

Genetický kód

Náhodné zamrznutí, nebo postupný vývoj?

**EDUARD
KEJNOVSKÝ**

Základními molekulami důležitými pro život jsou nukleové kyseliny a proteiny. Nukleové kyseliny genetickou informaci uchovávají, proteiny ji uskutečňují. V úvahách o počátcích života si vědci často kladou otázku, co bylo dříve, zda proteiny, či nukleové kyseliny. Proteiny zajišťují syntézu nukleových kyselin, nukleové kyseliny zas nesou informaci o struktuře proteinů. Klasický problém slepice a vejce.

Objev ribozymů a svět RNA

Průlomem v pátrání po nejstarších molekulách nesoucích dědičnou informaci byl objev enzymaticky aktivní molekuly RNA – *ribozymu*.¹ Začal se zkoumat svět RNA, který předcházela dnešnímu světu DNA a proteinů. Postupně se ukazovalo, že molekuly RNA jsou schopny vytvářet své kopie, prodlužovat i spojovat jiné molekuly RNA, popř. syntetizovat peptidy – dovedou tedy informaci jak uchovávat, tak uskutečňovat. Teprve později převzala péči o uchování informace DNA.

Zatímco v RNA je cukernou složkou ribóza, v DNA je to méně reaktivní deoxyribóza. Vyšší reaktivita by se sice hodila v molekule fungující jako enzym, ale pro uchování informace je výhodnější určitá stabilita (proto jsou molekuly DNA delší než molekuly RNA).

Další výhodou DNA je pružnost prostorového uspořádání. V řadě procesů fungují různá uspořádání DNA jako přepínače. Úlohu realizátora genetické informace převzaly proteiny, které mají vyšší účinnost a širší spektrum urychlených reakcí.

A přesto mají dodnes molekuly RNA v realizaci genetické informace důležitou roli. Mediátorová RNA (mRNA) nese přepis genetické informace z jádra do místa syntézy proteinů v ribozomech. Ribozomy jsou tvořeny vedle proteinů i několika typy molekul ribozomální RNA (rRNA). Na povrchu ribozomů, kde probíhá syntéza proteinů, jsou dopravovány stavební jednotky proteinů – aminokyseliny – prostřednictvím molekul transferové RNA (tRNA). I klíčová reakce při tvorbě proteinů – peptidická vazba spojující aminokyseliny – se uskutečňuje prostřednictvím ribozymu, tedy molekuly RNA. Informace nesená mediátorovou RNA je čtena po trojicích bází (tripletech), na něž se vážou svými komplementárními trojicemi (antikodony) molekuly transferové RNA (obr. 1), vždy guanin s cytosinem a uracil s adeninem. A právě soubor pravidel, podle nichž pořadí nukleotidů

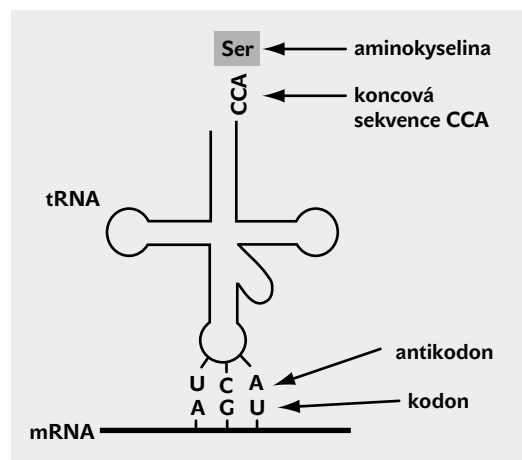
v DNA určuje pořadí aminokyselin v proteinu, se nazývá *genetický kód*.

Degenerace kódu a odchylky

Jak může být jazyk čtyř písmen (řeč DNA), přeložen do jazyka dvaceti slov (řeč proteinů)? Fyzik George Gamow již dávno před objevem genetického kódu konstatoval, že dinukleotidový kód by nestačil (kódoval by pouze $4^2 = 16$ aminokyselin), a navrhl kód tripletový. Jeho předpověď se potvrdila. Vzhledem k tomu, že každý kodon je vždy tvořen trojicí bází, jichž jsou čtyři druhy, kodonů je celkem $64 (=4^3)$. Z toho tři kodony (stop-kodony) nekódují aminokyselinu, nýbrž určují konec tvorby proteinu. Aminokyselin kódovaných zbývajícími 61 kodony je ale jen 20 – některé aminokyseliny jsou kódovány více kodony. A v tom spočívá degenerace genetického kódu. Například leucin, arginin a serin jsou kódovány každý šesti kodony. Dvě aminokyseliny jsou určovány pouze jediným kodonem. Jedna z nich (metionin) označuje začátek transkripce. Kodony pro stejnou aminokyselinu se liší zpravidla jen ve třetí pozici kodonové trojice (obr. 2), a tak mnohé mutace vůbec nezpůsobí záměnu aminokyseliny.

