

БІОТЕХНОЛОГІЯ

УДК 577.217.334: 577.217.32

В.В. ЩЕРБИК, Л.П. БУЧАЦЬКИЙ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 64, Київ, 01033

МОЛЕКУЛА тРНК – ГЕНЕТИЧНИЙ ТЕНЗОР КРИВИЗНИ У ЧОТИРИВИМІРНОМУ АФІННОМУ ПРОСТОРИ

Молекула тРНК може бути представлена як генетичний тензор кривизни у чотиривимірному афінному просторі, який залежить від трьох індексів, що нумерують 5 складових тензора. Молекула тРНК з підключеною амінокислотою є генетичним тензором кривизни, залежним від чотирьох індексів. Амінокислоти, що приєднуються до тРНК аміноацил-тРНК-синтетазами класу I і II, визначаються алгебрами Кліффорда $Cl(4, 6)$ і $Cl(6, 4)$ відповідно. Множини аміноацил-тРНК-синтетази класу I і II еквівалентні. Структура тРНК індукує дві тотожні алгебри Кліффорда $Cl(10, 10)$ як з боку акцепторного стебла, так і з боку антикодону.

Ключові слова: тРНК, аміноацил-тРНК-синтетаза, тензор кривизни, алгебра Кліффорда

Транспортні РНК (тРНК) є проміжними ланками, молекулярними адапторами у ланцюзі поліпептиду синтезу на рибосомі [1, 2]. Ці невеликі молекули, що складаються з 74–95 нуклеотидів, ковалентно об'єднують антикодон генетичного коду і амінокислоту. Добре відома вторинна структура тРНК у вигляді листа конюшини і третинна структура, схожа на латинську букву L. Всі молекули тРНК містять багато модифікованих нуклеотидів, які, зокрема, призначені для створення стандартної тривимірної поверхні, особливо в області антикодону, необхідної для позиціонування в А-сайт рибосоми.

Молекули тРНК містять чотири області, кожна з яких має інваріантні ділянки незалежно від амінокислоти, що підключається [3, 4]. На 3'-кінці акцепторного стебла завжди знаходиться триплет нуклеотидів **ССА**, на протилежному кінці – у положенні 34–36 нуклеотидів тРНК – розташований антикодон. Стандартна структура тРНК має 76 нуклеотидів. Однак, D-петля часто має розширену структуру, тобто збільшену довжину петлі; є також варіабельна петля зі змінним числом нуклеотидів. У молекулі тРНК є приблизно 20 спарених нуклеотидів, які не завжди утворюють канонічні пари.

Часто акцепторами однієї і тієї ж амінокислоти служать кілька ізоакцепторних тРНК з різними антикодонами; бувають, проте, тРНК з однаковими антикодонами, але з різною структурою. Призначення таких тРНК незрозуміле. Все ж, форма поверхні та об'єм тРНК мало залежать від особливостей первинної структури.

Для виконання функції адаптера в процесі трансляції мРНК молекула тРНК повинна бути приєднана до відповідного кодону амінокислоти, оскільки ненавантажена тРНК не сприймається рибосомою. Приєднання амінокислоти до тРНК здійснюється високоспецифічними ензимами аміноацил-тРНК – синтетазами [5–7]. Аміноацил-тРНК-синтетази поділяються на два класи і приєднують амінокислоту до 2'-ОН або 3'-ОН кінця рибози останнього (A76) нуклеотиду тРНК. Надалі за рахунок реакції трансетерифікації всі тРНК входять в рибосому в положенні 3'-ОН підключеної амінокислоти. Кількість аміноацил-

тРНК – синтетаз у клітині дорівнює кількості амінокислот, тобто 20; вони повністю визначають генетичний код.

Рибосома не реагує на амінокислоту, підключену до тРНК, але добре реагує на відсутність амінокислоти [8]. Причина цього в даний час невідома.

Є багато нез'ясованих питань стосовно поведінки як тРНК, так і аміноацил-т РНК - синтетаз. Чому до тРНК підключається тільки 20 амінокислот, тоді як штучно можна підключити і більше. У чому сенс поділу аміноацил-тРНК – синтетаз на два класи в залежності від розмірів амінокислот і підключення їх до різних кінців рибози? Незрозуміло, чому у амінокислоти **Lys** присутні аміноацил-тРНК – синтетази в двох класах; чому так виділяється амінокислота **Phe**, що приєднується не до 3'-ОН, а до 2'-ОН кінця рибози.

У цій статті ми спробуємо відповісти на частину із цих питань.

