

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В БИОНЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ВВЕДЕНИЕ

Организм представляет сложным образом организованную систему, функционирование компонентов которой осуществляется в тесной взаимосвязи. Конечно, основное место в живых объектах занимают сложные органические молекулы, однако их предназначение не может быть реализовано без определенного содействия ряда низкомолекулярных веществ, среди которых особо выделяются вода (как среда, составляющая около 70 % массы человеческого тела) и неорганические катионы и анионы, роль которых трудно переоценить.

Биохимия рассматривает закономерности строения, распределения и превращения химических соединений в процессе жизнедеятельности организмов. Это значит, что данная наука среди учений о живом во многом работает на определяющем уровне организации материи.

Бионеорганическая химия как один из разделов биохимии исследует структуру и функциональную активность комплексов ионов металлов с разнообразными лигандами, рассматривая те же проблемы, но под другим углом, поскольку в подавляющем большинстве процессов участвуют комплексы биомолекул. Как самостоятельная дисциплина бионеорганическая химия сформировалась в 70-е гг. XX в. Эта наука широко использует представления квантовой механики, химии координационных соединений и наук о живом.

Важность биокоординационных исследований точно подчеркнул Дж. Вуд: «Если вы полагаете, что биохимия – это органическая химия живых систем, то вы ошибаетесь, биохимия – это координационная химия живых систем». Плодотворность такого подхода для фундаментальных исследований и прикладных разработок заключается в том, что он позволяет использовать координационные соединения в качестве моделей биологических систем. Организм представляет систему множества комплексообразователей и лигандов, с определенным соотношением между ними. Нарушение баланса компонентов (металлолигандного гомеостаза) приводит к развитию патологических состояний. Поэтому изучение процессов взаимодействия «металл–лиганд» является ключом к поиску новых лекарственных средств. Отметим, что в процессах обмена веществ фундаментальную роль играет биокатализ, причем около 30 % компетентных молекул составляют металлоферменты, и доступное искус-

ственное воссоздание подобных систем способно произвести технологическую революцию.

В составе живых организмов обнаружено свыше 60 химических элементов, роль в жизнедеятельности и содержание которых неодинаковы. Шесть из них – C, N, H, O, P, S – образуют основу живой материи (органогены). Еще десять элементов крайне важны для поддержания структуры и функциональной активности биополимеров – это так называемые металлы жизни: Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Mn, Cu, Co, Mo. Функции остальных пока окончательно не установлены.

Ключевая роль в функционировании живых систем принадлежит воде, которая составляет 70 % массы человеческого тела (из них 2/3 – внутриклеточная и 1/3 – внеклеточная вода). Отмечено, что чем моложе организм или орган, тем выше содержание воды в нем; это коррелирует и с интенсивностью клеточных процессов. В структурном отношении вода – динамичная система ассоциатов со средним временем жизни между актами перестройки 10^{-10} с. Процесс растворения веществ изменяет состояние воды в связи с реструктуризацией водородных связей. Так, в поле действия иона происходит ориентация диполей с образованием гидратной оболочки. Роль такого взаимовлияния велика при формировании третичной структуры биополимеров, когда гидрофобные группы локализуются внутри образования, а гидрофильные – экспонированы наружу и подвергаются сольватации. Вода легко включается внутрь надмолекулярных биокомплексов. Расчеты показали, что в клетке на молекулу нуклеиновой кислоты приходится 10^5 молекул воды, на молекулу белка – 10^4 молекул воды, а на молекулу липида – 10^3 молекул воды. Следовательно, она не может рассматриваться как инертная среда, а представляет собой структурный элемент – «матрицу жизни». Вода формирует единую внутриклеточную структуру, обеспечивая упорядоченность биохимических процессов. Поступление воды регулирует функциональную активность органелл. Нельзя не отметить ее транспортные и терморегулятивные функции, а также функции среды протекания химических процессов и их участника. Человек теряет в среднем 2,5 л воды в сутки, 6/7 из них восполняется с пищей, а оставшая часть – за счет продуктов обмена веществ. Регуляция водного обмена контролируется диуретическим гормоном и вазопрессином (антидиуретическим гормоном). Кроме того, специфично влияние ряда ионов: ион Na^+ вызывает задержку воды в тканях, а ионы K^+ и Ca^{2+} оказывают обратный эффект. Что же касается сухого вещества, то около 50 % его приходится на белок, 25 % на нуклеиновые

кислоты, 10 % на углеводы, 7 % на липиды и 8 % на минеральные вещества.

БИОМЕТАЛЛЫ

К биометаллам относят наиболее важные для организма – Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Mn, Cu, Co, Mo (некоторые исследователи склонны включать в данную группу также V, Ni, Cr). Содержание биометаллов в организме человека массой 70 кг приведено в табл. 1.

Таблица 1

Относительное содержание химических элементов в организме млекопитающих

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

Эти элементы распространены неравномерно, о чем свидетельствуют величины их относительной концентрации в крови (см. табл. 2, а также раздел 2.1, задание 30). Следует отметить, что содержание веществ заметно изменяется в течение жизни. Почки выводят продукты метаболизма, однако механизм клубочковой фильтрации весьма экономен, в результате лишь 1 % жидкости, профильтрованной клубочками, превращается в мочу. Это препятствует выведению значительного количества любого из биометаллов за сутки, и их потеря может быть восстановлена за счет поступления с пищей.

Концентрации ионов *d*-элементов в организме поддерживаются постоянными за счет существования механизма металлолигандного гомеостаза, основные звенья которого – всасывание, распределение, транспорт, депонирование и элиминация. Параметры всасывания и элиминации в норме сбалансированы, т. е. при уменьшении поступления в организм того или иного микроэлемента снижается его выведение, и наоборот. Для поддержания постоянной концентрации ионов металлов в организме существуют *депонированные и транспортные формы*. Например, железо в организме млекопитающих депонируется в составе ферритина – водорастворимого белка, в котором находится мицеллярное ядро неор-

ганического соединения железа(III). В депонированной форме находится около 25 % железа. Регуляция металлолигандного гомеостаза осуществляется с помощью нервной, эндокринной и иммунной систем. Рассмотрим кратко биологическую роль биометаллов, их сродство к координированию с лигандами (табл. 2).

Таблица 2

Положение в периодической системе, биологическая роль и способность к комплексообразованию металлов, необходимых для организма человека

Металл	Положение в периодич. системе и электронная структура	Биологическая роль	Донорные атомы – предпочитаемые центры координации	Содержание в 70кг веса человека, г	Концентрация в цельной крови взрослого человека, мкМ
Na K	Группа IA, s^1	Перенос заряда, осмотическое равновесие	O	70 250	85200 44500
Mg Ca	Группа IIA, s^2	Образование костной системы, “триггерные” реакции	O	42 1700	1570 2420
Mn Fe Co Cu Mo	Первый переходный ряд	Катализ редокс-реакций, образование активных центров ферментов	O N, O N, O N, S S	<1 7 <1 <1 <1	2.18 8590 0.71 14.8
Zn	Группа IIB, d^{10}	Катализ с участием кислоты Льюиса	N, S	<1	138.4

Из щелочных металлов наиболее важны **натрий** и **калий**. Как известно, они не образуют прочных комплексов, однако формируют ассоциаты по механизму ион-дипольного взаимодействия. Так, из-за большей поверхностной плотности заряда радиус гидратированного иона натрия выше, чем гидратированного иона калия. Ион Na^+ – основной внеклеточный катион организма, тогда как ион K^+ – внутриклеточный (табл. 3). Несмотря на сходство в химическом поведении, эти ионы демонстрируют биологический антагонизм. Данные биометаллы – ключевые элементы в поддержании осмотического давления, передаче нервного импульса, регуляции мышечных сокращений. Их источником для ор-

ганизма служит растительная пища; а натрий, кроме того, поступает с поваренной солью. Потери связаны с потоотделением (хлорид натрия) и мочеотделением (ураты и лактаты калия и натрия).

Процесс жизни связан с поддержанием неравновесного состояния. В отношении данных металлов таковым является их распределение относительно клеточных мембран. Наиболее изучен энергозависимый Na^+/K^+ -насос в клетках животных, благодаря которому в клетке поддерживается большая концентрация ионов K^+ и меньшая ионов Na^+ по сравнению с окружающей средой, и на этот процесс затрачивается энергия АТФ.

Таблица 3

Ионный состав межклеточной и внутриклеточной жидкости

Ионы	Межклеточная жидкость С, ммоль/л	Внутриклеточная жидкость С, ммоль/л
Натрий	145	10
Калий	4	160
Кальций	2.5	1
Магний	1	13
Хлорид	114	3
Фосфаты	1.1	55.6
Гидрокарбонат	31	10
Сульфат	0.5	10

Ионы щелочноземельных биометаллов **магния** и **кальция** менее поляризуемы по сравнению с ионами Na^+ и K^+ и могут образовывать комплексные соединения с координационным числом 6. Химические связи во многих соединениях магния носят ковалентный характер. Ионы Mg^{2+} участвуют в формировании третичной структуры ДНК, передаче нервного импульса, активируют ряд ферментов (гексокиназу и другие трансферазы фосфатов, аргиназу, лигазы в синтезе нуклеиновых кислот). Ионы Ca^{2+} необходимы для формирования костной ткани, в процессе лактации, при реализации сердечных сокращений, а также являются фактором свертывания крови и активизируют ряд ферментов. Уровень кальция регулирует специальный гормон – кальцитонин. Источник данных биометаллов – растительная пища, а кальция – еще и молочные продукты.

Несмотря на разнообразие возможных степеней окисления, **марганец** в живых организмах представлен комплексами Mn(II) и Mn(III) с координационным числом 6. Отмечено его повышенное сродство к карбоксильным и фосфатным группам, а также некоторая функциональная взаимозаменяемость с магнием. Марганец необходим для работы таких ферментов, как аминоксилотрансфераза, карбоксилаза, метаболон цикла

Кребса. Поступление марганца в организм происходит с растительной пищей.

Железо – важнейший биометалл; для его биокоординационных соединений характерны две степени окисления – Fe(II) и Fe(III), а также координационное число 6. Распределение железа в организме человека следующее: в составе гемоглобина – 70 %, оксидоредуктаз – 15 %, ферритина и гемосидерина – 15 %. Суточная потребность в железе составляет около 30 мг и восполняется за счет мясных продуктов. Недостаток железа приводит к развитию железодефицитных анемий, избыток – к сидерозу. Основные функции биокомплексов железа(II, III) – участие в транспорте кислорода, работе ферментных систем и электрон-транспортных цепей. Степень окисления железа в биокомплексах зависит от выполняемой роли (+2 в гемоглобине, +3 в оксидазах и переменная – в цитохромах).

Кобальт в организме находится в виде комплексов Co(II) с координационным числом 4 или 6 и Co(III) с координационным числом 6. Этот биометалл входит в состав витамина B₁₂, и его нехватка приводит к развитию анемий. Источники этого биометалла – растительная пища и печень животных. Важнейшей функцией Co(II) является активация ферментных систем, таких как альдолаза, карбоангидраза. Установлена возможность обратимого транспорта кислорода с участием ионов Co(II), а также их участие в протеолизе.

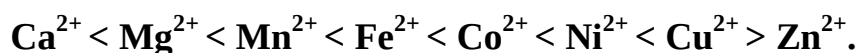
Медь в организме также обнаружена в двух степенях окисления – Cu(I) с координационным числом 2 или 4 и Cu(II) с координационным числом 4 или 6. Данный элемент депонируется в печени и является центральной частью оксидоредуктаз (аскорбатоксидазы, полифенолоксидазы). Обнаружен фунгицидный эффект соединений Cu(II).

Цинк существует в биосистемах только в виде комплексов Zn(II) (тетраэдрические с координационным числом 4 или октаэдрические с координационным числом 6). Этот биометалл представлен как в растительных, так и в животных объектах и, как правило, поступает с пищей в достаточных количествах. Цинк участвует в формировании мультимеров белковых молекул, активирует ряд ферментов (карбоксипептидазу, ДНК-полимеразу).

Несмотря на многообразие степеней окисления **молибдена**, в организме доминируют оксокомплексы Mo(VI). Данный биометалл активирует ксантиноксидазу – важнейший фермент в обмене азота. Отмечена также роль ионов молибдена в формировании связи между флавиновым коферментом и апоферментами.

Основные примеры участия биометаллов в различных биологических процессах:

1. Реализация механизмов запуска и контроля. Ионы Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} регулируют мышечные сокращения, выделение гормонов и медиаторов, причем, ионы K^+ и Mg^{2+} , являясь внутриклеточными катионами, стабилизируют архитектуру клетки и активируют ряд ферментов. Напротив, ионы Na^+ и Ca^{2+} – внеклеточные катионы и по своим функциям во многом противоположны химическим аналогам.
2. Контроль структуры биополимеров и протекания матричных процессов. Ионы Mn^{2+} , Mg^{2+} и Ca^{2+} чрезвычайно важны для поддержания определенной конформации нуклеиновых кислот. Ионы Mg^{2+} и Ca^{2+} участвуют в упрочнении многочисленных липопротеиновых мембран. Эти биометаллы выполняют роль матрицы для ориентации функциональных групп при ферментативном катализе по типу E-M-S (где E – фермент, M – ион металла, S – субстрат) с участием аргиназы и ряда карбоксилаз.
3. Биометалл – кислота Льюиса. В этом случае следует учитывать предпочтительную координацию к определенным донорным центрам и поляризацию лиганда в результате образования координационной связи. Для этой цели подходит эмпирический **ряд Ирвинга–Уильямса**:



4. Катализ окислительно-восстановительных реакций. В этом аспекте выделяется группа переходных металлов, способных реализовывать несколько стабильных степеней окисления – Fe(II, III) , Cu(I, II) , Co(II, III) , Mo(IV, VI) . В качестве примеров достаточно назвать такие железосодержащие системы, как каталаза и цитохромы, или медьсодержащие – супероксиддисмутаза и цитохром c -оксидаза.
5. Транспорт и депонирование металла. Для транспорта биометаллов служат специальные белки (для железа – трансферрин, меди – церрулоплазмин), а их депонирование происходит в ряде органов, основной из которых – печень, где, например, железо находится в составе ферритина, а медь, цинк – в составе металлотионеинов).

ВЗАИМНАЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ И СРОДСТВО БИОМЕТАЛЛОВ И ЛИГАНДОВ. ПРИНЦИП ЖМКО

В организме присутствует огромное количество потенциальных комплексообразователей и лигандов. Количественное квантовохимическое описание является более точным и универсальным, однако сложность

структуры объектов и разнообразие процессов жизнедеятельности выступили предпосылкой разработки полуэмпирических концепций, характеризующих взаимную избирательность и сродство иона металла и лиганда при образовании координационной связи типа $M \leftarrow :L$ на качественном уровне. В этой связи наиболее важны следующие аспекты:

- установление групп полифункциональной биомолекулы, с которыми координирован ион металла;
- контроль конкурентных процессов с участием различных биолигандов (в том числе и лекарственных средств) за данный металл в терапевтических или диагностических целях.

Одним из наиболее продуктивных подходов в данной области является использование принципа жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) Р. Пирсона. Согласно этому принципу кислотно-основные взаимодействия протекают таким образом, что жесткие кислоты предпочтительно связываются с жесткими основаниями, а мягкие кислоты – с мягкими основаниями.

При отнесении соединений к той или иной группе учитывают их химический состав, электронное строение и сравнительную устойчивость образуемых ими комплексов: $A + :B \rightleftharpoons A : B$ (где А – кислота Льюиса, В – основание Льюиса) (табл. 4).

Таблица 4

Характеристики кислот и оснований согласно принципу ЖМКО

Тип	кислоты	основания
жесткие	акцепторы; имеют высокие положительные заряды, низкую поляризуемость, низкую энергию НСМО; трудно восстанавливаются	доноры; имеют низкую поляризуемость, высокую электроотрицательность, низкую энергию ВЗМО; трудно окисляются
мягкие	акцепторы; имеют более низкие положительные заряды, высокую поляризуемость, высокую энергию НСМО; легко восстанавливаются	доноры; имеют высокую поляризуемость, низкую электроотрицательность, высокую энергию ВЗМО; легко окисляются

Предпочтительное связывание одноименных реагентов объясняется тем, что наиболее эффективно взаимодействие близких по энергии орбиталей. В случае жестких реагентов реализуется преимущественно электростатическое взаимодействие, а для мягких – ковалентное. Сопоставление устойчивости комплексов по отношению к базовым представителям (H^+ , CH_3Hg^+ , F^- , I^-) позволило разделить кислоты и основания на группы. В табл. 5 приводятся примеры основных групп.

Принцип ЖМКО хорошо зарекомендовал себя при учете специфических взаимодействий, рассмотрении конкурирующих процессов, объяс-

нении связывания ионов металла в биологических системах. Так, рост степени окисления металла повышает его жесткость по данной классификации. Замечено, что различные окислительные состояния стабилизируются соответствующими лигандами.

В связи с этим следует указать на такое явление, как симбиоз лигандов. Он состоит в преимущественном включении в состав комплекса лиганда, близкого по степени жесткости или мягкости уже находящимся в координационном узле лигандам. Таким образом, щелочные и щелочно-земельные биометаллы предпочтительно образуют комплексы с водой, неорганическими анионами (CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , SO_4^{2-}) и карбоксилсодержащими органическими веществами (лактатом, глутаматом). Переходные же металлы имеют сродство к азотсодержащим и серосодержащим молекулам, причем природа наиболее эффективной донорной группы зависит от степени окисления комплексообразователя.

Таблица 5

Классификация жестких и мягких кислот и оснований

Тип	кислоты	основания
жесткие	H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Al^{3+} , Ti^{4+} , BF_3 , AlH_3 , CO_2 , RCO^+ , HHal , SO_3 , UO_2^{2+}	F^- , Cl^- , OH^- , H_2O , ROH , CH_3CO_2^- , NH_3 , ClO_4^- , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , NO_3^-
промежуточные	Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , C_6H_5^+ , R_3C^+ , NO^+ , SO_2 , $\text{B}(\text{CH}_3)_3$	анилин, пиридин, N_3^- , Br^- , NO_2^- , SO_3^{2-}
мягкие	CH_3Hg^+ , Cu^+ , Ag^+ , Cd^{2+} , Hg^+ , Hg^{2+} , R^+ , BH_3 , Hal^+ , I_2 , карбены, хиноны	I^- , H^- , CO , CN^- , R_3P , R_2S , RSH , SCN^- , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, алкены, арены

На основании данного подхода легко объяснить хорошо известную токсичность соединений ряда тяжелых металлов – так называемых тиоловых ядов (кадмия, свинца, ртути). Они прочно блокируют тиольные функции в активных центрах многих ферментов, а в организме в норме отсутствуют соединения, способные конкурировать с ними. Вышесказанное подтверждает прогностическую эффективность принципа ЖМКО.

