

# RNA - pramolekula života

---

**Bratović, Majda**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2010**

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:217:071715>

Rights / Prava: [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEU ILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATI KI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK**

**RNA – PRAMOLEKULA ŽIVOTA**

**RNA ORIGIN OF LIFE**

**SEMINARSKI RAD**

Majda Bratovi  
Preddiplomski studij molekularne biologije  
(Undergraduate Study of Molecular Biology)  
Mentor: prof. dr. sc. Mirjana Kalafati

Zagreb, 2010

## **SADRŽAJ**

1. UVOD.....	2
2. PREBIOTI KA SINTEZA PRAMOLEKULE ŽIVOTA.....	3
3. RNA SVIJET.....	6
4. RIBOZIMI.....	9
5. ZAKLJU AK.....	13
6. LITERATURA.....	14
7. SAŽETAK.....	15
8. SUMMARY.....	16

## **1. UVOD**

Sav život na Zemlji kakav danas postoji i sav život za koji postoje geološki dokazi temelji se na DNA genomu i proteinskim enzimima. Međutim mnogi su razlozi za zaključak da je današnjem životu prethodio jednostavniji oblik života temeljen na molekuli RNA. To razdoblje u prošlosti se naziva RNA svijet, a teoriju o RNA svijetu postavio je Walter Gilbert 1986. godine. U RNA svjetu genetička informacija bila je pohranjena u molekuli RNA koja je ujedno imala i sposobnost katalize [6]. Molekulu koja ima ta dva osnovna svojstva možemo smatrati pramolekulom života.

Molekula RNA i danas u biologiji ima vrlo važnu ulogu, ponajprije u osnovnim i evolucijskim uvanim stanicama procesima. Služi kao glasni kodik (mRNA) koji sudjeluje u prijenosu genetičke informacije od jednog ili više gena do ribosoma, gdje će se sintetizirati odgovarajući protein. Sastavni dio ribosoma (rRNA) te «ita» informaciju kodiranu u glasni kodik RNA će prenosi odgovarajući aminokiselini na rastuću polipeptidnu lanac tijekom sinteze proteina (tRNA) [5]. U replikaciji DNA služi kao početna uključenja u posttranskripciju primarnih transkriptata i sudjeluje u regulaciji ekspresije gena.

Iako je RNA svijet vjerojatno nestao prije gotovo pet milijuna godina, ostaci iz tog razdoblja prisutni su u današnjem svijetu. Najbolji primjer je već spomenuta, važna uloga RNA molekule u sintezi proteina.

U pokušima *in vitro* evolucije RNA (modeli evolucije molekule RNA u RNA svjetu) dobiveni su mnogi novi RNA enzimi odnosno ribozimi.

Što se vrlo vjerojatnim da je pramolekula života bila upravo RNA molekula, no ostaju brojna pitanja oko razvitka RNA svijeta i njegove kompleksnosti, te prijelaska u današnji svijet s DNA genomima i proteinskim enzimima.

## 2. PREBIOTI KA SINTEZA PRAMOLEKULE ŽIVOTA

Ribonukleinska kiselina je polimer ribonukleotida koji se sastoje od duši ne baze (purinske ili primidinske), še era riboze i fosfatne skupine. Ako su gra evni blokovi RNA bili prisutni u prebioti kom okolišu, i ako su od njih sastavljeni polinukleotidi, te su se neki od polinukleotida po eli replicirati, RNA svijet je mogao biti prvi živi svijet na Zemlji.

Međutim, s obzirom na današnja saznanja iz prebioti ke kemije, malo je vjerojatno da je to bio slučaj [4]. Moguće je da su riboza, fosfat, purini i primidini bili dostupni za nastanak nukleotida, ali postoji mnogo načina na koji se mogu kombinirati da bi nastali nukleotidi. Također bi nastali mnogi analozi nukleotida te bi prinos samih nukleotida vjerojatno bio vrlo mali. Nukleotidi (i njihovi analozi) bi se mogli i polimerizirati, te bi nastali polimeri imali različit broj fosfatnih skupina koje povezuju šeere, kombinacije 2',5'-, 3',5'- i 5',5'-fosfodiesterskih veza, D- i L- stereoisomere šeera, - i - anomere glikozidne veze te različite modifikacije šeera, fosfata i baza.

Teško je prepostaviti mehanizam replikacije koji bi funkcionalisao bez obzira na tolike strukturne razlike, i kojem bi takve sekvene predstavljale genetičku informaciju.

