



УДК 577.21 : 375.113

© 1991 г.

Г. И. Чипенс

СКРЫТАЯ СИММЕТРИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА И ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АМИНОКИСЛОТ

Институт органического синтеза Латвийской академии наук, Рига

Согласно алгоритму генетического кода а-п-п-а̄ (аминокислота — кодон — антикодон — антиаминокислота), природные аминокислоты, имеющие общие антиаминокислоты, сгруппированы в семейства. Члены этих семейств аминокислот симметрично расположены в структуре генетического кода. В гомологичных белках филогенетически близких видов организмов в ходе эволюции обнаруживаются главным образом такие точечные мутации, при которых амьнокислоты замещаются на аминокислоты, принадлежащие к тому же семейству и имеющие общие антиаминокислоты. Это подтверждает гипотезу Л. Б. Меклера (1969 г.) о существовании кода взаимодействия аминокислот а-а̄.

В образовании комплексов пептидов и белков, определяющем многообразные биологические функции этих веществ, можно выделить два этапа: первичное взаимодействие молекул, приводящее к комплексообразованию, и последующее изменение структуры первичного комплекса. Изучение первого этапа затруднено вследствие его кратковременности. В 1969 г. Л. Б. Меклером была выдвинута гипотеза о существовании кода а-а̄, который определяет взаимодействие аминокислот (а) и антиаминокислот (а̄) и обуславливает первичное взаимодействие пептидных цепей как при биосинтезе и самосборке белков, так и при образовании лиганд-рецепторных комплексов [1]. Позже аналогичные идеи были высказаны и развиты в работах Идлис [2], Биро [3], Блалока и Смита [4] и др. В настоящее время проблема кода а-а̄ с переменным успехом изучается на примере взаимодействия сенс- и антисенс-пептидов (см., например, работы [5, 6] и цитированную в них литературу). Вопрос о существовании кода а-а̄ все же остается дискуссионным.

Доказательство действия кода а-а̄ и изучение факторов, определяющих взаимодействие аминокислот в пептидных цепях, имеют существенное значение для дальнейшего развития химии и биологии пептидов и белков. Это необходимо для конструирования аналогов природных биорегуляторов и других пептидов, для нужд биотехнологии, для получения «липких» пептидов — своеобразных аналогов моноклональных антител, комплементарных отдельным поверхностным участкам белков, и т. д. Предполагается, что код взаимодействия аминокислот составляет «вторую половину» генетического кода и определяет закономерности формирования пространственной структуры белков при их биосинтезе на рибосомах [1, 7, 8].

Чтобы доказать функционирование кода взаимодействия аминокислот, целесообразно исследовать частоты замен аминокислот в гомологичных белках при точечных мутациях. Если код взаимодействия аминокислот

Принятые сокращения: а — аминокислота, а̄ — антиаминокислота, п — кодон, п̄ — антикодон. Кодоны терминции: *1 — UGA, *2 — UAG, *3 — UAA. Амьнокислоты, кодируемые двумя группами триплетов, обозначены цифровым индексом при однобуквенном символе, например R1 и R2.

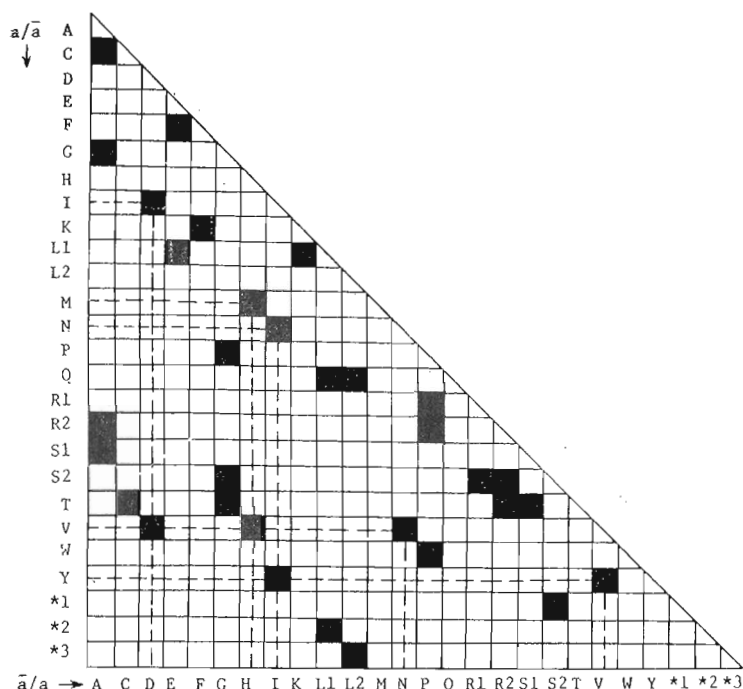


Рис. 1. Матрица аминокислот (а) и антиаминокислот ($\bar{a}$) 26×26 , составленная на основе генетического кода. Для выявления структур семейств из матрицы необходимо выписать группы аминокислот, имеющие общие антиаминокислоты. На рисунке это показано для семейства A/U-1, члены которой связаны штриховой линией

существует, то замены аминокислот не могут быть случайными. С высокой частотой должны наблюдаться лишь такие замены, которые допускают сохранение специфических взаимодействий между остатками а и $\bar{a}$. Для проверки этого предположения в настоящей работе развиты новые представления о семействах аминокислот, принципе полярности, скрытой симметрии генетического кода и симметричных точечных мутациях.