При рассмотрении других аспектов взаимодействия «металл–лиганд» следует отметить, что ион металла может изменять избирательность органического лиганда:

- влияя на распределение электронов в лиганде;
- повышая реакционную способность активного центра лиганда;
- вызывая изменение конформации лиганда;
- обеспечивая возможность присоединения или отрыва электрона;

- увеличивая липофильность лиганда и, следовательно, его способность проникать в живую клетку.

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА КАК БИОЛИГАНДЫ

Основным неорганическим биолигандом является вода. Этот уникальный растворитель обладает достаточно высокой донорной способностью при координации. В данном процессе весома роль кислотности среды. Так, при понижении pH протоны эффективно конкурируют с ионами металла за молекулы воды, и молекула воды вытесняется из комплекса ацидолигандами, а при повышении pH в системе появляется другой потенциальный донор – ион OH^- . Образование координационной связи облегчает диссоциацию воды по кислотному типу, что может вести к гидролизу. Результатом гидролиза должно быть образование малорастворимых основных солей и гидроксидов металлов. Так, в соответствии с величинами их произведений растворимости при $\text{pH}_{\text{крови}}=7,4$ ионы Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} должны перейти в осадок. Однако этого не происходит, поскольку большинство биометаллов в организме связано в различные комплексы с другими биолигандами, и аквакомплексы не являются доминирующими. Вероятно, аквакомплексы представляют собой временную форму связи биометалла, важную в ряде биохимических процессов. В качестве примера жизненно важных гидроксокомплексов можно назвать гидроксоапатит, гидроксокобаламин, ферритин.

Ион хлора Cl^- – основной внеклеточный анион. Соответственно, велика его роль в поддержании осмотического давления и мембранного равновесия. Этот ион необходим и для генерации соляной кислоты желудочного сока. Другие галогенид-ионы представлены в организме в меньших количествах, но выполняют не менее важные функции. Так, ионы фтора F^- необходимы для нормального формирования костной ткани, в особенности зубов, где он концентрируется в виде фтороапатита. Для ионов брома Br^- отмечено седативное действие. А ионы иода I^- после органификации входят в состав тиреоидных гормонов (тироксина, трийодтиронина).

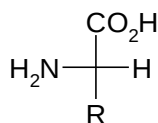
Анионы угольной кислоты непрерывно образуются в результате катаболизма сложных органических веществ. Возникает даже проблема их утилизации, которая решается газообменом в легких. Необходимая скорость установления равновесия $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ поддерживается специальным ферментом – карбоангидразой. Карбонат- и гидрокарбонат-ионы реализуют буферное действие в крови. Однако их координаци-

онное сродство невелико и проявляется лишь при взаимодействии с рядом жестких акцепторов. Данное утверждение справедливо и по отношению к большинству других оксоанионов.

Одну из буферных систем организма образуют и анионы фосфорной кислоты. Они играют важнейшую роль в метаболизме углеводов. Ряд связей фосфата с органическими радикалами – макроэргические, что используется для конденсации и трансформации энергии. Сульфат-ионы также внутриклеточные, и сульфатная конъюгация представляет собой один из важнейших путей солюбилизации ксенобиотиков для облегчения их выведение из организма.

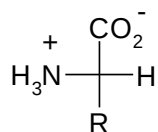
АМИНОКИСЛОТЫ КАК БИОЛИГАНДЫ

Во всех природных объектах обнаружены аминокислоты, являющиеся, с одной стороны, строительными блоками для белков, а с другой, – самостоятельными лигандами. Этот набор практически постоянен и включает около 20 различных молекул. Анализ структуры таких аминокислот показал, что они являются первичными α -аминокислотами и принадлежат к L-ряду:



D-аминокислоты в природе – редкое явление (они участвуют в построении бактериальной клеточной стенки), что является важным моментом для функционирования стереоспецифических ферментов.

Аминокислоты – кристаллические вещества с достаточно высокой температурой плавления, растворимы в воде. В биологических условиях основной формой их существования в растворе является цвиттер-ионы:



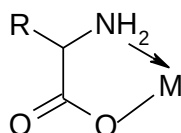
Некоторые аминокислоты – изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Met), фенилаланин (Phe), треонин (Thr), триптофан (Trp), валин (Val) – незаменимыми и должны поступать в человеческий организм с пищей, поскольку не могут в нем синтезироваться. Частично заменимыми являются аргинин (Arg) и гистидин (His), условно-заменимым – цистеин (Cys). Аминокислоты участвуют в синтезе белка и других анаболических процессах, а также в катаболических процессах,

причем, конечным продуктом их деструкции в печени является мочеви-на.

Отметим, что комплексообразование с биолигандами используется в химическом анализе с середины XIX века, когда была разработана би-уретовая проба. В составе любой аминокислоты есть, по меньшей мере, два донорных центра – карбоксильная и аминогруппы. Кроме того, в бо-ковой цепи могут содержаться карбоксильные, гидроксильные, тиоль-ные и аминогруппы. Такое строение молекул обуславливает возмож-ность хелатирования при взаимодействии с ионами металлов, а в случае участия боковых групп дентатность лиганда может превышать 2. В бо-ковой цепи природных аминокислот присутствуют следующие донор-ные центры:

- карбоксильная группа (аспарагиновая и глутаминовая кислоты);
- гидроксильная группа (серин, треонин, тирозин);
- серосодержащие группы (цистеин, цистин, метионин);
- азотсодержащие группы (аргинин, лизин, гистидин).

Эффективность координации аминокислот сильно зависит от pH сре-ды, поскольку протоны способны конкурировать с биометаллом за ли-ганд. Поэтому в кислой среде, когда большинство вышеуказанных групп протонировано, комплексообразование протекает менее интенсивно. В большинстве случаев аминокислоты образуют хелатные комплексы, со-держащие следующий фрагмент:

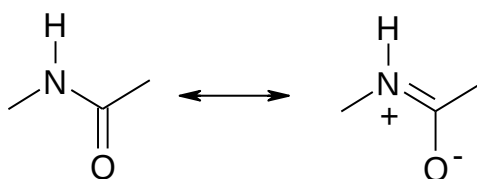


Образование хелатного комплекса предполагает выигрыш в энтро-пии, поэтому случаи, когда аминокислоты выступают как монодентат-ные лиганды, достаточно редки и реализуются только при особых пред-почтениях, которые можно объяснить с позиций концепции ЖМКО. Так, исследованы устойчивые комплексы Ag(I) и Pt(II) , где аминокислота связана с ионом металла посредством аминогруппы. Напротив, только карбоксильная группа задействована в ряде комплексов Ca^{2+} и Mg^{2+} , а также при низких значениях pH, когда аминогруппа протонирована. Карбоксильная группа способна также участвовать как мостиковая в сложных комплексах и как бидентатный лиганд, однако образующийся четырехчленный цикл не слишком стабилен. Следует подчеркнуть, что поведение аминокислоты в качестве лиганда в значительной степени

обусловлено и природой металла-комплексобразователя в соответствии с концепцией ЖМКО.

ПЕПТИДЫ КАК БИОЛИГАНДЫ

Усложнение организации молекул при переходе от аминокислот к их олигомерам (пептидам) накладывает отпечаток и на характер комплексобразования с их участием. Для понимания причин таких изменений следует обратиться к их структурным особенностям. В пептиде карбоксильная группа и аминогруппа, являющиеся концевыми, разделены значительным числом атомов, что накладывает конформационные ограничения и повышает роль боковых групп при комплексобразовании. Следует отметить появление нового донорного центра – пептидной связи. Однако в силу ее плоской геометрии, транс-ориентации фрагментов и делокализации заряда данная группа не очень эффективна в качестве лиганда. Как правило, донорным центром пептидной связи выступает атом азота, хотя известен ряд примеров координации с участием атома кислорода:



Рассмотрим роль боковых цепей аминокислот при комплексобразовании, тем более что она возрастает с ростом числа пептидных связей при переходе к белкам.

- **Карбоксильная группа (аспарагиновая (Asp) и глутаминовая (Glu) кислоты).** Тяготеет к связыванию с жесткими кислотами (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+}); эффективность взаимодействия падает с понижением pH.

- **Гидроксильная группа (серин (Ser), тирозин (Tyr), Thr).** Способна к депротонированию только в щелочной среде (на примере ограниченного количества комплексов Cu^{2+} и Zn^{2+}).

- **Серосодержащие группы (Cys, Met).** Образуют прочные комплексы с мягкими кислотами Льюиса, в особенности Cu(I) , Ag(I) , Cd(II) , Pt(II) ; особенно устойчивые комплексы дает цистеин, однако процесс часто осложнен протеканием побочной окислительно-восстановительной реакции: $2\text{M}^{n+} + 2\text{H}^+ + \text{RSSR} \rightleftharpoons 2\text{RSH} + 2\text{M}^{(n+1)+}$.

• **Азотсодержащие группы (Arg, His, Lys).** Образуют координационные связи с наибольшим числом биометаллов, но чаще всего – с Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II); препятствием служит кислотность среды, поскольку протонированные аминогруппы лигандами не являются.

В связи с этим пептиды образуют менее прочные комплексы по сравнению с входящими в их состав аминокислотами (таблица 6). Установлено, что различия в величинах констант постепенно нивелируются с ростом числа аминокислотных остатков, и самое резкое различие наблюдается между константами, соответствующими комплексам биометаллов со свободной аминокислотой и дипептидом.

При увеличении числа остатков в пептиде все большую роль играют внутримолекулярные взаимодействия. Сложившаяся структурная организация может благоприятствовать комплексообразованию, а вакантные места в координационной сфере иона металла, как правило, заполняют молекулы воды. Но верно и обратное: ион металла может стабилизировать структуру биологически важного пептида и помогать в реализации его функций.

Таблица 6

Общие константы устойчивости ($\log\beta$) комплексов глицина и олигопептидов на его основе с некоторыми биометаллами

Лиганд		$\log\beta$		
	Mg ²⁺	Co ²⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺
Gly	6.45	9.25	15.59	9.96
Gly-Gly	1.06	5.88	11.66	6.57
Gly-Gly-Gly	–	5.59	10.56	6.32

Есть множество примеров, иллюстрирующих насколько тонка взаимосвязь структуры и функции. Так, молекулы инсулина различных организмов отличаются одним аминокислотным остатком, что служит видовым признаком, а формирование активной формы данного гормона возможно лишь в присутствии ионов Zn²⁺. Еще пример такой взаимосвязи: при включении в молекулу гемоглобина одного “неверного” аминокислотного остатка (Val вместо Glu) происходит формирование дефектных эритроцитов, что приводит к тяжелому заболеванию – серповидно-клеточной анемии.

БЕЛКИ КАК БИОЛИГАНДЫ

По своему строению белковые молекулы – полипептиды. При обсуждении строения белковых молекул рассматривают четыре уровня организации (структуры):

- первичная – последовательность расположения аминокислотных остатков в полипептидной цепи;
- вторичная – способ пространственной организации полипептидной цепи; основную роль в ее формировании играют водородные связи;
- третичная – взаиморасположение в пространстве элементов молекулы; в ее поддержании участвует более широкий спектр сил: дисульфидные и водородные связи, электростатические и гидрофобные взаимодействия; т.е. уже здесь появляется вклад биометаллов в формировании структуры, например, аллостерическая регуляция активности ферментов;
- четвертичная – строгая организация субъединиц в эпимолекулу для ряда белков.

При соединении протомеров в мультимер огромна роль ионов металла, особенно на начальной стадии распознавания центров связывания.

Рассмотрим особенности строения белковых молекул, обеспечивающие их функции как биолигандов:

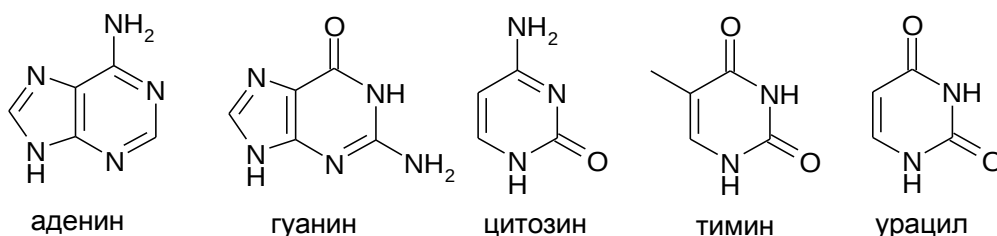
- роль пептидных групп и боковых радикалов аминокислотных остатков возрастает по сравнению с концевыми группами в связи с большой протяженностью полипептидной цепи;
- третичная структура подразумевает сближение в пространстве ряда функциональных групп, значительно отстоящих друг от друга в цепи; как следствие, в макромолекуле формируется ряд потенциальных донорных областей и иону металла предоставляется возможность выбора донорных центров;
- сочетание в белке аминокислотных остатков различной природы приводит к изменению зарядов функциональных групп и их донорной способности.

Основной конкурент биометаллов – протоны. Поскольку комплексообразование часто происходит в полости макромолекулы, где условия значительно отличаются от водной среды и реализуется десольватация, то проблематично исследовать процесс на модельных системах. На процесс влияет ионная сила среды и присутствие посторонних веществ, способных изменять третичную структуру белка.

Согласно данным литературы, наиболее изучены комплексы белков с Cu(II) и Zn(II), донорными центрами в которых являются боковые группы Cys, His, Arg и Glu. Следует отметить, что белковые комплексы – основная форма существования ионов металла в организме, поэтому они исследованы достаточно хорошо. Более подробно комплексы «металл–белок» и выполняемые ими в организме функции рассмотрены ниже.

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК БИОЛИГАНДЫ

Нуклеиновые кислоты – это макромолекулы, построенные из нуклеотидов, соединенных фосфодиэфирными связями. Последовательность нуклеотидов в составе цепи ДНК составляет сущность генетического кода. Рассмотрим структуры оснований из состава нуклеиновых кислот:



Основания связываются с углеводной частью (D-рибозой, 2-дезоксид-рибозой) β-гликозидной связью, образуя нуклеозид. Нуклеозид, в свою очередь, сочетаясь с одним или несколькими остатками фосфата в 3' или 5' положении, образует нуклеотид. Нуклеиновые кислоты отличаются углеводной частью, а также одним из пиримидиновых оснований (тимин в ДНК, урацил в РНК). Как правило, цепи РНК одноцепочечны, а ДНК – двуцепочечны, причем основания строго комплементарны.

Установлено, что ионы металлов необходимы для нормального функционирования нуклеиновых кислот и принимают активное участие в их реакциях. Одним из ключевых является вопрос о центрах связывания данных молекул с ионами металла и их взаимной конкуренции. Для азотистых оснований таковыми являются донорные атомы азота и кислорода. Нуклеозиды, кроме того, содержат гидроксильные группы углевода, а нуклеотиды – еще одну донорную группу – фосфатную. Следует отметить, что для свободных оснований комплексообразование активно происходит за счет вытеснения подвижного протона, а у их производных положения N-1 пиримидинов и N-9 пуринов лишены такой возможности.

Из-за большого количества донорных центров изучение комплексообразования в таких системах – непростая задача. Однако можно выделить следующие закономерности:

- по мере усложнения молекулы в ряду основание–нуклеозид–нуклеотид устойчивость образуемых комплексов возрастает (сравнение с нуклеиновыми кислотами здесь неправомерно в силу их полимерной природы);

- для большинства ионов металлов прочность координационной связи ослабевает в ряду фосфат > основание > углевод;

- среди молекул с различными основаниями устойчивость комплексов изменяется в ряду гуанин > цитозин > аденин > урацил ~ тимин;

- комплексы ДНК устойчивее аналогичных для РНК.

Для иллюстрации вышесказанного приведем величины констант устойчивости комплексов некоторых металлов с аденозином и его нуклеотидами состава 1 : 1 (табл. 7). Укажем на их соответствие ряду Ирвинга – Уильямса. Аналогичные данные получены для комплексов одного металла с различными основаниями. Так, для меди $\log \beta$ комплексов с аденозином равен 0,8, с цитидином – 1,6, а с гуанозином – 2,2.

В связи с особой важностью для организма изучены особенности комплексообразования молекул АТФ. Установлено, что:

- ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} преимущественно связываются с β - и γ -остатками фосфата;

- ионы Zn^{2+} , Mn^{2+} и Ni^{2+} связываются с атомом азота в положении 7 аденина; дополнительно возможно связывание с остатком фосфата;

- ион Cu^{2+} способен связываться еще и с гидроксильной группой углевода, а также выступать в качестве мостика между двумя молекулами.

Каждый этап выражения генетической информации в организме осуществляется с участием ионов металлов. *Репликация* представляет собой процесс полуконсервативного удвоения молекул ДНК на основе принципа комплементарности. Установлено, что для протекания полимеразной реакции помимо присутствия четырех нуклеотидов необходимо наличие в среде ионов Mg^{2+} . Один из ключевых ферментов процесса – ДНК-полимераза, содержит прочно связанные ионы Zn^{2+} , посредством которых реализуется связывание молекулы ДНК. Ионы же Mg^{2+} необходимы для присоединения нуклеозидтрифосфата к ферменту. В модельных экспериментах показано, что ионы Mg^{2+} могут заменяться ионами Mn^{2+} , однако при этом процесс дает сбой – происходит включение в состав растущей цепи ДНК рибонуклеотидов. Исчерпывающего объяснения данного факта не предложено. Кроме того, открыта система биосинтеза ДНК на РНК в качестве матрицы, где ключевую роль играет ревертаза – Zn-содержащий фермент, активируемый ионами Mg^{2+} и Mn^{2+} .

Таблица 7

Характеристики комплексов биометаллов с аденозином и его нуклеотидами

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

Транскрипция – процесс переписывания содержащейся в ДНК-матрице генетической информации в последовательность нуклеотидов в новообразуемой молекуле РНК. Основной фермент процесса – РНК-полимераза нуждается в содействии ионов металлов (Mg²⁺, Mn²⁺, Co²⁺). При этом, как и в предыдущем случае, ионы Mg²⁺ обеспечивают нормальное протекание процесса, а ионы Mn²⁺ неселективны и зачастую обуславливают гомополимеризацию рибонуклеотидов. Отметим, что в некоторых белковых факторах транскрипции содержится цинк(II). Кроме того, ряд ионов металлов определяет частоту экспрессии генов, участвуя в индукции или репрессии процесса транскрипции.

Трансляция – процесс синтеза белка на матрице РНК. Роль ионов металла в данном процессе – формирование необходимой конформации транспортной РНК и рибосом. Так, ионы Mg²⁺ необходимы для удержания субчастиц рибосом, и при отклонении в их концентрации наблюдается диссоциация или же, наоборот, агрегирование. Кроме того, в случае их высокой концентрации в среде усиливается ложное кодирование.

