

© 1992 г. *Е. Н. Звонкова, С. Ю. Кузьмина, О. В. Есипова***БЕЛКОВЫЕ МОТИВЫ И ИХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ***Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова*

В обзоре рассмотрены повторяющиеся участки аминокислотных последовательностей, так называемые мотивы, играющие важную роль в сохранении структурной целостности и/или функционировании различных белков, особенно белков, взаимодействующих с фосфолипидными агрегатами. Около 1000 белков проанализировано на присутствие мотива Phe-Leu-Gly, характерного для АКП пептидов слияния вирусов иммунодефицита приматов, и гомологичных ему трипептидных участков общей формулы Xaa-Xab-Gly (Xaa – Phe, Tyr; Xab – гидрофобные аминокислоты Ala, Val, Leu, Ile) и ретропоследовательностей Gly-Xab-Xaa. Все рассмотренные трипептидные повторы оказались характерными для АКП сложных мембранных белков, белков вирусных оболочек, протенназ и белков, так или иначе связанных с энергетическим обменом или взаимодействующих с липидами. Эти повторы встречаются в консервативных участках АКП, в легкодоступных для других молекул местах на границе или между структурируемыми участками, что объясняется предпочтительностью полусвернутой формы основной пептидной цепи данного фрагмента АКП. По-видимому, такие белковые мотивы играют важную роль на первых этапах взаимодействия крупного белка с фосфолипидной мембраной.

К настоящему времени в аминокислотных последовательностях белков самого разнообразного происхождения обнаружены короткие повторяющиеся фрагменты, так называемые белковые мотивы, играющие важную роль в функционировании этих белков. Повторы небольшого числа аминокислотных остатков (от 3 до 5) могут встречаться в последовательности одного и того же белка; некоторые фрагменты являются общими для разных белков одного или нескольких семейств; неродственные белки также могут иметь идентичные короткие последовательности. Обнаружение таких мотивов и изучение их структурно-функциональной роли приобретают все большее значение, о чем можно судить по лавинообразному увеличению числа публикаций на эту тему за последние 2–3 года. Считают, что это важный шаг на пути к установлению механизма действия белков, их пространственного строения, функционального родства, к созданию новых эффективных биологически активных соединений белковой природы.

Термин «мотив» используется для того, чтобы описать ряд характерных особенностей строения белков [1]. Обычно различают мотивы последовательности, такие, как повторы некоторого числа АКО, встречающиеся в первичной структуре одного белка, либо сходные участки нескольких белков, часто представляющие собой функциональные фрагменты данной группы белков, и ритмическое чередование определенного АКО, что, как правило, является характерной чертой белков, взаимодействующих с другими макромолекулами. Идентификация мотивов последовательности тра-

Использованные сокращения: АКО – аминокислотный остаток, АКП – аминокислотная последовательность, ИТП – искомая трипептидная последовательность.

АКП фрагмента	Функциональная роль фрагмента	Лит-ра
AsnXaaThr(Ser) (Xaa — любой АКО, кроме Pro, Asp)	Сайт гликозилирования	[2]
ArgGlyAsp	Сайт адгезии	[3]
ArgArgXaaSer (Xaa — любой АКО)	Сайт фосфорилирования протеинкиназой А	[4]
GlyAspAsp	Сайт, характерный для РНК-зависимых РНК-полимераз	[5]
GlyLysThr	Сайт, характерный для сериновых протеиназ	[6]
CysTrp	Сайт, характерный для активного центра тиоловых протеиназ	[5]
AspSerAla	Сайт, характерный для активного центра щелочных фосфатаз	[7]
GlyGly-Xaa (Xaa — гидрофобный АКО)	Сайт протеолитического процессинга некоторых вирусных и клеточных белков	[8]
GlyArgPro	Сайт, характерный для белков, узнающих ДНК	[9]
HisAsnLeuThrHis	Цинксвязывающий сайт металлопротеиназ	[10]
GlyXaaGlyXaaGly (Xaa — любой АКО)	АТФ-связывающий сайт протеинкиназ	[11]
(Val/Ile)-Xaa- (Ala/Cys)-Ala	Сайт протеолитического расщепления транзитных белков хлоропластов	[12]
ArgXaaValArg-Gly (Xaa — любой АКО)	Сайт расщепления специфической эндопротеиназой, характерный для белков-предшественников некоторых пептидных гормонов	[13]

диционно проводится путем так называемого выравнивания одной, двух или более подобных последовательностей и затем создания согласованной последовательности (consensus sequence) из таких позиций АКО, которые абсолютно консервативны или консервативно изменяются.

Поиск сходных по структуре областей в АКП белков облегчает нахождение активных центров и других функционально важных участков белковых молекул (табл. 1).

В связи с развитием вычислительной техники и увеличением числа белков с установленной первичной структурой особое значение приобретает целенаправленный поиск биологически активных фрагментов АКП. Например, большое внимание уделяется поиску фрагментов, потенциально способных выполнять роль иммунорегуляторов [14], на основании анализа первичной структуры белков, проявляющих свое действие в защитных реакциях организма. Так, в составе полипептидной цепи иммуноглобулина IgG были обнаружены тетрапептидные фрагменты — иммуностимуляторы тафтсин и ригин [15, 16]. Объектом поиска служат обычно так называемые базовые пептиды с установленной имунотропной активностью. Поиск осуществляется как на основе полного совпадения АКП фрагмента с первичной структурой базового пептида, так и с учетом консервативных [17] и эквивалентных [18] замен АКО. Для ряда инвертированных аналогов пептидов-регуляторов также продемонстрирована биологическая активность (см., например, [19]), поэтому проводится соответствующий поиск ретроаналогов базовых пептидов.

В табл. 2 приведены примеры фрагментов функционально зрелых белков, представляющих собой продукты их неполного катаболизма — аналогов и ретроаналогов биологически активных пептидов. Перспективность испытания на физиологических моделях таких аналогов обусловлена следующими причинами [22]. Во-первых, они могут обладать более выраженным биологическим действием, чем исходный пептид. Во-вторых, сре-

Биологически активные пептиды, их аналоги и ретроаналоги — фрагменты белков [14]

Базовый пептид	Биологическая активность	Аналог (ретроаналог)	Белок-предшественник
ThrLysProArg (тафтсин) [15]	Стимулятор фагоцитоза и иммуногенеза	ThrGlnProArg ThrLysProGln ThrAsnProLys SerArgProLys SerGlnProLys (LysProLysSer)	Ig G Ig E С-Реактивный белок Преальбумин Ig M β_2 -Макроглобулин, λ -цепь иммуноглобулинов Гистон H1
GlyGlnProArg (ригин) [16]	Стимулятор фагоцитоза нейтрофилов	GlyGlnProLys GlyAsnProArg GlyGlnValArg GlyAsnLeuArg GlyGlnValAsn GlyAsnProGln (ArgProGlnGly) (LysProGlnGly)	C1r-Компонент комплемента λ -Цепь иммуноглобулинов Ig M α_2 -Макроглобулин Трансферрин Калмодулин Полипептид слюны Р-Д Фактор В комлемента, полипептид слюны Р-С Полипептиды слюны Р-С и Р-Д
AlaGlySerGlu Val Leu [20]	Индукция хемотаксиса эозинофилов	ValGlySerAsp IleGlySerAsp ProGlySerAsp LeuGlySerGly AlaGlySerGly (GluSerGlyAla) (AspSerGlyLeu)	Фибрин (α -цепь фибриногена) Ig D, антиген гистосовместимости H-2K ^b Амилоидные белки AS и AA Лактоферрин » Фибронектин Активатор плазминогена Лактоферрин
GlyLeuPhe, LeuLeuTyr [21]	Стимуляторы фагоцитоза эритроцитов		Казеин молока

ди аналогов могут оказаться такие пептиды, которые более устойчивы к действию протеолитических ферментов, что обеспечит более пролонгированный физиологический эффект. Кроме того, известно, что в растворе пептиды представлены множественным набором конформеров, из которого рецепторный аппарат клетки определенного типа отбирает «нужные» конформации [23] пептида. При неблагоприятных изменениях условий среды доля биологически активных конформеров может снизиться, но не исключено, что у некоторых аналогов в этих же условиях возрастет доля конформеров, эквивалентных биологически активным. Таким образом, биологически активные продукты катаболизма белков могут служить основой для создания перспективных лечебных препаратов.

