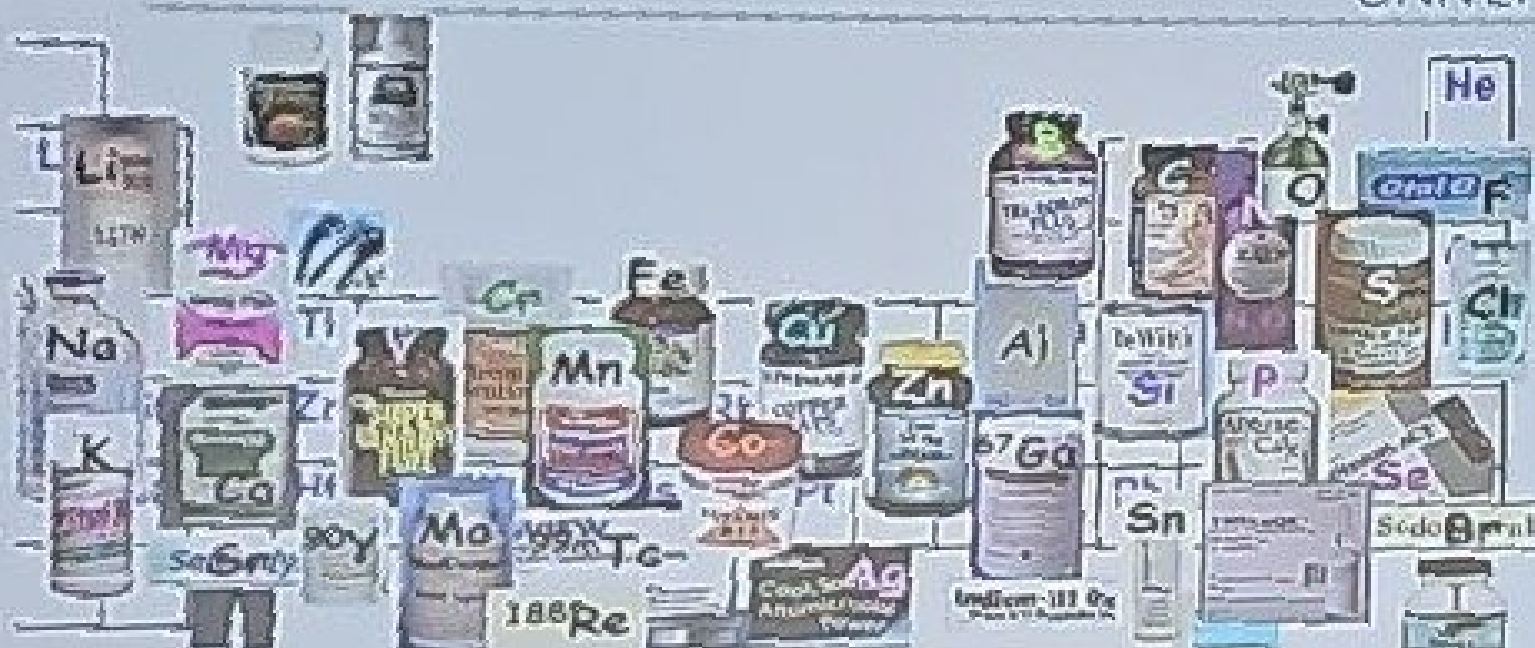


Биогенные металлы



Биометаллоорганическая химия изучает роль металлов в биологических процессах.

Биогенные металлы -- это металлы, которые непременно встречаются в живой клетке и выполняют определенную роль:

Na, K, Mg, Ca, V, Mo, W, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn



Содержание элементов в организме человека

В организме «среднего» здорового человека (вес 70 кг):

- кислорода - 45,5 кг (т. е. больше половины массы)
- углерода - 12,6 кг
- водорода - 7,0 кг
- азота - 2,1 кг, примерно столько же фосфора.
- кальция в человеке 1,7 кг,
- калия - 0,25 кг
- натрия - 0,07 кг
- магния - 42 г
- железа - только 5 г («железа в человеке хватит лишь на один гвоздь»)
- цинка - 3 г.

Остальных металлов в сумме меньше, чем 1 г.

В частности, меди - 0,2 г, марганца - 0,02 г.



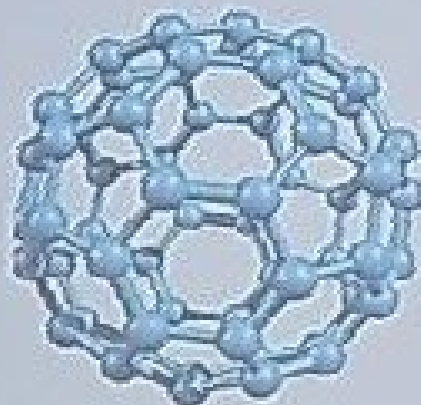
Биометаллорганическая химия

PEDIATRIC
UNIVERSITY

Роль органических
соединений



C, N, O, H, S, P
Образование и
функционирование
биомолекул



Фуллерен – одна из аллотропных форм
углерода

Роль металлов и их
соединений



Na, K, Mg, Ca, V, Mo, W, Mn, Fe,
Co, Ni, Cu, Zn

Ферментативный катализ
Преобразование энергии
Транспорт через мембраны

$H_{15750} N_{310} O_{6500} C_{2250} Ca_{63} P_{48} I_{16}$
 $C_{16} Mg_3 Fe_4$



Учение Вернадского В.И.

Владимир
Иванович
Вернадский
(1863 – 1945)



Академик Императорской
Санкт-Петербургской академии наук
(1912).

Создатель научных школ (минералогия,
геохимия) и науки биогеохимии



Использование биометаллов

PEDIATRIC
UNIVERSITY

«Я считаю, здоровым организмом можно считать только тот, у которого все ферментные системы находятся в хорошо сбалансированном виде. Наступит время, когда врач будет лечить не язву, артрит или геморрой (что является лишь следствием), а первопричину – дефицит магния, калия, селена...»



Лайнус Паулинг
американский
химик. Лау
двух Нобел
премий: по
(1954) и пр
мира (1962)



PEDIATRIC
UNIVERSITY

Эти элементы в физиологических условиях находятся или в свободных (гидратированных) ионов, или в составе комплексов лигандами



Биомолекулы, содержащие металлы

- Белки – процессы транспорта и запасаения
- Переносчики электронов (цитохромы)
- Железо-серные белки
- Ферритин (Fe)
- Церулоплазмин (Cu)

Содержание металлов
в организме человека (г/70 кг)

Ca	~1000 g	Fe	~4.5 g	Sn	~20 mg
K	~140 g	Zn	~23 g	Cr	~14 mg
Na	~100 g	Cu	~72 mg	Mn	~12 mg
Mg	~25 g	V	~20 mg	Mo	~5 mg



Гидролазы

Фосфатазы (Zn, Mg, Cu)

Аминопептидазы (Zn, Mg)

Карбоксипептидазы (Zn)



Оксидоредуктазы

Оксидазы (Fe, Cu)

Редуктазы (Fe, Cu, Mo)

Нитрогеназы (Fe, Mo, V)

Гидроксилазы (Fe, Cu, Mo)

Гидрогеназы (Fe, Ni)

Супероксид дисмутаза (Fe,
Mn)

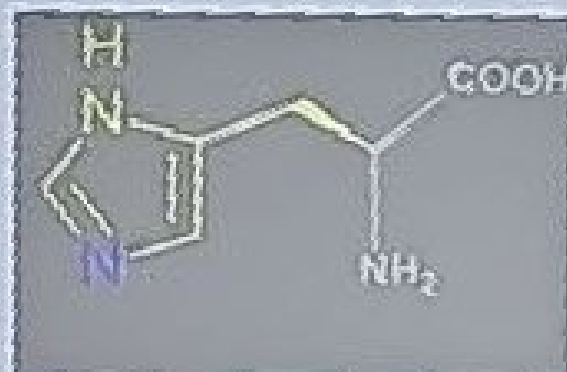


Белки как биолиганды

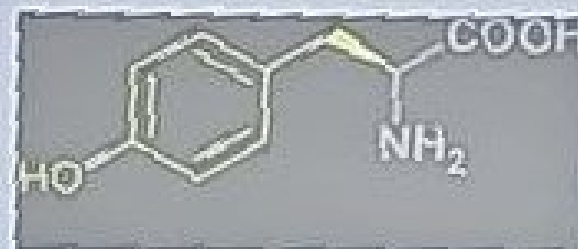
- Ферменты (рибонуклеаза катализирует гидролиз РНК)
- Регуляторные белки (инсулин регулирует уровень сахара в крови)
- Транспортные белки (гемоглобин доставляет O_2 в ткани)
- Структурные белки (коллаген является компонентом соединительных тканей)
- Сократительные белки (актин и миозин содержатся в мышцах)
- Запасные белки (ферритин депонирует Fe в селезенке, в печени)
- Scaffolding proteins & modules: (доставляют к необходимому участку)
- Экзотические белки (белки-антифризы у рыб)



Функциональные группы в аминокислотах,
которые могут связывать атом металла
(N,O,S-лиганды)



Гистидин
[имидазол (N)]



Тирозин
[фенол (O)]



Цистеин
[тиол (S)]



Метионин
[тиоэфир (S)]



Комбинации амк/металл

PEDIATRIC
UNIVERSITY

His: Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Fe^{2+}

Met: Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{+} , Cu^{2+}

Cys $^{-}$: Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Mo^{4+-6+} ,
 Ni^{1+-3+}

Tyr : Fe^{3+}

Glu $^{-}$, Asp $^{-}$: Fe^{3+} , Mn^{3+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+}



Металлотионеины (MT) – семейство низкомолекулярных белков, обогащенных аминокислотными остатками цистеина (30% Cys, $M_r = 500 - 14000$ Да).

