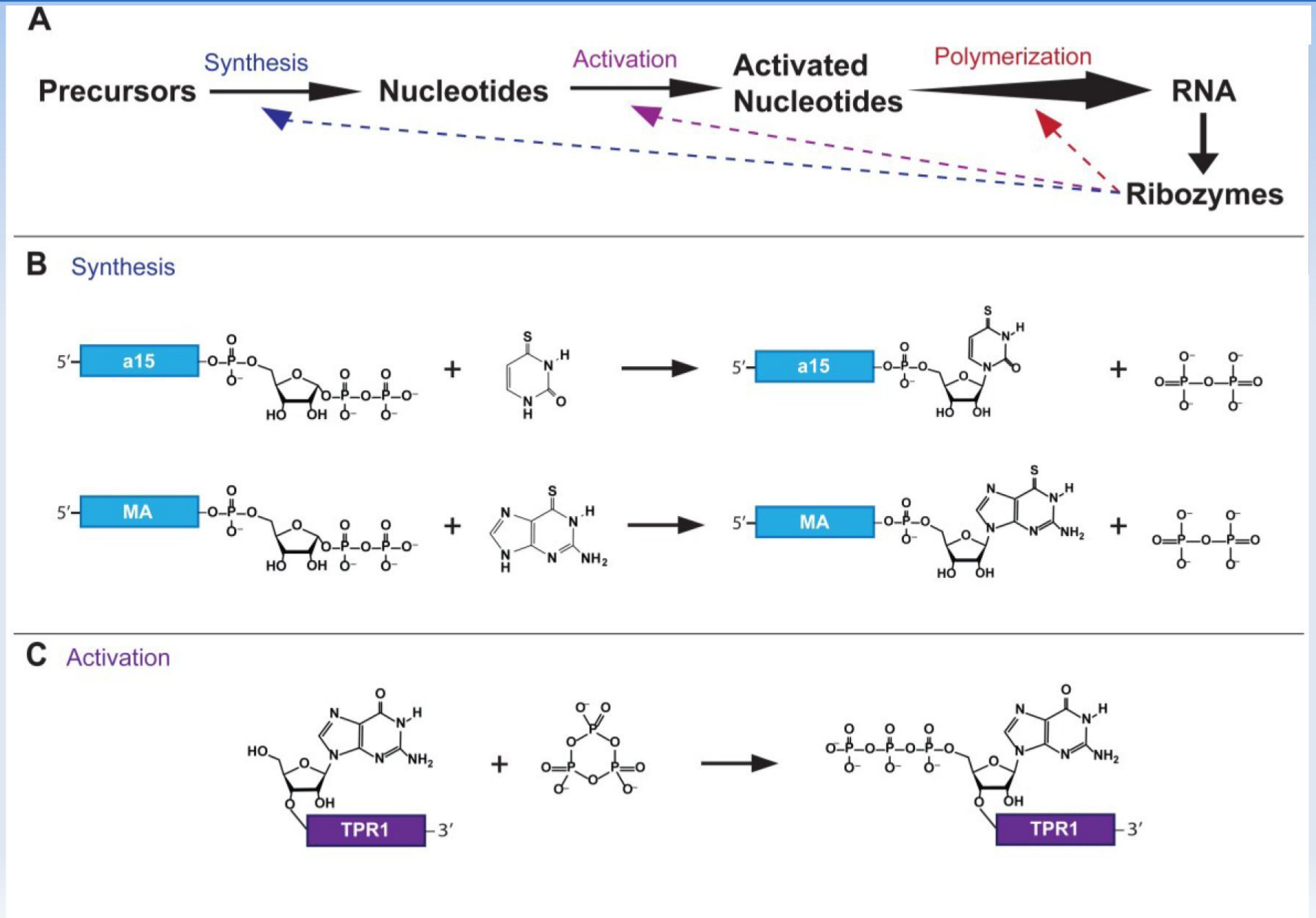
Лекция 7

КОФЕРМЕНТЫ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В РНК-МИРЕ

КАКИЕ РИБОЗИМЫ МОГЛИ БЫТЬ ПЕРВЫМИ?

Катализ любого шага на пути синтеза РНК был выгоден РНК-миру



КАКИЕ РИБОЗИМЫ МОГЛИ БЫТЬ ПЕРВЫМИ?

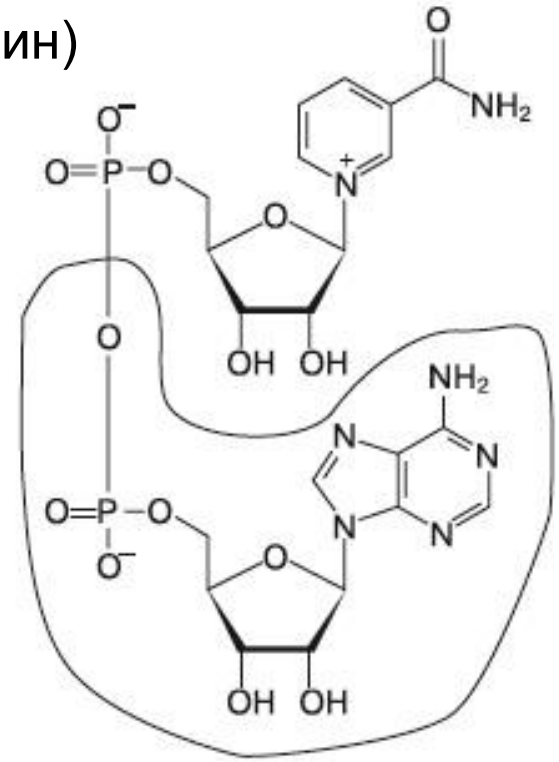
Известны следующие метаболические рибозимы:

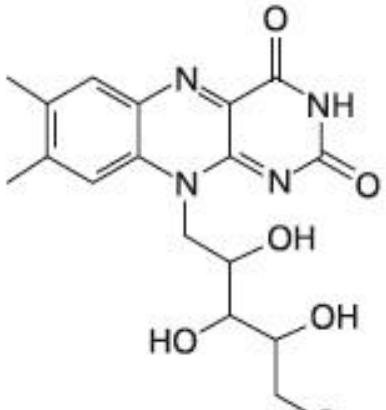
- Нуклеозид-синтазы (из основания и фосфорибозил-пирофосфата)
- Нуклеозид-киназы (за счет неорганических полифосфатов)
- Альдолазы (ускоряют реакцию Бутлерова)
- Самый маленький известный рибозим — аминоацил-РНК-синтетаза (5 нукл)
- Экзонуклеазы могли повышать точность и скорость абиогенной репликации

МИР РНК - КОФЕРМЕНТОВ

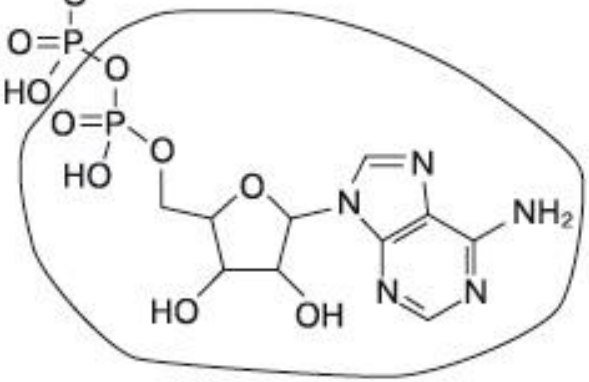
Витамины появились в мире РНК!

NAD
(витамин PP
+ аденин)

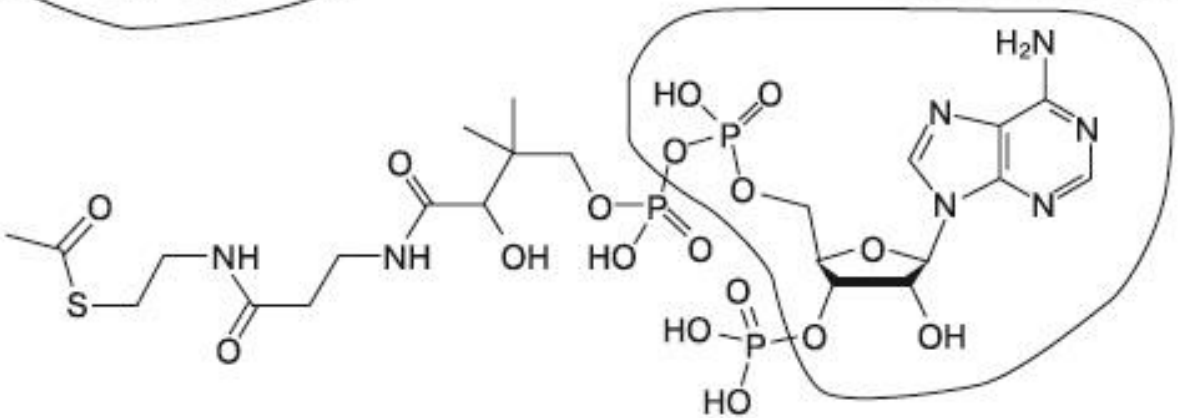




FAD
(витамин B_2
+ аденин)



Коэнзим А
(витамин B_5
+ аденин)



РИБОЗИМЫ С КОФЕРМЕНТАМИ

Катализ любого шага на пути синтеза РНК был выгоден РНК-миру

Реакции, катализируемые известными рибозимами с коферментами:

- Алкоголь-дегидрогеназа с НАД
- Декарбоксилаза с витамином В1
- Ацил-КоА-синтаза с КоА
- Рибозим для конденсации Клайзена с КоА (ключевой шаг синтеза жирных кислот)
- Пероксидазы с гемом
- Фотолиаза с серотонином
- Нуклеаза с гистидином

- Короткие положительно заряженные пептиды (с Arg и Lys) повышают стабильность и активность большинства рибозимов

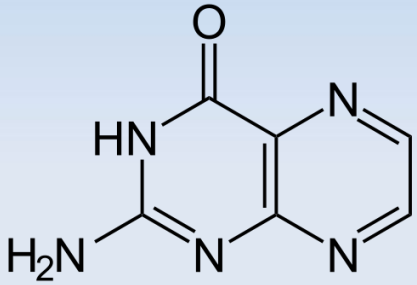
ФОТОХИМИЯ ФЛАВИНА И ПТЕРИНА

(Вы знали их как переносчиков водорода и метильных групп)

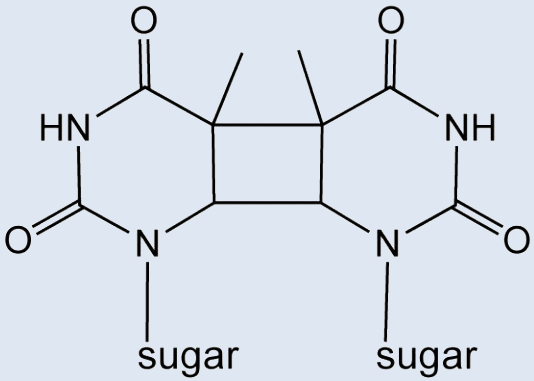
Фотолиаза — фермент современных бактерий

- Восстанавливает тиминовые димеры в ДНК
- Кофакторы – ФАД и птерин
- Фермент активен только при освещении
- ФАД поглощает синий свет и восстанавливает тиминовый димер за счет энергии возбуждения
- Птерин работает вспомогательным пигментом, поглощает ближний УФ и передает возбуждение на ФАД

Птерин (входит в состав витамина B_9)



Тиминовый димер



АБИОГЕННЫЙ ФОТОСИНТЕЗ НА ОСНОВЕ ФЛАВИНА И ПТЕРИНА

(Критский, Телегина, Колесников)

- Сухую смесь аминокислот (Glu, Ala, Gly, Lys) запечь в духовке (180 'С, 6 часов)
- Запеченую массу растворить в воде с добавлением силикатов
- Образуются микросферы из случайных полипептидов длиной 50-100 а.к в комплексе с силикатами, флавином и птерином (2-3% пигментов)
- При освещении синим светом и ближним УФ микросферы катализируют фосфорилирование АДФ до АТФ

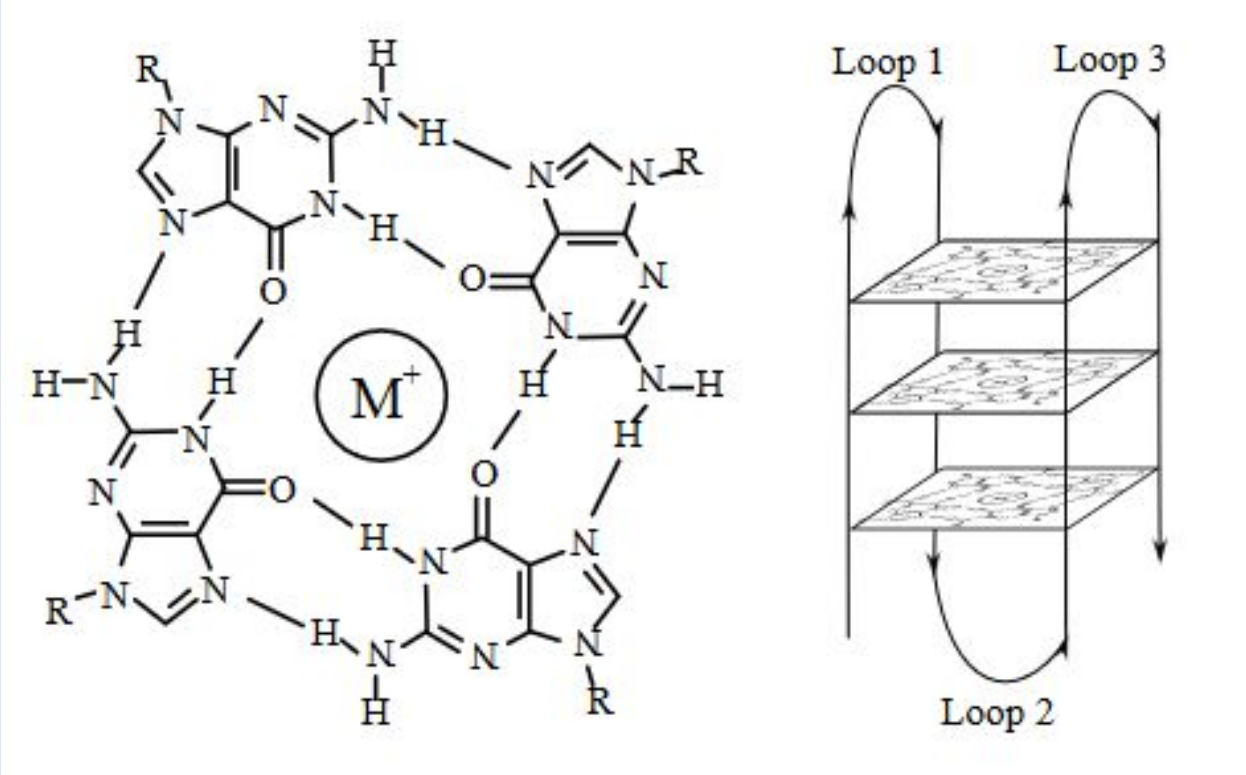
Квантовый выход фотофосфорилирования - до 20% !

- Те же пигменты в растворе или на поверхности минералов — не работают!
- Желательно наличие окислителей (Fe^{3+}, H_2O_2 и т.д.)

