

*К. И. Карчевская*  
**АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ  
МАГНИЯ БЕЛКАМИ ЧЕЛОВЕКА**

*Научный руководитель канд. биол. наук, доц. В. В. Хрусталёв*

*Кафедра общей химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*K. I. Karchevskaya*  
**AMINO ACID COMPOSITION OF MAGNESIUM BINDING SITES  
OF HUMAN PROTEINS**

*Tutor: PhD, Associate Professor V. V. Khrustalev*

*Department of General Chemistry*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В статье рассмотрены особенности контактов каждого аминокислотного остатка белков человека с катионами магния. Остатки аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, серина, треонина, глутамина и аспарагина достоверно чаще связывают ионы  $Mg^{2+}$  функциональными группами боковых цепей. Остатки глицина и изолейцина достоверно чаще связывают ионы магния за счёт атомов пептидной связи.

**Ключевые слова:** магний, аминокислоты, сайты связывания.

**Resume.** In this article we have described types of contacts of each amino acid residue in proteins of human with magnesium cations. Residues of aspartic acid, glutamic acid, serine, threonine, glutamine and asparagine significantly more frequently bind  $Mg^{2+}$  ions with their functional groups from side chains. Residues of glycine and isoleucine significantly more frequently bind magnesium ions with their atoms from peptide bonds.

**Keywords:** magnesium, amino acids, binding sites

**Актуальность.** Определение аминокислотного состава сайтов связывания магния белками человека может помочь в создании методов для выявления патологий, связанных с транспортом ионов магния в клетку, нарушением синтеза аминокислот, расстройством протекания ассимиляционных процессов в организме. Полученные знания впоследствии можно будет использовать для изучения патогенеза летальных инфекций, хронических заболеваний и рака.

**Цель:** выявить наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки, входящие в состав сайтов связывания катионов магния белками человека и сделать заключение о практической значимости полученных результатов.

**Задачи:**

1. Проанализировать возможности связывания катионов магния с белками с помощью Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) и расчётного алгоритма 5AI.
2. Сравнить аминокислотный состав внутренних сфер с аминокислотным составом внешних сфер, а затем – с общим аминокислотным составом белков.
3. Выявить механизм связывания катионов магния с аминокислотными остатками.
4. Выявить вторичную структуру фрагментов белков, связывающих катионы магния.

**Материалы и методы.** Было проанализировано 96 белков человека и живот-ных из базы данных Protein Data Bank, процент сходства между их аминокислотными последовательностями не превышает 25%. Между катионами магния и аминокислот-ными остатками обнаружено 666 контактов с использованием расчётного алгоритма 5AI, в то время как программа Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) выявила только 182 контакта. Аминокислотный состав внутренних сфер (определяемых как по алгоритму PLIP, так и по алгоритму 5AI) был сравнён с аминокислотным соста-вом внешних сфер (определяемых только по алгоритму 5AI), а затем – с общим аминокислотным составом белков с помощью t-теста для относительных величин.

**Результаты и их обсуждение.** Магний – это жизненно важный микроэлемент, металл из ПА подгруппы, необходимый для осуществления основных этапов мета-болизма. Магний стабилизирует АТФ, делая возможными репликацию, транскрип-цию и репарацию ДНК и РНК, влияет на проницаемость мембран, активирует более 300 различных ферментных систем, связанных с метаболизмом АТФ, в том числе кре-атин-киназу, аденилатциклазу и натрий-калиевую АТФазу [1,5]. Магний защища-ет клетки от алюминия, ртути, свинца, кадмия, бериллия и никеля, участвует в рабо-те антиоксидантной системы организма, а именно: магний нужен для синтеза глута-тиона. При низком уровне магния повышается уровень образования свободных ра-дикалов, а также происходит истощение глутатиона, и это существенно важно, по-скольку глутатион является одной из немногих антиоксидантных молекул, участву-ющих в нейтрализации ртути. Без очищающего и хелатирующего действия глутатио-на (магния) клетки начинают разлагаться, когда в них накапливаются клеточные от-ходы и тяжелые металлы, способствуя возникновению летальных инфекций и рака [4].

