

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. М.В.ЛОМОНОСОВА**

**ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**КАФЕДРА НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

# **БИОНЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

**МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ СТУДЕНТОВ 1 КУРСА**

**СОСТАВИТЕЛЬ: ДОЦЕНТ ДОБРЫНИНА Н.А.**

**МОСКВА 2007 Г.**

# БИОНЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

## Методическое пособие для студентов 1 курса

Составитель доц. Добрынина Н.А.

### Содержание

1. Предмет и задачи бионеорганической химии.
2. Химические элементы в геосфере и биосфере.
3. Макро- и микроэлементы.
4. Краткий обзор биологической роли важнейших неметаллов.
  - 4.1. Кислород.
  - 4.2. Углерод.
  - 4.3. Водород.
  - 4.4. Азот.
  - 4.5. Фосфор.
  - 4.6. Сера.
  - 4.7. Галогены.
  - 4.8. Другие неметаллы.
- 4.9. Лекарственные препараты – координационные соединения неметаллов.
5. Биологическая роль металлов. Биокоординационная химия.
  - 5.1. Биометаллы.
  - 5.2. Биолиганды.
  - 5.3. Биометаллы – s-элементы.
    - 5.3.1. Натрий, калий.
    - 5.3.2. Магний, кальций.
  - 5.4. Биометаллы – d-элементы.
    - 5.4.1. Марганец.
    - 5.4.2. Железо.
    - 5.4.3. Кобальт.
    - 5.4.4. Медь
    - 5.4.5. Цинк.
    - 5.4.6. Молибден.
  - 5.5. Биологическая роль некоторых металлов, не относящихся к биометаллам.
  - 5.6. Токсическое действие металлов.
  - 5.7. Металлы-зонды в биохимических исследованиях.
  - 5.8. Лекарственные препараты на основе координационных соединений металлов
6. Заключение
7. Литература

*Цель настоящего пособия - дать студентам 1 курса, изучающим курс неорганической химии, представление о новой области - бионеорганической химии. Основное внимание уделено биологической роли важнейших неметаллов (C, H, N, O, P, S, Cl) и биометаллов (Na, K, Mg, Ca, Fe, Cu, Zn, Mn, Co, Mo); охарактеризована также биологическая роль некоторых других элементов. Приведены примеры некоторых лекарственных препаратов.*

## 1. Предмет и задачи бионеорганической химии

Бионеорганическая химия (БНХ) возникла во 2-й половине XX века на стыке биологии, химии, медицины, биохимии, молекулярной биологии и др. Формирование БНХ как науки было подготовлено многочисленными экспериментальными данными в области классической химии, медицины, токсикологии и науки о питании. БНХ является своеобразным «мостом» между неорганической химией и биохимией.

Основной задачей БНХ является изучение роли химических элементов в возникновении и развитии физиологических и патологических процессов в живом организме. Отсюда вытекает тесная связь БНХ с биохимией, медициной, фармакологией, экологией. Каждая из этих областей науки подходит к изучению БНХ со своей стороны и использует присущие данной конкретной науке методы исследования. БНХ – сравнительно молодая область науки. По образному выражению одного из её основоположников Р.П.Дж.Уильямса «*бионеорганическая химия в настоящее время похожа на неорганическую химию до открытия Периодического закона*». Действительно, несмотря на обширный накопленный к настоящему времени материал о роли химических элементов в биосфере, об участии как простых, так и сложных химических соединений в жизненно важных процессах, механизмы действия множества соединений до сих пор до конца не выяснены. Можно только сделать вывод, что свойства элементов (степень окисления, координационное число и др.), проявляемые ими в биосфере, часто отличаются от тех, которые эти элементы проявляют в геосфере.

Особое внимание БНХ уделяет роли элементов-металлов в живом организме. Как известно, одной из главных функций ионов металлов является способность к комплексообразованию, поэтому БНХ по сути своей является *биокоординационной химией* (БКХ). Основные задачи БНХ и БКХ можно сформулировать следующим образом:

1) изучение на молекулярном уровне взаимодействия металлов (в первую очередь биометаллов) с биолигандами; 2) моделирование биологических и биохимических процессов; 3) использование результатов БНХ в медицине: диагностика заболеваний, создание новых препаратов и установление механизма их действия; 4) применение в охране окружающей среды, в агротехнике. Одной из главных трудностей БНХ является правильное перенесение (экстраполяция) результатов, полученных *in vitro* (т.е. «в пробирке»), на объяснение процессов, протекающих *in vivo*, (т.е. в живой природе).

## 2. Химические элементы в геосфере и биосфере

Рассматривая нахождение химических элементов на Земле, обычно принимают во внимание 3 сферы «неживой» природы: атмосферу, гидросферу, литосферу (первичную оболочку Земли), а также можно выделить и 4-ю сферу – это область существования живых организмов – биосфера.

Химический состав Земли, законы распространения и распределения химических элементов, способы их сочетания, пути миграции и превращения химических элементов изучает *геохимия*. Геохимия тесно связана с химией, геологией и минералогией и опирается на химические и физические методы исследования. В создание и развитие геохимии внесли вклад многие естествоиспытатели, а из России среди них были такие выдающиеся ученые как В.И.Вернадский, А.Е.Ферсман,

Таблица 1

**Относительное распределение важнейших элементов (в атомных %)**

<i>Элемент</i>	<i>Литосфера</i>	<i>Атмосфера</i>	<i>Гидросфера</i>	<i>Биосфера</i>
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

А.П.Виноградов. Именно В.И.Вернадский ввёл понятие «биосфера», которая есть «определённым образом организованная среда, переработанная жизнью и космическим излучением и приспособленная к жизни». В.И.Вернадский установил тесную связь между геохимическими процессами и жизнью живых организмов, проводя сравнительный анализ содержания некоторых химических элементов в живой и неживой природе (табл.1).

Как видно из табл.1, распространённость химических элементов в живой и неживой природе существенно различается. Больше 1/2 массы земной коры приходится на кислород, 1/5 - на кремний. Всего 18 элементов: O, Si, Al, Fe, Ca, Na, K, Mg, H, Ti, C, Cl, P, S, N, Mn, F, Ba, - составляют 99,8% массы земной коры, причем на 8 элементов (O, Si, Al, Fe, Ca, Na, K, Mg) приходится 98% массы земной коры. В живом организме преобладают 6 элементов-неметаллов: C, H, O, N, P, S, - на долю которых приходится 97,4% массы всего организма. Эти элементы называются *органогенами*. Из металлов к *биометаллам* относят 10 элементов: Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Zn и Mo. Согласно табл.1, элементный состав живого вещества сильно отличается от такового для земной коры и ближе находится к составу морской воды, если исключить из рассмотрения углерод и кальций. Разумеется, общие законы геохимии распространяются и на биосферу, но поступление и накопление отдельных элементов в живом организме имеет свои специфические особенности. Так, например, живые организмы предпочитают соединения тех элементов, которые способны образовывать достаточно прочные, но в то же время лабильные связи. Эти связи должны легко подвергаться как гомолитическому, так и гетеролитическому разрыву, а также циклизации. Именно поэтому органогеном №1 является углерод. Водород и кислород – гораздо менее лабильные атомы, но они образуют устойчивую и уникальную среду существования для соединений остальных элементов – воду – и обеспечивают протекание и кислотно-основных, и окислительно-восстановительных процессов. Элементы N, P, S, а также металлы Fe, Cu, Mo отличаются особой лабильностью при образовании химических связей. Они способны проявлять различные степени окисления и разные координационные числа, часто являясь катализаторами ферментативных реакций. Как правило, элементы, проявляющие стабильную степень окисления (Na, K, Ca, Mg) образуют фундаментальные системы *in vivo*: электролитную среду, твёрдые несущие структуры.

### 3. Макро- и микроэлементы

По своему количественному содержанию в живом веществе химические элементы обычно подразделяют на «макро»- и «микро»-элементы, хотя это подразделение весьма условно. К макроэлементам относят 4 элемента: С, Н, О, N, на долю которых приходится 96% массы живого вещества. К микроэлементам относят Са, Р, К, S (в сумме составляют 3%) и I, Cl, Fe, Na, Mg, Cu, Co, Zn (в сумме 1%). По другим данным, к микроэлементам добавляют ещё и Mn, Mo, Se, Cr, Ni, Sn, Si, F, V, содержание которых очень невелико, но их биологическая роль признана.

Макро- и микро-элементы выполняют принципиально различные функции в живых организмах. Макроэлементы составляют основу несущих тканей, обеспечивают свойства всей среды организма в целом: поддерживают определенные значения рН, осмотического давления, сохраняют в нужных пределах кислотно-основное равновесие, удерживают в коллоидном состоянии частицы некоторых веществ. Микроэлементы, в отличие от макроэлементов, неравномерно распределены между тканями и часто обладают сродством к определенному типу тканей и органов.

Таблица 2

#### Содержание некоторых микроэлементов в организме (в усл.ед.)

<i>Орган, ткань</i>	<i>Cu</i>	<i>Zn</i>	<i>Mn</i>	<i>Cr</i>	<i>Mo</i>	<i>Co</i>
Аорта	97	1900	11	4,5	0 – 4	2 – 4
Мозг	370	820	20	0,8	0 – 4	0 – 2
Сердце	350	2800	23	3,4	0 – 4	2 – 3
Почки	270	4900	91	2,2	33	4 – 5
Печень	680	3800	130	1,5	81	4 – 5
Мышцы	85	4800	6	2,3	0 – 4	3 – 5
Яичник	130	1800	18	49	0 – 4	0 – 2
Поджелудочная железа	150	2400	110	3,7	0 – 4	1 – 3
Предстательная железа	110	9200	19	2,2	0 – 4	1 – 3
Кожа	120	1000	22	41	1 – 5	3 – 5

Содержание *макроэлементов* в организме достаточно постоянно, но даже сравнительно большие (временные) отклонения от нормы совместимы с жизнедеятельностью организма. Для *микроэлементов*, наоборот, незначительное отклонение их содержания от нормы вызывает тяжелые заболевания. Так, например, дефицит фтора вызывает кариес зубов, дефицит иода – эндемический зоб (эндемия – постоянное существование в той или иной местности какой-либо болезни), избыток молибдена – эндемическую подагру. Анализ на содержание отдельных микроэлементов в органах и тканях – чувствительный диагностический тест, позволяющий прогнозировать и лечить различные заболевания: снижение содержания цинка в плазме крови – обязательное следствие инфаркта миокарда; уменьшение содержания лития в крови – показатель гипертонии; увеличение концентрации меди в спинномозговой жидкости свидетельствует о заболевании центральной нервной системы. Содержание микроэлементов меняется с возрастом: концентрация кадмия в почках и молибдена в печени повышается к старости; максимальное количество цинка содержится в организме в период полового созревания, а минимальное – в старости; содержание ванадия и хрома также значительно снижается с возрастом.

#### 4. Краткий обзор биологической роли важнейших неметаллов.

Неметаллы-органогены (O, C, H, N, P, S), а также галогены образуют главные биогеохимические циклы природы. Простые неорганические соединения этих неметаллов ( $H_2O$ , CO,  $CO_2$ ,  $NH_3$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2$ ,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$  и др.) являются продуктами жизнедеятельности человека и животных. Фрагментами этих циклов являются превращения одних соединений органогенов в другие с участием различных видов бактерий, например, в почве осуществляются переходы  $H_2 \rightarrow H_2O$ ,  $CO \rightarrow CO_2$ ,  $N_2 \rightarrow NH_3$ ,  $NH_3 \rightarrow NO_2$ ,  $NO_3^- \rightarrow NO_2$ ,  $NO_3^- \rightarrow NH_3$ ,  $S \rightarrow S_2O_3^{2-} \rightarrow SO_2 \rightarrow SO_4^{2-}$ . Располагая элементы-органогены в порядке убывания их содержания (в масс.%), получим:  $O > C > H > N > P > S$ . Согласно именно этому ряду, а не традиционному обращению к группам Периодической Системы, рассмотрим свойства неметаллов-органогенов.

##### 4.1. Кислород

Кислород – это элемент, обеспечивающий жизнь на Земле. В атмосфере находится около 20,8% кислорода. Остальные компоненты воздуха – это преобладающий азот  $N_2$  (78,08%), а также 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 ( $8,7 \cdot 10^{-6}\%$ ). Надо отметить, что содержание кислорода в атмосфере сохраняется удивительно постоянным, несмотря на все окислительные процессы дыхания и горения, протекающие на Земле. Главным фактором, поддерживающим постоянство содержания кислорода в атмосфере Земли, является фотосинтез, причем главный вклад вносят не наземные зеленые растения, а планктон и водоросли мирового океана, на долю которых приходится около 80% выделяемого кислорода. Вообще, жизнь на Земле возможна лишь в достаточно узком интервале содержания кислорода в атмосфере: от 13 до 30%. При содержании кислорода менее 13% аэробные существа (т.е. использующие в своей жизнедеятельности кислород) погибают, а при более высоком, чем 30%, процессы окисления и горения идут настолько интенсивно, что может загореться даже мокрая тряпка, а первый же удар молнии сжег бы все на Земле дотла.

Для многочисленных живых организмов важную часть метаболизма (обмена веществ) составляет дыхательный цикл, который приводит к быстрому образованию многих веществ. Так, в выдыхаемом воздухе, кроме  $CO_2$ , в небольших количествах содержатся углеводороды, спирты, аммиак, муравьиная кислота  $HCOOH$ , уксусная кислота  $CH_3COOH$ , формальдегид  $HCHO$ , иногда ацетон  $(CH_3)_2CO$ . При дыхании человека на высоте 10 км в разреженном воздухе из-за недостатка в нем кислорода в выдыхаемой смеси газов резко возрастает содержание аммиака, аминов, фенола, ацетона и даже появляется сероводород.

Без кислорода невозможны многочисленные и чрезвычайно важные жизненные процессы, в особенности дыхание. Только немногие растения и простейшие животные могут обходиться без кислорода и поэтому носят название анаэробных. В живых организмах кислород расходуется на окисление различных веществ, причем главный процесс – реакция кислорода с атомами водорода с образованием воды, в результате которой выделяется значительное количество энергии. Аэробные организмы получают энергию также за счет окисления питательных веществ в клетках и тканях до  $CO_2$ ,  $H_2O$ ,  $(NH_2)_2CO$ .

В процессе нормального дыхания поступающий в легкие молекулярный кислород восстанавливается до воды:  $O_2 + 4H^+ + 4e \Rightarrow 2H_2O$ , причем ионы  $H^+$  вместе с электронами высвобождаются при потере органическим субстратом организма атомов H:  $[субстрат(4H)] \rightarrow 4H + субстрат \rightarrow 4H^+ + 4e + субстрат$ . При патологии происходит неполное восстановление:  $O_2 + 2H^+ + 2e \Rightarrow H_2O_2$  или  $O_2 + e \Rightarrow O_2^-$ . Этот радикал называ-

ется супероксид-радикалом (СОР). Он может быть полезным, когда разрушает бесконтрольно растущие клетки, но может быть и очень токсичным, когда разрушает клеточные мембраны здоровых, необходимых организму клеток. Кроме этого, вредное действие СОР состоит в том, что он инактивирует ферменты, деполимеризует полисахариды, вызывает одиночные разрывы структуры ДНК. В промежуточном медленном одноэлектронном восстановлении  $O_2$  до СОР могут принимать участие любые вещества организма с подходящим потенциалом. При этом образуется  $H_2O_2$ , который в следующей стадии одноэлектронного восстановления даёт гидроксид-радикал  $OH\bullet$  с высокой реакционной способностью, быстро окисляющий любое вещество клетки. Гидрофобная молекула  $O_2$  легко проходит внутрь клетки через гидрофобные липидные мембраны и начинает окислять органические вещества до радикалов  $O_2\bullet^-$  и  $OH\bullet$ . Эти полярные радикалы оказываются «запертыми» в клетке, так как не могут выйти обратно через клеточные мембраны. Для погашения их «агрессивности» служат специальные ферменты супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидаза. Кроме этого, есть низкомолекулярные вещества – антиоксиданты (например, витамины А и Е), которые неферментативно обезвреживают эти опасные частицы. СОР, например, активно связывается также ионами  $Fe(3+)$ . Иногда выделение СОР полезно, например, противоопухолевые антибиотики (блеомицин) образуют комплекс с ионами металла  $M^{n+}$ , катализирующими быстрое восстановление  $O_2$  до СОР, уничтожающего ДНК в опухоли.

