

*Е. А. Шабловская, Т. Г. Терехова*

## РАСПОЛОЖЕННЫЕ В БЕТА-ТЯЖАХ ОСТАТКИ ГИСТИДИНА СВЯЗЫВАЮТ КАТИОНЫ КОБАЛЬТА (II) ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В СОСТАВЕ АБСОЛЮТНО ГИДРОФИЛЬНЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ СФЕР

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

*Кафедра общей химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** Кобальт – один из эссенциальных микроэлементов организма человека. Наиболее распространенным аминокислотным остатком в сайтах связывания кобальта (II) является гистидин. Более половины изученных координационных сфер являются гидрофильными. В координации кобальта в белках человека преимущественно участвуют 2 или 3 аминокислотных остатка.

**Ключевые слова:** кобальт, координационная сфера, степень гидрофильности, гистидин.

**Resume.** Cobalt is one of the essential elements of the human body. The most common amino acid residue in cobalt (II) binding sites is histidine. More than half of the coordination spheres are hydrophilic. Mostly, 2 or 3 amino acid residues are involved in the coordination of cobalt in human proteins.

**Keywords:** cobalt, coordinating sphere, degree of hydrophilicity, histidine.

**Актуальность.** Кобальт – один из эссенциальных микроэлементов организма человека. Ионы  $\text{Co}^{2+}$  могут координироваться аминокислотными остатками белков, формируя активные центры таких ферментов человека, как метионин аминокептидаза 2, калликреин 4, протеин киназа С гамма. Тем не менее, сам факт наличия трёхмерной структуры белка в комплексе с кобальтом не является прямым доказательством того, что  $\text{Co}^{2+}$  действительно необходим для выполнения этим белком некой функции. Неспецифические сайты связывания катионов металлов обычно располагаются на гидрофильной поверхности белков. С такими сайтами могут связываться катионы кобальта, присутствующие в растворе, из которого происходила кристаллизация белка. Активные центры ферментов чаще находятся в углублениях и карманах белковых молекул, в которых присутствуют не только гидрофильные, но и гидрофобные аминокислотные остатки.

**Цель:** определить особенности аминокислотного микроокружения ионов кобальта (II) в их комплексах с белками на расстоянии до 5 Å.

### **Задачи:**

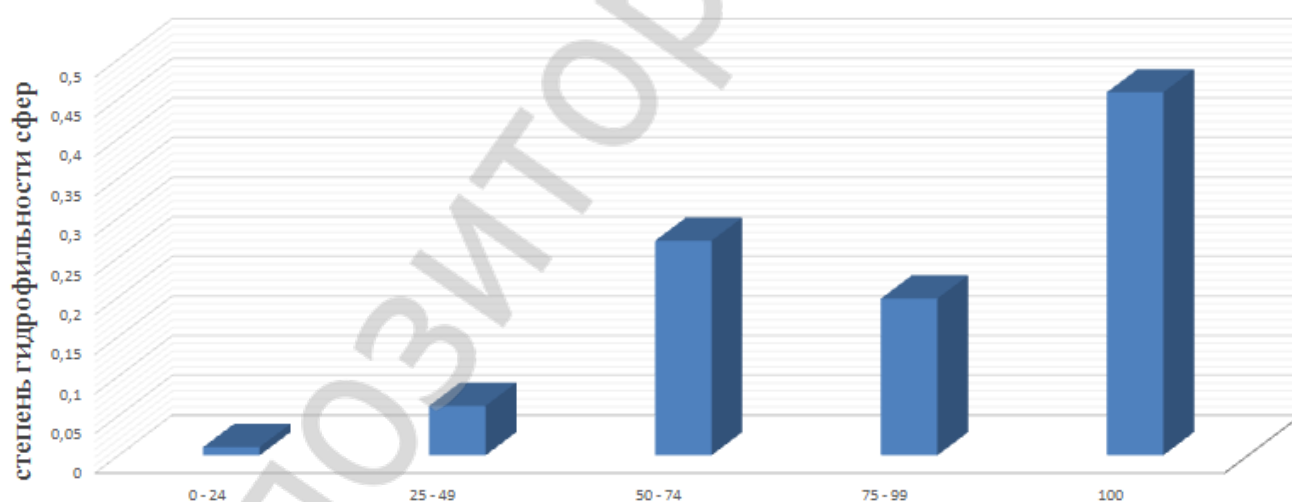
1. Выявить наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки, связывающие ионы  $\text{Co}^{2+}$  на расстоянии до 5 Å.
2. Определить степень гидрофильности координационных сфер ионов кобальта (II) в их комплексах с белками.
3. Определить взаимосвязь между вторичной структурой сайтов связывания катионов кобальта (II) и степенью гидрофильности координационных сфер.