Было выявлено, что четыре аминокислотных остатка достоверно чаще об-разуют координационные связи с магнием (на расстоянии до 3Å), чем этого мож-но ожи-дать, исходя из аминокислотного состава белков: аспарагиновая кислота (43,95%±3,68% координационных связей), треонин (11,5%±2,37%), глутаминовая кислота (12,09±2,42%), гистидин (7,69±1,98%). Преимущественно полярные, а не ко-ординационные связи (от 3 до 5Å) с катионами магния образуют глицин (9,7%±1,35% связей) и аспарагин (8,26%±1,25%). Такие связи часто образуют и остатки аспараги-новой кислоты (16,53%±1,69%), хотя для них более характерны ко-ординационные связи с Mg<sup>2+</sup> (рисунок 1).

Такие аминокислотные остатки, как аспарагиновая кислота, глутаминовая кис-лота, серин, треонин, глутамин и аспарагин достоверно чаще образуют с катио-нами магния связи за счёт функциональных групп боковых цепей (группы: –COOH; –OH; –CONH<sub>2</sub>), а не за счёт атомов кислорода и азота из основной цепи. Атомы кис-лорода и азота из пептидной связи (группа –CONH) остатков глицина и изолейцина досто-верно чаще приближены к катионам магния, чем атомы углерода (рисунок 1).

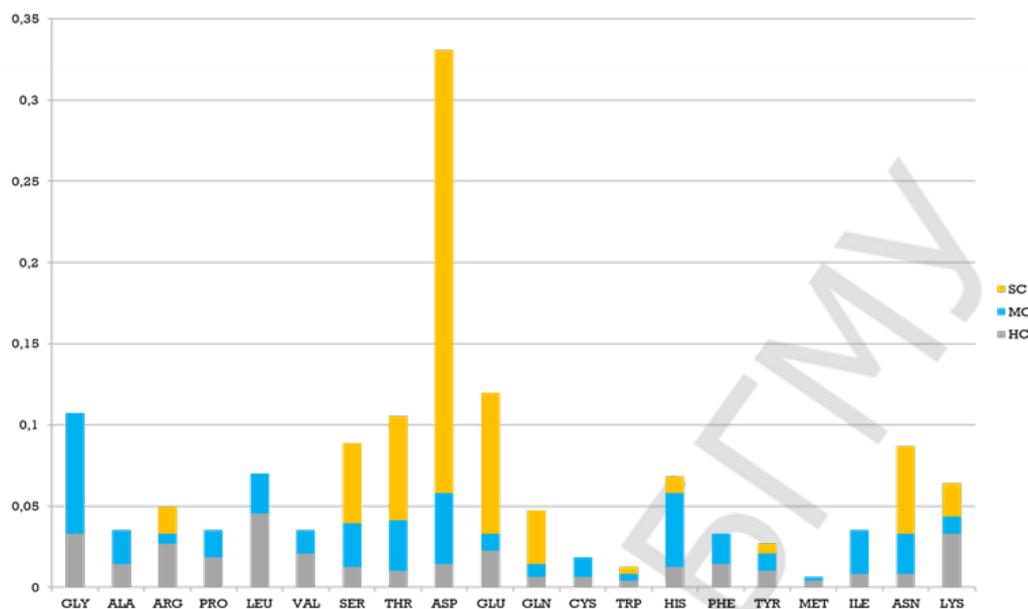


Рис. 1 – Характер связи Mg<sup>2+</sup> с аминокислотными остатками

Что касается вторичной структуры, то большинство сайтов связывания с магнием имеют следующую структуру: их внутренние сферы включают остаток аспарагиновой кислоты, расположенный в петле между β-тяжом и α-спиралью (ECH), а внешние сферы содержат остатки аспарагиновой кислоты, аспарагина и глицина также в петле между β-тяжом и α-спиралью или в петле между двумя β-тяжами (ECE) (рисунок 2).