Аллотропная модификация кислорода – озон  $O_3$ . В атмосфере озон образуется по фотохимической реакции  $O_2 + O \xrightarrow{hv} O_3$ , причем атомарный активный кислород образуется также благодаря реакции  $NO + O_2 \rightarrow NO_2 + O\bullet$ . Полезное действие озона в атмосфере заключается в том, что озон не только поглощает биологически активную и тем самым опасную часть ультрафиолетового излучения Солнца, но и принимает участие в формировании теплового режима поверхности нашей планеты. Он задерживает уходящее от Земли тепло в тех спектральных интервалах («окна прозрачности»), где  $CO_2$  и  $H_2O$  поглощают это тепло плохо. Озон для человека сильно токсичен. Его предельно допустимая концентрация (ПДК) в воздухе составляет  $0,5 \text{ мг/м}^3$ . Озон изменяет структуру легких, подавляя их функции, тем самым снижая устойчивость к респираторным заболеваниям. Будучи сильнейшим окислителем (на 2-ом месте после фтора), озон интенсивно окисляет аминокислоты и ферменты, содержащие серу (цистеин  $H_2SCH_2CH(NH_2)COOH$ , метионин  $CH_3SCH_2CH_2CH(NH_2)COOH$ , а также триптофан  $C_8H_6NCH_2CH(NH_2)COOH$ , гистидин  $C_3H_3N_2CH(NH_2)COOH$ , тирозин  $HOC_6H_4CH_2CH(NH_2)COOH$ ).

Таким образом, молекулярный кислород  $O_2$  не токсичен для живых организмов в отличие от других форм: озона  $O_3$ , возбужденной молекулы  $O_2^*$ , радикала  $OH\bullet$ , атомарного  $O$ , радикала  $HO_2\bullet$ , СОР  $O_2\bullet^-$ .

#### 4.2. Углерод

Углерод по своему содержанию в организме (21%) и значению для живых организмов – один из важнейших органогенов. Так как данное пособие посвящено именно бионеорганической химии, то мы не будем касаться органических соединений живой природы, что является предметом изучения биорганической химии. Простейшие соединения углерода, например, свободный углерод в виде сажи и его оксид  $CO$ , токсичны для человека. Длительный контакт с сажой или угольной пылью вызывает рак кожи («болезнь трубочистов», как её называли ранее). Мельчайшая пыль угля вызывает изменение структуры легких, а значит, нарушает их функции. Крайне токсичен оксид  $CO$ , отравляющее действие которого вызвано тем, что  $CO$  связывается с гемоглобином крови в  $\sim 10^3$  раз легче, чем кислород, и поэтому вызывает удушье.

Углекислый газ  $CO_2$  присутствует в биосфере как продукт продуктов дыхания и окисления. Ежегодный выброс  $CO$  и  $CO_2$  в атмосферу составляет  $2 \cdot 10^8$  и  $9 \cdot 10^9$  тонн

соответственно (для сравнения выброс углеводородов равен  $8 \cdot 10^7$  тонн в год).  $\text{CO}_2$  мало растворим в воде, поэтому присутствие его в биожидкостях незначительно. Однако, в желудке протекает важная ферментативная реакция  $\text{CO}_2 + \text{Cl}^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+ + \text{Cl}^-$ , в результате чего в кислой среде расщепляются белки. Отметим, что без ферментов эта реакция протекает в обратном направлении.

#### 4.3. Водород

Водород присутствует в природе в виде воды и многочисленных органических соединений (табл.1). Вода – главная среда жизнедеятельности организма. В ней растворяется большинство веществ, участвующих в процессах метаболизма. Содержание воды в органах и тканях организма достаточно высоко:

Таблица 3

#### Содержание воды и значения pH некоторых органов, тканей и биожидкостей

<i>Ткань, орган, биожидкость</i>	<i>Содержание воды, %</i>	<i>pH</i>
Головной мозг	83	6,8 – 7,4
Спинной мозг	74.8	“
Почки	82	“
Сердце	79	“
Легкие	79	“
Мышцы	75	“
Кожа	72	6,2 – 7,5
Печень	70	6,4 – 7,4
Скелет	46	6,4 – 7,4
Желудочный сок	99,5	0,9 – 1,1
Слюна	99,4	6,35 – 6,85
Плазма крови	92	7,4
Моча	83	4,8 – 7,5
Желчь	75	7,5 – 8,5
Слезная жидкость	99	7.4

Физиологической средой для человека является 0,9%-ный раствор NaCl. Вода обладает высокой удельной теплоемкостью и, вследствие медленного теплообмена с окружающей средой, обеспечивает поддержание постоянной температуры тела. При перегреве происходит испарение воды с поверхности тела. Из-за высокой теплоты парообразования воды этот процесс сопровождается затратами энергии, и температура тела понижается. В водной среде за счет буферных систем (карбонатной, фосфатной и гемоглибиновой) поддерживается кислотно-основной баланс организма.

Как видно из табл.3, среднее значение pH организма отвечает pH физиологического раствора и колеблется от 6,8 до 7,4. Однако, отдельные органы и ткани могут иметь значения pH, сильно отличающиеся от физиологического. Так, в желудке кислотность велика, и pH равен 0,9 – 1,1. Это необходимо для того, чтобы под действием фермента пепсина, активного в кислой среде, шло расщепление пептидов белковой составляющей пищи. Желчь имеет слабощелочную реакцию (pH 7,5 – 8,5), что необходимо для щелочного гидролиза жиров.

#### 4.4. Азот

Азот присутствует в живых организмах в виде разнообразных органических соединений: аминокислот, пептидов, пуриновых оснований и др., а также в виде свободного  $\text{N}_2$ , поступающего с вдыхаемым воздухом. Круговорот азота в природе тесно свя-



зывает геосферу и биосферу, подтверждая их единство. Существует множество бактерий, способных легко переводить одни соединения азота в другие, причем с изменением степени окисления азота. Так, например, если в технике синтез аммиака осуществляется в жестких условиях, то в биосфере связывание атмосферного  $N_2$  и его превращение в  $NH_3$  протекает более легким ферментативным способом с участием нитрогеназы:

$N_2 + 16ATP + 8e + 8H^+ \Rightarrow 2NH_3 + 16ADP + 16[P \text{ в неорганических фосфатах}] + H_2$ , где ATP и ADP – аденозинтрифосфат и аденозиндифосфат соответственно, причем считают, что исходная ATP находится в виде комплекса с Mg. Микроорганизмы, участвующие в этой реакции, присутствуют в корневых клубеньках некоторых растений, а также в синезеленых водорослях. Фермент нитрогеназа, содержащий белки, а также Mo и Fe, активен только в анаэробных условиях. Исследования показали, что при восстановлении  $N_2$  в  $NH_3$  не образуются  $NH=NH$  и  $NH_2-NH_2$ . Это говорит о том, что на ферменте, вероятно, действуют 2 активных центра: на одном расщепляется молекула азота, а на другом координирован атом H. В природе протекают и другие взаимные превращения соединений азота: нитрификация или окисление  $NH_3$  до  $NO_2$ , а также восстановление нитрат-иона из удобрений под действием ферментов растений или анаэробных бактерий до  $NO_2$  или даже до  $NH_3$ . Неорганические соединения азота, как правило, токсичны, за исключением простого вещества  $N_2$  и в небольших количествах  $N_2O$ . Ежегодно в атмосферу выбрасывается  $\sim 5 \cdot 10^7$  тонн различных оксидов азота  $NO_x$  и  $\sim 10^7$  тонн иных соединений азота. Молекула NO, по современным представлениям, несмотря на кажущуюся трудность её образования из простых веществ, присутствует в атмосфере в огромных количествах. Считают, что до  $7 \cdot 10^7$  тонн атмосферного  $N_2$  в год реагируют с  $O_2$  в результате высокотемпературных процессов, как то: сжигание топлива в промышленности и работа транспорта. Показано, что оксиды азота, как и озон, способны взаимодействовать с продуктами неполного сгорания топлива с образованием высокотоксичных пероксонитратов  $RCOOONO_2$ . Под действием солнечной радиации в верхних слоях атмосферы протекают фотохимические реакции с участием  $NO_x$ , которые катализируются содержащимися там твердыми частицами пыли. В организме человека NO образуется в количестве  $\sim 100$  мг в сутки из аргинина по реакции:  $NH=C(NH_2)-NH(CH_2)_3CH(NH_2)COOH + 3/2O_2 \xrightarrow{\text{фермент NO-синтетаза}} H_2NCONH(CH_2)_3CH(NH_2)COOH + 2NO + H_2O$ . Известно, что молекулы NO способны проникать в клетки стенок кровеносных сосудов и регулировать кровоток; кроме того, NO контролирует секрецию инсулина, почечную фильтрацию, репаративные процессы в тканях и др. Таким образом, NO – двуликая молекула, проявляющая как токсичное, так и несомненно полезное действие. Например, при приёме такого распространенного кардиологического препарата, как нитроглицерин, происходит гидролиз его с образованием нитрат-иона, который восстанавливается железом гемоглобина до NO, а затем уже именно NO вызывает расслабление гладких мышц сосудов. Другие оксиды азота  $NO_2$ ,  $N_2O_3$  сильно токсичны и способны вызвать удушье и отек легких. Особенно токсичен нитрит-ион  $NO_2^-$ , потому что он окисляет метгемоглобин и нарушает процесс переноса  $O_2$  в организме. Кроме этого, нитрит-ион образует в желудке канцерогенный нитрозоамин. Однако,  $NaNO_2$  применяли раньше как сосудорасширяющее средство при стенокардии и спазмах сосудов головного мозга. В последнее время от  $NaNO_2$  из-за его несомненной токсичности отказались, заменив его нитроглицерином или нитросорбитом, которые не имеют таких побочных эффектов. Вдыхание паров аммиака  $NH_3$  в больших количествах вредно, так как аммиак создает сильнощелочную среду на поверхности слизистых оболочек гортани и легких, что вызывает их раздражение и отек. Кроме того, небольшие молекулы  $NH_3$  легко проникают через клеточные мембраны и становятся конкурентами многим лигандам в координации с ионами металлов.

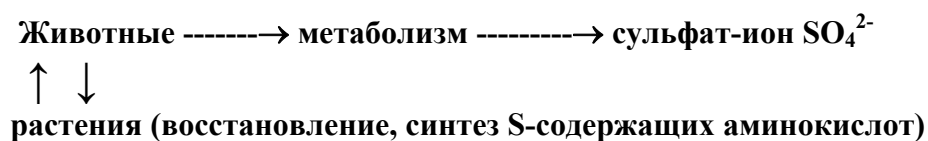
#### 4.5. Фосфор

По содержанию в организме человека (около 1%) фосфор занимает промежуточное положение между макро- и микроэлементами. Фосфор – элемент-органоген и играет исключительно важную роль в обмене веществ. Более 86% фосфора входит в состав твердых тканей животных. Это ортофосфат кальция  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , гидроксиапатит  $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ , а также фторапатит. В форме фосфата фосфор является необходимым компонентом аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Фосфор входит в состав белков, нуклеиновых кислот, нуклеотидов и других биологически активных соединений. Гидролиз АТФ сообщает организму необходимый для жизнедеятельности запас энергии. Фосфатная буферная система  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$  с pH 7,4 – основная буферная система плазмы крови. Надо отметить, что углеводы и жирные кислоты могут быть использованы организмом в качестве источника энергии только при предварительном фосфорилировании, т.е. присоединении групп  $\text{H}_x\text{PO}_4$ . Обмен фосфора в организме тесно связан с обменом кальция; эти два биоцикла представляют собой вместе важную составляющую метаболизма в целом. Выброс соединений фосфора в окружающую среду составляет  $\sim 6,5 \cdot 10^6$  тонн в год. В сутки в пищу человек должен получать не менее 4 г фосфора. Недостаточное поступление фосфора вызывает задержку роста, размягчение костной ткани, расстройства обмена веществ.

Если сами фосфаты практически безвредны, то элементарный фосфор, особенно белый, воспламеняясь на воздухе, причиняет сильные ожоги. Фосфор образует на поверхности кожи  $\text{P}_2\text{O}_5$ , который гидролизует с выделением большого количества тепла, что усугубляет ожог.

#### 4.6 Сера

В геосфере сера присутствует в самородном состоянии, в качестве примесей к углям, в виде соединений с компонентами природного газа и нефти, в виде многочисленных руд сульфидов и полисульфидов металлов, в форме сульфатов (в основном натрия, кальция, магния, реже цинка и железа). В биосфере сера образует соединения, близкие к природным неорганическим полисульфидам: это различные белки с мостиками S – S, например метионин, липоевая кислота, глутатион, тиамин, коэнзим А и др. Фрагмент круговорота серы в природе представлен на упрощенной схеме:



Как следует из схемы, растения способны синтезировать S-содержащие аминокислоты, а животные – нет. Животные вынуждены поглощать S-содержащие белки, запасенные в растениях. Неорганические соединения серы не компенсируют потребность в сере при питании. Это достигается, например, потреблением с пищей метионина, содержащегося в твороге. Интересно, что некоторые микроорганизмы, так называемые тионовые бактерии, используя  $\text{H}_2\text{S}$  и  $\text{CO}_2$ , «строят своё тело» из углеводов  $\text{C}_x(\text{H}_2\text{O})_y$  по схеме:  $\text{H}_2\text{S} + \text{CO}_2 \Rightarrow \text{C}_x(\text{H}_2\text{O})_y + \text{H}_2\text{O} + \text{S}$ . Некоторые тионовые бактерии способны окислять сульфиды и полисульфиды, например, пирит  $\text{FeS}_2$ , не только до свободной серы, но и до тиосульфат-иона, причем с заметной скоростью.