РНК ИСПОЛЬЗУЕТ СВЕТ И БЕЗ КОФЕРМЕНТОВ

G-квадруплекс может утилизировать энергию света в химические реакции, а не рассеивать в тепло

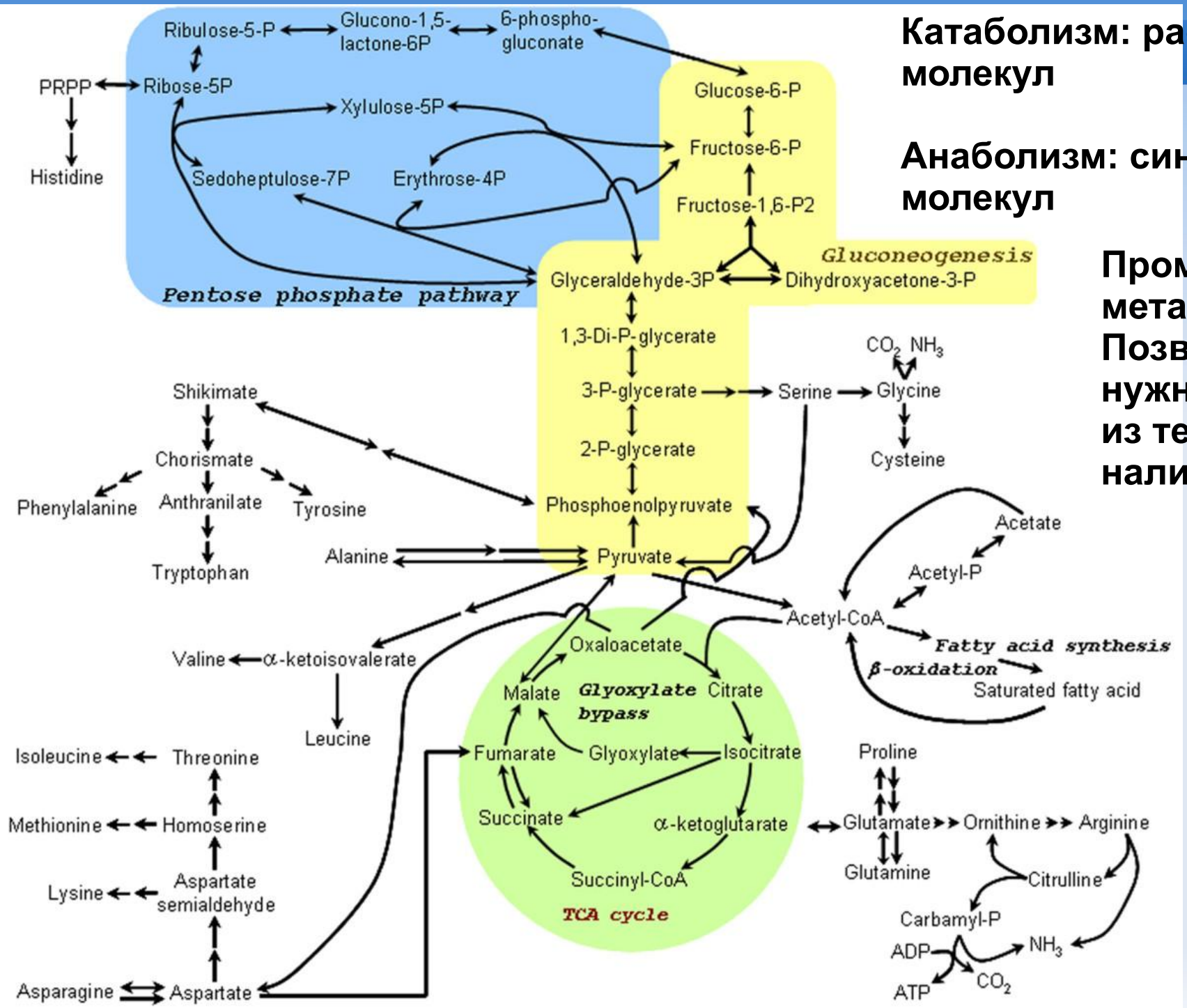
- Получен рибозим-фотолиаза без кофакторов



Лекция 8

ЭВОЛЮЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ОБЩАЯ СХЕМА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ



Катаболизм: распад сложных молекул

Анаболизм: синтез сложных молекул

Промежуточный метаболизм: Позволяет сделать нужные вещества из тех, что есть в наличии

ВОССТАНОВЛЕНИЕ CO_2 СОВРЕМЕННЫМИ ОРГАНИЗМАМИ

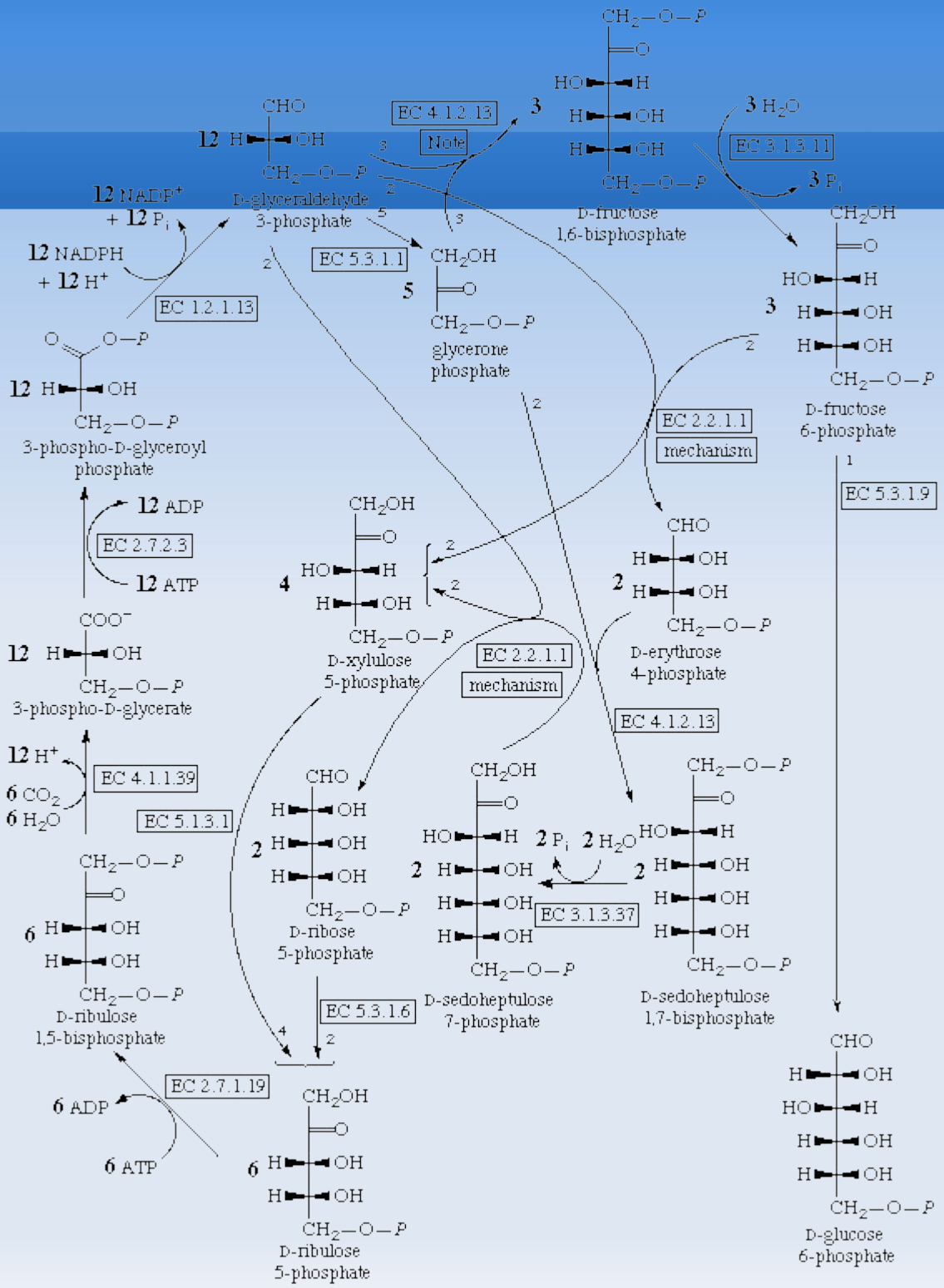
Могли ли современные пути фиксации CO2 появиться в доклеточную эпоху на минеральных катализаторах?

- Цикл Кальвина (растения, водоросли, цианобактерии, часть хемосинтетиков) – участвуют сахарофосфаты, механизм похож на реакцию Бутлерова, ферменты содержат Mg и Zn
- Обратный цикл Кребса (зеленые серобактерии, часть архей, некоторые водоросли) – участвуют карбоновые кислоты, находится в центре метаболизма, ферменты содержат Fe (один – Mn), проблемы со специфичностью катализа
- Ацетил-КоА – путь (метаногенные археи и ацетогенные бактерии) – простой, короткий, не требует АТФ, ферменты содержат Ni, Fe, Mo, Co.

ЦИКЛ КАЛЬВИНА

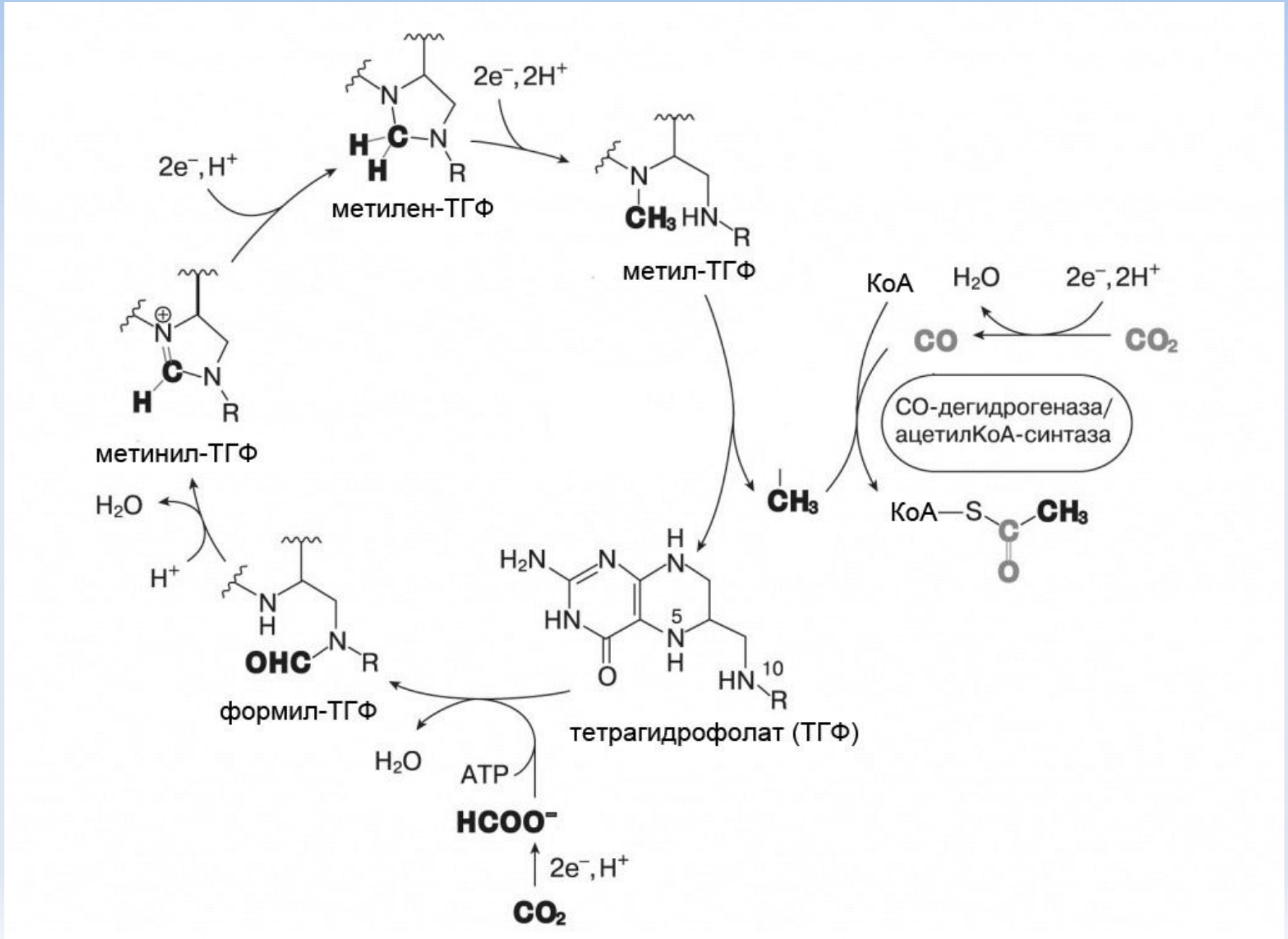
Выглядит страшно?

Но реакций только 3 типа
Много общего с реакцией Бутлерова



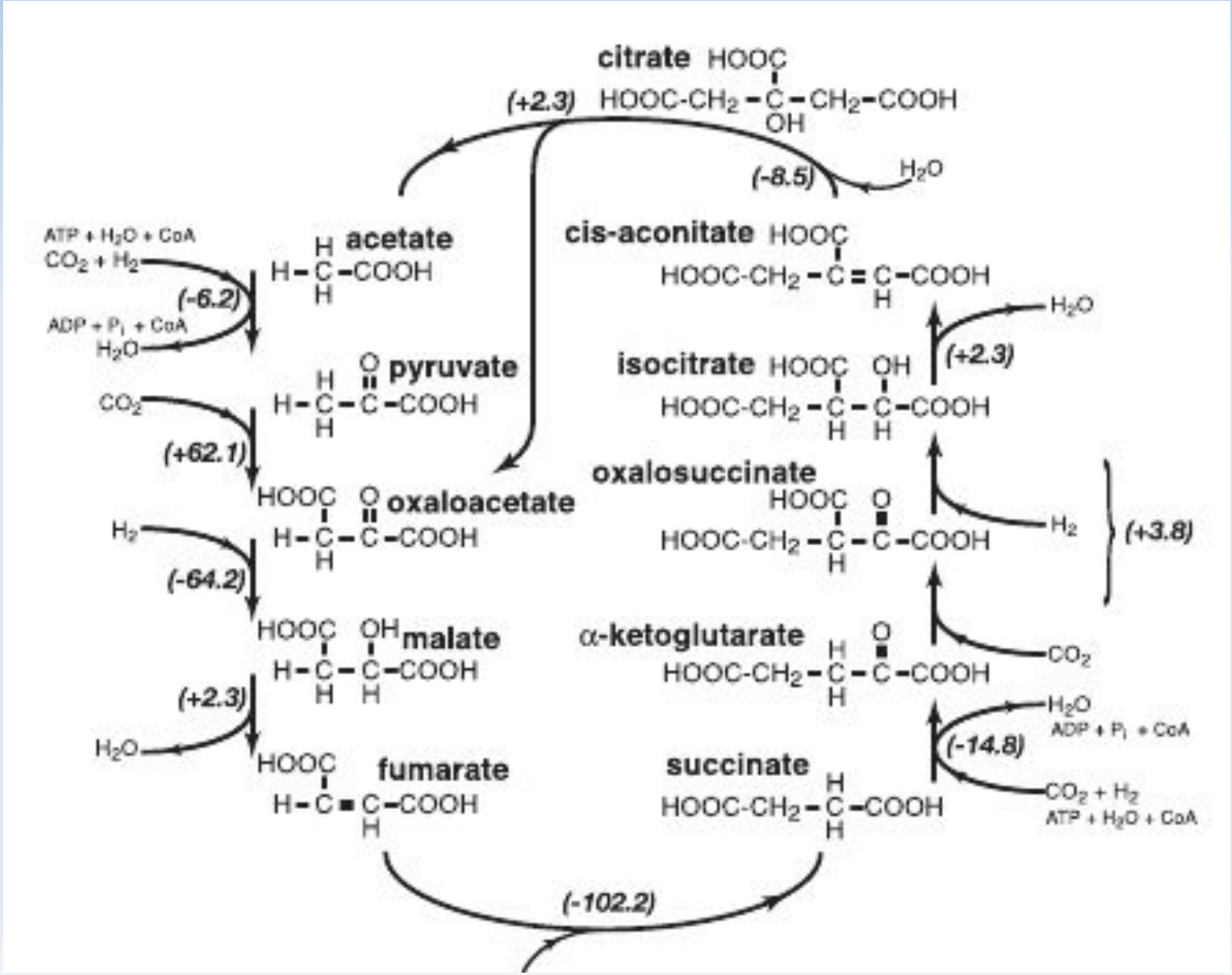
АЦЕТИЛ-КоА ПУТЬ

Простой путь, не требует АТФ, но использует экзотические катализаторы – Ni, Mo, Co

