

**Александрова К. В., Шкода О. С., Васильєв Д. А., Левіч С. В.,  
Юрченко Д. М.**

# **СКЛАДНІ БІЛКИ**

**методичний посібник З ДИСЦИПЛІНИ «БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ»  
ДЛЯ ВИКЛАДАЧІВ**

Запоріжжя, 2016

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА БІОХІМІЇ ТА ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

**Александрова К. В., Шкода О. С., Васильєв Д. А., Левіч С. В.,  
Юрченко Д. М.**

# **СКЛАДНІ БІЛКИ**

**методичний посібник з ДИСЦИПЛІНИ «БІОЛОГІЧНА  
ХІМІЯ» ДЛЯ ВИКЛАДАЧІВ**

Запоріжжя, 2016

**УДК 577.112.8(075)**

**ББК 28.072 я 73**

**П 82**

Рекомендовано Центральною методичною радою ЗДМУ в якості методичного посібника з дисципліни «Біологічна хімія» для викладачів.

**Автори:**

Александрова К. В., Шкода О. С., Васильєв Д. А., Левіч С. В., Юрченко Д. М.

**Рецензенти:**

**Прийменко Б. О.** д.фарм.н., професор, професор кафедри органічної хімії Запорізького державного медичного університету;

**Приходько О. Б.** д.біол.н., доцент, завідувач кафедри медбіології, паразитології та генетики Запорізького державного медичного університету

**Складні білки:** Методичний посібник для викладачів / Александрова К. В., Шкода О. С., Васильєв Д. А., Левіч С. В., Юрченко Д. М., Запоріжжя, 2016.- 55 с.

Методичний посібник складений у відповідності до програми з біологічної хімії для проведення занять зі студентами вищих медичних навчальних закладів III-IV рівней аккредитації для спеціальності 7.12020101 «Фармація», що затверджена наказом МОН.

Методичний посібник рекомендований для використання при проведенні занять з дисципліни «Біологічна хімія».

**УДК 577.112.8(075)**

**ББК 28.072 я 73**

Запорізький державний медичний університет  
Александрова К. В., Шкода О. С., Васильєв Д. А., Левіч С. В., Юрченко Д. М., 2016.

## ЗМІСТ

1. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ.....	5
2. НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ ЗАНЯТТЯ №3.....	6
3. ВИХОВНІ ЦІЛІ.....	7
4. БАЗОВИЙ РІВЕНЬ ПІДГОТОВКИ. МІЖПРЕДМЕТНА ІНТЕГРАЦІЯ.....	8
5. ЗМІСТ НАВЧАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ.....	9
6. ПЛАН І ОРГАНІЗАЦІЙНА СТРУКТУРА ЗАНЯТТЯ.....	10
7. АЛГОРИТМ ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ.....	12
8. КОНТРОЛЬ ЗАКЛЮЧНОГО РІВНЯ ЗНАНЬ З ТЕМИ.....	14
9. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ.....	16
10 ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-1».....	18
11 ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ ЗАНЯТТЯ.....	21
СКЛАДНІ БІЛКИ.....	21
Хромопротеїни.....	23
Глікопротеїни та протеоглікани.....	31
Ліпопротеїни.....	37
Фосфопротеїни.....	42
Металопротеїни.....	44
Нуклеопротеїни.....	48
ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ СТУДЕНТІВ.....	52
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.....	53

## **1. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ**

Біологічні рідини організму – кров, ліквор, жовч, шлунковий і кишковий соки, міжклітинна рідина – містять суміші білків. Особливості фізико-хімічних властивостей білка лежать в основі багатьох прийомів і методів, які використовуються в клініко-біохімічних лабораторіях, фармацевтичній практиці та експериментальній біохімії для їх виділення, очистки, розділення. Для кількісного визначення білків у біологічному матеріалі та лікарських засобах найчастіше застосовують фотоколориметричні і спектрофотометричні методи.

## 2. НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ ЗАНЯТТЯ №3

Отримати уявлення про етапи становлення біохімії як фундаментальної медико-біологічної науки та її зв'язків з фармацією, вивчити теоретичні положення про амінокислотний склад та рівні структурної організації простих та складних білків, їх фізико-хімічні властивості та функції в організмі, засвоїти деякі методи розділу білків із суміші, якісного та кількісного визначення білків і окремих амінокислот в біоматеріалі.

Необхідно знати:

1. Методи розділення, виділення і очищення білкових препаратів:
  - а) ультрацентрифугування
  - б) діаліз
  - в) електрофорез
  - г) хроматографія.
2. Методи кількісного визначення білків:
  - а) колориметричні методи
  - б) спектрофотометричні методи
3. Класифікацію та характеристику складних білків:
  - а) хромопротеїни (гемопропротеїни, магній-порфіріни, флавопротеїни)
  - б) нуклеопропротеїни (ДНП, РНП)
  - в) ліпопротеїни
  - г) фосфопропротеїни
  - д) глікопротеїни
  - є) металопротеїни

Необхідно вміти:

1. Визначати вміст білку в сироватці крові біуретовим методом.

### **3. ВИХОВНІ ЦІЛІ**

Ознайомитися з предметом, завданням, основними етапами і сучасними напрямками розвитку біохімії, метою, методами та правилами безпеки проведення біохімічних досліджень, зв'язком біохімії з фармацією, основними принципами якісного та кількісного дослідження білків.

#### 4. БАЗОВИЙ РІВЕНЬ ПІДГОТОВКИ. МІЖПРЕДМЕТНА ІНТЕГРАЦІЯ

Дисципліни	Отримані навички
<p><b>Попередні:</b> Органічна хімія</p>	<p>Вміти класифікувати органічні речовини за будовою і складом. Описувати властивості органічних речовин та визначати функціональні групи.</p>
<p>Неорганічна хімія</p>	<p>Поняття про класи хімічних сполук, види хімічного зв'язку (ковалентний, водневий, Ван-дер-Ваальсову взаємодію), кислотність та основність. Вміти розраховувати константу кислотності.</p>
<p>Нормальна фізіологія</p>	<p>Поняття про регуляторну, рухливу, транспорту та інші функції білків</p>
<p>Фізична та колоїдна хімія</p>	<p>Поняття про діаліз, ультрафільтрацію, електрофорез. Основні поняття міцелярної теорії. Поняття про фактори, що впливають на стійкість міцели, ізоелектричну точку білка.</p>
<p>Патологічна фізіологія</p>	<p>Визначення норми та патології. Поняття про патологічні стани печінки, нирок. Поняття симптом і синдром.</p>
<p><b>Наступні</b> Лабораторна діагностика, Фармакотерапія, Клінічна фармакологія</p>	<p>Гіпопротеїнемія, гіперпротеїнемія, денатурація білків, електрофорез, спектрофотометричне визначення вмісту білку, функції складних білків.</p>



## **5. ЗМІСТ НАВЧАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ**

1. Складні білки, поняття, класифікація та функції.
2. Загальні уявлення про методи розділення, виділення та очищення білкових препаратів: ультрацентрифугування, висолювання, діаліз, електрофорез, адсорбційна і афінна хроматографії.
3. Спектрофотометричні методи кількісного визначення білків.

## 6. ПЛАН І ОРГАНІЗАЦІЙНА СТРУКТУРА ЗАНЯТТЯ

Етапи	Час (хв)	Навчальні матеріали		Місце проведення
		Зміст пункту плану	Обладнання	
1. Організаційний момент	5 хв	Перевірити присутніх, провести співбесіду щодо організації навчальної роботи на кафедрі (структуру занять, правила поведінки, порядок відробок заборгованостей, порядок проведення підсумкових занять тощо), провести екскурсію по кафедрі.		Кімната для навчання
2. Співбесіда з питань про будову, функції, класифікацію, методи, виділення, очищення, якісного і кількісного визначення складних білків; організація проведення практикуму з теми заняття	15 хв	Провести пояснення важливих термінів: простетична група, функції білка, денатурація, діаліз, електрофорез, висолювання, ультрацетрифугування.	Підручник, Методичні рекомендації до практичного заняття, Таблиці структурної організації організації гемоглобіну, нуклеопртеїнів	Кімната для навчання
Перерва: 10 хвилин				
3. Початок роботи студентів згідно тем лабораторних робіт	15 хв	Студенти виконують усі операції до постановки пробірок у термостат	Обладнання та реагенти до лабораторних робіт	Кімната для навчання
4. Контроль знань по темі заняття (письмова самостійна робота на паперових носіях)	20 хв	Початок часу інкубації є початком письмової роботи.	Картки з завданнями: 1) про методи очищення та розділення білків (6 варіантів завдань)	кімната для навчання
5. Продовження виконання практичної частини заняття	10 хв	Студенти мають час закінчити проведення експериментів.	Протоколи для лабораторних робіт	кімната для навчання
6. Оформлення результатів лабораторних робіт	10 хв		Підручник, Практикуми	Кімната для навчання
7. Заключна	15	Перевірка та підпис	Список	Кімната для

співбесіда згідно результатів усіх типів робіт студентів на протязі заняття	хв	протоколів лабораторних робіт, аналіз успішності студентів на занятті, інформування студентів про тему наступного заняття, видання завдань для самостійної роботи	літератури у допомогу для ліквідації недоліків у вивчанні теми	навчання
---	----	---	--	----------

## 7. АЛГОРИТМ ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

### Кількісне визначення білка

#### Робота №8. Кількісне визначення білка в сироватці крові біуретовим методом.

*Принцип методу:* При взаємодії білка з біуретовим реактивом утворюється забарвлений комплекс, інтенсивність забарвлення якого відповідає концентрації білка в досліджуваній пробі. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна оптичній щільності дослідної проби, що вимірюється на фотоелектроколориметрі.

*Обладнання та реактиви:* пробірки, піпетки, сироватка крові, біуретовий реактив, 0,1 мл 0,9 % розчин NaCl, кювети з товщиною шару 10 мм, фотоелектроколориметр, калібрувальний графік.

*Хід роботи:* До 0,1 мл сироватки додають 5 мл біуретового реактиву, змішують, уникаючи утворення піни. Паралельно готують контроль: до 5 мл робочого біуретового реактиву додають 0,1 мл 0,9% розчину NaCl. Через 30 хвилин вимірюють оптичну щільність (E) дослідної проби проти контрольної на фотоелектроколориметрі в кюветах з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 540-560 нм. Розрахунок концентрації білка в сироватці крові (C) ведуть за графіком, що додається.

*Очікуваний результат:* В залежності від встановленої концентрації білка в сироватці крові можна зробити ряд висновків, щодо стану пацієнта.

1. Норма (вміст загального білка в сироватці крові – 6,5–8,5 г%; 65–85 г/л).
2. Гіперпротеїнемія – збільшення загального вмісту білків плазми крові щодо норми. Діарея у дітей, блювота при непрохідності верхнього відділу тонкої кишки, великі опіки можуть сприяти підвищенню концентрації білків у плазмі крові. Іншими словами, втрата води організмом, а отже, і плазмою призводить до підвищення концентрації білка в крові (відносна гіперпротеїнемія). При ряді патологічних станів може спостерігатися абсолютна гіперпротеїнемія, обумовлена збільшенням рівня глобулінів:

наприклад, гіперпротеїнемія в результаті інфекційного або токсичного роздратування системи макрофагів; гіперпротеїнемія при мієломній хворобі.

3. Гіпопротеїнемія, або зменшення загальної кількості білка в плазмі крові, спостерігається головним чином при зниженні рівня альбумінів. Виражена гіпопротеїнемія – постійний і патогенетично важливий симптом нефротичного синдрому. Крім того, вміст загального білка знижується до 30-40 г/л при пошкодженні печікових клітин (гостра атрофія печінки, токсичний гепатит та ін.), а також, гіпопротеїнемія може виникнути при різкому збільшенні проникності стінок капілярів, при білковій недостатності (пошкодження травного тракту, карцинома й ін.).