Riboza je vrlo nestabilan še er [1], a reakcijom sinteze riboze iz formaldehida u laboratorijskim uvjetima nastane kompleksna smjesa različitih šeera u kojoj je riboza u malom udjelu, prijevini uvjeta reakcije. Sinteza purinskih nukleozida direktno iz riboze i duši ne baze nije efikasna, dok jedina prebiotička sinteza primidinskih nukleozida kreće od molekule arabinose-3-fosfata, za koju je malo vjerojatno da je postojala u prebioti kom okolišu. Moguće je da su postojali posebni prebiotički uvjeti koji su doveli do preferentne sinteze aktiviranih -D-nukleotida ili preferentne polimerizacije takvih monomera [4].

Reakcija polimerizacije je termodinamički nepovoljna, te su stoga anorganski katalizatori predloženi kao moguće rješenje za neenzimsku sintezu i polimerizaciju nukleotida. Selektivnom adsorpcijom monomera na površine minerala kao npr. montmorilonita moglo je doći do ubrzavanja reakcije polimerizacije monomera i nastanka dovoljno dugih polimera za obavljanje katalitičke i replikacijske funkcije. Smatra se da su za to potrebni polimeri sastavljeni od najmanje 20 do 100 monomera [1].

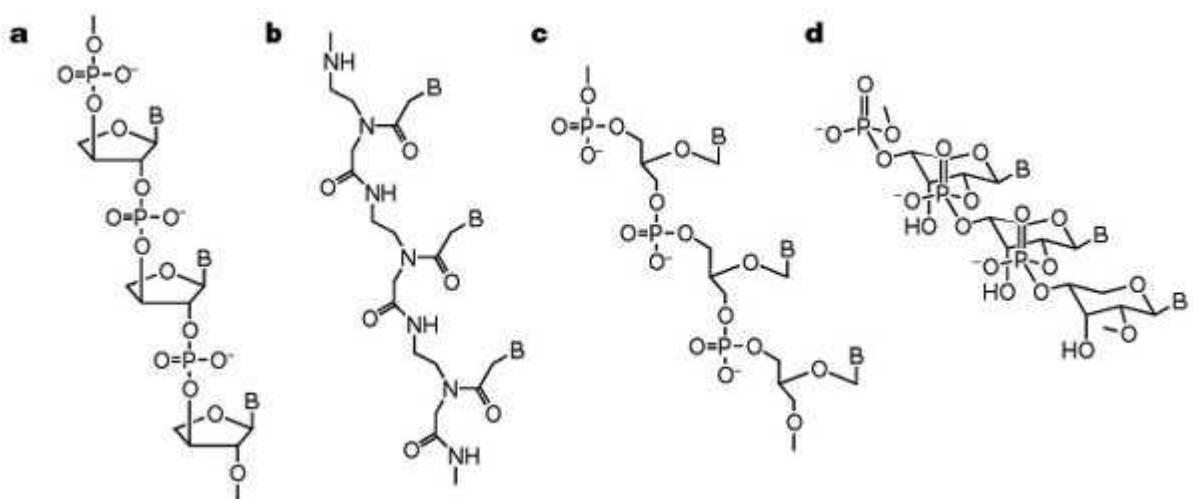
Na primjer, prebiotska sinteza šeera iz formaldehida može se modificirati kroz i od glikoaldehid fosfata, te kao dominantni produkt nastaje riboza 2,4-difosfat. Reakcija se može odvijati u razrijeđenim vodenim otopinama reaktanata pri pH vrijednosti blizu neutralne s određenim metalnim hidroksidima kao katalizatorima [4].

Ipak je malo vjerojatno da je RNA molekula sposobna za replikaciju i katalizu nastala spontano, te su stoga predložene druge molekule kao mogu i prekursori RNA molekule odnosno postojanje pre-RNA svijeta. Posljednjih godina vršena su istraživanja potencijalnih prirodnih analoga nukleinskih kiselina koji su mogli prethoditi molekulima RNA.

Peptid nukleinska kiselina (PNA) sastoji se od okosnice nalik peptidu, odnosno povezanih derivata aminokiselina, *N*-(2-aminoetil)glicina na koje su vezane duši ne baze preko metilenkarbonilne skupine (Slika 1.). Aminoetylglisin je sintetiziran u reakcijama elektri nog izbijanja iz amonijaka, dušika, metana i vode. Prebiotska sinteza PNA monomera do danas nije uspjela.

Molekula PNA se Watson-Crickovim sparivanjem baza može povezati s komplementarnim lancem PNA ili RNA, tvoreći tako dupleks u vodenoj otopini [4, 6]. Podložna je intramolekulskoj reakciji prijenosa *N*-acilne skupine što sprijeava konvencionalne mehanizme polimerizacije [4].

Trezoa nukleinska kiselina (TNA) sastoji se od -l-treofuranoza povezanih 3',2'-fosfodiesterskom vezom (Slika 1.). I ova molekula se Watson-Crickovim sparivanjem baza može povezati s komplementarnim lancem ili stvoriti stabilan heterodupleks s molekulom RNA. Trezoa je jedna od dviju aldötetroza i može se povezivati samo na 2' i 3' pozicijama, te je zbog te jednostavnije strukture njena sinteza lakša od sinteze standardnih nukleotida [4,6]. Pretpostavljen je i mogući put kojim je došlo do prijelaza iz TNA-svijeta u RNA-svijet bez gubitka kontinuiteta genetičke informacije [4].



