



Г. И. Чипенс, Н. Г. Иевиня, Р. В. Рудзис

**КОД КОРНЕЙ КОДОНОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ВНУТРИ- И
МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИНОКИСЛОТ
В ПЕПТИДНЫХ ЦЕПЯХ**

Институт органического синтеза Латвийской АН, Рига

В предыдущем сообщении [1] нами описана модель взаимодействий между пептидными цепями, в рамках которой те пары аминокислотных остатков, которые входят в контакт и отвечают коду а- \bar{a} (аминокислота-антиаминокислота [2, 3]), одновременно отвечают условию комплементарности корней соответствующих кодонов. Эта модель, в основе которой находится закон G/C- и A/U-комплементарности нуклеотидов, позволяет предсказать существование более широких кодовых взаимоотношений между аминокислотными остатками, чем те, которые определяет код а- \bar{a} ; иными словами, можно постулировать существование универсального кода корней кодонов, частным случаем которого является код а- \bar{a} .

Структуру кода а- \bar{a} удобно отразить при помощи графов [4] или матриц [3]. Например, согласно коду а- \bar{a} и структуре матрицы A/U-1 (рис. 1, 1), показывающей общие для V, M и I антиаминокислоты, V является эквивалентом I, так как этой паре аминокислот отвечают три комплементарные пары кодонов (n) и антикодонов (\bar{n}). M является эквивалентом только для V (одна пара n- \bar{n}), но не для I, так как не имеет с ним общих антиаминокислот. Итак, замена M \leftrightarrow I, согласно алгоритму а-n- \bar{n} - \bar{a} и коду а- \bar{a} , «запрещена». По той же причине запрещены замены аполярных аминокислот V, M, I на L и F. Напротив, код корней кодонов предусматривает возможность любой замены в пределах рассматриваемой группы аминокислот, в данном случае группы урацила (V, I, L, M, F [1]).

Пары аминокислот, основанные на коде а- \bar{a} в матрицах и семействах, составляют лишь небольшую часть из теоретически возможных пар, имеющих комплементарные корни кодонов. Например, структуры «полусемейств» A/U-1 и A/U-2 [5] отражают лишь 13 (суммарное число связей в структурах полусемейств, рис. 1, 4 и 1, 5) парных взаимодействий типа а- \bar{a} , тогда как между аминокислотами группы аденина (E, K, Q, N, H, D, Y) и группы урацила (V, I, L1, L2, M, F) возможно 42 различных парных взаимодействий*. Таким образом, в данном случае пары, удовлетворяющие коду а- \bar{a} , составляют лишь треть возможных пар аминокислот с комплементарными корнями кодонов. Так как физико-химическая основа, определяющая взаимодействие между аминокислотными остатками, имеющими комплементарные корни кодонов, одна и та же, все эти 42 пары должны в какой-то степени участвовать как в формировании пространственных структур молекул, так и при образовании комплексов пептидно-белковых веществ. Это значительно увеличивает число нейтральных мутаций и расширяет возможности изменения структуры белков в ходе эволюции. Так, теоретически возможное число эквивалентных замен аминокислот при точечных мутациях согласно коду а- \bar{a} и структурам семейств A/U-1 и A/U-2 лишь 13, а согласно коду корней — 21:

H/Y	Y/D	Q/K	H/Q	Y/Q	N/Q	D/Q
H/D	Y/D	Q/E	H/K	Y/K	N/K	D/K
H/N	D/N	K/E	H/E	Y/F	N/E	D/E

Код корней важен также для дизайна синтетических аналогов — потенциальных агонистов и антагонистов природных пептидов.

* Аминокислоты, кодируемые разными группами кодонов (L1, L2, S1, S2, R1, R2), рассматриваются как самостоятельные члены семейств [6].

