

3. Liem R. K. H., Scheraga H. A. Mechanism of action of thrombin on fibrinogen. III. Partial mapping of the active sites of thrombin and trypsin//Arch. Biochem. and Biophys.—1973.—158, N 1.—P. 387—395.
4. Mechanism of action of thrombin on fibrinogen. Size of the  $\alpha$ -fibrinogen-like peptide that contacts the active side of thrombin//J. C. Meinwald, R. A. Martinelli, G. W. van Nispen et al.//Biochemistry.—1980.—19, N 16.—P. 3820—3825.
5. Liem R. K. H., Scheraga H. A. Mechanism of action of thrombin on fibrinogen. IV. Further mapping of the active site of thrombin and trypsin//Arch. Biochem. and Biophys. A.—1974.—160, N 1.—P. 333—339.
6. Study of specificity of thrombin with tripeptidyl-p-nitroanilide substrates//M. Pozsgay, G. C. Szabo, E. Bajusz et al.//Eur. J. Biochem.—1981.—115, N 3.—P. 491—495.
7. Inhibition of thrombin and trypsin by tripeptide aldehydes./ S. Bajusz, E. Barabas, P. Tolney et al.//Int. J. Peptide and Protein Res.—1978.—12, N 1.—P. 217—221.
8. Fenton J. W. II. Regulation of thrombin generation and function//Semin. Throm. Hemost.—1988.—14, N 3.—P. 234—240.
9. Пояркова С. А., Кибирев В. К., Серебряный С. Б. Исследование ингибиторного действия метиловых эфиров аргининсодержащих олигопептидов на тромбин и трипсин//Укр. биохим. журн.—1987.—58, № 5.—С. 5—11.
10. Пояркова С. А., Кибирев В. К., Серебряный С. Б. Ингибирование протеолитической активности тромбина метиловыми эфирами аргининсодержащих олигопептидов//Укр. биохим. журн.—1986.—58, № 6.—С. 3—7.
11. Класов А. А., Березин И. В. Применение интегральной формы уравнения скорости для определения кинетических констант ферментативной реакции//Биохимия.—1972.—36, № 1.—С. 170—183.
12. The refined 1,9 Å crystal structure of human  $\alpha$ -thrombin: interaction with D-Phe-Pro-Arg-chloromethylketone and significance of the Tyr-Pro-Pro-Trip insertion segment//W. Bode, I. Mayer, U. Baumann et al.//EMBO J.—1989.—8, N 11.—P. 3467—3475.
13. Бахшиев Н. Г. Спектроскопия межмолекулярных взаимодействий.—Л.: Наука, 1972.—265 с.
14. Свердловца Ш. В. Электронные спектры в органической химии.—Л.: Химия, 1973.—248 с.
15. Лакович Дж. Основы флуоресцентной спектроскопии.—М.: Мир, 1986.—496 с.
16. Струкова С. М., Семенова О. А., Киреева Е. Ф. Регуляция активности  $\alpha$ - $\beta/\gamma$  форм тромбина гепарином и индолом//Биохимия.—1980.—45, № 4.—С. 738—748.

Ин-т біоорг. хімії і нафтохімії АН України,  
Київ

Одержано 10.12.91

УДК 517.150.6

Н. Н. Береговська, О. В. Савич

## МОЖЛИВЕ КОДУВАННЯ ЦИТОХРОМУ $C_1$ ДІЛЯНКАМИ МІТОХОНДРІАЛЬНОГО ГЕНОМУ

Проведено порівняння амінокислотних послідовностей та розраховано показники гомологічності для цитохромів  $C_1$ -типу і білків НД6, які кодуються ділянками мітохондріального геному. Останні мають найбільшу гомологічність у відношенні до цитохрому  $C_1$ . У геномі мітохондрій ген, який кодує білок НД6, розташований поряд з геном, що кодує цитохром  $b$  — компоненту II комплексу дихального ланцюга, до якого входить і цитохром  $C_1$ .

