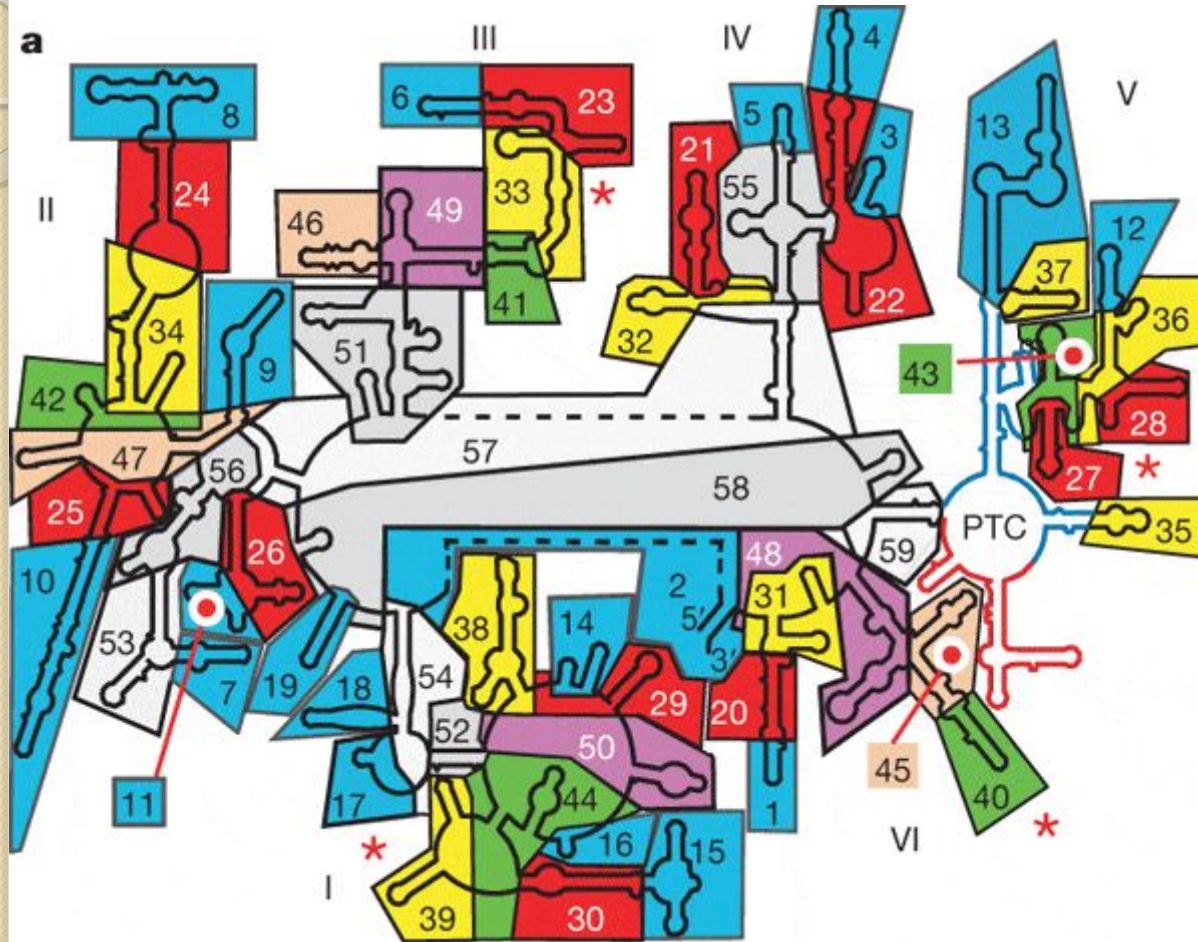


В пятом домене аденозиновых «стопок»

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

Последовательность

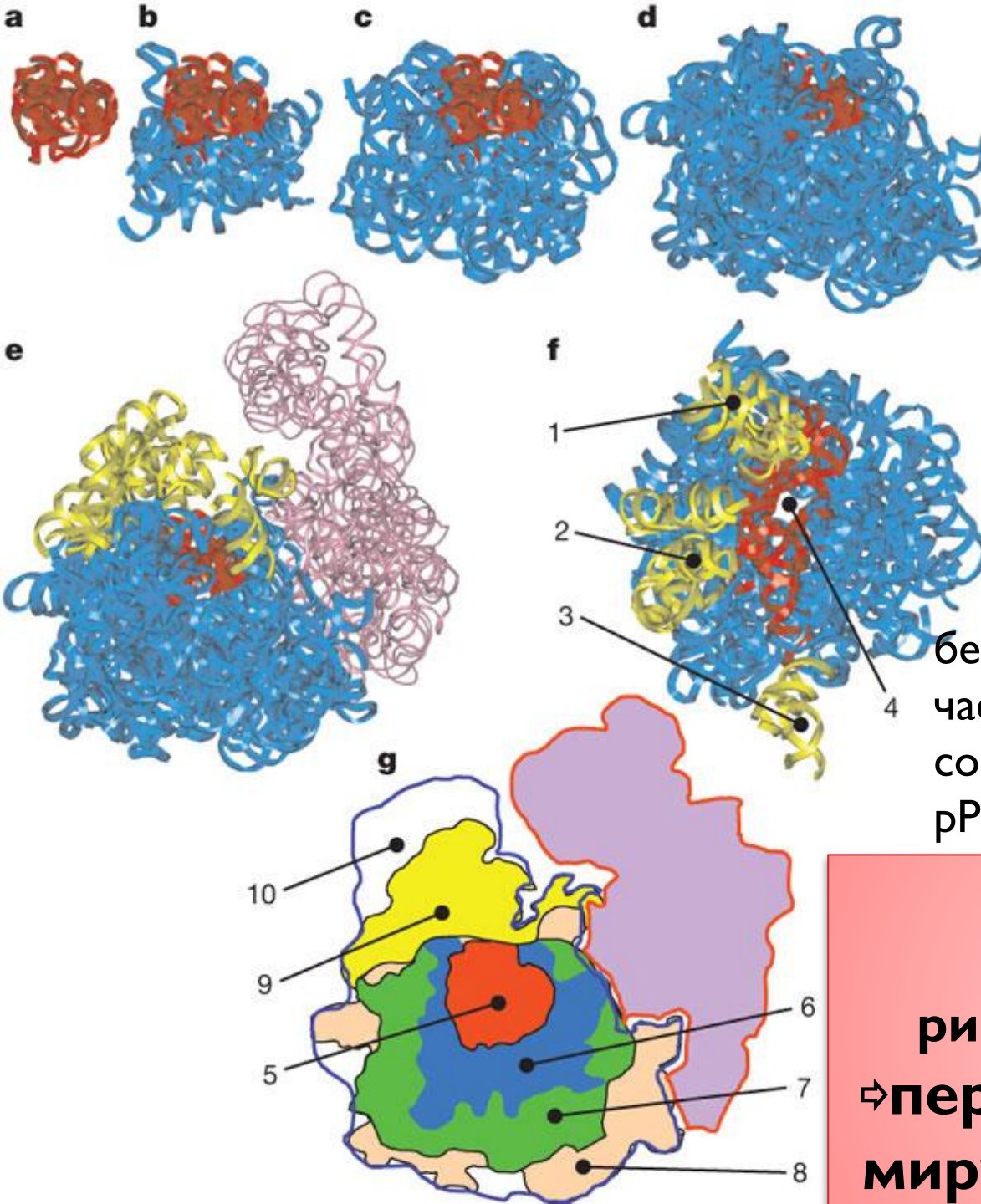
*«разборки»:
синие, затем
красные, желтые,
зеленые,
розовые,
сиреневые,
белые и серые
блоки.*