Рассмотрим особенности комплексов нуклеиновых кислот. Как отмечалось выше, основные центры связывания – фосфатные группы и азотистые основания, причем у пиримидинов особенно активно положение N-3, а у пуринов – положение N-7. В случае ДНК, как и для белков, общепринято рассматривать несколько уровней организации: первичная структура – последовательность нуклеотидов в цепи, вторичная – конформационная организация двойной спирали, третичная – форма существования молекулы в организме. Ионы металла необходимы для реализации последних двух структур. Установлено, что при снижении концентрации электролита ниже $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л, инициируется самопроизвольное раскручивание цепей ДНК. Протеканию этого процесса препятствуют ионы Mg²⁺ и Co²⁺, что объясняется их связыванием с фосфатными группами (в результате нейтрализуется их заряд и происходит стабилизация спирали). Напротив, ионы Cu²⁺, связываясь с азотистыми осно-

ваниями, нарушают систему водородных связей, дестабилизируют систему и вызывают раскручивание цепей. Более того, их присутствие препятствует ренатурации и новообразованию спиральных структур. Однако прямых доказательств этой роли *in vivo* не получено. Установлено, что ионы Mg^{2+} , Mn^{2+} и Ca^{2+} повышают порог термоденатурации ДНК. Ионы тяжелых металлов, такие как Ag^+ и Hg^{2+} , реализуют интеркаляцию, прочно встраиваясь в спиральную структуру между основаниями. Константы устойчивости комплексов различных металлов с ДНК лежат в пределах от 10^4 до 10^6 ; причем комплексы меди(II) и поливалентных катионов нерастворимы.

Отмечено положительное влияние ионов Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} и Co^{2+} на реактивацию денатурированных молекул РНК; как и в случае ДНК, ионы Cu^{2+} оказывают дестабилизирующее влияние. РНК более лабильный биополимер и ионы металла катализируют его деполимеризацию, причем в случае ионов Cd^{2+} и Zn^{2+} основной продукт – нуклеотиды, в случае Pb^{2+} – нуклеозиды, а для Al^{3+} и Bi^{3+} – олигомеры.

Ключевые ферменты обмена нуклеиновых кислот – нуклеазы, они также являются металл-зависимыми ферментами; причем для ДНКаз активаторы – ионы Mg^{2+} , Mn^{2+} и Co^{2+} , а для РНКаз – ионы Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} и Zn^{2+} .

Нуклеопротеины являются комплексами нуклеиновых кислот и белков. Это основная форма существования нуклеиновых кислот в клетке, играющая ключевую роль в стабилизации ДНК и регуляции передачи генетической информации. Поэтому последние годы данная группа соединений интенсивно изучается в связи с регуляцией активности генома.

Установлено, что белковая часть необходима для поддержания третичной структуры ДНК. Первый уровень сверхскрученного состояния нуклеиновой кислоты в хроматине поддерживается гистонами, удерживающими участок молекулы протяженностью около 200 нуклеотидных пар и образующими нуклеосомы. Аминокислотный состав гистонов обогащен остатками Lys и Arg, что приводит к положительному заряду макромолекулы при биологических значениях pH. Гистоны и ДНК соединяются ионными связями по типу белок(+)·НК(–) и силами слабых взаимодействий. Сам процесс перехода в суперспиральное состояние и обратно осуществляется с помощью специальных ферментов – топоизомераз. Очевидно, что гистоны блокируют транскрипцию, и некоторые исследователи полагают, что ионы металлов в конкуренции с ними обеспечивают дерепрессию генома.

УГЛЕВОДЫ КАК БИОЛИГАНДЫ

Комплексы природных углеводов с ионами металлов участвуют в жизненно важных процессах и поэтому вызывают повышенный интерес. Потенциальными донорными центрами в молекулах углеводов являются карбонильные и гидроксильные группы. Но поскольку углеводы в основном находятся преимущественно в циклической форме, то определяющая роль в координационном взаимодействии отводится гидроксильным группам. Выше при рассмотрении нуклеиновых кислот уже отмечалась невысокая устойчивость комплексов металлов с углеводным остатком. Основная причина – серьезные конформационные ограничения в таких системах. Углеводы в циклической форме – конформационно однородные системы. Следовательно, при взаимодействии с ионом металла-комплексобразователя, в отличие от конформационно лабильных аминокислот, взаимное пространственное расположение гидроксильных групп в цикле углевода строго детерминировано.

Даже если в системе разрешена инверсия цикла, то положение гидроксильных групп лишь изменяется между экваториальным и аксиальным, причем однозначным взаимозависимым образом. По сравнению, например, с боковыми цепями аминокислот, гидроксильные группы (кроме гликозидной и гидроксиалкильной групп) сахаров конформационно закреплены, что накладывает жесткие ограничения по взаимному соответствию иона металла и лиганда.

Комплексы моносахаридов изучались как в растворе, так и в твердой фазе. Установлено, что наиболее стабильны комплексы состава 1:1. При этом предпочтительна дентатность, равная 3 (триаксиальная и диаксиально-экваториальная ориентация гидроксильных групп) и 2 (вицинальные диолы).

Константы устойчивости комплексов с *s*-металлами лежат в пределах 10^{-1} – 10 , т. е. реализуется слабая, хотя и стереоспецифичная координация. В таких средах, как ацетон и диоксан, устойчивость комплексов возрастает из-за отсутствия конкуренции за ион металла со стороны молекул воды.

Для *p*-элементов предпочтительнее образуются координационные соединения их оксоанионов с углеводами. Хорошо изучены весьма устойчивые комплексы бора.

Но все же наиболее изучены комплексы *d*-металлов и особенно ионов Cu^{2+} . Пятичленные хелаты с константами устойчивости порядка 10^3 , образуемые Cu^{2+} , издавна используются в аналитических целях. И если в случае щелочных металлов связывание идет непосредственно с

гидроксильными группами, то для переходных металлов возможно и с алкоксидными.

Альдоновые, уроновые и альдаровые кислоты образуют устойчивые комплексы, в основном за счет карбоксильной группы (например, с ионами Ca^{2+}). Только в таких комплексах зафиксировано участие кольцевого атома кислорода.

При переходе к олигосахаридам устойчивость комплексов, как правило, падает. Исключение составляют циклодекстрины: в их гидрофобные полости способны входить уже существующие комплексы с образованием соединений включения.

Что же касается полисахаридов, то металлокомплексы их нейтральных представителей изучены слабо. В этом случае комплексообразование корректнее рассматривать как формирование структуры «гость–хозяин», т. е. соединения включения. Более разнообразна химия анионных полисахаридов, являющихся полиэлектролитами. Так, известна роль альгиновой и пектовой кислот в качестве детоксикантов при отравлениях тяжелыми металлами.

Среди природных аминосахаров наиболее изучены комплексы глюкозамина. В этих соединениях координационное взаимодействие реализуется с участием как amino-, так и гидроксильных групп. Получен следующий ряд устойчивости комплексов состава 1 : 1: $\text{Cu}^{2+} > \text{Pb}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Ca}^{2+}$. Важная составляющая гликолипидов и гликопротеинов – *N*-ацетилнейраминовая кислота – образует кальциевый комплекс, константа устойчивости которого равна $1,2 \cdot 10^2$.

Эндогенный антикоагулянт гепарин существует в организме и в виде комплексов щелочных и щелочноземельных металлов, характеризующихся неспецифичным связыванием, причем его прочность возрастает в ряду: $\text{Na}^+ < \text{K}^+ < \text{Mg}^{2+} < \text{Ca}^{2+}$. Такие компоненты межклеточного вещества и хрящевой ткани, как гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат, образуют похожие комплексы.

Известно, что помимо комплексообразования металлы переменной степени окисления способны вступать с углеводами в редокс-реакции. Эти процессы хорошо изучены для аскорбиновой кислоты. В этом случае комплексообразованию благоприятствуют планарность сопряженной системы и легкая депротонизация гидроксильных групп. При взаимодействии этой кислоты с высокочarged катионами процесс сопровождается окислением лиганда в дегидроаскорбиновую кислоту.

Обмен углеводов имеет выраженную катаболическую направленность и имеет основной целью получение энергии. В этом многостадий-

ном процессе задействовано множество металл-зависимых ферментов (в цикле Кребса).

Значимость комплексообразования в системе металл–углевод прослеживается в следующих направлениях:

- влияние на химические свойства: ионы металлов катализируют эпимеризацию сахаров, позволяют проводить направленное алкилирование и селективное окисление;
- реакции с участием комплексов: соединения участвуют в межфазном и энантиоселективном катализе;
- моделирование ферментов: комплексы циклодекстринов моделируют ряд гидролаз и оксидоредуктаз;
- аналитические методы, хроматографическое разделение;
- медико-биологические функции: открытие новых функций углеводов – сигнальных эффектов, и их применение в медицине.

ЛИПИДЫ КАК БИОЛИГАНДЫ

В отличие от рассмотренных выше классов липиды представляют собой крайне разнородную группу веществ, критериями отнесения к которой служат биологическое происхождение и растворимость в малополярных растворителях. Слабая растворимость в воде связана в определенной степени с низкой удельной долей гетероатомов, способных вызывать поляризацию в молекулах липидов. Поэтому они не слишком эффективны как лиганды для комплексообразования.

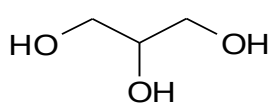
Простые липиды не представляют значительного интереса как потенциальные лиганды в связи со слабо выраженными донорными свойствами. К ним относятся:

- жиры – сложные эфиры высших жирных кислот и глицерина;
- воски – сложные эфиры высших жирных кислот и высших спиртов;
- стериды – сложные эфиры высших жирных кислот и полициклических спиртов.

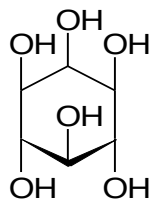
Только некоторые стероиды (гормоны, желчные кислоты) имеют потенциальные центры связывания в виде гидроксильных, карбонильных и карбоксильных групп.

Важнейшие группы сложных липидов – фосфолипиды и гликолипиды. Фосфолипиды представляют собой сложные эфиры многоатомных спиртов с высшими жирными кислотами, содержащие остатки фосфор-

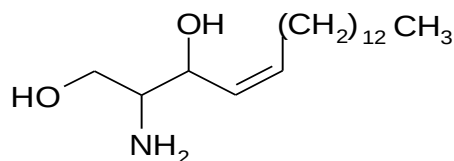
ной кислоты, которые могут быть связаны с добавочной группой. В их составе найдены следующие потенциальные лиганды:



глицерин



миоинозит



сфингозин

В гликолипидах углеводная компонента связана через остаток многоатомного спирта с высшей жирной кислотой. Естественно, что такое строение подразумевает наличие нескольких донорных центров, и сложные липиды способны выступать полидентатными лигандами. Основные группы здесь – гидроксильные и фосфатные, а также аминогруппы ряда аминоспиртов. Некоторые исследователи относят к липидам и важнейший гормон кальцитриол (производное кальциферола), регулирующий обмен кальция и синтез ангиотензина. В свою очередь, процесс свертывания крови включает каскад реакций, осуществление которых невозможно без присутствия фосфолипидов и ионов Ca^{2+} ; при этом ионы Ca^{2+} связывают фосфолипиды плазматической мембраны с рядом факторов свертывания, богатых остатками γ -карбоксиглутаминовой кислоты. Многие ферменты обмена липидов являются металл-зависимыми, например, ацил-КоА-синтетаза (K^+ , Mg^{2+}).

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ОБРАЗОВАНИЯ УСТОЙЧИВЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ

Множество исследований посвящено изучению факторов, определяющих взаимное сродство металла и лиганда при комплексообразовании. Природа реагентов и прочность образуемой связи могут быть обоснованы с использованием концепции ЖМКО; однако в ней рассматриваются преимущественно характеристики атомов, непосредственно образующих связь, хотя не меньшее значение при комплексообразовании имеют и пространственные факторы. Строение лиганда предполагает наличие подходящих донорных атомов и их соответствие требуемому геометрическому окружению иона металла-комплексообразователя. Здесь можно выделить два аспекта:

- начальную структурную организацию лиганда и возможность реализации требуемых конформаций молекулы;

- комплементарность, т. е. степень структурного соответствия центров связывания донора и акцептора.

Если размер пространственной области лиганда, где локализованы донорные атомы, слишком велик, то образуется малое количество координационных связей. Справедливо и обратное утверждение: металл не сможет проникнуть в слишком малую область. Концепция размерного соответствия широко используется как для объяснения координации в биосистемах, так и для разработки модельных систем (см. раздел 2.1, задание 52). Считается, что наиболее прочные комплексы с металлом образует лиганд с подходящим размером полости. Особенно хорошее соответствие наблюдается для конформационно жестких молекул и сложных трехмерных образований.

Однако оптимальное расстояние для реакционных центров – необходимое, но не достаточное условие для образования устойчивого комплекса. Важный фактор – топография иона металла-комплексобразователя, т. е. оптимальная форма координационного полиэдра. И если для щелочных и щелочноземельных биометаллов не существует жестких требований к форме полиэдра, то для переходных металлов направленность связей – определяющее условие стабильности комплекса.

Однако в связи с гипотезой размерного соответствия часто остается незамеченным такой важный фактор, как ориентация донорных атомов по отношению к ионам металла. Для ковалентных связей речь идет об орбитальном соответствии, а для ионных – об оптимальном электростатическом взаимодействии. И если связывание для полидентатных лигандов не приводит к сильному угловому напряжению, то образуется достаточно устойчивый комплекс. Так, установлено, что этилендиамин образует устойчивые пятичленные хелаты с ионами металла большого радиуса, а пропилендиамин – шестичленные хелаты с ионами малого радиуса. Исследование большого числа систем (в частности полиаминов и полиэфиров) привело к следующему обобщению: комплексы катионов большего размера сильнее дестабилизируются при увеличении числа звеньев в хелатном кольце. Наблюдается линейная корреляция между $\log K_{уст}$ и энергией указанных угловых напряжений. Таким образом, рассмотренные выше факторы позволяют учитывать и, по возможности, минимизировать структурные напряжения, возникающие в связи с деформациями длин связей, валентных и торсионных углов.

БИОКОМПЛЕКСЫ С МЕТАЛЛАМИ. МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТАЛЛОФЕРМЕНТОВ И ПРОЦЕССОВ С ИХ УЧАСТИЕМ

Актуальны в бионеорганической химии исследования, посвященные роли металлов в ферментативных процессах и сопоставлению металлоферментов с химическими комплексными катализаторами. Это направление реализуется на стыке собственно бионеорганической химии и гомогенного катализа (биокоординационный катализ) и наиболее интенсивно разрабатывается в последние десятилетия. Наряду с ним можно выделить и другие направления, связанные с замещением одних ионов металлов другими, моделированием ионофоров (переносчиков ионов) и переносчиков кислорода и др.

Существенным моментом в определении стратегии развития биокоординационного направления является неспособность традиционной фармацевтической химии ксенобиотиков (чужеродных для организма химических веществ, в том числе и многих лекарственных средств) полностью удовлетворить потребности общества в эффективных и безопасных лекарственных средствах. Поэтому проблема использования функциональных принципов живой природы приобрела острую актуальность. Так, многие из металлоферментов участвуют в действии органических лекарственных средств в качестве мишеней. Особое значение последнего фактора было подчеркнуто еще в начале XX века всемирно известным химиком, биологом, фармакологом, врачом Паулем Эрлихом в его определении биологически активных веществ: “*Corpora non actunt, nisi fixata*” (чтобы действовать на организм, молекула вещества должна быть связана с каким-то его рецептором). Освоение принципов функционирования биосистем обеспечивает возможность использования их в более простых химических молекулярно-организованных системах. Этот подход к решению поставленных задач получил название *химической биомиметики* (имитация, подражание живой природе). Термин «биомиметическая химия» ввел Р. Бреслоу (1972 г.) для определения области органической химии, которая имитирует природные реакции, ферменты, как средство расширения возможностей химии, поиска новых подходов синтеза полезных веществ. В дальнейшем это понятие вышло за рамки органической химии. Поэтому успешная разработка новых лекарственных средств во многом зависит от результатов исследований состава, структуры, механизмов действия металлоферментов и других биологически активных металлокомплексов в организме человека. Постепенно ученые получают с помощью физико-химических методов информацию о меха-

низме биохимических процессов, происходящих на молекулярном уровне, и могут направленно осуществлять молекулярный дизайн.

Биокомплексы с металлами в зависимости от их молекулярной массы делят на три группы:

- низкомолекулярные металлокомплексы (с аминокислотами, углеводами, аминами, анионами неорганических и органических кислот);
- металлокомплексы со средней молекулярной массой (с полипептидами, порфиринами, нуклеотидами, липидами и др.);
- высокомолекулярные биокомплексы (с протеинами, нуклеиновыми кислотами, полимерными углеводами и др.).

Биокомплексные соединения значительно различаются по устойчивости. Одни из них настолько прочны, что постоянно находятся в организме и выполняют определенную функцию. Роль металла в таких комплексах высокоспецифична: замена его даже на близкий по свойствам элемент приводит к значительной или полной утрате физиологической активности. Примерами таких соединений являются гемоглобин, витамины В₁₂, хлорофилл и некоторые металлоферменты, например, цитохромы. Известно, что порфирины настолько прочно удерживают железо, что не удастся обнаружить никаких признаков обмена его с радиоактивным изотопом.

В организме присутствуют и менее прочные комплексы, которые образуются только для выполнения определенных функций, после чего распадаются: например, образование между ионом металла и ферментом комплексного соединения в период осуществления катализа (см. раздел 2.1, задание 59). Активаторами ферментов наиболее часто выступают ионы металла, в частности Mg^{2+} , Mn^{2+} и Co^{2+} . Большинство таких ферментов обладают каталитической активностью, но без иона металла она ниже. Специфичность металлов в этих комплексах не выражена. Он может быть заменен на другой ион металла без потери физиологической активности.

К биологическим соединениям с невысокими значениями констант устойчивости можно отнести соединения, которые стабилизируют сложные структуры. Например, образование металлополинуклеотидных комплексов стабилизирует двойную спираль ДНК. Комплексы с ДНК (в основном с донорным атомом кислорода фосфатных групп, частично с донорными атомами азота оснований) образуют ионы Mn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} и Ni^{2+} ; они взаимозаменяемы.

Промежуточное положение между этими двумя группами биокомплексов занимают диссоциирующие металлоферменты. Ионы металлов в

этих комплексах выполняют функции кофактора (кофермента). Металл в качестве кофактора необходим примерно 12 % всех известных ферментов. Вводя термин кофермент, Бертран таким образом обозначил ионы Mn^{2+} – активатора β -галактозидаз. Еще пример: карбоксипептидаза в отсутствии иона металла неактивна, а максимальная активность достигается в присутствии иона Zn^{2+} . Итак, *с повышением прочности комплекса повышается специфичность его биологического действия.*

Основные представления о биологической роли наиболее важных металлокомплексов в организме включают:

- транспорт ионов металлов и других неорганических компонентов (трансферрин, альбумин, гемоцианин, гемоглобин и др.);
- катализ реакций гидролиза металлоферментами, содержащими кальций, магний, цинк, марганец (карбоангидраза, карбоксипептидаза и др.);
- катализ окислительно–восстановительных реакций металлоферментами, содержащими цинк, железо, медь, молибден, магний (дегидрогеназы, цитохромы, каталаза, пероксидаза, ферредоксин, церулоплазмин, аскорбиноксидаза и др.);
- перенос электронов (цитохромы, цитохромоксидаза и др.);
- перенос групп (киназы, цианокобаламин и др.);
- депо металлов в организме (ферритин, металлотионеин);
- активация и ингибирование ферментов (карбоксипептидаза, карбоангидраза, киназы);
- металлолигандный гомеостаз.

