

## Az RNS-világ

**Kun Ádám**

*Az élet hajnalán, a molekuláktól az első sejtig vezető úton volt egy szakasz, amelyben feltételezhetően az RNS-molekula játszotta a főszerepet. Ez a jelenkori szervezetekben a DNS, mint információhordozó és a fehérjék mint enzimek között megbúvó molekula egymaga képes információt hordozni és enzimként biokémiai reakciókat katalizálni.*

Az élet keletkezését az összetettség folyamatos növekedésének olyan folyamataként képzeljük el, amely az egyszerű, szerves molekuláktól vezet el az első élő sejtig. Ahogy a törzsfajlásnak is az időben hozzánk közelebbi részeit ismerjük jobban, úgy az élethez vezető útnak is a késői szakaszai hagytak több nyomot, amelyen a kutatók elindulhatnak. Ahogy többet tudunk a mamutokról és a kardfogú tigrisekről, mint a dinoszauruszokról, úgy a dinoszauruszokról is többet tudunk, mint, mondjuk az Ediacara fauna (a földtörténeti Cambrium-ot megelőző kor) élőlényeiről. Az első sejtek fosszilis nyomait viszont nem a kőzetekbe temetve kell keresnünk, hanem biokémiánk konzerválódott részeiben. Egyrészt meg kell értenünk, hogy egy olyan lenyűgözően összetett rendszer, mint az élő sejt, hogyan alakulhatott ki. Másrészt meg kell vizsgálnunk ennek a rendszernek a furcsaságait, esetlegességeit, a mai rendszerben érthetetlennek tűnő megoldásait.

A mai sejtek egyik alapvető jellegzetessége, hogy genetikai információjukat DNS-ben tárolják, az anyagcseréjüket pedig enzimek végzik. A nukleinsavakban tárolt információ igen összetett biokémiai művelettel fordítódik át fehérjékké. Az élet keletkezése szempontjából ez jelentős probléma, hiszen pusztán a DNS másolásához a másoló enzimeken kívül az enzimeket előállító transzlációs gépezetre is szükség van. Ez önmagában több tucat igen fejlett enzimet és egyéb molekulát igényel. Egy működőképes DNS–fehérjealapú világhoz mindezen enzimeknek szinte egyszerre kellett volna megjelenniük, ami lényegében lehetetlen.

Biokémiánk tüzetesebb vizsgálata viszont rögtön megoldással is szolgál. Nézzük meg alaposabban a DNS-től a fehérjéig vezető utat. Először a DNS-ben tárolt információt a hírvivő-RNS (mRNS) viszi a fehérjeszintézist végző, riboszómának nevezett fehérje–RNS komplexhez. A fehérjéket felépítő aminosavak transzfer-RNS-ekhez (tRNS) csatolva szállítódnak a fehérjeszintézis helyére. Az RNS búvik meg a háttérben és foglal el központi szerepet a

folyamatban. Hogy ez mennyire igaz, arra csak nemrég jöttek rá igazán. A 2009-ben Nobel-díjjal kitüntetett *Thomas Steitz* és munkatársai kimutatták, hogy a peptidil transzferreakciót, vagyis az aminosavakat egymáshoz kötő peptidkötés kialakítását a riboszóma egyik RNS-része végzi. Álljunk csak meg! Egy RNS-molekula enzimként működik? A tényt, hogy az RNS enzimként is működhet, a '80-as évek elején fedezték fel. Egymástól függetlenül *Sidney Altman* és *Thomas Cech* kutatócsoportja is enzimaktivitást érzékelt tisztított RNS-mintában. Az akkori ismeretek szerint enzimként csak fehérje működhetett, így először arra gyanakodtak, hogy valamit elrontottak a tisztítás során. A kísérletet többször megismételve azonban az enzimaktivitás megmaradt, vagyis az RNS-molekula enzimként működött. Az enzimként működő RNS-molekulákat az enzim és a ribonukleinsav szavak összevonásából *ribozim*nek hívjuk. Felfedezésükért Altman és Cech 1989-ben kémiai Nobel-díjat kaptak.

*Gánti Tibor*, az élet keletkezésével foglalkozó kutatások hazai megalapítója, a fehérjeszintézis molekuláris részleteinek ismeretében már 1979-ben felvetette egy a DNS–fehérjevilágot megelőző RNS-világ létét. Ezen világban az RNS-molekula enzimként és információhordozóként is működik (egyes vírusok – többek között a HIV – RNS-ben tárolják genetikai információjukat).