## 8. КОНТРОЛЬ ЗАКЛЮЧНОГО РІВНЯ ЗНАНЬ З ТЕМИ

### *Вариант 1*

1. Дайте общую характеристику класса хромопротеины. Какие функции в организме человека могут выполнять белки этого класса(примеры)?
2. Принцип метода ультрацентрифугирования, его использование в биохимических исследованиях.

### *Вариант 2*

1. Дайте общую характеристику класса липопротеины. Какие функции в организме человека могут выполнять белки этого класса (примеры)?
2. Аффинная хроматография: принцип метода, использование в биохимических исследованиях.

### *Вариант 3*

1. Дайте общую характеристику класса фосфопротеины. Какие функции в организме человека могут выполнять белки этого класса(примеры)?
2. Гиперпротеинемия: причины возникновения, диагностика по общему белку сыворотки крови, белковым фракциям сыворотки крови.

### *Вариант 4*

1. Дайте общую характеристику класса гликопротеины. Какие функции в организме человека могут выполнять белки этого класса(примеры)?
2. Гипопротеинемия: причины возникновения, диагностика по общему белку сыворотки крови, белковым фракциям сыворотки крови.

### *Вариант 5*

1. Дайте общую характеристику класса дезоксирибонуклеопротеины. Какие функции в организме человека могут выполнять белки этого класса(примеры)?

2. Использование метода фотоколориметрии в количественных определениях активности ферментов и концентрации веществ в биологических жидкостях (кровь, плазма крови, моча и др.)

*Вариант 6*

1. Дайте общую характеристику класса рибонуклеопротеины. Какие функции в организме человека могут выполнять белки этого класса(примеры)?
2. Электрофорез: принцип метода, условия проведения электрофореза сыворотки крови (выбор носителя, рН буферного раствора для разделения белков сыворотки крови)

## 9. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

**1. Укажіть білки сироватки крові, що піддаються висолюванню при 50%-ному насиченні амоній сульфатом:**

- A. Гістони
- B. Протаміни
- C. Глютеліни
- D. Альбуміни
- E. Глобуліни

**2. Укажіть білки сироватки крові, які піддаються висолюванню при 100%-ному насиченні амоній сульфатом:**

- A. Глобуліни
- B. Глютеліни
- C. Альбуміни
- D. Гістони
- E. Протаміни

**3. При фракціонуванні білків часто використовується метод адсорбційної хроматографії. Укажіть принцип, що лежить у його основі:**

- A. Розходження у сорбуванні
- B. Розходження у розчинності
- C. Розходження у денатурації
- D. Розходження у ренатурації
- E. Розходження у рН середовища

**4. Укажіть принцип, покладений в основу методу електрофоретичного розділу білків:**

- A. Величина молекули білка
- B. Здатність до адсорбції
- C. Специфічність білка
- D. Здатність до гідролізу
- E. Величина заряду білка

**5. Укажіть метод очищення білка від низькомолекулярних домішок:**

- A. Висолювання
- B. Діаліз
- C. Електрофорез
- D. Гідроліз



Е. Денатурація

**6. Укажіть підготовчу операцію, яка використовується для вивчення амінокислотного складу очищеного від домішок білка:**

- А. Гідроліз
- В. Висолювання
- С. Денатурація
- Д. Заморожування
- Е. Розчинення

**7. Укажіть білок рослинного походження:**

- А. Клупеїн
- В. Інсулін
- С. Оризенін
- Д. Сальмін
- Е. Альбумін

**8. Назвіть білки, які входять до складу дезоксирибонуклеопротейнів:**

- А. Проламіни
- В. Глютеліни
- С. Глобуліни
- Д. Альбуміни
- Е. Гістони

**9. Укажіть найбільш сучасний і найточніший метод визначення тримірної конфігурації білка:**

- А. Гідроліз
- В. Ультрацентрифугування
- С. Рентгеноструктурний аналіз
- Д. Хроматографія
- Е. Електрофорез

**10. Укажіть принцип, покладений в основу класифікації складних білків:**

- А. Хімічна природа білкового компонента
- В. Амінокислотний склад
- С. Розчинність
- Д. Хімічна природа простетичної групи
- Е. Здатність до ренатурації.

## 10. ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-1»

**1. До складу нуклеопротейнів входить значна кількість білків, які мають лужний характер. Які білки виконують структурну функцію в складі хроматину?**

- A. Протаміни і гістони
- B. Альбуміни і глобуліни
- C. Проламіни і глютеніни
- D. Гемоглобін і міоглобін
- E. Інтерферони та муцин

**2. У хворого спостерігається виділення іонізованого Купруму із сечею, відкладання його в органах і тканинах. Вкажіть, синтез якого білка є порушеним?**

- A. Церулоплазміну
- B. Трансферину
- C. Пропердину
- D. Гаптоглобіну
- E. Альбуміну

**3. Мікроелементи відіграють важливу роль в організмі людини. Який із мікроелементів є необхідним для утворення гемоглобіну, міоглобіну, каталази та цитохромів?**

- A. Ферум
- B. Купрум
- C. Молібден
- D. Кобальт
- E. Магній

**4. Відомо, що визначення ізоферментів ЛДГ використовують в диференціальній діагностиці патологічних станів. За якою властивістю розділяють ізоформи лактатдегідрогенази?**

- A. За електрофоретичною рухомістю
- B. За гідрофільністю
- C. За гідрофобністю
- D. За розчинністю
- E. За небілковими компонентами

**5. В апараті "штучна нирка" застосовуються мембрани, що дозволяють звільнити кров від шкідливих речовин. Яким способом розчин білків можна звільнити від низькомолекулярних домішок?**

- A. Діаліз
- B. Висолювання
- C. Електрофорез
- D. Ізоелектричне фокусування
- E. Рентгеноструктурний аналіз

**6. При багатьох захворюваннях для підтвердження діагнозу в біохімічних лабораторіях проводять аналіз білкових фракцій за допомогою електрофоретичного методу. Яка властивість білків лежить в основі даного методу?**

- A. Наявність заряду
- B. Оптична активність
- C. Погана розчинність
- D. Здатність до набухання
- E. Висока в'язкість

**7. Гемоглобін відноситься до складних білків, який транспортує кисень в організм і виводить вуглекислий газ із нього. Вкажіть, до якого**

**класу речовин він відноситься.**

- A. Хромопротеїнів
- B. Нуклеопротеїнів
- C. Металопротеїнів
- D. Ліпопротеїнів
- E. Глікопротеїнів

**8. Багато білків має четвертинну структуру, тобто складається із декількох поліпептидних ланцюгів. Вкажіть один з таких білків.**

- A. Гемоглобін
- B. Міоглобін
- C. Альбумін
- D. Еластин
- E. Преальбумін

## 11. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ ЗАНЯТТЯ

### Складні білки

Важливими компонентами живих організмів, які містяться в них у значній кількості, є складні білки. Окрім амінокислот, до їх складу входить ще небілковий компонент.

Молекула складного білка визначається терміном – «холопротеїн». Холопротеїн складається з апопротеїну (поліпептиду) та небілкового компоненту – простетичної групи (від гр. *prostheto* – приєдную, додаю):

**холопротеїн = апопротеїн + простетична група**

Небілковий компонент (простетична група) може по-різному сполучатися з білковим компонентом. В одних випадках він міцно приєднується до поліпептидного ланцюга за допомогою ковалентних зв'язків (гемоглобін, родопсин, флавопротеїни та ін.), в інших – небілковий компонент з'єднується з білком за допомогою сил слабких взаємодій, як, наприклад, в нуклеопротеїнах та ліпопротеїнах крові. Такі представники складних білків мають властивість легко дисоціювати в розчинах на складові компоненти.

В якості простетичної групи до складних білків можуть входити біомолекули, що належать до різних класів органічних сполук (вуглеводи, ліпіди та ін.). Іноді небілкові компоненти складних білків представлені неорганічними молекулами (залишками ортофосфатної кислоти) і, навіть, атомами металів (Феруму, Купруму, Молібдену тощо).

Сполучення простетичної групи з поліпептидним ланцюгом викликає зміну конформації останнього. В результаті чого:

– змінюється структура активних ділянок білкової молекули (активних центрів ферментів, ділянок зв'язування рецепторних білків та білкових гормонів). І, як наслідок цього, модулюються каталітичні властивості ферментів, спорідненість рецепторів до їх лігандів та лігандів до рецепторів;

– змінюється стійкість білка до гідролізу протеолітичними ферментами та до дії факторів денатурації;

– формуються умови для зворотнього скріплення лігандів, а, значить, для їхнього транспорту в організмі та клітині;

– виникає можливість для вбудови білків у певні внутрішньоклітинні мембрани і забезпечення, тим самим, компартменталізації процесів обміну речовин всередині клітини тощо.

Таким чином, природа простетичної групи складного білка набуває вирішального значення у визначенні його властивостей, функцій та локалізації в клітині. З нею пов'язане і все різноманіття світу складних білків. Саме будова небілкового компонента використовується в якості класифікаційної ознаки при об'єднанні складних білків в однорідні групи.

Виходячи з цього, всі складні білки, в залежності від хімічної структури їх небілкового компонента, поділяються на:

- хромопротеїни (забарвлені білки), до складу яких входять:
  - гемопротеїни, що включають в свій склад різні види гема;
  - хлорофілпротеїни (магній-порфірини), простетичною групою яких є хлорофіл;
  - флавопротеїни, що містять у своєму складі флавінову групу;
  - ретинальпротеїни, що включають в свій склад вітамін А в альдегідній формі тощо;
- глікопротеїни, що включають у свій склад вуглеводи;
- ліпопротеїни, що включають у свій склад ліпіди;
- нуклеопротеїни, що включають у свій склад нуклеїнові кислоти;
- фосфопротеїни, що включають у свій склад залишки ортофосфатної кислоти;
- металопротеїни, що включають у свій склад атоми металів.

## **Хромопротеїни**

До хромопротеїнів (від гр. *chroma* – барва) належать гетерогенні білки, забарвлення яких залежить від природи простетичної групи. Так, наприклад, гемопротеїни забарвлені в червоний колір, родопсини – в помаранчевий, флавопротеїни – в жовтий, церулоплазмін – в блакитний тощо.

Хромопротеїни надзвичайно поширені у тваринному (залізопорфіриновмісні білки) і рослинному (магнійпорфіриновмісні білки) світі. Білки, що містять залізопорфіринові комплекси, створюють підгрупу хромопротеїнів, яка має назву гемопротеїни.

**Гемопротеїни** - група білків, до структури яких в якості простетичної групи входить гем. Їх представниками є гемоглобін, міоглобін, цитохроми, каталаза та пероксидази.

**Гемоглобін** входить до складу еритроцитів і заповнює більшу частину їх внутрішньоклітинного простору. Його основна функція пов'язана з транспортом газів (кисню та вуглекислого газу) в організмі. Крім цього, він бере участь у підтримці кислотно-лужного балансу в організмі людини і тварин, створюючи найпотужнішу гемоглобінову буферну систему крові.

В даний час досить добре вивчені його структура та властивості. У дорослої людини в крові розрізняють такі фізіологічні типи гемоглобіну:

1. Гемоглобін  $A_1$  ( $HbA_1$  – від англ. *adult* – дорослий), вміст якого становить 96 % від загальної кількості Hb.
2. Гемоглобін  $A_2$  ( $HbA_2$ ) - вміст становить до 2,5 %.
3. Фетальний гемоглобін ( $HbF$  від англ. *fetus* - плід) складає 1,5 - 2 %.

Головним же чином  $HbF$  - гемоглобін плоду та новонароджених, оскільки в крові новонародженої дитини його вміст становить до 80 %, але в перші 3 місяці після народження  $HbF$  майже повністю замінюється на  $HbA$ .

На рис. 15 схематично представлена будова молекули гемоглобіну.

