

*А. В. Марчук, Т. А. Герасимчук*  
**САЙТЫ СВЯЗЫВАНИЯ КАТИОНОВ НИКЕЛЯ**

*Научные руководители: ассист. В. В. Побойнев,  
канд. биол. наук, доц. В. В. Хрусталёв*

*Кафедра общей химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A. V. Marchuk, T. A. Herasimchuk*  
**BINDING SITES OF NICKEL CATION**

*Tutors: assistant V. V. Poboinev, PhD, associate prof. V. V. Khrustalev*

*Department of General Chemistry,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В данной статье показаны особенности сайтов связывания катионов  $Ni^{2+}$  белками человека. Определены главные координаторы данных ионов на расстоянии до 3 Å и до 5 Å. На основании полученных данных можно предположить о наличии нескольких типов сайтов связывания катионов  $Ni^{2+}$ , что важно для оценки способности замещения катионов других металлов в активных центрах ферментов.

**Ключевые слова:** катионы никеля, белки, сайты связывания.

**Resume.** In this article we show the features of the binding sites of  $Ni^{2+}$  cations by human proteins. The main coordinators of these ions at a distance of up to 3 Å and up to 5 Å have been determined. Based on the obtained data it can be assumed that there are several types of binding sites of  $Ni^{2+}$  cations. This information is important for evaluating the ability to replace cations of other metals in the active centers of enzymes.

**Keywords:**  $Ni^{2+}$  cations, proteins, binding sites.

**Актуальность.** Актуальность работы заключается в том, что никель имеет важное медико-биологическое значение, так как он является условно-эссенциальным микроэлементом, содержится в костях, лёгких, печени, поджелудочной железе, почках, гипофизе, принимает участие в структурной организации и функционировании основных клеточных компонентов – ДНК, РНК и белка и участвует в гормональной регуляции организма [1]. Кроме того, это важный элемент в наших продуктах питания. Как центральный атом бактериальных ферментов он участвует в деградации мочевины. Он также может угнетать действие адреналина и нервно-мышечную передачу, снижает артериальное давление, участвует в повышении усвоения железа, влияет на кроветворение, стимулирует эритропоэз, влияет на обмен жиров и обеспечение клеток кислородом [2]. Повреждающее действие никеля основано на его способности связывать молекулы кислорода, препятствуя таким образом процессу окислительного фосфорилирования, и сульфгидрильные группы, снижая активность некоторых ферментов. Возникающий при этом дефицит АТФ сопровождается нарушением функции многих органов (лёгких, почек, кроветворной ткани), однако в первую очередь страдают ткани с высокой степенью метаболизма – печень и головной мозг [3]. Большие дозы никеля являются причиной генотоксичности, гематотоксичности, тератогенности, иммунотоксичности и канцерогенности [4].

**Цель:** определение аминокислотных остатков и мотивов надвторичной структуры, участвующих в координации катионов  $Ni^{2+}$  белками человека.

### Задачи:

1. Сформировать выборку негомологичных белков человека, содержащих катионы  $Ni^{2+}$ .
2. Определить аминокислотные остатки, связывающие катионы  $Ni^{2+}$  на расстоянии до 3Å.
3. Определить аминокислотные остатки, связывающие катионы  $Ni^{2+}$  на расстоянии до 5Å.
4. Определить мотивы надвторичной структуры, в которых находятся аминокислотные остатки, связывающие катионы  $Ni^{2+}$ .

**Материалы и методы.** Для получения данных о белках человека, содержащих катионы  $Ni^{2+}$  использовали базу данных PDB (Protein Data Bank). В состав выборки вошли исключительно негомологичные белки, т.е. степень сходства между аминокислотными последовательностями всех белков не превышала 25%. Гомологичность определяли с помощью алгоритма DecreaseRedundancy. Вторичная структура белков была определена с помощью программы DSSP (Dictionary of Secondary Structure of Proteins). Для определения аминокислотных остатков, которые связывают катионы  $Ni^{2+}$  на расстоянии до 3Å использовали алгоритм PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler), а для определения аминокислотных остатков, которые связывают катионы  $Ni^{2+}$  на расстоянии от 3Å до 5Å – алгоритм 5AI. Статистическую обработку результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Главными координаторами катионов  $Ni^{2+}$  на расстоянии до 3Å являются гистидин, цистеин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты. Данные представлены на рисунке 1.

