

УДК 577.323.55

СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ МОТИВА А-МИНОР, НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО МОТИВА СТРУКТУРЫ РНК

Обзор

© 2021 Е.Ф. Баулин^{1,2}

¹ Институт математических проблем биологии РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН, 142290 Пущино, Московская обл., Россия; электронная почта: baulin@lpm.org.ru

² Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), 141701 Долгопрудный, Московская обл., Россия

Поступила в редакцию 01.05.2021

После доработки 13.06.2021

Принята к публикации 13.06.2021

Мотивы А-минор – это мотивы третичной структуры РНК, как правило состоящие из канонического спаривания оснований и основания аденина, образующего водородные связи с нуклеотидами спаривания со стороны малой бороздки. Мотивы А-минор являются одним из самых распространенных типов третичных взаимодействий в известных структурах РНК, сравнимым по частоте с неканоническими спариваниями оснований. Они часто обнаруживаются в функционально важных участках молекул некодирующих РНК и в том числе играют одну из центральных ролей в процессе синтеза белка. В данном обзоре рассматриваются локальные особенности геометрии А-миноров, трудности их разметки в известных пространственных структурах РНК, различия их структурного окружения и часто встречающиеся комотивы, а также разнообразные функции, выполняемые А-минорами во множестве внутриклеточных процессов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: структура РНК, третичный мотив, А-минор взаимодействие, мотив А-минор, А-патч.

DOI: 10.31857/S0320972521080078

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня известно, что молекулы некодирующих РНК играют важнейшую роль во множестве молекулярных процессов, протекающих в живых организмах [1]. Функция, выполняемая молекулой РНК, напрямую зависит от её пространственной структуры, образованной элементами вторичной структуры (стемами, т.е. короткими участками двойной спирали, состоящими из последовательных канонических спариваний оснований, и расположенными между ними петлями) и третичными взаимодействиями между ними [2]. Последние зачастую формируют повторяющиеся модули, называемые третичными мотивами; они сохраняют свою конфигурацию в разнообразных структурных окружениях [3]. Среди наиболее часто встречающихся и функционально важных третичных мотивов РНК выделяют мотивы типа А-минор [4].

Первые случаи обнаружения мотивов А-минор были описаны в 1994–1996 гг. в кристалли-

ческих структурах интрона группы I [5, 6] и рибозима типа hammerhead [7]. В этих ранних работах авторы сообщили о высококонсервативных аденинах, образующих водородные связи с удаленными каноническими спариваниями оснований со стороны малой бороздки двойной спирали РНК.

В 2001 г., благодаря только что определенным структурам рибосомных РНК (рРНК) бактерий, объём данных о структурах РНК увеличился практически на порядок, что открыло возможность выявления многочисленных повторяющихся взаимодействий [8]. Было показано, что структуры рРНК содержат необычно много неспаренных аденинов, заметная часть которых участвует в третичных взаимодействиях и консервативна среди всех царств живых организмов [4, 8]. Nissen et al. [4] ввели термин «мотив А-минор» (A-minor motif) и выявили 186 таких мотивов в структуре рибосомной субъединицы 50S. Они показали, что в структуре 23S рРНК А-миноры формируются и между спиралями, и между петлями, и между петлёй и спиралью [4]. В том же году в работе [9] был сделан вывод о том, что А-миноры являются универсальным способом укладки спиралей, который

Принятые сокращения: Н-ребро – Хугстиновское ребро (Hoogsteen edge); S-ребро – Сахарное ребро (Sugar edge); WC-ребро – Уотсон-Криковское ребро (Watson-Crick edge).

встречается в рибозиме вируса гепатита дельта, 23S рРНК, интроне группы I и рибозиме типа hammerhead.

В 2002 г. были разработаны биохимические методы идентификации А-минор взаимодействий с использованием аналогов аденозина [10]. Данный подход, в частности, позволил продемонстрировать участие А-минов в позиционировании 5'-экзона внутри каталитического ядра интрона группы I [10].

Позднее А-минор взаимодействия были обнаружены во множестве типов молекул некодирующих РНК, включая рибонуклеазу Р [11, 12], SRP-РНК (РНК комплекса signal recognition particle) [13], вирусные РНК [14, 15], рибозим типа pistol [16], прекурсор транспортной РНК (пре-тРНК) [17], разнообразные рибопереключатели [18–20] и длинную некодирующую РНК *MALAT1* [21].

А-мины также бывают регулярно обнаружены как составной элемент более сложных мотивов, таких как мотивы kink-turn [22, 23], взаимодействия GNRA-tetraloop/receptor [24–26], псевдоузлы [14, 27, 28], коаксиальный стэкинг [29–33], рибозные застёжки/молнии (ribose zip-

pers) [30, 34], петли lonepair triloop [35] и мотивы adenine wedge (A-wedge) [36].

В настоящем обзоре мы обсуждаем разные определения А-минор взаимодействия и мотива А-минор, а также перечисляем их геометрические типы; рассматриваем структурные свойства, базы данных и программы аннотации А-минов; указываем наиболее важные классы А-минов, в частности вовлеченные в функционирование рибосомы. Мы также разбираем характерные черты А-минов и указываем на сохраняющиеся проблемы их автоматической разметки.

ЧТО ТАКОЕ А-МИНОР?

Прежде чем приступать к обсуждению определений А-минора, следует привести общепринятую номенклатуру спариваний рибонуклеотидов, известную как классификация Леонтиса–Вестхофа (LW-классификация спариваний) [37]. Согласно данной классификации, каждое основание спаривания образует водородные связи одним из трех своих ребер: Хугстиновским ребром (Hoogsteen edge, H-ребро), Уотсон-Кри-ксовским ребром (Watson-Crick edge, WC-ребро), Уотсон-Кри-

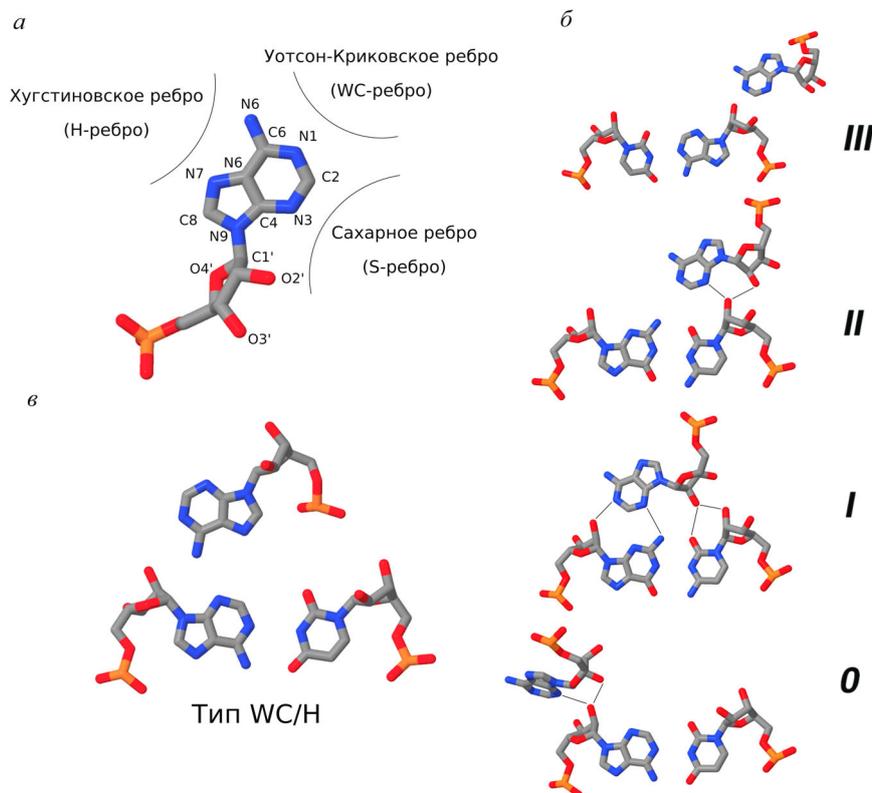


Рис. 1. а – Три ребра основания аденина: Хугстиновское, Уотсон-Криковское и Сахарное (также включает O2'-атом рибозы). б – Четыре типа А-минор взаимодействий, выделенные в работе [4]; А-мины типов I и II называют каноническими. в – Пример неканонического WC/H А-минора, составленного основаниями U4 и A6 цепи A и A6 – цепи B; аденины в WC/H А-минорах образуют водородные связи со спариванием своим WC- либо H-ребром (PDB-код: 1LPW)