MT локализованы в мембране аппарата Гольджи и обладают способностью связывать как биогенные металлы (Zn, Cu), так и токсичные металлы (Cd, Ag, As)

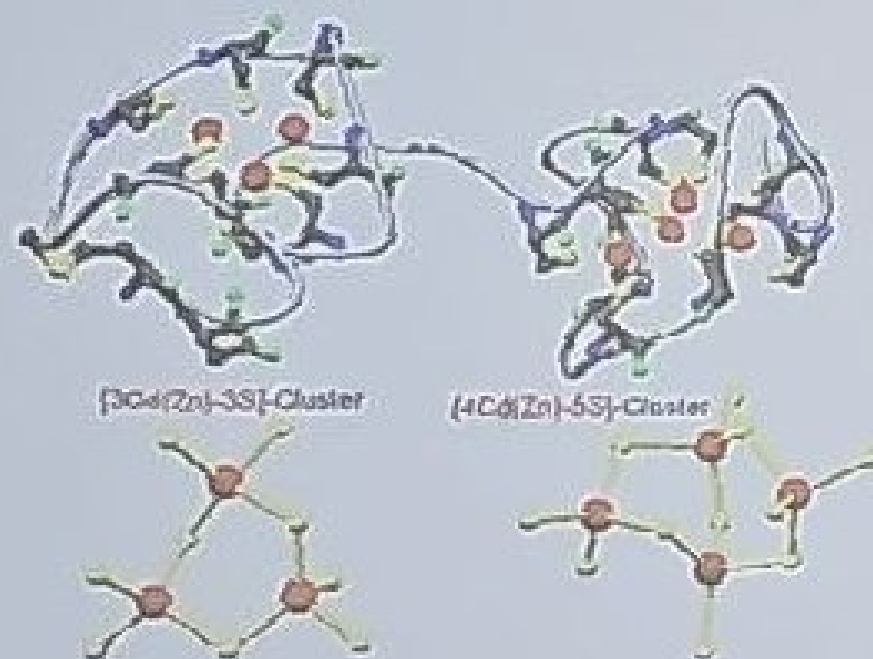


Функции металлотioneинов

запасание металлов

транспорт металлов

детоксификация металлов

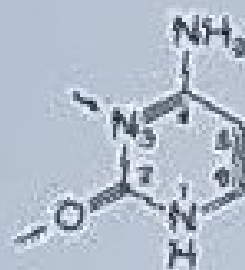


Sigel, A.; Sigel, H.; Sigel, R.K.O., Eds. *Metallothioneins and Related Chelators*. In "Metal Ions in Life Sciences", 200

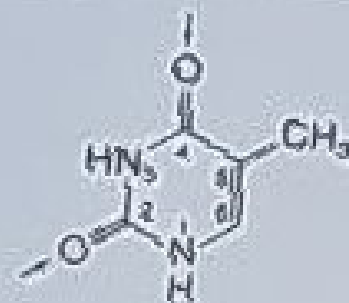


Нуклеиновые кислоты как лиганды

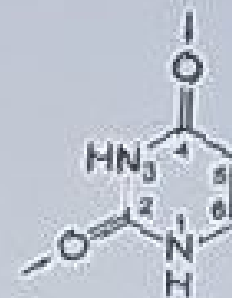
PEDIATRIC
UNIVERSITY



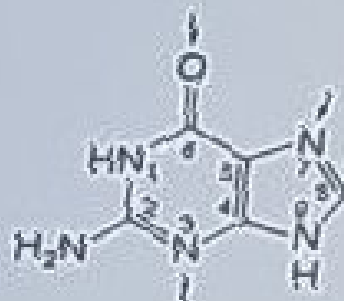
ЦИТОЗИН



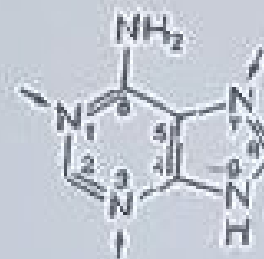
ТИМИН



УРАЦИЛ



ГУАНИН



АДЕНИН

Участки связывания металлов
азотистых оснований

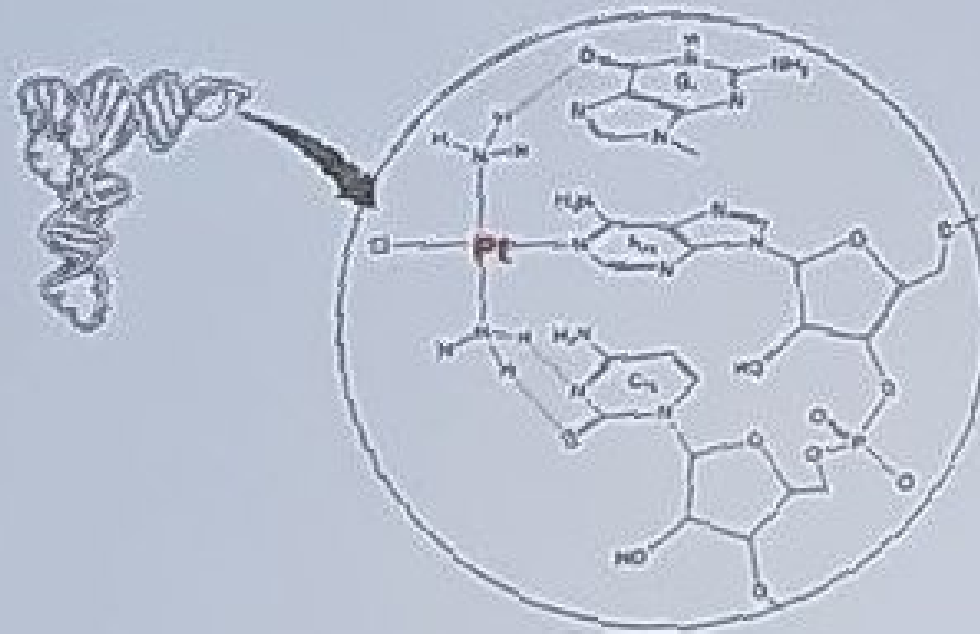




комплекс $Pb(II)$, который промотирует
разрыв цепи тРНК



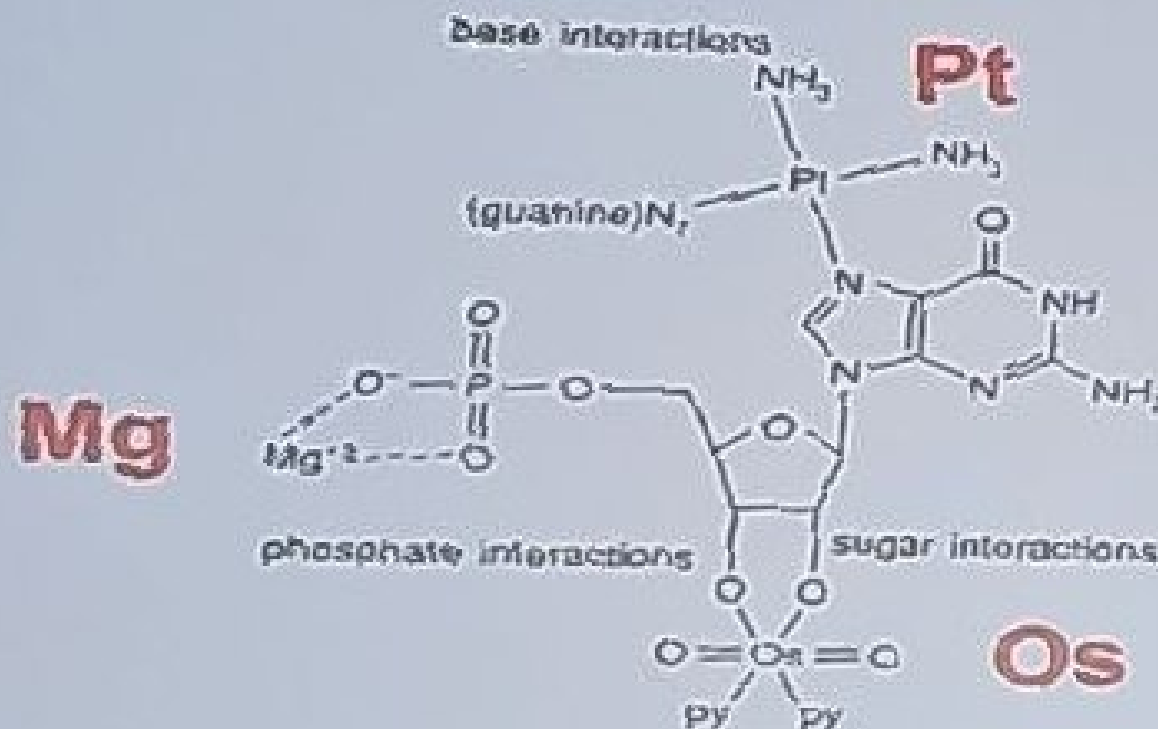
Нуклеиновые кислоты как лиганды



комплекс, который образует
транс-[Pt(NH₃)₂Cl₂]

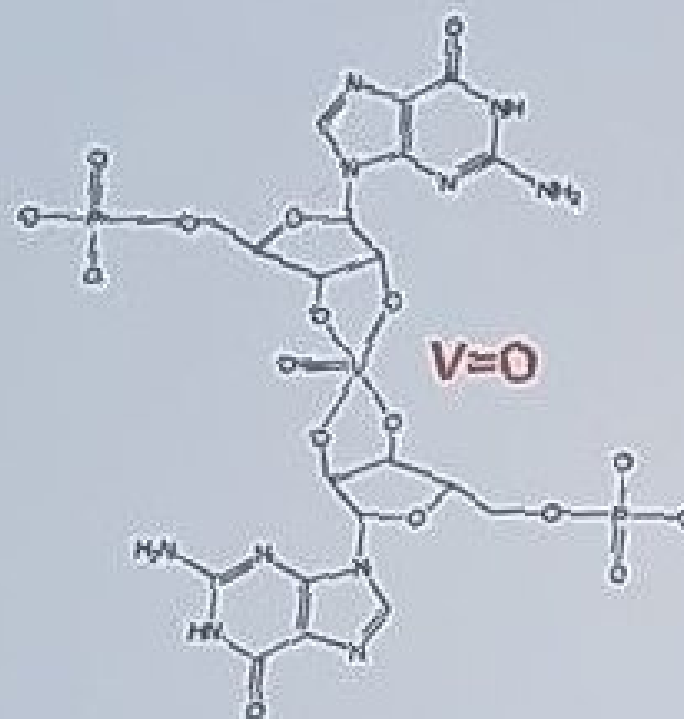


Нуклеиновые кислоты как лиганды



Для осмия характерно образование комплекса по углеводному остатку, для магния - по фосфатной группе, для платины - по атому азота.