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

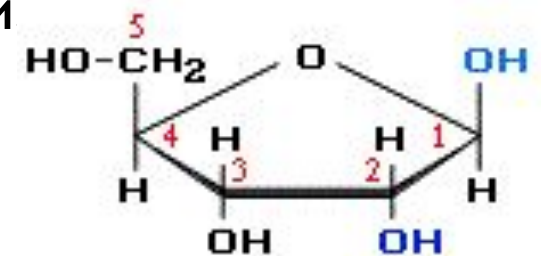
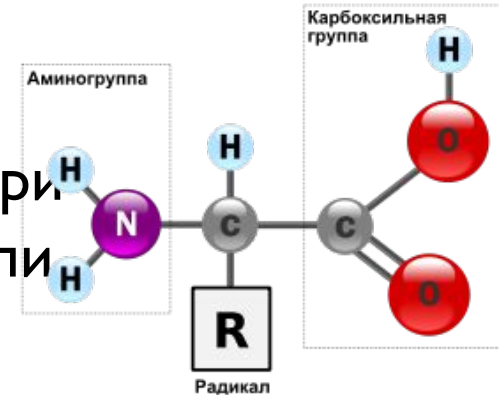
Последовательные этапы эволюции рибосомы

Красным цветом выделена проторибосома, желтым — «выросты» (1–3; помогают рибосоме выбирать «правильную» тРНК), сиреневым — малая субъединица. 4 — выходной канал для белков. 5 — «визуально дополнительная» 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.

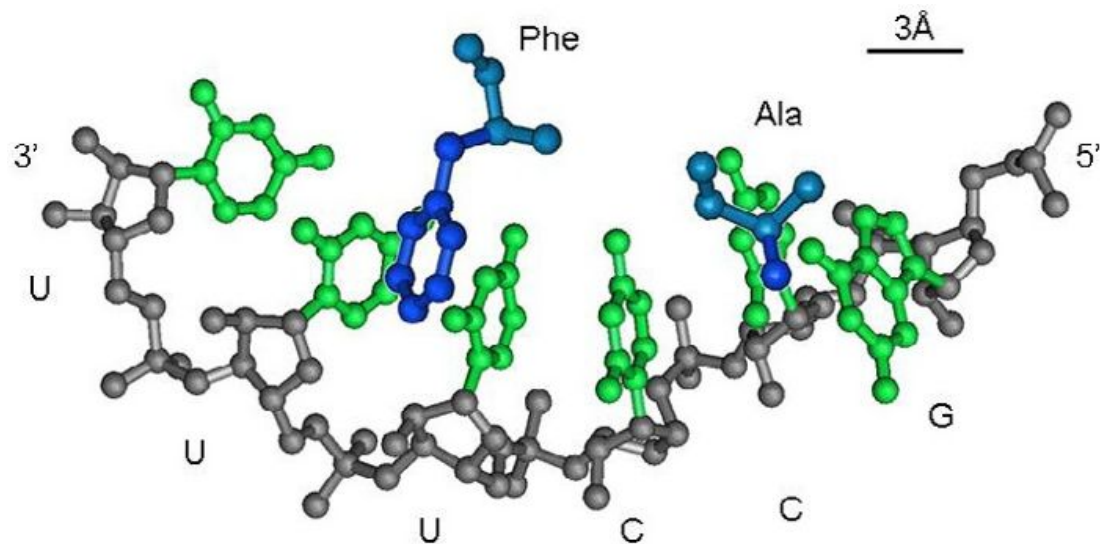
При этом вероятность ошибок различна: так, ошибка в третьем нуклеотиде вероятнее, чем в первых двух; перепутать А с Г или У с С проще, чем пурины с пиримидинами.