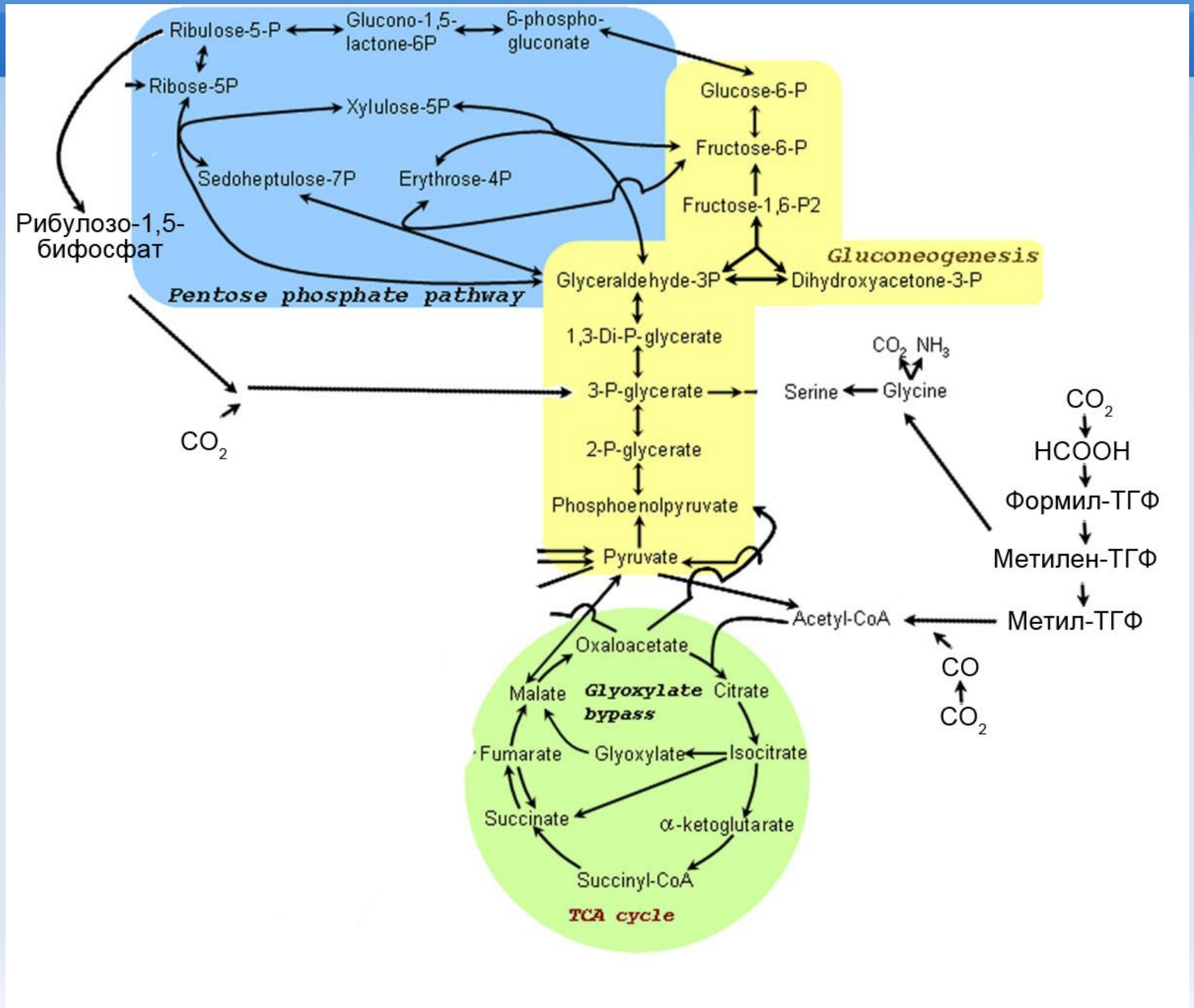


ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ЦИКЛ КРЕБСА

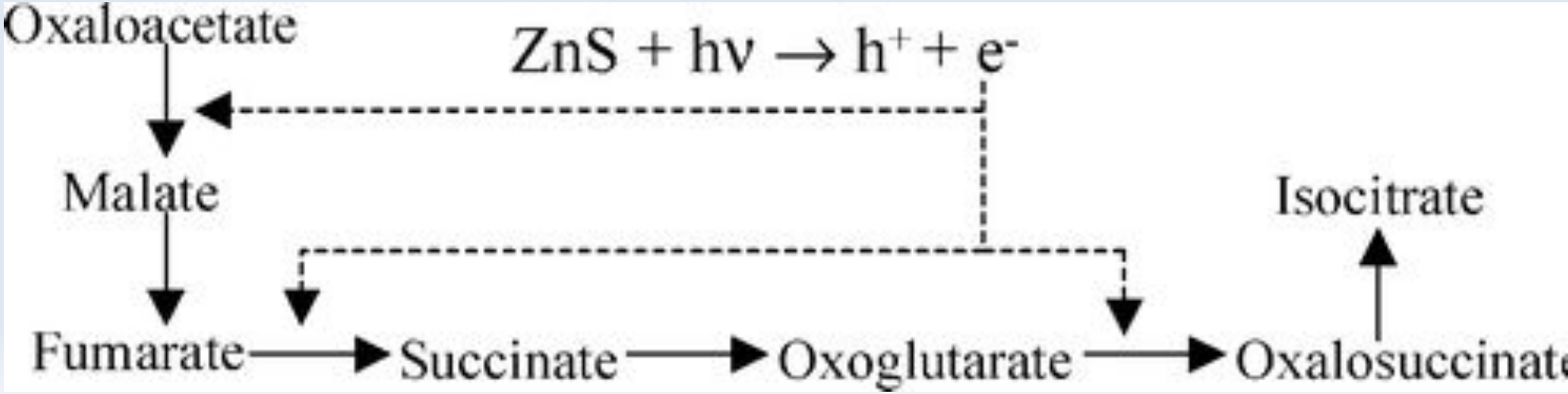
Реакций только 11. Но все разные!



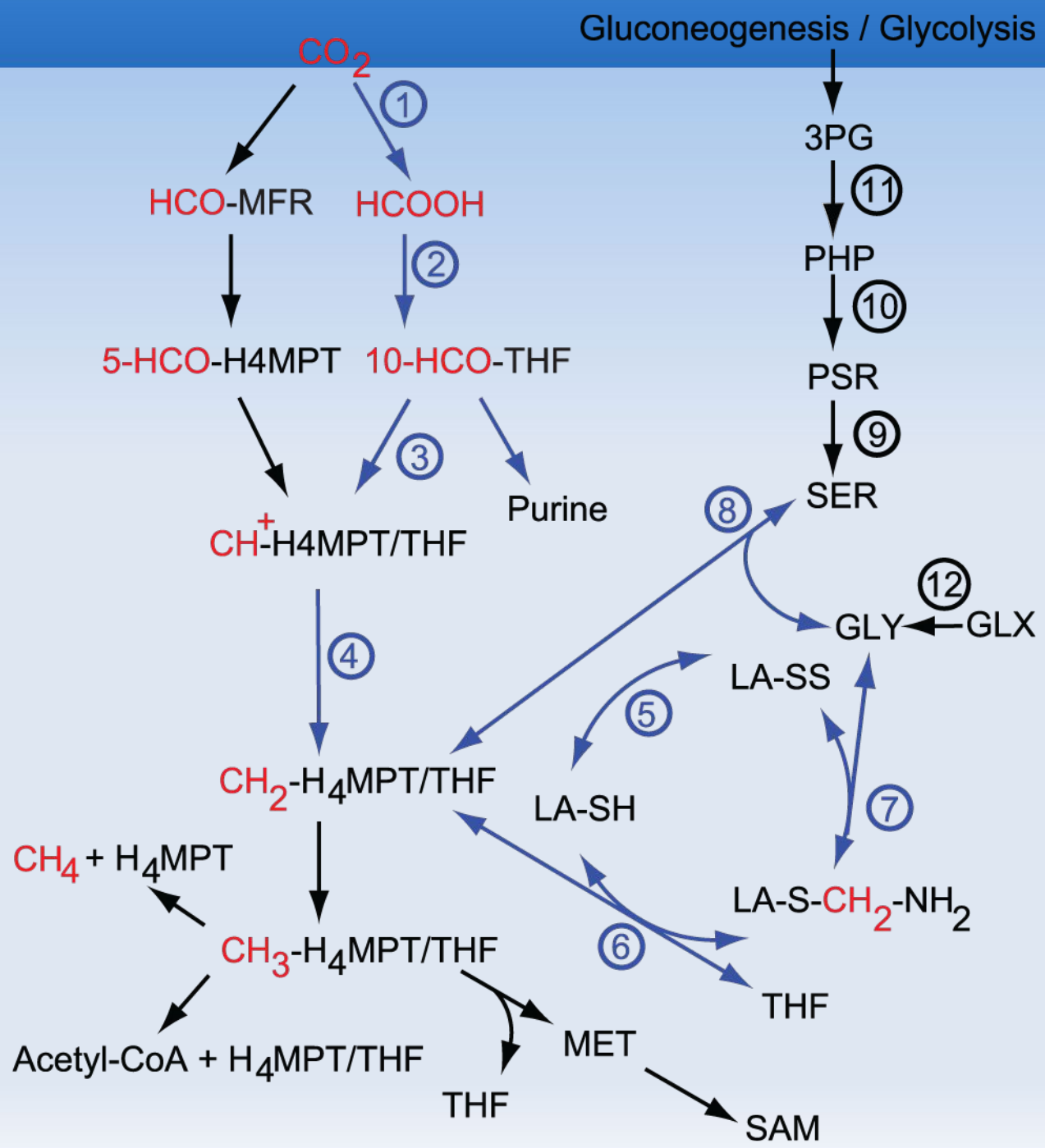
МЕСТА ФИКСАЦИИ CO2 В МЕТАБОЛИЗМЕ



ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ЦИКЛ КРЕБСА НА КРИСТАЛЛАХ ZnS



ФОЛАТНЫЙ ПУТЬ И С1-МЕТАБОЛИЗМ



АРХЕЙНЫЙ ВАРИАНТ ЦИКЛА КАЛЬВИНА

Рибулозо-бифосфат образуется у них из АМФ

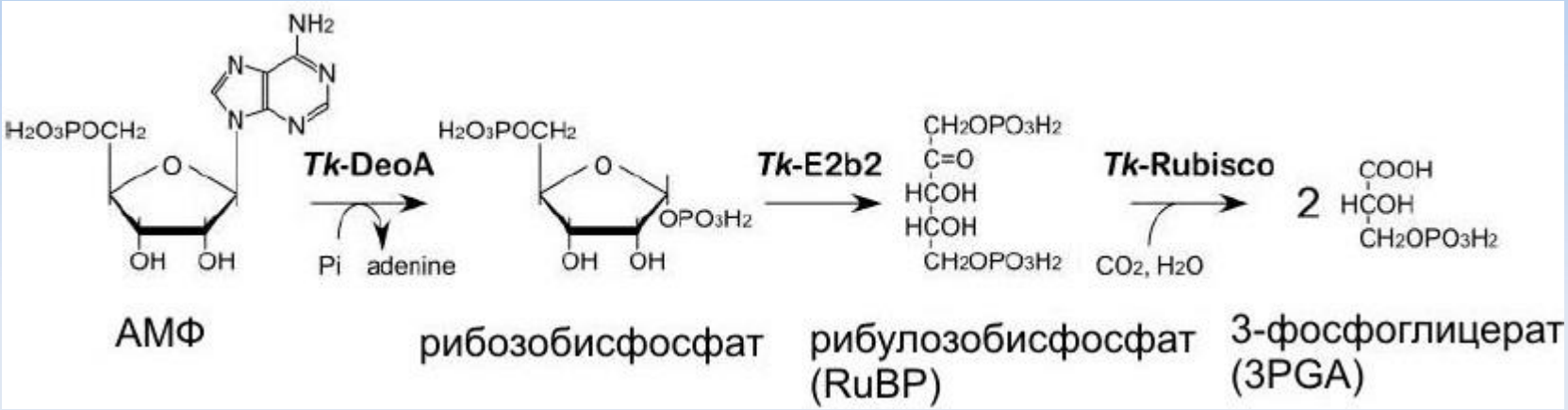
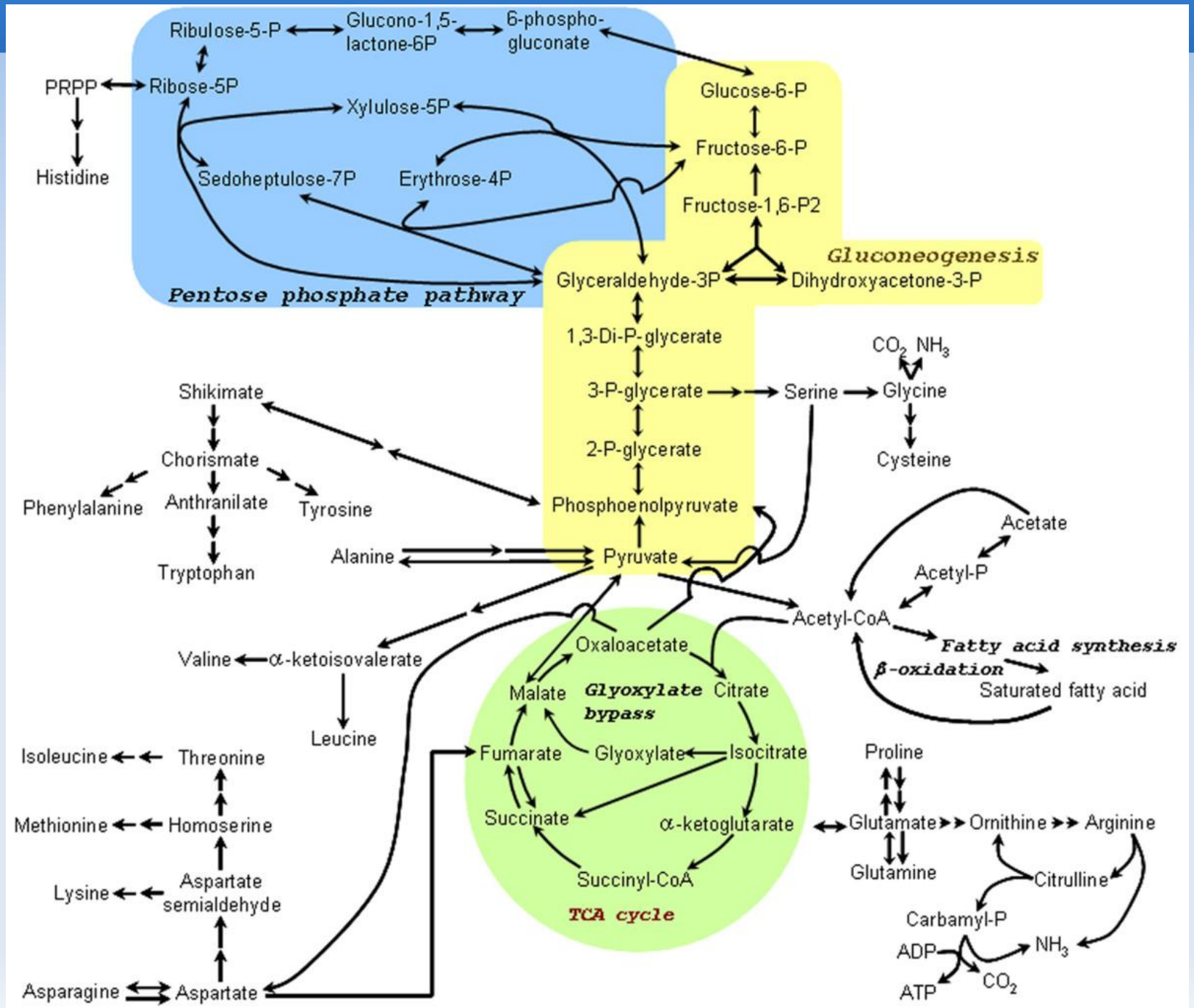
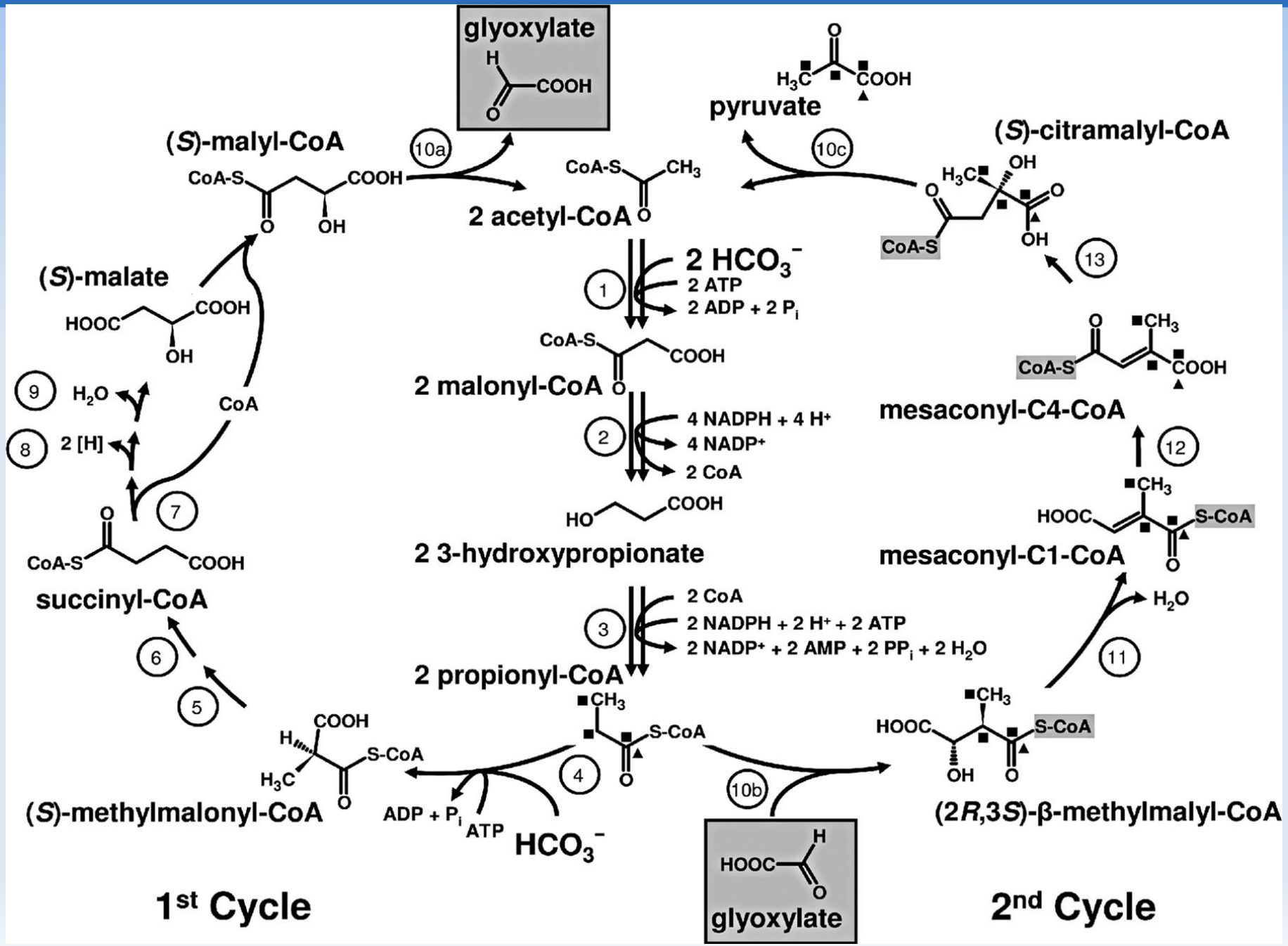


