

2007 год богат на «биохимические» юбилеи. В этом году исполнилось 150 лет со дня рождения академика Алексея Николаевича Баха, создателя перекисной теории окисления и основателя Института биохимии Академии наук, который сейчас носит его имя, и 100 лет академику Норайру Мартиросовичу Сисакяну, отвечавшему за биологическую часть космических исследований. Исполнилось 100 лет и еще одному выдающемуся российскому биохимику — члену-корреспонденту РАН Вацлаву Леоновичу Кретовичу. С именем этого ученого связано много интересных работ, а разнообразию тем его исследований можно только удивляться. Это и азотный обмен, и биологическая азотфиксация, и биохимия зерна и хлеба. Фундаментальные исследования и прикладные разработки. Работы Вацлава Леоновича были отмечены многочисленными отечественными и международными званиями и наградами, но это тема отдельного разговора. Скажем несколько слов о современном состоянии дел в этой области.

Нередки случаи, когда со смертью выдающегося ученого прекращает свое существование не только его лаборатория, но порой заканчиваются и работы по направлению, которым он занимался. Более того, если исследования продолжают, но не приносят интересных результатов, то можно считать, что они почти умерли. Здесь, как в Зазеркалье у кэрролловской Алисы: чтобы остаться на месте, надо бежать, а чтобы двигаться вперед, надо бежать намного быстрее. К счастью, в Институте биохимии им. А.Н.Баха РАН есть люди, которые продолжают и развивают работы, начатые в лаборатории Кретовича, на современном уровне, хотя в наши дни это очень непросто. Сейчас лабораторию возглавляет ученик Вацлава Леоновича — профессор Алексей Федорович Топунов. Работы, выполняемые в лаборатории, оказались очень интересными, а результаты — неожиданными, и мы решили познакомить с ними читателей нашего журнала. Думаем, что они могут заинтересовать очень многих.

Поскольку исследования упомянутой лаборатории ведутся в разных направлениях и в нескольких словах описать их практически невозможно, мы предлагаем читателям цикл статей, из которых они смогут узнать о наиболее интересных работах.

В начале 60-х годов XX века в СССР начались исследования растительного гемоглобина, который тогда был известен только у бобовых растений. Это был так называемый леоглобин (или леггемоглобин). Выяснилось, что он играет важнейшую роль в процессе симбиотической азотфиксации. В лаборатории В.Л.Кретовича были выполнены работы по леоглобину, ставшие во многом приоритетными: с них начались исследования «необычных» гемоглобинов и необычных свойств «обычных» гемоглобинов.

Вообще, сейчас исследования гемоглобинов развиваются так стремительно, а получаемые результаты настолько необычны, что это даже трудно представить человеку, знающему о гемоглобине только из учебников. В 2006 году в Неаполе прошла очередная международная конференция по этой теме. Доклады, представленные на ней, оказались бы очень странными «обычному» биохимику, даже кое-что знающему о гемоглобинах. Там почти не говорили об эритроцитарном гемоглобине человека, о взаимодействии гемоглобинов с кислородом. Все это слишком банально и не очень интересно для современной «гемоглобинологии».

А все ли читатели журнала знают о бактериальных и дрожжевых гемоглобинах, о разнообразии веществ, с которыми гемоглобины способны взаимодействовать? Если нет, читайте первую статью цикла.

