



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «Прикарпатський національний університет
імені Василя Стефаника»

Факультет природничих наук

Хацевич О.М.

БІОНЕОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Навчальний посібник

Івано-Франківськ,
2020 р.

УДК 54-3

*Рекомендовано до друку Вченою радою Факультету природничих наук як
навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів
(протокол засідання Вченої ради № 4 від 24.12. 2020 року)*

Автор:

Хацевич Ольга Мирославівна – к.т.н., доцент кафедри хімії факультету природничих наук, ДВНЗ «Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника», (м. Івано-Франківськ);

Рецензенти:

Дмитрів Анжела Миколаївна – к.х.н., доцент кафедри хімії Фармацевтичного факультету Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ);

Микитин Ігор Михайлович - к.т.н., доцент кафедри хімії Факультету природничих наук, ДВНЗ «Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника», (м. Івано-Франківськ).

Біонеорганічна хімія навчальний посібник: [текст] / *Хацевич О.М.* / Факультет природничих наук; Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника. – Івано-Франківськ, 2020. – 121 с.

Навчальний посібник призначений для студентів спеціальності «102 – Хімія» та тих спеціальностей, які вивчають курси: «Біонеорганічна хімія», «Координаційна хімія», «Фармацевтична хімія», «Хімія лікарських препаратів». Його можуть використовувати студенти очної та заочної форм навчання для виконання науково-дослідних робіт, вирішення науково-практичних завдань, пов'язаних з дослідженням властивостей та аналізом сполук, що існують в біосистемах. Навчальний посібник містить теоретичний матеріал та результати експериментальних досліджень. В ньому висвітлено роль хімічних елементів у виникненні та розвитку фізіологічних і патологічних процесів у живих організмах. Приведено зв'язок біонеорганічної хімії з біохімією, фармацевтичною та координаційною хімією, показано можливість практичного застосування сучасних досягнень теоретичної хімії у поясненні будови та властивостей природних комплексів.

© Хацевич О.М., 2020

©Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, 2020

ЗМІСТ

ЗМІСТ	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ В БІОНЕОРГАНІЧНІЙ ХІМІЇ	6
1.1. Роль і значення води в біосистемах	7
1.2. Роль біометалів	8
1.3. Накопичення мінеральних речовин у рослинах	14
1.4. Іонний обмін у біосистемах	16
РОЗДІЛ 2. ВЗАЄМНА ВИБІРКОВІСТЬ ТА СПОРІДНЕНІСТЬ МЕТАЛІВ І ЛІГАНДІВ. ПРИНЦИП ЖМКО.	19
2.1. Симбіоз лігандів	20
2.2. Класифікація біолігандів	22
2.3. Неорганічні речовини як біоліганди	23
2.4. Амінокислоти як біоліганди	25
2.5. Пептиди та білки як біоліганди	27
2.6. Нуклеїнові кислоти як біоліганди	31
2.7. Вуглеводи як біоліганди	35
2.8. Ліпіди як біоліганди	38
РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІЧНИХ ЕЛЕМЕНТІВ	40
3.1. Макро- і мікроелементи	42
3.2. Короткий огляд біологічної ролі найважливіших неметалів	43
3.2.1. Оксиген	44
3.2.2. Карбон	46
3.2.3. Гідроген	47

3.2.4. Нітроген	48
3.2.5. Фосфор	50
3.2.6. Сульфур	51
3.2.7. Галогени	53
3.2.8. Інші неметали	54
3.3. Лікарські препарати на основі неметалів	55
3.4. Біологічна роль металів	59
3.4.1. Біометали	59
3.4.2. Біометали - s- елементи	62
3.4.3. Біометали - d- елементи	66
3.4.4. Біологічна роль деяких металів, що не відносяться до біометалів	77
3.4.4.1. Токсична дія металів	77
3.4.4.2. Метали - зонди в біохімічних дослідженнях	79
РОЗДІЛ 4. ЛІКАРСЬКІ ТА ДІАГНОСТИЧНІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ БІОКООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК	81
4.1. Лікарські препарати на основі координаційних сполук металів	82
4.1.1. Метали I і II побічних груп Періодичної системи	82
4.1.2. Метали III групи	83
4.1.3. Рідкоземельні елементи	84
4.1.4. Елементи V- VIII групи	86
4.2. Основні фактори утворення стійких металокомплексів	89
4.3. Моделювання металоферментних процесів	90
4.4. НЕорганічні біоматеріали	115
ЛІТЕРАТУРА	121

ВСТУП

Біонеорганічну хімію можна вважати своєрідним «містком» між неорганічною хімією і біохімією. Основним завданням БНХ є вивчення ролі хімічних елементів у виникненні та розвитку фізіологічних і патологічних процесів у живому організмі. Звідси випливає тісний зв'язок БНХ з біохімією, медициною, фармакологією, екологією. Кожна з цих галузей науки підходить до вивчення БНХ зі свого боку і використовує властиві цій конкретній науці методи дослідження. За висловом одного з її основоположників Р.П.Дж. Уільямса «біонеорганічна хімія в даний час схожа на неорганічну хімію до відкриття Періодичного закону». Дійсно, незважаючи на накопичений до теперішнього часу матеріал про роль хімічних елементів в біосфері, про участь як простих, так і складних хімічних сполук у життєво важливих процесах, механізми дії безлічі природних сполук до кінця не з'ясовані. Можна тільки зробити висновок, що властивості елементів (ступінь окислення, координаційне число і ін.), притаманні їм в біосфері, часто відрізняються від тих, які ці елементи проявляють у геосфері.

Особливу увагу БНХ приділяє ролі елементів - металів у живому організмі. Як відомо, однією з головних функцій іонів металів є здатність до комплексоутворення, тому БНХ по суті своїй є біокоординаційною хімією (БКХ). Основні завдання БНХ і БКХ можна сформулювати так:

- ✓ вивчення на молекулярному рівні взаємодії металів (у першу чергу біометалів) з біолігандами;
- ✓ моделювання біологічних і біохімічних процесів;
- ✓ використання результатів БНХ в медицині: діагностика захворювань, створення нових препаратів і встановлення механізму їх дії;
- ✓ застосування в охороні навколишнього середовища, в агротехніці.

Однією з основних проблем БНХ є правильне перенесення (екстраполяція) результатів, отриманих *in vitro* (тобто «в пробірці»), на пояснення процесів, що протікають *in vivo*, (тобто в живій природі).

РОЗДІЛ 1.
ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ
В БІОНЕОРГАНІЧНІЙ ХІМІЇ

Організм – це складним чином організована система, функціонування компонентів якої здійснюється в тісному взаємозв'язку. Звичайно, основне місце в живих об'єктах займають складні органічні молекули, однак їхнє призначення не може бути реалізоване без певного сприяння деяких низькомолекулярних речовин, серед яких особливо виділяються вода (як середовище, що складає близько 70 % маси людського тіла) і неорганічні катіони та аніони, роль яких важко переоцінити.

Біохімія розглядає закономірності будови, розподілу та перетворення хімічних зв'язків у процесі життєдіяльності організмів. Це означає, що дана наука серед вчень про живе багато в чому працює на визначальному рівні організації матерії. Біонеорганічна хімія як один з розділів біохімії досліджує структуру і функціональну активність комплексів іонів металів з різноманітними лігандами, розглядаючи ті ж проблеми, але під іншим кутом, оскільки в переважній більшості процесів беруть участь комплекси біомолекул. Як самостійна дисципліна біонеорганічна хімія сформувалася в 70-і рр. ХХ ст. Ця наука широко використовує уявлення квантової механіки, хімії координаційних зв'язків і біології. Важливість біокоординаційних досліджень точно підкреслив Дж. Вуд: «Якщо ви вважаєте, що біохімія - це органічна хімія живих систем, то ви помиляєтеся, біохімія - це координаційна хімія живих систем». Результативність такого підходу для фундаментальних досліджень і прикладних розробок полягає в тому, що він дозволяє використовувати координаційні сполуки як моделі біологічних систем. Організм – це система величезної кількості комплексоутворювачів та лігандів, з певним співвідношенням між ними. Порушення балансу компонентів (металолігандного гомеостазу) призводить до розвитку патологічних станів. Тому вивчення процесів взаємодії «метал-ліганд» є ключем до пошуку нових лікарських засобів. Відзначимо, що в процесах

обміну речовин фундаментальну роль відіграє біокаталіз, причому близько 30 % компетентних молекул складають металоферменти, і доступне штучне відтворення подібних систем, здатне привести до технологічної революції.

У складі живих організмів виявлено понад 60 хімічних елементів, роль у життєдіяльності і вміст яких неоднакові. Шість із них - C, N, H, O, P, S - утворюють основу живої матерії (**органогени**). Ще десять елементів вкрай важливі для підтримки структури та функціональної активності біополімерів - це так звані **метали життя**: Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Mn, Cu, Co, Mo. Функції інших поки остаточно не встановлені.

1.1. Роль і значення води в біосистемах.

Ключова роль у функціонуванні живих систем належить воді, яка становить 70 % маси людського тіла (з них 2/3 - внутрішньоклітинна і 1/3 - позаклітинна вода). Відзначено, що чим молодший організм або орган, тим вищий вміст води в ньому; це корелюється також з інтенсивністю клітинних процесів. У структурному відношенні вода - динамічна система асоціатів із середнім часом життя між актами перебудови 10^{-10} с. Процес розчинення речовин змінює стан води у зв'язку з реструктуризацією водневих зв'язків. Так, в полі дії йона відбувається орієнтація диполів з утворенням гідратної оболонки. Роль такого взаємовпливу велика при формуванні третинної структури біополімерів, коли гідрофобні групи локалізуються усередині утворення, а гідрофільні - експоновані назовні та піддаються сольватації. Вода легко включається всередину надмолекулярних біокомплексів. Розрахунки показали, що в клітині на молекулу нуклеїнової кислоти припадає 10^5 молекул води, на молекулу білка - 10^4 молекул води, а на молекулу ліпиду - 10^3 молекул води. Отже, вона не може розглядатися як інертне середовище, а є структурним елементом - «матрицею життя». Вода формує єдину внутрішньоклітинну структуру, забезпечуючи упорядкованість біохімічних процесів. Надходження води регулює функціональну активність органел. Не можна не відзначити її транспортні та терморегулятивні функції, а також функції середовища протікання хімічних процесів та їх учасників.

Людина втрачає в середньому 2,5 л води на добу, 6/7 з них заповнюється з їжею, а інша частина - за рахунок продуктів обміну речовин. Регуляція водного обміну контролюється діуретичним гормоном і вазопресином (антидіуретичним гормоном). Крім того, специфічний вплив інших іонів: іон Na^+ викликає затримку води в тканинах, а іони K^+ та Ca^{2+} надають зворотний ефект. Що ж стосується сухої речовини, то близько 50 % її припадає на білок, 25 % на нуклеїнові кислоти, 10 % на вуглеводи, 7 % на ліпіди і 8 % на мінеральні речовини.

Таблиця 1

Вміст основних йонів у природних водах (ммоль/дм³)

Іон	М'яка озерна вода	Річкова вода	Жорстка річкова вода	Материкова солона вода	Морська вода	Вода Мертвого моря
Na^+	0,17	0,39	6,13	640	470,2	840
Mg^{2+}	0,15	0,21	0,66	6	53,6	2302
Ca^{2+}	0,22	0,52	5,0	32	10,2	583
K^+	-	0,04	0,11	16	10,0	152
Cl^-	0,03	0,23	13,5	630	548,3	6662
SO_4^{2-}	0,09	0,21	1,4	54	28,3	8,4
HCO_3^-	0,43	1,11	1,39	3	2,35	Сліди

1.2. Роль біометалів

До біометалів відносять найважливіші для організму - Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Mn, Cu, Co, Mo (деякі дослідники схильні включати до цієї групи також V, Ni, Cr). Вміст біометалів у організмі людини масою 70 кг наведено в табл. 2.

Ці елементи поширені нерівномірно, про що свідчать величини їх відносної концентрації в крові (див. табл. 3). Слід зазначити, що вміст речовин помітно змінюється протягом життя.

Таблиця 2

Відносний вміст хімічних елементів в організмі ссавців

Склад елементів		Групи		
В сухій речовині, %	I	II	III	
$10^{-2} - 10^{-3}$				Li, Cs
$10^{-3} - 10^{-4}$	Zn, Fe	Sr		Sn
$10^{-3} - 10^{-5}$	Cu	Cd, Br		Al, Ba, Rd, Ti
$10^{-4} - 10^{-6}$	I	F		Ag, Pb, Ga, Ge,
$10^{-4} - 10^{-7}$	Mn, V, Mo	B, Si, Cr		As, Hg, Bi
$10^{-5} - 10^{-6}$		Be		
$10^{-5} - 10^{-7}$	Co, Ni			Sb, U
$10^{-6} - 10^{-7}$	Se			Th

Нирки виводять продукти метаболізму, проте механізм клубочкової фільтрації вельми економний, тому тільки 1 % рідини, профільтрованої клубочками, перетворюється у сечу. Це перешкоджає виведенню значної кількості будь-якого з біометалів за добу, і їх втрата може бути відновлена за рахунок надходження з їжею. Концентрації іонів d-елементів в організмі підтримуються постійними за рахунок існування механізму металолігандного гомеостазу, основні ланки якого - всмоктування, розподіл, транспортування, депонування та елімінація. Параметри всмоктування та елімінації в нормі збалансовані, тобто при зменшенні надходження в організм того чи іншого мікроелементу знижується його виведення, і навпаки. Для підтримки постійної концентрації іонів металів у організмі існують депоновані та транспортні форми. Наприклад, ферум в організмі ссавців депонується у складі феритину - водорозчинного білка, в якому знаходиться міцелярне ядро неорганічної сполуки феруму (III). У депонованій формі знаходиться близько 25 % феруму. Регуляція металолігандного гомеостазу здійснюється за допомогою нервової, ендокринної та імунної систем. Розглянемо коротко біологічну роль біометалів, їх спорідненість до координування з лігандами (табл. 3).

Таблиця 3

Розміщення в періодичній системі, біологічна роль та здатність до комплексоутворення металів, необхідних для організму людини

Метал	Розміщення в періодичній системі, електронна структура	Біологічна роль	Донорні атоми – центри координації	Склад в 70 кг маси людини, г	Концентрація в крові дорослої людини, мкМ
Na K	Група ІА, s ¹	Перенесення заряду, осмотична рівновага	O	70 250	85200 44500
Mg Ca	Група ІІА, s ²	Утворення кісткової системи, "тригерні" реакції	O	42 1700	1570 2420
Mn Fe Co Cu Mo	Перший перехідний ряд	Каталіз редокс реакцій, утворення активних центрів ферментів	O N, O N, O N, S S	<1 7 <1 <1 <1	2.18 8590 0.71 14.8
Zn	Група ІІВ, d ¹⁰	Каталіз з участю кислот Льюїса	N, S	<1	138.4

З лужних металів найважливіші натрій і калій. Як відомо, вони не утворюють міцних комплексів, проте формують асоціати за механізмом іон-дипольної взаємодії. Так, через більшу поверхневу густину заряду радіус гідратованого іону натрію вищий, ніж гідратованого іону калію. Іон Na⁺ - основний позаклітинний катіон організму, тоді як іон K⁺ - внутрішньоклітинний (див. табл. 4). Незважаючи на подібність у хімічній поведінці, ці йони демонструють біологічний антагонізм. Дані біометали - ключові елементи в підтримці осмотичного тиску, передачі нервового імпульсу, регуляції м'язових скорочень. Їх джерелом для організму служить

рослинна їжа; а натрій, крім того, надходить з кухонною сіллю. Втрати зв'язані з потовиділенням (хлорид натрію) і сечовиділенням (урати і лактати калію і натрію).

Процес життя пов'язаний з підтриманням нерівноважного стану. У відношенні даних металів таким є їх розподіл щодо клітинних мембран. Найбільш вивчений енергозамінний Na^+/K^+ - насос в клітинах тварин, завдяки якому в клітині підтримується велика концентрація йонів K^+ і менша йонів Na^+ в порівнянні з навколишнім середовищем, на цей процес витрачається енергія АТФ.

Таблиця 4

Іонний склад міжклітинної та внутрішньоклітинної рідини

Іони	Міжклітинна рідина, С ммоль/л	Внутрішньоклітинна рідина, С ммоль/л
Натрій	145	10
Калій	4	160
Кальцій	2,5	1
Магній	1	13
Хлорид	114	3
Фосфати	1.1	55.6
Гідрокарбонат	31	10
Сульфат	0.5	10

Іони лужноземельних металів магнію та кальцію менш полярні у порівнянні з іонами Na^+ і K^+ та можуть утворювати комплексні сполуки з координаційним числом 6. Хімічні зв'язки в багатьох сполуках магнію носять ковалентний характер. Іони Mg^{2+} беруть участь у формуванні третинної структури ДНК, передачі нервового імпульсу, активують ряд ферментів (гексокінази та інших трансферази фосфатів, аргінази, лігази у синтезі нуклеїнових кислот). Іони Ca^{2+} необхідні для формування кісткової тканини, в процесі лактації, при реалізації серцевих скорочень, а також є чинником згортання крові та активізують деякі ферменти. Рівень кальцію регулює спеціальний гормон - кальцитонін. Джерело даних біометалів - рослинна їжа, а кальцію - ще й молочні продукти.

Незважаючи на різноманітність можливих ступенів окиснення, марганець в живих організмах представлений комплексами Mn (II) і Mn (III) з координаційним числом 6. Відзначено його підвищену спорідненість до карбоксильних і фосфатних груп, а також деяка функціональна взаємозамінність з магнієм. Марганець необхідний для роботи таких ферментів, як аміно-ацилтрансферази, карбоксилази, метаболону циклу Кребса. Надходження марганцю в організм відбувається з рослинною їжею.

Залізо - найважливіший біометал; для його біокоординаційних сполук характерні два ступені окиснення - Fe (II) і Fe (III), а також координаційне число 6. Розподіл феруму в організмі людини наступний: у складі гемоглобіну – 70 %, оксидоредуктаз - 15%, феритину і гемосидерину - 15%. Добова потреба в Fe становить близько 30 мг і поповнення відбувається за рахунок м'ясних продуктів. Нестача феруму призводить до розвитку залізодефіцитних анемій, надлишок – до сидероз. Основні функції біокомплексів феруму (II, III) - участь у транспорті кисню, роботі ферментних систем і електрон-транспортних ланцюгів. Ступінь окиснення заліза в біокомплексах залежить від виконуваної ролі (+2 в гемоглобіні, +3 в оксидазі, а змінна - в цитохромах).

Кобальт в організмі знаходиться у вигляді комплексів Co (II) з координаційним числом 4 або 6 і Co (III) з координаційним числом 6. Цей біометал входить до складу вітаміну B₁₂, і його нестача призводить до розвитку анемій. Джерела цього біометалу - рослинна їжа і печінка тварин. Найважливішою функцією Co (II) є активація ферментних систем, таких як альдолаза, карбоангідраза. Встановлена можливість оборотного транспорту кисню за участю іонів Co (II), а також їх участь у протеолізі.

Мідь в організмі також виявлена у двох ступенях окиснення - Cu (I) з координаційним числом 2 або 4 і Cu (II) з координаційним числом 4 або 6. Даний елемент депонується в печінці і є центральною частиною оксидоредуктаз (аскорбатоксидази, поліфенолоксидази). Виявлений фунгіцидний ефект сполук Cu (II).

Цинк існує в біосистемах тільки у вигляді комплексів Zn (II) (тетраедричних з координаційним числом 4 або октаедричних з координаційним числом 6). Цей біометал представлений як у рослинних, так і в тваринних об'єктах і, як правило, надходить з їжею в достатніх кількостях. Цинк бере участь у формуванні мультимірів білкових молекул, активує ряд ферментів (карбоксіпептидази, ДНК-полімерази).

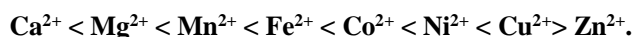
Незважаючи на різноманіття ступенів окиснення **молібдену**, в організмі домінують оксокомплекси Mo (VI). Даний біометал активує ксантинооксидазу - найважливіший фермент в обміні азоту. Відзначено також роль іонів молібдену у формуванні зв'язку між флавиновим коферментом і апоферментами.

Основні приклади участі металів у різних біологічних процесах:

1. Реалізація механізмів запуску і контролю. Іони Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} регулюють м'язові скорочення, виділення гормонів і медіаторів, причому, іони K^+ і Mg^{2+} , будучи внутрішньоклітинними катіонами, стабілізують архітектуру клітини і активують ряд ферментів. Навпаки, іони Na^+ і Ca^{2+} - позаклітинні катіони і за своїми функціями є протилежні хімічним аналогам.

2. Контроль структури біополімерів і протікання матричних процесів. Іони Mn^{2+} , Mg^{2+} і Ca^{2+} надзвичайно важливі для підтримки певної конформації нуклеїнових кислот. Іони Mg^{2+} і Ca^{2+} беруть участь у зміцненні численних ліпопротеїнових мембран. Ці біометали виконують роль матриці для орієнтації функціональних груп при ферментативному каталізі за типом E-M-S (де E - фермент, M- іон металу, S - субстрат) за участю аргінази і ряду карбоксилаз.

3. Біометал - кислота Льюїса. У цьому випадку слід враховувати координацію до певних донорних центрів і поляризацію ліганда в результаті утворення координаційного зв'язку. Для цього підходить емпіричний ряд Ірвінга-Вільямса:



4. Каталіз окиснювально-відновних реакцій. У цьому аспекті виділяється група перехідних металів, здатних реалізовувати кілька стабільних ступенів окиснення - Fe (II, III), Cu (I, II), Co (II, III), Mo (IV, VI). Як приклади досить назвати такі ферумвмісні системи, як каталаза і цитохром, або купрумвмісні - супероксиддисмутаза і цитохром С-оксидаза.

5. Транспорт і депонування металу. Для транспорту біометалів служать спеціальні білки (для феруму - трансферин, купруму - церрулоплазмін), а їх депонування відбувається у ряді органів, основний з яких - печінка, де, наприклад, ферум перебуває у складі феритину, а купрум, цинк - у складі металопротеїнів).

1.3. Накопичення мінеральних речовин у рослинах

У водоростях накопичується значно більше мінеральних речовин, ніж у наземних рослинах. Поглинання мінеральних елементів водоростями не завжди знаходиться у прямій залежності від вмісту в навколишньому середовищі. Так, купрум навіть у високих концентраціях (10 мг/дм^3) не впливає на швидкість росту *Euglena gracilis*, а Кадмій помітно знижує цю швидкість вже в концентрації 3 мг/дм^3 . Швидкість росту водоростей зменшується із збільшенням концентрації Cd^{2+} . Вміст Cu^{2+} в клітинах завжди нижчий, ніж у середовищі, тоді як вміст Cd^{2+} у них поступово починає перевищувати його вміст у середовищі. Так, у *Anabaena cylindrica* кадмій у підвищеній концентрації ($C=2 \cdot 10^{-6} \text{ моль/дм}^3$) викликає хлороз, клітинні деформації, а також зменшення частоти гетероцист. Він є найбільш токсичним важким металом для морських організмів. Нормальна концентрація Cd^{2+} у морській воді становить $2 \cdot 10^{-8} \text{ моль/дм}^3$. Для зеленої водорості *Ulvalactuca* і бруї *Laminaria sacharina* токсична дія Кадмію відмічена при концентрації Cd^{2+} $0,8-2,6 \cdot 10^{-6} \text{ моль/дм}^3$, а при $C=4,5 \cdot 10^{-6} \text{ моль/дм}^3$ водорості у більшості випадків гинуть. Цей елемент акумулюється в клітинах, де його вміст зростає в 100–150 разів. Після перенесення водоросі *Li sacharina* в середовище, в якому відсутні Cd^{2+} , відновлення не відбувається так як Cd утворює в тканинах водорості стійкі сполуки. Підвищена

концентрація Купруму в живильному середовищі повністю інгібує ділення клітин синьо-зелених водоростей. Для *Microcystis aeruginosa* такою концентрацією є 25–27 мг/дм³ Cu²⁺, а для *Synechocystis minuscula* – 30 мг/дм³ Cu²⁺. Аналогічний вплив на поділ клітин виявляє нікол. Деякі прісноводні водорості можуть накопичувати плюмбум, вміст якого досягає 20 % сухої біомаси. Різні водорості (*Cladophora*, *Rhizoclonium*, *Hydrodictyon*, *Oscillatoria* та ін.) практично використовуються для очищення промислових стоків, що містять Плюмбум. При цьому Плюмбум зв'язується з клітинними стінками водоростей і, якщо не перевищені допустимі межі, водорості не пошкоджуються.

За ступенем токсичності важкі метали поділяються на три групи. До першої відносяться Cu, Zn, Fe. Під їх впливом не відбувається нормальний поділ клітин, ланцюгові колонки вкорочуються, інгібується утворення хітинових тканин, що з'єднують окремі клітини. Вважають, що ці метали блокують процеси кремнієвого обміну. До другої групи відносять Hg, Cd, Pb. Вони викликають розпад позаклітинних метаболітів. У результаті формуються грудкоподібні колонії, клітини яких стають зігнутими і видовженими. До третьої групи входять Sr, Ni, Se, Sb, As. Вони не викликають помітних порушень у морфології і фізіології водоростей при незначних концентраціях, а при значних дають ефект, подібний до дії важких металів першої та другої груп. Для дватомової водорості *Navicula inceria* найбільш токсичними є Cd, а потім Pb. Токсичність Cu і Zn майже на порядок нижча. Як індикатори при забрудненні водоймищ токсичними металами Cu і Zn використовують водорості *Skeletonema costatum* і *Nitzschia longissima*. Оптимальною концентрацією Cu²⁺ для їх росту є 10 мкг/дм³, а 25 мкг/дм³ затримує їх розвиток. Ці водоростя терпимі до Zn. Протягом тривалого часу вони витримують концентрацію Zn²⁺ 150 мкг/дм³. При високих концентраціях сполук Цинку відбувається розпад колоній цих водоростей. Для визначення токсичності Mn і Zn у воді можна використати *Chlorella pyrenoidosa*. При концентрації Mn²⁺ 50 мг/дм³ і Zn²⁺ 200 мг/дм³ водорість

гине через 96 годин. Вміст Mn і Zn в тканинах хлорели в сотні разів перевищує рівень цих елементів у навколишньому середовищі. У клітинах хлорели накопичується і уран, причому мертві клітини поглинають його більше, ніж живі. Дваторові водорості потребують Бор. При його дефіциті в культуральному середовищі поділ їх клітин припиняється через 24 – 30 годин. Через 48 годин у клітинах наступають незворотні зміни: майже вдвічі збільшується їх об'єм, підвищується вміст білків, нерозчинних вуглеводів, фенолів, хлорофілів, вдвічі зростає інтенсивність темного дихання. Деякі морські водорості для свого розвитку потребують Ванадій (бура водорість *Fucus spiralis*, зелена водорість *Enteromorpha compressa*).

1.4 Іонний обмін в біосистемах

Дуже мала кількість води, яка присутня в організмі тварин, знаходиться в істинно мобільному стані, що є характерним для неживої природи. Основна частина води є компонентом внутрішньоклітинних і зовнішньоклітинних структур. Одна з головних ролей серед них належить глікопротеїновому компоненту (зокрема, протеогліканам і кислим мукополісахаридам), що складаються з молекулярних поліаніонів та утворює сітчасту структуру. Негативні заряди таких макромолекул нейтралізуються іонами Na^+ , які в свою чергу оточуються гдратною оболонкою. Внаслідок всіх взаємодій утворюються желеподібні або сильно гідратовані структури, в яких вода та іони швидко обмінюються, встановлюється стаціонарний стан, характерний для живих систем. Так само вода зв'язується і в структурі клітин. У розрахунках прийнято, що вода розподілена між двома середовищами, які називають внутрішньоклітинними і зовнішньоклітинним. Як зазначено вище, загальний вміст води у тілі дорослої людини масою 70 кг становить 42 л, з яких на внутрішньоклітинне середовище припадає 28 л (40 %), а на зовнішньоклітинне – 14 л (20 %), з яких плазма має 3,5 л (5%). Окремі середовища розділяються мембранами, властивості яких визначають транспорт води, тобто утворення градієнту концентрації.

