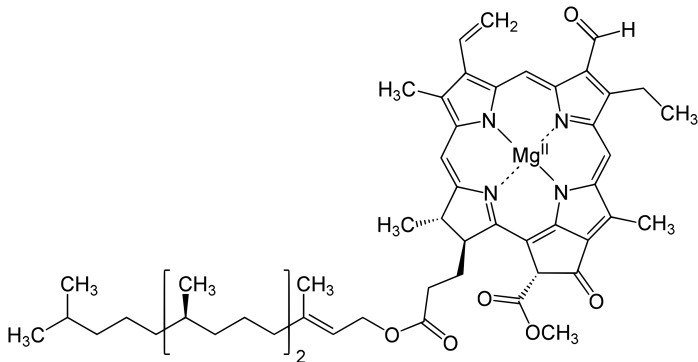


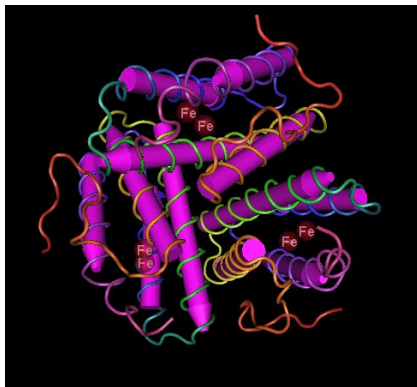
C2062 – Anorganická chemie II

Bioanorganická chemie – kovy v biologických systémech

Zdeněk Moravec, hugo@chemi.muni.cz



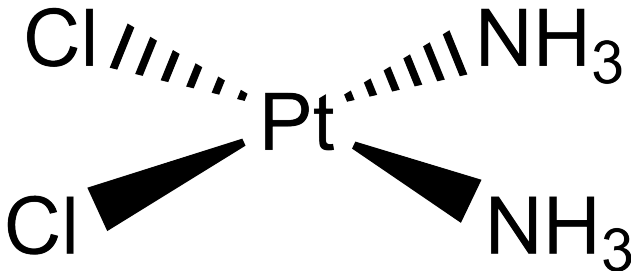
- ▶ Mezioborová vědní disciplína, stojí mezi chemií anorganickou, organickou a biochemií.
- ▶ Studuje funkci anorganických látek v biologických systémech.



Hemerythrin, protein obsahující železo.¹

¹Zdroj: BerserkerBen/ Commons

- ▶ Hlavními oblastmi výzkumu jsou:
 - ▶ Metalloproteiny, metalloenzymy, biologicky aktivní komplexní sloučeniny.
 - ▶ Transport a uchovávání kovů v organismu.
 - ▶ Biomineralizace – mechanismus biologického vzniku minerálů.
 - ▶ Kovy v medicíně, např. *cisplatina*.
 - ▶ Toxicita kovů pro člověka a jiné organismy.
 - ▶ Kovy v životním prostředí.



► Kovy v lidském těle (o váze 70 kg)

Kov	Obsah [mg]	Funkce
V	0,1	Enzymy
Co	3	Vitamín B12
Mo	5	Enzymy
Mn	12	Enzymy; fotoredoxní aktivita ve fotosystému II
Cr	14	Metabolismus glukózy
Ni	15	Enzymy
Cu	72	Přenos a ukládání O ₂ ; přenos elektronů
Zn	2300	Lewisova kyselina
Fe	4200	FeS proteiny, přenos a ukládání O ₂ a CO ₂
Na	90 000	Extracelulární tekutiny
K	120 000	Intracelulární tekutiny