СХЕМА ПРОМЕЖУТЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА

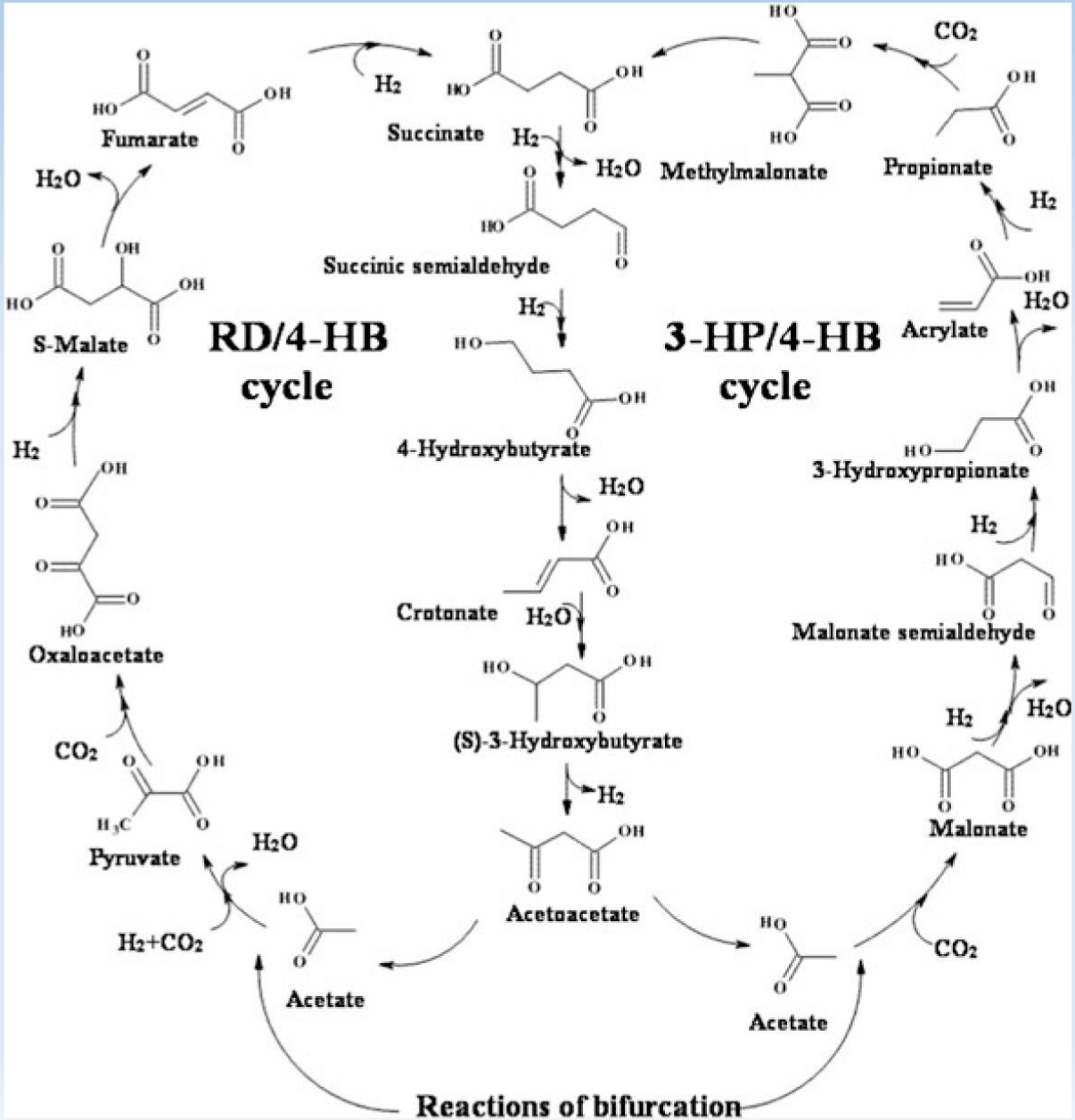


3HP ЦИКЛ ФИКСАЦИИ CO2



RD-4HB И 3HP-4HB ЦИКЛЫ ФИКСАЦИИ CO2

Общие детали с циклом Кребса и друг с другом

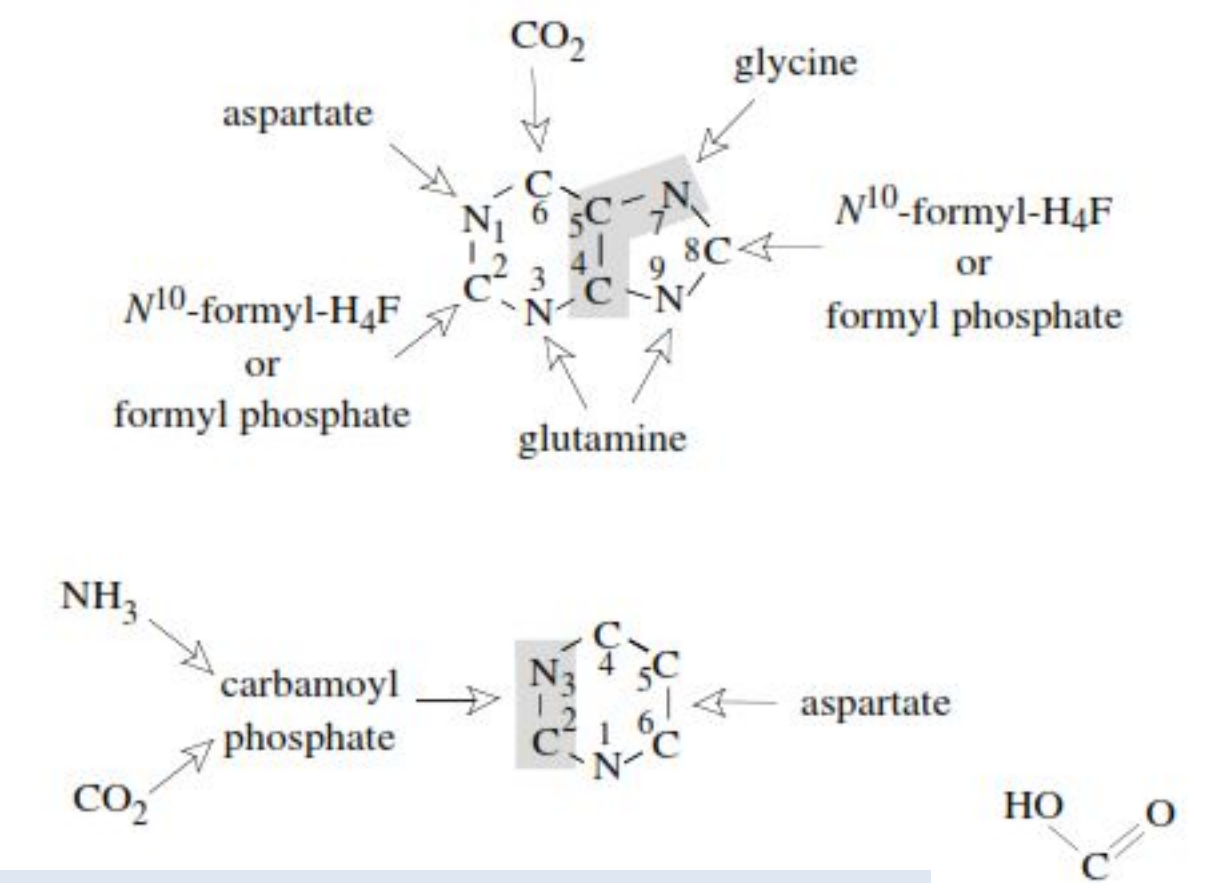


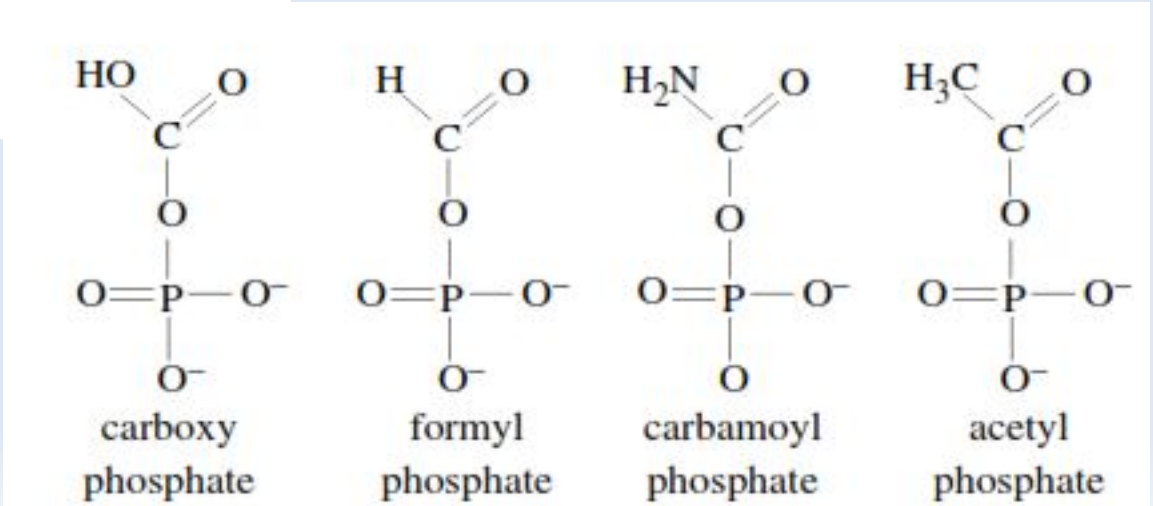
ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ ПУТЕЙ ФИКСАЦИИ CO2

(Braakman and Smith, 2013)

Путь фиксации	Затраты АТФ (на 1 молекулу пирувата)
Восстановительный ацетил-КоА путь	1 (0 у метаногенов)
Восстановительный цикл Кребса	2
Цикл Кальвина	7
3HP-4HB цикл	9

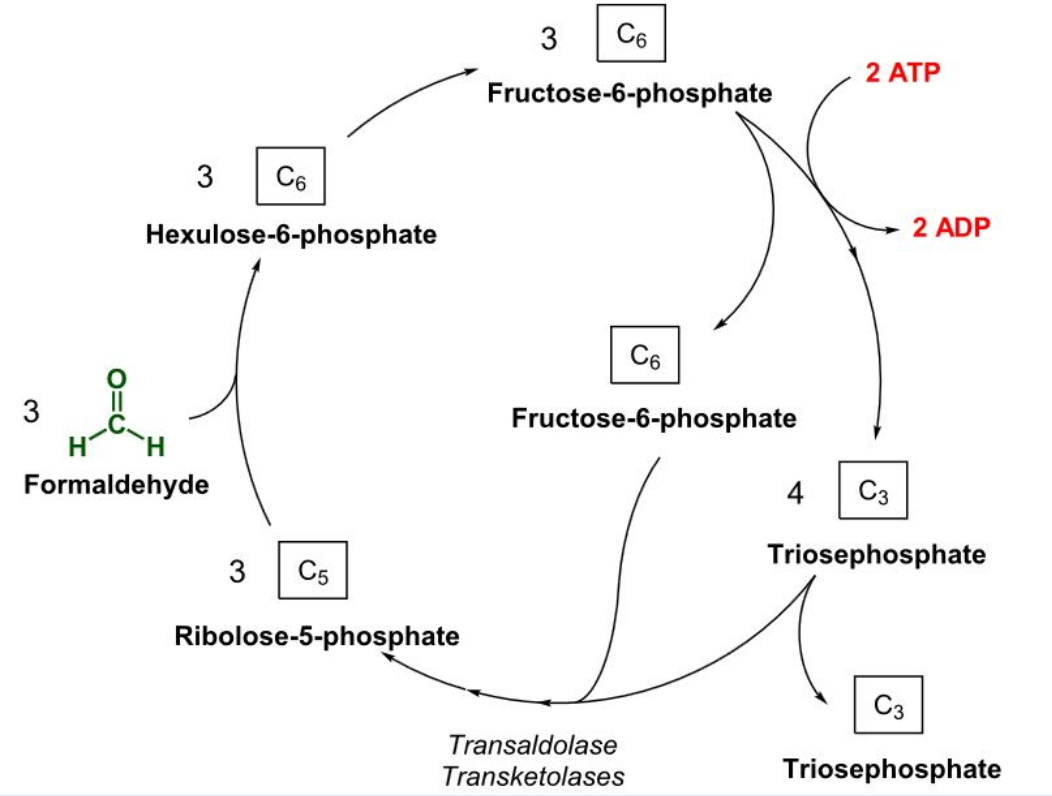
ИСТОЧНИКИ C И N В СИНТЕЗЕ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ

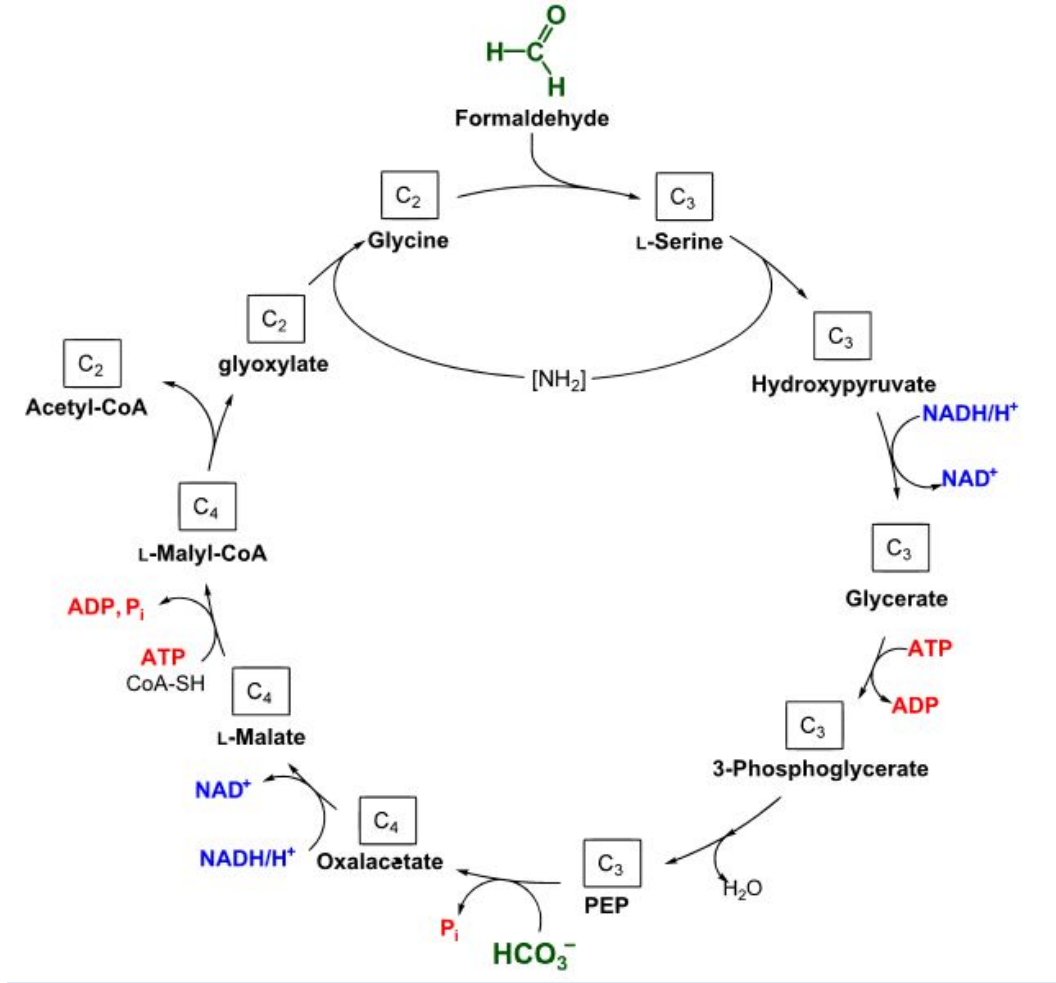




МЕТИЛОТРОФИЯ — ПУТЬ К ФИКСАЦИИ CO_2?

