

Э.В. ЧАСОВА, Л.Д. ЕРМАК, кандидаты хим. наук, доценты, В.В. ИВЧУК, ст. преподаватель
Криворожский технический университет

БИОХИМИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭЛЕМЕНТ-ЛИГАНД В КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЯХ С ПЕРЕХОДНЫМИ МЕТАЛЛАМИ

Рассмотрена роль переходных металлов в катализе окислительно-восстановительных реакций и в канцерогенном действии некоторых металлов. Показано, что металлы играют важную роль в процессах жизнедеятельности живых организмов. Проанализированы возможности использования комплексных соединений металлов для лечения и профилактики онкозаболеваний.

Проблема и ее связь с научными и практическими задачами. Металлокомплексы как терапевтические агенты известны и используются с давних времен в виде растворов, суспензий и мазей для внешнего и внутреннего применения. Примером может послужить ртуть и ее соединения, которые использовал Гиппократ как фармацевтический препарат еще 400 лет до н.э. Парацельс применял хлорид ртути (I) (каломель) как диуретический агент. В то же время, он наблюдал тяжелые побочные эффекты этой терапии.

Интенсивные исследования в области органической химии (с начала XIX века) и тесная взаимосвязь между химиками-органиками, медиками и биологами обусловили синтез значительного количества металлокомплексов органических соединений, используемых для лечения и профилактики онкологических заболеваний. Используются для этого также и неорганические препараты металлов и металлокомплексов.

В условиях постоянно ухудшающейся экологической обстановки актуальными остаются исследования поиска новых препаратов избирательного действия по предупреждению и лечению онкозаболеваний, а также исследования роли тяжелых металлов в нормальных и патологических физиологических процессах в живых организмах.

Анализ исследований и публикаций. Авторами ранее рассматривались такие аспекты влияния тяжелых металлов на организм человека, как их высокая токсичность, участие в биологических процессах в составе ферментов, выполнение гомеостатических функций: каталитические, регуляторные, ферментативные, абсорбционные, транспортные [1].

На металлы приходится всего 3 % веса тела человека, однако они играют важную роль в процессах, протекающих в организме человека. В частности, для нормальной жизнедеятельности необходимы некоторые переходные металлы, причем большинство из них в ничтожных количествах.

Они входят в состав активных центров ферментов, катализирующих синтез сложных молекул. Очевидно, в механизмах таких процессов нельзя разобраться без знаний химии комплексных соединений.

Структурное соответствие металла и лиганда имеет решающее значение для образования комплексов *in vivo*. Избыток или недостаток в организме необходимых металлов, попадание туда соединений других металлов (кадмия, ртути, свинца), вмешательство токсичных веществ в конкуренцию лигандов за металл *in vivo* - все это приводит к нарушению нормальных процессов в организме и тем самым к болезням.

Постановка задачи. Показать роль переходных металлов в процессах жизнедеятельности живых организмов, а также возможность использования комплексных соединений металлов в онкологии.

Изложение материала и результаты. Переходные металлы, находящиеся в организме человека, относятся к микроэлементам (10^{-3} - $10^{-12}\%$) - это Cu, Zn, Mn, Co, Fe, Mo, W, Cr, Ni, Ti и ультрамикроэлементы (меньше $10^{-12}\%$) - это Hg и Cd.

Для переходных металлов характерны окислительно-восстановительные реакции (в силу возможности проявлять переменную степень окисления) и реакции

комплексообразования. При протекании таких типов реакций в организме переходные металлы становятся непосредственными их участниками.

Важнейшие биохимические процессы, которые происходят в живых организмах, связаны с участием различных комплексных соединений. Катионы переходных металлов, в качестве центральных ионов, образуют физиологически активные комплексные соединения с полипептидами, протеинами, гормонами, аскорбиновой кислотой и др. Если содержание этих элементов отвечает определенной норме, то жизненно важные процессы происходят нормально. В противном случае, жизнедеятельность организма нарушается. Если в организм поступают ионы Pb^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} или соединения $As(III)$, $Bi(III)$, наступает отравление. Конкурируя с необходимыми организму ионами металлов и образуя более прочные связи с органическими лигандами, эти вещества могут разрушать физиологически важные комплексы. Микроэлементы в качестве комплексообразователей входят в состав ферментов - биологически активных веществ. Например, ферменты, которые способны окислять фенолы и амины до хинонов, являются координационными соединениями меди, а каталазы и пероксидазы – это комплексы железа (II). Цинк *in vivo* всегда находится в степени окисления (+2); он присутствует в нескольких ферментах (например, карбоксипептидаза А). Молибден в организме участвует в окислительно-восстановительных реакциях, присутствуя по крайней мере в двух степенях окисления (V и VI), а, может быть, также и в других (III и IV). Из ферментов, в состав которых входит молибден, наиболее известны ксантин и пуриноксидазы, содержащие по два атома молибдена и по восемь атомов железа. Следует отметить, что молибден является самым тяжелым из элементов, необходимых организму [2].

