

МИОГЛОБИН

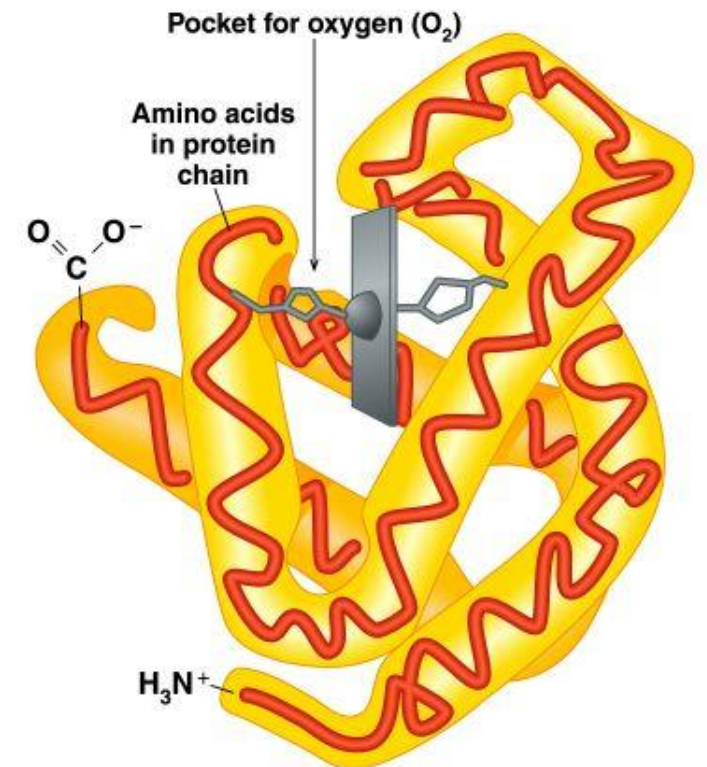
АДАПТИРАНО СПОРЕД

ЛЕНИНЏЕР ПРИНЦИПИ НА БИОХЕМИЈАТА , ДЕЈВИД НЕЛСОН, МАЈЛК КОКС

доц. д-р Наташа Ристовска, Институт за хемија, ПМФ-Скопје

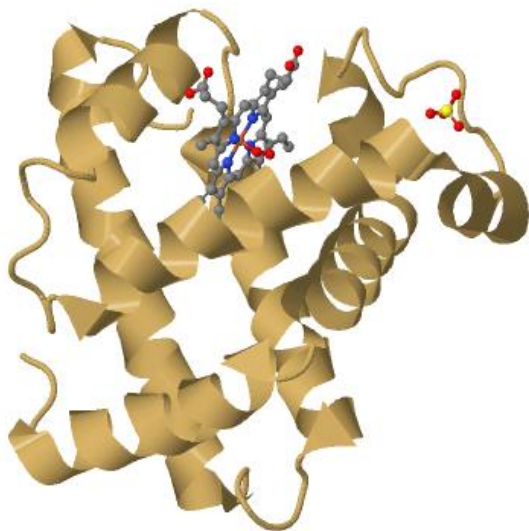
Миоглобин

- ▶ Структура - John Kendrew и соработниците (1950-ти); рендгенска дифракција.
- ▶ α -Спиралите во миоглобинот биле првиот директен експериментален доказ за постоење на овој вид секундарна структура.
- ▶ Миоглобинот е еден релативно мал протеин со $M_r = 16700$, кој во џебот содржи хем (простетична група)
- ▶ Функција: го сврзува кислородот во мускулните клетки и ја олеснува дифузијата на кислородот при брзите контракции на мускулното ткиво.

