

ДОСТОВЕРНЫЕ ВАРИАБЕЛЬНЫЕ УЧАСТКИ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ β -ЦЕПЕЙ ГЕМОГЛОБИНОВ ПРИМАТОВ

Костецкий П.В.

ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, 117997 г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 16/10, тел. (495) 335-6000,

E-mail: pykost1940@ibch.ru

Резюме. Для выявления вариабельных позиций и участков в гомологичных аминокислотных последовательностях близкородственных таксонов сравнивали выровненные аминокислотные (АК) последовательности β -цепей гемоглобинов (Hb β) представителей двух подотрядов приматов (12 высших обезьян *Haplorrhini* и 6 низших обезьян *Strepsirrhini*). При сравнении объединенной группы из 18 Hb β -последовательностей длиной 147 позиций обнаружили 45 вариабельных позиций, тогда как при обычном парном сравнении число замен не более 32. В трех вариабельных участках 1-14, 51-59, 117-136 имеется 27 вариабельных позиций (11, 6 и 10, соответственно). На множестве искусственных АК-последовательностей, получаемых перестановкой столбцов массива Hb β -последовательностей, показали, что вероятность случайного появления участка из 14 позиций, из которых 11 являются вариабельными, незначительна ($p < 0,01$). Каждый из вариабельных участков 51-59 и 117-136 может считаться достоверным ($p < 0,02$), только являясь «сателлитом» основного участка 1-14. В Hb β -последовательностях подотрядов *Strepsirrhini* и *Haplorrhini* характеристики и положение вариабельных участков заметно различаются. При этом участок 117-136 имеет 10 вариабельных позиций в Hb β -последовательностях подотряда *Strepsirrhini* и только 2 – подотряда *Haplorrhini*. Это дает возможность предсказать структуру таксонспецифичного пептида 113-124 CVLANHFGKEFT инвариантного для Hb β -молекул подотряда высших обезьян *Haplorrhini*.

Ключевые слова: профиль вариабельности, гемоглобин, вероятность, приматы.

THE SIGNIFICANT VARIABLE REGIONS OF HEMOGLOBIN β -CHAIN AMINOACID SEQUENCES OF PRIMATES

Kostetsky P.V.

*FGBUN Institute of Bioorganic Chemistry. Shemyakin and Ovchinnikov Russian Academy of
Sciences*

Summary. The aligned hemoglobin beta-chains (Hb β) aminoacid sequences (AA) of 18 *Primates* species (12 *Haplorrhini* and 6 *Strepsirrhini*) were compared to locate the variable positions and regions of homologous amino acid sequences. It was found that this group of 18 Hb β -sequences has 45 variable position, but the pairwise comparison gives maximum 32 AA-changes. Three variable regions 1-14, 51-59, 117-136 have 27 variable positions (11, 6 and 10). Using the great number of artificial homologous aminoacid sequences families - randomly permuted columns of Hb β -sequences - was possible to show that the presence of variable regions is not accidental. The probability of the by chance appearance of the region with 11 variable positions among 14 position is very low ($p < 0.01$). But each of the other two regions is significant ($p < 0.02$). only as satellite of the more variable region 1-14. The location and peculiarities of variable regions of *Strepsirrhini* and *Haplorrhini* Hb β -sequences are different. The variable region 117-136 contains 10 variable position of *Strepsirrhini* Hb β -sequences and only 2 variable position of *Haplorrhini* Hb β -sequences. This significant difference gives possibility to predict taxon-specific peptide structure for group of *Haplorrhini* Hb β -sequences – 113-124 CVLANHFGKEFT.

Key words: variability profile, hemoglobin, probability, *Primates*.

Введение. С увеличением числа доступных гомологичных аминокислотных последовательностей (АКП) белков, выполняющих одну и ту же функцию в различных организмах, растет число работ с анализом групп АКП таких белков [1-6]. В результате формируют профили изменчивости, в которых видны вариабельные и консервативные позиции [7]. Некоторые авторы сравнивают гомологичные АКП, принадлежащие определенному таксону или нескольким близким таксонам [8-10].

