

УДК 576.32/36: 547.96

БИОМОЛЕКУЛЫ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ НИМИ

¹Рыскина Е.А., ²Гильмиярова Ф.Н., ²Колотьева Н.А., ²Потехина В.И., ²Горбачева И.В.

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования РФ,
Москва, e-mail: dar31@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Самара, e-mail: bio-sam@yandex.ru

В статье представлена актуальная информация о вопросе взаимодействия биомолекул. Межмолекулярные взаимодействия играют значительную роль в реализации жизненно важных функций в клетке, в органе и в организме в целом. Белок-лигандное взаимодействие является решающим практически во всех основных биологических процессах, таких как клеточная регуляция, пути биосинтеза и распада органических соединений, передача сигнала, инициация репликации ДНК, транскрипция и трансляция, образование олигомеров и мультимолекулярных комплексов.

Ключевые слова: биомолекулы, белок-белковое взаимодействие, белок-лигандное взаимодействие, межмолекулярное взаимодействие

BIOMOLECULES AND INTERACTION BETWEEN THEM

¹Ryskina E.A., ²Gylmiyarova F.N., ²Koloteva N.A., ²Potekhina V.I., ²Gorbacheva I.V.

¹Russian University of People's Friendship, Moscow, e-mail: dar31@mail.ru;

²Samara State Medical University, Samara, e-mail: bio-sam@yandex.ru

The article presents current information on the interaction of biomolecules. Intermolecular interactions play a significant role in the realization of vital functions in the cell, in the organ and in the body as a whole. The protein-ligand interaction is decisive in almost all basic biological processes, such as cell regulation, the pathways of biosynthesis and decomposition of organic compounds, signal transduction, initiation of DNA replication, transcription and translation, the formation of oligomers and multimolecular complexes.

Keywords: biomolecules, protein-protein interaction, protein-ligand interaction, intermolecular interaction

Во всех классах полимеров имеется сходная структурная иерархия: макромолекулы образуются из мономерных звеньев определенного строения с помощью разных химических связей. Макромолекулы имеют возможность создавать надмолекулярные комплексы и органеллы, которые осуществляют метаболические процессы в клетках [1]. Трехмерная структура биологических молекул – структура с учетом конфигурации и конформации, поддерживается многочисленными нековалентными взаимодействиями. Конфигурация молекул может изменяться с разрывом химической связи, а конформация трансформируется путем вращения атомов вокруг химических связей, без их разрыва [2]. Нековалентные взаимодействия играют важнейшую роль в расположении и свойствах липидов в мембранах, в проявлении активности ферментов, во взаимодействии азотистых оснований в составе нуклеиновых кислот. Основные типы нековалентных взаимодействий имеют первостепенное значение в биологических взаимодействиях между антигеном и антителом, субстратом ферментом, гормоном и рецептором. Например, в связывании фермента с субстратом могут быть задействованы гидрофобные, ионные,

водородные и ван-дер-ваальсовы взаимодействия [3]. Данные взаимодействия являются слабыми, они постоянно появляются и разрушаются, но общий эффект от действия этих сил может быть огромным. Образование слабых связей между ферментом и субстратом понижает энергию активации и запускает ферментативную реакцию. Пространственное соответствие структур участков двух реагирующих биомолекул (комплементарность) означает возможность взаимодействий между заряженными, гидрофобными или полярными группами на их поверхности [4]. Связывание антигенов и специфических к ним антител зависит от суммарного эффекта множества слабых взаимодействий [5].

Функции многих биомолекул часто связаны с избирательными взаимодействиями с другими компонентами, которые регулируются тонкими изменениями конформации. Большая часть взаимодействий быстрой, тем не менее, они являются основой сложных биохимических процессов, таких как перенос кислорода, сокращение мышц, иммунные реакции [6]. Например, в функционировании белков важную роль играет обратимое соединение с лигандом. Лигандом могут быть любые молекулы – липиды,

углеводы, нуклеиновые кислоты, какие-либо другие органические соединения или макроэлементы. Связывание белка с лигандом часто сопровождается такими конформационными изменениями в молекуле белка, которые повышают совместимость и способствуют более прочному связыванию этих молекул [7].