Визначення структури мітохондріального геному дрозофіли [1] виявило, що склад його той самий, що й у генома мітохондрій хребетних, але порядок розташування дещо інший. Ці розбіжності продемонстровано на мал. 1, де геном дрозофіли поділено на чотири ділянки, які різняться за напрямом зчитування інформації з мРНК. У порівнянні з геномом дрозофіли у мітохондріальному геномі хребетних (людина, бик, миша, амфібія) ділянки 2 і 4 помінялися місцями. Крім того, як видно з цього малюнка, помінялося положення ділянок, які кодують 10 тРНК. Послідовність генів у геномі дрозофіли відтворює поступове ускладнення у процесі еволюції дихального ланцюга. На ділянці 1 кодується елемент НАДН-дегідрогеназного комплексу НД1. На ді-

© Н. Н. БЕРЕГОВСЬКА, О. В. САВИЧ, 1992



123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890123456

- 1. --GWGCVI-LVLCGYIPSPKSSFCVFCMVLGV--S-LLFLAY-MM (174-1)
- 2. --GVGGSVL-IVLCGYIPSPKSSFCVFCMVP-PIV-S-LIFLIYIAM (175-1)
- 3. --GVFGSVI-IGLGGYIPSPKALGL-CCVLF--SSLVFI-YNNM (174-1)
- 4. --CAGAAIV-LGLAAYFSPNSAVVVLGLVVMMSVSV--MY-IM (172-1)
- 5. -VFITQILLITGLA----LPHI-MNEP-LIISTFILL-S-YLMLQII (175-1)
- 6. EP-PTGVSIREGI--YFN-PYFPGQAICMAPPIYNEVLER---NNG (1-173)

123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890

- 1. S-VLVFVGGSWAERY-E-EIAMATTYCFVVMGG-L-YILFVMLG--MYSGGFNLI-IVC
- 2. FAGLYAKNSLWIEPY-Q-ETAMATTYCFVVMGG-L-YILFVMLG--MYSGGFNLY-IGC
- 3. PG-LILWNSCWTEPY-E-ETAMATTYCFVVMGG-L-YILFVMLG--MYSGGFGLY-MLC
- 4. F-VVS-W-SGWAERYE---KARAASYAFVVMGG-L-YILFL-VIS-LFSSGFSVI-VLC
- 5. F-LTL-KISWENE-----NSALSTVYIFLVMGG-L-FILFL-IVSYWFSK-TMLASLLC
- 6. -SKISDY---FFKPYENPEAFAANGAL---PPDLSYIVRARHGCEHYV--FSLETCYC
- 7. Y-LL-NPKK-----YIPG-TKAV---FGLKFKQDRADLIAY-LKATSS
- 8. Y-LT-NPKK-----YIPG-TKMA---FGGKIKKEDRDNLITY-LKKA-CE
- 9. Y-LE-NPKK-----YIPG-TKMA---FGGLYKAKDRDMLPTY-MLEAS-K
- 10. Y-LE-NPKK-----YIPG-TKMA---FGGLYKDEDRNDITP-MLEAT-A
- 11. Y-LE-NPKK-----YIPG-TKAV---FAGLKKANERADLIAY-LKE-STK
- 12. Y-LE-NPKK-----YIPG-TKAV---FTGISKKKERTQLIAY-LKATNE
- 13. Y-LE-NPKK-----YIPG-TKMI---FVGIKKEERADLIAY-LKATNE
- 14. Y-IP-DPNAJGQADKATGSRKMT---FKLAND-QCKDVAAY-L--ATIK; J=YLKKTFTDK
- 15. Y-LE-NPKA-VV---PG-TKAV---FVGLKMPQDRADVIAY-LKQLSGK
- 16. Y-YK-DPKAFVLEKSDPKAKSKTFLTKD-DELENVIAY-IK--TIK
- 17. -----AMPG-FNGRLEPLQIEDVAAYVVDGAEKGV
- 18. -----AMPA-FGGRLVDRDIEDAANNVVISQSEKGV
- 19. -----PMPA-WEGVLESEDEIVAVTDVVTTCAGCAGAWAVY
- 20. -----AMPA-FGSRLEAETDEDVANFVLEZEKWE; P=D AFA N, Z=E AFA Q
- 21. -----MPAKGGNPLD-TD-KQVCDAAVAVMNEVL
- 22. -----MFAKGGREKL-TDA-QVCAAVAVMVCQSK
- 23. -----MPPKGTQADG-SD-DELRBAI-RKMSG-L
- 24. -----PMKP---NA-V-SD-DEACTLAKWVLSQK
- 25. -----PMPP---N-QV-TDAE-ALTLAQWVLSK
- 26. -----PMPP---NF-V-TE-EEAKTIAEWVLSQK
- 27. -----PMPP---NP-V-TE-EEAKTIAEWVLTIK
- 28. -----PMPP---NA-V-S-PEFAKTIAEWVLTIK
- 29. -----PMPP---NF-V-SDAE-ANKLAEWVLTIK

Мал. 1. Порівняння структури мітохондріального геному дрозофіли та хребетних (за даними роботи [1])

лянци 2 — ще один білок НАДН-дегідрогеназного комплексу НД6 і цитохром b, який входить до комплексу II дихального ланцюга. На ділянці 3 кодуються три білки НАДН-дегідрогеназного комплексу НД4L, НД4 та НД5. На 4-й ділянці — ще два білки НАДН-дегідрогеназного комплексу НД2 та НД3, три білки з останнього III комплексу дихального ланцюга — компоненти цитохромоксидази та дві АТФази.