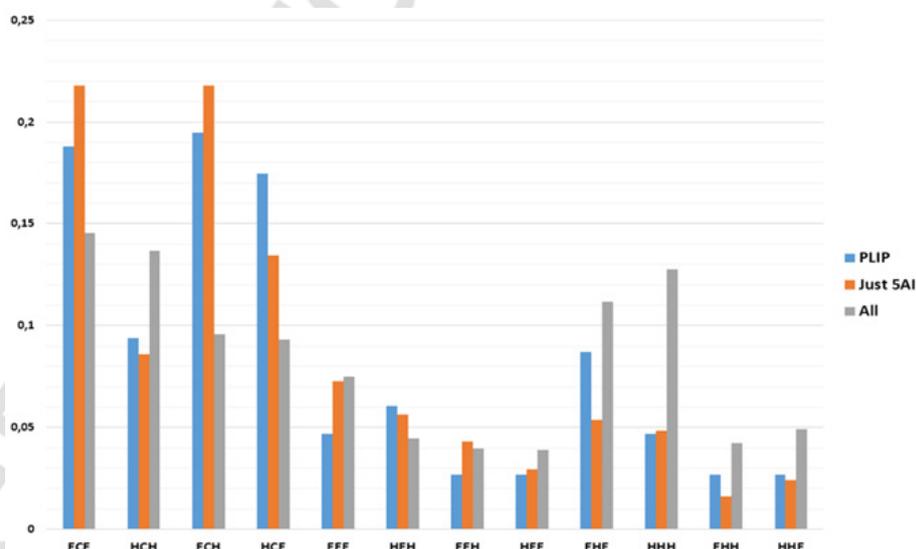


Рис. 2 – Мотивы вторичной структуры для аминокислотных остатков, связывающих катионы магния (Н - α-спираль; Е - β-тяж; С - неструктурированный участок)

Одной из возможностей применения полученных данных на практике является рассмотрение такой распространённой проблемы как дефицит магния, т.к. многие люди придерживаются диеты с низким уровнем данного макроэлемента. Также дефицит магния возникает при чрезмерном употреблении кофеина, алкоголя и калия.

Чем опасен дефицит магния? Главное следствие - дефицит магния повышает

проницаемость и текучесть плазматических мембран. Изменения клеточных мембран — главный фактор, запускающий клеточную трансформацию, приводящую к раку, поэтому дефицит магния можно считать фактором, способствующим канцерогенезу [2]. Обнаружено, что фосфолипидными мембранами опухолевых клеток связывается гораздо меньше магния, чем мембранами нормальных клеток. Магнийдефицитные мембраны имеют более гладкую поверхность и меньшую вязкость, чем нормальные мембраны, аналогично мембранам лейкоцитарных клеток человека [3,5]. И в поврежденных опухолевых мембранах, и в Mg-дефицитных мембранах наблюдается резкое изменение ионного потока из внутренних и внешних мембран (возникает более высокий уровень  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$  и пониженный уровень  $Mg^{2+}$  и  $K^{+}$  внутри клеток).

Свободная аспарагиновая кислота (43,95% координационных связей и 16,53% полярных связей с катионами магния в составе белков), благодаря двум кислотным хвостам переносит ионы магния внутрь клетки и при недостатке элемента в клетку могут проникать канцерогены связываясь с данной аминокислотой. Так же связываясь с магнием многие аминокислоты увеличивают свою активность, часть рецепторов организма активируются при помощи магния, например, он активирует ГАМК-рецепторы и избыток магния приводит к дисбалансу между ГАМК и глутаминовой кислотой, а это в свою очередь вызывает бессонницу, скачки АД, усиленную пролиферацию раковых и бактериальных (в том числе стрептококковых) клеток, снижение выработки глутатиона - естественного антиоксиданта, защищающего клетки от повреждающего действия свободных радикалов. При избытке глутамата наблюдается окислительный стресс – непосредственная причина гибели клеток [6]. Часть аминокислот усваиваются только при связывании с магнием, а часть в комплексе с ним повышают степень усваивания, что особенно важно для незаменимых кислот ввиду отсутствия их синтеза в организме: треонин (11,5%±2,37% координационные связи): необходим для синтеза иммуноглобулинов и антител, для нормальной работы иммунной системы, принимает участие в детоксикации печени; гистидин (7,69±1,98% координационные связи) [7].