ковским ребром (Watson-Crick edge, WC-ребро) или Сахарным ребром (Sugar edge, S-ребро) (рис. 1, а). S-ребро, помимо атомов основания, включает также и O2'-атом рибозы. Каждому спариванию ставится в соответствие трехбуквенный LW-тип, где две буквы обозначают взаимодействующие ребра (H/S/W), а ещё одна – относительную ориентацию гликозидных связей [c/t, т.е. *цис* (*cis*) или *транс* (*trans*)]. Так, например, канонические Уотсон-Криковские спаривания А-У и G-С и «плавающие» (wobble) спаривания G-У относят к типу cWW, т.к. образованы с участием WC-рёбер оснований с гликозидными связями в *цис*-ориентации. В РНК в участках двойной спирали, образованных последовательными каноническими спариваниями, S-рёбра оснований выстилают малую бороздку спирали, а H-рёбра – большую бороздку.

В 2001 г. Nissen et al. ввели термин «мотив А-минор» для описания повторяющихся взаимодействий в рРНК, образованных вставкой гладкого N1-C2-N3 конца основания аденина (А) в малую бороздку двойной спирали (minor groove), преимущественно в области С-Г спариваний (рис. 1, б) [4]. Позднее вводились другие определения «мотива А-минор» и «А-минор взаимодействия», которые будут рассмотрены ниже. Здесь и далее мы будем называть взаимодействие трех оснований того или иного типа «А-минор взаимодействием» или просто «А-минором», а «мотивом А-минор» будем называть стопку из нескольких А-миноров, находящихся в стэкинге.

А-минор взаимодействие. В работе [4] Nissen et al. применили следующий критерий для разметки А-минор взаимодействий: (а) атом С2 аденина располагается со стороны малой бороздки спаривания; (б) хотя бы один атом хотя бы одного основания спаривания лежит в радиусе 3,7 Å от атома С2 аденина; (в) ближайший к атому С2 аденина атом спаривания находится под углом не более 45° от плоскости основания аденина. Четыре предложенных геометрических типа А-миноров определяются расположением атомов O2' и N3 основания аденина относительно канонического спаривания (рис. 1, б). В А-минорах типа I оба этих атома находятся между атомами O2' оснований спаривания (т.е. внутри малой бороздки); в случае типа II атом N3 аденина лежит внутри малой бороздки, а атом O2' аденина располагается снаружи; в А-минорах типа III аденин целиком находится вне малой бороздки спаривания так, что его атом N3 направлен в сторону атома O2' ближайшего основания спаривания; в случае типа 0 только атомы рибозы аденина располагаются между атомами O2' оснований спаривания. Ав-

торы также отмечают, что цепи аденина и ближайшего к нему основания спаривания обязательно антипараллельны. А-миноры типов I и II высокоспецифичны к основанию аденина благодаря его гладкому S-ребру с доступными для образования водородных связей атомами N1, N3 и O2'. А-миноры типов III и 0 менее специфичны, но также «предпочитают» аденины [4].

В недавней работе [38] Torabi et al. определяют подкласс WC/H А-миноров, в которых аденин взаимодействует с малой бороздкой спаривания либо WC-ребром, либо H-ребром – вместо S-ребра в случае классических А-миноров (рис. 1, в). Примеры таких неканонических взаимодействий были описаны и раньше [16, 39], однако не были отнесены к отдельному подклассу А-миноров.

Мотив А-минор. А-миноры часто находятся в стэкинге с другими А-минорами, образуя стопки, называемые А-патчами (A-patch) [4]. А-патчи редко состоят более чем из трех А-миноров и, как правило, номер типа А-миноров уменьшается в направлении от 5' к 3', т.е. обычно А-патчи имеют тип II,I или III,II,I. А-патчи большего размера формируются с участием двух нитей последовательных аденинов, образующих межнитевой стэк; типы А-миноров в таких А-патчах увеличиваются от середины к концам, например, II,I,I,II. А-патчи, образованные двумя последовательными аденинами и двумя последовательными спариваниями, были определены в работе [40] как мотивы типа sextuple – третичные мотивы РНК, состоящие из шести оснований, образующих сеть водородных связей.

В работе [41] Lescoute et al. определяют мотив А-минор типа I/II как мотив, включающий два последовательных спаривания и два последовательных аденина, образующих А-минор типа I и А-минор типа II (рис. 2, а). Отмечается, что в таком мотиве А-минор типа II образован ближайшим к 5'-концу цепи РНК аденином, а ближайший к 3'-концу аденин взаимодействует с обоими основаниями спаривания, образуя А-минор типа I. Более редкий мотив А-минор типа I/I [42] состоит из двух А-миноров типа I, которые включают два аденина, образующие межнитевой стэк (рис. 2, б).

В работах [24, 33] Geary et al. выделяют два подкласса мотивов А-минор типа I/II: тип I/IIp (planar, плоский, рис. 2, в) и тип I/IIt (tilted, смещенный, рис. 2, г). Тип I/IIp преимущественно включает взаимодействия петля-спираль, в то время как тип I/IIt представляет взаимодействия петля-рецептор, в которых последний обеспечивает формирование дополнительных стабилизирующих связей.

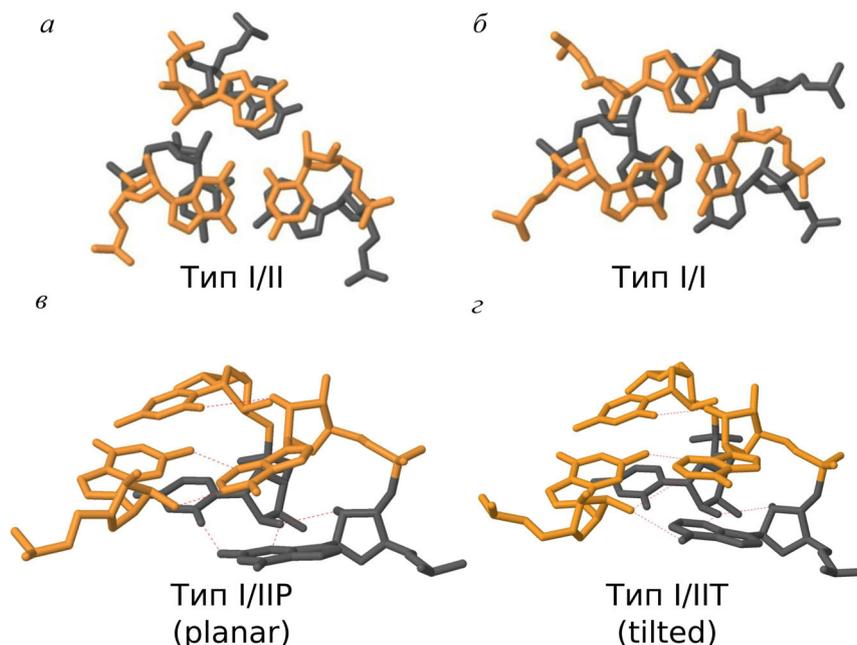


Рис. 2. *a* – Мотив А-минор типа I/II, включающий стэк двух последовательных аденинов (PDB-код: 6QZP): основания G673, C674, A996, A997, (A2M)1031, C1032 цепи S2. *б* – Мотив А-минор типа I/I, включающий межнитевой стэк аденинов (PDB-код: 5TBW): основания U2629, C2630, G2648, A2649, A2696, A2758 цепи 1. *в* – Мотив А-минор типа I/IIp (planar, плоский; PDB-код: 2GCV): основания G31, G116, A117 цепи В и C10, U11 цепи А. *г* – Мотив А-минор типа I/IIt (tilted, смещенный; PDB-код: 1HR2): основания A152, A153, C223, U224, G250 цепи В