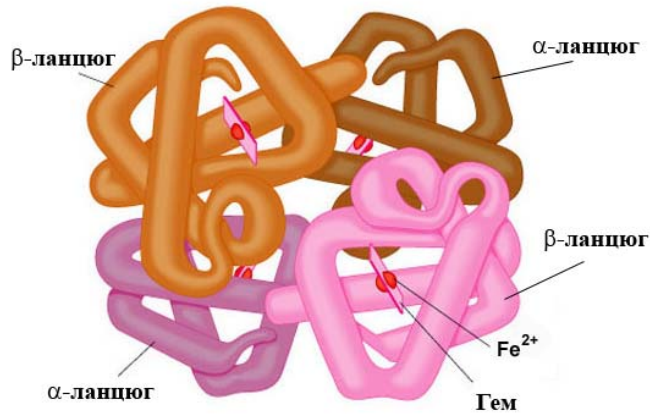


Рис. 15. Модель молекули гемоглобіну (HbA<sub>1</sub>)

Молекула гемоглобіну дорослої людини HbA<sub>1</sub>, складається з чотирьох поліпептидних ланцюгів, кожен з яких пов'язаний з одним гемом. Білкова частина молекули гемоглобіну має назву "глобін".

До складу HbA<sub>1</sub> входять 2α- та 2β-ланцюги, які є продуктами експресії двох різних генів і тому мають різну первинну структуру. Схематично гемоглобін A<sub>1</sub> записують так: HbA<sub>1</sub> = α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>. В гемоглобіні A<sub>2</sub> замість β субодиниці знаходиться δ: HbA<sub>2</sub> = α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>, а у фетальному гемоглобіні - γ, тобто HbF = α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>. При утворенні четвертинної структури гемоглобіну виникають численні нековалентні зв'язки між окремими поліпептидними ланцюгами глобіну. Найбільша їх кількість утворюється між різними типами ланцюгів (α - β, α - δ, α - γ). Ці зв'язки переважно мають характер гідрофобних взаємодій, які виникають між радикалами окремих амінокислот (лейцин, валін, фенілаланін та ін.).

Небілковий компонент гемоглобіну – гем. Основою будови гему є порфірин. Порфірин складається з чотирьох пірольних кілець, з'єднаних між собою α-метиновими містками (-CH=). У залежності від хімічної природи груп, які знаходяться в бічному ланцюзі, порфірини мають багато ізомерів. З можливих 15 ізомерів протопорфіринів найпоширенішим виявився протопорфірин IX. Він має в положеннях 4 метильні, 2 вінільні та 2



пропіонільні групи (рис. 16 А). Хелатний комплекс протопорфірину IX з  $\text{Fe}^{2+}$  називається протогомом IX або гемом.

Атом Феруму, що входить у структуру гема, утворює два ковалентні зв'язки з атомами Нітрогену двох пірольних кілець і два координаційні зв'язки з двома атомами Нітрогену двох інших пірольних кілець в площині протопорфіринового кільця. Крім цього, він бере участь в утворенні ще двох координаційних зв'язків, які розташовані перпендикулярно до площини протопорфіринового кільця (рис. 16 Б).

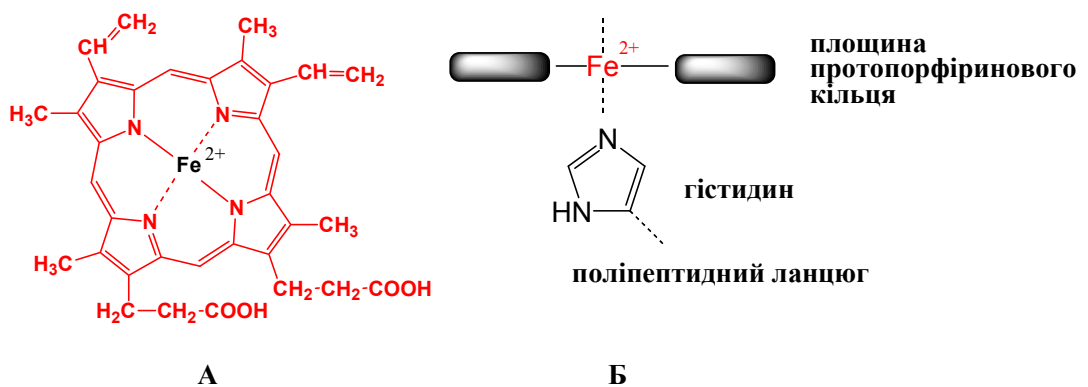


Рис. 16. Зв'язки атома Феруму в гемі гемоглобіну. А - вид зверху; Б - вид збоку (координаційний зв'язок над площиною кільця вільний)

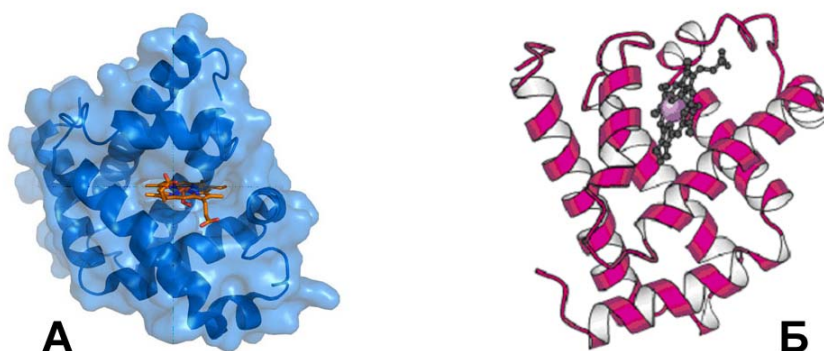
П'ятий координаційний зв'язок атома Феруму забезпечує приєднання гема до залишку гістидину, який входить в поліпептидні ланцюги глобіну.

Шостий координаційний зв'язок бере участь у приєднанні до гему різних лігандів (молекули кисню, чадного газу або інших сполук). Саме використання шостого координаційного зв'язку атома Феруму гема набуває особливого значення для оборотного приєднання молекули кисню.

Міоглобін є білком, що міститься у складі клітин скелетної мускулатури. Його функція пов'язана з депонуванням кисню в м'язі. Дуже багаті на міоглобін скелетні м'язи морських тварин, що достатньо часу проводять під водою. Великий вміст міоглобіну дозволяє їм запасати значну кількість кисню і тим самим забезпечувати підтримку життєдіяльності при

тривалому зануренні. Велика кількість міоглобіну міститься в червоних скелетних м'язах та міокарді людини.

Молекула міоглобіну складається з одного поліпептидного ланцюга, що містить 153 амінокислотні залишки, і пов'язаного з ним гема. Поліпептидний ланцюг має характерне глобулярне укладання в просторі. Гем розташований в гідрофобній щілині, яка утворюється в процесі формування третинної структури білкової частини молекули (рис. 17). Він приєднується до атома Нітрогену гістидинового залишку поліпептидного ланцюга. Стабілізація зв'язку простетичної групи та поліпептидного ланцюга відбувається за рахунок взаємодії між тетрапірольним кільцем гема і неполярними амінокислотними радикалами, що формують гідрофобну щілину.



*Рис. 17. Тривимірна структура молекули міоглобіну – А (червоним позначено положення гема в молекулі) та її модель – Б*

Середній вміст міоглобіну (Mb) становить 0,3% від маси тіла і підвищується у м'язовій тканині при тривалих фізичних навантаженнях. Приблизно так, як це відбувається при утворенні оксигемоглобіну, молекула кисню оборотно приєднується до міоглобіну за рахунок виникнення шостого координаційного зв'язку. При цьому утворюється оксиміоглобін (рис. 18).

Міоглобін зв'язує  $O_2$  у 5 разів швидше, ніж гемоглобін і створює запас кисню у м'язах. Подібно до Hb міоглобін утворює похідні з чадним газом та ціанідами. За рахунок міоглобіну м'язи набувають червоного кольору, а сам

Мб (за даними спектральних досліджень) характеризується широкою смугою поглинання при довжині хвилі 564 нм. Кількість кисню, який зв'язується з міоглобіном («відсоток насичення»), залежить від концентрації кисню в середовищі, яке безпосередньо оточує молекулу білка (цю концентрацію виражають як  $pO_2$  – парціальний тиск кисню). В умовах кисневого голодування (наприклад, у разі великого фізичного навантаження) кисень звільняється з комплексу з міоглобіном і надходить до мітохондрій м'язових клітин, де здійснюється синтез АТФ (окисне фосфорилування).

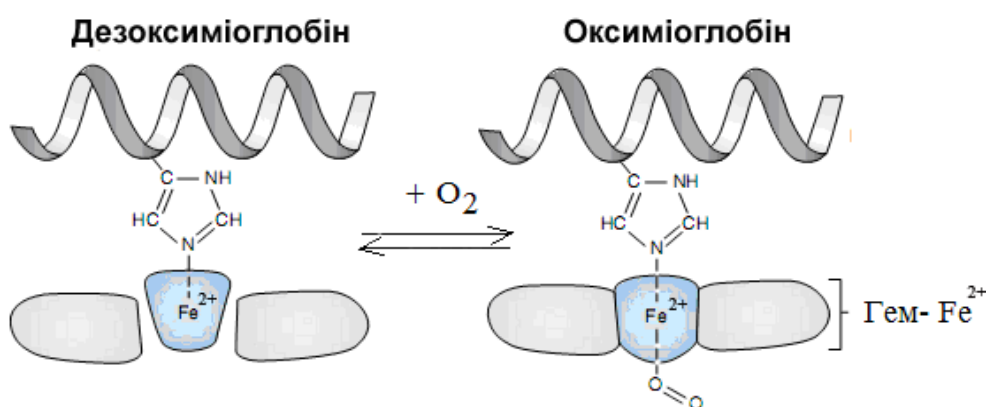


Рис. 18. Механізм приєднання кисню до молекули міоглобіну

**Цитохроми.** Серед гемопротейнів особливе місце займають *цитохроми*. Вони входять до складу ланцюгів транспорту електронів мітохондрій, ендоплазматичного ретикулума та хлоропластів. Наявність у простетичній групі (гемі) цитохромів атома Феруму (що може змінювати валентність) забезпечує їх участь в транспорті електронів між окремими переносниками цих ланцюгів. Подібно міоглобіну цитохроми містять 1 молекулу гема в розрахунку на 1 поліпептидний ланцюг.

Відомо близько 30 різних цитохромів, які за спектрами поглинання поділяються на групи *a*, *b*, *c*, *d* (рис. 19). Всі вони є похідними протопорфірину IX. Особливості будови гема зумовлюють відмінності у прояві оптичних властивостей цитохромів та значеннях їх редокс-потенціалів. Крім структури бічних радикалів порфіринів, цитохроми

відрізняються один від одного будовою білкової частини та способом приєднання гему до білків.

