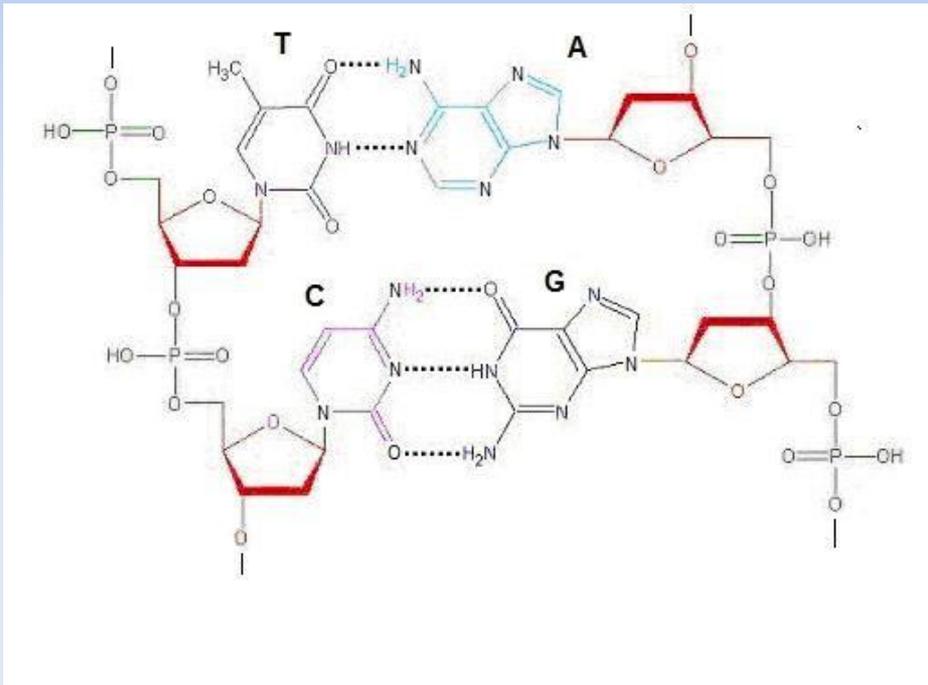


Лекция 5

СИНТЕЗ НУКЛЕОТИДОВ

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ХИРАЛЬНОЙ ЧИСТОТЫ

ЧТО НАМ СТОИТ РНК ПОСТРОИТЬ ?



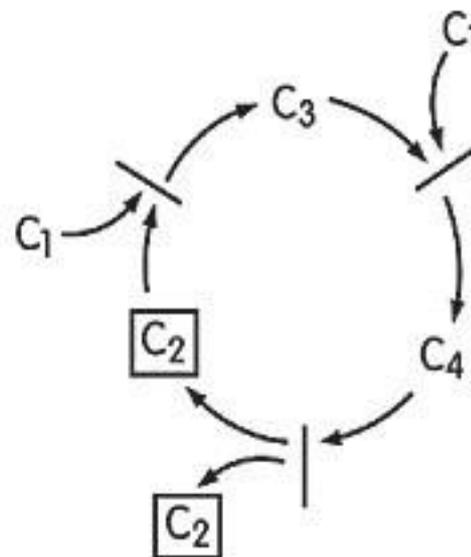
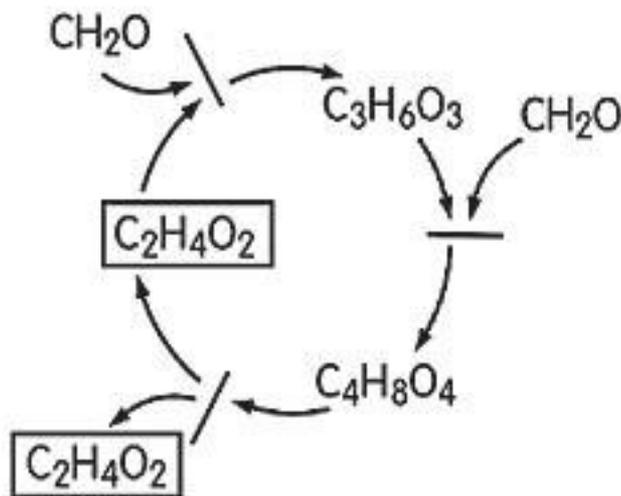
- Азотистые основания (аденин, гуанин, цитозин, урацил)
- Рибоза
- Фосфат
- Соединить их в нуклеотид
- Соединить нуклеотиды в цепочку

РЕАКЦИЯ БУТЛЕРОВА: СИНТЕЗ САХАРОВ

- Водный раствор формальдегида (CH_2O), $\text{Ca}(\text{OH})_2$, небольшое нагревание
- Образуются все возможные сахара одновременно
- Продукты реакции являются ее катализаторами

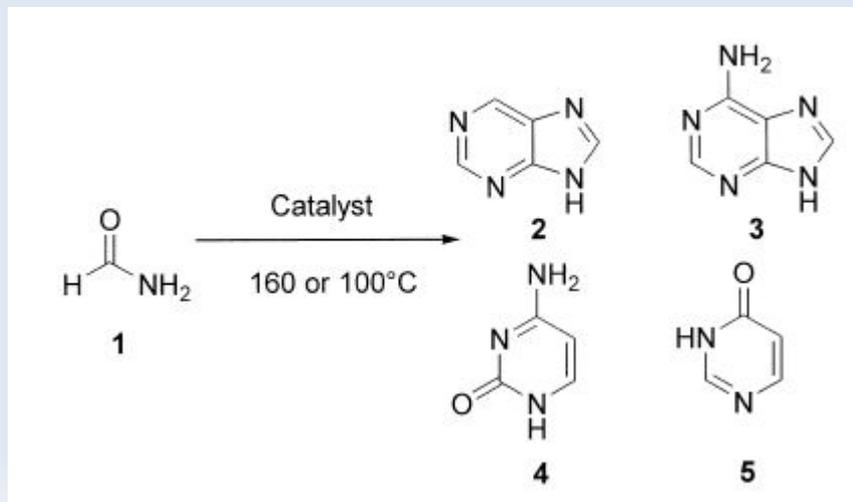
Открыты специфичные катализаторы:

