

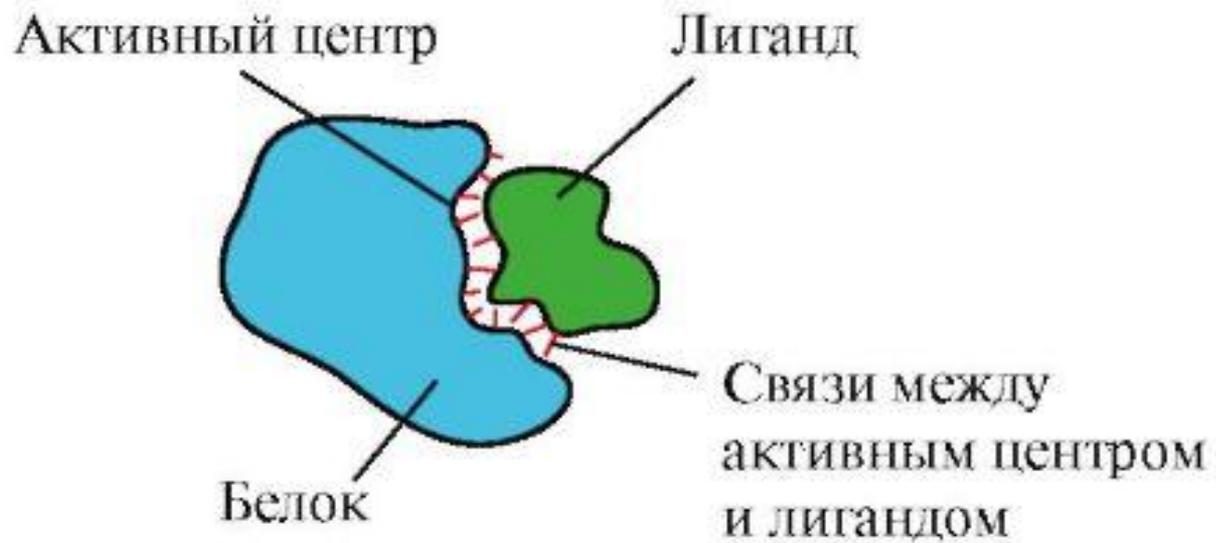
Активный центр белка и его взаимодействие с лигандом.

В процессе формирования третичной структуры на поверхности функционально активного белка, обычно в углублении, образуется участок, сформированный радикалами аминокислот, далеко стоящими друг от друга в первичной структуре. Этот участок, имеющий уникальное строение для данного белка и способный специфично взаимодействовать с определенной молекулой или группой похожих молекул, называется центром связывания белка с лигандом или активным центром. Лигандами называются молекулы, взаимодействующие с белками.

Лигандом может быть как низкомолекулярное, так и высокомолекулярное (макромолекула) вещество, в том числе и другой белок. Лигандами являются субстраты ферментов, кофакторы, ингибиторы и активаторы ферментов, протомеры в олигомерном белке и т.д.

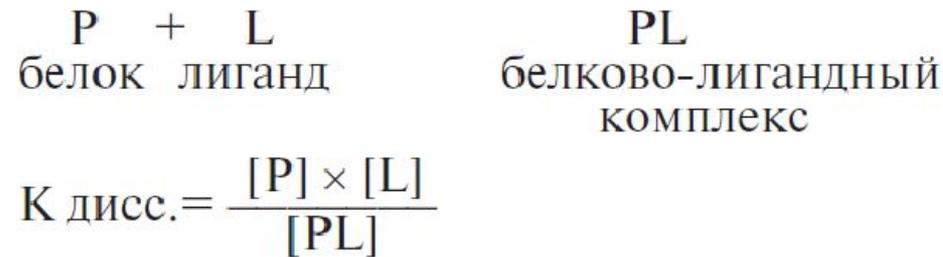
Высокая специфичность
взаимодействия белка с лигандом
обеспечивается комплементарностью
структуры активного центра структуре
лиганда.

Комплементарность - это пространственное и химическое соответствие взаимодействующих поверхностей. Активный центр должен не только пространственно соответствовать входящему в него лиганду, но и между функциональными группами радикалов, входящих в активный центр, и лигандом должны образоваться связи чаще всего нековалентные (ионные, водородные, а также гидрофобные взаимодействия), которые удерживают лиганд в активном центре.



Комплементарное взаимодействие белка с лигандом

Под комплементарностью понимают химическое и пространственное соответствие активного центра белка и лиганда. Взаимодействие между белком Р и лигандом L описывается уравнением:



где $K_{\text{дисс.}}$ — константа диссоциации комплекса.

Из уравнения равновесия реакции следует, что если $[\text{P}] = [\text{PL}]$, то $K_{\text{дисс.}} = [\text{L}]$. Равенство $[\text{P}]$ и $[\text{PL}]$ наступает при полунасыщении белка лигандом, т.е. когда 50% молекул белка связаны с лигандом, а 50% свободны. Значит, $K_{\text{дисс.}}$ равна такой концентрации L, при которой достигается насыщение белка на 50%. Изменение концентрации PL при постоянной концентрации P и возрастающей концентрации L описывается гиперболической кривой. Максимальная величина PL означает, что весь белок связан с лигандом (кривая насыщения) (рис. 1.10). По кривой насыщения можно определить $K_{\text{дисс.}}$ и, следовательно, оценить сродство лиганда к белку. Чем меньше $K_{\text{дисс.}}$, тем больше сродство L и P.

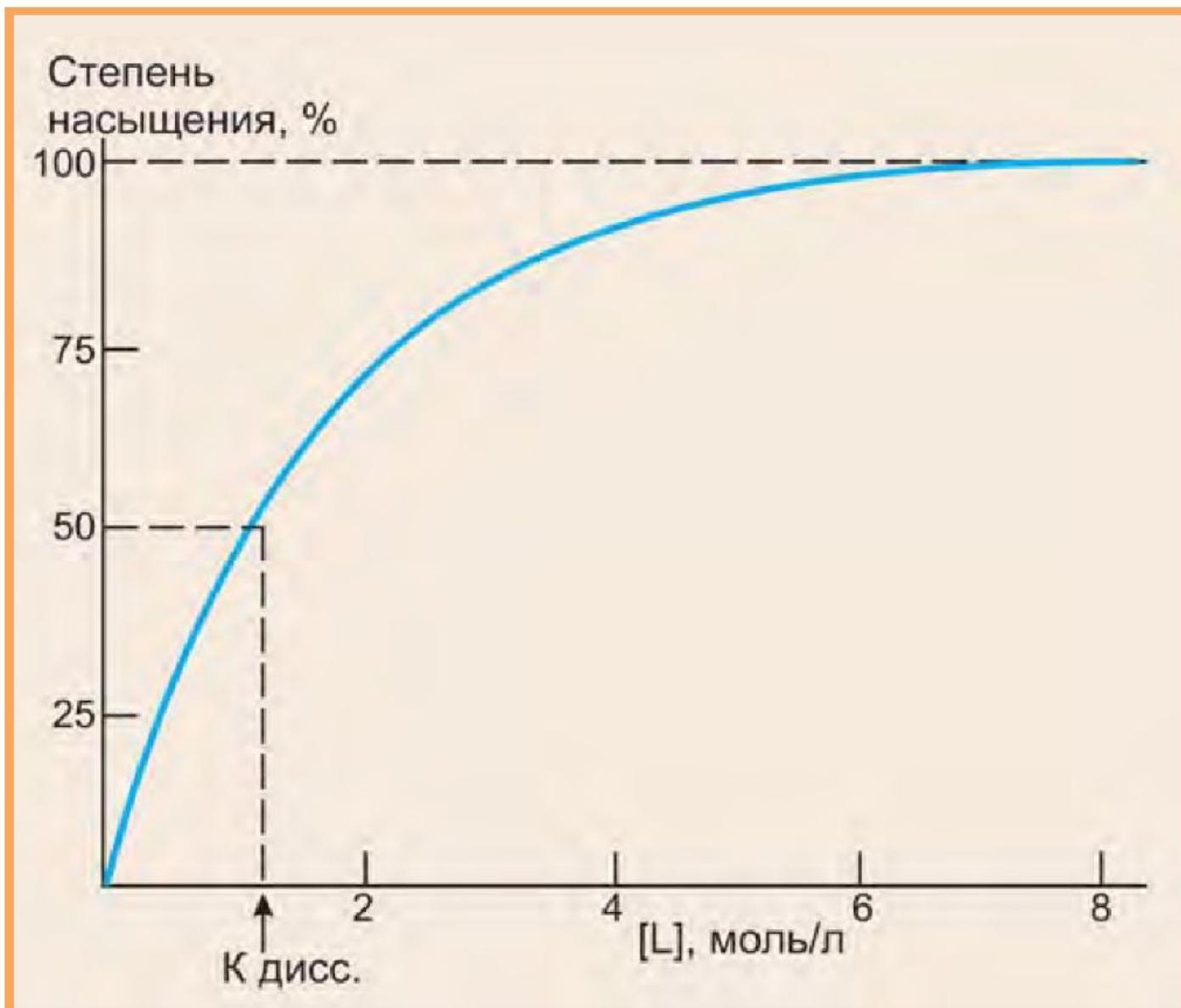


Рис. 1.10. График насыщения белка лигандом

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

- 1. *Простые* белки состоят только из аминокислот.**
- 2. *Сложные* белки (*холопротеины*) содержат белковую часть (*апопротеин*) и небелковую (*простетическую*) группу.**

В качестве простетической группы могут выступать различные органические (липиды, углеводы) и неорганические (металлы) вещества.

Связь между простетической группой и апопротеином может быть как ковалентная, так и нековалентная.

Простетическую группу порой можно рассматривать в качестве лиганда. Наличие небелковой части обеспечивает выполнение белком его функции. При утрате простетической группы холопротеин теряет свою активность.

Сложные белки

- хромопротеины
- нуклеопротеины
- липопротеины
- фосфопротеины
- гликопротеины
- металлопротеины

Металлопротеинам можно отнести холоферменты, содержащие негемовые координационно связанные ионы металлов. Среди металлопротеинов есть белки, выполняющие депонирующие и транспортные функции (например, железосодержащие ферритин и трансферрин) и ферменты (например, цинксодержащая карбоангидраза и различные супероксиддисмутазы, содержащие в качестве активных центров ионы меди, марганца, железа и других металлов).

Но и хромопротеины, содержащие ионы металлов, также можно отнести к металлопротеинам.

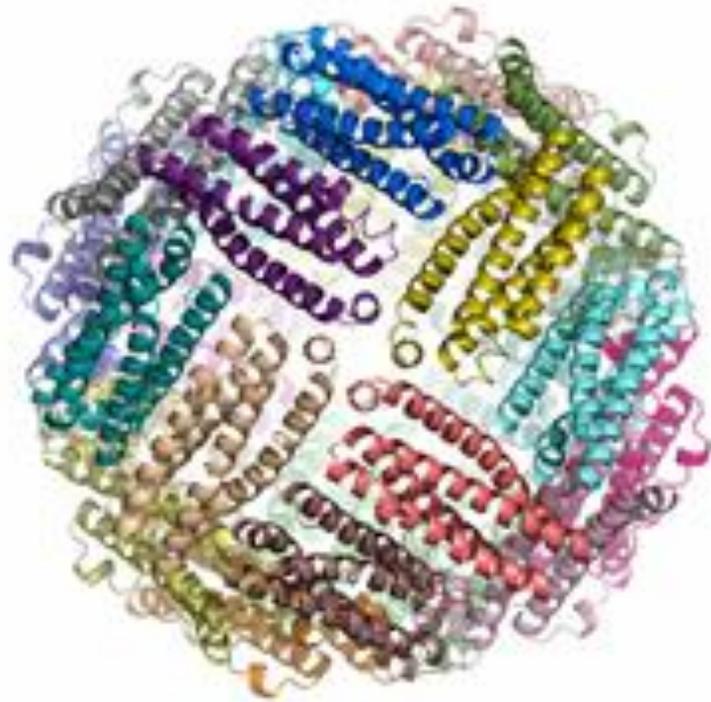
Металлопротеины часто являются ферментами. Ионы металлов в этом случае:

- участвуют в **ориентации субстрата** в активном центре фермента,
- входят в **состав активного центра фермента** и участвуют в катализе, являясь, например, **акцепторами** электронов на определенной стадии ферментативной реакции.

