



УДК 577.21 : 575.113

© 1991 г.

*Г. И. Чиненс, Р. В. Рудзис***КОД ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛЯРНЫХ И АПОЛЯРНЫХ
АМИНОКИСЛОТ: МОДЕЛЬ «ЛЕДОКОЛА»***Институт органического синтеза Латвийской АН, Рига*

Предложена новая модель для исследования кода узнавания и взаимодействия аминокислот в структурах пептидов, белков и их комплексов. Модель развита на основе современных представлений о структуре и свойствах воды и гидрофобных связей. Выдвинута гипотеза, что полярные боковые радикалы аминокислот при образовании гидрофобных связей действуют как «ледоколы», разрушая организованную структуру (кластеры, или «айсберги») воды вокруг гидрофобных радикалов аминокислот.

Статистические данные о спектре точечных мутаций [1] свидетельствуют о том, что в живой природе существует особый код, определяющий взаимодействие аминокислот в пептидных цепях [2—4]. Замены аминокислот, накопленные в структурах белков в ходе длительной эволюции (как следствие точечных мутаций в ДНК), в большинстве случаев нейтральны и происходят в пределах одного и того же семейства природных аминокислот, среди членов одинаковой полярности, имеющих одинаковые корни (условный термин для основания второго нуклеотида) кодонов [5—8]. Сказанное можно проиллюстрировать структурой ряда (рис. 1), в котором аминокислоты сгруппированы в соответствии с выявленной частотой их взаимных замен в структурах гомологичных белков [9]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в белках с высокой частотой обмениваются лишь аминокислоты, имеющие общие корни кодонов. В представленном ряду (рис. 1) эти аминокислоты расположены рядом [1], а в структуре генетического кода — симметрично [10]. Таким образом, результаты этого глобального по масштабам эксперимента показывают, что свойства аминокислот в подавляющем большинстве случаев определяются корнями их кодонов. Структура приведенного ряда аминокислот однозначно подтверждает действие кода узнавания аминокислот [8], согласно которому взаимодействующие пары образуют аминокислоты, имеющие комплементарные, согласно Уотсону — Крику, корни кодонов — A/U(T) и G/C. Структура ряда, однако, не дает ответа относительно механизма такого взаимодействия.

При исследовании кода наиболее непонятной представляется проблема, связанная с механизмом первичного взаимодействия гидрофобных и гидрофильных аминокислот. Это отмечено в ряде публикаций [11—13]. Допуская, что код имеет полярную природу [14, 15] и определяет взаимодействие не только линейных пептидов, но и белков с определенной пространственной структурой, актуальной становится задача построения моделей и изучения предполагаемого парного взаимодействия аминокислот.

В настоящей работе для этих целей предложена новая модель, в основу которой положено представление об определяющей роли образования гидрофобных связей при первичном взаимодействии боковых радикалов аминокислот в водной среде.

В соответствии с современными представлениями жидкая вода — это несовершенная, содержащая много разрывов сетка, характерная для льда-1. Отдельные области сетки непрерывно разрушаются и возникают заново, т. е. существует равновесие между свободными молекулами воды и льдоподобными структурами — «айсбергами», или кластерами, среднее

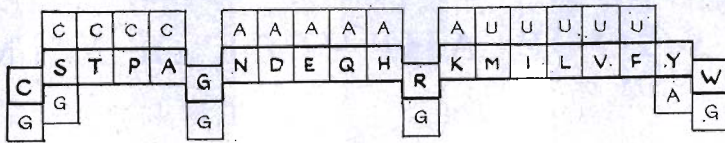


Рис. 1. Структура ряда аминокислот, составленного согласно выявленным частотам мутаций в гомологичных белках [9]. Выше и ниже центрального ряда показаны символы корней кодонов. Символы аминокислот, выпадающих из общего ряда, и соответствующих корней смещены вниз [4]

время жизни которых составляет около 10^{-10} — 10^{-12} с [16, 17]. Существующие между молекулами жидкой воды взаимодействия разрушаются при растворении веществ в воде. В случае полярных и ионогенных соединений эти нарушения компенсируются взаимодействиями «диполь — вода» или «ион — вода». При растворении аполярных (гидрофобных) веществ такой компенсации нет. Их растворение в воде энергетически невыгодно и сопровождается взаимной ассоциацией молекул аполярных веществ, уменьшающей степень нарушения взаимодействия между молекулами воды [18, 19].