- Силикаты \rightarrow глюкоза, манноза, галактоза
- Фосфаты, бораты \rightarrow рибоза
- Комплекс пролина с ионами цинка \rightarrow хирально обогащенная рибоза



СИНТЕЗ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ

- Аденин и гуанин - из HCN при замерзании водного раствора, УФ-облучении, нагревании. При добавлении мочевины получают так же цитозин и урацил, катализаторы не требуются
- Все четыре основания – из формамида (NH_2CHO) на поверхности глины, фосфоритов и оксидов железа при нагревании; на поверхности оксида титана при УФ-облучении



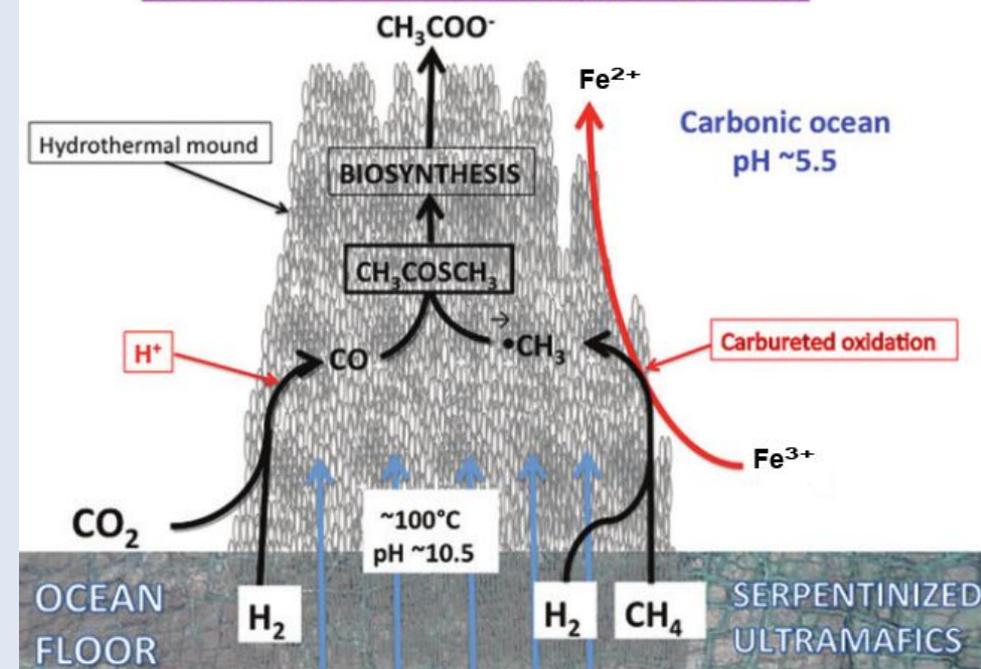
ВОССТАНОВЛЕНИЕ CO₂ В ГЕОТЕРМАЛЬНЫХ СИСТЕМАХ: ЩЕЛОЧНЫЕ ИСТОЧНИКИ

(Мартин и Расселл)

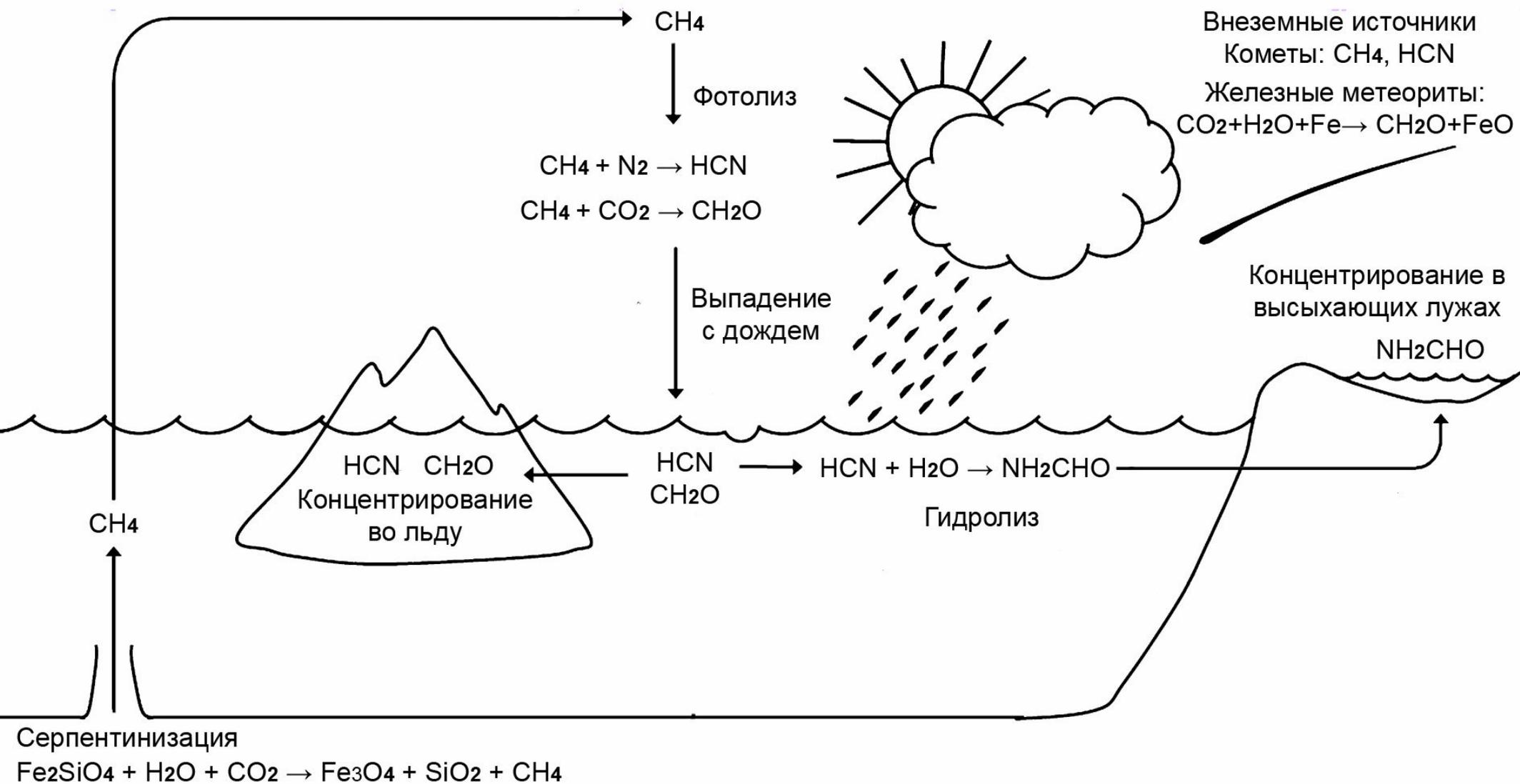
- Температуры 40-100 °C, pH 10-11
- Осаждение Mg(OH)₂ и CaCO₃
- Вода содержит H₂S, H₂, CH₄, HCOOH (из серпентинизации)
- Осаждение сульфидов и гидроксидов железа при контакте с богатой железом морской водой → неорганические мембраны
- Протонный градиент на неорганической мембране → синтез пиррофосфата