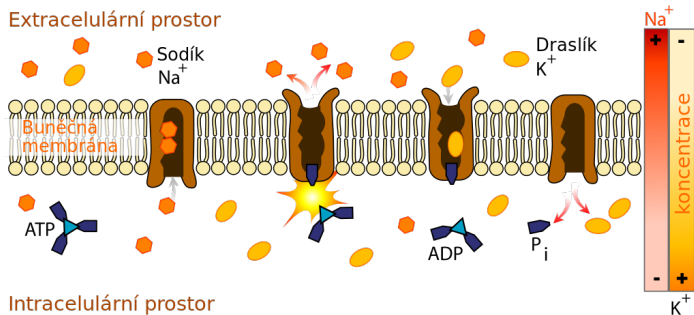
Bioanorganická chemie

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	1 H																	2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra		104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Nh	114 Fl	115 Mc	116 Lv	117 Ts	118 Og
			57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	
			89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr	

Žlutá – makroprvky vyskytující se v organismech; zelená – stopové prvky; červená – stopové prvky vyskytující se jen v některých organismech

Sodík a draslík

- ▶ Oba prvky jsou velmi důležité pro všechny živočichy, vč. člověka.
- ▶ Sodík je součástí mimobuněčných tekutin.
- ▶ Draslík je součástí nitrobuněčných tekutin.
- ▶ Jejich transport skrz buněčnou membránu zajišťuje *sodno-draselná pumpa*.

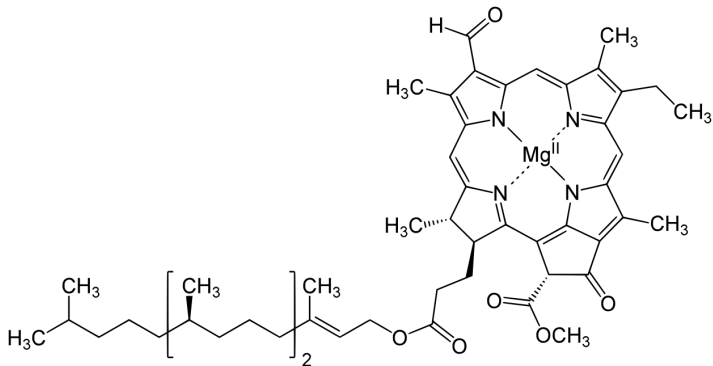


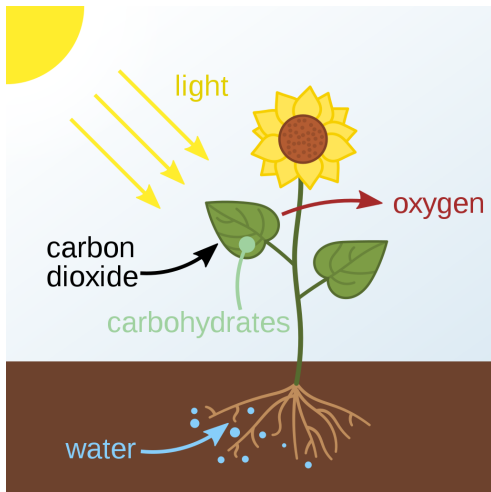
Sodno-draselná pumpa.²

²Zdroj: LadyofHats/ Commons

Hořčík

- ▶ Hořčík je součástí chlorofylu, zeleného rostlinného pigmentu, který se účastní fotosyntézy.
- ▶ Procesu, kdy z oxidu uhličitého a vody vzniká v přítomnosti světla cukr.

Chlorofyl.³



Fotosyntéza.⁴

⁴Zdroj: At09kg/ Commons

- ▶ Vanad má důležitější roli v mořském prostředí než v suchozemském.⁵
- ▶ Mořské řasy produkují vanadovou bromoperoxidasu, chloroperoxidasu a jodoperoxidasu, které jsou odpovědné za odstraňování peroxidu z organismu:
- ▶ $R-H + Br^- + H_2O_2 \longrightarrow R-Br + H_2O + OH^-$
- ▶ Muchomůrky červené mají schopnost silně akumulovat vanad z okolí.⁶
- ▶ Vanad se v nich vyskytuje jako *amavadinový anion*, obsahuje vanad v oxidačním stavu IV, který je chelatován dvěma anionty kyseliny N-hydroxyimino-2,2'-dipropionové.