**Slika 1.** Mogući prethodnici molekule RNA; **a**, trezoa nukleinska kiselina (TNA); **b**, peptid nukleinska kiselina (PNA); **c**, analog nukleinske kiseline dobiven iz glicerola; **d**, piranozil-RNA [4]

Kao mogu i prethodnici molekule RNA predloženi su i analozi nukleinskih kiselina dobiveni iz glicerola te piranozil-RNA koja sadrži -D-ribopiranozilne jedinice povezane 4',2' vezom (Slika 1.) iako nema dovoljno eksperimentalnih dokaza u prilog tim kandidatima [4]. Moguće je da je životu baziranom na RNA molekuli prethodio polimer koji bio nalik nukleinskim kiselinama a mogao se replicirati i evoluirati.

Na in prijelaza s molekule koja je prethodila RNA molekuli na RNA molekulu ovisio je o tome da li je ta molekula bila slična nukleinskoj kiselini ili ne. Ako se ta molekula mogla spajavati s RNA molekulom, genetička informacija je mogla biti očuvana «transkripcijom» pre-RNA u RNA. RNA bi dobila sposobnost replikacije a time i selektivnu prednost nad pre-RNA molekulom, i preuzeala bi ulogu nosioca genetičke informacije.

Katalitički potencijal PNA, TNA i ostalih predloženih molekula prethodnica RNA još uvijek nije istražen ali svaka hipoteza o pre-RNA životu trebala bi razmotriti mogućnost da li je prvotni genetički sustav mogao ubrzati pojavu molekule RNA [4].

### **3. RNA SVIJET**

Ideje koje su poslužile kao temelj za teoriju o RNA svijetu javile su se kasnih šezdesetih godina. Tada je bilo poznato da se replikacija nukleinskih kiselina odvija pomo u proteinskim enzima, te da su za sintezu proteina potrebne nukleinske kiseline. Pojavilo se pitanje što se razvilo prije, proteini ili nukleinske kiseline, odnosno metabolizam ili geni? Na problem se može gledati kao problem «kokoši ili jajeta». Kako bi se problem riješio, trebalo je doku iti da li su proteini ili nukleinske kiseline pogodniji za samostalan repliciraju i sustav. Nukleinske kiseline su se inile kao najlogi nije rješenje. Polinukleotidna sekvenca je mogla poslužiti kao kalup za sintezu komplementarnog lanca od mononukleotida ili kratkih oligonukleotida, na osnovi Watson-Crickovog sparivanja baza.

Za replikaciju polipeptida nije bio poznat ekvivalentan mehanizam. Autori triju lanačaka (Woese, 1967; Crick, 1968; Orgel, 1968) prepostavili su da bi postojanje samostalnog organizma s RNA genomom bilo moguće jedino ako bi RNA preuzeila funkcije koje su prethodno obavljali proteini, kao na primjer funkciju RNA polimeraza i nukleaza. Zapravo je istraživanje neenzimatske replikacije sekvenci nukleinskih kiselina (Sulston *et al.*, 1968). Tako je pretpostavljeno da su koenzimi koji imaju nukleotide u svojoj strukturi ostaci vremena kada je RNA funkcionalala bez pomoći proteina (Woese, 1967; Orgel, 1968; Orgel&Sulston, 1971) i ta je ideja dalje razvijana (White, 1976). Pretpostavljeno je i da je prvotni (originalni) ribosom bio sastavljen isključivo od molekule RNA (Crick, 1968) [6].

Za stvaranje teorije o RNA svijetu ključno je bilo otkriće ribozima, katalitičkih RNA molekula, do kojeg su neovisno došla dva znanstvenika, Cech i Altman. Za to otkriće 1989. godine dodijeljena im je Nobelova nagrada.

Walter Gilbert je 1986. postavio teoriju o RNA svijetu, koji je prethodio današnjem, DNA/protein svijetu. Teorija predlaže razvitak današnjih oblika života s DNA genomom iz jednostavnijih oblika baziranih na RNA genomu.

Molekula RNA sadržava nasljednu informaciju i istovremeno ima katalitičku sposobnost, što je i vrlo vjerojatnom pramolekulom života. Centralni proces u RNA svijetu bila je replikacija RNA genoma, no neki oblik metabolizma je morao podržavati taj proces [4]. Laboratorijski pokusi evolucije *in vitro* pokazali su da katalitičke RNA odnosno ribozimi mogu katalizirati brojne važne biokemijske procese, uključujući i neke korake sinteze nukleotida. RNA svijet mogao je sadržavati mnogo katalitičkih RNA molekula koje su možda skladno funkcionalne [1]. Moguće je i da su sve reakcije u današnjem osnovnom metabolizmu nekada bile katalizirane ribozimima [4].