Если код взаимодействия аминокислот существует, то справедливы должны быть следующие рассуждения:

1) 64 кодона генетического словаря [9] и соответствующие им аминокислоты можно разделить на парные группы, члены которых специфически взаимодействуют между собой ($a-\bar{a}$, $n-\bar{n}$, $a-\bar{n}$, $\bar{a}-n$) [1, 8];

2) члены комплементарных групп аминокислот (аминокислоты и антиаминокислоты) должны обладать общими, универсальными в пределах групп а и $\bar{a}$ свойствами, которые и определяют их взаимодействие;

3) эти свойства должны быть противоположными по своему характеру и выражению (например, как «плюс» и «минус»), что обычно обозначается термином «полярность» свойств [10].

Чтобы ознакомиться с группами аминокислот и антиаминокислот, необходимо воспользоваться генетическим словарем и алгоритмом $a-n-\bar{n}-\bar{a}$. Практически для этой цели лучше употребить матрицу, представленную на рис. 1. Чтобы соблюсти правила симметрии генетического кода применительно к тем аминокислотам, которые кодируются двумя группами кодонов, введены дополнительные символы (R_1 , R_2 , S_1 , S_2 , L_1 , L_2). По той же причине условно рассматриваются как члены семейств кодоны терминации (*1 — UGA, *2 — UAG, *3 — UAA). Таким образом, из генетического словаря отобрано 26 единиц, из которых образована матрица 26×26 . Матрица симметрична [11—14]; на рис. 1 показана ее половина, дающая возможность найти состав любой пары $a-\bar{a}$. Используя эту матрицу, природные аминокислоты можно разделить на группу аминокислот и антиаминокислот (табл. 1). Переход $a-n-\bar{n}-\bar{a}$ можно совершить в обоих направлениях, поэтому не имеет значения, которую из групп именовать

Символы (S) и структуры боковых радикалов (R) полярных (I) и неполярных (II) аминокислот

S	R	S	R	S	R	S	R
I							
C	$-\text{CH}_2-\text{SH}$	N	$-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$	A	$-\text{CH}_3$	II	
D	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Q	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$	F	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	P	$-\text{CH}_2-\text{OH}$
E	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	R	$-\text{C}(\text{NH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$	I	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	S2	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$
G	$-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$	S	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	L	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	T	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$
H	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})=\text{N}-$	W	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_5$	M	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	V	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$
K	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	Y	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$				

G	A T P S2
R1	- - P S2
R2	A T P S2
S1	A T - -
W	- - P -
*1	- - - S2
C	A T - -

E	L1 - F
K	L1 - F
Q	L1 L2 -
*2	L1 - -
*3	- L2 -

D	V - I
N	V - I
H	V M -
Y	V - I

1

2

3

A	G - R2 S1 - C -
T	G - R2 S1 - C -
P	G R1 R2 - W - -
S2	G R1 R2 - - - *1

L1	E K Q *2 -
L2	- - Q - *3
F	E K - - -

V	D N H Y
M	- - H -
I	D N - Y

1'

2'

3'

Рис. 2. Семейства природных аминокислот. Матрицы 1 и 1', 2 и 2', 3 и 3' по содержанию эквивалентны, но различаются полярностью аминокислот, вынесенных за черту (1—3 — полярные, 1'—3' — аполярные).

«аминокислоты», а которую — «антиаминокислоты», хотя эти группы резко различаются по своей полярности. Число членов групп а и $\bar{a}$ неодинаково (15 и 9) — равновесие достигается одинаковым числом кодонов и антикодонов, определяющих члены обеих групп (см., например, рис. 3).