Например, подотряд чешуйчатых *Serpentes* (змеи) представлен рядом семейств, для которых известны АКП гомологичных фосфолипаз А2. Было установлено, что представители близкородственных семейств (*Elapidae*, *Colubridae* и *Viperidae*) могут иметь до 50% АК-замен, и часть из них сосредоточена в вариабельных участках [10].

Было также показано, что профили изменчивости миоглобинов двух отрядов млекопитающих – китообразных и приматов имеют существенные отличия. Эти отличия наиболее заметны в варибельном участке из 38 позиций, в котором число варибельных позиций в случае приматов почти вдвое выше, чем у китообразных. Авторы предположили, что наблюдаемые различия важны для изменения функциональных характеристик миоглобинов указанных отрядов млекопитающих [8]. Однако до настоящего времени отсутствует способ оценки достоверности отличий в профилях изменчивости гомологичных АКП близкородственных таксонов.

В данной работе при сравнении β -цепей гемоглобинов (Hb β -последовательностей) отряда приматов (*Primates*) определили число и местоположение варибельных позиций и достоверных варибельных участков в группах Hb β -последовательностей подотрядов *Haplorrhini* (высшие обезьяны) и *Strepsirrhini* (низшие обезьяны) из 12 и 6 АКП, соответственно. Аналогичный анализ выполнили и для объединенной группы из 18 Hb β -последовательностей отряда приматов. Сравнение профилей изменчивости Hb β -последовательностей подотрядов обнаружило достоверное различие в числе варибельных позиций в одинаково расположенных участках, что дало возможность предсказания структуры пептида, специфичного для подотряда *Haplorrhini*. Предложили метод оценки достоверности неслучайного возникновения варибельных участков с помощью численного эксперимента на множестве искусственных гомологичных АКП.

Материалы и Методы. В качестве объекта исследования были взяты Hb β -последовательности двух подотрядов приматов: 12 *Haplorrhini* (высшие обезьяны) и 6 *Strepsirrhini* (низшие обезьяны). Названия организмов и соответствующие им коды Hb β -последовательностей отвечают данным, содержащимся в банке белковых структур SwissProt. Подотряд высших обезьян *Haplorrhini*: *human* – HBB_human, *marmoset go* – HBB_calgo, *macaca mul* – HBB_macmu, *colobus red* – HBB_pilba, *langur han* – HBB_semen, *tarsius syr* – HBB_tarsy, *monkey gre* – HBB_chlae, *baboon yel* – HBB_papsy, *monkey spi* – HBB_atege, *marmoset sil* – HBB_calar, *capuchin br* – HBB_cebap, *tamarin bro* – HBB_sagf. Подотряд низших обезьян *Strepsirrhini*: *loris tar* – HBB_lorta, *loris nyc* – HBB_nycco, *otolemur cr* – HBB_otocr, *lemur cat* – HBB_lemca, *eulemur ful* – HBB_eulfu, *lemur var* – HBB_varvi.

Семейства искусственных гомологичных АКП получали методом Монте-Карло [11] случайной перестановкой столбцов двумерного массива выровненных Hb β -последовательностей. Так как в исходном и в случайных массивах элементы каждого столбца остаются неизменными, то и соответствующая позиция остается или

вариабельной или инвариантной (символ «*» или « »). При этом во всех случаях результаты сравнения гомологичных АКП могут быть представлены в виде «строк изменчивости» (Рис.1), составленных из постоянного количества символов «*» для позиций, содержащих АК-замены, и пробел « » для инвариантных позиций.