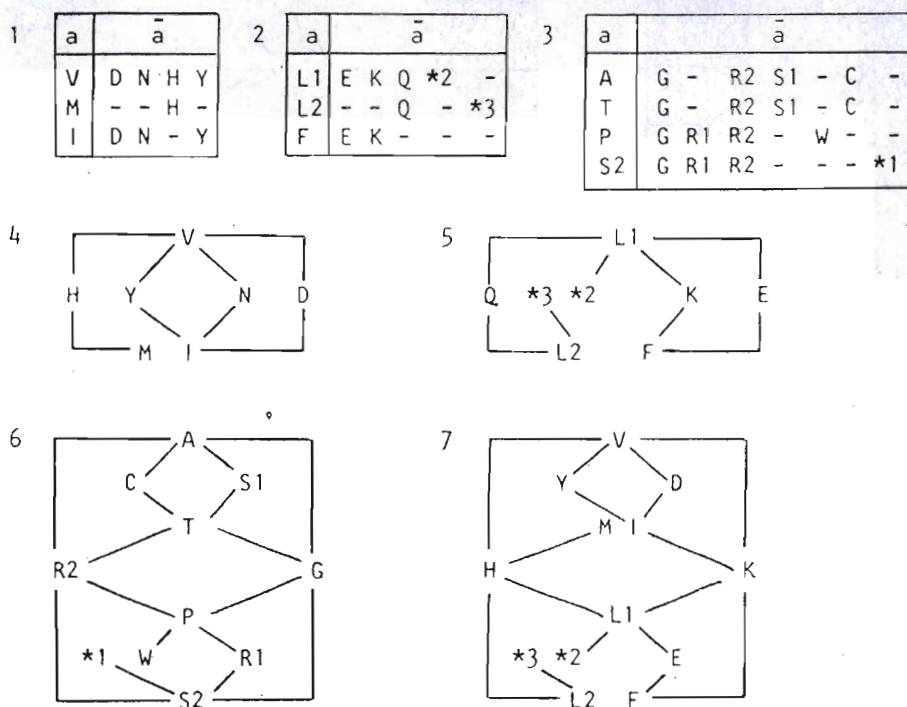


Рис. 1. Матрицы (1—3) и соответствующие им структуры семейств аминокислот A/U-1 (4), A/U-2 (5) и G/C (6). Обозначения даны по общим для аминокислот корням кодонов. Показана также (7) гипотетическая структура семейства A/U до включения в ее структуру аминокислот Q и N

В работе [1] уже были приведены данные о синтетических аналогах сенс- и антисенс-пептидов, которые подтверждают действие кода корней. Наиболее интересных результатов, однако, можно ожидать из анализа замен аминокислот при точечных мутациях в гомологичных белках. Такой анализ в случае действия кода корней должен показать, что нет существенных различий между частотами замен аминокислот, имеющих общие антиаминокислоты и, естественно, общие корни (первая группа), и частотами замен аминокислот, имеющих общие корни, но не общие антиаминокислоты (вторая группа). Результаты такого сравнения с использованием банка данных [7] отражены в матрицах, построенных для каждой группы аминокислот (рис. 2). Матрицы 1 и 2 составлены таким образом, что показатели частот замен аминокислот второй группы локализованы в ее средней, прямоугольной части (которая выделена жирной рамкой), а по первой группе — в концевых треугольных частях. Как видно из рис. 2, принципиальной разницы в частотах замен между обеими группами аминокислот нет. Высокие частоты взаимных замен в пределах групп A и U наблюдаются в парах E/D, K/N, H/Q, M/L, M/I и V/L, которые, согласно коду a- \bar{a} , не имеют общих аминокислот.

Другим интересным примером, подтверждающим действие кода корней, являются отличия генетического кода митохондрий, а также эволюция семейств природных аминокислот. Ниже перечислены некоторые выявленные в митохондриях отклонения от канонического кода *E. coli*: S — AGG, AGC; M — AUA; W — CGG, UGA; T — CUN; кодоны терминации — AGG, ACC и др. [8]. В соответствии с ними меняются парные антиаминокислоты и структуры семейств аминокислот. Например, для метионина (AUA) парной антиаминокислотой становится тирозин (UAU), вследствие чего «разрешается» замена M ↔ I, которая, согласно коду *E. coli*, запрещена (рис. 1). Для триптофана по той же причине антиаминокислотой (кроме пролина) становится серин и т. д. Очень резко меняется спектр разрешенных и запрещенных замен аминокислот при

