

**Т. Г. Терехова, Е. А. Шабловская**  
**КООРДИНАЦИЯ КАТИОНОВ КОБАЛЬТА (II) БЕЛКАМИ ЧЕЛОВЕКА**

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

*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. В координации кобальта в белках человека преимущественно участвуют 4 или 5 лигандов. Фрагменты белков, содержащие остатки гистидина, связывающие кобальт, имеют характерные особенности вторичной структуры (они обычно расположены в бета-тяжах).*

**Ключевые слова:** *кобальт, сайт связывания, координационная сфера, 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. Mostly, 4 or 5 ligands are involved in the coordination of cobalt in human proteins. Protein fragments containing histidine residues that bind the ions of cobalt (II) have characteristic features of the secondary structure (they are usually situated in beta-strands).*

**Keywords:** *cobalt, binding site, coordinating sphere, histidine.*

**Актуальность.** Кобальт – один из эссенциальных микроэлементов организма человека. Ионы кобальта могут выступать в качестве ко-факторов в составе активных центров некоторых пиррофосфатаз, пептидаз, аргиназ.

Интоксикация кобальтом в последнее время стала несколько более распространенным явлением. Описаны случаи развития интоксикации после повреждения покрытия имплантов для тазобедренных суставов, изготовленных из сплавов, содержащих кобальт [2].

Определение аминокислотного состава и особенностей вторичной структуры сайтов связывания кобальта белками человека является первым шагом на пути создания метода для выявления координационных сфер этих катионов на белках с известной 3D структурой, что необходимо для изучения патогенеза кобальтовой интоксикации.

**Цель:** изучить аминокислотный состав сайтов связывания ионов кобальта белками человека.

**Задачи:**

1. Выявить наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки, входящие в состав сайтов связывания кобальта белками человека.
2. Изучить конфигурацию координационных сфер, связывающих ионы кобальта.
3. Изучить особенности распределения элементов вторичной структуры вокруг сайтов связывания.

**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 (115 белков). После этого выборка была очищена от гомологичных белков с помощью алгоритма Decrease Redundancy (осталось 63 белка). С помощью MS Excel проанализирован аминокислотный состав данных белков и определено процентное соотношение аминокислотных остатков, связывающих ионы кобальта, а также вторичная структура в районе таких остатков, согласно информации из самих PDB файлов. Сам факт связывания иона с определенным атомом из аминокислотного остатка белка требует двойной проверки. Поэтому был проведен дополнительный анализ координационных сфер белков с помощью Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) – алгоритма, имеющего более жесткие критерии отбора для выявления координационных связей. Достоверность различий определяли с помощью t-теста для относительных величин.

**Результаты и их обсуждение.** По данным PDB среди всех аминокислотных остатков, связывающих ионы  $Co^{2+}$ , 35,66% составляют остатки гистидина. Действительно, гистидин содержит в составе своей боковой цепи имидазольный атом азота, который способен давать координационную связь с катионом металла. На втором месте по частоте использования среди «связывателей» ионов кобальта (II) находятся остатки аспарагиновой кислоты (15,57%), на третьем – глутаминовой кислоты (13,93%), координирующие катионы карбоксильными группами.

При сравнении частот использования аминокислотных остатков в сайтах связывания  $Co^{2+}$  и в остальных частях тех же белков выяснилось, что статистически достоверно ( $P < 0,05$ ) чаще в координацию этих катионов вовлечены только гистидин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, а также цистеин.

