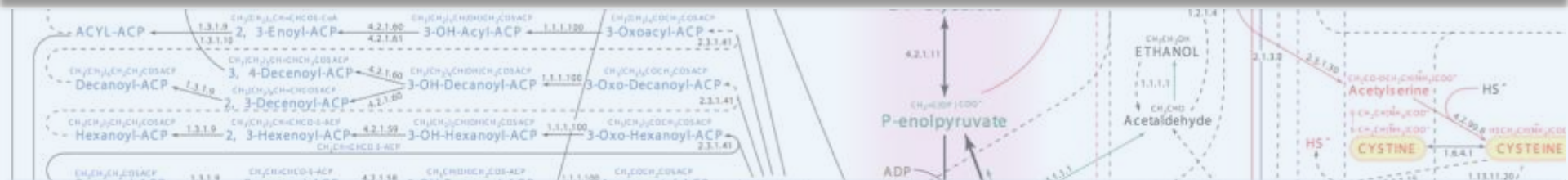


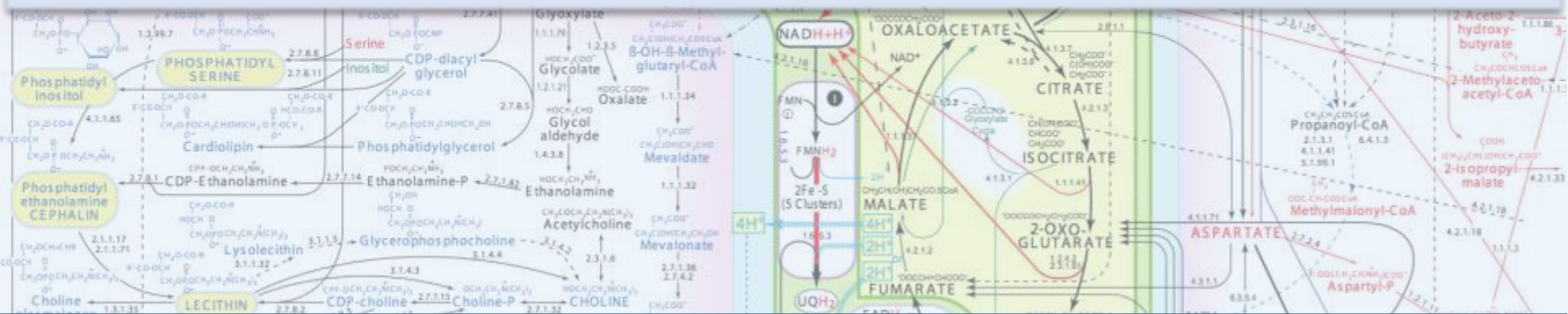
# «ЭНЗИМОЛОГИЯ»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ  
для студентов медико-биологического факультета



Тема лекции:

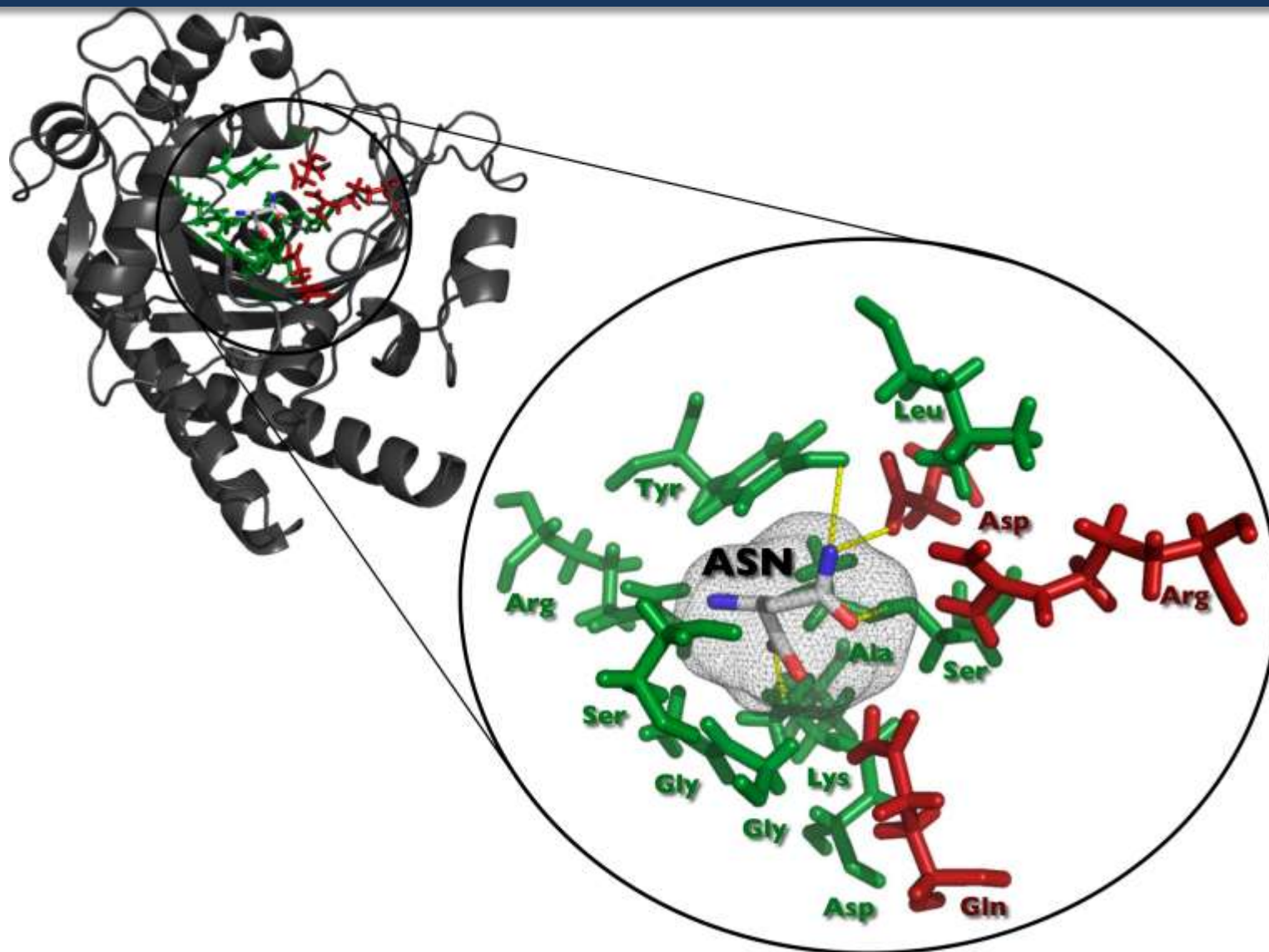
«Понятие об активном центре и его  
взаимодействии с лигандом».



# Активный центр

- **Активный центр белка** –это центр связывания белка с лигандом.
- На поверхности глобулы образуется участок, который может присоединять к себе другие молекулы называемые **лигандами**.
- Активный центр белка формируется из боковых групп аминокислот, сближенных на уровне третичной структуры. В линейной последовательности пептидной цепи они могут находиться на расстоянии значительно удаленном друг от друга.
- Высокая специфичность связывания белка с лигандом обеспечивается комплементарностью структуры активного центра белка структуре лиганда
- **Комплементарность** - пространственное и химическое соответствие взаимодействующих молекул.