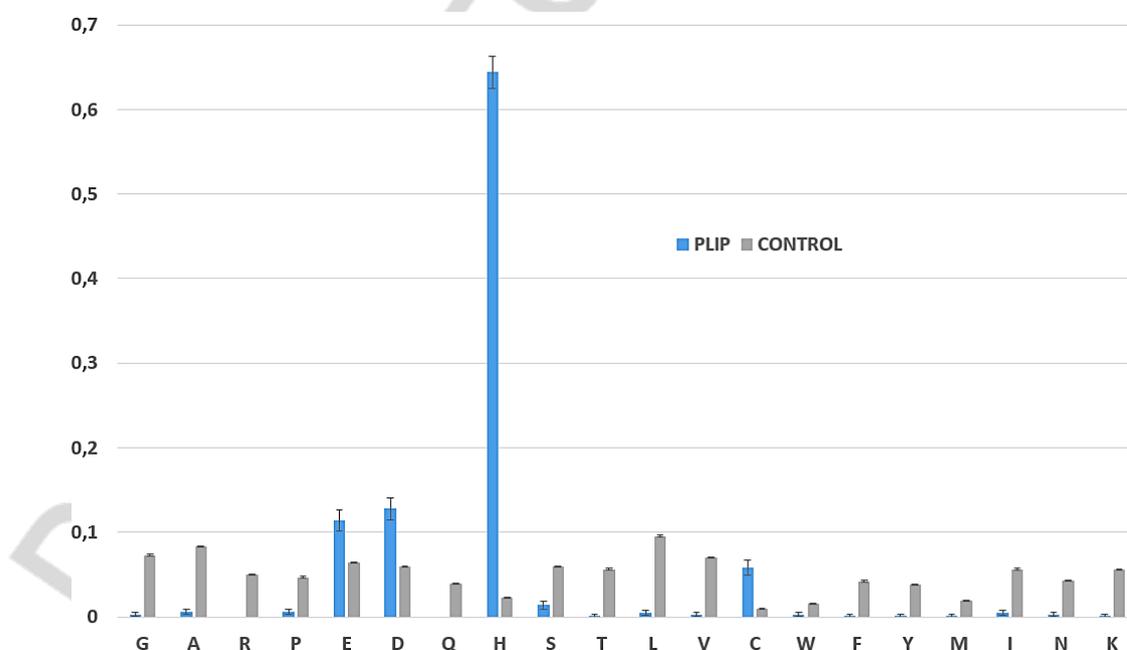


Рис.1 – Аминокислотные остатки, связывающие катионы  $Ni^{2+}$  на расстоянии до 3Å

Используя алгоритм 5AI, определили, что главными связывателями катионов  $Ni^{2+}$  на расстоянии от 3Å до 5Å являются гистидин, глутаминовая кислота и глутамин (рисунок 2).