Витамин B_{12} - комплексное соединение кобальта, возле которого координируются пять атомов азота и цианидный лиганд. Цианидная группа в этом комплексе может замещаться такими лигандами как OH^- , NO_2^- , SO_3^{2-} , NCS^- , Cl^- , Br^- и т.д. При этом образующиеся продукты по своим терапевтическим свойствам почти не отличаются от витамина B_{12} .

Реакции комплексообразования лежат в основе процессов дыхания. Комплексообразователем в гемоглобине - переносчике кислорода в крови животных и людей - является $Fe(II)$.

Дефицит или избыток микроэлементов может привести к возникновению различных заболеваний. Например, дефицит в организме $Cu(II)$ приводит к деструкции кровеносных сосудов и циррозу печени, а у детей может вызвать заболевание мозга (синдром Мениеса). Избыток катионов меди вызывает болезнь Вильсона, инфаркт миокарда, ревматизм. Избыток железа приводит к сидерозу глаз и легких, а недостаток - к анемии. К анемии приводит и недостаток кобальта.

Введение в организм дефицитного микроэлемента возможно только в виде комплексного соединения.

Из приведенных примеров видно, что комплексообразование в живом организме играет огромную роль. Нарушение нормального функционирования организма, связанного с комплексообразованием, приводит к тяжелым заболеваниям.

Биосистемы взаимодействуют с ионами разных металлов. Знание свойств комплексных соединений позволяет использовать их для диагностики заболеваний и контроля за лечением основного заболевания.

Одним из направлений исследований, которые необходимо проводить в связи с катастрофической экологической обстановкой в Кривом Роге и резким возрастанием онкозаболеваний, кроме предложенных ранее технических и технологических мер, а также медико-биологических мероприятий [1], является поиск новых и совершенствование известных антиканцерогенных препаратов и биологически активных веществ.

В литературе показаны перспективы использования комплексов металлов и методов координационной химии в терапии раковых заболеваний. Хотя в настоящее время рак уже

нельзя считать практически неизлечимой болезнью, тем не менее, на него приходится 20% общей смертности, причем число заболеваний некоторыми видами рака (лейкемия, рак легких) даже растет [2].

Рак относится к числу трех заболеваний, дающих наибольшую смертность в развитых странах. За последние десятилетия проведены обширные исследования механизма возникновения и развития злокачественных опухолей и предложено множество противораковых препаратов.

Согласно литературным источникам, рак – это болезнь многоклеточных организмов, характерным признаком которой является неконтролируемое увеличение числа аномальных форм собственных (не чужеродных) клеток и их распространение внутри организма [3].

Рак вызывают канцерогены, которые можно определить как вещества, способствующие образованию опухолей, независимо от механизма их действия. Это широкое определение охватывает и такие довольно инертные вещества, как золото, серебро, хлористый натрий и полимерные материалы, действие которых заключается в местном раздражении тканей и может, в конечном счете, вызывать рак [3]. В литературе встречаются сообщения о канцерогенном действии следующих металлов: алюминия, железа, кобальта, никеля, олова, ртути, селена, хрома и цинка. При подкожной имплантации у подопытных животных они вызывали в некоторых случаях появление злокачественных опухолей. При растворении имплантированных металлов вероятно образование низко- или высокозаряженных ионов в зависимости от того, является ли растворитель жестким (кровь) или мягким (липиды или ферменты). Канцерогенная активность имплантированных металлов зависит, прежде всего, от того, в каком виде они введены в живую ткань (крупные куски, порошок, перфорированные листы). Высказывается предположение, что причиной болезни в данном случае является проникновение в живые клетки металла, который, конкурируя с «нормальным» металлом того или иного фермента, вызывает изменение активности последнего [4].

Любая гипотеза о молекулярном механизме возникновения рака должна учитывать необратимость образования злокачественных клеток и тканей. Существуют теории, которые следующим образом описывают механизмы возникновения раковых опухолей: 1) действие канцерогенов обусловлено их метаболическим превращением в более активные агенты; 2) заболевание раком происходит в результате воздействия канцерогена на аппарат передачи наследственных признаков в клетке. Это воздействие может заключаться в реакциях канцерогена с ДНК в ядре клетки или с белками. Существует и другая гипотеза. Эти белки подавляют активность некоторых хромосом в нормальных клетках, но теряют такую способность при взаимодействии с канцерогенами. Это приводит к изменению свойств клеток [4].