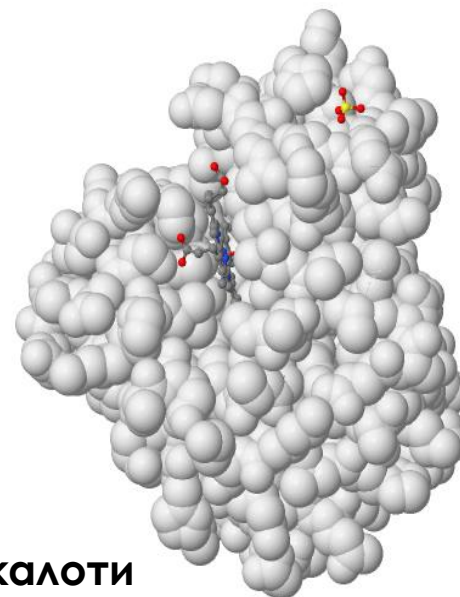


Терцијарна структура на миоглобин

- ▶ Начини на претставување на протеинската структура:
- ▶ Лентест модел – истакнати деловите со секундарна структура
- ▶ Модел со калоти со сите аминокиселински странични низи – секој атом е претставен со сфера која го опфаќа ван дер Ваалсовиот радиус.

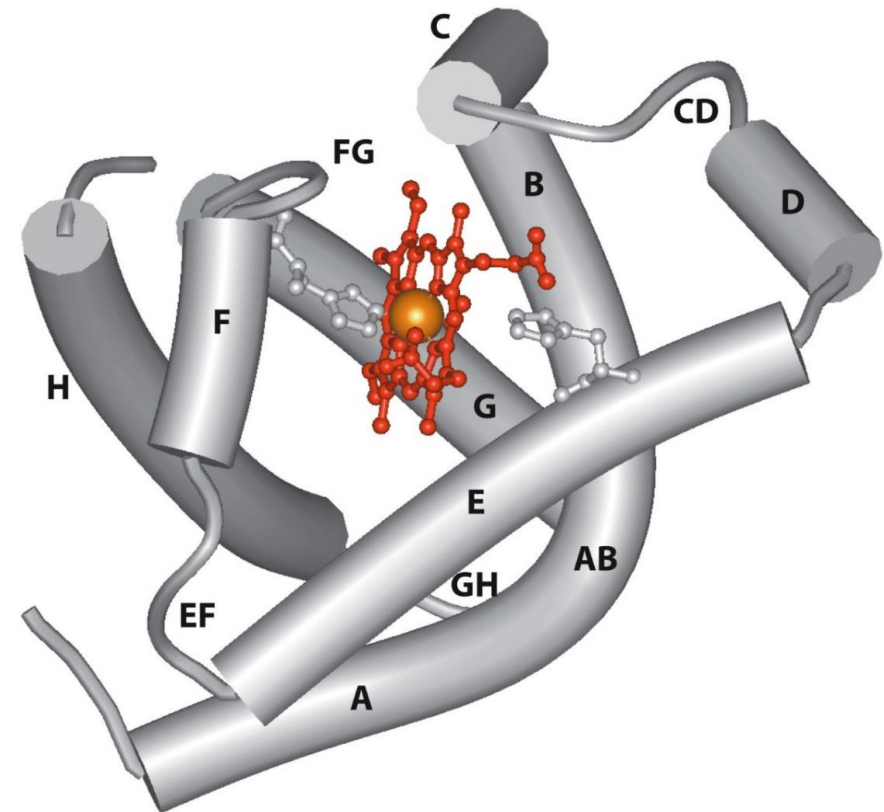


Лентест модел



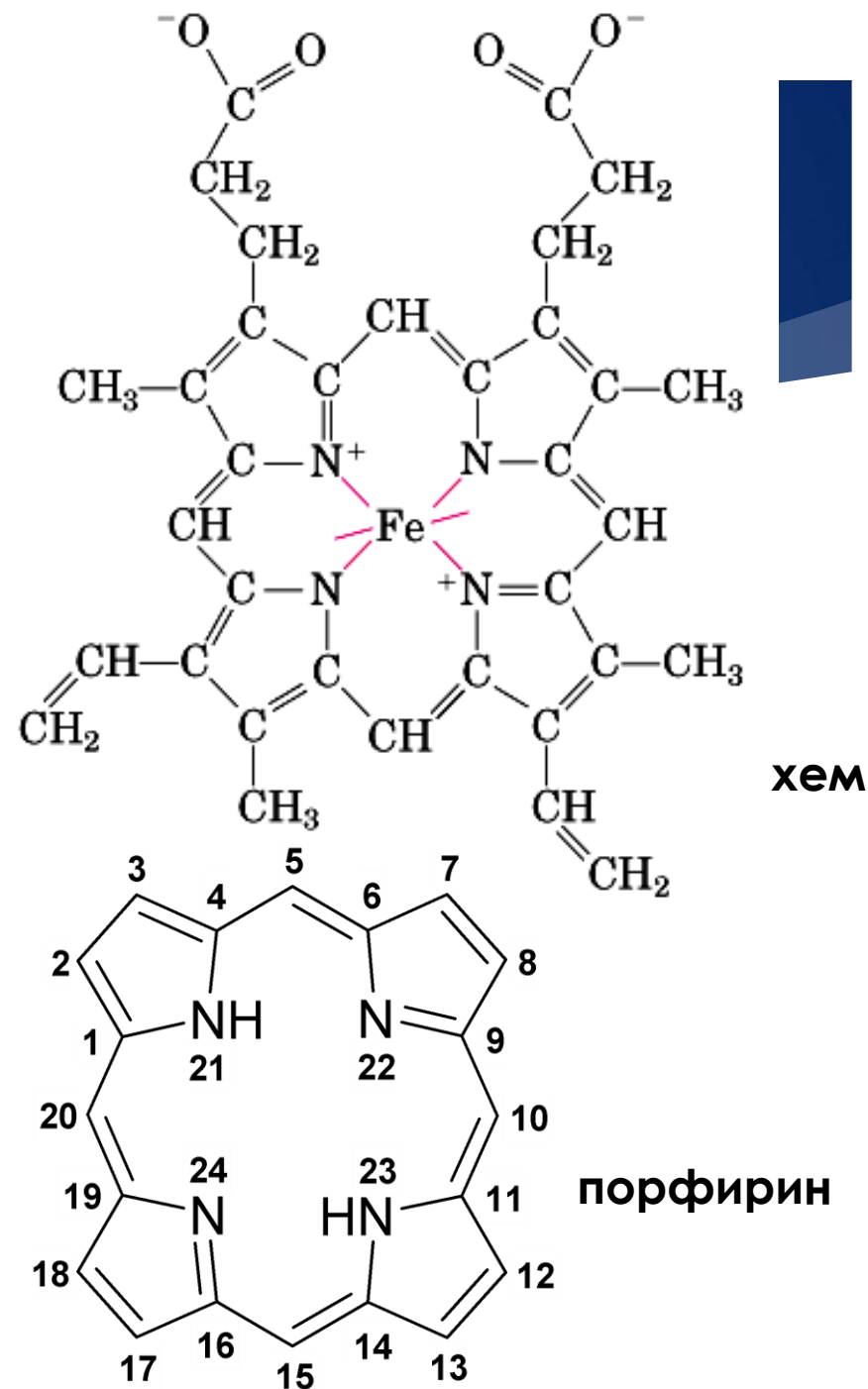
Модел со калоти

- ▶ Примарна структура: секвенца од 153 аминокиселински остатоци
- ▶ Терцијарна структура: 8 десноракни α -спирали (A, B, C, D, E, F, G, H) поврзани со свиоци (AB, CD, EF, FG..), некои од нив β .
- ▶ Спиралите се разликуваат според должината, најдолгата ја сочинуваат 23 аминокиселини, најкратката 7.
- ▶ Хидрофобните групи се ориентирани во внатрешноста (хидрофобно јадро со само 2 поларни R групи и 4 молекули H_2O).
- ▶ 3 од 4 остатоци на Pro се наоѓаат во завоите.
- ▶ Во процепот (џеб) на Mb се наоѓа хем.



