



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 547.96:541.69

СХОДСТВО СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ
ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ
И НЕКОТОРЫХ ПЕПТИДНО-БЕЛКОВЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ

Чипенс Г.И.

*Институт органического синтеза
Академии наук ЛатвССР, Рига*

Применение некоторых принципов системного анализа и теории информации в сопоставлении структур и функций пептидно-белковых биорегуляторов позволило нам сделать вывод [1], что биологические функции этих соединений определяются наборами свойств (сигнатурой [1, 2]) «активных» участков молекул. Согласно принципу эквивокации, или двусмысленности причины эффекта [2], в определенных ситуациях эти наборы свойств могут быть одинаковыми у соединений, имеющих различные химические структуры. Учитывая эволюцию и мутационные изменения структур пептидно-белковых биорегуляторов (и соответствующих им клеточных рецепторов), следует отметить, что однотипные функции этих соединений могут обеспечиваться структурами, содержащими не только идентичные или гомологичные аминокислоты (например, валин, изолейцин, лейцин), но и различающиеся аминокислотные остатки, которые, однако, в определенных ситуациях являются носителями одинаковых сигнатур (например, группы аминокислот валин, пролин, глицин, изолейцин или лизин, аргинин, глутамин, аспарагин и др. [1]). Несмотря на то что каждая функция пептидно-белкового биорегулятора определяется своим набором свойств составляющих его аминокислот, некоторое представление о возможной эквивифункциональности аминокислотных остатков могут дать результаты многокомпонентного анализа Снесса, особенно расположение аминокислот на векториальных диаграммах [3].

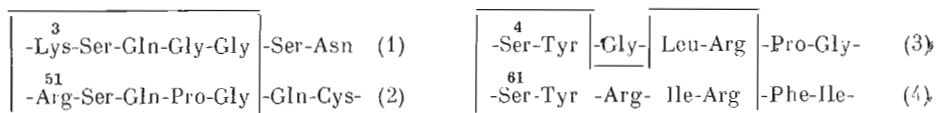
В связи с вышесказанным вызывает интерес выявленное нами структурное сходство между отдельными группами ингибиторов протеиназ, с одной стороны, и пептидными лигандами широкого спектра действия (иммуностимуляторы, гормоны, рилизинг-факторы и др., см. таблицу) — с другой. Узпавание ингибиторов протеиназами и их комплексобразование обеспечивается главным образом последовательностью ВАВАВ, где В — лизин, аргинин, глутамин или аспарагин, а А — преимущественно гидрофобные аминокислоты или аминокислоты, содержащие гидроксильную группу (таблица). Сходные с ними структурные элементы, строение которых весьма близко к так называемым общим фрагментам второго типа [1], имеются и в других группах биологически активных пептидов. Учитывая поразительное сходство ряда параметров пролина и глицина [3] (см. выделенные курсивом дипептиды в таблице), приходим к выводу, что эквивифункциональными могут быть фрагменты пептидных цепей

Сходство структур ингибиторов протениназ и некоторых других биологически активных пептидов *

Фактор тимуса	9(4—9)	$\overline{\text{Glu-Ala-Lys-Ser-Gln-Cly-Ser-Asn}}$
Фактор половой аглютинации дрожжей	6(1—6)	$\text{Arg-Gly-Pro-Phe-Pro-Ile}$
Ингибитор из соевых бобов DII	75(20—32)	$\text{-Cys-Met-Cys-Thr-Arg-Ser-Met-Pro-Pro-Gln-Cys-Ser-Cys-}$
Ингибитор из фасоли садовой	74(40—52)	$\text{-Cys-Met-Cys-Thr-Arg-Ser-Met-Pro-Gly-Lys-Cys-Arg-Cys-}$
Ингибитор из поджелудочной железы	56(44—23)	$\text{-Thr-Gly-Pro-Cys-Lys-Ala-Arg-Ile-Ile-Arg-Tyr-Phe-Tyr-}$
Токсин (<i>N. nivea</i>)	74(49—57)	$\text{-Cys-Pro-Lys-Val-Lys-Pro-Gly-Val-Asu}$
БПП (<i>A. h. blomhoffii</i>)	44(4—14)	$\overline{\text{Glu-Gly-Leu-Pro-Arg-Pro-Lys-Ile-Pro-Pro}}$
БПП (<i>B. jaraçaca</i>)	9(4—9)	$\text{Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro}$
Ингибитор из фасоли lima	83(22—34)	$\text{-Cys-Ala-Cys-Thr-Lys-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Cys-Arg-Cys-}$
Ингибитор Боумана — Бирка	74(42—24)	$\text{-Cys-Ala-Cys-Thr-Lys-Ser-Asn-Pro-Pro-Gln-Cys-Arg-Cys-}$
Ингибитор из соевых бобов DII	75(47—59)	$\text{-Cys-Met-Cys-Thr-Arg-Ser-Gln-Pro-Gly-Gln-Cys-Arg-Cys-}$
Ингибитор Кувица	181(59—74)	$\text{-Ser-Pro-Ser-Tyr-Arg-Ile-Arg-Phe-Ile-Ala-Glu-Gly-His-}$
Люлиберлин	40(4—10)	$\overline{\text{Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH}_2}$
α -Фактор дрожжей	13(4—13)	$\text{Trp-His-Trp-Leu-Gln-Leu-Lys-Pro-Gly-Gln-Pro-Met-Tyr}$
Вазоактивный пептид кишечника	28(8—20)	$\text{-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-}$
Секретин	37(8—20)	$\text{-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Asp-Ser-Ala-Arg-Leu-Gln-}$
Тафин (IgG)	446(286—298)	$\text{-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Gln-Gln-Tyr-Asc-Ser-}$
Ригин (IgG)	446(338—350)	$\text{-Lys-Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-Clu-Pro-Gln-Val-Tyr-Thr-}$
Глюкагон	29(8—20)	$\text{-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-}$
Панкреатический пептид	36(29—36)	$\text{-Asn-Val-Val-Thr-Arg-Pro-Arg-Tyr-NH}_2$
Антипаин	4(4—4)	$\text{OH-C-Arg-Val-Arg-CO-Phe-OH}$
БПП (<i>B. jaraçaca</i>)	5(4—5)	$\overline{\text{Glu-Lys-Phe-Ala-Pro}}$