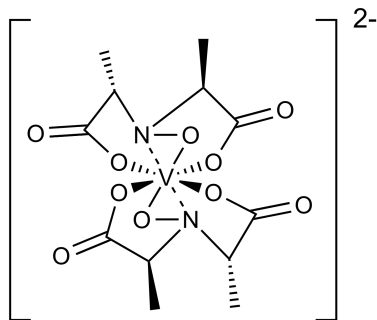
Muchomůrka červená (*Amanita muscaria*).⁷

⁵Vanadium in biological systems and medicinal applications

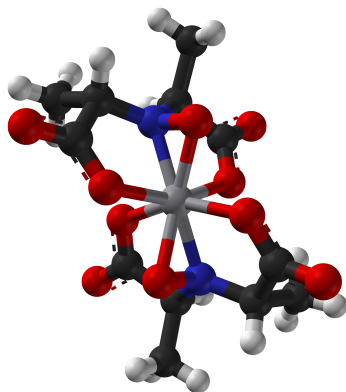
⁶Muchomůrka červená a vanad

⁷Zdroj: Oleg Bor/Commons

Struktura amavadinu⁸



Amavadin.⁹



Krystalová struktura amavadinu.¹⁰

⁸The Structural Characterization of Amavadin

⁹Zdroj: Edgar181/Commons

¹⁰Zdroj: Ben Mills/Commons

- ▶ Hemovanadin je světle zelená bílkovina.
- ▶ Nachází se v krevních buňkách mořských perutýnů a dalších organismů.
- ▶ Na rozdíl od hemoglobinu není nosičem kyslíku.



Pospolitka zelenavá.¹¹

¹¹Zdroj: Bernard DUPONT/ Commons

- ▶ Koncentrace **molybdenu** v živých organismech je nízká, ale i tak je nezbytný.
- ▶ Nedostatek molybdenu u lidí není příliš častý, může způsobit mentální poruchy.¹²
- ▶ Nedostatek molybdenu u kvěťáku a brokolice způsobuje tzv. *vy-slepnutí*, čímž je myšleno netvoření růžic, příp. tvorba silně redukováných růžic.¹³
- ▶ U kukuřice způsobuje nedostatek molybdenu předčasné klíčení semen.¹⁴
- ▶ Molybden se účastní fixace dusíku a metabolismu fosforu.
- ▶ Je součástí bílkoviny *molybdoferredoxinu*, která obsahuje Fe–S motiv a molybden oktaedricky koordinovaný sírou.¹⁵

¹²Molybdenum

¹³Mo-deficientní vyslepnutí kvěťáku a brokolice

¹⁴Soil acidity effects on premature germination in immature maize grain

¹⁵Molybdoferredoxin

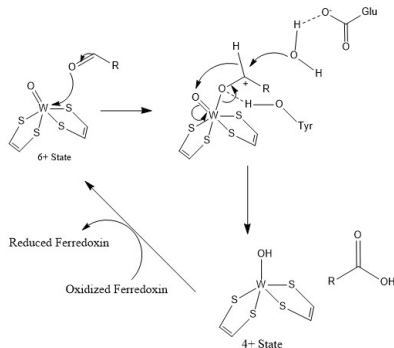


Předčasně naklíčená kukuřice.¹⁶

¹⁶Zdroj: Alandmanson/ Commons

Wolfram

- ▶ **Wolfram** je nejtěžším kovem, který se vyskytuje v biologických systémech.
- ▶ Vyskytuje se u některých prokaryotních bakterií, kde je součástí enzymů oxidoreduktas, např. *aldehyd ferredoxin oxidoreduktázy*.¹⁷