Сера входит в состав сульфгидрильных групп SH белков, а также присутствует в виде сульфатов и сероводорода в желудочно-кишечном тракте. Белковые ткани способны поглощать избыток СОР и тем самым препятствовать дальнейшему разрушению тканей. При этом группы SH переходят в группы -S-S-H. Эти группы играют большую роль при самозащите организмов от радиации: они первыми вступают в реакции со

свободными радикалами  $\text{H}^\bullet$  и  $\text{OH}^\bullet$  и защищают нуклеиновые кислоты. В организме группы SH- под действием окислительных ферментов переходят в группы  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ ,  $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$ ,  $\text{S}_8$ . Из этих процессов окисления сульфгидрильных групп наиболее важно образование эндогенной серной кислоты, которая обезвреживает ядовитые фенол, крезол и индол, вырабатываемые в кишечнике из аминокислот. Серная кислота также связывает ксенобиотики (чужеродные белки) за счет образования конъюгатов – эфиров серной кислоты. Показательно, что в анализе мочи существенным является содержание серной кислоты, что характеризует процесс гниения белков в кишечнике под действием микробов. В результате жизнедеятельности человека происходит выброс соединений серы в атмосферу, которые являются наиболее активными загрязнителями воздуха. Так,  $\text{SO}_2$  в больших количествах поступает при сжигании углей и нефтепродуктов (около  $8 \cdot 10^7$  тонн/год), в несколько меньших – в результате плавильных операций на металлургических заводах. Время жизни  $\text{SO}_2$  – 4 – 7 дней, после чего он переходит в сульфатные аэрозоли. Сероводород  $\text{H}_2\text{S}$  в больших количествах ( $\sim 3,5 \cdot 10^7$  тонн/год) выделяется из вод морей и океанов, а также из подземных серных источников; промышленные выбросы сероводорода гораздо менее значимы.  $\text{H}_2\text{S}$  постоянно образуется на дне больших водоемов (например Черного моря, озера Танганьика в Африке) при взаимодействии растворенных в воде сульфатов с органическими веществами, например с метаном:  $\text{MgSO}_4 + \text{CH}_4 \Rightarrow \text{MgS} + \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{MgCO}_3 + \text{H}_2\text{S}$ . Образующийся  $\text{H}_2\text{S}$  поднимается со дна водоема только до глубины  $\sim 150$  м, так как там он встречается с проникающим сверху  $\text{O}_2$ . Кроме того, до глубины  $\sim 200$  м обитают бактерии, окисляющие  $\text{H}_2\text{S}$  до S. При загрязнении поверхности водоема верхняя граница подъема  $\text{H}_2\text{S}$  со дна повышается, и  $\text{H}_2\text{S}$  угрожает всему живому, обитающему на малых глубинах. И  $\text{SO}_2$ , и  $\text{H}_2\text{S}$  – высокотоксичные вещества. Действие  $\text{H}_2\text{S}$  заключается в том, что он ингибирует фермент цитохромоксидазу, ответственный за перенос электронов в дыхательной цепи. Сернистый газ  $\text{SO}_2$  взаимодействует с влагой слизистой оболочки глотки и гортани, раздражает их и может вызвать отёк тканей. Особый вред приносят «кислотные дожди», выпадающие при интенсивных выбросах  $\text{SO}_2$  промышленных предприятий.

Кроме органоидов и другие неметаллы относятся к жизненно важным элементам.

#### 4.7 Галогены

Из галогенов важнейшим биоэлементом является хлор, содержание которого в организме составляет 0,1% по массе. Хлор находится преимущественно во внеклеточной жидкости. Суточная потребность в хлоре равна 4 – 6 г. В виде NaCl хлор создает физиологическую среду организма, причем для человека это 0,9% (0,154 молярный) раствор NaCl. В табл.4 приведено сравнение содержания в организме наиболее важных катионов и анионов и видно, что хлорид-ионы находятся в преобладающем количестве. Роль хлорид-ионов разнообразна: они принимают участие в формировании буферной системы крови, регулируют осмотическое давление в водно-солевом обмене, способствуют отложению гликогена в печени, поддерживают высокую кислотность в желудке (pH от 0,9 до 1,1, табл.3) благодаря приведенной ранее ферментативной реакции  $\text{Cl}^-$  (из физиологической среды) +  $\text{CO}_2$  (продукт дыхательного цикла) +  $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow (\text{H}^+ + \text{Cl}^-$ , желудок) +  $\text{HCO}_3^-$  (кровь). Соляная кислота обеспечивает расщепление пептидов  $\text{R-CO-NH-R}_1$  под действием пепсина на карбоновую кислоту  $\text{RCOOH}$  и амин  $\text{NH}_2\text{R}_1$ . Ион  $\text{Cl}^-$  входит также в состав других ферментных систем, например, активирует фермент амилазу, секретлируемую слюнными железами. В отличие от других галогенов для брома эндогенные соединения нехарактерны. Иодид-ионы содержатся в организме в количестве около 0,014 г, причем 0,012 г содержит щитовидная железа, в основном, в виде производного тирозина - трийодтирозина  $(\text{HO})(\text{I})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I}_2)-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_3^+)\text{COO}^-$ . Недостаток иода вызывает заболевание гипотиреоз, при котором разрастается эндеми-

ческий зуб. Таким способом щитовидная железа за счет увеличения своего размера пытается повысить количество вырабатываемого гормона. Избыток иода ведет к слишком активному функционированию щитовидной железы (гипертиреоз), что выражается в усилении процессов метаболизма, похудании, возбудимости, тахикардии..

Ионы F<sup>-</sup> присутствуют в организме в костной и зубной тканях в виде фторапатита. В больших количествах фторид-ион замещает иодид-ионы в тирозине и угнетает деятельность щитовидной железы, а также блокирует активные центры многих ферментов.

#### 4.8. Другие неметаллы

Некоторые неметаллы (B, As, Se, Si и др.) находятся в организме часто в следовых количествах, тем не менее их роль заметна и существенна.

**Селен** относительно недавно стали считать жизненно важным элементом. Недостаток Se проявляется в прекращении роста, некрозе печени, атрофии поджелудочной железы.

**Мышьяк As** относится к микроэлементам; в организме человека содержание As колеблется в пределах от 0,008 до 0,02 мг на 100 г ткани. Известна высокая токсичность некоторых соединений мышьяка, но и его положительная роль несомненна.

**Кремний** относится к микроэлементам. Растениями-концентрами кремния являются злаковые, хвощи, пальмы и др. У животных кремний находится в незначительных количествах в соединительной ткани, почках, поджелудочной железе. Установлено, что при заболевании туберкулезом и раком выделение кремния почками уменьшается. Попадание соединений кремния в организм вызывает лейкоцитоз, а вдыхание пыли с SiO<sub>2</sub> служит причиной профзаболевания силикоза (склероза ткани легких).

#### 4.9. Лекарственные препараты на основе неметаллов.

В медицине используются как простые, давно известные соединения неметаллов, так и современные лекарственные препараты, центральным элементом координационного узла которых является атом какого-либо неметалла.

**Кислород O<sub>2</sub>** применяется в медицине в виде лечебных ингаляционных смесей, состав которых зависит от целей лечения. Так, для насыщения тканей кислородом применяются смеси O<sub>2</sub> с воздухом, содержащие 40 – 60% O<sub>2</sub>. При отравлении CO или кислотными газами применяются смеси O<sub>2</sub> с CO<sub>2</sub>, содержащие до 5% CO<sub>2</sub> («карбоген»). Для лечения ожогов, инсультов, трофических диабетических язв применяется гипербарическая оксигенация в барокамерах с повышенным парциальным давлением кислорода. С помощью кислородных клизм уничтожают кишечных анаэробных паразитов.

Обеззараживающее действие **озона** связано с образованием СОР, разрушающих оболочки клеток простейших микроорганизмов. Действие озона очень эффективно при дезинфекции воды, хотя этот способ существенно дороже обычного хлорирования. Озон применяется как окислитель для топлива, а также для обесцвечивания некоторых пищевых продуктов: муки, масла. Лекарствами против отравления озоном и указанными радикалами служат эффективные антиоксиданты, например, витамины С и Е. Важным соединением кислорода является пероксид водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 3%-ный раствор которого применяется в медицине как кровоостанавливающее средство. Действие H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> связано с выделением O<sub>2</sub> при взаимодействии с кровью и с закупоркой капиллярных сосудов пеной с O<sub>2</sub>. Сильное кровотечение остановить с помощью H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> нельзя.

**Сера** входит в состав многих лекарственных средств. Так, взвеси S<sup>0</sup> в воде применяют при отравлении цианидами (ионами CN<sup>-</sup>), потому что сера переводит крайне токсичные цианиды в роданиды SCN<sup>-</sup>. Взвеси серы в эфире служат для лечения некоторых кожных заболеваний. Тиосульфат натрия Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> - важнейшее противоядие по отношению к попавшим в организм тяжелым металлам: Hg, Pb, Bi, Tl. Тиосульфат при-

меняется при ожогах жидким бромом. Сульфаты металлов имеют широкое применение.  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  - глауберова соль используется как слабительное и желчегонное средство; сульфат магния –  $\text{MgSO}_4$  - «магнезия» – как гипотензивное средство (понижающее давление); жженный гипс  $\text{CaSO}_4$  применяют для фиксации костей при переломах;  $\text{BaSO}_4$  служит рентгеноконтрастным веществом при исследованиях желудка и кишечника;  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  применяют как антисептики.

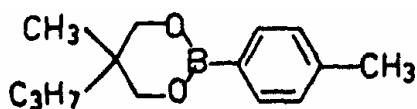
Повышение концентрации  $\text{CO}_2$  в крови оказывает возбуждающее действие на дыхательный центр, т.е. каждый выдох рефлекторно «требуется» очередного вдоха. Поэтому смеси  $\text{CO}_2$  с воздухом (до 10%  $\text{CO}_2$ ), а еще лучше – с  $\text{O}_2$  (карбоген: 95%  $\text{O}_2$  и 5%  $\text{CO}_2$ ) применяются для интенсификации дыхания при отравлении  $\text{CO}$ , летучими наркотиками и др.

Из простых неорганических соединений *хлора* в медицине широко применяется водный 0,9%-ный раствор  $\text{NaCl}$  как основа для приготовления лекарств. Для дезинфекции применяется хлорная известь  $\text{CaOCl}_2$ , которая под действием  $\text{CO}_2$ , воды и света выделяет активный  $\text{O}$ , разрушающий оболочки клеток простейших микроорганизмов. Сильным средством против аэробных бактерий признан декокисл  $(\text{ClO}_2)_2\text{O}=\text{O}(\text{ClO}_2)_2$ .

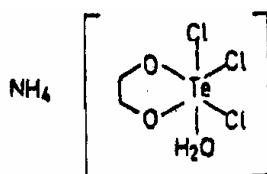
Применяемый в качестве лекарственного препарата *бромид натрия* за счет замещения  $\text{I}$  в щитовидной железе на  $\text{Br}^-$  усиливает деятельность коры надпочечников. Особенно чувствительна к действию  $\text{Br}^-$  центральная нервная система, реагирующая на действие бромид-иона выравниванием процессов возбуждения и торможения, что проявляется в успокаивающем действии  $\text{NaBr}$ . При избытке  $\text{Br}^-$  в организме рекомендуется «солёная диета» с высоким содержанием  $\text{NaCl}$  для вытеснения ионов  $\text{Br}^-$ . Молекулярный *йод*  $\text{I}_2$  является слабым антисептиком и используется в виде спиртового раствора, в котором йод растворим лучше, чем в воде.

Из неорганических соединений *азота* небольшие дозы аммиака применяются для возбуждения дыхательного центра («нюхательные соли») при потере сознания. Нитраты щелочных металлов нашли применение в качестве стимуляторов роста плодов у растений, а также в качестве консервантов белковой пищи. Закись азота  $\text{N}_2\text{O}$  применяется для легкого кратковременного наркоза. Из элементов подгруппы азота интересно применение препаратов  $\text{As}$ , несмотря на его токсичность. Малые количества препаратов  $\text{As}$  благотворно влияют на процесс кроветворения, способствует уплотнению костной ткани, накоплению белковых веществ и жиров, возрастанию веса.  $\text{As}_2\text{O}_3$  применяется для некротизации нервной ткани, например, нерва зуба. Органические препараты  $\text{As}$  (сальварсан, новарсенал и др.), являющиеся координационными соединениями, применяют для лечения сифилиса, малярии, возвратного тифа и др.

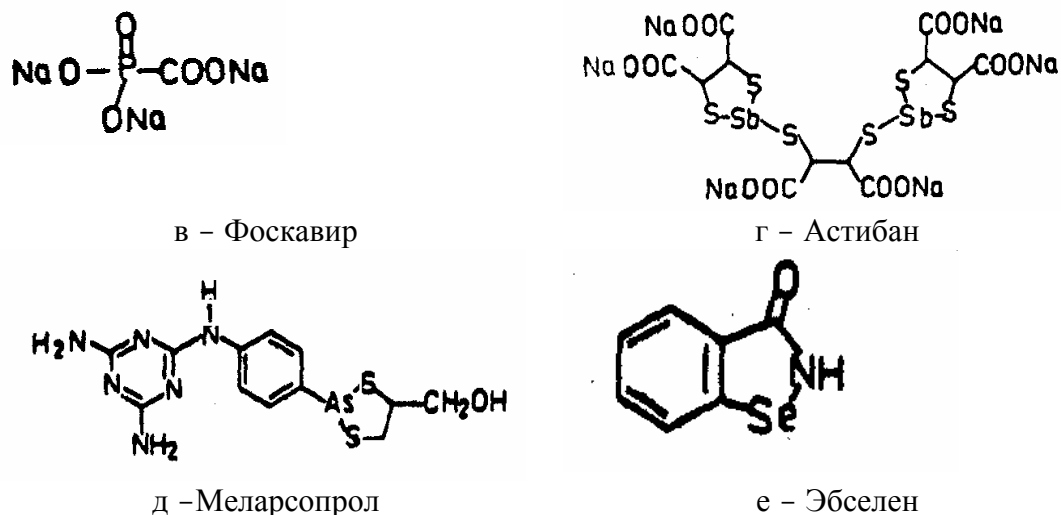
В медицине используются как простые, давно известные соединения неметаллов, так и современные лекарственные препараты, центральным элементом координационного узла которых является атом какого-либо неметалла (рис.1).



а – Толбоксан



б – AS-101



**Рис.1. Лекарственные препараты на основе координационных соединений неметаллов**

Элементы-неметаллы входят в состав многочисленных инсектицидов, гербицидов и фунгицидов. Кроме борной кислоты, которая является признанным легким антисептиком, известен бор-содержащий препарат толбоксан (рис.1, а), проявляющий свойства наркотического легкого транквилизатора. Органические производные кремния, выступающего как аналог углерода, нашли применение для снижения уровня холестерина. Препараты на основе органических фосфоновых кислот, например фоскавир (рис.1, в), известны как восстанавливающие структуру костей при метастазах. Препарат астибан (рис.1, г), содержащий сурьму, используется для борьбы с проказой, тропической лихорадкой, сонной болезнью. Препарат меларсопрол (рис.1, д), содержащий мышьяк, используется против острых кишечных инфекций. Некоторые комплексы, содержащие селен, действуют как канцеростатики. Известно, что селен участвует в деятельности некоторых ферментов, например глутатионпероксидазы, которая катализирует восстановление нежелательных в организме органических перекисей в глутатион. Препарат эбселен (рис.1, е) усиливает действие этого фермента. Из теллур-содержащих лекарственных препаратов известен AS-101 (рис.1, б) как эффективное средство против СПИДа, причем с очень низкой собственной токсичностью. Интересно, что аналогичное соединение селена не обладает подобными свойствами.

## 5. Биологическая роль металлов. Биokoординационная химия

### 5.1. Биометаллы.

Бионеорганическая химия по сути своей является биokoординационной химией, так как ионы металлов находятся в организмах в виде комплексных (координационных) соединений.

К биогенным металлам относят следующие 10: s-элементы Na, K, Mg, Ca; 3d-элементы Mn, Fe, Co, Cu, Zn и лишь один 4d-элемент - Mo.

Установлено, что многие другие металлы, кроме 10 упомянутых, также проявляют биогенные свойства, но их роль пока до конца не выяснена. Так как биогенные металлы обладают различными свойствами, отвечающими их положению в Периодической системе, то и биологические функции их различны (табл.4, 5, 6). Биосфера представляет собой среду с подвижным равновесием как на макро-, так и на микро-уровне. Для элементов в биосфере характерно распределение во внутри- или внеклеточном пространстве. Внеклеточными элементами являются Na, Ca, Cu, Mo, Cl, Si, Al, а внутриклеточными - K, Mg, Fe, Co, Zn, Ni, Mn, S, P, Se (табл.4).