Таблиця 5

Катіонний склад рідин тіла людини і тварини

Іони	Внутрішньоклітинна рідина		Плазма		Інтерстиціальна рідина	
	мМ	мекв/л	мМ	мекв/л	мМ	мекв/л
Na ⁺	10	10	142	142	144	144
K ⁺	160	160	4	4	4	4
Ca ²⁺	1	2	2,5	5	1	2
Mg ²⁺	13	26	1,5	3	1	2
		198		154		152

Таблиця 6

Аніонний склад рідин тіла людини і тварини

Іони	Внутрішньоклітинна рідина		Плазма		Інтерстиціальна рідина	
	мМ	мекв/л	мМ	мекв/л	мМ	мекв/л
Cl ⁻	3	3	103	103	114	114
HCO ₃ ⁻	11	11	279	27	30	30
HPO ₄ ²⁻	50	100	1	2	1	2
SO ₄ ²⁻	10	20	0,5	1	0,5	1
Органічні аніони			5	5	5	5
Білки	8	64	2	16	(0,1)	5
		198		154		152

В рідині швидко утворюється рівновага, за якої звісно ж дотримується умова електронейтральності розчину, тобто рівна кількість позитивних і негативних зарядів. Загальна осмоляльна концентрація зовнішньоклітинної рідини близько 0,3 осмоль/л, а рН знаходиться в межах 7,35 – 7,45. Постійність складу внутрішнього середовища забезпечується регуляторним механізмом легенів та нирок. Нирки беруть участь у підтриманні рН середовища, здійснюючи наступні процеси:

- обмін Na⁺ на H⁺,
- обмін HPO₄²⁻ на H₂PO₄ до NH₃ з утворенням NH₄⁺. Нирки беруть участь у збереженні осмотичного тиску та іонного складу через диференційоване

утворення сечі. Вони також виділяють відходи метаболізму (сечовину, креатинін та чужерідні речовини). Вода розподіляється в організмі між двома головними середовищами: внутрішньоклітинним (внутрішньоклітинна рідина) і зовнішньоклітинним (зовнішньоклітинна рідина – інтерстиціальна рідина, плазма, лімфа). Вода вільно проникає шляхом дифузії між цими середовищами, але рух розчинених в ній речовин строго регулюється.

РОЗДІЛ 2.

ВЗАЄМНА ВИБІРКОВІСТЬ ТА СПОРІДНЕНІСТЬ МЕТАЛІВ І ЛІГАНДІВ. ПРИНЦИП ЖМКО

В організмі присутня величезна кількість потенційних комплексоутворювачів та лігандів. Кількісний квантово-хімічний опис є точним і універсальним, однак складність структури об'єктів та різноманітність процесів життєдіяльності виступили передумовою розробки напівемпіричних концепцій, що характеризують взаємну вибірковість та спорідненість йона металу і ліганда при утворенні координаційного зв'язку типу $M \leftarrow L$ на якісному рівні. У зв'язку з цим найбільш важливі наступні аспекти:

- встановлення груп поліфункціональної біомолекули, з якими координований йон металу;
- контроль конкурентних процесів за участю різних біолігандів (у тому числі лікарських засобів) за даний метал з терапевтичною чи діагностичною метою.

Одним з найпродуктивніших підходів у цій галузі є використання принципу жорстких та м'яких кислот і основ (ЖМКО) Р. Пірсона. Згідно з цим принципом кислотно-основні взаємодії протікають таким чином, що жорсткі кислоти переважно зв'язуються з жорсткими основами, а м'які кислоти – з м'якими основами.

При віднесенні сполук до тієї чи іншої групи враховують їх хімічний склад, електронну будову і порівняльну стійкість утворених ними комплексів: $A^+ : B \rightleftharpoons A : B$ (де А - кислота Льюїса, В - основа Льюїса) (див. табл. 7).

Бажане зв'язування однойменних реагентів пояснюється тим, що найефективніше взаємодіють близькі за енергією орбіталі. У разі жорстких реагентів реалізується переважно електростатична взаємодія, а для м'яких - ковалентна. Зіставлення стійкості комплексів по відношенню до базових

представників (H^+ , CH_3Hg^+ , F^- , I^-) дозволило розділити кислоти і основи на групи. У табл. 8 наводяться приклади основних груп.

Таблиця 7

Характеристики кислот і основ згідно з принципом ЖМКО

Тип	Кислоти	Основи
Жорсткі	акцептори; мають високі позитивні заряди, низьку поляризованість, низьку енергію НСМО; важко відновлюються	донори; мають низьку поляризованість, високу електронегативність, низьку енергію ВЗМО; важко окиснюються
М'які	акцептори; мають більш низькі позитивні заряди, високу поляризованість, високу енергію НСМО; легко відновлюються	донори; мають високу поляризованість, низьку електронегативність, високу енергію ВЗМО; легко окиснюються

2.1. Симбіоз лігандів

Принцип ЖМКО добре зарекомендував себе при врахуванні специфічних взаємодій, розгляді конкуруючих процесів, поясненні зв'язування іонів металу в біологічних системах. Так, зростання ступеня окиснення металу підвищує його жорсткість за даною класифікацією. Помічено, що різні окиснювальні стани стабілізуються відповідними лігандами. У зв'язку з цим слід вказати на таке явище, як симбіоз лігандів. Він полягає у переважному включенні до складу комплексу ліганда, близького за ступенем жорсткості або м'якості, що вже знаходяться в координаційному вузлі ліганда. Отже, лужні і лужно-земельні біометали переважно утворюють комплекси з водою, неорганічними аніонами (CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , SO_4^{2-}) і містять карбоксил органічні речовини (лактат, глутамат). Перехідні ж метали мають спорідненість до нітрогенвмісних і

сульфурвмісних молекул, причому природа найефективнішої донорної групи залежить від ступеня окиснення комплексоутворювача.

Таблиця 8

Класифікація жорстких і м'яких кислот і основ

Тип	Кислоти	Основи
Жорсткі	H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Al^{3+} , Ti^{4+} , BF_3 , AlH_3 , CO_2 , RCO^+ , $HNaI$, SO_3 , UO_2^{2+}	F^- , Cl^- , OH^- , H_2O , ROH , $CH_3CO_2^-$, NH_3 , ClO_4^- , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , NO_3^-
Проміжні	Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , $C_6H_5^+$, R_3C^+ , NO^+ , SO_2 , $B(CH_3)_3$	анілін, піридин, N_3^- , Br^- , NO_2^- , SO_3^{2-}
М'ягкі	CH_3Hg^+ , Cu^+ , Ag^+ , Cd^{2+} , Hg^+ , Hg^{2+} , R^+ , BH_3 , Hal^+ , I_2 , карбени, хінони	I^- , H^- , CO , CN^- , R_3P , R_2S , RSH , SCN^- , $S_2O_3^{2-}$, алкени, арени

На підставі даного підходу легко пояснити добре відому токсичність сполук ряду важких металів - так званих тіолових отрут (кадмію, свинцю, меркурію). Вони міцно блокують тіольні функції в активних центрах багатьох ферментів, а в організмі в нормі відсутні сполуки, здатні конкурувати з ними. Вище сказане підтверджує прогностичну ефективність принципу ЖМКО.

При розгляді інших аспектів взаємодії « метал - ліганд » слід зазначити, що йон металу може змінювати вибірковість органічного ліганда:

- впливаючи на розподіл електронів у ліганді;
- підвищуючи реакційну здатність активного центру ліганда;
- викликаючи зміну конформації ліганда;
- забезпечуючи можливість приєднання або відриву електрону;
- збільшуючи ліпофільність ліганда і, послідовно, його здатність проникати в живу клітину.

2.2. Класифікація біолігандів

В організмі є порівняно невеликий набір простих молекул, що беруть участь в біохімічних процесах. Більшість з них взаємодіють один з одним, утворюючи макромолекули (біополімери) дуже складної структури. Властивості таких макромолекул залежать від природи простих молекул, що входять до їх складу, від порядку їх зв'язування, а також від просторової структури утвореного біополімеру. Звичайно, у водній фазі організму знаходяться також і прості неорганічні аніони (хлорид, сульфат, карбонат, фосфат), які взаємодіють з іонами металів. Але одна з найбільш характерних особливостей живих систем - це утворення макромолекул - біополімерів. Існує три найважливіших типи біополімерів: полісахариди, білки (протеїни) і нуклеїнові кислоти.

Молекули полісахаридів побудовані з великої кількості ідентичних структурних одиниць, що повторюються, роль яких можуть грати, наприклад, прості вуглеводи (глюкоза або фруктоза).

Таблиця 9

Ієрархія біолігандів

Макромолекули та їх аналоги	Полісахариди	ДНК, РНК	Протеїни	Мицелли
Молекули з середньою молярною масою	Олігосахариди	Нуклеотиди	Пептиди	Ліпіди
Низькомолекулярні речовини	Вуглеводи	Азотні основи, фосфати	Амінокислоти	Жирні кислоти, спирти

Головний тип біополімерів клітини - це білки. Вони утворюються в результаті поєднань 21 амінокислоти. При взаємодії амінокислот утворюються пептиди, які, взаємодіючи з амінокислотою, утворюють поліпептиди. Ланцюги поліпептидів організовані в просторові конфігурації, які й визначають структуру даного білка. Всі амінокислоти, пептиди і білки є

біолігандами з активними донорними атомами (O, N, S та ін.) і можуть утворювати стійкі координаційні сполуки з йонами різних металів. Деякі білки містять у своєму складі чотири міцно зв'язаних піррольних ядра, що утворюють скелет порфіну (рис. 2). У положеннях 1 - 8 можуть перебувати різні замісники, а метал знаходиться у «вікні» порфірину і координує 4 атоми нітрогену.

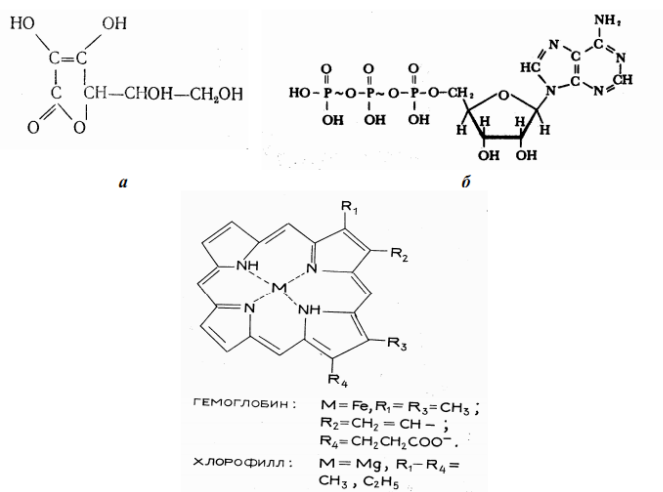


Рис.1. Найважливіші біоліганди: аскорбінова кислота (а);
 АТФ (б); порфіринові комплекси (в).

Дуже важливий клас біополімерів - нуклеїнові кислоти. Ці сполуки виконують функції, пов'язані із зберіганням і передачею біологічної інформації. Саме в молекулах нуклеїнових кислот закодовані всі необхідні відомості для синтезу різноманітних протеїнів, необхідних для даного організму. Подібно до того як полісахариди побудовані з простих цукрів, а протеїни - з амінокислот, нуклеїнові кислоти побудовані з нуклеотидів. Найважливішим нуклеотидом є аденозин трифосфорної кислоти (АТФ) (рис. 1). З точки зору координаційної хімії, АТФ - активний ліганд, оскільки містить різноманітні донорні атоми для координації з іонами металів. Це і

гетероциклічні атоми нітрогену азотистої основи, і атоми кисню фрагменту рибози, і атоми кисню фосфатної групи.

Біолігандами можуть виступати різні органічні молекули, що присутні в організмі(ендогенні ліганди), а також ті, що надходять в організм ззовні (екзогенні ліганди): вітаміни, лікарські препарати, токсичні речовини зовнішнього середовища та ін.

2.3. Неорганічні речовини як біоліганди

Основним неорганічним біолігандами є вода. Цей унікальний розчинник має досить високу донорну здатність при координації. У даному процесі вагома роль кислотності середовища. Так, при зниженні рН протони ефективно конкурують з іонами металу за молекули води, молекула води витісняється з комплексу ацидолігандами, а при підвищенні рН в системі з'являється інший потенційний донор - іон OH^- . Утворення координаційного зв'язку полегшує дисоціацію води за кислотним типом, що призводить до гідролізу. Результатом гідролізу має бути утворення малорозчинних основних солей і гідроксидів металів. Так, відповідно до величин їхніх добутків розчинності при рН крові = 7,4 іони Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} повинні перейти в осад. Однак цього не відбувається, оскільки більшість біометалів у організмі зв'язані у різні комплекси з іншими біолігандами, аквакомплекси не є домінуючими. Ймовірно, аквакомплекси є тимчасовою формою зв'язку біометалів, що беруть важливу участь у багатьох біохімічних процесах. Як приклад життєво важливих гідроксокомплексів, можна назвати гідроксоапатит, гідроксокобаламін, феритин.

Іон хлору Cl^- - основний позаклітинний аніон. Відповідно, основна його роль у підтримці осмотичного тиску і мембранної рівноваги. Цей іон необхідний і для генерації соляної кислоти шлункового соку. Інші галогенід-іони представлені в організмі в менших кількостях, але виконують не менш важливі функції. Так, іони фтору F^- необхідні для нормального формування кісткової тканини, особливо зубів, де він концентрується у вигляді фтороапатиту. Для іонів броміду Br^- відзначено седативну дію. А іони йоду I^-

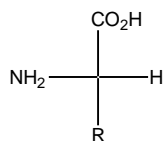
після органіфікації входять до складу тиреоїдних гормонів (тироксину, триодтироніну).

Аніони карбонатної кислоти безперервно утворюються в результаті катаболізму складних органічних речовин. Виникає навіть проблема їх утилізації, яка вирішується газообміном у легенях. Необхідна швидкість встановлення рівноваги $\text{H}_2\text{CO}_3 = \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ підтримується спеціальним ферментом - карбоангідразою. Карбонат- і гідрокарбонат іони створюють буферну систему в крові. Проте їх координаційна спорідненість невелике і виявляється лише при взаємодії з низкою жорстких акцепторів. Дане твердження справедливе і відносно більшості інших оксоаніонів.

Ще одну буферну систему організму утворюють аніони фосфорної кислоти. Вони відіграють найважливішу роль у метаболізмі вуглеводів. Ряд зв'язків фосфату з органічними радикалами - макроенергетичні, що використовується для конденсації і трансформації енергії. Сульфат-іони також внутрішньоклітинні, а сульфатна кон'югація – це один з найважливіших шляхів сольобілізації ксенобіотиків для полегшення їх виведення з організму.

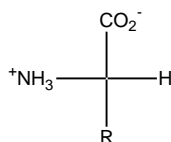
2.4. Амінокислоти як біоліганди

В усіх природних об'єктах виявлені амінокислоти, що є, з одного боку, будівельними блоками для білків, а з іншого - самостійними лігандами. Цей набір практично постійний і включає близько 20 різних молекул. Аналіз структури таких амінокислот показав, що вони є первинними α -амінокислотами та належать до L-ряду :



D-амінокислоти в природі - рідкісне явище (вони беруть участь у побудові бактеріальної клітинної стінки), що є важливим моментом для функціонування стереоспецифічних ферментів. Амінокислоти - кристалічні

речовини з досить високою температурою плавлення, розчинні у воді. У біологічних умовах основною формою їх існування в розчині є цвіттер - іони:

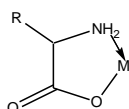


Деякі амінокислоти - ізолейцин (Ile), лейцин (Leu), лізин (Lys), метіонін (Met), фенілаланін (Phe), треонін (Thr), триптофан (Trp), валін (Val) - незамінні і повинні поступати у людський організм з їжею, оскільки не можуть в ньому синтезуватися. Частково замінними є аргінін (Arg) і гістидин (His), умовно-замінним - цистеїн (Cys). Амінокислоти беруть участь у синтезі білка та інших анаболічних процесах, а також в катаболічних процесах, причому, кінцевим продуктом їх деструкції в печінці є мочевино. Відзначимо, що комплексування з біолігандами використовується в хімічному аналізі з середини XIX століття, коли була розроблена і запропонована біуретова проба. У складі будь-якої амінокислоти є, щонайменше, два донори центру - карбоксильна і аміногрупи. Крім того, в бічному ланцюзі можуть міститися карбоксильні, гідроксильні, тіольні та аміногрупи. Така будова молекул обумовлює можливість хелатування при взаємодії з іонами металів, а в разі участі бічних груп дентатність ліганда може перевищувати 2. У бічному ланцюгу природних амінокислот присутні наступні донорні центри:

- карбоксильна група (аспарагінова і глутамінова кислоти);
- гідроксильна група (серин, треонін, тирозин);
- сірковмісні групи (цистеїн, цистин, метіонін);
- азотвмісні групи (аргінін, лізин, гістидин).

Ефективність координації амінокислот значно залежить від рН середовища, оскільки протони здатні конкурувати з біометалом за ліганд. Тому в кислому середовищі, коли більшість вищевказаних груп протонувана,

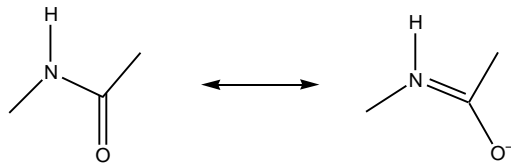
комплексоутворення протікає менш інтенсивно. У більшості випадків амінокислоти утворюють хелатні комплекси, що містять такий фрагмент:



Утворення хелатного комплексу передбачає виграш в ентропії, тому випадки, коли амінокислоти виступають як монодентатні ліганди, досить рідкісні і реалізуються тільки при особливих перевагах, які можна пояснити з позицій концепції ЖМКО. Так, досліджені стійкі комплекси Ag (I) і Pt (II), де амінокислота зв'язана з іоном металу за допомогою аміногрупи. Навпаки, тільки карбоксильна група задіяна в ряді комплексів Ca^{2+} та Mg^{2+} , а також при низьких значеннях рН, коли аміногрупа протонувана. Карбоксильна група здатна також брати участь, як мостик в складних комплексах і як бідентатний ліганд, проте утворюється чотиричленний цикл не занадто стабільний. Слід підкреслити, що поведінка амінокислоти, як ліганду в значній мірі зумовлена і природою металу-комплексоутворювача, відповідно до концепції ЖМКО.

2.5. Пептиди та білки як біоліганди

Ускладнення організації молекул при переході від амінокислот до їх олігомерів (пептидів) накладає відбиток і на характер комплексоутворення з їх участю. Для розуміння причин таких змін слід звернутися до їх структурної особливості. У пептиді карбоксильна група і аміногрупа, які є кінцевими, розділені великою кількістю атомів, що накладає конформаційні обмеження і підвищує роль бічних груп при комплексоутворенні. Слід відзначити появу нового донорного центру - пептидного зв'язку. Однак, враховуючи її площинну геометрію, транс-орієнтацію фрагментів та делокалізацію заряду, дана група не дуже ефективна як ліганд. Як правило, донорним центром пептидного зв'язку виступає атом нітрогену, хоча відомо приклади координації за участю атома кисню:



Розглянемо роль бічних ланцюгів амінокислот при комплексоутворенні, враховуючи, що вона зростає при збільшенні кількості пептидних зв'язків та переході до білків.

- Карбоксильна група (аспарагінова Asp) і глютамінова (Glu) кислоти). Тяжіє до зв'язування з жорсткими кислотами (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+}); ефективність взаємодії падає зі зниженням рН.
- Гідроксильна група (серин (Ser), тирозин (Tyr, Thr). Здатна до депротонування тільки в лужному середовищі (на прикладі обмеженої кількості комплексів Cu^{2+} та Zn^{2+}).
- Сірвомісних групи (Cys, Met). Утворюють стійкі комплекси з м'якими кислотами Льюїса, особливо Cu (I), Ag (I), Cd (II), Pt(II); особливо стійкі комплекси дає цистеїн, однак, процес часто ускладнений протіканням побічної окисно-відновної реакції

$$2M^{n+} + 2H^+ + RSSR \rightarrow 2RSH + 2M^{(n+1)+}.$$
- Азотовмісні групи (Arg, His, Lys) утворюють координаційні зв'язки з найбільшим числом біометалів, але найчастіше – з Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II); перешкодою служить кислотність середовища, оскільки протоновані аміногрупи не є лігандами.

У зв'язку з цим пептиди утворюють менш стійкі комплекси, в порівнянні з амінокислотами, що входять до їх складу. Встановлено, що відмінності у величинах констант поступово нівелюються за зростанням числа амінокислотних залишків, найрізкіша відмінність спостерігається між константами, що відповідають комплексам біометалів з вільною амінокислотою і дипептидом. При збільшенні числа залишків у пептиді все більшу роль відіграють внутрімолекулярні взаємодії. Сформована структурна

організація може сприяти комплексуванню, а вакантні місця у координаційній сфері іона металу, як правило, заповнюють молекули води. Але правильним є і зворотно: іон металу може стабілізувати структуру біологічно важливого пептиду та допомагати у реалізації його функцій.

Таблиця 10

Загальні константи стійкості ($\log\beta$) комплексів гліцину і олігопептидів на його основі з деякими біометалами

Ліганд	$\log\beta$			
	Mg^{2+}	Co^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}
Gly	6.45	9.25	15.59	9.96
Gly-Gly	1.06	5.88	11.66	6.57
Gly-Gly-Gly	-	5.59	10.56	6.32

Є безліч прикладів, що ілюструють наскільки тонкий взаємозв'язок структури і функції. Так, молекули інсуліну різних організмів відрізняються одним амінокислотним залишком, що служить видовою ознакою, а формування активної форми даного гормону можливе лише в присутності іонів Zn^{2+} . Ще приклад такого взаємозв'язку: при включенні в молекулу гемоглобіну одного "невірною" амінокислотного залишку (Val замість Glu) відбувається формування дефектних еритроцитів, що призводить до важкого захворювання - серповидно-клітинної анемії.

За своєю будовою білкові молекули - поліпептиди. При обговоренні будови білкових молекул розглядають чотири рівні організації (структури):

- первинна - послідовність розташування амінокислотних залишків у поліпептидному ланцюзі;
- вторинна - спосіб просторової організації поліпептидного ланцюга; основну роль у її формуванні відіграють водневі зв'язки;
- третинна - взаєморозташування в просторі елементів молекули; в її підтримці бере участь ширший спектр сил: дисульфідні і водневі зв'язки, електростатичні і гідрофобні взаємодії; тобто вже тут

з'являється внесок біометалів у формуванні структури, наприклад, аллостерильна регуляція активності ферментів;

- четвертинна - строга організація субодиниць в епімолекулу для деяких білків.

При об'єднанні протомерів у мультимери величезну роль відіграють іони металів, особливо на початковій стадії розпізнавання центрів зв'язування. Розглянемо особливості будови білкових молекул, що забезпечують їх функції як біоліганди:

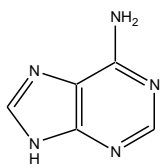
- ✓ роль пептидних груп і бічних радикалів амінокислотних залишків зростає в порівнянні з кінцевими групами у зв'язку з великою протяжністю поліпептидного ланцюга ;
- ✓ третинна структура має на увазі зближення в просторі ряду функціональних груп, значно віддалених один від одного в ланцюзі; як наслідок, в макромолекулі формується ряд потенційних донорних областей, а іону металу надається можливість вибору донорних центрів;
- ✓ поєднання в білку амінокислотних залишків різної природи призводить до зміни зарядів функціональних груп та їх донорних властивостей.

Основними конкурентами біометалів є протони. Оскільки комплексоутворення часто відбувається в порожнині макромолекули, де умови значно відрізняються від водного середовища і реалізується десольватація, то проблематично досліджувати процес на модельних системах. На процес впливає іонна сила середовища і присутність сторонніх речовин, здатних змінювати третинну структуру білка.

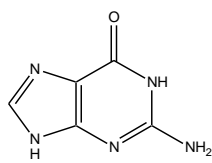
Згідно з даними літератури, найбільш вивчені комплекси білків з Cu (II) і Zn (II), донорними центрами в яких є бічні групи Cys , His , Arg і Glu. Слід зазначити, що білкові комплекси - основна форма існування іонів металу в організмі, тому вони досліджені досить добре.

2.6. Нуклеїнові кислоти як біоліганди

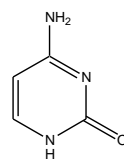
Нуклеїнові кислоти - це макромолекули, побудовані з нуклеотидів, з'єднаних фосфодієфірними зв'язками. Послідовність нуклеотидів у складі ланцюга ДНК складає сутність генетичного коду. Розглянемо структури основ зі складу нуклеїнових кислот:



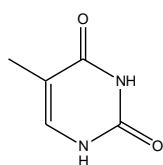
аденін



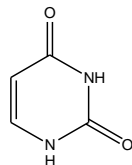
гуанін



цитозин



тимін



урацил

Основи зв'язуються з вуглеводною частиною (D- рибоза, 2 – дезоксі-D-рибозою) β - гликозидним зв'язком, утворюючи нуклеозид. Нуклеозид, в свою чергу, поєднуючись з одним або декількома залишками фосфату в 3'- або 5' положенні, утворює нуклеотид. Нуклеїнові кислоти відрізняються вуглеводною частиною, а також одним з піримідинових основ (тимін в ДНК, урацил в РНК). Як правило, ланцюги РНК одноланцюгові, а ДНК - дволанцюгові, причому основи строго комплементарні.

Встановлено, що іони металів необхідні для нормального функціонування нуклеїнових кислот і беруть активну участь в їх реакціях. Одним із ключових є питання про центри зв'язування даних молекул з іонами металу та їх взаємної конкуренції. Для азотистих основ такими є донорні атоми нітрогену і кисню. Нуклеозиди, крім того, містять гідроксильні групи вуглеводу, а нуклеотиди - ще одну донорну групу - фосфатну. Слід

значити, що для вільних основ комплексоутворення активно відбувається за рахунок витіснення рухомого протону, а у їх похідних положення N-1 піримідинів і N-9 пуринів позбавлені такої можливості. Через велику кількість донорних центрів вивчення комплексоутворення в таких системах - непросте завдання. Однак можна виділити наступні закономірності:

- ✓ в міру ускладнення молекули в ряду основа-нуклеозид-нуклеотид стійкість утворених комплексів зростає (порівняння з нуклеїновими кислотами тут неправомірне в силу їх полімерної природи);
- ✓ для більшості іонів металів міцність координаційної зв'язку слабшає в ряду: фосфат > основа > вуглевод;
- ✓ серед молекул з різними основами стійкість комплексів змінюється у ряді гуанін > цитозин > аденін > урацил > тимін;
- ✓ комплекси ДНК стійкіші від аналогічних для РНК.

Для ілюстрації вищесказаного наведемо величини констант стійкості комплексів деяких металів з аденозином і його нуклеотидами складу 1:1. Вкажемо на їх відповідність ряду Ірвінга - Вільямса. Аналогічні дані отримані для комплексів одного металу з різними основами. Так, для купруму $\log \beta$ комплексів з аденозином дорівнює 0,8 , з цитидином - 1,6 , а з гуанозином - 2,2. У зв'язку з особливим значенням для організму вивчені особливості комплексоутворення молекул АТФ. Встановлено, що:

- іони Ca^{2+} і Mg^{2+} переважно зв'язуються з β - і γ - залишками фосфату;
- іони Zn^{2+} , Mn^{2+} і Ni^{2+} зв'язуються з атомом азоту в положенні 7 аденіну ; додатково можливо зв'язування з залишком фосфату ;
- іон Cu^{2+} здатний зв'язуватися ще й з гідроксильною групою вуглеводу , а також виступати як місток між двома молекулами.

Кожен етап вираження генетичної інформації в організмі здійснюється за участю іонів металів. *Реплікація* – це процес напівконсервативного подвоєння молекул ДНК на основі принципу комплементарності. Встановлено, що для протікання полімеразаційної реакції, крім присутності чотирьох нуклеотидів необхідна наявність в середовищі іонів Mg^{2+} . Один із

ключових ферментів процесу - ДНК-полімераза, містить міцно зв'язані іони Zn^{2+} , за допомогою яких реалізується зв'язування молекули ДНК. Іони ж Mg^{2+} необхідні для приєднання нуклеозидтрифосфату до ферменту. У модельних експериментах показано, що іони Mg^{2+} можуть замінюватися іонами Mn^{2+} , однак при цьому процес дає збої - відбувається включення до складу ланцюга ДНК рибонуклеотидів. Вичерпного пояснення даного факту не запропоновано. Крім того, відкрита система біосинтезу ДНК на РНК як матрицю, де ключову роль відіграє ревертаза - Zn - містить фермент, що активується іонами Mg^{2+} і Mn^{2+} .