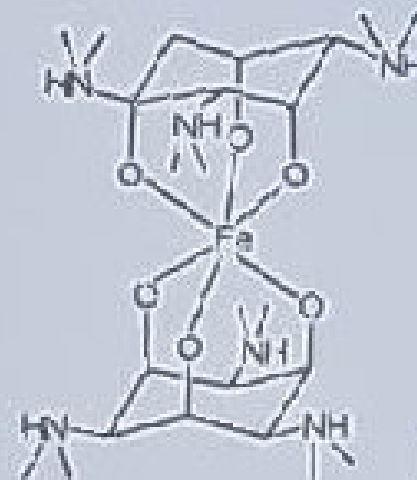
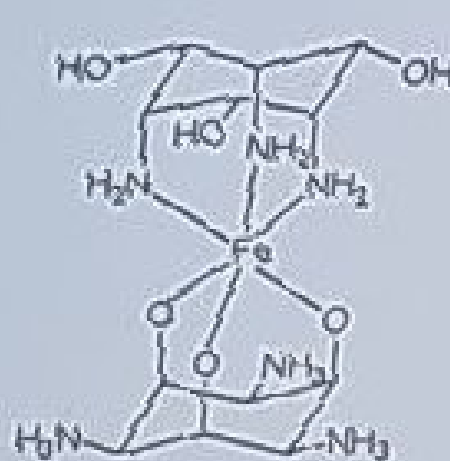
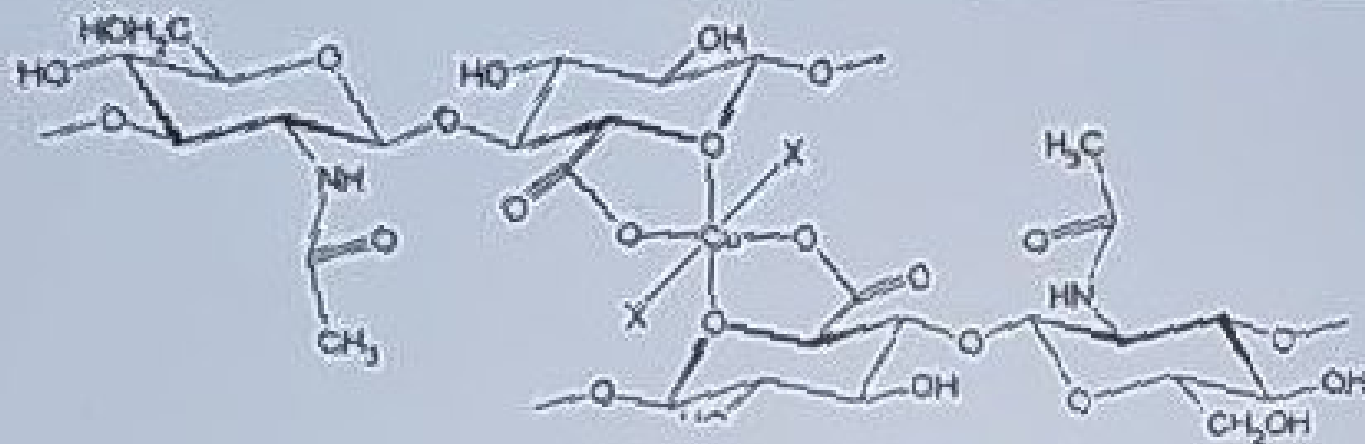


Пример взаимодействия ванадия с двумя гидроксильными группами углевода и образования типичного стабильного октаэдрического комплекса



Углеводы как лиганды

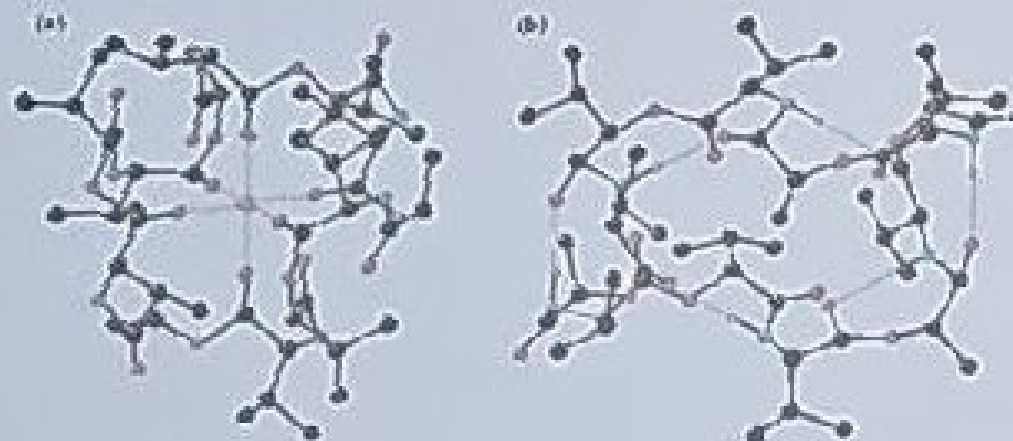
PEDIATRIC
UNIVERSITY



Переходные металлы связываются легко
якорными группами углеводов



Ионофоры - специфические молекулы или их ансамбли, которые образуют комплекс с ионами на одной стороне мембраны, в виде такого комплекса переносят их через липидный слой и затем высвобождают ионы. Такие вещества иначе называют «переносчиками».



Структура валномицина (b) и его комплекса с K^+ (a)



Цинк активный комплексообразователь,
координационное число равно 4 и 6.
Токсическая доза для человека составляет 600
мг/день. На промышленных предприятиях, где
используются цинк и его соединения,
возможны острые и хронические отравления
(профессиональная вредность).

Карбоангидраза

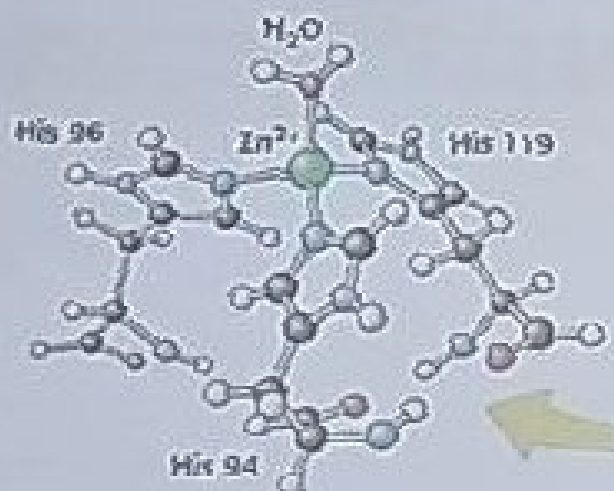
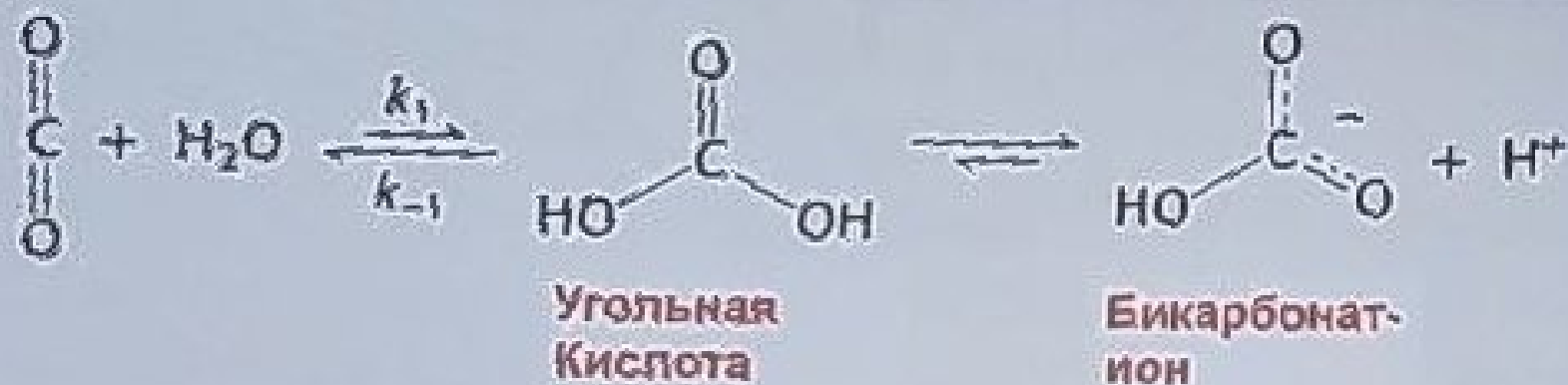
Карбоксипептидаза