Таблица 4

**Распределение важнейших ионов в клетках и биожидкостях**

<i>Биосреда</i>	<i>Катионы, ммоль/л</i>				<i>Анионы, ммоль/л</i>		
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Плазма крови	152	5	2,5	1,5	113	1	27
Спинномозговая жидкость	143	4	2,5	1,5	117	1	27
Клетка	14	157	-	13	-	38	10

Таблица 5

**Классификация катионов в биологических системах**

<i>Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup></i>	<i>Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup></i>	<i>Zn<sup>2+</sup></i>	<i>Fe, Cu, Co, Mn, Mo (в виде M<sup>n+</sup>)</i>
Носители заряда	Твердые структуры, “пусковые” устройства	Кислоты, катализаторы	Катализаторы окислительно-восстановительных реакций
Подвижные	Умеренно подвижные	Статичные	Статичные
Слабые комплексы	Комплексы умеренной устойчивости	Устойчивые комплексы	Устойчивые комплексы
Координация с донорными атомами O	Координация с донорными атомами O	Координация с донорными атомами N	Координация с донорными атомами N и S
Очень быстрый обмен	Умеренно быстрый обмен	Медленный обмен	Медленный обмен или его отсутствие

Таблица 6

**Некоторые металл-содержащие белки и ферменты**

<i>Биометалл</i>	<i>Биолиганд</i>
Na(+)	Активатор Na-специфичной АТФ-азы
K(+)	Активатор пируватфосфокиназы и K-специфичной АТФ-азы
Mg(2+)	Активатор фосфотрансферазы, фосфогидразы
Ca(2+)	Кальцитонин, аспартаты, глутаматы
Mn(2+,4+)	Пируваткарбоксилаза, аргиназа, холинэстераза, фосфоглюкомутаза, пероксидсаза, аминофенолоксидаза
Fe(гем) <sup>n+</sup>	Гемоглобин, пероксидаза, каталаза, цитохром P-450, триптофан, диокси-

	геназа, цитохром с
Fe(не гем) <sup>n+</sup>	Пирокатехаза, ферредоксин, гемэритрин, трансферрин, аконитаза
Co(B12 коэнзим)	Глутаматмутаза, диолдегидраза, метионинсинтетаза
Co(2+), нон-коррин	Дипептидаза, рибонуклеотидредуктаза
Cu(2+)	Тирозиназа, аминоксидаза, лакказа, пероксидаза, аскорбатоксидаза, церулоплазмин, супероксиддисмутаза, пластоцианин, метионинсинтетаза
Zn(2+)	Карбангидраза, карбоксипептидаза, алкогольдегидрогеназа
Mo(6+)	Альдегидоксидаза, ксантиндегидрогеназа, железосерные белки

Так, ионы щелочных металлов, менее всего способные к образованию координационных связей, участвуют в создании электролитной среды организма, определяют процессы всасывания веществ из-за различий в осмотическом давлении в органах и тканях. Ионы  $Ca^{2+}$ , образующие плохорастворимые соединения, служат основой «несущих» систем организма: скелета, хрящей. Биометаллы являются центрами около 30% всех ферментативных систем (табл.6). Легко гидролизующиеся металлы (Mg, Zn) участвуют в реакциях ферментативного гидролиза; металлы, проявляющие переменную валентность и переменное координационное число (Cu, Fe, Mo) регулируют многие окислительно-восстановительные процессы.

### 5.2. Биолиганды.

В организме имеется сравнительно небольшой набор простых молекул, участвующих в биохимических процессах. Большинство из них взаимодействуют друг с другом, образуя макромолекулы (биополимер) весьма сложной структуры. Свойства таких макромолекул зависят от природы простых молекул, входящих в их состав, от порядка их связывания друг с другом, а также от пространственной структуры образующегося биополимера. Конечно, в водной фазе организма находятся также и простые неорганические анионы (хлорид, сульфат, карбонат, фосфат и др.), взаимодействующие с ионами металлов. Но одна из наиболее характерных особенностей живых систем – это образование макромолекул-биополимеров. Существует три наиболее важных типа биополимеров: полисахариды, белки (протеины) и нуклеиновые кислоты

Молекулы полисахаридов построены из большого числа идентичных, повторяющихся структурных единиц, роль которых могут играть, например, простые углеводы (глюкоза или фруктоза).



Таблица 7

## Иерархия биолигандов

Макромолекулы и их аналоги	Полисахариды	ДНК, РНК	Протеины	Мицеллы
Молекулы со средней молярной массой	Олигосахариды	Нуклеотиды	Пептиды	Липиды
Низкомолекулярные вещества	Углеводы	Азотистые основания, фосфаты	Аминокислоты	Жирные кислоты, спирты

Главный тип биополимеров клетки – это белки. Они образуются в результате сочетаний 21 аминокислоты. При взаимодействии аминокислот получаются пептиды, которые, взаимодействуя с аминокислотой, образуют полипептиды. Цепи полипептидов организованы в пространственные конфигурации, которые и определяют структуру данного белка. Все аминокислоты, пептиды и белки являются биолигандами с активными донорными атомами (O, N, S и др.) и могут образовывать устойчивые координационные соединения с ионами различных металлов. Некоторые белки содержат в своем составе четыре прочно связанных пиррольных ядра, образующие скелет порфина (рис.2)

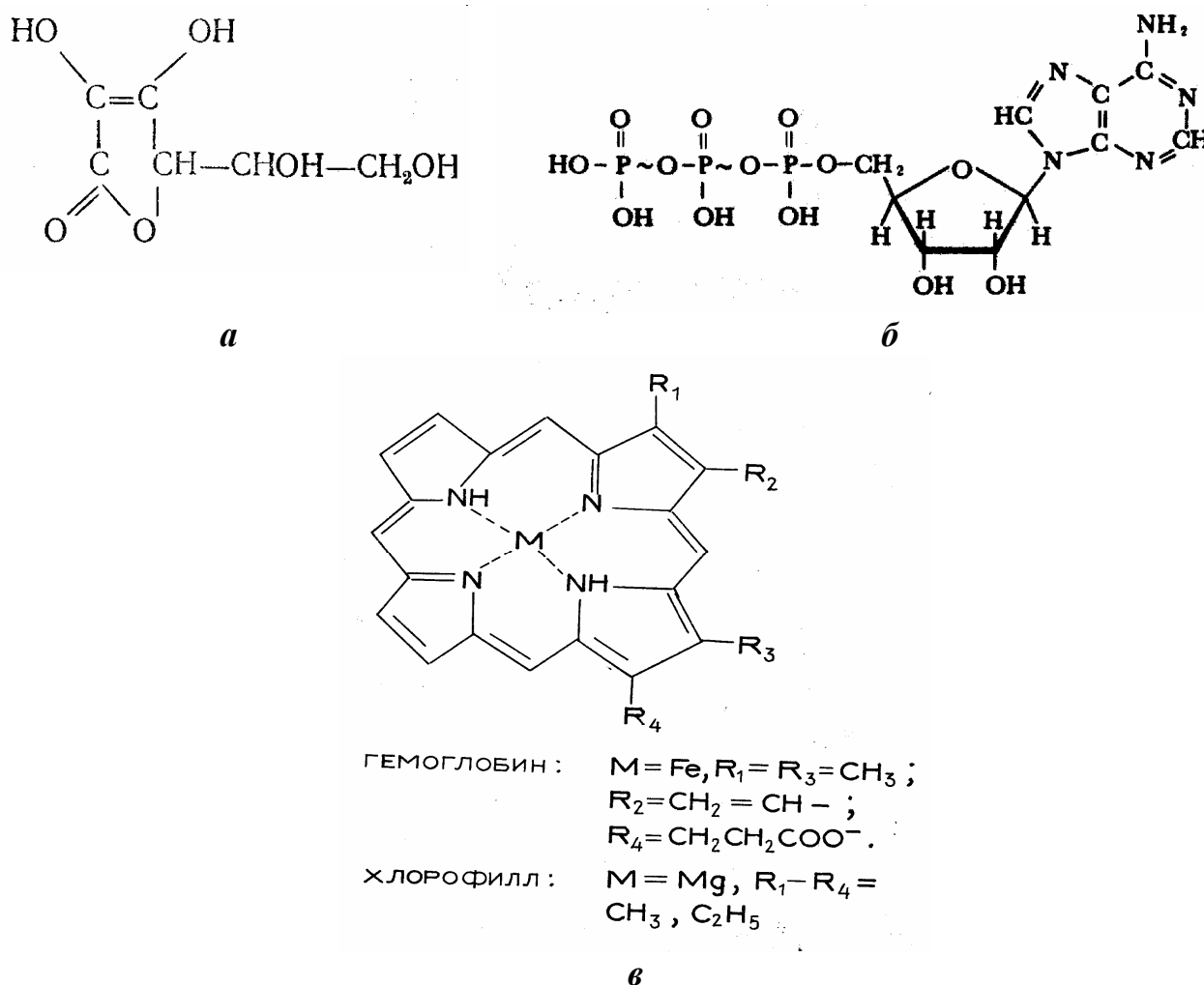


Рис.2. Важнейшие биолиганды: аскорбиновая кислота (а); АТФ (б); порфириновые комплексы (в).

В положениях 1 – 8 могут находиться различные заместители, а металл находится в «окне» порфирина и координирует 4 атома азота.

Очень важный класс биополимеров составляют нуклеиновые кислоты. Эти соединения выполняют функции, связанные с хранением и передачей биологической информации. Именно в молекулах нуклеиновых кислот закодированы все необходимые сведения для синтеза многообразных протеинов, необходимых для данного организма. Подобно тому как полисахариды построены из простых сахаров, а протеины – из аминокислот, нуклеиновые кислоты построены из нуклеотидов. Важнейшим нуклеотидом является аденозин трифосфорная кислота (АТФ) (рис. 2). С точки зрения координационной химии, АТФ – активный лиганд, так как содержит много разнообразных донорных атомов для координации с ионами металлов. Это и гетероциклические атомы азота азотистого основания, и атомы кислорода фрагмента рибозы, и атомы кислорода фосфатной группы.

В качестве биолигандов могут выступать различные органические молекулы, как присутствующие в нем изначально (эндогенные лиганды), так и поступающие в организм извне (экзогенные лиганды) : витамины, лекарственные препараты, токсические вещества внешней среды и др.

### 5.3 Биометаллы – s-элементы

#### 5.3.1. Натрий, калий

Если в геосфере ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  встречаются всегда вместе, и их разделение представляет непростую задачу, то в биосфере эти ионы распределяются по разные стороны клеточных мембран так как они относятся к внеклеточным (натрий) и внутриклеточным (калий) катионам. (табл.4, рис.3).

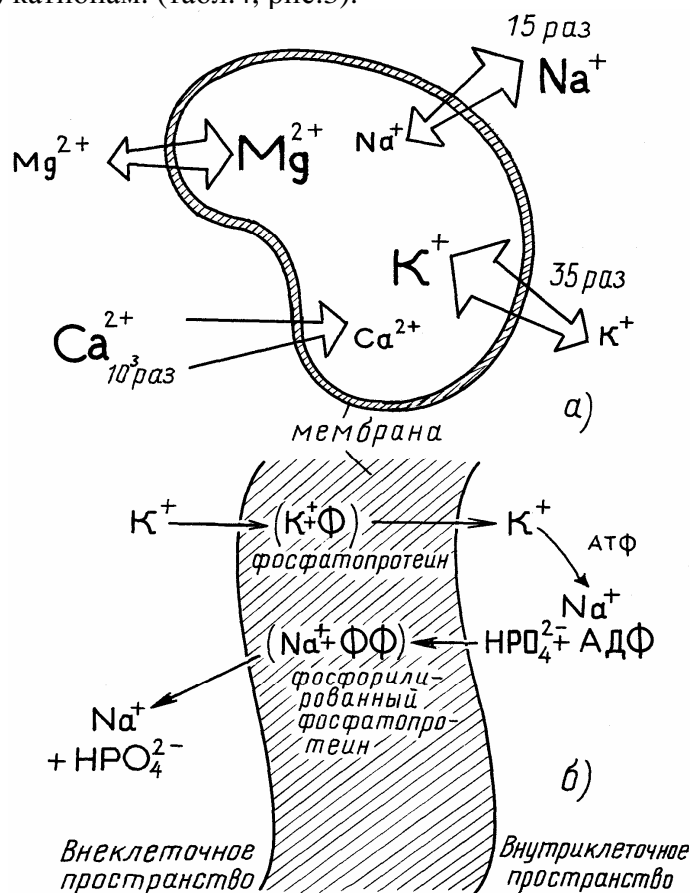


Рис. 3. Схема действия К/Na-насоса

Эти ионы непрерывно движутся по ионным каналам в обоих направлениях, причем против градиента концентраций, т.е. от области меньших концентраций в сторону больших. Самопроизвольно такой процесс протекать не может, и энергию ему сообщает реакция гидролиза АТФ. Из рис.3 видно, что  $K^+$  проникает внутрь клетки за счет сродства к белку мембраны фосфатопротеину. В клетке происходит гидролиз АТФ с образованием АДФ (аденозиндифосфорной кислоты), освобождающаяся группа  $PO_4^{3-}$  фосфорилирует фосфатопротеин, и он «отпускает» ион  $K^+$  во внутриклеточное пространство. Полученный фосфорилированный фосфатопротеин обладает, в свою очередь, повышенным сродством к иону  $Na^+$ , он захватывает его и «уходит» с ним наружу, где «отпускает» ион  $Na^+$  «на свободу» во внеклеточное пространство. Так по одной из упрощенных схем работает калий-натриевый насос, основной задачей которого является поддержание баланса калий – натрий во всех системах организма. Этот баланс обеспечивает, во-первых, поддержание необходимого осмотического давления биожидкостей, которое является движущей силой всех процессов всасывания и выведения; во-вторых, сохранение присущего каждому органу и ткани значения рН (табл.3); в-третьих, натрий и калий играют важнейшую роль в передаче нервных импульсов.

По «ионофорному» механизму, ионы  $K^+$  попадают в центральную полость липидной мембраны, имеющую около 1 нм в диаметре и вмещающую гидратированный ион  $K^+$ . Полипептидная спираль, образующая эту полость, имеет электростатический заряд, способный удержать количество ионов  $K^+$ , отвечающее концентрации около 2 моль/л. После этого центральная полость сжимается сверху и превращается в узкий канал-фильтр, пропускающий только уже дегидратированные ионы  $K^+$ . Этот фильтр имеет 4 места связывания  $K^+$  за счет пептидных групп  $C=O$ , причем координационное число  $K^+$  равно 8. В этих же условиях ионы  $Na^+$  не связываются, что обеспечивает избирательность полости по отношению к  $K^+$  в  $10^4$  раз. Отметим, что ионы  $Rb^+$  и  $Cs^+$  могут связываться карбонильными группами в полости мембраны, что позволяет использовать их в качестве зондов при изучении каналов клеточных мембран. При связывании  $K^+$  изменяется внутренний заряд полости, и она то сжимается, то раскрывается, впуская и выпуская ионы  $K^+$  из клетки.

Можно объяснить действие  $K^+/Na^+$  -насоса и иначе, учитывая способность клеточных мембран «выворачиваться наизнанку» при изменении электростатического заряда на её поверхности. При этом захваченный внутрь клетки ион  $Na^+$  при выворачивании мембраны оказывается во внеклеточном пространстве.

### 5.3.2 Магний, кальций

Внутри клетки ионов  $Mg^{2+}$  во много раз больше, чем во внеклеточном пространстве, тогда как  $Ca^{2+}$  преимущественно внеклеточный катион (рис.3). Ион  $Mg^{2+}$  - более сильный комплексообразователь, чем ион  $Ca^{2+}$ . Он служит центром некоторых металлоферментов (табл.6), например, катализирует столь важный гидролиз АТФ. Комплекс магния с АТФ входит в субстрат фермента киназы, отвечающей за перенос фосфатных групп. Киназы управляются кальмодулином и другими белками и являются основой сигнальной системы у высших организмов.

