

А.С. Романенко, Д.А. Дикун
**АМИНОКИСЛОТНЫЕ ОСТАТКИ, СПОСОБНЫЕ К ПЕРЕХОДУ
В НЕСТРУКТУРИРОВАННОЕ СОСТОЯНИЕ В САЙТАХ СВЯЗЫВАНИЯ
КАТИОНОВ КАЛЬЦИЯ С БЕЛКАМИ**

*Научные руководители: д-р биол. наук, доц. В.В. Хрусталёв,
магистр мед. наук, ассист. В.В. Побойнев*

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.S. Romanenko, D.A. Dikun
**AMINO ACID RESIDUES CAPABLE OF TRANSITION
TO THE UNSTRUCTURED STATE AT THE SITES OF CALCIUM
CATION BINDING WITH PROTEINS**

*Tutor: associate professor V.V. Khrustalev,
assistant professor V.V. Poboinev*

Department of General Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной статье представлены результаты исследований, проведенных *in silico*, направленных на исследование сайтов связывания катионов кальция с белками и влияние катионов на структуру белка; определены наиболее часто встречающиеся в данных сайтах связывания аминокислотные остатки и предсказана их способность к переходу к неструктурированному состоянию.

Ключевые слова: сайты связывания, неструктурированное состояние, катион кальция.

Resume. In this article the results of *in silico* studies aimed at the binding sites of calcium cations with proteins analysis and the effect of cations on protein structure are presented; the most common amino acids in these binding sites were determined and their ability to transition to an unstructured state (disorder) was predicted.

Keywords: binding sites, disorder, calcium cation.

Актуальность. Белки играют определяющую роль в жизнедеятельности всех живых организмов. На структуру, свойства и биохимическую активность полипептидов, помимо нуклеотидной последовательности ДНК, оказывают влияние лиганды, связанные с их аминокислотными остатками. Говоря о ионах в роли лигандов в сайтах связывания с полипептидами, полезно выявить, с какими аминокислотными остатками чаще всего связываются определенные ионы и какое влияние данные ионы оказывают на структуру полипептида, так как эти сведения могут оказаться ценными для различных областей медицинской и биологической наук.

Цель: выявить наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки, входящие в состав сайтов связывания ионов кальция с белками и определить, насколько они склонны к переходу в абсолютно неструктурированное состояние.

Задачи:

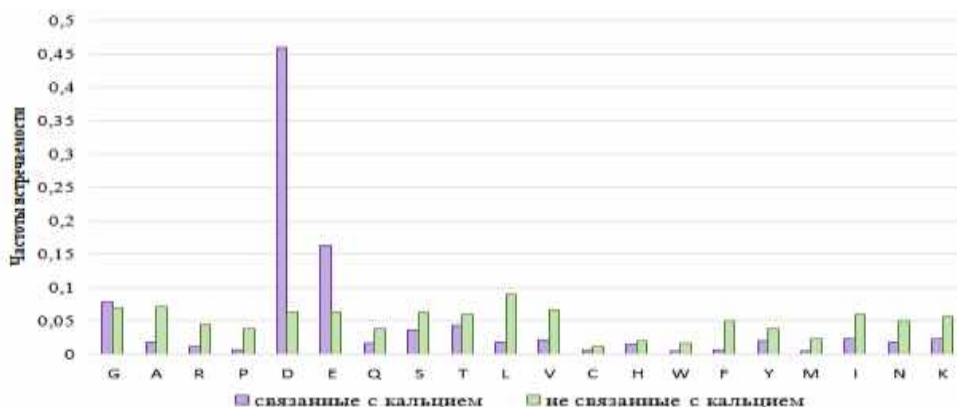
1. Выявить наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки, входящие в состав сайтов связывания ионов кальция с белками.

2. Определить, какой процент сайтов связывания кальция содержит «гибкие»

остатки, способные к переходу в неструктурированное состояние.

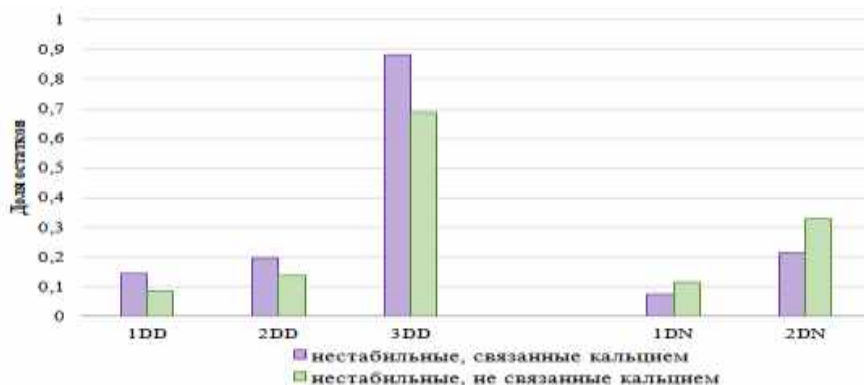
Материалы и методы. В ходе работы нами были использованы: база данных PDB (Protein Data Bank), веб-сервис PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler), алгоритм PentUnFOLD и MS Excel. Из базы данных PDB были получены трёхмерные структуры белков, из которых извлекали данные о вторичной структуре и аминокислотных последовательностях полипептидных цепей, затем при помощи алгоритма PentUnFOLD была предсказана способность аминокислотных остатков переходить в неструктурированное состояние [1]. Дальнейший статистический анализ был проведен с помощью MS Excel.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было проанализировано: 196 полипептидных цепей, 393 координационные сферы для катионов кальция. Было обнаружено, что в сайтах связывания с катионом кальция достоверно более часто встречаются аминокислотные остатки Asp (0,46), Glu (0,163) и Gly (0,079) (график 1).



