

AZ RNS-VILÁG ÉS A HIBAKÜSZÖB

Kun Ádám

PhD., tudományos főmunkatárs,
ELTE Növényrendszertani és Ökológiai Tanszék
kunadam@ludens.elte.hu

Errare humanum est. Sőt nemcsak az emberi lét jellemzője a hibázás, de bizony minden élőé. Hibák keletkeznek a genetikai információ másolásakor, ami egyrészt lehetővé teszi az evolúciót (változatokat állít elő), viszont leggyakrabban borzalmas következményekkel jár. A torzszületek vagy a rák mögött mind, mind a hibás másolás következtében fellépő genetikai változások, mutációk – olykor epigenetikai változások – állnak.

Pedig szervezetünk igazán mindent megtesz örökítőanyagunk pontos másolásáért, az elkészült és ellenőrzött másolatban körülbelül egy-tízmilliárd betűnként (nukleotidoként) van egy hiba. Az emberi örökítőanyag (genom) körülbelül hárommilliárd bázispárból áll, másolásonként tehát körülbelül 0,3–3 hiba csúszhat be.

A másolási pontosság csökkenésével egyre kisebb információt tarthatunk fent. Bár erre utalnak az egyes élőlénytípusokban a genom méret és mutációs ráta összefüggése (i. táblázat), de éljünk a gyanúperrel, hogy egyéb körülmények is közrejátszanak a genom méret kialakításában (bár egyes vírusoknál egyértelműen a másolási pontosság szab határt genom méretük növekedésének). Könnyen beláthatjuk, hogy adott másolási pontosság mellett egy hosszabb szöveg pontos másolása nehezebb, mint egy rövidebbé. Feltételezve, hogy egy-egy betűt egymástól függetlenül

azonos q valószínűséggel másolunk le pontosan, egy L betűből álló szöveg pontos másolásának valószínűsége q^L . Mivel q definíció szerint kisebb 1-nél, ez a valószínűség L -el csökken. Például 99% másolási pontosságot feltételezve, egy száz betűből álló szöveget 37% valószínűséggel tudunk pontosan leírni. Amennyiben a keletkező kópiákat mindenféle válogatás nélkül továbbmásolnánk, akkor hamarosan csak hibás másolataink lennének, az információ elveszne. Feltételezhetjük viszont, hogy újabb másolat készítésénél a tökéletes másolatokat inkább választjuk alapul. Elégséges ez az információ megtartásához?

Manfred Eigen a hetvenes évek elején öntötte matematikai formába a fenti gondolatmenetet (Eigen, 1971). Itt a modell John Maynard Smith szerinti, egyszerűbb tárgyalását mutatom be (Maynard Smith, 1983). A másolandó információ eredeti formáját mesterkópiának hívom, minden hibás kópiát pedig mutánsnak (biológiában így nevezük az eredetileg képest változást tartalmazó szekvenciát). Nem különböztetjük meg az egyes mutánsokat attól függően, hogy mennyire rossz másolatok, továbbá feltételezzük, hogy a mutánsokat sohasem tudjuk úgy hibásan lemásolni, hogy az eredeti információt visszakapjuk (szakzsargonnal élve a visszamutációt kizártuk). A lemásolásért a kópiák között versengés folyik. Az eredeti informá-

ciót tartalmazó kópiát inkább választjuk, mint a másolatokat. Ez a folyamat megfelel a darwini természetes szelekciónak. A másolás pontatlan, ez generálja a változatot (esetünkben kétféle változat van: a mesterkópia és a mutáns). A másolás maga a kópiák szaporodása, az öröklődés pedig szintén fennáll, hiszen egy másik kópia alapján készítjük el az új másolatot. A változékonyság, szaporodás és öröklődés hármasság megléte esetén evolúció mehet végbe. A természetes szelekció bizonyos hiba esetén még képes fenntartani az információt, a pontatlan másolás során folyamatosan keletkező hibás másolatok kiszekelődnek. Eigen modellje viszont azt az eredményt adja, hogy bizonyos hibaráta felett (másolási pontosság alatt) az információ már nem tartható fent. A természetes szelekció sem képes fenntartani a mesterkópiát. Ez a másolási pontosság a hibaküszöb. A küszöböt átlépve az információ elvesz.