The first metabolic pathway (cf. Lost City)



ИСТОЧНИКИ ФОРМАЛЬДЕГИДА И ЦИАНИДА: АТМОСФЕРНАЯ ФОТОХИМИЯ



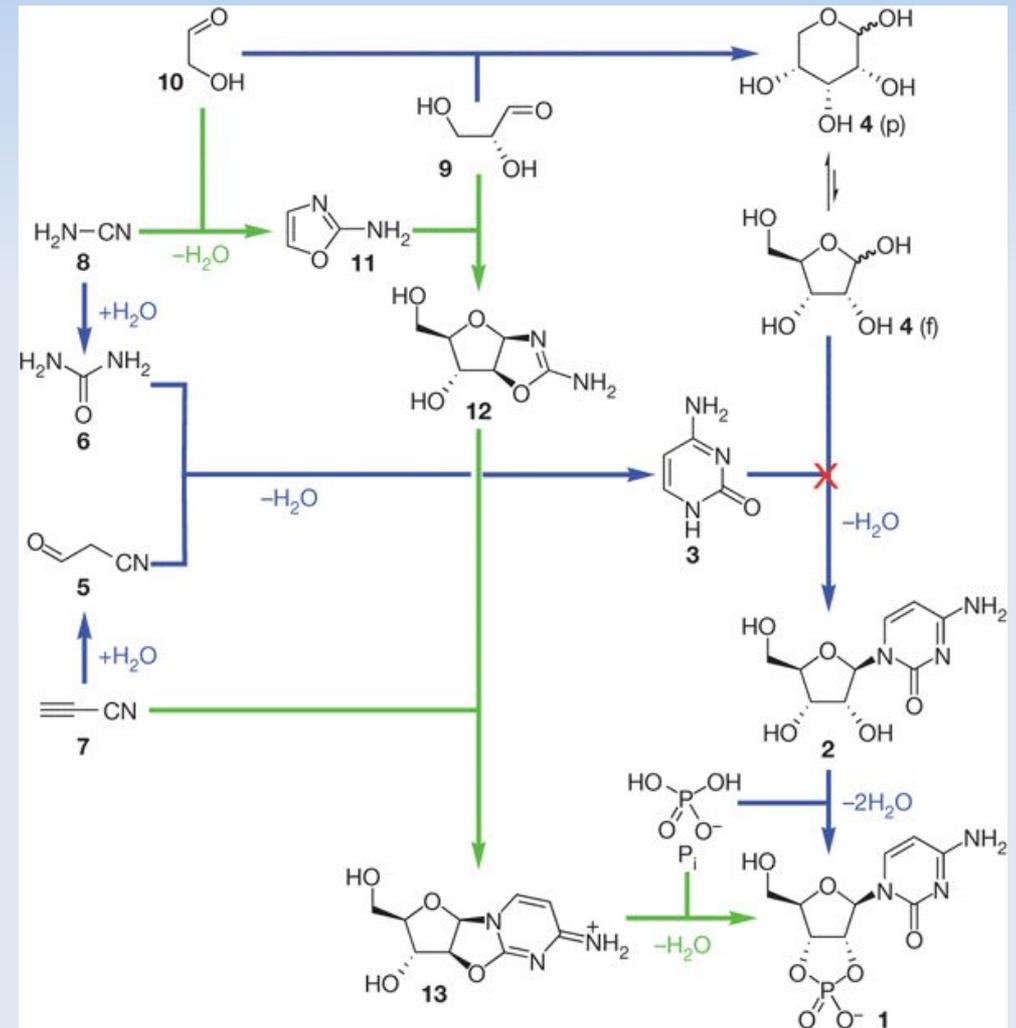
СИНТЕЗ НУКЛЕОТИДОВ

- Аденин при УФ-облучении водного раствора присоединяет рибозу и до 3 фосфатных групп
- Гуанин присоединяет рибозу, но не реагирует с фосфатом
- Для цитозина и урацила не удалось найти условий присоединения рибозы и фосфата
- При запекании сухих смесей рибозы и оснований связь образуется неправильно — через боковую аминогруппу!

