ФІЗІОЛОГО-БІОХІМІЧНІ, БІОТЕХНОЛОГІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ СПОСОБИ ПІДВИЩЕННЯ ПРОДУКТИВНОСТІ ТВАРИН

PHYSIOLOGICAL-BIOCHEMICAL AND BIOTECHNOLOGICAL WAYS OF ANIMAL PRODUCTIVITY INCREASING

УДК 504.75.05

Антоняк Г.Л.,[1] д.б.н., професор,
Важненко О.В., [2] аспірант,
Панас Н.Є.,[3] к.б.н. ©
[1]*Львівський національний університет імені Івана Франка*
[2]*Державне управління охорони навколишнього природного середовища в Запорізькій області, м. Запоріжжя*
[3]*Львівський національний аграрний університет*

БІОЛОГІЧНА РОЛЬ КУПРУМУ ТА КУПРУМВМІСНИХ БІЛКІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ І ТВАРИН

У статті проаналізовані сучасні наукові дані щодо обміну Купруму та функціональної активності деяких Cu-вмісних білків в організмі людини і тварин. Узагальнено результати досліджень біологічної ролі цього незамінного мікроелемента та хворобливих станів, спричинених порушенням обміну Купруму.

Ключові слова: *купрум, купрумвмісні білки, церулоплазмін, металотіонеїн, супероксиддисмутаза, цитохром с-оксидаза*

Вступ. Купрум (Cu, мідь) – один із незамінних мікроелементів в організмі людини і тварин, кофактор багатьох ферментів і компонент Cu-вмісних білків. У складі цих біомолекул Купрум бере участь у життєво важливих метаболічних процесах (клітинне дихання, антиоксидантний захист, абсорбція та обмін Феруму, синтез катехоламінів та інших нейротрансмітерів, метаболізм сульфурвмісних амінокислот, окиснення залишків лізину в молекулах еластину і колагену, проліферація клітин та ін.) [6, 23]. У зв'язку з необхідністю для функціонування нервової, кровотворної та імунної систем, гемостазу, ангіогенезу, формування кісткової і хрящової тканин, підтримання

© Антоняк Г.Л., Важненко О.В., Панас Н.Є., 2011

еластичності сполучної тканини, кератинізації та пігментації шкіри катіони Купруму незамінні для росту і розвитку організму тварин під час ембріонального та постнатального періодів онтогенезу, а також під час вагітності та лактації [3, 20, 21].

Потреба людини в цьому елементі (2-3 мг на добу) забезпечується за рахунок продуктів харчування морського або рослинного походження, а тварини отримують його з рослинних кормів. Процеси абсорбції катіонів Купруму відбуваються, головним чином, у тонкій кишці. З кров'ю ворітної вени цей елемент транспортується до печінки, а звідти – до клітин усіх органів і тканин. Однак лише третина від усієї кількості Купруму, що надходить до організму впродовж доби, всмоктується в кров у шлунково-кишковому тракті, а решта перетворюється на нерозчинні сполуки та виводиться з організму [1]. Максимальний вміст Купруму виявляють в гепатоцитах, клітинах нирок, головного мозку, крові [8]. У менших концентраціях цей елемент виявляється в клітинах серцевого м'яза, легень, кишок, селезінки і ще менших – в ендокринних залозах [10, 20]. Загалом в організмі дорослої людини міститься 100-150 мг міді, причому близько 10 % цієї кількості припадає на клітини печінки. За рахунок резервів у печінці підтримується постійний рівень Купруму у крові та здійснюється постачання мікроелементом інших органів.

У процесах обміну Купруму в організмі людини і тварин бере участь багато білків (ті, що транспортують та акумулюють цей елемент, Cu-вмісні ферменти та ін.). Метою цієї статті було проаналізувати сучасні наукові дані щодо функціональної ролі Купруму та купрумвмісних білків у клітинах тварин.