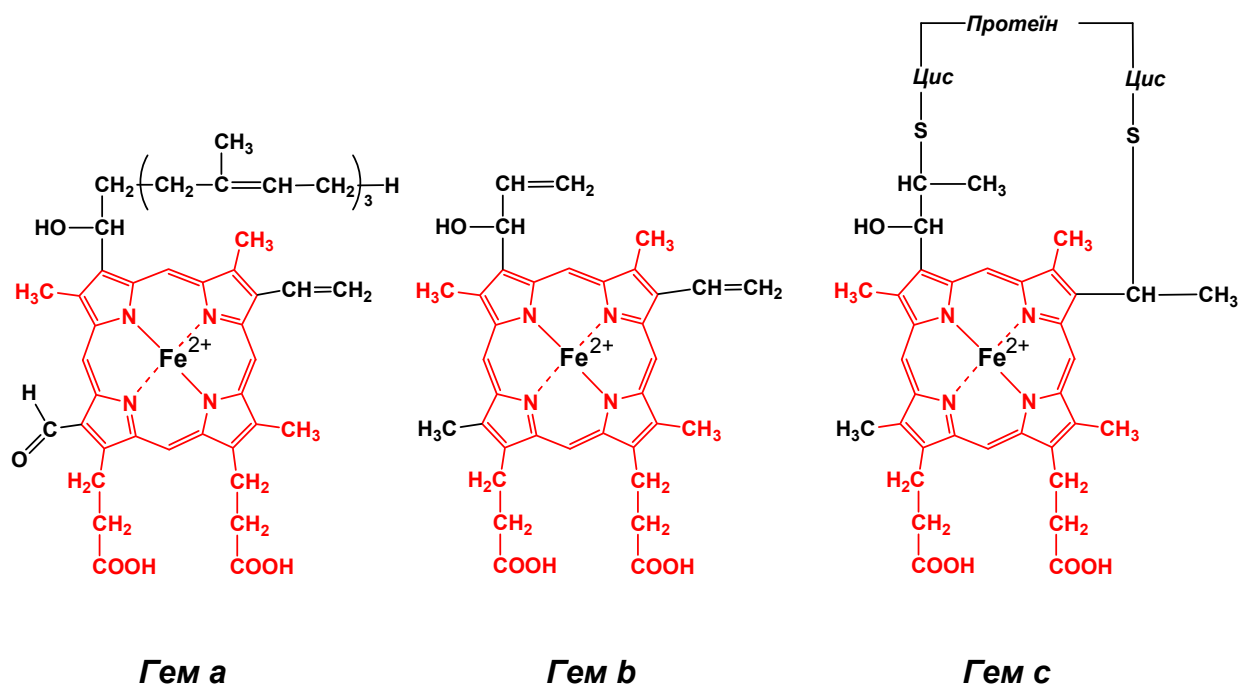


Рис. 19. Різновиди гему, що входить до структури цитохромів

В різних типах цитохромів гем по-різному з'єднується з поліпептидним ланцюгом. Наприклад, цитохроми типу с, на відміну від інших, містять міцно зв'язаний з апопротейном гем. Він ковалентно приєднується за рахунок двох винілових радикалів до сульфгидрильних груп цистеїнових залишків поліпептидного ланцюга (рис. 19). *Цитохром с* є компонентом дихального ланцюга мітохондрій.

В ендоплазматичному ретикулумі печінки міститься ще один широко розповсюджений цитохром – *цитохром P<sub>450</sub>*, названий так тому, що вперше був відкритий у Філадельфії (Philadelphia), США, а комплекс його відновленої форми з СО має максимум поглинання при 450 нм. Цитохром P<sub>450</sub> містить протогем, подібний до цитохромів групи b, і бере участь у знешкодженні гідрофобних чужорідних для організму молекул (ксенобіотиків). Він є термінальним компонентом мікросомального оксигеназного ланцюга, що забезпечує окиснення ксенобіотиків. Окремі

різновиди цього цитохрому задіяні у синтезі холестеролу, стероїдних гормонів та ненасичених вищих жирних кислот.

В хлоропластах рослин міститься представник цитохромів – *цитохром f*. Він має виключно рослинне походження та відіграє важливу роль у перенесенні електронів по електронотранспортному ланцюгу фотосистеми II хлоропластів.

**Ферменти-гемпротеїни.** Окрім цитохромів, гемоглобіну та міоглобіну до гемопротеїнів належать також широко розповсюджені в тваринних та рослинних організмах ферменти *каталаза* та *пероксидази*, що захищають їх від пошкоджуючої дії Гідроген пероксиду (пероксиду водню).

Каталаза являє собою один з найбільш активних ферментів, що міститься в спеціальних внутрішньоклітинних структурах – пероксисомах.

Пероксидази, на відміну від каталази, окрім пероксиду водню каталізують розпад органічних пероксидів. Вони широко розповсюджені в різноманітних внутрішньоклітинних компартментах, в т.ч. в мітохондріях та цитозолі.

Завершуючи розгляд гемопротеїнів, слід відзначити їх загальну властивість – всі вони мають характерний максимум поглинання світла у видимій ділянці спектра. За рахунок цього їх розчини набувають характерного забарвлення.

**Флавопротеїни** Являють собою складні білки, до складу яких в якості простетичної групи входить похідне рибофлавіну – вітаміну B<sub>2</sub>. Рибофлавін складається з трициклічної сполуки ізоалоксазину та спирту рибітолу, звідки і походить його назва (рис. 20).

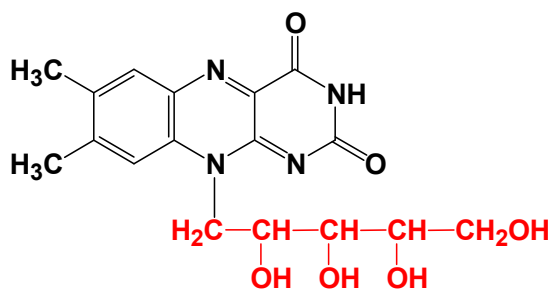


Рис. 20. Будова молекули рибофлавіну

Флавінова простетична група може бути представлена у вигляді ФАД (флавінаденіндинуклеотиду) чи ФМН (флавінмононуклеотиду). За допомогою ковалентних зв'язків вона приєднується до поліпептидного ланцюга білка. Залишок рибофлавіну в складі простетичної групи флавінових дегідрогеназ має властивість акцептувати та віддавати атоми Гідрогену. З цієї причини флавінові дегідрогенази беруть участь у багатьох окисно-відновних процесах в клітині. Усі флавінові коферменти в окисненій формі забарвлені в жовто-оранжевий колір та мають характерні смуги поглинання з максимумом у ділянках 370 та 450 нм.

Велика кількість флавінових дегідрогеназ є мембранозв'язаними білками. Вони приймають участь у транспорті електронів по дихальному ланцюгу мітохондрій та електронотранспортному ланцюгу ендоплазматичного ретикулула (НАДН-дегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа, НАДФН-залежний флавопротеїн мікросомального оксигеназного ланцюга та ін.).

*Ретинальпротеїни. Родопсини* - складні білки, у яких апопротеїн (опсин) зв'язаний з простетичною групою, що представлена *цис*-ізомером ретиналю (альдегідної форми вітаміну А) (рис. 21). Простетична група приєднується до залишку лізину поліпептидного ланцюга опсину, утворюючи при цьому сполуку типу шиффової основи (рис. 22).

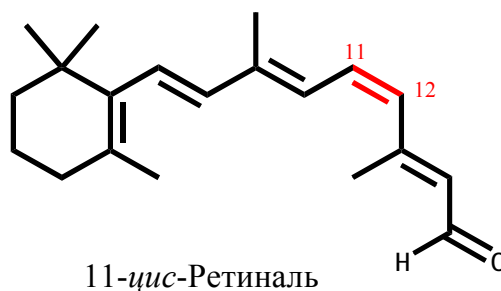


Рис. 21. Структура 11-*цис*-ретиналю

Під впливом кванту світла видимої ділянки спектру відбувається ізомеризація 11-*цис*-ретиналю в *транс*-ретиналь. Шиффова основа лізину з даним ізомером ретиналю існувати не може. Тому родопсин розкладається на

вільний опсин та *транс*-ретиаль, що зумовлює його участь в процесі світлосприйняття. Родопсин забарвлений у червоний колір, який йому надає *цис*-ретиаль. При освітленні родопсин знебарвлюється, оскільки утворюється *транс*-ретиаль (безбарвна сполука).

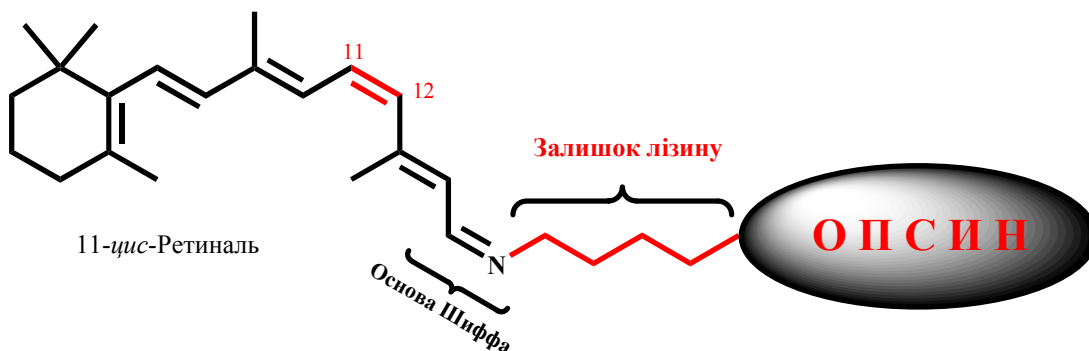


Рис. 22. Сполучення 11-*цис*-ретиаля з лізиновим залишком опсину шляхом утворення шиффової основи

### **Хлорофілпротеїни**

*Магній-порфірин* (хлорофіл) – світлочутливий пігмент, який забезпечує фотосинтезуючу активність рослин (див. Фотосинтез).

### **Глікопротеїни та протеоглікани**

До глікопротеїнів належать складні білки, що містять у своїй структурі міцно пов'язані залишки вуглеводів. Усі глікопротеїни поділяються на дві групи:

- *власне глікопротеїни* (містять до 4 % вуглеводних компонентів);
- *протеоглікани* (колишня назва мукопротеїни – містять до 90 - 95 % і більше вуглеводних компонентів).

Глікопротеїни являють собою одну з найбільш поширених в живих організмах груп складних білків. До них належать деякі гормони, велика кількість мембранозв'язаних білків, а також розчинні внутрішньоклітинні білки, що знаходяться в цитоплазмі, матриксі мітохондрій, нуклеоплазмі та ін. Окремі фактори транскрипції, фактори росту (*еритропоетин*) та гормони (*тиреотропний, фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий*) виявляють функціональні властивості тільки у формі глікопротеїнів. Більшість білків

крові також являє собою глікопротеїни і серед них *імуноглобуліни*, окремі *фактори згортання крові* тощо. Глікопротеїни шлунково-кишкового тракту (*муцини*) є основою різних слизів і виконують захисну функцію, послабляючи механічне та хімічне подразнення клітин травного тракту різними факторами, що потрапляють із поживними речовинами. До біологічно активних глікопротеїнів відносяться *інтерферони*, які синтезуються в клітинах у відповідь на збудження екзогенним стимулятором; вони наділені протівірусними й протипухлинними властивостями та мають клітинно- й імунорегуляторну дію.

Вуглеводний компонент глікопротеїнів може бути представлений окремими моносахаридними або олігосахаридними залишками, які мають лінійну або розгалужену структуру (рис. 23); при цьому, у молекулі глікопротеїну часто міститься не один, а відразу кілька олігосахаридних залишків.