Mechanismus funkce aldehyd ferredoxin oxidoreduktázy.¹⁸

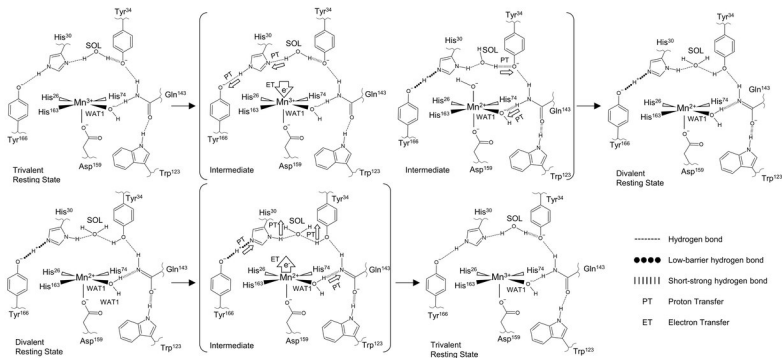
¹⁷Aldehyde Oxidoreductases from *Pyrococcus furiosus*

¹⁸Zdroj: jejení6/ Commons

- ▶ Mangan je pro organismus člověka nezbytný, dlouhodobý nedostatek vede k cévním problémům. Dochází ke změnám metabolismu cholesterolu a jeho ukládání na cévní stěny.
- ▶ Také má důležitou roli v metabolismu cukrů a jeho nedostatek může způsobit cukrovku.
- ▶ Nadbytek manganu může vést k problémům v nervové soustavě a dlouhodobě zvýšený příjem může způsobit až Parkinsonovu nemoc.
- ▶ Je součástí superoxid dismutázy 2 (SOD2).
- ▶ Doporučená denní dávka pro člověka je 2–5 mg denně. Hlavními zdroji jsou obilniny, hrášek, špenát a ořechy.¹⁹

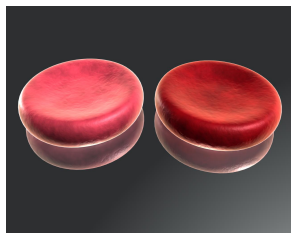
¹⁹Výživový význam manganu

Mangan



Mechanismus přenosu elektronu pomocí SOD2 proteinu.²⁰

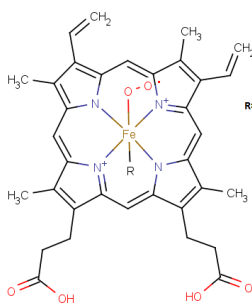
- ▶ Železo je asi nejdůležitějším přechodným kovem pro biologii živočichů i rostlin.
- ▶ Tělo dospělého člověka obsahuje zhruba 4 g železa, z toho tři gramy připadají na *hemoglobin*.
- ▶ Hemoglobin je bílkovina transportující kyslík, najdeme ho v červených krvinkách.²¹
- ▶ Obsahuje železnatý ion ve vysokospinovém stavu komplexovaný porfyrinovým ligandem.
- ▶ Po navázání kyslíku, nedojde k oxidaci na Fe^{III} , ale ke změně stavu na nízkospinový, diamagnetický. Zároveň se na železo váže histidin.
- ▶ Kromě kyslíku, transportuje hemoglobin i CO_2 .