# Активный центр

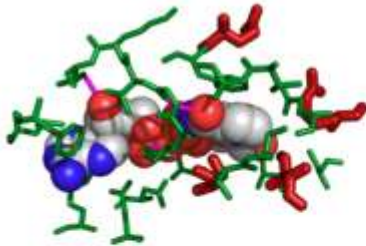


# Характеристика активного центра

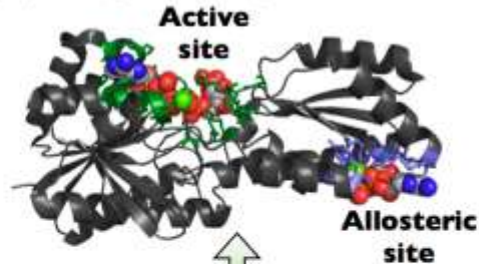
- В изолированном участке белка остатки определенные АК формируют "рельеф" активного центра.
- Объединение АК в единый функциональный комплекс изменяет реакционную способность их радикалов.
- Уникальные свойства активного центра зависят от химических свойств формирующих его аминокислот, и от их точной взаимной ориентации в пространстве. Поэтому даже незначительные нарушения общей конформации белка в результате точечных изменений его первичной структуры или условий окружающей среды могут привести к изменению химических и функциональных свойств радикалов, формирующих активный центр, нарушать связывание белка с лигандом и его функцию.
- При денатурации активный центр белков разрушается, и происходит утрата их биологической активности.
- Часто активный центр формируется таким образом, что доступ воды к функциональным группам его радикалов ограничен, т.е. создаются условия для связывания лиганда с радикалами аминокислот.