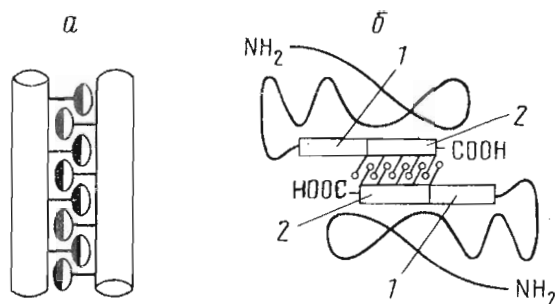


Рис. 1. Гипотетическая модель С/ЕВР-димера [24]. а — схематическое изображение участка лейциновых повторов; б — общий вид взаимодействующих молекул димера: 1 — основная область (basic region); 2 — область лейциновых повторов

В АКП ряда белков обнаружены области с большим содержанием лейцина. Так, было замечено [24], что 30-членный сегмент ДНК-связывающего белка С/ЕВР обладает значительным подобием последовательности с сегментом клеточного Мус-трансформирующего белка онкогенов. Изображение соответствующих АКП в виде идеализированной α -спирали выявило периодическое повторение лейциновых остатков в каждой седьмой позиции на протяжении расстояния, покрывающего 8 спиральных поворотов. Периодический порядок по крайней мере четырех остатков лейцина был также обнаружен [24] в последовательностях Fos- и Jun-трансформирующих белков и ген-регуляторного белка из дрожжей GCN4. Полипептидные сегменты, содержащие эти периодические повторы лейциновых остатков, как предполагается, имеют α -спиральную конформацию; при этом боковые цепи лейцина, располагающиеся между α -спиралями двух полипептидов, облегчают димеризацию полипептидных цепей (рис. 1). Эта гипотетическая структура названа «лейциновой застезкой-молнией» («leucine zipper»), и она, вероятно, определяет характеристическое свойство группы ДНК-связывающих белков [24]. Область, необходимая для специфичного взаимодействия с ДНК, располагается за областью лейциновых повторов ближе к N-концу белка и включает 30 АКО, в основном положительно заряженных. Предполагается, что лейциновая «застезка» представляет собой часть сил родства, которые помогают белку взаимодействовать с участком-мишенью в ДНК.

Лейцинобогатые повторы были обнаружены в мембраносвязанных белках и во внеклеточном белке [25–29]; амфифильный характер этих повторов означает, что они могут быть вовлечены во взаимодействие с мембраной. Кроме того, лейциновый мотив был найден также в АКП ингибиторов рибонуклеазы из печени свиньи [30] и плаценты человека [31], которые являются цитоплазматическими белками. По-видимому, в данном случае лейциновый мотив способствует образованию структур, которые участвуют в белок-белковом взаимодействии.

Одна из четырех субъединиц человеческой карбоксипептидазы N (83 кДа) содержит 12 лейцинобогатых повторов [32]. Вероятно, такой домен с большим содержанием лейцина — важный структурный или функциональный элемент во взаимодействии 83- и 50-кДа-субъединиц карбоксипептидазы N, способствующий образованию активного тетрамера фермента.

Большинство из сравниваемых в работе [32] белков в согласованных последовательностях с высоким содержанием лейцина имеют повторяющиеся единицы из 24 АКО и содержат определенные консервативные

Таблица 3

Сравнение согласованных последовательностей в белках,
имеющих лейцинобогатые повторы [32]

Белок	Вид	Источник	Число повторов	Согласованная последовательность повторов
Карбоксипептидаза N (83 кДа-субъединица)	Человек	Плазма	12	PxxxFxxLxxLx xLxxLlNxLxxL
Лейцинобогатый α ₂ -гликопротеин	"	"	8	PxxlLxxxxxLx xLxLxxNxLxxL
Ингибитор рибонуклеазы	Человек Свинья	Плацента Печень	8 (A) 7 (B)	xxxLxxPxCxLE xLxLxxNxLTxxxCxxL xxoLxxxxxLxE -LxLxxNxLGDxGaxxL
Гликопротеин тромбоцитов Ib (α-цепь)	Человек	Эритроциты	7	PxGLLxxLPxLx xLxLSxxNxLTTL
Рецептор хориона-дотропина и лютеинизирующего гормона	Крыса	Яичник	14	PSxAFxxLxxxLxL ^I xxxxLxxx
Протеогликан I	Человек Бык	Кость Хрящ	12	PxxxFxxLxxLx xLxLxxNxLxxV
Протеогликан II	Человек Бык	Фибробласты Кость	10	xxGxxxxxxxLx xLxLxxNxL ^S xV
Аденилат-циклаза	Дрожжи		24	Pxx ^I -xxLxxLx xLxLxxNxL ^I xxx
Белок Toll	Дроз-Фила		15	PxxLFxHxxNLx xLxLxxNxLxxL
Хаоптин	"		41	PxxxFxxLxxLx xLDLxxNxLxxI
ОБЩАЯ СОГЛАСОВАННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ				PxxLFxxLxxLx xLxLxxNxLxxx

* Использован однобуквенный код; x - любой АКО; α - гидрофобный АКО.

аминокислоты (табл. 3). Это пролин в 1-м положении, повторяющиеся остатки лейцина в нескольких позициях и аспарагин в 19-м положении. Высококонсервативный характер этих последовательностей показывает, что лейцинобогатые повторяющиеся области играют важную роль в сохранении структурной целостности и/или в функционировании этих белков.

Другой пример такого же рода закономерностей — это регулярное чередование остатков глицина в АКП ряда белков (табл. 4) [33]. Консервативность таких последовательностей свидетельствует о том, что они могут участвовать в выполнении важной функции. Возможно, это связывание с РНК, поскольку большинство из указанных белков обладают этим свойством. Более того, сама природа консервативной последовательности GR*GCGGGR*G указывает на возможность ее связывания с нуклеиновыми кислотами: аргинин обладает положительным зарядом, который может взаимодействовать с отрицательно заряженными фосфатами нуклеиновых кислот, в то время как фенилаланин имеет гидрофобный ароматический цикл, способный взаимодействовать с основаниями нуклеиновых кислот. А окружающие их остатки глицина сообщают пептидной цепи необходимую гибкость, что способствует осуществлению подходящих взаимодействий.

Синаптофизин — основной интегральный мембранный белок синаптических везикул — имеет четыре трансмембранные области и С-концевой цитоплазматический «хвост», содержащий характеристические пентапептидные повторы типа YGP(Q)QG [34]. Установлено, что в области этих повторов, которая обладает большой гибкостью благодаря высокому содержанию глицина, находится основной иммуногенный эпитоп синаптофизина.

Глициновый мотив обнаружен нами также в АКП хитиназы из *Streptomyces erythraeus* [35] и уреазы арбуза [36]. Вероятно, в первом случае чередование остатков глицина способствует взаимодействию хи-

Сравнение глицинобогатых фрагментов в различных белках [33]

Белок (источник)	АКП фрагментов	Позиции АКП
Белок В-36 (плесень <i>Phyvarum poly- cephalum</i>)	G R*G G F G G R*G G R*G G G D R*G	4-12 10-17
Фибрилларин (крыса)	R*G G G F G G R*G G R*G G F G D R*G	8-16 14-22
Нуклеолин/С23 (СНО-клетки)	G R*G G F G G R*G G R*G G F R*G G R*G	658-666; 672-680; 680-686 686-695
Белок A1 hnRNP (крыса)	G R G G F G G S R G G R G G G F G G	224-233 205-212
Белок GRP 33 (креветка)	G R G G F S G	215-221
Белок SSB-1 (дрожжи) p19-клон (фруктовая муха)	G R G G F R G G R G G F G R R G	130-136; 136-142; 148-154 Позиции неизвестны

R* - диметилированный аргинин.

тиназы с ее субстратом — гомополимером N-ацетилглюкозамина, хитином. Повторяющиеся остатки глицина в АКП уреазы, по-видимому, облегчают белок-белковое взаимодействие между субъединицами фермента.

Повторяющиеся участки АКП в белках, взаимодействующих с липидными агрегатами

Сравнительно недавно было установлено, что гидрофобные N-концевые участки трансмембранных гликопротеинов вирусов иммунодефицита приматов ответственны за слияние вируса с мембраной клетки-хозяина, что обеспечивает инфицирование организма [37]. Эти участки имеют АКП, схожую с последовательностью пептидов слияния орто- и парамиксовирусов [38], и содержат мотив Phe-Xaa-Gly, причем в белках вирусов иммунодефицита Xaa — преимущественно лейцин (табл. 5). Этот мотив встречается по одному разу в последовательности первых 10–15 N-концевых аминокислот гликопротеинов вирусов SIV_{mac} и HIV-2 и дважды в АКП гликопротеинов вируса HIV-1. Кроме того, остатки глицина занимают консервативные позиции в большинстве приведенных последовательностей, повторяясь через регулярные интервалы. Очевидно, эти повторы имеют структурное значение для взаимодействия с мембраной.

Важным условием формирования полноценных инфекционных вирионов, способных заражать клетки-мишени и индуцировать инфекцию, является протеолиз вирусных белков-предшественников, осуществляемый протеиназой вируса. Обнаружено, что в различных вирусах структура участка протеолиза консервативна, например GlyGly-Xaa (Xaa — глицин или гидрофобная аминокислота) в аденовирусных белках [8], Arg-GlyLeuPheGlyAla в белках вируса гриппа [39].

