

Ю. А. Бондарь, Е. Г. Ясевич

ОСОБЕННОСТИ КОНТАКТОВ ИОНОВ ХЛОРА С АМИНОКИСЛОТНЫМИ ОСТАТКАМИ БЕЛКОВ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS И STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Научные руководители: канд. биол. наук, доц. В. В. Хрусталёв,
преп.-ст. В. В. Побойнев

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье рассмотрены особенности контактов каждого аминокислотного остатка белков *Mycobacterium tuberculosis* и *Staphylococcus aureus* с хлорид-ионами. Только остатки аргинина и аспарагина достоверно чаще связывают ионы Cl^- функциональными группами боковых цепей. Только остатки аспарагиновой и глутаминовой кислот достоверно чаще связывают ионы Cl^- за счёт атомов пептидных связей. Для остальных аминокислотных остатков велик процент случайного сближения их атомов углерода и водорода с хлорид-ионами.

Ключевые слова: хлор, сайты связывания, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*.

Resume. In this article we have described types of contacts of each amino acid residue in proteins of *Mycobacterium tuberculosis* and *Staphylococcus aureus* with chloride ions. Only residues of arginine and asparagine are significantly more frequently bind Cl^- ions with their functional groups from side chains. Only residues of aspartic and glutamic acids are significantly more frequently bind Cl^- ions with their atoms from peptide bonds. For the rest amino acid residues the percent of random contacts of their carbon and hydrogen atoms with chloride ions is high.

Keywords: chlorine, binding sites, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*.

Актуальность. Хлорид-ионы являются основной биологически активной формой хлора. Известно большое количество трёхмерных структур белков, полученных методом рентгеноструктурного анализа, в кристаллах которых находятся хлорид-ионы. Тем не менее, работы о специфике связывания хлорид-ионов с белками остаются немногочисленными. Сложности в интерпретации структурных данных связаны с тем, что хлорид-ион представляет собой основание Льюиса, а не кислоту, как катионы металлов, координационные сферы для которых легко описываются многими компьютерными алгоритмами [1]. Известным фактом является то, что анионы Cl^- предпочитают связываться с боковой цепью аргинина в большей степени, чем с боковой цепью лизина, а также то, что часто в этот процесс включаются атомы азота из основной цепи белка [2]. В настоящем исследовании использованы белки микроорганизмов с низкой (*Staphylococcus aureus*) и высокой GC-насыщенностью (*Mycobacterium tuberculosis*) геномов, что должно повысить репрезентативность выборки.

Цель: определить, за счёт каких атомов взаимодействуют с хлорид-ионами аминокислотные остатки белков *Mycobacterium tuberculosis* и *Staphylococcus aureus*.

Задачи:

1. Сформировать выборки негомологичных белков *Mycobacterium tuberculosis* и *Staphylococcus aureus*, содержащих хлорид-ионы.
2. Провести протонирование 3D структур белков *in silico*.
3. Определить расстояния от каждого атома белка до хлорид-ионов.

Материал и методы. Из банка данных 3D структур белков (Protein Data Bank) была получена информация о структуре белков *Mycobacterium tuberculosis* и *Staphylococcus aureus*, содержащих хлорид-ионы (182 и 164 белка, соответственно). После этого выборка была очищена от гомологичных белков с помощью алгоритма Decrease Redundancy. Финальные выборки включают 54 и 76 белков соответственно с максимальным процентом сходства равным 25%. На следующем этапе к структурам белков были добавлены атомы водорода с помощью алгоритма HADD [3]. С помощью оригинального алгоритма в каждой структуре были выявлены аминокислотные остатки, расположенные на расстоянии до 5 Ангстрем от хлорид-иона. Для каждого такого остатка определяли, какой именно атом наиболее близок расположен к хлорид-иону. Анализировали 3 случая: сближение с хлорид-ионом атомов из пептидной связи (кислород, азот и соединённый с ним водород), атомов из функциональной группы боковой цепи (кислород, азот и сера, соединённые с ними атомы водорода), атомов углерода и соединённых с ними атомов водорода. Достоверность различий в вероятности связывания с этими тремя группами атомов для каждого аминокислотного остатка определяли с помощью t-теста для относительных величин.

