

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-1-21-32>

Природные гипотетические олигонуклеотидные модификаторы, регуляторы активности и теоретические минимальные РНК-кольца, упорядочивающие процессы экспрессии и модификации генов/генома

А.М. Дейчман

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Маркусович Дейчман amdeich@mail.ru

Специальный гипотетический механизм варибельной поэпитопной обратной трансляции (по крайней мере 2 типов) отдельного эпитопа эукариотической клетки, вероятно, способен воспроизводить первичные линейные (типа сенс-/антисенс-, CRISPR-, повторподобные и др.) и вторичные конформационные (подобные квадруплексным, РНК-шпильчатым, РНК-кольцевым структурам и др.) олигонуклеотидные структуры. Эти структуры формируются в митохондриальной мембраносвязанной супрамолекулярной и содержащей наномолекулярные включения гипотетической частице ретранслосоме. Это так называемые нуклеиновые эквиваленты (НЭ) белкового эпитопа, олиго-НЭ, мономерные в ~15–30 и олигомерные в ~(15–30)_n нуклеотидов, потенциально способные участвовать в регуляции экспрессии (активации, терминции, переключения) и модификации генов/генома, а также в создании белок/ферментсодержащих нуклеопротеидных платформа-/модуль-/комплексподобных образований в нормальных и некоторых патологически измененных (в частности, опухолевых) и вирусинфицированных клетках. Недавно в базах GenBank показаны реально и выстроены/рассчитаны биоинформатически *in silico* минимальные теоретические в ~22 нуклеотида и более длинные РНК-кольцевые (стебель-петлевые) структуры. Их состав зависит от постоянно протекающих химических и ферментативных процессов (в том числе мутаций дезаминирования), а свойства связывают, соответственно, с ранним (эпохи циркулярного кода) и более поздним (эпохи современного универсального кодирования, включающего циркулярный код в качестве составной части) эволюционными периодами становления генетического кода. Принято считать, что с РНК-кольцевыми стебель-петлевыми структурами, схожими с ранее и независимо предложенными олиго-НЭ, связано появление и становление, соответственно, раннеэволюционных (прото-тРНК, прото-рРНК) и современных вариантов молекул-компонентов трансляционной машины митохондрий и цитоплазмы, таких как тРНК, рРНК и мРНК рибосомаассоциированных генов белков.

Ключевые слова: олигонуклеотидный эквивалент эпитопа (олиго-НЭ), механизм варибельной поэпитопной обратной трансляции, стебель-петлевые РНК-шпильки/РНК-кольца, антивирусный ответ, платформа-/модуль-/комплексподобные нуклеопротеидные структуры

Для цитирования: Дейчман А.М. Природные гипотетические олигонуклеотидные модификаторы, регуляторы активности и теоретические минимальные РНК-кольца, упорядочивающие процессы экспрессии и модификации генов/генома. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(1):21–32. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-21-32.

Natural hypothetic oligonucleotide modifiers, activity regulators and theoretical minimal RNA rings ordering processes of expression and modification of genes/genome

Alexander M. Deichman

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Alexander Markusovich Deichman amdeich@mail.ru

A special hypothetical mechanism of variable Individual Epitope Reverse Translation (at least 2 types) of eukaryotic cell is probably capable of reproducing primary linear (sens-/antisense-, CRISPR-, repeat-like, etc.) and secondary conformational (similar to quadruplexs, RNA-hairpins, RNA-ring-structures; etc.) oligonucleotide structures formed in the mitochondrial membrane-bound supramolecular and containing nanomolecular inclusions hypothetical particle of the retransosome. This is the so-called nucleic acid equivalents of protein epitope, oligo-NEs, monomeric in ~15–30 and oligomeric in ~15–30_n nucleotides, potentially capable of participating in the regulation of expression (activation, termination, switching) and modification of genes/genome, as well as in the creation protein/enzyme-containing nucleoprotein platform-/module-/complex-like formations in normal, pathologically altered (in particular, tumor) and virus-infected cells. Recently, in the GenBank databases, they are shown realistically and built/calculated bioinformatically in silico so-called minimum theoretical of 22 nucleotides and longer RNA-ring (stem-loop) structures, the composition of which depends, firstly, on constantly occurring chemical and enzymatic processes (including deamination mutations), and the properties of which, secondly, link, respectively, with the early (era of the so-called circular code) and later (era of modern universal coding, including the circular code as a component) evolutionary periods of the formation of the whole genetic code. It is generally accepted that the emergence and formation, respectively, of early evolutionary (proto-tRNA, proto-rRNA) and modern variants of molecules of the translational machine of mitochondria and cytoplasm is associated with stem-loop RNA-ring structures, similar to independently proposed oligo-NEs, such as tRNA, rRNA and gene products of ribosomal and other proteins.

Key words: oligonucleotide equivalent of epitope (oligo-NE), mechanism variable Individual Epitope Reverse Translation, stem-loop RNA-hairpins/RNA-rings, antiviral response, platform-/module-/complex-like nucleoprotein structures

For citation: Deichman A.M. Natural hypothetic oligonucleotide modifiers, activity regulators and theoretical minimal RNA rings ordering processes of expression and modification of genes/genome. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(1):21–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-21-32.

Введение

Экспрессия генов ДНК-содержащих клеточных органелл (ядра, митохондрий, хлоропластов) эукариот может регулироваться взаимодействием различных участков самих генов (энхансерных, численностью до ~1 млн [1]; промоторных (в онкогенах, рак-ассоциированных и других генах); теломерных; 5'-/3'-нетранслируемых областей; сотен сплайсингзависимых экзон-/интрон- или только экзонсодержащих РНК-кольцевых структур, называемых «микроРНК-губки» [2] и др.) с разными же природными (внутри- и межмолекулярными) и искусственными типами (олиго)–нуклеотидных РНК-/ДНК-последовательностей [3]. Последние гипотетически и реально могут иметь характерные первичные последовательности (такие как сенс-/антисенс-, CRISPR-, праймер-, малые-РНК-, рибопереключитель-, аптамерподобные и др.), включая повторяющиеся (микро-/мини-сателлитподобные и др.), и пространственные вторичные/третичные/другие структуры (типа квадруплексных [3], триплексных, дуплексных [4], стебель-петлевых РНК-шпильных, минимальных РНК-кольцевых, выпуклых петель [5, 6] и др.). Эти последовательности отвечают за соответствующие внутри- и/или межмолекулярные взаимодействия [3], связанные с функционированием и переключением активности генов (в том числе, в рамках сигнальных путей). С другой стороны, предлагается гипотетический отдельный механизм вос-

производства тех нуклеотидных/олигонуклеотидных последовательностей и внеклеточных геномов [7–13], которые, предположительно, обладают свойствами реальных/виртуальных триггеров активации/регуляции экспрессии (и модификации) различных генов/генома естественным путем и, возможно, образуют собственные сети, встроенные в сети различных сигнальных путей, включая белковые, генные, а также сети микроРНК, длинных некодирующих РНК и др.

