

## PROBLEM GENETSKOG KODA\*

*Iz udžbenika prof. dr Dejana Rakovića, "Osnovi biofizike", 3. izd. (IASC & IEFPG, Beograd, 2008)*

Gen je deo molekula DNK, odgovoran za sintezu *jednog proteinskog lanca*. DNK sadrži informaciju o *primarnoj strukturi proteina* – genetsku informaciju: ona je zapisana u *primarnoj strukturi DNK*, tj. rasporedu nukleotida!

*Problem genetskog koda* je *korespondencija* između *rasporeda nukleotida* u DNK i *rasporeda aminokiselinskih ostataka* u proteinskom lancu!

Proteinski tekst napisan je alfabetom od 20 slova (*aminokiselina*), a *tekst DNK* (ili RNK) alfabetom od 4 slova (*nukleotida*)! Elementarna kombinatorika pokazuje da broj nukleotida koji kodiraju jedan aminokiselinski ostatak ne može biti manji od 3: broj varijacija od 2 nukleotida sa ponavljanjem od ukupno 4 nukleotida je  $4^2 = 16 < 20$  (aminokiselina), dok je broj varijacija od 3 nukleotida sa ponavljanjem od ukupno 4 nukleotida jednak  $4^3 = 64 > 20$  (aminokiselina)! Pošto je  $64 > 20$ , znači *genetski kod je degenerisan!*

*Eksperimenti sa mutacijama* tipa delecija (–, nedostatak nukleotida) ili umetanja (+, dodatak nukleotida), uz translaciju referentnog sistema, pokazali su (Krik i saradnici, 1961) da je *genetski kod tripletan, neprekrivajući, linearan*, bez "blankova", da se čita *počevši od jednog kraja gena*, i da je *degenerisan!*

Ubrzo su *biohemijski eksperimenti* sa aminokiselinama i trinukleotidima (Nirenberg, 1961; Korana, 1966) dešifrovali *korespondenciju 64 kodona (nukleotidna tripleta)* i 20 *aminokiselina* (datih na Sl. 1, u čuvenoj Krikovoj tabeli genetskog koda, 1966).<sup>1</sup>

Mesto 1 (5' - kraj)	Mesto 2			Mesto 3 (3' - kraj)	
U	C	A	G		
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Term <sup>a</sup>	Term	A
	Leu	Ser	Term	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	GluN	Arg	A
	Leu	Pro	GluN	Arg	G
A	Ileu	Thr	AspN	Ser	U
	Ileu	Thr	AspN	Ser	C
	Ileu	Thr	Lys	Arg	A
	Meth	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

<sup>a</sup> Kodon na kome se lanac završava (ranije nazivan "bez smisla")

SLIKA 1 Tabela genetskog koda.

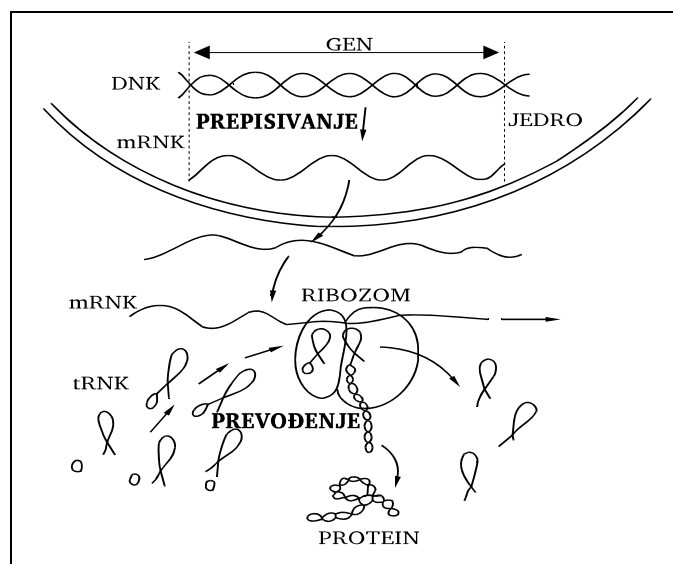
Informacija sadržana u genima, tj. u DNK, predaje se matičnoj RNK (mRNK) u procesu *prepisanja*. Biosinteza proteina odigrava se upravo na mRNK, *prevođenjem* nukleotidnog teksta mRNK u aminokiselinski redosled proteina. Ovo je *centralna dogma* molekularne biologije, o predaji genetske informacije:



(Strelica koja okružuje DNK označava da DNK služi kao svoja sopstvena matrica) Centralna dogma molekularne biologije je detaljnije ilustrovana na Sl. 2.

\* Članak je objavljen u novembarskom broju naučno-popularnog časopisa "Kroz prostor i vreme" 2008. godine.