Поэтому для оценки вероятности случайного возникновения отдельного (основного) вариабельного участка выполняли численные эксперименты на 5000 модельных строках изменчивости, получаемых произвольной перестановкой элементов исходной строки изменчивости при помощи компьютерного датчика случайных чисел. Первым элементом модельной строки становится символ исходной строки со случайным номером в диапазоне 1-147 (длина исходной строки), после чего исходная строка лишается одного символа и делается короче. Вторым элементом модельной строки становится символ со случайным номером в диапазоне 1-146, после чего исходная строка вновь укорачивается, и формирование модельной строки изменчивости продолжается по достижении ее длины в 147 символов.

Полученную модельную строку изменчивости анализируют на присутствие участка заданной длины, в котором наблюдаемое количество вариабельных позиций (число «*»-элементов строки изменчивости – Рис.1) равно или превышает значение в исходной природной группе сравнения. Число модельных строк, в которых наблюдались участки с указанными свойствами, дает возможность оценивать частоту событий и тем самым определять вероятность случайного возникновения вариабельного участка в массиве сравниваемых природных Hb β -последовательностей.

При оценке вероятности случайного одновременного возникновения двух вариабельных участков (тандема) один из них менее вероятный считали основным. В численном эксперименте условием образования тандема с участием второго участка (сателлита) нужной длины считали значение суммы чисел вариабельных позиций в тандеме равное или превышающее уровень, наблюдаемый в исходной природной группе сравнения. Это снижало требования к основному участку и препятствовало его влиянию на уменьшение числа случайных событий, отвечающих условиям возникновения тандема. Отдельный участок или тандем считали достоверно вариабельными, если вероятность их случайного появления в численном эксперименте не превышала уровня 5% ($p \leq 0,05$).

Для оценки достоверности отличия вариабельности двух одинаково расположенных сателлитных участков Hb β -последовательностей двух подотрядов пороговым значением служила разница в количестве вариабельных позиций. Соответствующий численный эксперимент заключался в синхронной перестановке

элементов строк изменчивости АКП двух подотрядов и подсчете числа случаев, в которых упомянутая разница в участке нужной длины была не меньше порогового значения.

При построении профилей изменчивости на оси абсцисс откладывали номер позиции в массиве Hb β -последовательностей, а по оси ординат – значение вариабельности, определяемое как число различных АК-остатков отличных от доминирующего АК-остатка.

Координаты тяжелых атомов молекулы Hb β человека брались из банка трехмерных белков структур PDB.

Результаты и обсуждение. Среди Hb β -последовательностей подотряда *Haplorrhini* наибольшее число различий наблюдается для пары *tarsius syr/monkey gre* – 18 АК-замен, а в подотряде *Strepsirrhini* – для пары *otolemur cr/eulemur ful* – 30 замен (Табл. 1). При сравнении Hb β -последовательностей разных подотрядов наблюдается разброс значений от 10 до 32 АК-замен (пары *langur han/loris nyc* и *tarsius syr/lemur cat*, соответственно). При групповом сравнении 18 Hb β -последовательностей отряда приматов число вариабельных позиций не может быть меньше чем 32, наблюдаемых при сравнении пары *tarsius syr/lemur cat*, так как в остальных сравниваемых парах могут быть дополнительные АК-позиции доступные для мутаций.