# Гемоглобины: единство в многообразии

**О.В.Космачевская,**

доктор биологических наук

**А.Ф.Топунов**

Институт биохимии им. А.Н.Баха  
РАН, Москва

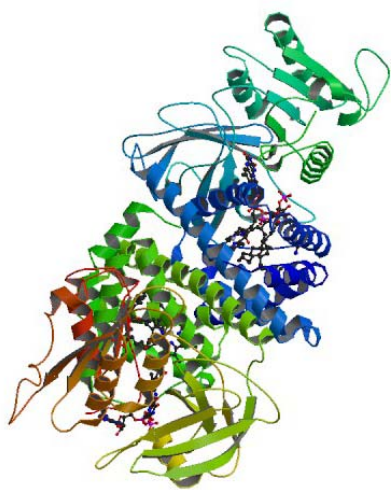
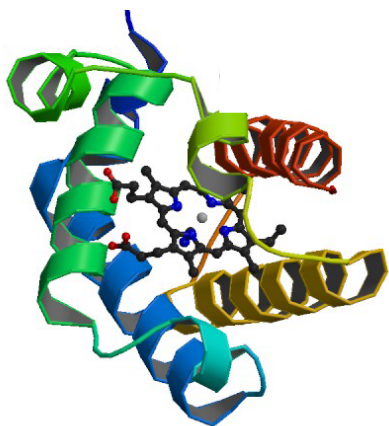
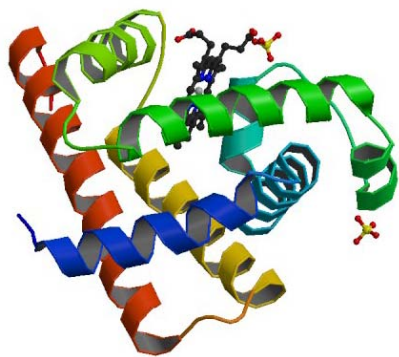
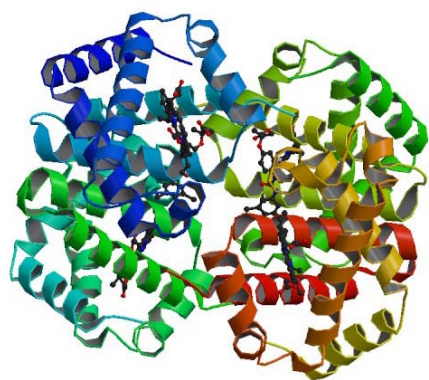
Что знает большинство людей о гемоглобине? В лучшем случае следующее: это белок красного цвета, с атомом железа, расположенным в структуре, которая называется гем. Гемоглобин обладает способностью связывать кислород и транспортировать его туда, где он необходим для протекания энергетических процессов. Все это, конечно, верно, но лишь для обычного «красного» гемоглобина. И это лишь малая часть того, что на сегодня известно о гемоглобинах.

## Растительные и бактериальные

Начнем с того, что гемоглобины (биохимики часто сокращают их название до Hb) есть не только у животных, они обнаружены практически во всех таксономических группах (рис. 1). И если растительный гемоглобин — леоглобин открыл японский ученый Хидео Кубо еще в 1939 году,

то открытие бактериальных гемоглобинов — сравнительно недавняя сенсация (1986).

Гемоглобины связывают кислород только тогда, когда железо гема восстановлено ( $Fe^{2+}$ ), поэтому в системе, в которой функционируют гемоглобины, должен присутствовать фермент, их восстанавливающий, — редуктаза. Нехватка этого фермента в эритроцитах человека вызывает



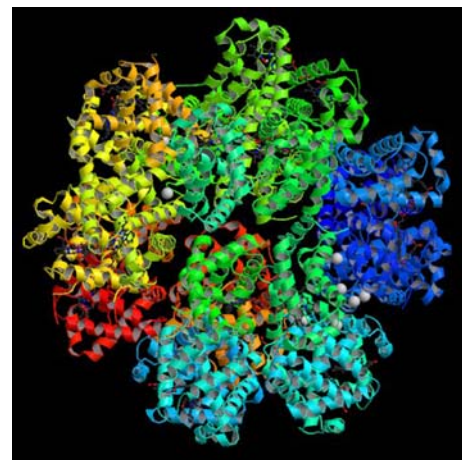
1  
Сверху вниз: гемоглобин человека, миоглобин кашалота, усеченный гемоглобин, полученный из бактерии *Bacillus subtilis* и флавогемоглобин *Alcaligenes eutrophus*

метгемоглобинемию — заболевание, симптомы которого аналогичны симптомам кислородного голодания. Так вот, многие бактериальные гемоглобины — самовосстанавливающиеся белки, поскольку состоят из двух доменов: собственно гемоглобинового и редуктазного. (Напомним, что доменами называются структурно обособленные части одной белковой молекулы.) Такие гемоглобины получили название флавогемоглобинов (Fhb) — их редуктазная часть содержит флаavin.

В то же время у некоторых бактерий были обнаружены и простые гемоглобины, состоящие только из глобиновой части с гемом. Именно таков, например, гемоглобин бактерии *Vitreoscilla*, живущей в кишечнике крупного рогатого скота, — первый бактериальный гемоглобин, который был выделен и охарактеризован. Этот гемоглобин оказался гомодимером: он состоит из двух одинаковых белков. Вообще, многие гемоглобины обладают свойством формировать белковые ансамбли из четного числа белковых молекул. Например, гемоглобин человека — тетрамер: в его

молекуле две  $\alpha$ - и две  $\beta$ -субъединицы. А гемоглобины некоторых беспозвоночных формируют целые ансамбли. У кольчатого червя такой ансамбль построен из 144 гемовых белков (рис. 2).