Часто ион металла в составе фермента называют **кофактором**.

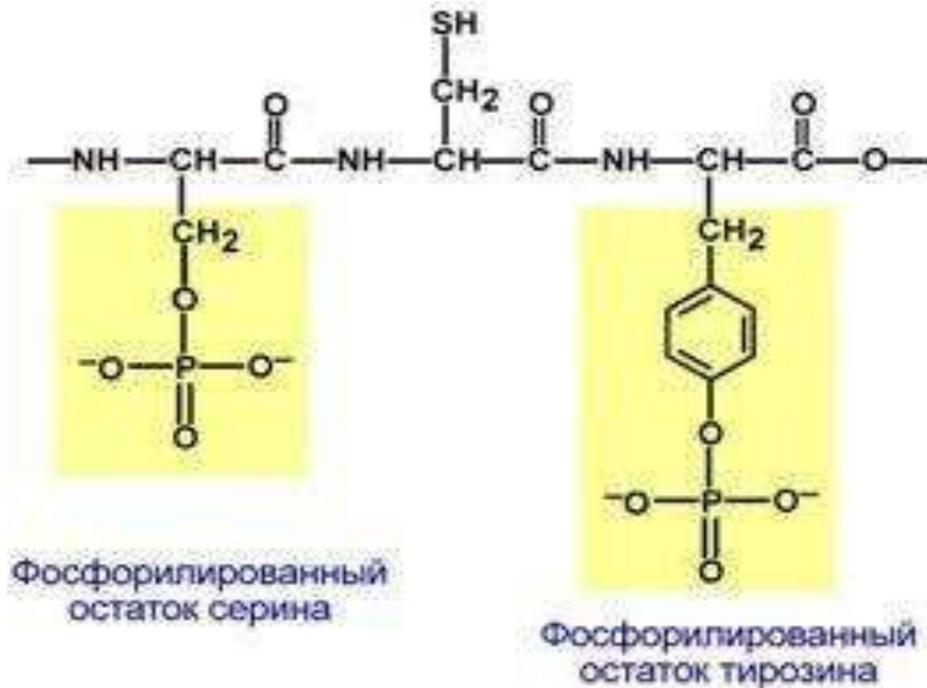
К **ферментативным** металлопротеинам относятся белки, содержащие например:

- **медь** – **цитохромоксидаза**, в комплексе с другими ферментами **дыхательной цепи** митохондрий участвует в синтезе АТФ,
- **железо** – **ферритин**, депонирующий железо в клетке, **трансферрин**, переносящий железо в крови, **каталаза**, обезвреживающая перекись водорода,
- **цинк** – **алкогольдегидрогеназа**, обеспечивающая метаболизм этанола и других спиртов, **лактатдегидрогеназа**, участвующая в метаболизме молочной кислоты,
- **карбоангидраза**, образующая угольную кислоту из CO_2 и H_2O ,
- **щелочная фосфатаза**, гидролизующая фосфорные эфиры различных соединений,
- **α 2-макроглобулин**, антипротеазный белок крови.
- **селен** – **тиреопероксидаза**, участвующая в синтезе гормонов щитовидной железы, **антиоксидантный** фермент **глутатионпероксидаза**,
- **кальций** – **α -амилаза** слюны и панкреатического сока, гидролизующая крахмал.



Ферритин

Фосфопротеины – это белки, в которых присутствует **фосфатная группа**. Она связывается с пептидной цепью через остатки **тирозина, серина и треонина**, т.е. тех аминокислот, которые содержат **ОН-группу**.



Способ присоединения фосфата к белку на примере серина и тирозина

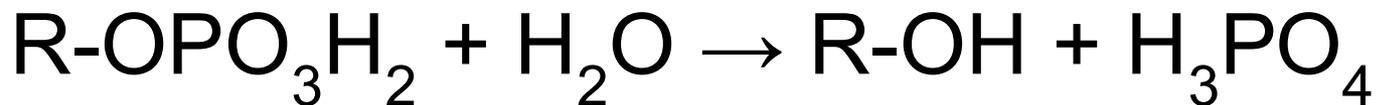
Фосфорная кислота может выполнять:

- **Структурную роль**, придавая заряд, растворимость и изменяя свойства белка, например, в казеине молока, яичном альбумине.

Наличие остатков фосфорной кислоты способствует связыванию кальция, что необходимо для формирования, например, костной ткани.

- **Функциональную роль**. В клетке присутствует много белков, которые связаны с фосфатом не постоянно, а в зависимости от активности метаболизма. Белок может многократно переходить в **фосфорилированную** или в **дефосфорилированную** форму, что играет регулирующую роль в его работе.

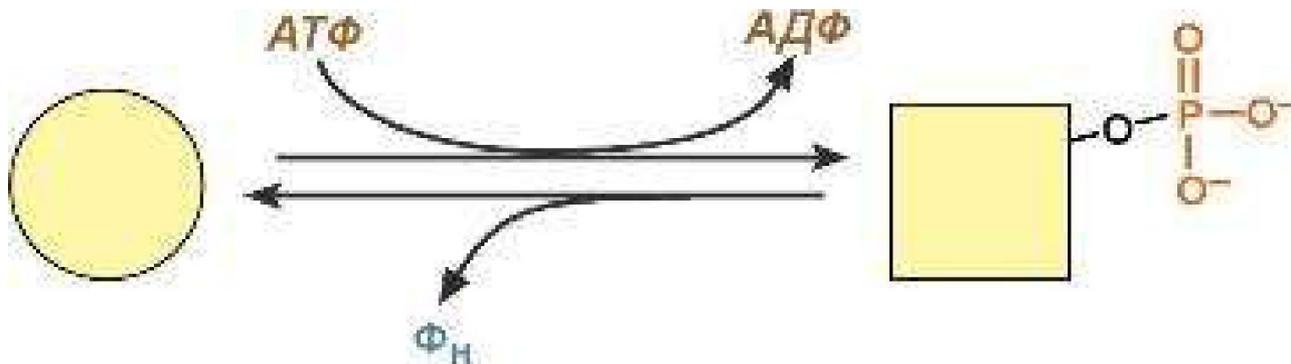
Фосфорилирование — процесс переноса остатка фосфорной кислоты от фосфорилирующего агента-донора к субстрату, как правило, катализируемый ферментами (киназами) и ведущий к образованию эфиров фосфорной кислоты. **Дефосфорилирование** (утрату остатка фосфорной кислоты) катализируют фосфатазы.



Примеры:

1) ферменты **гликогенсинтаза** и **гликогенфосфоорилаза**

2) гистоны в **фосфорилированном** состоянии менее прочно связываются с ДНК и активность генома возрастает.



Изменение конформации белка в фосфорилированном и дефосфорилированном состоянии

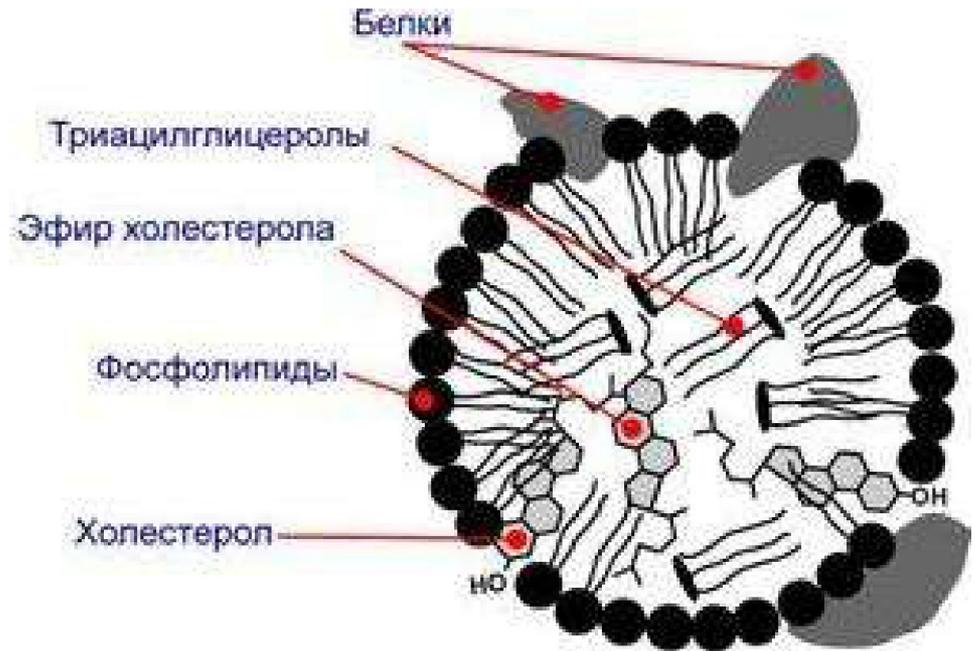
Липопротеины содержат в качестве простетической части нековалентно связанные липиды.

Липиды, в частности жиры, холестерол и его эфиры не растворяются в водных фазах организма, поэтому ***транспорт их кровью и лимфой*** осуществляется в виде комплексов с белками и фосфолипидами, которые называются **липопротеинами**.

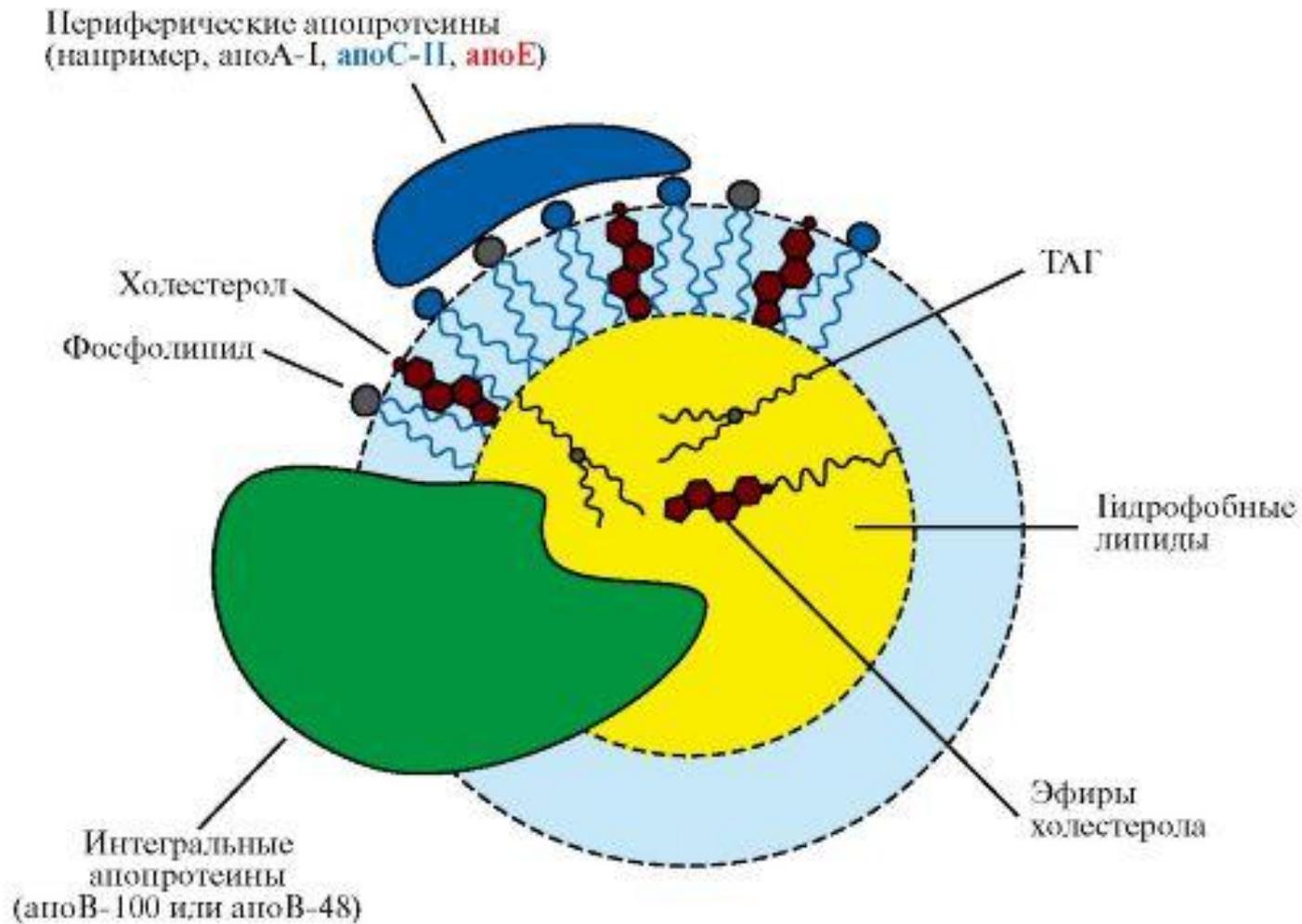
Все липопротеины имеют сходное строение: ядро состоит из гидрофобных молекул: триацилглицеролов, эфиров холестерина, а на поверхности находится монослой фосфолипидов, полярные группы которых обращены к воде, а гидрофобные погружены в гидрофобное ядро липопротеина. Кроме фосфолипидов, на поверхности находятся белки – **аполипопротеины (апобелками)**. Их выделяют несколько видов: **A, B, C, D**. В каждом типе липопротеинов преобладают соответствующие ему апобелки. Аполипопротеины выполняют различные функции. Интегральные аполипопротеины являются структурными компонентами. Периферические аполипопротеины в плазме крови могут передаваться от одного типа липопротеинов к другим, определяя их дальнейшие превращения.