РАЗМЕТКА А-МИНОРОВ И ИХ СВОЙСТВА

В 2008 г. было показано [30], что А-миноры являются самым распространенным типом третичных мотивов РНК (37%), на втором месте оказался коаксиальный стэкинг (32%), на третьем – рибозные застёжки/молнии (20%). Также было отмечено, что 73% рибозных застёжек включает хотя бы один аденин, образующий А-минор взаимодействие. Используемый в работе [30] набор данных состоял из 229 А-миноров, аннотированных с помощью программы FR3D [43] в 54 кристаллических структурах не кодирующих РНК высокого разрешения. Набор данных включал 52% А-миноров типа I, 31% – А-миноров типа II, 10% и 7% А-миноров типа 0 и III соответственно. Среди 229 А-миноров 18% содержали спаривание cWW G-C, 62% – спаривание cWW C-G, 5% – cWW A-U, 9% – cWW U-A. Xin et al. показали [30], что спаривание А-минора как правило располагается на конце участка двойной спирали РНК, примыкая к соседней шпильке, внутренней петле или мультипетле. В исследуемом наборе данных также присутствовали примеры неканонических А-миноров, например, А-минор типа I, образованный спариванием G-C и основанием U, и А-минор типа I, образованный основанием A и неканоническим спариванием cWW A-A.

В работе [44] авторы выделили 11 геометрических параметров, которые могут быть использованы для аннотации А-миноров типов I, II, 0 и III. Параметры были определены с использованием комбинированного набора из 260 А-миноров, анализируемых в работах [30, 45].

На данный момент существует несколько баз данных, в которых хранится информация об А-минор взаимодействиях, аннотированных в известных пространственных структурах РНК из банка PDB (Protein Data Bank [46]). База данных CaRNAval [47] содержит информацию о дальнедействующих модулях взаимодействий в РНК (RIN, RNA interaction network), включая А-миноры типа I (194 модуля) и мотивы А-минор типа I/II (102 модуля). Одним из преимуществ используемого в базе CaRNAval подхода является его независимость от типов оснований, т.е. модули определяются исключительно на основе геометрических типов спариваний. Так, А-минор типа I определяется присутствием основания, вовлеченного в два спаривания типа cSS и tSS с основаниями канонического cWW-спаривания, в то время как А-минор типа II, входящий в состав мотива А-минор типа I/II, требует наличия одного cSS-спаривания. Такой подход позволил Reinharz et al. [47] аннотировать один случай G-минора типа I, 21 случай G-минора типа II и один случай U-минора

типа II. Еще одним хранилищем информации об А-минорах является база данных InterRNA [48]: в ней перечислены А-миноры, аннотированные с помощью программ NASSAM [49] и COGNAC [50], включая А-миноры типов I и II, а также G-миноры типа II.

Среди наиболее популярных программ, используемых для разметки А-миноров, стоит отметить FR3D [43] и DSSR [51]. Программа FR3D [43] размечает в 3D-структурах РНК третичные мотивы, используя для поиска либо образец мотива, либо символьный шаблон типов взаимодействий. В частности, FR3D успешно использовалась для разметки А-миноров типов I, II, 0 и III в работе [30] и А-миноров типов I и II в работе [47]. Программа FR3D позволяет осуществлять разметку А-миноров, сформированных другими типами оснований вместо аденина, но ограничена немодифицированными нуклеотидами без пропущенных (missing) атомов. Программа DSSR [51] среди широкого спектра третичных мотивов и взаимодействий в РНК также аннотирует А-миноры типов I, II и X. Тип X (eXtended, расширенный) определяется как неканонический тип А-миноров, в которых аденин контактирует с малой бороздкой спаривания своим WC-ребром или H-ребром, не действуя атом O2'. По умолчанию множество А-миноров, размечаемых программой DSSR, ограничено образованными каноническим спариванием и основанием аденина, однако DSSR также предоставляет дополнительную опцию «—a-minor=BASE», где BASE может быть любым символом из строки ACGTURYN (Xiang-Jun Lu, личное общение). Для разметки А-миноров некоторых типов можно также воспользоваться одной из программ разметки спариваний оснований в РНК [52–54] с последующей дополнительной обработкой результатов.

ЛОКАЛЬНЫЕ А-МИНОРЫ

Среди всех А-миноров можно выделить две большие группы — локальные и дальнедействующие А-миноры. Будем считать А-минор локальным взаимодействием, если все три его нуклеотида находятся внутри одной петли любого типа — шпилька (hairpin), внутренняя петля (internal loop), выпячивание (bulge), мультипетля (multiple junction) — или если аденин внутри петли контактирует со спариванием соседнего для этой петли стема. В противном случае, т.е. при взаимодействии аденина и спаривания из двух удаленных элементов вторичной структуры РНК, будем называть А-минор дальнедействующим. Среди А-миноров, обнаруженных в извест-

ных пространственных структурах РНК, ~ 40% составляют локальные, а ~ 60% — дальнедействующие А-миноры [55].

А-миноры и мотивы kink-turn. Более половины всех локальных А-миноров во внутренних петлях известных структур РНК являются частью мотива kink-turn [55], представляющего собой асимметричную внутреннюю петлю с резким изгибом сахарофосфатного остова [22]. Мотив kink-turn включает А-минор типа I, образованный аденином одной стороны изгиба и внутренним C-G спариванием стема другой стороны изгиба [22]. В последовательности наблюдается сильное предпочтение к паре оснований C-G, необходимой для оптимальной конфигурации А-минора [22, 23]. В работе [56] авторы показали, что угол между стемами мотива kink-turn регулируется локальной геометрией А-минора типа I. Изменение угла обусловлено вставкой молекулы воды между аденином и ближним к его атому O2' основанием спаривания, что приводит к образованию неканонической вариации А-минора, включающей контакты через молекулы воды [56, 57].

А-минорные мульти-петли. Другим примером частого комотива локальных А-миноров являются А-минорные мульти-петли (A-minor junctions) [29, 31, 33]. А-минорные мульти-петли как правило замыкают три или четыре стема и включают коаксиальный стэкинг, который стабилизируется как минимум одним А-минор взаимодействием. Нить, предоставляющая аденины для взаимодействия, может образовывать как мотив U-turn, замкнутый хотя бы одним спариванием, так и более сложные и специфичные мотивы, обеспечивающие большую стабильность [33]. Мульти-петли, замыкающие пять и более стемов, также могут содержать структурные элементы, характерные для А-минорных мульти-петель [45]. Возможность образования А-миноров успешно используется в качестве одного из признаков, позволяющих предсказывать наличие коаксиального стэкинга в мульти-петлях РНК [58]. Интересно, что согласно работе [59], А-минорные мульти-петли так же, как и мотивы kink-turn, подвержены шарнирным колебаниям структуры, но, в отличие от мотивов kink-turn, для А-минорных мульти-петель не удалось выявить конкретные локальные вариации, обеспечивающие их подвижность.