Білки, що беруть участь у процесах транспорту і обміну Купруму. У руслі крові катіони Купруму транспортуються, головним чином, за участю транспортних білків. Головну роль у цьому процесі відіграє церулоплазмін, з яким асоційована основна частина Купруму плазми (понад 70%). Решта мікроелементу розподілена між альбуміном (19%), транскупреїном (білок молекулярною масою 200 kDa, що характеризується високою спорідненістю з іонами Купруму і зв'язує приблизно 7% цього елемента в плазмі) та амінокислотами (гістидин, треонін, глютамін) [5, 16]. Відомо, що перенесення Купруму з ентероцитів кишок до клітин печінки відбувається, головним чином, за участю альбуміну і транскупреїну, а з гепатоцитів до інших клітин організму – у складі білка церулоплазміну [16]. Транспортною формою Купруму є одновалентний катіон, причому перенесення елемента через мембрану клітин потребує наявності аскорбінової кислоти [32].

У підтриманні гомеостазу Купруму, депонуванні та обміні цього елемента в організмі людини і тварин важливу роль відіграє металозв'язувальний білок металотіонеїн [1, 12, 29].

Церулоплазмін. Церулоплазмін вперше виділили з сироватки крові свині Гольмберг і Лорел у 1948 р. [22]. За структурою це α_2-глікопротеїн молекулярною масою 132 kDa. Представлений він одним поліпептидом, що складається з 1046 залишків амінокислот. Молекула церулоплазміну містить шість атомів Cu: три атоми у складі тринуклеарного кластера, розташованого на

поверхні 1-го і 6-го доменів, і три – у складі мононуклеарних сайтів у 2-, 4- і 6-му доменах [20, 24].

Нині відомо, що церулоплазмін виконує в організмі декілька функцій: проявляє фероксидазну активність [18, 24], попереджує утворення вільних радикалів (антиоксидантна функція) [37, 38], бере участь в оксидативних процесах, включає в процеси обміну Купруму біогенні аміни та оксид Нітрогену [9, 20]. Крім того, церулоплазмін виконує роль транспортного білка, оскільки переносить мідь до клітинних ферментів, у першу чергу, до молекул цитохром *c*-оксидази [24, 37]. Установлено, що церулоплазмін впливає на еритропоез, стимулюючи процеси проліферації і диференціювання еритроїдних елементів в органах гемопоезу.

В організмі людини і тварин синтез церулоплазміну відбувається, головним чином, у клітинах печінки [19, 27], яка відіграє провідну роль у метаболізмі Купруму. Загалом у гепатоцитах здійснюються три процеси, пов'язані з обміном цього елемента: синтез молекул церулоплазміну, депонування Cu^{2+} у складі металотіонеїну та утворення недіалізованих сполук Купруму, що виділяються з жовчю. Стрес, больові подразники та інфекційні хвороби спричиняють підвищення вмісту Купруму та церулоплазміну в крові, впливаючи на обмін мікроелемента, зокрема, через нейрогуморальну систему.

В плазматичних мембранах клітин різних тканин і органів (аорта, серцевий м'яз, мозок, печінка, нирка, еритроцити, лімфоцити) виявлені специфічні рецептори церулоплазміну [20]. Хоча синтезується церулоплазмін, переважно, в гепатоцитах, у наукових джерелах наявні дані щодо синтезу цього білка і в деяких інших клітинах. Зокрема, установлено здатність клітин центральної нервової системи синтезувати молекули церулоплазміну [11, 37].

Металотіонеїн. Важливим білком, який бере участь у підтриманні гомеостазу Купруму в організмі людини і тварин, є металотіонеїн (МТ) [12]. МТ відіграє головну роль у процесах детоксикації та внутрішньоклітинного транспорту Купруму й інших двовалентних елементів (Цинк, Кадмій, Меркурій). У великій кількості молекули МТ синтезуються в гепатоцитах, де зв'язуються з катіонами Купруму, що надходять до клітин печінки через систему ворітної вени, та ентероцитах тонкої кишки, де утворюються комплексні сполуки Cu-МТ під час травлення [1]. За участю лізосом гепатоцитів комплекс Cu-МТ видаляється з цитоплазми клітин. Вивільнені з комплексів із металотіонеїном катіони Купруму згодом включаються до складу молекул церулоплазміну, металоферментів та компонентів жовчі.