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

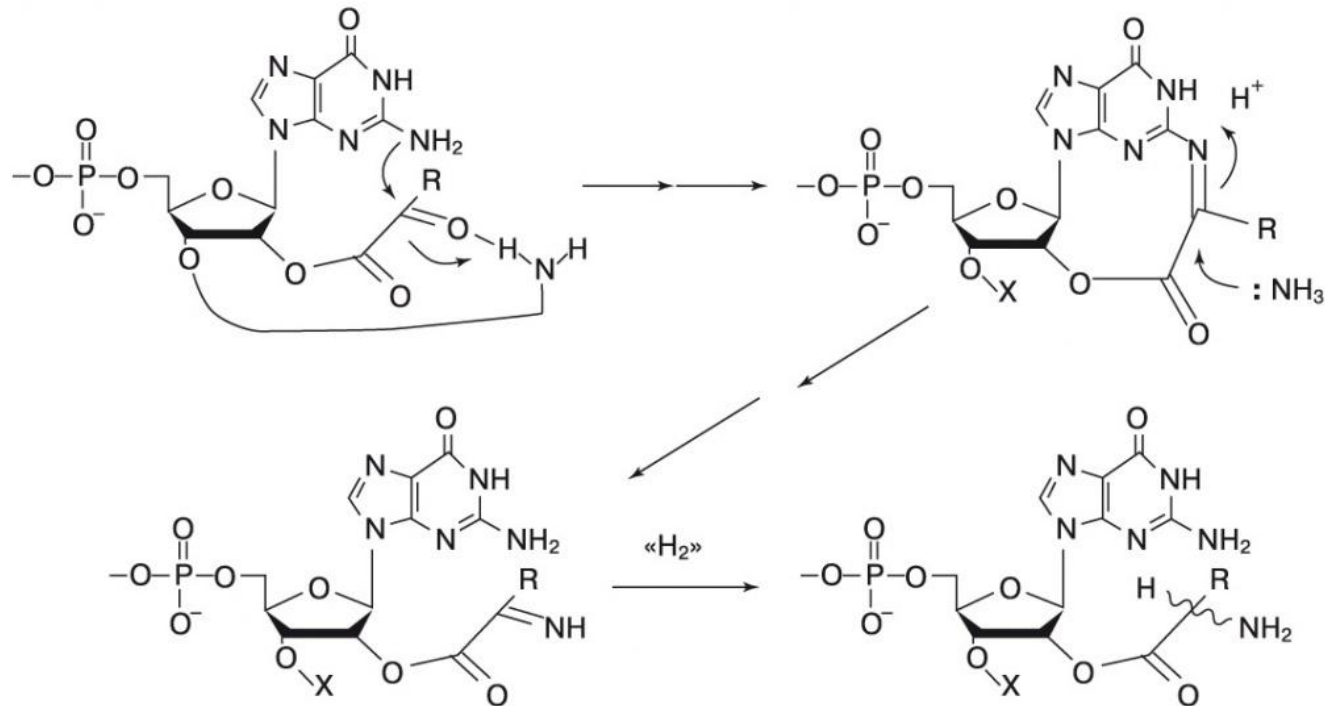
		Нуклеотид						
		2-й				3-й		
1-й		У	Ц	А	Г			
У	УУУ	Фенилаланин	УЦУ УЦЦ УЦА УЦГ	УАУ УАЦ УАА УАГ	Тирозин стоп-кодона	УГУ УГЦ УГА УГГ	Цистеин стоп-кодон Триптофан	У
	УУЦ							Ц
	УУА							А
	УУГ							Г
Ц	ЦУУ	Лейцин	ЦЦУ ЦЦЦ ЦЦА ЦЦГ	ЦАУ ЦАЦ ЦАА ЦАГ	Гистидин Глутамин	ЦГУ ЦГЦ ЦГА ЦГГ	Аргинин	У
	ЦУЦ							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.

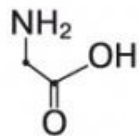
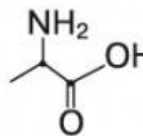
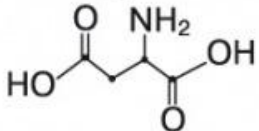
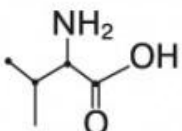
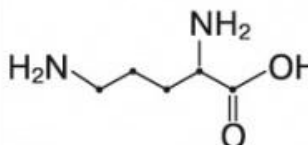
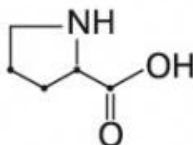
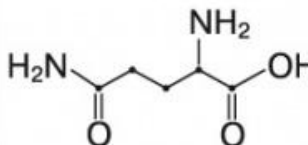
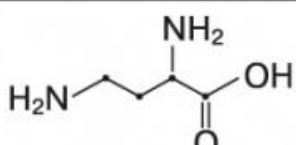
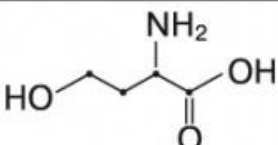
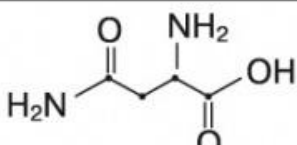
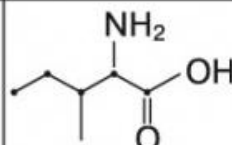
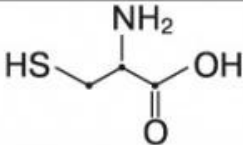
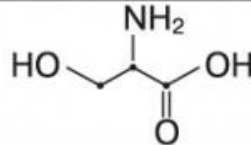
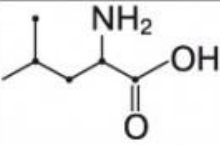


Три аминокислоты, синтезируемые в одну стадию из альфа-кетокислот — аланин, аспартат и глутамат, — имеют кодоны, начинающиеся с **G**:



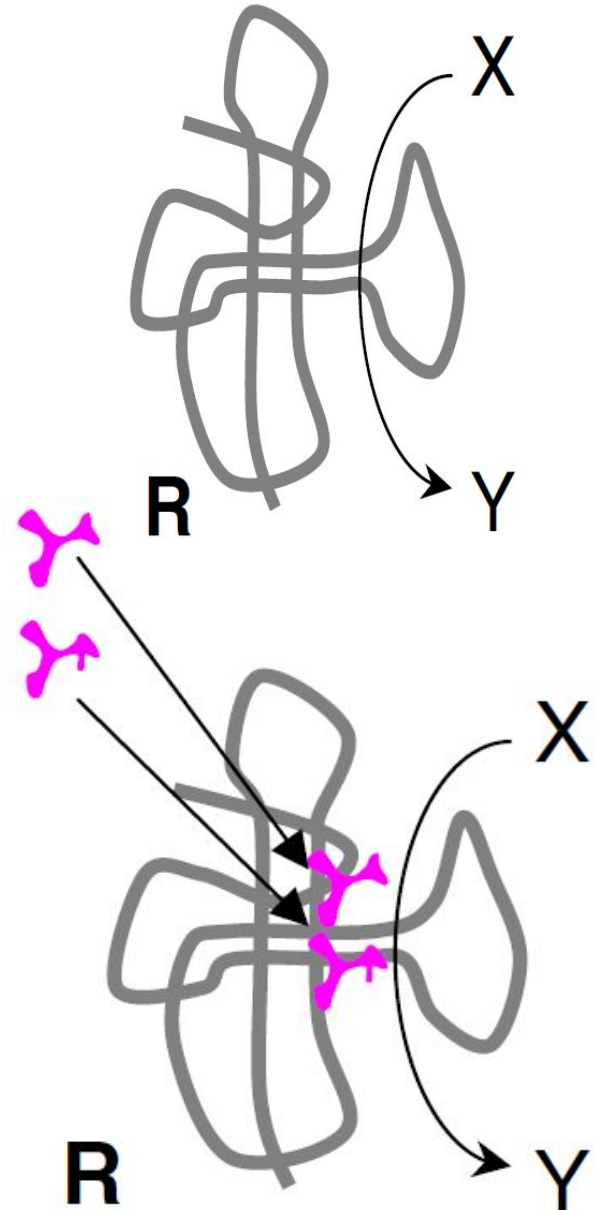
Присоединения молекулы-предшественника — альфа-кетокислоты — к 2'-гидроксила рибозы, входящей в состав некой молекулы РНК, первые три нуклеотида которой дали начало кодону ⇒ аминогруппа гуанина оказывается способной катализировать восстановительное аминирование альфа-кетокислоты.

Синтез других аминокислот начинается с фосфорилирования будущей боковой цепи.

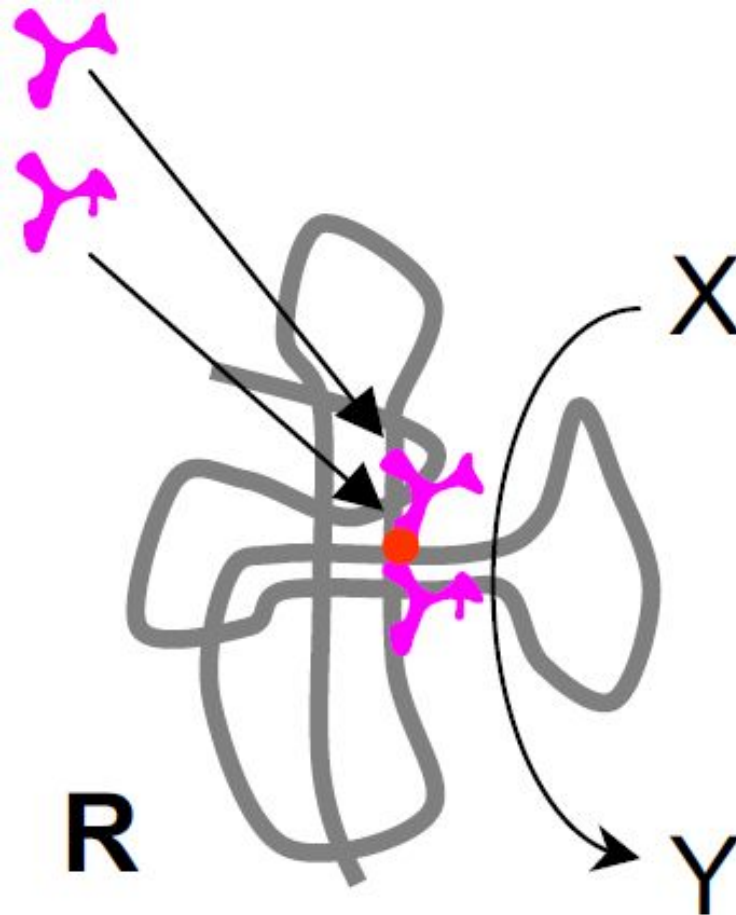
Исходные вещества для синтеза аминокислот	первая позиция	вторая позиция			
		G	C	A	U
α-кетокислоты	G	Gly	Ala	Asp/Glu	Val
		Gly	Ala	Asp/Glu	Val
					
α-кетоглутарат	C	Arg Orn	Pro Pro	Gln Gln	Leu ?
					?
оксалоацетат	A	Ser/Arg Dab	Thr Hsr	Asn Asn	Ile Ile
					
пируват	U	Cys Cys	Ser Ser	Tyr/stop ?	Leu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