Okysličené a neokysličené červené krvinky.²²

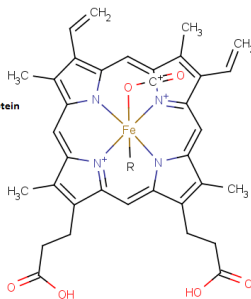
²¹Transport kyslíku krví

²²Zdroj: Rogeriopfm/Commons

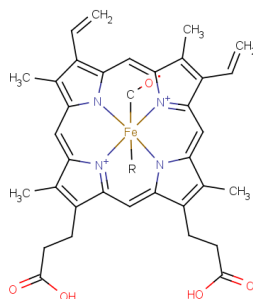


Oxyhemoglobin

R= globin protein



Carbaminohemoglobin

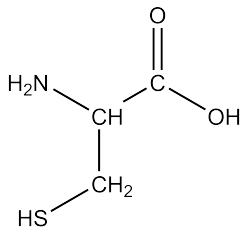


Carboxyhemoglobin

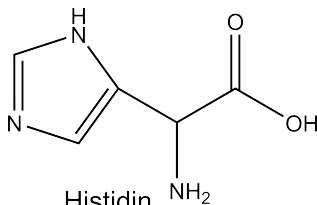
Hemoglobin s navázaným kyslíkem, oxidem uhličitým a oxidem uhelnatým.²³

²³Zdroj: Gladissk/Commons

- ▶ Železo je součástí i jiných bílkovin, ty často obsahují vazbu Fe–S (tzv. FeS proteiny).
- ▶ Železo je vázáno k postranním řetězcům aminokyselin *cysteinu* a *histidinu*.²⁴
- ▶ Tyto proteiny mají funkci transferu elektronů (oxidoreduktasy nebo transelektronasy).
- ▶ Během transferu elektronů dochází ke změně oxidačního stavu železa z II na III, oba stavy jsou ve vysokospinové konfiguraci.



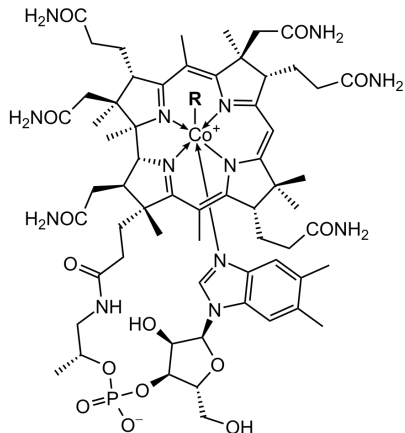
Cystein



Histidin

- ▶ Kobalt je esenciální pro metabolismus všech živočichů.
- ▶ Je složkou vitamínu B12, označovaného jako *kobalamin*.
- ▶ Vitamín byl objeven roku 1926 G. R. Minotem a W. P. Murphym.
- ▶ Jeho hlavní funkcí je regulace syntézy DNA, ale podílí se také na syntéze mastných kyselin a produkci energie.
- ▶ Bakterie v žaludku přežvýkavců dokáží zpracovat soli kobaltu na vitamín B12, proto je jeho přítomnost v půdě (v nízké koncentraci) důležitá pro zdraví pasoucích se zvířat.
- ▶ Na konci 19. století bylo zjištěno, že zhoubné onemocnění ovcí a hovězího dobytka je způsobeno právě nedostatkem kobaltu a nikoliv železa, jak se dříve předpokládalo.²⁵
- ▶ U člověka způsobuje nedostatek vitamínu B12 chudokrevnost, únavu, zácpu, pokles váhy. Může způsobovat i neurologické změny (deprese).

²⁵Cobalt, Copper and Molybdenum in the Nutrition of Animals and Plants



R = 5'-deoxyadenosyl, CH₃, OH, CN

Struktura kobalaminu.²⁶

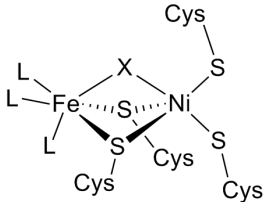
- ▶ Hlavním zdrojem vitamínu B12 jsou živočišné produkty: maso, vejce, sýry.
- ▶ Doporučená denní dávka je 2–3 μg denně.
- ▶ Kobalamin je oranžová, diamagnetická látka.
- ▶ Koordinační sféra je obdobná, jako u železa v hemu.
- ▶ Kobalt je koordinován ke čtyřem dusíkům v rovině korrinového kruhu, pátý dusík je nad rovinou kruhu.
- ▶ Šestá pozice je obsazena uhlíkovým atomem z ligandu R.