Мы решили проанализировать наличие в различных белках мотива Phe-Leu-Gly, а также сходных последовательностей общей формулы Xaa-Xab-Gly (Xaa — Phe, Tyr; Xab — гидрофобные аминокислоты Ala,

Таблица 5

АКП пептидов слияния орто- и парамиксовирусов [38] и
 N-концевых участков трансмембранных епв-
 гликопротеинов различных HIV- и SIV_{mac}- изолятов [37]*

АКП	Название вируса или гликопротеина вируса	
GLFGAIA	Вирус гриппа А	Орто- и пара- миксо- вирусы
GFFGAIA	Вирус гриппа В	
FIGAIIGGV	Вирус болезни Ньюкастла	
FFGAVIGTI	Вирус Сендай	
FAGVVIGLA	Вирус Сендай 5	
FAGVIL-AG	Вирус кори	
FLGFLLGVC	Респираторный синцити- альный вирус	
AVG-IGALFLGFLGAAG	HXB-2; BRU	HIV-1
AVGTIGAMFLGFLGAAG	SC, WMJ2; RF	
AA--IGALFLGFLGAAG	MN	
AVGIVGAMFLGFLGAAG	SF2	
AVGMLGAMFLGFLGAAG	CDC4	
AIG-IGAMFLGFLGAAG	MAL; EC1; Z6	
AIGM-CAFFLGFLGAAG	Z321	
AIG-IGAVFLGFLGAAG	JY1	
GVFVLG--FLGFLTAG	ROD; NIH-Z	HIV-2
GVLVLG--FLGFLTTAG	SBL	
VPFVLG--FLGFLGAAG	AGM	SIV _{mac}
GVFVLG--FLGFLTTAG	K6W; MN142	

* HIV - вирус иммунодефицита человека,
 SIV_{mac} - вирус иммунодефицита обезьян (макаки).

Белки, содержащие фрагменты строения Хаа-Хаб-Gly (А) и Gly-Хаб-Хаа (Б)
(Хаа – Phe либо Tyr; Хаб – гидрофобная аминокислота)

Название белка	А	Б	Лит-ра
ЦИТОЛИЗИНЫ			
α -Гемолизин <i>E. coli</i>	YAG		[40]
Колицин А	HLG	GIF	[41]
		GAY	
В	YLG	GAF	[41]
	FVG		
Колицин Е1		GIW	[41]
Ja	YAG		[41]
N	YLG		[41]
Лейкотоксин <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Pasteurella haemolytica</i>	FVG		[40]
Лизоцим жевского молока		GIF	[42]
Лимфотоксин мыши, кролика, человека		GLY	[43, 44]
Рицин Д семян клещевины, А-цепь		GAF	[45]
Термостабильный гемолизин <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	FVG	GAF	[46]
Фосфолипаза С <i>Clostridium perfringens</i>	WAG		[47]
	YLG		
Фактор некроза опухолей человека, мыши	YLGGVF	GLY	[48, 49]
БЕЛКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ			
Рубредоксин <i>Micrococcus aerogenes</i>		GAF	[51]
Флавоцитохром b_2 дрожжей	YAG		[52]
Цитохром с из различных источников		G ^{IF} _{LY}	[51]
	FAG		
	(T)		
	(G)		
Цитохром c_2 <i>Rhodospirillum photometricum</i>	FAG	GVF	[54]
<i>Rsp. rubrum</i>		GVF	[53]
<i>Rhodobacter capsulatus</i>		GAF	[53]
Цитохром c_2 iso-1 <i>Rsp. molischianum</i>		GAY	[54]
Цитохром c_{551} <i>Pseudomonas fluorescens</i>	FAG	GVW	[51]
Цитохром Р-450 печени крысы		GIF	[55]
митохондрий коры надпочечников быка	FVG		[56]
	HIG		
печени человека	YLG		[55]
человека	FAG	GAH	[57]
		GAH	
Цитохром Р-450а крысы	FAG		[58]
	FIG		
Цитохром Р-450b крысы	HLG	GAH	[58]
	HLG		
	FAG		
	YIG		
Цитохром Р-450с крысы	FIG		[58]
I-Субъединица цитохромоксидазы митохондрий дрожжей	FAG		[59]
	FIG		
	FLG		
митохондрий плейропор	YIG		[59]
	FIG		
	FLG		
	YAG		
митохондрий мыши, быка, человека	FLG	GAW	[59]
	FVG		
	FLG		
Цитохромоксидаза, II-субъединица, митохондрий дрожжей, кукурузы, крысы, мыши, быка, человека		G ^{VY} _{LF}	[59]

Таблица 6 (продолжение)

Название белка	А	Б	Лит-ра
Цитохромоксидаза, III-субъединица, митохондрий ней- роспор	FLG	GAF GIH	[59]
митохондрий <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	YIG YLG FAGLF YAG	GVY	[59]
митохондрий <i>Aspergillus</i>	YLG HLG	GLW GLF GLH GLW	[59]
митохондрий мышцы	FAG	GAF GLY GIY GLH	[59]
митохондрий быка		GIH GVY GVY GLH GAW	[59]
митохондрий человека	FAG	GLY GIY GLH GLW	[59]
Цитохромредуктаза, I-субъединица, дрожжей	FLG WAG FIG	GLWGIY GLF	[60]
Цитохромредуктаза, II-субъединица, дрожжей	FLG FIG	GLF	[60]
NAD(P)H:хинон-оксидоредуктаза (NQO ₂) человека	FIG HLG	GIH	[61]
NAD(P)H-цитохром-P-450-редуктаза печени человека, кролика, крысы, свиньи	F ^A VG FIG	GVF GAH	[62]
СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ			
Цитоадгезин (gpIIa) тромбоцитов человека		GAF	[3]
Белок, связывающий жирные кислоты, человеческого сердца	FLG		[63]
Маннансвязывающий белок печени крысы	FLG		[64]
Инозитол-1,4,5-трифосфатсвязывающий белок P ₄₀₀	FVG	GIF GAH GVF GLY GAF GLF	[65]
Белок, связывающий 4-ацетидамо-4'-изотиоцианостиль- бен-2,2'-дисульфоновую кислоту (SITS), электрического ската <i>Torpedo californica</i>	FLG HVG WLG YVG HAG		[66]
ИНГИБИТОРЫ			
Антитрипсин αI сыворотки человека	YLG	GLF	[67]
Трипсиновый кислотостабильный ингибитор сыворотки кролика		GIF	[68]
Ингибитор α-амилазы (Paim II) <i>Streptomyces corucho- gushii</i>	YLG		[69]
Ингибитор белка С человека	HVG FLG		[67]
Ингибитор плазмина α ₂ человека	HAG FVG	GAF	[67]
Трипсиновый ингибитор европейского угря <i>Anguilla anguilla</i>		GLY	[70]

Таблица 6 (продолжение)

Название белка	А	Б	Лит-ра
Цистатин S человека		GIY	[71]
Цистатин SA слюны человека		GIY	[71]
Цистатин SN человека		GIY	[71]
БЕЛКИ, СВЯЗАННЫЕ С СИНТЕЗОМ БЕЛКА			
Белок L10 <i>E. coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i>	FVG	GVY	[72]
РесА-белок <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	YAG HVG	GIY GAW	[73]
Белок Sm-B'/B snRNP мозга человека	FIG		[74]
Белок, улучшающий процессинг, дрожжей		GIF GLW	[60]
лс-Репрессор <i>E. coli</i>	YAG		[75]
РНК-полимераза вируса ящура A ₂₂	FAG	GVF GLF	[76]
РНК-полимераза вируса табачной мозаики	FIG	GAF	[77]
ДНК-зависимая РНК-полимераза, β-субъединица, <i>E. coli</i> , <i>Sal. typhimurium</i>	HLG YIG	GLF	[78] [79]
Фактор элонгации G <i>E. coli</i>	YLG FVG		[80]
Митохондриальный белок MRP-3 <i>N. crassa</i>		GAW	[81]
NAD(P)H-ЗАВИСИМЫЕ БЕЛКИ			
Алкогольдегидрогеназа человека (Iα, Iβ, Iγ, II), печени лошади (E), кукурузы (1 и 2), гороха, <i>Arabidopsis</i>	FLVG		[82]
мышь, крысы	F ₁ S		[82]
<i>S. cerevisiae</i> (I и II)	YAG		[82]
Глицероальдегид-3-фосфат-дегидрогеназа мышц свиньи, омара	FLG FIG	GVF GVF	[54]
Глутатионредуктаза <i>E. coli</i> , эритроцитов человека		GIY	[83]
Дегидрофолатредуктаза <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	YLG		[84]
мышь, пыленка, человека		GAH	[84]
L-Лактатдегидрогеназа <i>B. caldolenax</i> , <i>B. stearothermophilus</i>	FVG YIG	GLF GLY	[85]
Сорбитолдегидрогеназа печени свиньи		GIH GIY GVF	[85]
L-Треониндегидрогеназа <i>E. coli</i>	YVG	GIW GLF GIY	[86]
Формиатдегидрогеназа <i>Pseudomonas</i> sp. 101	YAG	GAY	[87]
NAD-зависимая		GAH	
ПРОТЕИНАЗЫ			
Актинидин		GIFTG GLY	[88] [89]
Аспартильная протеиназа <i>Mucor pucillus</i>		GIY GIF GAF	[88]
Катепсин В крысы		GVY	[89]
D селезенки свиньи	FIG		[88]
H крысы	YIG		[88]
L цыпленка		GIY	[88]
C1g-Субъединица комплемента человека	YVG FLG	GVY GIW GVF	[90] [91]
C1s-Субъединица комплемента печени человека	FIG WAG YVG	GIH GAF GLY	[91]
Миракулин <i>Richadella dulcifica</i>		GIY	[92]
Папаин сока дынного дерева	HVG	GIH GIF GLY	[88]

Таблица 6 (продолжение)

