



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 577.21:575.113

© 1991 г.

Г. И. Чипенс

МУТАЦИИ В СТРУКТУРАХ ГОМОЛОГИЧНЫХ БЕЛКОВ
ПОДТВЕРЖДАЮТ СУЩЕСТВОВАНИЕ КОДА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АМИНОКИСЛОТ **Институт органического синтеза Латвийской академии наук, Рига*

В 1969 г. Л. Б. Меклер постулировал существование особого кода, определяющего взаимодействие аминокислот как в процессах биосинтеза и самосборки белков, так и в реакциях взаимодействия и комплексообразования пептидно-белковых веществ. В его работе [1] был предложен принцип перекрестной комплементарности, согласно которому полипептид специфически связывается с нуклеотидной цепью, комплементарной его матрице.

Как известно, одна аминокислота (а) задается последовательностью из трех нуклеотидов, т. е. кодоном (n). Обычно транскрибируется только одна (+)-цепь ДНК, но в противоположной ей (-)-цепи также можно выделить комплементарные кодону триплеты нуклеотидов (антикодоны \bar{n} , черточка над символом — знак комплементарности), которым по таблице генетического кода отвечают соответствующие аминокислоты или, условно, антиаминокислоты (\bar{a}). Используя эти обозначения, структуру одного звена ДНК и закодированную в нем информацию согласно генетическому коду можно коротко записать в виде алгоритма $a-n-\bar{n}-\bar{a}$ (аминокислота-кодон-антикодон-антиаминокислота).

* Наш журнал открывает серию публикаций латвийских ученых, посвященную обоснованию и теоретическому развитию гипотезы о физико-химическом коде взаимодействия аминокислот, впервые выдвинутой в 1969 г. Л. Б. Меклером. Упомянутая гипотеза носит весьма спорный, порой противоречивый, но всегда ярко дискуссионный характер, мало кого оставляя равнодушным. Отношение к ней специалистов неоднозначное и резко полярное. К сожалению, сам Л. Б. Меклер и его соавтор Р. Г. Идлис после первых кратких публикаций в научных журналах (Биофизика. 1969. Т. 14. С. 581—584; Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1980. Т. 25. С. 431—434) предпочли в дальнейшем для ознакомления общественности со своей работой обратиться к средствам массовой информации («Московские новости», «НТР», «Знание—сила», Центральное телевидение и т. д.), что, естественно, не способствовало нормальному научному обсуждению выдвинутых ими положений.

Тем временем сходные идеи были высказаны (без упоминания публикаций Л. Б. Меклера и Р. Г. Идлиса) другими авторами (Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1985. V. 82. P. 1372—1375; Trends Biochem. Sci. 1990. V. 15. P. 257—261), и на их основе были поставлены многочисленные эксперименты по взаимодействию «смысловых» и «антисмысловых» пептидов (см., например, обзор J. E. Blalock // Trends Biotechnol. 1990. V. 8. P. 140—144).

Предлагаемые вниманию читателя статьи Г. И. Чипенса и его соавторов, как и гипотеза Л. Б. Меклера, далеко не бесспорны и вряд ли вызовут общее одобрение. Тем не менее, учитывая актуальность проблемы узнавания биомолекул, стремясь по возможности полнее ознакомить специалистов с аргументами авторов и сторонников кода узнавания аминокислот и желая способствовать тем самым созданию условий для выяснения истинной ценности гипотезы, мы сочли возможным опубликовать эти статьи.

Редакция

1		a		\bar{a}			
a	\bar{a}		G	A	T	P	S2
			R1	-	-	P	S2
A	G	-	R2	S1	-	C	-
	T	G	-	R2	S1	-	C
T	G	-	R2	S1	-	C	-
P	G	R1	R2	-	W	-	-
S2	G	R1	R2	-	-	-	*1
				S1	A	T	-
				W	-	-	P
				*1	-	-	S2
				C	A	T	-

2		a		\bar{a}		
a	\bar{a}		D	V	-	I
			N	V	-	I
V	D	N	H	Y		
M	-	-	H	-		
I	D	N	-	Y		
				H	V	M
				Y	V	-
					V	-
					I	-
L1	E	K	Q	*2	-	
L2	-	-	Q	-	*3	
F	E	K	-	-	-	
				E	L1	-
				K	L1	-
				Q	L1	L2
				*2	L1	-
				*3	-	L2