A fenntartható információ $L < \ln s / (1-q)$, ahol, ahogy fentebb az L az információ

hossza, q a másolási pontosság betűnként (így $1-q$ a hiba valószínűsége), $\ln s$ a mesterkópia szelekciós előnyének a logaritmus, azaz hogy hányszorosa a másolásra választás esélye a mutánsokéhoz képest.

Az evolúcióbíológusok úgy értelmezték ezt az egyenletet, hogy feltették, a másolási pontosság 99% és a szelekciós előny logaritmus pedig 1. Tehát legfeljebb egy 100 hosszú szekvenciát tarthatunk fent.

Mit mondanak nekünk ezek a számok? A tárgy bemutatásának most jött el az a szakasza, hogy elkezdünk konkrét biológiai molekulákról beszélni. Először a mai szervezetekre jobbra jellemző DNS-örökítőanyagról és fehérjeenzimekről beszéljünk. A fenntartandó információ ebben az esetben a DNS-szekvencia, azaz az adenin, guanin, citozin és timin nukleotidok sorrendje. Ez az információ fordítódik le a transláció során fehérjeenzimkékké úgy, hogy három nukleotid (triplet) határozza meg a fehérje egy építőkövét, azaz egy aminosavat.

Élőlény	Genomméret (kb)	Mutáció / bázis / replikáció
Bakteriofág Q β	4,2	$1,5 \times 10^{-5}$
Polivírus	7,4	$1,3 \times 10^{-5}$
Influenza A	13,6	$>7,3 \times 10^{-5}$
Lépnekrózis-vírus	7,8	$4,7 \times 10^{-6}$
Rágcsálóleukémia-vírus	8,3	$3,8 \times 10^{-7}$
Bakteriofág M13	6,4	$7,2 \times 10^{-7}$
Bakteriofág T2 és T4	170	$2,4 \times 10^{-8}$
<i>Escherichia coli</i>	4600	$5,4 \times 10^{-10}$
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12 000	$2,2 \times 10^{-10}$
<i>Neurospora crassa</i>	42 000	$7,2 \times 10^{-11}$
<i>Caenorhabditis elegans</i>	80 000	$2,3 \times 10^{-10}$
Ecetmuslinca	170 000	$3,4 \times 10^{-10}$
Egér	2 700 000	$1,8 \times 10^{-10}$
Ember	3 200 000	$5,0 \times 10^{-11}$

i. táblázat • Az adatok John Drake és munkatársai 1998-as közleményéből származnak.

A 99% másolási pontosság hatékony enzim nélkül igen optimista becslés, tehát ezzel messze túlbecsültük az élet keletkezésekor másolási pontosságot. A fenntartható fehérje-enzim így is körülbelül 33 aminosavból állhat mindössze. Ez nagyon kevés egy DNS-t másoló molekulához, s akkor a fehérjeszintézis apparátusáról még nem is emlékeztünk meg! Egyetlen tRNS körülbelül 76 bázis hosszú, s ebből húszféltre van szükség. Tehát ilyen kevés információval nem lehetséges egy pontosabban másoló enzim kódolása. Sem az enzimé, sem a translációhoz szükséges egyéb molekuláké. Mindezek kódolásához eleve hosszabb genomra van szükség.

Ezt hívjuk Eigen-paradoxonnak: nincs hosszú genom hatékony – s így szükség szerint hosszú – enzim nélkül, és nincs hosszú enzim hosszú genom nélkül. Ez a paradoxon foglalkoztatja az evolúcióbiológusokat lassan négy évtizede. A sejtes élet felé való továbblépés kritikusan függ attól, hogy lehetséges-e elegendő információt sokszorosítani vagy sem. Mindenesetre tudjuk, hogy valahogy mégiscsak sikerült megoldania az életnek a hatékony enzimeket és a hosszú genomot.