Таблица 1. Матрица парных различий Hb β -последовательностей приматов. Числа над диагональю – абсолютное число АК-замен, под диагональю курсивом – различия в %%. Серым фоном выделены различия между подотрядами *Haplorrhini* и *Strepsirrhini*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		№№
0	7	9	8	5	14	8	10	6	6	7	8	14	12	17	26	26	25	human	(1)
5	0	8	12	7	17	8	9	7	5	4	6	13	12	19	26	25	25	marmoset go	(2)
6	5	0	7	5	19	3	3	10	10	9	7	13	12	17	22	26	20	macaca mul	(3)
5	8	5	0	6	16	7	6	9	10	9	10	17	15	15	25	29	23	colobus red	(4)
3	5	3	4	0	14	5	6	5	7	8	5	12	10	15	22	24	21	langur han	(5)
10	12	13	11	10	0	18	16	12	16	13	16	17	17	19	32	27	31	tarsius syr	(6)
5	5	2	5	3	12	0	4	9	9	8	7	13	12	18	22	26	21	cercocebus	(7)
7	6	2	4	4	11	3	0	11	11	8	8	13	12	15	23	26	21	baboon yel	(8)
4	5	7	6	3	8	6	7	0	7	7	8	15	13	20	26	26	25	monkey spi	(9)
4	3	7	7	5	11	6	7	5	0	6	8	13	11	18	27	28	26	marmoset ar	(10)
5	3	6	6	5	9	5	5	5	4	0	8	15	14	19	27	26	26	capuchin br	(11)
5	4	5	7	3	11	5	5	5	5	5	0	10	11	17	22	25	22	tamarin bro	(12)
10	9	9	12	8	12	9	9	10	9	10	7	0	2	15	23	23	23	loris tar	(13)
8	8	8	10	7	12	8	8	9	7	10	7	1	0	15	24	24	24	loris nyc	(14)
12	13	12	10	10	13	12	10	14	12	13	12	10	10	0	29	30	28	otolemur cr	(15)
18	18	15	17	15	22	15	16	18	18	18	15	16	16	20	0	18	5	lemur cat	(16)
18	17	18	20	16	18	18	18	18	19	18	17	16	16	20	12	0	16	eulemur ful	(17)
17	17	14	16	14	21	14	14	17	18	18	15	16	16	19	3	11	0	lemur var	(18)

Для поиска числа и местоположения всех возможных вариабельных позиций в Hb β -последовательностях отряда приматов выполняли групповое сравнение. Пример

сравнения группы из 7 Hb β -последовательностей представлен на Рис.1. Результат сравнения имеет простой вид «строки изменчивости», составленной из пробелов для инвариантных позиций и символов «*» для позиций, содержащих АК-замены.

10	20	30	40	50	60	70
MVHLTPEEKSAVTALWGKVNVDVGGG	ALGRLLVVYPW	TQRRFFESFGDLSTPD	AVMGNPKVKAHGKKVLG			
MVHLTAEEKAAVTALWGKVDVEDVGG	ALGRLLVVYPW	TQRRFFDSFGDLSTPA	AVMSNAKVKAHGKKVLN			
-VHLTPDEKNAVTALWGKVNVDVGG	ALGRLLVVYPW	TQRRFFDSFGDLSTAD	AVMGNPKVKAHGKKVLG			
-VHLTPDEKNAV	CALWGKVNVEEVGG	ALGRLLVVYPW	TQRRFFDSFGDLSS	PSAVMGNPKVKAHGKKVLS		
MTLLSAEENAHVTSLWGKVDVEKVG	GGEALGRLLVVYPW	TQRRFFESFGDLSS	PSAVMGNPKVKAHGKKVLS			
-VHLTGEEEKSAVTALWGKVNVDVGG	ALGRLLVVYPW	TQRRFFESFGDLSS	PSAVMGNPKVKAHGKKVLS			
-TFLTPEENGHV	TSLWGKVNVEKVG	GGEALGRLLVVYPW	TQRRFFESFGDLSS	PD	AIMGNPKVKAHGKKVLS	
*** **	*	**	*	*** *	*	*
80	90	100	110	120	130	140
AFSDGLAHL	DLNLKGT	FATLSELHCDKLH	VDPENFRLLGNV	LVCVLAHHFGKEFT	PPVQAAYQKV	VAGVAN
AFSDGMAHL	DLNLKGT	FAKLSELHCDKLH	VDPENFRLLGNV	LVCVLAHHFGKEFT	PQVQAAYQKV	VAGVAT
AFSDGLAHL	DLNLKGT	FAQLSELHCDKLH	VDPENFKLLGNV	LVCVLAHHFGKEFT	PQVQAAYQKV	VAGVAN
AFSDGLQHL	DLNLCGT	FAKLSELHCDKLH	VNPENFRLLGNV	LVCVLAHHFGKDFT	PEVQAAYEKV	VAGVAT
AFSEGLHHL	DLNLKGT	FAQLSELHCDKLH	VDPNFTLLGNV	LVVLAHFGNAFSP	AVQAAYQKV	VAGVAN
AFSDGLNHL	DLNLKGT	FAKLSELHCDKLH	VDPENFRLLGNV	LVVLAHFGKDFT	PQVQSAYQKV	VAGVAN
AFSEGLHHL	DLNLKGT	FAQLSELHC	VALHVDPENFKLLGNV	LVI	LAHFGNDFSPQT	QAAYQKVVTGVAN
*	*	*	*	*	*	*