Если разобрать ещё несколько важных функций аминокислот, с которыми преимущественно связывается магний, то можно сказать про полярные взаимодействия с глицином (9,7%±1,35%), который в свободном виде препятствует росту опухолей, ингибируя ангиогенез — процесс, в ходе которого опухоль обеспечивает себе кровоснабжение; с аспарагином (8,26%±1,25%), способствующим выводу токсинов и повышению иммунитета, синтезу аминокислот, предотвращению депрессий; с аргинином (4,96%±0,99%), вызывающим замедление развития опухоли; с триптофаном (1,24%±0,5%), который препятствует образованию ядовитых веществ при онкологических заболеваниях — фенилмолочной кислоты, фенилуксусной и оксифенилмолочной кислот [7]. Именно эти вещества вызывают состояние хронической интоксикации, закисление крови, что приводит к иммунодефициту и коллапсу иммунной системы. А недостаток триптофана ведёт к остановке синтеза антиоксидантов.

#### **Выводы:**

1. Четыре аминокислотных остатка белков достоверно чаще образуют координационные связи с магнием: аспарагиновая кислота, треонин, глутаминовая кисло-

та, гистидин. Полярные связи с катионами магния преимущественно образуют аспарагиновая кислота (хотя для неё более характерны координационные связи), глицин и ас-парагин.

2. Аспарагиновая и глутаминовая кислоты, серин, треонин, глутамин и аспарагин достоверно чаще образуют с катионами магния связи за счёт функциональных групп боковых цепей, а глицин и изолейцин за счёт атомов пептидной связи.

3. Внутренние сферы сайтов связывания преимущественно включают остаток аспарагиновой кислоты, расположенный в петле между  $\beta$ -тяжом и  $\alpha$ -спиралью, а внешние сферы содержат остатки аспарагиновой кислоты, аспарагина и глицина в петле между  $\beta$ -тяжом и  $\alpha$ -спиралью или в витке между двумя  $\beta$ -тяжами.

4. Магний является участником большинства биохимических процессов организма, которые при его дефиците замедляются или вовсе перестают протекать и могут привести к инициации канцерогенеза.

#### Литература

1. BeatCancer.org [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.beatcancerblog.org/blog-posts/magnesium-deficiency-and-cancer.html>. – Дата доступа: 07.01.2019

2. Biological trace element research / Mildred S. Seelig. – 1979. – Vol. 1. – P. 273-297.

3. Decreased microviscosity of membrane lipids in leukemic cells; two possible mechanisms / Petitou, M., Tuy, F., Rosenfeld, C., Mishal, Z., Paintrand, M., Jasmin, C., Mathe, G., Inbar, M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1978. – Vol. 75. – P. 2306-2310.

4. Dr. Magnesium [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://doctor-magnesium.com.ua/2019/03/01/магний-и-рак.html>. – Дата доступа: 05.01.2019.

5. In Adjuvant Nutrition in Cancer Treatment / Eds. P. Quillan and R. M. Williams. Publ. Cancer Treatment Research Foundation, 1993. Chapt. 15: P. 238-318.

6. Заряд жизни [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://zaryad-zhizni.ru/izbyitok-glutamata-v-golovnom-mozgu.html>. – Дата доступа: 05.01.2019

7. Онко [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://onko.in.ua/aminokisloty.html>. – Дата доступа: 05.01.2019.