Транспортные белки охотно образуют комплексы с металлами. Так, сывороточный альбумин связывает до 50 % ионов Ca^{2+} в крови и переносит ионы Cu^{2+} из желудочно-кишечного тракта в печень. Обратное распределение ионов Cu^{2+} осуществляет церулоплазмин, а ионы Fe^{3+} транспортирует трансферрин. В переносе кислорода к тканям участвуют гемоглобин и миоглобин. В распределении веществ внутри организма огромное значение принадлежит мембранным белкам – поринам, образующим трансмембранные каналы, и транслоказам. Реализация функций сократительных белков (актина и миозина) зависит от присутствия низкомолекулярных активаторов (ионов Mg^{2+} , АДФ, Ca^{2+}).

Ферменты – это каталитически активные белки, реализующие определенные реакции в активном центре макромолекулы. В живых организмах действует большое число ферментов, в состав которых входят ионы металлов, выполняющие следующие функции:

- являются электрофильной группой активного центра фермента и облегчают взаимодействие с отрицательно заряженными участками молекул субстрата,
- формируют каталитически активную конформацию структуры фермента,
- участвуют в транспорте электронов (многоядерные комплексы);
- осуществляют аллостерическую регуляцию.

Как отмечалось выше, ионы некоторых металлов выступают как активаторы (эфффекторы) ферментов, не являясь обязательными участниками каталитической реакции. В таких случаях при катализе может образоваться несколько типов комплексов ферментов с металлами (см. раздел 2.1, задание 59), причем каталитическая активность существенно различается в зависимости от типа взаимодействия ионов металла с ферментами. Установлено, что ионы металлов делают более устойчивой ту форму активной области фермента, которая проявляет каталитическую активность. Металл в роли кофактора часто служит мостиком между субстратом и белком, причем последний способен активировать металл, акцептируя его свободные электроны. Образование избыточного положительного заряда на атоме металла приводит к тому, что электронная плотность смещается от субстрата к металлу. При этом уменьшение свободной энергии активации субстрата происходит за счет изменения его электронной структуры под действием металла.

Наиболее распространены в металлоферментах ионы двухвалентных металлов (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+}), однако встречаются одно- и трехзарядные катионы (Co^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{3+} , Cu^{+}). Реже встречаются металлоферменты, содержащие металлы в более высоких степенях окисления, в частности молибденсодержащие ферменты (ксантиноксидаза, нитрогеназа). Природа металла очень важна для каталитических свойств комплекса. Ясно, что эти металлы должны иметь, по крайней мере, две относительно стабильные степени окисления. Они должны образовывать комплексы с различным числом координированных лигандов, в том числе и относительно стабильные ненасыщенные комплексы.

Необходимым условием для большинства металлокомплексных катализаторов является наличие (или возможность создания) вакантного координационного места, в котором к нему присоединяется субстрат. Такие вакантные места существуют у координационно ненасыщенных комплексов, и именно поэтому эти комплексы могут быть активными катализаторами. Вакантные места у атома металла возникают при потере (диссоциации) связанных с ним лигандов. Блокирование этих мест обу-

словливает потерю активности фермента. Например, молекула синильной кислоты способна занимать вакантное место в координационной сфере железа в цитохромоксидазе, не затрагивая при этом четырех его связей с порфириновым фрагментом. Таким образом, фермент лишается возможности соединяться со своим субстратом, и дыхание угнетается. У многих видов это приводит к немедленной гибели организма.

Следовательно, к катализатору предъявляются разнообразные требования: *он должен связывать субстрат и тем самым активировать его, с другой стороны – эта связь не должна быть столь прочной, чтобы реагент не потерял способность вступать в дальнейшие превращения.* Каталитическими ядами выступают тяжелые металлы, блокируя сульфгидрильные группы в составе активных центров ферментов.

Ферментативные процессы в живых организмах осуществляются с чрезвычайно высокой эффективностью, которая, как правило, значительно выше достигнутой с помощью синтетических катализаторов. Так, в случае реакции переноса электронов разница в скоростях составляет в большинстве случаев 5–10 порядков. Так, ионы железа в составе каталазы ускоряют разложение пероксида водорода в 10^{10} раз по сравнению со свободными ионами металла. В отличие от многих химических реакций, требующих специфических условий (повышенной температуры, присутствия сильных кислот или оснований, иногда – безводных растворителей и отсутствия кислорода), ферментативные реакции осуществляются в весьма мягких условиях: при температуре близкой к комнатной, атмосферном давлении, в присутствии воды и кислорода воздуха и при сравнительно небольшой кислотности и основности среды.

К важнейшим преимуществам ферментативных катализаторов относятся их высокая субстратная специфичность (т. е. способность катализировать реакции только одного из близких по строению веществ), *исключительная селективность* (превращение затрагивает только строго определенные группировки и связи в молекуле субстрата), *строгая стереоспецифичность процессов.*

Эти свойства ферментов, отличающие их от обычных химических катализаторов, обусловлены рядом характерных особенностей их строения, которые вызывают участие в активации субстрата (одновременное или последовательное) многих групп активного центра фермента, выполняющих различные функции (связывание, ориентирование субстрата, активация отдельных связей, изменение конформации, перенос электрона, протона или других групп и т. д.). Сложная пространственная организация ферментов создает исключительно полное конформационное

соответствие субстрата и функциональных групп активного центра на всех стадиях процесса.

Общей чертой многих ферментных систем является широкое использование каталитических цепей с участием ряда ферментов, осуществляющих отдельные стадии процесса, в результате этого происходит существенное снижение активационных барьеров и наиболее полное использование энергии экзотермических стадий. При этом отдельные компоненты таких каталитических цепей расположены строго упорядочено, в определенной последовательности, образуя структурированные биологические системы.

Металлы часто обнаруживаются в составе оксидоредуктаз. Так, при функционировании алкогольдегидрогеназы образуется тройной апофермент-кофермент-субстратный комплекс, удерживаемый ионами Zn^{2+} , а цитохромную систему образует ряд ферментов, содержащих в качестве простетической группы железопорфирины. В классификаторе ферментов подкласс 1.14 (монооксигеназы или оксидоредуктазы, включающие в два окисляемых субстрата по одному атому кислорода) обязательно содержит гемовую группу.

Среди гидролаз можно выделить металлопротеиназы, действие которых зависит от присутствия ионов Ca^{2+} и Zn^{2+} в активном центре (например, такие протеазы, как коллагеназа и термолизин). И таких примеров множество.

В настоящее время усилия большого числа исследователей направлены на преодоление все еще существующего значительного отставания синтетических катализаторов по уровню основных характеристик от ферментов. С одной стороны, исключительное значение имеют работы по выяснению структуры активного центра и механизма действия ферментов и, в частности, металлоферментов. С другой стороны, исследования в области создания синтетических катализаторов развиваются в основном в трех направлениях:

- моделирование ферментов;
- использование принципов структурной организации и действия ферментов при создании химических катализаторов;
- исследование поведения синтетических катализаторов в биологических системах с целью создания катализаторов, работающих параллельно либо конкурентно с ферментами.

Рассмотрим кратко каждое из этих направлений. Проблема *моделирования ферментов* имеет длительную историю и ей посвящено большое число работ и обзоров. На первых стадиях исследования моделиро-

вание каких-либо ферментативных реакций носило лишь функциональный характер и в качестве моделей фермента рассматривались катализаторы, ведущие ту же реакцию, независимо от сходства или различия структуры активного центра и механизма действия. Затем все больше внимания стали уделять структурному моделированию, т. е. получению катализаторов, в активный центр которых входят те же группировки, что и в ферменте.

Одновременно создаются катализаторы, механизм действия которых моделирует существенные черты отдельных стадий механизма действия фермента. При этом создаваемые катализаторы по своей структуре и природе активных центров, так и по реакциям, могут и не иметь ничего общего с ферментами. В данном случае ферментативный катализ, скорее, не объект моделирования, а источник идей, способных помочь в создании более эффективных химических катализаторов. Например, полимерные катализаторы, содержащие ионы Fe^{3+} , обладают высокой каталазной активностью (катализируют разложение пероксида водорода), лишь на порядок уступающей каталазе, хотя они не содержат ни порфиринового фрагмента, ни белковых структур.

Заметные успехи достигнуты в имитации каталитических систем переноса водорода (электрона), разложения супероксид-иона, действие которых основывается на аналогиях с ферментными редокс системами (рис. 1).

Одним из актуальных направлений бионеорганического катализа является применение металлокомплексных катализаторов для направленного вмешательства в ферментативные процессы. Речь идет о направленном создании таких металлокомплексных катализаторов, которые могли бы работать в биологических условиях, осуществляя при этом определенные каталитические превращения биологических субстратов, необходимые для вмешательства в биологический процесс. Такими каталитическими реакциями могли бы быть:

- удаление из организма вредных метаболитов или посторонних веществ с помощью их каталитических превращений;
- каталитическое образование в организме веществ, необходимых для жизнедеятельности, или лекарственных веществ (такой катализатор мог бы, в принципе, либо дополнять фермент при его недостатке, либо заменять необходимый фермент в его отсутствие);
- конкуренция с ферментом за субстрат.

С помощью таких катализаторов можно было бы направленно снижать содержание каких-либо биологически важных метаболитов и тем самым регулировать биохимические процессы.

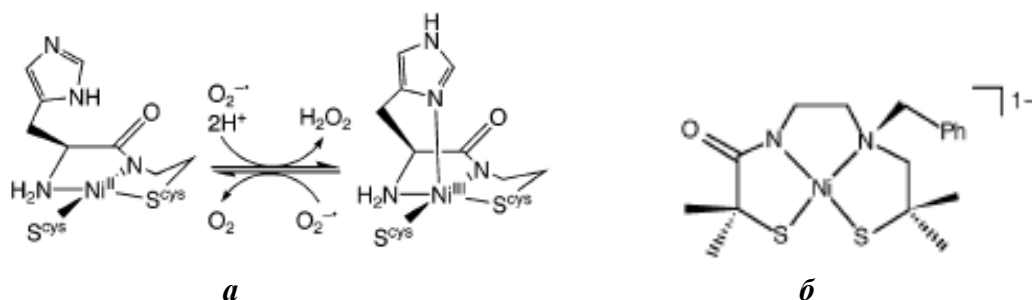


Рис. 1. Схематическое изображение ферментных систем:
 а – редокс-процессов с участием активного центра Ni-содержащей супероксид дисмутазы; б – схематическое изображение структуры комплекса Ni(II), способного катализировать разложение супероксид-иона

Как бы ни была заманчива перспектива создания такого рода «каталитических лекарств», которые в очень малых количествах будут работать в организме наряду с ферментами, трудности, стоящие в этой области перед исследователями, чрезвычайно велики. Задача осложняется тем, что *синтетический катализатор для работы в биологических системах в нужных направлениях должен удовлетворять ряду требований*:

- функционировать в условиях, которые обеспечивают его работоспособность в живом организме, быть достаточно устойчивым в физиологических условиях, не разрушаться при взаимодействии с белками и другими биологическими веществами (так называемая *физиологичность* катализатора);
- иметь достаточно прочно связанные с ионом металла лиганды, чтобы они не могли замещаться в результате действия на металлокомплекс разнообразных функциональных групп белков и других веществ;
- достаточно легко проникать через стенки клеток и мембраны и достигать областей, где находится субстрат;
- не проявлять высокой токсичности;
- направленно катализировать превращения одного вещества, не затрагивая огромного многообразия других веществ, присутствующих в организме (*избирательность катализатора*);
- проявлять высокую *активность* в физиологических условиях.

В тех случаях, когда катализатор работает в качестве конкурента фермента или дополняет деятельность фермента, эффективность его

действия должна быть сравнима с эффективностью действия соответствующего фермента. Несмотря на все отмеченные выше трудности, в последнее время предприняты успешные попытки направленного создания такого рода синтетических биокатализаторов. Речь идет о создании комплексных катализаторов, способных, как отмечалось выше, шунтировать дыхательную цепь митохондрий животных и растительных клеток и конкурировать с электрон-транспортной системой живой клетки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ БИОАКТИВНЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Одним из основных аспектов приложения знаний в области взаимодействия биометаллов с биолигандами следует считать фармакологические разработки. В настоящее время этой тематике посвящено множество исследований, проводимых как на биологических объектах, так и на модельных системах. Не секрет, что *множество активно применяемых в медицинской практике препаратов и их групп своей фармакодинамикой предполагают реализацию координационных взаимодействий*. А уж отсутствие хотя бы одного донорного центра – редчайший случай. *Противовоспалительные средства, антибиотики, алкалоиды, сульфамиды, барбитураты, катехоламины, сердечные гликозиды* – вот далеко не полный список объектов для изучения в качестве потенциальных лигандов в рамках бионеорганической химии.

Исследования особенностей взаимодействия органических лекарственных средств с ионами металлов позволяют не только получать препараты с более высокой фармакологической активностью, но и определять условия рационального применения их в химиотерапии. В первую очередь это относится к *сердечным гликозидам* (лекарственным средствам растительного происхождения, применяемым для лечения сердечной недостаточности), *ингибиторам металлоферментов, диуретикам* (лекарственным средствам, вызывающим увеличение выведения из организма мочи и уменьшение содержания жидкости в его тканях). Так, установлено, что кардиотонические препараты из группы сердечных гликозидов оказывают свои положительные кардиальные эффекты за счет синергизма с ионами Ca^{2+} . В противоположном направлении действуют *дигидропиридины* и *фенилалкиламины* из группы антагонистов ионов кальция. Обнаружение у *сульфаниламидов* способности ингибировать цинксодержащий фермент карбоангидразу, послужило предпо-

сылкой разработки таких диуретических средств, как *диакарб* и *дорзоламид*.

Макроциклы входят в состав многих антибиотиков, представляя удобные места захвата ионов металлов. Так, эффективный противоопухолевый антибиотик блеомицин – яркий пример необходимости участия ионов металла в механизме действия лекарственного средства (см. раздел 2.3.3.2, задание 20). В организме он связывается с ионом Fe^{2+} , а последний захватывает молекулу кислорода в вакантную координационную область и превращает ее в гидроксид-анион радикал. Этот активированный комплекс окисляет атом углерода в положении 4'-дезоксирибозильного остатка в ДНК раковых клеток. В результате происходит окислительное расщепление связи между атомами С3 и С4 дезоксирибозы.

Активно изучается и группа *хинолоновых антибиотиков* (урологических антисептиков и фторхинолонов). Предполагают, что их фармакологическое действие может быть связано с комплексообразованием. Так, *оксолиновая, налидиксовая* кислоты блокируют репликацию бактериальной ДНК за счет связывания с двухвалентными катионами в составе ряда металлопротеинов, но не ингибируют синтез ДНК у человека. Исследования показали важную роль карбонильной группы и карбоксильного заместителя в положении 3 в образовании хелатных комплексов. Изучение констант устойчивости комплексов *фторхинолонов* с двухвалентными ионами переходных металлов показало соответствие ряду Ирвинга–Уильямса: $\text{Mn}^{2+} < \text{Fe}^{2+} < \text{Co}^{2+} < \text{Ni}^{2+} < \text{Cu}^{2+}$.

Важную роль в проявлении фармакологической активности *тетрациклина и его производных* играет способность этих соединений образовывать комплексы с ионами Mg^{2+} .

При лечении протозойных инфекций также применяется ряд комплексов, поскольку отдельные их компоненты сами по себе весьма токсичны. Таковы препараты *солюсурьмин, бийохинол, бисмоверол*.

Обнаружение в 1960-е гг. цитостатической активности комплексов платины(II, IV) положило начало большому числу работ по синтезу и испытанию на биологическую активность *комплексов металлов платиновой группы против ряда опухолей*. Наиболее широкую известность получил *цис*-изомер диамминдихлороплатины(II) – *цисплатин* (см. раздел 2.3.3.3, задание 18 (1)). Было установлено, что в результате замещения двух атомов хлора атомами азота гуанина одной из цепей ДНК этот комплекс связывается с ДНК, причем *цис*-изомер сшивает два соседних основания (см. рис. 2).

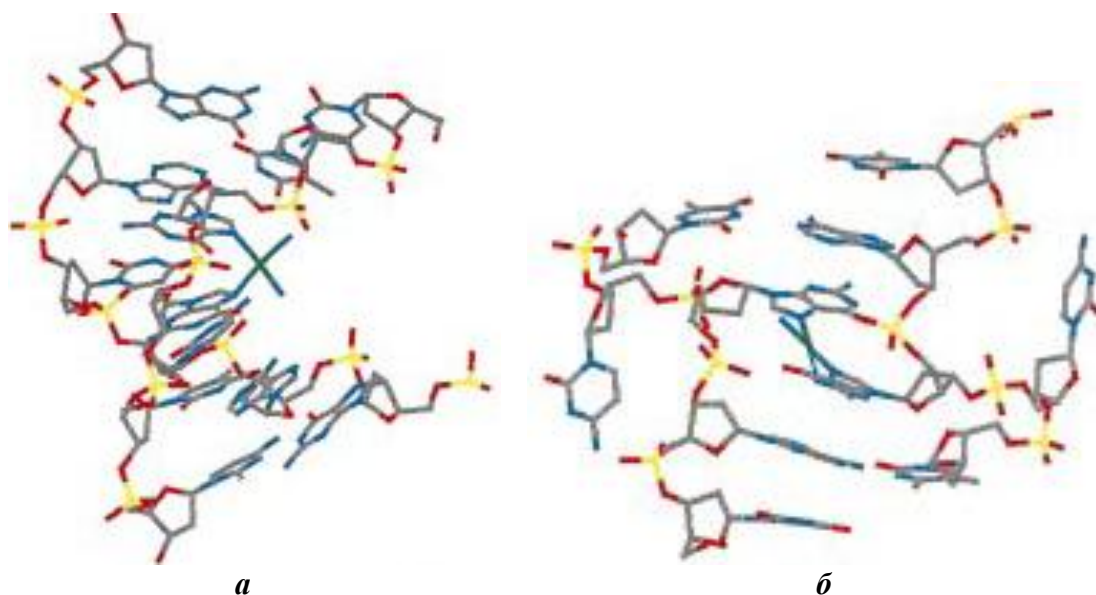


Рис. 2. Схематическое изображение связывания в положении N-7 двух смежных гуаниновых оснований в последовательности ДНК при образовании аддуктов цисплатин–ДНК: *а* – 1,2-внутринитевая сшивка; *б* – межнитевая сшивка

Транс-изомер сшивает более отдаленные основания внутри цепи или между цепями, поскольку атомы хлора в нем более удалены друг от друга. И в том и в другом случае комплекс платины(II) блокирует репликацию ДНК. Однако *транс*-изомер неэффективен как противоопухолевое средство (см. раздел 2.3.3.3, задания 22–27, 29, 31).