Відомо, що катіони Купруму стимулюють синтез МТ в гепатоцитах та інших клітинах на рівні транскрипції мРНК. Крім того, індукція синтезу металотіонеїну здійснюється під впливом Zn^{2+}, Cd^{2+}, стресу та низки інших чинників, у тому числі, екологічних [12, 29]. Порушення регуляції синтезу МТ, що веде до накопичення надлишку катіонів Купруму в гепатоцитах, відбувається, в першу чергу, за деяких спадкових хвороб, а також під впливом токсичних речовин, які викликають пригнічення експресії генів металотіонеїну.

Структура і функціональне значення деяких купрумвмісних ферментів. Катіони Купруму містяться в складі молекул найважливіших ферментів, таких як цитохром *c*-оксидаза, Cu,Zn-супероксиддисмутаза, тирозиназа, лізилоксидаза та інші, які опосередковують біологічну роль цього елемента в організмі людини і тварин [3, 5, 34].

Цитохром c-оксидаза. Цитохром *c*-оксидаза (КФ 1.9.3.1) – кінцевий акцептор електронів дихального ланцюга мітохондрій клітин. Фермент належить до надродини гем/Cu-термінальних оксидаз, які каталізують чотириелектронне відновлення молекули O_2 до води в процесі, що поєднується з утворенням мембранного електрохімічного градієнта протонів [15, 35]. Цитохром *c*-оксидаза каталізує завершальну стадію дихання – перенесення електронів від цитохрому *c* до молекулярного кисню, відновлюючи його до води [34]. У процесі використовуються чотири електрони, чотири протони та одна молекула O_2. Реакція поєднується з перенесенням чотирьох додаткових протонів через мембрану [25].

Цитохром *c*-оксидаза ссавців – це олігомерний білок, що міститься у внутрішній мембрані мітохондрій і складається з 13 субодиниць. Інформація про структуру трьох із них (субодиниці I-III), які утворюють каталітичний кор ферменту, міститься в мітохондріальній ДНК [36]. Послідовність амінокислотних залишків у цих субодиницях характеризується високим ступенем консервативності в усіх представників надродини гем/Cu-оксидаз [31]. Показано, що висококонсервативні домени в субодиницях I і II містять два сайти зв'язування Купруму (Cu_A і Cu_B) і два геми типу *a* (які ще називають цитохромами *a* і a_3), необхідні для каталітичної функції [40].

Субодиниця I ферменту містить гем *a* (в якому низькоспіновий атом Fe координований двома залишками гістидину) і сайт для зв'язування Оксигену (каталітичний сайт), до якого входить високоспіновий гем a_3, координаційно зв'язаний з одним залишком His, і Cu_B-центр (рис. 1) [36, 40]. Як відомо, молекула O_2 зв'язується з цим сайтом лише за умов, коли гем a_3 і Cu перебувають у відновленому стані. Гем a_3 може зв'язуватись і з іншими лігандами (CO, NO, CN^-) [26]. Показано, що віддаль між атомами Fe і Cu в каталітичному сайті становить ~ 5 Å і дещо змінюється залежно від зв'язування з металами екзогенних лігандів. Вважають, що ковалентний зв'язок між однією із зв'язаних з Cu імідазольних груп гістидину і залишком тирозину утворюється внаслідок посттрансляційної модифікації, якій підлягають й інші гем/Cu-термінальні оксидази. Існування цього зв'язку свідчить про можливість утворення тирозинового радикала під час каталітичного процесу [13].

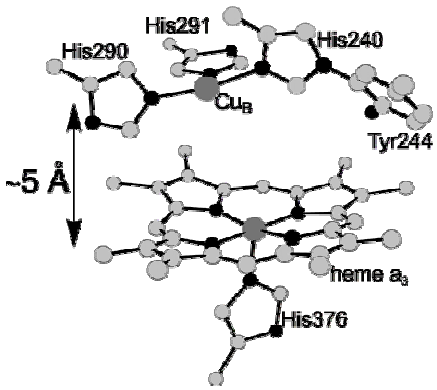

Рис. 1. – Каталітичний сайт цитохром с-оксидази [13, 36]. Чорним кольором позначені атоми Оксигену та Нітрогену, світло-сірим – атоми Карбону, сірим – атоми Fe і Cu.