В растительном мире  $Mg^{2+}$  входит в координационные центры двух ключевых ферментов, управляющих таким глобальным процессом, как фотосинтез, который состоит в превращении  $H_2O$  и  $CO_2$  в углеводы и  $O_2$  под действием световой энергии. На стадии фотосинтеза, которая может протекать в темноте (так называемая «темновая стадия»), магний является центром фермента, содержащего рибулоза-1,5-дифосфат-карбоксилат, который называют «рубиско». Этот фермент, очень распространенный в биосфере, управляет связыванием атмосферного  $CO_2$  ( $\sim 10^{11}$  тонн в год!) и созданием биомассы. В первоначальной форме фермента ион  $Mg^{2+}$  с координационным числом 6 октаэдрически координирует карбоксилатные группы остатков глутаминовой и аспара-

гиновой кислот, 3 молекулы воды и карбамат из остатка лизина, причем карбамат образуется при реакции первоначальной порции внешнего  $\text{CO}_2$  с терминальной аминок группой лизина, т.е. изначально присутствующий  $\text{CO}_2$  как бы «запускает» механизм фотосинтеза. В каталитическом цикле («цикл Кальвина») рибулоза-1,5-дифосфат-карбоксилат замещает 2 молекулы воды в октаэдре магния с образованием собственно рубиско, а далее в присутствии протонов включает дальнейшие порции  $\text{CO}_2$  в рибулозный фрагмент с образованием новой связи С–С. В этой окислительно-восстановительной реакции  $\text{CO}_2$  в конечном итоге восстанавливается до глюкозы. На «световой» стадии фотосинтеза другой фермент хлорофилл, в центре которого находится ион  $\text{Mg}^{2+}$  (рис.2), фотохимически возбуждается и с участием железосерных белков восстанавливает  $\text{CO}_2$ . Дальнейшие стадии фотосинтеза включают целую серию окислительно-восстановительных реакций с участием молекул АДФ, АТФ, производных хинона, комплексов  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Mn}^{4+}$ , в результате чего  $\text{H}_2\text{O}$ , входящая в координационную сферу магния, окисляется до  $\text{O}_2$ .

Содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в организме составляет ~1%, кальций – 5-й по распространенности *in vivo* элемент после С, Н, О, N. В организмах млекопитающих 95% кальция приходится на твердые ткани: кости и зубы, где он находится в виде фторапатита  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$  и гидроксиапатита  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ; в организмах птиц и моллюсков преобладает  $\text{CaCO}_3$ . В стенках сосудов и артерий кальций присутствует в виде  $\text{CaCO}_3$  или комплекса с холестеринем, а в почках – в виде оксалатов или уратов (солей мочевой кислоты). Ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , образуя не очень прочные координационные соединения, имеют невысокие значения констант образования переменное координационное число (6 и 8), рыхлую, подвижную координационную сферу, а также высокие скорости обмена лигандами. Поэтому комплексы кальция пригодны для участия в сигнальных системах, регулируют сокращение мышечных волокон, активируют многие ферменты (табл.6), определяют процесс свертывания крови). Концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в организме регулируется гормоном паращитовидной железы кальцитонином, а усвоение определяется содержанием в организме витамина D. Недостаток этого витамина приводит к снижению всасывания Са и проявляется в виде заболевания рахита. Са – внеклеточный элемент; его концентрация в клетке мала:  $\sim 10^{-7}$  моль/л, а вне клетки –  $\sim 10^{-3}$  моль/л, причем этот градиент концентраций сохраняется благодаря Са-насосу.

Наиболее изученный Са-содержащий фермент – кальмодулин. Он активирует протеинкиназу, катализирует фосфорилирование белков, активирует Fe-содержащий фермент NO-синтазу. В кальмодулине ион  $\text{Ca}^{2+}$  имеет координационное число 6 и окружен тремя монодентатными карбоксилатами аспарагиновой кислоты, бидентатным фрагментом глутаминовой кислоты и молекулой воды. Имея возможность к повышению координационного числа, ион Са в кальмодулине дополнительно координирует пептидную группу СО какого-либо белка, изменяя тем самым его структуру, а значит и функции.

#### 5.4.– Биометаллы - d- элементы

Переходные биометаллы обладают особыми свойствами (табл.5), главное из которых – высокая способность к комплексообразованию. Образуя разнообразные комплексы с многочисленными биолигандами живого организма (табл.6), переходные биометаллы по существу ведут себя, как «организаторы жизни».

##### 5.4.1. Марганец

Ион марганца  $\text{Mn}^{2+}$ , радиус которого близок к таковому для  $\text{Mg}^{2+}$ , образует комплексы с О- и N-донорными биолигандами. Марганец входит в состав активного центра многих ферментов, (табл. 6). В составе ферментов аргиназы и холинэстеразы марганец участвует в свертывании крови; в составе пероксидазы и аминоксидоксидазы регулирует превращение молекулярного кислорода; в составе пируваткарбоксилазы и фосфоглю-

кодисмутаза влияет на углеводный обмен. Марганец участвует в синтезе витаминов группы В и влияет на синтез гемоглобина. В организме марганец концентрируется в печени, почках и поджелудочной железе (табл.2). Доказана специфическая роль марганца в синтезе мукополисахаридов хрящевой ткани. В кластерном фрагменте фермента с «кислород-выделяющим центром» содержатся 4 атома Mn с координационными числами 4, 5 и 6 (что позволяет предположить различные степени окисления марганца), связанные с остатками аспарагиновой и глутаминовой кислот, и молекул воды. Лишь одно координационное место во всем кластере занимает донорный атом азота гистидина. В кластер входит также ион  $\text{Ca}^{2+}$ .

#### 5.4.2. Железо

Железо необходимо почти для всех форм жизнедеятельности, но, во-первых, оно плохо усваивается из окружающей среды, а во-вторых, избыток железа в организме вызывает «токсический риск». Трудности усвоения железа связаны с крайне малой растворимостью соединений Fe(III), содержащихся в его минералах. Стоит только соединениям Fe(III) раствориться, как при незначительном повышении pH (до ~2,0) происходит гидролиз, приводящий к выпадению полимеризованного гидратированного оксида, труднодоступного для клеток. Вторая проблема – токсичность – связана со способностью ионов Fe(III) катализировать выработку радикалов OH. Природа создала систему первичного захвата, переноса и накопления железа *in vivo*, основанную исключительно на способности ионов Fe(II) и Fe(III) образовывать высокопрочные комплексные соединения, устойчивые к гидролизу.

Проявляя степени окисления +2, +3, +4 и координационные числа 4 и 6, железо очень мобильно в своих соединениях, легко переходя от одного типа координации биолганда к другому. *Захват* железа из внешней среды осуществляется специфическими лигандами – сидерофорами; *перенос и циркуляция железа* в биожидкостях высших организмах происходит с помощью белков трансферринов, которые вместе с ферритинами отвечают за накопление железа в организме. Среди белков – *переносчиков кислорода* у высших животных выделяют комплексы железа с порфирином. Формы существования железа в организме подразделяют на «гемовые» (гемоглобин, миоглобин (рис.2, 4) и «негемовые» (рис.5, 6).

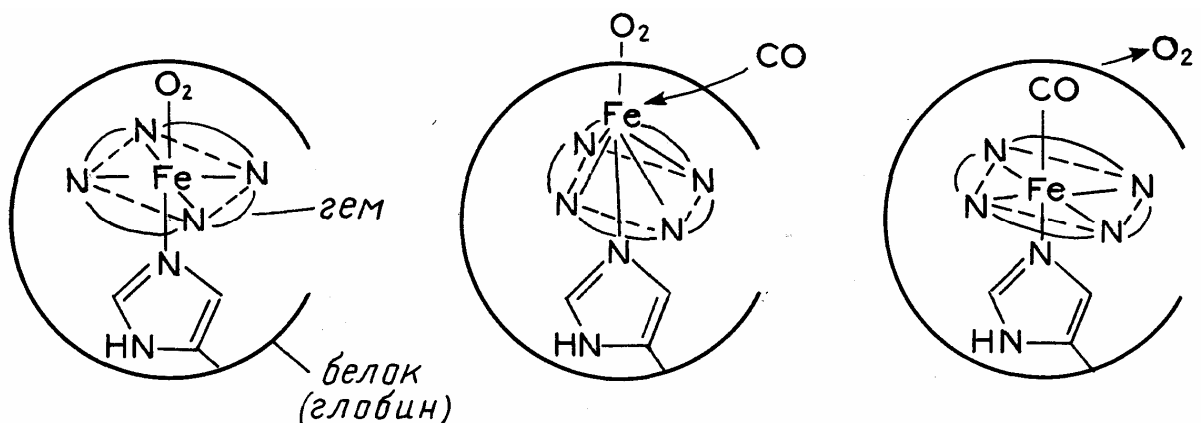
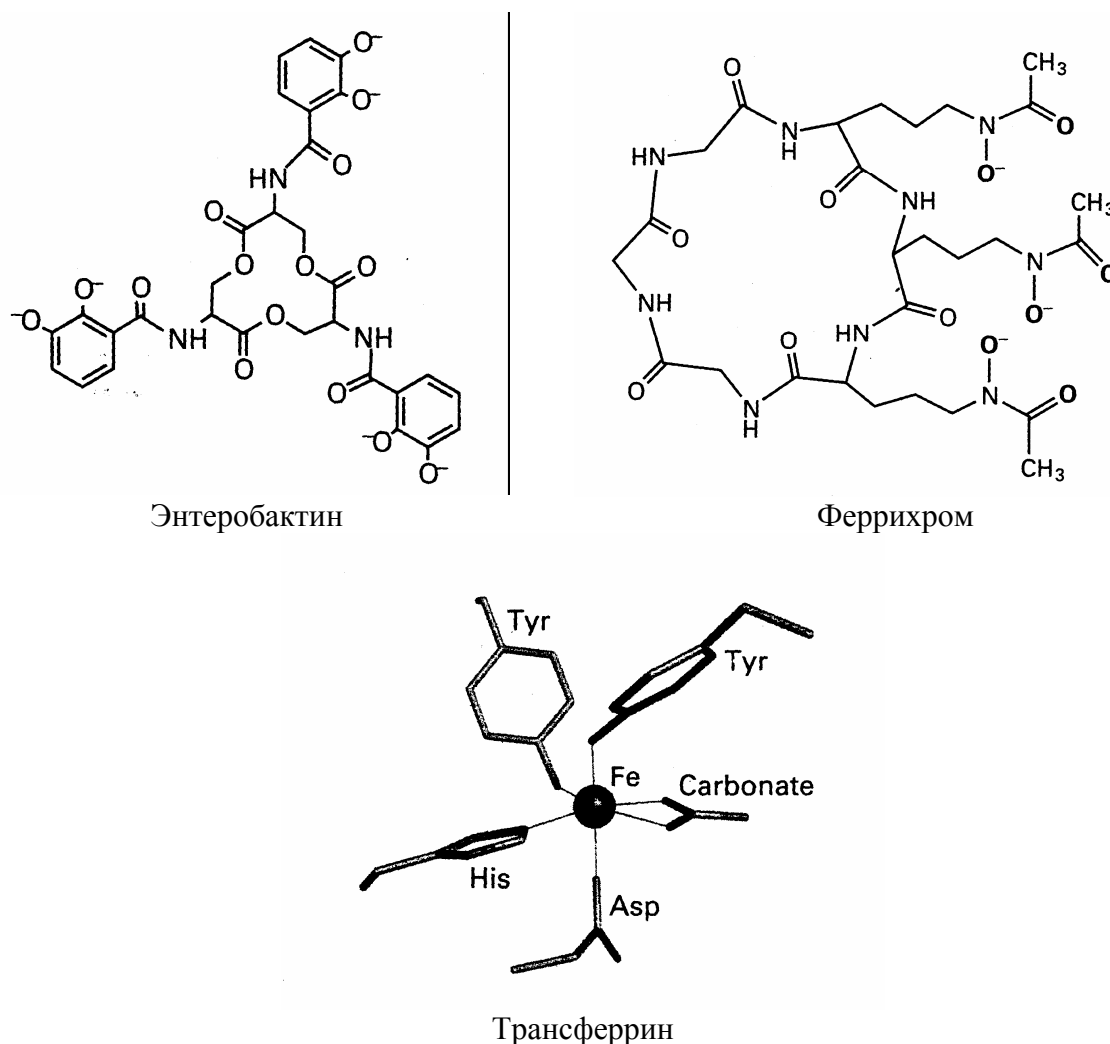


Рис. 4 Схема участия гемоглобина в дыхательном цикле



**Рис. 5. Некоторые типичные сидерофоры (энтеробактин, феррихром) и ферритины (трансферрин)**

Сидерофоры - небольшие полидентатные лиганды с высоким сродством к  $\text{Fe}^{3+}$ . Они вырабатываются клетками многих бактерий и выбрасываются во внешнюю среду, где захватывают железо. Существует 2 главных типа сидерофоров: один из них содержит феноляты и катехолаты (энтеробактин) с константой связывания иона  $\text{Fe}^{3+}$ , равной  $\sim 10^{52}$ . Другой тип – это гидроксамовые лиганды (феррихром). Все сидерофоры с  $\text{Fe(III)}$ - высокоспиновые комплексы с октаэдрическим строением.

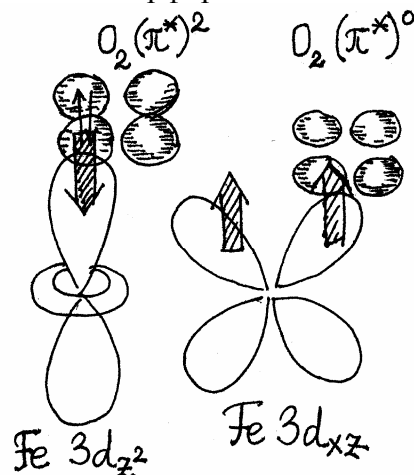
Ферритины – это  $\text{Fe}$ -содержащие белки со сходными структурами, служащие для транспорта и накопления железа. Ферритины являются главным «хранилищем» негемового железа в организме животных и, будучи полностью загруженными, могут содержать до 20% железа по массе. Наиболее изучены из них: сывороточный альбумин (в плазме крови), овотрансферрин (в белке яиц) и лактоферрин (в молоке). Все трансферрины относятся к гликопротеинам с молярной массой около 80 кДа и содержат 2 отдельных и почти эквивалентных места связывания железа. В трансферринах (рис.5) ион  $\text{Fe(III)}$  имеет искаженное октаэдрическое окружение и координирует 2 атома кислорода фенольных групп тирозина, атом N имидазола из гистидина, а также группу  $\text{COO}^-$  аспарагината и группу  $\text{HCO}_3^-$  или  $\text{CO}_3^{2-}$ , причем иногда место карбоната занимает фосфат. Константа связывания  $\text{Fe(III)}$  каждым центром составляет  $\sim 10^{22} - 10^{26}$  и сильно зависит от pH.

Железо участвует в переносе кислорода в дыхательном цикле в виде белков гемоглобина и миоглобина, содержащих комплекс железа с порфирином (рис.4). Ключевой

момент участия гемоглобина в дыхательном цикле состоит в координации молекулы  $O_2$ , втягивании фрагмента гемоглобина  $Fe \cdots O_2$  в так называемый «имидазольный карман», а затем распределении  $O_2$  током крови по сосудам. Токсическое действие молекул и ионов, сходных с молекулой  $O_2$ :  $CN^-$ ,  $CO$  и др., - обусловлено их более прочной связью с ионом  $Fe$ .