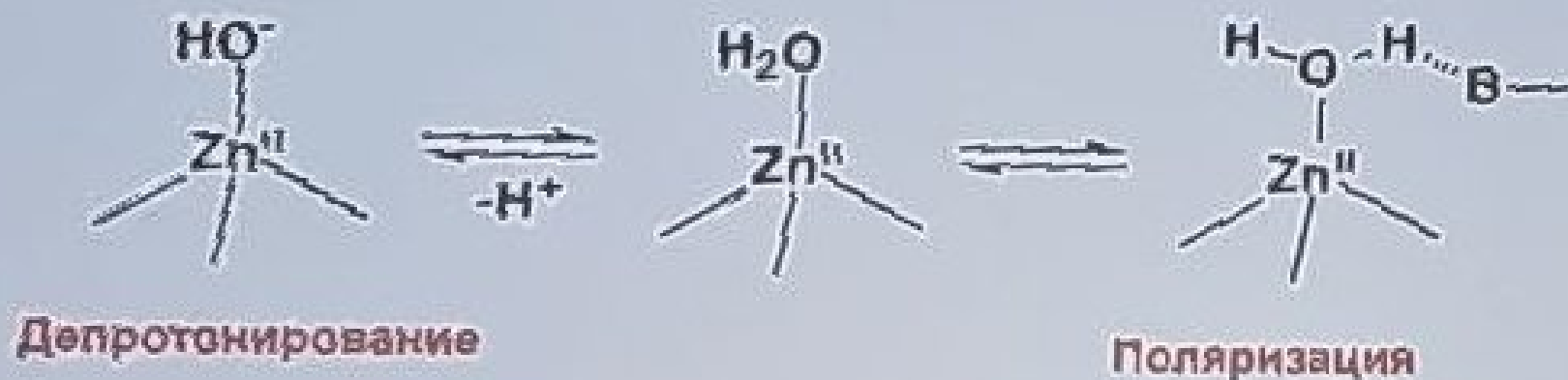
Щелочная фосфатаза



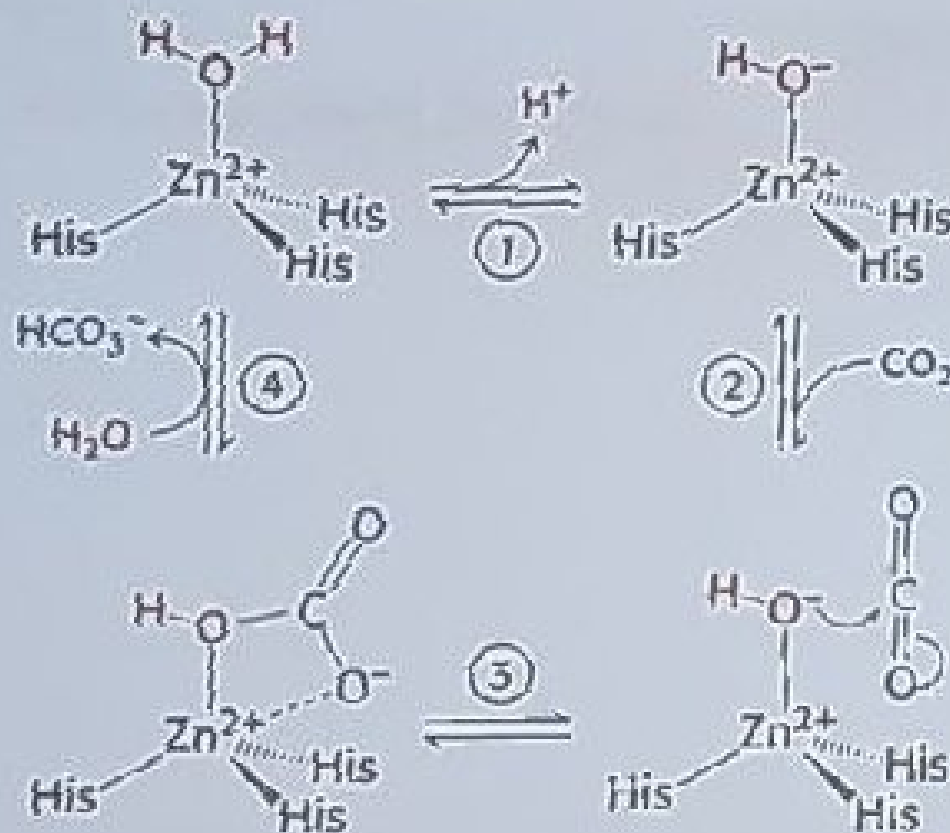
Карбоангидраза

PEDIATRIC
UNIVERSITY





Механизм каталитической гидратации CO_2 в активном центре карбоангидразы



В среднем, около 70% железа приходится на гемоглобин, остальные 30% приходятся на ферменты и другие белки.

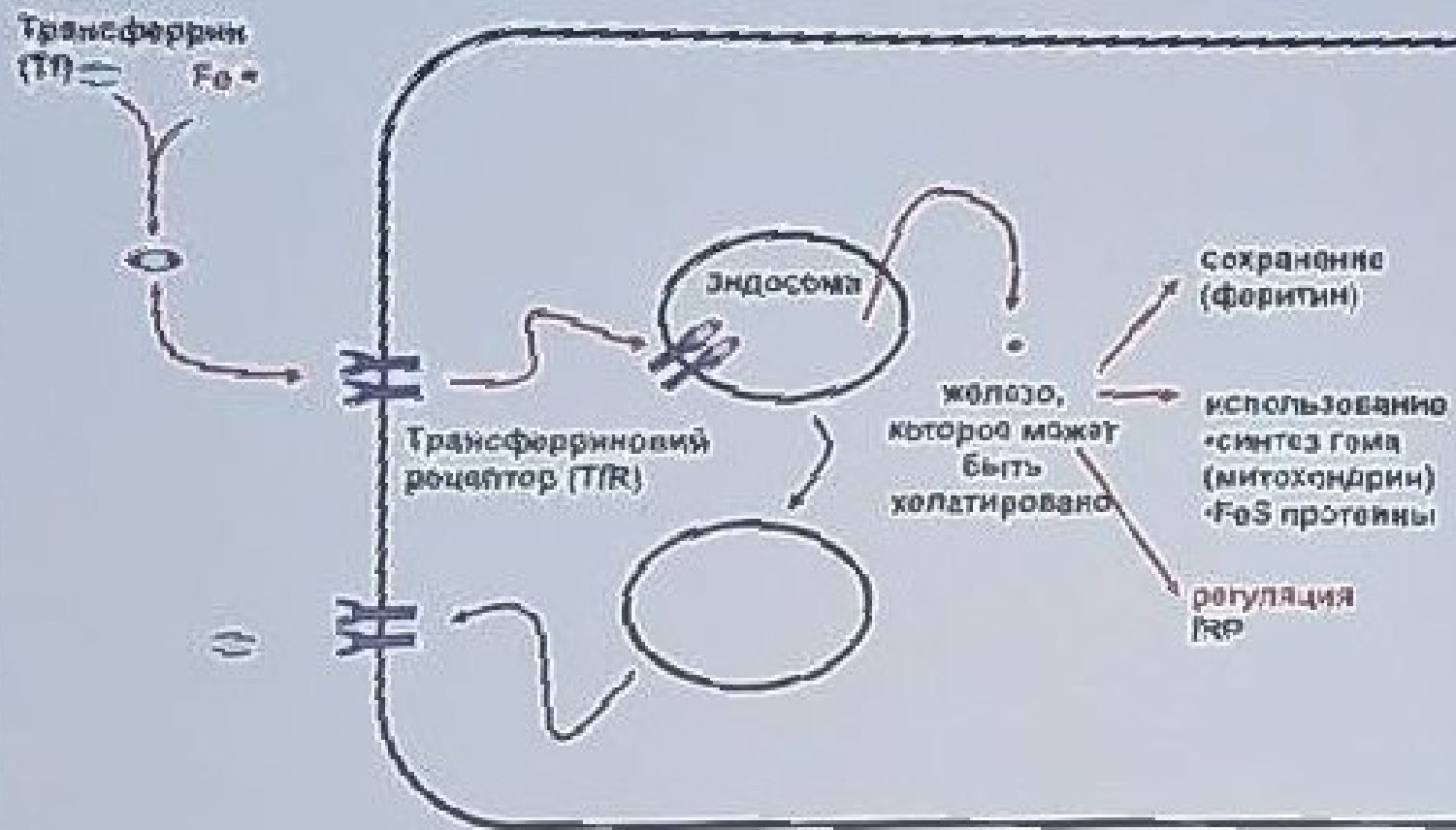
Важным является поддержание определенного уровня железа в организме, т.к. при его недостатке или избытке могут возникать различные патологии — анемия, окислительный стресс.



- Обратимое связывание, транспорт и хранение кислорода в составе таких белков, как гемоглобин, миоглобин, гемэритрин
- Обратимый перенос электронов в составе железосерных белков, цитохромов a, b, c, цитохрома c
- Функционирование активных центров редокс-ферментов, которые участвуют в окислении (пероксидазы, цитохромы P450),
- разложении активных метаболитов кислорода (каталаза, супероксиддисмутаза),
- образовании активных метаболитов кислорода (оксидаза фагоцитов),
- образовании реакционноспособных азотсодержащих частиц (NO-синтаза)



Транспорт железа



Трансферрин

Важнейший железо-транспортный белок у
млекопитающих

$M = 80$ кДа

Два домена

Перенос двух $Fe(III)$ катионов

Важно наличие противоиона (аниона)



Активный центр Fe(III)-трансферрина

Белок обеспечивает 4
донорных атома:

- 3 O (2 Tyr, 1 Asp)
- 1 N (His)

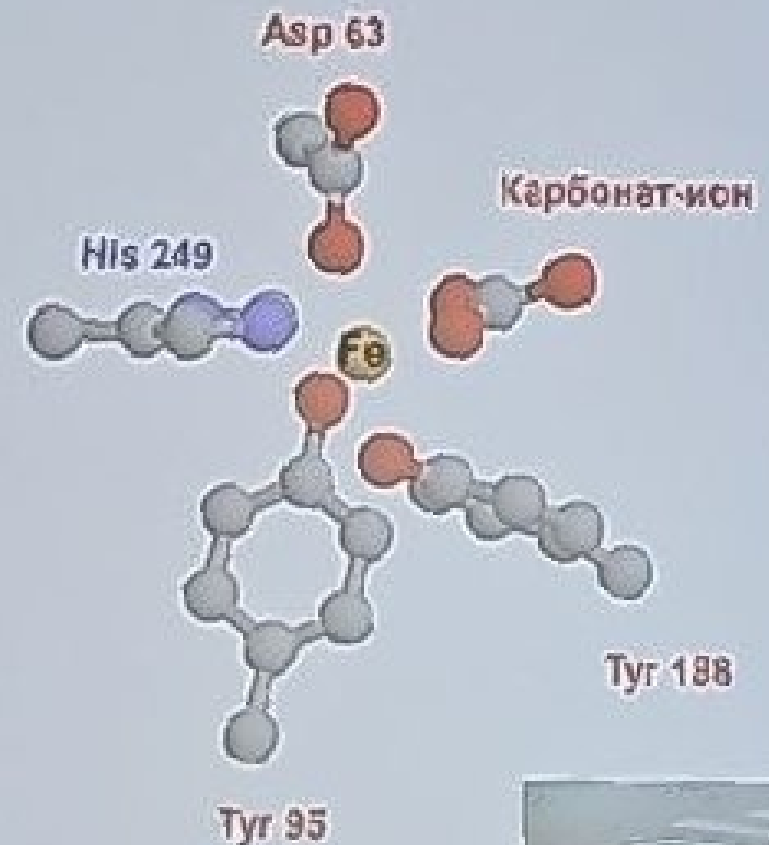
Два донорных атома
предоставляет карбонат:

- 2 O

КЧ Fe(III) = 6

октаэдрическая
геометрия искажена.

Связывание карбоната и
Fe(III) является
синэргическим
процессом, т.е.
связывание одного
промотирует связывание
другого.