Vědci byli fascinováni skutečností, že tentýž kód používají viry, bakterie i člověk. Zpočátku se hovořilo o „univerzálním“ kódu, potvrzu-

1. Molekula tRNA v podobě „jetelového listu“ se váže prostřednictvím antikodonu na kodon nacházející se v mRNA. Na opačném rameni tRNA se nachází koncová sekvence CCA, na níž se váže aminokyselina odpovídající dané tRNA (v tomto případě pro aminokyselinu serin).



RNDr. Eduard Kejnovský, CSc., (*1966) vystudoval Přírodovědeckou fakultu Masarykovy univerzity. V Biofyzikálním ústavu AV ČR, v. v. i., v Brně se zabývá studiem evoluce pohlavních chromozomů u dvoudomých rostlin. Na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity přednáší evoluční genomiku.

jičím jednotný princip všeho živého. Velkým překvapením bylo zjištění, že se kód v mitochondriích od „univerzálního“ kódu v lecčems liší. Mitochondrie byly původně volně žijící bakterie, než se staly součástí eukaryontních buněk, a uchovaly si část původní genetické informace. Odchylky od genetického kódu byly postupně nalezeny u některých bičíkovců, kvasinek, bakterií i archeí. Kód není tak univerzální, jak se zdálo, je jen „standardní“. A jestliže není úplně neměnný, nemusel vzniknout naráz, mohl se vyvíjet.

Vznik genetický kód najednou, nebo se postupně měnil?

Přestože byl genetický kód rozluštěn již před čtyřmi desetiletími, zůstává obklopen řadou otázek. Existovalo na počátku všech 20 aminokyselin, z nichž jsou proteiny poskládány dnes, anebo první proteiny vystačily s menším počtem? Podle hypotézy náhodného zamrznutí se kód neměnil (neboť eventuální změny by způsobily mutace, které by organismus zahubily). Máme-li více kódů, museli bychom připustit, že jim předcházelo více „náhodných zamrznutí“, ale to už by těch náhod bylo nějak moc. Dnes proto převládá názor, že se genetický kód postupně vyvíjel. Nastaven je tak, aby minimalizoval dopad chyb (v mnoha případech záměna nukleotidu v kodonu nevede k záměně aminokyseliny). Takové šikovné nastavení lze vysvětlit tím, že kód prošel postupnou selekcí. Víme také, že aminokyseliny syntetizované stejnými biochemickými dráhami jsou kódovány podobnými kodony. Je tedy možné, že časný kód byl jednodušší a kodoval méně aminokyselin, a když postupně vznikaly další aminokyseliny, kód expandoval a přiřazoval podobným aminokyselinám podobné kodony.

Svědectví molekul tíhnoucích k vazbě a první kód

Pro hypotézu, že se genetický kód vyvíjel, svědčí experimenty se selekcí *in vitro*. Když smícháme molekuly syntetických RNA nebo DNA s jinými molekulami a vybíráme z nich látky s nejsilnější vazbou, dostaneme krátké molekuly tíhnoucí k vazbě – *aptamery*. Ukázalo se, že například aptamery RNA, které se vážou na aminokyselinu arginin, obsahují opakující se trojice argininových kodonů. Z toho vyplývá, že aminokyseliny mohou interagovat přímo se svými kodony. A právě interakce aminokyselin s kodony mohly hrát roli při formování prvního kódu (složitý mechanismus zahrnující transferovou RNA vznikl zřejmě až později). Dejme tomu, že na počátku, ještě ve světě RNA, byly peptidy tvořeny přímou vazbou aminokyselin na RNA bez potřeby enzymatického urychlení. Pořadí aminokyselin v těchto peptidech bylo náhodné a o jejich dalším osudu rozhodvalo to, jak obstojí v přírodním výběru. Pak byla nekódovaná syntéza peptidů nahrazena kódovanou syntézou. První kód byl jen dvou-nukleotidový a kodoval menší počet aminokyselin. Pak postupně vzrůstal počet aminokyselin a kód se změnil v tripletový.

		báze v druhé poloze				
		U	C	A	G	
báze v první poloze	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } Ser UCC } UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop }	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp }	U C A G
	C	CUU } Leu CUC } CUA } CUG }	CCU } Pro CCC } CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } Arg CGC } CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } Ile AUC } AUA } AUG Met }	ACU } Thr ACC } ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
	G	GUU } Val GUC } GUA } GUG }	GCU } Ala GCC } GCA } GCC }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } Gly GGC } GGA } GGG }	U C A G

2. Standardní genetický kód. Každá aminokyselina je určována jedním nebo více kodony. Každý kodon je tvořen trojicí (tripletem) bází.

