

ЗАНЯТИЕ № 3

ТЕМА: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЕЛКА С ЛИГАНДОМ. СВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ БЕЛКОВ

*Цель: Получить современные представления о структуре белков.
Использовать знания о физико-химических свойствах белков для осаждения белков из растворов.*

Классификация белков.

Биологическая роль белков в организме человека

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| ▪ ферментативная | ▪ геннорегуляторная |
| ▪ гормональная | ▪ транспортная |
| ▪ рецепторная | ▪ сократительная |
| ▪ структурная
(пластическая) | ▪ обезвреживающая |
| ▪ иммунологическая | ▪ опорная
(механическая) |
| ▪ гомеостатическая | ▪ создание
биопотенциалов |
| ▪ противосвертывающ
ая | ▪ энергетическая |

В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА СОДЕРЖИТСЯ СЫШЕ 50 000 ИНДИВИДУАЛЬНЫХ БЕЛКОВ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ПЕРВИЧНОЙ СТРУКТУРОЙ, КОНФОРМАЦИЕЙ, СТРОЕНИЕМ АКТИВНОГО ЦЕНТРА И ФУНКЦИЯМИ. ОДНАКО ДО НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ НЕТ ЕДИНОЙ И СТРОЙНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ, УЧИТЫВАЮЩЕЙ РАЗЛИЧНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВ. В ОСНОВЕ ИМЕЮЩИХСЯ КЛАССИФИКАЦИЙ ЛЕЖАТ РАЗНЫЕ ПРИЗНАКИ. ТАК БЕЛКИ МОЖНО КЛАССИФИЦИРОВАТЬ:

- по форме белковых молекул (глобулярные – округлые или фибриллярные – нитевидные)
- по молекулярной массе (низкомолекулярные, высокомолекулярные)
- по выполняемым функциям (транспортные, структурные, защитные, регуляторные и др.)
- по локализации в клетке (ядерные, цитоплазматические, лизосомальные и др.)
- по структурным признакам и химическому составу белки делятся на две группы: простые и сложные. Простые белки представлены только полипептидной цепью, состоящей из аминокислот. Сложные белки имеют в своем составе белковую часть и небелковый компонент (простетическую группу). Однако и эта классификация не

является идеальной, поскольку в чистом виде простые белки встречаются в организме редко.

Сложные белки кроме полипептидных цепей содержат в своем составе небелковую (простетическую) часть, представленную различными веществами. В зависимости от химической природы небелковой части выделяют следующие группы сложных белков:

хромопротеины

углевод – белковые комплексы-- гликопротеины

липид – белковые комплексы-- липопротеины

нуклеопротеины

фосфопротеины

гемопротеины

В основе функционирования любого белка лежит его способность к избирательному взаимодействию со строго определёнными молекулами или ионами — **лигандами**. Например, для ферментов, катализирующих химические реакции, лигандами будут вещества, участвующие в этих реакциях (субстраты), а также кофакторы, активаторы и ингибиторы. Для транспортных белков лигандами являются транспортируемые вещества и т.д. Лигандами могут быть вещества разной природы, как низкомолекулярные соединения, так и макромолекулы, в том числе и белки.

Лиганд способен взаимодействовать с определённым участком белковой молекулы — центром связывания или активным центром. Этот центр формируется пространственно сближенными радикалами аминокислот на уровне третичной структуры белка. Способность лиганда взаимодействовать с центром связывания обусловлена их комплементарностью, то есть взаимным дополнением их пространственной структуры (подобно взаимодействию «ключ — замок»). Между функциональными группами лиганда и центра связывания образуются нековалентные (водородные, ионные, гидрофобные) связи. Комплементарностью лиганда и центра связывания можно объяснить высокую специфичность (избирательность) взаимодействия белок — лиганд.

Взаимодействие белков с лигандами специфично. Однако благодаря конформационной лабильности белка и его активного центра можно подобрать другое вещество, которое также могло бы взаимодействовать с белком в активном центре или ином участке молекулы.

Вещество, по структуре похожее на природный лиганд, называют **структурным аналогом лиганда** или неприродным лигандом. Оно также взаимодействует с белком в активном центре. Структурный аналог лиганда может как усиливать функцию белка (**агонист**), так и снижать ее (**антагонист**). Лиганд и его структурные аналоги конкурируют друг с другом за связывание с белком в одном центре. Такие вещества называются **конкурентными модуляторами** (регуляторами) белковых функций. Многие лекарственные препараты действуют как ингибиторы белков. Некоторые из них получают химической модификацией природных лигандов. Ингибиторы белковых функций могут быть лекарствами и ядами.