# Характеристика активного центра

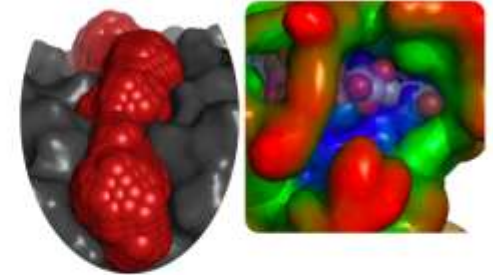
(a) Catalytic Function



(b) Regulatory mechanism



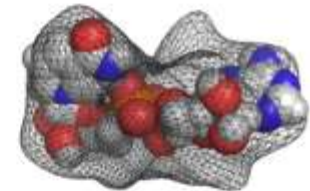
(c) Cleft Detection



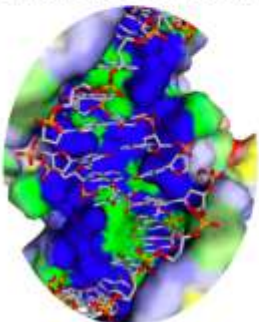
(h) Interaction Energy

$$E = \sum E_{vdW} + \sum E_{el} + \sum E_{hb} + \dots$$

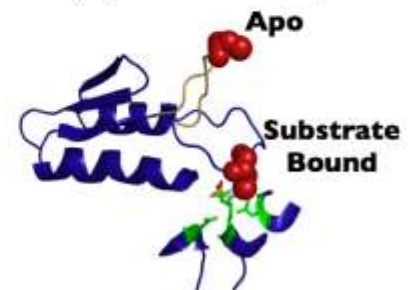
(d) Geometrical Analysis



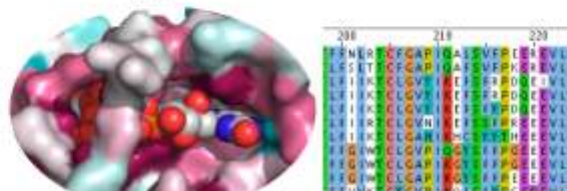
(g) Surface Characteristics



(e) Flexibility



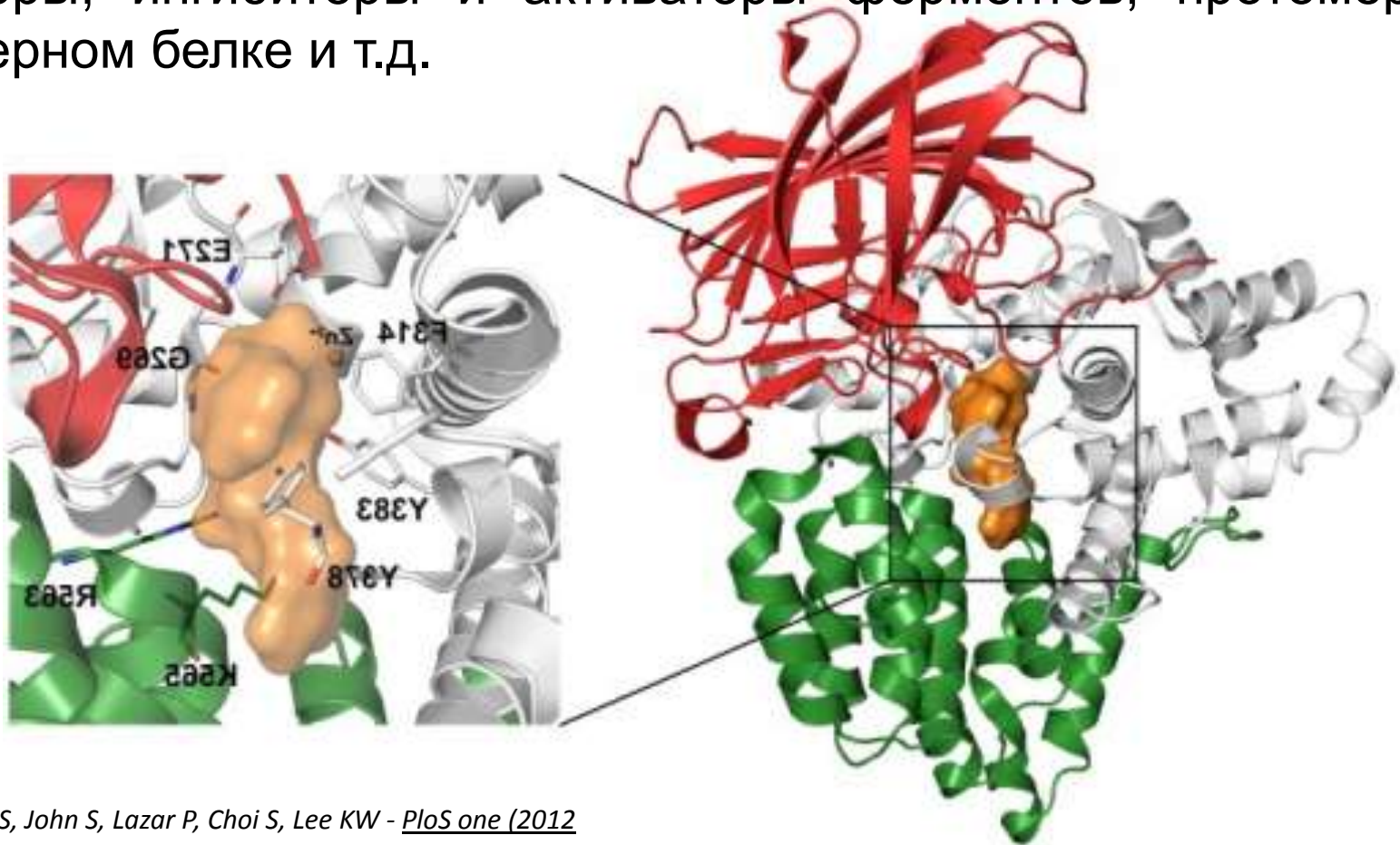
(f) Conservation



$$\nabla \cdot (\epsilon \nabla \Phi) - \kappa^2 \Phi + 4\pi \rho = 0$$

# Лиганд

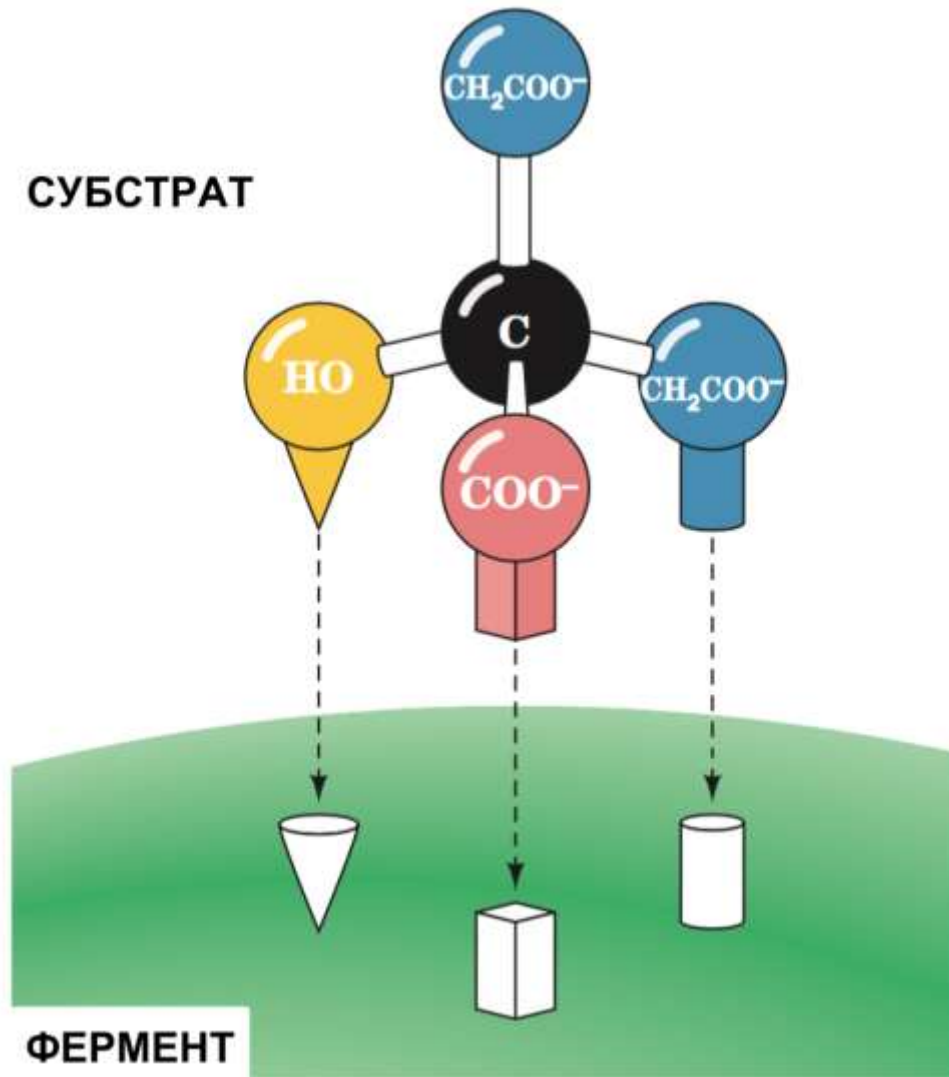
Лигандом может быть как низкомолекулярное, так и высокомолекулярное (макромолекула) вещество, в том числе и другой белок. Лигандами являются субстраты ферментов, кофакторы, ингибиторы и активаторы ферментов, протомеры в олигомерном белке и т.д.



## Взаимодействие «белок-лиганд»

- Лиганд должен обладать способностью входить и пространственно совпадать с конформацией активного центра.
- Это совпадение может быть неполным, но благодаря конформационной лабильности белка активный центр способен к небольшим изменениям и "подгоняется" под лиганд.
- Между функциональными группами лиганда и радикалами аминокислот, образующих активный центр, должны возникать связи, удерживающие лиганд в активном центре.
- Связи между лигандом и активным центром белка могут быть как нековалентными (ионными, водородными, гидрофобными), так и ковалентными.