Процесс развития клеточной аномалии в злокачественную опухоль включает по крайней мере 20 стадий. Канцерогенами в полном смысле слова следует считать вещества, которые могут быть как инициаторами, так и промоторами процесса. От промоторов зависит скорость и направление развития рака, но сами по себе они не могут вызывать эту болезнь.

Имеется много сообщений об участии ионов металлов и их комплексов в канцерогенезе. Было показано, что введение с пищей избыточных количеств железа может вызвать рак печени.

В некоторых случаях активность канцерогена зависит от присутствия ионов металлов; примером могут служить натриевая и кальциевая соли циклогексилсульфаминовой кислоты. Обе соли диссоциированы более чем на 98 % в водном растворе при нейтральных рН. Действие кальциевой соли в следовых количествах приводит к образованию прогрессирующих опухолей, тогда как при введении больших количеств натриевой соли наблюдаются лишь неострые временные поражения живых тканей.

Известно, что действие различных кальциевых солей в твердом виде вызывает появление злокачественных опухолей [2].

Влияние ионов металлов, присутствующих в организме, обуславливает как существование градиентов pH в организме, так и склонность раковых клеток мигрировать в области с высокими (нейтральными) значениями pH. Далее, pH внутри злокачественных опухолей ниже, чем в соответствующих нормальных тканях. Существует предположение, что направление распространения раковых клеток связано с их чувствительностью к pH. Выяснено, что количество гидроксокомплекса металла, присутствующего в системе, зависит от pH; в свою очередь, природа металла определяет pH. Соотношение между различными формами комплексов зависит от pH. С изменением pH меняется состав комплексов, присутствующих в системе, и не все комплексы способны проникать через клеточные мембраны. Примером могут служить комплексы железа (III) с 8-оксихинолином: в то время как моно- и бис-8-оксихинолиновые комплексы токсичны и не способны преодолевать клеточные мембраны, комплекс, содержащий три аниона лиганда, будучи незаряженным, не имеет токсических свойств и легко проникает внутрь клеток. Число протонов, связанных с лигандом, зависит от pH, а зависимость каталитического действия ферментов от pH может быть обусловлена диссоциацией протонов из активных центров [3].

Методы химиотерапии используются при лечении рака уже в течение 100 лет, но реальные успехи достигнуты лишь за последние 50 лет [2].

В настоящее время химиотерапия рака все еще стоит перед рядом нерешенных проблем; например, пока не создано эффективных препаратов для лечения многих форм этой болезни. Часто циркуляция крови в злокачественных тканях бывает намного слабее, чем в нормальных, поэтому противораковые препараты следует инъектировать непосредственно в опухоль, а не вводить перорально. Известны случаи, когда во время лечения опухоль приобретает устойчивость к действию данного препарата; тогда приходится временно переходить к использованию другого лекарства. Следует считаться с вредными побочными эффектами противораковых препаратов. Их действие не столь специфично, как заставляет предположить название: в действительности, они являются реагентами, подавляющими рост любых тканей. По этой причине: такие препараты мало эффективны в случае медленно растущих опухолей; они поражают и те из здоровых тканей, для которых характерно быстрое деление клеток (костный мозг и стенки желудка); действие противораковых препаратов, так же как и действие облучения, приводит к уменьшению числа лимфоцитов [3].

Существующие противораковые препараты классифицируют следующим образом: 1) алкилирующие агенты, которые представляют собой азотистые аналоги иприта. Для них характерна не только высокая противоопухолевая активность, но и значительная токсичность; 2) антиметаболиты, очень сходные по структуре с веществами, от которых зависит рост злокачественных новообразований. Среди препаратов, относящихся к этому типу, наиболее известны аминоптерин (антиметаболит фолиевой кислоты) и этионин (антиметаболит метионина); 3) для лечения рака используют также ферменты. Аспарагиназа удаляет аспарагин из крови, тем самым лишая опухолевые клетки необходимого питания; 4) наиболее важные успехи в химиотерапии рака связаны с применением гормонов. Принцип действия гормонального препарата состоит в подавлении процесса, обусловленного влиянием гормона-агониста [4].