Термин «полярность» удачно подходит не только для обозначения противоположности общих свойств аминокислот и антиаминокислот. Его можно использовать и для обозначения самих аминокислот. Термином «полярные аминокислоты» будем обозначать те члены групп или семейств, которые в боковых цепях имеют атомы, способные образовать водородные связи с молекулами воды. Аполярные аминокислоты, за исключением серина и треонина, таких атомов не имеют (табл. 1). Серин ведет себя как полярная (S1) или аполярная аминокислота (S2) в зависимости от природы партнера и внешней среды [12]. Необходимо отметить, что свойства «полярность» и «гидрофильность», с одной стороны, и «аполярность» и «гидрофобность» — с другой, для ряда аминокислот (W, Y, T, C) резко различаются [11, 12, 15]. Учитывая, что аминокислоты взаимодействуют и в безводной среде, например в липидном слое клеточных мембран (ассоциация трансмембранных белков, взаимодействие пептидных биорегуляторов с мембранными белками на границе раздела фаз и т. п.), «полярность» и «аполярность» следует рассматривать как термины, которые характеризуют наборы свойств аминокислот (сигнатуры [16]), детерминирующие их функции в зависимости от характера среды и структуры партнера по взаимодействию (клеточного рецептора, антитела, фермента и т. п.).

На основе введенных представлений о полярных и аполярных аминокислотах можно сформулировать «принцип полярности», который непосредственно вытекает также из алгоритма а-п- $\bar{n}$ - $\bar{a}$ и симметричности генетического кода [12]. Согласно этому принципу, полярная аминокислота (антиаминокислота) всегда взаимодействует с аполярной антиаминокислотой (аминокислотой), и наоборот. Яркие примеры выражения принципа полярности видны на рис. 3—5 и будут рассмотрены ниже.

Благодаря вырожденности генетического кода одной аминокислоте соответствуют несколько антиаминокислот. Как следствие этого, многие аминокислоты имеют общие антиаминокислоты и совместно с ними образуют замкнутые семейства. Структуру таких семейств можно установить, используя матрицу 26×26 , а отразить в виде миниматриц индивидуальных для каждого семейства аминокислот (см. пример выявления одного из семейств аминокислот на рис. 1). На рис. 2 показаны два варианта миниматриц для каждого семейства, исходя из полярных или аполярных

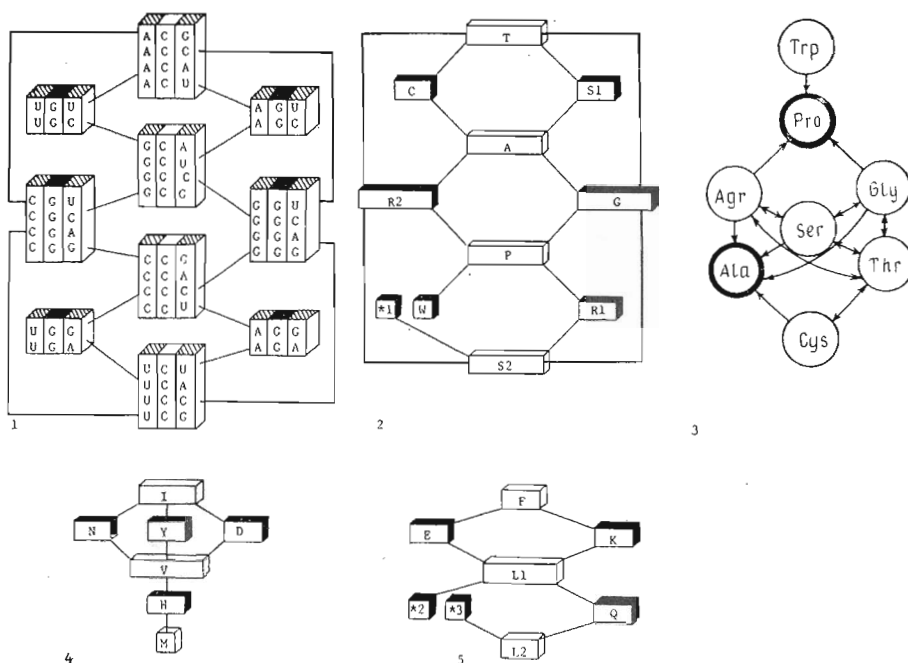


Рис. 3. Развернутые структуры семейств кодонов и аминокислот. 1 — семейство кодонов G/C. Линиями на схеме соединены комплементарные кодоны (согласно принципу полярности основания корней кодонов выделены черным или белым цветом на фоне штриховки); 2 — структура семейства аминокислот G/C, образованная на основе структуры семейства кодонов G/C. Полярные аминокислоты отмечены черным; 3 — структура того же семейства аминокислот, образованная на основе теории графов [2, 8]; 4 и 5 — семейства аминокислот A/U-1 и A/U-2

членов семейств. Вертикальная линия в матрицах разделяет члены семейств на полярные и апольярные.