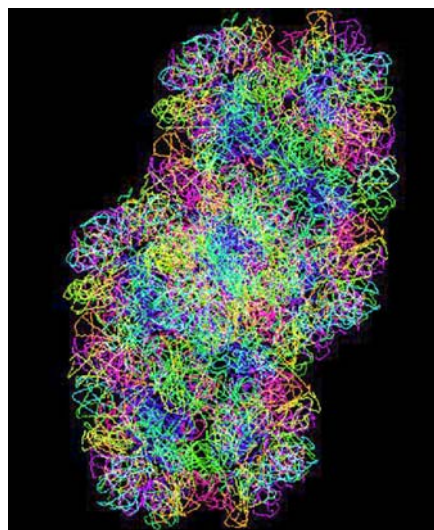
Очень интересный гемоглобин у вестиментиферы — организмов, которые обитают возле «черных курильщиков», горячих подводных источников, насыщенных соединениями



3  
*Похожая на цветок молекула гемоглобина вестиментиферы может одновременно связывать кислород и сульфид — ведь соединения серы играют огромную роль в жизни уникальных подводных биоценозов, которые сформировались рядом с «черными курильщиками»*

серы. Его молекула по-настоящему красива, ее симметричная структура напоминает цветок. У этого гемоглобина и функция необычная: он может одновременно переносить и кислород, и сульфид, причем последний связывается не с железом гема, а с самой белковой молекулой (рис. 3).

К простым относятся и недавно открытые гемоглобины, по-английски «truncated». К сожалению, их практически не изучают в нашей стране, и поэтому до последнего времени они не имели общепринятого русского названия (мы предложили для них термин «усеченные гемоглобины»). Это самые маленькие гемоглобины, известные на сегодня: их белковая



2  
*Эритрокруорин дождевого червя. Эритрокруоринами называют очень большие гемоглобины: этот, например, состоит из 144 гемовых белков*

цепь на 20—30% короче, чем у обычных (рис. 1). К «усеченным» относятся гемоглобины многих бактерий, отдельных простейших и даже некоторые растительные гемоглобины.

Примечательно, что все это многообразие структур и функций возникло из одного корня. Изучение структуры различных гемоглобинов и кодирующих их генов показало, что все они произошли от общего предка.

Сродство к кислороду у разных гемоглобинов может различаться в сотни тысяч раз. Интересно, что самое высокое оно у гемоглобина цианобактерий. Особо высоким сродством отличаются и гемоглобины, выполняющие сенсорные функции (есть и такие). Однако о функциях этих необычных белков стоит поговорить по-подробнее: оказывается, гемоглобины нужны не только затем, чтобы переносить молекулы окислителей.

## Как устроен белок

Когда открывают новую биомолекулу, естественно возникает вопрос: какую роль она играет в клетке? Найти ответ не всегда просто. Гемоглобин в некоторых организмах так мало, что этот белок открывают не биохимическими, а молекулярно-биологическими методами — скажем, если при расшифровке генома обнаруживают его ген. Сложно изучать функционирование белков, которые представлены в клетке буквально единичными молекулами. Такая задача требует нестандартных решений. Например, если известен ген, кодирующий какой-то гемоглобин, и геномные последовательности, отвечающие за регуляцию его работы, то можно вырезать этот ген либо подавить его работу. Получаются мутант-

ные бактерии, которые выращивают в различных условиях. Сравнение характеристик роста мутантов с исходным штаммом позволяет понять, что изменилось с исчезновением данного белка и за что, следовательно, он отвечал. Ген гемоглобина можно перенести в кишечную палочку (*Escherichia coli* — обычная модель для биологов) и заставить ее синтезировать этот белок в большом количестве.

Можно выяснить и функцию той или иной аминокислоты в белке. Для этого используют метод направленного мутагенеза. Меняя кодон в гене, можно получить мутацию в заданном месте белковой цепи: при синтезе белка на такой «подправленной» матрице всего одна аминокислота заменится на другую. Затем такой мутантный белок сравнивают с обычным и делают вывод о роли замененной аминокислоты.