HCOOH, CH_2O и CH_3OH используются проще, чем CO_2





ЭВОЛЮЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА

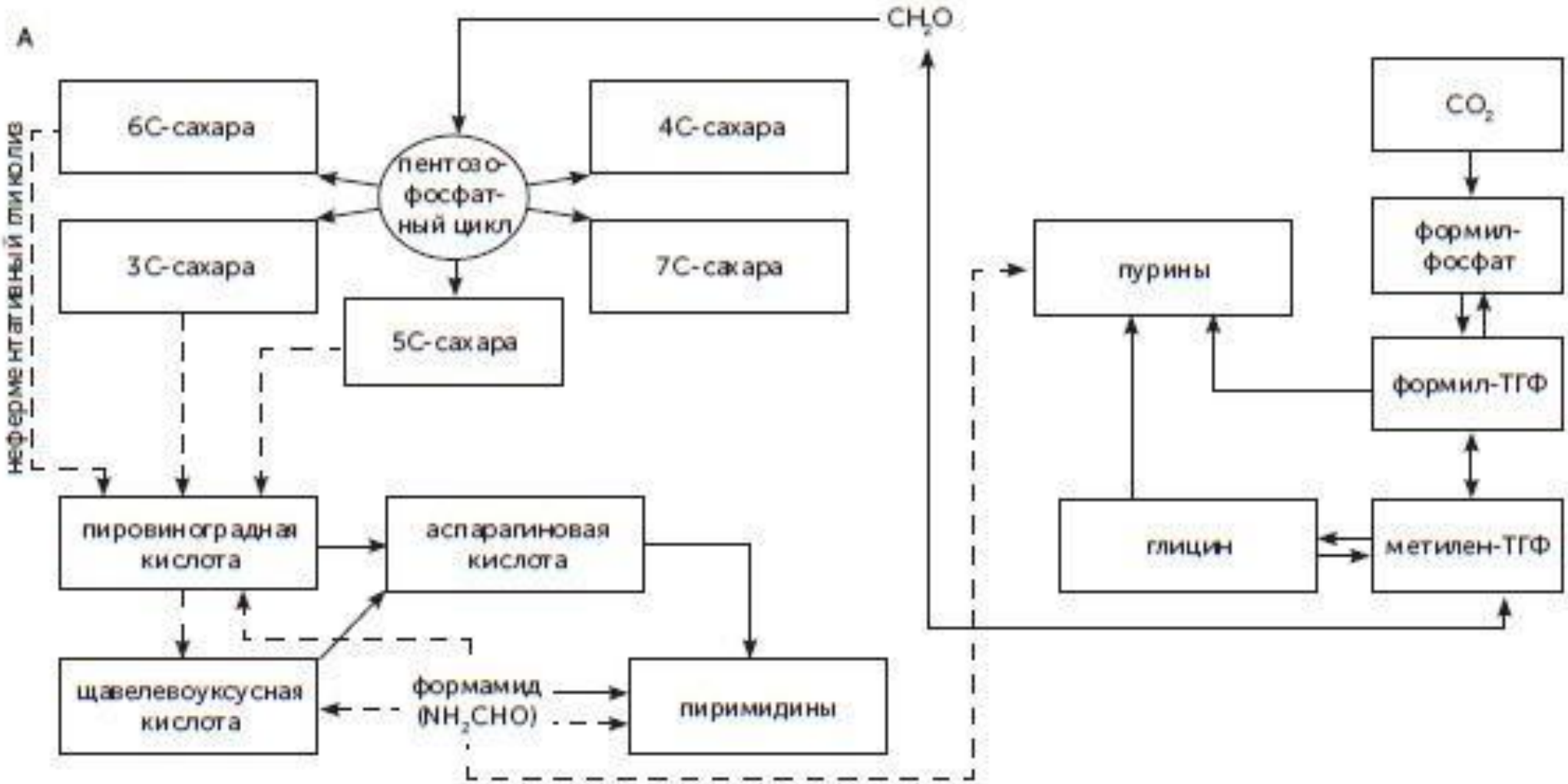


Рис. 11.11. Ранние стадии развития обмена веществ: А. Начальная стадия: обмен веществ РНК-мира, производящий рибозу и азотистые основания из формальдегида, муравьиной кислоты и формамида. Пунктирными стрелками показаны реакции, протекающие без участия ферментов

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА

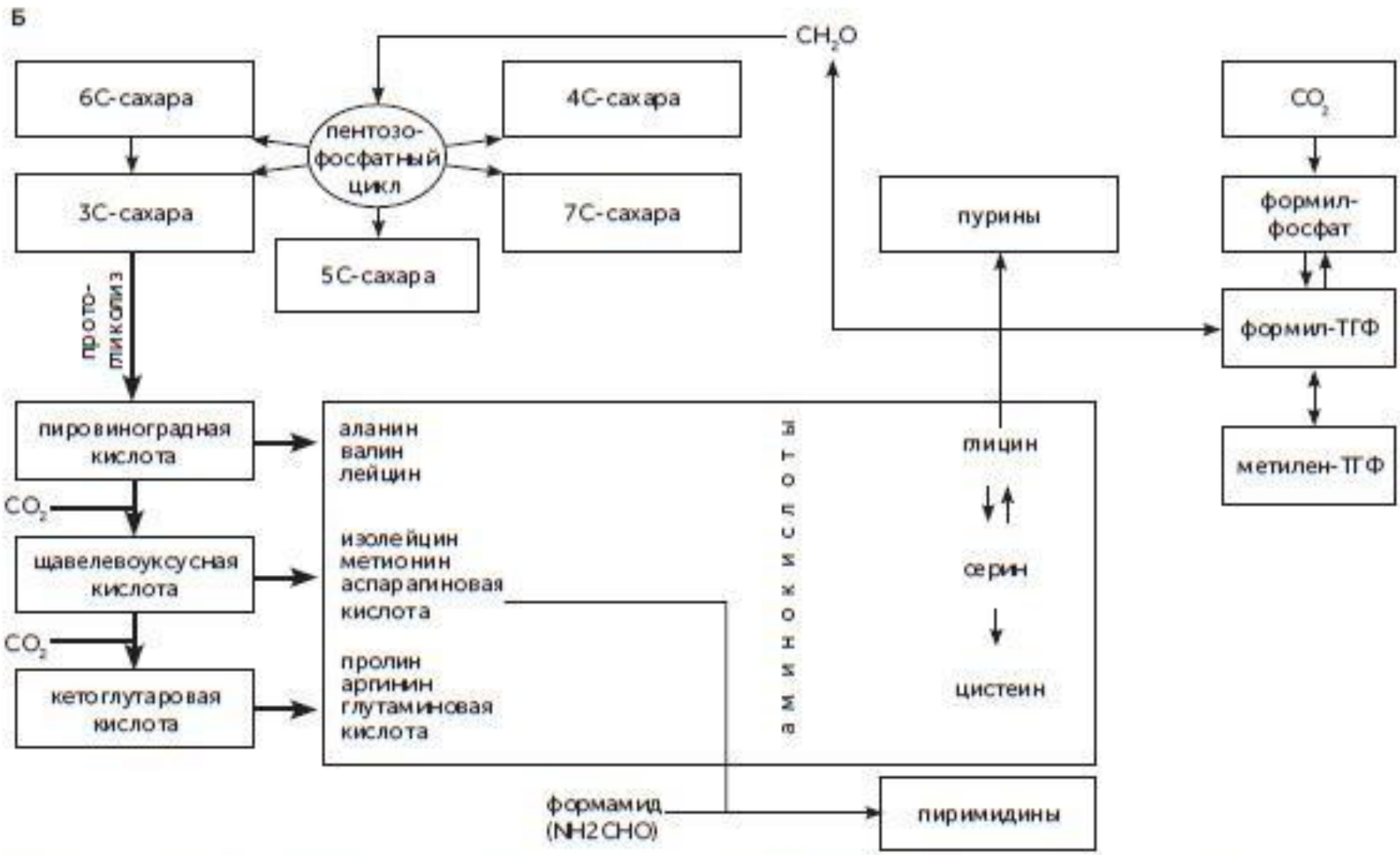


Рис. 11.11. Ранние стадии развития обмена веществ: Б. Появление белков повышает потребность в аминокислотах, и под контроль ферментов переходят реакции, превращающие сахара в кислоты цикла Кребса (пировиноградную, щавелевоуксусную и кетоглутаровую), из которых получаются аминокислоты

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА

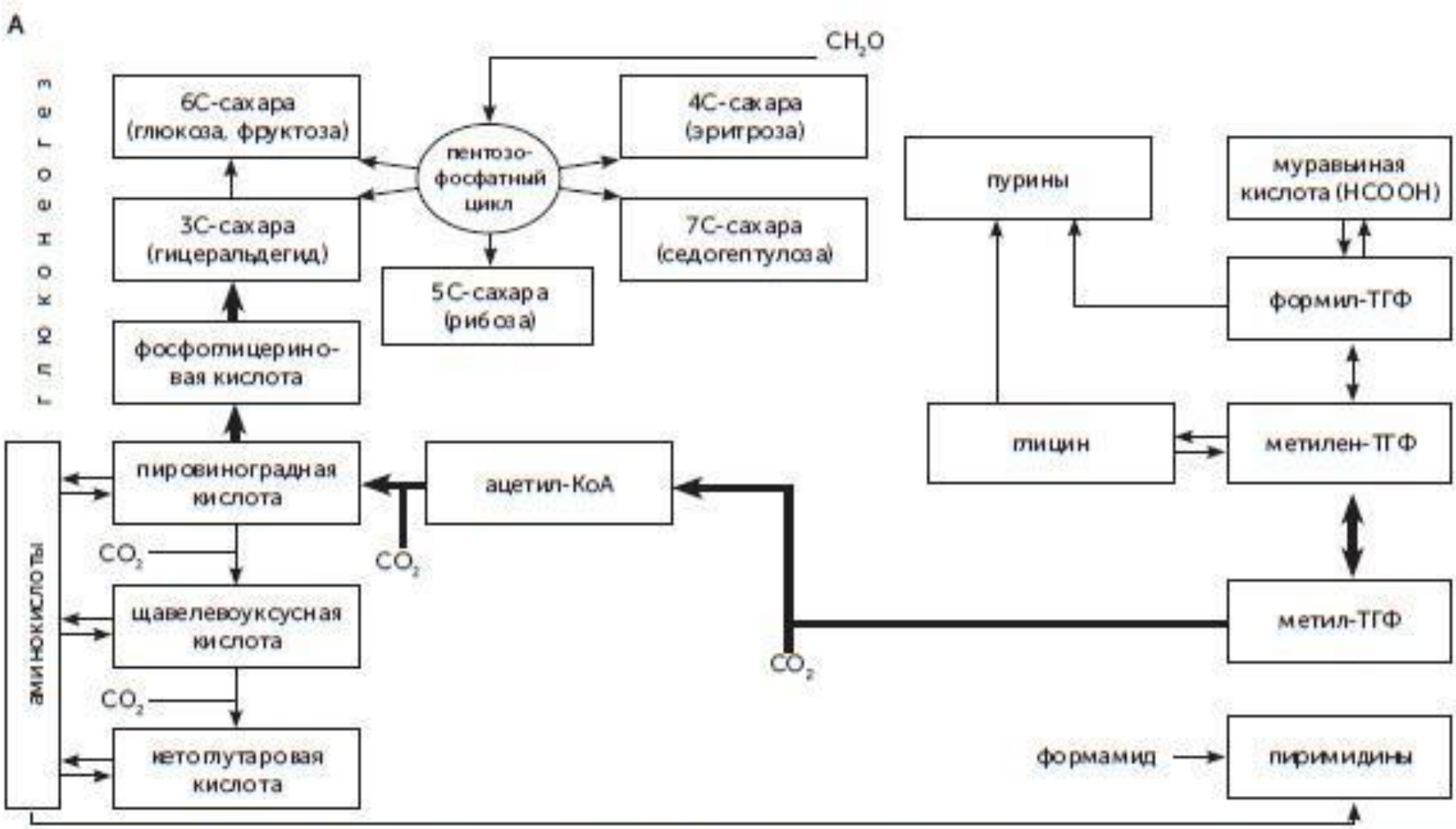


Рис. 11.12. Последующие стадии развития обмена веществ: А. Усиление конкуренции за ресурсы приводит к освоению угарного газа в качестве источника углерода. Появляется ацетил-КоА-синтетаза и возникает возможность отказаться от ядовитого формальдегида в синтезе сахаров. Теперь сахара образуются из ацетил-КоА через пировиноградную кислоту (глюконеогенез)

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА

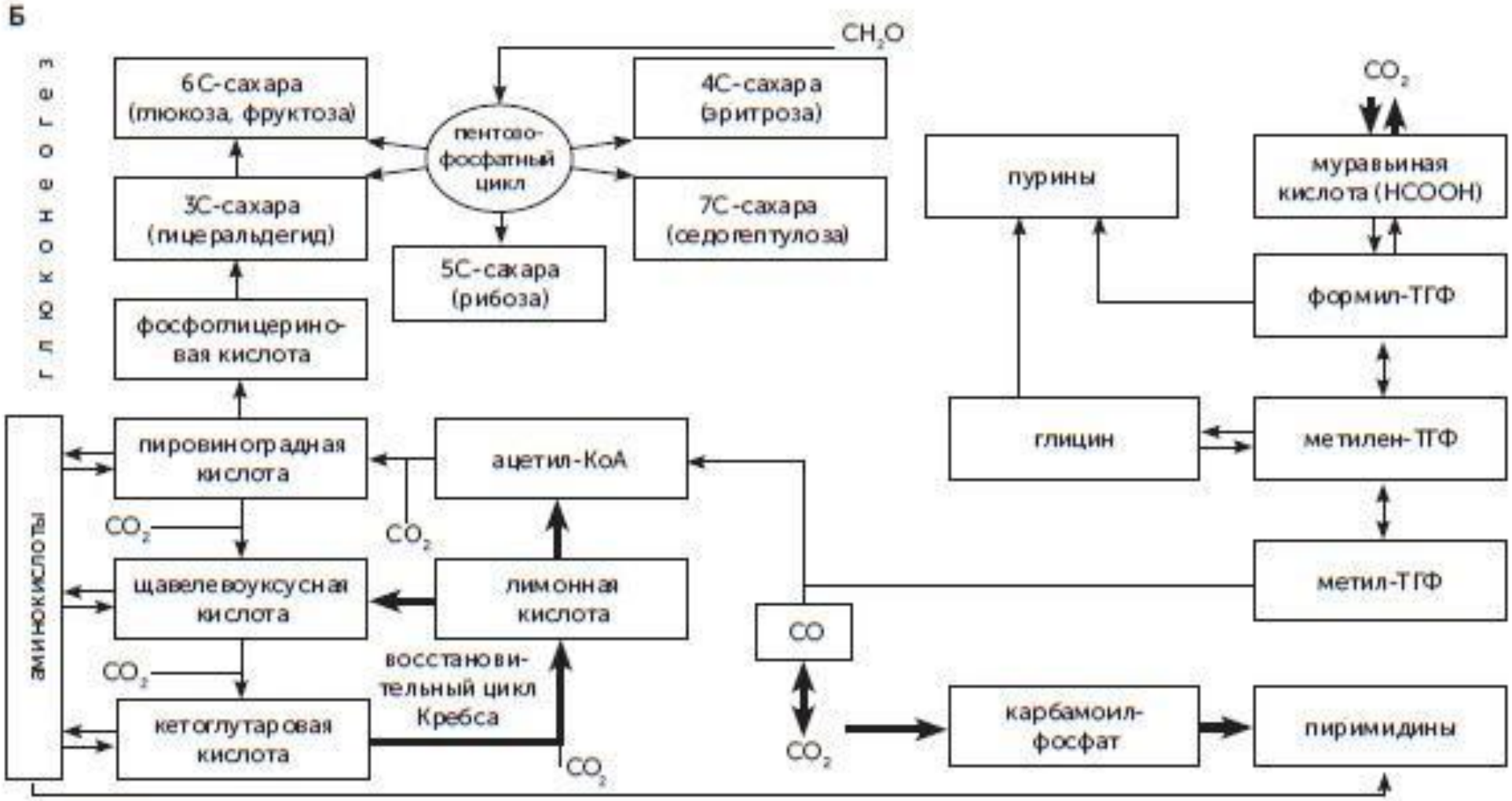
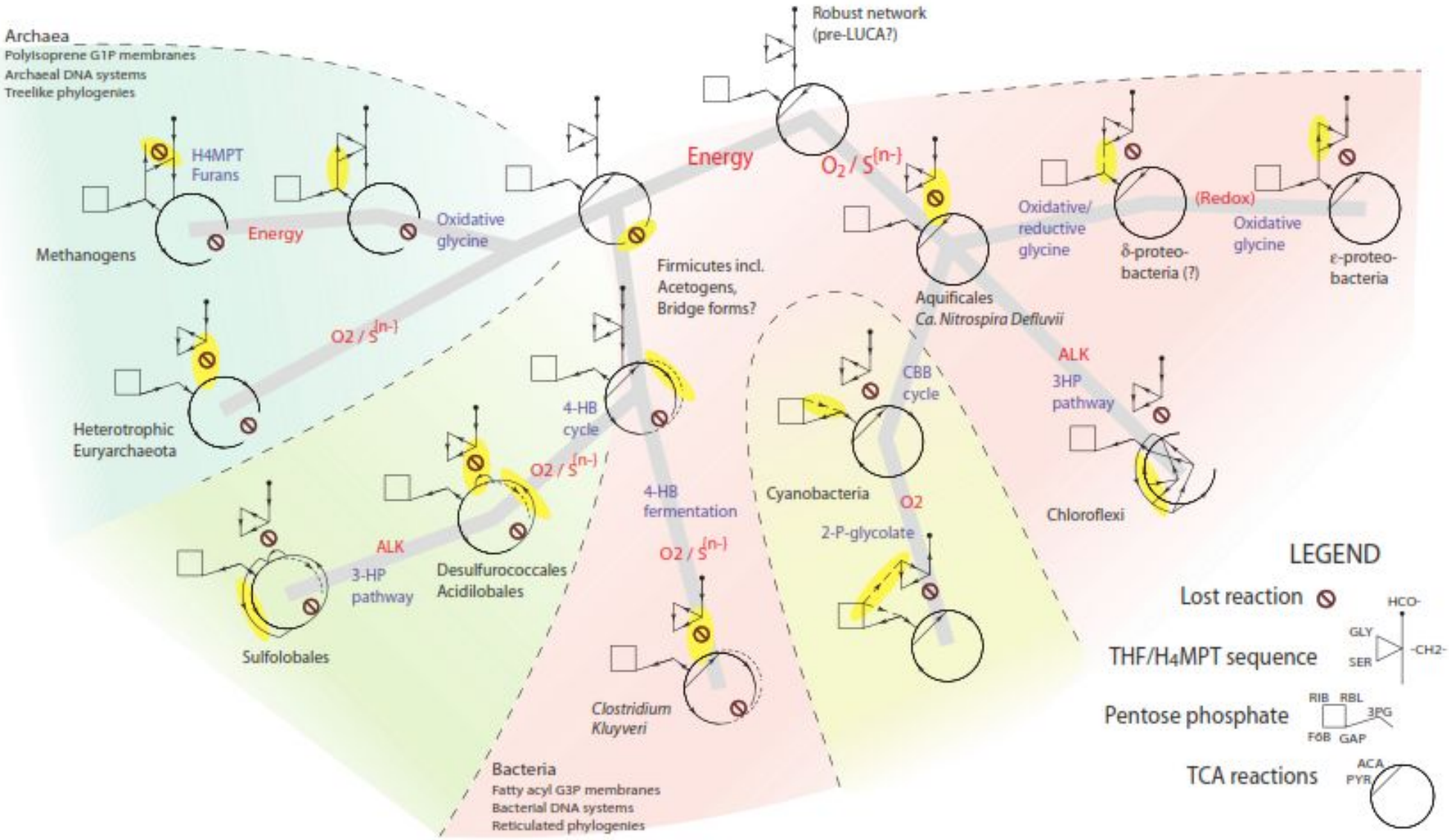