Az egykori RNS-világ létre a természetes RNS-enzimek létén kívül további tények utalnak a jelenkori szervezetek biokémiájában. Nézzük meg a fontosabb koenzimek kémiai szerkezetét. A minden élőlény anyagcseréjében központi helyet elfoglaló koenzimek – ATP (adenozin-trifoszfát), NAD (nikotinamid-adenin-dinukleotid), NADP (nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát), FAD (flavin-adenin-dinukleotid), koenzim-A – mindegyike egy RNS-monomert (általában adenint) tartalmaz, de működésükben közvetlenül a nukleotidrész nem vesz részt. Egy RNS világbeli koenzim legegyszerűbben egy nukleotidon vagy rövid RNS-en keresztül kapcsolódhat az enzimhez. Az összes élőlényre jellemző, univerzális jellegzetességek általában ősi, mert teljes evolúciós lecserélődésük<sup>1</sup> majdnem lehetetlen: amennyiben például az ATP-t

---

<sup>1</sup> Itt mondhatnánk, hogy ennek a megállapításnak pontosan az RNS-világ feltételezése mond ellent, hiszen az enzimeket le kell cserélni fehérje enzimekre, az RNS információtároló feladatát pedig fel kell váltania a DNS-nek. A konkrétumokat jobban megvizsgálva, a helyzet teljesen más, mint egy kofaktor lecserélése. Egy-egy enzim esetében a fehérjeenzimre való áttérés egyedi esemény, nem kell minden enzimnek egyszerre áttérnie fehérjekatalízisre. A természetes ribozimek léte pont azt mutatja, hogy ez a folyamat nem is ment teljesen végbe. Hasonlóan az RNS-ről DNS-re áttérés sem teljes csere. Feltételezhetjük, hogy a transzláció már az RNS-világban kialakult (erre utal az RNS kizárólagos jelenléte a transzláció során). Alapvetően szükség van négy enzimre, ami a ribonukleinsavakat dezoxiribonukleinsavakká alakítja, egy DNS-replikázra és egy DNS-mintát használó RNS-szintetázra. Tehát a DNS-re való áttéréshez kevés új enzimre van szükség.

szeretnénk valami másra lecserélni, ahhoz az *E. coli* baktériumban ismert 2381 reakcióból 372 reakciót katalizáló enzimek kellene egyszerre megváltoznia.

A kofaktorok RNS-világban történt kialakulása gazdag korai anyagcserét feltételez. Lehetséges-e ez pusztán ribozimekkel? A válasz határozott igennek tűnik. A természetben ma is megtalálható ribozimek enzimaktivitása elég egyhangú (RNS-láncot hasítanak), ebből nehezen következtethetünk a ribozimek lehetséges enzimaktivitására, s így egy RNS-enzimalapú anyagcsere összetettségére. RNS-enzimeket – ahogy fehérjeenzimeket is – lehet evolváltni. Létezik eljárás, amivel véletlenszerű bázisösszetételű kezdeti RNS-molekulákból mesterséges szelekcióval adott enzimaktivitású ribozim hozható létre. Az így előállított mesterséges ribozimek enzimaktivitási repertoárja bizonyítja, hogy az RNS-ek majdnem mindarra képesek, amire a fehérjék. Egyes enzimfunkciókról úgy gondoljuk, hogy azokat nem láthatták el, például nem képesek ribózból a DNS építőköveiben található dezoxiribózt képezni. Viszont az RNS-világ szempontjából legfontosabbakat igen. Így képesek az RNS monomerjeit előállítani összetevőikből: összekapcsolni a nukleobázisokat és a ribózt nukleozidokká, a nukleozidokat foszforilálni nukleotiddá, majd ezeket aktiválni. Lehetséges továbbá az RNS-lánc hosszabbítása az aktivált nukleotid hozzákötésével, majd az aktiváláshoz használt nukleotid-foszfát regenerálása, nukleotid-trifoszfáttá (pl. ATP-vé, amit molekuláris energiatárolóként széles körben alkalmaz a szervezet). Megállapíthatjuk, hogy amennyiben megfelelő ribóz és nukleobázisok álltak rendelkezésre, az RNS-világ a saját építőköveit elő tudta állítani.

Az információt hordozó és enzimként is működő RNS-molekula egy csapásra megoldja – vagy legalábbis későbbre halasztja – a transzláció problémáját: az információt hordozó RNS-szál (templát) másolásával előáll az enzimként működő RNS-szál. Az enzimként működő RNS-szál másolásával pedig előáll az információt hordozó RNS-szál. A templát alapú RNSreplikáz, ami képes egy RNS-szál másolatát elkészíteni, a legalapvetőbb enzimfunkció az RNS-világban. Sajnálatos módon a tudomány még adós egy tökéletes replikáz ribozim előállításával. A '90-es évek végén úgy tűnt, a legjobb, amit elérhetünk, az 20 nukleotid templátalapú hozzáadása egy szálhoz, ami a ribozim 200 nukleotidos hosszúságához képes igen csekély, s pontossága sem túl jó, mindössze 96–97 %-os. Sok sikertelen próbálkozást követően 2011-ben történt jelentős előrelépés: az új – majdnem replikáz – ribozim már 98 nukleotidod képes az új szálhoz hozzáadni, így saját magának a felét előállíthatja. Pontossága akár 99,4 % is lehet.