Алгебри Кліффорда тРНК і аміноацил-тРНК – синтетаз

Взаємодія молекул може відбуватися на основі алгебри Кліффорда [9]. Нехай виділена молекула М (аміноацил-тРНК–синтетаз) взаємодіє з N частинками (нуклеотидами тРНК) довільної природи. Ці N частинок з'єднаємо ланцюговою лінією. Зсув кожної частинки в ланцюзі змінює довжину ланцюгової лінії на $\delta l_i = \mu_{ik}x^k$, де x^k – це чотиривимірні координати вузла k в ланцюзі. Індекс k – подвійний, наприклад $x^{k1}, x^{k2}, x^{k3}, x^{k4}$. Другий індекс відноситься до нуклеотидів тРНК. Квадратична форма $\Omega_1 = Z^{ip}\delta l_i\delta l_p = Z^{ip}\mu_{ik}\mu_{pj}x^kx^j$ по першому індексу в x^k зводиться до канонічного вигляду з p додатними і q від'ємними квадратами, тобто утворює алгебру Кліффорда $Cl(p, q)$. Друга квадратична форма $\Omega_2 = Z^{ip}\mu_i\mu_p$ відноситься до поверхні в спряженому (функціональному) просторі тРНК на множині аміноацил-тРНК–синтетаз і відповідає деякій алгебрі Кліффорда.

Парування нуклеотидів тРНК можна вважати симетричним щодо псевдоосі 2-го порядку [10], яка відокремлює акцепторну і Т-петлю від D-петлі і антикодонової петлі. Точно визначити кількість пар нуклеотидів тРНК, симетричних щодо псевдоосі 2-го порядку неможливо. Правдоподібна кількість пар дорівнює 10. Тоді структура тРНК індукує дві тотожні алгебри Кліффорда $Cl(10, 10)$: з боку акцепторного стебла і з боку антикодону. Алгебра Кліффорда $Cl(10, 10)$ детермінує наявність двох класів мономерів аміноацил-тРНК – синтетаз.

Мономери аміноацил-тРНК–синтетаз класу I приєднують всі амінокислоти **R, C, I, L, V, M, Q, E, W, Y** до 2'-ОН кінця рибози. При цьому індукується алгебра Кліффорда $Cl(0, 10)$, якщо припустити, що 3'-ОН кінець рибози визначає додатну, а 2'-ОН кінець рибози визначає від'ємну частину сигнатури алгебри Кліффорда.

Мономери аміноацил-тРНК–синтетаз класу II приєднують амінокислоти **G, H, P, T, S, N, D, K, A** до 3'-ОН кінця рибози, а амінокислоту **F** до 2'-ОН кінця рибози. При цьому індукується алгебра Кліффорда $Cl(9, 1)$.

Амінокислоти, що приєднуються до тРНК аміноацил-тРНК–синтетазами класу I і II визначимо як множини Ψ_I і Ψ_{II} відповідно. Визначимо алгебри Кліффорда, які індукуються множинами Ψ_I і Ψ_{II} , якщо розглянути кількість водневих зв'язків центральної пари кодону-антикодону спарування мРНК-тРНК згідно з генетичним кодом [11] (табл. 1).

Таблиця 1

Число водневих зв'язків центральної пари кодону мРНК – антикодону тРНК.										
Множина Ψ_I	R	C	I	L	V	M	Q	E	W	Y
Число водневих зв'язків	3	3	2	2	2	2	2	2	3	2
Множина Ψ_{II}	G	H	P	T	S	N	D	K	A	F
Число водневих зв'язків	3	2	3	3	3	2	2	2	3	2

Нехай три водневі зв'язки центральної пари кодону мРНК – антикодону тРНК визначають додатну частину сигнатури індукованої алгебри Кліффорда, а два водневі зв'язки – від'ємну частину. Тоді множина Ψ_I індукує алгебру Кліффорда $Cl(3, 7)$, а множина Ψ_{II} індукує алгебру

Кліффорда $Cl(5, 5)$. Але має місце ланцюжки ізоморфізму алгебр $Cl(0, 10) \cong Cl(3, 7) \cong Cl(7, 3) \cong Cl(4, 6)$ і $Cl(5, 5) \cong Cl(10, 0) \cong Cl(9, 1) \cong Cl(1, 9) \cong Cl(6, 4)$. Ми встановили, що алгебри Кліффорда, які визначають аміноацил-тРНК-синтетази для множин амінокислот Ψ_I і Ψ_{II} , ізоморфні алгебрам Кліффорда, що індуковані спаровуванням мРНК-тРНК.