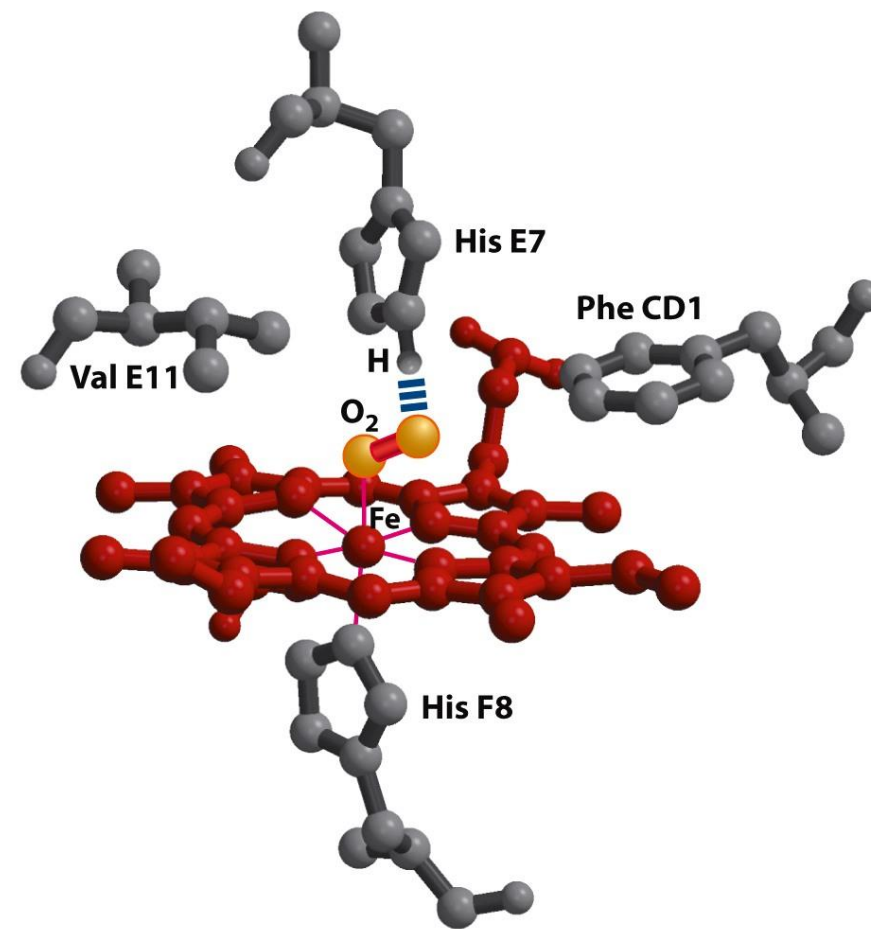
Хем – простетична група

- ▶ Хем - непротеински дел на Mb и Hb, во кој Fe^{2+} јоните се сврзуваат за протопорфирин IX.
- ▶ Порфирин: органско полициклично соединенение изградено од 4 пиролни прстени поврзани со метенски групи.
- ▶ Постојат различни типови порфирини кои се разликуваат според видот и бројот на суституенти во пиролните прстени.



Функција на миоглобинот

- ▶ Железото во хемот има 6 координативни врски, од кои 4 во рамнина со порфириновата, а 2 нормално на рамнината.
- ▶ Покрај 4 координативни врски со N-атомите од порфириновата систем, Fe^{2+} е нековалентно врзан со глобинот преку N-атомот од хистидински остаток (His 93 или His F8).
- ▶ Миоглобинот има едно место за сврзување со O_2 .
- ▶ O_2 се сврзува нековалентно со Fe^{2+} од хемот, а се стабилизира преку водородна врска со протонот од His-64, односно His E7).



Интеракции протеин - лиганд

- ▶ Функција на миоглобин: да сврзува, но и отпушта кислород каде што е потребно.
- ▶ Реверзибилната протеин (P) – лиганд (L) интеракција се опишува со израз за рамнотежа:



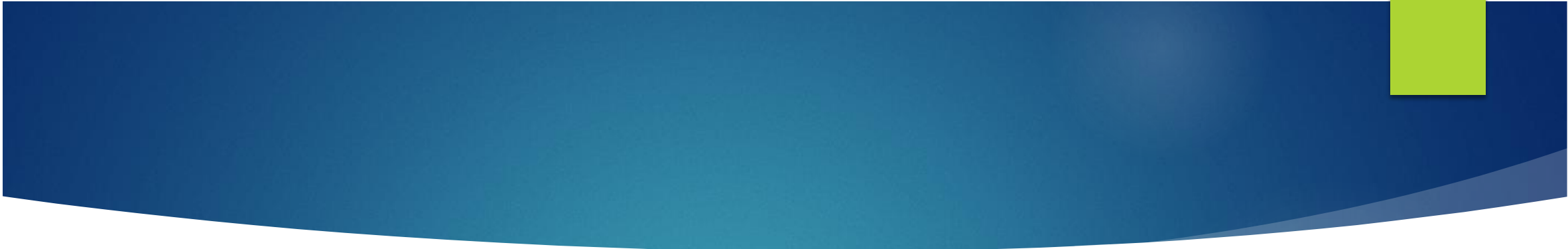
- ▶ Реакцијата се карактеризира со рамнотежна константа K_a , (**константа на асоцијација** - мерка за афинитетот на лигандот да се сврзе за протеинот)

$$K_a = [PL]/[P][L] = k_a/k_d$$

каде k_a и k_d се константи на брзина на реакциите асоцијација и дисоцијација.