Самой сложной и координированной системой взаимодействия между разными классами молекул является иммунная система. Обратимое связывание отдельных белков и лигандов при формировании иммунного ответа служит примером того, как строится специфическая, очень чувствительная биохимическая система [8]. Главным элементом иммунитета являются растворимые белки – иммуноглобулины (антитела). Иммуноглобулины соединяются с вирусами, бактериями и разными чужеродными молекулами, которые должны быть уничтожены. В организме человека производится 100 миллионов различных антител, каждое из которых специфическим образом связывает молекулы с определенной химической структурой [9]. Такое огромное разнообразие делает возможным узнавание и связывание любой чужеродной клетки, т.е. антигена. Сложный антиген может взаимодействовать сразу с несколькими антителами. Антитело связывает антиген в конкретном месте с определенной молекулярной структурой, которая называется антигенной детерминантой, или эпитопом. Иммунная система, как правило, слабо реагирует на молекулы с молекулярной массой меньше 500, которые могут быть конечными или промежуточными продуктами клеточного метаболизма [10].

Все антитела, как известно, делятся на 5 классов – IgG, Ig M, Ig A, Ig D и Ig E. Структура иммуноглобулинов была определена Д. Эдельманом и Р. Портером. IgG – это основной класс иммуноглобулинов: в сыворотке крови на IgG приходится значительная часть от общего белка. Эти антитела построены из четырех полипептидных цепей – двух больших, называемых тяжелыми цепями, и двух легких цепей, которые связаны между собой нековалентными связями и дисульфидными мостиками в крупный комплекс. На N-конце тяжелой и легкой цепей имеется переменная область размером более 100 аминокислотных остатков, которая формирует антигенную детерминанту, непосредственно связывающую антиген. Остальная часть иммуноглобулина G называется константной, так как не зависит от вида иммуноглобулина [11]. Иммунный комплекс, который образуется при связывании IgG с антигеном, может стимулировать

макрофаги – клетки, способные разрушать патогенные бактерии и активировать другие элементы иммунного ответа [12].

Антигенсвязывающий участок иммуноглобулинов характеризуется большой изменчивостью, т.е. является гипервариабельным. Высокая специфичность взаимодействия определяется химической комплементарностью антигена к центру его связывания на молекуле антитела, а именно формой молекулы, наличием и расположением заряженных, неполярных и образующих водородные связи групп. Так, если участок связывания имеет отрицательно заряженную группу, то он может связывать антиген с положительным зарядом в определенной позиции. В некоторых случаях, в результате взаимного влияния центра связывания антитела и антигена по мере их сближения и достигается их комплементарность [13]. Конформационные изменения, возникающие при этом в молекулах антитела и антигена, позволяют соответствующим группам связываться между собой.

Наглядным примером биологического взаимодействия служит связывание антигенов групп крови с антителами. Антигены системы АВ0 по биохимической структуре представляют собой гликопротеины, углеводная часть которых представлена олигосахаридными цепями, состоящими из L-фукозы, D-галактозы и D-N-ацетилгалактозамина [14]. Минимальные антигенные детерминанты могут состоять из ди- и трисахаридов. Естественные анти-A- и анти-B-антитела принадлежат к иммуноглобулинам класса M, а антитела, выработанные в процессе иммунизации, называются иммунными и относятся к иммуноглобулинам класса G [15]. При взаимодействии антигена A или антигена B системы АВ0 с антителом образуются иммунные комплексы, в которых соединение антигенной детерминанты с участком связывания иммуноглобулина обеспечивают различные нековалентные связи [16-20]. Антигенные детерминанты, содержащие группы с сильным положительным или отрицательным зарядом, наиболее прочно соединяются с иммуноглобулинами. С помощью метода спектрополяриметрии выявлено, что при антиген-антительном взаимодействии оба соединения оказывают взаимное влияние на конформацию молекул [21].