Возможный сценарий эволюции трансляционных процессов и генетического кода

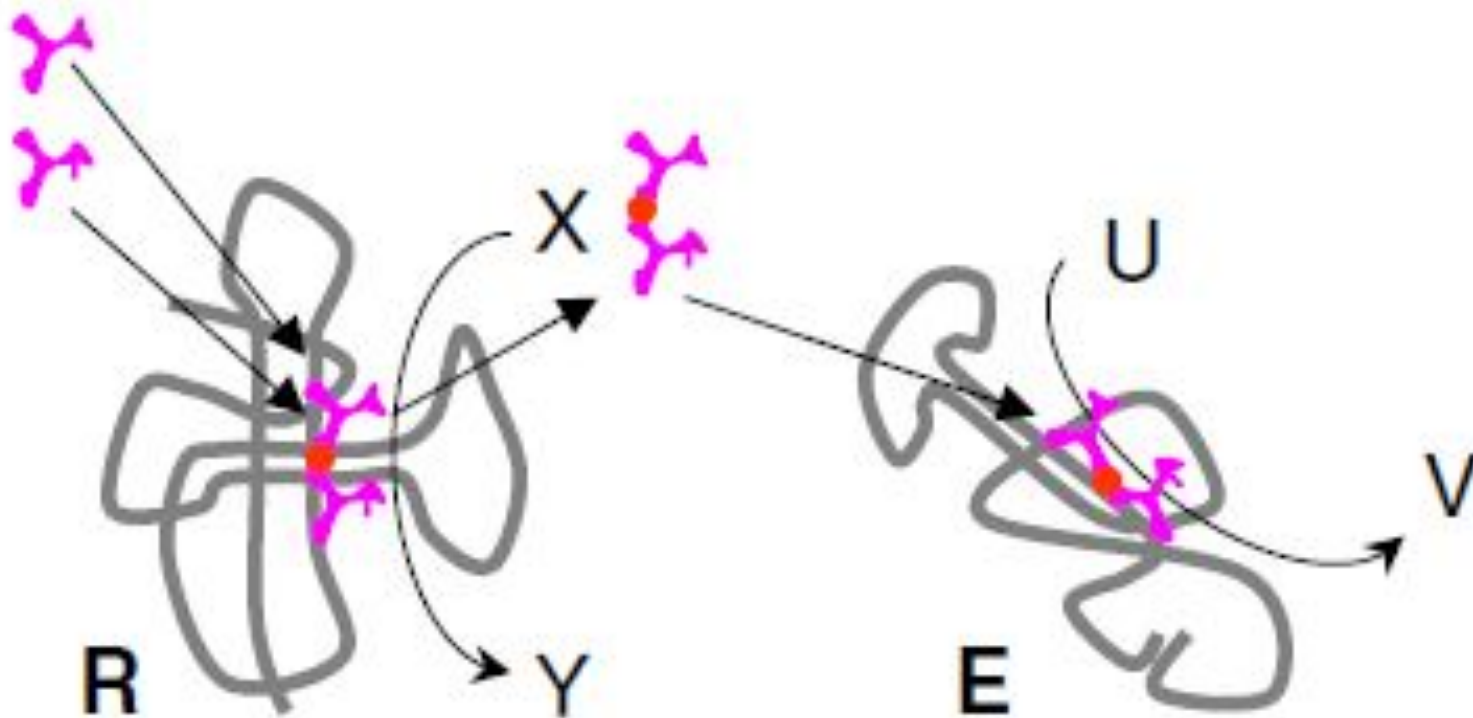
I) Рибозим R: катализ реакции ($X \rightarrow Y$). Две или более абиогенных аминокислоты, присутствующие в ячейке, связываются с R и стимулируют реакцию $X \rightarrow Y$.



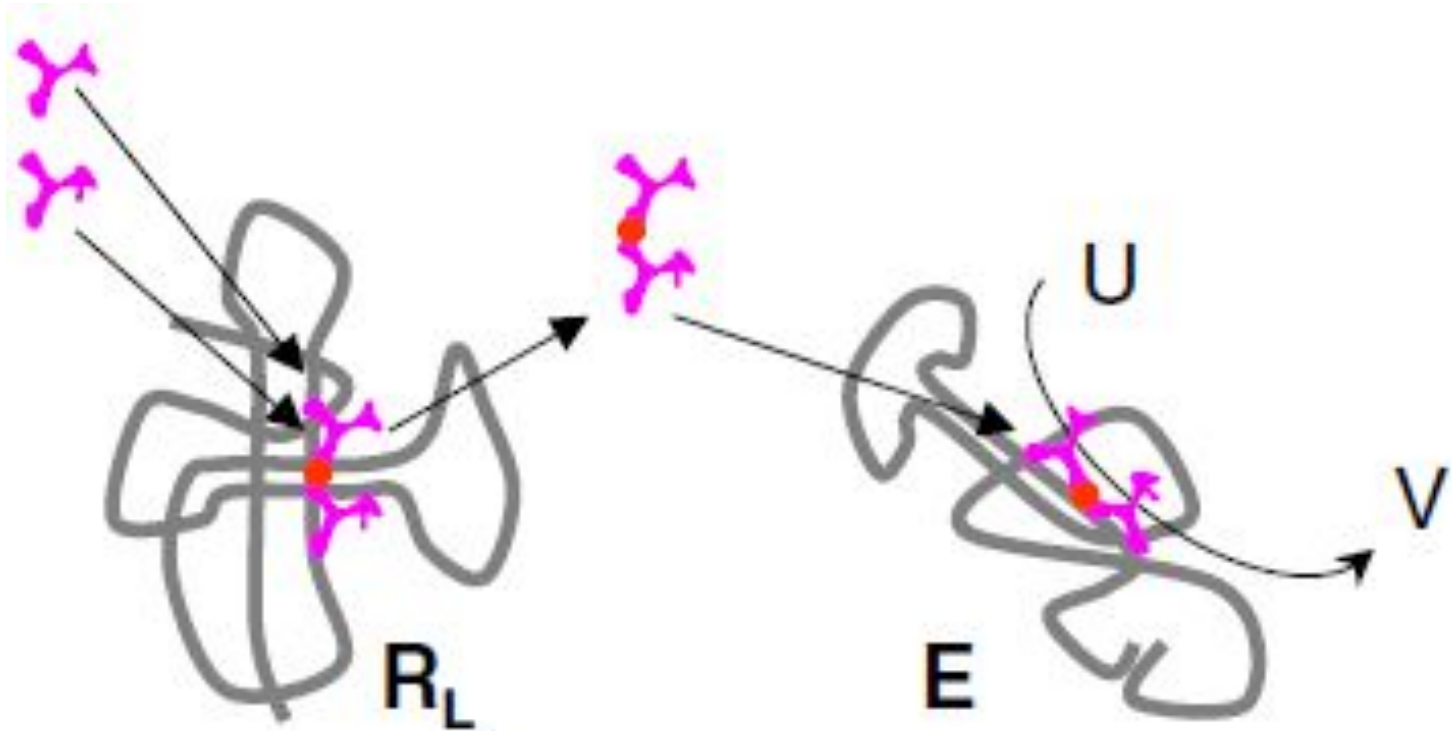
2) R приобретает дополнительную активность лигазы пептидной связи, формируя олигопептид P из соседних аминокислот, связанных с R \Rightarrow повышение стабильности комплекса \Rightarrow дальнейшее усиление реакции $X \rightarrow Y$.



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.