Субодиниця II цитохром *c*-оксидази містить бінуклеарний Cu_A-центр, який отримує електрони від цитохрому *c* і переносить їх до гему *a,* а далі – до сайту, що зв'язує O_2. Між субодиницями I і II міститься сайт для зв'язування Mg^{2+}, функція якого невідома [15]. Субодиниця III ферменту не містить центрів зв'язування металів, але разом із субодиницями I і II утворює каталітичний кор.

Генетична інформація про структуру інших, менш консервативних десяти субодиниць цитохром *c*-оксидази міститься в ядрі клітини. Вважають, що вони підтримують стабільність комплексу і модулюють ферментну активність. Показано, що в дозріванні та збиранні окремих субодиниць у функціональний ферментний комплекс беруть участь ще й інші білки. Хоча ці допоміжні білки не є структурними компонентами комплексу, вони функціонують на різних стадіях біогенезу ферменту, включаючи транскрипцію, трансляцію, включення в мембрану структурних субодиниць, а також синтез і додавання простетичних груп [8]. Загальна кількість білків, необхідних для збирання комплексу у вищих еукаріотів, невідома, проте у дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* ідентифіковано понад 30 різних генетично визначених чинників, необхідних для комплектування цитохром *c*-оксидази [28].

Cu,Zn-Супероксиддисмутаза. Важливу роль Купрум відіграє в складі молекул Cu,Zn-супероксиддисмутази (Cu,Zn-СОД) – незамінної ланки антиоксидантної системи клітин [8, 39]. Як відомо, Cu,Zn-супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) – це один з класів великої групи ферментів-антиоксидантів, які каталізують реакцію дисмутації супероксид-аніон радикалу ($O_2^{\cdot-}$) з утворенням пероксиду водню і молекулярного кисню. Супероксиддисмутази функціонують у клітинах усіх організмів, для яких характерні процеси аеробного метаболізму. За нейтральних і вищих значень pH швидкість ферментативної дисмутації $O_2^{\cdot-}$ в 10^4 разів перевищує швидкість спонтанної дисмутації цього радикалу. Локалізується Cu,Zn-СОД, головним чином, у цитозолі клітин еукаріотів. В

еритроцитах людини і тварин це головний Cu-вмісний білок, у складі його молекул міститься майже 90% вмісту Купруму в цих клітинах [17].

У плазмі крові, лімфі, синовіальній рідині людини і тварин виявляється високомолекулярна форма Cu,Zn-СОД – глікопротеїн молекулярною масою 120 kDa. На відміну від цитозольного ферменту, який складається з двох субодиниць, молекула позаклітинної супероксиддисмутази – тетрамер, проте характеризується наявністю гомологічної з ним ділянки в первинній структурі (від 96 до 193 амінокислотного залишку) [3].

Роль Купруму в процесах життєдіяльності людини і тварин. Функції Cu-вмісних білків зумовлюють роль Купруму в багатьох життєво важливих процесах, що відбуваються в організмі людини і тварин. Надзвичайно важливе значення цього мікроелемента в процесах метаболізму Феруму та синтезу гемоглобіну, вперше встановлене в середині XX сторіччя. Однак ще й раніше було відомо, що тварини, організм яких недостатньо забезпечений іонами Купруму, хворіють на анемію, незважаючи на належний вміст заліза, яке за таких умов акумулюється в ентероцитах і ретикулоендотеліальних клітинах. На підставі цих спостережень зроблено висновок про те, що для вивільнення іонів Феруму в кров необхідна мідь [30]. За умов нестачі Купруму знижується фероксидазна активність церулоплазміну, внаслідок чого організм втрачає здатність до мобілізації заліза, оскільки для цього процесу необхідне окиснення Fe^{2+} до Fe^{3+}. За відновлення активності церулоплазміну інтенсивність вивільнення Феруму в кров зростає.