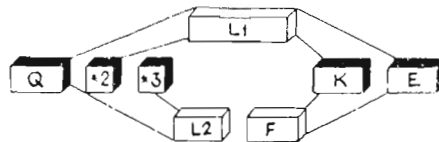
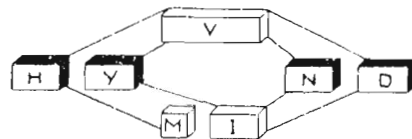
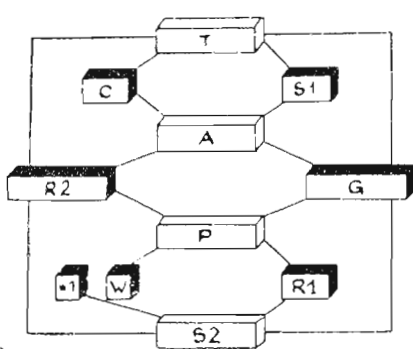


Рис. 1. Матрицы и структуры семейств природных аминокислот. 1 — семейство G/C. За вертикальной чертой вынесены аполлярные (первая матрица) или полярные (вторая матрица) аминокислоты. Одинаковые аминокислоты, кодируемые разными группами кодонов, отмечены индексами (R1, R2, S1, S2, L1, L2; *1 — UGA — кодон терминации). 2 — семейство A/U. Структуры матриц «полусемейств» A/U-1 и A/U-2 разделены прерывистой линией. *2 — UAG и *3 — UAA — кодоны терминации. 3, 4 и 5 — развернутые структуры семейства G/C и полусемейств A/U-1 и A/U-2 из сопряженных алгоритмом а-п- \bar{a} аминокислот и антиаминокислот. Размеры кирпичиков с символами аминокислот или кодонов терминации пропорциональны числу определяющих их кодонов. Линия, соединяющая кирпичики, соответствует паре кодон-антикодон (п- \bar{n}). Полярные аминокислоты отмечены черным

Из принципа перекрестной стереокомплементарности, который в соответствии с принятой символикой можно записать в виде а- \bar{n} или \bar{a} -п, а также из алгоритма а-п- \bar{n} - \bar{a} вытекает заключение о существовании кода взаимодействия аминокислот а- \bar{a} [1]. Следовательно, код а- \bar{a} является частью генетического кода и коррелирует со структурой двойной спирали ДНК. Изучение кода взаимодействия аминокислот в настоящее время с переменным успехом проводится во многих лабораториях (см., например, работы [2, 3] и цитированную в них литературу), и вопрос о существовании кода все еще является предметом дискуссий.

Для получения доказательств функционирования кода взаимодействия аминокислот в живых организмах целесообразно исследовать частоты замен аминокислот в гомологичных белках как следствия точечных мутаций в структурах нуклеиновых кислот. Если код взаимодействия аминокислот существует, то замены аминокислот в молекулах белков не могут быть случайными. С высокой частотой должны наблюдаться лишь

те замены аминокислот, которые, согласно алгоритму генетического кода, обеспечивают сохранение специфических кодовых взаимодействий между остатками a и \bar{a} .

Для обеспечения проведения анализа замен аминокислот в структурах гомологичных белков аминокислоты и комплементарные им по алгоритму антиаминокислоты целесообразно сгруппировать в семейства, например, посредством матриц [4]. Приведенные на рис. 1 матрицы составляли на основе структуры генетического кода и алгоритма a - n - \bar{a} , пропуская его среднюю часть (n - \bar{n}). Используя матрицы, можно определить антиаминокислоты, соответствующие каждой аминокислоте (вследствие вырожденности генетического кода одной аминокислоте соответствует несколько антиаминокислот), или аминокислоты, имеющие общие антиаминокислоты. Структуры матриц (рис. 1) объединяют комплементарные аминокислоты a и \bar{a} , составляющие семейства природных аминокислот [4].