Таблиця 11

Характеристики комплексів біометалів з аденозином і його нуклеотидами

Іон метала	log β			
	аденозин	5'-АМФ	5'-АДФ	5'-АТФ
Mn^{2+}	-0.8	2.4	3.5	4.8
Co^{2+}	-0.3	2.6	4.2	4.7
Ni^{2+}	-0.2	2.8	4.5	5.0
Cu^{2+}	0.8	3.2	5.9	6.1
Zn^{2+}	-0.3	2.7	4.3	4.9

Транскрипція - процес переписування генетичної інформації, що міститься в ДНК- матриці про послідовність нуклеотидів у новоутвореній молекулі РНК. Основний фермент процесу - РНК- полімераза потребує сприяння іонів металів (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+}). При цьому, як і в попередньому випадку, іони Mg^{2+} забезпечують нормальне протікання процесу, а іони Mn^{2+} неселективні і часто обумовлюють гомополімерізацію рибонуклеотидів. Відзначимо, що в деяких білкових факторах транскрипції міститься цинк (II). Крім того, ряд іонів металів визначає частоту експресії генів, беручи участь в індукції або репресії процесу транскрипції. Трансляція - процес синтезу білка на матриці РНК. Роль іонів металу в даному процесі - формування необхідної конформації транспортної РНК і рибосом. Так, іони Mg^{2+} необхідні для утримання субодиниць рибосом, і при відхиленні в їх концентрації

спостерігається дисоціація або ж, навпаки, агрегування. Крім того, у разі їх високої концентрації в середовищі посилюється помилкове кодування. Розглянемо особливості комплексів нуклеїнових кислот. Як зазначалося вище, основні центри зв'язування - фосфатні групи і азотисті основи, причому у піримідинів особливо активне положення N - 3 , а у пуринів - положення N- 7. У разі ДНК, як і для білків, загальноприйнято розглядати кілька рівнів організації: первинна структура - послідовність нуклеотидів у ланцюгу, вторинна - конформаційна організація подвійної спіралі, третинна - форма існування молекули в організмі. Іони металу необхідні для реалізації останніх двох структур. Встановлено, що при зниженні концентрації електроліту нижче $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л, ініціюється мимовільне розкручування ланцюгів ДНК. Протіканню цього процесу перешкоджають іони Mg^{2+} і Co^{2+} , що пояснюється їх зв'язуванням з фосфатними групами (в результаті нейтралізується їх заряд і відбувається стабілізація спіралі). Навпаки, іони Cu^{2+} , зв'язуючись з азотистими основами, порушують систему водневих зв'язків, дестабілізують систему і викликають розкручування ланцюгів. А їх присутність перешкоджає ренатурації і новоутворенню спіральних структур. Однак прямих доказів цієї ролі *in vivo* не отримано. Встановлено, що іони Mg^{2+} , Mn^{2+} і Ca^{2+} підвищують поріг термоденатурації ДНК. Іони важких металів, такі як Ag^{+} і Hg^{2+} , реалізують інтеркаляцію, міцно вбудовуючись у спіральну структуру між основами. Константи стійкості комплексів різних металів з ДНК лежать в межах від 10^4 до 10^6 ; причому комплекси купруму (II) і полівалентних катіонів нерозчинні. Відзначено позитивний вплив іонів Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} і Co^{2+} на реактивацію денатурованих молекул РНК; як і у випадку ДНК, іони Cu^{2+} надають дестабілізуючий вплив. РНК більш лабільний біополімер та іони металу каталізують його деполімеризацію, причому у випадку іонів Cd^{2+} і Zn^{2+} основний продукт – нуклеотиди, у разі Pb^{2+} – нуклеозиди, а для Al^{3+} і Bi^{3+} – олігомери. Ключові ферменти обміну нуклеїнових кислот – нуклеази, вони також є метал-залежними ферментами;

причому для ДНКаз активатори – іони Mg^{2+} , Mn^{2+} і Co^{2+} , а для РНКаз – іони Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} і Zn^{2+} .

Нуклеопротейіни є комплексами нуклеїнових кислот і білків. Це основна форма існування нуклеїнових кислот у клітині, що відіграє ключову роль в стабілізації ДНК і регуляції передачі генетичної інформації. Останніми роками ця група сполук інтенсивно вивчається у зв'язку з регуляцією активності геному. Встановлено, що білкова частина необхідна для підтримки третинної структури ДНК. Перший рівень надскрученого стану нуклеїнової кислоти в хроматині підтримується гістонами, які втримують ділянку молекули протяжністю близько 200 нуклеотидних пар і утворюють нуклеосоми. Амінокислотний склад гістонів збагачений залишками Lys і Arg, що призводить до позитивного заряду макромолекули при біологічних значеннях рН. Гістони і ДНК з'єднуються іонними зв'язками за типом білок(+)·НК(-) і силами слабких взаємодій. Сам процес переходу в суперспіральний стан і назад здійснюється за допомогою спеціальних ферментів – топоізомераз. Очевидно, що гістони блокують транскрипцію, і деякі дослідники вважають, що іони металів в конкуренції з ними забезпечують дерепресію генома.

2.7. Вуглеводи як біоліганди.

Комплекси природних вуглеводів з іонами металів беруть участь в життєво важливих процесах і тому викликають підвищений інтерес. Потенційними донорними центрами в молекулах вуглеводів є карбонільні і гідроксильні групи. Але оскільки вуглеводи в основному знаходяться переважно в циклічній формі, то визначальна роль в координаційній взаємодії відводиться гідроксильним групам. Вище при розгляді нуклеїнових кислот вже відзначалася невисока стійкість комплексів металів з вуглеводним залишком. Основна причина – серйозні конформаційні обмеження в таких системах. Вуглеводи в циклічній формі – конформаційно однорідні системи. Отже, при взаємодії з іоном металу-комплексоутворювача, на відміну від конформаційно лабільних амінокислот,

взаємне просторове розташування гідроксильних груп у циклі вуглеводу строго детерміноване.

Навіть, якщо в системі дозволена інверсія циклу, то положення гідроксильних груп лише змінюється між екваторіальним і аксіальним, причому однозначним взаємозалежним чином. У порівнянні, наприклад, з боковими ланцюгами амінокислот, гідроксильні групи (крім глікозидної і гідроксиалкільної груп) цукрів конформаційно закріплені, що накладає жорсткі обмеження щодо взаємної відповідності іона металу і ліганду. Комплекси моносахаридів вивчалися як у розчині, так і в твердій фазі. Встановлено, що найбільш стабільні комплекси складу 1:1. При цьому краща дентатність, рівна 3 (триаксіальна і диаксіально-екваторіальна орієнтація гідроксильних груп) і 2 (віцінальні діоли). Константи стійкості комплексів з *s*-металами лежать в межах 10^1 – 10^3 , тобто реалізується слабка, хоча і стереоспецифічна координація. У таких середовищах, як ацетон і діоксан, стійкість комплексів зростає через відсутність конкуренції за іон металу з боку молекул води.

Для *p*-елементів переважно утворюються координаційні сполуки їх оксоаніонів з вуглеводами. Добре вивчені досить стійкі комплекси бору. Але все ж найбільш вивчені комплекси *d*-металів і особливо іонів Cu^{2+} . П'ятичленні хелати з константами стійкості порядку 10^3 , утворені Cu^{2+} , здавна використовуються в аналітичних цілях. І якщо у випадку лужних металів зв'язування йде безпосередньо з гідроксильними групами, то для перехідних металів можливо і з алкоксидними.

Альдонові, уронові і альдарові кислоти утворюють стійкі комплекси, в основному за рахунок карбоксильної групи (наприклад, з іонами Ca^{2+}). Тільки в таких комплексах зафіксовано участь кільцевого атома кисню. При переході до олігосахаридів стійкість комплексів, як правило, падає. Виняток становлять циклодекстрини: в їх гідрофобні порожнини здатні входити вже існуючі комплекси з утворенням сполук включень.

Що ж стосується полісахаридів, то металокомплекси їх нейтральних представників вивчені слабо. У цьому випадку комплексоутворення коректніше розглядати як формування структури «гість-хазяїн», тобто сполуки включення. Різноманітніша хімія аніонних полісахаридів, що є поліелектролітами. Так, відома роль альгінової і пектової кислот (залишок α -D-галактуронової кислоти) як детоксикантів при отруєнні важкими металами. Серед природних аміноцукрів найбільш вивчені комплекси глюкозаміну. У цих сполуках координаційна взаємодія реалізується за участю як аміно-, так і гідроксильних груп. Отримано наступний ряд стійкості комплексів складу 1: 1: $\text{Cu}^{2+} > \text{Pb}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Ca}^{2+}$. Важлива складова гліколіпідів і глікопротеїнів – N-ацетилнейрамінова кислота – утворює кальцієвий комплекс, константа стійкості якого дорівнює $1,2 \cdot 10^2$.

Ендогенний антикоагулянт гепарин існує в організмі у вигляді комплексів лужних та лужноземельних металів, які характеризуються неспецифічним зв'язуванням, причому його міцність зростає в ряду: $\text{Na}^+ < \text{K}^+ < \text{Mg}^{2+} < \text{Ca}^{2+}$. Такі компоненти міжклітинної речовини і хрящової тканини, як гіалууронова кислота і хондроїтинсульфат, утворюють схожі комплекси. Відомо, що крім комплексоутворення метали змінного ступеня окиснення здатні вступати з вуглеводами в редокс-реакції. Ці процеси добре вивчені для аскорбінової кислоти. У цьому випадку комплексоутворенню сприяють планарність сполученої системи і легка депротонізація гідроксильних груп. При взаємодії цієї кислоти з високозарядними катіонами процес супроводжується окисненням ліганда в дегідроаскорбінову кислоту.

Обмін вуглеводів має виражену катаболічну спрямленість і має основною метою отримання енергії. У цьому багатостадійному процесі задіяно безліч метал-залежних ферментів (*в циклі Кребса*).

Значення комплексоутворення в системі метал–вуглевод простежується в наступних напрямках:

- вплив на хімічні властивості: іони металів каталізують епімеризацію цукрів, дозволяють проводити спрямовані алкілювання і селективне окиснення;
- реакції за участю комплексів: сполуки беруть участь в міжфазному і енантіоселективному каталізі;
- моделювання ферментів: комплекси циклодекстринів моделюють ряд гідролаз і оксидоредуктаз;
- аналітичні методи, хроматографічне розділення;
- медико-біологічні функції: відкриття нових функцій вуглеводів – сигнальних ефектів, та їх застосування в медицині.

2.8. Ліпіди як біоліганди

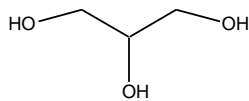
На відміну від розглянутих вище класів, ліпіди є вкрай різномірною групою речовин, критеріями віднесення до якої служать біологічне походження і розчинність у малополярних розчинниках. Слабка розчинність у воді, зв'язана певною мірою з низькою питомою часткою гетероатомів, здатних викликати поляризацію в молекулах ліпідів. Тому вони не надто ефективні як ліганди для комплексоутворення.

Прості ліпіди не викликають значного інтересу як потенційні ліганди у зв'язку зі слабо вираженими донорними властивостями. До них відносяться:

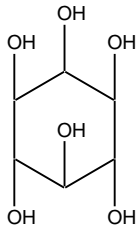
- жири – складні ефіри вищих жирних кислот і гліцерину;
- воски – складні ефіри вищих жирних кислот і вищих спиртів;
- стериди – складні ефіри вищих жирних кислот і поліциклічних спиртів.

Тільки деякі стероїди (гормони, жовчні кислоти) мають потенційні центри зв'язування у вигляді гідроксильних, карбонільних і карбоксильних груп.

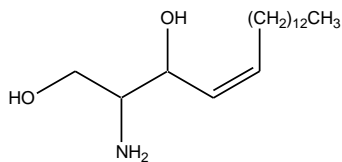
Найважливіші групи складних ліпідів – фосфоліпіди та гліколіпіди. Фосфоліпіди – це складні ефіри багатоатомних спиртів з вищими жирними кислотами, що містять залишки фосфорної кислоти, які можуть бути зв'язані з додатковою групою. У їх складі знайдені наступні потенційні ліганди:



гліцерол



міоїнозит



сфінгозин

У гліколіпідах вуглеводна компонента зв'язана через залишок багатоатомного спирту з вищою жирною кислотою. Природно, що така будова має на увазі наявність декількох донорних центрів, складні ліпіди здатні виступати полідентатними лігандами. Основні групи тут – гідроксильні і фосфатні, а також аміногрупи ряду аміноспиртів. Деякі дослідники відносять до ліпідів і найважливіший гормон кальцитріол (похідний кальциферолу), що відповідає за регулювання обміну кальцію і синтез ангіотензину. У свою чергу, процес згортання крові включає каскад реакцій, здійснення яких неможливе без присутності фосфоліпідів та іонів Ca^{2+} ; при цьому іони Ca^{2+} зв'язують фосфоліпіди плазматичної мембрани з низкою факторів згортання, багатих залишками γ -карбоксиглутамінової кислоти. Багато ферментів обміну ліпідів є металозалежними, наприклад, ацил-КоА-синтетаза (K^+ , Mg^{2+}).

РОЗДІЛ 3.

ПОШИРЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІЧНИХ ЕЛЕМЕНТІВ

Розглядаючи знаходження хімічних елементів на Землі, зазвичай беруть до уваги три сфери «неживої» природи: атмосферу, гідросферу, літосферу (первинну оболонку Землі), а також можна виділити і 4-у сферу - це область існування живих організмів - біосферу.

Хімічний склад Землі, закони поширення і розподілу хімічних елементів, способи їх поєднання, шляхи міграції та перетворення хімічних елементів вивчає геохімія. Геохімія тісно пов'язана з хімією, геологією і мінералогією і спирається на хімічні і фізичні методи дослідження. У створенні та розвитку геохімії внесли внесок багато вчених, серед них є українці.

Таблиця 12

Відносний розподіл найважливіших елементів (в атомних %)

Елемент	Літосфера	Атмосфера	Гідросфера	Біосфера
O	61,1	21,1	33,2	24,9
Si	20,4			
Al	6,3			
H	2,9		66,2	49,7
Ca	2,1			
Na	2,1		0,3	
Mg	2,0			
Fe	1,5			
K	1,1			
Ti	0,2			
N		78,4		0,3
Ar		0,5		
Cl			0,3	
C				24,9

Як видно з табл.11, поширення хімічних елементів у живій і неживій природі істотно відрізняється.

Більше 1/2 маси земної кори припадає на кисень 1/5 - на кремній. Всього 18 елементів: O, Si, Al, Fe, Ca, Na, K, Mg, H, Ti, C, Cl, P, S, N, Mn, F, Ba - складають 99,8 % маси земної кори, причому на 8 елементів (O, Si, Al, Fe, Ca, Na, K, Mg) припадає 98 % маси земної кори.

У живому організмі переважають 6 елементів - неметалів: C, H, O, N, P, S - на частку яких припадає 97,4% маси всього організму. Ці елементи називаються органогенами. До біометалів належать 10 елементів: Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Zn і Mo.

Згідно табл.11, елементний склад живої речовини сильно відрізняється від такого для земної кори і є ближчим до складу морської води, якщо виключити з розгляду Карбон та Кальцій. Зрозуміло, загальні закони геохімії поширюються і на біосферу, але надходження та накопичення окремих елементів у живому організмі має свої специфічні особливості. Так, наприклад, живі організми складаються із сполук тих елементів, які здатні утворювати досить міцні, але в той же час лабільні зв'язки. Ці зв'язки повинні легко піддаватися як гомолітичному, так і гетеролітичному розриву, а також циклізації. Саме тому органогеном № 1 є Карбон. Атоми елементів Гідрогену та Оксигену є менш лабільні, але вони утворюють стійке і унікальне середовище існування для з'єднань інших елементів - воду - та забезпечують протікання кислотно-основних і окисно - відновних процесів.

Елементи N, P, S, а також метали Fe, Cu, Mo відрізняються особливою лабільністю при утворенні хімічних зв'язків. Вони здатні проявляти різні ступені окиснення і різні координаційні числа, часто будучи каталізатором ферментативних реакцій. Як правило, елементи, що проявляють стабільний ступінь окиснення (Na, K, Ca, Mg) утворюють фундаментальні системи *in vivo* : електролітне середовище, тверді несучі структури.

3.1. Макро- і мікроелементи

За своїм кількісним вмістом у живій речовині хімічні елементи зазвичай поділяють на макро- і мікро- елементи, хоча це вельми умовно. До макроелементів відносять 4 елементи: С, Н, О, N, на частку яких припадає 96 % маси живої речовини. До мікроелементів відносять Са, Р, К, S (у сумі складають 3%), а І, Cl, Fe, Na, Mg, Cu, Co, Zn (в сумі 1 %). За іншими даними, до мікроелементів додають ще Mn, Mo, Se, Cr, Ni, Sn, Si, F, V, вміст яких дуже малий, але їх біологічна роль значна.

Макро- та мікро- елементи виконують принципово різні функції в живих організмах. Макроелементи складають основу несучих тканин, забезпечують властивості всього середовища організму в цілому: підтримують певні значення рН, осмотичного тиску, зберігають в потрібних межах кислотно-основну рівновагу, утримують в колоїдному стані частки деяких речовин.

Мікроелементи, нерівномірно розподілені між тканинами, часто володіють спорідненістю до певного типу тканин і органів.

Таблиця 13

Вміст деяких мікроелементів в організмі (в ум.од.)

Орган, тканина	Cu	Zn	Mn	Cr	Mo	Co
Аорта	97	1900	11	4,5	0-4	2-4
Мозок	370	820	20	0,8	0-4	0-2
Серце	350	2800	23	3,4	0-4	2-3
Нирки	270	4900	91	2,2	33	4-5
Печінка	680	3800	130	1,5	81	4-5
М'язи	85	4800	6	2,3	0-4	3-5
Яєчник	130	1800	18	49	0-4	0-2
Підшлункова залоза	150	2400	110	3,7	0-4	1-3
Шкіра	120	1000	22	41	1-5	3-5

Вміст макроелементів в організмі досить постійний, але навіть порівняно великі (тимчасові) відхилення від норми сумісні з життєдіяльністю організму.

Для мікроелементів, навпаки, незначне відхилення їх від норми викликає важкі захворювання. Так, наприклад, дефіцит фтору викликає карієс зубів, дефіцит йоду - ендемічний зоб (ендемія - постійне існування в тій чи іншій місцевості хвороби), надлишок молібдену – ендемічну подагру. Аналіз на вміст окремих мікроелементів в органах і тканинах - чутливий діагностичний тест, що дозволяє прогнозувати і лікувати різні захворювання: зниження вмісту цинку в плазмі крові - обов'язковий наслідок інфаркту міокарда; зменшення вмісту літію в крові - показник гіпертонії; збільшення концентрації купруму в спинномозковій рідині свідчить про захворювання центральної нервової системи. Вміст мікроелементів змінюється з віком: концентрація кадмію в нирках і молібдену в печінці підвищується до старості; максимальна кількість цинку міститься в організмі в період статевого дозрівання, а мінімальна - в старості; вміст ванадію та хрому також значно знижується з віком.

3.2. Короткий огляд біологічної ролі найважливіших неметалів

Неметали - органогени (O, C, H, N, P, S), а також галогени утворюють головні біогеохімічні цикли природи. Прості неорганічні сполуки цих неметалів (H_2O , CO, CO_2 , NH_3 , NO_2 , SO_2 , H_2SO_4 , H_3PO_4 та ін.) є продуктами життєдіяльності людини і тварин. Фрагментами цих циклів є перетворення одних сполук органогенів у інші за участю різних видів бактерій, наприклад, у ґрунті здійснюються переходи $H_2 \rightarrow H_2O$, $CO \rightarrow CO_2$, $N_2 \rightarrow NH_3$, $NH_3 \rightarrow NO_2$, $NO_3^- \rightarrow NO_2$, $NO_3^- \rightarrow NH_3$, $S \rightarrow S_2O_3^{2-} \rightarrow SO_2 \rightarrow SO_4^{2-}$. Можна розмістити елементи - органогени в порядку зниження їх вмісту (у мас. %) в такий ряд: O > C > H > N > P > S. Відповідно саме до цього ряду, розглянемо властивості неметалів - органогенів.

3.2.1. Оксиген

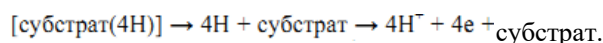
Оксиген - це елемент, що забезпечує життя на Землі. В атмосфері знаходиться близько 20,8 % кисню. Решта компонентів повітря - це переважно азот N_2 (78,08 %) , а також Ar (0,93 %), CO_2 (0,02 - 0,04 %), Ne($1,92 \cdot 10^{-3}\%$), He($5,24 \cdot 10^{-4}\%$), Kr ($1,14 \cdot 10^{-4}\%$), H_2 ($5,0 \cdot 10^{-5}\%$), Xe ($8,7 \cdot 10^{-6}\%$). Треба відзначити, що вміст кисню в атмосфері зберігається постійним, незважаючи на всі окиснювальні процеси дихання і горіння, що протікають на Землі. Основний процес, що підтримує постійність вмісту кисню а атмосфері Землі, фотосинтез, причому головний внесок не наземних зелених рослин, а планктону і водоростей світового океану, на частку яких припадає близько 80% кисню, що виділяється. Взагалі, життя на Землі можливе лише в досить вузькому інтервалі вмісту кисню в атмосфері: від 13 до 30 %. При вмісті кисню менше 13% аеробні істоти (тобто ті, що використовують у своїй життєдіяльності кисень) помирають, а при вмісті вищому ніж 30 %, процеси окиснення і горіння йдуть настільки інтенсивно, що може загорітися навіть мокра ганчірка, а перший же удар блискавки може спалити все на Землі.

Для численних живих організмів важливу частину метаболізму (обміну речовин) становить дихальний цикл, який призводить до швидкого утворення багатьох речовин. Так, у видихуваному повітрі, крім CO_2 , в невеликих кількостях утворюються вуглеводи, спирти, аміак, формиатна (мурашина) кислота $HCOOH$, ацетатна (оцтова) кислота CH_3COOH , формальдегід $HCHO$, іноді - ацетон $(CH_3)_2CO$. При диханні людини на висоті 10 км, в розрідженому повітрі, через нестачу в ньому кисню різко зростає вміст амоніаку, амінів, фенолу, ацетону і навіть з'являється сірководень, у суміші, що видихається.

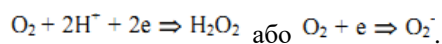
Без кисню неможливі надзвичайно важливі життєві процеси, особливо дихання. Тільки небагато рослин і найпростіших тварин обходяться без кисню і тому є анаеробними. У живих організмах кисень витрачається на окиснення різних речовин, при цьому головний процес - реакція кисню з атомами гідрогену та утворення води, в результаті якого виділяється значна

кількість енергії. Аеробні організми отримують енергію також за рахунок окиснення поживних речовин в клітинах і тканинах до CO_2 , H_2O , $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$.

У процесі нормального дихання, молекулярний кисень, що надходить у легені, відновлюється до води: $\text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4\text{e} \Rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$, а іони H^+ разом з електронами вивільняються при втраті органічним субстратом організму атомів Н:



При патології відбувається неповне відновлення:



Цей ($\text{O}_2^{\cdot-}$) радикал називається супероксид-радикалом (СОР). Він може бути корисним, коли руйнує бесконтрольно зростаючі клітини, але може бути і дуже токсичним, коли руйнує клітинні мембрани здорових, необхідних організму клітин. Крім цього, шкідлива дія СОР полягає в тому, що він інактивує ферменти, деполімеризує полісахариди, викликає одиночні розриви структури ДНК. У проміжному повільному одноелектронному відновленні O_2 до СОР можуть брати участь будь-які речовини організму з відповідним потенціалом. При цьому утворюється H_2O_2 , який у наступній стадії одноелектронного відновлення дає гідроксид-радикал OH^{\cdot} з високою реакційною здатністю, що швидко окиснює будь-яку речовину клітини. Гідрофобна молекула O_2 легко проходить всередину клітини через гідрофобні ліпідні мембрани і починає окиснювати органічні речовини до радикалів $\text{O}_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} . Ці полярні радикали виявляються «закритими» у клітині, бо не можуть вийти назад через клітинні мембрани. Для нейтралізації їх «агресивності» існують спеціальні ферменти супероксиддисмутаза, каталаза і пероксидаза. Крім цього, є низькомолекулярні речовини - антиоксиданти (наприклад, вітаміни А і Е), які неферментативно знешкоджують ці небезпечні частинки. СОР, наприклад, активно зв'язується також іонами Fe^{3+} . Іноді виділення СОР корисне, наприклад, протипухлинні антибіотики (блеоміцин) утворюють комплекс з іонами металу Me^{n+} каталізують швидке відновлення O_2 до СОР, який знищує ДНК в пухлині.

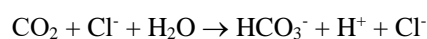
Аллотропна модифікація кисню - озон O_3 , утворюється в атмосфері за фотохімічною реакцією $O_2 + O \xrightarrow{h\nu} O_3$, атомарний активний кисень утворюється також завдяки реакції $NO + O_2 \rightarrow NO_2 + O\cdot$. Корисна дія озону в атмосфері полягає в тому, що озон не тільки поглинає біологічно активну, а отже небезпечну частину ультрафіолетового випромінювання Сонця, але і бере участь у формуванні теплового режиму поверхні нашої планети. Він затримує від Землі тепло в тих спектральних інтервалах («вікна прозорості»), де CO_2 і H_2O поглинають це тепло погано. Озон для людини дуже токсичний. Його гранично допустима концентрація (ГДК) в повітрі складає $0,5 \text{ мг/м}^3$. Озон змінює структуру легенів, пригнічуючи їх функції, що сприяє зниженню стійкості до респіраторних захворювань. Будучи найсильнішим окиснювачем (друге місце після фтору), озон інтенсивно окиснює амінокислоти і ферменти, що містять сульфур (цистеїн $HSCH_2CH(NH_2)COOH$, метіонін $CH_3SCH_2CH_2CH(NH_2)COOH$, а також триптофан $C_8H_6NCH_2CH(NH_2)COOH$, гістидин $C_3H_3N_2CH(NH_2)COOH$, тирозин $HOC_6H_4CH_2CH(NH_2)COOH$).

Отже, молекулярний кисень O_2 не є токсичним для живих організмів на відміну від інших форм: озону O_3 , збудженої молекули $O_2\cdot$, радикалу $OH\cdot$, атомарного O , радикалу $HO_2\cdot$, $(CO)O_2\cdot$.

3.2.2. Карбон

Карбон за своїм вмістом в організмі ($\sim 21\%$) і значенням для живих організмів - один з найважливіших органогенів. Найпростіші сполуки карбону, наприклад, вільний вуглець у вигляді сажі і його оксид CO , токсичний для людини. Тривалий контакт з сажею або вугільним пилом викликає рак шкіри («хвороба трубочистів», як її називали раніше). Найдрібніша вугільна пилюка викликає зміну структури легенів, а значить, порушує їх функції. Дуже токсичний оксид CO , отруйну дію якого викликано тим, що CO зв'язується з гемоглобіном крові в $\sim 10^3$ разів легше, ніж кисень, і тому викликає задуху.

Вуглекислий газ (карбон IV оксид) CO_2 присутній в біосфері як продукт процесів дихання та окиснення. Щорічні викиди CO і CO_2 в атмосферу складають $2 \cdot 10^8$ і $9 \cdot 10^9$ тонн відповідно (для порівняння викид вуглеводнів дорівнює $8 \cdot 10^7$ тонн на рік). Карбон (IV) оксид малорозчинний у воді, тому присутність його в біорідинах незначна. Однак, в шлунку протікає важлива ферментативна реакція:



в результаті чого в кислому середовищі розщеплюються білки. Зазначимо, що без ферментів ця реакція протікає у зворотному напрямку.

3.2.3. Гідроген

Гідроген присутній в природі у вигляді води і різноманітних органічних сполук (див. табл.12). Вода – головне середовище життєдіяльності організму. У ній розчиняється більшість речовин, що беруть участь у процесах метаболізму. Вміст води в органах і тканинах організму досить високий.

Фізіологічним середовищем для людини є 0,9 %-вий розчин NaCl . Вода має високу питому теплоємність і, внаслідок повільного теплообміну з навколишнім середовищем, забезпечує підтримку постійної температури тіла. При перегріві відбувається випаровування води з поверхні тіла. Через високу теплоту пароутворення води цей процес супроводжується витратами енергії, а температура тіла знижується. У водному середовищі за рахунок буферних систем (карбонатної, фосфатної і гемоглобінової) підтримується кислотно - основний баланс організму.

Як видно з таблиці 14, середнє значення рН організму відповідає рН фізіологічного розчину і коливається від 6,8 до 7,4. Однак, окремі органи і тканини можуть мати значення рН, що дуже відрізняються від фізіологічного. Так, у шлунку велика кислотність, рН дорівнює 0,9 - 1,1. Це необхідно для того, щоб під дією ферменту пепсину, активного в кислому середовищі, йшло розщеплення пептидів білкової їжі. Жовч має слаболужну реакцію (рН 7,5 - 8,5), яка необхідна для лужного гідролізу жирів.