Nem tudjuk, milyen komplexitást érhetett el egy tisztán RNS-világ. Elérhette-e a sejtes szerveződést, azaz a biokémiai folyamatokat lehatárolhatta-e valamilyen membrán? Ebben az esetben meg kell oldani a membránon keresztüli anyagszállítást, amely folyamatot ribozim bizonyítottan képes elvégezni. Egy ilyen elősejt az energiáját nyerhette tisztán a környezetében levő polifoszfátokból, de lehettek saját energiatermelő reakciói is: redoxi reakciót végző ribozimre is létezik példa. Számos más reakció katalizálására is ismert mesterséges ribozim. Továbbá az anyagcsere szabályozása is megoldható a ma ismert, az élőlényekben is működő RNS-alapú szabályozómechanizmusokkal. A mRNS-ek különböző környezetben különböző szerkezetet vehetnek fel, így egyes anyagok jelenlétében aktívak (transzláció folyhat róluk), hiányukban inaktívak vagy fordítva. Az elmúlt évtizedben számos kisméretű RNS-molekulát találtak az élőlényekben, amelyek a génregulációban vesznek részt (pl. mikroRNS, RNSi, siRNS). Gondolatban cseréljük ki az mRNS-t az információhordozó RNS-szállal, és transzláció helyett egyszerűen a mRNS másolására gondoljunk: máris ott vagyunk az RNS-világban, amelyben mindezen szabályozó ágensek ugyanígy működhetnek. A leírtak jól demonstrálják, hogy az RNS-világnak nem kellett megrekednie a végletekig leegyszerűsödött anyagcsere, például a pusztá önreprodukció szintjén, hanem elérhette akár a sejtes szerveződés összetettségét is.

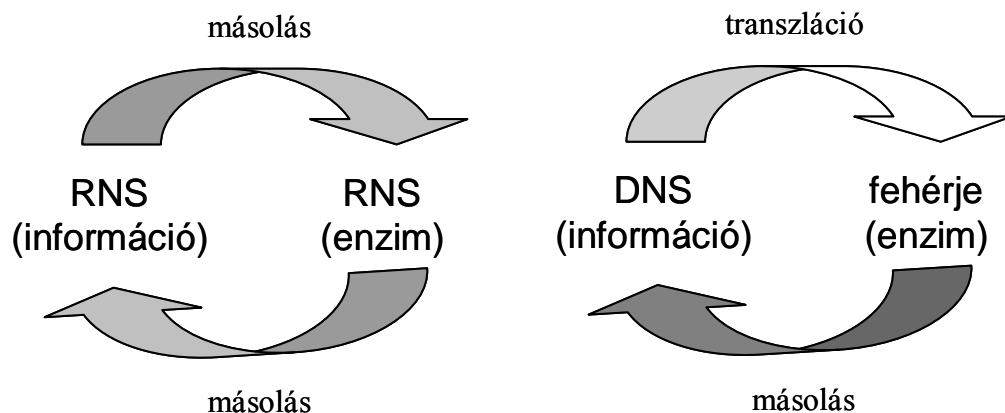
Hovatovább úgy tűnik, a fehérjeszintézis előfutára is az RNS-világban alakulhatott ki. Erre utal például az RNS-molekulák központi szerepe a jelenkori fehérjeszintézisben (lásd előzőekben). Továbbá a tény, hogy a ribozimek képesek a fehérjeszintézis minden lépését katalizálni, vagyis az aminosavakat aktiválni, az aktivált aminosavat tRNS-hez kötni, és a peptidiltranszfert elvégezni. A transzláció minden ma élő élőlény ősében kialakult. A tRNS-t a megfelelő aminosavval összekötő aminoacil-tRNS-szintetázok ősi fehérjeenzimek, hasonlóak minden élő szervezetben, továbbá ősi fehérjeenzimek vesznek részt az mRNS javításában is. Ellenben úgy tűnik, a DNS-másolás többször is kialakult, ugyanis a DNS-replikáz enzim más a baktériumokban (az élőlények egyik nagy csoportja) és más az eukariótákban és archeákban (az élőlények másik két nagy csoportja). Ez arra enged következtetni, hogy a legutolsó, univerzális közös ős RNS genetikai anyaggal rendelkezhetett, de már fehérje enzimek voltak. A DNS-ben való információátvitel tehát később alakulhatott ki.