Исследования, проведенные в 1990-е гг., показали, что комплекс ДНК с цисплатином облегчает присоединение существующих в человеческом организме структурно-специфических распознающих белков, которые мешают провести восстановление поврежденной ДНК. Именно это взаимодействие и определяет цитостатическое действие цисплатина. Предполагают, что *транс*-изомер иным образом искажает форму ДНК, так что раковым клеткам удастся устранить ее повреждение. Комплексы платины могут содержать и другие анионы, которые сообщают им нейтральность, липофильность (жирорастворимость) и способны уходить из комплексов при метаболических превращениях (см. раздел 2.3.3.3, задания 18 (2–6), 28, 37–40).

Соединения платины(II) повреждают клетки не только злокачественной опухоли, но и здоровые. Поэтому продолжаются поиск и разработка лекарственных средств с высокой противоопухолевой активностью и низкой токсичностью. Одно из направлений связано с разработкой методов, позволяющих создавать в организме низкие концентрации лекарственных средств. Они включают восстановление *in vivo* (т. е. в опытах

на живом организме) комплексов платины(IV), распад полимерных соединений платины(II) и др. (см. раздел 2.3.3.3, задания 34, 35). Речь идет о возможности использования данной разновидности комплексов в качестве *пролекарств* (химически модифицированных форм лекарственных средств, которые в биосредах самопроизвольно или под влиянием ферментов превращаются в сами лекарственные средства). Эта область фармацевтической химии интенсивно развивается, и такие препараты все шире применяются для направленной доставки лекарственных средств к органам-мишеням.

Одно из значительных ограничений современных противоопухолевых средств обусловлено их неспецифичностью, которая приводит к тяжелым токсическим последствиям интенсивной терапии. Поэтому разработка новых нетоксичных препаратов, действие которых основано на иных принципах по сравнению с традиционно используемыми в онкологии химиотерапевтическими средствами, остается актуальной проблемой. В этой связи результаты исследования противоопухолевых свойств *металлоценов* $(C_5H_5)_2MCl_2$ – объемных структур сэндвичевого типа – интересны для прогнозирования новых биоактивных соединений (см. раздел 2.3.3.3, задания 43, 44)

Их высокая активность показывает, что поиск лекарственных средств можно расширить за счет соединений “жестких” металлов, если их “смягчить” с помощью таких доноров электронов, как цикlopентадиенил, причем структурная аналогия между некоторыми металлоценами и цисплатином сохраняется.

Высокоактивны производные титана и ванадия, несколько менее активны производные ниобия, тантала и металлов VIБ группы и совершенно неактивны соединения гафния, циркония. Установлено, что внутриклеточной мишенью для этих соединений также является ДНК, но их механизм действия принципиально иной по сравнению с аналогами цисплатина: он не связан с цитотоксическим эффектом. Поэтому у таких препаратов проявляется лишь небольшое побочное действие на печень и развивающийся плод, отсутствует токсичность в отношении почек и отрицательное влияние на кроветворную систему. Интерес к препаратам такого типа заметно вырос после того, как были получены производные витаминов группы В, содержащие ферроценовый фрагмент и обладающие противоопухолевой активностью. Возможно, они будут эффективными лекарственными средствами для борьбы с железодефицитными состояниями организма и нарушением метаболизма витаминов группы В при росте злокачественных новообразований.

В настоящее время изучается активность против опухолей и метастазов комплексов золота(I, III), рутения(III) и других металлов и определяются перспективы их использования в химиотерапии (см. раздел 2.3.3.3, задания 42, 48–52, 55). Так, *тиосоединения Au(I)* уже давно используются для лечения ревматоидного артрита (см. раздел 2.3.3.3, задание 48). Исследование противоопухолевой активности этих соединений и их производных показало, что ее проявление возможно лишь при наличии в соединении не менее двух специфически связанных фосфиновых лигандов. Такие соединения Au(I) на этапе доклинических испытаний проявили наибольшую активность в отношении широкого спектра модельных опухолей. Следует отметить, что они характеризуются значительным побочным действием (кардио-, гепатотоксичность и др.).

Интерес к плоско-квадратным комплексам Au(III) как к противоопухолевым агентам связан с тем, что они изоэлектронны и изоструктурны комплексам Pt(II), в частности цисплатину. Основной акцент этих исследований делается на разработке нового класса противоопухолевых агентов на основе металлокомплексов со спектром активности, отличным от цисплатина, для преодоления устойчивости к этому препарату (см. раздел 2.3.3.3, задание 49). Следует отметить, что они характеризуются значительным побочным действием (кардио-, гепатотоксичность и др.).

Комплексы рутения и родия находят разнообразное применение в химиотерапии. В настоящее время испытания нескольких комплексов проходят доклинический этап (их структурные формулы см. раздел 2.3.3.3, задание 50,). Важный результат этих испытаний – выявление селективной антиметастазной активности у комплекса $\text{Na}[\text{транс-RuCl}_4(\text{DMSO})\text{Im}]$ (DMSO – диметилсульфоксид, Im – имидазол). Наиболее эффективный против метастазов комплекс характеризуется низкой цитотоксичностью.

В литературе подробно описано применение в онкологической практике *соединения титана(IV) – будотитана*, принадлежащего к классу бис- β -дикетонатокомплексов металлов: цис-диэтоксибис(1-фенилбутан-1,3-дионато)титан(IV) (их структурные формулы см. раздел 2.3.3.3, задания 52–54). Он обладает активностью против широкого спектра опухолей, особенно колоректальных. К его преимуществам относится возможность длительного применения без угнетения функции костного мозга, а лишь с небольшой гепатотоксичностью. Установлена связь его противоопухолевой активности с особенностями состава и строения. Например, обязательно наличие фенильных заместителей во внешней

сфере молекулы; их замена на другие группы, в частности метил, приводит к исчезновению активности.

К сожалению, существующие методы лечения в онкологии (химиотерапия, операции с высокоэнергетическими лазерами, радиоизотопные методы) не позволяют селективно устранять в организме лишь переродившиеся клетки. Поиск эффективных и щадящих методов лечения ведется по разным направлениям, в частности в области *фотодинамической терапии рака* (ФДТ), где сочетаются физический и химиотерапевтический методы. Метод ФДТ основан на введении в опухолевую ткань фотосенсибилизаторов (ФС, см. раздел 2.3.4, задания 12–22), которые при световом, в частности лазерном, возбуждении образуют цитотоксические вещества, прежде всего, синглетный кислород $^1\text{O}_2$. Возможности и перспективы развития ФДТ связаны с разработкой новых эффективных ФС, поглощающих свет в определенном спектральном диапазоне:

- *порфирины и их аналоги* с терапевтическим окном поглощения в области 620–650 нм;
- *природные и синтетические хлорины, фталоцианины* с интенсивным поглощением в интервале 660–750 нм;
- *бактериохлорофиллы, нафталоцианины*, интенсивно поглощающие в области 760–900 нм.

Еще в начале XX в. было обнаружено, что раковые клетки могут селективно накапливать и некоторое время удерживать окрашенные вещества (например, порфирины). И в 1978 г. была успешно реализована идея лечения нескольких десятков онкологических больных воздействием светом с длиной волны, возбуждающей лишь данные соединения-сенсибилизаторы, причем общая энергия излучения была невысокой и оно не вызывало поражения здоровых клеток. Фототоксический эффект порфиринов значительно усиливается с увеличением квантового выхода и времени жизни триплетного состояния кислорода (так как возрастает вероятность взаимодействия с окружающими молекулами и генерации АФК). Для металлопорфиринов, содержащих диамагнитные металлы, характерен высокий квантовый выход и большое время жизни триплетного состояния, а парамагнитные металлы существенно сокращают его.

Повышение эффективности метода реализуется не только созданием новых сенсибилизаторов и соответствующих им лазеров, но и развитием направленной ФДТ, в которой с помощью носителей (белков, липопротеидов) осуществляется точная доставка сенсибилизатора в заданную цель. При этом многократно понижается его количество. Принципиально новый подход в ФДТ без введения в организм внешних сенсибилиза-

торов основан на использовании эндогенных порфиринов, которые избыточно образуются в организме при соответствующем регулировании их биосинтеза и сами направляются в опухоль.

Результаты этих исследований дополняют перечень достижений в фармакологии за последний десяток лет, свидетельствующих о существенном смещении акцентов в области изыскания новых лекарственных средств. На первый план все увереннее выдвигается направление, связанное с синтезом метаболитов и эндогенных биорегуляторов обменных процессов. Основная идея этого направления в медицине, названного *ортофармакологией*, сформулирована в работах Л.Полинга и его последователей: “бороться с болезнями, изменяя концентрации веществ, которые содержатся в самом организме и жизненно ему необходимы”. С этих позиций становятся отчетливыми перспективы использования в медицине металлокомплексов, обусловленные ролью в организме человека ионов металлов, металлоферментов, коферментов. Например, для лечения желтухи новорожденных испытывается препарат, содержащий Sn-гем — дихлоро(протопорфирин IX)олово(IV). Причина заболевания — медленное обезвреживание печенью новорожденных билирубина (желчного пигмента желто-красного цвета), а Sn-гем может быстро уменьшить количество билирубина в кровяном русле, так как является эффективным ингибитором активности фермента гемоксидазы в печени, селезенке, почках и коже.

В области биомедицинских исследований ингибирования ферментов получен большой объем экспериментальных и теоретических результатов. В табл. 8 представлены данные, свидетельствующие о широких возможностях использования координационных ингибиторов ферментов в терапии различных заболеваний.

Для эффективного использования металлокомплексов в качестве ингибиторов ферментов необходимо иметь информацию об определенных свойствах таких соединений:

- специфичности;
- биодоступности;
- компенсаторных эффектах;
- стабильности комплексов.

Специфичность — наиболее важное свойство при создании терапевтических агентов, так как практически любому лекарству в той или иной степени присущи побочные эффекты и неспецифические взаимодействия, которые приводят к нежелательным последствиям. При нацеливании агентов на фермент учитывается уникальная чувствительность свя-

зывающего центра энзима к природе потенциальных субстратов. Поэтому для увеличения специфичности распознавания ферментом-мишенью дизайн таких агентов осуществляется как субстрат-миметиков (веществ, имитирующих их основные функциональные особенности).

Таблица 8

Металлокомплексы-ингибиторы ферментов в химиотерапии

Заболевание	Лиганд	Металл	Ингибируемый фермент
Гипертензия	Сульфаниламиды	Cu, Zn	Карбоангидраза
	Гетероциклические меркаптаны	Cu, Zn	Карбоангидраза
	Хлоротиазид	Hg, Pb	Карбоангидраза
	Каптоприл	Zn	Ангиотензин-конвертирующий фермент
	Лизиноприл	Cu	Ангиотензин-конвертирующий фермент
Неврологические заболевания	Порфирины	Fe, Zn	Ацетилхолинэстераза
	Порфирины	Cr, Zn	Гем-оксигеназа, NO-синтаза
	—	Li	Аденилатциклаза, инозитолмонофосфатаза
	—	Zn	Металлопротеиназы, NO-синтаза, эндонуклеазы, цитохром С оксидаза
Микробные инфекции	1-амино-3-(2-пирдил)-изохинолин	Cu	НАДФ-оксидаза, лактатдегидрогеназа
	Сульфадiazин	Ag	Фосфоманноза-изомераза
	Тиосемикарбазоны	Cu	Дигидрофолат-редуктаза

Многие ингибиторы рассматривали как специфические, основываясь лишь на информации об отсутствии у них активности в отношении только определенного перечня наиболее важных ферментов. Подобный подход, по-видимому, некорректен, так как необходимо иметь информацию о взаимодействии с теми ферментами, которые потенциально могут быть участниками перекрестных реакций. Это особенно актуально для металлокомплексов, которые в большинстве своем реагируют путем коорди-

нации к активным центрам ферментов. Для направленного дизайна агента со специфическим ингибирующим действием необходимо тщательное исследование структуры комплексов фермент-ингибитор и кинетики процессов с их участием.

Биодоступность, необходимая для проявления ингибирующего эффекта, определяется, прежде всего, доступностью ингибитора для функционально-активной части фермента. От этого, а также от побочных реакций организма, зависит и концентрация агента-ингибитора. Биодоступность существенно зависит и от способа доставки ингибитора к активному центру. Так, если фермент цитоплазматический, ингибитор должен проникнуть через цитоплазматическую мембрану для доступа к его функционально-активной части. Если сам агент неспособен проникнуть через мембрану, этот момент необходимо учитывать в направленном дизайне и оптимизации его структуры.

Кроме того, следует учитывать влияние, оказываемое на активность ингибитора окружающей средой. Для этого особое внимание должно быть уделено сравнительным исследованиям *in vitro* и *in vivo*, причем максимально приближенным к реальным, чтобы учесть все возможные мешающие факторы. В частности, к ним относится взаимодействие металлокомплексов или ионов металлов с биосоединениями в среде организма с последующим их осаждением или агрегацией.

Компенсаторные эффекты необходимо выявлять потому, что ингибитор может специфично и эффективно действовать на фермент *in vitro*, но очень сложно предвидеть окончательный результат его действия в живом организме. Один агент может принимать участие в нескольких метаболических процессах, вызывая не только ингибирование, но и другие процессы с участием ферментов. Например, вмешательство ингибитора в биосинтез гема или другие участки его метаболизма влияет не только на концентрации гема и билирубина, но и на все механизмы с участием структур, содержащих гем.

Стабильность металлокомплексов подробно изучается в связи с известным поведением ионов многих переходных металлов как биологических ядов. Подбор оптимальной комбинации иона-комплексобразователя и лиганда заключается в создании такого соединения, которое было бы способно сохранять структуру и ингибирующее действие в среде организма без проявления заметных побочных реакций и токсических эффектов, обусловленных диссоциацией комплекса. Так, успех препаратов на основе комплексов платины(II, IV) и порфиринов в лечении опухолевых заболеваний внушил определенную уверенность в перспективах

применения в химиотерапии металлокомплексов, однако полностью не снял с повестки дня проблему преодоления их токсичности, которая, не в последнюю очередь, может быть обусловлена термодинамической нестабильностью этих соединений в растворах.

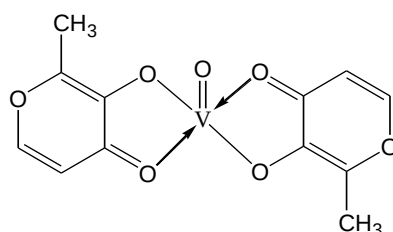
Еще один пример использования металлокомплексов в химиотерапии связан с новыми *имитационными подходами* к лечению такого тяжелого заболевания, как диабет. Проблема получения синтетических аналогов инсулина всегда стояла остро, так как его использование сопряжено с определенными неудобствами: как правило, препарат вводится инъекционным путем, следовательно, больному всегда необходимо иметь при себе шприц, а также время и возможность ввести препарат.

Ванадийсодержащие соединения рассматриваются в настоящее время как потенциальные антидиабетические средства, имитирующие действие инсулина. При исследовании соединений ванадия в качестве потенциальных инсулиномиметиков оказалось, что они обладают такими необходимыми для практического использования свойствами, как высокая биодоступность, возможность перорального приема и низкие действующие концентрации.

Выделяют три основных класса ванадийсодержащих инсулиномиметиков:

- неорганические соли, в которых ванадий содержится как в анионной (ортованадаты(V) $[\text{VO}_4]^{3-}$), так и в катионной (ванадил-ион VO^{2+}) форме;
- хелатные комплексы ванадия(IV);
- пероксокомплексы ванадия(V) (моно- и дипероксованадаты, $[\text{VO}(\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}-\text{L}')]^{n-}$ и $[\text{VO}(\text{O}_2)_2(\text{L}-\text{L}')]^{n-}$ где L, L' – органические лиганды, $n = 1, 2, 3$).

На схеме представлена структурная формула одного из таких соединений – бис(мальтолато)оксованадия(IV):



Результаты многочисленных исследований биологической активности металлокомплексов показали, что они – удобные реагенты для решения фармакологических проблем. Размеры, распределение зарядов, сте-

реохимия, окислительно-восстановительные потенциалы могут быть соответствующим образом изменены для коррекции патологических процессов на молекулярном уровне. Существующие возможности особенно важны для разработки *противовирусных средств*, поскольку многие проблемы создания новых препаратов этого класса обусловлены отсутствием корреляции между болезнетворным действием вируса и формой, размерами, особенностями его генетической системы. Сходные вирусы могут быть причиной различных болезней. Кроме того, строение некоторых вирусов постоянно меняется, поэтому вакцины против них неэффективны.Metalлокомплексы могут действовать на вирус несколькими путями: инактивировать вирус, заняв на его поверхности активные центры; проникать через клеточную мембрану и препятствовать размножению вируса в клетке; разрушать вирус вне клетки. Реализация этих процессов возможна благодаря тому, что белки и нуклеиновые кислоты, входящие в состав вирусов, обладают высокой способностью к координации с ионами металлов. Нередко противовирусным действием обладают и металлокомплексы с противоопухолевой активностью. Так, титаноцендихлорид $(C_5H_5)_2TiCl_2$ может ингибировать репликацию как ДНК-вирусов (натуральная оспа, герпес), так и РНК-вирусов (парамиксовирус, грипп А и В) во внутриклеточной фазе. Противовирусная активность установлена и для цисплатина.

Выявление новых активных против широкого спектра вирусов и малотоксичных соединений имеет большое научное и прикладное значение. К их числу принадлежит комплекс $(NH_4)_{17}Na[NaW_{21}Sb_9O_{86}] \cdot 14H_2O$ – соединение включения, образованное макроциклическим лигандом с внутренней полостью (криптаном), и аналогичные гетерополианионы с атомами фосфора или мышьяка вместо сурьмы (см. раздел 2.3.3.2, задание 13). Подавление репликации вирусов оксоанионами не случайный факт: известно, что ванадат-ион является естественным эффективным ингибитором некоторых ферментов в процессах обмена веществ в организме.

Роль металлокомплексов в химиотерапии инфекций, вызываемых вирусами, бактериями, грибами, резко возросла после того, как было обнаружено, что они обладают высокой *антимикробной активностью* в отношении микроорганизмов, нечувствительных к действию антибиотиков. Устойчивость патогенных микроорганизмов по отношению к традиционным антибиотикам и сульфаниламидным препаратам очень важно преодолевать в тех случаях, когда она возникает при длительном лечении ожогов, ран. Для решения этой проблемы перспективными оказа-

лись лекарственные средства, содержащие комплексы серебра(I) с сульфаниламидами (например, сульфадиазином, см. раздел 2.3.3.2, задание 16), поскольку устойчивость патогенных микроорганизмов к ионам серебра не обнаружена.

Установлена высокая противомикробная активность металлокомплексов биологически активных соединений – тиацилгидразонов и тиосемикарбазонов, которые обладают противоопухолевой активностью и в то же время оцениваются как потенциальные химиотерапевтические агенты для разработки противомикробных средств (см. раздел 2.3.3.2, задания 11, 12).