Гипотетический механизм вариативной поэпитопной обратной трансляции отдельного белкового эпитопа

В соответствии с гипотезой, вышеназванные олигонуклеотиды могут появляться в связи с функционированием гипотетического механизма вариативной поэпитопной обратной трансляции (вПОТ-механизма) (его нескольких вариантов [7, 8]). Согласно механизму, белковый эпипептид в ~5–10 аминокислот (чужой или избыточный свой; свободный или в составе фрагмента белка/антигена) преодолевает относительно подвижную внешнюю митохондриальную мембрану и застревает на относительно ригидной внутренней мембране внутриклеточных органелл митохондрий (у хлоропластов принимать участие может и мембрана тилакоидов), часто трудно проницаемой даже для малых ионов. Это может вызывать

по крайней мере энергобиохимический сбой в работе мембраноассоциированных белковых цепочек (в частности, цитохромов, ассоциированных с внутренней мембраной митохондрий) и производстве макроэргов (аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ)/гуанозинтрифосфорной кислоты (ГТФ)) [7, 8, 10, 13]. С участием каждой аминокислоты, последовательно (по порядку) выщепляемой из эпитопа (протеазой/пептидазой), могут быть аминоацилированы соответствующие тРНК (при участии антикодонов и/или антикодоновых участков тРНК (Аа-тРНК)-синтетаз) из фракции неотделимо/прочно связанных (даже в условиях жесткого лизиса тритоном X-100) с мембраной тРНК, которые и формируют временно удерживаемый на мембране набор рядом расположенных тРНК/(Аа-тРНК) согласно очередности аминокислот эпитопа [14]. При этом в определенный момент и в процессе дыхания мембрана митохондрии испытывает колебания, в результате чего плотно сближенные антикодоны (представляющие собой спиралевидные и, в отличие от остальной части тРНК-последовательности, вывернутые наружу нуклеотиды [15]) и/или антикодоновые участки (а это антикодон вместе с 1–3 соседними нуклеотидами) тРНК/Аа-тРНК могут быть использованы в различных или в одних и тех же клеточных системах по-разному.

Во-первых, сближенные антикодоны, и особенно сближенные антикодоновые участки, могут быть использованы в качестве неидеальных матриц (псевдоматриц [16]) для проявления активности полимераз, например для ДНК-зависимой ДНК-полимеразы (такой как митохондриальная G-полимераза или γ -полимераза (POLG) человека, обладающая свойствами ретротранскрипции, т.е. обратной транскриптазы [6, 10, 17], частичной гомологией к глицил-тРНК-синтетазе бактерии *Thermus-Deinococcus* [18] и способностью как считывания, так и замены отдельных рибонуклеотидов на дезоксирибонуклеотиды [10]). Другими такими полимеразы могут быть присутствующие в клетках некоторых эукариот собственные и вирусные РНК-зависимые РНК-полимеразы (RNA dependent RNA polymerases, RdRps). В результате ферментативной активности, как предполагается, возможно воспроизведение (биосинтез) олигонуклеотидного нуклеинового эквивалента (олиго-НЭ) эпитопа — РНК-олиго-НЭ (при действии RdRps) или ДНК-олиго-НЭ (в случае POLG) — с длиной в диапазоне: минимальный — в ~ 15 –30 нуклеотидов, олигомерный — в $\sim (15-30)_n$ нуклеотидов, где n равно от 2 до нескольких единиц [7, 8].

Во-вторых, Аа-тРНК могут быть использованы в качестве объектов (еще более неидеальных матриц/псевдоматриц) эндонуклеазной-(разрез)/лигазной-(сшивки) активностей, т.е. со следующими друг за другом сначала вырезанием и затем сшивкой их в еди-

ные слитные последовательности и воспроизведением по крайней мере гипотетических РНК-олиго-НЭ [7, 8]. Вероятно, данный (примитивный) вариант вПОТ-механизма мог возникнуть раньше полимеразозависимого варианта. Но не исключено, что по крайней мере у содержащих митохондрии эукариот могут функционировать оба варианта, так как современный двухкомпонентный универсальный генетический код (УГК) в качестве второй компоненты (а хронологически, возможно, первой) может включать так называемый реликтовый циркулярный код [5, 6] (см. ниже).

Эти последовательности потенциально могут формировать естественные нуклеопротеидные платформа-/модульподобные стабилизированные и гибкие комплексы с характерными вышеназванными линейными/первичными (сенс-/антисенс-, различного типа повторов, CRISPR-подобными, праймер-подобными и др.) и пространственными вторичными/третичными/другими (типа квадруплексных, триплексных, дуплексных, стебель-петлевых шпильчатых, выпуклых петель и др.) структурами. Не исключено, что такие олигонуклеотидные структуры потенциально могут принимать участие в большинстве (если не во всех) молекулярно-генетических/биохимических процессов, сигнальных путей и формировать свои собственные сети.

Можно предположить, что за взаимодействие с олиго-НЭ-структурами и последовательностями (разными их типами), потенциально способными участвовать в формировании и регуляции метаболизма, модификации (редактирование, мутации, полиморфизм) нуклеиновых кислот (ДНК/РНК), могут конкурировать, во-первых, транскрипты. Во-вторых, это может относиться к геномам некоторых ДНК-содержащих клеточных органелл эукариот (ядра, митохондрии и хлоропласты); архебактерий/прокариот; присутствующих в клетке ДНК- и РНК-вирусов (в том числе гриппа, коронавирусов, включая SARS-CoV-2, вируса иммунодефицита человека и др.). Также не исключено, что это может касаться частиц, образованных ДНК-/РНК-нуклеиновыми кислотами (вирусоподобных, плазмид, а также способных к экспрессии природных и биотехнологически воспроизведенных ДНК-/РНК-векторов), участвующих в ряде нормальных и патологических процессов, в том числе связанных с онкологическими, генетическими, инфекционными (включая прионовые) и другими заболеваниями.

Место действия вПОТ-механизма: гипотетическая ретранслома

Предположительно функционирование гипотетического механизма в митохондрии происходит в мембраноассоциированной самоорганизующейся

(динамически преобразующейся), комплексформирующей и содержащей наномолекулярные включения супрамолекулярной частице ретрансломе (в определенном смысле сама частица может быть аналогом или компонентом платформа-/модульподобной комплексной структуры). Внутри структуры, вероятно, включаются физико-химические взаимодействия лабильных молекулярных ансамблей, межмолекулярных низкоэнергетических нековалентных связей (гидрофобных, гидрофильных, ионных, ван-дер-Ваальсовых, диполь-дипольных, координационных, донорно-акцепторных, электростатических взаимодействий и др.) [7–9], а также взаимодействия электронных оболочек нескольких отдельных элементов такой системы, которые могут попеременно обобществляться за счет сброса избытка одних и поглощения других наборов различных фотонов [7, 8, 19, 20]. Последние (наборы фотонов) могут быть неучтенными компонентами (посредниками) в процессе формирования современного УГК [19, 20].

Предполагается, что расположенная на мембране органеллы (митохондрий, хлоропластов) ретранслома может включать ряд различных активностей (таких как пептидазная, протеиназная, эндонуклеазная, экзонуклеазная, ДНК-/РНК-полимеразные, лигазная, др.) и вышеуказанные олигонуклеотидные структуры. Вероятно, представленная как потенциально поликомпонентная частица, ретранслома может функционировать совместно с мембраносвязанными фракциями рибосом митохондрий/хлоропластов, обеспечивая сопряженность обратно-транслирующих и стандартно-транслирующих процессов в различных системах, или даже являться их частью [7, 8, 19]. Подобно самой ретрансломе, продукты гипотетического вПОТ-механизма (олиго-НЭ) потенциально также могут участвовать в формировании отдельных компонент различных платформа-/модульподобных структур, включая, например, такие их элементы, как РНК- и РНК-/ДНК-редактирующие и модифицирующие комплексы (и другие подобные образования) на основе, в частности, химического и ферментативного типов аденозин-/цитозин-дезаминирования.