Крім участі в обміні Феруму катіони Купруму необхідні для дозрівання ретикулоцитів та деяких інших ланок кровотворення [2, 5], а також для багатьох біохімічних процесів – пігментації, кератинізації шерсті, формування мієліну, синтезу білків сполучної тканини [1, 4].

Катіони Купруму відіграють важливу роль у процесі передачі нервових імпульсів. За умов дефіциту цього елемента в синаптосомах мозку суттєво підвищується рівень зв’язування ГАМК мускариновими рецепторами та знижується рівень зв’язування бензодіазепіну, що може бути однією з причин порушень функцій центральної нервової системи [20].

Важливу роль Купрум відіграє в механізмах захисту організму людини і тварин від дії несприятливих і патогенних чинників. Цей мікроелемент підвищує стійкість організму до деяких інфекцій, зв’язує мікробні токсини та посилює дію антибіотиків, проявляє протизапальні властивості, пом’якшує прояви автоімунних хвороб [3, 5]. Установлено, що катіони Купруму сприяють підвищенню імунобіологічної стійкості організму до шкідливого впливу чинників навколишнього середовища. Доведено, що під час захисних реакцій відбувається закономірне збільшення вмісту Купруму в крові людей і тварин. У механізмах захисного впливу мікроелемента важливу роль відіграє участь в процесах окиснення молекул токсинів [3].

За умов недостатнього надходження цього елемента (1 мг на добу або менше) в організмі може розвинутись нестача Купруму [5]. Дефіцит цього елемента вперше виявлений у лабораторних тварин 1927 р. Пізніше з’явились

повідомлення про ендемічні захворювання худоби в деяких країнах, пов'язані з нестачею Купруму в пасовищних рослинах, і яким можна було запобігти додаванням мікроелемента до корму тварин.

У новонароджених дітей нестача Купруму (гіпокупремія) проявляється гіпотонією м'язів, гепатоспленомегалією, порушенням кровотворення і кровообігу, змінами в структурі кісткової тканини; у дітей старшого віку – негативно впливає на процеси мієлінізації клітин нервової системи, гемопоезу, сприяючи розвитку залізодефіцитної анемії, підсилює схильність до бронхіальної астми, алергодерматозів, вітиліго, кардіопатій. Дефіцит Купруму під час вагітності призводить до внутрішньоутробної загибелі ембріонів, аномалій розвитку серця, кровоносних судин, кровотворення та інших порушень в організмі плода [6].

В основі багатьох зумовлених нестачею Купруму патологічних станів лежать порушення функціонування Cu-вмісних ферментів, зокрема Cu,Zn-СОД, що може супроводжуватись розвитком оксидативного стресу [6].

За дефіциту Купруму в організмі пригнічується активність ферменту лізилоксидази (КФ 1.4.3.13), необхідного для стабілізації позаклітинного матриксу. Лізилоксидаза відіграє ключову роль в посттрансляційних модифікаціях колагену і еластину, каталізуючи утворення внутрішньо- і міжмолекулярних зв'язків. Найактивніше синтез цього Cu-вмісного ферменту відбувається в сполучній тканині. Тому нестача Купруму проявляється в порушенні процесів утворення білків сполучної тканини, що може супроводжуватись деформацією скелета, ламкістю кісток [33].

Нестача Купруму прискорює процес „старіння" мітохондрій, призводить до зменшення вмісту в них коферментів, зумовлює підвищення проникності мітохондріальної мембрани та пригнічення зв'язування аденілових нуклеотидів з порушенням транспорту АТФ через внутрішню мембрану. Мітохондрії значно збільшуються в розмірах, їхня структура деформується [5, 20]. Дефіцит Купруму супроводжується порушенням процесів ліпідного обміну – пригніченням активності ліпопротеїнліпази та змінами в ліпідному складі плазми крові – підвищенням вмісту холестеролу, триацилгліцеролів і фосфоліпідів. Крім того, катіони Купруму необхідні для утворення ненасичених жирних кислот – за умов нестачі Cu знижується активність десатурази стеаринової кислоти, яка каталізує цей процес [1, 7].