Na scénu přichází transferová RNA

Zřejmě už v době dvou-nukleotidového kódu vstoupily na scénu molekuly transferové RNA (viz rámeček „Prapočátky tRNA“) a enzymy (tvořené zpočátku molekulami RNA). Svě role se ujala „listonoška“ – mediátorová RNA. Enzymy začaly připojovat aminokyseliny k molekulám transferové RNA, ty vzájemně interagovaly a usnadnily spojování jimi nesených aminokyselin. Tak vznikly nejstarší proteiny na Zemi (předtím asi jejich funkci plnily ribozymy). Když se transferová RNA zapojila do překládání informace, zanikly přímé interakce aminokyselin s kodony. Molekuly transferové RNA vytvářejí složitě sekundární i terciární struktury, např. tvar jetelového listu (obr. 1). Na jeden konec transferové RNA se váže aminokyselina, na druhý konec molekula mediátorové RNA, která nese gen přepsaný podle DNA. Molekuly transferové RNA, které nesou jednotlivé aminokyseliny, se řadí vedle sebe podle pořadí kodonů v mediátorové RNA a aminokyseliny se spojují za tvorby proteinu. Každému kodonu odpovídá jedna transferová RNA (obsahující specifický antikodon), přičemž některé transferové RNA nesou stejnou aminokyselinu. Konec, na který se vážou aminokyseliny, je vždy zakončen trojicí bází CCA.

Nejstarší aminokyseliny a evoluce kodonů

Které kodonové tripletety a které aminokyseliny jsou nejstarší? Touto otázkou se badatelé zabývají již dlouho² a jejich názory se dosud v lecčems liší. Podle některých byly nejstarší

¹⁾ Thomas Cech a Sidney Altman za něj dostali v roce 1989 Nobelovu cenu.

SLOVNÍČEK

- aptamer** – molekula nukleové kyseliny vázající silně a selektivně jiné molekuly či větší struktury
- kodon** – trojice nukleotidů v mRNA určující zařazení jedné aminokyseliny v proteinu; antikodon – trojice nukleotidů v tRNA vázající se na kodon, je specifický pro každý typ tRNA
- mRNA** – molekula představující přepis genu, podle něhož je syntetizován protein
- tRNA** – transferová RNA; molekula nesoucí vždy jednu aminokyselinu do místa syntézy proteinu; každá aminokyselina má svou vlastní tRNA
- ribozom** – nukleoproteinová struktura, na níž probíhá tvorba proteinů, nachází se v cytoplazmě
- ribozym** – enzymaticky aktivní molekula RNA

PRAPOČÁTKY tRNA

Chceme-li poznat minulost tRNA, není marné začít ve světě bakterií a virů. U některých bakteriálních nebo rostlinných virů, jejichž genetická informace je uložena v molekulách RNA, byla na jednom konci nalezena vlásenková struktura podobná struktuře transferové RNA. Tato struktura je (stejně jako tRNA) zakončena tripletem CCA. A co víc, i v tomto případě sekvence CCA váže aminokyseliny, které zde však hrají roli v procesu vytváření kopií (replikaci). Zřejmě jde o starobylou strukturu, molekulární fosilii z dob, kdy aminokyseliny ještě nebyly stavebními kameny pro syntézu proteinů. Struktury podobné dnešní tRNA tehdy zřejmě při replikaci fungovaly jako značka určující, kde má replikace začít. Ostatně i dnešní mobilní genetické elementy mnozíci se prostřednictvím RNA – retroelementy – využívají k zahájení replikace molekuly transferové RNA (viz Vesmír 79, 273, 2000/5).

2) K nejznámějším badatelům v této oblasti patří Manfred Eigen (* 9. 5. 1927, Nobelova cena 1967) a Susumu Ohno (1. 2. 1928 – 13. 1. 2000), autor teorie evoluce genovou duplikací (1970).

3) Tento experiment je založen na spekulativním předpokladu A. I. Oparina, že prvotní atmosféra měla redukční charakter, a tedy neobsahovala kyslík. Podle současných představ byla spíše neutrální.

triplety typu GXC (X=A, C, G nebo T). Při pohledu do tabulky genetického kódu (obr. 2) zjistíme, že tyto nejstarší kodony kódují aminokyseliny alanin, kyselinu asparagovou, glycin, valin. Znamená to, že právě tyto aminokyseliny byly první? Mohly být první, a nejen proto, že jsou chemicky nejjednodušší. Připomeňme si, že už v roce 1953 se Stanley L. Miller a Harold C. Urey pokusili simulovat podmínky na Zemi v dobách vzniku života a z jednoduchých látek, jako jsou voda, dusík, oxid uhličitý, vodík, amoniak či metan, skutečně získali některé aminokyseliny.³

V posledních letech zaujaly také objevy Edwarda Trifonova z Univerzity v Haifě, podle jehož představ na počátku existovaly tripletty GCX, GXU a XCU. Ty byly odvozeny vždy jedinou mutací od konvenční sekvence GCU.