Таблиця 14

Вміст води і значення рН деяких органів, тканин, біорідин

Тканина, орган, біорідина	Вміст води , %	рН
Головний мозок	83	6,8 - 7,4
Спинний мозок	74.8	-//-//-
Нирки	82	-//-//-
Серце	79	-//-//-
Легені	79	-//-//-
М'язи	75	-//-//-
Шкіра	72	6,2 - 7,5
Печінка	70	6,4 - 7,4
Скелет	46	6,4 - 7,4
Шлунковий сік	99,5	0,9 - 1,1
Слина	99,4	6.35-6.85
Плазма крові	92	7.4
Сеча	83	4.8-7.5
Жовч	75	7.5-8.5
Слізна рідина	99	7.4

3.2.4. Нітроген

Нітроген присутній в живих організмах у вигляді різноманітних органічних сполук: амінокислот, пептидів, пуринових основ, а також у вигляді вільного N_2 , що надходить з повітрям. Кругообіг нітрогену в природі тісно зв'язує геосферу і біосферу, підтверджуючи їх єдність. Існує безліч бактерій, здатних легко переводити одні сполуки нітрогену в інші, що супроводжується зміною ступеня окиснення N. Так, наприклад, якщо в техніці синтез амоніаку здійснюється в жорстких умовах, то в біосфері

зв'язування атмосферного N_2 і його перетворення в NH_3 протікає більш легким ферментативним способом за участю нітрогенази:



де ATP і ADP - аденозинтрифосфат і аденозиндифосфат відповідно.

Прийнято вважати, що вихідна ATP знаходиться у вигляді комплексу з Mg. Мікроорганізми, що беруть участь в цій реакції, присутні в корневих клубках деяких рослин, а також у синьо-зелених водоростях. Фермент нітрогеназа, що містить білки, а також Mo і F, активний тільки в анаеробних умовах. Дослідження показали, що при відновленні N_2 до NH_3 не утворюються $NH=NH$ і NH_2-NH_2 . Це говорить про те, що на ферменті, ймовірно, діють 2 активні центри: на одному розщеплюється молекула азоту, а на іншому - координований атом Н. У природі протікають також інші взаємоперетворення сполук Нітрогену: нітрифікація або окиснення NH_3 до NO_2 , а також відновлення нітрат-іона з добрив під дією ферментів рослин або анаеробних бактерій до NO_2 або навіть до NH_3 . Неорганічні сполуки Нітрогену, як правило, токсичні, за винятком простої речовини N_2 і в невеликих кількостях N_2O . Щорічно в атмосферу викидається $\sim 5 \cdot 10^7$ тонн різних оксидів NO_x та $\approx 7 \cdot 10^7$ тонн інших сполук нітрогену.

Молекула NO, за сучасними уявленнями, незважаючи на труднощі її утворення з простих речовин, присутня в атмосфері у величезних кількостях. Вважають, що приблизно $7 \cdot 10^7$ тонн атмосферного N_2 у рік реагують з O_2 в результаті високотемпературних процесів, таких як: спалювання палива в промисловості і робота транспорту. Показано, що оксиди Нітрогену, як і озон, здатні взаємодіяти з продуктами неповного згорання палива, з утворенням високотоксичних пероксонітратів $RCOOONO_2$. Під дією сонячної радіації у верхніх шарах атмосфери протікають фотохімічні реакції за участю NO_x , які каталізуються твердими частинками пилу, що в них міститься. В організмі людини NO утворюється в кількості ~ 100 мг на добу з аргініну за реакцією:

$\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{-NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} + 3/2\text{O}_2 \rightarrow \text{фермент NO-синтетаза} \rightarrow \text{H}_2\text{NCONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} + 2\text{NO} + \text{H}_2\text{O}.$

Відомо, що молекули NO здатні проникати в клітини стінок кровоносних судин і регулювати кровообіг; крім того, NO контролює секрецію інсуліну, ниркову фільтрацію, репаративні процеси в тканинах та ін. Таким чином, NO - двозначна молекула, що проявляє як токсичну, так і безсумнівно корисну дію. Наприклад, при прийманні такого поширеного кардіологічного препарату, як нітрогліцерин, відбувається гідроліз його з утворенням нітрат - іона, який відновлюється залізом гемоглобіну до NO, а потім вже утворений оксид (NO) викликає розслаблення гладких м'язів судин. Інші оксиди нітрогену (NO₂, N₂O₃) сильно токсичні та здатні викликати задуху і набряк легенів. Особливо токсичний нітрит-іон NO₂⁻, тому що він окиснює метгемоглобін і перешкоджає процесу перенесення O₂ в організмі. Крім цього, нітрит-іон утворює в шлунку канцерогенний нітрозозамін. Раніше NaNO₂ застосовували як судинорозширюючий засіб при стенокардії та спазмах судин головного мозку. Останнім часом від NaNO₂ через його безсумнівну токсичність відмовилися, замінивши його нітрогліцерином або нітросорбітом, які не мають таких побічних ефектів. Вдихання парів амоніаку NH₃ у великих кількостях шкідливе, так як амоніак створює сильно лужне середовище на поверхні слизових оболонок гортані та легень, що викликає їх подразнення і набряк. Крім того, невеликі молекули NH₃ легко проникають через клітинні мембрани і стають конкурентами багатьох лігандів в координації з йонами металів.

3.2.5. Фосфор

За вмістом в організмі людини (близько 1%) фосфор займає проміжне місце між макро – і мікроелементами. Фосфор – елемент-органоген, що відіграє виключно важливу роль в обміні речовин. Більше 86% фосфору входить до складу твердих тканин тварин. Це такі сполуки, як ортофосфат кальцію Ca₃(PO₄)₂, гідроксиапатит 3Ca₃(PO₄)₂Ca(OH)₂, а також фторапатит. У формі фосфату фосфор є необхідним компонентом аденозинтрифосфорної

кислоти (АТФ). Фосфор входить до складу білків, нуклеїнових кислот, нуклеотидів та інших біологічно активних сполук. Гідроліз АТФ надає організму необхідний для життєдіяльності запас енергії. Фосфатна буферна система $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$ ($\text{pH}=7,4$) - основна буферна система плазми крові. Треба відзначити, що вуглеводи і жирні кислоти можуть бути використані організмом як джерело енергії тільки при попередньому фосфатуванні, тобто приєднанні груп HxPO_4 . Обмін фосфору в організмі тісно зв'язаний з обміном кальцію; ці два біоцикли разом становлять важливу складову метаболізму в цілому. Викиди сполук фосфору в довкілля становлять $\approx 6,5 \cdot 10^6$ тонн на рік. На добу з їжею людина повинна отримувати не менше 4 г фосфору. Недостатнє надходження фосфору викликає затримку росту, розм'якшення кісткової тканини, розлади обміну речовин.

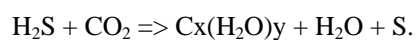
Якщо самі фосфати практично нешкідливі, то елементарний фосфор, особливо білий, спалахуючи на повітрі, спричиняє сильні опіки. Фосфор утворює на поверхні шкіри P_2O_5 , який піддається гідролізує з виділенням великої кількості тепла, що посилює опік.

3.2.6. Сульфур

У геосфері сірка присутня у вільному стані, як домішки до вугілля, у вигляді сполук з компонентами природного газу та нафти, у складі різноманітних руд сульфідів і полісульфідів металів, у формі сульфатів (в основному натрію, кальцію, магнію, рідше цинку та феруму). У біосфері сульфур утворює сполуки, близькі до природних неорганічних полісульфідів: це різні білки з містками S-S, наприклад метіонін, ліпосва кислота, глутатіон, тіамін, коензим А та ін. Частковий кругообіг сірки в природі поданий на спрощеній схемі :

Тварини → метаболізм → сульфат - іон SO_4^{2-}
↑ ↓
рослини (відновлення , синтез S-вмісних амінокислот)

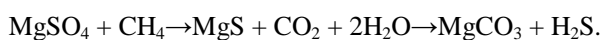
Як видно зі схеми, рослини здатні синтезувати S -вмісні амінокислоти, а тварини - ні. Тварини змушені поглинати S –вмісні білки, що є в рослинах. Неорганічні сполуки сульфуру не компенсують його потребу при харчуванні. Це досягається, наприклад, споживанням з їжею метіоніну, що міститься в сирі. Цікаво, що деякі мікроорганізми, так звані тіонові бактерії, використовуючи H_2S і CO_2 , «будуючи своє тіло» з вуглеводів $C_x(H_2O)_y$ за схемою:



Деякі тіонові бактерії здатні окиснювати сульфіді і полісульфіді, наприклад, пірит FeS_2 , не тільки до вільної сірки, але і до тіосульфат-іону, з помітною швидкістю.

Сульфур входить до складу сульфгідрильних груп S-H білків, а також присутній у вигляді сульфатів і сірководню в шлунково - кишковому тракті. Білкові тканини здатні поглинати надлишок COP і тим самим перешкоджати подальшому руйнуванню тканин. При цьому групи S-H переходять в групи – S-S-H. Ці групи відіграють важливу роль при самозахисті організмів від радіації: вони першими вступають у реакції з вільними радикалами $H\cdot$ і $OH\cdot$ та захищають нуклеїнові кислоти. В організмі групи SH- під дією окисних ферментів переходять в групи SO_4^{2-} , $S_2O_3^{2-}$, $S_4O_6^{2-}$, S_8 . З процесів окиснення сульфгідрильних груп найважливіше значення має утворення ендогенної сульфатної кислоти, яка знешкоджує отруйні фенол, крезол та індол, що виробляються в кишечнику з амінокислот. Сульфатна кислота також зв'язує ксенобіотики (чужорідні білки) за рахунок утворення кон'югатів - ефірів сульфатної кислоти. Показово, що в аналізі сечі важливим є вміст сульфатної кислоти, що характеризує процес гниття білків в кишечнику під дією мікроорганізмів. У результаті життєдіяльності людини відбувається викид сполук Сульфуру в атмосферу, які є найбільш активними забруднювачами повітря. Так, SO_2 у великих кількостях надходить при спалюванні вугілля і нафтопродуктів (близько $\sim 8 \cdot 10^7$ тонн/рік), в дещо менших масштабах - в результаті процесів плавлення на металургійних заводах. Тривалість життя

SO₂ - 4-7 днів, після чого він переходить у сульфатні аерозолі. Сірководень H₂S у великих кількостях (~3,5·10⁷ тонн/рік) виділяється з вод морів та океанів, а також з підземних сірчаних джерел; промислові викиди сірководню набагато менш значущі. H₂S постійно утворюється на дні великих водойм (наприклад Чорного моря, озера Танганіка в Африці) при взаємодії розчинених у воді сульфатів з органічними речовинами, наприклад з метаном:



Утворений H₂S піднімається з дна водойми тільки до глибини ~ 150 м, тому що там він зустрічається з проникаючим зверху O₂. Крім того, до глибини ~ 200 м живуть бактерії, що окиснюють H₂S до S. При забрудненні поверхні водойми верхня межа підйому H₂S з дна підвищується, H₂S загрожує всьому живому, що живе на малих глибинах. SO₂, і H₂S - високотоксичні речовини. Дія H₂S полягає в тому, що він інгібує фермент цитохромоксидазу, який відповідає за перенесення електронів в ланцюгу дихання. Сірчистий газ SO₂ взаємодіє з вологою слизової оболонки роту і гортані, подразнює їх та може викликати набряк тканин. Особливу шкоду приносять «кислотні дощі», що випадають при інтенсивних викидах SO₂ промисловими підприємствами.

Крім органігенів деякі інші неметали відносяться до життєво важливих елементів.

3.2.7. Галогени

З галогенів найважливішим біоелементом є хлор, вміст якого в організмі становить 0,1 % за масою. Хлор знаходиться переважно в позаклітинній рідині. Добова потреба хлору становить 4-6 г. У вигляді NaCl хлор створює фізіологічне середовище організму, причому для людини це 0,9 % (0,154 молярний) розчин NaCl. У табл. 14 наведено порівняння вмісту в організмі найбільш важливих катіонів та аніонів і видно, що хлорид - іони знаходяться в переважній кількості. Роль хлорид-іонів різна: вони беруть участь у формуванні буферної системи крові, регулюють осмотичний тиск у

водно-сольовому обміні, сприяють відкладенню глікогену в печінці, підтримують високу кислотність в шлунку (рН від 0,9 до 1,1, табл.12) завдяки наведеній раніше ферментативній реакції Cl^- (з фізіологічного середовища) + CO_2 (продукт дихального циклу) + $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow (\text{H}^+ + \text{Cl}^- \text{ шлунок}) + \text{HCO}_3^-$ (кров). Хлоридна кислота забезпечує розщеплення пептидів $\text{R}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_1$ під дією пепсину на карбонову кислоту RCOOH і амін NH_2R_1 . Іон Cl^- входить також до складу інших ферментних систем, наприклад, активує фермент амілазу, секретується слинними залозами. На відміну від інших галогенів для бром ендогенні сполуки нехарактерні. Йодид-іони містяться в організмі в кількості близько 0,014 г, 0,012 г містить щитовидна залоза, в основному, у вигляді похідного тирозину - трийодтирозину $(\text{HO})(\text{I})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I}_2)-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_3^+)\text{COO}^-$. Нестача йоду викликає захворювання гіпотиреоз, при якому розростається ендемічний зоб. Таким способом щитовидна залоза за рахунок збільшення свого розміру хоче підвищити кількість гормону, що виробляється. Надлишок йоду веде до занадто активного функціонування щитовидної залози (гіпертиреоз), що виражається в посиленні процесів метаболізму, схудненні, збудливості, тахікардії.

Іони F^- присутні в організмі в кістковій і зубній тканинах у вигляді фторопатиту. У великих кількостях фторид-іон заміщує йодид - іони в тирозині та пригнічує діяльність щитовидної залози, а також блокує активні центри багатьох ферментів.

3.2.8. Інші неметали

Деякі неметали (В, As, Se, Si та ін.) знаходяться в організмі часто в малих кількостях, проте їх роль помітна та істотна.

Селен відносно недавно стали вважати життєво важливим елементом. Коли не вистачає Se, це проявляється в припиненні росту, некрозі печінки, атрофії підшлункової залози.

Арсен As відноситься до мікроелементів; в організмі людини вміст As коливається в межах від 0,008 до 0,02 мг на 100 г тканини. Відома висока токсичність деяких сполук Арсену, але і його позитивна роль безсумнівна.

Кремній відноситься до мікроелементів. Рослинами - концентратами кремнію є злакові, хвощі, пальми та ін. В організмах тварин кремній знаходиться в незначних кількостях в сполучній тканині, нирках, підшлунковій залозі. Встановлено, що при захворюванні туберкульозом і раком виділення кремнію нирками зменшується. Попадання сполук кремнію в організм викликає лейкоцитоз, а вдихання пилу з SiO_2 служить причиною профзахворювання силікозу (склерозу тканини легенів).

3.3. Лікарські препарати на основі неметалів

У медицині використовуються як прості, давно відомі сполуки неметалів, так і сучасні лікарські препарати, центральним елементом координаційного вузла яких є атом якого-небудь неметалу.

Кисень O_2 застосовується в медицині у вигляді лікувальних інгаляційних сумішей, склад яких залежить від мети лікування. Так, для насичення тканин киснем використовуються суміші O_2 з повітрям, що містять 40 – 60% O_2 . При отруєнні CO або кислотними газами застосовуються суміші O_2 з CO_2 , що містять до 5% CO_2 («карбоген»). Для лікування опіків, інсультів, трофічних діабетичних виразок застосовується гіпербарична оксигенація в барокамерах з підвищеним парціальним тиском кисню. За допомогою кисневих клізм знищують кишкові анаеробні мікроорганізми.

Знезаражуюча дія озону пов'язана з утворенням O_3 , що руйнує оболонки клітин найпростіших мікроорганізмів. Дія озону дуже ефективна при дезінфекції води, хоча цей спосіб значно дорожчий від звичайного хлорування. Озон застосовується як окиснювач для палива, а також для знебарвлення деяких харчових продуктів: борошна, масла. Ліками при отруєнні озоном та зазначеними радикалами служать ефективні антиоксиданти, наприклад, вітаміни С і Е.

Важливою сполукою Оксигенує пероксид гідрогену H_2O_2 , 3% - вий розчин якого застосовується в медицині як кровоспинний засіб. Дія H_2O_2

полягає у виділенні O_2 при взаємодії з кров'ю і закупорка капілярних судин піною з O_2 . Та сильну кровотечу зупинити за допомогою H_2O_2 неможна.

Сульфур входить до складу багатьох лікарських засобів. Так, суспензії S^0 у воді використовують при отруєнні ціанідами (іонами CN^-), тому що сірка переводить вкрай токсичні ціаніди в роданіди SCN^- . Суспензію сірки в ефірі використовують для лікування деяких шкірних захворювань. Тіосульфат натрію $Na_2S_2O_3$ - найважливіша протиотрута до важких металів: Hg, Pb, Bi, Tl, які потрапляють в організм. Тіосульфат використовується при опіках рідким бромом. Сульфати металів мають широке застосування. $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ - глауберова сіль, використовується як проносний і жовчогінний засіб; сульфат магнію - $MgSO_4$ - «магнезія» - як гіпотензивний засіб (понижує тиск); палений гіпс $CaSO_4$ застосовують для фіксації кісток при переломах; $BaSO_4$ служить рентгеноконтрасною речовиною при дослідженнях шлунка і кишечника; $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ і $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ застосовують як антисептики.

Підвищення концентрації CO_2 в крові створює збудливу дію на дихальний центр, тобто кожен видих рефлекторно «вимагає» чергового вдиху. Тому суміші CO_2 з повітрям (до 10% CO_2), а ще краще - з O_2 (карбоген: 95% O_2 і 5% CO_2) застосовуються для інтенсифікації дихання при отруєнні CO, леткими наркотиками та ін.

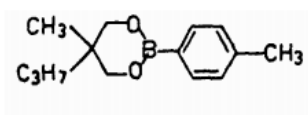
З простих неорганічних сполук хлору в медицині широко застосовується водний 0,9 %-вий розчин NaCl, як основа для приготування ліків. Для дезінфекції застосовується хлорне вапно $CaOCl_2$, яке під дією CO_2 , води і світла виділяє активний O, що руйнує оболонки клітин найпростіших мікроорганізмів. Сильним засобом проти аеробних бактерій визнаний декоксид $(ClO_2)_2O=O(ClO_2)_2$.

Дія броміду натрію, що вживають як лікарський препарат, полягає в заміщенні I⁻ в щитовидній залозі на Br⁻, посилює діяльність кори надниркових залоз. Особливо чутлива до дії Br⁻ центральна нервова система, яка реагує на дію бромід іона вирівнюванням процесів збудження і

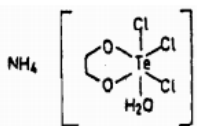
гальмування, що проявляється в заспокійливій дії NaBr. При надлишку Br⁻ в організмі рекомендується «солонна дієта» з високим вмістом NaCl для витіснення іонів Br⁻. Молекулярний йод I₂ є слабким антисептиком і використовується у вигляді спиртового розчину, в якому йод розчинний краще, ніж у воді.

З неорганічних сполук **Нітрогену** невеликі дози амоніаку застосовуються для збудження дихального центру («нюхальні солі») при втраті свідомості. Нітрати лужних металів знайшли застосування як стимулятори росту плодів у рослин, а також як консерванти білкової їжі. Закис Нітрогену N₂O застосовується для легкого короткочасного наркозу. З елементів підгрупи Нітрогену цікаве застосування препаратів As, незважаючи на його токсичність. Малі кількості препаратів As добре впливають на процес кровотворення, сприяють ущільненню кісткової тканини, накопиченню білкових речовин і жирів, зростанню ваги. As₂O₃ застосовується для некротизації нервової тканини, наприклад, нерва зуба. Органічні препарати As (сальварсан, новарсенал та ін.), що є координаційними сполуками, застосовують для лікування сифілісу, малярії, тифу та ін.

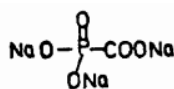
У медицині використовуються як прості, давно відомі сполуки неметалів, так і сучасні лікарські препарати, центральним елементом координаційного вузла яких є атом будь-якого неметалу (рис.2).



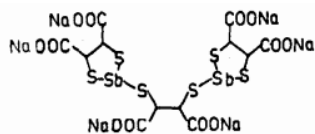
а - Толбоксан



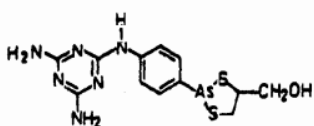
б - AS-101



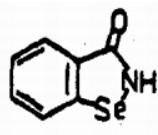
в - Фоскавир



г - Астибан



д - Меларсопрол



е - Эбселен

Рис.2. Лікарські препарати на основі координаційних сполук неметалів.

Елементи-неметали входять до складу більшості інсектицидів, гербицидів і фунгіцидів. Окрім борної кислоти, яка є визнаним легким антисептиком, відомий борвмісний препарат толбоксан (рис.2, а), що виявляє властивості легкого наркотичного транквілізатора. Органічні похідні Кремнію, що виступають як аналоги Карбону, знайшли застосування для зниження рівня холестерину. Препарати на основі органічних фосфонових кислот, наприклад фоскавир (рис.2, в), відомі як такі, що відновлюють структуру кісток при метастазах. Препарат астибан (рис.2, г), який містить Стий, використовується для боротьби з проказою, тропічною лихоманкою, сонною хворобою. Препарат меларсопрол (рис.2, д), що містить Арсен, використовується проти гострих кишкових інфекцій. Деякі комплекси, що містять Селен, діють як канцеростатики. Відомо, що Селен бере участь у діяльності деяких ферментів, наприклад глутатіонпероксидази, яка каталізує відновлення небажаних в організмі органічних пероксидів у глутатіон. Препарат ебселен (рис.2, е) посилює дію цього ферменту. Із Телурвмісних

лікарських препаратів відомий AS-101 (рис.2, б) як ефективний засіб проти СНІДу, з дуже низькою власною токсичністю. Цікаво, що аналогічна сполука Селену не володіє подібними властивостями.

3.4. Біологічна роль металів.

3.4.1. Біометали

Біонеорганічна хімія по суті своїй є біокоординаційною хімією, так як іони металів знаходяться в організмах у вигляді комплексних (координаційних) сполук. До біогенних металів відносять наступні десять: s - елементи Na, K, Mg, Ca; 3d- елементи Mn, Fe, Co, Cu, Zn і лише один 4d - елемент - Mo.

Встановлено, що багато інших металів, крім 10 згаданих, також проявляють біогенні властивості, але їх роль поки до кінця не з'ясована. Так як біогенні метали мають різні властивості, що відповідають їх положенню в періодичній системі, то й біологічні функції їх різні (табл.14, 15, 16). Біосфера – це середовище з рухомою рівновагою як на макро - , так і на мікро -рівні. Для елементів у біосфері характерний розподіл у внутрішньо-або позаклітинному просторі. Позаклітинними елементами є Na, Ca, Cu, Mo, Cl, Si, Al, а внутрішньоклітинними - K, Mg, Fe, Co, Zn, Ni, Mn, S, P, Se (див. табл.14).

Таблиця 15

Розподіл найважливіших іонів в клітинах і біорідинах

Біосередовище	Катіони, ммоль / л				Аніони, ммоль / л		
	$\overline{\text{Na}^+}$	K^+	$\overline{\text{Ca}^{2+}}$	Mg^{2+}	$\overline{\text{Cl}^-}$	PO_4^{3-}	HCO_3^-
Плазма крові	152	5	2,5	1,5	113	1	27
Спинномозкова рідина	143	4	2,5	1,5	117	1	27
Клітина	14	157	-	13	-	38	10

Таблиця 16

Класифікація катіонів у біологічних системах

Na^+, K^+	Mg^{2+}, Ca^{2+}	Zn^{2+}	Fe, Cu, Co, Mn, Mo (в виді M^{n+})
Носії заряду	Тверді структури, " пускові " пристрої	Кислоти, каталізатори	Каталізатори окисно – відновних реакцій
Рухливі	Помірно рухливі	Статичні	Статичні
Слабкі комплекси	Комплекси помірної стійкості	Стійкі комплекси	Стійкі комплекси
Координація з донорними атомами O	Координація з донорними атомами O	Координація з донорними атомами N	Координація з донорними атомами N і S
Дуже швидкий обмін	Помірний швидкий обмін	Повільний обмін	Повільний обмін чи його відсутність

Відомо, що іони лужних металів, найменше здатні до утворення координаційних зв'язків, беруть участь у створенні електролітного середовища організму, визначають процеси всмоктування речовин, через відмінності в осмотичному тиску в органах і тканинах. Іони Ca^{2+} , що утворюють поганорозчинні чи нерозчинні сполуки, служать основою «несучих» систем організму: скелета, хрящів. Біометали є центрами близько 30 % всіх ферментативних систем (табл.17). Метали, що легко піддаються гідролізу (Mg, Zn) беруть участь в реакціях ферментативного гідролізу; метали, що проявляють змінну валентності і змінне координаційне число (Cu, Fe, Mo) регулюють багато окисно -відновних процесів.

Таблиця 17

Деякі металовмісні білки і ферменти

Біометали	Біоліганди
Na ⁺	Активатор Na- специфічної АТФ - ази
K ⁺	Активатор піруватфосфокінази і К-специфічної АТФ- ази
Mg ⁺	Активатор фосфотрансферази, фосфогідрази
Ca ²⁺	Кальцитонін, аспартату, глутамати
Mn ^(2+, 4+)	Піруваткарбоксилаза, аргіназа, холіноестераза, фосфоглюкомутаза, пероксидаза, амінофенолоксидаза
Fe (гем) ⁿ⁺	Гемоглобін, пероксидаза, каталаза, цитохром Р-450, триптофан, діоксигеназа, цитохром С
Fe (гем) ⁿ⁺	Пірокатехаза, ферредоксин, гемеритрин, трансферин, аконітаза
Co (В ₁₂ коензим)	Глутаматмутаза, діолдегідраза, метіонінсинтетаза
Co ²⁺ , нонкоррин	Дипептидаза, рибонуклеотидредуктаза
Cu ²⁺	Тирозиназа, аміноксидаза, лактаза, пероксидаза, аскорбатоксидаза, церулоплазмін, супероксиддисмутаза, пластоціанін, метіонінсинтетаза
Zn ²⁺	Карбангідраза, карбоксипептидаза, алкогольдегідрогеназа
Mo (6 +)	Альдегідоксидаза, ксантиндегідрогеназа, ферумсульфурні білки

Відомо, що іони лужних металів, найменше здатні до утворення координаційних зв'язків, беруть участь у створенні електролітного середовища організму, визначають процеси всмоктування речовин, через відмінності в осмотичному тиску в органах і тканинах. Іони Ca²⁺, що утворюють погано розчинні чи нерозчинні сполуки, служать основою «несучих» систем організму: скелета, хрящів. Біометали є центрами близько

30 % всіх ферментативних систем (табл.17). Метали, що легко піддаються гідролізу (Mg, Zn) беруть участь в реакціях ферментативного гідролізу; метали, що проявляють змінні валентності та змінне координаційне число (Cu, Fe, Mo) регулюють багато окисно-відновних процесів.

3.4.2. Біометали - s- елементи

Натрій, калій. Якщо у геосфері іони Na^+ і K^+ зустрічаються завжди разом, а їх розділення - непросте завдання, то в біосфері ці іони розподілені по різні сторони клітинних мембран, тому що вони відносяться до позаклітинних (натрій) і внутрішньоклітинних (калій) катіонів. (рис.3).

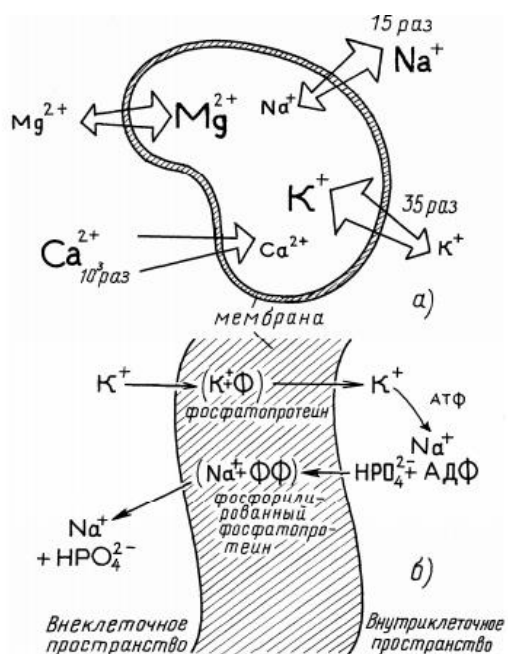


Рис. 3. Схема дії K^+/Na^+ -насоса.