Кроме того, в мульти-петлях функциональных ядер А- и G-рибопереключателей были обнаружены А-патчи, один из А-миноров которых образован с участием связываемого пурина [18, 60]. Помимо этого, в работе [22] Klein et al. упоминают обнаруженный в молекуле 23S рРНК *H. marismortui* редкий вариант трёхнитенового мо-

тива kink-turn, который формирует часть мультипетли и включает А-минор взаимодействие.

А-миномы и псевдоузлы. АВАВ-псевдоузлы, также известные как Н-узлы, обычно сопровождаются стабилизирующими А-минорами, образованными ближайшей к 3'-концу нитью псевдоузла и его АА-стеком [14, 27, 28]. В работе [27] авторы объясняют такую асимметрию Н-узлов правозакрученностью спирали РНК А-формы, которая в случае Н-узла подводит ближайшую к 3'-концу нить к малой бороздке АА-стема, а ближайшую к 5'-концу — к большой бороздке ВВ-стема. А-миномы могут входить в состав и псевдоузлов других типов, например, «целующихся петель» (kissing loops, АВАСВС-псевдоузлы) [55, 61].

А-миномы и выпячивания. А-миномы в выпячиваниях не так распространены, но представляют несколько функционально важных случаев. Например, А-минор типа WC/H обнаруживается в состоящем из одного аденина выпячивании, которое образовано интроном незрелой мРНК и малой ядерной РНК U2 (мяРНК U2) [39]. Это выпячивание называют мотивом узнавания точки сплайсосомного ветвления (spliceosomal branch site recognition motif), поскольку он вызывает нуклеофильную атаку на 5'-сайт сплайсинга незрелой мРНК на первом этапе сплайсинга [39]. Другой пример — два симметричных А-миномы типа I (a15-G9-c12 и A15-g9-C12) в мотиве ВНВ (bulge-helix-bulge), структура которого была определена в комплексе с эндонуклеазой, осуществляющей сплайсинг [17]. Мотив ВНВ является частью структуры незрелых тРНК и распознается специфической эндонуклеазой, которая осуществляет сплайсинг тРНК в ядре, а также всех РНК архей [62]. Интересно, что оба А-миномы в мотиве ВНВ сопровождаются стэкинг-взаимодействием с остатками гистидина эндонуклеазы [17].

Редким примером дальнедействующих А-миномов, которые включают аденин из выпячивания, является мотив А-минор типа I/II, образованный консервативным А-богатым выпячиванием (A-rich bulge) и спиралью P4 (P4 helix) интрона группы I [5, 6, 63]. Данный мотив образован основаниями A183 и A184 выпячивания и спариваниями G110-C211 и C109-G212 и, предположительно, отвечает за активацию интрона группы I [9, 64].

ДАЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИЕ А-МИНОРЫ

Среди всех типов дальнедействующих контактов в известных структурах РНК А-миномы являются наиболее распространенным, опере-

жая по количеству даже комплементарные спаривания оснований, не являющиеся частью стеков вторичной структуры [24]. Множественные дальнедействующие А-миномы наряду с другими третичными взаимодействиями способствуют компактной укладке спиральных элементов больших структурированных РНК [30, 65]. В работах [66, 67] Sponer et al. демонстрируют тот факт, что А-минор взаимодействия являются более гидрофобными, чем канонические спаривания оснований, что делает их особенно пригодными для укладки спиралей (helix packing).

А-миномы и шпильки. Мотив GNRA-tetraloop/receptor — самый распространенный комотив дальнедействующих А-миномов [55], обнаруживаемый в широком спектре молекул некодирующих РНК [24–26]. Мотив включает одно или два А-минор взаимодействия между аденинами шпильки GNRA (где N — любой нуклеотид, R — пурин) и удаленным участком спирали или специфичным рецептором. Наиболее распространенным и стабильным видом мотива GNRA-tetraloop/receptor является мотив GAAA/11nt, чей рецептор представляет из себя консервативную внутреннюю петлю, состоящую из 11 нуклеотидов (nucleotides, nt) — CCUAAG-UAUGG [68]. Мотив А-минор типа I/II в мотивах GNRA-tetraloop/receptor образован с участием пуринов в третьей и четвертой позициях последовательности GNRA. Как правило, последовательности GNGA формируют мотив А-минор типа I/II с участием нуклеотидов GA, а последовательности GNAА более склонны к образованию мотива А-минор типа I/III, для которого обязательно наличие аденина в третьей позиции последовательности GNRA [24].

А-миномы и внутренние петли. Вторым наиболее распространенным структурным контекстом дальнедействующих А-миномов являются внутренние петли с межнитевым стэком аденинов, например, мотив UAA/GAN, обнаруживаемый в структурах 23S рРНК, РНК рибонуклеазы Р и интронах групп I и II [69]. Межнитевой стэк аденинов в мотиве UAA/GAN образован тремя основаниями: двумя аденинами нити UAA и центральным аденином нити GAN. Такой ААА-стэк часто взаимодействует с удаленными элементами вторичной структуры РНК с образованием А-патча типа I,II,I. Отличительной чертой таких А-патчей является тот факт, что три аденина образуют связи всего с двумя последовательными спариваниями, в то время как обычно число аденинов в А-патчах совпадает с числом спариваний [4, 55].

В работе [15] был обнаружен А-патч типа III,II,I, примыкающий к тройной спирали,

образованной поли(А)-хвостом вирусной полиаденилированной ядерной РНК (вирусная PAN-РНК, viral polyadenylated nuclear RNA) и U-богатой внутренней петлей (U-rich internal loop) элемента ENE (expression and nuclear retention element) данной РНК. В работе [21] был описан мотив А-минор типа I/II, образованный между элементом ENE и поли(А)-хвостом длинной некодирующей РНК *MALAT1*. Недавно в структуре двудоменного элемента ENE (double-domain ENE, dENE), закристаллизованной в комплексе с поли(А)-последовательностью из 28 аденинов, были обнаружены одиночные А-миноры типа WC/H, также вблизи тройной спирали, образованной последовательностью поли(А) и U-богатыми внутренними петлями элемента dENE [38]. Так, А-минор взаимодействия различных типов принимают участие в защитной функции поли(А)-хвоста, описанной для многих функциональных клеточных и вирусных некодирующих РНК.

Одним из наиболее удивительных примеров функционально важного дальнедействующего мотива А-минор является взаимодействие между А-сайтом 16S рРНК и короткой спиралью кодон-антикодон, образованной между мРНК и правильной/соответствующей (cognate) тРНК [41]. Существование данного взаимодействия впервые было предсказано в ходе биохимических экспериментов [70], а затем экспериментально подтверждено с получением кристаллической структуры малой субъединицы рибосомы 30S [71]. Мотив А-минор типа I/II образуется с участием универсально консервативных остатков A1492 и A1493 внутренней петли А-сайта (положения соответствуют бактериальной 16S рРНК) [71]. Аденины A1492 и A1493 либо располагаются внутри петли, либо выпячиваются наружу для образования взаимодействия. Основание A1493 контактирует и с первым основанием кодона, и с третьим основанием антикодона, формируя А-минор типа I, в то время как основание A1492 взаимодействует только со вторым основанием кодона и образует А-минор типа II. В большинстве мотивов А-минор типа I/II аденин, образующий А-минор типа II, формирует водородные связи с молекулами воды, которые играют роль моста к основанию спаривания дальней от аденина нити, однако в случае мотива, образованного основаниями A1492 и A1493, вместо молекул воды часть малой бороздки спирали кодон-антикодон занимает основание G530 [72]. Известно, что аденины A1492 и A1493 «отличают» Уотсон-Криковские спаривания от неканонических спариваний, обеспечивая узнавание правильной/соответствующей тРНК [41, 73]. Стоит отметить, что отдельного аденина,

контролирующего образование третьего спаривания спирали кодон-антикодон, не существует, что объясняет избыточность генетического кода, т.е. допущение «плавающих» G-U (wobble G-U) спариваний наряду с Уотсон-Криковскими [71, 72]. Также стоит упомянуть, что основания A1492 и A1493 бактериальной 16S рРНК соответствуют основаниям A1755 и A1756 эукариотической 18S рРНК [74].