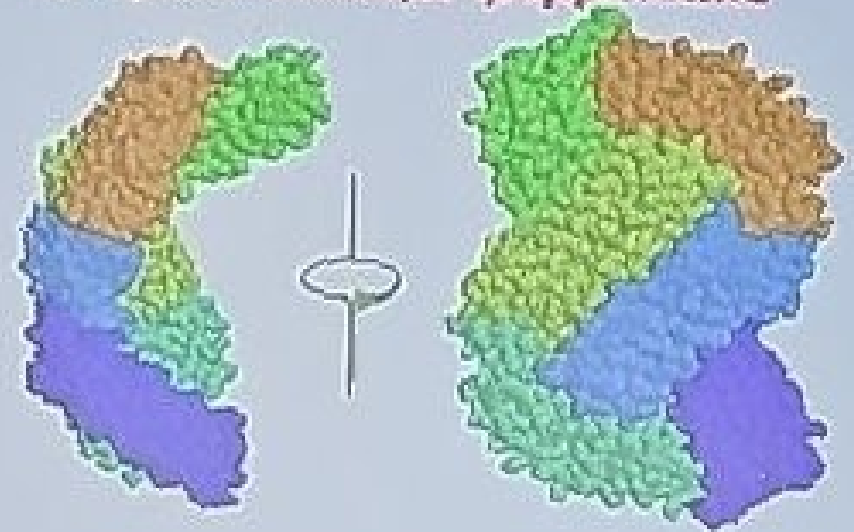


- Ферритин -
важнейший
железосберегаю-
щий белок.

- Может связывать до
4500 ионов Fe(III) (~1
атом на 1
аминокислотный
остаток).

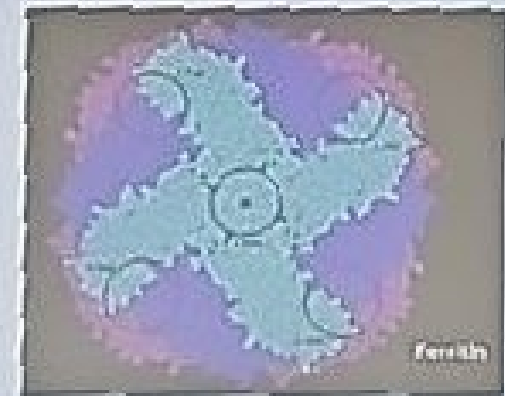
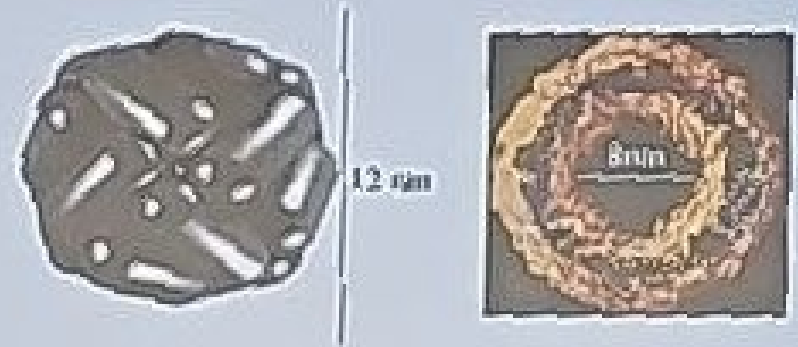
- Молекулярная масса
747 000 Да; после
отщепления Fe
образуется
апоферритин.

24 субъединицы ферритина



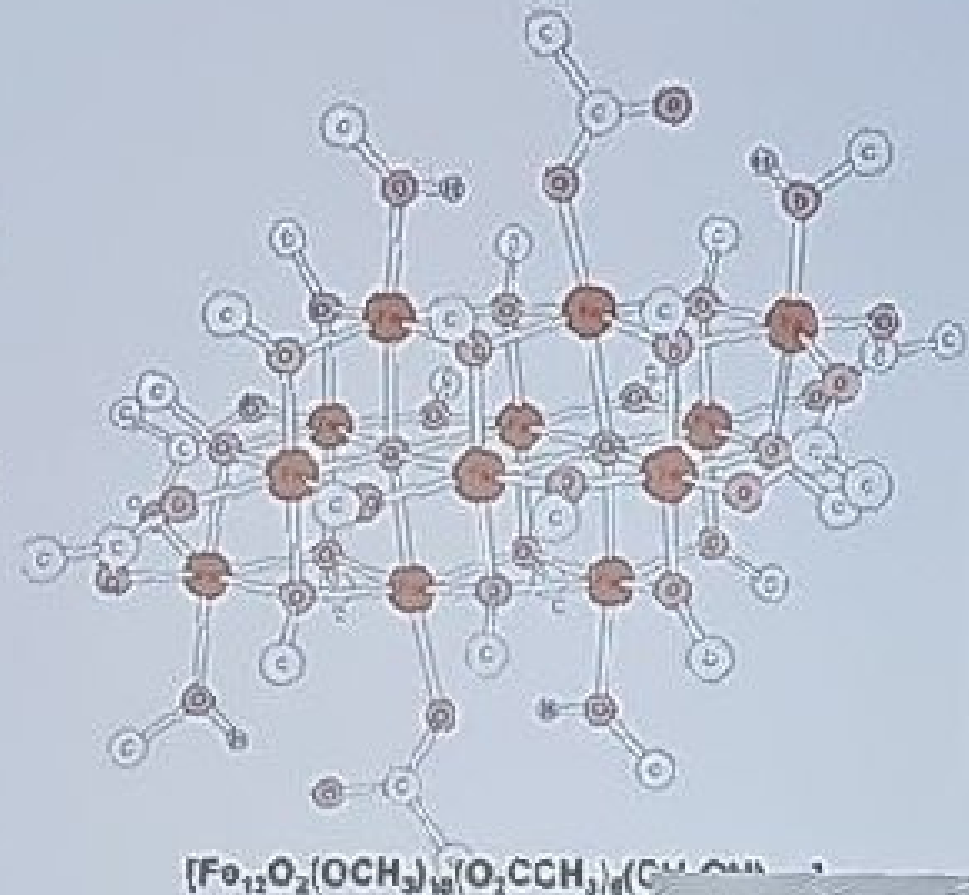
▪ «Контейнер» для хранения железа со сферической оболочкой, состоящий из 24 идентичных пептидных субъединиц, соединенных нековалентными взаимодействиями.

▪ Неорганическое ядро $[\text{Fe}_3\text{O}_4(\text{OH})_8(\text{H}_2\text{PO}_4)]$

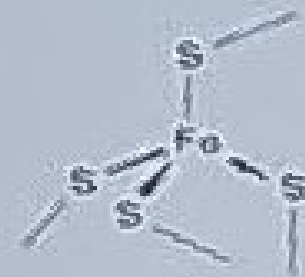


Ферритин

Внутри белка
существует
полость, в которой
за счёт
кислородных
связей мостиковых
ОН- и фосфатных
групп содержится
полиядерный
кластер
железа +3.
«Железное ядро»
ферритина



Железо-серные кластеры

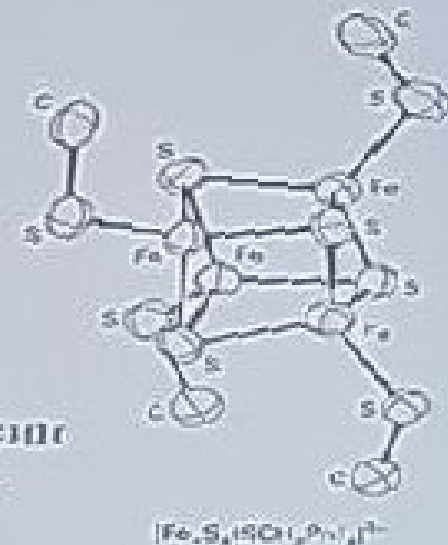


рубредоксин



ферредоксин
2S-2Fe

ферредоксин
4S-4Fe

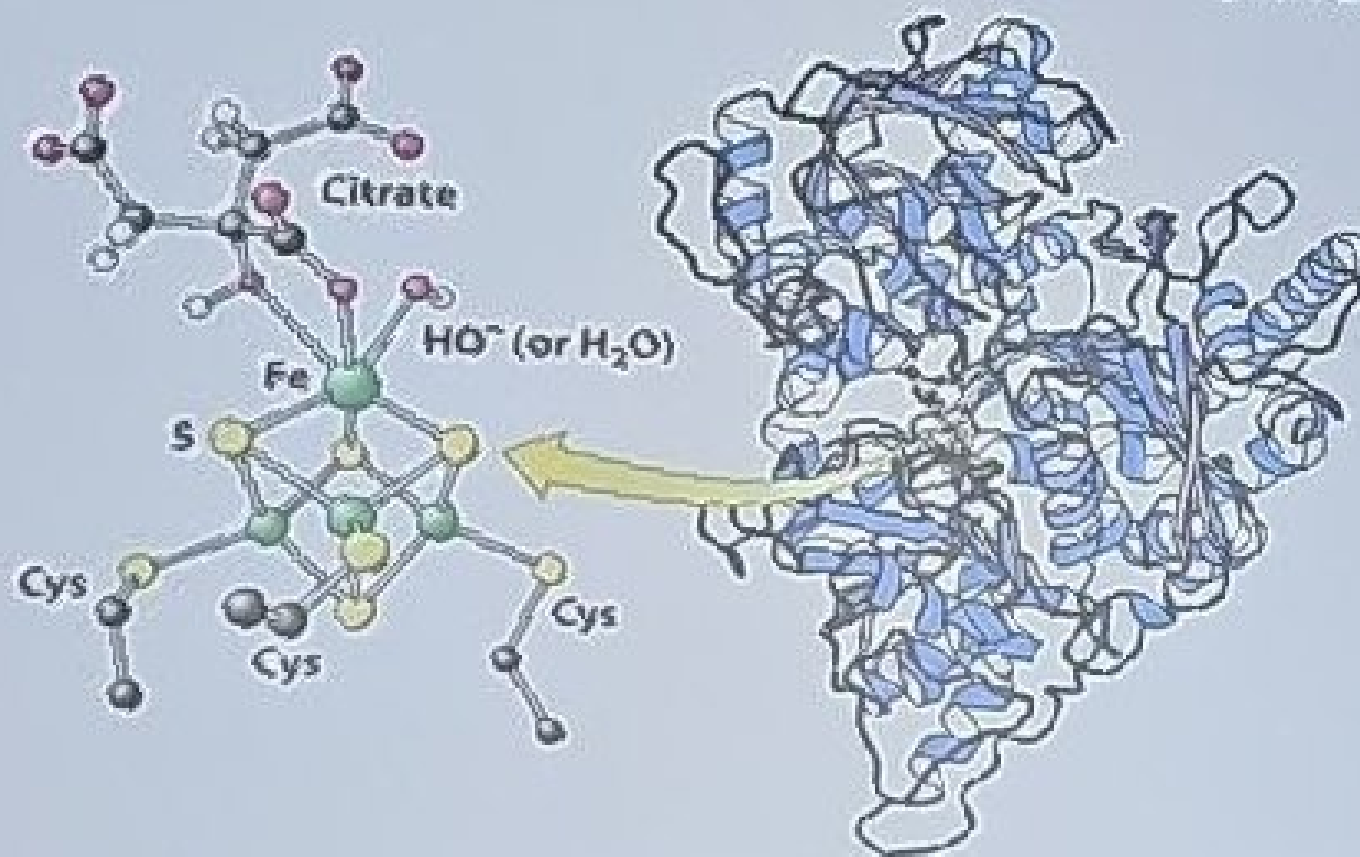


Четырех-координированные тетраэдрические комплексы Fe

- Сульфиды (S^{2-}) выполняют роль мостиковых лигандов
- боковые цепи цистеина (Cys) также принимают участие в координации Fe: связывают кластер с белком