РНК-кольца, дезаминирование и градиенты дезаминирования

Ферментативное дезаминирование по отношению к множеству случайно-стохастических химических изменений нуклеотидов генома представляется относительно нейтральным, а в некоторых случаях даже направленно востребованным изменением. Двойное сочетание ферментативных ($A \rightarrow G$ и $C \rightarrow U/T$) видов дезаминирования и химических изменений (см. ниже) нуклеотидов связано с разными же типами РНК-кольцевых структур (базируется на данных

GenBank и результатах опытов *in silico*) [5, 6]. Анализ показал существование градиентов дезаминирования по множеству нуклеотидных позиций, что было неожиданно, так как минимальные теоретические РНК-кольца были разработаны в целом в соответствии с правилами современного универсального кодирования (хотя и с некоторыми ограничениями, см. далее), но одновременно оказались соответствующими перекрывающемуся, максимально разнобразному древнему циркулярному коду, причем в последовательностях с минимально возможной для построения РНК-кольца длиной (в ~ 22 нуклеотида; см. далее). К чисто химическим изменениям здесь относятся: $A \rightarrow G$ и $C \rightarrow U/T$ -типы дезаминирования и более широкие/обратимые $A \leftrightarrow G$ и $C \leftrightarrow U/T$ -типы изменений (схожие с так называемыми свингеровскими изменениями нуклеотидов 23 типов [21]). Также обнаружено множество иных типов изменений нуклеотидов со свойствами: таутомерии нуклеотидов в дуплексных структурах с неканоническим спариванием; разнотемпературного окисления гуанина с выходом на разные продукты в однонитевой, дуплексной и квадруплексной ДНК; пулов свободных нуклеотидов, спонтанно включающих возникающий 8-оксогуанин, который в ДНК встраивается комплементарно С и А нуклеотидам [5, 6].

Вероятно, и судя по характеру градиентов дезаминирования ($C \rightarrow T$ и $A \rightarrow G$), особенно вторичных, разработанные *in silico* минимальные/теоретические (стебель-петлевые/РНК-шпильчатые) РНК-кольца соответствовали тем их природным вариантам, которые начали возникать более рано, возможно возникают до сих пор и имитируют самые ранние (примордиальные) кодирующие РНК. Они способны вмещать большее количество информации о фактических процессах и истории механизма молекулярной трансляции, соответствующих структуре циркулярного кода и исходя из ситуации, в которой каждый из 22 нуклеотидов РНК-кольца мог быть выбран в качестве 1-го или последнего нуклеотида.

РНК-кольца обладают определенными свойствами [5, 6]. На данный момент основным ограничением является необходимость соответствия аминокислот кодомам стандартного УГК. Градиенты дезаминирования внутри этих структур зависят от расположения к ориджну репликации (легкой цепи митохондрий, O_L), подразумевается, что в петле шпильки ориджна градиенты появляются по причине связывания ориджна с митохондриальной POLG при репликации. А при связывании с полимеразой градиенты появляются в области, соответствующей антикодону РНК-кольца, т.е. там, где начинается естественная репликация (полимеризация). С другой стороны, в роли ориджна репликации в некоторых случаях могут выступать тРНК-кодирующие области

митохондриальной ДНК (мт-тДНК), что объясняет подобие взаимодействия полимеразы с обеими схожими структурами [5, 6].

Ранние и поздние РНК-кольца, дезаминирование и кодирование

Возможно, что РНК-кольца, имеющие некоторую гомологию с петлями тРНК, — это аналоги первых, более ранних и имитирующих примордиальные, минимально-кодирующие и самовоспроизводящиеся РНК консенсусного типа (предположительно прото-тРНК), обладающие соответствующим антикодонным и адаптерными свойствами [5, 6]. Существуют более 40 гипотез о порядке интеграции аминокислот генетическим кодом [22], каждая из которых проверялась/ранжировалась в отношении каждой же из 22 нуклеотидных позиций в РНК-кольцах, для обеих гипотез гомологии (с тРНК и с ориджном репликации) и для обоих же (А→G и С→T) типов дезаминирования. Одновременно существует представление, что тРНК, прежде чем стать специфическими трансляционными адаптерами, были использованы в репликации [23] (что не противоречит представлениям о реликтовом механизме совместной [24] или аминокислота-управляемой [25] репликации/трансляции). Такие РНК-кольца могли включать как минимум кодирование каждой (не менее 1) отдельной природной аминокислоты (из ряда 20 стандартных и 2 из 3 нестандартных), а также 5'-старт-, и 1 из 3 3'-концевых стоп-кодонов. Вероятно, они могут кодировать также и короткие, до 3–5 аминокислот, пептиды, свойства которых сходны с таковыми для природных белков. Ограничение длины (минимизация до 22 нуклеотидов) подразумевает, что моделируемый код, который имеет суммарно 20 кодонов для 20 стандартных аминокислот и еще 2 кодона для старт-/стоп-сигналинга, должен эволюционировать в частично перекрывающийся (т.е. циркулярный) генетический код. Тогда 3 последовательных цикла трансляции частично перекрывающихся (при сдвиге рамки на 1 нуклеотид) кодонов дают предсказанные пептиды, содержащие по одному остатку каждого вида аминокислот [5, 6].

Всего, теоретически и в рамках предложенных ограничений, было обнаружено/создано *in silico* 25 тех РНК-колец [5], которые потенциально и реально могли: 1) быть первичными РНК (т.е. соответствовали примордиальной последовательности тРНК, возможно полученной из 2 половинок тРНК [26], относимых к древним РНК-молекулам эпохи РНК-мира (RNA world), из которых далее могли формироваться части рРНК-молекул [5]); 2) относиться к предковому минимальному набору генов примитивных клеток и примитивной трансляции (безрамочной, безрибосомной, безантикодонной; соответ-

ствует циркулярному коду, ориентированному на кодон аминокислоты). Эти 2 свойства коррелировали с ~64 % колец РНК *in silico* (и GenBank) [5, 6]. Примитивная трансляция характеризовалась перекрывающимися, с шагом в 1 нуклеотид, кодонами (равнозначно одонуклеотидному сдвигу рамки считывания) и стремилась к использованию родственных кодонов в отношении так называемых ранних аминокислот, связанных с теоретическими минимальными РНК-кольцами, вероятно содержащими информацию о неизвестной части эволюции раннего генетического кода [5, 6]. Такие кольца тяготеют к расположению в 3'-терминирующих областях генов, фолдинг которых, предположительно, обеспечивал большую конформационную стабильность (остальные кодоны, более поздних аминокислот, считают больше связанными с 5'-областями генов). Частота встречаемости кодонов ранних аминокислот далее сохранялась среди кодонов уже более поздних аминокислот. Теоретические минимальные (ранние) и поздние РНК-кольца могут представлять собой открытые рамки считывания, с которых транслируются пептиды, содержащие градиенты ранних (ориентированных при трансляции на кодон аминокислоты) и эволюционно более поздних (ориентированных на антикодон родственной тРНК) аминокислот. В современных генах белков с определенной частотой представлены части РНК-колец. Например, в генах тРНК-синтеказ организмов всех суперцарств и гигантских вирусов РНК-кольцевых фрагментов с родственными кодонами ранних аминокислот больше, чем таковых для поздних аминокислот [5, 6].