В литературных источниках рассмотрена зависимость физиологического действия комплексов платины от строения. Анионные комплексы Pt(IV) оказывают бактерицидное действие (например, гексахлорплатинаты (IV)), нейтральные способны приостановить деление, но не рост клеток (например, цис-тетрахлордиамминоплатина (IV)), и, наконец, цис-комплексы Pt(II) обладают противоопухолевыми и лизогенными свойствами (например, цис-дихлордиамминоплатина (II)). Использование некоторых из этих комплексов в качестве противораковых препаратов приводило к снижению смертности, повышению числа случаев полного излечения и давало иммунитет к опухолям,

вызываемых пересадкой злокачественных тканей. Далее, при их совместном использовании с другими лекарственными препаратами наблюдался синергический эффект, а вред, наносимый клеткам нормальных тканей, оказался возместимым. Сходных эффектов можно ожидать и от комплексов родия и иридия [5].

Для совершенствования химиотерапии рака необходимо сделать более специфичными существующие методы лечения и найти новые группы противораковых препаратов.

Уровень загрязнения окружающей среды продуктами и отходами промышленного производства, в частности соединениями тяжелых элементов, многие из которых ядовиты, быстро растет. Возможно, что благодаря эволюции живой мир со временем адаптируется к новому химическому окружению, причем некоторые из этих элементов постепенно станут полезными и даже необходимыми. Если принять такое предположение, то, в первую очередь, следует ожидать изменения роли элементов, близких по своим химическим свойствам к уже являющимся необходимыми. Следует отметить, что наряду с широко известной аналогией свойств элементов внутри подгрупп периодической системы наблюдается значительное сходство между элементами главных подгрупп, расположенными по диагонали друг от друга. Поэтому возможно вхождение в организм примесей мышьяка, бора и селена вместо йода, фосфора и серы соответственно [5].

Противораковые препараты принадлежат к числу типичных лигандов и, по-видимому, образуют комплексы с ионами металлов в биологических системах. Противораковая активность некоторых из этих агентов повышается, если вводить их в организм в составе комплексов с металлами. Препараты, не способные образовывать прочные связи с ионами металлов, метаболически превращаются в соединения, обладающие свойствами типичных лигандов. Так, в случае азотистых аналогов иприта доказано существование корреляции между скоростью, с которой они метаболически образуют лиганд – этаноламин, и терапевтическим действием препаратов (т.е. фрагменты N-C-C-Cl подвергаются метаболическому превращению в более сильные лиганды N-C-C-O или N-C-C-N, образующие в водных растворах устойчивые комплексы с ионами металлов) [3].

Потенциальные противораковые препараты следует искать среди лигандов, образующих достаточно прочные связи с низкомолекулярными или незаряженными металлами в других растворителях или среди их метаболических предшественников.

Для разрушения раковых клеток удачным оказалось применение соединений d-элементов VIII группы. Показано, что диалкилдитиофосфаты никеля, палладия и платины способны уменьшать злокачественные опухоли у мышей на 69% [2].

Выводы и направление дальнейших исследований. Металлы играют важную роль в процессах жизнедеятельности, и поэтому, можно предположить, что они также влияют на течение болезни. И вещества-канцерогены и противораковые препараты способны координировать с ионами тяжелых металлов. Это является стимулом к поиску и использованию соединений металлов в лечении рака. При рассмотрении соединений металлов - потенциальных противораковых агентов - следует, в первую очередь, учитывать кинетические факторы взаимодействия металлокомплексов с опухолевыми клетками, а не термодинамическую устойчивость связей металл-лиганд. При химиотерапии любой используемый комплекс металла, очевидно, должен быть достаточно лабилен, чтобы его превращения опережали развитие опухоли.

Список литературы

1. Часова Э.В., Ермак Л.Д., Ивчук В.В. Некоторые аспекты влияния тяжелых металлов на организм человека // Вісник Криворізького технічного університету. – 2007. – № 19. – С. 183-187.
2. Климов А.Н., Кожевникова К.А. О способности липопротеидов высокой плотности накапливать продукты перекисного окисления фосфолипидов из эритроцитарных мембран // Биохимия. – 2001. – №3. – С. 71-76.
3. Зеленин К.Н. Возникновение и развитие химиотерапии // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т.7, №5. – С. 23-28.
4. Котельникова А.С. Карбоксилатные комплексы дирения с кратной связью металл-металл.//Корд. химия. – 2001. – №7. – С. 67-75.
5. Ковтун В.Ю., Плахотник В.М. Использование адамантанкарбоновых кислот для модификации лекарственных средств и биологически активных соединений // Хим.-фарм. журн. – 2000. – №8. – С. 31-38.