А-МИНОРЫ И РАБОТА РИБОСОМЫ

Центральная роль мотива А-минор при декодировании в процессе синтеза белка отвечает принципам гипотезы «мира РНК», не только позволяя сделать вывод о том, что «рибосома является рибозимом» [4, 41, 75], но и поддерживая предположение о том, что рибосома эволюционировала из комплекса, образованного только молекулами РНК [41]. В работе [76] авторы обсуждают возможность того, что способность А-миноров «отличать» комплементарные спаривания от неканонических является реликтом некоего механизма репликации РНК, имеющего место в мире РНК.

Помимо А-миноров, осуществляющих «мониторинг» формирования спирали кодон-антикодон, в рибосомных РНК присутствуют и многие другие функционально важные А-минор взаимодействия. Перечислим некоторые из них.

В процессе инициации трансляции инициаторная формилметионин-тРНК связывается напрямую с Р-сайтом, причём особая стабильность такого связывания отчасти объясняется образованием мотива А-минор типа I/II между универсально консервативными основаниями G1338 и A1339 16S рРНК и G-C спариваниями 30-40 и 29-41 антикодонового стема тРНК [77, 78]. Другие тРНК могут содержать в указанных позициях спаривания А-U вместо G-C и не иметь способности к формированию указанной выше связи. Кроме того, основания G1338 и A1339 разделяют тРНК Р- и Е-сайта, предотвращая нежелательное перемещение из первого во второй [78].

А-миноры также участвуют в функционировании пептидилтрансферазного центра рибосомы. Так, универсально консервативные остатки A76 тРНК в А- и Р-сайтах формируют А-миноры типа I со спариваниями домена V 23S рРНК [4, 79, 80].

Единственным консервативным третичным контактом между 5S и 23S рРНК является симметричный А-патч, образованный с участием стека трех аденинов петли E (E loop) 5S рРНК и стека трех аденинов спирали 38 23S рРНК [4, 81].

Данный А-патч является еще одним примером тенденции внутренних петель, содержащих межнитевой стэк аденинов, к контактированию с удаленными элементами вторичной структуры.

Рибосомная РНК субъединицы рибосомы 50S содержит не менее 7 мотивов kink-turn [22], подверженных шарнирным (hinge-like) колебаниям, обусловленным локальными изменениями геометрии А-минов типа I. Такие «локтеподобные» (elbow-like) свойства мотивов kink-turn могут обеспечивать важные функциональные изменения в относительном расположении удаленных элементов РНК, например, элемента пальца А-сайта (спираль 38) и фактор-связывающего сайта L11 (спирали 42–44) [56].

В работе [82] авторы показывают, что спираль 68 23S рРНК осуществляет постоянный контакт со спиралью 75 посредством четырех консервативных аденинов (A1853, A1854, A1889, A1890), образующих А-патч типа II, I, I, II – и такой контакт, вероятно, опосредует подвижность элемента L1 stalk и вращение субъединиц рибосомы друг относительно друга.

А-мины также образуют сайты связывания рибосомной РНК с белками, например, А-патчи в спиралях 95 и 97 23S рРНК участвуют в связывании с рибосомным белком L6 [4].

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном обзоре нами рассмотрены различные определения А-минов, приведены примеры функциональных мотивов А-минов, а также систематически перечислены наиболее распространенные типы структурного окружения А-минов.

В целом можно резюмировать, что мотивы А-минов, которые эволюционировали для различения комплементарных и неканонических спариваний, например, контакт между спиралью домена Р4 и А-богатым выпячиванием домена Р6 интрона группы I и взаимодействие А-сайт/кодон-антикодон, принадлежат типу I/II и являются аденин-специфичными [24, 64]. В то же время мотивы, отличающие комплементарные А-U спаривания от комплементарных G-C спариваний, такие как мотив GAAA/11nt и А-мины между остатками GA 16S рРНК и антикодоновым стемом инициаторной тРНК Р-сайта, либо включают основание G вместо А, либо образуют конформацию типа I/III, которая требует дополнительных стабилизирующих взаимодействий [33, 78].

Отдельного упоминания заслуживают особенности динамики составляющих частей мотивов, отличные для разных комотивов А-минов

[41]. Взаимодействие GNRA-tetraloop/helix осуществляется между стабильными сформированными мотивами, в то время как GAAA/11nt – только между частично сформированными мотивами. Основания A1492, A1493 А-сайта рРНК (номенклатура бактериальной 16S рРНК) демонстрируют наибольшие структурные различия между связанным и свободным состояниями, что позволяет им выполнять роль молекулярного переключателя [41].

А-мины также являются распространенным типом межмолекулярных РНК-РНК взаимодействий. Помимо множественных межмолекулярных А-минов в рРНК, такие взаимодействия обнаруживаются, например, в междоменной области кристаллической структуры глицинового рибопереклювателя бактерии *Vibrio cholerae*, который является гомодимером [20, 83]. Более того, А-мины взаимодействия использовались для формирования синтетических гомо- и гетеродимеров тектоРНК (tectoRNA) [24].

Поскольку типы I и II А-минов преобладают над другими типами, в настоящее время является общепринятым ограничивать определение А-минов триплексом оснований, содержащим каноническое сWW-спаривание и основание (обычно аденин), образующее сSS- и/или tSS-спаривания с основаниями сWW-спаривания [84]. К сожалению, такой подход приводит к исключению из рассмотрения многих неканонических А-минов, например, подкласса WC/H. Более того, существует проблема разметки пограничных случаев А-минов, геометрические параметры которых немного превышают допускаемые пороги значений. Множество таких пограничных А-минов присутствует в рибосомах и, предположительно, обеспечивает общую гибкость структуры рибосомы, в частности, подвижность субъединиц друг относительно друга [80, 85]. На принципиальную необходимость такой подвижности для осуществления процесса трансляции было указано в работе А.С. Спирина ещё в 1968 г. [86]. Хороший пример – межмолекулярный А-патч между 5S и 23S рРНК. Наличие такого А-патча в структуре с PDB-кодом 4V9F (аденины A80, A103, A104 5S рРНК и A955, A1013, A1014 23S рРНК) не аннотируется программами DSSR и FR3D. DSSR размечает только отдельные составляющие водородные связи и рибозные застёжки, в то время как программа FR3D улавливает только часть спариваний оснований и контактов типа основание-рибоза с пометкой «near» (рядом) – как не удовлетворяющие стандартным порогам значений, но включаемые при использовании расширенных порогов.

Без сомнений, с ускорением темпов определения новых 3D-структур различных молекул

РНК список функционально важных А-минор взаимодействий будет быстро расти. Соответственно, существует необходимость как в усовершенствовании программ разметки разнообразных типов А-минов, так и в разработке возможности установления связей между А-минорами и другими третичными мотивами РНК для улучшения их функциональной аннотации.