Название белка	А	Б	Лит-ра
Пенициллопепсин <i>Penicillium janthinellum</i>		GVY GIF	[93]
Пепсиноген цыпленка		GIY GAY	[89]
Пептидаза матричного процессинга дрожжей	FVG	GLY GIF	[60]
Протеиназа I <i>Achromobacter lyticus</i>		GAY	[94]
Протеиназа морского рака <i>Astacus fluviatilis</i>	FAG YVG YVG		[95]
Протеиназа <i>B. cereus</i>	YAG	GVH	[96]
<i>B. stearothermophilus</i>	YAG	GIF GVH GVY	[96]
Протеиназа A <i>S. cerevisiae</i>	YLG		[88]
La-Протеиназа <i>E. coli</i>	FVG YIG YLG		[97]
Субтилизин <i>B. subtilis carlsberg</i>	YLG	GVY	[51]
Субтилизин BPN' <i>B. amyloliquefaciens</i>	YLG	GAY	[51]
Термолизин <i>B. thermoproteolyticus</i>	YAG	GIF GVH GVY	[96]
Трипсин быка, <i>St. griseus</i>			[94]
крысы	FVG	GVY	[98]
Химозин теленка	YLG	GVY	[89]
Химотрипсин собаки, быка, человека		GAW GVY	[51, 94, 99]
			[100]
Эластаза <i>Ps. aeruginosa</i>		GAY GVY	
поджелудочного сока свиньи	YVG		[51]
БЕЛКИ, ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К АТФ			
Na ⁺ , K ⁺ -АТФ-аза мозгового слоя почек свиньи, α -субъединица	WIG YLG FLG FVG	GLF	[101]
β -субъединица	FLG WLG	GIFIG	[101]
H ⁺ -АТФ-синтаза	YIG	GVF	[59]
α -субъединица F ₀ -фактора <i>E. coli</i>	YAG		
β -субъединица		GLY	[59]
α -субъединица F ₁ -фактора митохондрий быка	YAG		[59]
хлоропластов пшеницы, табака	YLG YLG		[59]
<i>Rhodospseudomonas blastica</i> , <i>Rsp. rubrum</i>	FAG		[59]
H ⁺ -АТФ-синтаза, β -субъединица F ₁ -фактора хлоропла- стов табака, пшеницы, ячменя, пшпипата, кукурузы, <i>E. coli</i> , <i>Rps. blastica</i> , <i>Rsp. rubrum</i> , митохондрий дрож- жей и быка	FAG	GIY GLF	[59]
δ -субъединица F ₁ -фактора <i>Rsp. rubrum</i>	FLG	GAF	[59]
ε -субъединица F ₁ -фактора <i>E. coli</i>		GIY	[59]
Глутатионсинтетаза <i>E. coli</i>	FVG		[102]
Миозин морского моллюска <i>Todarodes pacificus</i> , легкая регуляторная цепь	FIG		[103]
Миозин грудной мышцы цыпленка, сердца крысы, те- ла нематоды, тяжелая цепь		GLF	[104]
10-Формилтетрагидрофолат-синтетаза <i>Clos. acidu-urici</i>	YAG	GLF	[105]

Таблица 6 (продолжение)

Название белка	А	Б	Лит-ра
БЕЛКИ ФОТОСИСТЕМЫ			
Антенный полипептид $B_{880-\alpha}$ <i>Rh. sphaeroides</i> и <i>Rh. capsulatus</i>		GVF	[106]
Антенный полипептид $B_{880-\beta}$ <i>Rps. marina</i> и <i>Rps. viridis</i>		$G_1^Y F$	[106]
Белок D_1 (Q_B) ячменя, табака, ржи, риса, гороха, печеночного мха, хламидомонады, цианобактерий	YVG YLG	GLH GVF GIW	[107]
Белок D_2 (Q_A) ячменя, табака	FVG	GLW GLW	[108]
Белок psb F ржи, табака	FLG		[109]
Белок ORC40 ржи, табака		GVF	[108]
Реакционный центр <i>Rh. sphaeroides</i> , <i>Rh. capsulatus</i> , α -субъединица	WVG YVG	GLW GIW GAF GAW	[110]
<i>Rps. viridis</i> и <i>Rsp. rubrum</i>	WVG FLG	GIH GLW GAF GLF	[110]
<i>Chloroflexus aurantiacus</i>	WVG YVG FAG	GLF GLF GVH	[110]
Реакционный центр <i>Rh. sphaeroides</i> и <i>Rh. capsulatus</i> , М-субъединица	YLG	$G_1^L W$ GIW GIH	[110]
<i>Rsp. rubrum</i> , <i>Rps. viridis</i>	WLG YLG		[110]
<i>Chl. aurantiacus</i>	WLG L^F_Y YLG HAG WAG $Y_1^L G$ W $L^I G$ FAG	GLF $G_1^F W$ GIF GVF GIW GIH GAF $G_1^L Y$ GIW GLF GLF GVF $G_1^L F$	[110]
Хлорофиллсвязывающий белок (CP ₂ -1) шпината, ржи, кукурузы, табака, печеночного мха, цианобактерий			[111]
Хлорофиллсвязывающий белок (CP ₂ -2) ржи, пшеницы, ячменя, кукурузы, гороха, табака, шпината, печеночного мха, цианобактерий	HAG WAG HAG WAG W $L^I H$ FLG HAG	GAH GIY GIH GAF GVY GIW GVYGVY	[112]
Пластоцианин зеленых водорослей <i>Ulva arasaki</i> , <i>Enteromorpha prolifera</i>			[113]
БЕЛКИ-ПЕРЕНОСЧИКИ КИСЛОРОДА И ФЕРМЕНТЫ, КАТАЛИЗИРУЮЩИЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫМ КИСЛОРОДОМ			
Гемоглобин			
рыб, млекопитающих, человека, α -цепь	FLG		[51]
человека, обезьян, β -цепь		GAF	[51] [114]
Гемэритрин червя-сипункулуда		GIF	[51]
6-Гидрокси-D-никотиноксидаза <i>Arthrobacter oxidans</i>	YLG		[115]

Таблица 6 (продолжение)

Название белка	А	Б	Лит-ра
Гликолатоксидаза щипината		GVFIC	[116]
Глобы миноги	FAG		[51]
Дыхательный гемопротейн пурпурных и зеленых сульфобактерий	FAG		[51]
Линоксигеназа гороха	FLG YLG	GA GLY	[117]
Люцифераза <i>Photobacterium leiognathi</i> , α -субъединица		GLY	[118]
β -субъединица	HIG	GLF	
Протокатехуат-3,4-диоксигеназа <i>Ps. ceracia</i> , β -субъединица	FLG	GAY	[119]
ПИРИДОКСАЛЬЗАВИСИМЫЕ БЕЛКИ			
Аланинацетамидазы <i>B. subtilis</i> , <i>B. stearothermophilus</i>	WIG	G ^V _{LY}	[120]
Аспаратаминотрансфераза цитоплазмы сердечной мышцы свиньи		GAY GVF GLY	[44]
Трансглутаминаза печени морской свинки	YVG WIG	GLY GAW	[121]
L-Треониндегидратаза <i>E. coli</i> , дрожжей		GAY ^F _Y	[122]
Триптофансинтетазы <i>E. coli</i> , α -цепь		GA ^F	[51]
ФОСФОПРОТЕИНЫ И БЕЛКИ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С ФОСФОПРОИЗВОДНЫМИ			
Ацилфосфатаза мышц лошади, кролика, быка, человека, цыпленка, индюка		GVC	[123]
эритроцитов человека, мышц цыпленка		GVF	[123]
Казеин α S ₁ коровьего молока	YLG	GIN GAW	[124]
Орнитин-карбамоилтрансфераза дрожжей <i>Asp. nidulans</i> и <i>S. cerevisiae</i>	FLG W ¹ ₁ G Y ¹ ₁ G Y ¹ ₁ G		[125]
<i>E. coli</i> и <i>Ps. aeruginosa</i>			[125, 126]
Пирофосфатаза неорганическая пекарских дрожжей		GA ^F	[127]
РНКаза F ₁ и F ₁ <i>Fusarium moniliforme</i> и <i>F. lateritium</i>	YAG FVG	GVY	[128]
Глицерофосфат-фосфатидилтрансфераза <i>E. coli</i>		GA ^F	[129]
Фосфатидилсеринсинтаза <i>S. cerevisiae</i>		GIF	[129]
Фосфолиаза α 2 сгсгчатки быка, β -субъединица	FLG FAG		[130]
Фосфолиаза α 2 яда змеи <i>Naja</i>			[131, 132]
яда змеи <i>Vipera ammodytes</i>		GA ^F	[133]
асцитной жидкости кролика, тромбоцитов крысы, синовиальной жидкости ревматоидных бляшек		G ^F _A Y	[134]
Холинфосфат-цитидилтрансфераза <i>S. cerevisiae</i>		GVF	[135]
ЗАЩИТНЫЕ БЕЛКИ			
Антивирусный белок MAP листьев и корней <i>Mirabilis jalapa</i> L		GIF	[45]
Актиноксантины <i>Actinomyces globisporus</i>	YAG		[136]
Иммуноглобулин человека, C ₁ -область γ ₁ -цепи		GVH GLY	[137]
Иммуноглобулин IgG4 (Vin) человека, C ₂ -цепь	FLG		[137]
1 α -Интерлейкин (IL1) человека		GAY	[44]
γ -Интерферон (IFN- γ) лейкоцитов человека	FLG		[138]
Убиквитин млекопитающих	FAG		[139]

Таблица 6 (продолжение)