Vialka s vitamínem B12.²⁷

²⁷Zdroj: Wesalius/Commons

- ▶ Oproti železu a kobaltu je biologický význam niklu výrazně nižší.
- ▶ [NiFe] hydrogenáza je enzym katalyzující reverzibilní přeměnu molekulárního vodíku v některých prokaryotních organismech.²⁸
- ▶ $\text{H}_2 \rightleftharpoons 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$
- ▶ Struktura enzymu obsahuje aktivní místo tvořené ionty Fe a Ni vázanými přes sulfidické můstky.
- ▶ Železo je stabilně v oxidačním stavu II, redoxních dějů se účastní nikl.



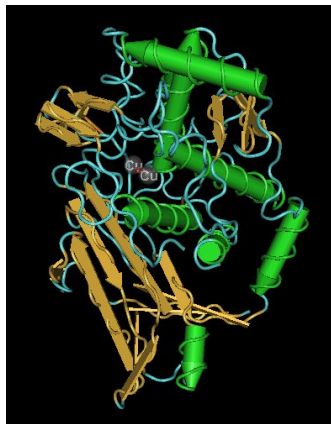
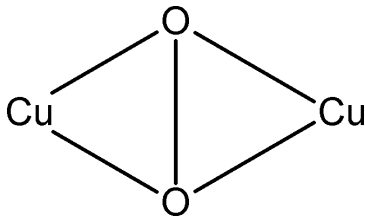
Aktivní místa NiFe hydrogenasy.²⁹

²⁸Fundamentals and electrochemical applications of [Ni-Fe]-uptake hydrogenases

²⁹Zdroj: CHEM8240edpt/Commons

- ▶ Měď patří mezi prvků důležité pro živé organismy.
- ▶ Vyskytuje se v řadě enzymatických cyklů, např. v metabolismu sacharidů a také při tvorbě kostní hmoty a červených krvinek.
- ▶ Měď je součástí *hemocynianu*, analogu hemoglobinu u některých živočichů.
- ▶ Denní dávka mědi by se měla pohybovat mezi 1 a 100 mg. Zdroji mědi jsou ořechy, houby, korýši, měkkýši, játra a kakao.
- ▶ Nedostatek mědi se projevuje chudokrevností, zhoršením metabolismu sacharidů a zpomalením duševního vývoje.
- ▶ Při předávkování mědi hrozí podobné obtíže jako u kadmia a rtuti.

- ▶ Hemocyanin, je metaloprotein obsahující dva ionty mědi.
- ▶ Je součástí respiračního cyklu měkkýšů a některých členovců.
- ▶ Ionty mědi slouží k navázání molekuly kyslíku.
- ▶ Při oxidaci přechází bezbarvá forma (Cu^I) na modrou (Cu^{II}).



Molekulová struktura hemocyaninu.³⁰

³⁰Zdroj: Cuff ME, Miller KI, van Holde KE, Hendrickson WA/

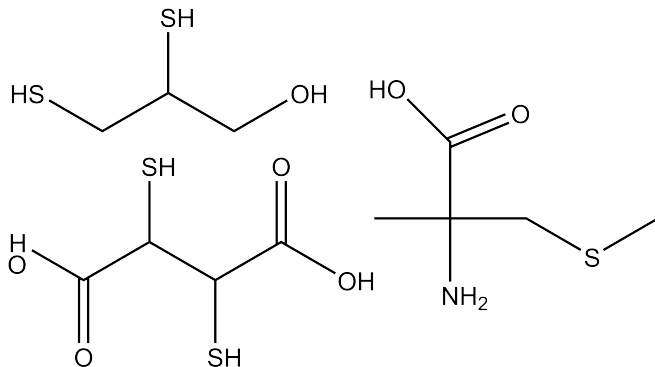
- ▶ Zinek patří mezi nejdůležitější kovy pro rostliny i živočichy.
- ▶ Lidské tělo obsahuje asi 2–4 g zinku, většinu ve formě enzymů.
- ▶ Zinek je Lewisovská kyselina, proto je z katalytického hlediska velice zajímavý.
- ▶ Také je velice flexibilní z hlediska koordinační geometrie, proto umožňuje rychlou změnu konformace enzymu.
- ▶ Zinek je součástí mnoha metalloenzymů, zapojuje se do homeostázy, imunitní odpovědi, apoptózy, stárnutí buněk a je také důležitým antioxidantem.
- ▶ Nedostatek zinku se projevuje mnoha symptomy:³¹
 - ▶ lámavostí vlasů a nehtů
 - ▶ suchou a popraskanou kůží
 - ▶ zpomalením růstu u dětí
 - ▶ šeroslepostí
 - ▶ nechutenstvím