Засвоєння та обмін Купруму тісно пов'язані з вмістом інших мікроелементів в організмі. Відомо, що існує фізіологічний антагонізм між іонами Купруму з одного боку та Молібдену і Сульфуру – з іншого. Водночас на засвоєння та обмін Купруму в організмі людини і тварин впливають Zn, Mn, Pb [1, 5]. Оскільки Цинк є конкурентом Купруму в процесах абсорбції в тонкій кишці, у випадку його надмірного надходження в організмі може розвиватись дефіцит міді [10, 20].

Одна з найвідоміших форм патології обміну Купруму – гепатоцеребральна дистрофія (хвороба Вільсона-Коновалова). Це прогресуюче дегенеративне спадкове захворювання центральної нервової системи, що

поєднується з цирозом печінки [14]. Хвороба зумовлюється мутаціями гена Cu-транспортної АТФази Р-типу (АТР7В) і успадковується за аутосомно-рецесивним типом. В основі розвитку патологічних змін лежать порушення процесів обміну в печінці та екскреції Купруму з жовчю, в результаті чого відбувається накопичення елемента в різних органах, головним чином в печінці, рогівці, мозку. Водночас у крові різко зменшується вміст церулоплазміну. Надлишок вільних катіонів Купруму пригнічує активність окиснювальних ферментів та зумовлює інші патологічні зміни в клітинах і організмі.

Підвищення концентрації Купруму в крові спостерігають під час запальних процесів, захворювань дихальної системи, нирок, злоякісних новоутворень, алкоголізму, хронічних інфекційних захворювань, за умов впливу різноманітних стресових чинників [1, 7, 14].

Висновки. Купрум – це один із незамінних мікроелементів, необхідний для багатьох життєво важливих процесів в організмі людини і тварин. Цей елемент транспортується в плазмі крові та виконує свою фізіологічну роль у складі значної кількості білків. До них належать транспортні білки, які переносять мікроелемент до органів і тканин після абсорбції в травному тракті, металотіонеїн, у складі якого відбувається акумуляція катіонів Купруму в клітинах, Cu-залежні ферменти (Cu,Zn-супероксиддисмутаза, цитохром *c*-оксидаза, тирозиназа та ін.), які беруть участь у підтриманні антиоксидантного статусу клітин та в процесах метаболізму. Одним з найважливіших Cu-вмісних білків є церулоплазмін, якому притаманна не лише транспортна, але й інші функції (фероксидазна, антиоксидантна). Нестача Купруму в організмі людини і тварин зумовлює пригнічення процесів синтезу гемоглобіну, еритропоезу, передачі нервових імпульсів, зменшення резистентності до захворювань та дії різноманітних стресових чинників. Порушення обміну Купруму призводить до розвитку гепатоцеребральної дистрофії та інших патологічних змін в організмі.

Література

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

2. Антоняк Г.Л. Залізо в організмі людини і тварин (біохімічні, імунологічні та екологічні аспекти) / Г.Л. Антоняк, Л.І. Сологуб, В.В. Снітинський, Н.О. Бабич. – Львів: Видавничий центр ЛДАУ, 2006. – 312 с.

3. Коломийцева М.Г. Микроэлементы в медицине / М.Г. Коломийцева, Р.Д. Габович. – М: Медицина, 1970. – 288 с.

4. Мазепа А.І. Роль міді та цинку в розвитку патології сполучної тканини / А.І. Мазепа, І.В. Мазепа // Медична хімія. – 2002. – Т. 4. – № 2. – С. 71-75.

5. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный – М.: Изд. дом „ОНИКС 21 век”: Мир, 2004. – 216 с.

6. Сологуб Л.І. Мідь в організмі тварин / Л.І. Сологуб, Г.Л. Антоняк, О.М. Стефанишин // Біологія тварин. – 2004. – Т. 6. – № 1-2. – С. 64-76.

7. Aigner E. Copper availability contributes to iron perturbations in human nonalcoholic fatty liver disease / E. Aigner, I. Theurl, H. Haufe, M. Seifert, F. Hohla et al. // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135, N 2. – P. 680-688.