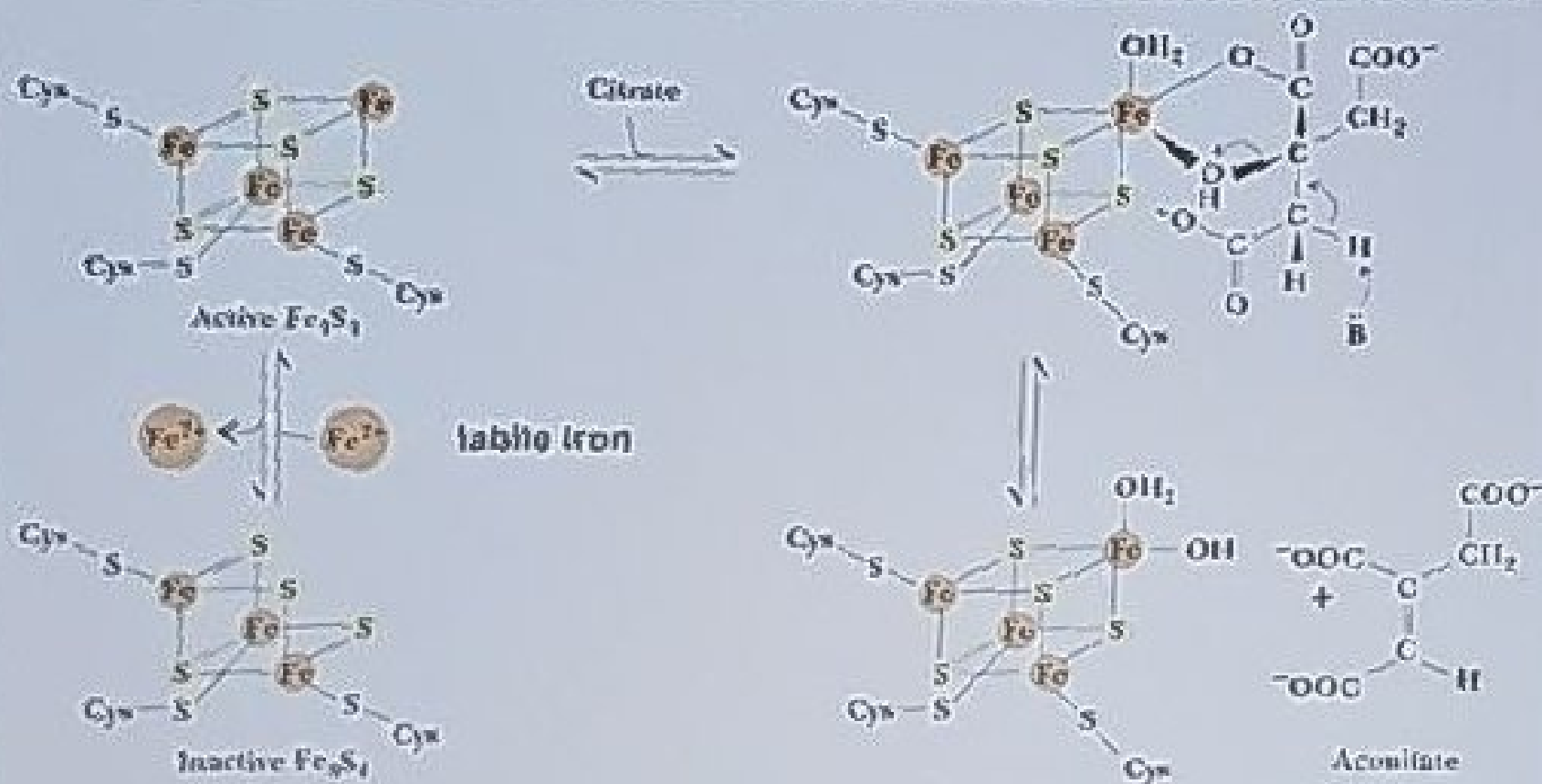
Аконитаза



Катализирует стереоспецифическую реакцию изомеризации цитрата в изоцитрат посредством образования цис-аконитин цикла Кребса без окислительно-восстановительного механизма. Аконитаза имеет железо-серный кластер в активном сайте канала, обеспечивающий доступ субстрата. Цитрат связывается с кластером железа.



Каталитический цикл аконитазы



Цитрат связывается лабильным ионом Fe как полид лиганд.

Железо действует как кислота Льюиса, промотируя OH^- группы цитратом



Катион Cu^{2+} – достаточно сильный окислитель.

Катионы меди сильные комплексообразователи и особенно с лигандами, содержащими карбоксильную ($-\text{COO}^-$), амино- ($-\text{NH}_2$), циано- ($-\text{CN}^-$) и тиольную ($-\text{SH}$) группы. За счет реакции с тиольными группами белков катионы меди(II) инактивируют ферменты и разрушают нативную конформацию белка на основании их антимикробное действие.



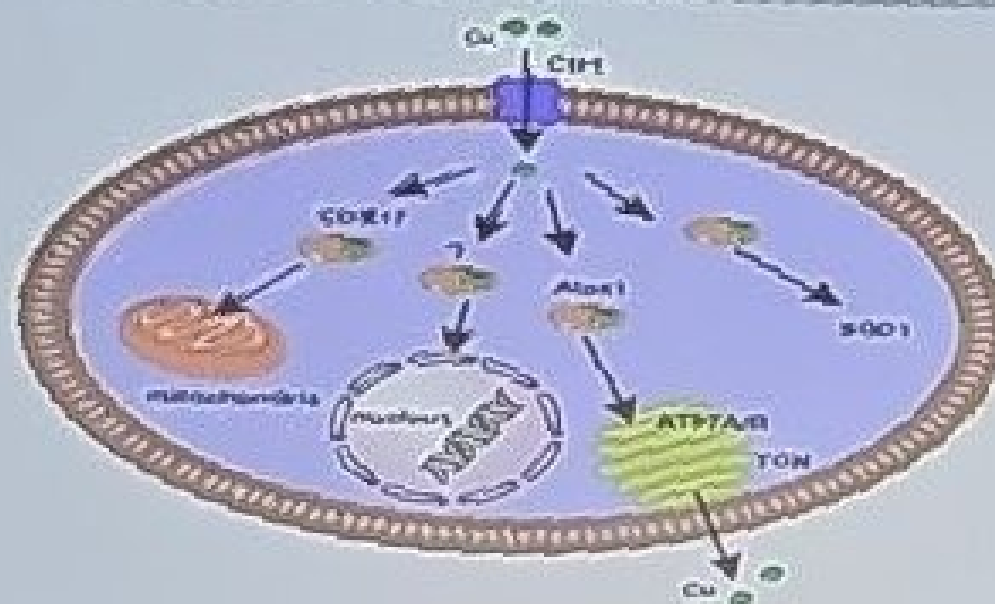
Всего в организме среднего человека (масса тела 70 кг) содержится 72 мг меди, в основном в мышцах, коже, костях, печени, головном мозге, крови (1,01 мг/л).

В крови медь связывается с сывороточным альбумином (12-17%), аминокислотами – гистидином, треонином, глутамином (10-15%), транспортным транскуприном (12-14%) и церулоплазмином (до 60-65%).

Всего в организме обнаружено около 30 медь-содержащих ферментов. Токсическая доза человека: более 250 мг.



Медь-содержащие белки



Медь-содержащие белки содержат медь в различных состояниях в активном центре. Существует схема транспорта и хранения меди, схожая с таковой для железа. После попадания в клетку часть меди используется в цитохроме С и супероксиддисмутазе.



Медь-содержащие белки

Существует три типа медь содержащих белков:

Тип 1 - синие медные **протеины**. Содержит простой комплекс меди с координационным числом 4.

Лигандами являются два гистидина, один цистеин, и ещё один лиганд, обозначенный как R.

Этим лигандом может быть метионин (как в азурине, лакказе, церулоплазмине), глутамат (фитоцианины), или вода (церулоплазмин).

Примеры различных групп синих медных протеинов:

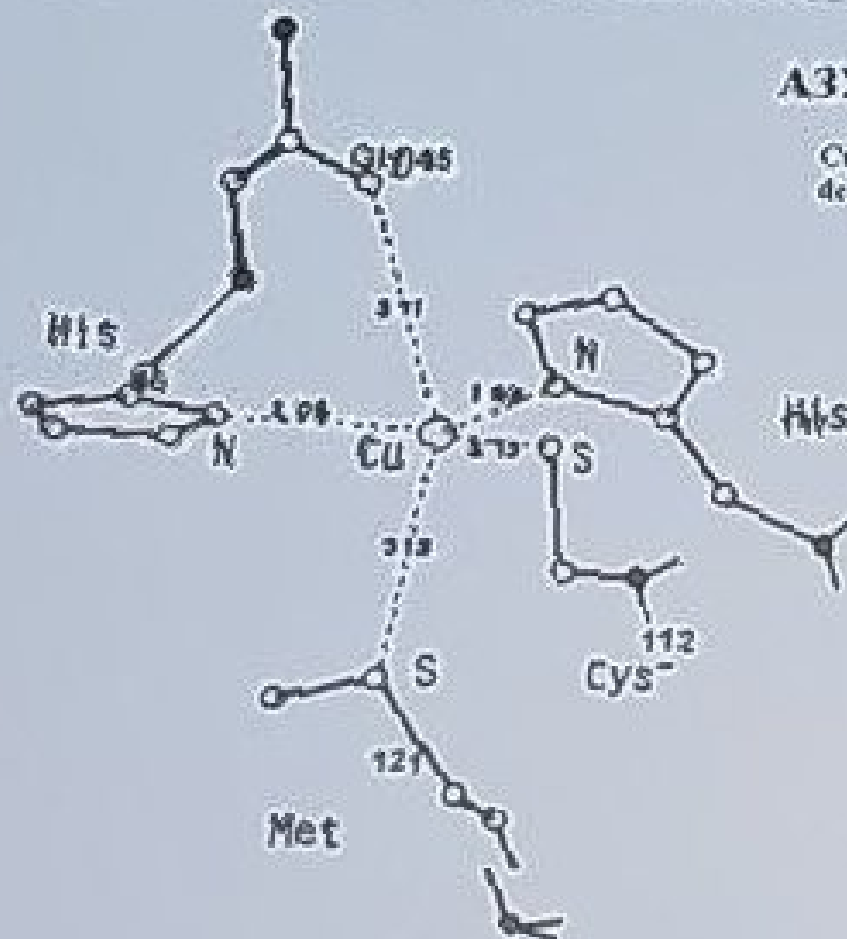
Малые синие протеины (переносчики электронов):

азурины, пластоцианины, фитоцианины, рабдопигменты, аурацины.