$$K_a[L] = [PL]/[P]$$

- ▶ Односот меѓу сврзаниот и слободен протеин е пропорционален со концентрацијата на лигандот.

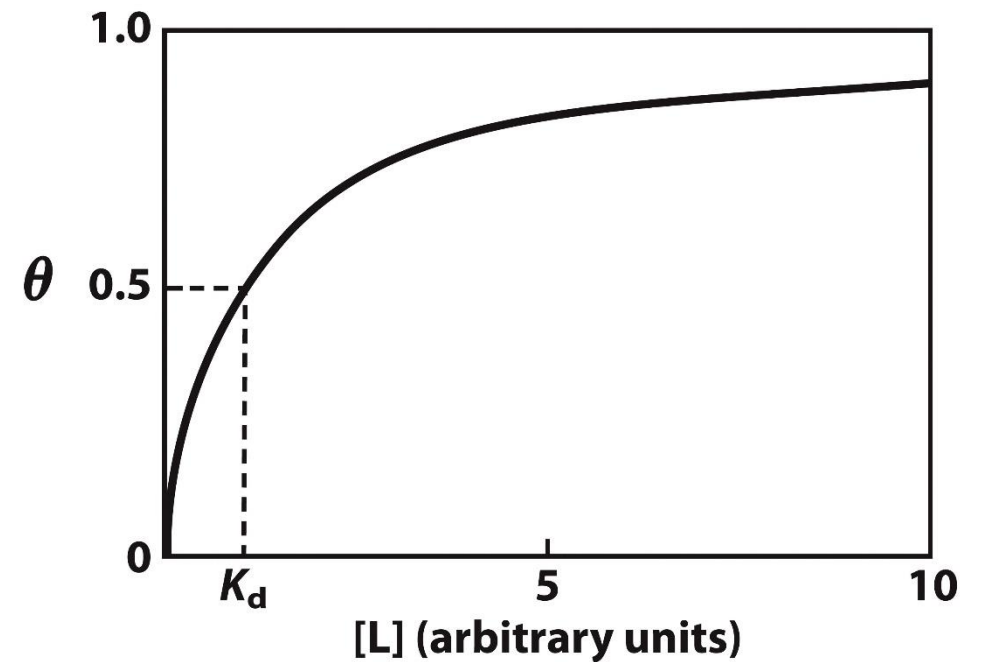
- 
- Опишување на рамнотежниот процес, преку воведување на удел **θ (тета)** – број на зафатени места за сврзување во однос на вкупниот број места за сврзување:

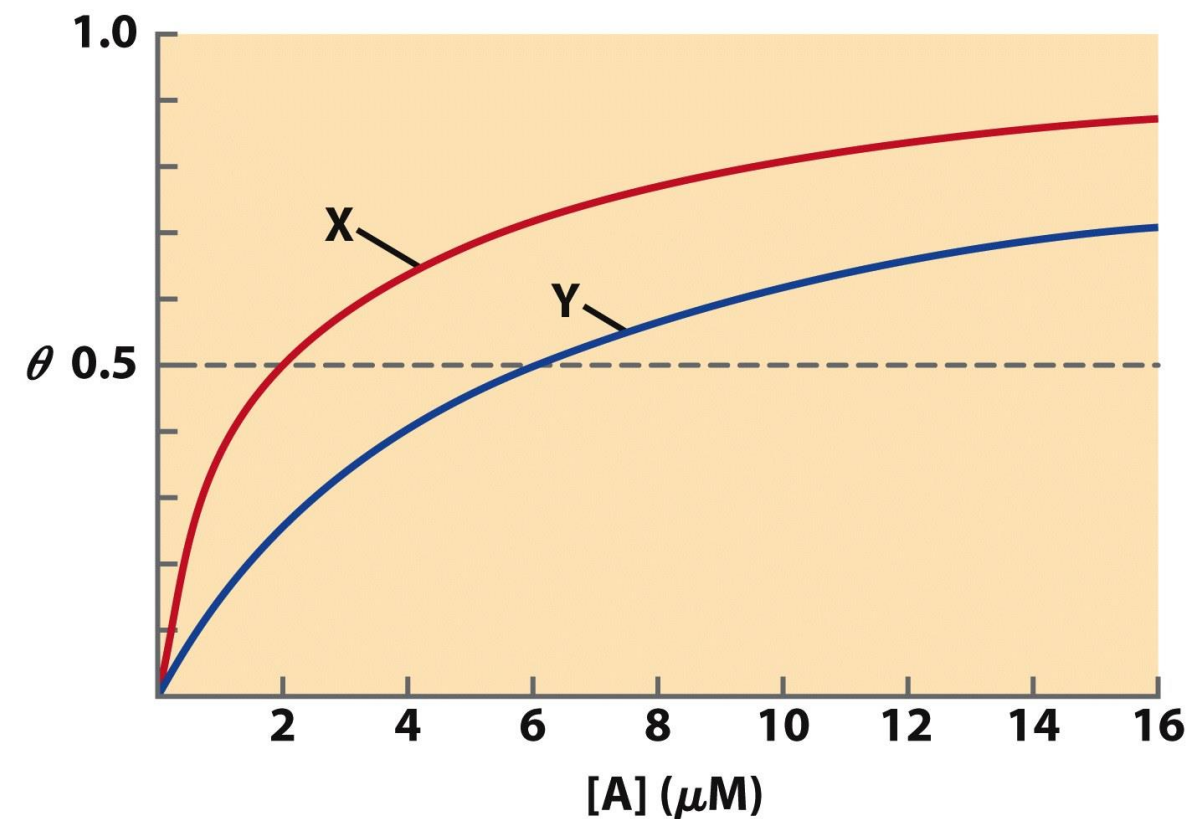
$$\theta = \text{број на зафатени места за сврзување} / \text{вкупен број на места за сврзување} = [PL] / ([PL] + [P])$$

- Со внесување на изразот за $[PL] = K_a[L][P]$

$$\theta = K_a[L][P] / (K_a[L][P] + [P]) = K_a[L] / (K_a[L] + 1) = [L] / ([L] + 1/K_a)$$

- ▶ Вредноста за K_d може да се определи графички преку зависноста на уделот на зафатени места за сврзување од концентрацијата на слободниот лиганд.
- ▶ θ е хиперболична функција од $[L]$.
- ▶ При зголемување на концентрацијата на лигандот, уделот на зафатени места за сврзување од лигандот асимптотски се приближува до граничната вредност.
- ▶ $\theta = 0.5$ е концентрацијата на $[L]$ при која половина од достапните места за сврзување на лигандот се зафатени, а одговара на $1/K_d$.





- ▶ Пресметките се поедноставни во однос на константата на дисоцијација на PL комплексот.

$$K_d = [P][L]/[PL] = k_d/k_a$$

- ▶ После преуредување, се добива изразот:

$$\theta = [L]/([L] + K_d)$$

- ▶ $K_d = 1/K_a$, одговара на зафатеност на половина од вкупниот број на места за сврзување.
- ▶ Пониска вредност на K_d , значи повисок афинитет на лигандот кон протеинот.

Сврзување на кислород со миоглобин

- ▶ Кога наместо $[L]$ во изразот се внесе $[O_2]$, конц. на растворениот кислород, се добива:

$$\theta = [O_2]/([O_2] + K_d)$$

- ▶ Како и за секој лиганд, K_d е еднаква на $[O_2]$ при која се зафатени половина од достапните места за сврзување, или $[O_2]_{0.5}$.

$$\theta = [O_2]/([O_2] + [O_2]_{0.5})$$

- ▶ Поедноставно експериментално се следи промената на парцијалниот притисок на кислородот (pO_2) во гасна фаза над растворот, кој е пропорционален со концентрацијата на гасот во раствор

$$\theta = pO_2/(pO_2 + P_{50})$$