ALANKYH human
 ALANKYH tarsius syr
 ALANKYH colobus red
 ALANKYH otolemur cr
 ALANKYH eulemur ful
 ALANKYH loris nyc
 ALANKYH lemur cat

Рис.1. Сравнение группы Hb β -последовательностей приматов (3 *Haplorrhini* и 4 *Strepsirrhini*). В нижней строке изменчивости символом «*» помечены позиции, содержащие АК-замены, а инвариантным позициям отвечает пробел « ». Серым фоном выделены достоверные вариабельные участки.

В строке изменчивости видно, что в сравниваемых Hb β -последовательностях вариабельными являются 44 позиции, тогда как при парном сравнении этих Hb β -последовательностей наблюдаемое число АК-замен не выше 30 для пары *otolemur cr/eulemur ful* (Табл. 1). Часть вариабельных позиций – 27 из 44 - расположено в трех участках общей длиной 45 АК-позиций. Вариабельный N-концевой участок из 14 АК-позиций содержит 11 вариабельных позиций, что отвечает уровню изменчивости 79%, тогда как для всей длины Hb β -последовательностей из 147 АК-позиций эта величина заметно ниже – 30%.

В численном эксперименте с использованием большого числа искусственных гомологичных АКП (см. Методы и материалы) показали, что вероятность случайного появления в любом месте участка длиной 14 АК-остатков с 11 или более вариабельными позициями очень мала и не превышает 0,01. Более того, при наличии участка с такими

характеристиками вероятностью случайного появления тандема с участием «сателлитного» участка не превышает 0,02.

Подобным образом сравнивали АКП трех групп (Табл. 2), каждая из которых принадлежала определенному таксону. В двух группах Hb β -последовательностей (*Primates* и *Strepsirrhini*) достоверным является основной вариабельный участок 1-14 ($p \leq 0,01$). Два других «сателлитных» участка обеих групп 51-59 и 117-136 становятся достоверными только в составе соответствующего тандема ($p \leq 0,02$). Интересно, что ни один из двух вариабельных участков третьей группы Hb β -последовательностей подотряда *Haplorrhini* 6-23 и 51-59 нельзя отнести к достоверным ($p > 0,3$), тогда как соответствующий тандем уже не является случайным ($p = 0,06$).

Таблица 2. Сравнение группы из Hb β -последовательностей отряда *Primates* и подотрядов *Strepsirrhini* и *Haplorrhini*. Нумерация АК-позиций соответствует Рис. 1.

Таксон группы сравнения /число Hb β -последовательностей	Число вариабельных позиций в группе	Местоположение достоверных вариабельных участков/число вариабельных позиций	Вероятность случайного появления основного участка 1-14	Вероятность случайного появления тандема из основного 1-14 и «сателлитного» участков *	
				Участок 51-59	Участок 117-136
<i>Primates</i> /18	45	1-14/11, 51-59/6, 117-136/10	0,01	0,02	0,015
<i>Strepsirrhini</i> /6	39	1-14/11, 117-136/10	0,005	-	0,002
<i>Haplorrhini</i> /12	24	6-23/7, 51-59/5	$>0,3^{**}$	0,06	-

*Вероятность случайного появления участков 51-59 и 117-136 в качестве основных $p > 0,5$.