С другой стороны, обнаружено еще одно ассоциированное с включением в минимальные теоретические РНК-кольца (а в итоге в последовательность генов) свойство: включение кодонов предполагаемой эволюционной шкалы можно классифицировать в соответствии с направленной асимметрией (codon directional asymmetry, CDA) расположенных в них пурин/пиримидиновых нуклеотидов (состоящих, соответственно, из X-пуринов и Y-пиримидинов) [6]. Показано существование накоплений 3 типов кодонов: палиндромных (со структурой кодонов YXY-типа; CDA = 0), 5'-доминантных (со структурой кодонов YXX-типа; CDA < 0; в среднем характерно для предпочтительного включения более ранних аминокислот в 3'-терминирующие области генов) и 3'-доминантных (со структурой кодонов XXY-типа; CDA > 0; в среднем характерно для предпочтительного включения более поздних аминокислот в 5'-области генов). В целом использование кодонов в теоретических минимальных РНК-кольцах постепенно смещается в сторону баланса и накопления аминокислот в направлении от ранних к поздним типам.

Необходимо отметить, что использование кодонов транслируемых областей генов современных организмов (и по сравнению с нетранслируемыми) смещено в сторону 20 кодонов, называемых группой симметрии X0 (соответствует современному кодированию и поздним РНК-кольцам). У эукариот/прокариот X0-тринуклеотиды в большинстве случаев представлены парами аутокомплемментарных (часто антикомплемментарных) кодонов в 2 группах по 10 кодонов: (AAC, AAT, ACC, ATC, ATT, CAG, CTC, CTG, GAA, GAC) и (GAG, GAT, GCC, GGC, GGT, GTA, GTC, GTT, TAC, TTC). Эти кодоны соответствуют двум же группам частично повторяющихся аминокислот: (Asn, Asn, Thr, Ile, Ile, Gln, Leu, Leu, Gln, Asp) и (Glu, Asp, Ala, Gly, Gly, Val, Val, Val, Tyr, Phe). Или (сжато) здесь представлены 12 возможно базовых аминокислот (Asn, Thr, Ile, Gln, Leu, Glu, Asp, Ala, Gly, Val, Tyr, Phe), появившихся в эпоху циркулярного кода, но используемых и в современном генетическом коде [6]. Кодоны этих аминокислот ассоциированы со способностью D-РНК дифференцировать энергokonформационные (стереохимические) различия между L- и D-аминокислотами и участвовать в формировании специфических свойств: из них формируется циркулярный код, свойства которого позволяют извлекать кодирующую рамку считывания при рибосомной трансляции (*in silico* и реально) [27].

Такой код, образованный 64 тринуклеотидными кодонами (за исключением гомополимерных AAA-, CCC-, GGG- и TTT-кодонов, не связанных с направленной асимметрией) и имеющий 3 стоп-кодона, является максимальным, так как ни один циркулярный код, допускающий сдвиг рамки дважды, не может включать более 20 аминокислот [6]. Также существуют кодоны и других групп симметрии – X1 и X2, связанные, соответственно, с (+1)- и (+2)-сдвигами рамки считывания (по отношению к X0-группе), со схожими свойствами и, вероятно, своими отдельными РНК-кольцами. Например, ранние РНК-кольца тяготеют к спонтанному накоплению кодонов группы X1, тогда как постепенный переход к поздним РНК-кольцам сопровождается накоплением кодонов современной группы X0 [6]. Как бы 3 группы кодонов ни соотносились в прошлом, а появление разных нуклеотидов (с порядком очередности: аденин, затем гуанин, далее цитозин и (последние) тимидин/уридин) и кодонов на их основе [28], аминокислот и кодирование одних другими не было одномоментным событием, в настоящее время они все могут составлять части единого УГК.

РНК-кольца, градиенты дезаминирования, эволюционные процессы и олиго-НЭ

В митогеноме градиенты дезаминирования отражают такие распределения нуклеотидов, кодонов,

антикодонов тРНК, аминокислот и адаптивное позиционирование генов (относительно точки отсчета: ориджнов репликации), которые минимизируют деструктивные действия этих градиентов (мутаций). Кроме того, обнаружение одних градиентов (A→G), определенных, в частности, на основе митогеномных полиморфизмов человека, труднее других (C→T), располагающихся в направлении, противоположном ожидаемому [6]. РНК-кольцевые структуры наиболее сильно отражают/имитируют градиенты дезаминирования, замедляют деградацию в условиях, подобных пребиотическим, имеют гомологию первичных и сходство вторичных структур с тРНК и ориджнами репликации (структурно схожих с антикодоновыми петлями соседних генов тРНК). Изначально ранние минимальные РНК-кольца появлялись чаще всего на фоне и в связи с химическими изменениями/мутациями нуклеотидов, предпочтительно по третьим позициям кодонов в одонитевой ДНК. Вероятно, это соответствует стадии становления циркулярного кода внутри митохондриального – до появления, а затем и расположения его внутри универсального ядерно-митохондриального генетического кодирования. Скорости/частота специфических мутаций одиночных нуклеотидов, включая дезаминирование и делеции, определяются рядом параметров: конкретным нуклеотидом, его 5'-/3'-контекстным позиционированием, временем пребывания мтДНК в уязвимом одонитевом (или, наоборот, в защищенном дуплексном) состоянии; расположением генов относительно ориджнов-регуляторов (репликационного и транскрипционно-трансляционного аппаратов) [6, 29, 30]; температурой, рН и другими физико-химическими факторами. Это касается, в частности, C→T-дезаминирования и T→C-мутаций нуклеотида в 1-й/2-й позициях кодона (но не в 3-й, где превалируют синонимичные мутации). Следует иметь в виду, что пребиотическая молекулярная система со временем становится более сложной, эволюционируя в сторону большей защиты от физико-химической дегградации при дезаминировании. Это согласуется с гипотезой о том, что поздние РНК-кольца сильнее защищены от дезаминирования, градиенты которого нарастают внутри колец, начиная с антикодонов или сразу после них. А в более ранних пребиотических РНК-кольцах преобладает спонтанное химическое (неферментативное) дезаминирование, градиенты которого нарастают в результате накопления продуктов дезаминирования при генезисе генетического кода [6].

Поэтому структура более поздних и более сложно выстроенных РНК-колец, как и уменьшенные градиенты их дезаминирования, т. е. более развитые механизмы защиты от мутаций, больше соответствуют более сложно организованному ферментативному

дезаминированию. Более поздний период совместного существования обоих видов дезаминирования (химического и ферментативного) и обоих видов РНК-колец (ранних и поздних), вероятно, соответствуют этапу продолжающегося взаимного встраивания обоих генетических кодов (циркулярного кода и УГК) друг в друга [6].

Мы можем констатировать, что это было бы похоже на принцип тройного дуализма (когда имеются 2 вида дезаминирования, 2 вида РНК-колец и 2 вида/этапа становления генетического кода), если бы не следовало сделать еще одно предположение: сложность платформа-/модуль-/комплексподобных структур в эпоху перехода от ранних РНК-колец к более поздним РНК-кольцам может быть различной и, по-видимому, нарастающей. Такое нарастание, в частности, может быть связано с эволюционно-динамическим перераспределением долей участия каждого из 2 видов гипотетического вПОТ-механизма (полимеразозависимого, требующего более сложных комплекс-матрицеподобных структур, и примитивного, полимеразонезависимого). Причем до эпохи взаимозависимого существования всех 3 компонент современного генетического кода (аминокислот, РНК- и ДНК-нуклеотидов/кодонов) химические вещества-реагенты могли начать выстраивание взаимодействий с каждой из компонент кода по отдельности (т. е. с олигорибо-, олигодезоксирибо-нуклеотидами и с небольшими пептидами, что соответствует эпохам формирования РНК-, ДНК- и белкового миров). По-видимому, в связи с этим свойством кода смогли появиться модульные структуры так называемых клик-технологий, основанных, в частности, на гарантированном сближении пары комплементарно взаимодействующих ДНК-олигонуклеотидов, которые, во-первых, привязаны к вариабельным участкам каждого из 2 Y-образных ответвлений иммуноглобулинов (IgGs), и, во-вторых, каждый из пары ДНК-олигонуклеотидов связывает 1 из 2 взаимодействующих реагентов своими концевыми участками, которые при сближении способны активировать химические реакции, в частности азид-алкиновое циклоприсоединение и лигирование амидофосфатов [31].