- ▶ Toxicita kadmia je dána tím, že kadmium vstupuje do metabolických drah zinku. Tím tyto dráhy narušuje.
- ▶ Otravu je možné potlačit podáváním zinku.
- ▶ Při inhalaci dochází primárně k poškození plic.
- ▶ Kadmium může také do těla vstupovat kůží.
- ▶ Velkým problémem při otravě kadmiem je dlouhý poločas jeho eliminace, takže může docházet k postupné akumulaci kadmia v organismu i při expozici nižším dávkám.
- ▶ Při projevu symptomů jsou následky otravy nevratné a dochází k postupnému zhoršování stavu.
- ▶ Kadmium může také podpořit rozvoj rakoviny plic a prostaty. Na druhou stranu, u některých nádorů mohou může kadmium působit jako supresivní látka.

- ▶ Rtuť je toxická ve všech formách, jako kov i jako anorganické a organokovové sloučeniny Hg^{2+} a Hg_2^{2+} .³²
- ▶ K intoxikaci může dojít jak vlivem přírodních jevů (ze zemské kůry se uvolňuje i více než 5 000 tun rtuti ročně), tak vlivem průmyslové činnosti (těžba zlata, elektrolytické procesy, apod.).
- ▶ Kvůli vysoké těkavosti jsou často vdechována páry rtuti, která pak prostupuje z plic do dalších orgánů (ledvin, CNS, červených krvinek).
- ▶ Vysoká mobilita rtuti v organismu je dána její rozpustností v tucích, což umožňuje transport přes buněčné membrány.
- ▶ Při chronické expozici dochází k poškození CNS, které se projevuje třesavkou, emocionální nestabilitou a změnami chování. Dochází také k poškození ledvin a v případě těhotných žen i k poškození plodu.

³²Intoxikace rtutí a jejími sloučeninami

- Při otravě rtuť se využívají chelatační činidla, které umožní rychlé vyloučení rtuti močí. Jde např. o 2,3-disulfanylpropan-1-ol (dimerkaprol).
- Při nižší expozici se používá také dimethylcystein.
- Je také možné využít 2,3-disulfanyljantarovou kyselinu (DMSA).

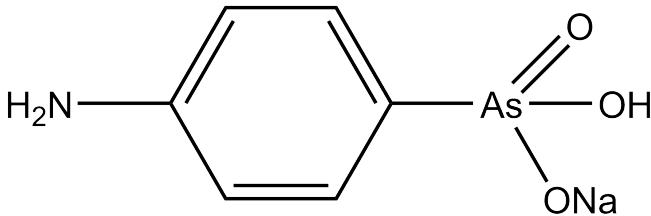


- ▶ Olovo je těžký kov, je toxický i v malých koncentracích a má jak akutní, tak i chronické účinky.³³
- ▶ Toxické účinky lze vysvětlit vazbou olova na SH-skupiny enzymů, čímž dochází k jejich deaktivaci.³⁴
- ▶ Toxicita olova je velkým problémem u dětí, u nichž může zpomalit duševní vývoj.
- ▶ Typickými příznaky otravy olovem jsou bledost obličeje a rtů, nechutenství, anémie.
- ▶ Koncentrace olova v životním prostředí se stanovuje pomocí AAS, MS nebo diferenční pulzní voltametrie.
- ▶ Průmyslová spotřeba olova je průběžně snižována, využívají se bezolovnaté pájky, hledají se bezolovnaté náhrady stříbra.