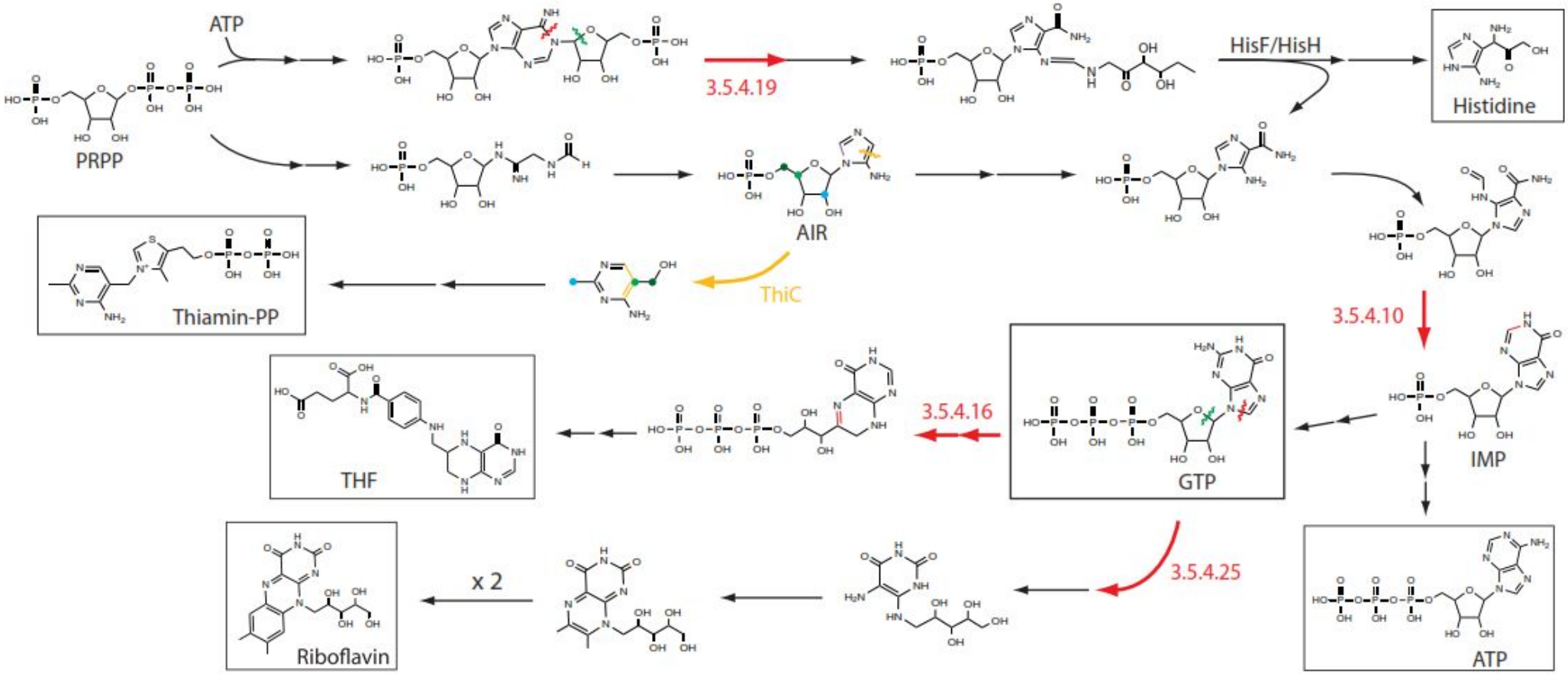
Рис. 1112. Последующие стадии развития обмена веществ: Б. Дальнейшее усиление конкуренции подталкивает к переходу на углекислый газ как основной источник углерода. Ацетил-КоА-путь дополняется ферментами, превращающими CO2 в CO и муравьиную кислоту. Появляются реакции от кетоглутаровой кислоты к лимонной и распад лимонной на щавелевоуксусную и ацетил-КоА — замыкается восстановительный цикл Кребса

ЭВОЛЮЦИЯ ПУТЕЙ ФИКСАЦИИ CO2

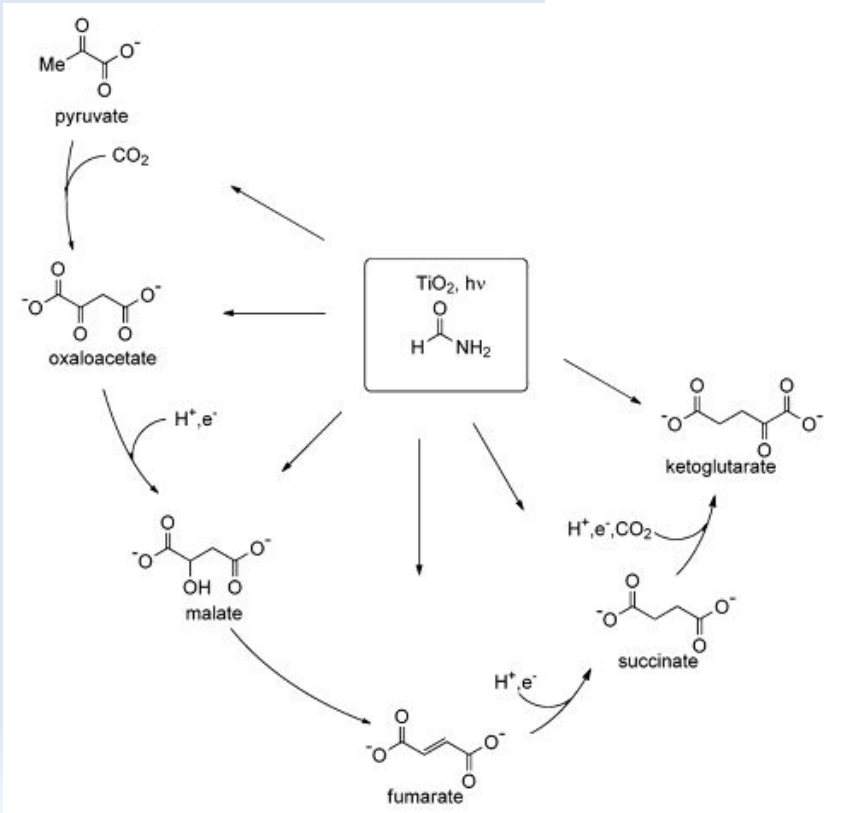


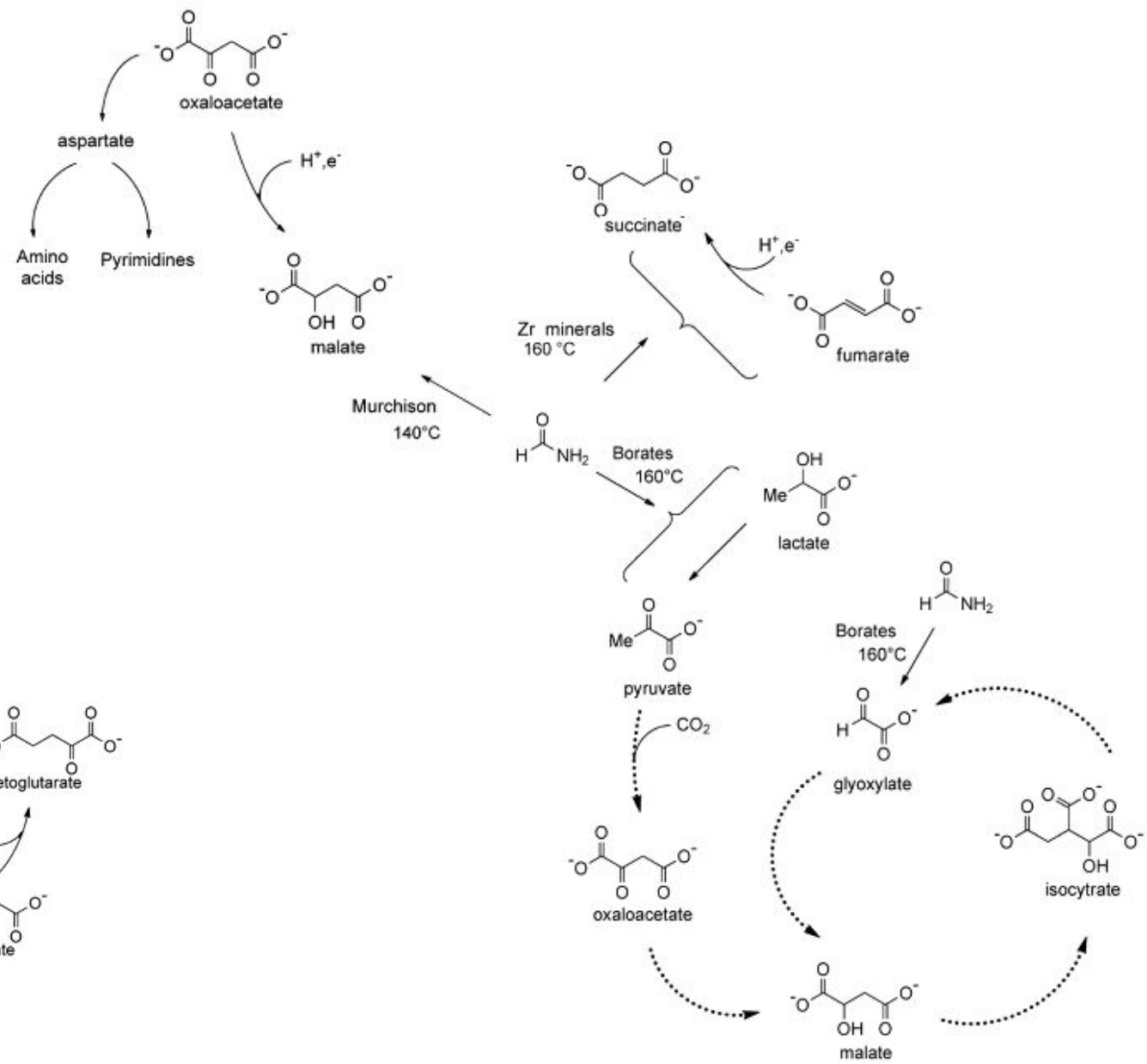
(Braakman and Smith, 2013)

СВЯЗИ КОФАКТОРОВ И ГИСТИДИНА С СИНТЕЗОМ КОФАКТОРОВ

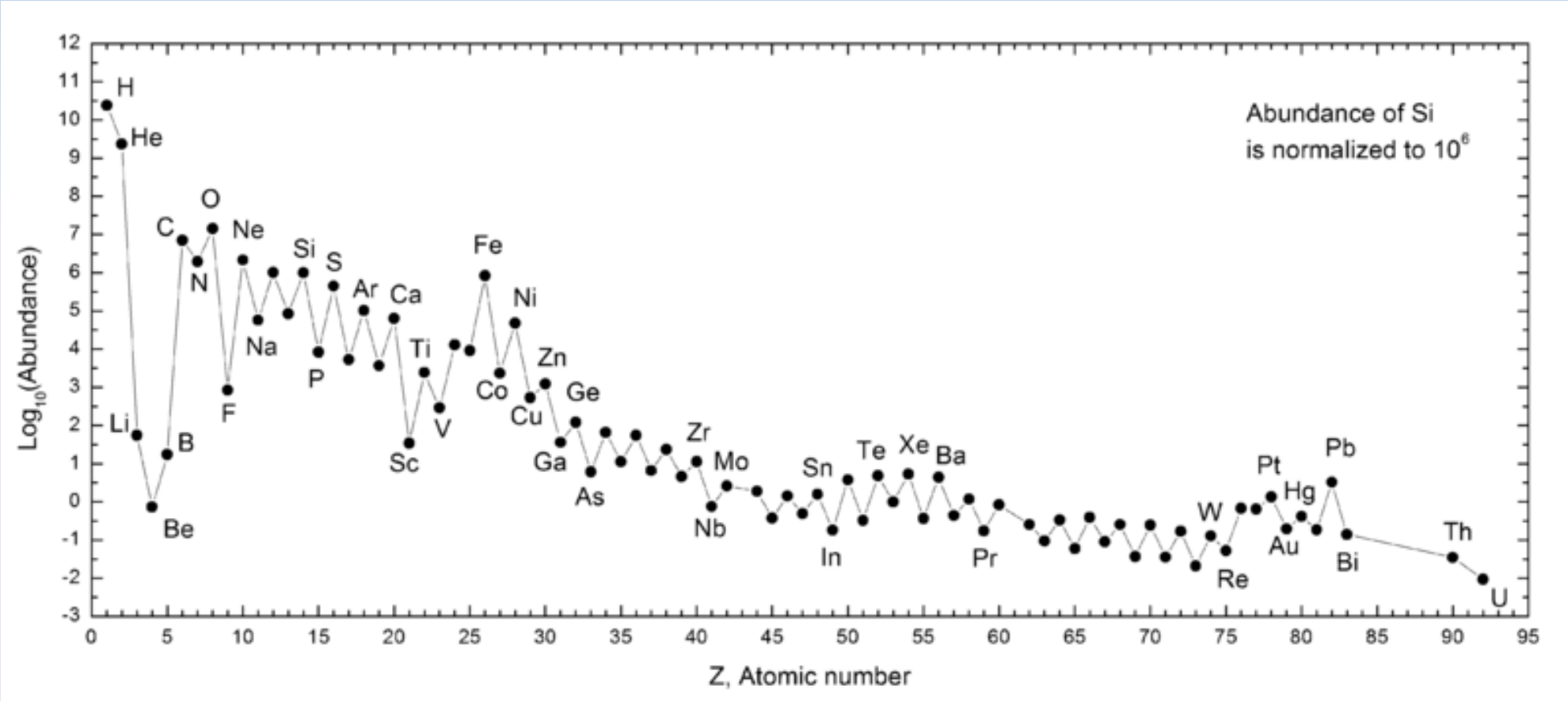


ФОРМАМИДНЫЙ ПРОТОМЕТАБОЛИЗМ

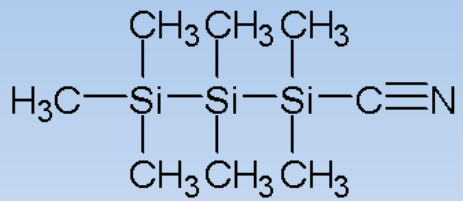


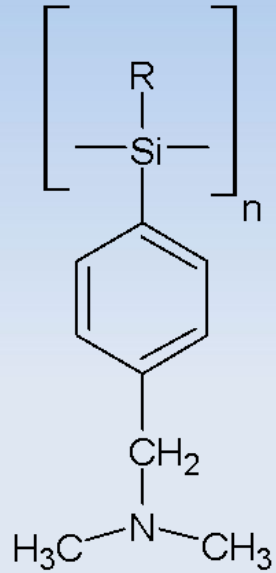


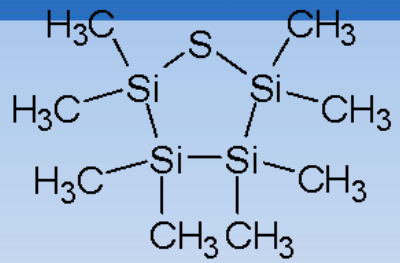
АЛЬТЕРНАТИВНАЯ БИОХИМИЯ: ВЫБОР ЭЛЕМЕНТОВ