Формально и безотносительно к временному этапу 2 вида РНК-колец (ранних, затем ранних/поздних) соответствуют поочередному и совместному существованию минимальных же олиго-НЭ, в ~15–30 нуклеотидов, и расширенных олиго-НЭ, в ~(15–30)_n нуклеотидов [7, 8]. Важно, в том числе и в эволюционном смысле, что из некоторых конформационных типов олиго-НЭ потенциально и теоретически (не исключено) до настоящего времени могут формироваться стебель-петлевые РНК-шпильчатые структуры как ранних/минимальных теоретических РНК-колец

(длиной в ~22 нуклеотида, в системах с типом взаимодействия аминокислота/кодон), так и более протяженных поздних РНК-колец (в системах с типом взаимодействия аминокислота/антикодон/кодон) [6]. Необходимо заметить, хотя и без детализации, что эволюционно самые ранние этапы формирования подобных структур могли быть связаны с наиболее ранним вариантом вПОТ-подобного механизма, ассоциированным, в частности, с фотонзависимыми кристалл-/жидкий кристаллсодержащими биомолекулярными квазикристаллическими, затем мембраноподобными доклеточными/раннеклеточными и далее мембранными митохондриальными (клеточными) структурами [19].

РНК-кольца, подобные рРНК-структурам и олиго-НЭ

Реже РНК-кольца напоминали рРНК (рибосомоподобный компонент трансляции). Таким рРНК-подобным РНК-кольцам, вероятно более поздним структурам, приписывают склонность реже кодировать собственные пептиды, но больше специализироваться на биосинтезе белка других РНК, предпочтительно в отношении более поздних аминокислот [5]. Условный список аминокислот от более ранних к более поздним и в соответствии со стереохимическими кодон/антикодоновыми предпочтениями ими в ахиральной среде может быть следующим: E, L, T, I, K, G, V, P, A, R, S, Y, H, N, Q, D, M, F и W (C не включен, так как не обнаружил предпочтительных контактов). В свою очередь, в хиральной среде предпочтения L-аминокислот в отношении D-нуклеотидов (древнее свойство живого органического вещества) связаны в том числе и со стереохимическими компонентами физико-химических взаимодействий. Тогда тот же список в соответствии с предпочтительностью в хиральной среде (за исключением глицина, G, который не содержит энантиомеров) предстает в ином порядке: E, D, N, F, Q, S, C, A, M, T, V, L, I, R, P, Y, W, H и K [5]. Обе эти структуры, тРНК- и рРНК-подобные образования, и отдельные части тРНК (в том числе блоки половинок тРНК [26]), как и древние прото-рРНК, совмещающие в себе одновременно функции рРНК, тРНК и белков (т. е. рудиментарного генома, что показано на примере 16S и 23S рРНК, входящих в состав, соответственно, малой (30S) и большой (50S) субъединиц прокариотических рибосом и содержащих нуклеотидные фрагменты, гомологичные ко всем видам тРНК и таким белкам, как полимеразы, лигазы, синтазы и фосфатазы) [32]), могли быть предшественниками последующего этапа формирования современной рибосомной трансляции [5].

Последняя, как считают, стала опосредованной уже и антикодонами тРНК (в отношении родственных,

более поздних аминокислот) и включает также и неперекрывающиеся кодоны и рибосомные белки, т. е. современные же тРНК, рРНК и белковые молекулы. Наборы теоретических минимальных РНК-колец разных типов, имитирующих сложные эволюционные паттерны, могут реально отражать макроэволюционный переход от безрамочной, и, видимо, самой древней системы трансляции к современной рибосомной трансляции. Связано это, возможно, с тем, что по свойствам они реально близки к таковым в популяциях предковых РНК [5, 6]. Описанное выше, вероятно, может указывать на постепенный переход от эпохи циркулярного кода к эпохе перехода к УГК, включающему циркулярный код как составную свою часть. Несмотря на то что теоретические минимальные РНК-кольца являются искусственными конструкциями, возникшими в результате теоретического эксперимента, они могут содержать информацию о происхождении жизни (обоими, биогенным и/или абиогенным путями) [6].

В вопросе о происхождении генетического кода, ассоциированного с РНК-кольцами, авторы не выходят за рамки физико-химических структур и взаимодействий и просто констатируют, что всех причин, определяющих генетический код, они не знают [6]. В то же время существуют представления о возможной существенной роли чисто физических факторов, таких, например, как потоки фотонов (не одинаковых по своим энергетическим и спиновым характеристикам, включая виртуальные фотоны) и некоторых других связанных с ними элементарных частиц. Этот аспект в отношении схожих с минимальными РНК-кольцевыми структурами, т. е. в связи с минимальными же олиго-НЭ, уже частично обсуждался [19] (выходит за рамки данной статьи). Кроме того, описывалось, что продукты гипотетического вПОТ-механизма, т. е. некоторые линейные и конформационные олиго-НЭ-структуры (подобные РНК-кольцевым структурам), могут участвовать в процессах регуляции метаболизма и экспрессии и/или модификации генов/генома (включая РНК/ДНК-редактирование). Выше замечено, что потенциально среди линейных и конформационных олиго-НЭ-структур могут быть подобные и тропные: к фрагментам определенных сенс-/антисенс-последовательностей генов/генома; к различного типа повторам (включая мини-/микросателлитные); к ряду структур, являющихся частью: РНК/ДНК-редактирующих-CRISPR-, праймерных, малых/микроРНК, аптамерных/рибопереключательных, квадруплексных, дуплексных, триплексных, экранирующих [7–13, 16], а также последовательностей длинных некодирующих РНК [33]. В совокупности недавние данные о РНК-кольцевых структурах (минимальных, теоретических и др. (с 2019 г.) [5, 6]) свидетельствуют о возможных взаимосвязи/

взаимосоответствии и одновременно являются косвенным подтверждением возможности формирования и функционирования независимо и ранее предложенных первичных/вторичных структур олиго-НЭ (с 1993 г. [9] и далее [7–8, 10–13, 16]) в качестве выполняющих функции как пластического материала (модификаторов/мутаторов), строительных блоков, так и регуляторов экспрессии и переключателей активности генов/генома.

РНК-кольца, полимеразы и тРНК-синтазы

РНК-кольца могут быть связаны с историей происхождения не только тРНК и рРНК [5, 6, 26], но и родственных им полимераз и тРНК-синтаз (т. е. в виде фрагментов входят также в состав генов белков) [6, 18]. Вышесказанное находится в соответствии: 1) с предположением, что это эволюционное соотношение является одним из определяющих развитие генетического кода (в частности, касается гомологии между бактериальной, *Thermus-Deinococcus*, глицил-тРНК-синтазой и POLG митохондрий человека [18]); 2) с правилом использования митохондриальных сигналов, являющихся общими для репликации и транскрипции/трансляции [6, 34]. Это соответствует тому, что РНК-кольца ассоциированы с некоторыми известными свойствами схожести транспортных РНК с ориджами репликации, которые, как и РНК-кольца, содержат стебель-петлевые РНК-шпильки (включая антикодон) [35], способные осуществлять переключающую регуляцию репликационной и транскрипционно-трансляционной биомолекулярных машин при переходе, соответственно, от репликации к режиму транскрипции/трансляции и наоборот [34]. В свою очередь, это обусловлено эволюционной связью между тРНК-синтазами, которые для правильной загрузки тРНК распознают в них антикодоны родственной аминокислоты, и митохондриальной POLG [18], инициирующей репликацию также после связывания с антикодоном в стебель-петлевом участке петлеподобных структур митохондриальных О_L-ориджнов репликации, имитирующих соответствующий антикодоновый сайт в антикодоновой петле тРНК [36]. Видимо, по этой причине первичное появление градиентов дезаминирования в РНК-кольцах ассоциировано с антикодонами.