A DNS-fehérje-világban a probléma megoldhatatlannak tűnik. Nemcsak a másoló (replikáz) fehérjeenzim összetételét kódoló DNS-molekula másolása nem lehetséges a hibaküszöb miatt, de a probléma még reménytelenebb, ha egy egész fehérjeszintetizáló rendszert is kell működtetni, s akkor még ennek az evolúciós nehézségeiről nem is beszéltünk (Kun et al., 2007).

Ez utóbbi problémára adhat megoldást az RNS-világ hipotézis. A '80-as évek elején fedezték fel, hogy RNS-molekulák enzimeként működhetnek. Egy másolást végző RNS-molekula, amennyiben képes saját magát lemásolni (egészen pontosan magát és a

komplementer molekulát), akkor egy fehérje-enzim – DNS örökítőanyag-rendszer helyett egy RNS-enzim – RNS-örökítőanyag rendszer is elegendő. Sőt, translációra sincs szükség: az RNS-molekula másolása egyszerűen szaporítja az örökítőanyagot, másrészt előállítja az enzimet.

A fentiek miatt az RNS-világ elképzelés gyorsan népszerűvé vált a témával foglalkozó kutatók körében, s azóta számos más, az RNS-világ létét sejtető körülményt fedeztek fel. Egyrészt újabb természetes, azaz ma élő élőlényekből izolált RNS-enzimeket (ahogy mostanában nevezik őket: ribozimokat) ismertünk meg. Számuk jelenleg hét: I és II csoportbeli intronok, Rnáz-P, kalapácsfej ribozim, hajtűhurok ribozim, hepatitis delta vírus és *Neurospora* Varkund Szatelitta RNS. A katalizált reakció tekintetében nem túl változatosak ezek az enzimek, mindegyik képes RNS-molekulát hasítani. Továbbá az anyagcserékben központi helyet elfoglaló kofaktorokban adenin – tehát RNS-monomer – található. A kofaktorok valamilyen kémiai csoportot szállítanak, így például az ATP- (adenozin-trifoszfát) energiát (nagyenergiájú foszfátkötést tartalmaz), a NAD (nikotinamid-adenin-dinukleotid), NADP (nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát), és FAD (flavin-adenin-dinukleotid) redukálni képes hidrogént, és a Koenzim A acetyl-csoportot. Végül nézzük meg a transláció folyamatát, azt a biokémiai folyamatot, ami lefordítja a DNS-ben tárolt információt fehérjévé (enzimmé). Vázlatosan, a lefordítandó DNS-szakasz hírvívő RNS-re (mRNS) íródik át, amihez a fehérjeszintézist végző riboszómák (tRNS-t és fehérjét tartalmazó makromolekuláris komplexek) kapcsolódnak, a szintézishez az aminosavakat pedig tRNS-ek szállítják. Csupa RNS-molekulát találunk a ma

uralkodó DNS-fehérje-világ fő komponensei között. Az RNS megkerülhetetlen. Mi több, ahogy azt a 2009-ben ezen munkájáért kémiai Nobel-díjjal kitüntetett Thomas A. Steitz és munkatársai kimutatták, a riboszóma aktív helyén RNS található (Moore – Steitz, 2002). Azaz ma is mindannyiunkban egy RNS végzi a peptidil-transzfert.

A mesterségesen evolútatott ribozimek katalitikus sokfélesége arra enged következtetni, hogy az RNS-világ metabolikusan gazdag lehetett. A teljesség kedvéért meg kell jegyeznünk, hogy a DNS-molekula is működhet enzimeként, ebben (sem) tér el az RNS-molekulától. DNS-világot mégsem feltételezünk. Ennek egyik oka, hogy a DNS-t felépítő molekulák úgy jönnek létre minden élőlényben, hogy az RNS-monomerek cukor részéről egy enzim lehasítja a 2' helyen levő hidroxi-csoportot (a **dezo**xiribonukleinsav ebben különbözik a ribonukleinsavtól). Amennyiben a DNS-molekula ősbibb lenne az RNS-nél, úgy a folyamat bizonyosan fordítva zajlana le.