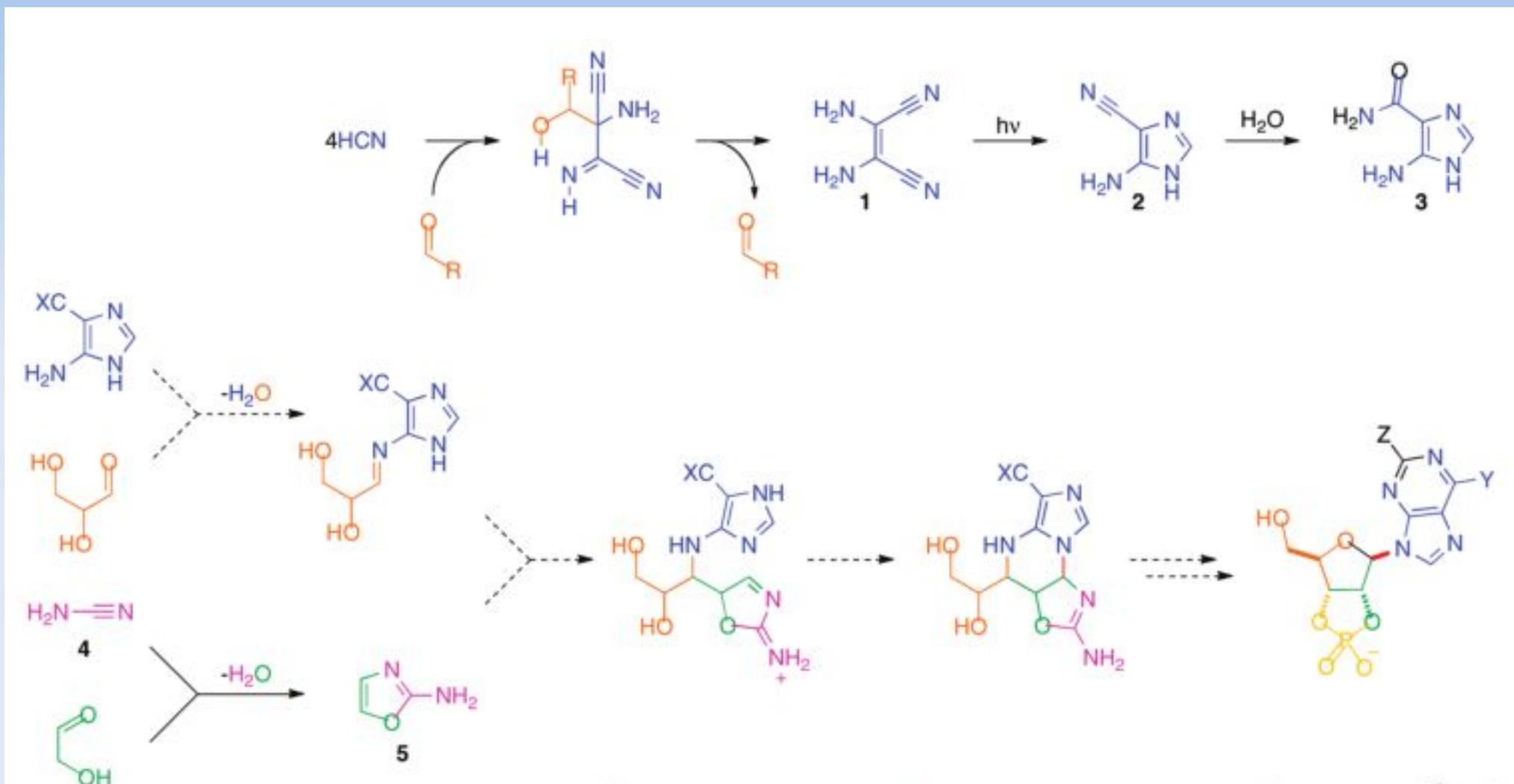
ОБХОДНОЙ ПУТЬ СИНТЕЗА ЦИТИДИНОВЫХ И ТИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

Давайте смешаем все сразу и
посмотрим, что получится!

- Фосфат катализирует нужные реакции
- Побочные продукты первых реакций катализируют последующие
- На последней стадии УФ-облучение разрушает побочные продукты и превращает часть цитидина в урацил



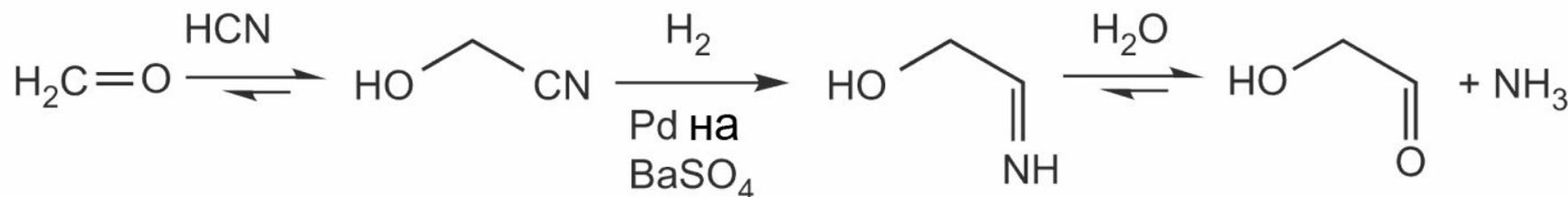
СИНТЕЗ АКТИВИРОВАННЫХ АДЕНИНОВЫХ И ГУАНИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ



Для получения пуринов в той же системе достаточно добавить синильную кислоту

СИНТЕЗ ГЛИКОАЛЬДЕГИДА И ГЛИЦЕРАЛЬДЕГИДА: РЕАКЦИЯ КИЛИАНИ-ФИШЕРА

Остановить реакцию Бутлерова на этой стадии нельзя!