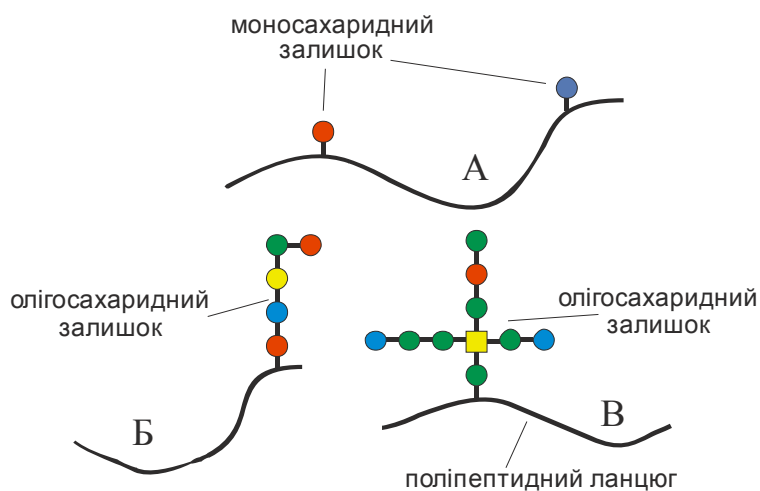
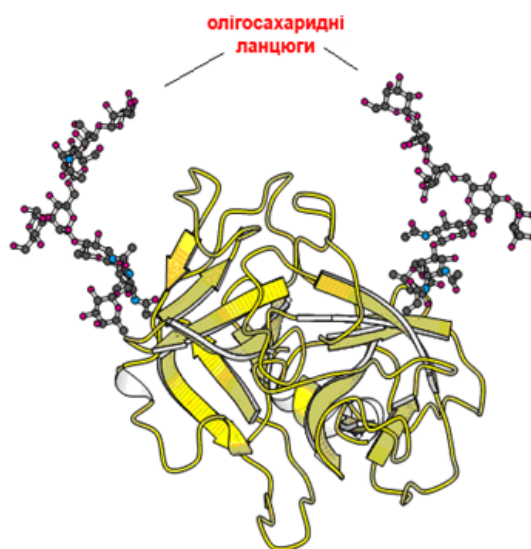


Рис. 23. Різновиди вуглеводних компонентів, що зустрічаються в глікопротеїнах (А – окремі моносахаридні залишки; Б – лінійний олігосахарид; В – розгалужений олігосахарид)

На рис. 24 схематично представлена структура молекули ферменту підшлункової залози - *еластази*, яка містить у своєму складі два олігосахаридних ланцюга.



До складу вуглеводного компонента глікопротеїнів найчастіше входять моносахаридні залишки глюкози, галактози, манози, фукози, N-ацетилгалактозаміну, N-ацетилглюкозаміну, а також похідні нейрамінової кислоти. Зв'язок між простетичною групою і апопротеїном в різних глікопротеїнах здійснюється через одну з трьох амінокислот: аспарагін, серин, треонін.



*Рис. 24. Модель молекули еластази*

Існує два основних типи зв'язку між вуглеводним та білковим компонентами у глікопротеїнах. До першого з них належить O-глікозидний, а до другого – N-глікозидний зв'язок відповідно. Переважним типом зв'язку вуглеводного компонента з білковою частиною є N-глікозидний. Він виникає між C<sup>1</sup>-ОН радикалом моносахаридного залишку та аміногрупою бокового ланцюга аспарагіну (рис. 25 А).

У формуванні O-глікозидного зв'язку між вуглеводом та білком, як правило, беруть участь включені в поліпептидний ланцюг залишки серину (рис. 25 Б). Приєднання вуглеводного компонента за допомогою цього типу зв'язку може відбуватися також із залишком треоніну, а в деяких білках - із залишком нестандартної амінокислоти гідроксипроліну.

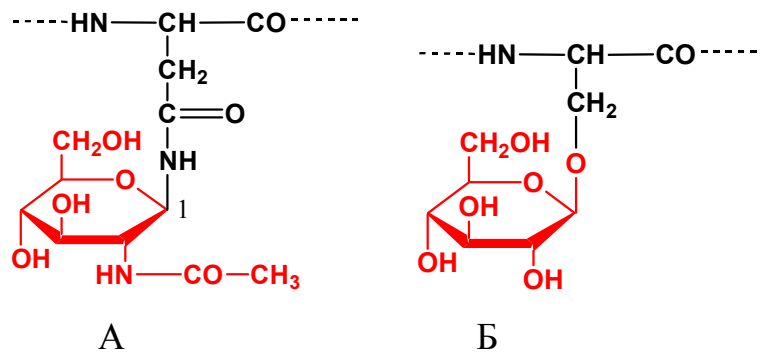


Рис. 25. Будова глікозидного зв'язку глікопротеїнів. А – N-глікозидний зв'язок між N-ацетилглюкозаміном та залишком аспарагіну, що включений до поліпептидного ланцюгу білка; Б – O-глікозидний зв'язок між глюкозою та залишком серину, що включений до поліпептидного ланцюга білка.

Включення вуглеводного компонента до складу білка зумовлює зміну конформації його поліпептидного ланцюга, за рахунок чого він набуває нових властивостей. З одного боку, білок стає стійкішим до гідролітичної дії протеолітичних ферментів, а з другого - набуває можливості специфічної взаємодії з іншими білками і сигнальними молекулами різного роду. Останнє визначається інформацією, що закладена в самій структурі олігосахаридних ланцюгів.

Оскільки глікопротеїни мають здатність специфічно приєднувати сигнальні молекули, вони відіграють важливу роль у процесі обміну інформацією між клітиною і зовнішнім середовищем. У зв'язку з цим глікопротеїни входять до складу рецепторів, розташованих на зовнішній поверхні клітинної мембрани (плазмалемі). Крім того, вони формують особливе гіллясте утворення на клітинній мембрані - глікокалікс, яке відіграє важливу роль у забезпеченні міжклітинних взаємодій, адгезії клітин та транспорті в клітину катіонів.

### **Протеоглікани**

До представників складних білків, що містять у своєму складі вуглеводний компонент (крім глікопротеїнів), належать ще й *протеоглікани*.

Слід зауважити, що ці білки істотно відрізняються один від одного за будовою, функціями та локалізацією в організмі тварин.

Як було зазначено вище, на частку вуглеводного компоненту в протеогліканах може припадати до 95% від загальної маси молекули. На відміну від глікопротеїнів, простетична група яких представлена олігосахаридами, до складу протеогліканів входять глікозаміноглікани (кислі мукополісахариди), що являють собою розгалужені гетерополісахариди.

Молекула глікозаміногліканів утворена дисахаридними залишками, що повторюються. До їх складу, зазвичай, входять похідні аміногексоз (D-глюкозамін або D-галактозамін) та уронові кислоти (глюкуронова кислота, галактуронова кислота тощо). Наявність великої кількості уронових кислот в глікозаміногліканах надає їм кислі властивості та обумовлює появу вираженого негативного заряду на молекулі. До найбільш поширених глікозаміногліканів, що входять до складу протеогліканів, відносяться гіалуронова та хондроїтинсульфатна кислоти, кератансульфати, гепарин та ін. (рис.26).

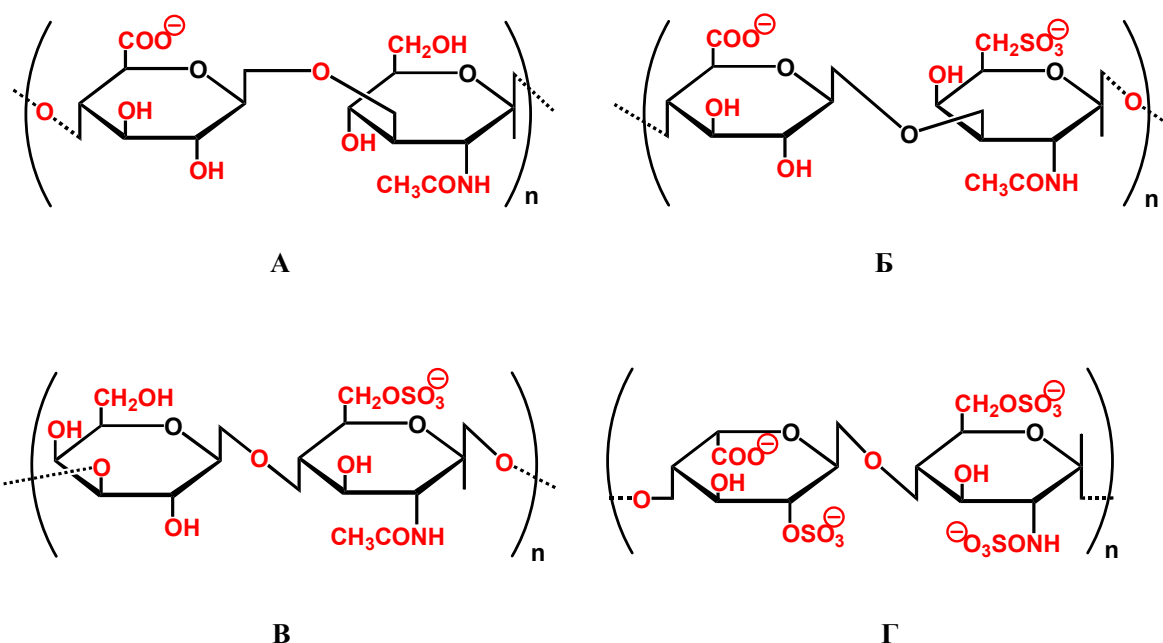


Рис. 23 Структура глікозаміногліканів: гіалуронова кислота (А), хондроїтин-6-сульфатна кислота (Б), кератансульфат II (В) та гепарин (Г)

Приєднання глікозаміногліканів до поліпептидних ланцюгів забезпечується за рахунок міцних ковалентних N- і O-глікозидних зв'язків. При цьому O-глікозидний зв'язок виникає між залишками ксилуози або N-ацетилгалактозаміну та серином поліпептидних ланцюгів. N-глікозидний зв'язок у протеогліканів формується між залишками N-ацетилглюкозаміну та амідною групою аспарагіну. У сполученні глікозаміноглікану з білком, як правило, бере участь специфічний трисахаридний компонент, що містить два залишки галактози і один залишок ксилуози (рис. 27).

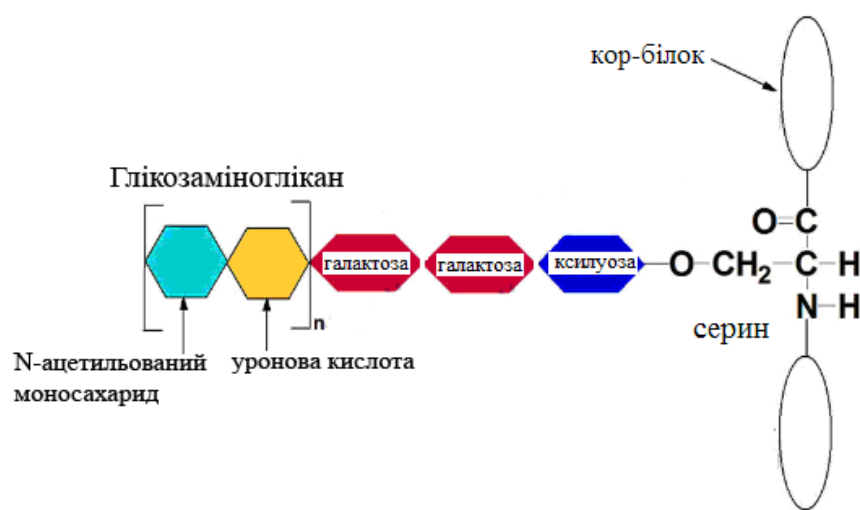
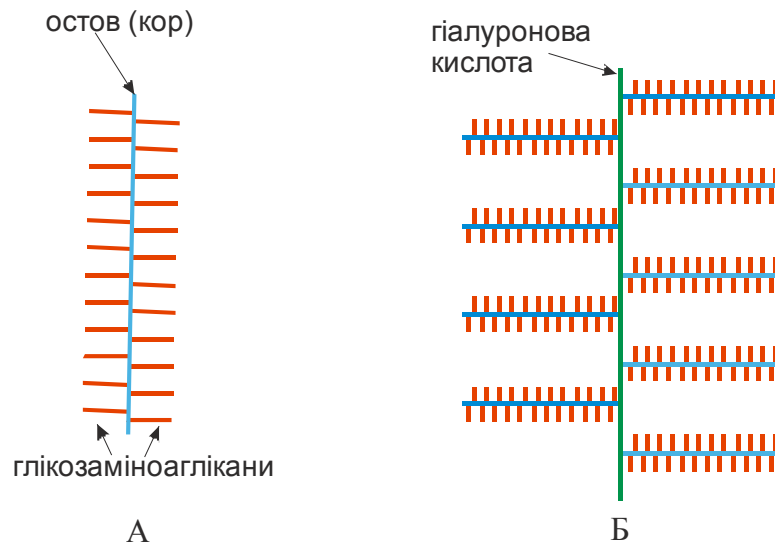


Рис. 27. Приєднання глікозаміноглікану через трисахаридний залишок до серину, включеному до складу поліпептидного ланцюга

Як було зазначено вище, молекула протеоглікану має складну гіллясту структуру. Типова молекула протеоглікану складається з центрального поліпептидного ланцюга – кору (від англ. *core* – серцевина, ядро), до якого приєднані різні глікозаміноглікани, переважно хондроїтинсульфати, кератансульфати (рис. 28 А). Далі, за умов взаємодії в міджклітинному матриці сполучної тканини, утворюються складні протеогліканові комплекси з молекулою гіалуронової кислоти посередені та бічними ланцюгами протеогліканів («ялинка з ялинок»). Встановлено, що з однією молекулою гіалуронової кислоти може сполучатися до 150 молекул сульфатованих протеогліканів (рис. 28 Б).