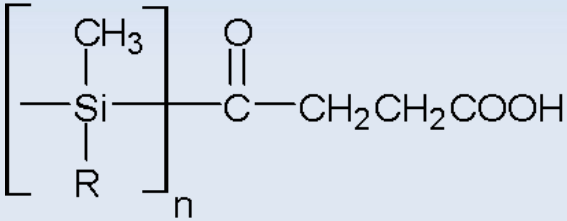


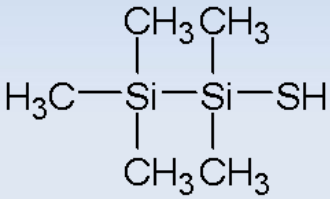
АЛЬТЕРНАТИВНАЯ БИОХИМИЯ: КРЕМНИЙ

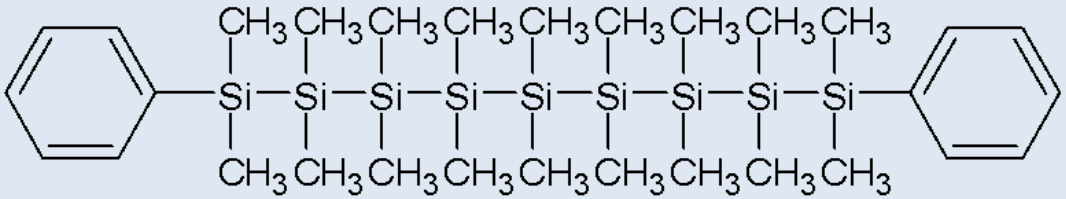


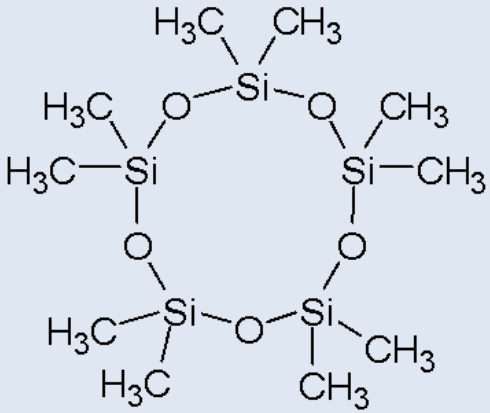












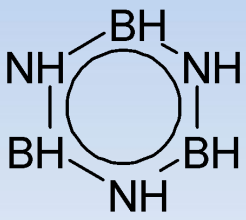
Образует цепи и кольца сравнимо с углеродом

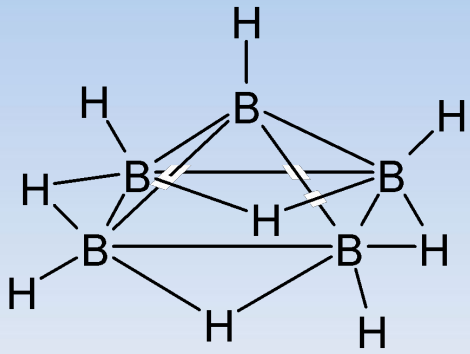
Не образует двойных связей

Очень прочные связи с кислородом, которые невозможно ослабить

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ БИОХИМИЯ:

БОР

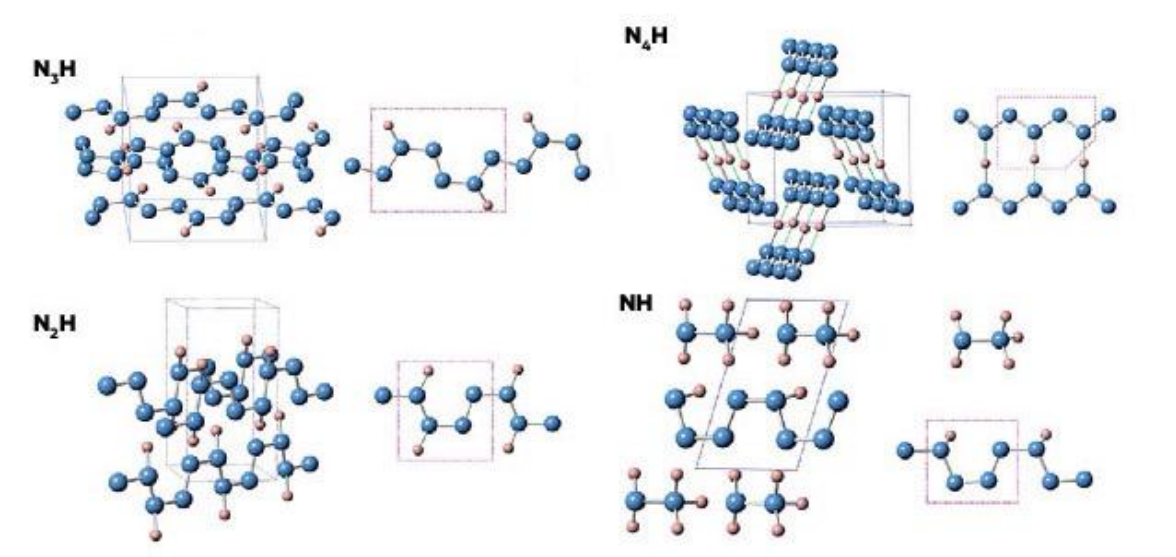




Образует цепи и кольца

Крайне редок во Вселенной по сравнению с углеродом и кремнием

АЗОТ

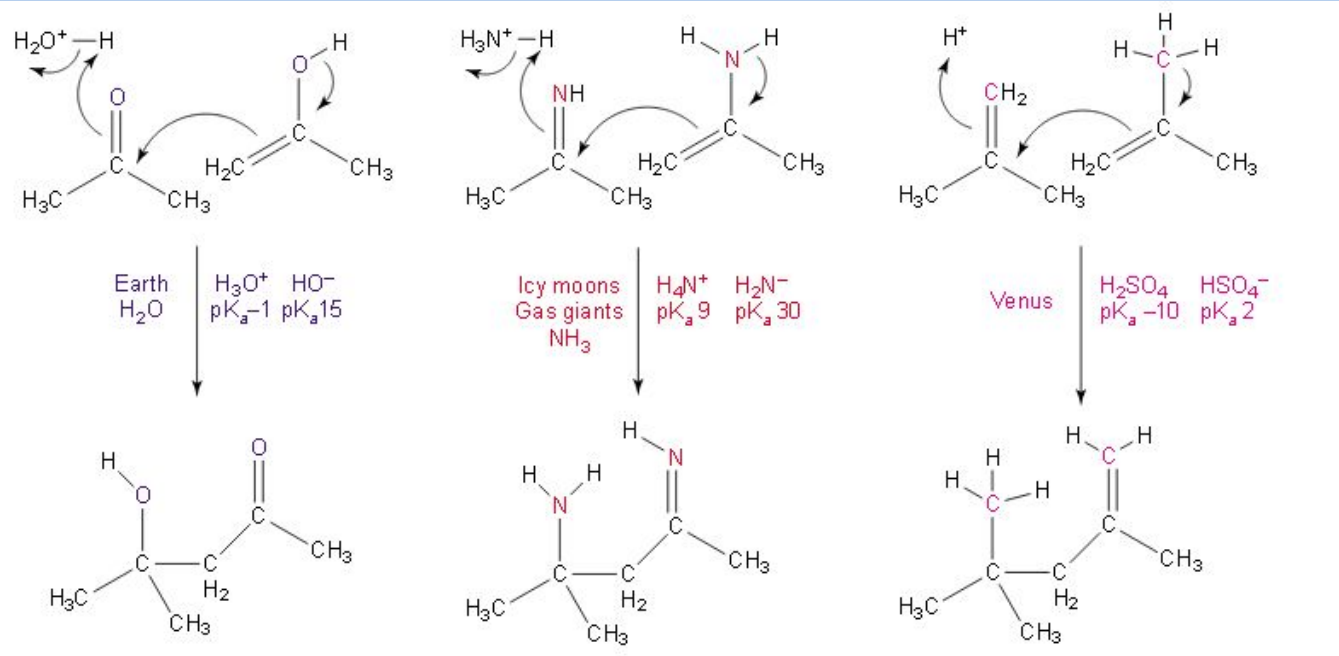


Образует сложные молекулы при сверхвысоких давлениях

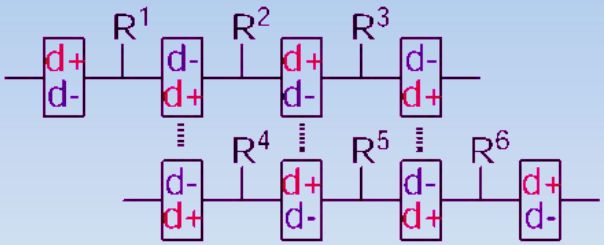
АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ:

АММИАК (в смеси с водой)

CO2 под давлением



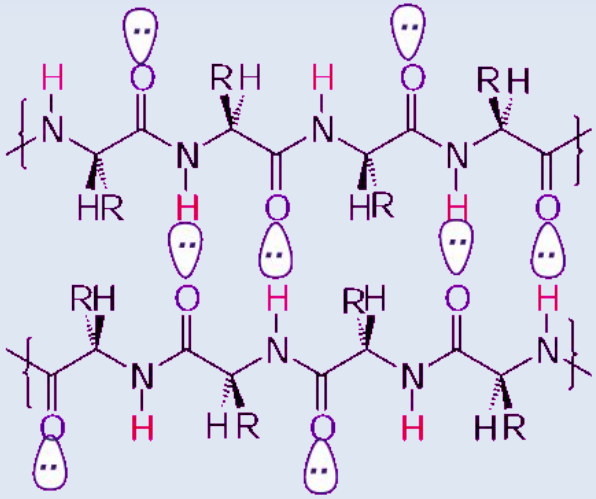
АЛЬТЕРНАТИВНАЯ БИОХИМИЯ: СВЯЗИ МЕЖДУ МОНОМЕРАМИ



Repeating dipole can fold = conformation

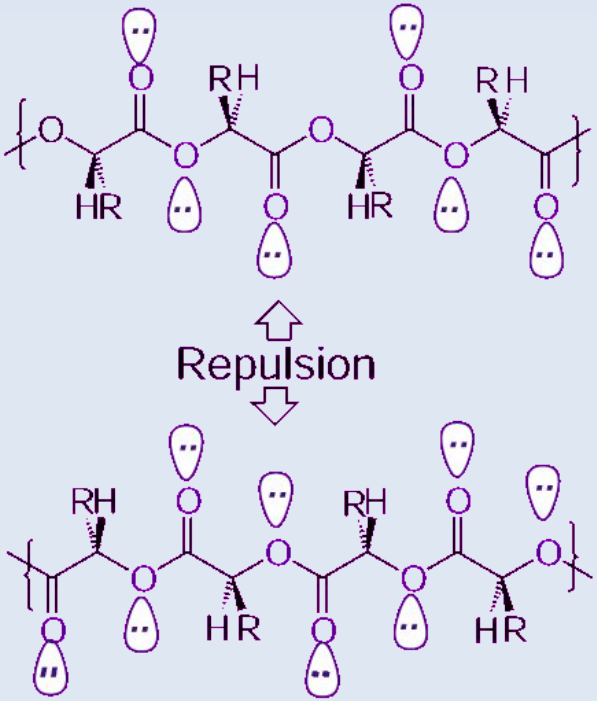
Hydrogen bonds holding strands together
R = aminoacids

(a)



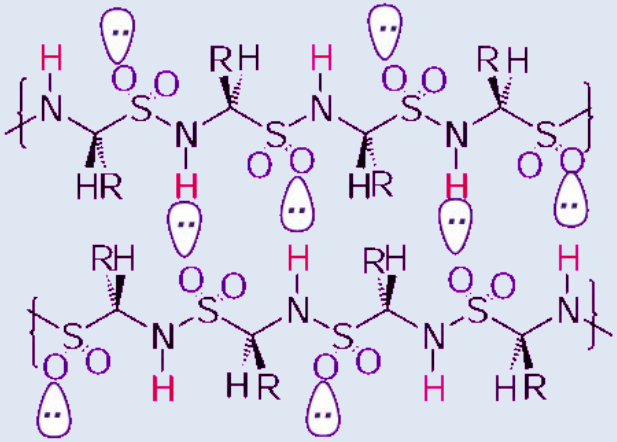
Amide

(b)



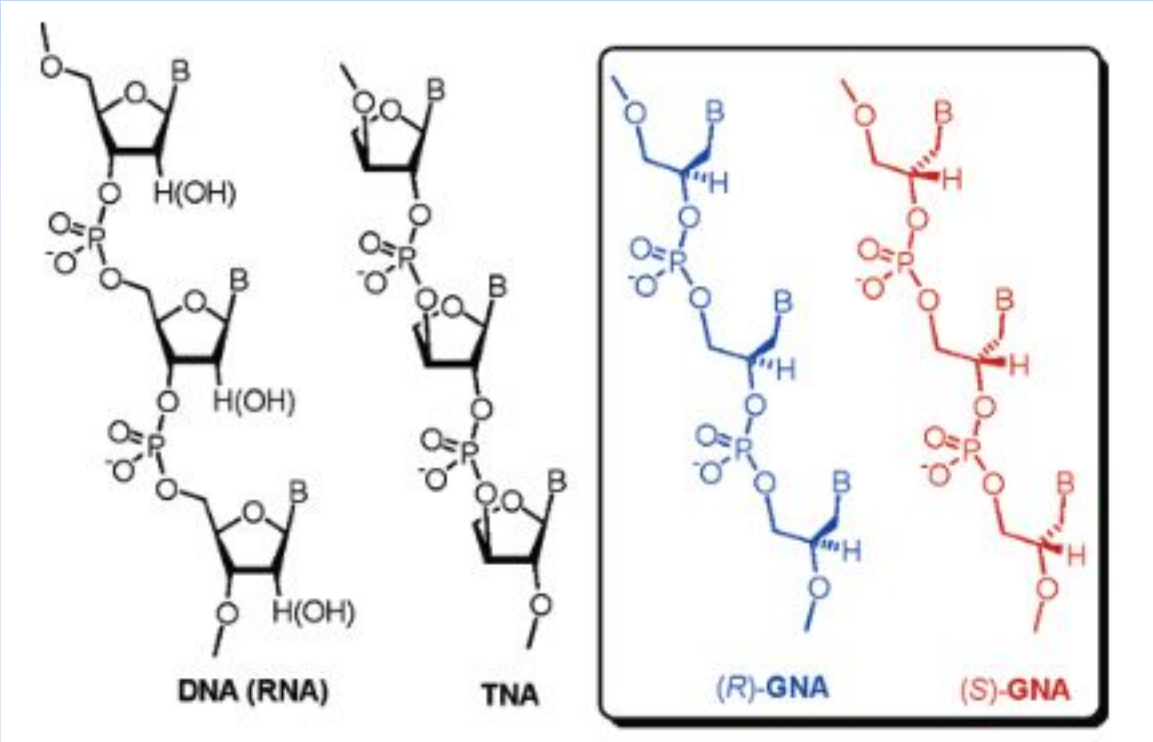
Repeating ester

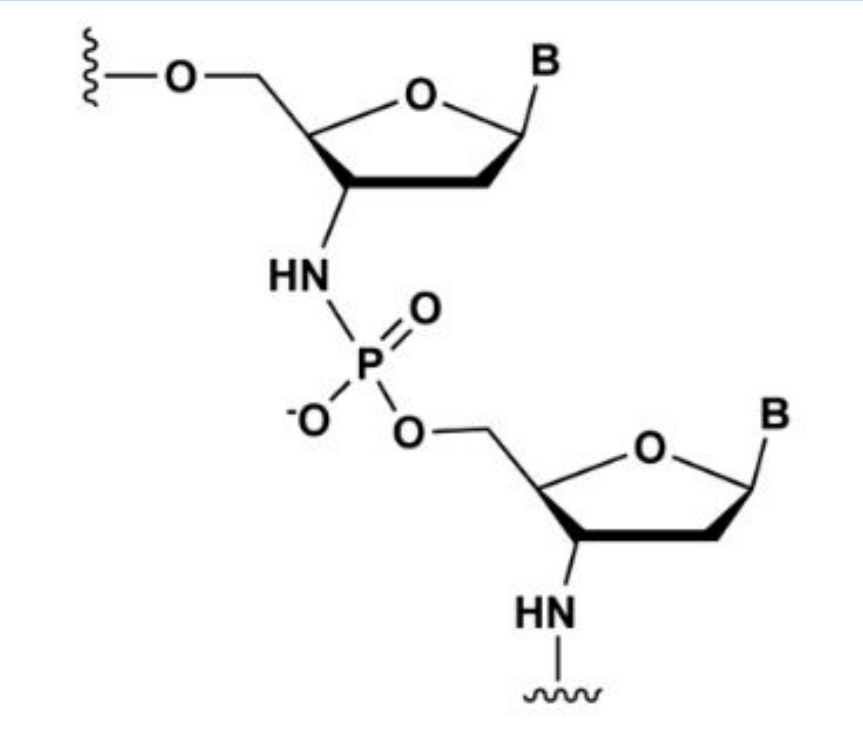
(c)