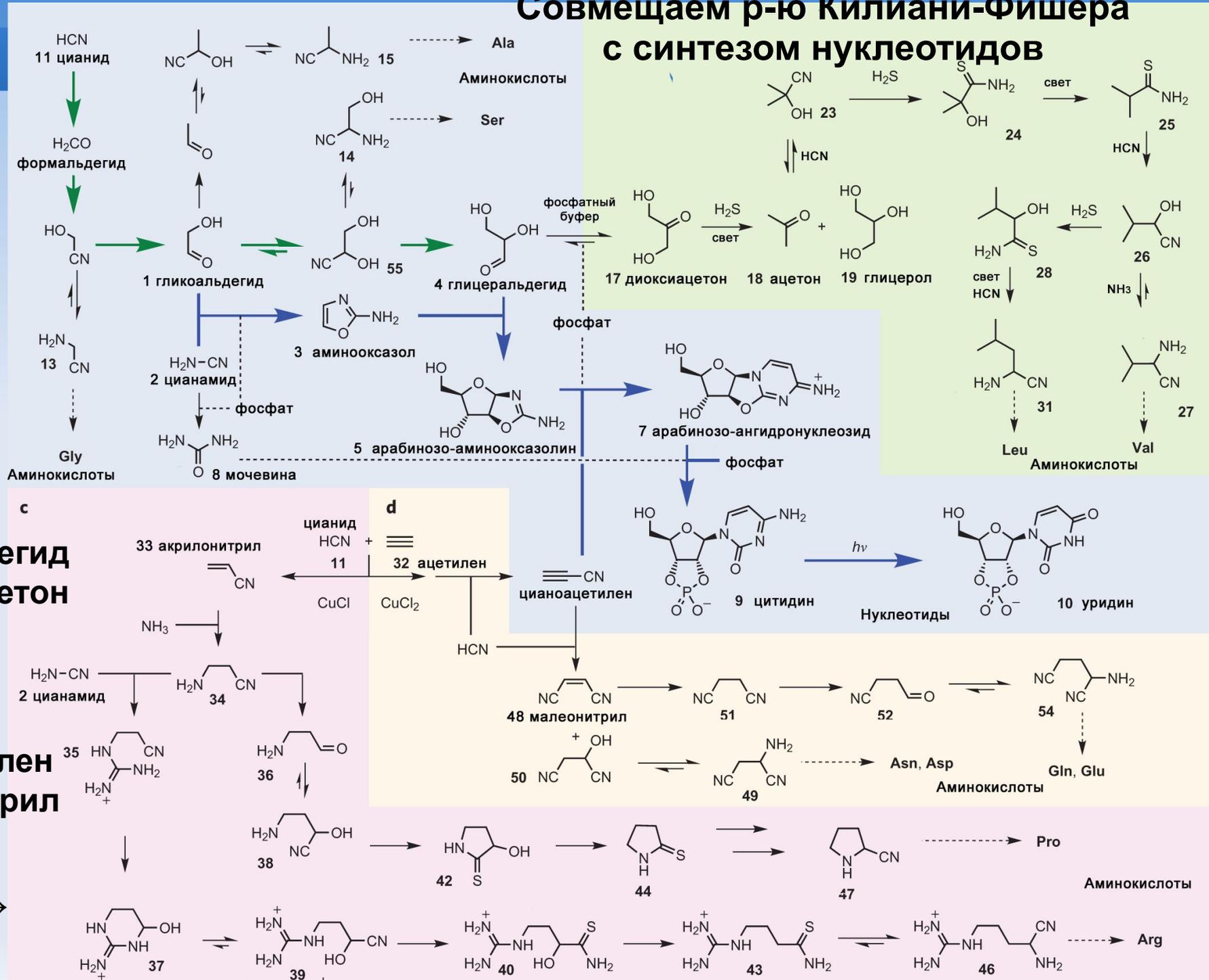


- На древней Земле не было Pd / BaSO₄
- Подходящий природный восстановитель — H₂S, катализатор — цианидные комплексы меди Cu₂(CN)₆
- Побочные продукты — глицин, аланин, серин

ЦИАНОСУЛЬФИДНЫЙ ПРОТОМЕТАБОЛИЗМ

Совмещаем р-ю Килиани-Фишера

с синтезом нуклеотидов



Фосфат
вызывает
побочные
реакции:

Глицеральдегид
→ диоксиацетон
→ Val, Leu

Цианоацетилен
→ малеонитрил
→ Asp, Glu

Цианамид →
Pro, Arg

ФОРМАМИДНЫЙ МИР

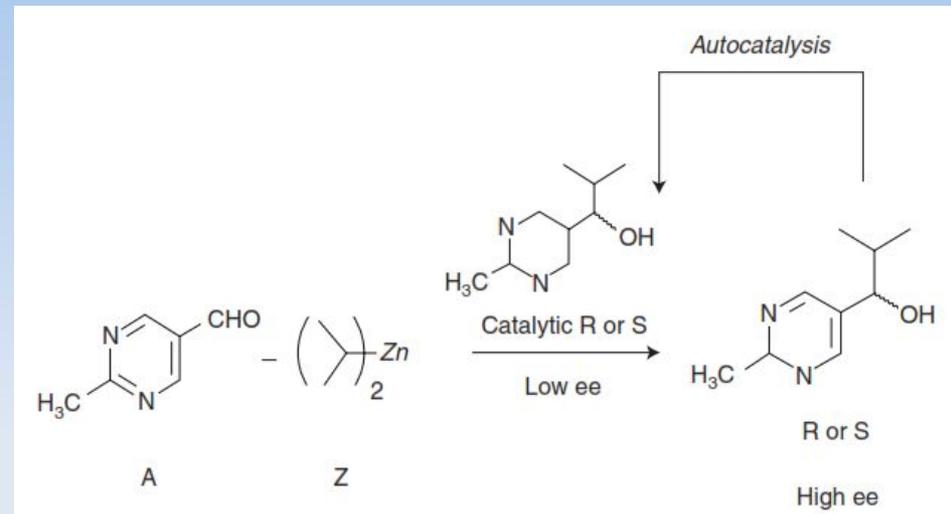
- Из формамида легко образуются азотистые основания
- Из формамида на TiO_2 образуются N-формил-производные азотистых оснований, дальше переходящие в нуклеозиды с «правильной» N-гликозидной связью
- Фосфатные минералы растворимы в формамиде
- Нуклеозиды и сахара самопроизвольно фосфорилируются в формамиде
- Кроме азотистых оснований, при нагревании и облучении формамида образуются кислоты цикла Кребса (щавелевоуксусная, яблочная, янтарная), а так же аминокислоты (глицин, аланин, аспартат)