**Материал и методы.** Из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот (PDB: Protein Data Bank) была получена информация о структуре белков человека, содержащих кобальт. После этого выборка была очищена от гомологичных белков с помощью алгоритма Decrease Redundancy. Кроме того, выборка очищена и от белков, содержащих комплексные катионы кобальта (например,  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$ ). В результате в выборку вошли 52 белка. В качестве единственного критерия для отне-

сения аминокислотного остатка к микроокружению  $\text{Co}^{2+}$  было выбрано расстояние до 5 Å от какого-либо из его атомов до катиона кобальта. Количество катионов кобальта составило 96. Для каждого катиона рассчитывали процент гидрофильных аминокислотных остатков, входящих в состав его микроокружения. Достоверность различий между аминокислотным составом белков и составом микроокружения катионов кобальта определяли с помощью t-теста для относительных величин.

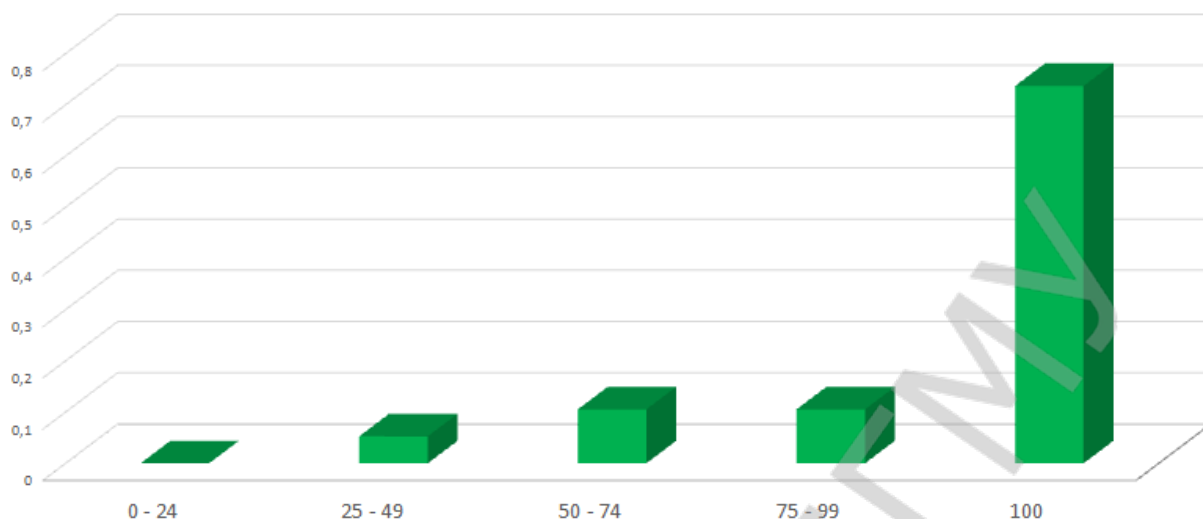
**Результаты и их обсуждение.** Среди всех аминокислотных остатков, связывающих ионы  $\text{Co}^{2+}$  на расстоянии 5 Å и менее, 27,60% составляют остатки гистидина. На втором месте по частоте связывания ионов кобальта (II) находятся остатки аспарагиновой кислоты (15,57%), на третьем – глутаминовой кислоты (15,30%).

В связывании катиона  $\text{Co}^{2+}$  в белках принимают участие как гидрофильные, так и гидрофобные аминокислоты. К гидрофобным аминокислотам относят глицин, аланин, пролин, лейцин, валин, цистеин, триптофан, фенилаланин, тирозин, метионин и изолейцин, остальные являются гидрофильными [1]. Среди исследованных координационных сфер 45,83% составляют сферы со 100%-ой гидрофильностью; 19,79% – сферы с гидрофильностью от 75 до 99%; 27,08% сфер имеют гидрофильность 50 – 74%. Ещё более гидрофобное микроокружение характерно только для 7,29% – сфер (рисунок 1). Можно предположить, что около трети сайтов связывания кобальта из исследованной выборки (со степенью гидрофильности сфер 50-74%) действительно могут быть вовлечены в ферментативную активность, так как располагаются не на поверхности белка, а в более гидрофобных карманах.