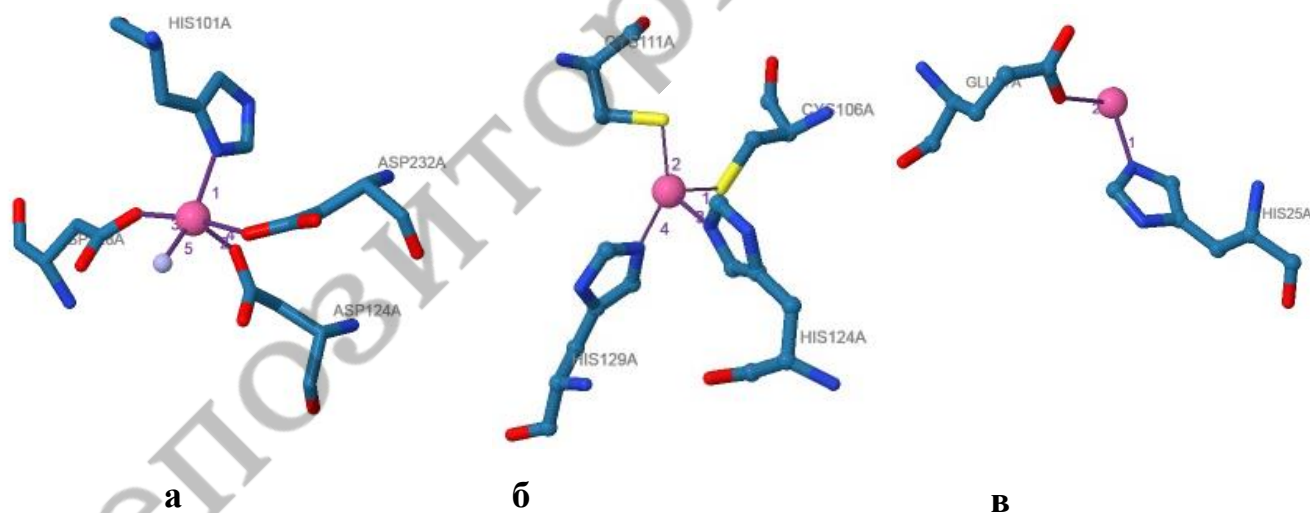
По данным PDB, фрагменты белка, содержащие остатки гистидина, связывающие ионы кобальта (II), отличаются характерными особенностями вторичной структуры. Сам остаток гистидина, координирующий  $Co^{2+}$ , а также предшествующий ему

остаток и последующий чаще находятся в составе бета-тяжа, чем в составе альфа-спирали или неструктурированного участка: бета-тяж достоверно «перераспределён» в позициях “-1”, “0”, “+1”, “+2” и “+3” от связывателя. Тем не менее, альфа-спираль тоже «перераспределена» вокруг остатков гистидина, связывающих ионы кобальта (II) по данным PDB, в позициях от “-5” до “+2”.

Координация одного иона кобальта (II), как правило, осуществляется несколькими аминокислотными остатками, зачастую, совместно с другими лигандами. В исследованной выборке (105 координационных сфер по данным PDB) хотя бы один остаток гистидина присутствует в 59,05% координационных сфер.

По данным PLIP было определено, что среди 64 исследованных координационных сфер в 47 сферах (73,44%) присутствует хотя бы один остаток гистидина, в 28 (43,75%) – остаток глутаминовой кислоты, в 10 (15,63%) – остаток аспарагиновой кислоты, 6 координационных сфер (9,38%) содержат остаток цистеина. Кроме того в координации катиона  $Co^{2+}$  участвует вода (в 36 координационных сферах – 56,25% от всех лигандов) и другие лиганды (5 сфер – 7,81%), аминокислотные остатки координируют кобальт только боковыми цепями.

С помощью PLIP были определены конфигурации координационных сфер и их процентное соотношение в белках человека. 26,56% составляют сферы, в которых в координации катиона участвуют 4 лиганда, из них 14,06% – тетраэдральные, 12,5% имеют конфигурацию плоского квадрата. В 21,88% сфер в координации участвуют 5 лигандов: 14,06% – квадратные пирамиды, 7,81% – тригональные бипирамидальные. 18,75% сфер – линейные (в координации участвует 2 лиганда). 10,94% сфер включают