Стратегия разработки новых, более эффективных противомикробных средств за счет модифицирования соединений с известной или потенциальной терапевтической активностью введением ионов переходных металлов в молекулярную структуру, т. е. комплексообразованием, позволяет успешно решать и другие проблемы фармакологии. Одной из них является борьба с тропической малярией, которой ежегодно болеет около 270 млн. человек, причем 2 млн. – со смертельным исходом. Ее лечение осложняется возникающей устойчивостью возбудителей болезни к одному из наиболее эффективных противомаларийных средств – хлорохину (7-хлоро-4-(4-диэтиламино-1-метилбутиламино)хинолин). Возможно, ее удастся преодолеть в самое ближайшее время, так как обнадеживающие результаты получены при испытаниях комплексов хлорохина с некоторыми металлами платиновой группы – рутением, родием (см. раздел 2.3.3.2, задание 22).

Противомикробный агент *пиритион* выпускается изготовителями различных косметических средств (шампуней и др.) в виде комплекса с цинком(II) (см. раздел 2.3.3.2, задание 18). Это соединение характеризуется более высокой активностью против бактерий и грибов по сравнению с исходным органическим лигандом. Оно обладает противоперхотными свойствами благодаря окислению серосодержащего лиганда в его составе.

Существуют и другие противомикробные средства, увеличивающие свою активность в присутствии ионов металлов: *изопропиазид*, *тиацетазон*, *койевая кислота* и др. Для объяснения этого эффекта предложены несколько механизмов. Согласно одному из них, ион металла может помогать транспорту лекарственного средства через клеточную мембрану благодаря тому, что металлокомплекс оказывается более липофильным (жирорастворимым), чем первоначальный препарат. Не исключена возможность, что токсическим действием на бактерии обладает ион ме-

талла, а органический препарат служит переносчиком через мембрану.

Комплексообразование лежит в основе действия специфических *антидотов* (хелатотерапия, см. раздел 2.3.1, задания 1–39). Например, унитиол и дитиоглицерин применяются для терапии отравлений тиоловыми ядами (солями хрома(III), висмута(III), свинца(II), ртути(II)). Здесь реализуется конкурентный принцип, нетоксичные продукты выводятся с мочой, а активность ферментов восстанавливается. Для аналогичных целей применяются *комплексоны*, такие как дефероксамин, пеницилламин, пентацин и тетацин-кальций ($\text{Na}_2[\text{CaЭДТА}]$) (табл. 9).

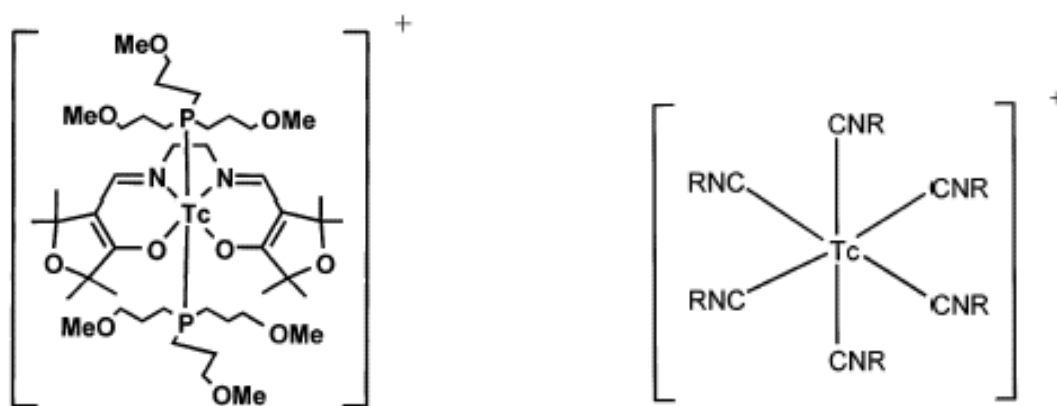
Таблица 9

Основные комплексоны для хелатотерапии	
Металл	Связывающий реагент
Ca(II)	ЭДТА
Be(II)	Алюминон
Fe(II) и Fe(III)	$\text{Na}_2[\text{CaЭДТА}]$, дефероксамин
Co(II)	Цистеин
Cu(II)	Пеницилламин или $\text{Na}_2[\text{CaЭДТА}]$
Zn(II)	Дифенилтиокарбазон
Mg(II)	BAL или $\text{Na}_2[\text{CaЭДТА}]$
Al(III)	BAL или $\text{Na}_2[\text{CaЭДТА}]$
As(III), Hg(II), Cd(II), Au(I), Au(III), Pb(II), Bi(III), Sb(III), V(II), V(V)	BAL
U(IV), U(VI)	$\text{Na}_2[\text{CaЭДТА}]$

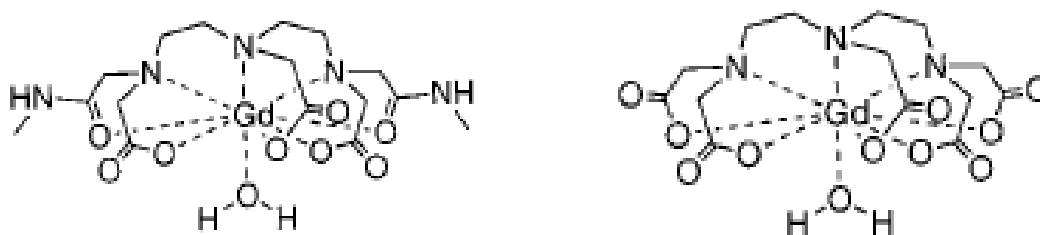
Нарушения уровня минеральных веществ в организме чаще также корректируются с помощью соответствующих комплексов. Так, кальций используется в виде лактата, глюконата и глицерофосфата, а железо – лактата, аскорбата, полиакрилата, комплексов с сорбитом и никотинамидом.

Еще одна область перспективного использования металлокомплексов в медицине – *диагностика патологических состояний*. В качестве основных компонентов радиофармацевтических препаратов используются радиоизотопы некоторых металлов (галлия, иттрия, индия, технеция и др.). Они характеризуются удобными для медицинских целей энергией гамма-лучей и непродолжительным периодом полураспада. Хелатирование катионов этих изотопов комплексоны позволяет повысить их токсикологическую приемлемость для организма, облегчить их транспортировку и обеспечить в известных пределах избирательность концентрации в тех или иных органах. Ниже приведены примеры избирательного

распределения таких агентов в организме. Так, ^{67}Ga (период полураспада 78 ч) благодаря своей избирательности незаменим при диагностике опухолей лимфатической системы. Для детектирования опухолей широко используют комплекс блеомицина и ^{111}In (период полураспада 67 ч). Для сканирования легких применяют сильный, но безопасный для человека источник мягкого гамма-излучения – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (период полураспада 6 ч), кроме того, растворы комплексов радионуклидов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ используют для установления локализации опухолей мозга, избирательно накапливающих его. В настоящее время на основе комплексов радионуклидов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и ^{111}In разрабатываются диагностические средства, нацеленные на определенные органы, в частности для изучения мозгового кровообращения, работы сердца и других органов:

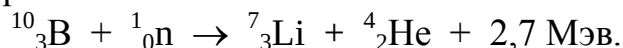


Постепенно раскрываются возможности применения магниторезонансных контрастных средств на основе комплексов Gd(III) , Mn(III) и др.:



Одним из современных методов диагностики и терапии является нейтронозахватный метод с использованием соединений изотопа бора ^{10}B (см. раздел 2.3.4, задание 11). Сам он не радиоактивен, но обладает способностью захватывать нейтроны. Соединения бора плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, но в опухолях этот барьер нарушен, и поэтому они накапливаются в клетках злокачественной ткани. В этом методе раковые клетки разрушаются локально действующими альфа-частицами, образующимися при облучении нейтронами боранов

сложного состава $B_{12}H_{11}SH^{2-}$ и обладающими в 100 млн. раз большей энергией, чем нейтроны:



Отметим, что нормальная ткань мозга не повреждается ни нейтронами, ни альфа-частицами, поскольку у них длина пробега в тканях не превышает 10 мкм. Основная задача химиков в этом методе – обеспечение доставки этих соединений непосредственно в опухоли и создание в них возможно более высокой концентрации $^{10}_3B$ (20–35 мг/г или 10^9 ат./клет.).

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ БИОМАТЕРИАЛЫ

За последние 30 лет XX века было использовано более полусотни различных материалов (керамика, металлы, полимеры) для лечения, восстановления и замены различных частей человеческого тела, включая кожные покровы, мышечную ткань, кровеносные сосуды, нервные волокна, костную ткань. Но до настоящего времени никому не удалось за пределами организма воспроизвести процессы формирования таких объектов, как скорлупа, ногти, рога и др., и эта область бионеорганической химии необычайно трудна для исследований. Тем не менее, в литературе все чаще появляются сообщения об изучении процессов формирования твердых веществ, которые входят в состав вышеуказанных биоминеральных образований, либо образуются в живых организмах в качестве инородных тел (камни в почках, печени, глазах, ушах, сердце и т. д.).

Биоминерализация – процесс образования кристаллических структур в биологической среде. Следует подчеркнуть, что ее объекты и продукты известны уже достаточно давно (см. табл. 10), но до настоящего времени механизм формирования таких структур плохо изучен и даже мало понятен.

Биоминерализация в природе встречается во многих формах с различной степенью структурного контроля. Минералы могут образоваться вне организма при наличии пересыщенной среды необходимого химического состава. Такая форма свойственна кораллам, многим бактериям, водорослям и даже человеку, у которого зубной налет (камень) возникает вследствие минерализации из слюны гидроксоапатитом $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ слоя полисахарида, осажденного на поверхности зубов некоторыми микроорганизмами (*Streptococcus mutans*). Кроме этих простых систем известны и другие примеры биоминерализации, когда она протекает в

организме. Они включают кости, зубную эмаль и дентин, раковины моллюсков и панцири ракообразных организмов.

Биоминерализация – типичный пример гетерогенного процесса в живом организме. Сначала создается матрица из белковых нитей и полисахаридных пластин. Она регулирует размер частиц минеральной фазы, их форму и ориентацию. Зародыши минеральных кристаллов возникают внутри белковых фибрилл, причем располагаются строго упорядоченно в зависимости от структуры органической матрицы. Она же определяет и кристаллографическую модификацию компонента (например, для карбоната кальция – образование *кальцита*, *арагонита*, *фатерита*).

Таблица 10

Основные неорганические твердые вещества в биосистемах

Минерал	Формула	Биосистема
Арагонит	CaCO_3	рыбы, моллюски
Кальцит	CaCO_3	водоросли, трилобиты
Фатерит	CaCO_3	губки
Кальция карбонат (аморфный)	$\text{CaCO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	растения
Гидроксиапатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	позвоночные
Октакальций фосфат	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6$	позвоночные
Веллит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	растения
Уэдделлит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	растения
Гипс	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	личинки, медузы
Барит	BaSO_4	водоросли
Кремния(IV) оксид	$\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	водоросли
Магнетит	Fe_3O_4	бактерии
Лепидокрокит	$\gamma - \text{FeOOH}$	моллюски
Гетит	$\alpha - \text{FeOOH}$	моллюски

Модификация задается расстоянием между органическими пластинами, которое совпадает с межплоскостным расстоянием минеральных кристаллов. Под влиянием биополимеров с различной структурой в соответствующих условиях формируются разные кристаллические модификации одного и того же вещества.

Следует подчеркнуть, что такое селективное регулирование осаждения твердой фазы пока не удалось воспроизвести в системах, не содержащих белковых молекул. Рост элементарных кристаллов заканчивается, когда масса органической матрицы уменьшается до величины биомембраны между кристаллами. Если из минерального вещества специальной обработкой удалить белковые фибриллы, то скелетное образование рассыпается на фрагменты. Таким образом, в биоминерализации

норганические осадки образуются при полном контроле со стороны матрицы органической ткани.

В настоящее время предлагается представленная ниже (рис. 3) схема этого процесса, механизм которого, к сожалению, пока не ясен.

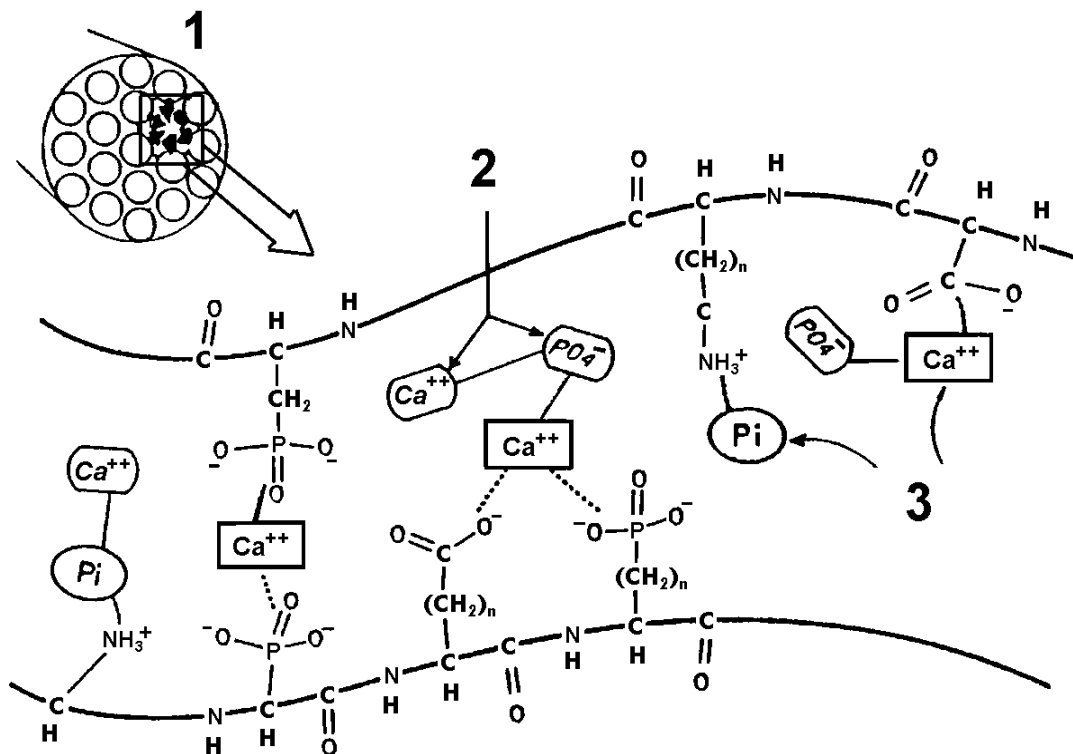


Рис. 3. Схематическое изображение коллагенового волокна, в котором образуется минеральная фаза кости:

- 1 – фибрилла (нитевидная белковая структура), содержащая минеральную фазу;
- 2 – ионы, не связанные с кислотными центрами на концах спирали коллагена;
- 3 – ионы, участвующие в процессе кристаллизации

В последние годы появились научные публикации, в которых описывается биоминерализация с участием оксида кремния(IV), оксидов железа(II, III), карбонатов, фосфатов, оксалатов, сульфатов щелочноземельных металлов, образование композитных биополимеров в различных растительных и животных организмах – от одноклеточных до млекопитающих. Эти результаты необходимы при изучении процессов формирования твердых веществ в живых организмах при патологии (камни в почках – уролиты, в желчном пузыре – холиолиты, камни в легких – пульмолиты, в бронхах – бронхолиты, в сердце – кардиолиты, в носовых ходах – ринолиты, в мышцах – миолиты, в ушах – отолиты, в роговице

глаз – офтальмолиты и т. д.). Патологии не имеют пока радикального решения, а ведь необходимо “просто” подавить кристаллизацию!

Поэтому *основные задачи исследований медицинских аспектов биоминерализации заключаются в том, чтобы определить:*

- каково влияние белковых молекул или их организованных структур на формирование и рост частиц неорганического вещества;
- каким образом неорганическое вещество срастается с органическим;
- каковы особенности образования композитных структур, сходных по ряду свойств с композитными биоминералами.

Результаты таких исследований важны не только для устранения патологических состояний организма, но и для создания новых гибридных неорганико-полимерных композитов, имитирующих механические свойства природных материалов, которыми, к сожалению, пока не обладают искусственные системы. Модуль кости составляет 30 ГПа, что в 10 раз превышает твердость полимеров, а предел прочности кости достигает 200 МПа.

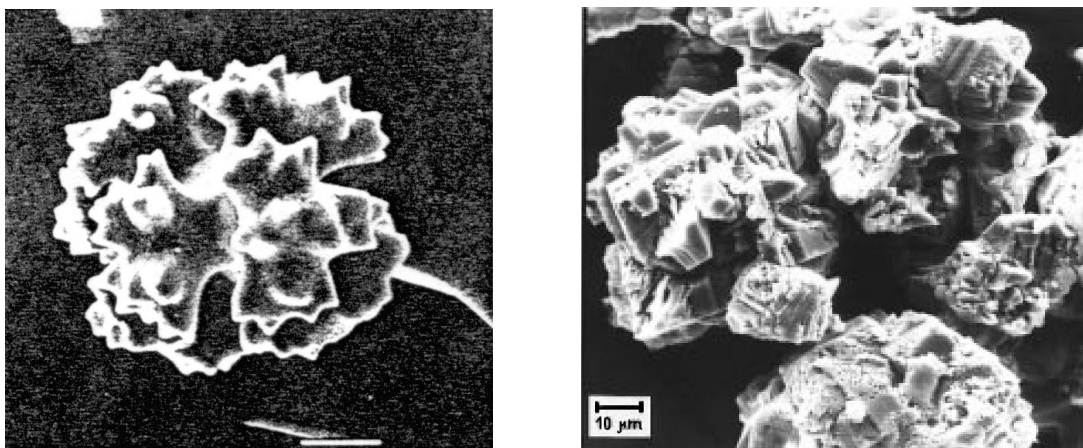
В связи с этим рассматривается использование имитационных систем, которые являются более простыми матрицами по сравнению с белковыми молекулами, регулирующими биоминерализацию в живых организмах. Имитацию процесса формирования биогенных кристаллов можно осуществить, если в пересыщенный раствор соли поместить трехмерную сетку-матрицу. В качестве такой матрицы могут быть использованы микроэмульсии, фосфолипидные пузырьки и другие супрамолекулярные структуры, а также растворы с добавками специальных веществ с поверхностно-активными свойствами, в присутствии которых осуществляются процессы кристаллизации: Таким способом воспроизводятся ключевые особенности биоминерализации:

- действие матрицы как посредника при зародышеобразовании;
- регулирование концентрации ионов на поверхности раздела неорганической и органической фаз;
- регулирование зародышеобразования и роста кристаллов путем молекулярного распределения на поверхности раздела неорганической и органической фаз.

Возникает агрегат кристаллов, форма и структура которого в значительной степени напоминает сетку-матрицу. Такой процесс – синтетический аналог биоминерализации. Ниже на микрофотографиях (рис. 4) представлены изображения коралла и его синтетической имитации. Их

сравнение свидетельствует о возможностях этого научного направления, которое получило название *неорганической химической биомиметики*.