Ці іони безперервно рухаються іонними каналами в обох напрямках, проти градієнта концентрацій, тобто від області менших концентрацій у бік великих. Мимовільно такий процес протікати не може, і енергію йому надає реакція гідролізу АТФ. З рис.3 видно, що K^+ проникає всередину клітини за рахунок спорідненості до білка мембрани фосфатопротеїну. У клітині

відбувається гідроліз АТФ з утворенням АДФ (аденозиндифосфорної кислоти), звільнена група PO_4^{3-} фосфатує фосфатопротеїн, і він «відпускає» іон K^+ у внутрішньоклітинний простір. Отриманий фосфатопротеїн володіє, у свою чергу, підвищеною спорідненістю до іону Na^+ , він захоплює його і "йде" з ним назовні, де "відпускає" іон Na^+ «на волю» в позаклітинний простір. Так, за однією із спрощених схем працює калій - натрієвий насос, основним завданням якого є підтримка балансу калій - натрій у всіх системах організму. Цей баланс забезпечує, по-перше, підтримку необхідного осмотичного тиску біорідин, який є рушійною силою всіх процесів всмоктування і виведення, по-друге, збереження притаманного кожному органу і тканині значення рН (табл. 3), по-третє, іони натрію та калію відіграють найважливішу роль у передачі нервових імпульсів.

За «іонофорним» механізмом, іони K^+ потрапляють в центральну порожнину ліпідної мембрани, що має близько 1 нм в діаметрі і вміщає гідратований іон K^+ . Поліпептидна спіраль, що утворює цю порожнину, має електростатичний заряд, здатний утримати кількість іонів K^+ , що відповідає концентрації близько 2 моль/л. Після чого центральна порожнина стискається зверху і перетворюється на вузький канал- фільтр, що пропускає тільки вже зневоднені іони K^+ . Цей фільтр має 4 місця зв'язування K^+ за рахунок пептидних груп $\text{C} = \text{O}$, координаційне число K^+ дорівнює 8. За таких умов іони Na^+ не зв'язуються, що забезпечує вибірковість порожнини по відношенню до K^+ в 10^4 раз. Зазначимо, що іони Rb^+ і Cs^+ можуть зв'язуватися карбонільними групами в порожнині мембрани, що дозволяє використовувати їх як зонди при вивченні каналів клітинних мембран. При зв'язуванні K^+ змінюється внутрішній заряд порожнини, і вона то стискається, то розкривається, впускаючи і випускаючи іони K^+ з клітини.

Можна пояснити дію K^+/Na^+ - насоса, враховуючи здатність клітинних мембран «вивертися назовні» при зміні електростатичного заряду на їх поверхні. Захоплений всередину клітини іон Na^+ при вивертанні мембрани буде у позаклітинному просторі.

Магній, кальцій. Всередині клітини іонів Mg^{2+} значно більше, ніж у позаклітинному просторі, тоді як Ca^{2+} переважно позаклітинний катіон (рис.3). Іон Mg^{2+} - сильніший комплексоутворювач, ніж іон Ca^{2+} . Він виконує роль центру деяких металоферментів (табл. 17), наприклад, каталізує дуже важливий гідроліз АТФ. Комплекс магнію з АТФ входить в субстрат ферменту кінази, що відповідає за перенесення фосфатних груп. Кіназами керують кальмодулін та інші білки, цей процес є основою сигнальної системи вищих організмів.

У рослинному світі Mg^{2+} входить до координаційного центру двох основних ферментів, що керують таким глобальним процесом, як фотосинтез, який включає перетворення H_2O та CO_2 у вуглеводи і O_2 під дією енергії світла. На стадії фотосинтезу, яка може протікати в темряві (так звана «темновая стадія»), магній є центром ферменту, що містить рибулозо-1,5-дифосфат-карбоксилат, який називають «рубіско». Цей фермент, дуже поширений в біосфері, керує зв'язуванням атмосферного CO_2 ($\sim 10^{11}$ тонн на рік) і створенням біомаси. У початковій формі ферменту іон Mg^{2+} з координаційним числом 6 октаедрично координує карбоксилатні групи залишків глутамінової та аспарагінової кислот, 3 молекули води і карбамат із залишку лізину. Карбамат утворюється при реакції початкової порції зовнішнього CO_2 з термінальною аміногрупою лізину, тобто початково присутній CO_2 «запускає» механізм фотосинтезу. У каталітичному циклі («цикл Кальвіна») рибулозо-1,5-дифосфат-карбоксилат заміщує 2 молекули води в октаедрі магнію з утворенням власне рубіско, а потім в присутності протонів включає наступні порції CO_2 в рибулозний фрагмент, з утворенням нового зв'язку С-С. У цій окисно-відновній реакції CO_2 в кінцевому підсумку відновлюється до глюкози. На «світловій» стадії фотосинтезу інший фермент хлорофіл, в центрі якого знаходиться іон Mg^{2+} (див.рис.1), фотохімічно збуджується і з участю ферумвмісних білків відновлює CO_2 . Наступні стадії фотосинтезу включають цілу серію окисно-відновних реакцій за участю

молекул АДФ, АТФ, похідних хінону, комплексів Mn^{2+} і Mn^{4+} , в результаті чого H_2O , що входить до координаційної сфери магнію, окиснюється до O_2 .

Вміст Ca^{2+} в організмі складає $\sim 1\%$, кальцій – п'ятий за поширеністю *in vivo* елемент після С, Н, О, N. В організмах ссавців 95 % кальцію припадає на тверді тканини: кістки і зуби, де він знаходиться у вигляді фторопатиту $Ca_5(PO_4)_3F$ і гідроксиapatиту $Ca_5(PO_4)_3OH$; в організмах птахів і молюсків переважає $CaCO_3$. Стінки судин і артерій містять кальцій у вигляді $CaCO_3$ або комплексу з холестерином, а в нирках - у вигляді оксалатів або уратів (солей сечової кислоти). Іони Ca^{2+} , утворюючи не надто міцні координаційні сполуки, мають невисокі значення констант утворення, змінне координаційне число (6 і 8), пористу, рухливу координаційну сферу, а також високі швидкості обміну лігандами. Тому комплекси кальцію придатні для участі в сигнальних системах, регулюють скорочення м'язових волокон, активують багато ферментів (табл. 17), визначають процес згортання крові. Концентрація Ca^{2+} в організмі регулюється гормоном щитовидної залози кальцитоніном, а засвоєння визначається вмістом в організмі вітаміну D. Нестача цього вітаміну призводить до зниження всмоктування Ca і проявляється таким захворюванням як рахіт. Ca - позаклітинний елемент; його концентрація в клітині мала: $\sim 10^7$ моль/л, а за межами клітини: $\sim 10^7$ моль/л, цей градієнт концентрацій зберігається завдяки Ca -насосу.

Найбільш вивчений Ca - вмісний фермент - кальмодулін. Він активує протеїн-кіназу, каталізує фосфатування білків, активує Fe-вмісний фермент NO-синтетазу. В кальмодуліні іон Ca^{2+} має координаційне число 6 і оточений трьома монодентатними карбоксилатами аспарагінової кислоти, бідентатним фрагментом глутамінової кислоти і молекулою води. Маючи можливість до підвищення координаційного числа, іон Ca в кальмодуліні додатково координує пептидну групу CO будь-якого білка, змінюючи тим самим його структуру, а значить і функції.

3.4.3. Біометали - d – елементи

Перехідні біометали володіють особливими властивостями (табл.16), головна з яких - висока здатність до комплексоутворення. Утворюючи різноманітні комплекси з численними біолігандами живого організму (табл.17), перехідні біометали по суті поводяться, як «організатори життя».

Марганець. Іон мангану Mn^{2+} , радіус якого близький до такого для Mg^{2+} , утворює комплекси з O- та N- донорними біолігандами. Манган входить до складу активного центру багатьох ферментів, (табл. 17). У складі ферментів аргінази і холінестерази манган бере участь в згортанні крові; у складі пероксидази і амінофенолоксидази регулює перетворення молекулярного кисню; у складі піруваткарбоксилази і фосфоглюкодисмутази впливає на вуглеводний обмін. Манган бере участь у синтезі вітамінів групи В і впливає на синтез гемоглобіну. В організмі манган концентрується в печінці, нирках і підшлунковій залозі. Доведена специфічна роль мангану в синтезі мукополісахаридів хрящової тканини. У кластерному фрагменті ферменту з «кисисген-виділяючим центром» містяться 4 атоми Mn з координаційними числами 4, 5 і 6 (що дозволяє припустити різні ступені окиснення марганцю), зв'язані із залишками аспарагінової і глутамінової кислот, та молекул води. Лише одне координаційне місце в усьому кластері займає донорний атом нітрогену гістидину. До складу кластеру входить також іон Ca^{2+} .

Ферум. Іони феруму необхідні майже для всіх форм життєдіяльності, але, по-перше, вони погано засвоюються з навколишнього середовища, а по друге - надлишок феруму в організмі викликає «токсичний ризик». Труднощі засвоєння феруму пов'язані з вкрай малим розчиненням сполук Fe (III), що містяться в його мінералах. Варто тільки сполукам Fe (III) розчинитися, як при незначному підвищенні рН (до $\sim 2,0$) відбувається гідроліз, що приводить до випадання полімеризованого гідратованого оксиду, важкодоступного для клітин. Друга проблема - токсичність - пов'язана зі здатністю іонів Fe (III) каталізувати вироблення радикалів $\cdot OH$. Природа

створила систему первинного захоплення, перенесення та накопичення заліза *in vivo*, що ґрунтується виключно на здатності іонів Fe (II) і Fe (III) утворювати дуже міцні комплексні сполуки, стійкі до гідролізу.

Проявляючи ступені окиснення +2, +3, +4 і координаційні числа 4, 6, Fe є дуже мобільний у своїх сполуках, легко переходить від одного типу координації біоліганду до іншого. Захоплення Fe із зовнішнього середовища здійснюється специфічними лігандами - сидерофорами; перенесення і циркуляція заліза в біорідинах вищих організмів відбувається за допомогою білків трансферинів, які разом з феритинами відповідають за накопичення Fe в організмі. Серед білків, що переносять кисень у вищих тварин виділяють комплекси феруму з порфірином. Форми існування феруму в організмі поділяють на «гемові» (гемоглобін, міоглобін (рис. 4) і «негемові» (рис. 5).

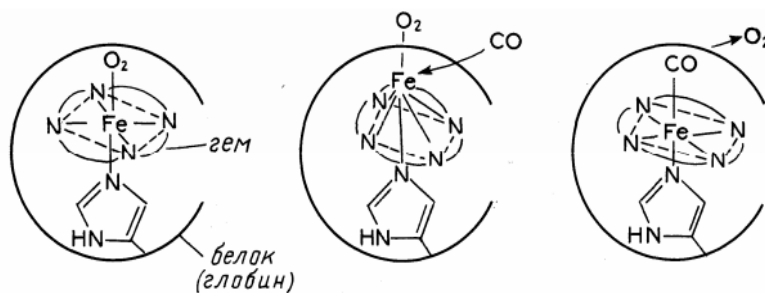


Рис. 4. Схема участі гемоглобіну в дихальному циклі

Сидерофори - невеликі полідентатні ліганди з високою спорідненістю до Fe³⁺. Вони виробляються клітинами багатьох бактерій і викидаються у зовнішнє середовище, де захоплюють Fe. Існує 2 основних типи сидерофорів: один з них містить феноляти і катехолати (ентеробактин), константа зв'язування іона Fe³⁺ дорівнює ~10⁵². Інший тип - це гідроксамові ліганди (феррихром). Всі сидерофори з Fe (III) - високоспинові комплекси з октаедричною будовою.

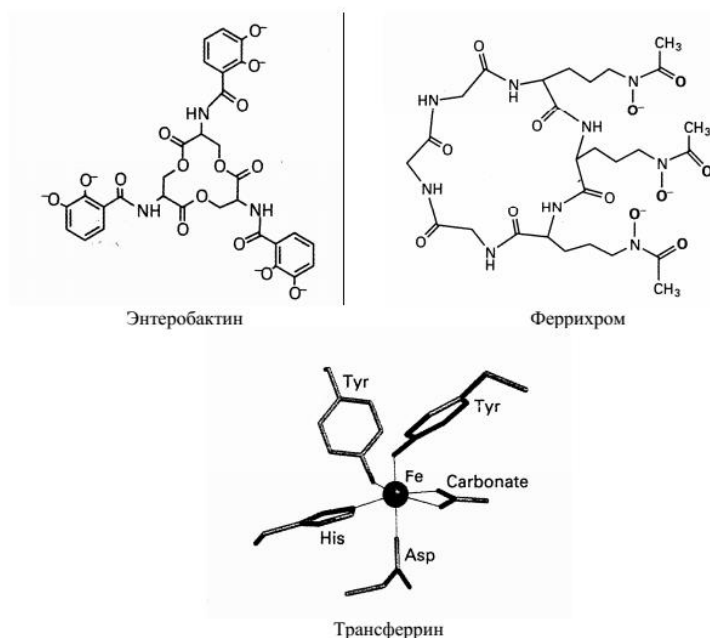


Рис. 5. Деякі типові сидерофори (ентеробактин, феррихром) і феритини (трансферин).

Сидерофори - невеликі полідентатні ліганди з високою спорідненістю до Fe^{3+} . Вони виробляються клітинами багатьох бактерій і викидаються в зовнішнє середовище, де захоплюють Fe. Існує 2 основних типи сидерофорів: один з них містить феноляти і катехолати (ентеробактин), константа зв'язування іона Fe^{3+} дорівнює $\sim 10^{52}$. Інший тип - це гідроксамові ліганди (феррихром). Всі сидерофори з Fe (III) - високоспинові комплекси з октаедричною будовою.

Феритини - це Fe -вмісні білки з подібними структурами, що служать для транспорту та накопичення феруму. Феритин є головним «сховищем» негемового Fe в організмі тварин і, якщо він повністю завантажений, може містити до 20 % Fe за масою. Найбільш вивчені з них: сироватковий альбумін (у плазмі крові), овотрансферин (в білку яєць) і лактоферин (в молоці). Всі трансферини відносяться до глікопротеїнів з молярною масою близько 80

кДа і містять 2 окремі і майже еквівалентні місця зв'язування Fe. У трансферинів (Рис. 5) іон Fe (III) має спотворене октаедричне оточення і координує 2 атоми кисню фенольних груп тирозину, атом N імідазолу з гістидину, а також групу COO^- аспарагіна і групу HCO_3^- або CO_3^{2-} , іноді місце карбонату займає фосфат. Константа зв'язування Fe (III) кожним центром становить $\sim 10^{22}$ - 10^{26} і сильно залежить від pH.

Fe бере участь в переносі кисню в дихальному циклі у вигляді білків гемоглобіну і міоглобіну, що містять комплекс феруму з порфірином (рис. 4). Ключовий момент участі гемоглобіну в дихальному циклі полягає в координації молекули O_2 , втягуванні фрагменту гемоглобіну $\text{Fe} \cdots \text{O}_2$ в так звану «імідазолну кишеню», а потім розподілі O_2 з кров'ю по судинах. Токсична дія молекул та іонів, схожих з молекулою O_2 : CN^- , CO та ін., - обумовлена їх більш міцним зв'язком з іоном Fe.

Міоглобін - синювато-червона деоксиформа, що містить високоспіновий іон Fe^{2+} з координаційним числом 5. Міоглобін швидко і оборотно реагує з молекулою O_2 з утворенням низкоспинового 6-координаційного яскравочервоного комплексу Fe (II). Наступною стадією є повільна реакція аутоокиснення, що призводить до вивільнення іона O_2^- і утворення комплексу Fe (III) (метміоглобін), який вже неактивний до зв'язування O_2 . У здорових тканинах під дією ферменту метгемоглобін-редуктази протікає відновлення комплексу Fe (III) з метгемоглобіном до аналогічного комплексу з Fe (II).

Міоглобін зв'язує молекулу O_2 переважно в синглетному стані, коли заповнена розрихлена молекулярна π - орбіталь кисню є донором електронної пари, а порожня - акцептором (рис.6). Донорна пара розташовується на $3d_{z^2}$ - орбіталі Fe^{2+} , а вільна молекулярна орбіталь приймає донорну пару атома нітрогену групи NH імідазольного фрагменту гістидину. Таким чином, молекула кисню стає мостиковою, і за рахунок π -акцепторних властивостей молекула кисню як ліганду сильного поля Fe (II) переходить з

високоспинового в низькоспиновий стан і повертається в площину порфіринового кільця.

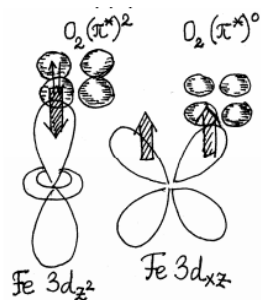


Рис.6. Зв'язування молекули кисню з міоглобіном.

Гемоглобін - тетрамер, що має подібні до міоглобіну субодиниці з 4-ма атомами феруму, що спільно зв'язують кисень. Гемоглобін - білок-переносник кисню, знайдений в спеціальних клітинах - еритроцитах (червоні кров'яні клітини). 1 дм³ крові людини містить ~ 150 г гемоглобіну. Взагалі гемоглобін має невисоку активність по відношенню до кисню і тому не може переносити O₂ до міоглобіну. При підвищенні тиску кисню спорідненість гемоглобіну до O₂ збільшується, і в результаті гемоглобін в легенях захоплює O₂. Тому розрізняють 2 конформації гемоглобіну: напружений стан з низькою спорідненістю до O₂ і розслаблений стан з високою спорідненістю до O₂.

Крім Fe-вмісних білків-переносників O₂, є ще білки - переносники електронів - цитохроми, які містять деякі метали, в тому числі Fe. Оскільки ферум утворює окисно-відновну пару Fe²⁺/Fe³⁺, то потенціал цієї пари і визначає перенесення електрона. У Fe-вмісних цитохромах координаційне число Fe зазвичай дорівнює 6, амінокислотні фрагменти завжди знаходяться в аксіальних позиціях (на відміну від гемоглобіну, де одне аксіальне місце або пусте, або зайнято молекулою води), а залізо знаходиться в низькоспиновому стані при двох ступенях окиснення.

До білків - переносників електронів відносяться і ферумсульфурні білки (рис.7), що містять фрагменти кластеру (Fe - S)_n , так званого ферредоксину.

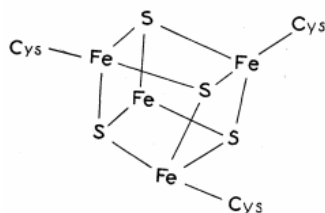


Рис.7. Будова «негемового» ферумсульфурного білка (Cys-залишок цистеїну).

У ферредоксині залізо тетраедрично оточене атомами сульфуру тіолатних фрагментів цистеїну. Відомі приклади координації Fe крім атомів сульфуру також і карбоксилатів лігандів, імідазолу, алкоксигрупи (у серині) та зовнішніх лігандів H₂O і OH⁻. При цьому координаційне число атома феруму зростає до 6. Крім кубічних кластерів типу [4Fe - 4S] відомі і більші: [8Fe - 7S] і [Mo - 7Fe - 8S -X] (в нітрогеназі).

Кобальт. Кобальт входить до складу кобаламіна - кофермента B12 (рис.8).

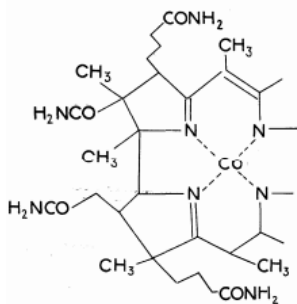


Рис. 8 . Фрагмент кобаламіну - вітаміну B₁₂ (біля центру координації).

Це ендогенний вітамін, який синтезується мікрофлорою кишечника. Кобаламін містить макроцикл - коррінове кільце, зв'язане з нуклеотидом і

диметилбензімідазолом. Порожнина в центрі коррінового кільця зайнята атомом Co з координаційним числом 5, а шосте координаційне місце може займати, як наприклад у коферменті B₁₂, 5- деоксиаденозин, зв'язаний з Co через групу - CH₂-. Завдяки цьому кофермент B₁₂ є рідкісним прикладом природної металорганічної сполуки. Якщо шосте координаційне місце займають будь-які інші невеликі ліганди, то виходить аквакобаламін, гідроксокобаламін, ціанокобаламін (відомий як власне вітамін B₁₂). У кобаламіні атом Co може мати три ступені окиснення: +3, +2, +1, і всі вони низькоспінові. Co (III) з конфігурацією d⁶ має координаційне число 6, Co (II) - 5 з неспареним електроном на d(z²) - орбіталі. Co (I) має 4- координаційне квадратноплощинне оточення. Головна ферментативна роль кобаламіна зв'язана з обмінним перенесенням радикалів H· або CH₃· між біолігандами. Інші ферменти - кобаламіни - каталізують обмін радикалами у випадках ізомеризації (мутази) і дегідратації (ліази). Обмін радикалами починається з ослаблення зв'язку Co- C, що призводить до утворення низькоспинового 5- координаційного Co (II) і радикала CH₂R, який заміщується на будь-який інший. Реакції перенесення групи CH₃ ґрунтуються на високій нуклеофільності Co⁺¹ в квадратноплощинному оточенні. Ця реакція має місце при біосинтезі метіоніну, а також для діяльності бактерій - метаногенів, що виробляють метан. Кобаламін життєво важливий для вищих організмів (для людини необхідні кілька мг на добу), але виробляється він лише мікроорганізмами. При нестачі вітаміну B₁₂ часто виникає злаякісна анемія (табл.18).

Солі Co²⁺ сприяють накопиченню деяких інших вітамінів: піридоксину, нікотинаміду, які позитивно впливають на всі види обміну речовин: білковий, мінеральний і вуглеводний. Надлишок Co пригнічує функції щитовидної залози, так як впливає на вміст йоду в її гормоні. Це проявляється у вигляді захворювання - ендемічного зобу, поширеного в регіонах з підвищеним вмістом кобальта в ґрунті та питній воді. Цікаво відзначити, що найближчий аналог кобальту - нікель - вважається небажаним

і навіть небезпечним в біосфері. Однак, Ni (в невстановленій досі ступені окиснення) входить в активний центр ферменту уреазі, відповідальної за гідроліз сечовини, а також разом з кофактором F-430 «допомагає» бактеріям - метаногенам відновлювати групи CH_3COO^- до метану.

Таблиця 18

Патології в життєдіяльності організму, пов'язані з відхиленнями від норми вмісту деяких металів

Недолік	Елемент	Надлишок
Анемія	Fe	Гемохроматозис
Порушення кровообігу, дефекти кісток	Cu	Ревматоїдний артрит
Аномалії будови скелету	Mn	Заважає метаболізму заліза
Недостатність розвитку скелета, статевого розвитку, виражена потреба у вітаміні А	Zn	Надлишок швидко виводиться і не шкодить
Анемія, потреба у вітаміні B_{12}	Co	Накопичуючись в печінці, заважає синтезу гемоглобіну; пригнічує потребу O_2 в мітохондріях серця
Потреба в специфічних ферментах	Mo	Подагра, відкладення уратів, остеопороз
Повільна переробка глюкози	Cr	Канцероген, викликає зміни в клітинах крові
Повільний ріст, деформація зубів	Sn	?
Загальні симптоми нездужання	Ni	Інгібує деякі окислювально - відновлювальні ферменти
Депресія росту , надмірне	V	Пригнічення синтезу

окиснення ліпідів		холестерину; інгібування більше 13 ферментних систем
Вплив на ріст	Pb	Відкладення в кістках – «сатурнізм»
Рахіт, крихкість кісток, зубів	Ca	Відкладення в судинах, атеросклероз.

Купрум. Людина за добу поглинає з їжею 2 - 3 мг купруму, з яких засвоюється лише 30%. У рослинних і тваринних організмах Cu знаходиться у вигляді координаційних сполук, в основному це Cu-вмісні білки (табл. 6). Ферментів, що утримують Cu в активному центрі, налічується більше 20, більшість з яких оксидази. Їх біологічна роль зв'язана з процесами гідроксилування, окиснювального каталізу, перенесення кисню. Найбільш детально вивчена роль Cu ферменті цитохромоксидазі, який керує реакціями типу $O_2 \rightarrow H_2O$, $O_2 \rightarrow H_2O_2$, а також дуже важливою для організму реакцією диспропорціонування $O_2^- \rightarrow O^{2-} + O^0$, що протікає за участю ферменту супероксиддисмутази. До білків-переносників кисню належить білок гемоціанін, який, на відміну від гемоглобіну є зовнішньоклітинним, що характерно для Cu -вмісних білків (мал. 9). Гемоціанін - олігомер, в якому кожна мономерна одиниця містить 2 атомиCu, розміщених дуже близько. Деоксигемоціанін безбарвний, але набуває яскраво-синє забарвлення при зв'язуванні O_2 . У деоксигемоціаніні атом Cu (I) має координаційне число 3 і пірамідально координує 3 залишки гістидину. Після приєднання молекули O_2 вона утворює 2 місткові зв'язки, з'єднуючи 2 атомиCu. Спектральні дослідження показують, що при цьому O_2 відновлюється до O_2^{2-} . Залишки білка при цьому значно зближуються, атоми Cu набувають координаційного числа 5, що типово вже тільки для Cu (II).

Електрони переносять так звані «сині» мідні білки, що містять і Cu (I), і Cu (II), і залишки тіолатних груп, імідазол і цистеїн. У пластоціаніні і азурині присутній плоский комплекс Cu (I) з координаційним числом 3. При

координації 4-го ліганду (зазвичай містить донорний атом сірки) координаційне число Cu (I) підвищується до 4 в тетраедричному оточенні.

В цитохромС оксидазі та N2O - редуктазі центр ферменту - біядерний комплекс, в якому 2 атоми Cu зв'язані через бідентатний залишок цистеїну, і кожен атом Cu координує гетероциклічний атом нітрогену імідазолу. При одноелектронному окисненні цієї форми утворюється пурпурний парамагнітний комплекс, в якому неспарений електрон належить обом атомам купруму.

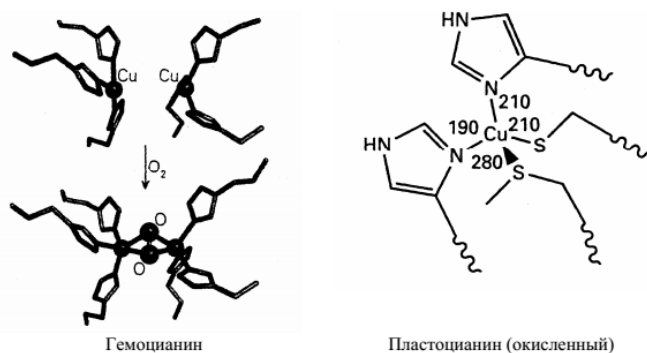


Рис.9. Будова деяких Cu-місних білків.

Цинк. Іони Zn^{2+} утворюють комплекси з лігандами з донорними атомами O і N. Цинк входить до складу активного центру багатьох важливих ферментів (табл. 17), в основному тих, що каталізують реакції гідролізу пептидів, колагену, фосфоліпідів та ін. Цинк активує фермент карбангідразу (рис.10), відповідальну за гідратацію CO_2 в біорідинах і перенесення іонів H^+ до CO_3^{2-} , що регулює одну з найважливіших буферних систем організму.

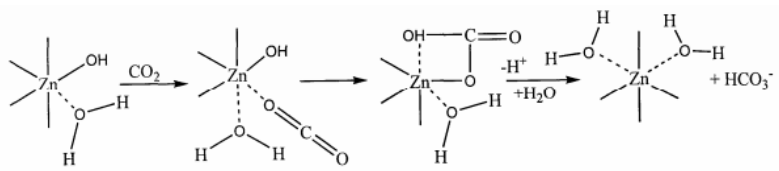


Рис.10. Карбангідраза.

Цинковмістні ферменти утворюють подібні за своєю формою «цинкові пальці». Це відбувається тому, що фрагменти ДНК утворюють повторювані домени, які "складаються" біля іонів цинку і виникають характерні складки - «пальці». До складу «пальців» входять фрагменти типу (Cys)₂(His)₂, (Cys)₃(His), (Cys)₄ або тілатні кластерні комплекси з містковими залишками цистеїну.

Цинк нормалізує цукровий обмін і необхідний для нормальної секреції інсуліну. Відхилення вмісту цинку від норми та призводять до серйозних захворювань.

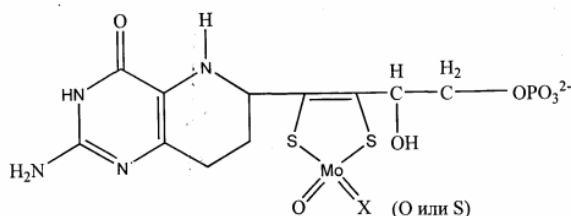


Рис.11. Фрагмент ксантиноксидази

Молібден. Молібден здатний виявляти якрізнi ступені окиснення (+4, +5, +6), так і змінні координаційні числа (4, 5, 6, 8). Тому біологічна дія Мо різноманітна. Саме наявність Мо дозволяє бобовим рослинам засвоювати атмосферний азот. В організмі тварин Мо входить до складу окислювально-відновних ферментів (табл.6), в тому числі ксантиноксидаза, що бере участь в обміні пуринів і перенесенні O₂. При надлишку Мо в ґрунті він накопичується в організмі, що сприяє активізації ксантиноксидази (рис.11) і синтезу надлишкової кількості сечової кислоти.