8. Barrientos A. Cytochrome oxidase in health and disease / A. Barrientos, M.H. Barros, I. Valnot et al. // Gene. – 2002. – Vol. 286. – P. 53-63.

9. Bianchini A. Callabrese L. Inhibition of endothelial nitric-oxide synthase by ceruloplasmin / A. Bianchini, G. Musci // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 20265-20270.

10. Chan S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health / S. Chan, B. Gerson, S. Subramaniam // Clin. Lab. Med. – 1998. – Vol. 18, N 4. – P. 673-685.

11. Chang Y.Z. Effects of development and iron status on ceruloplasmin expression in rat brain / Y.Z. Chang, Z.M. Qian, K.Wang // J. Cell. Physiol. – 2005. – Vol. 204, N 2. –P. 623-631.

12. Chiaverini N. Protective effect of metallothionein on oxidative stress-induced DNA damage / N. Chiaverini, M. De Ley // Free Radic. Res. – 2010. – Vol. 44, N 6. – P. 605-613.

13. Collman J.P. Functional analogues of cytochrome *c* oxidase, myoglobin, and hemoglobin / J.P. Collman, R. Boulatov, C.J. Sunderland, L. Fu // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104, N 2. – P. 561-588.

14. Ferenci P. Wilson's Disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, N 8. – P. 726-733.

15. Ferguson-Miller S. Heme/copper terminal oxidases / S. Ferguson-Miller, G.T. Babcock // Chem. Rev. 1996. – Vol. 96. – P. 2889-2907.

16. Frieden E. Perspectives on copper biochemistry // Clin. Physiol. Biochem. – 1986. – Vol. 4, N 1. – P. 11-19.

17. Gärtner A. 90 % of erythrocyte is coordinated in Cu_2Zn_2 superoxide dismutase / A. Gärtner, M. Leippert, U. Weser // Inorg. Chim. Acta. – 1983. – Vol. 79. – P. 232-233.

18. Gitlin J.D. Aceruloplasminemia / J.D. Gitlin // Pediatr. Res. – 1998. – Vol. 44. – P. 271-276.

19. Gyulikhandanova N.E. Regulation of ceruloplasmin gene in mammals / N.E. Gyulikhandanova, N.V. Tsymbalenko, N.A. Platonova et al. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2004. – Vol. 137, N 5. – P. 485-489.

20. Harris E.D. Cellular copper transport and metabolism / E.D. Harris // Annu. Rev. Nutr. – 2000. – Vol. 20. – P. 291-310.

21. Harris E.D. A requirement for copper in angiogenesis / E.D. Harris // Nutr. Rev. – 2004. – Vol. 62, N 2. – P. 60-64.

22. Holmberg C.G. Investigations in serum copper. II Isolation of the coppercontainsng protein and a description of some of its properties / C.G. Holmberg, C.B. Laurell // Acta Chem. Scand. – 1948. – Vol. 2. – P. 550-556.

23. Itoh S. Novel role of antioxidant-1 (Atox1) as a copper-dependent transcription factor involved in cell proliferation / S. Itoh, H.W. Kim, O. Nakagawa,

K. Ozumi, S.M. Lessner et al. // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, N 14. – P. 9157-9167.

24. Kono S. Molecular and pathological basis of aceruloplasmineinia / S. Kono, H. Miyajima // Biol. Res. – 2006. – Vol. 39, № 1. – P. 15-23.

25. Michel H. Cytochrome *c* oxidase: catalytic cycle and mechanisms of proton pumping – a discussion / H. Michel // Biochemistry. – 1999. – Vol. 38, N 46. – P. 15129-15140.

26. Mason M.G. Nitric oxide inhibition of respiration involves both competitive (heme) and noncompetitive (copper) binding to cytochrome *c* oxidase / M.G. Mason, P. Nicholls, M.T. Wilson, C.E. Cooper // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103, N 3. – P. 708-713.

27. Mazumder B. Translational control of ceruloplasmin gene expression: beyond the IRE / B. Mazumder, P. Sampath, P.L. Fox // Biol. Res. – 2006. – Vol. 39, № 1. – P. 59-66.