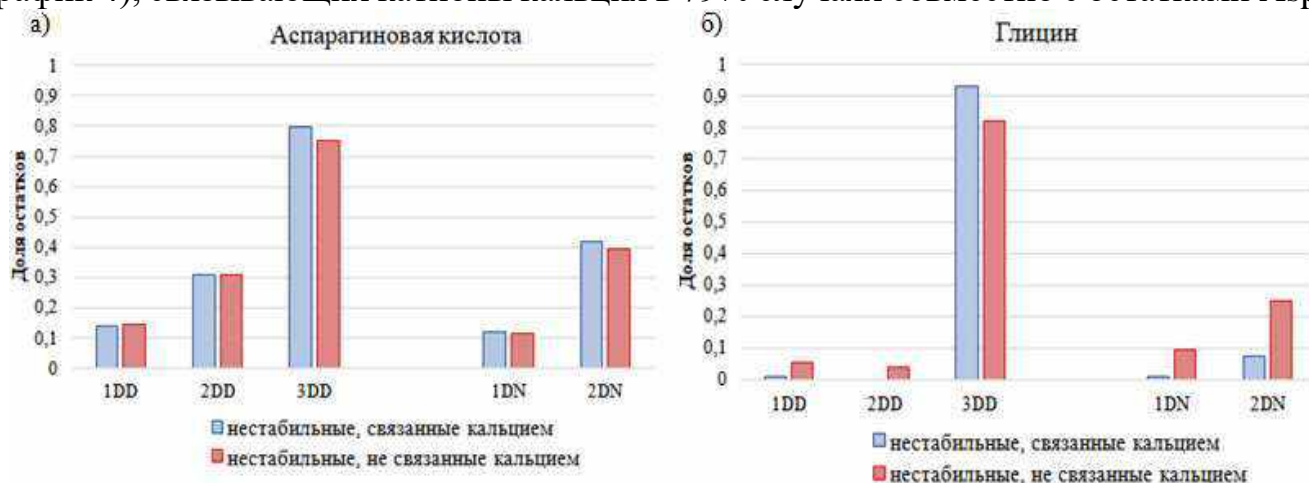
Граф. 1 – встречаемость аминокислотных остатков, связывающих катионы кальция, в сравнении с частотами встречаемости аминокислотных остатков, которые катионы кальция не связывали

Было обнаружено, что аминокислотные остатки, которые связываются с катионами кальция, достоверно чаще ($p < 0,01$) предсказываются как способные к переходу в неструктурированное состояние (disorder), но при этом они чаще находятся в элементах вторичной структуры, не склонных к переходу в петлю (random coil) (график 2).

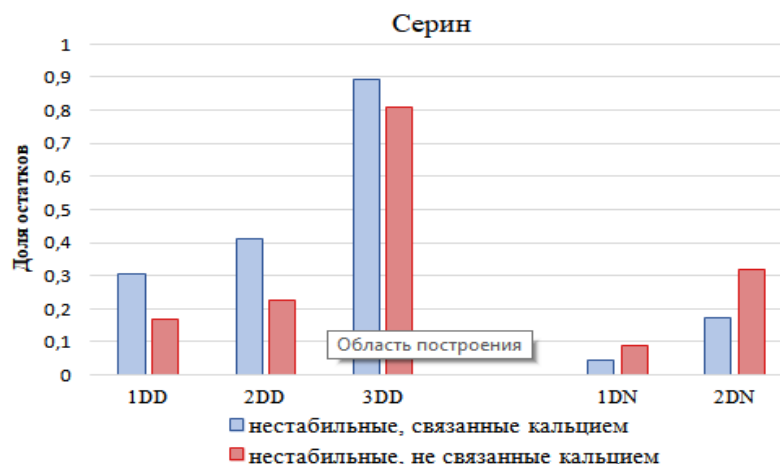


Граф. 2 – Доля остатков, способных к переходу в disorder или к переходу в random coil

Интересно отметить, что описанные выше закономерности не выполняются для остатков Asp и Gly (графики 3а и 3б), но полностью выполняются для остатков Ser (график 4), связывающих катионы кальция в 79% случаях совместно с остатками Asp.