Миниматрицы семейств аминокислот дают возможность: 1) удобно и быстро найти для каждой аминокислоты комплементарную (согласно коду а-а̄) антиаминокислоту; 2) выявить члены семейств, имеющие те или другие общие антиаминокислоты; 3) выявить аминокислоты, эквивалентные по конкретным антиаминокислотам (представление об аминокислотах, эквивалентных согласно коду а-а̄, позволяет целенаправленно создавать новые антагонисты и агонисты природных регуляторных пептидов); 4) эти матрицы можно использовать вместо компьютерных программ [6] для конструирования эквивалентных по полярности пептидов для нужд биотехнологии.

Для образования из миниматриц развернутых структур семейств аминокислот целесообразно использовать алгоритм а-п-п̄-а̄. Для этого в соответствии со списком аминокислот в миниматрицах семейств необходимо образовать сеть комплементарных кодонов и антикодонов (п-п̄), а в другой аналогичной сетевой структуре заменить символы кодонов символами комплементарных аминокислот. На рис. 3 это показано для первого семейства аминокислот. Пары кодонов и антикодонов образуют замкнутую и насыщенную структуру семейства.

Сопоставление структур семейств нуклеотидов и семейств аминокислот (рис. 3) показывает, что полярные аминокислоты первого семейства определяются триплетами нуклеотидов, в корнях которых находится основание G, а апольярные аминокислоты — триплетами с основанием C. Учитывая это, первое семейство было названо семейством G/C. Аналогично были построены семейства («полусемейства») A/U-1 и A/U-2 (рис. 3). Семейство G/C содержит 8 аминокислот и один кодон терминции, семейство A/U — 12 аминокислот (7 + 5) и два кодона терминции в структуре A/U-2. Следует отметить, что первые данные о семействах аминокислот

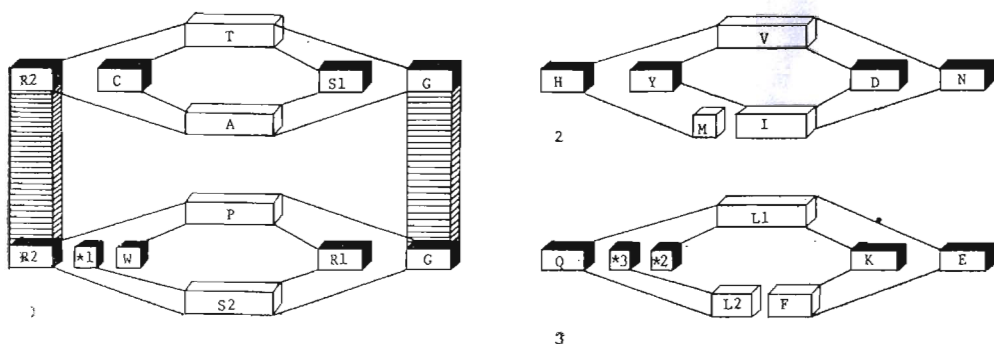


Рис. 4. Универсальные модели структур семейств аминокислот, полученные преобразованием структур семейств из рис. 3: G/C (1), A/U-1 (2) и A/U-2 (3)

встречаются в работах Woese [17] и Идлис [2], которые, однако, для их выявления использовали другие методы, включая теорию графов.

В структурах семейств аминокислот и нуклеотидов ярко отражается принцип полярности. Так, например, перемещаясь по сетям семейств в любом направлении, мы наблюдаем чередование полярных и апольярных членов семейств. Как уже было отмечено, полярность или апольярность тринуклеотидов определяется вторым основанием кодона (корнем кодона) — пуриновые основания «полярны», а пиримидиновые «апольярны». Это определяет проявление принципа полярности также в так называемом перекрестном коде [1, 2], детерминирующем взаимодействия аминокислот и тринуклеотидов. Полярная аминокислота комплементарна апольярному антикодону (корень С или U), апольярная аминокислота комплементарна полярному кодону (корень G или A). Принцип полярности ярко отражается также в структурах различных моделей генетического кода [11—14]. Как полярные, так и апольярные аминокислоты в симметричных моделях кода расположены строго симметрично (см., например, рис. 5), а в табличных моделях — обычно асимметрично (если вторые основания кодонов расположены в последовательности GACU или UCAG).

Для сравнения и анализа семейств аминокислот целесообразно сначала преобразовать их изображения, добиваясь универсальности отдельных элементов [13]. Такие преобразованные универсальные изображения показаны на рис. 4. Для получения максимального сходства семейство G/C по аминокислотным остаткам R2 и G разделено на две половины. Общее сходство изображений семейств G/C и «полусемейств» A/U-1 и A/U-2 говорит в пользу предположения, что семейство A/U в ходе эволюции расщепилось на две части. Причиной этого, по-видимому, послужило образование и включение в метаболизм и генетический код новых природных аминокислот — аспарагина и глутамина [13].