Совместная работа медиков и химиков, занимающихся проблемами биомиметики, в исследованиях «технологий» природы в 1990-е гг. оказалась весьма успешной: были созданы несколько вариантов искусственных материалов для остеосинтеза (лечения переломов, травм, врожденных патологий кости и др.). Один из таких материалов, названный SRS (*Skeletal Repair System – система восстановления скелета*), уже успешно используется во многих клиниках Европы и Америки.



1

2

Рис. 3. Микрофотографии продуктов биоминерализации и ее синтетической имитации:

- 1 – коралла, скелет которого состоит из карбоната кальция;
2 – синтетическая имитация коралла

Идея его создания возникла у американского ученого Б. Констанца в 1985 г. при исследовании физико-химических особенностей формирования скелета кораллов, у которых процесс биоминерализации проще, чем у позвоночных животных. Несколько лет интенсивных поисков позволили подобрать оптимальный состав пасты, которую в шутку называли «клей для костей». Карбонатированный гидроксоапатит (*даллит*) кристаллизуется из раствора, полученного смешением порошков солей кальция (фосфатов и карбоната) и раствора натрия-ортофосфата, в течение 5–10 минут, а уже через 12 часов по своему дальнейшему поведению в организме полноценно имитирует естественную кость, достигая ее прочности и не препятствуя ее восстановлению. Окаменевшая паста постепенно растворяется и замещается костной тканью.

В Государственном научном учреждении «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси» разработан

золь-гель метод синтеза нанокристаллического гидроксиапатита, обладающего более высокой биологической активностью в процессе репарации кости по сравнению с поликристаллическим порошкообразным гидроксиапатитом. Новая ткань формируется примерно в два раза быстрее. На основе этого биоматериала на РУП «Белмедпрепараты» организован выпуск лекарственной формы «Остеогель», которая вводится непосредственно в костный дефект. Также внедряется в медицинскую практику новый вид легких подвижных офтальмологических имплантатов на основе алюмооксидной пенокерамики, модифицированной нанокристаллическим гидроксиапатитом.

Для оценки значения для человечества таких изобретений можно привести слова Леонардо да Винчи: «Там, где природа перестает творить собственные объекты, за дело берется человек, который создает, используя природные материалы и при помощи природы, бесчисленное множество новых объектов».

УЧЕБНАЯ ПРОГРАММА КУРСА “БИОНЕОРГАНИЧЕСКАЯ
ХИМИЯ: МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ В МЕДИЦИНЕ”
ДЛЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Направления специальности:

1–31 05 01–03 Химия (фармацевтическая деятельность),

1–31 05 01–04 Химия (охрана окружающей среды)

ВВЕДЕНИЕ

Общая характеристика основных направлений современных исследований в бионеорганической химии.

1. ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ С МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСАМИ

Активные комплексы: антинеопластические; нейро–мышечные блокаторы; антидепрессанты; рентгеноконтрастные комплексы; кофакторы и др.

Активные элементы: противомикробные; психотропные; радиоизотопные; регуляторы минерализации и др.

Активные лиганды: гастропротекторы и антациды; гипотензивные; радиосенсибилизаторы; противовирусные; антинеопластические; детоксиканты; ингибиторы металлоферментов и др.

Возможности и ограничения классификации для характеристики связи между химическим строением и фармакологическим действием средства.

2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ С МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСАМИ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ИМ ЛИГАНДООБМЕННЫЕ РАВНОВЕСИЯ И ПРОЦЕССЫ

2.1. ЛИГАНДООБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ, ПРОТЕКАЮЩИЕ В ОРГАНИЗМЕ В НОРМЕ

2.1.1. Общая характеристика биометаллов и биолигандов

Общая характеристика металлов, входящих в состав биокомплексов (калий, натрий, кальций, магний, железо, марганец, кобальт, никель, медь, цинк, ванадий, молибден).

Общая характеристика биолигандов, входящих в состав организма или моделирующих его систем: неорганические анионы; биомономеры (аминокислоты, азотистые основания, фосфаты, углеводы, жирные кислоты, спирты); биоолигомеры (пептиды, нуклеотиды, олигосахариды, липиды); биосополимеры (белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды, мицеллы фосфолипидов); надмолекулярные структуры (нуклеопротеиды).

2.1.2. Основные принципы взаимной избирательности ионов металлов и биолигандов

Применение концепции жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) для оценки селективности координации ионов металлов и биолигандов.

Факторы, определяющие прочность координационной связи металл–биолиганд (нуклеофильность, хелатный эффект, рН биологической среды, радиус иона металла и др.).

Симбиоз лигандов, его значение для биокоординационных соединений.

Основные представления концепции ЖМКО об особенностях связи ионов металлов с аминокислотами, пептидами, белками.

Методы оценки селективности координации ионов металлов и лигандов в организме. Ряд Ирвинга–Уильямса.

Устойчивость пространственной формы металлокомплексов, ее роль в биологических процессах.

Факторы, определяющие избирательность поглощения металлов в организме, особенности их распределения между тканями и органами.

2.1.3. Основные функции ионов металлов в составе ферментов организма

Каталитическая функция (кислота Льюиса). Формирование каталитически активной конформации фермента. Транспорт электронов.

Общая характеристика групп металлокомплексов в зависимости от их устойчивости и функции ионов металлов в механизме действия комплексов в организме.

Металлокомплексы с высокоспецифической функцией иона металла (гемоглобин, хлорофилл, цитохромы и другие металлоферменты).

Металлокомплексы, в которых ионы металлов выполняют функции кофактора (диссоциирующие металлоферменты или металлотависимые ферменты).

Металлокомплексы, образующиеся для участия в определенном биологическом процессе, в которых ион металла выполняет функцию активатора (металлоактивируемые ферменты).

Металлокомплексы, стабилизирующие сложные структуры (металлополинуклеотидные комплексы, стабилизирующие двойную спираль ДНК).

2.1.4. Основные представления о биологической роли наиболее важных металлокомплексов в организме

Транспорт ионов металлов и других неорганических компонентов (трансферрины, альбумин, гемоглобин, миоглобин и др.).

Катализ реакций гидролиза металлоферментами, содержащими кальций, магний, цинк, марганец (карбоангидраза, карбоксипептидаза, киназы и др.).

Катализ окислительно–восстановительных реакций металлоферментами, содержащими цинк, железо, медь, молибден, магний (дегидрогеназы, цитохромы, каталаза, пероксидаза, ферредоксин, церулоплазмин, аскорбиноксидаза и др.).

Перенос электронов (цитохромы, цитохромоксидаза и др.).

Перенос групп (киназы, цианокобаламин и др.).

Депо металлов в организме (ферритин, гемосидерин, металлотионеин).

Активация и ингибирование ферментов (карбоксипептидаза, карбоангидраза, киназы).

Металлолигандный гомеостаз.

Перспективы использования в медицине металлокомплексов, обусловленные ролью в организме человека ионов металлов, металлоферментов, коферментов и простетических групп*:

- введение утраченных в результате болезни ферментов (энзимотерапия);
- активация эндогенных ферментов со сниженной активностью введением микроэлементов и лигандов (активаторная энзимотерапия);
- ингибирование ферментов при их повышенной активности специфическими ингибиторами (ингибиторная энзимотерапия);
- применение ферментов в качестве бактерицидных, бактериостатических и антивирусных препаратов (антимикробная энзимотерапия);
- использование гидролитических ферментов для растворения высокомолекулярных соединений в ранах и послеоперационных полостях (литическая энзимотерапия);

- употребление специфических ферментов в совокупности с их активаторами или ингибиторами с целью регуляции различных физиологических процессов (регуляторная энзимотерапия);
- создание малотоксичных лекарственных средств на основе необходимого металла и органического вещества (металлотерапия);
- использование координационных соединений металлов в качестве компонентов рационального питания.

2.2. ЛИГАНДООБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ, ПРОТЕКАЮЩИЕ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ПАТОЛОГИИ

2.2.1. Причины нарушения металлолигандного гомеостаза

Металлом в постгеномную эпоху. Политропный характер влияния металлов на организм. Металлодефицитные и металлоизбыточные состояния. Конкуренция экзогенных, эндогенных лигандов и биолигандов. Взаимодействие ионов–токсикантов с биолигандами.

2.2.2. Общая характеристика ионов металлов–токсикантов

Факторы, определяющие возможности повреждающего эффекта металлов в организме:

- пути поступления соединений металлов;
- степень задержки и накопление в тканях и органах;
- элиминация;
- миграция и превращения в организме.

Механизмы токсичности металлов-токсикантов. Комбинированная токсичность.

Физико-химические характеристики токсиканта и биологической среды, влияющие на механизмы токсичности. Примеры происходящих под влиянием металлов изменений свойств и состава химических компонентов внутренней среды организма; влияние этих процессов на накопление и выведение металла. Биотрансформация (реакции восстановления, биометилирование, реакции конъюгации). Возрастание химической активности металла-токсиканта вследствие хелатообразования (кооперативный эффект).

Особенности трансмембранного транспорта металлокомплексов. Влияние металлов на ферменты и клеточные мембраны.

2.2.3. Биологическая защита организма от интоксикации металлами

Молекулярные механизмы, компенсирующие повреждающие эффекты ионов металлов–токсикантов*.

Физико–химические принципы процессов естественного выведения металлов из организма.

Современные диагностические тесты, основанные на определении содержания ионов металлов в организме*.

2.3. МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ И ЛИГАНДООБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

2.3.1. Основные принципы создания эффективных лекарственных средств защиты организма от отравлений ионами металлов.

Хелатотерапия

Общая схема метаболизма соединений металлов и включение в нее лекарственных средств.

Критерии для сравнительной оценки потенциальных хелатирующих агентов:

- размеры лиганда;
- устойчивость при введении в организм;
- природа электронодонорных групп;
- хелатный эффект;
- стереохимия иона металла–комплексобразователя;
- липофильно–липофобная природа лиганда и комплекса;
- стехиометрия комплекса;
- отсутствие токсичных, канцерогенных, мутагенных свойств;
- прочность связи металл–лиганд;
- селективность связывания иона металла лигандом.

Основные функции хелатирующих агентов:

- ускорение выведения из организма токсичных металлов и радионуклидов;
- терапия патологий, обусловленных биосинтезом токсичных кислородных радикалов;
- ликвидация эффектов подавления окислительного метаболизма иммунных клеток (совместно с антиоксидантами).

Примеры наиболее распространенных хелатирующих агентов (ди-меркапрол, алюминон, пеницилламин, полиаминополикарбоновые кислоты, дезферриоксамин, краун-эфиры и др.). Особенности хелатотерапии смешанными лигандами.

Перспективы использования липосомальных форм хелатирующих агентов.

Основные способы дизайна хелатирующего агента с требуемыми характеристиками:

- увеличение дентатности;
- варьирование природы кислотных групп, донорных центров;
- введение дополнительных донорных групп в качестве координационных партнеров;
- введение заместителей, влияющих на основность донорных атомов;
- варьирование координационной жесткости системы и стереохимии*.

2.3.2. Металлокомплексы для коррекции ионного равновесия в организме

Основные представления о взаимном влиянии микроэлементов, гормонов, витаминов, ферментов. Возможности и перспективы получения комплексных лекарственных средств микроэлементов с этими биологически активными веществами. Регуляторы минерального обмена.

2.3.3. Металлокомплексы в химиотерапии

2.3.3.1. Факторы, определяющие эффективность использования металлокомплексов как потенциальных химиотерапевтических агентов для решения различных задач фармакологии

Варьирование размеров, формы, распределения зарядов и окислительно-восстановительных потенциалов.

Совместное влияние на химиотерапевтическое действие металлокомплексов природы металла-комплексобразователя и лиганда. Последствия введения ионов металлов в состав молекул органических соединений (изменение степени координационной насыщенности, биологической активности, характера негативного влияния других дескрипторов в составе органического соединения).

Координационный узел как действующее начало металлокомплекса. Роль пространственной конфигурации комплексов в механизмах их ле-

чебного или разрушительного внутриклеточного действия (влияние на репликацию ДНК, ингибирование ферментов и др.).

Возможности использования металлокомплексов–антиметаболитов в химиотерапии.

Протекторная роль соединений металлов при поражении клеток организма активными радикалами кислорода.

2.3.3.2. Металлокомплексы с противомикробной, противовирусной и противопаразитарной активностью

Проблемы создания новых противовирусных средств, обусловленные отсутствием корреляции между характером заболевания и формой, размерами, особенностями генетической системы вируса*.

Способы воздействия металлокомплексов на вирусы. Использование принципа рецепторных активных центров в дизайне новых металлокомплексов с противовирусной активностью.

Возможности повышения эффективности терапевтического действия противомикробных металлокомплексов в присутствии некоторых клеточных метаболитов.

Наиболее характерные примеры металлокомплексов с противомикробной, противовирусной и противопаразитарной активностью в качестве препаратов, используемых в клинике, проходящих предклинические испытания, перспективных для дальнейшего изучения: соединения золота (современные представления о механизме их действия); соединения железа, меди, никеля, кобальта, рутения, платины, серебра (возможности и перспективы применения); полиоксометаллаты.

2.3.3.3. Металлокомплексы с противоопухолевой активностью (antineoplastические средства)

Современные представления о молекулярно–генетической природе онкологических заболеваний*. Роль металлов в канцерогенезе. Канцерогенная активность лигандов.

Противоопухолевые лекарственные средства в качестве лигандов, образующих в организме комплексы с биометаллами.

Возможности использования металлокомплексов в основных методах лечения в онкологии (химиотерапия, радиология, фотодинамическая, темновая и сонодинамическая терапия). Основные принципы “бинарной терапии”*.

Общая характеристика цитотоксического принципа действия основных классов противоопухолевых лекарственных средств. Ограничения в разработке и применении таких средств: неспецифичность действия и

побочные эффекты, устойчивость к действию препарата, способ введения и др.

Комплексы платины с противоопухолевой активностью в качестве лекарственных средств, используемых в клинике, проходящих предклинические испытания, перспективных для дальнейшего изучения. Связь противоопухолевой активности комплекса с особенностями структуры: электронейтральностью; *цис*-конфигурацией двух монодентатных уходящих (лабильных) групп или одной бидентатной; присутствием в *цис*-положении к уходящим группам инертных к замещению лигандов; *транс*-влиянием. Активная форма комплексов в растворе. Противоопухолевые лекарственные средства платины первого и второго поколения (цисплатин, карбоплатин и др.); их преимущества и недостатки.

Основные направления разработки новых лекарственных средств для повышения их противоопухолевой активности, расширения спектра чувствительных опухолей, преодоления устойчивости к цисплатину, снижения токсичности:

- создание низких концентраций лекарственного средства *in vivo* (восстановление *in vivo* комплексов платины (IV); олигомеризация платиновых соединений; удаление блокирующих инертных лигандов);
- модифицирование инертных амминсодержащих лигандов и лабильных уходящих групп;
- изменение степени окисления платины и пространственной конфигурации комплексов.

Противоопухолевые лекарственные средства платины нового поколения (ормаплатин, оксалиплатин, ипроплатин и др.). Аналоги цисплатина малой токсичности с *S*-донорными лигандами в качестве лабильной группы.

Особенности взаимодействия комплексов платины (II) с нуклеозидами, нуклеотидами и ДНК*.

Современные представления о молекулярном механизме цитотоксического действия цисплатина и его аналогов:

- образование бифункциональных внутринитевых аддуктов платины с ДНК – d(ApG) и d(GpG);
- роль взаимодействий структурно-специфических распознающих белков с этими аддуктами;
- другие факторы в реализации цитотоксичности комплексов.

Образование бифункциональных аддуктов платины с ДНК при фотохимической внутриопухолевой активации. Хиральные индикаторы взаимодействий “платина–ДНК”*.

Противоопухолевая и антиметастазная активность комплексов золота (I, III), рутения (III), титана (IV) и других *d*-элементов.

Возможности и перспективы создания новых противоопухолевых лекарственных средств с металлокомплексами, механизм действия которых не связан с цитотоксическим эффектом (комплексы ртути (II), металлоцены).

Лекарственные средства с иммуномодулирующими свойствами (комплексы ртути (II), палладия (II) и др.).

2.3.3.4. Металлокомплексы с противовоспалительной активностью

Лекарственные средства на основе соединений меди(II), цинка(II), золота (I). Современные представления о механизме их действия*.

2.3.3.5. Металлокомплексы с вазодилататорным эффектом

Поиск новых лекарственных средств – экзогенных доноров оксида азота (II) среди нитрозокомплексов *d*-элементов. Современные представления о механизме их действия*.

2.3.3.6. Металлокомплексы с психотропным эффектом

Лекарственные средства на основе соединений лития, магния. Современные представления о механизме их действия*.

2.3.3.7. Металлокомплексы с гипогликемической активностью

Лекарственные средства на основе соединений ванадия – потенциальные инсулиномиметики. Современные представления о механизме их действия*.

2.3.4. Металлокомплексы в качестве сенситизаторов в фотодинамической терапии (ФДТ)

Порфирины – сенситизаторы первого поколения для ФДТ. Основные требования к сенситизаторам для ФДТ. Оптимизация их характеристик (растворимости, области поглощения, гидрофильности).

Сенситизаторы второго поколения: производные хлорофилла *a*; синтетические хлорины и бактериохлорины; тетраазапорфирины (фталоцианины и др). Новые направления в ФДТ.

2.3.5. Лекарственные средства, взаимодействующие с ионами металлов

Рациональное применение в химиотерапии сердечных гликозидов, диуретиков, ингибиторов металлоферментов, противовоспалительных, противомикробных и противоопухолевых средств с учетом их взаимодействий с ионами металлов.

2.4. МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ И ЛИГАНДООБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Фотометрические методы, использующие реакции комплексообразования для количественного определения ионов эссенциальных элементов и ионов–токсикантов*.

Магниторезонансные контрастные средства на основе металлокомплексов (комплексы гадолиния (III), марганца (II) и др.). Перспективы создания новых препаратов с направленной органотропностью.

Диагностические средства на основе комплексов радионуклидов (^{99m}Tc , ^{111}In и др.).

3. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОВРЕМЕННЫХ МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ

Особенности координации лигандов в металлокомплексах и связь их структуры с биологической активностью. Термодинамические и кинетические критерии оценки эффективности связывания ионов металлов с лигандами различного состава и размеров*.

Модельные исследования комплексообразования в патологии различных заболеваний: расчет параметров комплексообразования ионов металлов с набором биолигандов (включающих лекарственные вещества) при концентрациях, соответствующих патологическому состоянию организма.