Egy fontos – a legfontosabb – katalitikus aktivitást még nem sikerült azonban kimutatni: nincs még jól működő RNS-templát-alapú RNS-szintetáz. Azaz nem tudtak még olyan ribozimet kifejleszteni, amely képes lenne önmagát másolni. Egy ligáz, azaz két RNS-szálat összekötni képes ribozim fejlesztésével képesek voltak egy olyan enzimet előállítani, amely templát alapján legfeljebb húsz bázist tud másolni (Johnston et al., 2001; Zaher – Unrau, 2007). Maga az enzim körülbelül kétszáz bázis hosszú, azaz önmagát semmiképpen nem tudja másolni. Pontossága sem túl nagy még, olyan 96–97%-os pontossággal működik (innen is látható, mennyire optimista becslés volt a 99%-os másolási hűség). Egy replikáz ribozim sikeres kifejlesztése

maradéktalanul bizonyítaná, hogy az RNS-világ létezhetett, így jelenleg is intenzíven kutatják a meglévő ligáz működését, hogy megértsék, mivel lehetne tökéletesíteni azt.

Az RNS-világban a szekvencia másolásával előáll az enzim. Ezzel látszólag annyit értünk el, hogy egy harminchárom hosszú fehérje helyett egy száz nukleotid hosszú RNS-molekulát tudunk fenntartani. Lehet-e ekkora RNS-molekulának enzimatikus aktivitása? A válasz: egyértelműen igen. A természetes hajtű ribozim transz-ható része ötven nukleotid hosszú. Peptidil transzfert huszonkilenc (Illangasekare – Yarus, 2000), sőt öt hosszúságú ribozim is végezhet (Chumachenko et al., 2009). Tehát viszonylag rövid RNS-molekulák is lehetnek enzimek, viszont a fentebb említett RNS-ligáz (potenciális replikáz) hossza jóval meghaladja a százat, s egyelőre semmi esély nem látszik arra, hogy egy viszonylag kis molekula katalizálhassa az RNS-replikációt.

Az eddigi okfejtés feltételezi, hogy a szekvenciát, vagyis a bázissorrendet kell megőriznünk. Ez a DNS-fehérje világban plauzibilis feltételezés, hisz a DNS-ben szekvenciálisan tárolt információ fordítódik le fehérje szekvenciává. Az RNS-világban viszont magát az enzimet másoljuk. Mindaddig, amíg az enzim aktivitása nem változik jelentősen, a szekvenciája nem számít. Biokémiai vizsgálatok bizonyítják, hogy az enzimek szerkezete határozza meg elsősorban az aktivitásukat, s nem a konkrét szekvencia. Mindaddig, amíg a szerkezet megőrződik, nagy valószínűséggel az enzimaktivitás is megmarad.

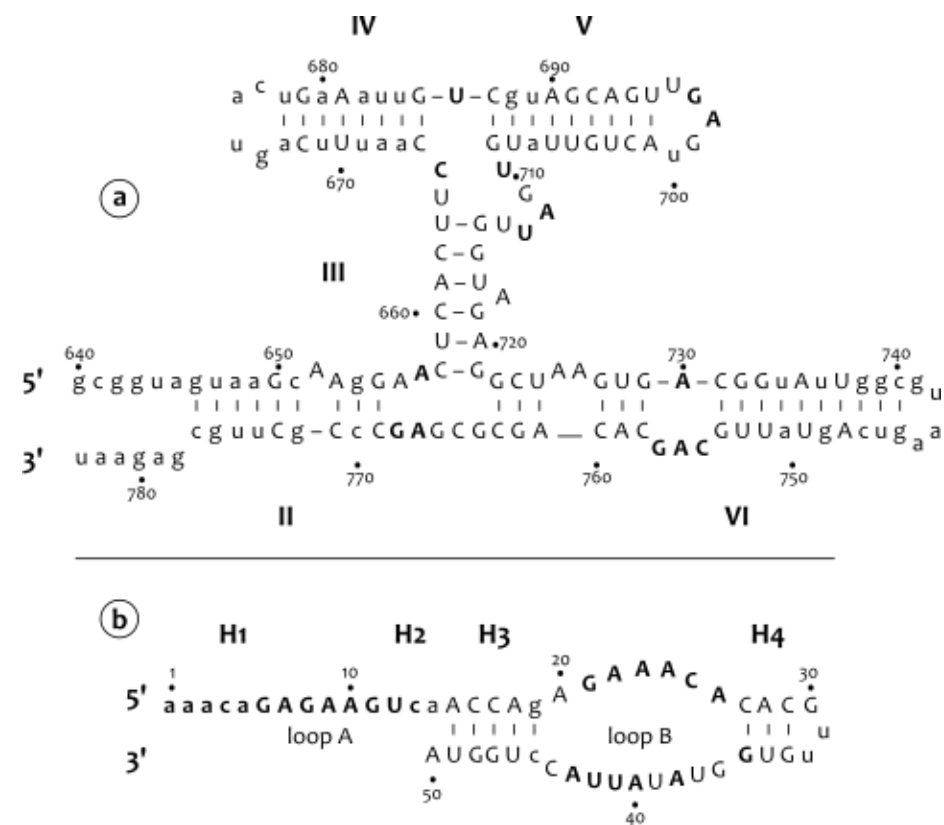
Felmerül a kérdés, hogy mennyiben befolyásolja a hibaküszöböt, ha nem a szekvenciális információt, csak a szerkezetet kell fenntartani? A különböző szerkezetek száma jóval kisebb a lehetséges szekvenciák számánál