Аминокислоты одного семейства имеют общие и комплементарные корни кодонов (корень — условный термин для основания второго нуклеотида кодона). Генетический код и алгоритм определяют структуры двух семейств природных аминокислот, отвечающих общим корням кодонов G/C и A/U. В ходе эволюции семейство A/U после образования и включения в циклы метаболизма аспаратина и глутамина расщепилось на два «полусемейства»: A/U-1 и A/U-2 [4]. На рис. 1 матрицы каждого семейства аминокислот показаны в двух вариантах с выносом за черту полярных (корень G, A) или аполярных (корень C, U) аминокислот. Согласно структуре генетического кода, полярными являются аминокислоты G, R, S, W, C, D, N, H, Y, E, K, Q, а аполярными — A, T, P, S, V, M, I, L, F; серин имеет двойственную природу, в зависимости от структуры партнера [5, 6]. На рис. 1 показаны также развернутые структуры семейств аминокислот согласно структурам матрицы.

В случае функционирования кода a - \bar{a} аминокислоты, имеющие общие антиаминокислоты, в отдельных положениях пространственных структур белков должны быть взаимозаменяемыми (эквивалентными). Так, например, если в какой-то точке лиганд-рецепторного или другого белкового комплекса взаимодействует пара аминокислот — аланин и аргинин, то кодовое взаимодействие и структура комплекса не изменятся, если место аланина будут занимать треонин, пролин или серин (см. рис. 1). Следовательно, в ходе эволюции в результате точечных мутаций нуклеиновых кислот в структурах белков должны доминировать замены аминокислот одинаковой полярности в пределах одних и тех же семейств (G/C, A/U-1 или A/U-2).

В работе [7] на базе большого фактического материала проведен анализ точечных мутаций в структурах гомологичных белков разных видов организмов. Результаты анализа обобщены в матрице акцептированных точечных мутаций и матрице различия аминокислот на расстоянии 250 ПАМ * (рис. 80 и 84 из работы [7]). Данные матрицы акцептированных замен аминокислот свидетельствуют, что в подавляющем большинстве случаев наиболее высокие частоты замен наблюдаются именно среди аминокислот членов одного семейства и одинаковой полярности. Подобный анализ спектра акцептированных точечных мутаций будет предметом отдельного сообщения. Более простым и наглядным доказательством функционирования кода a - \bar{a} являются данные, полученные на основе матрицы различия аминокислот, согласно которой аминокислоты можно сгруппировать в ряд так, чтобы величина $\sum_{ij} m_{ij} (i - j)$ ** была минимальна [8]. В этом ряду аминокислоты, которые часто заменяют друг друга в результате точечных мутаций, расположены рядом или сближены.

* Генетическое расстояние измеряется в единицах ПАМ. Это число усвоенных точечных мутаций на 1 кодон за 10^{10} лет [8].

** Формула $\sum_{ij} m_{ij} (i - j)$, где m — установленная частота замен аминокислоты i на аминокислоту j в структурах гомологичных белков, дает возможность выявить взаимообменивающиеся группы аминокислот [7, 8].

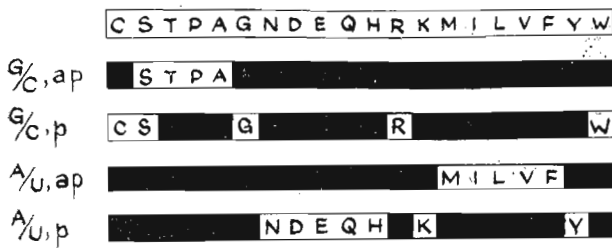


Рис. 2. Ряд аминокислот из матрицы различия аминокислот на эволюционном расстоянии 250 ПАМ [8] с локализацией полярных (р) и аполярных (ар) аминокислот семейств G/C и A/U

Причем в случае действия кода а- \bar{a} соседние или близкие положения в ряду должны занимать аминокислоты одинаковой полярности, принадлежащие к одному из семейств. На рис. 2 показано распределение аминокислот в этом ряду с учетом структур семейств (см. рис. 1). За исключением полярных аминокислот семейства G/C, все остальные группы аминокислот (аполярные члены семейства G/C, полярные и аполярные члены семейства A/U) локализованы в узких районах, подтверждая действие кода а- \bar{a} . Особенно существенным аргументом в пользу существования кода а- \bar{a} является плотное расположение аполярных аминокислот семейств G/C и A/U. Исследование разных вариантов симметрии генетического кода показало, что полярные аминокислоты часто образуют пары, имеющие общие антиаминокислоты; наоборот, аполярные аминокислоты, особенно M, V, I, F, L, имеют общие антиаминокислоты лишь в парах V/M, I и L/F, демонстрируя таким образом высокую специфичность взаимодействия согласно коду а- \bar{a} [6].