Общие принципы изучения механизма действия лекарственных средств различных классов с учетом комплексообразования*:

- определение металлов, существенных для данного патологического состояния, и установление их влияния на процессы метаболизма;

- определение физико–химических характеристик комплексообразования этих металлов с соответствующей группой лекарственных средств *in vitro*;
- моделирование биокластера на основе смешанно–лигандного комплекса металла с лекарственным средством и биолигандами, сопутствующими ему в метаболизме;
- исследование возможности взаимодействия лекарственных средств – лигандов с эндогенными металлами или металлоферментами;
- изучение влияния экзогенных комплексов “металл – лекарственное средство (лиганд)” и смесей “металлофермент – лекарственное средство (лиганд)” на процессы развития патологических состояний;
- поиск корреляций между реакционной способностью и физиологической активностью комплексов или составляющих их лигандов.

Примеры приложения результатов физико–химического исследования комплексов в модельных системах для объяснения механизма действия терапевтических агентов различных классов.

Литература

Основная к разделу “Введение”

- Координационные соединения металлов в медицине. Киев: Наук. думка, 1986. 216 с.
 Логинова Н.В. Металлокомплексы в медицине: от дизайна к химиотерапии и диагностике. Мн.: БГУ, 2006. 203 с.
 Неорганическая биохимия: В 2 т. / Под ред. Г. Эйхгорна. М.: Мир, 1978. Т. 1. 688 с., Т. 2. 759 с.
 Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983. 414 с.

Дополнительная к разделу “Введение”

- Княжев В. А., Леонидов И. Б., Успенская С. И. и др. Стратегия поиска и разработки новых стереоселективных лекарственных средств // Рос. хим. журн. 1997. Т. 36. № 5. С. 5–9.
 Проблемы молекулярной инженерии и биомиметика // Рос. хим. журн. 1995. Т. 34. № 1.
 Яцимирский К. Б. Периодическая система Д. И. Менделеева в бионеорганической химии. // Журн. неорг. химии. 1984. Т. 29. № 2. С. 416–421.

Основная к разделу I

- Координационные соединения металлов в медицине. Киев: Наук. думка, 1986. 216 с.
 Логинова Н.В. Металлокомплексы в медицине: от дизайна к химиотерапии и диагностике. Мн.: БГУ, 2006. 203 с.

Sadler P. J. Inorganic Chemistry and Drug Design // Advances in Inorganic Chemistry. 1991. Vol. 36. P. 1–48.

Основная к разделу 2.1

- Березин Б. Д., Ениколопан Н. С. Металлопорфирины. М.: Наука, 1988. 160 с.*
Биологические аспекты координационной химии / Под ред. К. Б. Яцимирского. Киев: Наук. думка, 1979. 266 с.
Вольф М., Рансбергер К. Лечение ферментами. М.: Мир, 1976. 240 с.
Координационные соединения металлов в медицине. Киев: Наук. думка, 1986. 216 с.
Медянцева Э. П., Вертлиб М. Г., Будников Г. К. Ионы металлов как эффекторы ферментов // Успехи химии. 1998. Т. 67. № 3. С. 252–260.
Неорганическая биохимия: В 2 т. / Под ред. Г. Эйхгорна. М.: Мир, 1978. Т. 1. 688 с., Т. 2. 759 с.
Sadler P. J. Inorganic Chemistry and Drug Design // Advances in Inorganic Chemistry. 1991. Vol. 36. P. 1–48.
Скальный А. В., Рудаков И. А. Биоэлементы в медицине. М.: Изд. дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. 272 с.
Уильямс Д. Металлы жизни. М.: Мир, 1975. 237 с.
Ферменты, металлы, металлоферменты в диагностике и лечении. Ивано–Франковск, 1982. 249 с.
Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983. 414 с.
Яцимирский К. Б. Введение в бионеорганическую химию. Киев: Наук. думка, 1976. 144 с.

Дополнительная к разделу 2.1

- Anastassopoulou J., Teophanides T. The Role of Metal Ions in Biological Systems and Medicine // Bioinorganic Chemistry. An Inorganic Perspective of Life / Ed. D. P. Kessissoglou. Dordrecht: Kluwer Academic Publ., 1995. P. 209–218.*
Anastassopoulou J., Collery Ph., Etienne J. –C. et al. Metal Ions in Biology and Medicine. Paris–London: John Libbey Eurotext. 1992. Vol. 2
Войнар А. О. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М., 1960. 251 с.
Gringauz A. Introduction to Medicinal Chemistry. N.Y.: Wiley–VCH, 1996. P. 248; 7476; 682695.
Зубаиров Д. М. Биохимия свертывания крови. М.: Медицина, 1978. 176 с.
Коломийцева М. Г., Габович Р. Д. Микроэлементы в медицине. М.: Медицина, 1970.
Кукушкин Ю. Н. Химия координационных соединений. М.: Высш. шк., 1985. 455 с.
Metal Ions in Biological Systems: In 14 vols / Ed. H. Sigel. N. Y.: Basel: Dekker, 1975 – 1983.
New Trends in Bioinorganic Chemistry / Ed. R. J. P. Williams, J. R. Da Silva. London etc.: Acad. Press. 1978. 489 p.
Николаев Л. А. Металлы в живых организмах. М.: Просвещение, 1986. 127 с.

Ноздрюхина Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука, 1977. 183 с.

Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. Л.: Наука, 1982. 223 с.

Райцес В. С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов. М.: Медицина, 1981.

Фершт Э. Структура и механизм действия ферментов. М.: Мир, 1980.

Holm R. H., Kennepohl P., Solomon E. I. Structural and Functional Aspects of Metal Sites in Biology // Chem. Rev. 1996. Vol. 96. P. 2239–2314.

Hughes M. N. Coordination Compounds in Biology // Comprehensive Coordination Chemistry. N.Y.: Pergamon Press, 1987. Vol. 6. P 515–765.

Химия комплексов “гость–хозяин” / Под ред. Ф. Фегтле, Э. Вебера. М.: Мир, 1988.

Яцимирский К. Б. Хелатный, полихелатный и макроциклический эффект // Журн. теорет. и эксперим. химии. 1980. Т. 16. № 1. С. 34–40.

Яцимирский К. Б., Крисс Е. Е., Гвяздовская В. Л. Константы устойчивости комплексов металлов с биолигандами. Киев: Наук. думка, 1979. 224 с.

Основная к разделу 2.2

Авцин А. П., Жаворонков А. А., Риш Н. А. и др. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991.

Ершов Ю. А., Плетенева Т. В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. М.: Медицина, 1989. 350 с.

Зигель Х., Зигель А. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. М.: Мир, 1993.

Киселевский Ю., Колб В., Костин Г. и др. Аналитические основы лабораторной диагностики (метод. рекомендации). Гродно, 1996. 77 с.

Коломийцева М. Г., Габович Р. Д. Микроэлементы в медицине. М.: Медицина, 1970.

Координационные соединения металлов в медицине. Киев: Наук. думка, 1986. 216 с.

Ochiai E. –I. Toxicity of Heavy Metals and Biological Defense // J. Chem. Educ. 1995. Vol. 72. P 479–484.

Трахтенберг И. М., Колесников В. С., Луковенко В. П. Тяжелые металлы во внешней среде. Мн: Навука і тэхніка, 1994. 285 с.

Токсикологическая химия / Под ред. Т.В. Плетеневой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 509 с.

Уильямс Д. Металлы жизни. М.: Мир, 1975. 237 с.

Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983. 414 с.

Юрин В.М. Основы ксенобиологии. Мн.: Новое знание, 2002. 267 с.

Дополнительная к разделу 2.2

Венчиков А. И. Применение микроэлементов в медицине в качестве биотиков // Микроэлементы в медицине. 1977. Вып. 2. С. 10–13.

Williams R. J. P. Aluminium and Biological Systems: An Introduction // Coordination Chemistry Reviews. 1996. Vol. 149. P. 1–9.

Войнар А. О. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М., 1960. 251 с.

Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы. Справочник. Мн.: Интерпрессервис, 2002. 544 с.

Гусев Н. Б. Внутриклеточные Са-связывающие белки. Ч. 2. Структура и механизм функционирования // Соросовск. образов. журн. 1998. № 5. С. 10–16.

Mertz W. The Essential Trace Elements // Science. 1981. Vol. 213. P. 1332–1338.

Николаев Л. А. Металлы в живых организмах. М.: Просвещение, 1986. 127 с.

Ноздрюхина Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука, 1977. 183 с.

Петров В. Н. Физиология и патология обмена железа. Л.: Наука, 1982. 223 с.

Райцес В. С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов. М.: Медицина, 1981.

Яковлев И. Б., Трегубов А. Л., Солонина А. В. Системно-целевой подход к классификации валеофармакологических средств // Фармация. 1999. № 4. С. 19–21.

Основная к разделам 2.3; 2.4; 3

Ali H., van Lier J. E. Metal Complexes as Photo- and Radiosensitizers // Chem Rev. 1999. Vol. 99. P. 2379–2450.

Anastassopoulou J., Teophanides T. The Role of Metal Ions in Biological Systems and Medicine // Bioinorganic Chemistry. An Inorganic Perspective of Life / Ed. D. P. Kessissoglou. Dordrecht: Kluwer Academic Publ., 1995. P. 209–218.

Anderson C. J., Welch M. J. Radiometal-Labeled Agents (Non-Technetium) for Diagnostic Imaging // Chem Rev. 1999. Vol. 99. P. 2219–2234.

Бабин В. Н., Раевский П. М., Щитков К. Г. и др. Противоопухолевая активность металлоценов // Рос. хим. журн. 1995. Т. 95. № 2. С. 19–29.

Биологические аспекты координационной химии / Под ред. К. Б. Яцимирского. Киев: Наук. думка, 1979. 266 с.

Jurisson S. S., Lydon J. D. Potential Technetium Small Molecule Radiopharmaceuticals // Chem Rev. 1999. Vol. 99. P. 2205–2218.

Зеленин К. Н., Хорсеева Л. Н., Алексеев В. В. Физиологически активные комплексы гидразонов // Хим.-фарм. журн. 1992. Т. 26. № 5. С. 30–36.

Координационные соединения металлов в медицине. Киев: Наук. думка, 1986. 216 с.

Логинова Н.В. Металлокомплексы в медицине: от дизайна к химиотерапии и диагностике. Мн.: БГУ, 2006. 203 с.

Lippard S. J. Platinum Anticancer Drugs // Bioinorganic Chemistry. An Inorganic Perspective of Life / Ed. D. P. Kessissoglou. Dordrecht: Kluwer Academic Publ., 1995. P. 131–140.

Metal Complexes in Cancer Chemotherapy / Ed. B. K. Keppler. Weinheim: VCH, 1993. 434 p.

Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine / Eds. M. Gielen, E. R. T. Tiekink. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. 598 p.

Николаев А. Л., Раевский П. М. Сонодинамическая терапия злокачественных опухолей // Рос. хим. журн. 1998. Т. 37. № 5. С. 105–110.

Павлович С.А. Основы вирусологии. Мн.: Выш. шк., 2001. 192 с.

Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy II / Eds. H. M. Pinedo and J. H. Schornagel. N. Y.: Plenum Press, 1996. 357 p.

Reichert D. E., Lewis J. S., Anderson C. J. Metal Complexes as Diagnostic Tools. // Coordination Chemistry Reviews. 1999. Vol. 184. P. 3–66.

Rhule J. T., Hill C. L., Judd D. A. Polyoxometalates in Medicine // Chem. Rev. 1998. Vol. 98. P. 327–357.

Roat-Malone R. M. Bioinorganic Chemistry: A Short Course. New Jersey: John Wiley & Sons Inc., 2002. 348 p.

Sadler P. J. Inorganic Chemistry and Drug Design // Advances in Inorganic Chemistry. 1991. Vol. 36. P. 1–48.

Sadler P. J. The Biological Chemistry of Gold: Metallo–Drug and Heavy–Atom Label with Variable Valency // Structures and Bonding. 1976. Vol. 29. P. 171–215.

Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Комплексоны в биологии и медицине. Свердловск, 1984. 280 с.

Soloway A. H., Tjarks W., Barnum B. A. et al. The Chemistry of Neutron Capture Therapy // Chem. Rev. Vol. 98. P. 1515–1562.

Schwietert C. W., McCue J. P. Coordination Compounds in Medicinal Chemistry. // Coordination Chemistry Reviews. 1999. Vol. 184. P. 67–89.

Thunus L., Lejeune R. Overview of Transition Metal and Lanthanide Complexes as Diagnostic Tools // Coordination Chemistry Reviews. 1999. Vol. 184. P. 125–155.

Уильямс Д. Металлы жизни. М.: Мир, 1975. 237 с.

Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей // Рос. хим. журн. 1998. Т. 37. № 5. С. 5–88.

Хьюз М. Неорганическая химия биологических процессов. М.: Мир, 1983. 414 с.

Uses of Inorganic Chemistry in Medicine / Ed. N. P. Farrell. RCS, 1999. 159 p.

Дополнительная к разделам 2.3; 2.4; 3

Агол В. И. Биосинтез вирусных нуклеиновых кислот // Молекулярная биология / Под ред. А. С. Спирина. М.: Высш. шк., 1990. С. 260–333.

Агол В. И. Разнообразие вирусов // Соросовск. образов. журн. 1997. № 4. С. 11–16.

Асатиани Л. П. Металлоцены и их применение. Тбилиси: Цодна, 1984.

Andersen O. Principles and Recent Developments in Chelation Treatment of Metal Intoxication // Chem Rev. 1999. Vol. 99. P. 2683–2710.

Buckley R. G., Elsome A. M., Fricker S. P. et al. Antitumor Properties of Some Gold(III) Complexes // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. P. 5208–5214.

Berners-Price S. J., Sadler P. J. Phosphines in Medicine // Chemistry in Britain. 1987. Vol. 23. P. 541–544.

Борисенкова С. А., Гиренко Е. Г., Калия О. Л. Механизмы окисления аскорбиновой кислоты и проблемы каталитической (темновой) терапии рака // Рос. хим. журн. 1998. Т. 37. № 5. С. 111–115.

Бородулин В. Б., Корниенко Г. К., Кравцова В. Н. и др. Антибактериальное действие комплексов Cu^{2+} и Co^{2+} // Хим. – фарм. журн. 1996. № 11. С. 41–45.

- Бубновская Л. Н., Вольпин М. Е., Ганусевич И. И. и др. Комплексы кобальта с основаниями Шиффа как потенциальные противоопухолевые агенты и модификаторы терапии рака // Рос. хим. журн. 1998. Т. 37. № 5. С. 128–139.
- Вольпин М. Е., Крайнова Н. Ю., Левитин И. Я. и др. Соединения ряда V_{12} в сочетании с аскорбиновой кислотой как потенциальные противоопухолевые агенты // Рос. хим. журн. 1998. Т. 37. № 5. С. 116–126.
- Граник В. Г., Рябова С. Ю., Григорьев Н. Б. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы его образования (химический аспект) // Успехи химии. 1997. Т. 66. № 8. С. 792–805.
- Ефименко И. А. Биокоординационная химия платиновых металлов – основа для создания новых лекарственных препаратов // Координационная химия. 1998. Т. 24. № 4. С. 282–286.
- Зеленин К. Н. Физиологически активные комплексы гидразонов // Сорсовск. образов. журн. 1996. № 12. С. 41–46.
- Зинченко А. И., Паруль Д. А. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии. Мн.: Выш. шк., 2005. 214 с.
- Исляйкин М. К., Данилова Е. А., Кудрик Е. В. и др. Синтез и исследование противоопухолевой активности макрогетероциклических соединений и их металлокомплексов // Хим.–фарм. журн. 1997. № 7. С. 19–22.
- Кукушкин Ю. Н., Бобоходжаев Р. И. Закономерность транс-влияния И. И. Черняева. М.: Наука, 1977. 183 с.
- Calamai P., Carotti S., Guerri A. et al. Cytotoxic Effects of Gold(III) Complexes on Established human Tumor cell Lines Sensitive and Resistant to Cisplatin // Anti-Cancer Drug Design. 1998. Vol. 13. P. 67–80.
- Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. М.: Мир, 1991. 544 с.
- Каркищенко Н. Н. Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях: Тезаурус. – М.: ИМП-Медицина, 1995. 304 с.
- Кольман Я., Рем К. -Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. 469 с.
- Kratochwil N. A., Zabel M., Range K. J. et al. A Novel Type of Cisplatin Analog That Can Be Photolyzed by Visible Light // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. P. 2499–2507.
- Логинова Н. В. Неорганическая химия и проблемы медицины // Хімія: проблеми викладання. 1999. № 1. С. 4–23.
- Matsunami J., Urata H., Matsumoto K. Antitumor Active Platinum Blue Complexes // Inorg. Chem. 1995. Vol. 34. P. 202–208.
- Миронов А. Ф. Фотодинамическая терапия рака // Сорсовск. образов. журн. 1996. № 8. С. 32–40.
- Михаевич И. С., Власенкова Н. К., Герасимова Г. К. Платиновые комплексы цисплатин и циклоплатам // Хим.–фарм. журн. 1996. № 4. С. 3–5.
- Nosco D. L., Beaty-Nosco J. A. Chemistry of Technetium Radiopharmaceuticals // Coordination Chemistry Reviews. 1999. Vol. 184. P. 91–123.
- Овчинников Ю. А. Мембрано-активные комплексоны. М.: Наука, 1977.

- Опарин Д. А., Махаев В. Д., Вильчевская В. Д. и др.* Синтез и противоопухолевая активность производных витамина В₁, содержащих ферроценовый фрагмент // Хим. — фарм. журн. 1996. № 2. С. 11–13.
- Parker D.* Tumor Targeting // Chemistry in Britain. 1990. Vol. 26. P. 942–945.
- Pasini A., Perego P., Balconi M. et al.* Cisplatin Analogues with Sulfur Donor Ligands // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1995. P. 579–585.
- Rekonen P., Dohda Y., Kodaka M. et al.* Citotoxicity of Platinum (II) Dinuclear Complexes // J. Med. Chem. 1997. Vol. 40. P. 515–519.
- Smith W. E., Reglinski J.* Gold Drugs Used in The Treatment of Rheumatoid Arthritis // Perspectives on Bioinorganic Chemistry. A Research Annual // Eds. R. W. Hay, J. R. Dilworth, K. B. Nolan. London: Jai Press Ltd., 1991. Vol. 1. P. 209–254.
- Снегур Л. В., Некрасов Ю. С., Гуменюк В. В. и др.* Ферроценилалкилазолы – новый класс низкотоксичных соединений с противоопухолевой активностью // Рос. хим. журн. 1998. Т. 37. № 5. С. 178–183.
- Fenton R. R., Easdale W. J., Meng E. H. et al.* Preparation, DNA Binding, and in Vitro Cytotoxicity of a Pair of Enantiometric Platinum (II) Complexes // J. Med. Chem. 1997. Vol. 40. P. 1090–1098, 3508–3515.
- Hider R. C., Hall A. D.* Iron Chelating Agents in Medicine: Application of Bidentate Hydroxypyridine–4–ones // Perspectives on Bioinorganic Chemistry. A Research Annual // Eds. R. W. Hay, J. R. Dilworth, K. B. Nolan. London: Jai Press Ltd., 1991. Vol. 1. P. 209–254.