МЕХАНИЗМЫ ПОЯВЛЕНИЯ ХИРАЛЬНОЙ ЧИСТОТЫ

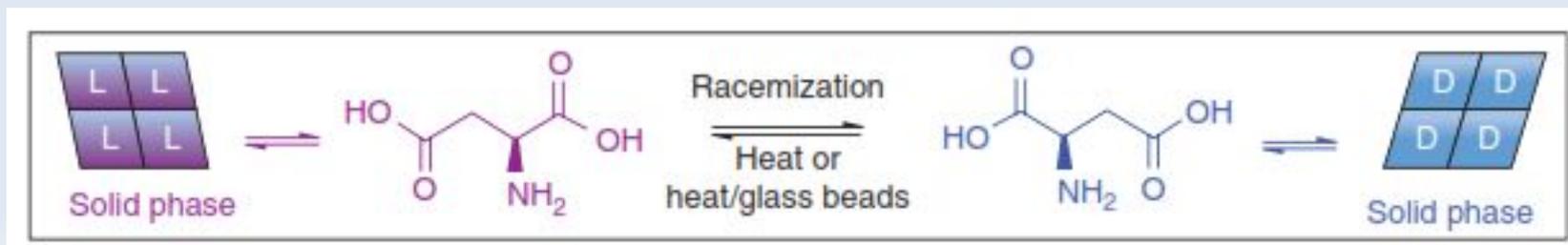
- В метеоритной органике есть преобладание левых (L) аминокислот над правыми (D)
- Избирательное разрушение правых поляризованным УФ-светом?
- Известно много астрономических источников поляризованного УФ — магнитные белые карлики, пульсары, рассеяние на пыли в протозвездных облаках.
- Слабое ядерное взаимодействие асимметрично
- Бета-частицы левополяризованы; при их рассеянии образуются вторичные электроны с той же поляризацией, разрушающие правые изомеры аминокислот
- Слабое взаимодействие вносит разницу в энергию покоя левых и правых изомеров, но заметна она только для комплексов с тяжелыми металлами

МЕХАНИЗМЫ УСИЛЕНИЯ ХИРАЛЬНОЙ ЧИСТОТЫ

- Аминокислоты обычно выпадают в осадок в соотношении L:D 1:1 – раствор обогащается тем изомером, которого больше. Глицеральдегид (простейший сахар) ведет себя так же.
- Реакция Соаи — автокатализ усиливает хиральную асимметрию в тысячи раз



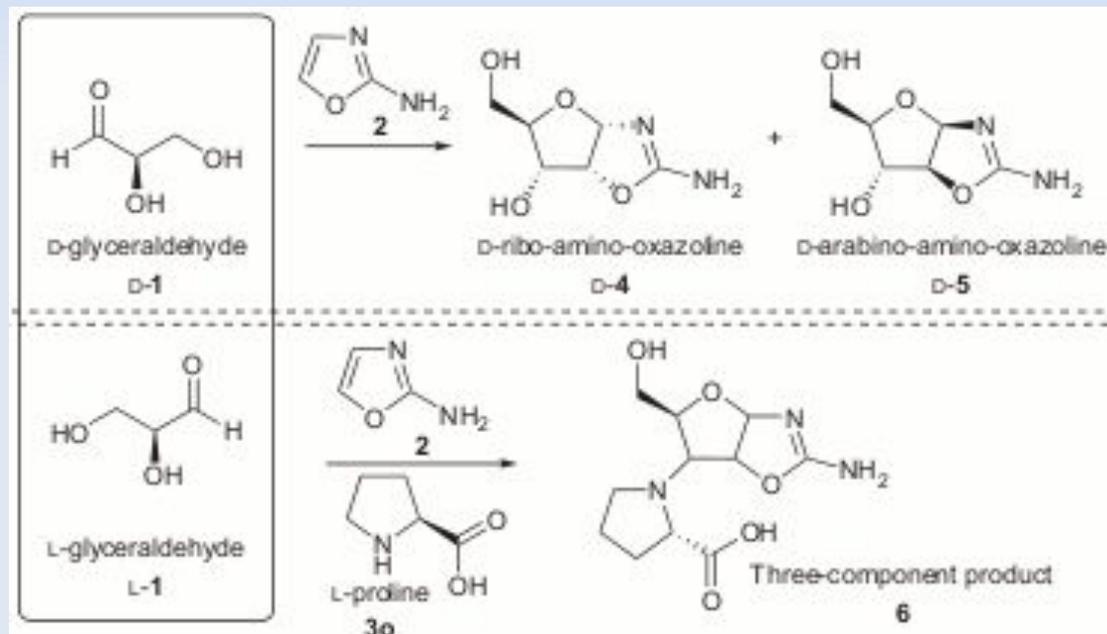
- Если одновременно возможен переход L- и D-изомеров друг в друга и кристаллизация, то можно превратить раствор смеси изомеров в чистые кристаллы одного изомера
- Экспериментально показано для аспарагиновой кислоты (110 С, кислая среда)



СИНТЕЗ ХИРАЛЬНО ЧИСТЫХ НУКЛЕОТИДОВ

Если к веществам обходного пути добавить хирально обогащенные аминокислоты...

- L-аминокислоты связывают L-глицеральдегид в побочную реакцию
- Из D-глицеральдегида образуются нуклеотиды с D-рибозой
- Промежуточный продукт (арабино-амино-оксазолин) может хирально обогащаться при упаривании раствора



КОПИРОВАНИЕ РНК

НАЧАЛО РНК-МИРА

БЕЗМАТРИЧНАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ НУКЛЕОТИДОВ В РНК