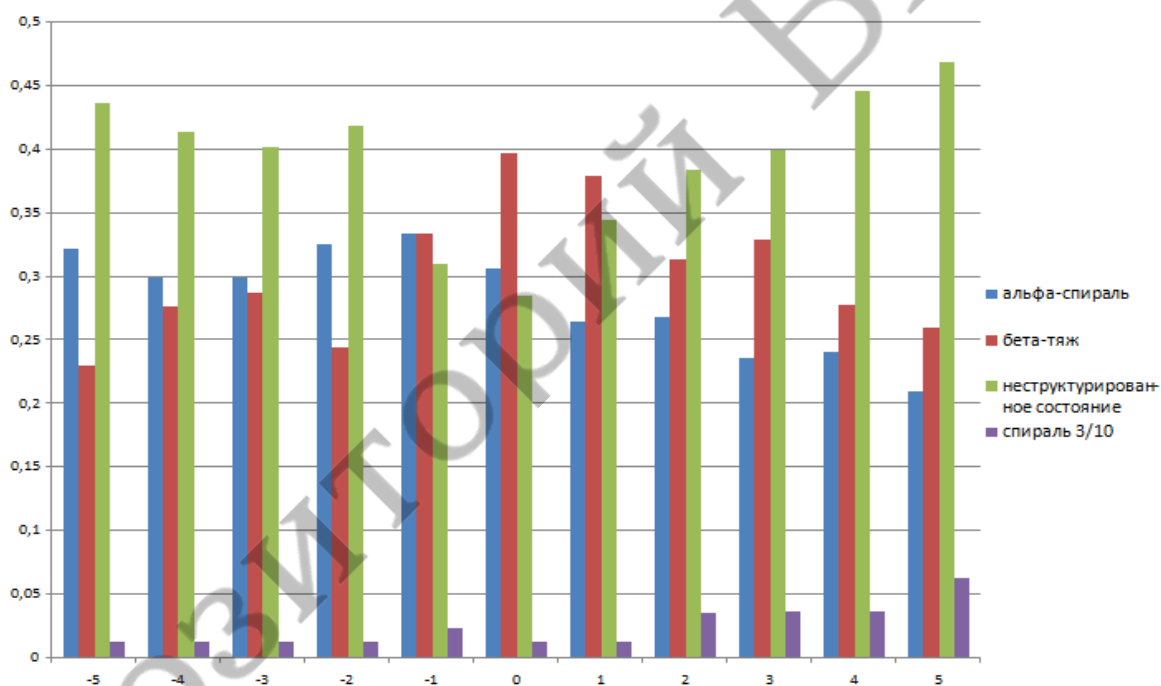
**Рисунок 1** – Координационные сферы: тетраэдральная (а), квадратная пирамида (б), линейная (в)

3 лиганда: 9,38% – треугольные пирамиды, 1,56% сфер имеют форму плоского треугольника. Также 10,94% сфер – октаэдральные (в координации участвует 6 лигандов). Следует обратить внимание на тот факт, что в большинстве сфер кобальт координируют 2, 4 или 5 лигандов, несмотря на то, что для него характерно координационное число 6 (рисунок 1). Кроме того, остатки серина и треонина присутствуют

только в октаэдральных сферах в сочетании с другими лигандами, а остаток цистеина – в тетраэдральных и октаэдральных сферах.

Согласно информации, полученной из PLIP, максимальная длина связи с катионом кобальта в координационной сфере характерна для остатка глутаминовой кислоты и составляет 2,98 Å, минимальная длина – для остатка гистидина (1,43 Å). В среднем, длина связи между остатком глутаминовой кислоты и катионом кобальта составляет 2,201 Å, между остатком гистидина и  $\text{Co}^{2+}$  – 2,205 Å, между остатком аспарагиновой кислоты и катионом металла – 2,196 Å. Вода координирует кобальт на расстоянии 2,243 Å.

Именно остатки гистидина наиболее часто координируют ионы кобальта (II). По данным PLIP среди остатков гистидина, дающих координационные связи с ионом  $\text{Co}^{2+}$ , в ещё большей степени «перераспределены» те, которые находятся в составе бета-тяжа (41,18%). Остатки гистидина из альфа-спиралей несколько реже находятся в тесном контакте с ионами металла: альфа-спираль перераспределена только в позициях «-2», «-1» и «0» (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Распределение элементов вторичной структуры вокруг остатков гистидина, связывающих катионы кобальта (II), согласно данным PLIP

### Выводы:

1 Среди всех аминокислотных остатков, связывающих ионы  $\text{Co}^{2+}$ , наиболее часто встречаются остатки гистидина (35,66%), на втором месте находятся остатки аспарагиновой кислоты (15,57%), на третьем – глутаминовой кислоты (13,93%).

2 Наиболее часто в белках человека в координации кобальта участвуют 4 лиганда (26,56% от всех координационных сфер), несмотря на то, что для металла характерно координационное число 6.

3 Среди остатков гистидина, дающих координационные связи с ионом  $\text{Co}^{2+}$ , в большей степени «перераспределены» те, которые находятся в составе бета-тяжа (41,18%).

*T. G. Terekhova, E. A. Shablovskaya*  
**COORDINATION OF COBALT (II) CATIONS BY HUMAN PROTEINS**

*Tutor: docent V. V. Khrustalev,*  
*Department of General Chemistry,*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Літэратура**

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 // J. Theor. Biol. – 2016. – Vol. – 395. – P. 174-185.
2. Pelclova D. Severe cobalt intoxication following hip replacement revision: clinical features and outcome / D. Pelclova, M. Sklensky, P. Janicek, K. Lach // Clin. Toxicol. (Phila). – 2012. – Vol. 50. – P. 262-265.

Репозиторий БГМУ