# Взаимодействие «белок-лиганд»



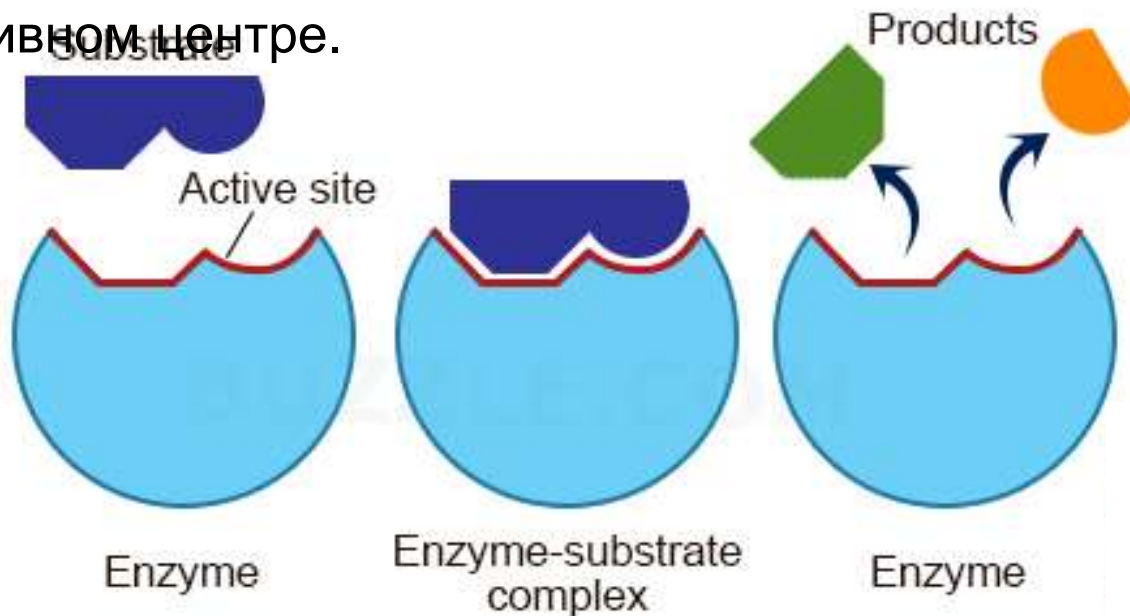
СУБСТРАТ ФИКСИРУЕТСЯ  
В АКТИВНОМ ЦЕНТРЕ  
ФЕРМЕНТА  
МИНИМУМ ТРЕМЯ ТОЧКАМИ



# Комплементарность

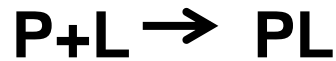
Высокая специфичность взаимодействия белка с лигандом обеспечивается комплементарностью структуры активного центра структуре лиганда.