Синие оксидазы (оксидазы): аскорбат оксидаза, лакказа, церулоплазмин. Нитрит редуктаза (редуктазы).



Азурин – тип 1



АЗУРИН

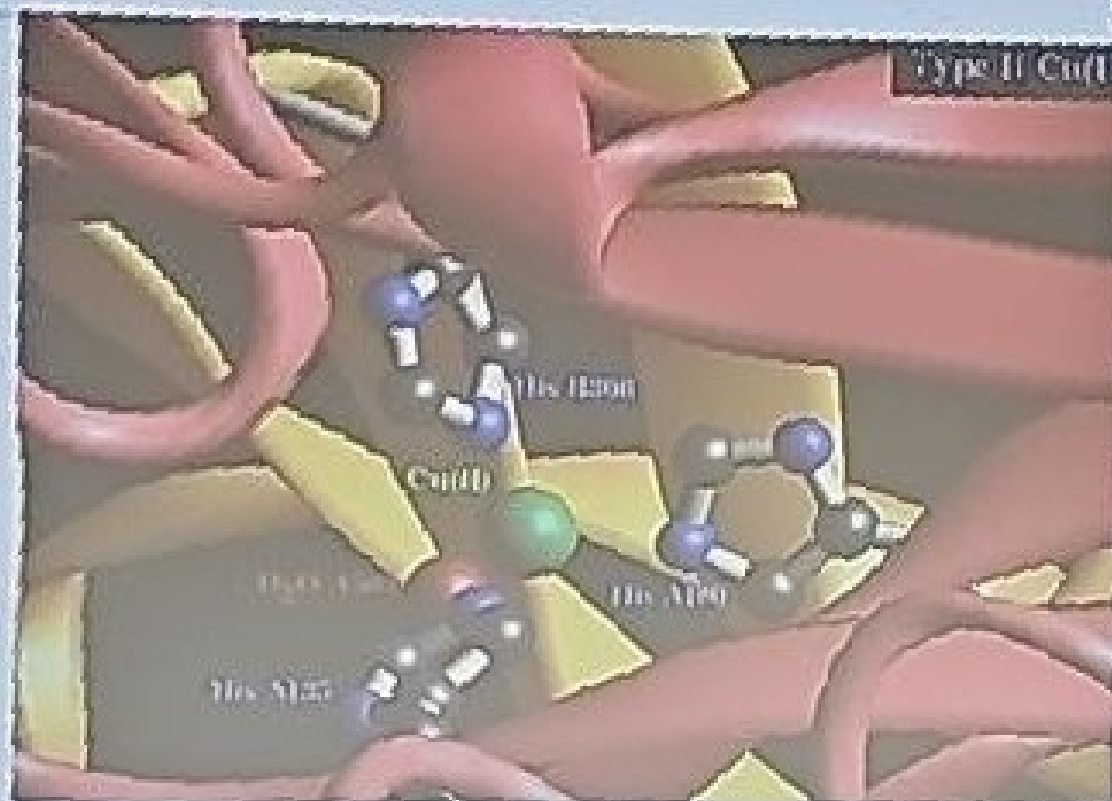
Строение активного центра *Alcaligenes denitrificans* – транзитного, кобальтового. Обитает в водной среде.

Строение активного центра азурина, иллюстрирующее образование структуры тригональной бипирамиды для комплекса м



Тип 2

PEDIATRIC
UNIVERSITY



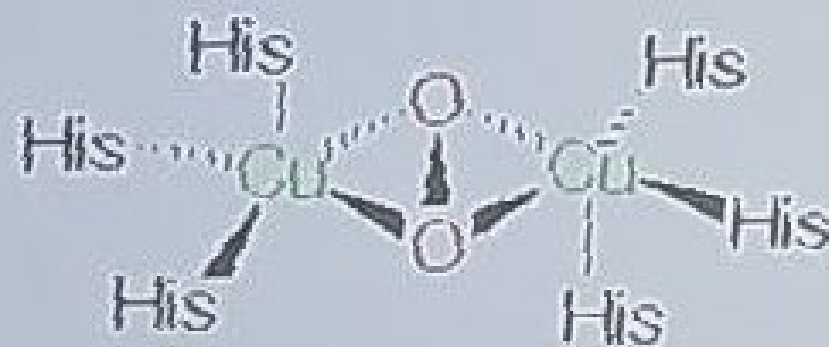
Cu,Zn супероксид-дисмутаза

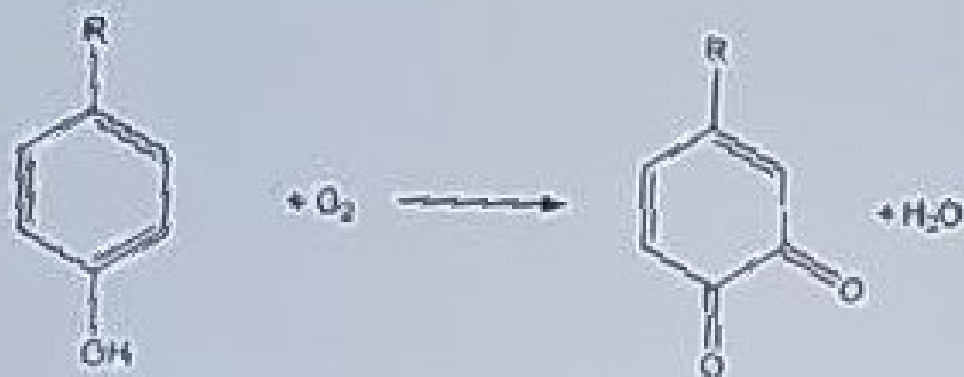
- Днoкcигeнaзы
- Мoнoкcигeнaзы
- Дoфaмин β-гидрoкcилaзa
- Нитрит рeдуктaзa
- Aминoкcидaзa
- Гaлaктoзoкcидaзa



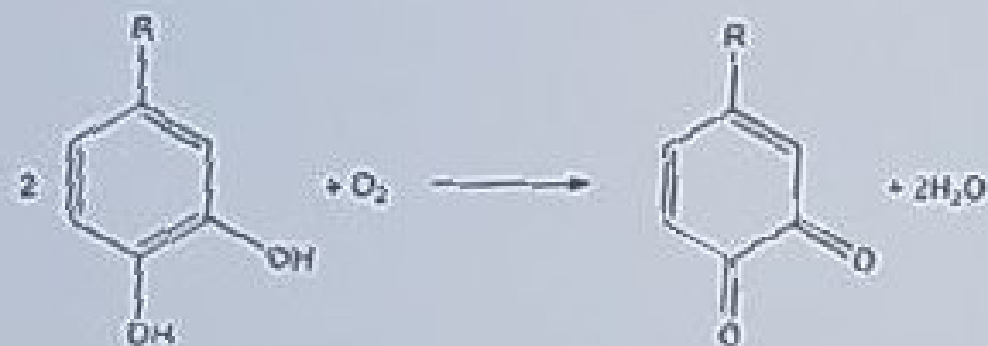
У меди бывает двудерный комплекс, имеет форму полиэдра – тригональной антипризмы, ферменты осуществляют катализ реакций оксигенирования, также отвечают за транспорт кислорода.

Примеры: катехолоксидаза, гемоцианины, тирозиназа.





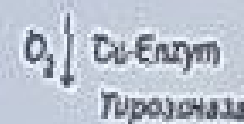
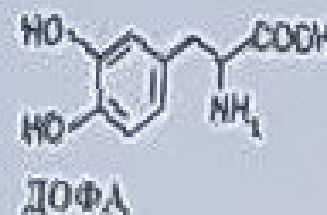
Крезолазная (Монофенолазная) активность



Катехолазная (дифенолазная) активность



Тирозиназа



пикто-5,6-
индон



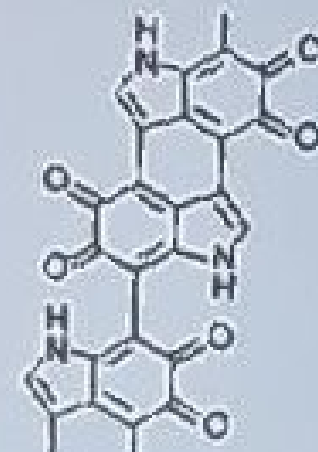
Дофактоин



полимеризация



верастворимые
гетерополимеры
меланин



(Альбинизм - врождённое
отсутствие пигмента меланина)

Цитохром с оксидаза – Fe и Cu

- Центр CuA - биядерный - координация: 2N(His), 1S(Met), O(амид)(Glu), 2μ-S(Cys) (мостиковые лиганды, стабилизируют комплекс в строго фиксированной позиции)
- Центр CuB - координация: 3N(His)
- Цитохром a: координация - 2N(His) Цитохром a3: координация - N(His) Цитохром a3 - CuB центр: гем цитохрома и комплекс меди имеют вакантные координационные положения для связывания субстрата, возможно в окисленной форме координированный субстрат принимает участие в передаче обменного взаимодействия между a3 и CuB.



Токсичность металлов или отравление металлами - это токсическое воздействие определенных металлов в определенных формах и дозах на биосистему.

Некоторые металлы токсичны, когда они образуют ядовитые растворимые соединения. Некоторые металлы не играют биологической роли, то есть не являются незаменимыми минералами, или токсичны в определенной форме.



Биологическая активность металлов связана с их способностью повреждать клеточные мембраны, повышать проницаемость барьеров, связываться с белками, блокировать многие ферментные системы, что в итоге ведет к токсическим изменениям.

Соединения металлов, хорошо растворимые в воде и биологических жидкостях, легче проникают через биологические барьеры и вызывают нарушения в организме.