Отличительной особенностью всех ферментативных реакций является то, что они происходят в активном центре фермента. Образование комплекса «фермент-субстрат» – важная точка в представлениях о механизме и кинетике катализа и ключевой этап ферментативного превраще-

ния [22]. Слабые взаимодействия, возникающие между ферментом и субстратом, наиболее удобны для протекания ферментативной реакции, т.к. активный центр фермента комплементарен не самому субстрату, а тем переходным химическим состояниям, которые имеет субстрат в процессе своего превращения в продукт [23]. Молекула фермента содержит функциональные группы, обеспечивающие ионные, водородные, ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Необходимость во множестве слабых взаимодействий объясняет большие размеры белкового катализатора [24]. В качестве объектов взаимодействия могут выступать различные пары: белок–белок, белок–липид, белок–полисахарид и другие. Для достижения достаточно прочного связывания белков при их взаимодействии необходимы комплементарность контактирующих поверхностей, правильная подгонка ван-дер-ваальсовых поверхностей, точное спаривание заряженных групп и донорно-акцепторных пар, участвующих в водородных связях, а также соответствующий вклад гидрофобных взаимодействий. Например, связывание полисахарида гепарина с белком антитромбином осуществляется за счет электростатических сил – ван-дер-ваальсового взаимодействия и взаимодействия заряженных ионизированных групп. Молекула гепарина имеет высокий отрицательный заряд, плотность которого превышает плотность зарядов других биомолекул, что обеспечивает его взаимодействие с антитромбином [25]. Лектины – белки с высоким сродством и специфичностью связывания с углеводами. Рентгеноструктурный анализ комплексов лектинов с углеводами позволил детально изучить эти взаимодействия. Так, например, с рецептором маннозо-6-фосфата лектин связывается через остаток аргинина водородной связью с гидроксильной группой второго атома углерода в остатке маннозы-6-фосфата, а остаток гистидина образует водородную связь с атомом кислорода в фосфатной группе [26]. Кроме специфических взаимодействия имеются и более общие взаимодействия. Например, в белок-углеводных взаимодействиях углевод часто выступает в роли носителя информации при межклеточных контактах или необходим при прикреплении патогенов к клеткам [27].

В многоклеточных организмах клетки для выполнения своих разнообразных функций должны обмениваться между собой информацией об окружающей среде, определяя pH среды, наличие кислорода, присутствие различных химических веществ. Во всех этих случаях информация

передается с помощью сигнала, который принимается рецептором и преобразуется в ответ химическими реакциями. Это передача сигнала называется трансдукцией и является универсальным свойством живых организмов. Взаимодействие сигнального вещества и рецептора происходит в высшей степени специфично, что достигается комплементарностью (соответствием) между молекулами и опосредуется теми же типами слабых, нековалентных сил, которые наблюдаются в фермент-субстратных и антиген–антительных взаимодействиях [28]. Рецепторы для сигнального вещества находятся в определенных типах клеток, например, адреналин усиливает распад гликогена в клетках печени. Трансдукцию сигнала обеспечивает не только высокое сродство рецептора и сигнальной молекулы (лиганда), но и кооперативность взаимодействия различных молекул, например – усиление сигнала каскадами метаболических реакций. Амплификация происходит, когда фермент активируется связыванием с рецептором, в последующем активирует молекулу второго фермента, каждый из которых активирует множество молекул третьего фермента [29]. Ферментативные каскады встречаются в большинстве систем, активируемых гормонами.

Сродство лиганда и рецептора часто описывают константой диссоциации – K_d , обычно $\leq 10^{-10}$ М. Количественно лиганд-рецепторные взаимодействия можно оценить анализом по Скэтчарду, что позволяет определить K_d и число лиганд-связывающих центров. Взаимодействие лиганд-рецептор приводит к изменению конформации, влияющей на активность рецептора, который может быть ферментом, регулятором фермента, регулятором экспрессии генов или ионным каналом. Различные сигнальные пути запускают множество взаимодействий, которые поддерживают равновесие в клетке и в организме в целом. Система передачи сигналов может включать около десяти компонентов, с помощью которых происходит передача нервного импульса, зрительное и вкусовое восприятие, ответ на сигналы гормонов [30]. Часто заключительным этапом сигналпередающего механизма является фосфорилирование белков, которое приводит к активации белков [31].