Razvitak sinteze proteina i inkapsulacija repliciraju eg sustava su se vjerojatno desili u RNA svijetu. U prilog ovoj pretpostavci govori injenica da ribozimi mogu katalizirati etiri osnovne reakcije uklju ene u biosintezu proteina. Ako je ona to na, primitivni geneti ki kod tako er ima porijeklo u RNA svijetu [1].

RNA svijet pojavio se na Zemlji vjerojatno prije 4.2 milijuna godina i trajao je do prije 3.6 milijuna godina [1]. Može se podijeliti u dva vremenska razdoblja: razdoblje prije razvjeta sinteze proteina odnosno ribozimskog pretka današnjih ribosoma, te razdoblje nakon razvjeta sinteze proteina, koje se esto naziva ribonukleoproteinski svijet (RNP svijet) [3].

Molekula RNA ima nekoliko karakteristika koje je ine pogodnom za jednostavan sustav podložan darvinisti koj evoluciji. Sadrži samo etiri razli ite gra evne jedinice, odnosno etiri razli ita nukleotida, s vrlo sli nim kemijskim svojstvima; njezine gra evne jedinice se lako polimeriziraju kada su aktivirane i vezane na komplementarni lanac; molekula je polianion i lako se otapa u vodi. Može stvarati jednostavne sekundarne strukture podložne varijaciji zbog mutacija. Sve te karakteristike ine je manje sofisticiranom u odnosu na DNA i proteine [4].

RNA molekula je vrlo nestabilna što je moglo biti ograni avaju e u RNA svijetu i ukazuje na to da je bila vrlo efikasna u samoreplikaciji kako bi bilo dovoljno molekula potrebnih za opstanak. Nestabilnost RNA je mogao biti glavni uzrok prelaska na DNA/protein svijet [1].

Polimerizacija DNA molekula pomo u kalupa teža je od polimerizacije RNA jer je 3' OH skupina molekule DNA znatno manje kiselosti u odnosu na 3' OH skupinu RNA. Ipak, ribozimi mogu deprotonirati 3' OH skupinu DNA što omogu uje nukleofilni napad na fosfat kako bi se stvorila 3',5'-fosfodiesterska veza. Ribozim bi mogao funkcijonirati kao DNA polimeraza, i takva molekula bi se mogla pojaviti u prirodi ili laboratoriju kao evolucijski potomak ribozima RNA polimeraze.

Na molekulu DNA možemo gledati kao na modificirani oblik RNA. Riboza je normalan še er (ne deoksiriboza) a timin je 5-metil-uracil.

Postavlja se pitanje da li je mogu e da je transformacija RNA molekule u DNA molekulu bila katalizirana ribozimom. U današnjim stanicama DNA se sintetizira iz RNA prekursora, ribonukleotida (rNTP-ova), koji se pretvaraju u DNA prekursore, deoksiribonukleotide (dNTP-ove). Ribonukleotid reduktaze kataliziraju pretvaranje rNTP-ova u dNTP-ove, dok timidilat sintaze kataliziraju metilaciju dUMP-a odnosno nastanak dTMP-a. Enzimi koji prepisuju RNA u DNA (reverzna transkriptaza) vjerojatno su potomci onih koji su sudjelovali u prijelasku RNA svijeta u DNA/protein svijet. Najbitnija reakcija u tom

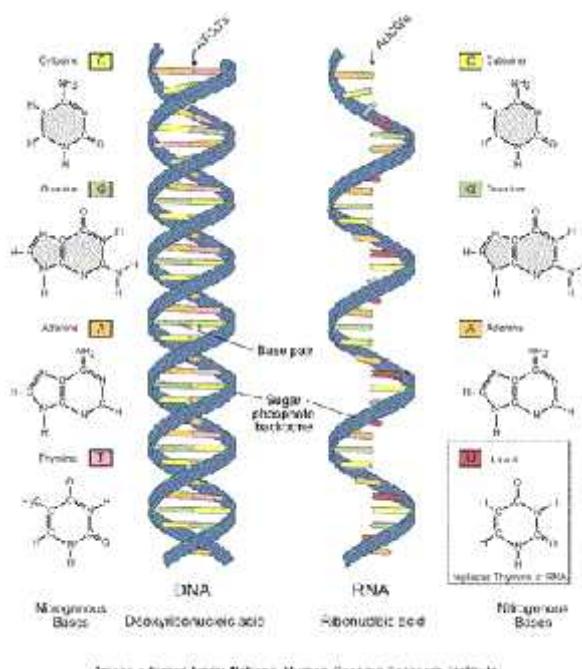
procesu, s kemijskog stajališta (vi enja), je redukcija riboze u deoksiribozu ribonukleotid reduktazama [3].