Об'єднання множин Ψ_I і Ψ_{II} визначається алгеброю Кліффорда $Cl(20, 0) \cong Cl(0, 20) \cong Cl(9, 11)$. Експериментально доведено, що всі амінокислоти об'єднуються підключенням до 3'-ОН кінця рибози тРНК, що відповідає алгебрі Кліффорда $Cl(20, 0)$. Індукована акцепторним стеблом алгебра Кліффорда $Cl(10, 10) \cong Cl(11, 9)$ не об'єднує амінокислоти в одну множину, але ділить їх на дві множини Ψ_I і Ψ_{II} по 10 амінокислот, які "впізнаються" різними класами аміноацил-тРНК-синтетаз.

Не зважаючи на те, що мономери аміноацил-тРНК-синтетаз класу I (Ξ_I) мають в активному центрі укладку Россмана (5, 6 паралельних β -листів), а мономери аміноацил-тРНК-синтетаз класу II (Ξ_{II}) в активному центрі містять сім антипаралельних β -листів, множини аміноацил-тРНК-синтетаз класу I і II повністю еквівалентні. Це пов'язано з тим, що мономери аміноацил-тРНК-синтетаз класу I можуть утворювати ще й димери, а мономери аміноацил-тРНК-синтетаз класу II утворюють димери або тетрамери.

Димеризація – це розташування на побічній діагоналі деякої матриці базисів алгебри Кліффорда e_k із протилежними знаками і впорядкуванням в протилежному напрямку, тобто Ξ і Ξ^π , що еквівалентно множенню базисів алгебри Кліффорда на уявну одиницю $e_k \rightarrow ie_k$. Тетрамер – це димер з базисом ie_k .

Множини аміноацил-тРНК-синтетаз класу I і II можна представити як $\{\Xi_I, \Xi_I \oplus \Xi_I^\pi \sim \Xi_{II}\}$ і $\{\Xi_{II} \oplus \Xi_{II}^\pi \sim \Xi_I, i\Xi_{II} \oplus (i\Xi_{II})^\pi \sim \Xi_{II}\}$ відповідно. Зрозуміло, що ці множини еквівалентні. Саме тому одна амінокислота обрана як єдина двох класів аміноацил-тРНК-синтетаз, не зрозуміло лише тільки чому **Lys**.

Тензор кривизни і L-функція тРНК

У чотиривимірному афінному просторі тензор кривизни [12] має 96 компонентів і розпадається на 5 складових, які мають:

- 1) 64 компоненти, тобто кодон-антикодон у випадку тРНК;
- 2) два ізоморфні симетричні тензори по 10 компонентів – 20 компонентів;
- 3) два ізоморфні антисиметричні тензори по 6 компонентів – 12 компонентів.

Кожний компонент тензора кривизни відображається на окремий нуклеотид тРНК. Значить тРНК – це генетичний тензор кривизни у чотиривимірному афінному просторі.

Десять компонентів симетричного тензора кривизни і шість компонентів антисиметричного тензора кривизни (α -спіралі) належать аміноацил-тРНК-синтетазам.

Для опису структури ненавантаженої тРНК розглянемо L-функцію від послідовності нуклеотидів n , яка залежить від трьох індексів i, j, k . Формула для L-функції тРНК вельми громіздка. Випишемо її найперші складові:

$$L_{ij}^k = R_{ijp}^k n^p + R_{ij}^{kmf} n_{mf} + R_{ijp}^{kf} n_f^p + R_{ijp}^{km} n^p n_m + \dots$$

У формулі для L-функції присутні окремі нуклеотиди зі своїми індексами і спарені нуклеотиди. Кожний нуклеотид тРНК може мати один n^p , два n_{mk} або три n_{mk}^p індекси.

L-функція – відображення в розшаруванні тензора кривизни за допомогою трьох індексів в чотиривимірному афінному просторі.

Індекси i, j, k змінюються в наступних межах: $i = 1 \dots 64$ – номери звичайних (**A, U, C, G**) нуклеотидів тРНК, що відображають 64 компоненти тензора кривизни; $j = 1 \dots 20$ – номери нуклеотидів розширення структури тРНК (збільшення довжини петель), що відображають два ізоморфних симетричних тензора кривизни; $k = 1 \dots 12$ – номери модифікованих нуклеотидів тРНК, що відображають два ізоморфних антисиметричних тензора кривизни.