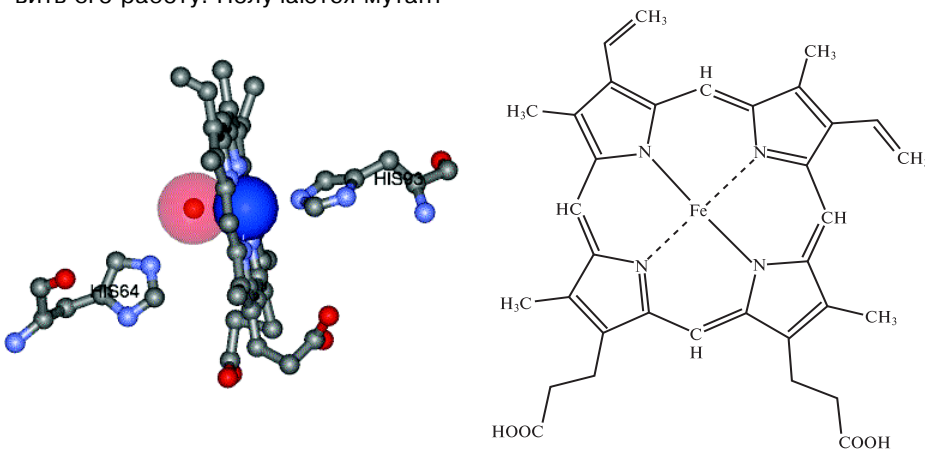
Молекулы гемоглобинов во многом схожи с другими гемовыми белками, а именно с цитохромами и пероксидазами. Цитохромы тоже имеют отношение к кислороду, окислению и энергетическим процессам. Эти белки переносят электроны от веществ-доноров к веществам-акцепторам, восстанавливая в конечном счете кислород до воды. Цитохромы функционируют не поодиночке, а в виде ансамблей, встроенных в мембрану: электроны перемещаются от молекулы к молекуле, их путь так и называется — «дыхательная цепь». Для того чтобы восстановить кислород до воды, требуется четыре электрона. В результате двухэлектронного восстановления образуется пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) — сильный окислитель.  $H_2O_2$  может образоваться и как слу-

чайный продукт работы электрон-транспортной цепи цитохромов. А для устранения перекисей нужны пероксидазы — ферменты, которые восстанавливают перекись до воды за счет окисления других веществ.

Молекулы гемоглобинов, цитохромов и пероксидаз содержат гемовую группу. Похоже устроен у них также гемовый карман, играющий роль каталитического центра. Но есть и серьезные отличия, причем как раз в устройстве кармана: благодаря этим отличиям белки получают нужную специализацию. Например, давно известен тот факт, что гемоглобины могут проявлять пероксидазную активность. Для них эта функция, разумеется, не главная: скорость пероксидазной реакции, катализируемой гемоглобинами, в тысячу раз ниже, чем у классических пероксидаз. А пероксидазы при определенных условиях могут связывать кислород, восстанавливая его до супероксидного радикала, то есть проявляют оксидазную функцию, характерную для цитохрома *c*. Гемоглобин из бактерии *Vitreoscilla* связан с мембраной и может включаться в дыхательную цепь подобно цитохромам. А  $\beta$ -субъединицы гемоглобина человека обнаруживают монооксигеназную активность, как и цитохромы P-450. Внеклеточный гемоглобин дождевого червя обладает супероксиддисмутазной активностью — осуществляет окислительно-восстановительную реакцию между двумя супероксидными радикалами с образованием перекиси водорода и воды.

Таким образом, гемоглобины могут работать как переносчики кислорода, как оксидазы, как пероксидазы и как супероксиддисмутазы. А некоторые гемоглобины выполняют и совсем экзотические функции. Например, гемоглобин одного из червей — это «затеняющий» белок, который защищает организм от света (предполагается, что он играет здесь роль, которую у других животных играют темные пигменты меланины).

Скажем несколько слов о структурных особенностях молекулы, обеспечивающих протекание всех этих реакций. Вообще-то они могут катализироваться и просто ионами переходных металлов (Fe, Cu, Mn, V, Co), но такой катализ не специфичен. Металлы в составе комплексов более стабильны. А один из самых важных способов связывания ионов металлов — образование комплексов с макроциклическими лигандами: порфиринами, или гемами. В геме четыре группы порфирина образуют комплекс с же-



4  
Гем, вид сбоку. Ион железа (синий шарик) удерживается четырьмя координационными связями в плоскости порфиринового кольца. Красным шариком обозначен кислород. Боковые группы остатков гистидина (HIS64, HIS93; числа обозначают порядковый номер данной аминокислоты в белковой цепи) играют важную роль в каталитических свойствах гемоглобина. Справа — структурная формула гема