Миоглобин - синевато-красная деоксиформа, содержащая высокоспиновый ион  $Fe^{2+}$  с координационным числом 5. Миоглобин быстро и обратимо реагирует с молекулой  $O_2$  с образованием низкоспинового 6-тикоординационного яркокрасного комплекса  $Fe(II)$ . Следующей стадией является медленная реакция аутоокисления, приводящая к высвобождению иона  $O_2^-$  и образованию комплекса  $Fe(III)$  (метмиоглобин), который уже неактивен к связыванию  $O_2$ . В здоровых тканях под действием фермента метгемоглобин-редуктазы протекает восстановление комплекса  $Fe(III)$  с метгемоглобином до аналогичного комплекса с  $Fe(II)$ .

Миоглобин связывает молекулу  $O_2$  преимущественно в синглетном состоянии, когда заполненная разрыхляющая молекулярная  $\pi$ -орбиталь кислорода является донором электронной пары, а пустая – акцептором (рис.6). Донорная пара располагается на  $3d_{z^2}$  – орбитали  $Fe^{2+}$ , а свободная молекулярная орбиталь принимает донорную пару атома азота группы  $NH$  имидазольного фрагмента гистидина. Таким образом, молекула кислорода становится мостиковой, и за счет  $\pi$ -акцепторных свойств молекулы кислорода как лиганда сильного поля  $Fe(II)$  переходит из высокоспинового в низкоспиновое состояние и возвращается в плоскость порфиринового кольца.



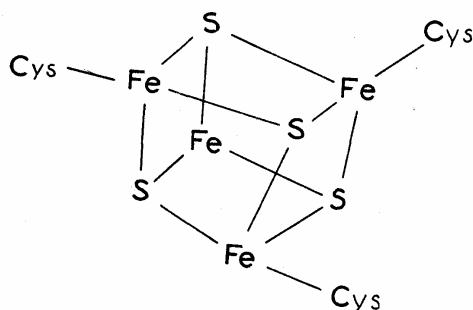
**Рис.6. Связывание молекулы кислорода с миоглобином**

Гемоглобин – тетрамер из подобных миоглобину субъединиц с 4-мя атомам железа, совместно связывающими кислород. Гемоглобин – белок-переносчик кислорода, найденный в специальных клетках – эритроцитах (красные кровяные клетки). 1 л крови человека содержит ~ 150 г гемоглобина. Вообще гемоглобин обладает невысокой активностью по отношению к кислороду и поэтому не может переносить  $O_2$  к миоглобину. При повышении давления кислорода сродство гемоглобина к  $O_2$  увеличивается, и в результате гемоглобин в легких захватывает  $O_2$ . Поэтому различают 2 конформации гемоглобина: напряженное состояние с низким сродством к  $O_2$  и расслабленное состояние с высоким сродством к  $O_2$ .

Помимо  $Fe$ -содержащих белков – переносчиков  $O_2$ , есть еще белки – *переносчики электронов* – цитохромы, которые содержат некоторые металлы, в том числе и железо. Так как железо образует окислительно-восстановительную пару  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ , то потенциал этой пары и определяет перенос электрона. В  $Fe$ -содержащих цитохромах координационное число железа обычно равно 6, аминокислотные фрагменты всегда находятся в аксиальных позициях (в отличие от гемоглобина, где одно аксиальное место

либо пустое, либо занято молекулой воды), а железо находится в низкоспиновом состоянии для обеих степеней окисления.

К белкам – переносчикам электронов относятся и железосерные белки (рис.7), содержащие фрагменты кластера  $(\text{Fe-S})_n$ , называемого ферредоксином.

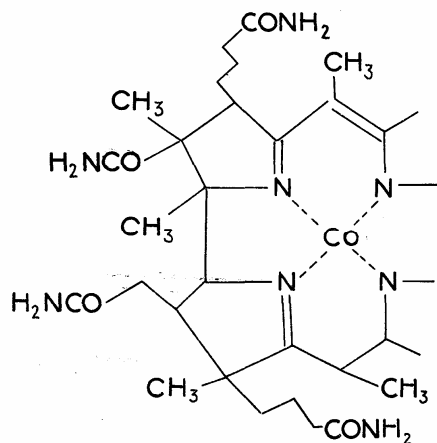


**Рис. 7.** Структура «негемового» железо-серного белка (Cys – остаток цистеина)

В них железо тетраэдрически окружено атомами серы тиолатных фрагментов цистеина. Известны примеры координации железом кроме атомов серы также и карбоксилатных лигандов, имидазола, алкоксигрупп (в серине) и внешних лигандов  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{OH}^-$ . При этом координационное число атома железа возрастает до 6. Помимо кубических кластеров типа  $[4\text{Fe} - 4\text{S}]$  известны и более крупные :  $[8\text{Fe} - 7\text{S}]$  и  $[\text{Mo}-7\text{Fe}-8\text{S}-\text{X}]$  (в нитрогеназе).

#### 5.4.3. Кобальт

Кобальт входит в состав кобаламина – кофермента  $\text{B}_{12}$  (рис.8).



**Рис. 8.** Фрагмент кобаламина – витамина  $\text{B}_{12}$  вблизи центра координации.

Это эндогенный витамин, который синтезируется микрофлорой кишечника. Кобаламин содержит макроцикл – корриновое кольцо, связанное с нуклеотидом и диметилбензимидазолом. Полость в центре корринового кольца занята атомом  $\text{Co}$  с координационным числом 5, а шестое координационное место может занимать, как например в коферменте  $\text{B}_{12}$ , 5-деоксиаденозин, связанный с  $\text{Co}$  через группу  $-\text{CH}_2-$ . Благодаря этому кофермент  $\text{B}_{12}$  является редким примером природного металлоорганического соединения. Если шестое координационное место занимают какие-либо другие небольшие лиганды, то получается аквакобаламин, гидроксокобаламин, цианокобаламин (из-



вестный как собственно витамин В<sub>12</sub>. В кобаламине атом Со может находиться в трёх состояниях окисления: +3, +2 и +1, причем все они низкоспиновые. Со(III) с конфигурацией d<sup>6</sup> имеет координационное число 6, Со(II) – 5 с неспаренным электроном на d(z<sup>2</sup>) – орбитали. Со(I) имеет 4-хкоординационное квадратноплоское окружение. Главная ферментативная роль кобаламина связана с обменным переносом радикалов Н или СН<sub>3</sub> между биолигандами. Другие ферменты – кобаламины – катализируют обмен радикалами в случаях изомеризации (мутазы) и дегидратации (лиазы). Обмен радикалами начинается с ослабления связи Со – С, что приводит к образованию низкоспинового 5-тикоординационного Со(II) и радикала СН<sub>2</sub>R, который замещается на какой-либо другой. Реакции переноса группы СН<sub>3</sub> основаны на высокой нуклеофильности Со(+1) в квадратноплоском окружении. Эта реакция имеет место при биосинтезе метионина, а также для деятельности бактерий-метаногенов, вырабатывающих метан. Кобаламин жизненно важен для высших организмов (для человека необходимы несколько мг в день), но вырабатывается он лишь микроорганизмами. При недостатке витамина В<sub>12</sub> часто возникает злокачественная анемия (табл.8).

Таблица 8

**Патологии в жизнедеятельности организма, связанные с отклонениями от нормы содержания некоторых металлов**

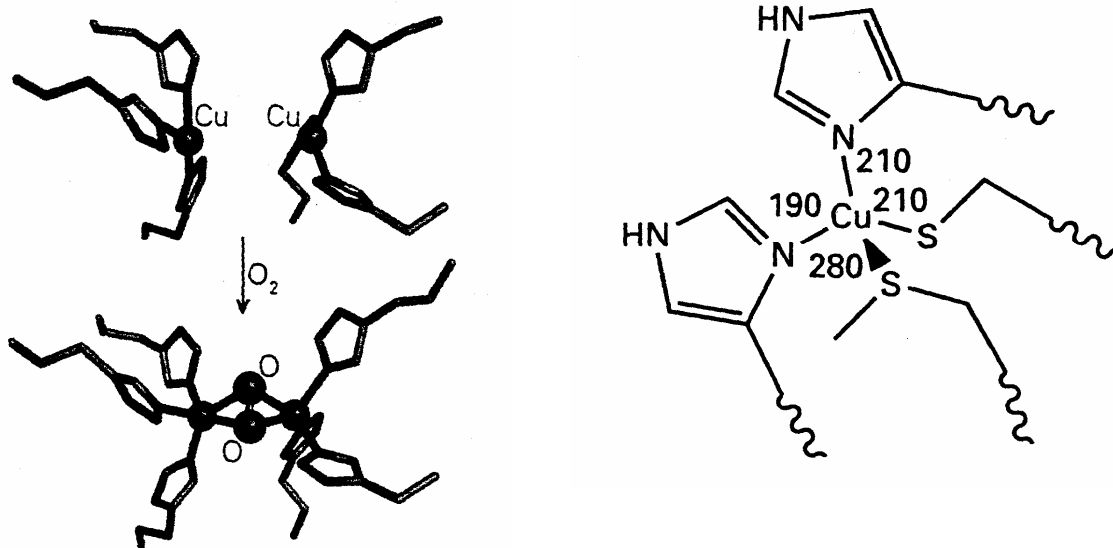
<i>Недостаток</i>	<i>Элемент</i>	<i>Избыток</i>
Анемия	Fe	Гемохроматозис
Нарушение кровообращения, дефекты костей	Cu	Ревматоидный артрит
Аномалии строения скелета	Mn	Мешает метаболизму железа
Недостатки развития скелета, полового развития, выраженная потребность в витамине А	Zn	Избыток быстро выводится и не вредит
Анемия, потребность в витамине В <sub>12</sub>	Со	Накапливаясь в печени, мешает синтезу гемоглобина; подавляет потребление О <sub>2</sub> в митохондриях сердца
Потребность в специфических ферментах	Mo	Подагра, отложения уратов, остеопороз
Медленная переработка глюкозы	Cr	Канцероген, вызывает изменения в клетках крови
Медленный рост, деформация зубов	Sn	?
Общие симптомы недомоганий	Ni	Ингибирует некоторые окислительно-восстановительные ферменты
Депрессия роста, избыточное окисление липидов	V	Подавление синтеза холестерина; ингибирование более 13 ферментных систем
Влияние на рост	Pb	Отложение в костях – «сатурнизм»
Рахит, хрупкость костей, зубов	Ca	Отложение в сосудах, атеросклероз

Соли Со<sup>2+</sup> способствуют накоплению некоторых других витаминов: пиридоксина, никотинамида, - которые положительно влияют на все виды обмена веществ: белковый, минеральный и углеводный. Избыток Со подавляет функции щитовидной железы, так как влияет на содержание иода в её гормоне. Это проявляется в виде заболевания –

эндемического зоба, распространенного в регионах с повышенным содержанием кобальта в почве и питьевой воде. Интересно отметить, что ближайший аналог кобальта - никель – считается нежелательным и даже опасным в биосфере. Однако, Ni (в не установленной до сих пор степени окисления) входит в активный центр фермента уреазы, ответственной за гидролиз мочевины, а также вместе с кофактором F-430 «помогает» бактериям-метаногенам восстанавливать группы  $\text{CH}_3\text{CO}$  до метана.

#### 5.4.4. Медь

Человек в сутки поглощает с пищей 2 – 3 мг меди, из которых усваивается всего 30%. В растительных и животных организмах медь находится в виде координационных соединений, причем в основном это медьсодержащие белки (табл. 6). Ферментов, содержащих медь в активном центре, насчитывается более 20, большинство из которых оксидазы. Их биологическая роль связана с процессами гидроксирования, окислительного катализа, переноса кислорода. Наиболее подробно изучена роль меди в ферменте цитохромоксидазе, который управляет реакциями типа  $\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ , а также очень важной для организма реакцией диспропорционирования  $\text{O}_2^- \rightarrow \text{O}^{2-} + \text{O}^\circ$ , протекающей при участии фермента супероксиддисмутазы. К белкам – переносчикам кислорода относится белок гемоцианин, который, в отличие от гемоглобина является внешнечеточным, что вообще характерно для Cu-содержащих белков (рис.9). Гемоцианин – олигомер, причем каждая мономерная единица содержит 2 атома меди, расположенных очень близко. Деоксигемоцианин бесцветен, но приобретает яркосинюю окраску при связывании  $\text{O}_2$ . В деоксигемоцианине атом Cu(I) имеет координационное число 3 и пирамидально координирует 3 остатка гистидина. После присоединения молекула  $\text{O}_2$  она образует 2 мостиковые связи, соединяя 2 атома меди. Спектральные исследования показывают, что при этом  $\text{O}_2$  восстанавливается до  $\text{O}_2^{2-}$ . Остатки белка при этом значительно сближаются, а атомы Cu приобретают координационное число 5, что типично уже только для Cu(II).



Гемоцианин

Пластоцианин (окисленный)

Рис.9. Структура некоторых медьсодержащих белков

Переносчиками электронов служат так называемые «синие» медные белки, содержащие и Cu(I), и Cu(II), и остатки тиолатных групп, имидазол и цистеин. В пластоцианине и азурине присутствует плоский комплекс Cu(I) с координационным числом 3. При координации 4-го лиганда (обычно содержащего донорный атом серы) координационное число Cu(I) повышается до 4 в тетраэдрическом окружении.

В цитохром *c* оксидазе и  $N_2O$ -редуктазе центр фермента представляет собой биядерный комплекс, в котором 2 атома Cu связаны через бидентатный остаток цистеина, причем каждый атом Cu координирует гетероциклический атом азота имидазола. При одно-электронном окислении этой формы образуется пурпурный парамагнитный комплекс, в котором неспаренный электрон принадлежит обоим атомам меди..

#### 5.4.5. Цинк

Ионы  $Zn^{2+}$  образуют комплексы с лигандами с донорными атомами O и N. Цинк входит в состав активного центра в состав многих важных ферментов (табл. 6), в основном, катализирующих реакции гидролиза пептидов, коллагена, фосфолипидов и др. Цинк активирует фермент карбангидразу (рис.10), ответственную за гидратацию  $CO_2$  в биожидкостях и перенос ионов  $H^+$  к  $CO_3^{2-}$ , что регулирует одну из важнейших буферных систем организма.

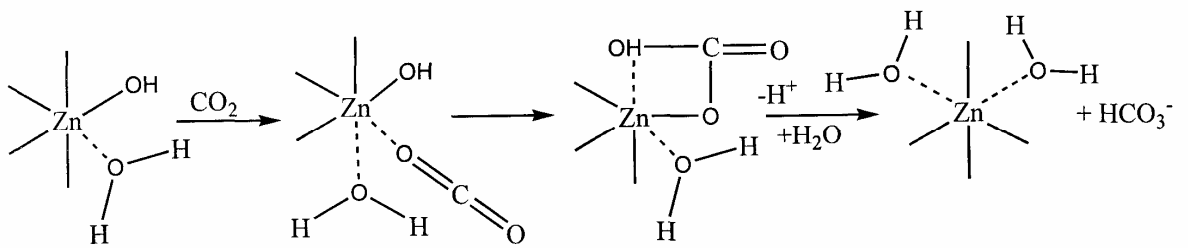


Рис10. Карбангидраза

Цинк-содержащие ферменты образуют примечательные по своей форме «цинковые пальцы». Это происходит потому, что фрагменты ДНК образуют повторяющиеся домены, которые «складываются» около ионов цинка и возникают характерные складки – «пальцы». В состав «пальцев» входят фрагменты типа  $(Cys)_2(His)_2$ ,  $(Cys)_3(His)$ ,  $(Cys)_4$  или тиолатные кластерные комплексы с мостиковыми остатками цистеина.

Цинк нормализует сахарный обмен и необходим для нормальной секреции инсулина. Отклонения содержания цинка от нормы (табл. 8) приводят к серьезным заболеваниям.