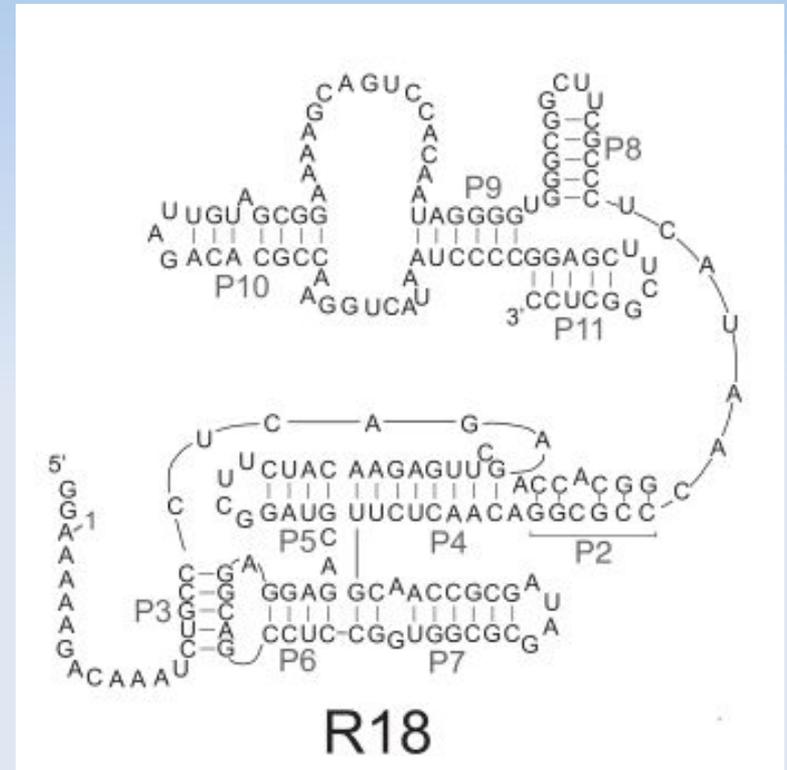
**Соединение нуклеотидов в воде энергетически невыгодно!
Как это можно обойти?**

- На поверхности минералов (глины, сульфиды металлов) из имидазол-активированных нуклеотидов — до 50 звеньев, хирально чистые цепи даже из смеси L- и D-нуклеотидов
- Из циклических нуклеотид-монофосфатов (как в синтезе Сазерленда), в водном растворе при 80 °C — до 20 звеньев
- С упариванием воды при температуре 100-120 градусов, из нуклеотид-монофосфатов в присутствии пирофосфата и мочевины — до 10 звеньев
- В крепких растворах формамида соединение становится выгодно и при обычной температуре
- Ионы цинка помогают образованию правильных (5'-3') связей

РИБОЗИМЫ — РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ

Полимераз, способных копировать самих себя, получить не удалось

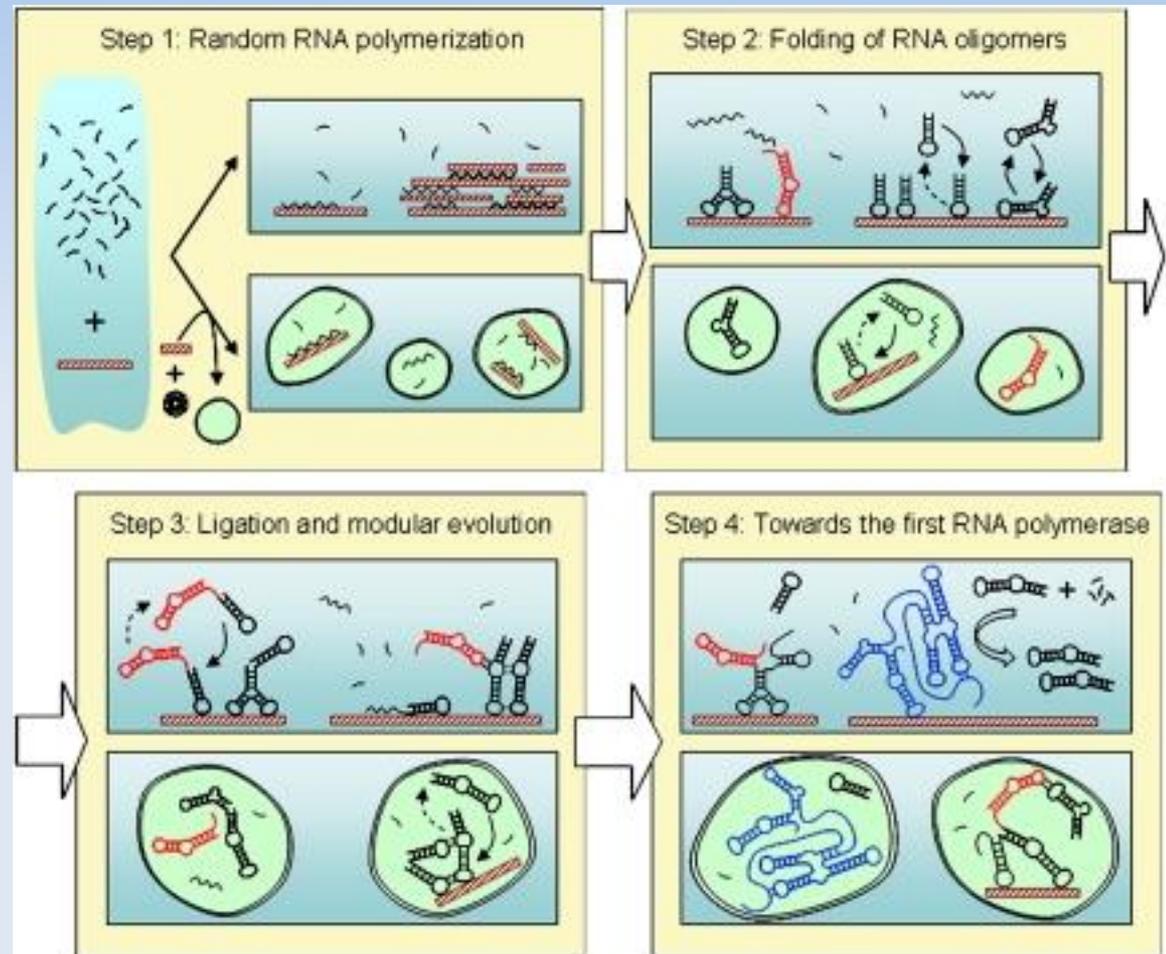
- Активные рибозимы-полимеразы состоят из 150-200 нуклеотидов
- Лучшая полимераза tC19Z во льду удлиняет праймер на 206 нуклеотидов за 60 часов — но не на всякой матрице
- Матрицы со шпильками копируются плохо, собственная копия невозможна
- Много ошибок — 2%, для устойчивой репликации надо <0,5%
- Двунитевой продукт надо как-то расплести для следующего цикла копирования
- Нужен праймер
- Нужно много Mg^{++} → гидролиз самого рибозима, РНК-матрицы и нуклеотид-трифосфатов