**Схема строения
липопротеина**



Строение липопротеина



Строение липопротеинов плазмы крови

Выделяют четыре основных класса липопротеинов:

- липопротеины **высокой** плотности (**ЛПВП**),
- липопротеины **низкой** плотности (**ЛПНП**),
- липопротеины **очень низкой** плотности (**ЛПОНП**),
- хиломикроны (**ХМ**).

Каждый из типов ЛП образуется в разных тканях и транспортирует определённые липиды.

Концентрация и соотношение в крови тех или иных липопротеинов играют ведущую роль в возникновении такой распространённой сосудистой патологии как **атеросклероз**. ЛПВП являются антиатерогенными, ЛПНП и ЛПОНП – атерогенными.

Типы липопротеинов	По направлению сверху вниз происходят изменения состава
Хиломикроны (до 90 % липидов) ЛПОНП ЛПНП ЛПВП (до 80% белков)	Увеличение количества белка Увеличение количества фосфолипидов Уменьшение количества триацилглицеролов

Гликопротеины или, **гликоконъюгаты** – это белки, содержащие ***углеводный*** компонент, **ковалентно** присоединенный к полипептидной основе.

Содержание углеводов в них варьирует от 1% до 98% по массе.

Два подкласса белков, содержащих углеводы:

- **протеогликаны**
- **гликопротеины**

Гликопротеины

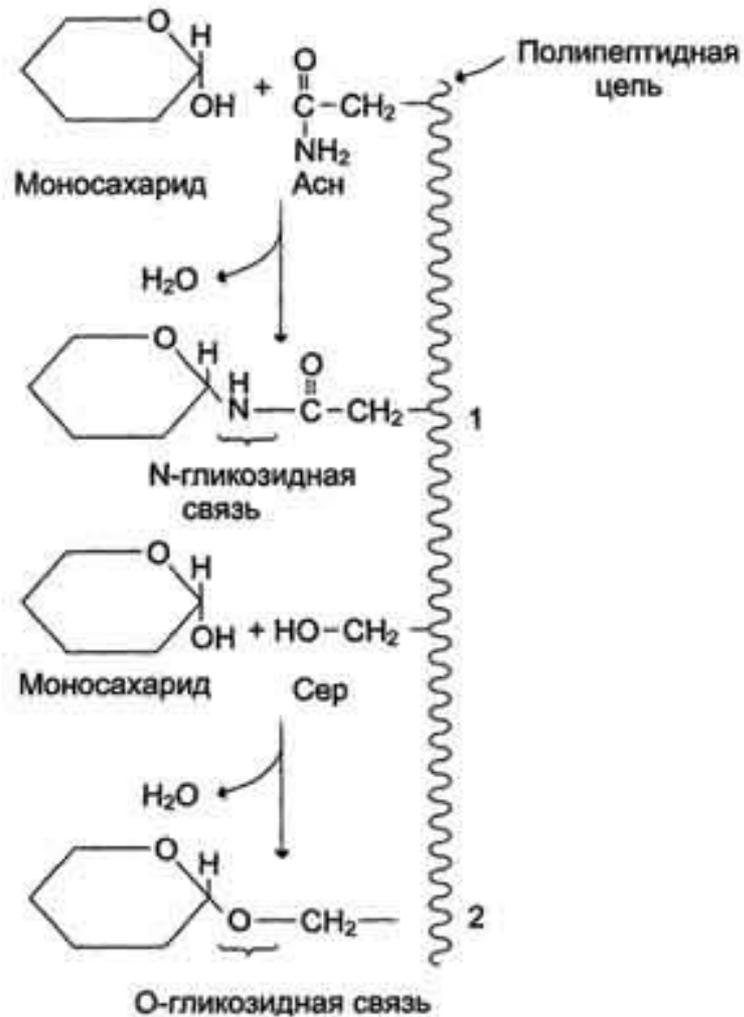
- доля углеводов <**40%**,
- углеводные цепи содержат не более **15** звеньев,
- углевод имеет ***нерегулярное*** строение.

Протеогликаны

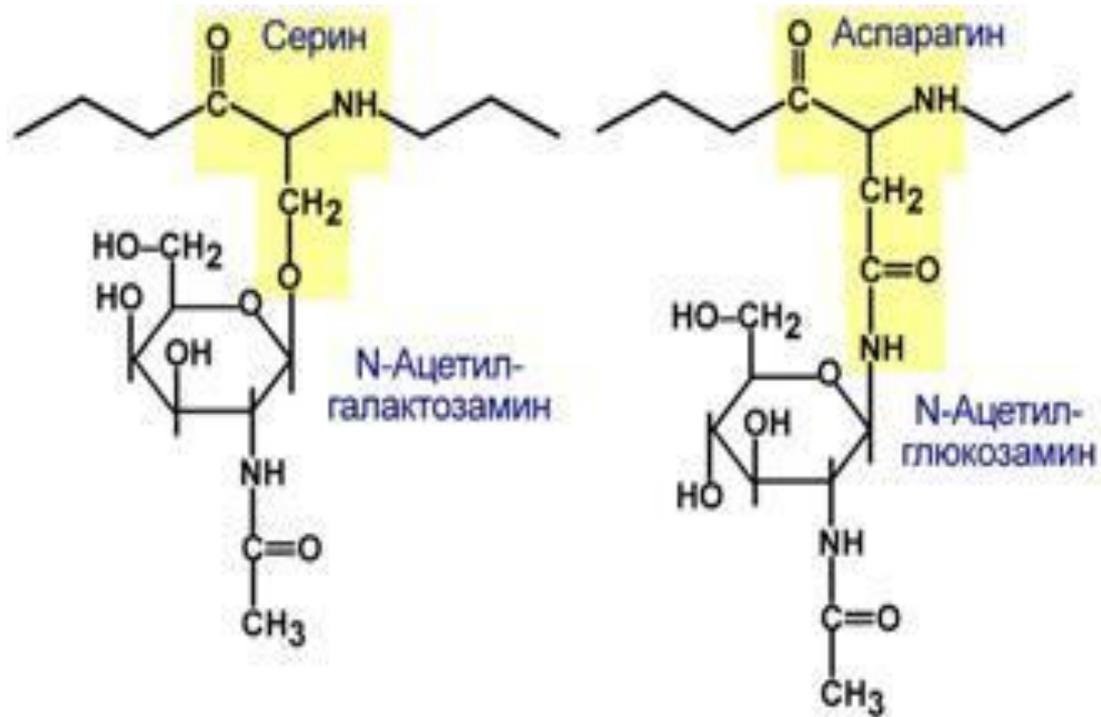
- доля углеводов **до 98%**,
- углеводные цепи крайне **велики**,
- углевод имеет ***регулярное*** строение.

Для гликопротеинов характерно **невысокое** содержание углеводов, которые присоединены:

- N-гликозидной связью к NH_2 -группе какого-нибудь аминокислотного остатка, например, аспарагина;
- O-гликозидной связью к гидроксильной группе остатка серина, треонина, тирозина, гидроксизина.



Образование O- и N-гликозидных связей в гликопротеинах. 1 - N-гликозидная связь между амидной группой аспарагина и OH-группой моносахарида; 2 - O-гликозидная связь между OH-группой серина и OH-группой моносахарида.



Способ присоединения углевода к белку

Функцией гликопротеинов являются:

- 1. Структурная** – клеточная стенка бактерий, костный матрикс, например, коллаген, эластин.
- 2. Защитная** – например, антитела, интерферон, факторы свертывания крови (протромбин, фибриноген).
- 3. Рецепторная** – присоединение эффектора приводит к изменению конформации белка-рецептора, что вызывает внутриклеточный ответ.
- 4. Гормональная** – гонадотропный, адренокортикотропный и тиреотропный гормоны.
- 5. Ферментативная** – холинэстераза, нуклеаза.
- 6. Транспортная** – перенос веществ в крови и через мембраны, например, трансферрин, транскортин, альбумин, Na^+ , K^+ -АТФаза.