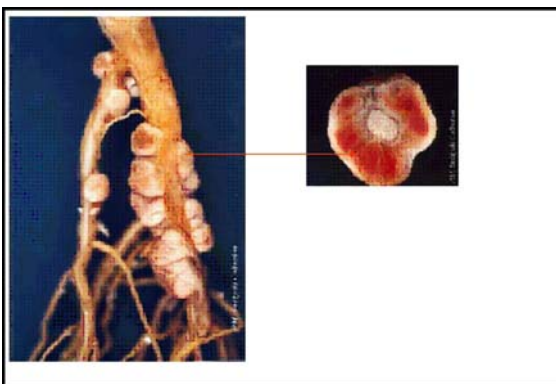
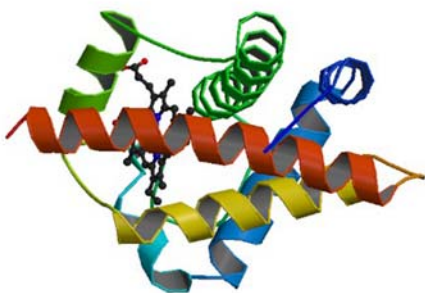


лезом, а оставшаяся пятая и шестая координационные связи железа расположены перпендикулярно плоскости порфиринового кольца (рис. 4).

А зачем нужен белок? Он не только стабилизирует порфирин, но и создает определенное микроокружение из аминокислотных боковых групп. Особенно важны здесь гистидин, аргинин, триптофан и тирозин. Именно аминокислоты гемовой области создают различие в специфичности и скорости катализа. Например, миоглобин (гемоглобин мышечной ткани) взаимодействует с пероксидом медленнее, чем пероксидазы, из-за того, что в гемовой области у него нет аргинина и гистидина, непосредственно участвующих в кислотном катализе. А если заменить гистидин, связанный с железом в пятом положении, на глицин, то у белка значительно повышается способность к расщеплению связи O—O в пероксидах. Итак, белковая часть миоглобина — это инструмент «настройки» окислительно-восстановительных свойств гема.

## Снова монооксид азота

Гемоглобины могут связывать не только кислород, но также оксид азота NO, монооксид углерода CO и другие низкомолекулярные лиганды. Эти вещества по увеличению сродства к ним гемоглобина можно расположить так:  $O_2 < CO < NO$ . Вот почему угарный газ так опасен для человека:



5  
*Красный цвет имеет не только гемоглобин человеческой крови. Клубенькам на корнях люпина придает красную окраску левоглобин. Вверху — трехмерная структура молекулы левоглобина*

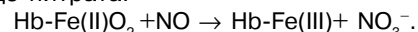
если в воздухе присутствуют и кислород, и CO, гемоглобин преимущественно свяжет CO. Угарный газ и монооксид азота давно привлекают внимание биохимиков, занимающихся гемоглобинами: ведь и NO, и CO образуются в результате биохимических процессов и при этом способны проникать в полость гемового кармана и связываться с железом.

Мы уже убедились, что даже обычные гемоглобины способны проявлять различные функции и взаимодействовать с разными лигандами. Что уж говорить о необычных, «экзотических» гемоглобинах, информация о которых расширяется год от года. Здесь и уже упомянутые флавогемоглобины с усеченными гемоглобинами, а также открытые совсем недавно нейро- и цитоглобины. Оказалось, что многие из них должны связывать вовсе не кислород, а вещество, которое стало в последнее десятилетие настоящим открытием для биохимиков с физиологами и постоянным «персонажем» статей в «Химии и жизни», — оксид азота NO. (У обычных гемоглобинов, которые переносят кислород к органам и тканям, связывание NO, как и угарного газа, снижает функциональные способности и приводит к гипоксии клеток организма. Иначе говоря, это свойство у них не только не является главным, но и мешает.)

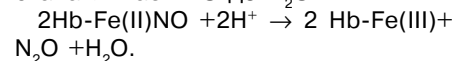
Флавогемоглобины некоторых бактерий защищают их от токсического действия NO. Особенно это характерно для гемоглобинов болезне-

творных бактерий, например возбудителей туберкулеза или проказы. Их гемоглобины обезвреживают NO, выделяемый макрофагами человека.