Финансирование. Работа не была финансирована какими-либо фондами или проектами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящий обзор не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lekka, E., and Hall, J. (2018) Noncoding RNAs in disease, *FEBS Lett.*, **592**, 2884-2900, doi: 10.1002/1873-3468.13182.
- Novikova, I. V., Hennelly, S. P., Tung, C. S., and Sanbonmatsu, K. Y. (2013) Rise of the RNA machines: exploring the structure of long non-coding RNAs, *J. Mol. Biol.*, **425**, 3731-3746, doi: 10.1016/j.jmb.2013.02.030.
- Leontis, N. B., Lescoute, A., and Westhof, E. (2006) The building blocks and motifs of RNA architecture, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **16**, 279-287, doi: 10.1016/j.sbi.2006.05.009.
- Nissen, P., Ippolito, J. A., Ban, N., Moore, P. B., and Steitz, T. A. (2001) RNA tertiary interactions in the large ribosomal subunit: the A-minor motif, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 4899-4903, doi: 10.1073/pnas.081082398.
- Murphy, F. L., and Cech, T. R. (1994) GAAA tetraloop and conserved bulge stabilize tertiary structure of a group I intron domain, *J. Mol. Biol.*, **236**, 49-63, doi: 10.1006/jmbi.1994.1117.
- Cate, J. H., Gooding, A. R., Podell, E., Zhou, K., Golden, B. L., et al. (1996) Crystal structure of a group I ribozyme domain: principles of RNA packing, *Science*, **273**, 1678-1685, doi: 10.1126/science.273.5282.1678.
- Scott, W. G., Finch, J. T., and Klug, A. (1995) The crystal structure of an all-RNA hammerhead ribozyme: a proposed mechanism for RNA catalytic cleavage, *Cell*, **81**, 991-1002, doi: 10.1016/S0092-8674(05)80004-2.
- Nissen, P. (2020) The a-minor motif, in *Structural Insights into Gene Expression and Protein Synthesis*, pp. 461-463, doi: 10.1142/9789811215865_0055.
- Doherty, E. A., Batey, R. T., Masquida, B., and Doudna, J. A. (2001) A universal mode of helix packing in RNA, *Nat. Struct. Biol.*, **8**, 339-343, doi: 10.1038/86221.
- Strobel, S. A. (2002) Biochemical identification of A-minor motifs within RNA tertiary structure by interference analysis, *Biochem. Soc. Transact.*, **30**, 1126-1131, doi: 10.1042/bst0301126.
- Krasilnikov, A. S., Yang, X., Pan, T., and Mondragón, A. (2003) Crystal structure of the specificity domain of ribonuclease P, *Nature*, **421**, 760-764, doi: 10.1038/nature01386.
- Krasilnikov, A. S., Xiao, Y., Pan, T., and Mondragón, A. (2004) Basis for structural diversity in homologous RNAs, *Science*, **306**, 104-107, doi: 10.1126/science.1101489.
- Nagai, K., Oubridge, C., Kuglstatter, A., Menichelli, E., Isel, C., and Jovine, L. (2003) Structure, function and evolution of the signal recognition particle, *EMBO J.*, **22**, 3479-3485, doi: 10.1093/emboj/cdg337.
- Schüler, M., Connell, S. R., Lescoute, A., Giesebrecht, J., Dabrowski, M., et al. (2006) Structure of the ribosome-bound cricket paralysis virus IRES RNA, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **13**, 1092-1096, doi: 10.1038/nsmb1177.
- Mitton-Fry, R. M., DeGregorio, S. J., Wang, J., Steitz, T. A., and Steitz, J. A. (2010) Poly (A) tail recognition by a viral RNA element through assembly of a triple helix, *Science*, **330**, 1244-1247, doi: 10.1126/science.1195858.
- Nguyen, L. A., Wang, J., and Steitz, T. A. (2017) Crystal structure of Pistol, a class of self-cleaving ribozyme, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 1021-1026, doi: 10.1073/pnas.1611191114.
- Xue, S., Calvin, K., and Li, H. (2006) RNA recognition and cleavage by a splicing endonuclease, *Science*, **312**, 906-910, doi: 10.1126/science.1126629.
- Serganov, A., Yuan, Y. R., Pikovskaya, O., Polonskaia, A., Malinina, L., et al. (2004) Structural basis for discriminative regulation of gene expression by adenine- and guanine-sensing mRNAs, *Chem. Biol.*, **11**, 1729-1741, doi: 10.1016/j.chembiol.2004.11.018.
- Dann, C. E. 3rd, Wakeman, C. A., Sieling, C. L., Baker, S. C., Irnov, I., and Winkler, W. C. (2007) Structure and mechanism of a metal-sensing regulatory RNA, *Cell*, **130**, 878-892, doi: 10.1016/j.cell.2007.06.051.
- Jones, C. P., and Ferré-D'Amaré, A. R. (2015) RNA quaternary structure and global symmetry, *Trends Biochem. Sci.*, **40**, 211-220, doi: 10.1016/j.tibs.2015.02.004.
- Brown, J. A., Bulkley, D., Wang, J., Valenstein, M. L., Yario, T. A., et al. (2014) Structural insights into the stabilization of MALAT1 noncoding RNA by a bipartite triple helix, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **21**, 633, doi: 10.1038/nsmb.2844.
- Klein, D. J., Schmeing, T. M., Moore, P. B., and Steitz, T. A. (2001) The kink-turn: a new RNA secondary structure motif, *EMBO J.*, **20**, 4214-4221, doi: 10.1093/emboj/20.15.4214.
- Réblóvá, K., Šponer, J. E., Špačková, N., Beššeová, I., and Šponer, J. (2011) A-minor tertiary interactions in RNA kink-turns. Molecular dynamics and quantum chemical analysis, *J. Phys. Chem. B*, **115**, 13897-13910, doi: 10.1021/jp2065584.
- Geary, C., Baudrey, S., and Jaeger, L. (2008) Comprehensive features of natural and *in vitro* selected GNRA tetraloop-binding receptors, *Nucleic Acids Res.*, **36**, 1138-1152, doi: 10.1093/nar/gkm1048.
- Wu, L., Chai, D., Fraser, M. E., and Zimmerly, S. (2012) Structural variation and uniformity among tetraloop-receptor interactions and other loop-helix interactions in RNA crystal structures, *PLoS One*, **7**, e49225, doi: 10.1371/journal.pone.0049225.
- Fiore, J. L., and Nesbitt, D. J. (2013) An RNA folding motif: GNRA tetraloop-receptor interactions, *Quart. Rev. Biophys.*, **46**, doi: 10.1017/S0033583513000048.
- Aalberts, D. P., and Hodas, N. O. (2005) Asymmetry in RNA pseudoknots: observation and theory, *Nucleic Acids Res.*, **33**, 2210-2214, doi: 10.1093/nar/gki508.
- Giedroc, D. P., and Cornish, P. V. (2009) Frameshifting RNA pseudoknots: structure and mechanism, *Virus Res.*, **139**, 193-208, doi: 10.1016/j.virusres.2008.06.008.
- Lescoute, A., and Westhof, E. (2006) Topology of three-way junctions in folded RNAs, *RNA*, **12**, 83-93, doi: 10.1261/rna.2208106.
- Xin, Y., Laing, C., Leontis, N. B., and Schlick, T. (2008) Annotation of tertiary interactions in RNA structures