Название белка	А	Б	Лит-ра
ТАХИКИНИНЫ			
Вещество Р гипоталамуса, мышечной ткани	FFG		[140]
Кассинин кожи африканской лягушки <i>Kassina senegalesis</i>	FVG		[141]
Филломедузин кожи южно-американской лягушки <i>Phyllomedusa bicolor</i>	FIG		[141]
Эледоизин слюнных желез головоногих	FIG		[141]
ВИРУСНЫЕ БЕЛКИ			
Белок Е вируса клещевого энцефалита	YVG	GLF	[5]
	WLG	GAF	
Белок gp 37 провирусов птиц		GLF	[142]
Белок gp 85 провирусов птиц	YLG	GVY	[142]
		GAY	
		G ^A W	
		GIF	
Белок 12K X-вируса картофеля		GAY	[143]
Белок pr ^{em} вируса клещевого энцефалита		GVY	[5]
NS1		GVF	[5]
NS2A	FLG		[5]
NS3		GVY	[5]
		GLY	
NS5	WLG	GAW	[5]
	YLG	GLF	
		GAW	
Белок оболочки X-вируса картофеля, РНК-фагов fr и MS2, GA		GLF	[144, 145]
		(T)	
Белки ортомиксовирусов		GIY	
		GLF	[39]
		(F)	
Белки аденовирусов		G ^A VF	[8]
Белки парамиксовирусов	^A FLG		[39]
	F		
Белок вируса табачной мозаики <i>Strain vulgare, Str. dahlmense</i>		G ^A TF	[51]
		G ^S Y	
Гранулин вируса гранулеза озимой совки <i>Agrotis segetum</i>	Y ^V G		[146]
	Y ^I G		
Капсидный белок X-вируса картофеля и вируса мозаики растений	FAG		[143]
Полиэдрины вирусов ядерного полиэдроза	F ^I _V G		[147]
	Y ^V G		
	W		
	Y ^I _V G		
S-участок поверхностного антигена вируса гепатита В	FLG		[148]
	FLG		
	FVG		

Val, Leu, Ile) и ретропоследовательности Gly-Xab-Xaa. Было проанализировано около 1000 белков с известной первичной структурой. Оказалось, что в основном белки, содержащие в своих АКП одну или несколько искомым трипептидных последовательностей, — это мембранные белки, белки вирусных оболочек или белки, взаимодействующие с липидами (табл. 6).

Если обратить внимание на пространственное строение участков белков (в тех случаях, когда оно известно по рентгеноструктурным данным либо по предсказанию [50]), содержащих ИТП, то можно заметить их-

Таблица 7

Пространственная структура участков АКП белков,
содержащих мотивы G-X-F(Y) и F(Y)-X-G (ИТП)
(X - гидрофобный АКО)

Белок	/АКП участков/ вторичная структура*	Лит- ра
Акрозин Борова	/T P P V P C G P F I G P G G L P Q F K/ - - t - t t b b b b - t t - - - t b b	[150]
Катепсин Н крысы	/N K G I M G E D S Y P Y I G K N G Q C K/ - - - b b b b t - b t t t t t t t t t b	[88]
Химозин теленка	/Q Y F G K I Y L G T P P P Q E F T V L F/ b t b b b b t t t t - - - - t b b b b b a	[149]
Цитохром P- 450 крысы	/P T P L P F I G N Y L Q L N T K D V Y S/ - - b b b t b b b b b b - t b t t b b b	[58]
La-протеиназа <i>E.coli</i>	/I R G H R R T Y I G S M P G K L I Q K M/ b b t t t t t t t t - - - t a a a a b b	[97]
Лас-репрессор	/V T L Y D V A E Y A G V S Y Q T V S R V/ b b b b b a a a a a t t b b b b b b b b	[75]
Белок D1 ци- нобактерий	/I T S T E N R I Y V G W F G V L M I P T/ b - - - - t t b b b t b b b b b b b - -	[107]
Белок L10 <i>E.coli</i>	/T E L R K A G R E A G V Y M R V V R N T/ a a a a a a a a a a a b b b b b b b t -	[72]
Хлорофиллсва- зывающий бе- лок растений	/V A C F G F G A F H V T G L Y G P G I M/ b b b b t t - - b b b b t t - - - t t b	[111]
Формиат-деги- рогеназа	/D E T L K L F K R G A Y I V N T A R G K/ a a a a a a a a a a t t b b b b b - t t t	[87]
Папаин	/K D F Q L Y R G G I F V G P C G N K V D/ a a b b b t t t t b b b b t t t t t b b	[88]
Белок оболоч- ки РНК фага	/D V T V I S K S L A G L F K V G N P I A/ b b b b b b a a a a b b b b t - - - - b	[145]
Трипсин <i>Streptomyces griseus</i>	/S C A P P G Y P G V Y T E V S T F A S/ t t - - t t - - - b b b b b b b a a -	[94]

* Предсказание вторичной структуры выполнено с помощью программы MicroGenie [50].

a - α-спираль; b - β-складчатая структура;

t - β-поворот; - - неструктурированный участок.

интересную закономерность. В большинстве случаев ИТП распола-
гаются либо на границе α-спирального трансмембранного участка, либо
на повороте β-шпильки или вблизи петли «шарнирного» участка, а также
могут находиться между двумя α-спиралями, между α-спиралью и
β-складчатой структурой, α-спиралью и гидрофобным ядром [111, 112, 72,
75, 145, 58, 149, 41] (табл. 7). Наблюдаются также случаи, когда ИТП

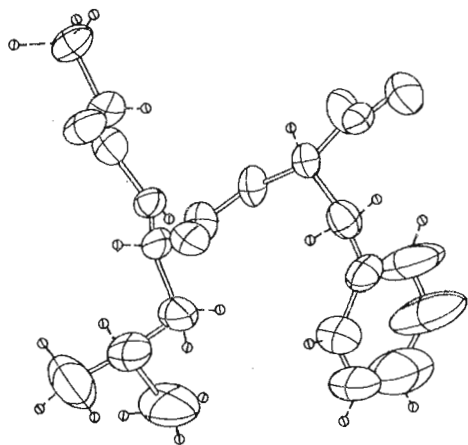


Рис. 2. Конформация трипептида Gly-Leu-Phe [21] (вид вдоль оси с кристаллической решетки)

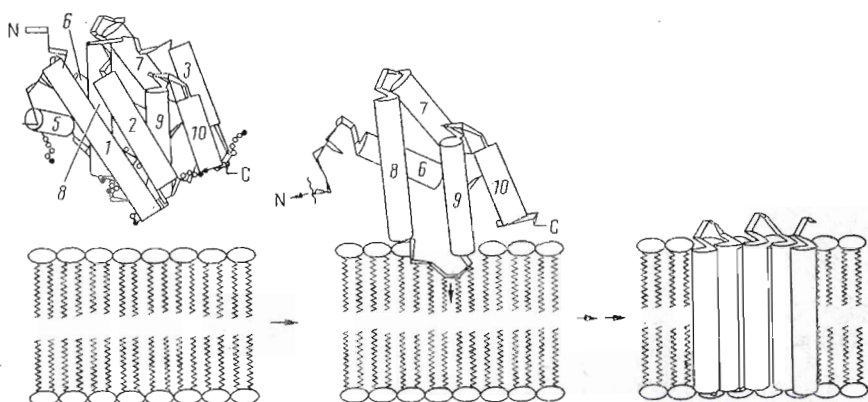


Рис. 3. Предполагаемый механизм встраивания коiledина А в мембрану [14]

входит в состав α -спиральной или β -складчатой структуры, однако обычно эти ИТП не отвечают консервативным участкам последовательностей родственных белков. Например, у L- и M-субъединиц белка фотосинтетического реакционного центра зеленой термофильной бактерии *Chloroflexus aurantiacus* в АКП содержится по три ИТП, но консервативны по сравнению с АКП L- и M-субъединиц белка из других источников лишь те, которые располагаются на конце α -спирального трансмембранного участка [111].

Анализируя данные табл. 6 и 7, можно сделать вывод, что ИТП характерны для АКП сложных мембранных белков и белков вирусных оболочек, а также для АКП протеиназ и белков, так или иначе связанных с энергетическим обменом или взаимодействующих с липидами. При сравнении АКП родственных белков, содержащих ИТП, обнаружено, что наиболее variabelен средний АКО (гидрофобные аминокислоты Ala, Val, Leu, Ile, в отдельных случаях Pro, Thr, Tyr), вместо Phe и Tyr иногда находятся His или Trp, наиболее консервативен глицин. ИТП располагаются в консервативных участках АКП в легкодоступных для других молекул местах: на границе или между структурированными участками.

По-видимому, такая специфическая локализация ИТП во вторичной структуре белковых молекул обусловлена их конформационными особенностями. Как известно, основная пептидная цепь может существовать в полностью развернутой (β -структура), полностью свернутой (α -спираль)

и полусвернутых конформациях [151]. Установлена пространственная структура иммуностимулирующего трипептида из казеина Gly-Leu-Phe, полученная на основе кристаллографических данных [21]. Особенностью кристаллической структуры этого пептида являются гидрофобные каналы, образуемые остатками лейцина и фенилаланина, в то время как гидрофильные группы (концевые NH_3^+ - и COO^-) кластеризуются на внешней стороне канала. Сегрегация гидрофобных боковых цепей вносит вклад в стабилизацию пептидной кристаллической структуры.