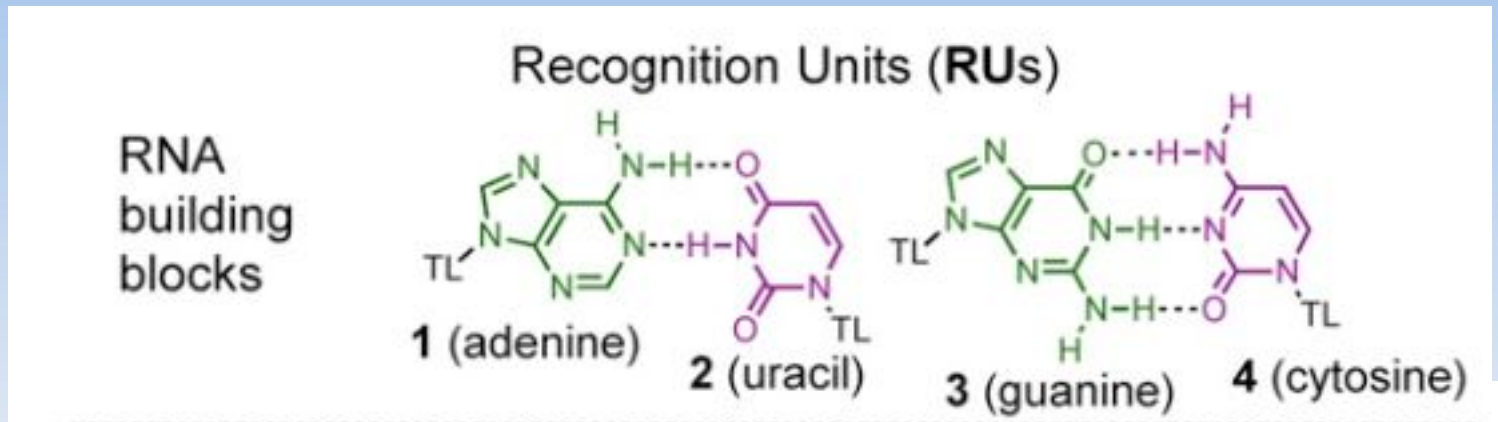
Sulfonamide

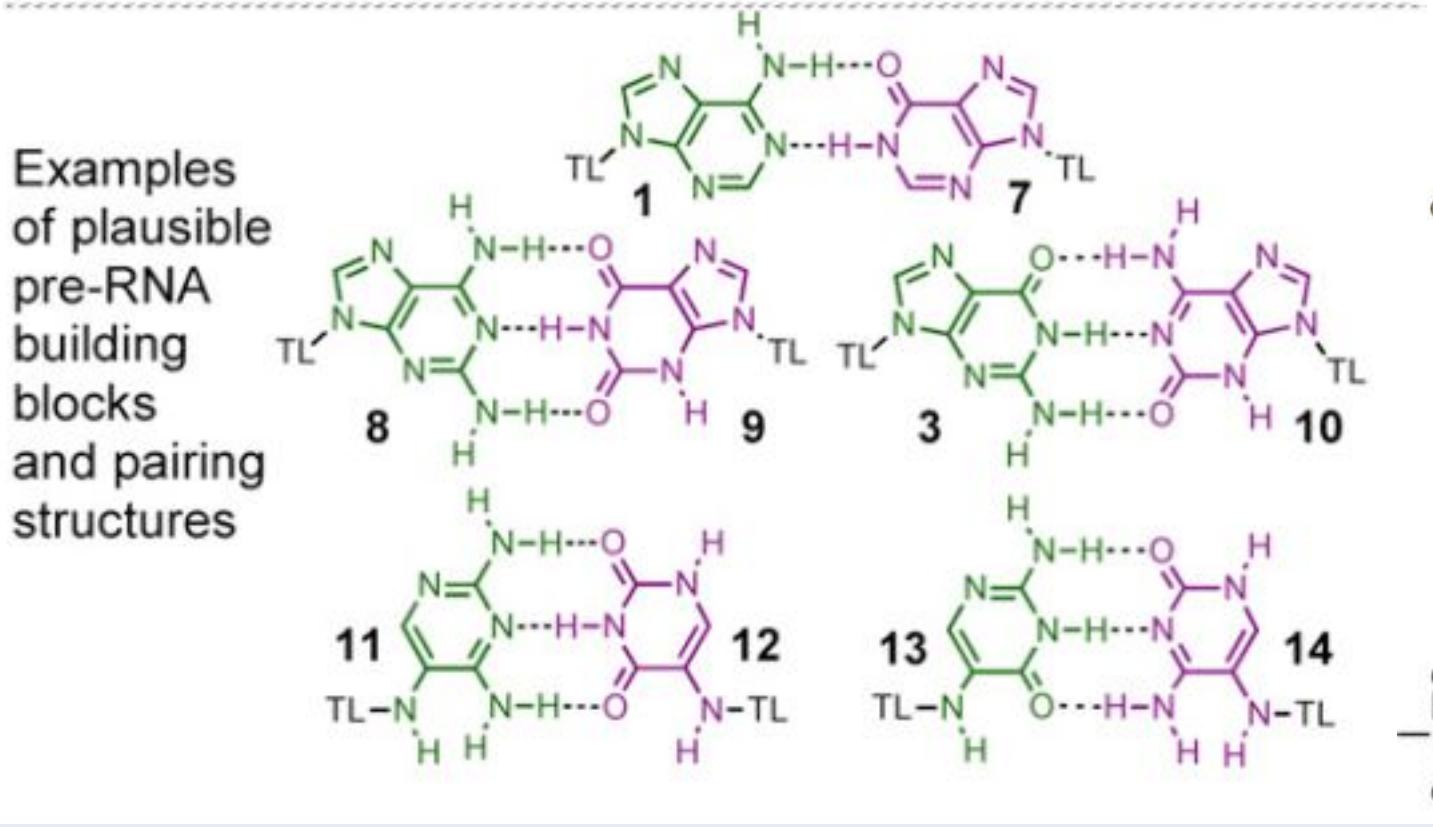
АЛЬТЕРНАТИВЫ РНК: ТРИОЗЫ, ТЕТРОЗЫ И АМИНОСАХАРА ВМЕСТО РИБОЗЫ

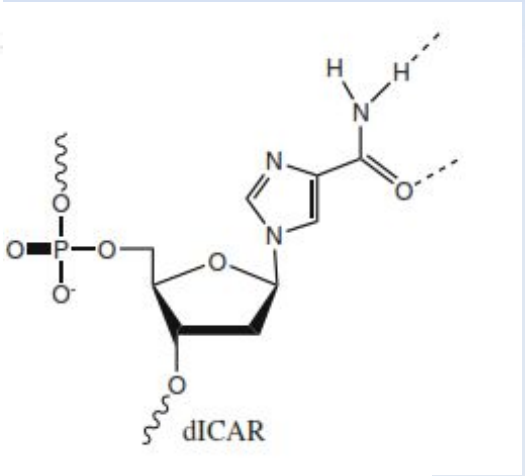


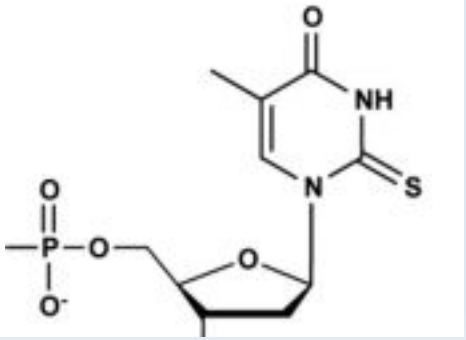


АЛЬТЕРНАТИВЫ РНК: ДРУГИЕ ПАРЫ ОСНОВАНИЙ

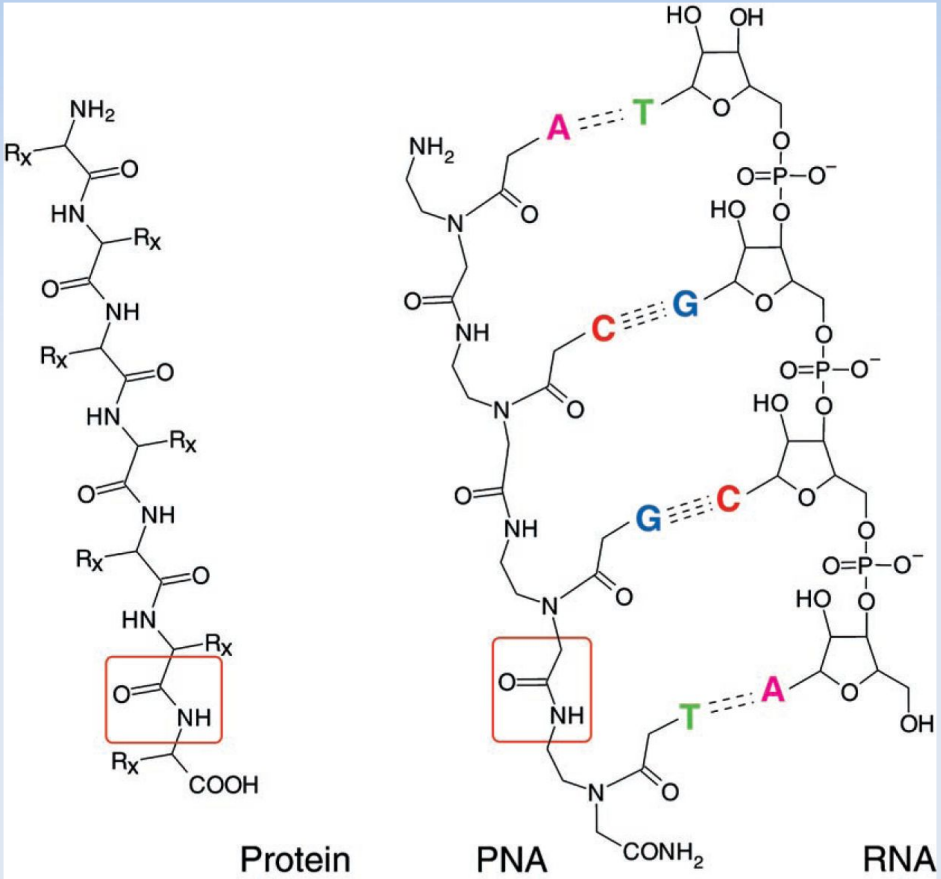


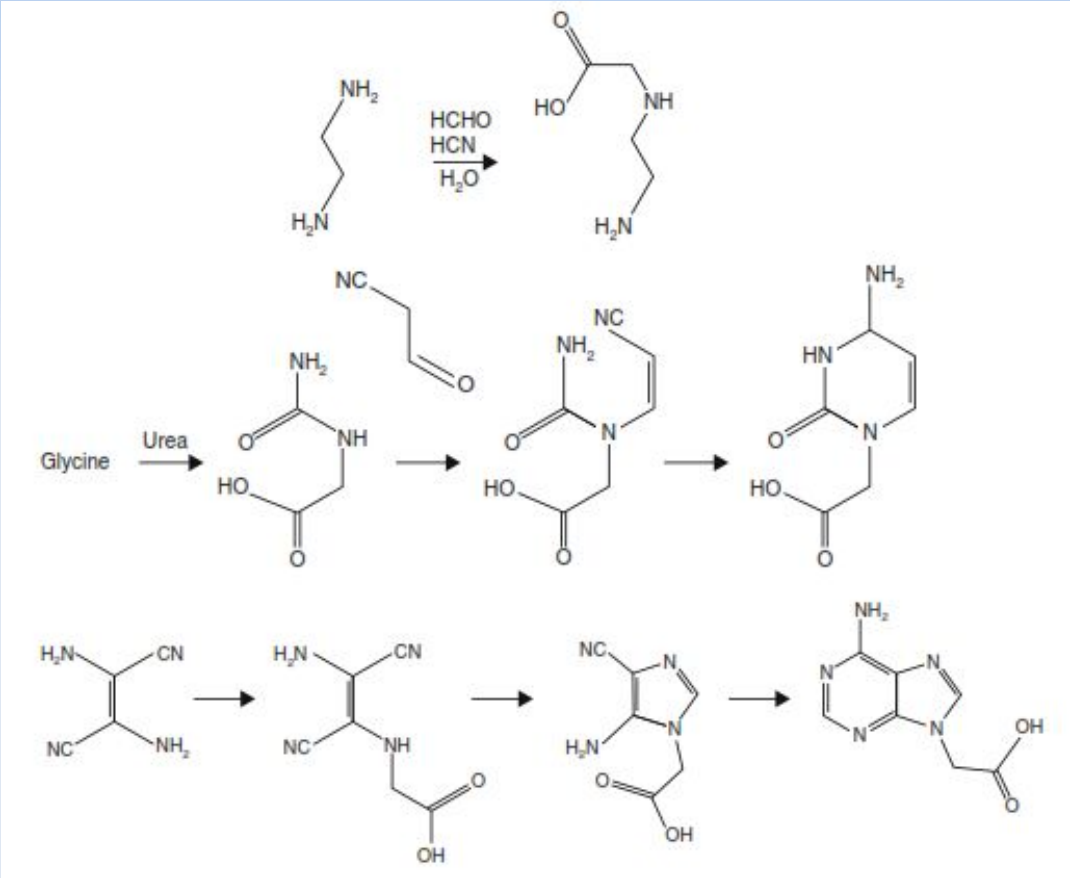
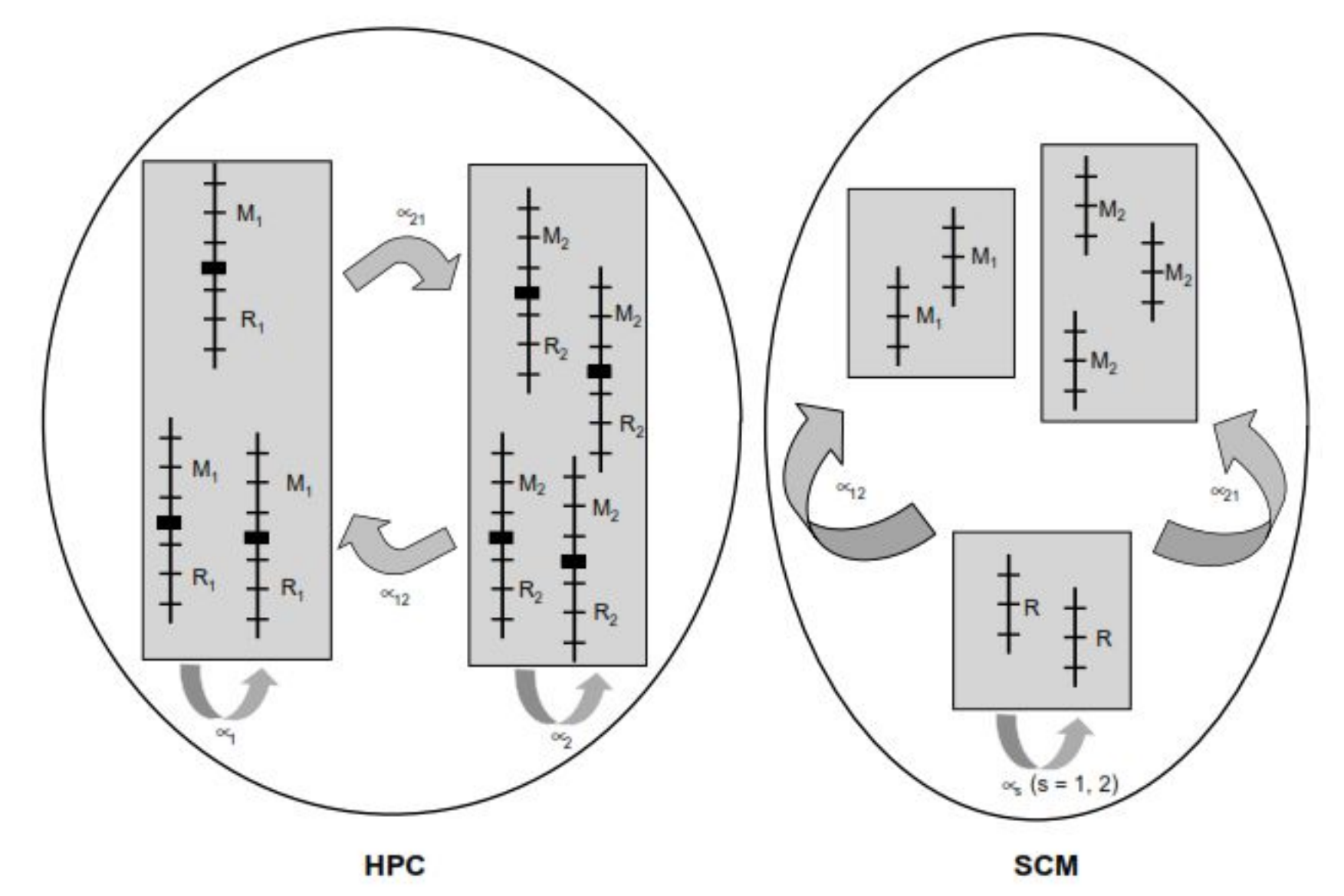






АЛЬТЕРНАТИВЫ РНК: ПЕПТИДОНУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ





КООПЕРАЦИЯ РИБОЗИМОВ: ГИПЕРЦИКЛ И СТОХАСТИЧЕСКИЙ КОРРЕКТОР