(Schuster et al., 1994), tehát több szekvencia is azonos szerkezetet vesz fel. Ebben az esetben nem minden mutáció változtatja meg a szerkezetet – a szekvenciát igen –, azaz szelektíósan semleges lehet. A pontatlan másolásból eredő mutációk egy részének így nincs hatása, tehát magasabb mutációs ráta mellett is fenntartható a szerkezet. Az így kapott hibaküszöböt fenotipikus hibaküszöbnek hívjuk.

Fontosnak tartjuk, hogy az elméleti vizsgálódások is a kísérletes eredményeken alapuljanak, így a fenotipikus hibaküszöböt egy kísérletesen jól jellemzett ribozimra szerettük

volna kiszámolni. Ennek a feltételnek csak a természetes ribozimek és talán a Bartel-féle I-es ligáz felel meg. A természetes ribozimekből hosszuk miatt kiesnek az I-es és II-es csoportbeli intronok, valamint az RNázP. Egy álcsonomónak nevezett szerkezeti rész következtében a Hepatitis delta vírussal sem tudunk számolni (a leggyakrabban alkalmazott, bevett módszerek nem képesek figyelembe venni az álcsonomókat). Így maradt a hajtú és a *Neurospora* Varkund Szatellit ribozim (1. ábra).

Számos kísérletet végeztek ezen enzimeken, amelyekben a szekvencia kisebb-na-



1. ábra • *Neurospora* VS ribozim (a) és a hajtú ribozim (b) másodlagos szerkezete. A nukleotidok számozása és az egyes régiók jelölése az irodalomban megszokottat követi. Nagy betűk jelölik azokat a pozíciókat, amelyekre ismerünk mutánst. A vastagon szedett helyek kritikusak az enzimaktivitás szempontjából.

gyobb változtatása mellett megmérték az így előállított mutáns enzimaktivitását. A *Neurospora* VS ribozim esetében a 144 bázisból 83 mutánsát ismerjük az irodalomból (1. a ábrán a nagybetűvel jelölt nukleotidok), az összes különböző mutánsok száma 183. A mutánsok között van, ami a szerkezetet változtatja egy-egy kitüremkedés eltüntetésével, vagy áthelyezésével, esetleg egy szár meghosszabbításával. Vannak mutánsok, amelyek több helyet egyszerre érintenek. A hajtúkanyar ribozim ötven bázisból harminckilencet vetettek alá valamilyen mutációnak (1. b ábrán a nagybetűvel jelölt nukleotidok), az összes ismert mutáns száma 142.