У комплексі II дихального ланцюга, крім цитохрому b, є й цитохром C<sub>1</sub>. В нашій роботі [2] виявлено, що білок НД6, який кодується на тій самій ділянці мітохондріального геному, при зчитуванні у зворотньому напрямі у високому ступені є гомологічним цитохрому C<sub>1</sub>. Далі ми наведемо додаткові аргументи на користь того, що білок НД6 при зчитуванні у зворотньому напрямку є гомологічним цитохрому C<sub>1</sub>.

На мал. 2 зіставлено амінокислотні послідовності білків НД6 та різних цитохромів С. Це порівняння дещо відрізняється від запропонованого в роботі [2]. Розрахунок показників гомологічності  $\bar{C}_{\text{відн}}$  між двома послідовностями провадили за формулою, запропованою в роботі [3]:

$$\bar{C}_{\text{відн}} = \frac{A + A_1}{N}$$

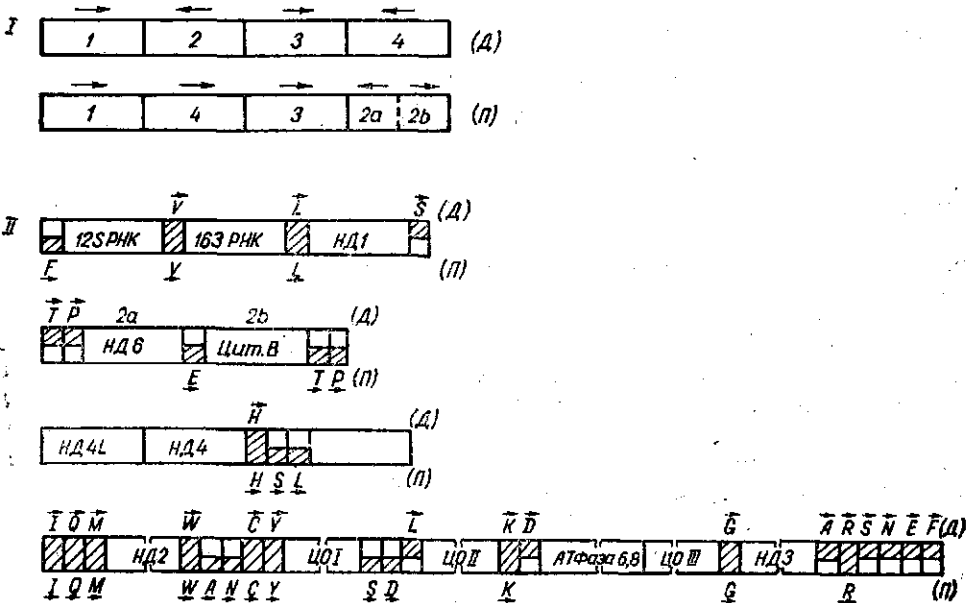
де  $A$  — число збігів однакових амінокислотних залишків;  $A_1$  — число збігів різних амінокислотних залишків, але належних до тієї самої групи з наступних семи: 1) G, A, P; 2) V, L, I; 3) S, T; 4) C, M; 5) K, R, H; 6) D, E, Q, N; 7) F, Y, W. Величина  $N$  означає число пар амінокислотних залишків, які порівнюються, виключаючи ті ділянки, де хоча б у одній з порівнювальних послідовностей є пропуски (делеції). Розрахунки на ЕОМ ЕКЛІПС проведено для повних послідовностей та для ділянок, які прилягають у цитохромах С до гену і зображені на мал. 2 (33 позиції з 26 до 58). Для семи груп білків з різною кількістю білків у кожній групі обчислювали середні арифметичні значення  $\bar{C}_{\text{відн}}$ , які наведені у таблиці. З таблиці видно, що білок НД6 найближчий за показником до цитохрому C<sub>1</sub>. При порівнянні ділянок, які прилягають до генів, спостерігається якісно та сама картина, але показники гомологічності для них, як правило, вищі, ніж для повних послідовностей. В усіх цитохромів типу С є ділянка з п'яти амінокислотних залишків, які безпосередньо прилягають до гену: С — СН. У послідовності білка НД6 ця група не зберігається. Перший залишок цистеїну С зберігається у двох випадках з п'яти, в інших його замінено на тирозин Y або на фенілаланін F. Слід відзначити, що в цих амінокислотах є близькі кодуючі триплети: ТСТ (С, цистеїн), ТАТ (Y, ти-