Enzim ribonukleotid reduktaza je već inom dimer, koristi različite kofaktore, do sada su otkrivene četiri skupine a mehanizam reakcije ide preko stvaranja slobodnih radikala [5]. Pretpostavlja se da takvu reakciju nije mogla katalizirati RNA molekula, prvenstveno zato jer bi bila preosjetljiva na prisutnost radikala. Ako je pretpostavka to na, RNA molekula je modificirana u DNA molekulu pomoću proteinskih enzima [3].

Dakle, informacija u RNA mogla se reverzno transkribirati u DNA i kao posljedica molekula DNA je preuzela ulogu genetičkog materijala [4]. To se moglo dogoditi u dva koraka: prvo je nastala U-DNA a zatim T-DNA. Neki bakterijski virusi imaju U-DNA genome te bi oni mogli biti relikti tog razdoblja [3].

Molekula DNA može stvarati dulje oligomere što omogućuje veći kapacitet pohrane informacije. Manje je reaktivna od molekule RNA, odnosno stabilnija je što je učinkovitiji boljim izborom za genetički materijal.

Proteinski enzimi, sastavljeni od dvadeset aminokiselina, mogu se sastojati od više podjedinica te imaju veću kemijsku različitost od molekule RNA, što ih čini boljim izborom za obavljanje katalitičke funkcije [4]. Međutim, RNA se zadržala u današnjem DNA/protein svijetu, te i dalje obavlja vrlo važne uloge u živim organizmima.

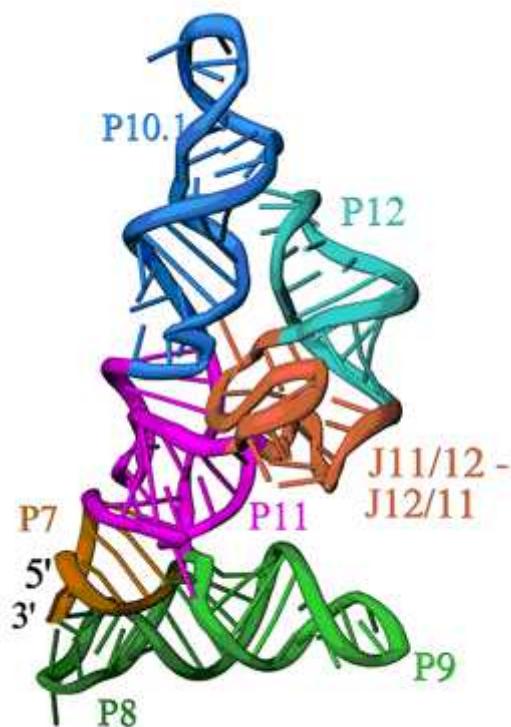


**Slika 4.** Strukture deoksiribonukleinske (DNA) i ribonukleinske kiseline (RNA) [8]

#### 4. RIBOZIMI

U današnjim stanicama, većina enzima su proteini, no otkriće vrlo velikog broja prirodnih ribozima i važnosti reakcija koje kataliziraju, dalo je podršku vjerodostojnosti ideje o RNA svijetu i o nukleinskim kiselinama kao prvim biokatalizatorima [7]. Otkriće Altmana i Cecha da molekula RNA može biti biokatalizator odnosno enzim bilo je iznenađujuće u to doba. Prema centralnoj dogmi, nukleinske kiseline su bile nosioci genetičke informacije dok su proteini bili funkcionalne molekule i biokatalizatori.

Tijekom sedamdesetih godina, Altman i Cech su nezavisno istraživali na koji način se genetički kod iz DNA prepisuje u molekulu RNA. Altman je 1978. proučavao enzim iz bakterije *Escherichia coli* koji je mogao cijepati RNA. Taj enzim, ribonukleaza P, sastoji se od proteina i RNA molekule koji formiraju kompleks (Slika 2.). Kada su Altman i njegovi suradnici razdvojili protein od nukleinske kiseline, enzim više nije bio funkcionalan. Međutim, enzimska aktivnost se mogla ponovo uspostaviti kada bi se dvije komponente enzima ponovo spojile. Tada je prvi put pokazano da je RNA molekula potrebna za katalitičku reakciju. Tek pet godina kasnije, Altman je dokazao da RNA molekula ima sposobnost samoizrezivanja.



Slika 2. Ribonukleaza P [10]

Thomas Cech je istraživao isijecanje introna i sljepljivanje eksona kod vrste *Tetrahymena thermophila*. Otkrio je da kada se u reakcijsku smjesu stavi samo RNA molekula, bez proteina, i dalje dolazi do isijecanja i sljepljivanja, odnosno RNA molekula sama katalizira tu reakciju. Godine 1982. Cech je prvi pokazao da RNA molekule mogu imati katalitičku funkciju i nazvao ih je ribozimima (ribonucleic acid enzyme) [9].