Чтобы выявить закономерности, определяющие эволюционные замены аминокислот в гомологичных белках, а также исследовать локализацию членов аминокислотных семейств в структуре генетического кода, удобно использовать симметричные графические изображения кода. Из них наиболее наглядной является модель в форме крыльев ветряной мельницы (рис. 5) [14]. Она построена из четырех блоков, содержащих кодоны и соответствующие им ряды аминокислот, которые обозначены на рис. 5 цифрами 1—4. Кодоны каждого блока имеют идентичные основания первого нуклеотида.

Сопоставление аминокислотных семейств и генетического кода (рис. 4 и 5) показывает, что аминокислоты одного семейства в графической структуре кода расположены симметрично в полосах, имеющих общие вторые основания кодонов. Две такие полосы выделены на рис. 5 черным цветом и штриховкой. Аминокислоты семейства G/C в структуре кода расположены симметрично согласно названию семейства: полярные — в полосе G, апольярные — в полосе C. Полярные аминокислоты «полу-

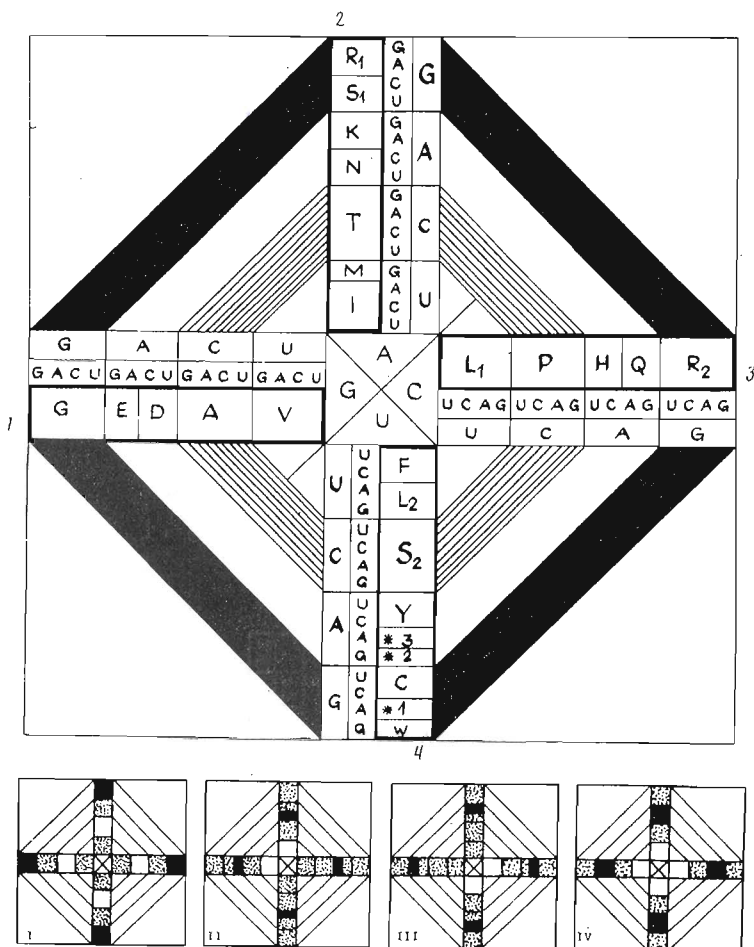


Рис. 5. Графические модели структуры генетического кода в форме крыльев ветряной мельницы. Первые основания кодонов показаны в центре фигуры. Аминокислоты — члены семейств G/C и A/U, имеющие общие антиаминокислоты, расположены на одноименных полосах, соответствующих корням (вторым основаниям) кодонов. На модели выделены две такие полосы: наружная полоса G (отмечена черным) и внутренняя полоса C (отмечена штриховкой). В отдельном ряду на фоне моделей кода показано расположение членов отдельных семейств аминокислот. I — семейство G/C; II — A/U-1; III — A/U-2; IV — A/U (A/U-1 + A/U-2). Расположение полярных остатков отмечено черными клетками, апольярных — белыми

семейства» A/U-1 и A/U-2 также расположены симметрично в полосе A. Напротив, апольярные аминокислоты имеют асимметричное расположение в полосе U. Графическое сложение структур «полусемейств» дает геометрически симметричную структуру предполагаемого древнего семейства A/U (рис. 5, IV). Сказанное позволяет сформулировать закон скрытой симметрии генетического кода: аминокислоты, имеющие общие антиаминокислоты, в структуре кода расположены симметрично [11, 12].