Результаты и их обсуждения. Только два аминокислотных остатка – аргинин и аспарагин – демонстрируют чёткую предпочтительность ($P < 0,05$) к связыванию хлорид-ионов своими боковыми цепями, а не атомами из пептидных связей или углеводородного скелета. Для аргинина в 55,88% хлорид был наиболее близок к атомам азота и водорода из гуанидиновой группы, в 16,18% – к атомам азота, кислорода и водорода из пептидной связи, в 27,94% – к другим атомам водорода и углерода. Для аспарагина хлорид связывался атомами амидной группы в 49,23%, атомами пептидной связи – в 29,23%, остальными атомами – в 21,54%.

Целый ряд аминокислотных остатков достоверно чаще не связывают хлорид-ионы своими пептидными связями или боковыми цепями (даже при наличии в них функциональных групп). Пролин, лейцин, валин, изолейцин, метионин, фенилаланин и тирозин оказываются вблизи от анионов Cl^- случайно: наиболее короткое расстояние фиксируется до атомов углерода и соединённых с ними атомов водорода.

С такими аминокислотными остатками, как глицин, аланин, цистеин и гистидин хлорид-ионы взаимодействуют с одинаковой вероятностью за счёт атомов из пептидной связи и за счёт случайных атомов углерода и водорода. С функциональными группами цистеина и гистидина хлорид-ионы предпочитают не сближаться.

Остатки серина, треонина и глутамина демонстрируют одинаковую вероятность сближения с хлорид-ионами атомами пептидных связей, функциональных групп из боковых цепей и случайными атомами углерода и водорода.

Для остатков триптофана и лизина обнаружена интересная закономерность: они чаще контактируют с хлорид-ионами функциональными группами из боковых цепей и случайными атомами углерода и водорода, но не атомами из пептидных связей. Для триптофана функциональной группой считается азот из пятичленного гетероцикла и соединённый с ним водород.

Ещё более интересен тот факт, что отрицательно заряженные аминокислотные остатки аспарагиновой и глутаминовой кислот всё-таки связывают хлорид-ионы, но не боковыми цепями, а атомами из пептидных связей. Более того, атомы углерода и

водорода из боковых цепей этих аминокислот находятся вблизи от хлорид-ионов достоверно реже, чем атомы из основных цепей.

Выводы:

1. Атомы из пептидных связей аминокислотных остатков с объёмной боковой цепью (Pro, Leu, Val, Ile, Met, His, Phe, Tyr, Trp, Lys, Arg) практически не доступны для взаимодействия с хлорид-ионами.

2. Аминокислотные остатки с небольшими боковыми цепями (Gly, Ala, Cys, Ser, Thr) чаще способны к связыванию хлорид-ионов атомами из пептидной связи.

3. Положительно заряженные аминокислотные остатки Arg и Lys чаще взаимодействуют с Cl⁻ функциональными группами, чем пептидными связями. Однако для Lys нет достоверной разницы между частотой контактов с группой –NH₂ и атомами из –CH₂– групп.

4. Аспарагин предпочтительно взаимодействует с Cl⁻ амидной группой, а глутамин – с одинаковой вероятностью приближается к этим анионам всеми своими атомами.

5. Отрицательно заряженные боковые цепи аспарагиновой и глутаминовой кислот отталкивают хлорид-ионы, в результате чего с ними гораздо чаще взаимодействуют атомы пептидных связей этих аминокислотных остатков.

J. A. Bondar, K. G. Yasevich

SPECIFIC FEATURES OF CONTACTS BETWEEN CHLORIDE IONS AND AMINO ACID RESIDUES FROM MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS AND STAPHYLOCOCCUS AUREUS PROTEINS

Tutors: PhD, Associate Professor V. V. Khrustalev,

MD student V. V. Poboinev

Department of General Chemistry,

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Khrustalev, V. V. Magnesium and manganese binding sites on proteins have the same predominant motif of secondary structure / V. V. Khrustalev, E. V. Barkovsky, T. A. Khrustaleva // *Journal of Theoretical Biology*. – 2016. – Vol. – 395. – P. 174-185.

2. Carugo, O. Buried chloride stereochemistry in the Protein Data Bank / O. Carugo // *BMC Structural Biology*. – 2014. – Vol. 14. – N. 19.

3. Li, Y. HAAD: a quick algorithm for accurate prediction of hydrogen atoms in protein structures / Y. Li, A. Roy, Y. Zhang // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4. – e6701.