A kísérletes eredményekből és a mai szervezetek biokémiájának „kövületeit” vizsgálva elénk tárul egy RNS-világ képe, amely a tudomány mai állása szerint megelőzte a mai DNS-fehérje

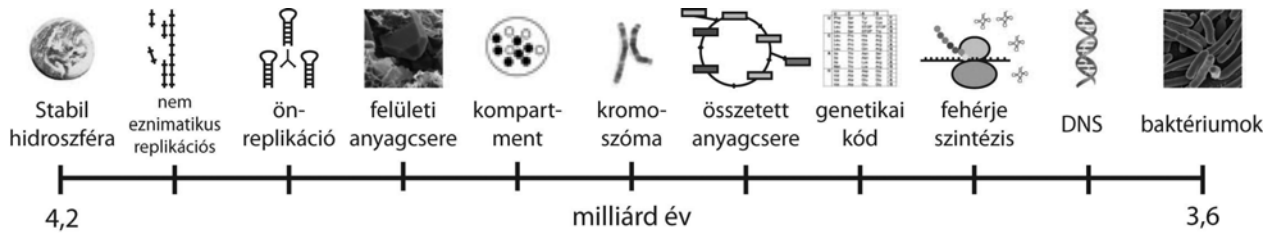
világot. Az RNS-világot olyan 3,6 milliárd éve szoríthatta ki az új világ, de az hagyott még követhető, vizsgálható nyomokat maga után. Ez a világ mindenképpen mérföldkő volt az élet kialakulásához vezető úton, sőt lehet, hogy az első tényleg élőnek nevezhető képződmények is ebben az érásban léteztek.

## Irodalom

- Chen X., Li N.–Ellington A. D. 2007: Ribozyme Catalysis of Metabolism in the RNA World. *Chemistry & Biodiversity* **4**, 633–655.
- Gánti, T. 1980: *Chemoton elmélet I. kötet A fluid automaták elmélete*. OMIKK, Budapest
- Gánti, T. 1989... *Chemoton elmélet II. kötet Az élő rendszerek elmélete*. OMIKK, Budapest
- Guerrier-Takada C.,–Gardiner K.–Marsh T., Pace N. – Altman S. 1983: The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme. *Cell* **35**, 849–857.
- Joyce G. F. 2002: The antiquity of RNA-based evolution. *Nature* **418**, 214–220.
- Kruger K.–Grabowski P.–Zaug A. J., Sands J.–Gottschling D. E.–Cech T. R. 1982 Self-splicing RNA: autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of *Tetrahymena*. *Cell* **31**, 147–157.
- Kun Á. 2010: RNS Világ és a hibaküszöb. *Magyar Tudomány* **171**, 388–395.
- Wochner A.–Attwater J.–Coulson A. –Holliger P. 2011: Ribozyme-catalyzed transcription of an active ribozyme. *Science* **332**, 209–212.



**1. ábra.** Az RNS-világ és a DNS-fehérjevilág alapvető folyamatainak összehasonlítása. Az RNS-világban a genetikai információ enzimmé az információhordozó szál másolásával válik, s az enzimszál másolásával újabb másolat készül az információs szálból. A DNS-fehérjevilágban viszont a DNS-ben kódolt genetikai információt összetett folyamat – a transzláció – alakítja át fehérjeenzimmé, s fehérjeenzim végzi a DNS másolását.



**2. ábra.** Az RNS-világ főbb lépései. A földi óceánok megjelenése és az első baktérium-fossziliák kora között helyezkedett el. A kezdeti, nem enzimatikusan másolódó RNS-ekből evolúció útján jött létre egy önmásolásra képes ribozim. Ásványi felszínhez kötődve újabb enzimek megjelenése következett, amelyek felszíni anyagcserét kialakítottak ki. Ez a viszonylag csekély összetettségű anyagcsere záródott lipidmembránba (kompartmentalizáció). Az addig egymástól elkülönülten másolódó ribozimok kromoszómába szerveződtek (amelynek alakja biztosan nem hasonlított az eukairóták kromoszómáira, az ábra csak illusztráció), s ezt követően vált lehetségessé az összetett anyagcsere megjelenése. Előbb az aminosavakat nukleotid-hármasokhoz rendelő genetikai kód jelent meg, s ezt követte a fehérjeszintézis, s így az RNS-enzimekről, fehérje enzimekre való áttérés. Az RNS-világ lezárásaként az információ a továbbiakban DNS-ben tárolódik.