Середні показники гомологічності  $\bar{C}_{\text{відн}}$  між амінокислотними послідовностями білків НД6 та цитохромів С-типу

Білок	Білок							
	НД6	C <sub>1</sub>	C	C <sub>2</sub>	F	C <sub>555</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>551</sub>
	Число білків у групі							
	5	1	7	3	4	2	1	6
НД6	0,58; 0,54	0,37	0,25	0,20	0,27	0,20	0,21	0,25
C <sub>1</sub>	0,34	X	0,32	0,25	0,28	0,23	0,21	0,33
C	0,29	0,54	0,77; 0,69	0,57	0,40	0,30	0,27	0,35
C <sub>2</sub>	0,24	0,40	0,54	0,58; 0,61	0,40	0,29	0,29	0,36
F	0,39	0,42	0,49	0,55;	0,68; 0,68	0,38	0,36	0,37
C <sub>555</sub>	0,24	0,35	0,44	0,55	0,46	0,65; 0,63	0,50	0,38
C <sub>5</sub>	0,27	0,30	0,34	0,43	0,41	0,42	X	0,44
C <sub>551</sub>	0,35	0,53	0,66	0,62	0,56	0,41	0,51	0,76; 0,77

розин), ТТТ (F, фенілаланін). Другий залишок цистеїну (C) у двох випадках замінений на залишок іншої амінокислоти, яка містить сірку,— метіоніну (M) або на лейцин (L), близький за структурою до метіоніну.

Таким чином, на ділянці НД6 при зчитуванні у зворотньому напрямку кодується білок, в якого досить близький предок з цитохро-



Мал. 2. Порівняння амінокислотних послідовностей білків, НД6 (за даними робіт [1, 4]) та цитохромів С-типу (за даними робіт [5—8])

мом С<sub>1</sub>. У геномі мітохондрій як дрозофіли, так і хребтних ділянка НД6 є суміжною з такою, яка кодує іншу компоненту комплексу II дихального ланцюга — цитохром b.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Clary D. O., Wolstenholme D. R. The mitochondrial DNA molecule of *Drosophila yakuda*: Nucleotide sequence, gene organization and genetic code//J. Mol. Evol.— 1985.— 22, N 2.— P. 252—271.
2. Савич А. В., Береговская Н. Н. Эволюция и изменчивость белков энергетической системы клеток // Биол. журн. Армении.— 1989.— 42, № 9—10.— С. 822—829.
3. Береговская Н. Н., Савич А. В. Возможное кодирование железосерных белков в митохондриальном геноме млекопитающих // Биополимеры и клетка.— 1988.— 4, № 5.— С. 238—245.
4. The complete nucleotide sequence of the *Xenopus laevis* mitochondrial genome/ B. A. Roe, D.-P. Ma, R. K. Wilson, J. F. N. Wong//J. Biol. Chem.— 1985.— 260, N 17.— P. 9759—9777.
5. The complete amino acid sequence of bovine cytochrome C<sub>1</sub>/S. Wakabayashi, H. Matzubara, H. Kim Chong et al.//Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1980.— 97, N 4.— P. 1548—1554.
6. Dayhof V. O.; Hunt T. L. Protein sequence database.— Washington: O. C., 1981.— 265 p.
7. Narita K., Titani K. Comparison of the primary structures of cytochromes C from two species of yeast//Proc. Jap. Acad.— 1965.— 16, N 9.— P. 831—836.
8. Dikerson R. E., Timkovich R., Amassy R. Y. The cytochrome C fold and the evolution of bacterial energy metabolism//J. Mol. Biol.— 1976.— 100.— P. 473—491.

Наук.-інж. центр. автомат. біотехн. систем «Сонар»  
Ін-ту кібернетики АН України ім. В. М. Глушкова, Київ

Одержано 02.12.91