В результаті цього утворюються кальцієві солі цієї кислоти - урати, які відкладаються в суглобах, викликаючи подагру. Мо-вмісні ферменти зазвичай каталізують окиснення та відновлення невеликих молекул: окиснення SO₃²⁻, AsO₂⁻, ксантине, альдегідів, CO- або відновлення NO₃⁻, ДМСО та ін. Нестача цих ферментів, що зазвичай має генетичну причину,

викликає серйозні патології. Координаційний вузол Мо-вмісного ферменту формується з тіолатних лігандів (наприклад, птерину), залишків цистеїну і доповнюється лігандами з донорними атомами кисню: молекулами води, групами OH і O²⁻.

3.4.4. Біологічна роль деяких металів, що не відносяться до біометалів

Крім відомих неметалів - органогенів і 10 біометалів, фізіологічна дія яких найбільш вивчена і доведена, є багато інформації в медичній, біохімічній та екологічній літературі про факти впливу на життєдіяльність організмів практично всіх елементів періодичної системи Д. І. Менделєєва. Більшістю ці елементи відносяться до металів.

3.4.4.1. Токсична дія металів

Відомі численні спроби класифікувати хімічні елементи за ступенем взаємодії з живими організмами на основі поєднань таких параметрів, як поширеність, доступність, засвоюваність, токсичність. Важливу роль грає форма перебування елемента в організмі і здатність його накопичуватися втому чи іншому органі або тканині. Розглядаючи токсичний вплив навколишнього середовища, часто вживають термін «токсичні елементи» або «токсичні сполуки». Однак токсична дія того чи іншого елемента істотно залежить від його загальної та локальної поширеності в навколишньому середовищі, в тому числі і від того, чи є токсична сполука природною чи утворилася в результаті діяльності людини, тобто має антропогенну природу. Крім того, жодну сполуку не можна назвати абсолютно токсичною або абсолютно нетоксичною; як писав Парацельс: «Все отрута, справа в дозі». Кожен орган або тканина живого організму нормально функціонує лише для деякого інтервалу (допустимих значень) концентрацій якої-небудь сполуки. Відхилення вмісту цієї сполуки від норми викликає патологічну реакцію і є, власне, причиною токсичності. На токсичність сполук істотно впливають: доза; загальні властивості сполуки; спроможності біологічної системи

абсорбувати і транспортувати сполуку до необхідного органу; здатність сполуки трансформуватися в більш-менш токсичні форми; здатність сполуки взаємодіяти з макромолекулами. Так, наприклад, важкі метали зазвичай токсичні, так як блокують багато ферментів (табл.19).

Таблиця 19

Ферменти, інгібовані важкими металами

Метал	Фермент
Hg ²⁺	Лужна фосфатаза, глюкоза-6-фосфатаза, лактодегідрогеназа
Cd ²⁺	Аденозинтрифосфатаза, алкогольдегідроколагенази, амілаза, карбоангідраза, карбоксипептидаза, глутаміно-оксалоацетатотрансаміназа.
Pb ²⁺	Ацетилхолін, естераза, лужна фосфатаза, аденозинтрифосфатаза, карбоангідраза, цитохромоксидаза

Так як багато металів відносяться до рідкісних і розсіяних елементів, то токсичність їх незначна. Знижена токсичність і тих сполук, які погано розчиняються у воді (наприклад, PbS) і не засвоюються організмом. Однак, токсичність сполук деяких елементів, наприклад ртуті, підвищується через дію мікроорганізмів, які легко засвоюють погано розчинні сполуки ртуті та потім «передають» їх вищим тваринам. В даний час існують особливі галузі науки, такі як токсикологія, екотоксикологія, що виникли на стику біології, медицини, фізіології, популяційної генетики, хімії, що інтенсивно вивчають причини токсичності речовин і способи детоксикації. Найважливіші детоксиканти (антидоти) наведені на рис.12.

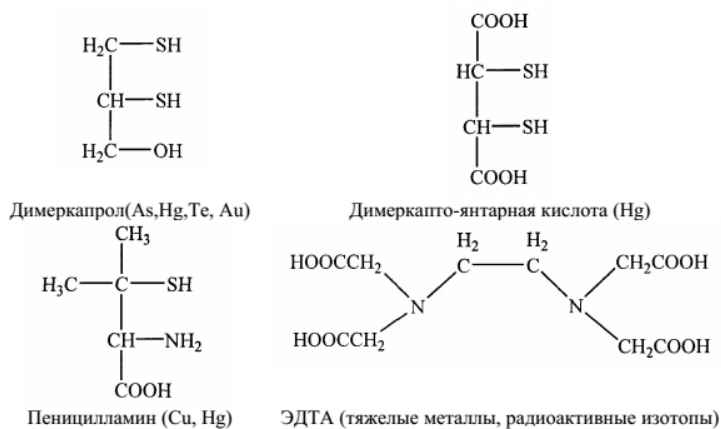


Рис. 12. Найважливіші детоксиканти (антидоти).

(У дужках вказано метал, що виводиться за допомогою даного ліганду).

З об'єктів біонеорганічної хімії саме важкі метали у формі комплексів найбільш небезпечні для життєдіяльності організмів. Атака важких металів спрямована на гемвісні білки і ферменти; на системи пероксидного і вільнорадикального окиснення ліпідів і білків; на системи антиоксидантного захисту; на ферменти транспорту електронів і синтезу АТФ; на білки клітинних мембран та іонні канали мембран. Так, наприклад, іони Pb^{2+} , Hg^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} утворюють міцні комплекси з амінокислотами і багатьма іншими біолігандами, особливо групи RS- і HS- . Токсична дія важких металів проявляється в тому, що, маючи відповідний розмір і характер електронної оболонки, вони можуть замість біометалів «вбудовуватися» у відповідні рецептори, блокуючи дію субстратів (табл.19).

3.4.4.2. Метали - зонди в біохімічних дослідженнях

Здатність деяких металів з вираженими спектральними і магнітними властивостями дозволяє використовувати їх як зонди замість зв'язування біометалів (табл.20).

Таблиця 20

Іони – замісники в біокомплексах

Нативний катіон	Іонний радіус (А, КЧ)	Катіони - замісники	Іонний ра - радіус (А), (КЧ)	Методи дослідження катіонів - замісників
K^+	1,33 (6,8)	NH_4^+ , Cd^{2+} , Cs^+ , Tl^+	1,43 1,65, (8) 1,49, (8)	Коливальні спектри, ЯМР, флуоресценція
Mg^{2+}	0,78, (6) 0,65 (8)	Mn^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+}	0,91, (6), 0,78, (6) 0,74	ЯМР, магнетохімія, Електронні спектри
Ca^{2+}	1,06, (6, 8)	Mn^{2+} , Eu^{2+} , Ln^{3+}	0,91 1,12 1,00 - 1,20	ЕПР, магнетохімія, Гамма-резонанс, Флуоресценція
Fe^{3+}	0,63, (6)	Ln^{3+}	1,00 - 1,20	" ---- "
Zn^{2+}	0,83, (4, 6)	Co^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+}	0,82, (4, 6) 0,97 0,72 0,68	Електронні спектри, магнетохімія

Наприклад, широке застосування в якості зондів знайшли іони рідкісноземельних елементів, які по радіусу і електронній оболонці є близькими аналогами іонів Ca^{2+} . Радіоактивні ізотопи деяких елементів також застосовуються в якості міток в медицині та біології. Концентруючись в певному органі, вони створюють контур органу і дозволяють виявити патології в його функціонуванні. Іноді радіоактивні мітки використовують в радіологічному лікуванні новоутворень.

РОЗДІЛ 4.

ЛІКАРСЬКІ ТА ДІАГНОСТИЧНІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ БІОКООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК

Одним з основних аспектів докладання знань в області взаємодії біометалів з біолігандами слід вважати фармакологічні розробки. В даний час цієї тематики присвячено багато досліджень, що проводяться як на біологічних об'єктах, так і на модельних системах. Не секрет, що безліч активно застосовуваних в медичній практиці препаратів та їх груп своєю фармакодинамікою припускають реалізацію координаційних взаємодій. А вже відсутність хоча б одного донорного центру - рідкісний випадок. Протизапальні засоби, антибіотики, алкалоїди, сульфаміди, барбітурати, катехоламіни, серцеві глікозиди - ось далеко не повний список об'єктів для вивчення, як потенційних лігандів в рамках біонеорганічної хімії. Дослідження особливостей взаємодії органічних лікарських засобів з іонами металів дозволяють не тільки отримувати препарати з більш високою фармакологічною активністю, але й визначають умови раціонального застосування їх в хіміотерапії. У першу чергу це відноситься до серцевих глікозидів (лікарським середовищ рослинного походження, застосовуваним для лікування серцевої недостатності), інгібіторів металоферментів, діуретиків (лікарських засобів, що викликає збільшення виведення з організму сечі і зменшення вмісту рідини в його тканинах). Так, встановлено, що кардіопрепарати з групи серцевих глікозидів надають свої позитивні кардіальні ефекти за рахунок синергізму з іонами Ca^{2+} . У зворотньому напрямку діють дигідропіридин і фенілалкіламін із групи антагоністів іонів кальцію. Виявлення у сульфаніламідів здатності інгібувати цинквмісний фермент карбоангідразу, послужило передумовою розробки таких діуретичних засобів, як діакарб і дорзоламід.

4.1. Лікарські препарати на основі координаційних сполук металів

Якщо в організмі виявлені токсичні метали в кількості, що перевищує допустимий поріг, то для виведення їх застосовуються спеціальні препарати. Зазвичай це активні ліганди з набором різних донорних атомів і здатні утворювати міцні комплекси з небажаними металами (рис.12).

Якщо іон металу спеціально вводять в організм у вигляді лікарського засобу, то зручною формою для цього служить зазвичай координаційна сполука даного металу з лігандом, який або присутній *in vivo* (ендогенний ліганд), або з нетоксичним екзогенним лігандом. Доведено, що біодоступність комплексу, як правило, вище, ніж у вільного іона металу, тому що комплекс легше проходить через ліпідну оболонку клітин по іонних каналах.

Розглянемо, наступні групи Періодичної системи, важливі координаційні сполуки металів, що грають значну роль у фармакології.

4.1.1. Метали I і II побічних груп Періодичної системи.

Прості некомплексні сполуки металів I і II груп здавна застосовували в якості антисептичних засобів, наприклад CuSO_4 , AgNO_3 , HgNH_2Cl , HgCl_2 , ZnS , ZnO та ін., а також самі чисті метали Cu , Ag , Au в подрібненому стані. Комплекси міді з тіосемикарбазонами і Шиффовими основами застосовують як бактерицидні засоби. Лікування препаратами золота, так звана хризотерапія, була відома ще з 2500 р. до н.е. в Китаї. У вигляді офіційних фармацевтичних засобів сполуки золота знайшли застосування з 20-их років XX ст. як середовища для боротьби з туберкульозом, артритом та ін.

Дія препаратів Au полягає в тому, що введені внутрішньовенно комплекси дисоціюють у плазмі крові, і вільні іони Au^+ зв'язуються з тіоловими (-SH) групами білків крові і швидко розносяться по організму. Вважають, що іони Au^+ блокують надлишкові сульфгідрильні групи, але можуть діяти іншим чином, наприклад, пригнічуючи активні форми радикалів OH і O_2^- . Головним недоліком препаратів Cu , Ag , Au є погана переносимість шлунком. Відхилення від норми вмісту міді призводить до

тяжких і часто незворотних захворювань (табл. 18). Так, наприклад, виведення міді з сполучної тканини фізіологічним шляхом або під дією деяких ліків веде до червоної вовчки, а накопичення міді в печінці або мозку - до ревматоїдного артриту - хвороби Вільсона.

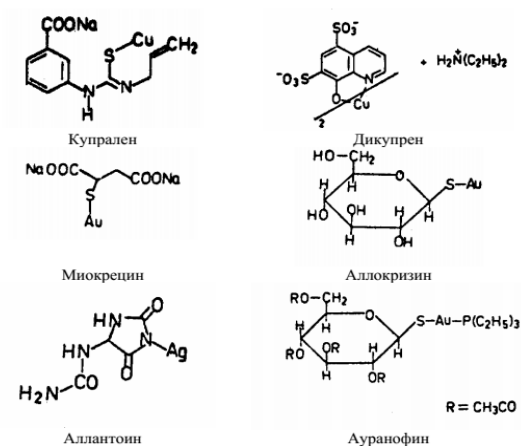


Рис. 13. Деякі лікарські форми наоснові комплексів міді, срібла, золота.

Препарати біометалів Mg і Ca, в тому числі і комплексні, є поширеними антацидними (протикислотними) засобами. Комплекси магнію і калія з аспарагіною і глутаміною кислотами, аспаркам і глутамаг відповідно, є лікарськими препаратами, що поліпшують тонус кровеносних судин. Деякі солі Ca²⁺ застосовуються як лікарські засоби: хлорид CaCl₂, комплекс з глюконової кислотою (глюконат), гіпс CaSO₄ • 2H₂O.

Препарати, що містять Zn, призначені для правильного функціонування Zn - залежних ферментів (табл.6), що важливо, наприклад, при лікуванні цукрового діабету.

Препаратів ртуті тепер зазвичай уникають через токсичність ртуть-органічних сполук, але раніше використовували сулему HgCl₂ як антисептик при контакті з хворими на проказу і ртутносірчану мазь при лікуванні шкірних захворювань.

4.1.2. Метали III групи

Сполуки Al в поєднанні з оксидами MgO, SiO₂ давно відомі як антациди. Цікаво, що Al, дуже поширений в геосфері, практично не засвоюється живими організмами. Причиною цього є погана розчинність гідроксиду і фосфату Al, яка не дозволяє цим сполукам накопичуватися в організмі. Однак, комплекси Al з такими біолігандами, як вуглеводи і жири, що містять більшу кількість донорних атомів кисню, є нейротоксичними і, відкладаючись в тканинах мозку, сприяють розвитку хвороби Альцгеймера. Тому в даний час рекомендують уникати алюмінієвого посуду для приготування їжі. Сполуки Ga, а саме нітрат галію був відомий як перший «неплатиновий» канцеростатик, тобто препарат, який зупиняє ріст пухлинних клітин. Механізм дії препарату не з'ясований, але припускають, що іони Ga³⁺ можуть частково інгібувати ДНК- і РНК- залежну полімеразу, а також пригнічують захоплення іонів Ca молекулів АТФ. Ізотоп індію ¹¹¹Iu вигляді його комплексу з етілендіамінтетраметіленфосфоновою кислотою використовується в радіофармації. Комплекси талію застосовують для боротьби з гризунами.

4.1.3. Рідкоземельні елементи

Рідкоземельні елементи (РЗЕ, лантаноїди, Ln) не відносяться до класичних 10 біометалів. Однак відомо, що вони здатні виявляти деяку біологічну активність. Так, було виявлено, що РЗЕ накопичуються в листі папоротей, у женьшені, в деяких алкалоїдах, виділених з рослин. У живих організмах РЗЕ концентруються, головним чином, в скелеті (важкі РЗЕ), в жировій тканині печінки (легкі РЗЕ), а також у плазмі крові. РЗЕ можуть надходити в живі організми з питною водою, з атмосферним пилом. Промислові викиди також містять оксиди РЗЕ в полум'ї і димах.

Біологічна роль РЗЕ, їх токсична і фармакологічна дія багато років залишалися в тіні. Перша згадка про фармакологічну дію солей РЗЕ була наприкінці XIX століття, коли було запропоновано використовувати оксалат церію Ce(C₂O₄)₂ як протиблювотний засіб. У 1897 р. повідомлялося про

протимікробну дію солей РЗЕ при лікуванні туберкульозу і прокази. Вже після 2-ої світової війни звернулись до деяких радіоактивних ізотопів РЗЕ (^{141}Ce , ^{153}Sm , ^{153}Gd , ^{160}Tb , ^{170}Tm , ^{169}Yb , ^{177}Lu) які, накопичуючись в певних тканинах організму, дозволяли діагностувати різні патології, а в ряді випадків і проявляти протипухлинну дію, руйнуючи за рахунок радіоактивного випромінювання новоутворення. З 20-их років ХХ століття стало відомо і про вплив солей РЗЕ на згортання крові. З'ясувалося, що здатність іонів РЗЕ заміщати іони Са можна використовувати не тільки для діагностичного зондування, а й для регуляції важливих процесів обміну Са в організмі, наприклад, при згортанні крові. Ключовим моментом у каскадному процесі згортання крові є утворення комплексу Са з протромбіном. Препарати РЗЕ, введені у вигляді розчинних комплексів з біолігандами (амінокислотами, вітамінами та ін.), витісняють Са з комплексу з протромбіном, і кров'яний згусток не утворюється. Це дуже важливо як для запобігання коагуляції донорської крові при її зберіганні, так і для перешкод при утворенні тромбів *in vivo*. Ці антикоагулятивні властивості сполук РЗЕ досі не знайшли повноцінного практичного застосування через необгрунтований страх токсичної дії РЗЕ при внутрішньому введенні. Крім того, широко відомий антикоагулянт гепарин набагато дешевший. Що стосується інших видів фармакологічної дії РЗЕ на організм, то відомо про здатність РЗЕ знижувати артеріальний тиск, знижувати рівень сироваткового холестерину і глюкози, пригнічувати апетит, а також помірна протизапальна дія. На даний час відомі нечисленні лікарські препарати на основі РЗЕ. Це мазь флогосам на основі сполук самарію, а також комплекси Gd з об'ємними лігандами, наприклад диетилентриамінпентаоцтова кислота, ДТК-магневист, гадотерат, поліаспартат, що використовують як контрастні речовини в медичній томографії. Комплекси Eu застосовуються в флуоресцентному імуноаналізі. У 2000 - 2005 рр. на конгресах з медичної хімії повідомлялося, що деякі сполуки РЗЕ (особливо іони Gd, Tb, Tm, Ce, але не La, Eu, Lu, а також Ca, Mg, Zn) є антиоксидантами і виступають в

якості пасток для активних кисневмісних радикалів $\cdot\text{O}_2$, $\cdot\text{OH}$, а також H_2O_2 . Що стосується токсичної дії РЗЕ, то зазвичай її перебільшують. Самі іони РЗЕ не відносяться до агресивних катіонів, так як не володіють вираженими окислювальними властивостями, а крім того в значній мірі «закриті» гідратними оболонками, що знижує їх активність. Звичайно, дуже токсичні інгаляції парів порошкоподібних оксидів РЗЕ, солі РЗЕ ембріотоксичні, так як викликають деформацію скелету.

Органічні похідні кремнію вже згадувалися раніше. Представником Ge-вмісних препаратів є спірогерманій (рис.14), що володіє властивостями імуностимулятора і цитостатика. Препарат олова - сталинон (рис.14) застосовують проти фурункульозу, а розчин трибутилбензоата олова в суміші з пропіловим спиртом та водою - як ефективний протигрибковий засіб.

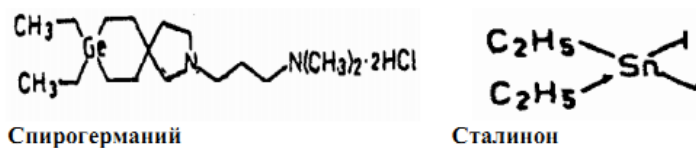


Рис. 14. Деякі лікарські препарати - комплексні сполуки германію та олова.

4.1.4. Елементи V- VIII групи

Лікарські препарати, що включають елементи - неметали V групи, наведені на рис. 1. Препарати на основі сполук вісмуту відомі близько 200 років і використовуються для лікування шлунково - кишкових захворювань. Сучасним ефективним препаратом з цього ряду визнаний комплексний цитрат вісмуту $\text{K}_3(\text{NH}_4)_2\text{Bi}_6\text{O}_3(\text{OH})_5(\text{Hcit})_4$.

З елементів побічної групи цікаве застосування в радіофармації міток ^{99}Tc у вигляді складної координаційної сполуки (препарат церетек) для діагностики захворювань серця, кісток, нирок і печінки. У радіотерапії використовуються також комплекси органічних фосфонових кислот з ізотопом ^{186}Re

З лікарських засобів, що містять елементи VIII групи, широко відомі препарати заліза, що використовуються для лікування залізодифіцитної анемії (глюконат заліза, гемостимулін та ін.), для лікування червоного і лікарського вовчка (сидопірін - комплекс заліза з піридоксином і його похідними - компонентами вітаміну B6). Вважають, що причиною виникнення так званого «системного» захворювання - вовчка, є «відхід» міді з координаційного вузла полісахаридів з'єднувальних тканин, через примусову координацію міді лігандами деяких лікарських препаратів (протигіпертонічний засіб апрессин або, наприклад, протитуберкульозний препарат тубазід). Сидопірін, що містить Fe^{3+} в комплексі з біолігандомпіридоксином, пригнічує вивільнення міді з нативного комплексу, захищаючи сполучні тканини від руйнування. Відомо також, що нітропрурид натрію $Na_2[Fe(CN)_5NO]$, який відомий з 50-их років XX ст., служить засобом для пониження артеріального тиску, так як цей препарат розслабляє мускулатуру судин. Комплекси Co і Ni з тіосемикарбазоном і основами Шиффа проявляють слабкі бактерицидні властивості.

Особливу роль в останні 30 років набули комплексні сполуки платини, що застосовуються для лікування онкологічних захворювань. Першим препаратом був комплекс цисдихлородіамінплатина (ЦДДП), запропонований в 1969 р. Розенбергом і Ван Кампом. У наступні роки були синтезовані і досліджені сотні сполук платини та інших металів VIII групи, але лише поодинокі з них виявляли помітну протипухлинну активність. Так, наприклад, були отримані і випробувані в клінічних випробуваннях для лікування карциноми Ерліха оксиди, галогеніди, ціаніди, аміни Cu, Pb, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Ru, Rh, Os. Виявилось, що лише слабку активність виявляють сполуки Pb, Cr і Mn. Кращими канцеростатиками були признані тільки сполуки платини, які дозволяють в 80 – 90% випадків продовжити життя пацієнтам. Мішенню дії платинових препаратів є ДНК (рис.15).

Було доведено, що плоскі комплекси платини вміщуються між нитками ДНК, розпираючи їх і запобігаючи небажане ділення та зростання клітин.

Відзначено, що наявність у Pt^{2+} конфігурації d^8 вимагає квадратноплоскої конфігурації комплексу. Така ж конфігурація може бути у комплексів $Pd(2+)$, $Au(3+)$, $Rh(1+)$, $Ir(1+)$, але ці іони або легко відновлюються, або прагнуть перейти в неплоский координаційний поліедр.

Координаційні сполуки Pd з амінокислотами, катехоламинами і деякими гетероциклічними азотовмісними лігандами знайшли застосування в якості ефективних імуномодуляторів, які сприяють відновленню клітин після, наприклад, радіаційного ураження.

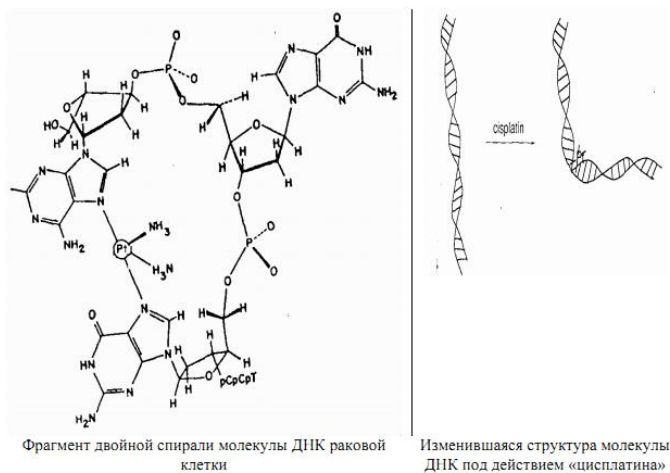


Рис. 15. Дія цисплатину на ДНК живої клітини

Для координаційних сполук металів VIII групи відзначена також бактерицидна активність: це $K_3[Rh(NO_2)_6]$, транс- $[RhCl(py)_4]Cl$, $K_2[RuCl_5(NO)]$, $(NH_4)_2[IrCl_6]$, $[Pd(NH_3)_{ox}]$, $[Pd(Q)_2] - 2H_2O$ (Q =меркаптопурин або інший гетероциклічний амін), $(NH_4)_2[OsCl_6]$.

В даний час бінеорганічна і особливо біокоординаційна хімія інтенсивно розвивається і затребувана самим життям. Запорукою успіхів цієї галузі науки є спільна наукова діяльність хіміків, біологів, медиків, фармацевтів, екологів на базі найсучасніших методів дослідження координаційних сполук.

4.2. Основні фактори утворення стійких металокомплексів

Безліч досліджень присвячено вивченню чинників, визначаючих взаємну спорідненість металу і ліганду при комплексоутворенні. Природа реагентів і міцність утвореного зв'язку можуть бути обгрунтовані з використанням концепції ЖМКО; проте в ній розглядаються переважно характеристики атомів, які безпосередньо утворюють зв'язок, хоча не менше значення при комплексоутворенні мають і просторові чинники. Будова ліганда припускає наявність підходящих донорних атомів та їх відповідність необхідному геометричному оточенню іона металу-комплексоутворювача. Тут можна виділити два аспекти:

- початкову структурну організацію ліганда і можливість реалізації необхідних конформацій молекули;
- комплементарність, тобто ступінь структурної відповідності центрів зв'язування донора і акцептора.

Якщо розмір просторової області ліганда, де локалізовано донорні атоми, занадто великий, то утворюється мала кількість координаційних зв'язків. Справедливо і зворотне твердження: метал не зможе проникнути в занадто малу область. Концепція розмірної відповідності широко використовується як для пояснення координації в біосистемах, так і для розробки модельних систем (див. розділ 2.1, завдання 52). Вважається, що найбільш міцні комплекси з металом утворює ліганд з відповідним розміром порожнини. Особливо гарна відповідність спостерігається для конформаційно жорстких молекул і важких тривимірних утворень. Однак оптимальна відстань для реакційних центрів – необхідна, але недостатня умова для утворення стійкого комплексу. Важливий фактор – топографія іона металу-комплексоутворювача, тобто оптимальна форма координаційного поліедра. І якщо для лужних і лужноземельних біометалів не існує жорстких вимог до форми поліедра, то для перехідних металів спрямованість зв'язків – визначальна умова стабільності комплексу.

Однак у зв'язку з гіпотезою розмірної відповідності часто залишається непоміченим такий важливий фактор, як орієнтація донорних атомів по відношенню до іонів металу. Для ковалентних зв'язків мова йде про орбітальну відповідність, а для іонних – про оптимальну електростатичну взаємодію. І якщо зв'язування для полідентатних лігандів не приводить до сильної кутової напруги, то утворюється достатньо стійкий комплекс. Так, встановлено, що етилендіамін утворює стійкі п'ятичленні хелати з іонами металу великого радіуса, а пропілендіамін – шестичленні хелати з іонами малого радіуса. Дослідження великого числа систем (зокрема поліамінів і полієфірів) привело до наступного висновку: комплекси катіонів більшого розміру сильніше дестабілізуються при збільшенні числа ланок у хелатному кільці. Спостерігається лінійна кореляція між $\log K_{\text{уст}}$ і енергією зазначених кутових напружень. Таким чином, розглянуті вище фактори дозволяють враховувати і, мінімізувати структурні напруги, що виникають у зв'язку з деформаціями довжин зв'язків, валентних і торсіонних кутів.

4.3. Моделювання металоферментних процесів

Актуальні в біонеорганічній хімії дослідження, присвячені ролі металів у ферментативних процесах і зіставленню металоферментів з хімічними комплексними каталізаторами. Цей напрямок реалізується на стику власне біонеорганічної хімії та гомогенного каталізу (біокоординаційний каталіз) і найбільш інтенсивно розробляється в останні десятиліття. Поряд з ним можна виділити й інші напрями, пов'язані з заміщенням одних іонів металів іншими, моделюванням іонофорів (переносників іонів) і переносників кисню.

Суттєвим моментом у визначенні стратегії розвитку біокоординаційних напрямків є нездатність традиційної фармацевтичної хімії ксенобіотиків (чужорідних для організму хімічних речовин, у тому числі і багатьох лікарських засобів) повністю задовільнити потреби суспільства в ефективних і безпечних лікарських засобах. Тому проблема використання функціональних принципів живої природи має гостру актуальність.

Так, багато з металоферментів беруть участь у дії органічних лікарських засобів в якості мішеней. Особливе значення останнього фактора було підкреслено ще на початку XX століття всесвітньо відомим хіміком, біологом, фармакологом, лікарем Паулем Ерліхом в його визначенні біологічно активних речовин: "Corpora non actunt, nisi fixata" (щоб діяти на організм, молекула речовини повинна бути зв'язана з якимось його рецептором). Освоєння принципів функціонування біосистем забезпечує можливість використання їх у більш простих хімічних молекулярно-організованих системах. Цей підхід до вирішення поставлених завдань отримав назву *хімічної біоміметики* (імітація, наслідування живій природі).