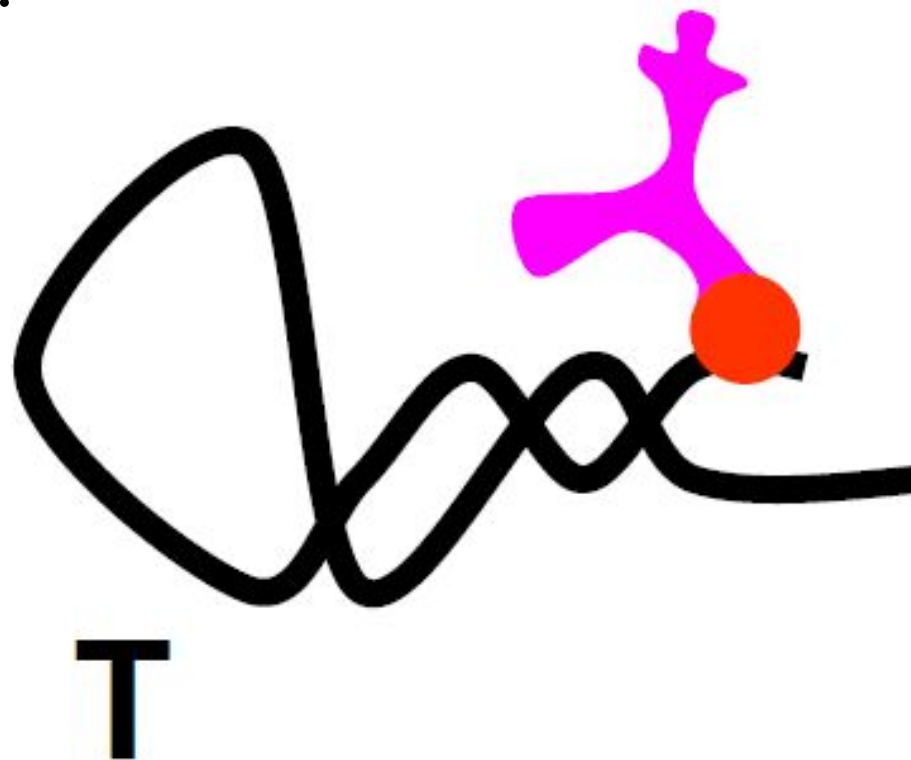


4) Копия R (R_L) может потерять исходную функцию катализа $X \rightarrow Y$ при усилении функции аминокислотной лигазы, в то время как другая копия (R_0) сохраняет исходную функцию (субфункционализация). R_L – предок большой субъединицы рибосомы.



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.

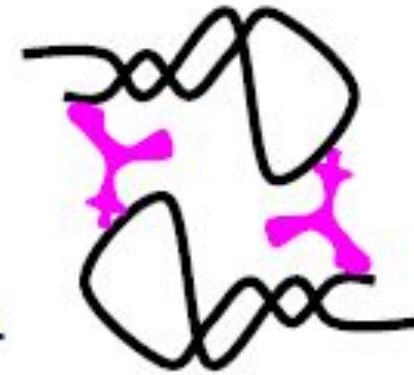
recognition of an amino acid side chain by an anti-codon

A.



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

B.



random triplet in the exposed loop

D.