Prirodni ribozimi kataliziraju reakcije cijepanja ili ligacije fosfodiesterske okosnice molekule RNA. Ribosom s peptidil transferaznom aktivnošću predstavlja jedinu iznimku i razlikuje se od ostalih ribozima. Otkrio je da je ribosom također ribozim vjerojatno je najviše doprinijelo hipotezi o RNA svijetu.

Ribozimi mogu katalizirati prijenos fosfatne skupine putem dviju različitih vrsti kemijskih reakcija, koje se razlikuju po svojim produktima. Na osnovu toga, prirodni se ribozimi mogu podijeliti u dvije skupine: 1) samo-izrezujuće RNA («self-cleaving RNAs»), koje uključuju «hammerhead», «hairpin», hepatitis delta virus (HDV), «Varkud satelite» (VS) i «glmS» ribozime i 2) samo-prekrajajući ribozimi («self-splicing ribozymes») koji uključuju introne grupe I i II, group-I-like cleavage ribozyme (GIR1 branching ribozyme) i ribonukleazu (RNase P).

Samo-izrezujući ribozimi kataliziraju reakciju reverzibilnog cijepanja fosfodiesterske veze, kojom nastaje 5'-OH skupina i 2'-3'-ciklička fosfatna skupina.

Uključeni su u replikaciju RNA genoma koji ih kodira. Svaki od navedenih ribozima ove skupine koristi različiti mehanizam katalize te ima drugačiju sekundarnu i tercijarnu strukturu. Samo-prekrajajući ribozimi kataliziraju reakcije cijepanja i nastanka fosfodiesterske veze, kojima nastaje 5'-fosfatna skupina i 3'-OH skupina.

Ribozimi sisavaca su još jedna skupina ribozima, no svrstavaju se odvojeno zbog osobitih karakteristika i jer ih nalazimo samo kod sisavaca. Skupina uključuje HDV ribozim i dva nedavno otkrivena ribozima: CoTC («co-transcriptional cleavage») ribozim i CPEB3 («cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 3») ribozim.

Za hipotezu o RNA svijetu posebno je važan *glmS* ribozim, koji cijepa mRNA *glmS* gena u mnogim Gram-pozitivnim bakterijama, zato što je ujedno i «riboswitch» odnosno dio molekule mRNA koji može neposredno (direktno) vezati ciljnu malu molekulu i na taj način regulirati vlastitu ekspresiju. Ovaj ribozim koristi molekulu glukozamin-6-fosfata kao kofaktor, što je ester službeni kod proteinskih enzima.

Aptamerne domene (oligonukleotidi ili peptidne molekule koje vežu specifične molekule kao mete) riboswitch-eva su evolucijski vrlo rjeđe učuvane u svim životinjama. U RNA svijetu mogli su postojati ribozimi koji su regulirali vlastitu aktivnost, odnosno ujedno

su bili i riboswitch-evi. Takve molekule mogu se smatrati preostalim predstavnicima (reliktima) metabolizma koji je postojao u ranom RNA svijetu.

Introni grupe I koriste mehanizam prekrajanja ekvivalentan onome koji koriste sve poznate DNA i RNA polimeraze što upu uje na to da je prvotna replikacija u RNA svijetu mogla biti katalizirana ribozimima srodnim današnjim intronima grupe I. To bi mogao biti primjer konvergentne evolucije.

RNaza P se razlikuje od ostalih ribonukleaza po tome što je ujedno i ribozim. Bila je me u prvim otkrivenim ribozimima, esencijalna je za posttranskripcijsku doradu tRNA molekula i prisutna je u velikom broju u stanicama, kao i ribosomi. S ozbirom da je ribonukleoprotein, odnosno ima i proteinsku i RNA podjedinicu, i da je nalazimo u sve tri domene živoga svijeta (arhebakterije, bakterije, eukarioti), pogodna je za prouavanje evolucije molekule RNA i mehanizama prijelaza od ribozima do proteinskih enzima. Bakterijske RNaze P (te neke arhebakterijske) su efikasni katalizatori *in vitro* i bez proteinske podjedinice enzima, dok eukariotske RNaze P i većina arhebakterijskih za katalitičku aktivnost trebaju proteinsku podjedinicu [7].

Proces kojim su mogli nastati katalizatori može se ponoviti u laboratorijskim uvjetima [1].

Osnovna metodologija koja se koristi za razvitak ribozima sa željenim aktivnostima je *in vitro* selekcija. Tehnika SELEX (systematic evolution of ligands by exponential amplification) koristi velike populacije nasumičnih RNA ili DNA sekvenci kao materijal za selekciju rijetkih funkcionalnih molekula, opomažujući i Darvinovu evoluciju ribozima koja se mogla odvijati u RNA svijetu [7].