L-функція завжди залежить від трьох індексів. Перший індекс вказує на звичайний нуклеотид, другий індекс вказує на номер нуклеотиду розширення структури, а третій – на номер модифікації нуклеотиду.

Для визначеності прийемо, що перший індекс нуклеотиду тРНК позначає його розташування вздовж ланцюга (1 ...64): нижній індекс – нуклеотид розташований до центру і в

центрі антикодону; верхній індекс – нуклеотид розташований після центру антикодону. Другий індекс нуклеотиду тРНК позначає розширення стандартної нуклеотидної послідовності (1 ...20); розташування другого індексу збігається з розташуванням першого. Третій індекс завжди розташований протилежно першому і позначає різну хімічну модифікацію нуклеотиду (1 ...12).

Прийемо, що нуклеотиди варіабельної петлі відносяться або до нуклеотидів розширення, або до модифікованих нуклеотидів.

Є труднощі у визначенні статусу таких нуклеотидів як **T, D, I, Ψ**, які можуть бути інтерпретовані як стандартні.

Якщо повний список модифікованих нуклеотидів має довжину більше 12-и, то частину з них необхідно віднести або до розширених, або до модифікованих нуклеотидів.

Кожний нуклеотид містить перший індекс. Якщо другий індекс відсутній, то індекс модифікації завжди міститься протилежно першому і розташований на місці другого індексу.

Модифікований нуклеотид, який розширює структуру тРНК, завжди має 3 індекси. Запис $n_{20,1}^5$ означає наступне: перше розширення після двадцятого нуклеотиду з номером 5 у списку модифікованих нуклеотидів для конкретної тРНК. Відзначимо, що будь-який модифікований нуклеотид, що має 3 індекси, є стислим відображенням (своєрідним ретрактом) всієї структури тРНК, тому що L_{ij}^k подібний n_{sp}^m .

Якщо нуклеотид містить частину індексів антикодону або акцепторного стебла, то цей нуклеотид пов'язаний з функцією розпізнавання тРНК аміноацил-тРНК–синтетазою.

Випишемо характерні доданки L-функції тРНК. Решта складових можна отримати шляхом перестановок розташування індексів нуклеотидів.

Індекси підсумовування в R-функціях приймають ті ж значення, що й індекси нуклеотидів.

1. Доданки з одним нуклеотидом. Це нуклеотиди, розташовані в петлях тРНК; підсумовуються R-функціями $R_{ijm}^k n^m$, $R_{ij}^{kmp} n_{mp}$, $R_{ijs}^{kmp} n_{mp}^s$.

2. Доданки з двома нуклеотидами. Пари нуклеотидів, підсумовуються R-функціями $R_{ijm}^{kp} n_p n^m$, $R_{ij}^{kmps} n_{mp} n_s$, $R_{ijsm}^{kp} n_p n^m$, $R_{ijrm}^{ksp} n_r n_{sp}^m$, $R_{ijrsm}^{kp} n_r n_p^m$, $R_{ijsm}^{kftpr} n_{ft} n_{pr}^m$.

L-функція тРНК не містить антикодону, але може містити пари нуклеотидів ($n_p n^m$) антикодону. Максимальна кількість індексу R-функції дорівнює 9.

Амінокислоти генетичного коду також є компонентами (2×10) тензора кривизни в чотиривимірному афінному просторі. Чому 64 компоненти тензора кривизни проектується на інші 20 компонентів тензора кривизни – це загадка. Але це дає генетичний код, у якого алгебри Кліффорда по центральній парі кодон-антикодон збігаються з алгебрами Кліффорда руху аміноацил-тРНК–синтетаза.

Навантажену амінокислотою A_m ($m = 1 \dots 20$) тРНК можна описати тензором кривизни $\rho_{ij}^k = L_{ij}^k A_m$, який містить чотири індекси. Форма запису ρ_{ij}^k припускає незалежність амінокислоти від тРНК.

Висновки

Молекула тРНК може бути представлена як генетичний тензор кривизни в чотиривимірному афінному просторі. На відміну від геометричного тензора кривизни, залежного від чотирьох індексів, генетичний тензор кривизни тРНК залежить від трьох індексів, які нумерують 5 складових тензора. Це пов'язано з тим, що простір станів тРНК подібний множині станів модифікованих нуклеотидів. Молекула тРНК, яка навантажена амінокислотою, є генетичним тензором кривизни, що залежить від чотирьох індексів.