РИБОЗИМЫ — РНК-ЛИГАЗА

Сообщества лигаз копируют друг друга, но нуждаются в длинных РНК-субстратах

- Гораздо короче полимераз, от 29 нуклеотидов → вероятнее случайное возникновение из абиогенных шпилек
- Легкий путь к крупным модульным рибозимам
- В отличие от эгоистичной полимеразы, легко образуют кооперативные сообщества, в которых будет место метаболическим рибозимам
- Нужны исходные РНК длиннее 20 нуклеотидов
- Кросс-хиральная лигаза работает гораздо лучше
- Лигаза из D-РНК строит свое зеркальное отражение из 11 фрагментов L-РНК по 7-10 нуклеотидов



АБИОГЕННАЯ РЕПЛИКАЦИЯ РНК

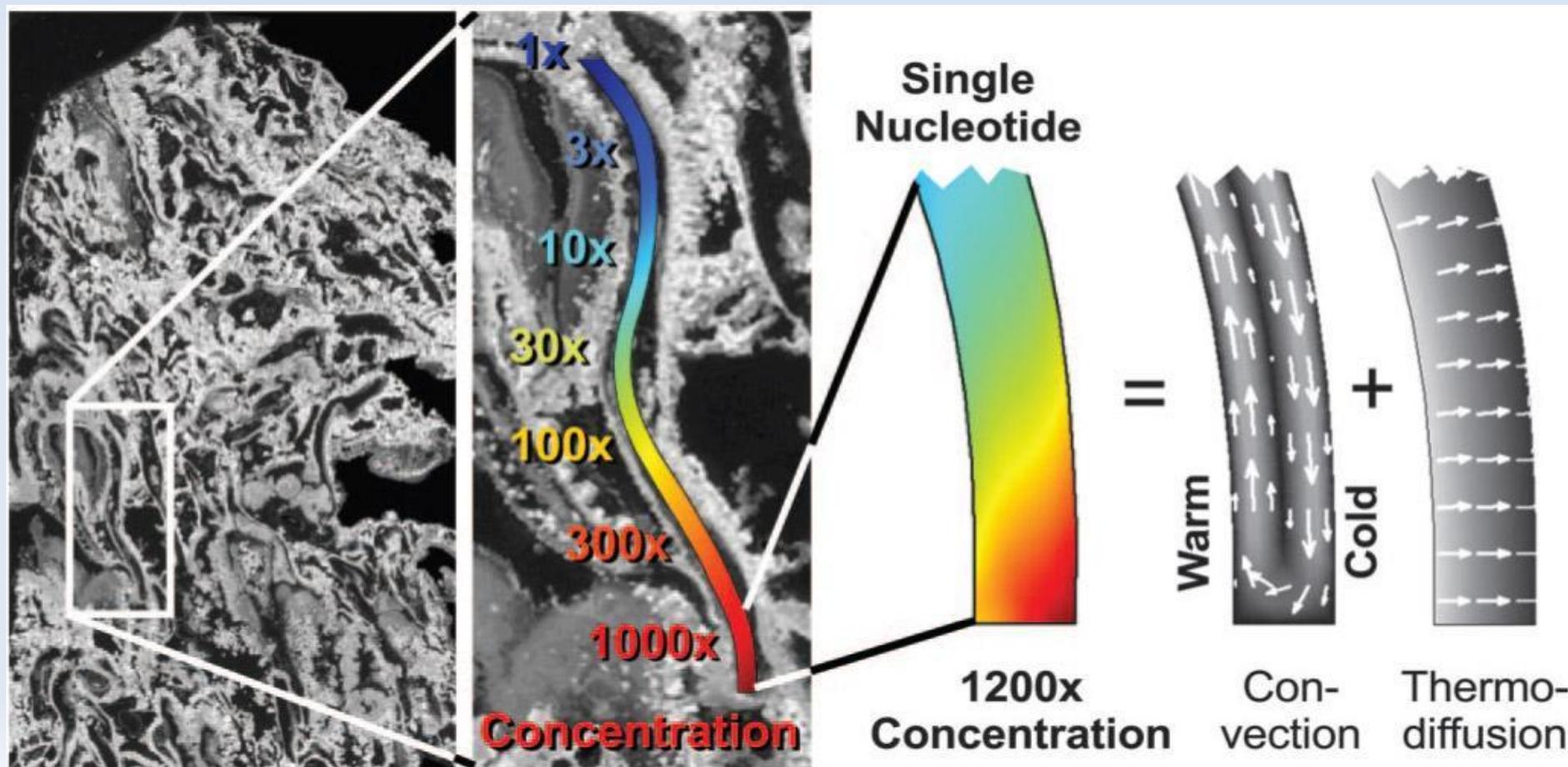
При высокой концентрации Mg^{++} короткие РНК реплицируются сами

- Копируется до 15 нуклеотидов
- 10% ошибок
- 2'-5' связи наряду с 3'-5'
- Двунитевой продукт надо как-то расплестать для следующего цикла копирования
- Нужен праймер
- Нужно много Mg^{++} → гидролиз самого рибозима, РНК-матрицы и нуклеотид-трифосфатов
- Добавление цитрата снимает большинство проблем из-за Mg^{++} (Adamala, Szostak, 2013)
- 2'-5' связи — а плохо ли это?

НАКОПЛЕНИЕ РНК В ТЕПЛОЙ ЛОВУШКЕ

Конвекция и термофорез в капиллярах концентрируют РНК и нуклеотиды на много порядков

- Термофорез двигает молекулы в холодную часть поры, в нисходящий конвективный поток
- РНК и нуклеотиды накапливаются внизу холодной стенки
- Длинные молекулы концентрируются сильнее



СЛЕДЫ МИРА ПАЛИНДРОМОВ - тРНК

- тРНК богата внутренними повторами и может складываться разными способами
- Предложено несколько путей эволюции тРНК из малых предшественников путем самопрайминга
- Последовательное удвоение (19 → 38 → 76) или процесс Фибоначи (29+18=47, 47+29=76)