Pokusи *in vitro* selekcije pokazuju da iz nasumičnih sekvenci nukleotida mogu nastati funkcionalne nukleinske kiseline. Takve jednostavne sekvene i strukturni motivi mogu biti u inkoviti u vezanju liganda i katalizi, što ukazuje da je razvitak od najranijih samoreplicirajućih molekula do metabolizma u kojem je RNA molekula katalizator, možda bio mogu [1].

Zbog različitosti aptamera i ribozima koji se mogu selekcionirati u tim pokusima moguće je konstruirati «fosilni zapis» evolucije RNA svijeta gdje zamjenu molekulama iz prošlosti predstavljaju *in vitro* selekcionirani katalizatori. Na taj način moguće je zamisliti vjerojatan put od jednostavnih oligonukleotidnih samoreplicirajućih molekula do genomske polimeraze, kao i put od osnovnih ribozimskih aktivnosti do ribosoma. Što je najvažnije, pokusi *in vitro* selekcije daju vjerojatnost da se taj scenario zaista odvijao u RNA svijetu.

Jednostavne molekule sa sposobnošću u vezanja liganda i katalizatori mogli su razviti druga iju strukturu i funkciju.

S porastom duljine repliciraju ih sekvenci, mogli su biti dobivene nove, kompleksnije funkcije i brža katalitička aktivnost. Povećanjem broja, vrsta i duljine ribozima, razvili bi se RNA genomi, odnosno samoreplikacija bi dovela do nastanka života [1].

Pretpostavljajući da je RNA svijet prethodio nastanku translacije i evoluciji moderne stanice, u kojoj su proteini funkcionalni biopolimeri, inicijalno se vjerovatno da su ga inicijalni brojni katalizatori i metabolički putevi koji su prethodili ili oponašali puteve koje danas nalazimo u modernom metabolizmu.

Aptameri obično vežu ciljne molekule s nanomolarnim do mikromolarnim vrijednostima konstante disocijacije, što je i mnogi proteinski ligandi i katalizatori koje nalazimo u prirodi. Vjerovatno su se vezna mjesta molekula za ligand razvila u RNA svijetu, te su funkcionalna načina i sljedile današnjem.

RNA kataliza, odnosno RNA-katalizirana replikacija molekule RNA, ključna je za ideje o načinu na koji je život na Zemlji mogao evoluirati do današnje kompleksnosti. S obzirom da nema poznatih prirodnih RNA replikaza, provedeni su pokusi *in vitro* selekcije kako bi se pronašli ribozimi sposobni za replikaciju.

RNA ligaze su prvi izolirani ribozimi u pokušaju *in vitro* selekcije. Kataliziraju nukleofilni napad 3' hidroksilne skupine na 5' trifosfat drugog RNA oligonukleotida, mehanizam je identičan onome koji koriste moderne RNA-ovisne RNA polimeraze.

Do sada su selezionirani ribozimi ligaze, alkil transferaze, kinaze, fosfataze, esteraze te ribozimi koji mogu katalizirati nastanak veze između dva ugljikova atoma. Pokazano je da ti ribozimi kataliziraju mnoge osnovne reakcije današnjeg, modernog metabolizma, što ukazuje da su takvi ribozimi također mogli postojati u RNA svijetu. Međutim, ti ribozimi su 1000 puta ili više sporiji od proteinских enzima. Rani ribozimi su, osim vezanja supstrata, vjerojatno mogli vezati i kofaktore. Na primjer, do sada su izolirani mnogi aptameri koji se vežu na adenozin ili njegove analoge, zatim anti-CoA, anti-FMN, anti-FAD i anti-NMN aptameri. Može se postaviti pitanje na koji način su ribozimi koristili svoje kofaktore? Postoje dvije osnovne opcije: nekovalentnim interakcijama ili kovalentnim vezanjem. Oba mehanizma su uspješno dokazana u laboratorijskim uvjetima.

Reakcije prijenosa kemijske skupine koje se odvijaju na ribosomu se koriste kroz metabolizam, te su stoga mogli postojati mnogi putevi za razvitak translacije u ranom RNA svijetu [1].

## **5. ZAKLJU AK**

Molekula RNA ima vrlo važnu ulogu u biologiji živoga svijeta. Nosioc je geneti ke informacije i ima kataliti ku funkciju a upravo ta dva svojstva upu uju na to da RNA molekulu možemo smatrati pramolekulom života. Razdoblje u prošlosti u kojem se živi svijet temeljio na molekuli RNA nazivamo RNA svijet, a teoriju o RNA svijetu postavio je Walter Gilbert 1986. godine. RNA svijet pojavio se na Zemlji vjerojatno prije 4.2 milijuna godina i trajao je do prije 3.6 milijuna godina. Zbog nestabilnosti RNA i teške prebioti ke sinteze njenih osnovnih komponenti mogu e je da je RNA svijetu prethodio pre-RNA svijet, koji se temeljio na molekulama prekursorima RNA, a te molekule su mogle biti peptid nukleinska kiselina (PNA) ili treoza nukleinska kiselina (TNA).