1. *Грайфер Д.М.* Биосинтез белка / Д.М. Грайфер, Н.А. Моор. — Новосибирск: Изд. Новосиб. гос. ун-та, 2011. — 104 с.
2. *Зенгер В.* Принципы структурной организации нуклеиновых кислот / В. Зенгер. — Москва: Мир, 1987. — 584 с.
3. *Картан Э.* Пространства аффинной, проективной и конформной связности / Э. Картан. — Казань: Изд. Казанского ун-та, 1962. — 210 с.
4. *Сингер М.* Гены и геномы / М. Сингер, П. Берг. — Москва: Мир, 1998. — Т. 1. — 373 с.

5. Широков Д.С. Алгебры Клиффорда и спиноры / Д.С. Широков. — Москва: Математический институт им. В. А. Стеклова РАН, 2011. — 173 с.
6. Cavarelli J. Recognition of tRNAs by aminoacyl-tRNA synthetases / J. Cavarelli, D. Moras // FASEB. — 1993. — Vol. 7. — P. 79—86.
7. Clark D. P. Molecular biology. Understanding the genetic revolution / D. P. Clark // Elsevier Academic Press. — 2005. — 784 p.
8. Molecular biology of the gene / [J. D. Watson, T. A. Baker, S. P. Bell, Gann, M. Levine, etc.]. — San Francisco: Benjamin Cumming, 2004. — 732 p.
9. O'Donoghue P. On the evolution of structure in aminoacyl-tRNA synthetases / P. O'Donoghue, Z. Luthey-Schulten // Microbiol. And Mol. Biol. Rev. — 2003. — Vol. 67. — P. 550—573.
10. Rich A. Structural organization of complexes of transfer RNAs with aminoacyl transfer RNA synthetases / A. Rich, P. R. Schimmel // Nucl. Acids Res. — 1977. — Vol. 4, — P. 1649—1665.
11. Shi H. The crystal structure of yeast phenylalanine tRNA at 1.93 Å resolution: A classic structure revisited / H. Shi, P. B. Moore // RNA. — 2000 — Vol. 6, — P. 1091—1105.
12. Weaver R. F. Molecular biology / R. F. Weaver. — New York: McGraw-Hill, 2012. — 892 p.

В. В. Щербик, Л. П. Бучацкий

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, Украина

МОЛЕКУЛА тРНК – ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ТЕНЗОР КРИВИЗНЫ В ЧЕТЫРЕХМЕРНОМ АФФИННОМ ПРОСТРАНСТВЕ

Молекула тРНК может быть представлена как генетический тензор кривизны в четырехмерном аффинном пространстве, который зависит от трех индексов, нумерующих 5 составляющих тензора. Молекула тРНК с подключенной аминокислотой, является генетическим тензором кривизны, зависящим от четырех индексов. Аминокислоты, присоединяемые к тРНК аминоксил-тРНК-синтетазами класса I и II, определяются алгебрами Клиффорда $Cl(4, 6)$ и $Cl(6, 4)$ соответственно. Множества аминоксил-тРНК-синтетаз класса I и II эквивалентны. Структура тРНК индуцирует две тождественных алгебры Клиффорда $Cl(10, 10)$ как со стороны акцепторного стебля, так и со стороны антикодона.

Ключевые слова: тРНК, аминоксил-тРНК-синтетаза, тензор кривизны, алгебра Клиффорда

V. V. Stcherbic, L. P. Buchatsky

Kyiv National Taras Shevchenko University, Ukraine

THE tRNA MOLECULE IS GENETIC CURVATURE TENSOR IN FOUR-DIMENSIONAL AFFINE SPACE

The tRNA molecule can be represented as a genetic curvature tensor in four-dimensional affine space, which depends on the three indices, labeling the 5 components of the tensor. Each component of the curvature tensor is reflected on a single nucleotide of tRNA. Modified nucleotide, which extends the structure, is a retract of the entire structure of the tRNA. The tRNA molecule attached to an amino acid, is the genetic curvature tensor, which depends on the four indexes. Amino acids are attached to tRNA aminoacyl-tRNA synthetase class I and II are defined Clifford algebras $Cl(4, 6)$ and $Cl(6, 4)$, respectively. Set of aminoacyl-tRNA synthetases class I and II are equivalent. The tRNA structure induces two identical Clifford algebra $Cl(10, 10)$ on the part of the acceptor stem and the part of the anticodon.

Keywords: tRNA, aminoacyl-tRNA synthetase, curvature tensor, Clifford algebra

Рекомендує до друку

Н.М. Дробик

Надійшла 22.02.2013