Неполярные молекулы в воде вызывают формирование вокруг них льдоподобных структур, аналогичных образующимся в случае кристаллических гидратов газов [20]. При этом выигрыш в энтальпии обусловлен не взаимодействием неполярных молекул с растворителем, а высвобождением энергии при образовании молекулами воды сетевых структур в форме додекаэдров. Следствием является сдвиг равновесия в сторону увеличения структурообразования воды, сопровождающийся понижением энтропии системы [19].

Важно отметить, что разные по физической природе поверхности, полярные и неполярные, оказывают различное влияние на свойства воды. Вблизи неполярной поверхности вода начинает плавиться при гораздо более высоких температурах (выше -10°C), чем вода, взаимодействующая с полярной поверхностью (от -90 до -60°C), а сам процесс плавления совершается в относительно узком интервале температур, т. е. является более кооперативным [21].

Исходя из данных о структуре и свойствах воды и гидрофобной связи, необходимо найти ответ на вопрос, почему при первичном акте предпочтение имеют парные взаимодействия противоположных по полярности радикалов аминокислот, а не радикалов одинаковой полярности. Из сказанного выше следует, что свободная энергия системы «аполярная молекула — кластер молекул воды» ниже свободной энергии системы «аполярная молекула — несвязанная вода». Поэтому, например, вокруг молекул углеводов (или углеводородных частей молекул) происходит образование льдоподобных структур. Вода вокруг неполярных боковых цепей аминокислот как будто замерзает, образуя «айсберги». При образовании гидрофобных связей эти организованные структуры воды должны быть удалены из пространства между двумя взаимодействующими радикалами.

«Айсберги» — высокоорганизованные и весьма чувствительные структуры, которые легко разрушаются при воздействии полярных групп, например ионов или диполей, реализующих состояние, неблагоприятное для поддержания между молекулами воды кооперативной системы водородных связей [16, 19]. Наоборот, в отличие от полярных аполярные молекулы в воде вызывают образование «айсбергов». При сближении двух таких молекул на расстояние, достаточное для перекрывания их упорядоченных гидратных оболочек, образуется единая кооперативная система связанной воды. В результате этого наблюдается своеобразный эффект усиления, который приводит к возрастанию стабильности упорядоченных структур. Экспериментально это показано для кристаллогидратов газов [18, 21].

На основе рассмотренного фактического материала можно высказать предположение, что полярные группировки аминокислот действуют как

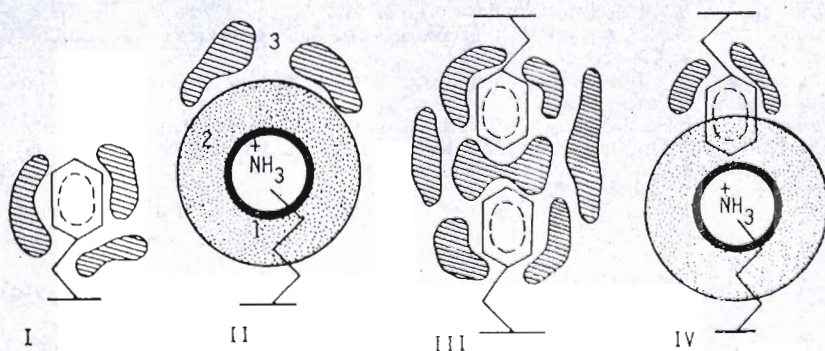


Рис. 2. Модель взаимодействия полярных и аполярных аминокислот в воде. I — гидрофобная (аполярная) боковая группа фенилаланина, окруженная участками (заштрихованы) организованной структуры воды; II — радикал гидрофильной (полярной) аминокислоты; вокруг носящей заряд аминогруппы лизина, согласно [16], показаны три сферы воды разной организации: 1 — первичная гидратационная оболочка (черное кольцо); 2 — вода с нарушенной структурой; 3 — нормальная вода; III — образование единой кооперативной системы связанной воды при сближении двух аполярных радикалов; IV — разрушение структуры «айсбергов» вокруг неполярного радикала при взаимодействии с полярным (гипотеза «ледокола»)

«ледоколы», разрушая «айсберги» вокруг боковых цепей аполярных аминокислот (рис. 2). Не исключено, что в этом процессе могут проявляться также определенные элементы селективности — например, более полярные группировки разрушают более организованные (более объемные) «айсберги». Следует учесть, что процессы образования и разрушения организованных структур воды совершаются в пределах 10^{-10} — 10^{-12} с [17]. Это позволяет взаимодействующим группам за небольшой промежуток времени проверить множество вариантов с целью нахождения энергетически наиболее предпочтительного для взаимодействия.

