

**Т. Г. Терехова, Е. А. Шабловская**  
**ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ КАТИОНОВ**  
**КОБАЛЬТА (II) В БЕЛКАХ ЧЕЛОВЕКА**

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

*Кафедра общей химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** Наиболее распространенным связывателем кобальта (II) является гистидин. В координации кобальта преимущественно участвуют 4 или 5 лигандов. Фрагменты белков, содержащие остатки гистидина, связывающие кобальт, обычно расположены в бета-тяжах.

**Ключевые слова:** кобальт, сайт связывания, координационная сфера, гистидин.

**Resume.** The most common binder of cobalt (II) 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) 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 пирофосфатаз, пептидаз, аргиназ.

Интоксикация кобальтом в последнее время стала несколько более распространённым явлением. Описаны случаи развития интоксикации после повреждения покрытия имплантов для тазобедренных суставов, изготовленных из сплавов, содержащих кобальт [1].

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:** выявить наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки, входящие в состав сайтов связывания кобальта белками человека, изучить особенности распределения элементов вторичной структуры вокруг данных остатков.

**Материал и методы.** Из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот PDB была получена информация о структуре белков человека, содержащих кобальт (115 белков). После этого выборка была очищена от гомологичных белков с помощью алгоритма Decrease Redundancy и составила 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 PLIP – алгоритма, имеющего более жесткие критерии отбора для выявления координационных связей. Достоверность различий была определена 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. 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.

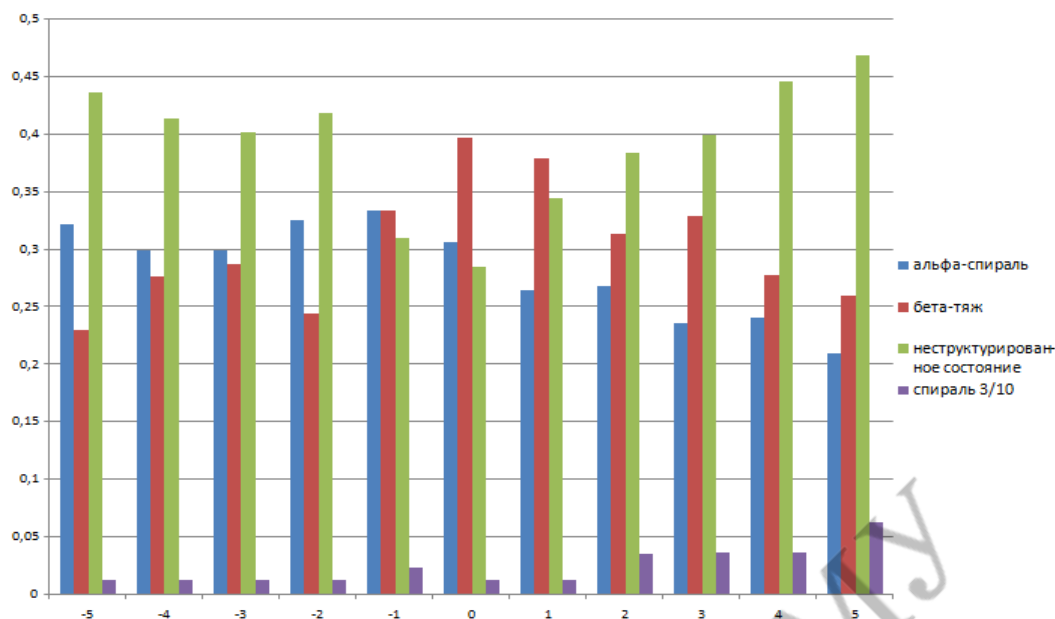
По данным PDB, фрагменты белка, содержащие остатки гистидина, связывающие ионы кобальта (II), отличаются характерными особенностями вторичной структуры. Сам остаток гистидина, координирующий  $\text{Co}^{2+}$ , а также предшествующий ему остаток и последующий чаще находятся в составе бета-тяжа, чем в составе альфа-спирали или неструктурированного участка: бета-тяж достоверно «перераспределён» в позициях «-1», «0», «+1», «+2» и «+3» от связывателя.

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.

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, в 21,88% сфер в координации участвуют 5 лигандов, 18,75% сфер – линейные (в координации участвует 2 лиганда), 10,94% сфер включают 3 лиганда, 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.

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.

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 1).



**Рисунок 1** – Распределение элементов вторичной структуры вокруг остатков гистидина, связывающих катионы кобальта (II), согласно данным PLIP

**Заключение.** Наиболее часто в белках человека ионы кобальта (II) связываются с остатками гистидина. Среди остатков гистидина, дающих координационные связи с ионом  $Co^{2+}$ , в большей степени «перераспределены» те, которые находятся в составе бета-тяжа. Остатки глутаминовой кислоты, участвующие в связывании ионов кобальта, образуют связи с катионами длиной до 3 Å. Наиболее часто в белках человека в координации иона  $Co^{2+}$ , участвуют 4 лиганда, несмотря на то, что для металла характерно координационное число 6. Сайты связывания кобальта (II) отличаются от сайтов связывания магния и марганца, в которых процентное содержание остатков гистидина ниже, а наиболее часто используемые для координации остатки – аспарагиновой и глутаминовой кислот.

**Информация о внедрении результатов исследования.** По результатам настоящего исследования опубликованы 2 статьи в сборниках материалов, 1 тезисы доклада, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс (кафедра общей химии Белорусского государственного медицинского университета).

***T. G. Terekhova, E. A. Shablovskaya***  
**FEATURES OF COBALT (II) BINDING SITES STRUCTURE IN HUMAN PROTEINS**

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

**Литература**

1. 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.