- reveals variations and correlations, *RNA*, **14**, 2465-2477, doi: 10.1261/rna.1249208.
31. Laing, C., and Schlick, T. (2009) Analysis of four-way junctions in RNA structures, *J. Mol. Biol.*, **390**, 547-559, doi: 10.1016/j.jmb.2009.04.084.
 32. Cruz, J. A., and Westhof, E. (2009) The dynamic landscapes of RNA architecture, *Cell*, **136**, 604-609, doi: 10.1016/j.cell.2009.02.003.
 33. Geary, C., Chworos, A., and Jaeger, L. (2011) Promoting RNA helical stacking via A-minor junctions, *Nucleic Acids Res.*, **39**, 1066-1080, doi: 10.1093/nar/gkq748.
 34. Tamura, M., and Holbrook, S. R. (2002) Sequence and structural conservation in RNA ribose zippers, *J. Mol. Biol.*, **320**, 455-474, doi: 10.1016/S0022-2836(02)00515-6.
 35. Lee, J. C., Cannone, J. J., and Gutell, R. R. (2003) The lonepair triloop: a new motif in RNA structure, *J. Mol. Biol.*, **325**, 65-83, doi: 10.1016/S0022-2836(02)01106-3.
 36. Gagnon, M. G., and Steinberg, S. V. (2010) The adenosine wedge: A new structural motif in ribosomal RNA, *RNA*, **16**, 375-381, doi: 10.1261/rna.1550310.
 37. Leontis, N. B., and Westhof, E. (2001) Geometric nomenclature and classification of RNA base pairs, *RNA*, **7**, 499-512, doi: 10.1017/s1355838201002515.
 38. Torabi, S. F., Vaidya, A. T., Tycowski, K. T., DeGregorio, S. J., Wang, J., et al. (2021) RNA stabilization by a poly (A) tail 3'-end binding pocket and other modes of poly (A)-RNA interaction, *Science*, **371**, doi: 10.1126/science.abe6523.
 39. Newby, M. I., and Greenbaum, N. L. (2002) Sculpting of the spliceosomal branch site recognition motif by a conserved pseudouridine, *Nat. Struct. Biol.*, **9**, 958-965, doi: 10.1038/nsb873.
 40. Hamdani, H. Y., and Firdaus-Raih, M. (2019) Identification of structural motifs using networks of hydrogen-bonded base interactions in RNA crystallographic structures, *Crystals*, **9**, 550, doi: 10.3390/cryst9110550.
 41. Lescoute, A., and Westhof, E. (2006) The A-minor motifs in the decoding recognition process, *Biochimie*, **88**, 993-999, doi: 10.1016/j.biochi.2006.05.018.
 42. Lescoute, A., and Westhof, E. (2006) The interaction networks of structured RNAs, *Nucleic Acids Res.*, **34**, 6587-6604, doi: 10.1093/nar/gkl963.
 43. Petrov, A. I., Zirbel, C. L., and Leontis, N. B. (2011) WebFR3D – a server for finding, aligning and analyzing recurrent RNA 3D motifs, *Nucleic Acids Res.*, **39**, W50-W55, doi: 10.1093/nar/gkr249.
 44. Sheth, P., Cervantes-Cervantes, M., Nagula, A., Laing, C., and Wang, J. T. (2013) Novel features for identifying A-minors in three-dimensional RNA molecules, *Computat. Biol. Chem.*, **47**, 240-245, doi: 10.1016/j.compbiolchem.2013.10.004.
 45. Laing, C., Jung, S., Iqbal, A., and Schlick, T. (2009) Tertiary motifs revealed in analyses of higher-order RNA junctions, *J. Mol. Biol.*, **393**, 67-82, doi: 10.1016/j.jmb.2009.07.089.
 46. Burley, S. K., Berman, H. M., Kleywegt, G. J., Markley, J. L., Nakamura, H., and Velankar, S. (2017) Protein Data Bank (PDB): the single global macromolecular structure archive, *Protein Crystallogr.*, **1607**, 627-641, doi: 10.1007/978-1-4939-7000-1_26.
 47. Reinharz, V., Soulé, A., Westhof, E., Waldspühl, J., and Denise, A. (2018) Mining for recurrent long-range interactions in RNA structures reveals embedded hierarchies in network families, *Nucleic Acids Res.*, **46**, 3841-3851, doi: 10.1093/nar/gky197.
 48. Appasamy, S. D., Hamdani, H. Y., Ramlan, E. I., and Firdaus-Raih, M. (2016) InterRNA: a database of base interactions in RNA structures, *Nucleic Acids Res.*, **44**, D266-D271, doi: 10.1093/nar/gkv1186.
 49. Hamdani, H. Y., Appasamy, S. D., Willett, P., Artymiuk, P. J., and Firdaus-Raih, M. (2012) NASSAM: a server to search for and annotate tertiary interactions and motifs in three-dimensional structures of complex RNA molecules, *Nucleic Acids Res.*, **40**, W35-W41, doi: 10.1093/nar/gks513.
 50. Firdaus-Raih, M., Hamdani, H. Y., Nadzirin, N., Ramlan, E. I., Willett, P., and Artymiuk, P. J. (2014) COGNAC: a web server for searching and annotating hydrogen-bonded base interactions in RNA three-dimensional structures, *Nucleic Acids Res.*, **42**, W382-W388, doi: 10.1093/nar/gku438.
 51. Lu, X. J., Bussemaker, H. J., and Olson, W. K. (2015) DSSR: an integrated software tool for dissecting the spatial structure of RNA, *Nucleic Acids Res.*, **43**, e142-e142, doi: 10.1093/nar/gkv716.
 52. Yang, H., Jossinet, F., Leontis, N., Chen, L., Westbrook, J., et al. (2003) Tools for the automatic identification and classification of RNA base pairs, *Nucleic Acids Res.*, **31**, 3450-3460, doi: 10.1093/nar/gkg529.
 53. Gendron, P., Lemieux, S., and Major, F. (2001) Quantitative analysis of nucleic acid three-dimensional structures, *J. Mol. Biol.*, **308**, 919-936, doi: 10.1006/jmbi.2001.4626.
 54. Lu, X. J., and Olson, W. K. (2008) 3DNA: a versatile, integrated software system for the analysis, rebuilding and visualization of three-dimensional nucleic-acid structures, *Nat. Protoc.*, **3**, 1213, doi: 10.1038/nprot.2008.104.
 55. Shalybkova, A. A., Mikhailova, D. S., Kulakovskiy, I. V., Fakhranurova, L. I., and Baulin, E. F. (2021) Annotation of the local context of the RNA secondary structure improves the classification and prediction of A-minors, *RNA*, rna-078535, doi: 10.1261/rna.078535.120.
 56. Rázga, F., Koča, J., Šponer, J., and Leontis, N. B. (2005) Hinge-like motions in RNA kink-turns: the role of the second A-minor motif and nominally unpaired bases, *Biophys. J.*, **88**, 3466-3485, doi: 10.1529/biophysj.104.054916.
 57. Šponer, J., Bussi, G., Krepl, M., Banaš, P., Bottaro, S., et al. (2018) RNA structural dynamics as captured by molecular simulations: a comprehensive overview, *Chem. Rev.*, **118**, 4177-4338, doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00427.
 58. Laing, C., Wen, D., Wang, J. T., and Schlick, T. (2012) Predicting coaxial helical stacking in RNA junctions, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 487-498, doi: 10.1093/nar/gkr629.
 59. Bešševová, I., Reblova, K., Leontis, N. B., and Šponer, J. (2010) Molecular dynamics simulations suggest that RNA three-way junctions can act as flexible RNA structural elements in the ribosome, *Nucleic Acids Res.*, **38**, 6247-6264, doi: 10.1093/nar/gkq414.
 60. Lescoute, A., and Westhof, E. (2005) Riboswitch structures: purine ligands replace tertiary contacts, *Chem. Biol.*, **12**, 10-13, doi: 10.1016/j.chembiol.2005.01.002.
 61. Baulin, E., Yacovlev, V., Khachko, D., Spirin, S., and Roytberg, M. (2016) URS DataBase: universe of RNA structures and their motifs, *Database*, **2016**, doi: 10.1093/database/baw085.
 62. Calvin, K., and Li, H. (2008) RNA-splicing endonuclease structure and function, *Cell. Mol. Life Sci.*, **65**, 1176-1185, doi: 10.1007/s00018-008-7393-y.
 63. Ikawa, Y., Yoshimura, T., Hara, H., Shiraiishi, H., and Inoue, T. (2002) Two conserved structural components, A-rich bulge and P4 XJ6/7 base-triples, in activating the group I ribozymes, *Genes Cells*, **7**, 1205-1215, doi: 10.1046/j.1365-2443.2002.00601.x.
 64. Battle, D. J., and Doudna, J. A. (2002) Specificity of RNA-RNA helix recognition, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 11676-11681, doi: 10.1073/pnas.182221799.
 65. Schwalbe, H., Buck, J., Fürtig, B., Noeske, J., and Wöhnert, J. (2007) Structures of RNA switches: insight into molecular recognition and tertiary structure,