Принципы, по которым аминокислоты сгруппированы в структуре генетического кода и в семействах аминокислот, основаны на их физико-химических свойствах в большей степени, чем на химических. Так, например, основные аминокислоты K и R расположены в разных полосах структуры кода (и следовательно, и в разных семействах аминокислот). В разных полосах расположены также ароматические аминокислоты (F, W, H). Гомологичные с химической точки зрения аминокислоты L и I не имеют общих антиаминокислот [12]. Значение такой асимметрии структуры кода пока не имеет объяснения. Однако яркое ее проявление при последовательном совмещении рядов аминокислот (рис. 6) позволяет полагать, что она имеет значение в повышении специфичности реакций взаи-

Симметричные мутации в структурах иммуноглобулинов (аминокислоты, имеющие общие антиаминокислоты, обведены рамкой)

Класс иммуноглобулинов и шифр *		Замены аминокислот (номер и структура)										
IgG EU IgG NIE IgG CL IgG KOL		152 E	214 R	233 E	272 Q	283 Q	312 N	334 D	356 E	358 M	384 N	389 —
		Q	K	Q	Q	Q	N	D	D	L	B	D
		E	K	E	E	E	D	N	D	L	N	N
		E	R	E	E	E	D	D	E	M	D	D
IgA BUR IgA TRO		248 D	254 E	282 P	273 P	273 T	288 E	306 P	309 E	312 N	346 E	400 E
		N	Q	T	S	S	D	S	Q	D	Q	Q
IgM GAL IgM OU		233 E	315 S	316 Q	384 Q	385 E	487 D	493 Q	498 E	535 E		
		Q	G	E	E	E	E	E	Q	Q		

* Первичные структуры и цифры иммуноглобулинов взяты из атласа [18].

Таблица 3

Мутации в структурах гормона роста

Источник	Замены аминокислот (номер и структура)									
Человек Обезьяна	73 E	104 A	108 N	131 P	171 V					
	Q	T	D	S	I					
Лошадь Бык	5 P	8 S	28 Y	34 A	47 A	49 A	64 D	60 R	72 M	77 F
	S	G	F	T	T	V	N	K	L	I
Лошадь Бык	89 V	91 L	113 R	120 Q	148 L	165 R	171 A	184 V	186 S	
	L	F	K	L	M	K	T	G	A	

модействий типа $a-\bar{n}$, $\bar{a}-n$. Из рис. 6 видно, что попарные комбинации полярных аминокислот часто имеют общие аполярные аминокислоты, чего нельзя сказать о комбинациях аполярных аминокислот, особенно расположенных в ядре кода (V, I, M, L, F). Лишь в одном случае — при совмещении рядов аминокислот 1—3 с 2—4 — совпадающие аминокислоты, включая аполярные, имеют максимально возможное число антиаминокислот [12]. Из этого можно сделать вывод, что элементом симметрии структуры генетического кода данной графической формы является одно крыло, содержащее два ряда аминокислот (например, крыло 1—3) или в общем случае (для любых моделей) — ряды аминокислот, соответствующие комплементарным первым основаниям кодонов G/C или A/U. После поворота крыла 1—3 на 90° вокруг центра фигуры оно совмещается с крылом 2—4 и совпадающие аминокислоты имеют общие антиаминокислоты (рис. 6), в этом случае асимметрия ядра кода $a-\bar{a}$ не выявляется.

Структуры семейств аминокислот и графическая модель генетического кода позволяет развить представления о симметричных точечных мутациях и приступить непосредственно к анализу структуры белков. Согласно коду $a-\bar{a}$, в эволюции предпочтительны такие замены аминокислот, при которых сохраняются специфические взаимодействия пептидных цепей за счет эквивалентных по коду $a-\bar{a}$ пар аминокислот и антиаминокислот.

Пусть, например, пара R2 ... A имеет критическое значение при сборке белка или при первичном взаимодействии некоего лиганда с рецептором. Эта пара, согласно структуре семейства G/C (рис. 2 и 4), имеет ряд эквивалентов (C ... A, S1 ... A, S2 ... T и др.). Как видно из рис. 5, в структуре генетического кода предполагаемые эквиваленты аминокислот расположены симметрично. Поэтому можно постулировать, что в ходе эволюции доминируют симметричные мутации или симметричные переходы аминокислот [12], в результате которых аминокислота после мутации «перескакивает» симметрично по структуре генетического кода из одного ряда аминокислот в другой.