* Первая цифра указывает число аминокислот в молекуле. Цифры в скобках — номера концевых аминокислот приведенной далее аминокислотной последовательности. Курсивом выделены идентичные и предположительно эквивалентные аминокислотные остатки, жирным шрифтом — основные аминокислоты и их функциональные эквиваленты — амиды карбоновых кислот. Сокращения: БПП — бродячий пептид кишечника человека (млекопитающий белок B₀), иммуностимуляторы тафин и ригин являются тетрапептидами с последовательностью аминокислот Tyr-Lys-Pro-Arg и Gly-Gln-Pro-Arg соответственно.

фактора тимуса (1) и двухголового ингибитора ДИ (2) из соевых бобов, люлиберина (3) и ингибитора Куница (4) и других, представленных в таблице биорегуляторов, например:



Рамкой обведены идентичные или предпочтительно эквивалентные аминокислотные остатки. Именно выделенные здесь последовательности аминокислот (2 и 4) образуют «активный» центр ингибиторов протеиназ [4].

Выявленное структурное сходство соединений (таблица), возможно, является основой однотипных механизмов их действия на клеточном и молекулярном уровне и (или) отражает происхождение в ходе эволюции ферментов группы трипсина и рецепторных белков этих лигандов от одного общего предшественника. Следует отметить, что реакции ограниченного протеолиза с участием сериновых и других протеиназ широко распространены в живой природе и их регуляция (как стимулирование, так и торможение) имеет важное значение в регуляции различных биохимических и физиологических процессов живых организмов, в том числе таких, как деление и рост клеток, реакции иммунного ответа, злокачественная и вирусная трансформация клеток и др. [5].

Для решения поднятой проблемы в первую очередь, по-видимому, целесообразно исследовать «перекрестные» реакции перечисленных в таблице лигандов в различных биологических тест-системах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chipens G. I., Krikis A., Polevaja L. K. (1978) in: *Biophysical and Biochemical Information Transfer in Recognition* (Vassileva-Popova J. G., Jensen E. V., eds), pp. 23-48, Plenum Press, N. Y.
2. Quastler H. (1963) in: *Theoretical and Mathematical Biology* (Waterman T. H., Morowitz H. I., eds), pp. 313-340, Blaisdell Publ. C., N. Y.
3. Sneath P. H. A. (1966) *J. Theoret. Biol.*, **12**, 157-195.
4. Janin J., Clothia C. (1976) *J. Mol. Biol.*, **100**, 197-211.
5. Локшина Л. А. (1977) в сб.: *Успехи биологической химии*, т. 18, с. 162-184, «Наука», М.

Поступило в редакцию
24.III.1980

SIMILARITY OF STRUCTURAL ELEMENTS IN PROTEINASE INHIBITORS AND SOME PEPTIDE OR PROTEIN BIOREGULATORS

CHIPENS G. I.

*Institute of Organic Synthesis, Academy
of Sciences of the Latvian SSR, Riga*

Structural similarity has been revealed between the active sites of proteinase inhibitors (Kuniz's inhibitor, Bowman-Birk's inhibitor, bradykinin-potentiating peptides etc.) and structural elements of various bioregulators of peptide and protein nature (thymus circulating factor and other peptide immunostimulants, luliberin, matting factors of yeast etc.). It is suggested that structural similarity might underlie uniform mechanisms of their action on cellular and molecular level and/or might be a consequence of origination of trypsin-like enzymes and of receptor proteins for the above-mentioned ligands from a common precursor.