**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.



# Комплементарность

Взаимодействие между белком P и лигандом L описывается уравнением

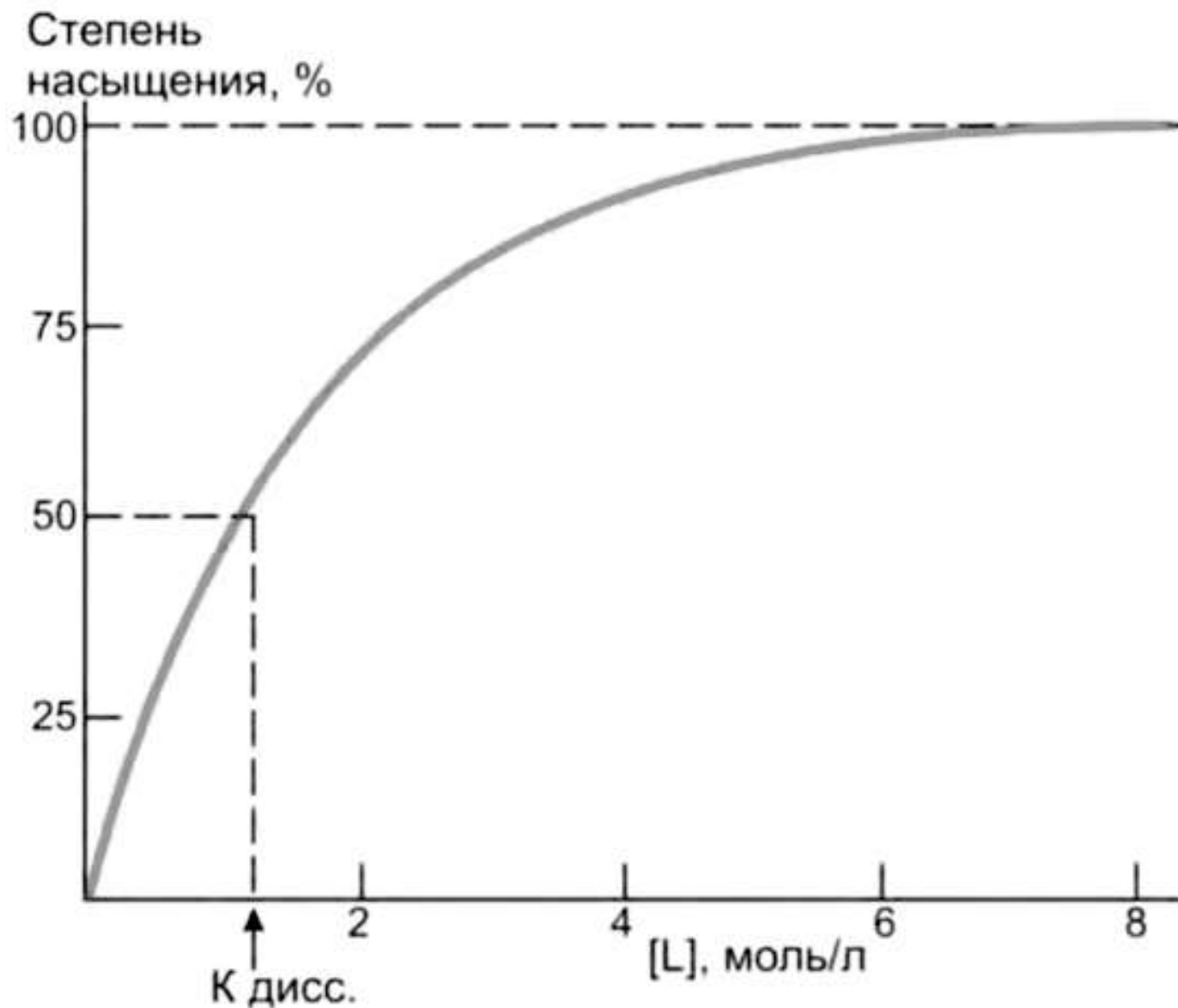


$$K_{\text{дисс.}} = [P] \cdot [L] / [PL]$$

где  $K_{\text{дисс.}}$  – константа диссоциации

- Из уравнения равновесия следует, что если  $[P] = [PL]$ , то  $K_{\text{дисс.}} = [L]$
- Равенство  $[P] = [PL]$  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%.
- Измерение концентрации PL при постоянной концентрации P и возрастающей концентрации L описывается гиперболической кривой. Максимальная величина PL означает, что весь белок связан с лигандом.
- 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.

# График насыщения белка лигандом



# Ферменты – катализаторы белковой природы

## Ключевые отличительные особенности

### СПЕЦИФИЧНОСТЬ

- **субстратная:** способность каждого фермента взаимодействовать лишь с одним или несколькими определёнными субстратами;
- **каталитическая:** способность катализирует превращение присоединённого субстрата по одному из возможных путей его превращения

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- способность увеличивать скорость химических реакций в десятки миллионов раз;

### ЛАБИЛЬНОСТЬ

- способность к небольшим изменениям нативной конформации вследствие разрыва слабых связей;

### АДАПТИВНОСТЬ

- способность изменять активность при изменении потребности в продукте катализируемой реакции.