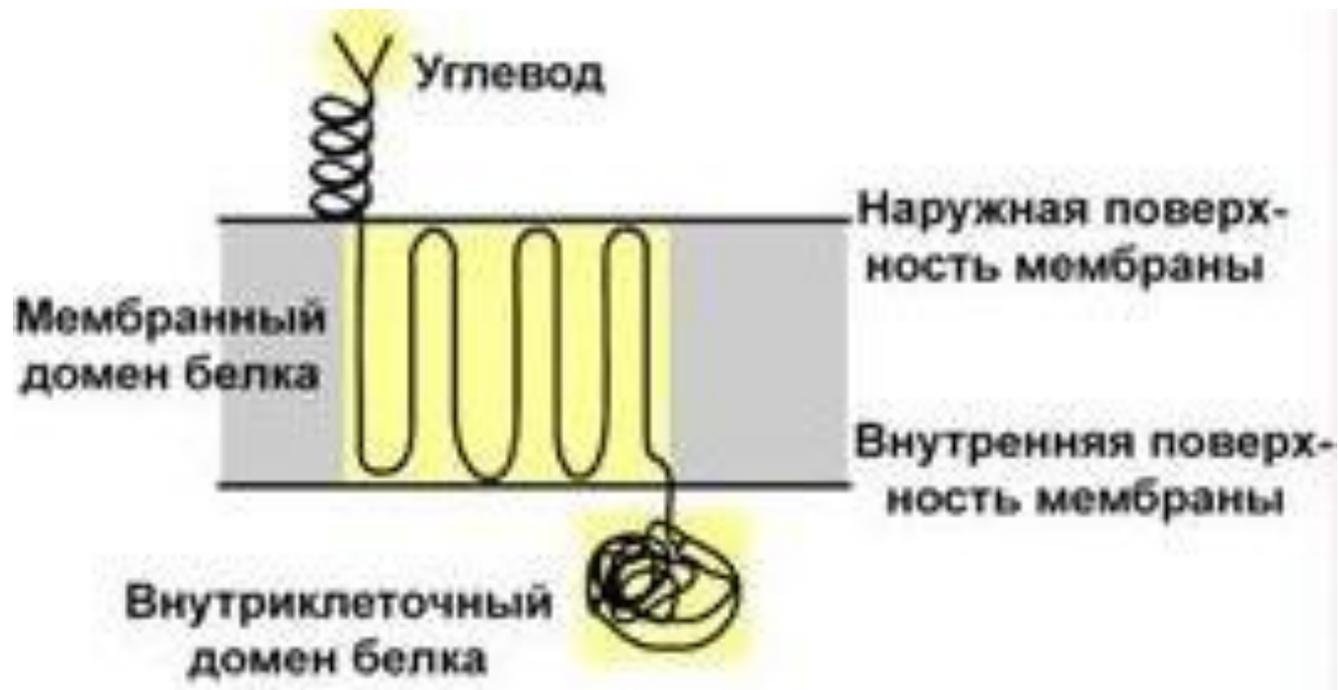


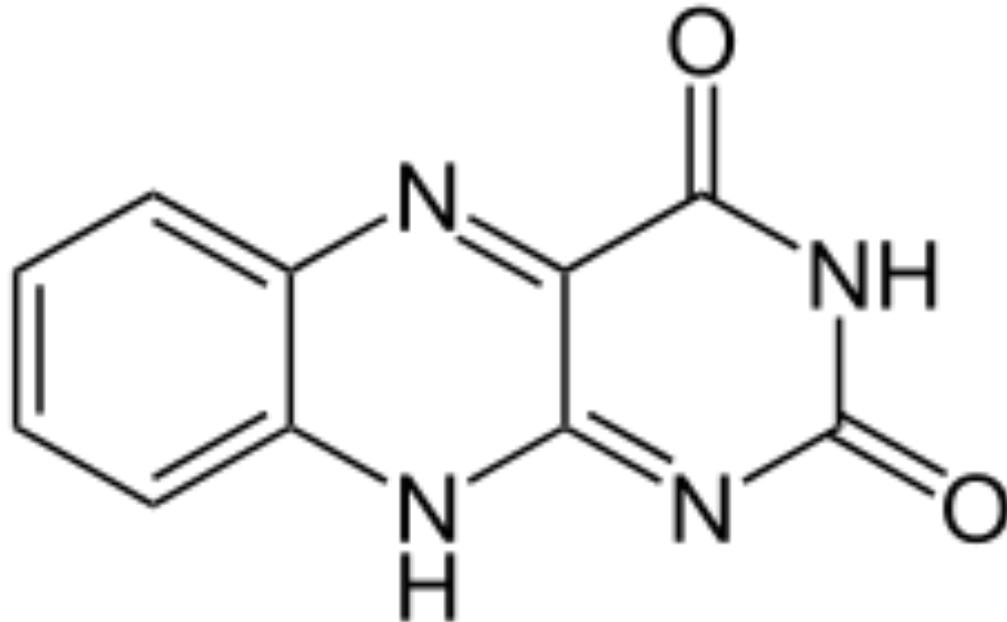
Схема строения белка-рецептора

Хромопротеины — собирательное название сложных белков с окрашенными простетическими группами различной химической природы.

гемопротеины (содержат гем),
ретиальпротеины (содержат витамин А),
флавопротеины (содержат витамин В₂),
кобамидпротеины (содержат витамин В₁₂).

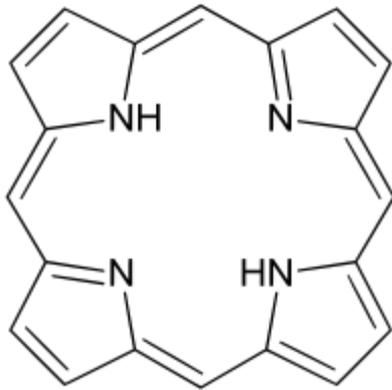
Флавопротеины - это ферменты окислительно-восстановительных реакций. Содержат производные витамина В₂ **флаavinмононуклеотид** (ФМН) и **флавинадениндинуклеотид** (ФАД). Связываются данные простетические группы ковалентно и придают желтое окрашивание. Эти простетические группы являются производными изоаллоксазина.

Изоаллоксазин — гетероциклическое соединения, производное птеридина. Молекула изоаллоксазина состоит из трех ароматических колец — бензольного, пиримидинового, пиразинового.

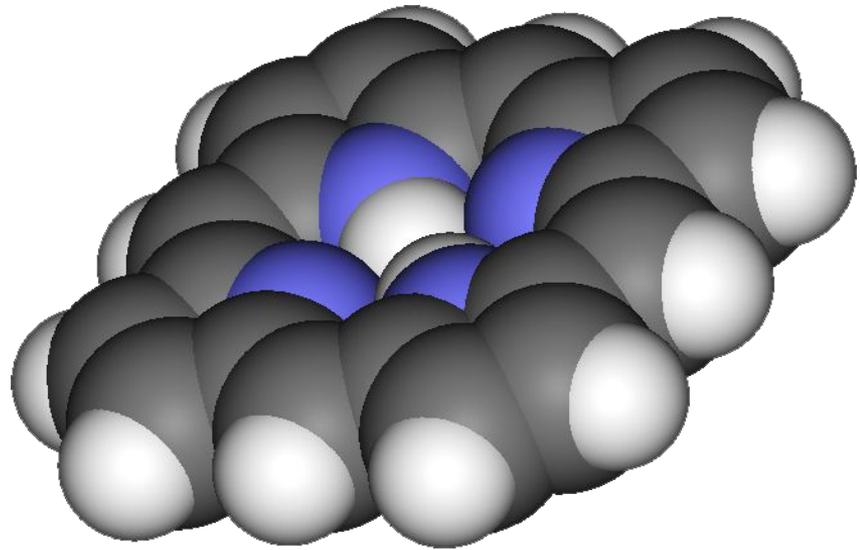


Гемопротейны — гем-содержащие хромопротеины. В качестве небелкового компонента включают структурно сходные железо- или магнийпорфирины. Белковый компонент может быть разнообразным как по составу, так и по структуре.

Основу структуры простетической группы большинства гемосодержащих белков составляет **порфириновое** кольцо, являющееся в свою очередь производным тетрапиррольного соединения — **порфирина**.



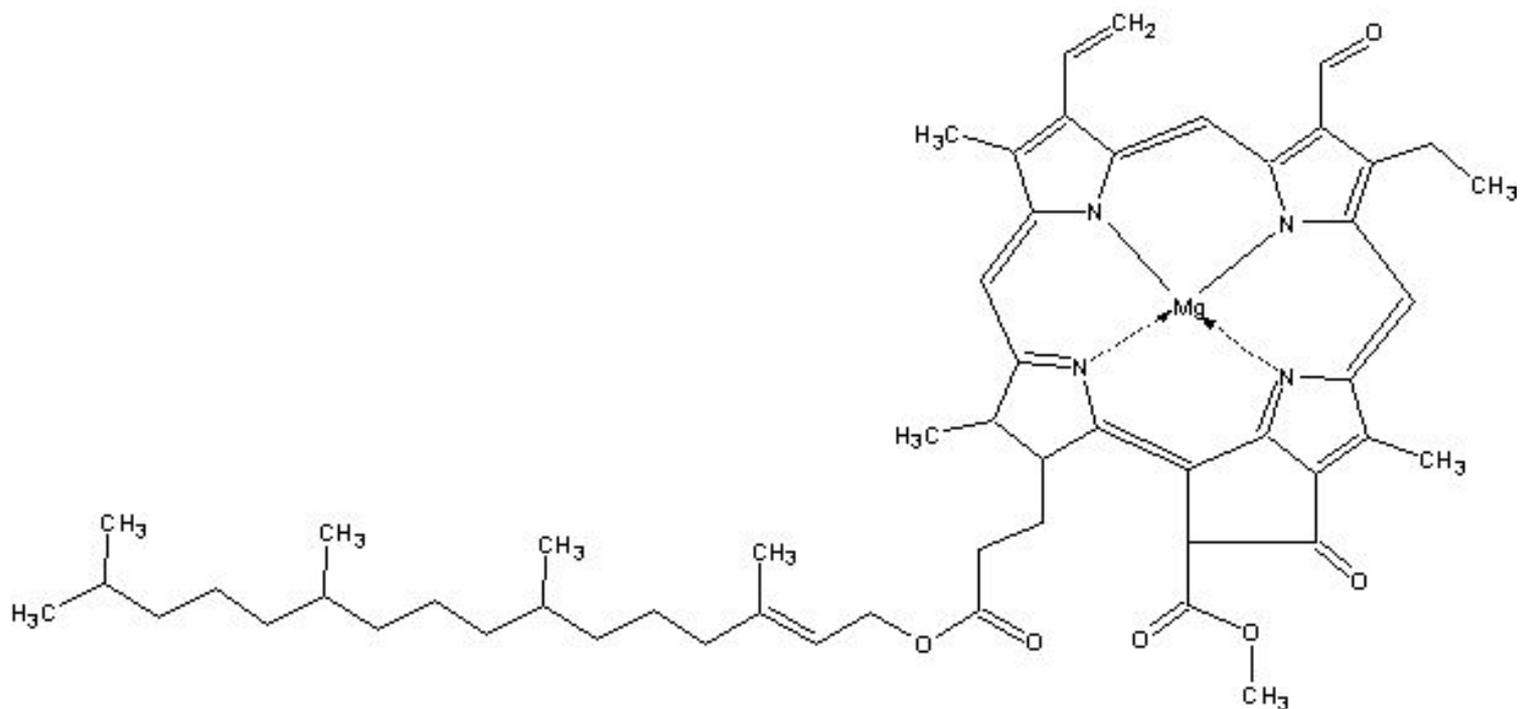
Порфирин



Порфириновое кольцо способно образовывать координационные соединения с различными ионами металлов. В результате комплексообразования формируются металлопорфирины:

- содержащие ионы железа – гемоглобины, миоглобин, цитохромы, пероксидаза, каталаза и др. (красное окрашивание),
- содержащие ионы магния – хлорофилл (зеленое окрашивание).

Витамин В₁₂ (кобалимин) содержит координированный ион кобальта Co^{2+} в порфириноподобном макроцикле – коррине, состоящем из четырех частично гидрированных пиррольных колец (розовое окрашивание).



Хлорофилл b.

Хлорофиллы участвуют в процессах фотосинтеза.

Цитохромы различаются аминокислотным составом пептидных цепей, числом цепей и разделяются на типы **a, b, c, d**. Цитохромы находятся в составе **дыхательной цепи** и цепи **микросомального** окисления. Степень окисления железа в составе цитохромов меняется в отличие от гемоглобина и миоглобина



Формирование пространственных структур и функционирование миоглобина.

Миоглобин (Мв) - белок, находящийся в красных мышцах, основная функция которого - создание запасов O_2 , необходимых при интенсивной мышечной работе. Мв - сложный белок, содержащий белковую часть - апоМв и небелковую часть - гем. Первичная структура апоМв определяет его компактную глобулярную конформацию и структуру активного центра, к которому присоединяется небелковая часть миоглобина - гем. Кислород, поступающий из крови в мышцы, связывается с Fe^{2+} гема в составе миоглобина. Мв - мономерный белок, имеющий очень высокое сродство к O_2 , поэтому отдача кислорода миоглобином происходит только при интенсивной мышечной работе, когда парциальное давление O_2 резко снижается.

Формирование конформации Мв. В красных мышцах на рибосомах в ходе трансляции идет синтез первичной структуры Мв, представленной специфической последовательностью 153 аминокислотных остатков. Вторичная структура Мв содержит восемь α -спиралей, называемых латинскими буквами от А до Н, между которыми имеются неспирализованные участки. Третичная структура Мв имеет вид компактной глобулы, в углублении которой между F и E α -спиралями расположен активный центр.