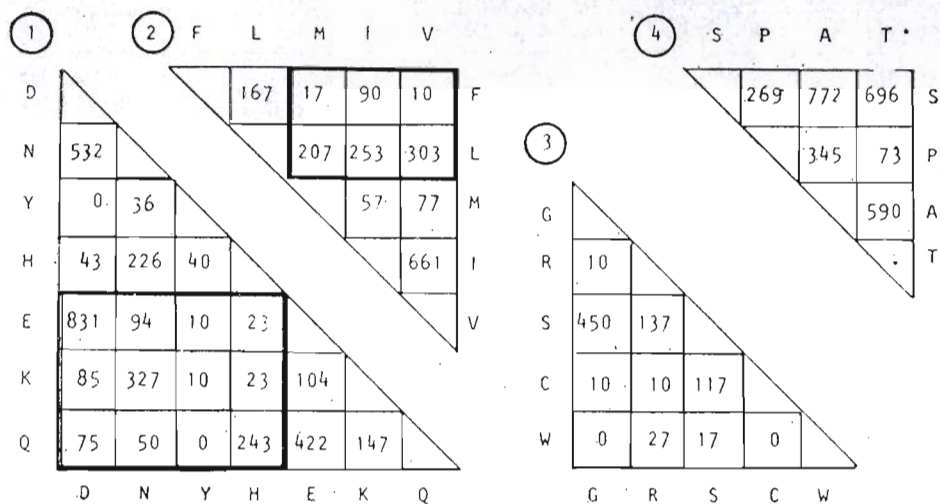


Рис. 2. Матрицы частот замен аминокислот в пределах групп А (1), U (2), G (3) и С (4). Члены групп показаны на полях матриц. Матрицы составлены на основе данных [7] о структурных изменениях гомологичных белков на расстоянии 250 ПАМ

включении в систему кодирования аспарагина и глутамина, вследствие чего семейство A/U разделяется на два полусемейства [3]. Как видно из гипотетической структуры семейства A/U до ее расщепления (рис. 1, 7), большинство запрещенных для A/U-1 и A/U-2 замен (см. выше) здесь разрешены. Это лишний раз подтверждает существование кода корней.

Предполагается, что код корней (и код а-а) определяет лишь первые этапы взаимодействия молекул в водной среде, на которых существенное значение имеет образование гидрофобных связей. На дальнейших этапах взаимодействия, когда вода вытесняется из области контакта и резко изменяется полярность среды, в силу вступают другие факторы и закономерности, и первичный комплекс перегруппировывается. Проверка этой модели требует сопряженных физико-химических и молекулярно-биологических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чипенс Г. И. и др. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. № 10. С. 1437.
2. Меклер П. Б. // Биофизика. 1969. Т. 14. № 4. С. 581—584.
3. Чипенс Г. И. // Изв. АН ЛатвССР. 1990. № 3. С. 56—60.
4. Идлис Р. Г. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1980. Т. 25. № 4.
5. Чипенс Г. И. // Изв. АН ЛатвССР. 1990. № 3. С. 56—60.
6. Чипенс Г. И. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. № 10. С. 1335—1346
7. Atlas of Protein Sequence and Structure. V. 5 / Ed. Dayhoff M. O. Washington: National Biomedical Research Foundation, 1978. P. 346.
8. Ратнер В. Д. // Итоги науки и техники. Молекулярная биология. Т. 21 / Ред. Ратнер В. А. М., 1985. С. 156—197.

Поступило в редакцию 29.XII.1990

G. CHIPENS, N. IEVINA, R. RUDZISH

CODE OF CODON ROOTS DETERMINING INTER- AND INTRAMOLECULAR INTERACTION OF AMINO ACIDS IN PEPTIDE CHAINS

Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences, Riga

To study the recognition processes and interaction of peptides and proteins, a model has been suggested according to which the first steps of complex formation of molecules are defined by G/C and A/U complementarity of codon roots of amino acid forming the molecules contact sites or surfaces. In contrast to amino acid — anti-amino acid interaction code (L. B. Mekler, 1969), the code of codon roots involves the interaction of amino acids independently of the base structures in nucleotide triplets in positions 1 and 3. The analysis of the spectra of point mutations homologous proteins confirms the possible role of the root code.