** Вероятность появления участка 6-23 в качестве основного.

Анализ всей группы из 18 Hb β -последовательностей отряда *Primates* позволяет точнее оценить количество вариабельных позиций. Как видно из Табл.1, максимальное число АК-замен - 32 имеется в паре *tarsius syr/lemur cat*, тогда как число вариабельных позиций во всей группе Hb β -последовательностей отряда *Primates* заметно выше – 45 (Табл.2). Отметим, что только 18 вариабельных позиций совпадают для Hb β -последовательностей двух подотрядов, а число дополнительных вариабельных позиций гораздо выше в случае подотряда *Strepsirrhini* по сравнению с подотрядом *Haplorrhini* - 21 и 6 позиций, соответственно.

Среди идентифицированных 45 вариабельных позиций 17 имеют по 2 и более АК-отличий от доминирующего остатка. Эти высоковариабельные позиции Hb β -последовательностей располагаются ближе к поверхности молекул, что делает их

более доступными для мутаций. Подтверждением этому является высокое значение среднего расстояния атомов боковых цепей АК-остатков высоковариабельных позиций -18,7 Å (из известных кристаллографических данных) от центра молекулы Hbβ человека. Эта характеристика для 92 инвариантных позиций составляет только 13,8 Å, что свидетельствует о расположении значительной части соответствующих АК-остатков внутри белковой молекулы.

В остальных 28 вариабельных позициях число АК-отличий от доминирующего остатка минимально, и величина среднего расстояния атомов боковых цепей от центра молекулы имеет промежуточное значение в 17 Å. Это свидетельствует о удалении части АК-остатков в этих позициях от поверхности белковой глобулы. Данное обстоятельство может способствовать согласованному характеру АК-замен близкорасположенных АК-остатков [4].

При идентификации вариабельных участков в Hbβ-последовательностях всех трех сравниваемых групп оказалось, что два сателлитных участка 51-59 и 117-136 проявляются по-разному у каждой из сравниваемых подгрупп. Например, участок 117-136 является достоверно вариабельным только для Hbβ-последовательностей подотряда *Strepsirrhini* и содержит сразу 10 вариабельных позиций, тогда как для Hbβ-последовательностей подотряда *Haplorrhini* таких позиций в этом участке только 2 (Рис. 2).

Более того, соответствующее различие еще выше с учетом близкой вариабельной позиции 113. Численный эксперимент на большом числе искусственных гомологичных АКП свидетельствует, что вероятность такой разницы (11 против 2, соответственно) случайным образом достаточно мала ($p < 0,03$). Напротив, на участке 51-59 наблюдается заметное превосходство вариабельных позиций Hbβ-последовательностей подотряда *Haplorrhini* – 5 против 2 подотряда *Strepsirrhini*, тогда как по всей длине молекул соотношение противоположное – 24 против 45, соответственно.

Можно предположить, что мутации в одном из двух вариабельных участков затрудняют их возникновение во втором участке и наоборот. Отметим, что в Hbβ-последовательностях подотряда высших обезьян *Haplorrhini* имеется только 6 вариабельных АК-позиций, недоступных для мутаций АКП низших обезьян *Strepsirrhini*, и 4 из них важных в таксономическом отношении располагаются в участке 51-59.