Возможная связь олиго-НЭ с врожденным антивирусным ответом

Интересно, что формально (отчасти фактически) схожие с платформа-/модуль-/комплексоподобными нуклеопротеидными структурами агрегаты олигомерных, а затем и конгломераты высокополимерных (устойчивых к детергентам/протеазам) белковых структур/волокон (в том числе усеченных и с прионподобными доменами взаимодействия), образуются

на внешней мембране митохондрий, в частности при врожденном антивирусном иммунном ответе [37, 38]. В этом случае реализуется режим механизма самосохранения, усиления каскада разноуровневой передачи сигналов и запуска процессов воспаления, когда, во-первых, взаимодействует большой ряд белков и комплекс образуется из длинной (прежде всего) и усеченных версий адаптерного определяющего белка-интегратора MAVS, а также из RIG-I/подобных (MDA5, LGP2) геликаз; РНК-распознающих TLRs/PRRs белков-рецепторов; TBK1/IKKε и других киназ; транскрипционных факторов IRF3 и NF-κB, контролирующих, соответственно, синтез интерферонов (альфа, бета, белков интерферон-стимулируемых генов, ISGs) и экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла; многих белков инфламмосомы (полипротеинового олигомерного комплекса, отвечающего за активацию воспалительного ответа), включая каспазы и др. (всего из более чем 30 белков) [37]. Во-вторых, необходимо взаимодействие с микродозами (достаточно всего ~20 молекул) РНК-вируса (например, гриппа или HTLV-1, соответственно, быстро и медленно развивающихся РНК-вирусных инфекций, часто подверженных межвидовой передаче).

Такое количество вируса сопоставимо с фоновым уровнем собственных РНК-сигналов, которые при отсутствии специальных блокирующих структур могут вызывать аутоиммунную реакцию на фоне нарушения мембранного потенциала, протонного и электронного переносов и воспроизводства митохондриями макроэргов (АТФ/ГТФ) [37]. При отсутствии инфекций (РНК-вирусов) накоплений агрегатов с участием нативных версий MAVS *in vivo* не происходит, так как множество усеченных изоформ MAVS (с 1 из 6 метионинов N-конца CARD-домена) вызывают митофагическую деградацию агрегатов (Nix-зависимую; Nix-блокирование, наоборот, агрегаты стабилизирует), которые ликвидируются при селективной аутофагии (с участием мт-PINK1-киназы и Parkin-E3-убиквитин-лигазы). Аутофагия является элементом механизма контроля качества и удаления тех митохондрий (вместе с убиквитинированными белками наружной мембраны), которые повреждены агрегированными белками или активными формами кислорода. В таких митохондриях нарушены мембранный потенциал, протонный и электронный переносы и воспроизводство АТФ/ГТФ [37]. Кроме того, при отсутствии инфекций гомотипические взаимодействия С-концевых ТМ-доменов эндогенного MAVS и его N-усеченных изоформ стабилизируются и предотвращают образование спонтанных агрегатов и последующую деградацию MAVS, выполняя тем самым доминант-негативную роль (подобно тому, как С-концевые фрагменты белка PrP замедляют прогрес-

сирование и образование патологических прионов PrPSc). При инфекции доминирует другое гомотипическое взаимодействие — между N-концевыми CARD-доменами MAVS и лишенным усеченных форм и повышенно экспрессирующимся нативным эндогенным MAVS, когда спонтанно образуются агрегаты, формируются интерфероновый ответ и трансдукция эффективного антивирусного сигналинга [37, 38]. Таким образом, при наличии и отсутствии РНК-вирусных инфекций один и тот же интактный эндогенный MAVS взаимодействует либо с различными своими доменами, либо с доменами усеченных форм MAVS, соответственно вызывая спонтанную стабилизацию MAVS-агрегатов (на фоне интерфероновой реакции и антивирусного сигналинга с последующим разрушением вирусосодержащего комплекса) или предотвращая ее.

В контексте вышесказанного можно предположить, что в некоторых случаях олиго-НЭ могут выполнять разные роли прямо или опосредованно: 1) оказаться тем самым собственным фоновым РНК-сигналом (см. выше), который при отсутствии вируса взаимодействует с блокирующими аутоиммунную реакцию факторами и предотвращает образование структур типа агрегатов/конгломератов; 2) быть блокирующим (экранирующим) агентом, который закрывает для взаимодействующих белковых и/или нуклеотидных компонент комплекса важные участки и тем самым регулирует каскад программируемых реакций; 3) быть регуляторной структурой (если он является, например, переключающей квадруплекс-подобной G-тракт-богатой виртуальной триггерной структурой репликационно-транскрипционной машины [3, 16]); 4) олиго-НЭ потенциально могут также участвовать: в формировании усеченных форм MAVS (необходимых для стабилизации и деградации комплексов с олигомерными агрегатами, высокополимерными конгломератами, структурированными белковыми волокнами) и регуляции, в частности, врожденного антивирусного ответа; в регуляции экспрессии каждого из белков-участников (их несколько десятков) антивирусного ответа и тем самым в формировании/блокировании образования нуклеопротеидных платформа-/модуль-/комплексоподобных структур; не только в РНК-антивирусном ответе, но и в переключении и взаимной координации с другими тесно связанными типами иммунного ответа (т.е. в кооперации с В-/Т-клетками, макрофагами, дендритными клетками, нейтрофилами и др.).

Заключение

Таким образом, можно видеть, что с митохондриальной мембраной, наружной и внутренней, помимо прочих компонент, связаны, по крайней мере факультативно, 3 содержащих фрагменты нуклеиновых кислот макроструктуры: 1) связанные с MAVS-зависимым

врожденным РНК-антивирусным иммунным ответом (наружная мембрана); 2) мембраносвязанная фракция митохондриальных рибосом (внутренняя мембрана) вместе с мембраносвязанной фракцией тРНК; 3) гипотетические мембраноассоциированные ретранслосома и вПОТ-механизм, необходимые для воспроизводства различных линейных/конформационных олиго-НЭ. Ранее допускалось, что по крайней мере 2 из них, т.е. фракция мембраносвязанных рибосом и гипотетическая ретранслосома, могут функционировать сопряженно. Рибосома реально является нуклеопротеидной платформа-/модуль-/комплексной структурой (так как содержит сложно организованные вторичные и третичные рРНК-структуры и десятки рибосомных белков большой и малой субъединиц рибосом). А гипотетическая комплексформирующая (иногда супрамолекулярная) ретранслосома, содержащая множество белковых компонент, предполагаемые нуклеиновокислотные, по крайней мере наномолекулярные включения олиго-НЭ, в ряде случаев может как таковой структурой становиться, так и сопряженно взаимодействовать с MAVS-зависимой системой, опосредующей врожденный, в частности РНК-антивирусный иммунный ответ, являющийся только одной из частей сложно разветвленного (и иногда параллельно развивающегося) целого иммунного ответа.