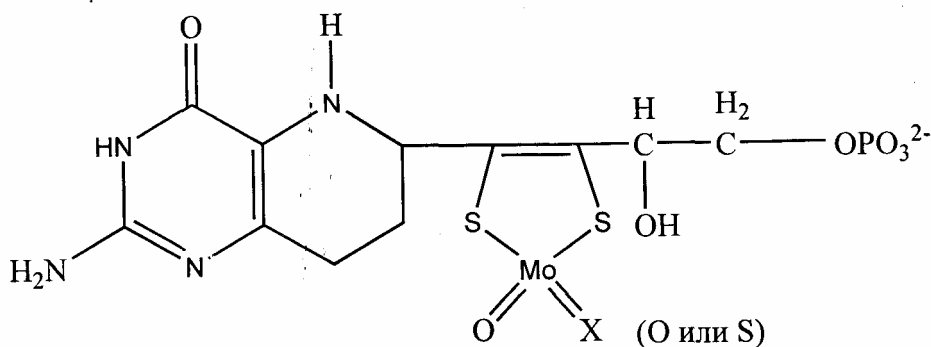


Рис.11. Фрагмент ксантиноксидазы

#### 5.4.6 Молибден

Молибден способен проявлять как различные степени окисления (+4, +5, +6), так и переменные координационные числа (4, 5, 6, 8). Поэтому биологическое действие Мо разнообразно. Именно наличие Мо позволяет бобовым растениям усваивать атмосферный азот. В организме животных Мо входит в состав окислительно-восстановительных ферментов (табл.6), в том числе ксантиноксидазы, участвующей в обмене пуринов и переносе  $O_2$ . При избытке Мо в почве он накапливается в организме, что способствует

активизации ксантинооксидазы (рис.11) и синтезу избыточного количества мочевой кислоты.

В результате этого образуются кальциевые соли этой кислоты – ураты, которые отлагаются в суставах, вызывая подагру. Мо-содержащие ферменты обычно катализируют окисление и восстановление небольших молекул: окисление  $\text{SO}_3^{2-}$ ,  $\text{AsO}_2^-$ , ксантина, альдегидов, СО,- или восстановление  $\text{NO}_3^-$ , ДМСО и др. Недостаток этих ферментов, что обычно имеет генетическую причину, вызывает серьёзные патологии. Координационный узел Мо-содержащего фермента обычно формируется из тиолатных лигандов (например, птерина), остатков цистеина и дополняется лигандами с донорными атомами кислорода: молекулами воды, группами  $\text{OH}^-$  и  $\text{O}^{2-}$ .

## *6. Биологическая роль некоторых металлов, не относящихся к биометаллам.*

Кроме известных неметаллов-органогенов и 10 биометаллов, физиологическое действие которых наиболее изучено и доказано, имеется много сведений в медицинской, биохимической и экологической литературе о фактах влияния на жизнедеятельность организмов практически всех элементов Периодической системы Д.И.Менделеева. В большинстве своем эти элементы относятся к металлам.

### *6.1. Токсическое действие металлов*

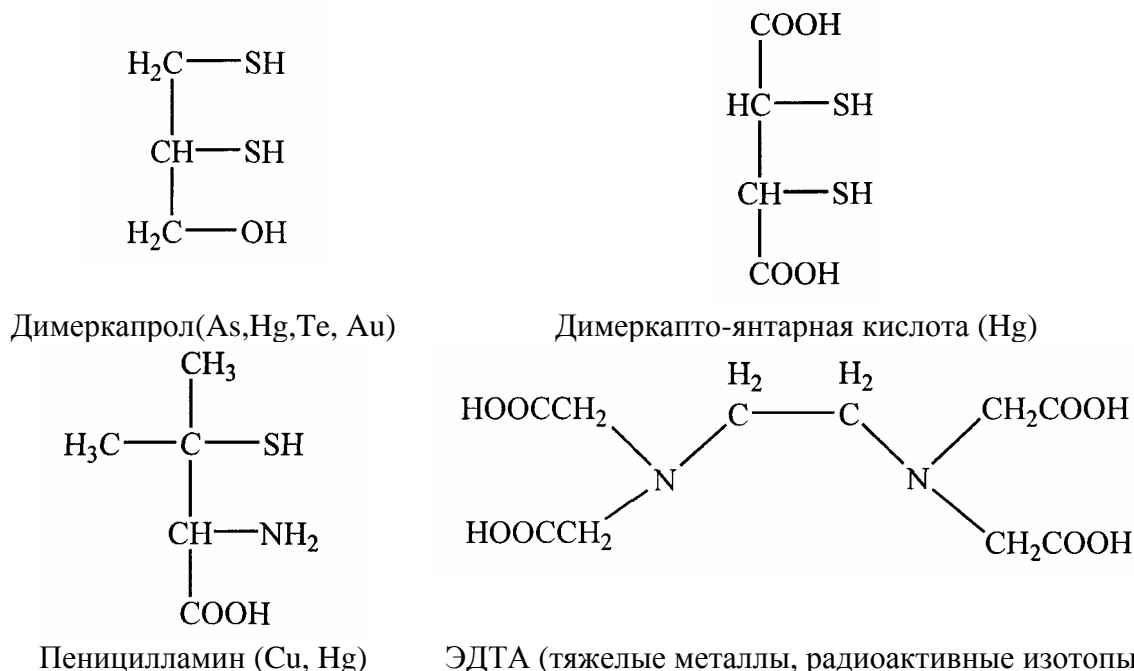
Известны многочисленные попытки классифицировать химические элементы по степени взаимодействия с живыми организмами на основе сочетаний таких параметров, как распространенность, доступность, усвояемость, токсичность. Важную роль играет форма нахождения элемента в организме и способность его накапливаться в том или ином органе или ткани. Рассматривая токсическое воздействие окружающей среды, часто употребляют термин «токсичные элементы» или «токсичные соединения». Однако токсичное действие того или другого элемента существенным образом зависит от его общей и локальной распространенности в окружающей среде, в том числе и от того, является ли токсичное соединение природным или образовалось в результате деятельности человека, то есть имеет антропогенную природу. Кроме того, ни одно соединение нельзя назвать абсолютно токсичным или абсолютно нетоксичным; как писал Парацельс: «Всё яд, дело в дозе». Каждый орган или ткань живого организма нормально функционирует лишь для некоторого интервала (допустимых значений) концентраций какого-либо соединения. Отклонения содержания этого соединения от нормы вызывает патологическую реакцию и является, собственно, причиной токсичности. На токсичность соединений существенно влияют: доза; общие свойства соединения; способность биологической системы абсорбировать и транспортировать соединение к необходимому органу; способность соединения трансформироваться в более или менее токсичные формы; способность соединения взаимодействовать с макромолекулам. Так, например, тяжелые металлы обычно токсичны, так как блокируют многие ферменты (табл.9)

Таблица 9

**Ферменты, ингибируемые тяжелыми металлами**

<i>Металл</i>	<i>Фермент</i>
Hg(2+)	Щелочная фосфатаза, глюкоза-6-фосфатаза, лактодегидрогеназа
Cd(2+)	Аденозинтрифосфатаза, алкогольдегидрогеназа, амилаза, карбоангидраза, карбоксипептидаза, глутаминоксалоацетатотрансаминаза
Pb(2+)	Ацетилхолин, эстераза, щелочная фосфатаза, аденозинтрифосфатаза, карбоангидраза, цитохромоксидаза

Так как многие из металлов относятся к редким и рассеянным элементам, то токсичность их не так значима. Снижена токсичность и тех соединений, которые плохо растворимы в воде (например, PbS) и не усваиваются организмом. Однако, токсичность соединений некоторых элементов, например ртути, повышается из-за действия микроорганизмов, легко усваивающих плохорастворимые соединения ртути и затем «передающие» их высшим животным. В настоящее время существуют особые отрасли науки, такие как токсикология, экотоксикология, возникшие на стыке биологии, медицины, физиологии, популяционной генетики, химии, которые интенсивно изучают причины токсичности веществ и способы детоксикации. Важнейшие детоксиканты (антидоты) приведены на рис.12:



**Рис. 12. Важнейшие детоксиканты (антидоты). В скобках указан металл, выводимый с помощью данного лиганда.**

Из объектов бионеорганической химии именно тяжелые металлы в форме комплексов наиболее опасны для жизнедеятельности организмов. Атака тяжелых металлов направлена на гемсодержащие белки и ферменты; на системы пероксидного и свободнорадикального окисления липидов и белков; на системы антиоксидантной защиты; на

ферменты транспорта электронов и синтеза АТФ; на белки клеточных мембран и ионные каналы мембран. Так, например, ионы  $Pb(2+)$ ,  $Hg(2+)$ ,  $Co(2+)$ ,  $Cd(2+)$  образуют прочные комплексы с аминокислотами и многими другими биолигандами, в особенности содержащими группы  $RS-$  и  $HS-$ . Токсическое действие тяжелых металлов проявляется в том, что, обладая подходящим размером и характером электронной оболочки, они могут вместо биометаллов «встраиваться» в соответствующие рецепторы, блокируя действие субстратов (табл.9).

### 6.2. Металлы-зонды в биохимических исследованиях

Способность некоторых металлов с выраженными спектральными и магнитными свойствами позволяет использовать их как зонды на места связывания биометаллов (табл.10)

Таблица 10.

#### Ионы-заместители в биокомплексах

Нативный катион	Ионный радиус (А), КЧ	Катионы-заместители	Ионный радиус (А), (КЧ)	Методы исследования катионов—заместителей
$K^+$	1,33, (6,8)	$NH_4^+$ , $Cd^{2+}$ , $Cs^+$ , $Tl^+$	1,43 1,65, (8) 1,49, (8)	Колебательные спектры, ЯМР, флуоресценция
$Mg^{2+}$	0,78, (6) 0,65 (8)	$Mn^{2+}$ , $Ni^{2+}$ $Zn^{2+}$	0,91, (6), 0,78, (6) 0,74	ЯМР, магнетохимия, Электронные спектры
$Ca^{2+}$	1,06, (6, 8)	$Mn^{2+}$ $Eu^{2+}$ $Ln^{3+}$	0,91 1,12 1,00 – 1,20	ЭПР, магнетохимия, Гамма-резонанс, Флуоресценция
$Fe^{3+}$	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	Электронные спектры, магнетохимия

Например, широкое применение в качестве зондов нашли ионы редкоземельных элементов, которые по радиусу и электронной оболочке являются близкими аналогами ионов Са.

Радиоактивные изотопы некоторых элементов также применяются в качестве меток в медицине и биологии. Концентрируясь в определенном органе, они создают контур органа и позволяют выявить патологии в его функционировании. Иногда радиоактивные метки используют в радиологическом лечении новообразований.

### 6.1. Лекарственные препараты на основе координационных соединений металлов.

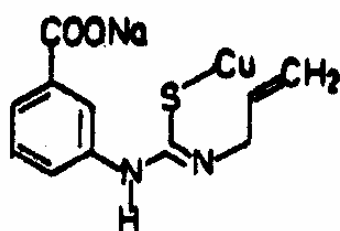
Если в организме обнаружены токсичные металлы в количестве, превышающем допустимый порог, то для выведения их применяются специальные препараты. Обычно это активные лиганды с набором различных донорных атомов и способные образовывать прочные комплексы с нежелательными металлами (рис.12).

Если ион металла специально вводят в организм в виде лекарственного средства, то удобной формой для этого служит обычно координационное соединение данного металла с лигандом, который либо присутствует *in vivo* (эндогенный лиганд), либо с нетоксичным экзогенным лигандом. Доказано, что биодоступность комплекса, как правило, выше, чем у свободного иона металла, так как комплекс легче проходит через липидные оболочки клеток по ионным каналам.

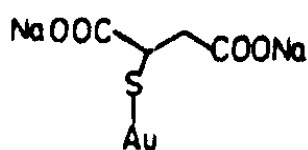
Рассмотрим, следуя группам Периодической системы, важнейшие координационные соединения металлов, играющие значительную роль в фармакологии.

*Металлы I и II побочных групп Периодической системы.*

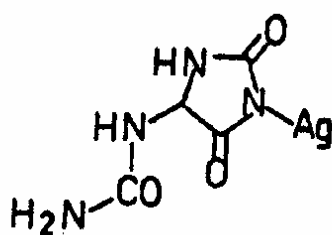
Простые некомплексные соединения металлов I и II групп издавна нашли применение в качестве антисептических средств, например  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{HgNH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{ZnS}$ ,  $\text{ZnO}$  и др., а также и сами чистые металлы  $\text{Cu}$ ,  $\text{Ag}$ ,  $\text{Au}$  в тонкоизмельченном виде. Комплексы меди с тиосемикарбазонами и Шиффовыми основаниями применяются в качестве бактерицидных средств. Лечение препаратами золота, называемое хризотерапией, было известно еще с 2500 г. до н.э. в Китае. В виде официальных фармацевтических средств соединения золота нашли применение с 20-ых годов XX в. как средства для борьбы с туберкулезом, артритами и др.



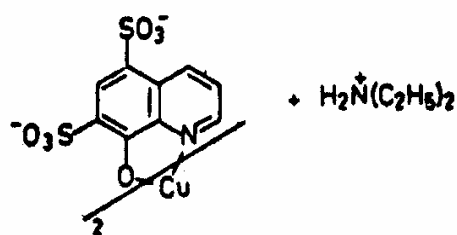
Купрален



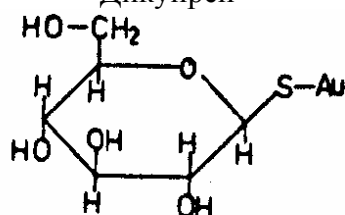
Миокрецин



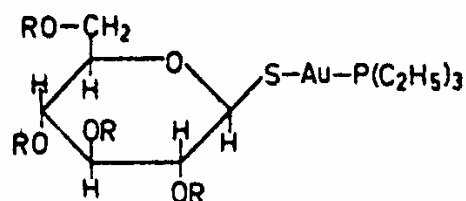
Аллантоин



Дикупрен



Аллокрizin



$\text{R} = \text{CH}_3\text{CO}$

Ауранофин

**Рис. 13. Некоторые лекарственные формы на основе комплексов меди, серебра, золота.**

Действие препаратов  $\text{Au}$  начинается с того, что вводимые внутривенно комплексы диссоциируют в плазме крови, и свободные ионы  $\text{Au}^+$  связываются с тиоловыми ( $-\text{SH}$ ) группами белков крови и быстро разносятся по организму. Считают, что ионы  $\text{Au}^+$  блокируют избыточные сульфгидрильные группы, но могут и действовать по-другому, например, ингибируя активные формы радикалов  $\text{OH}$  и  $\text{O}_2^-$ . Главным недостатком препаратов  $\text{Cu}$ ,  $\text{Ag}$ ,  $\text{Au}$  является плохая переносимость желудком. Отклонения от нормы в содержании меди приводит к тяжелым и часто необратимым заболеваниям (табл.8). Так, например, выведение меди из соединительной ткани физиологическим путем или под действием некоторых лекарств ведет к красной волчанке, а накопление меди в печени или мозге – к ревматоидному артриту – болезни Вильсона.

Препараты биометаллов Mg и Ca, в том числе и комплексные, являются распространенными антацидными (противокислотными) средствами. Комплексы магния и калия с аспарагиновой и глутаминовой кислотами, аспаркам и глутамат соответственно, являются лекарственными препаратами, улучшающими тонус кровеносных сосудов. Некоторые соли  $\text{Ca}^{2+}$  применяются в качестве лекарственных средств: хлорид  $\text{CaCl}_2$ , комплекс с глюконовой кислотой (глюконат), гипс  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Препараты, содержащие Zn, предназначены для правильного функционирования Zn-зависящих ферментов (табл.6), что важно, например, при лечении сахарного диабета.