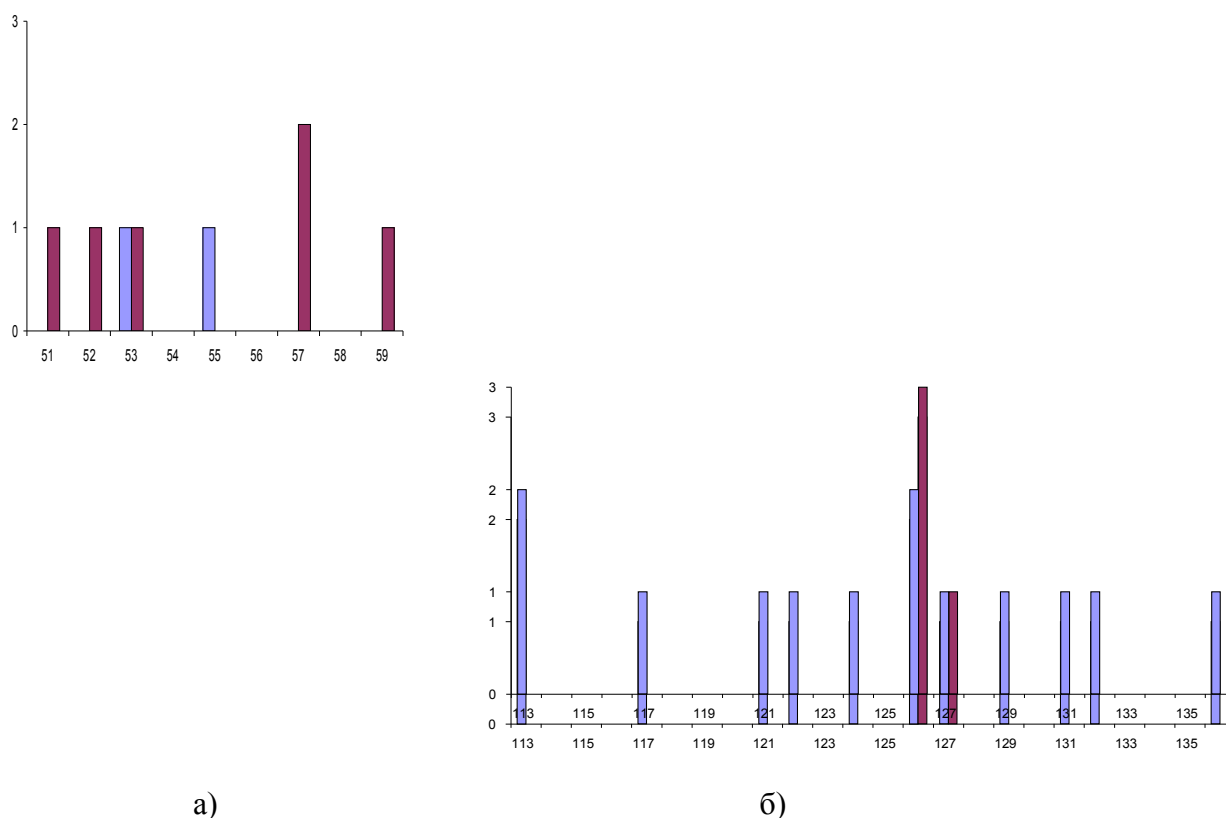


Рис. 2. Вариабельность участков Hbβ-последовательностей приматов с противоположным соотношением в них числа вариабельных позиций подотрядов *Haplorrhini* (черный фон) и *Strepsirrhini* (серый фон). По оси ординат отложена вариабельность, определяемая как число разных аминокислотных остатков, отличающихся от доминирующего остатка. Высоковариабельные позиции имеют значение вариабельности 2 и выше.
 а) Участок 51-59 с преимуществом мутаций АКП *Haplorrhini*, б) участок 113-136 с преимуществом мутаций АКП *Strepsirrhini*.

Похожая ситуация отмечена в работе [8] в отношении гомологичных АКП миоглобинов отрядов приматов и китообразных. В одном из вариабельных участков длиной 38 АК-позиций число вариабельных позиций существенно отличалось в двух сравниваемых группах – 16 и 6 позиций, соответственно, тогда как по всей длине это различие менее заметно – 38 и 29 вариабельных позиций. Авторами не оценивалась достоверность найденного серьезного отличия, и одним из объяснений его присутствия считали разницу в числе представителей Hbβ-молекул каждого отряда.