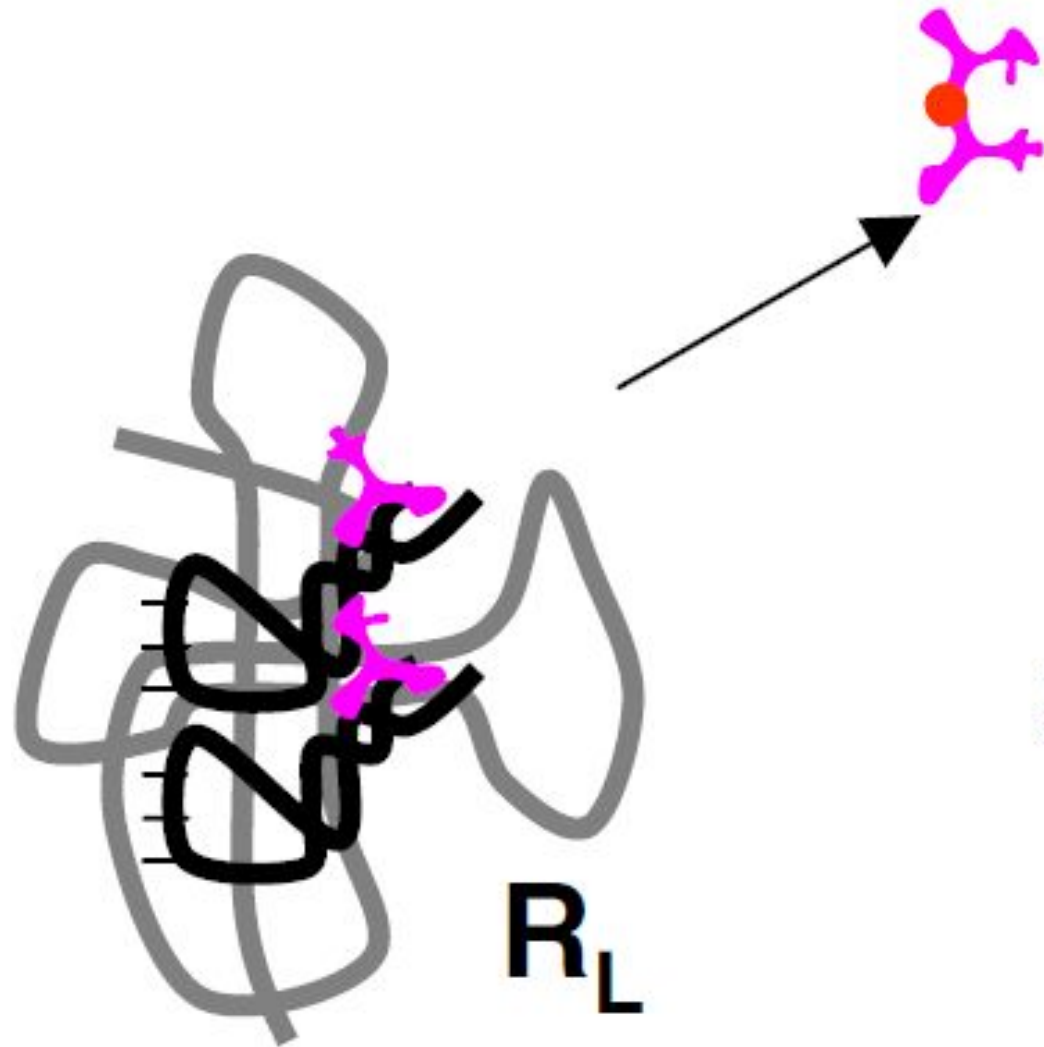
complementary anticodon exposed



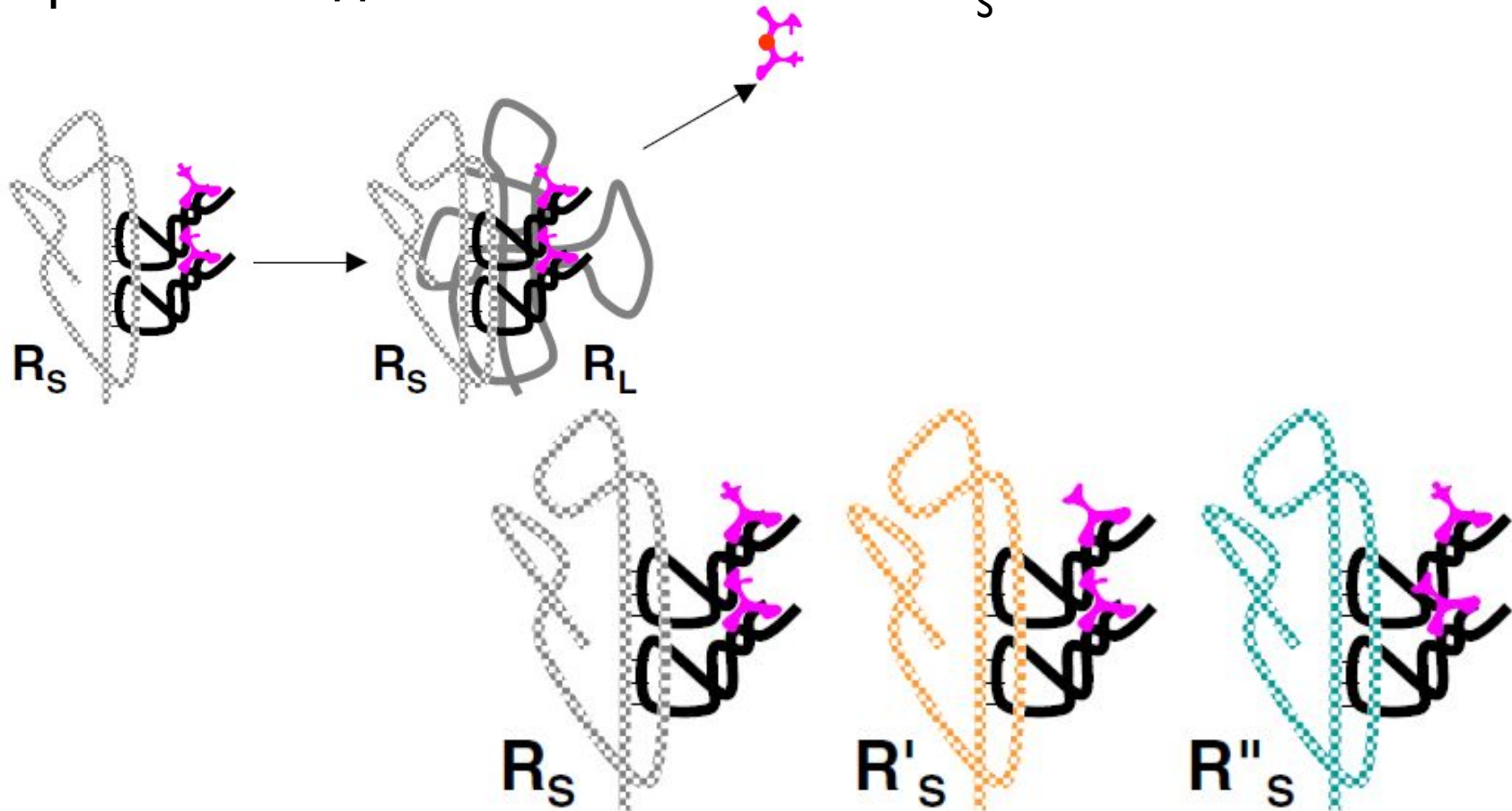
specific binding of an amino acid by an *ad hoc* site

recognition of an amino acid side chain by a codon

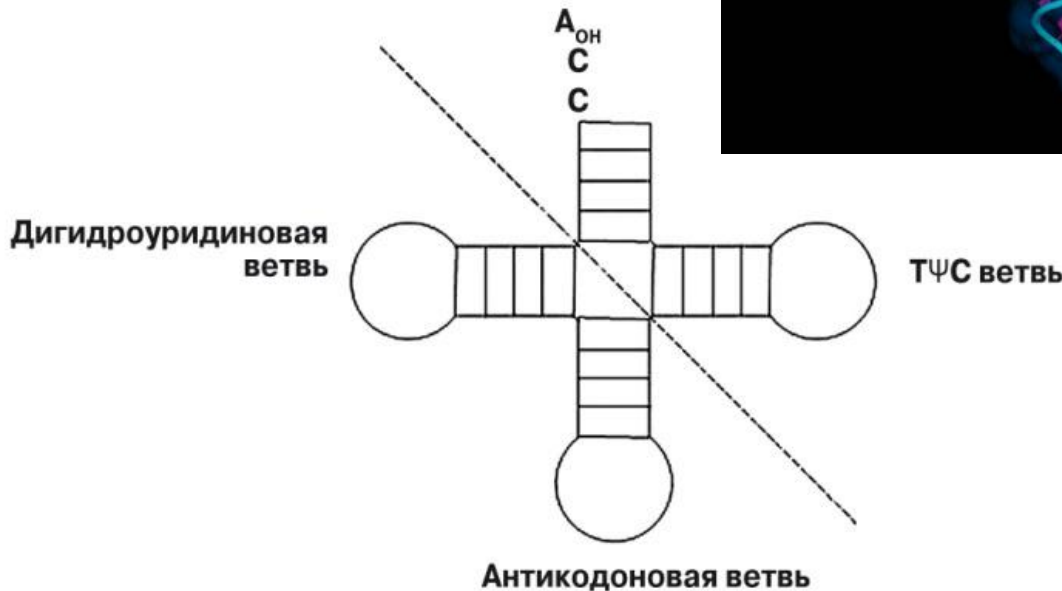
7) Рибозим R_L развивает способность связывать комплексы аминокил-РНК-Т, а не отдельные аминокислоты \Rightarrow большая стабильность и точность СВЯЗИ.