Интересно, что группа полярных членов семейства G/C включает в себя аномалии и крайние варианты природных аминокислот. Глицин является самой маленькой по размерам аминокислотой, триптофан — самая большая природная аминокислота, аргинин имеет самый длинный боковой радикал; серин, имеющий полярно-аполярную природу, кодируется двумя несвязанными группами кодонов, цистеин имеет высоко-реакционную SH-группировку и т. п. Эту совокупность аминокислот, которая расположена в отдельном столбце таблицы генетического кода, В. А. Ратнер называет «свалкой аминокислот» [9]. Последовательность аминокислот в ряду (рис. 2) определяется не только совокупностью свойств, детерминирующих их взаимодействие согласно коду а- \bar{a} (полярность, аполярность, возможность образования водородных связей и т. п.), но также и более разнообразными и общими для ряда аминокислот химическими свойствами, что, учитывая ярко выраженную индивидуальность C, S, R, G, W, и является причиной разброса их положения по длине ряда.

Плотное расположение большинства членов семейств аминокислот одинаковой полярности в ряду, а также симметричная структура генетического кода и так называемые симметричные мутации [5, 6] являются наиболее вескими из известных фактов, подтверждающих действие кода а- \bar{a} в живой природе. Следует отметить, что приведенный на рис. 2 ряд аминокислот образован на основе анализа 1572 акцептированных точечных мутаций белков из 34 суперсемейств 71 филогенетического дерева [7], что подтверждает универсальность действия кода а- \bar{a} .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Менлер Л. Б. // Биофизика. 1969. Т. 14. № 4. С. 581—584.
2. Marcus G., Tritsch G. L., Parthasarathy R. // Arch. Biochem. and Biophys. 1989. V. 272. № 2. P. 433—439.
3. Fassina G., Roller P. P., Olson A. D., Thorgeirsson S. S., Omichinski J. G. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 19. P. 11252—11257.
4. Чупенс Г. И. // Изв. АН ЛатвССР. 1990. № 3. С. 56—60.
5. Чупенс Г. И., Гниломедова Л. Е., Яевиля Н. Г., Рудзши Р. В., Склярова С. Н. // Изв. АН ЛатвССР. 1988. № 11. С. 113—116.

6. Чипенс Г. И., Гниломедова Л. Е., Иевиня Н. Г., Кудрявцев О. Э., Рудзис П. В., СклярOVA С. Н. // Журн. эвол. биохим. физиол. 1989. Т. 25. № 5. С. 654—663.
7. Dayhoff M. O., Schwartz R. M., Orcutt B. C. // Atlas of Protein Sequence and Structure. Nat. Biom. Res. Foundation. Washington. 1978. V. 5. Suppl. 3. P. 345—352.
8. Schulz G. E., Schirmer R. H. // Principles of Protein Structure. N. Y.: Springer Verlag, 1979. P. 14—16.
9. Ратнер В. А. Молекулярно-генетические системы управления. Новосибирск: Наука, 1975. С. 62.

Поступило в редакцию
5.VI.1990

G. I. CHIPENS

MUTATIONS IN HOMOLOGOUS PROTEINS CONFIRM THE EXISTENCE OF THE AMINO ACIDS INTERACTION CODE

Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences, Riga

To verify the existence of a code of interaction between the residues of amino acids and anti-amino acids (L. B. Mekler, 1969), natural amino acids were divided into groups, each having common anti-amino acids. Using data (M. O. Dayhoff, Atlas of Protein Sequences and Structures, 1978) on point mutations in homologous proteins, it is shown that during evolution the substitutions of amino acids with similar polarities dominated within any separate group. Group I: C, R, S1, C, W/A, T, P, S2. Group II (with two subgroups): D, N, H, Y/V, M, I; E, K, Q/L, F.