- Angewandte Chemie Int. Edn.*, **46**, 1212–1219, doi: 10.1002/anie.200604163.
66. Šponer, J. E., Leszczynski, J., Sychrovský, V., and Šponer, J. (2005) Sugar edge/sugar edge base pairs in RNA: stabilities and structures from quantum chemical calculations, *J. Phys. Chem. B*, **109**, 18680–18689, doi: 10.1021/jp053379q.
 67. Šponer, J. E., Reblova, K., Mokdad, A., Sychrovský, V., Leszczynski, J., and Šponer, J. (2007) Leading RNA tertiary interactions: structures, energies, and water insertion of A-minor and P-interactions. A quantum chemical view, *J. Phys. Chem. B*, **111**, 9153–9164, doi: 10.1021/jp0704261.
 68. Costa, M., and Michel, F. (1995) Frequent use of the same tertiary motif by self-folding RNAs, *EMBO J.*, **14**, 1276–1285, doi: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb07111.x.
 69. Lee, J. C., Gutell, R. R., and Russell, R. (2006) The UAA/GAN internal loop motif: a new RNA structural element that forms a cross-strand AAA stack and long-range tertiary interactions, *J. Mol. Biol.*, **360**, 978–988, doi: 10.1016/j.jmb.2006.05.066.
 70. Yoshizawa, S., Fourmy, D., and Puglisi, J. D. (1999) Recognition of the codon-anticodon helix by ribosomal RNA, *Science*, **285**, 1722–1725, doi: 10.1126/science.285.5434.1722.
 71. Ogle, J. M., Brodersen, D. E., Clemons, W. M., Tarry, M. J., Carter, A. P., and Ramakrishnan, V. (2001) Recognition of cognate transfer RNA by the 30S ribosomal subunit, *Science*, **292**, 897–902, doi: 10.1126/science.1060612.
 72. Ogle, J. M., and Ramakrishnan, V. (2005) Structural insights into translational fidelity, *Annu. Rev. Biochem.*, **74**, 129–177, doi: 10.1146/annurev.biochem.74.061903.155440.
 73. Gromadski, K. B., Daviter, T., and Rodnina, M. V. (2006) A uniform response to mismatches in codon-anticodon complexes ensures ribosomal fidelity, *Mol. Cell*, **21**, 369–377, doi: 10.1016/j.molcel.2005.12.018.
 74. Prokhorova, I., Altman, R. B., Djumagulov, M., Shrestha, J. P., Urzhumtsev, A., et al. (2017) Aminoglycoside interactions and impacts on the eukaryotic ribosome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, E10899–E10908, doi: 10.1073/pnas.1715501114.
 75. Steitz, T. A., and Moore, P. B. (2003) RNA, the first macromolecular catalyst: the ribosome is a ribozyme, *Trends Biochem. Sci.*, **28**, 411–418, doi: 10.1016/S0968-0004(03)00169-5.
 76. Noller, H. F. (2012) Evolution of protein synthesis from an RNA world, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **4**, a003681, doi: 10.1101/cshperspect.a003681.
 77. Lancaster, L., and Noller, H. F. (2005) Involvement of 16S rRNA nucleotides G1338 and A1339 in discrimination of initiator tRNA, *Mol. Cell*, **20**, 623–632, doi: 10.1016/j.molcel.2005.10.006.
 78. Steitz, T. A. (2008) A structural understanding of the dynamic ribosome machine, *Nat. Rev., Mol. Cell Biol.*, **9**, 242–253, doi: 10.1038/nrm2352.
 79. Hansen, J. L., Schmeing, T. M., Moore, P. B., and Steitz, T. A. (2002) Structural insights into peptide bond formation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 11670–11675, doi: 10.1073/pnas.172404099.
 80. Noller, H. F. (2005) RNA structure: reading the ribosome, *Science*, **309**, 1508–1514, doi: 10.1126/science.1111771.
 81. Szymański, M., Barciszewska, M. Z., Erdmann, V. A., and Barciszewski, J. (2003) 5S rRNA: structure and interactions, *Biochem. J.*, **371**, 641–651, doi: 10.1042/bj20020872.
 82. Mohan, S., and Noller, H. F. (2017) Recurring RNA structural motifs underlie the mechanics of L1 stalk movement, *Nat. Commun.*, **8**, 1–11, doi: 10.1038/ncomms14285.
 83. Bou-Nader, C., and Zhang, J. (2020) Structural insights into RNA dimerization: Motifs, interfaces and functions, *Molecules*, **25**, 2881, doi: 10.3390/molecules25122881.
 84. Leontis, N. B., and Westhof, E. (2003) Analysis of RNA motifs, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **13**, 300–308, doi: 10.1016/S0959-440X(03)00076-9.
 85. Frank, J., Gao, H., Sengupta, J., Gao, N., and Taylor, D. J. (2007) The process of mRNA–tRNA translocation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 19671–19678, doi: 10.1073/pnas.0708517104.
 86. Spirin, A. S. (1968) How does the ribosome work? A hypothesis based on the two subunit construction of the ribosome, *Curr. Mod. Biol.*, **2**, 115–127, doi: 10.1016/0303-2647(68)90017-8.

FEATURES AND FUNCTIONS OF THE A-MINOR MOTIF, THE MOST COMMON MOTIF OF RNA STRUCTURE

Review

E. F. Baulin^{1,2}

¹ *Institute of Mathematical Problems of Biology RAS – the Branch of Keldysh Institute of Applied Mathematics of Russian Academy of Sciences, 142290 Pushchino, Moscow Region, Russia; e-mail: baulin@lpm.org.ru*

² *Moscow Institute of Physics and Technology, 141701 Dolgoprudny, Moscow Region, Russia*

A-minor motifs are RNA tertiary motifs generally involving a canonical base pair and an adenine base forming hydrogen bonds with the minor groove of the base pair. Such motifs are among the most numerous tertiary interactions in known RNA structures, comparable in number with non-canonical base pairs. They are often found within functionally important regions of non-coding RNA molecules and, in particular, play a central role in protein synthesis. Here, we review local variations of A-minor geometry, present annotation difficulties, various structural contexts and common A-minor co-motifs, and the diverse functions that A-minors perform in a wide range of processes in a living cell.

Keywords: RNA structure, tertiary motif, A-minor interaction, A-minor motif, A-patch