Препаратов ртути теперь обычно избегают из-за токсичности ртуть-органических соединений, но раньше использовали сулему  $\text{HgCl}_2$  как антисептик при контакте с больными проказой и ртутносерную мазь при лечении кожных заболеваний.

### *Металлы III группы*

Соединения Al в сочетании с оксидами MgO,  $\text{SiO}_2$  давно известны как антациды. Интересно, что Al, широко распространенный в геосфере, практически не усваивается живыми организмами. Причиной этого является плохая растворимость гидроксида и фосфата Al, которая не позволяет этим соединениям накапливаться в организме. Однако, комплексы Al с такими биолигандами, как углеводы и жиры, содержащими большое количество донорных атомов кислорода, являются нейротоксичными и, отлагаясь в тканях мозга, способствуют развитию болезни Альцгеймера. Поэтому в настоящее время рекомендуют избегать алюминиевой посуды для приготовления пищи. Соединения Ga, а именно нитрат галлия был известен как первый «неплатиновый» канцеростатик, то есть препарат, останавливающий рост опухолевых клеток. Механизм действия препарата не выяснен, но предполагают, что ионы  $\text{Ga}^{3+}$  могут частично ингибировать ДНК- и РНК-зависящую полимеразу, а также подавляют захват ионов Ca молекулами АТФ. Изотоп индия  $^{111}\text{In}$  в виде его комплекса с этилендиаминтетраметилефосфоновой кислотой используется в радиофармации. Комплексы таллия применяют для борьбы с гризунами.

### *Редкоземельные элементы*

Редкоземельные элементы (РЗЭ, лантаниды, Ln) не относятся к классическим 10 биометаллам. Однако известно, что они способны проявлять некоторую биологическую активность. Так, было обнаружено, что РЗЭ накапливаются в листьях папоротников, в жень-шене, в некоторых алкалоидах, выделенных из растений. В живых организмах РЗЭ концентрируются, главным образом, в скелете (тяжелые РЗЭ), в жировой ткани печени (легкие РЗЭ), а также в плазме крови. РЗЭ могут поступать в живые организмы с питьевой водой, с атмосферной пылью. Промышленные выбросы также содержат оксиды РЗЭ в пламени и дымах.

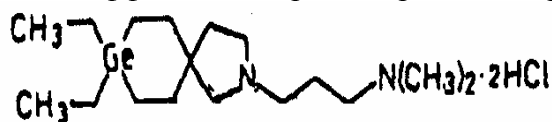
Биологическая роль РЗЭ, их токсическое и фармакологическое действие многие годы оставались в тени. Первое упоминание о фармакологическом действии солей РЗЭ было в конце XIX века, когда было предложено использовать оксалат церия  $\text{Ce}(\text{C}_2\text{O}_4)_2$  в качестве противорвотного средства. В 1897 г. сообщалось о противомикробном действии солей РЗЭ при лечении туберкулёза и проказы. Уже после 2-й мировой войны обратились к некоторым радиоактивным изотопам РЗЭ ( $^{141}\text{Ce}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{153}\text{Gd}$ ,  $^{160}\text{Tb}$ ,  $^{170}\text{Tm}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ), которые, накапливаясь в определенных тканях организма, позволяют диагностировать различные патологии, а в ряде случаев и проявлять противоопухолевое действие, разрушая за счет радиоактивного излучения новообразование. С 20-ых годов XX века стало известно и о влиянии солей РЗЭ на свертываемость крови. Выяснилось, что способность ионов РЗЭ замещать ионы Ca можно использовать не только для диагностического зондирования, но и для регуляции важных процессов обмена Ca в орга-



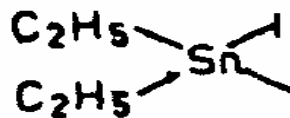
низме, например, при свертывании крови. Ключевым моментом в каскадном процессе свертывания крови является образование комплекса Ca с протромбином. Препараты РЗЭ, введенные в виде растворимых комплексов с биолигандами (аминокислотами, витаминами и др.), вытесняют Ca из комплекса с протромбином, и кровяной сгусток не образуется. Это очень важно как для предотвращения коагуляции донорской крови при ее хранении, так и для препятствий при образовании тромбов *in vivo*. Эти антикоагулянтные свойства соединений РЗЭ до сих пор не нашли полноценного практического применения из-за необоснованной боязни токсического действия РЗЭ при внутривенном введении. Кроме того, широко известный антикоагулянт гепарин намного дешевле. Что касается других видов фармакологического действия РЗЭ на организм, то сообщается о том, что РЗЭ снижают артериальное давление, понижают уровень сывороточного холестерина и глюкозы, угнетают аппетит, обладают умеренным противовоспалительным действием. К настоящему времени известны немногочисленные лекарственные препараты на основе РЗЭ. Это мазь флогосам на основе соединений самария, а также комплексы Gd с объёмными лигандами, например диэтилентриаминпентауксусной кислотой, ДТПК, - магневист, гадотерат, полиаспартат, используемые как контрастные вещества в медицинской томографии. Комплексы Eu применяются в флуоресцентном иммуноанализе. В 2000 – 2005 гг. на конгрессах по медицинской химии сообщалось, что некоторые соединения РЗЭ (особенно ионы Gd, Tb, Tm, Ce, но не La, Eu, Lu, а также Ca, Mg, Zn) являются антиоксидантами и выступают в качестве ловушек для активных кислородсодержащих радикалов  $\cdot\text{O}_2^-$ ,  $\cdot\text{OH}$ , а также  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Что касается токсического действия РЗЭ, то обычно его преувеличивают. Сами ионы РЗЭ не относятся к агрессивным катионам, так как не обладают выраженными окислительными свойствами, а кроме того в значительной степени «закрыты» гидратными оболочками, что снижает их активность. Конечно, весьма токсичны ингаляции паров порошкообразных оксидов РЗЭ, соли РЗЭ эмбриотоксичны, так как вызывают деформацию скелета.

#### Элементы IV группы

Органические производные кремния уже упоминались ранее. Представителем Ge-содержащих препаратов является спирогерманий (рис.14), обладающий свойствами иммуностимулятора и цитостатика. Препарат олова – сталинон (рис.14) применяют против фурункулёза, а раствор трибутилбензоата олова в смеси пропилового спирта с водой – как эффективное противогрибковое средство.



Спирогерманий



Сталинон

Рис. 14. Некоторые лекарственные препараты - комплексные соединения германия и олова

#### Элементы V группы

Лекарственные препараты, включающие элементы-неметаллы V группы, приведены на рис. 1. Препараты на основе соединений висмута известны около 200 лет и используются для лечения желудочно-кишечных заболеваний. Современным эффективным препаратом из этого ряда признан комплексный цитрат висмута  $\text{K}_3(\text{NH}_4)_2\text{Bi}_6\text{O}_3(\text{OH})_5(\text{Hcit})_4$ .

#### Элементы VII группы

Из элементов побочной группы интересно применение в радиофармазии меток  $^{99}\text{Tc}$  в виде сложного координационного соединения (препарат церетек) для диагности-

ки заболеваний сердца, костей, почек и печени. В радиотерапии используются также комплексы органической фосфоновых кислот с изотопом  $^{186}\text{Re}$ .

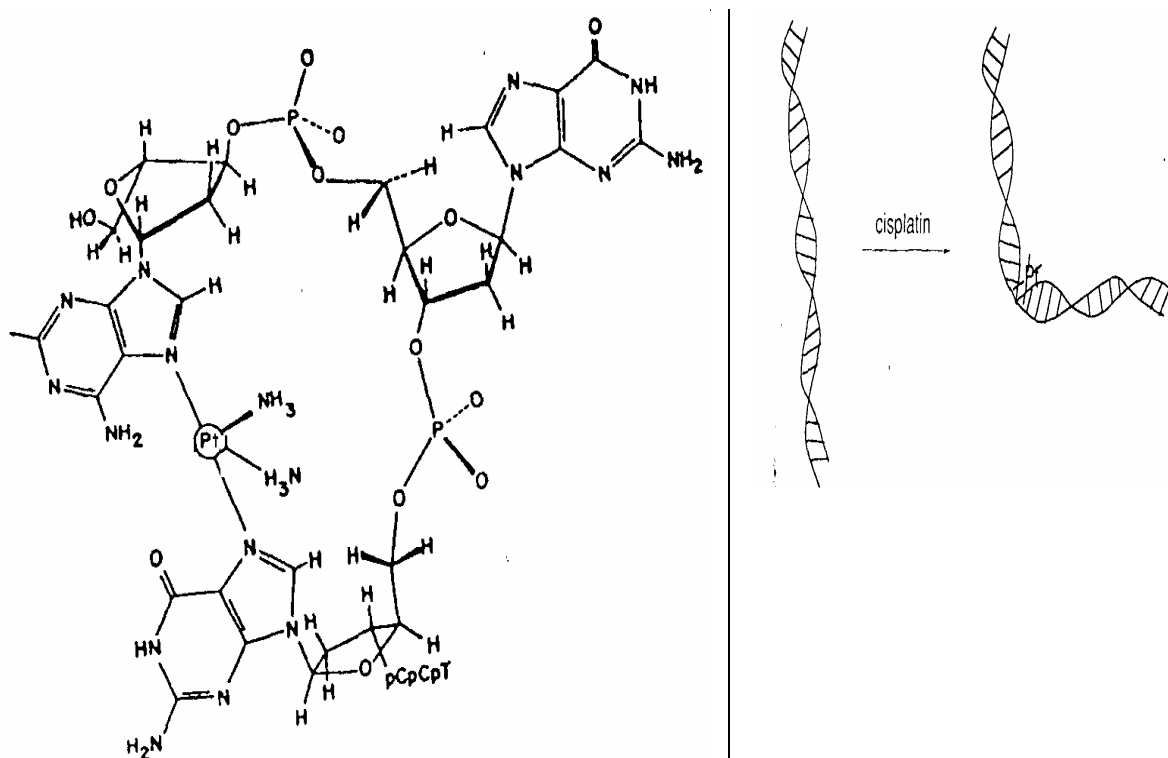
#### *Элементы VIII группы*

Из лекарственных средств, содержащих элементы VIII группы, широко известны препараты железа, используемые для лечения железистой анемии (глюконат железа, гемостимулин и др.), для лечения красной и лекарственной волчанки (сидопирин – комплекс железа с пиридоксином и его производными – компонентами витамина В<sub>6</sub>). Считают, что причиной возникновения так называемого «системного» заболевания – волчанки, является «уход» меди из координационного узла полисахаридов соединительных тканей из-за принудительной координации меди лигандами некоторых лекарственных препаратов (противогипертонического средства апрессина или, например, противотуберкулезного препарата тубазида). Сидопирин, содержащий Fe(3+) в комплексе с биолигандом пиридоксином, подавляет высвобождение меди из нативного комплекса, защищая соединительные ткани от разрушения. Известно также, что нитропруссид натрия  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ , который известен с 50-ых годов XX в., служит средством для понижения артериального давления, так как этот препарат расслабляет мускулатуру сосудов. Комплексы Co и Ni с тиосемикарбазами и основаниями Шиффа проявляют слабые бактерицидные свойства.

Особую роль в последние 30 лет приобрели комплексные соединения платины, применяемые для лечения онкологических заболеваний. Первым препаратом был комплекс цис-дихлородиамминплатина (ЦДДП), предложенный в 1969 г. Розенбергом и Ван Кампом. В последующие годы были синтезированы и исследованы сотни комплексов платины и других металлов VIII группы, но лишь единичные из них проявляли заметную противоопухолевую активность. Так, например, были получены и опробованы в клинических испытаниях для лечения карциномы Эрлиха оксиды, галогениды, цианиды, аммины Cu, Pb, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Ru, Rh, Os. Оказалось, что лишь слабую активность проявляют соединения Pb, Cr и Mn. Лучшими канцеростатиками были признаны только соединения платины, которые позволяют в 80 – 90% случаев продлить жизнь пациентам. Мишенью действия платиновых препаратов является ДНК (рис.15).

Было доказано, что плоские комплексы платины внедряются между нитями ДНК, распирая их и предотвращая нежелательное деление и рост клеток. Отмечено, что наличие у  $\text{Pt}^{2+}$  конфигурации  $d^8$  требует квадратноплоской конфигурации комплекса. Такая же конфигурация может быть у комплексов Pd(2+), Au(3+), Rh(1+), Ir(1+), но эти ионы либо легко восстанавливаются, либо стремятся перейти в неплоский координационный полиэдр.

Координационные соединения Pd с аминокислотами, катехоламинами и некоторыми гетероциклическими азотсодержащими лигандами нашли применение в качестве эффективных иммуномодуляторов, способствующих восстановлению клеток после, например, радиационного поражения.



Фрагмент двойной спирали молекулы ДНК раковой клетки

Изменившаяся структура молекулы ДНК под действием «цисплатина»

**Рис. 15. Действие цисплатина на ДНК живой клетки.**

Для координационных соединений металлов VIII группы отмечена также бактерицидная активность: это  $K_3[Rh(NO_2)_6]$ , транс- $[RhCl(py)_4]Cl \cdot H_2O$ ,  $K_2[RuCl_5(NO)]$ ,  $(NH_4)_2[IrCl_6]$ ,  $[Pd(NH_3)ox]$ ,  $[Pd(Q)_2] \cdot 2H_2O$  ( $Q$  = меркаптопурин или др. гетероциклический амин),  $(NH_4)_2[OsCl_6]$ .

### 7. Заключение

Как мы видим, в настоящее время бионеорганическая и особенно биокоординационная химия интенсивно развивается и востребована самой жизнью. Залогом успехов этой области науки является совместная научная деятельность химиков, биологов, медиков, фармацевтов, экологов на базе самых современных методов исследования координационных соединений.

### 8. Литература

1. К.Б.Яцимирский. Введение в бионеорганическую химию. Киев. Наукова думка. 1976.
2. М.Хьюз. Неорганическая химия биологических процессов. М.Мир. 1983.
3. R.J.P.Williams. Missing information in bio-inorganic chemistry. *Coord. Chem. Rev.* 1987, v.79, №3, p. 175 – 193.
4. R.J.P.Williams. Bio-inorganic chemistry. Its conceptual evolution. *Coord. Chem. Rev.* 1990, v.100, p.573 – 610.
5. Ei-Ichiro Ochiai. Principles in bioinorganic chemistry. *J.chem.educ.* 1978, v.55, №10, p.631 – 633.
6. Ei-Ichiro Ochiai. Environmental bioinorganic chemistry. *J. Chem. Educ.* 1974. V.51. №4. p.235 – 238.
7. Добрынина Н.А. Биологическая роль некоторых химических элементов. Химия в

- школе.1991. №2. С.6 – 14.
8. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: добро и зло. Соросовский образовательный журнал (SEJ). 1996. №3(4). С.4.
  9. Miessler G.L., Tarr D.A.. Inorganic chemistry. Prentice-Hall. Int.Ed. 1991. Ch.15.
  10. Nelson P.G.. Important elements. J.Chem. Educ. 1991.v.68, №9, P.732 – 737.
  11. Bowen H.J.M. Environmental Chemistry of Elements. Academic Press, London, 1979.
  12. Yam V.W.-W., Lo K.K.-W. Recent advances in utilisation of transition metal complexes and lanthanides as diagnostic tools. Coord. Chem.Rev., V.184, p.157-240.
  13. K.Unverferth. Pharmacologische Eignung von Anorganika. Mitteilungsbl.Chem.Ges.DDR.1990.B.37, №1, S.8 –13.
  14. Shriver&Atkins. Inorganic Chemistry. 4<sup>th</sup> Edition. (P.Atkins, T.Overton, J.Rourke, M.Weller, F.Armstrong). Oxford, University Press, 2006.
  15. Ю.М.Киселев, Н.А.Добрынина. Химия координационных соединений. М. Academia, 2007 г., гл.6.