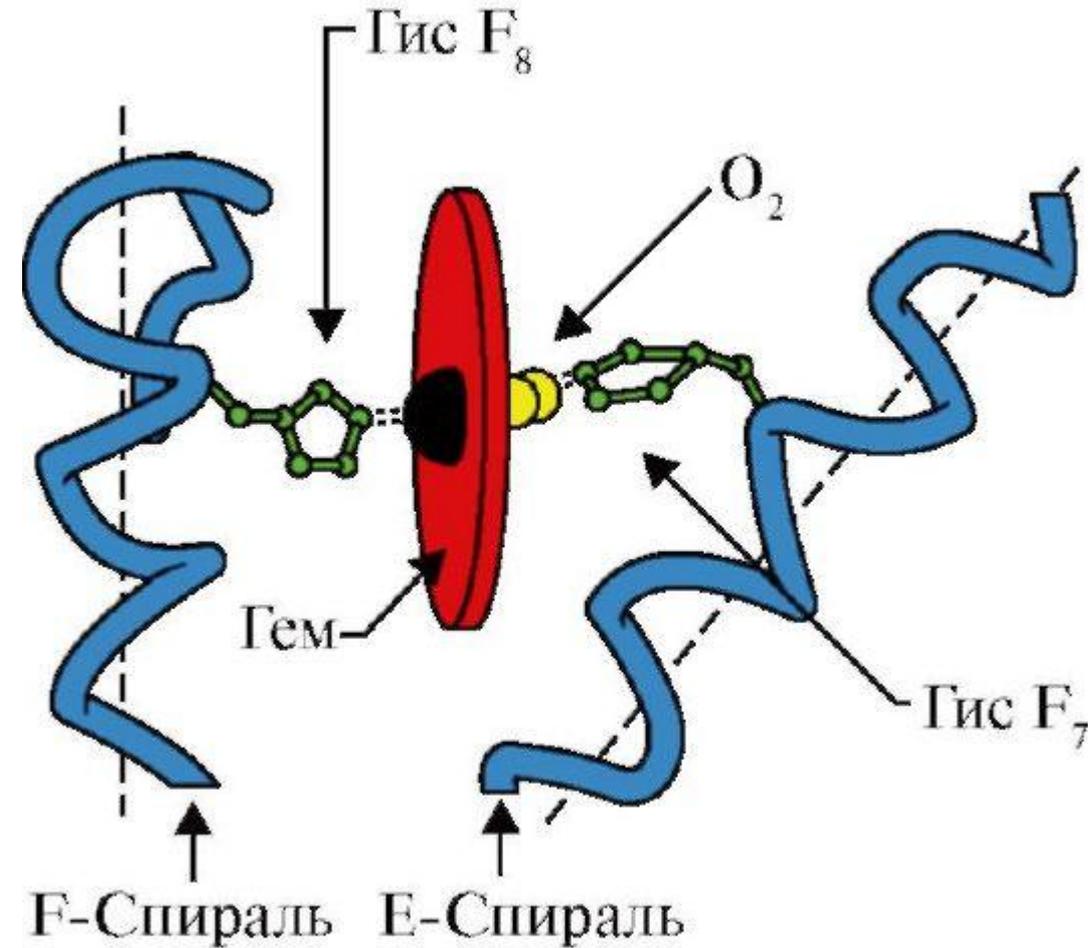


Структура миоглобина



Особенности строения и функционирования активного центра Мв.

Активный центр Мв сформирован преимущественно гидрофобными радикалами аминокислот, далеко отстоящими друг от друга в первичной структуре (например, Три39 и Фен138). К активному центру присоединяется плохо растворимые в воде лиганды - гем и O_2 . Гем - специфический лиганд апоМв.



Основу гема составляют четыре пиррольных кольца, соединенных метильными мостиками; в центре расположен атом Fe^{2+} , соединенный с атомами азота пиррольных колец четырьмя координационными связями. В активном центре Mb кроме гидрофобных радикалов аминокислот имеются также остатки двух аминокислот с гидрофильными радикалами - **Гис E_7** (Гис64) и **Гис F_8** (Гис93).

Гис F₈ образует координационную связь с Fe²⁺ и прочно фиксирует гем в активном центре.

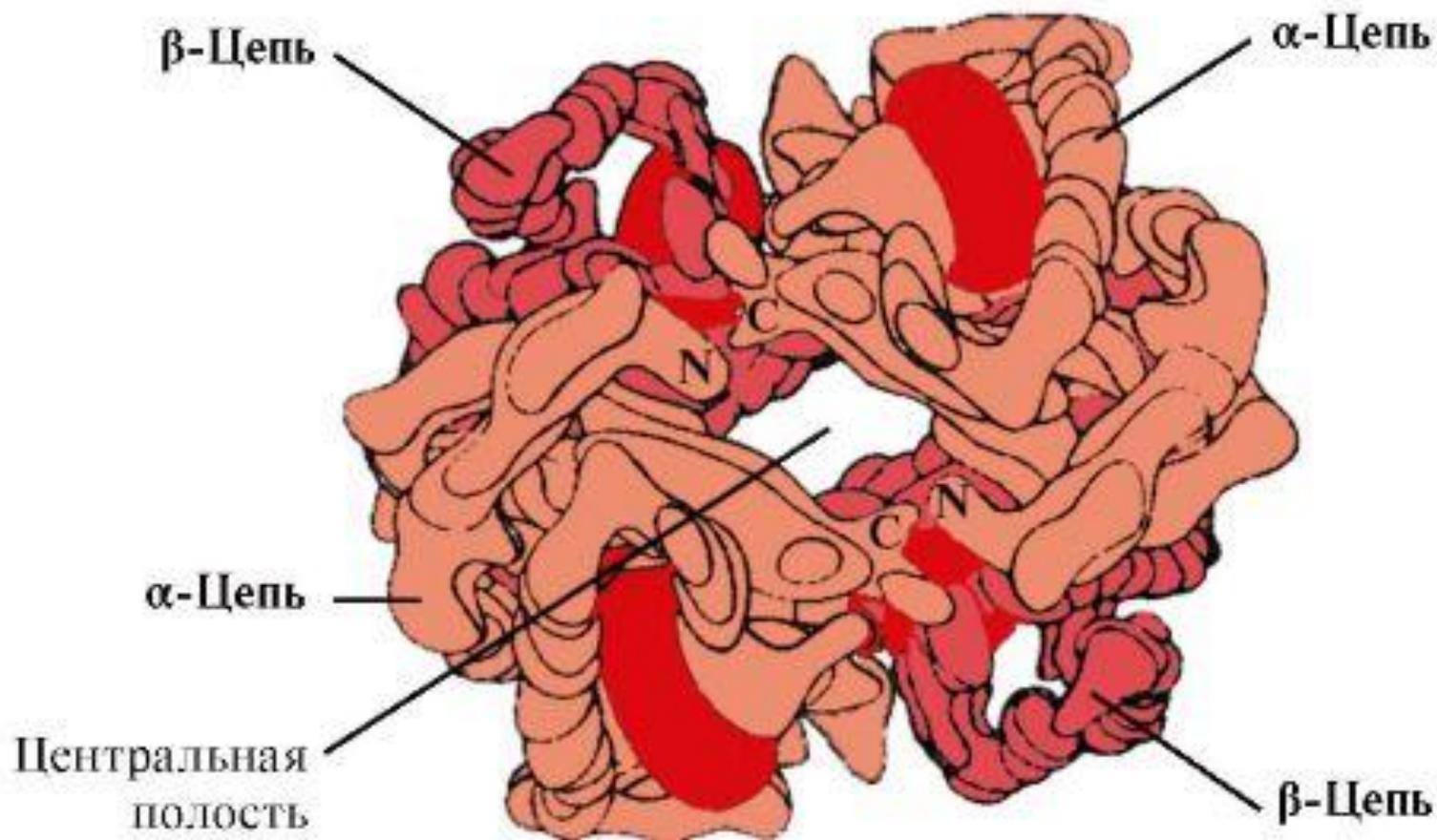
Гис E₇ необходим для правильной ориентации в активном центре другого лиганда - O₂ при его взаимодействии с Fe⁺² гема. Микроокружение гема создает условия для прочного, но обратимого связывания O₂ с Fe⁺² и препятствует попаданию в гидрофобный активный центр воды, что может привести к его окислению в Fe³⁺.

Олигомерное строение Нв и регуляция сродства Нв к O_2 лигандами.

Гемоглобины человека - семейство белков, так же как и миоглобин относящиеся к сложным белкам (гемопротеинам). Они имеют тетрамерное строение и содержат две α -цепи, но различаются по строению двух других полипептидных цепей (2 α -, 2 χ -цепи). Строение второй полипептидной цепи определяет особенности функционирования этих форм Нв. Около 98% гемоглобина эритроцитов взрослого человека составляет **гемоглобин А** (2 α -, 2 β -цепи).

В период внутриутробного развития функционируют два основных типа гемоглобинов: **эмбриональный Нв** (2 α , 2 ϵ), который обнаруживается на ранних этапах развития плода, и **гемоглобин F (фетальный)** - (2 α , 2 γ), который приходит на смену раннему гемоглобину плода на шестом месяце внутриутробного развития и только после рождения замещается на **Нв А**.

Нв А - белок, родственный миоглобину (Мв), содержится в эритроцитах взрослого человека. Строение его отдельных протомеров аналогично таковому у миоглобина. Вторичная и третичная структуры миоглобина и протомеров гемоглобина очень сходны, несмотря на то что в первичной структуре их полипептидных цепей идентичны только 24 аминокислотных остатка (вторичная структура протомеров гемоглобина, так же как миоглобин, содержит восемь α -спиралей, обозначаемых латинскими буквами от А до Н, а третичная структура имеет вид компактной глобулы). Но в отличие от миоглобина гемоглобин имеет олигомерное строение, состоит из четырех полипептидных цепей, соединенных нековалентными связями.



Олигомерная структура гемоглобина

Каждый протомер Нв связан с небелковой частью - гемом и соседними протомерами. Соединение белковой части Нв с гемом аналогично таковому у миоглобина: в активном центре белка гидрофобные части гема окружены гидрофобными радикалами аминокислот за исключением Гис F₈ и Гис E₇, которые расположены по обе стороны от плоскости гема и играют аналогичную роль в функционировании белка и связывании его с кислородом.

Кроме того, **Гис E₇** выполняет важную **дополнительную роль** в функционировании Нв. Свободный гем имеет в 25 000 раз более высокое сродство к СО, чем к O₂. СО в небольших количествах образуется в организме и, учитывая его высокое сродство к гему, он мог бы нарушать транспорт необходимого для жизни клеток O₂. Однако в составе гемоглобина сродство гема к оксиду углерода превышает сродство к O₂ всего в 200 раз благодаря наличию в активном центре Гис E₇. Остаток этой аминокислоты создает оптимальные условия для связывания гема с O₂ и ослабляет взаимодействие гема с СО.