Термін «біоміметична хімія» ввів Р. Бреслоу (1972 р) для визначення області органічної хімії, яка імітує природні реакції, ферменти, як засіб розширення можливостей хімії, пошуку нових підходів синтезу корисних речовин. Надалі це поняття вийшло за рамки органічної хімії. Тому успішна розробка нових лікарських засобів багато в чому залежить від результатів досліджень складу, структури, механізмів дії металоферментів та інших біологічно активних металокомплексів в організмі людини. Поступово вчені отримують за допомогою фізико-хімічних методів інформацію про механізм біохімічних процесів, що відбуваються на молекулярному рівні, і можуть направлено здійснювати молекулярний дизайн.

Біокомплекси з металами залежно від їх молекулярної маси ділять на три групи:

- низькомолекулярні металокомплекси (з амінокислотами, вуглеводами, амінами, аніонами неорганічних і органічних кислот);
- металокомплекси з середньою молекулярною масою (з поліпептидами, порфіринами, нуклеотидами, ліпідами і ін.);
- високомолекулярні біокомплекси (з протеїнами, нуклеїновими кислотами, полімерними вуглеводами та ін.).

Біокомплексні з'єднання значно різняться за стійкістю. Одні з них настільки міцні, що постійно перебувають у організмі і виконують певну

функцію. Роль металу в таких комплексах високоспецифічна: заміна його навіть на близький за властивостями елемент призводить до значної або повної втрати фізіологічної активності. Прикладами таких сполук є гемоглобін, вітаміни В₁₂, хлорофіл і деякі металоферменти, наприклад, цитохроми. Відомо, що порфірини настільки міцно утримують залізо, що не вдається виявити ніяких ознак обміну його з радіоактивним ізотопом.

В організмі присутні і менш міцні комплекси, які утворюються тільки для виконання певних функцій, після чого розпадаються: наприклад, зв'язок між іоном металу і ферментом комплексної сполуки в період здійснення каталізу (активаторами ферментів найбільш часто виступають іони металу, зокрема Mg²⁺, Mn²⁺ і Mn⁴⁺. Більшість таких ферментів мають каталітичну активність, але без іона металу вона нижча. Специфічність металів в цих комплексах не виражена. Він може бути замінений на інший іон металу без втрати фізіологічної активності.

До біологічних сполук з невисокими значеннями констант стійкості можна віднести сполуки, які стабілізують складні структури. Наприклад, утворення металополінуклеотидних комплексів стабілізує подвійну спіраль ДНК. Комплекси з ДНК (в основному з донорним атомом кисню фосфатних груп, частково з донорними атомами азоту основ) утворюють іони Mn²⁺, Co²⁺, Fe²⁺ і Ni²⁺; вони взаємозамінні.

Проміжне становище між цими двома групами біокомплексів займають дисоціюючі металоферменти. Іони металів у цих комплексах виконують функції кофактора (коферменту). Метал, як кофактор, необхідний приблизно 12% всіх відомих ферментів. Вводячи термін кофермент, Бертран таким чином позначив іони Mn²⁺ – активатора β-галактозидази. Ще приклад: карбоксипептидаза за відсутності іона металу неактивна, а максимальна активність досягається у присутності іона Zn²⁺. Отже, з підвищенням міцності комплексу підвищується специфічність його біологічної дії.

Основні уявлення про біологічну роль найбільш важливих металлокомплексів в організмі включають:

- транспорт іонів металів та інших неорганічних компонентів (трансферин, альбумін, гемоціанін, гемоглобін та ін.);
- каталіз реакцій гідролізу металоферментів, що містять кальцій, магній, цинк, марганець (карбоангідраза, карбоксипептидаза та ін.);
- каталіз окислювально-відновних реакцій металоферментами, що містять цинк, залізо, мідь, молібден, магній (дегідрогенази, цитохроми, каталаза, пероксидаза, ферредоксин, церулоплазмін, аскорбіноксідаза та ін.);
- перенесення електронів (цитохроми, цитохромоксидаза та ін.);
- перенесення груп (кінази, ціанокобаламін та ін.);
- депо металів в організмі (феритин, металотіонеїн);
- активація та інгібування ферментів (карбоксипептидаза, карбоангідраза, кінази);
- металолігандний гомеостаз.

Транспортні білки охоче утворюють комплекси з металами. Так, сироватковий альбумін зв'язує до 50 % іонів Ca^{2+} в крові і переносить іони Cu^{2+} з шлунково-кишкового тракту в печінку. Зворотний розподіл іонів Cu^{2+} здійснює церулоплазмін, а іони Fe^{3+} транспортує трансферин. У перенесенні кисню до тканин беруть участь гемоглобін і міоглобін. У розподілі речовин всередині організму величезне значення належить мембранним білкам – порінам, які утворюють трансмембранні канали, і транслоказ. Реалізація функцій скорочувальних білків (актину і міозину) залежить від присутності низькомолекулярних активаторів (іонів Mg^{2+} , АДФ, Ca^{2+}).

Ферменти – це каталітично активні білки, що реалізують певні реакції в активному центрі макромолекули. У живих організмах діє велика кількість ферментів, до складу яких входять іони металів, що виконують такі функції:

- є електрофільною групою активного центру ферменту і полегшують взаємодію з негативно зарядженими ділянками молекул субстрату,
- формують каталітично активну конформацію структури ферменту,
- беруть участь у транспорті електронів (багатоядерні комплекси);

- здійснюють аллостеричну регуляцію.

Як зазначалося вище, іони деяких металів виступають як активатори (ефектори) ферментів, не будучи обов'язковими учасниками каталітичної реакції. У таких випадках при каталізі може утворитися кілька типів комплексів ферментів з металами, причому каталітична активність істотно розрізняється залежно від типу взаємодії іонів металу з ферментами. Встановлено, що іони металів роблять більш стійкою ту форму активної області ферменту, яка проявляє каталітичну активність. Метал в ролі кофактора часто служить містком між субстратом і білком, причому останній здатний активувати метал, акцептуючи його вільні електрони. Утворення надлишкового позитивного заряду на атомі металу призводить до того, що електронна густина зміщується від субстрату до металу. При цьому зменшення вільної енергії активації субстрату відбувається за рахунок зміни його електронної структури під дією металу.

Найбільш поширені в металоферментах іони двовалентних металів (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+}), проте зустрічаються одно- і трьохзарядні катіони (Co^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{3+} , Cu^{+}). Рідше зустрічаються металоферменти, що містять метали у вищих ступенях окислення, зокрема молібденвімісні ферменти (ксантінооксидаза, нітрогеназа). Природа металу дуже важлива для каталітичних властивостей комплексу. Ясно, що ці метали повинні мати, принаймні, два відносно стабільні ступеня окислення. Вони повинні утворювати комплекси з різним числом координованих лігандів, в тому числі і відносно стабільні ненасичені комплекси.

Необхідною умовою для більшості металокомплексних каталізаторів є наявність (або можливість створення) вакантного координаційного місця, в якому до нього приєднується субстрат. Такі вакантні місця існують у координаційно ненасичених комплексах, і саме тому ці комплекси можуть бути активними каталізаторами. Вакантні місця у атома металу виникають при втраті (дисоціації) пов'язаних з ним лігандів. Блокування цих місць зумовлює втрату активності ферменту. Наприклад, молекула ціанідної

кислоти здатна займати вакантне місце в координаційній сфері заліза у цитохромоксидазі, не зачіпаючи при цьому чотирьох його зв'язків з порфіриновим фрагментом. Таким чином, фермент позбавляється можливості з'єднуватися з своїм субстратом, і дихання пригнічується. У багатьох видів живих організмів це призводить до негайної загибелі організму. Отже, до каталізатора виставляються різноманітні вимоги: він повинен зв'язувати субстрат та активувати його, з іншого боку - цей зв'язок не повинна бути настільки міцним, щоб реагент не втратив здатність вступати в наступні перетворення. Каталітичними отрутами виступають важкі метали, блокуючи сульфгідрильні групи у складі активних центрів ферментів.

Ферментативні процеси в живих організмах здійснюються з надзвичайно високою ефективністю, яка, як правило, значно вища досягнутої, за допомогою синтетичних каталізаторів так, у разі реакції перенесення електронів різниця в швидкостях становить у більшості випадків 5-10 порядків. Так, іони заліза у складі каталази прискорюють розкладання пероксиду водню в 1010 разів у порівнянні зі вільними іонами металу. На відміну від багатьох хімічних реакцій, вимагають специфічних умов (підвищеної температури, присутності сильних кислот або основ, іноді - безводних розчинників і відсутності кисню). Ферментативні реакції здійснюються у вельми м'яких умовах: при температурі близькій до кімнатної, атмосферний тиск, у присутності води і кисню повітря і за порівняно невеликої кислотності і основності середовища.

До найважливіших переваг ферментативних каталізаторів відноситься їх висока субстратна специфічність (здатність каталізувати реакції тільки одного з близьких за будовою речовин), виняткова селективність (перетворення зачіпає тільки строго певні угруповання і зв'язки в молекулі субстрату), строга стереоспецифічність процесів. Ці властивості ферментів, що відрізняють їх від звичайних хімічних каталізаторів, обумовлені низкою характерних особливостей їх, які викликають участь в активації субстрату

(одночасне або послідовне) багатьох груп активного центру ферменту, виконання різних функцій (зв'язування, орієнтування субстрату, активація окремих зв'язків, зміна конформації, перенесення електрона, протона або інших груп і т. д.). Складна просторова організація ферментів створює винятково повну конформаційну відповідність субстрату і функціональних груп активного центру на всіх стадіях процесу.

Спільною рисою багатьох ферментних систем є широке використання каталітичних ланцюгів за участю ряду ферментів, здійснені окремі стадії процесу, в результаті цього відбувається істотне зниження активаційних бар'єрів і найбільш повне використання енергії екзотермічних стадій. При цьому окремі компоненти таких каталітичних ланцюгів розташовані строго упорядковано, в певній послідовності, утворюючи структуровані біологічні системи. Метали часто виявляються в складі оксидоредуктаз. Так, при функціонуванні алкогольдегідрогенази утворюється потрійний апофермент-кофермент-субстратний комплекс, утримуваний іонами Zn^{2+} , а цитохромну систему утворює ряд ферментів, що містить як простетичну групу залізо порфірину. У класифікаторі ферментів підклас (монооксигенази або оксидоредуктаз, що включаючи в дві окислюваних субстрату по одному атому кисню) обов'язково містить гомогенну групу. Серед гідролаз можна виділити металлопротеїнази, дія яких залежить від присутності іонів Ca^{2+} і Zn^{2+} в активному центрі (наприклад, такі протеази, як колагеназа і термолізін). І таких прикладів безліч.

В даний час зусилля великої кількості дослідників спрямовані на подолання все ще існуючого значного відставання синтетичних каталізаторів за рівнем основних характеристик від ферментів. З одного боку, виняткове значення мають роботи зі з'ясування структури активного центру і механізму дії ферментів, зокрема, металлоферментів. З іншого боку, дослідження в області створення синтетичних каталізаторів розвиваються в основному в трьох напрямках:

- моделювання ферментів;

- використання принципів структурної організації та дії ферментів при створенні хімічних каталізаторів;
- дослідження поведінки синтетичних каталізаторів у біологічних системах з метою створення каталізаторів, що працюють паралельно або конкурентно з ферментами.

Розглянемо коротко кожне з цих напрямків. Проблема моделювання ферментів має тривалу історію і їй присвячено більше число робіт і оглядів. На перших стадіях дослідження моделювання будь-яких ферментативних реакцій носило лише функціональний характер і в як моделі ферментів розглядалися каталізатори, що проводили ту ж реакцію, незалежно від схожості або відмінності структури активного центру і механізму дії. Потім все більше уваги стали приділяти структурному моделюванню, отриманню каталізаторів, в активний центр яких входять ті ж угруповання, що і в ферменти.

Одночасно створюються каталізатори, механізм дії яких моделює істотні риси окремих стадій механізму дії ферменту. При цьому створювані каталізатори за своєю структурою і природою активних центрів, так і по реакціях, можуть і не мати нічого спільного з ферментами. В даному випадку ферментативний каталіз, скоріше, не об'єкт моделювання, а джерело ідей, здатних допомогти в створенні більш ефективних хімічних каталізаторів. Наприклад, полімерні каталізатори, що містять іони Fe^{3+} , володіють високою каталазною активністю (каталізують розкладання пероксиду водню), лише на порядок поступаються каталазі, хоча вони не містять ні порфіринового фрагмента, ні білкових структур.

Помітні успіхи досягнуті в імітації каталітичних систем перенесення водню (електрона), розкладання су пероксид іона, дія котрих ґрунтується на аналогіях з ферментними редокс системами.

Одним з актуальних напрямків біонеорганічного каталізу є застосування металокомплексних каталізаторів для спрямованого втручання у ферментативні процеси. Мова йде про направлення створення таких

металокомплексних каталізаторів, які могли б працювати в біологічних умовах, здійснюючи при цьому певні каталітичні перетворення біологічних субстратів, необхідні для втручання в біологічний процес. Такими каталітичними реакціями могли б бути:

- ✓ видалення з організму шкідливих метаболітів або сторонніх речовин за допомогою їх каталітичних перетворень;
- ✓ каталітичне утворення в організмі речовин, необхідних для життєдіяльності, або лікарських речовин (такий каталізатор міг би, в принципі, або доповнювати фермент при його недоліку, або замінювати необхідний фермент за його відсутності);
- ✓ конкуренція з ферментом за субстрат.

За допомогою таких каталізаторів можна було б направлено знижувати вміст будь-яких біологічно важливих метаболітів і регулювати біохімічні процеси.

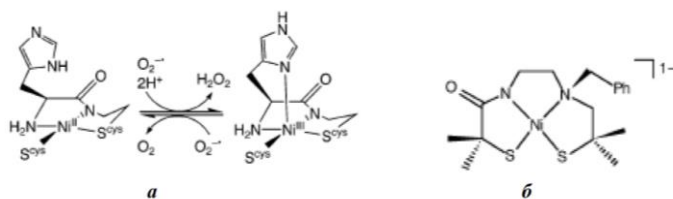


Рис. 1.6 Схематичне зображення ферментних систем: а - редокс-процесів за участю активного центру Ні-яка містить супероксид дисмутази; б - схематичне зображення структури комплексу Ні (II), здатного каталізувати розкладання супероксид-іона.

Яка б не була приваблива перспектива створення такого роду «каталітичних ліків», які в дуже малих кількостях будуть роботи в організмі поряд з ферментами, труднощі, що виникають в цій області перед дослідниками, надзвичайно великі.

Завдання ускладнюється тим, що синтетичний каталізатор для роботи в біологічних системах у потрібних напрямках повинен задовольняти ряду потреб:

- ✓ функціонувати в умовах, які забезпечують його працездатність в живому організмі, бути досить стійким в фізіологічних умовах, не руйнуватися при взаємодії з білками та іншими біологічними речовинами (так звана фізіологічність каталізатора);
- ✓ мати досить міцно зв'язані з іоном металу ліганди, щоб вони не могли заміщатися в результаті дії на металокомплекс різноманітних функціональних груп білків та інших речовин;
- ✓ досить легко проникати через стінки клітин і мембрани та досягати областей, де знаходиться субстрат;
- ✓ не проявляти високу токсичність;
- ✓ направлено каталізувати перетворення однієї речовини, що не задіває величезного різноманіття інших речовин, присутніх в організмі (вибірковість каталізатора);
- ✓ виявляти високу активність у фізіологічних умовах.

У тих випадках, коли каталізатор працює в якості конкурента ферменту або доповнює діяльність ферменту, ефективність його дії повинна бути порівнянна з ефективністю дії відповідного ферменту.

Незважаючи на всі зазначені вище труднощі, останнім часом вжито успішні спроби спрямованого створення такого роду синтетичних біокаталізаторів. Тобто створення комплексних каталізаторів, здатних, як зазначалося вище, конкурувати з електрон-транспортною системою живої клітини.

Мікроцикли входять до складу багатьох антибіотиків, представляючи зручні місця захоплення іонів металів. Так, ефективний протипухлинний антибіотик блеомицин - яскравий приклад необхідності участі іонів металу в механізмі дії лікарського засобу. В організмі він зв'язується з іоном Fe^{2+} , а останній захоплює молекулу кисню в вакантну координаційну область і

перетворює її в гідрокси-аніон радикал. Цей активований комплекс окиснює атом вуглецю в положенні 4' дезоксирибоксильного залишку в ДНК ракових клітин. У результаті проходить окисне і розщеплення зв'язку між атомами С3 і С4 дезоксирибози.

Добавлено примечание ([A1]):

Активно вивчається і група хінолонів антибіотиків (урологічних антисептиків і фторхінолонів). Припускають, що їх фармакологічна дія може бути пов'язана з комплексоутворенням. Так, оксолінова, налидиксова кислоти блокують реплікацію бактеріальної ДНК за рахунок зв'язування з двовалентними катіонами у складі ряду металопротеїні, але не інгібують синтез ДНК у людини. Дослідження показали важливу роль карбонільної групи і карбоксильного замісника в положенні 3 в основі хелатних комплексів.

Вивчення констант стійкості комплексів фторхінолінів з двовалентними іонами перехідних металів показало відповідність ряду Ірвінга - Вільямса: $Mn^{2+} < Fe^{2+} < Co^{2+} < Ni^{2+} < Cu^{2+}$. Важливу роль у прояві фармакологічної активності тетрацикліну і його похідних відіграє здатність цих сполук утворювати комплекси з іонами Mg^{2+} .

При лікуванні протезійних інфекцій також застосовується ряд комплексів, оскільки окремі їх компоненти самі по собі вельми токсичні.

Виявлення в 1960-і рр. цитостатичної активності комплексів платини поклало початок появі великого числа робіт із синтезу і випробуванню на біологічну активність комплексів металів платинової групи проти деяких пухлин. Найширшої популярності отримав цис-ізомер діаміндихлороплатини (П) - цисплатин. Було встановлено, що в результаті заміщення двох атомів хлору атомами азоту гуаніну одного з ланцюгів ДНК цей комплекс зв'язується з ДНК, причому цис-ізомер зшиває дві сусідніх основи (див. рис. 16).

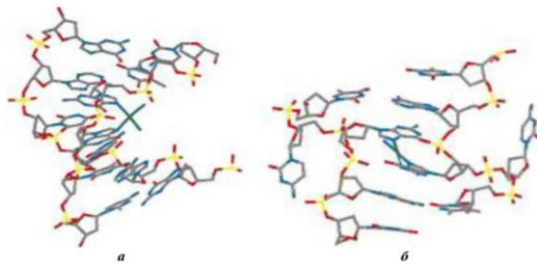


Рис. 16. Схематичне зображення зв'язування в положенні N-7 двох суміжних гуанінових основ у послідовності ДНК при утворенні аддуктор цисплатин-ДНК: а - 1,2-внутрішньониткове або ; б - міжниткове зшивання.

Транс-ізомер зшиває більш віддалені основи всередині ланцюга або між ланцюгами, оскільки атоми хлору в ньому віддаленіші один від другого. В тому і в іншому випадку комплекс платини (II) блокує реплікацію ДНК. Однак транс-ізомер неєфективний як протипухлинний засіб. Дослідження, проведені в 1990 рр., показали, що комплекс ДНК з цисплатиною полегшує приєднання існуючих у людському організмі структурно-специфічних розпізнавачів білків, які заважають провести відновлення пошкодженої ДНК. Саме ця взаємодія і визначає цитостатичну дію цисплатину.

Припускають, що транс-ізомер іншим чином спотворює форму ДНК, так, що раковим клітинам вдається усунути її пошкодження. Комплекси платини можуть містити й інші аніони, які повідомляють їм нейтральність, ліпофільність (жиророзчинні) і здатні виходити з комплексів при метаболічних перетвореннях.

Сполуки платини (II) ушкоджують клітини не тільки злоякісної пухлини, але і здорові. Тому тривають пошуки і розробки лікарських засобів з високою протипухлинною активністю і низькою токсичністю. Один з напрямків пов'язаний з розробкою методів, що дозволяють створювати у організмі низькі концентрації лікарських засобів. Вони включають відновлення *in vivo* (В дослідях на живому організмі) комплексів платини

(IV), розпад полімерних сполук платини (II) і ін. Мова йде про можливість використання даного різновиду комплексів як проліків (хімічно модифікованих форм лікарських засобів, які в біосередовищах мимовільно або під впливом ферментів перетворюються на лікарські засоби). Цей напрямок фармацевтичної хімії інтенсивно розвивається, і такі препарати все ширше застосовуються для спрямованої доставки лікарських засобів до органів-мішеней.

Одне із значних обмежень сучасних протипухлинних засобів обумовлене їх неспецифічністю, яка призводить до тяжких токсичних наслідків інтенсивної терапії. Тому розробка нових нетоксичних препаратів, дія яких заснована на інших принципах у порівнянні з традиційно використовуваними в онкології хіміотерапевтичними засобами, залишається актуальною проблемою. У цьому зв'язку результати дослідження протипухлинних властивостей металлоценів $(C_5H_5)_2MCl_2$ - об'ємних структур «Сендвічного типу» - цікаві для прогнозування нових біоактивних сполук.

Їх висока активність показує, що пошук лікарських засобів можна розширити за рахунок з'єднань "жорстких" металів, якщо їх "Пом'якшити" за допомогою таких донорів електронів, як циклопентадієнів, причому структурна аналогія між деякими металоценами і цисплатиною зберігається.

Високоактивні похідні титану і ванадію, дещо меншактивні похідні ніобію, танталу і металів VI б групи та абсолютно неактивні сполуки гафнію, цирконію. Встановлено, що внутріклітинною мішенню для цих сполук також є ДНК, але їх механізм дії принципово інший порівняно з аналогами цисплатини: він не зв'язаний з цитотоксичним ефектом. Тому для таких препаратів проявляється лише незначна побічна дія на печінку і плід, що розвивається, відсутня токсичність відносно нирок і від'ємний вплив на кровотвірну систему. Інтерес до препаратів такого типу помітно виріс після того, як були отримані похідні вітамінів групи В, що містять фероценовий фрагмент і володіє протипухлинною активністю. Можливо, вони будуть

ефективними лікарськими засобами для боротьби з залізодефіцитними станами організму і порушенням метаболізму вітамінів групи В при зростанні злоякісних новоутворень.

Вивчається активність проти пухлин і метастазів комплексів золота (I, III), рутенію (III) та інших металів і визначаються перспективи їх використання в хіміотерапії. Так, Тіосполуки Au (I) вже давно використовуються для лікування ревматоїдного артриту. Дослідження протипухлинної активності цих сполук та їх похідних показало, що її прояв можливий лише при наявності в з'єднанні не менше двох специфічно зв'язаних фосфінових лігандів. Такі сполуки Au (I) на етапі доклінічних випробувань виявили найбільшу активність щодо широкого спектра модельних пухлин. Слід зазначити, що вони характеризуються значною побічною дією (кардіогепатоксичність та ін.). Інтерес до плоско-квадратних комплексів Au (III) як до протипухлинних агентів зв'язаний з тим, що вони ізоелектронні та ізоструктурні до комплексів Pt (II), зокрема цисплатини. Основний акцент цих досліджень робиться на розробці нового класу протипухлинних агентів на основі металокомплексів зі спектром активності, відмінним від цисплатини, для подолання стійкості до цього препарату. Слід зазначити, що вони характеризуються значною побічною дією (кардіо-, гепатотоксичність та ін.). Комплекси рутенію і родію знаходять різноманітне застосування в хіміотерапії. В даний час випробування декількох комплексів проходять доклінічний етап. Важливий результат цих випробувань - виявлення селективної антиметастазної активності у комплексу Na [транс-RuCl₄ (DMSO) Im] (DMSO - диметилсульфоксид, Im - імідазол). Найбільш ефективний проти метастазів комплекс характеризується низькою цитотоксичністю.

У літературі детально описано застосування в онкологічній практиці сполуки титану (IV) – будотітану, що належить до класу біс-β-дікетонато комплексів металів: цис-діетоксібис (1-фенілбутан-1,3-діонато) титан (IV). Він володіє активністю проти широкого спектру пухлин, особливо

колоректальних. До його переваг відноситься можливість тривалого застосування без пригнічення функції кісткового мозку, а лише з невеликою гепатоксичністю. Встановлено зв'язок його протипухлинної активності з особливостями складу і будови. Наприклад, обов'язкова наявність феніленіх замісників у зовнішній сфері молекули; їх заміна на інші групи, зокрема метил, призводить до зникнення активності.

На жаль, існуючі методи лікування в онкології (хіміотерапія, операції з високоенергетичними лазерами, радіоізотопні методи) не дозволяють селективно усувати в організмі лише переороджені клітини. Пошук ефективних методів лікування ведеться за різними напрямками, зокрема в області фотодинамічної терапії раку (ФДТ), де поєднуються фізичний і хіміотерапевтичний методи. Метод ФДТ заснований на введенні в пухлинну тканину фотосенсибілізаторів, які при світловому, зокрема лазерному, збудженні утворюють цитотоксичні речовини, насамперед, синглетний кисень $^1\text{O}_2$.

Можливості та перспективи розвитку ФДТ зв'язані з розробкою нових ефективних ФС, що поглинають світло в певному спектральному діапазоні:

- ✓ порфірини та їх аналоги з терапевтичним вікном поглинання в області 620-650 нм ;
- ✓ природні і синтетичні хлорини, фталоціанін з інтенсивним поглинанням в інтервалі 660-750 нм;
- ✓ бактериохлорофіллами, нафталоціаніни, інтенсивно поглинають в області 760-900 нм.

Ще на початку ХХ ст. було виявлено, що ракові клітини можуть селективно накопичувати і деякий час утримувати пофарбовані речовини (наприклад, порфірини). І в 1978 р була успішно реалізована ідея лікування декількох десятків онкологічних хворих впливом світла з довжиною хвилі, що збуджувала лише дані сполуки-сенсибілізатори, причому загальна енергія випромінювання була невисокою і воно не викликало пошкодження здорових клітин.

Фототоксичний ефект порфіринів значно посилюється зі збільшенням квантового виходу і часу життя триплетного стану кисню (так як зростає ймовірність взаємодії з оточуючими молекулами і генерації АФК). Для металопорфіринів, що містять діамантні метали, характерний високий квантовий вихід і великий час життя триплетного стану, а парамагнітні метали істотно скорочують його. Підвищення ефективності методу реалізується не тільки створенням нових сенсibilізаторів і відповідних їм лазерів, а й розвитком спрямованої ФДТ, в якій за допомогою носіїв (білків, ліпопротеїдів) здійснюється точна доставка сенсibilізатора до заданої мети. При цьому багато разів знижується його кількість. Принциповий але новий підхід у ФДТ без введення в організм зовнішніх сенсibilізаторів ґрунтується на використанні ендогенних порфіринів, які з надлишкового утворюються в організмі при відповідному регулюванні їх біосинтезу і самі направляються в пухлину.

Результати цих досліджень доповнюють перелік досягнень в фармакології за останній десяток років, що свідчить про значне зміщення акцентів в області вишукування нових лікарських засобів.

На перший план все впевненіше висувається напрямок, зв'язаний із синтезом метаболітів і ендогенних біорегуляторів обмінних процесів. Основна ідея цього напряму в медицині, названого ортофармакологією, сформульована в роботах Л. Полінга і його дослідників: "боротися з хворобами, змінюючи концентрації речовин, котрі містяться в самому організмі і життєво йому необхідні". З цих позицій стають виразними перспективи використання в медицині металокомплексів, обумовлені роллю в організмі людини іонів металів, металоферментів, коферментів. Наприклад, для лікування жовтяниці новонароджених випробовується препарат, що містить Sn-гем - дихлоро (протопорфірин IX), олово (IV). Причина захворювання - повільне знешкодження печінкою новонароджених білірубину (жовчного пігменту жовто-червоного кольору), а Sn-гем може швидко зменшити кількість білірубину в кров'яному потоці, оскільки є

ефективним інгібітором активності ферменту гемоксидази в печінці, селезінці, нирках і шкірі. В області біомедичних досліджень інгібування ферментів отримано великий об'єм експериментальних і теоретичних результатів. У таблиці подані дані, що свідчать про широкі можливості використання координаційних інгібіторів ферментів в терапії різних захворювань.

Для ефективного використання металокомплексів як інгібіторів ферментів необхідно мати інформацію про певні властивості таких сполук:

- специфічності;
- біодоступності;
- компенсаторних ефектах;
- стабільності комплексів.