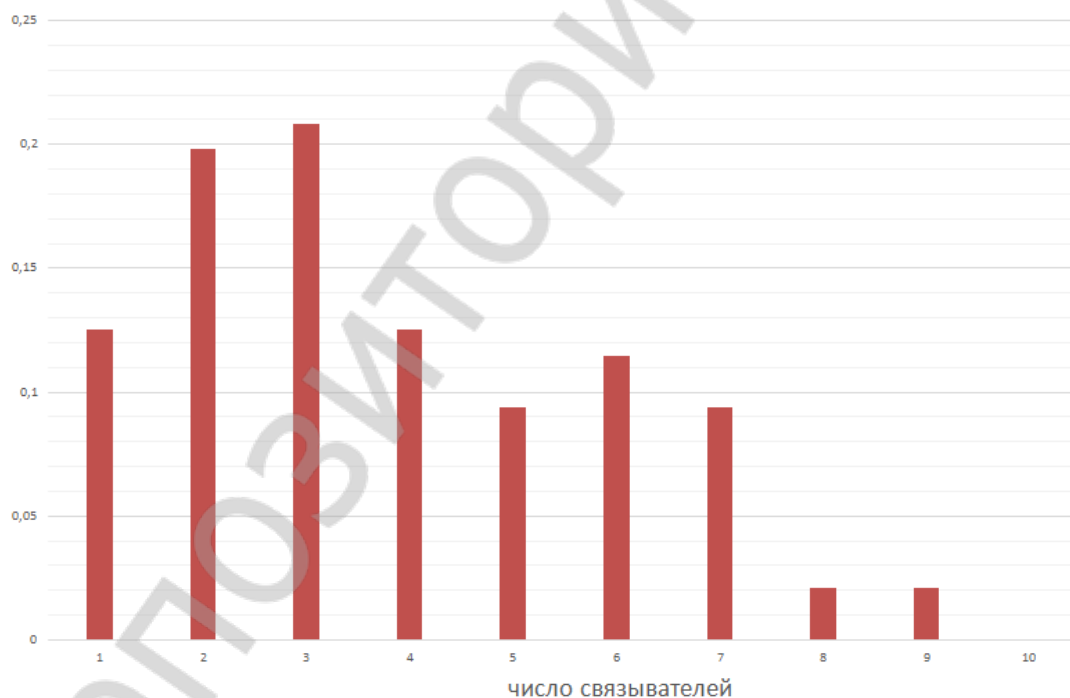
**Рисунок 1** – Степень гидрофильности координационных сфер катионов кобальта в белках человека

Гистидин в бета-тяже – это специфический мотив для связывания  $\text{Co}^{2+}$  [2]. Из 96 изученных сфер 19 содержат данный мотив, 14 из них полностью гидрофильны, что составило 73,68%. Сферы с гистидином в бета-тяже с гидрофильностью 100% составляют 31,82 % от общего числа сфер с данной степенью гидрофильности (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Процентное содержание сфер с гистидином в бета-тяже в своём классе гидрофильности

По данным алгоритма вокруг одного иона кобальта (II) могут располагаться от 1 до 9 аминокислотных остатков. Чаще всего вокруг  $Co^{2+}$  обнаруживаются 2 – 19,79% случаев или 3 аминокислотных остатка – 20,83% случаев (рисунок 3).



**Рисунок 3** – Количество аминокислотных остатков, входящих в координационную сферу  $Co^{2+}$

**Выводы:**

1. Наиболее часто встречающимися аминокислотными остатками, связывающими ионы  $Co^{2+}$  на расстоянии до 5 Å, являются остатки гистидина, аспарагиновой и глутаминовой кислот.

2. Более половины изученных сфер являются гидрофильными, что заставляет усомниться в специфичности таких сайтов связывания. Значительно больший инте-

рес для дальнейшего изучения представляют сферы со степенью гидрофильности 50-74, которые составляют примерно 1/3 от общего количества.

3. Сферы, в которых есть His в бета-тяже, в основном, 100% гидрофильные.

*E. A. Shablovskaya, T. G. Terekhova*

**HISTIDINE RESIDUES FROM BETA STRANDS PREFERABLY BIND COBALT (II) CATIONS BEING INCLUDED IN ABSOLUTELY HYDROPHILIC COORDINATION SPHERES**

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

*MD student V. V. Poboinev*

*Department of General Chemistry,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Литература**

1. Финкельштейн, А. В. Физика белка. Курс лекций: с цв. стереоскоп. ил. и задачами с решениями: учеб. пособие для студентов вузов, обучающихся по биол. специальностям / А. В. Финкельштейн, О. Б. Птицын. – М.: КДУ. – 2005. – 455 с.

2. Терехова, Т. Г. Координация катионов кобальта (II) белками человека / Т. Г. Терехова, Е. А. Шабловская // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017: сборник материалов докладов 71-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – 2017. – С. 920-924.