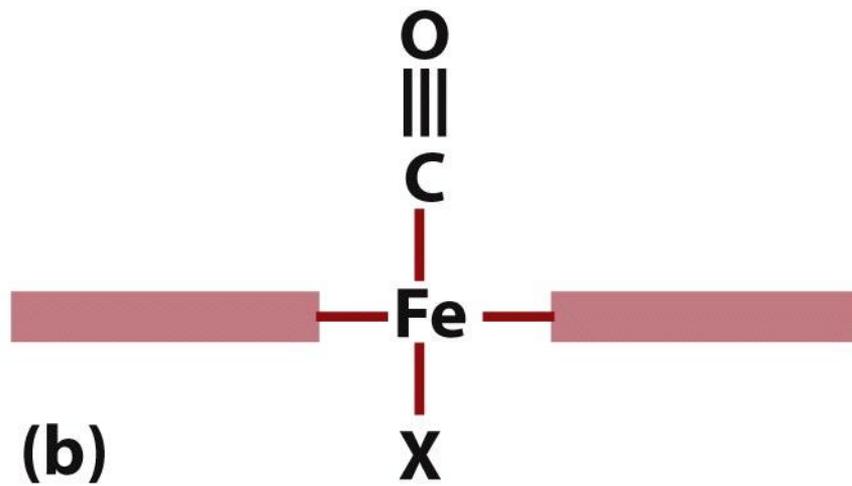
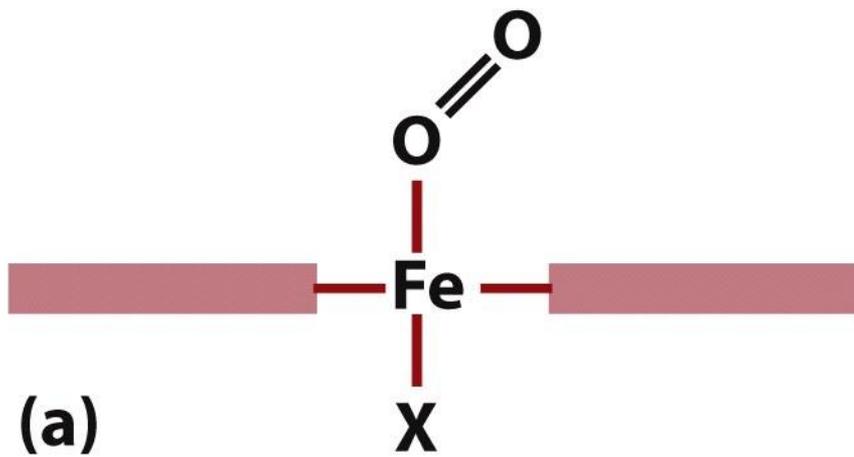
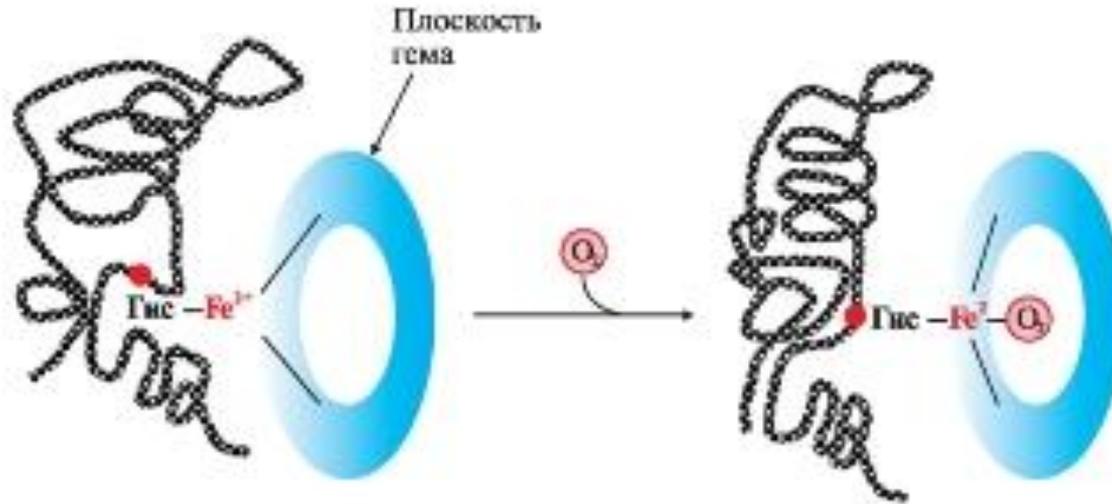


Figure 5-5ab

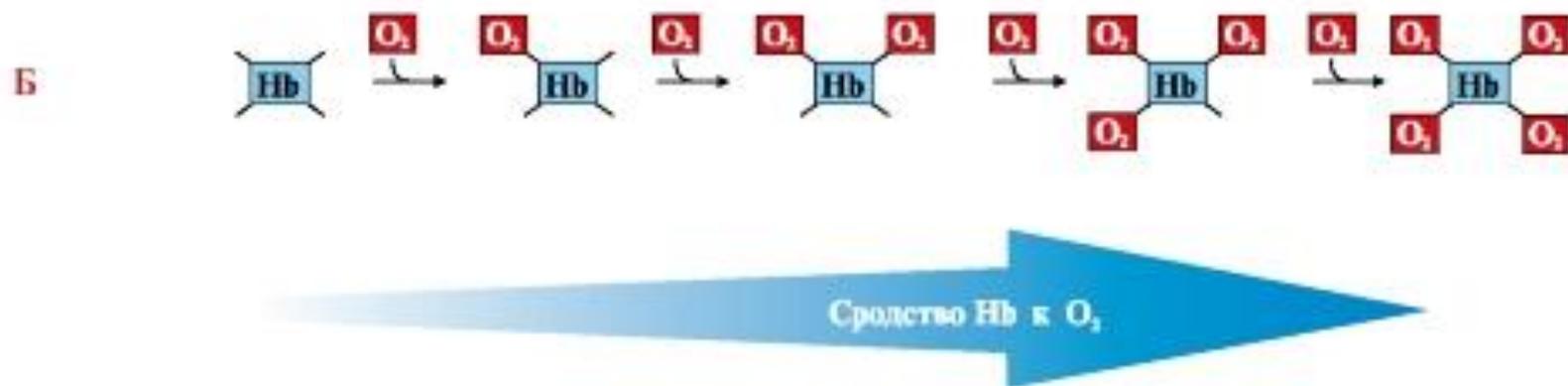
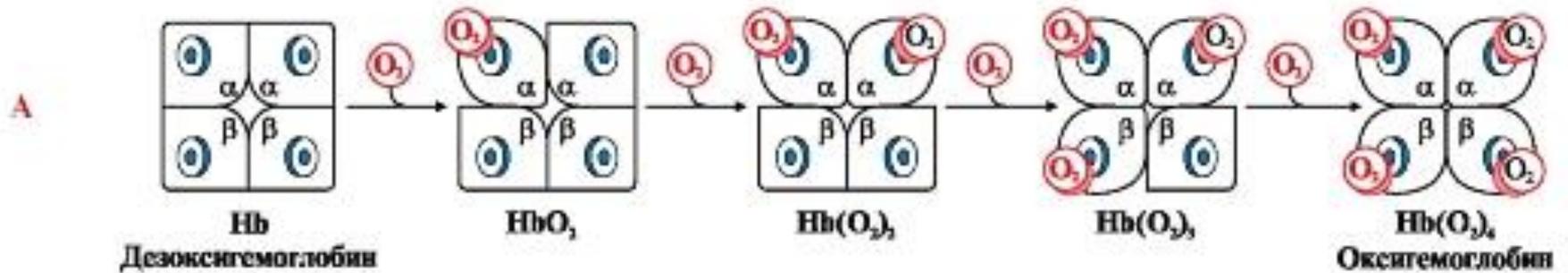
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company



Пиррольные кольца гема расположены в одной плоскости, а ион Fe²⁺ в неоксигенированном состоянии Нб выступает над плоскостью на 0,6 А. При присоединении кислорода ион железа погружается в плоскость колец гема. В результате сдвигается и участок полипептидной цепи, нарушаются слабые связи в молекуле Нб и изменяется конформация всей глобулы. Таким образом, присоединение кислорода вызывает изменение пространственной структуры молекулы миоглобина или протомеров гемоглобина.

Гемоглобин может существовать как в свободной (дезоксигемоглобин), так и в **оксигенированной** форме, присоединяя до 4 молекул кислорода. Взаимодействие с кислородом 1-го протомера вызывает изменение его конформации, а также кооперативные конформационные изменения остальных протомеров. Сродство к кислороду возрастает, и присоединение O_2 к активному центру 2-го протомера происходит легче, вызывая дальнейшую конформационную перестройку всей молекулы. В результате еще сильнее изменяется структура оставшихся протомеров и их активных центров, взаимодействие с O_2 еще больше облегчается. В итоге 4-я молекула кислорода присоединяется к Нb примерно в 300 раз легче, чем 1-я. Так происходит в легких при высоком парциальном давлении кислорода.



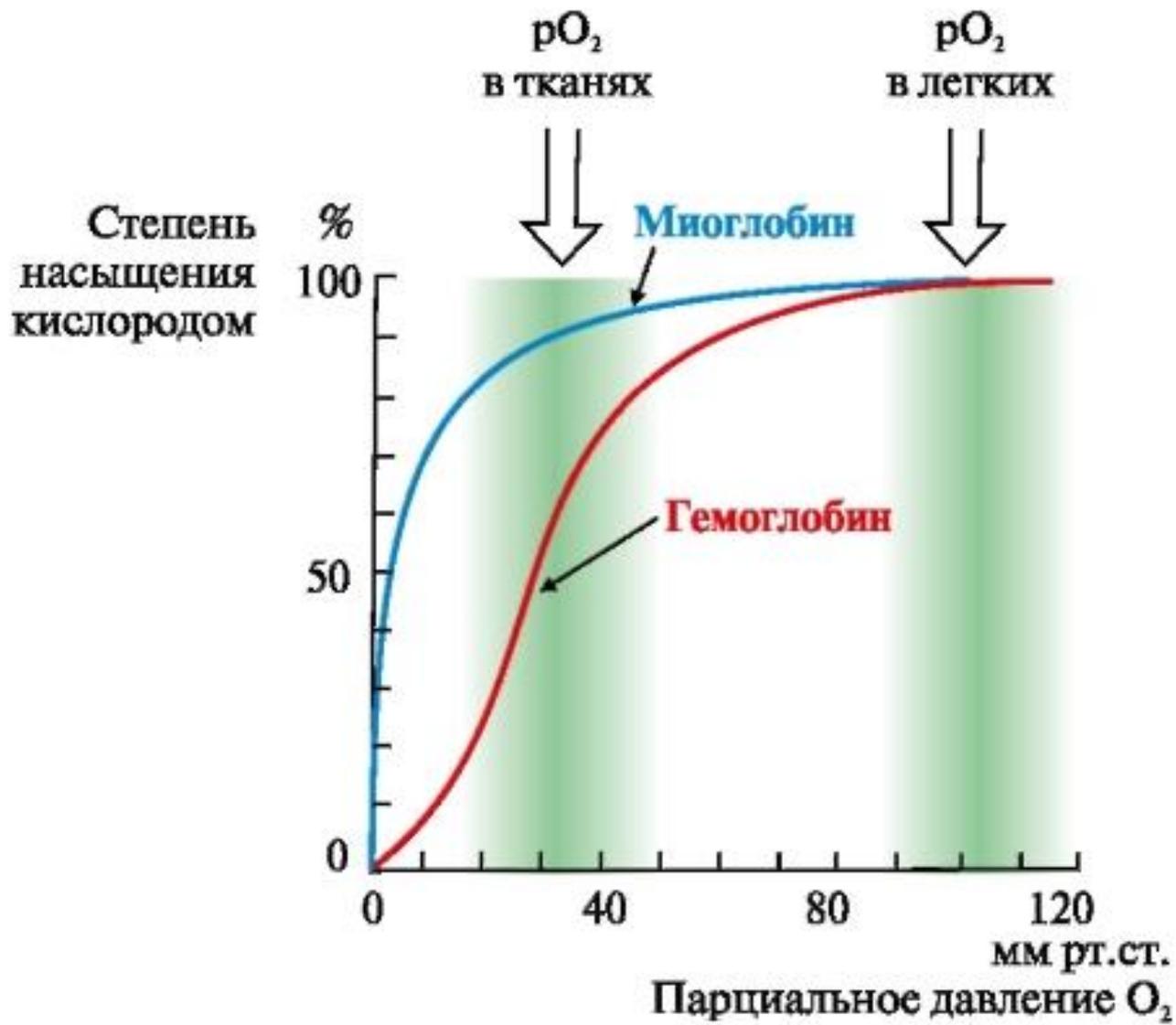
Кооперативные изменения конформации молекулы гемоглобина при взаимодействии с кислородом

В тканях, где содержание кислорода ниже, наоборот, отщепление каждой молекулы O_2 облегчает освобождение последующих. Таким образом, взаимодействие олигомерного белка гемоглобина с лигандом (O_2) в одном центре связывания приводит к изменению конформации всей молекулы и других, пространственно удаленных центров, расположенных на других субъединицах (принцип «домино»). Подобные взаимосвязанные изменения структуры белка называют **кооперативными конформационными изменениями**. Они характерны для всех олигомерных белков и используются для регуляции их активности.

Взаимодействие обоих белков (Mb и Hb) с кислородом зависит от его парциального давления в тканях. Эта зависимость имеет разный характер, что связано с их особенностями структуры и функционирования.

Гемоглобин имеет **S-образную** кривую насыщения, которая показывает, что субъединицы белка работают кооперативно, и чем больше кислорода они отдают, тем легче идет освобождение остальных молекул O_2 . Этот процесс зависит от изменения парциального давления кислорода в тканях.

График насыщения миоглобина кислородом имеет характер простой гиперболы, т.е. насыщение Mb кислородом происходит быстро и отражает его функцию - обратимое связывание с кислородом, высвобождаемым гемоглобином, и освобождение в случае интенсивной физической нагрузки.



Кривые насыщения миоглобина и гемоглобина кислородом

CO₂ и H⁺, образующиеся при катаболизме органических веществ, уменьшают сродство гемоглобина к O₂ пропорционально их концентрации.