Из анализа этой структуры (рис. 2) видно, что трипептид Gly-Leu-Phe обладает полусвернутой формой основной цепи, и это свидетельствует о предпочтительности такой конформации для данного чередования аминокислот и объясняет их локализацию в наиболее подвижных участках вторичной структуры белков.

Представление о том, какую роль может играть такой пептидный мотив в функционировании белков, взаимодействующих с липидами мембран, дает недавно описанный механизм действия на мембрану порообразующего токсина колицина А [41]. Рентгеноструктурным анализом установлено, что молекула этого белка содержит 10 α -спиральных участков (доменов). За образование поры (канала) в мембране отвечают домены 8 и 9 (рис. 3). Встраивание колицина А в мембрану начинается с внедрения в нее неупорядоченного участка цепи между 8-м и 9-м доменами. Анализ этого участка АКП колицина (АКО 151–180) показывает наличие мотива Gly-Ala-Tyr (АКО 159–161) на границе α -спирали 8-го домена. По-видимому, такой белковый мотив играет роль на первых этапах внедрения крупного белка в мембрану.

Такие представления хорошо объясняют предполагаемый механизм участия пептидов слияния в процессе вирусной инфекции [37] и ряд особенностей в поведении митохондриальных АТФ-аз [59] и белков хлоропластов растений [107, 108, 111, 112]. Мембранные белки, как известно, синтезируются в цитоплазме в виде предшественников, часто имеющих более длинную аминокислотную последовательность, а затем уже переносятся и встраиваются в наружные и внутриклеточные мембраны (например, тилакоидные мембраны хлоропластов или внутренние мембраны митохондрий). Во всех этих процессах начальные стадии взаимодействия молекулы белка с мембраной должны обслуживаться каким-то механизмом, возможно аналогичным процессу узнавания поверхностного белка вирусной частицы наружной мембраной клетки-хозяина. В этой связи данные, полученные при сопоставлении АКП белков разных классов (см. табл. 6), позволяют высказать предположение, что один из возможных способов такого узнавания — это использование специфических участков (мотивов) АКП типа Gly-Xaa-Phe или Phe-Xaa-Gly, где вместо Phe могут быть также представлены другие ароматические и гетероциклические аминокислоты (Tyr, His, Trp).

Таким образом, представляется интересным подробно изучить характер взаимодействия пептидов строения Gly-Xaa-Phe и Phe-Xaa-Gly с мембранами с помощью модельных систем [152, 153] для более полного понимания возможной роли таких пептидов в липид-белковых взаимодействиях, опосредующих разнообразные клеточные процессы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thornton J. M., Cardner S. P. // Trends Biochem. Sci. 1989. V. 14. P. 300–304.
2. Девяцкая В. А. // Биоорганическая химия. 1988. Т. 14. № 12. С. 1605–1625.
3. D'Souza S. E., Ginsberg M. H., Burke T. A., Lam S. C.-F., Plow E. F. // Science. 1988. V. 242. № 4875. P. 91–93.
4. Gonzalez G. A., Yamamoto K. K., Fischer W. K., Karr D., Menzel P., Biggs W., Vail W., Montminy M. R. // Nature. 1989. V. 337. P. 749–752.
5. Плетнев А. Г., Ямщикова В. Ф., Близов В. М. // Биоорганическая химия. 1989. Т. 15. № 11. С. 1504–1521.

6. Америк А. Ю., Антонов В. К., Остроужова Н. И., Роганова Т. В., Чистякова Л. Г. // Биорг. химия. 1990. Т. 16. № 7. С. 869-880.
7. Мецлер Д. Биохимия: Пер. с англ. Т. 2. М.: Мир, 1980.
8. López-Otin C., Simón-Mateo C., Martínez L., Viñuela E. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 16. P. 9107-9110.
9. Ashley C. T., Pendleton C. G., Jennings W. W., Sazena A., Glover C. V. C. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 14. P. 8394-8401.
10. Shannon J. D., Baramova E. N., Bjarnason J. D., Fox J. W. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 20. P. 11575-11583.
11. Odawara M., Kadowaki T., Yamamoto K., Shibasaki Y., Tobe K., Accili D., Bevins C., Mikami Y., Matsura N., Akanuma Y., Takaku F., Taylor S. I., Kasuga M. // Science. 1989. V. 245. P. 66-68.
12. Cavel I., von Heijne G. // FEBS Lett. 1990. V. 261. № 2. P. 455-458.
13. Kuks P. F. M., Crémillon C., Leseneq A.-M., Bourdais J., Morel A., Cohen P. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 25. P. 14609-14612.
14. Янковский О. Ю., Довнар Э. // Вестн. ЛГУ. Сер. 3. 1986. Вып. 1. С. 56-61.
15. Fedkin M., Cottlieb P. // Mol. and Cell. Biochem. 1981. V. 41. № 1. P. 73-97.
16. Veretennikova N. I., Chipens G. I., Nikiforovich G. V., Betinsh R. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1981. V. 17. № 4. P. 430-435.
17. Шульц Г., Ширмер Р. Принципы структурной организации белков: Пер. с англ. М.: Мир, 1982.
18. Чипенс Г. И., Полевая Л. К., Веретенникова Н. И., Крикис А. Ю. Структура и функция низкомолекулярных пептидов. Рига: Зинатне, 1980.
19. Федотов В. П., Иващенко Т. И., Гудошников В. И. // Пробл. эндокринологии. 1983. Т. 29. № 5. С. 48-54.
20. Goetzl E. J., Baswell R. N., Austen K. F. // Fed. Proc. 1976. V. 35. № 3. P. 515.
21. Berthou J., Migliore-Samouh D., Lifschitz A., Deletré J., Froeh F., Jollès P. // FEBS Lett. 1987. V. 218. № 1. P. 55-58.
22. Янковский О. Ю. // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1985. Т. XXI. № 1. С. 62-68.
23. Чипенс Г. И. // Вестн. АМН СССР. 1983. № 2. С. 18-22.
24. Landschulz W. H., Johnson P. F., McKnight S. L. // Science. 1988. V. 240. P. 1759.
25. Takahashi N., Takahashi J., Putnam F. W. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1985. V. 82. P. 1906-1910.
26. Titani K., Takio K., Handa M., Ruggeri Z. M. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1987. V. 84. P. 5610-5614.
27. Hashimoto C., Hudson K. L., Anderson K. J. // Cell. 1988. V. 52. P. 269-279.
28. Beinke R., Krautz D. E., Yen D., Ziporsky S. L. // Cell. 1988. V. 52. P. 291-301.
29. Kataoka T., Brock D., Wigler M. // Cell. 1985. V. 43. P. 493-505.
30. Hofsteenge J., Kieffer B., Matthies K., Hemmings B. A., Stone S. R. // Biochemistry. 1988. V. 27. P. 8537-8544.
31. Lee F. S., Fox E. A., Zhou H.-M., Strydom D. J., Vallee B. L. // Biochemistry. 1988. V. 27. P. 8545-8553.
32. Tan F., Weerasinghe D. K., Skidgel B. A., Tamei H., Kapl R. K., Roninson I. B., Schelling J. W., Erdos E. G. // J. Biol. Chem. 1990. V. 265. № 1. P. 13-19.
33. Christensen M. E., Fuza K. P. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1988. V. 155. № 3. P. 1278-1283.
34. Knaus P., Betz H. // FEBS Lett. 1990. V. 261. № 2. P. 358-360.
35. Kamei K., Yamamura Y., Hara S., Ikenaka T. // J. Biochem. 1989. V. 105. № 6.
36. Mamy G., Takishima K., Masakuni M., Kayumi T., Ogawa K., Sekita T. // Proc. Japan. Acad. Ser. B. 1985. V. 61. P. 395-398.
37. Bosch M. L., Earl P. L., Fargnoli K., Piccinato S., Giombini F., Wong-Staal F., Franchini G. // Science. 1989. V. 244. P. 694-697.
38. Lohd T. J., Renis H. E., Eppand R. M., Maggiora L. L., Wathen M. W. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1988. V. 32. P. 326-330.
39. Жарнов Р. И. // Молекуляр. биология. 1988. Т. 22. Вып. 3. С. 581-600.
40. Lally E. T., Kirsch J. R., Demuth D. R., Rosenbloom J., Golub E. E., Taichman N. S., Gibson C. W. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1989. V. 159. № 1. P. 256.
41. Parker M. W., Pattus F., Tucker A. D., Tsernoglou D. // Nature. 1989. V. 337. P. 93-96.
42. Филиппович Ю. Б. Биохимия белка и нуклеиновых кислот. М.: Просвещение, 1978.
43. Шатов А. Н., Копраш Д. В., Турецкая Р. Н., Арзамас М. М., Андреева А. В., Недоспасов С. А. // Молекуляр. биология. 1989. Т. 23. Вып. 6. С. 1743-1750.
44. Овчинников Ю. А. Биорганическая химия. М.: Просвещение, 1987.
45. Nabuke N., Murakami Y., Noma M., Kudo T., Horikoshi K. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 12. P. 6629-6637.
46. Tsunashima S., Saitoh A., Masaki T., Sakiyama F., Takeda Y., Miwatani T., Narita K. // J. Biochem. 1987. V. 101. № 1. P. 111-121.
47. Okabe A., Shimizu T., Hayashi H. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1989. V. 160. № 1. P. 33-39.