*Рис. 28. Будова протеоглікану (А) та фрагмент комплексу гіалуронової кислоти з протеогліканами (Б)*

Глікозаміногліканові компоненти протеогліканів (як полівалентні аніони) зв'язують значну кількість екстрацелюлярного  $\text{Na}^+$  та, відповідно,  $\text{H}_2\text{O}$ , що зумовлює механізм участі тканинних протеогліканів у регуляції водно-сольового обміну.

Протеоглікани мають тваринне походження. Більша їх частина розташована в матриці міжклітинної речовини. Невелика кількість може бути пов'язана із зовнішньою поверхнею клітинних мембран. Протеоглікани, які пов'язані з клітинними мембранами, відіграють важливу роль в адгезії клітин, а також приймають участь у передачі інформації до клітини ззовні. На теперішній час встановлено, що окремі протеоглікани виступають у ролі рецепторів; беруть участь у транспорті макромолекул (антитромбіну) і навіть надмолекулярних сполук (ліпопротеїнів плазми крові).

### **Ліпопротеїни**

До ліпопротеїнів належать складні білки, у яких в якості небілкового компоненту виступають різноманітні ліпіди (вищі жирні кислоти, фосfolіпіди, похідні ізопрену тощо). Найбільше значення в біохімії мають

ліпопротеїни, в складі яких ліпіди знаходяться в плазмі крові людини, та ліпопротеїни, що є інтегральними компонентами біологічних мембран.

Наявність у молекулі складного білка гідрофобного (ліпідного) компонента забезпечує можливість його вбудовування в ліпідний бішар клітинних мембран. До складу ліпопротеїнів мембран часто входять залишки пальмітинової або міристинової кислот. У деяких випадках обидві жирні кислоти одночасно включаються до складу одного білка. До подібних ліпопротеїнів відноситься фермент індукцибельна NO-синтаза.

Залишок міристинової кислоти зазвичай приєднується до вільної аміногрупи N-кінцевої амінокислоти поліпептидного ланцюга білка (рис. 26). На відміну від міристинової, пальмітинова кислота приєднується до поліпептидного ланцюга шляхом утворення тіоестерного зв'язку із залишком цистеїну. Таким чином, залишок пальмітинової кислоти входить до складу білка рецептора трансферину (рис. 29).



Рис. 29. Приєднання залишку міристинової та пальмітинової кислот до поліпептидного ланцюга ліпопротеїну

Зазвичай у структурі ліпопротеїнів виявляються похідні ізопрену, до яких, зокрема, належить лінійний терпен фарнезил. Ізопреноїди вбудовуються до складу молекули ліпопротеїну за рахунок утворення тіоестерного зв'язку із залишком цистеїну, що розташований з С-кінця поліпептидного ланцюга.

До складу деяких ліпопротеїнів входить залишок фосфоліпіду – фосфатидилінозитулу. Він сполучається з поліпептидним ланцюгом в ділянці

її С-кінця, за рахунок послідовного зв'язування з N-ацетилглюкозаміном, трьома залишками манози та фосфатоетаноламіном (рис. 30). Подібна гліколіпідна структура утворює своєрідний якір ліпопротеїну, який жорстко фіксує його в ліпідному бішарі клітинної мембрани. В такому стані білок виявляється на її зовнішній (екстраклітинній) поверхні. Представниками подібних ліпопротеїнів є ферменти: лужна фосфатаза та 5'-нуклеотидаза.



Рис. 30. Схема будови молекули ліпопротеїну, що містить в складі залишок фосфатоетаноламіну (GN - N-ацетилглюкозамін, M3 - три послідовно зв'язаних залишки манози, I - залишок інозиту)

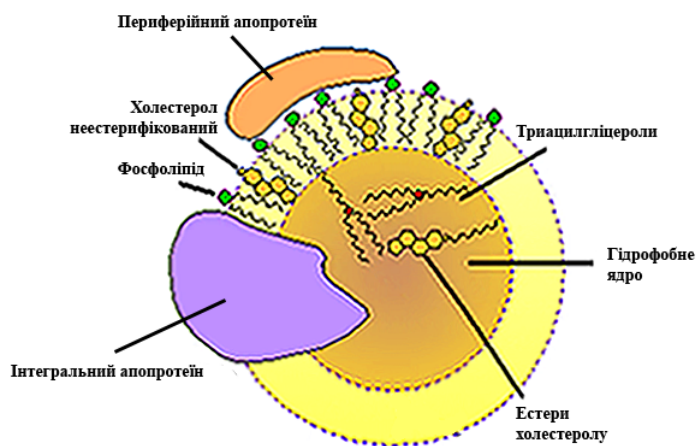
Як вже зазначалося раніше, у більшості своїй ліпопротеїни є мембранозв'язаними білками. Ліпідний компонент дозволяє їм жорстко вбудовуватися в гідрофобний шар мембрани і тому виконувати характерну для них функцію в безпосередній близькості від неї. Зв'язування білка з мембраною збільшує його локальну концентрацію в клітині і підвищує ефективність взаємодії з іншими мембранними білками й субстратами.

У наш час активно створюються лікарські засоби, які здатні модифікувати ліпопротеїни та тим самим пригнічувати можливість їхнього приєднання до клітинних мембран. Наприклад, при введенні до організму 2-гідроксиміристинової або 2-бромпальмітинової кислот відбувається глибока зміна обміну речовин в клітинах, у зв'язку з чим представляється перспективним їх використання для лікування онкологічних захворювань.

До ліпопротеїнів належать також ліпопротеїни плазми крові, які є надмолекулярними сферичними частинками, що складаються з білків і ліпідів. Між компонентами ліпопротеїнів крові відсутні міцні ковалентні зв'язки. Взаємозв'язок між білками й ліпідами в них забезпечується за рахунок сил слабких взаємодій – переважно гідрофобних, водневих та вандер-ваальсових зв'язків.

Значення ліпопротеїнів крові полягає в тому, що вони забезпечують транспорт гідрофобних молекул (ліпідів) в організмі людини і тварин. Як відомо, ліпіди нездатні розчинитись у полярних розчинниках і, в тому числі, в плазмі крові. Тому їх перенесення в крові можливо тільки в складі переносників - ліпопротеїнів.

Ліпопротеїнова частка має міцелярну структуру. Вона складається з гідрофільної оболонки та гідрофобного ядра (рис. 31).



*Рис. 31. Схема будови ліпопротеїнів плазми крові*

До складу гідрофільної оболонки входять білкові молекули (апопротеїни), а також полярні групи окремих ліпідів - фосфоліпідів і холестеролу. Гідрофільна оболонка ліпопротеїнової частинки знаходиться в контакті з водою. Гідрофобне ядро утворене неполярними ліпідними молекулами - тригліцерилами, естерами холестеролу, а також неполярними функціональними групами фосфоліпідів і холестеролу. На відміну від гідрофільної оболонки, гідрофобне ядро повністю ізольовано від контакту з полярними молекулами води. За рахунок цього формується стійка у воді частинка, що має форму міцели. У її складі гідрофобні ліпідні молекули транспортуються по крові.

Ліпопротеїнові частки відрізняються одна від одної за співвідношенням ліпідів і білків, що входять до їх складу. З цієї причини вони розрізняються за щільністю та величиною електричного заряду.



За щільністю ліпопротеїни крові розподіляються на такі основні класи:

- ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ);
- ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ);
- ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ);
- ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ);
- хіломікрони.

В таблиці 2 наведені відомості щодо щільності, а також ліпідного та білкового складу основних класів ліпопротеїнів крові:

*Таблиця 2*

### Компонентний склад ліпопротеїнів

Клас ліпопротеїнів	Щільність (г/см <sup>3</sup> )	Вміст білка (%)	Вміст ліпідів (%)			
			ХЛ	ЗХЛ	ФЛ	ТАГ
ЛПВЩ	1,06 – 1,21	50	3 – 4	16	20 – 30	3 - 10
ЛПНЩ	1,02 – 1,06	20 – 25	8	35 – 40	15 – 20	7 - 10
ЛППЩ	1,01 – 1,02	15 - 20	8	25 - 30	23	25 - 30
ЛПДНЩ	0,95 – 1,01	5 – 10	5 – 10	10 – 15	15 – 20	55 – 65
Хіломікрони	<0,95	1,5 – 2,5	2 – 3	3 – 5	7 – 9	85 – 90

Примітка: ХЛ – вільний холестерол, ЗХЛ – зв'язаний холестерол, ФЛ – фосфоліпіди, ТАГ – триацилгліцероли.

Ліпопротеїни різняться також за електрофоретичною рухливістю: при рН 8,6 хіломікрони залишаються на місці нанесення, ЛПДНЩ мігрують попереду фракції β-глобулінів сироватки крові, ЛПНЩ – разом з β-глобулінами, ЛПВЩ – з α-глобулінами.

Різні класи ліпопротеїнів крові переважно забезпечують транспорт окремих ліпідів в організмі людини та тварин.

Розвиток цілого ряду серцево-судинних захворювань (ішемічної хвороби серця, атеросклерозу тощо) супроводжується зміною ліпопротеїнового складу крові. Тому його вивчення відіграє важливу роль в діагностиці цих захворювань.

### Фосфопротеїни

До фосфопротеїнів належать складні білки, що в якості небілкового компонента мають залишки ортофосфатної кислоти. Вони приєднуються за допомогою складноефірного зв'язку до гідроксильних груп  $\beta$ -оксіамінокислот: серину й треоніну, що входять до складу поліпептидного ланцюга (рис. 32 А). Рівень фосфопротеїнів у клітині залежить в значній мірі від регулюючої дії ферментів, що каталізують фосфорилування (протеїнкінази) та дефосфорилування (протеїнфосфатази). Ці білки знаходяться в молоці, ікрі риб, жовтку курячого яйця. Велика кількість фосфопротеїнів міститься в ЦНС.

Найбільш поширеним серед фосфопротеїнів є білок молока *казеїн*, на частку якого припадає до 80 % всіх білків молока. До складу молока казеїн входить у формі кальцієвої солі (рис. 32 Б).

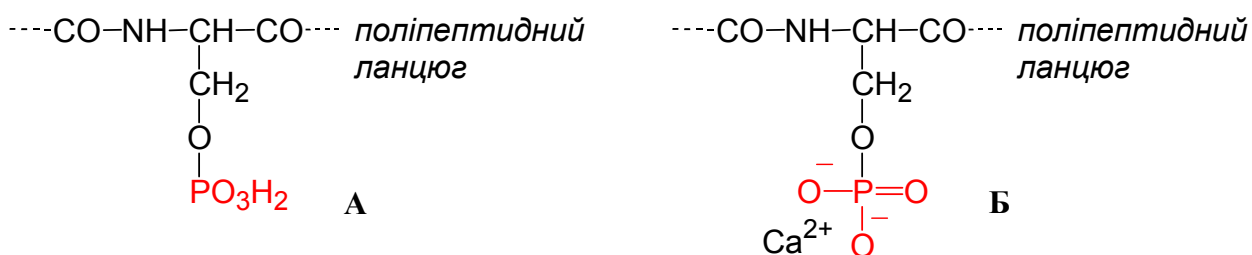


Рис. 32. Приєднання залишку ортофосфатної кислоти до серину поліпептидного ланцюга фосфопротеїну (А) та утворення кальцієвої солі (Б)

Казеїн має порівняно невелику молекулярну масу - близько 20 кДа. Його характерною особливістю є високий вміст залишків проліну в поліпептидному ланцюзі. З цієї причини поліпептидний ланцюг казеїну при

формуванні вторинної структури переважно набуває конформації, що відповідає  $\beta$ -структурі.