У высокоорганизованных животных существует большое разнообразие рецепторов и основных механизмов сигнализации: мембранные белки, действующие через G-белки, рецепторные гуанилатциклазы, активирующие протеинкиназы, рецепторные ферменты (тирозинкиназа), ионные каналы, адгезионные рецепторы, ядерные рецепто-

ры, которые воздействуют на экспрессию генов [32]. Ключевую роль в системах передачи сигналов играют протеинкиназы и обратимое белок-белковое взаимодействие. Многие сигнальные белки мультивалентны, т.е. содержат несколько связывающих участков и могут взаимодействовать с несколькими белками одновременно, образуя большое количество сложных мультибелковых сигнальных комплексов и делая сигнализацию более эффективной [33].

Сигналпередающие системы, используемые у высокоорганизованных животных, имеют аналоги у бактерий, архей, эукариот и растений [34]. Например, бактерия *Escherichia coli* имеет двухкомпонентную систему передачи сигнала, реагируя на содержание питательных веществ – углеводов, аминокислот, а также на содержание кислорода и изменение температуры. Система включает мембранный белок – гистидинкиназу, один участок которого связывает лиганд-углеводный остаток или аминокислоту, а другой участок, после связывания лиганда, фосфорилирует сам себя. Далее гистидинкиназа переносит остаток фосфорной кислоты на второй белок, который является регулятором ответа на данный сигнал. Двухкомпонентная система встречается у многих бактерий, простейших и грибов [35].

Пути передачи сигнала у растений разнообразны: одни механизмы подобны механизмам, найденным у животных, другие сходны с двухкомпонентной системой бактерий, а некоторые присущи только растениям, например, механизмы световосприятия [36]. В качестве сигнальных молекул чаще всего используются пептиды, ароматические аминокислоты, фитогормоны [37]. Так, у *Arabidopsis thaliana* обнаружено около 1000 протеинкиназ, из них 400 рецепторных киназ, соединенных с мембраной, много протеинфосфатаз, ферментов для циклизации нуклеотидов, более 100 ионных каналов [38]. Есть данные, что в растениях количество протеинкиназ составляет 1100-1700, из них около 500 являются рецепторными киназами, соединенными с мембраной [39].

Итак, межмолекулярные взаимодействия играют значительную роль в реализации жизненно важных функций в клетке, в органе и в организме в целом. Универсальными носителями взаимодействий в живых системах являются биомолекулы, которые имеют различную химическую структуру и молекулярную массу [40]. Белок-лигандное взаимодействие является решающим практически во всех основных биологических процессах, таких как клеточная ре-

гуляция, пути биосинтеза и распада органических соединений, передача сигнала, инициация репликации ДНК, транскрипция и трансляция, образование олигомеров и мультимолекулярных комплексов, упаковка вирусов и иммунный ответ