Недавние исследования показали, что NO конкурирует с кислородом за связывание с флавогемоглобином. При физиологическом соотношении концентраций  $O_2/NO$  флавогемоглобин сначала связывает  $O_2$ , а затем взаимодействует с NO, окисляя его до нитрата:



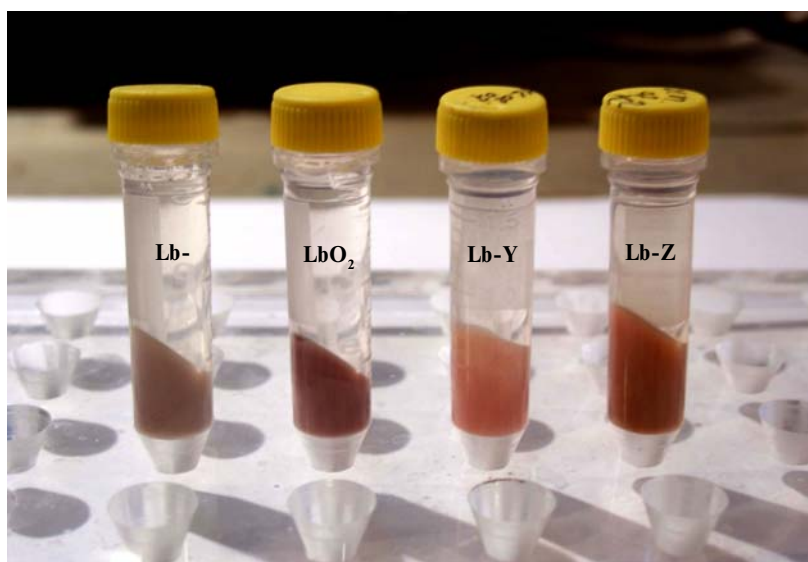
А в анаэробных условиях Fhb восстанавливает NO до  $N_2O$ :



Подобные реакции описаны для гемоглобинов червя аскариды, растений и млекопитающих. Восстановление окисленного гема в флавогемоглобине осуществляет, как уже говорилось, флаворедуктазный домен. В результате взаимодействия  $Hb-Fe(II)O_2$  с NO образуется промежуточное соединение — Hb-пероксинитритный комплекс ( $Hb-Fe(III)OONO$ ). Поэтому существует мнение, что пероксидазоподобное действие гемоглобинов — следствие их способности взаимодействовать с NO.

А эта способность — по-видимому, более общая функция гемоглобинов, чем взаимодействие с кислородом. До недавнего времени считалось, что гемоглобины появились с возникновением на Земле кислородной атмосферы, когда стали нужны белки, способные запасать и транспортировать  $O_2$ . Однако кислородная атмосфера начала формироваться около 1,8 млрд. лет назад, тогда как первые гемоглобины возникли уже 2,3 млрд., а по некоторым данным — даже 3,5 млрд. лет назад. Известно, что кислород появился в атмосфере Земли как продукт фотосинтеза. А откуда же взялся NO? Многие исследователи полагают, что первые дыхательные цепи микроорганизмов использовали в качестве конечных акцепторов электронов нитрат и нитрит, а при восстановлении этих соединений мог образовываться оксид азота.





6  
В красный цвет окрашены и клетки кишечной палочки, содержащей ген легоглобина (обычные штаммы этих бактерий практически бесцветны)

## X, Y и Z

Многие гемоглобины способны формировать прочные комплексы и с довольно крупными молекулами, например с пиридином, изохинолином, никотиновой кислотой. Все упомянутые вещества — ароматические гетероциклические соединения с атомом азота. Ранее полагали, что комплексы гемоглобинов со сложными органическими соединениями образуются из-за присутствия в окружающей среде токсических веществ и при связывании лекарственных препаратов. Впервые такие комплексы были обнаружены в крови людей с хроническим отравлением, работающих на химических заводах. Поэтому считалось, что соединение гемоглобина с этими соединениями случайно и физиологического значения не имеет. Теперь становится понятным, что это далеко не всегда так, и полученные нами данные ясно это показывают.

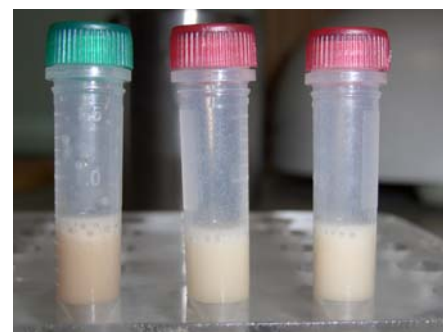
Известно, что гетероциклические соединения могут участвовать в образовании оксокомплексов металлов — катализаторов окисления углеводов. Эти оксокомплексы играют важнейшую роль в ферментативном окислении. Согласно современным представлениям, при действии оксигеназ, пероксидаз и цитохрома P-450 (напомним, что все они катализируют реакции окисления за счет восстановления  $O_2$  или  $H_2O_2$ ) активация молекулярного кислорода идет также с образованием пероксо- и оксокомплексов металлов.