28. McEwen J.E. Nuclear functions required for cytochrome c oxidase biogenesis in Saccharomyces cerevisiae. Characterization of mutants in 34 complementation groups / J.E. McEwen, C. Ko, B. Kloeckner-Gruissem, R.O. Poyton // J. Biol. Chem. – 1986. – Vol. 261. – P. 11872–11879.

29. Nordberg M. Toxicological aspects of metallothionein / M. Nordberg, G.F. Nordberg // Cell Mol. Biol. – 2000. – Vol. 46. – P. 451-463.

30. Osaki S. The mobilization of iron from the perfused mammalian liver by a serum copper enzyme, ferroxidase I / S. Osaki, D.A. Johnson, E. Frieden // J. Biol. Chem. – 1971. – Vol. 246, № 9. – P. 3018-3023.

31. Ostermeier C. Cytochrome *c* oxidase / C. Ostermeier, S. Iwata, H. Michel // Curr. Opin. Struct. Biol. – 1996. – Vol. 6. – P. 460-466.

32. Percival S. S. Ascorbate enhances copper transport from ceruloplasmin into human K562 cells / S.S. Percival, E.D. Harris // J. Nutr. – 1989. – Vol. 119, N 5. – P. 779-784.

33. Rucker R.B. Copper, lysyl oxidase, and extracellular matrix protein cross-linking / R.B. Rucker, T. Kosonen, M.S. Clegg, A.E. Mitchell, B.R. Rucker // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 67 (suppl). – P. 996S-1002S.

34. Sampson V. Cytochrome c/cytochrome c oxidase interaction: Direct structural evidence for conformational changes during enzyme turnover / V.Sampson, T. Alleyne // FEBS J. – 2001. – Vol. 268. – P. 6534-6544.

35. Tan M.-L. Dynamics of electron transfer pathways in cytochrome *c* oxidase / M.-L. Tan, I. Balabin, J.N. Onuchic // Biophys. J. – 2004. – Vol. 86. – P. 1813-1819.

36. Tsukihara T. The whole structure of the 13-subunit oxidized cytochrome c oxidase at 2.8 A / T. Tsukihara, H. Aoyama, E. Yamashita et al. // Science. – 1996. – Vol. 272, N 5265. – P. 1136-1144.

37. Vassiliev V. Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases / V.Vassiliev, Z.L. Harris, P. Zatta // Brain Res. Brain Res. Rev. – 2005. – Vol. 49, № 3. – P. 633-640.Wiggins J.E. Antioxidant ceruloplasmin is expressed by glomerular parietal epithelial cells and secreted into urine in association with glomerular aging and high-

calorie diet / J.E. Wiggins, M. Goyal, B.L. Wharram, R.C. Wiggins // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 1382-1387.

39. Yi J.F. Mn-SOD and CuZn-SOD polymorphisms and interactions with risk factors in gastric cancer / J.F. Yi, Y.M. Li, T. Liu, W.T. He, X. Li et al. // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, N 37. – P. 4738-4746.

40. Yoshikawa S. Crystal structure of bovine heart cytochrome c oxidase at 2.8 A resolution / S. Yoshikawa, K. Shinzawa-Itoh, T. Tsukihara // J. Bioenerg. Biomembr. – 1998. – Vol. 30. – P. 7–14.

Summary

H.L. Antonyak[1], A.V. Vazhnenko[2], N.E. Panas[3]

[1]Lviv Ivan Franko National University, Lviv

[2]State Department of Environmental Protection in Zaporizhia region, Zaporizhia

[3]Lviv National Agrarian University, Lviv

BIOLOGICAL ROLE OF COPPER AND COPPER-CONTAINING PROTEINS IN HUMAN AND ANIMAL ORGANISM

Current scientific data related to copper metabolism and functional activity of Cu-containing proteins in human and animal cells are reviewed in the article. Important functional role of this essential element in human and animal organism is analyzed.

***Key words**: copper, copper-containing protein, ceruloplasmin, metallothioneins, superoxide dismutase, cytochrome c-oxidase*

Стаття надійшла до редакції 4.04.2011