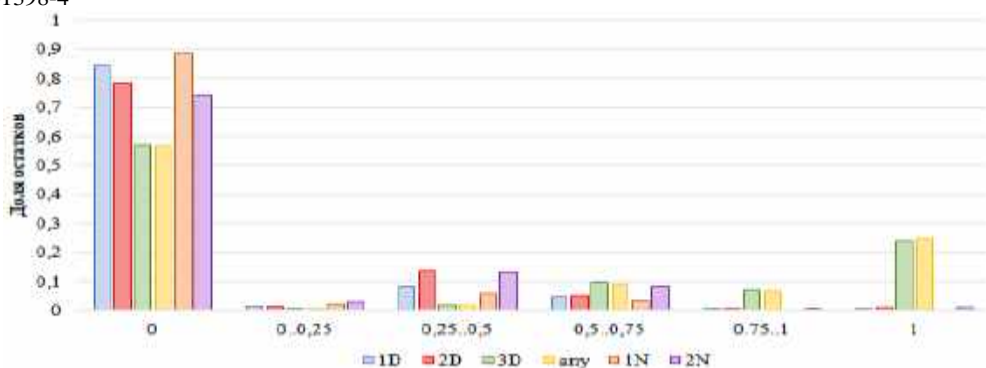


Граф. 3 – Анализ сайтов связывания ионов кальция с а) аспарагиновой кислотой и б) с глицином



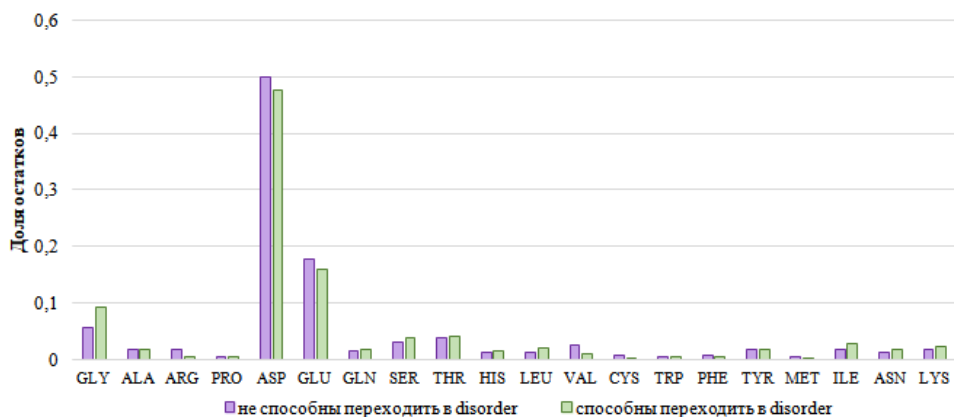
Граф. 4 – Анализ сайтов связывания ионов кальция с серином

Анализ сайтов связывания белков с ионом кальция показал (график 5), что хотя бы один аминокислотный остаток предсказывается как способный к переходу в неструктурированное состояние хотя бы одним из трёх вариантов алгоритма PentUnFOLD в 57% сайтов. Наибольший вклад в этот показатель вносит алгоритм PentUnFOLD 3D. При этом только примерно в 25% координационных сфер катионов кальция присутствует хотя бы один остаток, предсказанный как способный к переходу в неструктурированное состояние алгоритмом PentUnFOLD 1D или PentUnFOLD 2D.



Граф. 5 – Анализ структуры белков на наличие в них сайтов связывания иона кальция, способных переходить в неструктурированное состояние

Далее мы разделили сайты связывания катионов кальция на две группы: те, в которых есть хотя бы один остаток, способный к переходу в абсолютно неструктурированное состояние согласно хотя бы одной из версий PentUnFOLD, и те, которые таких остатков вообще не содержат. Анализ показал, что Asp, как и Glu, встречаются с одинаковой частотой ($p > 0,05$) как в сайтах, способных к переходу в disorder, так и в тех, которые к этому не способны (график 6).



Граф. 6 – Анализ структуры сайтов связывания иона кальция

Однако для остатков Ser, Gly и Ile разница достоверна: они чаще встречаются в сайтах, в которых хотя бы один остаток склонен к переходу в disorder.

Выводы: в сайтах связывания с катионом кальция достоверно более часто встречаются аминокислотные остатки Asp, Glu и Gly. Остатки Asp и Glu в сайтах связывания катионов кальция белками настолько же подвержены переходу в disorder, как и остатки Asp и Glu, с катионами кальция не связанные, в отличие от других остатков, формирующих вместе с ними координационные сферы, в частности, от остатков Ser. Связывающиеся с ионом кальция Ser, Gly и Ile склонны к переходу в disorder в большей степени, чем те, которые с этими катионами не связываются.

Литература

1. Poboinev, V. V. The PentUnFOLD algorithm as a tool to distinguish the dark and the light sides of the structural instability of proteins / V. V. Poboinev [et al] // Amino Acids. – 2022. – Vol. 54. – P. 1155-1171.