Даний білок має харчове значення. Воно особливо велике в ранньому дитячому віці, коли казеїн є практично єдиним джерелом замінних і незамінних амінокислот для інтенсивно зростаючого організму дитини. У шлунку грудних дітей виробляється спеціальний фермент - ренін (хімозин), який каталізує гідролітичний розпад казеїну. Слід зауважити, що перетравлення казеїну не вимагає присутності соляної кислоти в шлунковому соку. Цей білок виявляється легко доступним для дії протеїназ, навіть у нативному (не денатурованому) стані. У процесі його розпаду утворюються біологічно активні пептиди, які мають регуляторний вплив на травну систему організму новонародженого.

Крім казеїну, до фосфопротеїнів належать: *вітеліни* - білки яєчного жовтка, *овальбумін* - білок курячого яйця, *іхтулін* - білок ікри риб та багато інших.

Розглядаючи фосфопротеїни, необхідно звернути особливу увагу на те, що багато внутрішньоклітинних білків можуть оборотно включати до свого складу залишок ортофосфатної кислоти. В якості його донора виступає молекула АТФ. Включення до складу білка кислоти (фосфорилування білка) змінює конформацію його поліпептидного ланцюга і, як наслідок, його властивості. З цієї причини оборотне фосфорилування внутрішньоклітинних білків виступає в якості одного із закріплених в процесі еволюції шляхів регуляції каталітичної активності ферментів, а також спорідненості рецепторних білків до їх лігандів. У зв'язку з цим фосфопротеїни надзвичайно поширені в живих організмах. Вони містять зв'язаний лабільний фосфат, який є необхідним для виконання клітиною ряду біологічних функцій. Фосфопротеїни також є цінним джерелом енергетичного та пластичного матеріалу в процесах ембріогенезу та розвитку організму.

## Металопротейни

До металопротейнів належать білки, які містять атоми (іони) металів, найчастіше у вигляді складних металоорганічних комплексів (наприклад, Ферум - у складі гема, Кобальт - у складі кобаламіну тощо).

Якщо білок містить у своєму складі окремі атоми металів, то їх сполучення з амінокислотними залишками поліпептидного ланцюга відбувається за рахунок координаційних зв'язків.

Представниками металопротейнів є такі широко поширені білки:

- *феритин* й *трансферин*, а також *залізо-сірчані білки* дихального ланцюга мітохондрій (містять  $Fe^{2+}$ );
- *алкогольдегідрогеназа*, *РНК-полімераза* й *ДНК-полімераза*, *матриксні металопротейнази* (містять  $Zn^{2+}$ );
- *цитохромоксидаза*, *супероксиддисмутаза* й *церулоплазмін* (містять  $Cu^{2+}$ );
- *ксантиноксидаза* і *нітрогеназа* (містять  $Mo$ );
- *метилмалоніл-КоА-мутаза* (містить  $Co^{2+}$ );
- *Mn-супероксиддисмутаза* (містить  $Mn^{2+}$ ) та багато інших.

Металопротейни часто проявляють каталітичні властивості. Вони, як правило:

- входять до активного центру фермента (його каталітичну частину) і беруть безпосередню участь у каталізі;
- забезпечують зв'язування активного центру фермента з субстратом;
- виступають у ролі донорів й акцепторів електронів в окисно-відновних реакціях.

Розглянемо особливості будови деяких представників металопротейнів.

*Залізо-сірчані білки дихального ланцюга мітохондрій.* Включають до свого складу один або кілька атомів Феруму, пов'язаних з атомами неорганічної сірки або атомами Сульфуру, що входять до складу залишків цистеїну поліпептидного ланцюга апопротейну (рис. 33).

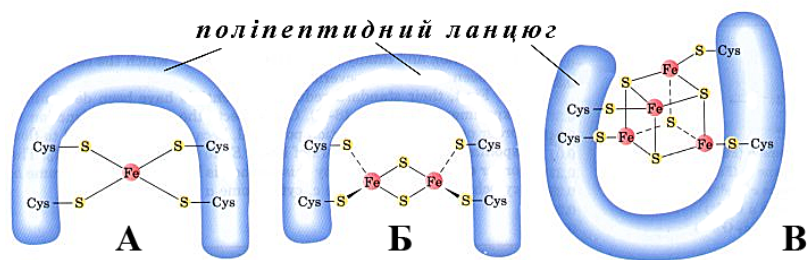


Рис. 33. Залізо-сірчані кластери (центри): А – залізо-сірчаний центр типу ( $FeS$ ), що містить 1 атом  $Fe$ ; Б – залізо-сірчаний центр типу ( $Fe_2S_2$ ), що містить 2 атоми  $Fe$ ; В – залізо-сірчаний центр типу ( $Fe_4S_4$ ), що містить 4 атоми  $Fe$

Оскільки Ферум є металом змінної валентності, він забезпечує участь залізо-сірчаних білків в окисно-відновних процесах і, в тому числі, перенесенні електронів по дихальному ланцюгу мітохондрій.

*Феритин.* Це дуже великий за масою білок, що складається з 24 поліпептидних ланцюгів, які утворюють його окремі субодиниці (рис. 34). Об'єднані в спільну молекулу, субодиниці формують оболонку, що оточує центральне ядро, яке містить складний гідроксиферум(II) ортофосфат. Одна молекула феритину може зв'язувати від 4000 до 5000 атомів Феруму, тому його молекулярна маса сягає 747 000 кДа.

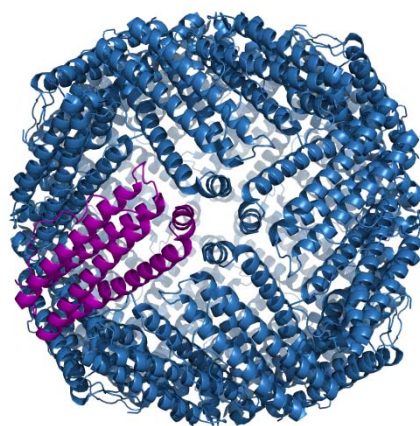


Рис. 34. Модель молекули феритину

Феритин міститься в цитоплазмі клітин ретикулоендотеліальної системи (печінка, селезінка, кістковий мозок, слизова оболонка кишечника).

Він бере участь в депонуванні заліза в організмі, переважно в клітинах печінки.

*Cu-Zn-супероксиддисмутаза.* Являє собою фермент, який знаходиться в цитозолі клітин еукаріот. Забезпечує дисмутацію (розпад) супероксидного аніон-радикалу і, з цієї причини, захист клітини від пошкодження вільними радикалами. Cu-Zn-супероксиддисмутаза є гомодимером. Вона складається з двох ідентичних поліпептидних ланцюгів (рис. 35), кожен з яких приєднує до себе по одному атому Цинка та Купруму. Атоми металів зв'язуються із залишками гістидину й аспарагінової кислоти та створюють локальний позитивний заряд в активному центрі ферменту. За рахунок цього негативно заряджена молекула субстрату (супероксид-аніону) набуває можливості сполучатися з активним центром.

Крім Cu-Zn-супероксиддисмутази, відомі інші форми цього ензиму, що містять у своєму складі інші метали. Так бактеріальна супероксиддисмутаза містить у складі атом Мангану.

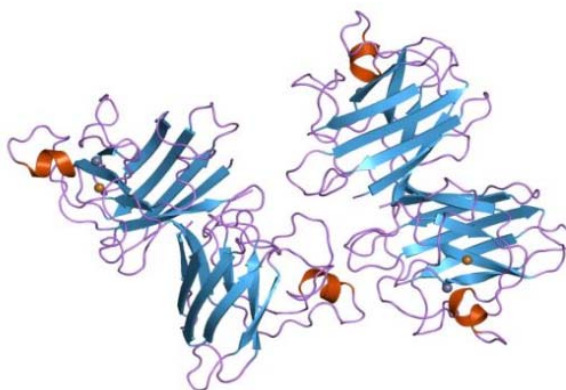


Рис. 35. Модель димеру Cu-Zn-супероксиддисмутази

*Ксантиноксидаза.* Являє собою великий білок з двома атомами Молібдену (рис. 36), 8 атомами Феруму, які формують в апопротеїні залізо-сірчані центри, та двома флавіновими простетичними групами (ФАД).

Атоми Молібдену формують структуру молібденоптерина, який долучається до складу каталітичної частини активного центру фермента (рис. 37).

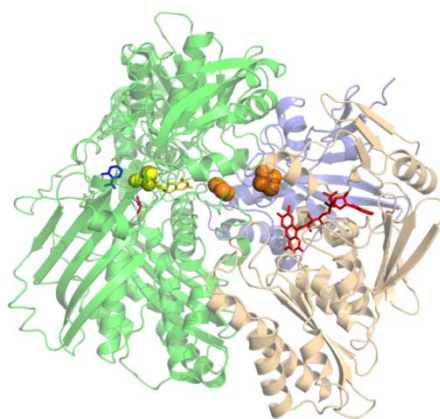


Рис. 36. Модель молекули ксантиноксидази (атом Молібдену помічено жовтим кольором)

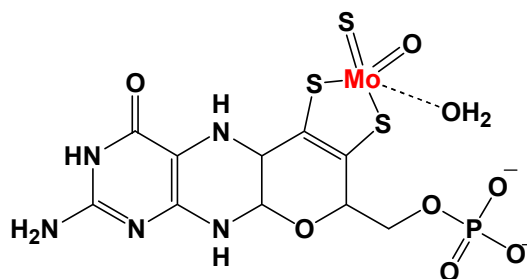


Рис. 37. Положення атома Молібдену в складі молібденоптерина

Ксантиноксидаза міститься в цитоплазмі клітин і відіграє важливу роль у розпаді пуринових азотистих основ.

*Церулоплазмін.* Церулоплазмін є великим білком плазми крові, до складу якого входить Купрум, завдяки чому він має характерне блакитне забарвлення. Церулоплазмін містить до 95 % загальної кількості атомів Купруму у крові людини та бере участь в транспорті цього металу в організмі.

Молекула церулоплазміну складається з одного поліпептидного ланцюга, з яким зв'язано 4 олігосахаридних залишки та 6-7 атомів Купруму (іони  $\text{Cu}^{2+}$ ), які сполучені з залишками гістидину у складі апопротеїну (рис. 38).

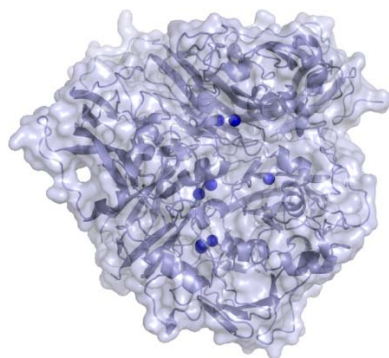


Рис. 38. Модель молекули церулоплазмину крові людини. Синім кольором позначені атоми Купруму

Церулоплазмін проявляє слабку каталітичну властивість. Він каталізує реакцію окиснення відновленого катіону Феруму ( $\text{Fe}^{2+}$ ) і тому набуває ще однієї назви – *фероксидаза*.

Згідно з сучасним уявленням церулоплазмін відіграє важливу роль в метаболізмі Феруму в організмі людини та виконує роль антиоксиданта. Крім крові, він в значній кількості міститься в тканинах внутрішніх органів та головному мозку.