Список литературы

1. Putnam C.D. X-ray solution scattering (SAXS) combined with crystallography and computation: defining accurate macromolecular structures, conformations and assemblies in solution / C.D. Putnam, M. Hammel, G.L. Hura, J.A.
2. Vollhardt K.P. Organic Chemistry: Structure and Function / K.P. Vollhardt, N.E. Shore. – NY: Freeman and Company, 2002. – 263 p.
3. Cheng C.I. Biomolecular interactions and tools for their recognition: focus on the quartz crystal microbalance and its diverse surface chemistries and applications / C.I. Cheng, Y.P. Chang, Y.H. Chu // Chem. Soc. Rev. – 2012. – V. 41(5). – P. 1947–71.
4. Jencks W.P. Catalysis in Chemistry and Enzymology / W.P. Jencks. – NY: Dover Publications, 1987. – 864 p.
5. Gutteridge A. Understanding nature's catalytic toolkit / A. Gutteridge, J.M. Thornton // Trends Biochemistry Science. – 2005. – V. 30. – P. 622–629.
6. Xing Q. Visualizing an ultra-weak protein-protein interaction in phosphorylation signaling / Q. Xing, P. Huang, J. Yang, J.Q. Sun // Angew. Chem. Int. Ed Engl. – 2014. – V. 53(43). – P. 11501–5.
7. Koshland D.E. Comparison of experimental binding data and theoretical models in proteins containing subunits / D.E. Koshland, G. Némethy, D. Filmer // Biochemistry. – 1996. – V. 6. – P. 365–385.
8. Cooper M.D. The evolution of adaptive immune systems / M.D. Cooper, M.N. Alder // Cell. – 2006. – V. 124. – № 4. – P. 815–822.
9. Мейл Д. Иммунология // Д. Мейл, Д. Бростофф, Д.Б. Пот, А.М. Ройт. – М.: Логосфера, 2007. – 568 с.
10. Davies D.R. Interactions of protein antigens with antibodies / D.R. Davies, G.H. Cohen // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – V. 93(1). – P. 7–12.
11. Irani V. Molecular properties of human IgG subclasses and their implications for designing therapeutic monoclonal antibodies against infectious diseases / V. Irani, A.J. Guy, D. Andrew, J.G. Beeson et al. // Mol. Immunol. – 2015. – V. 67(2 Pt A). – P. 171–82.
12. Nardin, A. How are immune complexes bound to the primate erythrocyte complement receptor transferred to acceptor phagocytic cells? / A. Nardin, M.A. Lindorfer, R.P. Taylor // Mol. Immunol. – 1999. – V. 36(13–14). – P. 827–35.
13. Kihdt T.J. Kubu Immunology / T.J. Kihdt, B.A. Osborne, R.A. Goldsby. – NY: Freeman and Company, 2006. – 574 p.
14. Оловникова Н.И. Антигены эритроцитов человека / Н.И. Оловникова, Т.Л. Николаева // Гематология и трансфузиология. – 2001. – № 5. – С. 37–45.
15. Sant'Anna Gomes, B.M. Prevalence, serologic and genetic studies of high expressers of the blood group A antigen on platelets / B.M. Sant'Anna Gomes, A.C. Estalote, M. Palatnik et al. // Transfusion Medicine. – 2010. – V. 20. – P.303–314.
16. Attanasio P. Stimulation of eryptosis by anti-A IgG antibodies / P. Attanasio, E. Shumilina, T. Hermle et al. // Cellular Physiology and Biochemistry. – 2007. – V. 20. – № 5. – P. 591–600.
17. Selezneva I.A. ABO-blood groups system and morbidity / Selezneva I.A., Gylmiyarova F.N., Gusyakova O.A., Kolotyeva N.A., Chaulin A.M., Potekhina V.I. // European Journal of Natural History. – 2017. – V.1. – P. 14–21.
18. Gilmiyarova F. Role of the Metabolic Minor Components in the Regulation of Intermolecular Interaction/ Kolo-