A kísérletek alátámasztják, hogy a szerkezet megőrzése a kulcs az enzimaktivitás megőrzésében, a legtöbb nukleotid tényleges kémiai mikéntje lényegtelen mindaddig, amíg a szerkezet nem változik. A szerkezet kicsit változhat is, pár hibás bázispár vagy a helikális régiók rövidülése, hosszabbítása csak kismértékben módosítja az aktivitást. Egyes helyek kritikusak az enzimaktivitás szempontjából (az 1. ábrán vastagon szedett helyek). Ezeket a helyeket bármely módosítás tönkreteszi az enzimet.

A többszörös mutációk hatása közel multiplikatív, azaz amennyiben ismerjük az egyik és a másik mutáns hatását külön-külön, akkor a közös mutáns hatása egyszerűen a két mutáns hatásának a szorzata. Például, tegyük fel, hogy az egyik mutáns 80%-ra csökkenti az enzimaktivitást, a másik meg a felére. Ebben az esetben a kettősmutáns aktivitása 40%-os. Ehhez a megállapításhoz több ribozim kísérletes adatait gyűjtöttük össze. Végül megállapíthattuk, hogy a többszörös mutációk hatása gyengén szinergisztikus, azaz a kettősmutáns aktivitása kissé nagyobb, mint a két egyszeres mutáns hatásának szorzata. A

modellekben – a mienkben is – az egyszerűség kedvéért alkalmazott multiplikatív hatás tehát nagyjából igaz, ezt használva túlbecsüljük a mutáció negatív hatását. Mivel pont azt vizsgáljuk, hogy mutációs negatív hatása ellenére fennmaradhat az aktív enzim, így a mutáció hatásának túlbecsülése megengedett, a valóság ennél csak kedvezőbb lehet.

Az általános felismerésekből és az egyes ribozimek konkrét mutáció-aktivitás adataiból egy rátermettségi tájképet állítottunk elő. A rátermettségi tájkép minden egyes lehetséges szekvenciához hozzárendel egy rátermettség (fitness) értéket. Lényegében a rátermettségek adják majd meg a szelektíós előnyt, amit az Eigen-modell kapcsán említettünk. Ez volt az első és máig egyetlen publikált rátermettségi tájkép ribozimekre (részleteit lásd Kun és munkatársai 2005-ös kiegészítő anyagában). A rátermettség tájkép alapján egy stochasztikus populációdinamikai modellel a hibaküszöb becsülhető.

Eredményül azt kaptuk, hogy a *Neurospora* VS ribozimra a fenotipikus hibaküszöb 0,0533 hiba/bázis/replikáció; hajtú ribozimra pedig 0,144 hiba/bázis/replikáció. Ennél magasabb hibaráta mellett nem fenntartható a működő enzim, kisebbnél viszont igen. Az Eigen-féle formalizmusban, ami meghatározta a hibaküszöbről való gondolkodást az elmúlt harminc évben, ezekre a ribozimokra (száznegyvennégy és ötven nukleotid hosszú szekvenciák) 0,014 és 0,042 hiba/bázis/replikációs hibaküszöb adódik, ami jelentősen kisebb az általunk kimért fenotipikus hibaküszöbnél. Egy nagyságrenddel nagyobb hiba mellett is fenntartható a szerkezeti információ, azaz az RNS-világ egy nagyságrenddel magasabb hibaráta mellett is működőképes, mint ahogy korábban egy DNS-fehérje-világra gondolták. Ez jelentősen megnöveli

bizodalmunkat mind az RNS-világ meglétében, mind az Eigen-paradoxon feloldhatóságának lehetőségében.