48. Tsujimoto M., Tanaka S., Sakuragawa Y., Tsuruoka N., Funakoshi K., Butsugan T., Nakazato N., Nishihara T., Noguchi T., Vilček J. // J. Biochem. 1987. V. 101. № 4.
49. Шахов А. Н., Недоспасов С. А. // Биооргани. химия. 1987. Т. 13. № 5. С. 701-705.
50. Garnier J., Osguthorpe D. J., Robson B. // J. Mol. Biol. 1978. V. 120. P. 97-120.
51. Dayhoff M. O. Atlas of Protein Sequence and Structure. Nat. Biom. Res. Foundation, Washington D. C. 1969. V. 4.
52. Haumont P. Y., Thomas M. A., Labeyrie F., Lederer F. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 169. № 3. P. 539-546.
53. Okamura K., Miyata T., Iwanaga S., Takamiya K., Nishimura M. // J. Biochem. 1987. V. 101. № 4. P. 957-966.
54. Wolley K. J. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 166. № 1. P. 131-137.
55. Yasumori T., Kawano S., Nagata K., Shimada M., Yamazoe Y., Kato R. // J. Biochem. 1987. V. 102. № 5. P. 1075-1082.
56. Чащин В. Л., Ланко В. Н., Адамович Т. Б. // Биооргани. химия. 1985. Т. 11. № 8. С. 1048-1067.
57. Morohashi K., Sogawa K., Omura T., Fujii-Kuriyama Y. // J. Biochem. 1987. V. 101. № 4. P. 879-887.
58. Третьяков В. Е., Дегтяренко К. Н., Уваров В. Ю., Арчаков А. Н., Третьякова Л. З., Вареница О. И. // Молекуляр. биология. 1989. Т. 23. Вып. 5. С. 1321.
59. Скулачев В. П. Энергетика биологических мембран. М.: Наука, 1989.
60. Schulte U., Arretz M., Schneider H., Tropschug M., Wachter E., Neupert W., Weiß H. // Nature. 1989. V. 339. P. 147-149.
61. Jaiswal A. K., Burnett P., Adesnik M., McBride O. W. // Biochemistry. 1990. V. 29. № 7. P. 1899-1906.
62. Hanin M., McManus M. E., Birkett D. J., Lee T. D., Shively J. E. // Biochemistry. 1989. V. 28. № 21. P. 8639-8645.
63. Offner G. D., Brecher P., Sawlivich W. B., Costello C. E. // Biochem. J. 1988. V. 252. № 1. P. 191-198.
64. Oka S., Iton N., Kawasaki T., Yamashina I. // J. Biochem. 1987. V. 101. № 1.
65. Furuichi T., Yoshikawa S., Miyawaki A., Wada K., Maeda N., Mikoshiba K. // Nature. 1989. V. 342. P. 32-38.
66. Jentsch T. J., Garcia A. M., Lodish H. F. // Biochem. J. 1989. V. 261. P. 155-166.
67. Tone M., Kikuno R., Kume-Iwaki A., Hashimoto-Goton T. // J. Biochem. 1987. V. 102. № 5. P. 1033-1041.
68. Оглоблина О. Г., Варченко Н. В., Пасхина Т. С., Ходова О. М., Баратова Л. А. // Биооргани. химия. 1983. Т. 9. № 2. С. 193-199.
69. Akashi S., Hirayama K., Murai A., Arai M., Murdo S. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1989. V. 158. № 2. P. 514-519.
70. Conlon M., Thim L. // Eur. J. Biochem. 1988. V. 174. P. 149-153.
71. Isemura S., Saito E., Sanada K. // J. Biochem. 1987. V. 102. № 4. P. 693-704.
72. Патон Е. Б. // Биополимеры и клетка. 1990. Т. 6. № 5. С. 5-23.
73. Крюков В. М., Зайцев Е. Н., Кузьмин Н. П., Баев А. А. // Биооргани. химия. 1990. Т. 16. № 9. С. 1177-1182.
74. Rokeach L. A., Jannatipour M., Haselby J. A., Hoch S. O. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 9. P. 5024-5030.
75. Шестопалов Б. В. // Молекуляр. биология. 1988. Т. 22. Вып. 2. С. 323-330.
76. Кузьмин Н. В., Рыбаков С. С., Иванющенко В. Н., Бурдов А. Н. // Биооргани. химия. 1989. Т. 15. № 3. С. 419-422.
77. Козлов Ю. В., Афанасьев Б. Н., Рупасов В. В., Голова Ю. В., Кулаева О. И., Доля В. В., Агабеков И. Г., Баев А. А. // Молекуляр. биология. 1989. Т. 23. Вып. 4. С. 1080-1090.
78. Липкин В. М., Макаров И. А., Гринкевич В. А., Азапкина И. Г., Потапенко Н. А., Тележинская И. Н. // Биооргани. химия. 1982. Т. 8. № 6. С. 747-775.
79. Свердлов Е. Д., Лисицын Н. А., Гурьев С. О., Смирнов Ю. В., Росланов В. М., Монастырская Г. С. // Биооргани. химия. 1986. Т. 12. № 5. С. 699-707.
80. Овчинников Ю. А., Алазов Ю. Б., Бундулис Ю. П., Бундуле М. А., Винокуров Л. М., Матуз Л. П., Козлов В. П. // Биооргани. химия. 1983. Т. 9. № 3. С. 343.
81. Kreader C. A., Langer C. S., Heckman J. E. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 1.
82. Jörnvall H., Persson B., Jeffery J. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 167. № 2. P. 195-201.
83. Shames S. L., Kimmel B. E., Peoples O. P., Agabian N., Walsh C. T. // Biochemistry. 1988. V. 27. P. 5014-5019.
84. Witkowski A., Naggert J., Mikkelsen J., Smith S. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 165. № 3. P. 601-606.
85. Barstow D. A., Murphy J. P., Sharman A. F., Clarke A. R., Holbrook J. J., Atkinson T. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 165. № 3. P. 581-586.
86. Aronson B. D., Somerville R. L., Epperty B. R., Dekker E. E. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 9. P. 5226-5232.
87. Попов В. О., Шумилин И. А., Устинникова Т. Б., Ламзин В. С., Егоров Ц. А. // Биооргани. химия. 1990. Т. 16. № 3. С. 324-335.
88. Dufour E. // Biochimie. 1988. V. 70. P. 1335-1342.