Все 3 макроструктуры, во-первых, помимо первичных линейных, предположительно, могут также содержать и вторичные конформационные стебель-петлевые РНК-шпилечные РНК-кольцевые, в том числе 22-нуклеотидные ранние минимальные теоретические и/или поздние РНК-кольцевые структуры. Такие структуры являются вероятными аналогами олиго-НЭ (продуктов современного варианта гипотетического вПОТ-механизма), также представляющих собой первично-линейные и вторично-конформационные структуры. Во-вторых, считается, что РНК-шпилечные/РНК-кольцевые структуры (в том числе, вероятно, и в составе олиго-НЭ) являются базовыми и необходимыми не только для регуляции экспрессии и физиологической коррекции, но и для продолжающегося в эволюции поддержания и формирования генов/генома (прежде всего тРНК, затем рРНК, и далее генов белков; а также некодирующих повторяющихся и других областей), состав которых регулируется, в частности, химическим или совместно химическим/ферментативным типами дезаминирования (тип мутации, полиморфизма), соответственно, при формировании, начиная с ранних этапов в рамках циркулярного кода, а далее — в рамках современного УГК, в котором циркулярный код может быть встроенным в качестве составной его части.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Li W., Notani D., Rosenfeld M.G. Enhancers as non-coding RNA transcription units: recent insights and future perspectives. *Nat Rev Genet* 2016;17(4):207–23. DOI: 10.1038/nrg.2016.4.
- Panda AC. Circular RNAs act as miRNA sponges. *Adv Exp Med Biol* 2018;1087:67–79. DOI: 10.1007/978-981-13-1426-1_6.
- Долинная Н.Г., Оглоблина А.М., Якубовская М.Г. Структура, свойства и биологическое значение G-квадруплексов ДНК и РНК. Взгляд через 50 лет после их открытия. *Успехи биологической химии* 2016;56:53–154. [Dolinnaya N.G., Ogloblina A.M., Yakubovskaya M.G. Structure, properties and biological significance of DNA and RNA G-quadruplexes. A look 50 years after their discovery. *Uspekhi biologicheskoy khimii* = *Advances in biological chemistry* 2016;56:53–154. (In Russ.)].
- Brown J.A. Unraveling the structure and biological functions of RNA triple helices. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2020;11(6):e1598. DOI: 10.1002/wrna.1598.
- Demongeot J., Seligmann H. Theoretical minimal RNA rings recapitulate the order of the genetic code's codon-amino acid assignments. *J Theor Biol* 2019;471:108–16. DOI: 10.1016/j.jtbi.2019.03.024.
- Demongeot J., Seligmann H. Theoretical minimal RNA rings designed according to coding constraints mimic deamination gradients. *Naturwissenschaften* 2019;106(7–8):44. DOI: 10.1007/s00114-019-1638-5.
- Дейчман А.М., Цой В.Ч., Барышников А.Ю. Редактирование РНК. Гипотетические механизмы (монография). М.: Практическая Медицина, 2005. 265 с. [Deichman A.M., Tsoi V.Ch., Baryshnikov A.Yu. RNA editing. Hypothetical mechanisms (monograph). M., Practical Medicine, 2005. 265 p. (In Russ.)].
- Дейчман А.М. Возвращаясь к вопросу о РНК/Белковой симметрии. Исследовано в России 2007:1629–79. [Deichman A.M. Revisited to RNA/Protein symmetry. *Issledovano v Rossii* = *Investigated in Russia* 2007:1629–79. (In Russ.)].
- Дейчман А.М. Один из вариантов точечных мутаций возможно запускается поэпитопной обратной трансляцией. Гипотетическая концепция. М.: Рукоп. депон. ВИНТИ, 1993. № 1502-B93. 56 с. [Deichman A.M. One of the variants of point mutations is possibly triggered by a stepwise reverse translation. Hypothetical concept. Moscow: manuscript deposit. VINITI, 1993. No. 1502-B93. 56 p. (In Russ.)].
- Дейчман А.М. Возможное управление праймер-опосредованной репликацией в митохондриях и хромосомальной ДНК. Поддержание не хаотической регуляции экспрессии генома митохондрий. *Энвиронментальная эпидемиология* 2011;6:996–1069. [Deichman A.M. Possible control of primer-mediated replication in mitochondria and chromosomal DNA. Maintenance of non-chaotic regulation of mitochondrial genome expression. *Envayronmantalnaya epidemiologiya* = *Environmental Epidemiology* 2011;6:996–1069. (In Russ.)].