Для проверки выдвинутой модели «ледокола» представляется целесообразным из аминокислот, имеющих комплементарные корни кодонов, сконструировать и исследовать пептиды, которые при взаимодействии сохраняли бы структуру предполагаемого первичного комплекса без дальнейшей перегруппировки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чипенс Г. И. // Биооргани. химия. 1991. Т. 17. № 9. С. 1284 — 1288.
2. Меклер Л. Б. // Биофизика. 1969. Т. 14. Вып. 4. С. 581—584.
3. Идалис Р. Г. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1980. Т. 25. № 4. С. 431—434.
4. Blalock J. E., Smith E. M. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1984. V. 121. № 1. P. 203—207.
5. Чипенс Г. И., Гниломедова Л. Е., Иевиня Н. Г., Кудрявцев О. Э., Рудзис Р. В., Склярова С. Н. // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1989. Т. 25. № 5. С. 654—663.
6. Чипенс Г. И., Гниломедова Л. Е., Иевиня Н. Г., Рудзис Р. В., Склярова С. Н. // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1989. Т. 26. № 2. С. 250—258.
7. Чипенс Г. И. // Изв. АН ЛатвССР. 1990. № 3. С. 56—60.
8. Чипенс Г. И., Иевиня Н. Г., Рудзис Р. В. // Биооргани. химия. 1991. Т. 17. № 11. С. 1582—1584.
9. Dayhoff M. O., Schwartz R. M., Orcutt B. // Atlas of Protein Sequence and Structures. V. 5. Washington: National Biomedical Research Foundation, 1978. P. 352.
10. Чипенс Г. И., Гниломедова Л. Е., Иевиня Н. Г., Рудзис Р. В., Склярова С. Н. // Изв. АН ЛатвССР. 1988. № 11. С. 113—116.
11. Shai Y., Brunck T. K., Chaiken I. M. // Biochemistry. 1989. V. 28. № 22. P. 8804—8811.
12. Fassina G., Roller P., Olson A. D., Thorgeirsson S. S., Omichinski J. G. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 19. P. 11252—11257.
13. Чипенс Г. И. // Укр. биохим. журн. 1991. Т. 63. № 4. С. 13—20.
14. Чипенс Г. И. // Биооргани. химия. 1991. Т. 17. № 10. С. 1335—1346.
15. Чипенс Г. И., Рудзис Р. В., Гниломедова Л. Е. // Биооргани. химия. 1991. Т. 17. № 11. С. 1449 — 1455.
16. Калоус В., Павличек З. Биофизическая химия. М.: Мир, 1985. С. 140—147.

17. Маршелл Э. Биофизическая химия. Т. 2. М.: Мир, 1981. С. 526—528.
18. Брандтс Дж. Ф. // Структура и стабильность биологических макромолекул. М.: Мир, 1973. С. 175—254.
19. Троицкий Г. В. // Вопросы биосинтеза, структуры и функции биополимеров. Киев: Наук. думка, 1967. С. 152—175.
20. Кантор Ч., Шиммель П. // Биофизическая химия. Т. 1. М.: Мир, 1984. С. 260—263.
21. Кляввярнен А. Динамическое поведение белков в водной среде и их функции. 1980. Л.: Наука, С. 9—36.

Поступила в редакцию
19.III.1991

После доработки
16.V.1991

G. CHIPENS, R. RUDZISH

**INTERACTION CODE OF POLAR AND APOLAR AMINO ACIDS:
«ICE-BREAKER» MODEL**

Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences, Riga

A novel model for the study of recognition and interaction code of amino acids in peptides, proteins and their complexes has been proposed. The model is designed on the modern notions on the structure and properties of water and hydrophobic bonds. It is assumed that the polar side chains of amino acids during the formation of the hydrophobic bonds act as «ice-breaker», thus destroying the organized structure of water (clusters or «icebergs») around the hydrophobic radicals of amino acids.