89. Barkholt V. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 167. № 2. P. 327-338.
90. Arlaud G. J., Willis A., Gagnon J. // Biochem. J. 1987. V. 241. P. 711-720.
91. Mackinnon C. M., Carter P. E., Smyth J., Dunbar B., Fothergill J. E. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 169. № 3. P. 547-553.
92. Theerasilp S., Hitosuya H., Nakaja S., Nakaja K., Nakamura Y., Kurihara Y. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 12. P. 6655-6659.
93. Остославская В. И., Ревина Л. И., Котлова Е. К., Сурова И. А., Левин Е. Д., Тимохина Е. А., Степнов В. М. // Биооргани. химия. 1986. Т. 12. № 8. С. 1030.
94. Tsunazawa S., Masaki T., Hirose M., Soejima M., Sakiyama F. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 7. P. 3832-3839.
95. Titani K., Torff H.-J., Hormel S., Kumar S., Walsh K. A., Rödl J., Neuroth H., Zwilling R. // Biochemistry. 1987. V. 26. № 1. P. 222-226.
96. Костров С. В., Стронгин А. Я. // Молекуляр. биология. 1989. Т. 23. Вып. 1.
97. Америк А. Ю., Чистякова Л. Г., Остроумова Н. И., Гуревич А. И., Антонов В. К. // Биооргани. химия. 1988. Т. 14. № 3. С. 408-411.
98. Dunbar J. C., Bradshaw R. // Biochemistry. 1987. V. 26. № 12. P. 3471-3478.
99. Tomita N., Izumoto Y., Horii A., Doi S., Yokouchi H., Ogawa M., Mori T., Matsubara K. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1989. V. 158. № 2. P. 569-575.
100. Fukushima J., Yamamoto S., Morihara K., Atsumi Y., Takeuchi H., Kawamoto S., Okuda K. // J. Bacteriol. 1989. V. 171. № 3. P. 1698-1704.
101. Арзамасова Н. М., Гевондики Н. М., Чертова Е. Н., Назимов И. В., Газрильева Е. Е., Алданова Н. А., Модянов Н. Н. // Биооргани. химия. 1987. Т. 13. № 1.
102. Kato H., Chihara M., Nishioka T., Murata K., Kimura A., Oda J. // J. Biochem. 1987. V. 101. № 1. P. 207-215.
103. Maita T., Tanaka H., Konno K., Matsuda G. // J. Biochem. 1987. V. 102. № 5.
104. Maita T., Onishi H., Yajima E., Matsuda G. // J. Biochem. 1987. V. 102. № 1.
105. Whitehead T. R., Rabinowitz J. C. // J. Bacteriol. 1988. V. 170. № 7. P. 3255-3261.
106. Brunisholz R. A., Bissig I., Wagner-Huber K., Frank G., Suter F., Niederer E., Zuber H. // Z. Naturforsch. 1989. B. 44c. S. 407-414.
107. Колосов В. Л., Золотарев А. С. // Биооргани. химия. 1990. Т. 16. № 8. С. 1060-1068.
108. Ефимов В. А., Андреева А. В., Ревердатто С. В., Чазмазчева О. Г. // Биооргани. химия. 1988. Т. 14. № 11. С. 1573-1576.
109. Колосов В. Л., Лезович О. Н., Абдулаев Н. Г., Золотарев А. С. // Биооргани. химия. 1989. Т. 15. № 9. С. 1284-1286.
110. Кутузов М. А., Шмуллер В. Е., Заргаров А. А., Тележинская И. Н., Левина Н. Б., Золотарев А. С., Абдулаев Н. Г. // Биооргани. химия. 1990. Т. 16. № 9. С. 1218.
111. Бухаров А. А., Колосов В. Л., Золотарев А. С., Абдулаев Н. Г. // Биооргани. химия. 1989. Т. 15. № 7. С. 927-939.
112. Бухаров А. А., Колосов В. Л., Золотарев А. С. // Биооргани. химия. 1990. Т. 16. № 9. С. 1210-1217.
113. Yoshizaki F., Fukazawa T., Mishina Y., Sugimura Y. // J. Biochem. 1989. V. 106. № 2. P. 282-288.
114. Галактионов С. Г., Цейтлин В. М., Леонова В. И., Николайчик В. В., Мизнева Л. М. // Биооргани. химия. 1984. Т. 10. № 1. С. 5-17.
115. Brandsch R., Hinkkanen A. E., Mauch L., Nagurskij H., Decker K. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 167. № 2. P. 315-320.
116. Cederlund E., Lindqvist Y., Söderlund G., Brändlén C.-J., Jörnvall H. // Eur. J. Biochem. 1988. V. 173. P. 523-530.
117. Ealing P. M., Casey R. // Biochem. J. 1988. V. 253. P. 915-918.
118. Илларионов Б. А., Протопопова М. В., Каргинов В. А., Мергеев Н. П., Гутельзон И. И. // Биооргани. химия. 1988. Т. 14. № 3. С. 412-415.
119. Zylstra G. J., Olsen R. H., Ballou D. P. // J. Bacteriol. 1989. V. 171. № 11. P. 5915.
120. Tanizawa K., Ohshima A., Scheidegger A., Inagaki K., Tanaka H., Soda K. // Biochemistry. 1988. V. 27. № 4. P. 1311-1316.
121. Ikura K., Nasu T., Yokota H., Tsuchiya Y., Sasaki R., Chiba H. // Biochemistry. 1988. V. 27. № 8. P. 2898-2905.
122. Ogawa H., Konishi K., Fujioka M. // Biochim. et biophys. acta. 1989. V. 996. P. 139-141.
123. Ohba Y., Minowa O., Mizuno Y., Shiokawa H. // J. Biochem. 1987. V. 102. № 5.
124. Ametani A., Kaminogawa S., Shimizu M., Yamauchi K. // J. Biochem. 1987. V. 102. № 2. P. 421-425.
125. Huygen R., Crabeel M., Glansdorff N. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 166. № 2.
126. Baur H., Stalon V., Falmagne P., Luethi E., Haas D. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 166. № 1. P. 111-117.
127. Куранова И. П., Терзян С. С., Воронова А. А., Смирнова Е. А., Вайнштейн Б. К., Хёне В., Хансен Г. // Биооргани. химия. 1983. Т. 9. № 12. С. 1611-1619.
128. Безбородова С. И., Чепурнова Н. К., Шляпкикова С. В. // Биооргани. химия. 1988. Т. 14. № 7. С. 893-904.
129. Kiyono K., Miura K., Kushima Y., Hikiji T., Fukushima M., Shibuya I., Ohta A. // J. Biochem. 1987. V. 102. № 5. P. 1089-1100.

130. Липкин В. М., Губанов В. В., Храмов Н. В., Василевская И. А., Атабекова Н. В., Мурадов Х. Г., Шуваева Т. М., Сурина Е. А., Заграничный В. Е., Ли Т. // Био-
орган. химия. 1990. Т. 16. № 1. С. 118-120.
131. Мещерякова Е. А., Айванян А. Е., Костецкий П. В., Мирошников А. И. // Био-
орган. химия. 1982. Т. 8. № 3. С. 349-363.
132. Костецкий П. В., Владимиров Р. Р. // Биоорган. химия. 1989. Т. 15. № 11.
133. Tsai I.-H., Liu H.-C., Chang T. // Biochem. et biophys. acta. 1987. V. 916. P. 94-99.
134. Hara S., Kudo I., Matsuta K., Miyamoto T., Inoue K. // J. Biochem. 1988. V. 104.
P. 326-328.
135. Tsukagoshi Y., Nikawa J., Yamashita S. // Eur. J. Biochem. 1987. V. 169. № 3.
136. Плетьев В. З., Кузин А. П., Маликина Л. В. // Биоорган. химия. 1982. Т. 8. № 12.
137. Структура и функции антител./Ред. Л. Глиин, М. Стьюарт. М.: Мир, 1983.
138. Pan Y.-C. E., Stern A. S., Familletti P. C., Khan F. R., Chizzonite R. // Eur. J. Bio-
chem. 1987. V. 166. №1. P. 145-149.
139. Балаж А. Биология опухолей. Сомнения и надежды. М.: Мир, 1987.
140. Huberg F. Le., Greves P., Terenius L. // Biochimie. 1988. V. 70. P. 65-68.
141. Якубе Х.-Д., Ешкит Х. Аминокислоты, пептиды и белки: Пер. с нем. М.:
Мир, 1985.
142. Рындич А. В., Кашуба В. И., Кавсан В. М., Зубак С. В., Гложаник И. // Молеку-
ляр. биология. 1989. Т. 23. Вып. 5. С. 1355-1363.
143. Рупасов В. В., Морозов С. Ю., Канюка К. В., Журина В. Ю., Лукашева Л. И.,
Завриев С. К. // Молекуляр. биология. 1990. Т. 24. Вып. 2. С. 448-459.
144. Радавский Ю. Л., Витер С. С., Турова И. П., Зайцева Л. С., Явскульс Л. В.,
Саарма М. Ю., Гребенчиков Н. И., Баратова Л. А. // Биоорган. химия. 1989.
Т. 15. № 5. С. 615-619.
145. Козловская Т. М., Пушко П. М., Станкевич Э. И., Дреймане А. Я., Спикер Д. Я.,
Гринштейн Э. Э., Дрейлина Д. Э., Веиц А. Э., Осе В. П., Пумпен П. П.,
Грен Э. Я. // Молекуляр. биология. 1988. Т. 22. Вып. 3. С. 731-740.
146. Козлов Э. А., Родник Н. В., Левитина Т. Л., Гусак Н. М., Атепализина С. А. //
Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 12. С. 1675-1677.
147. Козлов Э. А., Левитина Т. Л., Гусак Н. М., Овандер М. Н., Серебряный С. Б. //
Биоорган. химия. 1981. Т. 7. № 7. С. 1008-1015.
148. Рупасов В. В., Морозов С. Ю., Канюка К. В., Журина В. Ю., Лукашева Л. И.,
149. Андреева Н. С., Гуцина А. Е., Жданов А. С., Печик Н. В., Софров М. Г., Федо-
ров А. А. // Молекуляр. биология. 1989. Т. 23. Вып. 6. С. 1523-1534.
150. Baba T., Kashiwabara S., Watanabe K., Itoh H., Michikawa Y., Kimura K., Taka-
da M., Fukutizu A., Arai Y. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 20. P. 11920-11927.
151. Попов Е. М. Структурная организация белков. М.: Наука, 1987.
152. Хабарова Е. И., Дубовский П. В., Василенко И. А., Заскиова Е. Н., Гусев Д. Г.,
Огарель А. А. // Биол. мембраны. 1989. Т. 6. № 4. С. 378-385.
153. Дубовский П. В., Есипова О. В., Василенко И. А., Звонкова Е. Н. // Биол. мембра-
ны. 1992. Т. 9. № 2. С. 184-192.

Поступила в редакцию 30.VII.1991

E. N. ZVONKOVA, S. V. KUZMINA, O. V. ESIPOVA

PROTEIN MOTIFS AND ITS STRUCTURE-FUNCTIONAL ROLE

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

The review deals with repeating fragments of amino acid sequences, so-called «mo-
tifs», that are important in maintaining structural integrity and/or function of various
proteins, especially those interacting with phospholipid aggregates. The occurrence of
Phe-Leu-Gly motif characteristic for the amino acid sequence of the primate immuno-
deficiency viruses fusion peptides is analysed in various proteins, as well as tripeptide
fragments of general formula $X_{aa}-X_{ab}-Gly$ (X_{aa} - Phe, Tyr; X_{ab} - hydrophobic amino
acids Ala, Val, Leu, Ile) homologous to the above motif and retro-sequences $Gly-X_{ab}-X_{aa}$.
These tripeptide repeats are characteristic for the amino acid sequences of complex
membrane proteins, viral envelope proteins, proteinases and proteins connected with
energy transfer or interacting with lipids. These repeats are frequently met in conser-
vative regions of amino acid sequences, in sites readily accessible for other molecules
at the boundary of or between structured fragments, this being due to the backbone
semi-coiled form's preference in the given amino acid fragment. This protein motif
appears to play an important role at the initial stages of the large protein's interaction
with the phospholipid membrane.