Многие гемоглобины могут образовывать так называемые гемомы. Гемом — это форма гемоглобина, в котором шестое координационное положение занято боковым остатком аминокислоты, чаще всего имидазолом гистидина, или другим

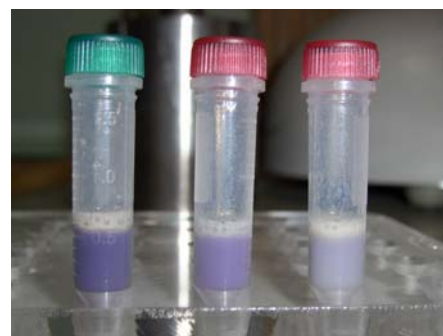
лигандом. Все цитохромы имеют гемомхромную структуру, которой присущи определенные спектральные характеристики, важные для классификации этих биомолекул. (Они поглощают в полосах  $\alpha$  и  $\beta$  при условии  $\alpha > \beta$ ; в зависимости от длины волны поглощения в этих полосах цитохромы делятся на группы: a, b, c и т. д.) Однако вопрос о том, зачем гемоглобин превращается в гемом, пока остается открытым.

Наша группа традиционно занимается изучением легоглобина (Lb). Легоглобин в большом количестве присутствует в клубеньках — небольших образованиях на корнях бобовых растений. Именно он придает клубенькам красный цвет, особенно хорошо заметный на срезе (рис. 5). Читателям наверняка известно из школьного курса биологии, что в этих клубеньках происходит азотфиксация — усвоение растением азота из воз-

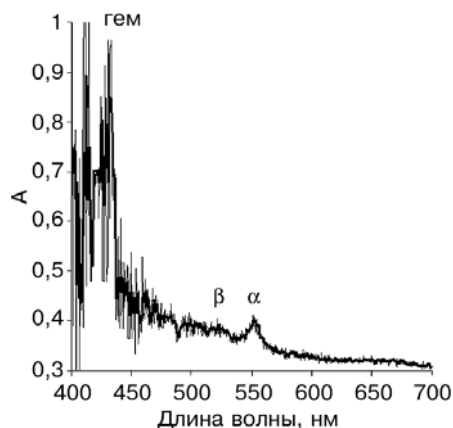
духа с помощью симбиотических бактерий. Про легоглобин школьникам не рассказывают, а между тем без него ничего не получилось бы. Именно этот белок переносит кислород к симбиосомам, в которых и происходит процесс фиксации атмосферного азота. Как и в других гемоглобинах, кислород в легоглобине оказывается шестым лигандом гема, но структура его гемового кармана имеет некоторые особенности.



15 мин



8  
Если к клеткам, содержащим легоглобин в комплексе с лигандами Y и Z, добавить бензилвиологен, они станут фиолетовыми. Это означает, что легоглобиновые комплексы могут переносить электроны подобно цитохромам



7  
Оптические спектры клеток *E. coli*, содержащих *Lb-Z*. На графике видны три максимума, обусловленных наличием в молекуле белка гема и лиганда Z (максимумы  $\alpha$  и  $\beta$ )

Легоглобины разных бобовых растений существенно различаются по строению, а следовательно, и по свойствам. Наибольшее сродство к лигандам и наивысшую стабильность при действии физических факторов обнаруживает левоглобин сои. Сейчас в нашей лаборатории ведутся исследования функций комплекса левоглобина сои с гетероциклическими лигандами.

Исследования мы проводили на стандартной модели — клетках кишечной палочки *E. coli* со встроенным геном левоглобина сои. Эта модель достаточно удобна, поскольку левоглобин в клетках бактерии много и при нормальном синтезе он окрашивает клетки в розовый цвет (рис. 6). Варьируя условия выращивания, мы получали левоглобин, связанный с различными соединениями. Эти комплексы мы назвали Lb-Y и Lb-Z, чтобы продолжить традицию: название Lb-X австралийский биохимик Сирил Эпплби дал комплексу левоглобина с никотиновой кислотой. Он заметил, что левоглобин в качестве шестого лиганда может содержать никотиновую кислоту и этот комплекс имеет гемохромную природу. Эпплби решил, что такой комплекс не функционален и образуется как артефакт при неправильной процедуре выделения левоглобина из клубеньков. Однако сейчас такое объяснение уже не кажется абсолютно верным.