Энергия, необходимая для работы клеток, вырабатывается преимущественно в митохондриях при окислении органических веществ с использованием O₂, доставляемого из легких гемоглобином. В результате окисления органических веществ образуются конечные продукты их распада: CO₂ и H₂O, количество которых пропорционально интенсивности протекающих процессов окисления.

CO₂ диффузией попадает из клеток в кровь и проникает в эритроциты, где под действием фермента карбоангидразы превращается в угольную кислоту. Эта слабая кислота диссоциирует на протон и бикарбонат ион.

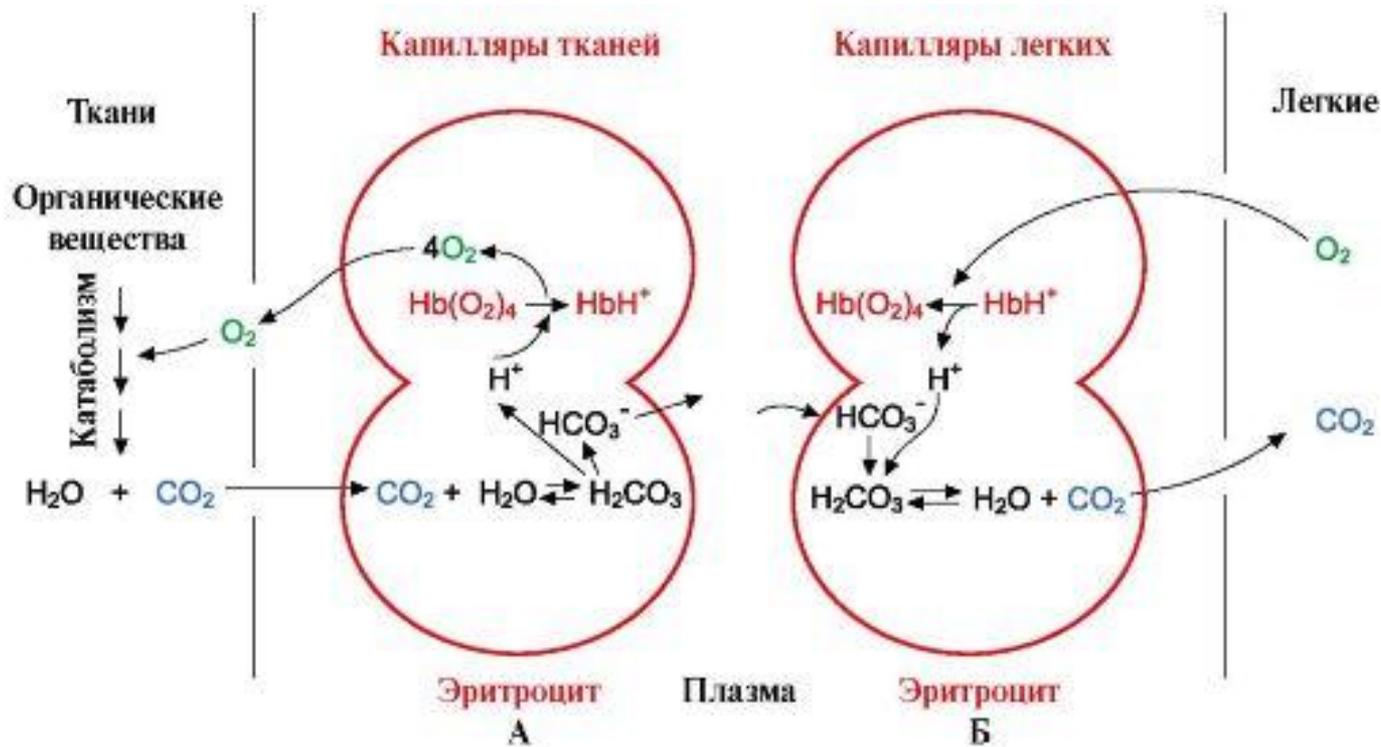
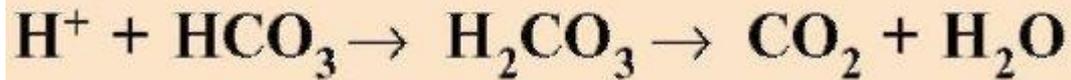


Ионы H^+ способны присоединятся к радикалам Гис₁₄₆ в β -цепях гемоглобина, т.е. в участках, удаленных от гема. Протонирование гемоглобина снижает его сродство к O_2 , способствует отщеплению O_2 от оксигемоглобина, образованию дезоксигемоглобина и увеличивает поступление кислорода в ткани пропорционально количеству образовавшихся протонов.

Увеличение количества освобожденного кислорода в зависимости от увеличения концентрации H^+ в эритроцитах называется эффектом Бора (по имени датского физиолога Христиана Бора, впервые открывшего этот эффект).

В легких высокое парциальное давление кислорода способствует его связыванию с дезоксигемоглобином, что уменьшает сродство белка к H^+ . Освободившиеся протоны под действием карбоангидразы взаимодействуют с бикарбонатами с образованием CO_2 и H_2O

Карбангидраза



Зависимость сродства Нв к O₂ от концентрации CO₂ и протонов (эффект Бора):

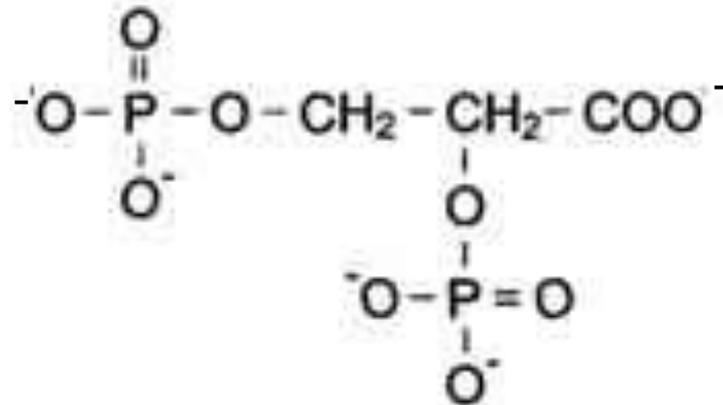
А - влияние концентрации CO₂ и H⁺ на высвобождение O₂ из комплекса с Нв (эффект Бора); **Б** - оксигенирование дезоксигемоглобина в легких, образование и выделение CO₂.

Образовавшийся CO_2 поступает в альвеолярное пространство и удаляется с выдыхаемым воздухом. Таким образом, количество высвобождаемого гемоглобином кислорода в тканях регулируется продуктами катаболизма органических веществ: чем интенсивнее распад веществ, например при физических нагрузках, тем выше концентрация CO_2 и H^+ и тем больше кислорода получают ткани в результате уменьшения сродства Hb к O_2 .

Изменение функциональной активности белка при взаимодействии с другими лигандами вследствие конформационных изменений называется **аллостерической регуляцией**, а соединения-регуляторы - **аллостерическими лигандами или эффекторами**. Способность к аллостерической регуляции характерна, как правило, для олигомерных белков, т.е. для проявления аллостерического эффекта необходимо взаимодействие протомеров. При воздействии аллостерических лигандов белки меняют свою конформацию (в том числе и активного центра) и функцию.

Аллостерическая регуляция сродства Нв к O₂ лигандом - 2,3-бис-фосфоглицератом.

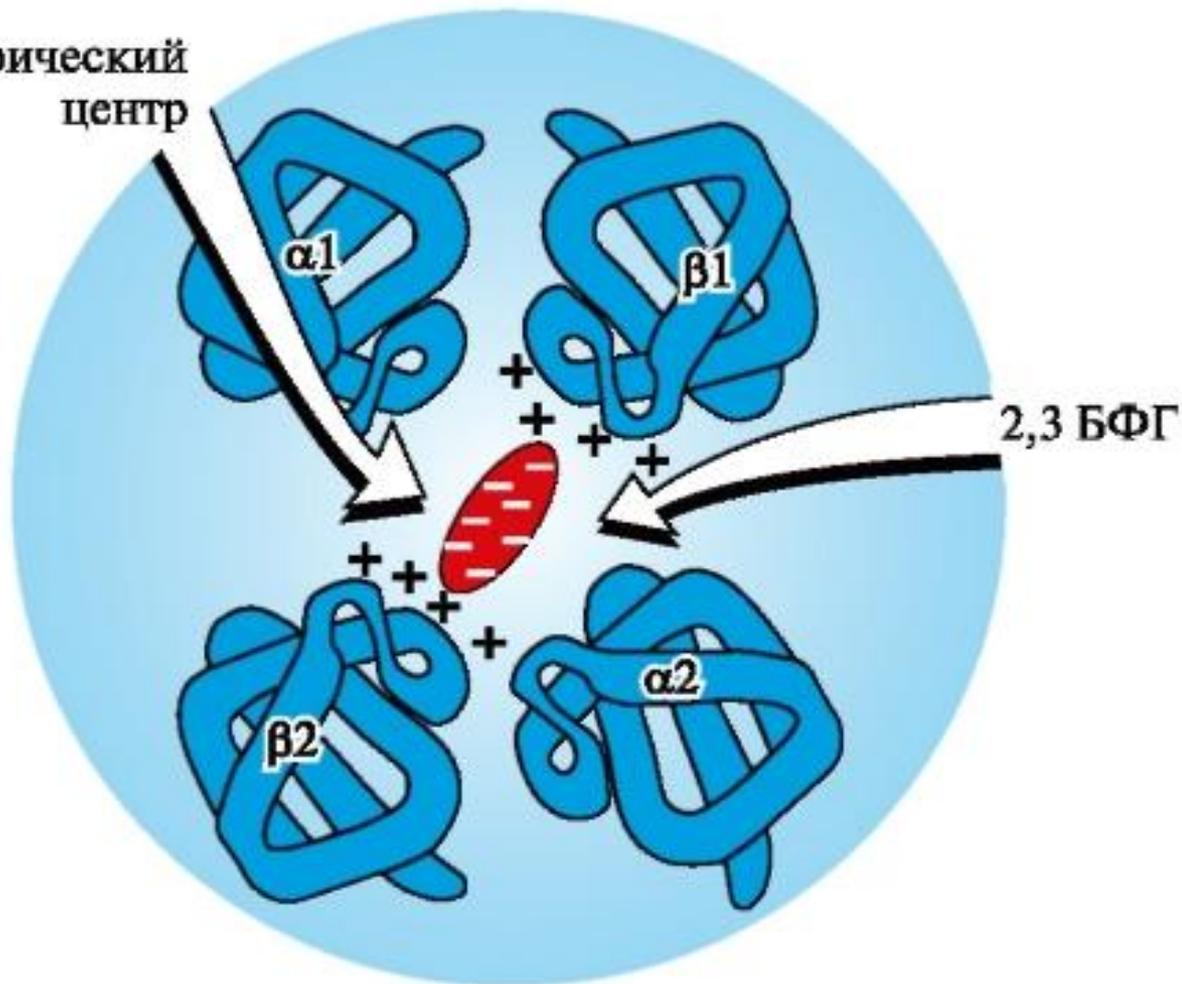
В эритроцитах из продукта окисления глюкозы - 1,3-бисфосфоглицерата синтезируется аллостерический лиганд гемоглобина - 2,3-бисфосфоглицерат (2,3-БФГ). В нормальных условиях концентрация 2,3-БФГ высокая и сравнима с концентрацией Нв. 2,3-БФГ имеет сильный отрицательный заряд (-5).