Чтобы было легче выявить закономерности замен аминокислот при точечных мутациях, целесообразно сопоставлять белки, производимые филогенетически близкими, принадлежащими к одному виду организмами, т. е. лишь незначительно различающиеся первичной структурой. В табл. 2 приведены замены аминокислот в иммуноглобулинах разных классов. Средний процент симметричных мутаций в этих белках — около 80 [12]. Сразу отметим, что наряду с симметричными заменами аминокислот в иммуноглобулинах и других белках встречаются и такие, при которых аминокислота заменяется на структурно эквивалентную, но имеющую совершенно другие антиаминокислоты [12]. Например, часто встречаются взаимные замены аминокислот, положительно ($R \leftrightarrow K$) или отрицательно ($E \leftrightarrow D$) заряженных, имеющих ароматические радикалы ($F \leftrightarrow Y$) или группировки, способные образовывать водородные связи ($N \leftrightarrow S$). Таким образом, селекция в ходе эволюции одобряет преимущественно нейтральные мутации, при которых сигнатуры (наборы свойств, определяющие функции [11, 16]) аминокислот не меняются. Сходство сигнатур обеспечивается или общностью отдельных структурных элементов (например, COOH -группа в E и D), или же скрытым на первый взгляд сходством аминокислот, определяемым генетическим кодом и кодом а- $\bar{a}$ (например, E и K). Факторы, определяющие взаимодействие аминокислот по коду а- $\bar{a}$, точно неизвестны, но предполагается, что имеет значение образование как гидрофобных, так и водородных связей [8].

В молекулах иммуноглобулинов доминирует β -складчатая структура. В равной степени симметричные мутации встречаются и в белках с α -спиральной структурой, например в молекулах гормонов роста [19]. Гормоны роста человека и обезьяны (их разделяет около 7 млн. лет эволюции) различаются пятью аминокислотными остатками (табл. 3), и все эти замены обусловлены симметричными мутациями (рис. 5). Гормоны роста лошади и быка, которые дивергировали около 65 млн. лет назад, различаются уже 19 аминокислотными остатками (табл. 3). Среди них 12 симметричных мутаций (63%) и 4 мутации (21%) с заменой аминокислот на структурно сходные ($R \leftrightarrow K$, $F \leftrightarrow Y$).

В инсулинах млекопитающих (например, быка, свиньи, лошади, собаки, слона, кролика и т. п.) все мутации (100%), затрагивающие аминокислоты в положениях 8, 9 и 10 А-цепи и в положении 30 В-цепи, симметричны ($A^8 \leftrightarrow T^8$, $C^9 \leftrightarrow S^9$, $I^{10} \leftrightarrow V^{10}$, $A^{30} \leftrightarrow T^{30}$). Наоборот, инсулины рыб, птиц и млекопитающих различаются уже примерно полутора десятками точечных мутаций, из которых лишь 15—20% симметричны [20]. К аналогичным результатам приводит также анализ структур многих других гомологичных белков. Итак, при сравнении белков филогенетически близких организмов выявляются в основном симметричные мутации, но чем дальше отошли друг от друга организмы, тем относительно меньше в их белках симметричных замен аминокислот.

В молекуле ДНК все пары пуриновых и пиримидиновых оснований одинаково реакционноспособны и любое основание может подвергаться точечным мутациям. Следовательно, распределение точечных мутаций по цепи нуклеотидов и, следовательно, в пределах каждого триплета носит случайный характер. Симметричные же мутации, которые доминируют в гомологичных белках (80—100%), обусловлены изменением исключительно первого основания в кодонах. Из этого следует, что лишь симметричные мутации, обеспечивающие замену аминокислот согласно коду а- $\bar{a}$

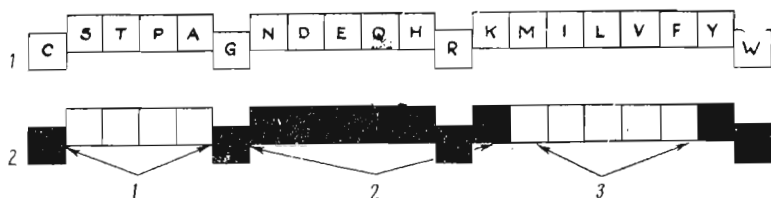


Рис. 7. Ряд аминокислот из матрицы различия аминокислот на расстоянии 250 ПАМ ([20], рис. 84). Аминокислоты, которые часто заменяют друг друга в результате точечных мутаций, расположены рядом или сближены (1). В ряду выделены (клетки понижены) полярные аминокислоты семейства G/C, представляющие аномалии или крайние варианты [22]. Во втором ряду (2) показана локализация полярных (черные клетки) и аполярных аминокислот (белые клетки), а также отмечено скопление аполярных аминокислот семейств G/C (1) и A/U (2) и полярных аминокислот семейства A/U (3)

(т. е. внутри семейств аминокислот, имеющих общие антиаминокислоты), сохраняют функции белков, а мутации других типов невыгодны или летальны.

Другим важным доказательством функционирования кода а-а являются данные, полученные на основе матрицы различия структур гомологичных белков на расстоянии 250 ПАМ * ([20], рис. 84). В этой матрице, полученной определенной математической обработкой данных [21], те аминокислоты, которые в ходе эволюции часто заменяют друг друга в белках, расположены рядом или сближены. Если код а-а работает, в этой матрице должны быть сближены аминокислоты, симметрично расположенные в структуре генетического кода.