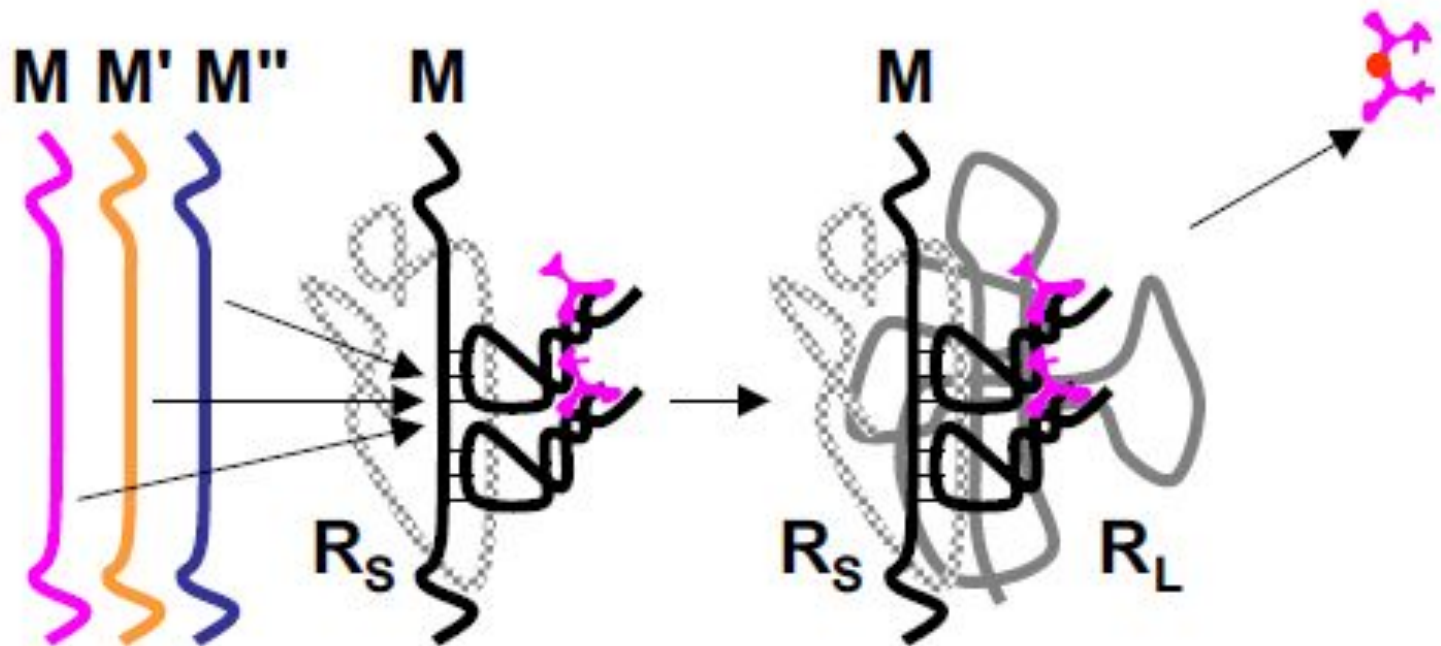
8) Под давлением отбора в сторону повышения эффективности связи и точности расположения комплекса аминоксил-Т на R_L эволюционирует вспомогательная субъединица РНК- R_S . Механизм распознавания РНК-Т переходит от слабоизбирательного взаимодействия между РНК-Т и R_L к избирательному спариванию оснований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



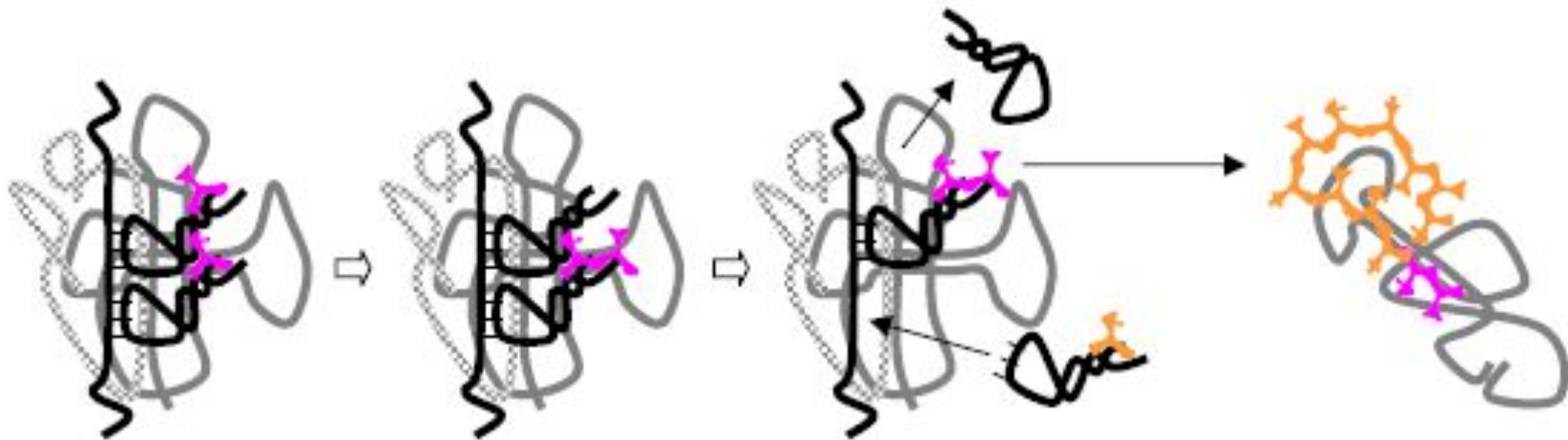
9) «Бутылочное горлышко» для тРНК, через которое прошел только один победитель: молекула в форме «L» с акцепторным триплетом С–С–А на 3'-конце.



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!**