Nestabilnost RNA molekule vjerojatni je uzrok prelaska na DNA/protein svijet. Molekula DNA je vjerojatno stvorena reverznom transkripcijom, te je zbog svoje ve e stabilnosti i kapaciteta pohrane informacije preuzala ulogu geneti kog materijala. Proteini su zbog ve e kemijske i strukturne razli itosti, kao efikasniji katalizatori, zamijenili RNA molekulu.

Otkri e ribozima imalo je velik utjecaj na stvaranje teorije o RNA svijetu. Ribozimi koje nalazimo u prirodi kataliziraju reakcije cijepanja ili ligacije fosfodiesterske veze, a mogu se podijeliti u dvije skupine, samo-izrezuju e i samo-prekrajaju e ribozime. Ribozimi sisavaca se svrstavaju odvojeno zbog osobitih karakteristika i zastupljenosti samo kod sisavaca.

Pokusima *in vitro* selekcije pokazano je da iz nasumi nih sekvenci nukleotida mogu nastati funkcionalne nukleinske kiseline, a prvi tako izolirani ribozimi bili su RNA ligaze.

injenica da je ribosom ujedno i ribozim govori u prilog hipotezi o RNA svijetu, kao i to da su u laboratoriju dobiveni ribozimi koji mogu katalizirati brojne reakcije u današnjem metabolizmu.

Ostaju otvorena mnoga pitanja o razvitku RNA svijeta, njegovog funkcioniranja i kompleksnosti te prijelaska u DNA/protein svijet a sama teorija o RNA svijetu, iako nudi neka rješenja, nije u potpunosti prihva ena. Ipak, brojni dokazi u današnjoj biologiji ukazuju da bi ona mogla biti to na.

## 6. LITERATURA

- [1] Bada J. L., 2004. How life began on Earth: a status report. *Earth and Planetary Science Letters* **226**, 1-15
- [2] Ellington A.D., Chen X., Robertson M., Syrett A., 2009. Evolutionary origins and directed evolution of RNA. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **41**, 254-265
- [3] Forterre P., 2005. The two ages of the RNA world, and the transition to the DNA world: a story of viruses and cells. *Biochimie* **87**, 793-803
- [4] Joyce G. F., 2002. The antiquity of RNA-based evolution. *Nature* **418**, 214-221
- [5] Nelson D.L., Cox M.M., 2004. RNA metabolism: DNA-Dependent Synthesis of RNA, Lehninger Principles of Biochemistry, Fourth Edition
- [6] Orgel L. E., 2004. Prebiotic Chemistry and the Origin of the RNA World. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* **39**, 99-123
- [7] Talini G., Gallori E., Maurel M.-C., 2009. Natural and unnatural ribozymes: Back to the primordial RNA world. *Research in Microbiology* **160**, 457-465
- [8] <http://home.comcast.net/~llpellegri/RNA%20DNA.gif>
- [9] [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1989/press.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1989/press.html)
- [10] [http://www-ssrl.slac.stanford.edu/research/highlights\\_archive/RNase\\_P\\_fig1.gif](http://www-ssrl.slac.stanford.edu/research/highlights_archive/RNase_P_fig1.gif)

## **7. SAŽETAK**

RNA molekula sadrži geneti ku informaciju i ima kataliti ku ulogu, te je stoga možemo smatrati pramolekulom života. Njena uloga je vrlo bitna i u danas u biologiji. RNA svijet je razdoblje u prošlosti Zemlje u kojem se život temeljio na RNA molekuli, a teoriju o RNA svijetu postavio je Walter Gilbert 1986. godine.

U ovom radu prikazan je mogu razvoj i funkcioniranje RNA svijeta, te njegov prelazak na DNA/protein svijet, te injenice koje govore u prilog teoriji o RNA svijetu. Opisana je mogu a prebioti ka sinteza RNA molekule i ribozimi koji su vrlo važni za teoriju o RNA svijetu.

## **8. SUMMARY**

RNA molecule stores genetic information and has a catalytic role, which makes us consider it to be the origin of life. Its role is also very important in contemporary biology. The RNA world represents a period in history of Earth in which life was based on the RNA molecule and the RNA world hypothesis was proposed by Walter Gilbert in 1986.

This work displays a possible development, functioning of the RNA world, and the transition to DNA/protein world, as well as facts that contribute to the RNA world hypothesis. A possible prebiotic synthesis of the RNA molecule has been described here, as well as ribozymes which are important for the hypothesis.