- 1) высокотоксичные металлы — ртуть, уран, индий, кадмий, медь, галлий, мышьяк, золото, ванадий, платина, бериллий, серебро, цинк, никель, висмут;
- 2) умеренно токсичные металлы — марганец, хром, палладий, свинец, осмий, барий, иридий, олово, кобальт, галлий, молибден, скандий, стронций, сурьма, рутений, родий, лантан, лантаноиды;



3) малотоксичные металлы — алюминий, железо, германий, кальций, магний, стронций, цезий, рубидий, литий, титан, натрий.

Ионы металлов, которые относятся к группе высокотоксичных, вызывают острые и хронические отравления.

ионы $Pb(2+)$, $Hg(2+)$, $Co(2+)$, $Cd(2+)$, $Tl(1+-3+)$



Кадмий относят к иммунотоксичным элементам, многие соединения кадмия ядовиты.

Ингибирует ферменты:

- Аденозинтрифосфатазу
- алкогольдегидрогеназу
- Карбоангидразу
- Амилазу
- Карбоксипептидазу

ПДК для солей кадмия в сточных водах – 0,1 мг/л, в питьевой воде – 0,01 мг/л. В медицине сульфат кадмия используют при проведении исследований свертываемости крови.



Ртуть обнаружена во всех органах и тканях человека. Есть сведения о положительном влиянии ее на фагоцитарную активность лейкоцитов и иммунологическую устойчивость организма.

Ртуть попадает в организм человека с водой, с морской рыбой, морепродуктами и рисом, общим количеством до 0,2 мг/кг в сутки.

Высокая устойчивость комплексов ртути с белками и денатурация белков под действием ионов Hg^{2+} объясняют ее накопление в организме и трудность выведения



Ингибирует ферменты:

- Щелочная фосфатаза
- Глицеральдегид -3 фосфатдегидрогеназа
- Глюкозо-6-фосфатаза

Ртутное отравление приводит к поражению нервной системы, почек, печени, органов дыхания и кровообращения.



Применение ртути в медицине

PEDIATRIC
UNIVERSITY

HgCl_2 - антисептик

$\text{Hg}(\text{CN})_2 \cdot \text{HgO}$ - антисептик

Hg - антисептик мазь ртутная серая
(30% ртути)

HgNH_2Cl - антисептик

HgO - антисептик (желтая окись ртути)

Hg_2Cl_2 - антисептик

$\text{ClHgCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ - антисептик
(этанолмеркурхлорид - биоцид)



Таллий и его соединения ядовиты. Класс опасности 1 – особо опасен.

Смертельная для человека доза таллия составляет 400 мг.

Таллий поражает нервную систему, легкие, сердце, печень и почки.

Симптомами отравления являются выпадение волос и расстройство желудка и кишечника. При тяжелом отравлении у больных могут развиваться полиневриты, психические расстройства и поражения зрения.

Механизм токсичности не установлен. Предполагается, что токсичность таллия связана с нарушением баланса ионов Na^+ и K^+ , ингибированием белков за счет связывания с SH группами цистеина, влиянием на митохондриальный потенциал и на высвобождение цитохрома C.





Ежесуточно человек поглощает до 100 мкг свинца с пищей, водой, воздухом. Безопасным считается поступление 0,2 - 2 мг свинца в сутки.

Свинец депонируется преимущественно в скелете (до 90%) в виде малорастворимого фосфата $Pb_3(PO_4)_2$.



Свинец участвует в обменных процессах костной ткани.

Является канцерогеном для организма, действующим преимущественно на нервную, сосудистую системы и непосредственно на кровь.

Установлено, что свинец, содержащийся в продуктах питания, влияет на развитие кариеса.

Мишенями действия Pb являются ферменты, участвующие в биосинтезе гема, антиоксидантные системы - супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глюкоза-6-фосфат - дегидрогеназа и глутатион GSH.



Вступая в реакцию с цитоплазмой микробных клеток и тканей, ионы свинца образуют гелеобразные альбуминаты.

В небольших дозах соли свинца проявляют вяжущее действие, вызывая гелефикацию белков. Образование гелей препятствует проникновению микробов вглубь клеток и уменьшает воспалительную реакцию.

На этом основано действие свинцовых примочек.

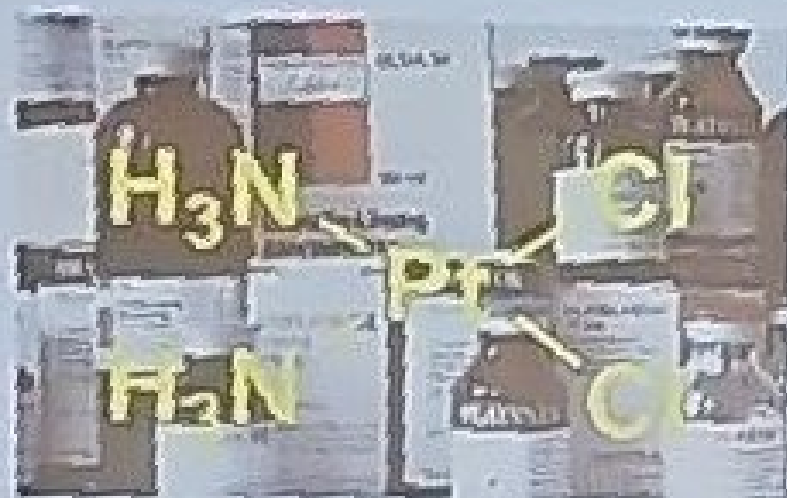


1. Терапевтические средства, содержащие металл

- противоопухолевые (цисплатин)
- противоартритные, содержащие золото
- литий: контроль биполярных эмоциональных расстройств
- противоязвенные препараты, содержащие висмут

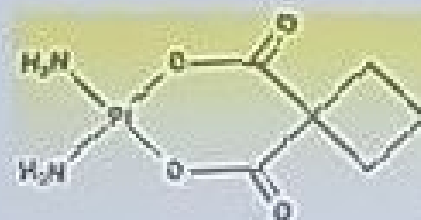


Цисплатин

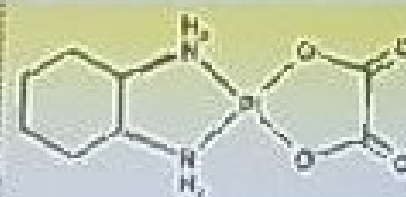


Цисплатин – комплекс платины, противоопухолевый препарат.

Платиновые препараты, допущенные к использованию в различных странах



Carboplatin
(1985)



Oxaliplatin





Присоединение цисплатина к ДНК вызывает стягивание азотистых оснований и соответственное изменение формы и структуры ДНК на 45 градусов. Данные нарушения не поддаются репарации

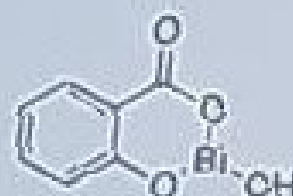




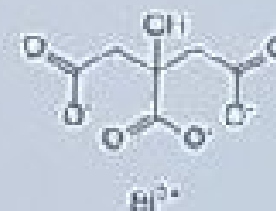
АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки)



де-нол



десмол



ранитидин висмут



2. Контрастные и диагностические агенты

- радиодиагностические и радиотерапевтические агенты
- Контрастные агенты для МРТ

3. Молекулярные мишени

- Металлоферменты
- Миметики инсулина
- Противомикробные и противовирусные агенты
- Миметики супероксиддисмутазы
- Оксид азота



Sr	38
Strontium	
87.62	2.64
777	1384

Sr - Изотоп стронция ^{90}Sr является радиоактивным с периодом полураспада 28.9 лет.

Радиоактивный стронций используют в качестве индикаторов при лечении кожных и глазных болезней.

Радионуклид ^{82}Sr — основной компонент Sr-Rb генераторов, которые используются для проведения процедур позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при диагностике и лечении опухолей и кардиологических заболеваний.

Двигаясь вместе с кровью, Rb выявляет кровотоки во всем организме и, что особенно важно, - в сердце.

Поэтому способ используется при диагностике инфаркта миокарда





Наиболее распространенным является применение Ba в виде $BaSO_4$ для диагностики заболеваний пищеварительного тракта при рентгенологическом исследовании в качестве контрастного средства. Взвесь сульфата бария в воде нерастворима и видна на рентгеновском снимке, что используется при исследовании пищеварительного тракта на предмет нарушения оболочки тракта.

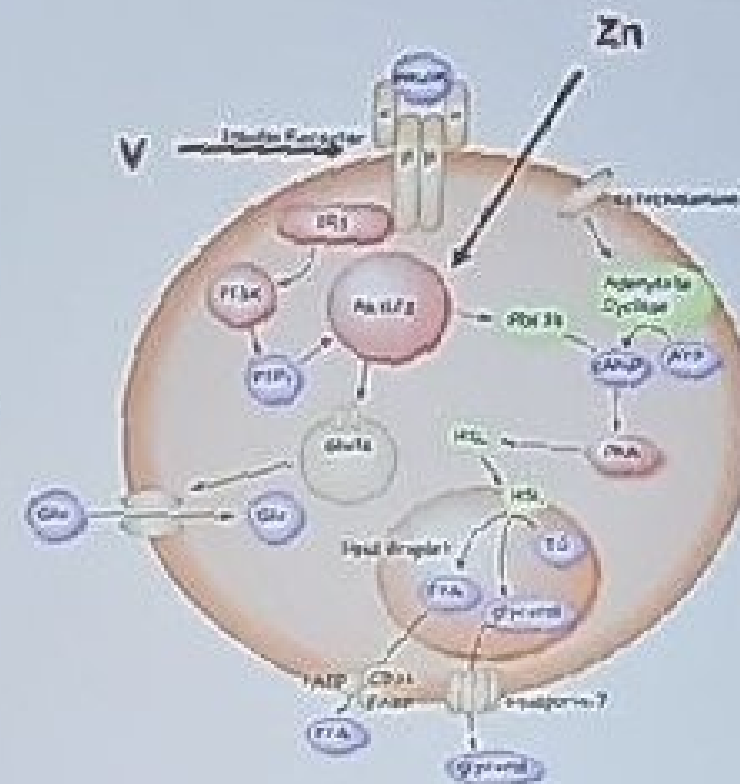


Миметики инсулина

PEDIATRIC
UNIVERSITY



Alloxin (alix)
S22



Комплексы V(O) (а также Zn),
обладающие
антидиабетическими

Соединения V как инсулин-миметики

Комплекс ванадила с алликсином в качестве
лигандов