11. Дейчман А.М. О возможных новых механизмах образования коротких нуклеотидных последовательностей, участвующих в регуляции экспрессии генома. *Российский биотерапевтический журнал* 2011;10(4):17–27. [Deichman A.M. Possible new mechanisms for the formation of short nucleotide sequences involved in the regulation of genome expression. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2011;10(4):17–27. (In Russ.)].
12. Дейчман А.М., Зиновьев С.В., Барышников А.Ю. Экспрессия генов и малые РНК в онкологии. *Российский биотерапевтический журнал* 2009;8(3):107–18. [Deichman A.M., Zinoviev S.V., Baryshnikov A.Yu. Gene expression and small RNAs in oncology. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2009;8(3):107–18 (In Russ.)].
13. Дейчман А.М. Гипотетические механизмы формирования гипервариабельных и консервативных олигонуклеотидных участков генома. Возможные перспективы. *Российский биотерапевтический журнал* 2007;6(3):51–60. [Deichman A.M. Hypothetical mechanisms of the formation of hypervariable and conserved oligonucleotide regions of the genome. Possible prospects. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2007;6(3):51–60. (In Russ.)].
14. Филиппович И.И., Ноздрин В.Н., Светелукин В.В., Опарин А.П. Изучение локализации систем трансляции и транскрипции в тонкой структуре хлоропластов в связи с грануообразованием. В кн.: Молекулярная генетика митохондрий. Под ред. С.А. Нейфаха, А.С. Трошина. Л.: Наука, 1977. С. 11–20. [Filippovich I.I., Nozdrina V.N., Svetelukin V.V., Oparin A.P. Study of localization of translation and transcription systems in the fine structure of chloroplasts in connection with granulation. In: *Molecular genetics of mitochondria*. Ed. by S.A. Neifakh, A.S. Troshin. Leningrad: Science, 1977. Pp. 11–20. (In Russ.)].
15. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. Пер. с англ. Л.В. Малининой, В.В. Махалдиани. Под ред. Б.К. Вайнштейна. М.: Мир, 1987. 584 с. [Zaenger W. Principles of nucleic acids structure. Transl. from Engl. by L.V. Malinina, V.V. Mahaldiani. Ed. by B.K. Weinstein. Moscow: Mir, 1987. 584 p. (In Russ.)].
16. Дейчман А.М., Барышников М.А., Косоруков В.С. Необходимость выявления CRISPR-подобных и других формируемых клеткой природных олигонуклеотидных структур для исследований и создания более совершенных моделей управления молекулярно-генетическими, биохимическими (др.) процессами, в частности, при врожденных и приобретенных генетических патологиях. В кн.: Сборник научных статей по итогам Межвузовского научного конгресса «Высшая школа: научные исследования». М., 2020. С. 87–92. [Deichman A.M., Baryshnikova M.A., Kosorukov V.S. The need to identify CRISPR-like and other natural oligonucleotide structures formed by the cell for research and the creation of improved models for the control of molecular genetic, biochemical (oth.) processes, in particular, in congenital and acquired genetic pathologies. In: *Collection of scientific articles following the results of the Interuniversity Scientific Congress "Higher school: scientific research"*. M., 2020. Pp. 87–92. (In Russ.)].
17. Yang M.Y., Bowmaker M., Reyes A. et al. Biased Incorporation of Ribonucleotides on the Mitochondrial L-Strand Accounts for Apparent Strand-Asymmetric DNA Replication. *Cell* 2002;111(4):495–505. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)01075-9.
18. Wolf Y.I., Koonin E.V. Origin of an animal mitochondrial DNA polymerase subunit via lineage-specific acquisition of a glycyl-tRNA synthetase from bacteria of the *Thermus-Deinococcus* group. *Trends Genet* 2001;17(8):431–3. DOI: 10.1016/s0168-9525(01)02370-8.
19. Дейчман А.М. Генетический код: от потоков элементарных частиц (фотонов, др.) — до формирования геномов и генетического кода. В контексте гипотетического механизма биосинтеза олигонуклеотидов вне генома (монография). М.: Мир науки, 2017. 417 с. [Deichman A.M. Genetic code: from streams of elementary particles (photons, etc.) — to the formation of genomes and genetic code. In the context of the hypothetical mechanism of oligonucleotide biosynthesis outside the genome (monograph). Moscow: Mir nauki, 2017. 417 p. (In Russ.)].
20. Дейчман А.М. Межмолекулярные взаимодействия в самоорганизующихся биосистемах. В кн.: Сборник тезисов международной научной интернет-конференции «На стыке наук. Физико-химическая серия» Казанского (Приволжского) федерального университета (совместно с PaxGrid), 2013. С. 80–84. [Deichman A.M. Intermolecular interactions in self-organizing biosystems. In: *Proceedings of the International Scientific Internet conference "At the junction of sciences. Physico-chemical series"* Kazan (Volga) Federal University (together with PaxGrid), 2013. Pp. 80–84. (In Russ.)].
21. Seligmann H. Mitochondrial swinger replication: DNA replication systematically exchanging nucleotides and short 16S ribosomal DNA swinger inserts. *Biosystems* 2014;125:22–31. DOI: 10.1016/j.biosystems.2014.09.012.
22. Trifonov E.N. The triplet code from first principles. *J Biomol Struct Dyn* 2004;22(1):1–11. DOI: 10.1080/07391102.2004.10506975.
23. Maizels N., Weiner A.M. Phylogeny from function: evidence from the molecular fossil record that tRNA originated in replication, not translation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(15): 6729–34. DOI: 10.1073/pnas.91.15.6729.
24. Альтштейн А.Д., Ефимов А.В. Физико-химические основы происхождения генетического кода: стереохимический анализ взаимодействий аминокислот и нуклеотидов, основанных на гипотезе прогенов. Молекулярная биология 1988;22(5):1411–29. [Altshtein A.D., Efimov A.V. Physicochemical basis of the genetic code origin: stereochemical analysis of interactions of amino acids and nucleotides based on the progene hypothesis. *Molecularnaya Biologiya = Molecular Biology* 1988;22(5):1411–29. (In Russ.)].
25. Nelsestuen G.L. Amino acid-directed nucleic acid synthesis. A possible mechanism in the origin of life. *J Mol Evol* 1978;11(2):109–20. DOI: 10.1007/BF01733887.
26. Seligmann H. Pocketknife tRNA hypothesis: anticodons in mammal mitochondrial tRNA side-arm loops translate proteins? *Biosystems* 2013;113(3):165–76. DOI: 10.1016/j.biosystems.2013.07.004.
27. Michel C.J., Seligmann H. Bijective transformation circular codes and nucleotide exchanging RNA transcription. *Biosystems* 2014;118:39–50. DOI: 10.1016/j.biosystems.2014.02.002.
28. Шабалкин И.П., Шабалкин П.И., Ягубов А.С. Эволюция генетического алфавита и аминокислотного кода. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии* 2003;39(5):488–94. [Shabalkin I.P., Shabalkin P.I., Iagubov A.S. Evolution of the genetic alphabet and amino acid code. *Zhurnal evoliutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2003;39(5):488–94. (In Russ.)].
29. Хрусталева В.В. Биохимические механизмы мутационного давления в методологии вычислительной биологии: монография. Под ред. Е.В. Барковского. Минск: БГМУ, 2010. 212 с. [Khrustaleva V.V. Biochemical mechanisms of mutational pressure in the methodology of computational biology: monograph. Ed. by E.V. Barkovsky. Minsk: BSMU, 2010. 212 p. (In Russ.)].

30. Хрусталеv В.В. Репликация, транскрипция, мутационное давление: монография. Под ред. Е.В. Барковского. Минск: БГМУ, 2011. 278 с. [Khrustalev V.V. Replication, transcription, mutational pressure: monograph. Ed. by E.V. Barkovsky. Minsk: BSMU, 2011. 278 p. (In Russ.)].
31. Pellejero L.B., Mahdifar M., Ercolani G. et al. Using antibodies to control DNA-templated chemical reactions. *Nat Commun* 2020;11(1):6242. DOI: 10.1038/s41467-020-20024-3.
32. Root-Bernstein M., Root-Bernstein R. The ribosome as a missing link in the evolution of life. *J Theor Biol* 2015;367:130–58. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.11.025.
33. Olavarria J.V., Burzio V.A., Borgna V. et al. Long Noncoding Mitochondrial RNAs (LncmtRNAs) as Targets for Cancer Therapy. In book: *Mitochondrial DNA – New Insights*. Ed. by H. Seligmann. IntexOpen, 2018. Pp. 179–194. DOI: 10.5772/intechopen.75453.
34. Houmami N.E., Seligmann H. Evolution of Nucleotide Punctuation Marks: From Structural to Linear Signals. *Front Genet* 2017;8:36. DOI: 10.3389/fgene.2017.00036.
35. Seligmann H., Labra A. The relation between hairpin formation by mitochondrial WANCY tRNAs and the occurrence of the light strand replication origin in Lepidosauria. *Gene* 2014;542(2):248–57. DOI: 10.1016/j.gene.2014.02.021.
36. Seligmann H. Mitochondrial tRNAs as light strand replication origins: Similarity between anticodon loops and the loop of the light strand replication origin predicts initiation of DNA replication. *Biosystems* 2010;99(2):85–93. DOI: 10.1016/j.biosystems.2009.09.003.
37. Qi N., Shi Y., Zhang R. et al. Multiple truncated isoforms of MAVS prevent its spontaneous aggregation in antiviral innate immune signaling. *Nat Commun* 2017;8:15676. DOI: 10.1038/ncomms15676.
38. Дейчман А.М. Возможные мембран-связанные тонкие эффекты микродоз биомакромолекул, их фрагментов и слабых взаимодействий на некоторые специфические иммунологические, биохимические и патологические процессы. В кн.: Тезисы XIII международной крымской конференции «Космос и биосфера». Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2019. С. 53–56. [Deichman A.M. Possible membrane-associated subtle effects of microdoses of biomacromolecules, their fragments and weak interactions on some specific immunological, biochemical and pathological processes. In: Abstracts of the XIII International Crimean Conference “Space and biosphere”. Simferopol: IT “ARIAL”, 2019. Pp. 53–56 (In Russ.)].

ORCID автора / ORCID of author

А.М. Дейчман / A.M. Deichman: <https://orcid.org/0000-0002-2514-3564>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.12.2021. Принята к публикации: 14.02.2022.

Article submitted: 28.12.2021. Accepted for publication: 14.02.2022.