Létezik-e egyáltalán még az Eigen-paradoxon? Egyrésztől, ha lenne replikáz ribozim, ami 96,5%-os pontossággal lenne képes másolni, akkor mindkét vizsgált ribozim másolható lenne. A replikáz enzimmásolási pontossága jobb, mint a ribozimok fenotipikus hibaküszöbe. Elegendő-e a 96,5%-os pontosság (3,5%-os hibaráta) a replikáz másolásához (kétszáz bázis)? Eredményeinkből extrapolációra ad lehetőséget Paulien Hogeweg és munkatársai (Takeuchi et al., 2005) munkája, amelyben a fenotipikus hibaküszöbre a következő összefüggést ajánlják: $L < -\ln s / \ln(q + \lambda - q\lambda)$. A jelölések azonosak, mint fentebb, λ az összes lehetséges, egy bázist érintő mutánsok közül azoknak a hányada, amelyek nem változtatják meg az aktivitást (azaz rátermettség szempontjából semleges mutánsok). Ez a hányad könnyen kiszámítható az eredeti szekvenciára, s más vizsgálataink azt mutatják, hogy egy adott struktúrára nagyjából azonos a szekvenciától függetlenül. A VS ribozim esetében $\lambda = 0,26$, hajtűkanyar ribozimra pedig $\lambda = 0,22$. Ezekből kiszámolva az $\ln s$ értékeket azt kapjuk, hogy a *Neurospora* VS ribozimra $\ln s = 5,761$, a hajtűkanyar ribozimra $\ln s = 5,957$. A két, egymástól független ribozimra a két paraméter eléggé egyezőnek adódik. Behelyettesítve a Bartel I-es ligázból fejlesztett szintetáz pontosságát (96,5%) a fenntartható hossz 217-nek adódik, ami a kb. 200 nukleotid hosszú ribozim másolásához pont elég. Amennyiben a fenti összefüggés helyes, és saját eredményeink általánosíthatók a ribozimek nagyobb osztályára, úgy elmondhatjuk, hogy az önreplikáló ribozim fennmaradása megoldott. Azaz lehet elég hosszú genom, ami enzimeként

működve elegendő pontossággal rendelkezik saját maga másolására. Az Eigen-paradoxon pont ennek ellenkezőjét állítja.

Az önreplikáló RNS-replikázon kívül azonban egy élő sejtnek összetett anyagcserével kell rendelkeznie. Másolható-e ezzel a pontossággal egy genom, ami minden szükséges enzimet tartalmaz? Andrés Moya és munkatársai (Gabaldón et al., 2007) ötvenenzimes minimális anyagcserét javasoltak, de ez csak a központi anyagcserét tartalmazza, magát a replikációt például nem. Baktériumok minimális génkészletét 200 gén alá becsülik, viszont ez tartalmazza a DNS-szintézis és a fehérjeszintézis minden génjét. Hasonlóan, Daniel C. Jeffares és munkatársainak 15 ezer bázisos RNS genomja (Jeffares et al., 1998) is túlbecsüli a szükséges méretet a transzláció és fehérjeszintézis teljes génkészletének bevonása következtében. A minimális genomméretre jó becslés a körülbelül 7000–8000 bázis. Ami 70–100 darab 70–100 bázis hosszú gént jelent. A fentebb levő számolás alapján ehhez 0,999-es másolási pontosság szükséges, ami az alsó határa az RNS-vírus replikázoknak. Az egy-egy enzimre megengedhető 1–10% hibaráta helyett tehát 0,1% hibaráta lenne szükség. Ez az egy nagyságrendnyi változás akár a replikáz méretének és pontosságának finom lépésekkel való növekedésével is megvalósítható, ahogy azt Scheuring István (2000) felvázolta. További lehetőség, hogy a kisebb alegységekből összeálló ribozimek egyes komponensei több ribozim felépítésében is részt vesznek, így csökkentve a fenntartandó genom méretet (Garay, 2010). Jelenleg pedig azon dolgozunk, hogy mutációra minél érzékenyebb szerkezeteket találjunk, amelyek alapjai lehetnek egy rövid, robosztus genommal megvalósítható gazdag anyagcserének.

A DNS-fehérje-világban a hibaküszöb szigorú korlátot szab a fenntartható genom méretnek. Az RNS-világban viszont nem a szekvenciális információt, hanem az enzimek aktivitását (szerkezetét) kellett fenntartani,

ami lehetővé teszi viszonylag nagy ribozimek másolását is. Az Eigen-paradoxon, bár még kísérti az élet keletkezésének kutatóit, de már messze nem tűnik leküzdhetetlen akadálnak, mint eredményeink előtt.