В зависимости от природы соединения левоглобина у нас приобретали специфическую окраску, причем изменялась и окраска клеток: Lb-Y — бледно-розовый, Lb-Z — ярко-оранжевый (рис. 6). Оптические спектры, снятые с целых клеток, показали гемохромную природу комплексов Lb-Y и Lb-Z, вдобавок спектральные свойства у них различались (рис. 7). Лиганд Y, очевидно, отличается по структуре от лиганда Z: он с трудом размещается в гемовой полости и, возможно, Y не связан напрямую с железом гема. Эти комплексы образовывались в клетках при естественном метаболизме, без каких-либо добавок в среду, поэтому мы предположили, что они могут иметь функциональное значение. И действительно, при выращивании клеток с такими комплексами в присутствии перекиси водорода их рост не замедлялся, в отличие от клеток, содержащих «нормальный»  $\text{LbO}_2$ .

Поскольку комплексы Lb-Y и Lb-Z структурно подобны пероксидазам и каталазам, мы предположили, что модифицированный левоглобин может функционировать как эти фер-

менты, используя Y или Z в качестве кофактора. Эксперименты с выделенными Lb-Y и Lb-Z подтвердили наше предположение. Более того, реакция Lb-Y/Z с  $\text{H}_2\text{O}_2$  протекает почти с такой же скоростью, как у классических пероксидаз, и с образованием промежуточных соединений, присущих пероксидазной реакции! Эти комплексы катализируют и каталазную реакцию.

Классическая пероксидаза содержит три остатка гистидина: один — с одной стороны гема и два, непосредственно участвующие в расщеплении перекиси, — с другой. Левоглобин сои содержит только два остатка гистидина, над и под гемом. Мы думаем, что соединения Y и Z заменяют недостающий второй гистидин.

Кстати, левоглобин отличается высоким содержанием ароматических аминокислот внутри гемовой полости. Гидрофобные группы способствуют стабилизации таких неполярных лигандов, как жирные кислоты и никотиновая кислота. Следует отметить, что органические кислоты, особенно с гидрофобными группами, в природе часто бывают субстратами растительных пероксидаз.

Но это еще не все, на что способны наши комплексы. Мы получили предварительные данные в пользу того, что при культивировании клеток с бензилвиологеном (это вещество принимает электрон от компонентов дыхательной цепи и отдает его кислороду с образованием супероксидного радикала) оба комплекса могут переносить электроны в дыхательную цепь. Это хорошо видно по появлению фиолетовой окраски клеток: восстановленный бензилвиологен становится лиловым (рис. 8). В этом качестве Lb-Y/Z подобен цитохромам, которые способны окислять доноры электронов по внутримолекулярным цепям переноса, а не за счет специфического связывания субстратов.

И все же, как расшифровываются наши «неизвестные» — Y и Z? По предварительным данным, эти соединения, как и другие высокомолекулярные лиганды гемоглобинов, — азотсодержащие гетероциклы. В настоящее время идет работа по выяснению их точного строения.

### Зачем все это нужно?

Результаты наших исследований еще раз демонстрируют, сколь велика вариативность биологических систем и как она проявляется уже на уровне белковых молекул. Более



### ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

того, здесь мы видим характерный пример молекулярной эволюции: изменение строения молекулы гемоглобина идет параллельно с изменением ее функции. В нашей работе модифицированный гемоглобин приобрел свойства, присущие древним предкам этих белков. В то же время это помогает нам понять, каким образом изменялись природные гемоглобины, чтобы получить белки с нужными нам свойствами.

Возможно, на основе молекул гемоглобина с помощью белковой инженерии и молекулярного дизайна удастся создать молекулярные сенсоры, которые окажутся наиболее удобными и чувствительными при определении биологически важных молекул, например того же NO. Отметим также, что наряду с обычными лигандами — молекулами, которые связываются с гемоглобином через железо гема, существуют лиганды «нестандартные», взаимодействующие с белковой частью. И здесь открывается еще одно обширное поле для исследований.

Особенности взаимодействия левоглобина с различными лигандами, изученные нами в модельной системе, могут помочь разобраться, как работает симбиотическая азотфиксирующая система, а это важно для сельского хозяйства и экологии.

Наконец, взаимодействие гемоглобинов с NO и другими соединениями азота, а также с активными формами кислорода играет большую роль в условиях окислительного и нитрозативного стрессов. Такие условия возникают при многих неблагоприятных факторах. Это касается и гемоглобина человека, а отсюда прямая дорога к медицинским приложениям исследований.

Во всех этих областях в нашей лаборатории были получены интересные и перспективные результаты. Однако об этом мы расскажем в следующих статьях.