Специфічність - найбільш важлива властивість при створенні терапевтичних агентів, оскільки практично будь-яким лікам в тій чи іншій мірі притаманні побічні ефекти і неспецифічні взаємодії, які призводять до небажаних наслідків. При націлюванні агентів на фермент враховується унікальна чутливість зв'язувати центри ензиму до природи потенційних субстратів. Тому для збільшення специфічності розпізнавання ферментом-мішені дизайн таких агентів здійснюється як субстрат-міметиків (речовин, які імітували їх основні функціональні особливості).

Багато інгібіторів розглядали як специфічні, ґрунтуючись лише на інформації про відсутність у них активності у відношенні тільки певного переліку найбільш важливих ферментів. Подібний підхід, мабуть, некоректний, оскільки необхідно мати інформацію про взаємодію з тими ферментами, які потенційно можуть бути учасниками перехресних реакцій. Це особливо актуально для металокомплексів, які в більшості реагують шляхом координації до активних центрів ферментів. Для спрямованого дизайну агента зі специфічним інгібуючою дією необхідно ретельне дослідження структури комплексів фермент-інгібітор і кінетики процесів з їх участю.

Таблиця 21

Металокомплекси-інгібітори ферментів у хіміотерапії

Захворювання	Ліганд	Метал	Інгібуючі ферменти
Гіпертензія	Сульфоаніламід	Cu, Zn	Карбоангідраза
	Гетероциклічні меркаптани	Cu, Zn	Карбоангідраза
	Хлоротіазид	Hg, Pb	Карбоангідраза
	Каптоприл	Zn	Ангіотензин-конвертуючий фермент
	Лізиноприл	Cu	Ангіотензин-конвертуючий фермент
Неврологічні захворювання	Порфірини	Fe, Zn	Ацетилхолінестераза
	Порфірини	Cr, Zn	Гем-оксигеназа, NO-синтаза
		Li	Аденілатциклаза, інозитолмонофосфаза
		Zn	Металопротеїнази, NO-синтаза, ендонуклеази, Цитохром С оксидаза
Мікробні інфекції	-аміно-3-(2-пірдил)-ізохінолін	Cu	НАДФ-оксидаза, лактатдегідрогеназа
	Сульфодіазин	Ag	Фосфоманноза-ізомераза
	Тіосімкарбазони	Cu	Дигідрофолатредуктаза

Біодоступність, необхідна для прояву інгібуючого ефекту, визначається, насамперед, доступністю інгібітора для функціонально-активної частини ферменту. Від цього, а також від побічних реакцій

організму, залежить і концентрація агента-інгібітора. Біодоступність істотно залежить від способу доставки інгібітора до активного центру. Так, якщо фермент цитоплазматичний, інгібітор повинен проникнути через цитоплазматичну мембрану для доступу до його функціонально-активної частини. Якщо сам агент нездатний проникнути через мембрану, цей момент необхідно враховувати в спрямованому дизайні та оптимізації його структури. Крім того, слід враховувати вплив, який чиниться на активність інгібітора навколишнім середовищем. Для цього особлива увага повинна бути приділена порівняльним дослідженням в пробірці і в природних умовах, причому максимально наближеним до реальних, щоб врахувати всі можливі заважаючі чинники. Зокрема, до них відноситься взаємодія металокомплексів або іонів металів з біоз'єднаннями в середовищі організму з подальшим їх осадженням або агрегацією. Компенсаторні ефекти необхідно виявляти тому, що деінгібіторами можна специфічно і ефективно діяти на фермент в пробірці, але дуже складно передбачити остаточний результат його дії в живому організмі. Один агент може приймати участь у кількох метаболічних процесах, викликаючи не тільки інгібування, але й інші процеси за участю ферментів. Наприклад, втручання інгібіторів у біосинтез гема або інші ділянки його метаболізму впливає не тільки на концентрації гема і білірубину, але і на всі механізми з участю структур, що містять гем.

Стабільність металокомплексів детально вивчається у зв'язку з поведінкою іонів багатьох перехідних металів як біологічних отрут. Підбір оптимальної комбінації іона-комплексоутворювача і ліганда полягає у створенні такого з'єднання, яке було б здатне зберігати структуру та інгібуючу дію в середовищі організму без прояву помітних побічних реакцій і токсичних ефектів, обумовлених дисоціацією комплексу. Так, успіх препаратів на основі комплексів платини (II, IV) і порфіринів в лікуванні ракових захворювань вселив певну впевненість у перспективах застосування в хіміотерапії металокомплексів, однак повністю не зняв з порядку денного

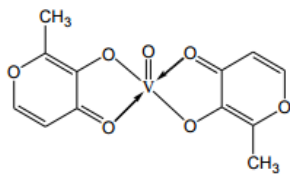
проблему подолання їх токсичності, яка, що не в останню чергу, може бути обумовлена термодинамічною нестабільністю цих сполук у розчинах.

Ще один приклад використання металокомплексів в хіміотерапії пов'язаний з новими імітаційними підходами до лікування такого важкого захворювання, як діабет. Проблема отримання синтетичних аналогів інсуліну завжди стояла гостро, так як його використання пов'язане з певними незручностями: як правило, препарат вводиться ін'єкційним шляхом, отже, хворому завжди необхідно мати при собі шприц, а також час і можливість ввести препарат. Ванадій-вмісні сполуки розглядаються в даний момент як потенційні анти-діабетичні засоби, що імітують дію інсуліну. При дослідженні сполук ванадію в якості потенційних інсуліноміметиків виявилось, що вони володіють такими необхідними для практичного використання властивостями, як висока біодоступність, можливість перорального прийому і низькі діючі концентрації.

Виділяють три основні класи ванадійвмісних інсуліноміметиків:

- неорганічні солі, в яких ванадій міститься як в аніонній (ортованадати (V) $[\text{VO}_4]^{3-}$), так і в катіонній (ванадил-іон VO^{2+}) формі;
- хелатні комплекси ванадію (IV);
- пероксокомплекси ванадію (V) (моно- і дипероксованадати, $[\text{VO}(\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L-L}^1)]^n-$ і $[\text{VO}(\text{O}_2)_2(\text{L-L}^1)]^n-$ де L, L¹- органічні ліганди, n = 1, 2, 3).

На схемі представлена структурна формула однієї з таких сполук біс(мальтолато)оксованадію (IV):



Результати значних досліджень біологічної активності металокомплексів показали, що вони - зручні реагенти для рішення фармакологічних проблем. Розміри, розподіл зарядів, стереохімія, окисно-

відновні потенціали можуть бути таким чином змінені для корекції патологічних процесів на молекулярному рівні.

Існуючі можливості особливо важливі для розробки противірусних засобів, оскільки багато проблеми створення нових препаратів цього класу обумовлені відсутністю кореляції між хвороботворною дією вірусу і формою, розмірами, особливостями його генетичної системи. Подібні віруси можуть бути причиною різних хвороб. Крім того, будова деяких вірусів постійно змінюється, тому вакцини проти них неефективні. Металокомплекси можуть діяти на вірус декількома шляхами: інактивувати вірус, зайнявши на його поверхні активні центри; проникати через клітинну мембрану і перешкоджати розмноженню вірусу в клітині; руйнувати вірус поза клітиною. Реалізація цих процесів можлива завдяки тому, що білки і нуклеїнові кислоти, входять до складу вірусів, володіють високою здатністю до координації з іонами металів. Нерідко противірусною дією володіють і металокомплекси з протипухлинною активністю. Так, титано центрихлорид $(C_5H_5)_2TiCl_2$ може інгібувати реплікацію як ДНК-вірусів (натуральна віспа, герпес), так і РНК-вірусів (параміксовірус, грип А і В) у внутрішньоклітинній фазі. Противірусна активність встановлена і для цисплатини. Виявлення нових активних проти широкого спектру вірусів і малотоксичних сполук має велике наукове і прикладне значення. До їх числа належить комплекс $(NH_4)_{17}Na(NaW_{21}Sb_9O_{86}) \cdot 14H_2O$ - з'єднання включення, утворене макроциклічним лігандом з внутрішньою порожниною (криптантів), і аналогічні гетерополіаніони з атомами фосфору або арсену замість сурми. Пригнічення реплікації вірусів оксоаніонів не випадкове, відомо, що ванадат-іон є природним ефективним інгібітором деяких ферментів у процесах обміну речовин в організмі. Роль металокомплексів у хіміотерапії інфекцій, що викликані вірусами, бактеріями, грибами, різко зросла після того, як було проаналізовано, що вони володіють високою антимікробною активністю відносно мікроорганізмів, нечутливих до дії антибіотиків

Таблиця 22

Ca(II)	ЭДТА
Be(II)	Алюмініон
Fe(II)	Na ₂ [CaЭДТА], дефероксамін
Fe(III)	Na ₂ [CaЭДТА], дефероксамін
Co(II)	Цистеїн
Cu(II)	Пеніциламін або Na ₂ [CaЭДТА]
Zn(II)	Дифенілтіокарбазон
Mg(II)	BAL або Na ₂ [CaЭДТА] BAL
Al(III)	BAL або Na ₂ [CaЭДТА] BAL
As(III)	BAL
Hg(II)	BAL
Cd(II)	
Au(I, III)	
Pb(II)	
Bi(III)	
U(IV)	Na ₂ [CaЭДТА]
U(VI)	Na ₂ [CaЭДТА]

Стойкість патогенних мікроорганізмів відносно традиційних антибіотиків і сульфаніламідних препаратів дуже важлива, але її потрібно долати в тих випадках, коли вона виникає при тривалому лікуванні опіків, ран. Для вирішення цієї проблеми перспективними виявились лікарські засоби, що містять комплекси срібла (I), з сульфаніламидами, оскільки стойкість патогенних мікроорганізмів до іонів срібла вже виявлено. Встановлена висока протимікробна активність металокомплексів біологічно активних сполук - тіоціанілгідрозонів і тіосемикарбазонів, які мають протипухлинну активність і водночас оцінюються як потенційні хіміотерапевтичні агенти для розробки нових, ефективніших протимікробних

засобів за рахунок модифікування сполук з відомою або потенційною терапевтичною активністю введенням іонів перехідних металів в молекулярну структуру, тобто комплексоутворення, дозволяє успішно вирішувати й інші проблеми фармакології. Однією з них є боротьба з тропічною малярією, якою щорічно хворіє близько 270 млн. чоловік, причому 2 млн. - зі смертельним результатом. Її лікування ускладнюється виникаюча стійкість збудників хвороби до жодного з найбільш ефективних протималярійних засобів - хлорохіну (7-хлоро-4-(4-діетиламіно-1-метилбутіламіно)хінолін). Можливо, її вдасться подолати найближчим часом, так як обнадіюючі результати отримані при випробуваннях комплексів хлорохін з деякими металами платинової групи - рутенієм, родієм.

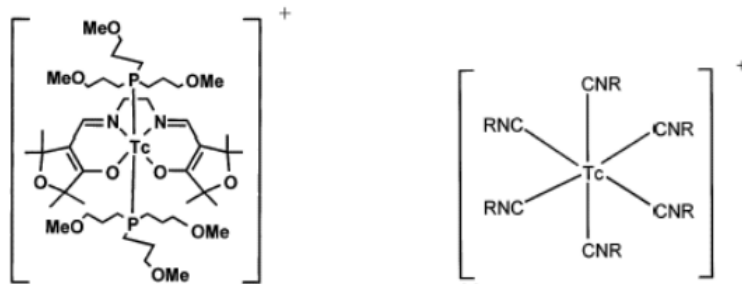
Протимікробний агент піритіон застосовується при виробництві різних косметичних засобів (шампунів) у вигляді комплексу з цинком (II). Ця сполука характеризується вищою активністю проти бактерій і грибків порівняно з вихідним органічним лігандом. Вона володіє протиперхотними властивостями завдяки окисненню сірковмісного ліганда в його складі. Існують й інші протимікробні засоби, що збільшують свою активність у присутності іонів металів: ізопропіазид, тіацетазон, коева кислота та ін. Для пояснення цього ефекту представлені декілька механізмів. Відповідно до одного з них, іон металу може допомагати транспорту лікарського засобу через клітинну мембрану завдяки тому, що металокомплекс виявляється більш ліпофільним (жиророзчинним), ніж первинний препарат. Не виключена можливість, що токсичною дією на бактерії володіє іон металу, а органічний препарат служить переносником через мембрану. Комплексоутворення лежить в основі дії специфічних антидотів (хелатотерапія).

Наприклад унітіол і дитіогліцерин застосовуються для терапії отруєнь тіоловими отрутами (солями хрому (III) вісмуту (III) свинцю (II) ртуті (II)). Тут реалізується конкурентний принцип, нетоксичні продукти виводяться з сечею, а активність ферментів відновлюється. Для аналогічних цілей

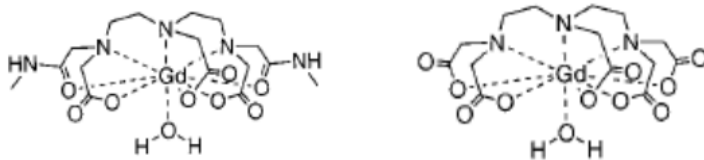
застосовуються комплекси, такі як дефероксамін, пеніциламін, пентацин і тетрациклин-кальцій ($\text{Na}_2 [\text{CaEDTA}]$) (табл. 22).

Порушення рівня мінеральних речовин в організмі частіше також коригуються з допомогою відповідних комплексів. Так, кальцій використовується у вигляді лактату, глюконату і гліцерофосфату, а залізо: лактату, аскорбату, поліакрилату, комплексів з сорбітом і нікотину-МЗС.

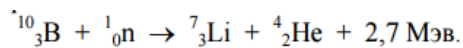
Ще одна область перспективного використання металокомплексів у медицині - діагностика патологічних станів. В якості основних компонентів радіо-фармацевтичних препаратів використовуються радіоізотопи деяких металів (галію, ітрію, індію, техніці та ін.). Вони характеризуються зручними для медичних цілей енергією гамма-променів і нетривалим періодом напіврозпаду. Хелатування катіонів цих ізотопів комплексами дозволяє підвищити їх токсичну прийнятність для організму, полегшити їх транспортування і забезпечити у відомих межах вибірково-концентрації в тих чи інших органах. Нижче наведені приклади виборчого розподілу таких агентів в організмі. Так, ^{67}Ga (період напіврозпаду 78 год) завдяки своїй вибірковості незамінний при діагностиці пухлин лімфатичної системи. Для детектування пухлин широко використовують комплекс біліміцину і ^{111}In (Період напіврозпаду 67 год). Для сканування легеневої тканини застосовують сильне, але безпечне для людини джерело м'якого гамма-випромінювання - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (період напіврозпаду 6 год), крім того, розчини комплексів радіонуклідів $^{99\text{m}}\text{Tc}$ використовують для встановлення локалізації пухлин мозку, вибірково накопичуючих його. В даний час на основі комплексів радіонуклідів $^{99\text{m}}\text{Tc}$ і ^{111}In розробляються діагностичні засоби, націлені на певні органи, зокрема для вивчення мозкового кровообігу, роботи серця та інших органів:



Поступово розкриваються можливості застосування магніторезонансних контрастних засобів на основі комплексів, Mn (III), та:



Одним із сучасних методів діагностики і терапії є нейтронзахоплюючий метод з використанням сполук ізотопу бору ^{10}B . Сам він не радіоактивний, але володіє здатністю захоплювати нейтрони. Сполуки бору погано проникають через гемато-енцефалічний бар'єр, але в пухлинах цей бар'єр порушений, і тому вони накопичуються в клітинах злоякісної тканини. У цьому методі ракові клітини руйнуються локально, при дії на них альфа(α)-частинками, що утворюються при опроміненні нейтронами боранів складного складу $\text{V}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}_2$ - і володіють в 100 млн. разів більшою енергією, ніж нейтрони.



Відзначимо, що нормальна тканина мозку не пошкоджується ні нейтронами, ні альфа(α)-частинками, оскільки у них довжина пробігу в тканинах що не перевищує 10 мкм. Основне завдання хіміків в цьому методі - забезпечення доставки цих сполук безпосередньо в пухлини та створення в них можливо більш високої концентрації $^{10}_3\text{B}$ (20-35 мг / 109 г або ат. / кліт.).

4.4. Неорганічні біоматеріали

За останні 30 років XX століття було використано понад сотні різних матеріалів (кераміка, метали, полімери) для лікування, встановлення і заміни різних частин людського тіла, включаючи шкірні покриви, м'язову тканину, кровоносні судини, нервові волокна, кісткову тканину. Але до теперішнього часу нікому не вдалося за межами організму відтворити процеси формування таких об'єктів, як шкаралупа, нігті, роги та інше, тому що ця область біонеорганічної хімії надзвичайно важка для досліджень. Тим не менш, в літературі все частіше з'являються повідомлення про вивчення процесів формування твердих речовин, які входять до складу вищевказаних біомінеральних утворень, або утворюються в живих організмах як чужорідних тіл (камені в нирках, печінці, очах, вухах, серце і т. д.).

Біомінералізація – процес утворення кристалічних структур в біологічному середовищі. Слід підкреслити, що її об'єкти і продукти відомі вже досить давно (див. табл. 22), але до теперішнього часу механізм формування таких структур погано вивчений і навіть мало зрозумілий. Біомінералізація в природі зустрічається у багатьох формах з різним ступенем структурного контролю. Мінерали можуть утворитися поза організмом при наявності пересиченою середовища необхідного хімічного складу. Така форма властива коралів, багатьом бактеріям, водоростям і навіть людині, у якого зубний наліт (камінь) виникає внаслідок мінералізації із слини гідроксоапатитом $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ шару полісахариду, поява на поверхні зубів деяких мікроорганізмів (стрептококи). Крім цих простих систем відомі й інші приклади біомінералізації, коли вона протікає в організмі. Вони включають кістки, зубну емаль і дентин, раковини молюсків і панцири ракоподібних організмів. Біомінералізація - типовий приклад гетерогенного процесу в живому організмі. Спочатку створюється матриця з білкових ниток і полісахаридних пластин. Вона регулює розмір часток мінеральної фази, їх форму та орієнтацію. Зародки мінеральних кристалів виникають всередині білкових фібрил, причому розташовуються строго

упорядковано, залежно від структури органічної матриці. Вони ж визначають і кристалографічну модифікацію компонента (наприклад, для карбонату кальцію - утворення кальциту, арагоніту, фатериту).

Таблиця 22

Основні неорганічні тверді речовини в біосистемах

Мінерал	Формула	Біосистема
Арагонит	CaCO_3	Риби, молюски
Кальцит	CaCO_3	Водорості, трилобіти
Фатерит	CaCO_3	губки
Карбонат кальцію (аморфний)	$\text{CaCO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	рослини
Гідроксоапатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	хребетні
Октакальцій фосфат	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6$	хребетні
Велит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	рослини
Уделіт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	рослини
Гіпс	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Личинки, медузи
Барит	BaSO_4	водорості
Оксид кремнію (IV)	$\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	водорості
Магентит	Fe_3O_4	бактерії
Лепідокрокіт	$\gamma - \text{FeOOH}$	молюски
Гетит	$\alpha - \text{FeOOH}$	молюски

Модифікація задається відстанню між органічними пластинами, яке збігається з межплощинною відстанню мінеральних кристалів. Під впливом біополімерів з різною структурою у відповідних умовах формуються різні кристалічні модифікації одного і того ж речовини. Слід підкреслити, що таке селективне регулювання осадження твердої фази поки не вдалося відтворити в системах, що кисневмісних білкових молекул. Зростання елементарних кристалів закінчується, коли маса органічної матриці зменшується до величини біомембрани між кристалами. Якщо з мінеральної речовини

спеціальною обробкою видалити білкові фібрили, то скелетне утворення розсипається на фрагменти. Таким чином, в біомінералізації органічні осадки утворюються при повному контролі з боку матриці органічної тканини.

На даний час пропонується представлена нижче (рис.17) схема цього процесу, механізм якого, на жаль, поки що не є зрозумілим.

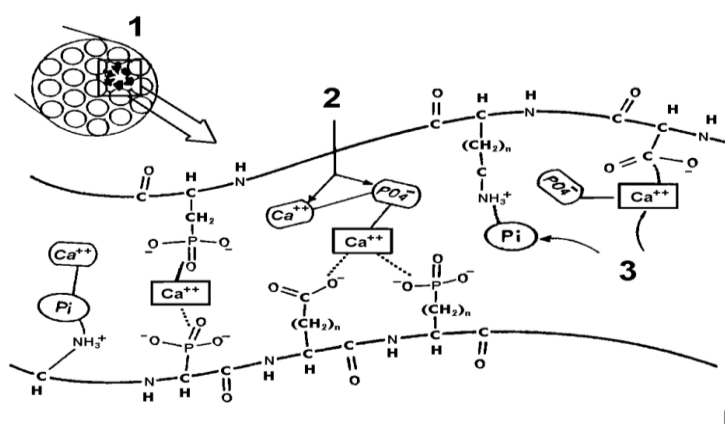


Рис.17. Схематичне зображення колагенового волокна, в якому утворюється мінеральна фаза кістки: 1 – фібрила (ниткова білкова структура), яка містить мінеральну фазу; 2 – йони, які не зв'язані кислотними центрами на кінцях спіралі колагену; 3- - йони, які беруть участь в процесі кристалізації.

В останній роки з'явилися наукові публікації, в яких описується біомінералізація з участю оксиду кремнію (IV), оксидів заліза (II, III), карбонатів, фосфатів, оксалатів, сульфатів лужноземельних металів, утворення композитних біополімерів у різних рослинних і тваринних організмах – від одноклітинних до ссавців. Ці результати необхідні при вивченні процесів формування твердих речовин в живих організмах при патології (камні в нирках – уроліти, в жовчному міхурі – хололіти, каміння в легенях – пухмоліти, в бронхах – бронхоліти, в серці – кардіоліти, в носових ходах – ріноліти, в м'язах – міоліти, у вухах – отоліти, в рогівці очей –

офтальмоліти і т.д.). Паталогії не мають поки що радикального рішення, але ж необхідно «просто придушити» кристалізацію!

Тому головні задачі досліджень медичинських аспектів біомінералізації заключаються в тому, щоб оприділити:

- ✓ який вплив білкових молекул чи їх організованих структур на формування і ріст частинок неорганічної речовини;
- ✓ яким чином неорганічна речовина зростається з органічною;
- ✓ які особливості утворення композитних структур, що подібні за деякими властивостями з композитними біомінералами.

Результати таких досліджень важливі не тільки для усунення патологічних станів організму, але і для створення нових гібридних неорганічно-полімерних композитів, що імітуватимуть механічні властивості природних матеріалів, якими, на жаль, поки що не володіють штучні системи. Модуль кістки складає 30 ГПа, що в 10 разів перевищує твердість полімерів, а межа міцності кістки досягає 200 МПа. У зв'язку із цим розглядається використання імітуючих систем, що є простішими матрицями у порівнянні з білковими молекулами, що регулюють біомінералізацію в живих організмах. Імітацію процесу формування біогенних кристалів можна здійснити, якщо в перенасичений розчин солі помістити трьохвимірну сітку-матрицю. В якості такої матриці можуть бути використані мікроемульсії, фосфоліпідні міхурці та інші супрамолекулярні структури, а також розчини з добавками спеціальних речовин з поверхнево-активними властивостями, в присутності яких відбуваються процеси кристалізації. Таким способом відтворюються ключові особливості біомінералізації:

- роль матриці як посередника при зародкоутворенні;
- регулювання концентрації йонів на поверхні розділу неорганічної і органічної фази;
- регулювання зародкоутворення і росту кристалів шляхом молекулярного розподілу на поверхні розділу неорганічної і органічної фаз.

Виникає агрегат кристалів, форма і структура якого у значній кількості нагадує сітку-матрицю. Такий процес – синтетичний аналог біомінералізації. Нижче на мікрофотографіях (рис.18) представлені зображення коралу і його синтетичної імітації. Їх порівняння свідчить про можливості цього наукового напрямку, яке отримало назву неорганічної хімічної біоміметики. У процесах дослідження «технологій» природи 1990 рр. минулого століття., виявились досить успішними: було створено кілька варіантів штучних матеріалів для остеосинтезу (лікування переломів, травм, вроджених патологій кістки і т.д.). Один з таких матеріалів, названий SRS(Skeletal Repair System – система відновлення скелету), вже успішно використовується у багатьох клініках Європи і Америки.

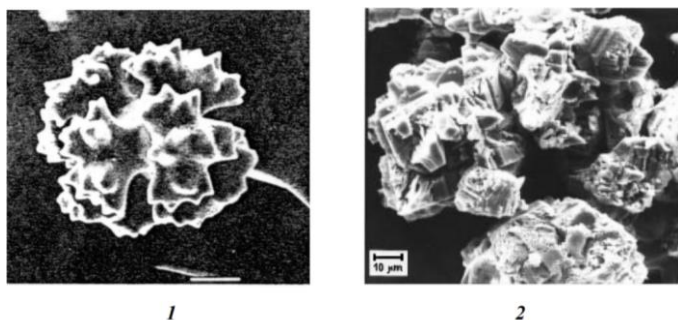


Рис.18. Мікрофотографії продуктів біомінералізації і її синтетичної імітації:
1-корала, скелет якого складається із карбонату кальцію; 2-синтетична імітація коралу.

Ідея його створення виникла у американського вченого Б.Констанца в 1985 р. при дослідженні фізико-хімічних особливостей формування скелету коралів, у яких процес біомінералізації простіший, ніж у тварин. Кілька років інтенсивних пошуків дозволили підібрати оптимальний склад пасти, яку жартома назвали «клей для кісток». Карбонатований гідроксоапатит (даліт) кристалізується із розчину, отриманого змішуванням порошків солей кальцію (фосфатів і карбонату) і розчину натрій ортофосфату, на протязі 5 –

10 хвилин , а вже через 12 годин в організмі повноцінно імітує живу кістку, досягаючи її міцності і не перешкоджаючи її відновленню. Закам'яніла паста поступово розчиняється і заміщається кістковою тканиною.

В Державному науковому закладі «Інститут загальної і неорганічної хімії Національної академії наук Білорусії» розроблений Золь-гель метод синтезу нанокристалічного гідроксиапатиту, який володіє більш високою біологічною активністю в процесі репарації кістки в порівнянні з полікристалічним порошкоподібним гідроксиапатитом. Нова тканина формується приблизно в два рази швидше . На основі цього біоматеріалу на РУП «Білмедпрепарати» організований випуск лікарської форми «Остеогель», яка вводиться безпосередньо в кістковий дефект. Також впроваджується в медичну практику новий тип легких рухливих офтальмологічних імплантатів на основі алюмооксидної пінокераміки модифікованої нанокристалічним гідроксиапатитом .

Оцінити значення для людства такого винаходу можна словами Леонардо да Вінчі : «Там, де природа перестає творити особисті об'єкти , за діло береться людина , яка створює , використовуючи природні матеріали і з допомогою природи , численну кількість нових об'єктів».

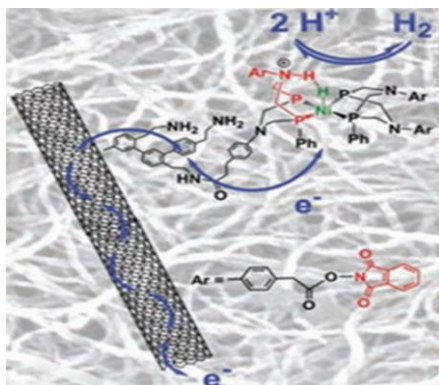


Рис. 19. Біомімічний нікелевий каталізатор привитий до вуглецевої нанотрубки. [2009, D. DuBois]

ЛИТЕРАТУРА

1. Логинова Н.В. Металлокомплексы в медицине: от дизайна к химиотерапии и диагностике. Мн.: БГУ, 2006.- 203 с.
2. Неорганическая биохимия: В 2 т. / Под ред. Г. Эйхгорна. М.: Мир, 1978. Т. 1. 688 с., Т. 2. - 759 с.
3. Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983. - 414 с.
4. Проблемы молекулярной инженерии и биомиметика // Рос. хим. журн. 1995. Т. 34. № 1.
5. Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983. 414 с.
6. Яцимирский К.Б. Введение в бионеорганическую химию. Киев: Наук. думка, 1976. 144 с.
7. Авцин А. П., Жаворонков А. А., Риш Н. А. и др. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. – 235 с.
8. Зигель Х., Зигель А. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. М.: Мир, 1993.
9. Киселевский Ю., Колб В., Костин Г. и др. Аналитические основы лабораторной диагностики (метод. рекомендации). Гродно, 1996. - 77 с.
10. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: добро и зло. Соросовский образовательный журнал (SEJ). 1996. №3(4). С.4.
11. Shriver & Atkins. Inorganic Chemistry. 4th Edition. (P. Atkins, T. Overton, J. Rourke, M. Weller, F. Armstrong). Oxford, University Press, 2006.
12. Ю.М. Киселев, Н.А. Добрынина. Химия координационных соединений. М. Academia, 2007 г., гл.6.