<sup>1</sup> U kontekstu pitanja *jednoznačnosti Krikove tablele (degenerisanog) genetskog koda* sa Sl. 1, treba istaći *lucidne uvide* našeg profesora Miloja Rakočevića, koji je ukazao na njenu *jednoznačnost determinisanu Bulovim 3-4 dimenzionalnim prostorima*, proširujući ove analize i na *jednoznačnost Mendeljejevljevog periodnog sistema elemenata*, ukazujući na ovome bazirani *fraktalni Univerzalni kod Prirode*, koji se pojavljuje na brojnim hijerarhijskim nivoima (Rakočević, 1994-2003).



SLIKA 2 Šema sinteze proteina u ćeliji.

Informaciona ili *matrična RNK* (mRNK) prenosi genetsku informaciju od *hromozoma* (u kojima se čuva u formi DNK) ka *ribozomima*, na kojima se odigrava *biosinteza proteina*.

Za biosintezu proteina neophodne su aminokiseline i odgovarajući termodinamički i kinetički uslovi. Aminokiseline postoje u ćeliji u slobodnom obliku, i njihova polikondenzacija je praćena egzotermnom reakcijom *defosforilizacije adenzotriposfata* (ATF), koji daje neophodnu energiju za proces sinteze. Tako *aktivirane aminokiseline* vezuju se za specifičnu transportnu RNK (tRNK). Sama *biosinteza proteina* odigrava se na *ribozomima*, koji predstavljaju nukleoproteinske organele, sastavljene od proteina i *ribozomske RNK* (rRNK). Ribozomi obezbeđuju interakciju mRNK sa tRNK, koja nosi aktivirane aminokiseline, i *polikondenzaciju aminokiselina u proteinski lanac*. Svaka tRNK svojim antikodonom *komplementarno interaguje* sa odgovarajućim kodonom mRNK. Na jednom lancu mRNK može se sintetizovati *niz jednakih proteinskih lanaca*!

Opisani niz interakcija pri biosintezi proteina je složen, ali su sve njene etape karakterisane *jedinstvenim principom* koji leži u osnovi molekularne biofizike: *molekularnim prepoznavanjem*, ostvarenim posredstvom *slabih interakcija*. Prepoznaju jedni druge nukleotidi komplementarnih lanaca DNK, nukleotidi DNK i mRNK, aminokiseline i fermenti, aminokiseline i tRNK, antikodoni tRNK i kodoni mRNK. Ovi procesi molekularnog prepoznavanja traju ~ 1 ms, inače bi ograničavali brzinu biosinteze. Na taj način, složena igra slabih interakcija dovodi do obrazovanja jakih hemijskih peptidnih veza u proteinskom lancu, kao i fosfodieterskih veza u DNK i RNK!

Obrazovanje hemijskih veza i mehanički procesi (premeštanje fermenta RNK polimeraze duž lanca DNK (pri sintezi mRNK), rad ribozoma i njihovo premeštanje duž lanca mRNK (pri sintezi proteina, uz posredovanje tRNK koje nose aktivirane specifične aminokiseline)) zahtevaju *utrošak energije*. Izvor energije ( $\Delta E$ ) za te procese su (najčešće) molekuli adenzotriposfata (ATF), sa *visokoenergetskim fosfatnim vezama*:  $ATF \rightarrow ADF + H_3PO_4 + \Delta E$  (30,7 kJ/mol).

Sve somatske *ćelije* datog višćelijskog organizma sadrže jedan te *isti skup gena*, identičan polaznom genomu zigota (oplođene jajne ćelije)! Istovremeno, znamo da se ćelije različitih tkiva međusobno razlikuju i morfološki i funkcionalno; iz njihove razlike sledi da u *različitim ćelijama* istog organizma funkcionišu *različiti proteini*! A to znači da u različitim ćelijama rade različiti geni, i da se molekularni smisao *diferencijacije ćelija* sastoji u *regulaciji rada gena*! U tom procesu igraju ulogu *induktori* i *represori*, koji upravljaju početkom i završetkom sinteze specifičnog proteina. Na ovom planu postoji još dosta *nedovoljno rasvetljenih* mehanizama ćelijske regulacije!

*Mutacije* se odigravaju bilo spontano, bilo pod uticajem moćnih spoljašnjih faktora - hemijskih ili radijacionih delovanja na hromozome i gene. Postoje *hromozomske mutacije* (izmena nadmolekularne hromozomske strukture) i *tačkaste* ili *genske mutacije* (izmena rasporeda u nukleotidima DNK i mRNK). Od tačkastih mutacija, poseban uticaj na funkcionalnu promenu sintetisanih proteina imaju one kod kojih su *purinski* nukleotidi zamenjeni *pirimidinskim*, i obratno, jer to utiče na *promenu hidrofobnosti* odgovarajućih aminokiselinskih ostataka! Srećom, takve mutacije su oko 2 puta ređe od *nemih* (kod kojih se ne ispoljavaju funkcionalne promene ćelijskih proteina), što ukazuje na priličnu *stabilnost genetskog koda* u odnosu na *genske mutacije*!