Полученный нами результат по большому различию в числе вариабельных позиций в одинаково расположенных участках Hbβ-молекул двух подотрядов приматов (Рис.2) полезен для предсказания таксонспецифичных пептидов [10]. Таким пептидом для Hbβ-молекул подотряда высших обезьян *Haplorrhini* можно считать инвариантный участок 113-124 CVLANHFGKEFT, в котором 5 из 6 Hbβ-молекул подотряда низших обезьян *Strepsirrhini* имеют две или более замены, и только Hbβ-молекула *otolemur cr* имеет единственную замену. Таксонспецифичным можно считать и инвариантный

октапептид 128-135 AAYQKVVA, но его отличие от соответствующих участков Hb β -молекул подотряда *Strepsirrhini* не более 1-2 АК-замен.

Выводы. “Информация, вносимая мутациями” [4] и содержащаяся в гомологичных АКП, позволяет при их групповом сравнении определять число и местоположение переменных позиций и участков. Одновременно выявляется часть переменных позиций, менее доступных мутациям и имеющих только единственный АК-остаток отличный от доминирующего АК-остатка. С помощью метода, использующего искусственные гомологичные АКП, можно оценивать вероятность случайного возникновения одиночных и сопутствующих «сателлитных» переменных участков.

Сравнение гомологичных АКП β -цепей гемоглобинов подотрядов приматов *Strepsirrhini* и *Haplorrhini* обнаруживает различия в одинаково расположенных участках АКП двух сравниваемых подгрупп. Это существенное различие на участке 113-136 позволяет предложить строение таксонспецифичного додекапептида 113-124 CVLANHFGKEFT инвариантного для подгруппы АКП высших обезьян *Haplorrhini*.

Литература

1. Пинтус С.С. Козволюция доменов ключевых белков апоптоза p53 и MDM2 // Вестник ВОГиС - 2009. - № 1. – С. 128-136.
2. Порозов Ю.Б. Биоинформатика и средства компьютерного анализа и визуализации макромолекул // Саратовский научно-медицинский журнал – 2010 - № 2 – С. 273-276.
3. Lukashov V.V., Goudsmit J. Recent evolutionary history of HIV-1 subtype B // J. Mol. Evol. – 2003 – V. 56 – P. 645-647.
4. Marks D.S., Hopf T.A., Sander C.D. Protein structure prediction from sequence variation // Nat. Biotechnol. – 2012 – V.30. – P. 1072-80.
5. Olivera L., Paiva P.B., Paiva A.C.M., Vriend G. Identification of functionally conserved residues with the use of entropy-variability plots // Proteins – 2003. – Vol. 52. – P. 544-552.
6. Polzikov M., Zatsepina O., Magoulas C. Identification of an evolutionary conserved SURF-5 domain in a family of nucleolar proteins extending from human to yeast // Biochem. Biophys. Res. Communications – 2005. – Vol. 327. – P. 143-149.
7. Garsia-Boronat M., Diez-Rivero C., Reinherz E.L., Reche P.F. PVS: a web server for protein sequence variability analysis tuned to facilitate conserved epitope discovery // Nucleic Acids Research – 2008 – Vol. 35 – W35-W41.
8. Naylor G.J.P., Gerstein M. Measuring shifts in function and evolutionary opportunity using variability profiles: a case study of the globins // J. Mol. Evol. – 2000. – V. 51. – P. 223-233.

9. Strommer J. The plant ADH gene family // Plant J. – 2011. – Vol. 66, N 1. – P. 128-142.
10. Kostetsky P.V., Arkhipova S.F., Vladimirova R.R. Conservative and variable regions of snake phospholipases A2 sequences: prediction of the taxon-specific peptides structure // J. Protein Chem. – 1991. – Vol. 10, N 6. – P. 593-601.
11. Соболев И.М. Метод Монте-Карло // Москва, «Наука», 1978, С. 1-64.