На рис. 7 показано распределение аминокислот с учетом структуры семейств. За исключением полярных аминокислот семейств G/C (эта группа объединяет аномалии и крайние варианты [22]), остальные члены семейств локализованы в узких районах в соответствии с их полярностью. Особенно убедительный аргумент в пользу действия кода а-а — плотное расположение аполярных аминокислот семейств G/C и A/U, так как именно аполярные аминокислоты показывают самую высокую специфичность взаимодействия согласно алгоритму и коду а-а (рис. 6).

Для дальнейшего исследования кода а-а при взаимодействии пептидов и белков необходимо разработать программу синтеза и изучения комплексов модельных пептидов физико-химическими методами, в том числе и рентгеноструктурным анализом, так как одним из самых интересных является вопрос о механизмах и закономерностях перегруппировки первичных комплексов сенс- и антисенс-пептидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Меклер Л. Б. // Биофизика. 1969. Т. 14. № 4. С. 581—584.
2. Идлис Р. Г. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1980. Т. 25. № 4. С. 431—434.
3. Biro J. // *Med. Hypothesis*. 1981. V. 7. № 8. P. 969—1007.
4. Blalock J., Smith S. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1984. V. 121. № 1. P. 203—207.
5. Marcus G., Tritish G. L., Parthasarathy R. // *Arch. Biochem. and Biophys.* 1989. V. 292. № 2. P. 433—439.
6. Fassina G., Roller P. P., Olson A. D., Thorgeirsson S. S., Omichinski J. G. // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. № 19. P. 11252—11257.
7. Kolata G. // *Science*. 1986. V. 236. № 4748. P. 1037—1039.
8. Меклер Л. Б., Идлис Р. Г. // Биофизика. 1981. Т. 26. № 3. С. 574. (депон. ВИНТИ за № 1476—81 от 3 апр. 1981).
9. Ичас М. Биологический код. М.: Мир, 1971. С. 151—154.
10. New Webster's Dictionary of the English Language. Chicago — New York: Consolidated Book Publ., 1975. P. 1151.
11. Чипенс Г. И., Гниломедова Л. Е., Иевиня Н. Г., Рудзис Р. В., Склярова С. Н. // Изв. АН ЛатвССР. 1988. № 11. С. 113—116.
12. Чипенс Г. И., Гниломедова Л. Е., Иевиня Н. Г., Кудряшов О. Э., Рудзис Р. В., Склярова С. Н. // Журн. эвол. биохим. физиол. 1989. Т. 25. № 5. С. 654—663.
13. Чипенс Г. И. // Изв. АН ЛатвССР. 1990. № 3. С. 56—60.

* Генетическое расстояние измеряется в единицах ПАМ. Это число удвоенных точечных мутаций на 1 кодон за 10^{10} лет.

14. Чипенс Г. И. // Изв. АН ЛатвССР. 1990. № 3. С. 61—65.
15. Cornette J. L., Cease K. B., Margalit H., Spouge J. L., Berzofsky J. A., De Lisi Ch. // J. Mol. Biol. 1988. V. 195. № 3. P. 659—685.
16. Chipens G. I. // Adv. Drug Delivery Rev. 1988. V. 2. № 2. P. 167—206.
17. Woese C. R. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1965. V. 54. № 1. P. 71—75.
18. Kabat E. A., Wu T. T., Bilotsky H., Reid-Miller M., Perry H. Sequences of Proteins of Immunological Interest. Public Health Service, National Institute of Health, 1983. P. 1—239.
19. Hulmes H. D., Miedel M. C., Li C. H., Pan E. Y. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1989. V. 33. № 5. P. 368—372.
20. Dayhoff M. O. // Atlas of Protein Sequence and Structure. V. 5. Supplement 3. Natl. Biomed. Res. Formation. Washington, 1978. P. 151.
21. Шульц Г., Ширмер Р. Принципы структурной организации белков. М.: Мир, 1982. С. 24.
22. Ратнер В. А. Молекулярно-генетические системы управления. Новосибирск: Наука, 1975. С. 62.

Поступила в редакцию
25.VI.1990

G. I. CHIPENS

THE HIDDEN SYMMETRY OF THE GENETIC CODE AND RULES OF AMINO ACID INTERACTIONS

Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences, Riga

Natural amino acids having common anti-amino acids are divided into families and groups according to the algorithm of the genetic code (a-n-ñ-ā, amino acid-codon-anticodon-anti-amino acid). Members of these groups are placed symmetrically in the structure of the genetic code. In the course of evolution, those point mutations are predominantly accepted retained. In homologous proteins of phylogenetically related organisms which lend to amino acids belonging to one family or group and having common anti-amino acids. This assumption is in agreement with L. B. Mekler's theory (1969) of the amino acid interaction code a-ā.