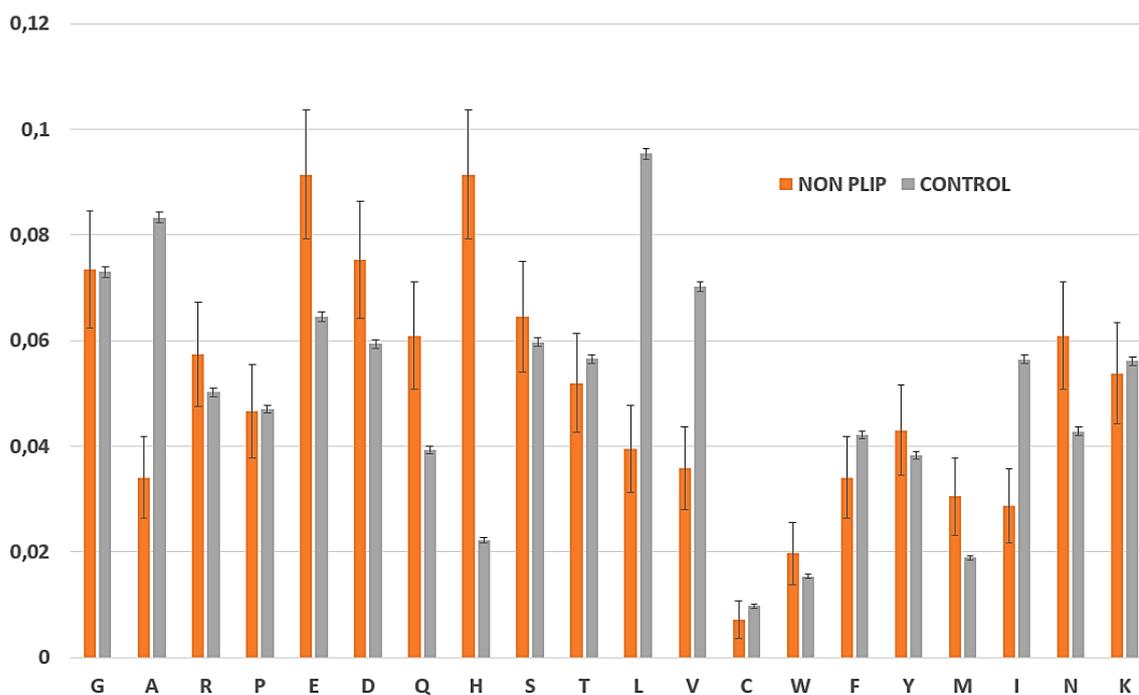


Рис. 2 – Аминокислотные остатки, связывающие катионы  $Ni^{2+}$  на расстоянии от 3 Å до 5 Å

Из рисунков 1 и 2 видно, что области белка, связывающие катионы  $Ni^{2+}$  обеднены гидрофобными аминокислотными остатками, такими как аланин, валин, лейцин и изолейцин.

Наиболее характерными мотивами надвторичной структуры, в которых находятся координаторы катионов  $Ni^{2+}$ , являются койл между бета-тяжами (ECE), койл между альфа-спиралями (HCH), альфа-спираль между альфа-спиралями (HNN), койл между бета-тяжем и альфа-спиралью (ECH), бета-тяж между двумя бета-тяжами (EEE). Частота встречаемости аминокислотных остатков в данных мотивах надвторичной структуры составила  $20,58 \pm 4,06\%$ ;  $12,47 \pm 4,27\%$ ;  $13,51 \pm 4,24\%$ ;  $11,85 \pm 4,28\%$ ,  $13,31 \pm 4,25\%$ , соответственно.

Таким образом, часть катионов  $Ni^{2+}$  координируются аминокислотными остатками гистидина и цистеина в соответствующих мотивах надвторичной структуры (HNN и HCH), что напоминает наиболее часто встречающийся тип «цинковых пальцев» –  $His_2Cys_2$  [5]. Наличие таких связывателей, как аспарагиновая и глутаминовая кислоты, в койле между двумя бета-тяжами, в койле между бета-тяжем и альфа-спиралью и в бета-тяже между двумя бета-тяжами роднит сайты связывания катионов  $Ni^{2+}$  с сайтами связывания катионов других металлов [6].

#### Выводы:

1 В белках человека, связывающих катионы  $Ni^{2+}$ , можно выделить несколько типов сайтов связывания.

2 Первый тип подобен классу «цинковых пальцев»  $His_2Cys_2$ .

3 Второй тип сайтов связывания катионов  $Ni^{2+}$  схож с сайтами связывания катионов  $Co^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ .

4 Вопрос о наличии третьего типа сайтов связывания  $Ni^{2+}$  остаётся открытым.

### Литература

1. Mohssan, N. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body/ N. Mohssan // Indian Journal of Advances in Chemical Science. – 2017. Vol. 5(3). – P. 130.
2. Химические элементы организма человека: справочные материалы /под ред. Л. В. Морозовой. – Поморский государственный университет имени М. В. Ломоносова Архангельск, 2001.– 6, 28с.
3. Duda-Chodak, A. The impact of Nickel on human health/ A. Duda-Chodak, U. Blaszczyk // Review paper.– 2008.– Vol 22.–P. 689.
4. Nickel- role in human organism and toxic effects [Электронный ресурс]/ Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27591452>.
5. Sri Krishna, S. Structural classification of zinc fingers: SURVEY AND SUMMARY / S. Sri Krishna, I. Majumdar, N. V. Grishin // Nucleic Acids Research. – 2003. – Vol. 31. – P. 532–550.
6. Khrustalev, V. V. Cobalt(ii) cation binding by proteins / V. V. Khrustalev, T. A. Khrustaleva, V. V. Poboinev [et al.] // Metallomics. – 2019. – Vol. 11(10). – P. 1743-1752. doi: 10.1039/c9mt00205g.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