³³Lead toxicity: a review

³⁴Působení olova na živé organismy

- ▶ Arsenité sloučeniny jsou toxičtější než arseničné.
- ▶ Atoxyl byl využíván při léčbě spavé nemoci.
- ▶ Některé organické sloučeniny arsenu byly dříve využívány při léčbě syfilidy.
- ▶ V současnosti se sloučeniny arsenu využívají při léčbě africké trypanosomiasy.



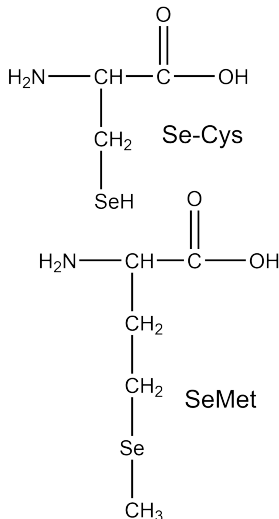
- ▶ Kovový antimon neovlivňuje lidské zdraví.
- ▶ Oxid antimonitý a další nerozpustné antimonité sloučeniny jsou nebezpečné při vdechování.
- ▶ Otrava antimonitými sloučeninami je podobná otravě arsenikem.
- ▶ Oxid antimonitý je také potenciálně karcinogéní.

- ▶ Selen je ve větším množství toxický, ale ve stopovém množství je pro živočichy nezbytný.³⁵
- ▶ Je součástí aminokyselin selenocysteinu a selenomethioninu.
- ▶ Komerčně jsou dostupné doplňky stravy obsahující selen.³⁶
- ▶ Doporučená denní dávka selenu pro člověka je $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.³⁷ Dávky vyšší než $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}$ jsou toxické.
- ▶ Přírodním zdrojem selenu jsou cereálie a mořské produkty.
- ▶ Otravy selenem jsou vzácné, akutní otrava se projevuje česnekovým zápachem potu a z úst ($\text{Se}(\text{CH}_3)_2$). Chronická vypadávání vlasů a nehtů.

³⁵Acute Selenium Toxicity Associated With a Dietary Supplement

³⁶Selen – zdroje, účinky a zásobování

³⁷Selen



Obsah selenu v potravinách

Potravina	Obsah selenu ($\mu\text{g/kg}$)
Rostlinné oleje	méně než 5
Ovoce	méně než 10
Zelenina	10–30
Obiloviny	10–500
Houby	20–100
Hovězí maso	20–80
Drůbeží maso	30–100
Vepřové maso	50–150
Játra	50–200
Vejce	100–200
Ryby a měkkýši	200–500
Ledviny	500–2000
Para-orechy, brazilské ořechy	2000–5000

- ▶ Tellur není příliš rozšířený v biologických systémech a jeho toxikologie není dosud příliš prozkoumána.³⁸
- ▶ Lidem a zvířatům je po expozici, i velmi malým množstvím telluru, cítit dech po česneku. Tento efekt je způsoben vznikem těkavého Me_2Te .³⁹
- ▶ Některé houby (např. *Aspergillus fumigatus* a *Aspergillus terreus*) dokáží místo síry využívat tellur.⁴⁰



Obrázek: Plíseň *Aspergillus* na rajčeti.⁴¹

³⁸Tellurium in Nature

³⁹Tellurium: an element with great biological potency and potential

⁴⁰Incorporation of tellurium into amino acids and proteins in a tellurium-tolerant fungi

⁴¹Zdroj: Multimotyl/Commons

Děkuji za pozornost

Zdeněk Moravec

`hugo@chemi.muni.cz`

`https://is.muni.cz/www/moravec/`