Kulcsszavak: *biológia, evolúció, RNS, ribozim, az élet keletkezése, Eigen-paradoxon*

IRODALOM

- Chumachenko, N. V. –, Novikov, Y. – Yarus, M. (2009): Rapid and Simple Ribozymic Aminoacylation Using Three Conserved Nucleotides. *Journal of the American Chemical Society*. **131**, 5257–5263.
- Drake, John W. – Charlesworth, B. – Charlesworth, D. – Crow, J. F. (1998): Rates of Spontaneous Mutation. *Genetics*. **148**, 1667–1686.
- Eigen, Manfred (1971): Selforganization of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules. *Naturwissenschaften*. **10**, 465–523.
- Gabaldón, Toni – Peretó, J. – Montero, F. – Gil, R. – Latorre, A. – Moya, A. (2007): Structural Analyses of a Hypothetical Minimal Metabolism. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. **362**, 1761–1762. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2442391/pdf/rstb20072067.pdf>
- Garay J. (2010): Active Centrum Hypothesis: The Origin of Chiral Homogeneity and RNA-World. (*benyújtva*)
- Illangasekare, Mali – Yarus, Michael (1999): A Tiny RNA That Catalyzes Both Aminoacyl-RNA and Peptidyl-RNA Synthesis. *RNA*. **5**, 1482–1489. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1369869/pdf/10580476.pdf>
- Jeffares, Daniel C. – Poole, A. M. – Penny, D. (1998): Relics from the RNA World. *Journal of Molecular Evolution*. **46**, 18–36.
- Johnston, W. K. – Unrau, P. J. – Lawrence, M. S. – Glasen, M. E. – Bartel, D. P. (2001): RNA-catalyzed RNA polymerization: accurate and general RNA-templated primer extension. *Science*. **292**, 1319–1325.
- Johnston, Wendy K. – Unrau, P. J. – Lawrence, M. S. – Glasen, M. E. – Bartel, D. P. (2001): RNA-catalyzed RNA Polymerization: Accurate and General RNA-templated Primer Extension. *Science*. **292**, 1319–1325.
- Kun Ádám – Santos, M. – Szathmáry E. (2005): Real Ribozymes Suggest a Relaxed Error Threshold. *Nature Genetics*. **37**, 9, 1008–1011.
- Kun Ádám – Pongor S. – Jordán F. – Szathmáry E. (2007): Catalytic Propensity of Amino Acids and the Origins of the Genetic Code and Proteins. In: Barbieri, Marcello (ed.): *The Codes of Life: The Rules of Macroevolution*. Springer http://books.google.hu/books?id=8Upb1qikMEC&dq=Kun+%C3%81d%C3%Atm+%E2%80%93Pongor+S.+%E2%80%93Jord%C3%A1n&chl=en&source=gbs_navlinks_s
- Maynard Smith, John (1983): Models of Evolution. *Proceedings of the Royal Society B*. **219**, 315–325. <http://rspsb.royalsocietypublishing.org/content/219/1216/315.full.pdf+html>
- Moore, Peter B. – Steitz, Thomas A. (2002): The Involvement of RNA in Ribosome Function. *Nature*. **418**, 229–235.
- Scheuring István (2000): Avoiding Catch-22 of Early Evolution by Stepwise Increase in Copying Fidelity. *Selection*. **1**, 1–3, 13–23.
- Schuster, Peter – Fontana, W. – Stadler, P. F. – Hofacker, I. L. (1994): From Sequences to Shapes and Back: A Case Study in RNA Secondary Structures. *Proceedings of the Royal Society B*. **255**, 279–284. <http://rspsb.royalsocietypublishing.org/content/255/1344/279.full.pdf+html>
- Takeuchi, Nobuto – Poorthuis, P. H. – Hogeweg, P. (2005): Phenotypic Error Threshold; Additivity and Epistasis in RNA Evolution. *BMC Evolutionary Biology*. **5**, 9. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2148-5-9.pdf>
- Zaher, Hani S. – Unrau, Peter J. (2007): Selection of an Improved RNA Polymerase Ribozyme with Superior Extension and Fidelity. *RNA*. **13**, 1017–1026. <http://majournal.cshlp.org/content/13/7/1017.full.pdf+html>