- tyeva N., Radomskaya V., Gusyakova O., Gorbacheva I., Potechkina V. // *Journal of Biosciences and Medicines*. 2016. Vol. 4. pp. 28–35.
19. Гильмиярова Ф.Н. Ключевые показатели углеводного обмена у клинически здоровых людей с различной групповой принадлежностью крови по системе АВ0 // *Казанский медицинский журнал*. – 2013. – № 5. – С. 672-674.
20. Gylmiyarova F.N., Radomskaya V.M., Gusyakova, O.A. et al. The effect of Pyruvate on Antibody Interaction with Group-Specific Erythrocyte Antigens // *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B*. 2014. Vol. 8. pp. 260-265.
21. Hammes-Schiffer S. Relating Protein Motion to Catalysis /S. Hammes-Schiffer//*Annual Review of Biochemistry*. – 2006. –V. 75. – P. 519–541.
22. Schramm V.L. Enzymatic transition states and transition state analog design /V.L Schramm //*Annual Review of Biochemistry*. – 1998. – V. 67. – P. 693–720.
23. Frey P.A. *Enzymatic Reaction Mechanisms*/ P.A. Frey, A.D. Hegeman. – NY: Oxford University Press, 2007. – P. 1-9.
24. Haker U. Heparan sulphate proteoglycans: the sweet side of development / U. Haker, K. Nybakken, N. Perrimon // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2005. – V. 6.– P. 530–541.
25. Varki A. Siglecs – the major subfamily of -type lectins. / A. Varki, T. Angata // *Glycobiology*. – 2006. – V. 16. – P. 1–27.
26. Gama C.L. Chemical approaches to deciphering the glycosaminoglycan code/C.I. Gama, L.C. Hsieh-Wilson // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2005. –V. 9. – P. 609–619.
27. Clemente N. Processing of anti-mullerian hormone regulates receptor activation by a mechanism distinct from TGF-beta /N. di Clemente, S.P. Jamin, A. Lugovskoy, P. Carmillo et al. // *Mol. Endocrinol.* – 2010. – V. 24(11). – P.2193–2206.
28. Birnbaumer L. The discovery of signal transduction by G proteins. A personal account and an overview of the initial findings and contributions that led to our present understanding / L. Birnbaumer // *Biochim. Biophys. Acta Biomembranes*.–2007. – V. 1768. – P. 756–771.
29. Baylon D. How photons start vision /D. Baylon // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. –1996. – V. 93. – P. 560–565.
30. Pawson T. Protein phosphorylation in signaling – 50 years and counting /T.Pawson, J.D. Scott // *Trends Biochem. Sci.* – 2005. – V. 30. – P. 286–290.
31. Аляутдин Р.Н. Взаимодействие лиганд–рецептор и инверсированные агонисты / Р.Н. Аляутдин // *Фармация*. – 2013. – №2. – С. 41–457.
32. Hall J.M. The Multifaceted Mechanisms of Estradiol and Estrogen Receptor Signaling / J.M. Hall, J.F. Couse, K.S. Korach // *J. Biol. Chem.* – 2001. –V. 276. – P. 36869–36872.
33. Becraft P.W. Receptor kinase signaling in plant development / P.W. Becraft // *Annu. Rev. Cell Devel. Biol.* – 2002. – V. 18. – P. 163–192.
34. Bakal C.J. No longer an exclusive club: eukaryotic signalling domains in bacteria / C.J. Bakal, J.E. Davies // *Trends Cell. Biol.* – 2000. – №10. – P. 32–38.
35. McCarty D.R. Conservation and innovation in plant signaling pathways / D.R., McCarty, J. Chory // *Cell*. – 2000. – V. 103. – P. 201–209.
36. Tichtinsky G. Making inroads into plant receptor kinase signalling pathways / G. Tichtinsky, V. Vanoosthuysse, J.M. Cock, T. Gaude // *Trends Plant. Sci.* – 2003.– V.8. – P. 231–327.
37. Hwang I. Two-component circuitry in Arabidopsis cytokinin signal transduction / I. Hwang, J. Sheen // *Nature*. – 2001. – V. 413. – P. 383–389.
38. Мухитов А.Р. Метод конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в выявлении тирозинового фосфорилирования белков растений / А.Р. Мухитов, Н.В. Петрова, О.В. Власова [и др.] // *Ученые записки Казанского государственного университета*.– 2008. – Т. 150. – № 2. – С. 144–154. – (Естественные науки).
39. Пырков Т.В. Молекулярный докинг: роль нековалентных взаимодействий в образовании комплексов белков с нуклеотидами и пептидам / Т.В. Пырков, И.В. Озеров, Е.Д. Балицкая [и др.] // *Биоорганическая химия*. – 2010. – Т. 36. – № 4. – С. 482–492.