### Нуклеопротейни

До нуклеопротейнів належать складні білки, у яких в якості небілкового компонента виступають нуклеїнові кислоти. В залежності від типу нуклеїнової кислоти, всі вони поділяються на:

- рибонуклеопротейни;
- дезоксирибонуклеопротейни.

Нуклеопротейни широко розповсюджені в клітині. Переважними місцями їх локалізації є ядро, цитоплазма та мітохондрії. Роль нуклеопротейнів зумовлюється функцією їх складових компонентів, тобто білків і нуклеїнових кислот, а саме: поділ клітин, синтез білка, збереження та передача спадкової інформації.

Назва нуклеопротейнів походить від лат. *nucleus* (ядро). Уперше вони були виділені Ф. Мішером у 1872 р. з ядер лейкоцитів.



Сполучення між нуклеїною кислотою та білком відбувається за допомогою нековалентних зв'язків. Воно забезпечується електростатичними взаємодіями між негативно зарядженими молекулами нуклеїнових кислот та позитивно зарядженими молекулами білків.

Негативний заряд нуклеїнової кислоти зумовлюється великою кількістю залишків ортофосфатної кислоти, які формують каркас молекули.

Білковий компонент нуклеопротейнів у людини та тварин переважно представлений гістонами та протамінами (лужні білки з  $pH_i = 10$ ). Характерною особливістю їх будови є присутність в поліпептидних ланцюгах великої кількості діаміномонокарбонових кислот, до числа яких належить аргінін та лізин. Частка цих амінокислот може сягати до 25 % від маси білка.

Особливе значення серед простих білків, що входять до складу дезоксирибонуклеопротейнів, належить гістонам. В клітинах зустрічається 5 класів цих білків. Їх представники відрізняються один від одного за вмістом амінокислотних залишків аргініну й лізину та локалізацією в нуклеосомі (табл. 3).

Таблиця 2

### Гістони ядерного хроматину

Тип	Молекулярна маса, кДа	Вміст лізину, %	Вміст аргініну, %	Локалізація в нуклеосомі
H <sub>1</sub>	21,0	29	1,5	Інтерлінкерна ДНК
H <sub>2A</sub>	14,5	11	9,5	Кор нуклеосоми
H <sub>2B</sub>	13,7	16	6,5	Кор нуклеосоми
H <sub>3</sub>	15,3	10	13,5	Кор нуклеосоми
H <sub>4</sub>	11,3	11	14,0	Кор нуклеосоми

При фізіологічних значеннях рН внутрішньоклітинного середовища радикали лізину та аргініну акцептують протон та набувають позитивного заряду. Внаслідок цього значного позитивного заряду набуває вся молекула гістону в цілому.

В інтерфазних клітинах, що не діляться, дезоксирибонуклеопротейіни утворюють особливу ядерну субстанцію – *хроматин*, який містить близько 60 % білка, 35 % ДНК та 5 % РНК. Хроматин представлений хроматиновими волокнами, що утворюють особливі структури – нуклеосоми. Нуклеосоми мають форму намиста. При їх формуванні нуклеїнова кислота обмотує комплекси з 8 різноманітних гістонів - по 2 молекули гістонів  $H_{2A}$ ,  $H_{2B}$ ,  $H_3$  і  $H_4$ , які формують ядро нуклеосоми – нуклеосомний кор. На цей кор майже двічі (1,75 витка) щільно намотана подвійна спіраль ДНК, довжиною близько 150 нуклеотидних пар. Між нуклеосомами розташовується лінкерна ділянка ДНК, довжиною до 50 нуклеотидних пар, яка пов'язана з гістоном  $H_1$ , що захищає ці ланки від дії нуклеаз. Утворення нуклеосом дозволяє щільно упакувати надзвичайно довгу молекулу ДНК всередині ядра клітини (рис. 39).

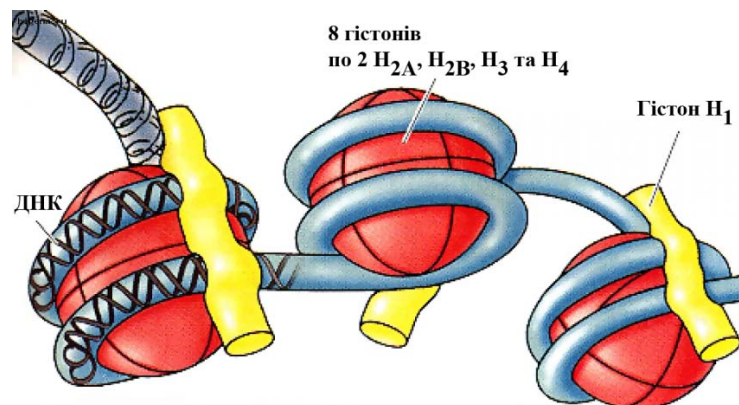
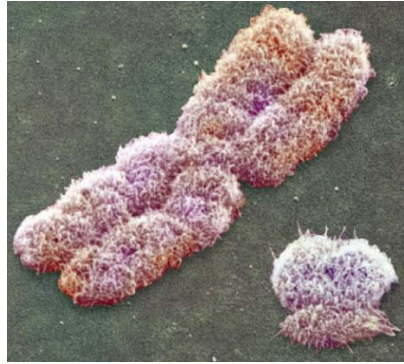


Рис. 39. Будова нуклеосоми

В клітинних ядрах, що діляться, дезоксирибонуклеопротейіни утворюють особливі структури - *хромосоми* (рис. 40).

До складу хромосоми входять гістони та негістонові основні білки, а також одна дволанцюгова молекула ДНК. До ядра клітини кожного виду живих організмів входить певна, характерна для нього, кількість хромосом. Так, наприклад, в ядрах соматичних клітин організму людини міститься 46, щура – 38, жаби – 26 хромосом.



*Рис. 40. Вид X та Y-хромосоми в світловий мікроскоп*

Рибонуклеопротейни беруть участь в утворенні рибосом. До складу рибосом входить декілька десятків білків та декілька різновидів РНК. Комплекси рибосомальної РНК з білками формують велику і малу субчастки рибосоми, які оборотно зв'язуються разом.

З нуклеопротейнами і, відповідно, нуклеїновими кислотами безпосередньо зв'язані такі біологічні процеси, як: мітоз, мейоз, ембріональний та злоякісний ріст тощо.

Завершуючи розгляд складних білків, слід ще раз звернути увагу на їх надзвичайно широке розповсюдження в живих організмах. Це пов'язано з тим, що вони виступають в ролі ферментів, транспортних білків, рецепторів та регуляторів процесів обміну речовин. Окремі білки, частіше ферменти, можуть лише на деякий час приєднувати до себе небілковий компонент та при цьому набувати нових властивостей, необхідних для виконання їх функцій. Разом із тим, білкова частка інших складних білків міцно приєднує до себе простетичну групу одразу ж після синтезу поліпептидного ланцюга і в такому вигляді постійно присутня в клітині.

В деяких випадках молекула складного білка долучає до свого складу тільки один небілковий компонент. Разом із тим, досить часто білок містить одночасно кілька різних за хімічною структурою небілкових компонентів. До числа таких білків належать деякі флавопротейни, ксантиноксидаза, церулоплазмін, казеїн, цитохромоксидаза та багато інших. Особливо велика кількість складних білків міститься в нервовій тканині.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ СТУДЕНТІВ

1. Складні білки: визначення, загальна характеристика.
2. Перелічити й охарактеризувати функції білків в організмі, навести приклади.
3. Фізико-хімічні властивості білків: амфотерність, буферні й осмотичні властивості білків. Назвати амінокислоту, що забезпечує буферні властивості гемоглобіну в крові.
4. Розчинність білків; фактори, що впливають на їх розчинність. Ізоелектрична точка білків. Висолювання: визначення; принцип; речовини, що викликають висолювання; використання.
5. Електрофорез: визначення; принцип; властивість речовин, що лежить в основі даного методу; використання. Електрофоретичний розподіл білків плазми крові.
6. Діаліз: принцип; застосування.
7. Денатурація білка; фактори, що її викликають. Властивості денатурованих білків. Назвати препарат з денатуруючою властивістю, який використовується як в'язучий засіб при захворюваннях кишківника.
8. Загальна характеристика та класифікація складних білків.
9. Хромопротеїни: будова, функції. Характеристика окремих представників.
10. Глікопротеїни: класифікація, будова, функції окремих представників.
11. Ліпопротеїни: класифікація, будова. Ліпопротеїни плазми крові.
12. Металопротеїни: загальна характеристика, представники.
13. Фосфопротеїни: загальна характеристика, представники.
14. Нуклеопртеїни: загальна характеристика, представники.



## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### Базова

1. Біохімія: підручник./ за загальною редакцією проф. Зайгайка А. Л. та проф. Александрової К. В. – Харків: Форт, 2014. – 728 с.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія. - Київ-Тернопіль: Укрмед- книга, 2000. - 508 с.
3. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.-М.:Медицина, 1990. – 528 с.
4. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. - Екатеринбург:Урал. рабочий, 1994. - 384 с.
5. Губський Ю. І. Біоорганічна хімія. - Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. - 464 с.
6. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини. Підручник .-Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.-744 с.
7. Кучеренко Н.Е., Бабенюк Ю.Д., Васильев А.Н. и др. Биохимия. К.: Выща шк. Изд-во при КГУ, 1988. - 432 с.
8. Николаев А.Я. Биологическая химия.- М.: Мед. информац. агентство, 1998. - 496 с.
9. Хмелевский Ю.В, Губский Ю.И., Зайцева С.Д. и др. Биологическая химия: Практикум. - К.: Вища шк., 1985. - 212 с.

### Допоміжна

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. - М.: Универсум паблишинг, 1998. – 582 с.
2. Боечко Л.Ф., Боечко Л.О. Основні біохімічні поняття, визначення та терміни: Навч. посібник. - К.: Вища шк., 1993. - 528 с.
3. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран: Учебн.пособие. М.: Высш. шк., 1986. - 112 с.
4. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3 т.- М.: Мир, 1985. - 1056 с.
5. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2 т. - М.: Мир, 1993. - т.1 - 381 с.; т.2 - 414 с.

6. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. - М.: Медицина, 1985. - 432с.
7. Николс Д.Дж. Биоэнергетика. Введение в хемио-осмотическую теорию. – М.: Мир, 1985. - 190 с.
8. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. - М.: Мир, 1977. - 407 с.
9. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. - М.: Просвещение, 1987. - 815 с.
10. Парк Д. Биохимия чужеродных соединений. - М.: Медицина, 1973. - 288 с.
11. Розен В.Б. Основы эндокринологии. - М.: Высш. шк., 1984. - 336 с.
12. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран. – М.: Наука, 1989. – 564с.
13. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. И. Биоорганическая химия. – М.: Медицина, 1985. – 480с.
14. Фридрих П. Ферменты: четвертичная структура и надмолекулярные комплексы. - М.: Мир, 1986. - 374 с.
15. Хухо Ф. Нейрохимия: основы и принципы.- М.: Мир, 1990. - 384 с.
16. Черних В. П., Зіменковський Б. С., Грищенко І. С. Органічна хімія: у 3 кн. – Харків: Основа, 1997. – Кн. 1. – 145 с.; Кн. 2. – 480 с.; Кн. 3. – 256 с.
17. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. / Под ред. Н.А.Тюкавкиной. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
18. Halkerston I.D.K. Biochemistry: 2nd edition. The National medical series for independent study. - 1988. - 522 p.
19. Murray R.K, Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. . Harper`s Illustrated Biochemistry., LANGE medical books, 26-edition, India, 2006.-868 p.
20. Stryer L. Biochemistry. - W.H.Freeman and Company. New York. - 1995. - 1064 p.

Розглянуто і затверджено на засіданні циклової методичної комісії хімічних дисциплін Запорізького державного медичного університету (протокол № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 2015 року)

Копіювання та тиражування тільки з письмової згоди ЗДМУ