Атропин - конкурентный ингибитор М-холинорецепторов. Ацетилхолин - нейромедиатор передачи нервного импульса через холинэргические синапсы. Для проведения возбуждения выделившийся в синаптическую щель ацетилхолин должен взаимодействовать с белком - рецептором постсинаптической мембраны. Обнаружены два типа **холинорецепторов**:

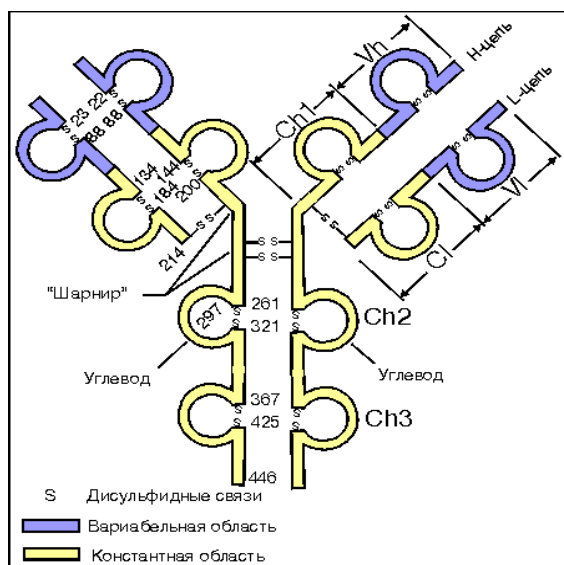
- **М-рецептор**, кроме ацетилхолина избирательно взаимодействующий с мускарином (токсином мухомора). М - холинорецепторы имеются на гладких мышцах и при взаимодействии с ацетилхолином вызывают их сокращение;
- **Н-рецептор**, специфично связывающийся с никотином. Н-холинорецепторы обнаружены в синапсах поперечнополосатых скелетных мышц.

Домен белка— элемент третичной структуры белка, представляющий собой достаточно стабильную и независимую подструктуру белка, чей фолдинг проходит независимо от остальных частей. В состав домена обычно входит несколько элементов вторичной структуры. Сходные по структуре домены встречаются не только в родственных белках (например, в гемоглобинах разных животных), но и в совершенно разных белках. Домены могут выполнять разные функции и подвергаться свертыванию (свертыванию) в независимые компактные глобулярные структурные единицы, соединенные между собой гибкими участками внутри белковой молекулы.

В доменных белках центры связывания с лигандом часто располагаются между доменами. Так, трипсин - протеолитический фермент, который вырабатывается экзокринной частью поджелудочной железы и необходим для переваривания белков пищи. Он имеет двухдоменное строение, а центр связывания трипсина с его лигандом - пищевым белком - располагается в бороздке между двумя доменами. В активном центре создаются условия, необходимые для эффективного связывания специфического участка пищевого белка и гидролиза его пептидных связей.

Еще одним примером белка, имеющего доменное строение, является иммуноглобулин.

Иммуноглобулин



Строение иммуноглобулина

Молекулы иммуноглобулинов имеют характерную Y-образную форму, два конца которой связывают антиген. Каждая молекула состоит из 4 полипептидных цепей: 2 идентичных тяжелых (H-цепей, мол. масса 50 000) и 2 легких (L-цепей, мол. масса 25 000 кД). Цепи связаны между собой 4 дисульфидными связями. Тяжелые цепи делятся на 5 типов, специфичных для каждого класса иммуноглобулинов, а легкие - на 2 типа, присутствующие во всех классах.

Легкие цепи состоят из двух доменов: варибельного (V_L) и константного (C_L), тяжелые цепи формируют 4 домена: один варибельный (V_H) и три константных (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}). Все домены имеют β -складчатую структуру и стабилизируются дисульфидными

связями между остатками цистеина.

ВОПРОСЫ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ЗАНЯТИИ:

1. Многообразие белков. Классификация белков по: форме молекул, химическому строению, функциям
2. Взаимодействие белков с лигандами как основа их функционирования. Понятие об активном центре белка. Особенности формирования активного центра.
3. Специфичность связывания белка с лигандом. Принцип комплементарности. Две гипотезы соответствия структур активного центра и лиганда (гипотеза «ключ – замок» и гипотеза индуцированного соответствия). Обратимость связывания и сродство активного центра к лиганду.
4. Доменная организация белков. Понятие о доменах. Особенности пространственной организации и функционирования доменных белков. Эволюционное значение доменной организации. Роль пространственной структуры и доменной организации в функционировании иммуноглобулинов.
5. Особенности функционирования олигомерных белков. Кооперативность. Эволюционные преимущества олигомерных белков перед мономерными (сравнение гемоглобина и миоглобина). Регуляция функционирования гемоглобина.
6. Вещества, влияющие на функционирование белков.