Zajímavé je, že k spontánní expanzi trinukleotidových repetitivní DNA, jež stojí v pozadí některých nemocí, dochází často právě v těchto sekvencích. Edward Trifonov se svým týmem také srovnával zastoupení jednotlivých aminokyselin (např. glycinu, považovaného za jednu z nejstarších aminokyselin) v evolučně starých a mladých proteinech. Ukázalo se, že staré proteiny obsahují více časných aminokyselin než proteiny mladší. Podle obsahu glycinu pak Edward Trifonov datoval průběh evoluce proteinů. Z chronologie aminokyselin rekonstruoval i pořadí, v němž se objevovaly jednotlivé kodony. Všiml si, že kodony pro nejstarší aminokyseliny alanin a valin se mohou vzájemně párovat na principu komplementarity, a co víc, takový pár kodonů je termodynamicky nejstabilnější ze všech možných párů. Komplementární jsou také tripletty dalších aminokyselin – valinu a kyseliny asparagové.

Tak se lze postupně dopracovat až k nejmladším aminokyselinám. Nové kodony se objevují vždy v komplementárních párech. To znamená, že první proteiny byly kódovány současně oběma vlákny replikující se nukleové kyseliny.

Otázky, jak tyto nejstarší molekuly nukleových kyselin vypadaly, v jakém pořadí se v průběhu evoluce objevovaly aminokyseliny či jaké síly formovaly genetický kód, budou vzrušovat i trápit vědce ještě dlouho. ☞

Meze přibližnosti

Fakt, obraz, dojem, šum – v novinách i jinde

VIKTOR ŠLAJCHRT

Viktor Šlajchrt (*1952) vystudoval Pedagogickou fakultu v Ústí nad Labem. Po krátké anabázi učitele ve Věprtech na Chomutovsku se vrátil do Prahy, dva roky uklízel metro, pak působil v Knížním velkoobchodě a Odeonu. Když Odeon začal krachovat, nastoupil do Mladé fronty Dnes. Od roku 1994 je redaktorem týdeníku Respekt. V roce 1998 vyšla jeho sbírka starší poezie *Pomalý pohyb*, v r. 2000 jeho texty *Surroviny laskominy*. V nejbližší době má vyjít kniha jeho esejů *Putování pomezím*.

Věda rozšiřuje hranice poznání, novinář je od toho, aby se ptal, naslouchal odpovědím, a pak více či méně kriticky referoval o tom, co se dozví. Mezi vědci mu přísluší role posluchače, jenže k jeho řemeslu patří také jistá dávka drzosti. Věda, alespoň její významná část, si zase potrpí na experimenty. Drzost a experiment nejsou tak úplně nesourodé jevy. Ve vztahu k statutárním autoritám pozdního středověku, zejména k církvi, se experimentální vědy ve svých počátcích chovaly zřejmě taky dost drze. Teprve mnohem později začala sama věda připomínat chrám. Získala statutární autoritu, drzým pohledům zdola se však začala jevit podobně podezřele jako chrámový provoz se svými rituály a nesrozumitelným mumláním obřadníků.

Jak odhalit tajemství

Je známo, že jezuité v éře baroka využívali při svých misiích poznatky vědy k ohromování nezavěšených, aby je přiměli přijmout křesťanství. Například Čína byla počátkem 17. století málem pokřesťanštěna vlivem me-

chanických dovedností pátera M. Ricciho a astronomických znalostí pátera A. Schalla. Odlišný vztah mezi vědou a veřejností se pokusili nastolit osvícenci – vsadili na lidovou osvětu, encyklopedickou vzdělanost a šíření vědeckého vnímání světa, jež zázraky odmítá, ale snaží se přijít věcem na kloub. Osvícená popularizace věd dosáhla zřejmě vrcholu za pozitivizmu v éře Julesa Verna či Arthura Conana Doylea. O sto let později se ukázalo, že mediálně vděčnější je vědu příliš nevysvětlovat, ale prostě jen žasnout nad senzácemi jako v baroku.

Výdobytky moderní vědy jsou skutečně úžasné, budí nadšení i hrůzu, jenže jejich vědecká podstata veřejnosti často uniká. V denním tisku bývají spíš naroubovány na prastaré zkušenosti, které má lidstvo s magií. Články v novinách dnes obvykle uvozuje fráze „vědci objevili“, která vyvolává představu jakési bytostné odlišnosti vědeckého stavu. Jako by šlo o trochu jiný živočišný druh. Odtud je jen krůček k frázím „vědci zavinili“ nebo „za všechno můžou vědci“. Podobnost