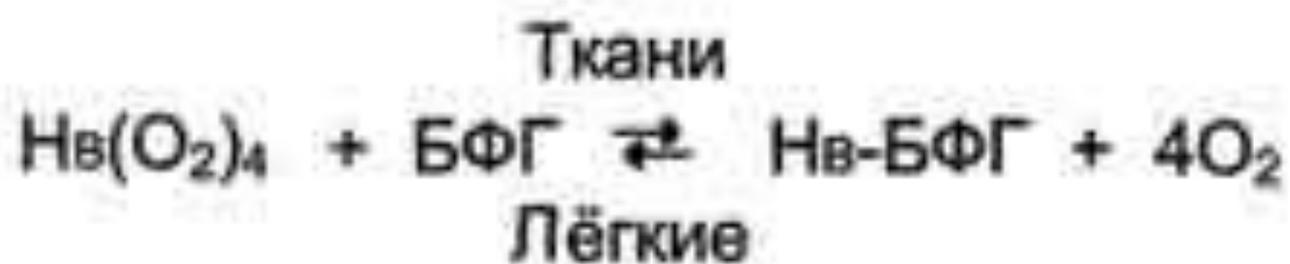
В центре тетрамерной молекулы гемоглобина находится полость. Ее образуют аминокислотные остатки всех четырех протомеров. В капиллярах тканей протонирование Нв (эффект Бора) приводит к разрыву связи между железом гема и O_2 . В молекуле дезоксигемоглобина по сравнению с оксигемоглобином возникают дополнительные ионные связи, соединяющие протомеры, вследствие чего размеры центральной полости по сравнению с оксигемоглобином увеличиваются. Центральная полость является местом присоединения 2,3-БФГ к гемоглобину. БФГ поступает в полость дезоксигемоглобина.

2,3-БФГ взаимодействует с гемоглобином в участке, удаленном от активных центров белка и относится к **аллостерическим** (регуляторным) лигандам, а центральная полость Нв является **аллостерическим центром**. 2,3-БФГ имеет сильный отрицательный заряд и взаимодействует с положительно заряженными группами двух β -цепей Нв. При этом его сродство к O_2 снижается в 26 раз. В результате происходит высвобождение кислорода в капиллярах ткани при низком парциальном давлении O_2 . В легких высокое парциальное давление O_2 , наоборот, приводит к оксигенированию Нв и освобождению БФГ.

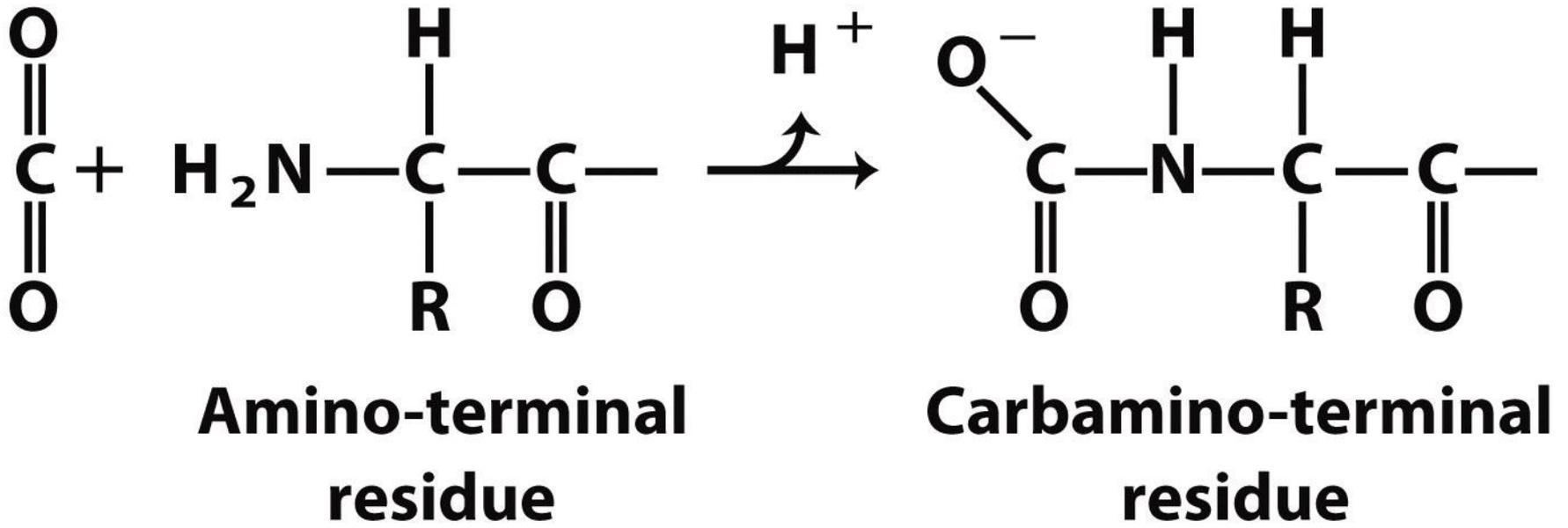
Аллостерический
центр



Центр связывания БФГ находится в положительно заряженной полости между 4 протомерами гемоглобина. Взаимодействие БФГ с центром связывания изменяет конформацию α - и β -протомеров НЬ и их активных центров. Сродство НЬ к молекулам O_2 снижается и кислород высвобождается в ткани. В легких при высоком парциальном давлении O_2 активные центры гемоглобина насыщаются за счет изменения конформации и БФГ вытесняется из аллостерического центра



Таким образом, олигомерные белки обладают новыми по сравнению с мономерными белками свойствами. Присоединение лигандов на участках, пространственно удаленных друг от друга (аллостерических), способно вызывать **конформационные изменения во всей белковой молекуле**. Благодаря взаимодействию с регуляторными лигандами происходит изменение конформации и адаптация функции белковой молекулы к изменениям окружающей среды.

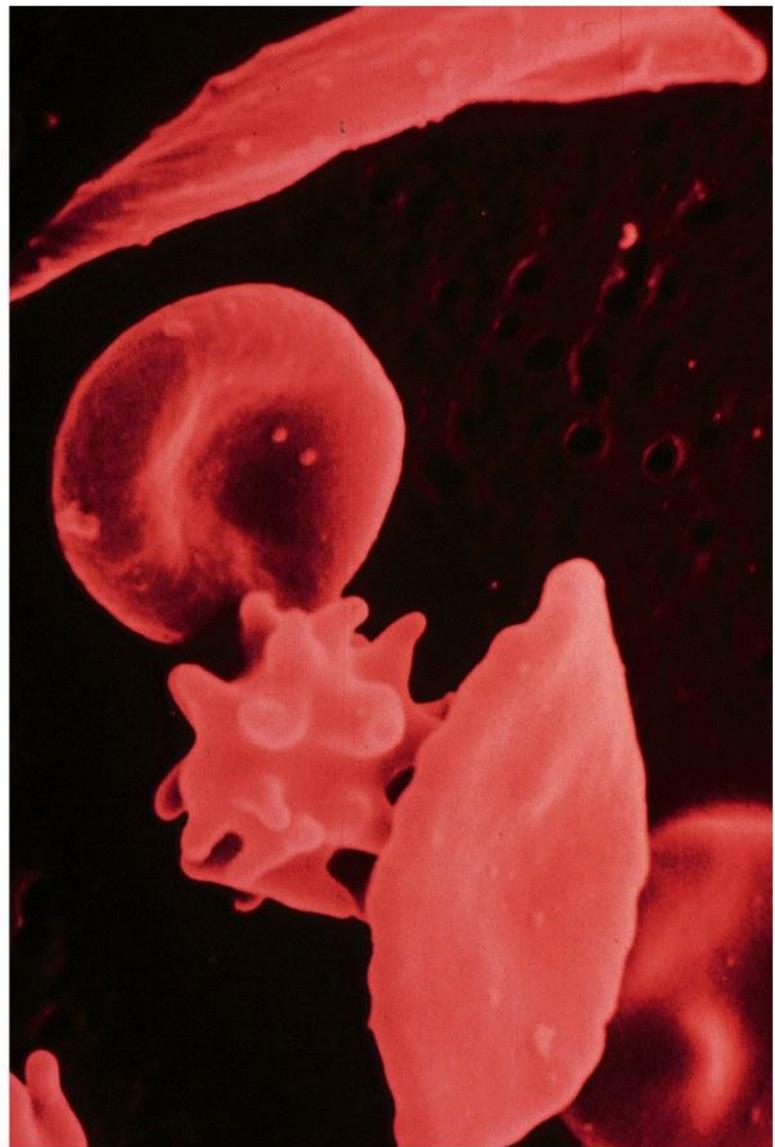


Около 15% углекислого газа, присутствующего в крови, переносится молекулами **гемоглобина**. В тканях часть молекул углекислого газа может присоединится к каждому протомеру молекулы гемоглобина, при этом снижается сродство Hb к кислороду. В легких, наоборот, из-за высокого парциального давления кислорода, O₂ связывается с Hb, а CO₂ высвобождается.



(a)

2 μm



(b)

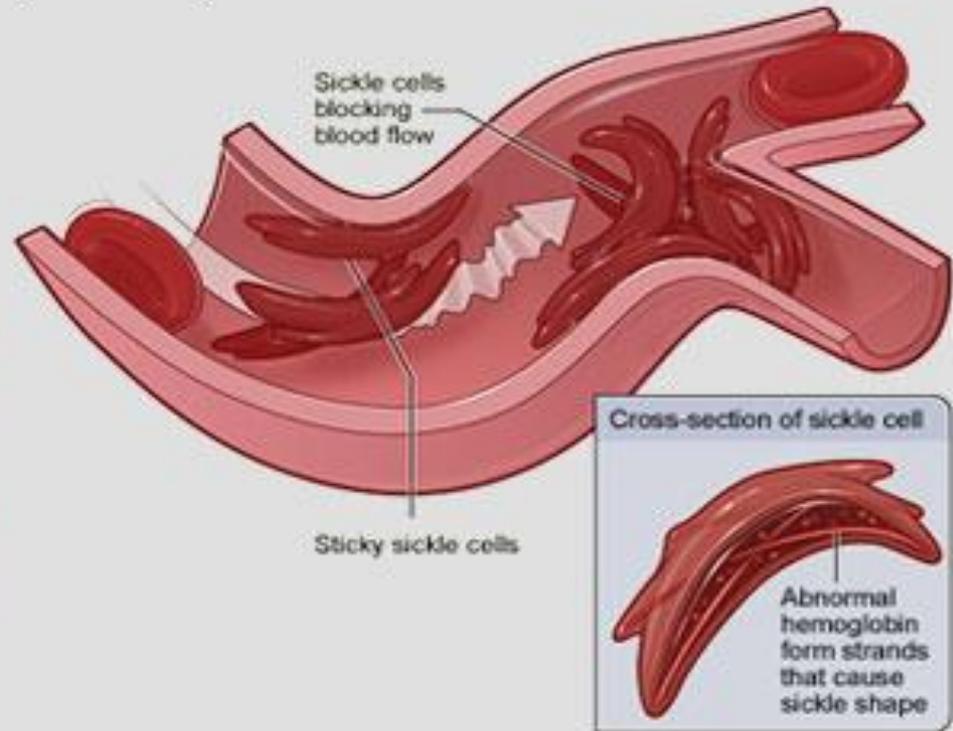
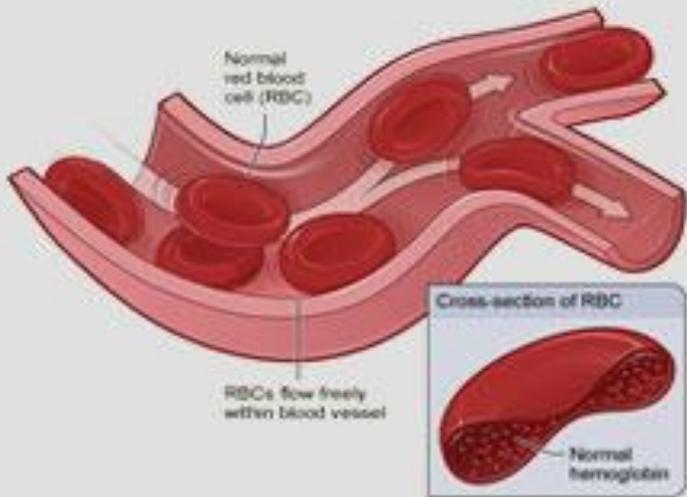
Figure 5-19

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

Abnormal, sickled, red blood cells (sickle cells)

Normal Blood Cells



Source: National Heart, Lung and Blood Institute

В молекуле гемоглобина S (так назван аномальный гемоглобин) мутантными оказались 2 β -цепи, в которых глутамат, высокополярная отрицательно заряженная аминокислота в положении 6 была заменена валином, содержащим гидрофобный радикал.